

(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2009-539878

(P2009-539878A)

(43) 公表日 平成21年11月19日 (2009. 11. 19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 215/22 (2006. 01)	C 0 7 D 215/22	4 C 0 3 1
A 6 1 P 29/00 (2006. 01)	A 6 1 P 29/00	4 C 0 6 3
A 6 1 P 37/02 (2006. 01)	A 6 1 P 37/02	4 C 0 8 4
A 6 1 P 25/00 (2006. 01)	A 6 1 P 25/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/00 (2006. 01)	A 6 1 P 9/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 202 頁) 最終頁に続く		

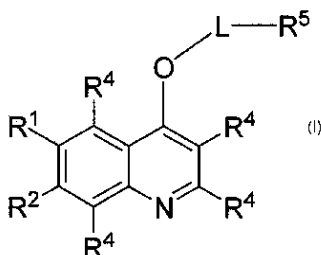
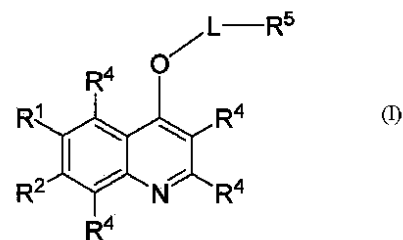
(21) 出願番号	特願2009-514553 (P2009-514553)	(71) 出願人	504344509
(86) (22) 出願日	平成19年6月8日 (2007. 6. 8)		アレイ バイオファーマ、インコーポレイ
(85) 翻訳文提出日	平成21年1月29日 (2009. 1. 29)		テッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/070787		アメリカ合衆国 8 0 3 0 1 コロラド、
(87) 国際公開番号	W02007/146824		ボールダー、 ウォールナット ストリー
(87) 国際公開日	平成19年12月21日 (2007. 12. 21)		ト 3 2 0 0
(31) 優先権主張番号	60/811, 909	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成18年6月8日 (2006. 6. 8)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キノリン化合物および使用方法

(57) 【要約】

式 (I) の化合物と、その立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、塩、および薬学的に許容されるプロドラッグは、受容体チロシンキナーゼの阻害、およびそれによって媒介される過剰増殖性の障害の治療に有用である。哺乳動物細胞のそのような障害、または関連する病理学的症状のインビトロ、インサイチュ、およびインビボでの診断、予防、または治療のために、式 (I) の化合物ならびに、その立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、および薬学的に許容される塩を使用する方法が開示される。

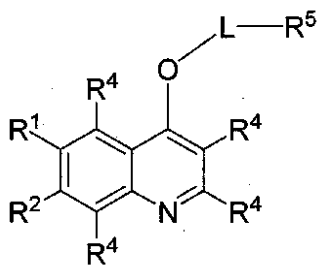


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 390】



10

、ならびにその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、および塩であって、式中：

R^1 、 R^2 、および R^4 は、H、F、Cl、Br、I、CN、 $-(CR^{14}R^{15})_t$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=Y)R^{10}$ 、 $-C(=Y)OR^{10}$ 、 $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{12}(CR^{14}R^{15})_t$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=Y)R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 OR^{10} 、 $OC(=Y)R^{10}$ 、 $OC(=Y)OR^{10}$ 、 $OC(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-OP(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-P(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-SC(=Y)R^{10}$ 、 $-SC(=Y)OR^{10}$ 、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、および C_1-C_{20} ヘテロアリールから独立して選択され、ここでは、該アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、任意で、F、Cl、Br、I、CN、 CF_3 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-C(=Y)R^{10}$ 、 $-C(=Y)OR^{10}$ 、 $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=Y)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{10}$ 、 $=NR^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(=Y)R^{10}$ 、 $-OC(=Y)OR^{10}$ 、 $-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-OS(O)_2(OR^{10})$ 、 $-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-OP(OR^{10})(OR^{11})$ 、 SR^{10} 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)(OR^{10})$ 、 $-S(O)_2(OR^{10})$ 、 $-SC(=Y)R^{10}$ 、 $-SC(=Y)OR^{10}$ 、 $-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(CR^{14}R^{15})_t$ 、 $-NR^{12}C(=O)(CR^{14}R^{15})NR^{10}R^{11}$ 、および $(CR^4R^5)_t$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択される 1 つ以上の基で置換され、

20

30

40

ただし、 R^1 および R^2 のうちの少なくとも 1 つは H ではない；

L は、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、または C_1-C_{20} ヘテロアリールであり、ここでは、該カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、任意で、 R^4 および R^{10} から独立して選択される 1 つ以上の基で置換され、ただし、L はナフチルではない；

R^5 は、 $-C(=Y)R^{13}$ 、 $-C(=Y)NR^{10}R^{13}$ 、 $-NR^{10}R^{13}$ 、 $-NR^{10}C(=Y)R^{13}$ 、 $-NR^{10}C(=Y)OR^{13}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{12}C(=Y)(CR^{14}R^{15})C(=Y^2)NR^{10}R^{11}$ 、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、または C_1-C_{20} ヘテロアリールであり、ここでは、該カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、お

50

よびヘテロアリールは、任意で、オキソ、F、Cl、Br、I、 SO_2R^c 、CN、 OR^a 、 $(\text{CH}_2)_n - \text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{CR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^c$ 、 CF_3 、 $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、 $(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_6 - \text{C}_{20}$ アリール)、 $(\text{CH}_2)_n$ -シクロアルキル、 $(\text{CH}_2)_n$ -シクロアルキル、 $\text{CH}(\text{OH})$ -アリール、 $\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)$ アリール、および $(\text{CH}_2)_n - (\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ ヘテロアリール)から独立して選択される1つ以上の基で置換され、1つ以上の基の任意のアリールまたはヘテロアリールは、任意で、1つ以上の R^d で置換される；

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は、独立して、H、 $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ カルボシクリル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{20}$ ヘテロシクリル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{20}$ アリール、または $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ ヘテロアリールであり、ここでは、該アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、任意で、F、Cl、Br、I、 SO_2R^c 、CN、 OR^a 、 NR^aR^b 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{CR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ カルボシクリル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 CH_2OH 、もしくは SO_2Me で任意で置換された $\text{C}_2 - \text{C}_{20}$ ヘテロシクリル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{20}$ アリール、ならびに、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルで任意で置換された $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ ヘテロアリールから独立して選択される1つ以上の基で置換される、

あるいは、 R^{10} と R^{11} は、任意でそれらが結合する窒素とともに、飽和した、部分的に不飽和の、または完全に不飽和の $\text{C}_3 - \text{C}_{20}$ 複素環を形成し、これには、任意で、N、O、またはSから選択される1つ以上のさらなる環原子が含まれ、ここでは、該複素環は、任意で、オキソ、 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$ 、 NR^aR^b 、 CF_3 、F、Cl、Br、I、 SO_2R^a 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{Y})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ カルボシクリル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{20}$ ヘテロシクリル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{20}$ アリール、および $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ ヘテロアリールから独立して選択される1つ以上の基で置換される；

R^{13} は、H、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n$ -シクロアルキル、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n$ -ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n$ -アリール、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n$ -ヘテロアリール、 $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n - \text{O} - (\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_m$ -アリール、 $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15}) - \text{N}(\text{SO}_2\text{R}^a) - (\text{CR}^{14}\text{R}^{15})\text{R}^{11}$ 、 $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n$ -ヘテロシクリル- $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_t$ -アリール、または $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15}) - \text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})$ アリールであり、ここでは、該シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール部分は、任意で、F、Cl、Br、I、オキソ、 SO_2R^c 、CN、 OR^a 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 NR^aR^b 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{O} - (\text{CH}_2)_n$ -アリール、 $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ カルボシクリル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{20}$ ヘテロシクリル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{20}$ アリール、および $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ ヘテロアリールから独立して選択される1つ以上の基で置換される；

各々の R^{14} および R^{15} は、独立して、H、 $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキル、または $(\text{CH}_2)_t$ -アリールであるか、

あるいは、 R^{14} と R^{15} は、それらが結合する原子とともに、飽和した、または部分的に不飽和の $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ 炭素環を形成する、

あるいは、 R^{10} と R^{15} は、それらが結合する原子とともに、飽和した、または部分的に不飽和の $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ 複素環を形成する、

あるいは、 R^{14} は存在せず、 R^{10} と R^{15} は、それらが結合する原子とともに、5~6員のヘテロアリール環を形成する、

あるいは、 R^{12} と R^{14} は、それらが結合する原子とともに、飽和した、または部分的に不飽和の $\text{C}_2 - \text{C}_{12}$ 複素環を形成する；

R^a および R^b は、独立して、H、 $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{12}$ カルボシクリル、 $\text{C}_2 - \text{C}_{20}$ ヘテロシクリル、 C_6

10

20

30

40

50

- C_{20} アリール、または $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリールであり、ここでは、該アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、任意で、1つ以上のアルキル基で置換される；

R^c は、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、または $C_6 - C_{20}$ アリールであり、ここでは、該アルキルおよびアリールは、任意で、F、Cl、Br、I、 OR^a 、および $C(=O)NR^aR^b$ から独立して選択される1つ以上の基で置換される；

R^d は、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 SO_2R^c 、CN、 OR^a 、 NR^aR^b 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $CR^aC(=O)R^b$ 、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_6 - C_{20}$ アリール、または $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリールである；

Y、 Y^1 、および Y^2 は、独立して、OまたはSである；

t は、1、2、3、4、5、または6である；

nおよびmは、独立して、0、1、2、3、4、5、または6である、化合物。

10

【請求項2】

R^1 および R^2 のうち的一方、または両方が $-OR^{10}$ であり、ここでは、 R^{10} は、 $C_1 - C_{12}$ アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 および R^2 のうち的一方がメトキシである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 および R^2 の両方がメトキシである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項5】

R^1 および R^2 のうち的一方、または両方が $-OR^{10}$ であり、ここでは、 R^{10} は、 NR^aR^b で置換された $C_1 - C_{12}$ アルキルである、請求項1に記載の化合物。

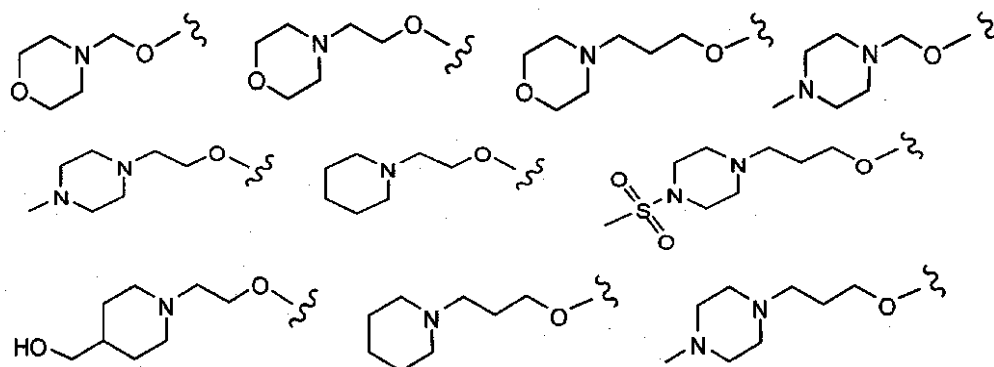
【請求項6】

R^1 および R^2 のうち的一方、または両方が $-OR^{10}$ であり、ここでは、 R^{10} は、任意で、 $C_1 - C_6$ アルキル、 CH_2OH 、または SO_2Me で置換された $C_2 - C_{20}$ ヘテロシクリルで置換された $C_1 - C_{12}$ アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

$-OR^{10}$ が以下の構造から選択され：

【化391】



40

式中、波線は、キノリン環への結合部位である、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R^1 がメトキシであり、 R^2 が3-モルホリノプロピルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

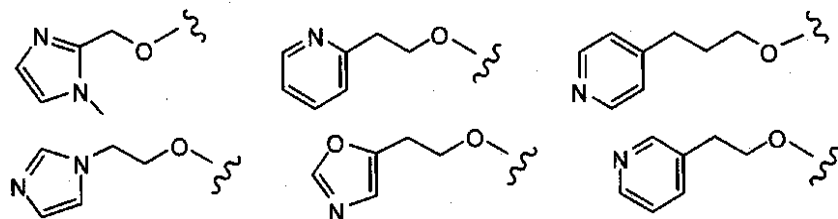
R^1 および R^2 のうち的一方、または両方が $-OR^{10}$ であり、ここでは、 R^{10} は、 $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリールで置換された $C_1 - C_{12}$ アルキルであり、ここでは、該ヘテロアリールは、任意で、 $C_1 - C_6$ アルキルで置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

$-OR^{10}$ が以下の構造から選択され：

50

【化 3 9 2】



式中、波線は、キノリン環への結合部位である、請求項 9 に記載の化合物。

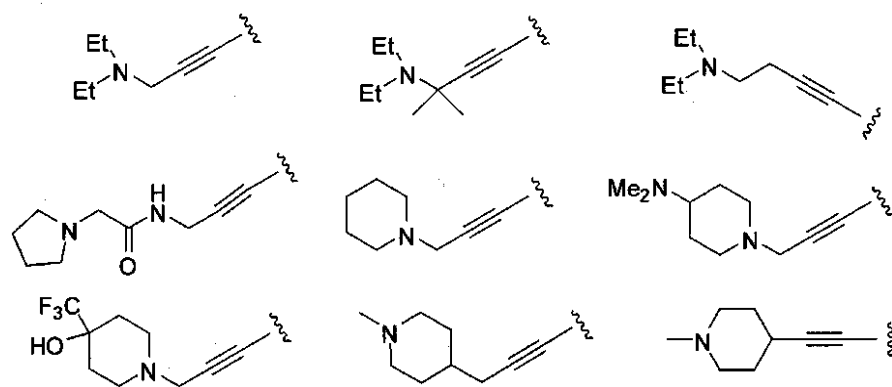
【請求項 1 1】

R^1 および R^2 のうち的一方、または両方が、独立して、 $-(CR^{14}R^{15})_t-NR^{12}C(=O)(CR^{14}R^{15})NR^{10}R^{11}$ または $-(CR^4R^5)_t-NR^{10}R^{11}$ で置換されたアルキニルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

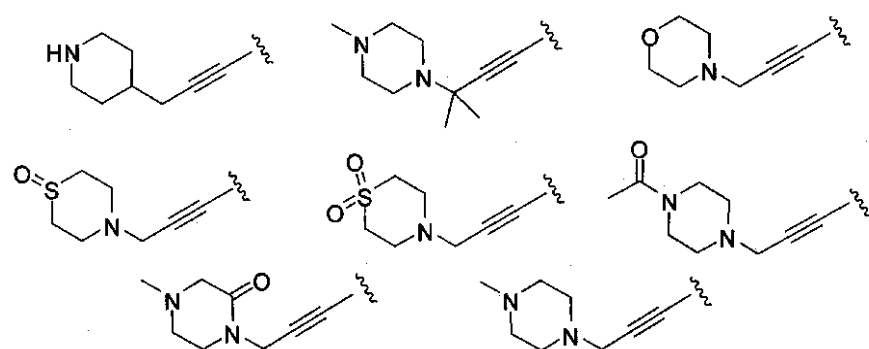
【請求項 1 2】

R^1 および R^2 のうち的一方、または両方が、独立して、以下の構造から選択される、請求項 1 1 に記載の化合物：

【化 3 9 3】



【化 3 9 4】



【請求項 1 3】

R^1 および R^2 のうち的一方、または両方が、独立して、任意で置換されたアリールまたはヘテロアリールから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^1 および R^2 のうち的一方、または両方が、独立して、以下から選択される、請求項 1 3 に記載の化合物：

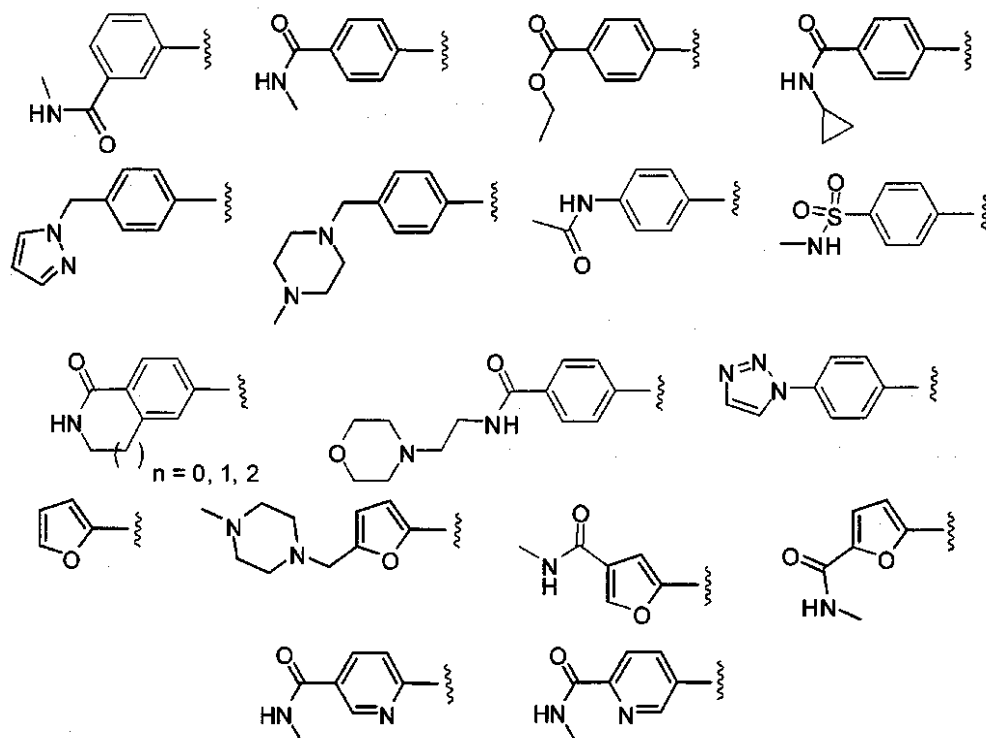
10

20

30

40

【化 3 9 5】



10

20

【請求項 1 5】

R^1 および R^2 のうち的一方、または両方が、独立して、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ または $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{10}R^{11}$ から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R^1 および R^2 のうち的一方、または両方が、独立して、 OR^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールから独立して選択された 1 つ以上の基で任意で置換されたアルキルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 1 7】

R^1 および R^2 のうち的一方、または両方が、独立して、メチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、および $-CH(OH)CH_2OH$ から選択される、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

各 R^4 が H である、請求項 1 に記載の化合物。

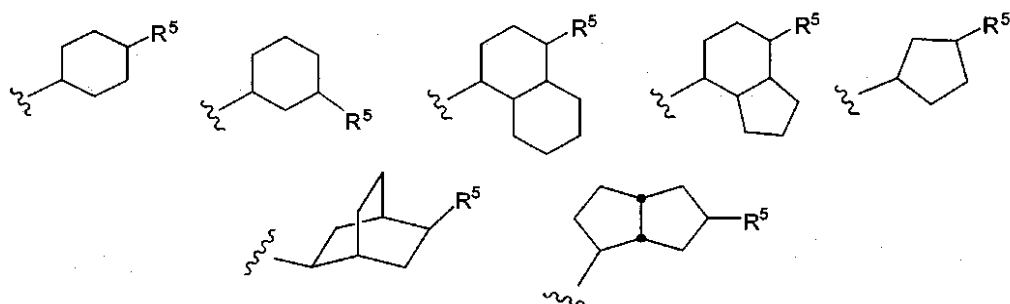
【請求項 1 9】

$L-R^5$ が $(C_3-C_{12}$ カルボシクリル) $-R^5$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

$L-R^5$ が以下の構造から選択され：

【化 3 9 6】



40

式中、波線は、キノリン環の 4 - オキシ位置への結合点を示す、請求項 1 9 に記載の化合

50

物。

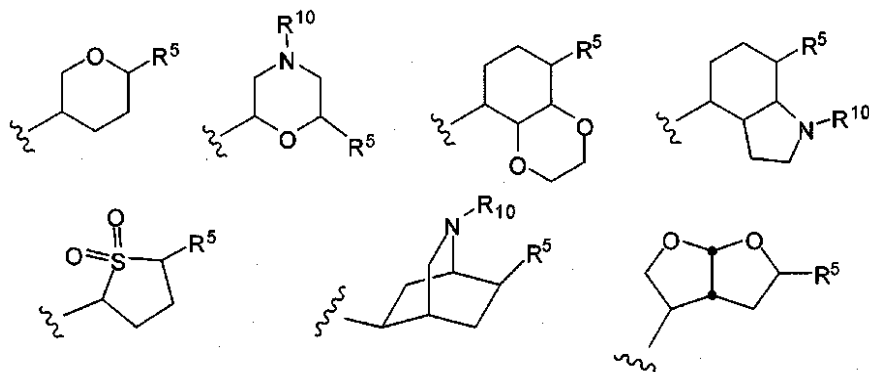
【請求項 2 1】

L - R⁵ が (C₂ - C₂₀ ヘテロシクリル) - R⁵ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

L - R⁵ が以下の構造から選択され：

【化 3 9 7】



10

式中、波線は、キノリン環の 4 - オキシ位置への結合点を示す、請求項 2 1 に記載の化合物。

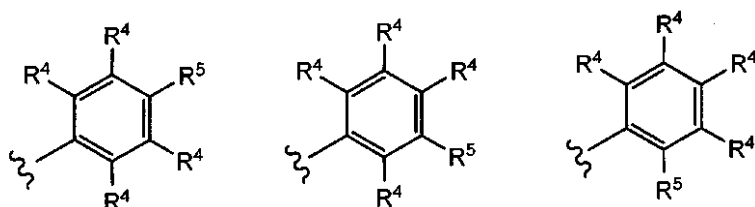
【請求項 2 3】

L - R⁵ が (C₆ - C₂₀ アリール) - R⁵ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

L - R⁵ が以下の構造から選択され：

【化 3 9 8】



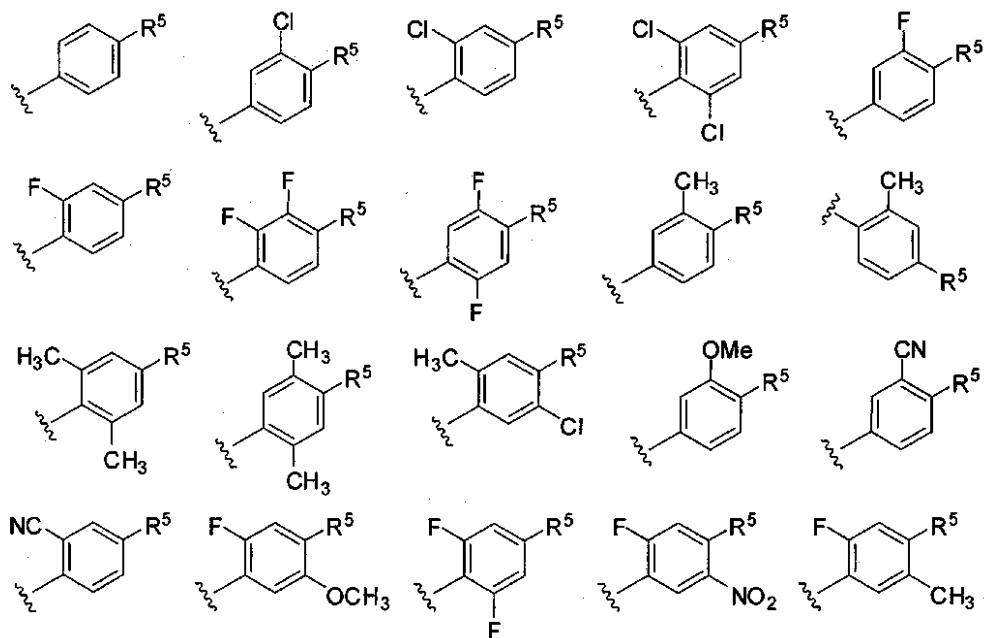
30

式中、波線は、キノリン環の 4 - オキシ位置への結合点を示し、各 R⁴ が互いに独立している、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

L - R⁵ が以下の構造から選択される、請求項 2 4 に記載の化合物：

【化 3 9 9】



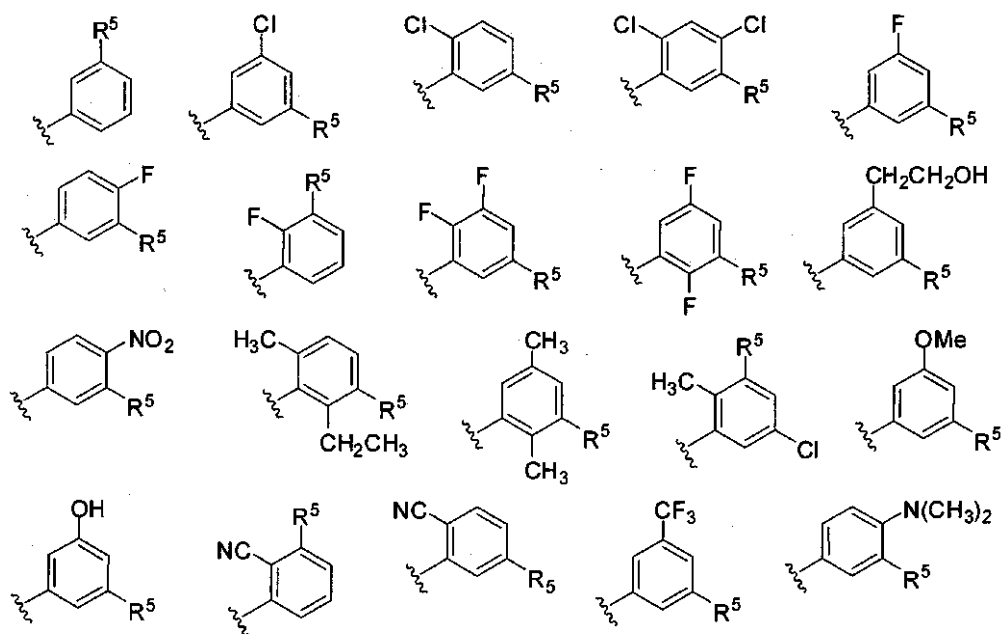
10

【請求項 2 6】

L - R^5 が以下の構造から選択される、請求項 2 4 に記載の化合物：

20

【化 4 0 0】



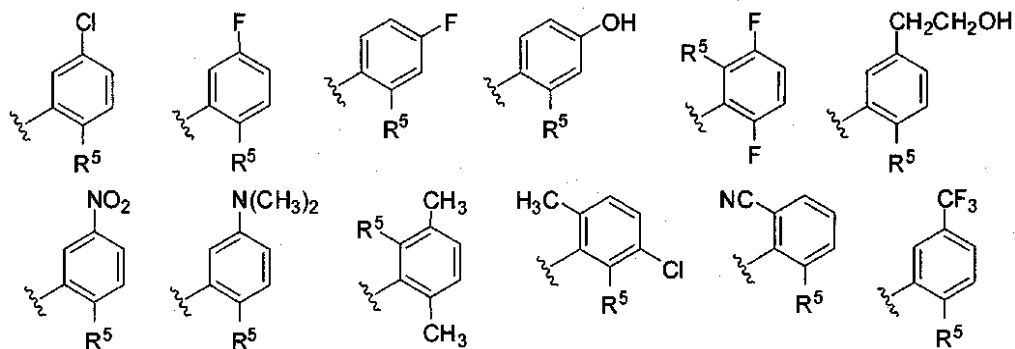
30

【請求項 2 7】

L - R^5 が以下の構造から選択される、請求項 2 4 に記載の化合物：

40

【化 4 0 1】

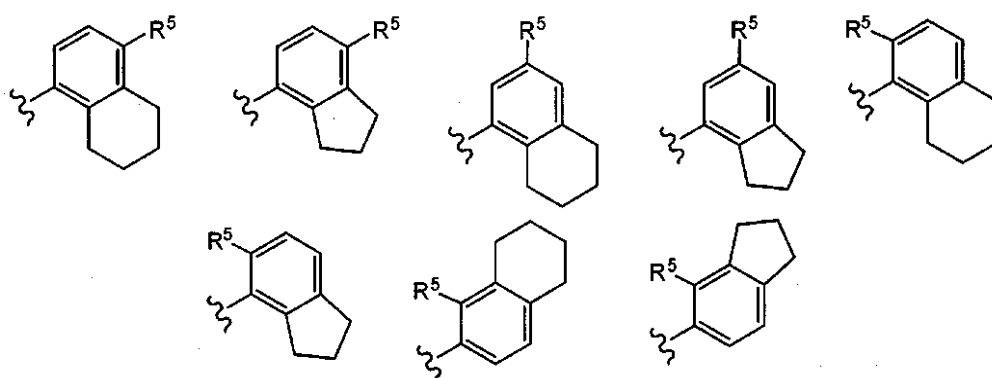


10

【請求項 2 8】

L - R⁵ が以下の構造から選択される、請求項 2 3 に記載の化合物：

【化 4 0 2】



20

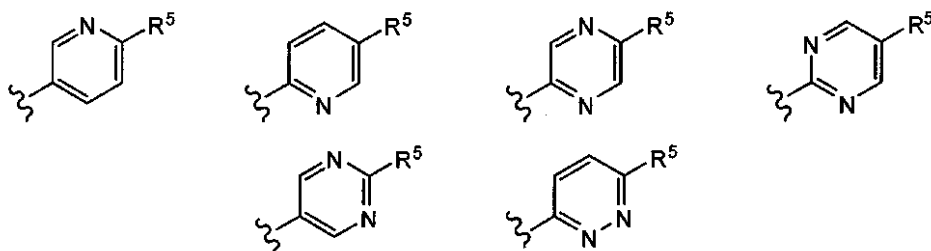
【請求項 2 9】

L - R⁵ が (C₁ - C₂₀ ヘテロアリール) - R⁵ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

L - R⁵ が以下の構造から選択され：

【化 4 0 3】



30

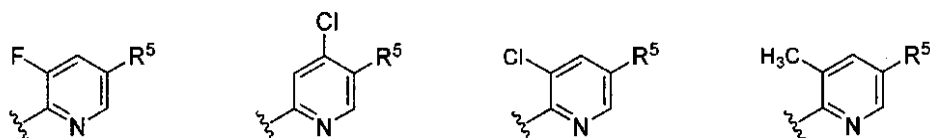
式中、波線は、キノリン環の 4 - オキシ位置への結合点を示す、請求項 2 9 に記載の化合物。

40

【請求項 3 1】

L - R⁵ が以下の構造から選択される、請求項 3 0 に記載の化合物：

【化 4 0 4】

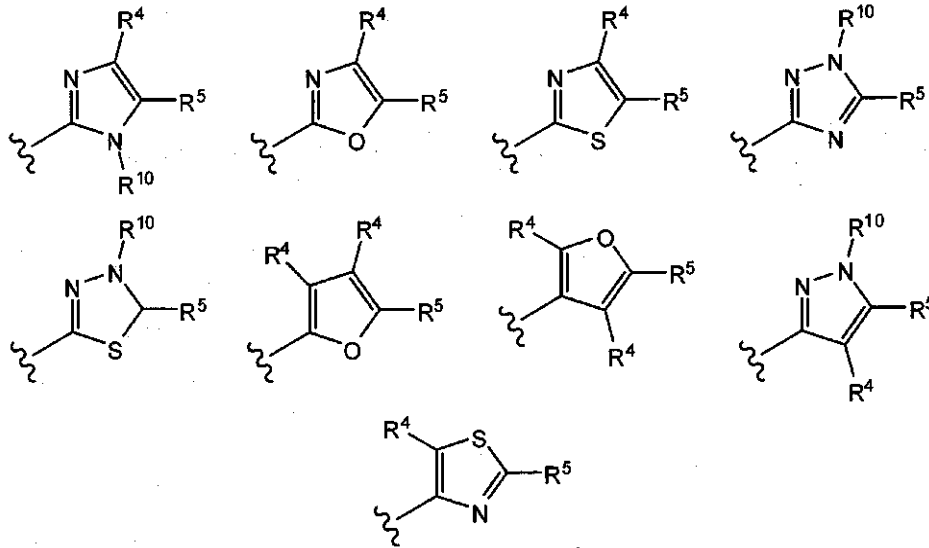


【請求項 3 2】

L - R⁵ が以下の構造から選択される、請求項 2 9 に記載の化合物：

50

【化 4 0 5】

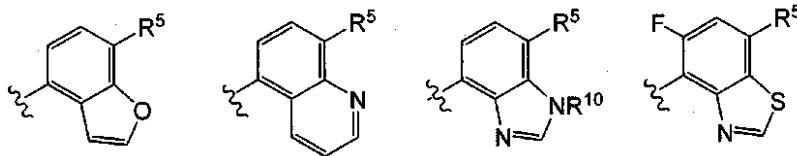


10

【請求項 3 3】

L が以下の構造から選択される、請求項 2 9 に記載の化合物：

【化 4 0 6】



20

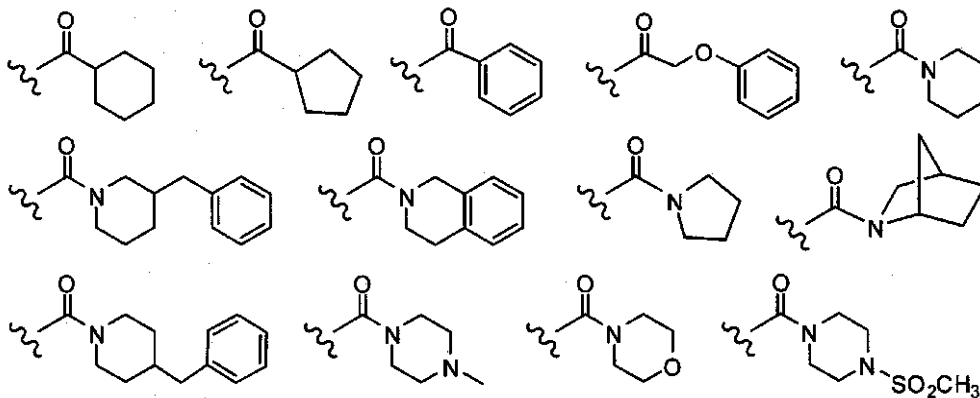
【請求項 3 4】

R⁵ が - C (= Y) R^{1 3} である、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

R⁵ が以下の構造から選択され：

【化 4 0 7】



30

40

式中、波線は、L への結合点を示す、請求項 3 4 に記載の化合物。

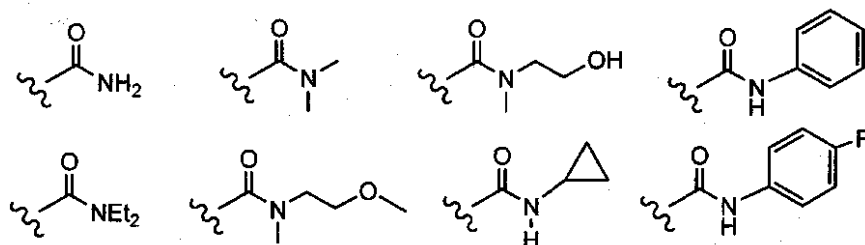
【請求項 3 6】

R⁵ が - C (= Y) N R^{1 0} R^{1 3} である、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

R⁵ が以下の構造から選択され：

【化 4 0 8】



式中、波線は、L への結合点を示す、請求項 3 6 に記載の化合物。

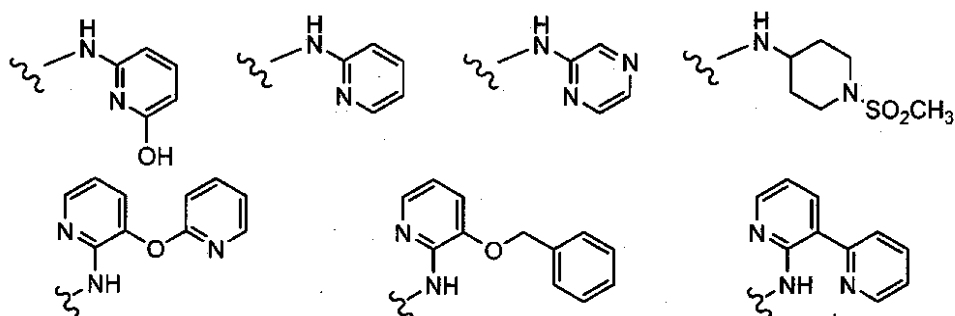
【請求項 3 8】

R^5 が $-NR^{10}R^{13}$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

R^5 が以下の構造から選択され：

【化 4 0 9】



式中、波線は、L への結合点を示す、請求項 3 8 に記載の化合物。

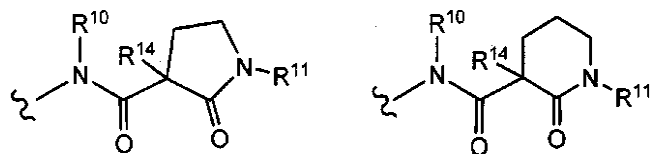
【請求項 4 0】

R^5 が、 $-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})C(=Y^2)NR^{10}R^{11}$ であり、ここでは、 R^{15} および R^{10} は、任意で、それらが結合する原子とともに、5～6 員複素環を形成し、ここでは、 R^{14} と、隣接する飽和環炭素は、それらが結合する原子とともに、任意で、縮合されたシクロプロピル環を形成する、請求項 2 4 に記載の化合物

【請求項 4 1】

R^5 が以下の構造から選択され：

【化 4 1 0】

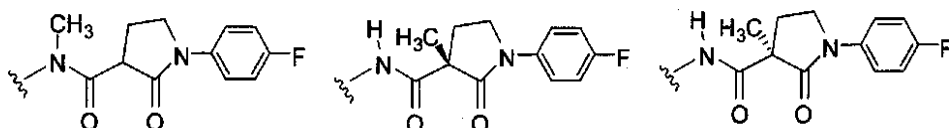


式中、波線は、L への結合点を示す、請求項 4 0 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

R^5 が以下の構造から選択される、請求項 4 1 に記載の化合物：

【化 4 1 1】



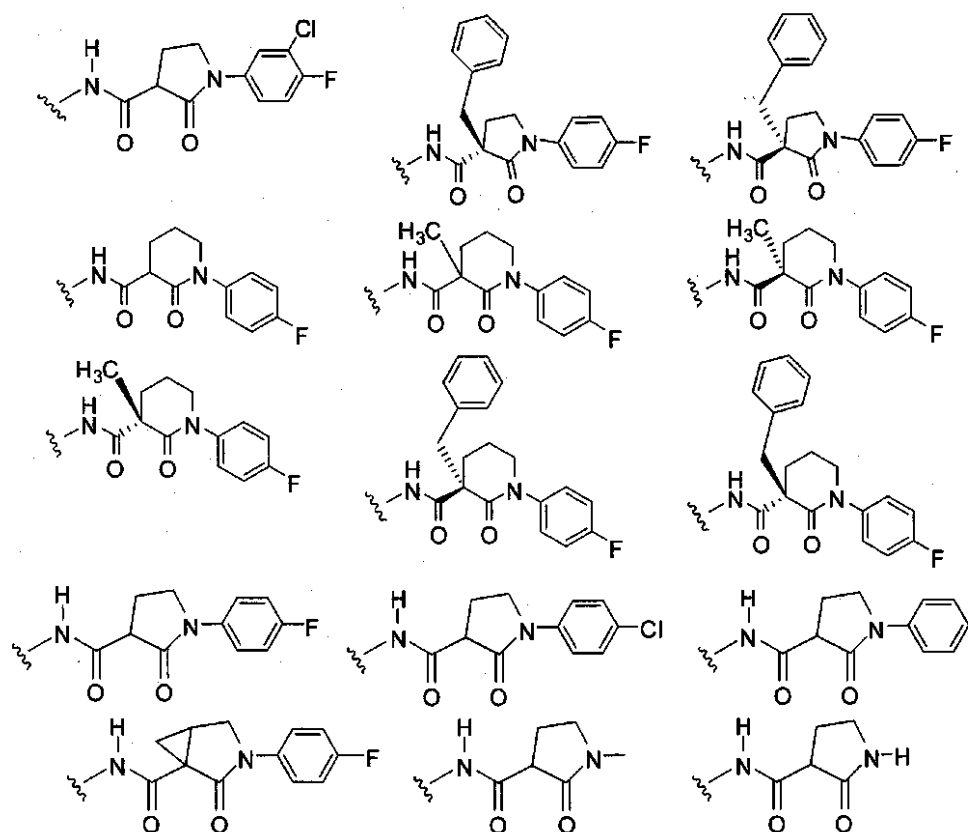
10

20

30

40

【化 4 1 2】



10

20

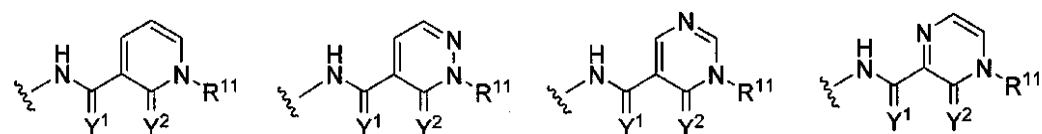
【請求項 43】

R⁴が存在せず、R¹⁰とR¹⁵は、それらが結合する窒素原子とともにヘテロアリール環を形成し、これは任意で、さらなる環窒素原子を有する、請求項40に記載の化合物

【請求項 44】

R^5 が以下の構造から選択され：

【化 4 1 3】



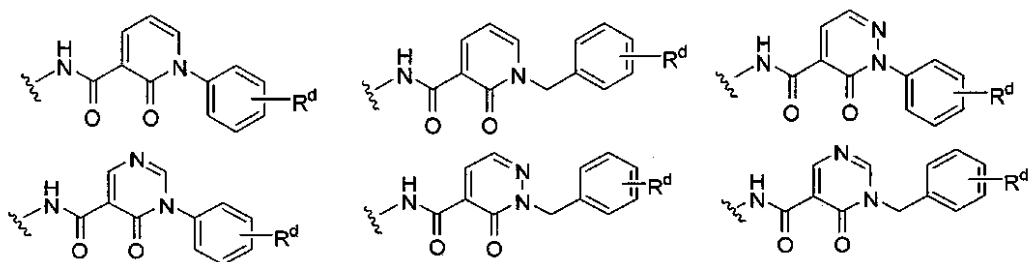
30

式中、 Y^1 および Y^2 は、独立して、O および S から選択され；ここでは、波線は、L への結合点を示す、請求項 43 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

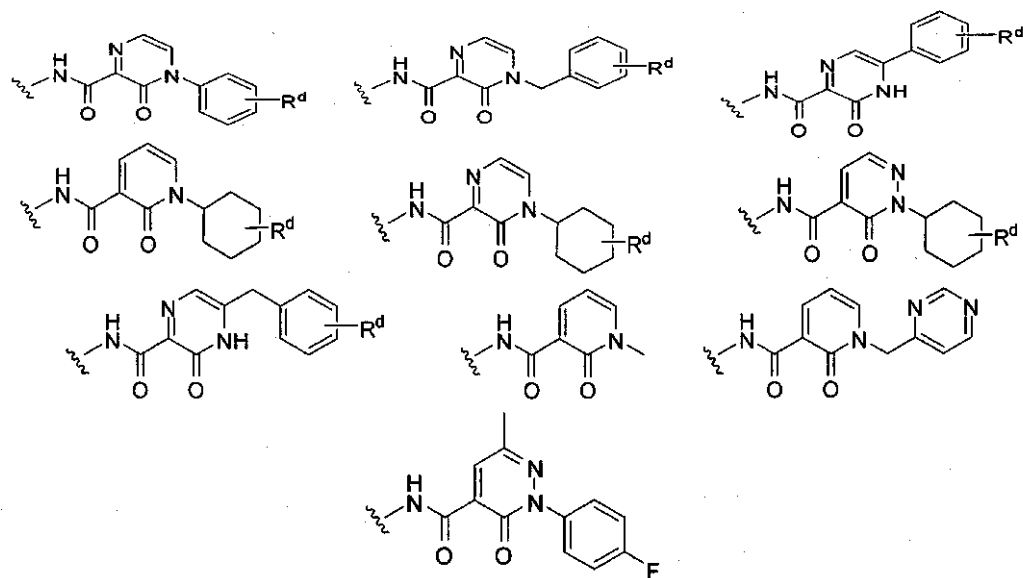
R^5 が以下の構造から選択され：

【化 4 1 4】



40

【化 4 1 5】



10

式中、シクロヘキシルおよびフェニル基は、任意で、F、Cl、Br、I、 SO_2R^c 、CN、 OR^a 、 NR^aR^b 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{CR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{20}$ アリール、および $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ ヘテロアリールから独立して選択される1つ以上の R^d 基で置換される、請求項43に記載の化合物。

20

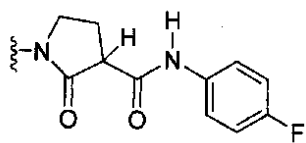
【請求項46】

R^5 が、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}^1)(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})\text{C}(=\text{Y}^2)\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ であり、ここでは、 R^{12} と R^{14} は、それらが結合する原子とともに、5～6員複素環を形成する、請求項24に記載の化合物。

【請求項47】

R^5 が以下である、請求項46に記載の化合物：

【化 4 1 6】



30

【請求項48】

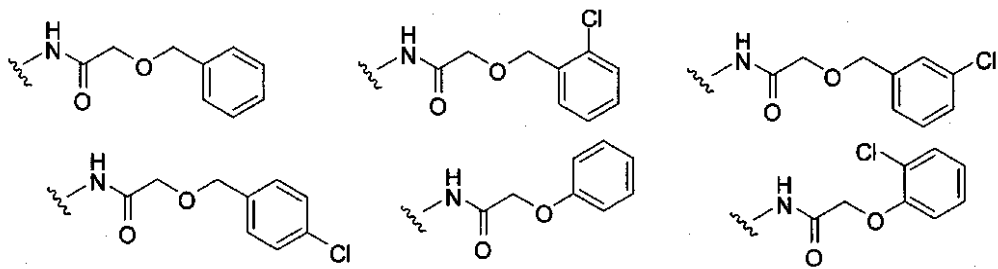
R^5 が $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{Y})\text{R}^{13}$ であり、 R^{13} が、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n - \text{O} - (\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_m - \text{アリール}$ 、 $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15}) - \text{アリール}$ 、 $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15}) - \text{ヘテロアリール}$ 、 $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15}) - \text{ヘテロシクリル}$ 、 $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15}) - \text{N}(\text{SO}_2\text{R}^a)(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})\text{R}^{11}$ 、または $(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O}) - \text{アリール}$ であり、ここでは、該アルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル部分が、任意で置換される、請求項1に記載の化合物。

40

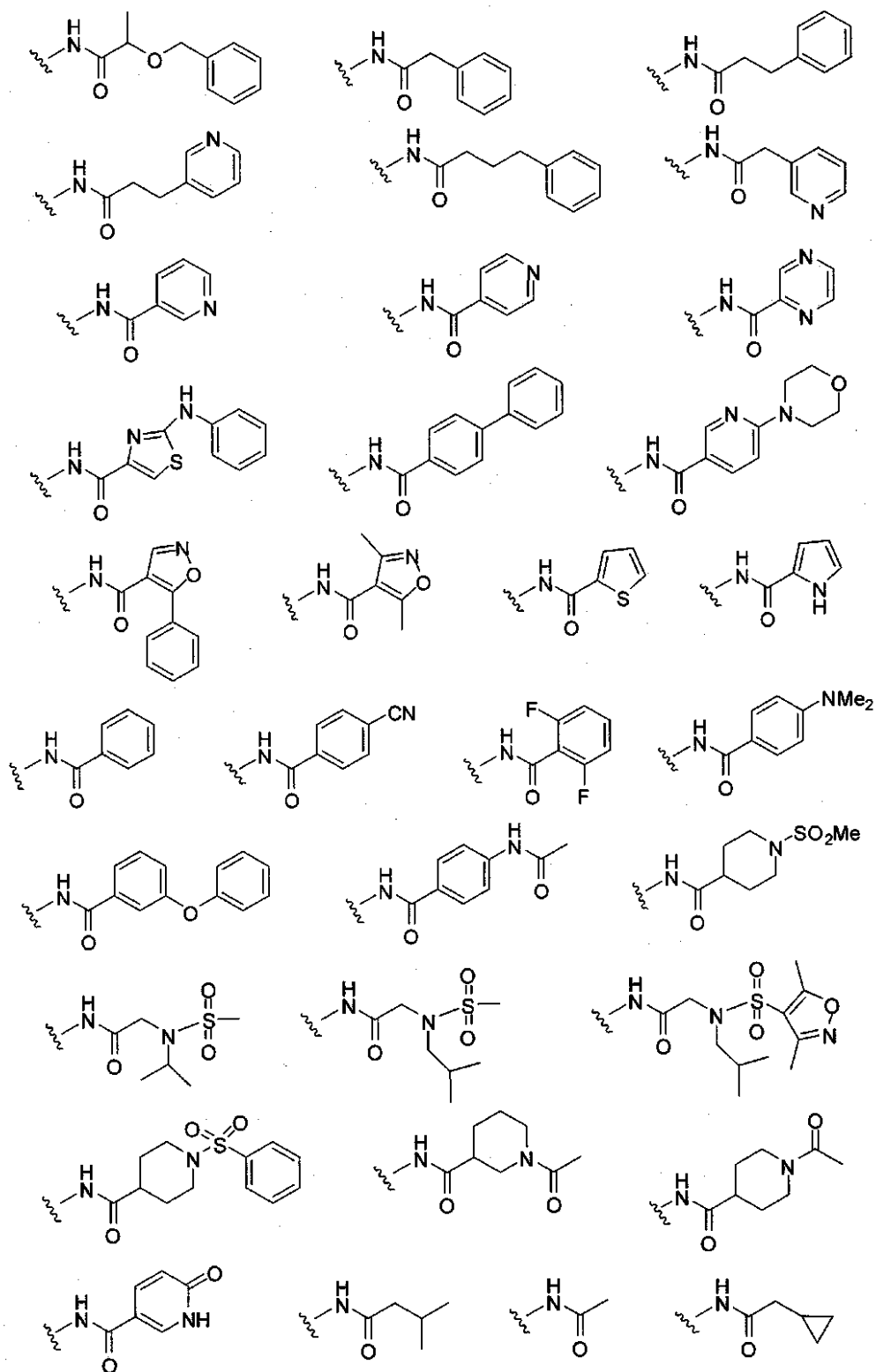
【請求項49】

R^5 が以下の構造から選択され：

【化 4 1 7】



【化 4 1 8】



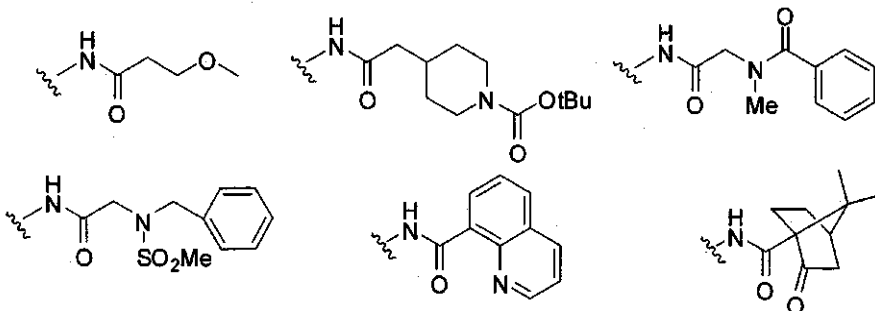
10

20

30

40

【化 4 1 9】



10

式中、波線は L への結合点を示す、請求項 4 8 に記載の化合物。

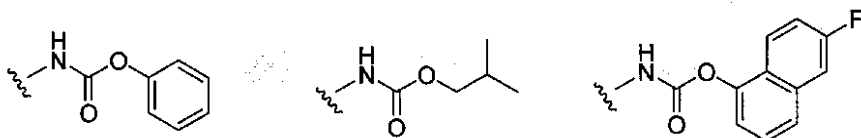
【請求項 5 0】

R^5 が $-NR^{10}C(=Y)OR^{13}$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

R^5 が以下の構造から選択され：

【化 4 2 0】



20

式中、波線は L への結合点を示す、請求項 5 0 に記載の化合物。

【請求項 5 2】

R^5 が $-NR^{12}SO_2R^{10}$ である、請求項 1 に記載の化合物。

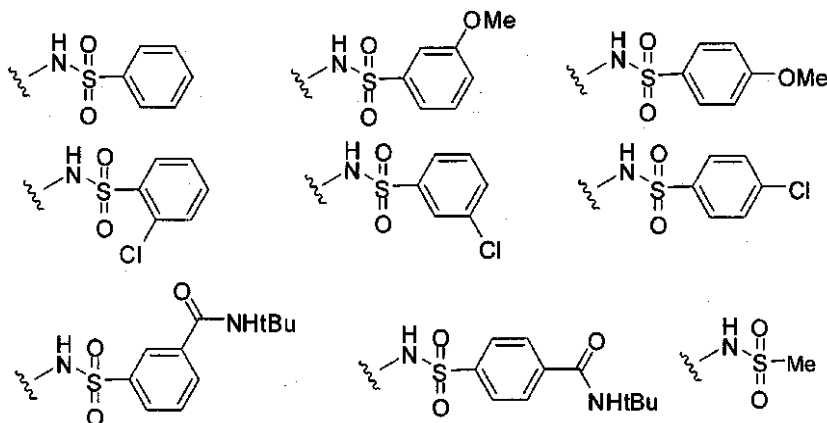
【請求項 5 3】

R^{10} が、アルキル、または任意で置換されたアリールである、請求項 5 2 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

R^5 が以下の構造から選択され：

【化 4 2 1】



30

式中、波線は L への結合点を示す、請求項 5 3 に記載の化合物。

【請求項 5 5】

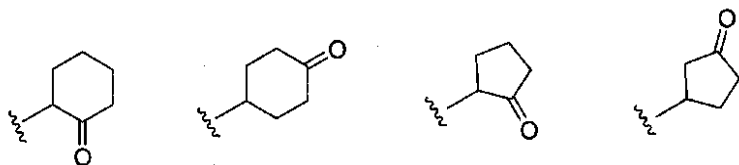
R^5 が置換されたカルボシクリルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5 6】

R^5 が以下の構造から選択され：

40

【化 4 2 2】



式中、波線はLへの結合点を示す、請求項55に記載の化合物。

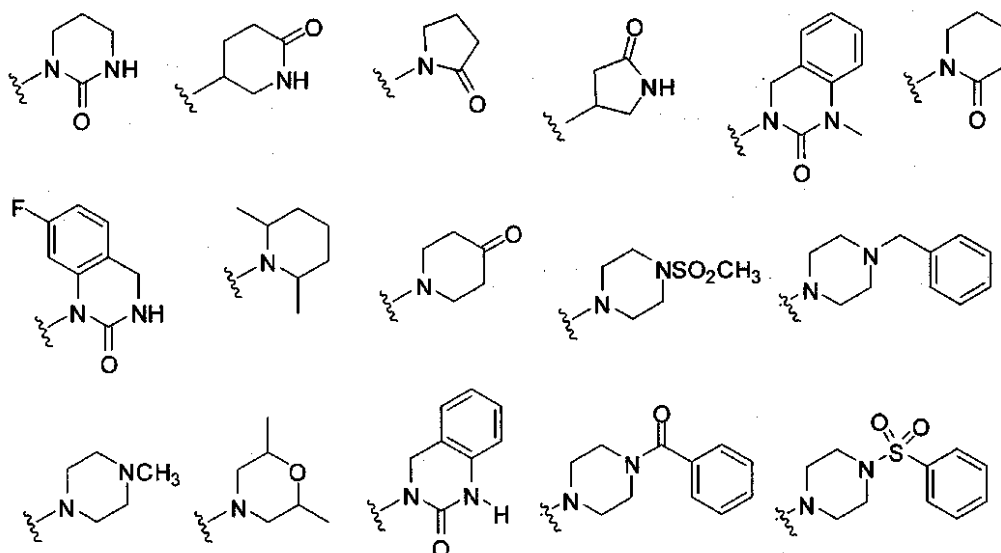
【請求項57】

R⁵が置換されたヘテロシクリルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項58】

R⁵が以下の構造から選択され：

【化 4 2 3】



式中、波線はLへの結合点を示す、請求項57に記載の化合物。

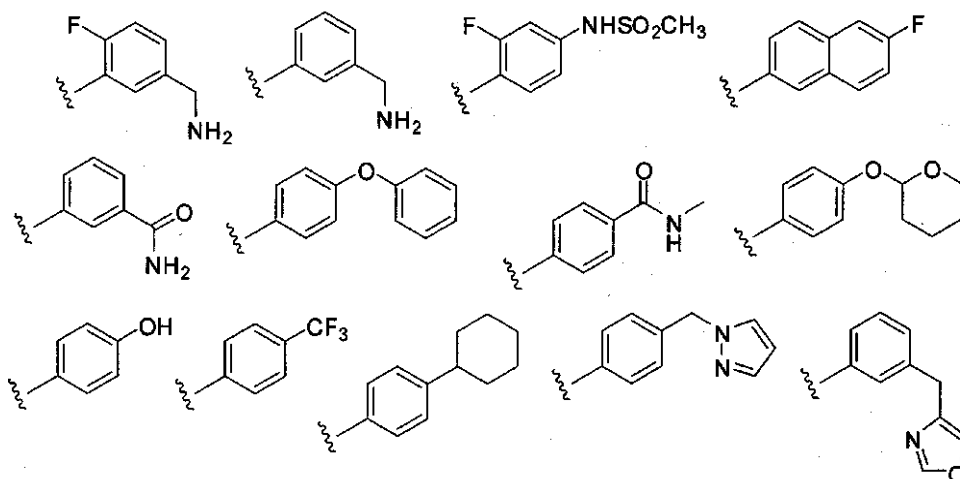
【請求項59】

R⁵が任意で置換されたアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項60】

R⁵が以下の構造から選択され：

【化 4 2 4】



式中、波線はLへの結合点を示す、請求項59に記載の化合物。

【請求項61】

R⁵が任意で置換されたヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項62】

10

20

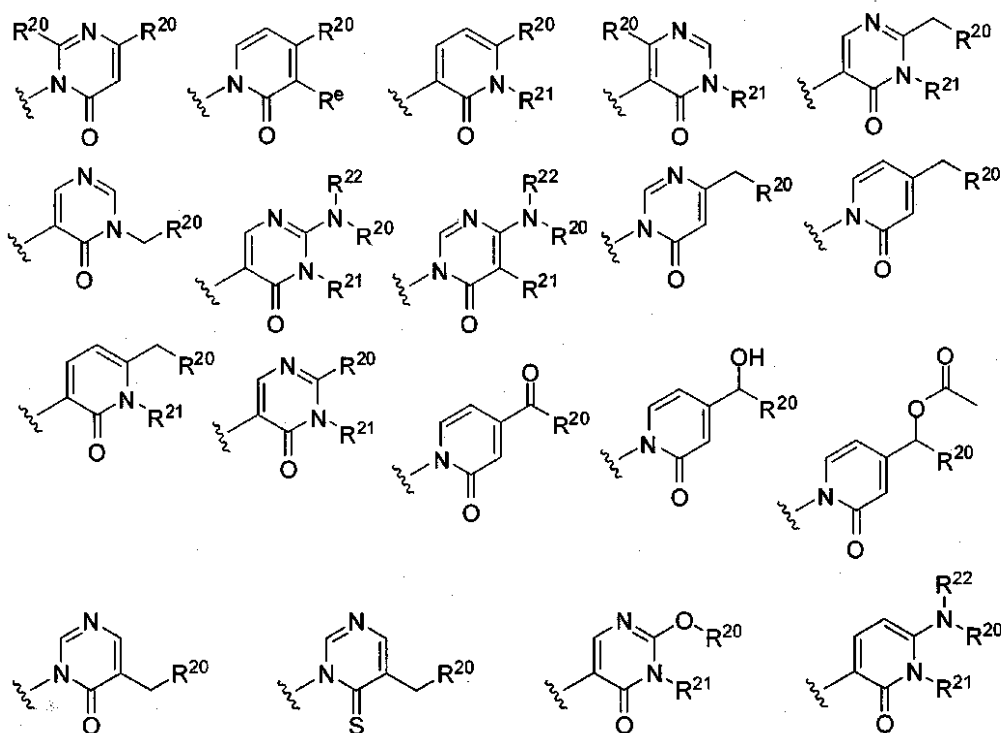
30

40

50

R^5 が以下の構造から選択され：

【化 4 2 5】



10

20

式中、 R^{20} は、H、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{20}$ アリール、または $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリールであり、 R^{21} および R^{22} は、独立して、H または $C_1 - C_{12}$ アルキルから選択され、ここでは、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールは、任意で、F、Cl、Br、I、および $C_1 - C_{12}$ アルキルから独立して選択された 1 つ以上の基で置換され；各 R^e は、独立して、H または $C_1 - C_4$ アルキルであり；ここでは、波線は L への結合点を示す、請求項 6 1 に記載の化合物。

30

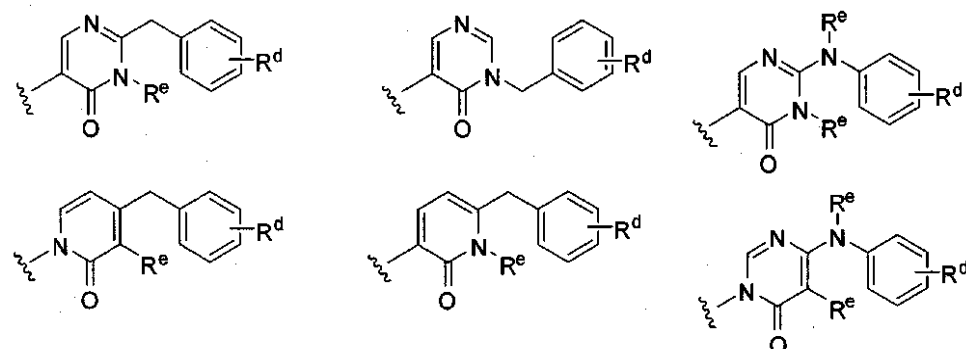
【請求項 6 3】

R^{20} が H である、請求項 6 2 に記載の化合物。

【請求項 6 4】

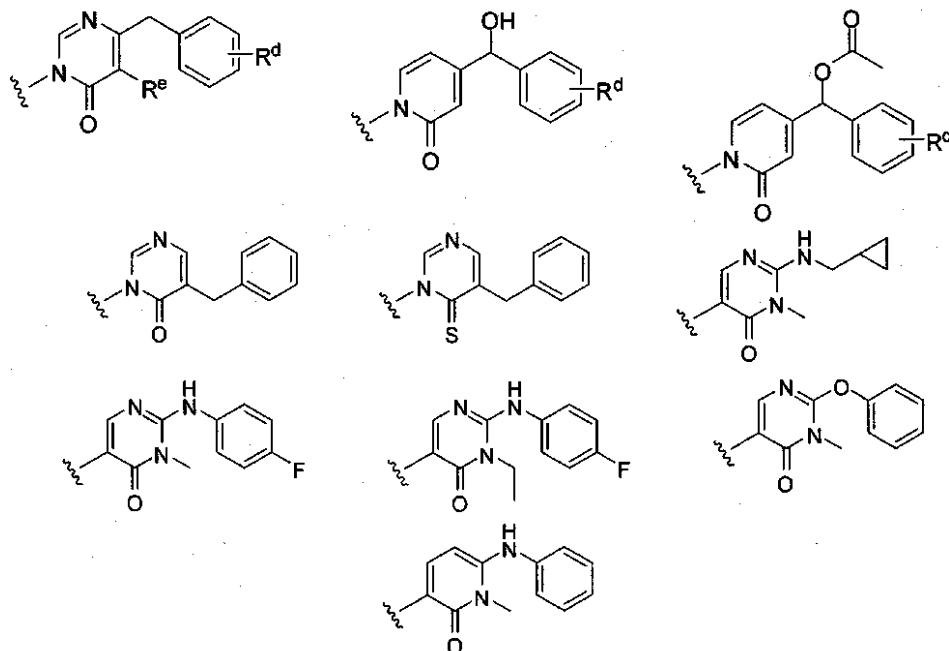
R^5 が以下の構造から選択され：

【化 4 2 6】



40

【化 4 2 7】



10

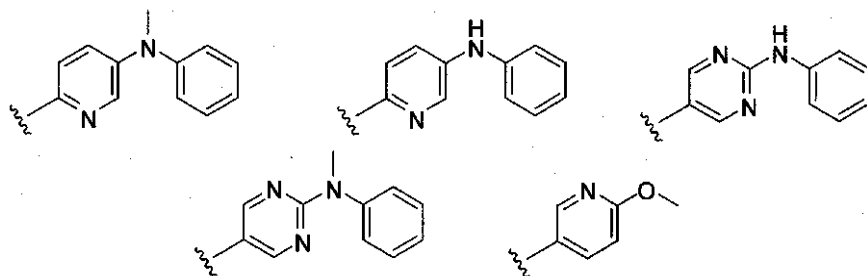
式中、フェニル基は、F、Cl、Br、I、CF₃、SO₂R^c、CN、OR^a、NR^a、R^b、C(=O)NR^aR^b、CR^aC(=O)R^b、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₆-C₂₀アリール、およびC₁-C₂₀ヘテロアリールから独立して選択される1つ以上のR^d基で任意で置換され；各R^eは、独立して、H、またはC₁-C₄アルキルである、請求項61に記載の化合物。

20

【請求項65】

R⁵以下から選択される、請求項61に記載の化合物：

【化 4 2 8】



30

【請求項66】

以下から選択される、請求項1に記載の化合物：

N-(4-(7-(3-モルホリノプロボキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-アミン；

3-(4-(7-(3-モルホリノプロボキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-6-ベンジル-1-メチルピリジン-2(1H)-オン；

1-(4-(7-(3-モルホリノプロボキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-4-(2-メチル)ベンジル)-5-メチル-ピリミジン-6-オン；

5-(4-(7-(3-モルホリノプロボキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-エチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4(3H)-オン；

N-(4-(7-(3-(ピペリジン-1-イル)プロボキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-2，

40

50

3 - ジヒドロ - 3 - オキソピリダジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 4 - ベンジル - 3 , 4 - ジヒドロ - 3 - オキソピラジン - 2 - カルボキサミド ;

N - (6 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 3 - オキソピリダジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - (7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 3 - オキソピリダジン - 4 - カルボキサミド ;

2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 5 - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

5 - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

5 - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - ベンジル - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

1 - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

3 - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 5 - ベンジルピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

N - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド ;

3 - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 6 - ベンジルピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 6 - ベンジル - 5 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

(4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) (3 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) メタノン ;

N - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 - メチル - 2 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 7 , 7 - ジメチル - 2 - オキソビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - カルボキサミド ;

N - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) アセトアミド ;

N - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 3 - オキソピリダジン - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) キノリン - 8 - カルボキサミド ;

N - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 - ((ピリミジン - 4 - イル) メチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (4 - クロロベンジル) - N - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 1 - ベンジル - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 5 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

N - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

3 - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 (1 H) - オン ;

N - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド ;

1 - (4 - フルオロベンジル) - N - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソピリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルピロリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 2 - ベンジルピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

N - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド ;

5 - (4 - (7 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - ベンジルピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

5 - (4 - (7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - ベンジルピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

10

20

30

40

50

- 1 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド ;
- 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- N - (2 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) ナフタレン - 6 - イル) チオフェン - 3 - カルボキサミド ;
- 5 - (4 - (7 - (2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - ベンジルピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - トリル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 5 - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - ベンジルピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) (4 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) メタノン ;
- (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) (3 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) メタノン ;
- 3 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (3 - クロロベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (2 - メチルベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 5 - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - ベンジルピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 6 - ベンジルピリジン - 2 (1 H) - オン ;
- 1 - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 4 - ベンジルピリジン - 2 (1 H) - オン ;
- 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル - N - メチル - N - フェニルピリミジン - 2 - アミン ;

10

20

30

40

50

- 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル - N - フェニルピリミジン - 2 - アミン ;
- 4 - ((6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - (2 - テトラヒドロ - 2 H - ピラニル) - フェノール ;
- 4 - ((6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - シクロプロピルベンズアミド ;
- 4 - ((6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - ベンジル - 1 H - ピラゾール ;
- 4 - ((6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - シクロヘキシルベンゼン ;
- 4 - ((6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - フェニルメチルスルホンアミド ;
- 4 - ((6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - フェノキシベンゼン ;
- 4 - (2 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェノキシ) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン ;
- t e r t - ブチル 2 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピロール - 1 - カルボキシレート ;
- 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - ベンジルピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - ベンジルピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 6 - ベンジルピリジン - 2 (1 H) - オン ;
- (1 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソピリジン - 4 - イル) (フェニル) メチルアセテート ;
- 1 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 4 - (ヒドロキシ (フェニル) メチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン ;
- 1 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - (4 - フェニルメタノン) ピリジン - 2 (1 H) - オン ;
- 1 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;
- 1 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;
- 1 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 4 - ベンジルピリジン - 2 (1 H) - オン ; および
- 1 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン。

10

20

30

40

【請求項 6 7】

請求項 1 の化合物を含む薬学的組成物。

【請求項 6 8】

抗増殖薬、抗炎症薬、免疫調節薬、向神経性因子、心臓血管の疾患を治療するための薬剤、肝臓疾患を治療するための薬剤、抗ウイルス薬、血管の疾患を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤、および免疫不全疾患を治療するための薬剤から選択されるさらなる治療薬がさらに含まれている、請求項 6 7 に記載の組成物。

【請求項 6 9】

M e t キナーゼ活性を検出可能なほどに阻害する量の請求項 1 に記載の化合物と、薬学

50

的に許容される担体、アジュバント、または媒体を含む、組成物。

【請求項 7 0】

患者のガン、脳卒中、糖尿病、肝腫脹、循環器疾患、アルツハイマー病、濾胞性線維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、乾癬、アレルギー性の障害、炎症、神経学的障害、ホルモン関連疾患、臓器移植に伴う症状、免疫不全障害、破壊性の骨の障害、増殖性障害、感染性疾患、細胞死が関係している症状、トロンビンによって誘導される血小板の凝集、慢性骨髄性白血病（CML）、肝臓病、T細胞の活性化が関係している病的な免疫の症状、および CNS の障害からなる群より選択される疾患または症状を治療する、あるいはそれらの重篤度を下げる方法であって、請求項 1 に記載の化合物を該患者に投与する工程を含む、方法。

10

【請求項 7 1】

哺乳動物に対して、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する工程を含む、そのような治療が必要な哺乳動物のガンを治療する方法。

【請求項 7 2】

前記ガンが、乳ガン、卵巣ガン、子宮頸ガン、前立腺ガン、精巣ガン、尿生殖路ガン、食道ガン、喉頭ガン、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、胃ガン、皮膚ガン、角化棘細胞腫、肺ガン、扁平上皮ガン、大細胞ガン、非小細胞性肺ガン（NSCLC）、小細胞ガン、肺腺ガン、骨肉腫、結腸ガン、腺腫、膵臓ガン、腺ガン、甲状腺ガン、濾胞腺ガン、未分化ガン、乳頭ガン、精上皮ガン、黒色腫、肉腫、膀胱ガン、肝臓ガンおよび胆汁道ガン、腎臓ガン、骨髄疾患、リンパ系疾患、ヘアリー細胞のガン、口腔および咽頭（口腔）のガン、口唇ガン、舌ガン、口腔ガン、咽頭ガン、小腸ガン、結腸 - 直腸ガン、大腸ガン、直腸ガン、脳および中枢神経系のガン、ホジキン病および白血病から選択される、請求項 7 1 に記載の方法。

20

【請求項 7 3】

請求項 1 に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを組み合わせる含む薬学的組成物を製造するためのプロセス。

【請求項 7 4】

ガンの予防的治療または療法治療のための医薬品の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 7 5】

ガンの治療のための請求項 1 に記載の化合物の使用。

30

【請求項 7 6】

受容体チロシンキナーゼ活性を阻害するまたは調節するための方法であって、キナーゼを請求項 1 に記載の化合物の阻害有効量と接触させる工程を含む、方法。

【請求項 7 7】

前記キナーゼが c - M e t である、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 8】

哺乳動物において受容体チロシンキナーゼ活性を阻害するまたは調節するための方法であって、哺乳動物に対して、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与する工程を含む、方法。

40

【請求項 7 9】

前記受容体チロシンキナーゼが c - M e t である、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 0】

c - M e t によって媒介される症状を治療するためのキットであって：

a) 請求項 1 に記載の化合物を含む第 1 の薬学的組成物；および

b) 使用のための説明書

を含む、キット。

【請求項 8 1】

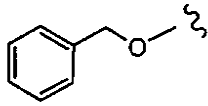
(c) 第 2 の薬学的組成物がさらに含まれており、該第 2 の薬学的組成物には過剰増殖を抑える活性を有している第 2 の化合物を含む、請求項 8 0 に記載のキット。

50

【請求項 8 2】

- O R ^{1 0} が以下の構造から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 4 2 9】



【請求項 8 3】

3 - ベンジル - 5 - (4 - (7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イ
ルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンから選択される、請
求項 1 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、タンパク質チロシンキナーゼ活性を有しているキノリン化合物に関する。キノ
リン化合物は、哺乳動物の過剰増殖性の障害（例えば、ガン）の治療において有用であ
り得る。本発明はまた、薬学的組成物および処方物、合成方法、ならびに、過剰増殖性の
障害の治療のような使用方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

Met チロシンキナーゼは、肝細胞成長因子（HGF、Bottaro ら、(1991) Science 251 : 802 - 804) の高親和性膜貫通受容体である。Met は
クローニングされ、命名され（Cooper ら、(1984) 311 : 29 - 33）、腫
瘍遺伝子として同定されている（Park ら、(1986) Cell 45 : 895 - 9
04）。過剰発現または変異によって脱調節されると、Met 受容体チロシンキナーゼは
、腫瘍の増殖と浸潤を導く（Cristiani ら、(2005) Biochem. 44
: 14110 - 14119）。リガンドHGF（細胞分散因子（Scatter Fac
tor）としても知られている）によるMetの刺激により、多数の生理学的プロセス（
細胞増殖、細胞散乱、形態形成性の分化、血管形成、創傷治癒、組織再生、および胎生発
育を含む）が開始される（Parr ら、(2004) Clin. Cancer Res. 10 (1 , Pt. 1) 202 - 211 ; Comoglio ら、(2002) J. Clin
. Invest. 109 : 857 - 862 ; Maulik ら、(2002) Cytokine Growth Factor Reviews 13 : 41 - 59 ; Hecht ら
、(2004) Cancer Res. 64 (17) : 6109 - 6118）。受容体c
- Metは、クラスリン被覆小胞によって迅速にインターナライズされ、肝細胞増殖因子
による刺激の後、初期エンドソーム区画を通じて運搬される。c - Metは前核区画に徐
々に蓄積し、これには一部、ゴルジ（Golgi）を含む（Kermorgant ら、(2003) J. of Biol. Chem. 278 (31) : 28921 - 28929)
。

【0003】

Met および / またはHGFの脱調節または異常調節；Metの過剰発現；ならびにM
etの変異の表現形は、コントロールされていない細胞増殖および生存性に関与している
。そのような因子は、初期段階の腫瘍形成、ガン細胞の侵襲性の増殖、および転移におい
て重要な役割を担っており（Danilkovitch - Miagkova ら、(2002) J. Clin. Invest. 109 (7) : 863 - 867 ; Di Renzo ら
、(1994) Int. J. Cancer 58 : 658 - 662 ; Matsumoto
ら、(1994) J. Biol. Chem. 269 : 31807 - 31813 ; Tusso

linoら、(1998) J. Cell Biol. 142:1145-1156; Jeffersら、(1996) Mol. Cell Biol. 16:1115-1125; Wongら、(2004) Exper. Cell Res. 299(1):248-256; Kondaら、(2004) J. Urology 171(6)、Pt. 1:2166-2170; Heidemanら、(2004) J. Gene Med. 6(3):317-327; Maら、(2003) Cancer Res. 63(19):6272-6281; Maulikら、(2002) Clin. Cancer Res. 8:620-627)、これにより、Metはガンを抑える薬物の開発のための重要な標的となっている(Cohen, P. (2002) Nat. Rev. Drug Discovery 1:309-315)。MetおよびHGFの過剰発現は予後不良に関係がある。

10

【0004】

多くの証拠により、発ガン、ガンの浸潤および転移の調節因子としてのHGFの役割がサポートされている(概要については:Herynk, M. H., and Radinsky, R. (2000) In Vivo 14:587-596; Jiangら、(1999) Crit. Rev. Oncol. Hematol. 29:209-248; Longati (2001) Curr. Drug Targets 2:41-55; Maulikら、(2002) Cytokine Growth Factor Rev. 13:41-59; Parr, C., and Jiang, W. G., (2001) Histol. Histopathol. 16:251-268を参照のこと)。HGFに対するMetの結合とMet受容体の二量体形成が阻害されると、ガン細胞の増殖、生存性、および浸潤が抑制されることを明らかにしている最近のデータ(Furgeら、(2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98:10722-10727; Michieliら、(2004) Cancer Cell 6:61-73)により、新生物におけるMetの関連性が確認され、抗新生物(例えば、多発性骨髄腫に対する)治療のための低分子化合物の開発についての概念のさらなる証明が提供された(Hovら、(2004) Clin. Cancer Res. 10(19):6686-6694)。Metの阻害は、腫瘍異種移植マウスモデルにおいて腫瘍の増殖の遅れを生じた。c-Metに特異的な抗体は、c-Metに対するHGFの結合をブロックするために発現させられている(US2005/0037431; US2004/0166544)。c-Metはまた、小細胞性肺ガンおよび小細胞性胚ガン細胞のいずれにおいても、肺、乳房、結腸、および前立腺の腫瘍においても過剰発現されている(Herynkら、(2003) Cancer Res. 63(11):2990-2996; Maulikら、(2002) Clin. Cancer Res. 8:620-627)。c-Metは様々な腫瘍の腫瘍形成において重要な役割を担っているようであるので、様々な阻害ストラテジーが、この受容体チロシンキナーゼを治療的に標的化するために使用されている。腫瘍の増殖と浸潤を阻害するためにタンパク質チロシンキナーゼc-Metを阻害することの有用性は、多くの十分に証明された前臨床実験において示されている(Abounaderら、(1999) J. Natl. Cancer Inst. 91:1548-1556; Lettieraら、(1997) Lab. Invest. 76:565-577; Tomioka, D. (2001) Cancer Res. 61:7518-7524; Wangら、(2001) J. Cell Biology 153:1023-1033)。

20

30

40

【0005】

プロテインキナーゼ(PK)は、ATPからの末端()リン酸の転移によってタンパク質のチロシン、セリン、およびスレオニン残基上のヒドロキシ基のリン酸化を触媒する酵素である。シグナル伝達経路によって、これらの酵素は細胞の成長、分化、および増殖(すなわち、PK活性に応じて1つの方法または別の方法で細胞の生存の実質的に全て)を調節する。さらに、異常なPK活性は、乾癬のような比較的命にかかわることのない疾患から、膠芽細胞腫(脳のガン)のような極端に悪性である疾患までの範囲にわたる、宿主の疾患に関係している。プロテインキナーゼには2つのクラス:タンパク質チロシンキナーゼ(PTK)とセリン-スレオニンキナーゼ(STK)を含む。

50

【0006】

P K T 活性の最も重要な態様の1つは、細胞表面タンパク質である成長因子受容体とのそれらの関与である。成長因子リガンドが結合すると、成長因子受容体は活性な形態へと変換され、これは細胞膜の内表面上のタンパク質と相互作用する。これにより、受容体および他のタンパク質のチロシン残基上でのリン酸化が導かれ、様々な細胞質シグナル伝達分子との複合体の細胞内部での形成が導かれ、これは次いで、細胞分裂（増殖）、細胞の分化、細胞の成長、細胞外微環境への代謝効果の発現などのような、多数の細胞性の応答をもたらす。さらに完全な議論については、Schlessinger and Ullrich, (1992) Neuron 9:303-391（これは、本明細書中に全てが示されるように、任意の図面を含み参照として本明細書中に組み込まれる）を参照のこと。

10

【0007】

P T K 活性を有している成長因子受容体は、受容体チロシンキナーゼとして知られており（R T K, Plowmanら、(1994) DN&P, 7(6):334-339）、これには多様な生物学的活性を有している膜貫通受容体の大きなファミリーを含む。Metは、チロシンキナーゼ成長因子受容体ファミリーの1つのメンバーであり、c-Metまたはヒト肝細胞成長因子受容体チロシンキナーゼ（h H G F R）と呼ばれる場合も多くある。c-Metの発現は原発性の腫瘍の増殖および転移において役割を担っていると考えられている（Kimら、Clin. Cancer Res. (2003) 9(14):5161-5170）。

20

【0008】

H G F / c - m e t シグナル伝達経路の調節は、c-Metに対するH G F 鎖の結合を調節することによって行うことができる。特定の実施形態においては、H G F 変異体の酵素前駆体様の形態が、野生型セリンプロテアーゼ様の形態の14分の1の親和性でMetに結合することが示されており、これは、最適な相互作用が、単鎖形態が切断された場合の立体構造の変化によって生じることを示唆している（US 2005/0037431）。セリンプロテアーゼの活性部位および活性化ドメインに相当するH G F 領域の多数の突然変異は、38個の精製された二本鎖のH G F 変異体のうちの17個が、細胞の移動の障害、またはMetリン酸化の障害を生じるが、Metの結合は減少しないことを示していた。しかし、生物学的活性の低下は、優性な鎖の結合の寄与を排除するアッセイにおいて、H G F 自体の対応する変異体のMet結合の低下と十分に相関関係にあった。

30

【0009】

タンパク質チロシンキナーゼ（P T K）は、細胞の増殖および分化を制御するシグナル伝達経路の重要な成分である。P T Kは、2つの大きなファミリー（受容体チロシンキナーゼ（R T K）と非受容体チロシンキナーゼ（N R T K））に分けられる。R T Kは血漿膜におよび、これには、リガンドと細胞内部分に結合する、触媒活性と調節配列を有している細胞外ドメインを含む。ほとんどのR T Kは、肝細胞成長因子受容体c-Metと同様に、1つのポリペプチド鎖を有しており、リガンドが存在しない条件下では単量体である。R T Kの細胞外部分に対するリガンドの結合により単量体受容体が二量体化させられて、細胞質部分の中の特異的なチロシン残基の自己リン酸化が生じる（概要については、Blume-Jensen, P., and Hunter, T., Nature (2001) 411:355-365; Hubbard, S. R., ら、J. Biol. Chem. 273 (1998) 11987-11990; Zwick, E., ら、Trends Mol. Med. (2002) 8:17-23を参照のこと）。一般的には、チロシンの自己リン酸化は、受容体の内因性の触媒性キナーゼ活性を刺激するか、または、ホスホチロシン-認識ドメイン（例えば、Src相同2（SH2）ドメイン、またはホスホチロシン-結合（P T B）ドメイン）を含む下流のシグナル伝達タンパク質についての動員部位を作成するかのいずれかを行う。

40

【0010】

50

c - M e t 阻害因子は、報告されている（特許文献 1；US 5, 834, 504；US 5, 880, 141；US 6, 297, 238；US 6, 599, 902；US 6, 790, 852；US 2003/0125370；US 2004/0242603；US 2004/0198750；US 2004/0110758；US 2005/0009845；US 2005/0009840；US 2005/0245547；US 2005/0148574；US 2005/0101650；US 2005/00075340；US 2006/0009453；US 2006/0009493；WO 98/007695；WO 2003/000660；WO 2003/087026；WO 2003/097641；WO 2004/076412；WO 2005/004808；WO 2005/121125；WO 2005/030140；WO 2005/070891；WO 2005/080393；WO 2006/014325；WO 2006/021886；WO 2006/021881）。PHA - 665752 は、c - M e t の触媒活性の、ならびに、様々な腫瘍細胞の細胞成長、細胞の運動性、侵襲性、および形態学のような表現形の、低分子であり ATP 競合性の活性部位阻害因子である（非特許文献 1；非特許文献 2）。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献 1】米国特許第 5, 792, 783 号明細書

【非特許文献】

【0012】

20

【非特許文献 1】M a r、(2005) Clin. Cancer Res. 11: 2312 - 2319

【非特許文献 2】C h r i s t e n s e n、(2003) Cancer Res. 63: 7345 - 7355

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

（発明の要旨）

1 つの態様においては、本発明は、受容体チロシンキナーゼ（R T K）の阻害因子であるキノリン化合物に関し、これには c - M e t を含む。特定の過剰増殖性障害は、例えば、タンパク質の突然変異または過剰発現によって、c - M e t キナーゼ機能の過剰活性化を特徴とする。したがって、本発明の化合物は、ガンのような過剰増殖性の障害の治療に有用である。

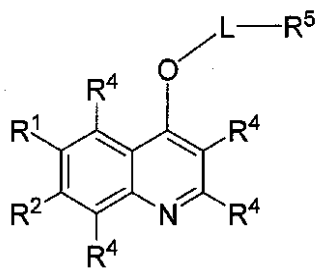
30

【0014】

さらに具体的には、本発明の 1 つの態様により、式 I のキノリン化合物：

【0015】

【化 1】



40

および立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、塩、ならびに、それらの薬学的に許容されるプロドラッグが提供される。式中、R⁴、R⁵、および L は、本明細書中で定義されるとおりである。

【0016】

本発明の別の態様によつては、式 I のキノリン化合物と薬学的に許容される担体を含む

50

薬学的組成物が提供される。薬学的組成物には、さらに、抗増殖薬、抗炎症薬、免疫調節薬、向神経性因子、心臓血管の疾患を治療するための薬剤、肝臓疾患を治療するための薬剤、抗ウイルス薬、血管の疾患を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤、および免疫不全疾患を治療するための薬剤から選択される1つ以上のさらなる治療薬を含む場合がある。

【0017】

本発明の別の態様によっては、c-Metキナーゼ活性を阻害する方法が提供される。この方法には、c-Metキナーゼを、阻害有効量の式Iのキノリン化合物、あるいはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグと接触させる工程を含む。

10

【0018】

本発明の別の態様により、c-Metキナーゼによって調節される疾患または障害を予防あるいは治療する方法が提供される。この方法には、そのような治療が必要な哺乳動物に、有効量の式Iの化合物、あるいはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与する工程を含む。そのような疾患、症状、および障害の例としては、過剰増殖性の障害（例えば、ガン（黒色腫および他の皮膚のガンを含む））、神経変性疾患、心臓肥大、疼痛、偏頭痛、神経外傷性疾患、脳卒中、糖尿病、肝腫脹、循環器疾患、アルツハイマー病、濾胞性線維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、乾癬、アレルギー性の障害、炎症、神経学的障害、ホルモン関連疾患、臓器移植に伴う症状、免疫不全障害、破壊性の骨の障害、増殖性障害、感染性疾患、細胞死が関係している症状、トロンビンによって誘導される血小板の凝集、慢性骨髄性白血病（CML）、肝臓病、T細胞の活性化が関係している病的な免疫の症状、およびCNSの障害が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0019】

本発明の別の態様によっては、過剰増殖性の障害を予防または治療する方法が提供される。この方法にはそのような治療が必要な哺乳動物に、有効量の式Iの化合物、あるいはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを、単独で、あるいは過剰増殖を抑える特性を有している1つ以上のさらなる化合物と組み合わせて投与する工程を含む。

30

【0020】

本発明のさらなる態様においては、本発明により、哺乳動物のc-Metによって調節される疾患または症状を治療するために、本発明の化合物を使用する方法が提供される。

【0021】

本発明のさらに別の態様は、哺乳動物のc-Metによって媒介される疾患または症状の治療あるは予防のための医薬品の調製における本発明の化合物の使用である。

【0022】

本発明の別の態様には、式Iの化合物、あるいはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ、容器、任意で治療を標示しているパッケージの挿入物またはラベルを含むキットを含む。

40

【0023】

本発明の別の態様には、式Iの化合物を調製する方法、式Iの化合物を分離する方法、および式Iの化合物を精製する方法を含む。

【0024】

本発明のさらに別の利点および新規の特徴は、以下の記述において一部示されるはずであり、一部は、以下の明細書を試験すると当業者に明らかであるか、または本発明の実施によって確認することができるであろう。本発明の利点は、添付の特許請求の範囲において具体的に指摘される手段、組み合わせ、組成物、および方法によって実現され、達成され得る。

【発明を実施するための形態】

50

【 0 0 2 5 】

(発明の詳細な説明)

本発明の特定の実施形態についての詳細な言及がここで行われるであろう。この実施例は、付随する構造および形式において説明される。本発明は、列挙される実施形態と組み合わせで記載されるであろうが、これらが本発明をそのような実施形態に限定するようには意図されないことが理解されるであろう。対照的に、本発明は、特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲に含まれ得る全ての変更、改良、等価物を含むように意図される。当業者は、本発明の実施において使用することができる、本明細書中に記載される方法および材料と同様の、あるいは同等の多くの方法および材料を理解するであろう。本発明は、記載される方法と材料には決して限定されない。定義される用語、用語の使用法、記載される技術などを含むがこれらに限定されない、1つ以上の引用されている文献、特許、および同様の材料が本出願とは異なるか、または矛盾する場合には、本出願が支配する。

10

【 0 0 2 6 】

定義

用語「アルキル」は、本明細書中で使用されるとき、1個～12個の炭素原子の飽和した直鎖または分岐鎖の1価の炭化水素ラジカルをいう。ここでは、アルキルラジカルは、任意で、以下に記載される1つ以上の置換基で独立して置換することができる。アルキル基の例としては以下が挙げられるが、これらに限定されない：メチル (Me、 $-CH_3$)、エチル (Et、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル (n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル (i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル (n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル (i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル (s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル (t-Bu、t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル (n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、1-ヘブチル、1-オクチルなど。

20

30

【 0 0 2 7 】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの不飽和部位 (すなわち、炭素-炭素 sp^2 二重結合) を有している、2個～12個の炭素原子の、直鎖または分岐鎖の1価の炭化水素ラジカルをいう。ここでは、アルケニルラジカルは、任意で、本明細書中に記載される1つ以上の置換基で独立して置換することができる。アルケニルラジカルには、「シス (cis)」方向を有しているラジカルと「トランス (trans)」方向を有しているラジカル、あるいは、「E」および「Z」方向を有しているラジカルを含む。例として、エチレニルまたはビニル ($-CH=CH_2$)、アリル ($-CH_2CH=CH_2$) などが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【 0 0 2 8 】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの不飽和部位 (すなわち、炭素-炭素 sp 三重結合) を有している2個～12個の炭素原子の、直鎖または分岐鎖の1価の炭化水素ラジ

50

カルをいう。ここでは、アルキニルラジカルは、任意で、本明細書中に記載される 1 つ以上の置換基で独立して置換することができる。例として、エチニル ($-C \equiv CH$)、プロピニル (プロパルギル、 $-CH_2C \equiv CH$) などが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 9 】

用語「炭素環式」、「カルボシクリル」、「炭素環」、および「シクロアルキル」は、単環として 3 個 ~ 12 個の炭素原子、または二重環として 7 個 ~ 12 個の炭素原子を有している、1 価または多価の、非芳香族の飽和あるいは部分的に不飽和の環をいう。7 個 ~ 12 個の原子を有している二重炭素環は、例えば、ビスクロ [4 , 5]、[5 , 5]、[5 , 6]、または [6 , 6] 系として配置することができ、9 個または 10 個の環原子を有している二重炭素環は、ビスクロ [5 , 6] または [6 , 6] 系、あるいは、ビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、ビスクロ [2 . 2 . 2] オクタン、およびビスクロ [3 . 2 . 2] ノナンのような架橋された系として配置することができる。単環炭素環の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1 - シクロペント - 1 - エニル、1 - シクロペント - 2 - エニル、1 - シクロペント - 3 - エニル、シクロヘキシル、1 - シクロヘキシ - 1 - エニル、1 - シクロヘキシ - 2 - エニル、1 - シクロヘキシ - 3 - エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 3 0 】

「アリール」は、もとの芳香環系の炭素原子からの 1 つ以上の水素原子の除去によって誘導された、6 ~ 20 個の炭素原子の 1 価または多価の芳香族炭化水素ラジカルを意味する。いくつかのアリール基が、「Ar」として例示的な構造の中に示される。アリールには、飽和した環、部分的に不飽和の環、または芳香族炭素環、あるいは複素環に縮合された芳香環を含む二重環ラジカルを含む。典型的なアリール基としては、ベンゼン、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニル、インデニル、インダニル、1 , 2 - ジヒドロナフタレン、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフチルなどから誘導されたラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

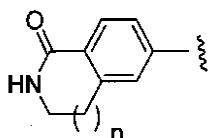
【 0 0 3 1 】

複素環に縮合されたアリールの例としては以下の構造が挙げられるが、これに限定されない：

30

【 0 0 3 2 】

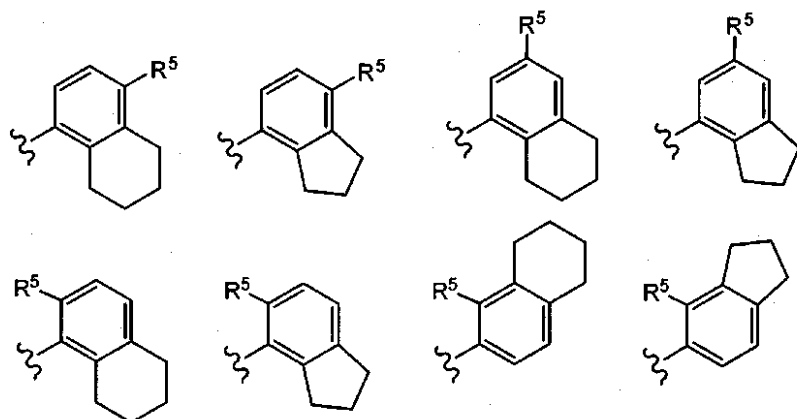
【 化 2 】



式中、n は 0、1、または 2 である。炭素環に縮合されたアリールの例としては以下の構造が挙げられるが、これらに限定されない：

【 0 0 3 3 】

【化 3】



10

式中、 R^5 は本明細書中に定義されるとおりである。

【0034】

用語「複素環式」、「ヘテロシクリル」、および「複素環」は、本明細書中では互換的に使用され、3個～20個の炭素原子の飽和した、あるいは部分的に不飽和の（すなわち、1つ以上の二重結合および/または三重結合を環の中に有している）炭素環式の1価または多価のラジカルをいい、ここでは、少なくとも1つの環原子が、窒素、酸素、および硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子はCである。ここでは、1つ以上の環原子が、任意で、以下に記載される1つ以上の置換基で独立して置換される。複素環は、3個～7個のメンバーを有している単環（2個～6個の炭素原子と、N、O、P、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子、ここでは、Sは任意で1つ以上のオキソで置換されて、SO基またはSO₂基を提供する）、または7個～10個の環メンバーを有している二重環（4個～9個の炭素原子と、N、O、P、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子、ここでは、Sは任意で1つ以上のオキソで状況で置換されて、SO基またはSO₂基を提供する）（例えば、ビシクロ[4,5]、[5,5]、[5,6]、または[6,6]系）であり得る。複素環は、Paquette, Leo A.: "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968)、特に、第1、3、4、6、7、および9章；"The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950～現在)、特に、第13、14、16、19、および28巻；ならびに、J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566に記載されている。ヘテロシクリルは、炭素ラジカルまたはヘテロ原子ラジカルであり得る。用語「複素環式」にはヘテロシクロアルコキシを含む。「ヘテロシクリル」にはまた、複素環式ラジカルが、飽和環、部分的に不飽和の環、または芳香族炭素環、あるいは複素環と縮合されたラジカルを含む。複素環の例としては以下が挙げられるが、これらに限定されない：ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ペペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ペペラジニル、ホモペペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモペペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザビシクロ[2.2.2]ヘキサニル、3H-インドリル、キノリジニル、およびN-ピリジルウレア。スピロ部分もまた、この定義の範囲に含まれる。2つの環炭素原子がオキソ(=O)部分で置換されてい

20

30

40

50

る複素環基の例は、ピリミジンジオニル、および 1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニルである。本明細書中の複素環基は、任意で、本明細書中に記載される 1 つ以上の置換基で独立して置換される。

【0035】

用語「ヘテロアリール」は、5 員環、6 員環、または 7 員環の 1 価あるいは多価の芳香族ラジカルをいい、これには、1 個 ~ 20 個の炭素原子の縮合された環系（そのうちの少なくとも 1 つは芳香族である）が含まれており、これには、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択された 1 つ以上のヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基の例は、以下があるがこれらに限定されない：ピリジニル（例えば、2 - ヒドロキシピリジニルを含む）、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル（例えば、4 - ヒドロキシピリミジニルを含む）、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアロリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニル。ヘテロアリール基は、任意で、本明細書中に記載される 1 つ以上の置換基で独立して置換される。

10

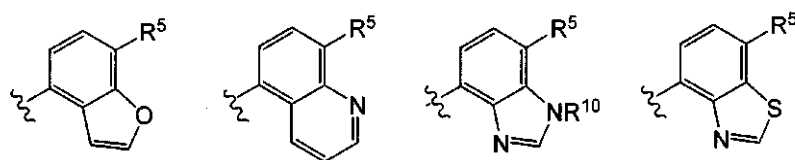
20

【0036】

アリール環に縮合されたヘテロアリールの例としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：

【0037】

【化 4】



式中、 R^5 および R^{10} は、本明細書中に定義されるとおりである。

30

【0038】

複素環またはヘテロアリール基は、可能であれば、C 結合または N 結合する場合がある。例としてであって、限定ではないが、炭素が結合された複素環またはヘテロアリールは、ピリジンの 2、3、4、5、または 6 位、ピリダジンの 3、4、5、または 6 位、ピリミジンの 2、4、5、または 6 位、ピラジンの 2、3、5、または 6 位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロール、もしくはテトラヒドロピロールの 2、3、4、または 5 位、オキサゾール、イミダゾール、もしくはチアゾールの 2、4、または 5 位、イソキサゾール、ピラゾール、もしくはイソチアゾールの 3、4、または 5 位、アジリジンの 2 または 3 位、アゼチジンの 2、3、または 4 位、キノリンの 2、3、4、5、6、7、または 8 位、あるいはイソキノリンの 1、3、4、5、6、7、または 8 40

40

【0039】

例であって、限定ではないが、窒素が結合された複素環またはヘテロアリールは、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2 - ピロリン、3 - ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2 - イミダゾリン、3 - イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2 - ピラゾリン、3 - ピラゾリン、ペペリジン、ペペラジン、インドール、インドリン、1 H - インダゾールの 1 位、イソインドールまたはイソインドリンの 2 位、モルホリンの 4 位、およびカルバゾールまたは - カルボリンの 9 位に結合する。

【0040】

「置換アルキル」、「置換アルケニル」、「置換アルキニル」、「置換アリール」、「

50

置換ヘテロアリール」、「置換ヘテロシクリル」、および「置換シクロアルキル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびシクロアルキルを意味し、ここでは、1つ以上の水素原子がそれぞれ1つの置換基で独立して置換されている。典型的な置換基としては以下が挙げられるが、これらに限定されない：F、Cl、Br、I、CN、CF₃、OR、R、=O、=S、=NR、=N⁺(O)(R)、=N(OR)、=N⁺(O)(OR)、=N-NRR'、-C(=O)R、-C(=O)OR、-C(=O)NRR'、-NRR'、-N⁺RR'R''、-N(R)C(=O)R'、-N(R)C(=O)OR'、-N(R)C(=O)NR'R''、-SR、-OC(=O)R、-OC(=O)OR、-OC(=O)NRR'、-OS(O)₂(OR)、-OP(=O)(OR)(OR')、-OP(OR)(OR')、-P(=O)(OR)(OR')、-P(=O)(OR)NR'R''、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)₂NR、-S(O)(OR)、-S(O)₂(OR)、-SC(=O)R、-SC(=O)OR、=O、および-SC(=O)NRR'；式中、R、R'、およびR''はそれぞれ独立して、H、C₁~C₁₂アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₆~C₂₀アリール、およびC₂~C₂₀ヘテロシクリルから選択される。置換基はまた、アルキル、アルケニル、アルキニル、炭素環、アリール、およびヘテロアリーラジカル、例えば、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルエチル、ベンジル、およびN-エチルモルホリノ、ならびにそれらの置換された形態の組み合わせでもあり得る。

10

20

30

40

50

【0041】

用語「治療する」および「治療」は、療法治療、および予防的もしくは防御的量の両方をいう。ここでは、目的は、望ましくない生理学的変化または障害、例えば、ガンの発生または拡散を防ぐかまたは速度を低下させる（遅らせる）ことである。本発明の目的のためには、有用な、または望ましい臨床的結果には、症状の緩和、疾患の程度の縮小、疾患状態の安定化（すなわち、悪化しない）、疾患の進行の遅延または速度低下、疾患状態の緩和または軽減、ならびに寛解（部分的であるか完全であるかは問わない）、検出可能であるかまたは不可能であるかを含むが、これらに限定されない。「治療」はまた、治療を受けていない場合に予想される生存性と比較して、生存性がより長くなることをもまた意味することができる。治療が必要なヒトには、症状または障害にすでに罹患しているヒト、症状または障害を有しやすいヒト、あるいは、症状または障害が予防されるヒトを含む。

【0042】

表現「治療有効量」は、(i)特定の疾患、症状、もしくは障害を治療または予防する、(ii)特定の疾患、症状、もしくは障害の1つ以上の症状を弱める、緩和する、または排除する、あるいは、(iii)本明細書中に記載される特定の疾患、症状、もしくは障害の1つ以上の症状の発症を防ぐまたは遅らせる、本発明の化合物の量を意味する。ガンの場合には、治療有効量の薬物によりガン細胞の数が減少する場合があります；腫瘍の大きさが縮小する場合があります；周辺の臓器へのガン細胞の浸潤が阻害される（すなわち、いくらかゆっくりになる、好ましくは、停止する）場合があります；腫瘍の転移を阻害する（すなわち、いくらか遅らせる、好ましくは停止させる）場合があります；腫瘍の増殖をいくらか阻害する場合があります；および/または、ガンに伴う症状の1つ以上をいくらか緩和する場合もある。薬物が既存のガン細胞の増殖を妨げる、および/または死滅させることができる程度について、これは、細胞増殖抑制性である場合、および、/または細胞傷害性である場合もある。ガン治療については、効力は、例えば、疾患の進行までの時間(TTP)を評価すること、および/または応答速度(RR)を決定することによって測定することができる。

【0043】

用語「ガン」および「ガン性」は、管理されていない細胞増殖を、通常は特徴とする、哺乳動物の生理学的症状をいうか、またはそれを記載する。「腫瘍」には、1つ以上のガン性の細胞を含む。ガンの例としては、ガン腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、および白血

病、またはリンパ性悪性疾患が挙げられるがこれらに限定されない。そのようなガンのさらに具体的な例としては以下が挙げられる：扁平細胞ガン（例えば、扁平上皮細胞ガン）、肺ガン（小細胞性肺ガン、非小細胞性肺ガン（「NSCLC」）、肺の腺ガン、肺の扁平上皮ガンを含む）、腹膜のガン、肝細胞ガン、胃ガン（gastric cancer）または胃ガン（stomach cancer）（消化管ガンを含む）、膵臓ガン、膠芽細胞腫、子宮頸ガン、卵巣ガン、肝臓ガン、膀胱ガン、肝ガン（hepatoma）、乳ガン、結腸ガン、直腸ガン、結腸直腸ガン、子宮内膜ガンまたは子宮ガン、唾液腺ガン、腎ガンまたは腎臓ガン、前立腺ガン、外陰部ガン、甲状腺ガン、肝ガン（hepatic carcinoma）、肛門ガン、陰茎ガン、ならびに頭頸部ガン。

【0044】

「化学療法薬」は、ガンの治療に有用な化合物である。化学療法薬の例としては、以下が挙げられる：エルロチニブ（Erlotinib）（TARCEVA（登録商標）、Genentech/OSI Pharm.）、ボルテゾミブ（Bortezomib）（VELCADE（登録商標）、Millennium Pharm.）、フルヴェストラント（Fulvestrant）（FASLODEX（登録商標）、AstraZeneca）、スーテント（Sutent）（SU11248、Pfizer）、レトロゾール（Letrozole）（FEMARA（登録商標）、Novartis）、メシル酸イマチニブ（Imatinib mesylate）（GLEEVEC（登録商標）、Novartis）、PTK787/ZK 222584（Novartis）、オキサリプラチン（Oxaliplatin）（Eloxatin（登録商標）、Sanofi）、5-FU（5-フルオロウラシル）、ロイコボリン（Leucovorin）、ラパマイシン（Rapamycin）（シロリムス（Sirolimus）、RAPAMUNE（登録商標）、Wyeth）、ラパチニブ（lapatinib）（TYKERB（登録商標）、GlaxoSmithKline PLC）、ロナファルニブ（Lonafarnib）（SCH 66336）、ソラフェニブ（Sorafenib）（BAY43-9006、Bayer Labs）、およびゲフィチニブ（Gefitinib）（IRESSA（登録商標）、AstraZeneca）、AG1478、AG1571（SU5271；Sugen）、アルキル化剤（例えば、チオテパおよびCYTOXAN（登録商標）シクロホスファミド）；スルホン酸アルキル類（例えば、ブスルファン、インプロスルファン、およびピボスルファン）；アジリジン類（例えば、ベンゾドーパ（benzodopa）、カルボコン、メツレドーパ（meturedopa）、およびウレドーパ（uredopa））；エチレンイミン類およびメチラメラミン類（アルトレートアミン（altretamine）、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド（triethylenethiophosphoramidate）およびトリメチロロメラミン（trimethylolomelamine）を含む）；アセトゲニン類（特に、ブラタシンおよびブラタシノン）；カンプトセシン（合成類似体であるトポテカンを含む）；プリオスタチン；カリスタチン（callystatin）；CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成類似体を含む）；クリプトフィシン類（特に、クリプトフィシン1およびクリプトフィシン8）；ドラスタチン；ズオカルマイシン（合成類似体、KW-2189およびCB1-TM1を含む）；エレウテロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン（sarcodictyin）；スポンジスタチン；ナイトロジェンマスタード（例えば、クロランブシル、クロロナファジン（chlornaphazine）、コロホスファミド（cholophosphamide）、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシドヒドロクロリド、メルファラン、ノベンビチン（novembichin）、フェネステリン（phenestherine）、プレドニムスチン（prednimustine）、トロフォスファミド（trofosfamide）、ウラシルマスタード）；ニトロスレアス（nitrosureas）（例えば、カルムスチン、クロロゾトシン（chlorozotocin）、フォテムスチン（fotemustine）、ロムスチン、ニムスチン、およびラニムスチン）；抗生物質、例えば、エネジイン抗生物

10

20

30

40

50

質（例えば、カリケアマイシン（calicheamicin）（特に、カリケアマイシン 1 I およびカリケアマイシン I 1（例えば、Agnew Chem Intl. ed. Engl. 33: 183 - 186（1994）を参照のこと）；ダイネマイシン（ダイネマイシン（dynemicin）Aを含む）；ビスホスホネート（例えば、クロドロネートエスペラマイシン）；ならびに、ネオカルチノスタチン発色団および関連する色素タンパク質エネジイン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン類（aclacinomysins）、アクチノマイシン、オースラマイシン（authramycin）、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン（cactinomycin）、カラビシン（carabycin）、カルミノマイシン、カルジノフィリン（carzinophilin）、クロモマイシン類、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン（detorubicin）、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、アドリアマイシン（ADRIAMYCIN）（登録商標）（ドキソルピシン）、モルホリノ - ドキソルピシン、シアノモルホリノ - ドキソルピシン、2 - ピロリノ - ドキソルピシン、およびデオキシドキソルピシン）、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マーセロマイシン（marcellomycin）、マイトマイシン（例えば、マイトマイシン C）、マイコフェノール酸（mycophenolic acid）、ノガラマイシン（nogalamycin）、オリボマイシン（olivomycins）、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン（potfiromycin）、ピューロマイシン、ケラマイシン（quelamycin）、ロドルピシン（rodorubicin）、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン（tubercidin）、ウベニメクス、ジノスタチン（zinostatatin）、ゾルピシン（zorubicin）；代謝拮抗剤（例えば、メトトレキセートおよび5 - フルオロウラシル（5 - FU））；葉酸類似体（例えば、デノプテリン（denopterin）、メトトレキセート、プテロプテリン（pteropterin）、トリメトレキセート（trimetrexate））；プリン類似体（例えば、フルダラビン（fludarabine）、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン）；ピリミジン類似体（例えば、アンシタビン、アザシチジン（azacitidine）、6 - アザウリジン（azauridine）、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン（enocitabine）、フロキシウリジン（floxuridine））；アンドロゲン類（例えば、カルステロン（calusterone）、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン（testolactone））；抗副腎剤（例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン）；葉酸リプレニッシャー（replenisher）（例えば、フロリン酸（frolinic acid））；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン（amsacrine）；ベストラブシル（bestrabucil）；ピサントレン（bisantrene）；エダトラキセート（edatraxate）；デフォファミン（defofamine）；デメコルシン（demecolcine）；ジアジコン（diaziquone）；エルフォルニチン（elfornithine）；酢酸エリプチニウム（elliptinium）；エポチロン（epothilone）；エトグルシド（etoglucid）；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダイニン（lonidainine）；メイタンシノイド（maytansinoid）類（例えば、メイタンシン（maytansine）およびアンサミトシン（ansamitocine））；ミトグアゾン（mitoguazone）；ミトキサントロン；モピダンモール（mopidanmol）；ニトラエリン（nitraerine）；ペントスタチン；フェナメット（phenamet）；ピラルピシン；ロソキサントロン（losoxantrone）；ポドフィリン酸（podophyllinic acid）；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）多糖類複合体（JHS Natural Products, Eugene, OR）；ラゾキサン（razoxane）；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム（spirogermanium）；テニウアゾン酸（tenuazonic acid）；トリアジコン（triaziquone）

); 2, 2', 2'' - トリクロロトリエチルアミン; トリコテセン類 (特に、T - 2 毒素、ベラクリン (verracurin) A、ロリジン (roridine) A、およびアングイジン (anguidine)); ウレタン; ビンデシン; ダカルバジン; マンノムスチン (mannomustine); ミトブロニトール; ミトラクトール (mitolactol); ピボブロマン (pipobroman); ガシトシン (gacytosine); アラビノシド (「Ara - C」); シクロホスファミド; チオテパ; タキソイド類 (例えば、TAXOL (登録商標) (パクリタキセル; Bristol - Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.)), ABRAXANE (登録商標) (Cremophor 無添加)、パクリタキセルのアルブミンによって操作されたナノ粒子処方物 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois)、および TAXOTERE (登録商標) (ドキシタキセル; Rhone - Poulenc Rorer, Antony, France); クロランブシル; GEMZAR (登録商標) (ゲムシタピン); 6 - チオグアニン; メルカプトプリン; メトトレキセート; 白金類似体 (例えば、シスプラチン、およびカルボプラチン); ビンブラスチン; エトボシド (VP - 16); イホスファミド; マイトキサントロン; ピンクリスチン; NAVELBINE (登録商標) (ビノレルビン); ノバントロン (novantrone); テニボシド; エダトレキセート (edatrexate); ダウノマイシン; アミノプテリン; カペシタビン (capecitabine) (XEL) DA (登録商標)、Hoffman La Roche Inc); イバンドロナート (ibandronate); CPT - 11; トポイソメラーゼ阻害剤 RFS 2000; ジフルオロメチロールニチン (DMFO); レチノイド類 (例えば、レチノイン酸); カペシタビン (capecitabine); ならびに、上記の任意のものの薬学的に許容される塩、酸、および誘導体。

【0045】

以下もまた、「化学療法薬」の定義に含まれる: (i) 腫瘍に対するホルモン作用を調節または阻害するように作用する抗ホルモン剤 (例えば、抗エストロゲンおよび選択的エストロゲン受容体調節物質 (SERMs) (例えば、タモキシフェン (NOLVADEX (登録商標); クエン酸タモキシフェン)、ラロキシフェン (raloxifene)、ドロロキシフェン (droloxifene)、4 - ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン (trioxifene)、ケオキシフェン (keoxifene)、LY117018、オナプリストン (onapristone)、および FARESTON (登録商標) (クエン酸トレミフェン) を含む)); (ii) 副腎中でのエストロゲンの産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤 (例えば、4 (5) - イミダゾール類、アミノグルテチミド、MEGASE (登録商標) (酢酸メゲストロール)、AROMASIN (登録商標) (エキセメスタン; Pfizer)、フォルメスタン、ファドロゾール、RIVISOR (登録商標) (ボロゾール)、FEMARA (登録商標) (レトロゾール、Novaritis)、および ARIMIDEX (登録商標) (アナストロゾール; AstraZeneca)); (iii) 抗アンドロゲン (例えば、フルタミド (flutamide)、ニルタミド (nilutamide)、ピカルタミド、ロイプロリド、およびゴセレリン); および、トロキサシタビン (troxacitabine) (1, 3 - ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体); (iv) プロテインキナーゼ阻害剤; (v) 脂質キナーゼ阻害剤; (vi) アンチセンスオリゴヌクレオチド (特に、付着細胞の増殖に結びつくシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えば、PKC - 、Ralf、および H - Ras); (vii) リボザイム (例えば、VEGF 発現阻害剤 (例えば、ANGIOZYME (登録商標)) および HER2 発現阻害剤; (viii) 遺伝子治療ワクチン等のワクチン (例えば ALLOVECTIN (登録商標)、LEUVECTIN (登録商標)、および VAXID (登録商標); PROLEUKIN (登録商標) rIL - 2); トポイソメラーゼ 1 阻害剤 (例えば、LURTOTECAN (登録商標)); ABARELIX (登録商標) rmRH; (ix) 抗血管形成剤 (例えば、ベバシズマブ (bevacizumab) (AVASTIN (登録商標)) およ

び LUCENTIS (登録商標)、Genentech); (x) 治療用抗体 (例えば、HERCEPTIN (登録商標)、AVASTIN (登録商標)、LUCENTIS (登録商標)); (xi) 抗体-薬物結合体 (例えば、MYLOTARG (登録商標)); ならびに (xii) 上記の任意のものの薬学的に許容される塩、酸、および誘導体。

【0046】

用語「プロドラッグ」には、本出願で使用される場合には、もとの化合物または薬物と比較して細胞に対する細胞毒性が低く、より活性の高いもとの形態に酵素的に、または加水分解によって活性化あるいは変換することができる、本発明の化合物の前駆体または誘導体形態を意味する。例えば、Wilman, 「Prodrugs in Cancer Chemotherapy」, Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375 - 382, 第615版、Meeting Belfast (1986)、および Stellaら、「Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery」, Directed Drug delivery, Borchardtら (編)、247 - 267頁, Humana Press (1985) を参照のこと。本発明のプロドラッグには以下を含むが、これらに限定されない: ホスフェートを含むプロドラッグ、チオホスフェートを含むプロドラッグ、サルフェートを含むプロドラッグ、ペプチドを含むプロドラッグ、D-アミノ酸変性プロドラッグ、グリコシル化プロドラッグ、 β -ラクタムを含むプロドラッグ、任意で置換されたフェノキシアセトアミドを含むプロドラッグ、任意で置換されたフェニルアセトアミドを含むプロドラッグ、より活性の高い細胞毒のない薬剤に変換させることができる5-フルオロシトシンおよび他の5-フルオロウリジンプロドラッグ。本発明で使用するプロドラッグ形態に誘導することができる細胞毒性の薬物の例には、本発明の化合物と上記の化学療法薬を含むが、これらに限定されない。

【0047】

「代謝産物」は、特異的な化合物またはその塩の、体内での代謝によって生産された産物である。化合物の代謝産物は、当該分野で公知の日常的に使用される技術、および本明細書中に記載される試験のような試験を使用して決定されたそれらの活性を使用して同定することができる。そのような産物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的切断などによって生じ得る。したがって、本発明には、本発明の化合物の代謝産物 (本発明の化合物を、その代謝産物を生じさせるために十分な時間、哺乳動物と接触させる工程を含むプロセスによって生産される化合物を含む) を含む。

【0048】

「リボソーム」は、哺乳動物への薬物 (例えば、本明細書中に開示される c-Met 阻害剤、および任意で、化学療法薬) の送達に有用な様々なタイプの脂質、リン脂質、および/または界面活性剤から構成された小さい小胞である。リボソームの成分は、生体膜の脂質の配置と類似している二重層の形態に一般的に配置される。

【0049】

用語「パッケージ挿入物」は、そのような治療用産物の使用に関する適応症、使用法、投与量、投与、禁忌、および/または注意についての情報を含む、治療用産物の商業的パッケージの中に習慣的に含められる説明書をいうように使用される。

【0050】

用語「キラル」は、鏡像となる対の重ね合わさらない (non-superimposable) 特性を有している分子をいい、一方、用語「アキラル」は、それらの鏡像となる対と重なり合う分子をいう。

【0051】

用語「立体異性体」は、同じ化学的構成を有しているが、空間の中での原子または基の配置に関しては異なる化合物をいう。

【0052】

「ジアステレオマー」は、2つ以上のキラル中心を有しており、その分子が互いに鏡像

10

20

30

40

50

ではない立体異性体をいう。ジアステレオマーは、様々な物理的特性（例えば、融点、沸点、スペクトル特性、および反応性）を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動およびクロマトグラフィーのような高解像度の分析手順下で分離させることができる。

【0053】

「光学異性体」は、互いに重なり合わない鏡像である化合物の2つの立体異性体をいう。

【0054】

本明細書中で使用される立体化学的定義および規則は、一般的には、S. P. Parker, 編, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; および Eliel, E. and Wilen, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994 に従う。本発明の化合物には、非対称、またはキラル中心を含む場合があり、したがって、異なる立体異性体の形態で存在する場合がある。本発明の化合物の全ての立体異性体形態（ジアステレオマー、光学異性体、およびアトロプ異性体を含むがこれらに限定されない）、ならびにそれらの混合物（例えば、ラセミ混合物）は、本発明の一部を構成することが意図される。多くの有機化合物は、任意で活性な形態で存在する、すなわち、これらは、平面偏光の平面に対して回転する能力を有している。状況に応じた活性な化合物の記載においては、前におかれるDおよびL、またはRおよびSが、そのキラル中心についての分子の絶対的立体配置を記載するために使用される。前に置かれるdおよびl、または(+)および(-)は、化合物による平面偏光の回転の符号を記載するために使用され、(-)またはlは、化合物が左旋性であることを意味する。(+)またはdが前に置かれた化合物は右旋性である。所定の化学構造について、これらの立体異性体は、それらが互いに鏡像であることを除き、同じである。特異的な立体異性体はまた、光学異性体とも呼ばれる場合があり、そのような異性体の混合物は、多くの場合は光学異性体混合物と呼ばれる。光学異性体の50:50の混合物は、ラセミ混合物またはラセミ化合物と呼ばれ、これは、これらが化学反応またはプロセスにおいて立体選択性または立体特異性について選択されていない場合に存在し得る。用語「ラセミ混合物」および「ラセミ化合物」は、光学活性を有していない、2つの光学異性体種の等モルの混合物をいう。

【0055】

用語「互変異性体」または「互変異性形態」は、低エネルギーのバリアを介して相互変換することができる、違ったエネルギーの構造的異性体をいう。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピック（prototropic）互変異性体としても知られている）には、プロトンの移動による相互変換（例えば、ケト-エノール異性化、およびイミン-エナミン異性化）を含む。原子価互変異性体には、いくつかの結合電子の認識による相互変換を含む。

【0056】

「塩」は、本明細書中で使用されるとき、本発明の化合物の有機塩または無機塩をいう。例示的な塩としては以下が挙げられるが、これらに限定されない：硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酸性酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシナート（gentisinate）、フマル酸塩、グルクロン酸塩、グルクロン酸塩、サッカラート、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、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、およびパモ酸塩（すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)）塩。塩には、別の分子（例えば、酢酸イオン、コハク酸イオン、または他の対イオン）を含むものが含まれ得る。対イオンは、もとの化合物の電荷を安定化させる任意の有機または無機部分であり得る。さらに、塩には、その構造の中に1つ以上の電荷を有し

ている原子を含む場合がある。電荷を有している複数の原子が塩の一部である事例は、複数の対イオンを有する可能性がある。したがって、塩は、1つ以上の電荷を有している原子、および/または1つ以上の対イオンを有することができる。

【0057】

本発明の化合物が塩基である場合には、所望される塩は、当該分野で利用することができる任意の適切な方法（例えば、遊離の塩基の無機酸（例えば、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など）での処理、または有機酸（例えば、酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸（例えば、グルクロン酸、またはガラクトン酸）、ヒドロキシ酸（例えば、クエン酸または酒石酸）、アミノ酸（例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸）、芳香族酸（例えば、安息香酸、または桂皮酸）、スルホン酸（例えば、p-トルエンスルホン酸、またはエタンスルホン酸）など）の処理）によって調製することができる。

10

【0058】

本発明の化合物が酸である場合には、所望される塩は、任意の適切な方法（例えば、遊離の酸の、無機塩基または有機塩基（例えば、アミン（1級、2級、もしくは3級）、アルカリ金属水酸化物、またはアルカリ土類金属水酸化物など）での処理）によって調製することができる。適切な塩の代表的な例としては以下が挙げられるが、これらに限定されない：アミノ酸（例えば、グリシン、およびアルギニン）、アンモニア、1級、2級、および3級アミン、および環状アミン（例えば、ピペラジン、モルホリン、およびピペラジン）に由来する有機塩、ならびに、ナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、およびリチウムに由来する無機塩。

20

【0059】

特定の実施形態においては、塩は薬学的に許容される塩である。表現「薬学的に許容される」は、物質または組成物が、他の成分を含む処方物、および/またはそれを用いて治療される哺乳動物と、化学的に、および/または毒物学的に適合しなければならないことを示す。

【0060】

式Iの化合物にはまた、そのような化合物の塩も含まれ、これは、必ずしも薬学的に許容される塩ではなく、式Iの化合物の調製および/または精製のため、ならびに/あるいは式Iの化合物の光学異性体の分離のための中間体として有用なものである場合もある。

30

【0061】

「溶媒和物」は、1つ以上の溶媒分子と本発明の化合物の会合物または複合体をいう。溶媒和物を形成する溶媒の例としては、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、およびエタノールアミンが挙げられるが、これらに限定されない。用語「水和物」は、溶媒分子が水である複合体をいう。

【0062】

用語「保護基」または「Pg」は、特定の官能性をブロックするかまたは保護し、一方で、化合物の他の官能基を反応させるために一般的に使用される置換基をいう。例えば、「アミノ保護基」は、化合物の中のアミノ官能性をブロックするかまたは保護する、アミノ基に結合する置換基である。適切なアミノ保護基としては、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル（BOC）、ベンジルオキシカルボニル（CBZ）、および9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル（Fmoc）が挙げられる。同様に、「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシ官能性をブロックするかまたは保護するヒドロキシ基の置換基をいう。適切な保護基としては、アセチルおよびシリルが挙げられる。「カルボキシ保護基」は、カルボキシ官能性をブロックするかまたは保護するカルボキシ基の置換基をいう。一般的なカルボキシ保護基としては、-CH₂CH₂SO₂Ph、シアノエチル、2-（トリメチルシリル）エチル、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、2-（p-トルエンスルホニル）エチル、2-（p-ニトロフェニルスルフェニル）エチル、2-（ジフェニルホスフィノ）-エチル、ニトロエチルなどが挙げられる。保護基および

40

50

それらの使用の一般的な記載については、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991を参照のこと。

【0063】

用語「本発明の化合物 (compound)」および「本発明の化合物 (compounds)」、および「式 I の化合物」には、式 I の化合物、および立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、塩、ならびにそれらの薬学的に許容されるプロドラッグを含む。

【0064】

用語「哺乳動物」には、ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、およびヒツジ、ならびに家禽類を含むが、これらに限定されない。

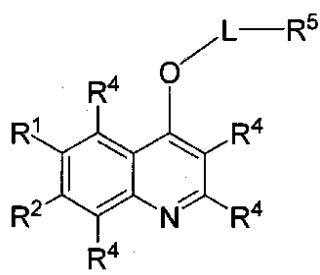
【0065】

C-MET 阻害因子化合物

本発明により、c-Met によって調節される疾患、症状、および/または障害の治療に有用である可能性がある、キノリン化合物およびその薬学的処方物が提供される。さらに具体的には、本発明により、式 I の化合物：

【0066】

【化 5】



20

および立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、塩、ならびに、それらの薬学的に許容されるプロドラッグが提供される。式中：

R^1 、 R^2 、および R^4 は、H、F、Cl、Br、I、CN、 $-(CR^{14}R^{15})_t$ NR¹⁰R¹¹、 $-C(=Y)R^{10}$ 、 $-C(=Y)OR^{10}$ 、 $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{12}(CR^{14}R^{15})_t$ NR¹⁰R¹¹、 $-NO_2$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=Y)R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(=Y)R^{10}$ 、 $-OC(=Y)OR^{10}$ 、 $-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-OP(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-P(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-SC(=Y)R^{10}$ 、 $-SC(=Y)OR^{10}$ 、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、および C_1-C_{20} ヘテロアリールから独立して選択される。ここでは、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、任意で、F、Cl、Br、I、CN、CF₃、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-C(=Y)R^{10}$ 、 $-C(=Y)OR^{10}$ 、 $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_n$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(=Y)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=Y)OR^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{10}$ 、 $=NR^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(=Y)R^{10}$ 、 $-OC(=Y)OR^{10}$ 、 $-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-OS(O)_2(OR^{10})$ 、 $-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-OP(OR^{10})(OR^{11})$ 、 SR^{10} 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)(OR^{10})$ 、 $-S(O)_2(OR^{10})$ 、 $-SC(=Y)R^{10}$ 、 $-SC(=Y)OR^{10}$ 、

30

40

50

- $SC(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(CR^{14}R^{15})_t-NR^{12}C(=O)(CR^{14}R^{15})NR^{10}R^{11}$ 、および $-(CR^{14}R^{15})_t-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択される 1 つ以上の基で置換され、

ただし、 R^1 および R^2 のうちの少なくとも 1 つは H ではない；

L は、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、または C_1-C_{20} ヘテロアリールであり、ここでは、上記カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、 R^4 および R^{10} から独立して選択される 1 つ以上の基で置換され、ただし、L はナフチルではない；

R^5 は、 $-C(=Y)R^{13}$ 、 $-C(=Y)NR^{10}R^{13}$ 、 $-NR^{10}R^{13}$ 、 $-NR^{10}C(=Y)R^{13}$ 、 $-NR^{10}C(=Y)OR^{13}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})C(=Y^2)NR^{10}R^{11}$ 、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、または C_1-C_{20} ヘテロアリールであり、ここでは、上記カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、任意で、オキソ、F、Cl、Br、I、 SO_2R^c 、CN、 OR^a 、 $(CH_2)_n-NR^aR^b$ 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $CR^aC(=O)R^b$ 、 $NHSO_2R^c$ 、 CF_3 、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 $(CH_2)_n-(C_6-C_{20}$ アリール)、 $(CH_2)_n$ -シクロアルキル、 $CH(OH)$ -アリール、 $CH(CO_2CH_3)$ アリール、および $(CH_2)_n-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) から独立して選択される 1 つ以上の基で置換され、1 つ以上の基の任意のアリールまたはヘテロアリールは、任意で、1 つ以上の R^d で置換される；

R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は、独立して、H、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、または C_1-C_{20} ヘテロアリールであり、ここでは、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、任意で、F、Cl、Br、I、 SO_2R^c 、CN、 OR^a 、 NR^aR^b 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $CR^aC(=O)R^b$ 、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_1-C_6 アルキル、 CH_2OH 、もしくは SO_2Me で任意で置換された C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、ならびに、 C_1-C_6 アルキルで任意で置換された C_1-C_{20} ヘテロアリールから選択される 1 つ以上の基で置換される、

あるいは、 R^{10} と R^{11} は、任意でそれらが結合する窒素とともに、飽和した、部分的に不飽和の、または完全に不飽和の C_3-C_{20} 複素環を形成し、これには、任意で、N、O、または S から選択される 1 つ以上のさらなる環原子が含まれ、ここでは、上記複素環は、任意で、オキソ、 $(CH_2)_nOR^a$ 、 NR^aR^b 、 CF_3 、F、Cl、Br、I、 SO_2R^3 、 $C(=O)R^a$ 、 $NR^{10}C(=Y)R^{11}$ 、 $C(=Y)NR^{10}R^n$ 、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、および C_1-C_{20} ヘテロアリールから独立して選択される 1 つ以上の基で置換される；

R^{13} は、H、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CR^{14}R^{15})_n$ -シクロアルキル、 $-(CR^{14}R^{15})_n$ -ヘテロシクリル、 $-(CR^{14}R^{15})_n$ -アリール、 $-(CR^{14}R^{15})_n$ -ヘテロアリール、 $(CR^{14}R^{15})_n-O-(CR^{14}R^{15})_m$ -アリール、 $(CR^{14}R^{15})-N(SO_2R^a)-(CR^{14}R^{15})R^{11}$ 、 $(CR^{14}R^{15})_n$ -ヘテロシクリル- $(CR^{14}R^{15})_t$ -アリール、または $(CR^{14}R^{15})-NR^{10}C(=O)$ アリールであり、ここでは、上記シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール部分は、任意で、F、Cl、Br、I、オキソ、 SO_2R^c 、CN、 OR^a 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 NR^aR^b 、 $NR^aC(=O)R^b$ 、 $O-(CH_2)$ -アリール、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケ

10

20

30

40

50

ニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_3 - C_{12}$ カルボシクリル、 $C_2 - C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_6 - C_{20}$ アリール、および $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリールから独立して選択される 1 つ以上の基で置換される；

各々の R^{14} および R^{15} は、独立して、 H 、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、または $(CH_2)_t$ - アリールであるか、

あるいは、 R^{14} と R^{15} は、それらが結合する原子とともに、飽和した、または部分的に不飽和の $C_3 - C_{12}$ 炭素環を形成する、

あるいは、 R^{10} と R^{15} は、それらが結合する原子とともに、飽和した、または部分的に不飽和の $C_2 - C_{12}$ 複素環 (heterocyclic ring) を形成する、

あるいは、 R^{14} は存在せず、 R^{10} と R^{15} は、それらが結合する原子とともに、5 ~ 6 員のヘテロアリール環を形成する、

あるいは、 R^{12} と R^{14} は、それらが結合する原子とともに、飽和した、または部分的に不飽和の $C_2 - C_{12}$ 複素環 (heterocyclic ring) を形成する；

R^a および R^b は、独立して、 H 、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_3 - C_{12}$ カルボシクリル、 $C_2 - C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_6 - C_{20}$ アリール、または $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリールであり、ここでは、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、任意で、1 つ以上のアルキル基で置換される；

R^c は、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、または $C_6 - C_{20}$ アリールであり、ここでは、上記アルキルおよびアリールは、任意で、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OR^a 、および $C(=O)N$ $R^a R^b$ から独立して選択される 1 つ以上の基で置換される；

R^d は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 $SO_2 R^c$ 、 CN 、 OR^a 、 $NR^a R^b$ 、 $C(=O)NR^a R^b$ 、 $CR^a C(=O)R^b$ 、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_6 - C_{20}$ アリール、または $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリールである；

Y 、 Y^1 、および Y^2 は、独立して、 O または S である；

t は、1、2、3、4、5、または 6 である；

n および m は、独立して、0、1、2、3、4、5、または 6 である。

【0067】

特定の実施形態においては、 R^1 および R^2 のうちの一方、または両方が $-OR^{10}$ であり、ここでは、 R^{10} は、 $C_1 - C_{12}$ アルキルである。例えば、1 つの実施形態においては、 R^1 および R^2 のうちの一方、または両方がメトキシである。

【0068】

他の実施形態においては、 R^1 および R^2 のうちの一方、または両方が $-OR^{10}$ であり、ここでは、 R^{10} は、 $NR^a R^b$ で置換された $C_1 - C_{12}$ アルキル、または $C_2 - C_{20}$ ヘテロシクリルであり、ここでは、上記ヘテロシクリルは、任意で、 $C_1 - C_6$ アルキル、 CH_2OH 、または $SO_2 Me$ で置換される。

【0069】

例示的な実施形態には以下の構造を含む：

【0070】

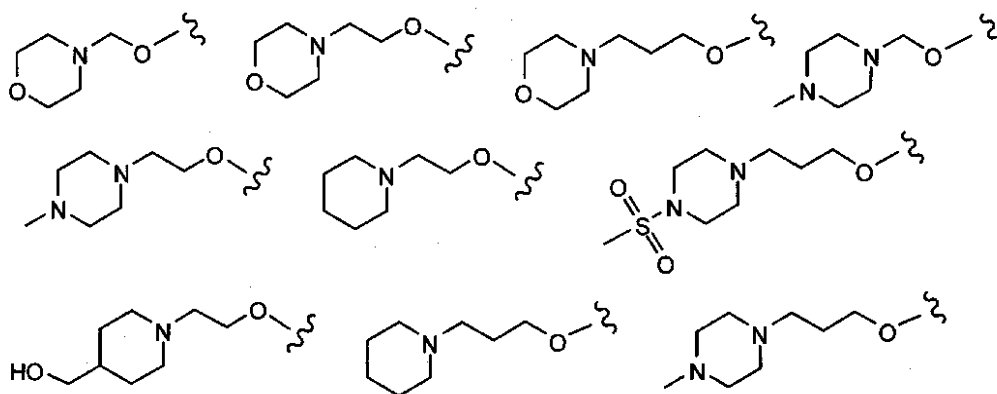
10

20

30

40

【化6】



10

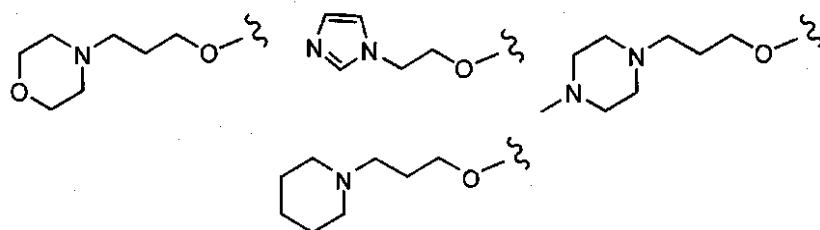
式中、波線は、キノリン環への結合部位である。

【0071】

他の実施形態においては、 R^1 はメトキシであり、 R^2 は、以下から選択される：

【0072】

【化7】



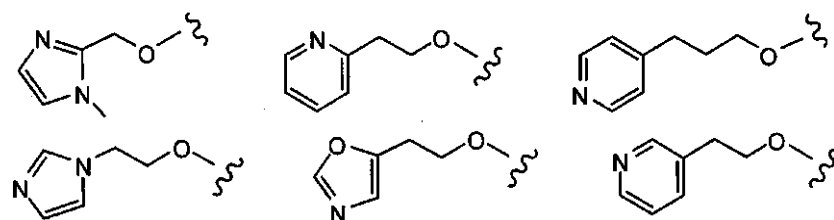
20

他の実施形態においては、 R^1 および R^2 のうち的一方、または両方が $-OR^{10}$ であり、ここでは、 R^{10} は、 $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリールで置換された $C_1 - C_{12}$ アルキルであり、ここでは、上記ヘテロアリールは、任意で、 $C_1 - C_6$ アルキルで置換される。例示的な実施形態には以下の構造を含む：

【0073】

30

【化8】



式中、波線は、キノリン環への結合部位である。

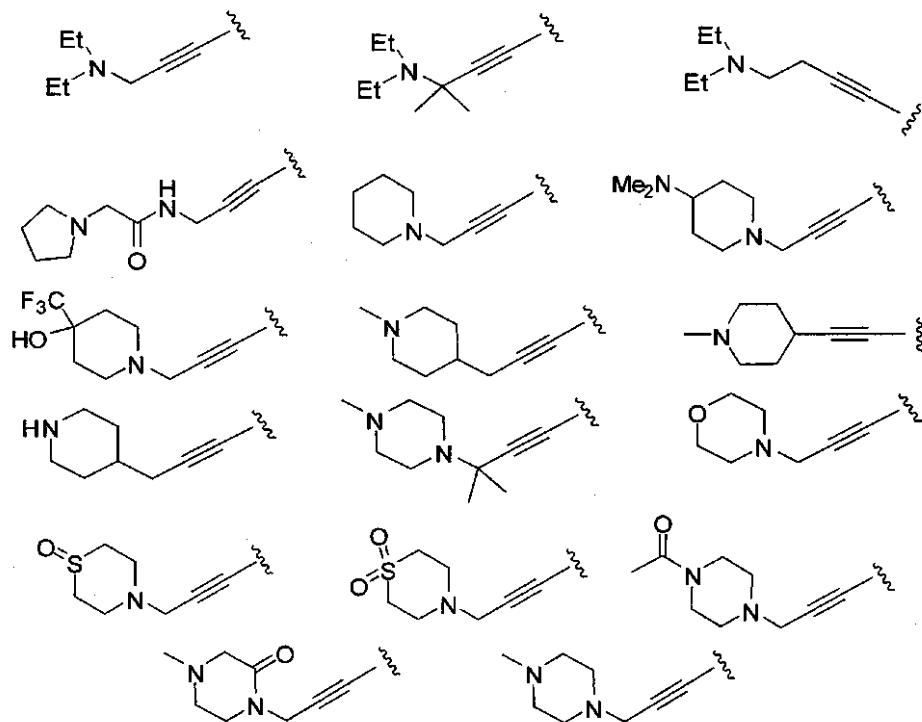
【0074】

40

他の実施形態においては、 R^1 および R^2 のうち的一方、または両方が、独立して、以下の例示的な構造を含む、 $-(CR^{14}R^{15})_t - NR^{12}C(=O)(CR^{14}R^{15})NR^{10}R^{11}$ または $-(CR^{14}R^{15})_t NR^{10}R^{11}$ で置換された $C_2 - C_8$ アルキニルから選択される：

【0075】

【化 9】



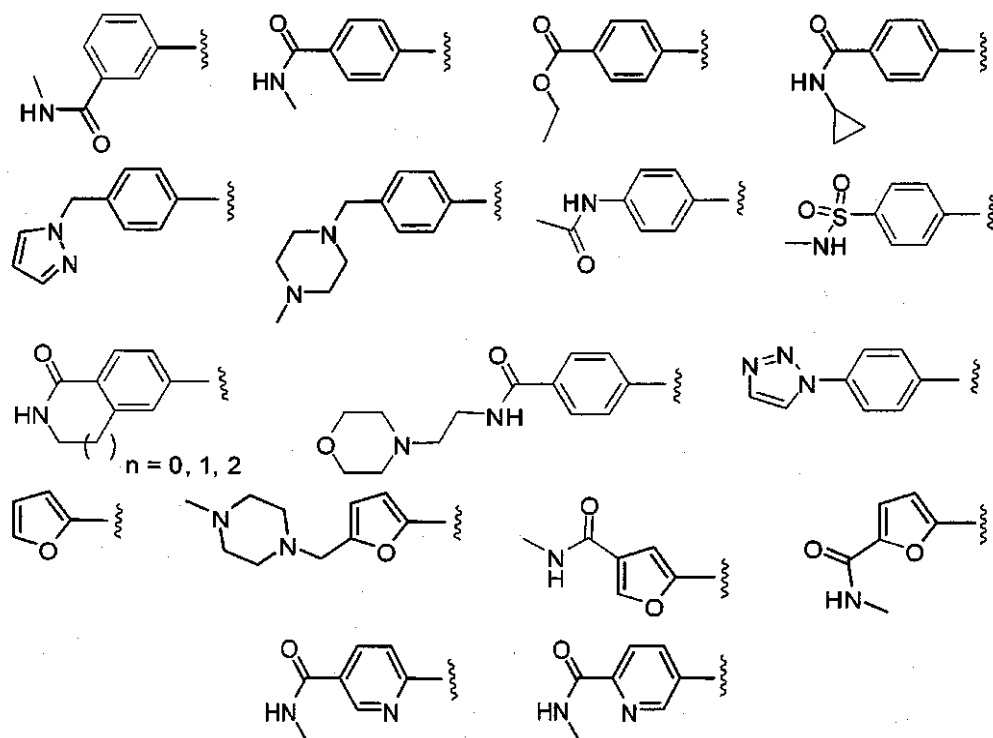
10

20

他の実施形態においては、 R^1 および R^2 のうち的一方、または両方が、独立して、以下の例示的な構造を含む、任意で置換されたアリールまたはヘテロアリールから選択される：

【0076】

【化 10】



30

40

他の実施形態においては、 R^1 および R^2 のうち的一方、または両方が、独立して、 -

50

$C(=O)NR^{10}R^{11}$ または $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{10}R^{11}$ から選択され得る。

【0077】

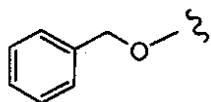
他の実施形態においては、 R^1 および R^2 のうち的一方、または両方が、独立して、 OR^{10} 、 $NR^{10}R^{11}$ 、ヘテロシクリル、およびヘテロアリアルから独立して選択された1つ以上の基で任意で置換されたアルキルである。例として、メチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、および $-CH(OH)CH_2OH$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0078】

他の実施形態においては、 R^1 および R^2 のうち的一方、または両方が、独立して、以下の例示的な構造を含む $-OR^{10}$ である：

【0079】

【化11】



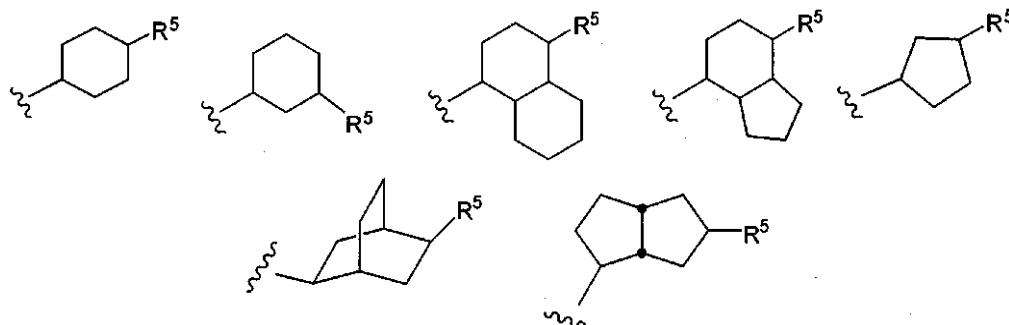
例示的な実施形態においては、各 R^4 は H である。

【0080】

特定の実施形態においては、 $L-R^5$ は、以下の例示的な構造を含む ($C_3 - C_{12}$ カルボシクリル) $-R^5$ であり：

【0081】

【化12】



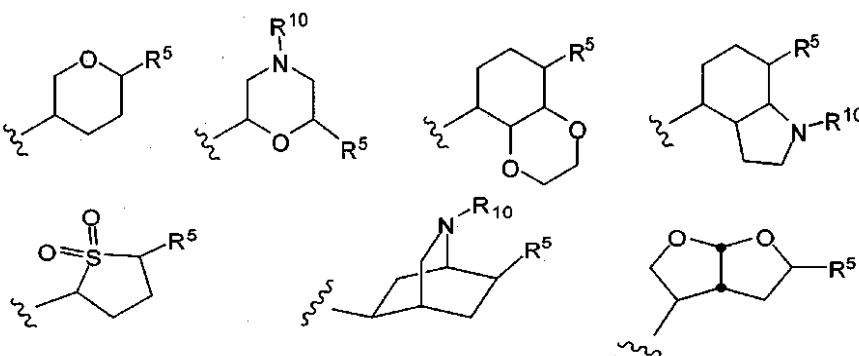
式中、波線は、キノリン環の4 - オキシ位置への結合点を示す。

【0082】

特定の実施形態においては、 $L-R^5$ は ($C_2 - C_{20}$ ヘテロシクリル) $-R^5$ であり、ここでは、上記ヘテロシクリルは、任意で置換され、以下の例示的な構造を含む：

【0083】

【化13】



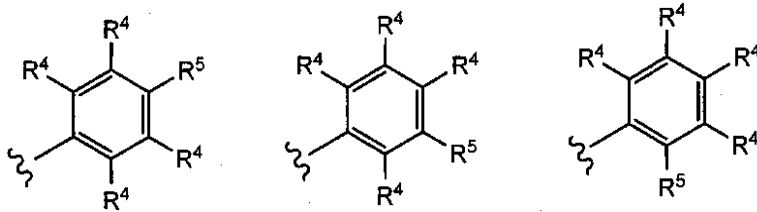
式中、波線は、キノリン環の4 - オキシ位置への結合点を示す。

【0084】

特定の実施形態においては、 $L - R^5$ は $(C_6 - C_{20} \text{ アリール}) - R^5$ であり、ここでは、上記アリールは、任意で置換され、以下の例示的な構造を含む：

【0085】

【化14】



10

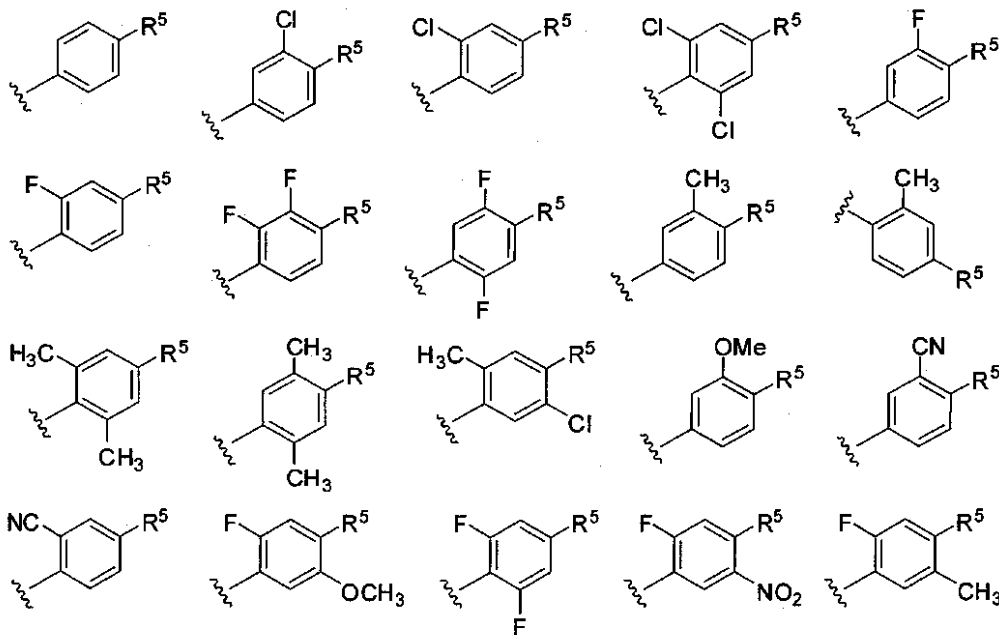
式中、波線は、キノリン環の4 - オキシ位置への結合点を示し、各 R^4 は、互いに独立している。

【0086】

$L - R^5$ が $(C_6 - C_{20} \text{ アリール}) - R^5$ である例示的な実施形態には以下の構造を含む：

【0087】

【化15】



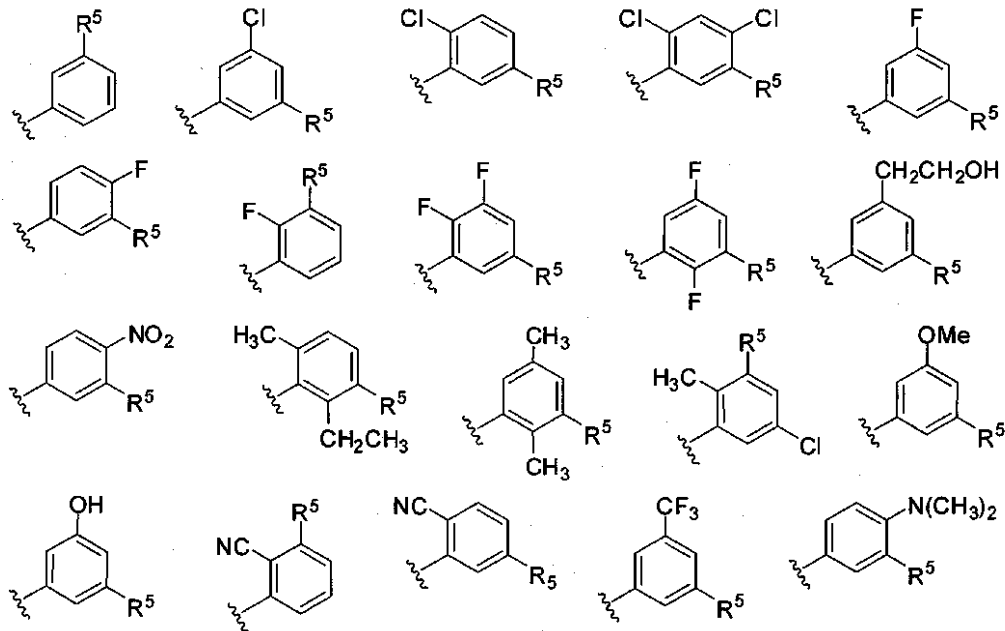
20

30

$L - R^5$ が $(C_6 - C_{20} \text{ アリール}) - R^5$ である他の例示的な実施形態には以下の構造を含む：

【0088】

【化 16】



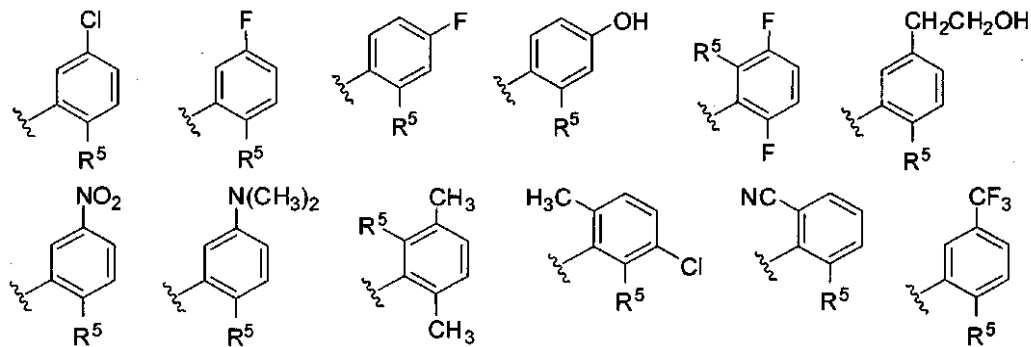
10

L - R⁵ が (C₆ - C₂₀ アリール) - R⁵ である他の例示的な実施形態には以下の構造を含む：

20

【0089】

【化 17】

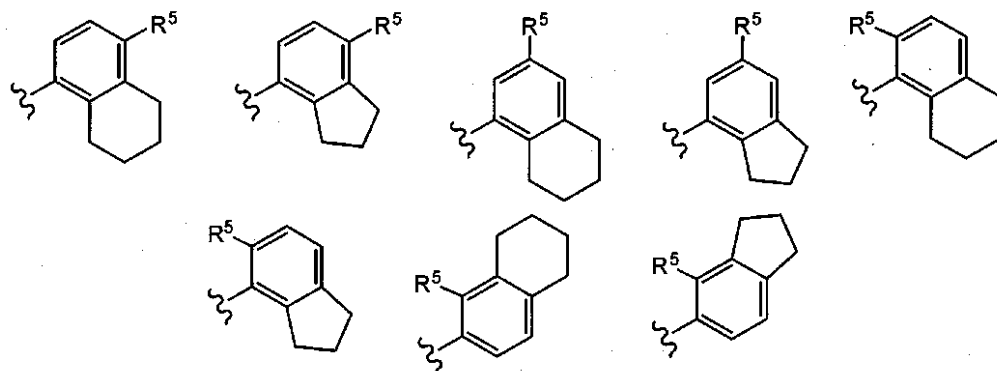


30

L - R⁵ が (C₆ - C₂₀ アリール) - R⁵ である他の例示的な実施形態には以下の構造を含む：

【0090】

【化 18】



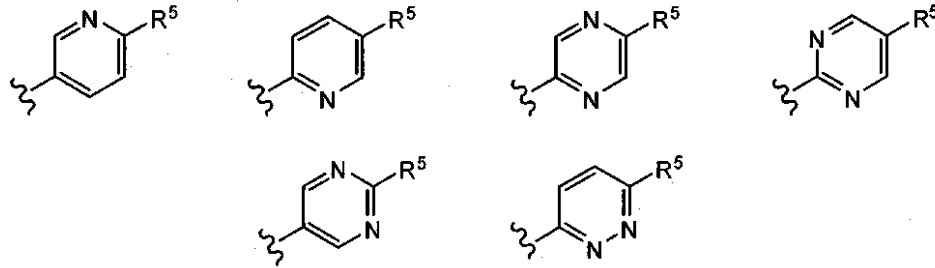
40

L - R⁵ が (C₁ - C₂₀ ヘテロアリール) - R⁵ である特定の実施形態においては、例示的な実施形態には以下の構造を含む：

【0091】

50

【化 19】



式中、波線は、キノリン環の 4 - オキシ位置への結合点を示す。

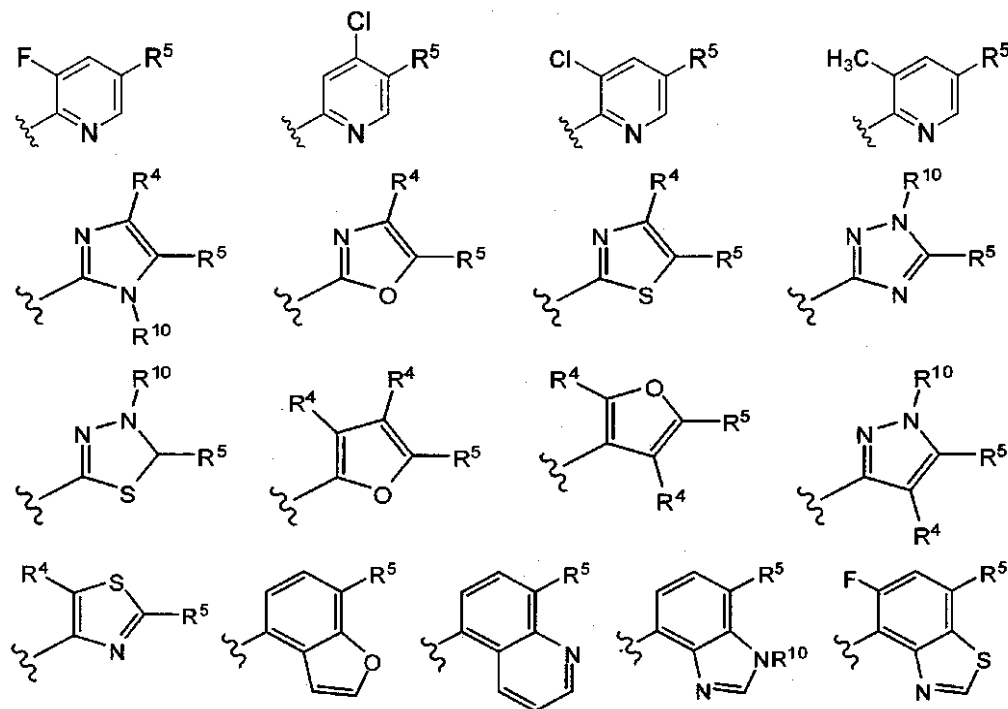
10

【0092】

L - R⁵ が (C₁ - C₂₀ ヘテロアリール) - R⁵ である例示的な実施形態にはまた、以下の構造も含まれる：

【0093】

【化 20】



20

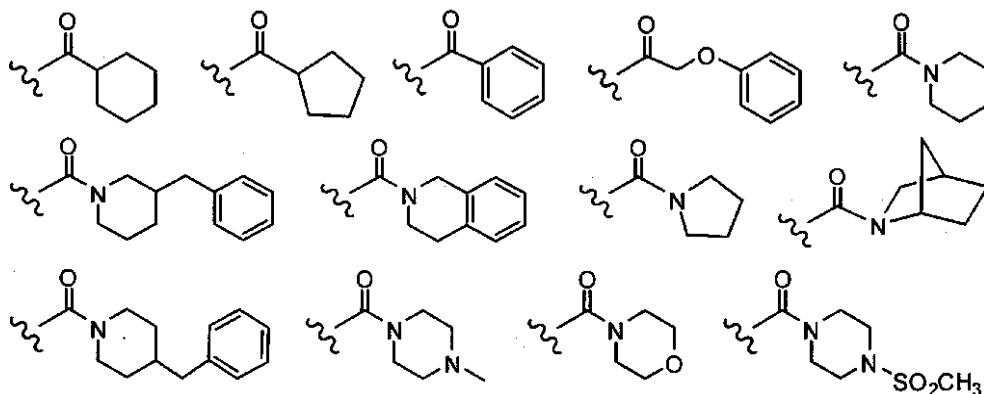
30

特定の実施形態においては、R⁵ は - C(=Y)R¹³ である。特定の実施形態においては、R¹³ は、- (CR¹⁴R¹⁵)_n - シクロアルキル、- (CR¹⁴R¹⁵)_n - アリール、- (CR¹⁴R¹⁵)_n - O - (CR¹⁴R¹⁵)_m - アリール、または - (CR¹⁴R¹⁵)_n ヘテロシクリル - (CR¹⁴R¹⁵)_t アリールであり、ここでは、上記ヘテロシクリル部分は、任意で、SO₂R^c または C₁ - C₁₂ アルキルで置換される。例示的な実施形態には以下の構造を含む：

40

【0094】

【化 2 1】



10

式中、波線はLへの結合点を示す。

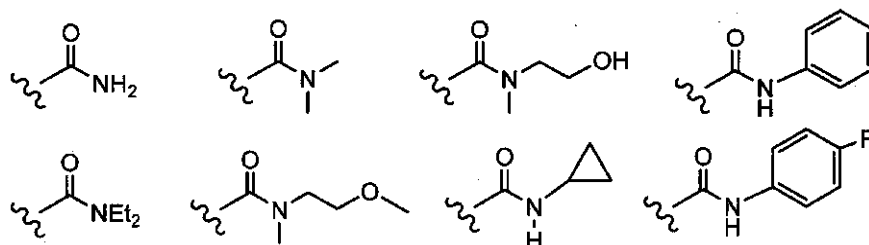
【0095】

特定の実施形態においては、 R^5 は $-\text{C}(=\text{Y})\text{NR}^{10}\text{R}^{13}$ である。特定の実施形態においては、 R^{10} は、Hまたは $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキルであり、 R^{13} は、H、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n$ -シクロアルキル、または $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n$ -アリールであり、ここでは、上記アルキル、シクロアルキル、およびアリール部分は、任意で、Fまたは OR^a で置換される。 R^5 の例示的な実施形態には、以下の構造を含む：

20

【0096】

【化 2 2】



式中、波線はLへの結合点を示す。

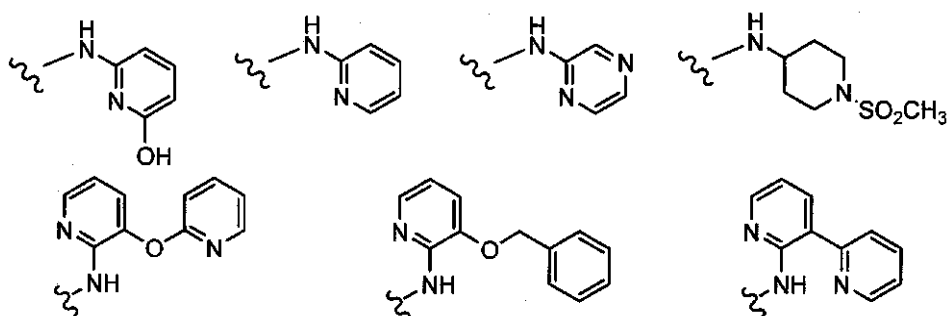
30

【0097】

特定の実施形態においては、 R^5 は $-\text{NR}^{10}\text{R}^{13}$ である。特定の実施形態においては、 R^{10} は、Hまたは $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキルであり、 R^{13} は、 $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n$ -ヘテロシクリルまたは $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_n$ -ヘテロアリールであり、ここでは、上記ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、任意で、 OR^a 、 SO_2R^c 、または $\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -アリールで置換される。 R^5 の例示的な実施形態には以下の構造を含む：

【0098】

【化 2 3】



40

式中、波線はLへの結合点を示す。

【0099】

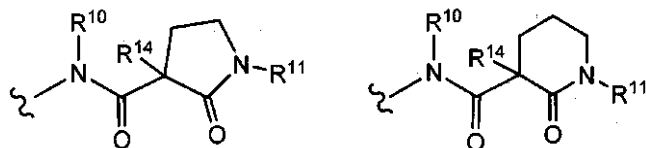
特定の実施形態においては、 R^5 は、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{Y}^1)(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})\text{C}($

50

$= Y^2) NR^{10} R^{11}$ であり、ここでは、 R^{15} および R^{10} は、任意で、それらが結合する原子とともに、5～6員複素環を形成し、ここでは、 R^{14} と、隣接する飽和環炭素は、それらが結合する原子とともに、任意で、縮合されたシクロプロピル環を形成する。例示的な実施形態には、以下の構造を含む：

【0100】

【化24】

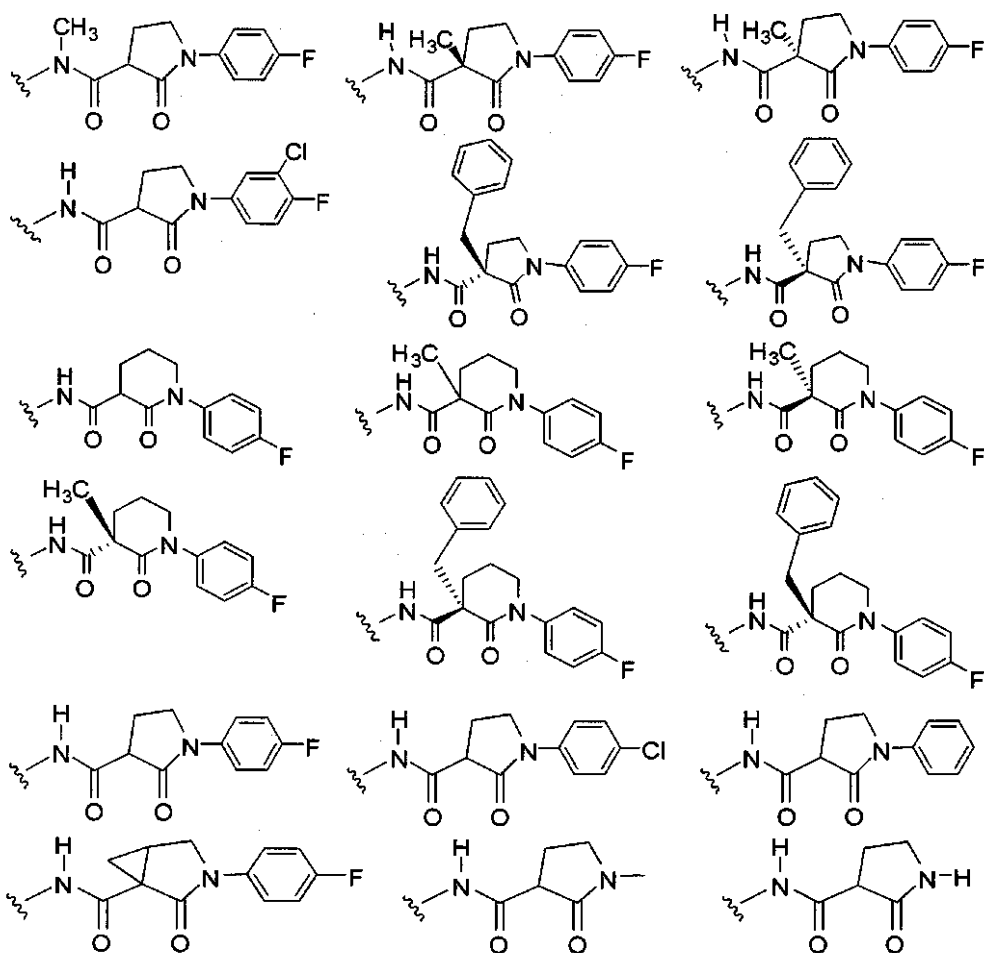


10

式中、波線はLへの結合点を示す。 R^5 の例示的な実施形態には以下の構造を含む：

【0101】

【化25】



20

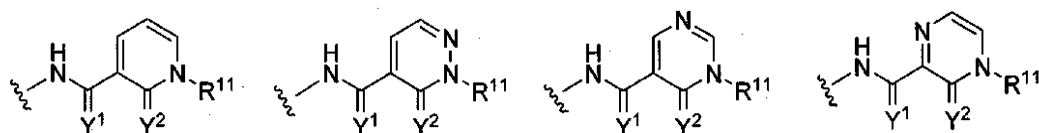
30

40

他の実施形態においては、 R^5 は $-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})C(=Y^2)NR^{10}R^{11}$ であり、ここでは、 R^4 は存在せず、 R^{10} と R^{15} は、それらが結合する窒素原子とともにヘテロアリール環を形成し、これは任意で、さらなる環窒素原子を有する。 R^5 の例示的な実施形態には、以下の構造を含む：

【0102】

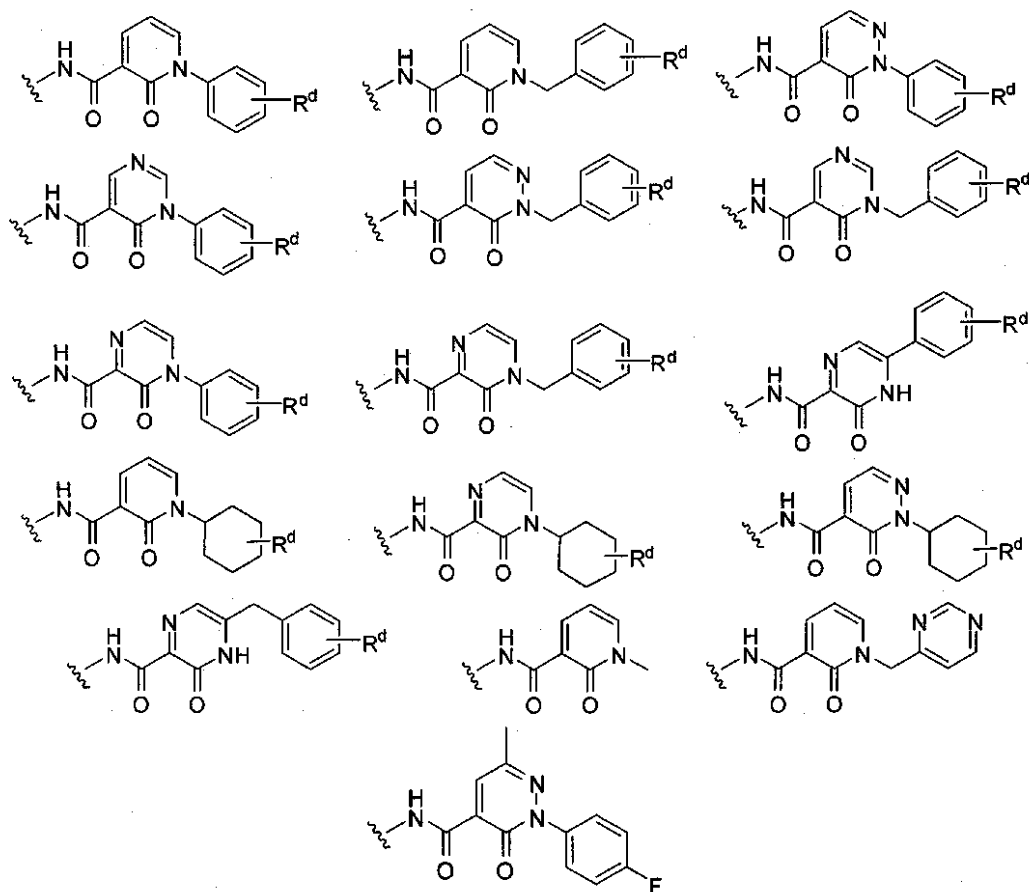
【化 2 6】



式中、 Y^1 および Y^2 は、独立して、O および S から選択される；ここでは、波線は、L への結合点を示す。特定の実施形態においては、 R^{11} は、アリール、またはアリールで置換された $C_{1} - C_{12}$ アルキルであり、ここでは、上記アリール部分は、任意で置換される。特定の実施形態には以下の構造を含む：

【0103】

【化 2 7】



式中、シクロヘキシルおよびフェニル基は、任意で、F、Cl、Br、I、 $SO_2 R^c$ 、CN、 OR^a 、 $NR^a R^b$ 、 $C(=O)NR^a R^b$ 、 $CR^a C(=O)R^b$ 、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_6 - C_{20}$ アリール、および $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリールから独立して選択される 1 つ以上の R^d 基で置換される。

【0104】

特定の実施形態においては、 R^5 は、 $-NR^{12}C(=Y^1)(CR^{14}R^{15})C(-Y^2)NR^{10}R^{11}$ であり、ここでは、 R^{12} と R^{14} は、それらが結合する原子とともに、5 ~ 6 員複素環を形成する。例示的な実施形態には以下を含むが、これらに限定されない：

【0105】

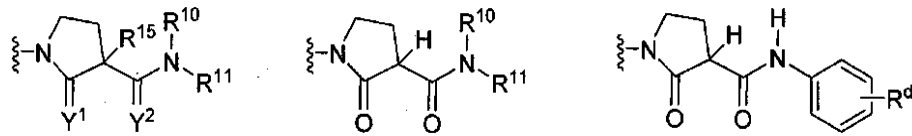
10

20

30

40

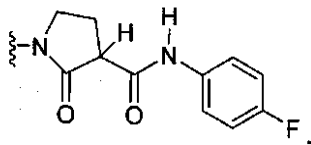
【化 2 8】



特定の例としては以下が挙げられる：

【 0 1 0 6】

【化 2 9】



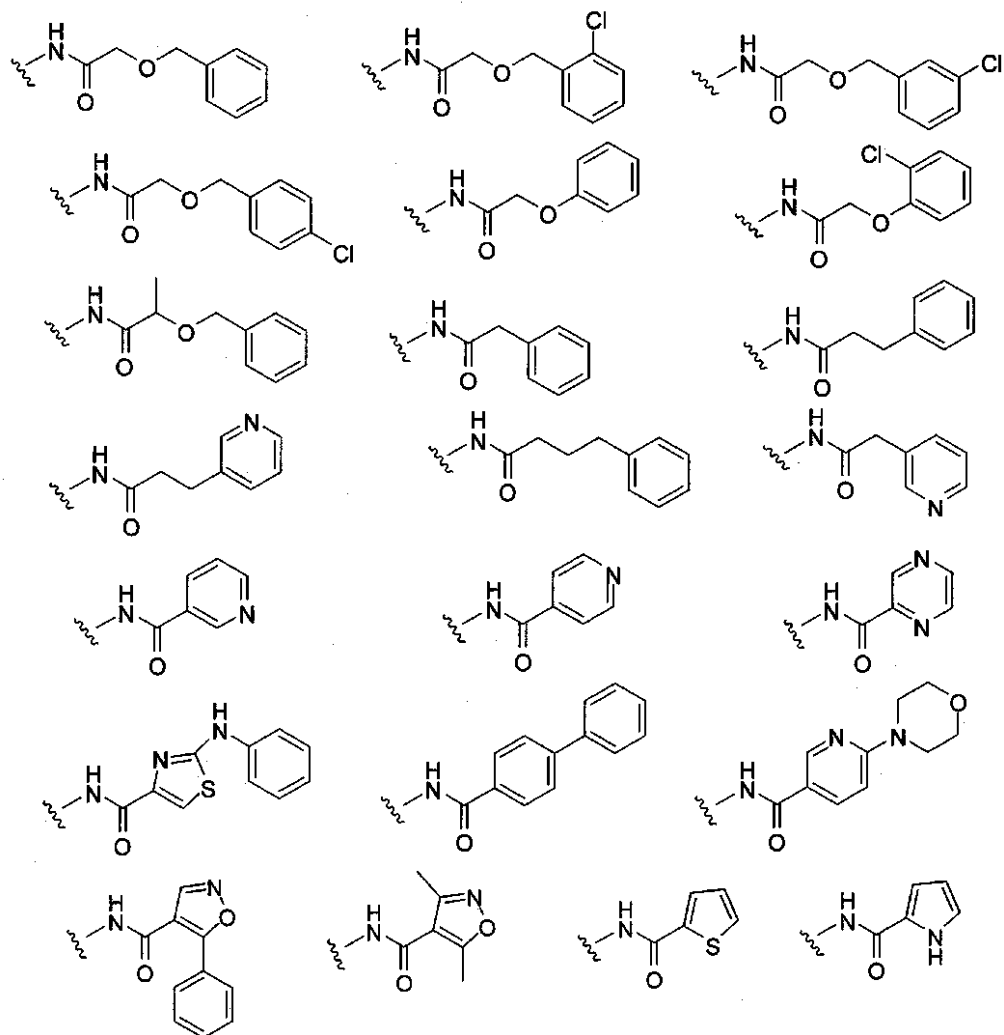
10

他の実施形態においては、 R^5 は $-NR^{10}C(=Y)R^{13}$ である。特定の実施形態においては、 R^{13} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $(CR^{14}R^{15})_n - O - (CR^{14}R^{15})_m -$ アリール、 $(CR^{14}R^{15}) -$ アリール、 $(CR^{14}R^{15}) -$ ヘテロアリール、 $(CR^{14}R^{15}) -$ ヘテロシクリル、 $(CR^{14}R^{15}) - N(SO_2R^a)(CR^{14}R^{15})R^{11}$ 、または $(CR^{14}R^{15})NR^{10}C(=O) -$ アリール、ここでは、上記アルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリル部分は、任意で置換される。 R^5 の例示的な実施形態には以下の構造を含む：

20

【 0 1 0 7】

【化 3 0】



10

20

30

【 0 1 0 8】

Chemical structures of 15 different amide compounds, each with a wavy line indicating a point of attachment:

- *NC(=O)c1ccccc1
- *NC(=O)c1ccc(C#N)cc1
- *NC(=O)c1c(F)c2ccccc2c1F
- *NC(=O)c1ccc(NC)cc1
- *NC(=O)c1ccc(Oc2ccccc2)cc1
- *NC(=O)c1ccc(NC(=O)C)cc1
- *NC(=O)C1CCN(C1)S(=O)(=O)C
- *NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)C
- *NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)C1=C(C)C=C(C)N1
- *NC(=O)C1CCN(C1)S(=O)(=O)c2ccccc2
- *NC(=O)C1CCN(C1)C(=O)C
- *NC(=O)C1CCN(C1)C(=O)C
- *NC(=O)c1ccc2c(c1)c[nH]2
- *NC(=O)CC(C)C
- *NC(=O)C
- *NC(=O)CC1CC1
- *NC(=O)CCOC
- *NC(=O)CC1CCN(C1)C(=O)OC(C)C
- *NC(=O)CCN(C)C(=O)c1ccccc1
- *NC(=O)CCN(C)S(=O)(=O)c1ccccc1
- *NC(=O)c1ccc2c(c1)c[nH]2
- *NC(=O)C12CC3C(C1)C(=O)C2C3

20

30

【 0 1 0 9 】

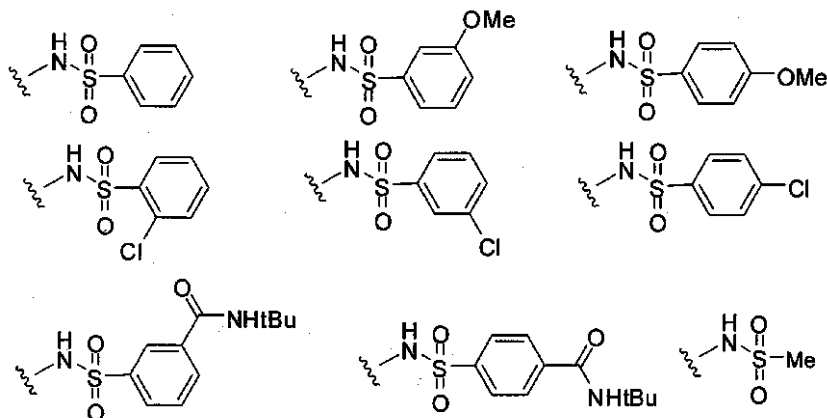
【 0 1 1 0 】

【 0 1 1 1 】

【 0 1 1 2 】

40

【化 3 3】



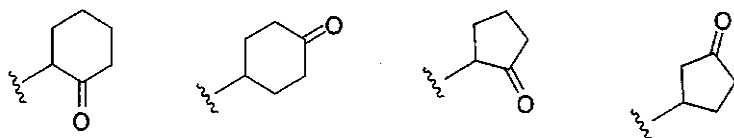
式中、波線は L への結合点を示す。

【 0 1 1 3 】

特定の実施形態においては、 R^5 は、任意で置換されたカルボシクリルであり、これには、以下の例示的な構造を含む：

【 0 1 1 4 】

【化 3 4】



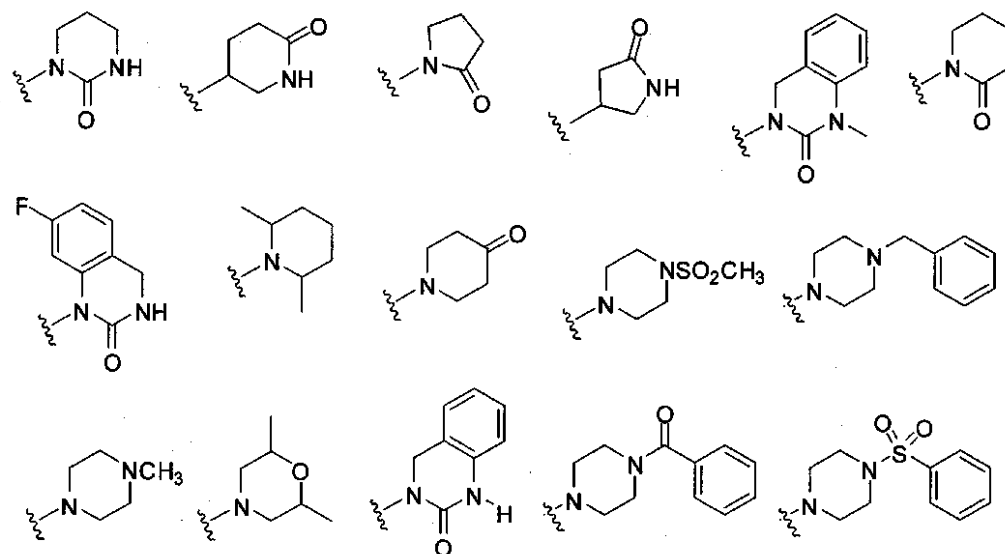
式中、波線は L への結合点を示す。

【 0 1 1 5 】

特定の実施形態においては、 R^5 は、任意で置換されたヘテロシクリルであり、これには以下の例示的な構造を含む：

【 0 1 1 6 】

【化 3 5】



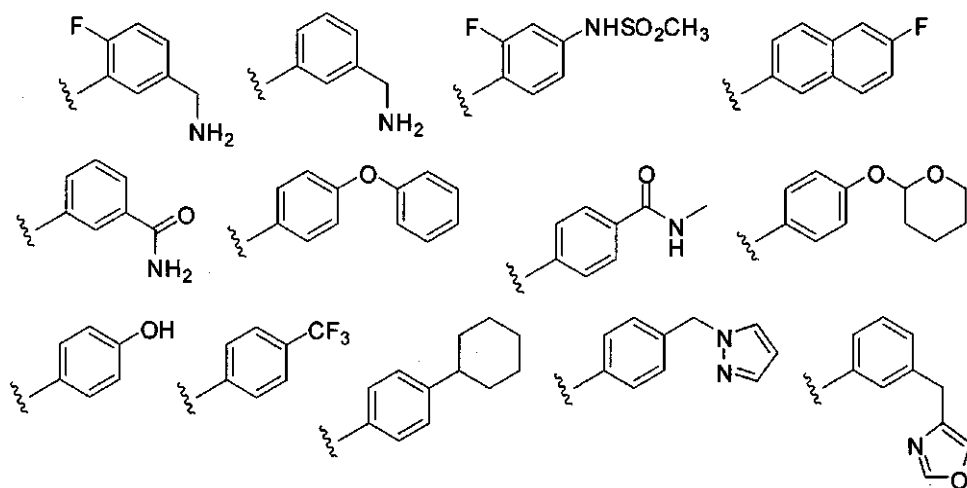
式中、波線は L への結合点を示す。

【 0 1 1 7 】

特定の実施形態においては、 R^5 は任意で置換されたアリールであり、これには以下の例示的な構造を含む：

【 0 1 1 8 】

【化 3 6】



10

式中、波線はLへの結合点を示す。

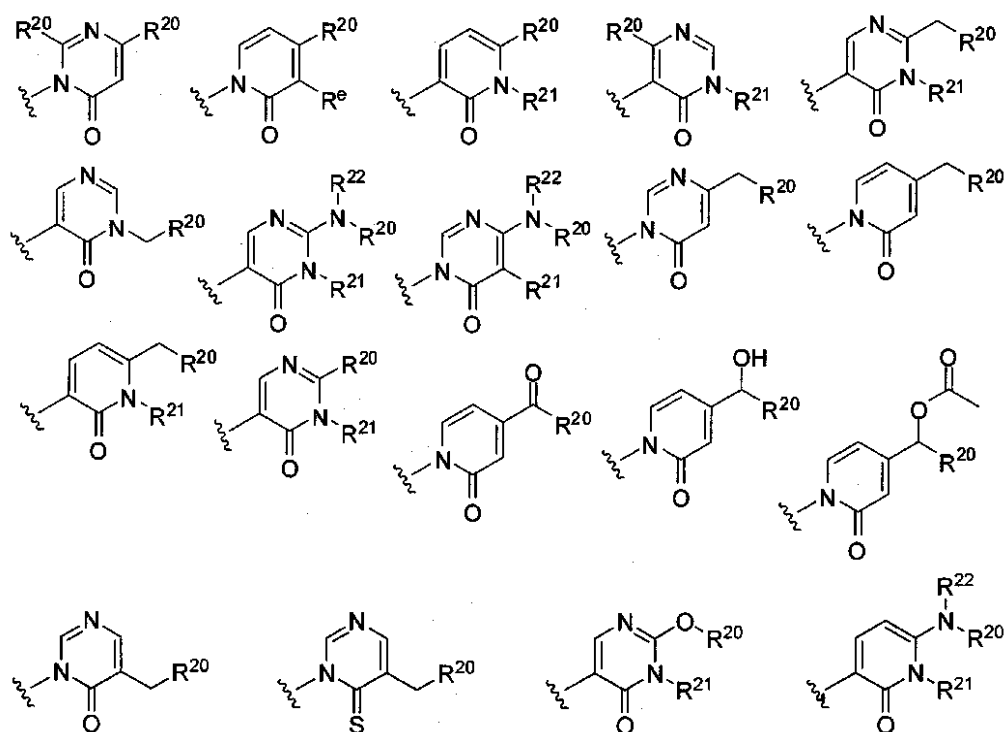
【0119】

特定の実施形態においては、 R^5 は、任意で置換されたヘテロアリールであり、これには以下の例示的な構造を含む：

20

【0120】

【化 3 7】



30

40

式中、 R^{20} は、H、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{20}$ アリール、または $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリールであり、 R^{21} および R^{22} は、独立して、Hまたは $C_1 - C_{12}$ アルキルから選択され、ここでは、上記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、および $C_1 - C_{12}$ アルキルから独立して選択された1つ以上の基で置換される；ここでは、波線はLへの結合点を示す。特定の実施形態においては、 R^{20} はHである。

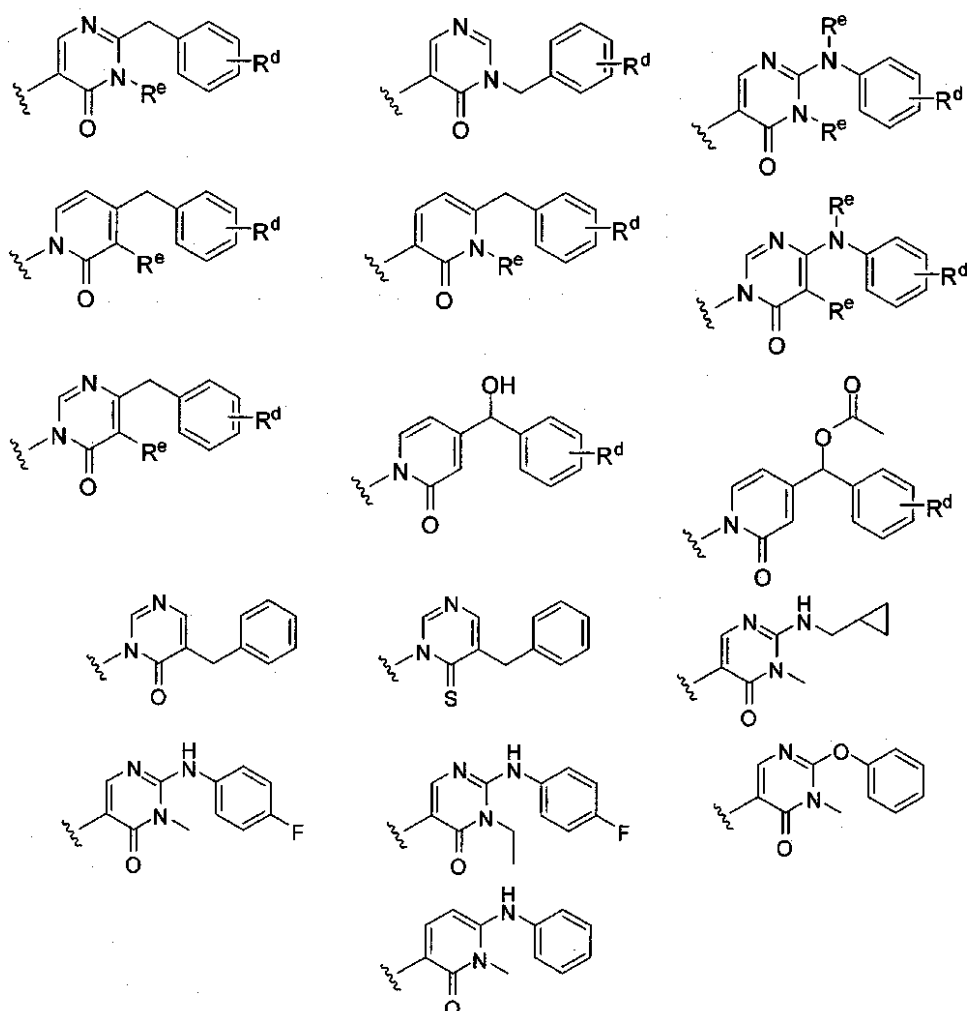
【0121】

特定の実施形態においては、 R^5 は、任意で置換されたヘテロアリールであり、これには以下の例示的な構造を含む：

50

【 0 1 2 2 】

【 化 3 8 】



10

20

30

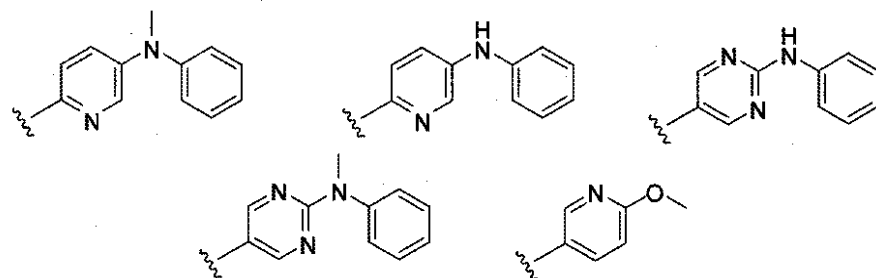
式中、フェニル基は、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 SO_2R^c 、CN、 OR^a 、 NR^a 、 R^b 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $CR^aC(=O)R^b$ 、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、 $C_6 - C_{20}$ アリール、および $C_1 - C_{20}$ ヘテロアリールから独立して選択される1つ以上の R^d 基で任意で置換され；各 R^e は、独立して、H、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $NHC(=O)$ -アリールであり、ここでは、上記アリールは、ハロゲンで任意で置換される。

【 0 1 2 3 】

特定の実施形態においては、 R^5 は任意で置換されたヘテロアリールであり、これには以下の例示的な構造を含む：

【 0 1 2 4 】

【 化 3 9 】



40

本発明のキノリン化合物には、非対称、またはキラル中心を含む場合があり、したがって、異なる立体異性体の形態で存在する場合がある。本発明の化合物の全ての立体異性体

50

形態（ジアステレオマー、光学異性体、およびアトロプ異性体を含むがこれらに限定されない）、ならびにそれらの混合物（例えば、ラセミ混合物）は、本発明の一部を構成するように意図される。

【0125】

加えて、本発明には、全ての幾何異性体と位置異性体を含む。例えば、本発明のキノロン化合物に、二重結合または縮合環が組み込まれている場合には、シス形態とトランス形態、ならびにそれらの混合物が、本発明の範囲に含まれる。単一の位置異性体、および位置異性体の混合物（例えば、ピリミジン環およびピラジン環のN-酸化によって生じる）の両方もまた、本発明の範囲に含まれる。

【0126】

本明細書中に示される構造において、任意の特定のキラル原子の立体化学が特定されていない場合には、全ての立体異性体が発明の化合物として意図され、含まれる。立体化学が特定の立体配置を示す実線のくさび、または点線によって特定されている場合には、立体異性体はそうように特定され、定義される。

【0127】

本発明の化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒と溶媒和されていない形態で存在する場合も、さらには、それらと溶媒和された形態で存在する場合もあり、本発明に溶媒和された形態と溶媒和されていない形態の両方を含むことが意図される。

【0128】

本発明の化合物はまた、様々な互変異性体の形態でも存在する場合があり、そのような形態は全て、本発明の範囲に含まれる。用語「互変異性体」または「互変異性形態」は、低エネルギーのバリアを介して相互変換することができる、違ったエネルギーの構造的異性体をいう。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピック互変異性体としても知られている）には、プロトンの移動による相互変換（例えば、ケト-エノール異性化、およびイミン-エナミン異性化）を含む。原子価互変異性体には、いくつかの結合電子の認識による相互変換を含む。

【0129】

本発明にはまた、本明細書中に記載されるものと同じであるが、自然界において通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有している原子によって、1つ以上の原子が置き換えられている、放射性同位元素で標識された本発明の化合物も含まれる。特定されるような任意の特定の原子または元素の全ての同位体、およびそれらの使用が、本発明の化合物の範囲にあると意図される。本発明の化合物の中に取り込ませることができる例示的な同位体としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、およびヨウ素の同意体（例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、および ^{125}I ）が挙げられる。特定の同位体で標識された本発明の化合物（例えば、 ^3H および ^{14}C で標識されたもの）は、化合物および/または物質の組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化された（ ^3H ）同位体および炭素-14（ ^{14}C ）同位体は、それらの調製の容易さ、および可検出性のために有用である。さらに、重水素（すなわち、 ^2H ）のようなより重い同位体での置換によって、さらに大きな代謝安定性（例えば、インビボでの半減期の延長、または必要用量の減少）によって生じる特定の治療的利点をもたらされる場合があり、したがって、これはいくつかの状況において好まれ得る。陽電子放出同位体（例えば、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 、および ^{18}F ）は、基質受容体占有率（substrate receptor occupancy）を試験するための（ポジトロン放出断層撮影法（PET）実験に有用である。本発明の同位体標識化合物は、一般的には、同位体標識されていない試薬を同位体標識試薬で置換することにより、本明細書中の以下の反応図式および/または実施例に開示される手順と同様の手順に従って調製することができる。

【0130】

cMET阻害剤化合物の合成

10

20

30

40

50

本発明の式 I のキノリン化合物は、化学の分野で周知の手順と同様のプロセスを含む合成経路によって（特に、本明細書中に含まれる記述を参照して）合成することができる。出発物質は、一般的には、Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) のような商業的な供給業者から入手することができるか、または、当業者に周知の方法を使用して容易に調製される（例えば、Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1 - 19, Wiley, N.Y. (1967 - 1999 編)、または Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. 編. Springer-Verlag, Berlin, (補遺を含む) (Beilstein オンラインデータベースから入手することもできる) において一般的に記載されている方法によって調製される)。

10

【0131】

特定の実施形態においては、式 1 の化合物は、キノリン化合物；および他の複素環を調製するための周知の手順を使用して容易に調製することができる。これらは以下に記載されている：Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Editors Katritzky and Rees, Pergamon Press, 1984；Klemmら、(1970) J. Hetero. Chem. 7 (2) : 373 - 379；Klemmら、(1974) J. Hetero. Chem. 11 (3) : 355 - 361；Klemmら、(1976) J. Hetero. Chem. 13 : 273 - 275；Klemmら、(1985) J. Hetero. Chem. 22 (5) : 1395 - 1396；Bisagnira、(1974) Bull. Soc. Chim. Fr. (3 - 4, Pt. 2) : 515 - 518；Frehelら、(1984) Heterocycles 22 (5) : 1235 - 1247；WO93/13664；WO2004/012671；WO2005/061476；米国特許出願公開番号 2003/0045540、US2003/0105089、および 2004/0024210；ならびに、米国特許第 5,252,581 号、同第 6,232,320 号、および同第 6,579,882 号。

20

【0132】

式 1 の化合物は、単独で調製される場合も、また、少なくとも 2 種類、例えば、5 種類から 1,000 種類の化合物、または 10 種類から 100 種類の化合物を含む化合物のライブラリーとして調製される場合もある。式 1 の化合物のライブラリーは、組み合わせの「スプリットアンドミックス (split and mix)」アプローチによって調製される場合も、また、液相もしくは固相化学のいずれかを使用するマルチパラレル (multiple parallel) 合成によって合成される場合も、また、当業者に公知の手順によって調製される場合もある。したがって、本発明のさらなる態様に従うと、少なくとも 2 種類の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む化合物のライブラリーが提供される。

30

【0133】

例示の目的のために、反応図式 1 ~ 20 に、本発明の化合物、ならびに重要な中間体を調製するための一般的な方法が示される。個々の反応工程のさらに詳細な記載については、以下の実施例のセクションを参照のこと。当業者は、他の合成経路が本発明の化合物を合成するために使用される場合があることを理解するであろう。特異的な出発材料および試薬が以下の反応図式において示され、議論されるが、他の出発物質および試薬を、様々な誘導体および / または反応条件が得られるように容易に置き換えることができる。加えて、以下に記載される方法によって調製された多くの化合物は、当業者に周知の従来の化学反応を使用して、本発明の開示を参照してさらに修飾することができる。

40

【0134】

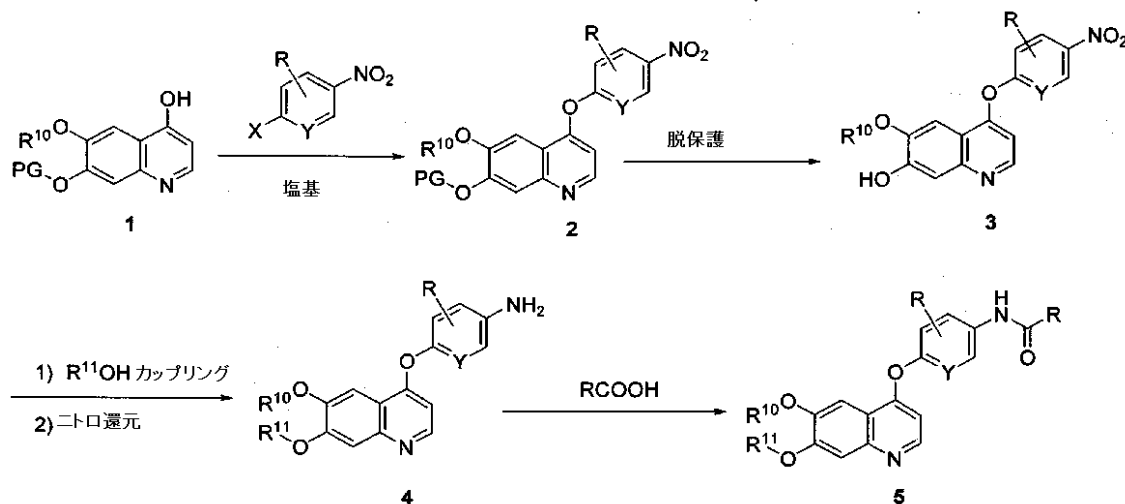
式 I の化合物の調製においては、中間体の離れた官能性（例えば、1 級または 2 級アミン）の保護が必要な場合がある。そのような保護の必要性は、離れた官能性の性質、および調製方法の条件に応じて様々であろう。適切なアミノ保護基 (NH - Pg) としては、

50

アセチル、トリフルオロアセチル、*t*-ブトキシカルボニル (BOC)、ベンジルオキシカルボニル (CBz)、および 9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) が挙げられる。そのような保護の必要性は、当業者によって容易に決定される。保護基およびそれらの使用の一般的な記載については、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991を参照のこと。

【0135】

【化40】

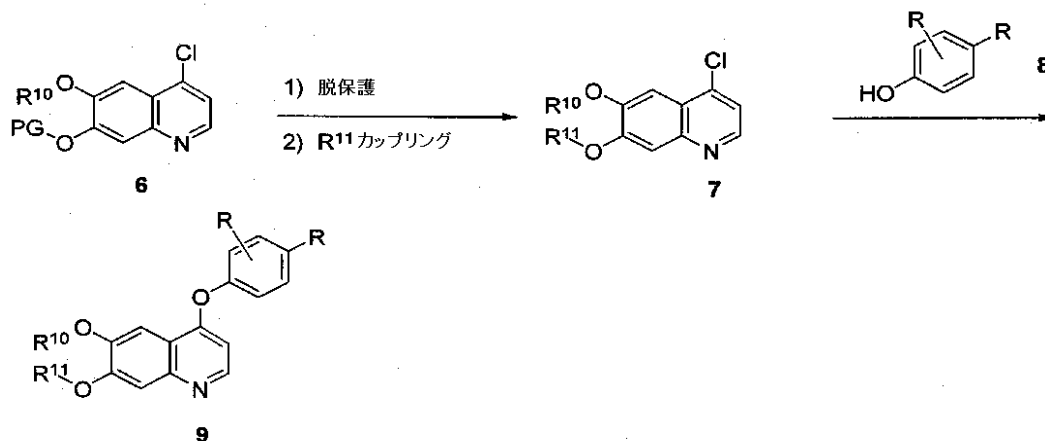


反応図式1

反応図式1は、式Iの化合物の合成に有用な中間体化合物4の合成のための一般的方法を示す。4-フェノキシ-6,7-ジアルコキシキノリンの合成は、US 2004/0242603; US 2005/0002326; WO 2005/030140; J. Med. Chem. (2005) 48: 1359-1366において以前に記載されている。反応図式1に示すように、4-ヒドロキシ-6,7-ジアルコキシキノリン1の、様々な置換されたp-ハロニトロアレンまたはヘテロアレン(この場合、Xは、FまたはClであり、Yは、NまたはCHである)との、適切な塩基(例えば、Cs₂CO₃、NaH、KOt-Buなど)を使用する反応により、中間体2が得られる。その後、保護基PGを、通常は、Mitsunobu条件、またはハロゲン化アルキルと塩基でのアルキル化を使用して、除去して(PG=ベンジルの場合には、HBrまたはTFAを脱保護のために使用することができる)中間体3を得、新しい7-アルコキシ置換基を導入することができる。水素化条件下での、または酢酸中の亜鉛を用いるニトロ基還元によって、重要な中間体4が得られる。あるいは、R¹¹の保護基PGとの交換を手順から省略することができ、したがって、中間体1にもともと含まれている6,7-アルコキシ置換基を有している化合物4が得られる。化合物4は、その後、標準的なアミド結合の構築方法を使用して適切な酸(以下の反応図式13~17に従って調製される)とカップリングさせて、化合物5を得ることができる。

【0136】

【化 4 1】

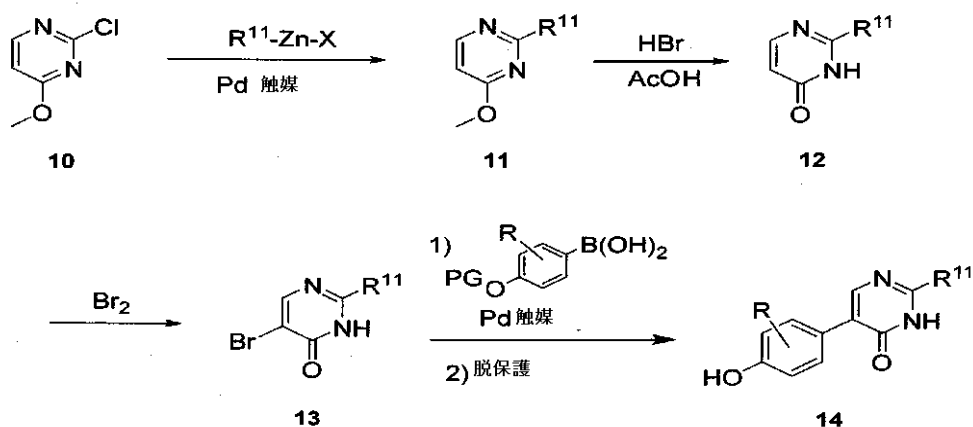


反応図式2

反応図式 2 は、式 I の化合物の合成に有用な化合物 9 の合成のための一般的な合成経路を示す。4 - クロロ - 6 , 7 - ジアルコキシキノリン (例えば、化合物 6) は、通常は、 POCl_3 、 MeSO_2Cl などを使用して、対応するヒドロキシキノリン (化合物 1、反応図式 1) の塩素化によって調製することができる。その後、保護基 PG を、通常は、Mitsunobu 条件、またはハロゲン化アルキルと塩基でのアルキル化を使用して除去して (この場合、PG = ベンジル、HBr、または TFA を脱保護のために使用することができる)、新しい 7 - アルコキシ置換基を導入して、化合物 7 を得ることができる。化合物 7 は、その後、塩基性条件 (通常は、プロモベンゼン中の DMA P または DMF 中の Cs_2CO_3) 下で、官能化されたフェノール 8 と反応して (好ましい官能化されたフェノール類の合成のための一般的な反応図式を以下に示す)、化合物 9 を生じさせることができる。化合物 9 は、任意で、フェノール官能化に応じてさらに操作することができる。あるいは、R¹¹ の PG 交換は順序から省略することができ、したがって、中間体 6 の中にもともと含まれていた 6 , 7 - アルコキシ置換基を有している中間体 9 を得ることができる。

【 0 1 3 7 】

【化 4 2】



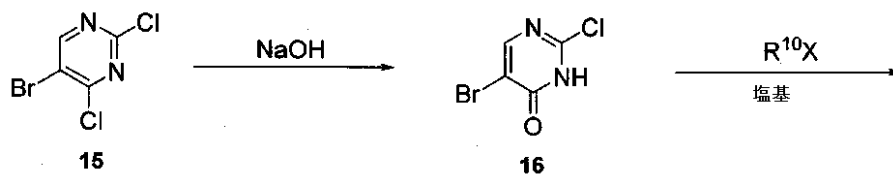
反応図式3

反応図式 3 は、フェノール化合物 14 の調製のための経路を示す。市販されている 2 - クロロ - 4 - メトキシピリミジン 10 を、適切な亜鉛試薬とパラジウム触媒と反応させると、2 - 置換 4 - メトキシピリミジン 11 が得られる。メトキシピリミジンの酢酸中の HBr での脱保護により、2 - 置換ピリミジノン 12 が得られる。5 位の臭素化によりピリミジノン中間体 13 が得られる。化合物 13 の適切なボロン酸への Suzuki カップリングにより、二環の中間体を得られる。その後、フェノールの最終的な脱保護により化合

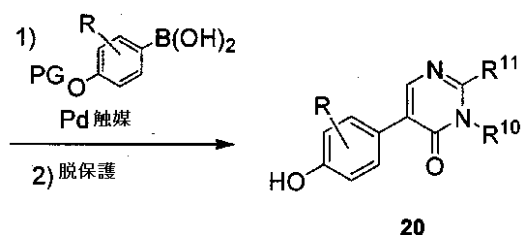
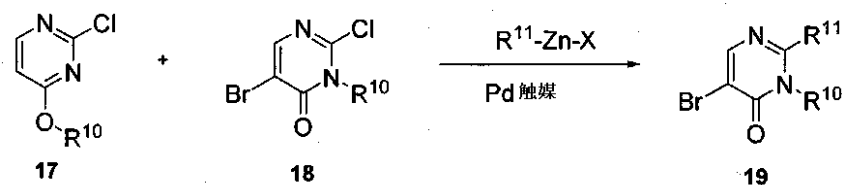
物 14 が得られ、これを、反応図式 2 と同様に、適切なコア中間体 7 と反応させると、化合物 9 を得ることができる。

【 0 1 3 8 】

【 化 4 3 】



10



20

反応図式4

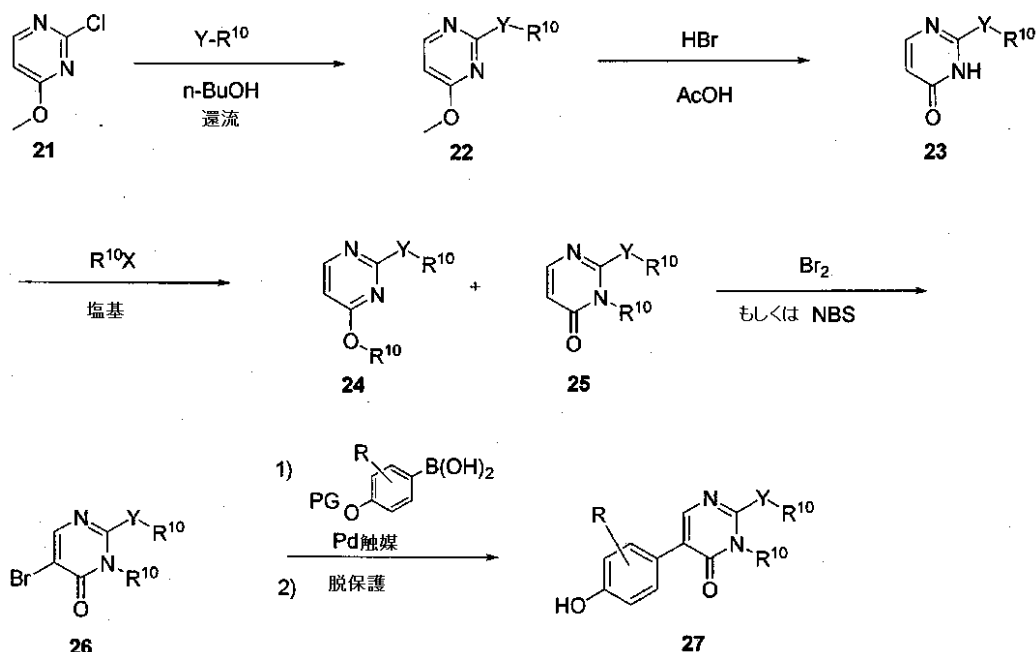
反応図式 4 は、1 - 置換ピリミジノン中間体 20 (式中、 R^{10} は、独立して、H、アルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択される) の調製のための経路を示す。EP 1506967 A1 に記載されているように、5 - プロモ - 2, 4 - ジクロロピリミジン 15 を NaOH で加水分解すると、5 - プロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 (3H) - オン 16 が得られる。1 - 置換ピリミジノンを得るための化合物 16 のアルキル化は、適切な塩基 (例えば、ナトリウムアルコキシド、ハロゲン化リチウムまたはハロゲン化ナトリウムなど) によって媒介されるアルキル化剤 (例えば、ヨードメタンなど) を用いて行うことができ、これにより異性体 17 と 18 の混合物が得られた。異性体 17 と 18 は、当業者に公知の精製技術 (例えば、フラッシュクロマトグラフィー、逆相 HPLC など) を使用して分離することができる。化合物 18 を、適切な亜鉛試薬とパラジウム触媒と反応させると、2 - 置換中間体 19 が得られる。化合物 19 の適切なボロン酸への Suzuki カップリング、それに続く最後のフェノールの脱保護により、化合物 20 が得られる。これを、反応図式 2 と同様に、適切なコア中間体 7 と反応させると、化合物 9 を得ることができる。

30

【 0 1 3 9 】

40

【化 4 4】

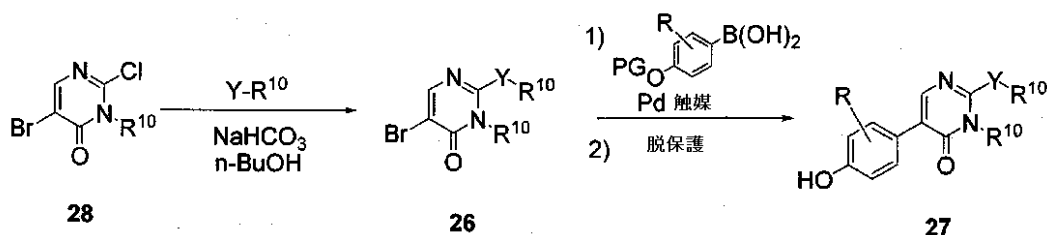


反応図式5

反応図式 5 は、フェノール中間体 27 (式中、 R^{10} は、独立して、 H 、アルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択される) を調製するための方法を示す。2 - クロロ - 4 - メトキシピリミジン 21 の、式 $\text{HY} - R^{10}$ の化合物 (式中、 Y は、 O 、 N 、または S である) での求核置換反応は、 n - ブタノールのような適切な溶媒の中で、還流温度で行うことができ、中間体 22 を得ることができる。メトキシピリミジンの酢酸中の HBr での脱保護によっては、2 - 置換ピリミジノン 23 が得られる。1 - 置換ピリミジノンを得るための 23 のアルキル化は、適切な塩基 (例えば、ナトリウムアルコキシド、ハロゲン化リチウムまたはハロゲン化ナトリウムなど) によって媒介される適切なアルキル化剤 (例えば、ヨードメタンなど) を用いて行うことができ、これにより、異性体 24 と 25 の混合物が得られる。異性体 24 と 25 は、当業者に公知の精製技術 (例えば、フラッシュクロマトグラフィー、逆相 HPLC など) を使用して分離することができる。臭素化剤 (例えば、 Br_2 、または NBS) での 5 位の臭素化により化合物 26 が得られる。化合物 26 の適切なボロン酸への Suzuki カップリングにより、二環の中間体を得られる。その後、これは、フェノールの最終的な脱保護の後に、化合物 27 を生じる。化合物 27 を、反応図式 2 と同様に、適切なコア中間体 7 と反応させると、化合物 9 を得ることができる。

【0140】

【化 4 5】



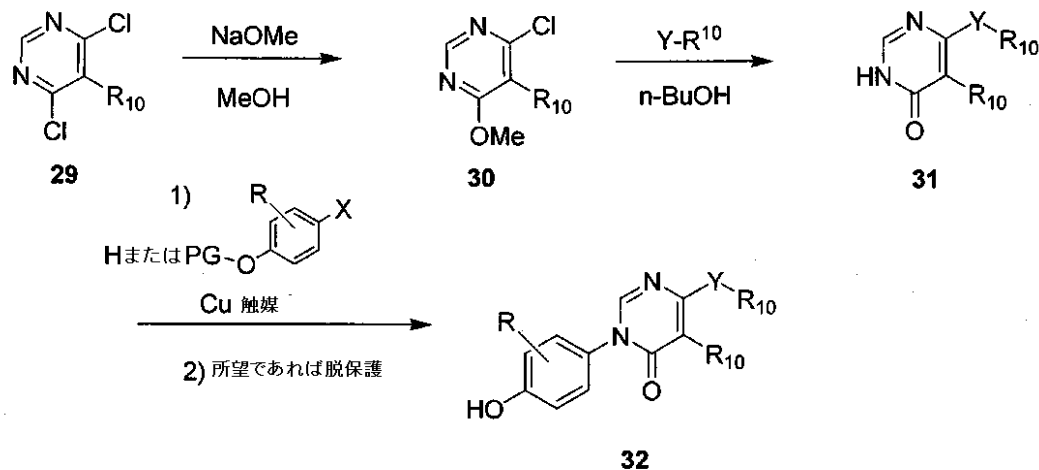
反応図式6

反応図式 6 は、化合物 27 (式中、 R^{10} は、独立して、 H 、アルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択される) への別の経路を示す。化合物 28 の、式 $\text{HY} - R^{10}$ の化合物 (式中、 Y は、 O 、 N 、または S である) での求核置換反応は、 n - ブタノールのような適切な溶媒の中で、 NaHCO_3 のような塩基を用いて、高温で行うことがで

き、中間体 26 を得ることができる。化合物 26 の適切なボロン酸への Suzuki カップリングにより、二環の中間体が得られる。その後、これは、フェノールの最終的な脱保護の後に、化合物 27 を生じる。中間体 27 を、反応図式 2 と同様に、適切なコア中間体 7 と反応させると、化合物 9 を得ることができる。

【 0 1 4 1 】

【 化 4 6 】

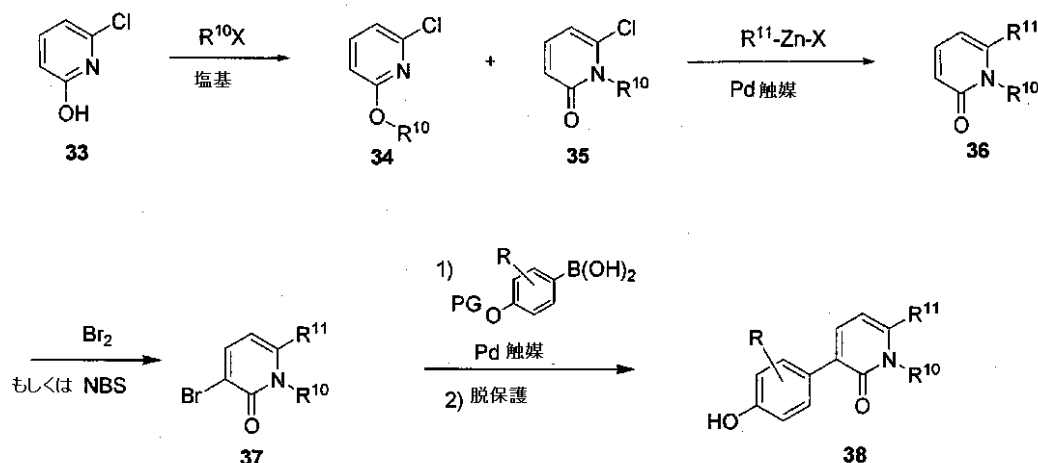


反応図式 7

反応図式 7 は、フェノール中間体 32 (式中、 R^{10} は、独立して、H、アルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択される) への経路を示す。NaOMe での化合物 29 の求核置換反応は、メタノールのような適切な溶媒の中で、高温で行うことができる。5-置換ピリミジノン 31 を形成するための、化合物 30 の、式 $HY-R^{10}$ の化合物 (式中、Y は、O、N、または S である) での求核置換反応は、n-ブタノールのような適切な溶媒の中で、 $NaHCO_3$ のような塩基を用いて、高温で行うことができる。これらの反応条件下では、メトキシピリミジンのピリミジノンへの脱保護もまた行うことができる。あるいは、メトキシピリミジンの脱保護は、酢酸中の HBr を用いて行うことができる。適切なハロゲン化物への、銅 (I) によって媒介される化合物 31 のカップリングにより、化合物 32 が得られる。場合によっては、カップリング反応に使用されるハロゲン化物に標準的な保護基を含む。そのような場合には、保護基を、当該分野で公知の標準的な条件によって除去することができる。その後を、化合物 32 を、反応図式 2 と同様に、適切なコア中間体 7 と反応させると、化合物 9 を得ることができる。

【 0 1 4 2 】

【 化 4 7 】



反応図式 8

10

20

30

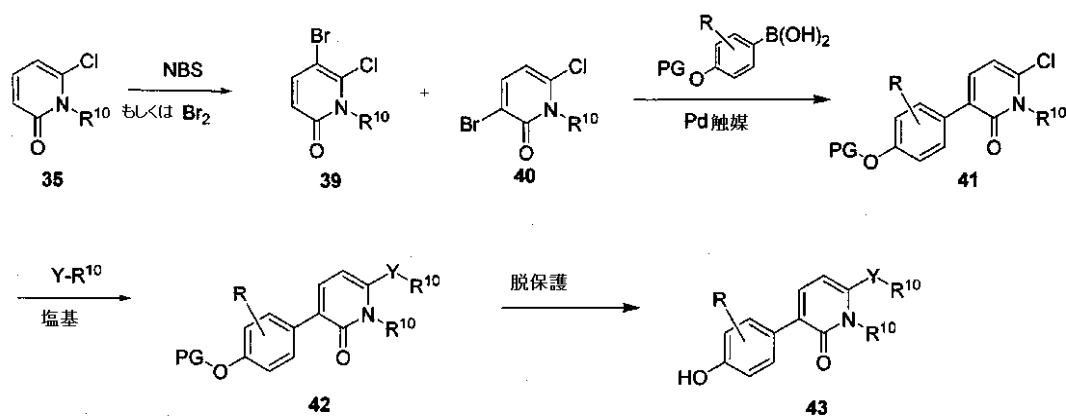
40

50

反応図式 8 は、1 - 置換ピリドン中間体 38 (式中、 R^{10} は、独立して、H、アルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択される) の調製のための経路を示す。1 - 置換ピリドン 35 を得るための 6 - クロロピリジン - 2 - オール 33 のアルキル化は、適切な塩基 (例えば、炭酸カリウム、ナトリウムアルコキシド、ハロゲン化リチウムまたはハロゲン化ナトリウムなど) によって媒介されるアルキル化剤 (例えば、ヨードメタンなど) を用いて行うことができ、それにより、異性体 34 と 35 の混合物が得られる。異性体 34 と 35 は、当業者に公知の精製技術 (例えば、フラッシュクロマトグラフィー、逆相 HPLC など) を使用して分離することができる。化合物 35 は、適切な亜鉛試薬とパラジウム触媒と反応させると、6 - 置換化合物 36 が得られる。臭素化剤 (例えば、 Br_2 、または NBS) での 3 位の臭素化によりピリドン中間体 37 が得られる。化合物 37 の適切なボロン酸への Suzuki カップリング、それに続くフェノールの最終的な脱保護により、化合物 38 が得られる。これはその後、反応図式 2 と同様に、適切なコア中間体 7 と反応させると、化合物 9 を得ることができる。

10

20



反応図式 9

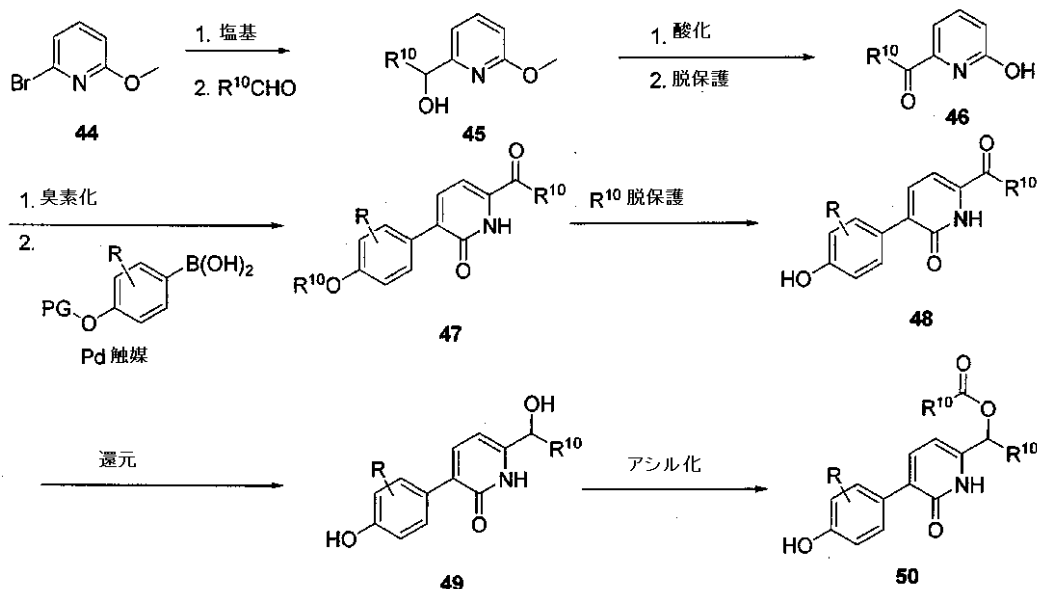
反応図式 9 は、フェノール中間体 43 (式中、 R^{10} は、独立して、H、アルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択される) を調製する方法を示す。1 - 置換ピリドン 35 (これは、反応図式 8 に示すように合成することができる) を、臭素化剤 (例えば、 Br_2 、または NBS) で臭素化させると、異性体 39 と 40 の混合物が得られる。異性体 39 と 40 は、当業者に公知の精製技術 (例えば、フラッシュクロマトグラフィー、逆相 HPLC など) を使用して分離することができる。化合物 40 の、適切なボロン酸との Suzuki カップリングによって化合物 41 が得られる。化合物 41 の、式 $H-Y-R^{10}$ の化合物 (式中、Y は、O、N、または S である) での求核置換反応は、適切な塩基 (例えば、LDA、LiHMDS、NaHMDS、または KHMDS) によって媒介される、THF のような適切な溶媒の中で、適切な温度 (−78 ~ 室温) で行うことができ、化合物 42 を得ることができる。フェノールの最終的な脱保護により化合物 43 が得られ、これはその後、反応図式 2 と同様に、適切なコア中間体 7 と反応させると、化合物 9 を得ることができる。

30

40

【0144】

【化 4 9】



反応図式10

10

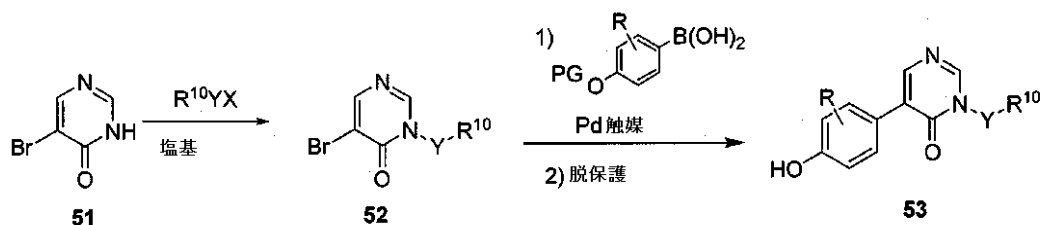
反応図式 10 は、6 - アシルピリジン - 2 (1 H) - オンフェノール化合物 48 の調製のための経路を示す。市販されているプロモピリジン 44 の塩基媒介性のハロゲン交換、それに続くアルデヒドでの停止によって、2 級アルコール化合物 45 が得られる。アルコールの酸化、それに続く脱メチル化によって化合物 46 が生じる。化合物 46 の臭素化、それに続く適切なボロン酸との Suzuki カップリングにより、カップリング化合物 47 が得られる。フェノールの最終的な脱保護により化合物 48 が得られ、これはその後、反応図式 2 と同様に、適切なコア中間体 7 と反応させると、化合物 9 を得ることができる。この化合物の水素化ホウ素ナトリウム還元により化合物 49 が生じ、化合物 49 のアセチル化によっては中間体 50 が得られる。化合物 49 と 50 はまた、反応図式 2 と同様に、適切な化合物 7 と反応させると、化合物 9 を得ることができる。

20

【0145】

30

【化 5 0】



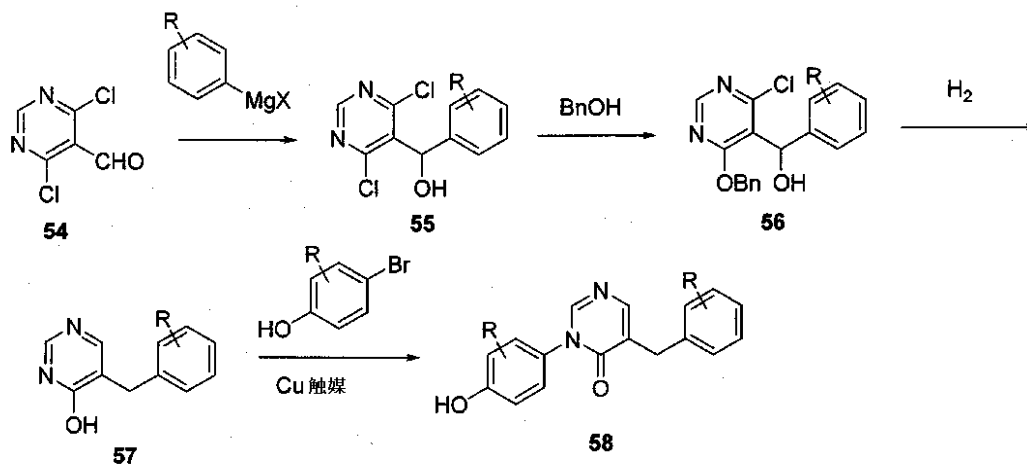
反応図式11

40

反応図式 11 は、式 I の化合物の合成に有用な 3 - ベンジル置換ピリミジン - 4 (3 H) - オンフェノール化合物 53 の調製のための経路を示す。5 - プロモピリミジン - 4 (3 H) オン 51 を、塩基 (例えば、NaH)、および式 $R^{10} - Y - X$ の適切な臭化物もしくは塩化物と反応させると、対応する 3 - ベンジル - 5 - プロモピリミジン - 4 (3 H) オン 52 が得られる。化合物 52 の、適切なボロン酸との Suzuki カップリングにより、カップリング中間体 が得られ、これは、フェノールの最終的な脱保護の後、化合物 53 を生じ、これを、反応図式 2 と同様に、適切なコア中間体 7 と反応させると、化合物 9 を得ることができる。

【0146】

【化 5 1】

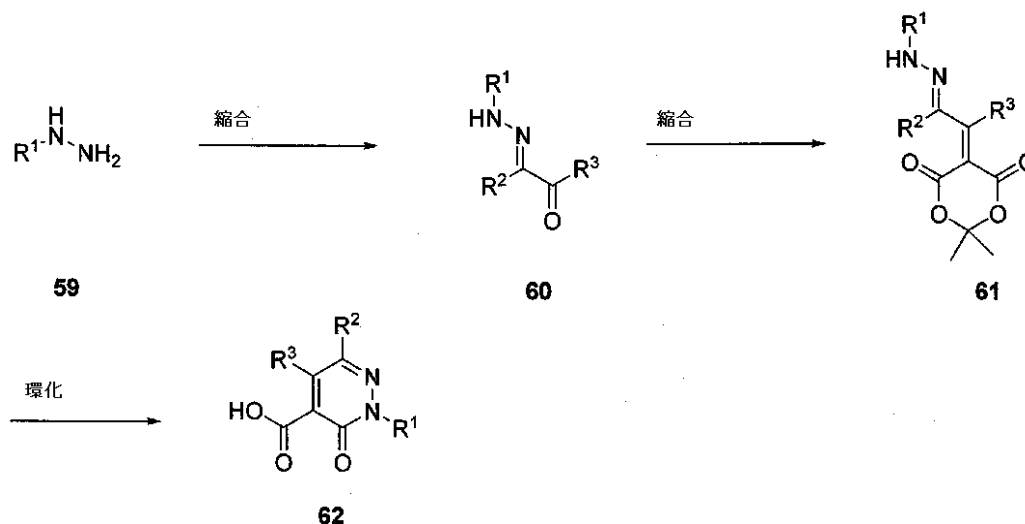


反応図式12

反応図式 12 は、式 I の化合物の合成に有用な、5 - ベンジル - 3 - (4 - ヒドロキシphenyl) ピリミジン - 4 (3 H) オンフェノール中間体 58 の調製のための経路を示す。市販されている 4 , 6 - ジクロロピリミジン - 5 - カルバルデヒド 54 を、適切な置換ハロゲン化フェニルマグネシウムと反応させると、2 級アルコール 55 が得られる。モノベンジル化によっては、化合物 56 が得られ、これを、水素化させると化合物 57 が得られる。化合物 57 の、適切なフェノールへの銅 (I) によって媒介されるカップリングによっては、所望される化合物 58 が得られ、これを、反応図式 2 と同様に、適切なコア中間体 7 と反応させると、化合物 9 を得ることができる。

【 0 1 4 7 】

【化 5 2】



反応図式13

ピリダジノカルボン酸化合物 62 は、反応図式 13 に示すように、McNab H. ら、(1982) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 : 1845 に記載されている方法を使用して調製することができる。置換されたヒドラジン 59 は、室温の酢酸のような標準的な脱水条件を用いて、ヒドラゾノアセトアルデヒド 60 に変換させることができる。カルボニル基縮合産物 61 は、適切な有機溶媒 (例えば、トルエン、ベンゼン、またはジオキサン) の中で、触媒として酢酸ピペリジンを使用して、室温で調製される。カルボン酸ピリダジノン 62 は、70 での、塩基性条件 (例えば、メタノール中のナトリウムメトキシド) 下での環化によって、ヒドラゾノエチリデン 61 から調製される。R² または R³ = CH₃ もしくはアルキルである場合は、所望される生成物 62 は、

10

20

30

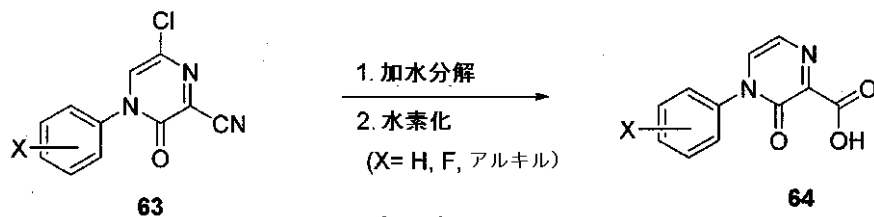
40

50

化合物 60 の縮合と環化によって、one - pot 反応において得ることができる。その後、化合物 62 を、その調製が反応図式 I に記載されているアニリン中間体 4 をアシル化させるために使用して、式 I の化合物を調製することができる。

【 0 1 4 8 】

【 化 5 3 】



反応図式 14

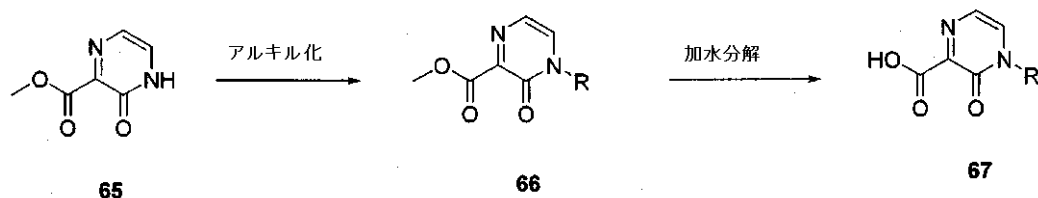
10

反応図式 14 は、オキソ - 4 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - カルボン酸の調製のための経路を示す。ピラジン - 2 - カルボニトリル 63 を、Hoornaert , G . ら、(1983) J . Heterocyclic Chem . 20 : 919 および Hoornaert , G . ら、(1990) Tetrahedron 46 : 5715 に記載されている方法を使用して調製した。ピラジン - 2 - カルボン酸 64 は、カルボン酸への加水分解、その後の水素化条件下でのクロロ基の除去によって調製することができ、所望される 3 - オキソ - 4 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - カルボン酸 64 が得られる。その後、酸 64 を、反応図式 1 に従って調製したコア 4 を有しているアニリンに対して、標準的なアミド結合形成技術によってカップリングさせて、最終的な化合物 5 を得ることができる。

20

【 0 1 4 9 】

【 化 5 4 】



反応図式 15

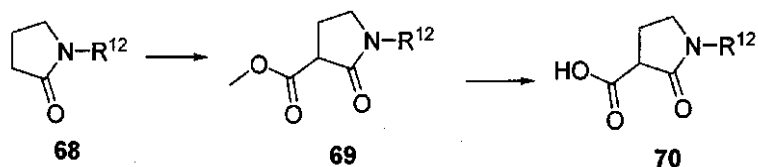
30

置換ピラジノカルボン酸 67 は、反応図式 15 のように調製することができる。メチル 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - カルボキシレート 65 は、ハロゲン化アルキルを含む標準的な塩基性アルキル化条件によって、アルキルピラジノカルボキシレート 66 に変換させることができる。これらの条件には、室温もしくは高温での、アセトンまたは DMF 中の K_2CO_3 での処理、あるいは、室温もしくは高温での THF 中の NaH での処理、その後のハロゲン化アルキルの添加を含むが、これらに限定されない。特定の実施形態においては、このアルキル化は、0 で、DMF 中の LiH、それに続く塩化アルキルもしくは臭化アルキルもしくはヨウ化アルキルの付加と室温への加温を用いて行われる。その後、カルボン酸 67 を、標準的な混合された水性 / 有機溶媒系の中で、LiOH または NaOH のような標準的な鹼化条件を使用して調製することができる。酸 67 は、その後、反応図式 1 に従って構築したコア 4 を有しているアニリンに対して、標準的なアミド結合形成技術によってカップリングさせて、最終的な化合物 5 を得ることができる。

40

【 0 1 5 0 】

【化 5 5】



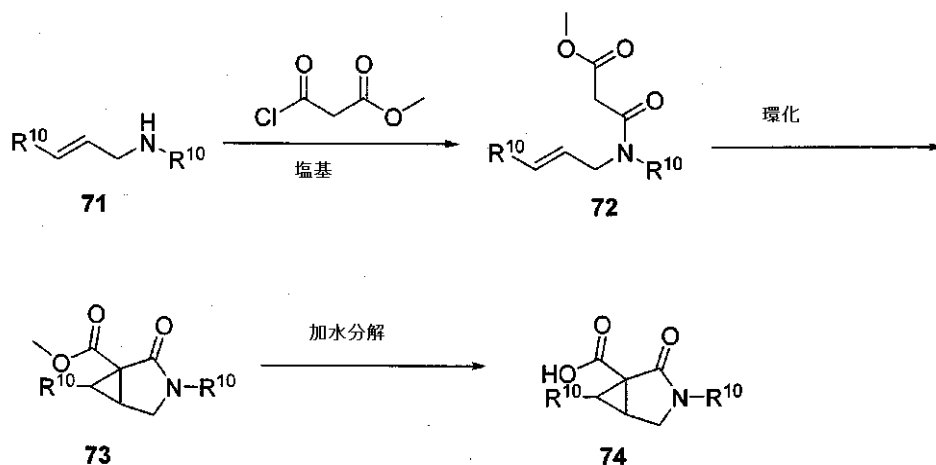
反応図式16

反応図式 1 6 は、ピロリジン - 2 オン中間体 7 0 (式中、 R^{12} は、独立して、H、アルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択される) を調製するための方法を示す。N - 置換ピロリジン - 2 - オン 6 8 のカルボニル化は、L D A での処理、それに続くメチルカルボノクロリデートでの停止によって完了させることができ、エステル 6 9 を得ることができる。適切な塩基 (例えば、T M S O K、K O H など) でのこのエステルの加水分解によって、対応する酸 7 0 が得られる。酸 7 0 は、その後、反応図式 1 に従う 4 のようなコアを有しているアニリンに対して、標準的なアミド結合形成技術によってカップリングさせて、最終的な化合物 5 を得ることができる。

10

【 0 1 5 1】

【化 5 6】



20

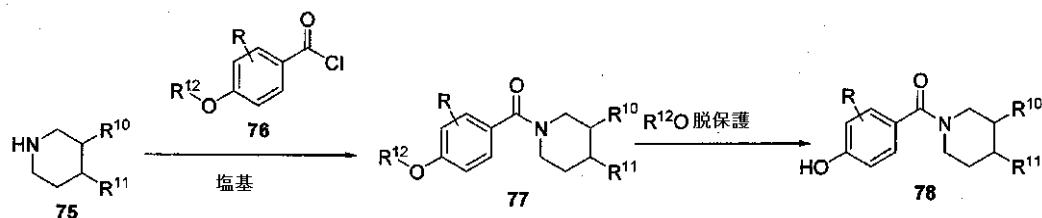
反応図式17

反応図式 1 7 は、縮合された二環のシクロプロパンラクタムエステル 7 4 の調製のための方法を示す。任意で置換された アリル型アミン 7 1 は、塩基性条件下で塩化マロニルエステルでアシル化されて、アリル型アミド中間体 7 2 が得られる。マロニルカルビン (malonyl carbene) を生じる (好ましくは、酢酸マンガン (I I I) によって触媒される) 条件下での環化によって、縮合されたシクロプロピルラクタム化合物 7 3 が得られる。塩基性条件 (通常は、水性 / 有機溶媒混合物中の L i O H または N a O H) 下での脱保護により、中間体酸 7 4 が得られる。酸 7 4 は、その後、反応図式 1 に従って構築された 4 のようなコアを有しているアニリンに対して、標準的なアミド結合形成技術によってカップリングさせて、最終的な化合物 5 を得ることができる。

40

【 0 1 5 2】

【化 5 7】

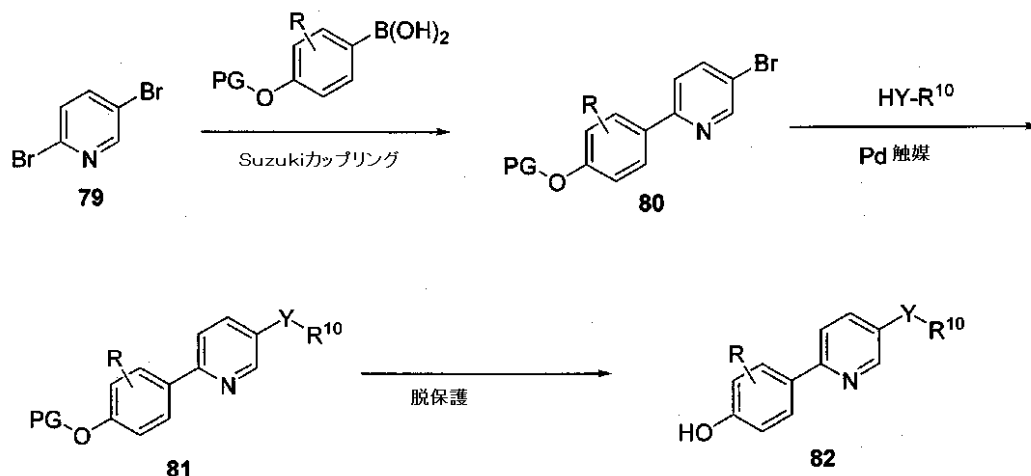


反応図式18

反応図式 18 は、式 I の化合物の合成に有用な (ピペリジン - 1 - イル) メタノンフェノール中間体 78 の調製のための経路を示す。置換された、O - 保護されたタイプ 76 の塩化ベンゾイルを適切なアミン 75 と反応させると対応するアミド 77 が形成し、これは、フェノールの最終的な脱保護の後に、化合物 78 を生じる。化合物 78 は、その後、反応図式 2 と同様に、適切なコア中間体 7 と反応させると、化合物 9 を得ることができる。

【 0 1 5 3】

【化 5 8】



反応図式19

反応図式 19 は、フェノール性中間体 82 の調製のための方法を示す。2,5 - ジブロモピリジン 79 を、Suzuki 型の反応条件下で適切なボロン酸で処理すると、ピリジン 2 位での選択的カップリングが生じて、化合物 80 が得られる。化合物 80 の、適切なヘテロ原子を有している R^{10} 基との Buchwald 型のパラジウムカップリングによっては、保護された化合物 81 が得られる。化合物 81 の最終的な脱保護により化合物 82 が得られる。これを、反応図式 2 と同様に、適切なコア中間体 7 と反応させると、化合物 9 を得ることができる。

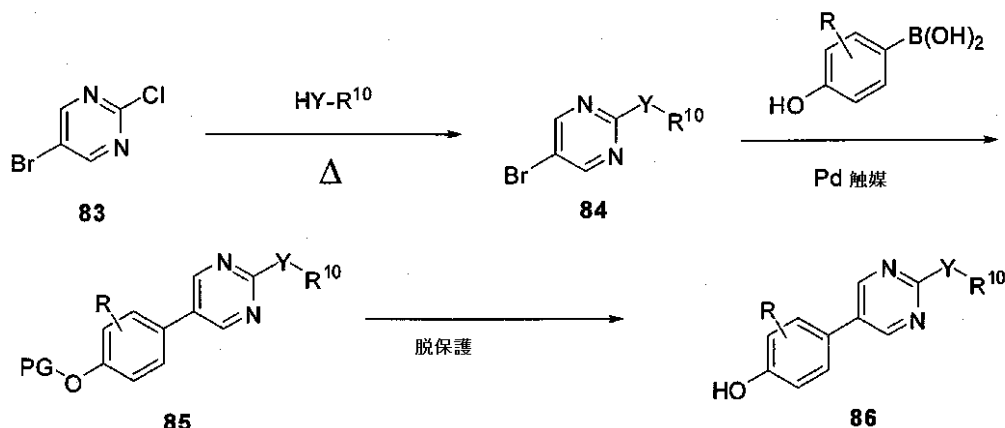
【 0 1 5 4】

10

20

30

【化 5 9】



反応図式20

10

反応図式 20 は、フェノール性中間体 86 の調製のための方法を示す。2, 5 - ジプロモピリミジン 83 は、1 - プロパノールのような適切な溶媒の中での加熱を用いて、 R^1 基を有している適切なヘテロ原子で処理される。反応は、2 位で選択的に起こり、プロモピリミジン中間体 84 が得られる。適切な置換されたボロン酸への Suzuki カップリングにより、中間体 85 が生じる。これは、脱保護の後、フェノール性化合物 86 を生じる。化合物を、反応図式 2 と同様に、適切なコア中間体 7 と反応させると、化合物 9 を得ることができる。

20

【0155】

分離の方法

本発明の化合物の調製方法においては、反応産物を互いに、および / または出発材料から分離することが有利である場合がある。それぞれの工程または一連の工程の所望される産物は、当該分野で一般的である技術によって所望される均一性の程度になるように分離され、および / または精製される（本明細書中以後、分離される）。通常、そのような分離には、多相抽出、溶媒または溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華、またはクロマトグラフィーを含む。クロマトグラフィーには多数の方法が含まれ得、これには例えば、以下を含む：逆相クロマトグラフィーおよび順相クロマトグラフィー；サイズ排除クロマトグラフィー；イオン交換クロマトグラフィー；高速、中速、および低速液体クロマトグラフィー方法と装置；小型分析クロマトグラフィー；移動床（SMB）クロマトグラフィーおよび分取薄層もしくは厚層クロマトグラフィー、ならびに小型薄層およびフラッシュクロマトグラフィーの技術。

30

【0156】

分離方法の別のクラスには、所望される生成物、未反応の出発材料、反応副産物などに結合する、あるいは別の方法でそれらを分離できるように選択された試薬での混合物の処理を含む。そのような試薬には、活性炭、分子篩、イオン交換媒体などの吸着剤あるいは吸収剤を含む。あるいは、試薬は、塩基性材料の場合には酸、酸性材料の場合には塩基、抗体のような結合試薬、結合タンパク質、選択的キレート化剤（例えば、クラウンエーテル）、液体 / 液体イオン抽出試薬（LIX））などであってもよい。

40

【0157】

適切な分離方法の選択は、関係する材料の性質に応じて様々である。例えば、蒸留および昇華における沸点と分子量、クロマトグラフィーにおける極性官能基の存在もしくは不在、多相抽出における酸性媒体および塩基性媒体中での物質の安定性などである。当業者は、所望される分離を行うために最もうまくいきそうな記述を適用するであろう。

【0158】

ジアステレオマー混合物は、当業者に周知の方法（例えば、クロマトグラフィーおよび / または分別結晶法）によるそれらの物理化学的相違に基づいて、それらの個々のジアス

50

テレオマーに分離することができる。光学異性体は、適切な光学活性のある化合物（例えば、キラル補助基（例えば、キラルアルコールまたは Mosher's 酸塩化物））との反応、ジアステレオマーの分離、および対応する純粋な鏡像異性体への個々のジアステレオマーの変換（例えば、加水分解）によって光学異性体混合物からジアステレオマー混合物に変換させることによって分離することができる。また、本発明のいくつかの化合物はアトロブ異性体（例えば、置換ピアリアル）である場合があり、これは本発明の一部と考えられる。光学異性体はまた、キラル HPLC カラムを使用して分離することもできる。

【0159】

その立体異性体を実質的に含まない1つの立体異性体（例えば、光学異性体）は、光学活性分割剤を使用するジアステレオマーの形成のような方法を使用して、ラセミ混合物の分解によって得ることができる（Eliel, E. and Wilen, S. 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3): 283-302）。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、以下を含む任意の適切な方法によって分離し、単離することができる：（1）キラル化合物を有しているイオン性のジアステレオマー塩の形成と、分別結晶法もしくは他の方法による分離、（2）キラル誘導試薬を用いたジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、および純粋な立体異性体への変換、ならびに（3）キラル条件下での直接の、実質的に純粋であるかまたは富化された立体異性体の分離。「Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology」, Irving W. Wainer 編, Marcel Dekker, Inc., New York (1993) を参照のこと。

【0160】

方法（1）においては、ジアステレオマー塩を、光学異性的に純粋なキラル塩基（例えば、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、 α -メチル- α -フェニルエチルアミン（アンフェタミン）など）の、酸性官能性を有している非対称化合物（例えば、カルボン酸およびスルホン酸）との反応によって形成することができる。ジアステレオマー塩は、分別結晶法またはイオン性クロマトグラフィーによって分離するように誘導される場合がある。アミノ化合物の光学異性体の分離のためには、キラルであるカルボン酸またはスルホン酸（例えば、カンファースルホン酸、酒石酸、マンデル酸、または乳酸）の添加によって、ジアステレオマー塩の形成を生じさせることができる。

【0161】

あるいは、（2）の方法によっては、分解される物質が、ジアステレオマーの対を形成するためにキラル化合物の1つの光学異性体と反応する（E. and Wilen, S. 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322）。ジアステレオマー化合物は、非対称化合物を光学的に純粋なキラル誘導試薬（例えば、メンチル誘導体）と反応させること、それに続くジアステレオマーの分離、および加水分解により形成することができる、純粋なまたは富化された光学異性体を得ることができる。光学的純度を決定する方法には、ラセミ混合物のキラルエステル（例えば、メンチルエステル（例えば、塩基の存在下の（-）クロロギ酸メンチル）、または Mosher エステル、 α -メトキシ- β -（トリフルオロメチル）フェニル酢酸（Jacob III (1982) J. Org. Chem. 47: 4165））を作成すること、および2つのアトロブ異性光学異性体またはジアステレオマーの存在について ^1H -NMR スペクトルを分析することを含む。アトロブ異性体化合物の安定なジアステレオマーは、アトロブ異性体ナフチル-イソキノリンの分離のための方法の後、順相クロマトグラフィーおよび逆相クロマトグラフィーによって分離し、単離することができる（WO 96/15111）。方法（3）によっては、2つの光学異性体のラセミ混合物を、キラル固定相を使用するクロマトグラフィーによって分離することができる（「Chiral Liquid Chromatogr

aphy」(1989)W. J. Lough 編, Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513: 375 - 378)。富化されたか、または精製された光学異性体は、非対称炭素原子を有している他のキラル分子を識別するために使用される方法(例えば、旋光度および円偏光二色性)によって識別することができる。

【0162】

本発明の例示的な化合物には、実施例1～105に記載される化合物101～205を含む。

【0163】

生物学的評価

10

式Iの化合物のc-Metキナーゼ活性の活性の決定は、多数の直接的および間接的な検出方法によって可能である。c-Metキナーゼ活性の決定のために使用されるアッセイの一例は、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)に基づく。このアッセイには、実施例106に記載されるように、アッセイ緩衝液中に式Iの化合物、c-Met(バキュロウイルスによって発現されたHisタグ化組み換え体ヒトMet(アミノ酸974-末端))、およびATPを含む。

【0164】

MKN45細胞においては、式Iのc-Met阻害剤の活性を、実施例107に記載されるように、インビトロでの蛍光アッセイによって決定した。

【0165】

20

本明細書中に記載される例示的な化合物は、それらのc-Met結合活性と腫瘍細胞に対するインビトロでの活性について、調製し、特性決定し、アッセイした。c-Met結合活性の範囲は、1nM未満から約10 μ Mまでであった。本発明の特定の例示的な化合物は、10nM未満のc-Met結合活性IC₅₀値を有していた。本発明の特定の化合物は、100nM未満のMKN45細胞に基づく活性IC₅₀値を有していた。

【0166】

式Iの化合物の投与

本発明の化合物は、治療される症状に適している任意の経路によって投与することができる。適切な経路としては、経口、非経口(皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、皮内、髄腔内、および硬膜外を含む)、経皮、直腸、鼻腔、局所(口腔および舌下を含む)、膣、腹腔内、肺内、および鼻腔内が挙げられる。局所での免疫抑制治療については、化合物は、病変内投与(灌流を含む)によって、あるいは、別の方法で移植片を移植前に阻害剤と接触させることによって投与される場合がある。好ましい経路が、例えば、レシビエントの症状に応じて様々であり得ることは明らかであろう。化合物が経口投与される場合には、これは、丸剤、カプセル剤、錠剤などとして、薬学的に許容される担体または賦形剤とともに処方することができる。化合物が非経口投与される場合には、これは、薬学的に許容される非経口用の媒体とともに、以下に詳細に記載されるように、単位投与量の注射可能な形態で処方され得る。

30

【0167】

式Iの化合物での治療方法

40

本発明の化合物は、疾患、症状、および/または障害(受容体チロシンキナーゼ(RTK)(例えば、c-Metキナーゼ)の過剰発現を特徴とするものを含むが、これらに限定されない)を治療するために有用である。したがって、本発明の別の態様には、受容体チロシンキナーゼ(RTK)(c-Metを含む)を阻害することによって治療もしくは予防することができる疾患または症状を治療あるいは予防する方法を含む。1つの実施形態においては、この方法には、治療有効量の式Iの化合物、あるいはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを、その必要がある哺乳動物に投与する工程を含む。

【0168】

本発明の方法に従って治療することができる疾患および症状としては、患者のガン、脳

50

卒中、糖尿病、肝腫脹、心臓血管病、アルツハイマー病、濾胞性線維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、乾癬、アレルギー性の障害、炎症、神経学的障害、ホルモン関連疾患、臓器移植に伴う症状、免疫不全障害、破壊性の骨の障害、増殖性障害、感染性疾患、細胞死が関係している症状、トロピンによって誘導される血小板の凝集、慢性骨髄性白血病（CML）、肝臓病、T細胞の活性化が関係している病的な免疫の症状、およびCNSの障害が挙げられるが、これらに限定されない。1つの実施形態においては、ヒト患者は、式Iの化合物と薬学的に許容される担体、アジュバント、または媒体で治療され、この場合、上記式Iの化合物は、c-Metキナーゼ活性を検出可能なほどに阻害する量で存在する。

【0169】

10

本発明の方法に従って治療することができるガンとしては、乳ガン、卵巣ガン、子宮頸ガン、前立腺ガン、精巣ガン、尿生殖路ガン、食道ガン、喉頭ガン、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、胃ガン、皮膚ガン、角化棘細胞腫、肺ガン、扁平上皮ガン、大細胞ガン、非小細胞性肺ガン（NSCLC）、小細胞ガン、肺腺ガン、骨肉腫、結腸ガン、腺腫、膵臓ガン、腺ガン、甲状腺ガン、濾胞腺ガン、未分化ガン、乳頭ガン、精上皮ガン、黒色腫、肉腫、膀胱ガン、肝臓ガンおよび胆汁道ガン、腎臓ガン、骨髄疾患、リンパ系疾患、ヘアリー細胞のガン、口腔および咽頭（口腔）のガン、口唇ガン、舌ガン、口腔ガン、咽頭ガン、小腸ガン、結腸-直腸ガン、大腸ガン、直腸ガン、脳および中枢神経系のガン、ホジキン病および白血病が挙げられるが、これらに限定されない。

【0170】

20

本発明の方法に従って治療することができる心臓血管病としては、再狭窄、心臓肥大、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、および鬱血性心不全が挙げられるがこれらに限定はされない。

【0171】

本発明の方法に従って治療することができる神経変性疾患としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、および脳虚血、ならびに、外傷性の損傷、グルタミン酸神経毒性および悪液質によって引き起こされる神経変性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【0172】

本発明の方法に従って治療することができる炎症性疾患としては、関節リウマチ、乾癬、接触皮膚炎、および遅延型過敏反応が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0173】

本発明の別の態様によっては、そのような疾患または症状に罹患している哺乳動物（例えば、ヒト）の、本明細書中に記載される疾患または症状の治療に使用される本発明の化合物が提供される。そのような障害に罹患している温血動物（例えば、哺乳動物、例えば、ヒト）の、本明細書中に記載される疾患および症状の治療のための医薬品の調製における本発明の化合物の使用もまた提供される。

【0174】

薬学的処方物

ヒトを含む哺乳動物の療法治療（予防的治療を含む）に本発明の化合物を使用するためには、これは通常、薬学的組成物として、標準的な薬務に従って処方される。本発明のこの態様に従うと、薬学的に許容される希釈剤または担体と組み合わせて本発明の化合物を含む薬学的組成物が提供される。

40

【0175】

典型的な処方物は、本発明の化合物と、担体、希釈剤、または賦形剤を混合することによって調製される。適切な担体、希釈剤、および賦形剤は当業者に周知であり、これには、炭水化物、ワックス、水溶性および/または膨潤性ポリマー、親水性または疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、水などのような物質を含む。使用される特定の担体、希釈剤、または賦形剤は、本発明の化合物が適用される手段および目的に応じて様々であろう。溶媒は、一般的には、哺乳動物に投与されると安全であると当業者に認識されている（GRA

50

S) 溶媒に基づいて選択される。一般的には、安全な溶媒は、水、および水に可溶性であるかまたは水と混和性である他の非毒性の溶媒のような、非毒性の水性溶媒である。適切な水性溶媒としては、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えば、PEG 400、PEG 300）など、およびそれらの混合物が挙げられる。処方物にはまた、1つ以上の緩衝液、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤（opaquing agent）、流動促進剤、加工補助剤、着色剤、甘味剤、香料、香味剤、および薬物（すなわち、本発明の化合物またはその薬学的組成物）の美しい提示を提供し、薬学的製品（すなわち、医薬品）の製造を助ける他の公知の添加剤を含む場合もある。

【0176】

処方物は、従来の溶解および混合の手順を使用して調製することができる。例えば、バルク製剤物質（すなわち、本発明の化合物または化合物の安定化された形態（例えば、シクロデキストリン誘導体または他の公知の錯体形成物質との複合体））が、上記の賦形剤のうちの1つ以上の存在下で適切な溶媒の中に溶解する。本発明の化合物は、通常、薬学的投与形態になるように処方されて、薬物の容易に制御することができる投与量をもたらすことができ、患者は所定のレジメを守ることが可能となる。

【0177】

処方される薬学的組成物（または処方物）は、薬物の投与に使用される方法に応じて様々な方法でパッケージされ得る。一般的には、販売される製品には、適切な形態で薬学的処方物がその中に入れられた容器を含む。適切な容器は当業者に周知であり、これには、ビン（プラスチック製およびガラス製）、小袋、アンプル、プラスチックバッグ、金属製のシリンダーなどの材料を含む。容器にはまた、パッケージの内容物への軽率なアクセスを防ぐための不正開封防止包装を含む場合がある。加えて、容器には、容器の内容物が記されているラベルがその中に含まれる。ラベルにはまた、適切な注意事項も含まれ得る。

【0178】

本発明の化合物の薬学的処方物は、様々な投与経路およびタイプのために調製され得る。例えば、所望される程度の純度を有している式Iの化合物は、任意で、薬学的に許容される希釈剤、担体、賦形剤、または安定剤（Remington's Pharmaceutical Sciences（1980）、第16版、Osol, A. 編）とともに、凍結乾燥された処方物、粉碎された粉末、または水溶液の形態になるように混合される場合がある。処方物は、室温、適切なpH、所望される程度の純度で、生理学的に許容される担体（すなわち、使用される投与量および濃度ではレシipientに対しては毒性がない担体）と混合することによって行われ得る。処方物のpHは、主に、化合物の特定の用途および濃度に依存するが、約3～約8までの範囲であり得る。pH5の酢酸緩衝液中の処方物が適切な実施形態である。

【0179】

本明細書中で使用される本発明の化合物は、滅菌であることが好ましい。特に、インビボでの投与に使用される処方物は滅菌でなければならない。そのような滅菌は、滅菌濾過膜を通過させる濾過によって容易に行うことができる。

【0180】

化合物は通常、固体の組成物、凍結乾燥された処方物、または水性溶液として保存することができる。

【0181】

本発明の薬学的組成物は、良好な医療行為と一致する様式（すなわち、量、濃度、スケジュール、経過、媒体、および投与経路）で処方され、投薬され、投与されるであろう。この状況で考慮される要因としては、治療される特定の障害、治療される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床的症状、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与のスケジュール、および医師に公知の他の要因が挙げられる。投与される化合物の「治療有効量」は、そのような考慮によって管理されるであろう量であり、凝固因子によって媒介される障害を予防する、緩和する、または治療するために必要な最少量である。そのような量は、好

10

20

30

40

50

ましくは、宿主に対して毒性があるか、または宿主が有意に出血しやすくなる量よりも少ない。

【0182】

一般的な割合として、1回の投与あたりに非経口投与される阻害剤の最初の薬学的有効量は、約0.01～100mg/kgの範囲、すなわち、1日あたり患者の体重1kgあたり約0.1～20mg/kgであろう。通常は、使用される典型的な最初の化合物の範囲は、0.3～15mg/kg/日である。

【0183】

許容される希釈剤、担体、賦形剤、および安定化剤は、使用される投与量および濃度でレシピエントに対して非毒性であり、これには、以下を含む：緩衝液（例えば、リン酸塩、クエン酸塩、および他の有機酸）；抗酸化剤（アスコルビン酸およびメチオニンを含む）；保存剤（例えば、塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンズアルコニウム；塩化ベンズトニウム；フェノール、ブチルアルコールもしくはベンジルアルコール；アルキルパラベン（例えば、メチルパラベンもしくはプロピルパラベン）；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；およびm-クレゾール）；低分子量（約10残基未満の）ポリペプチド；タンパク質（例えば、血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリン）；親水性ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン）；アミノ酸（例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリジン）；単糖類、二糖類、および他の糖質（グルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む）；キレート化剤（例えば、EDTA）；糖類（例えば、スクロース、マンニトール、トレハロース、もしくはソルビトール）；塩を形成する対イオン（例えば、ナトリウム）；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質複合体）；および/または非イオン性界面活性剤（例えば、TWEEN（登録商標）、PLURONICS（登録商標）、もしくはポリエチレングリコール（PEG））。薬学的有効成分もまた、例えば、コアセルベーション技術によるか、または界面重合によって調製されたマイクロカプセル（例えば、ヒドロキシメチルセルロースもしくはゼラチンマイクロカプセル、およびポリ-（メチルメタクリレート）マイクロカプセルの中に、それぞれ、コロイド薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）において、あるいはマイクロエマルジョンにおいて、捕捉することができる。そのような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences 第16版, Osol, A. 編（1980）に開示されている。

【0184】

式Iの化合物の徐放調製物を調製することができる。徐放調製物の適切な例には、式Iの化合物を含む固体の疎水性ポリマーの半透性マトリックスが含まれ、ここでは、マトリックスは、成型されたもの（例えば、膜またはマイクロカプセル）の形態である。徐放マトリックスの例としては、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2-ヒドロキシエチル-メタクリレート）、またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第3,773,919号）、L-グルタミン酸とD-エチル-L-グルタミン酸のコポリマー、非分解性エチレン-酢酸ビニル、分解性乳酸-グリコール酸コポリマー（例えば、LUPRON DEPOT（登録商標）（乳酸-グリコール酸コポリマーと酢酸ロイプロリドからなる注射可能なマイクロスフェア）、およびポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸が挙げられる。

【0185】

処方物には、本明細書中に詳細に記載される投与経路に適している処方物を含む。処方物は、通常、単位投与量形態で提示され得、薬学の分野で周知の方法のうちのいずれかによって調製することができる。技術および処方物は、一般的には、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)に見られる。そのような方法には、有効成分を、1つ以上の副成分から構成されている担体と会合させる工程を含む。一般的には、処方物は、

有効成分を、液体担体または細かく粉砕された固体の担体またはそれらの両方と均一に、かつ密接に会合させること、その後、必要に応じて、生成物を成型することによって調製される。

【0186】

経口投与に適している式Ⅰの化合物の処方物は、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、または錠剤のような分離した単位として調製される場合があり、これらにはそれぞれ、予め決定された量の式Ⅰの化合物を含む。

【0187】

圧縮された錠剤は、適切な機械の中で、任意で、結合剤、潤滑剤、不活性な希釈剤、保存剤、界面活性剤、または分散剤と混合された、自由に流動する形態（例えば、粉末または顆粒）の有効成分を圧縮することによって調製され得る。成型された錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らされた粉末状の有効成分の混合物を、適切な機械の中で成型することによって作成され得る。錠剤は、任意でコーティングされる場合も、また線がいれられる場合もあり、任意で、その形態から有効成分のゆっくりとした、または制御された放出が提供されるように処方される。

10

【0188】

錠剤、トローチ剤（troches）、錠剤、水性懸濁剤もしくは油性懸濁剤、分散させることができる散剤もしくは顆粒剤、エマルジョン、ハードもしくはソフトカプセル（例えば、ゼラチンカプセル）、シロップ剤もしくはエリキシル剤は、経口での使用のために調製され得る。経口での使用が意図される式Ⅰの化合物の処方物は、薬学的組成物の製造のための当該分野で公知の任意の方法に従って調製することができ、そのような組成物には、口当たりのよい調製物を提供するための、1つ以上の薬剤（甘味剤、香料、着色剤、および保存剤を含む）を含む場合がある。錠剤の製造に適している非毒性の薬学的に許容される賦形剤とともに有効成分を含む錠剤は許容される。これらの賦形剤は、例えば、不活性な希釈剤（例えば、炭酸カルシウムもしくは炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウム；顆粒化剤および崩壊剤（例えば、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸）；結合剤（例えば、デンプン、ゼラチン、もしくはアカシア）；ならびに潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、もしくはタルク）であり得る。錠剤は、コーティングされない場合も、また、消化管の中での崩壊と吸収を遅らせ、それにより長期間にわたる持続性の作用を提供するために、公知の技術（マイクロカプセル化を含む）によってコーティングされる場合もある。例えば、時間遅延型の材料（例えば、単独、またはワックスを伴う、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリル）が使用され得る。

20

30

【0189】

眼または他の外部組織（例えば、口腔、および皮膚）の治療のためには、処方物は、好ましくは、例えば、0.075～20% w/wの量の有効成分（単数または複数）を含む局所用軟膏またはクリーム剤として塗布される。軟膏に処方される場合には、有効成分は、パラフィン軟膏基剤または水混和性の軟膏基剤のいずれかとともに使用され得る。あるいは、有効成分は、油中水クリーム基剤とともにクリーム剤に処方される場合もある。

【0190】

所望される場合には、クリーム基剤の水相には、多価アルコール（すなわち、2つ以上のヒドロキシル基を有しているアルコール、例えば、プロピレングリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、およびポリエチレングリコール（PEG 400を含む）、およびそれらの混合物）が含まれ得る。局所用処方物には、皮膚または他の患部からの有効成分の吸収または浸透を促進する化合物を含むことが所望される場合がある、そのような皮膚浸透促進剤の例としては、ジメチルスルホキシドおよび関連する類似体が挙げられる。

40

【0191】

本発明のエマルジョンの油相は、公知の様式で公知の成分から構成され得る。相には乳化剤だけを含む場合があるが、脂肪または油、または脂肪と油の両方と、少なくとも1つ

50

の乳化剤の混合物を含むことが所望される。好ましくは、親水性乳化剤は、安定化剤として作用する親水性乳化剤とともに含まれる。これはまた、油と脂肪の両方を含むことが好ましい。まとめると、乳化剤（単数または複数）（安定化剤（単数または複数）を含むか、または含まない）は、いわゆる乳化ワックスとされ、油と脂肪を伴うワックスは、いわゆる乳化軟膏基剤とされ、これは、クリーム剤処方物の油性の分散された相を形成する。本発明の処方物での使用に適している乳化剤、およびエマルジョン安定化剤としては、T W E E N（登録商標）60、S p a n（登録商標）80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、およびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

【0192】

式Iの化合物の水性懸濁剤には、水性懸濁剤の製造に適している賦形剤と混合された活性のある物質を含む。そのような賦形剤としては、懸濁化剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロース、ポビドン、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、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、およびアカシアガム）、および分散剤または湿潤剤（例えば、自然界に存在しているホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドの脂肪酸との縮合産物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、エチレンオキシドの長鎖脂肪族アルコールとの縮合産物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドの脂肪酸およびヘキシトール無水物由来の部分エステルとの縮合産物（例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）が挙げられる。水性懸濁剤にはまた、1つ以上の保存剤（例えば、エチルもしくはn - プロピルp - ヒドロキシ安息香酸）、1つ以上の着色剤、1つ以上の香料、および1つ以上の甘味剤（例えば、スクロースまたはサッカリン）を含む場合がある。

【0193】

式Iの化合物の薬学的組成物は、滅菌の注射可能な調製物（例えば、滅菌の注射可能な水性または油性の懸濁剤）の形態であり得る。この懸濁剤は、上記の適切な分散剤または湿潤剤と懸濁化剤を使用して当該分野で公知の方法に従って処方することができる。滅菌の注射可能な調製物はまた、非毒性の非経口で許容される希釈剤または溶媒中の滅菌の注射可能な溶液または懸濁液（例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液）である場合も、また、凍結乾燥された粉末として調製される場合もある。中でも、使用することができる許容される媒体および溶媒は、水、リンゲル液、および等張性の塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌の固定油が、溶媒または懸濁媒体として使用されることが便利な場合がある。この目的のためには、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の混合された固定油が使用される場合がある。加えて、脂肪酸（例えば、オレイン酸）が、同様に、注射可能なものの調製物の中で使用される場合がある。

【0194】

単一の投薬形態が得られるように担体材料と混合され得る有効成分の量は、治療される宿主と特定の投与の態様に応じて様々であろう。例えば、ヒトへの経口投与が意図される時間放出型処方物には、適切であり便利な量の担体材料（組成物全体の約5 ~ 約95%（重量：重量）までで変化し得る）とともに配合された、およそ1 ~ 1000 mgの活性のある材料が含まれ得る。薬学的組成物は、投与のために容易に測定することができる量が提供されるように調製することができる。例えば、静脈内への注入が意図される水性溶液には、約30 mL / hrの速度での適切な容量の注入が起こり得るように、溶液1ミリリットルあたり約3 ~ 500 μ gの有効成分が含まれ得る。

【0195】

非経口投与に適している処方物には、水性および非水性の滅菌の注射溶液（これには、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、および処方物を意図されるレシipientの血液と等張性にするための溶質が含まれ得る）；ならびに、水性および非水性の滅菌の懸濁液（これには、懸濁化剤および増粘剤が含まれ得る）を含む。

【0196】

眼への局所投与に適している処方物にはまた、有効成分が適切な担体（特に、有効成分のための水性溶媒）の中に溶解されたかまたは懸濁された点眼薬を含む。有効成分は、好ましくは、約 0.5 ~ 20 % w / w、例えば、約 0.5 ~ 10 % w / w、例えば、約 1.5 % w / w の濃度で、そのような処方物の中に存在する。

【0197】

口内への局所投与に適している処方物には、味付けされた基剤（通常は、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント）の中に有効成分を含む錠剤；不活性な基剤（例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア）の中に有効成分を含むトローチ剤（*pastille*）；ならびに、適切な液体担体の中に有効成分を含む歯磨き剤を含む。

10

【0198】

直腸投与のための処方物は、適切な基剤（例えば、ココアバターまたはサリチル酸塩を含む）を含む坐剤として提示され得る。

【0199】

肺内または鼻腔内投与に適している処方物は、例えば、0.1 ~ 500 マイクロンの範囲の粒子の大きさ（0.5、1、30 マイクロン、35 マイクロンなどの増量分のマイクロンの、0.1 ~ 500 マイクロンの間の範囲の粒子の大きさを含む）を有する。これは、肺胞に達するように、鼻腔経路からの迅速な吸入により、または口腔からの吸入により投与される。適切な処方物には、有効成分の水性または油性の溶液を含む。エアゾールまたは乾燥粉末の投与に適している処方物は従来の方法に従って調製することができ、これらは、以下に記載される障害の治療または予防に使用される、本明細書中上記の化合物のような他の治療薬とともに送達することができる。

20

【0200】

膺投与に適している処方物は、有効成分に加えて、適切であることが当該分野で公知であるそのような担体を含む、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、発泡剤、または噴霧処方物として提示され得る。

【0201】

処方物は、単位用量の容器の中にパッケージされる場合も、また、多用量の容器（例えば、シールされたアンプルおよびバイアル）の中にパッケージされる場合もあり、使用の直前に注射用の滅菌の液体担体（例えば、水）の添加だけが必要である凍結 - 乾燥された（凍結乾燥された）状態で保存される場合もある。即時注射溶液および懸濁化剤は、先に記載された種の滅菌の散剤、顆粒剤、および錠剤から調製される。好ましい単位投与量処方物は、有効成分の本明細書中に上記に記載されたような、あるいは、その適切な画分の日量または単位一日量未満の用量を含む処方物である。

30

【0202】

本発明によりさらに、そのための獣医学的担体とともに、上記に定義されたような少なくとも 1 つの有効成分を含む獣医学的組成物が提供される。獣医学的担体は、組成物の投与の目的のために有用な材料であり、別の方法で獣医学の分野においては不活性であるかまたは許容され、有効成分と適合する、固体、液体、あるいは気体の材料であり得る。これらの獣医学的組成物は非経口、経口、あるいは任意の他の所望される経路によって投与され得る。

40

【0203】

併用療法

式 I の化合物は、単独で使用される場合があり、また、本明細書中に記載される疾患または障害（例えば、過剰増殖性の障害（例えば、ガン））の治療のための他の治療薬と組み合わせて使用される場合もある。特定の実施形態においては、式 I の化合物は、薬学的な組み合わせ処方物において、または併用療法としての投与レジメにおいて、過剰増殖を抑える特性を有しているか、または過剰増殖性の障害（例えば、ガン）を治療するために有用な第 2 の化合物と組み合わせられる。薬学的な組み合わせ処方物または投与レジメの第 2 の化合物は、式 I の化合物に対して相補活性を有していることが好ましく、その

50

結果、これらは、互いに有害には作用しない。そのような化合物は、意図される目的について有効な量で組み合わせられて、適切に存在する。1つの実施形態においては、本発明の組成物には、式Iの化合物、あるいはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグが、本明細書中に記載されるような化学療法薬と組み合わせて含まれる。

【0204】

併用療法は、同時または連続するレジュメとして投与され得る。連続して投与される場合には、組み合わせが2回以上の投与において投与され得る。組み合わせ投与には、別の処方物、または1つの薬学的処方物、およびいずれかの順序での連続する投与を使用する同時投与を含む。この場合、両方（または全て）の有効成分がそれらの生物学的活性を同時に発揮できる期間が存在することが好ましい。

10

【0205】

上記の同時投与される薬剤の任意のものについての適切な投与量は現在使用されている量であり、これは、新たに同定された薬剤および他の化学療法薬もしくは治療の複合作用（相乗作用）が原因で、減少する場合がある。

【0206】

併用療法によっては「相乗効果」が提供され、「相乗活性」（すなわち、有効成分が一緒に使用された場合に得られる作用が、独立して化合物を使用した場合に生じる作用の合計よりも大きい）が証明される場合がある。相乗作用は、有効成分が以下である場合に得られる可能性がある：（1）混合された単位投与量の処方物と一緒に処方され、投与されるか、または同時に送達される；（2）別の処方物として交互に、または同時に送達される；あるいは、（3）いくつかの他のレジュメによる。交互療法（*alternation therapy*）において送達される場合には、相乗作用は、化合物が連続して投与されるかまたは送達される（例えば、別の注射器での別の注射による）場合に得られ得る。一般的には、交互療法の間には、それぞれの有効成分の有効投与量が連続して（すなわち、逐次）投与され、一方、併用療法においては、2つ以上の有効成分の有効投与量が一緒に投与される。

20

【0207】

抗ガン治療の特定の実施形態においては、有効量の式Iの化合物、あるいはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグは、他の化学療法薬、ホルモン剤、または抗体試薬（例えば、本明細書中に記載されるもの）と組み合わせられる場合があり、さらには、外科手術および放射線治療と組み合わせられる場合もある。したがって、本発明の併用療法には、式Iの少なくとも1つの化合物、あるいは、その立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグの投与、ならびに、少なくとも1つの他のガンの治療方法の使用を含む。式Iの化合物（単数または複数）および他の薬学的に活性な化学療法薬（単数または複数）の量と、相対的な投与のタイミングは、所望される併用療法の効果が得られるように選択されるであろう。

30

【0208】

式Iの化合物の代謝産物

40

本明細書中に記載される式Iのキノリン化合物のインビボでの代謝産物もまた、本発明の範囲に含まれる。そのような産物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、アミド分解、エステル化、脱エステル化、酵素による切断などによって生じ得る。したがって、本発明には、式Iの化合物の代謝産物が含まれ、これには、その代謝産物を生じさせるために十分な時間の間、本発明の化合物を哺乳動物と接触させる工程を含むプロセスによって生産される化合物を含む。

【0209】

代謝産物は、通常、本発明の化合物の放射性同位体標識された（例えば、 ^{14}C または ^3H ）同位体を調製すること、これを検出可能な用量（例えば、約0.5 mg/kgより多い）で、動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、サル）に、またはヒトに非経口

50

投与すること、代謝産物を生じさせるために十分な時間（通常は、約30秒から30時間）を経過させること、尿、血液、または他の生物学的試料からその変換産物を単離することによって同定される。これらの産物は、これらが標識されているので容易に単離される（他のものは、代謝産物の中で生きているエピトープに結合することができる抗体の使用により単離される）。代謝産物の構造は、従来の様式（例えば、MS、LC/MS、またはNMR分析）において決定される。一般的には、代謝産物の分析は、当業者に周知の従来の薬物代謝実験と同じ方法で行われる。代謝産物は、これらがインビボでは別の方法では見られない限りは、治療用量の本発明の化合物の診断アッセイにおいて有用である。

【0210】

製造物の製品

本発明の別の実施形態においては、上記に記載された疾患および障害の治療に有用な材料を含む製造物の製品、すなわち「キット」が提供される。1つの実施形態においては、キットには、式Iのキノリン化合物、あるいは、その立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを含む容器を含む。キットにはさらに、容器の上に、あるいは容器に付けられたラベルまたはパッケージ挿入物が含まれ得る。用語「パッケージ挿入物」は、そのような治療用産物の使用に関する適応症、使用法、投与量、投与、禁忌、および/または注意についての情報を含む、治療用産物の商業的パッケージの中に習慣的に含められる説明書をいうように使用される。適切な容器としては、例えば、ビン、バイアル、注射器、プリスターバックなどが挙げられる。容器は、様々な材質（例えば、硝子またはプラスチック）から形成され得る。容器には、症状の治療に有効な式Iの化合物またはその処方物が入れられ得、これには、滅菌のアクセス口（access port）が設けられている場合がある（例えば、容器は、皮下注射用の針で孔を空けることができるストッパーを有している容器は静脈内溶液バッグまたはバイアルであり得る）。組成物中の少なくとも1つの有効成分は、式Iの化合物である。ラベルまたはパッケージ挿入物は、選択された症状（例えば、ガン）の治療のために組成物が使用されることを示す。加えて、ラベルまたはパッケージ挿入物は、治療される患者が過剰増殖性の障害、神経変性、心臓肥大、疼痛、偏頭痛、または神経外傷性疾患などの障害を有している患者であることを示す。1つの実施形態においては、ラベルまたはパッケージ挿入物は、式Iの化合物を含む組成物を、異常な細胞増殖によって生じる障害を治療するために使用できることを示す。ラベルまたはパッケージ挿入物はまた、組成物を他の障害を治療するために使用できることをも示し得る。あるいは、または加えて、製造品の製品にはさらに、薬学的に許容される緩衝液（例えば、注射用静菌水（BWF I）、リン酸緩衝化生理食塩水、リンゲル液、およびデキストロス溶液）を含む第2の容器を含む場合がある。これにはさらに、商業的観点および使用者の観点から所望される他の材料を含む場合があり、これには、他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針、および注射器を含む。

【0211】

キットにはさらに、式Iの化合物、存在する場合には、第2の薬学的処方物の投与のための指示を含む場合がある。例えば、キットに、式Iの化合物を含む第1の組成物と、第2の薬学的処方物を含む場合には、キットにはさらに、その必要がある患者への第1の薬学的組成物と第2の薬学的組成物の同時の、連続する、または別々の投与のための指示を含む場合がある。

【0212】

別の実施形態においては、キットは、式Iの化合物の固体の経口形態（例えば、錠剤またはカプセル剤）の送達に適している。そのようなキットには、多数の単位投与量を含むことが好ましい。そのようなキットには、それらの意図される用途のために方向付けられた投与量を有しているカードが含まれ得る。そのようなキットの例は「プリスターバック」である。プリスターバックはパッケージング産業で周知であり、薬学的な単位投薬形態をパッケージングするために広く使用されている。所望される場合には、記憶補助が、例えば、数字、文字、もしくは他のマーキングの形態で、または投与量を投与することがで

きる処置スケジュールの日が示されているカレンダー挿入物とともに提供され得る。

【0213】

1つの実施形態に従うと、キットには以下が含まれ得る：(a)その中に式Iの化合物を含む第1の容器；および任意で、(b)その中に第2の薬学的処方物を含む第2の容器。この場合、第2の薬学的処方物には、過剰増殖活性を有している第2の化合物を含む。あるいは、または加えて、キットにはさらに、第3の容器を含む場合があり、これには、薬学的に許容される緩衝液（例えば、注射用静菌水（B W F I）、リン酸緩衝化生理食塩水、リンゲル液、およびデキストロス溶液）を含む。これには、さらに、商業的観点および使用者の観点から所望される他の材料を含む場合があり、これには、他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針、および注射器を含む。

10

【0214】

キットに式Iの組成物と第2の治療薬を含む特定の他の実施形態においては、キットには、別の組成物を含めるための容器（例えば、分けられたビン、または分けられたホイルポケット）を含む場合があるが、別の組成物が、1つの分けられていない容器の中に含まれる場合もある。通常、キットには、別の成分の投与のための指示を含む。キットの形態は、別の成分が別の投薬形態（例えば、経口および非経口）が、様々な投与間隔で投与されることが好ましい場合、あるいは、組み合わせの個々の成分の滴定がかかりつけの医師によって所望される場合に、特に有利である。

【実施例】

【0215】

本発明を説明するために、以下の実施例を含む。しかし、これらの実施例が本発明を限定するものではなく、本発明の実施の方法を示唆することだけを意味することが理解される。当業者は、記載される化学反応を、本発明の多数の他のc - M e t 阻害剤を調製するために容易に適応させることができること、本発明の化合物を調製するための別の方法が本発明の範囲に含まれると考えられることを理解するであろう。例えば、本発明の例示されない化合物の合成は、当業者に明らかである改変によって（例えば、干渉基の適切な保護による、記載されるもの以外の当該分野で公知の他の適切な試薬を利用することによる、および/または反応条件についての日常的に行われる変更を行うことによる）うまく行うことができる。あるいは、本明細書中に開示されるかまたは当該分野で公知の他の反応は、本発明の他の化合物を調製するための適用性を有していると理解されるであろう。

20

30

【0216】

以下に記載される実施例においては、他の場所に明記されない限りは、全ての温度は摂氏温度で示される。試薬は、A l d r i c h C h e m i c a l C o m p a n y , L a n c a s t e r , T C I、またはM a y b r i d g eのような商業的な供給業者から購入し、他の場所に明記されない限りは、さらに精製することなく使用した。

【0217】

以下に示す反応は、一般的には、窒素もしくはアルゴンの正圧下で、または無水溶媒中の乾燥チューブ（他の場所に明記されない限りは）を用いて行い、反応フラスコには、通常、注射器からの物質および試薬の導入のためのゴム製の隔壁を取り付けた。ガラス容器はオープンで乾燥させ、および/または熱で乾燥させた。

40

【0218】

カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルカラムを有しているか、またはシリカS E P P A K（登録商標）カートリッジ（W a t e r s）上のB i o t a g e s y s t e m（製造業者：D y a x C o r p o r a t i o n）で行った。¹H NMRスペクトルは、400MHzでV a r i a n i n s t r u m e n t上で記録した。¹H NMRスペクトルは、参照標準物としてクロロホルム（7.25ppm）を使用して、C D C l ₃、d₆-D M S O、C H ₃ O D、またはd₆-アセトン溶液（ppmで記載した）として得た。ピークの多重性が報告された場合には、以下の略号を使用した：s（一重項）、d（二重項）、t（三重項）、m（多重項）、b r（ブロード化）、d d（ダブルットオブダブルット（d o u b l e t o f d o u b l e t s））、d t（ダブルットオブトリブ

50

レッツ (doublet of triplets))。カップリング定数は、(与えられる場合には) ヘルツ (Hz) で報告した。

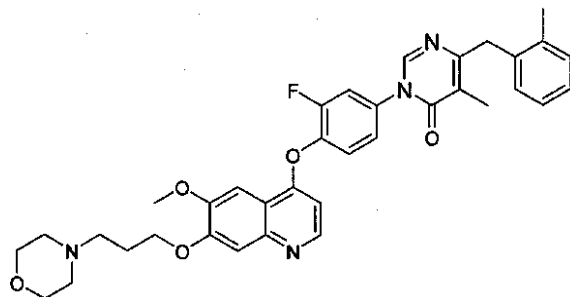
【0219】

(実施例1)

3 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノ - プロボキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 5 - メチル - 6 - (2 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3H) - オン101の調製

【0220】

【化60】



10

工程 A : 4 - クロロ - 5 - メチル - 6 - (2 - メチルベンジル) ピリミジンの調製 : 塩化 2 - メチルベンジル亜鉛 (25 mL の 0.5 M の THF 溶液、12 mmol) を、THF (20 mL) 中の 4, 6 - ジクロロ - 5 - メチルピリミジン (2.0 g、12 mmol) と塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.4 g、0.6 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を加熱して 2 時間還流させ、室温に冷却し、その後、水 (10 mL) に注いだ。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 10 の Et₂O / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (1.0 g、35%) が白色固体として得られた。

20

【0221】

【化61】

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.75 (s, 1H), 7.09-7.22 (m, 4H), 6.84 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

30

工程 B : 4 - (ベンジルオキシ) - 5 - メチル - 6 - (2 - メチルベンジル) ピリミジンの調製 :

水酸化カリウム (0.48 g、8.6 mmol) を、トルエン (20 mL) 中の 4 - クロロ - 5 - メチル - 6 - (2 - メチルベンジル) ピリミジン (1.0 g、4.3 mmol)、18 - クラウン - 6 (0.11 g、0.43 mmol)、およびベンジルアルコール (0.45 mL、4.3 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を加熱して 2 時間還流させ、室温に冷却し、その後、水 (10 mL) の中に注いだ。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の Et₂O / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (1.5 g、92%) が、白色固体として得られた。

40

【0222】

【化62】

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.60 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.06-7.20 (m, 3H), 6.88 (d, J = 7.42 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

工程 C : 5 - メチル - 6 - (2 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 - オールの調製 : 4 - (ベンジルオキシ) - 5 - メチル - 6 - (2 - メチルベンジル) ピリミジン (1.5 g

50

、4.9 mmol)を、トリフルオロ酢酸(10 mL)の中に溶解させた。反応混合物を60 で4時間加熱し、室温に冷却し、その後、溶媒を蒸発させると、生成物(1.5 g、98%)が白色固体として得られた。

【0223】

【化63】

¹H

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.12 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.42 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 215 (M+1).

10

工程D：3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-6-(2-メチルベンジル)ピリミジン-4(3H)-オンの調製：ヨウ化銅(I)(90 mg、0.5 mmol)を、5-メチル-6-(2-メチルベンジル)ピリミジン-4-オール(1.0 g、5.0 mmol)、4-ブromo-2-フルオロフェノール(0.90 g、5.0 mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(80 mg、0.90 mmol)、およびリン酸カリウム(2.0 g、9.0 mmol)の溶液に添加した。反応混合物を加熱して12時間還流させ、室温に冷却し、その後、セライトのパッドを通過させて濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(2:1のEtOAc/ヘキサン)によって精製すると、生成物(0.6 g、40%)が白色固体として得られた。

20

【0224】

【化64】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.15-7.24 (m,

3H), 7.03-7.08 (m, 2H), 6.88-6.94 (m, 2H), 3.98 (2, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 325 (M+1).

工程E：3-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノ-プロボキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-5-メチル-6-(2-メチルベンジル)ピリミジン-4(3H)-オンの調製：DMAP(0.75 mg、0.0062 mmol)を、3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-6-(2-メチルベンジル)ピリミジン-4(3H)-オン(20 mg、0.062 mmol)、および4-クロロ-6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロボキシ)キノリン(WO01/55116、実施例2に従って調製、21 mg、0.062 mmol)の懸濁液に添加した。反応混合物を150 で12時間加熱し、室温に冷却し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:10のMeOH/EtOAc)によって直接精製すると、101(10 mg、26%)が明るい茶色の固体として得られた。

30

【0225】

【化65】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.54 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52

40

(s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.12-7.24 (m, 4H), 7.05-7.12 (m, 1H), 6.50-6.56 (m, 1H), 4.24-4.32 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.94-4.02 (m, 2H), 3.68-3.80 (m, 4H), 2.56-2.62 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 625 (M+1).

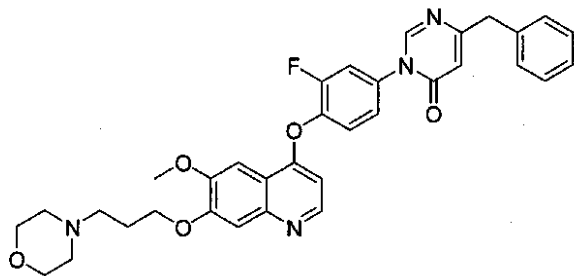
(実施例2)

6-ベンジル-3-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロボキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)ピリミジン-4(3H)-オン102の調製

【0226】

50

【化 6 6】



工程 A : 4 - ベンジル - 6 - クロロピリミジンの調製 : 実施例 1、工程 A に記載した手順に従って、4, 6 - ジクロロピリミジン (2.0 g、13 mmol) と塩化ベンジル亜鉛 (THF 中の 0.5 M の溶液、27 mL、13 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (1 : 10 の Et₂O / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (1.3 g、47%) が黄色の液体として得られた。

【0227】

【化 6 7】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.86 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.28-

7.32 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.13 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H).

工程 B : 4 - ベンジル - 6 - (ベンジルオキシ)ピリミジンの調製 : 実施例 1、工程 B に記載した手順に従って、4 - ベンジル - 6 - クロロピリミジン (1.1 g、5.4 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (1 : 1 の Et₂O / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (1.3 g、88%) が無色の液体として得られた。

【0228】

【化 6 8】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ 8.76 (s, 1H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.24-7.27 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.20 (s, 2H).

工程 C : 6 - ベンジルピリミジン - 4 - オールの調製 : 実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、4 - ベンジル - 6 - (ベンジルオキシ)ピリミジン (1.0 g、3.6 mmol) から調製すると、生成物 (0.63 g、94%) が白色固体として得られた。

【0229】

【化 6 9】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.06

(s, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

工程 D : 6 - ベンジル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル)ピリミジン - 4 (3H) - オールの調製 : 実施例 1、工程 D に記載した手順に従って、6 - ベンジルピリミジン - 4 - オール (0.50 g、2.7 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (1 : 1 の EtOAc / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0.50 g、63%) が白色固体として得られた。

【0230】

【化 7 0】

¹H

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.30 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 4H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.83 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 297 (M+1).

工程 E : 6 - ベンジル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホ

リノプロボキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)ピリミジン-4(3H)-オンの調製：実施例1、工程Eに記載した手順に従って、6-ベンジル-3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-4(3H)-オン(18mg、0.059mmol)から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:10のMeOH/EtOAc)によって精製すると、102(10mg、28%)が白色固体として得られた。

【0231】

【化71】

¹H

10

NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.54 (d, J = 5.01 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34-7.42 (m, 4H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.20-7.24 (m, 1H), 6.54 (d, J = 5.47 Hz, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.90-3.94 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 4H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 4H), 2.10-2.18 (m, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 597 (M+1).

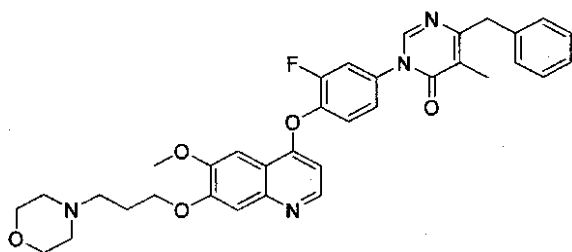
(実施例3)

6-ベンジル-3-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロボキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン-4(3H)-オン103の調製

【0232】

20

【化72】



工程A：4-ベンジル-6-クロロ-5-メチルピリミジンの調製：実施例1、工程Aに記載した手順に従って、臭化ベンジル亜鉛(THF中の0.5Mの溶液、25mL、12mmol)と4,6-ジクロロ-5-メチルピリミジン(2.0g、12mmol)から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:5のEtOAc/ヘキサン)によって精製すると、生成物(0.86g、32%)が無色の油として得られた。

30

【0233】

【化73】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 7.28-7.33

(m, 2H), 7.18-7.26 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

工程B：4-ベンジル-6-(ベンジルオキシ)-5-メチルピリミジンの調製：実施例1、工程Bに記載した手順に従って、4-ベンジル-6-クロロ-5-メチルピリミジン(0.8g、4.0mmol)から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:9のEt₂O/ヘキサン)によって精製すると、生成物(1.0g、94%)が無色の油として得られた。

40

【0234】

【化74】

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.62 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 3H), 5.42 (s, 2H), 4.20(s, 2H), 2.20 (s, 3H).

50

工程 C : 6 - ベンジル - 5 - メチルピリミジン - 4 - オールの調製 : 実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、4 - ベンジル - 6 - (ベンジルオキシ) - 5 - メチルピリミジン (1 . 0 g、3 . 0 m m o l) から調製すると、生成物 (0 . 5 0 g、7 3 %) が白色固体として得られた。

【 0 2 3 5 】

【 化 7 5 】

¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.20 (s, 1H), 7.18-7.33 (m, 5H), 3.91 (s, 2H), 1.99 (s, 3H).

工程 D : 6 - ベンジル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 D に記載した手順に従って、6 - ベンジル - 5 - メチルピリミジン - 4 - オール (0 . 1 6 g、0 . 8 0 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の E t O A c / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0 . 1 0 g、6 4 %) が白色固体として得られた。

10

【 0 2 3 6 】

【 化 7 6 】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 4H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.08 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 311 (M+1).

20

工程 E : 6 - ベンジル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 5 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、6 - ベンジル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン (1 8 m g、0 . 0 6 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 の M e O H / E t O A c) によって精製すると、1 0 3 (1 0 m g、2 8 %) が白色固体として得られた。

30

【 0 2 3 7 】

【 化 7 7 】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.52 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 8H), 6.52 (s, 1H), 4.24-4.32 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.98-4.02 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.42-2.54 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 611 (M+1).

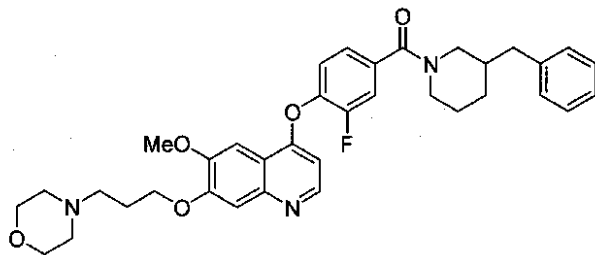
(実施例 4)

(3 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) メタノン 1 0 4 の調製

40

【 0 2 3 8 】

【化 7 8】



工程 A : (3 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) メタノンの調製 : トリエチルアミン (2 mL、0.01 mol) を、CH₂Cl₂ (20 mL) 中の 3 - フルオロ - 4 - メトキシベンゾイルクロライド (500 mg、2.65 mmol) と 3 - ベンジルピペリジンヒドロクロライド (561 mg、2.65 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を、室温で 30 分間攪拌し、その後、水 (10 mL) の中に注いだ。反応混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、生成物 (0.80 g、92%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 328 (M + 1)。

10

【 0 2 3 9 】

工程 B : (3 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メタノンの調製 : 三臭化ホウ素 (0.5 mL、6.57 mmol) を、0 で、CH₂Cl₂ (2 mL) 中の (3 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) メタノン (0.86 g、2.63 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、その後、水 (10 mL) の中に注いだ。反応混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、生成物 (0.74 g、90% の収率) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 314 (M + 1)。

20

【 0 2 4 0 】

工程 C : (3 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) メタノンの調製 : 実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、(3 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メタノン (30 mg、0.10 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 10 の MeOH / EtOAc) によって精製すると、104 (10 mg、28%) が白色固体として得られた。

30

【 0 2 4 1 】

【化 7 9】

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00-7.30 (m, 9H), 4.50-4.60 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.70-3.8- (m, 6H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 4H), 2.40-2.60 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 1H). LRMS (ESI pos) m/e 614 (M+1).

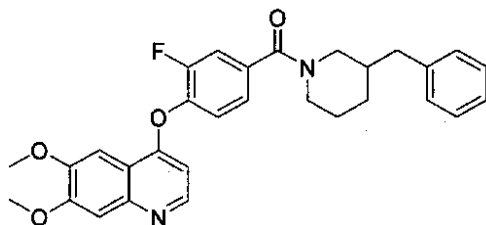
40

(実施例 5)

(3 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) メタノン 105 の調製

【 0 2 4 2 】

【化 8 0】



実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (Kazuo Kubo (2005) Journal of Medicinal Chemistry 48 : 1359 - 1366 に従って調製、70 mg、0.31 mmol) と、(3 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メタノン (実施例 4、工程 B、98 mg、0.31 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 10 の MeOH / EtOAc) によって精製すると、105 (40 mg、26%) が白色固体として得られた。

【 0 2 4 3】

【化 8 1】

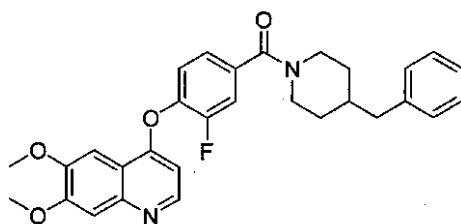
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.52-8.56 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.00-7.30 (m, 8H), 6.20-6.50 (m, 1H), 4.40-4.70 (m, 1H), 4.06 (s, 6H), 3.50-3.80 (m, 1H), 2.40-3.20 (m, 4H), 1.60-2.00 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 1H), 1.20-1.40 (m, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 501 (M+1).

(実施例 6)

(4 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) (4 - (6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) メタノン 106 の調製

【 0 2 4 4】

【化 8 2】



工程 A : (4 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) メタノンの調製 : 実施例 4、工程 A に記載した手順に従って、3 - フルオロ - 4 - メトキシベンゾイルクロライド (570 mg、3.02 mmol) と、4 - ベンジルピペリジン (530 mg、3.02 mmol) から調製すると、生成物 (920 mg、93%) が白色固体として得られた。

【 0 2 4 5】

【化 8 3】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.25-7.30 (m, 2H), 7.12-7.23 (m, 5H), 6.93-6.98 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.60-2.90 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 3H), 1.58-1.82 (m, 4H), 1.10-1.30 (m, 2H), 1.00-1.10 (m, 1H). LRMS (ESI pos) m/e 328 (M+1).

工程 B : (4 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メタノンの調製 : 実施例 4、工程 B に記載した手順に従って、(4 - ベンジルピペ

リジン - 1 - イル) (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) メタノン (130 mg、0.40 mmol) から調製すると、生成物 (120 mg、96%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 314 (M+1)。

【0246】

工程C: (4 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) メタノン: 実施例1、工程Eに記載した手順に従って、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリン (調製については、実施例5の参考文献を参照のこと) (79 mg、0.35 mmol) と、(4 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メタノン (110 g、0.35 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:10のMeOH/EtOAc) によって精製すると、106 (20 mg、11%) が白色固体として得られた。

10

【0247】

【化84】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.50-

8.55 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 8H), 6.40-6.50 (m, 1H), 4.60-4.80 (m, 1H), 4.06 (s, 6H), 3.70-3.82 (m, 1H), 2.40-3.20 (m, 4H), 1.60-1.90 (m, 3H), 1.20-1.30 (m, 1H). LRMS (ESI pos) m/e 501 (M+1).

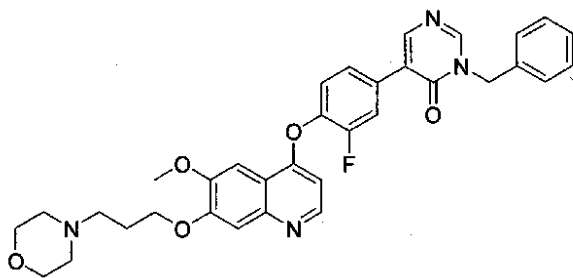
20

(実施例7)

3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オン107の調製

【0248】

【化85】



30

工程A: 3 - ベンジル - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製: テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.65 g、0.57 mmol) を、ジオキサン (100 mL) と2Mの炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) 中の3 - ベンジル - 5 - プロモピリミジン - 4 (3H) - オン (Gurnos Jones Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio - Organic Chemistry (1972 - 1999) 1983, 11: 2645 - 8に従って調製、3.0 g、11 mmol)、4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロベンゼンボロン酸 (3.3 g、14 mmol) と塩化リチウム (2.4 g、57 mmol) の懸濁液に添加した。反応混合物を100 °で2時間加熱し、冷却し、水 (10 mL) の中に注いだ。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (2:1のEtOAc/ヘキサン) によって精製すると、生成物 (1.4 g、32%) が白色固体として得られた。

40

【0249】

【化 8 6】

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H),

 7.53 (dd, $J = 12.5, 2.34$ Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 9H), 7.00-7.05 (m, 1H), 5.18

 (s, 2H), 5.17 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 387 ($M+1$).

工程 B : 3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、3 - ベンジル - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 3 g、0 . 8 mmol) から調製すると、生成物 (0 . 2 g、87%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 297 ($M+1$)。

10

【0250】

工程 C : 3 - ベンジル - 5 - (4 - (7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、7 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 6 - メトキシキノリン (WO 2005030140、実施例 32 に従って調製、200 mg、0 . 67 mmol) と、3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (198 mg、0 . 67 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 10 の MeOH / EtOAc) によって精製すると、生成物 (100 mg、37%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 560 ($M+1$)。

20

【0251】

工程 D : 3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、3 - ベンジル - 5 - (4 - (7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (90 mg、0 . 16 mmol) から調製すると、生成物 (50 mg、66%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 470 ($M+1$)。

【0252】

工程 E : 3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 炭酸セシウム (6 . 9 mg、0 . 021 mmol) を、3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (10 mg、0 . 02 mmol) と 4 - (3 - クロロプロピル) モルホリン (3 . 5 mg、0 . 021 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を 50 で 1 時間加熱し、その後、水 (1 mL) の上に注いだ。反応混合物を EtOAc で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 10 の MeOH / EtOAc) によって精製すると、107 (6 mg、47%) が黄色の固体として得られた。

30

【0253】

【化 8 7】

40

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.46 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70-7.76 (m,

1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.30-7.48 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 6.44-6.50 (m, 1H), 5.30 (s, 2H),

5.20 (s, 2H), 4.24-4.34 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.66-3.80 (m, 4H), 2.44-2.64 (m, 4H), 2.10-2.20 (m,

 2H). LRMS (ESI pos) m/e 597 ($M+1$).

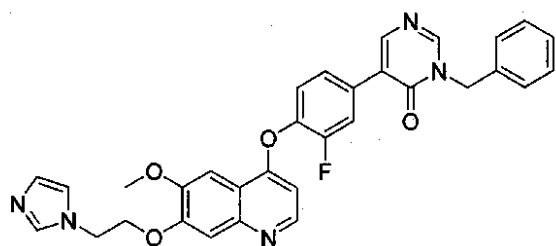
(実施例 8)

5 - (4 - (7 - (2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - ベンジルピリミジン - 4 (3 H) - オン 108 の調製

50

【 0 2 5 4 】

【 化 8 8 】



実施例 7、工程 E に記載した手順に従って、3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (実施例 7、工程 D、10 mg、0.02 mmol) と、1 - (2 - クロロエチル) - 1 H - イミダゾールヒドロクロライド (10 mg、0.06 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 10 の MeOH / EtOAc) によって精製すると、108 (5 mg、52%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 564 (M+1)。

10

【 0 2 5 5 】

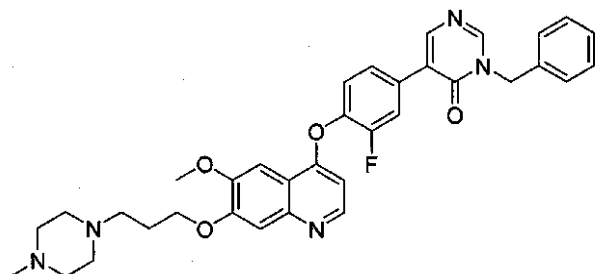
(実施例 9)

3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 109 の調製

20

【 0 2 5 6 】

【 化 8 9 】



30

実施例 7、工程 E に記載した手順に従って、3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (実施例 7、工程 D、22 mg、0.05 mmol) と、1 - (3 - クロロプロピル) - 4 - メチルピペラジンヒドロクロライド (45 mg、0.21 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 10 の MeOH / EtOAc) によって精製すると、109 (20 mg、70%) が黄色の固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 610 (M+1)。

【 0 2 5 7 】

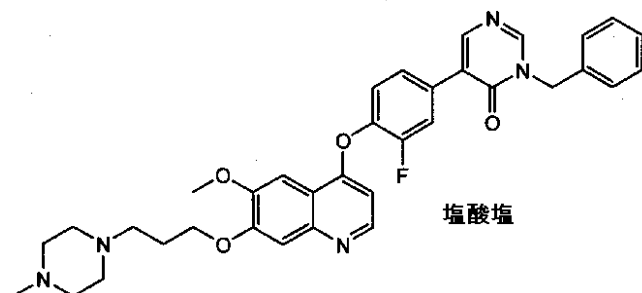
(実施例 10)

3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン塩化水素 110 の調製

40

【 0 2 5 8 】

【化 9 0】



10

HCl (エーテル中の 2.0 M、1 mL) を、エーテル (1 mL) 中の 3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (12 mg、0.02 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を 20 分間攪拌し、溶媒を蒸発させると、110 (12 mg、81%) が白色固体として得られた。

【0259】

【化 9 1】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400

20

MHz) δ 11.50-12.50 (s, br, 4H), 8.80-9.00 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.90-8.10 (m, 1H), 7.60-7.80 (m, 2H), 7.20-7.60 (m, 5H), 6.90-7.10 (m, 1H), 5.20-5.25 (m, 2H), 4.20-5.00 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.60-4.00 (m, 4H), 3.20-3.60 (m, 6H), 300 (m, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 610 (M+1).

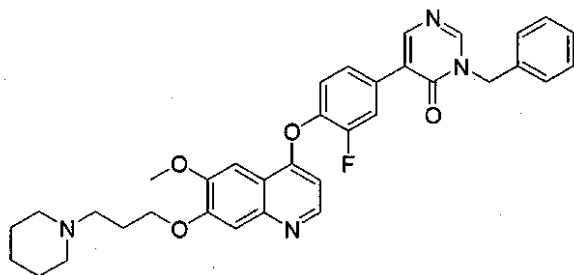
(実施例 11)

3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 111 の調製

【0260】

【化 9 2】

30



実施例 7、工程 E に記載した手順に従って、1 - (3 - クロロプロピル) ピペリジンヒドロクロライド (46 mg、0.05 mmol) と、3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (実施例 7、工程 D、22 mg、0.05 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 10 の MeOH / EtOAc) によって精製すると、111 (10 mg、36%) が黄色の固体として得られた。

40

【0261】

【化 9 3】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ

8.80 (s, 1H), 8.47-8.52 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.90-7.92 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 6H), 6.48-6.52 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.15-4.30 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.35-3.40 (m, 2H), 2.62-2.70 (m, 2H), 2.30-2.32 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 4H), 1.30-1.42 (m, 2H).

LRMS (ESI pos) m/e 595 (M+1).

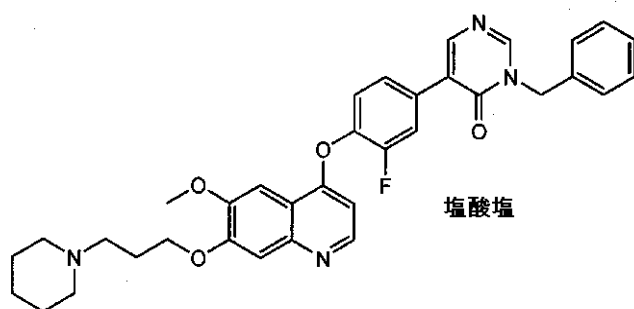
(実施例 1 2)

3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン塩化水素 1 1 2 の調製

10

【 0 2 6 2 】

【化 9 4】



20

実施例 1 0 に記載した手順に従って、3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (実施例 1 1 、 9 m g 、 0 . 0 2 m m o l) から調製すると、1 1 2 (1 . 2 m g 、 9 0 %) が白色固体として得られた。

【 0 2 6 3 】

【化 9 5】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.20 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90-8.00 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 5H), 7.30-7.35 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.50-4.60 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.30-1.50 (m, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 595 (M+1).

30

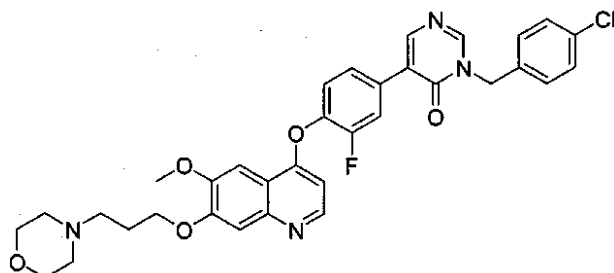
(実施例 1 3)

3 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 1 1 3 の調製

40

【 0 2 6 4 】

【化 9 6】



50

工程 A : 5 - ブロモ - 3 - (4 - クロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 水素化ナトリウム (0 . 3 4 g 、 8 . 6 m m o l) を、T H F (1 0 m L) および D M F (6 m L) 中の 5 - ブロモピリミジン - 4 (3 H) - オン (T h o m a s J K r e s s (1 9 8 5) J . O r g . C h e m . 5 0 : 3 0 7 3 - 6 に従って調製、1 . 5 g 、 8 . 5 7 m m o l) の溶液に添加した。反応物を 1 0 分間攪拌し、臭化 4 - クロロベンジル (1 . 7 6 g 、 8 . 5 7 m m o l) を添加した。反応物を 3 0 分間攪拌し、水 (1 0 m L) の中に注ぎ、酢酸エチルで希釈した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (2 : 1 の E t O A c / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0 . 3 9 g 、 1 5 %) が白色固体として得られた。

10

【 0 2 6 5 】

【 化 9 7 】

 ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.29-

7.38 (m, 4H), 5.10 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 300 (M+1).

工程 B : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - クロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、5 - ブロモ - 3 - (4 - クロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 3 9 g 、 1 . 3 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の E t O A c / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0 . 1 7 g 、 3 1 %) が白色固体として得られた。

20

【 0 2 6 6 】

【 化 9 8 】

 ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50-

7.54 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 5H), 7.00-7.05 (m, 1H), 5.18 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 421 (M+1).

工程 C : 3 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - クロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 7 g 、 0 . 4 0 m m o l) から調製すると、生成物 (0 . 1 g 、 7 5 %) が黄色の固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 331 (M+1)。

30

【 0 2 6 7 】

工程 D : 3 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、3 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (2 7 m g 、 0 . 0 8 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 の M e O H / E t O A c) によって精製すると、1 1 3 (1 0 m g 、 3 6 %) が黄色の固体として得られた。

40

【 0 2 6 8 】

【 化 9 9 】

 ^1H

NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.40-8.60 (m, 1H), 8.20-8.40 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 6H), 6.40-6.60 (m, 1H), 5.10-5.30 (m, 2H), 4.20-4.40 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.60-3.80 (m, 4H), 2.30-2.70 (m, 4H), 2.00-2.30 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 631 (M+1).

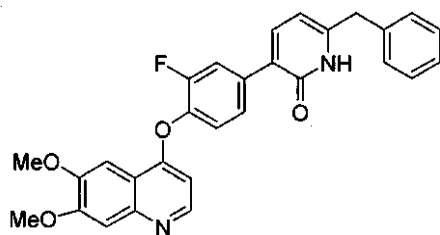
50

(実施例 14)

6 - ベンジル - 3 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン 114 の調製

【 0 2 6 9 】

【 化 1 0 0 】



10

工程 A : (6 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 - イル) (フェニル) メタノールの調製 : n B u L i (ヘキサン中の 2 . 5 M 、 1 8 . 2 m L 、 4 5 . 4 m m o l) を、 T H F (2 0 0 m L) 中の 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - プロモピリジン (1 0 g 、 3 7 . 9 m m o l) の溶液に、 - 7 8 で 3 0 分かけて添加した。ベンズアルデヒド (4 . 5 9 m L 、 4 5 . 4 m m o l) を添加し、反応物をその温度で 2 0 分間攪拌し、水 (1 0 m L) の上に注いだ。反応混合物を E t O A c で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 2 の E t O A c / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (9 . 9 g 、 9 0 %) が無色の油として得られた。

20

【 0 2 7 0 】

【 化 1 0 1 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.50-7.55 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 5H), 6.68-6.72 (m, 2H), 5.66 (d, $J = 4.69$ Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.70 (d, $J = 5.08$ Hz, 1H).

工程 B : 6 - ベンジルピリジン - 2 - オールの調製 : 炭素上のパラジウム (1 0 % 、 1 . 5 g 、 1 . 4 m m o l) を、 M e O H (2 0 m L) 中の (6 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 - イル) (フェニル) メタノール (4 g 、 1 4 m m o l) の溶液に添加した。反応物にバルーンを使用して水素で加圧し、2 時間攪拌し、セライトのパッドを通過させて濾過した。濾液を濃縮すると、生成物 (2 g 、 7 9 % の収率) が白色固体として得られた。

30

【 0 2 7 1 】

【 化 1 0 2 】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7.28-7.35 (m, 5H), 7.18-7.26 (m, 1H), 6.10-6.16 (m, 1H), 5.92-5.98 (m, 1H), 3.80 (s, 2H).

工程 C : 6 - ベンジル - 3 - プロモピリジン - 2 - オールの調製 : 臭素 (0 . 1 4 m L 、 2 . 7 m m o l) を、 CH_2Cl_2 (5 m L) 中の 6 - ベンジルピリジン - 2 - オール (0 . 5 g 、 2 . 7 m m o l) の溶液に添加した。反応物を室温で 2 0 分間攪拌し、その後、1 0 % の亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (1 0 m L) に注いだ。反応混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、生成物 (0 . 5 9 g 、 8 2 %) が黄色の固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 263 ($M + 1$)。

40

【 0 2 7 2 】

工程 D : 6 - ベンジル - 3 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オンの調製 : 実施例 7 、 工程 A に記載した手順に従って、6 - ベンジル - 3 - プロモピリジン - 2 - オール (0 . 6 3 g 、 2 . 3 9 m m o l) から調製した。

50

粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（１：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製すると、生成物（２００ｍｇ、２２％）が白色固体として得られた。

【０２７３】

【化１０３】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.00 (s, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 7.42$ Hz, 1H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 5H), 7.20-7.28 (m, 2H), 6.04-6.10 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.80 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 386 (M+1).

工程 E：６－ベンジル－３－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）ピリジン－２（１Ｈ）－オンの調製：実施例１４、工程Ｂに記載した手順に従って、６－ベンジル－３－（４－（ベンジルオキシ）－３－フルオロフェニル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン（１５０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（１：１のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製すると、生成物（１００ｍｇ、８７％）が白色固体として得られた。

10

【０２７４】

【化１０４】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.90 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 5H), 7.22-7.30 (m, 1H), 6.92-6.96 (m, 1H), 6.02-6.08 (m, 1H), 3.80 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 296 (M+1).

20

工程 F：６－ベンジル－３－（４－（６，７－ジメトキシキノリン－４－イルオキシ）－３－フルオロフェニル）ピリジン－２（１Ｈ）－オンの調製：実施例１、工程Ｅに記載した手順に従って、４－クロロ－６，７－ジメトキシキノリン（実施例５の参考文献に従って調製した）（８５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）と、６－ベンジル－３－（３－フルオロ－４－ヒドロキシフェニル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン（９３ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（１：１０のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）によって精製すると、１１４（５０ｍｇ、３３％）が白色固体として得られた。

30

【０２７５】

【化１０５】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.40 (s, 1H), 8.45-8.48 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.52-7.80 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.20-7.36 (m, 5H), 6.44-6.50 (m, 1H), 6.14-6.20 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 483 (M+1).

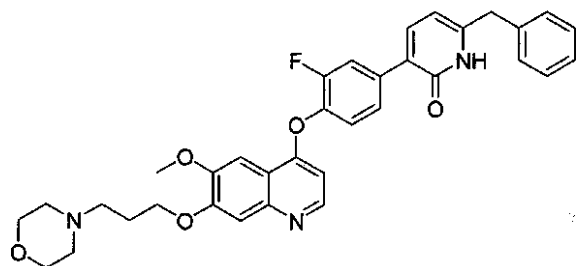
（実施例１５）

６－ベンジル－３－（３－フルオロ－４－（６－メトキシ－７－（３－モルホリノプロポキシ）キノリン－４－イルオキシ）フェニル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン１１５の調製

40

【０２７６】

【化 1 0 6】



実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 -
ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (実施例 1 4、工程 E、3 0 m g、
0 . 1 0 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラ
フィー (1 : 1 0 の M e O H / E t O A c) によって精製すると、1 1 5 (3 2 m g、5
3 %) が白色固体として得られた。

【 0 2 7 7】

【化 1 0 7】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ

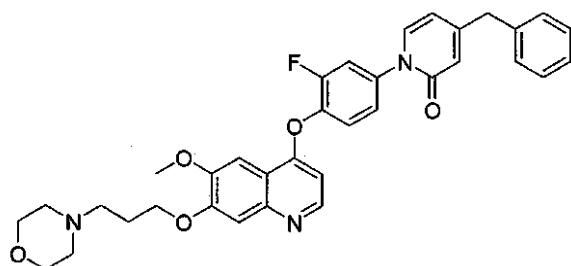
12.00 (s, 1H), 8.40-8.45 (m, 1H), 8.02-8.08 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 1H), 7.66-7.76 (m, 1H), 7.46-
7.50 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 4H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.02-7.14 (m, 1H), 6.52-6.58 (m, 1H), 6.40-
6.46 (m, 1H), 6.04-6.12 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78-3.84 (m, 2H), 3.50-3.58
(m, 4H), 2.90 (s, 2H), 2.20-2.35 (m, 4H), 1.85-2.00 (m, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 596 (M+1).

(実施例 1 6)

4 - ベンジル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロ
ポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン 1 1 6 の調
製

【 0 2 7 8】

【化 1 0 8】



工程 A : (2 - (ベンジルオキシ) - 5 - ブロモピリジン - 4 - イル) (フェニル) メ
タノールの調製 : 実施例 1 4、工程 A に記載した手順に従って、2 - (ベンジルオキシ)
- 5 - ブロモピリジン (1 g、3 . 8 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフ
ラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 9 の E t ₂ O / ヘキサン) によって精製すると
、生成物 (1 . 4 g、2 9 %) が無色の油として得られた。

【 0 2 7 9】

【化 1 0 9】

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.19 (s, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 8H), 7.18 (s, 1H), 5.99 (d, J =
3.90Hz, 1H), 5.31-5.40 (m, 2H).

工程 B : 4 - ベンジルピリジン - 2 (1 H) - オンの調製 :

実施例 14、工程 B に記載した手順に従って、(2-(ベンジルオキシ)-5-ブロモピリジン-4-イル)(フェニル)メタノール(0.40 g、1.1 mmol)から精製すると、生成物(0.20 g、100%)が白色固体として得られた。

【0280】

【化110】

¹H NMR (CDCl₃,

400 MHz) δ 7.80 (s, 1H), 7.26-7.36 (m, 4H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.93 (s, 2H).

工程 C : 4-ベンジル-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ピリジン-2(1H)-オンの調製 : 実施例 1、工程 D に記載した手順に従って、4-ベンジルピリジン-2(1H)-オン(0.20 g、1.1 mmol)から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc)によって精製すると、生成物(0.29 g、91%)が白色固体として得られた。

【0281】

【化111】

¹H NMR (DMSO-

d₆, 400 MHz) δ 10.17 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.0 Hz), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.20-7.38 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 2H), 6.29-6.30 (m, 1H), 6.12-6.16 (m, 1H), 3.80 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 296 (M+1).

工程 D : 4-ベンジル-1-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)ピリジン-2(1H)-オンの調製 : 実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、4-ベンジル-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ピリジン-2(1H)-オン(30 mg、0.10 mmol)から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:10のMeOH/EtOAc)によって精製すると、116(41 mg、68%)が白色固体として得られた。

【0282】

【化112】

¹H NMR

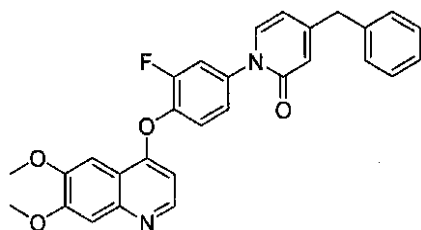
(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.45-8.50 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.18-7.24 (m, 1H), 6.46-6.50 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.16-6.20 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.50-3.58 (m, 4H), 2.40 (s, 2H), 2.30-2.38 (m, 4H), 1.85-2.00 (m, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 596 (M+1).

(実施例 17)

4-ベンジル-1-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)ピリジン-2(1H)-オン 117 の調製

【0283】

【化113】



実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (実施例 5 の参照手順に従って調製した) (0 . 1 3 g、0 . 5 7 m m o l) と、4 - ベンジル - 1 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (実施例 1 6、工程 C、0 . 1 4 g、0 . 3 4 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 の M e O H / E t O A c) によって精製すると、1 1 7 (8 2 m g、5 0 %) が白色固体として得られた。

【 0 2 8 4 】

【 化 1 1 4 】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400

MHz) δ 8.50 (d, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 5H), 7.24-7.30 (m, 1H), 6.52-6.56 (m, 1H), 6.36-6.38 (m, 1H), 6.22-6.26 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 483 (M+1).

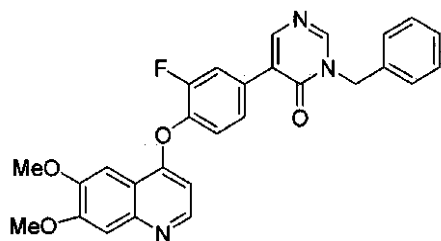
10

(実施例 1 8)

3 - ベンジル - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 1 1 8 の調製

【 0 2 8 5 】

【 化 1 1 5 】



20

実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (実施例 5 の参照手順に従って調製した) (9 1 m g、0 . 4 1 m m o l) と、3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (実施例 7、工程 D、1 0 0 m g、0 . 3 4 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 の M e O H / E t O A c) によって精製すると、1 1 8 (5 0 m g、6 1 %) が白色固体として得られた。

30

【 0 2 8 6 】

【 化 1 1 6 】

^1H

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.08 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 5H), 6.48-6.54 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.95 (s, 6H). LRMS (ESI pos) m/e 484 (M+1).

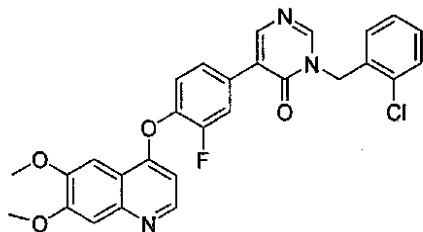
40

(実施例 1 9)

3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 1 1 9 の調製

【 0 2 8 7 】

【化 1 1 7】



工程 A : 5 - ブロモ - 3 - (2 - クロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1 3、工程 A に記載した手順に従って、1 - (ブロモメチル) - 2 - クロロベンゼン (1 . 0 g、5 . 7 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の E t O A c / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0 . 3 7 g、2 2 %) が白色固体として得られた。

10

【 0 2 8 8 】

【化 1 1 8】

¹H

NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 2H), 5.25 (s, 1H). LRMS (ESI pos) m/e 299 (M+1).

20

工程 B : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - クロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、5 - ブロモ - 3 - (2 - クロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 3 7 g、1 . 2 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の E t O A c / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0 . 3 0 g、5 8 %) が白色固体として得られた。

【 0 2 8 9 】

【化 1 1 9】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H),

30

7.26-7.55 (m, 11H), 7.00-7.05 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.18 (s, 1H). LRMS (ESI pos) m/e 421 (M+1).

工程 C : 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - クロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 4 g、1 . 0 m m o l) から調製すると、生成物 (0 . 2 0 g、6 4 %) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 331 (M+1)。

【 0 2 9 0 】

40

工程 D : 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (実施例 5 の参照手順に従って調製した) (6 0 m g、0 . 2 7 m m o l) と、3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (8 9 m g、0 . 2 7 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 の M e O H / E t O A c) によって精製すると、1 1 9 (2 0 m g、1 4 %) が白色固体として得られた。

【 0 2 9 1 】

【化 1 2 0】

¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.70 (s, 1H), 8.47-8.51 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.90-7.95 (m, 1H), 7.73-7.26 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 1H), 6.49-6.52 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.95 (s, 6H). LRMS (ESI pos) m/e 518 (M+1).

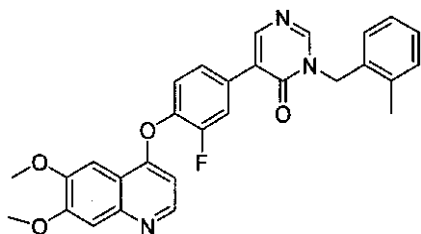
(実施例 2 0)

5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 1 2 0 の調製

10

【 0 2 9 2 】

【化 1 2 1】



工程 A : 5 - ブロモ - 3 - (2 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1 3、工程 A に記載した手順に従って、5 - ブロモ - 3 - (2 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (1 . 0 g、5 . 7 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の E t O A c / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0 . 2 8 g、1 8 %) が白色固体として得られた。

20

【 0 2 9 3 】

【化 1 2 2】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.12-7.15 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.32 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 281 (M+1).

工程 B : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、5 - ブロモ - 3 - (2 - クロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (2 8 0 m g、1 . 0 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の E t O A c / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0 . 3 1 g、7 7 %) が白色固体として得られた。

30

【 0 2 9 4 】

【化 1 2 3】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 6H), 7.01-7.06 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.35 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 421 (M+1).

40

工程 C : 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (2 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 3 1 g、0 . 7 7 m m o l) から調製すると、生成物 (0 . 2 0 g、8 4 %) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 331 (M+1)。

【 0 2 9 5 】

工程 D : 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロ

50

フェニル) - 3 - (2 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製：実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリン (実施例 5 の参照手順に従って調製した) (54 mg、0.24 mmol) と、5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (2 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (75 mg、0.24 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 10 の MeOH / EtOAc) によって精製すると、120 (30 mg、25%) が白色固体として得られた。

【0296】

【化124】

¹H

10

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.08 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.14-7.26 (m, 3H), 6.94-6.98 (m, 1H), 6.50-6.54 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 498 (M+1).

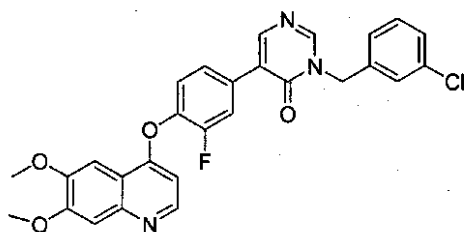
(実施例 21)

3 - (3 - クロロベンジル) - 5 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 121 の調製

【0297】

20

【化125】



工程 A : 5 - ブロモ - 3 - (3 - クロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製：

30

実施例 13、工程 A に記載した手順に従って、1 - (ブロモメチル) - 3 - クロロベンゼン (1.5 g、8.6 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の EtOAc / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0.41 g、16%) が白色固体として得られた。

【0298】

【化126】

¹H

NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.23-7.25 (m, 1H), 5.11 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 301 (M+1).

40

工程 B : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - クロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製：実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、5 - ブロモ - 3 - (3 - クロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0.41 g、1.38 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の EtOAc / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0.42 g、72%) が白色固体として得られた。

【0299】

【化 1 2 7】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 7H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.12 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 421 ($M+1$).

工程 C : 3 - (3 - クロロベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - クロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 4 2 g、1 . 0 mmol) から調製すると、生成物 (0 . 2 0 g、6 1 %) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 331 ($M+1$)。 10

【0300】

工程 D : 3 - (3 - クロロベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (実施例 5 の参照手順に従って調製した) (6 4 mg、0 . 2 9 mmol) と、3 - (3 - クロロベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (9 5 mg、0 . 3 0 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 の MeOH / EtOAc) によって精製すると、1 2 1 (2 0 mg、1 3 %) が白色固体として得られた。 20

【0301】

【化 1 2 8】

 ^1H NMR

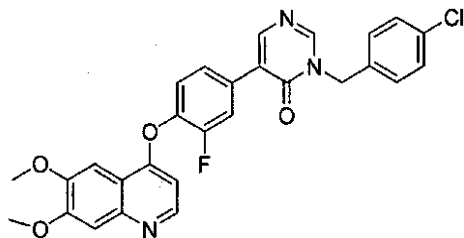
(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.08$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.36-7.44 (m, 4H), 6.50-6.52 (m, 1H), 5.20 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 518 ($M+1$).

(実施例 2 2)

3 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 1 2 2 の調製 30

【0302】

【化 1 2 9】



40

実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (実施例 5 の参照手順に従って調製した) (6 0 mg、0 . 2 7 mmol) と、3 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (実施例、工程 C、8 9 mg、0 . 2 0 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 の MeOH / EtOAc) によって精製すると、1 2 2 (3 7 mg、3 6 %) が白色固体として得られた。

【0303】

【化 1 3 0】

¹H

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 5H), 6.48-6.52 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 518 (M+1).

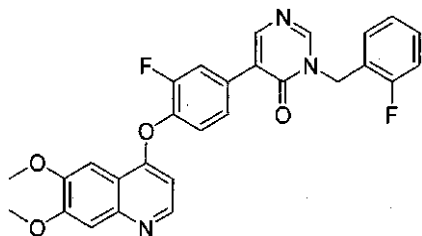
(実施例 2 3)

5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 1 2 3 の調製

【 0 3 0 4 】

10

【化 1 3 1】



工程 A : 5 - ブロモ - 3 - (2 - フルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1 3、工程 A に記載した手順に従って、1 - (ブロモメチル) - 2 - フルオロベンゼン (1 . 5 8 g、8 . 4 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の E t O A c / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0 . 5 5 g、2 3 %) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m / e 2 8 3 (M + 1)。

20

【 0 3 0 5 】

工程 B : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - クロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、5 - ブロモ - 3 - (2 - フルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 5 5 g、1 . 9 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の E t O A c / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0 . 3 5 g、4 4 %) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m / e 4 0 5 (M + 1)。

30

【 0 3 0 6 】

工程 C : 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (2 - フルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - クロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 3 5 g、8 . 6 m m o l) から調製すると、生成物 (0 . 2 0 g、7 4 %) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m / e 3 1 5 (M + 1)。

【 0 3 0 7 】

40

工程 D : 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (実施例 5 の参照手順に従って調製した) (1 0 0 m g、0 . 4 5 m m o l) と、3 - (3 - クロロベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (9 2 m g、0 . 2 9 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 の M e O H / E t O A c) によって精製すると、1 2 3 (4 1 m g、2 8 %) が白色固体として得られた。

【 0 3 0 8 】

【化 1 3 2】

¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.73 (s, 1H), 8.50 (d, J= 5.1 Hz., 1H), 8.38 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.18-7.30 (m, 2H), 6.48-6.54 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 502 (M+1).

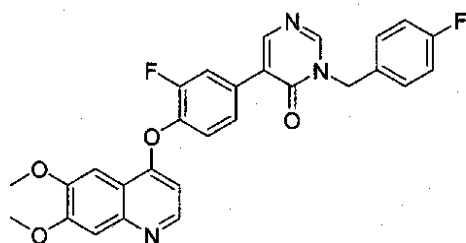
(実施例 2 4)

5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - フルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 1 2 4 の調製

10

【 0 3 0 9 】

【化 1 3 3】



工程 A : 5 - ブロモ - 3 - (4 - フルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1 3、工程 A に記載した手順に従って、1 - (ブロモメチル) - 4 - フルオロベンゼン (1 . 5 8 g、8 . 3 0 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の E t O A c / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0 . 4 2 g、1 7 %) が白色固体として得られた。LRMS (E S I p o s) m / e 2 8 3 (M + 1)。

20

【 0 3 1 0 】

工程 B : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - フルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、5 - ブロモ - 3 - (4 - フルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 4 2 g、1 . 5 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の E t O A c / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0 . 3 3 g、5 5 %) が白色固体として得られた。LRMS (E S I p o s) m / e 4 0 5 (M + 1)。

30

【 0 3 1 1 】

工程 C : 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - フルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - フルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 3 3 g、0 . 8 2 m m o l) から調製すると、生成物 (0 . 2 0 g、7 8 %) が白色固体として得られた。LRMS (E S I p o s) m / e 3 1 5 (M + 1)。

40

【 0 3 1 2 】

工程 D : 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - フルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (実施例 5 の参照手順に従って調製した) (1 0 5 m g、0 . 4 7 m m o l) と、5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - フルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (9 0 m g、0 . 2 9 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 の M e O H / E t O A c) によって精製すると、1 2 4 (3 5 m g、2 4 %) が白色固体として得られた。

【 0 3 1 3 】

50

【化 1 3 4】

¹H

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.47 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 6.50 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 502 (M+1).

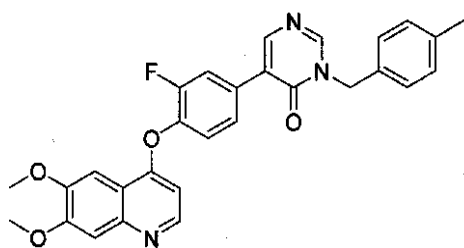
(実施例 2 5)

5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 1 2 5 の調製

10

【 0 3 1 4 】

【化 1 3 5】



工程 A : 5 - ブロモ - 3 - (4 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1 3、工程 A に記載した手順に従って、1 - (ブロモメチル) - 4 - フルオロベンゼン (1 . 5 5 g、8 . 3 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の E t O A c / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0 . 1 4 g、6 %) が白色固体として得られた。LRMS (E S I p o s) m / e 2 8 1 (M + 1)。

20

【 0 3 1 5 】

工程 B : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、5 - ブロモ - 3 - (4 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 4 g、0 . 5 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の E t O A c / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0 . 1 5 g、7 5 %) が白色固体として得られた。LRMS (E S I p o s) m / e 4 0 1 (M + 1)。

30

【 0 3 1 6 】

工程 C : 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 5 g、0 . 3 8 m m o l) から調製すると、生成物 (0 . 1 0 g、8 6 %) が白色固体として得られた。LRMS (E S I p o s) m / e 3 1 1 (M + 1)。

40

【 0 3 1 7 】

工程 D : 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (実施例 5 の参照手順に従って調製した) (1 0 5 m g、0 . 5 0 m m o l) と、5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (9 0 g、0 . 2 9 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 の M e O H / E t O A c) によって精製すると、1 2 5 (4 4 m g、3 0 %) が白色固体として得られた。

【 0 3 1 8 】

50

【化 1 3 6】

¹H

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 6.50-6.52 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 498 (M+1).

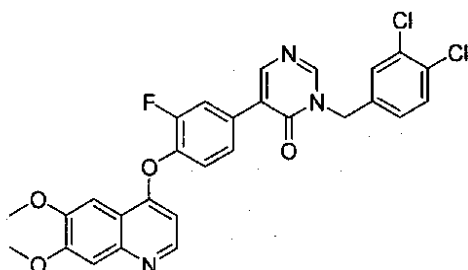
(実施例 2 6)

3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 1 2 6 の調製

10

【 0 3 1 9 】

【化 1 3 7】



20

工程 A : 5 - ブロモ - 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1 3、工程 A に記載した手順に従って、4 - (ブロモメチル) - 1 , 2 - ジクロロベンゼン (2 . 0 g、8 . 4 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の E t O A c / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0 . 6 3 g、2 2 %) が白色固体として得られた。LRMS (E S I p o s) m / e 3 3 5 (M + 1)。

【 0 3 2 0 】

工程 B : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、5 - ブロモ - 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 6 3 g、0 . 2 0 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の E t O A c / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0 . 1 1 g、1 3 %) が白色固体として得られた。LRMS (E S I p o s) m / e 4 5 5 (M + 1)。

30

【 0 3 2 1 】

工程 C : 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 1 g、0 . 2 4 m m o l) から調製すると、生成物 (5 0 m g、5 6 %) が白色固体として得られた。LRMS (E S I p o s) m / e 3 6 5 (M + 1)。

40

【 0 3 2 2 】

工程 D : 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン : 実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (実施例 5 の参照手順に従って調製した) (6 0 m g、0 . 1 4 m m o l) と、3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (5 0 m g、0 . 1 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 の M e O H / E t O A c) によって精製すると、

50

126 (10 mg、13%) が白色固体として得られた。

【0323】

【化138】

¹H

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.78-8.82 (m, 1H), 8.48-8.52 (m, 1H), 8.34-8.40 (m, 1H), 7.86-7.94 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 2H), 6.48-6.54 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 536 (M+1).

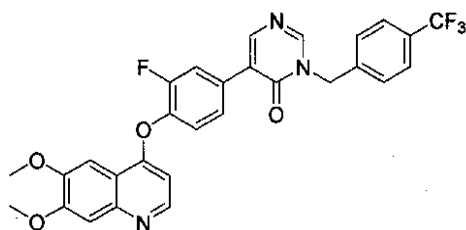
(実施例27)

10

5 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジル)ピリミジン - 4 (3H) - オン127の調製

【0324】

【化139】



20

工程A: 5 - ブロモ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジル)ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製: 実施例13、工程Aに記載した手順に従って、1 - (ブロモメチル) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼン (2.0 g、8.3 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:1のEtOAc/ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0.28 g、9.8%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 333 (M+1)。

【0325】

工程B: 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジル)ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製: 実施例7、工程Aに記載した手順に従って、5 - ブロモ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジル)ピリミジン - 4 (3H) - オン (0.28 g、0.25 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:1のEtOAc/ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0.34 g、90%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 455 (M+1)。

30

【0326】

工程C: 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジル)ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製: 実施例1、工程Cに記載した手順に従って、5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジル)ピリミジン - 4 (3H) - オン (0.34 g、0.75 mmol) から調製すると、生成物 (0.2 g、72%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 365 (M+1)。

40

【0327】

工程D: 5 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジル)ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製: 実施例1、工程Eに記載した手順に従って、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリン (実施例5の参照手順に従って調製した) (100 mg、0.45 mmol) と、5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジル)ピリミジン - 4 (3H) - オン (100 mg、0.22 mmol) から調製し

50

た。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（１：１０のMeOH/EtOAc）によって精製すると、１２７（３８mg、３１％）が白色固体として得られた。

【０３２８】

【化１４０】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.82 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.48-6.52 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 552 (M+1).

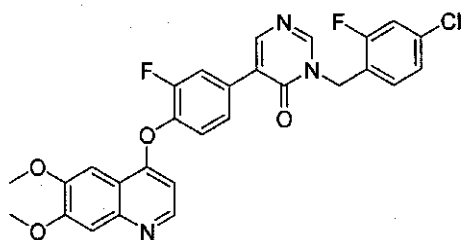
10

（実施例２８）

３ - （４ - クロロ - ２ - フルオロベンジル） - ５ - （４ - （６，７ - ジメトキシキノリン - ４ - イルオキシ） - ３ - フルオロフェニル）ピリミジン - ４（３H） - オン１２８の調製

【０３２９】

【化１４１】



20

工程 A：５ - ブロモ - ３ - （４ - クロロ - ２ - フルオロベンジル）ピリミジン - ４（３H） - オンの調製：実施例 13、工程 A に記載した手順に従って、１ - （ブロモメチル） - ４ - クロロ - ２ - フルオロベンゼン（１．８７g、８．３mmol）から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（１：１のEtOAc/ヘキサン）によって精製すると、生成物（０．８１g、３０％）が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 319 (M+1)。

30

【０３３０】

工程 B：５ - （４ - （ベンジルオキシ） - ３ - フルオロフェニル） - ３ - （４ - クロロ - ２ - フルオロベンジル）ピリミジン - ４（３H） - オンの調製：実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、５ - ブロモ - ３ - （４ - クロロ - ２ - フルオロベンジル）ピリミジン - ４（３H） - オン（０．８１g、２．５mmol）から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（EtOAc）によって精製すると、生成物（０．７４g、６６％）が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 439 (M+1)。

【０３３１】

工程 C：３ - （４ - クロロ - ２ - フルオロベンジル） - ５ - （３ - フルオロ - ４ - ヒドロキシフェニル）ピリミジン - ４（３H） - オンの調製：実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、５ - （４ - （ベンジルオキシ） - ３ - フルオロフェニル） - ３ - （４ - クロロ - ２ - フルオロベンジル）ピリミジン - ４（３H） - オン（０．７４g、１．７mmol）から調製すると、生成物（０．５g、８５％）が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 349 (M+1)。

40

【０３３２】

工程 D：３ - （４ - クロロ - ２ - フルオロベンジル） - ５ - （４ - （６，７ - ジメトキシキノリン - ４ - イルオキシ） - ３ - フルオロフェニル）ピリミジン - ４（３H） - オンの調製：実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、４ - クロロ - ６，７ - ジメトキシキノリン（実施例 5 の参照手順に従って調製した）（５０mg、０．２２mmol）から、

50

3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (78 mg、0.22 mmol) の中で調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 10 の MeOH / EtOAc) によって精製すると、128 (8.3 mg、7%) が白色固体として得られた。

【 0333 】

【 化 142 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.80-8.00 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 1H), 6.40-6.50 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.90 (s, 6H). LRMS (ESI pos) m/e 536 (M+1).

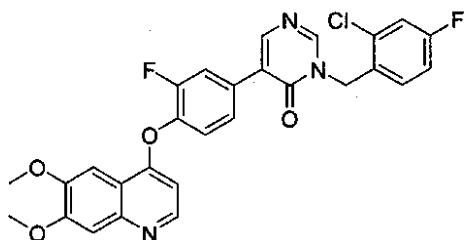
10

(実施例 29)

3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 129 の調製

【 0334 】

【 化 143 】



20

工程 A : 5 - ブロモ - 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 13、工程 A に記載した手順に従って、1 - (ブロモメチル) - 2 - クロロ - 4 - フルオロベンゼン (1.87 g、8.4 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の EtOAc / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0.66 g、24%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 319 (M+1)。

【 0335 】

30

工程 B : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、5 - ブロモ - 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0.66 g、2.1 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の EtOAc / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0.84 g、92%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 439 (M+1)。

【 0336 】

工程 C : 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0.84 g、1.5 mmol) から調製すると、生成物 (0.5 g、75%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 349 (M+1)。

40

【 0337 】

工程 D : 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリン (実施例 5 の参照手順に従って調製した) (80 mg、0.36 mmol) と、3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル)

50

ル) ピリミジン - 4 (3H) - オン (125 mg、0.36 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:10のMeOH/EtOAc) によって精製すると、129 (4.2 mg、2.2%) が白色固体として得られた。

【0338】

【化144】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80-7.90 (m, 1H).

7.60-7.70 (m, 1H), 7.40-7.60 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 2H), 6.40-6.50 (m, 1H),

5.20 (s, 2H), 3.90 (s, 6H). LRMS (ESI pos) m/e 536 (M+1).

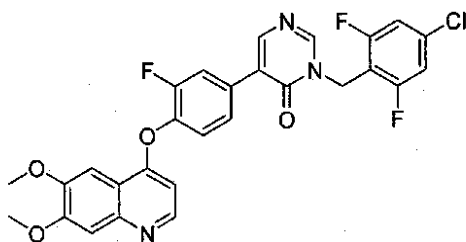
10

(実施例30)

3 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オン 130 の調製

【0339】

【化145】



20

工程A: 5 - ブロモ - 3 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製: 実施例13、工程Aに記載した手順に従って、2 - (ブロモメチル) - 5 - クロロ - 1, 3 - ジフルオロベンゼン (2.0 g、8.3 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:1のEtOAc/ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0.76 g、26%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 335 (M+1)。

【0340】

30

工程B: 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製: 実施例7、工程Aに記載した手順に従って、5 - ブロモ - 3 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3H) - オン (0.76 g、2.2 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:1のEtOAc/ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0.52 g、50%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 457 (M+1)。

【0341】

工程C: 3 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製: 実施例1、工程Cに記載した手順に従って、5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3H) - オン (0.52 g、1.14 mmol) から調製すると、生成物 (0.4 g、97%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 367 (M+1)。

40

【0342】

工程D: 3 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製: 実施例1、工程Eに記載した手順に従って、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリン (実施例5の参照手順に従って調製した) (100 mg、0.45 mmol) と、3 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒ

50

ドロキシフェニル)ピリミジン - 4 (3H) - オン (164 mg、0.45 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:10のMeOH/EtOAc) によって精製すると、130 (1.4 mg、1%) が白色固体として得られた。

【0343】

【化146】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.76(s, 1H), 8.49 (s, 1H),

8.35 (s, 1H), 7.82-7.90 (m, 1H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 3H), 6.44-

6.52 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.95 (s, 6H). LRMS (ESI pos) m/e 554 (M+1).

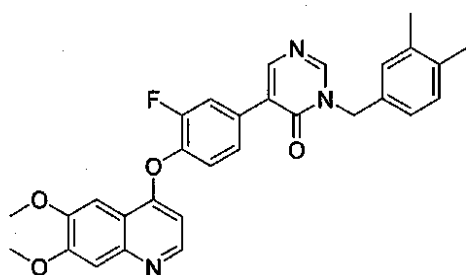
10

(実施例31)

5 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (3, 4 - ジメチルベンジル)ピリミジン - 4 (3H) - オン131の調製

【0344】

【化147】



20

工程A: 5 - ブロモ - 3 - (3, 4 - ジメチルベンジル)ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製: 実施例13、工程Aに記載した手順に従って、4 - (クロロメチル) - 1, 2 - ジメチルベンゼン (1.3 g、8.4 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:1のEtOAc/ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0.68 g、27%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 295 (M+1)。

【0345】

30

工程B: 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (3, 4 - ジメチルベンジル)ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製: 実施例7、工程Aに記載した手順に従って、5 - ブロモ - 3 - (3, 4 - ジメチルベンジル)ピリミジン - 4 (3H) - オン (0.68 g、2.3 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:1のEtOAc/ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0.17 g、17%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 415 (M+1)。

【0346】

工程C: 3 - (3, 4 - ジメチルベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル)ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製: 実施例1、工程Cに記載した手順に従って、5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (3, 4 - ジメチルベンジル)ピリミジン - 4 (3H) - オン (0.17 g、0.4 mmol) から調製すると、生成物 (0.1 g、77%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 325 (M+1)。

40

【0347】

工程D: 5 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (3, 4 - ジメチルベンジル)ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製: 実施例1、工程Eに記載した手順に従って、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリン (実施例5の参照手順に従って調製した) (100 mg、0.45 mmol) と、3 - (3, 4 - ジメチルベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル)ピリミジン

50

- 4 (3H) - オン (145 mg、0.45 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:10のMeOH/EtOAc) によって精製すると、131 (2 mg、1%) が白色固体として得られた。

【0348】

【化148】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.90-8.00 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.48-7.60 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.02-7.20 (m, 2H), 6.76-6.84 (m, 1H), 6.48-6.56 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.50 (s, 6H). LRMS (ESI pos) m/e 512 (M+1).

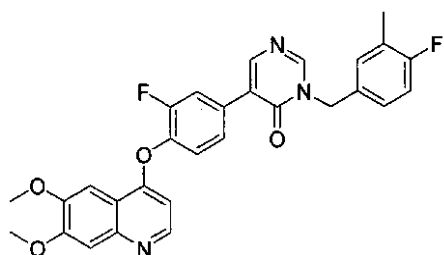
10

(実施例32)

5 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3H) - オン 132 の調製

【0349】

【化149】



20

工程 A: 5 - ブロモ - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製: 実施例 13、工程 A に記載した手順に従って、4 - (ブロモメチル) - 1 - フルオロ - 2 - メチルベンゼン (0.57 g、2.8 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:1のEtOAc/ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0.46 g、54%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 296 (M+1)。

30

【0350】

工程 B: 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製: 実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、5 - ブロモ - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3H) - オン (0.46 g、1.5 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:1のEtOAc/ヘキサン) によって精製すると、生成物 (86 mg、13%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 419 (M+1)。

【0351】

工程 C: 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製: 実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3H) - オン (86 mg、0.2 mmol) から調製すると、生成物 (50 mg、74%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 329 (M+1)。

40

【0352】

工程 D: 5 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製: 実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリン (実施例 5 の参照手順に従って調製した) (40 mg、0.18 mmol) と、3

50

- (4-フルオロ-3-メチルベンジル) - 5 - (3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オン (59 mg、0.18 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:10のMeOH/EtOAc) によって精製すると、132 (1.6 mg、2%) が白色固体として得られた。

【0353】

【化150】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.79 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.46-7.60 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 1H), 6.48-6.54 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.96 (s, 3H), 5.95 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 516 (M+1).

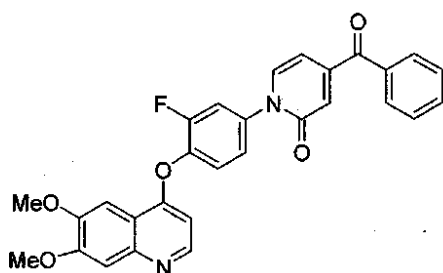
10

(実施例33)

4-ベンゾイル-1-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)ピリジン-2(1H)-オン133の調製

【0354】

【化151】



20

工程A: (5-ブロモ-2-メトキシピリジン-4-イル)(フェニル)メタノールの調製: 実施例12、工程Aに記載した手順に従って、5-ブロモ-2-メトキシピリジン (10 g、51 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:1のEtOAc/ヘキサン) によって精製すると、生成物 (8.9 g、60%) が無色の液体として得られた。

30

【0355】

【化152】

^1H

NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.18 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.34 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H).

工程B: (5-ブロモ-2-メトキシピリジン-4-イル)(フェニル)メタノールの調製: PCC (2.93 g、13.6 mmol) と4Å分子篩 (2 g) を、 CH_2Cl_2 (50 mL) 中の (5-ブロモ-2-メトキシピリジン-4-イル)(フェニル)メタノール (2.0 g、6.80 mmol) の溶液に添加した。反応物を1時間攪拌し、その後、シリカゲルのパッドを用いて濾過した。濾液を濃縮すると、生成物 (1.9 g、99%) が黄色の液体として得られた。

40

【0356】

【化153】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 7.80-7.84 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).

工程C: 4-ベンゾイル-5-ブロモピリジン-2(1H)-オンの調製: (5-ブロモ-2-メトキシピリジン-4-イル)(フェニル)メタノール (1.3 g、4.5 mmol)

50

1) と、ピリジンヒドロクロライド (2 g、17 mmol) を、150 で1時間加熱した。 CH_2Cl_2 (30 mL) を熱い混合物に添加した。混合物を冷却し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (2:1のEtOAc/ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0.3 g、24%) が白色固体として得られた。

【0357】

【化154】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 6.53 (s, 1H).

工程D: 4-ベンゾイル-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ピリジン-2(1H)-オンの調製: 実施例1、工程Dに記載した手順に従って、4-ベンゾイル-5-プロモピリジン-2(1H)-オン (170 mg、0.61 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製すると、生成物 (170 mg、90%) が茶色の固体として得られた。

【0358】

【化155】

^1H NMR

(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.28 (s, 1H), 7.85-7.90 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H). LRMS (ESI pos) m/e 310 (M+1).

工程E: 4-ベンゾイル-1-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)ピリジン-2(1H)-オンの調製: 実施例1、工程Eに記載した手順に従って、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (実施例5の参照手順に従って調製した) (123 mg、0.55 mmol) と、4-ベンゾイル-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ピリジン-2(1H)-オン (170 mg、0.55 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1:10のMeOH/EtOAc) によって精製すると、133 (151 mg、55%) が白色固体として得られた。

【0359】

【化156】

^1H NMR

(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 3H), 7.74-7.84 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.66-6.68 (m, 1H), 6.54-6.62 (m, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 497 (M+1).

(実施例34)

N-(4-(7-(3-モルホリノプロポキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-2-イル)アセトアミド134の調製

【0360】

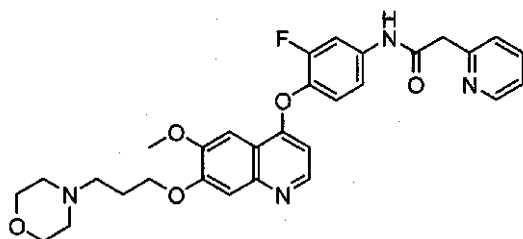
10

20

30

40

【化 1 5 7】



THF (10 mL) 中の 3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) アニリン (実施例 7 2、工程 C ~ F において調製した) (10.0 mg、0.0234 mmol)、2 - (ピリジン - 2 - イル) 酢酸 (16.0 mg、0.117 mmol)、N¹ - ((エチルイミノ) メチレン) - N³, N³ - ジメチルプロパン - 1, 3 - ジアミンヒドロクロライド (22.4 mg、0.117 mmol)、1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - オール (15.8 mg、0.117 mmol)、および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0.0204 mL、0.117 mmol) の混合物を、室温で 2 日間攪拌した。水 (10 mL) を加え、水相を CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を混合し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濃縮、およびシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、134 (1.3 mg、10.2%) が得られた。

10

【 0 3 6 1】

20

【化 1 5 8】

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 10.37 (s, 1H, NH), 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72-7.79 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 3H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.73 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44-2.53 (m, 4H), 2.10-2.17 (m, 2H). LRMS (APCI neg) m/z 545 (M-1).

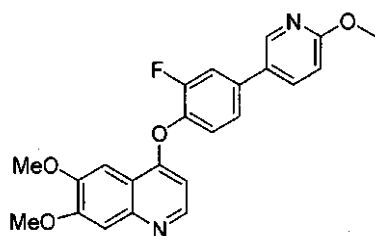
(実施例 3 5)

4 - (2 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェノキシ) - 6, 7 - ジメトキシキノリン 135 の調製

30

【 0 3 6 2】

【化 1 5 9】



40

実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、2 - メトキシ - 5 - ピリジンボロン酸 (24 mg、0.16 mmol) と、4 - (4 - プロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 6, 7 - ジメトキシキノリン (実施例 3 4、60 mg、0.16 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製すると、135 (30 mg、47%) が白色固体として得られた。

【 0 3 6 3】

【化 1 6 0】

¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.10-8.18 (m, 1H), 7.80-7.90 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.90-7.00 (m, 1H), 6.50-6.60 (m, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.92 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 407 (M+1).

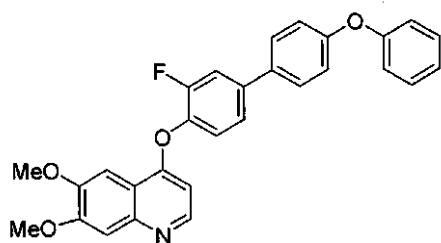
(実施例 3 6)

4 - (3 - フルオロ - 4 ' - フェノキシビフェニル - 4 - イルオキシ) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン 1 3 6 の調製

10

【 0 3 6 4 】

【化 1 6 1】



実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、4 - フェノキシフェニルボロン酸 (1 0 9 m g 、 0 . 5 1 m m o l) と、4 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (実施例 3 4 、 6 4 m g 、 0 . 1 7 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c) によって精製すると、1 3 6 (4 0 m g 、 5 1 %) が白色固体として得られた。

20

【 0 3 6 5 】

【化 1 6 2】

¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.78-7.86 (m, 3H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 4H), 6.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 6H). LRMS (ESI pos) m/e 468 (M+1).

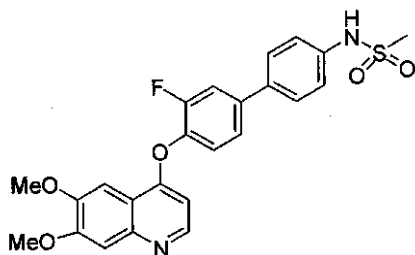
30

(実施例 3 7)

N - (4 ' - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル) メタンサルホンアミド 1 3 7 の調製

【 0 3 6 6 】

【化 1 6 3】



40

実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、4 - (メチルスルホニルアミノ)フェニルボロン酸 (1 0 9 m g 、 0 . 5 1 m m o l) と、4 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (実施例 3 4 、 6 4 m g 、 0 . 1 7 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c) によって精製すると、1 3 7 (5 5 m g 、 6 9 %) が白色固体として得られた。

【 0 3 6 7 】

50

【化 1 6 4】

¹H

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.93 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.56-7.82 (m, 3H), 7.50-7.65 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.24-7.38 (m, 2H), 6.50-6.60 (m, 1H), 3.96 (m, 6H), 3.05 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 469 (M+1).

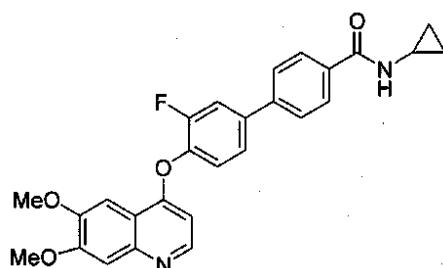
(実施例 3 8)

N - シクロプロピル - 4' - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3' - フルオロビフェニル - 4 - カルボキサミド 1 3 8 の調製

10

【0 3 6 8】

【化 1 6 5】



20

実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、4 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニルボロン酸 (81 mg、0.40 mmol) と、4 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 6, 7 - ジメトキシキノリン (実施例 3 4、50 mg、0.13 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製すると、138 (30 mg、49%) が白色固体として得られた。

【0 3 6 9】

【化 1 6 6】

¹H

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.50-8.54 (m, 2H), 7.92-7.96 (m, 3H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.55-6.58 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 1H), 0.69-0.74 (m, 2H), 0.58-0.64 (m, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 459 (M+1).

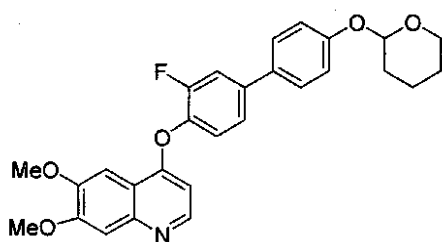
30

(実施例 3 9)

4 - (3 - フルオロ - 4' - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) ビフェニル - 4 - イルオキシ) - 6, 7 - ジメトキシキノリン 1 3 9 の調製

【0 3 7 0】

【化 1 6 7】



40

実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) フェニルボロン酸 (106 mg、0.48 mmol) と、4 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 6, 7 - ジメトキシキノリン (実施例 3 4、60 mg、0.16 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製すると、139 (40 mg、53%) が白色固体として

50

得られた。

【 0 3 7 1 】

【 化 1 6 8 】

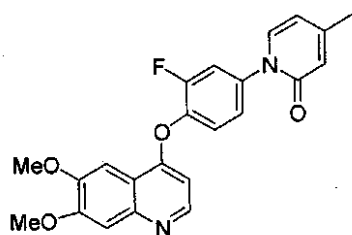
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 5.52-5.56 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 1.70-1.94 (m, 3H), 1.50-1.70 (m, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 476 (M+1).

(実施例 4 0)

1 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン 1 4 0 の調製

【 0 3 7 2 】

【 化 1 6 9 】



工程 A : 1 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 D に記載した手順に従って、2 - ヒドロキシ - 4 - メチルピリジン (2 . 3 7 g、2 1 . 7 m m o l) から調製した。粗反応混合物をセライトのパッドを用いて濾過し、濾液を蒸発させると、生成物が茶色の固体 (1 . 0 g、2 1 %) として得られた。

【 0 3 7 3 】

【 化 1 7 0 】

^1H NMR (DMSO-

d_6 , 400 MHz) δ 10.17 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.14 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 220 (M+1).

工程 B : 1 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 E に記載した手順を使用して、1 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 1 g、0 . 4 6 m m o l) と、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (実施例 5 の参照手順に従って調製した) (0 . 1 2 g、0 . 5 5 m m o l) から調製した。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 の MeOH / EtOAc) によって精製すると、1 4 0 (5 0 m g、2 7 %) が白色固体として得られた。

【 0 3 7 4 】

【 化 1 7 1 】

^1H NMR (CDCl $_3$, 400 MHz) δ 8.52

(s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.24 (dd, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.20 (s, 1H). LRMS (ESI pos) m/e 407 (M+1).

(実施例 4 1)

1 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 4 - (ヒドロキシ (フェニル) メチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン 1 4 1 の調製

10

20

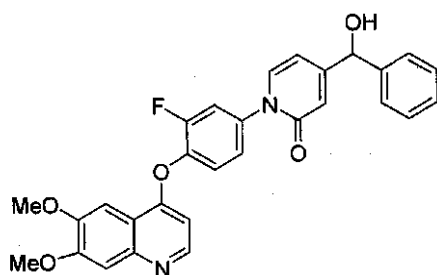
30

40

50

【 0 3 7 5 】

【 化 1 7 2 】



10

水素化ホウ素ナトリウム (11 mg、0.30 mmol) を、0 で、MeOH (2 mL) 中の 4 - ベンゾイル - 1 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 (1H) - オン (実施例 33、30 mg、0.060 mmol) の溶液に添加した。反応物を室温にまで温め、20 分間攪拌した。反応物を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、重炭酸ナトリウムと食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 10 の MeOH / EtOAc) によって精製すると、141 (30 mg、95%) が黄色の固体として得られた。

【 0 3 7 6 】

【 化 1 7 3 】

20

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.53 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34-7.42 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).
LRMS (ESI pos) m/e 499 (M+1).

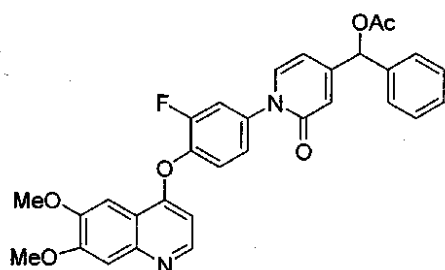
(実施例 4 2)

(1 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキシ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) (フェニル) メチルアセテート 142 の調製

30

【 0 3 7 7 】

【 化 1 7 4 】



40

トリエチルアミン (0.1 mL、0.7 mmol) と塩化アセチル (2.7 mg、0.034 mmol) を、 CH_2Cl_2 (2 mL) 中の 1 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 4 - (ヒドロキシ (フェニル) メチル) ピリジン - 2 (1H) - オン (実施例 41、17 mg、0.034 mmol) の溶液に加え、10 分間攪拌した。水 (1 mL) と酢酸エチル (2 mL) を添加した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 10 の MeOH / EtOAc) によって精製すると、142 (10 mg、43% の収率) が黄色の固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 541 (M+1)。

【 0 3 7 8 】

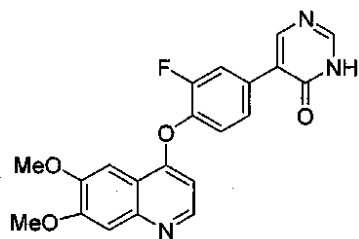
50

(実施例 43)

5 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オン 143 の調製

【0379】

【化175】



10

工程 A : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製 : 実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、5 - プロモピリミジン - 4 (3H) - オン (300 mg、1.71 mmol) と、4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニルボロン酸 (844 mg、3.43 mmol) から調製した。生成物を、溶液から粉砕させ、粗生成物を濃縮した。固体を回収すると、生成物 (305 mg、60%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 297 (M+1)。

【0380】

20

工程 B : 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製 : 実施例 14、工程 B に記載した手順に従って、MeOH (2 mL) および酢酸 (2 mL) 中の 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オン (300 mg、1.01 mmol) から調製すると、生成物 (140 mg、67%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 207 (M+1)。

【0381】

工程 C : 5 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オン (40 mg、0.19 mmol) と、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリン (実施例 5 の参照手順に従って調製した) (43 mg、0.19 mmol) から調製すると、143 (1 mg、1%) が白色固体として得られた。

30

【0382】

【化176】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ

12.93 (s, 1H), 8.84-8.54 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.50-6.54 (m, 1H), 3.96 (s, 6H). LRMS (ESI pos) m/e 394 (M+1).

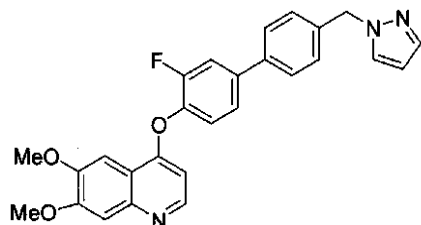
40

(実施例 44)

4 - (4' - ((1H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 3 - フルオロビフェニル - 4 - イルオキシ) - 6, 7 - ジメトキシキノリン 144 の調製

【0383】

【化 1 7 7】



実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、4 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (実施例 3 5、6 0 m g、0 . 1 6 m m o l) と、1 H - ピラゾール - 1 - ベンジル - 4 - ボロン酸 (9 6 m g、0 . 4 8 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c) によって精製すると、1 4 4 (4 0 m g、5 5 %) が白色固体として得られた。

10

【 0 3 8 4】

【化 1 7 8】

¹H NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.46-8.56 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.50-7.65 (m, 2H), 7.24-7.48 (m, 7H), 6.46-6.52 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.96 (s, 6H). LRMS (ESI pos) m/e 456 (M+1).

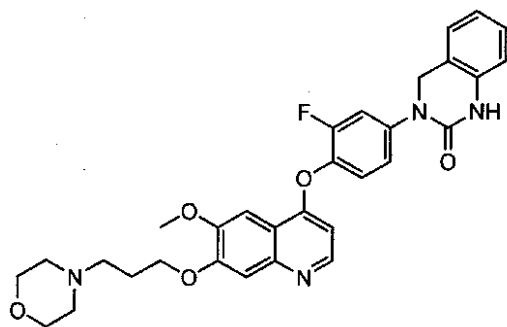
20

(実施例 4 5)

3 - (4 - (7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 (1 H) - オン 1 4 5 の調製

【 0 3 8 5】

【化 1 7 9】



30

工程 A : 2 - アミノ - N - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ベンズアミドの調製 : 窒素下、室温で、1 5 m L のジオキサン中のイサト酸無水物 (1 . 6 3 g、1 0 m m o l) の攪拌懸濁液に対して、粉末状の水酸化ナトリウム (4 0 m g、1 m m o l)、続いて、3 - フルオロ - 4 - メトキシアニリン (1 . 4 1 g、1 0 m m o l) を添加した。混合物を室温の油浴に浸し、ゆっくりと加熱して還流させた。二酸化炭素ガスの発生が明らかになった。2 時間の還流での攪拌の後、反応物を室温に冷却し、無機物をジオキサンで濾過して除去した (f i l t e r e d o f f)。濾液を濃縮して乾燥させ、茶色の固体とした。粗生成物を最少量の熱い 9 5 % E t O H の中に溶解させ、同時に冷却させると、結晶が形成した。この結晶を濾過して取り出し (f i l t e r e d o f f)、最少量の氷冷した 9 5 % E t O H で濯ぐと、黄褐色の固体 (1 . 0 g、3 9 %) が得られた。

40

【 0 3 8 6】

【化 1 8 0】

¹H

-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (br s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.71 (m, 2H), 5.50 (br s, 2H), 3.89 (s, 3H).

工程 B : N - (2 - アミノベンジル) - 3 - フルオロ - 4 - メトキシアニリンの調製 : 窒素下で還流されている 2 mL のジオキサン中の水素化アルミニウムリチウム (121 mg、3.2 mmol) の攪拌懸濁液に対して、2 mL のジオキサン中の溶液として 2 - アミノ - N - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ベンズアミド (260 mg、1 mmol) を添加した。活発な反応が明らかになった。一晩の還流の後、反応物を室温に冷却し、H₂O (150 uL)、15 % の NaOH (150 uL)、H₂O (450 uL) での連続的な処置によってクエンチした。数分間の攪拌の後、不均質な混合物を、ジオキサンを用いて GF / F 濾紙を通過させて濾過し、濃縮すると、茶色の残渣となった (246 mg、100 %)。

10

【 0 3 8 7】

【化 1 8 1】

¹H -NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.74

(m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 6.42 (dd, 1H), 4.15 (d, 2H), 4.12 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.54 (br s, 1H).

工程 C : 3 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 (1 H) - オンの調製 : 乾燥チューブ下、0 で、10 mL のトルエン中の粗 N - (2 - アミノベンジル) - 3 - フルオロ - 4 - メトキシアニリン (246 mg、1 mmol) の攪拌懸濁液に対して、ホスゲン溶液 (トルエン中に 20 %、683 uL、1.30 mmol) を添加した。すぐに、明るいオレンジ色が現れた。冷却浴を除去し、反応物を 30 分かけて室温に温めた。その後、溶液を温めて還流させた。1 時間後、反応物を濃縮して乾燥させ、残渣を最少量の熱い 95 % EtOH の中に溶解させた。沈殿が形成し、これを、95 % の EtOH での濾過によって単離し、乾燥させると、黄褐色の固体が得られた (65 mg、24 %)。

20

【 0 3 8 8】

【化 1 8 2】

30

¹H -NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.23 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

工程 D : 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 (1 H) - オンの調製 : 乾燥チューブ下、0 で、2.2 mL のジクロロメタン中の 3 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 (1 H) - オン (60 mg、0.22 mmol) の攪拌溶液に対して、注射器でなめらかに三臭化ホウ素 (104 uL、1.1 mmol) を添加した。溶液は黄色に変わった。5 分後、反応を、攪拌しながら飽和 NaHCO₃ (30 mL) を注ぐことによってクエンチした。9 / 1 のジクロロメタン / メタノール (30 mL) を添加し、混合物を迅速に攪拌した。層を分離させ、有機物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮させると、白色固体 (40 mg、70 %) が得られた。

40

【 0 3 8 9】

【化 1 8 3】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (m, 1H), 7.22

(m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 4.78 (s, 2H).

工程 E : 3 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ

50

キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 (1H) - オンの調製。3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 (1H) - オンを3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - メチル - 6 - (2 - メチルベンジル)ピリミジン - 4 (3H) - オンで置き換えて、実施例1、工程Eの手順に従って調製すると、145が、シリカゲルクロマトグラフィーの後に、白色の泡沫状物質として得られた(23mg、53%の収率)。

【0390】

【化184】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39

(m, 1H), 7.32-7.24 (m, 5H), 7.14 (d, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.89 (s, 2H),

4.28 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.14 (m, 2H). LRMS

(apcips) m/e 559 (M+1).

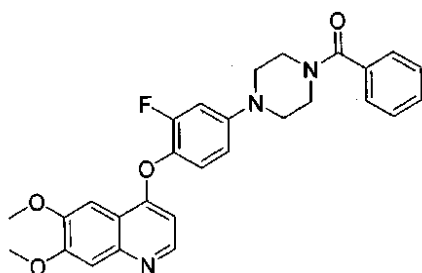
10

(実施例46)

(4 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル)ピペラジン - 1 - イル)(フェニル)メタノン146の調製

【0391】

【化185】



20

工程A: 4 - (2 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェノキシ) - 6, 7 - ジメトキシキノリンの調製: Pd2(dba)3(20mg)を、トルエン(10mL)中の4 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 6, 7 - ジメトキシキノリン(実施例34、100mg、0.264mmol)、ピペラジン(228mg、2.64mmol)、キサントホス(Xantphos)(100mg)、およびリン酸カリウム(200mg)の懸濁液に添加した。反応混合物を100℃まで10時間かけて加熱した。反応混合物をシリカゲルのパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:1のMeOH/EtOAc)によって精製すると、生成物(41mg、41%の収率)が茶色の固体として得られた。LRMS(ESI pos) m/e 384 (M+1)。

30

【0392】

工程B: (4 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル)ピペラジン - 1 - イル)(フェニル)メタノンの調製: 塩化ベンゾイル(11mg、0.078mmol)とトリエチルアミン(0.5mL)を、 CH_2Cl_2 中の4 - (2 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェノキシ) - 6, 7 - ジメトキシキノリン(30mg、0.078mmol)の溶液に添加した。数分後、水(1mL)と CH_2Cl_2 (2mL)を添加した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:10のMeOH/EtOAc)によって精製すると、146(5mg、13%の収率)が茶色の固体として得られた。 $^1\text{H-NMR}$ LRMS(ESI pos) m/e 488 (M+1)。

40

【0393】

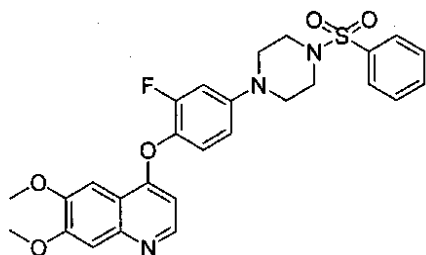
(実施例47)

50

4 - (2 - フルオロ - 4 - (4 - (フェニルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェノキシ) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン 1 4 7 の調製

【 0 3 9 4 】

【 化 1 8 6 】



10

実施例 4 6、工程 B に記載した手順に従って、塩化ベンゼンスルホニル (1 4 m g、0 . 0 7 8 m m o l) と、4 - (2 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェノキシ) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (実施例 4 6、工程 A、3 0 m g、0 . 0 7 8 m m o l) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 の M e O H / E t O A c) によって精製すると、1 4 7 (3 . 2 m g、7 . 8 % の収率) が白色固体として得られた。

【 0 3 9 5 】

【 化 1 8 7 】

20

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.42 (d, 1H), 7.74-7.84 (m, 2H), 7.65-7.74 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.00-7.08 (m, 1H), 6.80-6.88 (m, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.00-3.08 (m, 4H). LRMS (ESI pos) m/e 524 (M+1).

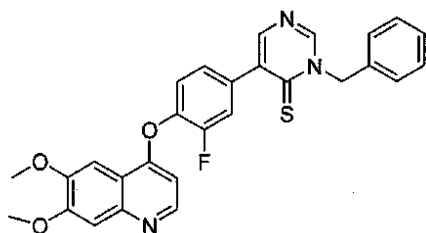
(実施例 4 8)

3 - ベンジル - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - チオン 1 4 8 の調製

【 0 3 9 6 】

【 化 1 8 8 】

30



工程 A : 3 - ベンジル - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - チオンの調製 : ローソン試薬 (2 6 2 m g、0 . 6 4 7 m m o l) を、トルエン中の 3 - ベンジル - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (実施例 7、工程 A、1 0 0 m g、0 . 2 6 m m o l) の懸濁液に添加した。反応物を 1 2 0 で 1 2 時間加熱した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c) によって精製すると、生成物 (7 0 m g、6 7 %) が茶色の固体として得られた。LRMS (E S I p o s) m/e 403 (M + 1)。

40

【 0 3 9 7 】

工程 B : 3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - チオン : 実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、3 - ベンジル - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - チオン (7 0 m g、0 . 1 7 m m o l) から調製すると、生成物 (5 0 m g、9 2 %) が茶色の固体

50

として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 313 (M+1)。

【0398】

工程C：3-ベンジル-5-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)ピリミジン-4(3H)-チオンの調製：実施例1、工程Eに記載した手順に従って、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(実施例5の参照手順に従って調製した)(40mg、0.18mmol)と、3-(4-クロロベンジル)-5-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-4(3H)-チオン(62mg、0.18mmol)から調製すると、148(40mg、45%)が黄色の固体として得られた。

【0399】

10

【化189】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.26-7.33 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.96 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 500 (M+1).

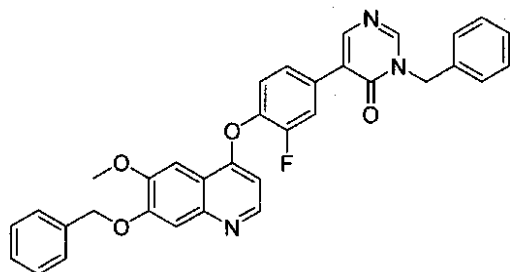
(実施例49)

3-ベンジル-5-(4-(7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)ピリミジン-4(3H)-オン149の調製

【0400】

20

【化190】



工程A：3-ベンジル-5-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニル)ピリミジン-4(3H)-オンの調製：テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.65g、0.57mmol)を、ジオキサン(100mL)および2Mの炭酸ナトリウム水溶液(50mL)中の3-ベンジル-5-ブロモピリミジン-4(3H)-オン(Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) 1983, 11: 2645-8に記載されているGurnos Jonesに従って調製、3.0g、11mmol)、4-ベンジルオキシ-3-フルオロベンゼンボロン酸(3.3g、14mmol)、および塩化リチウム(2.4g、57mmol)の懸濁液に添加した。反応混合物を100で2時間加熱し、冷却し、水(10mL)の中に注いだ。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(2:1のEtOAc/ヘキサン)によって精製すると、生成物(1.4g、32%)が白色固体として得られた。

30

40

【0401】

【化191】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ

8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 12.5, 2.34 Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 9H), 7.00-7.05 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.17 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 387 (M+1).

50

工程 B : 3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、3 - ベンジル - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 3 g、0 . 8 mmol) から調製すると、生成物 (0 . 2 g、87%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 297 (M+1)。

【0402】

工程 C : 3 - ベンジル - 5 - (4 - (7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、7 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 6 - メトキシキノリン (WO2005/030140、実施例 32 に従って調製、200 mg、0 . 67 mmol) と、3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (198 mg、0 . 48 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 10 の MeOH / EtOAc) によって精製すると、149 (100 mg、27%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 560 (M+1)。

10

【0403】

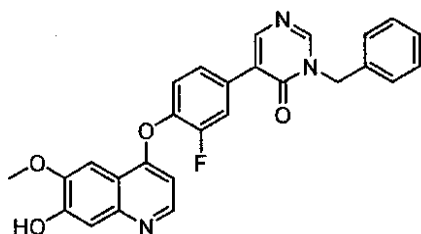
(実施例 50)

3 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 150 の調製

【0404】

20

【化 192】



実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、3 - ベンジル - 5 - (4 - (7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (90 mg、0 . 16 mmol) から調製すると、150 (50 mg、66%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 470 (M+1)。

30

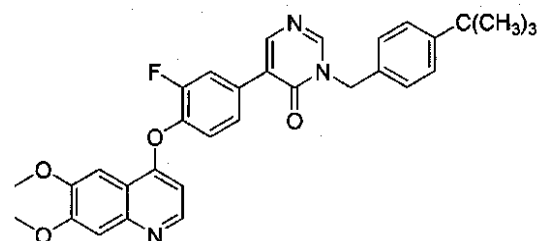
【0405】

(実施例 51)

3 - (4 - tert - ブチルベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 151 の調製

【0406】

【化 193】



40

工程 A : 5 - ブロモ - 3 - (4 - tert - ブチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 13、工程 A に記載した手順に従って、1 - (ブロモメチル) - 4 - tert - ブチルベンゼン (1 . 9 g、8 . 4 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の EtOAc / ヘキサン) によ

50

て精製すると、生成物 (0 . 6 5 g、2 4 %) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 323 (M+1)。

【0407】

工程B：5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - tert - ブチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製：実施例7、工程Aに記載した手順に従って、5 - ブロモ - 3 - (4 - tert - ブチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 6 5 mg、2 . 0 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 のEtOAc / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0 . 5 0 g、5 6 %) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 443 (M+1)。

10

【0408】

工程C：3 - (4 - tert - ブチルベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製：実施例1、工程Cに記載した手順に従って、5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - tert - ブチルベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 5 0 g、1 . 1 mmol) から調製すると、生成物 (0 . 3 0 g、8 8 %) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 353 (M+1)。

【0409】

工程D：3 - (4 - tert - ブチルベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製：実施例1、工程Eに記載した手順に従って、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (実施例5の参照手順に従って調製した) (1 0 0 mg、0 . 4 6 mmol) と、3 - (4 - tert - ブチルベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (1 3 0 mg、0 . 3 0 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 0 のMeOH / EtOAc) によって精製すると、1 5 1 (4 8 mg、3 0 %) が白色固体として得られた。

20

【0410】

【化194】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.79 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 6.52 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 540 (M+1).

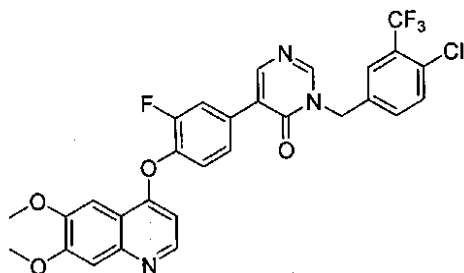
30

(実施例 5 2)

3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン152の調製

【0411】

【化195】



40

工程A：5 - ブロモ - 3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製：実施例13、工程Aに記載した手順に従って、4 - (ブロモメチル) - 1 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (0 . 7 6 g、2 . 8 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー

50

(1 : 1 の EtOAc / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0.41 g、39%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 369 (M+1)。

【0412】

工程 B : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製 : 実施例 7、工程 A に記載した手順に従って、5 - ブロモ - 3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) ピリミジン - 4 (3H) - オン (0.41 g、1.1 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 の EtOAc / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0.50 g、92%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 489 (M+1)。

10

【0413】

工程 C : 3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 C に記載した手順に従って、5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリミジン - 4 (3H) - オン (0.50 g、1.0 mmol) から調製すると、生成物 (0.40 g、86%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 331 (M+1)。

【0414】

工程 D : 3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製 : 実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリン (実施例 5 の参照手順に従って調製した) (60 mg、0.27 mmol) と、3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3H) - オン (107 mg、0.27 mmol) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 10 の MeOH / EtOAc) によって精製すると、152 (12 mg、7%) が白色固体として得られた。

20

【0415】

【化196】

30

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80-7.90 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 3H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 1H), 6.40-6.50 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.96 (s, 6H). LRMS (ESI pos) m/e 586 (M+1).

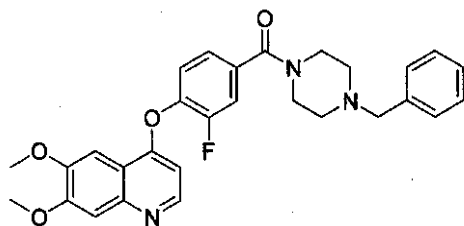
(実施例 53)

(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) メタノン 153 の調製

【0416】

【化197】

40



工程 A : (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) メタノンの調製 : 実施例 4、工程 A に記載した手順に従って、1 - ベンジルピペラジン (2.3 mg、13 mmol) から調製すると、生成物 (2.6 g、65%) が白色固体として得られた。LRMS (ESI pos) m/e 329 (M+1)。

50

【 0 4 1 7 】

工程 B : (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メタノンの調製 : 実施例 4、工程 B に記載した手順に従って、(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) メタノン (2 . 0 g、6 . 1 m m o l) から調製すると、生成物 (1 . 0 g、5 3 %) が白色固体として得られた。
LRMS (ESI pos) m/e 315 (M+1)。

【 0 4 1 8 】

工程 C : 5 (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) メタノンの調製 : 実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、(4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メタノン (1 8 m g、0 . 0 5 9 m m o l) と、4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン (2 0 m g、0 . 0 5 9 m m o l) から調製すると、1 5 3 (4 0 m g、1 8 % の収率) が白色固体として得られた。

10

【 0 4 1 9 】

【 化 1 9 8 】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.50 (d, 1H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.24-7.36 (m, 6H), 6.58 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 4H). LRMS (ESI pos) m/e 502 (M+1).

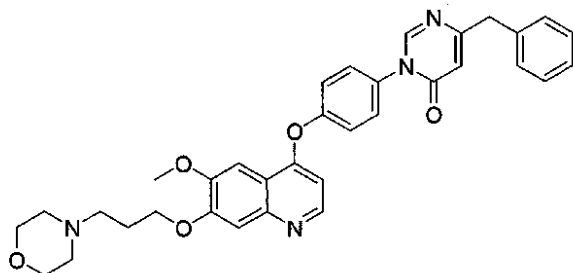
20

(実施例 5 4)

6 - ベンジル - 3 - (4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 1 5 4 の調製

【 0 4 2 0 】

【 化 1 9 9 】



30

工程 A : (E) - エチル 3 - アミノ - 2 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニルカルバモイル) - 4 - フェニルブト - 2 - エノエートの調製 : (E) - エチル 3 - アミノ - 4 - フェニルブト - 2 - エノエート (1 g、4 . 9 m m o l) と 1 - ((4 - イソシアナトフェノキシ) メチル) ベンゼン (1 . 1 g、4 . 9 m m o l) の懸濁液を、DMF (2 0 m L) 中で 6 0 で 7 2 時間加熱した。反応混合物を水 (1 0 m L) の中に注ぎ、濾過によって固体を除去した。濾液を蒸発させ、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 4 の EtOAc / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (1 . 8 g、8 6 %) が黄色の固体として得られた。

40

【 0 4 2 1 】

【 化 2 0 0 】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.90 (s, 1H), 7.20-7.42 (m, 14H), 6.90-6.95 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.24 (q, 2H), 4.15 (s, 2H), 1.29 (t, 3H).

工程 B : エチル 4 - ベンジル - 1 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 6 - オキソ

50

- 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボキシレートの調製：無水酢酸（1 mL、10.6 mmol）を、（E）- エチル 3 - アミノ - 2 - （（4 - （ベンジルオキシ）フェニル）カルバモイル）- 4 - フェニルブト - 2 - エノエート（1 g、2.32 mmol）とトリエチルオルトギ酸（5 mL、30.1 mmol）の溶液に添加した。反応物を 110 で 16 時間加熱し、冷却し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（1：2 の EtOAc / ヘキサン）によって精製すると、生成物（0.9 g、88%）が黄色の固体として得られた。

【0422】

【化201】

¹H NMR

10

(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.30-7.42 (m, 10H), 7.20-7.28 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.36 (q, 3H).

工程 C：6 - ベンジル - 3 - （4 - ヒドロキシフェニル）ピリミジン - 4（3H）- オンの調製：エチル 4 - ベンジル - 1 - （4 - （ベンジルオキシ）フェニル）- 6 - オキシ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボキシレート（0.87 g、1.98 mmol）を、濃 HCl（20 mL）と酢酸（20 mL）に添加し、3 時間攪拌した。反応混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（1：10 の Et₂O / ヘキサン）によって精製すると、生成物（0.2 g、36% の収率）が黄色の固体として得られた。

20

【0423】

【化202】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.10 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.04-7.14 (m, 2H), 6.79-

6.85 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.91 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 279 (M+1).

工程 D：6 - ベンジル - 3 - （4 - （6 - メトキシ - 7 - （3 - モルホリノプロボキシ）キノリン - 4 - イルオキシ）フェニル）ピリミジン - 4（3H）- オンの調製：実施例 1、工程 E に記載した手順に従って、4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - （3 - モルホリノプロボキシ）キノリン（34 mg、0.10 mmol）と 6 - ベンジル - 3 - （4 - ヒドロキシフェニル）ピリミジン - 4（3H）- オン（28 mg、0.10 mmol）から調製した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーカラム（1：10 の MeOH / EtOAc）によって精製すると、154（20 mg、34%）が黄色の固体として得られた。

30

【0424】

【化203】

¹H NMR (CDCl₃, 400

MHz) δ 8.55 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.35-7.46 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 8H), 6.63 (d, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.25-4.36 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.70-3.75 (m, 4H), 2.55-2.66 (m, 2H), 2.45-2.50 (m, 4H), 2.10-2.15 (m, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 579 (M+1).

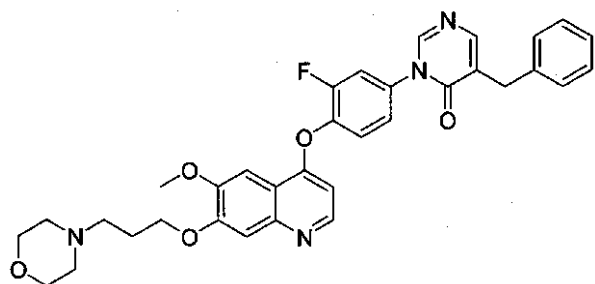
40

（実施例 55）

5 - ベンジル - 3 - （3 - フルオロ - 4 - （6 - メトキシ - 7 - （3 - モルホリノプロボキシ）キノリン - 4 - イルオキシ）フェニル）ピリミジン - 4（3H）- オン 155 の調製

【0425】

【化 2 0 4】



工程 A : (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 5 - イル) (フェニル) メタノールの調製 : 臭化フェニルマグネシウム (1 1 m L 、 1 1 m m o l) を、 - 7 8 で、T H F (3 0 m L) 中の 4 , 6 - ジクロロ - 5 - ピリミジンカルボアルデヒド (2 g 、 1 1 m m o l) の溶液に添加した。反応物を室温まで温め、水 (1 0 m L) の中に注いだ。反応混合物を E t O A c で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (1 : 1 0 の E t 2 O / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (2 . 4 g 、 8 3 % の収率) が白色固体として得られた。

10

【 0 4 2 6】

【化 2 0 5】

1H NMR (CDCl₃,

20

400 MHz) δ 8.76 (s, 1H), 7.20-7.41 (m, 5H), 6.50 (d, 1H), 3.00 (d, 1H).

工程 B : (4 - (ベンジルオキシ) - 6 - クロロピリミジン - 5 - イル) (フェニル) メタノールの調製 : K O H (0 . 4 4 g 、 7 . 8 m m o l) を、トルエン (5 0 m L) 中の (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 5 - イル) (フェニル) メタノール (1 . 0 g 、 3 . 9 m m o l) 、ベンジルアルコール (0 . 4 1 m L 、 3 . 9 m m o l) 、および 1 8 - クラウン - 6 (0 . 2 1 g 、 0 . 7 8 m m o l) の溶液に添加した。溶液を加熱して 2 時間還流させた。反応物を室温まで温め、水 (1 0 m L) の中に注いだ。反応混合物を E t O A c で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (1 : 1 0 の E t 2 O / ヘキサン) によって精製すると、生成物 (0 . 5 g 、 3 9 % の収率) が白色固体として得られた。L R M S (E S I p o s) m / e 3 2 7 (M + 1) 。

30

【 0 4 2 7】

工程 C : 5 - ベンジルピリミジン - 4 - オールの調製 : 実施例 1 4 、工程 B に記載した手順に従って、5 - ベンジルピリミジン - 4 - オール (0 . 5 g 、 1 . 5 m m o l) から調製すると、生成物 (0 . 1 7 g 、 6 0 %) が白色固体として得られた。L R M S (E S I p o s) m / e 1 8 7 (M + 1) 。

【 0 4 2 8】

工程 D : 5 - ベンジル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1 、工程 D に記載した手順に従って、5 - ベンジルピリミジン - 4 - オール (0 . 1 g 、 0 . 5 4 m m o l) から調製すると、生成物 (2 0 m g 、 1 3 % の収率) が茶色の固体として得られた。L R M S (E S I p o s) m / e 2 7 9 (M + 1) 。

40

【 0 4 2 9】

工程 E : 5 - ベンジル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 1 、工程 E に記載した手順に従って、5 - ベンジル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (1 8 m g 、 0 . 0 5 9 m m o l) から調製すると、1 5 5 (1 m g 、 2 . 8 % の収率) が明るい茶色の固体として得られた。L R M S (E S I p o s) m / e 5 9 7 (M + 1) 。

50

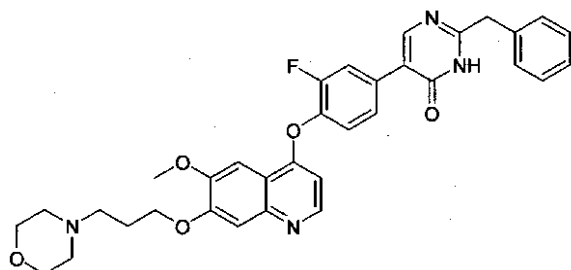
【 0 4 3 0 】

(実 施 例 5 6)

2 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 1 5 6 の調製

【 0 4 3 1 】

【 化 2 0 6 】



10

工程 A : 2 - ベンジル - 4 - メトキシピリミジンの調製 : THF (1 0 m L) 中の 2 - クロロ - 4 - メトキシピリミジン (0 . 5 0 0 g 、 3 . 4 6 m m o l) と $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0 . 1 2 1 g 、 0 . 1 7 3 m m o l) の溶液を、 N_2 でスパーズした。臭化ベンジル亜鉛 (I I) (8 . 3 0 m L 、 4 . 1 5 m m o l ; THF 中の 0 . 5 M の溶液) を添加し、反応混合物を、還流させながら 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、その後、EtOAc と H_2O との間で分配させた。相を分離させ、水相を EtOAc で再度抽出した (1 x) 。混合した有機層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過し、濃縮すると、粗生成物が暗い茶色の油として得られた。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、20 : 1 のジクロロメタン / EtOAc で溶出させた。所望される生成物 (0 . 6 7 6 g 、 9 8 %) が暗い黄色の油として得られた。

20

【 0 4 3 2 】

【 化 2 0 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, 1H), 7.41-7.25 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 201 (M+1).

30

工程 B : 2 - ベンジルピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : AcOH (1 5 m L) 中の 2 - ベンジル - 4 - メトキシピリミジン (0 . 6 7 5 g 、 3 . 3 7 m m o l) の溶液に、HBr (2 . 2 8 m L 、 2 0 . 2 m m o l ; H_2O 中の 4 8 w t %) を添加した。反応混合物を 9 5 で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、 H_2O で希釈した。反応混合物の pH を、6 M の NaOH 水溶液を用いて 5 ~ 6 に調整し、その後、EtOAc と H_2O との間で分配させた。相を分離させ、水相を EtOAc で再度抽出した (1 x) 。混合した有機層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過し、濃縮すると、粗生成物が黄色の固体として得られた。粗生成物の精製は、ジクロロメタンとジエチルエーテルでの粉碎によって行った。得られた固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、回収し、減圧下で乾燥させると、所望される生成物 (0 . 5 3 1 g 、 8 5 %) が灰白色の固体として得られた。

40

【 0 4 3 3 】

【 化 2 0 8 】

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 7.79 (d, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 6.10 (d, 1H), 3.83 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 187 (M+1).

工程 C : 2 - ベンジル - 5 - プロモピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : CHCl_3 (1 5 m L) およびメタノール (3 m L) 中の 2 - ベンジルピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 5 3 1 g 、 2 . 8 5 m m o l) の溶液に対して、臭素 (0 . 1 4 6 m L 、 2 . 8 5 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、その後、10 % の亜硫酸水

50

素ナトリウム溶液を用いてクエンチした。反応混合物をEtOAcとH₂Oとの間で分配させた。相を分離させ、水相をEtOAcで再度抽出した(1×)。混合した有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮すると、粗生成物が黄色の固体として得られた。粗生成物の精製は、ジクロロメタンでの粉碎によって行った。得られた固体を濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、回収し、減圧下で乾燥させると、所望される生成物(0.302 g、40%)が灰白色の固体として得られた。

【0434】

【化209】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.23 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.27-

10

7.22 (m, 1H), 3.87 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 265, 267 (M⁺, Br パターン).

工程D: 2-ベンジル-5-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニル)ピリミジン-4(3H)-オンの調製: ジオキサン(3 mL)および2 MのNa₂CO₃水溶液(0.3 mL)中の2-ベンジル-5-プロモピリミジン-4(3H)-オン(0.300 g、1.13 mmol)、4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニルボロン酸(0.334 g、1.36 mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.065 g、0.057 mmol)、および塩化リチウム(0.240 g、5.66 mmol)の溶液を、100

で18時間攪拌した。冷却後、反応混合物をEtOAcとH₂Oとの間で分配させた。相を分離させ、水相をEtOAcで再度抽出した(3×)。混合した有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮すると、粗生成物が暗い黄色の固体として得られた。粗生成物の精製は、ジクロロメタンでの粉碎によって行った。得られた固体を濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、回収し、減圧下で乾燥させた。濾液を濃縮し、EtOAcを用いて粉碎手順を繰り返した(2×)。固体を混合すると、所望される生成物(0.284 g、65%)が淡い黄色の固体として得られた。

20

【0435】

【化210】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.93 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H),

7.53-7.22 (s, 12H), 5.21 (s, 2H), 3.90 (s, 2H). LRMS (APCI pos) m/e 387 (M+1).

30

工程E: 2-ベンジル-5-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-4(3H)-オンの調製: トリフルオロ酢酸(3 mL)中の2-ベンジル-5-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニル)ピリミジン-4(3H)-オン(0.284 g、0.735 mmol)の懸濁液を40 で2時間攪拌し、その後、16時間室温においた。反応混合物を濃縮して乾燥させ、その後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、20:1のジクロロメタン/MeOHで溶出させた。所望される生成物(0.177 g、81%)が白色固体として得られた。

【0436】

【化211】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.89

40

(br s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.39-7.30 (m, 5H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.96

(dd, 1H), 3.89 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 297 (M+1).

工程F: 2-ベンジル-5-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-ホルノプロボキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)ピリミジン-4(3H)-オンの調製: マイクロ波管の中で、トルエン(500 μL)中の2-ベンジル-5-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ピリミジン-4(3H)-オン(0.027 g; 0.091 mmol)の溶液に対して、4-(3-(4-クロロ-6-メトキシキノリン-7-イルオキシ)プロピル)ホルノリン(実施例1、工程Eの参考文献に従って調製した)(0.031 g、0.091 mmol)とDMA P(0.011 g、0.091 mmol

50

を添加した。反応物をマイクロ波の中で 180 で 2 時間攪拌した。混合物を少量の MeOH で可溶化させ、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、9 : 1 の EtOAc / MeOH で溶出させた。所望される生成物が、余剰の 4 - (3 - (4 - クロロ - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ)プロピル)モルホリンとともに溶出された。混合物を濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって再び精製し、CH₂Cl₂ (150 mL)、2.5 / 97.5 の MeOH / CH₂Cl₂ (200 mL)、5 / 95 の MeOH / CH₂Cl₂ (500 mL) の段階的な勾配を用いて溶出させると、156 (0.022 g、40%) が黄褐色の泡沫状の固体として得られた。

【0437】

10

【化212】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, 1H), 8.22 (s, 1H),

7.77 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42-7.28 (m, 6H), 6.50 (m, 1H), 4.28 (t,

2H), 4.08 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.73 (t, 4H), 2.58 (t, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.14 (m, 2H). LRMS

(APCI pos) m/e 597 (M+1).

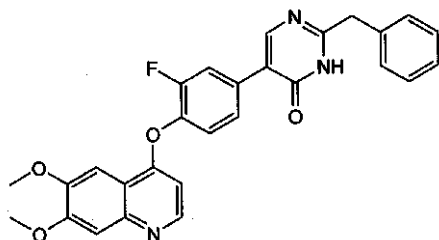
(実施例 57)

2 - ベンジル - 5 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル)ピリミジン - 4 (3H) - オン 157 の調製

20

【0438】

【化213】



実施例 56、工程 F の方法に従って、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリン (実施例 5 に提供される調製を参照のこと) (6.8 mg、0.03 mmol) を 4 - (3 - (4 - クロロ - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ)プロピル)モルホリンで置き換えて調製すると、157 (3.3 mg、34%) が得られた。

30

【0439】

【化214】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (m, 1H),

7.44 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 6H), 6.51 (d, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.05 (s, 3H). LRMS

(ESI pos) m/e 484 (M+1).

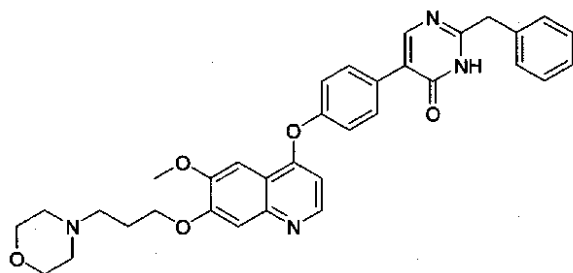
40

(実施例 58)

2 - ベンジル - 5 - (4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル)ピリミジン - 4 (3H) - オン 158 の調製

【0440】

【化 2 1 5】



工程 A : 2 - ベンジル - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 5 6 の工程 D に記載した手順に従って、4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニルボロン酸の代わりに 4 - (ベンジルオキシ) フェニルボロン酸で置き換えることによって、2 - ベンジル - 5 - プロモピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 7 7 m m o l ; 実施例 5 6 、 工程 C によって得た) から調製した。所望される生成物 (0 . 1 1 6 g 、 8 4 %) が白色固体として得られた。

【 0 4 4 1 】

【化 2 1 6】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 12.84 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 7H), 7.25 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.89 (s, 2H). LRMS (APCI pos) m/e 369 (M+1).

工程 B : 2 - ベンジル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 5 6 の工程 E に記載した手順に従って、2 - ベンジル - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 1 6 g 、 0 . 3 1 5 m m o l) から調製した。所望される生成物 (0 . 0 4 2 g 、 4 8 %) が白色固体として得られた。

【 0 4 4 2 】

【化 2 1 7】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (br s, 1H), 7.99 (s,

1H), 7.52 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 3.89 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 279 (M+1).

工程 C : 2 - ベンジル - 5 - (4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 室温、N₂ 下の、プロモベンゼン (7 0 0 μ L) 中の 2 - ベンジル - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 0 2 1 g 、 0 . 0 7 6 m m o l) の攪拌懸濁液に対して、4 - (3 - (4 - クロロ - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ) プロピル) モルホリン (実施例 1 、 工程 E の参照手順に従って調製した) (0 . 0 2 8 g 、 0 . 0 8 3 m m o l) を、続いて、DMA P (0 . 0 0 1 g 、 0 . 0 0 8 m m o l) を添加した。反応混合物を 1 5 0 で 1 2 時間攪拌し、その後、室温でさらに 9 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって直接精製し、10 : 1 のジクロロメタン / Me OH で溶出させると、1 5 8 (0 . 0 2 3 g 、 5 3 %) が淡い黄色の泡沫状の固体として得られた。

【 0 4 4 3 】

【化 2 1 8】

¹H-NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.99 (br s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43-7.22 (m, 8H), 6.54 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.93 (s, 5H), 3.59 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.98 (m, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 579 (M+1).

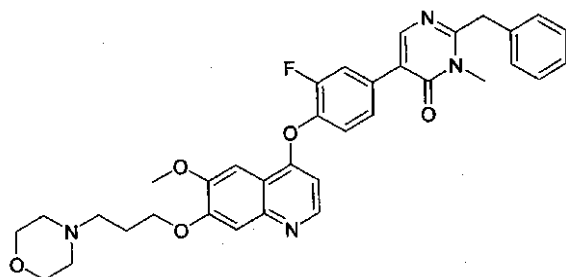
(実施例 59)

2 - ベンジル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン 159 の調製

10

【0444】

【化 2 1 9】



20

工程 A : 5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : E P 1506967 に記載されている手順に従って、5 - ブロモ - 2 , 4 - ジクロロピリミジン (10 . 00 g、43 . 88 mmol) から調製した。所望される生成物 (4 . 59 g、50 %) が淡い黄色の固体として得られた。

【0445】

【化 2 2 0】

¹H-NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H). LRMS (ESI neg) m/e 207, 209 (M-, Br⁻パターン).

30

工程 B : 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : N₂ 下、0 の、DME (12 mL) / DMF (3 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 (3 H) - オン (1 . 00 g、4 . 78 mmol) の溶液に対して、LiH (0 . 044 g、5 . 25 mmol) を添加し、反応物を室温で 15 分間攪拌した。その後、ヨードメタン (0 . 589 mL、9 . 45 mmol) を添加し、反応物を室温で 30 分間、その後、60 で 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物を H₂O でクエンチし、その後、EtOAc と NaCl 飽和水溶液との間で分配させた。相を分離させ、水相を EtOAc で再度抽出した (1 ×)。混合した有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮すると、粗生成物が黄色の油として得られた。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、25 : 1 のジクロロメタン / EtOAc で溶出させた。所望される生成物 (0 . 764 g、72 %) が黄色の結晶固体として得られた。

40

【0446】

【化 2 2 1】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H), 3.59 (s, 3H). LRMS (ESI pos)

m/e 223, 225 (M+, Br⁻パターン).

工程 C : 2 - ベンジル - 5 - ブロモ - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : THF (4 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 100 g、0 . 448 mmol) と PdCl₂ (PPh₃)₂ (0 . 016 g、0 . 022 mmol) の溶液に、N₂ をスパージした。臭化ベンジル亜鉛 (II) (0

50

． 9 0 4 m L、 0 . 4 5 2 m m o l ; T H F 中 の 0 . 5 M の 溶 液) を 添 加 し、 反 応 混 合 物 を 還 流 さ せ な が ら 3 0 分 間 攪 拌 し た。 反 応 混 合 物 を 室 温 に 冷 却 し、 そ の 後、 E t O A c と H₂O と の 間 で 分 配 さ せ た。 相 を 分 離 さ せ、 水 相 を E t O A c で 再 度 抽 出 し た (1 ×)。 混 合 し た 有 機 層 を 乾 燥 さ せ (N a₂S O₄)、 濾 過 し、 濃 縮 す る と、 粗 生 成 物 が 黄 色 の ゴ ム 状 物 質 と し て 得 ら れ た。 粗 生 成 物 を シ リ カ ゲ ル フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ っ て 精 製 し、 2 0 : 1 の ジ ク ロ ロ メ タ ン / E t O A c で 溶 出 さ せ た。 所 望 さ れ る 生 成 物 (0 . 0 6 7 g、 5 4 %) が 無 色 の ゴ ム 状 物 質 と し て 得 ら れ た。

【 0 4 4 7 】

【 化 2 2 2 】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.38-7.27

10

(m, 3H), 7.19 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.50 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 279, 281 (M⁺, Br

パターン).

工 程 D : 2 - ベ ン ジ ル - 5 - (4 - (ベ ン ジ ル オ キ シ) - 3 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) - 3 - メ チ ル ピ リ ミ ジ ン - 4 (3 H) - オ ン の 調 製 : 実 施 例 5 6 の 工 程 D に 記 載 し た 手 順 に 従 っ て、 2 - ベ ン ジ ル - 5 - ブ ロ モ - 3 - メ チ ル ピ リ ミ ジ ン - 4 (3 H) - オ ン (0 . 0 6 7 g、 0 . 2 4 0 m m o l) か ら 調 製 し た。 粗 生 成 物 を シ リ カ ゲ ル フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ っ て 精 製 し、 1 0 : 1 の ジ ク ロ ロ メ タ ン / E t O A c で 溶 出 さ せ た。 所 望 さ れ る 生 成 物 (0 . 0 8 2 g、 8 5 %) が 灰 白 色 の 固 体 と し て 得 ら れ た。

20

【 0 4 4 8 】

【 化 2 2 3 】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.43-

7.38 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.48 (s, 3H).

LRMS (APCI pos) m/e 401 (M⁺).

工 程 E : 2 - ベ ン ジ ル - 5 - (3 - フ ル オ ロ - 4 - ヒ ド ロ キ シ フ ェ ニ ル) - 3 - メ チ ル ピ リ ミ ジ ン - 4 (3 H) - オ ン の 調 製 : 実 施 例 5 6 の 工 程 E に 記 載 し た 手 順 に 従 っ て、 2 - ベ ン ジ ル - 5 - (4 - (ベ ン ジ ル オ キ シ) - 3 - フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) - 3 - メ チ ル ピ リ ミ ジ ン - 4 (3 H) - オ ン (0 . 0 8 2 g、 0 . 2 0 m m o l) か ら 調 製 し た。 所 望 さ れ る 生 成 物 (0 . 0 6 4 g、 1 0 0 %) が、 淡 い 黄 色 の 泡 沫 状 の 固 体 と し て 得 ら れ た。

30

【 0 4 4 9 】

【 化 2 2 4 】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.40-7.32 (m,

3H), 7.30-7.23 (m, 3H), 6.97 (dd, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.47 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 311

(M⁺).

工 程 F : 2 - ベ ン ジ ル - 5 - (3 - フ ル オ ロ - 4 - (6 - メ ト キ シ - 7 - (3 - モ ル ホ リ ノ プ ロ ボ キ シ) キ ノ リ ン - 4 - イ ル オ キ シ) フ ェ ニ ル) - 3 - メ チ ル ピ リ ミ ジ ン - 4 (3 H) - オ ン の 調 製 : 実 施 例 5 8 の 工 程 C に 記 載 し た 手 順 に 従 っ て、 2 - ベ ン ジ ル - 5 - (3 - フ ル オ ロ - 4 - ヒ ド ロ キ シ フ ェ ニ ル) - 3 - メ チ ル ピ リ ミ ジ ン - 4 (3 H) - オ ン (0 . 0 2 5 g、 0 . 0 8 1 m m o l)、 4 - (3 - (4 - ク ロ ロ - 6 - メ ト キ シ キ ノ リ ン - 7 - イ ル オ キ シ) プ ロ ピ ル) モ ル ホ リ ン (0 . 0 3 0 g、 0 . 0 8 9 m m o l)、 お よ び 触 媒 D M A P か ら 調 製 す る と、 1 5 9 (0 . 0 0 6 g、 1 2 %) が 黄 色 の 固 体 と し て 得 ら れ た。

40

【 0 4 5 0 】

【化 2 2 5】

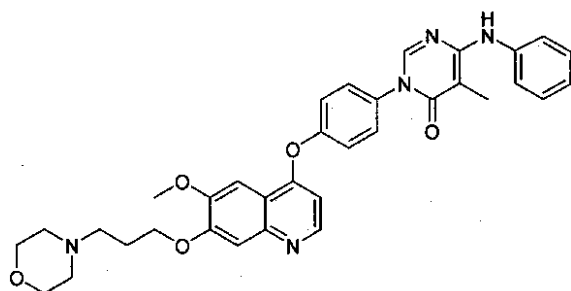
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 6.52 (dd, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.59 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.99 (m, 2H). LRMS (APCI pos) m/e 611 (M+1).

(実施例 6 0)

3 - (4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 5 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オン
1 6 0 の調製 :

【 0 4 5 1 】

【化 2 2 6】



工程 A : 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 5 - メチルピリミジンの調製 : 0 の、 MeOH (5 0 m L) 中の 4 , 6 - ジクロロ - 5 - メチルピリミジン (1 . 0 0 g 、 6 . 1 3 m m o l) 溶液に対して、固体のナトリウムメトキシド (0 . 3 4 8 g 、 6 . 4 4 m m o l) を少しずつ添加した。反応混合物を室温まで温め、室温で 4 時間、その後、5 0 で 1 2 時間攪拌した。さらにナトリウムメトキシド (0 . 3 4 8 g 、 6 . 4 4 m m o l) を添加し、反応混合物を 5 0 で 4 時間攪拌した。さらにナトリウムメトキシド (0 . 3 4 8 g 、 6 . 4 4 m m o l ; 全部で 3 等量) を添加し、反応混合物を 5 0 で 2 0 分間攪拌した。この時点で、HPLC は反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮し、その後、 EtOAc と飽和 NH_4Cl 水溶液との間で分配させた。相を分離させ、水相を EtOAc で再度抽出した (1 x) 。混合した有機層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過し、濃縮すると、所望される生成物 (0 . 8 2 9 g 、 8 5 %) が無色の油として得られた。これを、さらに精製することなく使用した。

【 0 4 5 2 】

【化 2 2 7】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (s, 1H), 4.02 (s, 3H). LRMS (ESI pos)

m/e 159 (M+1).

工程 B : 5 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 密閉したチューブの中に、 $n\text{-BuOH}$ (1 0 m L) 中の 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 5 - メチルピリミジン (0 . 9 7 3 g 、 6 . 1 4 m m o l) とアニリン (1 . 6 7 9 m L 、 1 8 . 4 1 m m o l) の混合物を入れた。反応混合物を還流させながら 5 日間攪拌し、その後、5 日間室温に置いた。冷却後は、反応混合物は紫色の懸濁液であった。得られた固体を濾過し、 Et_2O で洗浄し、回収し、減圧下で乾燥させた。濾液を濃縮し、減圧下で乾燥させ、粉碎手順をジクロロメタン / Et_2O を用いて繰り返した。固体を混合すると、所望される生成物 (0 . 6 1 1 g 、 4 9 %) がラベンダー色の固体として得られた。

【 0 4 5 3 】

【化 2 2 8】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.88 (br

s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 1.91 (s, 3H). LRMS

(ESI pos) m/e 202 (M+1).

工程 C : 3 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 5 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : ジオキサソ (5 0 0 μ L) および DMF (約 4 滴) 中の 5 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 0 2 5 g 、 0 . 1 2 4 m m o l) と 1 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヨードベンゼン (0 . 0 4 6 g 、 0 . 1 4 9 m m o l) の混合物に対して、ヨウ化銅 (I) (0 . 0 0 5 g 、 0 . 0 2 4 m m o l) 、 (1 S , 2 S) - シクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン (0 . 0 0 6 m L 、 0 . 0 5 0 m m o l) 、 および K₃PO₄ (0 . 0 5 3 g 、 0 . 2 4 8 m m o l) を添加した。混合物に N₂ をフラッシュし、110 で 5 時間攪拌した。この時点で、LC - MS は、所望される生成物のいくつかの形成と、1 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヨードベンゼンに対するリガンドのカップリングによる (1 S , 2 S) - N 1 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) シクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミンの形成を示した。反応が、リガンドと 1 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヨードベンゼンが枯渇することによって止まってしまったので、二次リガンド N 1 , N 2 - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン (0 . 0 1 3 2 m L 、 0 . 1 2 4 m m o l) とさらに 1 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヨードベンゼン (0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 6 5 m m o l) を添加した。その後、反応混合物を 110 でさらに 16 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc と NaCl 飽和水溶液との間で分配させた。相を分離させ、水相を EtOAc で再度抽出した (1 ×) 。混合した有機層を乾燥させ (Na₂SO₄) 、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、10 : 1 のジクロロメタン / EtOAc で溶出させた。所望される生成物 (0 . 0 3 0 g 、 6 3 %) が白色の泡沫状の固体として得られた。

10

20

【 0 4 5 4 】

【化 2 2 9】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.11 (s,

1H), 7.49-7.38 (m 6H), 7.37-7.25 (m, 5H), 7.11 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 1.98 (s, 3H).

30

LRMS (ESI pos) m/e 384 (M+1).

工程 D : 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 5 6 の工程 E に記載した手順に従って、3 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 5 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 0 2 9 g 、 0 . 0 7 4 m m o l) から調製した。所望される生成物 (0 . 0 2 0 g 、 8 9 %) が白色固体として得られた。

【 0 4 5 5 】

【化 2 3 0】

¹H-

40

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 1.98 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 294 (M+1).

工程 E : 3 - (4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 5 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 5 8 の工程 C に記載した手順に従って、3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 0 1 9 g 、 0 . 0 6 3 m m o l) 、 4 - (3 - (4 - クロロ - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ) プロピル) モルホリン (0 . 0 2 3 g 、 0 . 0 6 9 m m o l) 、 および触媒 DMA P から調製すると、160 (0 . 0 2 6 g 、 6 9 %) が淡い黄色の泡沫状の固体と

50

して得られた。

【 0 4 5 6 】

【 化 2 3 1 】

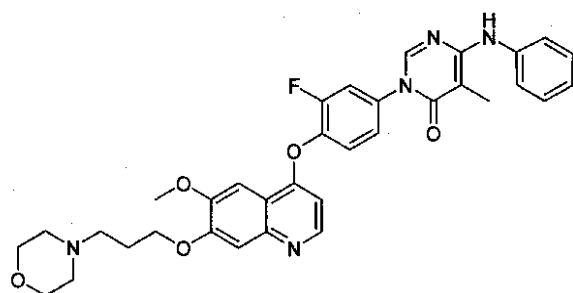
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.47-7.36 (m, 5H), 7.29 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.59 (t, 4H), 2.48 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (m, 2h). LRMS (APCI pos) m/e 594 (M+1).

(実施例 6 1)

3 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 5 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 1 6 1 の調製

【 0 4 5 7 】

【 化 2 3 2 】



工程 A : 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : ジオキサン (2 mL) および DMF (約 1 2 滴) 中の 5 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 4 9 7 mmol ; 実施例 X X 、 工程 B によって得た) と 4 - プロモ - 2 - フルオロフェノール (0 . 0 7 6 5 mL 、 0 . 7 4 5 mmol) の混合物に対して、ヨウ化銅 (I) (0 . 0 1 9 g 、 0 . 0 9 9 mmol) 、 N1 , N2 - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン (0 . 0 2 1 4 mL 、 0 . 1 9 9 mmol) 、 および K_3PO_4 (0 . 2 1 1 g 、 0 . 9 9 4 mmol) を添加した。混合物に N_2 をフラッシュし、110 で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc と NaCl 飽和水溶液との間で分配させた。相を分離させ、水相を EtOAc で再度抽出した (2 x) 。混合した有機層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、20 : 1 のジクロロメタン / MeOH で溶出させた。所望される生成物 (0 . 0 6 9 g 、 4 5 %) が茶色の固体として得られた。

【 0 4 5 8 】

【 化 2 3 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22

(s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.07-6.97 (m, 3H), 1.98 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 312 (M+1).

工程 B : 3 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 5 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 5 8 の工程 C に記載した手順に従って、3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 0 2 5 g 、 0 . 0 8 0 3 mmol) 、 4 - (3 - (4 - クロロ - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ) プロピル) モルホリン (0 . 0 2 9 8 g 、 0 . 0 8 8 3 mmol) 、 および触媒 DMA P から調製すると、161 (0 . 0 3 5 g 、

71%) が淡い黄色の泡沫状の固体として得られた。

【0459】

【化234】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

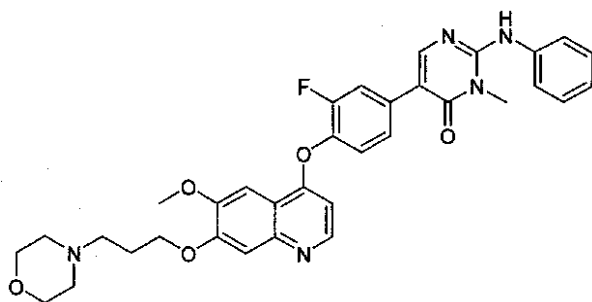
δ 8.54 (d, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 4H), 7.30 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.55 (dd, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (t, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.99 (m, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 612 (M+1).

(実施例62)

5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルアミノ)ピリミジン - 4 (3H) - オン162の調製

【0460】

【化235】



工程A：4 - メトキシ - N - フェニルピリミジン - 2 - アミンの調製：密閉したチューブの中に、2 - プロパノール (5 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - メトキシピリミジン (1.00 g、6.92 mmol) を入れた。アニリン (0.757 mL、8.30 mmol) および DIEA (1.45 mL、8.30 mmol) を添加し、反応混合物を、HPLC によって反応が完了するまで、100℃で加熱した。反応混合物を室温に冷却した。得られた濃厚な懸濁液を濾過し、エタノールで洗浄し、回収し、減圧下で乾燥させると、所望される生成物 (0.164 g) が白色固体として得られた。濾液を濃縮し、その後、EtOAc と NaCl 飽和水溶液との間で分配させた。相を分離させ、水相を EtOAc で再度抽出した (1×)。混合した有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮すると、黄色の固体が得られた。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、25 : 1 のジクロロメタン / EtOAc で溶出させた。所望される生成物 (0.548 g) が白色固体として得られた。これを濾過した生成物と混合すると、全部で 0.712 g (51%) の所望される生成物が得られた。

【0461】

【化236】

¹H-NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.27 (t, 2H), 6.94 (t, 1H), 6.28 (d, 1H), 3.91 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 202 (M+1).

工程B：2 - (フェニルアミノ)ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製：酢酸 (20 mL) 中の 4 - メトキシ - N - フェニルピリミジン - 2 - アミン (0.632 g、3.14 mmol) の溶液に対して、HBr (2.132 mL、18.84 mmol; H₂O 中の 48 wt%) を添加した。反応混合物を 90 ~ 95℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、H₂O で希釈した。反応混合物の pH を、6 M の NaOH 水溶液を用いて 5 ~ 6 の pH に調整した。これにより、固体の沈殿の形成が生じた。固体を濾過し、H₂O で洗浄し、回収し、減圧下で乾燥させると、所望される生成物 (0.553 g、94%)

が白色固体として得られた。

【 0 4 6 2 】

【 化 2 3 7 】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 10.74 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.31 (t, 2H), 7.02 (t, 1H), 5.81 (s, 1H). LRMS (ESI pos) m/e 188 (M+1).

工程 C : 3 - メチル - 2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : DMF (10 mL) 中の 2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 250 g、1 . 34 mmol) の溶液に対して、LiH (0 . 012 g、1 . 47 mmol) を添加した。反応混合物を 25 分間攪拌し、その後、ヨードメタン (0 . 166 mL、2 . 67 mmol) を添加した。反応物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を H₂O を用いてクエンチし、その後、EtOAc と飽和 NaCl 水溶液との間で分配させた。相を分離させ、水相を EtOAc で再度抽出した (1 ×)。混合した有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮すると、粗生成物が黄色の油として得られた。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、30 : 1 のジクロロメタン / メタノールで溶出させた。所望される生成物 (0 . 166 g、62 %) が白色の結晶状の固体として得られた。

【 0 4 6 3 】

【 化 2 3 8 】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, 1H), 7.46

(m, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.01 (d, 1H), 3.58 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 202 (M+1).

工程 D : 5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 0 の、CHCl₃ (5 mL) / MeOH (1 mL) 中の 3 - メチル - 2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 104 g、0 . 517 mmol) の溶液に対して、臭素 (0 . 027 mL、0 . 517 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、その後、10 % の亜硫酸水素ナトリウム水溶液を用いてクエンチした。反応混合物を EtOAc と H₂O との間で分配させた。相を分離させ、水相を EtOAc で再度抽出した (1 ×)。混合した有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮すると、所望される生成物 (0 . 145 g ; 100 %) が白色固体として得られた。これをさらに精製することなく使用した。

【 0 4 6 4 】

【 化 2 3 9 】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-

d₆) δ 8.95 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.34 (t, 2H), 7.14 (t, 1H), 3.53 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 280, 282 (M+1, Br パターン).

工程 E : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : ジオキサン (1 . 5 mL) および 2 M の Na₂CO₃ 水溶液 (1 . 5 mL) 中の 5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 145 g、0 . 518 mmol)、4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニルボロン酸 (0 . 153 g、0 . 621 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (0 . 030 g、0 . 026 mmol)、および塩化リチウム (0 . 110 g、2 . 59 mmol) の懸濁液を、100 で 20 分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、その後、EtOAc と H₂O との間で分配させた。相を分離させ、水相を EtOAc で再度抽出した (1 ×)。混合した有機層を乾燥させ (Na₂SO₄

)、濾過し、濃縮すると、粗生成物が黒色の固体として得られた。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、10:1のジクロロメタン/EtOAcで溶出させた。所望される生成物(0.133g、64%)が灰色の口状の固体として得られた。

【0465】

【化240】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.55-7.31 (m, 10H), 7.22 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.55 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 402 (M+1).

10

工程F: 5-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4(3H)-オンの調製: TFA(1.5mL)中の5-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4(3H)-オン(0.133g、0.331mmol)の溶液を40で3.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮して乾燥させ、その後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、20:1のジクロロメタン/MeOHで溶出させた。所望される生成物(0.103g、100%)が泡沫状の白色固体として得られた。

【0466】

【化241】

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 9.81 (br s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.37 (t, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.92 (t, 1H), 3.54 (s, 3H). LRMS (APCI pos) m/e 312 (M+1).

工程G: 5-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4(3H)-オンの調製: 実施例58の工程Cに記載した手順に従って、5-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4(3H)-オン(0.025g、0.0803mmol)、4-(3-(4-クロロ-6-メトキシキノリン-7-イルオキシ)プロピル)モルホリン(0.0298g、0.0883mmol)、および触媒DMA Pから調製すると、162(0.029, 59%)が淡い黄色の泡沫状の固体として得られた。

30

【0467】

【化242】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.02

(br s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 3H), 7.47-7.35 (m, 4H), 7.16 (t, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.62-3.56 (m, 7H), 2.47 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.99 (m, 2H). LRMS (APCI pos) m/e 612 (M+1).

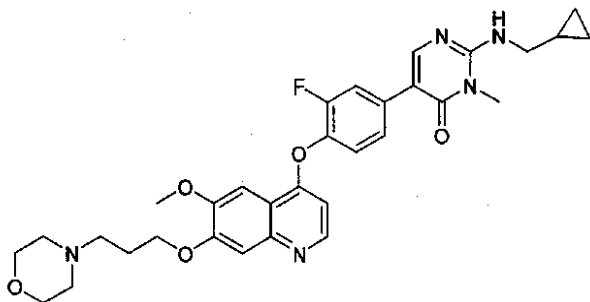
40

(実施例63)

2-(シクロプロピルメチルアミノ)-5-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン163の調製

【0468】

【化 2 4 3】



10

工程 A : 5 - ブロモ - 2 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : n - B u O H (3 m L) 中の 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 4 5 m m o l ; 実施例 5 9 、 工程 B によって得た) 、 シクロプロピルメタンアミン (0 . 0 5 1 m L 、 0 . 5 8 m m o l) 、 および NaHCO_3 (0 . 1 5 0 g 、 1 . 7 9 m m o l) の混合物を、 6 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、その後、E t O A c で希釈した。E t O A c 層を H_2O および飽和 NaCl 水溶液で洗浄した。水相を E t O A c で再度抽出した (1 x) 。混合した E t O A c 層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過し、濃縮すると、所望される生成物 (0 . 1 1 4 g 、 9 8 %) が淡い黄色の固体として得られた。これをさらに精製することなく使用した。

20

【 0 4 6 9 】

【化 2 4 4】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.19 (t,

2H), 1.12 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.24 (m, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 258, 260 (M^+ , Br パターン).

工程 B : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : ジオキサン (1 . 5 m L) および 2 M の Na_2CO_3 水溶液 (1 . 5 m L) 中の 5 - ブロモ - 2 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 1 2 g 、 0 . 4 3 4 m m o l) 、 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニルボロン酸 (0 . 1 2 8 g 、 0 . 5 2 1 m m o l) 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0 . 0 2 5 g 、 0 . 0 2 2 m m o l) 、 および塩化リチウム (0 . 0 9 2 g 、 2 . 1 7 m m o l) の懸濁液を、 1 0 0 で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、その後、E t O A c と H_2O との間で分配させた。相を分離させ、水相を E t O A c で再度抽出した (1 x) 。混合した有機層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過し、濃縮すると、粗生成物が黒色の固体として得られた。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、 1 0 : 1 のジクロロメタン / E t O A c で溶出させた。所望される生成物 (0 . 1 2 8 g 、 7 8 %) が、泡沫状の灰白色の固体として得られた。

30

【 0 4 7 0 】

【化 2 4 5】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H),

7.57 (dd, 1H), 7.49-7.31 (m, 7H), 7.19 (t, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 1.16 (m,

1H), 0.44 (m, 2H), 0.25 (m, 1H). LRMS (APCI pos) m/e 380 ($\text{M}+1$).

工程 C : 2 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : T F A (2 m L) 中の 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 2 8 g 、 0 . 3 3 7 m m o l) の溶液を 4 0 で 2 時間、および 4 5 分間攪拌した。反応混合物を濃縮して乾燥させ、その後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、 2 0 : 1 のジ

50

クロロメタン / MeOH で溶出させた。所望される生成物 (0.080 g、82%) が、無色のガラス状の固体として得られた。

【0471】

【化246】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H),

7.24 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 1.16 (m, 1H), 0.44 (m, 2H), 0.26 (m, 2H).

LRMS (ESI pos) m/e 290 (M+1).

工程 D : 2 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オンの調製 : 実施例 58 の工程 C に記載した手順に従って、2 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン (0.025 g、0.0864 mmol)、4 - (3 - (4 - クロロ - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ)プロピル)モルホリン (0.0320 g、0.0951 mmol)、および触媒 DMA P から調製すると、163 (0.030, 60%) が淡い黄色の固体として得られた。

10

【0472】

【化247】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (d,

20

1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 6.48 (dd,

1H), 4.21 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (t, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.39 (m,

4H), 1.98 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 0.46 (m, 2H), 0.28 (m, 2H). LRMS (APCI pos) m/e 590 (M+1).

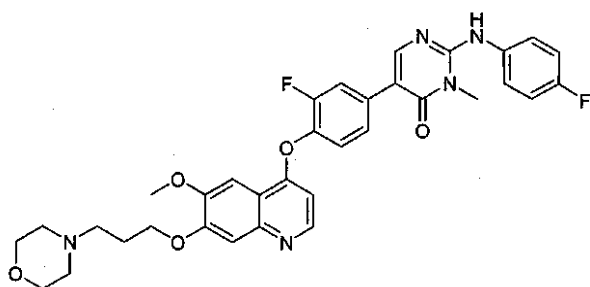
(実施例 64)

5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン 164 の調製

【0473】

【化248】

30



工程 A : 5 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オンの調製 : 実施例 63 の工程 A に記載した手順に従って、シクロプロピルメタンアミンの代わりに 4 - フルオロベンゼンアミンで置き換えることによって、5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン (0.100 g、0.45 mmol ; 実施例 59、工程 B によって得た) から調製した。所望される生成物 (0.132, 99%) が淡い黄色の固体として得られた。

40

【0474】

【化249】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H),

7.47 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 3.51 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 298, 300 (M+, Br⁻パターン).

50

工程 B : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 6 3 の工程 B に記載した手順に従って、5 - ブロモ - 2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 3 0 g 、 0 . 4 3 6 m m o l) から調製した。所望される生成物 (0 . 1 3 9 g 、 7 6 %) が、灰色 / 白色の固体として得られた。

【 0 4 7 5 】

【 化 2 5 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 3.53 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 420 (M+1).

10

工程 C : 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 6 3 の工程 C に記載した手順に従って、5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 3 9 g 、 0 . 3 3 1 m m o l) から調製した。所望される生成物 (0 . 0 8 9 g 、 8 2 %) が白色固体として得られた。

【 0 4 7 6 】

【 化 2 5 1 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H), 3.53 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 330 (M+1).

20

工程 D : 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 5 8 の工程 C に記載した手順に従って、5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニルアミノ) - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 0 2 5 g 、 0 . 0 7 5 9 m m o l) 、 4 - (3 - (4 - クロロ - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ) プロピル) モルホリン (0 . 0 2 8 1 g 、 0 . 0 8 3 5 m m o l) 、 および触媒 D M A P から調製すると、1 6 4 (0 . 0 2 6 g 、 5 4 %) が淡い黄色の固体として得られた。

30

【 0 4 7 7 】

【 化 2 5 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (br s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.44 (t, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.49 (dd, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.59 (t, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.98 (m, 2H). LRMS (APCI pos) m/e 630 (M+1).

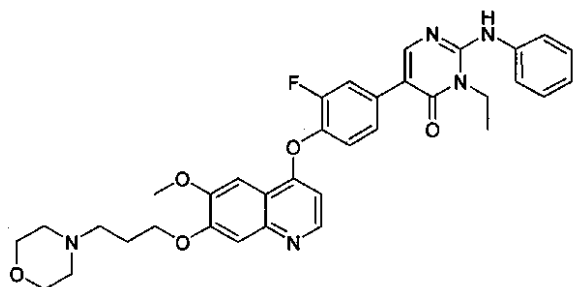
(実施例 6 5)

40

3 - エチル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オン 1 6 5 の調製

【 0 4 7 8 】

【化 2 5 3】



工程 A : 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - エチルピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 :
 実施例 5 9 の工程 B に記載した手順に従って、ヨードメタンの代わりにヨードエタンで置
 き換えることによって、5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 (3 H) - オン (1 . 0
 0 g、4 . 7 7 5 m m o l ; 実施例 5 9、工程 A によって得た) から調製した。所望され
 る生成物 (0 . 4 1 1 g、3 6 %) が、黄色の結晶状のロウ状固体として得られた。

【 0 4 7 9 】

【化 2 5 4】

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 4.16 (q, 3H), 1.25 (t, 4H). LRMS

(ESI pos) m/e 237, 239 (M+, Br パターン).

工程 B : 5 - ブロモ - 3 - エチル - 2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) -
 オンの調製 : 実施例 6 3 の工程 A に記載した手順に従って、シクロプロピルメタンアミン
 の代わりにアニリンで置き換えることによって、5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - エチルピ
 リミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 0 7 5 g、0 . 3 1 6 m m o l) から調製した。所望され
 る生成物 (0 . 0 9 1 g、9 8 %) が黄色の固体として得られた。

【 0 4 8 0 】

【化 2 5 5】

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.39-7.32 (m,
 2H), 7.16 (m, 1H), 4.19 (q, 2H), 1.23 (t, 3H). LRMS (APCI pos) m/e 294, 296 (M+, Br パターン).

工程 C : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - エチル - 2 -
 (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 6 3 の工程 B に記載し
 た手順に従って、5 - ブロモ - 3 - エチル - 2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3
 H) - オン (0 . 0 8 6 g、0 . 2 9 2 m m o l) から調製した。所望される生成物 (0
 . 0 7 3 g、6 0 %) が、白色の泡沫状の固体として得られた。

【 0 4 8 1 】

【化 2 5 6】

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,

 DMSO- d_6) δ 8.94 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.52-7.31 (m, 9H), 7.21 (t, 1H), 7.16 (t,

1H), 5.20 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 1.25 (t, 3H). LRMS (APCI pos) m/e 416 (M+1).

工程 D : 3 - エチル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - (フェニ
 ルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 6 3 の工程 C に記載した手順に
 従って、5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - エチル - 2 - (フェ
 ニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 0 7 2 g、0 . 1 7 m m o l) から調製した。所望される生成物 (0 . 0 5 6 g、1 0 0 %) が白色固体として得られた。

【 0 4 8 2 】

10

20

30

40

【化 2 5 7】

¹H-

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54-7.42 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.92 (dd, 1H), 4.22 (q, 2H), 1.25 (t, 3H). LRMS (APCI pos) m/e 326 (M+1).

10

工程 E : 3 - エチル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 5 8 の工程 C に記載した手順に従って、3 - エチル - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 0 2 5 g 、 0 . 0 7 6 8 m m o l) 、 4 - (3 - (4 - クロロ - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ) プロピル) モルホリン (0 . 0 2 8 5 g 、 0 . 0 8 4 5 m m o l) 、 および触媒 D M A P から調製すると、1 6 5 (0 . 0 1 6 g 、 3 3 %) が淡い黄色の固体として得られた。

【 0 4 8 3 】

【化 2 5 8】

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (br s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.55-7.35 (m, 7H), 7.19 (m, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.30-4.18 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.60 (t, 4H), 2.49 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 1.29 (t, 3H). LRMS (APCI pos) m/e 626 (M+1).

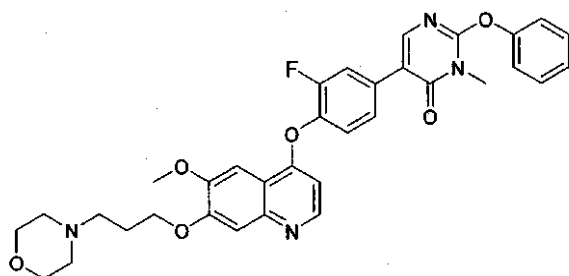
(実施例 6 6)

5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - フェノキシピリミジン - 4 (3 H) - オン 1 6 6 の調製

【 0 4 8 4 】

【化 2 5 9】

30



工程 A : 5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - フェノキシピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 6 3 の工程 A に記載した手順に従って、シクロプロピルメタンアミンの代わりにフェノールで置き換えることによって、5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 0 7 5 g 、 0 . 3 3 6 m m o l ; 実施例 5 9 、 工程 B によって得た) から調製した。所望される生成物 (0 . 0 5 8 、 6 2 %) が白色固体として得られた。

40

【 0 4 8 5 】

【化 2 6 0】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 3.54 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 281, 283 (M⁺, Br⁻パターン).

50

工程 B : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - フェノキシピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 6 3 の工程 B に記載した手順に

従って、5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - フェノキシピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 0 5 6 g、0 . 1 9 9 m m o l) から調製した。所望される生成物 (0 . 0 7 9 g、9 9 %) が、灰色 / 白色の固体として得られた。

【 0 4 8 6 】

【 化 2 6 1 】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-

d₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.51-7.29 (m, 11H), 7.26 (t, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.57 (s, 3H).

LRMS (ESI pos) m/e 403 (M+1).

工程 C : 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 2 - フェノキシ
シピリミジン - 4 (3 H) - オンの調製 : 実施例 6 3 の工程 C に記載した手順に従って、
5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - フェノキシ
ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 0 7 8 g、0 . 1 9 m m o l) から調製した。所望
される生成物 (0 . 0 6 5 g、8 2 %) が淡い黄色の泡沫状の固体として得られた。

【 0 4 8 7 】

【 化 2 6 2 】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.35-7.26 (m,

4H), 6.95 (dd, 1H), 3.56 (s, 3H). LRMS (APCI pos) m/e 313 (M+1).

工程 D : 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ)
キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - フェノキシピリミジン - 4
(3 H) - オンの調製 : 実施例 5 8 の工程 C に記載した手順に従って、5 - (3 - フルオ
ロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 2 - フェノキシピリミジン - 4 (3 H) -
オン (0 . 0 2 9 g、0 . 0 8 6 m m o l)、4 - (3 - (4 - クロロ - 6 - メトキシキ
ノリン - 7 - イルオキシ) プロピル) モルホリン (0 . 0 2 4 7 g、0 . 0 7 3 3 m m o
l)、および触媒 D M A P から調製すると、1 6 6 (0 . 0 3 0 g、6 6 %) が、淡い黄
色の泡沫状の固体として得られた。

【 0 4 8 8 】

【 化 2 6 3 】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (d,

1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.37-7.31 (m,

3H), 6.51 (dd, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.59 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.39 (m,

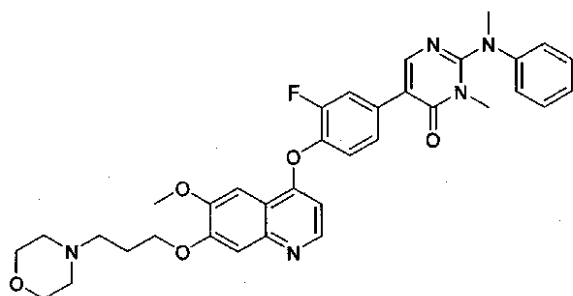
4H), 1.98 (m, 2H). LRMS (APCI pos) m/e 613 (M+1).

(実施例 6 7)

5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ) キノリ
ン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - (メチル (フェニル) アミノ) ピリ
ミジン - 4 (3 H) - オン 1 6 7 の調製

【 0 4 8 9 】

【 化 2 6 4 】



10

20

30

40

50

工程 A : 5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - (メチル(フェニル)アミノ)ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製 : 実施例 63 の工程 A に記載した手順に従って、シクロプロピルメタンアミンの代わりに N - メチルアニリンで置き換えることによって、5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - メチルピリミジン - 4 (3H) - オン (0.100 g、0.448 mmol ; 実施例 59、工程 B によって得た) から調製した。所望される生成物 (0.085, 65%) が白色固体として得られた。

【0490】

【化265】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s,

10

1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.92 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 294, 296 (M^+ , Br パターン).

工程 B : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (メチル(フェニル)アミノ)ピリミジン - 4 (3H) - オン : 実施例 63 の工程 B に記載した手順に従って、5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - (メチル(フェニル)アミノ)ピリミジン - 4 (3H) - オン (0.083 g、0.282 mmol) から調製した。所望される生成物 (0.109 g、93%) が淡い黄色の固体として得られた。

【0491】

【化266】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.53-7.32 (m, 8H),

20

7.27 (t, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.96 (s, 3H). LRMS (APCI pos) m/e 416 ($M+1$).

工程 C : 5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 2 - (メチル(フェニル)アミノ)ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製 : 実施例 63 の工程 C に記載した手順に従って、5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (メチル(フェニル)アミノ)ピリミジン - 4 (3H) - オン (0.109 g、0.262 mmol) から調製した。所望される生成物 (0.082 g、71%) が、淡い黄色の泡沫状の固体として得られた。

【0492】

【化267】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H),

30

7.58 (dd, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.97 (dd, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.97 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 326 ($M+1$).

工程 D : 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 3 - メチル - 2 - (メチル(フェニル)アミノ)ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製 : 実施例 58 の工程 C に記載した手順に従って、5 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - メチル - 2 - (メチル(フェニル)アミノ)ピリミジン - 4 (3H) - オン (0.025 g、0.078 mmol)、4 - (3 - (4 - クロロ - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ)プロピル)モルホリン (0.025 g、0.074 mmol)、および触媒 DMAP から調製すると、167 (0.021, 45%) が淡い黄色の泡沫状の固体として得られた。

40

【0493】

【化 2 6 8】

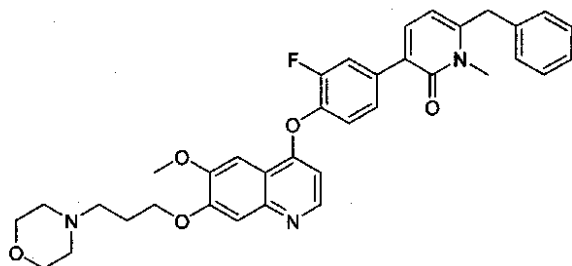
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8.50 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 7.18-7.33 (m, 2H), 6.51 (dd, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (t, 4H), 3.40 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.99 (m, 2H). LRMS (APCI pos) m/e 626 ($M+1$).

(実施例 6 8)

6 - ベンジル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン 1 6 8 の調製

【 0 4 9 4 】

【化 2 6 9】



工程 A : 6 - クロロ - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オンの調製 : アセトン (3 5 0 mL) 中の 6 - クロロピリジン - 2 - オール (1 0 . 0 0 g 、 7 7 . 1 9 mmol) の溶液に対して、 K_2CO_3 (3 7 . 3 4 g 、 2 7 0 . 2 mmol) およびヨードメタン (1 7 . 3 7 mL 、 2 7 0 . 2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、16 時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、 K_2CO_3 を濾過して取り出し (filtered off) 、アセトンで洗浄した。その後、濾液を濃縮し、残渣を、 H_2O と CH_2Cl_2 との間で分配させた。相を分離させ、水相を CH_2Cl_2 で再度抽出した (1 x) 。混合した CH_2Cl_2 層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過し、濃縮すると、黄色の油が得られた。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、10 : 1 の CH_2Cl_2 / EtOAc で溶出させた。所望される生成物 (7 . 3 8 g 、 6 7 %) が白色固体として得られた。

【 0 4 9 5 】

【化 2 7 0】

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23(dd, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.30 (m, 1H), 3.69 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 144 ($M+1$).

工程 B : 6 - ベンジル - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オンの調製 : THF (8 mL) 中の 6 - クロロ - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 2 0 0 g 、 1 . 3 9 mmol) と $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0 . 0 4 9 g 、 0 . 0 7 0 mmol) の混合物に、 N_2 をスパージした。臭化ベンジル亜鉛 (II) (3 . 0 6 mL 、 1 . 5 3 mmol ; THF 中の 0 . 5 M の溶液) を添加し、反応混合物を、還流させながら 1 時間攪拌した。その後、16 時間室温においた。反応混合物を H_2O と EtOAc との間で分配させた。相を分離させ、水相を EtOAc で再度抽出した (1 x) 。混合した EtOAc 層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過し、濃縮すると、黄色の油が得られた。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、20 : 1 の CH_2Cl_2 / MeOH で溶出させた。所望される生成物 (0 . 1 4 4 g 、 5 2 %) が黄色の油として得られた。これを、減圧下で結晶化させるとロウ状の固体が得られた。

【 0 4 9 6 】

【化 2 7 1】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.31 (m, 3H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 6.53 (dd, 1H), 5.99 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.43 (s, 3H). LRMS (APCI pos) m/e 200 (M+1).

工程 C : 6 - ベンジル - 3 - ブロモ - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オンの調製 : CHCl_3 (5 mL) 中の 6 - ベンジル - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 1 4 4 g 、 0 . 7 2 3 mmol) の溶液に対して、 Br_2 (0 . 0 3 7 mL 、 0 . 7 2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、10 % の亜硫酸水素ナトリウム溶液を用いてクエンチした。反応混合物を EtOAc と H_2O との間で分配させた。相を分離させ、水相を EtOAc で再度抽出した (1 x) 。混合した有機層を乾燥させ (Na_2SO_4) 、濾過し、濃縮すると、黄色の油が得られた。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、20 : 1 の CH_2Cl_2 / EtOAc で溶出させた。所望される生成物 (0 . 0 8 7 g 、 4 3 %) が黄色のゴム状物質として得られた。

【 0 4 9 7 】

【化 2 7 2】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.31 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.50 (s, 3H). LRMS (APCI pos) m/e 278, 280 (M+, Br バターン).

工程 D : 6 - ベンジル - 3 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オンの調製 : 実施例 6 3 の工程 B に記載した手順に従って、6 - ベンジル - 3 - ブロモ - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 0 8 7 g 、 0 . 3 1 3 mmol) から調製した。所望される生成物 (0 . 0 7 1 g 、 5 7 %) が黄色のゴム状物質として得られた。これを減圧下で結晶化させると、ロウ状の固体が得られた。

【 0 4 9 8 】

【化 2 7 3】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (dd, 1H), 7.48-7.27 (m, 10H), 7.17 (m, 2H), 7.00 (t, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.49 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 400 (M+1).

工程 E : 6 - ベンジル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン : 実施例 6 3 の工程 C に記載した手順に従って、6 - ベンジル - 3 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 0 7 1 g 、 0 . 1 8 mmol) から調製した。所望される生成物 (0 . 0 4 7 g 、 8 5 %) が淡い黄色の泡沫状の固体として得られた。

【 0 4 9 9 】

【化 2 7 4】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.93 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.42 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 310 (M+1).

工程 F : 6 - ベンジル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オンの調製 : 実施例 5 8 の工程 C に記載した手順に従って、6 - ベンジル - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (0

10

20

30

40

50

・ 0.27 g、0.087 mmol)、4-(3-(4-クロロ-6-メトキシキノリン-7-イルオキシ)プロピル)モルホリン(0.032 g、0.096 mmol)、および触媒DMA Pから調製すると、168(0.037 g、70%)が淡い黄色の泡沫状の固体として得られた。

【0500】

【化275】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.33-7.24 (m, 3H), 6.50 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (t, 4H), 3.47 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.98 (m, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 610 (M+1).

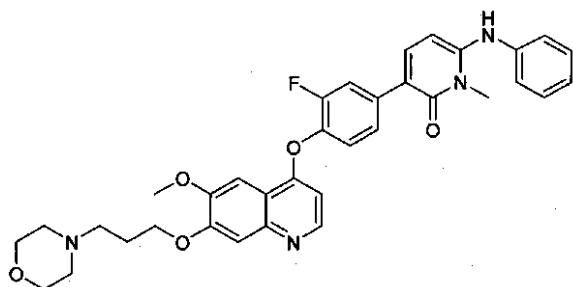
10

(実施例69)

3-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-1-メチル-6-(フェニルアミノ)ピリジン-2(1H)-オン169の調製

【0501】

【化276】



20

工程A: 3-プロモ-6-クロロ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンの調製: DMF(15 mL)中の6-クロロ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(0.500 g、3.48 mmol; 実施例68、工程Aによって得た)の溶液に対して、N-プロモスクシンイミド(0.620 g、3.48 mmol)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、その後、10%の亜硫酸水素ナトリウム溶液を用いてクエンチした。反応混合物をEtOAcとH₂Oとの間で分配させた。相を分離させ、水相をEtOAcで再度抽出した(1×)。混合した有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮すると、黄色の油が得られた。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、20:1のCH₂Cl₂/EtOAcで溶出させた。所望される生成物(0.424 g、55%)が白色の結晶状の固体として得られた。

30

【0502】

【化277】

¹H-NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 7.90 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 3.63 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 222, 224 (M⁺, Br

40

パターン).

5-プロモ-6-クロロ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(0.233 g、30%)もまた、白色の結晶状固体として単離された。

【0503】

【化278】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 3.61 (s, 3H).

工程B: 3-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニル)-6-クロロ-1-

50

メチルピリジン - 2 (1 H) - オンの調製：実施例 6 3 の工程 B に記載した手順に従って、3 - プロモ - 6 - クロロ - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 0 5 0 g、0 . 2 2 5 m m o l) から調製した。所望される生成物 (0 . 0 5 9 g、7 6 %) が、淡い黄色の口ウ状の結晶固体として得られた。

【 0 5 0 4 】

【 化 2 7 9 】

¹H-NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 7.68-7.62 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.44-7.32 (m, 3H), 7.26 (t, 1H), 6.60

(d, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.64 (s, 3H). LRMS (ESI pos) m/e 344 (M+1).

10

工程 C：3 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリジン - 2 (1 H) - オンの調製：- 7 8 で、THF (1 m L) 中のアニリン (0 . 0 1 8 m L、0 . 2 0 3 m m o l) の溶液に対して、LiHMDS (0 . 2 0 3 m L、0 . 2 0 3 m m o l ; ヘキサン中の 1 M の溶液) を一滴ずつ加えた。添加が完了した後、反応混合物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。その後、3 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 6 - クロロ - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 0 5 8 g、0 . 1 6 9 m m o l) を、THF (1 m L) 中の溶液として一滴ずつ添加した。反応混合物を - 7 8 で攪拌し、室温にまでゆっくりと温め、1 6 時間攪拌した。反応混合物を H₂O で急冷し、その後、EtOAc と H₂O との間で分配させた。相を分離させ、水相を EtOAc で再度抽出した (1 x)。混合した有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、2 0 : 1 の CH₂Cl₂ / EtOAc で溶出させると、所望される生成物が得られた。

20

【 0 5 0 5 】

工程 D：3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリジン - 2 (1 H) - オンの調製：表題化合物を、実施例 6 3 の工程 C に記載した手順に従って、3 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリジン - 2 (1 H) - オンから調製した。

【 0 5 0 6 】

工程 E：3 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 1 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリジン - 2 (1 H) - オンの調製：化合物 1 6 9 を、実施例 5 8 の工程 C に記載した手順に従って、3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - メチル - 6 - (フェニルアミノ) ピリジン - 2 (1 H) - オン、4 - (3 - (4 - クロロ - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ) プロピル) モルホリン、および触媒 DMA P から調製した。

30

【 0 5 0 7 】

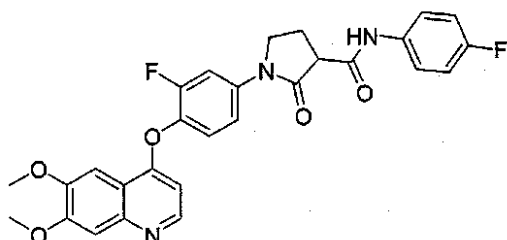
(実施例 7 0)

1 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキシピロロジン - 3 - カルボキサミド 1 7 0 の調製

40

【 0 5 0 8 】

【 化 2 8 0 】



工程 A：エチル 1 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フ

50

ルオロフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキシレートの調製: 4 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 6, 7 - ジメトキシキノリン (0.172 g, 0.19 mmol、実施例 34)、エチル 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキシレート (0.025 g, 0.16 mmol)、(1R, 2R) - シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (0.011 g, 0.60 mmol)、CuI (0.009 g, 0.30 mmol)、および K_3PO_4 (0.068 g, 0.32 mmol) の混合物を、ジオキサン (4 mL) を含む密閉したバイアルの中に入れた。その後、反応混合物に窒素をフラッシュし、キャップし、110 の油浴に入れ、20 時間攪拌した。反応物を室温にまで冷却したあと、混合物を EtOAc を用いてセライトのパッドを通して濾過した。溶媒の蒸発の後、粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 1.5% の MeOH) によって精製すると、7.7 mg (11%) の所望される生成物が得られた。LRMS (ESI pos) m/e 455.2 (M+1)。

10

【0509】

工程 B: 1 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸の調製: LiOH (0.034 mL, 0.034 mmol、 H_2O 中の 1.0 M) を、室温で、2 mL (4:1 の THF: MeOH の割合) 中のエチル 1 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキシレートの溶液に添加し、1 時間攪拌した。反応混合物を、1 N の HCl 水溶液を用いて pH 1 になるように酸性化させ、水 (5 mL) で処理し、EtOAc で抽出し、食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上

20

【0510】

工程 C: 1 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミドの調製: EDCI (6.7 mg, 0.035 mmol) を、DMF (2 mL) 中の 1 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸 (5.0 mg, 0.012 mmol) および HOBt (4.8 mg, 0.035 mmol) の混合物に対して添加し、室温で 30 分間攪拌した。その後、4 - フルオロアニリン (2.6 mg, 0.023 mmol) を、続いて、Et₃N (0.005 mL, 0.035 mmol) を添加した。3 日間の攪拌の後、反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液、および食塩水で洗浄した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗物質が得られた。これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 1% の MeOH) によって精製すると、0.9 mg (15%) の 170 が得られた。

30

【0511】

【化 281】

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.02 (s, 6H), 3.99 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.51 (m, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -120.6, -129.8. LRMS (ESI pos) m/e 520 (M+1).

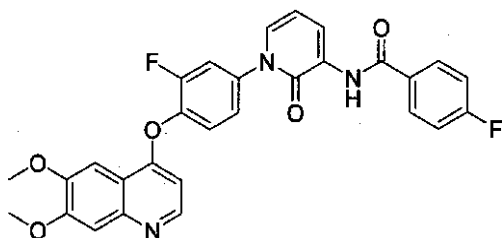
40

(実施例 71)

N - (1 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロベンズアミド 171 の調製

【0512】

【化 2 8 2】



工程 A : 4 - フルオロ - N - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) ベンズアミドの調製 : EDCI (0 . 5 2 g , 2 . 7 0 m m o l) を、DMF (5 m L) 中の 4 - フルオロ安息香酸 (0 . 2 5 g , 1 . 8 0 m m o l) と H O B t (0 . 3 7 g , 2 . 7 0 m m o l) の混合物に対して添加し、室温で 3 0 分間攪拌した。3 - アミノピリジン - 2 (1 H) - オン (0 . 1 0 g , 0 . 9 1 m m o l) を、続いて、E t ₃ N (0 . 3 8 m L , 2 . 7 0 m m o l) を添加した。1 7 時間の攪拌の後、反応混合物を E t O A c で希釈し、飽和 N H ₄ C l 水溶液、飽和 N a H C O ₃ 水溶液、および食塩水で洗浄した。有機層を M g S O ₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗物質が得られた。これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ 中の 1 % M e O H) によって精製すると、0 . 1 1 g (5 2 %) の所望される生成物が得られた。

【 0 5 1 3 】

【化 2 8 3】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.62 (br. s, 1H), 9.03 (br. s, 1H),

8.63 (dd, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.19 (t, 2H), 7.11 (dd, 1H), 6.41 (t, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz,

CD₃OD) δ -107.4. LRMS (ESI pos) m/e 233 (M+1).

工程 B : N - (1 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロベンズアミドの調製 : 4 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (6 0 m g , 0 . 1 5 8 m m o l , 実施例 3 4)、4 - フルオロ - N - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (3 5 m g , 0 . 1 5 1 m m o l)、(1 R , 2 R) - シクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン (6 . 9 m g , 0 . 0 6 0 m m o l)、C u I (5 . 7 m g , 0 . 0 3 0 m m o l)、および K ₃ P O ₄ (6 4 m g , 0 . 3 0 m m o l) の混合物を、ジオキサン (3 m L) を含む密閉したバイアルに入れた。その後、反応混合物に窒素をフラッシュし、キャップし、1 1 0 の油浴に入れ、1 7 時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、混合物を、E t O A c を用いてセライトのパッドを通して濾過した。溶媒の蒸発の後、粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ 中の 1 % の M e O H、その後、1 0 0 % の E t ₂ O から 3 : 1 の E t ₂ O : E t O A c) によって精製すると、1 4 . 2 m g (1 8 %) の 1 7 1 が得られた。

【 0 5 1 4 】

【化 2 8 4】

¹H-NMR (400

MHz, CD₃OD) δ 9.21 (br. s, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.56 (d, 1H), 6.47 (t, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.07 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -107.1, -125.8. LRMS (ESI pos) m/e 530 (M+1).

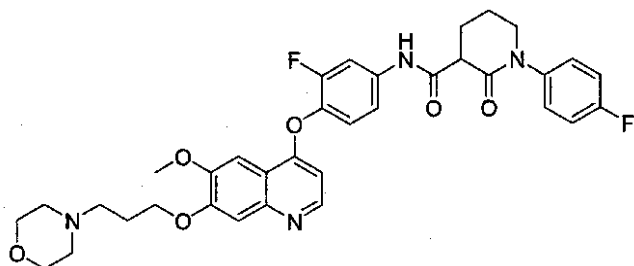
(実施例 7 2)

N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソピペリジ

ン - 3 - カルボキサミド 172 の調製

【0515】

【化285】



10

工程 A : エチル 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキシピペリジン - 3 - カルボキシレートの調製 : 1 - フルオロ - 4 - ヨードベンゼン (1 . 95 g , 8 . 76 mmol) 、エチル 2 - オキシピペリジン - 3 - カルボキシレート (1 . 0 g , 5 . 84 mmol) 、 (1 R , 2 R) - シクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン (0 . 27 g , 2 . 34 mmol) 、 CuI (0 . 22 g , 1 . 17 mmol) 、および K_3PO_4 (2 . 48 g , 11 . 68 mmol) の混合物を、ジオキサン (20 mL) を含む密閉したバイアルに入れた。その後、反応混合物に窒素をフラッシュし、キャップし、110 の油浴に入れ、15 時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、混合物を EtOAc を用いてセライトのパッドを通して濾過した。溶媒の蒸発の後、粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (2 : 1 = CH_2Cl_2 : Et₂O) によって精製すると、1 . 067 g (69 %) の所望される生成物が得られた。

20

【0516】

【化286】

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.57 (t, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.31 (t, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -115.4. LRMS (ESI pos) m/e 266 (M+1).

工程 B : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキシピペリジン - 3 - カルボン酸の調製 : LiOH (0 . 87 mL , 0 . 87 mmol , H_2O 中の 1 . 0 M) を、室温で 1 時間かけて、THF (3 mL) と MeOH (1 mL) の混合物中のエチル 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキシピペリジン - 3 - カルボキシレートの溶液に添加した。反応混合物を 1 N の HCl 水溶液 (0 . 9 mL) を用いて pH 1 になるように酸性化させ、その後、濃縮すると所望される生成物の塩が得られた。

30

【0517】

【化287】

 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD)

δ 7.31 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.54 (t, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.99 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -117.3. LRMS (ESI neg) m/e 236 (M-1).

40

工程 C : 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - メトキシキノリンの調製 : 窒素下、室温で、30 mL の 1 : 1 の CH_3CN : DMF 中の 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - オール (WO2005/030140 の方法に従って調製した) (2 . 81 g , 10 mmol) の撹拌溶液に対して、炭酸セシウム (6 . 52 g , 20 mmol) を添加した。30 分後、1 , 2 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゼン (1 . 22 mL , 11 mmol) を添加した。3 時間後、反応物を、ロータリーエバポレーターによって部分的に濃縮し、その後、60 mL の EtOAc で稀釈し、4 x 50 mL の食塩水 / H_2O 混合物で洗浄した。有機物を乾燥させ ($MgSO_4$) 、濾過し、濃縮すると残渣が得られた。これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (2 : 3 の EtOAc / ヘキサン) によって精製した。生成物を含む画分をブー

50

ルし、濃縮すると、茶色の固体 (1 . 5 6 g 、 3 7 %) が得られた。

【 0 5 1 8 】

【 化 2 8 8 】

^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.04 (s, 3H).

工程 D : 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - メトキシキノリン - 7 - オールの調製 : 室温、乾燥チューブ下で、7 - (ベンジルオキシ) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - メトキシキノリン (1 . 5 6 g 、 3 . 7 1 mmol) の溶液を、11 mL の、酢酸中の 33 % w t の HBr の中で攪拌した。4 時間後、反応物を 100 mL の Et_2O で希釈し、濾過した。単離された黄褐色の固体を Et_2O で洗浄し、その後、高減圧下で乾燥させると、1 . 4 5 g (89 %) の HBr 塩が得られた。この物質を、100 mL の 4 : 1 の CH_2Cl_2 : MeOH 中の懸濁液として攪拌した。100 mL の H_2O を添加し、その後、固体の NaHCO_3 を、pH = 7 になるまで添加した。さらに MeOH を、混合液が 2 相溶液になるまで添加した。有機物を単離し、水相を 2 \times 50 mL の CH_2Cl_2 で抽出した。混合した有機物を乾燥させ (MgSO_4) 、濾過し、濃縮すると、黄色の固体 (1 . 0 8 g 、 88 %) が得られた。

10

【 0 5 1 9 】

【 化 2 8 9 】

20

HBr 塩 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 8.60 (d, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.80

(s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.76 (dd, 1H), 4.13 (s, 3H).

工程 E : 4 - (3 - (4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ) プロピル) モルホリンの調製 : 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - メトキシキノリン - 7 - オールの攪拌懸濁液に対して : 室温、窒素下で、9 . 2 mL の CH_2Cl_2 中の 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - メトキシキノリン (610 mg 、 1 . 85 mmol) の溶液に、3 - モルホリノプロパン - 1 -オール (307 μL 、 2 . 22 mmol) 、続いて、トリフェニルホスフィン (775 mg 、 2 . 96 mmol) 、最後に DEAD (465 μL 、 2 . 96 mmol) を添加した。一晩の攪拌の後、反応物をロータリーエバポレーターによって濃縮して残渣とし、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (9 / 1 の EtOAc / MeOH) によって直接精製した。生成物を含む画分をプールし、濃縮すると、黄色の固体 (650 mg 、 77 %) が得られた。

30

【 0 5 2 0 】

【 化 2 9 0 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.14

(m, 1H), 7.48

(s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.29 (dd, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 2.58

40

(dd, 2H), 2.49 (br m, 4H), 2.14 (m, 2H).

工程 F : 3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) アニリンの調製 : 4 - (3 - (4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ) プロピル) モルホリン (620 mg 、 1 . 36 mmol) の溶液を、250 mL のパールボトルの中で、75 mL の 95 % の EtOH および 75 mL の EtOAc の中で形成させた。パールマン触媒 (20 w t % 、 95 mg 、 0 . 14 g / atom のパラジウム) を添加し、反応物を、水素ガスを用いて、真空 / パージサイクル (vacuum / purge cycle) を 3 回通過させ、その後、50 psi の水素下で維持し、一晩、震盪させた。反応物を 95 % の EtOH

50

を用いて G F / F 濾紙を通過させて濾過し、濃縮すると、黄色の発泡体を得られた。

【 0 5 2 1 】

【 化 2 9 1 】

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.49 (br m, 4H), 2.13 (m, 2H).

工程 G : N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソピペリジン - 3 - カルボキサミドの調製 : E D C I (2 9 . 6 m g 、 0 . 1 5 4 m m o l) を、 D M F (2 m L) 中の 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 5 . 3 m g 、 0 . 0 6 4 m m o l) と H O B t (2 0 . 9 m g 、 0 . 1 5 4 m m o l) の混合物に対して添加し、室温で 3 0 分間攪拌した。3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) アニリン (1 1 m g 、 0 . 0 2 6 m m o l) を、続いて、E t ₃ N (0 . 0 2 2 m L 、 0 . 1 5 4 m m o l) を添加した。17 時間の攪拌の後、反応混合物を E t O A c で希釈し、飽和 N H ₄ C l 、飽和 N a H C O ₃ 水溶液、および食塩水で洗浄した。有機層を M g S O ₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると粗物質を得られた。これを、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ 中の 7 % の M e O H) によって精製すると、4 . 9 m g (2 9 %) の 1 7 2 が得られた。

10

20

【 0 5 2 2 】

【 化 2 9 2 】

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.16 (t, 2H), 6.49 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.65 – 3.78 (m, 7H), 2.64 (t, 2H), 2.54 (m, 3H), 2.0 – 2.32 (m, 7H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -117.2. LRMS (ESI pos) m/e 647 (M+1).

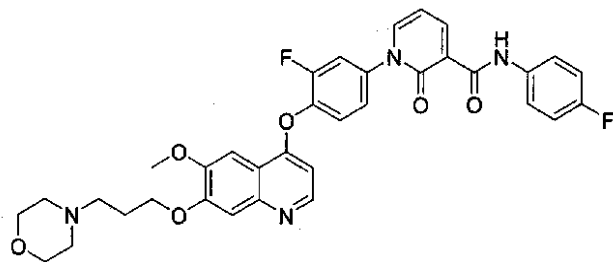
30

(実施例 7 3)

1 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド 1 7 3 の調製

【 0 5 2 3 】

【 化 2 9 3 】



40

工程 A : メチル 1 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート の調製 : 室温で、T H F (2 m L) と D M F (0 . 5 m L) の混合物中の、メチル 2 - オキソ - 2 H - ピラン - 3 - カルボキシレート (9 . 7 m g 、 0 . 0 4 2 m m o l) の溶液に対して、3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モ

50

ルホリノプロボキシ)キノリン-4-イルオキシ)アニリン(実施例72、工程C~Fに従って調製した)(18mg、0.042mmol)を添加し、反応混合物を2.5時間攪拌した。Michael付加によって形成されたアニリン付加中間体に対して、室温で、インサイチュEDCI(13mg、0.066mmol)とDMAP(0.57mg、0.0047mmol)を添加した。反応混合物を室温で5日間攪拌した。反応混合物に、1NのNaHCO₃を加え、EtOAcで抽出し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮すると、粗物質が得られた。これを、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の10%のMeOH)によって精製すると、3.5mg(13%)の所望される生成物が得られた。

【0524】

10

【化294】

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.65

(s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.57 (t, 1H), 4.27 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.87 (s,

3H), 3.75 (t, 4H), 2.74 (t, 2H), 2.64 (m, 4H), 2.17 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -

129.1. LRMS (ESI pos) m/e 564 (M+1).

工程B: 1-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロボキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の調製: LiOH(0.012mL、0.012mmol、H₂O中の1.0M)を、THF(1.5mL)とMeOH(0.5mL)の混合物中のメチル1-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロボキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレート

20

の溶液に対して、室温で6時間かけて添加した。反応混合物を1NのHCl水溶液(0.012mL)を用いてpH1になるまで酸性化させ、その後、濃縮すると、所望される生成物の塩が得られた。LRMS(ESI pos) m/e 550 (M+1)。

【0525】

工程C: 1-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロボキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドの調製: EDCI(3.6mg、0.019mmol)を、DMF(0.5mL)中の1-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロボキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(3.4mg、0.0062mmol)とHOBt(2.5mg、0.019mmol)混合物に対して添加し、室温で1時間攪拌した。4-フルオロアニリン(2.1mg、0.019mmol)を、続いて、Et₃N(1.9mg、0.019mmol)を添加した。17時間の攪拌の後、反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、食塩水で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗物質が得られた。これを、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の5%のMeOH)によって精製すると、0.7mg(18%)の173が得られた。LRMS(ESI

30

40

pos) m/e 643 (M+1)。

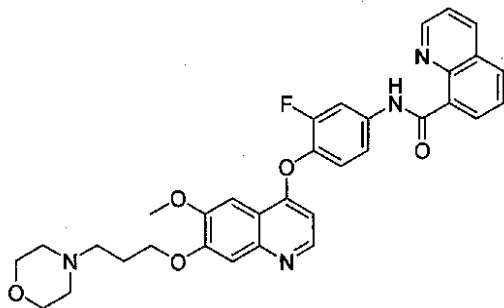
【0526】

(実施例74)

N-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロボキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)キノリン-8-カルボキサミド174の調製

【0527】

【化 2 9 5】



10

EDCI (27 mg、0.14 mmol) を、DMF (2 mL) 中のキノリン - 8 - カルボン酸 (8.1 mg、0.047 mmol) と HOBt (19 mg、0.14 mmol) の混合物に対して添加し、室温で 1 時間攪拌した。3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)アニリン (実施例 7 2、工程 C ~ F において調製した) (10 mg、0.023 mmol) を、続いて、Et₃N (0.020 mL、0.14 mmol) を添加した。17 時間の攪拌の後、反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液、食塩水で洗浄した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、粗物質が得られた。これを、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 5 % の MeOH) によって精製すると、9.6 mg (70 %) の 174 が得られた。

20

【0528】

【化 2 9 6】

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD/CDCl₃) δ 9.11 (dd, 1H), 8.83 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.39 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.27 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.75 (t, 4H), 2.66 (t, 2H), 2.56 (m, 4H), 2.15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD/CDCl₃) δ -129.0. LRMS (ESI pos) m/e 583 (M+1).

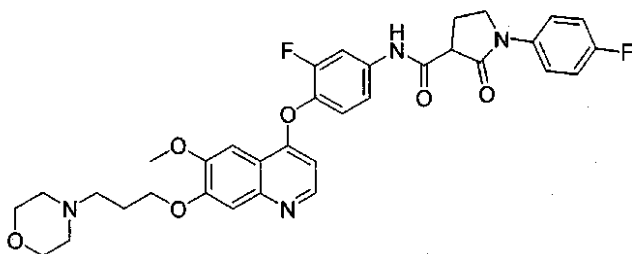
(実施例 7 5)

N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - カルボキサミド 175 の調製

30

【0529】

【化 2 9 7】



40

EDCI (67 mg、0.35 mmol) を、DMF (3 mL) 中の 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - カルボン酸 (31 mg、0.14 mmol) と HOBt (47 mg、0.35 mmol) の混合物に対して添加し、室温で 30 分間攪拌した。3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)アニリン (実施例 7 2、工程 C - F において調製した) (30 mg、0.070 mmol) を、続いて、Et₃N (0.049 mL、0.35 mmol) を添加した。2 時間の攪拌の後、反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液、食塩水で洗浄した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧

50

下で濃縮すると、粗物質が得られた。これを、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 中の 7 % の MeOH ）によって精製すると、29 mg（65 %）の 175 が得られた。

【0530】

【化298】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.85 (s,

1H), 8.48 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.13 (t, 2H), 6.39 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.72 (m, 5H), 2.71 (m, 1H), 2.58 (m, 3H), 2.49 (m, 4H), 2.14 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -115.9, -127.1. LRMS (ESI pos) m/e 633 ($\text{M}+1$).

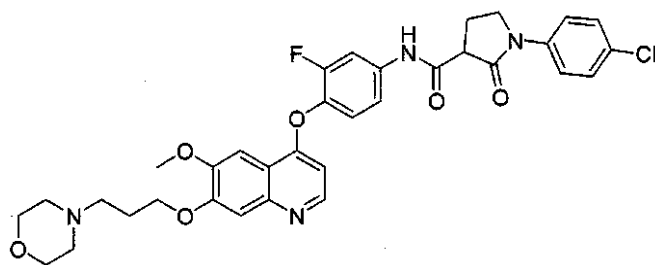
10

（実施例 76）

1 - (4 - クロロフェニル) - N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド 176 の調製

【0531】

【化299】



20

実施例 75 の手順に従って、3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)アニリン（実施例 72、工程 C ~ F において調製した）と 1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 中の 5 % の MeOH ）によって精製すると、25 mg（55 %）の 176 が得られた。

30

【0532】

【化300】

$^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ 9.85 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.73 (m, 5H), 2.71 (m, 1H), 2.58 (m, 3H), 2.49 (m, 4H), 2.13 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -127.0. LRMS (ESI pos) m/e 649, 650 (M^+ , Cl⁻パターン).

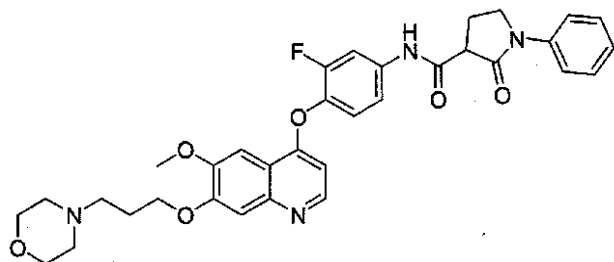
40

（実施例 77）

N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルピロリジン - 3 - カルボキサミド 177 の調製

【0533】

【化 3 0 1】



実施例 75 の手順に従って、3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) アニリン (実施例 72、工程 C ~ F において調製した) と 2 - オキソ - 1 - フェニルピロリジン - 3 - カルボン酸から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 7 % の MeOH) によって精製すると、6.5 mg (5 %) の 177 が得られた。

【 0 5 3 4 】

【化 3 0 2】

 $^1\text{H-NMR}$ (400

MHz, CD_3OD) δ 8.42 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.40 (m, 5H), 7.22 (t, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 4.0

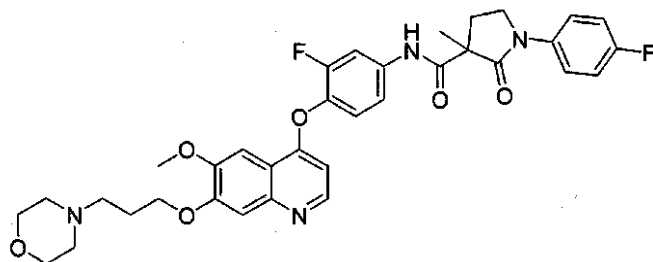
(m, 5H), 3.72 (t, 4H), 2.64 (t, 2H), 2.54 (m, 6H), 2.13 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -130.1. LRMS (ESI neg) m/e 613 (M-1).

(実施例 78)

N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド 178 の調製

【 0 5 3 5 】

【化 3 0 3】



工程 A : メチル 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキシレートの調製 : Et_2O (6 mL)、 MeOH (2 mL)、および THF (2 mL) の混合物中の 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸 (0.20 g、0.90 mmol) の溶液に対して、(ジアゾメチル) トリメチルシラン (1.1 mL、2.0 M) を、0 で添加した。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌し、 AcOH でクエンチし、 EtOAc で希釈した。有機層を、水、 NaHCO_3 溶液 (2 x)、食塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、所望される生成物 (0.206 g、98 %) が得られた。LRMS (ESI pos) m/e 238 (M + 1)。

【 0 5 3 6 】

工程 B : メチル 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキシレートの調製 : LiH (13.8 mg、1.737 mmol) を、 DMF (5 mL) 中のメチル 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カル

ボキシレート (0.206 g、0.868 mmol) の溶液に対して、0 で添加した。30 分間の攪拌の後、ヨードメタン (0.16 mL、2.61 mmol) を、0 で反応混合物に添加し、その後、反応物を室温に温めた。反応混合物を 17 時間攪拌し、40 で 3 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を EtOAc で処理し、氷水でクエンチし、EtOAc で抽出し、食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、粗物質が得られた。これを、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (19 : 1 の CH₂Cl₂ / EtOAc) によって精製すると、0.149 g (68%) の所望される生成物が得られた。

【0537】

【化304】

10

¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.55 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -117.6. LRMS (ESI pos) m/e 252 (M+1).

工程 C : 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸の調製 : LiOH (1.2 mL、1.19 mmol、H₂O 中の 1.0 M) を、THF (4.5 mL) と MeOH (1.5 mL) の混合物中のメチル 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキシレート (0.149 g、0.593 mmol) の溶液に、室温で 1 時間かけて添加した。反応混合物を 1 N の HCl 水溶液 (1.4 mL) で酸性化させ、EtOAc で抽出し、食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、所望される生成物 (0.13 g、92%) が得られた。

20

【0538】

【化305】

¹H-NMR (400

MHz, CD₃OD) δ 7.62 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.86 (td, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.47 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -119.3.

工程 D : N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミドの調製 : 実施例 75 の手順に従って、3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)アニリン (実施例 72、工程 C ~ F において調製した) と 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 5% の MeOH) によって精製すると、66 mg (62%) の 178 がラセミ混合物として得られた。

30

【0539】

【化306】

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H),

40

7.69 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.16 (t, 2H), 6.49 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (m, 2H), 3.72 (t, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.64 (t, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.66 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -119.0, -130.1. LRMS (ESI pos) m/e 647 (M+1).

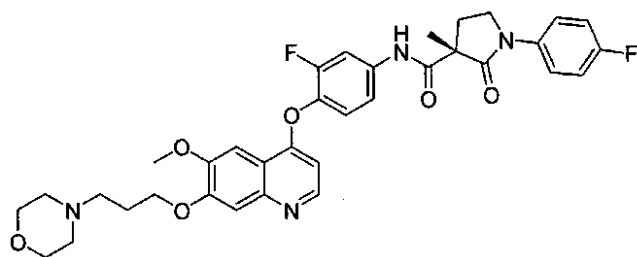
(実施例 79 および 80)

(S) - N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド 179

50

【 0 5 4 0 】

【 化 3 0 7 】

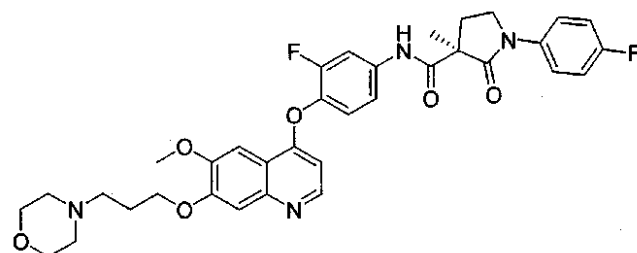


10

および (R) - N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド 1 8 0

【 0 5 4 1 】

【 化 3 0 8 】



20

の調製

表題化合物を、キラル Prep HPLC (Agilent 1100 MSD prep、Fifi) により、40% の EtOH および 60% の ヘキサン を用いて、Chiralpak IA 250 x 10 mm のカラムを使用して、実施例 78 の N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド に由来する 1 7 8 のラセミ混合物から単離した。

30

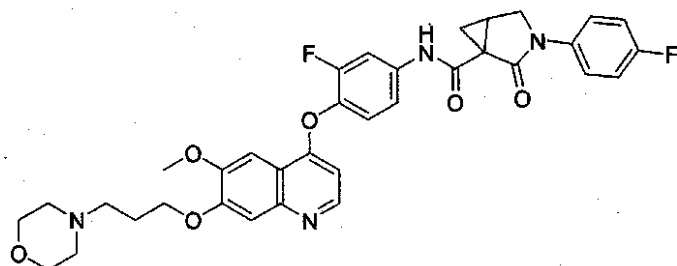
【 0 5 4 2 】

(実施例 8 1)

N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - カルボキサミド 1 8 1 の調製

【 0 5 4 3 】

【 化 3 0 9 】



40

工程 A : N - アリル - 4 - フルオロアニリンの調製 : 6 0 m L の T H F 中の p - フルオロアニリン (1 . 9 2 m L 、 2 0 m m o l) の攪拌溶液に対して、 - 7 8 で、 n - B u L i (1 2 . 5 m L 、 2 0 m m o l 、 ヘキサン中 1 . 6 M) を注射器で一滴ずつ添加した。 3 0 分後、臭化アリル (1 . 6 9 m L 、 2 0 m m o l) を注射器で滑らかに添加した。 - 7 8 で 2 時間の後、反応物を 0 に温め、 5 0 m L の H ₂ O を注いでクエンチし、そ

50

の後、過剰のTHFをロータリーエバポレーターによって除去した。残留物質を、 2×50 mLのEtOAcで抽出した。混合した有機物を乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、濃縮すると、粗油が得られた。これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した(5/95のEt₂O/ヘキサン)。生成物を含む画分をプールし、濃縮すると、オレンジ色の油(1.9 g、63%の収率)が得られた。

【0544】

【化310】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.88 (m, 2H), 6.56 (m, 2H),

5.95 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 3.74 (br d, 2H), 3.66 (br s, 1H).

10

工程B：メチル3-(アリル(4-フルオロフェニル)アミノ)-3-オキソプロパノエートの調製：3 mLの CH_2Cl_2 中のN-アリル-4-フルオロアニリン(207 mg、1.37 mmol)の攪拌溶液に対して、0、室素下で、DIEA(262 μL 、1.5 mmol)を、続いて、DMAP(17 mg、0.14 mmol)およびメチルマロニルクロライド(161 μL 、1.5 mmol)を1 mLの CH_2Cl_2 中の溶液として、注射器で一滴ずつ添加した。0で1時間の後、反応物を30 mLになるように CH_2Cl_2 で希釈し、 2×30 mLの2NのHCl、 2×30 mLの飽和 NaHCO_3 で洗浄した。有機物を乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、濃縮すると、黄色の油が得られた。これを、次の反応で使用した。

【0545】

【化311】

20

$^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 3.68

(s, 3H), 3.19 (s, 2H).

工程C：メチル3-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキシレートの調製：6 mLの氷酢酸中のマンガントリアセテート二水和物(manganese triacetate dihydrate)(557 mg、2.08 mmol)と二酢酸銅一水和物(copper diacetate monohydrate)(207 mg、1.04 mmol)の攪拌懸濁液に対して、室温、室素下で、1 mLの酢酸中のメチル3-(アリル(4-フルオロフェニル)アミノ)-3-オキソプロパノエート(261 mg、1.04 mmol)の溶液を添加した。室温で一晩の攪拌の後、亜硫酸ナトリウムの10%の水溶液(40 mL)を添加した。数分間の攪拌の後、懸濁液を 3×50 mLのEtOAcで抽出した。混合した有機物を 3×50 mLの H_2O 、および 3×50 mLの飽和 NaHCO_3 で洗浄した。有機物を乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(3/7のEtOAc/ヘキサン)によって精製すると、生成物を含む画分のプールおよび濃縮の後に、透明な固体(26 mg、10%)が得られた。

【0546】

【化312】

30

40

$^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (d, 1H), 2.50

(m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.31 (m, 1H).

工程D：3-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボン酸の調製：1 mLの3:2のTHF: H_2O 中のメチル3-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-カルボキシレート(26 mg、0.1 mmol)の攪拌溶液に対して、室温、室素下で、水酸化リチウムの粉末(4.8 mg、0.2 mmol)を添加した。一晩の攪拌の後、反応物をEtOAc(30 mL)と2NのHCl(30 mL)との間で分配させた。有機相

50

を 1 × 3 0 m L の食塩水で洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、濃縮すると、茶色の固体 (2 0 m g 、 8 5 %) が得られた。

【 0 5 4 7 】

【 化 3 1 3 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.44 (m, 1H).

工程 E : 8 5 0 u L の C H ₂ C l ₂ 中の 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 1 - カルボン酸 (2 0 m g 、 0 . 8 5 m m o l) の攪拌溶液に対して、室温、窒素下で、D I E A (4 4 u L 、 0 . 2 6 m m o l) 、
続いて、E D C I (2 4 m g 、 0 . 1 3 m m o l) と H O B t (1 7 m g 、 0 . 1 3 m m o l) を添加した。3 0 分後、3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) アニリン (実施例 7 2 、工程 C ~ F において調製した) (3 6 m g 、 0 . 8 5 m m o l) を固体として添加した。一晩の攪拌の後、反応物を 3 0 m L になるように C H ₂ C l ₂ で希釈し、1 0 m L の 1 0 % の N a ₂ C O ₃ と一緒に攪拌した。層を分離させ、水溶液を 1 × 1 0 m L の C H ₂ C l ₂ で抽出した。混合した有機物を乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、濃縮した。粗生成物を、C H ₂ C l ₂ をロードしたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、1 0 0 m L の C H ₂ C l ₂ 、その後、5 / 9 5 の M e O H / C H ₂ C l ₂ で溶出させた。画分をプールし、濃縮すると、1 8 1 が黄色の油 (3 0 m g 、 5 5 %) として得られた。

【 0 5 4 8 】

【 化 3 1 4 】

¹H NMR (400 MHz,

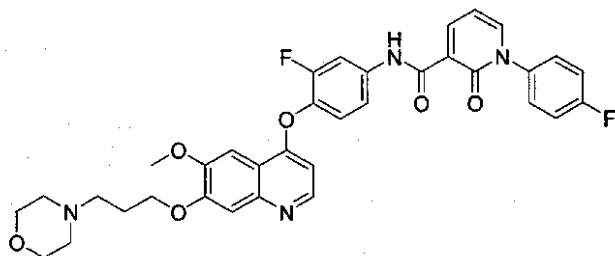
CDCl₃) δ 10.50 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.11 (m, 2 H), 6.40 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.13 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.39 (m, 1H).

(実施例 8 2)

N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド 1 8 2 の調製

【 0 5 4 9 】

【 化 3 1 5 】



実施例 7 5 の手順に従って、3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) アニリン (実施例 7 2 、工程 C ~ F において調製した) と 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (メチル 2 - オキソ - 2 H - ピラン - 3 - カルボキシレートから 4 - フルオロアニリンを用いて、続いて、U S 2 0 0 5 / 0 2 3 9 8 2 0 に記載されている方法を使用した加水分解によって調製した) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ 中の 7 % の M e O H) によって精製すると、8 .

1 mg (49%) の 182 が得られた。

【0550】

【化316】

¹H-NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 8.66 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 6.74 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.72 (t, 4H), 2.64 (t, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.13 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -114.5, -129.8. LRMS (ESI pos) m/e 643 (M+1).

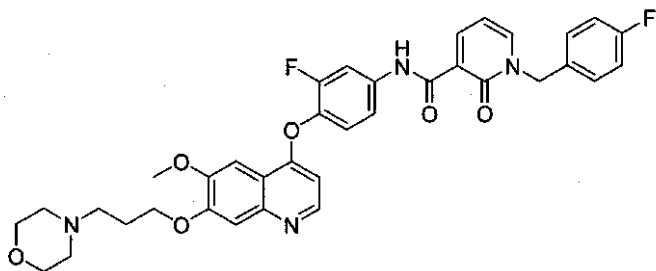
10

(実施例 83)

N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド 183 の調製

【0551】

【化317】



20

工程 A : メチル 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレートの調製 : LiH (7.8 mg、0.980 mmol) を、DMF (3 mL) 中のメチル 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート (50 mg、0.327 mmol) の溶液に対して、0 で添加した。30 分間の攪拌の後、1 - (プロモメチル) - 4 - フルオロベンゼン (9.3 mg、0.490 mmol) を反応混合物に対して 0 で添加し、その後、反応物を室温に温めた。4 時間の攪拌の後、反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc で抽出し、食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、粗物質が得られた。これを、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (100% の Et₂O、その後、3 : 1 = Et₂O : EtOAc) によって精製すると、23.2 mg (27%) のメチル 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレートと 25.5 mg (22%) の 4 - フルオロベンジル 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレートの両方が得られた。メチル 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレートについて :

30

【0552】

【化318】

40

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16

(dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.02 (t, 2H), 6.22 (t, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.91 (s, 3H); ¹⁹F

NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -113.9. LRMS (ESI pos) m/e 262 (M+1).

4 - フルオロベンジル 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレートについて :

【0553】

【化 3 1 9】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 6.21 (t, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.14 (s, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -113.8, -114.4. LRMS (ESI pos) m/e 356 (M+1).

工程 B : 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸の調製 : LiOH (0 . 1 4 mL、0 . 1 4 mmol、 H_2O 中の 1 . 0 M) を、 THF (1 . 5 mL) と MeOH (0 . 5 mL) の混合物中の 4 - フルオロベンジル 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート (2 4 mg、0 . 0 6 8 mmol) の溶液に、室温で 2 時間かけて添加した。反応混合物を 1 N の HCl 水溶液 (0 . 1 4 mL) で pH 1 となるように酸性化させ、その後、濃縮すると、所望される生成物の塩が得られた。

【 0 5 5 4 】

【化 3 2 0】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (dd, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.68 (t, 1H), 5.31 (s, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CD_3OD) δ -115.5. LRMS (ESI neg) m/e 246 (M-1).

工程 C : N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミドの調製 : 実施例 7 2 の手順に従って、3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) アニリン (実施例 7 2、工程 C ~ F において調製した) と 1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 7 % の MeOH) によって精製すると、6 . 9 mg (4 6 %) の 1 8 3 が得られた。

【 0 5 5 5 】

【化 3 2 1】

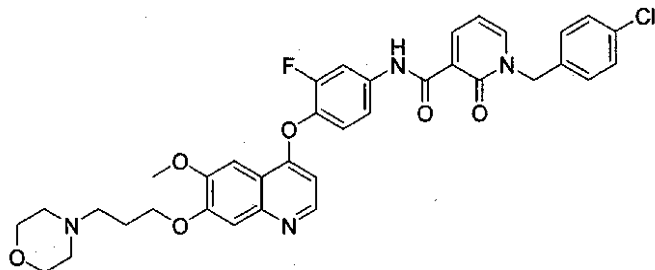
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ 8.58 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.10 (t, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.73 (t, 4H), 2.65 (t, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.14 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ -115.9, -129.3. LRMS (ESI pos) m/e 657 (M+1).

(実施例 8 4)

1 - (4 - クロロベンジル) - N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド 1 8 4 の調製

【 0 5 5 6 】

【化 3 2 2】



実施例 7 2 の手順に従って、3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) アニリン (実施例 7 2、工程 C ~ F において

調製した)と1-(4-クロロベンジル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸(メチル2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシレートから、1-(ブロモメチル)-4-クロロベンゼンを用い、その後、実施例83、工程AおよびBに記載した方法を使用した加水分解によって調製した)から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 中の7%のMeOH)によって精製すると、9mg(57%)の184が得られた。

【0557】

【化323】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ 8.59 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H),

8.05 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.34 (m, 6H), 6.65 (t, 1H), 6.41 (d, 1H),

5.32 (s, 2H), 4.27 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.74 (t, 4H), 2.66 (t, 2H), 2.56 (m, 4H), 2.15 (m, 2H); ^{19}F

NMR (376 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ -129.0. LRMS (ESI pos) m/e 673 (M+1).

10

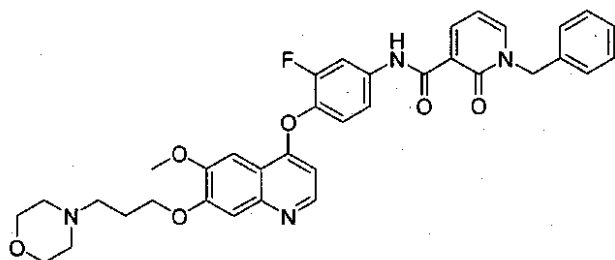
(実施例85)

1-ベンジル-N-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド185の調製

【0558】

【化324】

20



実施例72の手順に従って、3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)アニリン(実施例72、工程C~Fにおいて調製した)と1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 中の5%のMeOH)によって精製すると、9.2mg(62%)の185が得られた。

【0559】

【化325】

30

$^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ 8.59 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (m,

1H), 7.34 (m, 7H), 6.63 (t, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.74 (t, 4H),

2.65 (t, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ -129.1. LRMS

(ESI pos) m/e 639 (M+1).

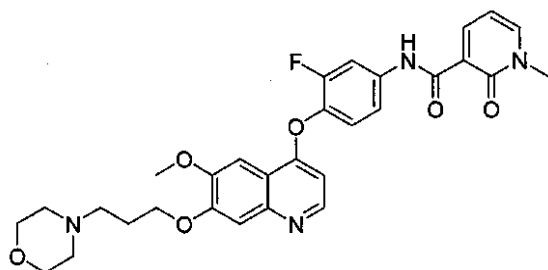
40

(実施例86)

N-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド186の調製

【0560】

【化 3 2 6】



実施例 7 2 の手順に従って、3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) アニリン (実施例 7 2 、工程 C ~ F において調製した) と 1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (メチル 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレートから、ヨードメタンを用い、その後、実施例 8 3 、工程 A および B に記載した方法を使用した加水分解によって調製した) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 7 % の MeOH) によって精製すると、8 . 5 m g (6 5 %) の 1 8 6 が得られた。

【 0 5 6 1 】

【化 3 2 7】

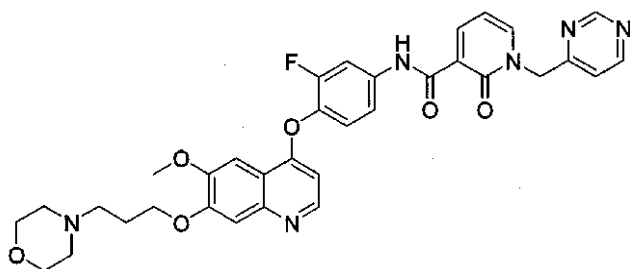
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ 8.57 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.61 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.73 (t, 4H), 3.72 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ -129.3. LRMS (ESI pos) m/e 563 (M+1).

(実施例 8 7)

N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリミジン - 4 - イルメチル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド 1 8 7 の調製

【 0 5 6 2 】

【化 3 2 8】



実施例 7 2 の手順に従って、3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) アニリン (実施例 7 2 、工程 C ~ F において調製した) と 1 - (4 - クロロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (メチル 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレートから、4 - (クロロメチル) ピリミジンを用い、その後、実施例 8 3 、工程 A および B に記載した方法を使用した加水分解によって調製した) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 7 % の MeOH) によって精製すると、10 . 5 m g (7 0 %) の 1 8 7 が得られた。

【 0 5 6 3 】

【化 3 2 9】

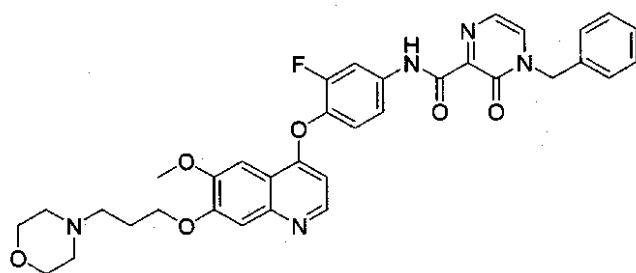
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ 9.11 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.76 (t, 4H), 2.67 (t, 2H), 2.57 (m, 4H), 2.16 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$) δ -128.5. LRMS (ESI pos) m/e 641 (M+1).

(実施例 8 8)

4 - ベンジル - N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - カルボキサミド 1 8 8 の調製

【 0 5 6 4 】

【化 3 3 0】



工程 A : メチル 4 - ベンジル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - カルボキシレートの調製 : LiH (7 . 8 mg、0 . 9 8 0 mmol) を、DMF (3 mL) 中のメチル 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - カルボキシレート (1 0 0 mg、0 . 6 5 mmol) の溶液に対して、0 で添加した。30 分間の攪拌の後、(クロロメチル) ベンゼン (0 . 1 5 mL、1 . 3 0 mmol) を反応混合物に対して 0 で添加し、その後、反応物を室温に温めた。4 時間の攪拌の後、反応混合物を氷水でクエンチし、EtOAc で抽出し、食塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮すると、粗物質が得られた。これを、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 2 % の MeOH) によって精製すると、0 . 1 0 2 g (6 4 %) の所望される生成物が得られた。

【 0 5 6 5 】

【化 3 3 1】

 $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (m, 6H), 7.29 (d, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

工程 B : 4 - ベンジル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - カルボン酸の調製 : LiOH (0 . 8 2 mL、0 . 8 2 mmol、 H_2O 中の 1 . 0 M) を、THF (4 . 5 mL) と MeOH (1 . 5 mL) の混合物中のメチル 4 - ベンジル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - カルボキシレート (1 0 0 mg、0 . 4 1 mmol) の溶液に対して、室温で 4 時間かけて添加した。反応混合物を 1 N の HCl 水溶液を用いて pH 1 になるように酸性化させ、水 (5 mL) で処理し、EtOAc で抽出し、食塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮すると、7 7 mg (8 2 %) の所望される生成物が得られた。

【 0 5 6 6 】

【化 3 3 2】

 $^1\text{H-}$

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.0 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.36 - 7.42 (m, 5H), 5.29 (s, 2H).

10

20

30

40

50

工程 C : 4 - ベンジル - N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - カルボキサミドの調製 : 実施例 7 2 の手順に従って、3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) アニリン (実施例 7 2 、工程 C ~ F において調製した) と 4 - ベンジル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピラジン - 2 - カルボン酸から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュコラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 7 % の MeOH) によって精製すると、24 . 8 mg (83 %) の 188 が得られた。

【 0 5 6 7 】

【 化 3 3 3 】

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,

CD_3OD) δ 8.43 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.38 (m, 6H), 6.52 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.72 (t, 4H), 2.64 (t, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.13 (m, 2H). LRMS (APCI pos) m/e 640 (M+1).

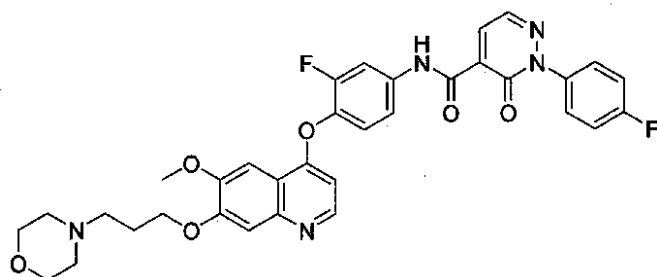
(実施例 8 9)

N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド 189 の調製

20

【 0 5 6 8 】

【 化 3 3 4 】



30

工程 A : (E) - 2 - (2 - (4 - フルオロフェニル) ヒドラゾノ) アセトアルデヒドの調製 : 4 - フルオロフェニルヒドラジン HCl 塩 (5 . 0 g 、 30 . 75 mmol) 、水 (20 mL) 、および酢酸 (20 mL) の混合物を、グリオキサール (17 . 6 mL 、 153 . 8 mmol) の 40 % 水溶液に対して、20 分間かけて、攪拌しながら添加した。攪拌を 2 時間続け、その後、混合物を濾過した。沈殿を水で洗浄し、乾燥させると、5 . 0 g (98 %) の所望される生成物が得られた。

【 0 5 6 9 】

【 化 3 3 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.56 (d, 1H), 8.63 (br. s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.06 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -120.3. LRMS (ESI pos) m/e 151 (M-16).

40

工程 B : (E) - 5 - (2 - (2 - (4 - フルオロフェニル) ヒドラゾノ) エチリデン) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 , 6 - ジオンの調製 : トルエン (15 mL) 中のジオキサン - ジオン (1 . 44 g 、 10 . 0 mmol) と (E) - 2 - (2 - (4 - フルオロフェニル) ヒドラゾノ) アセトアルデヒド (1 . 66 g 、 10 . 0 mmol) の懸濁液を、酢酸 (5 滴) で、ピペリジン (5 滴) で処理した。その後、反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。沈殿した濃縮産物を濾過して取り出し、軽質油 (light petroleum) で十分に洗浄すると、2 . 87 g (98 %) の所望される生成物が得られた。

【 0 5 7 0 】

50

【化 3 3 6】

¹H-NMR (400 MHz,

CD₃OD/CDCl₃) δ 8.72 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.08 (t, 2H), 1.76 (s, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD/CDCl₃) δ -119.1.

工程 C : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸の調製 : MeOH (10 mL) 中の (E) - 5 - (2 - (2 - (4 - フルオロフェニル) ヒドラゾノ) エチリデン) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 , 6 - ジオン (0 . 60 g 、 2 . 05 mmol) と NaOMe (0 . 133 g 、 2 . 46 mmol) の混合物を、還流下で 15 時間加熱した。塩を冷却した 1 N の HCl 溶液で処理し、DCM で抽出し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、0 . 42 g (87 %) の所望される生成物が得られた。

【 0 5 7 1 】

【化 3 3 7】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.57 (br. s, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.24 (m, 2H); ¹⁹FNMR (376 MHz, CDCl₃) δ -110.7. LRMS (ESI pos) m/e 235 (M+1).

工程 D : N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドの調製 : 実施例 72 の手順に従って、3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) アニリン (実施例 72 、 工程 C ~ F において調製した) と 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 5 % の MeOH) によって精製すると、10 mg (66 %) の 189 が得られた。

【 0 5 7 2 】

【化 3 3 8】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ 8.41 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.32 (d, 1H),

8.01 (dd, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.28 (t, 2H), 6.50 (d, 1H),

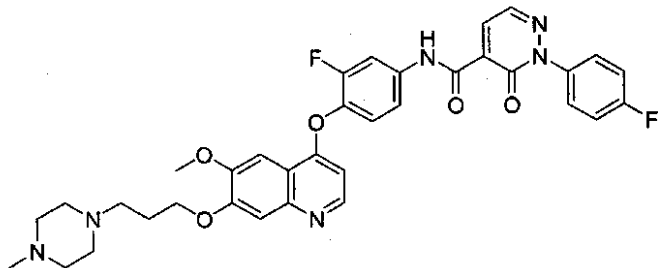
4.26 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.74 (t, 4H), 2.65 (t, 2H), 2.56 (m, 4H), 2.15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃/CD₃OD) δ -113.7, -128.6. LRMS (ESI pos) m/e 644 (M+1).

(実施例 90)

N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド 190 の調製

【 0 5 7 3 】

【化 3 3 9】



工程 A : 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ) キノリンの調製 : CH₂Cl₂ (4 mL) 中の 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - メトキシキノリン - 7 - オー

10

20

30

40

50

ル（実施例 72、工程 D、0.15 g、0.454 mmol）の攪拌懸濁液に対して、室温、窒素下で、3-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロパン-1-オール（0.086 g、0.545 mmol）を、続いて、PPh₃（0.191 g、0.727 mmol）と（E）-ジエチルジアゼン-1,2-ジカルボキシレート（0.127 g、0.727 mmol）を添加した。17時間の攪拌の後、反応物を減圧下で濃縮して残留物を得た。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中の10%のMeOH）によって精製すると、0.185 mg（87%）の所望される生成物が得られた。LRMS（ESI pos）m/e 471（M+1）。

【0574】

工程 B：3-フルオロ-4-（6-メトキシ-7-（3-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロボキシ）キノリン-4-イルオキシ）アニリンの調製：10%のPd/C（0.105 g、0.197 mmol、20%Wt）を、THF（6 mL）とEtOH（3 mL）の混合物中の4-（2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ）-6-メトキシ-7-（3-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロボキシ）キノリンの溶液に、室温で添加し、その後、混合物を1気圧の水素ガス圧下に維持した。17時間の攪拌の後、混合物をMeOHで濾過し、減圧下で濃縮すると、所望される生成物（0.17 g、98%）が得られた。

10

【0575】

【化340】

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.39 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (s, 1H),

20

7.04 (t, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.46 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 4.0 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.62 (m, 8H), 2.35 (s, 3H), 2.12 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -132.4. LRMS (ESI pos) m/e 441 (M+1).

工程 C：N-（3-フルオロ-4-（6-メトキシ-7-（3-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロボキシ）キノリン-4-イルオキシ）フェニル）-2-（4-フルオロフェニル）-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-カルボキサミドの調製：実施例 72 の手順に従って、3-フルオロ-4-（6-メトキシ-7-（3-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロボキシ）キノリン-4-イルオキシ）アニリンと2-（4-フルオロフェニル）-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-カルボン酸（実施例 89、工程 C）から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中の10~20%のMeOH）によって精製すると、9.2 mg（31%）の190が得られた。

30

【0576】

【化341】

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.04

(dd, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (t, 2H), 6.51 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 4.0 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.55 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -114.8, -129.6. LRMS (APCI pos) m/e 657 (M+1).

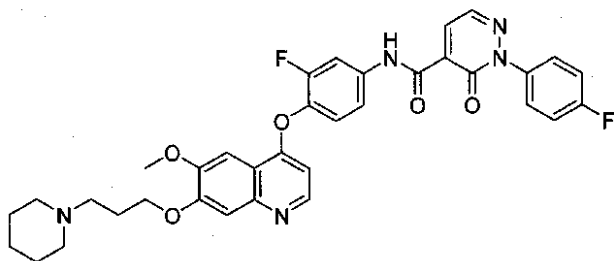
40

（実施例 91）

N-（3-フルオロ-4-（6-メトキシ-7-（3-（ピペリジン-1-イル）プロボキシ）キノリン-4-イルオキシ）フェニル）-2-（4-フルオロフェニル）-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-カルボキサミド 191 の調製

【0577】

【化 3 4 2】



実施例 7 2 の手順に従って、3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) アニリン (4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - メトキシキノリン - 7 - オールから、3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オールを用い、その後、実施例 9 0、工程 A および B に記載した方法を使用した水素化によって調製した) と実施例 8 9 C の 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 10 ~ 20 % の MeOH) によって精製すると、20 mg (66 %) の 191 が得られた。

【 0 5 7 8 】

【化 3 4 3】

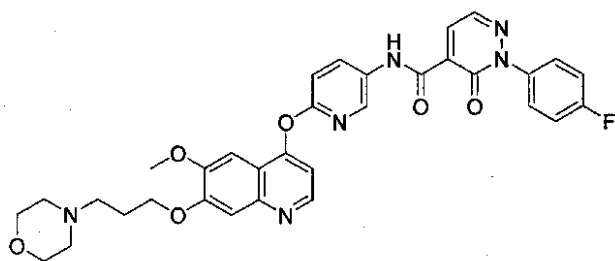
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 8.43 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.36 (t, 2H), 7.29 (t, 2H), 6.52 (d, 1H), 4.27 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.23 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.59 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ -114.0, -128.8. LRMS (APCI pos) m/e 642 ($M+1$).

(実施例 9 2)

2 - (4 - フルオロフェニル) - N - (6 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド 192 の調製

【 0 5 7 9 】

【化 3 4 4】



工程 A : 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) キノリンの調製 : 20 mL の CH_3CN 中の 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - オール (562 mg、2 mmol) (実施例 7 3、工程 C に記載した調製を参照のこと) の攪拌溶液に対して、室温、窒素下で、炭酸セシウム (716 mg、2.2 mmol) を添加した。5 分後、2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (384 mg、2.2 mmol) を添加した。反応を一晩進行させた。反応物を 30 mL になるように EtOAc で希釈し、4 x 30 mL の H_2O / 食塩水で、その後、1 x 30 mL の食塩水で洗浄した。有機物を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 / 1 の EtOAc / ヘキサン) によって精製した。生成物を含む画分をプールし、濃縮すると、茶色の固体 (177 mg、22 %) が得られた。

【 0 5 8 0 】

【 化 3 4 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.58 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

工程 B : 6 - メトキシ - 4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) キノリン - 7 - オールの調製 : 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) キノリン (130 mg、0.32 mmol) の懸濁液を、300 μL の、酢酸中の 33 wt % の HBr の中で攪拌した。4 時間後、黄褐色の沈殿が形成した。反応物を 5 mL ジエチルエーテルで希釈し、濾過し、エーテルで濯いだ。単離した固体は、おそらく、ジ HBr 塩であった。この物質を 20 mL の 4 : 1 の CH_2Cl_2 : MeOH の中に溶解させ、20 mL の水 (pH は < 3) とともに攪拌した。 pH を、飽和 NaHCO_3 でおよそ 6 ~ 7 になるように上昇させた。さらに少し MeOH を添加して、混合物を 2 相溶液とした。これには沈殿は伴わなかった。有機相を単離し、乾燥させ (MgSO_4) 、濾過し、濃縮すると、黄色の固体 (80 mg、79 %) が得られた。 HBr 塩 :

【 0 5 8 1 】

【 化 3 4 6 】

HBr 塩 : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -

DMSO) δ 9.18 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.89 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.00 (s, 3H).

工程 C : 6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) キノリンの調製 : 1.5 mL の CH_2Cl_2 中の 6 - メトキシ - 4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) キノリン - 7 - オール (150 mg、0.48 mmol) の攪拌懸濁液に対して、室温、窒素下で、3 - モルホリノプロパン - 1 - オール (106 μL 、0.77 mmol) を、続いて、トリフェニルホスフィン (201 mg、0.77 mmol) 、最後に、 DEAD (121 μL 、0.77 mmol) を添加した。一晩の攪拌の後、反応物をロータリーエバポレーターによって濃縮して残渣とし、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (9 / 1 の EtOAc / MeOH) によって直接精製した。生成物を含む画分をプールし、濃縮すると、黄褐色の発泡体 (100 mg、47 %) が得られた。

【 0 5 8 2 】

【 化 3 4 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.58 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.13 (m, 2H).

工程 D : 6 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) ピリジン - 3 - アミンの調製 : 6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 4 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イルオキシ) キノリン (100 mg、0.23 mmol) の溶液を、250 mL のパールボトルの中で、25 mL の 95 % の EtOH と 25 mL の EtOAc の中に形成させた。パールマン触媒 (160 mg、0.23 g / atom) を添加し、反応物を、水素ガスを用いて、真空 / パージサイクル ($\text{vacuum} / \text{purge cycle}$) を 3 回通過させ、その後、50 psi の水素下で維持し、一晩、震盪させた。反応物を 95 % の EtOH を用いて GF / F 濾紙を通過させて濾過し、濃縮すると、黄色の泡沫状物質 (93 mg、100 %) が得られた。

【 0 5 8 3 】

【化 3 4 8】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49

(d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.81 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.22 (m, 2H).

工程 E : 実施例 7 2 の手順に従って、6 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) ピリジン - 3 - アミンと 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸 (実施例 8 9 C) から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 7 % の MeOH) によって精製すると、10 mg (33 %) の 192 が得られた。

【 0 5 8 4 】

【化 3 4 9】

¹H-NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.76 (t, 4H), 2.66 (t, 2H), 2.57 (m, 4H), 2.16 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -112.4. LRMS (APCI pos) m/e 627 (M+1).

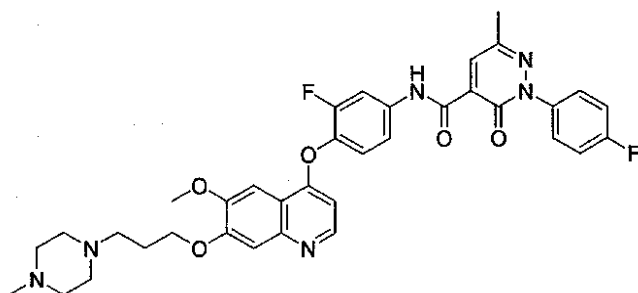
20

(実施例 9 3)

N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミド 193 の調製

【 0 5 8 5 】

【化 3 5 0】



30

工程 A : (E) - 2 - (2 - (4 - フルオロフェニル) ヒドラゾノ) プロパノールと 1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) ヒドラゾノ) プロパン - 2 - オンの調製 : (4 - フルオロフェニル) ヒドラジン HCl 塩 (2 . 0 g 、 12 . 30 mmol) 、水 (10 mL) 、および酢酸 (10 mL) の混合物を、2 - オキソプロパノール (9 . 41 mL 、 61 . 5 mmol) の 40 % 水溶液に対して、20 分の間に、攪拌しながら添加した。攪拌を 4 時間続け、その後、混合物を濾過した。沈殿を水で洗浄し、乾燥させると、所望される生成物が得られた。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 50 ~ 1 : 10 の EtOAc / CH₂Cl₂) によって精製すると、2 . 05 g (93 %) の両方の所望される生成物が得られた。

40

【 0 5 8 6 】

(E) - 2 - (2 - (4 - フルオロフェニル) ヒドラゾノ) プロパノール :

【 0 5 8 7 】

【化 3 5 1】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

9.47 (s, 1H), 8.09 (br. s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.06 (t, 2H), 1.98 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -121.0.

1 - (2 - (4 - フルオロフェニル) ヒドラゾノ) プロパン - 2 - オン (2 つの異性体 - シスとトランス) :

【 0 5 8 8 】

【化 3 5 2】

¹H-

10

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (br. s, 1H), 7.22 (m, 2H 異性体 b), 7.13 (m, 2H 異性体 b), 7.04 (m, 4H 異性体 a), 6.96 (s, 1H), 2.44 (s, 3H 異性体 a), 2.67 (s, 3H 異性体 b); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -120.2, -121.4.

工程 B : 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸の調製 : トルエン (2 0 m L) 中の 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 , 6 - ジオン (0 . 7 1 g 、 4 . 9 3 m m o l) と (E) - 2 - (2 - (4 - フルオロフェニル) ヒドラゾノ) プロパノール (0 . 8 8 9 g 、 4 . 9 3 4 m m o l) の懸濁液を酢酸 (5 滴) で、ピペリジン (5 滴) で処理した。その後、反応混合物を室温で 1 7 時間攪拌した。沈殿した濃縮 - 結晶産物 (ワンボット反応における 2 つの工程) を濾過して取り出し、軽質油 (l i g h t p e t r o l e u m) で十分に洗浄すると、0 . 7 0 9 g (5 8 %) の所望される生成物が得られた。

20

【 0 5 8 9 】

【化 3 5 3】

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.61 (m, 2H),

7.24 (t, 2H), 2.45 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -115.1. LRMS (ESI pos) m/e 249 (M+1).

工程 C : N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボキサミドの調製 : 実施例 7 2 の手順に従って、3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロボキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) アニリン (実施例 7 2 、 工程 C ~ F において調製した) と 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 4 - カルボン酸から調製した。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ 中の 1 0 % の M e O H) によって精製すると、7 . 4 m g (1 9 %) の 1 9 3 が得られた。

30

【 0 5 9 0 】

【化 3 5 4】

40

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02

(dd, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (t, 2H), 6.49 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.55 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.11 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -115.0, -129.5. LRMS (ESI pos) m/e 671 (M+1).

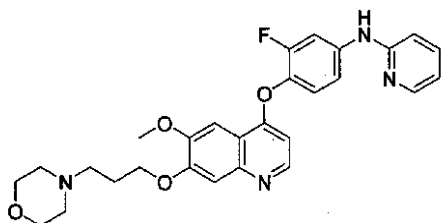
(実施例 9 4)

N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリジン - 2 - アミン 1 9 4

【 0 5 9 1 】

50

【化 3 5 5】



工程 A : N - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - アミンの調製 : ジオキサン (25 mL) 中のピリジン - 2 - アミン (0.433 g、4.60 mmol)、4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - メトキシベンゼン (1.23 g、5.98 mmol)、Pd2 (dba) 3 (0.421 g、0.460 mmol)、4,5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9,9 - ジメチル - 9H - キサンテン (0.799 g、1.38 mmol)、Cs₂CO₃ (3.00 g、9.20 mmol) の混合物を、100 で 16 時間攪拌した。水 (25 mL) を添加し、CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出した。混合した有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濃縮と、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、所望される生成物 (0.59 g、59%) が得られた。

【 0 5 9 2 】

【化 3 5 6】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17

(m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 13.0, 2.6 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.92 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.82 (s, br, 1H, NH), 6.69-6.75 (m, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 219 (M+1).

工程 B : 2 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) フェノールの調製 : CH₂Cl₂ (50 mL) 中の N - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - アミン (0.587 g、2.690 mmol) とトリブロボラン (3.369 g、13.45 mmol) の混合物を、0 で 4 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ を添加し、その後、CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出した。混合した有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濃縮すると粗生成物 (0.48 g、88%) が得られ、これを、さらに精製することなく次の工程において使用した。

【 0 5 9 3 】

【化 3 5 7】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.17

(dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 6.88-6.97 (m, 2H), 6.70-6.74 (m, 2H), 6.45 (br s, 1H). LRMS (ESI pos) m/e 205 (M+1).

工程 C : N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリジン - 2 - アミンの調製 : ブロモベンゼン (10 mL) 中の 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン (WO01/55116、実施例 2 に従って調製、20 mg、0.059 mmol)、2 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) フェノール (14.6 mg、0.0713 mmol) と、N,N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (0.725 mg、0.00594 mmol) の混合物を、150 で 2 日間攪拌した。水 (10 mL) を添加し、水相を CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を混合し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。粗生成物を濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製すると、194 (15.8 mg、53%) が得られた。

【 0 5 9 4 】

【化 3 5 8】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 5.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 12.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 6.82-6.85 (m, 2H), 6.58 (s, 1H, NH), 6.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.73 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.10-2.17 (m, 2H). LRMS (APCI neg) m/z 503 (M-1).

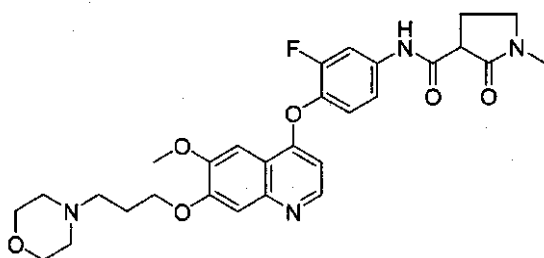
(実施例 95)

10

N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド 195 の調製

【0595】

【化 3 5 9】



20

工程 A : メチル 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキシレートの調製 : LDA (43 . 77 mL、78 . 79 mmol) を、THF (125 mL) 中の 1 - メチルピロリジン - 2 - オン (5 . 20 g、52 . 53 mmol) の溶液に対して、-78 で添加した。混合物を 30 分間攪拌し、その後、メチルカルボクロリデート (7 . 45 g、78 . 79 mmol) を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。水 (150 mL) を添加し、水相を CH_2Cl_2 (3×150 mL) 抽出した。有機層を混合し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濃縮すると、所望される産物がさらに精製されていない粗生成物として得られた (7 . 35 g、89%)。

30

【0596】

【化 3 6 0】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

CD_3Cl) δ 3.37 (s, 3H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H).

工程 B : 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸の調製 : THF (100 mL) 中のメチル 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキシレート (1 . 89 g、12 . 04 mmol) と TMSOK (4 . 64 g、36 . 13 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。HCl (50 mL、100 mmol、 Et_2O 中の 2 . 0 M) を添加し、混合物を 20 分間攪拌した。固体を Et_2O を用いた濾過によって除去した。その後、濾液を減圧下で濃縮すると、粗生成物 (1 . 28 g、74 . 2%) が得られた。これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。

40

【0597】

【化 3 6 1】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.40-3.49 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.37-2.47 (m, 2H).

工程 C : N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ)

50

キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミドの調製: CH_2Cl_2 (10 mL) 中の 3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)アニリン (実施例 72、工程 C ~ F において調製した) (10.0 mg、0.0234 mmol)、1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸 (16.7 mg、0.117 mmol)、 N^1 - ((エチルイミノ)メチレン) - N^3 , N^3 - ジメチルプロパン - 1, 3 - ジアミンヒドロクロライド (22.4 mg、0.117 mmol)、1H - ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール - 1 - オール (15.8 mg、0.117 mmol)、および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (0.0204 mL、0.117 mmol) の混合物を、室温で 2 日間攪拌した。水 (10 mL) を添加し、水相を CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を混合し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。濃縮、およびシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製によって、195 (12.4 mg、96%) が得られた。

【0598】

【化362】

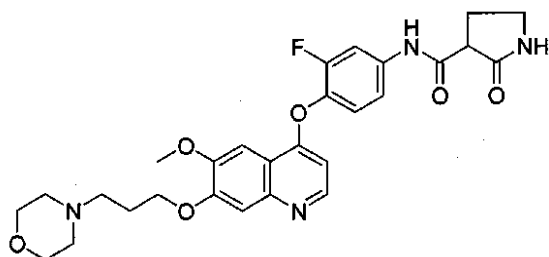
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (s, 1H, NH), 8.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.73 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.43-3.49 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.40-2.54 (m, 6H), 2.10-2.17 (m, 2H). LRMS (APCI neg) m/z 551 (M-1).

(実施例 96)

N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド 196

【0599】

【化363】



工程 A: 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸の調製: THF (10 mL) 中のエチル 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキシレート (0.50 g、3.18 mmol) と TMSOK (1.34 g、10.48 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。 HCl (20 mL、100 mmol、Et₂O 中の 2.0 M) を添加し、混合物を 20 分間攪拌した。固体を Et₂O を用いた濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮すると、粗生成物 (0.19 g、42%) が得られた。これを、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【0600】

工程 B: N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミドの調製: THF (10 mL) 中の 3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)ベンゼンアミン (実施例 72、工程 C ~ F において調製した) (15.0 mg、0.0351 mmol)、2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸 (22.7 mg、0.175 mmol)、 N^1 - ((エチルイミノ)メチレン) - N^3 , N^3 - ジメチルプロパン - 1, 3 - ジアミンヒドロクロライド (33.6

mg、0.175 mmol)、¹H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール(23.7 mg、0.175 mmol)、およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(22.7 mg、0.175 mmol)の混合物を室温で16時間攪拌した。水(10 mL)を添加し、水相をCH₂Cl₂(3×50 mL)で抽出した。混合した有機層をNa₂SO₄上で乾燥させた。濃縮、およびシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製によって、196(17.3 mg、92%)が得られた。

【0601】

【化364】

¹H NMR

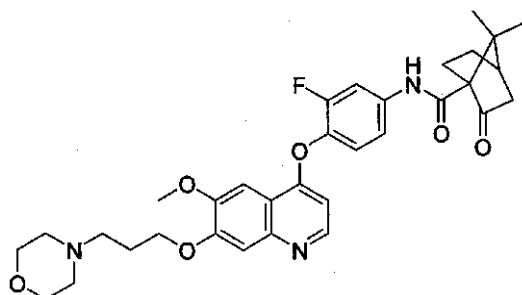
(400 MHz, CDCl₃), δ 9.84 (s, 1H, NH), 8.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H, NH), 4.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.73 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.38-3.51 (m, 3H), 2.53-2.73 (m, 2H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.10-2.17 (m, 2H). LRMS (APCI neg) m/z 537 (M-1).

(実施例97)

N-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-7,7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボキサミド 197

【0602】

【化365】



THF(10 mL)中の3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)ベンゼンアミン(実施例72、工程C~Fにおいて調製した)(10.0 mg、0.0234 mmol)、(1S)-7,7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸(21.3 mg、0.117 mmol)、N¹-(エチルイミノ)メチレン-N³, N³-ジメチルプロパン-1,3-ジアミンヒドロクロライド(22.4 mg、0.117 mmol)、¹H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール(15.8 mg、0.117 mmol)、およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.0204 mL、0.117 mmol)の混合物を室温で4日間攪拌した。水(10 mL)を添加し、水相をCH₂Cl₂(3×50 mL)で抽出した。有機層を混合し、Na₂SO₄上で乾燥させた。濃縮、およびシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製によって、197(2.4 mg、17%)が得られた。

【0603】

【化 3 6 6】

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

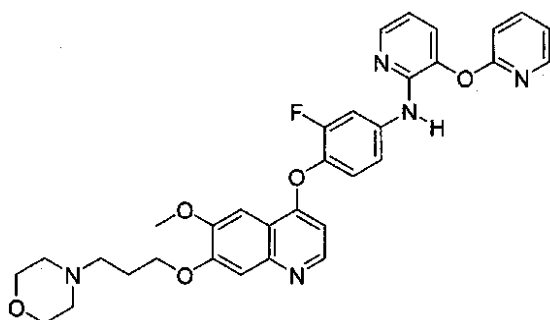
9.94 (s, 1H, NH), 8.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 12.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.73 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.12-2.17 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.18-1.32 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.78-0.94 (m, 4H). LRMS (APCI neg) m/z 590 (M-1).

(実施例 9 8)

N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) ピリジン - 2 - アミン 1 9 8

【 0 6 0 4 】

【化 3 6 7】



工程 A : 3 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) ピリジン - 2 - アミンの調製 : DMF (2 5 m L) 中の 2 - アミノピリジン - 3 - オール (0 . 5 0 g 、 4 . 5 4 m m o l) 、 Cs_2CO_3 (4 . 4 4 g 、 1 3 . 6 m m o l) 、 および 2 - フルオロピリジン (0 . 4 4 1 g 、 4 . 5 4 m m o l) の混合物を、 1 0 0 で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (2 5 m L) を添加し、その後、水相を CH_2Cl_2 ($3 \times 1 0 0$ m L) で抽出した。混合した有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させた。濃縮、およびシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィーによる精製によって、所望される生成物 (0 . 8 2 3 g 、 9 7 %) が得られた。

【 0 6 0 5 】

【化 3 6 8】

 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (m, 1H), 7.95 (dd, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.71 (m, 1H),7.29 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.0, 4.8$, 1H), 4.63 (s,2H). LRMS (ESI pos) m/e 188 (M+1).

工程 B : N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) ピリジン - 2 - アミンの調製 : ジオキサン (1 0 m L) 中の 4 - (4 - プロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン (実施例 4 5) (2 0 . 0 m g 、 0 . 0 4 0 7 m m o l) 、 3 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) ピリジン - 2 - アミン (2 2 . 9 m g 、 0 . 1 2 2 m m o l) 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7 . 4 5 m g 、 0 . 0 0 8 1 4 m m o l) 、 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチル - 9 H - キサンテン (1 4 . 1 m g 、 0 . 0 2 4 4 m m o l) 、 および Cs_2CO_3 (3 9 . 8 m g 、 0 . 1 2 2 m m o l) の混合物を、 1 0 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (1 0 m L) を添加し、水層を CH_2Cl_2 ($3 \times 1 0 0$ m L) で抽出した。混合した有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させた。濃縮、およびシリカゲルフラ

ツシュカラムクロマトグラフィーによる精製によって、198 (13.8 mg、57%) が得られた。

【0606】

【化369】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.08-7.11 (m, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.72 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.10-2.18 (m, 2H). LRMS (APCI neg) m/z 596 (M-1).

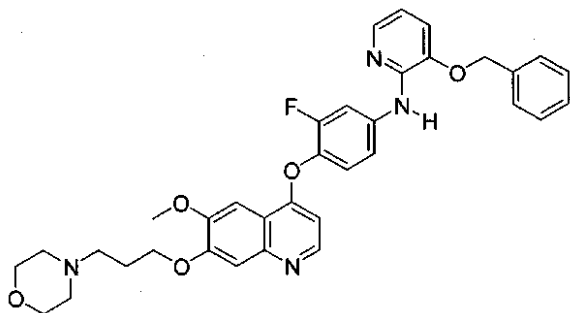
10

(実施例99)

3 - (ベンジルオキシ) - N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル)ピリジン - 2 - アミン 199

【0607】

【化370】



20

ジオキサン (10 mL) 中の 4 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェノキシ) - 6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ)キノリン (実施例45) (20.0 mg、0.0407 mmol)、3 - (ベンジルオキシ)ピリジン - 2 - アミン (40.8 mg、0.204 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7.45 mg、0.00814 mmol)、4,5 - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 9,9 - ジメチル - 9H - キサンテン (14.1 mg、0.0244 mmol)、および Cs_2CO_3 (39.8 mg、0.122 mmol) の混合物を、100 で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (10 mL) を添加し、水相を CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) で抽出した。混合した有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させた。濃縮、およびシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、199 (16.8 mg、68%) が得られた。

30

【0608】

【化371】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.44 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.28 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 2.58 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.13 (m, 2H). LRMS (APCI neg) m/z 609 (M-1).

40

(実施例100)

3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ)キノリン - 4 - イルオキシ) - N - フェニルアニリン 200

【0609】

COc1ccc2nc3ccc(OCCN4CCOCC4)c(Oc5ccc(Nc6ccccc6)c(F)c5)c23

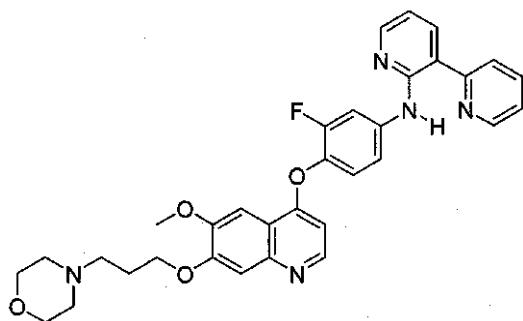
10

20

1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 3H), 7.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 12.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.45 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H, NH), 4.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.73 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.07-2.17 (m, 2H). LRMS (APCI neg) m/z 502 (M-1).

30

【化 3 7 4】



40

50

【 0 6 1 2 】

【化 3 7 5】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72-8.75 (m, 1H), 8.850-8.57 (m, 1H), 8.24-8.27 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 175 (M+1).

工程 B : N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 2 , 3 ' - ビピリジン - 2 ' - アミンの調製 : DMF (10 mL) 中の 3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) ベンゼンアミン (実施例 7 2 、 工程 C ~ F において調製した) (10 . 0 mg 、 0 . 0234 mmol) 、 NaH (2 . 81 mg 、 0 . 117 mmol) 、 および 2 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) ピリジン (4 . 89 mg 、 0 . 0281 mmol) の混合物を、70 で 16 時間攪拌した。水 (10 mL) を添加し、水相を CH_2Cl_2 (3 \times 50 mL) で抽出した。混合した有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させた。濃縮、およびシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製によって、201 が得られた (10 . 8 mg 、 79 %) 。

10

【 0 6 1 3 】

【化 3 7 6】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (m, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 13.2, 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.73 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.10-2.17 (m, 2H). LRMS (APCI neg) m/z 580 (M-1).

20

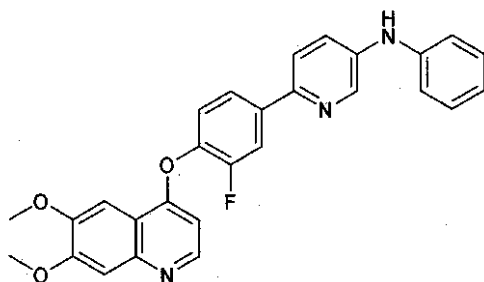
(実施例 1 0 2)

6 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - フェニルピリジン - 3 - アミン 2 0 2 の調製

【 0 6 1 4 】

【化 3 7 7】

30



工程 A : 2 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 5 - プロモピリジンの調製 : トルエン : エタノールの 3 : 1 混合物 (合計 60 mL) 中の、2 , 5 - ジプロモピリジン (3 . 00 g 、 12 . 7 mmol) 、 4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニルボロン酸 (3 . 74 g 、 15 . 2 mmol) 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0 . 73 g 、 0 . 63 mmol) の混合物に対して、2 M の Na_2CO_3 水溶液 (15 mL) を添加した。反応混合物を 105 で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を、酢酸エチル (100 mL) と水 (50 mL) との間で分配させた。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させて乾燥物とした。粗物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (70 : 30 のヘキサン : EtOAc) によって精製した。不溶性の物質を、クロマトグラフィーの前に濾過によって除去した。所望される生成物 (200 mg 、 0 . 4 %) が灰白色の固体として得られた。

40

【 0 6 1 5 】

50

【化 3 7 8】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ 8.74 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.92-7.98 (m, 3H), 7.89 (d, 1H), 7.49 (d, 2H) 7.34-7.44 (m, 3H), 5.26 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 360 (M+1).

工程 B : 6 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - フェニルピリジン - 3 - アミンの調製 : dry THF (2 mL) 中の 2 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 5 - プロモピリジン (200 mg、0.56 mmol)、 Pd_2dba_3 (5.11 mg、0.0056 mmol)、(S) (-) 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (5.22 mg、0.0084 mmol) の混合物に対して、 NaOtBu (75.12 mg、0.78 mmol) とアニリン (0.053 mL、0.586 mmol) を添加した。混合物を、連続的な排気によって脱気し、窒素を充填した (back - filling) (3 x)。混合物を還流温度まで加熱し、窒素下で 18 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (15 mL) と水 (15 mL) との間で分配させた。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させると、粗生成物が黒色の油として得られた。粗生成物を、ジクロロメタンをロードしたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、80 : 20 のヘキサン : EtOAc で溶出させると、所望される生成物 (87 mg、42 %) が灰白色の結晶状の固体として得られた。

【 0 6 1 6】

【化 3 7 9】

 $^1\text{H-}$

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.42 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.29 (t, 3H), 7.12 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 5.23 (s, 2H). LRMS (APCI pos) m/e 371 (M+1).

工程 C : 2 - フルオロ - 4 - (5 - (フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) フェノールの調製 : 6 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - フェニルピリジン - 3 - アミン (62 mg、0.167 mmol) を TFA (1.29 mL、16.7 mmol) 中に溶解させ、反応混合物を 70 で 18 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、過剰の TFA を排気によって除去した。粗生成物をジクロロメタンと飽和 Na_2CO_3 溶液との間で分配させた。層を分離させ、有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させると、暗い黄色の油が得られた。これを、DCM をロードしたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、80 / 20 のヘキサン / EtOAc で溶出させると、所望される生成物 (42 mg、89 %) が黄色のガラスとして得られた。LRMS (A P C I pos) m/e 281 (M + 1)。

【 0 6 1 7】

工程 D : 6 - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - フェニルピリジン - 3 - アミンの調製 : 2 - フルオロ - 4 - (5 - (フェニルアミノ) ピリジン - 2 - イル) フェノール (42 mg、0.150 mmol)、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリン (実施例 5) (40.2 mg、0.180 mmol)、および DMAP (5.49 mg、0.045 mmol) を、小さい密閉することができするガラス製の反応チューブに添加した。混合物をプロモベンゼン (1.5 mL) の中に懸濁し、150 で 36 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させ、粗生成物を MeOH に溶解させ、シリカゲル上に吸着させ、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、60 / 40 のヘキサン / EtOAc で溶出させると、202 (29 mg、36 %) が淡い黄色の固体として得られた。

【 0 6 1 8】

【化 3 8 0】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 8.49 (d, 2H), 7.92-7.79 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.55-7.41 (m, 2H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.15 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.06 (d, 6H). LRMS (APCI pos) m/e 468 (M+1).

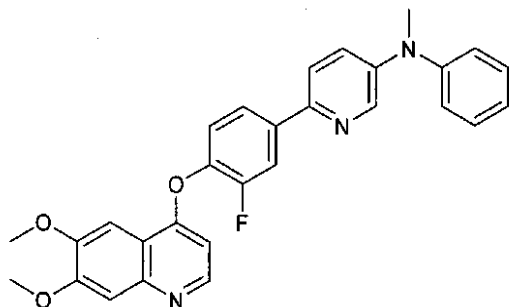
(実施例 1 0 3)

6 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - メチル - N - フェニルピリジン - 3 - アミン 2 0 3

【 0 6 1 9 】

10

【化 3 8 1】



20

工程 A : 6 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - メチル - N - フェニルピリジン - 3 - アミンの調製 : 6 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - フェニルピリジン - 3 - アミン (実施例 1 0 2 、 2 2 m g 、 0 . 0 4 7 m m o l) を D M F (0 . 5 m L) 中に溶解させ、 0 に冷却した。NaH (油中の 6 0 % 分散液 (2 6 m g 、 0 . 0 5 6 m m o l)) を添加し、混合物を室温まで温め、 1 0 分間攪拌した。ヨードメタン (0 . 0 1 2 m l 、 0 . 1 8 8 m m o l) を添加し、反応物を 2 5 で 1 8 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を、DCMをロードしたシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、80 / 20のEtOAc / ヘキサンで溶出させると、203 (5 m g 、 1 9 %) が淡い黄色のガラスとして得られた。

30

【 0 6 2 0 】

【化 3 8 2】

¹H-NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.33-7.14 (m, 5H), 6.49 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.41 (s, 3H). LRMS (APCI pos) m/e 482 (M+1).

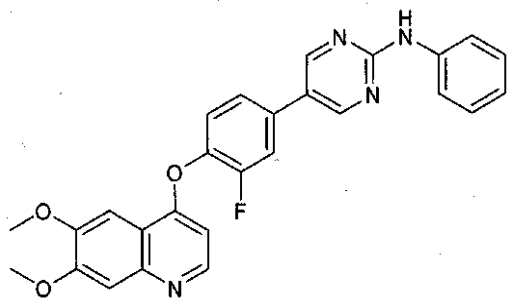
(実施例 1 0 4)

5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - フェニルピリミジン - 2 - アミン 2 0 4

40

【 0 6 2 1 】

【化 3 8 3】



10

工程 A : 5 - プロモ - N - フェニルピリミジン - 2 - アミンの調製 : 密閉することができるガラス製の反応チューブに、1 - プロパノール (10 mL) 中に溶解させた 5 - プロモ - 2 - クロロピリミジン (1.00 g、5.17 mmol) を添加した。DIEA (1.08 mL、6.20 mmol) とアニリン (0.565 mL、6.20 mmol) を添加し、チューブを密閉し、100 ~ 120 で 18 時間攪拌した。混合物を氷 - 水浴の中で冷却すると、白色の沈殿が形成した。混合物を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、食塩水 (20 mL)、水 (20 mL)、食塩水 (20 mL) 洗浄した。有機層を単離し、蒸発させると、1.18 g の粗物質が得られた。粗生成物を 90 / 10 のヘキサン / EtOAc とともに練和し、濾過によって固体を単離すると、所望される生成物 (0.74 g、57%) が淡い茶色の固体として得られた。

20

【0622】

【化 3 8 4】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.70 (d, J = 7.8

Hz, 2H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 7.2 Hz, 1H). LRMS (ESI pos) m/e 252 (M+1).

工程 B : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - フェニルピリミジン - 2 - アミンの調製 : ジオキサン (10 mL) および 2 M の Na_2CO_3 水溶液 (2 mL) 中の、5 - プロモ - N - フェニルピリミジン - 2 - アミン (0.500 g、2.00 mmol)、4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニルボロン酸 (0.984 g、4.00 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.116 g、0.1000 mmol)、および塩化リチウム (0.170 g、4.00 mmol) の混合物を、90 で 2 時間、その後、室温で 1 時間攪拌した。水 (50 mL) と酢酸エチル (100 mL) を添加し、有機層を分離し、食塩水 (100 mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、1.3 g の粗固体が得られた。粗物質をジクロロメタン : MeOH とともに練和し、得られた白色固体を濾過し、ジクロロメタンで洗浄すると、所望される生成物 (480 mg、65%) が白色固体として得られた。

30

【0623】

【化 3 8 5】

$^1\text{H-NMR}$ (400

40

MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.50-7.47 (m, 3H), 7.42

(t, 3H), 7.37-7.27 (m, 3H), 6.96 (t, 1H), 5.24 (s, 2H). LRMS (ESI pos) m/e 372 (M+1).

工程 C : 2 - フルオロ - 4 - (2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) フェニールの調製 : 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - フェニルピリミジン - 2 - アミン (280 mg、0.754 mmol) を TFA (5 mL) 中に懸濁し、懸濁液を 70 で 18 時間保存した。過剰の溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタン (15 mL) に溶解させた。有機層を水 (15 mL)、 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、分離させ、蒸発させると、所望される生成物 (120 mg、57%) が黄色の固体として得られた。

【0624】

50

【化 3 8 6】

¹H-NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 10.01 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.96 (t, 1H). LRMS (ESI pos) m/e 282 (M+1).

工程 D : 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - フェニルピリミジン - 2 - アミンの調製 : 2 - フルオロ - 4 - (2 - (フェニルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) フェノール (51.0 mg、0.181 mmol)、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (実施例 5、48.7 mg、0.218 mmol)、および DMA P (6.65 mg、0.054 mmol) を、密閉することができるガラス製の反応チューブに添加した。混合物をプロモベンゼン (2 mL) の中に懸濁し、150 で 18 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。粗生成物を EtOAc : MeOH とともに練和し、得られた固体を濾過すると、204 (52 mg、61%) が白色固体として得られた。

10

【 0 6 2 5】

【化 3 8 7】

¹H-

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.51 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (t, 2H), 6.99 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 3.96 (s, 6H). LRMS (APCI pos) m/e 469 (M+1).

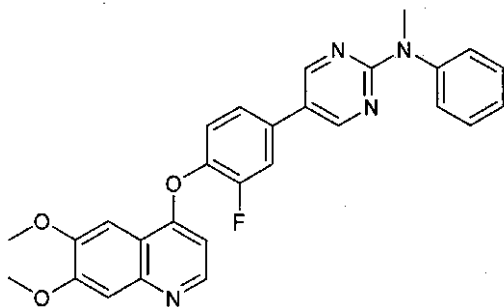
20

(実施例 1 0 5)

5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - メチル - N - フェニルピリミジン - 2 - アミン 2 0 5

【 0 6 2 6】

【化 3 8 8】



30

工程 A : 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - メチル - N - フェニルピリミジン - 2 - アミンの調製 : 5 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - フェニルピリミジン - 2 - アミン (実施例 1 0 4、35 mg、0.0747 mmol) を DMF (0.5 mL) に溶解させ、0 に冷却した。NaH (油中の 60% の分散液 (3.59 mg、0.0897 mmol)) を添加し、混合物を室温まで温め、一晚攪拌した。混合物を酢酸エチル (10 mL) と水 (10 mL) との間で分配させた。有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させると、205 (32 mg、89%) が灰白色のガラスとして得られた。

40

【 0 6 2 7】

【化 3 8 9】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.50 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 5H), 7.25 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.54 (s, 3H). LRMS (APCI pos) m/e 483 (M+1).

(実施例 106)

c - Met 酵素アッセイ

c - Met キナーゼ活性の決定のためのアッセイは、酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) に基づく。アッセイ緩衝液 (25 mM の MOPS、pH 7.4、5 mM の MgCl_2 、0.5 mM の MnCl_2 、100 μM のオルトバナジウム酸ナトリウム、0.01 % の Triton X-100、1 mM の DTT、最終 DMSO 濃度 1 % (v/v)) 中の、式 I の化合物、50 pM の c - Met (His タグをつけた組み換え体ヒト Met (アミノ酸 974 ~ 終わり)、バキュロウイルスによって発現させた)、および 5 μM の ATP を、0.25 mg/mL の PGT をコーティングしたプレート上で、室温で 20 分間インキュベートした。反応混合物を洗浄によって除去し、リン酸化されたポリマー基質を、0.2 $\mu\text{g/mL}$ の、西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) に結合させたホスホチロシン特異的モノクローナル抗体 (PY20) で検出した。発色をとめるための 1 M のリン酸の添加の後、発色性基質 (TMB) の色を、450 nm で分光高度測定法によって定量した。

10

20

【0628】

(実施例 107)

インビトロでの細胞増殖アッセイ

本発明の化合物の細胞活性は、以下の手順によって決定することができる。MKN45 細胞を、Costar 3904 の 96 ウェルプレートの中に、増殖培地 (RPMI、10 % の FBS) の中に 15000 細胞/ウェルの密度でプレートし、37、5 % の CO_2 で一晩インキュベートした。翌日、10 分の 1 容量の 10 \times 濃度の化合物を、11 点の希釈系列でウェルに添加した。この希釈系列は、0.5 % の細胞に対する最終的な DMSO 濃度について、DMSO 中の 1 : 3 希釈、続いて、HBSS 中の 1 : 20 希釈から構成した。対照ウェルは、0.5 % の DMSO で処理した。典型的な希釈の範囲は 5 μM から 0.3 nM であり、これを、化合物の効力に応じて 25 μM まで拡大した。一旦、化合物を細胞に添加したら、プレートを、37、5 % の CO_2 で 1 時間インキュベートした。その後、プレートを PBS 中で洗浄し、4 % のホルムアルデヒド中で固定し、10 % のメタノール溶液で再水和した。その後、プレートを、Licor ブロッキング緩衝液でブロックした。リン酸化された c - Met レベルの合計を、リン酸化された c - Met に対するウサギポリクローナル抗体との、続いて、Alexa Fluor 680 に結合させた抗ウサギ抗体とのインキュベーションによって測定した。シグナルは、ハウスキーピングタンパク質 GAPDH のレベルを参考にして、細胞数の差について正規化した。細胞を、GAPDH に対するマウスモノクローナル抗体と、続いて、IRDye 800 で標識した抗マウス抗体とともにインキュベートした。シグナルを Licor 上で測定した。Alexa Fluor 680 による蛍光シグナル全体を、値を IRDye 800 シグナルの蛍光値で割り算することによって正規化した。対照ウェルの蛍光シグナルを 100 % と定義し、リン酸化された c - M の阻害の割合を対照に対する割合として表した。IC50 値を、標準的な 4 - パラメーター理論モデル (4 - parameter logistic model) を使用して対照データに対する割合から決定した。

30

40

【0629】

上記の記述は、本発明の原理の説明に過ぎないと考えられる。さらに、多数の改良および変更が当業者に明らかであるので、本発明が、上記に示された正確な構成とプロセスに限定されることは望ましくない。従って、全ての適切な改良および等価物が、以下の特許請求の範囲によって定義されるような本発明の範囲に含まれると考えられ得る。

【0630】

50

用語「含む (c o m p r i s e)」、「含まれている (c o m p r i s i n g)」、「含む (i n c l u d e)」、「含まれている (i n c l u d i n g)」、および「含む (i n c l u d e s)」は、本明細書中および以下の特許請求の範囲の中で使用される場合は、記載した特徴、整数、成分、または工程の存在を特定するように意図されるが、これらは、1つ以上の他の特徴、整数、成分、工程、またはそれらのグループの存在あるいは付加を排除することはない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/070787

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D215/22

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, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 548 008 A (KIRIN BREWERY [JP]) 29 June 2005 (2005-06-29) claims 1,2,51,57; compounds 12,29,32	1-83
X	WO 2005/070891 A (AMGEN INC [US]) 4 August 2005 (2005-08-04) claims 1,62,64,66; compound 740	1-83
P,X	WO 2006/060318 A (AMGEN INC [US]; KIM TAE-SEONG [US]; BELLON STEVEN [US]; BOOKER SHON [U] 8 June 2006 (2006-06-08) the whole document	1-83
P,X	WO 2006/117552 A (CHROMA THERAPEUTICS LTD [GB]; DAVIDSON ALAN HORNSBY [GB]; DAVIES STEPH 9 November 2006 (2006-11-09) the whole document	1-83

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 2007

Date of mailing of the international search report

21/02/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

ALVAREZ GARCIA, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application No.
PCT/US2007/070787

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-83 (partly)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2007 /070787

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-83 (part)

Compounds, compositions and pharmaceutical preparations comprising compounds of Formula I, as shown in the specification, in which L is C6-C20 aryl.

2. claims: 1-83 (part)

Compounds, compositions and pharmaceutical preparations comprising compounds of Formula I, as shown in the specification, in which L is C2-C20 heterocyclyl.

3. claims: 1-83 (part)

Compounds, compositions and pharmaceutical preparations comprising compounds of Formula I, as shown in the specification, in which L is C3-C12 carbocyclyl.

4. claims: 1-83 (part)

Compounds, compositions and pharmaceutical preparations comprising compounds of Formula I, as shown in the specification, in which L is C1-C20 heteroaryl.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/070787

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1548008	A	29-06-2005	AU 2003257666 A1 CN 1688549 A WO 2004018430 A1 KR 20050058442 A US 2006111375 A1	11-03-2004 26-10-2005 04-03-2004 16-06-2005 25-05-2006
WO 2005070891	A	04-08-2005	AU 2005206571 A1 BR PI0507373 A CA 2553423 A1 CN 1933839 A EP 1713484 A2 JP 2007518824 T KR 20070026390 A US 2006241115 A1	04-08-2005 10-07-2007 04-08-2005 21-03-2007 25-10-2006 12-07-2007 08-03-2007 26-10-2006
WO 2006060318	A	08-06-2006	AU 2005312048 A1 CA 2587642 A1 EP 1827434 A2	08-06-2006 08-06-2006 05-09-2007
WO 2006117552	A	09-11-2006	CA 2606338 A1 EP 1877383 A1	09-11-2006 16-01-2008

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 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	C S P
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 215/48 (2006.01)	C 0 7 D 215/48	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	

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

(72)発明者 ゴーディノ, ジョン
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 5 0 3 , ロングモント, ブレーリー ファイアー サークル
4 2 2 4

(72)発明者 ボイド, スティーブン アーメン
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 0 2 7 , ロングモント, セント ブレイン ロード 5 6 6
5

(72)発明者 マーロウ, アリソン エル.
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 0 2 7 , ルイスビル, ダブリュー. シカモア レーン 2
8 6

(72)発明者 カプラン, トマス
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 0 2 0 , ブルームフィールド, オパール ストリート 1 1
7 6 , ユニット 2 0 2

(72)発明者 フォン, キン チウ
アメリカ合衆国 コロラド 8 0 5 0 1 , ロングモント, フレモント コート 1 2 2 6

- (72)発明者 ソウ, チョンボブ
 アメリカ合衆国 コロラド 80020, ブルームフィールド, ウティカ サークル 126
 90
- (72)発明者 ティアン, ホンチー
 アメリカ合衆国 コロラド 80501, ロングモント, レッド マウンテン ドライブ 1
 615
- (72)発明者 ブレーク, ジェームス
 アメリカ合衆国 コロラド 80504, ロングモント, マラード サークル 2435
- (72)発明者 コッチ, ケビン
 アメリカ合衆国 コロラド 80301, ボールダー, フォー リバーズ ロード 7227

F ターム(参考) 4C031 EA17

4C063 AA01 AA03 BB03 BB08 CC14 CC22 CC28 CC29 CC31 CC78
 DD03 DD10 DD11 DD12 DD14 EE01

4C084 AA19 MA02 NA14 ZA022 ZA162 ZA362 ZA452 ZA752 ZA892 ZA962
 ZB072 ZB112 ZB132 ZB262 ZB272 ZB332 ZC352 ZC422 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC36 BC42 BC50 BC73 GA07 GA08
 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA01 ZA16 ZA36 ZA45 ZA75 ZA89
 ZA96 ZB07 ZB11 ZB13 ZB26 ZB33 ZC35 ZC42 ZC75