

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-507452

(P2014-507452A)

(43) 公表日 平成26年3月27日(2014.3.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 215/22 (2006.01)	C O 7 D 215/22 C S P	4 C O 3 1
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 6 3
A61P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 C O 8 6
A61P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A61P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 253 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2013-557062 (P2013-557062)
 (86) (22) 出願日 平成24年3月5日 (2012.3.5)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年11月5日 (2013.11.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/053731
 (87) 国際公開番号 W02012/119978
 (87) 国際公開日 平成24年9月13日 (2012.9.13)
 (31) 優先権主張番号 61/449, 853
 (32) 優先日 平成23年3月7日 (2011.3.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

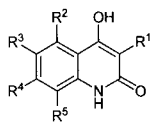
(71) 出願人 591002957
 グラクソスミスクライン・リミテッド・ラ
 イアビリティ・カンパニー
 GlaxoSmithKline LLC
 アメリカ合衆国デラウェア州、ウィルミン
 グトン、コーポレーション、サービス、カ
 ンパニー、センタービル、ロード、271
 1、スウィート、400
 (74) 代理人 100117787
 弁理士 勝沼 宏仁
 (74) 代理人 100107342
 弁理士 横田 修孝
 (74) 代理人 100126099
 弁理士 反町 洋

最終頁に続く

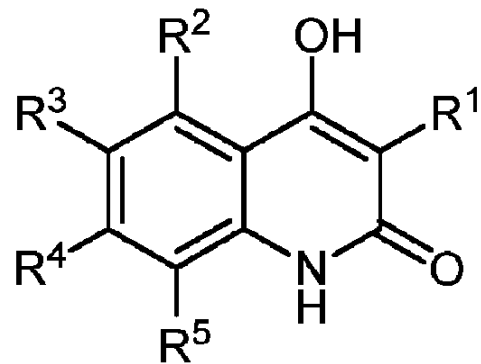
(54) 【発明の名称】 キノリン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の化合物、その塩、それらを含む
 する医薬組成物、およびそれらの医療における使用に関
 する。特に、本発明は、AMPKの活性化剤としての化
 合物に関する。



(1)



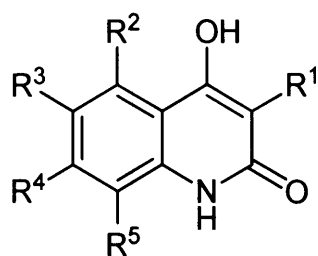
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) の化合物またはその塩：

【化 1】



(I)

10

(式中、

A. R^1 は、

a) $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、およびハロゲンから選択される一つ以上の基によって置換されていてもよい 5-員環ヘテロアリアルであるか、

b) メチル、メトキシ、フルオロ、および CO_2H から選択される基によって置換されていてもよい O-フェニルであるか、

c) H 、 CO_2H 、 CO_2Et 、および NO_2 からなる群より選択されるか、

d) CO_2H 、 Cl 、 F 、メチル、 $-CN$ 、 $-NMe_2$ 、およびメトキシから選択される基によって置換されていてもよいフェニルであるか、

e) 3-ピリジニル、4-ピリジニル、および $-S(O)_n$ -フェニルからなる群より選択されるか、もしくは、

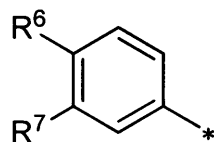
f) O-ピリジン-2-イル、O-(4-メチル-ピリジン-2-イル)、O-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)、および O-(5-メチル-ピリジン-2-イル) からなる群より選択され、

$n = 0$ または 2 であり、

R^2 は、 H であり、

R^3 は、

【化 2】



(*は結合点を示す)

30

40

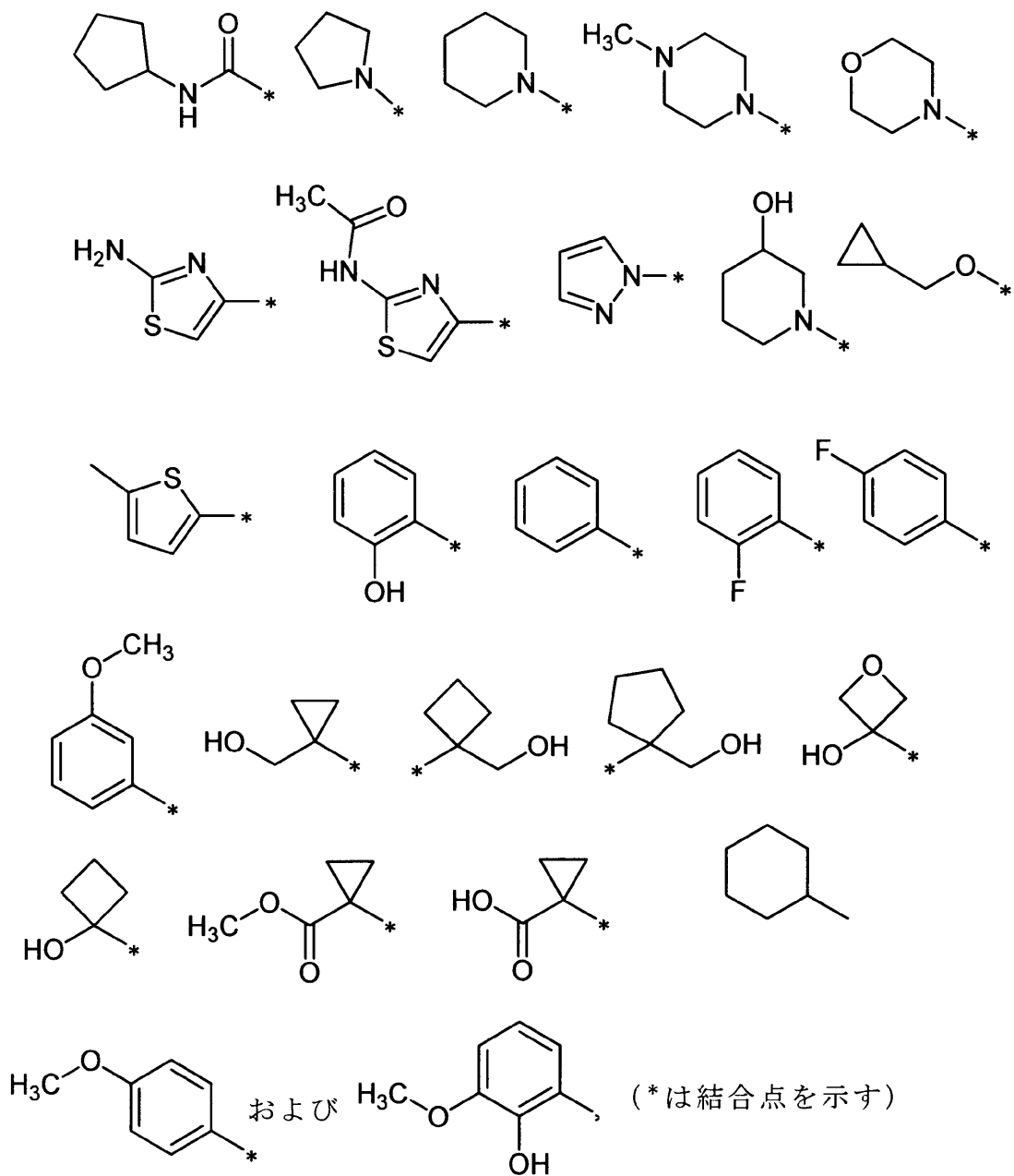
であり、

R^4 は、 Cl であり、

R^5 は、 H であり、ならびに、

R^7 は H であり、および R^6 は、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $-NHC(O)OMe$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 Et 、 iPr 、 $-CH_2OH$ 、および $-CH_2CH_2OH$ からなる群より選択されるか、もしくは、

【化 3】

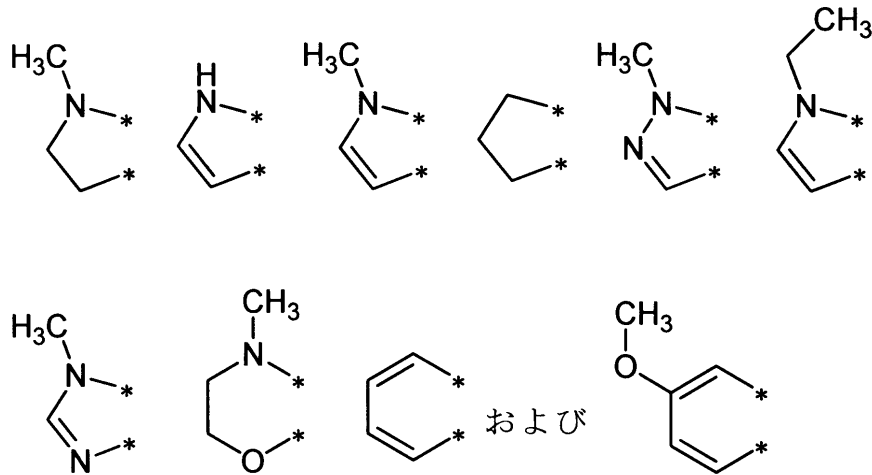


から選択される基であるか、

もしくは、

R⁶ と R⁷ とが一緒になって、下記から選択される基を形成するか：

【化 4】



(*は結合点を示す)

10

i) R^1 = 3 - メトキシフェニルであり、 R^4 は F であり、および R^3 = 4 - (4 - モルホリノ) フェニルであるか、

ii) R^1 = 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イルであり、および R^3 = 3 - ジメチルアミノフェニルであるか、もしくは、

iii) R^1 = 3 - メトキシフェニルであり、および R^3 = 3 - ジメチルアミノフェニルである)。

【請求項 2】

R^1 が、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、およびハロゲンから独立して選択される基によって置換されていてもよい 5 - 員環ヘテロアリールを表す、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその塩。

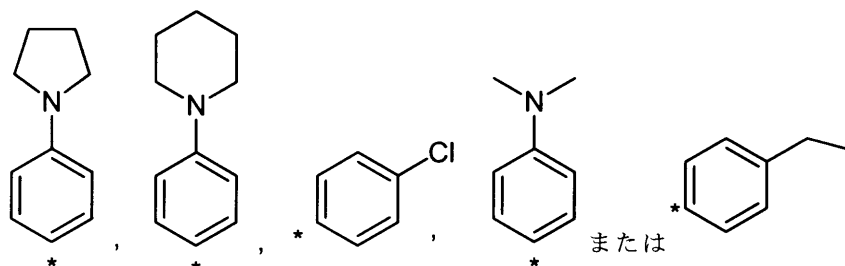
【請求項 3】

R^1 が、メチル、クロロ、プロモ、 CO_2H 、およびメトキシから選択される一つ以上の基によって置換されていてもよい 5 - 員環ヘテロアリールを表す、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物またはその塩。

【請求項 4】

R^3 が下記である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその塩：

【化 5】



(*は結合点を示す)

40

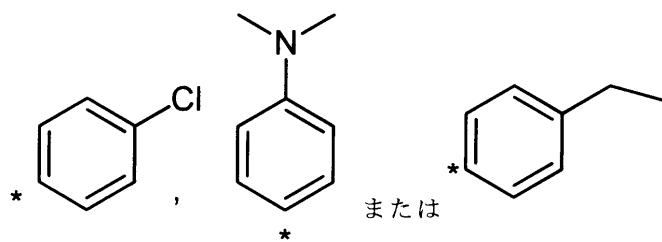
【請求項 5】

R^3 が下記である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその

50

塩：

【化 6】



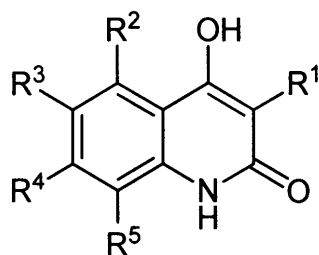
(*は結合点を示す)

10

【請求項 6】

下記式 (A) の化合物またはその塩：

【化 7】



(A)

20

(式中、

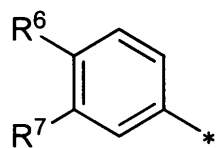
R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、またはハロゲンから独立して選択される基によって置換されていてもよい (5 員環ヘテロアリール) を表し、

R^2 は、H を表し、

R^3 は、

30

【化 8】



(*は結合点を示す)

であり；

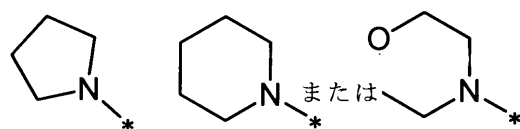
40

R^4 は、クロロを表し、

R^5 は、H を表し、ならびに、

R^7 は H であり、および R^6 は、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $-NHC(O)OMe$ 、 Et 、 iPr からなる群より選択されるか、もしくは、

【化 9】



(*は結合点を示す)

10

から選択される基である)。

【請求項 7】

実施例 1 ~ 196 からなる群より選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその塩。

【請求項 8】

塩が、薬理的に許容可能な塩である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその塩。

【請求項 9】

治療に使用するための、請求項 8 に記載の式 (I) の化合物またはその薬理的に許容可能な塩。

20

【請求項 10】

請求項 8 に記載の式 (I) の化合物またはその薬理的に許容可能な塩であって、但し、前記化合物は、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (2, 5 - ジメチルチアゾール - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、もしくは 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (3' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オンではない、請求項 8 に記載の式 (I) の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の、AMPK 活性化によって媒介される疾患または病態の治療用医薬の製造のための使用。

30

【請求項 11】

請求項 8 に記載の式 (I) またはその薬理的に許容可能な塩であって、但し、前記化合物は、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (2, 5 - ジメチルチアゾール - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、もしくは 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (3' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オンではない、請求項 8 に記載の式 (I) の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の、1 型糖尿病、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、ミトコンドリア障害、筋肉減少症、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、統合失調症、フリードライヒ失調症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、神経炎症、炎症性疼痛、神経因性疼痛、てんか

40

50

ん、ウイルス感染症（HIV、サイトメガロウイルス、もしくはC型肝炎）または、の治療用医薬の製造のための使用。

【請求項 1 2】

A M P K 活性化によって媒介される疾患または病態の治療に用いるための、請求項 8 に記載の式（I）の化合物またはその薬理的に許容可能な塩であって、但し、前記化合物は、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - （3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル） - 6 - （4 - （ピロリジン - 1 - イル）フェニル）キノリン - 2 （1 H） - オン、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - （2 - メチルチアゾール - 4 - イル） - 6 - （4 - （ピペリジン - 1 - イル）フェニル）キノリン - 2 （1 H） - オン、7 - クロロ - 6 - （4 - （ジメチルアミノ）フェニル） - 4 - ヒドロキシ - 3 - （5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル）キノリン - 2 （1 H） - オン、7 - クロロ - 6 - （4 - （ジメチルアミノ）フェニル） - 3 - （2, 5 - ジメチルチアゾール - 4 - イル） - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 （1 H） - オン、もしくは7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - （3' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル） - 3 - （1 H - ピラゾール - 1 - イル）キノリン - 2 （1 H） - オンではない、請求項 8 に記載の式（I）の化合物またはその薬理的に許容可能な塩。

10

【請求項 1 3】

1 型糖尿病、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、ミトコンドリア障害、筋肉減少症、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、統合失調症、フリードライヒ失調症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、神経炎症、炎症性疼痛、神経因性疼痛、てんかん、ウイルス感染症（HIV、サイトメガロウイルス、もしくはC型肝炎）、または癌の治療に用いるための、請求項 8 に記載の式（I）の化合物またはその薬理的に許容可能な塩であって、但し、前記化合物は、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - （3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル） - 6 - （4 - （ピロリジン - 1 - イル）フェニル）キノリン - 2 （1 H） - オン、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - （2 - メチルチアゾール - 4 - イル） - 6 - （4 - （ピペリジン - 1 - イル）フェニル）キノリン - 2 （1 H） - オン、7 - クロロ - 6 - （4 - （ジメチルアミノ）フェニル） - 4 - ヒドロキシ - 3 - （5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル）キノリン - 2 （1 H） - オン、7 - クロロ - 6 - （4 - （ジメチルアミノ）フェニル） - 3 - （2, 5 - ジメチルチアゾール - 4 - イル） - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 （1 H） - オン、もしくは7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - （3' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル） - 3 - （1 H - ピラゾール - 1 - イル）キノリン - 2 （1 H） - オンではない、請求項 8 に記載の式（I）の化合物またはその薬理的に許容可能な塩。

20

30

【請求項 1 4】

請求項 8 に記載の式（I）の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、但し、前記化合物は、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - （3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル） - 6 - （4 - （ピロリジン - 1 - イル）フェニル）キノリン - 2 （1 H） - オン、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - （2 - メチルチアゾール - 4 - イル） - 6 - （4 - （ピペリジン - 1 - イル）フェニル）キノリン - 2 （1 H） - オン、7 - クロロ - 6 - （4 - （ジメチルアミノ）フェニル） - 4 - ヒドロキシ - 3 - （5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル）キノリン - 2 （1 H） - オン、7 - クロロ - 6 - （4 - （ジメチルアミノ）フェニル） - 3 - （2, 5 - ジメチルチアゾール - 4 - イル） - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 （1 H） - オン、もしくは7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - （3' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル） - 3 - （1 H - ピラゾール - 1 - イル）キノリン - 2 （1 H） - オンではない、A M P K 活性化によって媒介される疾患または病態を治療する方法。

40

【請求項 1 5】

請求項 8 に記載の式（I）の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、但し、前記化合物は、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - （3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル） - 6 - （4 - （ピロリジン

50

- 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (2 , 5 - ジメチルチアゾール - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、もしくは7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (3 ' - メトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オンではない、1 型糖尿病、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、ミトコンドリア障害、筋肉減少症、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、統合失調症、フリードライヒ失調症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、神経炎症、炎症性疼痛、神経因性疼痛、てんかん、ウィルス感染症 (H I V 、 サイトメガロウイルス、もしくは C 型肝炎) 、または癌を治療する方法。

10

【発明の詳細な説明】

【発明の背景】

【 0 0 0 1 】

技術分野

本発明は、A M P 活性化タンパク質キナーゼ (A M P K) の活性化剤 (A M P K 活性化剤) である化合物の新規なクラス、前記化合物を含む組成物、合成の方法、および 1 型 (I 型) 糖尿病、2 型 (I I 型) 糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、ミトコンドリア障害、筋肉減少症、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害 (cognitive defect) 、神経変性疾患 (アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病を含むがこれらに限定されない) 、神経障害およびミトコンドリア障害 (統合失調症、フリードライヒ失調症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症を含むがこれらに限定されない) 、神経炎症、炎症性疼痛、神経因性疼痛、てんかん、心虚血、ウィルス感染症 (H I V 、 サイトメガロウイルス、および C 型肝炎) 、または癌などの A M P K によって媒介される種々の疾患の治療におけるそのような化合物の使用に関する。

20

【 0 0 0 2 】

背景技術

A M P K は、細胞のエネルギーホメオスタシスのセンサー因子および制御因子として確立されている (Hardie, D. G. and Hawley, S. A. AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited. Bioessays 23: 1112 (2001)、Kemp, B. E. et. al. AMP-activated protein kinase, super metabolic regulator. Biochem. Soc. Transactions 31:162 (2003)) 。 A M P レベルの上昇に起因するこのキナーゼのアロステリック活性化は、細胞エネルギー枯渇の状態で発生する。その結果としてのターゲット酵素のセリン/スレオニンリン酸化によって、細胞代謝の低エネルギー状態への適応がもたらされる。A M P K 活性化が誘発する変化による正味の効果は、A T P 消費プロセスの阻害、および A T P 産生経路の活性化であり、従って、A T P の貯蔵が再生される。A M P K 基質の例としては、アセチル - C o A - カルボキシラーゼ (A C C) および H M G - C o A - レダクターゼが挙げられる (Carling, D. et. al. A common bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis. FEBS Letters 223:217 (1987)) 。 A C C のリン酸化、従ってその阻害は、脂肪酸合成 (A T P - 消費) の減少、および同時に脂肪酸酸化 (A T P - 産生) の増加を引き起こす。リン酸化およびその結果としての H M G - C o A - レダクターゼの阻害は、コレステロール合成の減少を引き起こす。A M P K のその他の基質としては、ホルモン感受性リパーゼ (Garton, A. J. et. al. Phosphorylation of bovine hormone-sensitive lipase by the AMP-activated protein kinase. A possible antilipolytic mechanism. Eur. J. Biochem. 179:249 (1989)) 、グリセロール - 3 - リン酸アシルトランスフェラーゼ (M uoio, D. M. et.al. AMP-activated kinase reciprocally regulates triacylglycerol s

30

40

50

ynthesis and fatty acid oxidation in liver and muscle: evidence that sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase is a novel target. *Biochem. J.* 338:783 (1999))、マロニル-CoA デカルボキシラーゼ (Saha, A. K. et. al. Activation of malonyl-CoA decarboxylase in rat skeletal muscle by contraction and the AMP-activated protein kinase activator 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside. *J. Biol. Chem.* 275:24279 (2000)) が挙げられ、その一部は、メタボリックシンドロームのコンポーネントにおける薬物ターゲットの可能性を有する。AMPK 活性化を通して制御されていると考えられるさらなるプロセスで、その正確な AMPK 基質がまだ識別されていないものとしては、骨格筋におけるグルコース輸送の刺激、ならびに肝臓での脂肪酸およびグルコース代謝における重要遺伝子の発現制御が挙げられる (Hardie, D. G. and Hawley, S. A. AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited. *Bioessays* 23: 1112 (2001)、Kemp, B. E. et. al. AMP-activated protein kinase, a super metabolic regulator. *Biochem. Soc. Transactions* 31:162 (2003)、Musì, N. and Goodyear, L. J. Targeting the AMP-activated protein kinase for the treatment of Type 2 diabetes. *Current Drug Targets-Immune, Endocrine and Metabolic Disorders* 2:119 (2002))。例えば、肝臓グルコース産生における重要な酵素であるグルコース-6-ホスファターゼ (Lochhead, P. A. et. al. 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside mimics the effects of insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PECK and glucose-6-phosphatase. *Diabetes* 49:896 (2000)) および重要な脂質生成転写因子である SREBP-1c (Zhou, G. et. al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *The J. of Clin. Invest.* 108: 1167 (2001)) の発現の低下が、AMPK 刺激後に見出されている。

10

20

30

40

50

【0003】

より最近になって、細胞だけでなく、全身のエネルギー代謝の制御にも AMPK が関与していることが明らかになってきた。脂肪細胞由来ホルモンであるレプチンが、AMPK の刺激を、従って、骨格筋における脂肪酸酸化の増加を引き起こすことが示された (Minkoshi, Y. et. al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 415: 339 (2002))。別の脂肪細胞由来ホルモんで、炭水化物および脂質代謝の改善をもたらすアディポネクチンが、肝臓および骨格筋において AMPK を刺激することが実証された (Yamauchi, T. et. al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine* 8: 1288 (2002)、Tomas, E. et. al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: Acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *PNAS* 99: 16309(2002))。このような状況における AMPK の活性化は、細胞 AMP レベルの上昇に対しては独立であり、むしろ一つ以上のまだ識別されていない上流のキナーゼによるリン酸化に起因するものと思われる。

【0004】

上述の AMPK 活性化の結果に関する知見に基づいて、AMPK の生体内活性化から特定の有益な効果が期待される可能性がある。肝臓において、糖新生酵素の発現の減少は、肝臓グルコース産生を減少させ、グルコースホメオスタシスを改善する可能性があり、脂質代謝における重要な酵素の直接の阻害および/またはその発現の減少はいずれも、脂肪酸およびコレステロール合成の減少、ならびに脂肪酸酸化の増加を引き起こす可能性がある。骨格筋における AMPK の刺激は、グルコース取り込みおよび脂肪酸酸化を増加してグルコースホメオスタシスの改善をもたらす、ならびに筋細胞内トリグリセリド蓄積の低下により、インスリン作用を改善する可能性がある。最後に、エネルギー消費の増加は、体重の減少をもたらす可能性がある。メタボリックシンドロームにおけるこれらの効果の組み合わせは、循環器疾患発症のリスクの低減が期待される可能性がある。

【0005】

この仮説は、げっ歯類におけるいくつかの研究によって支持されている (Bergeron, R.

et. al. Effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1(beta)-D-ribofuranoside infusion on in vivo glucose metabolism in lean and obese Zucker rats. Diabetes 50:1076 (2001)、Song, S. M. et. al. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulin-resistant diabetic (ob/ob) mice. Diabetologia 45:56 (2002)、Halseth, A. E. et. al. Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations. Biochem. and Biophys. Res. Comm. 294:798 (2002)、Buhl, E. S. et. al. Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome. Diabetes 51: 2199 (2002))。最近まで、ほとんどの生体内研究は、ZMPの細胞透過性前駆体であるAMPK活性化剤AICARに依存してきた。ZMPは、細胞内AMPミミックとして作用するものであり、十分高いレベルまで蓄積されると、AMPK活性を刺激することができる (Corton, J. M. et. al. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside, a specific method for activating AMP-activated protein kinase in intact cells? Eur. J. Biochem. 229: 558 (1995))。しかし、ZMPは、その他の酵素の制御におけるAMPミミックとしても作用し、従って、特異的AMPK活性化剤ではない (Musì, N. and Goodyear, L. J. Targeting the AMP-activated protein kinase for the treatment of Type 2 diabetes. Current Drug Targets-Immune, Endocrine and Metabolic Disorders 2:119 (2002))。いくつかの生体内(in vivo)研究により、肥満症および2型糖尿病のげっ歯類モデルにおいて、急性および慢性の両AICAR投与の有益な効果の実証されている (Bergeron, R. et. al. Effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1(beta)-D-ribofuranoside infusion on in vivo glucose metabolism in lean and obese Zucker rats. Diabetes 50:1076 (2001)、Song, S. M. et. al. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside treatment improves glucose homeostasis in insulin-resistant diabetic (ob/ob) mice. Diabetologia 45:56 (2002)、Halseth, A. E. et. al. Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations. Biochem. and Biophys. Res. Comm. 294:798 (2002)、Buhl, E. S. et. al. Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome. Diabetes 51: 2199 (2002))。例えば、ブッカー (fa/fa) 肥満ラットにAICARを7週間投与すると、血漿中トリグリセリドおよび遊離脂肪酸の低下、HDLコレステロールの増加、ならびに経口グルコース負荷試験で評価した場合のグルコース代謝の正常化をもたらされる (Minokoshi, Y. et. al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nature 415: 339 (2002))。ob/obおよびdb/dbマウスのいずれにおいても、AICARを8日間投与すると、血中グルコースが35%低下する (Halseth, A. E. et. al. Acute and chronic treatment of ob/ob and db/db mice with AICAR decreases blood glucose concentrations. Biochem. and Biophys. Res. Comm. 294:798 (2002))。AICARに加えて、糖尿病薬であるメトホルミンが、高濃度にて生体内でAMPKを活性化することができることがより最近になって見出されたが (Zhou, G. et. al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. The J. of Clin. Invest. 108: 1167 (2001)、Musì, N. et. al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with Type 2 diabetes. Diabetes 51: 2074 (2002))、その抗糖尿病作用がどの程度この活性化によるものであるかは明らかにする必要がある。レブチンおよびアディポネクチンの場合と同様に、メトホルミンの刺激効果は、ミトコンドリア呼吸鎖複合体1の緩やかな阻害を介する間接的なものである (Leverve X.M. et al. Mitochondrial metabolism and type-2 diabetes: a specific target of metformin. Diabetes Metab. 29: 6588 (2003))。薬理的介入に加えて、いくつかのトランスジェニックマウスモデルがここ数年の間に開発されており、最初の結果が入手可能となりつつあるところである。トランスジェニックマウスの骨格筋におけるドミナントネガティブAMPKの発現により、グルコース輸送の刺激に対する

10

20

30

40

50

A I C A R 効果は、A M P K 活性化に依存することが実証され (Mu, J. et. al. A role for AMP-activated protein kinase in contraction and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle. *Molecular Cell* 7: 1085 (2001))、従って、恐らくは非特異的 Z M P 効果によって引き起こされたものではないと思われる。その他の組織における類似の研究は、A M P K 活性化の結果をさらに明らかにする補助となるであろう。A M P K の薬理的活性化は、グルコースおよび脂質代謝の改善、ならびに体重の減少により、メタボリックシンドロームに関連する有益性を有し得るものと考えられる。患者がメタボリックシンドロームを有すると見なすためには、以下の 5 つの基準のうちの 3 つを満たす必要がある: 130 / 85 mmHg を超える血圧の上昇、110 mg / dL を超える空腹時血中グルコース、ウエスト周囲 40 インチ (男性) または 35 インチ (女性) を超える腹部肥満、ならびに 150 mg / dL を超えるトリグリセリドの増加、または 40 mg / dL (男性) もしくは 50 mg / dL (女性) 未満の H D L コレステロールの減少によって定められる血中脂質変化。従って、メタボリックシンドロームを有すると見なされる患者における A M P K の活性化を通して達成することができる効果の組み合わせは、このターゲットへの関心を高めることになるであろう。

【 0 0 0 6 】

A M P K 活性化の結果として血圧が低下することが報告されており (Buhl, E. S. et. al. Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying feature of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 51: 2199 (2002))、従って、A M P K の活性化は、高血圧症において有益な効果を有する可能性がある。上述の効果の一部またはすべての組み合わせを通して、A M P K の刺激は、循環器疾患 (例: M I、脳卒中) の発症を低減し得る。脂肪酸合成の増加は、多くの腫瘍細胞に特徴的であり、従って、A M P K の活性化を通しての脂肪酸合成の減少は、癌の治療法として有用である可能性がある (Huang X. et al. Important role of the LKB1-AMPK pathway in suppressing tumorigenesis in PTEN-deficient mice. *Biochem J* . 412: 211 (2008)。A M P K はまた、代謝性腫瘍抑制因子と見なすこともでき、A M P K 活性化剤は、癌治療全般において有用である可能性がある (Luo Z. Et al. AMPK as a metabolic tumor suppressor: control of metabolism and cell growth. *Future Oncol* . 6: 457 (2010))。メトホルミン、A I C A R、または A - 7 6 9 6 6 2 などの公知の A M P K 活性化剤を用いた L K B 1 / A M P K / m T O R 系の薬理的活性化は、ほとんどの研究において、癌細胞成長の劇的な抑制を誘発しており、このことは、L K B 1 / A M P K の腫瘍抑制機能を強化することが、固形腫瘍 (乳癌または前立腺癌など) および血液癌 (急性骨髄性白血病または慢性骨髄性白血病など) の両方に対して価値のある治療戦略であることを示している (Green A.S. et al. LKB1/AMPK/mTOR signaling pathway in hematological malignancies: From metabolism to cancer cell biology. *Cell Cycle* 10: 2115 (2011) . Micic D. et al. Metformin: Its emerging role in oncology. *Hormones* 10:5 (2011))。A M P K がいくつかの腫瘍抑制因子と関連していることは、A M P K 活性化剤を用いたこの経路の治療的操作が、ポイツ - ジェガース症候群、すなわち、報告された全ケースのうちの少なくとも 80 % が A M P K の上流キナーゼである L K B 1 をコードする遺伝子 (染色体 19 p 13 . 3) を不活性化する変異によって引き起こされる優性遺伝性癌素因症候群、などの癌を有する患者においてさらなる研究を行うに値することを示唆するものである (Shackelford D.B., Shaw R.J. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression. *Nature Rev. Cancer* 2009, 9: 563 (2009) . Carling D. LKB1: a sweet side to Peutz-Jeghers syndrome? *TRENDS in Molecular Medicine* 12: 144 (2006))。

【 0 0 0 7 】

A M P K の刺激は、星状細胞からのケトン体の産生を刺激することが示されており (Blazquez, C. et. al. The AMP-activated protein kinase is involved in the regulation of ketone body production by astrocytes. *J. Neurochem.* 73: 1674 (1999))、従って、脳の虚血性イベントを治療するための戦略である可能性がある。A M P K の刺激は、

マウスモデルにおいて、認知および神経変性疾患を改善することが示されている (Dagon Y. et al. Nutritional status, cognition, and survival: a new role for leptin and AMP kinase. J. Biol. Chem. 280:42142 (2005))。AMPKの刺激は、骨格筋における脱共役タンパク質3 (UCP3) の発現を刺激することが示されており (Zhou, M. et al. UCP-3 expression in skeletal muscle: effects of exercise, hypoxia, and AMP-activated protein kinase. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 279: E622 (2000))、従って、活性酸素種による損傷を防ぐ方法である可能性がある。内皮型NOシンターゼ (eNOS) は、AMPK媒介リン酸化を通して活性化されることが示されており (Chen, Z.-P., et al. AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase. FEBS Letters 443: 285 (1999))、従って、AMPK活性化は、局所循環系を改善するために用いられ得る。AMPKはまた、リン酸化を通してPGC-1アルファ活性に直接影響を与え、そしてミトコンドリアの生合成を制御するという報告もなされている (Jager S, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1alpha. Proc Natl Acad Sci 104:12017 (2007))。AMPK活性化は、この場合、ミトコンドリア障害 (例: 筋肉減少症 (サルコペニア (sarcopenia)) およびいくつかのミトコンドリア奇病 (mitochondrial rare diseases)) を治療するための方法であり得る。最近、ウイルス感染症に対するAMPK活性の有益な効果を記載したいくつかの報告がなされている。ウイルス感染症が、感染した細胞または組織におけるAMPK活性を低下させることが見出されていると共に、AMPK活性化は、抗ウイルス治療法として提案されている (Mankouri J. et al., Enhanced hepatitis C virus genome replication and lipid accumulation mediated by inhibition of AMP-activated protein kinase, Proc Natl Acad Sci 107: 11549 (2010))。

【0008】

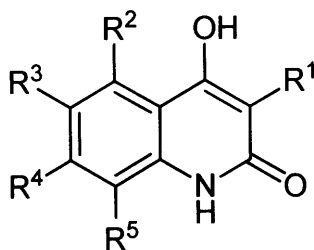
AMPK活性化剤の使用は、A-769662 (Kim A.S. et al. A small molecule AMPK activator protects the heart against ischemia-reperfusion injury. J. Mol. Cell. Cardiology 51: 24 (2011)) またはメトホルミン (Yin M. et al. Metformin improves cardiac function in a non-diabetic rat model of 2 post-MI heart failure Am J Physiol Heart Circ Physiol 301: H459 (2011)) で実証されたように、心臓およびその他の固形臓器を心虚血から保護するための戦略であり得る。

【発明の概要】

【0009】

本発明は、下記式 (I) の化合物またはその塩を提供する：

【化1】



(I)

(式中、

A. R¹ は、

a) -CH₃、-OCH₃、-OH、-CH₂OH、-CF₃、-OCF₃、-CN、-CO₂H、-CH₂CO₂H、-CONH₂、-NH₂、およびハロゲンから選択される一つ以上の基によって置換されていてもよい5-員環ヘテロアールであるか；

b) メチル、メトキシ、フルオロ、およびCO₂Hから選択される基によって置換されていてもよいO-フェニルであるか；

10

20

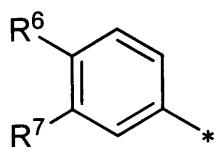
30

40

50

- c) H、CO₂H、CO₂Et、およびNO₂ からなる群より選択されるか；
- d) CO₂H、Cl、F、メチル、-CN、-NMe₂、およびメトキシから選択される基によって置換されていてもよいフェニルであるか；
- e) 3-ピリジニル、4-ピリジニル、および-S(O)_n-フェニルからなる群より選択されるか；もしくは、
- f) O-ピリジン-2-イル、O-(4-メチル-ピリジン-2-イル)、O-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)、およびO-(5-メチル-ピリジン-2-イル)からなる群より選択され；
- n = 0 もしくは 2 であり；
- R² は、H であり；
- R³ は、
- 【化 2】

10

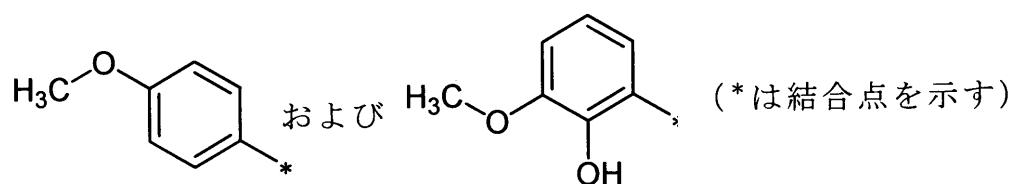
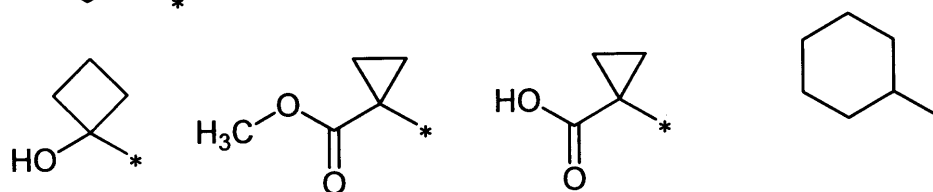
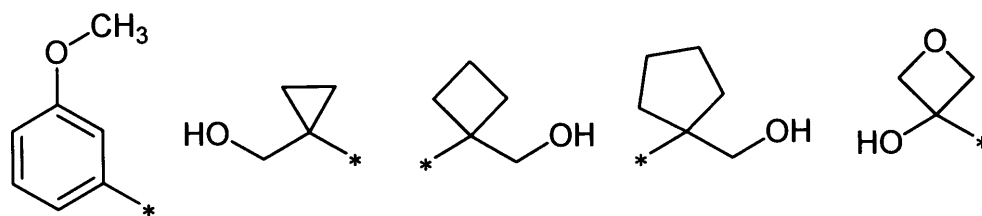
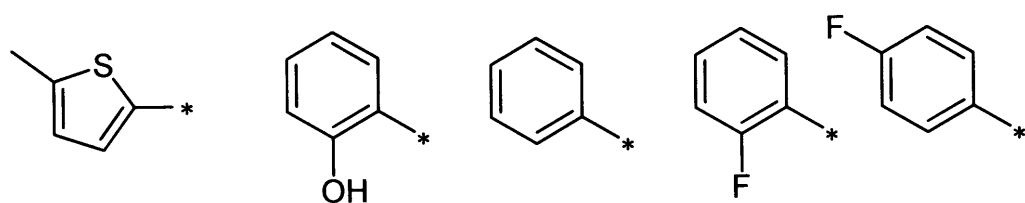
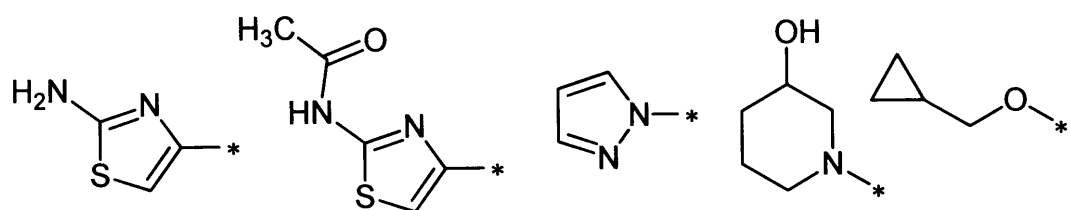
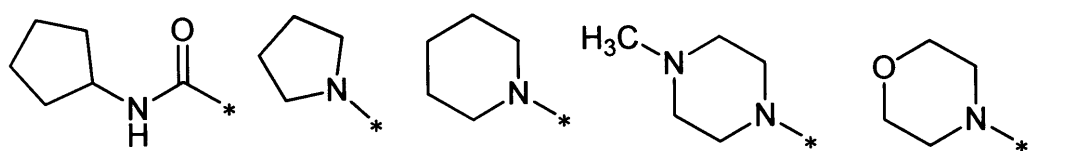


(*は結合点を示す)

20

- であり；
- R⁴ は、Cl であり；
- R⁵ は、H であり；ならびに、
- R⁷ は、H であり、および R⁶ は、NHMe、NMe₂、-NHC(O)OMe、-OMe、-OEt、Et、iPr、-CH₂OH、および-CH₂CH₂OH からなる群より選択されるか、もしくは、

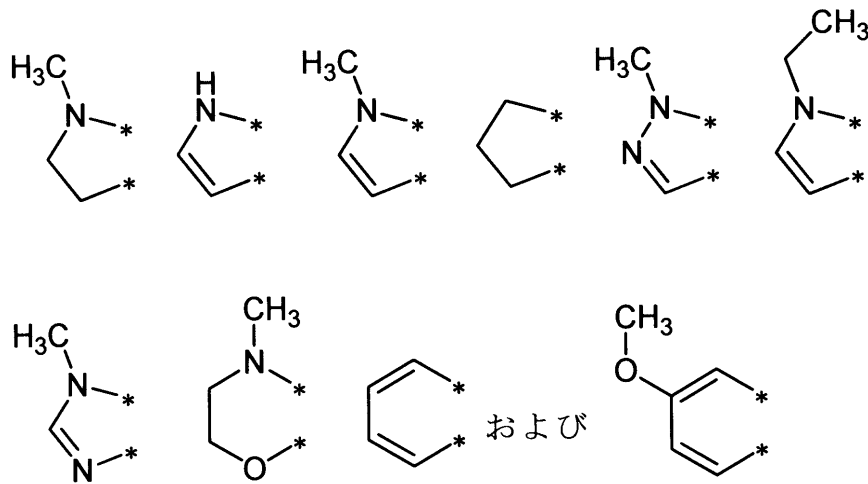
【化 3】



から選択される基であるか、もしくは、

R⁶ と、R⁷ とが一緒になって、下記から選択される基を形成するか：

【化 4】



(*は結合点を示す)

または、

B .

i) R^1 = 3 - メトキシフェニルであり、 R^4 は F であり、および R^3 = 4 - (4 - 20
 モルホリノ) フェニルであるか ;

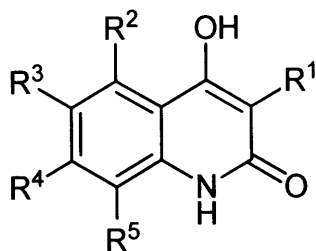
i i) R^1 = 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イルであり、および R^3 = 3 - ジメチ
 ルアミノフェニルであるか ; もしくは、

i i i) R^1 = 3 - メトキシフェニルであり、および R^3 = 3 - ジメチルアミノフェ
 ニルである) 。

【 0 0 1 0 】

さらなる側面では、本発明は、式 (A) の化合物を提供し、

【化 5】



(A)

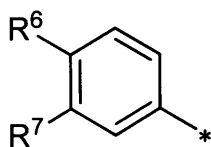
(式中、

R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C$ 40
 N 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、またはハロゲンから独立
 して選択される基によって置換されていてもよい - (5 員環ヘテロアリアル) を表し ;

R^2 は、H を表し ;

R^3 は、

【化 6】



(*は結合点を示す)

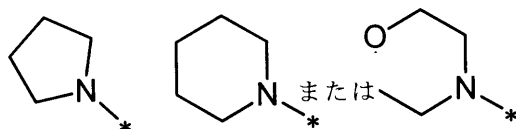
であり；

R⁴ は、クロロを表し；

R⁵ は、Hを表し；ならびに、

R⁷ は、Hであり、および R⁶ は、NHMe、NMe₂、-NHC(O)OMe、Et、iPr からなる群より選択されるか、もしくは、

【化 7】



(*は結合点を示す)

から選択される基である)。

【0011】

別の側面では、本発明は、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0012】

別の側面では、本発明は、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、1型糖尿病、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、ミトコンドリア障害、筋肉減少症、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、神経変性疾患(アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病を含むがこれらに限定されない)、神経障害およびミトコンドリア障害(統合失調症、フリードライヒ失調症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症を含むがこれらに限定されない)、神経炎症、炎症性疼痛、神経因性疼痛、てんかん、心虚血、ウイルス感染症(HIV、サイトメガロウイルス、もしくはC型肝炎)、または癌を治療する方法を提供する。

【0013】

別の側面では、本発明は、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、1型糖尿病、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、ミトコンドリア障害、筋肉減少症、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、統合失調症、フリードライヒ失調症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、神経炎症、炎症性疼痛、神経因性疼痛、てんかん、心虚血、ウイルス感染症(HIV、サイトメガロウイルス、もしくはC型肝炎)、または癌を治療する方法を提供する。

【0014】

別の側面では、本発明は、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、お

よび癌を治療する方法を提供する。

【0015】

別の側面では、本発明は、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、2型糖尿病、肥満症、または脂質代謝異常を治療する方法を提供する。

【0016】

別の側面では、本発明は、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、癌を治療する方法を提供する。

【0017】

別の側面では、本発明は、ヒトまたは動物の医学的治療に用いるための、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩を提供する。

10

【0018】

別の側面では、本発明は、1型糖尿病、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、ミトコンドリア障害、筋肉減少症、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、神経変性疾患(アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病を含むがこれらに限定されない)、神経障害およびミトコンドリア障害(統合失調症、フリードライヒ失調症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症を含むがこれらに限定されない)、神経炎症、炎症性疼痛、神経因性疼痛、てんかん、心虚血、ウイルス感染症(HIV、サイトメガロウイルス、もしくはC型肝炎)、または癌の治療に用いるための、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩を提供する。

20

【0019】

別の側面では、本発明は、1型糖尿病、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、ミトコンドリア障害、筋肉減少症、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、統合失調症、フリードライヒ失調症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、神経炎症、炎症性疼痛、神経因性疼痛、てんかん、ウイルス感染症(HIV、サイトメガロウイルス、もしくはC型肝炎)、または癌の治療に用いるための、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩を提供する。

【0020】

別の側面では、本発明は、糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、または癌の治療に用いるための、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩を提供する。

30

【0021】

別の側面では、本発明は、2型糖尿病、肥満症、または脂質代謝異常の治療に用いるための、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩を提供する。

【0022】

別の側面では、本発明は、癌の治療に用いるための、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩を提供する。

【0023】

別の側面では、本発明は、1型糖尿病、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、ミトコンドリア障害、筋肉減少症、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、神経変性疾患(アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病を含むがこれらに限定されない)、神経障害およびミトコンドリア障害(統合失調症、フリードライヒ失調症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症を含むがこれらに限定されない)、神経炎症、炎症性疼痛、神経因性疼痛、てんかん、心虚血、ウイルス感染症(HIV、サイトメガロウイルス、もしくはC型肝炎)、または癌の治療のための医薬の製造における、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の使用を提供する。

40

【0024】

別の側面では、本発明は、1型糖尿病、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、ミトコンドリア障害、筋肉減少症、肥満症、高血圧

50

症、脳虚血、認知障害 アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、統合失調症、フリードライヒ失調症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、神経炎症、炎症性疼痛、神経因性疼痛、てんかん、ウイルス感染症（HIV、サイトメガロウイルス、もしくはC型肝炎）、または癌の治療のための医薬の製造における、式（I）の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の使用を提供する。

【0025】

別の側面では、本発明は、糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、または癌の治療のための医薬の製造における、式（I）の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の使用を提供する。

【0026】

別の側面では、本発明は、2型糖尿病、肥満症、または脂質代謝異常の治療のための医薬の製造における、式（I）の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の使用を提供する。

10

【0027】

別の側面では、本発明は、癌の治療のための医薬の製造における、式（I）の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の使用を提供する。

【発明の具体的説明】

【0028】

本明細書に記載する本発明のすべての側面および実施形態は、特に断りのない限り、式（I）の化合物に関する。

20

【0029】

本発明の一つの側面では、 R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、またはハロゲンから独立して選択される基によって置換されていてもよい（5員環ヘテロアリール）を表す。

【0030】

本発明の別の側面では、 R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、およびハロゲンから独立して選択される基によって置換されていてもよいイソキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1H-1, 2, 4-トリアゾリル、または1H-1, 2, 3-トリアゾリルを表す。

30

【0031】

本発明の別の側面では、 R^1 は、メチル、クロロ、プロモ、 CO_2H 、およびメトキシから選択される一つ以上の基によって置換されていてもよい、少なくとも一つのNヘテロ原子を含有する5-員環ヘテロアリールを表す。

【0032】

本発明の別の側面では、 R^1 は、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CO_2H$ 、またはハロゲンから独立して選択される基によって置換されていてもよいイソキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1H-1, 2, 4-トリアゾリル、または1H-1, 2, 3-トリアゾリルを表す。

40

【0033】

本発明の別の側面では、 R^1 は、3-メチル-5-イソキサゾリル、1-ピラゾリル、3-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-4-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、3-カルボキシ-1-ピロリル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、4-メチル-1-ピラゾリル、4-カルボキシ-1-ピラゾリル、1-メチル-4-ピラゾリル、3-メチル-5-ピラゾリル、および4-クロロ-1-ピラゾリルから選択される基を表す。

【0034】

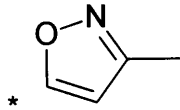
本発明の別の側面では、 R^1 は、 $-CH_3$ 基によって置換されていてもよい（5員環ヘテロアリール）を表す。

50

【 0 0 3 5 】

本発明の別の側面では、 R^1 は、下記を表す：

【 化 8 】



(*は結合点を示す)

10

【 0 0 3 6 】

本発明の一つの側面では、 R^1 は、メチル、メトキシ、フルオロ、エトキシ、および C_2H_5 から選択される基によって置換されていてもよい O -フェニルを表す。

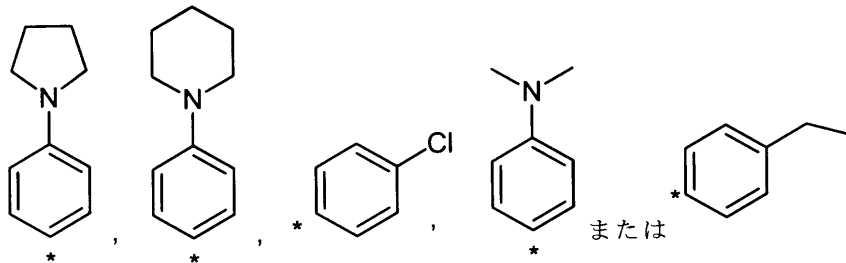
【 0 0 3 7 】

本発明のさらなる側面では、 R^1 は、メトキシによって置換されていてもよい O -フェニルを表す。

【 0 0 3 8 】

本発明の別の側面では、 R^3 は、下記を表す：

【 化 9 】



(*は結合点を示す)

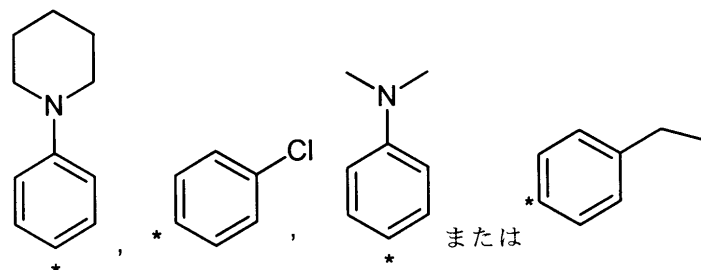
20

30

【 0 0 3 9 】

本発明の別の側面では、 R^3 は、下記を表す：

【 化 1 0 】



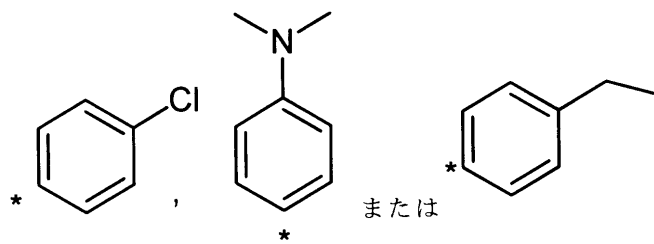
(*は結合点を示す)

40

【 0 0 4 0 】

本発明のさらなる側面では、 R^3 は、下記を表す：

【化 1 1】



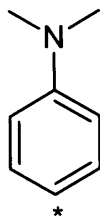
(*は結合点を示す)

10

【0041】

本発明の別の側面では、 R^3 は、下記を表す：

【化 1 2】



(*は結合点を示す)

20

【0042】

本発明の側面の各々は、特に断りのない限り、独立している。しかしながら、当業者であれば、本明細書に記載の側面の変更はすべて、本発明の範囲内であることは理解されるであろう。従って、本発明は、本明細書に記載の適切で都合良く、例示されている側面のすべての組み合わせを包含することは理解されたい。

【0043】

本明細書で用いられる場合、「アルキル」の用語は、指定された数の炭素原子を含有する直鎖状または分岐鎖状炭化水素鎖を意味する。例えば、 $-C_{1-4}$ アルキルとは、少なくとも1個、最大で4個の炭素原子を含有する直鎖状または分岐鎖状「アルキル」を意味する。本明細書で用いられる場合、「アルキル」の例としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、イソブチル、イソプロピル、および t -ブチルが挙げられる。

30

【0044】

本明細書で用いられる場合、「 $-C_{6-10}$ アリール」の用語は、6から10個の炭素環原子を含有する芳香族炭素環式部分を意味する。この定義には、単環式および二環式環系の両方、ならびにその少なくとも一部分が芳香族であり、それ以外の部分が飽和、部分不飽和、もしくは完全不飽和である二環式構造が含まれる。本明細書で用いられる場合、アリール基の例としては、これらに限定されないが、ナフチル、インダニル、インデニル、アズレニル、アズラニル、フェニル、およびナフチルが挙げられ；さらに特にはフェニルが挙げられる。

40

【0045】

本明細書で用いられる場合、「ハロゲン」または「ハロ」の用語は、フッ素（フルオロ）、塩素（クロロ）、臭素（プロモ）、またはヨウ素（ヨード）原子を意味する。

【0046】

本明細書で用いられる場合、「 $-(5\text{員環ヘテロアリール})$ 」の用語は、5個の環原子を含有し、そのうちの1、2、3、または4個はヘテロ原子であり、そのうちの少なくとも

50

も 1 個が N であり、残りの 1、2、または 3 個が、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択され、残りの環原子は炭素である芳香族環式基を意味する。「- (5 員環ヘテロアール)」の例としては、これらに限定されないが、イソキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピロリル、およびチアゾリル、好ましくは、イソキサゾリル、ピラゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、1H-1,2,4-トリアゾリル、チアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、および 1,2,4-オキサジアゾリルが挙げられる。

【0047】

本明細書で用いられる場合、「置換される」の用語は、名称が挙げられている 1 もしくは複数の置換基による置換を意味し、特に断りのない限り、多置換度も許容される。

10

【0048】

本明細書で用いられる場合、「一つ以上の基」の用語は、1、2、または 3 つの基、好ましくは 1 または 2 つの基を意味する。

【0049】

誤解を避けるために、「独立して」の用語は、2 つ以上の置換基がいくつかの可能な置換基から選択される場合に、それらの置換基が同一または異なっていてよいことを意味する。

【0050】

本発明にはまた、薬理的に許容可能な塩複合体も含まれる。本発明の特定の実施形態では、式 I に従う化合物の薬理的に許容可能な塩が、対応する遊離塩基または遊離酸よりも好ましい場合があり、それは、そのような塩が、分子により高い安定性または溶解性を付与し、それによって剤形への製剤が容易となるからである。従って、本発明はまた、式 (I) の化合物の薬理的に許容可能な塩も包含する。

20

【0051】

従って、本発明の一つの側面では、式 (I) の化合物、またはその塩が提供され、ここでその塩は、薬理的に許容可能な塩である。

【0052】

本明細書で用いられる場合、「薬理的に許容可能な」の用語は、一般的に生理学的に許容され、対象 (例: ヒト) に投与された場合に、通常、不都合な反応を起こすことのない塩、分子要素、および組成物のその他の成分を意味する。「薬理的に許容可能な」の用語はまた、対象、より詳細にはヒトでの使用について、連邦政府もしくは州政府の監督機関によって承認されているか、または米国薬局方もしくはその他の一般的に認識されている薬局方に掲載されていることも意味する。

30

【0053】

本明細書で用いられる場合、「対象」の用語は、動物、特に哺乳類、より詳細にはヒトまたは家庭用動物または疾患のモデルとしての役割を有する動物 (例: マウス、サルなど) を意味する。一つの側面では、対象はヒトである。

【0054】

医療での使用に適する式 (I) の化合物の塩は、対イオンが薬理的に許容可能な塩である。しかし、薬理的に許容可能なものではない対イオンを有する塩は、例えば、式 (I) のその他の化合物およびその薬理的に許容可能な塩の作製時の中間体として用いられる場合、本発明の範囲内である。

40

【0055】

適切な薬理的に許容可能な塩は、当業者には明らかであり、例えば、アンモニウム塩、ナトリウムおよびカリウムによるものなどのアルカリ金属塩、カルシウムおよびマグネシウムによるものなどのアルカリ土類金属塩、ならびにイソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、および N-メチル-D-グルカミンなどの一級、二級、および三級アミンの塩を含む有機塩基との塩を例とする塩基付加塩、または例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、酢酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、フマル

50

酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ギ酸塩、グルコン酸塩、コハク酸塩、ビルビン酸塩、シュウ酸塩、オキサロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、サッカレート、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、およびイセチオン酸塩を例とする無毒性塩を形成する酸から形成される酸付加塩、が挙げられる。適切な塩に関するレビューについては、Berge et al. J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19を参照されたい。本発明は、式 (I) の化合物の塩の全ての可能な化学量論的および非化学量論的形態をその範囲内に含む。

【 0 0 5 6 】

有機化学の当業者であれば、多くの有機化合物が、それらがその中で反応される、またはそれらがそれから析出または結晶化されるものである溶媒と共に、複合体を形成し得ることは理解される。このような複合体は、「溶媒和物」として知られる。

10

【 0 0 5 7 】

式 (I) の化合物の溶媒和物、および式 (I) の化合物の塩の溶媒和物は、本発明の範囲内に含まれる。

【 0 0 5 8 】

本明細書で用いられる場合、「溶媒和物」の用語は、溶質（本発明では、式 (I) の化合物またはその塩）と溶媒とによって形成される種々の化学量論の複合体を意味する。本発明の目的のために、そのような溶媒は、溶質の生物学的活性に干渉してはならない。適切な溶媒の例としては、これらに限定されないが、水、メタノール、エタノール、および酢酸が挙げられる。好ましくは、用いられる溶媒は、薬理的に許容可能な溶媒である。最も好ましくは、用いられる溶媒は水であり、この溶媒和物は、水和物と称される場合もある。

20

【 0 0 5 9 】

医療での使用に適する式 (I) の化合物の溶媒和物は、溶媒が薬理的に許容可能な場合のものである。しかし、薬理的に許容可能なものではない溶媒を有する溶媒和物は、例えば、式 (I) のその他の化合物およびその薬理的に許容可能な塩の作製時の中間体として用いる場合、本発明の範囲内である。

【 0 0 6 0 】

一つの側面では、式 (I) の化合物は、薬理的に許容可能な塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物の形態であってよい。さらなる側面では、式 (I) の化合物は、薬理的に許容可能な塩の形態であってよい。

30

【 0 0 6 1 】

本明細書で用いられる場合、「(複数の) 本発明の化合物」の用語は、式 (I) に従う化合物およびその薬理的に許容可能な塩を意味する。「(一つの) 本発明の化合物」の用語は、以下で定める本発明の化合物のいずれか一つを意味する。

【 0 0 6 2 】

式 (I) の化合物のプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。

【 0 0 6 3 】

本明細書で用いられる場合、「プロドラッグ」の用語は、例えば血中での加水分解により、医療的効果を有するその活性形態へ体内で変換される化合物を意味する。薬理的に許容可能なプロドラッグは、T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series、およびEdward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987、およびD. Fleishner, S. Ramon and H. Barba " Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs ", Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130、に記載されている。プロドラッグは、そのようなプロドラッグが患者へ投与された場合に生体内で構造 (I) の化合物を放出する、いずれかの共有結合された担体である。プロドラッグは、修飾が生体内で開裂されて親化合物が得られるような形で官能基を修飾することによって一般的には作製される。プロドラ

40

50

ッグとしては、例えば、ヒドロキシまたはアミン基が、患者へ投与された際に開裂してそのヒドロキシまたはアミン基を形成するいずれかの基と結合している本発明の化合物を挙げることができる。従って、プロドラッグの代表的な例としては（これらに限定されないが）、式（Ⅰ）の化合物のヒドロキシおよびアミン官能基のホスホネート、カルバメート、アセテート、ホルメート、およびベンゾエート誘導体が挙げられる。

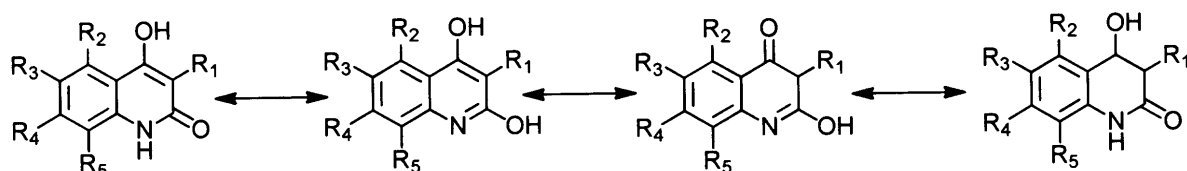
【 0 0 6 4 】

式（Ⅰ）の特定の化合物は、立体異性体の形態で存在し得る（例：それらは、一つ以上の不斉炭素原子を含有し得る）。個々の立体異性体（エナンチオマーおよびジアステレオマー）、およびそれらの混合物またはラセミ混合物は、本発明の範囲内に含まれる。

【 0 0 6 5 】

同様に、式（Ⅰ）の化合物は、式で示される以外の互変異性体の形態で存在し得るものであり、これらも本発明の範囲内に含まれることは理解される。特に、式（Ⅰ）の化合物は、以下の互変異性体の形態で存在し得る。

【 化 1 3 】



10

20

【 0 0 6 6 】

式（Ⅰ）の化合物の可能な互変異性体の形態はすべて、本発明の範囲内であるとして考慮される。

【 0 0 6 7 】

式（Ⅰ）のラセミ化合物は、所望に応じてその個々のエナンチオマーに分割されてよいことは理解される。そのような分割は、本技術分野で公知の標準的な方法によって都合良く行われてよい。例えば、式（Ⅰ）のラセミ化合物は、キラル分取用 HPLC によって分割されてよい。個々の立体異性体はまた、適宜、対応する光学的に純粋な中間体から、または適切なキラル支持体を用いた対応する混合物の HPLC などの分割により、または対応する混合物と適切な光学活性酸もしくは塩基との反応によって形成されるジアステレオ異性体塩の分別再結晶により、作製されてよい。

30

【 0 0 6 8 】

本発明の一つの側面では：

7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2' - ヒドロキシ - 3' - メトキシ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - フェニルキノリン - 2 (1 H) - オン
 3 - { 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - [2' - ヒドロキシ - 3' - (メチルオキシ) - 4 - ビフェニルイル] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - キノリニル } 安息香酸、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - モルホリニル) フェニル] - 3 - フェニルキノリン - 2 (1 H) - オン、
 4 - { 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - [3 - (メチルオキシ) フェニル] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 6 - キノリニル } - N - シクロペンチルベンズアミド、
 7 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (4 - モルホリノフェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 3 - [7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - キノリニル] 安息香酸、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - [3 - (メチルオキシ) フェニル] キノリン - 2 (1 H) - オン、

40

50

N - { 4 - [4 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 6 - キノリニル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド

、
7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - フェニルキノリン - 2 (1 H) - オン、

7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、

7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、

7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、 10

7 - クロロ - 6 - (4 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、

7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (3 ' - メトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、

7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、

7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 ' - メトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、

7 - クロロ - 6 - (2 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、 20

3 - (7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) ベンゾニトリル、

7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート、

7 - クロロ - 3 , 6 - ビス (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート、

7 - クロロ - 3 - (4 - シアノフェニル) - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート、 30

7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート、

7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート、

7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート、

7 - クロロ - 3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート、 40

エチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキシレート、

エチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - [2 ' - ヒドロキシ - 3 ' - (メチルオキシ) - 4 - ビフェニルイル] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキシレート、

7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - ニトロキノリン - 2 (1 H) - オン、

エチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - モルホリニル) フェニル] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキシレート、

7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 6 - (4 50

- モルホリノフェニル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (4 - (ピペリジン
- 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (1 - メチル - 1 H
- ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (4 - (ピロリジン
- 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- メチル (4 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - オキ
- ソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) フェニル) カルバメート、
- 7 - クロロ - 6 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [3 - (10
- メチルオキシ) フェニル] キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ -
- 3 - (3 - メトキシフェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (4 - (4 - メチル
- ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - エチルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル
-) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - [3 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [3 - (
- メチルオキシ) フェニル] - 2 (1 H) - キノリノン、
- 7 - クロロ - 6 - (3 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メ 20
- チルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メ
- チルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - エチルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサ
- ゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 ' - ヒドロキシ - 3 ' - メトキシ - [1 , 1 ' -
- ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2
- (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 3 - フェノキシキノリ 30
- ン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェニル
- キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 6 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ -
- 3 - フェニルキノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニルキノリン -
- 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H -
- ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 3 - (1 H - ピラゾー 40
- ール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェノキ
- シキノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェニル - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェ
- ニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル) - 3 - フ
- ェニルキノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) フェ
- ニル) - 3 - (3 - メトキシフェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 ' - ヒドロキシ - 3 ' - メトキシ - [1 , 1 ' -
- ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) 50

- オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (4 - メチル - 3 ,
 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) キノリン - 2 (1
 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェニル - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェ
 ニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 ' - ヒドロキシ - 3 ' - メトキシ - [1 , 1 ' -
 ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - フェノキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 ' - ヒドロキシ - 3 ' - メトキシ - [1 , 1 ' -
 ビフェニル] - 4 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 N - (4 - (4 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 - フェノキシ - 1 , 2
 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (o - ト
 リルオキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メ
 トキシフェノキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 3 - フェニ
 ルキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - イソプロピ
 ルフェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (3 - フルオロフェノキシ
) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (メチルアミノ) フェニル) - 3 - フェニルキ
 ノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ピロ
 リジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - エトキシフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - ピラゾール
 - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェノキシ - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェ
 ニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - エチルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェノキシキノリン -
 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 - フェノキシキノ
 リン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メ
 トキシフェノキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェノキシ) - 6 - (4 - (ピロリジ
 ン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 - (3 - メトキシ
 フェノキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 -
 (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (シクロプロピルメトキシ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 -
 (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b]
 [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン -
 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3
 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 - (3 - メチルイ

ソキサゾール - 5 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 3 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ジ
 メチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (p - ト
 リルオキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ -
 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メ
 チル - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジ
 ン - 4 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジ
 ン - 2 - イルオキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H -
 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メ
 トキシフェノキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H -
 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メ
 チル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (m - ト
 リルオキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジ
 ン - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 3 - ((7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 -
 オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) オキシ) 安息香酸、
 1 - (7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オ
 キソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェノキシ
) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 ' - ヒドロキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4
 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 3 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - (ジ
 メチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 3 - (1
 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - ((4 -
 メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 -
 (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 6 - (4
 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (3 - メチルイソキ
 サゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 -
 (ピリジン - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 1 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル)
 フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン
 酸、

10

20

30

40

50

- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル)フェニル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル)フェニル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル)フェニル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - フェノキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ) - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (p - トリルオキシ)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 6 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - シクロヘキシルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル)フェニル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 6 - (ナフタレン - 2 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)フェニル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (フェニルチオ)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 3 - (フェニルチオ)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ヒドロキシメチル)フェニル) - 3 - (フェニルチオ)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェノキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
- 6 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 3 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ジメチル

- アミノ)フェニル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェノキシ) - 6 - (1 - メチル - 1
 H - インドール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 3 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ
 - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 -
 (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 -
 (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - 10
 ((5 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 6 -
 (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 3 - (1
 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 3 - (1
 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (3 - フルオロフェニル)
 - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (メチルアミノ) フェニル) - 3 - (3 - メチ
 ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、 20
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 -
 (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 -
 (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル)
 フェニル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 -
 (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチル - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - 30
 イル) - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 3 - (1
 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル)
 フェニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン
 、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロキ
 ノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (フェニ
 ルスルホニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、 40
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 -
 (フェニルスルホニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル)
 - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (o - ト
 リル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メ
 トキシフェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) -
 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、 50

7 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) -
 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) -
 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (2 - フルオロフェニル)
 - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - 3 -
 (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチルインドリン - 5 - イル) - 3 - (3 - メ
 チルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6
 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (m - ト
 リル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (p - ト
 リル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル)
 フェニル) - 3 - (2 - メトキシフェノキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル)
 フェニル) - 3 - (4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H)
 - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル)
 フェニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン
 、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メ
 トキシフェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 メチル 1 - (4 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5
 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) フェニル) シクロプロパ
 ンカルボキシレート、
 7 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H -
 インドール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ピロリジン -
 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メ
 トキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) フ
 エニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) フェニル) - 3 - (3 - メチル
 イソキサゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート、
 7 - クロロ - 6 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (3 - メチルイソ
 キサゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート、
 7 - クロロ - 6 - (4 - エトキシフェニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イ
 ル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (3 - ヒドロキシオキセタン - 3 - イル) フェニル) - 3 - (3
 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オ
 ラート、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メ
 チル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - ((4 -
 メトキシピリジン - 2 - イル) オキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、

10

20

30

40

50

7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) - 6 - (1 - メチル - 1
 H - インドール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - ((5 -
 メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (2' - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 4 - ヒド
 ロキシ - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) フェニル
) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 3 - (4 - プロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル
 アミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 3 - (4 - プロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 -
 (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 6 - [4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル] - 7 - クロロ - 4
 - ヒドロキシ - 3 - フェニルキノリン - 2 (1 H) - オン、
 6 - [4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル] - 7 - クロロ - 4
 - ヒドロキシ - 3 - [3 - (メチルオキシ) フェニル] キノリン - 2 (1 H) - オン、
 6 - (4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル) - 7 - クロロ - 4
 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オ
 ン、
 6 - (4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル) - 7 - クロロ - 4
 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 6 - (4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル) - 7 - クロロ - 4
 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 6 - [4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル] - 7 - クロロ - 4
 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 (1 H) - キノリノン、
 6 - (4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル) - 7 - クロロ - 4
 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 6 - (4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル) - 7 - クロロ - 4
 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H)
 - オン、
 6 - (4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル) - 7 - クロロ - 4
 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H
) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) キノリ
 ン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - モルホリニル) フェニル] キノリン - 2
 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - [2' - ヒドロキシ - 3' - (メチルオキシ) - 4 -
 ビフェニルイル] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸、
 1 - (4 - (7 - クロロ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 4 - オキシド
 - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) フェニル) シクロプロパンカルボ
 キシレート、
 1 - (7 - クロロ - 4 - オキシド - 2 - オキソ - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フ
 ェニル) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシ
 レート、
 7 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ピペリジン -
 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン

からなる群より選択される式 (I) の化合物、またはその塩が提供される。

【 0 0 6 9 】

本発明のさらなる側面では、実施例 1 ~ 196 :

10

20

30

40

50

7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2' - ヒドロキシ - 3' - メトキシ - [1, 1' -
 ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - フェニルキノリン - 2 (1 H) - オン、
 3 - { 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - [2' - ヒドロキシ - 3' - (メチルオキシ)
 - 4 - ビフェニルイル] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - キノリニル } 安息香酸、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (4 - モルホリノフ
 ェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - モルホリニル) フェニル] - 3 - フェニ
 ルキノリン - 2 (1 H) - オン、
 4 - { 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - [3 - (メチルオキシ) フェニル] - 2 - オキ
 ソ - 1, 2 - ジヒドロ - 6 - キノリニル } - N - シクロペンチルベンズアミド、
 7 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (4 - モルホリノ
 フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 3 - [7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル)
 - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - キノリニル] 安息香酸、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 -
 [3 - (メチルオキシ) フェニル] キノリン - 2 (1 H) - オン、
 N - { 4 - [4 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 2 -
 ジヒドロ - 6 - キノリニル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド
 、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 -
 フェニルキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 6 - (4
 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1
 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 -
 (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 4 - ヒド
 ロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (3' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 -
 イル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 6 - (4
 - (5 - メチルチオフエン - 2 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 -
 イル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (2' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 4 - ヒド
 ロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 3 - (7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オ
 キソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) ベンゾニトリル、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4
 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラー
 ト, カリウム塩、
 7 - クロロ - 3, 6 - ビス (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 -
 ジヒドロキノリン - 4 - オラート, カリウム塩、
 7 - クロロ - 3 - (4 - シアノフェニル) - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) -
 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート, カリウム塩、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (5 - メチル - 1, 3, 4
 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラー
 ト, カリウム塩、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (2 - メチルチアゾール -

10

20

30

40

50

- 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート, カリウム塩、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 3 - (2, 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート, カリウム塩、
 7 - クロロ - 3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソ - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル)フェニル) - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート, カリウム塩、
 エチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキシレート、
 エチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - [2' - ヒドロキシ - 3' - (メチルオキシ) - 4 - ビフェニルイル] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキシレート、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - ニトロキノリン - 2 (1 H) - オン、
 エチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - モルホリニル)フェニル] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキシレート、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - モルホリノフェニル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル)フェニル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 6 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル)フェニル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
 メチル(4 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル)フェニル)カルバメート、
 7 - クロロ - 6 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [3 - (メチルオキシ)フェニル]キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - エチルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - [3 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [3 - (メチルオキシ)フェニル] - 2 (1 H) - キノリノン、
 7 - クロロ - 6 - (3 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - エチルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2' - ヒドロキシ - 3' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 3 - フェノキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェニルキノリン - 2 (1 H) - オン、
 6 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)フェニル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ -

- 3 - フェニルキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニルキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェノキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェニル - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル) - 3 - フェニルキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 3 - (3 - メトキシフェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2' - ヒドロキシ - 3' - メトキシ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) - 6 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェニル - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2' - ヒドロキシ - 3' - メトキシ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - フェノキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2' - ヒドロキシ - 3' - メトキシ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 N - (4 - (4 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 - フェノキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (o - トリルオキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 3 - フェニルキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - イソプロピルフェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (3 - フルオロフェノキシ) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (メチルアミノ) フェニル) - 3 - フェニルキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - エトキシフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェノキシ - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - エチルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェノキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 - フェノキシキノ

リン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メ
 トキシフェノキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェノキシ) - 6 - (4 - (ピロリジ
 ン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 - (3 - メトキシ
 フェノキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 -
 (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (シクロプロピルメトキシ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - 10
 (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b
] [1 , 4] オキサジン - 7 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン -
 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3
 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 - (3 - メチルイ
 ソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 3 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ジ
 メチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、 20
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (p - ト
 リルオキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ -
 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メ
 チル - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジ
 ン - 4 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジ
 ン - 2 - イルオキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、 30
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H -
 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メ
 トキシフェノキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H -
 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メ
 チル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (m - ト
 リルオキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、 40
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジ
 ン - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 3 - ((7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 -
 オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) オキシ) 安息香酸、
 1 - (7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オ
 キソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェノキシ
) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 ' - ヒドロキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4
 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、 50

7 - クロロ - 3 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - (ジ
 メチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - ((4 -
 メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 -
 (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 6 - (4
 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (3 - メチルイソキ
 サゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 -
 (ピリジン - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 1 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル)
 フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン
 酸、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジン -
 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチル - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 -
 イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン
 、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチル - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 -
 イル) - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジン -
 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 -
 (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 -
 (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 -
 フェノキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ) - 6 - (1 - メチル - 1
 H - インドール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 -
 (p - トリルオキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1
 H - インドール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 6 - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3
 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - シクロヘキシルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチル
 イソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (5 - メ
 チル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 -
 (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 6 - (ナ
 フタレン - 2 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) フェ
 ニル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、

10

20

30

40

50

7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (フェニルチオ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 3 - (フェニルチオ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 3 - (フェニルチオ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェノキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 6 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 3 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェノキシ) - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 3 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - ((5 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 3 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (メチルアミノ) フェニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) フェニル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 6 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチル - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、

10

20

30

40

50

- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル)
フェニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン
、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロキ
ノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (フェニ
ルスルホニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 -
(フェニルスルホニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) 10
- 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (o - ト
リル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メ
トキシフェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) -
4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) -
4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 20
4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (2 - フルオロフェニル)
- 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - 3 -
(3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチルインドリン - 5 - イル) - 3 - (3 - メ
チルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6
- (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (m - ト 30
リル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (p - ト
リル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル)
フェニル) - 3 - (2 - メトキシフェノキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル)
フェニル) - 3 - (4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H)
- オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル)
フェニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン 40
、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メ
トキシフェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- メチル 1 - (4 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5
- イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) フェニル) シクロプロパ
ンカルボキシレート、
- 7 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H -
インドール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ピロリジン -
1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、 50

- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン , カリウム塩、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) フェニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン , カリウム塩、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) フェニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート , カリウム塩、
- 7 - クロロ - 6 - (1 - エチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート , カリウム塩、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - エトキシフェニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート , カリウム塩、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (3 - ヒドロキシオキセタン - 3 - イル) フェニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート , カリウム塩、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - ((4 - メトキシピリジン - 2 - イル) オキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - ((5 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 6 - (2' - フルオロ - [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (5 - メチルチオフエン - 2 - イル) フェニル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 3 - (4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、
- 3 - (4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 6 - [4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル] - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェニルキノリン - 2 (1 H) - オン塩酸塩、
- 6 - [4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル] - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - [3 - (メチルオキシ) フェニル] キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 6 - (4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 6 - (4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 6 - (4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 6 - [4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル] - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 (1 H) - キノリノン塩酸塩、
- 6 - (4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、
- 6 - (4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、

6 - (4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル) - 7 - クロロ - 4 -
 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H)
) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) キノリ
 ン - 2 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - モルホリニル) フェニル] キノリン - 2
 (1 H) - オン、
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - [2 ' - ヒドロキシ - 3 ' - (メチルオキシ) - 4 -
 ビフェニルイル] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸、
 1 - (4 - (7 - クロロ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 4 - オキシド
 - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) フェニル) シクロプロパンカルボ
 キシレート , ビスカリウム塩、
 1 - (7 - クロロ - 4 - オキシド - 2 - オキソ - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フ
 ェニル) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシ
 レート , ビスカリウム塩、
 7 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ピペリジン -
 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン

からなる群より選択される式 (I) の化合物が提供される。

【 0 0 7 0 】

本発明のなおさらなる側面では：

7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メ
 チルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン；
 7 - クロロ - 6 - (4 - エチルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサ
 ザール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン；
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 6 - (4
 - モルホリノフェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン；
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H -
 ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン；
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - モルホリノフェニル) - 3 - (1 H - ピラゾー
 ル - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン；
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ピロ
 リジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン；
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジン -
 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン；
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メ
 チル - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン；
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H -
 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン；
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H -
 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン；
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メ
 チル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン；
 1 - (7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オ
 キソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；
 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 3 - (1
 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン；
 1 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル)
 フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン
 酸；
 3 - (4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル

アミノ)フェニル)-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン;
 3-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-6-
 (4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)キノリン-2(1H)-オン;
 1-(7-クロロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-(4-(ピペリジン-1-イル)
 フェニル)-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン
 酸;

7-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-3-(4-メ
 トキシ-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン;

7-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-3-(3-メ
 チル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)キノリン-2(1H)-オン;

7-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-3-(5-メ
 チル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)キノリン-2(1H)-オン;

7-クロロ-3-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-4-ヒドロキシ-6-
 (1-メチル-1H-インドール-5-イル)キノリン-2(1H)-オン;

7-クロロ-4-ヒドロキシ-6-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-3-(
 1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン;

7-クロロ-4-ヒドロキシ-3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-6-(4-
 (ピペリジン-1-イル)フェニル)キノリン-2(1H)-オン;

7-クロロ-4-ヒドロキシ-6-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-3-(
 1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン;

7-クロロ-4-ヒドロキシ-6-(4-(メチルアミノ)フェニル)-3-(3-メチ
 ルイソキサゾール-5-イル)キノリン-2(1H)-オン;

7-クロロ-4-ヒドロキシ-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-
 (4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)キノリン-2(1H)-オン;

7-クロロ-4-ヒドロキシ-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-
 (4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)キノリン-2(1H)-オン;

7-クロロ-4-ヒドロキシ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-
 (4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)キノリン-2(1H)-オン;

7-クロロ-4-ヒドロキシ-3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-
 イル)-6-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)キノリン-2(1H)-オン;

および、

7-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-3-(2-メ
 チルチアゾール-5-イル)キノリン-2(1H)-オン

からなる群より選択される式(I)の化合物、またはその塩が提供される。

【0071】

本発明のさらなる側面では:

7-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-3-(3-メ
 チルイソキサゾール-5-イル)キノリン-2(1H)-オン、および、

7-クロロ-4-ヒドロキシ-6-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-3-(
 1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン

からなる群より選択される式(I)の化合物またはその塩が提供される。

【0072】

本発明のなおさらなる側面では:

7-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-3-(3-メ
 チルイソキサゾール-5-イル)キノリン-2(1H)-オン;

7-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-3-(3-メ
 チルイソキサゾール-5-イル)キノリン-2(1H)-オン, ナトリウム塩;

7-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-3-(3-メ
 チルイソキサゾール-5-イル)キノリン-2(1H)-オン, カリウム塩;

7-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3-(3-メチルイソキサゾー

10

20

30

40

50

ル - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート, 2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - プロパンジオール塩;
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート, N - 2 - ヒドロキシエチル - N, N - ジメチルメタナミニウム塩: および、
 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート, ヘミ - 1, 2 - エタンジアミン塩

からなる群より選択される式 (I) の化合物が提供される。

【0073】

本発明の化合物は、AMPKを活性化することが見出されたものであり、従って、1型糖尿病、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、ミトコンドリア障害、筋肉減少症、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、統合失調症、フリードライヒ失調症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、神経炎症、炎症性疼痛、神経因性疼痛、てんかん、ウィルス感染症 (HIV、サイトメガロウイルス、およびC型肝炎)、または癌の治療に有用であり得る。

【0074】

本発明の化合物は、AMPKを活性化することが見出されたものであり、従って、糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、および癌の治療に有用であり得る。

【0075】

本発明の文脈の範囲内において、本明細書で用いられる適応症について記述する用語は、Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th Edition and/or the International Classification of Diseases 10th Edition (ICD-10)に分類されている。本明細書で言及される障害の種々のサブタイプは、本発明の一部であるとして考慮される。

【0076】

一つの側面では、本発明は、医学的治療法に用いるための、式 (I) の化合物またはその薬理的に許容可能な塩を提供する。

【0077】

一つの側面では、本発明は、AMPK活性化によって媒介される疾患または病態を治療するための医薬の製造のための、式 (I) の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の使用を提供する。

【0078】

別の側面では、本発明は、1型糖尿病、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、ミトコンドリア障害、筋肉減少症、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、統合失調症、フリードライヒ失調症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、神経炎症、炎症性疼痛、神経因性疼痛、てんかん、ウィルス感染症 (HIV、サイトメガロウイルス、およびC型肝炎)、または癌を治療するための医薬の製造のための、式 (I) の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の使用を提供する。

【0079】

別の側面では、本発明は、糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、または癌を治療するための医薬の製造のための、式 (I) の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の使用を提供する。

【0080】

別の側面では、本発明は、2型糖尿病、肥満症、または脂質代謝異常を治療するための医薬の製造のための、式 (I) の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の使用を提供する。

【 0 0 8 1 】

別の側面では、本発明は、2型糖尿病、脂質代謝異常、および癌を治療するための医薬の製造のための、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の使用を提供する。

【 0 0 8 2 】

別の側面では、本発明は、ミトコンドリア障害またはアテローム性動脈硬化症を治療するための医薬の製造のための、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の使用を提供する。

【 0 0 8 3 】

別の側面では、本発明は、癌を治療するための医薬の製造のための、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の使用を提供する。

10

【 0 0 8 4 】

一つの側面では、本発明は、AMPK活性化によって媒介される疾患または病態の治療に用いるための、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩を提供する。

【 0 0 8 5 】

別の側面では、本発明は、1型糖尿病、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、ミトコンドリア障害、筋肉減少症、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、統合失調症、フリードライヒ失調症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、神経炎症、炎症性疼痛、神経因性疼痛、てんかん、ウィルス感染症(HIV、サイトメガロウイルス、およびC型肝炎)、または癌の治療に用いるための、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩を提供する。

20

【 0 0 8 6 】

別の側面では、本発明は、糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、または癌の治療に用いるための、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩を提供する。

【 0 0 8 7 】

別の側面では、本発明は、2型糖尿病、肥満症、または脂質代謝異常の治療に用いるための、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩を提供する。

【 0 0 8 8 】

別の側面では、本発明は、2型糖尿病、脂質代謝異常、または癌の治療に用いるための、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩を提供する。

30

【 0 0 8 9 】

別の側面では、本発明は、ミトコンドリア障害またはアテローム性動脈硬化症の治療に用いるための、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩を提供する。

【 0 0 9 0 】

別の側面では、本発明は、癌の治療に用いるための、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩を提供する。

【 0 0 9 1 】

一つの側面では、本発明は、AMPK活性化によって媒介される疾患または病態を治療する方法を提供し、その方法は、ヒトを含む哺乳類を例とする対象へ、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の治療有効量を投与することを含む。

40

【 0 0 9 2 】

別の側面では、本発明は、1型糖尿病、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、ミトコンドリア障害、筋肉減少症、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、統合失調症、フリードライヒ失調症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、神経炎症、炎症性疼痛、神経因性疼痛、てんかん、ウィルス感染症(HIV、サイトメガロウイルス、およびC型肝炎)、または癌を治療する方法を提供し、その方法は、ヒトを含む哺乳類を例とする対象へ、式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の治療有効量を投与することを含む。

50

【0093】

別の側面では、本発明は、糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、および癌を治療する方法を提供し、その方法は、ヒトを含む哺乳類を例とする対象へ、式(Ⅰ)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の治療有効量を投与することを含む。

【0094】

別の側面では、本発明は、2型糖尿病、肥満症、または脂質代謝異常を治療する方法を提供し、その方法は、ヒトを含む哺乳類を例とする対象へ、式(Ⅰ)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の治療有効量を投与することを含む。

【0095】

別の側面では、本発明は、2型糖尿病、脂質代謝異常、または癌を治療する方法を提供し、その方法は、ヒトを含む哺乳類を例とする対象へ、式(Ⅰ)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の治療有効量を投与することを含む。

【0096】

別の側面では、本発明は、ミトコンドリア障害またはアテローム性動脈硬化症を治療する方法を提供し、その方法は、ヒトを含む哺乳類を例とする対象へ、式(Ⅰ)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の治療有効量を投与することを含む。

【0097】

別の側面では、本発明は、癌を治療する方法を提供し、その方法は、ヒトを含む哺乳類を例とする対象へ、式(Ⅰ)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の治療有効量を投与することを含む。

【0098】

「治療」および「治療法」への言及は、急性治療または予防、ならびに発症した症状の緩和、および/または疾患の進行の遅延を含み、無症候性患者における症状の再発の抑制も含み得ることは理解されるであろう。

【0099】

「治療」および「治療法」への言及は、急性治療、ならびに発症した症状の緩和、および/または疾患の進行の遅延を含み、無症候性患者における症状の再発の抑制も含み得ることは理解されるであろう。

【0100】

医薬組成物

本発明の方法での使用の場合、式(Ⅰ)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩は、バルク物質として投与し得ることは可能ではあるが、医薬製剤中の活性成分として提供されることが好ましく、例えば、この場合、その剤は、意図する投与経路および標準的な医薬的实践に関連して選択される少なくとも一つの薬理的に許容可能な担体と混合された状態である。

【0101】

従って、本発明はまた、a)式(Ⅰ)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩、およびb)一つ以上の薬理的に許容可能な担体を含む医薬組成物も含む。

【0102】

「薬理的に許容可能な担体」の用語は、活性化合物と共に投与される希釈剤、賦形剤、および/または媒体を意味する。本発明の医薬組成物は、2つ以上の担体の組み合わせを含有してよい。そのような医薬担体は、滅菌液体であってよく、水、生理食塩水溶液、デキストロース水溶液、グリセロール水溶液、ならびに石油、動物、植物、または合成由来のものを含むピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などの油、などである。水または生理食塩水溶液、ならびにデキストロースおよびグリセロール水溶液は、特に注射溶液の場合に、担体として好ましく用いられる。適切な医薬担体または希釈剤は、医薬の技術分野にて公知であり、例えば、"Remington's Pharmaceutical Sciences" (E.W. Martin, 18th Edition)に記載されている。医薬担体の選択は、意図する投与経路および標準的な医薬的实践に関連して選択してよい。医薬組成物は、加えて、担体として、適切ないかな

10

20

30

40

50

る（１もしくは複数の）バインダー、（１もしくは複数の）滑沢剤、（１もしくは複数の）懸濁剤、および／または（１もしくは複数の）コーティング剤も含んでよい。

【０１０３】

担体、希釈剤、および／または賦形剤は、組成物のその他の成分と適合性を有し、そのレシピエントに対して有害ではないという意味で、「薬理的に許容可能な」ものでなければならない。

【０１０４】

「薬理的に許容可能な賦形剤」とは、一般的に安全であり、無毒性であり、および生物学的にもまたはそれ以外でも望ましくないものではない医薬組成物の作製に有用である賦形剤を意味し、獣医学的使用ならびにヒトでの医薬的使用に対して許容される賦形剤を含む。

10

【０１０５】

本発明の組成物に有用である薬理的に許容可能な（１もしくは複数の）希釈剤の例としては、これらに限定されないが、水、エタノール、プロピレングリコール、およびグリセリンが挙げられる。

【０１０６】

本発明において有用である経口組成物のための薬理的に許容可能なバインダーの例としては、これらに限定されないが、アラビアガム；メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、もしくはヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース誘導体；ゼラチン、グルコース、デキストロース、キシリトール、ポリメタクリレート、ポリビニルピロリドン、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、トラガント、キサンタン樹脂、アルギネート、マグネシウム - アルミニウムシリケート、ポリエチレングリコール、またはベントナイトが挙げられる。

20

【０１０７】

本発明の組成物に有用である薬理的に許容可能な滑沢剤の例としては、これらに限定されないが、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、エチレンオキシドのポリマー、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、オレイン酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、およびコロイド状二酸化ケイ素が挙げられる。

【０１０８】

本発明の組成物に有用である薬理的に許容可能な懸濁剤の例としては、これらに限定されないが、ソルビトール、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、または硬化食用脂、乳化剤、例えばレシチン、モノオレイン酸ソルビタン、またはアラビアガム；非水性媒体（食用油を含んでよい）、例えばアーモンド油、グリセリンなどの油状エステル、プロピレングリコール、またはエチルアルコール；保存剤、例えば p - ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピル、またはソルビン酸が挙げられる。

30

【０１０９】

本発明の組成物に有用である薬理的に許容可能なコーティング剤の例としては、これらに限定されないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニル酢酸フタル酸、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸およびそのエステルのポリマー、ならびにこれらの組み合わせが挙げられる。

40

【０１１０】

保存剤、安定剤、染料、およびさらには香味剤も、医薬組成物中に提供されてよい。保存剤の例としては、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、および p - ヒドロキシ安息香酸のエステルが挙げられる。抗酸化剤および懸濁剤も用いてよい。

【０１１１】

本発明は、式（Ⅰ）の化合物またはその薬理的に許容可能な塩を含む、２型糖尿病、脂質代謝異常、または癌の治療のための医薬組成物に関する。

50

【0112】

本発明は、式（I）の化合物またはその薬理的に許容可能な塩を含む、2型糖尿病、肥満症、または脂質代謝異常の治療のための医薬組成物に関する。

【0113】

本発明はさらに、a) 10 ~ 2000 mg の式（I）の化合物またはその薬理的に許容可能な塩、および b) 0.1 ~ 2 g の一つ以上の薬理的に許容可能な担体を含む医薬組成物に関する。

【0114】

本発明の化合物は、本技術分野にて公知の従来の手順に従って本発明の化合物を標準的な医薬担体または希釈剤と組み合わせることによって作製される従来剤形で投与されてよい。このような手順は、所望される製剤に対して適宜、成分の混合、造粒、および圧縮、または溶解を含み得る。

10

【0115】

本発明の医薬組成物は、適切ないかなる経路による投与のために製剤されてもよく、ヒトを含む哺乳類への経口、非経口、経皮、吸入、舌下、局所、植え込み、経鼻、経腸（またはその他の経粘膜）投与に適合される剤形のものが挙げられる。医薬組成物は、一つ以上の薬理的に許容可能な担体または賦形剤を用いて、従来の方法で製剤されてよい。一つの側面では、医薬組成物は、経口投与用に製剤される。

【0116】

組成物は、錠剤、カプセル、粉末、顆粒、ロゼンジ、経口もしくは滅菌非経口溶液または懸濁液などの剤形であってよい。

20

【0117】

経口投与用の錠剤およびカプセルは、単位用量提供剤形（unit dose presentation form）であってよく、結合剤、例えばシロップ、アラビアガム、ゼラチン、ソルビトール、トラガント、もしくはポリビニルピロリドン；充填剤、例えばラクトース、糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトール、もしくはグリシン；打錠滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、もしくはシリカ；崩壊剤、例えばジャガイモデンプン；またはラウリル硫酸ナトリウムなどの許容される湿潤剤、などの従来剤形を含有してよい。錠剤は、通常の製薬実践において公知の方法に従ってコーティングされていてよい。

30

【0118】

経口液体製剤は、例えば、水性もしくは油性の懸濁剤、溶液、エマルジョン、シロップ、またはエリキシル剤の形態であってよく、または、使用前に水またはその他の適切な媒体によって再構成するための乾燥品として提供されてもよい。このような液体製剤は、懸濁剤、例えばソルビトール、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、または硬化食用脂、乳化剤、例えばレシチン、モノオレイン酸ソルビタン、またはアラビアガム；非水性媒体（食用油を含んでよい）、例えばアーモンド油、グリセリンなどの油状エステル、プロピレングリコール、またはエチルアルコール；保存剤、例えば p - ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピル、またはソルビン酸、および所望される場合は、従来の香味剤または着色剤、などの従来の添加剤を含有してよい。

40

【0119】

非経口投与用の場合、化合物、および滅菌媒体（水が好ましい）を用いて液体単位剤形が作製される。用いられる媒体および濃度に応じて、化合物は、媒体中に懸濁されても、または溶解されてもよい。溶液の作製時、化合物は、注射用水に溶解され、滅菌ろ過された後に適切なバイアルまたはアンプル中に充填され、密封されてよい。

【0120】

本発明の化合物はまた、例えば、ヒトもしくは動物用医薬に用いられるカカオバターまたはその他のグリセリドを例とする従来剤形の坐薬ベースを含有する坐薬として、または、例えば従来のベッサリーベースを含有するベッサリーとして製剤されてもよい。

50

【 0 1 2 1 】

本発明の局所製剤は、例えば、軟膏、クリームまたはローション、眼軟膏および点眼または点耳薬、含浸ドレッシング、ならびにエアロゾルとして提供されてよく、保存剤、薬物の浸透を補助する溶媒、ならびに軟膏およびクリームの場合の皮膚軟化薬などの適切な従来の添加剤を含有してよい。

【 0 1 2 2 】

示したように、本発明の化合物は、経鼻または吸入によって投与されてよく、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン (H F A 1 3 4 A T) または 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン (H F A 2 2 7 E A) またはこれらの混合物をなどのヒドロフルオロアルカンを例とする適切な噴射剤を用いた圧縮容器、ポンプ、スプレー、またはネブライザーから、乾燥粉末吸入剤、またはエアロゾルスプレーとして提供される形態にて都合良く送達される。圧縮エアロゾルの場合、用量単位は、計量された量を送達するためのバルブを備えることによって決定されてよい。圧縮容器、ポンプ、スプレー、またはネブライザーは、例えばエタノールおよび噴射剤の混合物を溶媒として用いた活性化化合物の溶液または懸濁液を含有してよく、これは、三オレイン酸ソルビタンを例とする滑沢剤をさらに含有してよい。

10

【 0 1 2 3 】

吸入器または注入器 (insufflator) に用いるためのカプセルおよびカートリッジ (例えば、ゼラチン製) は、化合物とラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末ベースとの粉末ミックスを含有するように製剤されてよい。

20

【 0 1 2 4 】

有利には、局所麻酔剤、保存剤、および緩衝剤などの剤が、媒体中に溶解されていてよい。安定性を向上させるために、組成物は、バイアルへ充填後に凍結され、真空中にて水が除去されてもよい。次にこの凍結乾燥粉末は、バイアル中に密封され、それと合わせて、使用前に液体を再構成するための注射用水のバイアルが提供されてよい。非経口懸濁液は、実質的に同じ方法で作製されるが、但し、化合物は溶解される代わりに媒体中に懸濁され、ろ過による滅菌は行うことができない。化合物の滅菌は、滅菌媒体中に懸濁される前に、エチレンオキシドへ暴露することによって行うことができる。有利には、化合物の均一な分布を促進するために、界面活性剤または湿潤剤が組成物中に含有される。

【 0 1 2 5 】

本発明の化合物は、即時 - 、遅延 - 、調節 - 、持続 - 、パルス - 、または制御 - 放出による適用のために投与されてよい。

30

【 0 1 2 6 】

一つの側面では、経口組成物は、徐放、遅延放出、もしくはポジション放出 (positioned release) (例：腸内、特に結腸内放出) 錠剤またはカプセルである。この放出プロファイルは、例えば、胃の条件には耐性を有するが、病変部または炎症部位が識別された結腸または胃腸管のその他の部分で内容物を放出するコーティングを用いることによって達成することができる。または、遅延放出は、単に崩壊がゆっくりであるコーティングによって達成することができる。または、一つ以上の適切なコーティングおよびその他の賦形剤の選択によって、2つのプロファイル (遅延およびポジション放出) を単一の製剤で組み合わせることもできる。そのような製剤は、本発明のさらなる特徴を構成するものである。

40

【 0 1 2 7 】

遅延もしくはポジション放出のための適切な組成物、および / または腸溶コーティング経口製剤は、耐水性、pH感受性であり、腸液によって消化もしくは乳化されるか、または湿潤時にゆっくりだが一定の速度で皮膜が剥がれる物質によって皮膜コーティングされた錠剤製剤を含む。適切なコーティング剤としては、これらに限定されないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニル酢酸フタル酸、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸およびそのエステル、ならびにこれらの組み合わせが挙げられる。ポリエチレングリコー

50

ル、フタル酸ジブチル、トリアセチン、およびヒマシ油などであるがこれらに限定されない可塑剤が用いられてよい。皮膚の着色のために顔料も用いられてよい。坐薬は、カカオバターなどの担体、Suppocire CおよびSuppocire NA50（ガッテフォッセドイツランド社（Gattefosse Deutschland GmbH）、ヴァイル・アム・ライン（D-Weil am Rhein）、ドイツ、より提供）などの坐薬ベース、ならびに硬化パーム油およびパームカーネル油（C₈-C₁₈トリグリセリド）のエステル交換、グリセロールおよび特定の脂肪酸のエステル化によって得られるその他のSuppocireタイプの賦形剤、またはポリグリコシル化グリセリド、およびwhitepsol（添加剤を含む硬化植物油誘導体）を用いることによって作製される。浣腸剤は、本発明に従う適切な活性化合物、および懸濁液のための溶媒または賦形剤を用いることによって製剤される。懸濁液は、微粒子化した化合物、ならびに、カルボキシメチルセルロースおよびその塩、ポリアクリル酸およびその塩、カルボキシビニルポリマーおよびその塩、アルギン酸およびその塩、プロピレングリコールアルギネート、キトサン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、N-ビニルアセトアミドポリマー、ポリビニルメタクリレート、ポリエチレングリコール、プルロニック（pluronic）、ゼラチン、メチルビニルエーテル-無水マレイン酸コポリマー、可溶性デンプン、プルラン、ならびにアクリル酸メチルおよびアクリル酸2-エチルヘキシルのコポリマー、レシチン、レシチン誘導体、プロピレングリコール脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン水和ヒマシ油（polyoxyethylene hydrated castor oil）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、およびプルロニックなどの懸濁安定化剤、増粘剤、および乳化剤、ならびにpH範囲6.5から8の適切な緩衝系を含有する適切な媒体を用いて作製される。保存剤、マスク剤の使用も適している。微粒子化した粒子の平均直径は、1から20マイクロメートルであってよく、または1マイクロメートル未満であってもよい。化合物は、その水溶性塩の形態を用いて製剤中に組み込まれてもよい。

10

20

30

40

50

【0128】

別の選択肢として、物質を、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、またはアクリルおよびメタクリル酸エステルのポリマーを例とする錠剤のマトリックス中に組み込んでよい。このような後者の物質は、圧縮コーティングによって錠剤に適用されてもよい。

【0129】

組成物は、投与の方法に応じて、0.1重量%から、好ましくは10~60重量%の活性成分を含有してよい。組成物が用量単位を含む場合、各単位は、好ましくは、50~500mgの活性成分を含有する。成人ヒトの治療に用いられる場合の用量は、好ましくは、1日あたり100から3000mgの範囲であり、例えば1日あたり1500mgであり、投与の経路および頻度に応じて異なる。そのような用量は、1日あたり1.5から50mg/kgに相当する。適切には、用量は、1日あたり5から20mg/kgである。

【0130】

本発明の化合物は、医薬組成物での使用を意図していることから、それらが各々、実質的に純粋な形態、例えば少なくとも60%純粋、より適切には少なくとも75%純粋、好ましくは少なくとも85%、特には少なくとも98%純粋（%は重量/重量基準）である形態で提供されることが好ましいことは容易に理解されるであろう。化合物の純粋でない製剤は、医薬組成物に用いられるより純粋な形態を作製するために用いられてよく；このような純度の低い化合物の製剤は、少なくとも1%、より適切には少なくとも5%、好ましくは10から59%の本発明の化合物を含有すべきである。

【0131】

当業者であれば、本発明の化合物の個々の投与の最適な量および間隔は、治療される病態の性質および度合い、投与の形態、経路、および部位、ならびに治療される特定の哺乳

類によって決定されること、ならびに、そのような最適条件は、従来の技術によって決定されてよいことは認識されるであろう。また、当業者であれば、最適な治療の進め方、すなわち、定められた日数にわたる一日あたりに与えられる本発明の化合物の投与回数は、当業者が治療の進め方を決定する従来の試験を用いることによって確認されてよいことも理解されるであろう。

【0132】

式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な(1もしくは複数の)塩はまた、その他の治療剤と組み合わせて用いられてもよい。従って、本発明は、さらなる側面において、a)式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩、およびb)一つ以上のさらなる治療活性剤を含む組み合わせを提供する。

10

【0133】

上記で言及された組み合わせは、都合良く、医薬組成物の形態で用いられるように提供されてよく、従って、上記で定める組み合わせを、1もしくは複数の薬理的に許容可能なその担体と共に含む医薬組成物は、本発明のさらなる側面を表す。

【0134】

本発明の化合物は、その他の治療活性剤との組み合わせとして投与されてよい。好ましい治療剤は：インスリン、ビスグアニジン、メトホルミン、DPP-IV阻害剤、シタグリプチン、コレステリルエステルトランスフェラーゼの阻害剤(CEETP阻害剤)、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、ミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体活性化剤(PPAR)、胆汁酸再取り込み阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、コレステロール合成阻害剤、フィブラート、ナイアシン、イオン交換樹脂、抗酸化剤、アシルCoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼの阻害剤(ACAT阻害剤)、カンナビノイド1アンタゴニスト、胆汁酸捕捉剤、副腎皮質ステロイド、ビタミンD3誘導体、レチノイド、免疫調節剤、抗アンドロゲン剤、角質溶解剤、抗菌剤、白金化学療法剤、代謝拮抗剤、ヒドロキシウレア、タキサン、有糸分裂攪乱剤(mitotic disrupter)、アントラサイクリン、ダクチノマイシン、アルキル化剤、およびコリンエステラーゼ阻害剤から成るリストより選択される。

20

【0135】

式(I)の化合物またはその薬理的に許容可能な塩が、第二の治療活性剤との組み合わせとして用いられる場合、各化合物の用量は、化合物が単独で用いられる場合と異なり得る。適切な用量は、当業者によって容易に理解されるであろう。治療での使用に要する本発明の化合物の量は、治療される病態の性質、ならびに患者の年齢および状態によって様々であり、最終的には、担当医師または獣医の判断によることになることは理解されるであろう。

30

【0136】

上記で言及された組み合わせは、都合良く、医薬製剤の形態で用いられるように提供されてよく、従って、上記で定める組み合わせを、少なくとも一つの薬理的に許容可能なその担体および/または賦形剤と共に含む医薬製剤は、本発明のさらなる側面を成す。

【0137】

そのような組み合わせの個々の成分は、別々の、または一緒になった医薬製剤により、順次または同時に、都合の良いいかなる経路で投与されてもよい。

40

【0138】

投与が順次である場合、AMPK活性化剤または第二の治療活性剤のいずれが最初に投与されてもよい。投与が同時である場合、組み合わせは、同一の、または異なる医薬組成物で投与されてよい。

【0139】

同一の製剤として一緒にされる場合、2つの化合物は、安定であり、互いに、および製剤のその他の成分との適合性を有する必要があることは理解されるであろう。別々に製剤される場合、それらは、都合の良いいかなる製剤としても、本技術分野にてそのような化合物について公知である方法で都合良く提供されてよい。

50

【 0 1 4 0 】

作製方法

式 (I) の化合物およびその塩は、以降で概略的に示す一般的方法によって、または本技術分野にて公知のいかなる方法によっても作製されてよく、前記方法は、本発明のさらなる側面を構成する。R¹ から R⁷ は、特に断りのない限り、上記で定める通りである。本明細書全体を通して、一般式は、ローマ数字 (I)、(I I)、(I I I)、(I V) などによって示される。

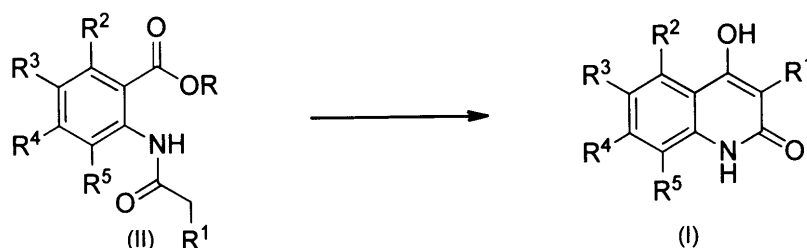
【 0 1 4 1 】

一般的プロセスにおいて、式 (I) の化合物は、式 (I I) の化合物 (式中、OR は、メトキシなどの脱離基である) を、カリウム *tert*-ブトキシドまたはカリウムヘキサメチルジシラザンまたはリチウムヘキサメチルジシラザンまたはナトリウムヘキサメチルジシラザンなどの塩基の存在下、THFまたはDMSOなどの適切な溶媒中にて反応させることによって (適切には - 78 ~ 100 にて)、反応スキーム 1 に従って作製してよい。

10

【 化 1 4 】

スキーム 1



20

【 0 1 4 2 】

式 (I I) の化合物は、スキーム 8 に従って作製してよい。

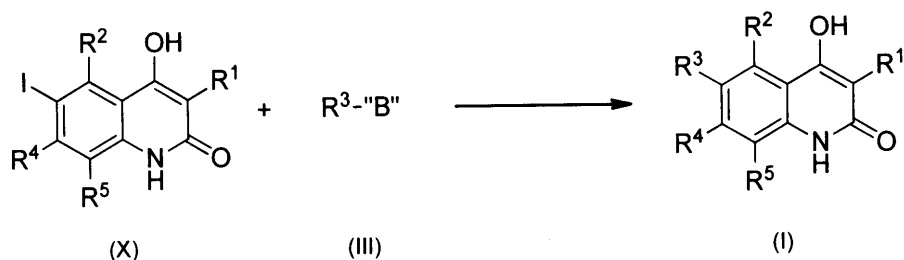
【 0 1 4 3 】

式 (I) の化合物は、別の選択肢として、炭酸セシウムまたは炭酸ナトリウムなどの無機塩基、および Pd (PPh₃)₄ などの触媒の存在下、1, 4 - ジオキサン / 水混合物などの適切な溶媒中にて (適切には、マイクロ波照射、または従来の加熱下、80 から 130 にて)、式 (X) の化合物を適切な R³ - ホウ素誘導体 (I I I) と反応させることにより、反応スキーム 2 に従って作製してもよい。

30

【 化 1 5 】

スキーム 2



40

【 0 1 4 4 】

式 (X) の化合物は、スキーム 1 に従って作製してよく、この場合、R³ は、ヨウ素として定められる。

【 0 1 4 5 】

式 (I I I) の化合物は、市販されており、または文献にて公知の方法、もしくは当業

50

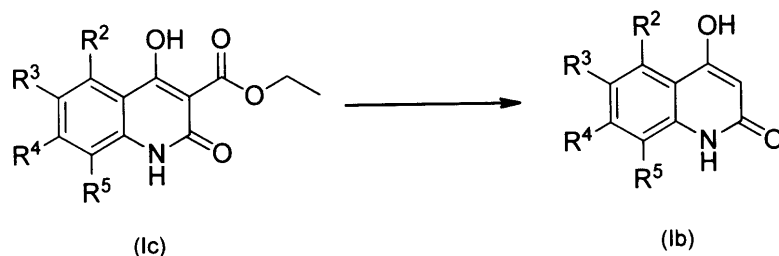
者に公知のプロセスによって作製してよく、または、式 (I I I a) の化合物は、スキーム 1 2 に従って作製してよい。

【 0 1 4 6 】

式中にて R^1 が水素である式 (I) の化合物 (式 (I b)) は、式中にて R^1 が $-CO_2C_2H_5$ である式 (I) の化合物 (式 (I c)) を、エタノールなどの適切な溶媒中にて $NaOH$ と (適切には、マイクロ波照射下の 80 から 160 にて) 、または濃塩酸と反応させることによって (適切には 80 にて) 、反応スキーム 3 に従って作製してよい。

【 化 1 6 】

スキーム 3



10

【 0 1 4 7 】

式 (I c) の化合物は、スキーム 1 またはスキーム 2 に従って作製してよい。

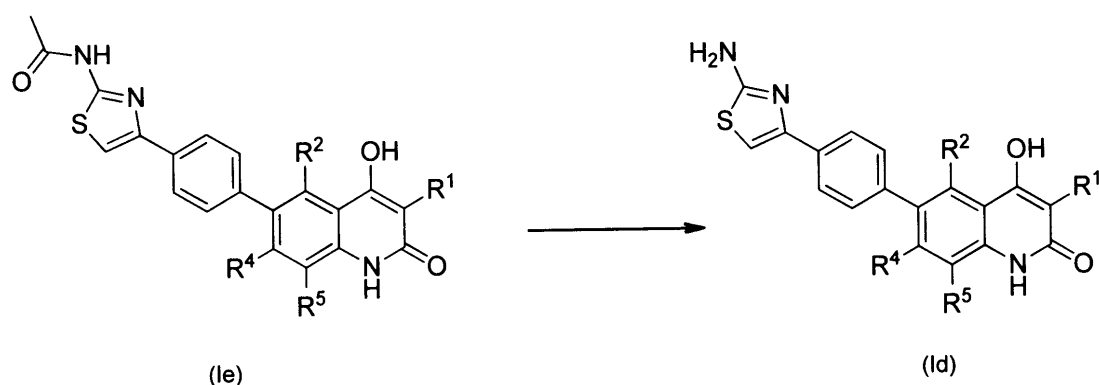
20

【 0 1 4 8 】

式中にて R^3 が [2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル] である式 (I) の化合物 (式 (I d)) は、式 (I e) の化合物を、エタノールなどの適切な溶媒中にて HCl と反応させることによって (適切には還流下にて) 、反応スキーム 4 に従って作製してよい。

【 化 1 7 】

スキーム 4



30

【 0 1 4 9 】

式 (I e) の化合物は、スキーム 1 またはスキーム 2 に従って作製してよい。

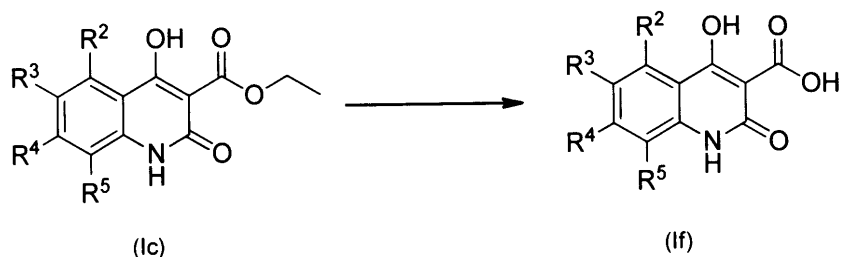
40

【 0 1 5 0 】

式中にて R^1 がカルボン酸である式 (I) の化合物 (式 (I f)) は、式中にて R^1 が $-CO_2C_2H_5$ である式 (I) の化合物 (式 (I c)) を、 THF / 水混合物などの適切な溶媒中にて $LiOH$ と反応させることによって (適切には 50 にて) 、反応スキーム 5 に従って作製してよい。

【化 1 8】

スキーム 5



10

【0151】

式 (I c) の化合物は、スキーム 1 またはスキーム 2 に従って作製してよい。

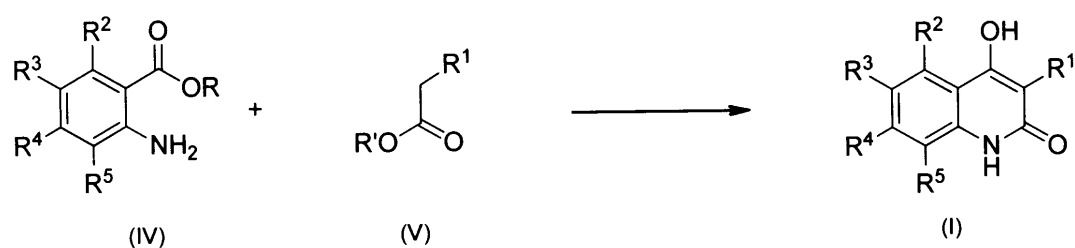
【0152】

式 (I) の化合物は、式 (I V) の化合物 (式中、OR は、メトキシなどの脱離基である) を、カリウムヘキサメチルジシラザンなどの塩基の存在下、THF などの適切な溶媒中にて、式 (V) の化合物 (R^1 : メチルまたはエチル) と反応させることによって (適切には室温または 60 にて)、反応スキーム 6 に従って作製してよい。

【化 1 9】

20

スキーム 6



【0153】

30

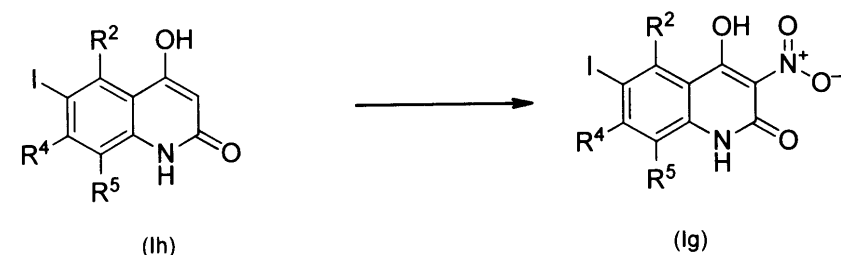
式 (I V) の化合物は、スキーム 9 またはスキーム 10 に従って作製してよい。式 (V) の化合物は市販されており、または文献にて公知の方法、もしくは当業者に公知のプロセスによって作製してよく、またはスキーム 13 に従って作製してよい。

【0154】

式中にて R^1 がニトロである式 (I) の化合物 (式 (I g)) は、式中にて R^1 が水素である式 (I) の化合物 (式 (I h)) を、硝酸と反応させることによって (適切には室温から 75 にて)、反応スキーム 7 に従って作製してよい。

【化 2 0】

スキーム 7



40

【0155】

式 (I h) の化合物は、スキーム 3 に従って作製してよく、この場合、 R^1 は水素であ

50

り、 R^3 はヨウ素である。

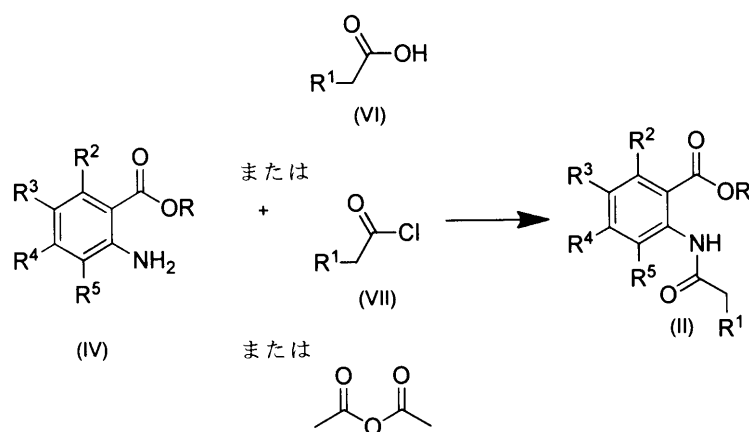
【0156】

式(I I)の化合物は、式(I V)の化合物(式中、ORは、メトキシなどの脱離基である)を、H A T Uなどのカップリング試薬およびトリエチルアミンなどの塩基の存在下、D C Mなどの適切な溶媒中にて、酢酸誘導体(V I)と(適切には室温にて)、またはトリエチルアミンもしくはピリジンなどの塩基の存在下、D C Mなどの適切な溶媒中にて、塩化アセチル誘導体(V I I)と(適切には0 から室温にて)、または塩化チオニルの存在下、トルエンなどの適切な溶媒中にて、酢酸誘導体(V I)と、または塩化オキサリルの存在下、D C Mなどの適切な溶媒中にて、酢酸誘導体(V I)と、またはP O C l₃の存在下にて酢酸誘導体(V I)と、または無水酢酸と(適切には室温にて)と反応させることによって、反応スキーム8に従って作製してよい。

10

【化21】

スキーム8



20

【0157】

式(I V)の化合物は、スキーム9またはスキーム10に従って作製してよい。

【0158】

30

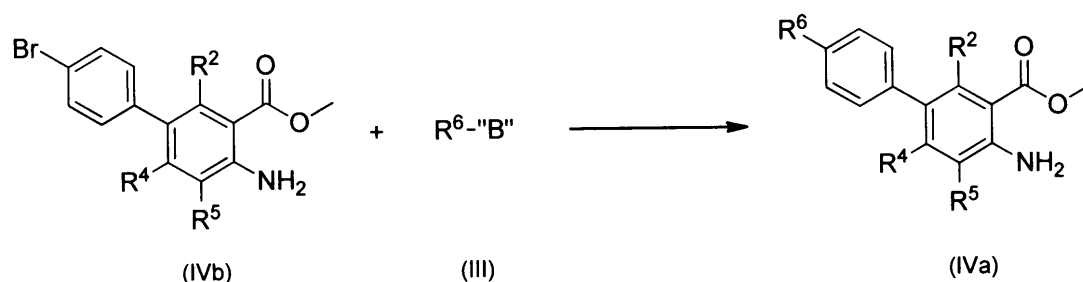
式(V I)または(V I I)の化合物は市販されており、または文献にて公知の方法、もしくは当業者に公知のプロセスによって作製してよい。

【0159】

式(I V a)の化合物は、式中にて R^3 が4-プロモ-フェニルである式(I V)の化合物(式(I V b))を、炭酸ナトリウムまたはK₃P O₄などの無機塩基、およびP d (P P h₃)₄またはP d C l₂(d p p f)などの触媒の存在下、1,4-ジオキサン/水またはT H F/水混合物などの適切な溶媒中にて(適切には、80から130にて)、適切なボロン酸または適切なボロラン誘導体などの適切な R^6 -ホウ素誘導体(I I I)と反応させることにより、反応スキーム9に従って作製してよい。

【化 2 2】

スキーム 9



10

【0160】

式(IVb)の化合物は、スキーム10に従って作製してよい。

【0161】

式(III)の化合物は市販されており、または文献にて公知の方法、もしくは当業者に公知のプロセスによって作製してよく、またはスキーム12に従って作製してもよい。

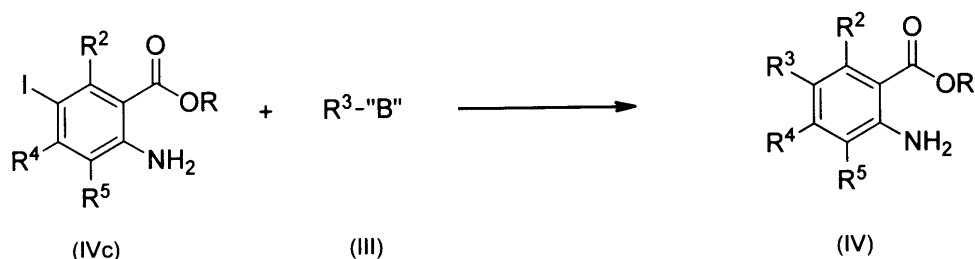
【0162】

式(IV)の化合物は、式中にて R^3 がヨウ素である式(IV)の化合物(式(IVc))を、炭酸ナトリウムまたは炭酸セシウムなどの無機塩基、および $Pd(PPh_3)_4$ などの触媒の存在下、1,4-ジオキサン/水混合物などの適切な溶媒中にて(適切には、70から100にて)、適切なボロン酸または適切なボロン誘導体などの適切な R^3 -ホウ素誘導体(III)と反応させることにより、反応スキーム10に従って作製してよい。

20

【化 2 3】

スキーム 10



30

【0163】

式(IVc)の化合物は、スキーム11に従って作製してよい。

【0164】

式(III)の化合物は市販されており、または文献にて公知の方法、もしくは当業者に公知のプロセスによって作製してよく、または式(IIIa)の化合物は、スキーム12に従って作製してよい。

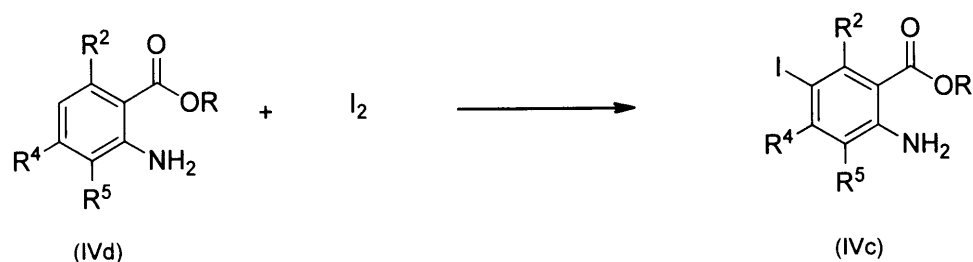
40

【0165】

式中にて R^3 がヨウ素である式(IV)の化合物(式(IVc))は、式中にて R^3 が水素である式(IV)の化合物(式(IVd))を、硫酸銀などの無機塩の存在下、エタノールなどの適切な溶媒中にて(適切には、室温にて)、ヨウ素と反応させることにより、反応スキーム11に従って作製してよい。

【化 2 4】

スキーム 1 1



10

【0166】

式 (IVd) の化合物は市販されており、または文献にて公知の方法、もしくは当業者に公知のプロセスによって作製してよい。

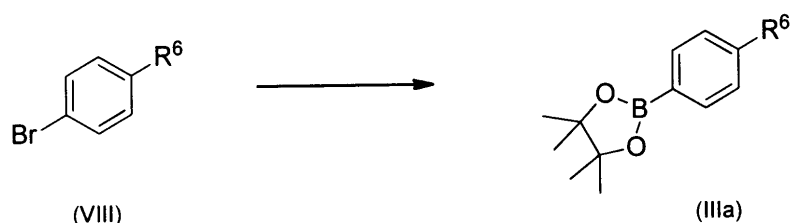
【0167】

式 (II Ia) の化合物は、(VII I) の化合物を、酢酸カリウムなどの無機塩基、および触媒 ($PdCl_2 dppf$ 、 DCM など) の存在下、1, 4 - ジオキサンなどの適切な溶媒中にて (適切には 100 にて)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ - 1, 3, 2 - ジオキサボロランと反応させることにより、反応スキーム 12 に従って作製してよい。

20

【化 2 5】

スキーム 1 2



30

【0168】

式 (VII I) の化合物は市販されており、または文献にて公知の方法、もしくは当業者に公知のプロセスによって作製してよい。

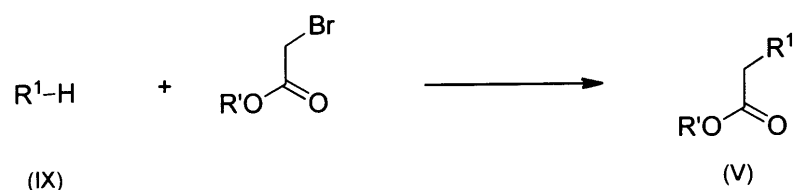
【0169】

式 (V) の化合物は、(IX) の化合物を、炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下、アセトンなどの適切な溶媒中にて (適切には還流下にて)、またはカリウム *tert* - ブトキシドなどの塩基の存在下、 $DMSO$ などの適切な溶媒中にて (適切には室温にて)、2 - プロモ酢酸エチルと反応させることにより、反応スキーム 13 に従って作製してよい。

40

【化 2 6】

スキーム 1 3



【0170】

式 (IX) の化合物は市販されており、または文献にて公知の方法、もしくは当業者に公知のプロセスによって作製してよい。

50

【 0 1 7 1 】

式 (I) の化合物の作製についてのさらなる詳細は、以降の実施例のセクションに記載されている。

【 0 1 7 2 】

本発明の化合物は、単独で、または少なくとも 2、例えば 5 ~ 1 0 0 0 の化合物、より好ましくは 1 0 ~ 1 0 0 の化合物を含む化合物ライブラリとして作製してよい。本発明の化合物のライブラリは、コンビナトリアル「スプリットアンドミックス (split and mix) 」法または多重平行合成 (multiple parallel synthesis) により、液相または固相化学のいずれかを用い、当業者に公知の手順によって作製してよい。従って、さらなる側面によると、少なくとも 2 つの本発明の化合物を含む化合物ライブラリが提供される。

10

【 0 1 7 3 】

当業者であれば、式 (I) の化合物および / またはその溶媒和物の作製において、望ましくない副反応を防ぐために、その分子または適切な中間体の一つ以上の感受性基を保護することが必要および / または望ましい場合があることは理解されるであろう。本発明に従って用いられる適切な保護基は、当業者に公知であり、従来の方法で用いられてよい。例えば、“Protective groups in organic synthesis” by T.W. Greene and P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) または “Protecting Groups” by P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994) を参照されたい。適切なアミノ保護基の例としては、アシル系保護基 (例：ホルミル、トリフルオロアセチル、アセチル)、芳香族ウレタン系保護基 (例：ベンジルオキシカルボニル (C b z) および置換 C b z)、脂肪族ウレタン保護基 (例：9 - フルオレニルメトキシカルボニル (F m o c)、t - ブチルオキシカルボニル (B o c)、イソプロピルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル)、およびアルキルまたはアラキル系保護基 (例：ベンジル、トリチル、クロロトリチル) が挙げられる。

20

【 0 1 7 4 】

目的の化合物の合成は、最後から 2 番目の中間体に存在するいずれの保護基をも、当業者に公知の標準的な技術を用いて除去することによって完了する。次に、最終生成物は、必要に応じて、シリカゲルクロマトグラフィ、シリカゲル上での H P L C などの標準的な技術を用いて、または再結晶によって精製される。

30

【 0 1 7 5 】

式 (I I) の特定の化合物を含むがこれらに限定されない上述のプロセスで用いられる種々の中間体化合物は、本発明のさらなる側面を構成する。

【 0 1 7 6 】

定義

A c O H	酢酸	
D C M	ジクロロメタン	
D M F	N , N - ジメチルホルムアミド	
D M S O	重水素化ジメチルスルホキシド	d 6
D M S O	ジメチルスルホキシド	
d p p f	ジフェニルホスフィノフェロセン	
E t O A c	酢酸エチル	
h	時間	
H A T U	O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
H R M S	高分解能質量分析	
I n t .	中間体	
K H M D S	カリウムヘキサメチルジシラザン	
L C	液体クロマトグラフィ	
L C M S	液体クロマトグラフィ質量分析	
m i n .	分	

40

50

m L	ミリリットル
N a H M D S	ナトリウムヘキサメチルジシラザン
R T	室温
R t	保持時間
S a t .	飽和
S M	出発物質
S P E	固相抽出
T H F	テトラヒドロフラン
T L C	薄層クロマトグラフィ
W t	重量

10

【実施例】

【0177】

分析方法 LC - MS

方法：

(a) 分析用 HPLC は、X - Terra MS C18 カラム (2.5 μ m 30 × 3 mm i d) 上、40 にて、0.01 M 酢酸アンモニウム水溶液 (溶媒 A) および 100 % アセトニトリル (溶媒 B) により、以下の溶出勾配、0 から 4 分 0 から 100 % B、4 から 5 分 100 % B、を用いて 1.1 mL / 分の流速で溶出することによって行った。質量スペクトル (MS) は、Waters ZQ 質量分析計にて、エレクトロスプレー陽イオン化 [ES⁺、(M + H)⁺ 分子イオンが得られる] またはエレクトロスプレー陰イオン化 [ES⁻、(M - H)⁻ 分子イオンが得られる] モードを用いて記録した。

20

【0178】

(b) 分析用 HPLC は、X - Terra MS C18 カラム (3.5 μ m 30 × 4.6 mm i d) 上、40 にて、0.01 M 酢酸アンモニウム水溶液 (溶媒 A) および 100 % メタノール (溶媒 B) により、以下の溶出勾配、0 から 7.5 分 10 から 100 % B、7.5 から 10 分 100 % B、10.5 から 12 分 10 % B、を用いて 1.4 mL / 分の流速で溶出することによって行った。質量スペクトル (MS) は、Waters ZQ 質量分析計にて、エレクトロスプレー陽イオン化 [ES⁺、(M + H)⁺ 分子イオンが得られる] またはエレクトロスプレー陰イオン化 [ES⁻、(M - H)⁻ 分子イオンが得られる] モードを用いて記録した。

30

【0179】

(c) 分析用 HPLC は、Acquity UPLC BEH C18 カラム (1.7 μ m 50 × 2.1 mm i d) 上、0.1 体積 / 体積 % ギ酸水溶液 (溶媒 A) および 0.1 体積 / 体積 % ギ酸アセトニトリル溶液 (溶媒 B) により、以下の溶出勾配、0 から 1.5 分 3 % から 99.9 % B、1.5 から 1.9 分 99.9 % B、1.9 から 2 分 3 % B、を用いて 1 mL / 分の流速で溶出することによって行った。質量スペクトル (MS) は、Waters ZQ 質量分析計にて、エレクトロスプレー陽イオン化 [ES⁺、(M + H)⁺ 分子イオンが得られる] またはエレクトロスプレー陰イオン化 [ES⁻、(M - H)⁻ 分子イオンが得られる] モードを用いて記録した。

40

【0180】

分析用 LC - HRMS

分析用 HPLC は、Waters XBridge カラム (2.5 μ m 30 × 3 mm i d) 上、0.01 M 酢酸アンモニウム水溶液 (溶媒 A) および 100 % アセトニトリル (溶媒 B) により、以下の溶出勾配：0 から 0.5 分、5 % B；0.5 から 3.75 分、5 % B から 100 % B；3.75 から 4.5 分、100 % B；4.5 から 5 分、100 % B から 5 % B；5 から 5.5 分、5 % B を用いて 1.3 mL / 分の流速で 40 の温度にて溶出することによって行った。質量スペクトル (MS) は、Waters LCT 質量分析計にて、エレクトロスプレー陽イオン化 [ES⁺ve、(M + H)⁺ 分子イオンが得られる] またはエレクトロスプレー陰イオン化 [ES⁻ve、(M - H)⁻ 分子イオンが得られる] モードを用いて記録した。

50

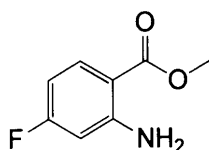
【 0 1 8 1 】

以下の限定されない実施例により、本発明を例証する。

【 0 1 8 2 】

中間体 1：エチル 2 - アミノ - 4 - フルオロベンゾエート

【 化 2 7 】



10

【 0 1 8 3 】

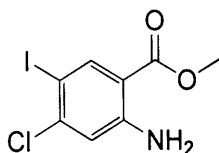
メタノール (2 0 m L) 中の 2 - アミノ - 4 - フルオロ安息香酸 (アルドリッチ、 2 . 2 2 g、 1 4 . 3 2 m m o l) の溶液へ、 0 にて塩化チオニル (1 . 5 6 m L、 2 1 . 4 9 m m o l) を添加した。この反応混合物を室温にて 2 4 時間攪拌した。追加の塩化チオニル (1 0 m L) を添加し、この反応混合物を室温にて 2 4 時間攪拌した。追加の塩化チオニル (1 0 m L) を添加し、この反応物を室温にて 4 8 時間攪拌した。この反応混合物を蒸発乾固させ、 2 0 0 m L の水を添加した。析出物をろ過し、水で洗浄して、表題の化合物エチル 2 - アミノ - 4 - フルオロベンゾエート (1 . 3 5 0 g、 7 . 9 8 m m o l、収率 5 5 . 7 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR: (DMSO - d₆, 3 0 0 M H z) δ 7 . 7 6 (m, 1 H), 6 . 9 0 (b s, 2 H), 6 . 5 2 (m, 1 H), 6 . 3 5 (m, 1 H), 3 . 7 8 (s, 3 H)

20

【 0 1 8 4 】

中間体 2：メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベンゾエート

【 化 2 8 】



30

【 0 1 8 5 】

エタノール (1 0 0 0 m L) 中のメチル 2 - アミノ - 4 - クロロベンゾエート (アルドリッチ、 1 1 1 g、 6 0 0 m m o l) および硫酸銀 (1 8 7 g、 6 0 0 m m o l) の溶液へ、エタノール (2 0 0 0 m L) 中のヨウ素 (1 5 2 g、 6 0 0 m m o l) の溶液を 8 時間かけて滴下した。この反応混合物を一晩攪拌し、次にセライトプラグを通してろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を n - ヘプタンで研和した。得られた固体をろ過し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題の化合物メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベンゾエート (1 0 3 . 7 6 g、 3 3 4 m m o l、収率 5 5 . 6 %) を白色粉末として得た。 LCMS: (M + H)⁺ = 3 1 2 ; R t = 3 . 4 6 分

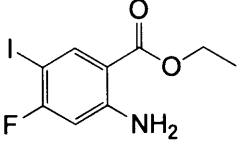
40

【 0 1 8 6 】

中間体 3 を、中間体 2 について記載したものに類似の方法によって作製した。

【表 1】

表 1

中間体	構造	出発物質	物理データ
3 エチル 2 - ア ミノ - 4 - フ ルオロー 5 - ヨードベンゾ エート		エチル 2 - ア ミノ - 4 - フ ルオロベンゾ エート (中間体 1)	L C M S : (M + H) ⁺ = 3 1 0 ; R t = 3 . 4 9 分

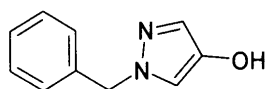
10

【 0 1 8 7 】

中間体 4 : 1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - オール

【 化 2 9 】

20



【 0 1 8 8 】

1 - ベンジル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (アルドリッチ、7 0 0 m g、2 . 4 6 m m o l) を、T H F (6 m L) に溶解し、0 に冷却した。Na O H 2 . 5 M (2 m L、4 . 9 3 m m o l) および H ₂ O ₂ の 3 0 % 水溶液 (5 0 3 μ L、4 . 9 3 m m o l) を添加し、この反応混合物を室温にて 4 5 分間攪拌した。次に、H C l の 2 M 水溶液を添加することで p H を 2 に調節し、この混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を Na ₂ S O ₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を、シクロヘキサン / E t O A c を溶出液として用いたシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィで精製した。期待される画分を一つにまとめ、減圧蒸発させて、表題の化合物 1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - オール (5 0 0 m g、定量的収率) を得た。L C M S : (M + H) ⁺ = 1 7 5 ; R t = 0 . 6 1 分

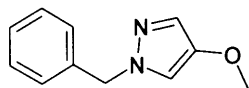
30

【 0 1 8 9 】

中間体 5 : 4 - (メチルオキシ) - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - ピラゾール

【 化 3 0 】

40



【 0 1 9 0 】

D M F (1 0 0 m L) 中の 1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - オール (中間体 4) (3 . 5 g、2 0 . 1 m m o l) および C s ₂ C O ₃ (8 g、2 4 . 6 m m o l) の溶液へ、M e I (2 m L、3 2 m m o l) を添加した。室温にて 2 時間攪拌後、この反応混合物を、E t O A c にて希釈し、氷 / 鹹水で洗浄した。水性部分を E t O A c で抽出し、一つにまとめた有機溶媒を減圧除去し、残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフ

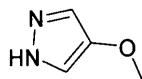
50

イ（溶出液として、シクロヘキサンからシクロヘキサン/EtOAc 60:40）で精製して、表題の化合物4-（メチルオキシ）-1-（フェニルメチル）-1H-ピラゾール（2.5 g、13.3 mmol、収率63%）を黄色オイルとして得た。LCMS: (M+H)⁺ = 189; Rt = 0.81分

【0191】

中間体6: 4-メトキシ-1H-ピラゾール

【化31】



10

【0192】

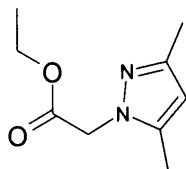
メタノール（60 mL）中の4-（メチルオキシ）-1-（フェニルメチル）-1H-ピラゾール（中間体5）（2.78 g、15 mmol）の溶液へ、HCl 1M（6.8 mL）およびPd(OH)₂ 20重量%（2.78 g、3.8 mmol）を添加した。激しく攪拌した溶液を脱気し、続いてN₂でフラッシングし、次に脱気およびH₂によるフラッシングを行った。この反応混合物を室温にて36時間攪拌した。この反応混合物をろ過し、ろ液を真空濃縮して、表題の化合物4-メトキシ-1H-ピラゾール（1.65 g、定量的収率）を得た。この粗生成物を、さらなる精製を行わずに次の工程で用いた。

【0193】

20

中間体7: エチル2-（3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル）アセテート

【化32】



【0194】

30

アセトン（100 mL）中の、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール（アルドリッチ、10 g、104 mmol）、K₂CO₃（43.1 g、312 mmol）、および2-ブromo酢酸エチル（12.69 mL、114 mmol）の混合物を、一晚還流した。塩をろ過によって除去し、ろ液を減圧蒸発させた。残渣をジエチルエーテルに溶解し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧蒸発させた。オイル状残渣を熱ヘキサンに溶解し、不溶物をろ過し、廃棄した。ろ液を0℃にて冷却し、得られた析出物をろ過し、乾燥して、表題の化合物エチル2-（3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル）アセテート（8 g、43.9 mmol、収率42.2%）をガムとして得た。¹H NMR: (CDCl₃-d₆, 300 MHz) δ 5.82 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

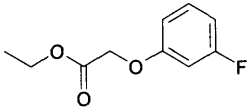
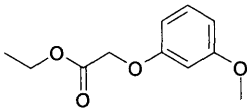
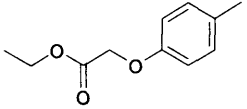
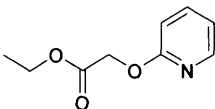
40

【0195】

中間体8~23を、中間体7について記載したものに類似の方法によって作製した。中間体23については、K₂CO₃/アセトンの代わりに、カリウムtBuOK/DMSOを用いた。

【表 2】

表 2

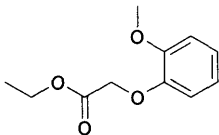
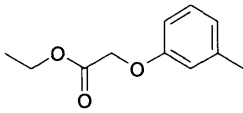
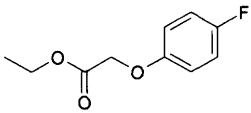
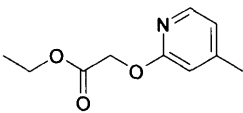
中間体	構造	出発物質	物理データ
8 エチル 2 - (3 - フルオロフ エノキシ) アセ テート		3 - フルオロフェ ノールおよび (ア ルドリッチ) エチ ル 2 - ブロモアセ テート (アルドリ ッチ)	LCMS : (M+H) ⁺ = 199 ; R _t = 3.01 分
9 エチル 2 - (3 - メトキシフ エノキシ) アセ テート		3 - メトキシフェ ノールおよび (ア ルドリッチ) エチ ル 2 - ブロモアセ テート (アルドリ ッチ)	LCMS : (M+H) ⁺ = 211 ; R _t = 2.93 分
10 エチル 2 - (p - トリルオキ シ) アセテート		p - クレゾール (アルドリッチ) およびエチル 2 - ブロモアセテート (アルドリッチ)	LCMS : (M+H) ⁺ = 195 ; R _t = 3.14 分
11 エチル 2 - (ピ リジン - 2 - イルオキシ) ア セテート		ピリジン - 2 - オ ール (アルドリッ チ) およびエチル 2 - ブロモアセテ ート (アルドリッ	LCMS : (M+H) ⁺ = 182 ; R _t = 1.41 分

10

20

30

40

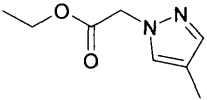
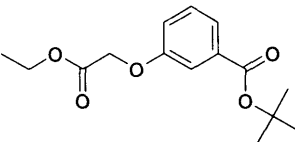
		チ)	
1 2 エチル 2 - (2 - メトキシフ ェノキシ) アセ テート		2 - メトキシフエ ノール (アルドリ ッチ) およびエチ ル 2 - ブロモアセ テート (アルドリ ッチ)	LCMS : (M+H) += 211 ; R t = 2.76 分
1 3 エチル 2 - (m - トリルオキシ) アセテート		m - クレゾール (アルドリッチ) およびエチル 2 - ブロモアセテート (アルドリッチ)	LCMS : (M+H) += 195 ; R t = 3.13 分
1 4 エチル 2 - (4 - フルオロフ ェノキシ) アセ テート		4 - フルオロフェ ノール (アルドリ ッチ) およびエチ ル 2 - ブロモアセ テート (アルドリ ッチ)	LCMS : (M+H) += 199 ; R t = 2.95 分
1 5 エチル 2 - ((4 - メチル ピリジン - 2 - イル) オキシ) アセテート		4 - メチルピリジ ン - 2 - オール (アルドリッチ) およびエチル 2 - ブロモアセテート (アルドリッチ)	LCMS : (M+H) += 196 ; R t = 1.72 分

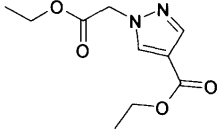
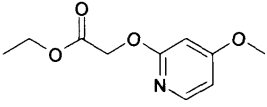
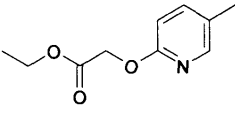
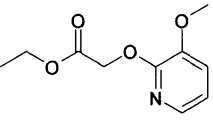
10

20

30

40

16 エチル 2 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート		4 - メチル - 1 H - ピラゾール (アルドリッチ) およびエチル 2 - ブロモアセテート (アルドリッチ)	^1H NMR : (CDCl₃ - d 6, 300 MHz) δ 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.10 (s 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H)	10 20
17 tert - ブチル 3 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエトキシ) ベンゾエート		tert - ブチル 3 - ヒドロキシベンゾエート (ウクルオルグシンテズ社 (Ukrorgsyntez Ltd)) およびエチル 2 - ブロモアセテート (アルドリッチ)	^1H NMR : (CDCl₃ - d 6, 300 MHz) δ 7.65, (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H)	30 40

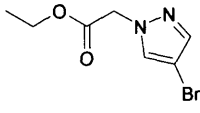
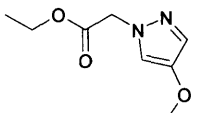
18 エチル 1 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエ チル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキ シレート		エチル 1 H - ピラ ゾール - 4 - カル ボキシレート (ア ルファ - アエサー (Alfa-Aesar)) お よびエチル 2 - ブ ロモアセテート (アルドリッチ)	LCMS : (M+H) + = 227 ; R t = 2.37 分
19 エチル 2 - ((4 - メトキ シピリジン - 2 - イル) オキ シ) アセテート		4 - メトキシピリ ジン - 2 - オール (スペック (Specs)) および エチル 2 - ブロモ アセテート (アル ドリッチ)	LCMS : (M+H) + = 212 ; R t = 1.78 分
20 エチル 2 - ((5 - メチル ピリジン - 2 - イル) オキ シ) アセテート		5 - メチルピリジ ン - 2 - オール (アルドリッチ) およびエチル 2 - ブロモアセテート (アルドリッチ)	LCMS : (M+H) + = 196 ; R t = 1.80 分
21 エチル 2 - ((3 - メトキ シピリジン -		3 - メトキシピリ ジン - 2 - オール (アリンダケミカ ル社 (Alinda	LCMS : (M+H) + = 212 ; R t = 1.62 分

10

20

30

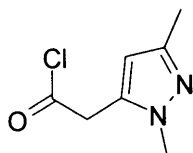
40

2 - イル) オキシ) アセテート		chemical Ltd.)) およびエチル 2 - ブロモアセテート (アルドリッチ)		
2 2 エチル 2 - (4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート		4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール (ア ルドリッチ) およ びエチル 2 - ブロ モアセテート (ア ルドリッチ)	LCMS : (M+H) ⁺ = 233 - 23 5 ; R t = 2.46 分	10
2 3 エチル 2 - (4 - メトキシ - 1 H - ピラゾ ール - 1 - イ ル) アセテート		4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール (中間体 9) およ びエチル 2 - ブロ モアセテート (ア ルドリッチ)	¹ H NMR : (CD Cl ₃ - d ₆ , 400 MHz) δ 7.32 (s, 1H), 7.1 6 (s, 1H), 4. 82 (s, 2H), 4. 26 (q, J = 7. 1 Hz, 2H), 3. 78 (s, 3H), 1. 31 (t, J = 7. 1 Hz, 3H)	20 30 40

【0196】

中間体 24 : 2 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセチルクロリド

【化 3 3】



【0197】

ジクロロメタン (5 mL) 中の 2 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 酢酸 (エナミン (Enamine)、0.370 g、2.4 mmol) および DMF (3 μ L、0.039 mmol) の懸濁液へ、塩化オキサリル (244 μ L、2.88 mmol) を 0 にて添加した。この反応混合物を室温にて 16 時間攪拌した。この生成物を、さらなる精製を行わずに次の工程で用いた。

10

【0198】

中間体 25 を、中間体 24 について記載したものに類似の方法によって作製した。

【表 3】

表 3

中間体	構造	出発物質	物理データ
25 2 - (ピリジン - 3 - イル) アセチルクロリド, 塩酸塩		2 - (ピリジン - 3 - イル) 酢酸 (アルドリッチ)	さらなる精製を行わずに次の工程で使用

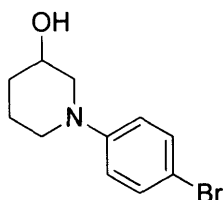
20

30

【0199】

中間体 26 : 1 - (4 - ブロモフェニル) ピペリジン - 3 - オール

【化 3 4】



40

【0200】

N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の、1 - ブロモ - 4 - ヨードベンゼン (アルドリッチ、4 g、14.14 mmol)、ピペリジン - 3 - オール (アルドリッチ、1.14 g、11.31 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.269 g、1.41 mmol)、および K_3PO_4 (6.00 g、28.3 mmol) の溶液を、 N_2 下、100 にて 48 時間攪拌した。この反応混合物を氷へ注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水および鹼水で順に洗浄し、次に無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、セライトを通してろ過し、減圧濃縮した。このサンプルを、シリカゲルカラムクロマトグラフィにより、溶出液

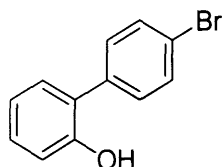
50

としてシクロヘキサンからシクロヘキサン / 酢酸エチル 70 : 30 を用いて精製した。適切な画分を一つにまとめ、真空濃縮し、残渣をペンタンで研和した。得られた固体をろ過し、ペンタンで洗浄し、乾燥して、表題の化合物 1 - (4 - ブロモフェニル) ピペリジン - 3 - オールをベージュ色粉末として得た。LCMS : $(M + H)^+ = 256 - 258$; $R_t = 2.90$ 分

【0201】

中間体 27 : 4' - ブロモ - 2 - ビフェニルオール

【化35】



10

【0202】

1, 4 - ジオキサン (30 mL) および水 (10 mL) 中に、1 - ブロモ - 4 - ヨードベンゼン (アルドリッチ、2 g、7.07 mmol)、(2 - ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (アルドリッチ、1.073 g、7.78 mmol)、 $Pd(Ph_3P)_4$ (0.204 g、0.177 mmol) を溶解し、 K_3PO_4 (2.251 g、10.60 mmol) を添加した。この反応混合物を 100 にて一晚攪拌した。溶媒を減圧除去し、DCM を添加し、混合物を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。次に、溶媒を減圧除去して、表題の生成物 4' - ブロモ - 2 - ビフェニルオール (1.85 g、6.54 mmol、収率 92%) を褐色オイルとして得た。LCMS : $(M + H)^+ = 247 - 249$; $R_t = 3.52$ 分

20

【0203】

中間体 28 を、中間体 27 について記載したものに類似の方法によって作製した。

【表4】

表 4

30

中間体	構造	出発物質	物理データ
28 4' - ブロモ - 3 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - オール		1 - ブロモ - 4 - ヨードベンゼン (アルドリッチ) および (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) ボロン酸 (コンビブロックス (Combi-Blocks))	1H NMR : (DMSO - d6, 400 MHz) δ 7.50, (m, 4H), 6.92 (m, 3H), 3.95 (s, 3H)

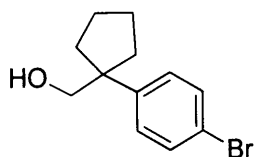
40

50

【 0 2 0 4 】

中間体 29 : (1 - (4 - ブロモフェニル) シクロペンチル) メタノール

【 化 3 6 】



【 0 2 0 5 】

10

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 1 - (4 - ブロモフェニル) シクロペンタンカルボン酸 (エナミン、 1 g、 3 . 7 2 mmol) の溶液へ、 LiAlH_4 1 M / THF (7 . 4 3 mL、 7 . 4 3 mmol) を 0 にてゆっくり添加した。この反応混合物を室温にて 1 時間攪拌し、水で反応停止した。生成物を DCM で抽出し、有機層を減圧蒸発させた。生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィにより、溶出液としてシクロヘキサンからシクロヘキサン / EtOAc 70 : 30 を用いて精製した。適切な画分を一つにまとめ、真空濃縮して、表題の生成物 (1 - (4 - ブロモフェニル) シクロペンチル) メタノール (8 3 2 mg、 3 . 2 6 mmol、収率 8 8 %) を無色オイルとして得た。 ^1H NMR : (DMSO - d_6 , 3 0 0 MHz) δ 7 . 4 0 (m , 2 H) , 7 . 2 5 (m , 2 H) , 4 . 6 5 (m , 1 H) , 3 . 3 8 (m , 2 H) , 1 . 9 5 (m , 2 H) , 1 . 6 5 (m , 6 H)

20

【 0 2 0 6 】

中間体 30 を、中間体 29 について記載したものに類似の方法によって作製した。

【 表 5 】

表 5

中間体	構造	出発物質	物理データ
30 (1 - (4 - ブロモフェニル) シクロブチル) メタノール		1 - (4 - ブロモフェニル) シクロブタンカルボン酸 (コンビブロックス)	LCMS : (M + NH_4) ⁺ = 258 - 260 ; R _t = 3 . 19 分

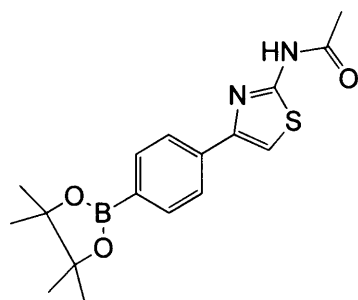
30

【 0 2 0 7 】

中間体 31 : N - { 4 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド

40

【化 3 7】



10

【0208】

1, 4 - ジオキサン (3 0 m L) 中の N - [4 - (4 - ブロモフェニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド (作製は、J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 3722 に記載) (3 . 9 1 g 、 1 3 . 1 6 m m o l) 、 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (4 . 0 1 g 、 1 5 . 7 9 m m o l) 、 酢酸カリウム (3 . 8 7 g 、 3 9 . 5 m m o l) 、 および [1 . 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) のジクロロメタンとの複合体 (P d C l ₂ d p p f . D C M) (0 . 5 3 7 g 、 0 . 6 5 8 m m o l) の懸濁液を、 1 0 0 にて一晩攪拌した。冷却後、この反応混合物をろ過し、ろ液を蒸発させた。次に、残渣をジクロロメタンに溶解し、続いて水および鹹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。次にこの固体を数滴のジクロロメタンに溶解し、シクロヘキサンで析出させ、ろ過し、乾燥して、表題の化合物 N - { 4 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド (2 . 3 7 g 、 6 . 8 8 m m o l 、 収率 5 2 . 3 %) を薄褐色固体として得た。L C M S : (M + H) ⁺ = 3 4 5 ; R t = 3 . 5 0 分

20

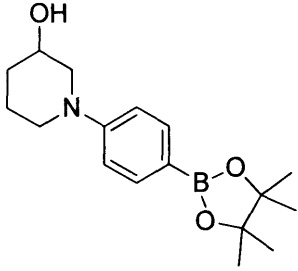
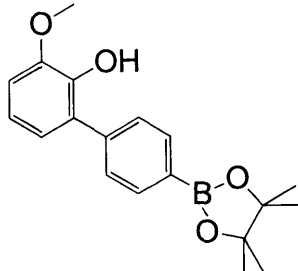
【0209】

中間体 3 2 から 4 0 を、中間体 3 1 について記載したものに類似の方法によって作製した。

30

【表 6】

表 6

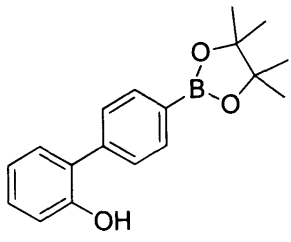
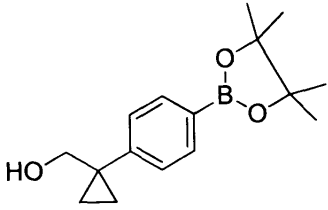
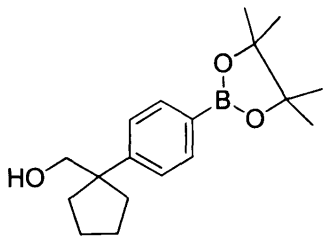
中間体	構造	出発物質	物理データ
3 2 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テ トラメチル - 1, 3, 2 - ジ オキサボロラ ン - 2 - イル) フェニル) ピペ リジン - 3 - オール		1 - (4 - ブロモフ ェニル) ピペリジン - 3 - オール (中間 体 2 6)	LCMS : (M + H) ⁺ = 30 4 ; R _t = 3. 1 6 分
3 3 3 - メトキシ - 4' - (4, 4, 5, 5 - テ トラメチル - 1, 3, 2 - ジ オキサボロラ ン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - オール		4' - ブロモ - 3 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - オール (中間体 2 8)	¹ H NM R : (CDCl 3 - d 6, 40 0 MHz) δ 7. 8 8 (m, 2 H), 7. 6 3 (m, 2 H), 6. 9 2 (m, 3 H), 5. 8 6 (s, 1 H), 3. 9 5 (s, 3 H), 1. 3

10

20

30

40

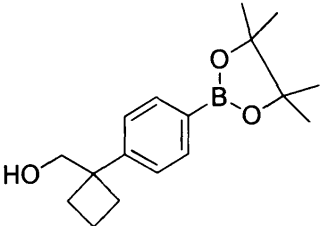
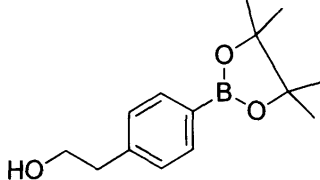
			6 (s, 12H)
34 4' - (4, 4, 5, 5 - テトラ メチル - 1, 3, 2 - ジオキ サボロラン - 2 - イル) - 2 - ビフェニル オール		4' - ブロモ - 2 - ビフェニルオール (中間体 27)	LCMS : (M - H) ⁺ = 295 ; R _t = 3.77分
35 (1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメ チル - 1, 3, 2 - ジオキサ ボロラン - 2 - イル) フェニ ル) シクロプロ ピル) メタノー ル		(1 - (4 - ブロモ フェニル) シクロプ ロピル) メタノール (コンビブロック ス)	LCMS : (M + NH ₄) ⁺ = 292 ; R _t = 3.20分
36 (1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメ		(1 - (4 - ブロモ フェニル) シクロペ ンチル) メタノール (中間体 29)	LCMS : (M + NH ₄) ⁺ = 320 ; R _t = 3.64分

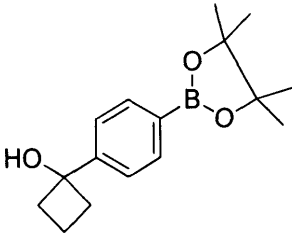
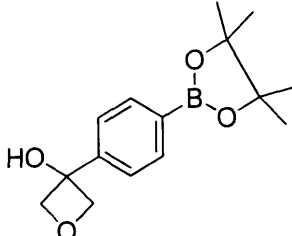
10

20

30

40

チル - 1, 3, 2 - ジオキサ ボロラン - 2 - イル) フェニ ル) シクロペン チル) メタノー ル				10
37 (1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメ チル - 1, 3, 2 - ジオキサ ボロラン - 2 - イル) フェニ ル) シクロブチ ル) メタノール		(1 - (4 - ブロモ フェニル) シクロブ チル) メタノール (中間体 30)	LCMS : (M + NH ₄) ⁺ = 306.0 + = 3.49 分	20
38 2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テ トラメチル - 1, 3, 2 - ジ オキサボロラ ン - 2 - イル) フェニル) エタ		2 - (4 - ブロモフ エニル) エタノール (アクロスオーガ ニクス (Acros Organics))	LCMS : (M + NH ₄) ⁺ = 266; R t = 2.96 分	40

ノール			
39 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テ トラメチル - 1, 3, 2 - ジ オキサボロラ ン - 2 - イル) フェニル) シク ロブタノール		1 - (4 - ブロモフ ェニル) シクロブタ ノール (バイオジー ンオーガニクス (Biogene Organics))	LCMS : (M + NH ₄) ⁺ = 292 ; R t = 3.31 分
40 3 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テ トラメチル - 1, 3, 2 - ジ オキサボロラ ン - 2 - イル) フェニル) オキ セタン - 3 - オール		3 - (4 - ブロモフ ェニル) オキセタン - 3 - オール (スピ ロケム (Spirochem))	LCMS : (M + NH ₄) ⁺ = 294 ; R t = 2.80 分

10

20

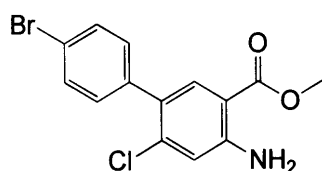
30

40

【0210】

中間体41：メチル4 - アミノ - 4' - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - ビフェニルカルボキシレート

【化 3 8】



【0211】

1, 4 - ジオキサン (3 0 0 m L) 中のメチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベンゾエート (中間体 2) (8 . 2 g 、 2 6 . 3 m m o l) 、 (4 - ブロモフェニル) ボロン酸 (5 . 2 9 g 、 2 6 . 3 m m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0 . 3 0 4 g 、 0 . 2 6 3 m m o l) 、 および炭酸ナトリウム (7 9 m L 、 1 M 水溶液、 7 9 m m o l) の懸濁液を、 8 0 にて 3 日間攪拌した。冷却後、この混合物を、セライトを通してろ過し、次にろ液を水で希釈し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで研和し、ろ過し、アセトニトリルで、次にジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題の化合物メチル 4 - アミノ - 4 ' - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - ビフェニルカルボキシレート (2 . 5 g 、 7 . 3 4 m m o l 、 収率 2 7 . 9 %) をオフホワイト色粉末として得た。LCMS: (M + H) ⁺ = 3 4 0 - 3 4 2 ; R t = 4 . 0 9 分

10

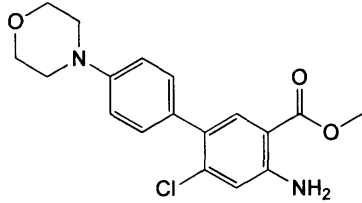
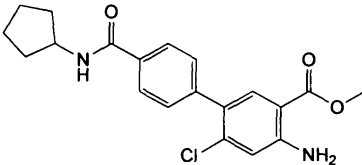
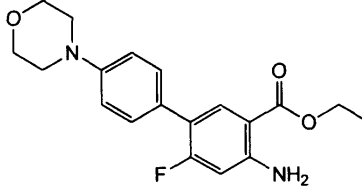
20

【0212】

中間体 4 2 から 5 4 を、中間体 4 1 について記載したものに類似の方法によって作製した。中間体 4 7 については、炭酸ナトリウムの代わりに炭酸セシウムを塩基として用いた。中間体 5 1 については、K₃PO₄ を塩基として、PdCl₂ (d p p f) を触媒として用いた。中間体 5 3 については、K₃PO₄ を塩基として用いた。

【表 7】

表 7

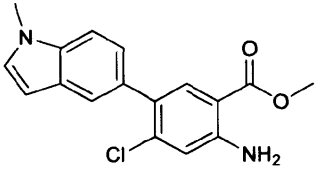
中間体	構造	出発物質	物理データ
4 2 メチル 4 - ア ミノ - 6 - ク ロロ - 4' - (4 - モルホ リニル) - 3 - ビフェニルカ ルボキシレー ト		メチル 2 - アミ ノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベ ンゾエート (中間 体 2) および [4 - (4 - モルホリ ニル) フェニル] ボロン酸 (コンビ ブロックス)	LCMS : (M + H) ⁺ = 347 ; R _t = 3.51 分
4 3 メチル 4 - ア ミノ - 6 - ク ロロ - 4' - (シクロペン チルアミノ) カ ルボニル] - 3 - ビフェニル カルボキシレ ート		メチル 2 - アミ ノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベ ンゾエート (中間 体 2) および {4 - [(シクロペン チルアミノ) カ ルボニル] フェニ ル} ボロン酸 (コ ンビブロックス)	LCMS : (M + H) ⁺ = 373 ; R _t = 3.47 分
4 4 エチル 4 - ア ミノ - 6 - フ		エチル 2 - アミ ノ - 4 - フルオ ロ - 5 - ヨード	¹ H NM R : (DMSO - d ₆ , 300

10

20

30

40

ルオロ - 4' - モルホリノ - [1, 1' - ビ フェニル] - 3 - カルボキシ レート		ベンゾエート (中 間体 3) および 4 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメ チル - 1, 3, 2 - ジオキサボロ ラン - 2 - イル) フェニル) モルホ リン (コンビプロ ックス)	MHz) δ 7. 77 (m, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7 (m, 2 H), 6.85 (s, 2 H), 6.6 3 (m, 1 H), 4.28 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3. 75 (m, 4 H), 3.13 (m, 4 H), 1.3 (t, J $= 7.0$ Hz, 3 H)
45 メチル 2 - ア ミノ - 4 - ク ロロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - インドー ル - 5 - イル) ベンゾエート		メチル 2 - アミ ノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベ ンゾエート (中間 体 2) および (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) ボロン	LCMS : (M + H) ⁺ = 31 5 ; R _t = 3. 59 分

10

20

30

40

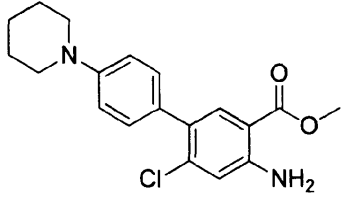
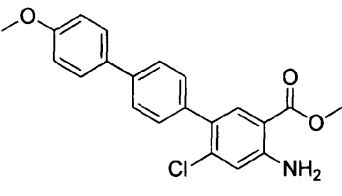
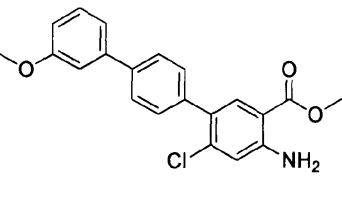
		酸 (コンビブロックス)	
46 メチル 4' - [2 - (アセチ ルアミノ) - 1, 3 - チアゾ ール - 4 - イ ル] - 4 - アミ ノ - 6 - クロ ロ - 3 - ビフ ェニルカルボ キシレート		メチル 2 - アミ ノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベ ンゾエート (中間 体 2) および N - { 4 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テト ラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサ ボロラン - 2 - イル) フェニル] - 1 , 3 - チアゾ ール - 2 - イル } アセトアミド (中 間体 31)	LCMS : (M + H) ⁺ = 40 2 ; R t = 3 . 42 分
47 メチル 4 - ア ミノ - 6 - ク ロロ - 4' - (ジメチルア ミノ) - [1 , 1' - ビフェニ ル] - 3 - カル		メチル 2 - アミ ノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベ ンゾエート (中間 体 2) および (4 - (ジメチルアミ ノ) フェニル) ボ ロン酸 (アルドリ	LCMS : (M + H) ⁺ = 30 5 ; R t = 3 . 71 分

10

20

30

40

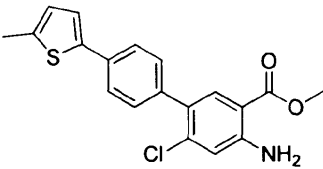
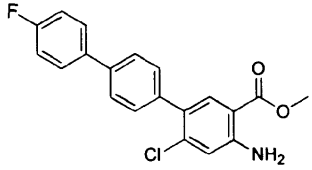
ボキシレート		ッチ)	
48 メチル4-ア ミノ-6-ク ロロ-4'- (ピペリジン -1-イル)- [1,1'-ビ フェニル]-3 -カルボキシ レート		メチル2-アミ ノ-4-クロロ -5-ヨードベ ンゾエート(中間 体2)および(4 - (ピペリジン- 1-イル)フェニ ル) ボロン酸塩酸 塩(コンビブロッ クス)	LCMS : (M +H) ⁺ = 34 5 ; R t = 4. 09分
49 メチル4-ア ミノ-6-ク ロロ-4''- メトキシ- [1,1':4', 1''-ターフ エニル]-3- カルボキシレ ート		メチル4-アミ ノ-4'-ブromo -6-クロロ- 3-ビフェニル カルボキシレー ト(中間体41) および4-メト キシフェニルボ ロン酸(アルドリ ッチ)	LCMS : (M +H) ⁺ = 36 8 ; R t = 1. 36分
50 メチル4-ア ミノ-6-ク ロロ-3''-		メチル4-アミ ノ-4'-ブromo -6-クロロ- 3-ビフェニル	LCMS : (M +H) ⁺ = 36 8 ; R t = 1. 37分

10

20

30

40

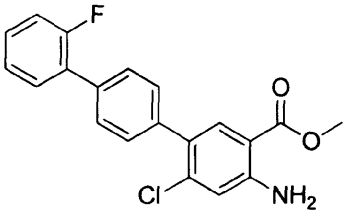
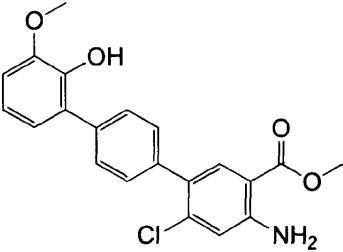
メトキシ - [1, 1' : 4', 1'' - ターフ フェニル] - 3 - カルボキシレ ート		カルボキシレー ト (中間体 4 1) および 3 - メト キシフェニルボ ロンボロン酸 (ア ルドリッチ)	
5 1 メチル 4 - ア ミノ - 6 - ク ロロ - 4' - (5 - メチル チオフェン - 2 - イル) - [1, 1' - ビ フェニル] - 3 - カルボキシ レート		メチル 4 - アミ ノ - 4' - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - ビフェニル カルボキシレー ト (中間体 4 1) および 4, 4, 5, 5 - テトラメチ ル - 2 - (5 - メ チルチオフェン - 2 - イル) - 1, 3, 2 - ジオ キサボロラン (コ ンビブロックス)	LCMS : (M + H) ⁺ = 3 5 8 ; R t = 1 . 4 6 分
5 2 メチル 4 - ア ミノ - 6 - ク ロロ - 4'' - フルオロ [1,		メチル 4 - アミ ノ - 4' - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - ビフェニル カルボキシレー	LCMS : (M + H) ⁺ = 3 5 6 ; R t = 1 . 4 0 分

10

20

30

40

1':4', 1'' -ターフェニ ル]-3-カル ボキシレート		ト (中間体41) および(4-フル オロフェニル)ボ ロン酸(アルドリ ッチ)	
53 メチル4-ア ミノ-6-クロ ロ-2''- フルオロ- [1, 1':4', 1''-ターフ ェニル]-3- カルボキシレ ート		メチル4-アミ ノ-4'-ブromo -6-クロロ- 3-ビフェニル カルボキシレー ト (中間体41) および(2-フル オロフェニル)ボ ロン酸(アルドリ ッチ)	LCMS : (M +H) ⁺ = 35 6 ; R t = 1. 38分
54 メチル4-ア ミノ-6-クロ ロ-2''- ヒドロキシ- 3''-(メチ ルオキシ)- 1, 1':4', 1''-ターフ ェニル-3-		メチル4-アミ ノ-4'-ブromo -6-クロロ- 3-ビフェニル カルボキシレー ト (中間体41) および2-ヒド ロキシ-3-(メ チルオキシ)フェ ニル] ボロン酸	LCMS : (M +H) ⁺ = 38 4 ; R t = 3. 85分

10

20

30

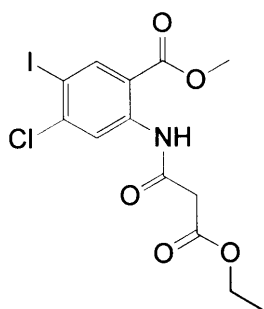
40

カルボキシレ ート		(コンビブロッ クス)	
--------------	--	----------------	--

【 0 2 1 3 】

中間体 5 5 : メチル 4 - クロロ - 2 - { [3 - (エチルオキシ) - 3 - オキソプロパノイル] アミノ } - 5 - ヨードベンゾエート 10

【 化 3 9 】



20

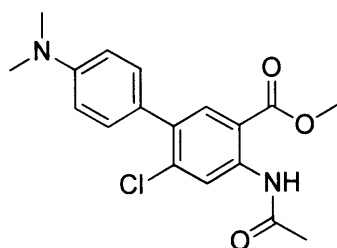
【 0 2 1 4 】

ジクロロメタン (2 0 0 m L) 中のメチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベンゾエート (中間体 2) (8 g 、 2 5 . 7 m m o l) およびピリジン (2 . 1 8 m L 、 2 7 m m o l) の溶液へ、 3 - クロロ - 3 - オキソプロパノエート (アルドリッチ、 3 . 4 5 m L 、 2 7 m m o l) を添加し、この反応混合物を、室温にて一晩攪拌した。この反応混合物を蒸発乾固させ、酢酸エチルで希釈し、水および鹹水で順に洗浄した。次に、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をペンタンで研和し、ろ過し、乾燥して、表題の化合物メチル 4 - クロロ - 2 - { [3 - (エチルオキシ) - 3 - オキソプロパノイル] アミノ } - 5 - ヨードベンゾエート (8 . 2 4 g 、 1 9 . 3 6 m m o l 、 収率 7 5 %) をベージュ色固体として得た。L C M S : (M + H) ⁺ = 4 2 6 ; R t = 3 . 7 8 分 30

【 0 2 1 5 】

中間体 5 6 : メチル 4 - アセトアミド - 6 - クロロ - 4 ' - (ジメチルアミノ) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート

【 化 4 0 】



40

【 0 2 1 6 】

メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4 ' - (ジメチルアミノ) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (中間体 4 7) (2 g 、 6 . 5 6 m m o l) を無水酢酸 (アルドリッチ、 6 . 7 5 m L 、 9 2 m m o l) に溶解し、この反応混合物を、室温にて一晩攪 50

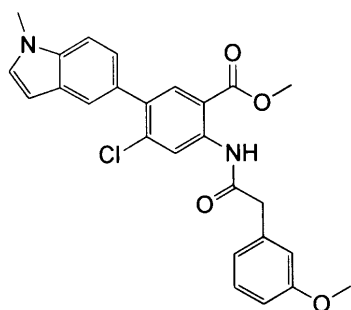
拌した。この反応混合物を氷水へ注ぎ入れ、得られた析出物をろ過によって単離し、乾燥した。この固体をメタノールで研和し、ろ過し、乾燥して、表題の化合物メチル 4 - アセトアミド - 6 - クロロ - 4' - (ジメチルアミノ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (2.05 g、5.91 mmol、収率 90%) をベージュ色固体として得た。LCMS: $(M + H)^+ = 347$; $R_t = 3.76$ 分

【0217】

中間体 57: メチル 4 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - 2 - ({[3 - (メチルオキシ)フェニル]アセチル}アミノ)ベンゾエート

【化 41】

10



【0218】

20

ジクロロメタン (20 mL) 中のメチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル)ベンゾエート (中間体 45) (150 mg、0.427 mmol) の懸濁液へ、0 にてトリエチルアミン (0.131 mL、0.940 mmol) および [3 - (メチルオキシ)フェニル]アセチルクロリド (アクロスオーガニクス、79 mg、0.427 mmol) を滴下した。この反応混合物を、0 から室温まで 1 時間攪拌し、その後、1 N HCl で反応停止した。有機層を分離し、飽和 NaHCO₃ および鹼水で順に洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。生成物を、溶出液としてシクロヘキサンからシクロヘキサン/EtOAc 80:20 を用いたクロマトグラフィによって精製した。適切な画分を一つにまとめ、真空濃縮して、表題の化合物メチル 4 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - 2 - ({[3 - (メチルオキシ)フェニル]アセチル}アミノ)ベンゾエート (150 mg、0.324 mmol、収率 76%) を白色アモルファス固体として得た。LCMS: $(M + H)^+ = 463$; $R_t = 4.23$ 分

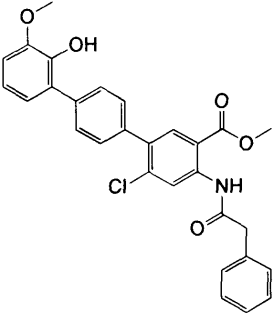
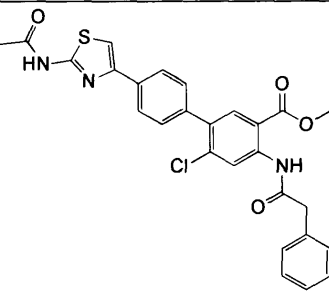
30

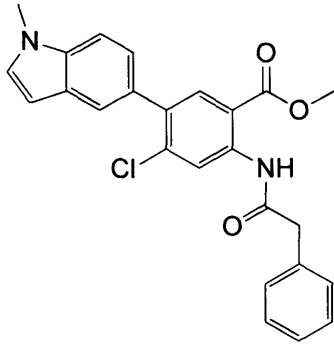
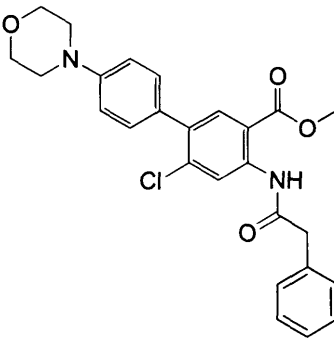
【0219】

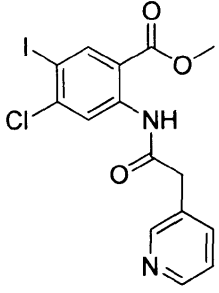
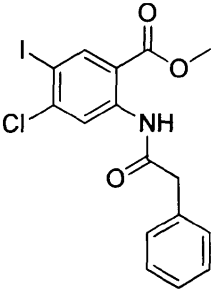
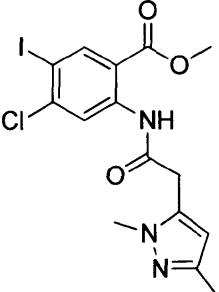
中間体 58 から 65 を、中間体 57 について記載したものに類似の方法によって作製した。中間体 58、63、および 65 については、トリエチルアミンの代わりにピリジンを塩基として用いた。

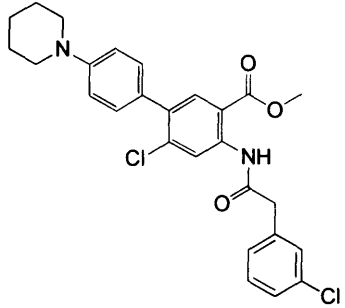
【表 8】

表 8

中間体	式	出発物質	物理データ
58 メチル 6 - クロ ロ - 2'' - ヒド ロキシ - 3'' - メトキシ - 4 - (2 - フェニル アセトアミド) - [1, 1' : 4', 1'' - ターフェ ニル] - 3 - カル ボキシレート		メチル 4 - アミ ノ - 6 - クロロ - 2'' - ヒドロ キシ - 3'' - (メ チルオキシ) - 1, 1' : 4', 1'' - ターフェニル - 3 - カルボキ シレート (中間体 54) およびフェ ナセチルクロリ ド (アルドリッ チ)	LCMS : (M+H) ⁺ = 502 ; R t = 4.19 分
59 メチル 4' - [2 - (アセチルアミ ノ) - 1, 3 - チ アゾール - 4 - イル] - 6 - クロ ロ - 4 - [(フェ ニルアセチル) ア ミノ] - 3 - ビフ		メチル 4' - [2 - (アセチルアミ ノ) - 1, 3 - チ アゾール - 4 - イル] - 4 - アミ ノ - 6 - クロロ - 3 - ビフェニ ルカルボキシレ ート (中間体 4	LCMS : (M+H) ⁺ = 520 ; R t = 3.95 分

フェニルカルボキシレート		6) およびフェナセチルクロリド (アルドリッチ)		
60 メチル 4 - クロ ロ - 5 - (1 - メ チル - 1H - イ ンドール - 5 - イル) - 2 - [(フ ェニルアセチル) アミノ] ベンゾエ ート		メチル 2 - アミ ノ - 4 - クロロ - 5 - (1 - メチ ル - 1H - イン ドール - 5 - イ ル) ベンゾエート (中間体 45) お よびフェニルア セチルクロリド (アルドリッチ)	LCMS : (M+H) ⁺ = 433 ; R t = 4.11 分	10
61 メチル 6 - クロ ロ - 4' - (4 - モルホリニル) - 4 - [(フェニル アセチル) アミ ノ] - 3 - ビフェ ニルカルボキシ レート		メチル 4 - アミ ノ - 6 - クロロ - 4' - (4 - モ ルホリニル) - 3 - ビフェニルカ ルボキシレート (中間体 42) お よびフェニルア セチルクロリド (アルドリッチ)	LCMS : (M+H) ⁺ = 465 ; R t = 4.11 分	30

6 2 メチル 4 - クロ ロ - 5 - ヨード - 2 - (2 - (ピ リジン - 3 - イ ル) アセトアミ ド) ベンゾエート		メチル 2 - アミ ノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベ ンゾエート (中間 体 2) および 2 - (ピリジン - 3 - イル) アセチル クロリド塩酸塩 (中間体 2 5)	LCMS : (M+H)⁺ = 431 ; R t = 3.34 分	10
6 3 メチル 4 - クロ ロ - 5 - ヨード - 2 - (2 - フェ ニルアセトアミ ド) ベンゾエート		メチル 2 - アミ ノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベ ンゾエート (中間 体 2) およびフェ ニルアセチルク ロリド (アルドリ ッチ)	LCMS : (M+H)⁺ = 430 ; R t = 4.01 分	20
6 4 メチル 4 - クロ ロ - 2 - (2 - (1, 3 - ジメチ ル - 1 H - ピラ ゾール - 5 - イ ル) アセトアミ ド) - 5 - ヨード		メチル 2 - アミ ノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベ ンゾエート (中間 体 2) および 2 - (1, 3 - ジメチ ル - 1 H - ピラ ゾール - 5 - イ	LCMS : (M+H)⁺ = 448 ; R t = 3.42 分	40

ベンゾエート		ル) アセチルクロ リド (中間体 2 4)	
65 メチル 6 - クロ ロ - 4 - (2 - (3 - クロロフ ェニル) アセトア ミド) - 4' - (ピ ペリジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシ レート		メチル 4 - アミ ノ - 6 - クロロ - 4' - (ピペリ ジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビ フェニル] - 3 - カルボキシレー ト (中間体 48) および 2 - (3 - クロロフェニル) アセチルクロリ ド (ウクルオルグ シンセシス社 (UkrOrgSynthes is Ltd.))	LCMS : (M+H) ⁺ = 497 ; R t = 4.66 分

10

20

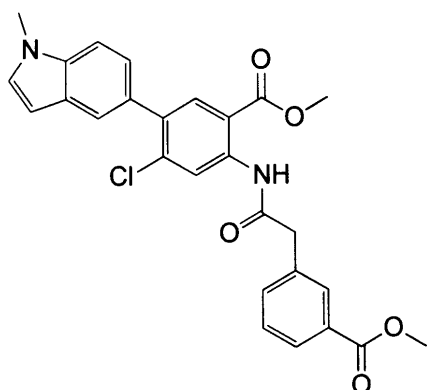
30

【0220】

中間体 66 : メチル 4 - クロロ - 2 - (2 - (3 - (メトキシカルボニル)フェニル)アセトアミド) - 5 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル)ベンゾエート

40

【化 4 2】



10

【0221】

ジクロロメタン (10 mL) 中のメチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) ベンゾエート (中間体 45) (150 mg、0.477 mmol) の溶液へ、{3 - [(メチルオキシ)カルボニル]フェニル} 酢酸 (アコス (Akos)、97 mg、0.500 mmol)、HATU (236 mg、0.620 mmol)、およびトリエチルアミン (0.073 mL、0.524 mmol) を添加し、この反応混合物を、室温にて一晩攪拌した。この混合物を、水および鹼水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。溶出液としてシクロヘキサンからシクロヘキサン / 酢酸エチル 80 : 20 を用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製して、表題の化合物メチル 4 - クロロ - 2 - (2 - (3 - (メトキシカルボニル)フェニル)アセトアミド) - 5 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) ベンゾエート (205 mg、0.418 mmol、収率 88%) を白色アモルファス固体として得た。LCMS : (M + H)⁺ = 491 ; R_t = 4.19 分

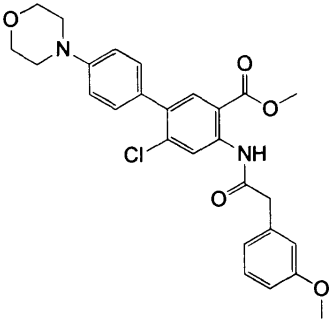
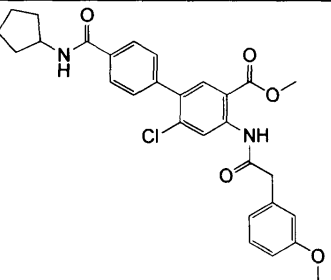
20

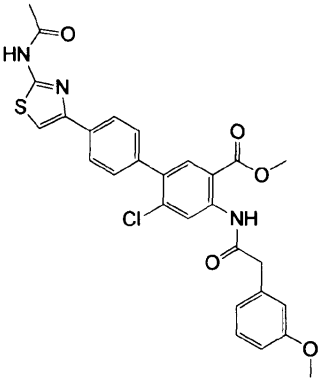
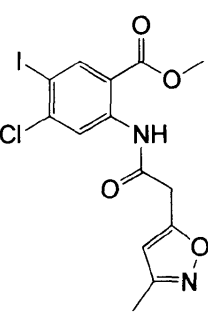
【0222】

中間体 67 から 89 を、中間体 66 について記載したものに類似の方法によって作製した。

【表 9】

表 9

中間体	式	出発物質	物理データ
67 メチル 6 - ク ロロ - 4 - ([3 - (メ チルオキシ) フェニル] ア セチル} アミ ノ) - 4' - (4 - モルホ リニル) - 3 - ビフェニル カルボキシレ ート		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4' - (4 - モルホリニル) - 3 - ビフェニルカルボキ シレート (中間体 42) および [3 - (メチル オキシ) フェニル] 酢 酸 (ランカスターシン セシス社 (Lancaster Synthesis Ltd.))	LCMS : (M+H) ⁺ = 495 ; R t = 4 . 01 分
68 メチル 6 - ク ロロ - 4' - [(シクロペ ンチルアミ ノ) カルボニ ル] - 4 - ([3 - (メ チルオキシ)		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4' - [(シ クロペンチルアミノ) カルボニル] - 3 - ビ フェニルカルボキシレ ート (中間体 43) お よび [3 - (メチルオ キシ) フェニル] 酢酸 (ランカスターシンセ	LCMS : (M+H) ⁺ = 521 ; R t = 3 . 90 分

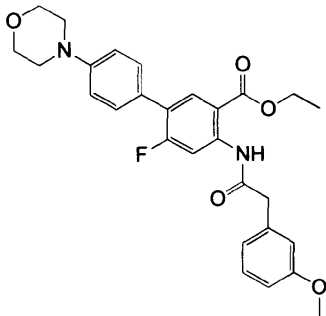
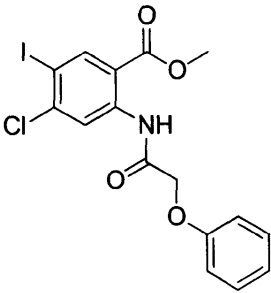
フェニル] アセチル} アミノ) - 3 - ビフェニルカルボキシレート		シス社)	
69 メチル 4' - [2 - (アセチルアミノ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] - 6 - クロロ - 4 - ([3 - (メチルオキシ) フェニル] アセチル} アミノ) - 3 - ビフェニルカルボキシレート		メチル 4' - [2 - (アセチルアミノ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] - 4 - アミノ - 6 - クロロ - 3 - ビフェニルカルボキシレート (中間体 46) および [3 - (メチルオキシ) フェニル] 酢酸 (ランカスターシンセシス社)	LCMS : (M+H) ⁺ = 550 ; Rt = 3.87 分
70 メチル 4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (2 - (3 -		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベンゾエート (中間体 2) および 2 - (3 - メチルイソキサゾール	LCMS : (M+H) ⁺ = 435 ; Rt = 3.52 分

10

20

30

40

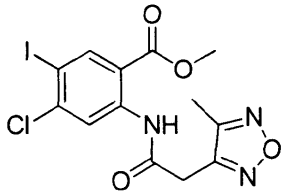
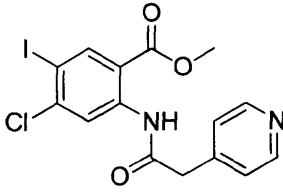
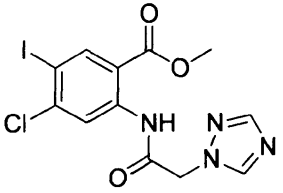
メチルイソキサゾール - 5 - イル) アセトアミド) ベンゾエート		- 5 - イル) 酢酸 (アルドリッチ)	
7 1 エチル 6 - フルオロ - 4 - (2 - (3 - メトキシフェニル) アセトアミド) - 4' - モルホリノ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート		エチル 4 - アミノ - 6 - フルオロ - 4' - モルホリノ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (中間体 4 4) および [3 - (メチルオキシ) フェニル] 酢酸 (ランカスターシンセシス社)	LCMS : (M+H) ⁺ = 4 9 3 ; R t = 4 . 0 3 分
7 2 メチル 4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (2 - フェノキシアセトアミド) ベンゾ		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベンゾエート (中間体 2) および 2 - フェノキシ酢酸 (アルドリッチ)	LCMS : (M+H) ⁺ = 4 4 6 ; R t = 4 . 1 7 分

10

20

30

40

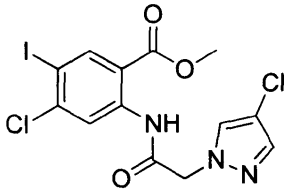
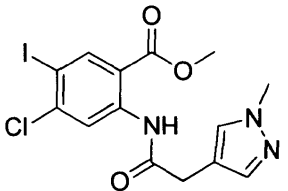
エート			
7 3 メチル 4 - ク ロロ - 5 - ヨ ード - 2 - (2 - (4 - メチル - 1 , 2 , 5 - オキ サジアゾール - 3 - イル) アセトアミ ド) ベンゾエ ート		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨード ベンゾエート (中間体 2) および 2 - (4 - メチル - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - イル) 酢酸 (ケミカ ルブロック社 (Chemical Block Ltd.))	LCMS : (M - H) ⁺ = 4 3 4 ; R t = 3 . 7 0 分
7 4 メチル 4 - ク ロロ - 5 - ヨ ード - 2 - (2 - (ピリ ジン - 4 - イ ル) アセトア ミド) ベンゾ エート		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨード ベンゾエート (中間体 2) および 2 - (ピリ ジン - 4 - イル) 酢酸 塩酸塩 (アルドリッチ)	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 3 1 ; R t = 3 . 3 4 分
7 5 メチル 2 - (2 - (1 H		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨード ベンゾエート (中間体	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 2 1 ;

10

20

30

40

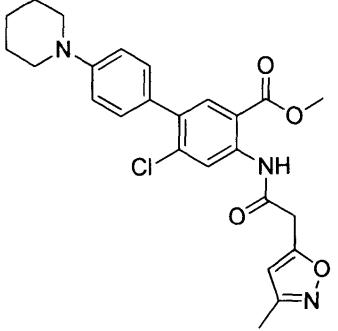
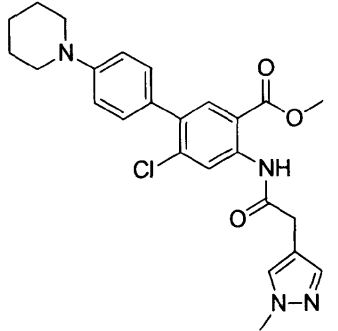
- 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イ ル) アセトア ミド) - 4 - クロロ - 5 - ヨードベンゾ エート		2) および 2 - (1 H - 1, 2, 4 - トリア ゾール - 1 - イル) 酢 酸 (ケムブリッジ (Chembridge))	R t = 2 . 9 6 分
7 6 メチル 4 - ク ロロ - 2 - (2 - (4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミ ド) - 5 - ヨ ードベンゾエ ート		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨード ベンゾエート (中間体 2) および - 2 - (4 - クロロ - 1 H - ピラ ゾール - 1 - イル) 酢 酸 (エナミン)	LCMS : (M + H)⁺ = 4 5 4 ; R t = 3 . 6 5 分
7 7 メチル 4 - ク ロロ - 5 - ヨ ード - 2 - (2 - (1 - メチル - 1 H		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨード ベンゾエート (中間体 2) および 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾ ール - 4 - イル) 酢酸	LCMS : (M + H)⁺ = 4 3 4 ; R t = 3 . 2 4 分

10

20

30

40

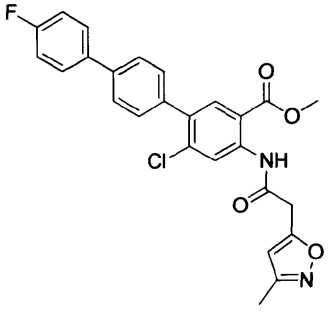
- ピラゾール - 4 - イル) アセトアミ ド) ベンゾエ ート		(エナミン)	
7 8 メチル 6 - ク ロロ - 4 - (2 - (3 - メチルイソキ サゾール - 5 - イル) アセ トアミド) - 4' - (ピペ リジン - 1 - イル) - [1 , 1' - ビフェ ニル] - 3 - カルボキシレ ート		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4' - (ピ ペリジン - 1 - イル) - [1 , 1' - ビフェ ニル] - 3 - カルボキ シレート (中間体 4 8) および 2 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) 酢酸 (アルド リッチ)	LCMS : (M+H)⁺ = 4 6 8 ; R t = 4 . 3 1 分
7 9 メチル 6 - ク ロロ - 4 - (2 - (1 - メチル - 1 H		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4' - (ピ ペリジン - 1 - イル) - [1 , 1' - ビフェ ニル] - 3 - カルボキ	LCMS : (M+H)⁺ = 4 6 7 ; R t = 3 . 9 6 分

10

20

30

40

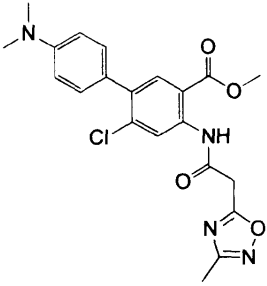
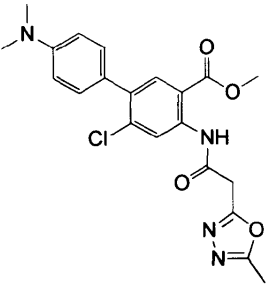
- ピラゾール - 4 - イル) アセトアミ ド) - 4' - (ピペリジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニ ル] - 3 - カ ルボキシレー ト		シレート (中間体 48) および 2 - (1 - メチ ル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸 (エ ナミン)	
80 メチル 6 - ク ロロ - 4'' - フルオロ - 4 - (2 - (3 - メチルイソ キサゾール - 5 - イル) ア セトアミド) - [1, 1': 4', 1'' - ターフェニ ル] - 3 - カ ルボキシレー		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4'' - フル オロ - [1, 1': 4', 1'' - ターフェニル] - 3 - カルボキシレー ト (中間体 52) およ び 2 - (3 - メチルイ ソキサゾール - 5 - イ ル) 酢酸 (アルドリッ チ)	LCMS : (M+H)⁺ = 479 ; R_t = 4 . 14 分

10

20

30

40

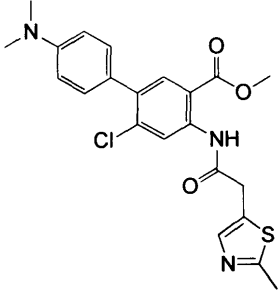
ト			
8 1 メチル 6 - ク ロロ - 4' - (ジメチルア ミノ) - 4 - (2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキ サジアゾール - 5 - イル) アセトアミ ド) - [1, 1' - ビフェ ニル] - 3 - カルボキシレ ート		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4' - (ジ メチルアミノ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (中間体 4 7) および 2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾ ール - 5 - イル) 酢酸 (オタバ (Otava))	LCMS : (M+H)⁺ = 429 ; R t = 3 . 7 5 分
8 2 メチル 6 - ク ロロ - 4' - (ジメチルア ミノ) - 4 - (2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキ		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4' - (ジ メチルアミノ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (中間体 4 7) および 2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾ	LCMS : (M+H)⁺ = 429 ; R t = 3 . 4 9 分

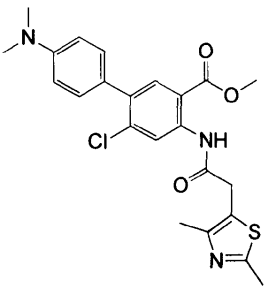
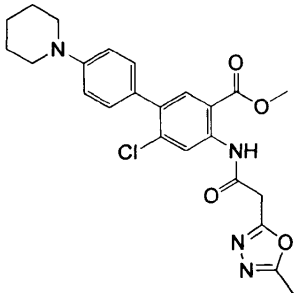
10

20

30

40

サジアゾール - 2 - イル) アセトアミ ド) - [1 , 1 ' - ビフェ ニル] - 3 - カルボキシレ ート		ール - 2 - イル) 酢酸 (オタバ)		10
8 3 メチル 6 - ク ロロ - 4 ' - (ジメチルア ミノ) - 4 - (2 - (2 - メチルチアゾ ール - 5 - イ ル) アセトア ミド) - [1 , 1 ' - ビフェ ニル] - 3 - カルボキシレ ート		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4 ' - (ジ メチルアミノ) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (中間体 4 7) および 2 - (2 - メチルチア ザール - 5 - イル) 酢 酸 (ライフケミカルズ (Life Chemicals))	LCMS : (M+H) ⁺ = 444 ; R t = 3 . 8 1 分	20
				30
				40

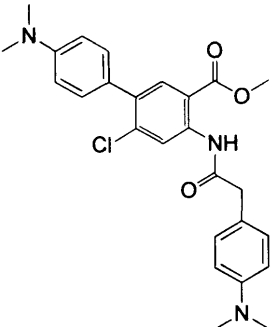
8 4 メチル 6 - ク ロロ - 4' - (ジメチルア ミノ) - 4 - (2 - (2, 4 - ジメチル チアゾール - 5 - イル) ア セトアミド) - [1, 1' - ビフェニ ル] - 3 - カ ルボキシレー ト		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4' - (ジ メチルアミノ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (中間体 4 7) および 2 - (2, 4 - ジメチ ルチアゾール - 5 - イ ル) 酢酸 (ケムブリッ ジ)	LCMS : (M+H)⁺ = 4 5 8 ; R t = 3 . 9 1 分
8 5 メチル 6 - ク ロロ - 4 - (2 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキ サジアゾール - 2 - イル) アセトアミ ド) - 4' -		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4' - (ピ ペリジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェ ニル] - 3 - カルボキ シレート (中間体 4 8) および 2 - (5 - メチ ル - 1, 3, 4 - オキ サジアゾール - 2 - イ ル) 酢酸 (オタバ)	LCMS : (M+H)⁺ = 4 6 9 ; R t = 3 . 8 5 分

10

20

30

40

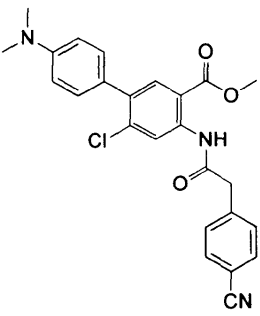
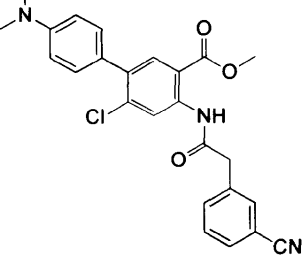
(ピペリジン - 1 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニ ル] - 3 - カ ルボキシレー ト			
8 6 メチル 6 - ク ロロ - 4 ' - (ジメチルア ミノ) - 4 - (2 - (4 - (ジメチルア ミノ) フェニ ル) アセトア ミド) - [1 , 1 ' - ビフェ ニル] - 3 - カルボキシレ ート		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4 ' - (ジ メチルアミノ) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (中間体 4 7) および 2 - (4 - (ジメチル アミノ) フェニル) 酢 酸 (アルドリッチ)	LCMS : (M+H)⁺ = 466 ; R t = 4 . 3 2 分

10

20

30

40

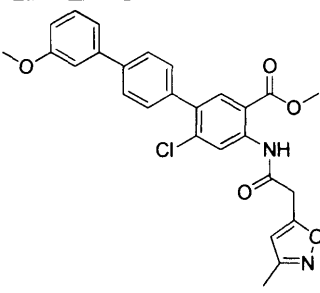
87 メチル6-クロロ-4-(2-(4-シアノフェニル)アセトアミド)-4'-(ジメチルアミノ)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシレート		メチル4-アミノ-6-クロロ-4'-(ジメチルアミノ)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシレート (中間体47) および 2-(4-シアノフェニル)酢酸 (アルドリッチ)	LCMS : (M+H)⁺ = 448 ; Rt = 4.05分
88 メチル6-クロロ-4-(2-(3-シアノフェニル)アセトアミド)-4'-(ジメチルアミノ)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボ		メチル4-アミノ-6-クロロ-4'-(ジメチルアミノ)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシレート (中間体47) および 2-(3-シアノフェニル)酢酸 (アルドリッチ)	LCMS : (M+H)⁺ = 448 ; Rt = 4.06分

10

20

30

40

キシレート			
89 メチル 6 - ク ロロ - 3'' - メトキシ - 4 - (2 - (3 - メチルイソ キサゾール - 5 - イル) ア セトアミド) - [1, 1' : 4', 1'' タ ーフェニル] - 3 - カルボ キシレート		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 3'' - メト キシ - [1, 1' : 4', 1'' - ターフェニル] - 3 - カルボキシレー ト (中間体 50) およ び 2 - (3 - メチルイ ソキサゾール - 5 - イ ル) 酢酸 (アルドリッ チ)	LCMS : (M+H) ⁺ = 491 ; R _t = 1. 38 分

10

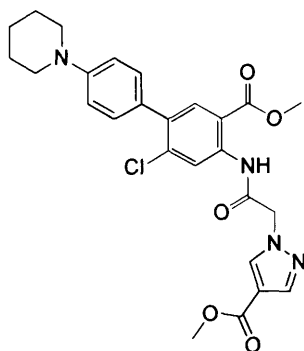
20

30

【0223】

中間体 90 : メチル 1 - (2 - ((2 - クロロ - 5 - (メトキシカルボニル) - 4' - (ピペリジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート

【化 43】



40

【0224】

50

トルエン (1 0 m L) 中の 2 - (4 - (メトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (ケムコレクト社 (ChemCollect GmbH) 、 4 0 1 m g 、 2 . 1 7 5 m m o l) の溶液へ、塩化チオニル (0 . 3 1 7 m L 、 4 . 3 5 m m o l) を添加し、この反応混合物を、9 0 にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を、ジクロロメタン (1 0 m L) 中のメチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4 ' - (ピペリジン - 1 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (中間体 4 8) (5 0 0 m g 、 1 . 4 5 m m o l) の溶液へ添加した。この反応混合物を室温にて一晩攪拌した。溶媒を減圧除去し、水を添加した。析出物が観察され、固体をろ過し、乾燥して、表題の化合物メチル 1 - (2 - ((2 - クロロ - 5 - (メトキシカルボニル) - 4 ' - (ピペリジン - 1 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) アミノ) - 2 - オキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (7 2 0 m g 、 1 . 4 0 9 m m o l 、 収率 9 7 %) をクリーム色固体として得た。LCMS : (M + H) ⁺ = 5 1 1 ; R t = 4 . 0 4 分

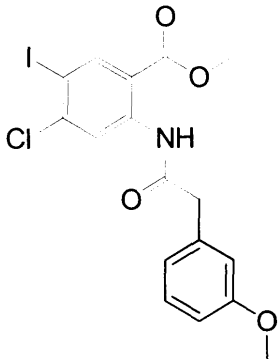
10

【 0 2 2 5 】

中間体 9 1 を、中間体 9 0 について記載したものに類似の方法によって作製した。

【 表 1 0 】

表 1 0

中間体	構造	出発物質	物理データ
9 1 メチル 4 - ク ロロ - 5 - ヨ ード - 2 - ({ [3 - (メ チルオキシ) フェニル] ア セチル } アミ ノ) ベンゾエ ート		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨード ベンゾエート (中間体 2) および [3 - (メ チルオキシ) フェニル] 酢酸 (アルドリッチ)	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 6 0 ; R t = 3 . 9 9 分

20

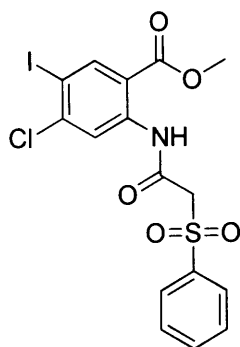
30

40

【 0 2 2 6 】

中間体 9 2 : メチル 4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (2 - (フェニルスルホニル) アセト
アミド) ベンゾエート

【化 4 4】



10

【 0 2 2 7】

ジクロロメタン (5 0 m L) 中の 2 - (フェニルスルホニル) 酢酸 (ランカスター・シンセシス社、 0 . 7 7 1 m g 、 3 . 8 5 m m o l) の溶液へ、塩化オキサリル (4 . 1 7 m L 、 4 . 1 7 m m o l) および数滴の D M F を添加した。この反応混合物を、室温にて 2 時間攪拌した。ジクロロメタン (5 0 m L) 中のメチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベンゾエート (中間体 2) (1 g 、 3 . 2 1 m m o l) およびトリエチルアミン (1 . 0 7 4 m L 、 7 . 7 0 m m o l) の溶液へ、上記で作製した酸塩化物を室温にて滴下した。この反応混合物を室温にて一晩攪拌し、次に NaHCO_3 の水溶液で反応停止した。有機層を、飽和 NaHCO_3 、水、および鹼水で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮して、表題の化合物メチル 4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (2 - (フェニルスルホニル) アセトアミド) ベンゾエート (1 . 1 g 、 2 . 2 2 8 m m o l 、 収率 6 9 . 4 %) を淡黄色粉末として得た。LCMS : $(\text{M} + \text{H})^+ = 494$; $\text{Rt} = 3 . 5 8$ 分

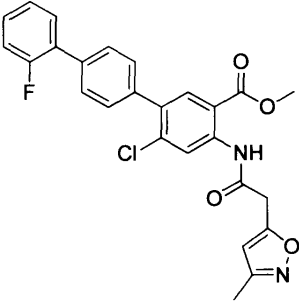
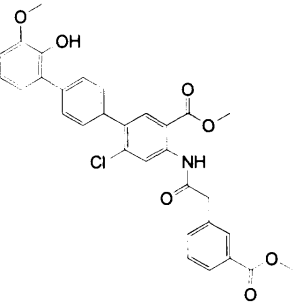
20

【 0 2 2 8】

中間体 9 3 から 9 4 を、中間体 9 2 について記載したものに類似の方法によって作製した。

【表 1 1】

表 1 1

中間体	構造	出発物質	物理データ
9 3 メチル 6 - ク ロロ - 2'' - フルオロ - 4 - (2 - (3 - メチルイソ キサゾール - 5 - イル) ア セトアミド) - [1, 1' : 4', 1'' - ターフェニ ル] - 3 - カ ルボキシレー ト		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 2'' - フル オロ - [1, 1' : 4', 1'' - ターフェニル] - 3 - カルボキシレー ト (中間体 5 3) およ び 2 - (3 - メチルイ ソキサゾール - 5 - イ ル) 酢酸 (アルドリッ チ)	LCMS : (M+H) ⁺ = 479 ; R t = 1 . 40 分
9 4 メチル 6 - ク ロロ - 2'' - ヒドロキシ - 3'' - (メチ ルオキシ) - 4 - [(3 -		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 2'' - ヒド ロキシ - 3'' - (メチ ルオキシ) - 1, 1' : 4', 1'' - ターフェ ニル - 3 - カルボキシ レート (中間体 5 4)	LCMS : (M+H) ⁺ = 560 ; R t = 4 . 10 分

10

20

30

40

[(メチルオキシ)カルボニル]フェニル}アセチル)アミノ]-1,1':4',1''-ターフェニル]-3-カルボキシレート		および{3-[(メチルオキシ)カルボニル]フェニル}酢酸(アコス)	
--	--	-----------------------------------	--

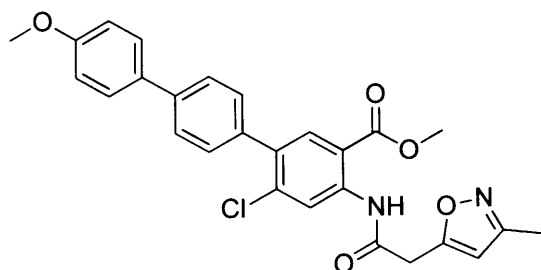
10

20

【0229】

中間体95：メチル6-クロロ-4''-メトキシ-4-(2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)アセトアミド)-[1,1':4',1''-ターフェニル]-3-カルボキシレート

【化45】



30

【0230】

POCl₃ (6 mL) 中のメチル4-アミノ-6-クロロ-4''-メトキシ-[1,1':4',1''-ターフェニル]-3-カルボキシレート(中間体49) (520 mg、1.41 mmol) および2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)酢酸(アルドリッチ、219 mg、1.56 mmol)の攪拌懸濁液を、80℃にて2時間加熱し、続いて室温まで冷却した。この溶液を減圧濃縮した。粗物質を酢酸エチルおよび飽和NaHCO₃で取り出し、有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、溶媒を減圧除去した。粗物質を、溶出液としてシクロヘキサンからシクロヘキサン/酢酸エチル 75:25を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、表題の化合物メチル6-クロロ-4''-メトキシ-4-(2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)アセトアミド)-[1,1':4',1''-ターフェニル]-3-カルボキシレート(210 mg、0.43 mmol、30.4%)を得た。LCMS: (M+H)⁺ = 491; Rt = 1.37分

40

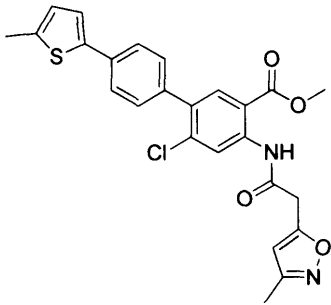
【0231】

50

中間体 9 6 を、中間体 9 5 について記載したものに類似の方法によって作製した。

【表 1 2】

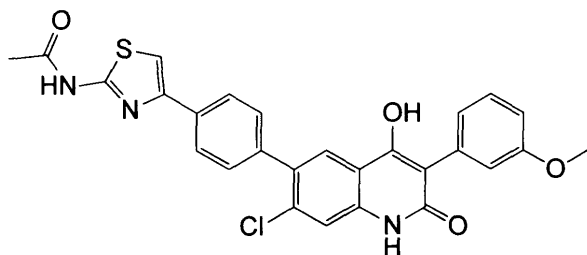
表 1 2

中間体	構造	出発物質	物理データ
9 6 メチル 6 - ク ロロ - 4 - (2 - (3 - メチルイソキ サゾール - 5 - イル) アセ トアミド) - 4' - (5 - メチルチオフ ェン - 2 - イ ル) - [1 , 1' - ビフエ ニル] - 3 - カルボキシレ ート		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4' - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - [1 , 1' - ビフエニル] - 3 - カルボキシレート (中 間体 5 1) および 2 - (3 - メチルイソキサ ゾール - 5 - イル) 酢 酸 (アルドリッチ)	LCMS : (M+H) ⁺ = 481 ; R t = 1 . 50 分

【 0 2 3 2 】

中間体 9 7 : N - [4 - (4 - { 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - [3 - (メチルオキ
シ) フェニル] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 6 - キノリニル} フェニル) - 1 , 3
- チアゾール - 2 - イル] アセトアミド

【化 4 6】



【 0 2 3 3】

10

テトラヒドロフラン (5 mL) 中のメチル 4'-[2-(アセチルアミノ)-1,3-チアゾール-4-イル]-6-クロロ-4-({[3-(メチルオキシ)フェニル]アセチル}アミノ)-3-ビフェニルカルボキシレート (中間体 69) (284 mg、0.516 mmol) の溶液へ、KHMDS 1 M / THF (2.065 mL、2.065 mmol) を 60 にて滴下した。添加終了後、この反応混合物を 2 時間攪拌した。この反応混合物を 1 N HCl で酸性化し、ろ過し、得られた固体をメタノールで 2 回再結晶した。固体をろ過し、乾燥して、表題の化合物 N-[4-(4-{7-クロロ-4-ヒドロキシ-3-[3-(メチルオキシ)フェニル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-6-キノリニル}フェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド (140 mg、0.270 mmol、収率 52.3%) を黄色固体として得た。LCMS: (M+H)⁺ = 518; Rt = 2.65 分

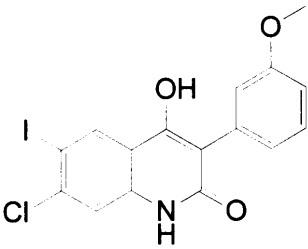
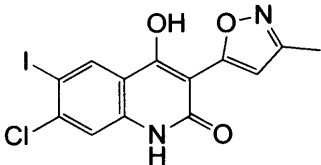
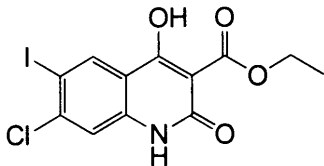
20

【 0 2 3 4】

中間体 98 から 110 を、中間体 97 について記載したものに類似の方法によって作製した。中間体 100 については、1 M KHMDS / THF の代わりに、カリウム tBuOK / DMSO を用いた。中間体 101 については、1 M KHMDS / THF の代わりに、1 M LiHMDS / THF を用いた。

【表 13】

表 13

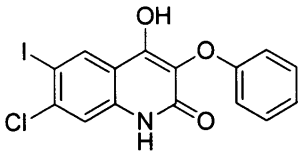
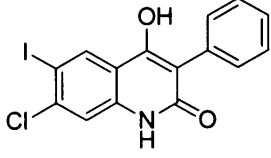
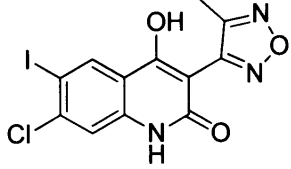
中間体	構造	出発物質	物理データ
98 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - [3 - (メチル オキシ) フェニ ル]キノリン - 2 (1H) - オン		メチル 4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - ([3 - (メチ ルオキシ) フェニ ル] アセチル} ア ミノ) ベンゾエー ト (中間体 91)	LCMS : (M+H) ⁺ = 428 ; R t = 2.36 分
99 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (3 - メチルイ ソキサゾール - 5 - イル)キノリ ン - 2 (1H) - オン		メチル 4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (2 - (3 - メ チルイソキサゾー ル - 5 - イル) ア セトアミド) ベン ゾエート (中間体 70)	LCMS : (M+H) ⁺ = 403 ; R t = 2.13 分
100 エチル 7 - クロ ロ - 4 - ヒドロ キシ - 6 - ヨー ド - 2 - オキソ		メチル 4 - クロロ - 2 - {[3 - (エ チルオキシ) - 3 - オキソプロパノ イル] アミノ} -	LCMS : (M+H) ⁺ = 394 ; R t = 2.14 分

10

20

30

40

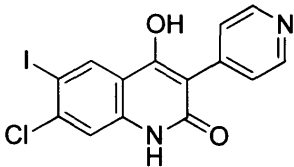
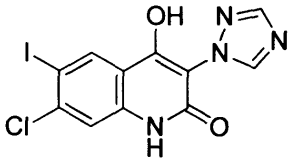
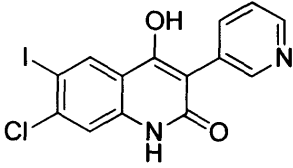
- 1, 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキシレート		5 - ヨードベンゾエート (中間体 5)	
101 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - フェノキシキノリン - 2 (1H) - オン		メチル 4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (2 - フェノキシアセトアミド) ベンゾエート (中間体 72)	LCMS : (M+H) ⁺ = 414 ; R t = 2.26 分
102 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - フェニルキノリン - 2 (1H) - オン		メチル 4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (2 - フェニルアセトアミド) ベンゾエート (中間体 63)	LCMS : (M+H) ⁺ = 398 ; R t = 2.30 分
103 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール -		メチル 4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (2 - (4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - イル) アセトアミド) ベン	LCMS : (M+H) ⁺ = 404 ; R t = 2.08 分

10

20

30

40

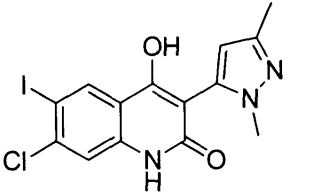
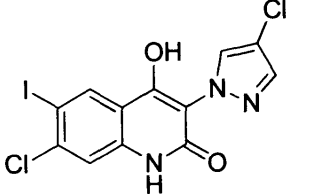
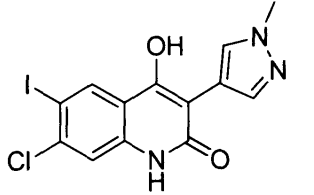
3 - イル)キノリン - 2 (1H) - オン		ゾエート (中間体 7 3)	
104 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (ピリジン - 4 - イル)キノリン - 2 (1H) - オン		メチル 4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (2 - (ピリジ ン - 4 - イル) ア セトアミド) ベン ゾエート (中間体 7 4)	LCMS : (M+H) ⁺ = 399 ; R t = 2.17 分
105 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)キノ リン - 2 (1 H) - オン		メチル 2 - (2 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) アセ トアミド) - 4 - クロロ - 5 - ヨード ベンゾエート (中間体 7 5)	LCMS : (M+H) ⁺ = 389 ; R t = 1.91 分
106 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (ピリジン - 3		メチル 4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (2 - (ピリジ ン - 3 - イル) ア セトアミド) ベン	LCMS : (M+H) ⁺ = 399 ; R t = 2.02 分

10

20

30

40

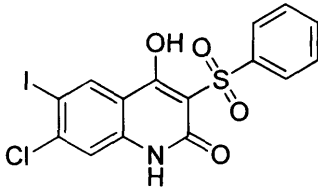
-イル)キノリン - 2 (1H) - オン		ゼエート (中間体 6 2)	
1 0 7 7 - クロロ - 3 - (1, 3 - ジメ チル - 1H - ピ ラゾール - 5 - イル) - 4 - ヒド ロキシ - 6 - ヨ ードキノリン - 2 (1H) - オン		メチル 4 - クロロ - 2 - (2 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アセト アミド) - 5 - ヨ ードベンゾエート (中間体 6 4)	LCMS : (M+H) ⁺ = 416 ; R t = 2.03 分
1 0 8 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロ - 1H - ピラゾー ル - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨードキ ノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 4 - クロロ - 2 - (2 - (4 - クロロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミ ド) - 5 - ヨード ベンゾエート (中 間体 7 6)	LCMS : (M+H) ⁺ = 422 ; R t = 2.04 分
1 0 9 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3		メチル 4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (2 - (1 - メ チル - 1H - ピラ	LCMS : (M+H) ⁺ = 402 ; R t = 2.03

10

20

30

40

- (1 - メチル - 1 H - ピラゾー ル - 4 - イル) キ ノリン - 2 (1 H) - オン		ゾール - 4 - イ ル) アセトアミド) ベンゾエート (中 間体 7 7)	分
1 1 0 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (フェニルスル ホニル) キノリン - 2 (1 H) - オ ン		メチル 4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - (2 - (フェニ ルスルホニル) ア セトアミド) ベン ゾエート (中間体 9 2)	LCMS : (M+H) ⁺ = 462 ; R t = 2.25 分

10

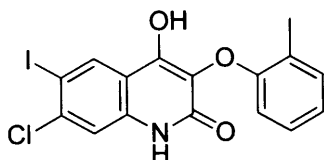
20

【0235】

中間体 111 : 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (o - トリルオキシ) キ
ノリン - 2 (1 H) - オン

30

【化47】



【0236】

メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベンゾエート (中間体 2) (1 g、3.2
1 mmol) およびエチル 2 - (o - トリルオキシ) アセテート (アルドリッチ、0.6
55 g、3.37 mmol) を、THF (10 mL) に溶解し、KHMDs 1 M / THF
(9.63 mL、9.63 mmol) を N₂ 下、室温にて一度に添加した。この反応混
合物を室温にて1時間攪拌し、その後、MeOHで反応停止し、減圧濃縮した。残渣を1
N NaOHに溶解し、次にEt₂Oで抽出した。水性抽出物を1 N HClで酸性化し
、得られた析出物をろ過で回収し、次に、水およびジエチルエーテルで順に洗浄して、7
- クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (o - トリルオキシ) キノリン - 2 (1 H
) - オン (1.03 g、2.409 mmol、収率 75%) を白色固体として得た。LC
MS : (M+H)⁺ = 428 ; R t = 2.46 分

40

【0237】

50

中間体 1 1 2 から 1 4 1 を、中間体 1 1 1 について記載したものに類似の方法によって作製した。中間体 1 2 3 については、1 N H C l の代わりに酢酸を用いた。中間体 1 3 7 は、カリウム塩として単離した。

【表 1 4】

表 1 4

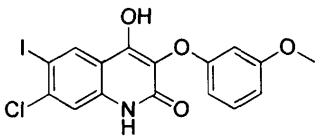
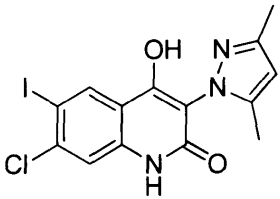
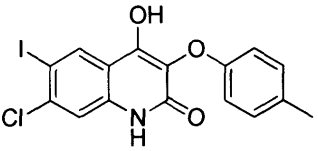
中間体	構造	出発物質	物理データ
1 1 2 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリ ン - 2 (1 H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびエチル 2 - (1 H - ピラゾー ル - 1 - イル) アセテ ート (アポロサイエン ティフィック社 (Apollo Scientific Ltd.))	LCMS : (M+H) ⁺ = 388 ; R t = 1 . 97 分
1 1 3 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (4 - メトキシフェノ キシ) キノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびエチル 2 - (4 - メトキシフ ェノキシ) アセテート (ウクルオルグシン セシス社)	LCMS : (M+H) ⁺ = 444 ; R t = 2 . 32 分
1 1 4 7 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフ ェノキシ) - 4 -		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびエチル	LCMS : (M+H) ⁺ = 432 ; R t = 2 .

10

20

30

40

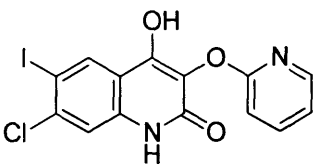
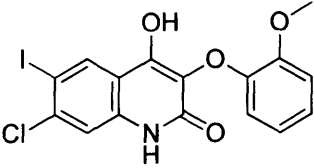
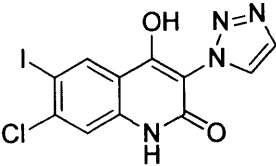
ヒドロキシ - 6 - ヨードキノリン - 2 (1H) - オン		2 - (3 - フルオロフ エノキシ) アセテート (中間体 8)	3 1 分
1 1 5 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (3 - メトキシフェノ キシ) キノリン - 2 (1H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびエチル 2 - (3 - メトキシフ エノキシ) アセテート (中間体 9)	LCMS : (M+H) ⁺ = 444 ; R t = 2 . 3 2 分
1 1 6 7 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジメチ ル - 1H - ピラゾ ール - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨードキノ リン - 2 (1H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびエチル 2 - (3, 5 - ジメチ ル - 1H - ピラゾ ール - 1 - イル) アセテ ート (中間体 7)	LCMS : (M+H) ⁺ = 416 ; R t = 1 . 9 8 分
1 1 7 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (p - トリルオキシ) キノリン - 2 (1		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびエチル 2 - (p - トリルオキ シ) アセテート (中間	LCMS : (M+H) ⁺ = 428 ; R t = 2 . 4 7 分

10

20

30

40

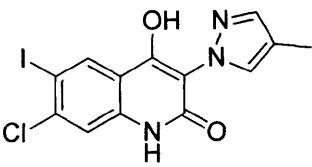
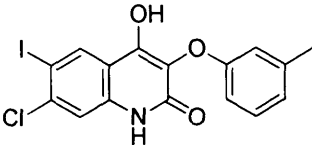
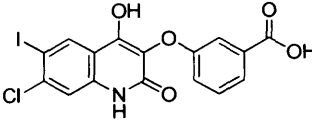
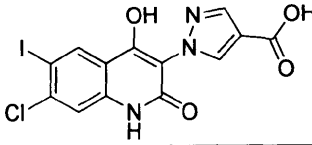
H) - オン		体 1 0)	
1 1 8 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (ピ リジン - 2 - イル オキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびエチル 2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) アセテー ト (中間体 1 1)	L C M S : (M + H) ⁺ = 4 1 5 ; R t = 1 . 8 6 分
1 1 9 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (2 - メトキシフェノ キシ) キノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびエチル 2 - (2 - メトキシフ ェノキシ) アセテート (中間体 1 2)	L C M S : (M + H) ⁺ = 4 4 4 ; R t = 2 . 3 4 分
1 2 0 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびエチル 2 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) アセテート (アルドリッチ)	L C M S : (M + H) ⁺ = 3 8 9 ; R t = 1 . 9 3 分

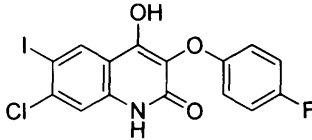
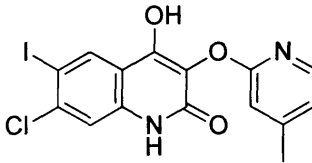
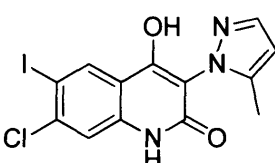
10

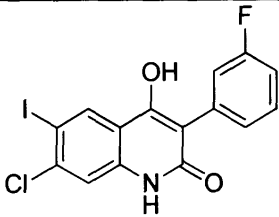
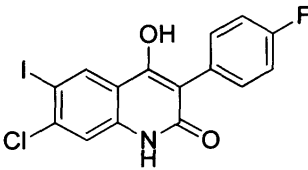
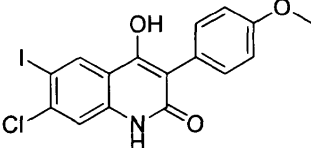
20

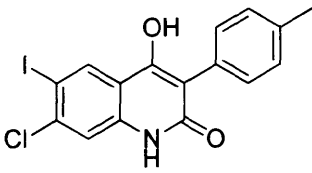
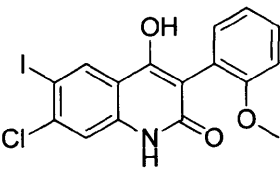
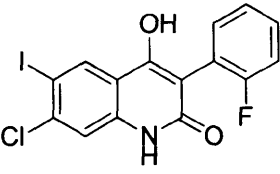
30

40

1 2 1 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびエチル 2 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート (中間体 1 6)	LCMS : (M+H)⁺ = 4 0 2 ; R t = 2 . 2 1 分	10
1 2 2 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (m - トリルオキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびエチル 2 - (m - トリルオキ シ) アセテート (中間 体 1 3)	LCMS : (M+H)⁺ = 4 2 8 ; R t = 2 . 4 4 分	20
1 2 3 3 - ((7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリ ン - 3 - イル) オ キシ) 安息香酸		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) および t e r t - ブチル 3 - (2 - エトキシ - 2 - オキ ソエトキシ) ベンゾエ ート (中間体 1 7)	LCMS : (M+H)⁺ = 4 5 8 ; R t = 1 . 8 9 分	30
1 2 4 1 - (7 - クロロ		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ	LCMS : (M+H)⁺	40

- 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリ ン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸		ードベンゾエート (中 間体 2) およびエチル 1 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレー ト (中間体 1 8)	= 4 3 2 ; R t = 1 . 6 6 分
1 2 5 7 - クロロ - 3 - (4 - フルオロフ エノキシ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨードキノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびエチル 2 - (4 - フルオロフ エノキシ) アセテート (中間体 1 4)	LCMS : (M+H)⁺ = 4 3 2 ; R t = 2 . 3 2 分
1 2 6 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - ((4 - メチルピリジン - 2 - イル) オキ シ) キノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびエチル 2 - ((4 - メチルピ リジン - 2 - イル) オ キシ) アセテート (中 間体 1 5)	LCMS : (M+H)⁺ = 4 2 9 ; R t = 1 . 8 8 分
1 2 7 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 -		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中	LCMS : (M+H)⁺ = 4 0 2 ;

ヨード - 3 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン		間体 2) およびエチル 2 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート (ゼリンスキーイン スティチュート社 (Zelinsky Institute Inc.))	R t = 1 . 9 8 分
1 2 8 7 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフ ェニル) - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨ ードキノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびメチル 3 - フルオロ - フェ ニルアセテート (アク ロスオーガニクス)	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 1 6 ; R t = 1 . 0 2 分
1 2 9 7 - クロロ - 3 - (4 - フルオロフ ェニル) - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨ ードキノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびメチル 4 - フルオロフェニ ルアセテート (アクロ スオーガニクス)	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 1 6 ; R t = 1 . 0 2 分
1 3 0 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 -		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 2 8 ;

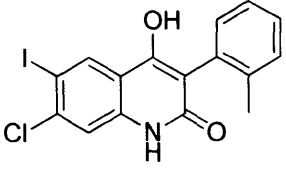
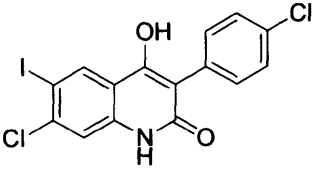
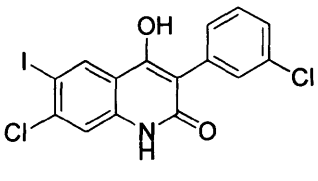
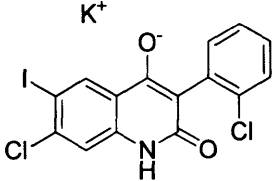
ヨード - 3 - (4 - メトキシフェニ ル) キノリン - 2 (1 H) - オン		間体 2) およびメチル 4 - メトキシフェニ ルアセテート (アルド リッチ)	R t = 1. 0 3 分
1 3 1 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (p - トリル) キノリ ン - 2 (1 H) - オン		メチル 2 - アミノ - 2 - クロロ - 2 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびメチル 4 - メチルフェニル アセテート (アルドリ ッチ)	LCMS : (M+H) ⁺ = 4 1 2 ; R t = 1. 0 7 分
1 3 2 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (2 - メトキシフェニ ル) キノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびメチル 2 - メトキシフェニ ルアセテート (A B C R)	LCMS : (M+H) ⁺ = 4 2 8 ; R t = 0. 9 7 分
1 3 3 7 - クロロ - 3 - (2 - フルオロフ ェニル) - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨ ードキノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびメチル 2 - フルオロフェニ ルアセテート (A B C R)	LCMS : (M+H) ⁺ = 4 1 6 ; R t = 0. 9 5 分

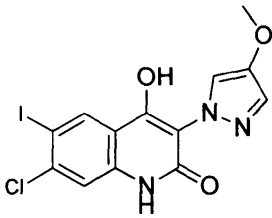
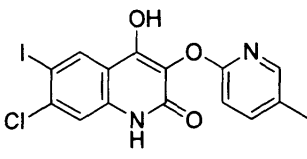
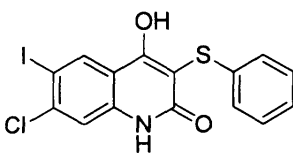
10

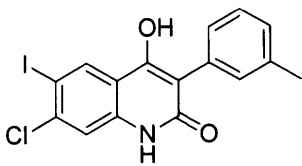
20

30

40

134 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (o - トリル) キノリ ン - 2 (1H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびメチル 2 - メチルフェニル アセテート (アルドリ ッチ)	LCMS : (M+H) ⁺ = 412 ; R t = 1 . 05分	10
135 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロフェ ニル) - 4 - ヒド ロキシ - 6 - ヨー ドキノリン - 2 (1H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびメチル 4 - クロロフェニル アセテート (アクロス オーガニクス)	LCMS : (M+H) ⁺ = 432 ; R t = 1 . 08分	20
136 7 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェ ニル) - 4 - ヒド ロキシ - 6 - ヨー ドキノリン - 2 (1H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびメチル 3 - クロロフェニル アセテート (アクロス オーガニクス)	LCMS : (M+H) ⁺ = 432 ; R t = 1 . 06分	30
137 7 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェ ニル) - 6 - ヨー		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびメチル	LCMS : (M-H) ⁺ = 430 ; R t = 1 .	40

ド - 2 - オキシ - 1, 2 - ジヒドロ キノリン - 4 - オ ラート, カリウム 塩		2 - クロロフェニル アセテート (アクロス オーガニクス)	0 2 分	10
1 3 8 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびエチル 2 - (4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート (中間体 2 3)	LCMS : (M-H) ⁺ = 4 1 6 ; R t = 1 . 2 7 分	20
1 3 9 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - ((5 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ シ) キノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中 間体 2) およびエチル 2 - ((5 - メチルピ リジン - 2 - イル) オ キシ) アセテート (中 間体 2 0)	LCMS : (M+H) ⁺ = 4 2 9 ; R t = 1 . 9 4 分	30 40
1 4 0 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 -		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨ ードベンゾエート (中	LCMS : (M+H) ⁺ = 4 3 0 ;	

ヨード - 3 - (フェニルチオ) キノリン - 2 (1H) - オン		間体 2) およびエチル 2 - (フェニルチオ) アセテート (アルファ - アエサー)	R t = 0 . 7 2 分
1 4 1 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (m - トリル) キノリン - 2 (1H) - オン		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベンゾエート (中間体 2) およびメチル 3 - メチルフェニル アセテート (アクロス オーガニクス)	LCMS : (M+H) ⁺ = 4 1 2 ; R t = 1 . 0 8 分

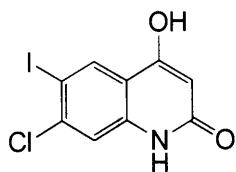
10

20

【 0 2 3 8 】

中間体 1 4 2 : 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 2 (1H) - キノリノン

【 化 4 8 】



30

【 0 2 3 9 】

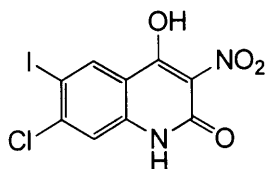
1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 中のエチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキシレート (中間体 1 0 0) (2 g 、 5 . 0 8 m m o l) の懸濁液へ、濃塩酸 (3 m L 、 3 6 . 5 m m o l) を添加し、この反応混合物を 8 0 にて 7 2 時間攪拌した。冷却後、この反応混合物を蒸発させ、得られた固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥して、表題の化合物 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 2 (1 H) - キノリノン (7 0 0 m g 、 2 . 1 7 7 m m o l 、 収率 4 2 . 8 %) をクリーム色固体として得た。LCMS : (M + H) ⁺ = 3 2 2 ; R t = 2 . 2 6 分

40

【 0 2 4 0 】

中間体 1 4 3 : 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - ニトロ - 2 (1 H) - キノリノン

【化 4 9】



【0241】

7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 2 (1 H) - キノリノン (中間体 1 4 2) (3 0 0 m g 、 0 . 9 3 3 m m o l) を硝酸 (1 m L 、 2 2 . 3 8 m m o l) に溶解し、この反応混合物を室温にて 1 5 分間攪拌し、7 5 にて 3 0 分間加熱した。冷却後、この反応混合物を氷水へ注ぎ入れ、析出物をろ過し、乾燥して、表題の化合物 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - ニトロ - 2 (1 H) - キノリノン (2 8 0 m g 、 0 . 7 6 4 m m o l 、 収率 8 2 %) を黄色固体として得た。LCMS : (M + H) ⁺ = 3 6 7 ; R t = 2 . 0 6 分

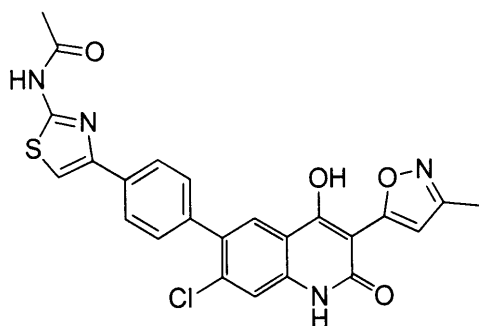
10

【0242】

中間体 1 4 4 : N - (4 - (4 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド

20

【化 5 0】



30

【0243】

1 , 4 - ジオキサン (4 m L) および水 (2 m L) 中の 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 9 9) (1 2 5 m g 、 0 . 3 1 1 m m o l) の溶液へ、N - (4 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (中間体 3 1) (1 1 8 m g 、 0 . 3 4 2 m m o l) 、炭酸セシウム (1 5 2 m g 、 0 . 4 6 6 m m o l) 、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (3 . 5 9 m g 、 3 . 1 1 μ m o l) を添加した。この反応混合物を 8 0 にて 1 6 時間加熱した。冷却後、この反応混合物をろ過し、蒸発乾固させた。得られた残渣を H C l 1 N で酸性化した。析出物をろ過し、乾燥して、表題の化合物 N - (4 - (4 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) フェニル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (1 3 0 m g 、 0 . 2 6 4 m m o l 、 収率 8 5 %) を灰色固体として得た。LCMS : (M + H) ⁺ = 4 9 3 ; R t = 2 . 3 7 分

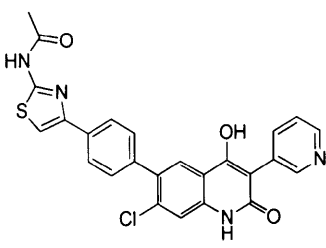
40

【0244】

中間体 1 4 5 を、中間体 1 4 4 について記載したものに類似の方法によって作製した。中間体 1 4 5 については、炭酸セシウムの代わりに炭酸ナトリウムを塩基として用いた。

【表 15】

表 15

中間体	式	出発物質	物理データ
145 N - (4 - (4 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) フェ ニル) チアゾール - 2 - イル) アセ トアミド		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (ピリジン - 3 - イル) キノリン - 2 (1H) - オン (中 間体 106) および N - (4 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメ チル - 1, 3, 2 - ジ オキサボロラン - 2 - イル) フェニル) チ アゾール - 2 - イル) アセトアミド (中間体 31)	LCMS : (M+H) ⁺ = 489 ; R _t = 2. 28 分

10

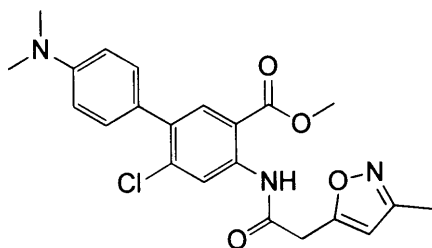
20

30

【0245】

中間体 146 : メチル 6 - クロロ - 4' - (ジメチルアミノ) - 4 - (2 - (3 - メチル
イソキサゾール - 5 - イル) アセトアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキ
シレート

【化 51】



40

【0246】

ジクロロメタン (525 mL) 中のメチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4' - (ジメチル
アミノ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (中間体 47) (10.8
g、35.4 mmol) の溶液へ、2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) 酢酸 (

50

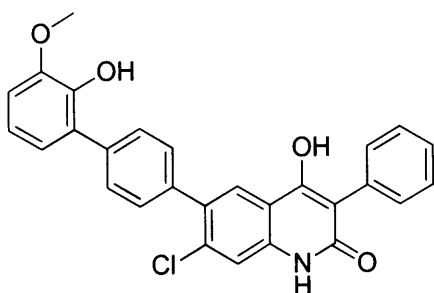
アルドリッチ、5 g、35.4 mmol)、HATU (17.52 g、46.1 mmol)、およびトリエチルアミン (11.85 mL、85 mmol) を添加し、この反応混合物を、室温にて72時間攪拌した。この混合物を、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣を熱メタノールで研和し、ろ過し、乾燥して、表題の化合物メチル6-クロロ-4'- (ジメチルアミノ) -4- (2- (3-メチルイソキサゾール-5-イル) アセトアミド) - [1, 1'-ビフェニル] -3-カルボキシレート (13.91 g、32.5 mmol、収率92%) をベージュ色固体として得た。LCMS: $(M+H)^+ = 428$; $R_t = 3.86$ 分

【0247】

実施例1: 7-クロロ-4-ヒドロキシ-6- (2'-ヒドロキシ-3'-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -3-フェニルキノリン-2 (1H) -オン

10

【化52】



20

【0248】

テトラヒドロフラン (100 mL) 中のメチル6-クロロ-2''-ヒドロキシ-3'-メトキシ-4- (2-フェニルアセトアミド) - [1, 1':4', 1''-ターフェニル] -3-カルボキシレート (中間体58) (340 mg、0.677 mmol) の溶液へ、KHMDS 0.5 M / THF (5.42 mL、2.71 mmol) を60℃にて滴下した。添加後、この反応混合物を2時間攪拌した。冷却後、この反応混合物を1 N HClで酸性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を鹼水で洗浄し、次に無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をアセトニトリルに取り出し、ろ過し、アセトニトリルおよびジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題の化合物7-クロロ-4-ヒドロキシ-6- [2'-ヒドロキシ-3'- (メチルオキシ) -4-ビフェニルイル] -3-フェニル-2 (1H) -キノリノン (175 mg、0.372 mmol、収率55%) を薄褐色粉末として得た。LCMS: $(M+H)^+ = 470$; $R_t = 2.99$ 分 HRMS: $C_{28}H_{19}ClNO_4$ ($M-H$)⁺ に対する理論値: 468.1003; 測定値: 468.0962

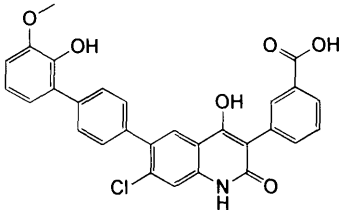
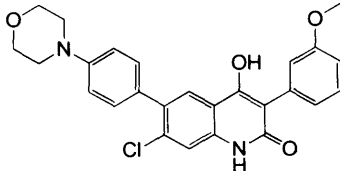
30

【0249】

実施例2から19を、実施例1について記載したものに類似の方法によって作製した。

【表 16】

表 16

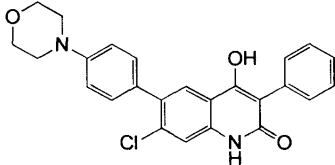
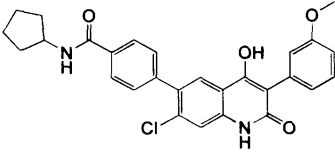
実施例	構造	出発物質	物理データ
2 3 - { 7 - ク ロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - [2' - ヒ ドロキシ - 3' - (メチ ルオキシ) - 4 - ビフェニ ルイル] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジ ヒドロ - 3 - キノリニル} 安息香酸		メチル 6 - クロロ - 2'' - ヒドロキシ - 3'' - (メチルオキ シ) - 4 - [({ 3 - [(メチルオキシ) カ ルボニル] フェニル} アセチル) アミノ] - 1, 1' : 4', 1'' - ターフェニル - 3 - カルボキシレート (中間体 94)	LCMS : (M + H) ⁺ = 5 14 ; R t = 2.63 分 HRMS : C 23H19Cl NO6 (M - H) ⁺ に対す る理論値 : 5 12.090 1 ; 測定値 : 512.08 48
3 7 - クロロ - 4 - ヒドロキ シ - 3 - (3 - メトキシフ ェニル) - 6 - (4 - モル		メチル 6 - クロロ - 4 - ([3 - (メチル オキシ) フェニル] ア セチル} アミノ) - 4' - (4 - モルホリニ ル) - 3 - ビフェニル カルボキシレート (中	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 63 ; R t = 2.65 分 HRMS : C 26H24Cl N2O4 (M +

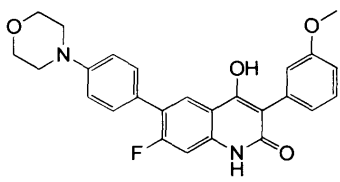
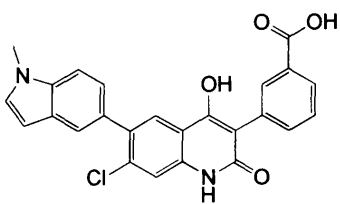
10

20

30

40

ホリノフェニ ル) キノリン - 2 (1 H) - オン		間体 6 7)	H) ⁺ に対す る理論値: 4 63.142 5; 測定値: 463.14 42	10
4 7 - クロロ - 4 - ヒドロキ シ - 6 - [4 - (4 - モル ホリニル) フ ェニル] - 3 - フェニルキ ノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 6 - クロロ - 4' - (4 - モルホリ ニル) - 4 - [(フェ ニルアセチル) アミ ノ] - 3 - ビフェニル カルボキシレート (中 間体 6 1)	LCMS: (M + H) ⁺ = 4 33; R _t = 2.62 分 HRMS: C 25H ₂₂ Cl N ₂ O ₃ (M + H) ⁺ に対す る理論値: 4 33.131 9; 測定値: 433.13 12	20
5 4 - { 7 - ク ロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 3 - [3 - (メ チルオキシ)		エチル 6 - フルオロ - 4 - (2 - (3 - メ トキシフェニル) アセ トアミド) - 4' - モ ルホリノ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 -	LCMS: (M + H) ⁺ = 4 89; R _t = 2.68 分 HRMS: C 28H ₂₆ Cl	40

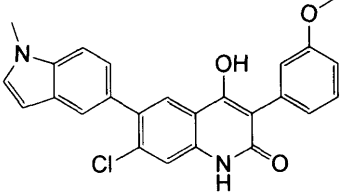
フェニル] - 2 - オキシ - 1, 2 - ジヒ ドロ - 6 - キ ノリニル} - N - シクロペ ンチルベンズ アミド		カルボキシレート (中 間体 68)	$N_2O_4 (M+H)^+$ に対す る理論値 : 4 89.158 1 ; 測定値 : 489.15 68
6 7 - フルオロ - 4 - ヒドロ キシ - 3 - (3 - メトキ シフェニル) - 6 - (4 - モルホリノフ ェニル) キノリン - 2 (1H) - オ ン		メチル 6 - フルオロ - 4 - ({ 3 - (メチ ルオキシ) フェニル] アセチル} アミノ) - 4' - (4 - モルホリ ニル) - 3 - ビフェニ ルカルボキシレート (中間体 71)	LCMS : (M +H) ⁺ = 4 47 ; R _t = 2.53 分 HRMS : C ₂₆ H ₂₄ FN ₂ O ₄ (M+ H) ⁺ に対す る理論値 : 4 47.172 0 ; 測定値 : 447.17 14
7 3 - [7 - ク ロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6		メチル 4 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 2 - [{ 3	LCMS : (M +H) ⁺ = 4 45 ; R _t = 2.31 分

10

20

30

40

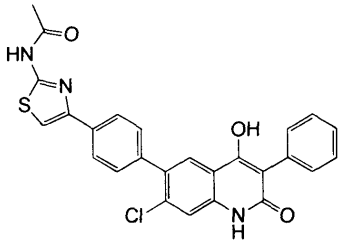
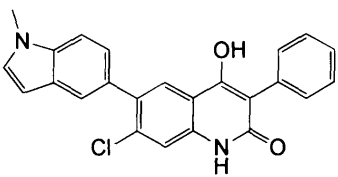
- (1 - メチ ル - 1 H - イ ンドール - 5 - イル) - 2 - オキシ - 1, 2 - ジヒ ドロ - 3 - キ ノリニル] 安 息香酸		- [(メチルオキシ) カルボニル] フェニ ル} アセチル) アミノ] ベンゾエート (中間体 6 6)	HRMS : C 25H18Cl N2O4 (M+ H) ⁺ に對す る理論値 : 4 45.095 5 ; 測定値 : 445.09 80
8 7 - クロロ - 4 - ヒドロキ シ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドー ル - 5 - イ ル) - 3 - [3 - (メチルオ キシ) フェニ ル] キノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 4 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 2 - ([3 - (メチルオキシ) フ ェニル] アセチル} ア ミノ) ベンゾエート (中間体 5 7)	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 31 ; R _t = 2.83 分 HRMS : C 25H20Cl N2O3 (M+ H) ⁺ に對す る理論値 : 4 31.116 2 ; 測定値 : 431.11 71

10

20

30

40

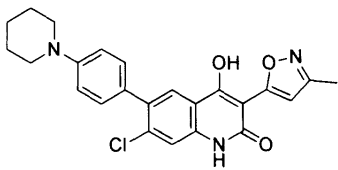
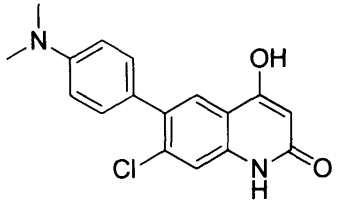
9 N - { 4 - [4 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 6 - キノリニル) フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド		メチル 4' - [2 - (アセチルアミノ) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] - 6 - クロロ - 4 - [(フェニルアセチル) アミノ] - 3 - ビフェニルカルボキシレート (中間体 59)	LCMS : (M + H)⁺ = 488 ; R_t = 2.63 分 HRMS : C₂₆H₁₉ClN₃O₃S (M + H)⁺ に対する理論値 : 488.0836 ; 測定値 : 488.0834
10 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - 3 - フェニルキノリン - 2 (1H)		メチル 4 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - 2 - [(フェニルアセチル) アミノ] ベンゾエート (中間体 60)	LCMS : (M + H)⁺ = 401 ; R_t = 2.92 分 HRMS : C₂₄H₁₈ClN₂O₂ (M + H)⁺ に対する理論値 : 401.105

10

20

30

40

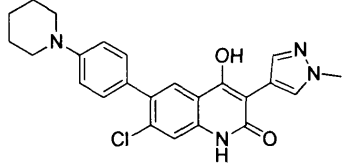
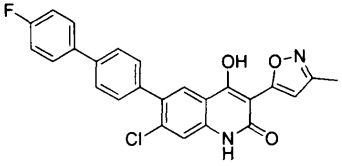
- オン			7 ; 測定値 : 4 0 1 . 1 0 5 6
1 1 7 - クロロ - 4 - ヒドロキ シ - 3 - (3 - メチルイソ キサゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - (ピ ペリジン - 1 - イル) フェ ニル) キノリ ン - 2 (1 H) - オン		メチル 6 - クロロ - 4 - (2 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) アセトアミ ド) - 4 ' - (ピペリ ジン - 1 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニ ル] - 3 - カルボキシ レート (中間体 7 8)	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 3 6 ; R t = 2 . 6 9 分 HRMS : C 2 4 H 2 3 C l N 3 O 3 (M + H) ⁺ に対す る理論値 : 4 3 6 . 1 4 2 8 ; 測定値 : 4 3 6 . 1 4 4 2
1 2 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジ メチルアミ ノ) フェニル) - 4 - ヒドロ キシキノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 4 - アセトア ミド - 6 - クロロ - 4 ' - (ジメチルアミ ノ) - [1 , 1 ' - ビ フェニル] - 3 - カル ボキシレート (中間体 5 6)	LCMS : (M + H) ⁺ = 3 1 5 ; R t = 2 . 5 4 分 HRMS : C 1 7 H 1 6 C l N 2 O 2 (M + H) ⁺ に対す る理論値 : 3

10

20

30

40

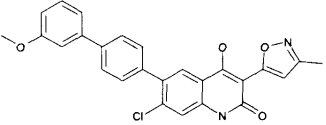
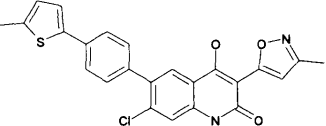
			15.090 0 ; 測定値 : 315.09 09
13 7 - クロロ - 4 - ヒドロキ シ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾー ル - 4 - イ ル) - 6 - (4 - (ピペリジ ン - 1 - イ ル) フェニル) キノリン - 2 (1H) - オ ン		メチル6 - クロロ - 4 - ((2 - (1 - メ チル - 1H - ピラゾ ール - 4 - イル) - 2 - オキシエチル) アミ ノ) - 4' - (ピペリ ジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニ ル] - 3 - カルボキシ レート (中間体79)	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 35 ; R _t = 2.70分 HRMS : C ₂₄ H ₂₄ Cl N ₄ O ₂ (M+ H) ⁺ に対す る理論値 : 4 35.158 8 ; 測定値 : 435.16 07
14 7 - クロロ - 6 - (4' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)		メチル6 - クロロ - 4'' - フルオロ - 4 - ((2 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - オキ ソエチル) アミノ) - [1, 1' : 4', 1'']	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 47 ; R _t = 2.86分 HRMS C ₂ ₅ H ₁₇ ClF N ₂ O ₃ (M+

10

20

30

40

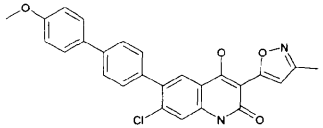
- 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン		- ターフェニル] - 3 - カルボキシレート (中間体 80)	H)⁺に対する理論値 : 447.0912 ; 測定値 : 447.0909
157 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (3' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン		メチル 4 - クロロ - 5 - [4 - (3 - メトキシフェニル) フェニル] - 2 - [2 - (3 - メチル - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) アセトアミド] ベンゾエート (中間体 89)	LCMS : (M + H)⁺ = 459 ; R_t = 2.69 分 HRMS : C₂₆H₂₀ClN₂O₄ (M + H)⁺に対する理論値 : 459.1111 ; 測定値 : 459.1085
167 - クロロ - 4 - ヒドロキシ		メチル 6 - クロロ - 4 - (2 - (3 - メチルイソキサゾール -	LCMS : (M + H)⁺ = 449 ; R_t =

10

20

30

40

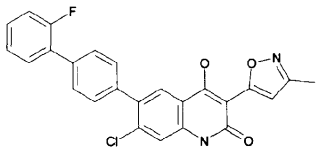
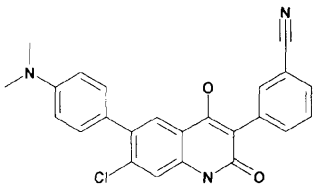
シ - 3 - (3 - メチルイソ キサゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - (5 - メチルチオ フェン - 2 - イル) フェニ ル) キノリン - 2 (1H) - オン		5 - イル) アセトアミ ド) - 4' - (5 - メ チルチオフェン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (中 間体 9 6)	2. 8 7 分 HRMS : C ₂₄ H ₁₈ Cl N ₂ O ₃ S (M +H) ⁺ に對 する理論値 : 4 4 9. 0 7 2 7 ; 測定 値 : 4 4 9. 0 6 9 3
1 7 7 - クロロ - 4 - ヒドロキ シ - 6 - (4' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (3 - メチルイソキ サゾール - 5 - イル) キノ リン - 2 (1 H) - オン		メチル 6 - クロロ - 4'' - メトキシ - 4 - (2 - (3 - メチル イソキサゾール - 5 - イル) アセトアミ ド) - [1, 1' : 4', 1'' - ターフェニル] - 3 - カルボキシレ ート (中間体 9 5)	LCMS : (M +H) ⁺ = 4 5 9 ; R t = 2. 7 3 分 HRMS : C ₂₆ H ₂₀ Cl N ₂ O ₄ (M+ H) ⁺ に對す る理論値 : 4 5 9. 1 1 1 1 ; 測定値 : 4 5 9. 1 1 4 5

10

20

30

40

18 7 - クロロ - 6 - (2' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 4 - ヒドロ キシ - 3 - (3 - メチル イソキサゾー ル - 5 - イ ル) キノリン - 2 (1H) - オン		メチル 6 - クロロ - 2'' - フルオロ - 4 - (2 - (3 - メチル イソキサゾール - 5 - イル) アセトアミ ド) - [1, 1' : 4', 1'' - ターフェニル] - 3 - カルボキシレ ート (中間体 93)	LCMS : (M +H)⁺ = 4 47 ; R t = 2.77 分 HRMS : C ₂₅H₁₇Cl FN₂O₃ (M +H)⁺ に対 する理論値 : 447.09 12 ; 測定 値 : 447. 0888
19 3 - (7 - ク ロロ - 6 - (4 - (ジメ チルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキ シ - 2 - オキ ソ - 1, 2 -		メチル 6 - クロロ - 4 - (2 - (3 - シア ノフェニル) アセトア ミド) - 4' - (ジメ チルアミノ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレー ト (中間体 88)	LCMS : (M +H)⁺ = 4 16 ; R t = 2.58 分 HRMS : C ₂₄H₁₉Cl N₃O₂ (M+ H)⁺ に対す る理論値 : 4

10

20

30

40

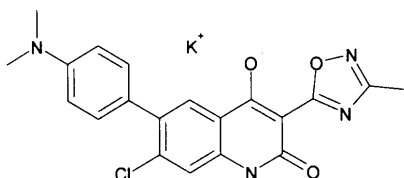
ジヒドロキノ リン - 3 - イ ル) ベンゾニ トリル			1 6 . 1 1 6 6 ; 測定値 : 4 1 6 . 1 1 7 5
--	--	--	--

10

【 0 2 5 0 】

実施例 20 : 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート , カリウム塩

【 化 5 3 】



20

【 0 2 5 1 】

テトラヒドロフラン (5 m L) 中のメチル 6 - クロロ - 4 ' - (ジメチルアミノ) - 4 - (2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アセトアミド) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (中間体 8 1) (2 9 0 m g 、 0 . 6 7 6 m m o l) の溶液へ、KHMDS 1 M / THF (1 . 7 5 8 m L 、 1 . 7 5 8 m m o l) を 6 0 にて滴下した。添加後、この反応混合物を 1 時間攪拌した。冷却後、析出物をろ過し、THF で洗浄し、乾燥した。この粗塩を EtOH / 水混合物で再結晶した。固体をろ過し、乾燥して、表題の化合物 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート , カリウム塩 (2 2 5 m g 、 0 . 5 1 7 m m o l 、 収率 7 7 %) を白色固体として得た。LCMS : (M + H) ⁺ = 3 9 7 ; R t = 2 . 4 3 分 HRMS : C ₂₀ H ₁₇ Cl N ₄ O ₃ (M + H) ⁺ に対する理論値 : 3 9 7 . 1 0 6 7 ; 測定値 : 3 9 7 . 1 0 7 5

30

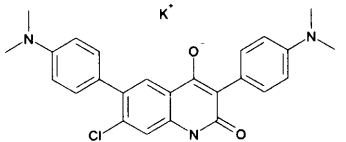
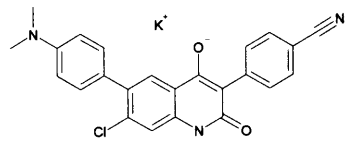
【 0 2 5 2 】

実施例 21 から 26 を、実施例 20 について記載したものに類似の方法によって作製した。

40

【表 17】

表 17

21 7 - クロロ - 3, 6 - ビ ス (4 - (ジ メチルアミ ノ) フェニ ル) - 2 - オ キソ - 1, 2 - ジヒドロ キノリン - 4 - オラー ト, カリウム 塩		メチル 6 - クロロ - 4' - (ジメチルア ミノ) - 4 - (2 - (4 - (ジメチルア ミノ) フェニル) ア セトアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレ ート (中間体 86)	LCMS : (M+ H)⁺ = 434 ; R_t = 3.19 分 HRMS : C₂₅ H₂₅ClN₃O₂ (M+H)⁺ に対 する理論値: 43 4.1635 ; 測 定値: 434.1 612
22 7 - クロロ - 3 - (4 - シアノフェ ニル) - 6 - (4 - (ジメ チルアミノ) フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジ		メチル 6 - クロロ - 4 - (2 - (4 - シ アノフェニル) アセ トアミド) - 4' - (ジメチルアミノ) - [1, 1' - ビフ ェニル] - 3 - カル ボキシレート (中間 体 87)	LCMS : (M+ H)⁺ = 416 ; R_t = 2.58 分 HRMS : C₂₄ H₁₉ClN₃O₂ (M+H)⁺ に対 する理論値: 41 6.1166 ; 測 定値: 416.1 171

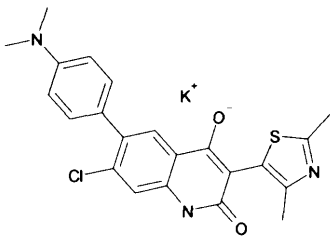
10

20

30

40

40

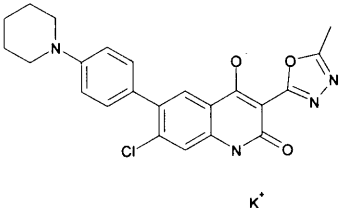
アミノ)フェ ニル) - 3 - (2 - メチ ルチアゾー ル - 5 - イ ル) - 2 - オ キソ - 1, 2 - ジヒドロ キノリン - 4 - オラー ト, カリウム 塩		ール - 5 - イル) ア セトアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレ ート (中間体 83)	$H_{19}C_{11}N_3O_2$ $S (M+H)^+$ に 対する理論値: 4 12.0887; 測定値: 412. 0889
25 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 3 - (2, 4 - ジ メチルチア ザール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒ ドロキノリ		メチル 6 - クロロ - 4' - (ジメチルア ミノ) - 4 - (2 - (2, 4 - ジメチル チアゾール - 5 - イ ル) アセトアミド) - [1, 1' - ビフ エニル] - 3 - カル ボキシレート (中間 体 84)	LCMS: (M+ H) ⁺ = 426; R _t = 2.42 分 HRMS: C ₂₂ $H_{21}C_{11}N_3O_2$ $S (M+H)^+$ に 対する理論値: 4 26.1043; 測定値: 426. 1058

10

20

30

40

ン - 4 - オ ラート, カリ ウム塩			
26 7 - クロロ - 3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキ サジアゾー ル - 2 - イ ル) - 2 - オ キソ - 6 - (4 - (ピペ リジン - 1 - イル) フェ ニル) - 1, 2 - ジヒド ロキノリン - 4 - オラ ート, カリウ ム塩		メチル 6 - クロロ - 4 - (2 - (5 - メ チル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) アセトア ミド) - 4' - (ピ ペリジン - 1 - イ ル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (中間体 85)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 437 ; R _t = 2.61 分 HRMS : C ₂₃ H ₂₂ ClN ₄ O ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値 : 43 7.1380 ; 測 定値 : 437.1 389

10

20

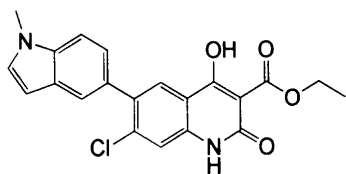
30

40

【0253】

実施例 27 : エチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1H - インドール
- 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキシレート

【化 5 4】



【0254】

1, 4 - ジオキサン (7 mL) および水 (3.5 mL) 中のエチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキシレート (中間体 100) (300 mg、0.762 mmol) の溶液へ、(1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) ボロン酸 (コンビブロックス、140 mg、0.800 mmol)、炭酸セシウム (373 mg、1.143 mmol)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (8.81 mg、7.62 μmol) を添加した。反応容器を密封し、マイクロ波中にて 120 で 20 分間加熱した。冷却後、この混合物をろ過し、蒸発乾固させ、得られた残渣を 1 N HCl で酸性化した。析出物をろ過し、乾燥して、エチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキシレート (198 mg、0.499 mmol、収率 65.5%) をオフホワイト色固体として得た。LCMS: (M + H)⁺ = 397; Rt = 2.79 分 HRMS: C₂₁H₁₈ClN₂O₄ (M + H)⁺ に対する理論値: 397.0955; 測定値: 397.0927

10

20

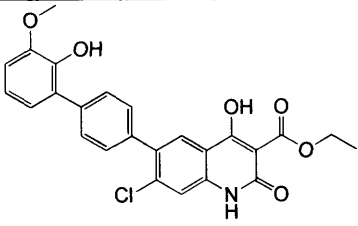
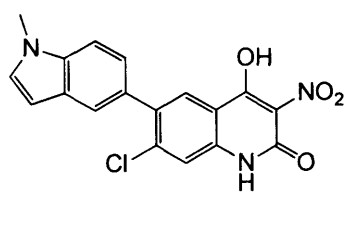
【0255】

実施例 28 から 168 を、実施例 27 について記載したものに類似の方法によって作製した (ボロン酸またはボロラン類似体を出発物質として)。実施例 32、33、34、35、36、37、38、39、40、46、47、48、49、50、52、53、54、55、56、63、66、67、68、75、76、77、78、91、93、95、96、97、98、103、104、105、117、118、120、126、127、128、129、131、132、133、135、136、137、140、141、142、143、146、148、149、157、158、162、163、164、および 166 については、炭酸セシウムの代わりに炭酸ナトリウムを塩基として用いた。

30

【表 18】

表 18

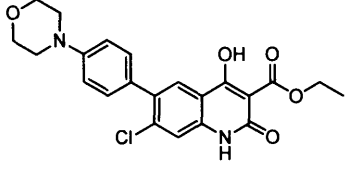
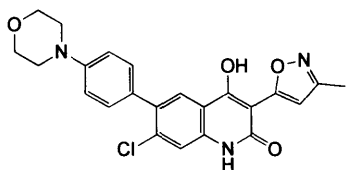
実施例	構造	出発物質	物理データ
28 エチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキ シ - 6 - [2' - ヒド ロキシ - 3' - (メチルオ キシ) - 4 - ビフェニル イル] - 2 - オキシソ - 1, 2 - ジヒド ロ - 3 - キ ノリンカル ボキシレー ト		エチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 2 - オキ ソ - 1, 2 - ジヒド ロ - 3 - キノリンカ ルボキシレート (中 間体 100) および 3 - メトキシ - 4' - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキ サボロラン - 2 - イ ル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - オール (中間体 33)	LCMS : (M + H) ⁺ = 466 ; R t = 2.85 分 HRMS : C ₂₅ H ₂₁ ClNO ₆ (M + H) ⁺ に対 する理論値: 46 6.1057 ; 測 定値: 466.1 053
29 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (1 - メチ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - ニトロ - 2 (1H) - キノリノ ン (中間体 143)	LCMS : (M + H) ⁺ = 370 ; R t = 2.55 分 HRMS : C ₁₈ H ₁₃ ClN ₃ O ₄

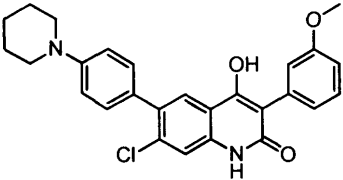
10

20

30

40

ル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - ニト ロキノリン - 2 (1 H) - オン		および (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) ボロン 酸 (コンビブロック ス)	(M+H) ⁺ に対 する理論値: 37 0.0594; 測 定値: 370.0 605	10
30 エチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ シ - 6 - [4 - (4 - モル ホリニル)フ ェニル] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒ ドロ - 3 - キノリンカ ルボキシレ ート		エチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 2 - オキ ソ - 1, 2 - ジヒド ロ - 3 - キノリンカ ルボキシレート (中 間体 100) および 4 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチ ル - 1, 3, 2 - ジ オキサボロラン - 2 - イル) フェニル] モルホリン (コンビ ブロックス)	LCMS: (M+ H) ⁺ = 429; R _t = 2.48分 HRMS: C ₂₂ H ₂₂ C ₁ N ₂ O ₅ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 42 9.1217; 測 定値: 429.1 218	20
31 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール -	LCMS: (M+ H) ⁺ = 438; R _t = 2.24分 HRMS: C ₂₃	30
				40

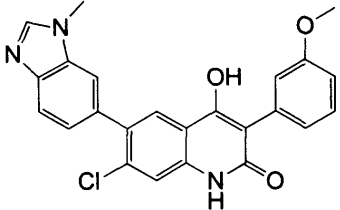
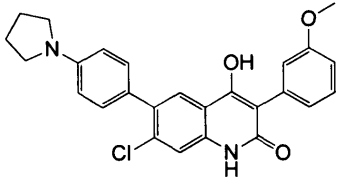
- (3 - メチ ルイソキサ ゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - モル ホリノフェ ニル)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 9 9) およ び 4 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラ メチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニ ル) モルホリン (コ ンビブロックス)	$H_{21}C_{11}N_3O_4$ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 43 8.1220; 測 定値: 438.1 201
3 2 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - (3 - メト キシフェニ ル) - 6 - (4 - (ピペ リジン - 1 - イル)フェ ニル)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - [3 - (メ チルオキシ) フェニ ル]キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 9 8) および [4 - (1 - ピペリジニ ル) フェニル] ボロン酸, 塩酸塩 (コ ンビブロックス)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 461 ; R _t = 3.31分 HRMS : C ₂₇ H ₂₄ C ₁ N ₂ O ₃ (M-H) ⁺ に対 する理論値: 45 9.1476; 測 定値: 459.1 433

10

20

30

40

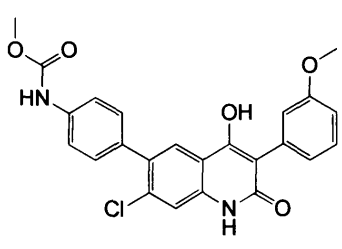
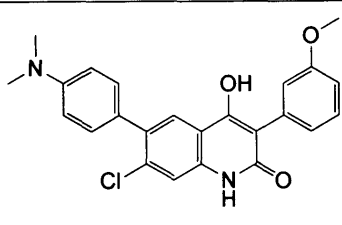
3 3 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - (3 - メト キシフェニ ル) - 6 - (1 - メチ ル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾー ル - 6 - イ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - [3 - (メ チルオキシ) フェニ ル]キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 9 8) および (1 - メチル - 1 H - ベン ズイミダゾール - 6 - イル) ボロン酸 (コ ンビブロックス)	LCMS : (M+ H)⁺ = 432 ; R_t = 2.21 分 HRMS : C₂₄ H₁₇ClN₃O₃ (M-H)⁺ に対 する理論値: 43 0.0959 ; 測 定値: 430.0 956
3 4 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - (3 - メト キシフェニ ル) - 6 - (4 - (ピロ リジン - 1 - イル)フェ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - [3 - (メ チルオキシ) フェニ ル]キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 9 8) および [4 - (1 - ピロリジニ ル) フェニル] ボロン酸, 塩酸塩 (コ	LCMS : (M+ H)⁺ = 447 ; R_t = 3.25 分 HRMS : C₂₆ H₂₂ClN₂O₃ (M-H)⁺ に対 する理論値: 44 5.1319 ; 測 定値: 445.1 325

10

20

30

40

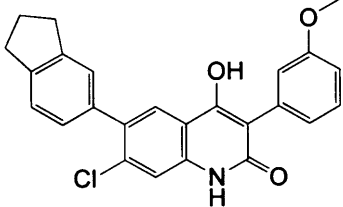
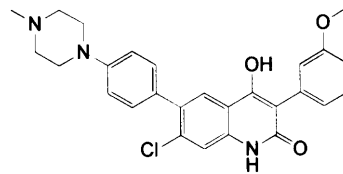
ニル)キノリン ン - 2 (1 H) - オン		ンビブロックス)	
35 メチル(4 - (7 - クロ ロ - 4 - ヒ ドロキシ - 3 - (3 - メ トキシフェ ニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒド ロキノリン - 6 - イル) フェニル)カ ルバメート		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - [3 - (メ チルオキシ) フェニ ル]キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 98) および (4 - {[(メチルオキシ) カルボニル] アミノ} フェニル) ボロン酸 (コンビブロック ス)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 451 ; R _t = 2.50分 HRMS : C ₂₄ H ₁₈ ClN ₂ O ₅ (M-H) ⁺ に対 する理論値: 44 9.0904 ; 測 定値: 449.0 905
36 7 - クロロ - 6 - [4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [3 -		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - [3 - (メ チルオキシ) フェニ ル]キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 98) および [4 - (ジメチルアミノ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 421 R t = 2.97分 HRMS : C ₂₄ H ₂₂ ClN ₂ O ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 42 1.1319 ; 測

10

20

30

40

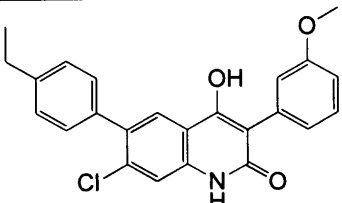
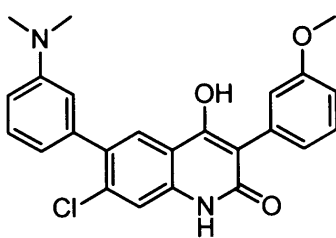
(メチルオキシ)フェニル]キノリン - 2 (1 H) - オン		フェニル] ボロン酸 (アルドリッチ)	定値 : 4 2 1 . 1 3 0 8
3 7 7 - クロロ - 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル)キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - [3 - (メチルオキシ) フェニル]キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 9 8) および (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) ボロン酸 (ウクルオルグシンセシス社)	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 1 8 R t = 3 . 2 3 分 HRMS : C ₂₅ H ₂₁ ClNO ₃ (M + H) ⁺ に対する理論値 : 4 1 8 . 1 1 9 2
3 8 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル)キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - [3 - (メチルオキシ) フェニル]キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 7 6 ; R t = 2 . 2 0 分 HRMS : C ₂₇ H ₂₅ ClN ₃ O ₃ (M - H) ⁺ に対する理論値 : 4 7 6 . 1 1 9 2

10

20

30

40

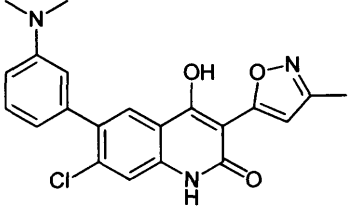
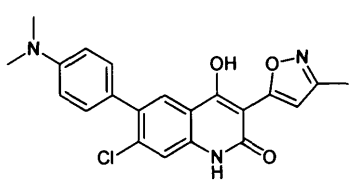
ル) - 6 - (4 - (4 - メチルピペ ラジン - 1 - イル)フェ ニル)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		9 8) および 1 - メ チル - 4 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボ ロラン - 2 - イル) フェニル] ピペラジ ン (コンビブロック ス)	する理論値: 4 7 4 . 1 5 8 4 ; 測 定値: 4 7 4 . 1 5 6 6
3 9 7 - クロロ - 6 - (4 - エチルフェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフ ェニル)キノ リン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - [3 - (メ チルオキシ) フェニ ル]キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 9 8) および (4 - エチルフェニル) ボ ロン酸 (アルドリッ チ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 4 0 6 ; R t = 3 . 1 4 分 HRMS : C ₂₄ H ₂₁ ClNO ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 4 0 6 . 1 2 1 0 ; 測 定値: 4 0 6 . 1 1 9 8
4 0 7 - クロロ - 6 - [3 - (ジメチル アミノ)フェ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - [3 - (メ チルオキシ) フェニ ル]キノリン - 2 (1	LCMS : (M+ H) ⁺ = 4 2 1 ; R t = 2 . 8 4 分 HRMS : C ₂₄ H ₂₂ ClN ₂ O ₃

10

20

30

40

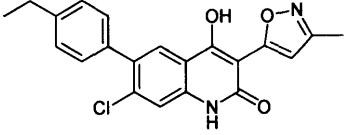
ニル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [3 - (メチルオ キシ)フェニ ル] - 2 (1 H) - キノリ ノン		H) - オン (中間体 98) および [3 - (ジメチルアミノ) フェニル] ボロン酸 (アルドリッチ)	(M+H) ⁺ に対 する理論値: 42 1.1319; 測 定値: 421.1 284
41 7 - クロロ - 6 - (3 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソ キサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1H) - オン (中間体99) およ び [3 - (ジメチル アミノ) フェニル] ボロン酸 (アルドリ ッチ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 396 ; R _t = 2.39分 HRMS : C ₂₁ H ₁₉ ClN ₃ O ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 39 6.1115; 測 定値: 396.1 104
42 7 - クロロ - 6 - (4 -		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ	LCMS : (M+ H) ⁺ = 396 ; R _t = 2.48分

10

20

30

40

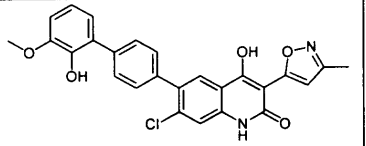
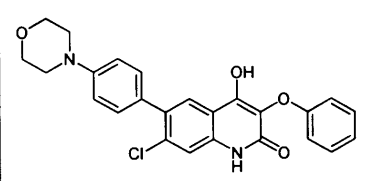
(ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソ キサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン		ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 99) およ び [4 - (ジメチル アミノ) フェニル] ボロン酸 (アルドリ ッチ)	HRMS : C ₂₁ H ₁₉ C ₁ N ₃ O ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 39 6.1115; 測 定値: 396.1 108
43 7 - クロロ - 6 - (4 - エチルフェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソ キサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 99) およ び (4 - エチルフェ ニル) ボロン酸 (ア ルドリッチ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 381 ; R _t = 2.61分 HRMS : C ₂₁ H ₁₈ C ₁ N ₂ O ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 38 1.1006; 測 定値: 381.1 003

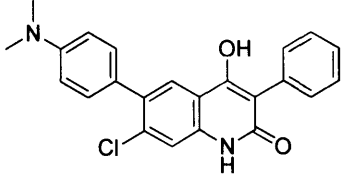
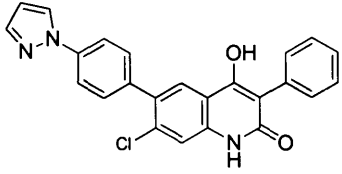
10

20

30

40

4 4 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (2' - ヒ ドロキシ - 3' - メトキ シ - [1, 1' - ビフェニ ル] - 4 - イ ル) - 3 - (3 - メチ ルイソキサ ゾール - 5 - イル)キノ リン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 9 9) およ び 3 - メトキシ - 4' - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキ サボロラン - 2 - イ ル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - オール (中間体 3 3)	LCMS : (M + H)⁺ = 475 ; R_t = 2.64 分 HRMS : C₂₆ H₂₀ClN₂O₅ (M + H)⁺ に対 する理論値: 47 5.1060 ; 測 定値: 475.1 054	10
4 5 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - モル ホリノフェ ニル) - 3 - フェノキシ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - フェノキシ キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 0 1) および (4 - モ ルホリノフェニル) ボロン酸 (コンビブ	LCMS : (M + H)⁺ = 449 ; R_t = 2.41 分 HRMS : C₂₅ H₂₂ClN₂O₄ (M + H)⁺ に対 する理論値: 44 9.1268 ; 測	40

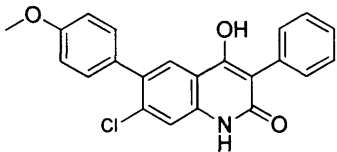
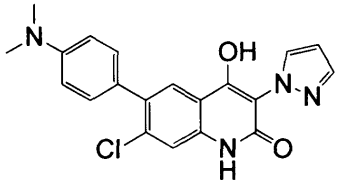
キノリン - 2 (1 H) - オン		ロックス)	定値 : 4 4 9 . 1 2 7 3
4 6 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェ ニルキノリ ン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - フェニルキ ノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 0 2) および [4 - (ジ メチルアミノ) フェ ニル] ボロン酸 (ア ルドリッチ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 3 9 1 ; R t = 2 . 8 7 分 HRMS : C ₂₃ H ₂₀ ClN ₂ O ₂ (M+H) ⁺ に対 する理論値 : 3 9 1 . 1 2 1 3 ; 測 定値 : 3 9 1 . 1 2 0 8
4 7 6 - (4 - (1 H - ピ ラゾール - 1 - イル)フ ェニル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロ キシ - 3 - フェニルキ ノリン - 2		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - フェニルキ ノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 0 2) および (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) ボロン酸 (コンビブ ロックス)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 4 1 4 ; R t = 2 . 6 1 分 HRMS : C ₂₄ H ₁₇ ClN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ に対 する理論値 : 4 1 4 . 1 0 0 9 ; 測 定値 : 4 1 4 . 1 0 0 3

10

20

30

40

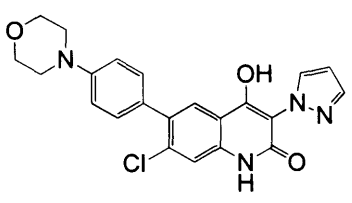
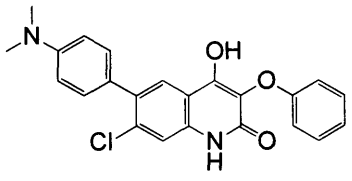
(1H) - オン			
48 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - メト キシフェニ ル) - 3 - フ ェニルキノ リン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - フェニルキ ノリン - 2 (1H) - オン (中間体10 2) および (4 - メ トキシフェニル) ボ ロン酸 (アルドリッ チ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 378 ; R _t = 2.65分 HRMS : C ₂₂ H ₁₇ C1NO ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 37 8.0897 ; 測 定値: 378.0 862
49 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1H - ピラゾー ル - 1 - イ ル)キノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (1H - ピ ラゾール - 1 - イ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 112) および (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) ボロン酸 (アルドリッチ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 381 ; R _t = 2.43分 HRMS : C ₂₀ H ₁₆ C1N ₄ O ₂ (M-H) ⁺ に対 する理論値: 37 9.0962 ; 測 定値: 379.0 974

10

20

30

40

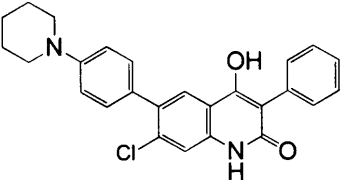
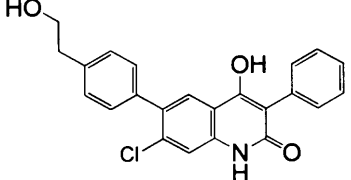
50 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - モル ホリノフェ ニル) - 3 - (1H - ピ ラゾール - 1 - イル) キ ノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (1H - ピ ラゾール - 1 - イ ル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 112) および (4 - モルホリノフェニ ル) ボロン酸 (コン ビブロックス)	LCMS : (M+ H)⁺ = 423 ; R_t = 2.16分 HRMS : C₂₂ H₁₈ClN₄O₃ (M-H)⁺に對 する理論値: 42 1.1068 ; 測 定値: 421.1 050
51 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェ ノキシキノ リン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - フェノキシ キノリン - 2 (1H) - オン (中間体10 1) および (4 - (ジ メチルアミノ) フェ ニル) ボロン酸 (ア ルドリッチ)	LCMS : (M+ H)⁺ = 407 ; R_t = 2.71分 HRMS : C₂₃ H₂₀ClN₂O₃ (M+H)⁺に對 する理論値: 40 7.1162 ; 測 定値: 407.1 162

10

20

30

40

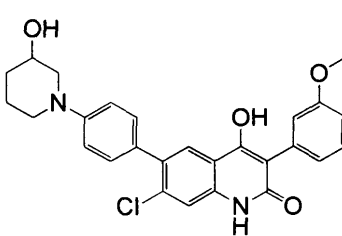
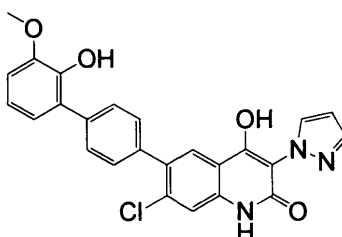
5 2 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - フェニル - 6 - (4 - (ピペリジ ン - 1 - イ ル) フェニ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - フェニルキ ノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 0 2) および (4 - (ピ ペリジン - 1 - イ ル) フェニル) ボロ ン酸 塩酸塩 (コン ビブロックス)	LCMS : (M+ H)⁺ = 431 ; R t = 3.23 分 HRMS : C₂₆ H₂₄ClN₂O₂ (M+H)⁺ に対 する理論値: 43 1.1526 ; 測 定値: 431.1 539
5 3 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - (2 - ヒドロキ シエチル)フ ェニル) - 3 - フェニル キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - フェニルキ ノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 0 2) および 2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキ サボロラン - 2 - イ ル) フェニル) エタ ノール (中間体 3 8)	LCMS : (M+ H)⁺ = 392 ; R t = 2.25 分 HRMS : C₂₃ H₁₉ClNO₃ (M+H)⁺ に対 する理論値: 39 2.1053 ; 測 定値: 392.1 060

10

20

30

40

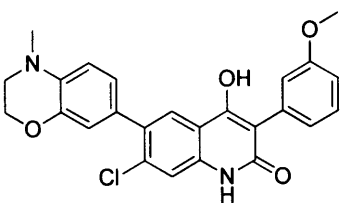
5 4 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - (3 - ヒドロキ シピペリジ ン - 1 - イ ル) フェニ ル) - 3 - (3 - メト キシフェニ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - [3 - (メ チルオキシ) フェニ ル]キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 9 8) および 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキ サボロラン - 2 - イ ル) フェニル) ピペ リジン - 3 - オール (中間体 3 2)	LCMS : (M + H)⁺ = 477 ; R_t = 2.44 分 HRMS : C₂₇ H₂₄ClN₂O₄ (M - H)⁺ に対 する理論値 : 47 5.1425 ; 測 定値 : 475.1 402
5 5 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (2' - ヒ ドロキシ - 3' - メトキ シ - [1, 1' - ビフェニ ル] - 4 - イ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (1 H - ピ ラゾール - 1 - イ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 112) および 3 - メトキシ - 4' - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1,	LCMS : (M + H)⁺ = 460 ; R_t = 2.56 分 HRMS : C₂₅ H₁₇ClN₃O₄ (M - H)⁺ に対 する理論値 : 45 8.0908 ; 測 定値 : 458.0 891

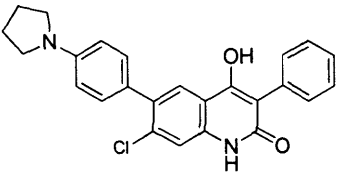
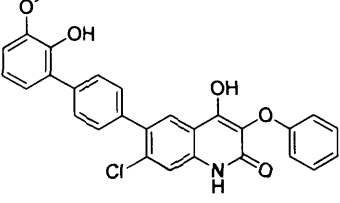
10

20

30

40

ル) - 3 - (1 H - ピ ラゾール - 1 - イル)キ ノリン - 2 (1 H) - オ ン		3, 2 - ジオキサボ ロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフ ェニル] - 2 - オー ル (中間体 3 3)	
5 6 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - (3 - メト キシフェニ ル) - 6 - (4 - メチ ル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベン ゾ [b] [1, 4]オキサジ ン - 7 - イ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - [3 - (メ チルオキシ) フェニ ル]キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 9 8) および 4 - メ チル - 7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチ ル - 1, 3, 2 - ジ オキサボロラン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサ ジン (メイブリッジ (Maybridge))	LCMS : (M+ H) ⁺ = 4 4 9 ; R t = 2 . 7 4 分 HRMS : C ₂₅ H ₂₀ ClN ₂ O ₄ (M-H) ⁺ に対 する理論値: 4 4 7 . 1 1 1 2 ; 測 定値: 4 4 7 . 1 0 7 3

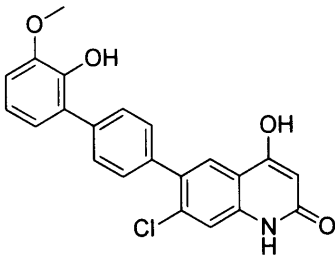
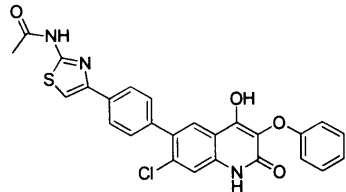
57 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - フェニル - 6 - (4 - (ピロリジ ン - 1 - イ ル) フェニ ル)キノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - フェニルキ ノリン - 2 (1H) - オン (中間体10 2) および1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキ サボロラン - 2 - イ ル) フェニル) ピロ リジン (コンビプロ ックス)	LCMS : (M+ H)⁺ = 417 ; R_t = 3.28分 HRMS : C₂₅ H₂₂C1N₂O₂ (M+H)⁺に対 する理論値: 41 7.1370 ; 測 定値: 417.1 359
58 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (2' - ヒ ドロキシ - 3' - メトキ シ - [1, 1' - ビフェニ ル] - 4 - イ ル) - 3 - フ ェノキシキ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - フェノキシ キノリン - 2 (1H) - オン (中間体10 1) および3 - メト キシ - 4' - (4, 4, 5, 5 - テトラ メチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル]	LCMS : (M+ H)⁺ = 486 ; R_t = 2.96分 HRMS : C₂₈ H₂₁C1NO₅ (M+H)⁺に対 する理論値: 48 6.1108 ; 測 定値: 486.1 068

10

20

30

40

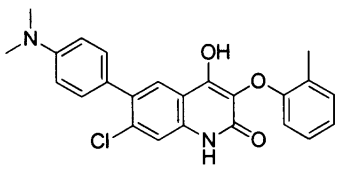
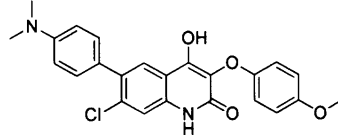
ノリン - 2 (1H) - オン		- 2 - オール (中間体 33)	
59 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (2' - ヒ ドロキシ - 3' - メトキ シ - [1, 1' - ビフェニ ル] - 4 - イ ル)キノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ドキノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 142) および 3 - メトキシ - 4' - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボ ロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフ エニル] - 2 - オー ル (中間体 33)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 394 ; R _t = 2.71 分 HRMS : C ₂₂ H ₁₇ ClNO ₄ (M+H) ⁺ に対 する理論値 : 39 4.0846 ; 測 定値 : 394.0 835
60 N - (4 - (4 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキ シ - 2 - オ キソ - 3 - フェノキシ - 1, 2 - ジ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - フェノキシ キノリン - 2 (1H) - オン (中間体 10 1) および N - (4 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチ ル - 1, 3, 2 - ジ	LCMS : (M+ H) ⁺ = 504 ; R _t = 2.49 分 HRMS : C ₂₆ H ₁₉ ClN ₃ O ₄ S (M+H) ⁺ に対 する理論値 : 5 04.0785 ; 測定値 : 504.

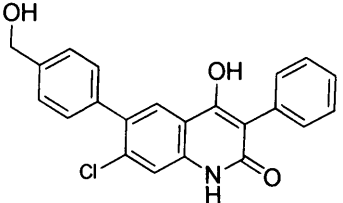
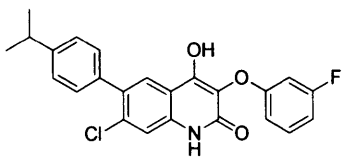
10

20

30

40

ヒドロキノ リン - 6 - イル)フェニ ル)チアゾー ル - 2 - イ ル)アセトア ミド		オキサボロラン - 2 - イル) フェニル) チアゾール - 2 - イ ル)アセトアミド(中 間体 3 1)	0 7 6 2	10
6 1 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (o - トリルオキ シ)キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (o - トリ ルオキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 1 1) お よび (4 - (ジメチ ルアミノ)フェニル) ボロン酸 (アルドリ ッチ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 4 2 1 ; R t = 2 . 9 5 分 HRMS : C ₂₄ H ₂₂ ClN ₂ O ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 4 2 1 . 1 3 1 9 ; 測 定値: 4 2 1 . 1 3 3 2	20 30
6 2 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 -		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (4 - メト キシフェノキシ) キ ノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 1	LCMS : (M+ H) ⁺ = 4 3 7 ; R t = 2 . 7 5 分 HRMS : C ₂₄ H ₂₂ ClN ₂ O ₄ (M+H) ⁺ に対	40

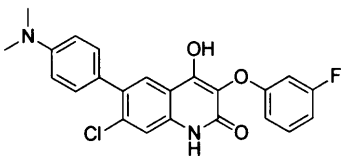
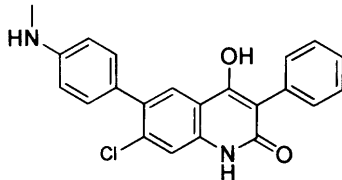
ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフ ェノキシ)キ ノリン - 2 (1 H) - オ ン		3) および (4 - (ジ メチルアミノ) フェ ニル) ボロン酸 (ア ルドリッチ)	する理論値: 4 3 7. 1 2 6 8 ; 測 定値: 4 3 7. 1 2 4 1
6 3 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - (ヒ ドロキシメ チル)フェニ ル) - 3 - フ ェニルキノ リン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - フェニルキ ノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 0 2) および (4 - (ヒ ドロキシメチル) フ ェニル) ボロン酸 (ラ ンカスターシンセシ ス)	LCMS : (M + H) ⁺ = 3 7 8 ; R t = 2. 0 6 分 HRMS : C ₂₂ H ₁₇ ClNO ₃ (M + H) ⁺ に対 する理論値: 3 7 8. 0 8 9 7 ; 測 定値: 3 7 8. 0 9 2 1
6 4 7 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフ ェノキシ) - 4 - ヒドロ キシ - 6 -		7 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェ ノキシ) - 4 - ヒド ロキシ - 6 - ヨード キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 1 4) および および	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 2 4 ; R t = 3. 0 4 分 HRMS : C ₂₄ H ₂₀ ClFNO (M + H) ⁺ に対 する理論値: 4

10

20

30

40

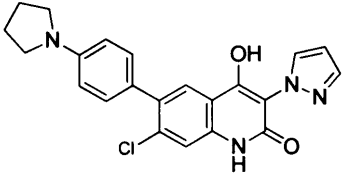
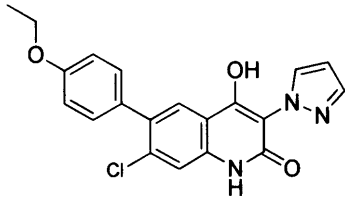
(4 - イソ プロピルフ フェニル)キノ リン - 2 (1 H) - オン		(4 - イソプロピル フェニル) ボロン酸 (ランカスターシン セシス)	24.1116 ; 測定値 : 424. 1093
65 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 3 - (3 - フル オロフェノ キシ) - 4 - ヒドロキシ キノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェ ノキシ) - 4 - ヒド ロキシ - 6 - ヨード キノリン - 2 (1H) - オン (中間体11 4) および および (4 - (ジメチルア ミノ) フェニル) ボ ロン酸 (アルドリッ チ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 425 ; Rt = 2.68分 HRMS : C ₂₃ H ₁₉ ClFN ₂ O ₃ (M+H) ⁺ に対する理論 値 : 425.10 68 ; 測定値 : 4 25.1033
66 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - (メ チルアミノ) フェニル) -		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - フェニルキ ノリン - 2 (1H) - オン (中間体10 2) およびN - メチ ル - 4 - (4, 4,	LCMS : (M+ H) ⁺ = 377 ; Rt = 2.57分 HRMS : C ₂₂ H ₁₈ ClN ₂ O ₂ (M+H) ⁺ に対 する理論値 : 37

10

20

30

40

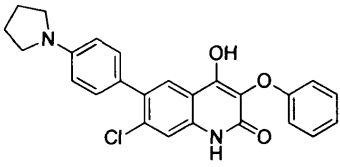
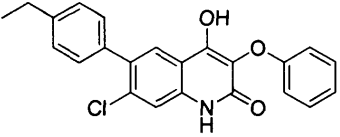
3 - フェニ ルキノリン - 2 (1 H) - オン		5, 5 - テトラメチ ル - 1, 3, 2 - ジ オキサボロラン - 2 - イル) アニリン (ボ ロンモレキュラー (Boron Molecular))	7. 1 0 5 7 ; 測 定値 : 3 7 7. 1 0 5 3
6 7 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - (1 H - ピ ラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジ ン - 1 - イ ル) フェニ ル) キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (1 H - ピ ラゾール - 1 - イ ル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 1 2) および 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキ サボロラン - 2 - イ ル) フェニル) ピロ リジン (コンビブロ ックス)	LCMS : (M + H)⁺ = 4 0 7 ; R t = 2. 7 5 分 HRMS : C₂₂ H₂₀ClN₄O₂ (M + H)⁺ に対 する理論値 : 4 0 7. 1 2 7 5 ; 測 定値 : 4 0 7. 1 2 5 9
6 8 7 - クロロ - 6 - (4 - エトキシフ ェニル) - 4		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (1 H - ピ ラゾール - 1 - イ ル) キノリン - 2 (1	LCMS : (M + H)⁺ = 3 8 2 ; R t = 2. 4 7 分 HRMS : C₂₀ H₁₇ClN₃O₃

10

20

30

40

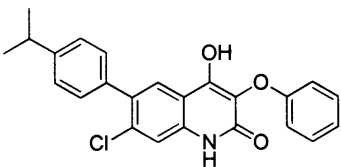
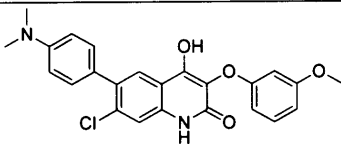
- ヒドロキシ - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン		H) - オン (中間体 1 1 2) および (4 - エトキシフェニル) ボロン酸 (アルドリッチ)	(M+H) ⁺ に対する理論値: 382.0958; 測定値: 382.0962
69 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェノキシ - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル)キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - フェノキシキノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 10) および 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン (コンビプロックス)	LCMS: (M+H) ⁺ = 433; R _t = 3.05分 HRMS: C ₂₅ H ₂₂ ClN ₂ O ₃ (M+H) ⁺ に対する理論値: 433.1319; 測定値: 433.1302
70 7 - クロロ - 6 - (4 - エチルフェニル) - 4 -		7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - フェノキシキノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 10)	LCMS: (M+H) ⁺ = 392; R _t = 2.93分 HRMS: C ₂₃ H ₁₉ ClNO ₃

10

20

30

40

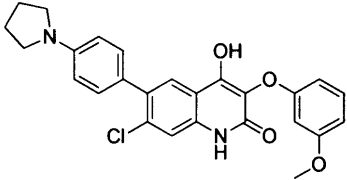
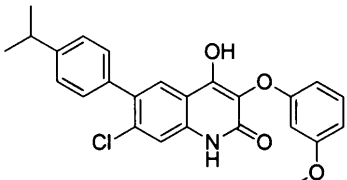
ヒドロキシ - 3 - フェ ノキシキノ リン - 2 (1 H) - オン		1) および (4 - エ チルフェニル) ボロ ン酸 (アルドリッチ)	(M+H) ⁺ に対 する理論値: 39 2.1053; 測 定値: 392.1 058
71 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - イソ プロピルフ ェニル) - 3 - フェノキ シキノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - フェノキシ キノリン - 2 (1H) - オン (中間体 10 1) および (4 - イ ソプロピルフェニ ル) ボロン酸 (ラン カスターシンセシ ス)	LCMS: (M+ H) ⁺ = 406; R _t = 3.07分 HRMS: C ₂₄ H ₂₁ ClNO ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 40 6.1210; 測 定値: 406.1 186
72 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メト キシフェノキシ) キ ノリン - 2 (1H) - オン (中間体 11 5) および (4 - (ジ メチルアミノ) フェ ニル) ボロン酸 (ア	LCMS: (M+ H) ⁺ = 437; R _t = 2.74分 HRMS: C ₂₄ H ₂₂ ClN ₂ O ₄ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 43 7.1268; 測 定値: 437.1

10

20

30

40

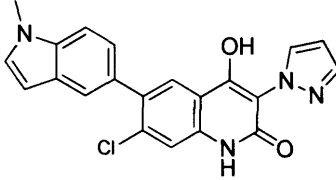
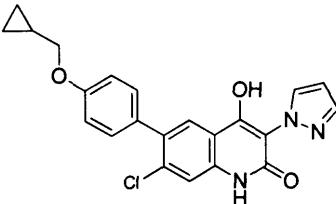
エノキシ)キノリン - 2 (1H) - オン		ルドリッチ)	2 7 6
7 3 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェノキシ) - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル)フェニル)キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (3 - メトキシフェノキシ)キノリン - 2 (1H) - オン (中間体 1 15) および 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン (コンビブロックス)	LCMS : (M+H) ⁺ = 463 ; R _t = 3.06 分 HRMS : C ₂₆ H ₂₄ ClN ₂ O ₄ (M+H) ⁺ に対する理論値 : 463.1425 ; 測定値 : 463.1434
7 4 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - イソプロピルフェニル) - 3		7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (3 - メトキシフェノキシ)キノリン - 2 (1H) - オン (中間体 1 15) および (4 - イ	LCMS : (M+H) ⁺ = 436 ; R _t = 3.05 分 HRMS : C ₂₅ H ₂₃ ClNO ₄ (M+H) ⁺ に対する理論値 : 43

10

20

30

40

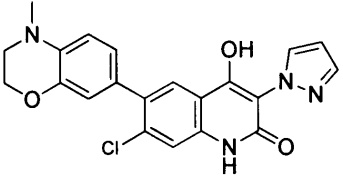
- (3 - メトキシフェノキシ)キノリン - 2 (1H) - オン		ソプロピルフェニル) ボロン酸 (ランカスターシンセシス)	6. 1 3 1 6 ; 測定値 : 4 3 6 . 1 3 5 4
7 5 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - 3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)キノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)キノリン - 2 (1H) - オン (中間体 1 1 2) および (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) ボロン酸 (コンビブロックス)	LCMS : (M+H) ⁺ = 3 9 1 ; R t = 2 . 4 2 分 HRMS : C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ に対する理論値 : 3 9 1 . 0 9 8 4
7 6 7 - クロロ - 6 - (4 - (シクロプロピルメトキシ)フェニル)キノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)キノリン - 2 (1H) - オン (中間体	LCMS : (M+H) ⁺ = 4 0 8 ; R t = 2 . 6 5 分 HRMS : C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₃ (M+H) ⁺ に対する理論値 : 4 0 8 . 1 0 9 4

10

20

30

40

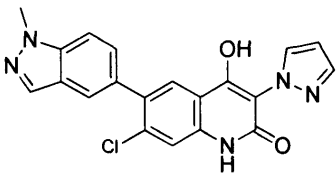
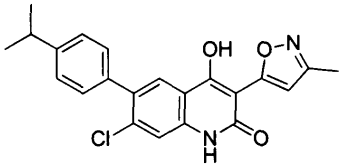
ル) - 4 - ヒ ドロキシ - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン		1 1 2) および (4 - (シクロプロピル メトキシ) フェニル) ボロン酸 (アポロサ イエンティフィッ ク)	する理論値: 4 0 8. 1 1 1 5 ; 測 定値: 4 0 8. 1 0 9 6
7 7 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - メチ ル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベン ズ [b] [1, 4] オキサジ ン - 7 - イ ル) - 3 - (1 H - ピ ラゾール - 1 - イル) キ ノリン - 2 (1 H) - オ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (1 H - ピ ラゾール - 1 - イ ル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 1 2) および 4 - メチル - 7 - (4, 4, 5, 5 - テトラ メチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンズ [b] [1, 4] オキサジン (メ イブリッジ)	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 0 9 ; R t = 2. 3 0 分 HRMS : C ₂₁ H ₁₈ ClN ₄ O ₃ (M + H) ⁺ に対 する理論値: 4 0 9. 1 0 6 7 ; 測 定値: 4 0 9. 1 0 4 2

10

20

30

40

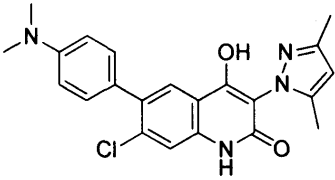
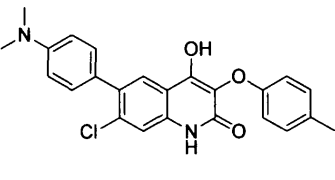
78 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (1 - メチ ル - 1H - インダゾー ル - 5 - イ ル) - 3 - (1H - ピ ラゾール - 1 - イル) キ ノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (1H - ピ ラゾール - 1 - イ ル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 112) および (1 - メチル - 1H - イ ンダゾール - 5 - イ ル) ボロン酸 (コン ビブロックス)	LCMS : (M+ H)⁺ = 392 ; Rt = 2.07分 HRMS : C₂₀ H₁₅ClN₅O₂ (M+H)⁺に対 する理論値: 39 2.0914 ; 測 定値: 392.0 882
79 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - イソ プロピルフ ェニル) - 3 - (3 - メチ ルイソキサ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1H) - オン (中間体99) およ び (4 - イソプロピ ルフェニル) ボロン	LCMS : (M+ H)⁺ = 395 ; Rt = 2.76分 HRMS : C₂₂ H₂₀ClN₂O₃ (M+H)⁺に対 する理論値: 39 5.1162 ; 測 定値: 395.1

10

20

30

40

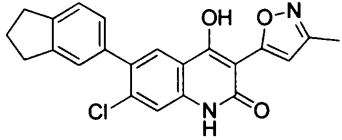
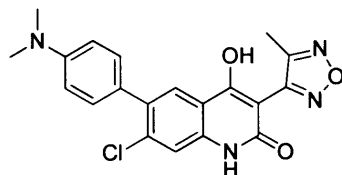
ゴール - 5 - イル)キノ リン - 2 (1 H) - オン		酸 (ランカスターシ ンセシス)	1 4 4
8 0 7 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジメチ ル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨ ードキノリン - 2 (1 H) - オン (中 間体 1 1 6) および (4 - (ジメチルア ミノ) フェニル) ボ ロン酸 (アルドリッ チ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 4 0 9 ; R t = 2 . 3 5 分 HRMS : C ₂₂ H ₂₂ ClN ₄ O ₂ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 4 0 9 . 1 4 3 1 ; 測 定値: 4 0 9 . 1 4 5 8
8 1 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 -		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (p - トリ ルオキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 1 7) お	LCMS : (M+ H) ⁺ = 4 2 1 ; R t = 2 . 8 6 分 HRMS : C ₂₄ H ₂₂ ClN ₂ O ₃ (M+H) ⁺ に対

10

20

30

40

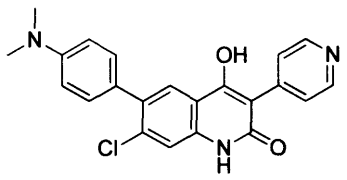
ヒドロキシ - 3 - (p - トリルオキ シ)キノリン - 2 (1 H) - オン		よび (4 - (ジメチ ルアミノ)フェニル) ボロン酸 (アルドリ ッチ)	する理論値: 42 1.1319; 測 定値: 421.1 311
82 7 - クロロ - 6 - (2, 3 - ジヒド ロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 4 - ヒドロ キシ - 3 - (3 - メチ ルイソキサ ゾール - 5 - イル)キノ リン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体99) およ び (2, 3 - ジヒド ロ - 1 H - インデン - 5 - イル) ボロン 酸 (ウクルオルグシ ンセシス社)	LCMS: (M+ H) ⁺ = 393; R _t = 2.65分 HRMS: C ₂₂ H ₁₈ ClN ₂ O ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 39 3.1006; 測 定値: 393.1 002
83 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (4 - メチ ル - 1, 2, 5 - オ	LCMS: (M+ H) ⁺ = 397; R _t = 2.43分 HRMS: C ₂₀

10

20

30

40

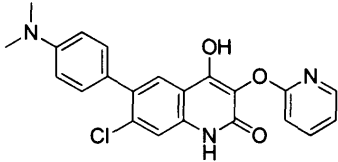
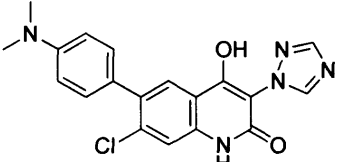
アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチル - 1, 2, 5 - オキ サジアゾー ル - 3 - イ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン		キサジアゾール - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中 間体 103) および (4 - (ジメチルア ミノ) フェニル) ボ ロン酸 (アルドリッ チ)	$H_{18}C_{11}N_4O_3$ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 39 7.1067; 測 定値: 397.1 077
84 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリ ジン - 4 - イル)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (ピリジン - 4 - イル) キノリ ン - 2 (1 H) - オ ン (中間体 104) および (4 - (ジメ チルアミノ) フェニ ル) ボロン酸 (アル ドリッチ)	LCMS: (M+ H) ⁺ = 392; R _t = 2.49分 HRMS: C ₂₂ $H_{19}C_{11}N_3O_2$ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 39 2.1166; 測 定値: 392.1 162

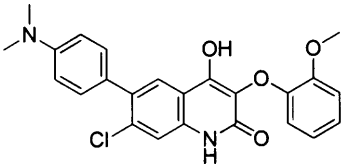
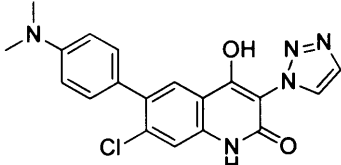
10

20

30

40

85 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリ ジン - 2 - イルオキシ) キノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) キノリン - 2 (1H) - オン (中間体 11 8) および (4 - (ジ メチルアミノ) フェ ニル) ボロン酸 (ア ルドリッチ)	LCMS : (M+ H)⁺ = 408 ; R_t = 2.21分 HRMS : C₂₂ H₁₉ClN₃O₃ (M+H)⁺に対 する理論値: 40 8.1115 ; 測 定値: 408.1 125	10 20
86 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾ ール - 1 - イル)キノリ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾ ール - 1 - イル) キノ リン - 2 (1H) - オン (中間体 105) および (4 - (ジメ チルアミノ) フェニ ル) ボロン酸 (アル ドリッチ)	LCMS : (M+ H)⁺ = 382 ; R_t = 2.27分 HRMS : C₁₉ H₁₇ClN₅O₂ (M+H)⁺に対 する理論値: 38 2.1071 ; 測 定値: 382.1 054	30 40

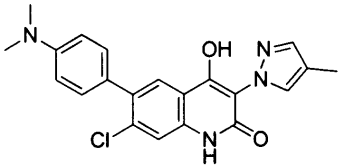
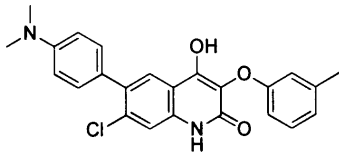
ン - 2 (1 H) - オン			
87 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフ ェノキシ)キ ノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (2 - メト キシフェノキシ) キ ノリン - 2 (1H) - オン (中間体 11 9) および (4 - (ジ メチルアミノ) フェ ニル) ボロン酸 (ア ルドリッチ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 437 ; R _t = 2.77分 HRMS : C ₂₄ H ₂₂ ClN ₂ O ₄ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 43 7.1268 ; 測 定値: 437.1 275
88 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾー ル - 1 - イル) キノ リン - 2 (1H) - オン (中間体 120) および (4 - (ジメ チルアミノ) フェニ ル) ボロン酸 (アル	LCMS : (M+ H) ⁺ = 382 ; R _t = 2.31分 HRMS : C ₁₉ H ₁₇ ClN ₅ O ₂ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 38 2.1071 ; 測 定値: 382.1 101

10

20

30

40

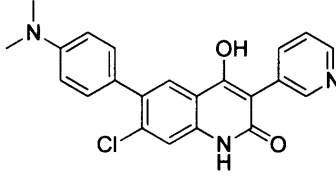
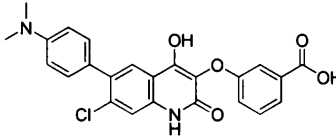
ール - 1 - イル)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		ドリッチ)	
89 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾ ール - 1 - イル)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (4 - メチ ル - 1 H - ピラゾー ル - 1 - イル) キノ リン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 2 1) および (4 - (ジメ チルアミノ) フェニ ル) ボロン酸 (アル ドリッチ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 395 ; R _t = 2.76分 HRMS : C ₂₁ H ₂₀ ClN ₄ O ₂ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 39 5.1275 ; 測 定値: 395.1 294
90 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (m - トリ ルオキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 2 2) お よび (4 - (ジメチ	LCMS : (M+ H) ⁺ = 421 ; R _t = 2.89分 HRMS : C ₂₄ H ₂₂ ClN ₂ O ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 42

10

20

30

40

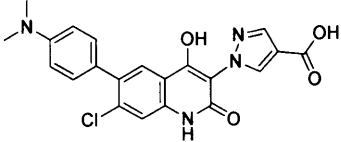
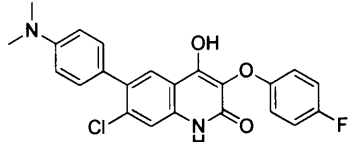
- 3 - (m - トリルオキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン		ルアミノ) フェニル) ボロン酸 (アルドリ ッチ)	1 . 1 3 1 9 ; 測 定値 : 4 2 1 . 1 3 0 5
9 1 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (ピリ ジン - 3 - イル)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (ピリジン - 3 - イル) キノリ ン - 2 (1 H) - オ ン (中間体 1 0 6) および (4 - (ジメ チルアミノ) フェニ ル) ボロン酸 (アル ドリッチ)	LCMS : (M + H) ⁺ = 3 9 2 ; R t = 2 . 3 8 分 HRMS : C ₂₂ H ₁₉ ClN ₃ O ₂ (M + H) ⁺ に対 する理論値 : 3 9 2 . 1 1 6 6 ; 測 定値 : 3 9 2 . 1 1 5 7
9 2 3 - ((7 - クロロ - 6 - (4 - (ジ メチルアミ ノ) フェニ ル) - 4 - ヒ ドロキシ -		3 - ((7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 2 - オキ ソ - 1 , 2 - ジヒド ロキノリン - 3 - イ ル) オキシ) 安息香 酸 (中間体 1 2 3) および (4 - (ジメ	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 5 1 ; R t = 2 . 2 7 分 HRMS : C ₂₄ H ₂₀ ClN ₂ O ₅ (M + H) ⁺ に対 する理論値 : 4 5 1 . 1 0 6 0 ; 測

10

20

30

40

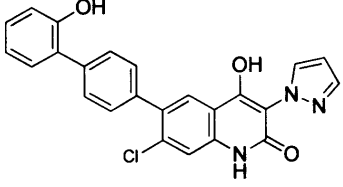
2 - オキシ - 1, 2 - ジ ヒドロキノ リン - 3 - イル) オキ シ) 安息香酸		チルアミノ) フェニ ル) ボロン酸 (アル ドリッチ)	定値 : 4 5 1 . 1 0 3 8
9 3 1 - (7 - ク ロロ - 6 - (4 - (ジメ チルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロ キシ - 2 - オキシ - 1, 2 - ジヒド ロキノリン - 3 - イル) - 1 H - ピ ラゾール - 4 - カルボ ン酸		1 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 2 - オキ ソ - 1, 2 - ジヒド ロキノリン - 3 - イ ル) - 1 H - ピラゾ ール - 4 - カルボン 酸 (中間体 1 2 4) および (4 - (ジメ チルアミノ) フェニ ル) ボロン酸 (アル ドリッチ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 4 2 5 ; R t = 2 . 0 9 分 HRMS : C ₂₁ H ₁₈ ClN ₄ O ₄ (M+H) ⁺ に対 する理論値 : 4 2 5 . 1 0 1 7 ; 測 定値 : 4 2 5 . 0 9 9 3
9 4 7 - クロロ - 6 - (4 -		7 - クロロ - 3 - (4 - フルオロフェ ノキシ) - 4 - ヒド	LCMS : (M+ H) ⁺ = 4 2 5 ; R t = 2 . 7 0 分

10

20

30

40

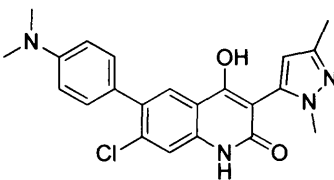
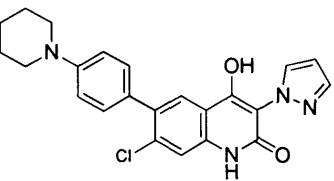
(ジメチル アミノ)フェ ニル) - 3 - (4 - フル オロフェノ キシ) - 4 - ヒドロキシ キノリン - 2 (1 H) - オン		ロキシ - 6 - ヨード キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 2 5) および (4 - (ジ メチルアミノ) フェ ニル) ボロン酸 (ア ルドリッチ)	HRMS : C_{23} $H_{19}ClFN_2$ O_3 (M+H) ⁺ に対する理論 値 : 425.10 68 ; 測定値 : 4 25.1031
95 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (2' - ヒ ドロキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾー ル - 1 - イ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (1 H - ピ ラゾール - 1 - イ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 112) および 4' - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキ サボロラン - 2 - イ ル) - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - オール (中間体 34)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 430 ; Rt = 2.50分 HRMS : C_{24} $H_{17}ClN_3O_3$ (M+H) ⁺ に対 する理論値 : 43 0.0958 ; 測 定値 : 430.0 934

10

20

30

40

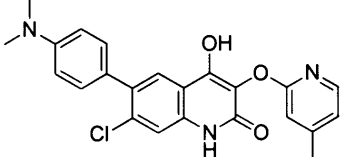
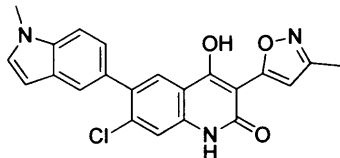
96 7 - クロロ - 3 - (1, 3 - ジメチ ル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ キノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 3 - (1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨ ードキノリン - 2 (1H) - オン (中 間体107) および (4 - (ジメチルア ミノ) フェニル) ボ ロン酸 (アルドリッ チ)	LCMS : (M+ H)⁺ = 409 ; Rt = 2.38分 HRMS : C₂₂ H₂₂ClN₄O₂ (M+H)⁺に対 する理論値: 40 9.1431 ; 測 定値: 409.1 461
97 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - (ピ ペリジン - 1 - イル)フ ェニル) - 3 - (1H - ピ ラゾール -		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (1H - ピ ラゾール - 1 - イ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 112) および (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) ボロン酸 塩酸塩	LCMS : (M+ H)⁺ = 421 ; Rt = 2.67分 HRMS : C₂₃ H₂₂ClN₄O₂ (M+H)⁺に対 する理論値: 42 1.1431 ; 測 定値: 421.1 439

10

20

30

40

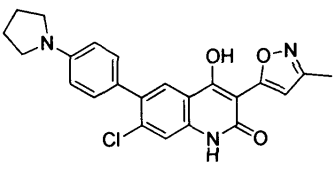
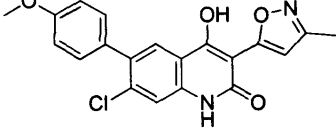
1 - イル) キ ノリン - 2 (1 H) - オ ン		(コンビブロック ス)	
98 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - ((4 - メチルピ リジン - 2 - イル)オキ シ)キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - ((4 - メチ ルピリジン - 2 - イ ル) オキシ) キノリ ン - 2 (1 H) - オ ン (中間体 126) および (4 - (ジメ チルアミノフェニ ル) ボロン酸 (アル ドリッチ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 422 ; R _t = 2.23 分 HRMS : C ₂₃ H ₂₁ ClN ₃ O ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 42 2.1271 ; 測 定値: 422.1 272
99 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (1 - メチ ル - 1 H - インドール		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 99) およ	LCMS : (M+ H) ⁺ = 406 ; R _t = 2.40 分 HRMS : C ₂₂ H ₁₇ ClN ₃ O ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 40

10

20

30

40

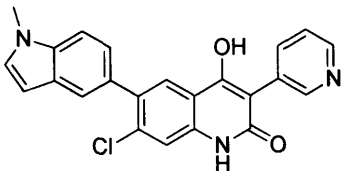
- 5 - イル) - 3 - (3 - メチルイソ キサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン		び (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) ボロン酸 (コ ンビブロックス)	6 . 0 9 5 8 ; 測 定値 : 4 0 6 . 0 9 6 0
1 0 0 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - (3 - メチ ルイソキサ ザール - 5 - イル) - 6 - (4 - (ピ ロリジン - 1 - イル) フ ェニル) キノ リン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 9 9) およ び 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラ メチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニ ル) ピロリジン (コ ンビブロックス)	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 2 2 ; R t = 2 . 7 0 分 HRMS : C ₂₃ H ₂₁ ClN ₃ O ₃ (M + H) ⁺ に対 する理論値 : 4 2 2 . 1 2 7 1 ; 測 定値 : 4 2 2 . 1 2 6 4
1 0 1 7 - クロロ - 4 - ヒド		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ	LCMS : (M + H) ⁺ = 3 8 3 ; R t = 2 . 3 2 分

10

20

30

40

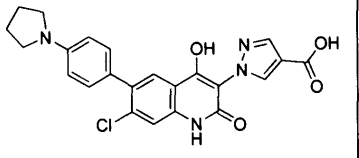
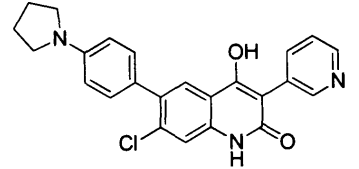
ロキシ - 6 - (4 - メト キシフェニ ル) - 3 - (3 - メチ ルイソキサ ザール - 5 - イル)キノ リン - 2 (1 H) - オン		ルイソキサザール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 99) およ び (4 - メトキシフ ェニル) ボロン酸 (ア ルドリッチ)	HRMS : $C_{20}H_{16}ClN_2O_4$ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 383.0796
102 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (1 - メチ ル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (ピリ ジン - 3 - イル)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (ピリジン - 3 - イル) キノリ ン - 2 (1 H) - オ ン (中間体 106) および (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) ボロン 酸 (コンビブロック ス)	LCMS : (M+H) ⁺ = 402 ; R _t = 2.36 分 HRMS : $C_{23}H_{17}ClN_3O_2$ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 402.1009 ; 測 定値: 402.1032

10

20

30

40

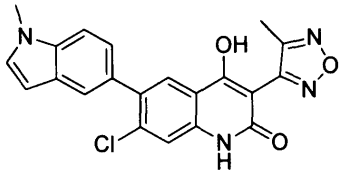
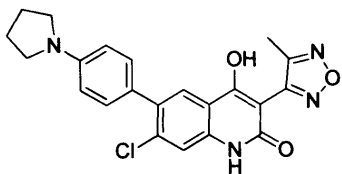
103 1 - (7 - ク ロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキ ソ - 6 - (4 - (ピロリジ ン - 1 - イ ル) フェニ ル) - 1, 2 - ジヒドロ キノリン - 3 - イル) - 1H - ピラ ゾール - 4 - カルボン 酸		1 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 2 - オキ ソ - 1, 2 - ジヒド ロキノリン - 3 - イ ル) - 1H - ピラゾ ール - 4 - カルボン 酸 (中間体124) および1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボ ロラン - 2 - イル) フェニル) ピロリジ ン (コンビブロック ス)	LCMS : (M+ H)⁺ = 451 ; R_t = 2.38分 HRMS : C₂₃ H₂₀ClN₄O₄ (M+H)⁺に対 する理論値: 45 1.1173 ; 測 定値: 451.1 162
104 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (ピリジン - 3 - イル) キノリ ン - 2 (1H) - オ ン (中間体106) および1 - (4 - (4, 4, 5, 5 -	LCMS : (M+ H)⁺ = 418 ; R_t = 2.69分 HRMS : C₂₄ H₂₁ClN₃O₂ (M+H)⁺に対 する理論値: 41 8.1322 ; 測

10

20

30

40

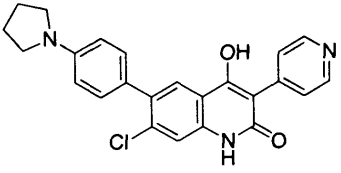
ン - 1 - イ ル) フェニ ル)キノリン - 2 (1H) - オン		テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボ ロラン - 2 - イル) フェニル) ピロリジ ン (コンビブロック ス)	定値: 418.1 361
105 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - (4 - メチ ル - 1, 2, 5 - オキサ ジアゾール - 3 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - インド ール - 5 - イル)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (4 - メチ ル - 1, 2, 5 - オ キサジアゾール - 3 - イル) キノリン - 2 (1H) - オン (中 間体103) および (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) ボロン酸 (コ ンビブロックス)	LCMS: (M+ H) ⁺ = 407; Rt = 2.42分 HRMS: C ₂₁ H ₁₆ ClN ₄ O ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 40 7.0911; 測 定値: 407.0 925
106 7 - クロロ - 4 - ヒド		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (4 - メチ	LCMS: (M+ H) ⁺ = 423; Rt = 2.69分

10

20

30

40

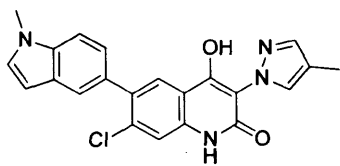
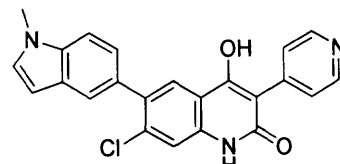
ロキシ - 3 - (4 - メチ ル - 1, 2, 5 - オキサ ジアゾール - 3 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジ ン - 1 - イ ル) フェニ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン		ル - 1, 2, 5 - オ キサジアゾール - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中 間体 103) および 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチ ル - 1, 3, 2 - ジ オキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン (コンビ ブロックス)	HRMS : C_{22} $H_{20}ClN_4O_3$ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 42 3.1224; 測 定値: 423.1 211
107 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジ ン - 1 - イ ル) フェニ ル)キノリン - 2 (1 H)		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (ピリジン - 4 - イル) キノリ ン - 2 (1 H) - オ ン (中間体 104) および 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボ ロラン - 2 - イル) フェニル) ピロリジ	LCMS : (M+ H) ⁺ = 418; R _t = 2.78分 HRMS : C_{24} $H_{21}ClN_3O_2$ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 41 8.1322; 測 定値: 418.1 352

10

20

30

40

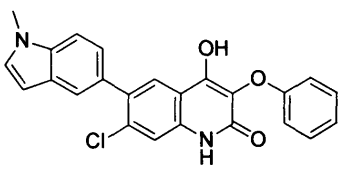
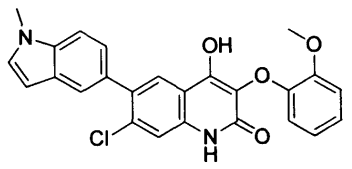
- オン		ン (コンビブロック ス)	
108 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (1 - メチ ル - 1H - インドール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 1 H - ピラゾ ール - 1 - イル)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (4 - メチ ル - 1H - ピラゾー ル - 1 - イル) キノ リン - 2 (1H) - オン (中間体121) および (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) ボロン 酸 (コンビブロック ス)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 405 ; R _t = 2.66分 HRMS : C ₂₂ H ₁₈ ClN ₄ O ₂ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 40 5.1118 ; 測 定値: 405.1 145
109 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (1 - メチ ル - 1H - インドール - 5 - イル)		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (ピリジン - 4 - イル) キノリ ン - 2 (1H) - オ ン (中間体104) および (1 - メチル - 1H - インドール	LCMS : (M+ H) ⁺ = 402 ; R _t = 2.47分 HRMS : C ₂₃ H ₁₇ ClN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 40 2.1009 ; 測

10

20

30

40

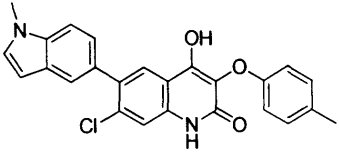
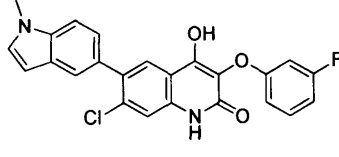
- 3 - (ピリジン - 4 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン		- 5 - イル) ボロン酸 (コンビブロックス)	定値: 402.1018
110 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - フェノキシキノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - フェノキシキノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 101) および (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) ボロン酸 (コンビブロックス)	LCMS: (M+H)⁺ = 417; Rt = 2.66分 HRMS: C₂₄H₁₈ClN₂O₃ (M+H)⁺に対する理論値: 417.1006; 測定値: 417.1020
111 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフェノキシ) - 6 - (1 - メチ		7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (2 - メトキシフェノキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 119) および (1 - メチル - 1 H - インド	LCMS: (M+H)⁺ = 447; Rt = 2.71分 HRMS: C₂₅H₂₀ClN₂O₄ (M+H)⁺に対する理論値: 447.1111; 測

10

20

30

40

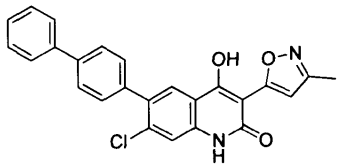
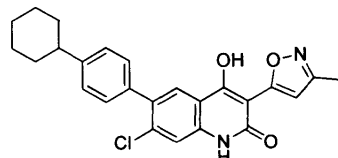
ル - 1 H - インドール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン		ール - 5 - イル) ボ ロン酸 (コンビブロ ックス)	定値 : 4 4 7 . 1 1 5 0
1 1 2 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (1 - メチ ル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (p - トリルオキ シ)キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (p - トリ ルオキシ) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 1 7) お よび (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) ボロン酸 (コンビブロック ス)	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 3 1 ; R t = 2 . 8 2 分 HRMS : C ₂₅ H ₂₀ ClN ₂ O ₃ (M + H) ⁺ に対 する理論値 : 4 3 1 . 1 1 6 2 ; 測 定値 : 4 3 1 . 1 2 0 3
1 1 3 7 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフ エノキシ) - 4 - ヒドロ		7 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェ ノキシ) - 4 - ヒド ロキシ - 6 - ヨード キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 1	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 3 5 ; R t = 2 . 6 6 分 HRMS : C ₂₄ H ₁₇ ClFN ₂ O ₃ (M + H) ⁺

10

20

30

40

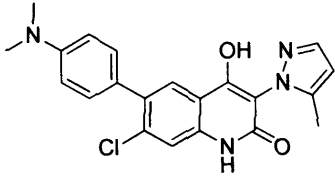
キシ - 6 - (1 - メチ ル - 1 H - インドール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン		4) および (1 - メ チル - 1 H - インド ール - 5 - イル) ボ ロン酸 (コンビブロ ックス)	に対する理論 値: 435.09 12; 測定値: 4 35.0928
114 6 - ([1, 1' - ビフェ ニル] - 4 - イル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキ シ - 3 - (3 - メチルイ ソキサゾー ル - 5 - イ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 99) およ び [1, 1' - ビフ ェニル] - 4 - イル ボロン酸 (ランカス ターシンセシス)	LCMS: (M+ H) ⁺ = 429; R _t = 2.82分 HRMS: C ₂₅ H ₁₈ ClN ₂ O ₃ (M+H) ⁺ に 対する理論値: 42 9.1006; 測 定値: 429.1 040
115 7 - クロロ - 6 - (4 -		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ	LCMS: (M+ H) ⁺ = 435; R _t = 3.11分

10

20

30

40

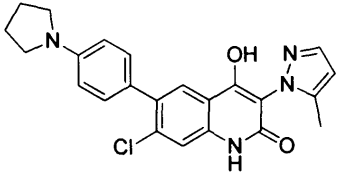
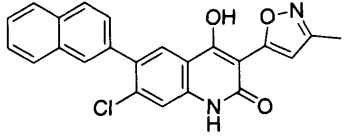
シクロヘキ シルフェニ ル) - 4 - ヒ ドロキシ - 3 - (3 - メ チルイソキ サゾール - 5 - イル)キ ノリン - 2 (1 H) - オ ン		ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 99) およ び (4 - シクロヘキ シルフェニル) ボロ ン酸 (アポロサイエ ンティフィック)	HRMS : $C_{25}H_{24}ClN_2O_3$ ($M+H$) ⁺ に対 する理論値: 435.1475 ; 測 定値: 435.1479
116 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾ ール - 1 - イル)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (5 - メチ ル - 1 H - ピラゾー ル - 1 - イル) キノ リン - 2 (1 H) - オン (中間体 127) および (4 - (ジメ チルアミノ) フェニ ル) ボロン酸 (アル ドリッチ)	LCMS : ($M+H$) ⁺ = 395 ; R_t = 2.31 分 HRMS : $C_{21}H_{20}ClN_4O_2$ ($M+H$) ⁺ に対 する理論値: 395.1275 ; 測 定値: 395.1305

10

20

30

40

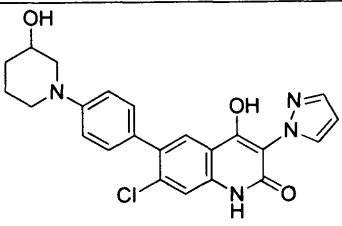
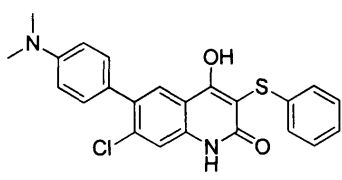
117 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - (5 - メチ ル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジ ン - 1 - イ ル) フェニ ル)キノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (5 - メチ ル - 1H - ピラゾー ル - 1 - イル) キノ リン - 2 (1H) - オン (中間体 127) および 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボ ロラン - 2 - イル) フェニル) ピロリジ ン (コンビブロック ス)	LCMS : (M+ H)⁺ = 421 ; R_t = 2.58 分 HRMS : C₂₃ H₂₂ClN₄O₂ (M+H)⁺ に対 する理論値 : 42 1.1431 ; 測 定値 : 421.1 436
118 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - (3 - メチ ルイソキサ ゾール - 5 - イル) - 6 - (ナフタレ ン - 2 - イ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1H) - オン (中間体 99) およ びナフタレン - 2 - イルボロン酸 (ラン カスターシンセシ	LCMS : (M+ H)⁺ = 403 ; R_t = 2.64 分 HRMS : C₂₃ H₁₆ClN₂O₃ (M+H)⁺ に対 する理論値 : 40 3.0849 ; 測 定値 : 403.0 872

10

20

30

40

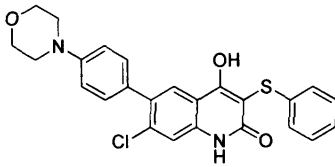
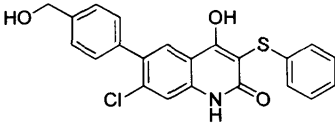
ル)キノリン - 2 (1 H) - オン		ス)	
119 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - (3 - ヒドロキ シピペリジ ン - 1 - イ ル) フェニ ル) - 3 - (1 H - ピ ラゾール - 1 - イル)キ ノリン - 2 (1 H) - オ ン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (1 H - ピ ラゾール - 1 - イ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 112) および1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキ サボロラン - 2 - イ ル) フェニル) ピペ リジン - 3 - オール (中間体32)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 437 ; R t = 2.06分 HRMS : C ₂₃ H ₂₂ ClN ₄ O ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 43 7.1380 ; 測 定値: 437.1 378
120 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 -		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (フェニル チオ)キノリン - 2 (1 H) - オン (中 間体140) および	LCMS : (M+ H) ⁺ = 423 ; R t = 2.56分 HRMS : C ₂₃ H ₂₀ ClN ₂ O ₂ S (M+H) ⁺ に

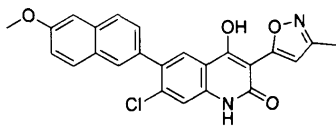
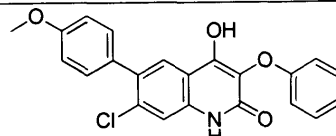
10

20

30

40

ヒドロキシ - 3 - (フェ ニルチオ)キ ノリン - 2 (1 H) - オン		(4 - (ジメチルア ミノ) フェニル) ボ ロン酸 (アルドリッ チ)	対する理論値: 4 23.0934 ; 測定値: 423. 0923
121 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - モル ホリノフェ ニル) - 3 - (フェニル チオ)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (フェニル チオ) キノリン - 2 (1 H) - オン (中 間体 140) および 4 - モルホリノフェ ニルボロン酸 (コン ビブロックス)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 465 ; R t = 2.35分 HRMS : C ₂₅ H ₂₂ ClN ₂ O ₃ S (M+H) ⁺ に 対する理論値: 4 65.1039 ; 測定値: 465. 1018
122 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - (ヒ ドロキシメ チル)フェニ ル) - 3 -		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (フェニル チオ) キノリン - 2 (1 H) - オン (中 間体 140) および (4 - (ヒドロキシ メチル) フェニル)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 410 ; R t = 2.06分 HRMS : C ₂₂ H ₁₇ ClNO ₃ S (M+H) ⁺ に 対する理論値: 4 10.0618 ;

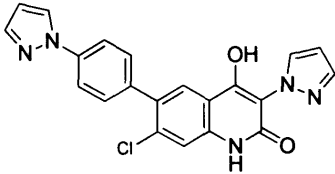
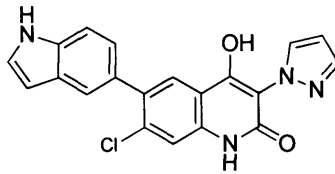
(フェニル チオ)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		ボロン酸 (ランカス ターシンセシス)	測定値 : 410. 0613
123 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (6 - メト キシナフタ レン - 2 - イル) - 3 - (3 - メチ ルイソキサ ゾール - 5 - イル)キノ リン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1H) - オン (中間体99) およ び (6 - メトキシナ フタレン - 2 - イ ル) ボロン酸 (アル ドリッチ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 433 ; R _t = 2.62分 HRMS : C ₂₄ H ₁₈ ClN ₂ O ₄ (M+H) ⁺ に対 する理論値 : 43 3.0955 ; 測 定値 : 433.0 987
124 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - メト キシフェニ ル) - 3 - フ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - フェノキシ キノリン - 2 (1H) - オン (中間体10 1) および (4 - メ トキシフェニル) ボ	LCMS : (M+ H) ⁺ = 394 ; R _t = 2.53分 HRMS : C ₂₂ H ₁₇ ClNO ₄ (M+H) ⁺ に対 する理論値 : 39

10

20

30

40

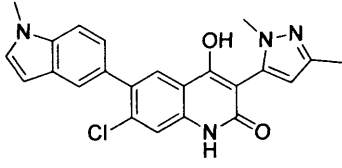
エノキシキノリン - 2 (1H) - オン		ロン酸 (アルドリッ チ)	4.0846 ; 測 定値 : 394.0 873
125 6 - (4 - (1H - ピ ラゾール - 1 - イル)フ ェニル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロ キシ - 3 - (1H - ピ ラゾール - 1 - イル)キノ リン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (1H - ピ ラゾール - 1 - イ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 112) および (4 - (1H - ピラゾー ル - 1 - イル)フェ ニル) ボロン酸 (コ ンビブロックス)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 404 ; Rt = 2.21分 HRMS : C ₂₁ H ₁₅ N ₅ O ₂ (M+H) ⁺ に対 する理論値 : 40 4.0914 ; 測 定値 : 404.0 895
126 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (1H - イ ンドール -		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (1H - ピ ラゾール - 1 - イ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体	LCMS : (M+ H) ⁺ = 377 ; Rt = 2.12分 HRMS : C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ に対

10

20

30

40

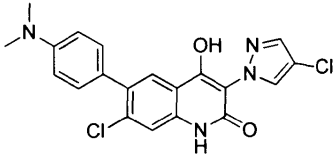
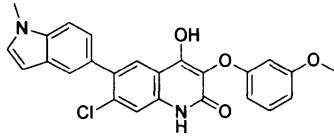
5 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン		1 1 2) および (1 H - インドール - 5 - イル) ボロン酸 (コ ンビブロックス)	する理論値: 3 7 7 . 0 8 0 5 ; 測 定値: 3 7 7 . 0 7 9 7
1 2 7 7 - クロロ - 3 - (1 , 3 - ジメチ ル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (1 - メチ ル - 1 H - インドール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 3 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨ ードキノリン - 2 (1 H) - オン (中 間体 1 0 7) および (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) ボロン酸 (コ ンビブロックス)	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 1 9 ; R t = 2 . 3 5 分 HRMS : C ₂₃ H ₂₀ C l N ₄ O ₂ (M + H) ⁺ に対 する理論値: 4 1 9 . 1 2 7 5 ; 測 定値: 4 1 9 . 1 3 1 6

10

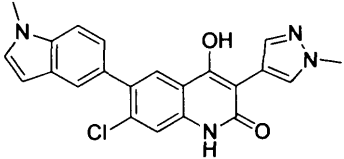
20

30

40

128 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロ - 1 H - ピラゾ ール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ジメ チルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロ キシキノリ ン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 3 - (4 - クロロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - ヒドロ キシ - 6 - ヨードキ ノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 10 8) および (4 - (ジ メチルアミノ) フェ ニル) ボロン酸 (ア ルドリッチ)	LCMS : (M+ H)⁺ = 415 ; R_t = 2.44 分 HRMS : C₂₀ H₁₇Cl₂N₄O ₂ (M+H)⁺に 対する理論値: 4 15.0728 ; 測定値: 415. 0757	10 20
129 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - (3 - メト キシフェノ キシ) - 6 - (1 - メチ ル - 1 H - インドール - 5 - イル)		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メト キシフェノキシ) キ ノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 11 5) および (1 - メ チル - 1 H - インド ール - 5 - イル) ボ ロン酸 (コンビプロ ックス)	LCMS : (M+ H)⁺ = 447 ; R_t = 2.68 分 HRMS : C₂₅ H₂₀ClN₂O₄ (M+H)⁺に対 する理論値: 44 7.1111 ; 測 定値: 447.1 146	30 40

40

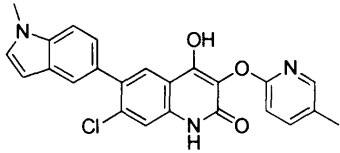
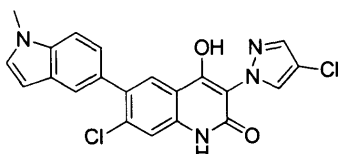
- 5 - イル) - 3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾ ール - 1 - イル)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		および (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) ボロン 酸 (コンビブロック ス)	2. 0 9 1 4 ; 測 定値 : 3 9 2 . 0 9 2 6
1 3 2 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (1 - メチ ル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾ ール - 4 - イル)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (1 - メチ ル - 1 H - ピラゾー ル - 4 - イル) キノ リン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 0 9) および (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) ボロン 酸 (コンビブロック ス)	LCMS : (M + H)⁺ = 4 0 5 ; R t = 2 . 4 1 分 HRMS : C₂₂ H₁₈ClN₄O₂ (M + H)⁺ に対 する理論値 : 4 0 5 . 1 1 1 8 ; 測 定値 : 4 0 5 . 1 1 5 2

10

20

30

40

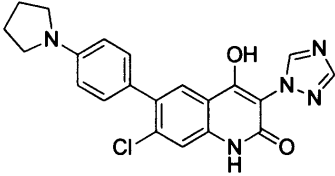
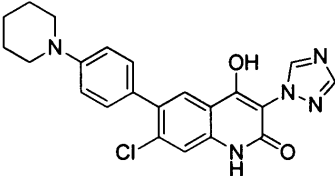
133 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (1 - メチ ル - 1H - インドール - 5 - イル) - 3 - ((5 - メチルピ リジン - 2 - イル)オキ シ)キノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - ((5 - メチ ルピリジン - 2 - イ ル) オキシ) キノリ ン - 2 (1H) - オ ン (中間体139) および (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) ボロン 酸 (コンビブロック ス)	LCMS : (M+ H)⁺ = 432 ; R_t = 2.25分 HRMS : C₂₄ H₁₉C1N₃O₃ (M+H)⁺に対 する理論値: 43 2.1115 ; 測 定値: 432.1 100	10
134 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロ - 1 H - ピラゾ ール - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1		7 - クロロ - 3 - (4 - クロロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - ヒドロ キシ - 6 - ヨードキ ノリン - 2 (1H) - オン (中間体10 8) および (1 - メ チル - 1H - インド ール - 5 - イル) ボ	LCMS : (M+ H)⁺ = 425 ; R_t = 2.55分 HRMS : C₂₁ H₁₅C1₂N₄O ₂ (M+H)⁺に 対する理論値: 4 25.0572 ; 測定値: 425. 0596	30

10

20

30

40

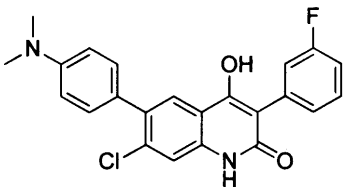
H - インド ール - 5 - イル)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		ロン酸 (コンビブロ ックス)	
135 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - (ピ ロリジン - 1 - イル)フ ェニル) - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾー ル - 1 - イ ル)キノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾー ル - 1 - イル) キノ リン - 2 (1H) - オン (中間体105) および (4 - (ピロ リジン - 1 - イル) フェニル) ボロン酸 (コンビブロック ス)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 408 ; Rt = 2.65分 HRMS : C ₂₁ H ₁₉ ClN ₅ O ₂ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 40 8.1227 ; 測 定値: 408.1 256
136 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - (ピ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾー ル - 1 - イル) キノ	LCMS : (M+ H) ⁺ = 422 ; Rt = 2.56分 HRMS : C ₂₂ H ₂₁ ClN ₅ O ₂

10

20

30

40

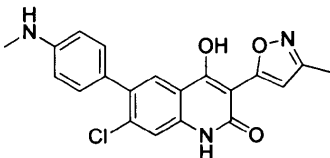
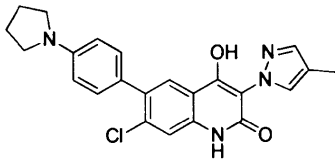
ペリジン - 1 - イル)フ ェニル) - 3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾー ル - 1 - イ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン		リン - 2 (1 H) - オン (中間体 105) および 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボ ロラン - 2 - イル) フェニル) ピペリジ ン (ボロファーム (Boropharm))	(M+H)⁺に対 する理論値: 42 2.1384; 測 定値: 422.1 389
137 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 3 - (3 - フル オロフェニ ル) - 4 - ヒ ドロキシキ ノリン - 2 (1 H) - オ ン		7 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェ ニル) - 4 - ヒドロ キシ - 6 - ヨードキ ノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 12 8) および [4 - (ジ メチルアミノ) フェ ニル] ボロン酸 (ア ルドリッチ)	LCMS: (M+ H)⁺ = 409; Rt = 2.68分 HRMS: C₂₃ H₁₉ClFN₂ O₂ (M+H)⁺ に対する理論 値: 409.11 19; 測定値: 4 09.1093

10

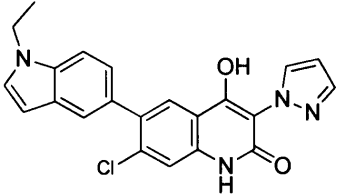
20

30

40

138 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - (メ チルアミノ) フェニル) - 3 - (3 - メ チルイソキ サゾール - 5 - イル) キ ノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1H) - オン (中間体99) およ びN - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボ ロラン - 2 - イル) アニリン (ボロンモ レキュラー)	LCMS : (M+ H)⁺ = 382 ; Rt = 2.16分 HRMS : C₂₀ H₁₇ClN₃O₃ (M+H)⁺に対 する理論値: 38 2.0958 ; 測 定値: 382.0 966	10 20
139 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - (4 - メチ ル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジ ン - 1 - イ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (4 - メチ ル - 1H - ピラゾー ル - 1 - イル) キノ リン - 2 (1H) - オン (中間体121) および1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボ	LCMS : (M+ H)⁺ = 421 ; Rt = 3.10分 HRMS : C₂₃ H₂₂ClN₄O₂ (M+H)⁺に対 する理論値: 42 1.1431 ; 測 定値: 421.1 399	30 40

40

シメチル)シ クロプロピ ル) フェニ ル) - 3 - (1 H - ピ ラゾール - 1 - イル)キ ノリン - 2 (1 H) - オ ン		1 1 2) および (1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチ ル - 1, 3, 2 - ジ オキサボロラン - 2 - イル) フェニル) シクロプロピル) メ タノール (中間体 3 5)	する理論値: 4 0 8. 1 1 1 5 ; 測 定値: 4 0 8. 1 0 9 8
1 4 2 7 - クロロ - 6 - (1 - エチル - 1 H - インド ール - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - ピラゾー ル - 1 - イ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (1 H - ピ ラゾール - 1 - イ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 1 2) および 1 - エチル - 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) - 1 H - インドール (マイ ルストーンファーム テック (Milestone	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 0 5 ; R t = 2. 5 5 分 HRMS : C ₂₂ H ₁₈ ClN ₄ O ₂ (M + H) ⁺ に対 する理論値: 4 0 5. 1 1 1 8 ; 測 定値: 4 0 5. 1 1 1 3

10

20

30

40

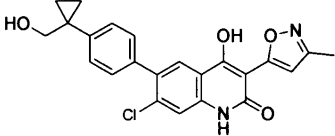
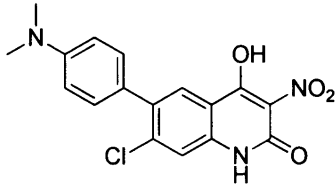
143		7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (4 - メチル - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 103) および (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) ボロン酸 塩酸塩 (コンビブロックス)	LCMS : (M+H) ⁺ = 437 ; Rt = 2.72分 HRMS : C ₂₃ H ₂₂ ClN ₄ O ₃ (M+H) ⁺ に対する理論値: 437.1411
144		7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (ピリジン - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 106) および (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 3	LCMS : (M+H) ⁺ = 432 ; Rt = 2.65分 HRMS : C ₂₅ H ₂₃ ClN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ に対する理論値: 432.1479 ; 測定値: 432.1479

10

20

30

40

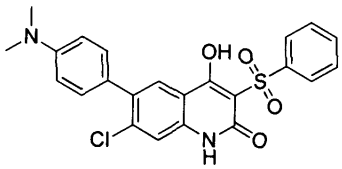
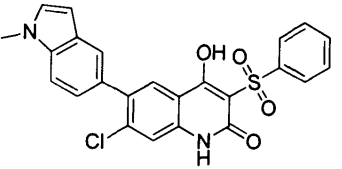
- (ピリジン - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン		フェニル) ボロン酸 塩酸塩 (コンビプロ ックス)	定値 : 4 3 2 . 1 4 8 9
1 4 5 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - (1 - (ヒドロキ シメチル)シ クロプロピ ル) フェニ ル) - 3 - (3 - メチ ルイソキサ ゾール - 5 - イル)キノ リン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 9 9) およ び (1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラ メチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニ ル) シクロプロピル) メタノール (中間体 3 5)	LCMS : (M+ H)⁺ = 4 2 3 ; R t = 2 . 2 1 分 HRMS : C₂₃ H₂₀ClN₂O₄ (M+H)⁺ に対 する理論値 : 4 2 3 . 1 1 1 1 ; 測 定値 : 4 2 3 . 1 1 2 1
1 4 6 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - ニトロキノ リン - 2 (1 H) -	LCMS : (M+ H)⁺ = 3 6 0 ; R t = 2 . 4 3 分 HRMS : C₁₇

10

20

30

40

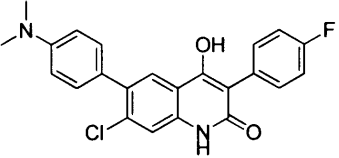
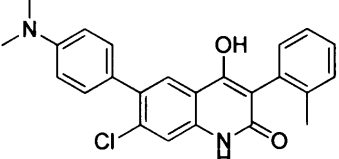
アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - ニト ロキノリン - 2 (1 H) - オン		オン (中間体 1 4 3) および (4 - (ジメ チルアミノ) フェニ ル) ボロン酸 (アル ドリッチ)	$H_{15}C_{11}N_3O_4$ $(M+H)^+$ に対 する理論値: 36 0.0751; 測 定値: 360.0 764
1 4 7 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (フェ ニルスルホ ニル)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (フェニル スルホニル) キノリ ン - 2 (1 H) - オ ン (中間体 1 1 0) および (4 - (ジメ チルアミノ) フェニ ル) ボロン酸 (アル ドリッチ)	LCMS: $(M+H)^+ = 455$; $R_t = 2.54$ 分 HRMS: $C_{23}H_{20}ClN_2O_4$ $S(M+H)^+$ に対 する理論値: 4 55.0832; 測定値: 455. 0817
1 4 8 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (1 - メチ ル - 1 H -		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (フェニル スルホニル) キノリ ン - 2 (1 H) - オ ン (中間体 1 1 0)	LCMS: $(M+H)^+ = 465$; $R_t = 2.53$ 分 HRMS: $C_{24}H_{18}ClN_2O_4$ $S(M+H)^+$ に対

10

20

30

40

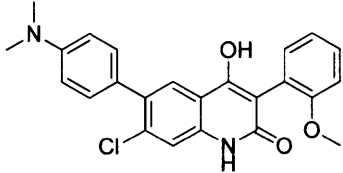
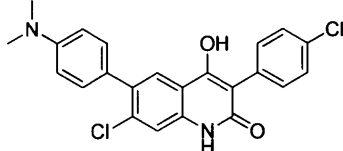
インドール - 5 - イル) - 3 - (フェ ニルスルホ ニル)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		および (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) ボロン 酸 (コンビブロック ス)	対する理論値: 4 6 5 . 0 6 7 6 ; 測定値: 4 6 5 . 0 6 3 7
1 4 9 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 3 - (4 - フル オロフェニ ル) - 4 - ヒ ドロキシキ ノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 3 - (4 - フルオロフェ ニル) - 4 - ヒドロ キシ - 6 - ヨードキ ノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 2 9) および (4 - (ジ メチルアミノ) フェ ニル) ボロン酸 (ア ルドリッチ)	LCMS : (M + H)⁺ = 4 0 9 ; R t = 2 . 7 6 分 HRMS : C₂₃ H₁₉ClFN₂ O₂ (M + H)⁺ に対する理論 値: 4 0 9 . 1 1 1 9 ; 測定値: 4 0 9 . 1 1 0 4
1 5 0 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (o - トリ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体	LCMS : (M + H)⁺ = 4 0 5 ; R t = 3 . 0 0 分 HRMS : C₂₄ H₂₂ClN₂O₂

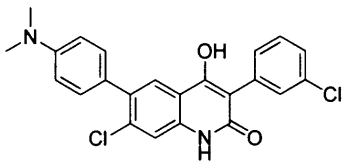
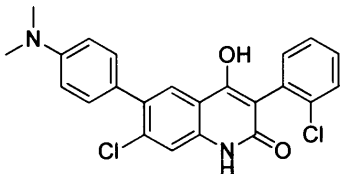
10

20

30

40

ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (o - トリル)キノ リン - 2 (1 H) - オン		1 3 4) および (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) ボロン酸 (アルドリッチ)	(M+H) ⁺ に対 する理論値: 4 0 5 . 1 3 7 0 ; 測 定値: 4 0 5 . 1 3 6 5	10
1 5 1 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メトキシフ ェニル)キノ リン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (2 - メト キシフェニル) キノ リン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 3 2)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 4 2 1 ; R t = 2 . 9 4 分 HRMS : C ₂₄ H ₂₂ C l N ₂ O ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 4 2 1 . 1 3 1 9 ; 測 定値: 4 2 1 . 1 3 1 0	20 30
1 5 2 7 - クロロ - 3 - (4 - クロロフェ ニル) - 6 - (4 - (ジメ チルアミノ)		7 - クロロ - 3 - (4 - クロロフェニ ル) - 4 - ヒドロキ シ - 6 - ヨードキノ リン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 3 5) および (4 - (ジメ	LCMS : (M+ H) ⁺ = 4 2 5 ; R t = 2 . 8 3 分 HRMS : C ₂₃ H ₁₉ C l ₂ N ₂ O ₂ (M+H) ⁺ に 対する理論値: 4	40

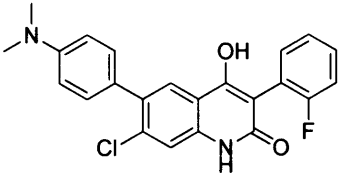
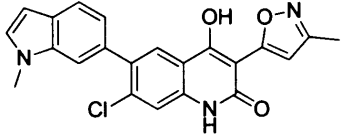
フェニル) - 4 - ヒドロ キシキノリ ン - 2 (1 H) - オン		チルアミノ) フェニ ル) ボロン酸 (アル ドリッチ)	25.0823 ; 測定値 : 425. 0864
153 7 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェ ニル) - 6 - (4 - (ジメ チルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロ キシキノリ ン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニ ル) - 4 - ヒドロキ シ - 6 - ヨードキノ リン - 2 (1H) - オン (中間体136) および (4 - (ジメ チルアミノ) フェニ ル) ボロン酸 (アル ドリッチ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 425 ; Rt = 2.81分 HRMS : C ₂₃ H ₁₉ Cl ₂ N ₂ O (M+H) ⁺ に 対する理論値 : 4 25.0823 ; 測定値 : 425. 0785
154 7 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェ ニル) - 6 - (4 - (ジメ チルアミノ) フェニル) -		7 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニ ル) - 6 - ヨード - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート, カ リウム塩 (中間体1 37) および (4 -	LCMS : (M+ H) ⁺ = 425 ; Rt = 2.69分 HRMS : C ₂₃ H ₁₉ Cl ₂ N ₂ O (M+H) ⁺ に 対する理論値 : 4 25.0823 ;

10

20

30

40

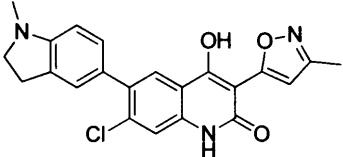
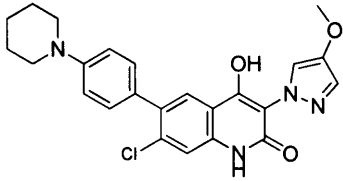
4 - ヒドロ キシキノリ ン - 2 (1 H) - オン		(ジメチルアミノ) フェニル) ボロン酸 (アルドリッチ)	測定値 : 425. 0808
155 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 3 - (2 - フル オロフェニ ル) - 4 - ヒ ドロキシキ ノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 3 - (2 - フルオロフェ ニル) - 4 - ヒドロ キシ - 6 - ヨードキ ノリン - 2 (1H) - オン (中間体13 3) および (4 - (ジ メチルアミノ) フェ ニル) ボロン酸 (ア ルドリッチ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 409 ; R _t = 2.57分 HRMS : C ₂₃ H ₁₉ ClFN ₂ O ₂ (M+H) ⁺ に対する理論 値 : 409.11 19 ; 測定値 : 4 09.1132
156 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (1 - メチ ル - 1H - インドール - 6 - イル)		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1H) - オン (中間体99) およ び 1 - メチル - 6 -	LCMS : (M+ H) ⁺ = 406 ; R _t = 2.48分 HRMS : C ₂₂ H ₁₇ ClN ₃ O ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値 : 40 6.0958 ; 測

10

20

30

40

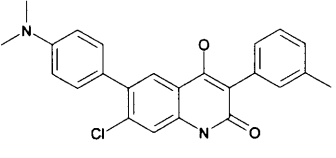
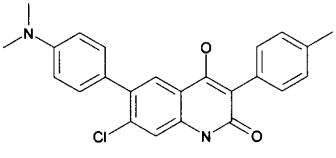
- 3 - (3 - メチルイソ キサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン		(4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボ ロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール (メイブリッジ)	定値 : 406.0 935
157 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (1 - メチ ルインドリ ン - 5 - イ ル) - 3 - (3 - メチ ルイソキサ ゾール - 5 - イル)キノ リン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 99) およ び 1 - メチル - 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) インドリン (メイブ リッジ)	LCMS : (M+ H)⁺ = 408 ; R_t = 2.38 分 HRMS : C₂₂ H₁₉ClN₃O₃ (M+H)⁺ に対 する理論値 : 40 8.1115 ; 測 定値 : 408.1 121
158 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (4 - メト キシ - 1 H - ピラゾ ル)	LCMS : (M+ H)⁺ = 451 ; R_t = 2.73 分 HRMS : C₂₄

10

20

30

40

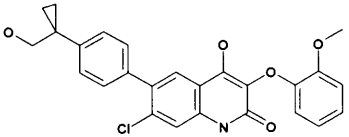
- (4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン		ール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 138) および 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン (ボロファーム)	$H_{24}ClN_4O_3$ (M+H)⁺ に対する理論値: 451.1537; 測定値: 451.1523
159 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (m - トリル) キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (m - トリル) キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 141) および [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] ボロン酸 (アルドリッチ)	LCMS: (M+H)⁺ = 405; R_t = 3.00 分 HRMS: C₂₄H₂₂ClN₂O₂ (M+H)⁺ に対する理論値: 405.1370; 測定値: 405.1334
160 7 - クロロ - 6 - (4 -		7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (p - トリ	LCMS: (M+H)⁺ = 405; R_t = 3.04 分

10

20

30

40

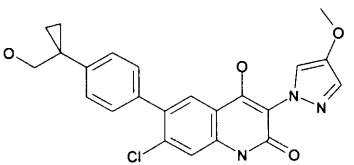
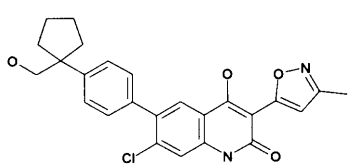
(ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (p - トリル)キノ リン - 2 (1 H) - オン		ル)キノリン - 2 (1 H) - オン (中間体 131) および [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] ボロン酸 (アルドリッチ)	HRMS : C ₂₄ H ₂₂ ClN ₂ O ₂ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 40 5.1370; 測 定値: 405.1 350
161 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - (1 - (ヒドロキシ シメチル)シ クロプロピ ル) フェニ ル) - 3 - (2 - メト キシフェノ キシ)キノリ ン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (2 - メト キシフェノキシ) キ ノリン - 2 (1H) - オン (中間体 11 9) および (1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキ サボロラン - 2 - イ ル) フェニル) シク ロプロピル) メタノ ール (中間体 35)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 464 ; R _t = 2.40 分 HRMS : C ₂₆ H ₂₃ ClNO ₅ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 46 4.1265; 測 定値: 464.1 259

10

20

30

40

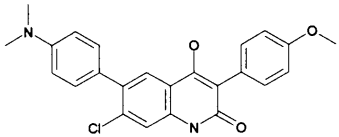
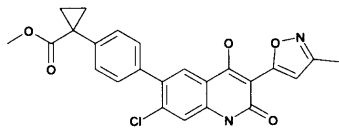
162 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - (1 - (ヒドロキ シメチル)シ クロプロピ ル) フェニ ル) - 3 - (4 - メト キシ - 1H - ピラゾー ル - 1 - イ ル)キノリン - 2 (1H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (4 - メト キシ - 1H - ピラゾ ール - 1 - イル) キ ノリン - 2 (1H) - オン (中間体13 8) および (1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキ サボロラン - 2 - イ ル) フェニル) シク ロプロピル) メタノ ール (中間体35)	LCMS : (M+ H)⁺ = 438 ; R_t = 2.16分 HRMS : C₂₃ H₂₁C₁N₃O₄ (M+H)⁺に対 する理論値: 43 8.1220 ; 測 定値: 438.1 229
163 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - (1 - (ヒドロキ シメチル)シ クロペンチ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1H) - オン (中間体99) およ び (1 - (4 - (4,	LCMS : (M+ H)⁺ = 451 ; R_t = 2.50分 HRMS : C₂₅ H₂₄C₁N₂O₄ (M+H)⁺に対 する理論値: 45 1.1425 ; 測

10

20

30

40

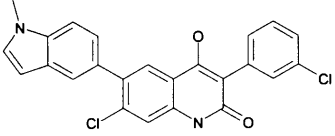
ル) フェニ ル) - 3 - (3 - メチ ルイソキサ ズール - 5 - イル) キノ リン - 2 (1 H) - オン		4, 5, 5 - テトラ メチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニ ル) シクロペンチル) メタノール (中間体 3 6)	定値: 4 5 1. 1 4 1 2
1 6 4 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチル アミノ)フェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフ ェニル)キノ リン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (4 - メト キシフェニル) キノ リン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 3 0) および [4 - (ジメ チルアミノ) フェニ ル] ボロン酸 (アル ドリッチ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 4 2 1 ; R t = 2. 9 2 分 HRMS : C ₂₄ H ₂₂ ClN ₂ O ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 4 2 1. 1 3 1 9 ; 測 定値: 4 2 1. 1 3 0 6
1 6 5 メチル 1 - (4 - (7 - クロロ - 4 - ヒドロキ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサズール - 5 - イル) キノリン	LCMS : (M+ H) ⁺ = 4 5 1 ; R t = 2. 5 1 分 HRMS : C ₂₄ H ₂₀ ClN ₂ O ₅

10

20

30

40

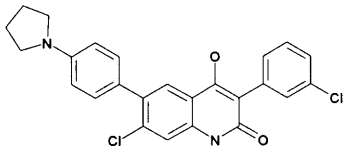
シ - 3 - (3 - メチルイ ソキサゾー ル - 5 - イ ル) - 2 - オ キソ - 1 , 2 - ジヒドロ キノリン - 6 - イル) フ ェニル) シク ロプロパン カルボキシ レート		- 2 (1 H) - オン (中間体 9 9) およ び (4 - (1 - (メ トキシカルボニル) シクロプロピル) フ ェニル) ボロン酸 (コ ンビブロックス)	(M + H) ⁺ に対 する理論値 : 4 5 1 . 1 0 6 0 ; 測 定値 : 4 5 1 . 1 0 7 9
1 6 6 7 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インド ール - 5 - イル) キノリ ン - 2 (1		7 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニ ル) - 4 - ヒドロキ シ - 6 - ヨードキノ リン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 3 6) および 1 - メチル - 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) - 1 H - インド	L C M S : (M + H) ⁺ = 4 3 5 ; R t = 2 . 7 8 分 H R M S : C ₂₄ H ₁₇ C l ₂ N ₂ O ₂ (M + H) ⁺ に 対する理論値 : 4 3 5 . 0 6 6 7 ; 測定値 : 4 3 5 . 0 6 6 1

10

20

30

40

H) - オン		ール (コンビブロッ クス)	
1 6 7 7 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェ ニル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ピロリジ ン - 1 - イ ル) フェニ ル)キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニ ル) - 4 - ヒドロキ シ - 6 - ヨードキノ リン - 2 (1 H) - オン (中間体 1 3 6) および 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボ ロラン - 2 - イル) フェニル) ピロリジ ン (コンビブロッ クス)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 451 ; R t = 3.14分 HRMS : C ₂₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₂ O (M+H) ⁺ に 対する理論値: 4 51.0980 ; 測定値: 451. 0981

10

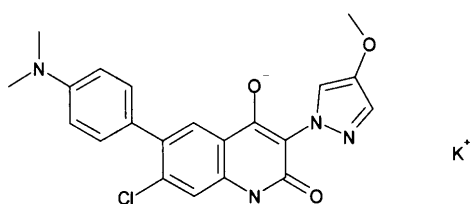
20

30

【0256】

実施例 168 : 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 4 - ヒドロキシ
- 3 - (4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン, カ
リウム塩

【化55】



40

【0257】

1, 4 - ジオキサソ (10 mL) および水 (5 mL) 中の 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ
- 6 - ヨード - 3 - (4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)キノリン - 2 (1 H)
(中間体 138) (250 mg、0.599 mmol) の溶液へ、(4 - (ジメ
チルアミノ)フェニル)ボロン酸 (アルドリッチ、128 mg、0.778 mmol)、

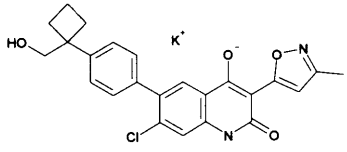
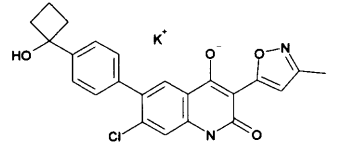
50

$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (6.92 mg、5.99 μmol)、 Na_2CO_3 (190 mg、1.796 mmol) を添加した。反応容器を密封し、140 にて40分間加熱した。冷却後、この反応混合物をろ過し、溶媒を減圧除去した。得られた物質を水に取り出し、次に1N HCl で酸性化した。固体をろ過し、次に熱アセトニトリルで研和した。固体をろ過し、減圧乾燥した。得られた固体を、水(10 mL)に懸濁し、水酸化カリウム(101 mg、1.796 mmol) を添加した。この反応物を50 にて一晩攪拌した。溶媒を減圧除去し、固体を熱エタノールで研和し、ろ過し、水で洗浄し、減圧乾燥して、表題の化合物 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 1 - イル)キノリン - 2 (1H) - オン, カリウム塩 (131 mg、0.277 mmol、収率46.2%) を白色固体として得た。LCMS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 411$; Rt = 2.46分 HRMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_3$ $(\text{M} + \text{H})^+$ に対する理論値: 411.1224; 測定値: 411.1234
【0258】

実施例169から173を、実施例168について記載したものに類似の方法によって作製した

【表 19】

表 19

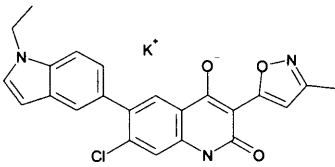
169 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 6 - (4 - (1 - (ヒドロキ シメチル)シ クロブチル) フェニル) - 3 - (3 - メ チルイソキ サゾール - 5 - イル)キ ノリン - 2 (1H) - オン, カリウム 塩		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1H) - オン (中間体 99) およ び (1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラ メチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニ ル) シクロブチル) メタノール (中間体 37)	LCMS : (M+ H)⁺ = 437 ; R_t = 2.39 分 HRMS : C₂₄ H₂₂ClN₂O₄ (M+H)⁺ に対 する理論値: 43 7.1268 ; 測 定値: 437.1 274
170 7 - クロロ - 6 - (4 - (1 - ヒド ロキシシク ロブチル)フ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1H) - オン	LCMS : (M+ H)⁺ = 423 ; R_t = 2.24 分 HRMS : C₂₃ H₂₀ClN₂O₄ (M+H)⁺ に対

10

20

30

40

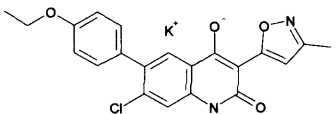
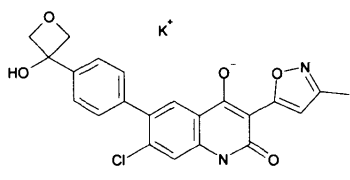
エニル) - 3 - (3 - メチ ルイソキサ ズール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒ ドロキノリ ン - 4 - オ ラート, カリ ウム塩		(中間体 99) およ び 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラ メチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニ ル) シクロブタノー ル (中間体 39)	する理論値: 42 3.1111; 測 定値: 423.1 112
171 7 - クロロ - 6 - (1 - エチル - 1 H - インド ール - 5 - イル) - 3 - (3 - メチ ルイソキサ ズール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒ ドロキノリ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサズール - 5 - イル) キノリン - 2 (1H) - オン (中間体 99) およ び 1 - エチル - 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) - 1H - インドール (マイルストーンフ	LCMS: (M+ H) ⁺ = 420; R _t = 2.51 分 HRMS: C ₂₃ H ₁₉ ClN ₃ O ₃ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 42 0.1115; 測 定値: 420.1 076

10

20

30

40

ン - 4 - オ ラート, カリ ウム塩		アームテック)	-
172 7 - クロロ - 6 - (4 - エトキシフ ェニル) - 3 - (3 - メチ ルイソキサ ゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒ ドロキノリ ン - 4 - オ ラート, カリ ウム塩		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1H) - オン (中間体 99) およ び (4 - エトキシフ ェニル) ボロン酸 (ア ルドリッチ)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 397 ; R _t = 2.48 分 HRMS : C ₂₁ H ₁₈ ClN ₂ O ₄ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 39 7.0955 ; 測 定値: 397.0 954
173 7 - クロロ - 6 - (4 - (3 - ヒド ロキシオキ セタン - 3 - イル) フェ		7 - クロロ - 4 - ヒ ドロキシ - 6 - ヨー ド - 3 - (3 - メチ ルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1H) - オン (中間体 99) およ	LCMS : (M+ H) ⁺ = 425 ; R _t = 1.85 分 HRMS : C ₂₂ H ₁₈ ClN ₂ O ₅ (M+H) ⁺ に対 する理論値: 42

10

20

30

40

ニル) - 3 - (3 - メチ ルイソキサ ゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒ ドロキノリ ン - 4 - オ ラート, カリ ウム塩		び 3 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラ メチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニ ル) オキセタン - 3 - オール (中間体 4 0)	5.0904 ; 測 定値 : 425.0 912
---	--	---	---------------------------------

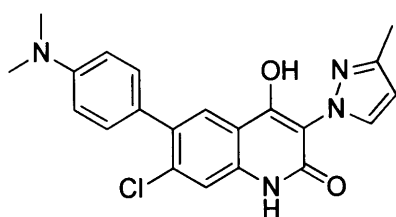
10

20

【0259】

実施例 174 : 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 4 - ヒドロキシ
- 3 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル)キノリン - 2 (1H) - オン

【化56】



30

【0260】

THF (8.4 mL) 中のメチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4' - (ジメチルアミノ)
- [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (中間体 47) (416 mg、1.
365 mmol) およびエチル 2 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセテ
ート (アリンダケミカル社 (Alinda Chemical Ltd)、275 mg、1.638 mmol
) の溶液へ、窒素下、室温にて攪拌しながら、KHMDS 1 M / THF (4.09 mL
、4.09 mmol) を添加した。この反応混合物を室温にて 20 分間攪拌し、その後、
MeOH で反応停止し、真空蒸発させ、水 (10 mL) に取り出した。水層を酸性化して
pH = 6 ~ 7 とし、ろ過した。得られた析出物を、アセトニトリルで、次にジイソプロピ
ルエーテルで洗浄し、ろ過して、表題の化合物 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ)
) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) キノ
リン - 2 (1H) - オン (415 mg、収率 73.2%) を薄黄色粉末として得た。LC
MS : (M + H)⁺ = 395 ; Rt = 2.68 分 HRMS : C₂₁H₂₀ClN₄O₂
(M + H)⁺ に対する理論値 : 395.1275 ; 測定値 : 395.1283

40

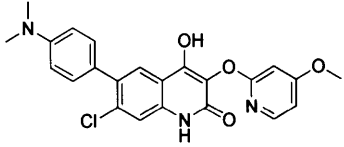
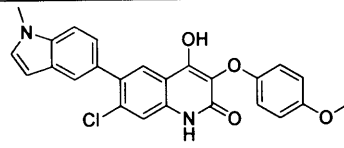
50

【 0 2 6 1 】

実施例 1 7 5 から 1 8 1 を、実施例 1 7 4 について記載したものに類似の方法によって作製した。

【表 20】

表 20

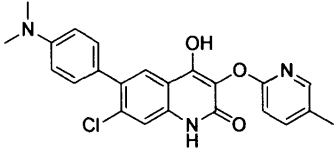
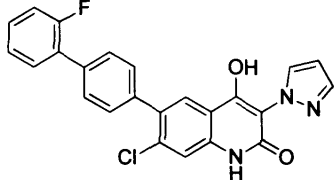
実施例	構造	出発物質	物理データ
175 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジ メチルアミ ノ)フェニル) - 4 - ヒドロ キシ - 3 - (4 - メト キシピリジン - 2 - イル) オキシ) キノ リン - 2 (1 H) - オン		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4' - (ジメチルアミノ) - [1, 1' - ビフ ェニル] - 3 - カル ボキシレート (中間 体 47) およびエチ ル 2 - ((4 - メトキ シピリジン - 2 - イ ル) オキシ) アセテ ート (中間体 19)	LCMS : (M +H) ⁺ = 438 ; R _t = 2.24 分 HR MS : C ₂₃ H ₂₁ ClN ₃ O ₄ (M+H) ⁺ に 対する理論 値 : 438.1220 ; 測定 値 : 438.1251
176 7 - クロロ - 4 - ヒドロキ シ - 3 - (4 - メトキシフ ェノキシ) - 6 - (1 - メ チル - 1H - インドール -		メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) ベンゾエート (中間体 45) およ びエチル 2 - (4 - メトキシフェノキ シ) アセテート (ア	LCMS : (M +H) ⁺ = 447 ; R _t = 2.69 分 HR MS : C ₂₅ H ₂₀ ClN ₂ O ₄ (M+H) ⁺ に 対する理論 値 : 447.1

10

20

30

40

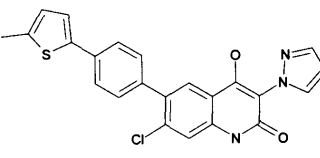
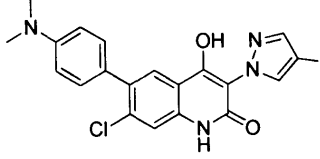
5 - イル) キ ノリン - 2 (1 H) - オ ン		ニケム社 (Anichem Inc.))	1 1 1 ; 測定 値 : 4 4 7 . 1 0 9 3
1 7 7 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジ メチルアミ ノ) フェニル) - 4 - ヒドロ キシ - 3 - ((5 - メチ ルピリジン - 2 - イル) オ キシ) キノリ ン - 2 (1 H) - オン		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4' - (ジメチルアミノ) - [1, 1' - ビフ フェニル] - 3 - カル ボキシレート (中間 体 4 7) およびエチ ル 2 - ((5 - メチル ピリジン - 2 - イ ル) オキシ) アセテ ート (中間体 2 0)	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 2 2 ; R t = 2 . 2 7 分 HR MS : C ₂₃ H ₂ 1 C 1 N ₃ O ₃ (M + H) ⁺ に 対する理論 値 : 4 2 2 . 1 2 7 1 ; 測定 値 : 4 2 2 . 1 2 6 6
1 7 8 7 - クロロ - 6 - (2' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 4 - ヒドロ		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 2'' - フルオロ - [1, 1' : 4', 1'' - タ ーフェニル] - 3 - カルボキシレート (中間体 5 3) およ びエチル 2 - (1 H	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 3 2 ; R t = 2 . 7 6 分 HR MS : C ₂₄ H ₁ 6 C 1 F N ₃ O ₂ (M + H) ⁺ に 対する理論

10

20

30

40

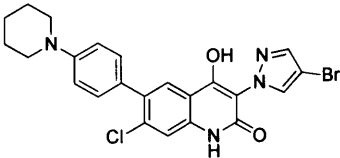
キシ - 3 - (1H - ピラ ズール - 1 - イル) キノリ ン - 2 (1H) - オン		- ピラズール - 1 - イル) アセテート (ア ポロサイエンティフ イック)	値 : 4 3 2 . 0 9 1 5 ; 測定 値 : 4 3 2 . 0 9 3 3
1 7 9 7 - クロロ - 4 - ヒドロキ シ - 6 - (4 - (5 - メチ ルチオフェン - 2 - イル) フェニル) - 3 - (1H - ピラズール - 1 - イル) キ ノリン - 2 (1H) - オ ン		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4' - (5 - メチルチオフ エン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェ ニル] - 3 - カルボ キシレート (中間体 5 1) およびエチル 2 - (1H - ピラゾ ール - 1 - イル) ア セテート (アポロサ イエンティフィッ ク)	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 3 4 ; R t = 2 . 8 7 分 HR MS : C ₂₃ H ₁₇ ClN ₃ O ₂ S (M + H) ⁺ に 対する理論 値 : 4 3 4 . 0 7 3 0 ; 測定 値 : 4 3 4 . 0 7 3 7
1 8 0 3 - (4 - ブ ロモ - 1H - ピラズール - 1 - イル) -		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4' - (ジメチルアミノ) - [1, 1' - ビフ エニル] - 3 - カル	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 5 9 - 4 6 1 ; R t = 2 . 4 6 分 HRMS : C ₂₀

10

20

30

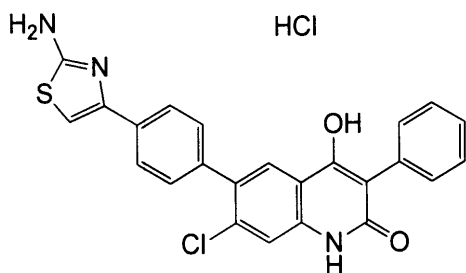
40

7 - クロロ - 6 - (4 - (ジ メチルアミ ノ)フェニル) - 4 - ヒドロ キシキノリン - 2 (1H) - オン		ボキシレート (中間 体 47) およびエチ ル 2 - (4 - ブロモ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセテ ート (中間体 22)	H ₁₇ BrCl N ₄ O ₂ (M+ H) ⁺ に対する 理論値 : 45 9.0223 ; 測定値 : 45 9.0237	10
181 3 - (4 - ブ ロモ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキ シ - 6 - (4 - (ピペリジ ン - 1 - イ ル)フェニル) キノリン - 2 (1H) - オ ン		メチル 4 - アミノ - 6 - クロロ - 4' - (ピペリジン - 1 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (中間体 48) およ びエチル 2 - (4 - ブロモ - 1H - ピラ ゾール - 1 - イル) アセテート (中間体 22)	LCMS : (M +H) ⁺ = 49 9.501 ; R t = 2.76 分 HRMS : C ₂₃ H ₂₁ BrCl N ₄ O ₂ (M+ H) ⁺ に対する 理論値 : 49 9.0536 ; 測定値 : 49 9.0534	20 30 40

【0262】

実施例 182 : 6 - [4 - (2 - アミノ - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル)フェニル] - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェニルキノリン - 2 (1H) - オン塩酸塩

【化 5 7】



10

【 0 2 6 3】

エタノール（20 mL）中のN - { 4 - [4 - （ 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 3 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 6 - キノリニル）フェニル] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } アセトアミド（実施例 9）（1.7 g、3.81 mmol）の溶液へ、濃塩酸（5.72 mL、57.2 mmol）を添加し、この反応混合物を100 にて4時間攪拌した。冷却後、反応混合物をろ過した。固体を水で洗浄し、減圧乾燥して、表題の化合物 6 - [4 - （ 2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル）フェニル] - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - フェニルキノリン - 2（1H） - オン塩酸塩（1.45 g、3.01 mmol、収率79%）を灰色粉末として得た。LCMS：（M + H）⁺ = 446；R_t = 2.44分 HRMS：C₂₄H₁₅ClN₃O₂S（M - H）⁺に対する理論値：444.0574；測定値：444.0532

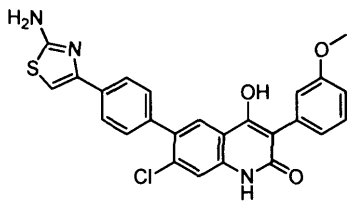
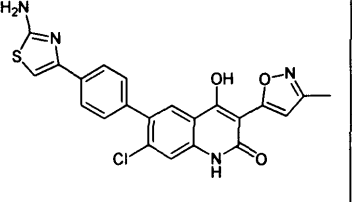
20

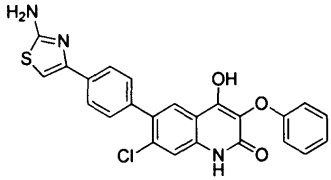
【 0 2 6 4】

実施例 183 から 186 を、実施例 182 について記載したものに類似の方法によって作製した。

【表 2 1】

表 2 1

実施例	式	出発物質	物理データ
183 6 - [4 - (2 - アミ ノ - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル] - 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - [3 - (メ チルオキシ) フェニル] キ ノリン - 2 (1H) - オ ン		N - [4 - (4 - {7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - [3 - (メチルオキシ) フ ェニル] - 2 - オキ ソ - 1, 2 - ジヒド ロ - 6 - キノリニ ル} フェニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミ ド (中間体 97)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 476 ; R _t = 2.46 分 HRMS : C ₂₅ H ₁₉ Cl N ₃ O ₃ S (M+ H) ⁺ に対する理 論値 : 476. 0836 ; 測定 値 : 476.0 831
184 6 - (4 - (2 - アミ ノ - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル)		N - (4 - (4 - (7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾー ル - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 -	LCMS : (M+ H) ⁺ = 451 ; R _t = 2.21 分 HRMS : C ₂₂ H ₁₆ Cl N ₄ O ₃ S (M+

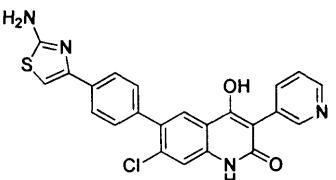
フェニル) - 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - (3 - メチ ルイソキサ ゴール - 5 - イル) キノ リン - 2 (1 H) - オン		ジヒドロキノリン - 6 - イル) フェニル) チアゾール - 2 - イ ル) アセトアミド (中 間体 1 4 4)	H) ⁺ に対する理 論値 : 4 5 1 . 0 6 3 1 ; 測定 値 : 4 5 1 . 0 6 2 7
1 8 5 6 - (4 - (2 - アミ ノ - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル) - 7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 3 - (3 - メト キシフェニ ル) キノリン - 2 (1 H) - オン		N - (4 - (4 - (7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 2 - オキシ - 3 - フェノキシ - 1, 2 - ジヒドロキ ノリン - 6 - イル) フェニル) チアゾー ル - 2 - イル) アセ トアミド (実施例 6 0)	LCMS : (M + H) ⁺ = 4 6 2 ; R t = 2 . 3 9 分 HRMS : C ₂₄ H ₁₇ Cl N ₃ O ₃ S (M + H) ⁺ に対する理 論値 : 4 6 2 . 0 6 7 9 ; 測定 値 : 4 6 2 . 0 6 8 1

10

20

30

40

186		N - (4 - (4 - (7 - クロロ - 4 - ヒド ロキシ - 2 - オキシ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) フェニ ル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミ ド (中間体 145)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 447 ; R _t = 2.15 分 HRMS : C ₂₃ H ₁₆ Cl N ₄ O ₂ S (M+ H) ⁺ に対する理 論値 : 447. 0682 ; 測定 値 : 447.0 714
-----	---	---	--

10

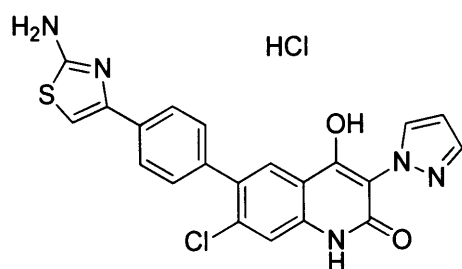
20

30

【0265】

実施例 187 : 6 - [4 - (2 - アミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル] -
7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 (1 H) - キノ
リノン塩酸塩

【化58】



40

【0266】

7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノ
リン - 2 (1 H) - オン (中間体 112) (300 mg、0.774 mmol)、N - (4 -
(4 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)
フェニル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (中間体 31) (264 mg、1.0
mmol)、Pd (Ph₃P)₄ (8.94 mg、7.74 μmol)、1 M Na₂C

50

O_3 (2.32 mL、2.32 mmol) を、1,4-ジオキサン (3 mL) 中にて混合した。この反応混合物を、マイクロ波照射下、120 °C にて1時間攪拌し、次に、室温まで冷却し、セライトを通してろ過した。ろ液を水で希釈し、DCMで2回抽出した。有機層を一つにまとめ、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧濃縮した。続いて、粗生成物をEtOHおよび濃塩酸で希釈し、得られた混合物を90 °C にて一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、続いてろ過した。この粉末を水、EtOH、およびEt₂Oで順に洗浄して、表題の化合物 6 - [4 - (2 - アミノ - 1,3 - チアゾール - 4 - イル) フェニル] - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 (1H) - キノリノン塩酸塩 (70 mg、収率 19.1%) を灰色粉末として得た。LCMS: (M + H)⁺ = 436; Rt = 2.14 分 HRMS: C₂₁H₁₃ClN₅O₂S (M - H)⁺ に対する理論値: 434.0479; 測定値: 434.0435

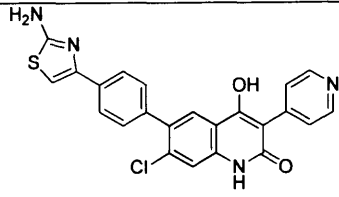
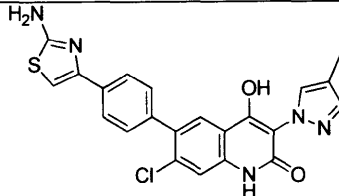
10

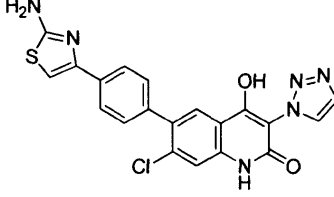
【0267】

実施例 188 から 190 を、実施例 187 について記載したものに類似の方法によって作製した。

【表 2 2】

表 2 2

実施例	構造	出発物質	物理データ
188 6-[4-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)フェニル]-7-クロロ-4-ヒドロキシ-3-(ピリジン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン		7-クロロ-4-ヒドロキシ-6-ヨード-3-(ピリジン-4-イル)キノリン-2(1H)-オン (中間体104) およびN-(4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)チアゾール-2-イル)アセトアミド (中間体31)	LCMS : (M+H) ⁺ = 447 ; R _t = 2.23分 HRMS : C ₂₃ H ₁₆ ClN ₄ O ₂ S (M+H) ⁺ に対する理論値: 447.0682 ; 測定値: 447.0678
189 6-(4-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)フェニル)-7-クロロ-4-ヒドロキシ-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン (中間		7-クロロ-4-ヒドロキシ-6-ヨード-3-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン (中間	LCMS : (M+H) ⁺ = 450 ; R _t = 2.29分 HRMS : C ₂₂ H ₁₇ ClN ₅ O ₂ S (M+H) ⁺ に対する理論値: 450.0791 ;

チル - 1 H - ピ ラゾール - 1 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン		体 1 2 1) および N - (4 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジ オキサボロラン - 2 - イル) フェ ニル) チアゾール - 2 - イル) アセ トアミド (中間体 3 1)	測定値 : 4 5 0 . 0 8 2 2
1 9 0 6 - (4 - (2 - アミノ - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) フェニ ル) - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキ シ - 3 - (1 H - 1, 2, 3 - トリ アゾール - 1 - イル)キノリン - 2 (1 H) - オン		7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨード - 3 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾー ル - 1 - イル) キ ノリン - 2 (1 H) - オン (中間 体 1 2 0) および N - (4 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジ オキサボロラン - 2 - イル) フェ ニル) チアゾール - 2 - イル) アセ トアミド (中間体 3 1)	LCMS : (M+ H) ⁺ = 4 3 7 ; R t = 2 . 1 1 分 HRMS : C ₂₀ H ₁₄ ClN ₆ O ₂ S (M+H) ⁺ に 対する理論値 : 4 3 7 . 0 5 8 7 ; 測定値 : 4 3 7 . 0 6 0 4

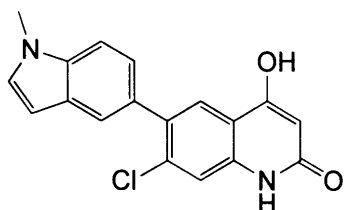
10

20

30

40

実施例 191 : 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン
【化 59】



10

【0269】

エタノール (5 mL) 中のエチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキシレート (実施例 27) (50 mg、0.126 mmol) の溶液へ、水酸化ナトリウム 1 N (0.315 mL、0.315 mmol) を添加した。この反応混合物を 80 にて 2 時間攪拌した。追加の 1 N 水酸化ナトリウム溶液を添加し (1 mL)、この反応混合物を、マイクロ波照射下、160 にてさらに 30 分間攪拌した。冷却後、溶媒を蒸発させ、この混合物を水に溶解し、1 N HCl で酸性化した。得られた固体をろ過し、乾燥し、次に熱アセトニトリルで研和し、ろ過し、乾燥して、表題の化合物 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (16 mg、0.049 mmol、収率 39.1%) をクリーム色固体として得た。LCMS : (M + H) ⁺ = 325 ; R t = 2.66 分 HRMS : C₁₈H₁₄ClN₂O₂ (M + H) ⁺ に対する理論値 : 325.0744 ; 測定値 : 325.0739

20

【0270】

実施例 192 を、実施例 191 について記載したものに類似の方法によって作製した。

【表 23】

表 23

実施例	構造	出発物質	物理データ
192 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - モルホリニル) フェニル] キノリン - 2 (1 H) - オン		エチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - [4 - (4 - モルホリニル) フェニル] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキシレート (実施例 30)	LCMS : (M + H) ⁺ = 357 ; R t = 2.27 分 HRMS : C ₁₉ H ₁₈ ClN ₂ O ₃ (M + H) ⁺ に対する理論値 : 357.1006 ; 測定値 : 357.1006

30

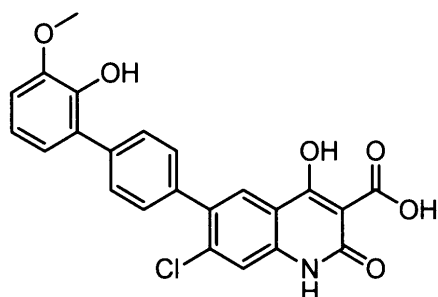
40

【0271】

実施例 193 : 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - [2 ' - ヒドロキシ - 3 ' - (メチル

50

【化 6 0】



10

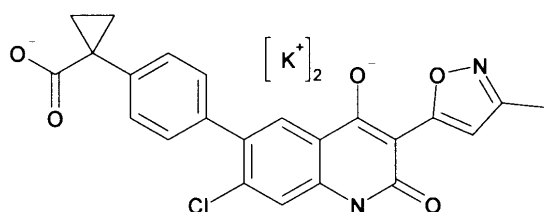
【 0 2 7 2 】

20

【 0 2 7 3 】

実施例 194 : 1 - (4 - (7 - クロロ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)
- 4 - オキシド - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) フェニル) シクロ
プロパンカルボキシレート , ビスカリウム塩

【化 6 1】



30

【 0 2 7 4 】

40

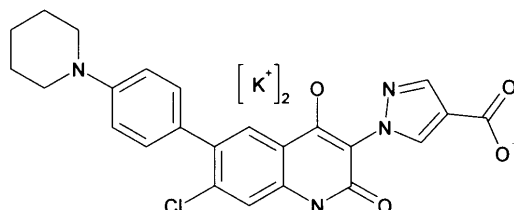
50

する理論値：437.0904；測定値：437.0912

【0275】

実施例195：1-(7-クロロ-4-オキシド-2-オキソ-6-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート，ビスカリウム塩

【化62】



10

【0276】

テトラヒドロフラン(10 mL)中のメチル1-(2-(2-クロロ-5-(メトキシカルボニル)-4'-(ピペリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アミノ)アセチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(中間体90)(400 mg、0.783 mmol)の溶液へ、窒素下、室温にて攪拌しながら、KHMDs 1 M / THFの溶液(2.348 mL、2.348 mmol)を一度に添加した。この反応混合物を室温にて40分間攪拌した。溶媒を減圧除去し、得られた物質を水に取り出し、次に、HCl 1 Nで酸性化した。固体をろ過した。この固体を熱EtOHおよび熱MeCNで研和した。固体をろ過し、減圧乾燥して、エステル中間体を得た。水によるこの中間体の懸濁液へ、水酸化カリウム(176 mg、3.13 mmol)を添加し、この反応混合物を50℃にて一晩攪拌した。溶媒を減圧除去した。得られた物質を熱EtOHで研和し、ろ過し、水で洗浄し、乾燥して、表題の化合物1-(7-クロロ-4-オキシド-2-オキソ-6-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート，二カリウム塩(61 mg、0.101 mmol、収率12.96%)を黄色固体として得た。LCMS：(M+H)⁺ = 465；Rt = 2.34分 HRMS：C₂₄H₂₂ClN₄O₄ (M+H)⁺ に対する理論値：465.1329；測定値：465.1308

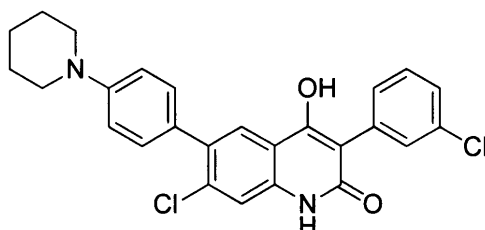
20

30

【0277】

実施例196：7-クロロ-3-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-6-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)キノリン-2(1H)-オン

【化63】



40

【0278】

テトラヒドロフラン(10 mL)中のメチル6-クロロ-4-(2-(3-クロロフェニル)アセトアミド)-4'-(ピペリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシレート(中間体65)(532 mg、1.070 mmol)の溶液へ、窒素下、室温にて攪拌しながら、KHMDs 1 M / THF(3.21 mL、3.21 mmol)を添加した。この反応混合物を室温にて20分間攪拌した。この混合物を、MeOHで反応停止し、真空蒸発させた。残渣を水に取り出し、pH = 5まで酸性化し、次にろ過した。得られた固体をアセトニトリルで、次にジエチルエーテルで研和し、ろ過し、乾

50

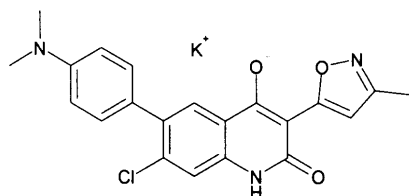
燥して、表題の化合物 7 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン (451 mg、0.921 mmol、収率 95%) をベージュ色粉末として得た。LCMS: (M+H)⁺ = 465; Rt = 3.13 分 HRMS: C₂₆H₂₃Cl₂N₂O₂ (M+H)⁺ に対する理論値: 465.1136; 測定値: 465.1131

【0279】

実施例 42b: 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート, カリウム塩

【化 64】

10



【0280】

テトラヒドロフラン (50 mL) 中のメチル 6 - クロロ - 4' - (ジメチルアミノ) - 4 - (2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) アセトアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (中間体 146) (3 g、7.01 mmol) の溶液へ、60 にて KHMDS 1 M / THF (18.23 mL、18.23 mmol) を滴下した。この反応混合物を 60 にて 1 時間攪拌した。冷却後、析出物をろ過し、THF で洗浄し、乾燥した。粗塩を、EtOH / 水混合物で再結晶した。固体をろ過し、乾燥して、表題の化合物 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート, カリウム塩 (1.9 g、4.38 mmol、収率 62.4%) を白色固体として得た。LCMS: (M+H)⁺ = 396; Rt = 2.41 分 HRMS: C₂₁H₁₉ClN₃O₃ (M+H)⁺ に対する理論値: 396.1115; 測定値: 396.1126

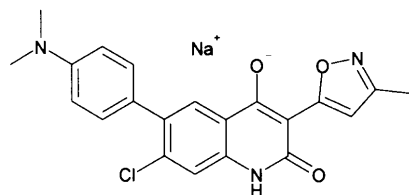
20

【0281】

実施例 42c: 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート, ナトリウム塩

【化 65】

30



40

【0282】

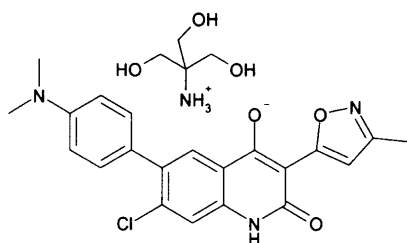
テトラヒドロフラン (50 mL) 中のメチル 6 - クロロ - 4' - (ジメチルアミノ) - 4 - (2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) アセトアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (中間体 146) (3 g、7.01 mmol) の溶液へ、60 にて NaHMDS 1 M / THF (18.23 mL、18.23 mmol) を滴下した。添加終了後、この反応混合物を 2 時間攪拌した。冷却後、析出物をろ過し、THF で洗浄し、乾燥した。粗塩を、EtOH / 水混合物で再結晶した。固体をろ過し、乾燥して、表題の化合物 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート

50

ート，ナトリウム塩（2.25 g、5.39 mmol、収率77%）をオフホワイト色固体として得た。LCMS：(M+H)⁺ = 396；Rt = 2.42分 HRMS：C₂₁H₁₉ClN₃O₃ (M+H)⁺ に対する理論値：396.1115；測定値：396.1111

【0283】

実施例42d：7-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-オラート，2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール塩【化66】



10

【0284】

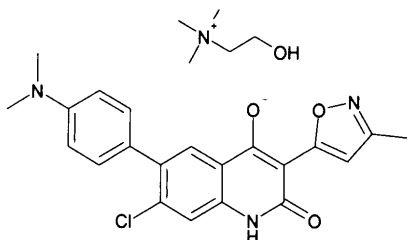
メタノール（20 mL）中の7-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)キノリン-2(1H)-オン（実施例42）（2 g、5.05 mmol）の懸濁液へ、メタノール（20 mL）中のトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン（0.612 g、5.05 mmol）の溶液を添加した。この反応混合物を室温にて一晩攪拌した。この反応混合物をろ過し、乾燥して、表題の化合物7-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-オラート，2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール塩（2.2 g、4.26 mmol、収率84%）を白色固体として得た。LCMS：(M+H)⁺ = 396；Rt = 2.39分 HRMS：C₂₁H₁₉ClN₃O₃ (M+H)⁺ に対する理論値：396.1115；測定値：396.1133

20

【0285】

実施例42e：7-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-オラート，N-2-ヒドロキシエチル-N,N-ジメチルメタナミニウム塩【化67】

30



40

【0286】

メタノール（8 mL）中の7-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)キノリン-2(1H)-オン（実施例42）（1.5 g、3.79 mmol）の懸濁液へ、水酸化コリンの46重量%水溶液（1.997 g、7.58 mmol）を添加した。この反応混合物を室温にて一晩攪拌した。この反応混合物をろ過し、メタノールで洗浄し、乾燥した。得られた固体をアセトニトリルで再結晶して、表題の化合物7-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒ

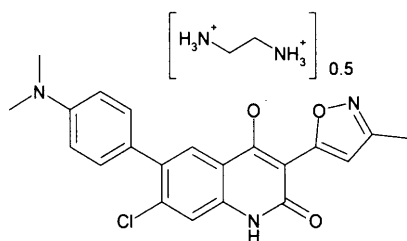
50

ドロキノリン - 4 - オラート, N - 2 - ヒドロキシエチル - N, N - ジメチルメタナミニウム塩 (1.2 g、2.40 mmol、収率 63.5%) をオフホワイト色固体として得た。LCMS: (M+H)⁺ = 396; R_t = 2.39 分 HRMS: C₂₁H₁₉ClN₃O₃ (M+H)⁺ に対する理論値: 396.1115; 測定値: 396.1092

【0287】

実施例 42 f: 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート, ヘミ - 1, 2 - エタンジアミン塩

【化 68】



10

【0288】

THF (8 mL) 中の 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) キノリン - 2 (1H) - オン (実施例 42) (300 mg、0.758 mmol) の懸濁液へ、エチレンジアミン (137 mg、2.27 mmol) を添加した。この反応混合物を室温にて一晩攪拌した。この反応混合物をろ過し、洗浄し、乾燥した。得られた固体をエタノール/水混合物で再結晶し、ろ過し、乾燥して、表題の化合物 7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 3 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート, ヘミ - 1, 2 - エタンジアミン塩 (230 mg、0.541 mmol、収率 71.4%) を薄黄色固体として得た。LCMS: (M+H)⁺ = 396; R_t = 2.38 分 HRMS: C₂₁H₁₉ClN₃O₃ (M+H)⁺ に対する理論値: 396.1115; 測定値: 396.1110

20

【0289】

30

生物学的アッセイ

AMPK 酵素アッセイ

ヒト組換え AMPK (インビトロジェン #PV4673 および #PV4675) を FRET アッセイフォーマット (Z'Lyte - インビトロジェン) で用いた。アッセイ条件は以下の通りとした: ATP 100 μM、ペプチド (インビトロジェン #PR8650) 2 μM、Z'Lyte キナーゼバッファー中最終 1% DMSO。反応は、0.2 ~ 0.8 ng の AMPK を添加することによって開始し、30 にて 1 時間インキュベートした。発色試薬 (インビトロジェン #PR5194) と共に 30 にてさらに 1 時間インキュベーションを行った。次に、FRET シグナルを測定し、Z'Lyte の与えられた算出手順に従って「ペプチドリノ酸化%」に変換した。化合物の評価は、濃度 - 応答曲線を用いて行った。最終データは、化合物 - 条件と基底 - 条件との間の「ペプチドリノ酸化%」の比として算出される「活性化%」で表した。別の選択肢として、pEC₂₀₀ (-Log (2 倍の AMPK 活性増加を引き起こす化合物濃度)) を、濃度 - 応答曲線のフィッティングによって得た。データはすべて、少なくとも 2 回の独立した実験の平均とした。

40

【0290】

実施例 1 ~ 196 の化合物を、実質的に上述のようにして試験し、5.5 と等しいかもしくはそれより大きい平均 pEC₅₀ 値、または、5.0 と等しいかもしくはそれより大きい平均 pEC₂₀₀ 値を得た。

【0291】

50

さらなる側面では、本発明の化合物のいくつかは、本アッセイで試験した場合、6.0の平均 pEC_{50} 値を与える。さらなる側面では、本発明の化合物のいくつかは、本アッセイで試験した場合、7.0の平均 pEC_{50} 値を与える。例えば、実施例42を実質的に上述のようにして試験し、7.4の平均 pEC_{50} 値を得た。

【0292】

当業者であれば、機能活性に対する生体外結合アッセイおよび細胞アッセイが、変動しやすいものであることは認識されるであろう。従って、上記で挙げた実施例に対する pEC_{50} および pEC_{200} の値は、単なる代表例であることは理解されたい。

【0293】

以下の化合物も作製し、AMPK活性について上述の生体外アッセイによって試験したところ、5.5未満の平均 pEC_{50} 値および5.0未満の pEC_{200} 値を示すことが分かった。

7-クロロ-4-ヒドロキシ-3-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-6-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)キノリン-2(1H)-オン；

7-クロロ-4-ヒドロキシ-3-(2-メチルチアゾール-4-イル)-6-(4-(ピペリジン-1-イル)フェニル)キノリン-2(1H)-オン；

7-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4-ヒドロキシ-3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)キノリン-2(1H)-オン；

7-クロロ-6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-3-(2,5-ジメチルチアゾール-4-イル)-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン；および、

7-クロロ-4-ヒドロキシ-6-(3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-(1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-2(1H)-オン

【手続補正書】

【提出日】平成25年11月8日(2013.11.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

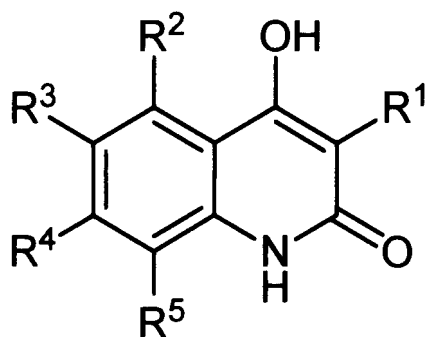
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)の化合物またはその塩：

【化1】



(I)

(I)

(式中、

A. R^1 は、

a) $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、およびハロゲンから選択さ

れる一つ以上の基によって置換されていてよい5-員環ヘテロアリールであるか、

b) メチル、メトキシ、フルオロ、および CO_2H から選択される基によって置換されていてよいO-フェニルであるか、

c) H、 CO_2H 、 CO_2Et 、および NO_2 からなる群より選択されるか、

d) CO_2H 、Cl、F、メチル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、およびメトキシから選択される基によって置換されていてよいフェニルであるか、

e) 3-ピリジニル、4-ピリジニル、および $-\text{S}(\text{O})_n$ -フェニルからなる群より選択されるか、もしくは、

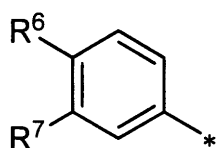
f) O-ピリジン-2-イル、O-(4-メチル-ピリジン-2-イル)、O-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)、およびO-(5-メチル-ピリジン-2-イル)からなる群より選択され、

$n = 0$ または 2 であり、

R^2 は、H であり、

R^3 は、

【化2】



(*は結合点を示す)

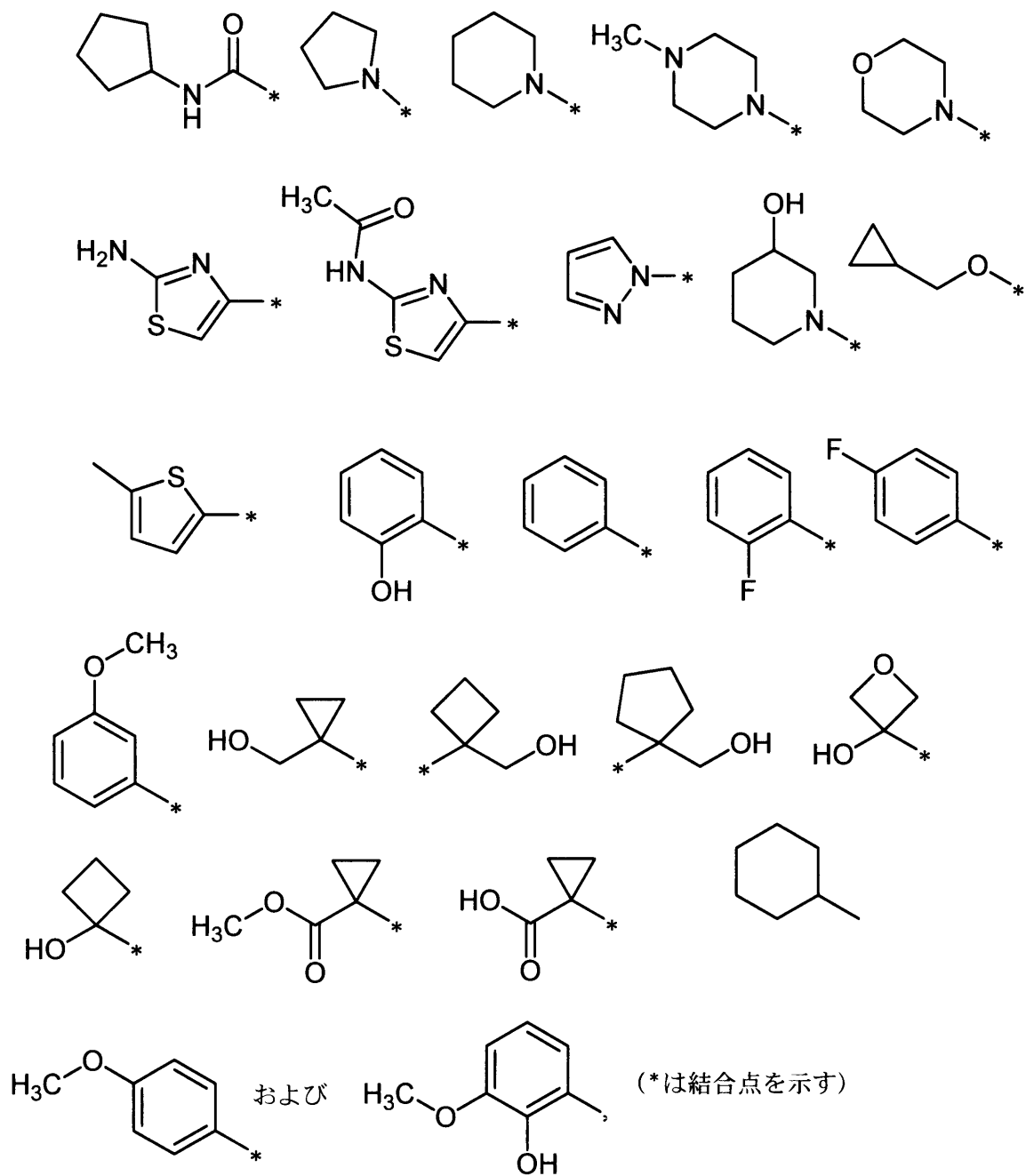
であり、

R^4 は、Cl であり、

R^5 は、H であり、ならびに、

R^7 は H であり、および R^6 は、 NHMe 、 NMe_2 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OMe}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OEt}$ 、 Et 、 $i\text{Pr}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ からなる群より選択されるか、もしくは、

【化 3】

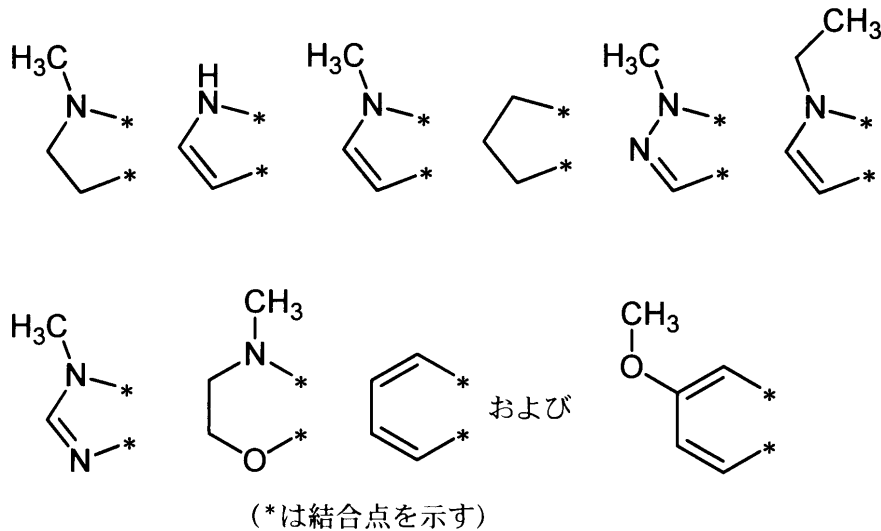


から選択される基であるか、

もしくは、

R⁶ と R⁷ とが一緒になって、下記から選択される基を形成するか：

【化 4】



または、

B .

i) R^1 = 3 - メトキシフェニルであり、 R^4 は F であり、および R^3 = 4 - (4 - モルホリノ) フェニルであるか、

i i) R^1 = 3 - メチルイソキサゾール - 5 - イルであり、および R^3 = 3 - ジメチルアミノフェニルであるか、もしくは、

i i i) R^1 = 3 - メトキシフェニルであり、および R^3 = 3 - ジメチルアミノフェニルである)。

【請求項 2】

R^1 が、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、およびハロゲンから独立して選択される基によって置換されていてもよい 5 - 員環ヘテロアリアルを表す、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその塩。

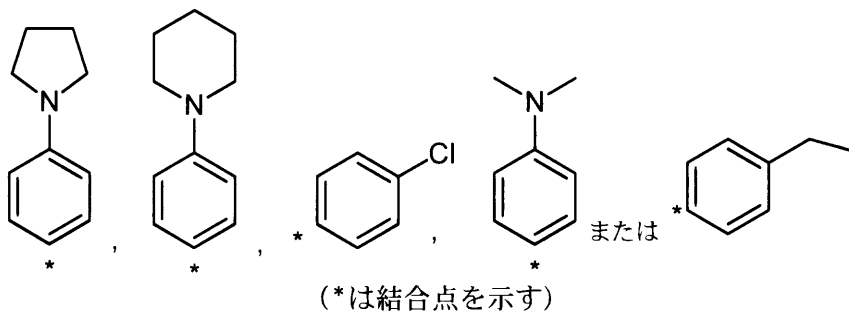
【請求項 3】

R^1 が、メチル、クロロ、ブromo、 CO_2H 、およびメトキシから選択される一つ以上の基によって置換されていてもよい 5 - 員環ヘテロアリアルを表す、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物またはその塩。

【請求項 4】

R^3 が下記である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその塩：

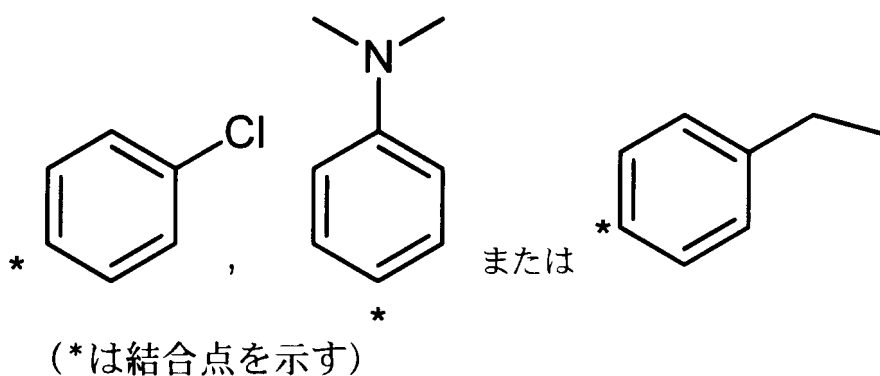
【化 5】



【請求項 5】

R^3 が下記である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその塩：

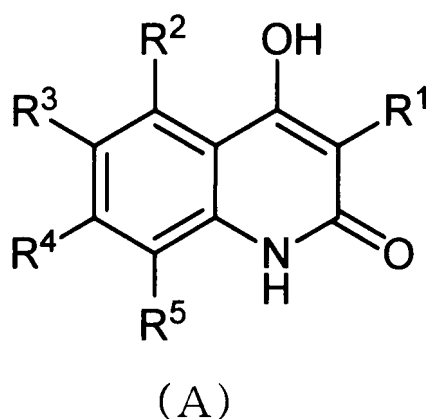
【化 6】



【請求項 6】

下記式 (A) の化合物またはその塩：

【化 7】



(A)

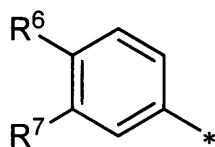
(式中、

R^1 は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、またはハロゲンから独立して選択される基によって置換されていてもよい 5 員環ヘテロアリアルを、

R^2 は、 H を表し、

R^3 は、

【化 8】



(*は結合点を示す)

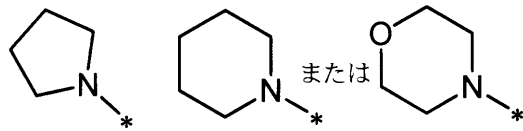
であり；

R^4 は、クロロを表し、

R^5 は、 H を表し、ならびに、

R^7 は H であり、および R^6 は、 NHMe 、 NMe_2 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OMe}$ 、 Et 、 $i\text{Pr}$ からなる群より選択されるか、もしくは、

【化 9】



(*は結合点を示す)

から選択される基である)。

【請求項 7】

実施例 1 ~ 196 からなる群より選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその塩。

【請求項 8】

塩が、薬理的に許容可能な塩である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその塩。

【請求項 9】

治療に使用するための、請求項 8 に記載の式 (I) の化合物またはその薬理的に許容可能な塩。

【請求項 10】

請求項 8 に記載の式 (I) の化合物またはその薬理的に許容可能な塩であって、但し、前記化合物は、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (2, 5 - ジメチルチアゾール - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、もしくは 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (3' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オンではない、請求項 8 に記載の式 (I) の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の、AMPK 活性化によって媒介される疾患または病態の治療用医薬の製造のための使用。

【請求項 11】

請求項 8 に記載の式 (I) またはその薬理的に許容可能な塩であって、但し、前記化合物は、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (2, 5 - ジメチルチアゾール - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、もしくは 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (3' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オンではない、請求項 8 に記載の式 (I) の化合物またはその薬理的に許容可能な塩の、1 型糖尿病、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、ミトコンドリア障害、筋肉減少症、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、統合失調症、フリードライヒ失調症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、神経炎症、炎症性疼痛、神経因性疼痛、てんかん、ウィルス感染症 (HIV、サイトメガロウィルス、もしくは C 型肝炎) または癌の治

療用医薬の製造のための使用。

【請求項 1 2】

A M P K 活性化によって媒介される疾患または病態の治療に用いるための、請求項 8 に記載の式 (I) の化合物またはその薬理的に許容可能な塩であって、但し、前記化合物は、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (2 , 5 - ジメチルチアゾール - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、もしくは 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (3 ' - メトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オンではない、請求項 8 に記載の式 (I) の化合物またはその薬理的に許容可能な塩。

【請求項 1 3】

1 型糖尿病、2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、アテローム性動脈硬化症、脂質代謝異常、ミトコンドリア障害、筋肉減少症、肥満症、高血圧症、脳虚血、認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、統合失調症、フリードライヒ失調症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、神経炎症、炎症性疼痛、神経因性疼痛、てんかん、ウィルス感染症 (H I V 、サイトメガロウィルス、もしくは C 型肝炎) 、または癌の治療に用いるための、請求項 8 に記載の式 (I) の化合物またはその薬理的に許容可能な塩であって、但し、前記化合物は、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (5 - メチルイソキサゾール - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン、7 - クロロ - 6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 3 - (2 , 5 - ジメチルチアゾール - 4 - イル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン、もしくは 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (3 ' - メトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オンではない、請求項 8 に記載の式 (I) の化合物またはその薬理的に許容可能な塩。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/053731

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV. C07D215/20	C07D215/36	C07D401/04	C07D401/10	C07D401/14
C07D409/14	C07D413/04	C07D413/14	C07D417/04	C07D417/10
C07D417/14	A61K31/47	A61K31/4709	A61P3/10	A61P9/10
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 2009/100130 A1 (MERCURY THERAPEUTICS INC [US]; BIRNBERG NEAL C [US]; LIU HONG [US]; WE) 13 August 2009 (2009-08-13) page 33, line 1 - page 34, line 24; claims 1,5,7,8,9,10,11,14,16-20 page 8, compound no. 2 -----			1-15
A	WO 2009/076631 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]; DARWISH IHAB S [US]; YU JIAXIN [US]; H) 18 June 2009 (2009-06-18) claims 1,75-77,82; table 1 -----			1-15
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 4 April 2012			Date of mailing of the international search report 18/04/2012	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Hass, Christian	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/053731

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009100130 A1	13-08-2009	AU 2009212462 A1	13-08-2009
		CA 2714181 A1	13-08-2009
		CN 101959404 A	26-01-2011
		EA 201001257 A1	29-04-2011
		EP 2240016 A1	20-10-2010
		JP 2011511008 A	07-04-2011
		KR 20100115789 A	28-10-2010
		US 2010009992 A1	14-01-2010
		WO 2009100130 A1	13-08-2009

WO 2009076631 A1	18-06-2009	CA 2707047 A1	18-06-2009
		EP 2231666 A1	29-09-2010
		JP 2011506480 A	03-03-2011
		US 2009163511 A1	25-06-2009
		WO 2009076631 A1	18-06-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/14
A 6 1 K 31/4704 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4704
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	C 0 7 D 401/04
C 0 7 D 417/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/10
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/04
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/14
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	C 0 7 D 417/04
C 0 7 D 401/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	C 0 7 D 401/10
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/538
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14
	C 0 7 D 417/14

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

(74)代理人 100137497

弁理士 大森 未知子

(74)代理人 100143971

弁理士 藤井 宏行

(72)発明者 アラン、クロード・マリー、ドーガン

フランス国レ、ジュリス、ゼット・ア・ド、クルタブフ、アブニユ、デュ、ケベック、25、サン
トル、ド、ルシエルシェ、ラボラトワール、グラクソスミスクライン、エス・ア・エス・

(72)発明者 ヤン、ラモット

