

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7096817号

(P7096817)

(45)発行日 令和4年7月6日(2022.7.6)

(24)登録日 令和4年6月28日(2022.6.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 219/14 (2006.01)

C 0 7 D 219/14

C S P

C 0 7 D 311/86 (2006.01)

C 0 7 D 311/86

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 405/06 (2006.01)

C 0 7 D 405/06

請求項の数 16 (全172頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-523810(P2019-523810)

(86)(22)出願日 平成29年11月3日(2017.11.3)

(65)公表番号 特表2019-537602(P2019-537602
A)

(43)公表日 令和1年12月26日(2019.12.26)

(86)国際出願番号 PCT/IB2017/056848

(87)国際公開番号 WO2018/083635

(87)国際公開日 平成30年5月11日(2018.5.11)

審査請求日 令和2年10月27日(2020.10.27)

(31)優先権主張番号 725767

(32)優先日 平成28年11月4日(2016.11.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関
ニュージーランド(NZ)

(73)特許権者 501410698

オークランド ユニサービシーズ リミテ
ィドニュージーランド国, 1 0 1 0, オーク
ランド, シモンズ ストリート 4 9, レ
ベル 1 0

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100150810

最終頁に続く

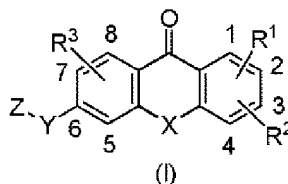
(54)【発明の名称】 三環式複素環式誘導体及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



(式中、

Xは、NR⁴、O、S、SO、SO₂、Se又はTeであり、及びR²は、2～4位の任意の1つにおけるGであり；又はXは、NG¹であり、及びR²は、H、D、NR⁶R⁷、OR⁶、SR⁸、ハロゲン、CF₃、OCF₃、CN、NR⁶COR⁸、NR⁶SO₂R⁸又は独立して選択される1つ以上のR^aで任意選択的に置換されたC₁～4アルキルであり；Yは、CHR⁶、CO、CHR⁶NR⁵、CHR⁶O、CHR⁶S、CHR⁶SO₂、CONR⁵、NR⁵、NR⁵CO、NR⁵SO₂、O、OCHR⁶、S、SO、SO₂、S

CHR⁶、SO₂CHR⁶又はSO₂NR⁵であり；

Zは、W又は-W¹-Y¹-W²であり；

R¹及びR³は、それぞれ独立して、H、D、NR⁶R⁷、OR⁶、SR⁸、ハロゲン、CF₃、OCF₃、CN、NR⁶COR⁸、NR⁶SO₂R⁸又は独立して選択される1つ以上のR^aで任意選択的に置換されたC₁～4アルキルであり；

R⁴は、H又は独立して選択される1つ以上のR^bで任意選択的に置換されたC₁～6アルキルであり；

R⁵は、H又は独立して選択される1つ以上のR^cで任意選択的に置換されたC₁～4アルキルであり；

R⁶及びR⁷は、各場合において、それぞれ独立して、H又は非置換C₁～4アルキルであり；

10

R⁸は、各場合において、独立して、非置換C₁～4アルキルであり；

Gは、-J¹-L¹-NR^{9a}R^{10a}、-J¹-L²-NR^{9b}R^{10b}、-J¹-L³-CR¹¹R¹²R¹³、-L¹⁰-NR^{9a}R^{10a}、-L²⁰-NR^{9b}R^{10b}又は-L³⁰-CR¹¹R¹²R¹³であり；

G¹は、-L¹-NR^{9a}R^{10a}、-L²-NR^{9b}R^{10b}又は-L³-CR¹¹R¹²R¹³であり；

J¹は、O、NR⁶、S、-(C₁～3アルキレン)O-*、-(C₁～3アルキレン)NR⁶-*又は-(C₁～3アルキレン)S-*であり、各アルキレンは、非置換であり、*は、L¹、L²又はL³に対する結合を示し；

20

L¹及びL²は、それぞれ独立して、C₂～6アルキレン、-C₂～3アルキレン-J²-C₂～3アルキレン-*、-(C₁～3アルキレン)_a-A-(C₁～3アルキレン)_b-*、-C₂～3アルキレン-J²-(C₁～3アルキレン)_a-A-(C₁～3アルキレン)_b-*又は-(C₁～3アルキレン)_a-A-(C₁～3アルキレン)_b-J²-C₂～3アルキレン-*であり、各アルキレンは、非置換であり、*は、NR^{9a}R^{10a}又はNR^{9b}R^{10b}に対する結合を示し；

L³は、結合、C₁～6アルキレン、-C₂～6アルキレン-J²-*、-C₂～3アルキレン-J²-C₁～3アルキレン-*、-(C₁～3アルキレン)_a-A-(C₁～3アルキレン)_b-*、-C₂～3アルキレン-J²-(C₁～3アルキレン)_a-A-(C₁～3アルキレン)_b-*又は-(C₁～3アルキレン)_a-A-(C₁～3アルキレン)_b-J²-(C₁～3アルキレン)_c-*であり、各アルキレンは、非置換であり、*は、CR¹¹R¹²R¹³に対する結合を示し；

30

L¹⁰及びL²⁰は、それぞれ独立して、C₁～6アルキレン、-C₁～3アルキレン-J²-C₂～3アルキレン-*、-(C₁～3アルキレン)_a-A-(C₁～3アルキレン)_b-*、-C₁～3アルキレン-J²-(C₁～3アルキレン)_a-A-(C₁～3アルキレン)_b-*又は-(C₁～3アルキレン)_a-A-(C₁～3アルキレン)_b-J²-C₂～3アルキレン-*であり、各アルキレンは、非置換であり、*は、NR^{9a}R^{10a}又はNR^{9b}R^{10b}に対する結合を示し；

L³⁰は、C₁～6アルキレン、-C₁～6アルキレン-J²-*、-C₁～3アルキレン-J²-C₁～3アルキレン-*、-(C₁～3アルキレン)_a-A-(C₁～3アルキレン)_b-*、-C₁～3アルキレン-J²-(C₁～3アルキレン)_a-A-(C₁～3アルキレン)_b-*又は-(C₁～3アルキレン)_a-A-(C₁～3アルキレン)_b-J²-(C₁～3アルキレン)_c-*であり、各アルキレンは、非置換であり、*は、CR¹¹R¹²R¹³に対する結合を示し；

40

Aは、独立して選択される1つ以上のR^dで任意選択的に置換された3～7員シクロアルキレンであり；

J²は、O、NR⁶又はSであり；

a、b及びcは、それぞれ独立して、0又は1であり；

R^{9a}及びR^{10a}は、それぞれ独立して、H、非置換C₁～6アルキル又は非置換3～10員シクロアルキルであり；

50

R^{9b} 及び R^{10b} は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、独立して選択される 1 つ以上の R^g で任意選択的に置換された 4 ~ 10 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成し；

R¹¹ 及び R¹² は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、独立して選択される 1 つ以上の R^g で任意選択的に置換される、少なくとも 1 つの環窒素原子を含む 4 ~ 10 員ヘテロシクリルを形成し；及び R¹³ は、H、独立して選択される 1 つ以上の R^h で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル又は R¹¹ 若しくは R¹² と、それらが結合される炭素原子との間の二重結合の第 2 の結合であり；又は

R¹¹ 及び R¹² は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、独立して選択される 1 つ以上の R^g で任意選択的に置換される、少なくとも 1 つの環窒素原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成し；及び R¹³ は、R¹¹ 又は R¹² と、それらが結合される炭素原子との間の二重結合の第 2 の結合であり；

W は、独立して選択される 1 つ以上の Rⁱ で任意選択的に置換された 6 ~ 10 員アリール又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；

W¹ は、独立して選択される 1 つ以上の R^x で任意選択的に置換されたフェニレン又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリーレンであり；

Y¹ は、C₁ ~ 6 アルキレン、- J⁴ - *、- (C₁ ~ 3 アルキレン) - J⁴ - *、- (C₁ ~ 3 アルキレン) - J⁵ - (C₁ ~ 3 アルキレン) - *、- J⁵ - (C₁ ~ 3 アルキレン) - * 又は - J⁶ - C₁ ~ 3 アルキレン - J⁷ - * であり、各アルキレンは、非置換であり、* は、W² に対する結合を示し；

J⁴ は、O、NR¹⁴、S、NR¹⁵CO、CONR¹⁴、NR¹⁵CONR¹⁴、OC ONR¹⁴ 又は NR¹⁵COO であり；

J⁵ は、O、NR¹⁵、S、NR¹⁵CO、CONR¹⁵、NR¹⁵CONR¹⁵、OC ONR¹⁵ 又は NR¹⁵COO であり；

J⁶ は、O、NR¹⁵ 又は S であり；

J⁷ は、O、NR¹⁴、S、NR¹⁵CO 又は CONR¹⁴ であり；

R¹⁴ 及び R¹⁵ は、各場合において、それぞれ独立して、H 又は独立して選択される 1 つ以上の R^j で任意選択的に置換された C₁ ~ 3 アルキルであり；

W² は、

(a) 独立して選択される 1 つ以上の R^m で任意選択的に置換された 3 ~ 10 員シクロアルキル若しくは 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、又は

(b) 独立して選択される 1 つ以上の Rⁿ で任意選択的に置換された 6 ~ 10 員アリール若しくは 5 ~ 10 員ヘテロアリール

であり、又は

R¹⁴ 及び W² は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、

(a) 独立して選択される 1 つ以上の R^m で任意選択的に置換された 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、又は

(b) 独立して選択される 1 つ以上の Rⁿ で任意選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリール

を形成し、

R^a、R^b、R^c 及び R^h は、各場合において、それぞれ独立して、F、OCF₃ 及び O (非置換 C₁ ~ 4 アルキル) から選択され；

R^d 及び R^g は、各場合において、それぞれ独立して、D、NR⁶R⁷、OR⁶、SR⁸、ハロゲン、CF₃、OCF₃、CN、SO₂R⁸、NR⁶COR⁸、NR⁶SO₂R⁸ 並びに F、OCF₃ 及び O (非置換 C₁ ~ 4 アルキル) から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキルから選択され；

Rⁱ、R^x 及び Rⁿ は、各場合において、それぞれ独立して、D、NR⁶R⁷、OR⁶、SR⁸、ハロゲン、CF₃、OCF₃、CN、SO₂R⁸ 並びに F、OCF₃ 及び O (非置換 C₁ ~ 4 アルキル) から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキルから選択され；

10

20

30

40

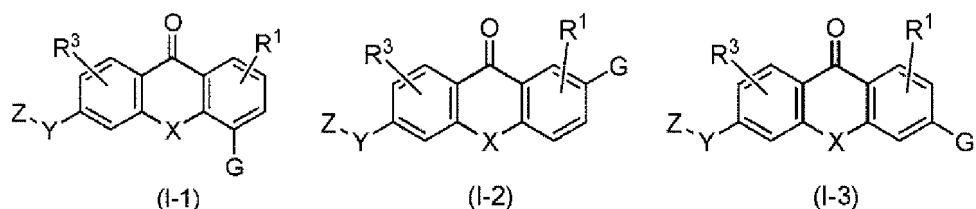
50

R^j は、各場合において、独立して、F 及び D から選択され；
 R^m は、各場合において、独立して、D、 NR^6R^7 、 OR^6 、 SR^8 、F、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 SO_2R^8 並びに F、 OCF_3 及び O（非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル）から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される）の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

【請求項 2】

式 (I-1)、(I-2) 又は (I-3)：

【化 2】



10

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

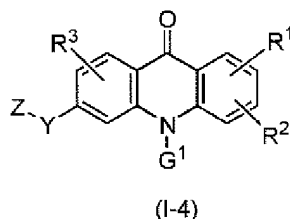
【請求項 3】

X は、 NR^4 、O、S、SO 又は SO_2 である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (I-4)：

【化 3】



20

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

L^1 は、 $(CH_2)_2 \sim 6$ 又は $(CH_2)_2 \sim 3 - J^2 - (CH_2)_2 \sim 3$ であり；
 L^2 は、 $(CH_2)_2 \sim 6$ 又は $(CH_2)_2 \sim 3 - J^2 - (CH_2)_2 \sim 3$ であり；
 L^3 は、結合、 $(CH_2)_1 \sim 6$ 、 $(CH_2)_2 \sim 6 - J^2$ 又は $(CH_2)_2 \sim 3 - J^2 - (CH_2)_1 \sim 3$ であり；
 L^{10} は、 $(CH_2)_1 \sim 6$ 又は $(CH_2)_1 \sim 3 - J^2 - (CH_2)_2 \sim 3$ であり；
 L^{20} は、 $(CH_2)_1 \sim 6$ 又は $(CH_2)_1 \sim 3 - J^2 - (CH_2)_2 \sim 3$ であり；
 L^{30} は、 $(CH_2)_1 \sim 6$ 、 $(CH_2)_1 \sim 6 - J^2$ 又は $(CH_2)_1 \sim 3 - J^2 - (CH_2)_1 \sim 3$ である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 6】

G は、 $-J^1 - L^1 - NR^9aR^{10a}$ 、 $-J^1 - L^2 - NR^9bR^{10b}$ 又は $-J^1 - L^3 - CR^{11}R^{12}R^{13}$ である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 7】

(a) R^9a 及び R^{10a} は、それぞれ独立して、H 又は非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、例えば CH_3 であり、又は R^9b 及び R^{10b} は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換された 4 ～ 7 員ヘテロシクリル、例えば任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロアリアルを形成する；あるいは

(b) R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換された 4 ～ 7 員ヘテロシクリル、例えば任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロアリアルを形成する、請求

50

項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

Y は、O、NR⁵、CH₂、CO、S、SO 又は SO₂ である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

(a) W は、任意選択的に置換されたフェニル又は任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロアリールである；あるいは

(b) W¹ は、1, 3 - 関係の Y 及び Y¹ に結合される、任意選択的に置換された 5 員ヘテロアリーレン、又は 1, 3 - 若しくは 1, 4 - 関係の Y 及び Y¹ に結合される、任意選択的に置換されたフェニレン若しくは任意選択的に置換された 6 員ヘテロアリーレンであり；ならびに

W² は、任意選択的に置換された 4 ~ 7 員シクロアルキル、例えば任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員シクロアルキル、任意選択的に置換された 4 ~ 7 員ヘテロシクリル、例えば任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル、任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロアリール、若しくは任意選択的に置換されたフェニルであり；又は R¹⁴ 及び W² は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換された 4 ~ 7 員ヘテロシクリル、例えば任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル、若しくは任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロアリールを形成する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

Y¹ は、(CH₂)_{1~6}、-J⁴ - *、-(CH₂)_{1~3} - J⁴ - *、-(CH₂)_{1~3} - J⁵ - (CH₂)_{1~3} - *、-J⁵ - (CH₂)_{1~3} - * 又は -J⁶ - (CH₂)_{1~3} - J⁷ - *；及び/又は

J⁴ は、O、NR¹⁴、NR¹⁵CO、CONR¹⁴ 若しくは NR¹⁵CONR¹⁴ であり；

J⁵ は、O、NR¹⁵、NR¹⁵CO、CONR¹⁵ 若しくは NR¹⁵CONR¹⁵ であり；

J⁶ は、O 若しくは NR¹⁵ であり；

J⁷ は、O、NR¹⁴、NR¹⁵CO 若しくは CONR¹⁴ である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

(a) Y¹ は、C_{1~6} アルキレン、-J⁴ - *、-(C_{1~3} アルキレン) - J⁵ - (C_{1~3} アルキレン) - * 又は -J⁵ - (C_{1~3} アルキレン) - * であり；及び W² は、任意選択的に置換された 6 ~ 10 員アリール若しくは任意選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；又は

(b) Y¹ は、-(C_{1~3} アルキレン) - J⁴ - * 若しくは -J⁶ - C_{1~3} アルキレン - J⁷ - * であり；及び W² は、任意選択的に置換された 3 ~ 10 員シクロアルキル、任意選択的に置換された 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、任意選択的に置換された 6 ~ 10 員アリール、任意選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；又は R¹⁴ 及び W² は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換された 4 ~ 10 員ヘテロシクリル若しくは任意選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成する、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

(a) 式 (IA - 1)、(IA - 2) 又は (IA - 3)：

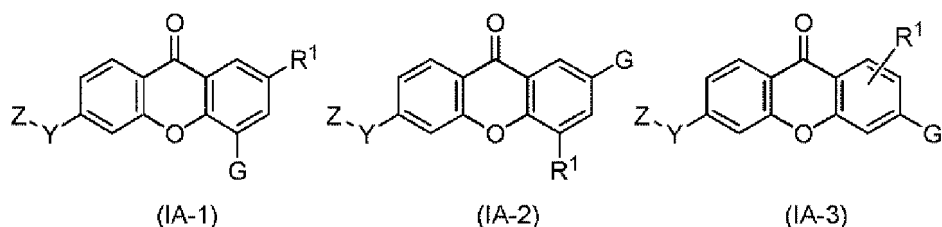
10

20

30

40

【化 4】

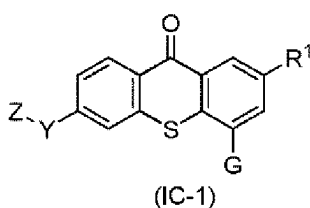


(式中、

Gは、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2 \sim 4-\text{NR}^9 \text{a} \text{R}^{10} \text{a}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2 \sim 4-\text{NR}^9 \text{b} \text{R}^{10} \text{b}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_1 \sim 4-\text{CR}^{11} \text{R}^{12} \text{R}^{13}$ 又は $-\text{O}-\text{CR}^{11} \text{R}^{12} \text{R}^{13}$ である)；

(b)式(IC-1)：

【化 5】

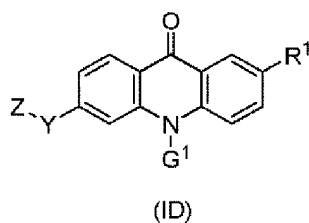


(式中、

Gは、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2 \sim 4-\text{NR}^9 \text{a} \text{R}^{10} \text{a}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2 \sim 4-\text{NR}^9 \text{b} \text{R}^{10} \text{b}$ 又は $-\text{O}-(\text{CH}_2)_1 \sim 4-\text{CR}^{11} \text{R}^{12} \text{R}^{13}$ である)；あるいは

(c)式(ID)：

【化 6】



(式中、

G¹は $-(\text{CH}_2)_2 \sim 4-\text{NR}^9 \text{a} \text{R}^{10} \text{a}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2 \sim 4-\text{NR}^9 \text{b} \text{R}^{10} \text{b}$ 又は $-(\text{CH}_2)_1 \sim 4-\text{CR}^{11} \text{R}^{12} \text{R}^{13}$ である)

の化合物である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

5-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-3-フェノキシ-9H-キサンテン-9-オン；

3-({ 5-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル } オキシ)-N-フェニルベンズアミド；

5-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-3-({ 6-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-ピリジニル } オキシ)-9H-キサンテン-9-オン；

4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-2-メチル-6-フェノキシ-9H-キサンテン-9-オン；

3-((5-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-7-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル) オキシ)-N-フェニルベンズアミド；

1-(3-((5-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-7-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル) オキシ)フェニル)-3-フェニルウレア；

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - (3 - メトキシ - 4 - ((4 - メチルベンジル) オキシ) フェノキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

6 - ((5 , 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) オキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((5 - メトキシ - 6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) - オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - ((4 - メトキシベンジル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - ((4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) アミノ) - ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - (((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

6 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) オキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - (4 - メトキシフェネチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

(2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - (6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ニコチノイル) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - (3 - オキソ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - (3 - モルホリノ - 3 - オキソプロピル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

N - シクロペンチル - 2 - ((5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) アセトアミド ;

N - (2 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) エチル) シクロペンタンカルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - (2 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキ
 ソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン -
 1 - カルボキサミド ;
 3 - (5 - ((5 - (2 - アミノエトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテ
 ン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - N - シクロペンチルプロパンアミド ;
 N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ
) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン
 アミド ;
 4 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサ
 ンテン - 9 - オン ;
 3 - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H -
 キサンテン - 3 - イル) オキシ) - N - フェニル - ベンズアミド ;
 1 - (3 - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ -
 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - フェニルウレア ;
 2 - メチル - 4 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン -
 9 - オン ;
 4 - (4 - (ジメチルアミノ) ブトキシ) - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサン
 テン - 9 - オン ;
 2 - メチル - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 6 - フェノキシ -
 9 H - キサンテン - 9 - オン ;
 2 - メチル - 4 - (2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) エトキシ) - 6 - フェノキシ
 シ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;
 N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - (ピロリジン
 - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル)
 プロパンアミド ;
 N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - (ピペリジン
 - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル)
 プロパンアミド ;
 2 - クロロ - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 6 - フェノキシ - 9 H - キサン
 テン - 9 - オン ;
 3 - ({ 7 - クロロ - 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 9 - オキソ - 9 H - キ
 サンテン - 3 - イル } オキシ) - N - フェニル - ベンズアミド ;
 2 - クロロ - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 6 - ({ 6 - [2 - (4 - メト
 キシフェニル) エチル] - 3 - ピリジニル } オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;
 3 - (5 - ((7 - ブロモ - 5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 9 - オキソ - 9
 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - N - シクロペンチルプロパ
 ンアミド ;
 N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メ
 チル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) チオ) ピリジン - 2 - イル) プロパン
 アミド ;
 N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 9 - オ
 キソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) - ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;
 N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 5 - メ
 チル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパ
 ンアミド ;
 N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 5 - メ
 トキシ - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロ
 パンアミド ;
 N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((6 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 9 - オ
 キソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) フェニル) プロパンアミド ;

10

20

30

40

50

- 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - チオキサンテン - 9 - オン ;
- 3 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - チオキサンテン - 3 - イル) オキシ) - N - フェニルベンズアミド ;
- 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - (4 - メトキシフェネチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - チオキサンテン - 9 - オン ;
- N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - チオキサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;
- 10 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - メチル - 6 - (フェニルチオ) アクリジン - 9 (10 H) - オン ;
- 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;
- 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;
- N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジエチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;
- N - シクロペンチル - 3 - [5 - ({ 7 - メチル - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - 2 - ピリジニル] プロパンアミド ;
- N - シクロペンチル - 3 - [5 - ({ 5 - [2 - (ジイソプロピルアミノ) エトキシ] - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - 2 - ピリジニル] プロパンアミド ;
- N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;
- N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;
- N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;
- N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;
- N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;
- N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;
- N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;
- N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;
- N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イ

10

20

30

40

50

ル)プロボキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル)プロパンアミド;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)プロボキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル)プロパンアミド;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (3 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル)プロボキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル)プロパンアミド;

N - シクロペンチル - 3 - [5 - ({ 7 - メチル - 5 - [3 - (4 - モルホリニル)プロボキシ] - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル} オキシ) - 2 - ピリジニル]プロパンアミド;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル)オキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル)プロパンアミド;

N - シクロペンチル - 3 - [5 - ({ 7 - メチル - 5 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジニル)オキシ] - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル} オキシ) - 2 - ピリジニル]プロパンアミド;

(R) - N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル)メトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル)プロパンアミド;

(S) - N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル)メトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル)プロパンアミド;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピペリジン - 2 - イル)メトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル)プロパンアミド;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - (2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル)エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル)プロパンアミド;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル)メトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル)プロパンアミド;又は

その薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 1 5】

C S F - 1 R によって仲介される疾患又は状態の処置における使用のための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体であって、任意選択的に前記式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体は、1 つ以上の追加の治療薬、例えば 1 つ以上の抗癌剤と同時に、連続的に、又は別々に投与されるためのものである上記化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体。

【請求項 1 6】

C S F - 1 R によって仲介される疾患又は状態の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体の使用であって、任意選択的に前記式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体は、1 つ以上の追加の治療薬、例えば 1 つ以上の抗癌剤と同時に、連続的に、又は別々に投与されるためのものである上記使

10

20

30

40

50

用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、概して、キナーゼ阻害活性を有する三環式複素環式化合物、化合物を含む医薬組成物及びキット並びに様々な疾患及び状態の処置における又はその処置のための医薬における化合物の使用に関する。詳細には、本発明は、CSF-1R(c-FMSキナーゼ)阻害活性を有する化合物と、癌を含む様々な増殖性又は新生物疾患及び状態並びに骨、炎症性及び自己免疫性疾患及び状態を含む、CSF-1Rによって仲介されるものの等のような疾患及び状態の処置におけるその使用とに関する。

10

【背景技術】

【0002】

コロニー刺激因子1受容体(CSF-1R、c-FMSキナーゼとしても既知)は、チロシンタンパク質キナーゼであり、CSF-1及びIL-34に対する唯一の受容体である。CSF-1Rは、c-Kit、Flt3及びPDGFRと共にクラスIII受容体チロシンキナーゼのメンバーである。その受容体(CSF-1R)を介したCSF-1シグナル伝達は、骨髄前駆細胞の単球、マクロファージ、樹状細胞及び骨吸収破骨細胞の不均一集団への分化を促進する。

【0003】

通常の状態では、CSF-1は、厳密に制御された負のフィードバックループで単球の発達及びマクロファージの増殖を促進する。CSF-1の増加は、疾患を示し、レジデントマクロファージの増殖の増加及び単球の動員の増加を促進する。

20

【0004】

CSF-1の細胞起源は、主に間葉系であるが、マクロファージ及び腫瘍もCSF-1を分泌し、CSF-1及びCSF-1Rの発現レベルは、乳癌、卵巣癌及び前立腺癌における腫瘍細胞浸潤性及び有害臨床予後と相関する(Murray, L. J., T. J. Abrams, et al. (2003). "SU11248 inhibits tumor growth and CSF-1R-dependent osteolysis in an experimental breast cancer bone metastasis model." Clin Exp Metastasis 20(8): 757-766; Vandyke, K., A. L. Dewar, et al. (2010). "The tyrosine kinase inhibitor dasatinib dysregulates bone remodeling through inhibition of osteoclasts in vivo." J Bone Miner Res 25(8): 1759-1770; El-Gamal, M. I., H. S. Anbar, et al. (2013). "FMS Kinase Inhibitors: Current Status and Future Prospects." Med Res Rev 33(3): 599-636)。CSF-1及びCSF-1Rは、腫瘍関連マクロファージ(TAM)の発生を含む単球/マクロファージの増殖及び発生に不可欠である。TAMは、腫瘍細胞の増殖及び運動性/浸潤に関与する増殖因子及びプロテアーゼの放出並びに血管形成を介して腫瘍の進行及び転移を促進する(Pollard, J. W. (2004). "Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis." Nat Rev Cancer 4(1): 71-78; Lewis, C. E. and J. W. Pollard (2006). "Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments." Cancer Res 66(2): 605-612) via release of growth factors and proteases involved in growth and motility/invasion of tumour cells, and angiogenesis (El-Gamal, Anbar et al. 2013

30

40

50

）。

【0005】

CSF-1Rを介したシグナル伝達を発現し、及びその発現に依存する腫瘍関連マクロファージは、腫瘍の浸潤及び転移を促進する(J. Condeelis and J. W. Pollard, Cell, 2006, 124:263; S. Patel and M. R. Player, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2009, 9, 599)。逆に、CSF-1Rの阻害は、乳癌のマウスモデルにおける転移及び腫瘍進行を制限する(E. Y. Lin et al, Journal of Experimental Medicine(2001)193:727)。VEGF R-2阻害剤と組み合わせたCSF-1R阻害剤は、腫瘍増殖を抑制する(S. J. Priceman, et al. Blood, 2010, 115:1461)。関節炎等の自己免疫疾患は、高い罹患率及び有病率の重大なヒト疾患である(Firestein, G. S., Nature, 2003, 423, 356)。更に、CSF-1R遮断は、腫瘍浸潤性骨髄細胞を減少させることが示されている(Hume, D. A. and K. P. MacDonald(2012). "Therapeutic applications of macrophage colony-stimulating factor-1 (CSF-1) and antagonists of CSF-1 receptor (CSF-1R) signaling." Blood 119(8):1810-1820)。CSF-1は、腫瘍増殖及び腫瘍由来炎症性メディエーターの放出にも直接影響を与える(Huang, H., D. A. Hutta, et al. (2009). "Pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-ones: a novel class of antiinflammatory macrophage colony-stimulating factor-1 receptor inhibitors." J Med Chem 52(4):1081-1099)。このようにして、CSF-1Rを阻害することは、腫瘍間質及び腫瘍自体の両方を標的として腫瘍の増殖及び転移を予防する。今日までの臨床研究は、CSF-1R阻害剤が十分に耐容性であることを示し、また複数の腫瘍タイプにわたる第1相試験でも応答を示した。

【0006】

正常組織では、CSF-1は、破骨細胞形成を調節し(El-Gamal, Anbar et al. 2013)、CSF-1に点突然変異を有するマウス(op/opマウス)は重度の破骨細胞欠損症を示し、骨再構築の慢性不能に関連する骨格変形を有する(Dai, X. M., G. R. Ryan, et al. (2002). "Targeted disruption of the mouse colony-stimulating factor 1 receptor gene results in osteopetrosis, mononuclear phagocyte deficiency, increased primitive progenitor cell frequencies, and reproductive defects." Blood 99(1):111-120)。CSF-1は、転移性骨疾患及び慢性関節リウマチでも過剰発現され、これらの例において、CSF-1R阻害は、骨保護に寄与し得る(Dai, Ryan et al. 2002)。非特異的CSF-1R阻害剤であるスニチニブは、骨転移性乳癌のモデルにおいてCSF-1R依存性骨溶解を阻害することが示されており(Murray, Abrams et al. 2003)、GW2580は、インビトロ及びインビボで骨分解を改善した。Ki20227を含む3つの更なる構造的に無関係のCSF-1R阻害剤(Illig, C. R., J. Chen, et al. (2008). "Discovery of novel FMS kinase inhibitors as anti-inflammatory agents." Bioorg Med Chem Lett 18(5):1642-1648; Ohno, H., Y. Uemura, et al. (2008). "The orally-active and selective c-Fms tyrosine kinase inhibitor Ki20227 inhibits disease progression in a collagen-

induced arthritis mouse model.” *Eur J Immunol* 38(1): 283-291; Huang, Hutta et al. 2009) もコラーゲン誘発関節炎(CIA)のマウスモデルにおいて骨を保護することが示されており、骨保護に対するこれらの薬物のクラス効果を提供している。

【0007】

CSF-1及び/又はCSF-1Rは、多くの炎症性疾患において過剰発現されており、殆どの研究は、慢性関節リウマチ(RA)に焦点を当てている。CSF-1Rは、関節損傷を仲介し、慢性関節リウマチを促進する滑膜細胞、マクロファージ及び破骨細胞への単球の増殖及び分化に関連する(Paniagua, R.T. et al, *Arthritis Research & Therapy*, 2010, 12, R32)。CSF-1は、慢性炎症に関与する正のフィードバックループの成分である(Hamilton, J.A. (1993). “Rheumatoid arthritis: opposing actions of haemopoietic growth factors and slow-acting anti-rheumatic drugs.” *Lancet* 342(8870): 536-539)。これにより、マクロファージは、CSF-1の間質発現を誘導し、マクロファージ数及びTNF/IL-1レベル等を更に増加させるTNF及びIL-1を分泌する(Campbell, I.K., M.J. Rich, et al. (2000). “The colony-stimulating factors and collagen-induced arthritis: exacerbation of disease by M-CSF and G-CSF and requirement for endogenous M-CSF.” *J Leukoc Biol* 68(1): 144-150; Van Wesenbeeck, L., P.R. Odgren, et al. (2002). “The osteopetrotic mutation toothless (tl) is a loss-of-function frameshift mutation in the rat *Csf1* gene: Evidence of a crucial role for CSF-1 in osteoclastogenesis and endochondral ossification.” *Proc Natl Acad Sci USA* 99(22): 14303-14308)。Ki20227によるCSF-1R遮断は、炎症性組織におけるマクロファージ数を減少させ、炎症性関節炎及び脳脊髄炎を減少させる(Ohno, Uemura et al. 2008; Uemura, Y., H. Ohno, et al. (2008). “The selective M-CSF receptor tyrosine kinase inhibitor Ki20227 suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis.” *J Neuroimmunol* 195(1-2): 73-80)。

【0008】

RAに加えて、CSF-1及び/又はCSF-1Rの過剰発現がクローン病において検出されている(Marshall, D., J. Cameron, et al. (2007). “Blockade of colony stimulating factor-1 (CSF-1) leads to inhibition of DSS-induced colitis.” *Inflamm Bowel Dis* 13(2): 219-224); inflammatory bowel disease (Klebl, F.H., J.E. Olsen, et al. (2001). “Expression of macrophage-colony stimulating factor in normal and inflammatory bowel disease intestine.” *J Pathol* 195(5): 609-615); sarcoidosis (Kreipe, H., H.J. Radzun, et al. (1990). “Proliferation, macrophage colony-stimulating factor, and macrophage colony-stimulating factor-receptor expression of alveolar macrophag

es in active sarcoidosis." Lab Invest 62(6):697-703); glomerulonephritis (Isbel, N.M., D.J. Nikolic-Paterson, et al. (2001). "Local macrophage proliferation correlates with increased renal M-CSF expression in human glomerulonephritis." Nephrol Dial Transplant 16(8):1638-1647); allograft rejection (Jose, M.D., Y. Le Meur, et al. (2003). "Blockade of macrophage colony-stimulating factor reduces macrophage proliferation and accumulation in renal allograft rejection." Am J Transplant 3(3):294-300); arteriosclerosis (Rosenfeld, M.E., S. Yla-Herttuala, et al. (1992). "Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans." Am J Pathol 140(2):291-300) and arteriosclerosis (Inaba, T., T. Gotoda, et al. (1995). "Induction of sustained expression of proto-oncogene c-fms by platelet-derived growth factor, epidermal growth factor, and basic fibroblast growth factor, and its suppression by interferon-gamma and macrophage colony-stimulating factor in human aortic medial smooth muscle cells." J Clin Invest 95(3):1133-1139).

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

このようなキナーゼによって仲介される疾患及び状態の治療に使用するための、CSF-1R等のキナーゼに対する阻害活性、好ましくは選択的キナーゼ阻害活性を有する化合物が現在も必要とされている。本発明の目的は、この必要性を満たすこと、及び/又は少なくとも公衆に有用な選択肢を提供することに向けて何らかの方法で進むことである。

【0010】

本発明の他の目的は、例としてのみ与えられる以下の説明から明らかになるであろう。

【課題を解決するための手段】

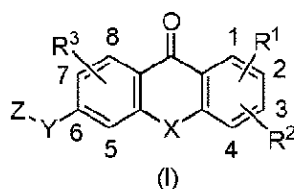
【0011】

特許明細書、他の外部文献又は他の情報源が参照されている本明細書では、これは、一般に、本発明の特徴を論じるための文脈を提供することを目的としている。特に明記しない限り、そのような外部文献への言及は、そのような文献又はそのような情報源がいかなる管轄においても先行技術であること、又は当該技術分野における一般常識の一部をなすことの承認として解釈されるべきではない。

【0012】

第1の態様において、本発明は、広義には、式(I)：

【化1】



10

20

30

40

50

(式中、

Xは、NR⁴、O、S、SO、SO₂、Se又はTeであり、及びR²は、2～4位の任意の1つにおけるGであり；又は

Xは、NG¹であり、及びR²は、H、D、NR⁶R⁷、OR⁶、SR⁸、ハロゲン、CF₃、OCF₃、CN、NR⁶COR⁸、NR⁶SO₂R⁸又は独立して選択される1つ以上のR^aで任意選択的に置換されたC₁～4アルキルであり；

Yは、CHR⁶、CO、CHR⁶NR⁵、CHR⁶O、CHR⁶S、CHR⁶SO₂、CONR⁵、NR⁵、NR⁵CO、NR⁵SO₂、O、OCHR⁶、S、SO、SO₂、SCHR⁶、SO₂CHR⁶又はSO₂NR⁵であり；

Zは、W又は-W¹-Y¹-W²であり；

10

R¹及びR³は、それぞれ独立して、H、D、NR⁶R⁷、OR⁶、SR⁸、ハロゲン、CF₃、OCF₃、CN、NR⁶COR⁸、NR⁶SO₂R⁸又は独立して選択される1つ以上のR^aで任意選択的に置換されたC₁～4アルキルであり；

R⁴は、H又は独立して選択される1つ以上のR^bで任意選択的に置換されたC₁～6アルキルであり；

R⁵は、H又は独立して選択される1つ以上のR^cで任意選択的に置換されたC₁～4アルキルであり；

R⁶及びR⁷は、各場合において、それぞれ独立して、H又は非置換C₁～4アルキルであり；

R⁸は、各場合において、独立して、非置換C₁～4アルキルであり；

20

Gは、-J¹-L¹-NR^{9a}R^{10a}、-J¹-L²-NR^{9b}R^{10b}、-J¹-L³-CR¹¹R¹²R¹³、-L¹⁰-NR^{9a}R^{10a}、-L²⁰-NR^{9b}R^{10b}又は-L³⁰-CR¹¹R¹²R¹³であり；

G¹は、-L¹-NR^{9a}R^{10a}、-L²-NR^{9b}R^{10b}又は-L³-CR¹¹R¹²R¹³であり；

J¹は、O、NR⁶、S、-(C₁～3アルキレン)O-*、-(C₁～3アルキレン)NR⁶-*又は-(C₁～3アルキレン)S-*であり、各アルキレンは、非置換であり、*は、L¹、L²又はL³に対する結合を示し；

L¹及びL²は、それぞれ独立して、C₂～6アルキレン、-C₂～3アルキレン-J²-C₂～3アルキレン-*、-(C₁～3アルキレン)a-A-(C₁～3アルキレン)b-*、-C₂～3アルキレン-J²-(C₁～3アルキレン)a-A-(C₁～3アルキレン)b-*又は-(C₁～3アルキレン)a-A-(C₁～3アルキレン)b-J²-C₂～3アルキレン-*であり、各アルキレンは、非置換であり、*は、NR^{9a}R^{10a}又はNR^{9b}R^{10b}に対する結合を示し；

30

L³は、結合、C₁～6アルキレン、-C₂～6アルキレン-J²-*、-C₂～3アルキレン-J²-C₁～3アルキレン-*、-(C₁～3アルキレン)a-A-(C₁～3アルキレン)b-*、-C₂～3アルキレン-J²-(C₁～3アルキレン)a-A-(C₁～3アルキレン)b-*又は-(C₁～3アルキレン)a-A-(C₁～3アルキレン)b-J²-(C₁～3アルキレン)c-*であり、各アルキレンは、非置換であり、*は、CR¹¹R¹²R¹³に対する結合を示し；

40

L¹⁰及びL²⁰は、それぞれ独立して、C₁～6アルキレン、-C₁～3アルキレン-J²-C₂～3アルキレン-*、-(C₁～3アルキレン)a-A-(C₁～3アルキレン)b-*、-C₁～3アルキレン-J²-(C₁～3アルキレン)a-A-(C₁～3アルキレン)b-*又は-(C₁～3アルキレン)a-A-(C₁～3アルキレン)b-J²-C₂～3アルキレン-*であり、各アルキレンは、非置換であり、*は、NR^{9a}R^{10a}又はNR^{9b}R^{10b}に対する結合を示し；

L³⁰は、C₁～6アルキレン、-C₁～6アルキレン-J²-*、-C₁～3アルキレン-J²-C₁～3アルキレン-*、-(C₁～3アルキレン)a-A-(C₁～3アルキレン)b-*、-C₁～3アルキレン-J²-(C₁～3アルキレン)a-A-(C₁～3アルキレン)b-*又は-(C₁～3アルキレン)a-A-(C₁～3アルキレン)

50

b - J² - (C₁ ~ 3 アルキレン) c - * であり、各アルキレンは、非置換であり、* は、C R^{1 1} R^{1 2} R^{1 3} に対する結合を示し；

A は、独立して選択される 1 つ以上の R^d で任意選択的に置換された 3 ~ 7 員シクロアルキレンであり；

J² は、O、NR⁶ 又は S であり；

a、b 及び c は、それぞれ独立して、0 又は 1 であり；

R^{9 a} 及び R^{1 0 a} は、それぞれ独立して、H、非置換 C₁ ~ 6 アルキル又は非置換 3 ~ 10 員シクロアルキルであり；

R^{9 b} 及び R^{1 0 b} は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、独立して選択される 1 つ以上の R^g で任意選択的に置換された 4 ~ 10 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成し；

10

R^{1 1} 及び R^{1 2} は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、独立して選択される 1 つ以上の R^g で任意選択的に置換される、少なくとも 1 つの環窒素原子を含む 4 ~ 10 員ヘテロシクリルを形成し；及び R^{1 3} は、H、独立して選択される 1 つ以上の R^h で任意選択的に置換された C₁ ~ 4 アルキル又は R^{1 1} 若しくは R^{1 2} と、それらが結合される炭素原子との間の二重結合の第 2 の結合であり；又は

R^{1 1} 及び R^{1 2} は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、独立して選択される 1 つ以上の R^g で任意選択的に置換される、少なくとも 1 つの環窒素原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成し；及び R^{1 3} は、R^{1 1} 又は R^{1 2} と、それらが結合される炭素原子との間の二重結合の第 2 の結合であり；

20

W は、独立して選択される 1 つ以上の Rⁱ で任意選択的に置換された 6 ~ 10 員アリール又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；

W¹ は、独立して選択される 1 つ以上の R^x で任意選択的に置換されたフェニレン又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリーレンであり；

Y¹ は、C₁ ~ 6 アルキレン、- J⁴ - *、- (C₁ ~ 3 アルキレン) - J⁴ - *、- (C₁ ~ 3 アルキレン) - J⁵ - (C₁ ~ 3 アルキレン) - *、- J⁵ - (C₁ ~ 3 アルキレン) - * 又は - J⁶ - C₁ ~ 3 アルキレン - J⁷ - * であり、各アルキレンは、非置換であり、* は、W² に対する結合を示し；

J⁴ は、O、NR^{1 4}、S、NR^{1 5} CO、CONR^{1 4}、NR^{1 5} CONR^{1 4}、OC ONR^{1 4} 又は NR^{1 5} COO であり；

30

J⁵ は、O、NR^{1 5}、S、NR^{1 5} CO、CONR^{1 5}、NR^{1 5} CONR^{1 5}、OC ONR^{1 5} 又は NR^{1 5} COO であり；

J⁶ は、O、NR^{1 5} 又は S であり；

J⁷ は、O、NR^{1 4}、S、NR^{1 5} CO 又は CONR^{1 4} であり；

R^{1 4} 及び R^{1 5} は、各場合において、それぞれ独立して、H 又は独立して選択される 1 つ以上の R^j で任意選択的に置換された C₁ ~ 3 アルキルであり；

W² は、

(a) 独立して選択される 1 つ以上の R^m で任意選択的に置換された 3 ~ 10 員シクロアルキル若しくは 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、又は

(b) 独立して選択される 1 つ以上の Rⁿ で任意選択的に置換された 6 ~ 10 員アリール若しくは 5 ~ 10 員ヘテロアリール

40

であり、又は

R^{1 4} 及び W² は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、

(a) 独立して選択される 1 つ以上の R^m で任意選択的に置換された 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、又は

(b) 独立して選択される 1 つ以上の Rⁿ で任意選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリール

を形成し、

R^a、R^b、R^c 及び R^h は、各場合において、それぞれ独立して、F、OCF₃ 及び O (非置換 C₁ ~ 4 アルキル)、例えば OCH₃ から選択され；

50

R^d 及び R^g は、各場合において、それぞれ独立して、 D 、 NR^6R^7 、 OR^6 、 SR^8 、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 SO_2R^8 、 NR^6COR^8 、 $NR^6SO_2R^8$ 並びに F 、 OCF_3 及び O （非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル）、例えば OCH_3 から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され；

R^i 、 R^x 及び R^n は、各場合において、それぞれ独立して、 D 、 NR^6R^7 、 OR^6 、 SR^8 、ハロゲン、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 SO_2R^8 並びに F 、 OCF_3 及び O （非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル）、例えば OCH_3 から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルから選択され；

R^j は、各場合において、独立して、 F 及び D から選択され；

R^m は、各場合において、独立して、 D 、 NR^6R^7 、 OR^6 、 SR^8 、 F 、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 SO_2R^8 並びに F 、 OCF_3 及び O （非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル）、例えば OCH_3 から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される）

10

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を含む。

【0013】

別の態様では、本発明は、広義には、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を含む。

【0014】

別の態様では、本発明は、広義には、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体と、任意選択的に使用説明書とを含むキットを含む。

20

【0015】

別の態様では、本発明は、広義には、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体と、1 つ以上の追加の治療薬、例えば 1 つ以上の抗癌剤と、任意選択的に使用説明書とを含むキットを含む。

【0016】

別の態様では、本発明は、広義には、 $CSF-1R$ の阻害を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療的有效量の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を対象に投与することを含む方法を含む。

【0017】

別の態様では、本発明は、広義には、 $CSF-1R$ によって仲介される疾患又は状態の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療的有效量の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を対象に投与することを含む方法を含む。

30

【0018】

別の態様では、本発明は、広義には、 $CSF-1R$ の阻害における使用のための、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を含む。

【0019】

別の態様では、本発明は、広義には、 $CSF-1R$ によって仲介される疾患又は状態における使用のための、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を含む。

40

【0020】

別の態様では、本発明は、広義には、 $CSF-1R$ の阻害のための医薬の製造における、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体の使用を含む。

【0021】

別の態様では、本発明は、広義には、 $CSF-1R$ によって仲介される疾患又は状態の処置のための医薬の製造における、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体の使用を含む。

【0022】

別の態様では、本発明は、広義には、 $CSF-1R$ を阻害するための医薬の製造における、

50

(i) 式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体と、
(i i) 1 つ以上の追加の治療薬、例えば 1 つ以上の抗癌剤と
の使用であって、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立
体異性体と、1 つ以上の追加の治療薬とは、同時に、連続的に、又は別々に投与するた
めのものである、使用を含む。

【 0 0 2 3 】

別の態様では、本発明は、広義には、C S F - 1 R によって仲介される疾患又は状態の処
置のための医薬の製造における、

(i) 式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体と、
(i i) 1 つ以上の追加の治療薬、例えば 1 つ以上の抗癌剤と
の使用であって、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立
体異性体と、1 つ以上の追加の治療薬とは、同時に、連続的に、又は別々に投与するた
めのものである、使用を含む。

10

【 0 0 2 4 】

別の態様では、本発明は、広義には、C S F - 1 R を阻害する方法であって、細胞と、C
S F - 1 R を阻害するのに有効な量の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、
溶媒和物若しくは立体異性体とを接触させることを含む方法を含む。

【 0 0 2 5 】

別の態様では、本発明は、広義には、癌を含む増殖性又は新生物疾患及び状態；骨疾患又
は状態；炎症性疾患又は状態；並びに自己免疫性疾患及び状態からなる群から選択される
疾患又は状態の処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療的有效量
の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体を対象
に投与することを含む方法を含む。

20

【 0 0 2 6 】

別の態様では、本発明は、広義には、癌を含む増殖性又は新生物疾患及び状態；骨疾患又
は状態；炎症性疾患又は状態；並びに自己免疫性疾患及び状態からなる群から選択される
疾患又は状態の処置における使用のための、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容され
る塩、溶媒和物若しくは立体異性体を含む。

【 0 0 2 7 】

別の態様では、本発明は、広義には、癌を含む増殖性又は新生物疾患及び状態；骨疾患又
は状態；炎症性疾患又は状態；並びに自己免疫性疾患及び状態からなる群から選択される
疾患又は状態の処置のための医薬の製造における、式 (I) の化合物又はその薬学的に許
容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体の使用を含む。

30

【 0 0 2 8 】

別の態様では、本発明は、広義には、癌を含む増殖性又は新生物疾患及び状態；骨疾患又
は状態；炎症性疾患又は状態；並びに自己免疫性疾患及び状態からなる群から選択される
疾患又は状態の処置のための医薬の製造における、

(i) 式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体と、
(i i) 1 つ以上の追加の治療薬、例えば 1 つ以上の抗癌剤と
の使用であって、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立
体異性体と、1 つ以上の追加の治療薬とは、同時に、連続的に、又は別々に投与されるた
めのものである、使用を含む。

40

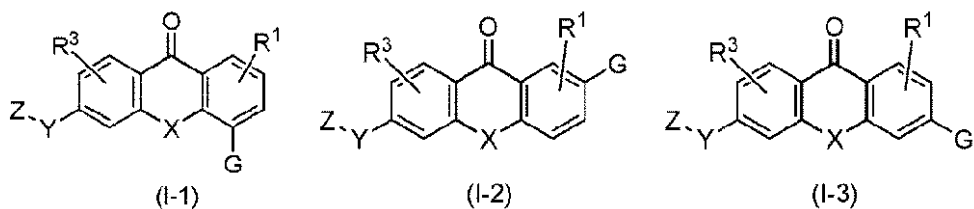
【 0 0 2 9 】

以下の実施形態及び優先は、単独又は任意の上記の態様の任意の 2 つ以上の任意の組み合
わせに関連し得る。

【 0 0 3 0 】

様々な実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I - 1) 、 (I - 2) 又は (I - 3)
：

【化 2】



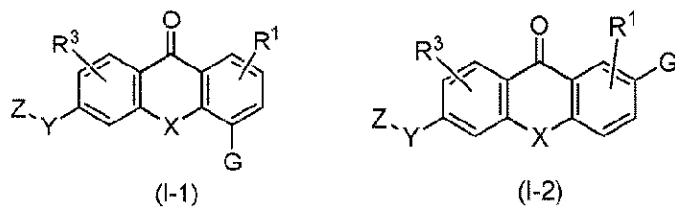
の化合物である。

10

【 0 0 3 1】

様々な実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I - 1) 又は (I - 2) :

【化 3】



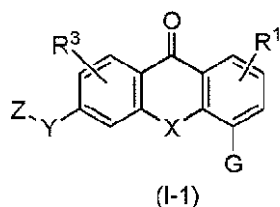
20

の化合物である。

【 0 0 3 2】

様々な実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I - 1) :

【化 4】



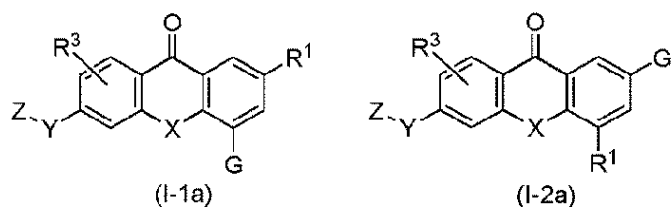
30

の化合物である。

【 0 0 3 3】

様々な実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I - 1 a) 又は (I - 2 a) :

【化 5】



40

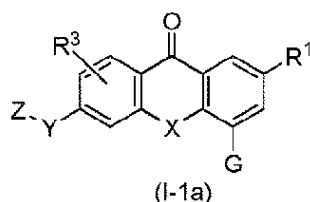
の化合物である。

【 0 0 3 4】

様々な実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I - 1 a) :

50

【化 6】



の化合物である。

【 0 0 3 5】

様々な実施形態において、Xは、NR⁴、O、S、SO又はSO₂である化合物である。

【 0 0 3 6】

特定の実施形態において、Xは、NR⁴、O又はSである化合物である。

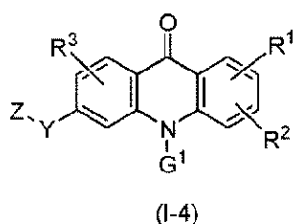
【 0 0 3 7】

例示的な実施形態において、Xは、O又はSである化合物である。

【 0 0 3 8】

様々な実施形態において、式(I)の化合物は、式(I-4)：

【化 7】

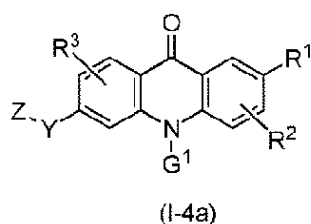


の化合物である。

【 0 0 3 9】

様々な実施形態において、式(I)の化合物は、式(I-4a)：

【化 8】



の化合物である。

【 0 0 4 0】

様々な実施形態において、

L¹は、C₂～6アルキレン、-C₂～3アルキレン-J²-C₂～3アルキレン-^{*}、
-(C₁～3アルキレン)a-A-(C₁～3アルキレン)b-^{*}、-C₂～3アルキレン-J²-(C₁～3アルキレン)a-A-(C₁～3アルキレン)b-^{*}又は-(C₁～3アルキレン)a-A-(C₁～3アルキレン)b-J²-C₂～3アルキレン-^{*}であり；

L²は、C₂～6アルキレン又は-C₂～3アルキレン-J²-C₂～3アルキレン-^{*}であり；

L³は、結合、C₁～6アルキレン、-C₂～6アルキレン-J²-^{*}又はC₂～3アルキレン-J²-C₁～3アルキレン-^{*}であり；

L¹⁰は、C₁～6アルキレン、-C₁～3アルキレン-J²-C₂～3アルキレン-^{*}

10

20

30

40

50

、 - (C₁ ~ 3 アルキレン) a - A - (C₁ ~ 3 アルキレン) b - *、 - C₁ ~ 3 アルキレン - J² - (C₁ ~ 3 アルキレン) a - A - (C₁ ~ 3 アルキレン) b - * 又は - (C₁ ~ 3 アルキレン) a - A - (C₁ ~ 3 アルキレン) b - J² - C₂ ~ 3 アルキレン - * であり；

L²0 は、C₁ ~ 6 アルキレン又は - C₁ ~ 3 アルキレン - J² - C₂ ~ 3 アルキレン - * であり；

L³0 は、C₁ ~ 6 アルキレン、 - C₁ ~ 6 アルキレン - J² - * 又は - C₁ ~ 3 アルキレン - J² - C₁ ~ 3 アルキレン - * である。

【0041】

特定の実施形態において、

L¹ は、C₂ ~ 6 アルキレン又は - C₂ ~ 3 アルキレン - J² - C₂ ~ 3 アルキレン - * であり；

L² は、C₂ ~ 6 アルキレン又は - C₂ ~ 3 アルキレン - J² - C₂ ~ 3 アルキレン - * であり；

L³ は、結合、C₁ ~ 6 アルキレン、 - C₂ ~ 6 アルキレン - J² - * 又は C₂ ~ 3 アルキレン - J² - C₁ ~ 3 アルキレン - * であり；

L¹0 は、C₁ ~ 6 アルキレン又は - C₁ ~ 3 アルキレン - J² - C₂ ~ 3 アルキレン - * であり；

L²0 は、C₁ ~ 6 アルキレン又は - C₁ ~ 3 アルキレン - J² - C₂ ~ 3 アルキレン - * であり；

L³0 は、C₁ ~ 6 アルキレン、 - C₁ ~ 6 アルキレン - J² - * 又は - C₁ ~ 3 アルキレン - J² - C₁ ~ 3 アルキレン - * である。

【0042】

特定の実施形態において、

L¹ は、(CH₂)₂ ~ 6 又は (CH₂)₂ ~ 3 - J² - (CH₂)₂ ~ 3 であり；

L² は、(CH₂)₂ ~ 6 又は (CH₂)₂ ~ 3 - J² - (CH₂)₂ ~ 3 であり；

L³ は、結合、(CH₂)₁ ~ 6、(CH₂)₂ ~ 6 - J² 又は (CH₂)₂ ~ 3 - J² - (CH₂)₁ ~ 3 であり；

L¹0 は、(CH₂)₁ ~ 6 又は (CH₂)₁ ~ 3 - J² - (CH₂)₂ ~ 3 であり；

L²0 は、(CH₂)₁ ~ 6 又は (CH₂)₁ ~ 3 - J² - (CH₂)₂ ~ 3 であり；

L³0 は、(CH₂)₁ ~ 6、(CH₂)₁ ~ 6 - J² 又は (CH₂)₁ ~ 3 - J² - (CH₂)₁ ~ 3 である。

【0043】

例示的な実施形態において、

G は、 - J¹ - L¹ - NR^{9a}R^{10a}、 - J¹ - L² - NR^{9b}R^{10b} 又は - J¹ - L³ - CR¹¹R¹²R¹³ であり；

L¹ は、(CH₂)₂ ~ 4 であり；

L² は、(CH₂)₂ ~ 4 であり；及び

L³ は、結合又は (CH₂)₁ ~ 4 である。

【0044】

例示的な実施形態において、

G は、 - J¹ - L¹ - NR^{9a}R^{10a}、 - J¹ - L² - NR^{9b}R^{10b} 又は - J¹ - L³ - CR¹¹R¹²R¹³ であり；

L¹ は、(CH₂)₂ ~ 4 であり；

L² は、(CH₂)₂ ~ 4 であり；及び

L³ は、(CH₂)₁ ~ 4 である。

【0045】

例示的な実施形態において、

L¹ は、(CH₂)₂ ~ 4 であり；

L² は、(CH₂)₂ ~ 4 であり；及び

10

20

30

40

50

L³は、(CH₂)_{1~4}である。

【0046】

特定の実施形態において、Gは、-J¹-L¹-NR^{9a}R^{10a}、-J¹-L²-NR^{9b}R^{10b}又は-J¹-L³-CR¹¹R¹²R¹³である。

【0047】

様々な実施形態において、J¹は、O、NR⁶、S、-(CH₂)_{1~3}O-^{*}、-(CH₂)_{1~3}NR⁶-^{*}又は-(CH₂)_{1~3}S-^{*}である。

【0048】

特定の実施形態において、J¹は、O、NR⁶、S、-CH₂O-^{*}、-CH₂NR⁶-^{*}又は-CH₂S-^{*}である。

10

【0049】

例示的な実施形態において、J¹は、Oである。

【0050】

例示的な実施形態において、Gは、-O-(CH₂)_{2~4}-NR^{9a}R^{10a}、-O-(CH₂)_{2~4}-NR^{9b}R^{10b}、-O-(CH₂)_{1~4}-CR¹¹R¹²R¹³又は-O-CR¹¹R¹²R¹³である。

【0051】

例示的な実施形態において、Gは、-O-(CH₂)_{2~4}-NR^{9a}R^{10a}、-O-(CH₂)_{2~4}-NR^{9b}R^{10b}又は-O-(CH₂)_{1~4}-CR¹¹R¹²R¹³である。

20

【0052】

例示的な実施形態において、Gは、-O-CR¹¹R¹²R¹³である。

【0053】

特定の実施形態において、R^{9a}及びR^{10a}は、それぞれ独立して、H又は非置換C_{1~6}アルキル、例えばCH₃である。

【0054】

例示的な実施形態において、R^{9a}及びR^{10a}は、それぞれ独立して、H又はCH₃である。

【0055】

様々な実施形態において、R^{9b}及びR^{10b}は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換された4~10員ヘテロシクリルを形成する。

30

【0056】

様々な実施形態において、R^{9b}及びR^{10b}は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換された4~7員ヘテロシクリル、例えば任意選択的に置換された5若しくは6員ヘテロシクリル又は任意選択的に置換された5若しくは6員ヘテロアリールを形成する。

【0057】

特定の実施形態において、R^{9b}及びR^{10b}は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換された5若しくは6員ヘテロシクリル又は任意選択的に置換された5若しくは6員ヘテロアリールを形成する。

40

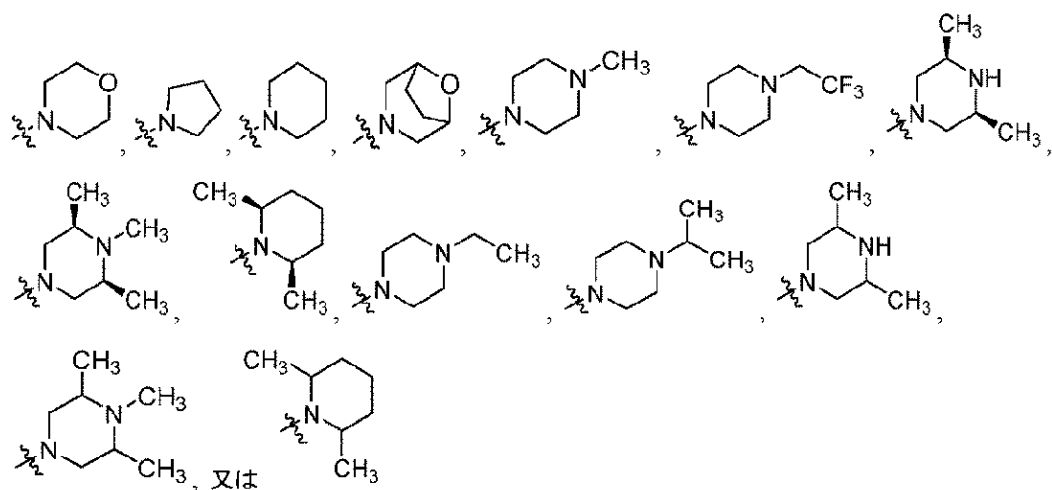
【0058】

特定の実施形態において、R^{9b}及びR^{10b}は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換された5又は6員ヘテロシクリルを形成する化合物。

【0059】

例示的な実施形態において、NR^{9b}R^{10b}は、

【化 9】

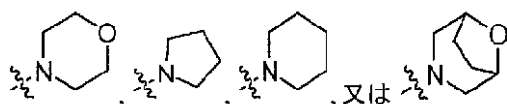


である。

【 0 0 6 0 】

例示的な実施形態において、NR 9 b R 1 0 bは、

【化 1 0】

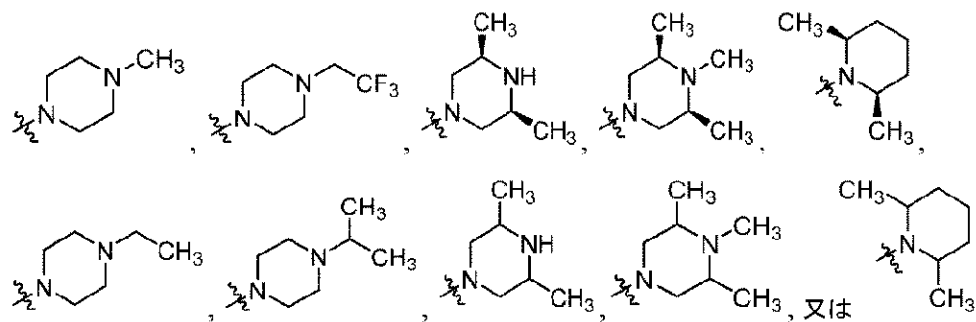


である。

【 0 0 6 1 】

例示的な実施形態において、NR 9 b R 1 0 bは、

【化 1 1】

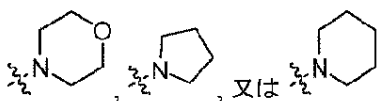


である。

【 0 0 6 2 】

例示的な実施形態において、NR 9 b R 1 0 bは、

【化 1 2】



である。

【 0 0 6 3 】

様々な実施形態において、R¹¹及びR¹²は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換された4～10員ヘテロシクリルを形成する。

【 0 0 6 4 】

様々な実施形態において、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換された 4 ~ 7 員ヘテロシクリル、例えば任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロアリールを形成する。

【 0 0 6 5 】

特定の実施形態において、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル又は任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロアリールを形成する。

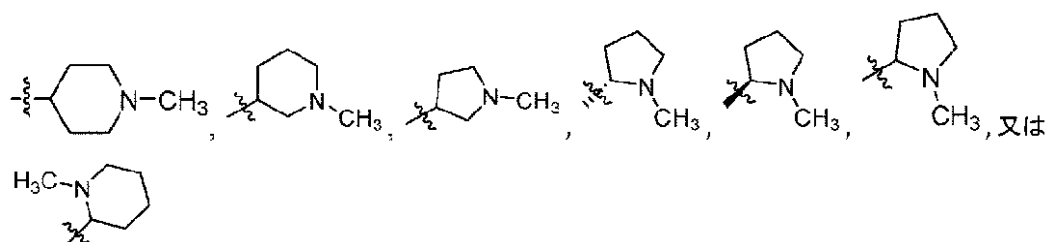
【 0 0 6 6 】

特定の実施形態において、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換された 5 又は 6 員ヘテロシクリルを形成する。

【 0 0 6 7 】

例示的な実施形態において、 $CR^{11}R^{12}R^{13}$ は、

【 化 1 3 】

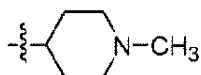


である。

【 0 0 6 8 】

例示的な実施形態において、 $CR^{11}R^{12}R^{13}$ は、

【 化 1 4 】

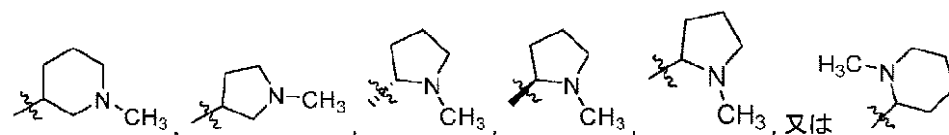


である。

【 0 0 6 9 】

例示的な実施形態において、 $CR^{11}R^{12}R^{13}$ は、

【 化 1 5 】



である。

【 0 0 7 0 】

様々な実施形態において、 Y は、 CH_2 、 CO 、 CH_2NR^5 、 CH_2O 、 CH_2S 、 CH_2SO_2 、 $CONR^5$ 、 NR^5 、 NR^5CO 、 NR^5SO_2 、 O 、 OCH_2 、 S 、 SO 、 SO_2 、 SCH_2 、 SO_2CH_2 又は SO_2NR^5 である。

【 0 0 7 1 】

様々な実施形態において、 Y は、 O 、 NR^5 、 CHR^6 、 CO 、 S 、 SO 又は SO_2 である。

【 0 0 7 2 】

10

20

30

40

50

特定の実施形態において、Yは、O、NR⁵、CH₂、CO、S、SO又はSO₂である。

【0073】

特定の実施形態において、Yは、O、CHR⁶、CO又はSである。

【0074】

例示的な実施形態において、Yは、O、CH₂、CO又はSである。

【0075】

例示的な実施形態において、Yは、Oである。

【0076】

様々な実施形態において、Zは、-W¹-Y¹-W²である。

【0077】

様々な実施形態において、Wは、任意選択的に置換されたフェニル又は任意選択的に置換された5若しくは6員ヘテロアリールである。

【0078】

特定の実施形態において、Wは、任意選択的に置換されたフェニル又は任意選択的に置換された6員ヘテロアリール、例えば1～3つの環窒素原子、1つ若しくは2つの環窒素原子又は1つの環窒素原子を含む任意選択的に置換された6員ヘテロアリールである。

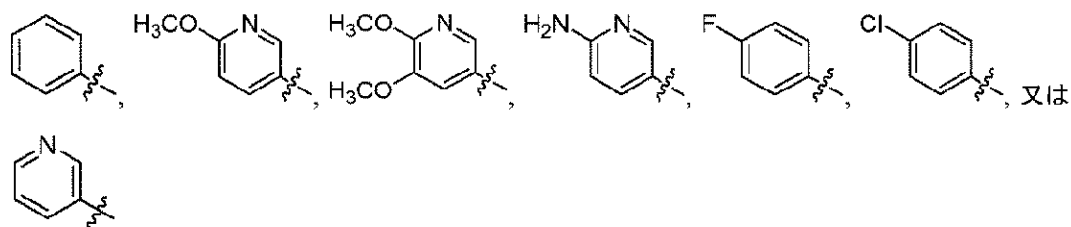
【0079】

特定の実施形態において、Wは、任意選択的に置換されたフェニル又は任意選択的に置換されたピリジルである。

【0080】

例示的な実施形態において、Wは、

【化16】

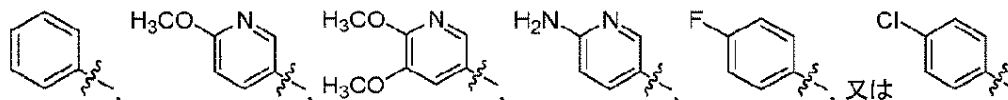


である。

【0081】

例示的な実施形態において、Wは、

【化17】

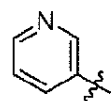


である。

【0082】

例示的な実施形態において、Wは、

【化18】



である。

【0083】

様々な実施形態において、W¹は、1,3-関係のY及びY¹に結合される、任意選択的に置換された5員ヘテロアリーレン、又は1,3-若しくは1,4-関係のY及びY¹に

10

20

30

40

50

結合される、任意選択的に置換されたフェニレン若しくは任意選択的に置換された 6 員ヘテロアリーレンである。

【0084】

様々な実施形態において、W¹ は、任意選択的に置換されたフェニレン又は任意選択的に置換された 6 員ヘテロアリーレン、例えば 1 ~ 3 つの環窒素原子、1 つ若しくは 2 つの環窒素原子又は 1 つの環窒素原子を含む任意選択的に置換された 6 員ヘテロアリーレンである。

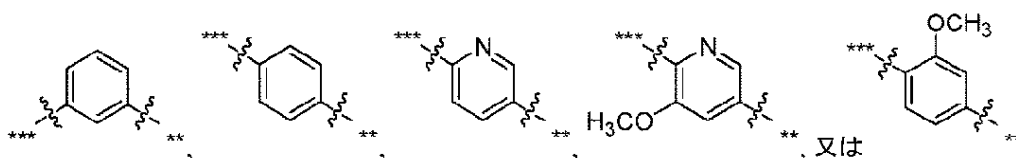
【0085】

特定の実施形態において、W¹ は、任意選択的に置換されたフェニレン又は任意選択的に置換されたピリジレンである。

【0086】

例示的な実施形態において、W¹ は、

【化 19】



であり；

式中、

*** は、Y に対する結合を示し；及び

** は、Y¹ に対する結合を示す。

【0087】

様々な実施形態において、Y¹ は、(CH₂)_{1~6}、-J⁴-*、-(CH₂)_{1~3}-J⁴-*、-(CH₂)_{1~3}-J⁵-(CH₂)_{1~3}-*、-J⁵-(CH₂)_{1~3}-* 又は -J⁶-(CH₂)_{1~3}-J⁷-* である。

【0088】

様々な実施形態において、

J⁴ は、O、NR¹⁴、NR¹⁵CO、CONR¹⁴ 又は NR¹⁵CONR¹⁴ であり；

J⁵ は、O、NR¹⁵、NR¹⁵CO、CONR¹⁵ 又は NR¹⁵CONR¹⁵ であり；

J⁶ は、O 又は NR¹⁵ であり；

J⁷ は、O、NR¹⁴、NR¹⁵CO 又は CONR¹⁴ である。

【0089】

特定の実施形態において、Y¹ は、-(CH₂)_{1~4}-*、-CONR¹⁴-*、-NR¹⁵CONR¹⁴-*、-O(CH₂)_{1~3}-*、-NR¹⁵(CH₂)_{1~3}-*、-(CH₂)_{1~3}CONR¹⁴-*、-(CH₂)_{1~3}NR¹⁵CO-*、-NR¹⁵(CH₂)_{1~3}CONR¹⁴-* 又は -(CH₂)_{1~3}NR¹⁵CONR¹⁴-* である。

【0090】

例示的な実施形態において、Y¹ は、-CH₂CH₂-*、-CONR¹⁴-*、-NR¹⁵CONR¹⁴-*、-OCH₂-*、-NR¹⁵CH₂-*、-CH₂CH₂CONR¹⁴-*、-CH₂CH₂NR¹⁵CO-*、-NR¹⁵CH₂CONR¹⁴-* 又は -CH₂CH₂NR¹⁵CONR¹⁴-* である。

【0091】

様々な実施形態において、

W² は、任意選択的に置換された 4 ~ 7 員シクロアルキル、例えば任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員シクロアルキル、任意選択的に置換された 4 ~ 7 員ヘテロシクリル、例えば任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル、任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロアリーレン、若しくは任意選択的に置換されたフェニルであり；又は R¹⁴ 及び W² は、それらが結合される窒素原子と一緒に、任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル若しくは任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロ

10

20

30

40

50

アリールを形成する。

【 0 0 9 2 】

特定の実施形態において、

W² は、任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員シクロアルキル、任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル、任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロアリール、若しくは任意選択的に置換されたフェニルであり；又は

R¹⁴ 及び W² は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル若しくは任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロアリールを形成する。

【 0 0 9 3 】

特定の実施形態において、

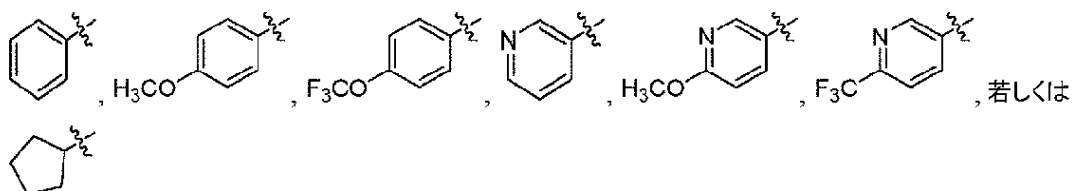
W² は、任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員シクロアルキル、任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル、任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロアリール、若しくは任意選択的に置換されたフェニルであり；又は

R¹⁴ 及び W² は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成する。

【 0 0 9 4 】

例示的な実施形態において、W² は、

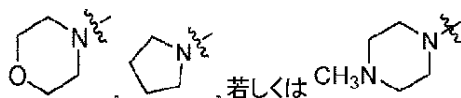
【 化 2 0 】



であり；又は

R¹⁴ 及び W² 又は R¹⁵ 及び W² は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、

【 化 2 1 】

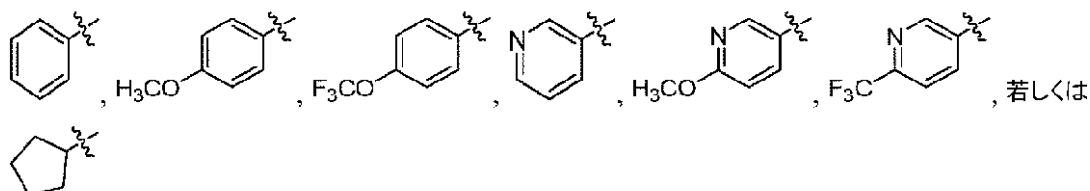


を形成する。

【 0 0 9 5 】

例示的な実施形態において、W² は、

【 化 2 2 】



であり；又は

R¹⁴ 及び W² 又は R¹⁵ 及び W² は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、

10

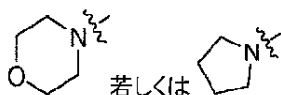
20

30

40

50

【化 2 3】

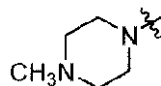


を形成する。

【0096】

例示的な実施形態において、R¹⁴ 及びW² 又はR¹⁵ 及びW² は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、

【化 2 4】



を形成する。

【0097】

様々な実施形態において、

(a) Y¹ は、C₁ ~ 6 アルキレン、- J⁴ - * , - (C₁ ~ 3 アルキレン) - J⁵ - (C₁ ~ 3 アルキレン) - * 若しくは - J⁵ - (C₁ ~ 3 アルキレン) - * であり；及びW² は、任意選択的に置換された6 ~ 10員アリール若しくは任意選択的に置換された5 ~ 10員ヘテロアリールであり；又は

(b) Y¹ は、- (C₁ ~ 3 アルキレン) - J⁴ - * 若しくは - J⁶ - C₁ ~ 3 アルキレン - J⁷ - * であり；及びW² は、任意選択的に置換された3 ~ 10員シクロアルキル、任意選択的に置換された4 ~ 10員ヘテロシクリル、任意選択的に置換された6 ~ 10員アリール、任意選択的に置換された5 ~ 10員ヘテロアリールであり；又はR¹⁴ 及びW² は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換された4 ~ 10員ヘテロシクリル若しくは任意選択的に置換された5 ~ 10員ヘテロアリールを形成する。

【0098】

特定の実施形態において、

(a) Y¹ は、C₁ ~ 6 アルキレン、- J⁴ - * , - (C₁ ~ 3 アルキレン) - J⁵ - (C₁ ~ 3 アルキレン) - * 若しくは - J⁵ - (C₁ ~ 3 アルキレン) - * であり；及びW² は、任意選択的に置換された5若しくは6員ヘテロシクリル若しくは任意選択的に置換された5若しくは6員ヘテロアリールであり；又は

(b) Y¹ は、- (C₁ ~ 3 アルキレン) - J⁴ - * 若しくは - J⁶ - C₁ ~ 3 アルキレン - J⁷ - * であり；及びW² は、任意選択的に置換された4 ~ 7員シクロアルキル、例えば任意選択的に置換された5若しくは6員シクロアルキル、任意選択的に置換された4 ~ 7員ヘテロシクリル、例えば任意選択的に置換された5若しくは6員ヘテロシクリル、任意選択的に置換されたフェニル若しくは任意選択的に置換された5若しくは6員ヘテロアリールであり；又はR¹⁴ 及びW² は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換された4 ~ 7員ヘテロシクリル、例えば任意選択的に置換された5若しくは6員ヘテロシクリル若しくは任意選択的に置換された5若しくは6員ヘテロアリールを形成する。

【0099】

特定の実施形態において、

(a) Y¹ は、- (CH₂)₁ ~ 4 - *、- CONR¹⁴ - *、- NR¹⁵ CONR¹⁴ - *、- O(CH₂)₁ ~ 3 - *、- NR¹⁵ (CH₂)₁ ~ 3 - *、- (CH₂)₁ ~ 3 NR¹⁵ CO - * 若しくは - (CH₂)₁ ~ 3 NR¹⁵ CONR¹⁴ - * であり；及びW² は、任意選択的に置換された5又は6員ヘテロアリール若しくは任意選択的に置換されたフェニルであり；又は

(b) Y¹ は、- (CH₂)₁ ~ 3 CONR¹⁴ - * 若しくは - NR¹⁵ (CH₂)₁ ~

10

20

30

40

50

3 CONR14 - * であり ; 及び W2 は、任意選択的に置換された 4 ~ 7 員シクロアルキル、例えば任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員シクロアルキル、任意選択的に置換された 4 ~ 7 員ヘテロシクリル、例えば任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル、任意選択的に置換されたフェニル若しくは任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり ; 又は R14 及び W2 は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換された 4 ~ 7 員ヘテロシクリル、例えば任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロシクリル若しくは任意選択的に置換された 5 若しくは 6 員ヘテロアリールを形成する。

【0100】

様々な実施形態において、X は、NG1 であり、且つ R1、R2 及び R3 は、それぞれ独立して、H、D、NR6R7、OR6、ハロゲン、CF3、OCF3、CN、NR6COR8、NR6SO2R8 又は独立して選択される 1 つ以上の Ra で任意選択的に置換された C1 ~ 4 アルキルである。

10

【0101】

様々な実施形態において、R1 及び R3 は、それぞれ独立して、H、D、NR6R7、OR6、ハロゲン、NR6COR8、NR6SO2R8 又は独立して選択される 1 つ以上の Ra で任意選択的に置換された C1 ~ 4 アルキルである。

【0102】

様々な実施形態において、

X は、NG1 であり、且つ R1、R2 及び R3 は、それぞれ独立して、H、D、NR6R7、OR6、ハロゲン、NR6COR8、NR6SO2R8 若しくは非置換 C1 ~ 4 アルキルであり ; 又は

20

R2 は、G であり、且つ R1 及び R3 は、それぞれ独立して、H、D、NR6R7、OR6、ハロゲン、NR6COR8、NR6SO2R8 若しくは非置換 C1 ~ 4 アルキルである。

【0103】

様々な実施形態において、X は、NG1 であり、及び R2 は、H である。

【0104】

様々な実施形態において、R3 は、H である。

【0105】

様々な実施形態において、R1 は、H、D、OR6、ハロゲン又は非置換 C1 ~ 4 アルキルである。

30

【0106】

様々な実施形態において、R1 は、H、OCH3、Cl、Br 又は CH3 である。

【0107】

様々な実施形態において、R4 は、H 又は非置換 C1 ~ 6 アルキルである。

【0108】

様々な実施形態において、R5 は、H 又は非置換 C1 ~ 4 アルキルである。

【0109】

様々な実施形態において、R14 は、H 若しくは非置換 C1 ~ 3 アルキルであり、又は R14 及び W2 は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されたヘテロシクリル若しくは任意選択的に置換されたヘテロアリールを形成し ; 及び / 又は R15 は、各場合において、H 又は非置換 C1 ~ 3 アルキルである。

40

【0110】

様々な実施形態において、Rd 及び R8 は、各場合において、独立して、D、NR6R7、OR6、ハロゲン、CF3、OCF3、CN、SO2R8、SR8、NR6COR8、NR6SO2R8 及び非置換 C1 ~ 4 アルキル、例えばメチル又はエチルから選択される。

【0111】

様々な実施形態において、Ri、Rx 及び Rn は、各場合において、それぞれ独立して、D、NR6R7、OR6、SR8、ハロゲン、CF3、OCF3、CN、SO2R8 及び

50

非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される。

【0112】

様々な実施形態において、 R^i は、各場合において、独立して、 D 、 NR^6R^7 、 OR^6 、ハロゲン及び OCF_3 から選択される。

【0113】

様々な実施形態において、 R^x は、各場合において、独立して、 OR^6 である。

【0114】

様々な実施形態において、 R^n は、各場合において、独立して、 OR^6 、 CF_3 及び OCF_3 から選択される。

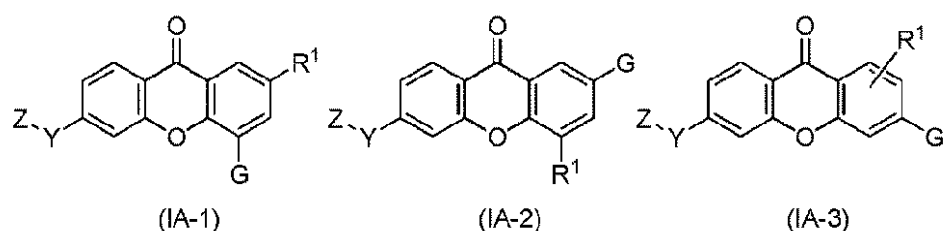
【0115】

様々な実施形態において、 R^m は、各場合において、独立して、 D 、 NR^6R^7 、 OR^6 、 SR^8 、 F 、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 SO_2R^8 及び非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される。

【0116】

様々な実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (IA-1)、(IA-2) 又は (IA-3) :

【化25】



(式中、

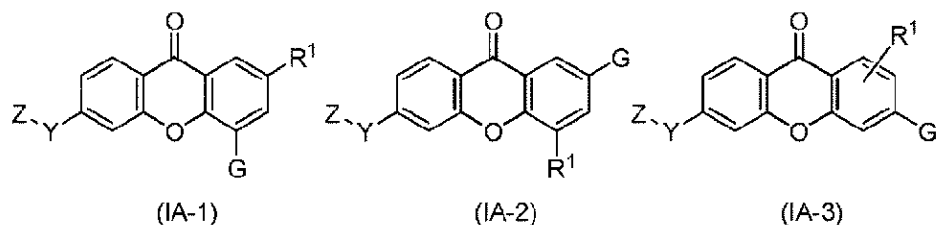
G は、 $-O-(CH_2)_{2 \sim 4}-NR^9aR^{10a}$ 、 $-O-(CH_2)_{2 \sim 4}-NR^9bR^{10b}$ 、 $-O-(CH_2)_{1 \sim 4}-CR^{11}R^{12}R^{13}$ 又は $-O-CR^{11}R^{12}R^{13}$ である)

の化合物である。

【0117】

様々な実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (IA-1)、(IA-2) 又は (IA-3) :

【化26】



(式中、

G は、 $-O-(CH_2)_{2 \sim 4}-NR^9aR^{10a}$ 、 $-O-(CH_2)_{2 \sim 4}-NR^9bR^{10b}$ 又は $-O-(CH_2)_{1 \sim 4}-CR^{11}R^{12}R^{13}$ である)

の化合物である。

【0118】

様々な実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (IA-1)、(IA-2) 又は (IA-3) :

10

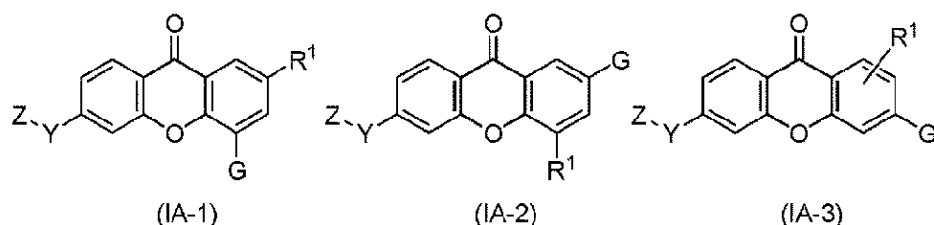
20

30

40

50

【化 2 7】



(式中、

Gは、 $-O-CR^{11}R^{12}R^{13}$ である)

の化合物である。

10

【0119】

様々な実施形態において、式(I)の化合物は、式(IA-1)又は(IA-2)の化合物であり、式中、Gは、 $-O-(CH_2)_{2\sim4}-NR^{9a}R^{10a}$ 、 $-O-(CH_2)_{2\sim4}-NR^{9b}R^{10b}$ 、 $-O-(CH_2)_{1\sim4}-CR^{11}R^{12}R^{13}$ 又は $-O-CR^{11}R^{12}R^{13}$ である。

【0120】

様々な実施形態において、式(I)の化合物は、式(IA-1)又は(IA-2)の化合物であり、式中、Gは、 $-O-(CH_2)_{2\sim4}-NR^{9a}R^{10a}$ 、 $-O-(CH_2)_{2\sim4}-NR^{9b}R^{10b}$ 又は $-O-(CH_2)_{1\sim4}-CR^{11}R^{12}R^{13}$ である。

20

【0121】

様々な実施形態において、式(I)の化合物は、式(IA-1)又は(IA-2)の化合物であり、式中、Gは、 $-O-CR^{11}R^{12}R^{13}$ である。

【0122】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IA-1)の化合物であり、式中、Gは、 $-O-(CH_2)_{2\sim4}-NR^{9a}R^{10a}$ 、 $-O-(CH_2)_{2\sim4}-NR^{9b}R^{10b}$ 、又は $-O-(CH_2)_{1\sim4}-CR^{11}R^{12}R^{13}$ 、又は $-O-CR^{11}R^{12}R^{13}$ である。

【0123】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IA-1)の化合物であり、式中、Gは、 $-O-(CH_2)_{2\sim4}-NR^{9a}R^{10a}$ 、 $-O-(CH_2)_{2\sim4}-NR^{9b}R^{10b}$ 又は $-O-(CH_2)_{1\sim4}-CR^{11}R^{12}R^{13}$ である。

30

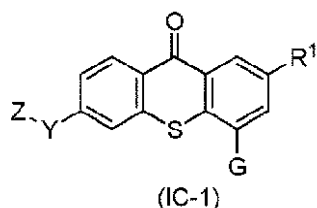
【0124】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IA-1)の化合物であり、式中、Gは、 $-O-CR^{11}R^{12}R^{13}$ である。

【0125】

様々な実施形態において、式(I)の化合物は、式(IC-1)：

【化 2 8】



40

(式中、

Gは、 $-O-(CH_2)_{2\sim4}-NR^{9a}R^{10a}$ 、 $-O-(CH_2)_{2\sim4}-NR^{9b}R^{10b}$ 又は $-O-(CH_2)_{1\sim4}-CR^{11}R^{12}R^{13}$ である)

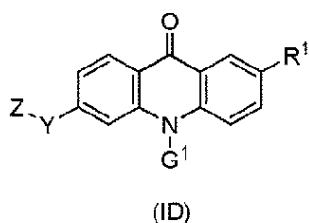
の化合物である。

【0126】

50

様々な実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (ID) :

【化 29】



10

(式中、

G¹ は、- (CH₂)_{2~4} - NR^{9a}R^{10a}、- (CH₂)_{2~4} - NR^{9b}R^{10b} 又は - (CH₂)_{1~4} - CR¹¹R¹²R¹³ である)

の化合物である。

【0127】

様々な実施形態において、式 (I) の化合物は、

5 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] - 3 - フェノキシ - 9H - キサンテン - 9 - オン ;

3 - ({ 5 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] - 9 - オキソ - 9H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - N - フェニルベンズアミド ;

20

5 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] - 3 - ({ 6 - [2 - (4 - メトキシフェニル)エチル] - 3 - ピリジニル } オキシ) - 9H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9H - キサンテン - 9 - オン ;

3 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) - N - フェニルベンズ - アミド ;

1 - (3 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - フェニルウレア ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - (3 - メトキシ - 4 - ((4 - メチルベンジル) オキシ) フェノキシ) - 2 - メチル - 9H - キサンテン - 9 - オン ;

30

4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9H - キサンテン - 9 - オン ;

6 - ((5 , 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) オキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 2 - メチル - 9H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - ((6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - ((6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - ((5 - メトキシ - 6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9H - キサンテン - 9 - オン ;

40

4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - ((6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) メトキシ) - ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - ((6 - ((4 - メトキシベンジル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - ((4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9H - キサンテン - 9 - オン ;

50

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

6 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) オキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - (4 - メトキシフェネチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

(2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - (6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ニコチノイル) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - (3 - オキソ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - (3 - モルホリノ - 3 - オキソプロピル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

N - シクロペンチル - 2 - ((5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) アセトアミド ;

N - (2 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - エチル) シクロペンタンカルボキサミド ;

N - (2 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド ;

3 - (5 - ((5 - (2 - アミノエトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - N - シクロペンチルプロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) - ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

4 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

3 - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) - N - フェニル - ベンズアミド ;

1 - (3 - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - フェニルウレア ;

2 - メチル - 4 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (4 - (ジメチルアミノ) ブトキシ) - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

2 - メチル - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

2 - メチル - 4 - (2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) エトキシ) - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

10

20

30

40

50

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) - ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

2 - クロロ - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

3 - ({ 7 - クロロ - 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - N - フェニル - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 6 - ({ 6 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 3 - ピリジニル } オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

3 - (5 - ((7 - ブロモ - 5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - N - シクロペンチルプロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) チオ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 5 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 5 - メトキシ - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((6 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) フェニル) プロパンアミド ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - チオキサンテン - 9 - オン ;

3 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - チオキサンテン - 3 - イル) オキシ) - N - フェニルベンズアミド ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - (4 - メトキシフェネチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - チオキサンテン - 9 - オン ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - チオキサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

10 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - メチル - 6 - (フェニルチオ) アクリジン - 9 (10 H) - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジエチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - [5 - ({ 7 - メチル - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - 2 - ピリジニル] プロパンアミド ;

10

20

30

40

50

N - シクロペンチル - 3 - [5 - ({ 5 - [2 - (ジイソプロピルアミノ) エトキシ] - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - 2 - ピリジニル] プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

10

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

20

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

30

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (3 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - [5 - ({ 7 - メチル - 5 - [3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ] - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - 2 - ピリジニル] プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

40

N - シクロペンチル - 3 - [5 - ({ 7 - メチル - 5 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジニル) オキシ] - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - 2 - ピリジニル] プロパンアミド ;

(R) - N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

(S) - N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジ

50

ン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピペリジン - 2 - イル) メトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - (2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ; 又は

その薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体である。

【 0 1 2 8 】

様々な実施形態において、式 (I) の化合物は、

5 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 3 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

3 - ({ 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - N - フェニルベンズアミド ;

5 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 3 - ({ 6 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 3 - ピリジニル } オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

3 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) - N - フェニルベンズ - アミド ;

1 - (3 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - フェニルウレア ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - (3 - メトキシ - 4 - ((4 - メチルベンジル) オキシ) フェノキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

6 - ((5 , 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) オキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((5 - メトキシ - 6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メトキシ) - ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - ((4 - メトキシベンジル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - ((4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - (((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

10

20

30

40

50

6 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) オキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;
 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - (4 - メトキシフェネチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;
 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;
 (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - (6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ニコチノイル) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;
 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イル) プロパンアミド ;
 N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;
 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - (3 - オキソ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;
 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - (3 - モルホリノ - 3 - オキソプロピル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;
 N - シクロペンチル - 2 - ((5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) アセトアミド ;
 N - (2 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - エチル) シクロペンタンカルボキサミド ;
 N - (2 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド ;
 3 - (5 - ((5 - (2 - アミノエトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - N - シクロペンチルプロパンアミド ;
 N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) - ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;
 4 - [3 - (ジメチルアミノ) プロボキシ] - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;
 3 - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロボキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) - N - フェニル - ベンズアミド ;
 1 - (3 - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロボキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - フェニルウレア ;
 2 - メチル - 4 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;
 4 - (4 - (ジメチルアミノ) ブトキシ) - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;
 2 - メチル - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;
 2 - メチル - 4 - (2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) エトキシ) - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;
 N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) - ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

10

20

30

40

50

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

2 - クロロ - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

3 - ({ 7 - クロロ - 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - N - フェニル - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 6 - ({ 6 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 3 - ピリジニル } オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

3 - (5 - ((7 - ブロモ - 5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - N - シクロペンチルプロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) チオ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 5 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 5 - メトキシ - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((6 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) フェニル) プロパンアミド ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - チオキサンテン - 9 - オン ;

3 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - チオキサンテン - 3 - イル) オキシ) - N - フェニルベンズアミド ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - (4 - メトキシフェネチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - チオキサンテン - 9 - オン ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - チオキサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ; 若しくは

10 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - メチル - 6 - (フェニルチオ) アクリジン - 9 (10 H) - オン ; 又は

その薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体である。

【 0 1 2 9 】

様々な実施形態において、式 (I) の化合物は、

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジエチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - [5 - ({ 7 - メチル - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - 2 - ピリジニル] プロパンアミド ;

10

20

30

40

50

N - シクロペンチル - 3 - [5 - ({ 5 - [2 - (ジイソプロピルアミノ) エトキシ] - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - 2 - ピリジニル] プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

10

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

20

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

30

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (3 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - [5 - ({ 7 - メチル - 5 - [3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ] - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - 2 - ピリジニル] プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

40

N - シクロペンチル - 3 - [5 - ({ 7 - メチル - 5 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジニル) オキシ] - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - 2 - ピリジニル] プロパンアミド ;

(R) - N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

(S) - N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジ

50

ン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピペリジン - 2 - イル) メトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - (2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ; 又は

その薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体である。

【 0 1 3 0 】

様々な実施形態において、式 (I) の化合物は、

5 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 3 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

3 - ({ 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - N - フェニルベンズアミド ;

5 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 3 - ({ 6 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 3 - ピリジニル } オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

3 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) - N - フェニルベンズ - アミド ;

1 - (3 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - フェニルウレア ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - (3 - メトキシ - 4 - ((4 - メチルベンジル) オキシ) フェノキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

6 - ((5 , 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) オキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((5 - メトキシ - 6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メトキシ) - ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - ((4 - メトキシベンジル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - ((4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - (((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

10

20

30

40

50

6 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル) オキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - (4 - メトキシフェネチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

(2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - (6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ニコチノイル) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - (3 - オキソ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - (3 - モルホリノ - 3 - オキソプロピル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

N - シクロペンチル - 2 - ((5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) アミノ) アセトアミド ;

N - (2 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - エチル) シクロペンタンカルボキサミド ;

N - (2 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド ;

3 - (5 - ((5 - (2 - アミノエトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - N - シクロペンチルプロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) - ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

4 - [3 - (ジメチルアミノ) プロボキシ] - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

3 - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロボキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) - N - フェニル - ベンズアミド ;

1 - (3 - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロボキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - フェニルウレア ;

2 - メチル - 4 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

4 - (4 - (ジメチルアミノ) ブトキシ) - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

2 - メチル - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

2 - メチル - 4 - (2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) エトキシ) - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) - ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

10

20

30

40

50

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

2 - クロロ - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

3 - ({ 7 - クロロ - 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - N - フェニル - ベンズアミド ;

2 - クロロ - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 6 - ({ 6 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 3 - ピリジニル } オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン ;

3 - (5 - ((7 - ブロモ - 5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - N - シクロペンチルプロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) チオ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 5 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ;

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 5 - メトキシ - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ; 若しくは

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((6 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) フェニル) プロパンアミド ; 又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体である。

【 0 1 3 1 】

様々な実施形態において、式 (I) の化合物は、

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - チオキサンテン - 9 - オン ;

3 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - チオキサンテン - 3 - イル) オキシ) - N - フェニルベンズアミド ;

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - (4 - メトキシフェネチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - チオキサンテン - 9 - オン ; 若しくは

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - チオキサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ; 又は

その薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体である。

【 0 1 3 2 】

様々な実施形態において、式 (I) の化合物は、

10 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - メチル - 6 - (フェニルチオ) アクリジン - 9 (10 H) - オン ; 又は

その薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体である。

【 0 1 3 3 】

様々な実施形態において、式 (I) の化合物は、

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) - オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド ; 又は

その薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体である。

【 0 1 3 4 】

様々な実施形態において、医薬組成物は、1つ以上の追加の治療薬、例えば1つ以上の抗癌剤を含む。

【0135】

様々な実施形態において、キットは、1つ以上の追加の治療薬、例えば1つ以上の抗癌剤を含む。

【0136】

様々な実施形態において、本方法は、治療的有効量の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体と、1つ以上の追加の治療薬とを同時に、連続的に、又は別々に投与することを含む。

【0137】

様々な実施形態において、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体は、1つ以上の追加の治療薬、例えば1つ以上の抗癌剤と同時に、連続的に、又は別々に投与するためのものである、使用のための化合物である。

【0138】

様々な実施形態において、医薬は、1つ以上の追加の治療薬、例えば1つ以上の抗癌剤を更に含む。

【0139】

様々な実施形態において、医薬は、1つ以上の追加の治療薬、例えば1つ以上の抗癌剤と同時に、連続的に、又は別々に投与するためのものである。

【0140】

いくつかの実施形態において、CSF-1Rの阻害は、CSF-1Rによって仲介される疾患又は状態の処置を含む。

【0141】

いくつかの実施形態において、CSF-1Rを阻害することは、癌を含む増殖性又は新生物疾患及び状態；骨疾患又は状態；炎症性疾患又は状態；並びに自己免疫性疾患及び状態からなる群から選択される疾患又は状態を処置することを含む。

【0142】

様々な実施形態において、CSF-1R仲介による疾患又は状態は、癌を含む増殖性又は新生物疾患及び状態；骨疾患又は状態；及び炎症性疾患又は状態；並びに自己免疫性疾患及び状態からなる群から選択される。

【0143】

様々な実施形態において、疾患又は状態は、癌を含む増殖性又は新生物疾患及び状態からなる群から選択される。

【0144】

特定の実施形態において、疾患又は状態は、癌である。

【0145】

様々な実施形態において、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体或いは医薬は、1つ以上の抗癌剤との組み合わせ及び/若しくは放射線療法との組み合わせで投与されるか、又は投与されるためのものである。

【0146】

様々な実施形態において、抗癌剤は、免疫調節剤である。

【0147】

様々な実施形態において、免疫調節剤は、抗体チェックポイント阻害剤等のチェックポイント阻害剤、例えばPD-1、PDL-1若しくはCTLA-4抗体又はインドールアミンジオキシゲナーゼIDO阻害剤である。

【0148】

様々な実施形態において、医薬組成物、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体或いは医薬は、経口投与されるか、又は経口投与されるためのものである。

【0149】

10

20

30

40

50

様々な実施形態において、化合物は、約 50 μ M 以下、例えば 45、40、35、30、25、20、15、10、9、8、7、6、5、4 又は 3 μ M 以下の、CSF-1R の阻害に関する IC₅₀ 値を有する。

【0150】

様々な実施形態において、化合物は、VEGFR2 の阻害に関する IC₅₀ の値よりも少なくとも約 5 倍低い、好ましくは 10、15、20、25、30、40、50、75 又は 100 倍低い、CSF-1R の阻害に関する IC₅₀ 値を有する。

【0151】

様々な実施形態において、式 (I) の化合物は、CD11b 陽性細胞及び / 又は CD24 陽性細胞のレベルの低下、例えば実施例に記載するように黒色腫異種移植を有するマウスで試験された際、PLX3397 により提供される少なくとも 40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 又は 99% の低下を提供する。

10

【0152】

様々な実施形態において、式 (I) の化合物は、白血球のレベルの低下、例えば実施例に記載するように黒色腫異種移植を有するマウスで試験された際、PLX3397 により提供される少なくとも 40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 又は 99% の低下を提供する。

【0153】

様々な実施形態において、白血球は、単球、マクロファージ、ナチュラルキラー細胞及び / 又は好中球である。

20

【0154】

様々な実施形態において、白血球は、マクロファージである。

【0155】

本明細書に開示される数の範囲の参照 (例えば、1 ~ 10) は、その範囲内の全ての有理数 (例えば、1、1.1、2、3、3.9、4、5、6、6.5、7、8、9 及び 10) 及びその範囲内の有理数の任意の範囲 (例えば、2 ~ 8、1.5 ~ 5.5 及び 3.1 ~ 4.7) も含み、従って、本明細書で明白に開示される全範囲の全下位範囲は、本明細書で明白に開示されることが意図される。これらは、特に意図されるものの単なる例であり、挙げられた最小値と最大値との間の全ての可能な数値の組み合わせは、本明細書に同様に明白に述べられていると見なすべきである。

30

【0156】

本発明はまた、広義には、本出願の明細書に言及されるか又は示される部分、要素及び特徴並びに任意の 2 つ以上の前記部分、要素又は特徴の任意の又は全ての組み合わせを個別に又は集合的に含むことができ、且つ本発明が関連する技術分野の既知の均等物を有する特定の整数が本明細書で言及される場合、そのような既知の均等物は、あたかも個別に示されるかのように本明細書に組み込まれると見なされる。

【0157】

本発明を上記に広く定義したが、当業者は、本発明がそれらに限定されず、本発明が、以下の説明がその例を提供する実施形態も含むことを認識するであろう。

【0158】

添付の図面と関連して本発明を説明する。

40

【図面の簡単な説明】

【0159】

【図 1】黒色腫異種移植を有するマウスを本発明の化合物 22 のジメタンスルホン酸塩 (「化合物 22」)、PLX3397 (ペキシダルチニブ、「PLX」) 及び対照 (「CTRL」) で処置した後の CD11b 陽性細胞 (CD11b (+)) のレベルを示すグラフである。

【図 2】黒色腫異種移植を有するマウスを本発明のジメタンスルホン酸塩化合物 22 (「化合物 22」)、PLX3397 (ペキシダルチニブ、「PLX」) 及び対照 (「CTRL」) 処置した後の CD24 陽性細胞 (CD24 (+)) のレベルを示すグラフである。

50

【発明を実施するための形態】

【0160】

定義

本明細書及び特許請求の範囲で使用される用語「含んでいる」は、「少なくとも部分的になる」を意味する。本明細書及び特許請求の範囲において、用語「含んでいる」を含む各記載を解釈する場合、それ以外の特徴又はこの用語の前に記載されたものも存在し得る。「含む (comprise)」及び「含む (comprises)」等の関連する用語も同様に解釈されるべきである。

【0161】

本明細書で使用される用語「及び/又は」は、「及び」若しくは「又は」又は両方を意味する。

【0162】

本明細書で使用される、名詞に続く「(s)」は、その名詞の複数形及び/又は単数形を意味する。

【0163】

疾患又は状態の処置に関連して本明細書で使用される用語「処置」並びに「処置している」及び「処置する」等の関連する用語は、一般に、幾分かの所望の治療効果が達成されるヒト又は非ヒト対象の処置に関連する。治療効果は、例えば、疾患又は状態の阻害、軽減、寛解、停止又は予防であり得る。

【0164】

「対象」は、ヒト又は非ヒト動物、好ましくは哺乳動物である脊椎動物を指す。非ヒト哺乳動物としては、非限定的に、畜牛、羊、豚、鹿及び山羊等の家畜；犬、猫及び馬等のスポーツ及び伴侶動物；並びにマウス、ラット、兎及びモルモット等の研究動物が挙げられる。好ましくは、対象は、ヒトである。

【0165】

「治療的有効量」(又は「有効量」)は、臨床成績を含む有益な又は所望の結果を達成するのに十分な量である。治療的有効量は、様々な投与経路による1回以上の投与で投与され得る。対象に投与される有効量の化合物は、例えば、化合物が投与される目的、投与モード、任意の共投与化合物の性質及び投与量並びに対象の特徴、例えば全体的な健康、他の疾患、年齢、性別、遺伝子型、体重及び薬物に対する寛容性に依存する。当業者は、これらの任意の他の関連因子を考慮して適切な投与量を決定することができるであろう。

【0166】

本明細書の式で使用される一般的な化学用語は、それらの通常の意味を有する。

【0167】

使用されている用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、単独で又は他の用語との組み合わせで、特に示さない限り、F、Cl、Br及びIを指す。

【0168】

本明細書で使用される用語「アルキル」は、単独で又は他の用語との組み合わせで、特に示さない限り、直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素基の基を指す。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1~6、1~4、2~6、2~4、1~3又は2若しくは3個の炭素原子を有する。そのような基は、本明細書でC₁~6アルキル、C₁~4アルキル、C₂~6アルキル、C₂~4アルキル、C₁~3アルキル又はC₂~3アルキル基と称することができる。アルキル基の例としては、非限定的にメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、3-ペンタニル、アミル、ネオペンチル、3-メチル-2-ブタニル、第3級アミル、n-ヘキシル等が挙げられる。

【0169】

本明細書で使用される用語「アルキレン」は、単独で又は他の用語との組み合わせで、特に示さない限り、アルキル基の二価基を指す。いくつかの実施形態において、アルキレン基は、1~6、1~4、2~6、2~4、1~3又は2若しくは3個の炭素原子を有する

10

20

30

40

50

。そのような基は、本明細書でC₁～6アルキレン、C₁～4アルキレン、C₂～6アルキレン、C₂～4アルキレン、C₁～3アルキレン又はC₂～3アルキレン基と称することができる。アルキレン基の基は、基の同じ炭素原子又は異なる炭素原子上に存在し得る。

【0170】

本明細書で使用される用語「アリール」は、単独で又は他の用語との組み合わせで、特に示さない限り、環式芳香族炭化水素基の基を指す。アリール基は、単環式及び二環式環系を含む。アリール基は、芳香族-シクロアルキル及び芳香族-シクロアルケニル縮合環系も含む。アリール基の例としては、非限定的に、フェニル、ナフチル、アズレニル、ペントレニル、インデニル、インダニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル等が挙げられる。いくつかの実施形態において、アリール基は、6～10個の環炭素原子を有する。そのような基は、本明細書で6～10員アリール基を称することができる。いくつかの実施形態において、アリール基は、フェニル基である。

10

【0171】

本明細書で使用される用語「アリーレン」は、単独で又は他の用語との組み合わせで、特に示さない限り、アリール基の二価基を指す。いくつかの実施形態において、アリーレン基は、6～10個の炭素原子を有する。そのような基は、本明細書で6～10員アリーレン基と称することができる。いくつかの実施形態において、アリーレン基は、フェニレン基、例えば1,3-フェニレン又は1,4-フェニレンである。

【0172】

本明細書で使用される用語「シクロアルキル」は、単独で又は他の用語との組み合わせで、特に示さない限り、環式飽和炭化水素基の基を指す。シクロアルキル基は、単環式、二環式及び三環式環系を含む。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、単環式又は二環式である。特定の実施形態において、シクロアルキル基は、単環式である。単環式シクロアルキル基の例としては、非限定的に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。二及び三環式環系は、架橋、スピロ、及縮合シクロアルキル環系を含む。二及び三環式環シクロアルキル系の例としては、非限定的に、ビスクロ[2.1.1]ヘキサニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル、アダマンチル及びデカリニルが挙げられる。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3～10、4～10、3～7、4～7、3～6、4～6、3～5、5若しくは6又は4若しくは5個の環炭素原子を有する。そのような基は、本明細書で3～10、4～10、3～7、4～7、3～6、4～6、3～5、5若しくは6又は4若しくは5員シクロアルキル基と称することができる。特定の実施形態において、シクロアルキル基は、3～10個の炭素原子、3～7個の炭素原子又は4～7個の炭素原子を有する。特定の特に想定している実施形態では、シクロアルキル基は、5又は6個の環炭素原子を有する。

20

30

【0173】

本明細書で使用される用語「シクロアルキレン」は、単独で又は他の用語との組み合わせで、特に示さない限り、シクロアルキル基の二価基を指す。いくつかの実施形態において、シクロアルキレン基は、3～10、4～10、3～7、4～7、3～6、4～6、3～5、5若しくは6又は4若しくは5個の環炭素原子を有する。そのような基は、本明細書で3～10、4～10、3～7、4～7、3～6、4～6、3～5、5若しくは6又は4若しくは5員シクロアルキレン基と称することができる。特定の実施形態において、シクロアルキレン基は、3～10個の環炭素原子、3～7個の環炭素原子又は4～7個の環炭素原子を有する。特定の特に想定している実施形態では、シクロアルキレン基は、5又は6個の環炭素原子を有する。

40

【0174】

本明細書で使用される用語「シクロアルケニル」は、単独で又は他の用語との組み合わせで、特に示さない限り、2つの環炭素原子間に少なくとも1つの二重結合を有する非芳香族環式炭化水素基の基を指す。シクロアルケニル基は、単環式、二環式及び三環式環系を含む。いくつかの実施形態において、シクロアルケニル基は、単環式又は二環式である。

50

特定の実施形態において、シクロアルケニル基は、単環式である。いくつかの実施形態において、シクロアルケニル基は、3～10、4～10、3～7、4～7、3～6、4～6、3～5、5若しくは6又は4若しくは5個の環炭素原子を有する。そのような基は、本明細書で3～10、4～10、3～7、4～7、3～6、4～6、3～5、5若しくは6又は4若しくは5員シクロアルケニル基と称することができる。特定の実施形態において、シクロアルケニル基は、3～7個の環炭素原子又は4～7個の環炭素原子を有する。特定の特に想定している実施形態では、シクロアルケニル基は、5又は6個の環炭素原子を有する。シクロアルケニル基の例としては、非限定的に、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル等が挙げられる。

【0175】

本明細書で使用される用語「ヘテロシクリル」は、単独で又は他の用語との組み合わせで、特に示さない限り、4個以上の環原子を含む非芳香族環系を指し、その環原子の1つ以上は、窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態において、環ヘテロ原子の少なくとも1つは、窒素である。環の窒素及び硫黄ヘテロ原子は、酸化形態で存在することができる。例えば、第3級環窒素原子は、N-オキシドとして存在することができ、硫黄環ヘテロ原子は、スルフィニル又はスルホニルとして存在することができる。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式及び三環式環系を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、単環式又は二環式である。特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、単環式である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、4～10、4～8、4～7、4～6又は5若しくは6個の環原子を有する。そのような基は、本明細書で4～10、4～8、4～7、4～6又は5若しくは6員ヘテロシクリル基と称することができる。特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、4～10個の環原子又は4～7個の環原子を有する。特定の特に想定している実施形態では、ヘテロシクリル基は、5又は6個の環原子を有する。ヘテロシクリル基は、部分不飽和及び飽和環系、例えばイミダゾリニル及びイミダゾリジニルを含む。ヘテロシクリル基は、ヘテロ原子を含む縮合、スピロ及び架橋環系、例えば2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプチル、2,6-アザスピロ[3.3]ヘプチル、キヌクリジニル等を含む。ヘテロシクリル基の例としては、非限定的に、アゼチジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、トリチアニル等が挙げられる。

【0176】

本明細書で使用される用語「ヘテロシクリレン」は、単独で又は他の用語との組み合わせで、特に示さない限り、ヘテロシクリル基の二価基を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリレン基は、4～10、4～8、4～7、4～6又は5若しくは6個の環原子を有する。そのような基は、本明細書で4～10、4～8、4～7、4～6又は5若しくは6員ヘテロシクリレン基と称することができる。特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、4～10個の環原子又は4～7個の環原子を有する。特定の特に想定している実施形態では、ヘテロシクリル基は、5又は6個の環原子を有する。

【0177】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は、単独で又は他の用語との組み合わせで、特に示さない限り、環原子の1つ以上が窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子である、5個以上の環原子を含む芳香族環系の基を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロ原子の少なくとも1つは、窒素である。環の窒素及び硫黄ヘテロ原子は、酸化形態で存在することができる。例えば、第3級環窒素原子は、N-オキシドとして存在することができ、硫黄環ヘテロ原子は、スルフィニル又はスルホニルとして存在することができる。ヘテロアリール基は、単環式及び二環式環系を含む

10

20

30

40

50

。特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、単環式である。ヘテロアリール基は、全ての環が芳香族である縮合環系、例えばインドリルを含み、また1つのみの環が芳香族である縮合環系、例えば2,3-ジヒドロインドリルを含む。ヘテロアリール基の例としては、非限定的に、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾニル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チオフエニル、ベンゾチオフエニル、フラニル、ベンゾフラニル、インドリル、アザインドリル（ピロピリジニル）、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾロピリジニル、トリアゾロピリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イソオキサゾロピリジニルキサンチニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル及びキナゾリニルが挙げられる。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、5～10、5～8又は5若しくは6個の環原子を有する。そのような基は、本明細書で5～10、5～8又は5若しくは6員ヘテロアリール基と称することができる。特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、5～10又は5若しくは6個の環原子を有する。特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、5又は6個の環原子を有する。

10

【0178】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリーレン」は、単独で又は他の用語との組み合わせで、特に示さない限り、ヘテロアリール基の二価基を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロアリーレン基は、5～10個の環原子、5～8又は5若しくは6個の環原子を有する。そのような基は、本明細書で5～10、5～8又は5若しくは6員ヘテロアリーレン基と称することができる。特定の実施形態において、ヘテロアリーレン基は、5～10又は5若しくは6個の環原子を有する。特定の実施形態において、ヘテロアリーレン基は、5又は6個の環原子を有する。

20

【0179】

本明細書で使用される用語「置換された」は、示される基の1つ以上の水素原子が、独立して選択される1つ以上の好適な置換基で置き換えられていることを意味することが意図されるが、但し、置換基が結合している各原子の通常の原子価を超えないこと、及びその置換が安定な化合物をもたらすことを条件とする。好適な置換基は、本明細書に示される場合による置換基を含む。

【0180】

本明細書で使用される用語「安定な」は、製造が可能であるように十分な安定性を有し、また本明細書に記載する目的に有用であるように十分な期間にわたり、その完全性を維持する化合物を指す。

30

【0181】

本発明の化合物には不斉又はキラル中心が存在し得る。不斉又はキラル中心は、キラル原子の3次元空間における置換基の立体配置に応じて(R)又は(S)と指定され得る。エナンチオマー的に富んだ及びジアステレオマー的に富んだ立体化学異性体の混合物を含む、ジアステレオマー、エナンチオマー及びエピマー形態、並びにd-異性体及びl-異性体、並びにそれらの混合物を含む、化合物の全ての立体化学異性体の本明細書に含まれる。

【0182】

個々のエナンチオマーは、市販のエナンチオピュアな出発物質から合成により、又はエナンチオマー混合物を調製し、混合物を個々のエナンチオマーに分割することにより調製することができる。分割方法は、エナンチオマー混合物をジアステレオマーの混合物に変換し、例えば再結晶化又はクロマトグラフィー及び当該技術分野で既知の任意の他の適切な方法によりジアステレオマーを分離することを含む。規定の立体化学を有する出発物質は、市販されているか、又は作製され、必要に応じて当該技術分野で周知の技術により分割され得る。

40

【0183】

本発明の化合物は、*c i s*、*t r a n s*、*s y n*、*a n t i*、*e n t g e g e n* (E) 及び *z u s a m m e n* (Z) 異性体を含む立体配座異性体又は幾何立体異性体としても存在

50

することができる。全てのそのような立体異性体及びそれらの任意の混合物は、本発明の範囲内にある。

【 0 1 8 4 】

本発明の化合物の任意の互変異性型異性体又はそれらの混合物も本発明の範囲内にある。当業者が認識するように、非常に様々な官能基及び他の構造が互変異性を示し得る。例としては、非限定的に、ケト/エノール、イミン/エナミン及びチオケトン/エンチオール互変異性が挙げられる。

【 0 1 8 5 】

本発明の化合物は、同位体置換体及びアイソトポマー (i s o t o p o m e r) としても存在し、ここで、化合物の1つ以上の原子は、異なる同位体で置き換えられている。好適な同位体としては、例えば、 ^1H 、 ^2H (D)、 ^3H (T)、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{16}O 及び ^{18}O が挙げられる。それらの同位体を化合物に組み込むための手順は、当業者に明らかであろう。化合物の同位体置換体及びアイソトポマーも本発明の範囲内にある。

【 0 1 8 6 】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩も本発明の範囲内にある。そのような塩としては、酸付加塩、塩基付加塩及び塩基性窒素含有基の第4級塩が挙げられる。

【 0 1 8 7 】

酸付加塩は、遊離塩基形態の化合物を無機又は有機酸と反応させることにより調製することができる。無機酸の例としては、非限定的に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸及びリン酸が挙げられる。有機酸の例としては、非限定的に、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、ステアリン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、イセチオン酸、スルファニル酸、アジピン酸、酪酸及びピバル酸が挙げられる。塩基付加塩は、遊離酸形態の化合物を無機又は有機塩基と反応させることにより調製することができる。無機塩基付加塩の例としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩及び他の生理学的に許容される金属塩、例えばアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム又は亜鉛塩が挙げられる。有機塩基付加塩の例としては、アミン塩、例えばトリメチルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン及びエチレンジアミンの塩が挙げられる。化合物の塩基性窒素含有基の第4級塩は、例えば、化合物をハロゲン化アルキル、例えば塩化、臭化及びヨウ化メチル、エチル、プロピル及びブチル、硫酸ジアルキル、例えば硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル及びジアミル等と反応させることにより調製することができる。

【 0 1 8 8 】

本発明の化合物のN - オキシドも本発明の範囲内にある。

【 0 1 8 9 】

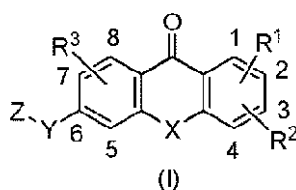
本発明の化合物は、様々な溶媒との溶媒和物として形成されるか又は存在することができる。溶媒が水である場合、溶媒和物は、水和物、例えば一水和物、二水和物又は三水和物と称することができる。化合物の全ての溶媒和形態及び非溶媒和形態は、本発明の範囲内にある。

【 0 1 9 0 】

本発明の化合物及び治療方法

本発明は、本明細書に定義した式 (I) :

【 化 3 0 】



10

20

30

40

50

の三環式複素環式化合物並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物及び立体異性体に関する。

【 0 1 9 1 】

式 (I) に示す付番システムは、利便性のために使用されており、この付番システムは、三環式コアに結合している様々な置換基の相対的な優先度に応じて、式 (I) の化合物の系統名における付番と異なり得ることを当業者は認識するであろう。

【 0 1 9 2 】

本発明者らは、驚くべきことに、式 (I) の化合物が C S F - 1 R (c - F M S) に対する有用な阻害活性を有することを見出した。

【 0 1 9 3 】

本発明者らは、驚くべきことに、特定の実施形態において、式 (I) の化合物が他のキナーゼ、例えば V E G F R - 2 と比較して C S F - 1 R に対して選択的阻害活性を有することも見出した。V E G F R - 2 は、C S F - 1 R に密接に関連するチロシンキナーゼ受容体であるが、標的マクロファージ阻害を標的とすることは知られていない。任意の理論に束縛されるものではないが、本発明者らは、C S F - 1 R に対するこの選択性 (例えば、V E G F R - 2 と比較した) が標的外の臨床毒性を低下させると考える。

【 0 1 9 4 】

標的の阻害に関連して本明細書で使用される用語「選択的」は、標的外の活性と比較して標的の活性を優先的に阻害する能力を指す。「選択的」阻害は、標的外の阻害活性の完全な非存在を意味するものではない。

【 0 1 9 5 】

C S F - 1 R 及び V E G F R - 2 等のキナーゼに対する式 (I) の化合物の阻害活性は、下記の実施例に記載されているもの等、当該技術分野で周知のアッセイを用いて決定することができる。式 (I) の化合物は、下記の実施例に概述する方法により測定して、C S F - 1 R の阻害に関する約 5 0 μ M 以下、例えば 4 5、4 0、3 5、3 0、2 5、2 0、1 5、1 0、9、8、7、6、5、4 又は 3 μ M 以下の I C 5 0 値を有することができる。式 (I) の化合物は、V E G F R 2 の阻害に関する I C 5 0 値よりも少なくとも約 5 倍低い、好ましくは 1 0、1 5、2 0、2 5、3 0、4 0、5 0、7 5 又は 1 0 0 倍低い、C S F - 1 R の阻害に関する I C 5 0 値も有することができる。

【 0 1 9 6 】

本発明は、C S F - 1 R を阻害し、且つ C S F - 1 R によって仲介される疾患及び状態を処置する方法、その処置に使用するための化合物及びその処置のための医薬の製造における式 (I) の化合物の使用にも関する。C S F - 1 R によって仲介される疾患及び状態の例としては、非限定的に、増殖性又は新生物疾患及び状態、例えば癌、並びに骨、炎症性及び自己免疫性疾患又は状態が挙げられる。従って、本発明は、癌を含む増殖性又は新生物疾患及び状態；骨疾患又は状態；炎症性疾患又は状態；並びに自己免疫性疾患及び状態からなる群から選択される疾患又は状態を処置する方法、その処置に使用するための化合物及びその処置のための医薬の製造における式 (I) の化合物の使用にも関する。そのような疾患及び状態としては、非限定的に、国際公開第 2 0 0 7 / 1 2 1 4 8 4 号パンフレット及びそれに引用されている科学文献 (これらの全てが参照により本明細書に組み込まれる) に記載されているものが挙げられる。

【 0 1 9 7 】

疾患又は状態に関連して本明細書で使用される用語「増殖性」は、新生物疾患及び状態を含む、異常な細胞成長及び増殖により特徴付けられる疾患又は状態を指す。疾患又は状態に関連して本明細書で使用される用語「新生物」は、良性腫瘍及び悪性腫瘍、例えば癌腫、肉腫、白血病、神経線維腫症等を含む、新生物細胞成長により特徴付けられる疾患又は状態を指す。

【 0 1 9 8 】

いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、乳癌、結腸癌、毛様細胞白血病、ホジキンリンパ腫、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、胃癌、子宮癌、黒色腫、神経膠芽腫、多発性骨髄

10

20

30

40

50

腫、転移性骨癌を含む骨癌、リンパ腫、急性骨髄性白血病、慢性骨髄球性白血病、膀胱癌、頸部癌、子宮内膜癌、胃癌、突発性骨髄線維症、カポジ肉腫、肝癌、腎臓癌、骨髄形成異常、そのような癌の転移、腱滑膜巨細胞腫、腫瘍 (neoplasia)、癌細胞成長、腫瘍成長、腫瘍転移、腫瘍血管新生、関節リウマチ、コラーゲン誘導関節炎及び炎症性関節炎を含む関節炎、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、クローン病、喘息、色素性絨毛結節性滑膜炎、乾癬、潰瘍性大腸炎、骨痛、多発性硬化症、同種移植片拒絶、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、サルコイドーシス、慢性糸球体腎炎を含む糸球体腎炎、脳脊髄炎、骨粗鬆症、骨吸収、癌化学療法による骨量減少、慢性炎症、子宮内膜症、グルココルチコイド誘導骨粗鬆症、組織球増殖症 X、炎症、溶骨性骨病変、溶骨性骨疾患、骨パジェット病、歯周炎、人工関節周囲骨溶解、前立腺炎、乾癬性 (psiratic) 関節炎並びに住血吸虫症からなる群から選択される。

10

【0199】

特定の実施形態において、疾患又は状態は、乳癌、結腸癌、毛様細胞白血病、ホジキンリンパ腫、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、胃癌、子宮癌、黒色腫、神経膠芽腫、多発性骨髄腫、転移性骨癌を含む骨癌、リンパ腫、急性骨髄性白血病、慢性骨髄球性白血病、膀胱癌、頸部癌、子宮内膜癌、胃癌、突発性骨髄線維症、カポジ肉腫、肝癌、腎臓癌、骨髄形成異常、そのような癌の転移、腱滑膜巨細胞腫、腫瘍、癌細胞成長、腫瘍成長、腫瘍転移及び腫瘍血管新生からなる群から選択される。

【0200】

特定の実施形態において、疾患又は状態は、関節炎 (関節リウマチを含む)、全身性エリテマトーデス (SLE)、炎症性腸疾患 (IBD)、クローン病、喘息及び色素性絨毛結節性滑膜炎、骨吸収、癌化学療法による骨量減少、慢性炎症、子宮内膜症、グルココルチコイド誘導骨粗鬆症、組織球増殖症 X、炎症、腫瘍、溶骨性骨病変、溶骨性骨疾患、骨パジェット病、歯周炎、人工関節周囲骨溶解、前立腺炎、乾癬性関節炎、住血吸虫症並びに破骨細胞形成からなる群から選択される。

20

【0201】

様々な実施形態において、疾患又は状態は、癌である。いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、肺癌、非小細胞肺 (NSCL) 癌、肺細気管支肺胞上皮癌、骨癌、転移性骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭部又は頸部の癌、黒色腫、皮膚又は眼球内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃 (stomach) 癌、胃 (gastric) 癌、結腸癌、乳癌、ファロピウス管の癌腫、子宮内膜の癌腫、子宮頸部の癌腫、膣の癌腫、外陰の癌腫、ホジキンリンパ腫、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、前立腺癌、膀胱の癌、腎臓又は尿管の癌、腎癌、腎細胞癌腫、腎盂の癌腫、中皮腫、肝細胞癌、胆道癌、中枢神経系 (CNS) の新生物、脊椎軸腫瘍、脳幹グリア細胞腫、神経膠芽腫、多形神経膠芽腫、星状細胞腫、シュワン細胞腫、上衣腫、髄芽腫、髄膜腫、扁平上皮癌、下垂体腺腫、リンパ腫、リンパ性白血病、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、慢性骨髄球性白血病を含む骨髄球性白血病、突発性骨髄線維症、骨髄形成異常、カポジ肉腫、頸部癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、肝細胞癌、上記の癌の任意のものの難治性及び転移性型又は上記の癌の1つ以上の組み合わせである。いくつかの実施形態において、処置は、原発腫瘍及び新たな転移を同時に処置することを含むことができる。

30

40

【0202】

様々な実施形態において、CSF-1R 仲介による疾患又は状態は、骨、炎症性又は自己免疫性疾患又は状態である。そのような疾患又は状態の例としては、非限定的に歯周炎、組織球増殖症 X (ランゲルハンス細胞組織球症としても既知)、骨粗鬆症、骨パジェット病 (PDB)、癌療法による骨量減少、人工関節周囲骨溶解、グルココルチコイド誘導骨粗鬆症、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、炎症性関節炎 (arthritis)、炎症、全身性エリテマトーデス (SLE)、炎症性腸疾患 (IBD)、クローン病、潰瘍性大腸炎 (UC)、喘息及び色素性絨毛結節性滑膜炎、アテローム性動脈硬化症、慢性糸球体腎炎、骨吸収、慢性炎症、子宮内膜症、溶骨性骨病変、溶骨性

50

骨疾患、前立腺炎、住血吸虫症及び破骨細胞形成が挙げられる。

【0203】

いくつかの実施形態において、本方法は、腫瘍成長及び／又は転移を低減又は予防するためのものである。いくつかの実施形態において、本方法は、破骨細胞形成、骨吸収及び／又は骨病変を軽減又は予防するためのものである。いくつかの実施形態において、本方法は、癌細胞の成長を阻害するためのものである。

【0204】

いくつかの実施形態において、疾患又は状態は、癌、骨粗鬆症、関節炎、アテローム性動脈硬化症及び慢性糸球体腎炎である。特定の実施形態において、疾患又は状態は、骨髄球性白血病、突発性骨髄線維症、乳癌、頸部癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、肝細胞癌、多発性骨髄腫、肺癌、腎癌及び骨癌からなる群から選択される癌である。特定の実施形態において、疾患又は状態は、関節リウマチである。

10

【0205】

本発明は、CSF-1Rの阻害方法に関し、方法は、細胞と、CSF-1Rを阻害するのに有効な量における式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体とを接触させることを含む。細胞は、インビボ、インビトロ又はエキスピボであり得る。細胞がインビボである特定の実施形態において、細胞は、化合物を対象に投与することにより、化合物と接触させることができる。インビトロで又はエキスピボでの細胞内のCSF-1Rの阻害方法は、例えば、多様な診断試験又は研究所での研究において有用であり得る。インビトロで又はエキスピボでの使用のために、用途に応じて約0.1 nM ~ 1 mMの化合物濃度が好適であり得る。

20

【0206】

医薬組成物

本発明は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物に更に関する。

【0207】

用語「薬学的に許容される担体」は、獣医学及びヒト医薬使用に好適な担体を含む、一般に安全で無毒であり、生物学的に又は他に望ましくないものではない、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体と一緒に対象に投与され得る担体（例えば、補助剤又はビヒクル）を指す。

30

【0208】

組成物中に使用できる薬学的に許容される担体としては、非限定的に、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化型薬物送達システム(SEDSS)、例えばd-a-トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸エステル、医薬剤形に使用される界面活性剤、例えばTween又は他の同様の高分子送達マトリクス、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝液物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和野菜脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩又は電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛脂が挙げられる。シクロデキストリン、例えば-、-及び-シクロデキストリン又は化学修飾誘導体、例えば2-及び3-ヒドロキシプロピル-3-シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリン又は他の可溶性誘導体も、送達を向上させるために有利に使用され得る。油溶液又は懸濁液は、乳剤及び又は懸濁液等の薬学的に許容される剤形の調製に通常使用されている長鎖アルコール希釈剤若しくは分散剤又はカルボキシメチルセルロース又は同様の分散剤も含むことができる。

40

【0209】

組成物は、非限定的に経口又は非経口（局所、皮下、筋内及び静脈内を含む）投与を含む

50

任意の選択経路による対象への投与を可能にするように処方される。例えば、組成物は、意図される投与経路及び標準的な医薬実践に関連して選択される、薬学的に許容される適切な担体（賦形剤、希釈剤、補助剤及びそれらの組み合わせを含む）と共に処方され得る。例えば、組成物は、散剤、液剤、錠剤若しくはカプセル剤として経口投与されるか、又は軟膏、クリーム若しくはローションとして局所投与することができる。好適な製剤は、必要に応じて、乳化剤、抗酸化剤、香味剤又は着色剤を含む追加の薬剤を含み得、また急速、遅延、改変、持続、パルス又は制御放出のために適合され得る。

【0210】

経口投与に好適な剤形の例としては、非限定的に、治療的有效量の組成物を提供することが可能な錠剤、カプセル剤、ロゼンジ若しくは同様の形態又は任意の液体形態、例えばシロップ剤、水性溶液、乳剤等が挙げられる。カプセル剤は、ゼラチン又はセルロース等、任意の標準的な薬学的に許容される物質を含むことができる。錠剤は、活性成分と固体担体及び滑沢剤との混合物を圧縮することによる従来の手順に従って処方することができる。固体担体の例としては、澱粉及び糖ペントナイトが挙げられる。活性成分は、結合剤、例えば乳糖又はマンニトール、従来 of 充填剤及び錠剤形成剤を含むハードシェルの錠剤又はカプセルの形態で投与することもできる。経皮投与に好適な剤形の例としては、非限定的に、経皮パッチ、経皮絆創膏等が挙げられる。

10

【0211】

組成物の局所投与に好適な剤形の例としては、皮膚に直接適用されるか、又はパッド、パッチ等の中間体を介して適用される任意のローション、スティック、噴霧、軟膏、ペースト、クリーム、ゲル等が挙げられる。組成物の坐薬投与に好適な剤型の例としては、体孔内に挿入される任意の固体剤形、特に直腸内、膣内及び尿道内に挿入されるものが挙げられる。

20

【0212】

組成物の注射に好適な剤形の例としては、静脈内注射、皮下、真皮下及び筋肉内投与又は経口投与による単回又は多回投与等、ボーラスによる送達等が挙げられる。組成物のデポ投与に好適な剤形の例としては、ペレット又は固体形態が挙げられ、ここで、活性物質は、生分解性ポリマーのマトリクス、マイクロエマルジョン、リポソーム中に封入されるか、又はマイクロカプセル化されている。

【0213】

組成物のための注入装置の例としては、所望の回数の用量又は定常状態の投与を提供するための注入ポンプを含み、移植可能な薬物ポンプを含む。組成物のための移植可能な注入装置の例としては、活性物質が生分解性ポリマー若しくは合成ポリマー、例えばシリコン、シリコンゴム、サイラスティック若しくは同様のポリマー中に封入されるか、又はそのポリマー全体に分散された任意の固体形態が挙げられる。組成物の経粘膜送達に好適な剤形の例としては、活性成分に加えて当該技術分野で適切として知られる担体に加えて含まれる、浣腸のための保存溶液 (depositories solution)、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、噴霧溶液、粉末及び同様の製剤が挙げられる。そのような剤形は、組成物の吸入又は通気に好適な形態を含み、その組成物は、薬学的に許容される水性若しくは有機溶媒若しくはそれらの混合物中の溶液及び/若しくは懸濁液並びに/又は粉末を含む組成物を含む。組成物の経粘膜投与は、任意の粘膜を使用できるが、鼻、頬、膣及び直腸組織が通常使用される。組成物の経鼻投与に好適な製剤は、液体形態、例えば経鼻噴霧、点鼻で、又はネブライザーによるエアロゾル（ポリマー粒子の水性又は油性溶液を含む）投与により投与することができる。製剤は、水性溶液として、例えば生理食塩水、ベンジルアルコール若しくは他の好適な保存剤、バイオアベイラビリティを向上させる吸収促進剤、フルオロカーボン及び/又は当該技術分野で既知の他の可溶化剤若しくは分散剤を使用した溶液中で調製することができる。

30

40

【0214】

組成物の頬側又は舌下投与に好適な剤形の例としては、ロゼンジ、錠剤等が挙げられる。組成物の点眼に好適な剤形の例としては、インサート並びに/又は薬学的に許容される水

50

性若しくは有機溶媒中の溶液及び／若しくは懸濁液を含む組成物が挙げられる。

【0215】

組成物の調製の例は、例えば、Sweetman, S. C. (Ed.). *Martindale. The Complete Drug Reference*, 33rd Edition, Pharmaceutical Press, Chicago, 2002, 2483 pp.; Aulton, M. E. (Ed.) *Pharmaceutics. The Science of Dosage Form Design*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2000, 734 pp.; and, Ansel, H. C, Allen, L. V. and Popovich, N. G. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th Ed., Lippincott 1999, 676 ppに見出すことができる。薬物送達システムの製造に使用される賦形剤は、例えば、Kibbe, E. H. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd Ed., American Pharmaceutical Association, Washington, 2000, 665 ppを含む当業者に既知の様々な出版物に記載されている。USPも、錠剤又はカプセル剤として処方されるものを含む経口剤形の例を提供している。例えば、The United States Pharmacopeia 23 / National Formulary 18, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville MD, 1995 (hereinafter "the USP") を参照されたい。 20

【0216】

本明細書に記載する剤形は、処置される対象の単位投与として使用するのに好適である、物理的に分離した単位の形態であり得、各単位は、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性物質を含む。

【0217】

医薬組成物中の活性成分の投与量レベルは、患者に有毒ではない（有効量）、特定の患者に所望の治療効果を達成するのに有効な活性成分の量、組成物及び投与モードを提供するように変動し得る。

【0218】

選択される投与量レベルは、使用される特定の組成物の活性、投与経路、投与時間、使用される特定の化合物の排泄率、使用される特定の組成物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物並びに／又は処置されている患者の物質、年齢、性別、体重、状態、全体的な健康及び以前の病歴並びに医療分野で既知の同様の因子を含む多様な薬物動態因子に依存するであろう。 30

【0219】

標的とする細胞又は疾患若しくは状態のタイプ及び重篤さに応じて1日当たり約0.01 mg/kg ~ 500 mg/kgの投与量が好適であり得、例えば1日当たり0.1 mg/kg ~ 250 mg/kg、0.1 mg/kg ~ 100 mg/kg、0.1 mg/kg ~ 50 mg/kg又は0.1 mg/kg ~ 20 mg/kgが好適であり得る。

【0220】

キット 40

本発明は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体と、任意選択的に使用説明書とを含むキットも提供する。本発明は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体と、1つ以上の追加の治療薬と、任意選択的に使用説明書とを含むキットも提供する。

【0221】

式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体は、典型的には医薬組成物の形態であり、容器内に収容される。使用説明書は、化合物が投与される処置の方法を記載し得る。様々な実施形態において、使用説明書は、本明細書に示す疾患及び状態の処置方法を記載する。

【 0 2 2 2 】

容器は、医薬組成物を保持できる任意の入れ物又は他の密封若しくは密封可能な装置であり得る。例としては、瓶、アンプル、分割又はマルチチャンバ型ホルダーボトルが挙げられ、各分割又はマルチチャンバは、前記組成物の単回用量、分割ホイルパッケージを含み、各区画は、前記組成物の単回用量を含み、又は前記組成物の単回用量を分配するディスペンサーを含む。容器は、任意の従来の形状又は形態であり得、薬学的に許容される材料、例えば紙若しくは段ボール箱、ガラス若しくはプラスチックボトル若しくはジャー、再密封可能な袋、又は治療スケジュールに従ってパックから押し出す個々の用量を有するブリスターパックから作製される。容器は、典型的には、含まれる剤形に応じて使用される。単回剤形のために、2つ以上の容器を単一包装物内で一緒に使用することができる。

10

【 0 2 2 3 】

キットは、医薬組成物の単位用量を投与又は測定するための装置も含むことができる。装置は、例えば、組成物が吸入可能な組成物である場合には吸入器；組成物が注射用組成物である場合には射器及び針；組成物が経口液体組成物である場合には注射器、スプーン、ポンプ若しくは容量マーキングを有する若しくは有さない入れ物；又はキット内に存在する組成物の製剤の投与に適切な任意の他の測定若しくは送達装置を含むことができる。

【 0 2 2 4 】

様々な実施形態において、キットは、例えば、別個の入れ物又は容器内において、1つ以上の追加の治療薬を、典型的には、追加の治療薬及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物の形態で含むことができる。追加の治療薬は、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは立体異性体との共投与のために本明細書に示される任意のものから選択することができる。

20

【 0 2 2 5 】

併用療法

式 (I) の化合物は、単独の治療薬として又は1つ以上の他の追加の治療薬、例えば1つ以上の抗癌剤との組み合わせで投与することができる。

【 0 2 2 6 】

化合物は、放射線療法との組み合わせで投与することもできる。用語「放射線療法」及び「放射線療法」は、本明細書で交換可能に使用される。放射線療法は、切除不能又は手術不能の腫瘍及び/又は腫瘍転移を制御するための標準的な処置である。放射線投与レジメンは、一般に、放射線吸収用量 (Gy)、時間及び分割の点で規定され、腫瘍医により慎重に規定される必要がある。患者が受ける放射線の量は、様々な考慮すべき要件に依存するが、2つの最も重要なことは、身体の他の重要な構造又は器官に対する腫瘍の位置及び腫瘍が広がっている程度である。使用される放射線のタイプは、X線、 γ 線、粒子、粒子、光子、電子、中性子、放射性同位体及び電離放射線の他の形態であり得る。

30

【 0 2 2 7 】

化合物は、1つ以上の追加の治療薬及び/又は放射線療法と同時に、連続的に、又は別々に投与することができる。化合物及び1つ以上の追加の治療薬は、単一の製剤又は別個の製剤として投与することができる。

【 0 2 2 8 】

いくつかの実施形態において、この1つ以上の追加の治療薬は、抗癌剤、例えば1つ以上の化学治療薬及び/又は1つ以上の免疫調節剤である。

40

【 0 2 2 9 】

好適な抗癌剤は、例えば、処置される癌を考慮して当業者に明らかであろう。多数の抗癌剤が当該技術分野で既知である。好適な抗癌剤の例としては、参照により本明細書に組み込まれる Cancer : Principles and Practice of Oncology , 7th Edition , Devita et al , Lippincott Williams & Wilkins , 2005 に列挙されているものが挙げられる。

【 0 2 3 0 】

好適な抗癌剤の例としては、参照により本明細書に組み込まれる Merck Index

50

, 14th Edition, 2006に列挙されているものも挙げられる。そのような抗癌剤としては、非限定的にカンプトテシン誘導体、例えば9-アミノカンプトテシン、エキサテカン、イリノテカン、ルピテカン及びトポテカン、ポドフィルム誘導体、例えばエトポシド及びテニポシド、タキサン、例えばドセタキセル、パクリタキセル及びパクリタキセルポリグルメックス、ビンカアルカロイド、例えばビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン及びビノレルビン並びにその他、例えばアブリジン、エリプチニウム酢酸塩、イロフルベン、イクサベピロン、カハラリドF、ミドスタウリン及びトラベクテジンを含むアルカロイド及び天然製品、アルキルスルホネート、例えばブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファン、アジリジン、例えばカルボコン、ジアジキノン及びウレデパ、エチレンイミン及びメチルメラミン、例えばアルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド及びトリエチレンチオホスホルアミド、窒素マスタード、例えばベンダムスチン、カンホスファミド、クロラムブシル、クロルナファジン、シクロホサミド(cyclophosphamide)、エストラムスチン、グロフォスファミド、イホスファミド、メクロレタミン、酸化メクロレタミン塩酸塩、メルファラン、ペルフォスファミド、プレニムスチン(prenimustine)、トリクロロメチン、トロホスファミド及びウラシルマスタード、ニトロソウレア、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン及びラニムスチン並びにその他、例えばダカルバジン、エトグルシド、ミトブロニトール、ミトラクトール、ピポプロマン、プロカルバジン及びテモゾロミドを含むアルキル化剤、アクチノマイシン、例えばカクチノマイシン及びダクチノマイシン、アントラサイクリン、例えばアクラシノマイシン、アムルピシン、カルピシン、ダウノルピシン、ドキシルピシン、エピルピシン、イダラピシン(idarubicin)、ビラルピシン、バルルピシン及びゾルピシン並びにその他、例えばブレオマイシン、マイトマイシン、ペプロマイシン、プリカマイシン、ポルフィロマイシン、ストレプトゾシン、テムシロリムス及びジノスタチンを含む抗生物質及び類似体、葉酸類似体及び拮抗薬、例えばデノプテリン、エダトレキサート、メトトレキサート、ノラトレキシド、ペメトレキセド、ピリトレキシム、プテロプテリン、ラルチトレキセド及びトリメトレキサート、プリン類似体、例えばクラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、6-メルカプトプリン、ネララビン、チアミプリン、チオグアニン及びチアゾプリン並びにピリミジン類似体、例えばアンシタビン、アザシチジン6-アザウリジン、カペシタビン、カルモフル、シタラビン、デシタビン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、テガフル及びトロキサシタビン；酵素、例えばL-アスパラギナーゼ及びランビルナーゼ；ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばロナファエニブ、ティピファエニブ；免疫モジュレーター、例えばアルデスロイキン、インターフェロン- α 、インターフェロン- γ 、レンチナン、メパクト、オレゴボマブ、プロパゲルマニウム、PSK(登録商標)、ロキニメックス、シブロイセルT、シゾフィラン、テセロイキン及びウベニメクス；免疫毒素、例えばシントレデキンベスドトックス及びデニロイキンジフチトクス；モノクローナル抗体、例えばアレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、エドレコロマブ、エブラツズマブ、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、オレゴボマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、トシツモマブ^{131I}及びトラスツズマブ；オリゴヌクレオチド、例えばアブリノカルセン及びオブリメルセンナトリウム；白金複合体、例えばカルボプラチン、シスプラチン、ロバプラチン、オキサリプラチン、ピコプラチン及びサトラプラチン；レチノイド及び類似体、例えばアリトレチノイン、ベキサロテン、フェンレチニデム(fenretinide)、モファロテン及びタミバロテン；チロシンキナーゼ阻害剤、例えばカネルチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ及びバタラニブ；並びにその他、例えばアムサクリン、三酸化ヒ素、アトラセンタン、ピサントレン、ボルテゾミブ、プロスタリシン、カルシトリオール、エドテカリン、エフロルニチン、フラボピリドール、硝酸ガリウム、ヒドロキシウレア、リアロゾール、ロニダミン、ミルテホシン、ミトグアゾン、ミトキサントロン、ニトラクリン、ペントスタチン、ペリフォシン、ピクサントロン、ラゾキサン、セオカルシトール、ソブゾキサ

10

20

30

40

50

ン、スピロゲルマニウム、チラパザミン及びボリノスタットを含む代謝拮抗薬が挙げられる。そのような抗癌剤は、非限定的に、アンドロゲン、例えばドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン及びテストラクトン；抗副腎剤（*antiadrenals*）、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；抗アンドロゲン、ピカルタミド、フルタミド及びニルタミド；抗エストロゲン剤、例えばアルゾキシフェン、ドロロキシフェン、フルベストラント、イドキシフェン、タモキシフェン及びトレミフェン；抗黄体ホルモン、例えばオナプリストン；アロマターゼ阻害剤、例えばアミノグルテチミド、アナストロゾール、エキセメスタン、ファドロゾール、ホルメスタン、レトロゾール及びボロゾール；エストロゲン、例えばジエチルスチルベストロール、ホスフェストロール、ヘキセストロール及びリン酸ポリエストラジオール；LH-RH類似体、例えばアバレリックス、ブセレリン、セトロレリクス、ゴセレリン、リユープロリド及びトリプトレリン；プロゲステロン、例えば酢酸クロルマジノン、メドロキシプロゲステロン及び酢酸メゲストロール；並びにソマトスタチン類似体、例えばランレオチドを含む抗腫瘍性ホルモン薬も含む。そのような抗癌剤は、非限定的に、抗新生物増感剤、例えば6-アミノレブリン酸、メチルアミノレブリン酸、モテクサフィニルテチウム、ポルフィマーナトリウム、タラボルフィン及びテモボルフィンも含む。

【0231】

好適な抗癌剤の例としては、参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2007/121484号パンフレットに記載されているものも挙げられ、それは、非限定的にエストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞傷害性/細胞分裂停止剤、抗増殖性剤、プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ還元酵素阻害剤及び他の血管新生阻害剤、細胞増殖及び生存シグナル伝達の阻害剤、アポトーシス誘導剤並びに細胞周期チェックポイントを妨げる薬剤を含む。

【0232】

特定の実施形態において、追加の治療薬は、シスプラチン（プラチノール）、カルボプラチン（パラプラチン）、オキサリプラチン（エロキサチン）、ダウノマイシン/ダウノルビシン、（ダヌオキソーム、セルビジン）、ドキソルビシン（アドリアマイシン、ルベックス）、エピルビシン（エレンス）、イダルビシン（イダマイシン）、バルルビシン（バルスター）、ミトキサントロン（ノバントロン）、パクリタキセル（タキソール）、ドセタキセル（タキソテル）及びシクロホスファミド（シトキサン）、アスピリン、スリダク、クルクミン、窒素マスタード、例えばメクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン及びクロラムブシル；ニトロソウレア、例えばカルムスチン（BCNU）、ロムスチン（CCNU）及びセムスチン（メチル-CCNU）；チレニミン（*thylenimine*）/メチルメラミン、例えばトリエチレンメラミン（TEM）、トリエチレン、チオホスホルアミド（チオテパ）、ヘキサメチルメラミン（HMM、アルトレタミン）；アルキルスルホネート、例えばブスルファン；トリアジン、例えばダカルバジン（OTIC）を含むアルキル化剤、葉酸類似体、例えばメトトレキサート及びトリメトトレキサート、ピリミジン類似体、例えば5-フルオロウラシル、フルオロデオキシウリジン、ゲムシタビン、シトシンアラビノシド（AraC、シタラビン）、5-アザシチジン、2,2'-ジフルオロデオキシシチジン、プリン類似体、例えば6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、アザチオプリン、2'-デオキシコホルマイシン（ペントスタチン）、エリスロヒドロキシニルアデニン（EHNA）、フルダラビンリン酸塩及び2-クロロデオキシアデノシン（クラドリビン、2-CD A）を含む代謝拮抗薬、抗有糸分裂薬物を含む天然製品、例えばパクリタキセル、ビンブラスチン（VLB）、ビンクリスチン及びビノレルピンを含むビンカアルカロイド、タキソテル、エストラムスチン及びエストラムスチンリン酸塩；エピボドフィロトキシン、例えばエトボシド及びテニボシド；抗生物質、例えばアクチノマイシンD、ダウノマイシン（*rubidomycin*）、ドキソルビシン、ミトキサントロン、イダルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン（ミスラマイシン）、マイトマイシンC及びアクチノマイシン；酵素、例えばL-アスパラギ

ナーゼから選択される。いくつかの実施形態において、化学治療薬は、タキサン、例えばパクリタキセル（タキソール）、ドセタキセル（タキソテール）、修飾パクリタキセル（例えば、アブラキサン及びオパキシオ）、ドキソルビシン、スニチニブ（スーテント）、ソラフェニブ（ネクサバル）及び他の多種キナーゼ阻害剤、オキサリプラチン、シスプラチン及びカルボプラチン、エトポシド、ゲムシタピン及びビンブラスチンから選択される。いくつかの実施形態において、化学治療薬は、タキサン（例えば、タキソール（パクリタキセル）、ドセタキセル（タキソテール）、修飾パクリタキセル（例えば、アブラキサン及びオパキシオのような）からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、化学治療薬は、5 - フルオロウラシル（5 - FU）、ロイコボリン、イリノテカン又はオキサリプラチンから選択される。いくつかの実施形態において、化学治療薬は、5 - フルオロウラシル、ロイコボリン及びイリノテカン（FOLFIRI）である。いくつかの実施形態において、化学治療薬は、5 - フルオロウラシル及びオキサリプラチン（FOLFOX）である。

10

【0233】

いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、CTLA4 剤（例えば、イピリムマブ（BMS））；GITR 剤（例えば、MK - 4166（MSD））；ワクチン（例えば、Novavax（Merck Serono）、Stimuvax（Merck Serono）、Sipuleucel - T（Dendron））；又はSOC 剤（例えば、放射線、ドセタキセル、テモゾロミド（MSD）、ゲムシタピン又はパクリタキセル）から選択される。いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、免疫増強剤、例えばワクチン、免疫刺激抗体、免疫グロブリン、非限定的にシプロイセルT（Provenge）、BMS - 663513（Bristol - Myers Squibb）、CP - 870893（Pfizer/VLST）、抗OX40（AgonOX）若しくはCDX - 1127（CellDex）を含む薬剤又は補助剤である。

20

【0234】

いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、抗PD - 1 又は抗PD - L1 剤である。特定の実施形態において、抗PD - 1 又は抗PD - L1 は、静脈内注射として投与される。

【0235】

特定の実施形態において、抗癌剤は、免疫調節剤である。免疫調節剤は、免疫応答を誘発又は増幅する薬剤（免疫賦活療法）及び免疫応答を低減又は抑制する薬剤（免疫抑制療法）を含む。本明細書に記載する組み合わせでの使用に好適な免疫調節剤の例としては、非限定的に、モノクローナル抗体等の抗体、免疫エフェクター細胞、養子細胞移入、ワクチン、サイトカイン及び免疫チェックポイント阻害剤、例えばCTLA4、PD - 1 又はPD - L1 を標的とする抗体が挙げられる。

30

【0236】

抗体は、モノクローナル抗体薬物コンジュゲートを含むモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体を含む。そのような抗体の例としては、非限定的に、アレムツズマブ、ベバシズマブ、プレツキシマブベドチン、セツキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イブリツモマブチウキセタン、オフアツムマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、トシツモマブ及びトラスツズマブが挙げられる。

40

【0237】

免疫エフェクター細胞は、リンパ球、マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、リンホカイン活性化キラー細胞、細胞傷害性Tリンパ球等を含む。そのような細胞は、インターロイキン等の特定のサイトカインの投与によってインビボで活性化されるか、又はそれらは、単離され、濃縮され、及び対象に注入される。免疫細胞は、癌細胞に対して高い細胞傷害性を有する。

【0238】

養子細胞移入は、典型的には、T細胞ベースの細胞傷害性応答を用いて癌細胞を攻撃する。対象の癌に対して天然又は遺伝子改変反応性を有するT細胞がインビトロで生成された後、対象に戻される。このプロセスは、癌性細胞を攻撃するよう訓練された、対象の特定

50

の腫瘍に関連したT細胞を取得することにより達成することができる。そのようなT-細胞は、腫瘍浸潤性リンパ球(TIL)と称され、例えば高濃度のIL-2、抗CD3及びアロ反応性フィーダー細胞を用いてインビトロで増殖するように誘導される。T細胞は、IL-2の外來性投与と共に対象に戻されて、それらの抗癌活性を更に強化することができる。

【0239】

癌ワクチンとしては、非限定的に、自己及び同種腫瘍細胞ワクチンを含む腫瘍細胞ワクチン；抗原ワクチン；樹状細胞ワクチン；抗イディオタイプワクチン；DNAワクチン並びにベクターベースの抗原ワクチン及びベクターベースのDNAワクチンを含むベクターベースのワクチンが挙げられる。癌ワクチンの非限定的な例は、進行型前立腺癌の処置に使用されるSipuleucel-T(Provenge(登録商標))である。

10

【0240】

サイトカインの例としては、非限定的にインターロイキン(IL)並びにIL-2、IFN- γ 、IFN- α 及びIFN- β 等のインターフェロン(IFN)が挙げられる。

【0241】

免疫チェックポイント阻害剤の例としては、非限定的に、抗CTLA4抗体(イピリムマブ及びトレメリムマブ等)、抗PD-1抗体(ニボルマブ[MDX-1106又はBMS-936558としても既知]、MK3475、CT-011及びAMP-224等)及びPDL1(PD-1リガンド)、LAG3(リンパ球活性化遺伝子3)、TIM3(T細胞膜タンパク質3)、B7-H3及びB7-H4に対する抗体(例えば、Pardoll, 2012 Nature Rev Cancer 12:252-264を参照されたい)が挙げられる。免疫チェックポイント阻害剤は、インドールアミンジオキシゲナーゼ(IDO)阻害剤も含む。例としては、非限定的にINCB-024360、インドキシモド、NLG-919(国際公開第2009/73620号パンフレット、国際公開第2011/56652号パンフレット、国際公開第2012/142237号パンフレット)又はF001287が挙げられる。

20

【0242】

本明細書に記載する式(I)の化合物との組み合わせで使用される追加の治療薬は、当業者に既知のように、例えばPhysicians' Desk Reference(PDR) 47th Edition(1993)において、特定の薬剤に指示されるか又は認可された治療量で使用する事ができる。

30

【0243】

本発明の化合物の調製

本明細書に記載する式(I)の化合物は、以下の一般的方法及び手順を用いて、容易に入手可能な出発物質から調製することができる。典型的な又は好ましいプロセス条件(例えば、反応温度、時間、反応関与体のモル比、溶媒、圧力等)が示されているが、特に記されない限り他のプロセス条件も使用できることが認識されるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応関与体によって変化し得る。

【0244】

望ましくない反応を受けることを防止するために、従来の保護基が必要であり得る。様々な官能基の好適な保護基並びに特定の官能基を保護及び脱保護する好適な条件は、当該技術分野で周知である(例えば、T.W. Greene and G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999を参照されたい)。

40

【0245】

以下の反応の出発物質は、市販されており、又は既知の手順若しくはその変形、例えばFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15(John Wiley and Sons, 1991), Organic Reactions, Volumes 1-40(John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Orga

50

nic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition), and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) 等の標準的な参考テキストに記載されているものにより調製することができる。

【0246】

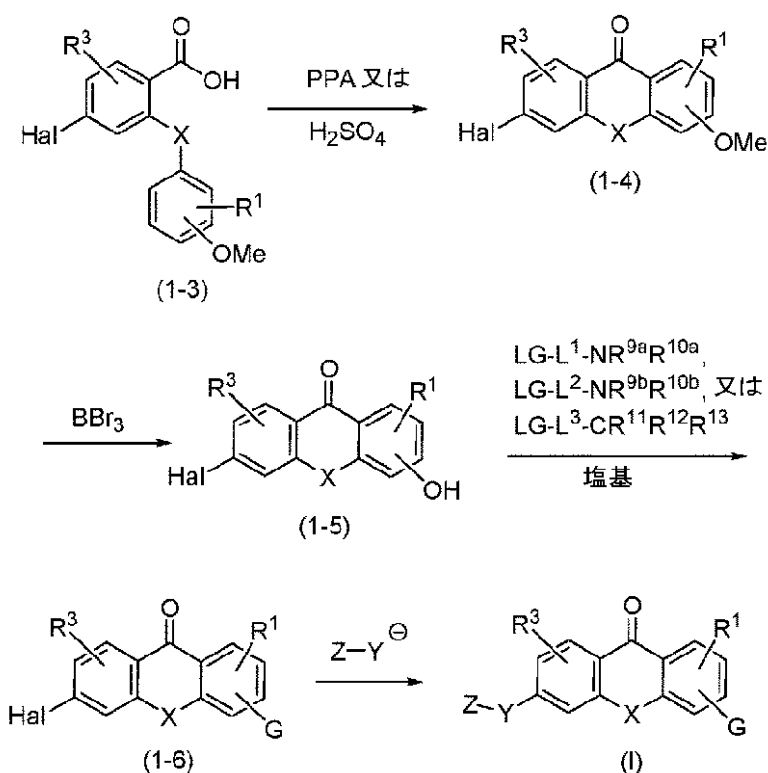
様々な出発物質、中間体及び化合物は、従来の技術、例えば沈殿、濾過、結晶化、蒸発、蒸留及びクロマトグラフィーを用いて適宜単離及び精製することができる。これらの化合物の特徴付けは、融点、質量スペクトル、核磁気共鳴及び様々な他の分光分析等の従来の方法を用いて行うことができる。

【0247】

XがNR⁴、O、S、Se又はTeであり、R²がGであり、GのJ¹がOである式(I)の化合物は、スキーム1に概述する一般的手順により調製することができる。

【化31】

スキーム 1.



【0248】

強酸、例えばポリリン酸 (PPA) 又は H₂SO₄ による 100 °C での酸 (1-3) (Hal は F 又は Br 等のハロゲンである) 処理により、対応する三環式化合物 (1-4) が提供される。ジクロロメタン中の強ルイス酸、例えば三臭素化ホウ素を用いた処理による化合物 (1-4) のメチルエーテルの除去により、対応するアルコール (1-5) が提供される。次いで、水及びジクロロメタンの混合物中、塩基、例えば NaOH の存在下において、アルコール (1-5) を式 LG-L¹-NR^{9a}R^{10a}、LG-L²-NR^{9b}R^{10b} 又は LG-L³-CR¹¹R¹²R¹³ の化合物と反応させて (LG は、ハロゲン等の好適な脱離基である)、化合物 (1-6) (G は、-O-L¹-NR^{9a}R^{10a}、-O-L²-NR^{9b}R^{10b} 又は -O-L³-CR¹¹R¹²R¹³ である) を提供する。R⁴ が H 以外の基である場合、メチルエーテルのメチル基の除去前に窒素原子を好適な保護基で保護する必要があることが認識されるであろう。例えば、ジメチルスルホキシド (DMSO) 中での化合物 (1-6) と式 Z-Y- (Y は、CHR⁶NR⁵、C

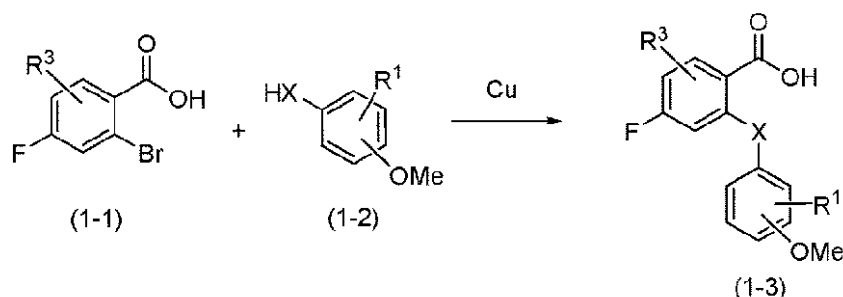
H R⁶ O、C H R⁶ S、N R⁵、O及びSである)のアニオンとの反応により、対応する式(I)の化合物が提供される。式 Z - Y - のアニオンは、化合物(1 - 6)との反応前又は反応中にその場で好適な前駆体から生成される。いくつかの実施形態において、式 Z - Y - のアニオンの前駆体は、式 Z - Y Hの化合物、例えば式 Z - C H R⁶ O H又はZ - O Hの化合物であり、これは、好適な塩基、例えばN a O Hを用いて脱保護され得る。いくつかの実施形態において、前駆体は、式 Z - Y - S i R³のシリル化合物(各Rは、独立して、アルキルである)、例えば式 Z - S - S i (i - P r)₃又はZ - C H R⁶ S - S i (i - P r)₃の化合物であり、これをフッ素源、例えばC s Fで処理してシリル基を除去し、式 Z - Y - のアニオンを提供することができる。

【 0 2 4 9 】

式(1 - 3)の化合物(H a l は、Fである)は、下記のスキーム2に示すように調製することができる。

【化32】

スキーム2.



【 0 2 5 0 】

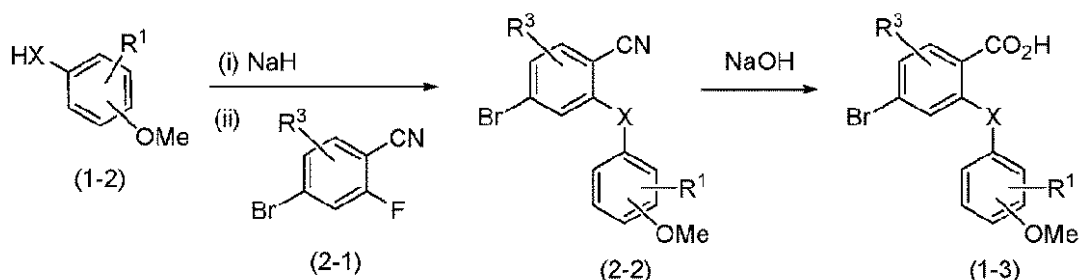
カルボン酸(1 - 1)を例えば1 , 4 - ジオキサン中、C uの存在下において8 0 で化合物(1 - 2)と反応させて、フルオロ酸(1 - 3)を提供する。XがO以外の基である場合、カップリング反応は、炭酸カリウム等の塩基の存在下で行われ得る。XがOの場合、カップリング反応は、化合物(1 - 1)の予備形成塩及び化合物(1 - 2)の予備形成塩、例えば化合物(1 - 1)ナトリウム又はカリウム塩及び化合物(1 - 2)ナトリウム又はカリウム塩を使用して行われる。カルボン酸(1 - 1)の塩は、例えば、水性炭酸カリウムにより処理により形成することができる。XがOである化合物(1 - 2)の塩(即ちフェノキシド塩)は、例えば、メタノールに溶解したN a H、N a O H、K O H又はナトリウムによる処理により形成することができる。

【 0 2 5 1 】

式(1 - 3)の化合物(H a l は、B rである)は、下記のスキーム3に示すように調製することができる。

【化33】

スキーム3.



【 0 2 5 2 】

化合物(1 - 2)、続いて化合物(2 - 1)を水素化ナトリウム等の強塩基で処理してブ

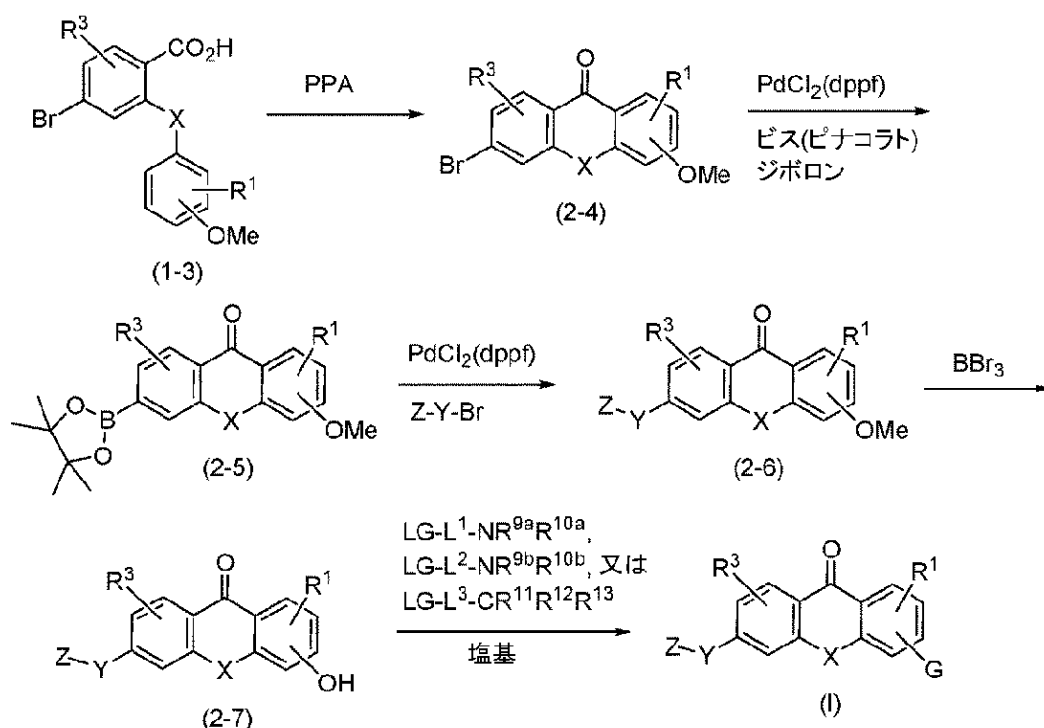
ロモニトリル(2-2)を提供する。代替的に、XがOである場合、化合物(1-2)の塩(例えば、例えばメタノールに溶解したNaOH、KOH又はナトリウム金属による処理により形成され得るナトリウム又はカリウム塩)の予備形成塩を使用して、化合物(1-2)及び(2-1)のカップリングを行い得る。例えば、水酸化ナトリウムを使用したニトリルの加水分解により、対応するプロモ酸(1-3)が提供される。

【0253】

式(I)の化合物(Xは、NR⁴、O、S、Se又はTeであり、R²は、Gであり、GのJ¹は、Oである)は、スキーム4に概述した一般的手順によっても調製することができる。

【化34】

スキーム4.



【0254】

強酸、例えばPPAを使用した100 での化合物(1-3)の閉環は、化合物(2-4)を提供する。化合物(2-4)をパラジウム触媒、例えばPdCl₂(dppf)(dppfは、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンである)の存在下においてビス(ピナコラト)ジボロンにより処理してボロネート(2-5)を提供する。必要に応じて他のボロンを使用して、異なるボロネートを提供することが認識されるであろう。ボロネート(2-5)を、パラジウム触媒、例えばPdCl₂(dppf)の存在下において、式Z-Y-Br(Yは、CHR⁶である)の臭化物で処理して化合物(2-6)を提供する。メチルエーテルの除去により化合物(2-7)が提供され、G基の導入による式(I)の化合物の提供は、スキーム1に関連して上述したように行われる。

【0255】

式(I)の化合物(Yは、COである)は、対応する式(I)の化合物(Yは、CH₂である)から酸化により、例えば好適な溶媒中、空气中で加熱することにより調製することができる。酸化の他の好適な方法は、当業者に明らかであろう。

【0256】

式(I)の化合物(R²は、Gであり、J¹は、NR⁶、S、(C₁~3アルキレン)O、(C₁~3アルキレン)NR⁶又は(C₁~3アルキレン)Sである)は、式(1-2)の化合物(OMe基は、NR⁶Pa、SPa、(C₁~3アルキレン)OPa、(C₁

10

20

30

40

50

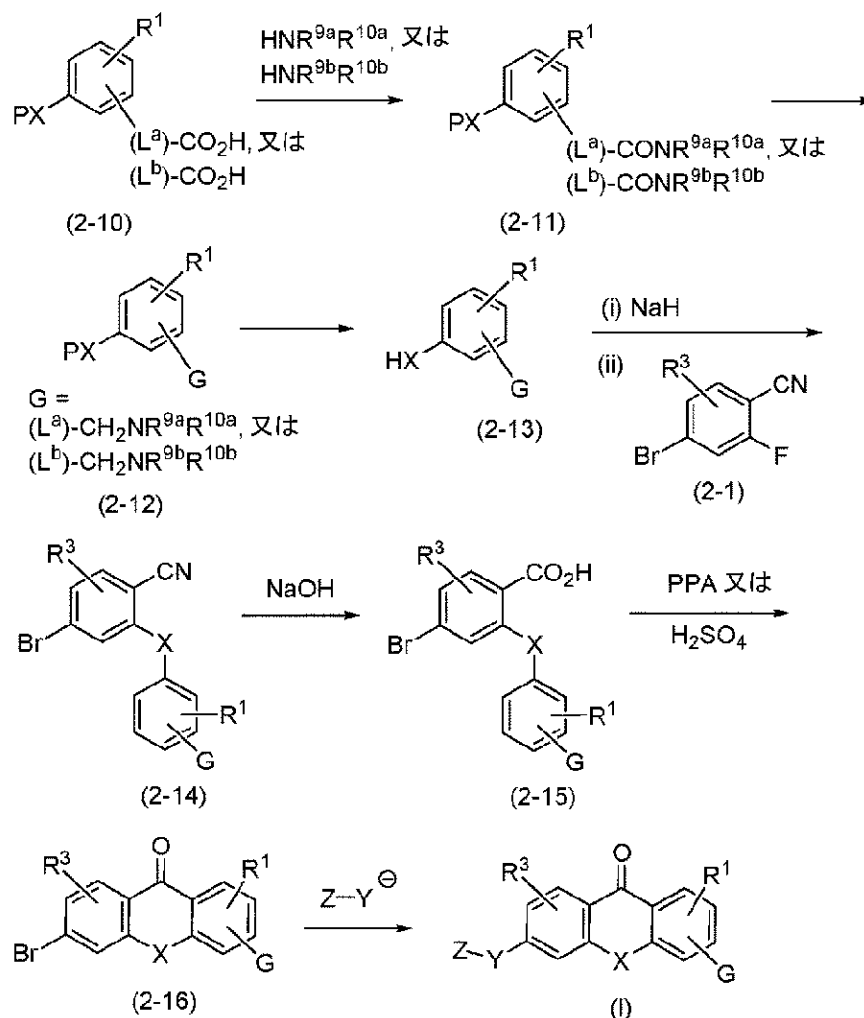
～3アルキレン)NR⁶Pa又は(C₁～3アルキレン)SPa(Paは、好適な保護基である)で置き換えられている)を使用して、スキーム1、2、3及び4に概述したものと類似した手順により調製することができる。保護基は、合成の連続の適切な時点で式LG-L¹-NR^{9a}R^{10a}、LG-L²-NR^{9b}R^{10b}又はLG-L³-CR¹¹R¹²R¹³の化合物との反応により除去されて、対応するG基を提供する。

【0257】

特定の式(I)の化合物(Gは、-L¹⁰-NR^{9a}R^{10a}又は-L²⁰-NR^{9b}R^{10b}である)は、下記のスキーム5に示す一般的手順に従って調製することができる。化合物(2-10)(Xは、O、S又はNR⁴であり、Pは、好適な保護基であり、L^a及びL^bは、化合物(2-11)のアミドの還元により生成されたCH₂と組み合わせられて、それぞれL¹⁰及びL²⁰に対応する基である)を式HNR^{9a}R^{10a}又はHNR^{9b}R^{10b}のアミンと反応させて、対応するアミド(2-11)を提供する。好適な還元剤、例えばLiAlH₄又はBH₃によるアミド化合物(2-11)の還元により、対応するアミン(2-12)(Gは、-L^a-CH₂NR^{9a}R^{10a}又は-L^b-CH₂NR^{9b}R^{10b}である)を提供する。保護基の除去により化合物(2-13)が提供され、これを、スキーム3に関連して上述したものと類似した手順により化合物(2-15)に変換する。スキーム1に関連して上述したものと類似した手順による、続く式Z-Y⁻のアニオンによる環閉鎖により、対応する式(I)の化合物が提供される。

【化35】

スキーム5.

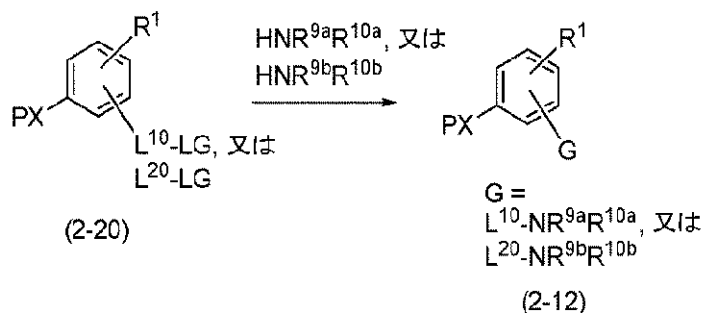


【0258】

式 (I) の化合物 (G は、 $-L^{10}-NR^{9a}R^{10a}$ 又は $-L^{20}-NR^{9b}R^{10b}$ である) は、式 (2-20) (LG は、好適な脱離基である) の化合物から調製することもできる (スキーム 6)。式 $HNR^{9a}R^{10a}$ 又は $HNR^{9b}R^{10b}$ の式アミンのアミンを用いた反応による脱離基の置換により、式 (2-12) の化合物 (G 基は、 $-L^{10}-NR^{9a}R^{10a}$ 又は $-L^{20}-NR^{9b}R^{10b}$ である) が提供され、これを、スキーム 5 に関連して上述したように式 (I) の化合物に変換する。

【化 36】

スキーム 6.

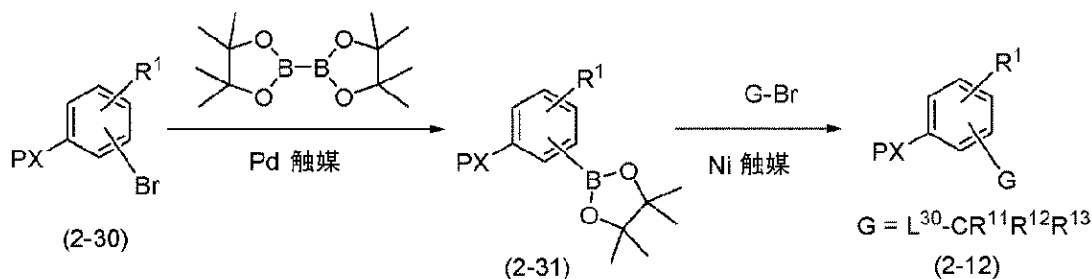


【0259】

式 (I) の化合物 (G は、 $-L^{30}-CR^{11}R^{12}R^{13}$ である) は、例えば、下記のスキーム 7 に示す一般的手順により調製することができる。形成された式 (2-12) の化合物を、スキーム 5 に関連して上述したように式 (I) の化合物に変換する。他の G 基を導入するには一般的手順が好適であり得る。鈴木反応ベースの方法論は、Gonzalez-Bobes and Fu, J. Amer. Chem. Soc., 2006, 128, 5360-61 に記載されているものと同様である。

【化 37】

スキーム 7.



【0260】

式 (I) の化合物 (X は、SO 又は SO_2 である) は、式 (1-2) の化合物 (X は、S である) を使用し、合成の連続の適切な時点で好適な酸化剤、例えば m-クロロペルオキシ安息香酸 (mCPBA) を用いて、硫化物を所望のスルホキシド又はスルホンに酸化して、スキーム 1、2、3 及び 4 に概述したものと類似した手順により調製することができる。同様に、式 (I) の化合物 (Y は、SO、 SO_2 、 CHR^6SO_2 又は SO_2CHR^6 である) は、硫化物を所望のスルホキシド又はスルホンに酸化することにより、式 (I) の化合物又はその前駆体 (Y は、S、 CHR^6S 又は $SCHR^6$ である) から調製することができる。

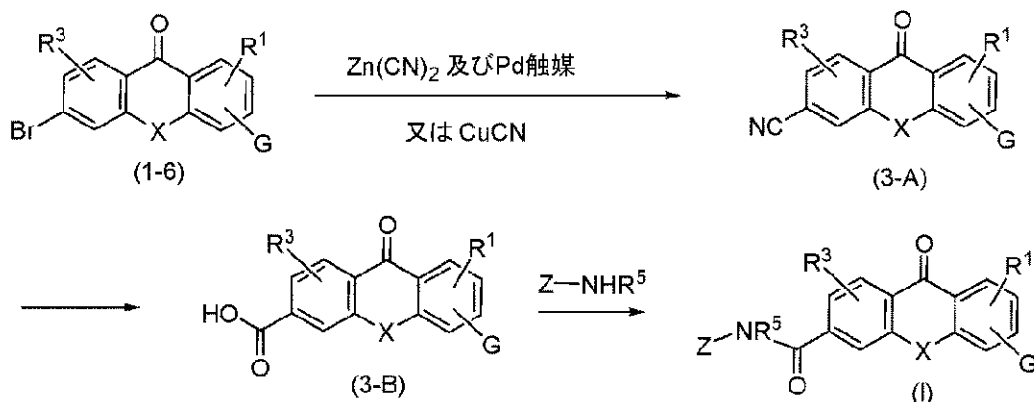
【0261】

式 (I) の化合物 (Y は、 NR^5CO である) は、下記のスキーム 8 に示すようにニトリ

ル中間体を介して調製することができる。ニトリルの付加は、 CuCN との直接反応又はパラジウム触媒反応による $\text{Zn}(\text{CN})_2$ との反応による、化合物(1-6)の臭素の置換により達成することができる。続くニトリル(3-A)の加水分解によりカルボン酸(3-B)が提供される。次いで、酸(3-B)と式 $\text{Z}-\text{NR}^5\text{H}$ のアミンとの好適な条件下での反応により、所望のアミドが提供される。

【化38】

スキーム8.

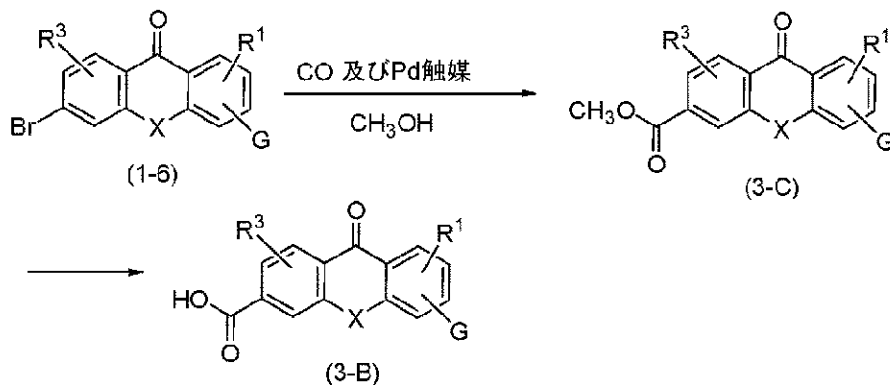


【0262】

式(3-B)の化合物は、スキーム9に概述した一般的手順によっても調製することができる。メタノールの存在下において、パラジウム触媒条件下での一酸化炭素との臭化物(1-6)の反応によりメチルエステル(3-C)を得、これをカルボン酸(3-B)に加水分解する。

【化39】

スキーム9.



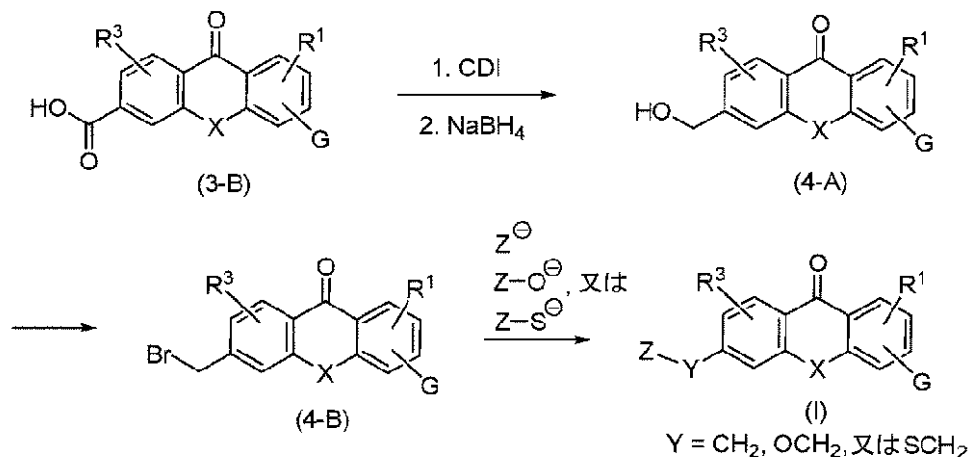
【0263】

特定の式(I)の化合物(Yは、 CH_2 、 OCH_2 又は SCH_2 である)は、下記のスキーム10に概述した一般的手順により調製することができる。例えば、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、続いて水素化ホウ素ナトリウムによる処理によるカルボン酸(3-B)(又は対応するエステル(3-C)、図示せず)の還元により、化合物(4-A)のヒドロキシメチル基を得、これをハライド(4-B)(又はいくつかの他の好適な脱離基、例えばスルホネート)に変換し、これを式Z-、Z-O-又はZ-S-の求核試薬と反応させて、対応する式(I)の化合物(Yは、 CH_2 、 OCH_2 又は SCH_2 である)を得る。式Z-、Z-O-又はZ-S-の求核試薬は、化合物(4-B)との反応前、又は好適な塩基による処理により、好適な前駆体、例えば式ZH、Z-OH若しくは

Z-SHの前駆体から反応中にその場で生成される。

【化40】

スキーム10.



10

【0264】

式(I)の化合物(Yは、 CHR^6 、 OCHR^6 又は SCHR^6 であり、 R^6 は、水素以外の基である)は、化合物(3-B)のカルボン酸を、 R^6 基を支持するケトンに変換することにより調製することができる。カルボン酸をワインレブアミドに変換し、式 R^6MgBr 又は R^6MgCl のグリニャール試薬で処理する。ケトンの還元により CHR^6OH 基を提供し、次いでこれを、スキーム10に示すように対応する臭化物を介して所望のY基に変換する。

20

【0265】

代替的に、式(I)の化合物(Yは、 CHR^6 、 OCHR^6 又は SCHR^6 であり、 R^6 は、水素以外の基である)は、臭化物(1-6)と好適なビニルエーテル、例えば $\text{CH}_2=\text{CH-OEt}$ とのPd触媒ヘック反応(R^6 が CH_3 である化合物を得るための)により調製することができる。酸触媒加水分解により、 R^6 を支持する対応するケトンが提供される。ケトンの還元により CHR^6OH 基が提供され、次いでこれを、スキーム10に示すように対応する臭化物を介して所望のY基に変換する。

30

【0266】

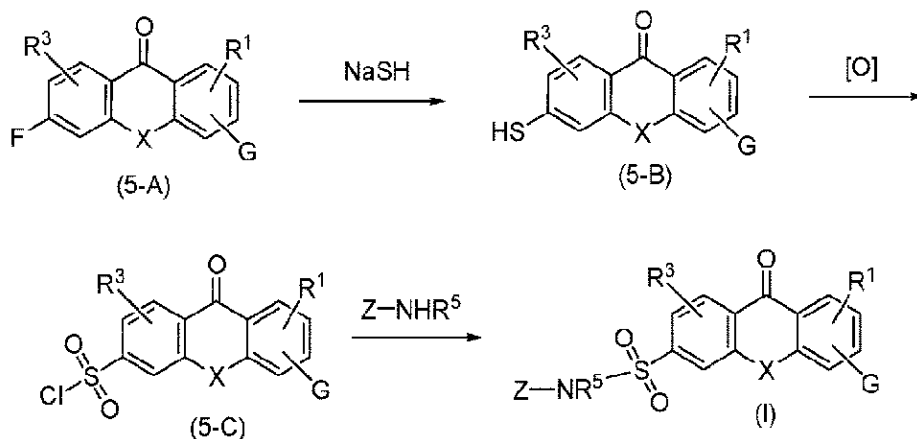
式(I)の化合物(Yは、 NR^5SO_2 である)は、塩化スルホニル(5-C)から、下記のスキーム11に示すように調製することができる。化合物(5-C)は、チオール(5-B)基の酸化により調製され、これは、化合物(5-A)のフッ素原子の硫化水素ナトリウムとの置換により調製される。

40

50

【化 4 1】

スキーム 11.



10

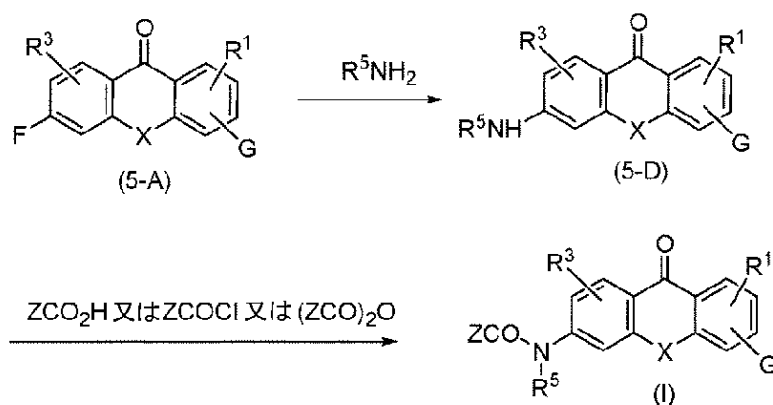
【 0 2 6 7】

式 (I) の化合物 (Y は、 CONR^5 である) は、下記のスキーム 12 に示すように調製することができる。(5-A) と式 R^5NH_2 のアミンとの反応によりアミン (5-D) が提供され、これを式 ZCO_2H のカルボン酸 (及びカップリング剤)、式 ZCOCl の酸塩化物又は式 $(\text{ZCO})_2\text{O}$ の無水物と反応させて式 (I) の化合物を提供する。

20

【化 4 2】

スキーム 12.



30

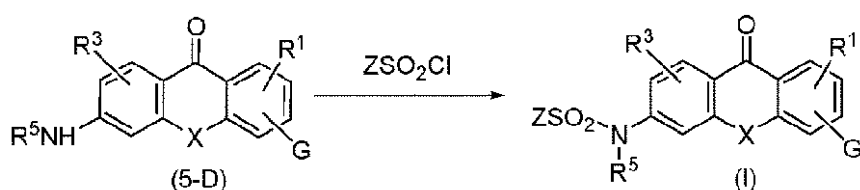
【 0 2 6 8】

式 (I) の化合物 (SO_2NR^5) は、アミン (5-D) と式 ZSO_2Cl の塩化スルホニルとの反応により、スキーム 13 に示すように調製することができる。

40

【化 4 3】

スキーム 13.



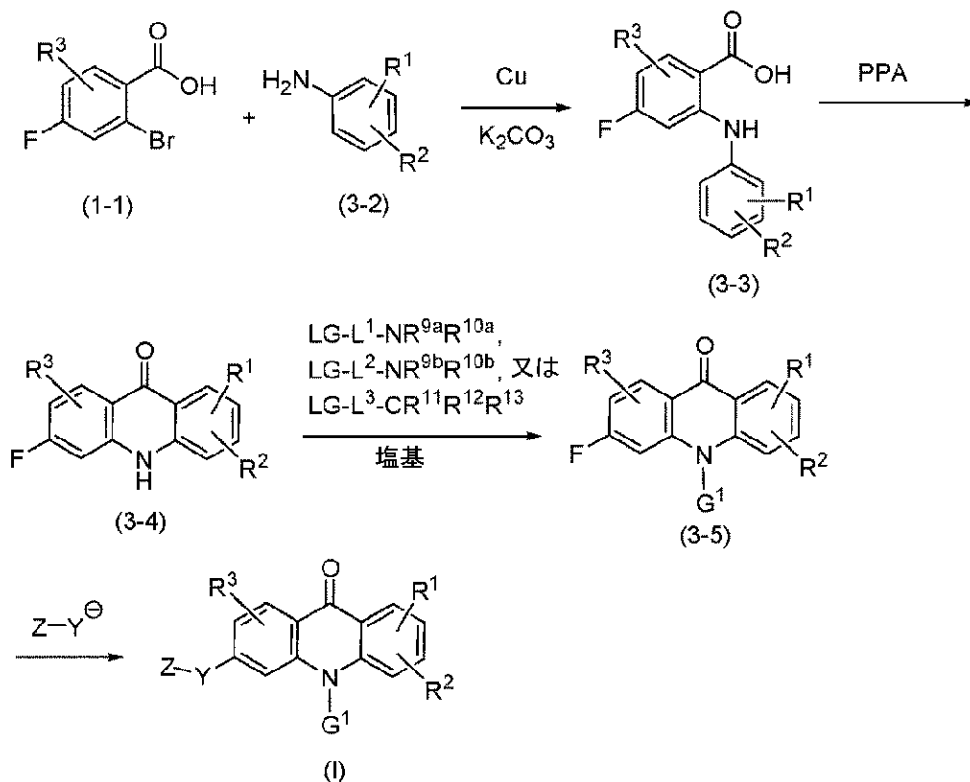
50

【 0 2 6 9 】

式 (I) の化合物 (X は、 NG^1 である) は、スキーム 14 に概述した一般的手順により調製することができる。

【 化 4 4 】

スキーム 14.



10

20

【 0 2 7 0 】

化合物 (1 - 1) 及び (3 - 2) のカップリングによる化合物 (3 - 3) の提供及び閉環によるアクリジノン (3 - 4) の提供を、スキーム 2 に関連して上述したように行う。アセトン中の塩基、例えば炭酸カリウムの存在下において、式 $LG-L^1-NR^{9a}R^{10a}$ 、 $LG-L^2-NR^{9b}R^{10b}$ 又は $LG-L^3-CR^{11}R^{12}R^{13}$ の化合物を用いた化合物 (3 - 4) の処理により、化合物 (3 - 5) を提供する。スキーム 1 に関連して上述したように、化合物 (3 - 5) と式 $Z-Y^-$ (Y は、 CHR^6NR^5 、 CHR^6O 、 CHR^6S 、 NR^5 、 O 及び S である) のアニオンとの反応により、対応する式 (I) の化合物を提供する。式 (I) の化合物 (X は、他の Y 基を有する NG^1 である) は、式 (I) の化合物 (X は、 NG^1 以外の基である) に関連して上述したものと類似した手順により調製できることが理解されるであろう。

30

【 0 2 7 1 】

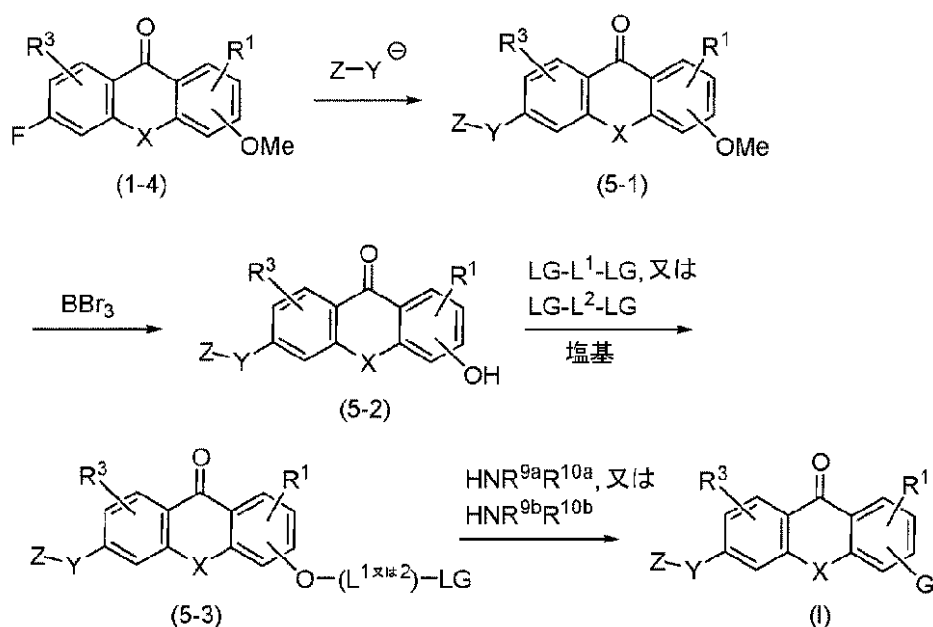
様々な実施形態において、式 (I) の化合物の G 又は G^1 基は、2 つ以上の別個の合成ステップを含む段階的な様式で導入し得ることが理解されるであろう。例えば、特定の式 (I) の化合物 (G は、 $-O-L^1-NR^{9a}R^{10a}$ 又は $-O-L^2-NR^{9b}R^{10b}$ である) は、スキーム 15 に概述した一般的手順により調製することができる。

40

50

【化 4 5】

スキーム 15.



10

20

【0272】

式 $Z-Y$ のアニオン及び化合物 (1-4) の反応により化合物 (5-1) が提供され、メチルエーテルのメチル基の除去により化合物 (5-2) が提供される。反応は、スキーム 1 に関連して上述したように行うことができる。塩基の存在下において、アルコール (5-2) を式 $LG-L^1-LG$ 又は $LG-L^2-LG$ (各 LG は、独立して、ハロゲン原子又はスルホネート等の脱離基である) の化合物により処理して、化合物 (5-3) を提供する。次いで、化合物 (5-3) の脱離基を式 $HNR^{9a}R^{10a}$ 又は $HNR^{9b}R^{10b}$ のアミンで置換して、対応する式 (I) の化合物を提供する。

【0273】

様々な実施形態において、上記の式 (I) の化合物を得るための、スキーム 15 に示すステップの順序は、スキーム 16 及び 17 に示すように変更され得ることが理解されるであろう。

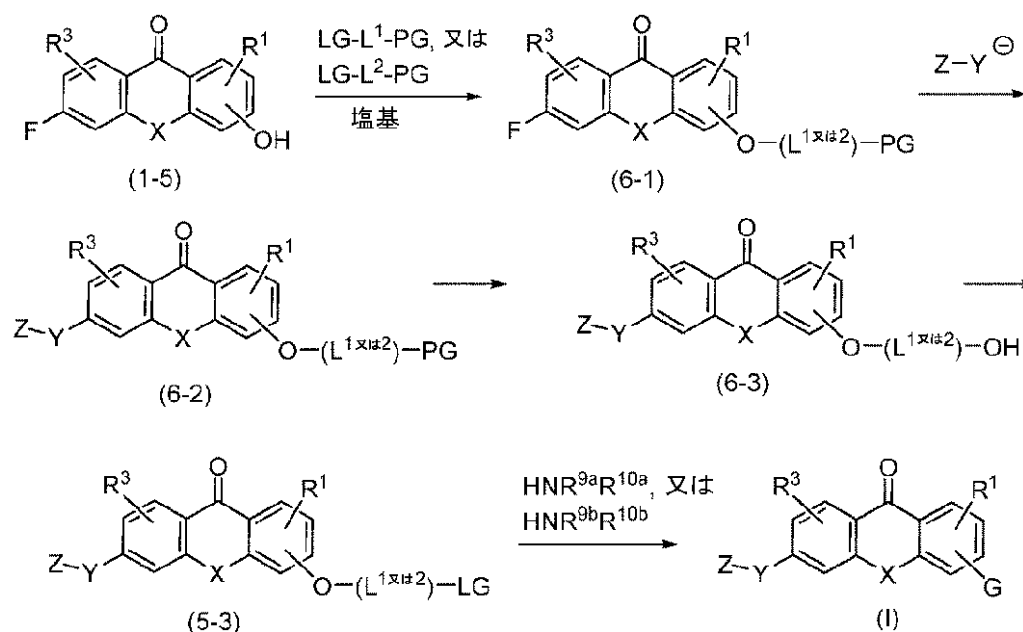
30

40

50

【化 4 6】

スキーム 16.



10

20

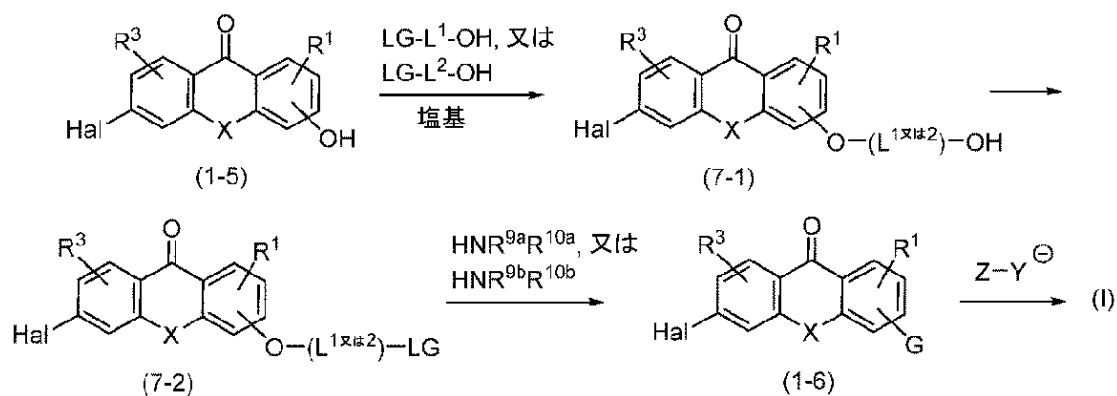
【 0 2 7 4】

様々な実施形態において、スキーム 16 に示すように、化合物 (1-5) を式 $\text{LG-L}^1\text{-PG}$ 又は $\text{LG-L}^2\text{-PG}$ (PG は、保護アルコール基、例えばベンジル保護基 (CH_2Ph) で保護されたアルコールである) の化合物で処理して、化合物 (6-1) を提供することができる。続く式 Z-Y^\ominus のアニオンとの反応により、化合物 (6-2) が提供される。保護アルコールからの保護基の除去によりアルコール (6-3) が提供される。当該技術分野で周知の手順を用いて、例えば塩基の存在下において塩化メチルスルホニルで処理することにより、アルコール基をスルホネート等の脱離基に変換し得る。次いで、化合物 (5-3) の脱離基を式 $\text{HNR}^{9a}\text{R}^{10a}$ 又は $\text{HNR}^{9b}\text{R}^{10b}$ のアミンで置換して、対応する式 (I) の化合物を提供する。

30

【化 4 7】

スキーム 17.



40

【 0 2 7 5】

別の実施形態において、スキーム 17 に示すように、化合物 (1-5) (Hal は、ハロゲン、例えば Br である) を式 $\text{LG-L}^1\text{-OH}$ 又は $\text{LG-L}^2\text{-OH}$ の化合物で処理し

50

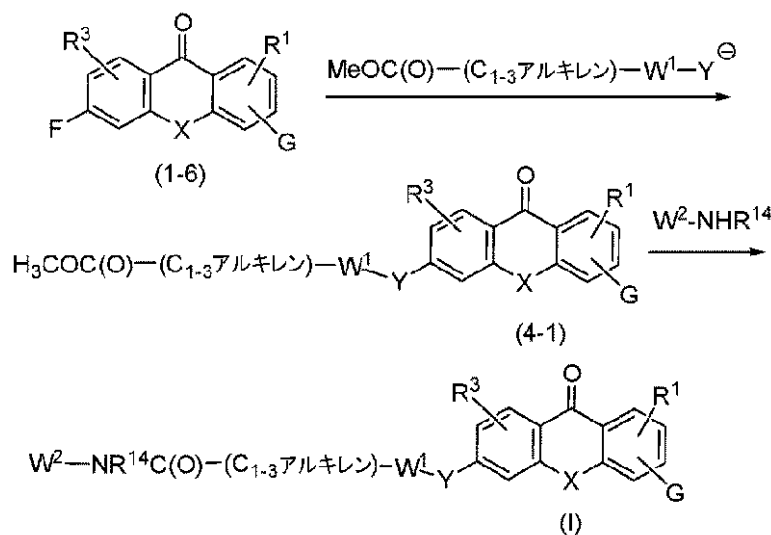
て化合物(7-1)を提供することができる。当該技術分野で周知の手順を用いて、例えば塩基の存在下において塩化メチルスルホニルで処理することにより、アルコール基をスルホネート等の脱離基に変換して化合物(7-2)を提供することができる。次いで、化合物(7-2)の脱離基を式 $\text{HNR}^9\text{aR}^{10}\text{a}$ 又は $\text{HNR}^9\text{bR}^{10}\text{b}$ のアミンで置換して、化合物(1-6)を提供する。スキーム1に概述した式Z-Y-のアニオンとの続く反応により式(I)の化合物を提供する。

【0276】

様々な実施形態において、式(I)の化合物の-Y-Z基は、2つ以上の別個の合成ステップを含む段階的な様式で導入し得ることも理解されるであろう。例えば、特定の式(I)の化合物(Zは、-W¹-Y¹-W²であり、Y¹は、-(C₁~3アルキレン)-J⁴-*であり、*は、W²に対する結合を示し、J⁴は、CONR¹⁴である)は、スキーム18に概述した一般的手順により調製することができる。

【化48】

スキーム 18.



【0277】

化合物(1-6)を、示したアニオンと反応させて、エステル(4-1)を提供する。エステル(4-1)と式W²-NHR¹⁴のアミンとの反応により、対応する式(I)の化合物が提供される。

【0278】

本発明の化合物を調製するための他の好適な方法は、当業者に明らかとなるであろう。

【0279】

以下の非限定的な実施例は、本発明を説明するために提供され、本発明の範囲を決して限定するものではない。

【実施例】

【0280】

実施例 1

5-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-3-フェノキシ-9H-キサンテン-9-オン

10

20

30

40

50

The reaction scheme illustrates the synthesis of compound **1** through a series of five steps:

- 1a** (2-bromo-4-fluorobenzoic acid) reacts with **1b** (2-methoxyphenol) to form **1c** (2-(2-methoxyphenoxy)-4-fluorobenzoic acid).
- 1c** is converted to **1d** (2-(2-methoxyphenoxy)-4-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-5(1H)-one).
- 1d** is converted to **1e** (2-(2-methoxyphenoxy)-4-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-5(1H)-one-2-ol).
- 1e** is converted to **1f** (2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-4-fluorobenzo[d][1,3]dioxol-5(1H)-one).
- 1f** is converted to the final product **1** (2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-4-phenoxybenzo[d][1,3]dioxol-5(1H)-one).

ポリリン酸 (P P A) (3 0 g) を 4 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシフェノキシ) 安息香酸 (1 c) (3 . 6 8 g , 1 4 . 0 6 m m o l) に加え、反応混合物を 1 0 0 で 3 時間加熱した。次いで、これを 1 8 に冷却し、氷を加え、これを 3 0 分間攪拌した。形成した沈殿を濾去し、H₂O で洗浄し、乾燥して 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (1 d) (3 . 1 6 g , 9 2 %) を白色粉末として得た：mp 1 8 3 - 1 8 5 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 8 . 2 5 (d d , J = 6 . 6 , 8 . 9 H z

, 1 H), 7.72 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J = 2.4, 9.9 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.37 (dt, J = 2.4, 8.6 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 224.3 (M + H⁺); HRMS (ESI) C₁₄H₁₀FO₃ (M + H⁺) 計算値 m/z 245.0603; 実測値 m/z 245.0613.

【0282】

BBr₃ (CH₂Cl₂ 中 1 M、8 mL、8 mmol) を 0 で 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (1 d) (1 g、4.1 mmol) の CH₂Cl₂ (20 mL) 溶液に加え、反応混合物を 18 で 16 時間撹拌した。これを 0 に冷却し、氷水を加え、これを CH₂Cl₂ (250 mL) 及び H₂O (100 mL) 間に分配し、有機相を H₂O (3 × 50 mL)、次いでブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (1 e) (935 mg、99%) を白色固体として得た：mp 259 - 261 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 10.51 (s, 1 H), 8.25 (dd, J = 6.6, 8.9 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J = 1.7, 7.7 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 2 H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 231.1 (M + H⁺); HRMS (ESI) C₁₃H₈FO₃ (M + H⁺) 計算値 m/z 231.0447; 実測値 m/z 231.0451.

【0283】

3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (1 e) (400 mg、1.74 mmol)、2 - ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩 (1.5 g、10.42 mmol)、テトラブチルアンモニウムプロミド (55 mg、0.17 mmol) 及び NaOH (834 mg、20.85 mmol) の CH₂Cl₂ / H₂O (40 mL) の 1 : 1 混合物中の混合物を 18 で 24 時間撹拌した。反応混合物を CH₂Cl₂ (150 mL) 及び H₂O (50 mL) 間に分配し、有機相を分離し、H₂O (3 × 50 mL)、次いでブライン (30 mL) で洗浄した。これを MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc / MeOH / NEt₃) により精製して、5 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 3 - フルオロ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (1 f) (366 mg、70%) を白色固体として得た：mp 109 - 111 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 8.26 (dd, J = 6.6, 8.8 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 2 H), 4.29 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.77 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.30 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 302.2 (100%, [M + H]⁺); HRMS (ESI) C₁₇H₁₇FNO₃ (M + H)⁺ 計算値 m/z 302.1182; 実測値 m/z 302.1189.

【0284】

フェノール (63 mg、0.66 mmol)、5 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 3 - フルオロ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (1 f) (100 mg、0.33 mmol) 及び K₂CO₃ (92 mg、0.66 mmol) の無水 DMSO (2 mL) 中の混合物を密封チューブ内において 80 で 16 時間加熱した。これを冷却し、EtOAc (150 mL) 及び H₂O (50 mL) 間に分配した。有機相を分離し、H₂O (3 × 50 mL)、次いでブライン (30 mL) で洗浄した。これを MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (Al₂O₃、ヘキサン / EtOAc、1 : 1) により精製して、5 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 3 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (1) (121 mg、98%) を白色固体として得た：mp 151 - 152 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1 H), 7.50 - 7

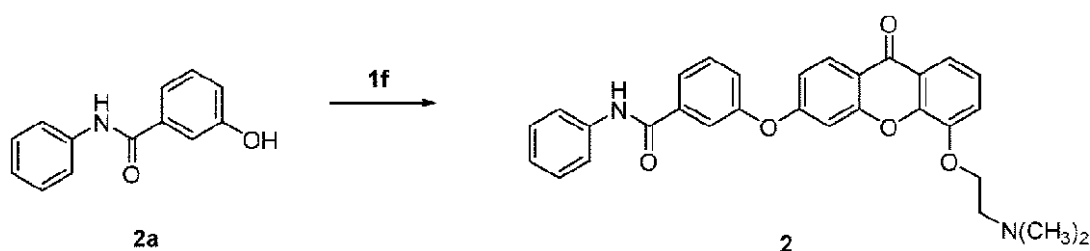
. 56 (m, 3H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.23 - 7.26 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H); ^{13}C NMR (DMSO-d₆) 174.9, 163.2, 156.8, 154.3, 147.5, 145.9, 130.5, 128.4, 125.5, 124.1, 122.0, 120.6, 117.6, 116.6, 116.3, 114.9, 104.3, 67.5, 57.4, 45.6; MS (ESI) m/z 376.2 (M+H⁺); HPLC 純度 99.4%. Anal. C₂₃H₂₁NO₄ 計算値: C, 73.6; H, 5.6; N, 3.7. 実測値: C, 73.5; H, 5.7; N, 3.8%.

【0285】

実施例 2

3 - ({ 5 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] - 9 - オキソ - 9H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - N - フェニルベンズアミド

【化50】



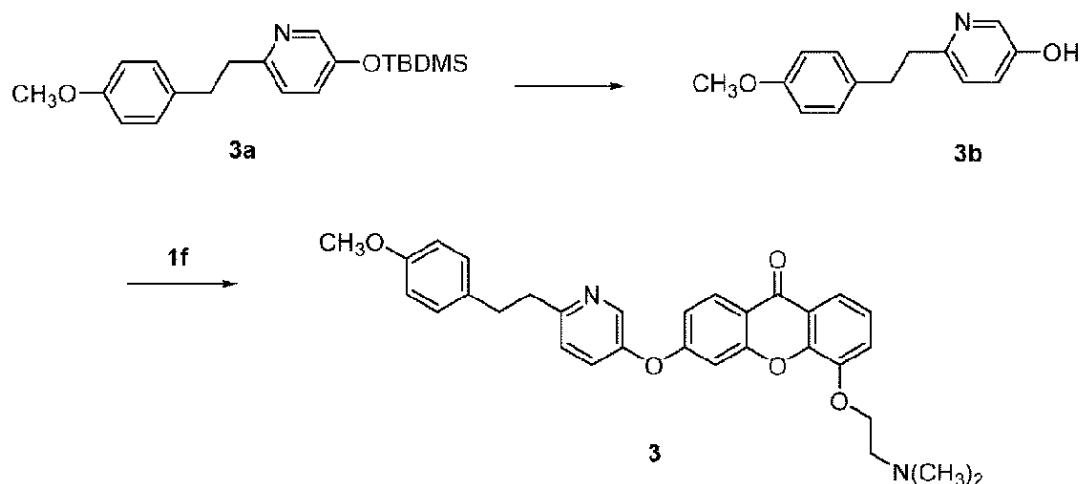
3 - ヒドロキシ - N - フェニルベンズアミド (2a) (141 mg、0.66 mmol)、5 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] - 3 - フルオロ - 9H - キサンテン - 9 - オン (1f) (100 mg、0.33 mmol) 及び K₂CO₃ (92 mg、0.66 mmol) の無水 DMSO (2 mL) 中の混合物を密封チューブ内において 80 で 16 時間加熱した。これを冷却し、EtOAc (150 mL) 及び H₂O (50 mL) 間に分配した。有機相を分離し、H₂O (3 × 50 mL)、次いでブライン (30 mL) で洗浄した。これを MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を EtOAc で粉砕し、濾過し、冷 EtOAc で洗浄して 3 - ({ 5 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] - 9 - オキソ - 9H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - N - フェニルベンズアミド (2) (98 mg、60%) を白色固体として得た: mp 193 - 195 ; ^1H NMR (DMSO-d₆) 10.31 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.0, 8.6 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 0.8, 2.4, 8.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.39 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.13 (m, 1H), 7.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H); ^{13}C NMR (DMSO-d₆) 175.0, 164.3, 162.8, 156.8, 154.4, 147.5, 146.0, 138.9, 137.2, 130.7, 128.6, 128.5, 124.7, 124.1, 123.9, 123.7, 122.0, 120.5, 119.6, 117.7, 116.6 (2C), 115.0, 104.9, 67.5, 57.4, 45.6; MS (ESI) m/z 495.2 (M+H⁺); HPLC 純度 99.1%. Anal. C₃₀H₂₆N₂O₅ 計算値: C, 72.9; H, 5.3; N, 5.7. 実測値: C, 72.8; H, 5.2; N, 5.7%.

【 0 2 8 6 】

実施例 3

5 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 3 - ({ 6 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 3 - ピリジニル } オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン

【 化 5 1 】



10

20

5 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] ピリジン (3 a) (Eur . J . Med . Chem . 2 0 0 9 , 4 4 , 3 5 6 0) (2 . 3 g , 6 . 7 m m o l) の THF 溶液に 0 で TBAF (THF 中 1 M 、 1 0 m L 、 1 0 m m o l) を加え、混合物を 1 8 で 1 時間攪拌した。次いで、H₂O (5 0 m L) を加え、これを EtOAc (3 x 1 0 0 m L) で抽出した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。EtOAc の比率が 5 0 から 8 0 % に増大するヘキサン / EtOAc の勾配溶出を用いて、SiO₂ 上のカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、6 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 3 - ピリジノール (3 b) (1 . 2 g , 7 8 %) を白色粉末として得た：mp 1 9 1 - 1 9 2 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 9 . 6 0 (br . s , 1 H) , 8 . 0 4 (dd , J = 0 . 9 , 2 . 6 H z , 1 H) , 7 . 0 7 - 7 . 1 1 (m , 2 H) , 7 . 0 3 (dd , J = 2 . 6 , 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 0 0 (dd , J = 0 . 9 , 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 7 9 - 6 . 8 3 (m , 2 H) , 3 . 7 0 (s , 3 H) , 2 . 8 5 (s , 4 H) ; ¹³C NMR (DMSO - d₆) 1 5 7 . 3 , 1 5 1 . 6 , 1 5 1 . 0 , 1 3 6 . 9 , 1 3 3 . 5 , 1 2 9 . 2 , 1 2 2 . 9 , 1 2 2 . 4 , 1 1 3 . 6 , 5 4 . 9 , 3 8 . 5 , 3 4 . 5 ; MS (ESI) m / z 2 3 0 . 2 (M + H ⁺) ; HRMS (ESI) C₁₄H₁₆NO₂ (M + H ⁺) 計算値 m / z 2 3 0 . 1 1 7 6 ; 実測値 m / z 2 3 0 . 1 1 7 4 .

30

【 0 2 8 7 】

6 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 3 - ピリジノール (3 b) (9 7 m g , 0 . 4 2 m m o l) 、 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 3 - フルオロ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (1 f) (7 5 m g , 0 . 2 5 m m o l) 及び K₂CO₃ (7 0 m g , 0 . 5 m m o l) の無水 DMSO (2 m L) 中の混合物を密封チューブ内において 8 0 で 1 6 時間加熱した。これを冷却し、EtOAc (1 5 0 m L) 及び H₂O (5 0 m L) 間に分配した。有機相を分離し、H₂O (3 x 5 0 m L) 、次いでブライン (3 0 m L) で洗浄した。これを MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (Al₂O₃ 、 EtOAc) により精製して、5 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 3 - ({ 6 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 3 - ピリジニル } オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン (3) (1 2 4 m g , 9 7 %) を白色固体として得た：mp 1 0 9 - 1 1 1 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 8 . 4 8 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 8 . 2 1 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 7 . 7

40

50

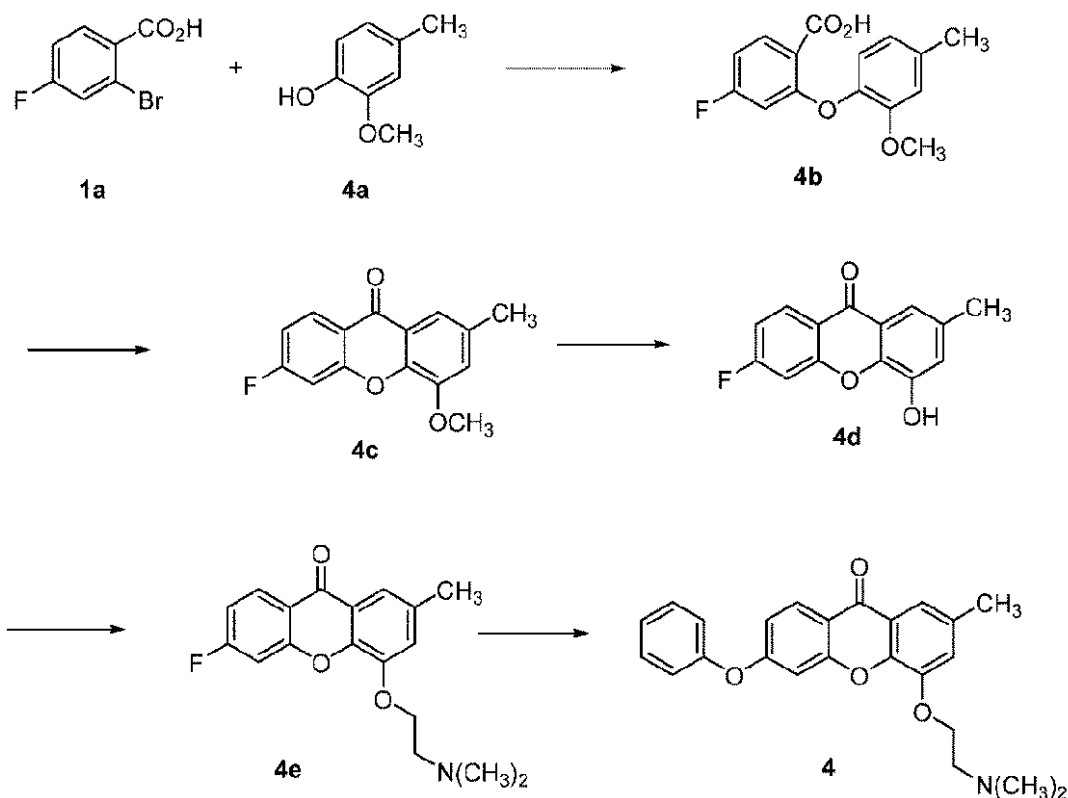
1 (dd, $J = 1.4, 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J = 2.9, 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.4, 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.35 - 7.40 (m, 2H), 7.11 - 7.16 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.83 - 6.87 (m, 2H), 4.24 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.02 - 3.07 (m, 2H), 2.94 - 2.99 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 2.23 (s, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 175.0, 162.9, 158.0, 157.5, 156.8, 149.2, 147.5, 146.0, 141.8, 133.1, 129.2, 128.6, 128.5, 124.2, 124.1, 122.0, 117.7, 116.6 (2C), 114.7, 113.7, 104.5, 67.5, 57.4, 54.9, 45.6, 38.9, 34.2; MS (ESI) m/z 511.2 ($M+H^+$); HPLC 純度 97%. Anal. $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 計算値: C, 72.9; H, 5.9; N, 5.5. 実測値: C, 72.95; H, 6.0; N, 5.6%.

【0288】

実施例 4

4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9H - キサンテン - 9 - オン

【化52】



2 - ブロモ - 4 - フルオロ安息香酸カリウム (3.0 g, 11.67 mmol)、ナトリウム 2 - メトキシ - 4 - メチルフェノレート (2.8 g, 17.5 mmol)、Cu (75 mg, 1.17 mmol) CuI (185 mg, 1.17 mmol) 及びトリス - 3, 6 - ジオキサヘプチルアミン (TDA - 1) (0.38 mL, 1.17 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (30 mL) 中の混合物を密封チューブ内において 80 で 16 時間加熱した。これを 18 に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。H₂O (30 mL)、続いて 2 N HCl (100 mL) を加え、これを 18 で 1 時間攪拌した。形成した沈殿を濾去し、H₂O (500 mL)、次いで暖かい H₂O (300 mL) で洗浄し、得られた固体

をEtOAc(400mL)に溶解し、セライト上で濾過した。溶媒を蒸発させ、残留物を乾燥して4-フルオロ-2-(2-メトキシ-4-メチルフェノキシ)安息香酸(4b)(2.56g、67%)を得、これを更に精製することなく以下のステップに使用した：¹H NMR(DMSO-d₆) 12.87(br.s, 1H), 7.86(dd, J=6.9, 8.7Hz, 1H), 7.02(d, J=1.4Hz, 1H), 6.90-6.96(m, 2H), 6.80(dd, J=1.1, 8.0Hz, 1H), 6.29(dd, J=2.4, 10.9Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 2.34(s, 3H); MS(ESI) m/z 277.2(M+H⁺).

【0289】

4-フルオロ-2-(2-メトキシ-4-メチルフェノキシ)安息香酸(4b)(0.93g、3.5mmol)を100 でPPA(2mL)に加え、反応物を10分間攪拌し、次いで温水中に注いだ。得られた沈殿を濾過により収集し、水でよく洗浄して、6-フルオロ-4-メトキシ-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン(4c)(0.51g、55%)を得た：¹H NMR(DMSO-d₆) 8.24(dd, J=8.9, 6.6Hz, 1H), 7.63(dd, J=9.9, 2.4Hz, 1H), 7.50(dd, J=1.8, 0.8Hz, 1H), 7.36(d, J=2.1Hz, 1H), 7.33(dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 2.45(d, J=14.4Hz, 3H); MS(APCI⁺) 259.3(M+H⁺).

【0290】

BBr₃(CH₂Cl₂中1M、22mL、22mmol)を6-フルオロ-4-メトキシ-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン(4c)(2.85g、11mmol)のCH₂Cl₂(50mL)溶液に加え、反応物を室温で攪拌した。16時間後、水を加え、二層懸濁液を更に1時間攪拌した。次いで、沈殿を濾過により収集し、水性層をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。固体を合わせ、次いで沸騰EtOHに溶解し、濾過した。青色溶液を濃縮し、Et₂Oで粉碎して6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン(4d)(2.41g、90%)を淡青色固体として得た：mp(CH₂Cl₂/ヘキサン)181-183；¹H NMR(CDCl₃) 8.35(dd, J=8.9, 6.4Hz, 1H), 7.69(dd, J=1.9, 0.9Hz, 1H), 7.28(dd, J=7.8, 2.4Hz, 1H), 7.13-7.07(m, 2H), 4.02(s, 3H), 2.47(s, 3H). Anal. C₁₅H₁₁FO₃計算値：C, 69.8；H, 4.3. 実測値：C, 69.6；H, 4.2%.

【0291】

6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン(4d)(679mg、2.78mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド(89mg、10%)、NaOH(1.33mg、12当量)及び2-クロロ-N,N-ジメチルエチルアミン塩酸塩(4.8g、12当量)のCH₂Cl₂(40mL)及びH₂O(40mL)中の混合物を20 で20時間攪拌した。CH₂Cl₂層を分離し、水性層を更にCH₂Cl₂で抽出した。合わせたCH₂Cl₂抽出物を蒸発させ、残留物を0~2% CH₂Cl₂/MeOHの勾配で溶出するAl₂O₃上のクロマトグラフにかけて、4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-フルオロ-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン(4e)(659mg、75%)を白色固体として得た：mp(CH₂Cl₂/ヘキサン)110-111；¹H NMR(CDCl₃) 8.34(dd, J=8.9, 6.4Hz, 1H), 7.69(dd, J=2.0, 0.9Hz, 1H), 7.24(dd, J=9.4, 2.3Hz, 1H), 7.14-7.05(m, 2H), 4.24(t, J=5.8Hz, 2H), 2.88(t, J=5.8Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 2.43(s, 6H); MS(APCI⁺) 316.2(M+H⁺). Anal. C₁₈H₁₈FN₂O₃計算値：C, 68.4；H, 5.7；N, 4.4. 実測値：C, 68.4；H, 5.7；N, 4.5%.

【0292】

10

20

30

40

50

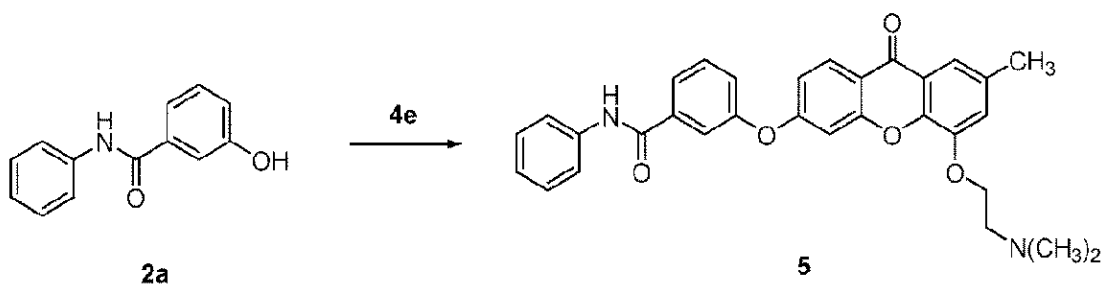
4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (4 e)、フェノール及び K_2CO_3 の DMSO 中の混合物を 85 で 16 時間加熱して、4 - [2 - (ジメチルアミノ) - エトキシ] - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (4) を得た： 1H NMR ($CDCl_3$) 8.29 (d , $J = 8.8$ Hz , 1 H) , 7.70 (br s , 1 H) , 7.45 (t , $J = 7.9$ Hz , 2 H) , 7.26 (t , $J = 7.4$ Hz , 1 H) , 7.14 (d , $J = 7.7$ Hz , 1 H) , 7.07 (d , $J = 1.6$ Hz , 1 H) , 7.03 (dd , $J = 8.8$, 2.3 , 1 H) , 6.96 (d , $J = 2.3$ Hz , 1 H) , 4.22 (t , $J = 5.9$ Hz , 2 H) , 2.85 (t , $J = 5.9$ Hz , 2 H) , 2.44 (s , 3 H) , 2.38 (s , 6 H) .

【 0 2 9 3 】

実施例 5

3 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) - N - フェニルベンズ - アミド

【 化 5 3 】



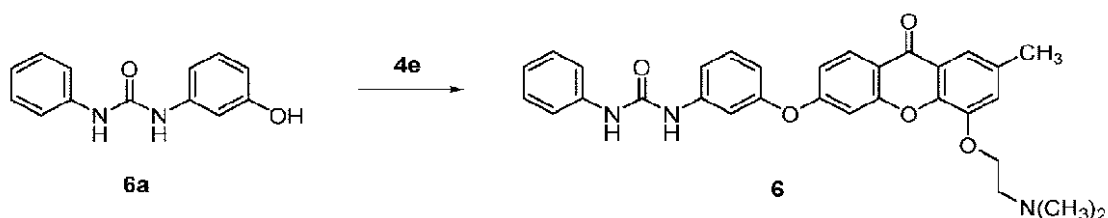
4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (4 e) (50 mg、0.159 mmol)、3 - ヒドロキシ - N - フェニルベンズアミド (2 a) (37 mg、0.174 mmol) 及び K_2CO_3 (26 mg、0.19 mmol) の混合物を DMSO (2 mL) 中において 85 で 16 時間加熱した。反応内容物を砕いた氷上に注ぎ、飽和 K_2CO_3 及び白色溶液を EtOAc x 3 で抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。粗残留物を、アルミナのパッドを通して濾過し、ニート CH_2Cl_2 で溶出して前画分を得、ニート EtOAc による更なる溶出により、3 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) - N - フェニルベンズアミド (5) を泡状白色固体として得た。(メタノール HCl / Et₂O) からの再結晶化により塩酸塩 (68 mg、79%) を白色固体として得た：mp (MeOH / Et₂O) 271 - 274 ; 1H NMR (DMSO - d_6) 10.33 (s , 1 H) , 9.96 (s , 1 H) , 8.24 (d , $J = 8.8$ Hz , 1 H) , 7.93 (d , $J = 8.3$ Hz , 1 H) , 7.82 - 7.79 (m , 1 H) , 7.76 (dd , $J = 8.6$, 1.1 Hz , 2 H) , 7.68 (t , $J = 7.9$ Hz , 1 H) , 7.60 (dd , $J = 1.9$, 0.8 Hz , 1 H) , 7.50 - 7.45 (m , 2 H) , 7.35 (t , $J = 7.4$ Hz , 2 H) , 7.18 (dd , $J = 8.8$, 2.3 Hz , 1 H) , 7.15 - 7.07 (m , 2 H) , 4.51 (t , $J = 5.0$ Hz , 2 H) , 3.65 - 3.48 (m , 2 H) , 2.86 (s , 6 H) , 2.44 (s , 3 H) . Anal C₃₁H₂₉ClN₂O₅ 0.25 H₂O 計算値：C , 67.75 ; H , 5.4 ; Cl , 6.45 ; N , 5.1 . 実測値：C , 67.6 ; H , 5.3 ; N , 5.1 ; Cl , 6.4 % .

【 0 2 9 4 】

実施例 6

1 - (3 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - フェニルウレア

【化 5 4】



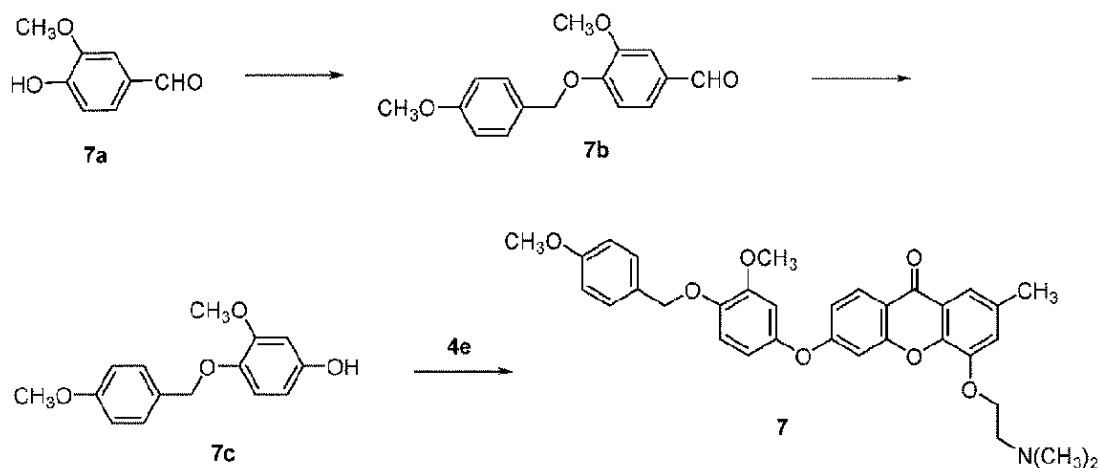
4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (4 e) (50 mg、0.159 mmol)、1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - フェニルウレア (6 a) (189 mg、0.83 mmol) 及び K_2CO_3 (0.86 mmol) の混合物を DMSO (2 mL) 中において 85 で 16 時間加熱した。後処理により粗固体を得、これを EtOAc 及び次いで MeOH / CH_2Cl_2 (1 : 9) で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体を得た。メタノール HCl / Et₂O からの再結晶化により 1 - (3 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - フェニルウレア塩酸塩 (6) (130 mg、92%) を白色固体として得た：mp (MeOH / Et₂O) 226 - 229 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 9.95 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 4H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.47 (s, 3H); Anal. C₃₁H₃₀ClN₃O₅ 0.75 H₂O 計算値：C, 64.9 ; H, 5.5 ; Cl, 6.2 ; N, 7.3. 実測値：C, 65.1 ; H, 5.3 ; N, 7.3 ; Cl, 6.3.

【 0 2 9 5 】

実施例 7

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - (3 - メトキシ - 4 - ((4 - メチルベンジル) オキシ) フェノキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン

【化 5 5】



パニリン (7 a) (5 g 32.9 mmol)、4 - メトキシベンジル塩化物 (6.18 g、39 mmol)、 K_2CO_3 (5 g、36.1 mmol) 及び KI (5 mg) の ME

K (2 0 m L) 中の混合物を 8 0 で 1 6 時間加熱した。次いで、反応物を冷却し、E t O A c で希釈し、濾過し、黄色固体に濃縮し、これをヘキサンで粉碎して 3 - メトキシ - 4 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ベンズアルデヒド (7 b) (8 g、8 9 %) を灰白色固体として得た：¹H NMR (D M S O - d ₆) 9 . 8 3 (s , 1 H) , 7 . 5 4 (d d , J = 8 . 2 4 , 1 . 8 9 H z , 1 H) , 7 . 4 2 - 7 . 3 7 (m , 3 H) , 7 . 2 7 (d , J = 8 . 2 8 H z , 1 H) , 6 . 9 6 (d , J = 8 . 7 3 H z , 2 H) , 5 . 1 2 (s , 2 H) , 3 . 8 2 (s , 3 H) , 3 . 7 6 (s , 3 H) .

【 0 2 9 6 】

水浴を冷却させながら 7 7 % m - C P B A (6 8 0 m g、2 . 7 6 m m o l) を C H ₂ C l ₂ (3 m L) 中の 3 - メトキシ - 4 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) - ベンズアルデヒド (7 b) (5 0 0 m g、1 . 8 5 m m o l) に加えた。反応物を飽和 N a H C O ₃ 水溶液で中和し、水性層を C H ₂ C l ₂ で抽出した。合わせた有機層を飽和 N a H C O ₃ 水溶液で洗浄し、濃縮して 3 - メトキシ - 4 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) フェノール (7 c) (2 8 9 m g、6 0 %) を黄褐色固体として得た。¹H NMR (D M S O - d ₆) 8 . 9 7 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 6 . 9 2 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 6 . 7 7 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 6 . 4 1 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) , 6 . 2 1 (d d , J = 8 . 6 , 2 . 7 H z , 1 H) , 4 . 8 4 (s , 2 H) , 3 . 7 5 (s , 3 H) , 3 . 7 0 (s , 3 H) .

【 0 2 9 7 】

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (4 e) (7 6 . 3 m g、0 . 2 4 m m o l)、3 - メトキシ - 4 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) フェノール (7 c) (7 0 m g、0 . 2 7 m m o l) 及び K ₂ C O ₃ (4 1 m g、0 . 2 8 9 m m o l) の混合物を D M S O 中において 8 5 で 1 6 時間加熱した。次いで、これを砕いた氷上に注ぎ、得られた沈殿を濾過により収集し、水でよく洗浄した。粗固体を (M e O H / C H ₂ C l ₂、5 : 9 5) で溶出するフラッシュュカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体を得た。C H ₂ C l ₂ / ヘキサン、続いて (続く) (メタノール H C l / E t ₂ O) からの再結晶化により 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - (3 - メトキシ - 4 - ((4 - メチルベンジル) オキシ) フェノキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (7) (4 4 m g、3 1 %) を白色固体として得た：mp (M e O H / E t ₂ O) 1 6 2 - 1 6 5 (粉末から糊状)、1 8 1 - 1 8 3 (糊状から液体)；¹H NMR (D M S O - d ₆) 9 . 9 9 (s , 1 H) , 8 . 1 8 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 7 . 5 9 (d d , J = 2 . 0 , 0 . 9 H z , 1 H) , 7 . 4 6 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 9 (d , J = 8 . 9 H z , 2 H) , 7 . 1 3 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 0 8 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 0 2 - 6 . 8 8 (m , 4 H) , 6 . 7 4 (d d , J = 8 . 7 , 2 . 8 H z , 1 H) , 5 . 0 2 (s , 2 H) , 4 . 5 2 (t , J = 5 . 1 H z , 2 H) , 3 . 7 7 (s , 3 H) , 3 . 7 6 (s , 3 H) , 3 . 5 8 (d , J = 6 . 3 H z , 2 H) , 2 . 8 9 (s , 6 H) , 2 . 4 4 (s , 3 H)；HRMS (E S I) C ₃₃ H ₃₄ N O ₇ 計算値：m / z 5 5 6 . 2 3 3 0；実測値 m / z 5 5 6 . 2 3 4 8 (M + H ⁺) .

【 0 2 9 8 】

実施例 8

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン

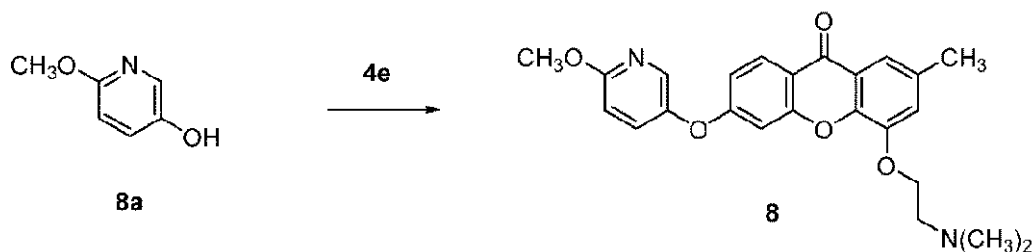
10

20

30

40

【化 5 6】



4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (4 e) (40 mg、0.127 mmol)、3 - ヒドロキシ - 6 - メトキシピリジン (20.6 mg、0.164 mmol) 及び K_2CO_3 (24.5 mg、0.177 mmol) を DMSO 中において 85 ° で 16 時間加熱した。次いで、これを砕いた氷上に注ぎ、得られた沈殿を濾過により収集し、水でよく洗浄した。粗固体を MeOH / CH_2Cl_2 (5 : 95) で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (8) を白色固体として得た。(メタノール HCl / Et₂O) からの再結晶化により塩酸塩 (53 mg、85 %) を得た：mp (MeOH / Et₂O) 215 - 218 °C ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 9.97 (s , 1 H) , 8.20 (d , J = 8.9 Hz , 1 H) , 8.18 (dd , J = 3.0 , 0.6 Hz , 1 H) , 7.71 (dd , J = 8.9 , 3.0 Hz , 1 H) , 7.59 (dd , J = 2.0 , 1.0 Hz , 1 H) , 7.46 (d , J = 2.0 Hz , 1 H) , 7.11 (dd , J = 8.9 , 2.4 Hz , 1 H) , 7.02 (d , J = 2.3 Hz , 1 H) , 6.99 (dd , J = 8.9 , 0.6 Hz , 1 H) , 4.51 (t , J = 5.1 Hz , 2 H) , 3.90 (s , 3 H) , 3.57 - 3.50 (s , 2 H) , 2.86 (s , 6 H) , 2.44 (s , 3 H) ; HRMS (ESI) C₂₄H₂₅N₂O₅ 計算値：m/z 421.1758 ; 実測値 m/z 421.1761 (M + H⁺) . HPLC 純度 98.3 % .

【 0 2 9 9 】

実施例 9

6 - ((5 , 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) オキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン

10

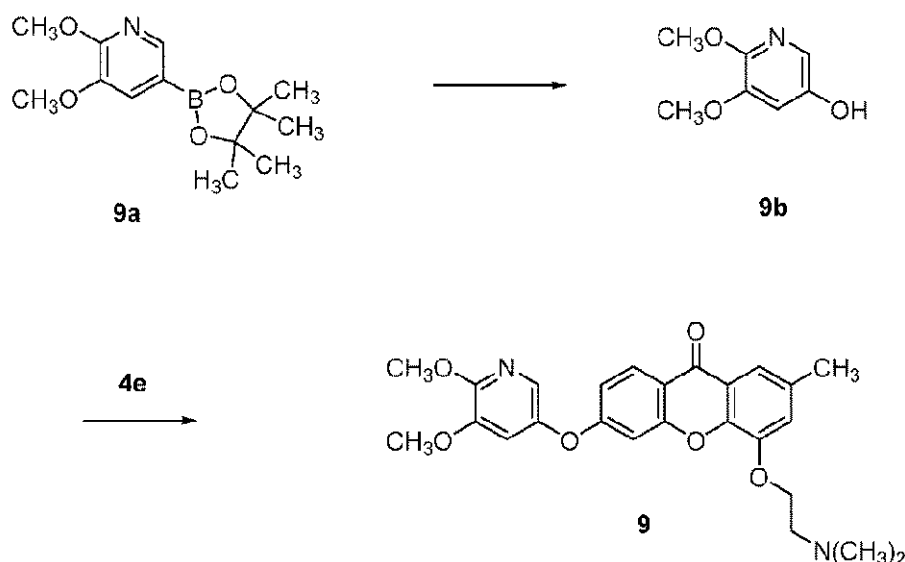
20

30

40

50

【化 5 7】



市販の 2,3 - ジメトキシ - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピリジン (9 a) をオキソン / KHCO_3 で酸化して、5,6 - ジメトキシピリジン - 3 - オール (9 b) を 71 % 収率で得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 7.34 (d , $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1 H) , 6.74 (d , $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1 H) , 4.79 (s , 1 H) , 3.96 (s , 3 H) , 3.86 (s , 3 H) ; MS (APCI) m/z : 157 ($\text{M} + \text{H}^+$) .

【 0 3 0 0 】

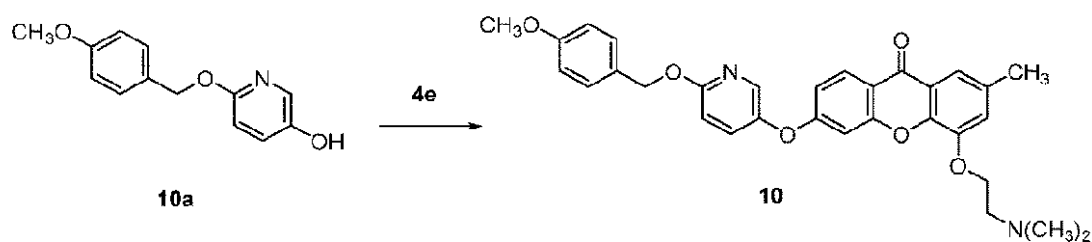
K_2CO_3 による DMSO 中での 85 ° で 16 時間の化合物 4 e 及び 9 b のカップリング反応により、6 - ((5,6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) オキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (9) を 83 % 収率で得た : mp (CH_2Cl_2 / ヘキサン) 173 - 175 ° ; ^1H NMR (CDCl_3) 8.30 (d , $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7.70 (dd , $J = 1.9$, 0.9 Hz , 1 H) , 7.65 (d , $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H) , 7.07 (d , $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H) , 7.03 (dd , $J = 8.8$, 2.4 Hz , 1 H) , 6.91 (dd , $J = 5.9$, 2.4 Hz , 1 H) , 4.07 (s , 3 H) , 3.88 (s , 3 H) , 4.22 (t , $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1 H) , 2.85 (t , $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1 H) , 2.45 (s , 3 H) , 2.38 (s , 6 H) , HPLC 99.7 % . MS (APCI) m/z : 451 ($\text{M} + \text{H}^+$) .

【 0 3 0 1 】

実施例 10

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン

【化 5 8】



10

20

30

40

50

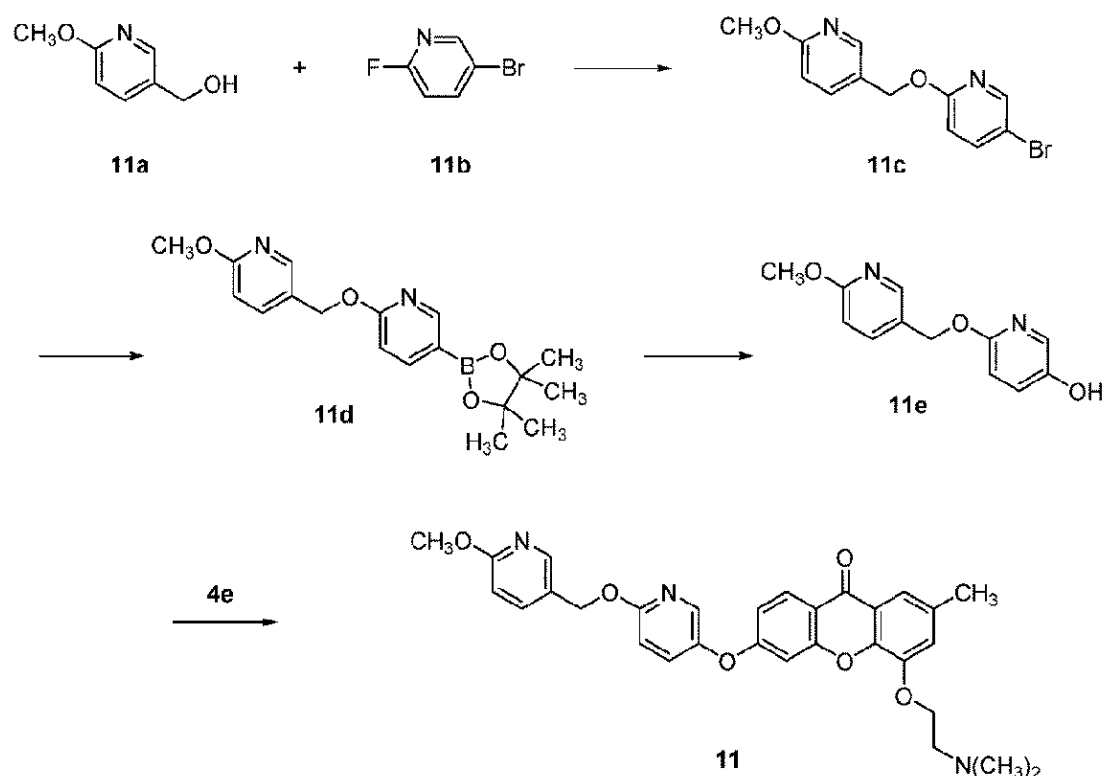
4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (4 e) (40 mg、0.127 mmol)、6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリジン - 3 - オール (10 a) [国際公開第 2006044707 号パンフレット] (29.3 mg、0.164 mmol) 及び K_2CO_3 (24.5 mg、0.177 mmol) を DMSO 中において 85 ° で 16 時間加熱した。次いで、これを砕いた氷上に注ぎ、得られた沈殿を濾過により収集し、水でよく洗浄した。粗固体を (MeOH / CH_2Cl_2 、5 : 95) で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体を得た。(CH_2Cl_2 / ヘキサン) からの再結晶化により 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (10) (38 mg、50 %) を白色固体として得た：mp (CH_2Cl_2 / ヘキサン) 144 - 146 °C； 1H NMR (DMSO - d_6) 8.22 - 8.15 (m, 2 H) , 7.72 (d d, J = 8.9, 3.0 Hz, 1 H) , 7.51 (d d, J = 2.0, 1.0 Hz, 1 H) , 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2 H) , 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) , 7.12 (d d, J = 8.9, 2.4 Hz, 1 H) , 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 1 H) , 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 2 H) , 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1 H) , 5.29 (s, 2 H) , 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 2 H) , 3.77 (s, 3 H) , 2.72 (t, J = 6.0 Hz, 2 H) , 2.42 (s, 3 H) , 2.24 (s, 6 H) ; HRMS (ESI⁺) $C_{31}H_{31}N_2O_6$ 計算値：527.2177；実測値 ($M + H^+$) 527.2169。HPLC 純度 98.1 %。

【 0302 】

実施例 11

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン

【 化 59 】



(6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メタノール (11 a) (1.20 g、8.6 mmol)

1)、5-ブromo-2-フルオロピリジン(11b)及びNaH(226mg、10.3mmol、1.2eq)のDMF(6mL)中の混合物を20℃で20分間攪拌し、次いで反応混合物を50℃で20時間加熱した。混合物を20℃に冷却し、H₂O(50mL)で希釈し、1時間攪拌した。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥して5-ブromo-2-((6-メトキシピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン(11c)(2.0g、79%)を得た：¹H NMR(CDCl₃) 8.25(d, J=2.1Hz, 1H), 8.20(dd, J=2.5, 0.4Hz, 1H), 7.68(dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 7.65(dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 6.75(d, J=8.5Hz, 1H), 6.67(dd, J=8.8, 0.6Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 3.94(s, 3H); MS(APCI)m/z: 295及び297(M+H⁺)。 10

【0303】

化合物11c(1.0g、3.39mmol)、ビスピナコラトジボラン(1.032g、4.07mmol、1.2eq)及びKOAc(732mg、7.54mmol、2.2eq)の1,4-ジオキサン(20mL)中の混合物をN₂でバブリングすることにより脱ガスし、次いでPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂(230mg、0.3mmol、8mol%)を加えた。混合物を再び脱ガスし、反応混合物を80℃で20時間加熱した。冷却後、溶媒を真空下で除去した。残留物を0~20%ヘキサン/EtOAcの勾配で溶出するSiO₂上のクロマトグラフにかけて不安的なボロネート(11d)を得、これをアセトン/H₂O中でのオキソン/KHCO₃による酸化に直接供して、6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-オール(11e)を2ステップで57%収率において得た：¹H NMR(DMSO-d₆) 8.23(d, J=1.9Hz, 1H), 7.77(dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.69(dd, J=3.0, 0.4Hz, 1H), 7.18(dd, J=8.8, 3.0Hz, 1H), 6.81(d, J=8.5Hz, 1H), 6.69(d, J=8.9Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 3.84(s, 3H); MS(APCI)m/z: 233(M+H⁺)。 20

【0304】

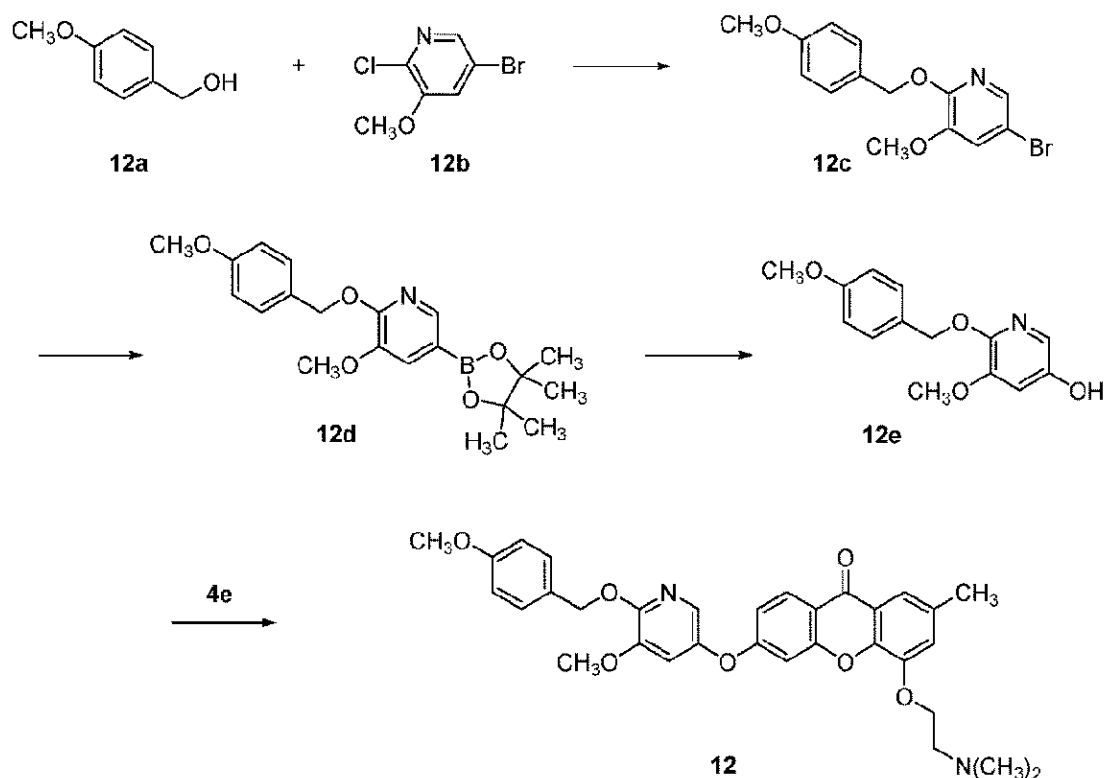
4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-フルオロ-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン(4e)(100mg、0.32mmol)、11e(88.4mg、0.38mmol)及びK₂CO₃(112mg、0.81mmol)のDMSO(3mL)中の混合物を80℃で60時間加熱した。次いで、反応混合物をH₂O(50mL)で希釈し、EtOAc(4×20mL)中に抽出し、乾燥した(Na₂SO₄)。真空下での溶媒の蒸発及びCH₂Cl₂/MeOH 0~2%の勾配で溶出する残留物のSiO₂上のクロマトグラフィーにより、4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-((6-((6-メトキシピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン(11)(131mg、78%)を得た：Mp(CH₂Cl₂/ヘキサン)105-107℃；¹H NMR(CDCl₃) 8.31-8.24(m, 2H), 8.06(dd, J=3.0, 0.4Hz, 1H), 7.73(dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.70(dd, J=1.9, 0.9Hz, 1H), 7.42(dd, J=8.9, 3.0Hz, 1H), 7.08(d, J=1.9Hz, 1H), 7.01(dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 6.92(d, J=2.3Hz, 1H), 6.86(dd, J=8.93, 0.42Hz, 1H), 6.78(dd, J=8.6, 0.4Hz, 1H), 4.23(t, J=5.9Hz, 1H), 3.95(s, 2H), 2.85(t, J=5.9Hz, 1H), 2.45(s, 3H), 2.39(s, 6H)。Anal. C₃₀H₂₉N₃O₆・1.25H₂O計算値：C, 65.5; H, 5.8; N, 7.6。実測値：C, 65.6; H, 5.5; N, 7.4% 30

【0305】

実施例12

4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-((5-メトキシ-6-((4-メトキ 50

シベンジル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン
 【化 6 0】



実施例 11 に記載した方法を用いて、(4-メトキシフェニル)メタノール(12a)及び5-プロモ-2-クロロ-3-メトキシピリジン(12b)の反応により、5-プロモ-3-メトキシ-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)ピリジン(12c)を48%収率で得た。実施例 11 におけるような12cのホウ素化により、3-メトキシ-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(12d)を86%収率で得た。

【0306】

アセトン/H₂O中のオキシソノ/KHCO₃による化合物12dの酸化により、5-メトキシ-6-((4-メトキシベンジル)オキシ)ピリジン-3-オール(12e)を69%収率で得た。¹H NMR(CDCl₃) 7.41(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33(d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.88(d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.73(d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.33(s, 2H), 4.62(s, 1H), 3.82(s, 3H), 3.79(s, 3H)

【0307】

実施例 11 に記載した方法を用いて、化合物12eと化合物4eとの反応により、4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-(5-メトキシ-6-((4-メトキシベンジル)オキシ)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン(12)を43%収率で得た：mp(CH₂Cl₂/MeOH)150-152；¹H NMR(CDCl₃) 8.29(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.64(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.07(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.03(dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.94-6.89(m, 4H), 5.43(s, 2H), 4.22(t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.81(s, 3H), 2.85(t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 2.39(s, 3H)

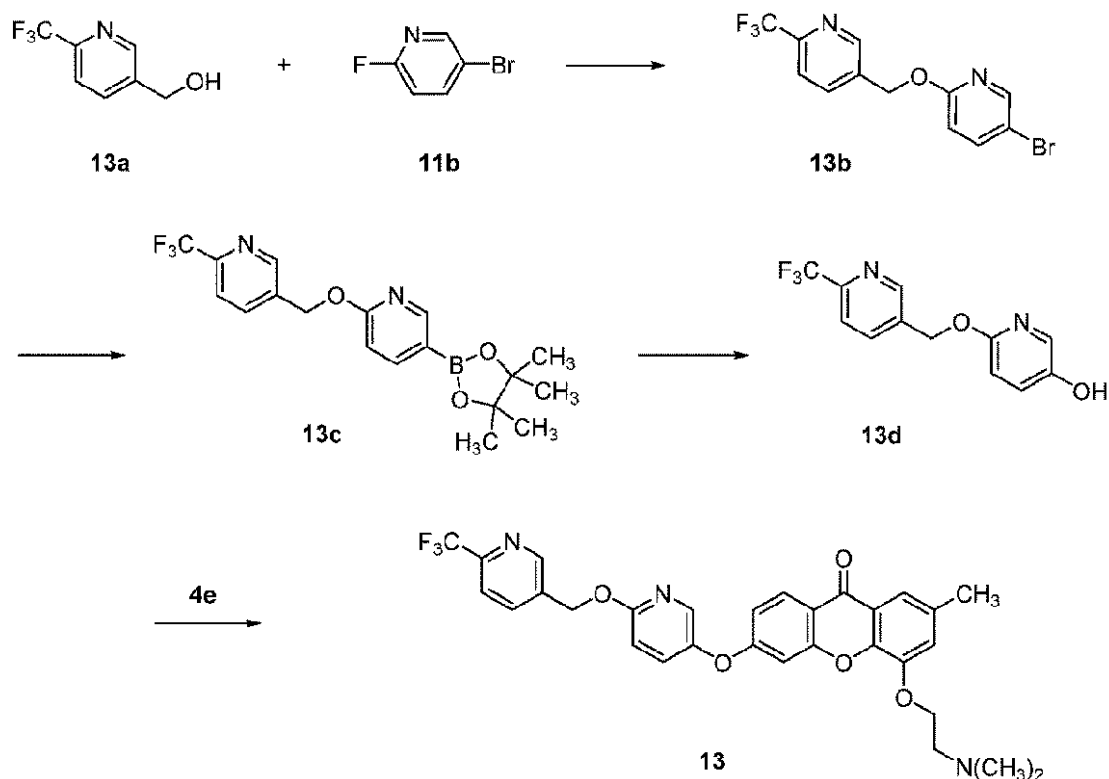
s, 6 H); HPLC 純度 97%.

【0308】

実施例 13

4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-メチル-6-((6-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)オキシ)-9H-キサンテン-9-オン

【化 61】



実施例 11 におけるような (6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタノール (13a) 及び 5-ブロモ-2-フルオロ-ピリジン (11b) の反応により、5-ブロモ-2-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン (13b) を 76% 収率で得た。これを実施例 11 におけるようにホウ素化、続いて酸化に直接使用して、6-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-オール (13d) を 2 ステップで 72% 収率において得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 9.38 (s, 1H), 8.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.11 (dm, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 2.9, 0.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 3.0, 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.440 (s, 2H).

【0309】

実施例 11 に記載した方法を用いて、DMSO 中での 13d 及び化合物 4e のカップリング反応により、4-(2-(2-(4-(6-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)-2-methyl-6-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methoxy)pyridin-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)oxy)-2-methyl-6-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)methoxy)pyridin-3-yl)oxy)-9H-xanthene-9-one (13) を 77% 収率で得た: mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 158-160; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.90 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.20-8.18 (m, 2H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13-1.07 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.

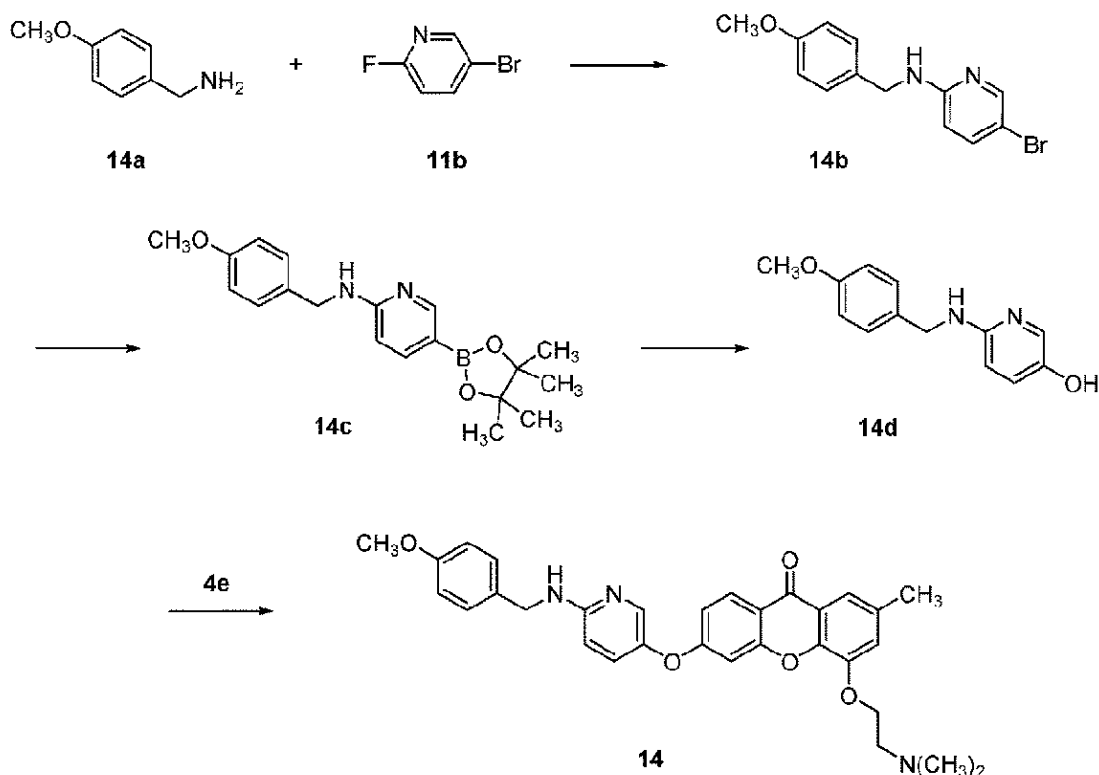
2.4 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 6H); HPLC 純度 96.7%.

【0310】

実施例 14

4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - ((6 - ((4 - メトキシベンジル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)オキシ) - 2 - メチル - 9H - キサンテン - 9 - オン

【化 6 2】



(4 - メトキシフェニル)メタンアミン (14a) 及び化合物 11b の反応により、5 - ブロモ - N - (4 - メトキシベンジル)ピリジン - 2 - アミン (14b) を 59% 収率で得た。実施例 11 におけるような 14b のホウ素化、続いてオキシソンの酸化により 6 - ((4 - メトキシベンジル)アミノ)ピリジン - 3 - オール (14d) を 44% 収率で得た: ¹H NMR (CDCl₃) 7.77 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.25 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.35 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H).

【0311】

実施例 11 に記載した方法を用いて、化合物 14d と化合物 4e とを反応させることにより、4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - ((6 - ((4 - メトキシベンジル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)オキシ) - 2 - メチル - 9H - キサンテン - 9 - オン (14) を 25% 収率で得た: mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 177 - 179; ¹H NMR (DMSO - d₆) 8.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 6H); HPLC 純度 98%; MS (APCI) m/z: 562 (M + H⁺).

【0312】

実施例 15

【化 6 3】



30

40

50

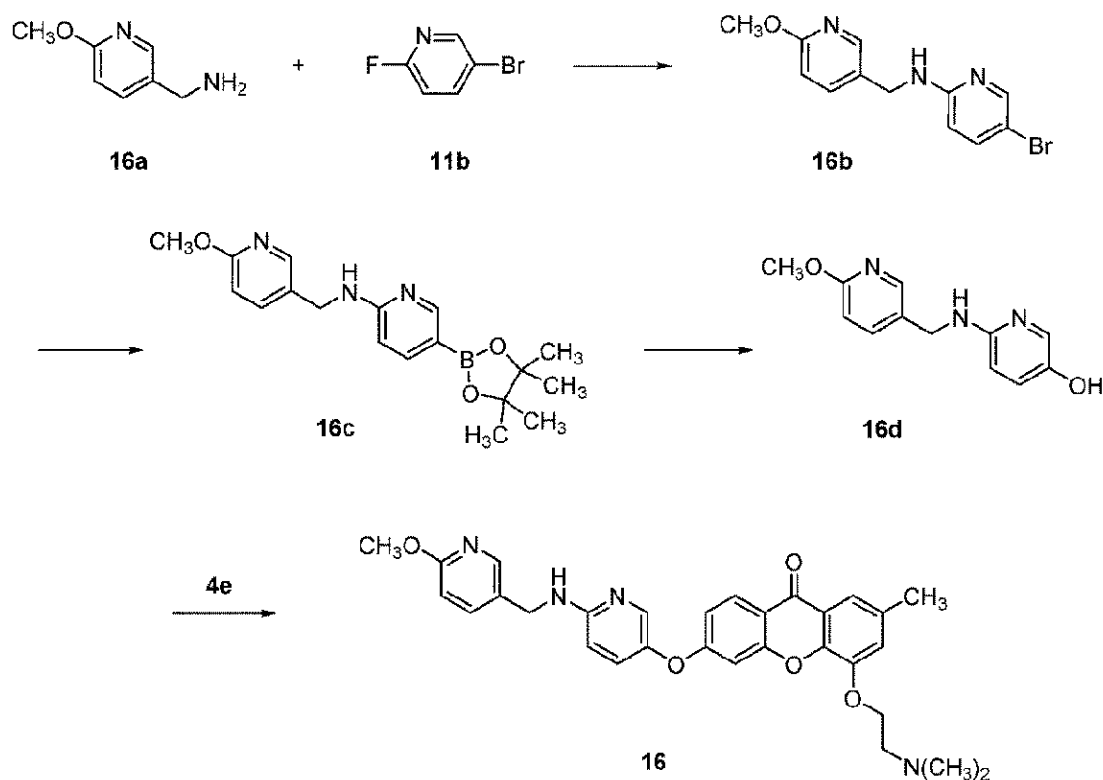
$J = 8.9, 2.4 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), $6.92 (\text{d}, J = 2.3 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$, $6.47 (\text{d}, J = 8.9 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$, $5.03 (\text{t}, J = 5.9 \text{ Hz}, 2 \text{ H})$, $4.58 (\text{d}, J = 5.9 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$, $4.23 (\text{t}, J = 6.0 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$, $2.61 (\text{s}, 6 \text{ H})$, $2.39 (\text{s}, 3 \text{ H})$.

【0315】

実施例 16

4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - ((6 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)メチル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン

【化 6 4】



(6 - メトキシピリジン - 3 - イル)メタンアミン (16a) (0.60 g、4.34 mmol)、化合物 11b (1.50 g、8.52 mmol) 及び KHCO_3 の DMSO (10 mL) 中の混合物を 70 で 20 時間加熱し、室温に冷却し、水で希釈した。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄し、次いで CH_2Cl_2 に溶解した (Na_2SO_4 乾燥)。溶媒の蒸発により粗化合物を得、これをヘキサン/EtOAc 0 ~ 50% で溶出する SiO_2 上のカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 - ブロモ - N - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル)メチル)ピリジン - 2 - アミン (16b) (1.04 g、81% 収率) を得た： ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 2 H), 7.57 (dd, $J = 8.5, 2.5 \text{ Hz}$, 1 H), 7.47 (dd, $J = 8.80, 2.5 \text{ Hz}$, 1 H), 6.72 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H), 6.31 (dd, $J = 8.8, 0.5 \text{ Hz}$, 1 H), 4.79 (brs, 1 H), 4.42 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2 H), 3.92 (s, 3 H); MS (APCI) m/z : 294 及び 296 ($\text{M} + \text{H}^+$).

【0316】

実施例 11 におけるような 16b のホウ素化及びホウ素化生成物の 16c 酸化により、6 - ((6 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)メチル)アミノ)ピリジン - 3 - オール (16d) を 2 ステップで 47% 収率において得た： ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H), 7.76 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.57 (d

d, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.55 (brs, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.90 (s, 3H); MS (APCI) m/z: 232.3 (M+H⁺).

【0317】

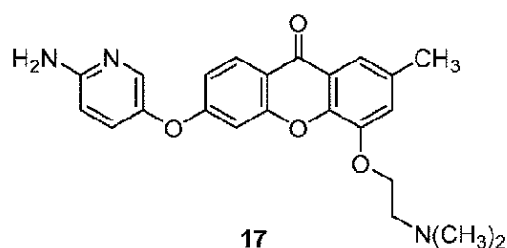
実施例 11 におけるような化合物 16 d と化合物 4 e とのカップリング反応により、4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - ((6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル)メチル)アミノ)ピリジン - 3 - イル)オキシ) - 2 - メチル - 9H - キサンテン - 9 - オン (16) を 16 % 収率で得た: mp (ジイソプロピルエチルアミンエーテル) 156 - 159; ¹H NMR (CDCl₃) 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.49 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.86 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 6H); HPLC 純度 90 %

【0318】

実施例 17

6 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル)オキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 2 - メチル - 9H - キサンテン - 9 - オン

【化 65】



16 の合成の副産物を、11 % 収率で単離した 6 - ((6 - アミノピリジン - 3 - イル)オキシ) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 2 - メチル - 9H - キサンテン - 9 - オン (17) として同定した。 ¹H NMR (CDCl₃) 8.28 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.01 - 7.98 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.8, 0.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.22 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (s, 6H); HPLC 純度 90 %, MS (APCI) m/z: 406 (M+H⁺).

【0319】

実施例 18

4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - ((6 - (4 - メトキシフェネチル)ピリジン - 3 - イル)オキシ) - 2 - メチル - 9H - キサンテン - 9 - オン

10

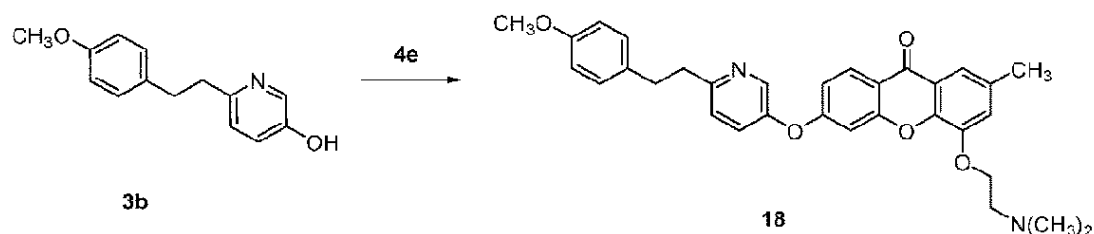
20

30

40

50

【化 6 6】



実施例 3 におけるような 3 b と化合物 4 e とのカップリング反応により、4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - (4 - メトキシフェネチル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (18) を 86 % 収率で得た : mp (CH₂Cl₂ / ヘキサン) 134 - 136 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8 . 46 (d , J = 2 . 6 Hz , 1 H) , 8 . 31 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 70 (dd , J = 1 . 9 , 0 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 34 (dd , J = 8 . 4 , 2 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 14 (dd , J = 8 . 7 , 2 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 08 (d , J = 1 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 02 (dd , J = 8 . 8 , 2 . 3 Hz , 1 H) , 6 . 97 (d , J = 2 . 3 Hz , 1 H) , 6 . 85 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 4 . 22 (t , J = 5 . 9 Hz , 2 H) , 3 . 80 (s , 3 H) , 3 . 14 - 3 . 10 (m , 2 H) , 3 . 06 - 3 . 01 (m , 2 H) , 2 . 84 (t , J = 5 . 9 Hz , 2 H) , 2 . 84 (s , 3 H) , 2 . 31 (s , 6 H) . Anal . C₃₂H₃₂N₂O₅ 計算値 : C , 73 . 3 ; H , 6 . 1 ; N , 5 . 3 . 実測値 : C , 73 . 3 ; H , 6 . 2 ; N , 5 . 4 %

【 0 3 2 0 】

実施例 19

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン

10

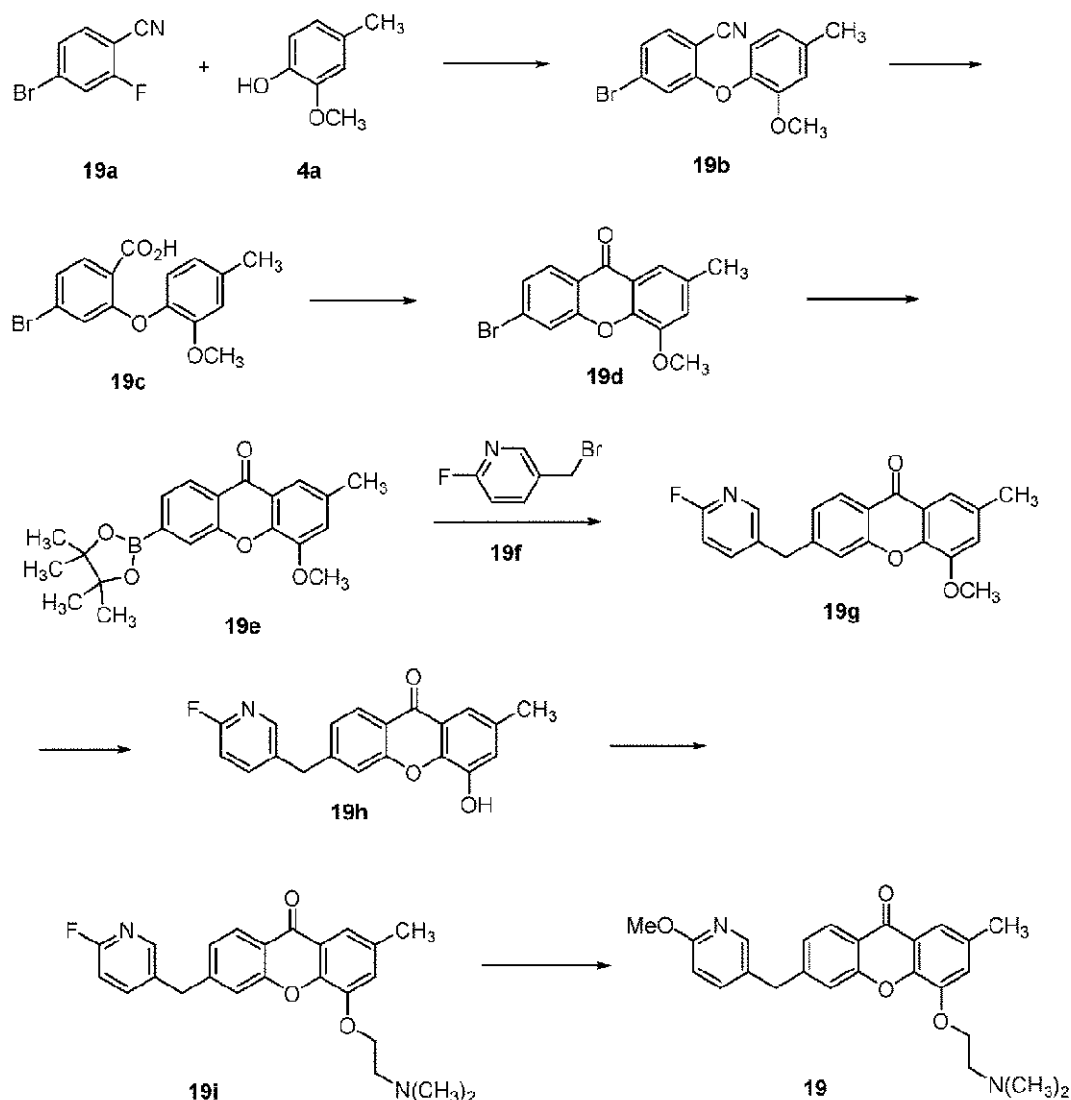
20

30

40

50

【化 6 7】



米国特許第 7 5 5 3 8 5 0 B 2 号明細書の方法に従って、攪拌している 2 - メトキシ - 4 - メチルフェノール (4 a) (8 . 3 g、6 0 m m o l) の乾燥 DMF (4 0 m L) 溶液を Na H (油中 6 0 %、2 . 4 g、6 0 m m o l) で処理し、1 0 分後、4 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾニトリル (1 9 a) (1 0 g、5 0 m m o l) を加えた。混合物を還流下で一晩加熱し、冷却し、2 M Na O H 溶液中に注いで 4 - ブロモ - 2 - (2 - メトキシ - 4 - メチルフェノキシ) ベンゾニトリル (1 9 b) を得た：mp (Me O H) 1 2 1 - 1 2 2 ; ^1H NMR (C D C l $_3$) 7 . 4 6 (d, J = 8 . 3 H z, 1 H), 7 . 1 9 (dd, J = 8 . 3, 1 . 7 H z, 1 H), 7 . 0 0 (d, J = 8 . 0 H z, 1 H), 6 . 8 4 (d, J = 1 . 4 H z, 1 H), 6 . 8 0 (ddd, J = 8 . 1, 1 . 9, 0 . 7 H z, 1 H), 6 . 7 8 (d, J = 1 . 7 H z, 1 H), 3 . 7 7 (s, 3 H), 2 . 3 9 (s, 3 H). Anal. C $_{15}$ H $_{12}$ Br N O $_2$ 計算値：C, 5 6 . 6 ; H, 3 . 8 ; N, 4 . 4 . 実測値：C, 5 6 . 5 ; H, 3 . 7 ; N, 4 . 4 % .

【0 3 2 1】

E t O H 中での Na O H 水溶液による 1 9 b の加水分解により、4 - ブロモ - 2 - (2 - メトキシ - 4 - メチルフェノキシ) 安息香酸 (1 9 c) を得た：mp (Me O H 水溶液) 1 7 1 - 1 7 3 ; ^1H NMR (C D C l $_3$) 1 0 . 4 0 (br, 1 H, OH), 8 . 0 3 (d, J = 8 . 4 H z, 1 H), 7 . 3 0 (dd, J = 8 . 4, 1 . 8 H z, 1 H), 7 . 0 9 (d, J = 8 . 2 H z, 1 H), 6 . 9 0 (d, J = 1 . 8 H z, 1 H),

6.86 - 6.83 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). Anal. C₁₅H₁₃BrO₄ 計算値: C, 53.4; H, 3.9. 実測値: C, 53.5; H, 3.8%

【0322】

PFAによる100 での19cの閉環により、6-ブロモ-4-メトキシ-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン(19d)を得た: mp (MeOH-CH₂Cl₂) 223-235; ¹H NMR (CDCl₃) 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.9, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); Anal. C₁₅H₁₁BrO₃ 計算値: C, 56.5, H, 3.5. 実測値: C, 56.6; H, 3.4%.

10

【0323】

19d (1.0 g, 3.13 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(874 mg, 1.1 eq)及びKOAc (307 mg, 3.13 mmol)の1,4-ジオキサン(20 mL)中の混合物をN₂で脱ガスし、次いでPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂(127 mg, 0.5 mol%)を加え、脱ガスし、窒素でフラッシュし、80 で20時間加熱した。反応混合物を20 に冷却し、DMF(6 mL)中のH₂O(10 mL)、K₂CO₃及び5-(ブロモメチル)-2-フルオロピリジン(19f)(715 mg, 3.76 mmol)を加えた。PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂(127 mg, 0.5 mol%)を加え、混合物を脱ガスし、窒素でフラッシュし、得られた混合物を80 で20時間加熱した。反応混合物を20 に冷却し、H₂O(100 mL)で希釈し、EtOAc(50 mL x 3)中に抽出し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒の蒸発及びヘキサン/EtOAc 0~30%の勾配で溶出する残留物のSiO₂上のクロマトグラフィーにより6-((6-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-4-メトキシ-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン(19g)(630 mg, 22%収率)を得た: ¹H NMR (CDCl₃) 8.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 7.35 (brs, 1H), 7.21 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); MS (APCI) m/z: 350 (M+H⁺).

20

30

【0324】

CH₂Cl₂/BBr₃による19gの脱メチル化により、6-((6-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-4-ヒドロキシ-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン(19h)を29%収率で得た: ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.31 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); MS (APCI) m/z: 336 (M+H⁺).

【0325】

相移動触媒tert-ブチルアンモニウムブロミドの存在下において、化合物19hを2-クロロ-N,N-ジメチルエチルアミンとカップリングして4-((2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-((6-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン(19i)を63%収率で得た: mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 119-121; ¹H NMR (CDCl₃) 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 8.1, 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.31 (brs, 1H), 7.18 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)

40

50

), 2.40 (s, 6H); MS (APCI) m/z : 407 ($M+H^+$).

【0326】

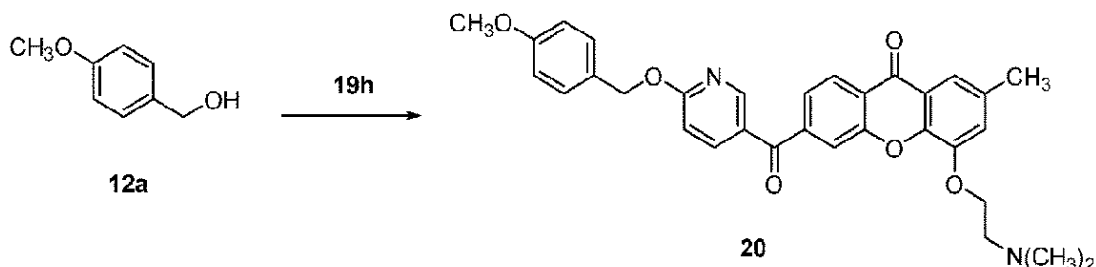
MeOH中のNaOMe (NaをMeOHに溶解して新たに作製) 及び化合物19i (16mg、0.039mmol) の混合物をN₂下において20℃で4日間攪拌し、反応混合物を乾燥するまで蒸発させた。残留物を冷H₂O (20mL) 中で攪拌し、得られた沈殿を濾過し、H₂Oで洗浄し、100℃の炉内で乾燥して4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-(6-(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン(19) (915mg、91%収率) を得た: mp (H₂O) 133-135℃; ¹H NMR (CDCl₃) 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.87 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 6H); HPLC純度98%; HRMS (ESI) C₂₅H₂₆N₂O₄ 計算値 m/z 419.1965; 実測値 419.1969.

【0327】

実施例20

(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-(6-(4-メトキシベンジル)オキシ)ニコチノイル)-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン

【化68】



4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-(6-(フルオロピリジン-3-イル)メチル)-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン(19h) (74mg、0.18mmol) 及び4-メトキシベンジルアルコール(12a) (75mg、0.36mmol) を乾燥DMF (6mL) に溶解し、氷中で冷却し、次いでNaH (13mg、0.54mmol) を加えた。得られた青色反応混合物を空気中において20℃で1時間攪拌し、続いて50℃で3時間攪拌し、その時点で青色は消失した。反応混合物を20℃に冷却し、水で希釈し、EtOAc (30mL x 3) 中に抽出し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶媒の蒸発及びCH₂Cl₂/MeOH 0~2%で溶出する残留物の中性Al₂O₃上のクロマトグラフィーにより、4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-(6-(4-メトキシベンジル)オキシ)ニコチノイル)-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン(20) (13mg、13%収率) を得た: mp (ジイソプロピルエーテル) 135-137℃; ¹H NMR (CDCl₃) 8.68 (dd, J = 2.4, 0.5 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.73-6.89 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.94-6.89 (m, 3H), 5.42 (s, 2H), 4.26 (t, J = 5.8 Hz

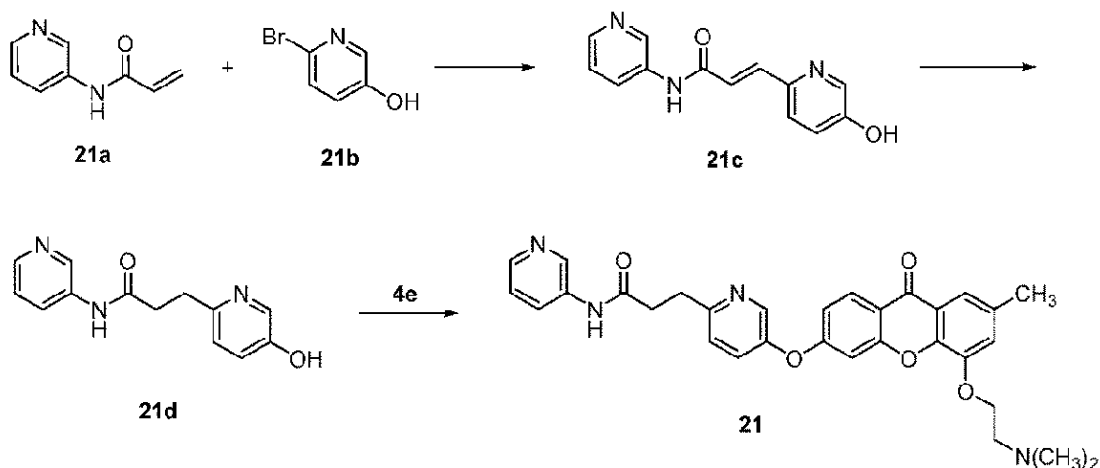
z , 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.88 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.41 (s, 6 H); HPLC 純度 95%; HRMS $C_{32}H_{31}N_2O_6$ 計算値 m/z 539.2117, 実測値 531.2159.

【0328】

実施例 21

3 - (5 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イル)プロパンアミド

【化 69】



密封チューブ内において、DMF (12 mL) 中の N - (ピリジン - 3 - イル) アクリルアミド (21a) (反応性ポリマー、1995、24、139) (1,047 g、7,11 mmol)、5 - ヒドロキシ - 2 - ブロモピリジン (21b) (1.86 g、10.7 mmol、1.5 eq)、トリルホスフィン (973 mg、3.2 mmol、0.45 eq) 及び Et₃N (1.5 mL、16 mmol、2.25 eq) を脱ガスし、N₂ でフラッシュした。PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (116 mg、0.02 eq) を加え、混合物を再びフラッシュし、20 で 10 分間、次いで 140 で 3 日間撹拌した。20 に冷却後、反応混合物を H₂O で希釈し、得られた沈殿を収集し、水で洗浄し、CH₂Cl₂/MeOH 0 ~ 6 % で溶出する SiO₂ 上のクロマトグラフにかけた。4 ~ 6 % MeOH/EtOAc で更なる生成物を溶出した。合わせた画分を乾燥するまで蒸発させ、残留物を MeOH で粉碎して (E) - 3 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イル) アクリルアミド (21c) (651 mg、58 % 収率) を得た：¹H NMR (DMSO - d₆) 10.44 (s, 1 H), 10.38 (s, 1 H), 8.82 (d, $J = 2.11$ Hz, 1 H), 8.27 (dd, $J = 4.68, 1.48$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 8.14 (ddd, $J = 8.3, 2.5, 1.5$ Hz, 1 H), 7.52 (dd, $J = 18.5, 11.8$ Hz, 2 H), 7.37 (ddd, $J = 8.4, 4.7, 0.9$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.4, 2.9$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H) : MS (APCI) m/z : 242 (M + H⁺) .

【0329】

MeOH 中での H₂ / Pd / C / による化合物 21c の水素化により、3 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イル) プロパンアミド (21d) を定量的収率で得た：¹H NMR (DMSO - d₆) 10.14 (s, 1 H), 9.63 (s, 1 H), 8.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 8.23 (dd, $J = 4.5, 1.5$ Hz, 1 H), 8.03 - 8.02 (m, 1 H), 8.01 (dd, $J = 2.5, 1.54$ Hz, 1 H), 7.31 (dd, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1 H), 7.30 - 7.05 (m, 2 H), 2.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.72 (t, $J = 7$

. 6 H z , 2 H) ; M S (A P C I) m / z : 2 4 4 (M + H ⁺) .

【 0 3 3 0 】

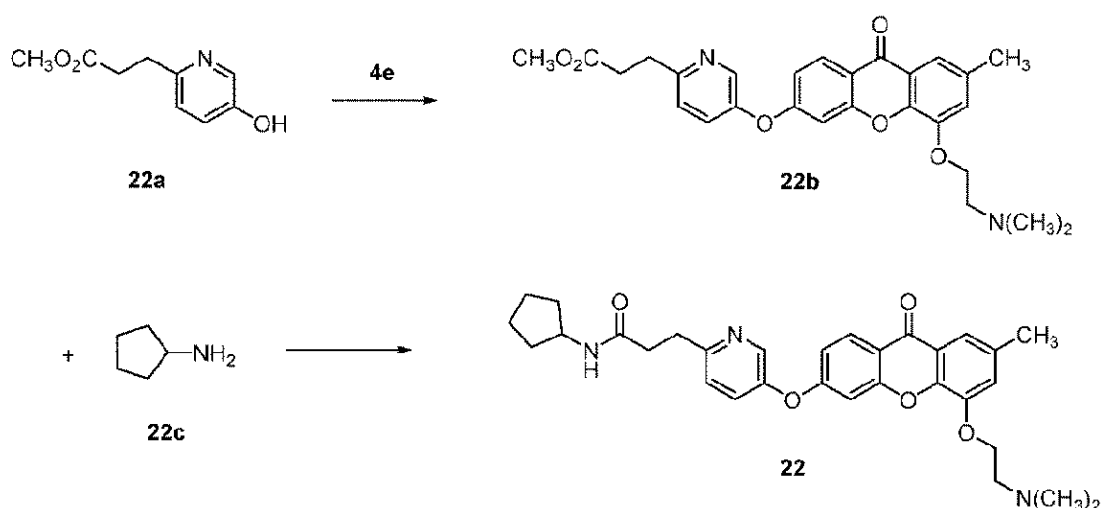
実施例 1 1 におけるような化合物 2 1 d 及び化合物 4 e のカップリング反応により、3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - N - (ピリジン - 3 - イル) プロパンアミド (2 1) を 8 3 % 収率で得た : ¹ H N M R (C D C l ₃) 9 . 3 3 (b r , 1 H) , 8 . 5 9 (d , J = , 1 H) , 8 . 4 6 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) , 8 . 3 4 - 8 . 3 1 (m , 2 H) , 8 . 1 9 (b r d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 7 0 (d , J = 0 . 9 H z , 1 H) , 7 . 4 3 (d d , J = 8 . 4 , 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 3 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 2 4 (d , J = 4 . 7 H z , 1 H) , 7 . 0 8 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 0 5 - 7 . 0 0 (m , 2 H) , 4 . 2 2 (t , J = 5 . 9 H z , 2 H) , 3 . 3 1 - 3 . 2 9 (m , 2 H) , 3 . 0 0 - 2 . 9 2 (m , 2 H) , 2 . 8 3 (t , J = 5 . 8 H z , 2 H) , 2 . 4 1 (s , 3 H) , 2 . 1 9 (s , 6 H) ; H P L C 純度 9 8 % ; M S (A P C I) m / z : 5 3 9 (M + H ⁺) . H C l 塩 : m p (M e O H / E t O A c) 2 3 6 - 2 3 8 .

【 0 3 3 1 】

実施例 2 2

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

【 化 7 0 】



実施例 1 1 におけるような D M S O / K ₂ C O ₃ 中でのメチル 3 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) プロパノエート (2 2 a) (B r i t . 英国特許出願公開第 2 4 9 8 9 7 6 号明細書、2 0 1 3 年 8 月 0 7 日) 及び化合物 4 e の 1 2 5 でのカップリング反応により、メチル 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパノエート (2 2 b) を 1 0 0 % 収率で得た : ¹ H N M R (D M S O - d ₆) 8 . 4 5 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) , 8 . 2 0 (d , J = 8 . 8 6 H z , 1 H) , 7 . 6 5 (d d , J = 8 . 4 8 , 2 . 8 8 H z , 1 H) , 7 . 5 1 (d d , J = 1 . 8 5 , 0 . 8 6 H z , 1 H) , 7 . 4 4 (d , J = 8 . 5 1 H z , 1 H) , 7 . 3 9 (d , J = 1 . 8 2 H z , 1 H) , 7 . 1 3 (d d , J = 8 . 8 8 , 2 . 3 6 H z , 1 H) , 6 . 9 7 (d , J = 2 . 3 4 H z , 1 H) , 4 . 2 3 (t , J = 5 . 9 8 , 5 . 9 8 H z , 1 H) , 3 . 0 8 (t , J = 7 . 3 2 , 7 . 3 2 H z , 1 H) , 2 . 8 0 (t , J = 7 . 3 5 , 7 . 3 5 H z , 1 H) , 2 . 7 1 (t , J = 5 . 9 6 , 5 . 9 6 H z , 1 H)

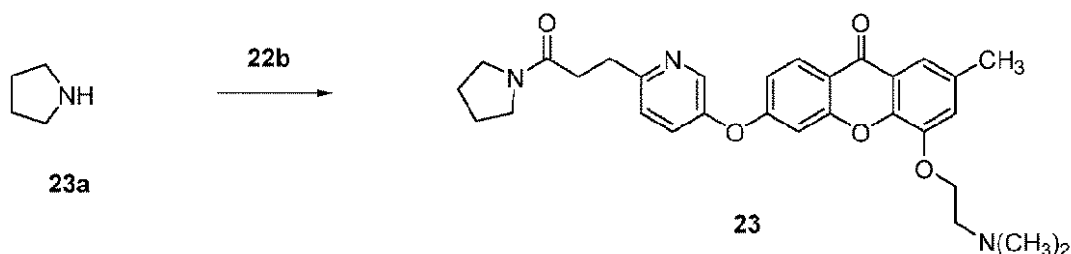
【 0 3 3 2 】

化合物 22b (250 mg、0.52 mmol) 及びシクロペンチルアミン 22c (4 mL、過剰) の混合物を 125 で 20 時間加熱した。過剰のシクロペンチルアミンを真空下で除去し、反応混合物を 20 に冷却し、水で希釈した。得られた沈殿を濾過により収集し、水、EtOAc 及び次いでヘキサンで洗浄して、N-シクロペンチル-3-(5-(5-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-7-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロパンアミド (22) (194 mg、70% 収率) を得た：mp (EtOAc/ヘキサン) 149-152 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.43, 2.81 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 7.61 Hz, 1H), 4.24-4.15 (m, 3H), 3.17 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.72-1.56 (m, 4H), 1.37-1.33 (m, 2H)；MS (APCI) m/z：530 (M+H⁺)。【0333】

実施例 23

4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-メチル-6-((6-(3-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)ピリジン-3-イル)オキシ)-9H-キサンテン-9-オン

【化 71】



化合物 22b 及びピロリジンの 75 での反応により、4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-メチル-6-((6-(3-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)ピリジン-3-イル)オキシ)-9H-キサンテン-9-オン (23) を 72% 収率で得た：¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s, 6H), 2.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H)；HPLC 純度 92.8%；MS (APCI) m/z：515 (M+H⁺)。【0334】

実施例 24

4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-メチル-6-((6-(3-モルホリノ-3-オキソプロピル)ピリジン-3-イル)オキシ)-9H-キサンテン-9-オン

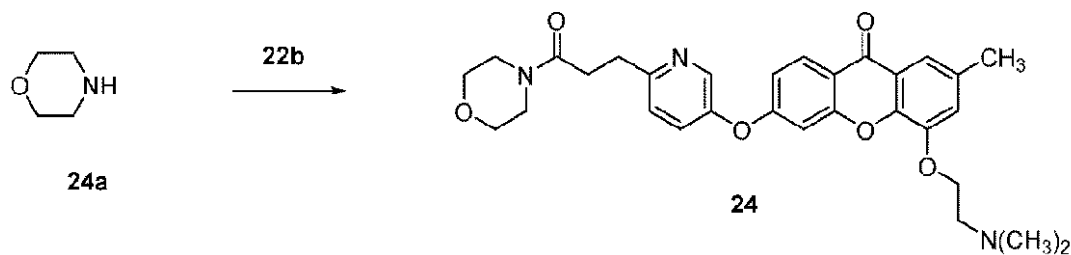
10

20

30

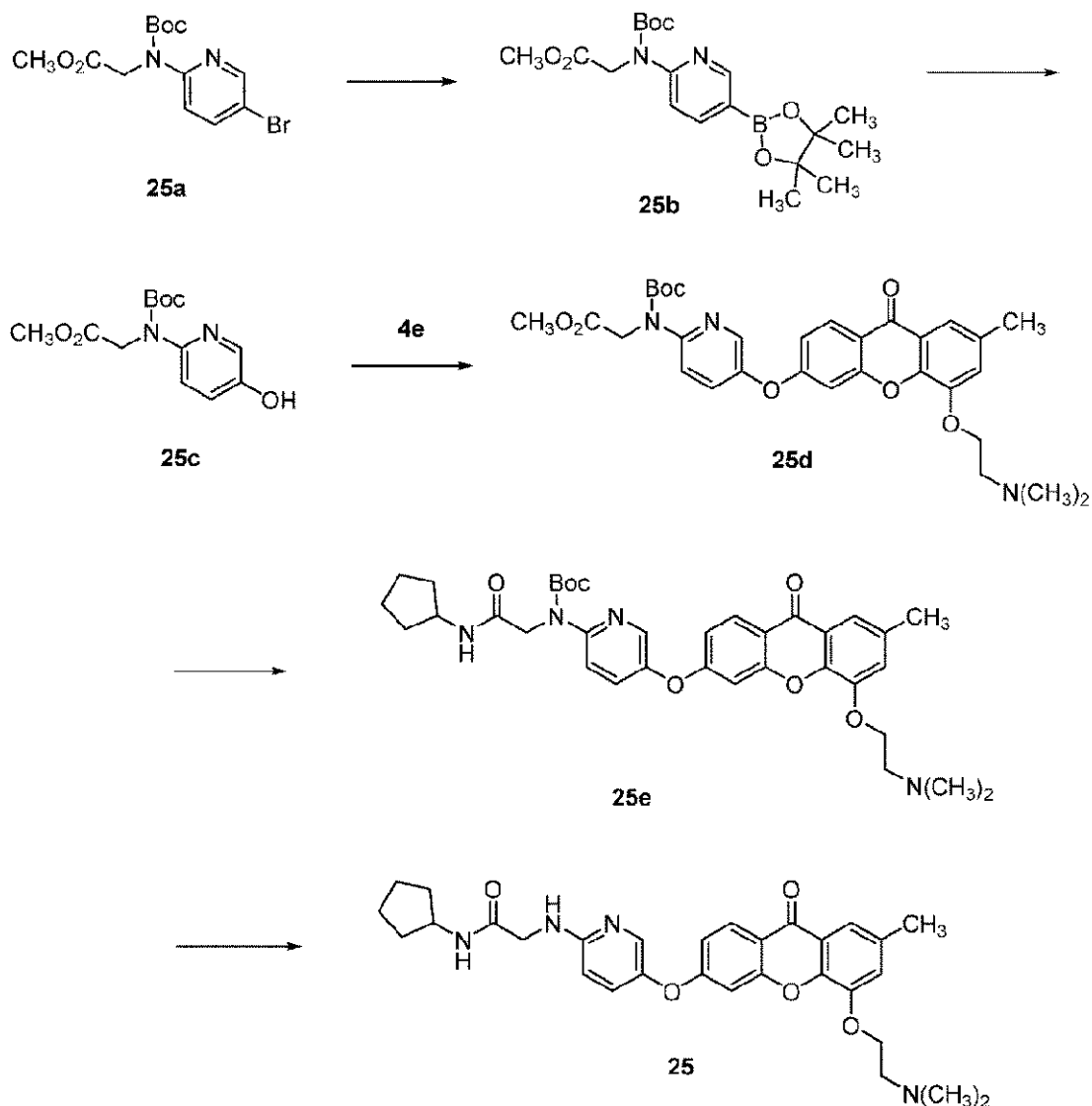
40

50



N - シクロペンチル - 2 - ((5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 -
メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) アミ
ノ) アセトアミド

【化 7 3】



メチル N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - (tert - ブトキシカルボニル)
グリシネート (2 5 a) (国際公開第 2 0 0 3 0 8 8 8 9 7 号パンフレット) の実施例 1
1 におけるようなホウ素化、続いて得られたメチル N - (tert - ブトキシカルボニル)
- N - (5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 -
イル) ピリジン - 2 - イル) グリシネート (2 5 b) のオキシソンのによる酸化により、メチ
ル N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル)
グリシネート (2 5 c) を 1 0 0 % 収率で得た。

【 0 3 3 6】

実施例 1 1 におけるような化合物 2 5 c と化合物 4 e とのカップリング反応により、メチ
ル N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ)
エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキシ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジ
ン - 2 - イル) グリシネート (2 5 d) を得た : $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ 8 . 3 0
(d , J = 8 . 8 2 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 8 . 1 8 (d , J = 2 . 5 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 9 6 (d , J = 8 . 4 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 6 9 (dd , J = 1 . 8 , 0 . 8 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 .
4 5 (dd , J = 9 . 1 , 2 . 9 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 0 7 (d , J = 1 . 9 \text{ Hz} , 1 \text{ H})
, 7 . 0 3 (dd , J = 8 . 8 , 2 . 4 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 6 . 9 8 (d , J = 2 . 3 \text{ Hz} ,
1 \text{ H}) , 4 . 7 3 (s , 2 \text{ H}) , 4 . 2 2 (t , J = 6 . 0 \text{ Hz} , 2 \text{ H}) , 3 . 7 8 (s
, 3 \text{ H}) , 2 . 8 6 (t , J = 6 . 0 \text{ Hz} , 2 \text{ H}) , 2 . 4 4 (s , 3 \text{ H}) , 2 . 3 8 (

s, 6H), 1.54 (s, 9H); MS (APCI) m/z: 578 (M+H⁺)

【0337】

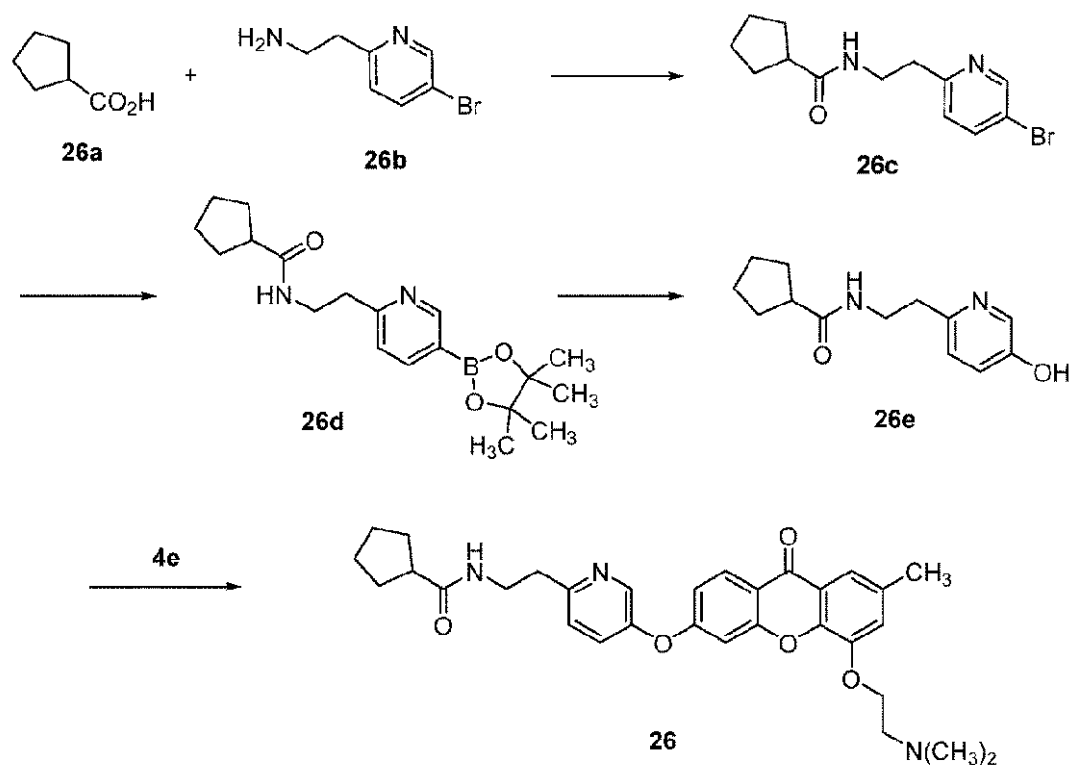
実施例22におけるような化合物25dとシクロペンチルアミンとの125 での反応により、tert-ブチル(2-(シクロペンチルアミノ)-2-オキソエチル)(5-(5-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-7-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)カルバメート(25e)を得た。CH₂Cl₂/TFAによる処理により、N-シクロペンチル-2-((5-(5-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-7-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)アセトアミド(25)を油として得、これをCH₂Cl₂中でメタンスルホン酸により固体メタンスルホン酸塩に変換した(2ステップで46%収率): ¹H NMR(DMSO-d₆) 9.60(br, 1H), 8.18(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.94(d, J=2.8 Hz, 1H), 7.84(d, J=7.3 Hz, 1H), 7.59(dd, J=1.78, 0.8 Hz, 1H), 7.46(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.41(dd, J=9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.09(dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.93(d, J=2.3 Hz, 1H), 6.73(d, J=9.0 Hz, 1H), 4.52-4.50(m, 2H), 4.07-3.98(m, 1H), 3.87(s, 2H), 3.62(brs, 2H), 2.93(s, 6H), 2.43(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.84-1.76(m, 2H), 1.68-1.58(m, 2H), 1.55-1.46(m, 2H), 1.42-1.34(s, 2H); HPLC純度94%; MS (APCI) m/z: 531 (M+H⁺)

【0338】

実施例26

N-(2-(5-(5-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-7-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)エチル)シクロペンタンカルボキサミド

【化74】



シクロペンタンカルボン酸(26a)(956mg、8.37mmol)の乾燥CH₂Cl

12 (6 mL) 溶液に 0 で EDCI (1.605 g、8.37 mmol) 及び HOBt (1.28 h、8.37 mmol) を加えた。反応混合物を 20 に暖め、20 時間撹拌した。2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - アミン (26b) [国際公開第 2004041210 号パンフレット] (377 mg、1.9 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液を加え、混合物を 20 で 5 時間撹拌した。K₂CO₃ 水溶液で希釈した後、有機層を分離し、水性層を更に CH₂Cl₂ × 2 で抽出した。合わせた有機画分を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去した。50% CH₂Cl₂ / ヘキサン、続いて CH₂Cl₂ / EtOAc 5 ~ 10% で溶出する残留物の中性 Al₂O₃ 上のクロマトグラフィーにより、N - (2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) エチル) シクロペンタンカルボキサミド (26c) (324 mg、71% 収率) を得た：mp (CH₂Cl₂ / ヘキサン) 140 - 141 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.21 (brs, 1H), 3.66 - 3.69 (m, 2H), 2.95 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.76 - 1.67 9m, 4H), 1.59 - 1.52 (m, 2H); MS (APCI) m/z : 297 及び 299 (M + H⁺) .

10

【0339】

化合物 26c のホウ素化、続いて酸化により、N - (2 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エチル) シクロペンタンカルボキサミド (26e) を 78% 収率 (2 ステップで) で得た：¹H NMR (DMSO - d₆) 9.62 (s, 1H), 8.03 (brd, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.23 - 3.28 (m, 2H), 2.72 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.51 - 2.44 (m, 1H), 1.71 - 1.24 (m, 8H); MS (APCI) m/z : 235 (M + H⁺) .

20

【0340】

化合物 26e と化合物 4e とのカップリング反応により、- (4 - ((5 - (2 - (ジメチル - アミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) フェネチル) シクロペンタンカルボキサミド (26) を 100% 収率で得た：mp (CH₂Cl₂ / EtOAc / ヘキサン) 182 - 184 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 9.61 (brs, 1H), 8.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.14 - 7.11 (m, 2H), 4.52 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.62 - 3.60 (m, 3H), 3.45 - 3.41 (m, 2H), 2.94 - 2.92 (m, 8H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.60 - 1.55 (m, 4H), 1.53 - 1.46 (m, 2H); HPLC 純度 99% . MS (APCI) m/z : 530 (M + H⁺) .

30

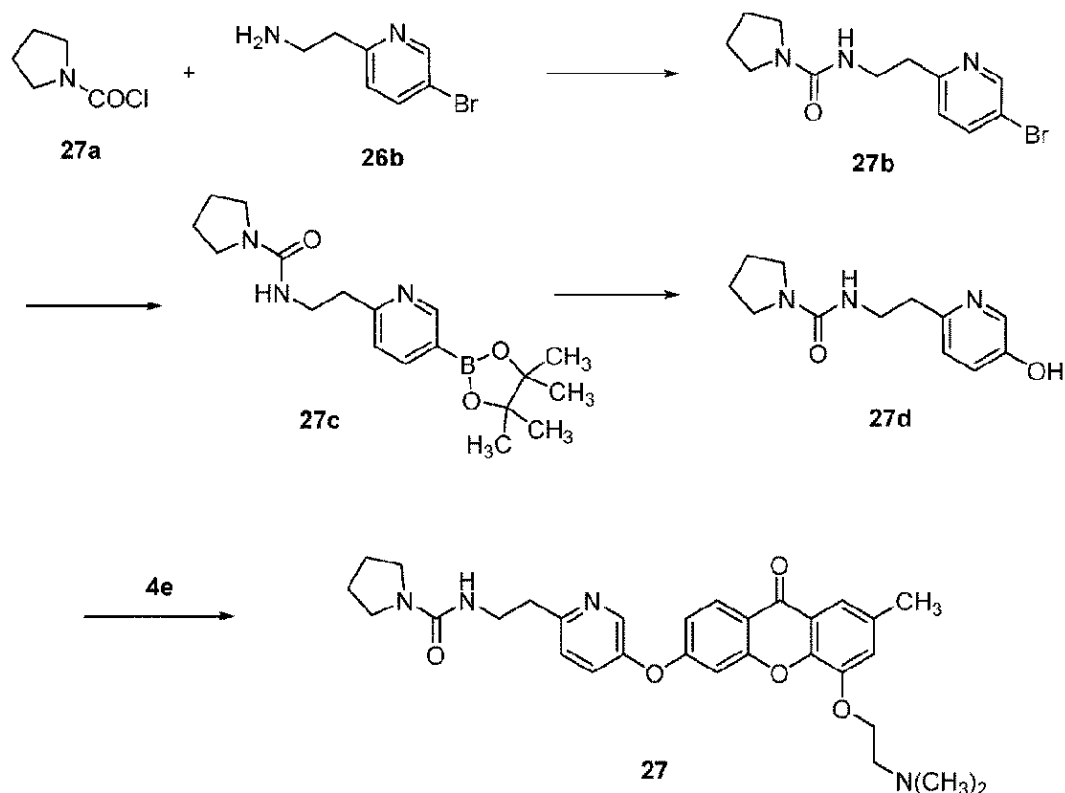
【0341】

実施例 27

N - (2 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド

40

【化 7 5】



化合物 26b (509mg、2.53mmol) 及び DIPEA (2.2mL 5eq) の乾燥 CH_2Cl_2 (10mL) 溶液に 0 でピロリジン - 1 - カルボニルクロリド (27a) (1.6mL、5eq) を加えた。反応混合物を 20 時間攪拌し、室温に暖めた。溶媒を真空下で蒸発させ、残留物を K_2CO_3 の溶液で希釈し、一晚攪拌した。得られた沈殿を収集し、水で洗浄し、乾燥して N - (2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (27b) (500mg、66% 収率) を得、これを更に精製することなく直接使用した： ^1H NMR (CDCl_3) 8.58 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.13, 1.89\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 2H), 3.39 (m, 4H), 2.97 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H), 1.88 (m, 4H)。

【0342】

化合物 27b のホウ素化及びボロネート (27c) の酸化により、N - (2 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (27d) を 39% 収率 (3 ステップで) で得た：

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 9.61 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J = 8.30\text{Hz}$, 1H), 6.10 (t, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 3.18 - 3.15 (m, 4H), 2.76 - 2.72 (m, 2H), 1.78 - 1.77 (m, 4H)；MS (APCI) m/z ：236 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【0343】

化合物 27d 及び化合物 4e のカップリング反応により、N - (2 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチル - アミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (27) を得た： ^1H NMR (CDCl_3) 8.41 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J = 1.8, 0.8\text{Hz}$), 7.41 (dd, $J = 2.3, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (d, J

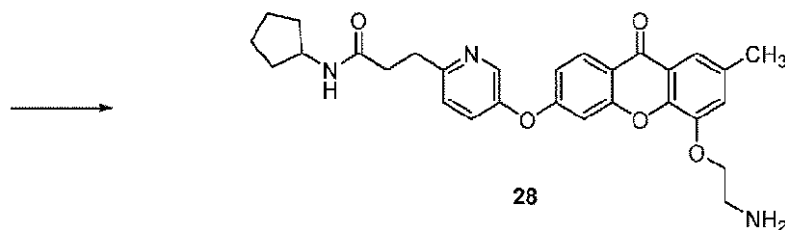
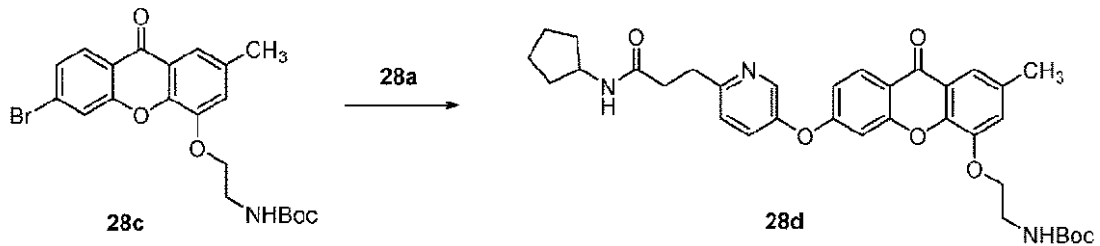
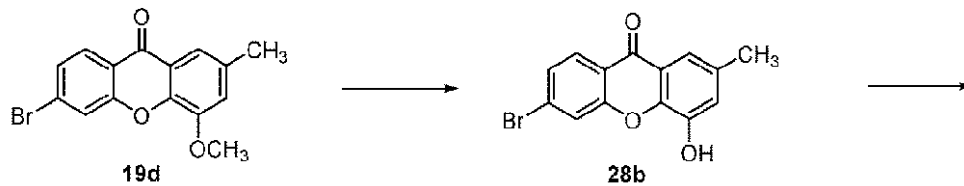
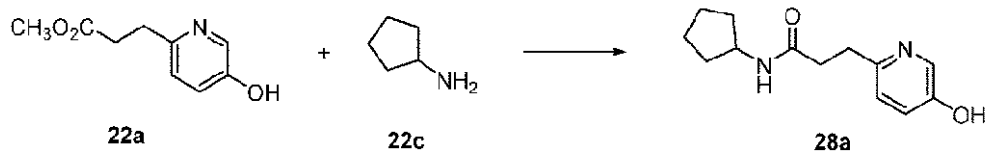
= 2.2 Hz, 1H), 5.20 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.69 - 3.50 (m, 2H), 3.33 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.06 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 1.90 - 1.88 (m, 4H); MS (APCI) m/z: 531 (M+H⁺). Anal. C₃₀H₃₄N₄O₅ · 5H₂O 計算値: C, 66.8, H, 6.5, N, 10.4. 実測値: C, 66.5; H, 6.5; N, 10.3%.

【0344】

実施例 28

3 - (5 - ((5 - (2 - アミノエトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - N - シクロペンチルプロパンアミド

【化 76】



化合物 22a (685 mg、3.78 mmol) 及びシクロペンチルアミン (1 mL、過剰) の混合物を密封チューブ内において 122 で 20 時間加熱した。過剰のシクロペンチルアミンを真空中で除去し、残留物を H₂O 中で 1 時間攪拌した。得られた沈殿を収集し、水で洗浄し、CH₂Cl₂/ヘキサンから再結晶化させて、N - シクロペンチル - 3 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (28a) (604 mg、68% 収率) を得た: mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 126 - 128、¹H NMR (CDCl₃) 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 3.02 (t, J = 7.1 Hz, 2

10

20

30

40

50

H), 2.58 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 4H), 1.43 - 1.26 (m, 2H).

【0345】

CH₂Cl₂ 中での BBr₃ による 6 - ブロモ - 4 - メトキシ - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (19d) の脱メチル化により、6 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (28b) を定量的収率で得た: ¹H NMR (DM SO - d₆) 10.40 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)

10

【0346】

28b (1.1 g、3.6 mmol)、tert - ブチル (2 - ブロモエチル) カルバメート (968 mg、4.31 mmol)、NaOH (1.45 g、3.62 mmol) 及び Bu₄N⁺Br⁻ (116 mg、10 mol%) の CH₂Cl₂ / H₂O (60 mL / 60 mL) 中の混合物を 20 で 20 時間撹拌した。反応混合物を CH₂Cl₂ (30 mL) で希釈し、有機層を分離し、水性層を更に CH₂Cl₂ (2 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機画分を水で洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒の蒸発及びヘキサン / EtOAc 0 ~ 10 % で溶出する残留物の中性 Al₂O₃ 上のクロマトグラフィーにより、tert - ブチル (2 - ((6 - ブロモ - 2 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 4 - イル) オキシ) エチル) カルバメート (28c) (1.365 g、85 %) を得た: ¹H NMR (CDCl₃) 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.17 (br, 1H), 4.20 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

20

【0347】

J. Org. Chem. 2010, 75, 1791 の方法に従って、化合物 28c (208 mg、0.39 mmol)、化合物 28a (110 mg、4.6 mmol)、ピコリン酸 (5 mg、10 mol%)、CuI (4 mg、5 mol%) 及び K₃PO₄ (166 mg、0.78 mmol) の DMSO (3 mL) 中の混合物を密封チューブ内において 80 で 20 時間、窒素下で加熱した。室温に冷却後、混合物を H₂O / 水性 NH₃ で希釈し、2 時間撹拌した。得られた沈殿を収集し、水で洗浄し、CH₂Cl₂ / EtOAc 0 ~ 50 % で溶出する中性 Al₂O₃ 上でのクロマトグラフィーにかけて、tert - ブチル (2 - ((6 - ((6 - (3 - (シクロペンチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 4 - イル) オキシ) エチル) カルバメート (28d) (150 mg、64 %) を得た: ¹H NMR (CDCl₃) 8.41 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (br 1H), 5.11 (br, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 2H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 3.18 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 4H), 1.36 - 1.28 (m, 2H).

30

40

【0348】

化合物 28d (149 mg、0.24 mmol) の乾燥 CH₂Cl₂ (20 mL) 溶液を TFA (1 mL、過剰) で処理し、反応混合物を室温で 20 時間撹拌した後、氷 / 水性 NH₃ 上に慎重に注いだ。次いで、CH₂Cl₂ を真空下において室温で除去した。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄し、CH₂Cl₂ / MeOH 0 ~ 2 % 及び微量の水性 NH₃ で溶出する中性アルミナ上のクロマトグラフィーにかけて、3 - (5 - ((5 - (2 - アミノエトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリ

50

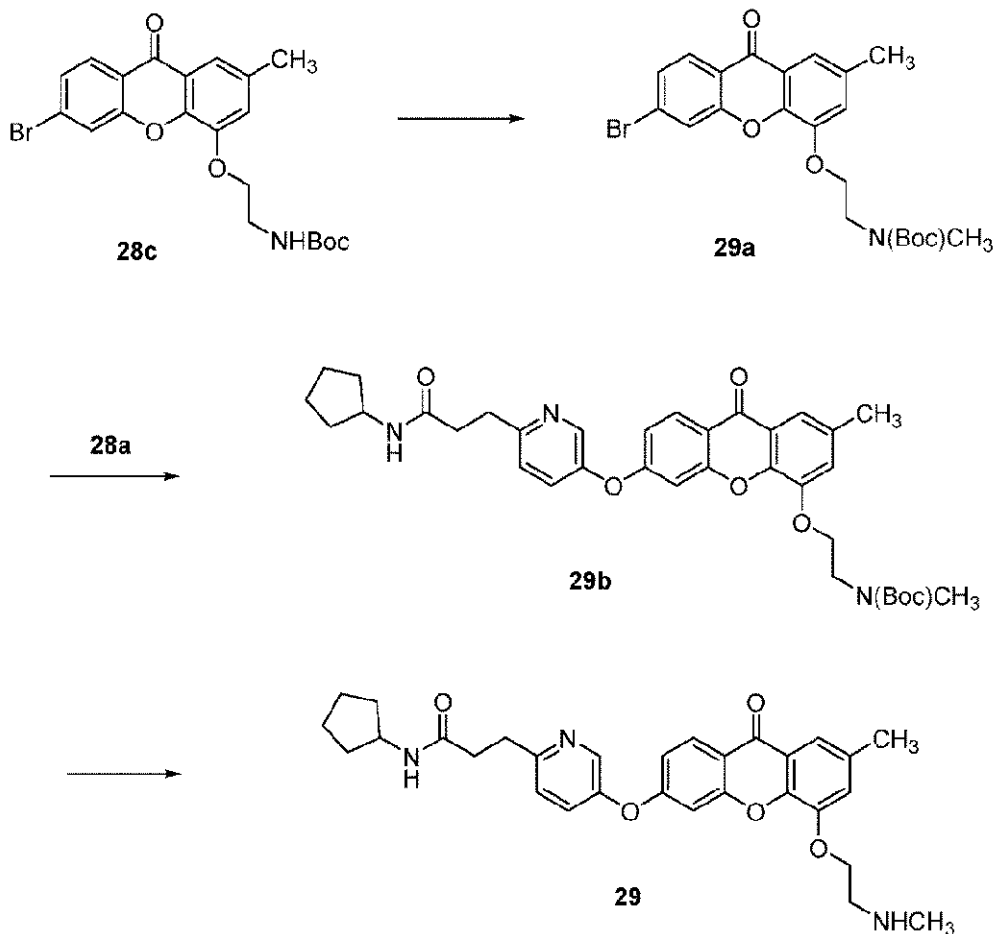
ジン - 2 - イル) - N - シクロペンチルプロパンアミド (28) (99 mg、74% 収率) を得た: mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 221 - 223 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.81 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (s, J = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.15 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 4H), 1.36 - 1.28 (m, 2H); MS (APCI) m/z: 502 (M + H⁺). Anal. C₂₉H₃₁N₃O₅ · 0.75 H₂O 計算値: C, 67.6; H, 6.4; N, 8.2. 実測値: C, 67.6; H, 6.6; N, 8.1%

【0349】

実施例 29

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - (2 - (メチルアミノ)エトキシ) - 9 - オキソ - 9H - キサンテン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル)プロパンアミド

【化77】



化合物 28c (265 mg、0.5 mmol) の DMF (3 mL) 溶液を 0 において NaH (57 mg、2.375 mmol) で処理した。反応混合物を 20 で 1 時間攪拌し、MeI (1 mL、過剰) を加え、攪拌を 20 時間継続した。得られた反応混合物を水、水性 KHC₃O₃ で希釈し、得られた沈殿を収集し、水で洗浄し、CH₂Cl₂/ヘキサン 0 ~ 75% で溶出する中性 Al₂O₃ 上のクロマトグラフィーにかけて、tert - プチ

ル(2-(6-ブロモ-2-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-4-イル)オキシ)エチル)(メチル)カルバメート(29a)を74%収率で得た：¹H NMR(CDCl₃) 8.19(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.72(br, 1H), 7.68(br, 1H), 7.50(dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.08(br, 1H), 4.27(br, 2H), 3.73(br, 2H), 3.13(s, 3H), 2.45(s, 3H), 1.47(s, 9H)。

【0350】

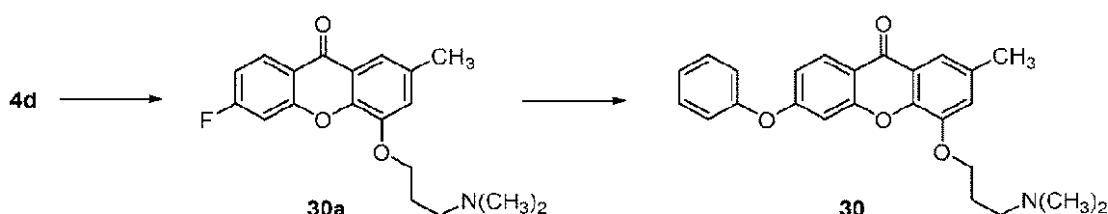
実施例28におけるようにJ. Org. Chem. 2010, 75, 1791の方法に従って、化合物29aと化合物28aとの銅触媒カップリングにより、tert-ブチル(2-(6-(6-(3-(シクロペンチルアミノ)-3-オキソプロピル)ピリジン-3-イル)オキシ)-2-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-4-イル)オキシ)エチル)(メチル)カルバメート(29b)を得、これを更に精製することなく次のステップで直接使用した：MS(APCI)m/z: 616(M+H⁺)。TFA/CH₂Cl₂による化合物29bの20での脱保護により、N-シクロペンチル-3-(5-(7-メチル-5-(2-(メチルアミノ)エトキシ)-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロパンアミド(29)を2ステップで69%収率において得た：mp(CH₂Cl₂/ヘキサン)222-224；¹H NMR(CDCl₃) 8.40(d, J=2.7 Hz, 1H), 8.32(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.70(dd, J=1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.40(dd, J=8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.30(d, J=8.50 Hz, 1H), 7.09(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.02(dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.99(d, J=2.2 Hz, 1H), 5.96(d, J=7.5 Hz, 1H), 4.24(t, J=5.2 Hz, 2H), 4.24-4.15(m, 1H), 3.18(t, J=7.1 Hz, 12H), 3.08(t, J=5.2 Hz, 1H), 2.66(t, J=7.2 Hz, 1H), 2.54(s, 3H), 2.44(s, 3H), 1.98-1.90(m, 2H), 1.65-1.57(m, 4H), 1.36-1.29(m, 2H)；MS(APCI)m/z: 516(M+H⁺)。Anal. C₃₀H₃₃N₃O₅ 計算値：C, 68.9；H, 6.4；N, 8.1。実測値：C, 68.8；H, 6.4；N, 8.1%。

【0351】

実施例30

4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-2-メチル-6-フェノキシ-9H-キサンテン-9-オン

【化78】



6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン(4d)(50mg、0.20mmol)、3-クロロ-N,N-ジメチルプロピルアミン(99mg、0.80mmol)及びK₂CO₃(30mg、0.42mmol)のMEK(5mL)中の混合物を80で2時間加熱し、次いで冷却し、濾過し、EtOAcで洗浄し、濃縮した。粗固体を、アルミナのプラグを通して、CH₂Cl₂からEtOAc/CH₂Cl₂(1:4)への勾配溶出を用いて濾過して、4-(3-(ジメチルアミノ)プロポキ

シ) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (30a) (50 mg、69%) を白色固体として得た: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.35 (dd, $J = 8.9, 6.4$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 9.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 4.21 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.10 (quintet, $J = 6.8$ Hz, 2H); MS (APCI) m/z 330.2 ($M + H^+$).

【0352】

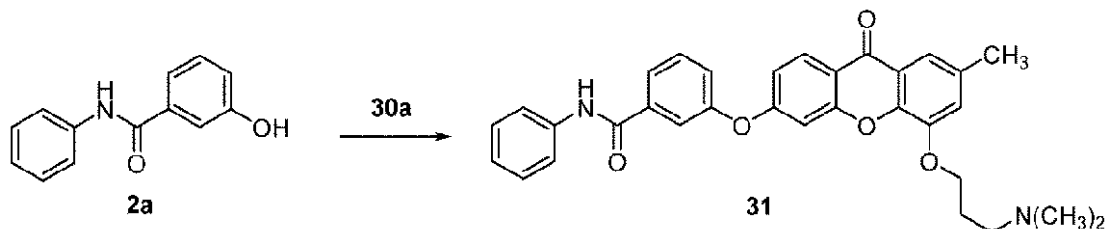
DMSO 中での 4 - (3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (30a) 及びフェノールの K_2CO_3 との 85 での反応により、4 - [3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (30) を得た: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.07 (br s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 4.27 (br s, 2H), 3.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

【0353】

実施例 31

3 - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル)オキシ) - N - フェニルベンズアミド

【化 79】

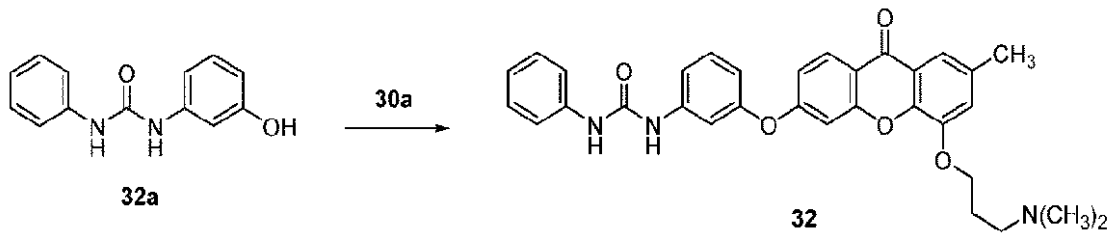


4 - (3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (30a) (50 mg、0.152 mmol)、3 - ヒドロキシ - N - フェニルベンズアミド (2a) (36 mg、0.167 mmol) 及び K_2CO_3 (25.2 mg、0.182 mmol) の混合物を DMSO (2 mL) 中において 85 で 16 時間加熱した。実施例 5 におけるような後処理及び精製により、泡状白色半固体を得た。メタノール HCl / Et₂O からの再結晶化により、3 - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル)オキシ) - N - フェニルベンズアミド (31) (54 mg、61%) の塩酸塩を白色固体として得た: mp (MeOH / Et₂O) 169 - 173; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 10.19 (br s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J = 8.1, 2.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 4.25 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.31 - 3.16 (m, 2H), 2.78 (d, $J = 4.1$ Hz, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.26 - 2.18 (m, 2H). Anal. C₃₂H₃₁ClN₂O₅ · 0.75 H₂O 計算値: C, 67.1; H, 5.7; Cl, 6.2; N, 4.9. 実測値: C, 66.8; H, 5.6; N, 4.9; Cl, 6.2%.

【0354】

実施例 3 2

1 - (3 - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - フェニルウレア
【化 8 0】



10

4 - (3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (3 0 a) (9 0 m g 、 0 . 2 7 6 m m o l) 、 1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - フェニルウレア (3 2 a) (1 8 9 m g 、 0 . 8 0 m m o l) 及び K_2CO_3 (1 1 8 m g 、 0 . 8 6 m m o l) の混合物を DMSO (2 m L) 中において 8 5 で 1 6 時間加熱した。実施例 6 におけるような後処理により粗固体を得、これをシリカ上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。ニート E t O A c による最初の溶出後、MeOH / CH_2Cl_2 (1 : 9) による溶出により茶色油を得た。(メタノール HCl / Et₂O) からの再結晶化により、1 - (3 - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - フェニルウレア (3 2) (5 2 m g 、 3 9 %) の塩酸塩を白色固体として得た：mp (MeOH / Et₂O) 2 0 0 - 2 0 3 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 9 . 5 0 (s , 1 H) , 9 . 1 2 (s , 1 H) , 8 . 9 0 (s , 1 H) , 8 . 2 1 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 7 . 5 5 (d d , J = 1 . 9 , 0 . 9 H z , 1 H) , 7 . 5 2 (t , J = 2 . 2 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 3 8 (m , 3 H) , 7 . 3 7 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 9 - 7 . 2 1 (m , 3 H) , 7 . 1 4 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 0 7 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 6 . 9 6 (d t , J = 7 . 4 , 1 . 1 H z , 1 H) , 6 . 8 3 (d d d , J = 8 . 1 , 2 . 4 , 0 . 8 H z , 1 H) , 4 . 2 4 (t , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 3 . 3 0 - 3 . 2 0 (m , 2 H) , 2 . 8 0 (s , 6 H) , 2 . 4 3 (s , 3 H) , 2 . 2 4 - 2 . 1 6 (m , 2 H) . A n a l . C₃₂H₃₂ClN₃O₅ · H₂O 計算値：C , 6 4 . 9 ; H , 5 . 8 ; Cl , 6 . 0 ; N , 7 . 1 . 実測値：C , 6 5 . 0 ; H , 5 . 5 ; N , 7 . 1 ; Cl , 6 . 2 % .
【 0 3 5 5 】

20

30

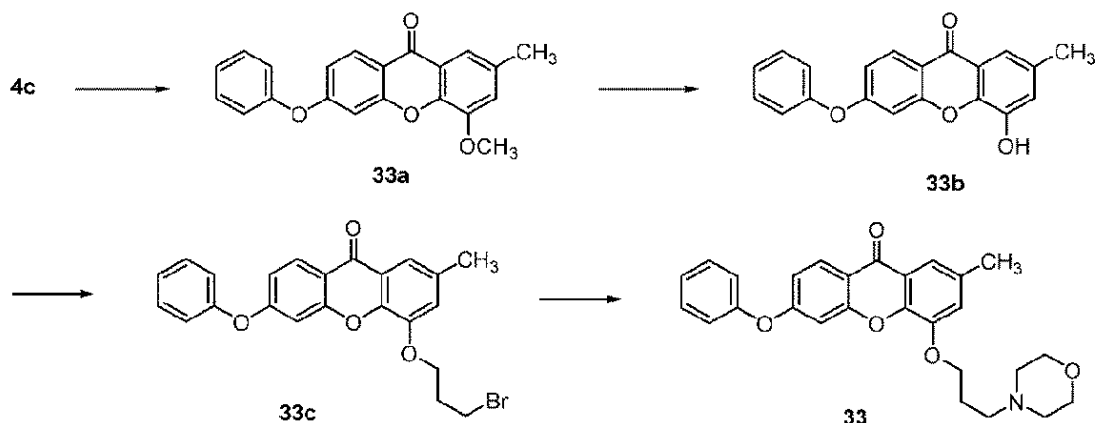
実施例 3 3

2 - メチル - 4 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン

40

50

【化 8 1】



10

6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (4c) (200 mg、0.77 mmol)、フェノール (80 mg、0.82 mmol) 及び K_2CO_3 (128 mg、0.93 mmol) を DMSO 中において 85 で 16 時間加熱した。反応混合物を砕いた氷上に注ぎ、得られた沈殿を濾過により収集し、水でよく洗浄して 4 - メトキシ - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (33a) (120 mg、47%) を得た： 1H NMR ($CDCl_3$) 8.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。

20

【0356】

BBr_3 (CH_2Cl_2 中 1 M、1.1 mL、1.08 mmol) を 4 - メトキシ - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (33a) (120 mg、0.36 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に加え、反応物を室温で一晩撹拌した。 CH_2Cl_2 を除去した後、残留物を水で希釈し、得られた沈殿を濾過により収集し、次いで水で洗浄して 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (33b) (86 mg、75%) を白色固体として得た： 1H NMR ($CDCl_3$) 8.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 3H), 7.05 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 2.42 (s, 3H); MS (APCI) m/z : 319.1 ($M + H^+$)。

30

【0357】

4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (33b) (40 mg、0.126 mmol)、1,3 - ジブロモプロパン (128 μ L、1.26 mmol) 及び K_2CO_3 (19 mg、0.138 mmol) の混合物を MEK (3 mL) 中において 80 で 48 時間加熱した。反応物を冷却し、EtOAc で希釈し、濾過し、濃縮した。粗残留物を、シリカゲルパッドを通してニート CH_2Cl_2 から EtOAc / CH_2Cl_2 (1:4) への勾配溶出により濾過して、4 - (3 - ブロモプロポキシ) - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (33c) (46 mg、84%) を白色固体として得た： 1H NMR ($CDCl_3$) 8.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.27 (t, J

40

50

= 5.9 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 5H); MS (APCI) m/z: 439.1 及び 441.1 (M + H⁺).

【0358】

4 - (3 - プロモプロポキシ) - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (33c) (37 mg、0.084 mmol) 及びモルホリン (29 mg、0.34 mmol) の混合物を DMF 中において 90 で 3 時間加熱し、次いで冷却し、EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。粗固体を (MeOH/CH₂Cl₂、2:98) で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、粗 2 - メチル - 4 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (33) を白色固体として得た: ¹H NMR (DMSO - d₆)

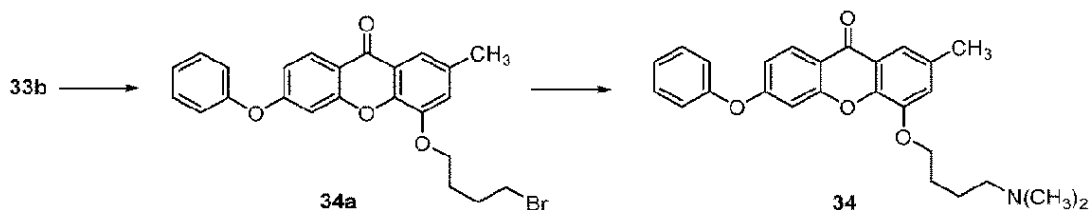
8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 3H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.5, Hz, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 4H), 2.45 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 4H), 2.00 - 1.90 (m, 2H). メタノール HCl/Et₂O からの再結晶化により白色固体 (31 mg、78%) を得た: mp 272 - 275 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 10.20 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 3H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 4.44 - 4.11 (m, 2H), 4.12 - 3.85 (m, 2H), 3.79 - 3.61 (m, 2H), 3.58 - 3.43 (m, 2H), 3.21 - 3.02 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H); HRMS (ESI) C₂₇H₂₈NO₅: 計算値 m/z 446.1962; 実測値 m/z 446.1969 (M + H⁺); HPLC 純度 97.5 %

【0359】

実施例 34

4 - (4 - (ジメチルアミノ)ブトキシ) - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン

【化 82】



4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (33b) (40 mg、0.126 mmol)、1,4 - ジブロモブタン (131 μL、1.10 mmol) 及び K₂CO₃ (17 mg、0.12 mmol) の混合物を MEK (3 mL) 中において 80 で 48 時間加熱した。反応物を冷却し、EtOAc で希釈し、濾過し、濃縮した。粗残留物を、シリカゲルパッドを通して、ニート CH₂Cl₂ から EtOAc/CH₂Cl₂ (1:8) への勾配溶出により濾過して、4 - (4 - プロモブトキシ) - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (34a) (44 mg、90%) を白色固体として得た: ¹H NMR (CDCl₃) 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (obs CDCl₃, m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 6.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.

4 H z , 2 H) , 2 . 4 2 (s , 3 H) , 2 . 1 7 - 2 . 0 5 (m , 4 H) ; M S (A P C I) m / z : 4 5 3 及び 4 5 5 . 1 (M + H ⁺) .

【 0 3 6 0 】

4 - (4 - プロモプトキシ) - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (3 4 a) (3 0 m g 、 0 . 0 6 6 m m o l) 及びジメチルアミン (1 2 m g 、 0 . 2 6 m m o l) の混合物を D M F 中において室温で 3 時間攪拌し、次いで E t O A c で希釈し、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、濃縮した。粗固体を (M e O H / C H ₂ C l ₂ 、 5 : 9 5) で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (4 - (ジメチルアミノ) プロキシ) - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (3 4) を白色固体として得た (2 9 m g 、 9 9 %) : ¹ H N M R (D M S O - d ₆) 8 . 1 9 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 6 - 7 . 4 8 (m , 3 H) , 7 . 3 6 - 7 . 3 1 (m , 2 H) , 7 . 2 5 (d d , J = 8 . 6 , 1 . 0 H z , 2 H) , 7 . 1 3 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 3 H z , 1 H) , 6 . 8 6 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 4 . 1 5 (t , J = 6 . 5 H z , 2 H) , 2 . 4 1 (s , 3 H) , 2 . 2 5 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 2 . 0 8 (s , 6 H) , 1 . 8 6 - 1 . 7 4 (m , 2 H) , 1 . 6 2 - 1 . 5 2 (m , 2 H) . メタノール H C l / E t ₂ O からの再結晶化により、塩酸塩 (2 6 m g 、 9 0 %) を白色固体として得た : m p 2 0 8 - 2 1 1 ; ¹ H N M R (D M S O - d ₆) 9 . 7 7 (s , 1 H) , 8 . 2 0 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 4 9 (m , 3 H) , 7 . 3 7 - 7 . 3 1 (m , 2 H) , 7 . 2 4 (d d , J = 8 . 6 , 1 . 0 H z , 2 H) , 7 . 1 2 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 3 H z , 1 H) , 6 . 9 5 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 4 . 1 9 (t , J = 5 . 5 H z , 2 H) , 3 . 2 0 - 3 . 0 4 (m , 2 H) , 2 . 7 1 (s , 6 H) , 2 . 4 2 (s , 3 H) , 1 . 9 0 - 1 . 8 0 (m , 4 H) ; M S (E S I) C ₂₆ H ₂₈ N O ₄ : 計算値 m / z 4 1 8 . 2 0 1 3 ; 実測値 m / z 4 1 8 . 2 0 1 5 (M + H ⁺) ; H P L C 純度 9 8 . 7 % .

【 0 3 6 1 】

実施例 3 5

2 - メチル - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン

10

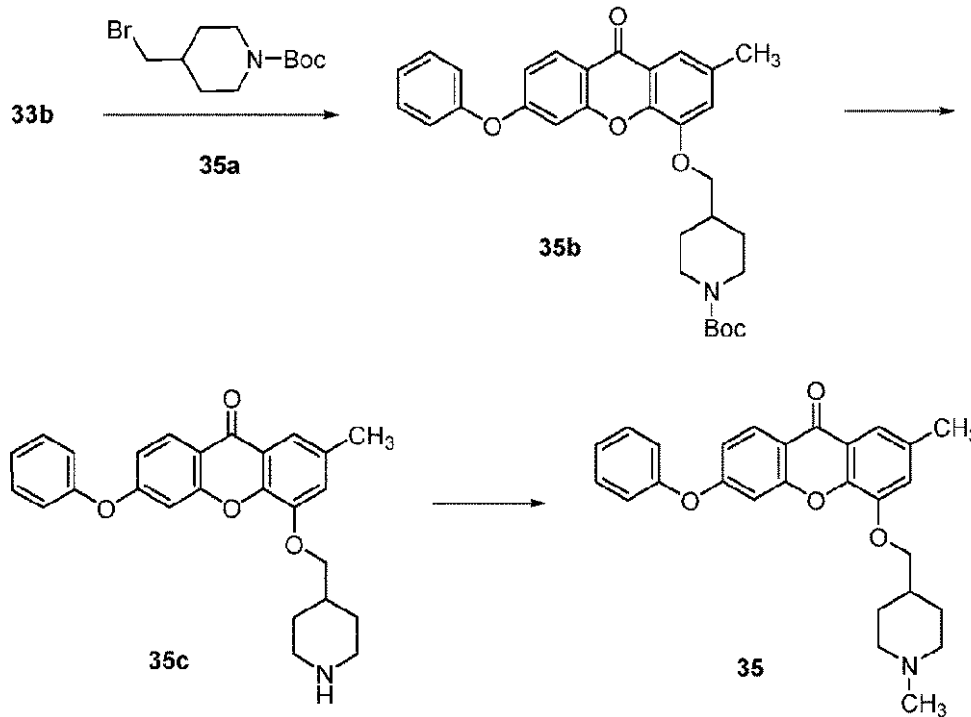
20

30

40

50

【化 8 3】



10

20

4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (3 3 b) (1 0 0 m g 、 0 . 3 1 m m o l) 、 4 - ブロモメチル - 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン (3 5 a) (2 6 2 m g 、 0 . 9 4 m m o l) 、 K_2CO_3 (4 7 . 8 m g 、 0 . 3 5 m m o l) 及び KI (5 m g) の MEK (3 m L) 中の混合物を 7 0 で 1 6 時間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、 $EtOAc$ で希釈し、濾過し、濃縮した。粗残留物を、シリカゲルのパッドを通して濾過し、ニート $EtOAc$ で溶出して 2 - メチル - 4 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (3 5 b) (1 5 9 m g 、 9 9 %) を得、これをそのまま次のステップで直接使用した。

30

【 0 3 6 2 】

粗 2 - メチル - 4 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (3 5 b) を $MeOH$ (1 0 m L) に溶解し、氷浴内で冷却し、 HCl (気体) を 1 5 秒間バブリングした。更に 5 分間攪拌した後、反応物を濃縮して残留物を得、これを Et_2O で粉砕して、2 - メチル - 6 - フェノキシ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン (3 5 c) の塩酸塩を粗固体 (1 3 0 m g 、 9 3 %) として得た； $MS (APCI) m/z$: 4 1 6 . 2 ($M + H^+$) 。

【 0 3 6 3 】

この固体の一部 (3 0 m g 、 0 . 0 7 m m o l) 、 3 7 % ホルムアルデヒド (4 6 m g 、 0 . 5 8 m m o l) 、 酢酸 (1 0 . 8 m g 、 0 . 1 8 m m o l) 及び $NaBH_3CN$ (2 0 m g 、 0 . 3 2 m m o l) を合わせ、室温で 1 6 時間攪拌した。次いで、反応物を濃縮 NH_3 水溶液で中和し、次いで濃縮した。粗残留物を、アルミナのパッドを通してニート CH_2Cl_2 からニート $EtOAc$ への勾配溶出により濾過して、白色固体を得た。メタノール HCl / Et_2O からの再結晶化により 2 - メチル - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (3 5) を塩酸塩 (1 0 m g 、 3 3 %) として得た： mp 2 4 4 - 2 4 7 ； 1H NMR ($DMSO - d_6$) 1 0 . 0 5 (s , 1 H) , 8 . 1 9 (d , $J = 9 . 3$ Hz , 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 4 8 (m , 3 H) , 7 . 3 9 (d , $J = 1 . 6$ Hz , 1 H) , 7 . 3 2 (t , J

40

50

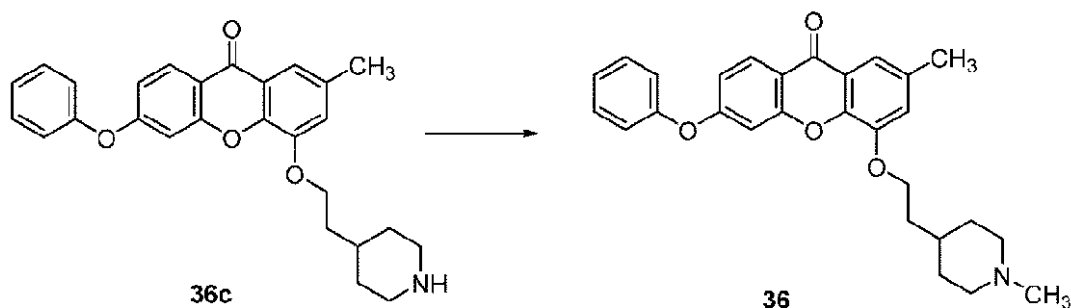
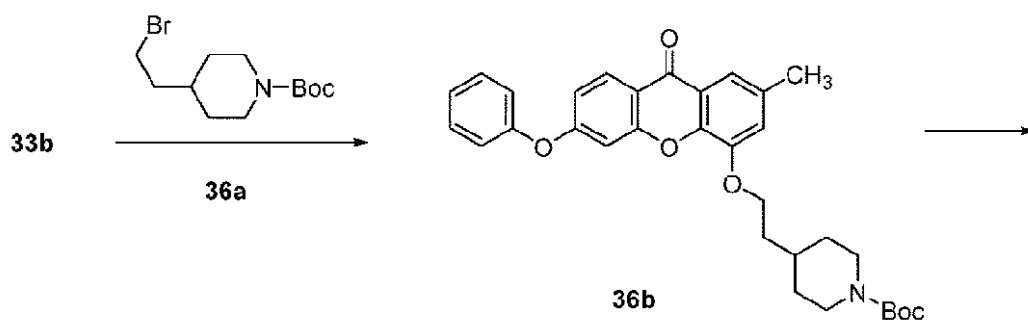
= 7.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 4.06 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.97 (q, J = 10.6 Hz, 2H), 2.73 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.70 - 1.65 (m, 2H); HRMS (ESI) C₂₇H₂₈NO₄: 計算値 m/z 430.2013; 実測値 m/z 430.2015 (M + H⁺); HPLC 純度 98.6%.

【0364】

実施例 36

2-メチル-4-(2-(1-メチルピペリジン-4-イル)エトキシ)-6-フェノキシ-9H-キサンテン-9-オン

【化84】



4-ヒドロキシ-2-メチル-6-フェノキシ-9H-キサンテン-9-オン(33b)(100mg、0.31mmol)、4-ブロモエチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン(36a)(275mg、0.92mmol)、K₂CO₃(47.8mg、0.35mmol)及びKI(5mg)のMEK(3mL)中の混合物を70で16時間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、濾過し、濃縮した。粗残留物を、シリカゲルのパッドを通して濾過し、ニートEtOAcで溶出して不純な2-メチル-4-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)エトキシ)-6-フェノキシ-9H-キサンテン-9-オン(36b)(181mg、>100%)を得、これを次のステップで直接使用した。

【0365】

不純な固体36bをMeOH(10mL)に溶解し、氷浴内で冷却し、次いでHCl(gas)を15秒間バブリングした。更に5分間撹拌した後、反応物を濃縮して残留物を得、これをEt₂Oで粉砕して(36c)を粗固体(130mg、100%)として得た：MS(APCI+)430.2(M+H⁺)。これを37%ホルムアルデヒド(46mg、0.58mmol)、酢酸(10.8mg、0.18mmol)及びNaBH₃CN(20mg、0.32mmol)と合わせて、室温で16時間撹拌した。次いで、反応物を濃縮NH₃(水溶液)で中和し、濃縮した。粗残留物を、アルミナのパッドを通してニートCH₂Cl₂からニートEtOAcへの勾配溶出により濾過して、白色固体を得た。メ

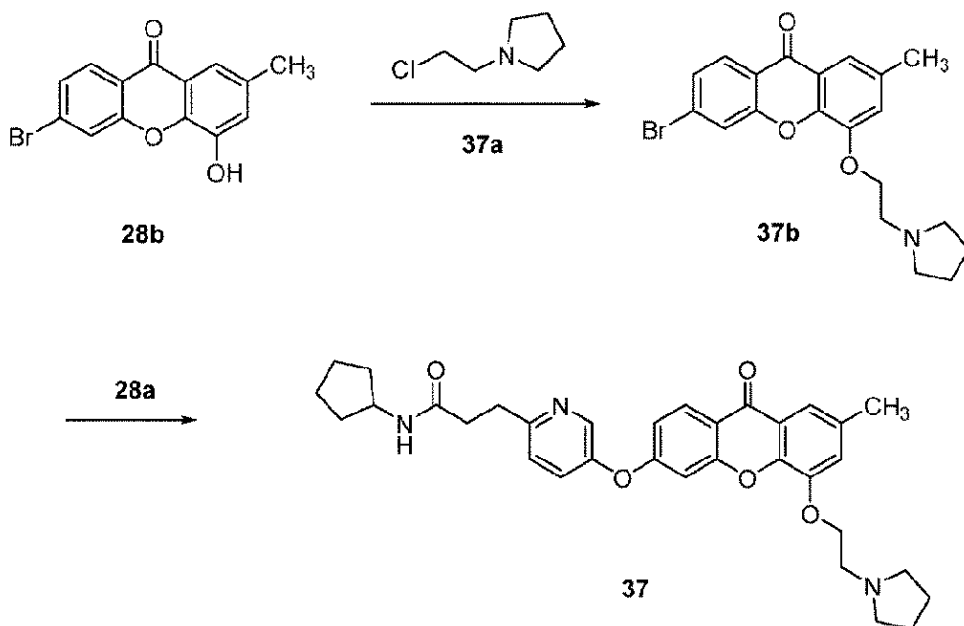
タノールHCl/Et₂Oからの再結晶化により2-メチル-4-(2-(1-メチルピロリジン-4-イル)エトキシ)-6-フェノキシ-9H-キサンテン-9-オン(36)の塩酸塩を得た: mp 212-214 ; ¹H NMR(DMSO-d₆) 9.95(s, 1H), 8.19(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.60-7.47(m, 3H), 7.37(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.33(t, J=7.4 Hz, 1H), 7.25(d, J=7.6 Hz, 2H), 7.10(dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.94(d, J=2.3 Hz, 1H), 4.21(t, J=6.1 Hz, 2H), 3.41-3.36(m, 2H), 3.20-3.08(m, 1H), 2.89(q, J=11.8 Hz, 2H), 2.70(s, 3H), 2.42(s, 3H), 1.96(d, J=12.9 Hz, 2H), 1.83-1.68(m, 2H), 1.49(q, J=10.4 Hz, 2H); HRMS(ESI) C₂₈H₃₀NO₄: 計算値m/z 444.2169; 実測値m/z 430.2169(M+H⁺); HPLC純度99.9%.

【0366】

実施例37

N-シクロペンチル-3-(5-(7-メチル-9-オキソ-5-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロパンアミド

【化85】



実施例1におけるようなtert-ブチルアンモニウム臭化物を使用した相移動アルキル化条件下での化合物28bと1-(2-クロロエチル)ピロリジン(37a)との反応により、6-ブromo-2-メチル-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-9H-キサンテン-9-オン(37b)を63%収率で得た。¹H NMR(CDC1₃) 8.19(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.77(d, J=1.7 Hz, 1H), 7.68(dd, J=1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.49(dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.10(d, J=1.9 Hz, 1H), 4.28(t, J=6.0 Hz, 2H), 3.04(t, J=6.0 Hz, 2H), 2.74-2.70(m, 4H), 2.45(s, 3H), 1.88-1.82(m, 4H).

【0367】

実施例28におけるようにJ. Org. Chem. 2010, 75, 1791の方法に従って、化合物37bと化合物28aとの銅触媒カップリング反応により、N-シクロペンチル-3-(5-(7-メチル-9-オキソ-5-(2-(ピロリジン-1-イル)エ

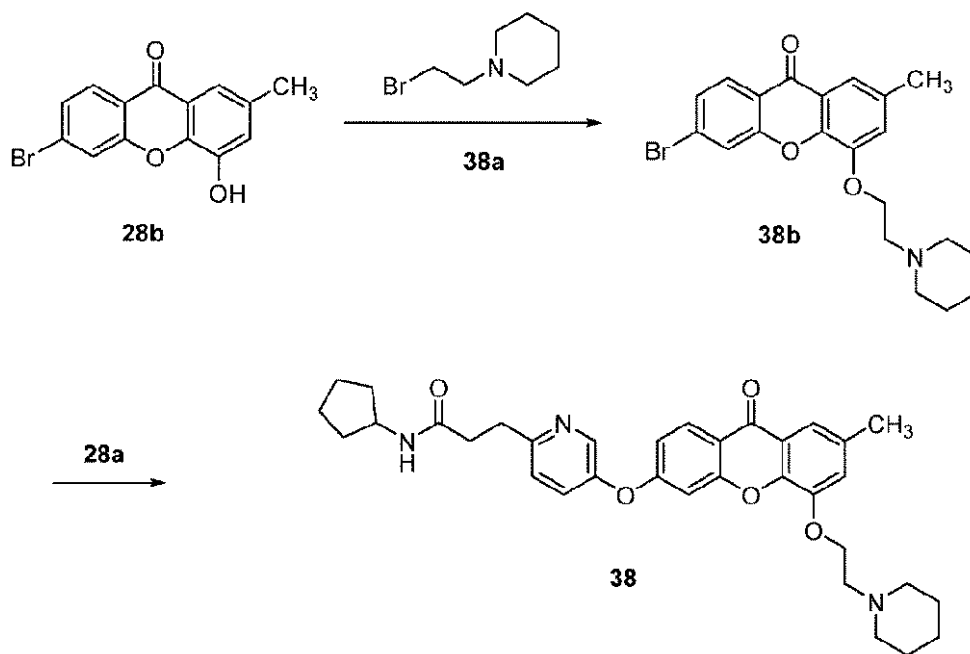
トキシ) - 9H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (37) を 83% 収率で得た: mp (CH₂Cl₂ / ヘキサン); ¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.68 - 2.64 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.82 - 1.79 (m, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 4H), 1.37 - 1.28 (m, 2H); MS (APCI) m/z 556 (M + H⁺). Anal. C₃₃H₃₇N₃O₅ 計算値: C, 71.3; H, 6.7; N, 7.6. 実測値: C, 71.0; H, 6.6; N, 7.7%

【0368】

実施例 38

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) - 9H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

【化 86】



実施例 37 におけるような相移動アルキル化条件下での化合物 28b と 1 - (2 - ブロモエチル) ピペリジン (38a) との反応により、6 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) - 9H - キサンテン - 9 - オン (38b) を 84% 収率で得た、¹H NMR (CDCl₃) 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.59 (br m, 4H), 1.67 - 1.61 (m, 4H), 1.51 - 1.45 (m, 2H).

【0369】

実施例 28 におけるように J. Org. Chem. 2010, 75, 1791 の方法に従

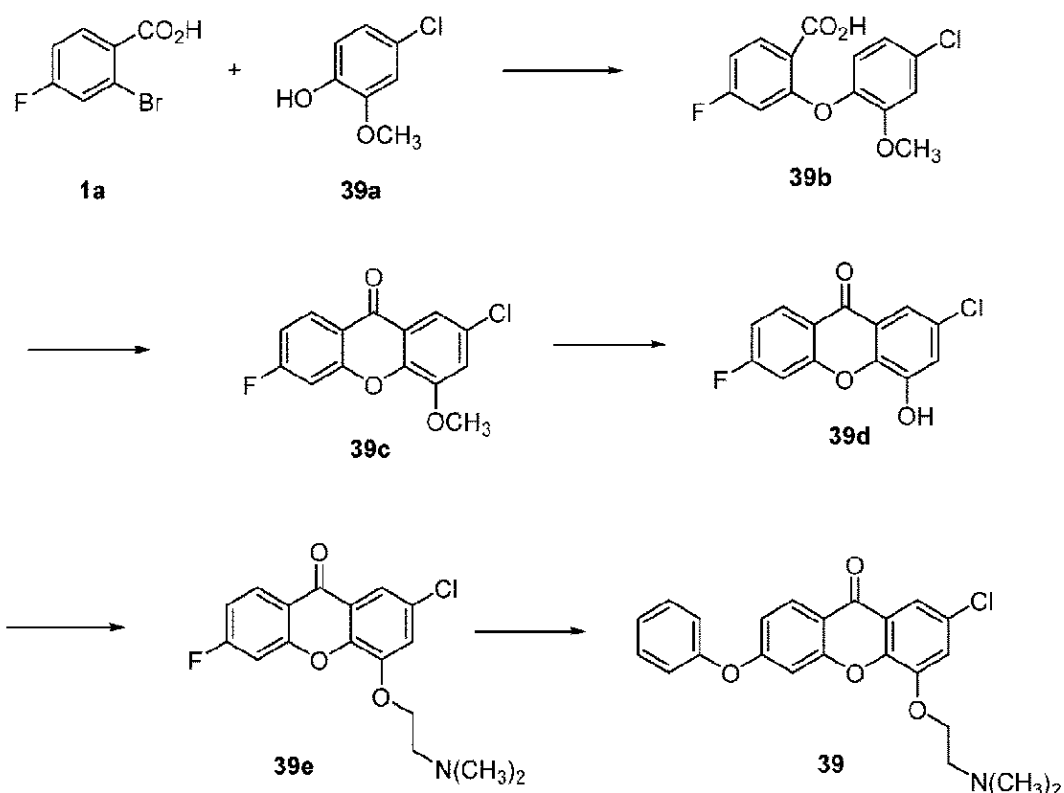
って、化合物 38b と化合物 28a との銅触媒カップリング反応により、N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (38) を 94 % 収率で得た : mp (CH₂Cl₂ / ヘキサン) 186 - 188 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (d , J = 2.7 Hz , 1 H) , 8.31 (d , J = 8.8 Hz , 1 H) , 7.69 (dd , J = 1.8 , 0.8 Hz , 1 H) , 7.39 (dd , J = 8.4 , 2.8 Hz , 1 H) , 7.29 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 7.10 (d , J = 1.9 Hz , 1 H) , 7.02 (dd , J = 8.8 , 2.3 Hz , 1 H) , 6.96 (d , J = 2.3 Hz , 1 H) , 5.97 (d , J = 7.2 Hz , 1 H) , 4.26 (t , J = 6.2 Hz , 2 H) , 4.24 - 4.15 (m , 1 H) , 3.17 (t , J = 7.1 , Hz , 2 H) , 2.87 (t , J = 6.2 Hz , 2 H) , 2.66 (t , J = 7.1 Hz , 2 H) , 2.55 (br m , 4 H) , 2.44 (s , 3 H) , 1.98 - 1.90 (m , 2 H) , 1.65 - 1.60 (m , 8 H) , 1.48 - 1.42 (m , 2 H) , 1.37 - 1.29 (m , 2 H) . MS (APCI) 570 (M + H⁺) . Anal . C₃₄H₃₉N₃O₅ 計算値 : C , 71.7 ; H , 6.9 ; N , 7.4 . 実測値 : C , 71.4 ; H , 6.9 ; N , 7.3 % .

【 0370 】

実施例 39

2 - クロロ - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 6 - フェノキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン

【 化 87 】



カリウム 2 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾエート (2.5 g , 9.72 mmol) 、ナトリウム 2 - メトキシ - 4 - クロロフェノレート (2.63 g , 14.58 mmol) 、Cu (62 mg , 0.97 mmol) CuI (185 mg , 0.97 mmol) 及びトリス - 3 , 6 - ジオキサヘプチルアミン (TDA - 1) (0.31 mL , 0.97 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (30 mL) 中の混合物を密封チューブ内において 80 で 16 時間加熱した。これを 18 に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。H₂O (30 mL) 、続

いて2 N H C l (1 0 0 m L) を加え、これを1 8 で1 時間攪拌した。形成した沈殿を濾去し、H₂O (5 0 0 m L)、次いで温H₂O (3 0 0 m L) で洗浄し、得られた固体をE t O A c (4 0 0 m L) に溶解し、セライト上で濾過した。溶媒を蒸発させ、残留物を乾燥して粗2 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェノキシ) - 4 - フルオロ安息香酸 (3 9 b) (1 . 5 6 g) を得、これを更に精製することなく続くステップに使用した ; m p 1 5 4 - 1 5 7 ; H R M S (E S I) C₁₄H₁₁ClF₄ 計算値m / z 2 9 7 . 0 3 1 3 ; 実測値m / z 2 9 7 . 0 3 2 4 (M + H⁺) 。

【 0 3 7 1 】

ポリリン酸 (1 9 g) を2 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェノキシ) - 4 - フルオロ安息香酸 (3 9 b) (1 . 5 6 g、5 . 2 8 m m o l) に加え、反応混合物を1 0 0 で3 時間加熱した。次いで、これを1 8 に冷却し、氷を加え、これを3 0 分間攪拌した。形成した沈殿を濾去し、H₂O で洗浄し、乾燥して2 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (3 9 c) (1 . 0 2 g、7 0 %) を白色粉末として得た : m p 1 9 4 - 1 9 6 ; ¹H N M R (D M S O - d₆) 8 . 1 9 (d d , J = 6 . 6 , 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 6 2 (d d , J = 2 . 1 , 9 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 6 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 5 2 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 3 5 (d t , J = 2 . 2 , 8 . 6 H z , 1 H) , 3 . 9 9 (s , 3 H) ; H R M S (E S I) C₁₄H₉ClF₃ (M + H)⁺ 計算値m / z 2 7 9 . 0 2 1 4 ; 実測値m / z 2 7 9 . 0 2 2 0 (M + H⁺) 。

【 0 3 7 2 】

B B r₃ (C H₂ C l₂ 中1 M、7 m L、7 m m o l) を0 で2 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (3 9 c) (9 3 5 m g、3 . 3 5 m m o l) のC H₂ C l₂ (2 0 m L) 溶液に加え、反応混合物を1 8 で1 6 時間攪拌した。これを0 に冷却し、氷水を加え、C H₂ C l₂ (2 5 0 m L) 及びH₂O (1 0 0 m L) 間に分配し、有機相をH₂O (3 x 5 0 m L)、次いでブライン (3 0 m L) で洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して灰白色固体を得た。水性相を更にE t O A c (3 x 1 0 0 m L) で抽出し、合わせた有機画分をH₂O (5 0 m L)、次いでブライン (3 0 m L) で洗浄し、これをM g S O₄ 上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去し、固体を合わせて2 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (3 9 d) (7 5 4 m g、8 5 %) を灰白色固体として得た : m p 2 9 6 - 3 0 0 ; ¹H N M R (D M S O - d₆) 1 1 . 1 2 (b r . s , 1 H) , 8 . 2 4 (d d , J = 6 . 5 , 8 . 9 H z , 1 H) , 7 . 6 0 (d d , J = 2 . 3 , 9 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 2 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) , 7 . 3 7 (d t , J = 2 . 4 , 8 . 7 H z , 1 H) , 7 . 3 0 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) ; H R M S (E S I) C₁₃H₇ClF₃ 計算値m / z 2 6 5 . 0 0 5 1 ; 実測値m / z 2 6 5 . 0 0 5 6 (M + H⁺) 。

【 0 3 7 3 】

2 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (3 9 d) (5 1 6 m g、1 . 9 5 m m o l)、ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩 (1 . 6 8 g、1 1 . 7 m m o l)、テトラブチルアンモニウムブロミド (6 3 m g、0 . 1 9 m m o l) 及びN a O H (9 3 6 m g、2 3 . 4 m m o l) のC H₂ C l₂ / H₂O (5 0 m L) の1 : 1 混合物中の混合物を1 8 で2 4 時間攪拌した。反応混合物をC H₂ C l₂ (1 5 0 m L) 及びH₂O (5 0 m L) 間に分配し、有機相を分離し、H₂O (3 x 5 0 m L)、次いでブライン (3 0 m L) で洗浄した。これをM g S O₄ 上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (S i O₂、E t O A c / M e O H / N E t₃) により精製して、2 - クロロ - 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 6 - フルオロ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (3 9 e) (5 6 6 m g、8 5 %) を白色固体として得た : m p 1 3 9 - 1 4 0 ; ¹H N M R (D M S O - d₆) 8 . 2 4 (d d , J = 6 . 5 , 8 . 9 H z , 1 H) , 7 . 6 0 - 7 . 6 3 (m , 3 H) , 7 . 3 8 (d t , J = 2 . 4 , 8 . 6 H z , 1 H) , 4 . 3 1 (t , J = 5 . 8 H z , 2 H) ,

10

20

30

40

50

2.75 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H); HRMS (ESI) C₁₇H₁₆ClFNO₃ 計算値 m/z 336.0786; 実測値 m/z 336.0801 (M + H⁺).

【0374】

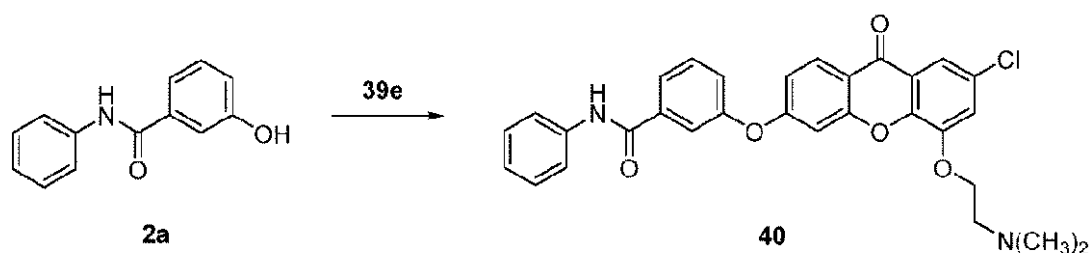
フェノール (87 mg、0.92 mmol)、2-クロロ-4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-6-フルオロ-9H-キサンテン-9-オン (39e) (154 mg、0.46 mmol) 及び K₂CO₃ (127 mg、0.92 mmol) の無水 DMSO (2 mL) 中の混合物を密封チューブ内において 80 で 16 時間加熱した。冷却し、EtOAc (150 mL) 及び H₂O (50 mL) 間に分配した後、有機相を分離し、H₂O (3 × 50 mL) 及び ブライン (30 mL) で洗浄した。MgSO₄ 上で乾燥した後、溶液を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を EtOAc からの再結晶化により精製して、2-クロロ-4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-6-フェノキシ-9H-キサンテン-9-オン (39) (61 mg、16%) を白色固体として得た：mp 135 - 137 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.26 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 173.9, 163.4, 156.7, 154.2, 148.7, 144.9, 130.6, 128.6, 128.5, 125.6, 122.5, 120.6, 117.4, 116.1, 115.3, 115.2, 104.4, 68.0, 57.3, 45.5; MS (ESI) m/z 410.2 (M + H⁺); Anal. C₂₃H₂₀ClNO₂ 計算値：C, 67.4; H, 4.9; N, 3.4. 実測値：C, 67.45; H, 4.8; N, 3.4%.

【0375】

実施例 40

3-({7-クロロ-5-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル} オキシ) - N - フェニルベンズアミド

【化 88】



3-ヒドロキシ-N-フェニルベンズアミド (2a) (190 mg、0.90 mmol)、2-クロロ-4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-6-フルオロ-9H-キサンテン-9-オン (39e) (150 mg、0.45 mmol) 及び K₂CO₃ (125 mg、0.90 mmol) の無水 DMSO (2 mL) 中の混合物を密封チューブ内において 80 で 16 時間加熱した。混合物を冷却し、EtOAc (150 mL) 及び H₂O (50 mL) 間に分配した。有機相を分離し、H₂O (3 × 50 mL) 及び ブライン (30 mL) で洗浄した。これを MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。水性相を更に CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出し、乾燥し、蒸発させ、合わせた固体を EtOAc から再結晶化させて 3-({7-クロロ-5-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル} オキシ) - N - フェニルベンズアミド (40) (100 mg、43%) を白色固体として得た：mp 205 - 208 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 10.3 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 1.0, 1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.82 (t,

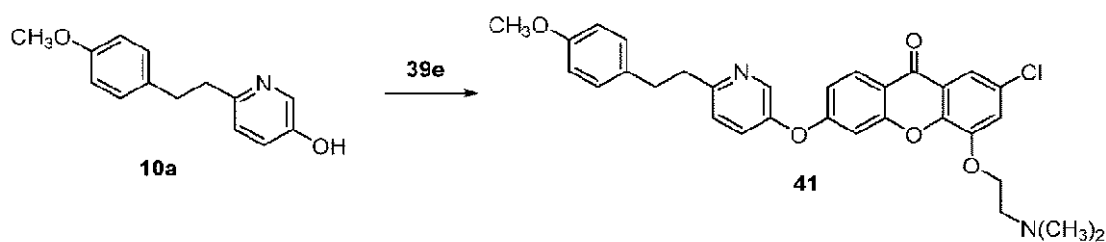
$J = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H) , $7.74 - 7.77 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $7.68 \text{ (t, } J = 8.0 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $7.63 \text{ (d, } J = 2.4 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $7.60 \text{ (d, } J = 2.4 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $7.48 \text{ (ddd, } J = 0.9, 2.5, 8.2 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $7.32 - 7.37 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $7.19 \text{ (dd, } J = 2.4, 8.9 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $7.08 - 7.13 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $7.03 \text{ (d, } J = 2.3 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $4.27 \text{ (t, } J = 5.9 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $2.70 \text{ (t, } J = 5.9 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $2.22 \text{ (s, } 6 \text{ H)}$; $^{13}\text{C NMR (DMSO-}d_6)$ $173.9, 164.2, 163.0, 156.7, 154.3, 148.7, 144.9, 138.8, 137.2, 130.7, 128.6, 124.8, 123.9, 123.7, 122.5, 120.5, 119.6, 117.5, 116.4, 115.4, 115.3, 104.9, 68.0, 57.3, 45.5$; $\text{MS (ESI)} m/z$ 592.2 (M+H) . $\text{Anal. } \text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5$
 計算値 : C , 68.1 ; H , 4.8 ; N , 5.3 . 実測値 : C , 67.95 ; H , 4.65 ; N , 5.3 % .

【0376】

実施例 41

2 - クロロ - 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] - 6 - ({ 6 - [2 - (4 - メトキシフェニル)エチル] - 3 - ピリジニル } オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン

【化89】



6 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチル] - 3 - ピリジノール (10 a) (205 mg、0.89 mmol)、2 - クロロ - 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] - 6 - フルオロ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (39 e) (150 mg、0.44 mmol) 及び K_2CO_3 (125 mg、0.89 mmol) の無水 DMSO (2 mL) 中の混合物を密封チューブ内において 80 で 16 時間加熱した。これを冷却し、EtOAc (150 mL) 及び H_2O (50 mL) 間に分配した。有機相を分離し、 H_2O (3 x 50 mL)、次いでブライン (30 mL) で洗浄した。これを MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (Al_2O_3 、EtOAc) により精製し、続いて EtOAc 中で粉碎して、2 - クロロ - 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] - 6 - ({ 6 - [2 - (4 - メトキシフェニル)エチル] - 3 - ピリジニル } オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン (41) (145 mg、60%) を白色固体として得た : mp $92 - 94$; $^1\text{H NMR (DMSO-}d_6)$ $8.47 \text{ (d, } J = 2.8 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $8.20 \text{ (d, } J = 8.9 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $7.60 - 7.63 \text{ (m, } 3 \text{ H)}$, $7.35 \text{ (d, } J = 8.5 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $7.11 - 7.17 \text{ (m, } 3 \text{ H)}$, $6.97 \text{ (d, } J = 2.3 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $6.83 - 6.86 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $4.28 \text{ (t, } J = 5.9 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $3.71 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $3.02 - 3.07 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $2.94 - 2.98 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $2.70 \text{ (t, } J = 5.8 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $2.22 \text{ (s, } 6 \text{ H)}$; $^{13}\text{C NMR (DMSO-}d_6)$ $173.9, 163.1, 158.1, 157.5, 156.7, 149.1, 148.7, 144.9, 141.7, 133.1, 129.2, 128.6, 128.5, 124.1, 122.5, 117.5, 116.4, 115.3, 115.0, 113.7, 104.6, 68.0, 57.3, 54.9, 45.5, 38.9, 34.2$; $\text{MS (ESI)} m/z$ $229.2 \text{ (M+H}^+)$. $\text{Anal. } \text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_5$ 計算値 : C , 68.3 ; H , 5.4 ; N , 5 .

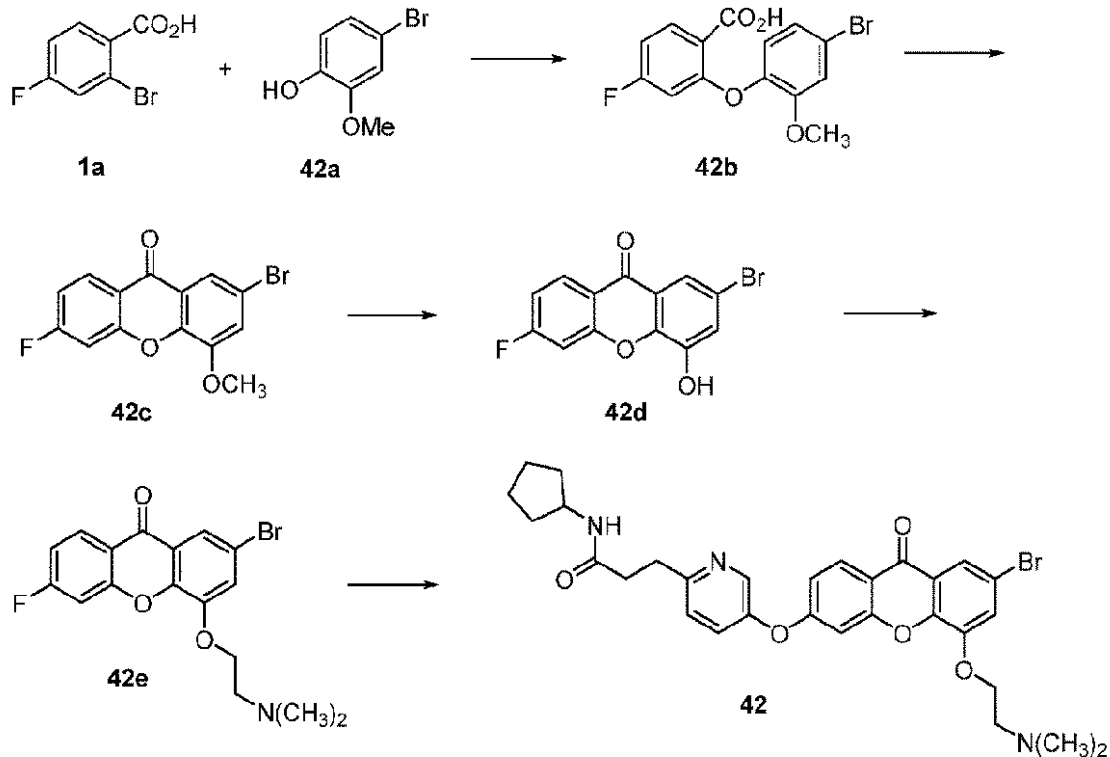
1. 実測値：C, 68.15; H, 5.3; N, 5.2%.

【0377】

実施例 42

3-(5-(7-ブロモ-5-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-N-シクロペンチルプロパンアミド

【化90】



実施例 39 におけるような 4-ブロモ-2-メトキシフェノール (42a) 及び化合物 1a の反応により、2-(4-ブロモ-2-メトキシフェノキシ)-4-フルオロ安息香酸 (42b) を 20% 収率で得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 12.92 (br, 1H), 7.89 (dd, J = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); MS (APCI) m/z: 241 (M+H⁺).

【0378】

実施例 39 におけるような PPA による化合物 42b の閉環により、2-ブロモ-6-フルオロ-4-メトキシ-9H-キサンテン-9-オン (42c) を 84% 収率で得た：¹H NMR (CDCl₃) 8.35 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J = 8.4, 8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

【0379】

実施例 39 におけるような CH₂Cl₂ 中での BBr₃ による化合物 42c の脱メチル化により、2-ブロモ-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-オン (42d) を 86% 収率で得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 11.11 (br s, 1H), 8.24 (dd, J = 8.74, 6.65 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2

. 12 Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 9.71, 2.02$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H), 7.37 (dt, $J = 8.73, 8.68, 2.14$ Hz, 1H)

【0380】

実施例1におけるような化合物42dと2-ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩との相移動カップリングにより、2-ブromo-4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-フルオロ-9H-キサンテン-9-オン(42e)を62%収率で得た: mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 149-151; ¹H NMR (CDCl₃) 8.34 (dd, $J = 8.9, 6.4$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J = 8.8, 8.2, 2.4$ Hz, 1H); MS (APCI) m/z : 380 (M+H⁺).

【0381】

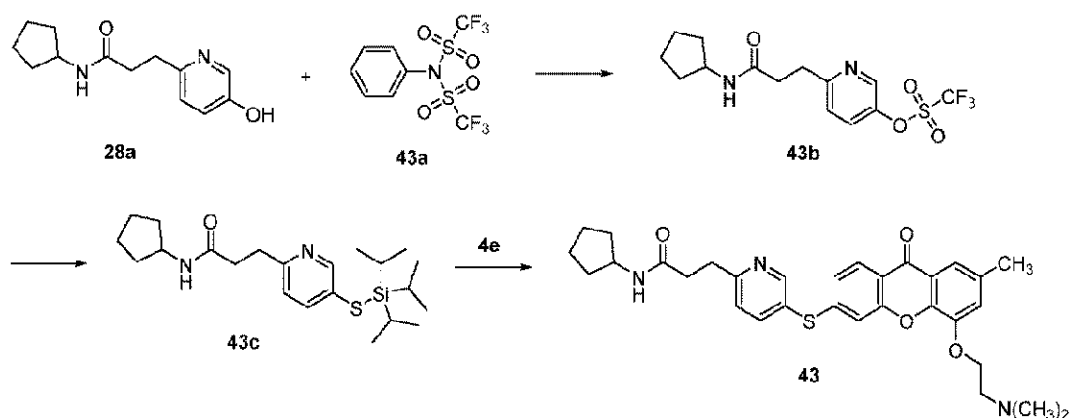
実施例1におけるようなDMSO中での化合物42eと化合物28aとのカップリングにより、3-(5-(7-ブromo-5-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-N-シクロペンチルプロパンアミド(42)を99%収率で得た: mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 212-215; ¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.44$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.85 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H); MS (APCI) m/z : 594 (M+H⁺). Anal. C₃₀H₃₂BrN₃O₅ 計算値: C, 60.6; H, 5.5; N, 7.1. 実測値 C, 60.7; H, 5.5; N, 6.9%

【0382】

実施例43

N-シクロペンチル-3-(5-(5-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-7-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル)チオ)ピリジン-2-イル)プロパンアミド

【化91】



化合物28a(246mg、1.05mmol)、N-フェニルトリフルイミド(43a)(390mg、1.09mmol、1.05eq)のCH₂Cl₂(6mL)中の懸濁液にEt₃N(0.16mL、1.15mmol、1.1eq)を0で加えた。反応混合

物を3時間撈拌し、20℃まで暖め、次いでこれを濃縮し、水で希釈し、1時間撈拌した。得られた沈殿を濾過し、水で洗淨し、20℃で真空乾燥して6-(3-(シクロペンチルアミノ)-3-オキソプロピル)ピリジン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート(43b)を89.4%収率で得た：¹H NMR(CDCl₃) 8.47(d, J=2.8 Hz, 1H), 7.53(dd, J=8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.33(d, J=8.6 Hz, 1H), 5.63(d, J=6.4 Hz, 1H), 3.17(t, J=7.1 Hz, 1H), 2.63(t, J=7.1 Hz, 1H), 4.19-4.10(m, 1H), 3.17(t, J=7.1 Hz, 2H), 2.63(t, J=7.1 Hz, 2H), 1.95-1.87(m, 2H), 1.63-1.54(m, 4H), 1.31-1.22(m, 2H); MS m/z 367(M+H⁺)。 10

【0383】

化合物43b(107mg、0.29mmol)及びCs₂CO₃(127mg、0.43mmol、1.5eq)のトルエン中の懸濁液にN₂下でPd(Ph₃)₄(20mg、0.07eq)及びトリイソプロピルシリルチオール(0.06mL、1.1eq)を加えた。反応混合物を130℃で2時間加熱し、20℃に冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をK₂CO₃水溶液で洗淨し、Na₂SO₄上で乾燥して、粗N-シクロペンチル-3-(5-(トリイソプロピルシリル)チオ)-ピリジン-2-イル)プロパンアミド(43c)を得た。

【0384】

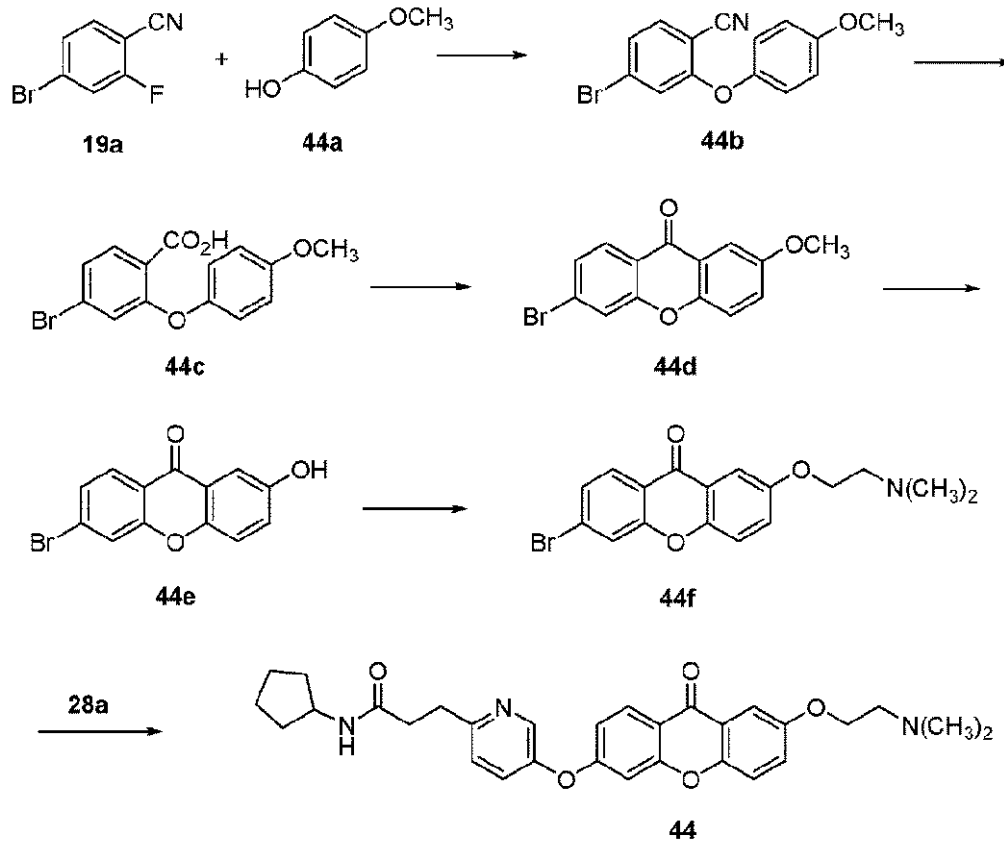
粗43cをCs₂CO₃(190mg、0.58mmol、2eq)、CsF(66mg、0.43mmol、1.5eq)、4e(73mg、0.23mmol、0.8eq)及びDMSO(3mL)によりN₂下で処理した。反応混合物を80℃で20時間加熱し、次いで20℃に冷却し、水で希釈し、1時間撈拌した。得られた沈殿を濾過により収集し、水、K₂CO₃水溶液で洗淨し、再び水で洗淨した。収集した固体の、ヘキサン/EtOAc(0~100%)の勾配で溶出する中性Al₂O₃上でのクロマトグラフィーにより、N-シクロペンチル-3-(5-(5-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-7-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル)チオ)ピリジン-2-イル)プロパンアミド(43)(38mg、30%)を得た：mp(CH₂Cl₂/ヘキサン)202-204℃；¹H NMR(CDCl₃) 8.68(d, J=2.1 Hz, 1H), 8.07(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.99(dd, J=8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.80(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.45(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.38(d, J=1.6 Hz, 1H), 7.19(dd, J=8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.12(d, J=1.6 Hz, 1H), 4.22(t, J=5.8 Hz, 2H), 4.02-3.93(m, 1H), 3.04(t, J=7.6 Hz, 2H), 2.72(t, J=5.8 Hz, 2H), 2.50(t, J=8.1 Hz, 2H), 2.41(s, 3H), 2.25(s, 6H), 1.79-1.71(m, 2H), 1.64-1.54(m, 2H), 1.51-1.42(m, 2H), 1.50-1.42(m, 2H), 1.35-1.27(m, 2H); MS m/z 546(M+H⁺)。Anal. C₃₁H₃₅N₃O₄S計算値：C, 68.2; H, 6.5; N, 7.7; S, 5.9。実測値：C, 68.3; H, 6.6; N, 7.7; S, 5.8% 20 30 40

【0385】

実施例44

N-シクロペンチル-3-(5-(7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロパンアミド

【化 9 2】



実施例 19 の方法の改変を用いて、4 - メトキシフェノール (44a) (6.2 g、50 mmol) 及び KOH (2.8 g、50 mmol) の 1,4 - ジオキサン (50 mL) 中の混合物を、KOH ペレットの全てが消失するまで 20 で撹拌した。次いで、4 - プロモ - 2 - フルオロベンゾニトリル (19a) (11.0 g、55.0 mmol) を加え、反応混合物を 20 時間還流した。化合物 44a (3.1 g) の更なる部分及び KOH (1.4 g) を加え、還流を更に 20 時間継続した。反応混合物を濃縮し、氷 / H₂O 中で撹拌した。得られた沈殿を濾過により収集し、水で洗浄し、乾燥して 4 - プロモ - 2 - (4 - メトキシフェノキシ) ベンゾニトリル (44b) (16.0 g、95%) を得た：¹H NMR (CDCl₃) 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.06 - 7.04 (m, 2H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 6.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H)。

【0386】

化合物 44b (15.0 g、49 mmol) を KOH (11 g、196 mmol) の H₂O (100 mL) 及び EtOH (100 mL) 溶液中に懸濁させた。反応混合物を 48 時間還流し、20 に冷却し、エタノールを真空下で除去した。水性層を濾過し、次いで濃縮 HCl で酸性化して沈殿を得、これを収集し、水で洗浄し、炉内で乾燥して混じりけのない 4 - プロモ - 2 - (4 - メトキシフェノキシ) 安息香酸 (44c) (14.98 g、94%) を得た：¹H NMR (CDCl₃) 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.99 - 6.95 (m, 2H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H); MS m/z 323 (M + H⁺)。

【0387】

PPA による化合物 44c の 100 での閉環により、6 - プロモ - 2 - メトキシ - 9 H - キサンテン - 9 - オン (44d) を 88% 収率で得た：¹H NMR (CDCl₃) 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1

H), 7.66 (m, 2H), 7.41 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H); MS (ESI) m/z 305 (M + H⁺).

【0388】

CH₂Cl₂/BBr₃による化合物44dの脱メチル化により、6-ブromo-2-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-オン(44e)を76%収率で得た: ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H); MS m/z 291 (M + H⁺).

10

【0389】

実施例1におけるような化合物44eと2-ジメチルアミノエチルクロリドとの相移動カップリングにより、6-ブromo-2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-9H-キサンテン-9-オン(44f)を79%収率で得た: ¹H NMR (CDCl₃) 8.20 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 3.7, 2.2 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.36 (m, 6H); MS m/z 362 (M + H⁺).

【0390】

実施例28におけるようにJ. Org. Chem. 2010, 75, 1791の方法に従って、化合物28aと化合物44fとの銅触媒カップリングにより、N-シクロペンチル-3-(5-(7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロパンアミド(44)を38%収率で得た: mp (i-Pr₂O/MeOH) 164-167; ¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.23-4.15 (m, 3H), 3.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 4H), 1.36-1.28 (m, 2H); MS m/z 516 (M + H⁺). Anal. C₃₀H₃₃N₃O₅ 計算値: C, 69.9; H, 6.4; N, 8.1. 実測値 C, 69.7; H, 6.5; N, 8.0%.

20

30

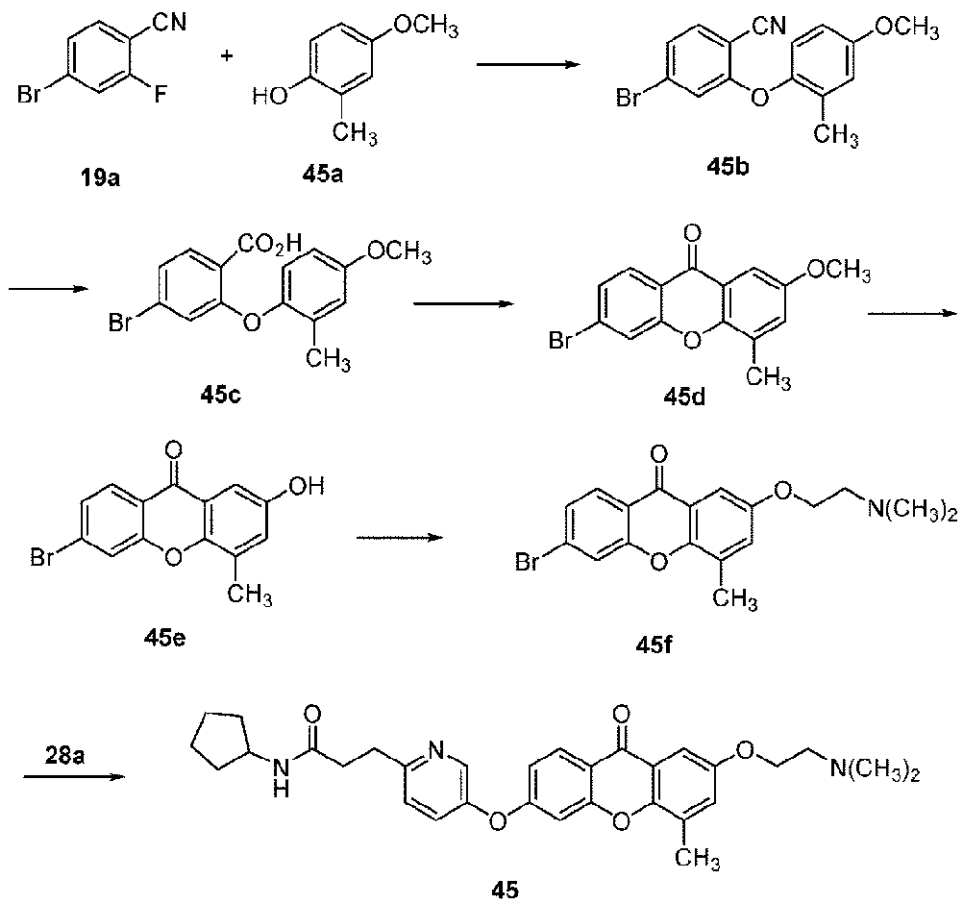
【0391】

実施例45

N-シクロペンチル-3-(5-(7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロパンアミド

40

【化 9 3】



実施例 44 におけるような 4 - メトキシ - 2 - メチルフェノール (45a) のカリウム塩と 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾニトリル (19a) とのカップリングにより、4 - ブロモ - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェノキシ) ベンゾニトリル (45b) を 90 % 収率で得た： ^1H NMR (CDCl₃) 7.49 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.2, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.7, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

【0392】

実施例 44 におけるような EtOH 水溶液中での KOH による 45b の加水分解により、4 - ブロモ - 2 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェノキシ) 安息香酸 (45c) を 83 % 収率で得た： ^1H NMR (DMSO-*d*₆) 13.03 (br, 1H), 7.71 (d, $J = 8.30\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.3, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 6.93 - 6.91 (m, 2H), 6.82 (dd, $J = 8.8, 3.00\text{ Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

【0393】

実施例 44 におけるような化合物 45c の PPA 閉環により、6 - ブロモ - 2 - メトキシ - 4 - メチル - 9H - キサンテン - 9 - オン (45d) を 57 % 収率で得た： ^1H NMR (CDCl₃) 8.20 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J = 3.1\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.5, 1.77\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J = 3.1, 0.8\text{ Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); MS (APCI) m/z : 319 ($M + H^+$)。

【0394】

10

20

30

40

50

実施例 4 4 におけるような $\text{BBr}_3 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ による化合物 4 5 d の脱メチル化により、6 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (4 5 e) を 9 9 % 収率で得た： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 9 . 8 6 (br s, 1 H), 8 . 0 5 (d, $J = 8 . 5 \text{ Hz}$, 1 H), 7 . 9 7 (d, $J = 1 . 7 \text{ Hz}$, 1 H), 7 . 6 1 (dd, $J = 8 . 5$, $1 . 8 \text{ Hz}$, 1 H), 7 . 3 0 (d, $J = 2 . 9 \text{ Hz}$, 1 H), 7 . 2 1 (dd, $J = 3 . 0$, $0 . 7 \text{ Hz}$, 1 H), 2 . 4 6 (s, 3 H) .

【 0 3 9 5 】

実施例 4 4 におけるような N - ジメチルアミノエチルクロリドと化合物 4 5 e との相移動カップリングにより、6 - ブロモ - 2 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 4 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (4 5 f) を 6 6 % 収率で得た： ^1H NMR (CDCl_3) 8 . 2 0 (d, $J = 8 . 5 \text{ Hz}$, 1 H), 7 . 7 5 (d, $J = 1 . 7 \text{ Hz}$, 1 H), 7 . 5 4 (d, $J = 3 . 1 \text{ Hz}$, 1 H), 7 . 4 9 (dd, $J = 8 . 5$, $1 . 7 \text{ Hz}$, 1 H), 4 . 1 6 (t, $J = 5 . 5 \text{ Hz}$, 2 H), 2 . 7 7 (t, $J = 5 . 5 \text{ Hz}$, 1 H), 2 . 5 1 (s, 3 H), 2 . 3 5 (s, 6 H); MS (APCI) m/z : 3 7 5 ($M + H^+$) .

【 0 3 9 6 】

実施例 4 4 におけるような化合物 4 5 f と化合物 2 8 a との銅触媒反応により、N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 5 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル)プロパンアミド (4 5) を 7 8 % 収率で得た：mp (CH_2Cl_2 / ヘキサン) 1 6 9 - 1 7 0 ; ^1H NMR (CDCl_3) 8 . 4 1 (d, $J = 2 . 7 \text{ Hz}$, 1 H), 8 . 3 2 (d, $J = 8 . 8 \text{ Hz}$, 1 H), 7 . 5 5 (d, $J = 3 . 1 \text{ Hz}$, 1 H), 7 . 4 0 (dd, $J = 8 . 4$, $2 . 8 \text{ Hz}$, 1 H), 7 . 3 1 (d, $J = 8 . 4 \text{ Hz}$, 1 H), 7 . 2 3 (dd, $J = 3 . 1$, $0 . 7 \text{ Hz}$, 1 H), 7 . 0 2 (dd, $J = 8 . 9$, $2 . 3 \text{ Hz}$, 1 H), 6 . 9 (d, $J = 2 . 3 \text{ Hz}$, 1 H), 5 . 9 3 (d, $J = 6 . 9 \text{ Hz}$, 1 H), 4 . 1 6 (t, $J = 5 . 6 \text{ Hz}$, 2 H), 3 . 1 8 (t, $J = 7 . 1 \text{ Hz}$, 2 H), 2 . 7 7 (t, $J = 5 . 5 \text{ Hz}$, 2 H), 2 . 6 7 (t, $J = 7 . 1 \text{ Hz}$, 2 H), 2 . 4 8 (s, 3 H), 2 . 3 5 (s, 6 H), 1 . 9 8 - 1 . 8 9 (m, 2 H), 1 . 6 5 - 1 . 5 6 (m, 4 H), 1 . 3 6 - 1 . 2 7 (m, 2 H); MS (APCI) m/z : 5 3 0 ($M + H^+$) .

【 0 3 9 7 】

実施例 4 6

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 5 - メトキシ - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル)プロパンアミド

10

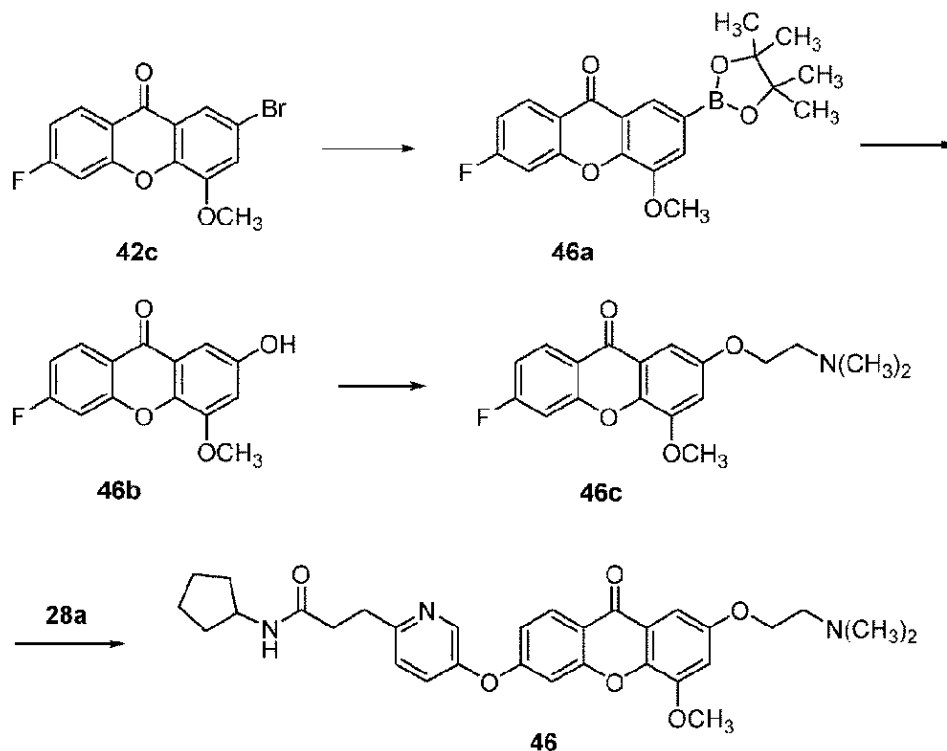
20

30

40

50

【化 9 4】



化合物 42c (500 mg、1.55 mmol)、KOAc (456 mg、4.65 mmol、3 eq) 及びビス(ピナコラト)ジボロン(792 mg、3.1 mmol、2 eq) の 1, 4 - ジオキサン (6 mL) 中の懸濁液を N_2 で脱ガスした。次いで、PdCl₂(dppf) (63 mg、5 mol%) を加え、反応混合物を N_2 下において 80 °C で 20 時間加熱した。反応混合物を 20 °C に冷却し、濾過し、フィルターケーキを更に EtOAc で洗浄した。合わせた洗浄物を蒸発させた。フィルターケーキを KHCO₃ 水溶液及びアセトンで洗浄した。この KHCO₃ / アセトン洗浄物及び EtOAc 蒸発から得られた残留物を合わせ、オキソン (953 mg、1.55 mmol)、H₂O (30 mL) 及びアセトン (30 mL) 中の KHCO₃ (2 g、20 mmol) により 20 °C で処理した。反応混合物を 20 °C で 20 時間攪拌し、濾過した。濾液を EtOAc (50 mL × 3) で抽出し、乾燥した (Na₂SO₄)。溶媒の蒸発及び残留物の SiO₂ 上 / EtOAc / ヘキサン (0 ~ 75%) クロマトグラフィーにより、261 のまとまりを含む画分を得、これを合わせ、溶媒を蒸発させた。残留物を CH₂Cl₂ 中で 30 分間攪拌し、濾過し、収集した固体をジイソプロピルエチルアミンエーテルで粉砕して、6 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 9H - キサンテン - 9 - オン (46b) (100 mg、25%) を得た：¹H NMR (DMSO - d₆) 10.42 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)。

【0398】

実施例 1 におけるような化合物 46b と 2 - ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩との相移動反応により、2 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - フルオロ - 4 - メトキシ - 9H - キサンテン - 9 - オン (46c) を 40% 収率で得た：¹H NMR (CDCl₃) 8.36 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 7.11 (dt, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.77 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H)。

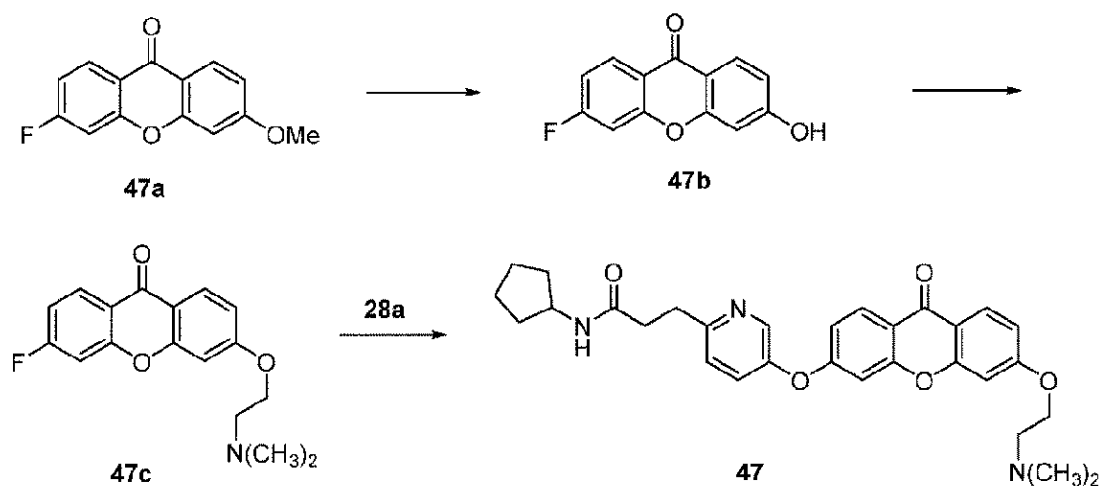
【0399】

化合物46cと化合物28aとのカップリング反応により、N-シクロペンチル-3-(5-(7-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-メトキシ-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロパンアミド(46)を69%収率で得た: mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 172 - 174 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.17 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 6H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 4H), 1.37 - 1.29 (m, 2H); MS (APCI) m/z : 546 (M + H⁺).

【0400】

実施例47

N-シクロペンチル-3-(5-(6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロパンアミド
【化95】



3-フルオロ-6-メトキシ-9H-キサンテン-9-オン(47a)(米国特許第8350041B2号パンフレット) 427mg、1.75mmol)及び48% HBrのHOAc(15mL)溶液の混合物を密封チューブ内において120℃で20時間加熱した。次いで、反応混合物を20℃に冷却し、過剰の試薬を蒸発させ、得られた残留物をH₂O中で2時間攪拌し、濾過し、更なるH₂Oで洗浄し、炉内で乾燥して3-フルオロ-6-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-オン(47b)(391mg、97%)を得た:
¹H NMR (DMSO-d₆) 11.01 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H); MS (APCI) m/z 231.1 (M + H⁺).

【0401】

3-フルオロ-6-ヒドロキシ-9H-キサンテン-9-オン(47b)とN-ジメチルアミノエチルクロリドとのカップリング反応により、3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-フルオロ-9H-キサンテン-9-オン(47c)を77%収率で得た: mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 105 - 107 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.3

3 (dd, $J = 8.8, 6.4$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.7, 2.40$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 5.64$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); MS (APCI) m/z 302.2 ($M + H^+$).

【0402】

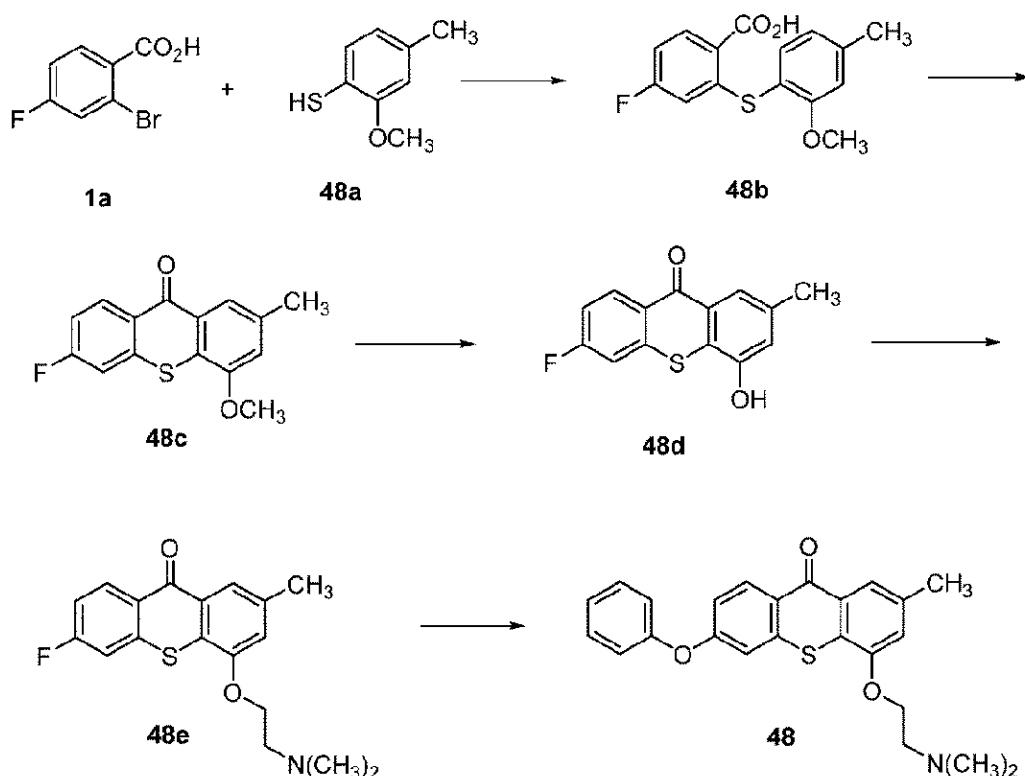
実施例28に記載した合成方法を用いたDMSO中での3-(2-(ジメチル-アミノ)エトキシ)-6-フルオロ-9H-キサンテン-9-オン(47c)と化合物28aとの反応により、N-シクロペンチル-3-(5-(6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジル-2-イル)-プロパンアミドを84%収率で得た： mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 161 - 163 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.99 (dt, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 4.17 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 4H), 1.36 - 1.25 (m, 2H); MS (APCI) m/z 516.3 ($M + H^+$).

【0403】

実施例48

4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-メチル-6-フェノキシ-9H-チオキサンテン-9-オン

【化96】



息香酸(1a)(3.11g、14.20mmol)、2-メトキシ-4-メチルベンゼンチオール(48a)(国際公開第2013/087647号パンフレット)(2.63g、17.05mmol)、 K_2CO_3 (2.00g、14.47mmol)、銅粉末(90mg、1.42mmol)及び Cu_2O (100mg、0.70mmol)の2-エトキシエタノール(5mL)中の混合物を130℃で2時間撹拌した後、溶媒を除去した。残留物を水に溶解し、溶液を酢酸エチルで2回洗浄した。水性相を2N HClでpH2に酸性化して、白色沈殿を得、これを濾過により収集し、温水で洗浄して4-フルオロ-2-((2-メトキシ-4-メチルフェニル)チオ)安息香酸(48b)(3.55g、86%)を白色固体として得た：mp 220-222℃； 1H NMR(DMSO- d_6) 13.22(s, 1H), 8.00(dd, $J=6.3, 8.7$, 1H), 7.40(d, $J=7.6$, 1H), 7.06(s, 1H), 7.00(dt, $J=2.6, 8.3$, 1H), 6.91(dd, $J=0.2, 7.7$, 1H), 6.20(dd, $J=2.5, 10.7$, 1H), 3.74(s, 3H), 2.40(s, 3H); HRMS(ESI) 実測値 m/z 315.0452 ($M+Na$); $C_{15}H_{13}FNaO_3S$ 計算値 315.0462. Anal. $C_{15}H_{13}FO_3S \cdot 0.25H_2O$ 計算値: C, 60.7; H, 4.6; S, 10.8. 実測値: C, 60.6; H, 4.5; S, 10.75%.

【0404】

4-フルオロ-2-((2-メトキシ-4-メチルフェニル)チオ)安息香酸(48b)(3.54g、12.11mmol)を20gのPPAで110℃において3時間処理した後、氷を加えた。粘着性混合物を白色懸濁液が形成するまで撹拌した。固体を濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥して6-フルオロ-4-メトキシ-2-メチル-9H-チオキサンテン-9-オン(48c)(3.2g、96%)を灰白色固体として得た：mp 178-180℃； 1H NMR($CDCl_3$) 8.63(dd, $J=6.0, 9.0$, 1H), 8.06(dd, $J=0.8, 1.6$, 1H), 7.30(dd, $J=2.4, 8.8$, 1H), 7.19-7.14(m, 1H), 6.98(d, $J=1.4$, 1H), 4.02(s, 3H), 2.50(s, 3H); MS(APCI) m/z 275.1 ($M+H^+$). Anal. $C_{15}H_{11}FO_2S$ 計算値: C, 65.7; H, 4.0; S, 11.7. 実測値: C, 65.7; H, 4.1; S, 11.6%.

【0405】

氷浴内の6-フルオロ-4-メトキシ-2-メチル-9H-チオキサンテン-9-オン(48c)(3.00g、10.94mmol)の CH_2Cl_2 (60mL)中の懸濁液に BBr_3 の CH_2Cl_2 (33mL、33.00mmol)中の1M溶液を加えた。混合物を室温に暖め、5時間撹拌した。氷を加えて反応をクエンチし、混合物を水及び CH_2Cl_2 間に分配した。水性相を CH_2Cl_2 で2回洗浄した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥した。得られた粗物質を、酢酸エチル及びヘキサン(v/v 1:4及び1:2)の混合物を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムからの生成物を CH_2Cl_2 及びヘプタンからの再結晶化により更に精製して、6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メチル-9H-チオキサンテン-9-オン(48d)(560mg、20%)を黄色固体として得た：mp 270-273℃； 1H NMR($CDCl_3$) 11.02(s, 1H), 8.49(dd, $J=6.1, 9.0$, 1H), 7.83(dd, $J=2.5, 9.5$, 1H), 7.79(dd, $J=0.9, 1.6$, 1H), 7.43-7.38(m, 1H), 7.06(d, $J=1.2$, 1H), 2.40(s, 3H); MS(APCI) m/z 259.1 ($M-H$). Anal. $C_{14}H_9FO_2S$ 計算値: C, 64.6; H, 3.5; S, 12.3. 実測値: C, 64.35; H, 3.5; S, 12.3%.

【0406】

6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メチル-9H-チオキサンテン-9-オン(48d)(375mg、1.44mmol)、2-ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩(1.25g、8.64mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド(46mg、0.14

10

20

30

40

50

mmol) 及び KOH (970 mg、17.29 mmol) の CH₂Cl₂ (20 mL) 及び水 (20 mL) 中の混合物を室温で一晩撹拌した。水性相を CH₂Cl₂ で 2 回洗浄した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥した。得られた粗物質を酢酸エチル及びヘキサン (v/v 1:2 及び 1:1) の混合物を使用したアルミナ (90 標準化) カラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-フルオロ-2-メチル-9H-チオキサンテン-9-オン (48e) (367 mg、77%) を淡黄色固体として得た: mp 113-114; ¹H NMR (CDCl₃) ppm 8.49 (dd, J = 6.0, 8.8, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 2.4, 8.4, 1H), 7.34 (d, J = 0.8, 1H), 4.30 (t, J = 5.8, 2H), 2.74 (t, J = 5.6, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 (s, 6H); MS (APCI) m/z 332.2 (M+H⁺). Anal. C₁₈H₁₈FN₂O₂S 計算値: C, 65.2; H, 5.5; N, 4.2; S, 9.7. 実測値: C, 64.4; H, 5.5; N, 4.2; S, 9.7%.

【0407】

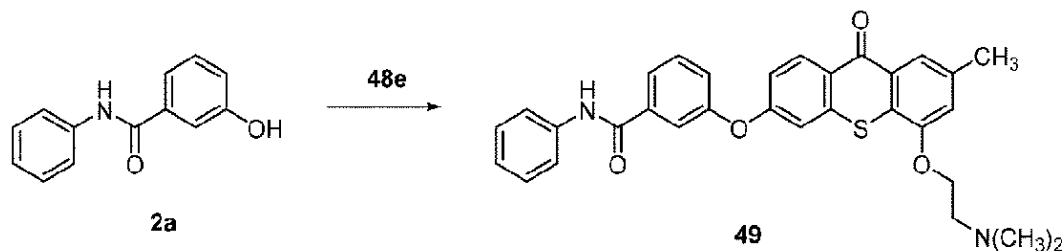
4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-フルオロ-2-メチル-9H-チオキサンテン-9-オン (48e) (65 mg、0.20 mmol)、フェノール (37 mg、0.39 mmol)、K₂CO₃ (54 mg、0.39 mmol) の DMSO (2 mL) 中の混合物を 80 で一晩撹拌した。得られた混合物を水及び酢酸エチル間に分配した。水性相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥した。得られた粗物質を、メタノール及び CH₂Cl₂ (v/v 1:200 及び 1:100) の混合物を使用したアルミナ (90 活性型中性) カラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-メチル-6-フェノキシ-9H-チオキサンテン-9-オン (48) (50 mg、62%) を白色固体として得た: HPLC 純度 98%; mp 141-142; ¹H NMR (CDCl₃) 8.57 (d, J = 8.8, 1H), 8.06 (dd, J = 0.8, 1.6, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 4H), 6.96 (d, J = 1.4, 1H), 4.25 (t, J = 5.8, 2H), 2.85 (t, J = 5.8, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (s, 6H); MS (APCI) m/z 406.2 (M+H⁺). Anal. C₂₄H₂₃NO₃S 計算値: C, 71.1; H, 5.7; N, 3.45; S, 7.9. 実測値: C, 70.8; H, 5.7; N, 3.5; S, 7.4%.

【0408】

実施例 49

3-((5-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-7-メチル-9-オキソ-9H-チオキサンテン-3-イル)オキシ)-N-フェニルベンズアミド

【化 97】



4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-6-フルオロ-2-メチル-9H-チオキサンテン-9-オン (48e) (65 mg、0.20 mmol)、3-ヒドロキシ-N-フェニルベンズアミド (2a) (84 mg、0.39 mmol)、K₂CO₃ (54 mg、0.39 mmol) の DMSO (2 mL) 中の混合物を 80 で一晩撹拌した。得られた混合物を水及び酢酸エチル間に分配した。水性相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有

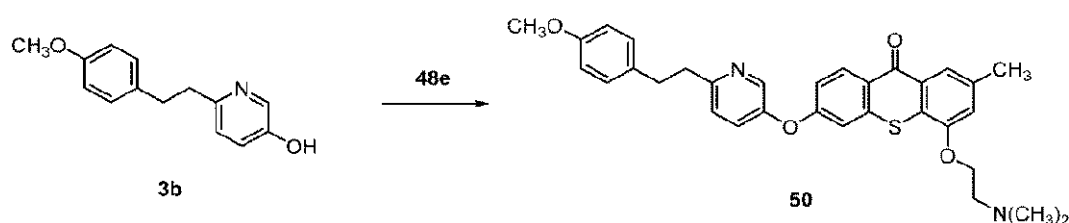
機相を水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥した。得られた粗物質を、メタノール及び CH_2Cl_2 (v/v 1:100) の混合物を使用したアルミナ (90 活性型中性) カラムクロマトグラフィーにより精製して、3 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9H - チオキサンテン - 3 - イル)オキシ) - N - フェニルベンズアミド (49) (66 mg、66%) を白色固体として得た: HPLC 純度 97%; mp 125 - 127; ^1H NMR (CDCl_3) 8.58 (dd, $J = 0.8, 8.5, 1\text{H}$), 8.05 (dd, $J = 0.8, 1.6, 1\text{H}$), 7.91 (s, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 3H), 7.55 (t, $J = 7.9, 1\text{H}$), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 1.4, 1\text{H}$), 4.24 (t, $J = 5.8, 2\text{H}$), 2.84 (t, $J = 5.8, 2\text{H}$), 2.48 (s, 3H), 2.39 (s, 6H); MS (APCI) m/z 525.2 ($\text{M} + \text{H}^+$). Anal. $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 計算値: C, 70.4; H, 5.4; N, 5.3; S, 6.1. 実測値: C, 70.15; H, 5.2; N, 5.3; S, 5.75%.

【0409】

実施例 50

4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - ((6 - (4 - メトキシフェネチル)ピリジン - 3 - イル)オキシ) - 2 - メチル - 9H - チオキサンテン - 9 - オン

【化98】



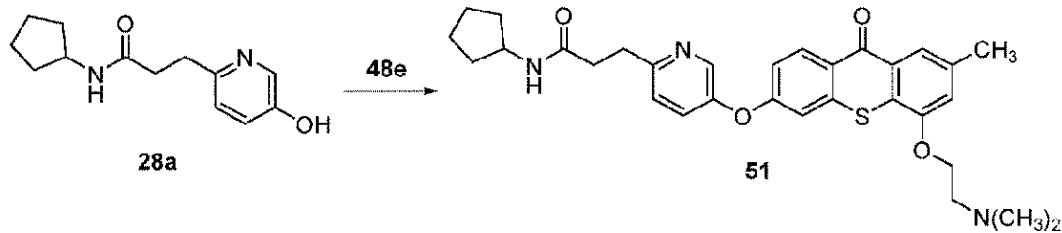
4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 9H - チオキサンテン - 9 - オン (48e) (100 mg、0.30 mmol)、6 - [2 - (4 - メトキシフェニル)エチル] - 3 - ピリジノール (3b) (97 mg、0.42 mmol)、 K_2CO_3 (83 mg、0.60 mmol) の DMSO (2 mL) 中の混合物を 80 で一晩撹拌した。得られた混合物を水及び酢酸エチル間に分配した。水性相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥した。得られた粗物質を、酢酸エチル及びヘキサン (v/v 1:2 及び 1:1) の混合物を使用したアルミナ (90 標準化) カラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ) - 6 - ((6 - (4 - メトキシフェネチル)ピリジン - 3 - イル)オキシ) - 2 - メチル - 9H - チオキサンテン - 9 - オン (50) (108 mg、66%) を白色固体として得た: HPLC 純度 95%; mp 120 - 121; ^1H NMR (CDCl_3) 8.60 (dd, $J = 0.4, 8.6, 1\text{H}$), 8.44 (d, $J = 2.5, 1\text{H}$), 8.06 (q, $J = 0.8, 1\text{H}$), 7.33 (dd, $J = 2.8, 8.4, 1\text{H}$), 7.15 - 7.11 (m, 3H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 1.4, 1\text{H}$), 6.86 - 6.83 (m, 2H), 4.25 (t, $J = 5.8, 2\text{H}$), 3.80 (s, 2H), 3.14 - 3.10 (m, 2H), 3.06 - 3.02 (m, 2H), 2.85 (t, $J = 5.8, 2\text{H}$), 2.49 (s, 3H), 2.40 (s, 6H); MS (APCI) m/z 541.3 ($\text{M} + \text{H}^+$). Anal. $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ 計算値: C, 70.5; H, 6.1; N, 5.1; S, 5.9. 実測値: C, 70.6; H, 6.0; N, 5.2; S, 5.8%.

【0410】

実施例 5 1

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - チオキサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

【化 9 9】



10

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 9 H - チオキサンテン - 9 - オン (4 8 e) 及び化合物 2 8 a の実施例 5 0 におけるようなカップリング反応により、N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - チオキサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (5 1) を 1 0 0 % 収率で得た : mp (C H ₂ C l ₂ / ヘキサン) 1 7 3 - 1 7 5 ; ¹ H NMR (C D C l ₃) 8 . 6 1 (d d , J = 8 . 6 , 0 . 6 H z , 1 H) , 8 . 4 1 (d , J = 2 . 6 H z , 1 H) , 8 . 0 8 (d , J = 0 . 6 H z , 1 H) , 7 . 4 0 (d d , J = 8 . 4 , 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 1 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 1 0 (d d , J = 1 0 . 0 , 3 . 7 H z , 1 H) , 6 . 9 9 (d , J = 1 . 1 H z , 1 H) , 5 . 9 6 (d , J = 6 . 4 H z , 1 H) , 4 . 2 7 (t , J = 5 . 8 H z , 1 H) , 3 . 1 9 (t , J = 7 . 1 H z , 1 H) , 2 . 8 7 (t , J = 7 . 1 H z) , (t , J = 5 . 8 H z , 1 H) , 2 . 6 9 (t , J = 7 . 1 H z , 1 H) , 2 . 5 1 (s , 3 H) , 2 . 4 1 (s , 6 H) , 2 . 0 0 - 1 . 9 2 (m , 2 H) , 1 . 6 8 - 1 . 5 9 (m , 4 H) , 1 . 3 8 - 1 . 2 8 (m , 2 H) ; MS (A P C I) m / z : 5 4 6 (M + H ⁺) . H P L C 9 7 . 6 % .

20

【 0 4 1 1】

30

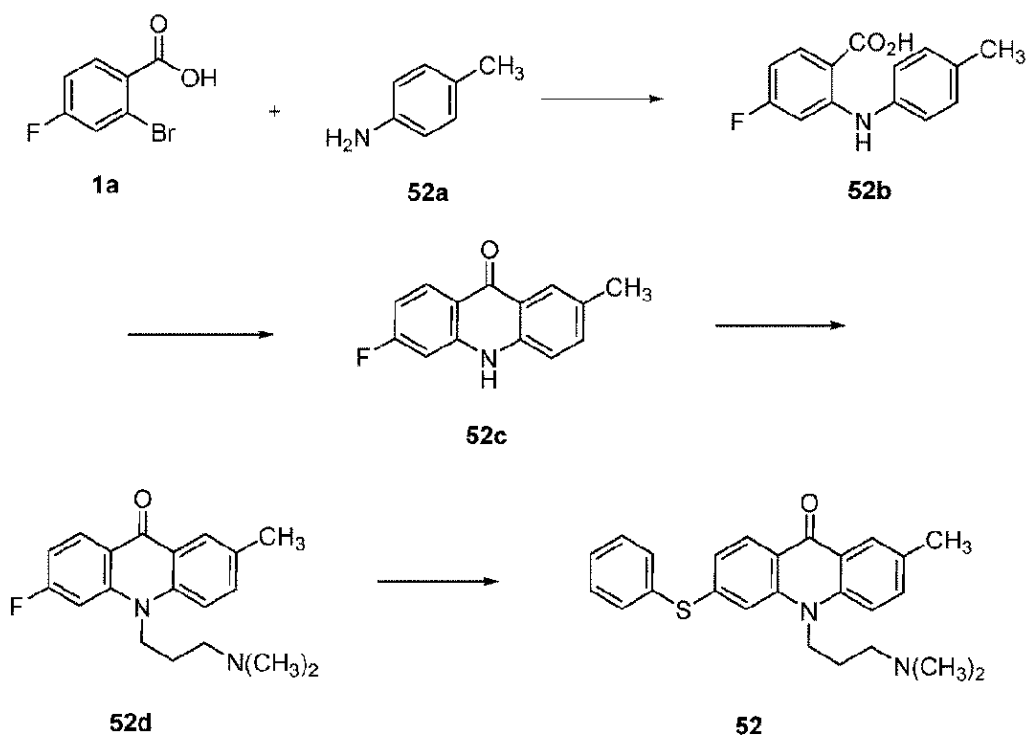
実施例 5 2

1 0 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 2 - メチル - 6 - (フェニルチオ) アクリジン - 9 (1 0 H) - オン

40

50

【化 1 0 0】



10

20

2 - ブロモ - 4 - フルオロ安息香酸 (1a) (4.38 g、20 mmol) 及び 4 - メチルアニリン (52a) (2.57 g、24 mmol)、Cu 粉末 (128 mg、2 mmol)、Cu₂O (143 mg、1 mmol) 及び K₂CO₃ (2.76 g、20 mmol) の 2 - エトキシエタノール (6 mL) 中の混合物を窒素下で一晩加熱還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、セライトを通して濾過した。希釈 HCl 水溶液により酸性化して 4 - フルオロ - 2 - ((4 - メチルフェニル) アミノ) 安息香酸 (52b) (1.86 g、38%) を得た：mp (MeOH 水溶液) 221 - 223 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 13.11 (br s, 1H), 9.76 (br s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.9, 7.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (dd, J = 12.4, 2.5 Hz, 1H), 6.53 (td, J = 8.5, 2.5 Hz), 及び 2.30 (s, 3H); MS (APCI) m/z 246.2 (M + H⁺) .

30

【0412】

PPA 中での 120 で 2 時間の (52b) (1.72 g、7 mmol) の閉環、続いて水中に注ぐことにより、6 - フルオロ - 2 - メチルアクリジン - 9 (10H) - オン (52c) (1.51 g、95%) を得た：mp (EtOH) > 340 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 11.75 (br s, 1H), 8.27 (dd, J = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H); MS (APCI) m/z 228.2 (M + H⁺) .

40

【0413】

52c (1.36 g、6 mmol)、3 - クロロ - N, N - ジメチルプロピルアミン塩酸塩 (1.89 g、12 mmol) 及び K₂CO₃ (0.83 g、6 mmol) のアセトン (30 mL) 中の混合物を還流下で 2 日間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物を希釈 HCl 水溶液に溶解し、濾過した。溶液を NH₃ 水溶液で中和し、EtOAc で抽出して 10 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 6 - フルオロ - 2 - メチルアクリジン

50

- 9 (10H) - オン (52d) (0.853 g、46%) を得た: mp (MeOH) 136 - 138 ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) 8.58 (dd, $J = 8.9, 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.8, 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.99 (ddd, $J = 8.9, 7.8, 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.40 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.03 (m 2H); MS (APCI) m/z 313.2 ($M + H^+$). Anal. C₁₉H₂₁FN₂O 計算値: C, 73.1; H, 6.8; N, 9.0; F, 6.1. 実測値: C, 73.0; H, 7.0; N, 9.0; F, 6.4%.

【0414】

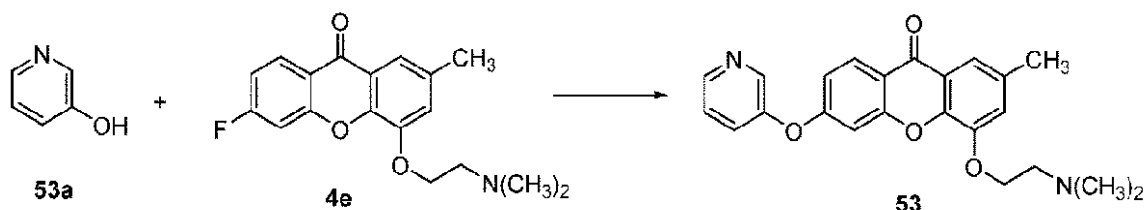
52d (0.22 g、0.7 mmol)、チオフェノール (0.16 g、1.4 mmol) 及び K₂CO₃ (0.30 g、2.1 mmol) の乾燥 DMSO (4 mL) 中の混合物を窒素でフラッシュし、85 で16時間加熱した。冷却した混合物を水で希釈し、黄色沈殿を収集し、希釈水性メタンスルホン酸に溶解した。EtOAcで洗浄した後、水性層を希釈NH₃水溶液で塩基性とし、EtOAc中に抽出して10 - (3 - (ジメチル - アミノ) プロピル) - 2 - メチル - 6 - (フェニルチオ) アクリジン - 9 (10H) - オン (52) (0.258 g、91%) を得た: mp (i-Pr₂O) 107 - 109 ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) 8.41 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.30 (br d, $J = 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.49 (td, $J = 8.8, 2.14 \text{ Hz}$, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 4H), 7.24 (d, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.5, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.21 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.87 (m 2H); MS (APCI) m/z 403.1 ($M + H^+$). Anal. C₂₅H₂₆N₂OS 計算値: C, 74.6; H, 6.5; N, 7.0. 実測値: C, 74.5; H, 6.5; N, 7.0%.

【0415】

実施例 53

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 9H - キサンテン - 9 - オン

【化101】

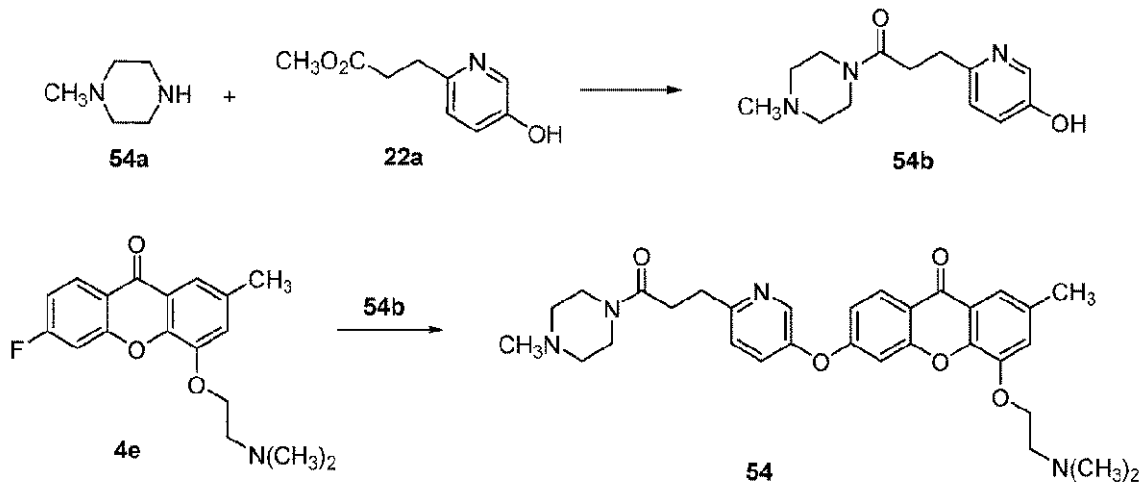


3 - ヒドロキシピリジン (53a) 及び化合物 4e の実施例 11 におけるようなカップリング反応により、4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 9H - キサンテン - 9 - オン (53) を 85% 収率で得た: mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 132 - 133 ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) 8.54 - 8.52 (m, 2H), 8.33 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J = 1.9, 0.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.47 (ddd, $J = 8.3, 2.7, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.6, 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.8, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.22 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 2.85 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); HPLC 98.9%; HRMS C₂₃H₂₂N₂O₄: 計算値 m/z 391.16523 ($M + H^+$); 実測値 m/z 391.16623.

【0416】

実施例 5 4

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン
【化 1 0 2】



化合物 2 2 a (2 5 3 m g 、 1 . 3 4 m m o l) 及び過剰の N - メチルピペラジン (5 4 a) の混合物を 1 2 2 で 2 0 時間加熱した。過剰の試薬を真空下で除去し、得られた残留物を C H ₂ C l ₂ / ジイソプロピルエーテル / ヘキサン / E t O A c 中で 3 日間にわたり攪拌した。得られた半固体を濾過して、粗 3 - (5 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン (5 4 b) を得、これを直接使用した。

【 0 4 1 7 】

化合物 4 e 及び化合物 5 4 b の実施例 1 1 におけるようなカップリング反応により、4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 6 - ((6 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン (5 4) を 6 0 % 収率で得た : m p (ジイソプロピルエチルアミンエーテル) 1 1 8 - 1 2 0 ; ¹ H N M R (C D C l ₃) 8 . 4 1 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) , 8 . 3 1 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 7 0 (b r s , 1 H) , 7 . 3 8 (d d , J = 8 . 4 , 2 . 7 H z , 1 H) , 7 . 3 3 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 0 8 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 0 3 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 3 H z , 1 H) , 6 . 9 8 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 4 . 2 3 (t , J = 5 . 9 H z , 1 H) , 3 . 6 7 - 3 . 6 4 (m , 2 H) , 3 . 5 5 - 3 . 5 2 (m , 2 H) , 3 . 1 9 (t , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 2 . 8 9 - 2 . 8 3 (m , 4 H) , 2 . 4 4 (s , 3 H) , 2 . 3 9 - 2 . 3 6 (m , 4 H) , 2 . 3 8 (s , 6 H) , 2 . 3 0 (s , 3 H) , H P L C 9 8 . 5 % , M S (A P C I) m / z : 5 4 5 . 3 (M + H ⁺) . A n a l . C _{3 1} H _{3 6} N ₄ O ₅ 計算値 : C , 6 8 . 4 ; H , 6 . 7 ; N , 1 0 . 3 . 実測値 : C , 6 8 . 1 ; H , 6 . 8 ; N , 1 0 . 2 % .

【 0 4 1 8 】

実施例 5 5

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジエチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

10

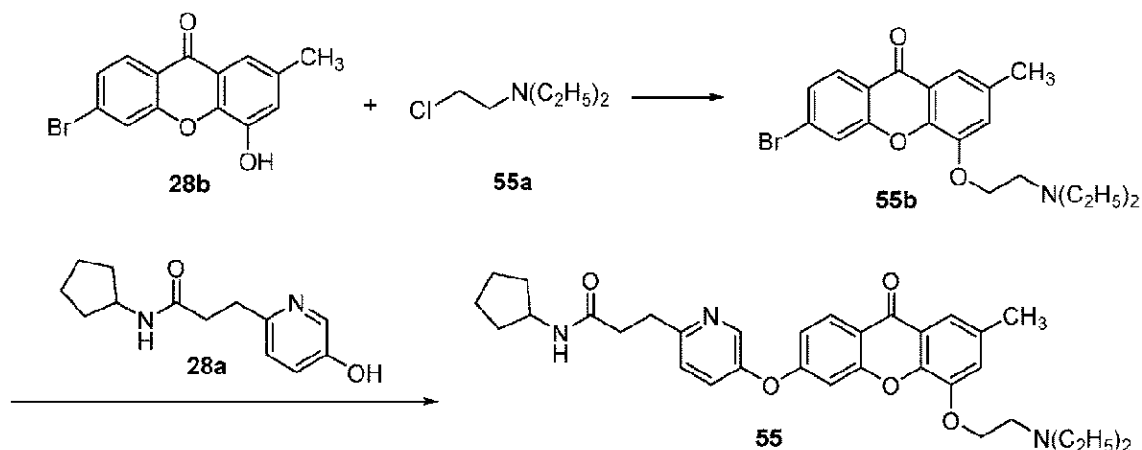
20

30

40

50

【化 1 0 3】



10

6 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (2 8 b) (3 0 5 m g 、 1 m m o l) 、 2 - クロロ - N , N - ジエチルエチルアミン塩酸塩 (5 5 a) (1 . 8 5 g 、 1 0 m m o l) 、 K O H (1 . 5 g 、 1 0 . 8 m m o l) 及びテトラブチルアンモニウムブロミド (1 5 0 m g) の C H ₂ C l ₂ (3 0 m L) 及び H ₂ O (3 0 m L) 中の混合物を 2 0 ° C で 1 時間撹拌した。有機層を分離し、水性層を更に C H ₂ C l ₂ で抽出した。合わせた C H ₂ C l ₂ 抽出物をブラインで洗浄し、乾燥した (N a ₂ S O ₄) 。ヘキサン / E t O A c 0 ~ 5 0 % 、続いて C H ₂ C l ₂ / E t O A c 0 ~ 2 0 % 、次いで C H ₂ C l ₂ / M e O H 0 ~ 2 % で溶出する中性アルミナ上のクロマトグラフィーにより、6 - ブロモ - 4 - (2 - (ジエチルアミノ) エトキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (5 5 b) (1 4 0 m g 、 3 5 % 収率) を得た : ¹ H N M R (C D C l ₃) 8 . 1 9 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 7 4 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 6 7 (d d , J = 1 . 8 , 0 . 8 H z , 1 H) , 7 . 4 9 (d d , J = 8 . 5 , 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 0 9 (d , J = 1 . 9 H z , 1 H) , 4 . 2 1 (t , J = 6 . 1 H z , 2 H) , 3 . 0 3 (t , J = 6 . 1 H z , 2 H) , 2 . 7 2 (q , J = 7 . 1 H z , 4 H) , 1 . 1 4 (t , J = 7 . 1 H z , 6 H) .

20

30

【 0 4 1 9 】

実施例 2 8 の方法に従って、化合物 2 8 a 及び化合物 5 5 b のカップリング反応により、N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジエチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキシ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (5 5) を 6 6 % 収率で得た : m p (C H ₂ C l ₂ / ヘキサン) 1 6 0 - 1 6 1 ° C ; ¹ H N M R (C D C l ₃) 8 . 4 0 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) , 8 . 3 1 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 6 8 (d d , J = 1 . 8 , 0 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 9 (d d , J = 8 . 4 , 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 9 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 0 7 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 0 1 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 3 H z , 1 H) , 6 . 9 5 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 5 . 9 4 (d , J = 6 . 4 H z , 1 H) , 4 . 2 4 - 4 . 1 5 (m , 3 H) , 3 . 1 7 (t , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 2 . 9 8 (t , J = 6 . 3 H z , 2 H) , 2 . 6 7 (q , J = 7 . 3 H z , 6 H) , 2 . 4 4 (s , 3 H) , 1 . 9 8 - 1 . 9 0 (m , 2 H) , 1 . 6 5 - 1 . 5 8 (m , 4 H) , 1 . 3 7 - 1 . 2 8 (m , 2 H) , 1 . 0 9 (t , J = 7 . 1 H z , 6 H) . A n a l . C ₃ H ₃ 9 N ₃ O ₅ 計算値 : C , 7 1 . 1 ; H , 7 . 0 ; N , 7 . 5 . 実測値 : C , 7 0 . 6 ; H , 7 . 1 ; N , 7 . 5 % .

40

【 0 4 2 0 】

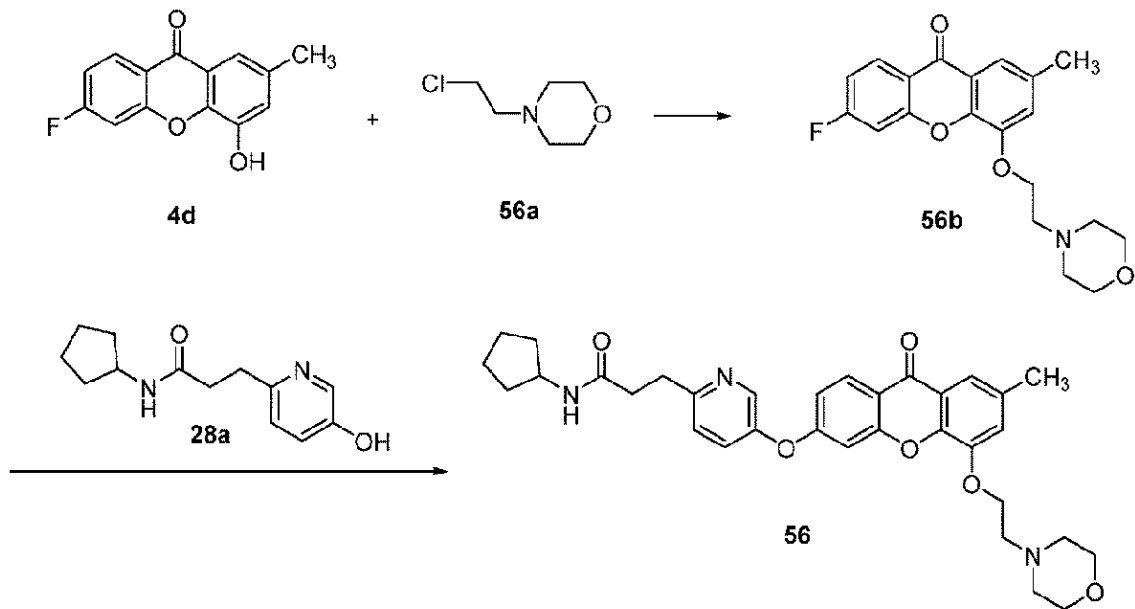
実施例 5 6

N - シクロペンチル - 3 - [5 - ({ 7 - メチル - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] - 9 - オキシ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - 2 - ピリジニル] プロパ

50

ンアミド

【化 1 0 4】



10

実施例 1 におけるような触媒としてテトラブチルアンモニウムブロミドを使用した 4 d と 4 - (2 - クロロエチル) モルホリン (5 6 a) との相移動アルキル化条件下での反応により、6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] - 9 H - キサンテン - 9 - オン (5 6 b) を得た： ^1H NMR (DMSO - d_6) 8 . 2 5 (dd , $J = 8 . 9 , 6 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 5 9 (dd , $J = 9 . 8 , 2 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 5 2 (br , 1 H) , 7 . 4 3 (d , $J = 1 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 3 5 (td , $J = 8 . 6 , 2 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 3 1 (t , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$, 2 H) , 3 . 5 9 (t , $J = 4 . 6 \text{ Hz}$, 4 H) , 2 . 8 2 (t , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 5 7 - 2 . 5 4 (m , 4 H) , 2 . 4 2 (s , 3 H) .

20

【 0 4 2 1】

実施例 1 1 におけるような 2 8 a と 5 6 b とのカップリング反応により、N - シクロペンチル - 3 - [5 - ({ 7 - メチル - 5 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - 2 - ピリジニル] プロパンアミド (5 6) を得た：mp 1 8 2 - 1 8 5 ; ^1H NMR (DMSO - d_6) 8 . 4 4 (d , $J = 2 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 1 9 (d , $J = 8 . 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 7 8 (d , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 6 4 (dd , $J = 2 . 9 , 8 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 5 2 (dd , $J = 0 . 9 , 1 . 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 4 0 (d , $J = 1 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 3 8 (d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 1 3 (dd , $J = 2 . 4 , 8 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 9 5 (d , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 2 7 (t , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$, 2 H) , 3 . 9 4 - 4 . 0 4 (m , 1 H) , 3 . 5 4 (t , $J = 4 . 6 \text{ Hz}$, 4 H) , 3 . 0 0 (t , $J = 7 . 7 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 7 8 (t , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 4 1 (s , 3 H) , 1 . 7 2 - 1 . 8 0 (m , 2 H) , 1 . 5 5 - 1 . 6 5 (m , 2 H) , 1 . 4 2 - 1 . 5 3 (m , 2 H) , 1 . 2 8 - 1 . 3 6 (m , 2 H) ; MS (APCI) m/z : 5 7 2 . 3 ($M + H^+$) . Anal . $C_{33}H_{37}N_3O_6 \cdot H_2O$ 計算値：C , 6 7 . 2 ; H , 6 . 7 ; N , 7 . 1 . 実測値：C , 6 7 . 4 ; H , 6 . 4 ; N , 7 . 2 % .

30

40

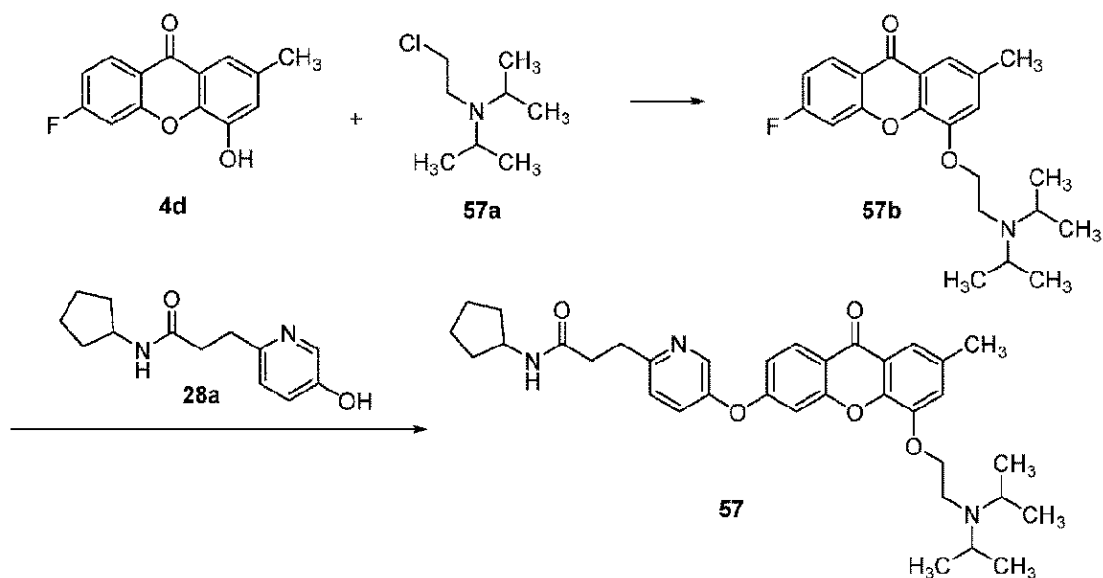
【 0 4 2 2】

実施例 5 7

N - シクロペンチル - 3 - [5 - ({ 5 - [2 - (ジイソプロピルアミノ) エトキシ] - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - 2 - ピリジニル] プロパンアミド

50

【化 1 0 5】



実施例 1 におけるような相移動アルキル化条件下での化合物 4 d と 2 - (ジイソプロピルアミノ)エチルクロリド (57 a) との反応により、4 - [2 - (ジイソプロピルアミノ)エトキシ] - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (57 b) を 30 % 収率で得た：¹H NMR (DMSO - d₆) 8.25 (dd, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 2H), 7.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 8.7, 2.4 Hz), 4.08 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.06 (五重項, J = 6.5 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 12H); MS (APCI) m/z: 372.2 (M + H⁺).

【0 4 2 3】

実施例 1 1 におけるような 28 a 及び 57 b のカップリング反応により、N - シクロペンチル - 3 - [5 - (5 - [2 - (ジイソプロピルアミノ)エトキシ] - 7 - メチル - 9 - オキシ - 9 H - キサンテン - 3 - イル)オキシ) - 2 - ピリジニル]プロパンアミド (57) を 60 % 収率で得た：mp 154 - 156 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.60 Hz, 1H), 3.98 (七重項, J = 6.9 Hz, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 4H), 2.85 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.37 - 1.28 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 12H); MS (APCI) m/z: 586.3 (M + H⁺). Anal. C₃₅H₄₃N₃O₅ 計算値：C, 71.8; H, 7.4; N, 7.2. 実測値：C, 71.9; H, 7.2; N, 7.0 %.

【0 4 2 4】

実施例 5 8

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ) - 9 - オキシ - 9 H - キサンテン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル)プロパンアミド

10

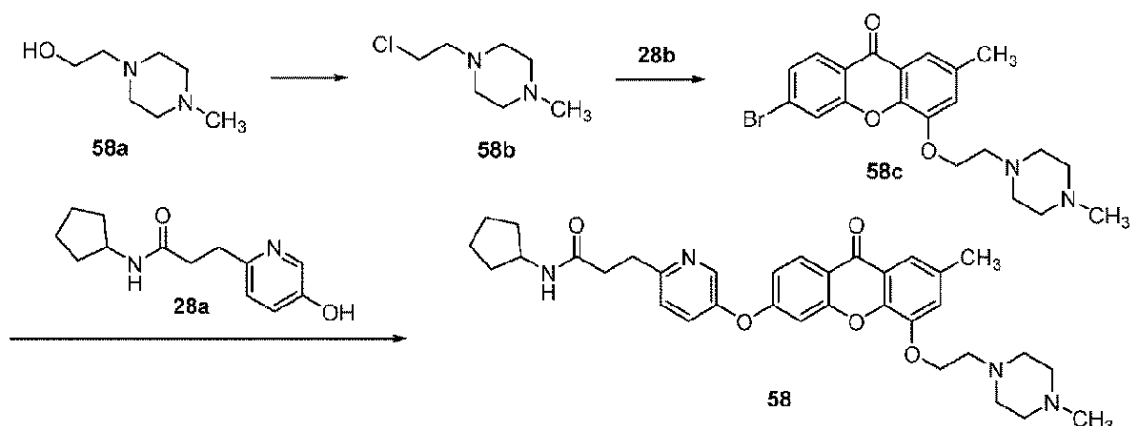
20

30

40

50

【化 106】



10

2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エタノール (58a) (1.1 g、7.33 mmol) を塩化チオニル (10 mL) と還流することにより、1 - (2 - クロロエチル) - 4 - メチルピペラジン (58b) を調製した。反応混合物を 20 に冷却し、氷 / 水中に注いだ。次いで、水性溶液を 6 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 9H - キサンテン - 9 - オン (28b) (260 mg、0.85 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (100 mg)、KOH (1.12 g、20 mmol) 及び CH₂Cl₂ (50 mL) で処理し、混合物を 3 日間撹拌した。CH₂Cl₂ 層を分離し、水性層を更に CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた CH₂Cl₂ 抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を除去した。クロマトグラフィーにより粗物質を得、これを 20% ヘキサン / EtOAc、続いて 0 ~ 1% CH₂Cl₂ / MeOH で溶出する中性アルミナ上のクロマトグラフィーにより粗物質を得、これを 20% ヘキサン / EtOAc で溶出する SiO₂ 中のカラムに再びかけて不純物を除去し、次いで 0 ~ 4% CH₂Cl₂ / MeOH により 6 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 9H - キサンテン - 9 - オン (58c) を溶出した：MS (APCI) m/z : 431 及び 433 (M + H⁺)。これを更に精製することなく直接使用した。

20

【0425】

30

実施例 28 の方法に従って、化合物 58c と化合物 28a との銅触媒カップリング反応により、N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 - オキソ - 9H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (58) を 46% 収率で得た：mp (MeOH / EtOAc) 168 (dec) : ¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.18 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.65 中心 (br m, 4H), 2.47 中心 (br m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (br m, 4H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), HPLC 96.7%。Anal C₃₄H₄₀N₄O₅ · 2H₂O · 2.7HCl 計算値：C, 56.7; H, 6.6; N, 7.7; Cl, 13.1。実測値：C, 56.0, H, 6.7; N, 7.4; Cl, 12.8%。

40

【0426】

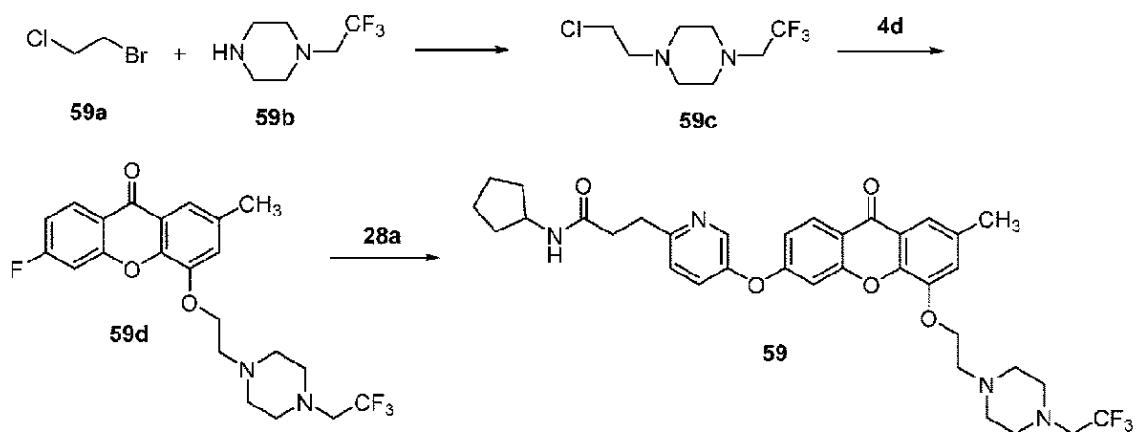
実施例 59

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - (4 - (2 ,

50

2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロパンアミド

【化107】



10

1-ブromo-2-クロロエタン(59a)(0.64g、4.46mmol)、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ピペラジン(59b)(0.5g、2.97mmol)、 K_2CO_3 (0.82g、5.93mmol)のアセトン(5mL)中の混合物を室温で24時間撹拌した。固体を濾過により除去し、溶媒を蒸発させて粗1-(2-クロロエチル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン(59c)を得た： 1H NMR(CDCl₃) 3.58(t, J=7.0Hz, 2H), 2.97(q, J=9.6Hz, 2H), 2.73(t, J=7.0Hz, 2H), 2.72-2.68(m, 4H), 2.58-2.54(m, 4H)。

20

【0427】

実施例1におけるような4dと粗59cとの反応により、6-フルオロ-2-メチル-4-(2-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-9H-キサンテン-9-オン(59d)を得た： 1H NMR(DMSO-d₆) 8.25(dd, J=8.9, 6.6Hz, 1H), 7.59(dd, J=9.8, 2.4Hz, 1H), 7.53(br, 1H), 7.43(d, J=1.8Hz, 1H), 7.35(dt, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 4.29(t, J=5.9Hz, 1H), 3.14(q, J=10.3Hz, 2H), 2.82(t, J=5.9Hz, 2H), 2.65-2.55(m, 8H), 2.42(s, 3H)。

30

【0428】

実施例11におけるような28aと59dとのカップリング反応により、N-シクロペンチル-3-(5-(7-メチル-9-オキソ-5-(2-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロパンアミド(59)を79%収率で得た：mp 189-191； 1H NMR(CDCl₃) 8.40(d, J=2.7Hz, 1H), 8.31(d, J=8.8Hz, 1H), 7.71-7.69(m, 1H), 7.39(dd, J=8.4, 2.8Hz, 1H), 7.29(d, J=8.44Hz, 1H), 7.08(d, J=1.8Hz, 1H), 7.01(dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 5.95(d, J=7.2Hz, 1H), 4.26(t, J=6.0Hz, 2H), 4.19(dd, J=13.73, 6.6Hz, 1H), 3.17(t, J=7.1Hz, 2H), 2.98(q, J=9.6Hz, 2H), 2.92(t, J=6.1Hz, 2H), 2.74-2.64(m, 10H), 2.44(s, 3H), 1.98-1.89(m, 2H), 1.65-1.57(m, 2H), 1.37-1.28(m, 2H)；MS(APCI) m/z: 653.3(M+H⁺)。

40

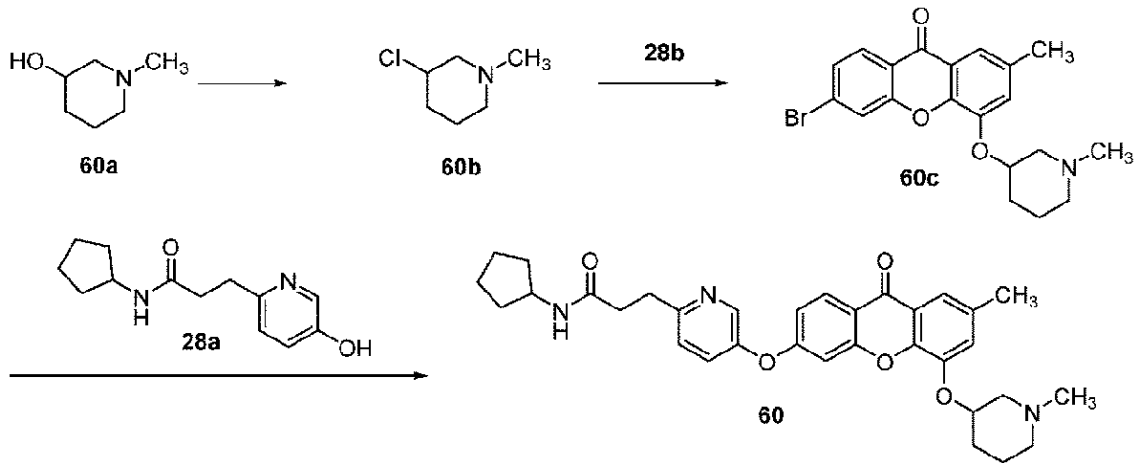
50

【 0 4 2 9 】

実施例 6 0

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

【 化 1 0 8 】



3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン (6 0 a) (2 . 6 5 g 、 2 3 m m o l) 及び微量の D M F の CH_2Cl_2 (2 0 m L) 溶液に 0 で SOCl_2 (2 5 m L) を滴加した。反応混合物を 2 0 に暖め、3 時間還流した。過剰の SOCl_2 を真空下で除去し、得られた残留物を高真空下で乾燥した。残留物を H_2O に溶解し、氷中で冷却し、 KOH 水溶液で塩基性化した。6 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (2 8 b) (5 0 0 m g 、 1 . 6 m m o l) 、 H_2O (3 0 0 m L) 中の KOH (1 . 2 g) 、 KI (1 0 0 m g) 、テトラブチルアンモニウムブロミド (1 5 0 m g) 及び CH_2Cl_2 (2 0 0 m L) を加え、得られた混合物を一晩撹拌した。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥した (Na_2SO_4) 。 CH_2Cl_2 / MeOH (3 %) / NH_3 水溶液で溶出する SiO_2 上のクロマトグラフィー、続いて分取プレートクロマトグラフィー (SiO_2 / CH_2Cl_2 / MeOH (3 %) / NH_3 水溶液) により、部分的に混じりけのない 6 - ブロモ - 2 - メチル - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン (6 0 c) を得、これを更に精製することなく直接使用した。

【 0 4 3 0 】

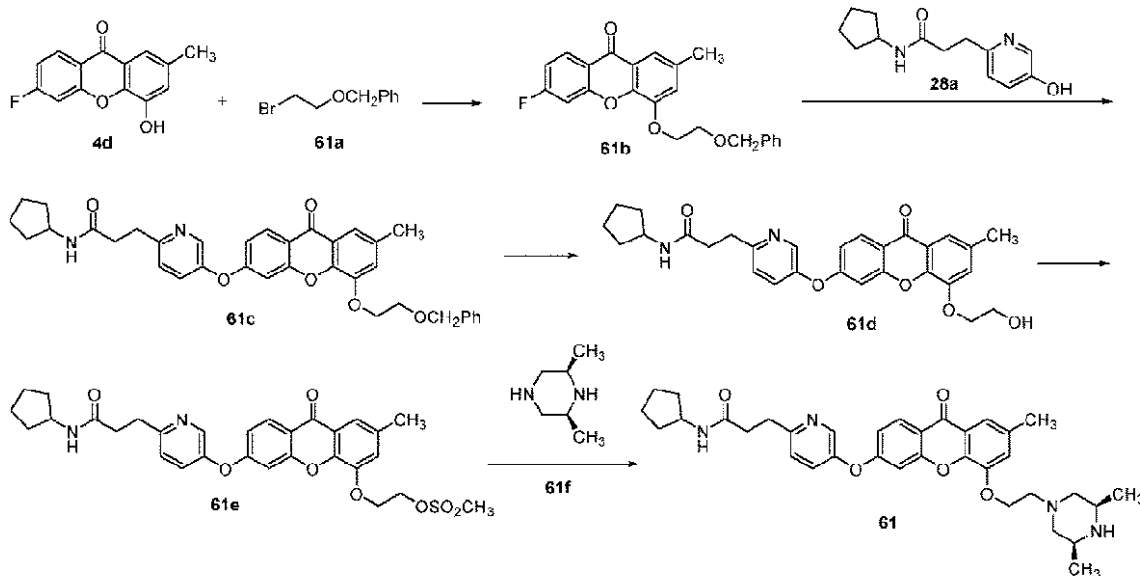
実施例 2 8 におけるような化合物 6 0 c と化合物 2 8 a とのカップリング反応により、N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) - ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (6 0) を得た : mp (CH_2Cl_2 / ヘキサン) 2 1 2 - 2 1 5 : ^1H NMR (CDCl_3) 8 . 3 9 (d , $J = 2 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 3 1 (d , $J = 9 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 6 8 (dd , $J = 1 . 8$, 0 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 3 8 (dd , $J = 8 . 4$, 2 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 2 8 (d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 0 7 (d , $J = 1 . 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 0 0 - 6 . 9 7 (m , 2 H) , 5 . 9 6 (brd , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 2 3 - 4 . 1 5 (m , 1 H) , 4 . 0 9 - 4 . 0 5 (m , 2 H) , 3 . 1 6 , t , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 2 H) , 3 . 1 6 - 3 . 1 1 (m , 1 H) , 2 . 8 4 - 2 . 7 8 (m , 1 H) , 2 . 6 6 (t , $J = 7 . 1 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 5 5 (s , 3 H) , 2 . 4 4 (s , 3 H) , 2 . 3 8 - 2 . 3 1 (m , 1 H) , 2 . 1 4 - 2 . 0 5 (m , 1 H) , 1 . 9 6 - 1 . 7 2 (m , 5 H) , 1 . 6 5 - 1 . 5 6 (m , 3 H) , 1 . 3 8 - 1 . 2 8 (m , 3 H) ; HPLC 9 2 % ; MS (AP CI) m / z : 5 5 6 . 4 ($\text{M} + \text{H}^+$) .

【 0 4 3 1 】

実施例 6 1

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピ
ペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イ
ル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

【 化 1 0 9 】



10

20

化合物 4 d (4 9 6 m g 、 2 . 0 3 m m o l) 、 ベンジル 2 - ブロモエチルエーテル (6
1 a) (4 3 6 m g 、 4 . 0 6 m m o l) 及び Cs_2CO_3 (1 . 3 2 g 、 4 . 0 6 m m
o l) の DMSO (3 m L) 中の混合物を 8 0 ° で 1 時間加熱した。反応混合物を 2 0
に冷却し、水で希釈し、3 0 分間撹拌した。得られた沈殿を収集し、水で洗浄し、炉内乾
燥した。ヘキサン / E t O A c 5 ~ 1 0 % で溶出する SiO_2 上のクロマトグラフィー
により、4 - (2 - (ベンジルオキシ) エトキシ) - 6 - フルオロ - 2 - メチル - 9 H -
キサンテン - 9 - オン (6 1 b) (6 2 9 m g 、 8 2 %) を得た： ^1H NMR (CDCl_3)
8 . 3 5 (d d , $J = 8 . 9 , 6 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 7 0 (d d , $J = 1 . 9 , 0 . 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 4 4 - 7 . 2 8 (m , 5 H) , 7 . 2 4 (d d , $J = 9 . 5 , 2 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 1 2 - 7 . 0 8 (m , 2 H) , 4 . 7 1 (s , 2 H) , 4 . 3 5 - 4 . 3 3 (m , 2 H) , 3 . 9 8 - 3 . 9 5 (m , 2 H) , 2 . 4 4 (s , 3 H) .

30

【 0 4 3 2 】

実施例 1 1 におけるような 6 1 b と化合物 2 8 a とのカップリング反応により、3 - (5
- ((5 - (2 - (ベンジルオキシ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサ
ンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - N - シクロペンチル - プロパンアミ
ド (6 1 c) を 9 4 % 収率で得た：mp (CH_2Cl_2 / ヘキサン) 1 8 3 - 1 8 5 ° ;
 ^1H NMR (CDCl_3) 8 . 4 0 (d , $J = 2 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 3 2 ((d
d , $J = 8 . 8 , 1 . 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 7 0 (d d , $J = 1 . 9 , 0 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 4 0 - 7 . 5 2 (m , 8 H) , 7 . 0 9 (d , 1 . 9 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 0 3 (d d , $J = 8 . 8 , 2 . 3 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 9 8 (d , $J = 2 . 3 \text{ Hz}$, 1 H) , 5 . 9 5 (d , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 6 6 (s , 2 H) , 4 . 3 3 - 4 . 3 1 (m , 2 H) , 4 . 2 3 - 4 . 1 4 (m , 2 H) , 3 . 9 3 - 3 . 9 0 (m , 2 H) , 3 . 1 6 (t , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 6 4 (t , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 2 . 4 3 (s , 3 H) , 1 . 9 7 - 1 . 8 9 (m , 2 H) , 1 . 6 6 - 1 . 5 6 (m , 4 H) , 1 . 3 6 - 1 . 2 7 (m , 2 H) . これを直接使用した。

40

【 0 4 3 3 】

THF / MeOH 中の 1 0 % Pd / C による 6 1 c の水素化により、N - シクロペンチ

50

ル - 3 - (5 - ((5 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (6 1 d) を 1 6 . 5 % 収率で得た : $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ 8 . 4 5 (d , J = 2 . 8 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 8 . 2 0 (d , J = 8 . 8 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 8 0 (d , J = 7 . 2 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 6 5 (dd , J = 8 . 5 , 2 . 9 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 5 1 (brd , J = 0 . 9 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 3 9 (d , J = 8 . 5 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 3 7 (d , J = 1 . 8 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 1 4 (dd , J = 8 . 8 , 2 . 4 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 6 . 9 8 (d , J = 2 . 3 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 4 . 9 2 (t , J = 5 . 5 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 4 . 1 8 (t , J = 5 . 0 \text{ Hz} , 2 \text{ H}) , 4 . 0 2 - 3 . 9 4 (m , 1 \text{ H}) , 3 . 8 1 - 3 . 7 7 (m , 2 \text{ H}) 3 . 0 1 (t , J = 7 . 7 \text{ Hz} , 2 \text{ H}) , 2 . 5 2 - 2 . 4 8 (m , 2 \text{ H}) , 2 . 4 1 (s , 3 \text{ H}) , 1 . 8 0 - 1 . 7 2 (m , 2 \text{ H}) , 1 . 6 5 - 1 . 5 5 (m , 2 \text{ H}) , 1 . 5 2 - 1 . 4 5 (m , 2 \text{ H}) , 1 , 2 9 - 1 . 2 8 (m , 2 \text{ H}) ; \text{MS (APCI)} m/z : 5 0 3 (M + H^+) .

【 0 4 3 4 】

化合物 6 1 d を塩化メタンスルホニル及びトリエチルアミンと乾燥 CH_2Cl_2 において 0 で反応させて、2 - ((6 - ((6 - (3 - (シクロペンチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) ピリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 4 - イル) オキシ) エチルメタンスルホネート (6 1 e) を得た : $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ 8 . 4 0 (d , J = 2 . 6 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 8 . 3 1 (d , J = 8 . 8 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 7 6 (dd , J = 1 . 8 , 0 . 8 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 4 0 (dd , J = 8 . 4 , 2 . 8 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 3 1 (d , J = 8 . 4 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 0 8 (d , J = 1 . 8 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 0 3 (dd , J = 8 . 9 , 2 . 3 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 6 . 8 7 (d , J = 2 . 3 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 5 . 9 7 (d , J = 6 . 9 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 4 . 6 9 - 4 . 6 7 (m , 2 \text{ H}) , 4 . 4 1 - 4 . 3 8 (m , 2 \text{ H}) , 4 . 2 4 - 4 . 1 5 (m , 1 \text{ H}) , 3 . 1 8 (t , J = 7 . 2 \text{ Hz} , 2 \text{ H}) , 3 . 1 3 (s , 3 \text{ H}) , 2 . 6 5 (t , J = 7 . 2 \text{ Hz} , 2 \text{ H}) , 2 . 4 6 (s , 3 \text{ H}) , 1 . 9 8 - 1 . 9 0 (m , 2 \text{ H}) , 1 . 6 3 - 1 . 5 8 (m , 4 \text{ H}) , 1 . 3 8 - 1 . 2 9 (m , 2 \text{ H}) . これを更に精製することなく直接使用した。

【 0 4 3 5 】

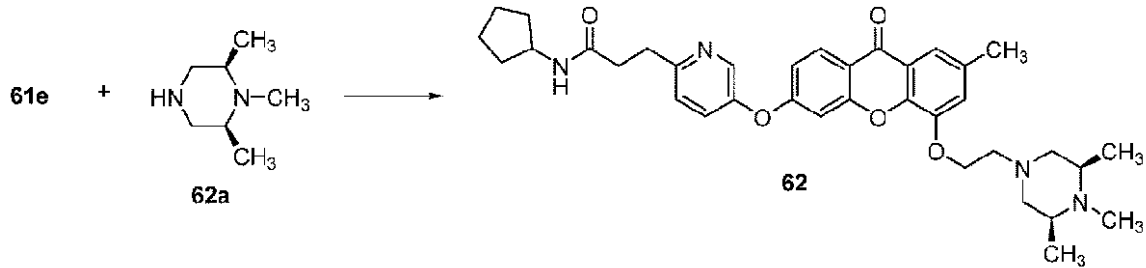
DMSO 中での粗 6 1 e と (2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン (6 1 f) との反応により、N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (6 1) を 5 8 % 収率で得た : mp (CH_2Cl_2 / ヘキサン) 1 9 6 - 1 9 9 ; $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ 8 . 4 0 (d , J = 2 . 7 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 8 . 3 2 (d , J = 8 . 8 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 7 0 (dd , J = 1 . 8 8 , 0 . 8 4 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 3 9 (dd , J = 8 . 4 , 2 . 8 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 2 9 (d , J = 8 . 5 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 0 8 (d , J = 1 . 9 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 7 . 0 3 (dd , J = 8 . 8 , 2 . 3 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 6 . 9 4 (d , J = 2 . 1 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 5 . 9 7 (d , J = 6 . 6 \text{ Hz} , 1 \text{ H}) , 4 . 2 6 (t , J = 6 . 0 \text{ Hz} , 2 \text{ H}) , 4 . 2 4 - 4 . 1 5 (m , 1 \text{ H}) , 3 . 1 7 (t , J = 7 . 1 \text{ Hz} , 2 \text{ H}) , 2 . 9 5 - 2 . 8 8 (m , 6 \text{ H}) , 2 . 6 6 (t , J = 7 . 1 \text{ Hz} , 2 \text{ H}) , 2 . 4 4 (s , 3 \text{ H}) , 1 . 9 8 - 1 . 9 0 (m , 2 \text{ H}) , 1 . 8 3 (t , J = 1 1 . 0 \text{ Hz} , 2 \text{ H}) , 1 . 6 8 - 1 . 5 5 (m , 4 \text{ H}) , 1 . 3 7 - 1 . 2 8 (m , 2 \text{ H}) , 1 . 0 3 (d , J = 6 . 2 \text{ Hz} , 6 \text{ H}) ; \text{HPLC } 9 7 . 6 \% . \text{HRMS } \text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5 : \text{計算値 } m/z \text{ } 5 9 9 . 3 2 4 1 3 (M + H^+) ; \text{実測値 } m/z \text{ } 5 9 9 . 3 2 5 1 8 .

【 0 4 3 6 】

実施例 6 2

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - ((3 S , 5 R) - 3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

【化 1 1 0】



10

実施例 6 1 と同様、DMSO 中での粗 6 1 e と (2S, 6R) - 1, 2, 6 - トリメチル
 ピペラジン (6 2 a) (国際公開第 2 0 1 2 / 0 8 2 6 8 9 号パンフレット) との反応に
 より、N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (2 - ((3
 S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 9H - キサン
 テン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (6 2) を 9 0 % 収率で
 得た: mp (CH₂Cl₂ / ヘキサン) 180 - 182 ; ¹H NMR (CDCl₃)
 8.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.
 70 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.44, 2.8
 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.9 Hz
 , 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.
 3 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 5.9 H
 z, 2H), 4.23 - 4.10 (m, 1H), 3.17 (t, J = 7.1 Hz, 2H)
 , 2.90 - 2.84 (m, 4H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44
 (s, 3H), 2.31 - 2.33 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (t
 , J = 10.9 Hz, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m
 , 4H), 1.36 - 1.25 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 6H)
 . HPLC 98%, HRMS C₃₆H₄₄N₄O₅: 計算値 m/z 613.3397
 8 (M + H⁺); 実測値 m/z 613.34109.

20

【0 4 3 7】

30

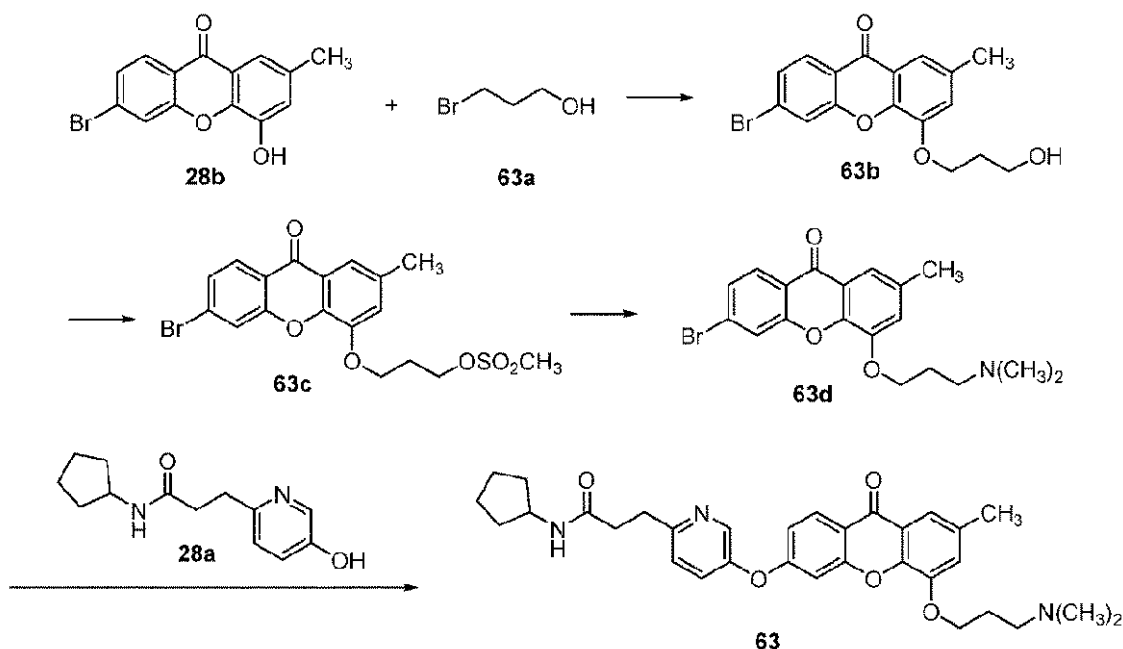
実施例 6 3

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ) - 7 -
 メチル - 9 - オキソ - 9H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロ
 パンアミド

40

50

【化 1 1 1】



6 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (28b) (510 mg、1.67 mmol) 3 - ブロモプロパノール (63a) (1.16 g、8.35 mmol)、KOH (935 mg、16.7 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド (100 mg、0.31 mmol) の 1 : 1 CH₂Cl₂ / H₂O 100 mL 中の混合物を 20 で 20 時間加熱した。CH₂Cl₂ 層を分離し、水性層を更に CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機画分をブラインで洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。0 ~ 50 % CH₂Cl₂ / ヘキサン、続いて CH₂Cl₂ / EtOAc 0 ~ 5 % で溶出する SiO₂ 上のクロマトグラフィーにより生成物を得、これを CH₂Cl₂ / MeOH から再結晶化して、6 - ブロモ - 4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (63b) (485 mg 79 %) を得た : mp 170 - 171 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.01 - 3.97, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.22 - 2.17 (m, 2H) ; MS (APCI) m/z : 363 及び 365 (M + H⁺) .

【0438】

63b (456 mg、1.25 mmol) 及びトリエチルアミン (0.31 mL、1.5 mmol) の乾燥 CH₂Cl₂ (20 mL) 溶液に 0 で塩化メタンスルホニル (0.17 mL) を滴加した。反応混合物を 0 で 3 時間攪拌し、次いで CH₂Cl₂ を水で洗浄し、乾燥して (Na₂SO₄)、粗 3 - ((6 - ブロモ - 2 - メチル - 9 - オキシ - 9 H - キサンテン - 4 - イル) オキシ) プロピルメタンスルホネート (63c) を得、これを直接使用した。

【0439】

DMSO 中の化合物 63c 及びジメチルアミンの反応により、6 - ブロモ - 4 - (3 - (ジメチル - アミノ) プロポキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (63d) を 48 % 収率で得た : ¹H NMR (CDCl₃) 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.1

H z , 2 H) , 2 . 4 4 (s , 3 H) , 2 . 3 0 (s , 6 H) , 2 . 1 3 - 2 . 0 7 (m , 2 H) .

【 0 4 4 0 】

実施例 28 におけるような 63d と化合物 28a とのカップリング反応により、N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロボキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (63) を 70 % 収率で得た : mp (CH₂Cl₂ / ヘキサン) 180 - 182 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8 . 40 (d , J = 2 . 7 Hz , 1 H) , 8 . 31 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 68 (dd , J = 1 . 8 , 0 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 40 (dd , J = 8 . 4 , 2 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 30 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 09 (d , J = 1 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 02 (dd , J = 8 . 8 , 2 . 3 Hz , 1 H) , 6 . 99 (d , J = 2 . 3 Hz , 1 H) , 6 . 00 (d , J = 6 . 9 Hz , 1 H) , 4 . 23 - 4 . 15 (m , 3 H) , 3 . 17 (t , J = 7 . 1 Hz , 2 H) , 2 . 66 (t , J = 7 . 5 Hz , 2 H) 2 . 50 (t , J = 7 . 1 Hz , 2 H) , 2 . 44 (s , 3 H) , 2 . 26 (s , 6 H) , 2 . 10 - 2 . 03 (m , 2 H) , 1 . 98 - 1 . 90 (m , 2 H) , 1 . 64 - 1 . 55 (m , 4 H) , 1 . 36 - 1 . 29 (m , 2 H) ; HPLC 97 % ; MS (APCI) m / z : 544 . 3 (M + H⁺) .

10

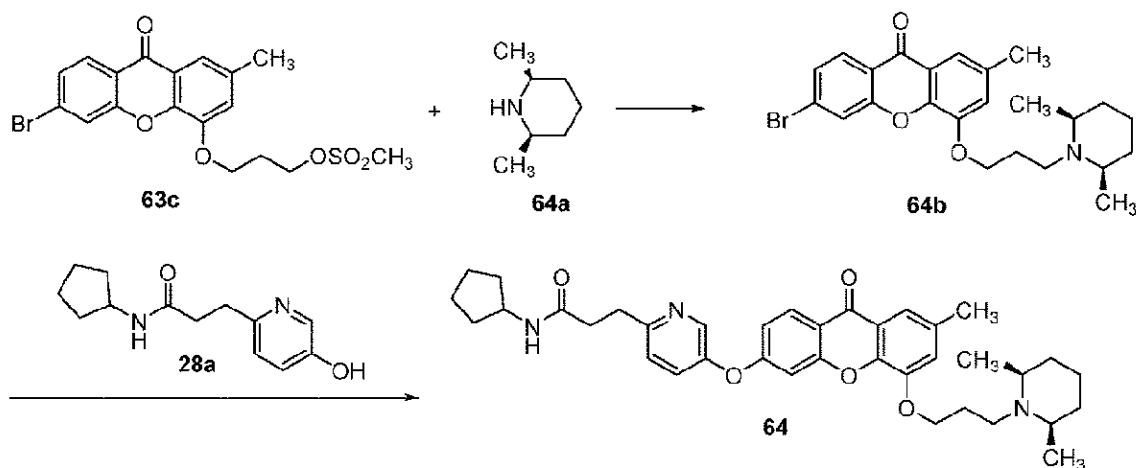
【 0 4 4 1 】

実施例 64

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) プロボキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

20

【 化 1 1 2 】



30

粗 63c (224 mg , 51 mmol) 、 (2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン (64a) (0 . 14 mL , 1 . 2 mmol) 、 K₂CO₃ (1 . 0 g , 7 . 2 mmol 過剰) 及び KI (1 . 0 g , 6 mmol) の DMSO (10 mL) 中の混合物を 20 で 20 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、得られた沈殿を収集し、水で洗浄し、乾燥した。CH₂Cl₂ / EtOAc 0 ~ 50 % で溶出する SiO₂ 上のクロマトグラフィーにより 6 - ブロモ - 4 - (3 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) プロボキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (64b) を得た : ¹H NMR (CDCl₃) 8 . 19 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 70 (d , J = 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 66 (dd , J = 1 . 8 , 0 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 49 (dd , J = 8 . 5 , 1 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 05 (d , J = 1 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 10 (t , J = 6 . 0 Hz , 1 H) , 3 . 10 - 3 . 06 (m , 2 H) , 2 . 56 - 2 . 45 (m , 2 H) , 2 . 44 (s , 3 H) , 2 . 07 - 2 . 00 (m , 2 H) , 1 . 72 - 1 . 60 (m , 3 H) , 1 . 40 - 1 . 28 (m , 3 H) , 1 . 23 (d , J = 6 . 3 Hz

40

50

z, 3 H) .

【0442】

実施例28におけるような64bと化合物28aとのカップリング反応により、N-シクロペンチル-3-(5-(5-(3-(2R,6S)-2,6-ジメチルピペリジン-1-イル)プロポキシ)-7-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロパンアミド(64)を19%収率で得た: mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 123-126 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.67 (bd, J = 0.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.07-5.97 (m, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 4.08 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.01-1.85 (m, 5H), 1.66-1.53 (m, 6H), 1.35-1.22 (m, 6H), 1.16 (d, J = 6.0 Hz, 6H); MS (APCI) m/z: 612.4 (M+H⁺) .

10

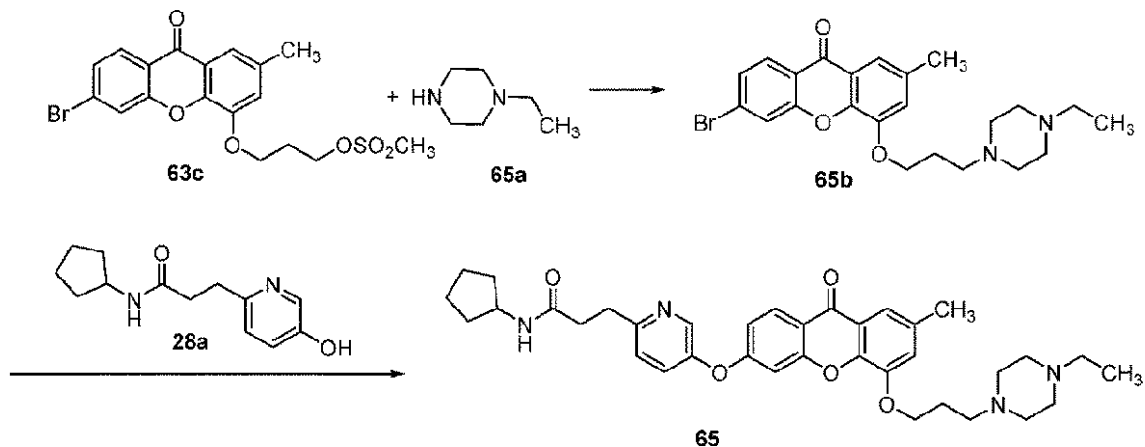
【0443】

実施例65

N-シクロペンチル-3-(5-(5-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)-7-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロパンアミド

20

【化113】



30

DMSO中での粗3-(6-ブromo-2-メチル-9-オキソ-9H-キサンテン-4-イル)オキシ)プロピルメタンスルホネート63c及びN-エチルピペラジン(65a)の同様の反応により、6-ブromo-4-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン65bを71%収率で得た: ¹H NMR (CDCl₃) 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (brd, J = 0.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.60-2.41 (m, 14H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (APCI) m/z: 459.2及び461.1 (M+H⁺) .

40

【0444】

実施例28におけるような6-ブromo-4-(3-(4-エチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチル-9H-キサンテン-9-オン65b及び化合物28aのカップリング反応により、N-シクロペンチル-3-(5-(5-(3-(4-エチルピペ

50

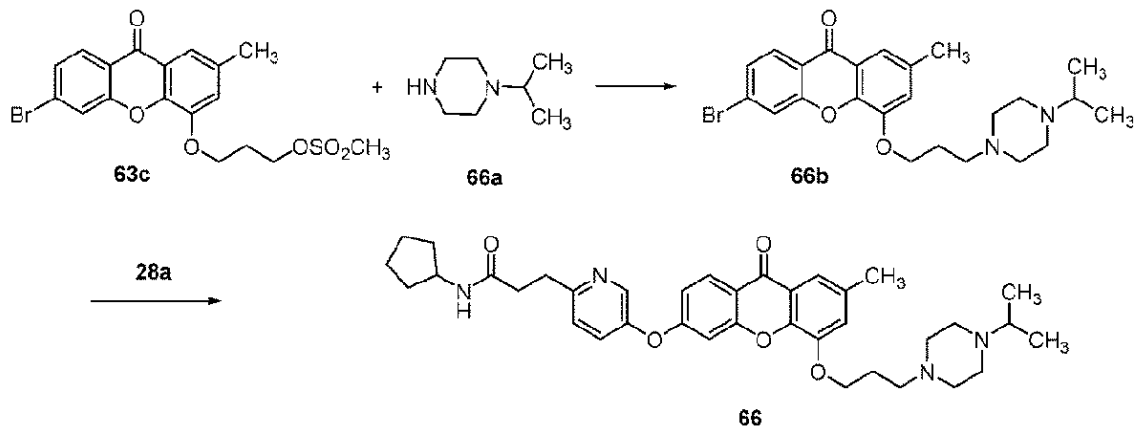
ラジン - 1 - イル) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (65) を 50% 収率で得た: mp (CH₂Cl₂ / ヘキサン) 210 - 211 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (bd, J = 1.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 2H), 6.01 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 3H), 3.18 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 - 2.39 (m, 14H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 4H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H). HPLC 95%; MS (APCI) m/z: 613.4 (M + H⁺).

【0445】

実施例 66

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

【化 114】



DMSO 中での粗 63c 及び N - イソプロピルピペラジン (66a) の反応により、6 - ブロモ - 4 - (3 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (66b) を 76% 収率で得た: mp (ジイソプロピルエチルアミンエーテル) 126 - 128 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (s, J = 1.8 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 11H), 2.44 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 6H); MS (APCI) m/z: 473 及び 475 (M + H⁺).

【0446】

実施例 28 におけるような 66b と化合物 28a とのカップリング反応により、N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド を 67% 収率で得た: mp (CH₂Cl₂ / MeOH) 205 - 208 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 2H),

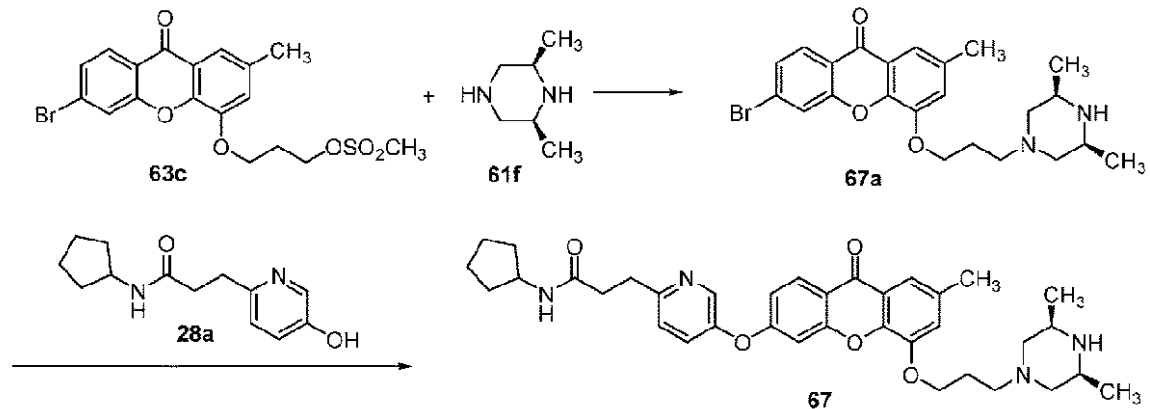
6.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 3H), 3.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 12H), 2.44 (s, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 4H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H) HPLC 96%. MS (APCI) m/z : 627 ($M + H^+$).

【0447】

実施例 67

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

【化115】



粗化合物 63c (0.6 mmol) の DMSO (6 mL) 溶液に cis 2, 6 - ジメチルピペラジン (61f) (137 mg、1.2 mmol) 及び K_2CO_3 (500 mg、3.6 mmol) を加えた。反応混合物を 20 で 20 時間攪拌し、次いで NaCl 水溶液で希釈して白色沈殿を得た。 CH_2Cl_2 / EtOAc 0 ~ 50 % で溶出する中性 Al₂O₃ 上のクロマトグラフィーにより、部分的に混じりけのない生成物を得、これをジイソプロピルエチルアミンエーテルで粉碎して、6 - ブロモ - 4 - (3 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ) - 2 - メチル - 9H - キサンテン - 9 - オン (67a) (156 mg、54 %) を得た： mp (ジイソプロピルエチルアミンエーテル) 130 - 132 ; 1H NMR ($CDCl_3$) 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.89 - 2.86 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 1.67 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); MS (APCI) m/z : 459 及び 461 ($M + H^+$).

【0448】

実施例 28 におけるような 67a と化合物 28a とのカップリング反応により、N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (3 - ((3S, 5R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (67) を 52 % 収率で得た： mp (ジイソプロピルエチルアミンエーテル) 188 - 192 ; 1H NMR ($CDCl_3$) 8.40 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 2H), 5.98 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 3H), 3.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 2

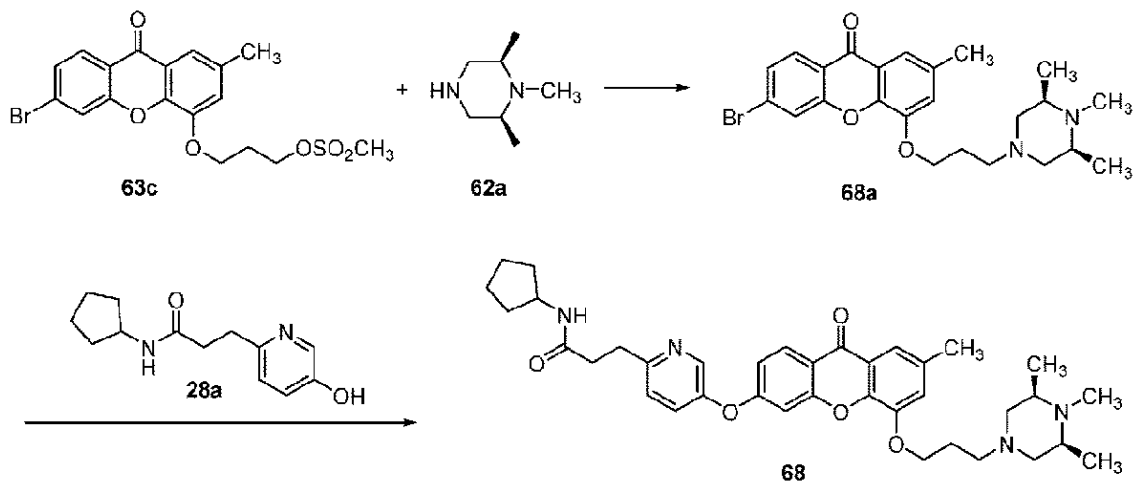
H), 2.83 - 2.81 (m, 2H), 2.66 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.63 - 1.58 (m, 6H), 1.37 - 1.58 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.36 Hz, 6H). HPLC 98.5%.

【0449】

実施例 68

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (3 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ) - 9H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

【化116】



粗 63c と (2S, 6R) - 1, 2, 6 - トリメチルピペラジン (62a) (国際公開第 2012/082689 号パンフレット) との反応により、6 - プロモ - 2 - メチル - 4 - (3 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ) - 9H - キサンテン - 9 - オン (68a) を 54% 収率で得た: ¹H NMR (CDCl₃) 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.83 - 2.81 (m, 2H), 2.56 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.25 - 2.35 (m, 2H), 2.13 - 2.07 (m, 2H), 1.95 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 6H). MS m/z: 473.3 及び 475.2 (M + H⁺).

【0450】

実施例 28 におけるような 68a と化合物 28a とのカップリング反応により、N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 9 - オキソ - 5 - (3 - ((3S, 5R) - 3, 4, 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ) - 9H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (68) を 70% 収率で得た: mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 193 - 196; ¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 5.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 3H), 3.17 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.79 - 2.76 (m, 2H), 2.66 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 1

10

20

30

40

50

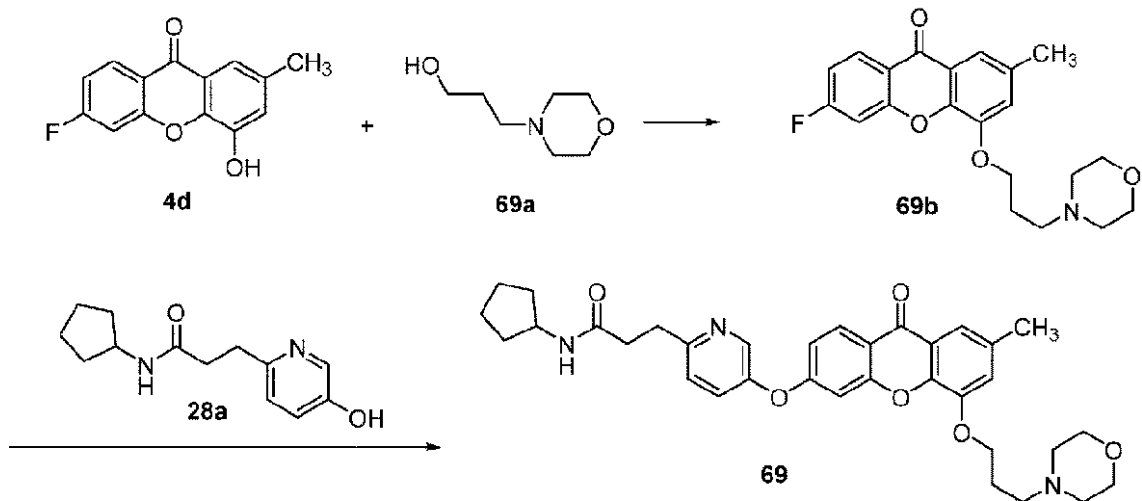
H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.26 - 2.27 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 4H), 1.65 - 1.54 (m), 1.36 - 1.29 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 6H), HPLC 95.4%, HRMS C₃₇H₃₆N₄O₅: 計算値 m/z 627.3556 (M+H⁺); 実測値 m/z 627.35560.

【0451】

実施例 69

N-シクロペンチル-3-[5-(7-メチル-5-[3-(4-モルホリニル)プロポキシ]-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル}オキシ)-2-ピリジニル]プロパンアミド

【化117】



化合物 4d (200 mg、0.82 mmol)、3-モルホリノ-1-プロパノール (69a) (178 mg、1.23 mmol)、ジイソプロピルエチルアミンアゾジカルボキシルアト (DIAD) (250 mg、1.23 mmol) 及び PPh₃ (323 mg、1.23 mmol) の THF (10 mL) 中の混合物を N₂ 下において 20℃ で 20 時間攪拌した。反応混合物を SiO₂ 中に吸収させ、SiO₂/EtOAc/MeOH (1~3%) / 0.5% Et₃N を使用してクロマトグラフにかけて、6-フルオロ-2-メチル-4-[3-(4-モルホリニル)プロポキシ]-9H-キサンテン-9-オン (69b) を得た: ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.24 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 7.62 (td, J = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.35 (d, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.60 - 3.56 (m, 4H), 2.56 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.41 - 2.39 (m, 2H), 1.99 (t, J = 6.8 Hz, 2H); 1.99 (五重項, J = 6.7, 6.5 Hz, 2H).

【0452】

実施例 11 におけるような 28a と 69b とのカップリング反応により、N-シクロペンチル-3-[5-(7-メチル-5-[3-(4-モルホリニル)プロポキシ]-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル}オキシ)-2-ピリジニル]プロパンアミド (69) を 60% 収率で得た: mp (EtOAc) 209 - 212℃; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 2.9, 8.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.51 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.5 Hz, 2), 3.95 - 4.00 (m, 1H), 3.56 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.

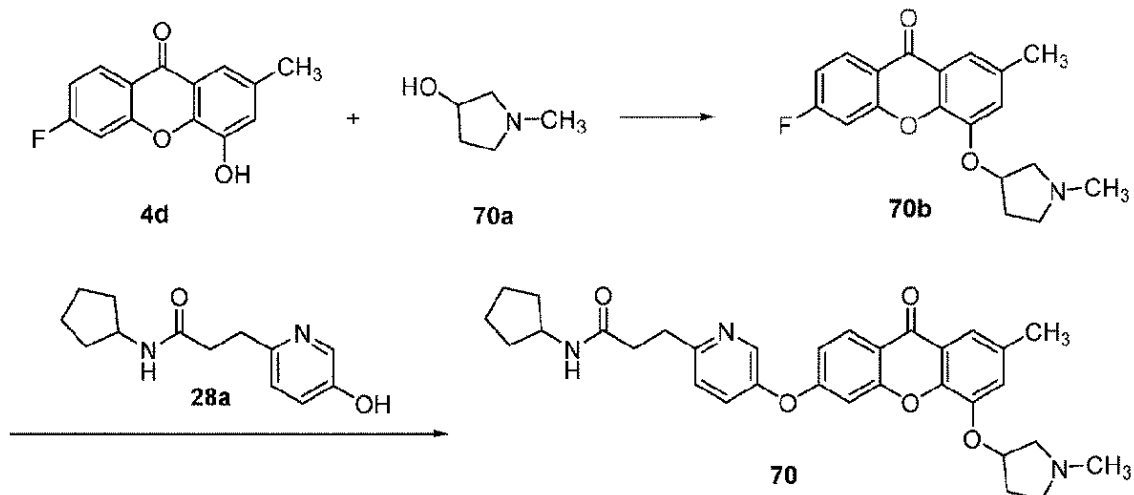
0.0 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (br. s, 4H), 1.92 - 1.99 (m, 2H), 1.72 - 1.79 (m, 2H), 1.55 - 1.63 (m, 2H), 1.43 - 1.52 (m, 2H), 1.27 - 1.36 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 175.0, 170.6, 162.8, 157.8, 156.8, 149.3, 147.3, 144.3, 141.6, 133.9, 128.6, 128.5, 124.0, 121.6, 118.9, 116.6, 115.9, 114.6, 104.5, 67.5, 66.2, 54.7, 53.4, 50.1, 34.8, 32.8, 32.3, 25.7, 23.4, 20.9; MS (APCI) m/z: 586.3 (M+H⁺); HPLC 純度: 96.8 %;

【0453】

実施例 70

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

【化 118】



実施例 69 におけるような 6 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 9 H - キサンテン - 9 - オン (4d) 及び 3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリジン (70a) の光延反応により、不純な 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン (70b) を 21 % 収率で得た: ¹H NMR (CDCl₃) 8.34 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.68 (br d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 8.8, 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.98 - 4.93 (m, 1H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.66 - 2.38 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.34 - 2.13 (m, 2H).

【0454】

実施例 11 におけるような化合物 28a と粗 70b とのカップリング反応により、N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (70) を 40 % 収率で得た: mp (CH₂Cl₂ / ヘキサン) 192 - 195; ¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (br d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1

10

20

30

40

50

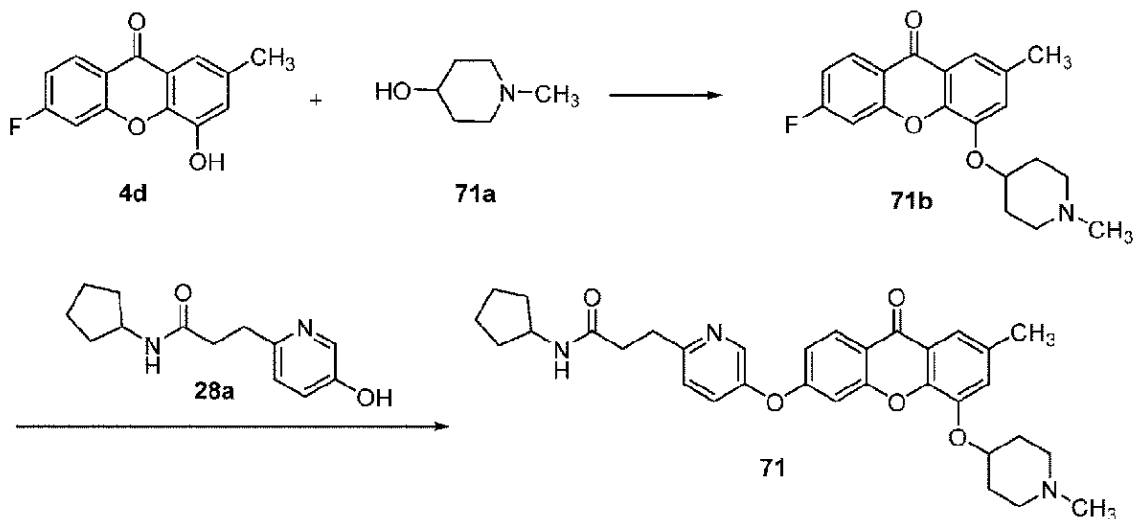
H), 6.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.95 - 4.91 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.18 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 3H), 2.67 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.38 - 1.25 (m, 4H); HPLC 87%; MS (APCI) m/z: 542.3 (M + H⁺).

【0455】

実施例 71

N - シクロペンチル - 3 - [5 - ({ 7 - メチル - 5 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジニル) オキシ] - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - 2 - ピリジニル] プロパンアミド

【化 119】



実施例 69 におけるような 4d と 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン (71 a) との光延カップリング反応により、不純な 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジニル) オキシ] - 9 H - キサンテン - 9 - オン (71 b) を得、これを次のステップに直接使用した。

【0456】

実施例 11 におけるような 28 a と粗 71 b とのカップリング反応により、N - シクロペンチル - 3 - [5 - ({ 7 - メチル - 5 - [(1 - メチル - 4 - ピペリジニル) オキシ] - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル } オキシ) - 2 - ピリジニル] プロパンアミド (71) を得た: mp (EtOAc) 175 - 178 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.72 (br, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 2H), 5.97 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.19 (qd, J = 13.50, 6.8 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 4H), 1.66 - 21.55 (m, 2H), 1.37 - 1.27 (m, 2H); MS (APCI) m/z: 556.3 (M + H⁺).

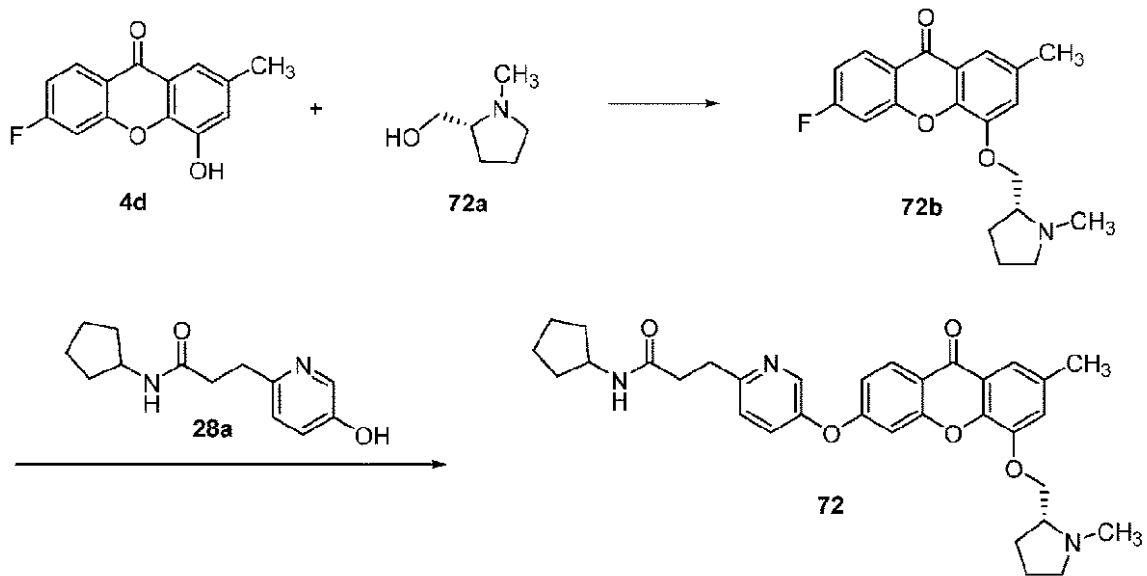
【0457】

実施例 72

(R) - N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジ

ン - 2 - イル) メトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジ
ン - 2 - イル) プロパンアミド

【化 1 2 0】



実施例 6 9 におけるような 4 d と (R) - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メタノール (7 2 a) との光延カップリング反応により、不純な 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - { [(2 R) - 1 - メチルピロリジニル] メトキシ } - 9 H - キサンテン - 9 - オン (7 2 b) を得、これを次のステップで直接使用した。

【 0 4 5 8】

実施例 1 1 におけるような 2 8 a と粗 7 2 b との反応により、(R) - N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (7 2) を得た: mp 1 6 1 - 1 6 2 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) 8 . 4 4 (d , $J = 2 . 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 8 . 1 9 (d , $J = 8 . 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 7 9 (d , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 6 5 (d d d , $J = 8 . 4$, 4 . 1 , 2 . 9 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 4 2 - 7 . 3 6 (m , 2 H) , 7 . 1 1 (d d d , $J = 1 3 . 7$, 8 . 9 , 2 . 4 \text{ Hz} , 1 H) , 6 . 9 7 (d , $J = 2 . 3 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 0 6 (d d d , $J = 1 5 . 6$, 9 . 7 , 5 . 3 \text{ Hz} , 1 H) , 3 . 9 8 (d d , $J = 1 3 . 5$, 6 . 6 \text{ Hz} , 1 H) , 3 . 0 2 - 2 . 9 6 (m , 4 H) , 2 . 4 1 (s , 3 H) , 2 . 1 8 (s , 3 H) , 1 . 9 0 - 2 . 2 0 (m , 4 H) , 1 . 6 9 - 1 . 7 9 (m , 3 H) , 1 . 5 3 - 1 . 6 6 (m , 5 H) , 1 . 4 3 - 1 . 5 2 (m , 3 H) , 1 . 2 8 - 1 . 3 6 (m , 2 H) ; MS (APCI) m / z : 5 5 6 . 3 (M + H $^+$) ; HPLC 純度 : 9 1 % .

【 0 4 5 9】

実施例 7 3

(S) - N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

10

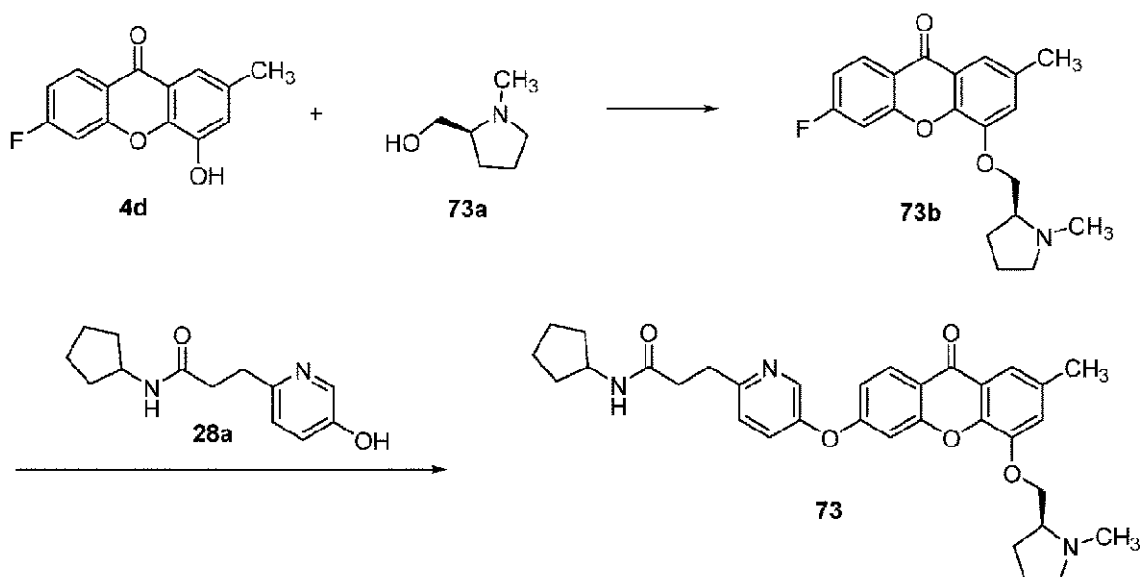
20

30

40

50

【化 1 2 1】



10

実施例 69 におけるような 4d と (S) - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メタノール (73a) との光延カップリング反応により、不純な 6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - { [(2S) - 1 - メチルピロリジニル] メトキシ } - 9H - キサンテン - 9 - オン (73b) を得、これを次のステップに直接使用した。

20

【0460】

実施例 11 におけるような 28a と粗 73b との反応により、(S) - N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 9 - オキソ - 9H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (73) を得た：mp 205 - 208 ; ^1H NMR (DMSO - d_6) 8.45 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.5, 2.9\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (br, 1H), 7.39 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.9, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 4.18 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.98 (dd, $J = 13.6, 6.7\text{ Hz}$, 1H), 3.00 (t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.93 (dd, $J = 7.2, 2.5\text{ Hz}$, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); MS (APCI) m/z : 556.3 ($M + H^+$).

30

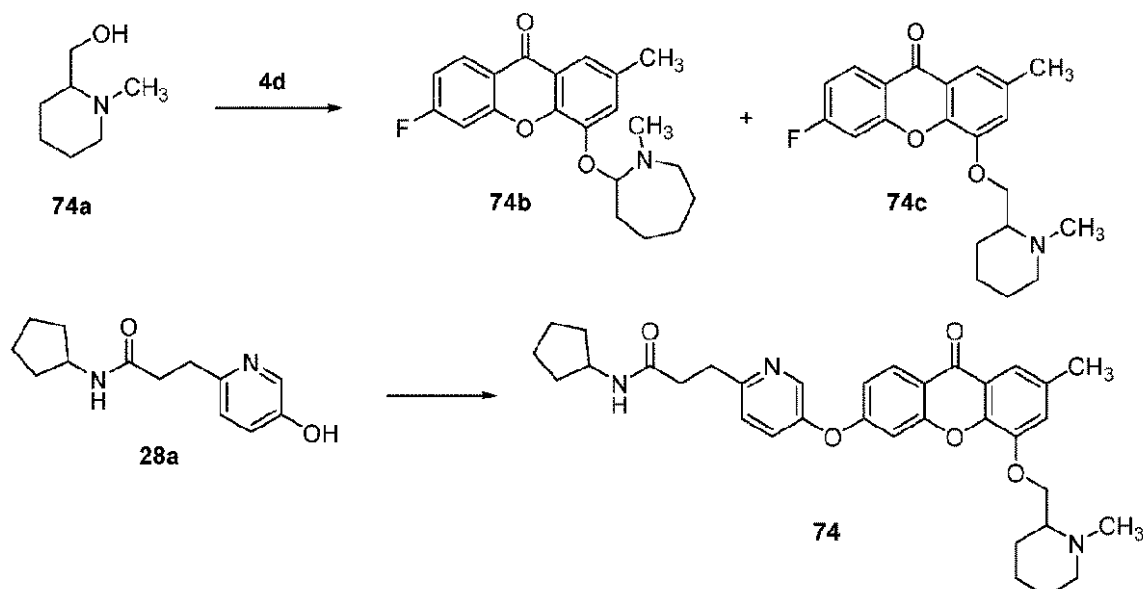
【0461】

実施例 74

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピペリジン - 2 - イル) メトキシ) - 9 - オキソ - 9H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

40

【化 1 2 2】



(1-メチルピペリジン-2-イル)メタノール(74a)(78mg、0.61mmol、1.3eq)、化合物4d(114mg、0.47mmol)及びPPh₃(162.2mg、0.61mmol、1.3eq)の乾燥THF(10mL)中の混合物をN₂下において0℃でDIAD(0.12mL 0.61mmol)によって処理し、反応混合物を2日間攪拌し、これを20℃に暖めた。溶媒を真空下で除去し、残留物をCH₂Cl₂及び希釈HCl水溶液間に分配した(生成物は水性層中に移動しなかった)。有機層を分離し、KOH水溶液で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。50% CH₂Cl₂/ヘキサン、次いで50% CH₂Cl₂/EtOAcで溶出するSiO₂上のクロマトグラフィーにより6-フルオロ-2-メチル-4-((1-メチルアゼパン-2-イル)オキシ)-9H-キサンテン-9-オン(74b)(8.0mg 4.8%)を得た: ¹H NMR(CDCl₃) 8.34(dd, J=8.9, 6.5Hz, 1H), 7.70(dd, J=1.8, 0.8Hz, 1H), 7.25(dd, J=9.4, 2.4Hz, 1H), 7.12-7.07(m, 2H), 4.62-4.56(m, 1H), 2.98(dd, J=13.6, 4.2Hz, 1H), 2.88(dd, J=13.6, 7.2Hz, 1H), 2.75-2.69(m, 1H), 2.64-2.59(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.25-2.17(m, 1H), 2.02-1.94(m, 1H), 1.89-1.75(m, 3H), 1.67-1.58(m, 1H).

【0462】

更なる溶出により、6-フルオロ-2-メチル-4-((1-メチルピペリジン-2-イル)メトキシ)-9H-キサンテン-9-オン(74c)(30mg、18%)を得た: ¹H NMR(CDCl₃) 8.35(dd, J=8.9, 6.4Hz, 1H), 7.70(dd, J=1.8, 0.8Hz, 1H), 7.27(dd, J=9.5, 2.3Hz, 1H), 7.13-7.08(m, 2H), 4.22(dd, J=9.7, 4.8Hz, 1H), 4.11(dd, J=9.7, 4.6Hz, 1H), 2.97-2.89(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.26-2.17(m, 1H), 1.96-1.83(m, 2H), 1.71-1.55(m, 2H), 1.45-1.26(m, 2H).

【0463】

実施例11におけるような化合物28a及び化合物74cのカップリング反応により、N-シクロペンチル-3-(5-((7-メチル-5-((1-メチルピペリジン-2-イル)メトキシ)-9-オキソ-9H-キサンテン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イ

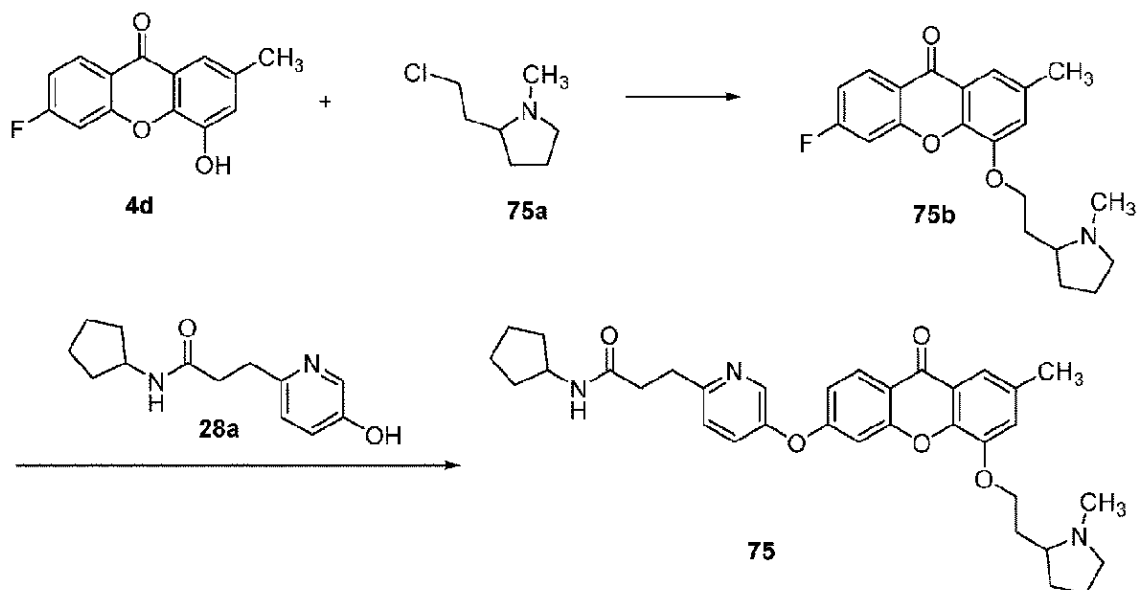
ル) プロパンアミド (74) を 58% 収率で得た: mp (CH₂Cl₂ / MeOH) 197 - 200 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.97 (brd, J = 6.7 Hz, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 7.1 Hz), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.22 - 2.16 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 3H), 1.83 - 1.78 (m, 1H), 1.66 - 1.50 (m, 5H), 1.43 - 1.28 (m, 1H); MS (APCI) m/z: 570.3 (M + H⁺).

【0464】

実施例 75

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - (2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 9 - オキソ - 9H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

【化123】



4d (200 mg, 0.82 mmol)、2 - (2 - クロロエチル) - 1 - メチルピロリジン (75a) (151 mg, 0.82 mmol)、Cs₂CO₃ (802 mg, 2.46 mmol) 及び NaI (123 mg, 0.82 mmol) の DMF (2 mL) 中の混合物を 80 で 24 時間加熱した。反応混合物を EtOAc 及び水間に分配し、有機層を乾燥した (Na₂SO₄)。EtOAc / MeOH (0 - 5%) / 0.1% Et₃N で溶出する SiO₂ 上のクロマトグラフィーにより、6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - (2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 9H - キサンテン - 9 - オン (75b) (140 mg, 48%) を得た: ¹H NMR (DMSO - d₆) 8.24 (ddd, J = 9.0, 6.6, 2.8 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 12.3, 9.9, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 4.7, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (2H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.96 (td, J = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 2.00 - 1.74 (m, 3H), 1.68 - 1.54 (m, 2H).

【0465】

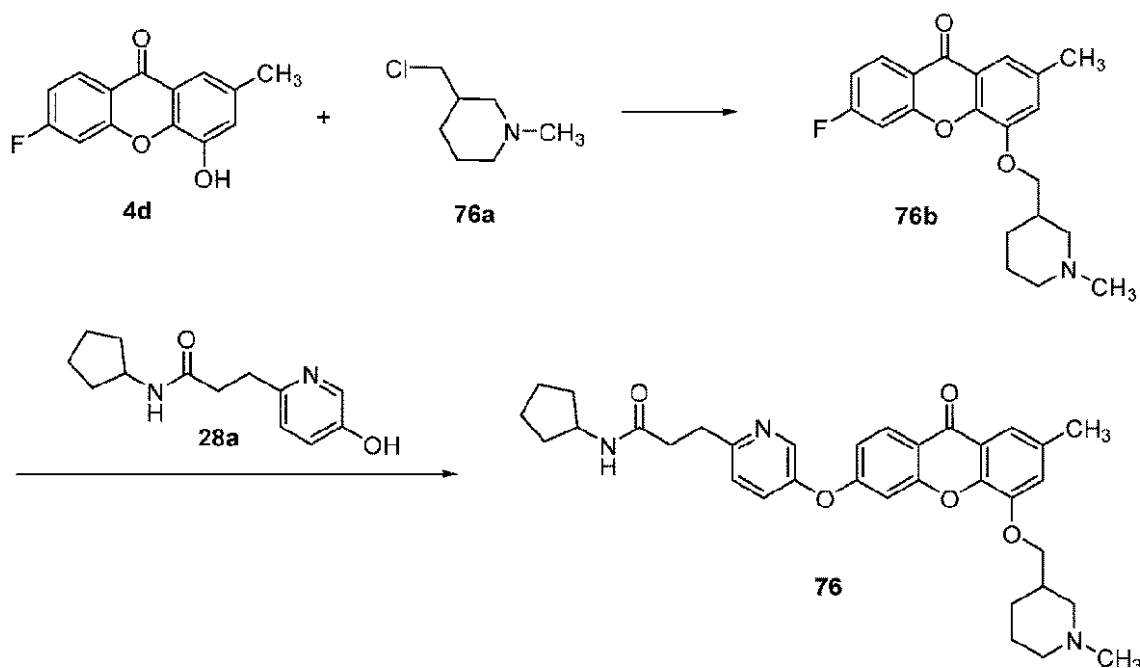
実施例 11 におけるような 28a と 75b とのカップリング反応により、N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - (2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (75) を 21 % 収率で得た : mp 161 - 162 ; ^1H NMR (DMSO - d_6) 8.45 (d , $J = 2.8\text{ Hz}$, 1 H) , 8.19 (d , $J = 8.9\text{ Hz}$, 1 H) , 7.79 (d , $J = 7.2\text{ Hz}$, 1 H) , 7.65 (dd , $J = 8.5$, 2.9 Hz , 1 H) , 7.50 (br , 1 H) , 7.39 (d , $J = 8.5\text{ Hz}$, 1 H) , 7.35 (d , $J = 1.8\text{ Hz}$, 1 H) , 7.13 (dd , $J = 8.9$, 2.4 Hz , 1 H) , 6.93 (d , $J = 2.3\text{ Hz}$, 1 H) , 4.18 (t , $J = 6.8\text{ Hz}$, 2 H) , 3.98 (td , $J = 13.6$, 6.7 Hz , 1 H) , 3.32 - 3.29 (m , 1 H) , 3.00 (t , $J = 7.7\text{ Hz}$, 2 H) , 2.93 (td , $J = 7.0$, 2.6 Hz , 1 H) , 2.42 (s , 3 H) , 2.22 (s , 3 H) , 2.22 - 2.18 (m , 1 H) , 2.16 - 1.90 (m , 4 H) , 1.80 - 1.69 (m , 3 H) , 1.66 - 1.42 (m , 8 H) , 1.32 (td , $J = 14.5$, 7.6 Hz , 2 H) ; MS (APCI) m/z : 570.3 ($M + H^+$) .

【 0466 】

実施例 76

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メトキシ) - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

【 化 124 】



実施例 75 におけるような 4d と 3 - (クロロメチル) - 1 - メチルピペリジン (76a) とのアルキル化反応により、6 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メトキシ) - 9 H - キサンテン - 9 - オン (76b) を 31 % 収率で得た : ^1H NMR (CDCl_3) 8.35 (dd , $J = 8.9$, 6.4 Hz , 1 H) , 7.68 (br , 1 H) , 7.25 (dd , 9.4 , 2.4 Hz) , 7.10 (ddd , $J = 8.9$, 8.3 , 2.4 Hz , 1 H) , 7.07 (d , $J = 1.8\text{ Hz}$, 1 H) , 4.01 (五重項 , $J = 9.3\text{ Hz}$, 2 H) , 3.05 (d , $J = 9.8\text{ Hz}$, 1 H) , 2.78 (d , $J = 11.3\text{ Hz}$, 1 H) , 2.32 - 2.26 (m , 1 H) , 2.44 (s , 1 H) , 2.32 (s , 1 H) , 2.07 - 1.84 (m , 3 H) , 1.82 - 1.65 (m , 2 H) , 1.28 - 1.15 (m , 1 H) ; MS (APCI) m/z : 356 .

2 (M + H⁺) .

【0467】

実施例 11 におけるような 28a と 76b とのカップリング反応により、N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((7 - メチル - 5 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル)メトキシ) - 9 - オキソ - 9H - キサンテン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル)プロパンアミド (76) を得た: mp 191 - 193 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.19 (qd, J = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 3.98 (pd, J = 8.8, 3.0 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.00 - 1.70 (m, 7H), 1.65 - 1.55 (m, 5H), 1.37 - 1.24 (m, 3H), 1.15 (ddd, J = 14.8, 11.7, 3.8 Hz, 1H; MS (APCI) m/z: 570.3 (M + H⁺) .

【0468】

生物学的活性

Select Screen (登録商標) Biochemical Kinase Profiling Service: Assay 336 for CSF - 1R (FMS) 及び Assay 540 for KDR (VEGFR2) を使用して、受容体チロシンキナーゼアッセイを ThermoFisher Scientific により行った。(例えば、www.thermofisher.com/nz/en/home/products-and-services/services/custom-services/screening-and-profiling-services/selectscreen-profiling-service/selectscreen-kinase-profiling-service.html を参照されたい)。阻害剤を DMSO に溶解して 10 mM で供給し、ThermoFisher Scientific の科学者がこれを最も有用な濃度 10 μM に希釈した。

【0469】

特異的アッセイには Km app で ATP 濃度を使用し、Z' - LYTE (登録商標) 活性アッセイを用いて IC₅₀ 値を決定した (CSF - 1R (FMS) には 500 μM ATP 及び KDR (VEGFR2) には 75 μM ATP)。

【0470】

Z' - LYTE (登録商標) 生物学的アッセイは、蛍光ベースの共役酵素フォーマットを使用し、タンパク質分解的切断に対するリン酸化ペプチドと非リン酸化ペプチドとの感度の差に基づく。ペプチド基質は、FRET (蛍光共鳴エネルギー移動) 対を構成する 2 つのフルオロフォア (各末端に 1 つずつ) で標識されている。

【0471】

一次反応において、キナーゼは、ATP の γ - ホスフェートを合成 FRET - ペプチド中の単一のチロシン、セリン又はスレオニン残基に転移させる。二次反応において、部位特異的プロテアーゼは、非リン酸化 FRET - ペプチドを認識して切断する。FRET - ペプチドのリン酸化は、Development Reagent による切断を抑制する。開裂は、FRET - ペプチド上のドナー (即ちクマリン) と、アクセプター (即ちフルオレセイン) のフルオロフォアとの間の FRET を破壊する一方、未切断のリン酸化 FRET - ペプチドは、FRET を維持する。下記の式 (1) に示すように、400 nm でドナーフルオロフォアを励起した後のドナー発光対アクセプター発光の比 (発光比) を計算するレシオメトリック法を使用して反応の進行を定量化する。

10

20

30

40

50

【数 1】

$$(1) \quad \text{発光比} = \frac{\text{クマリン発光 (445 nm)}}{\text{フルオレセイン発光 (520 nm)}}$$

【0472】

反応の進行を定量化するこのレシオメトリック法の大きい利益は、FRET - ペプチド濃度及びシグナル強度におけるウェル毎の変動を排除することである。その結果、このアッセイでは、低いリン酸化率で非常に高いZ' 因子値 (> 0.7) が得られる。

10

【0473】

切断された及び切断されていないFRET - ペプチドの両方が蛍光シグナルに寄与し、従って発光比に寄与する。FRET - ペプチドのリン酸化の程度は、発光比から計算することができる。発光比は、FRET - ペプチドがリン酸化されている（即ちキナーゼ阻害がない）場合には低いままに留まり、FRET - ペプチドがリン酸化されていない（即ちキナーゼ阻害）場合には高いであろう。

【0474】

1. アッセイ条件

20

試験化合物

試験化合物をウェル内の1% DMSO（最終）中でスクリーニングする。10段階の滴定では、3倍段階希釈が顧客選択の開始濃度から行われる。

【0475】

ペプチド/キナーゼ混合物

全てのペプチド/キナーゼ混合物を適切なキナーゼ緩衝液で2倍の作業濃度に希釈する（詳しい記載については、キナーゼ特異的アッセイ条件の節を参照されたい）。

【0476】

ATP溶液

全てのATP溶液をキナーゼ緩衝液（50mM HEPES pH7.5、0.01% BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA）中で4倍の作業濃度に希釈する。見かけのATP K_mは、Z'-LYTE（登録商標）アッセイを用いて以前に決定されている。

30

【0477】

Development Reagent

Development Reagentは、Development Bufferで希釈される（詳しい記載については、キナーゼ特異的アッセイ条件 - 直接及びカスケードの節を参照されたい）。

【0478】

10X新規PKC脂質ミックス：20mM HEPES中、2mg/mlホスファチジルセリン、0.2mg/ml DAG、pH7.4、0.3% CHAPS。

40

【0479】

5mL 10X新規PKC脂質ミックスの場合：

1. ガラス管に10mgのホスファチジルセリン（Avanti Polar Lipids Part # 8400032C又は840039C）及び1mgのDAG（Avanti Polar Lipids Part # 800811C）を加える。

2. 透明な薄いフィルムとなるまで窒素流下で蒸発させることにより、脂質混合物からクロロホルムを除去する。脂質溶液の最大表面積を確保する角度での管の連続回転は、最も薄いフィルムを促進するであろう。

3. 5mLの再懸濁緩衝液、20mM HEPES、0.3% CHAPS、pH7.4を

50

乾燥した脂質ミックスに加える。

4. 50 ~ 60 に1 ~ 2分間穏やかに加熱し、脂質が透明又は僅かに濁った溶液となるまで短時間でボルテックスする。脂質は、典型的には2 ~ 3回の加熱 / ボルテックスサイクル後に溶液中にある。

5. 室温に冷却し、1回使用量に分けて - 20 で保存する。

【0480】

アッセイプロトコル

バーコード付き Corning、小容量 NBS、黒色 384 ウェルプレート (Corning Cat. # 4514)

1. 2.5 μ L ~ 4X の試験化合物又は 100 nL の 100X 及び 2.4 μ L のキナーゼ緩衝液

10

2. 5 μ L - 2X ペプチド / キナーゼ混合物

3. 2.5 μ L - 4X ATP 溶液

4. 30 秒間のプレート振とう

5. 室温で 60 分間のキナーゼ反応インキュベーション

6. 5 μ L - Development Reagent 溶液

7. 室温で 30 秒間のプレート振とう

8. 室温で 60 分間の Development 反応インキュベーション

9. 蛍光プレートリーダーで読み取り、データを分析する。

【0481】

20

2. アッセイ対照

以下の対照は、個々のキナーゼ毎に作製され、キナーゼと同じプレート上に位置する。

【0482】

0% リン酸化対照 (100% 阻害対照)

最大発光比は、ATP を含まず、従ってキナーゼ活性を示さない 0% リン酸化対照 (100% 阻害対照) により確立される。この対照は、Development 反応において 100% 切断ペプチドを生じる。

【0483】

100% リン酸化対照

ペプチド基質と同じ配列の合成的にリン酸化されたペプチドからなる 100% リン酸化対照は、リン酸化率の計算を可能にするように設計されている。この対照は、Development 反応において非常に低い百分率の切断ペプチドを生じる。

30

【0484】

0% リン酸化及び 100% リン酸化対照は、特定の反応ウェルで達成されたリン酸化率の計算を可能にする。対照ウェルは、任意のキナーゼ阻害剤を含まない。

【0485】

0% 阻害対照

スクリーニングにおける最小発光比は、活性キナーゼを含む 0% 阻害対照により確立される。この対照は、キナーゼ反応において 10 ~ 50% * リン酸化ペプチドを生成するように設計されている。* カスケードアッセイは、最大 70% リン酸化ペプチドを生成し得る。

40

【0486】

既知の阻害剤

キナーゼが以前に決定された予想される IC₅₀ 範囲内で阻害されることを確実にするために、既知の阻害剤対照標準曲線、10 点滴定を、キナーゼと同じプレート上の各個々のキナーゼに関して実行する。

【0487】

アッセイした試験化合物の各濃度に関して以下の対照を調製する。

【0488】

Development 反応干渉

ATP を含まない試験化合物対照ウェル対 0% リン酸化対照 (試験化合物を含まない) を

50

比較することにより Development 反応干渉を確立する。非干渉化合物に関する期待値は、100%であるはずである。90%~110%に入らない任意の値にはフラグが付けられる。

【0489】

試験化合物の蛍光干渉

試験化合物の蛍光干渉は、キナーゼ/ペプチド混合物を含まない試験化合物対照ウェル(ゼロペプチド対照)対0%阻害対照の比較により決定される。非蛍光化合物の期待値は、0%であるはずである。値>20%を超える値は、フラグが付けられる。

【0490】

3. データ分析

各データポイントセットに以下の式が使用される。

【数2】

(1) 発光比(背景蛍光を補正した値を使用) =

$$\frac{\text{クマリン発光 (445 nm)}}{\text{フルオレセイン発光 (520 nm)}}$$

(2) 背景蛍光の補正 = FI サンプル - FI TCFI Ctrl

【数3】

(3) %リン酸化(%Phos) =

$$\left\{ 1 - \frac{(\text{発光比} \times F_{100\%}) - C_{100\%}}{(C_{0\%} - C_{100\%}) + [\text{発光比} \times (F_{100\%} - F_{0\%})]} \right\} * 100$$

(4) %阻害 =

$$\left\{ 1 - \frac{\% \text{ Phos サンプル}}{\% \text{ Phos } 0\% \text{ 阻害 Ctl}} \right\} * 100$$

(5) Z'(発光比の値を使用) =

$$1 - \frac{3 * \text{Stdev } \% \text{ Phos Ctl} + 3 * \text{Stdev } \% \text{ 阻害}}{\text{平均 } \% \text{ Phos Ctl} - \text{平均 } \% \text{ 阻害}}$$

(6) データ点間の差異(単一点のみ) = | % 阻害ポイント1 - % 阻害ポイント2 |

【数4】

10

20

30

40

50

(7) Development反応干渉(DRI)(ATP対照なし) =

$$\frac{\text{発光比 } DRI_{Cs}}{\text{発光比 } 0\% Phos_{Cs}}$$

(8) 試験化合物蛍光干渉(TCFI)(クマリン及びフルオレセイン発光の両方をチェック) =

$$\frac{FI_{TCFI_{Cs}}}{FI_{0\% \text{ 阻害剤 } Cs}}$$

10

FI = 蛍光強度

C100% = 100% Phos . 対照の平均クマリン発光シグナル

C0% = 0% Phos . 対照の平均クマリン発光シグナル

F100% = 100% Phos . 対照の平均フルオレセイン発光シグナル

F0% = 0% Phos . 対照の平均フルオレセイン発光シグナル

20

DRI = Development 反応干渉

TCFI = 試験化合物蛍光干渉

【0491】

グラフ作成ソフトウェア

グラフ作成ソフトウェアとしてIDBSからのXLFitを使用した。用量応答曲線は、シグモイド型用量反応モデルにフィットする曲線である。曲線の下部が-20%~20%阻害にフィットしない場合、0%阻害に設定される。曲線の最上部が70%~130%阻害にフィットしない場合、100%阻害に設定される。

【0492】

30

4. キナーゼ特異的アッセイ条件

CSF-1R(FMS)

2X CSF-1R(FMS)/Tyr 01混合物を50mM HEPES pH7.5、0.01% BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA中で調製する。

最終的な10μLキナーゼ反応は、50mM HEPES pH7.5、0.01% BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA中の0.1~12.3ng CSF-1R(FMS)及び2μM Tyr 01からなる。1時間のキナーゼ反応インキュベーション後、5μLの1:256希釈のDevelopment Reagent Bを加える。

【0493】

40

KDR(VEGFR2)

2X KDR(VEGFR2)/Tyr 01混合物を50mM HEPES pH 7.5、0.01% BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA中で調製する。

最終的な10μLキナーゼ反応は、50mM HEPES pH7.5、0.01% BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA中の0.5~15ng KDR(VEGFR2)及び2μM Tyr 01からなる。1時間のキナーゼ反応インキュベーション後、5μLの1:256希釈のDevelopment Reagent Bを加える。

【0494】

5. キナーゼATP Km Bins及び阻害剤検証の表

下記の表1は、各キナーゼに関する仕様及びデータを提供する。各キナーゼに関する既知

50

の阻害剤を用いた代表的な IC_{50} 値を ATP $K_{m\ app}$ に最も近い ATP bin で決定した。

【 0 4 9 5 】

【 表 1 】

表1.キナーゼ仕様及びデータ

キナーゼ	Z'-LYTE® 基質	ATP $K_{m\ app}$ (μM)	ATP Bin (μM)	阻害剤	IC_{50} (nM)
CSF-1R (FMS)	Tyr 01	450	500	チロホスチン AG1478	6480
KDR (VEGFR2)	Tyr 01	78	75	スタウロスポリン	6.35

10

20

【 0 4 9 6 】

6 . アッセイ結果

上述したアッセイにより得られた本発明の化合物に関する CSF - 1 R 及び VEGFR2 IC_{50} 値を下記の表 2 にまとめる。

【 0 4 9 7 】

【 表 2 】

表2.本発明の化合物に関するCSF-1R及びVEGFR2 IC_{50} 値

実施例	CSF-1R 酵素 IC_{50}^*	VEGFR2 酵素 IC_{50}^*
1	C	D
2	A	C
3	B	D
4	B	nd
5	A	C
6	A	A
7	A	D
8	B	D
9	A	D
10	A	D
11	A	D
12	A	D
13	A	D

30

40

【 0 4 9 8 】

50

【表 3】

14	A	D
15	A	D
16	A	D
17	B	D
18	A	D
19	B	D
20	A	D
21	A	D
22	A	D
23	A	D
24	A	D
25	A	D
26	A	D
27	A	D
28	A	D
29	A	D
30	B	C
31	A	B
32	A	A
33	B	D
34	B	C
35	B	nd
36	B	C
37	A	D
38	A	D
39	C	nd
40	A	D
41	B	nd
42	A	D
43	A	C
44	A	D
45	A	C

10

20

30

40

【 0 4 9 9 】

50

【表 4】

46	A	D
47	A	nd
48	B	D
49	A	D
50	A	D
51	A	D
52	C	nd
53	B	D
54	A	D
55	A	D
56	A	D
57	A	D
58	A	D
59	A	D
60	A	D
61	A	D
62	A	D
63	A	D
64	A	D
65	A	D
66	A	C
67	A	D
68	A	D
69	A	D
70	A	D
71	A	C
72	A	D
73	A	D
74	A	D
75	A	D
76	A	D

*A.<0.1 μ M;B.0.1~1.0 μ M;C.1.0~10 μ M;D.>10 μ M;nd.データなし。

【0500】

インビボでの有効性研究

1. 化合物22のジメタンスルホン酸塩の調製

N - シクロペンチル - 3 - (5 - ((5 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 7 - メチル - 9 - オキソ - 9 H - キサンテン - 3 - イル) - オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド (化合物 22、実施例 22 を参照されたい) の CH₂Cl₂ 及び MeOH の混合物中の溶液にメタンスルホン酸 (2 . 1 当量) を 20 で加え、得られた溶液を 30 分間攪拌した。真空下で溶媒を除去した後、得られた糊状物質を MeOH に溶解し、溶媒を再び蒸発させた。このプロセスを 4 回繰り返した後、残留物を再び MeOH に溶解し、E

t O A c で希釈した。M e O H を蒸発により除去して、白色粉末状固体を得、これは、非常に吸湿性のため、濾過により迅速に収集した。P₂O₅を含む真空デシケーター内で固体を乾燥して、化合物 22 のジメタンスルホン酸塩を白色固体として得た：mp (M e O H / E t O A c) 138 - 140 ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 9.61 (br, 1H), 8.47 (br m, 1H), 8.22 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 2H), 4.53 - 4.51 (m, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 2H), 3.02 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.53 (br m, 2H), 2.45 (s, 3H) 2.31 (s, 6H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 1.37 - 1.28 (m, 2H) .

【0501】

2. マウス

特定病原体フリーNIH - IIIメスマウスに5 × 10⁶ NZM12ヒト黒色腫細胞を摂取し、次いで腫瘍を100 mm³まで成長させた後、化合物 22 のジメタンスルホン酸塩、PLX3397 (ペキシダルチニブ、既知のCSF - 1R阻害剤)又はビヒクルの対照のみを用いて薬物投与を開始した。化合物 22 のジメタンスルホン酸塩を20%ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン中に処方し、i.p.注射により4匹のマウスに毎日、14日間投与し、PLX3397を5% DMSO / 95%メチルセルロース中に処方し、経口経管栄養により4匹のマウスに毎日、14日間投与した。

【0502】

3. 白血球の調製

2.5 mM EDTAで被覆したチューブ内に血液を収集した。ACK溶解液を使用して赤血球を溶解した。残りの白血球を、5 mM EDTA及び0.5% BSAを含むACS緩衝液中での250 × gの遠心分離により2回洗浄した。

【0503】

4. 抗体

抗CD11b及び抗CD24抗体をBiolegendから購入した。

【0504】

5. フローサイトメトリー

白血球を抗CD11b又は抗CD24抗体で濃度1.25 µg / mlで染色し、BD Accuri C6システム内において、それぞれFL - 2A及びFL - 4チャンネルを使用してフローサイトメトリー分析に供した。BD Accuri C6 Plusソフトウェア及びFCS Expressソフトウェアを使用してデータを分析した。

【0505】

6. 結果

図1及び2に示すように、化合物 22 のジメタンスルホン酸塩による黒色腫異種移植を有するマウスの処置により、PLX3397による処置と比較して同様又はより高い程度にCD11b及びCD24陽性細胞のレベルが低下した。これらの図において、*は、ペアードt検定解析を用いて、対照に対する有意性P < 0.05のレベルに等しく、**は、有意性P < 0.01のレベルに等しい。この知見は、2つの化合物が両方とも処置マウスにおいて骨髄系統の細胞数を低下させたことを確認し、これは、CSF1受容体に対するインビボでの活性を有する化合物と一致する。

【0506】

産業上の利用可能性

本明細書に記載する式(I)の化合物は、有用なキナーゼ阻害活性、特にCSF - 1Rに対する阻害活性を有する。従って、これらの化合物は、本明細書に記載したCSF - 1R活性によって仲介されるもの等の様々な疾患及び状態の処置に有用である。そのような疾

患及び状態としては、例えば、増殖性又は新生物疾患及び状態、例えば癌、並びに骨、炎症性及び自己免疫性疾患及び状態が挙げられる。

【 0 5 0 7 】

非限定的に特許、特許出願、雑誌記事、書籍等を含む、本明細書で引用した任意の文献は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書で使用した任意の節の表題は、単に組織化を目的とするものであり、記載される対象物を限定するように解釈されるべきではない。

【 0 5 0 8 】

本発明を実施例及び特定の実施形態を参照して記載してきたが、本発明の範囲を逸脱することなく修正形態及び／又は改善形態がなされ得ることを理解するべきである。

10

20

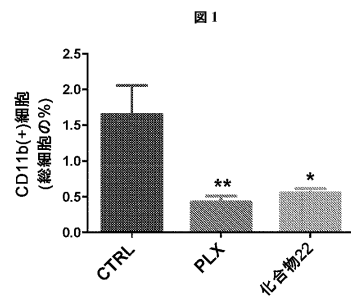
30

40

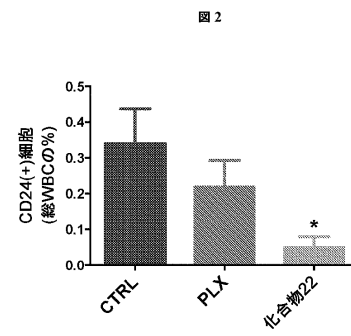
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D	335/16	(2006.01)	C 0 7 D	335/16	
C 0 7 D	409/12	(2006.01)	C 0 7 D	409/12	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	33/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	33/12	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 K	31/352	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 K	31/4433	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/352	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/4433	
A 6 1 K	31/453	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/382	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/4436	(2006.01)	A 6 1 K	31/453	
A 6 1 K	31/473	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/382	
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	31/4436	
			A 6 1 K	31/473	
			A 6 1 K	31/496	
			A 6 1 K	39/395	N
			A 6 1 K	39/395	U
			A 6 1 K	39/395	D

弁理士 武居 良太郎

(72)発明者 アンドリュー ジェイムズ マーシャル

ニュージーランド国, 1 0 1 0, オークランド, シモンズ ストリート 4 9, レベル 1 0, シー
/ オー オークランド ユニサービシーズ リミティド

(72)発明者 クリスティーナ マリー プキャナン

ニュージーランド国, 1 0 1 0, オークランド, シモンズ ストリート 4 9, レベル 1 0, シー
/ オー オークランド ユニサービシーズ リミティド

(72)発明者 ゴードン ウィリアム ルカーストル

ニュージーランド国, 1 0 1 0, オークランド, シモンズ ストリート 4 9, レベル 1 0, シー
/ オー オークランド ユニサービシーズ リミティド

(72)発明者 ルー クオ - リャン

ニュージーランド国, 1 0 1 0, オークランド, シモンズ ストリート 4 9, レベル 1 0, シー
/ オー オークランド ユニサービシーズ リミティド

(72)発明者 ジャック アーカート フラナガン

-
- ニュージーランド国，１０１０，オークランド，シモンズ ストリート ４９，レベル １０，シー
／オー オークランド ユニサービシーズ リミティド
- (72)発明者 ミュリエル ボネット
ニュージーランド国，１０１０，オークランド，シモンズ ストリート ４９，レベル １０，シー
／オー オークランド ユニサービシーズ リミティド
- (72)発明者 ピーター ロビン シェパード
ニュージーランド国，１０１０，オークランド，シモンズ ストリート ４９，レベル １０，シー
／オー オークランド ユニサービシーズ リミティド
- (72)発明者 スティーブン マイケル フレイザー ジェイミソン
ニュージーランド国，１０１０，オークランド，シモンズ ストリート ４９，レベル １０，シー
／オー オークランド ユニサービシーズ リミティド
- (72)発明者 スワルナラサ アクラティヤ ガマゲ
ニュージーランド国，１０１０，オークランド，シモンズ ストリート ４９，レベル １０，シー
／オー オークランド ユニサービシーズ リミティド
- (72)発明者 ウィリアム アレクサンダー デニー
ニュージーランド国，１０１０，オークランド，シモンズ ストリート ４９，レベル １０，シー
／オー オークランド ユニサービシーズ リミティド
- 審査官 三上 晶子
- (56)参考文献 特表２０１０－５０６９４８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１３／１６１８１６（ＷＯ，Ａ１）
国際公開第２０１６／０４０８５８（ＷＯ，Ａ１）
- (58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ２０１／００－５２１／００
Ａ６１Ｋ ３１／３３－３３／４４
Ａ６１Ｐ １／００－４３／００
Ａ６１Ｋ ３９／３９５
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）