

(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2008-521900

(P2008-521900A)

(43) 公表日 平成20年6月26日 (2008.6.26)

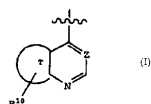
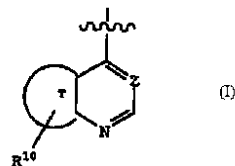
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C O 8 6
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 181 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-544417 (P2007-544417)	(71) 出願人	500049716
(86) (22) 出願日	平成17年11月29日 (2005.11.29)		アムジエン・インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成19年7月13日 (2007.7.13)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・913
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/042935		20-1789、サウザンド・オークス、
(87) 国際公開番号	W02006/060318		ワン・アムジエン・センター・ドライブ (
(87) 国際公開日	平成18年6月8日 (2006.6.8)		番地なし)
(31) 優先権主張番号	60/632, 271	(74) 代理人	100062007
(32) 優先日	平成16年11月30日 (2004.11.30)		弁理士 川口 義雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		(74) 代理人	100140523
			弁理士 渡邊 千尋
		(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢教
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 キノリン及びキナゾリン類似体並びにがん治療のための医薬としてのその使用

(57) 【要約】

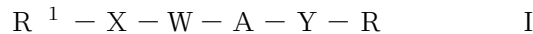
式 (I) の選択化合物は、癌その他のHGF媒介性疾患などの予防及び治療に有効である。本発明は、かかる化合物を製造する方法及びかかる方法に有用である中間体にも関する。R-X-W-A-Y-R式 (I) (RはXはO、S、NR²又はCR³R⁴、Wは置換又は非置換のアリールあるいは置換又は非置換の5-6員ヘテロアリールである。)



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

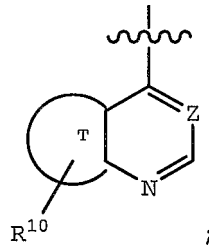
式 I の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。



(式中、Rは、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロシクリル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のシクロアルケニル、H、 $-OH$ 、アルキルアミノ、置換又は非置換のアルキル、及び置換又は非置換のアルケニル及び置換又は非置換のアルキニルから選択され、

R^1 は、

【化 1】



(環 T はフェニル及び 5-6 員ヘテロアリールから選択され、Z は N 又は CH から選択され、 R^{10} は C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 C_{1-6} -アルキルアミノ- C_{1-6} -アルコキシ、アリール- C_{1-6} -アルコキシ、ヘテロシクリル- C_{1-6} -アルコキシ、シクロアルキル- C_{1-6} -アルコキシ、ヘテロシクリル- C_{1-6} - (ヒドロキシアルコキシ)、シクロアルキル- C_{1-6} - (ヒドロキシアルコキシ)、アリール- C_{1-6} - (ヒドロキシアルコキシ)、 C_{1-6} -アルコキシアルコキシ、アリールオキシ- C_{1-6} -アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ- C_{1-6} -アルコキシ、シクロアルキルオキシ- C_{1-6} -アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ及びシクロアルキルオキシから選択される 1 個以上の置換基である。)

であり、

W は、置換若しくは非置換のアリール又は置換若しくは非置換の 5-6 員ヘテロアリールであり、

A は、置換又は非置換の 5-7 員含窒素ヘテロシクリルであり、

X は、O、S、 NR^2 及び CR^3R^4 から選択され、

Y は、直接の結合、 $-NR^a(CR^3R^4)_p-$ 、 $-O(CR^3R^4)_p-$ 、 $-(CR^3R^4)_p-$ 、 $-S(=O)_t(CR^3R^4)_p-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)NH-$ 及び $-C(=O)(CR^3R^4)_p-$ から選択され、Y は、どちらかの方向を向いており、

R^a は、H、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、 R^5 、 $R^5N-(C=O)-$ 及び $R^5-(=O)-$ から選択され、 R^a は、置換されていてもよく、

R^2 は、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、アルキルチオアルキル、アルケニル、アルキニル及び R^5 -カルボニルから選択され、

R^3 及び R^4 は、H、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 R^6 及び R^6 で置換されたアルキルから各々独立に選択され、

R^5 は、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニル、アルキニル及びシクロアルキルから選択され、

R^{5a} は、H、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル

、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、アルキルチオアルキル、アルケニル、アルキニル及びシクロアルキルから選択され、

R^6 は、シアノ、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、ハロ、 $-SO_2R^2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-SO_2NR^2R^5$ 、 $-NR^5C(=O)OR^2$ 、 $-NR^5C(=O)NR^5R^2$ 、 $-NR^5C(=O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(=O)NR^2R^5$ 及び $-NR^2R^5$ から選択され、

R^{6a} は、シアノ、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、ハロ、 $-SO_2R^2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-SO_2NR^2R^5$ 、 $-NR^5C(=O)OR^2$ 、 $-NR^5C(=O)NR^5R^2$ 、 $-NR^5C(=O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(=O)NR^2R^5$ 及び $-NR^2R^5$ から選択され、

10

p は 0、1、2 又は 3 であり、及び

t は 0、1 又は 2 であり、

いずれの R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^a の各アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル及びアルコキシ部分は、ハロ、 R^{6a} 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-CO_2H$ 、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ $-(C_1-C_6)$ アルキル、 (C_1-C_6) ヒドロキシアルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ $-(C_1-C_6)$ アルキルアミノ、フェニル及びヘテロシクリルから選択される 1 個以上の基で置換されていてもよく、

20

但し、化合物は、6, 7-ジメトキシ-4-[[6-メチル-2-(3-チエニル)-3-ピリジニル]オキシ]-キノリンではなく、

A がピペラジン-4-イルであり、X が O であり、Y が $-C(=O)NH-$ であり、R が 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルであり、及び R¹ が 6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルであるときには、W はチアジアゾール-3-イルではなく、

A がピリダー-2-イル又はピリダー-3-イルであり、X が O であり、Y が直接の結合であり、及び R がメチル又は H であるときには、W は 2, 3-ジメチルピリジルではなく、

A がチアゾール-2-イルであり、X が O であり、Y が直接の結合であり、及び R がメチル又は H であるときには、W は 2, 3-ジメチルピリジルではなく、

30

A がチアゾール-2-イル又は 3-チエニルであり、X が O であり、Y が直接の結合であり、及び R が H であるときには、W は 2-メチルピリジルではなく、

A がピリダー-3-イルであり、X が O であり、Y が直接の結合であり、及び R が H であるときには、W は 2-メチルチオピリジルではなく、

A がピラゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、イソオキサゾール-5-イル又はピラゾール-5-イルであり、X が O であり、Y が直接の結合であり、及び R がメチルであるときには、W は 2-メチルピリジルではなく、

A がピラゾール-4-イルであり、X が O であり、Y が直接の結合であり、及び R が H であるときには、W は 2, 3-ジメチルピリジルではなく、

A が 6-オキソ-ピリダー-3-イルであり、X が O であり、Y が直接の結合であり、及び R が H であるときには、W は 2, 3-ジメチルピリジルではなく、

40

A がピリミジン-2-イルであり、X が O であり、Y が直接の結合であり、及び R が H であるときには、W は 2, 3-ジメチルピリジルではなく、

A がピリミジン-5-イルであり、X が O であり、Y が直接の結合であり、及び R が H であるときには、W は 2-メチルピリジルではなく、

A がピリジルであり、X が O であり、Y が直接の結合であり、及び R が H であるときには、W は 2-メチルピリジルではなく、

A がイミダゾール-1-イルであり、X が O であり、Y が直接の結合であり、及び R が H であるときには、W は 2-ヨードフェニルではなく、

A がピリダー-3-イル、ピリダー-2-イル又はイソオキサゾール-5-イルであり、X が

50

Oであり、Yが直接の結合であり、及びRがHであるときには、Wはジメチルフェニル又はメチルフェニルではなく、

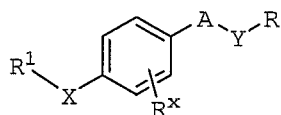
Aがピロル-1-イルであり、XがOであり、Yが直接の結合であり、及びRがHであるときには、Wはエトキシカルボニルフェニルではなく、

Wがフェニルであり、XがOであり、Yが直接の結合であり、及びRがHであるときには、Aは3,4-ジヒドロ-2-オキソ-1H-キナゾリン-3-イル、モルホリン-1-イル又は1-イミダゾリルではなく、

Wがフェニルであり、XがOであり、Yが直接の結合であり、及びRが置換されていてもよいフェニルであるときには、Aは2-アミノ-3-シアノ-ピリダ-6-イル、2-オキソ-3-シアノ-ピリダ-6-イル又は2-チオ-3-シアノ-ピリダ-6-イルではない。) 10

【請求項2】

【化2】

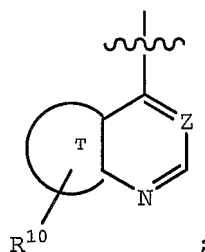


I'

Rが、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロシクリル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のシクロアルケニル、H、-OH、アルキルアミノ、置換又は非置換のアルキル、及び置換又は非置換のアルケニル及び置換又は非置換のアルキニルから選択され、 20

R¹が、

【化3】



;

30

(環Tはフェニル及び5-6員ヘテロアリールから選択され、ZはN又はCHから選択され、R¹⁰はC₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-ハロアルコキシ、C₁₋₆-アルキルアミノ-C₁₋₆-アルコキシ、アリール-C₁₋₆-アルコキシ、ヘテロシクリル-C₁₋₆-アルコキシ、シクロアルキル-C₁₋₆-アルコキシ、ヘテロシクリル-C₁₋₆-(ヒドロキシアルコキシ)、シクロアルキル-C₁₋₆-(ヒドロキシアルコキシ)、アリール-C₁₋₆-(ヒドロキシアルコキシ)、C₁₋₆-アルコキシアルコキシ、アリールオキシ-C₁₋₆-アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ-C₁₋₆-アルコキシ、シクロアルキルオキシ-C₁₋₆-アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ及びシクロアルキルオキシから選択される1個以上の置換基である。) 40

であり、

Aが、置換又は非置換の5-7員含窒素ヘテロシクリルであり、

Xが、O、S、NR²及びCR³R⁴から選択され、

Yが、直接の結合、-NR^a(CR³R⁴)_p、-O(CR³R⁴)_p、-(CR³R⁴)_p、-S(=O)_t(CR³R⁴)_p、-CO₂、-C(=O)NH-及び-C(=O)(CR³R⁴)_pから選択され、Yが、どちらかの方向を向いており、

R^aが、H、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、R⁵R⁵N-(C=O)-及びR⁵-(=O)-から選択され、R^aが、置換されていてもよく、 50

R^2 が、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル及び R^5 -カルボニルから選択され、

R^3 及び R^4 が、H、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 R^6 及び R^6 で置換されたアルキルから各々独立に選択され、

R^5 が、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニル、アルキニル及びシクロアルキルから選択され、

R^6 が、シアノ、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、ハロ、 $-SO_2R^2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-SO_2NR^2R^5$ 、 $-NR^5C(=O)OR^2$ 、 $-NR^5C(=O)NR^5R^2$ 、 $-NR^5C(=O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(=O)NR^2R^5$ 及び $-NR^2R^5$ から選択され、

R^x が、H、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ及び (C_1-C_6) ハロアルキルから選択され、

p が 0、1、2 又は 3 であり、及び

t が 0、1 又は 2 であり、

いずれの R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^a の各アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル及びアルコキシ部分は、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 R^{6a} 、 OR^{5a} 、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) ハロアルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ- (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ヒドロキシアルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ- (C_1-C_6) アルキルアミノ、フェニル及びヘテロシクリルから選択される 1 個以上の基で置換されていてもよい、

請求項 1 の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

【請求項 3】

R が、H、6-10 員アリール、4-10 員ヘテロシクリル、4-6 員シクロアルキル、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル及び C_2-6 アルキニルから選択され、 R が、置換又は非置換である、請求項 2 の化合物。

【請求項 4】

R が、置換されていてもよいフェニルである、請求項 2 の化合物。

【請求項 5】

R が、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2, 3-ジヒドロインドリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル、1, 3-ベンゾジオキソリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラニル及びチエニルから選択される、置換又は非置換のヘテロシクリル環である、請求項 2 の化合物。

【請求項 6】

R が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選択される 4-6 員シクロアルキルである、請求項 2 の化合物。

【請求項 7】

R が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、3, 3-ジメチルプロピル及びペンチルから選択される、請求項 2 の化合物。

【請求項 8】

A が、

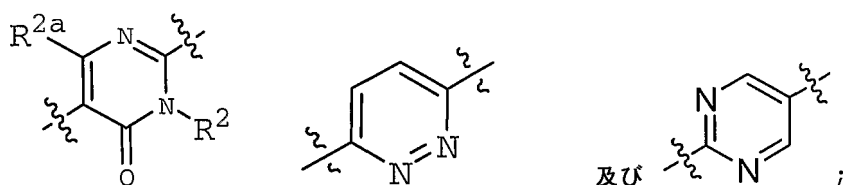
10

20

30

40

【化 4】



(式中、 R^2 はH、 C_{1-3} -アルキル、アリール- C_{1-3} -アルキル及びヘテロシクリル- C_{1-3} -アルキルから選択され、及び R^{2a} はH及びメチルから選択される。)

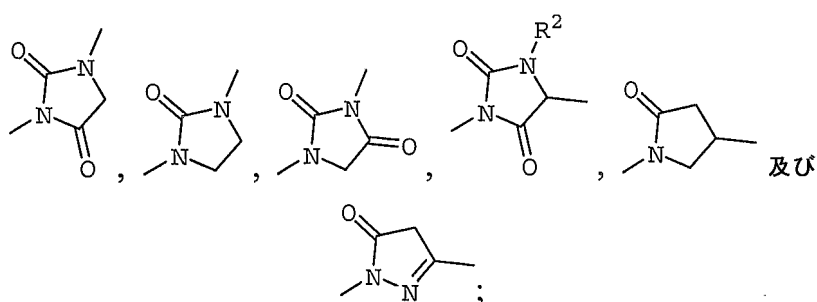
から選択される、請求項 2 の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

10

【請求項 9】

A が、

【化 5】



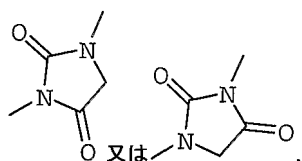
20

から選択される、請求項 2 の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

【請求項 10】

A が、

【化 6】



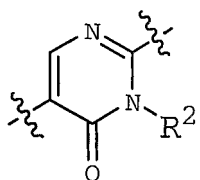
30

である、請求項 2 の化合物。

【請求項 11】

A が、

【化 7】



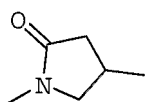
40

である、請求項 2 の化合物。

【請求項 12】

A が、

【化 8】



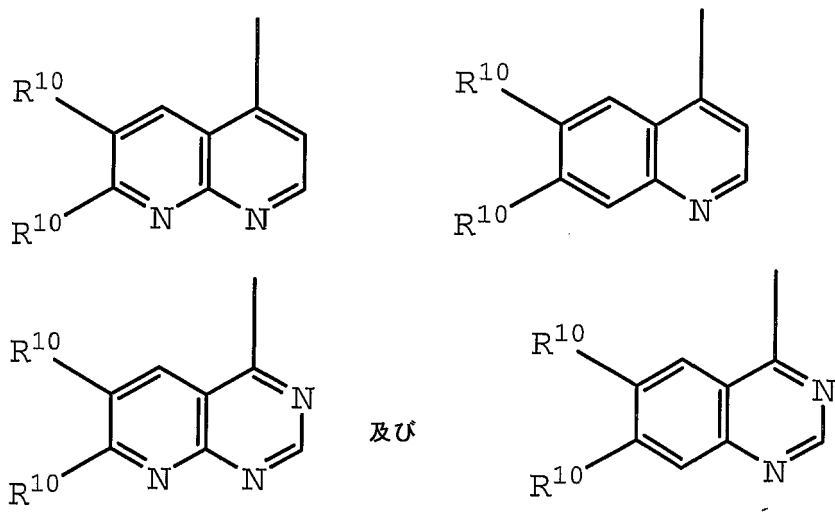
50

である、請求項 2 の化合物。

【請求項 13】

R¹ が、

【化 9】



10

から選択され、

ここで R¹⁰ は、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルコキシ、5-6員ヘテロシクリル-C₁₋₃-アルコキシ、C₄₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルコキシ、5-6員ヘテロシクリル-C₁₋₃-(ヒドロキシアルコキシ)、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-(ヒドロキシアルコキシ)、C₁₋₂-アルコキシ-C₁₋₃-アルコキシ、フェニルオキシ-C₁₋₃-アルコキシ、5-6員ヘテロシクリルオキシ-C₁₋₃-アルコキシ、シクロアルキルオキシ-C₁₋₃-アルコキシ、5-6員ヘテロシクリルオキシ及び C₃₋₆-シクロアルキルオキシから選択される、請求項 2 の化合物。

20

【請求項 14】

R¹ が、6,7-ジメトキシ-4-キノリニル、6-メトキシ-7-(ジメチルアミノプロポキシ)-4-キノリニル、6-メトキシ-7-(3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ)-4-キノリニル、6-メトキシ-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-4-キノリニル、6-メトキシ-7-(2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ)-4-キノリニル、6-メトキシ-7-(3-(1,2,4-トリアゾル-1-イル)プロポキシ)-4-キノリニル、6-メトキシ-7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)-4-キノリニル、6-メトキシ-7-(3-(ピペリジン-4-イル)プロポキシ)-4-キノリニル、6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル及び 6-メトキシ-7-(ジメチルアミノプロポキシ)-4-キナゾリニルから選択される、請求項 2 の化合物。

30

【請求項 15】

Y が、直接の結合、-NR^b(CR³R⁴)_p-、-O(CR³R⁴)_p-、-(CR³R⁴)_p- 及び -C(=O)(CR³R⁴)_p- から選択され、及び p が 0 又は 1 である、請求項 2 の化合物。

40

【請求項 16】

Y が、直接の結合、-NH-、-NHCH₂- 及び -CH₂- から選択される、請求項 2 の化合物。

【請求項 17】

R が、から選択され、R が、H、エチル、イソプロピル、(CH₃)₃CCH₂-、エチニル並びにフェニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、2-ピロリジン、2-ピロリル、5-イミダゾリル、5-ピラゾリル、2-ピラジニル、4-ピリミジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、8-キノリニル、2,3-ジヒド

50

ロベンゾフラ-7-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル、1, 3-ベンゾジオキソル-4-イル、4-イソオキサゾリル、3-イソチアゾリル、5-オキサゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フラニル、3-フラニル、3-チエニル及び2-チエニルから選択される非置換又は置換の環から選択され、Xが-O-であり、及びYが直接の結合、-CH₂-及び-NH-から選択される、請求項2の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

【請求項18】

Wがフェニルである、請求項2の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

【請求項19】

2-ベンジル-5-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン、 10

5-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-6-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ピリミジノン、

5-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ピリミジノン、

5-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-(4-モルホリニル)プロポキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ピリミジノン、

5-(3-フルオロ-4-(7-(2R)-2-ヒドロキシ-3-(4-モルホリニル)プロピル)オキシ)-6-(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ピリミジノン、 20

5-(3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-(3-(1-ピロリジニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ピリミジノン、

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]-2-(4-フルオロフェニルアミノ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-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]-2-(3-フルオロフェニルアミノ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン、 30

5-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-メチルチオ-4(3H)-ピリミジノン、

5-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(フェニルアミノ)-4(3H)-ピリミジノン、

5-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロフェニル)アミノ)-3-メチル-4(3H)-ピリミジノン、

5-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)プロポキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ピリミジノン、 40

5-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-シクロペンチル-3-メチル-4(3H)-ピリミジノン、

5-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-(4-モルホリニル)プロポキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-3-メチル-4(3H)-ピリミジノン、

5-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(4-メチルフェニル)アミノ)-4(3H)-ピリミジノン、

5-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロ 50

フェニル) - 3 - メチル - 2 - ((4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

2 - ((4 - (ジメチルアミノ) フェニル) アミノ) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - (メチルオキシ) - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロピル) オキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 4 (3 H) - ピリミジノン、

2 - ((2, 2 - ジメチルプロピル) アミノ) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロピル) オキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルアミノ) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - ((2 - メチルプロピル) アミノ) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (4 - (6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (メチル (フェニル) アミノ) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (4 - (6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - ((1 - フェニルエチル) アミノ) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (4 - (6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - フェニル - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (1 - ピロリジニル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロポキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - ((3 - メチルブチル) (フェニル) アミノ) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 2 - ((4 - フルオロフェニル) メチル) - 3 - メチル - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((フェニルメトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) 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 - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - ((フェニルメチル) アミノ) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((7 - (3 - (4 - エチル - 1 - ピペラジニル) プロポキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - ((4 - メチルフェニル) メチル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((7 - ((3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) プロピル) オキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

10

20

30

40

50

1-ベンジル-4-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ピペラジン-2, 5-ジオン、

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-メチル-2-(ピリジン-2-イルアミノ)-3H-ピリミジン-4-オン、

2-(アミノ-フェニル-メチル)-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]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-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-メチル-2-[1-(2, 2, 2-トリフルオロ-アセチル)-ピペリジン-3-イルアミノ]-3H-ピリミジン-4-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-メチル-2-(1-プロピル-ピペリジン-3-イルアミノ)-3H-ピリミジン-4-オン、

2-(1-アセチル-ピペリジン-3-イルアミノ)-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-メチル-3H-ピリミジン-4-オン、

3-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロ-フェニル)-1-メチル-6-(3-ピリジニルアミノ)-2(1H)-ピリジノン、

5-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロ-フェニル)-2-(シクロヘキシルアミノ)-3-メチル-4(3H)-ピリミジノン、

5-(3-フルオロ-4-(6-(メトキシ)-7-(3-(4-モルホリニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-メチル-4(3H)-ピリミジノン、

5-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロ-フェニル)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)-4(3H)-ピリミジノン、

5-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロ-フェニル)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)-3-メチル-4(3H)-ピリミジノン、

5-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロ-フェニル)-3-メチル-2-(2-フェニルエチル)アミノ)-4(3H)-ピリミジノン、

5-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロ-フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-4(3H)-ピリミジノン、

5-(3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-(3-(4-モルホリニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2-(フェニルアミノ)-4(3H)-ピリミジノン、

5-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロ-フェニル)-3-メチル-2-(1R)-1-フェニルエチル)-4(3H)-ピリミジノン、

5-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロ-フェニル)-2-(フェニルアミノ)-4(3H)-ピリミジノン、

5-(3-フルオロ-4-(6-(メトキシ)-7-(3-(4-モルホリニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-(4-(メトキシ)フェニル)アミノ)-4(3H)-ピリミジノン、

2-(4-クロロフェニル)アミノ)-5-(3-フルオロ-4-(6-(メトキシ)-7-(3-(4-モルホリニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-3-メチル-4(3H)-ピリミジノン、

10

20

30

40

50

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((7 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - (メトキシ) - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロピル) オキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルカルボニル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

{ 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] - ピリミジン - 5 - イル } - フェニルアミン、

2 - (4 - (6, 7 - ジメトキシナフタレン - 1 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - イソペンチル - N - フェニルピリミジン - 5 - アミン、

{ 6 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - ピリダジン - 3 - イル } - フェニル - アミン、

4 - [4 - (6 - ベンジル - ピリダジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェノキシ] - 6, 7 - ジメトキシ - キノリン、

4 - [2 - フルオロ - 4 - (6 - フェノキシ - ピリダジン - 3 - イル) - フェノキシ] - 6, 7 - ジメトキシ - キノリン、

6 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (3 - クロロフェニル) - 3 - ピリダジンアミン、

6 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - メチル - N - フェニル - 3 - ピリダジンアミン、

6 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (2 - クロロフェニル) - 3 - ピリダジンアミン、

6 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - クロロフェニル) - N - フェニル - 3 - ピリダジンアミン、

4 - ((4 - (6 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドル - 1 - イル) - 3 - ピリダジンニル) - 2 - フルオロフェニル) オキシ) - 6, 7 - ビス (メトキシ) キノリン s、

6 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (3 - フルオロフェニル) - 3 - ピリダジンアミン、

6 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (2 - (メトキシ) フェニル) - 3 - ピリダジンアミン、

6 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - (メトキシ) - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロピル) オキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - N - フェニル - 3 - ピリダジンアミン、

6 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - フェニル - 3 - ピリダジンアミン、

6 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3 - ピリダジンアミン、

6 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - シクロペンチル - 3 - ピリダジンアミン、

6 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (2, 3 - ジメチルフェニル) - 3 - ピリダジンアミン、

6 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (2 - メチルフェニル) - 3 - ピリダジンアミン、

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 - (フェノキシメチル) ピロリジン - 2 - オン、

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) - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル) ベンズアミド、

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

10

20

30

40

50

フルオロフェニル) ピロリジン-2-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-(メトキシ(フェニル)メチル)ピロリジン-2-オン、

1-ベンジル-3-(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)イミダゾリジン-2,4-ジオン、

1-ベンジル-3-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノープロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン、

1-(3-フルオロ-4-(6-(メトキシ)-7-(3-(4-モルホリニル)プロポキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2-イミダゾリジノン、

1-(4-(6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-4-(エトキシ(フェニル)メチル)-2-ピロリジノン、

1-(4-(6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-4-(フェニル(プロポキシ)メチル)-2-ピロリジノン、

3-(4-(6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(フェニルメチル)-2,4-イミダゾリジンジオン、

1-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-4-(メトキシ-フェニル-メチル)-ピロリジン-2-オン、

3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン、

5-ベンジル-3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-イミダゾリジン-2,4-ジオン、

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-プロポキシ-メチル)-ピロリジン-2-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-プロポキシ-メチル)-ピロリジン-2-オン、

3-[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]-1-フェニル-イミダゾリジン-2,4-ジオン、

3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-1-イソブチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン、

5-ベンジル-3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-1-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン、

3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-1-フェネチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン、

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-プロポキシ-メチル)-ピロリジン-2-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-プロポキシ-メチル)-ピロリジン-2-オン、

4-ベンジル-1-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ピロリジン-2-オン、

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]-ピロリジン-2-オン、

3-ベンジル-1-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-イミダゾリジン-2

10

20

30

40

50

， 4-ジオン及び

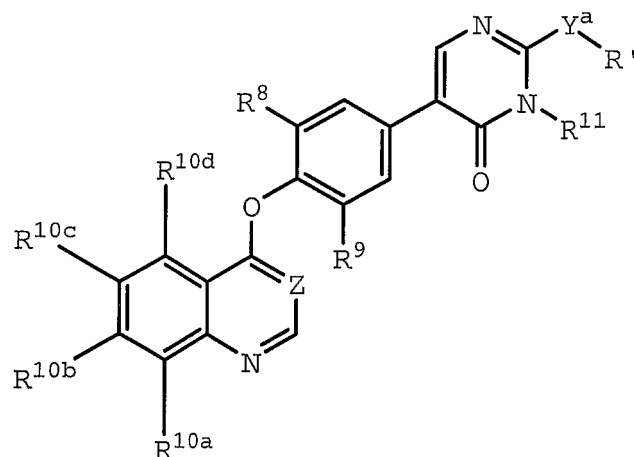
1- [4- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) -3-フルオロフェニル] -4-フェノキシメチル-ピロリジン-2-オン

から選択される、請求項2の化合物及び薬剤として許容されるその塩。

【請求項20】

式IIの化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

【化10】



II

(式中、 Y^a は、結合、 $-NR^b(CH_2)_p-$ 及び $-CH_2-$ から選択され、 p は 0、1、2 又は 3 であり、 R^b は H 又は C_{1-3} -アルキルであり、 Z は CH 又は N であり、

R' は、H、 C_{1-6} -アルキル、ジ- C_{1-3} -アルキルアミノ並びにフェニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2, 3-ジヒドロインドリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル、1, 3-ベンゾジオキサリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラニル及びチエニルから選択される非置換又は置換の環から選択され、

R^8 は、H、フルオロ、クロロ及びメチルから選択され、

R^9 は、H、メチル及びフルオロから選択され、

R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 及び R^{10d} は、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルキルアミノ- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリル- C_{1-3} -アルコキシ、 C_{4-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリル- C_{1-3} -(ヒドロキシアルコキシ)、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -(ヒドロキシアルコキシ)、フェニル- C_{1-3} -(ヒドロキシアルコキシ)、 C_{1-2} -アルコキシ- C_{1-3} -アルコキシ、フェニルオキシ- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリルオキシ- C_{1-4} -アルコキシ、シクロアルキルオキシ- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリルオキシ及び C_{3-6} -シクロアルキルオキシから各々独立に選択され、及び

R^{11} は H 又はメチルである。)

【請求項21】

Z が CH であり、 Y^a が、直接の結合、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_2CH_2CH(CH_3))_2-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NH(CH_2)_2-$ 、 $-NHCH_2(CH_3)-$ 、 $-NH-$ 及び $-CH_2-$ から選択され、 R' が、エチル、イソプロピル、イソブチル、 $(CH_3)_3CCH_2-$ 、ジメチルアミノ並びにフェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-ピロリジニル、2-ピロリル、5-イミダゾリル、5-ピラゾリル、2-ピラジニル、4-ピリミジニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、8-キノリニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラ-7-イル、2, 3-ジ

ヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル、1, 3-ベンゾジオキソル-4-イル、4-イソオキサゾリル、3-イソチアゾリル、5-オキサゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フラニル、3-フラニル、3-チエニル及び2-チエニルから選択される非置換又は置換の環から選択され、 R^{10a} と R^{10d} はどちらもHである、請求項20の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

【請求項22】

R^{11} がメチルである、請求項20の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

【請求項23】

R' が、イソブチル、 $(CH_3)_3CCH_2-$ 、ジメチルアミノ、シクロプロピル、シクロペンチル、1-ピロリジニル、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル及び4-(ジメチルアミノ)フェニルから選択される、請求項20の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

10

【請求項24】

R^8 がHである、請求項20の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

【請求項25】

R^9 がH、メチル又はフルオロである、請求項20の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

【請求項26】

R^{10a} と R^{10d} がどちらもHであり、並びに R^{10b} 及び R^{10c} が、4-モルホリノプロポキシ、2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イル-プロポキシ、ピロリジン-1-イル-プロポキシ、1-ピロリジニルエトキシ、4-ペリリジニルオキシプロポキシ、(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ、3-(1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)プロポキシ、トリアジニルプロポキシ、3-(ピペリジン-4-イル)プロポキシ、ジメチルアミノエトキシ、ジメチルアミノプロポキシ及びメトキシから独立に選択される、請求項20の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

20

【請求項27】

2-ベンジル-5-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン、

30

5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(3-(4-モルホリニル)プロポキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ピリミジノン、

5-(3-フルオロ-4-((7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(4-モルホリニル)プロピル)オキシ)-6-メトキシ-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ピリミジノン、

5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(3-(1-ピロリジニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ピリミジノン、

40

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-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン、

5-(4-((6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(フェニルアミノ)-4(3H)-ピリミジノン、

5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(3-(1H-1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)プロポキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ピリミジノン、

5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(3-(4-モルホリニル)プロポキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2-((4-フルオロフェニル)アミノ

50

) - 3 - メチル - 4 (3 H) - ピリミジノン、
 2 - ((4 - (ジメチルアミノ) フェニル) アミノ) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロピル) オキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 4 (3 H) - ピリミジノン、
 2 - ((2 , 2 - ジメチルプロピル) アミノ) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 4 (3 H) - ピリミジノン、
 5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロピル) オキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルアミノ) - 4 (3 H) - ピリミジノン、
 5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロポキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、
 5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 2 - ((4 - フルオロフェニル) メチル) - 3 - メチル - 4 (3 H) - ピリミジノン、
 5 - (4 - ((7 - (3 - (4 - エチル - 1 - ピペラジニル) プロポキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、
 5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - ((4 - メチルフェニル) メチル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、
 5 - (3 - フルオロ - 4 - ((7 - ((3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) プロピル) オキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、
 5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロピル) オキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 2 - (ヒドロキシ (フェニル) メチル) - 3 - メチル - 4 (3 H) - ピリミジノン、
 5 - (4 - ((6 , 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - ((4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) アミノ) - 3 - メチル - 4 (3 H) - ピリミジノン、
 5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロピル) オキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 2 - (フェニルアミノ) - 4 (3 H) - ピリミジノン、
 5 - (4 - ((6 , 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - (フェニルアミノ) - 4 (3 H) - ピリミジノン、
 5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロピル) オキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - ((4 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 (3 H) - ピリミジノン、
 2 - ((4 - クロロフェニル) アミノ) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロピル) オキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 4 (3 H) - ピリミジノン及び
 5 - (4 - ((6 , 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3 H) - ピリミジノン
 から選択される、請求項 20 の化合物及び薬剤として許容されるその塩。

【請求項 28】

式 I I I a 又は I I I b の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

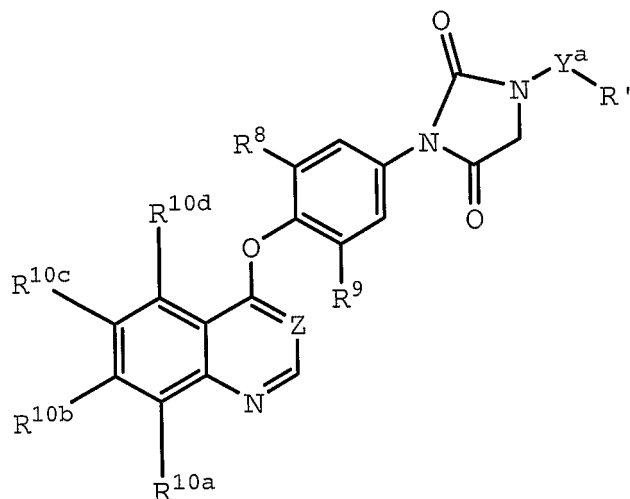
10

20

30

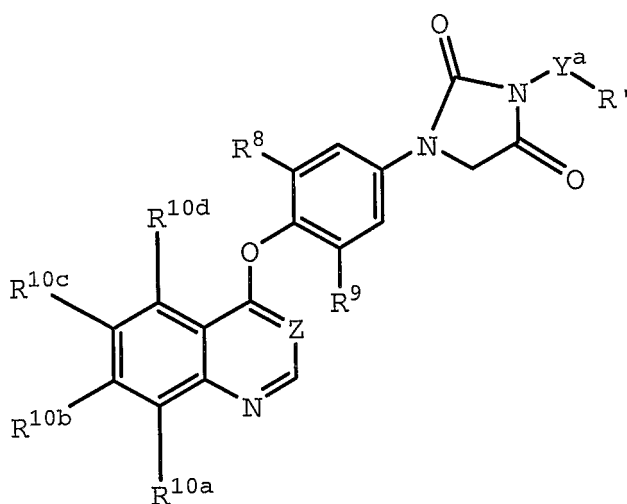
40

【化 1 1】



IIIa

10



IIIb

20

30

(式中、 Y^a は、結合、 $-NR^b(CH_2)_p-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 及び $-CH_2-$ から選択され、 p は 0、1、2 又は 3 であり、 R^b は H 又は C_{1-3} -アルキルであり、
 Z は CH 又は N であり、

R' は、H、 C_{1-6} -アルキル、ジ- C_{1-3} -アルキルアミノ並びにフェニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2,3-ジヒドロインドリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、1,3-ベンゾジオキシソリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラニル及びチエニルから選択される非置換又は置換の環から選択され、

40

R^8 は、H、フルオロ、クロロ及びメチルから選択され、

R^9 は、H、メチル及びフルオロから選択され、及び

R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 及び R^{10d} は、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルキルアミノ- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリル- C_{1-3} -アルコキシ、 C_{4-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリル- C_{1-3} -(ヒドロキシアルコキシ)、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -(ヒドロキシアルコキシ)、フェニル- C_{1-3} -(ヒドロキシアルコキシ)、 C_{1-2} -アルコキシ- C_{1-3} -アルコキシ、フェニルオキシ- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリルオキシ- C_{1-4} -アルコキシ、シクロアルキルオキシ- C_{1-3} -アルコキシ、5-6

50

員ヘテロシクリルオキシ及び $C_3 - 6$ - シクロアルキルオキシから各々独立に選択される。)

【請求項 29】

R' が、H、エチル、イソプロピル、イソブチル、 $(CH_3)_3CCH_2-$ 、ジメチルアミノ並びにフェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-ピロリジニル、2-ピロリル、5-イミダゾリル、5-ピラゾリル、2-ピラジニル、4-ピリミジニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、8-キノリニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラ-7-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-5-イル、1, 3-ベンゾジオキソル-4-イル、4-イソオキサゾリル、3-イソチアゾリル、5-オキサゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フラニル、3-フラニル、3-チエニル及び2-チエニルから選択される非置換又は置換の環から選択される、請求項 28 の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

10

【請求項 30】

R' が、H、イソブチル、 $(CH_3)_3CCH_2-$ 、ジメチルアミノ、シクロプロピル、シクロペンチル、1-ピロリジニル、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル及び4-(ジメチルアミノ)フェニルから選択される、請求項 28 の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

【請求項 31】

R^8 がHであり、及び R^9 がH、メチル又はフルオロである、請求項 28 の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

20

【請求項 32】

R^{10a} と R^{10d} がどちらもHであり、並びに R^{10b} 及び R^{10c} が、4-モルホリノプロポキシ、2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イル-プロポキシ、ピロリジン-1-イル-プロポキシ、1-ピロリジニルエトキシ、4-ピペリジニルオキシプロポキシ、(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ、3-(1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)プロポキシ、トリアジニルプロポキシ、3-(ピペリジン-4-イル)プロポキシ、ジメチルアミノエトキシ、ジメチルアミノプロポキシ及びメトキシから独立に選択される、請求項 28 の化合物及び薬剤として許容されるその塩。

30

【請求項 33】

Z がCHであり、及び Y^a が、直接の結合、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_2CH_2CH(CH_3)_2)-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NH(CH_2)_2-$ 、 $-NHCH_2(CH_3)-$ 、 $-NH-$ 及び $-CH_2-$ から選択される、請求項 28 の化合物及び薬剤として許容されるその塩。

【請求項 34】

5-ベンジル-3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-イミダゾリジン-2, 4-ジオン、

5-ベンジル-3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-1-メチル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン及び

40

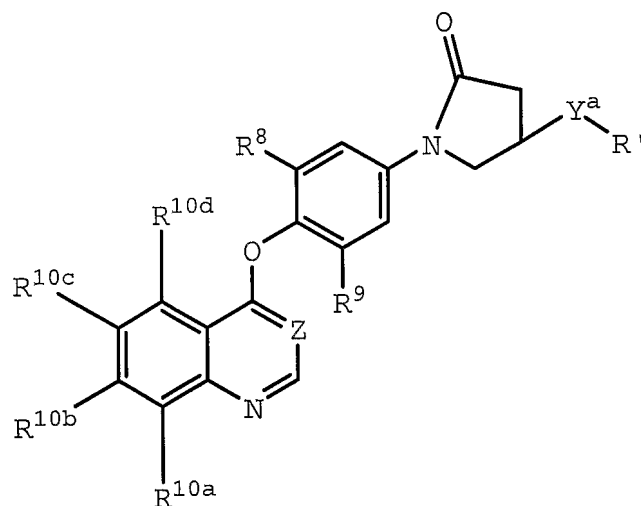
3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-1-フェネチル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン

から選択される、請求項 28 の化合物及び薬剤として許容されるその塩。

【請求項 35】

式 I V の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

【化 1 2】



IV

10

(式中、 Y^a は、直接の結合、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)NH-NR^b(CH_2)_p$ 、 $-CH_2O-$ 、

【化 1 3】



20

及び $-CH_2-$ から選択され、 p は0、1、2又は3であり、 R^b はH又は C_{1-3} -アルキルであり、

Z はCH又はNであり、

R' は、H、 C_{1-6} -アルキル、ジ- C_{1-3} -アルキルアミノ並びにフェニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2,3-ジヒドロインドリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、1,3-ベンゾジオキシソリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラニル及びチエニルから選択される非置換又は置換の環から選択され、

30

R^8 は、H、フルオロ、クロロ及びメチルから選択され、

R^9 は、H、メチル及びフルオロから選択され、及び

R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 及び R^{10d} は、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルキルアミノ- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリル- C_{1-3} -アルコキシ、 C_{4-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリル- C_{1-3} -(ヒドロキシアルコキシ)、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -(ヒドロキシアルコキシ)、フェニル- C_{1-3} -(ヒドロキシアルコキシ)、 C_{1-2} -アルコキシ- C_{1-3} -アルコキシ、フェニルオキシ- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリルオキシ- C_{1-4} -アルコキシ、シクロアルキルオキシ- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリルオキシ及び C_{3-6} -シクロアルキルオキシから各々独立に選択される。))

40

【請求項 3 6】

Z がCHであり、 Y^a が直接の結合、 $-CO_2-$ 及び $-C(=O)NH-$ から選択される、請求項 3 5 の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

【請求項 3 7】

R' が、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、 $(CH_3)_3CCH_2-$ 、ジメチルアミノ並びにフェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-ピロリジニル、2-ピロリル、5-イミダゾリル、5-ピラゾリル、2-ピラジニル、4-ピリミジニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、8-キノリ

50

ニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラ-7-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-5-イル、1, 3-ベンゾジオキソル-4-イル、4-イソオキサゾリル、3-イソチアゾリル、5-オキサゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フラニル、3-フラニル、3-チエニル及び2-チエニルから選択される非置換又は置換の環から選択される、請求項35の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

【請求項38】

R' が、メチル、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル及び4-(ジメチルアミノ)フェニルから選択される、請求項35の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

10

【請求項39】

R⁸ がHであり、及びR⁹ がH、メチル又はフルオロである、請求項35の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

【請求項40】

R^{10a} とR^{10d} がどちらもHであり、及びR^{10b} 及びR^{10c} が、4-モルホリノプロポキシ、2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イル-プロポキシ、ピロリジン-1-イルプロポキシ、1-ピロリジニルエトキシ、4-ペリリジニルオキシプロポキシ、(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ、3-(1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)プロポキシ、トリアジニルプロポキシ、3-(ピペリジン-4-イル)プロポキシ、ジメチルアミノエトキシ、ジメチルアミノプロポキシ及びメトキシから独立に選択される、請求項35の化合物及び薬剤として許容されるその塩。

20

【請求項41】

1- { 3-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (3-モルホリン-4-イル-プロポキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル } -4- (メトキシ-フェニル-メチル) -ピロリジン-2-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-プロポキシ-メチル) -ピロリジン-2-オン及び

4-ベンジル-1- { 3-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (3-モルホリン-4-イル-プロポキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル } -ピロリジン-2-オン

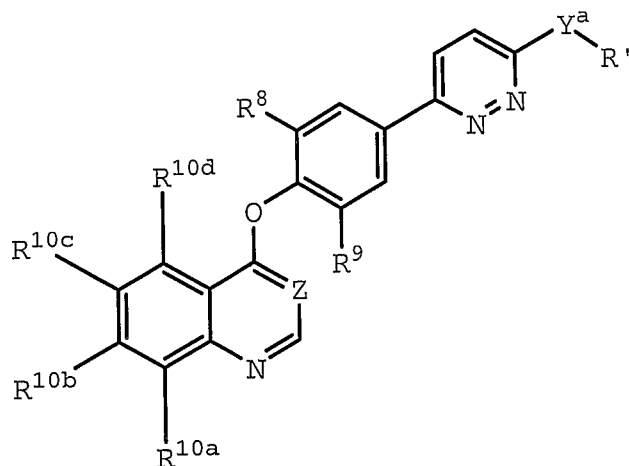
30

から選択される、請求項35の化合物及び薬剤として許容されるその塩。

【請求項42】

式Vの化合物及び薬剤として許容されるその誘導体。

【化14】



V

40

(式中、Y^a は、直接の結合、-NR^b (CH₂)_p-又は-CH₂-であり、pは0

50

、1、2又は3であり、 R^b はH又は C_{1-3} -アルキルであり、
ZはCH又はNであり、

R' は、H、 C_{1-6} -アルキル、ジ- C_{1-3} -アルキルアミノ並びにフェニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2,3-ジヒドロインドリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、1,3-ベンゾジオキソリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラニル及びチエニルから選択される非置換又は置換の環から選択され、

R^8 は、H、フルオロ、クロロ及びメチルから選択され、

R^9 は、H、メチル及びフルオロから選択され、及び

R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 及び R^{10d} は、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルキルアミノ- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリル- C_{1-3} -アルコキシ、 C_{4-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリル- C_{1-3} -(ヒドロキシアルコキシ)、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -(ヒドロキシアルコキシ)、 C_{1-2} -アルコキシ- C_{1-3} -アルコキシ、フェニルオキシ- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリルオキシ- C_{1-4} -アルコキシ、シクロアルキルオキシ- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリルオキシ及び C_{3-6} -シクロアルキルオキシから各々独立に選択される。)

【請求項43】

6-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(2-クロロフェニル)-3-ピリダジンアミン及び

6-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(3-フルオロフェニル)-3-ピリダジンアミン

から選択される、請求項42の化合物及び薬剤として許容されるその塩。

【請求項44】

薬剤として許容される担体及び請求項1から43のいずれかに記載の化合物とを含む薬剤組成物。

【請求項45】

請求項1から43のいずれかに記載の化合物の有効量を投与することを含む、対象における癌を治療する方法。

【請求項46】

抗生物質型薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫剤、インターフェロン型薬剤及び種々の薬剤から選択される化合物との組み合わせを含む、請求項45に記載の方法。

【請求項47】

請求項1から43のいずれかに記載の化合物の有効量を投与することを含む、対象における血管新生を治療する方法。

【請求項48】

請求項1から43のいずれかに記載の化合物の有効量を投与することを含む、対象における腫瘍の転移を抑制する方法。

【請求項49】

請求項1から43のいずれかに記載の化合物の有効量を投与することを含む、対象における腫瘍を縮小させる方法。

【請求項50】

請求項1から43のいずれかに記載の化合物の有効量を投与することを含む、対象におけるHGF媒介性障害を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

本発明は薬剤の分野に属し、詳細には、癌を治療するための化合物、組成物、使用及び方法に関する。

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼは、多種多様な細胞プロセスの調節において中心的役割を果たし、細胞プロセスの制御を維持する、大きなタンパク質ファミリーである。かかるキナーゼの一群には、a b l、A k t、b c r-a b l、B l k、B r k、B t k、c-k i t、c-M e t、c-s r c、c-f m s、C D K 1、C D K 2、C D K 3、C D K 4、C D K 5、C D K 6、C D K 7、C D K 8、C D K 9、C D K 10、c R a f 1、C S F 1 R、C S K、E G F R、E r b B 2、E r b B 3、E r b B 4、E r k、F a k、f e s、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、F G F R 4、F G F R 5、F g r、f l t-1、F p s、F r k、F y n、H c k、I G F-1 R、I N S-R、J a k、K D R、L c k、L y n、M E K、p 38、P D G F R、P I K、P K C、P Y K 2、r o s、t i e、t i e 2、T R K、Y e s 及び Z a p 70 が含まれる。かかるキナーゼの阻害は重要な治療標的になっている。

10

【0003】

ある種の疾患は、調節が効かない血管新生、例えば、(糖尿病性網膜症を含めた)網膜症などの眼球の新血管新生、加齢黄斑変性症、乾せん、血管芽細胞腫、血管腫、動脈硬化症、リウマチ様若しくはリウマチ性炎症性疾患、特に(リウマチ様関節炎を含めた)関節炎などの炎症性疾患又は慢性喘息、動脈性若しくは移植後アテローム性動脈硬化症、子宮内膜症、腫瘍性疾患、例えば、いわゆる固形腫瘍及び(白血病などの)液状腫瘍などの他の慢性炎症性障害に付随することが知られている。

20

【0004】

胚発生中と正常な成長中の両方並びに多数の病理学的異常及び疾患における脈管系及びその構成要素の成長及び分化を調節するネットワークの中央には、血管内皮増殖因子「(V E G F。当初は「血管透過性因子」、V P Fと称した。)として知られる血管新生因子とその細胞の受容体がある(G. B r e i e r e t a l., T r e n d s i n C e l l B i o l o g y, 6:454-456 (1996)参照)。

【0005】

V E G Fは、「血小板由来増殖因子」(P D G F)に関係する二量体ジスルフィド架橋46kDa糖タンパク質である。V E G Fは、正常細胞系及び腫瘍細胞系によって産生され、内皮細胞特異的分裂促進因子であり、インビボ試験系(例えば、ウサギ角膜)において血管新生活性を示し、内皮細胞及び単球に対して走化性であり、毛細血管新生中の細胞外基質のタンパク質分解に関与するプラスミノゲンアクチベータを内皮細胞において誘導する。幾つかのV E G Fアイソフォームが知られており、これらは類似の生物活性を示すが、これらを分泌する細胞のタイプ及びそのヘパリン結合能が異なる。また、「胎盤増殖因子」(P L G F)、V E G F-CなどのV E G Fファミリーの他のメンバーもある。

30

【0006】

V E G F受容体(V E G F R)は膜貫通受容体チロシンキナーゼである。V E G F受容体は、7つの免疫グロブリン様ドメインを含む細胞外ドメイン及び細胞内チロシンキナーゼドメインを特徴とする。種々のV E G F受容体タイプ、例えば、V E G F R-1(f l t-1としても知られる。)、V E G F R-2(K D Rとしても知られる。)及びV E G F R-3が知られている。

40

【0007】

多数のヒト腫瘍、特に神経こう腫及び癌腫は、高レベルのV E G F及びその受容体を発現する。そのため、腫瘍細胞によって放出されるV E G Fが毛細血管の成長及び腫瘍内皮の増殖をバラクリン様式で、また、血液供給を改善することによって刺激し、腫瘍成長を促進するという仮説が導かれた。V E G F発現の増加によって、神経こう腫患者における脳浮腫の発生を説明することができる。インビボでの腫瘍血管新生因子としてのV E G Fの役割の直接的証拠は、V E G F発現又はV E G F活性が阻害された研究にお

50

いて見られる。この直接的証拠は、抗 V E G F 抗体、シグナル伝達を阻害する顕性不活性 V E G F R-2 変異体及びアンチセンス-V E G F R N A 技術を用いて得られた。全ての手法で、腫瘍血管新生が阻害された結果として、神経こう腫細胞系又は他の腫瘍細胞系のインビボでの成長が抑制された。

【0008】

血管新生は、約 1 から 2 mm の直径を超えて成長する腫瘍にとって絶対的必要条件とみなされている。この限界までは、酸素及び栄養素が拡散によって腫瘍細胞に供給され则认为られる。したがって、あらゆる腫瘍は、その起源及び原因にかかわらず、あるサイズに達した後はその成長を血管新生に依存する。

【0009】

3 つの主要な機序が、腫瘍に対する血管新生阻害剤の活性に重要な役割を果たす。すなわち、1) 血管、特に毛細血管の成長が抑制されて、無血管性の休眠腫瘍となり、その結果、細胞死と増殖が平衡しているために正味の腫瘍成長がなく、2) 腫瘍への血流及び腫瘍からの血流がないために腫瘍細胞の移動が防止され、3) 内皮細胞増殖が阻害され、したがって血管の内側を通常はおおう内皮細胞によって周囲組織に作用するパラクリン成長刺激効果が回避される。R. Connell and J. Beebe, Exp. Opin. Ther. Patents, 11: 77-114 (2001) を参照されたい。

【0010】

V E G F は、血管透過性亢進及び浮腫形成の一因となることが知られている唯一の血管新生増殖因子である点で独特である。実際、多数の他の増殖因子の発現又は投与に関連する血管透過性亢進及び浮腫が V E G F 産生によって媒介されると考えられる。

【0011】

炎症性サイトカインは V E G F 産生を刺激する。低酸素によって、多数の組織において V E G F が顕著に増加する。したがって、梗塞、閉塞、虚血、貧血又は循環機能障害を含む状態は、V E G F / V P F 媒介性応答を一般に引き起こす。血管透過性亢進、関連する浮腫、経内皮交換の変化及び漏出性出血を伴うことが多い巨大分子の血管外遊走は、過剰なマトリックス堆積、異常なストロマ増殖、線維症などをもたらす得る。したがって、V E G F によって媒介される透過性亢進は、これらの病因的特徴を有する障害に大きく寄与し得る。したがって、血管新生の制御因子は、重要な治療標的となっている。

【0012】

肝細胞増殖因子受容体 (「c-Met」) は、種々の悪性度で過剰発現されることが判明している独特な受容体チロシンキナーゼである。c-Met は、典型的には、その自然な形態において、190 kDa のヘテロ 2 量体 (ジスルフィドに連結した 50 kDa の α 鎖と 145 kDa の β 鎖) 膜貫通チロシンキナーゼタンパク質を含む (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84: 6379-6383 (1987))。c-Met は、主に上皮細胞において発現される。c-Met が刺激されると、散乱、血管新生、増殖及び転移をもたらされる。(Cytokine and Growth Factor Reviews, 13: 41-59 (2002) 参照)。

【0013】

c-Met のリガンドは、(散乱因子 HGF 及び SF としても知られる) 肝細胞増殖因子である。HGF は、中胚葉起源の細胞によって分泌されるヘテロ 2 量体タンパク質である (Nature, 327: 239-242 (1987); J. Cell Biol., 111: 2097-2108 (1990))。

【0014】

c-met との相互作用を介した HGF の多様な生物活性が記述されている (Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) and the c-Met Receptor, Goldberg and Rosen, eds., Birkhauser Verlag-Basel, 67-79 (1993))。HGF / SF の生物学的効果は、標的細胞にある程度左右され

10

20

30

40

50

得る。HGFは、上皮細胞において、有糸分裂誘発、細胞運動性の刺激及びマトリックス侵入の促進を含めて、一連の生物活性を惹起する(Biochem. Biophys.

Res. Comm., 122:1450-1459(1984); Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 88:415-419(1991))。HGFは、癌細胞の運動性及び侵襲性を刺激する。癌細胞の運動性は、転移に必要な細胞移動と関係している。HGFは「散乱因子」としても作用し得る。「散乱因子」は、上皮細胞及び血管内皮細胞の解離を促進する活性である(Nature, 327:239-242(1987); J. Cell Biol., 111:2097-2108(1990); EMBO J., 10:2867-2878(1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:649-653(1993))

。したがって、HGFは、腫瘍浸潤に重要であると考えられる(Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) and the C-Met Receptor, Goldberg and Rosen, eds., Birkhauser Verlag-Basel, 131-165(1993))。

【0015】

HGF及びc-Metは、多種多様な固形腫瘍において異常な高レベルで発現される。高レベルのHGF及び／又はc-Metは、肝臓、乳房、すい臓、肺、腎臓、ぼうこう、卵巣、脳、前立腺、胆嚢及び骨髄の腫瘍並びに多数の他の腫瘍において認められている。転移におけるHGF／c-Metは、マウスにおいて、HGF／c-Metで形質転換された細胞系を用いて検討された(J. Mol. Med., 74:505-513(1996))。c-Met発癌遺伝子の過剰発現は、乳癌上皮に由来する甲状腺腫瘍の原因及び進行にもある役割を果たすことが示唆された(Oncogene, 7:2549-2553(1992))。HGFはモルフォゲンであり(Development, 110:1271-1284(1990); Cell, 66:697-711(1991))、強力な血管新生因子である(J. Cell Biol., 119:629-641(1992))。

【0016】

血管新生阻害と腫瘍進行の抑制又は反転との関係についての最近の研究によれば、癌の治療(Nature, 390:404-407(1997))、特に単一の阻害剤の効果と比較して、複数の血管新生阻害剤の使用は大いに有望である。血管新生は、HGF並びに血管内皮増殖因子(VEGF)及び塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF)によって刺激することができる。

【0017】

既存の血管構造から新しい血管を成長させるプロセスである血管新生と、小血管をより大きな導血管に再構築する動脈形成とは、成体組織における血管成長の生理学的に重要な側面である。これらの血管成長プロセスは、組織修復、創傷治癒、組織虚血からの回復、月経周期などの有益なプロセスに必要である。これらの血管成長プロセスは、新形成の成長、糖尿病性網膜症、リウマチ様関節炎、乾せん、ある形態の黄斑変性症、ある種の炎症性症状などの病的症状の発生にも必要とされる。これらの状況における血管成長阻害も、前臨床の動物モデルにおいて有益な効果を示した。例えば、血管内皮増殖因子又はその受容体を遮断することによって血管新生を阻害すると、腫瘍成長が阻害され、網膜症をもたらした。また、リウマチ様関節炎における病理学的パニヌス組織の発生は、血管新生を必要とし、血管新生阻害剤によって遮断できるかもしれない。

【0018】

血管成長刺激能力は、心筋梗塞、冠動脈疾患、末梢血管疾患、脳卒中など虚血により誘導された症状の治療に有用となり得る。新血管の成長及び／又は虚血性組織における小血管の拡張は、虚血性の組織死を防止し、組織修復をもたらす。ある種の疾患は、調節が効かない血管新生、例えば、(糖尿病性網膜症を含めた)網膜症などの眼球の新血管新生、加齢黄斑変性症、乾せん、血管芽細胞腫、血管腫、動脈硬化症、リウマチ様若しくはリウ

マチ性炎症性疾患、特に（リウマチ様関節炎を含めた）関節炎などの炎症性疾患又は慢性喘息、動脈性若しくは移植後アテローム性動脈硬化症、子宮内膜症、腫瘍性疾患、例えば、いわゆる固形腫瘍及び（白血病などの）液状腫瘍などの他の慢性炎症性障害に付随することが知られている。マラリア及び関連ウイルス性疾患の治療も、HGF及びcMetによって左右され得る。

【0019】

高レベルのHGF及びc-Metは、高血圧症、心筋梗塞、リウマチ様関節炎などの非腫瘍学的状況においても認められた。HGFレベルは、肝不全患者の血しょう中で（Gohda et al., 同上）及び実験的に誘導された肝障害を有する動物の血しょう中で（Hepatol., 13:734-750（1991））又は血清中で（J. Biochem., 109:8-13（1991））増加が認められた。HGFは、メラニン細胞、尿細管細胞、ケラチン生成細胞、ある種の内皮細胞及び上皮起源の細胞を含めて、ある細胞タイプの分裂促進因子であることも示された（Biochem. Biophys. Res. Commun., 176:45-51（1991）；Biochem. Biophys. Res. Commun., 174:831-838（1991）；Biochem., 30:9768-9780（1991）；Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:415-419（1991））。HGFとc-Metプロトオンコジーンのどちらも、CNS損傷に対するミクログリア反応にある役割を果たすと推定された（Oncogene, 8:219-222（1993））。

【0020】

転移性SCC細胞は、c-Metを過剰発現し、腫瘍形成（tumorigenesis）及び転移をインビボで促進した[G. Gong et al., Oncogene, 23:6199-6208（2004）]。C-Metは、腫瘍細胞の生存に必要である[N. Shinomiya et al., Cancer Research, 64:7962-70（2004）]。総説として、C. Birchmeier et al., Nature Reviews/Molecular Biology 4:915-925（2003）を参照されたい。

【0021】

かかる疾患又は病的症状の増悪又は促進におけるHGF及び／又はc-Metの役割を考慮すると、HGF及びその受容体の生物学的効果の1つ以上を実質的に抑制又は阻害する手段を有することは有用である。したがって、HGFの効果を抑制する化合物は有用な化合物である。本発明の化合物は、癌治療用などの血管新生阻害剤としてまだ記述されていない。

【0022】

1997年11月28日に公開された麒麟麦酒株式会社の日本国特許出願第11158149号は、置換フェニル化合物を記載している。麒麟麦酒株式会社の国際公開第00/43366号は、置換フェニル化合物を記載している。麒麟麦酒株式会社の国際公開第03/000660号は、置換フェニル化合物を記載している。置換キノリンは、米国特許第6,143,764号に記載されている。国際公開第02/32872号は、置換キノリンを記載している。国際公開第00/47212号は、置換キナゾリン誘導体を記載している。国際公開第98/37079号は、置換N-複素環式化合物を記載している。Kubota et al., Bioorg. Med. Chem., 11:5117-33（2003）は、フェノキシキノリン誘導体を記載している。2004年6月3日に公開された国際公開第04/46133号は、とう痛を治療するアミノ複素環を記載している。2003年1月16日に公開された国際公開第03/004472号は、ピラジン-2-カルボキサミドを記載している。1988年6月17日に公開されたJP63145272は、4,5-ジヒドロ-6-（4-置換フェニル）-3（2H）-ピリダジンを記載している。Kamel, et al., Egyptian J. of Pharm. Sci., 38:61-69（1997）は、4-置換フェノキシキノリンを記

載している。2004年3月4日に公開された国際公開第04/18430号は、キノリン誘導体を記載している。2002年4月25日に公開された国際公開第02/32872号は、尿素誘導体を記載している。2004年5月6日に公開された国際公開第04/37784号は、置換ピロリドンに記載している。2000年8月31日に公開された国際公開第00/50405号は、キノリン-6-カルボキサミドに記載している。2004年9月30日に公開された国際公開第04/083235号は、アザヘテロシクリル芳香族化合物を記載している。

【0023】

本発明の化合物は、癌治療用などのc-Met阻害剤として記載されていない。

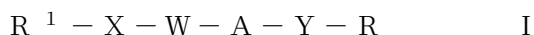
【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0024】

癌及び血管新生の治療に有用な化合物の1クラスは式I及び薬剤として許容されるその誘導体によって定義される。

【0025】

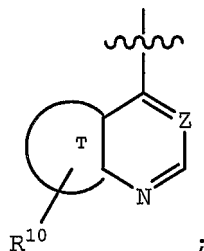


式中、Rは、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロシクリル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のシクロアルケニル、H、-OH、アルキルアミノ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルケニル及び置換又は非置換のアルキニルから選択され、

R¹は、

【0026】

【化15】



(式中、環Tはフェニル及び5-6員ヘテロアリールから選択され、ZはN又はCHから選択され、R¹⁰はC₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-ハロアルコキシ、C₁₋₆-アルキルアミノ-C₁₋₆-アルコキシ、アリール-C₁₋₆-アルコキシ、ヘテロシクリル-C₁₋₆-アルコキシ、シクロアルキル-C₁₋₆-アルコキシ、ヘテロシクリル-C₁₋₆-(ヒドロキシアルコキシ)、シクロアルキル-C₁₋₆-(ヒドロキシアルコキシ)、アリール-C₁₋₆-(ヒドロキシアルコキシ)、C₁₋₆-アルコキシアルコキシ、アリールオキシ-C₁₋₆-アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ-C₁₋₆-アルコキシ、シクロアルキルオキシ-C₁₋₆-アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ及びシクロアルキルオキシから選択される1個以上の置換基である。)

であり、

Wは、置換若しくは非置換のアリール又は置換若しくは非置換の5-6員ヘテロアリールであり、

Aは、置換又は非置換の5-7員含窒素ヘテロシクリルであり、

Xは、O、S、NR²及びCR³R⁴から選択され、

Yは、直接の結合、-NR^a(CR³R⁴)_p-、-O(CR³R⁴)_p-、-(CR³R⁴)_p-、-S(=O)_t(CR³R⁴)_p-、-CO₂-、-C(=O)NH-及び-C(=O)(CR³R⁴)_p-から選択され、どちらかの方向を向いており、

R^aは、H、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、R⁵R⁵N-(C=O)-及びR⁵-(=O)-から選択され、置換されていてもよく、

R^2 は、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、アルキルチオアルキル、アルケニル、アルキニル及び R^5 -カルボニルから選択され、

R^3 及び R^4 は、H、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 R^6 及び R^6 で置換されたアルキルから各々独立に選択され、

R^5 は、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニル、アルキニル及びシクロアルキルから選択され、

R^{5a} は、H、アルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、アルキルチオアルキル、アルケニル、アルキニル及びシクロアルキルから選択され、

R^6 は、シアノ、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、ハロ、 $-SO_2R^2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-SO_2NR^2R^5$ 、 $-NR^5C(=O)OR^2$ 、 $-NR^5C(=O)NR^5R^2$ 、 $-NR^5C(=O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(=O)NR^2R^5$ 及び $-NR^2R^5$ から選択され、

R^{6a} は、シアノ、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、ハロ、 $-SO_2R^2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-SO_2NR^2R^5$ 、 $-NR^5C(=O)OR^2$ 、 $-NR^5C(=O)NR^5R^2$ 、 $-NR^5C(=O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(=O)NR^2R^5$ 及び $-NR^2R^5$ から選択され、

p は 0、1、2 又は 3 であり、

t は 0、1 又は 2 であり、

R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^a の各アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル及びアルコキシ部分は、ハロ、 R^{6a} 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-CO_2H$ 、 (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、ジ (C_1-C_6) アルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ- (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ヒドロキシアルキルアミノ、 (C_1-C_6) アルキルアミノ- (C_1-C_6) アルキルアミノ、フェニル及びヘテロシクリルから選択される 1 個以上の基で置換されていてよい。

【0027】

本発明は、前記化合物が、6, 7-ジメトキシ-4-[[6-メチル-2-(3-チエニル)-3-ピリジニル]オキシ]-キノリンではなく、

A がピペラジン-4-イルであり、X が O であり、Y が $-C(=O)NH-$ であり、R が 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルであり、R¹ が 6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルであるときには、W はチアジアゾール-3-イルではなく、

A がピリダー-2-イル又はピリダー-3-イルであり、X が O であり、Y が直接の結合であり、R がメチル又は H であるときには、W は 2, 3-ジメチルピリジルではなく、

A がチアゾル-2-イルであり、X が O であり、Y が直接の結合であり、R がメチル又は H であるときには、W は 2, 3-ジメチルピリジルではなく、

A がチアゾル-2-イル又は 3-チエニルであり、X が O であり、Y が直接の結合であり、R が H であるときには、W は 2-メチルピリジルではなく、

A がピリダー-3-イルであり、X が O であり、Y が直接の結合であり、R が H であるときには、W は 2-メチルチオピリジルではなく、

A がピラゾル-4-イル、ピラゾル-3-イル、イソオキサゾル-5-イル又はピラゾル-5-イルであり、X が O であり、Y が直接の結合であり、R がメチルであるときには、W は 2-メチルピリジルではなく、

10

20

30

40

50

Aがピラゾル-4-イルであり、XがOであり、Yが直接の結合であり、RがHであるときには、Wは2, 3-ジメチルピリジルではなく、

Aが6-オキソ-ピリダー-3-イルであり、XがOであり、Yが直接の結合であり、RがHであるときには、Wは2, 3-ジメチルピリジルではなく、

Aがピリミジン-2-イルであり、XがOであり、Yが直接の結合であり、RがHであるときには、Wは2, 3-ジメチルピリジルではなく、

Aがピリミジン-5-イルであり、XがOであり、Yが直接の結合であり、RがHであるときには、Wは2-メチルピリジルではなく、

Aがピリジルであり、XがOであり、Yが直接の結合であり、RがHであるときには、Wは2-メチルピリジルではなく、

10

Aがイミダゾル-1-イルであり、XがOであり、Yが直接の結合であり、RがHであるときには、Wは2-ヨードフェニルではなく、

Aがピリダー-3-イル、ピリダー-2-イル又はイソオキサゾル-5-イルであり、XがOであり、Yが直接の結合であり、RがHであるときには、Wはジメチルフェニルでもメチルフェニルでもなく、

Aがピロル-1-イルであり、XがOであり、Yが直接の結合であり、RがHであるときには、Wはエトキシカルボニルフェニルではなく、

Wがフェニルであり、XがOであり、Yが直接の結合であり、RがHであるときには、Aは3, 4-ジヒドロ-2-オキソ-1H-キナゾリン-3-イルでも、モルホリン-1-イルでも、1-イミダゾリルでもなく、

20

Wがフェニルであり、XがOであり、Yが直接の結合であり、Rが置換されていてもよいフェニルであるときには、Aは2-アミノ-3-シアノ-ピリダー-6-イルでも、2-オキソ-3-シアノ-ピリダー-6-イルでも、2-チオ-3-シアノ-ピリダー-6-イルでもない、

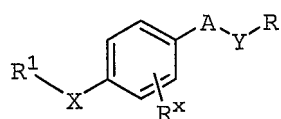
式Iの化合物にも関する。

【0028】

本発明は、式I'の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体にも関する。

【0029】

【化16】



I'

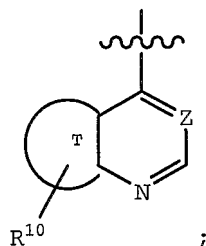
30

式中、Rは、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロシクリル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のシクロアルケニル、H、-OH、アルキルアミノ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のアルケニル及び置換又は非置換のアルキニルから選択され、

R¹は、

【0030】

【化17】



40

(式中、環Tはフェニル及び5-6員ヘテロアリールから選択され、ZはN又はCHから選択され、R¹⁰はC₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-ハロアルコキシ、C₁₋₆-アルキルアミノ-C₁₋₆-アルコキシ、アリール-C₁₋₆-アルコキシ、ヘテロシクリ

50

ル-C₁₋₆-アルコキシ、シクロアルキル-C₁₋₆-アルコキシ、ヘテロシクリル-C₁₋₆-(ヒドロキシアルコキシ)、シクロアルキル-C₁₋₆-(ヒドロキシアルコキシ)、アリール-C₁₋₆-(ヒドロキシアルコキシ)、C₁₋₆-アルコキシアルコキシ、アリールオキシ-C₁₋₆-アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ-C₁₋₆-アルコキシ、シクロアルキルオキシ-C₁₋₆-アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ及びシクロアルキルオキシから選択される1個以上の置換基である。)

であり、

Aは、置換又は非置換の5-7員含窒素ヘテロシクリルであり、

Xは、O、S、NR²及びCR³R⁴から選択され、

Yは、直接の結合、-NR^a(CR³R⁴)_p-, -O(CR³R⁴)_p-, -(CR³R⁴)_p-, -S(=O)_t(CR³R⁴)_p-, -CO₂-, -C(=O)NH-及び-C(=O)(CR³R⁴)_p-から選択され、どちらかの方向を向いており、

R^aは、H、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、R⁵R⁵N-(C=O)-及びR⁵-(=O)-から選択され、置換されていてもよく、

R²は、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル及びR⁵-カルボニルから選択され、

R³及びR⁴は、H、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、R⁶及びR⁶で置換されたアルキルから各々独立に選択され、

R⁵は、H、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルケニル、アルキニル及びシクロアルキルから選択され、

R⁶は、シアノ、-OR²、-SR²、ハロ、-SO₂R²、-C(=O)R²、-SO₂NR²R⁵、-NR⁵C(=O)OR²、-NR⁵C(=O)NR⁵R²、-NR⁵C(=O)R²、-CO₂R²、-C(=O)NR²R⁵及び-NR²R⁵から選択され、

R^xは、H、ハロ、-NH₂、-OH、-CO₂H、(C₁₋₆)アルキルアミノ、(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルコキシ及び(C₁₋₆)ハロアルキルから選択され、

pは0、1、2又は3であり、

tは0、1又は2であり、

R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びR^aの各アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル及びアルコキシ部分は、ハロ、-NH₂、-OH、-CO₂H、(C₁₋₆)アルキルアミノ、(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルコキシ、(C₁₋₆)ハロアルキル、ジ(C₁₋₆)アルキルアミノ、(C₁₋₆)アルキルアミノ-(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)ヒドロキシアルキルアミノ、(C₁₋₆)アルキルアミノ-(C₁₋₆)アルキルアミノ、フェニル及びヘテロシクリルから選択される1個以上の基で置換されていてもよい。

【0031】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、Rが、H、6-10員アリール、4-10員ヘテロシクリル、4-6員シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル及びC₂₋₆-アルキニルから選択され、置換又は非置換である、式I又はI'の化合物にも関する。

【0032】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、Rが、置換されていてもよいフェニルである、式I又はI'の化合物にも関する。

【0033】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、Rが、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル又は4-(ジメチルアミノ)フェニルである、式I又はI'の化合物にも関する。

【0034】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、Rが、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2,3-ジヒドロインドリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、1,3-ベンゾジオキソリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラニル及びチエニルから選択される置換又は非置換のヘテロシクリル環である、式I又はI'の化合物にも関する。

10

【0035】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、Rが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選択される3-6員シクロアルキルである、式I又はI'の化合物にも関する。

【0036】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、Rが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、3,3-ジメチルプロピル及びペンチルから選択される、式I又はI'の化合物にも関する。

20

【0037】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、Rが、エテニル及びプロペニルから選択される、式I又はI'の化合物にも関する。

【0038】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、RがHである、式I又はI'の化合物にも関する。

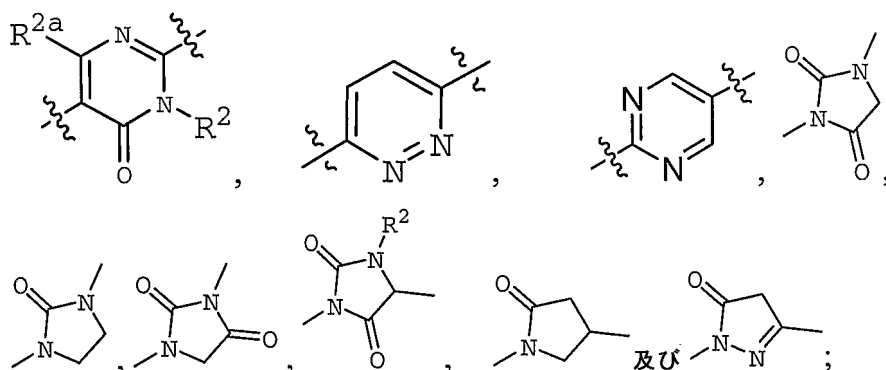
【0039】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、Aが、

【0040】

30

【化18】



40

(式中、Aはどちらかの向きで結合しており、R²はH、C₁-₃-アルキル、アリール-C₁-₃-アルキル及びヘテロシクリル-C₁-₃-アルキルから選択され、R^{2a}はH及びメチルから選択される。)

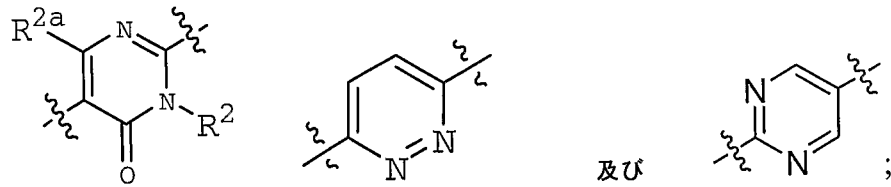
から選択される、式I又はI'の化合物にも関する。

【0041】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、Aが、

【0042】

【化 1 9】



から選択される、式 I 又は I' の化合物にも関する。

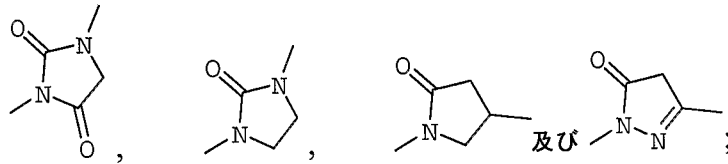
【0043】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、A が、

10

【0044】

【化 2 0】



から選択される、式 I 又は I' の化合物にも関する。

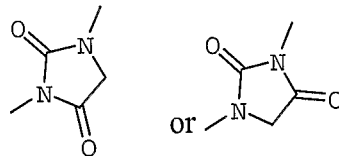
【0045】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、A が、

20

【0046】

【化 2 1】



から選択される、式 I 又は I' の化合物にも関する。

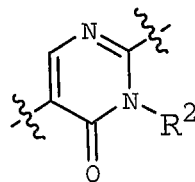
【0047】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、A が、

30

【0048】

【化 2 2】



から選択される、式 I 又は I' の化合物にも関する。

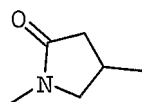
【0049】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、A が、

40

【0050】

【化 2 3】



から選択される、式 I 又は I' の化合物にも関する。

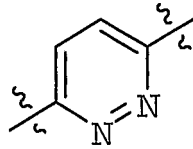
【0051】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、A が、

50

【 0 0 5 2 】

【 化 2 4 】



から選択される、式 I 又は I ' の化合物にも関する。

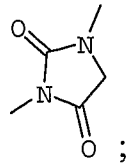
【 0 0 5 3 】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、A が、

10

【 0 0 5 4 】

【 化 2 5 】



から選択される、式 I 又は I ' の化合物にも関する。

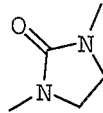
【 0 0 5 5 】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、A が、

20

【 0 0 5 6 】

【 化 2 6 】



から選択される、式 I 又は I ' の化合物にも関する。

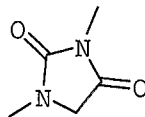
【 0 0 5 7 】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、A が、

30

【 0 0 5 8 】

【 化 2 7 】



から選択される、式 I 又は I ' の化合物にも関する。

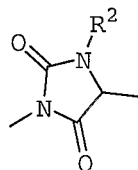
【 0 0 5 9 】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、A が、

40

【 0 0 6 0 】

【 化 2 8 】



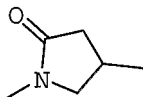
から選択される、式 I 又は I ' の化合物にも関する。

【 0 0 6 1 】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、A が、

【 0 0 6 2 】

【化 29】



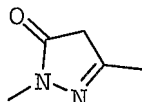
から選択される、式 I 又は I' の化合物にも関する。

【0063】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、A が、

【0064】

【化 30】



10

から選択される、式 I 又は I' の化合物にも関する。

【0065】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R¹ が 9-10 員の二環式含窒素ヘテロシクリルから選択される、式 I 又は I' の化合物にも関する。

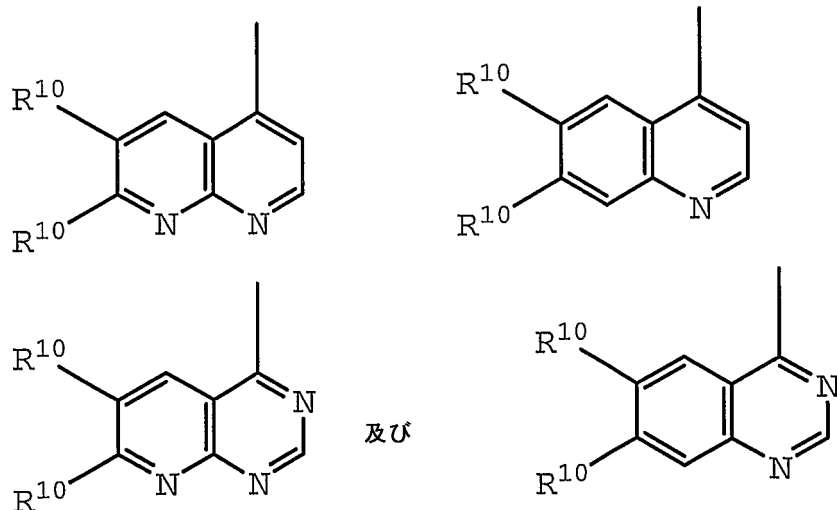
【0066】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R¹ が

【0067】

20

【化 31】



30

(式中、R¹⁰ は、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルコキシ、5-6 員ヘテロシクリル-C₁₋₃-アルコキシ、C₄₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルコキシ、5-6 員ヘテロシクリル-C₁₋₃-(ヒドロキシアルコキシ)、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-(ヒドロキシアルコキシ)、C₁₋₂-アルコキシ-C₁₋₃-アルコキシ、フェニルオキシ-C₁₋₃-アルコキシ、5-6 員ヘテロシクリルオキシ-C₁₋₃-アルコキシ、シクロアルキルオキシ-C₁₋₃-アルコキシ、5-6 員ヘテロシクリルオキシ及び C₃₋₆-シクロアルキルオキシから選択される。)

40

から選択される、式 I 又は I' の化合物にも関する。

【0068】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R¹ が、6,7-ジメトキシ-4-キノリニル、6-メトキシ-7-(ジメチルアミノプロポキシ)-4-キノリニル、6-メトキシ-7-(3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ)-4-キノリニル、6-メトキシ-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-4-キノリニル、6-メトキシ-7-(2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ)-4-

50

キノリニル、6-メトキシ-7-(3-(1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)プロポキシ)-4-キノリニル、6-メトキシ-7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)-4-キノリニル、6-メトキシ-7-(3-(ピペリジン-4-イル)プロポキシ)-4-キノリニル、6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル及び6-メトキシ-7-(ジメチルアミノプロポキシ)-4-キナゾリニルから選択される、式 I 又は I' の化合物にも関する。

【0069】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^1 が 6-メトキシ-7-(3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ)-4-キノリニルから選択される、式 I 又は I' の化合物にも関する。

10

【0070】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^1 が 6, 7-ジメトキシ-4-キノリニルである、式 I 又は I' の化合物にも関する。

【0071】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、Y が、直接の結合、 $-NR^b(CR^3R^4)_p-$ 、 $-O(CR^3R^4)_p-$ 、 $-(CR^3R^4)_p-$ 及び $-C(=O)(CR^3R^4)_p-$ から選択され、p が 0 又は 1 である、式 I 又は I' の化合物にも関する。

【0072】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、Y が、直接の結合、 $-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 及び $-CH_2-$ から選択される、式 I 又は I' の化合物にも関する。

20

【0073】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、Y が $-CH_2-$ である、式 I 又は I' の化合物にも関する。

【0074】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、Y が直接の結合である、式 I 又は I' の化合物にも関する。

【0075】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、Y が $-NH-$ である、式 I 又は I' の化合物にも関する。

30

【0076】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、Y が $-N(CH_3)-$ である、式 I 又は I' の化合物にも関する。

【0077】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、Y が $-CH(CH_3)-$ である、式 I 又は I' の化合物にも関する。

【0078】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R が、H、エチル、イソプロピル、 $(CH_3)_3CCH_2-$ 、エテニル並びにフェニル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、2-ピロリジニル、2-ピロリル、5-イミダゾリル、5-ピラゾリル、2-ピラジニル、4-ピリミジニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、8-キノリニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラ-7-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-5-イル、1, 3-ベンゾジオキソル-4-イル、4-イソオキサゾリル、3-イソチアゾリル、5-オキサゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フラニル、3-フラニル、3-チエニル及び2-チエニルから選択される非置換又は置換の環から選択される、式 I 又は I' の化合物にも関する。

40

【0079】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^x が、H、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 C_1-C_3 -アルキルアミノ、 C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -アルコキシ及び C_1-C_2 -ハロアルキルから選択される、式 I 又は I' の化合物にも

50

関する。

【0080】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^a が、H、 C_{1-3} -アルキル、5-6員ヘテロシクリル、フェニル、フェニル- C_{1-3} -アルキル、5-6員ヘテロシクリル- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 $R^5 R^5 N-(C=O)-$ 及び $R^5-(=O)-$ から選択される、式I又はI'の化合物にも関する。

【0081】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^2 が、H、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-2} -ハロアルキル、フェニル、5-6員ヘテロシクリル、フェニル- C_{1-3} -アルキル、5-6員ヘテロシクリル- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル及び C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキルから選択される、式I又はI'の化合物にも関する。

10

【0082】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^3 が、H、 C_{1-3} -アルキル、フェニル、5-6員ヘテロシクリル、フェニル- C_{1-3} -アルキル、5-6員ヘテロシクリル- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-2} -ハロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 R^6 及び R^6 で置換された C_{1-3} -アルキルから選択される、式I又はI'の化合物にも関する。

20

【0083】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^4 が、H、 C_{1-3} -アルキル、フェニル、5-6員ヘテロシクリル、フェニル- C_{1-3} -アルキル、5-6員ヘテロシクリル- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-2} -ハロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 R^6 及び R^6 で置換された C_{1-3} -アルキルから選択される、式I又はI'の化合物にも関する。

【0084】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^5 が、H、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-2} -ハロアルキル、フェニル- C_{1-3} -アルキル、5-6員ヘテロシクリル- C_{1-3} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、フェニル、5-6員ヘテロシクリル及び C_{3-6} -シクロアルキルから選択される、式I又はI'の化合物にも関する。

30

【0085】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^6 が、 $-OR^2$ 、ハロ、 $-SO_2R^2$ 、 $-C(=O)R^2$ 、 $-SO_2NR^2R^5$ 、 $-NR^5C(=O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(=O)NR^2R^5$ 及び $-NR^2R^5$ から選択される、式I又はI'の化合物にも関する。

【0086】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、XがOである、式I又はI'の化合物にも関する。

40

【0087】

本発明は、上記又は下記実施態様のいずれかに関連して、Wがフェニルである式Iの化合物にも関する。

【0088】

本発明は、上記又は下記実施態様のいずれかに関連して、Wがフルオロフェニルである式Iの化合物にも関する。

【0089】

本発明は、

2-ベンジル-5-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン、

50

5 - (4 - ((6, 7-ビス(メトキシ) - 4-キノリニル) オキシ) - 3-フルオロフェニル) - 6-メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7-ビス(メトキシ) - 4-キノリニル) オキシ) - 3-フルオロフェニル) - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (3-フルオロ - 4 - ((6-メトキシ - 7 - (3 - (4-モルホリニル) プロポキシ) - 4-キノリニル) オキシ) フェニル) - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (3-フルオロ - 4 - ((7 - ((2R) - 2-ヒドロキシ - 3 - (4-モルホリニル) プロピル) オキシ) - 6-メトキシ - 4-キノリニル) オキシ) フェニル) - 3-メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (3-フルオロ - 4 - ((6-メトキシ - 7 - ((3 - (1-ピロリジニル) プロピル) オキシ) - 4-キノリニル) オキシ) フェニル) - 3-メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3H) - ピリミジノン、

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] - 2 - (4-フルオロフェニルアミノ) - 3-メチル - 3H - ピリミジン - 4-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] - 2 - (3-フルオロフェニルアミノ) - 3-メチル - 3H - ピリミジン - 4-オン、

5 - (4 - ((6, 7-ビス(メトキシ) - 4-キノリニル) オキシ) - 3-フルオロフェニル) - 3-メチル - 2-メチルチオ - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7-ビス(メトキシ) - 4-キノリニル) オキシ) - 3-フルオロフェニル) - 3-メチル - 2 - (フェニルアミノ) - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7-ビス(メトキシ) - 4-キノリニル) オキシ) - 3-フルオロフェニル) - 2 - ((2-フルオロフェニル) アミノ) - 3-メチル - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (3-フルオロ - 4 - ((6-メトキシ - 7 - (3 - (1H - 1, 2, 4-トリアゾル - 1-イル) プロポキシ) - 4-キノリニル) オキシ) フェニル) - 3-メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7-ビス(メトキシ) - 4-キノリニル) オキシ) - 3-フルオロフェニル) - 2-シクロペンチル - 3-メチル - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (3-フルオロ - 4 - ((6-メトキシ - 7 - (3 - (4-モルホリニル) プロポキシ) - 4-キノリニル) オキシ) フェニル) - 2 - ((4-フルオロフェニル) アミノ) - 3-メチル - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7-ビス(メトキシ) - 4-キノリニル) オキシ) - 3-フルオロフェニル) - 3-メチル - 2 - ((4-メチルフェニル) アミノ) - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7-ビス(メトキシ) - 4-キノリニル) オキシ) - 3-フルオロフェニル) - 3-メチル - 2 - ((4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) - 4 (3H) - ピリミジノン、

2 - ((4 - (ジメチルアミノ) フェニル) アミノ) - 5 - (3-フルオロ - 4 - ((6-メトキシ - 7 - ((3 - (4-モルホリニル) プロピル) オキシ) - 4-キノリニル) オキシ) フェニル) - 3-メチル - 4 (3H) - ピリミジノン、

2 - ((2, 2-ジメチルプロピル) アミノ) - 5 - (3-フルオロ - 4 - ((6-メトキシ - 7 - (3 - (4-モルホリニル) プロポキシ) - 4-キノリニル) オキシ) フェニル) - 3-メチル - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (3-フルオロ - 4 - ((6-メトキシ - 7 - ((3 - (4-モルホリニル) プロピル) オキシ) - 4-キノリニル) オキシ) フェニル) - 3-メチル - 2 - (フェニルアミノ) - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7-ビス(メトキシ) - 4-キノリニル) オキシ) - 3-フルオロ

10

20

30

40

50

フェニル) - 3 - メチル - 2 - ((2 - メチルプロピル) アミノ) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (4 - (6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (メチル (フェニル) アミノ) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (4 - (6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - ((1 - フェニルエチル) アミノ) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (4 - (6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - フェニル - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (1 - ピロリジニル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロポキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - ((3 - メチルブチル) (フェニル) アミノ) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 2 - ((4 - フルオロフェニル) メチル) - 3 - メチル - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((フェニルメトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) 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 - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - ((フェニルメチル) アミノ) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((7 - (3 - (4 - エチル - 1 - ピペラジニル) プロポキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - ((4 - メチルフェニル) メチル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((7 - ((3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) プロピル) オキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

1 - ベンジル - 4 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - ピペラジン - 2, 5 - ジオン、

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 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - 3 H - ピリミジン - 4 - オン、

2 - (アミノ - フェニル - メチル) - 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] - 3 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - 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 - メチル - 2 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - アセチル) - ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 3 H - ピリミジン - 4 - オン、

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] -3-メチル-2- (1-プロピル-ピペリジン-3-イルアミノ) -3H-ピリミジン-4-オン、

2- (1-アセチル-ピペリジン-3-イルアミノ) -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-メチル-3H-ピリミジン-4-オン、

3- (4- ((6, 7-ビス (メトキシ) -4-キノリニル) オキシ) -3-フルオロフェニル) -1-メチル-6- (3-ピリジニルアミノ) -2 (1H) -ピリジノン、

5- (4- ((6, 7-ビス (メトキシ) -4-キノリニル) オキシ) -3-フルオロフェニル) -2- (シクロヘキシルアミノ) -3-メチル-4 (3H) -ピリミジノン、

5- (3-フルオロ-4- ((6-メトキシ-7- ((3- (4-モルホリニル) プロピル) オキシ) -4-キノリニル) オキシ) フェニル) -2- (ヒドロキシ (フェニル) メチル) -3-メチル-4 (3H) -ピリミジノン、

5- (4- ((6, 7-ビス (メトキシ) -4-キノリニル) オキシ) -3-フルオロフェニル) -2- ((4-フルオロ-2-メチルフェニル) アミノ) -4 (3H) -ピリミジノン、

5- (4- ((6, 7-ビス (メトキシ) -4-キノリニル) オキシ) -3-フルオロフェニル) -2- ((4-フルオロ-2-メチルフェニル) アミノ) -3-メチル-4 (3H) -ピリミジノン、

5- (4- ((6, 7-ビス (メトキシ) -4-キノリニル) オキシ) -3-フルオロフェニル) -3-メチル-2- ((2-フェニルエチル) アミノ) -4 (3H) -ピリミジノン、

5- (4- ((6, 7-ビス (メトキシ) -4-キノリニル) オキシ) -3-フルオロフェニル) -2- (4-フルオロフェニル) -3-メチル-4 (3H) -ピリミジノン、

5- (3-フルオロ-4- ((6- (メトキシ) -7- ((3- (4-モルホリニル) プロピル) オキシ) -4-キノリニル) オキシ) フェニル) -2- (フェニルアミノ) -4 (3H) -ピリミジノン、

5- (4- ((6, 7-ビス (メトキシ) -4-キノリニル) オキシ) -3-フルオロフェニル) -3-メチル-2- ((1R) -1-フェニルエチル) -4 (3H) -ピリミジノン、

5- (4- ((6, 7-ビス (メトキシ) -4-キノリニル) オキシ) -3-フルオロフェニル) -2- (フェニルアミノ) -4 (3H) -ピリミジノン、

5- (3-フルオロ-4- ((6-メトキシ-7- ((3- (4-モルホリニル) プロピル) オキシ) -4-キノリニル) オキシ) フェニル) -3-メチル-2- ((4-メトキシフェニル) アミノ) -4 (3H) -ピリミジノン、

2- ((4-クロロフェニル) アミノ) -5- (3-フルオロ-4- ((6-メトキシ-7- ((3- (4-モルホリニル) プロピル) オキシ) -4-キノリニル) オキシ) フェニル) -3-メチル-4 (3H) -ピリミジノン

5- (3-フルオロ-4- ((7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリニル) オキシ) フェニル) -3-メチル-2- (フェニルメチル) -4 (3H) -ピリミジノン、

5- (3-フルオロ-4- ((6-メトキシ-7- ((3- (4-モルホリニル) プロピル) オキシ) -4-キノリニル) オキシ) フェニル) -3-メチル-2- (フェニルカルボニル) -4 (3H) -ピリミジノン、

5- (4- ((6, 7-ビス (メトキシ) -4-キノリニル) オキシ) -3-フルオロフェニル) -3-メチル-2- (フェニルメチル) -4 (3H) -ピリミジノン、

{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] -ピリミジン-5-イル} -フェニルアミン、

2- (4- (6, 7-ジメトキシナフタレン-1-イルオキシ) -3-フルオロフェニル) -N-イソペンチル-N-フェニルピリミジン-5-アミン、

{6- [4- (6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -フェニル] -ピリ

10

20

30

40

50

ダジン-3-イル} -フェニル-アミン、

4-[4-(6-ベンジル-ピリダジン-3-イル)-2-フルオロ-フェノキシ]-6, 7-ジメトキシ-キノリン、

4-[2-フルオロ-4-(6-フェノキシ-ピリダジン-3-イル)-フェノキシ]-6, 7-ジメトキシ-キノリン、

6-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(3-クロロフェニル)-3-ピリダジンアミン、

6-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-フェニル-3-ピリダジンアミン、

6-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(2-クロロフェニル)-3-ピリダジンアミン、

6-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-クロロフェニル)-N-フェニル-3-ピリダジンアミン、

4-(4-(6-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-1-イル)-3-ピリダジニル)-2-フルオロフェニル)オキシ)-6, 7-ビス(メトキシ)キノリン、

6-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(3-フルオロフェニル)-3-ピリダジンアミン、

6-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシフェニル)-3-ピリダジンアミン、

6-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-(4-モルホリニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-N-フェニル-3-ピリダジンアミン、

6-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-フェニル-3-ピリダジンアミン、

6-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-ピリダジンアミン、

6-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-シクロペンチル-3-ピリダジンアミン、

6-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(2, 3-ジメチルフェニル)-3-ピリダジンアミン、

6-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(2-メチルフェニル)-3-ピリダジンアミン、

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-(フェノキシメチル)ピロリジン-2-オン、

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)-5-オキソピロリジン-3-イル)ベンズアミド、

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)ピロリジン-2-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-(メトキシ(フェニル)メチル)ピロリジン-2-オン、

1-ベンジル-3-(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)イミダゾリジン-2, 4-ジオン、

1-ベンジル-3-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノープロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン、

1-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-(4-モルホリニル)プロポキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2-イミダゾリジノン、

1-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-4-(エトキシ(フェニル)メチル)-2-ピロリジノン、

1-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-4-(フェニル(プロポキシ)メチル)-2-ピロリジノン、

10

20

30

40

50

3- (4- ((6, 7-ビス (メトキシ) -4-キノリニル) オキシ) -3-フルオロフェニル) -1- (フェニルメチル) -2, 4-イミダゾリジンジオン、

1- {3-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (3-モルホリン-4-イル-プロポキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -4- (メトキシ-フェニル-メチル) -ピロリジン-2-オン、

3- {3-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (3-モルホリン-4-イル-プロポキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -5-メチル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン、

5-ベンジル-3- {3-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (3-モルホリン-4-イル-プロポキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -イミダゾリジン-2, 4-ジオン、

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-プロポキシ-メチル) -ピロリジン-2-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-プロポキシ-メチル) -ピロリジン-2-オン、

3- [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] -1-フェニル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン、

3- {3-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (3-モルホリン-4-イル-プロポキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -1-イソブチル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン、

5-ベンジル-3- {3-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (3-モルホリン-4-イル-プロポキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -1-メチル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン、

3- {3-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (3-モルホリン-4-イル-プロポキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -1-フェネチル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン、

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-プロポキシ-メチル) -ピロリジン-2-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-プロポキシ-メチル) -ピロリジン-2-オン、

4-ベンジル-1- {3-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (3-モルホリン-4-イル-プロポキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ピロリジン-2-オン、

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] -ピロリジン-2-オン、

3-ベンジル-1- {3-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (3-モルホリン-4-イル-プロポキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -イミダゾリジン-2, 4-ジオン及び

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] -4-フェノキシメチル-ピロリジン-2-オン

から選択される、式 I の化合物及び薬剤として許容されるその塩にも関する。

【0090】

本発明は、式 I I の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体にも関する。

【0091】

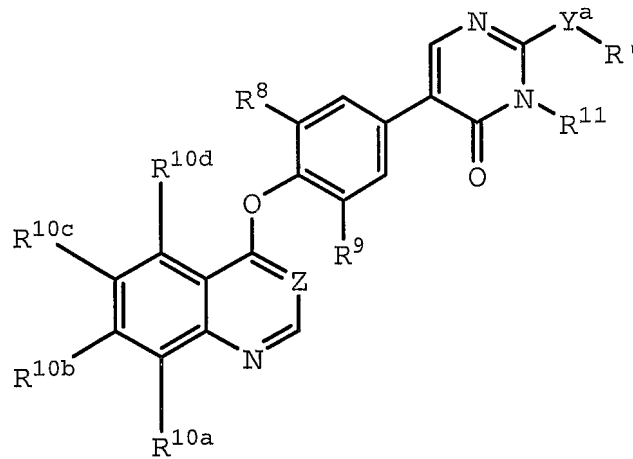
10

20

30

40

【化 3 2】



II

式中、 Y^a は、直接の結合、 $-NR^b(CH_2)_p-$ 及び $-CH_2-$ から選択され、 p は 0、1、2 又は 3 であり、 R^b は H 又は C_{1-3} -アルキルであり、

Z は CH 又は N であり、

R' は、H、 C_{1-6} -アルキル、ジ- C_{1-3} -アルキルアミノ並びにフェニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2,3-ジヒドロインドリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、1,3-ベンゾジオキシリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラニル及びチエニルから選択される非置換又は置換の環から選択され、

R^8 は、H、フルオロ、クロロ及びメチルから選択され、

R^9 は、H、メチル及びフルオロから選択され、

R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 及び R^{10d} は、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルキルアミノ- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリル- C_{1-3} -アルコキシ、 C_{4-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリル- C_{1-3} -(ヒドロキシアルコキシ)、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -(ヒドロキシアルコキシ)、 C_{1-2} -アルコキシ- C_{1-3} -アルコキシ、フェニルオキシ- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリルオキシ- C_{1-4} -アルコキシ、シクロアルキルオキシ- C_{1-3} -アルコキシ、5-6員ヘテロシクリルオキシ及び C_{3-6} -シクロアルキルオキシから各々独立に選択され、

R^{11} は H 又はメチルである。

【0092】

本発明は、上記又は下記実施態様のいずれかに関連して、 Z が CH である式 I の化合物にも関する。

【0093】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 Y^a が、直接の結合、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_2CH_2CH(CH_3)_2)-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NH(CH_2)_2-$ 、 $-NHCH_2(CH_3)-$ 、 $-NH-$ 及び $-CH_2-$ から選択される、式 I の化合物にも関する。

【0094】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^{11} がメチルである式 I の化合物にも関する。

【0095】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R' が、エチル、イソプロピル、イソブチル、 $(CH_3)_3CCH_2-$ 及びジメチルアミノから選択される、式 I の化合物にも関する。

10

20

30

40

50

【0096】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R' が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選択される、式 I I の化合物にも関する。

【0097】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R' がシクロプロピル又はシクロペンチルである、式 I I の化合物にも関する。

【0098】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R' が、1-ピロリジニル、2-ピロリル、5-イミダゾリル、5-ピラゾリル、2-ピラジニル、4-ピリミジニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、8-キノリニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラ-7-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-5-イル、1, 3-ベンゾジオキソ-4-イル、4-イソオキサゾリル、3-イソチアゾリル、5-オキサゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フラニル、3-フラニル、3-チエニル及び2-チエニルから選択される、式 I I の化合物にも関する。

【0099】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R' が、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル及び4-(ジメチルアミノ)フェニルから選択される、式 I I の化合物にも関する。

【0100】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R⁸ がHである式 I I の化合物にも関する。

【0101】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R⁹ がH、メチル又はフルオロである、式 I I の化合物にも関する。

【0102】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R^{10a} と R^{10d} がどちらもHであり、R^{10b} 及び R^{10c} が、4-モルホリノプロボキシ、2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イル-プロボキシ、ピロリジン-1-イル-プロボキシ、1-ピロリジニルエトキシ、4-ピペリジニルオキシプロボキシ、(4-メチルピペラジン-1-イル)プロボキシ、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロボキシ、3-(1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)プロボキシ、トリアジニルプロボキシ、3-(ピペリジン-4-イル)プロボキシ、ジメチルアミノエトキシ、ジメチルアミノプロボキシ及びメトキシから独立に選択される、式 I I の化合物にも関する。

【0103】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R^{10c} がメトキシである、式 I I の化合物にも関する。

【0104】

本発明は、

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

5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(3-(4-モルホリニル)プロボキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ピリミジノン、

5-(3-フルオロ-4-((7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(4-モルホリニル)プロピル)オキシ)-6-メトキシ-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ピリミジノン、

5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(3-(1-ピロリジニル)プロ

10

20

30

40

50

ピル) オキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3H) - ピリミジノン、

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] - 2 - (4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 3 - メチル - 3H - ピリミジン - 4 - オン、

5 - (4 - ((6, 7 - ビス(メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルアミノ) - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - (3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾル - 1 - イル) プロポキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 2 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) - 3 - メチル - 4 (3H) - ピリミジノン、

2 - ((4 - (ジメチルアミノ) フェニル) アミノ) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロピル) オキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 4 (3H) - ピリミジノン、

2 - ((2, 2 - ジメチルプロピル) アミノ) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロピル) オキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルアミノ) - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロポキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 2 - ((4 - フルオロフェニル) メチル) - 3 - メチル - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((7 - (3 - (4 - エチル - 1 - ピペラジニル) プロポキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - (3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - ((4 - メチルフェニル) メチル) - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((7 - ((3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) プロピル) オキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロピル) オキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 2 - (ヒドロキシ(フェニル)メチル) - 3 - メチル - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7 - ビス(メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - ((4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) アミノ) - 3 - メチル - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロピル) オキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 2 - (フェニルアミノ) - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (4 - ((6, 7 - ビス(メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - (フェニルアミノ) - 4 (3H) - ピリミジノン、

5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロピル) オキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 2 - ((4 - メト

10

20

30

40

50

キシフェニル) アミノ) - 4 (3 H) - ピリミジノン、

2 - ((4 - クロロフェニル) アミノ) - 5 - (3 - フルオロ - 4 - ((6 - メトキシ - 7 - ((3 - (4 - モルホリニル) プロピル) オキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) フェニル) - 3 - メチル - 4 (3 H) - ピリミジノン及び

5 - (4 - ((6, 7 - ビス (メトキシ) - 4 - キノリニル) オキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 2 - (フェニルメチル) - 4 (3 H) - ピリミジノン

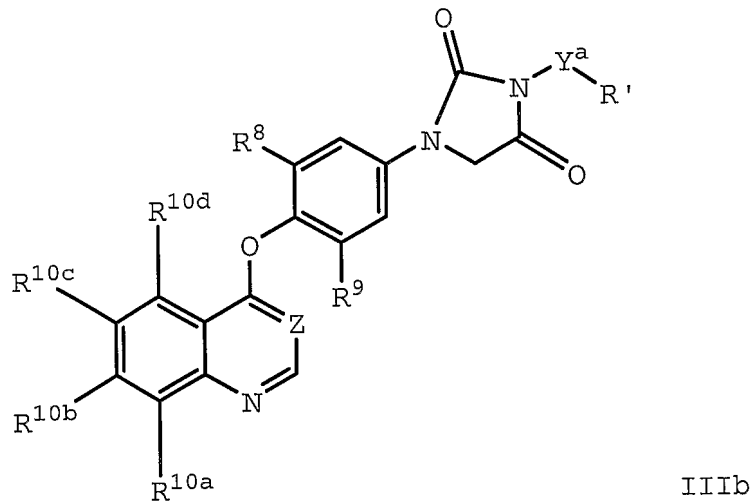
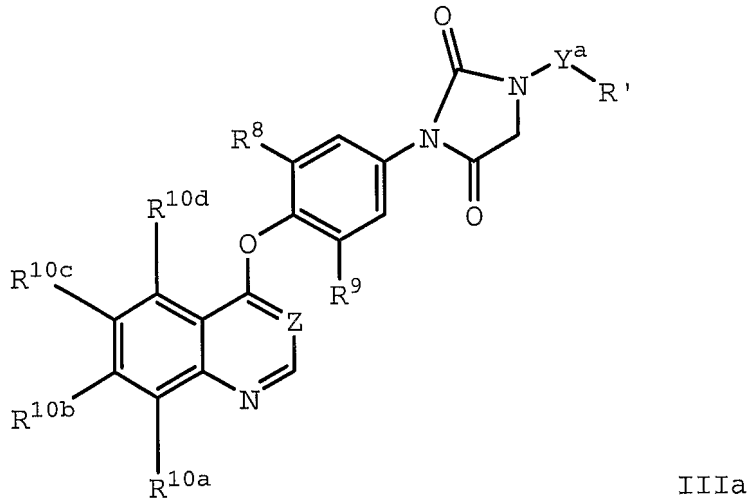
から選択される、式 I I の化合物及び薬剤として許容されるその塩にも関する。

【0105】

本発明は、式 I I I a 又は I I I b の化合物及び薬剤として許容されるその誘導体にも関する。

【0106】

【化33】



式中、Y^a は、直接の結合、-NR^b(CH₂)_p-、-CH₂CH₂- 及び -CH₂- から選択され、p は 0、1、2 又は 3 であり、R^b は H 又は C₁-₃-アルキルであり、

Z は CH 又は N であり、

R' は、H、C₁-₆-アルキル、ジ-C₁-₃-アルキルアミノ並びにフェニル、C₃-₆-シクロアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2, 3-ジヒドロインドリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル、1, 3-ベンゾジオキサソリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラニル及びチエニルから選択される非置換又

は置換の環から選択され、

R^8 は、H、フルオロ、クロロ及びメチルから選択され、

R^9 は、H、メチル及びフルオロから選択され、

R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 及び R^{10d} は、 C_{1-3} - アルコキシ、 C_{1-3} - アルキルアミノ - C_{1-3} - アルコキシ、5 - 6 員ヘテロシクリル - C_{1-3} - アルコキシ、 C_{4-6} - シクロアルキル - C_{1-3} - アルコキシ、5 - 6 員ヘテロシクリル - C_{1-3} - (ヒドロキシアルコキシ)、 C_{3-6} - シクロアルキル - C_{1-3} - (ヒドロキシアルコキシ)、 C_{1-2} - アルコキシ - C_{1-3} - アルコキシ、フェニルオキシ - C_{1-3} - アルコキシ、5 - 6 員ヘテロシクリルオキシ - C_{1-4} - アルコキシ、シクロアルキルオキシ - C_{1-3} - アルコキシ、5 - 6 員ヘテロシクリルオキシ及び C_{3-6} - シクロアルキルオキシから各々独立に選択される。

10

【0107】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、ZがCHである、式 I I I a 又は I I I b の化合物にも関する。

【0108】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 Y^a が、直接の結合、 $-N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_2CH_2CH(CH_3)_2)-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-NH(CH_2)_2-$ 、 $-NHCH_2(CH_3)-$ 、 $-NH-$ 及び $-CH_2-$ から選択される、式 I I I a 又は I I I b の化合物にも関する。

20

【0109】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R' が、エチル、イソプロピル、イソブチル、 $(CH_3)_3CCH_2-$ 及びジメチルアミノから選択される、式 I I I a 又は I I I b の化合物にも関する。

【0110】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R' が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選択される、式 I I I a 又は I I I b の化合物にも関する。

【0111】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R' がシクロプロピル又はシクロペンチルである、式 I I I a 又は I I I b の化合物にも関する。

30

【0112】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R' が、1 - ピロリジニル、2 - ピロリル、5 - イミダゾリル、5 - ピラゾリル、2 - ピラジニル、4 - ピリミジニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、8 - キノリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラ - 7 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシ - 5 - イル、1, 3 - ベンゾジオキソル - 4 - イル、4 - イソオキサゾリル、3 - イソチアゾリル、5 - オキサゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、2 - フラニル、3 - フラニル、3 - チエニル及び2 - チエニルから選択される、式 I I I a 又は I I I b の化合物にも関する。

【0113】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R' が、フェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - メチルフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル及び4 - (ジメチルアミノ) フェニルから選択される、式 I I I a 又は I I I b の化合物にも関する。

40

【0114】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^8 がHである、式 I I I a 又は I I I b の化合物にも関する。

【0115】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^9 がH、メチル又はフルオロである、式 I I I a 又は I I I b の化合物にも関する。

【0116】

50

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^{10a} と R^{10d} がどちらもHであり、 R^{10b} 及び R^{10c} が、4-モルホリノプロポキシ、2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イル-プロポキシ、ピロリジン-1-イル-プロポキシ、1-ピロリジニルエトキシ、4-ピペリジニルオキシプロポキシ、(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ、3-(1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)プロポキシ、トリアジニルプロポキシ、3-(ピペリジン-4-イル)プロポキシ、ジメチルアミノエトキシ、ジメチルアミノプロポキシ及びメトキシから独立に選択される、式III a又はIII bの化合物にも関する。

【0117】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^{10c} がメトキシである、式III a又はIII bの化合物にも関する。

10

【0118】

本発明は、

5-ベンジル-3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-イミダゾリジン-2, 4-ジオン、

5-ベンジル-3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-1-メチル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン及び

3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-1-フェネチル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン

20

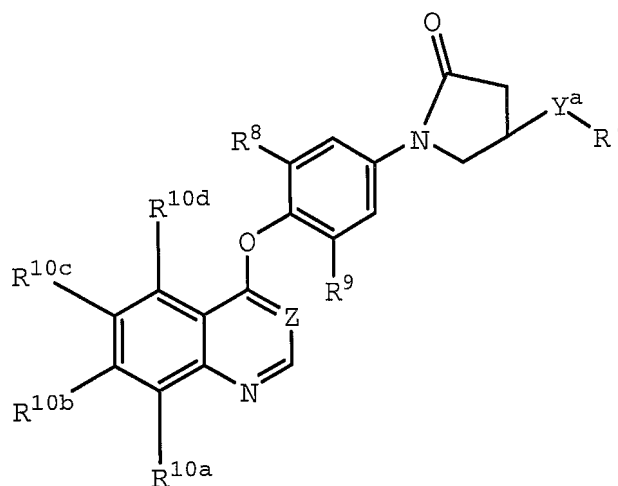
から選択される、式III a又はIII bの化合物及び薬剤として許容されるその塩にも関する。

【0119】

本発明は、式IVの化合物及び薬剤として許容されるその誘導体にも関する。

【0120】

【化34】



30

IV

40

式中、 Y^a は、直接の結合、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)NH-NR^b(CH_2)_p-$ 、 $-CH_2O-$ 、

【0121】

【化35】



及び $-CH_2-$ から選択され、 p は0、1、2又は3であり、 R^b はH又は C_{1-3} -アルキルであり、

50

ZはCH又はNであり、

R'は、H、C₁ - 6 - アルキル、ジ - C₁ - 3 - アルキルアミノ並びにフェニル、C₃ - 6 - シクロアルキル、ピロリジニル、ペリリジニル、ペラジニル、2, 3 - ジヒドロインドリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシニル、1, 3 - ベンゾジオキソリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラニル及びチエニルから選択される非置換又は置換の環から選択され、

R⁸は、H、フルオロ、クロロ及びメチルから選択され、

R⁹は、H、メチル及びフルオロから選択され、

R^{10a}、R^{10b}、R^{10c}及びR^{10d}は、C₁ - 3 - アルコキシ、C₁ - 3 - アルキルアミノ - C₁ - 3 - アルコキシ、5 - 6 員ヘテロシクリル - C₁ - 3 - アルコキシ、C₄ - 6 - シクロアルキル - C₁ - 3 - アルコキシ、5 - 6 員ヘテロシクリル - C₁ - 3 - (ヒドロキシアルコキシ)、C₃ - 6 - シクロアルキル - C₁ - 3 - (ヒドロキシアルコキシ)、C₁ - 2 - アルコキシ - C₁ - 3 - アルコキシ、フェニルオキシ - C₁ - 3 - アルコキシ、5 - 6 員ヘテロシクリルオキシ - C₁ - 4 - アルコキシ、シクロアルキルオキシ - C₁ - 3 - アルコキシ、5 - 6 員ヘテロシクリルオキシ及びC₃ - 6 - シクロアルキルオキシから各々独立に選択される。

【0122】

本発明は、上記又は下記実施態様のいずれかに関連して、ZがCHである式IVの化合物にも関する。

【0123】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、Y^aが、直接の結合、-CO₂-及び-C(=O)NH-から選択される、式IVの化合物にも関する。

【0124】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R'が、エチル、イソプロピル、イソブチル、(CH₃)₃CCCH₂-及びジメチルアミノから選択される、式IVの化合物にも関する。

【0125】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R'が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選択される、式IVの化合物にも関する。

【0126】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R'がシクロプロピル又はシクロペンチルである、式IVの化合物にも関する。

【0127】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R'が、1 - ピロリジニル、2 - ピロリル、5 - イミダゾリル、5 - ピラゾリル、2 - ピラジニル、4 - ピリミジニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、8 - キノリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラ - 7 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシ - 5 - イル、1, 3 - ベンゾジオキソ - 4 - イル、4 - イソオキサゾリル、3 - イソチアゾリル、5 - オキサゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、2 - フラニル、3 - フラニル、3 - チエニル及び2 - チエニルから選択される、式IVの化合物にも関する。

【0128】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R'が、フェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - メチルフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル及び4 - (ジメチルアミノ)フェニルから選択される、式IVの化合物にも関する。

【0129】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R⁸がHである式IVの化合

物にも関する。

【0130】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^9 がH、メチル又はフルオロである、式I Vの化合物にも関する。

【0131】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^{10a} と R^{10d} がどちらもHであり、 R^{10b} 及び R^{10c} が、4-モルホリノプロポキシ、2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イル-プロポキシ、ピロリジン-1-イル-プロポキシ、1-ピロリジニルエトキシ、4-ピペリジニルオキシプロポキシ、(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ、3-(1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)プロポキシ、トリアジニルプロポキシ、3-(ピペリジン-4-イル)プロポキシ、ジメチルアミノエトキシ、ジメチルアミノプロポキシ及びメトキシから独立に選択される、式I Vの化合物にも関する。

【0132】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^{10c} がメトキシである、式I Vの化合物にも関する。

【0133】

本発明は、

1- { 3-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (3-モルホリン-4-イル-プロポキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル } -4- (メトキシ-フェニル-メチル) -ピロリジン-2-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-プロポキシ-メチル) -ピロリジン-2-オン及び

4-ベンジル-1- { 3-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (3-モルホリン-4-イル-プロポキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル } -ピロリジン-2-オン

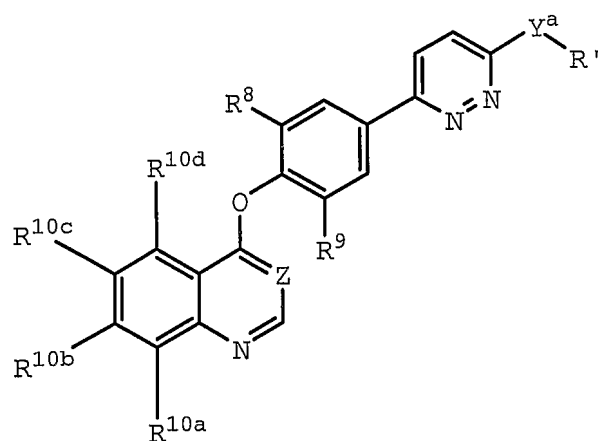
から選択される、式I Vの化合物及び薬剤として許容されるその塩にも関する。

【0134】

本発明は、式Vの化合物及び薬剤として許容されるその誘導体にも関する。

【0135】

【化36】



V

式中、 Y^a は、直接の結合、 $-NR^b (CH_2)_p -$ 又は $-CH_2 -$ であり、 p は0、1、2又は3であり、 R^b はH又は C_{1-3} -アルキルであり、

Z はCH又はNであり、

R' は、H、 C_{1-6} -アルキル、 $\text{ジ}-C_{1-3}$ -アルキルアミノ並びにフェニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2, 3-ジヒドロインドリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリ

ジル、キノリニル、イソキノリニル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル、1, 3-ベンゾジオキソリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラニル及びチエニルから選択される非置換又は置換の環から選択され、

R⁸ は、H、フルオロ、クロロ及びメチルから選択され、

R⁹ は、H、メチル及びフルオロから選択され、

R^{10a}、R^{10b}、R^{10c} 及び R^{10d} は、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルコキシ、5-6員ヘテロシクリル-C₁₋₃-アルコキシ、C₄₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルコキシ、5-6員ヘテロシクリル-C₁₋₃-(ヒドロキシアルコキシ)、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-(ヒドロキシアルコキシ)、C₁₋₂-アルコキシ-C₁₋₃-アルコキシ、フェニルオキシ-C₁₋₃-アルコキシ、5-6員ヘテロシクリルオキシ-C₁₋₄-アルコキシ、シクロアルキルオキシ-C₁₋₃-アルコキシ、5-6員ヘテロシクリルオキシ及びC₃₋₆-シクロアルキルオキシから各々独立に選択される。

10

【0136】

本発明は、上記又は下記実施態様のいずれかに関連して、ZがCHである式Vの化合物にも関する。

【0137】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、Y^aが、直接の結合、-N(CH₃)-、-N(CH₂CH₂CH(CH₃))₂)-、-NHCH₂-、-NH(CH₂)₂-、-NHCH₂(CH₃)-、-NH-及び-CH₂-から選択される、式Vの化合物にも関する。

20

【0138】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R'が、エチル、イソプロピル、イソブチル、(CH₃)₃CH₂-及びジメチルアミノから選択される、式Vの化合物にも関する。

【0139】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R'が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選択される、式Vの化合物にも関する。

30

【0140】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R'がシクロプロピル又はシクロペンチルである、式Vの化合物にも関する。

【0141】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R'が、1-ピロリジニル、2-ピロリル、5-イミダゾリル、5-ピラゾリル、2-ピラジニル、4-ピリミジニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、8-キノリニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラ-7-イル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル-5-イル、1, 3-ベンゾジオキソル-4-イル、4-イソオキサゾリル、3-イソチアゾリル、5-オキサゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フラニル、3-フラニル、3-チエニル及び2-チエニルから選択される、式Vの化合物にも関する。

40

【0142】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R'が、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル及び4-(ジメチルアミノ)フェニルから選択される、式Vの化合物にも関する。

【0143】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、R⁸がHである式Vの化合物にも関する。

【0144】

50

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^9 がH、メチル又はフルオロである、式Vの化合物にも関する。

【0145】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^{10a} と R^{10d} がどちらもHであり、 R^{10b} 及び R^{10c} が、4-モルホリノプロポキシ、2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イル-プロポキシ、ピロリジン-1-イルプロポキシ、1-ピロリジニルエトキシ、4-ピペリジニルオキシプロポキシ、(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ、3-(1, 2, 4-トリアゾル-1-イル)プロポキシ、トリアジニルプロポキシ、3-(ピペリジン-4-イル)プロポキシ、ジメチルアミノエトキシ、ジメチルアミノプロポキシ及びメトキシから独立に選択される、式Vの化合物にも関する。

10

【0146】

本発明は、上記又は下記実施形態のいずれかと関連して、 R^{10c} がメトキシである、式Vの化合物にも関する。

【0147】

本発明は、

6-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(2-クロロフェニル)-3-ピリダジンアミン及び

6-(4-(6, 7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(3-フルオロフェニル)-3-ピリダジンアミン

20

から選択される、式Vの化合物及び薬剤として許容されるその塩にも関する。

【0148】

適応症

本発明の化合物は、これだけに限定されないが、血管新生関連疾患の予防又は治療に有用である。本発明の化合物は、VEGFR/KDR及び／又はc-Met阻害活性などのキナーゼ阻害活性を有する。本発明の化合物は、抗腫瘍形成剤として療法に有用であり、又はVEGF及び／又はHGFの有害効果を最小にするのに有用である。

【0149】

本発明の化合物は、ぼうこう癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、肝臓癌、(小細胞肺癌を含めた肺癌)、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、すい臓癌、胃癌、頸部癌、甲状腺癌、前立腺癌及び(へん平上皮癌を含めた)皮膚癌などの癌腫、(白血病、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B-細胞リンパ腫、T-細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛細胞リンパ腫及びバーケットリンパ腫を含めた)リンパ球系列の造血器腫瘍、(急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び前骨髄球性白血病を含めた)ミエロイド系列の造血器腫瘍、(線維肉腫及び横紋筋肉腫並びに他の、例えば、軟部組織及び骨の肉腫を含めた)間充織由来の腫瘍、(星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経こう腫及びシュワン腫を含めた)中枢及び末梢神経系の腫瘍、(黒色腫、精上皮腫、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症(xenoderoma pigmentosum)、ケラトアカントーマ(keratocanthoma)、甲状腺癌及びカボジ肉腫を含めた)他の腫瘍などを含めて、但しこれらだけに限定されない、癌を含めた新形成及び転移の治療に有用である。

30

40

【0150】

本化合物は、肺癌、結腸癌及び乳癌から選択される腫瘍形成の治療に有用であることが好ましい。

【0151】

本化合物は、角膜移植片拒絶、眼球新血管新生、傷害又は感染後の新血管新生を含めた網膜新血管新生、糖尿病性網膜症、水晶体後線維増殖症及び血管新生緑内障などの眼の症状；網膜虚血；硝子体出血；胃潰瘍などの潰瘍性疾患；小児血管腫を含めた血管腫、上咽頭の血管線維腫、阻血性骨壊死などの病的であるが非悪性の症状及び子宮内膜症などの女性生殖器系の障害の治療にも有用である。本化合物は、浮腫及び血管透過性亢進の症

50

状の治療にも有用である。

【0152】

本発明の化合物は増殖性疾患の療法に有用である。本発明の化合物は、種々の炎症性リウマチ様疾患、特にリウマチ様関節炎を含めた慢性多発性関節炎、若年性関節炎、関節性乾せん（*psoriasis arthropathy*）など、特に移動装置における徴候の炎症性リウマチ様若しくはリウマチ性疾患；腫よう随伴症候群若しくは腫よう性炎症性疾患、濁った浸出液、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性強皮症、混合性こう原病などのこう原病；（体の患部でも患部内でも生きた病原体を見つけることができない）感染後の関節炎、強直性脊椎炎などの血清反応陰性脊椎関節炎；血管炎、サルコイドーシス若しくは関節症又はこれらの任意の組み合わせの治療に使用することができる。炎症関連障害の例は、結晶性でない限り、滑膜の炎症、例えば、滑膜炎の個々の形態のいずれかを含めた滑膜炎、特に滑液嚢滑膜炎及び化膿性滑膜炎である。かかる滑膜の炎症は、例えば、疾患、例えば、関節炎、例えば、骨関節炎、リウマチ様関節炎又は変形性関節炎の結果又はそれに付随して起こり得る。本発明は、さらに、腱画（*tendon insertion*）及び腱鞘の領域における関節又は移動装置の炎症、例えば、炎症性疾患又は症状の全身的治療に適用可能である。かかる炎症は、特に付着点内因症（*insertion endopathy*）、筋筋膜症候群及び腱筋炎（*tendomyositis*）などの症状を含めて、例えば、疾患の結果又は疾患に付随して、さらに（本発明の広義には）外科的介入に付随して起こり得る。本発明は、さらに、皮膚筋炎及び筋炎を含めた結合組織の炎症、例えば、炎症性疾患又は症状の治療に特に適用可能である。

10

20

【0153】

本発明の化合物は、関節炎、アテローム性動脈硬化症、乾せん、血管腫、心筋の血管新生、冠血管及び大脳の側枝、虚血性肢血管新生（*ischemic limb angiogenesis*）、創傷治癒、消化性潰瘍ヘリコバクター関連疾患、骨折、ネコひっかき熱、ルベオーシス、血管新生緑内障、糖尿病性網膜症又は黄斑変性症に付随する網膜症などの網膜症などの病態に対する活性薬剤として使用することができる。また、本発明の化合物の一部は、固形腫よう、悪性腹水、造血器癌及び甲状腺の過形成（特にグレーブス病）などの過剰増殖性障害並びに（多嚢胞性卵巢症候群（スタインーレベンタール症候群）に特徴的な卵巢間質の血管像分布過多などの）嚢胞に対する活性薬剤として使用することができる。というのは、かかる疾患は、成長及び／又は転移のために血管細胞の増殖を必要とするからである。

30

【0154】

また、本発明の化合物の一部は、火傷、慢性肺疾患、脳卒中、ポリープ、アナフィラキシー、慢性及びアレルギー性炎症、卵巢過剰刺激症候群、脳腫ように付随する脳浮腫、高度病（*high-altitude*）、外傷又は低酸素症によって誘発される脳又は肺の浮腫、眼球及び黄斑の浮腫、腹水並びに血管透過性亢進、浸出（*effusion*）、しん出（*exudate*）、タンパク質の血管外遊出又は浮腫が疾患の徴候である他の疾患に対する活性薬剤として使用することができる。本化合物は、タンパク質の血管外遊出がフィブリン及び細胞外基質の沈着をもたらし、間質の増殖を促進する障害（例えば、線維症、硬変及び手根管症候群）の治療にも有用である。

40

【0155】

本発明の化合物は、細菌性、真菌性、モーレン潰瘍及び潰瘍性大腸炎を含めた潰瘍の治療にも有用である。

【0156】

本発明の化合物は、外傷、照射、脳卒中、子宮内膜症、卵巢過剰刺激症候群、全身性ループス、サルコイドーシス、滑膜炎、クローン病、鎌状赤血球貧血、ライム病、類天ほうそう、パジェット病、過粘ちゅう度症候群、オスラーウエーバーランデュ病、慢性炎症、慢性閉塞性肺疾患、喘息及び炎症性リウマチ様又はリウマチ性疾患後の、単純ヘルペス、帯状ほう疹、AIDS、カポジ肉腫、原虫感染症、トキソプラズマ症などのウイルス感染において望ましくない血管新生、浮腫又は間質の沈着が起こる症状の治療にも有用で

50

ある。

【0157】

本化合物は、皮下脂肪の減少及び肥満の治療にも有用である。本発明の化合物は、網膜症及び黄斑変性症に加えて、眼球及び黄斑浮腫、眼球の新生血管疾患、強膜炎、放射状角膜切開術、ブドウ膜炎、硝子体炎（v i t r i t i s）、近視、乳頭小窩（o p t i c p i t）、慢性網膜剥離、レーザー後合併症、緑内障、結膜炎、スタルガルド病、イールズ病などの眼球の症状の治療にも有用である。

【0158】

本発明の化合物は、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、動脈硬化症、血管閉塞、頸動脈閉塞性疾患などの心血管の症状の治療にも有用である。

10

【0159】

本発明の化合物は、固形腫瘍、肉腫（特にユーイング肉腫及び骨肉腫）、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、白血病及びリンパ腫を含めた造血器悪性腫瘍、腫瘍によって誘発される胸水又は心嚢液貯留、悪性腹水などの癌に係る徴候の治療にも有用である。

【0160】

本発明の化合物は、糖尿病性網膜症、微小血管障害などの糖尿病性症状の治療にも有用である。

【0161】

本発明の化合物は、対象における腫瘍中の血流の減少にも有用である。

20

【0162】

本発明の化合物は、対象における腫瘍の転移の抑制にも有用である。

【0163】

本発明の化合物は、他のプロテインキナーゼ、例えば、t i e - 2、l c k、s r c、f g f、c - M e t、r o n、c k i t及びr e tの阻害剤としても作用することができ、したがって他のプロテインキナーゼに関連する疾患の治療に有効となり得る。

【0164】

本発明の化合物は、ヒトの治療に有用であるのに加えて、哺乳動物、げっ歯類などを含めた伴侶動物、外来動物及び家畜の獣医学的治療にも有用である。より好ましい動物としては、ウマ、イヌ、ネコなどが挙げられる。

30

【0165】

本明細書では、本発明の化合物は薬剤として許容されるその誘導体を含む。

【0166】

化合物、塩などに対して複数形を使用する場合には、単一の化合物、塩なども意味すると解釈される。

【0167】

定義

「血管新生」は、組織灌流（p e r f a s i o n）のためになる既存の血管床の変化又は新血管構造の形成と定義される。血管新生は、既存の血管からの内皮細胞の成長による新血管の形成、又はサイズ、成熟度、方向若しくは流動性を変化させて組織の血液灌流を改善する、既存の血管の再構築を含む。

40

【0168】

本明細書では、「H G F」は肝細胞増殖因子／散乱因子を指す。H G Fとしては、精製肝細胞増殖因子／散乱因子、肝細胞増殖因子／散乱因子の断片、肝細胞増殖因子／散乱因子の化学合成断片、肝細胞増殖因子／散乱因子の誘導体又は変異体、肝細胞増殖因子／散乱因子と別のタンパク質とを含む融合タンパク質などが挙げられる。本明細書では「H G F」は、ヒト以外の種から単離された肝細胞増殖因子／散乱因子も含む。

【0169】

本明細書では「c - M e t」は、H G F受容体を指す。c - M e tとしては、精製受容体、受容体断片、受容体の化学合成断片、受容体の誘導体又は変異体、受容体と別のタン

50

パク質とを含む融合タンパク質などが挙げられる。本明細書では「c-Met」は、ヒト以外の種から単離されたHGF受容体も含む。

【0170】

本明細書では「HGF」は肝細胞増殖因子／散乱因子を指す。HGFとしては、精製肝細胞増殖因子／散乱因子、肝細胞増殖因子／散乱因子の断片、肝細胞増殖因子／散乱因子の化学合成断片、肝細胞増殖因子／散乱因子の誘導体又は変異体、肝細胞増殖因子／散乱因子と別のタンパク質とを含む融合タンパク質などが挙げられる。本明細書では「HGF」は、ヒト以外の種から単離された肝細胞増殖因子／散乱因子も含む。

【0171】

本明細書では「c-Met」は、HGF受容体を指す。c-Metとしては、精製受容体、受容体断片、受容体の化学合成断片、受容体の誘導体又は変異体、受容体と別のタンパク質とを含む融合タンパク質などが挙げられる。本明細書では「c-Met」は、ヒト以外の種から単離されたHGF受容体も含む。

【0172】

本明細書では「肝細胞増殖因子」及び「HGF」という用語は、典型的には6個のドメイン（フィンガー、K r i n g l e 1、K r i n g l e 2、K r i n g l e 3、K r i n g l e 4及びセリンプロテアーゼドメイン）を含む構造を有する増殖因子を指す。HGF断片は、より少数のドメインを含むHGFを構成し、HGF変異体は、HGFのドメインの一部を繰り返して有することができる。どちらも、HGF受容体に結合するそれぞれの能力を依然として維持していれば、含まれる。「肝細胞増殖因子」及び「HGF」という用語は、ヒト（「huHGF」）及び任意の非ヒト哺乳動物種由来の肝細胞増殖因子、特にラットHGFを含む。本明細書ではこれらの用語は、自然源から精製された、化学合成された又は組換えによって産生された、成熟、プレ、プレプロ及びプロ体を含む。ヒトHGFは、Miyazawa等（1989）前出、又はNakamura等（1989）前出、によって公開されたcDNA配列によってコードされる。Miyazawa等及びNakamura等によって報告された配列は14アミノ酸だけ異なる。この相違の理由は、完全には明らかになっていない。多型又はクローニング人工産物は可能性の1つである。両方の配列は、上記用語によって明確に包含される。各個体のアミノ酸配列における1個以上のアミノ酸の相違によって示されるように、天然の対立遺伝子のバリエーションが存在し、個体間で起こり得ることを理解されたい。「肝細胞増殖因子」及び「HGF」という用語は、Sek i等、同上によって開示されているデルタ5 huHGFを明確に含む。

【0173】

本明細書において使用する「HGF受容体」及び「c-Met」という用語は、細胞外ドメイン、膜貫通領域及び細胞内ドメインを典型的には含むHGFの細胞受容体並びにHGFへの結合能力を保持する変異体及びその断片を指す。「HGF受容体」及び「c-Met」という用語は、p190. sup. METとして種々知られる遺伝子によってコードされる完全長未変性アミノ酸配列を含むポリペプチド分子を含む。本定義は、インビトロでの合成によって産生される、又は組換えDNA技術の方法を含めた遺伝子操作によって得られる、HGF受容体の可溶形態及び自然源からのHGF受容体を明確に包含する。HGF受容体の変異体又は断片は、Rodrigues et al., Mol. Cell. Biol., 11:2962-2970 (1991); Park et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 84:6379-6383 (1987)又はPonzetto et al., Oncogene, 6:553-559 (1991)に公開されたヒトc-Metアミノ酸配列の任意のドメインと、好ましくは少なくとも約65%の配列同一性、より好ましくは少なくとも約75%の配列同一性を共有する。

【0174】

本明細書において使用する「作動物質」及び「作動物質の」という用語は、HGF生物活性又はHGF受容体活性化を、直接的又は間接的に、実質的に誘導、促進又は増強する

ことができる分子を指し、又は記述する。

【0175】

本明細書において使用する「癌」及び「癌性」という用語は、哺乳動物における典型的には未制御の細胞増殖を特徴とする生理的症状を指し、又は記述する。癌の例としては、癌腫、リンパ腫、肉腫、芽細胞腫及び白血病が挙げられるが、これらだけに限定されない。かかる癌のより詳細な例としては、へん平上皮癌、肺癌、すい癌、子宮頸癌、ぼうこう癌、肝細胞癌、乳癌、結腸癌及び頭頸部癌が挙げられる。本明細書では「癌」という用語は任意の1つの特定の疾患形態に限定されないが、本発明の方法は、哺乳動物における高レベルのHGFを、又はc-Metの発現を伴うことが判明した癌に特に有効であると考えられる。

10

【0176】

本明細書では「治療すること」、「治療」及び「療法」という用語は、治療療法、予防(prophylactic)療法及び防止(preventative)治療を指す。

【0177】

本明細書では「哺乳動物」という用語は、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ及びネコを含めて、哺乳動物として分類される任意の哺乳動物を指す。本発明の好ましい実施形態においては、哺乳動物はヒトである。

【0178】

高レベルのc-Met及びHGFが高血圧症、動脈硬化症、心筋梗塞及びリウマチ様関節炎において認められることを考えると、核酸リガンドは、これらの疾患の有用な治療薬として役立つはずである。

20

【0179】

「治療」という用語は、療法的治療及び(個体における障害全体の発症を防止する、又は前臨床的に明白な障害段階の開始を遅延させる)予防的治療を含む。

【0180】

「薬剤として許容される誘導体」とは、本発明の化合物の任意の塩、エステル又は患者に投与すると、血管新生阻害能力を特徴とする本発明の化合物、その代謝産物若しくは残渣を(直接的又は間接的に)与えることができる任意の他の化合物を意味する。

【0181】

「療法上有効な」という句は、各薬剤単独での治療によって、代替療法に一般に付随する副作用を回避しつつ、障害の重症度及び発生頻度における改善目標が達成される各薬剤の量を表すものとする。例えば、有効な新生物治療薬は、患者を延命し、新生物に関連して急速に増殖する細胞増殖を阻害し、又は新生物の退行をもたらす。

30

【0182】

「H」という用語は単一の水素原子を表す。この基は、例えば、酸素原子と結合してヒドロキシル基を形成することができる。

【0183】

「アルキル」という用語を単独で、又は「ハロアルキル」、「アルキルアミノ」などの他の用語内で使用する場合には、「アルキル」という用語は、1から約12個の炭素原子を有する線状又は分枝基を包含する。より好ましいアルキル基は、1から約6個の炭素原子を有する「低級アルキル」基である。かかる基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシルなどが挙げられる。さらにより好ましいのは、1個又は2個の炭素原子を有する低級アルキル基である。「アルキレニル」という用語は、メチレニル、エチレニルなどの二価の架橋アルキル基を包含する。「R²で置換された低級アルキル」という用語はアセタール部分を含まない。

40

【0184】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する2から約12個の炭素原子の線状又は分枝基を包含する。より好ましいアルケニル基は、2から約6個の炭素原子を有する「低級アルケニル」基である。最も好ましい低級アルケニル基は

50

、2から約4個の炭素原子を有する基である。アルケニル基の例としては、エテニル、プロベニル、アリル、プロベニル、ブテニル、4-メチルブテニルなどが挙げられる。「アルケニル」及び「低級アルケニル」という用語は、「シス」及び「トランス」配向又は「E」及び「Z」配向を有する基を包含する。

【0185】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有し、2から約12個の炭素原子を有する線状又は分枝基を指す。より好ましいアルキニル基は、2から約6個の炭素原子を有する「低級アルキニル」基である。最も好ましい低級アルキニル基は、2から約4個の炭素原子を有する低級アルキニル基である。かかる基の例としては、プロパルギル、ブチニルなどが挙げられる。

10

【0186】

「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子などのハロゲンを意味する。

【0187】

「ハロアルキル」という用語は、アルキル炭素原子のいずれか1個以上が上記ハロで置換された基を包含する。具体的には、モノハロアルキル、ジハロアルキル、及びパーハロアルキルを含めたポリハロアルキル基が包含される。一例として、モノハロアルキル基は、基内にヨード、ブロモ、クロロ又はフルオロ原子を有することができる。ジハロ及びポリハロアルキル基は、同じハロ原子の2個以上又は異なるハロ基の組み合わせを有することができる。「低級ハロアルキル」は、1から6個の炭素原子を有する基を包含する。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有する低級ハロアルキル基である。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが挙げられる。「パーフルオロアルキル」は、全水素原子がフルオロ原子で置換されたアルキル基を意味する。例としては、トリフルオロメチル及びペンタフルオロエチルが挙げられる。

20

【0188】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、そのいずれか1個を1個以上のヒドロキシル基で置換することができる1から約10個の炭素原子を有する線状又は分枝状のアルキル基を包含する。より好ましいヒドロキシアルキル基は、1から6個の炭素原子と1個以上のヒドロキシル基を有する「低級ヒドロキシアルキル」基である。かかる基の例としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル及びヒドロキシヘキシルが挙げられる。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有する低級ヒドロキシアルキル基である。

30

【0189】

「アルコキシ」という用語は、1から約10個の炭素原子のアルキル部分を各々が有する線状又は分枝状含酸素基を包含する。より好ましいアルコキシ基は、1から6個の炭素原子を有する「低級アルコキシ」基である。かかる基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ及びtert-ブトキシが挙げられる。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有する低級アルコキシ基である。アルコキシ基は、フルオロ、クロロ、ブロモなどの1個以上のハロ原子でさらに置換して「ハロアルコキシ」基とすることができる。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有する低級ハロアルコキシ基である。かかる基の例としては、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ及びフルオロプロポキシが挙げられる。

40

【0190】

「アリール」という用語は、単独で、又は組み合わせて、1又は2個の環を含む炭素環式芳香族系を意味し、かかる環は融合していてもよい。「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチル、インダニルなどの芳香族基を包含する。より好ましいアリールはフェニルである。前記「アリール」基は、低級アルキル、

50

ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アルコキシ、低級アルキルアミノなどの1から3個の置換基を有することができる。—O—CH₂—O—で置換されたフェニルは、アリールベンゾジオキソリル置換基を形成する。

【0191】

「ヘテロシクリル」という用語は、飽和、部分飽和及び不飽和のヘテロ原子含有環基を包含する。ヘテロ原子は窒素、硫黄及び酸素から選択することができる。「ヘテロシクリル」は、—O—O—、—O—S—又は—S—S—部分を含む環を含み。前記「ヘテロシクリル」基は、ヒドロキシル、Boc、ハロ、ハロアルキル、シアノ、低級アルキル、低級アラルキル、オキソ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノなどの1から3個の置換基を有することができる。

10

【0192】

飽和複素環式基の例としては、1から4個の窒素原子を含む3から6員の飽和複素単環式基〔例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピペラジニル〕、1から2個の酸素原子と1から3個の窒素原子とを含む3から6員の飽和複素単環式基〔例えば、モルホリニル〕、1から2個の硫黄原子と1から3個の窒素原子とを含む3から6員の飽和複素単環式基〔例えば、チアゾリジニル〕が挙げられる。部分飽和ヘテロシクリル基の例としては、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル及びジヒドロチアゾリルが挙げられる。

【0193】

また、「ヘテロアリール」基と呼ばれる不飽和複素環式基の例としては、1から4個の窒素原子を含む5から6員の不飽和ヘテロモノシクリル基、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル〔例えば、4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル〕、酸素原子を含む5から6員の不飽和複素単環式基、例えば、ピラニル、2-フリル、3-フリルなど、硫黄原子を含む5から6員の不飽和複素単環式基、例えば、2-チエニル、3-チエニルなど、1から2個の酸素原子と1から3個の窒素原子とを含む5から6員の不飽和複素単環式基、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル〔例えば、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル〕、1から2個の硫黄原子と1から3個の窒素原子とを含む5から6員の不飽和複素単環式基、例えば、チアゾリル、チアジアゾリル〔例えば、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル〕が挙げられる。

20

30

【0194】

ヘテロシクリルという用語は、複素環式基がアリール基と融合／縮合した基、1から5個の窒素原子を含む不飽和縮合複素環式基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル〔例えば、テトラゾロ〔1, 5-b〕ピリダジニル〕、1から2個の酸素原子と1から3個の窒素原子とを含む不飽和縮合複素環式基〔例えば、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル〕、1から2個の硫黄原子と1から3個の窒素原子とを含む不飽和縮合複素環式基〔例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル〕並びに1から2個の酸素又は硫黄原子を含む飽和、部分不飽和及び不飽和の縮合複素環式基〔例えばベンゾフリル、ベンゾチエニル、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシニル及びジヒドロベンゾフリル〕も包含する。好ましい複素環式基としては、5から10員の縮合又は非縮合の基などが挙げられる。ヘテロアリール基のより好ましい例としては、キノリル、イソキノリル、イミダゾリル、ピリジル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、フリル及びピラジニルが挙げられる。他の好ましいヘテロアリール基は、チエニル、フリル、ピロリル、インダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピペリジニル及びピラジニルから選択される、硫黄、窒素及び酸素から選択される1又は2個のヘテロ原子を含む5又は6員のヘテロアリールである。

40

50

【0195】

非含窒素ヘテロアリーの特定の例としては、ピラニル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニルなどが挙げられる。

【0196】

部分飽和及び飽和のヘテロシクリルの特定の例としては、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、ジヒドロチエニル、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキサニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフリル、イソクロマニル、クロマニル、1, 2-ジヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-3-アザ-フルオレニル、5, 6, 7-トリヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ [3, 4-a] イソキノリル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジニル、ベンゾ [1, 4] ジオキサニル、2, 3-ジヒドロ-1H-1λ'-ベンゾ [d] イソチアゾル-6-イル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル、ジヒドロチアゾリルなどが挙げられる。

10

【0197】

「スルホニル」という用語は、単独で使用しても、アルキルスルホニルなど他の用語と連結して使用しても、それぞれ二価の基 $-SO_2-$ を表す。

【0198】

「スルファミル」、「アミノスルホニル」及び「スルホンアミジル」という用語は、スルホンアミド ($-SO_2NH_2$) を形成する、アミン基で置換されたスルホニル基を表す。

20

【0199】

「アルキルアミノスルホニル」という用語は、スルファミル基が1又は2個のアルキル基で独立に置換された「N-アルキルアミノスルホニル」を含む。より好ましいアルキルアミノスルホニル基は、1から6個の炭素原子を有する「低級アルキルアミノスルホニル」基である。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有する低級アルキルアミノスルホニル基である。かかる低級アルキルアミノスルホニル基の例としては、N-メチルアミノスルホニル及びN-エチルアミノスルホニルが挙げられる。

【0200】

「カルボキシ」又は「カルボキシル」という用語は、単独で使用しても、「カルボキシアルキル」など他の用語と一緒に使用しても、 $-CO_2H$ を表す。

30

【0201】

「カルボニル」という用語は、単独で使用しても、「アミノカルボニル」など他の用語と一緒に使用しても、 $-(C=O)-$ を表す。

【0202】

「アミノカルボニル」という用語は、式 $-C(=O)NH_2$ のアミド基を表す。

【0203】

「N-アルキルアミノカルボニル」及び「N, N-ジアルキルアミノカルボニル」という用語は、それぞれ1又は2個のアルキル基で独立に置換されたアミノカルボニル基を表す。より好ましいのは、アミノカルボニル基に結合した上記低級アルキル基を有する「低級アルキルアミノカルボニル」である。

40

【0204】

「N-アリールアミノカルボニル」及び「N-アルキル-N-アリールアミノカルボニル」という用語は、1個のアリール基で、又は1個のアルキルと1個のアリール基でそれぞれ置換されたアミノカルボニル基を表す。

【0205】

「ヘテロシクリルアルキレニル」及び「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、複素環式置換アルキル基を包含する。より好ましいヘテロシクリルアルキル基は、1から6個の炭素原子のアルキル部分と5又は6員のヘテロアリール基とを有する「5又は6員のヘ

50

テロアリールアルキル」基である。さらにより好ましいのは、1 から 3 個の炭素原子のアルキル部分を有する低級ヘテロアリールアルキレニル基である。例としては、ピリジルメチル、チエニルメチルなどの基が挙げられる。

【0206】

「アラルキル」という用語は、アリール置換アルキル基を包含する。好ましいアラルキル基は、1 から 6 個の炭素原子を有するアルキル基に結合したアリール基を有する「低級アラルキル」基である。さらにより好ましいのは、1 から 3 個の炭素原子を有するアルキル部分に結合した「フェニールアルキレニル」である。かかる基の例としては、ベンジル、ジフェニルメチル及びフェニルエチルが挙げられる。前記アラルキル中のアリールは、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル (hal ko al ky l) 及びハロアルコキシでさらに置換されていてもよい。

10

【0207】

「アルキルチオ」という用語は、二価の硫黄原子に結合した 1 から 10 個の炭素原子の線状又は分枝状のアルキル基を含む基を包含する。さらにより好ましいのは、1 から 3 個の炭素原子を有する低級アルキルチオ基である。「アルキルチオ」の例はメチルチオ ($\text{CH}_3\text{S}-$) である。

【0208】

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

20

【0209】

「アルキルアミノ」という用語は、アミノ基がそれぞれ 1 個のアルキル基及び 2 個のアルキル基で独立に置換された「N-アルキルアミノ」及び「N, N-ジアルキルアミノ」を包含する。より好ましいアルキルアミノ基は、窒素原子に結合した、1 から 6 個の炭素原子の 1 又は 2 個のアルキル基を有する「低級アルキルアミノ」基である。さらにより好ましいのは、1 から 3 個の炭素原子を有する低級アルキルアミノ基である。適切なアルキルアミノは、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノなどのモノ又はジアルキルアミノとすることができる。

【0210】

30

「アリールアミノ」という用語は、N-フェニルアミノなど 1 又は 2 個のアリール基で置換されたアミノ基を表す。アリールアミノ基は、基のアリール環部分がさらに置換されていてもよい。

【0211】

「ヘテロアリールアミノ」という用語は、N-チエニルアミノなど 1 又は 2 個のヘテロアリール基で置換されたアミノ基を表す。「ヘテロアリールアミノ」基は、基のヘテロアリール環部分がさらに置換されていてもよい。

【0212】

「アラルキルアミノ」という用語は、1 又は 2 個のアラルキル基で置換されたアミノ基を表す。より好ましいのは、N-ベンジルアミノなどのフェニル- C_1 - C_3 -アルキルアミノ基である。アラルキルアミノ基は、アリール環部分がさらに置換されていてもよい。

40

【0213】

「N-アルキル-N-アリールアミノ」及び「N-アラルキル-N-アルキルアミノ」という用語は、アミノ基に対して、1 個のアラルキルと 1 個のアルキル基で、又は 1 個のアリールと 1 個のアルキル基でそれぞれ独立に置換されたアミノ基を表す。

【0214】

「アミノアルキル」という用語は、そのいずれか 1 個を 1 個以上のアミノ基で置換することができる 1 から約 10 個の炭素原子を有する線状又は分枝状のアルキル基を包含する。より好ましいアミノアルキル基は、1 から 6 個の炭素原子と 1 個以上のアミノ基とを有

50

する「低級アミノアルキル」基である。かかる基の例としては、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル及びアミノヘキシルが挙げられる。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有する低級アミノアルキル基である。

【0215】

「アルキルアミノアルキル」という用語は、アルキルアミノ基で置換されたアルキル基を包含する。より好ましいアルキルアミノアルキル基は、1から6個の炭素原子のアルキル基を有する「低級アルキルアミノアルキル」基である。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルキル基である。適切なアルキルアミノアルキル基は、N-メチルアミノメチル、N, N-ジメチル-アミノエチル、N, N-ジエチルアミノメチルなど、モノ又はジアルキル置換することができる。

10

【0216】

「アルキルアミノアルコキシ」という用語は、アルキルアミノ基で置換されたアルコキシ基を包含する。より好ましいアルキルアミノアルコキシ基は、1から6個の炭素原子のアルコキシ基を有する「低級アルキルアミノアルコキシ」基である。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルコキシ基である。適切なアルキルアミノアルコキシ基は、N-メチルアミノエトキシ、N, N-ジメチルアミノエトキシ、N, N-ジエチルアミノエトキシなど、モノ又はジアルキル置換することができる。

【0217】

「アルキルアミノアルコキシアルコキシ」という用語は、アルキルアミノアルコキシ基で置換されたアルコキシ基を包含する。より好ましいアルキルアミノアルコキシアルコキシ基は、1から6個の炭素原子のアルコキシ基を有する「低級アルキルアミノアルコキシアルコキシ」基である。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルコキシアルコキシ基である。適切なアルキルアミノアルコキシアルコキシ基は、N-メチルアミノメトキシエトキシ、N-メチルアミノエトキシエトキシ、N, N-ジメチルアミノエトキシエトキシ、N, N-ジエチルアミノメトキシメトキシなど、モノ又はジアルキル置換することができる。

20

【0218】

「カルボキシアルキル」という用語は、そのいずれか1個を1個以上のカルボキシ基で置換することができる1から約10個の炭素原子を有する線状又は分枝状のアルキル基を包含する。より好ましいカルボキシアルキル基は、1から6個の炭素原子と1個のカルボキシ基とを有する「低級カルボキシアルキル」基である。かかる基の例としては、カルボキシメチル、カルボキシプロピルなどが挙げられる。さらにより好ましいのは、1から3個のCH₂基を有する低級カルボキシアルキル基である。

30

【0219】

「ハロスルホニル」という用語は、ハロゲン基で置換されたスルホニル基を包含する。かかるハロスルホニル基の例としては、クロロスルホニル及びフルオロスルホニルが挙げられる。

【0220】

「アリールチオ」という用語は、二価の硫黄原子に結合した6から10個の炭素原子のアリール基を包含する。「アリールチオ」の例はフェニルチオである。

40

【0221】

「アラルキルチオ」という用語は、二価の硫黄原子に結合した上記アラルキル基を包含する。より好ましいのはフェニル-C₁-C₃-アラルキルチオ基である。「アラルキルチオ」の例はベンジルチオである。

【0222】

「アリールオキシ」という用語は、酸素原子に結合した、置換されていてもよい上記アリール基を包含する。かかる基の例としてはフェノキシが挙げられる。

【0223】

「アラルコキシ」という用語は、酸素原子を介して他の基に結合した含酸素アラルキル

50

基を包含する。より好ましいアラルコキシ基は、上記低級アルコキシ基に結合した、置換されていてもよいフェニル基を有する「低級アラルコキシ」基である。

【0224】

「ヘテロアリアルオキシ」という用語は、酸素原子に結合した、置換されていてもよい上記ヘテロアリアル基を包含する。

【0225】

「ヘテロアリアルアルコキシ」という用語は、酸素原子を介して他の基に結合した含酸素ヘテロアリアルアルキル基を包含する。より好ましいヘテロアリアルアルコキシ基は、上記低級アルコキシ基に結合した、置換されていてもよいヘテロアリアル基を有する「低級ヘテロアリアルアルコキシ」基である。

10

【0226】

「シクロアルキル」という用語は飽和炭素環式基を含む。好ましいシクロアルキル基としては C_3-C_6 環などが挙げられる。より好ましい化合物としては、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

【0227】

「シクロアルキルアルキル」という用語は、シクロアルキル置換アルキル基を包含する。好ましいシクロアルキルアルキル基は、1から6個の炭素原子を有するアルキル基に結合したシクロアルキル基を有する「低級シクロアルキルアルキル」基である。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有するアルキル部分に結合した「5-6員シクロアルキルアルキル」である。かかる基の例としては、シクロヘキシルメチルが挙げられる。前記基中のシクロアルキルは、ハロ、アルキル、アルコキシ及びヒドロキシでさらに置換されていてもよい。

20

【0228】

「シクロアルケニル」という用語は、「シクロアルキルジエニル」化合物を含めて、1個以上の炭素-炭素二重結合を有する炭素環式基を含む。好ましいシクロアルケニル基は C_3-C_6 環を含む。より好ましい化合物としては、例えば、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル及びシクロヘプタジエニルが挙げられる。

【0229】

「含む」という用語は、範囲が限定されないことを意味し、示した成分を含むが、他の要素を除外しない。

30

【0230】

「式IからV」という用語は、あらゆる下位の式を含む。

【0231】

本発明の化合物は、KDR及び／又はc-Met阻害活性などのキナーゼ阻害活性を有する。

【0232】

本発明は、上述のものを含めて、血管新生によって媒介される病態の急性期又は慢性期の治療用医薬品の製造における、本発明の化合物又は薬剤として許容されるその塩の使用も含む。本発明の化合物は抗癌薬の製造に有用である。本発明の化合物は、KDR及び／又はc-Metを阻害することによって障害を軽減又は防止する医薬品の製造にも有用である。

40

【0233】

本発明は、式IからVの化合物の治療有効量と薬剤として許容される少なくとも1種類の担体、アジュバント又は希釈剤とを含む薬剤組成物を含む。

【0234】

本発明は、式IからVの化合物の治療有効量を用いて、血管新生関連障害を有する対象又は該障害に感受性の高い対象を治療することを含む、該対象における該障害を治療する方法も含む。

【0235】

併用

50

本発明の化合物は、単独の活性薬剤として投与することができるが、本発明の1種類以上の化合物又は他の薬剤と併用することもできる。治療薬は、組み合わせとして投与するときには、同時に投与する、若しくは異なる時間で逐次投与する、別個の組成物として処方することができ、又は単一組成物として投与することができる。

【0236】

本発明の化合物と別の薬剤の使用を規定する際の「併用療法」という句は、一定比率のこれらの活性薬剤を含む単一カプセル剤、各薬剤に対する複数の別個のカプセル剤など、薬物組み合わせの有益な効果をもたらす投薬計画における各薬剤の逐次投与を包含し、これらの薬剤の実質的な同時投与も包含するものとする。

【0237】

具体的には、本発明の化合物の投与は、腫瘍形成の防止又は治療において、放射線療法、細胞分裂抑制剤又は細胞毒性薬などの当業者に公知のさらに別の療法と併用することができる。

【0238】

一定用量として処方する場合には、かかる組み合わせ生成物は、許容される投与量範囲内の本発明の化合物を使用する。式Iの化合物は、組み合わせ処方が不相当であるときには、公知の抗癌剤又は細胞毒性薬と逐次的に投与することもできる。本発明は、投与順序を限定しない。すなわち、本発明の化合物は、公知の抗癌剤又は細胞毒性薬の投与前、投与と同時に又は投与後に投与することができる。

【0239】

現在、原発腫瘍の標準治療は、外科的切除とそれに続く照射又はIV投与による化学療法からなる。典型的な化学療法(chemotherapy regime)は、DNAアルキル化剤、DNA挿入剤、CDK阻害剤又は微小管毒からなる。使用する化学療法用量は最大耐量の直前であり、したがって用量制限毒性としては、一般に、悪心、嘔吐、下痢、脱毛、好中球減少などが挙げられる。

【0240】

複合薬化学療法による腫瘍形成の治療に選択される、商業用途、臨床評価及び前臨床の開発において利用可能な抗悪性腫瘍薬は多数ある。かかる抗悪性腫瘍薬は、幾つかの主要な分類、すなわち、抗生物質型薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫剤、インターフェロン型薬剤及び種々の薬剤の分類に属する。

【0241】

本発明の化合物と併用することができる第1の抗悪性腫瘍薬ファミリーは、代謝拮抗剤タイプ/チミジレートシンターゼ阻害抗悪性腫瘍薬からなる。適切な代謝拮抗抗悪性腫瘍薬は、これらだけに限定されないが、5-FU-フィブリノーゲン、アカンチフォルリック酸(acanthiolic acid)、アミノチアジアゾール、ブレキナルナトリウム、カルモフル、チバガイギーCGP-30694、シクロペンチルシトシン、シタラビンホスフェートステアラート、シタラビン複合体、リリー-DATHF、メレルダウDDFC、デザグアニン、ジデオキシシチジン、ジデオキシグアノシン、didox、吉富DMDC、ドキシフルリジン、ウェルカムEHNA、メルクEX-015、ファザラビン、フロクスウリジン、フルダラビンホスフェート、5-フルオロウラシル、N-(2'-フラニジル)-5-フルオロウラシル、第一製薬FO-152、イソプロピルピロリジン、リリーLY-188011、リリーLY-264618、メトベンザプリム(methobenzaprim)、メトトレキセート、ウェルカムMZPES、ノルスベルミジン、NCI MSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、ワーナーランバートPALA、ペントスタチン、ピリトレキシム、プリカマイシン、旭化学PL-AC、武田TAC-788、チオグアニン、チアゾフリン、Erbamont TIF、トリメトトレキセート、チロシンキナーゼ阻害剤、大鵬UFT及びウリシチン(uricytin)からなる群から選択することができる。

【0242】

本発明の化合物と併用することができる第2の抗悪性腫瘍薬ファミリーは、アルキル化タイプ抗悪性腫瘍薬からなる。適切なアルキル化タイプ抗悪性腫瘍薬は、これらだけに限定されないが、塩野義254-S、アルドールホスファミドアナログ、アルトレタミン、アナキシロン、ベーリンガーマンハイムBBR-2207、ベストラブシル、ブドチタン、湧永CA-102、カルボプラチン、カルムスチン、キノイン-139、キノイン-153、クロランブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、アメリカンサイアナミッドCL-286558、サノフィCY-233、シプラテート(cyplatate)、デグッサD-19-384、Sumimoto DACHP(Myri)2、ジフェニルスピロムスチン、ジプラチナム(diplatinum)細胞分裂抑制剤、Erbajisタマイシン誘導体、中外DWA-2114R、ITI E09、エルムスチン、Erbamont FCE-24517、リン酸エストラムスチンナトリウム、フォテムスチン、Unimed G-6-M、キノイン GYKI-17230、ヘプサルーフアム(hepsulfam)、イホスファミド、イプロプラチン、ロムスチン、マフォスファミド、ミトラクトール、日本化薬NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、オキサリプラチン、アップジョンPCNU、プレドニムスチン(prednimustine)、Proter PTT-119、ラニムスチン、セムスチン、スミスクラインSK&F-101772、ヤクルト本社SN-22、スピロムスチン、田辺製薬TA-077、タウロムスチン、テモゾロマイド、テロキシロン、テトラプラチン及びトリメラモル(trimelamol)からなる群から選択することができる。

【0243】

本発明の化合物と併用することができる第3の抗悪性腫瘍薬ファミリーは、抗生物質タイプ抗悪性腫瘍薬からなる。適切な抗生物質タイプ抗悪性腫瘍薬は、これらだけに限定されないが、大鵬4181-A、アクラルビシン、アクチノマイシンD、アクチノプランオン(actinoplanone)、Erbamont ADR-456、アエロプリシニン誘導体、味の素AN-201-II、味の素AN-3、日本曹達アニソマイシン、アントラサイクリン、アジノマイシンA、ビスカベリン(bisucaberin)、ブリストルマイヤーズBL-6859、ブリストルマイヤーズBMY-25067、ブリストルマイヤーズBMY-25551、ブリストルマイヤーズBMY-26605、ブリストルマイヤーズBMY-27557、ブリストルマイヤーズBMY-28438、硫酸ブレオマイシン、プリオスタチン-1、大鵬C-1027、カリケマイシン(calicheamicin)、クロモキシマイシン(chromoximycin)、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、協和発酵DC-102、協和発酵DC-79、協和発酵DC-88A、協和発酵DC89-A1、協和発酵DC92-B、ジトリサルビシン(ditrisarubicin)B、塩野義DOB-41、ドキシルビシン、ドキシルビシン-フィブリノーゲン、エルサミシン-A、エピルビシン、エルブスタチン、エソルビシン(esorubicin)、エスペラミシン-A1、エスペラミシン-A1b、Erbamont FCE-21954、藤沢FK-973、フォストリエシン、藤沢FR-900482、グリドバクチン(glidobactin)、グレガチン-A、グリーンカマイシン(grincamycin)、ハービマイシン、イダルビシン、イルジン、カズサマイシン、ケサリロジンズ(kesarirhodins)、協和発酵KM-5539、キリンビールKRN-8602、協和発酵KT-5432、協和発酵KT-5594、協和発酵KT-6149、アメリカンサイアナミッドLL-D49194、明治製薬ME 2303、メノガリル、マイトマイシン、ミトキサントロン、スミスクラインM-TAG、ネオエナクチン(neoenactin)、日本化薬NK-313、日本化薬NKT-01、SRI International NSC-357704、オキサリシン、オキサウノマイシン、ペプロマイシン、ピラチン、ピラルビシン、ポロスラマイシン、ピリンダナイシン(pyrimidanycin)A、Tobishi RA-I、ラパマイシン、リゾキシシン、ロドルビシン(rodorubicin)、シバノミシン(sibanomicin)、シウェンマイシン(siwenmycin)、住友SM-5887、雪印SN-706、雪印SN-07、ソランギシン(sorangicin)-A、スパルソマイシ

ン、エスエス製薬SS-21020、エスエス製薬SS-7313B、エスエス製薬SS-9816B、ステフィマイシン (steffimycin) B、大鵬4181-2、タリソマイシン、武田TAN-868A、テルペンテシン (terpentecin)、スラジン (thrazine)、トリクロザリン (tricrozarin) A、アップジョンU-73975、協和発酵UCN-10028A、藤沢WF-3405、吉富Y-25024及びゾルビシン (zorubicin) からなる群から選択することができる。

【0244】

本発明の化合物と併用することができる第4の抗悪性腫瘍薬ファミリーは、これらだけに限定されないが、 α -カロテン、 α -ジフルオロメチルアルギニン、アシトレチン、Biotec AD-5、杏林AHC-52、アルストニン、アモナフィド、アムフェチニル (amphethinile)、アムサクリン、アンギオスタット (Angiostat)、アンキノマイシン、抗新生物薬A10、抗新生物薬A2、抗新生物薬A3、抗新生物薬A5、抗新生物薬AS2-1、ヘンケルAPD、アフジコリングリシナート、アスバラギナーゼ、アバロール (Avarol)、バックカリン (baccharin)、バトラシリン (batracylin)、ベンフルロン (benfluron)、ベンゾトリプト、Ipsen-Beaufour BIM-23015、ピサントレン、ブリストルマイヤーズBMY-40481、Vestar boron-10、ブromoフォスファミド (bromofosfamide)、ウェルカムBW-502、ウェルカムBW-773、カラセミド、カルメチゾール (carmethizole) 塩酸塩、味の素CD AF、クロルスルファキノキサロン (chlorsulfquinaxalone)、Chemes CHX-2053、Chemex CHX-100、ワーナーランバートCI-921、ワーナーランバートCI-937、ワーナーランバートCI-941、ワーナーランバートCI-958、クランフェヌル、クラビリデノン、ICN化合物1259、ICN化合物4711、コントラカン (Contracan)、ヤクルト本社CPT-11、クリスナトール、クラダーム (curaderm)、サイトカラシンB、シタラビン、サイトシチン (cytocyttin)、Merz D-609、DABISマレート、ダカルバジン、デートリプチニウム (datelectinium)、ディデムニン-B、ジヘマトポルフィリンエーテル、ジヒドロレンペロン、ジナリン、ジスタマイシン、東洋ファルマーDM-341、東洋ファルマーDM-75、第一製薬DN-9693、ドセタキセル エリプラビン (elliprabin)、エリプチニウム (elliptinium) アセタート、ツムラEPMTC、エボシロン、エルゴタミン、エトボシド、エトレチナート、フェンレチニド、藤沢FR-57704、硝酸ガリウム、ゲンクワダフニン (genkwadaphnin)、中外GLA-43、グラクソGR-63178、グリフォランNMF-5N、ヘキサデシルホスホコリン、ミドリ十字HO-221、ホモハリングトニン、ヒドロキシ尿素、BTG ICRF-187、イルモホシン、イソグルタミン、イソトレチノイン、大塚JI-36、Ramot K-477、Otsuak K-76COONa、呉羽化学K-AM、MECT Corp KI-8110、アメリカンサイアナミッドL-623、ロイコレグリン、ロニダミン、ルンドベックLU-23-112、リリーLY-186641、NCI (US) MAP、マリシン (marycin)、メレル ダウMDL-27048、メドコMEDR-340、マーバロン (merbarone)、メロシアニン (merocyanine) 誘導体、メチルアニリノアクリジン、Molecular Genetics MGI-136、ミナクチビン (minactivin)、メトナフィド、ミトキドン モビダモール、モトレチニド、全薬工業MST-16、N-(レチノイル) アミノ酸、日清製粉N-021、N-アシル化デヒドロアラニン、ナファザトロム、大正NCU-190、ノコダゾール誘導体、ノルモサング (Normosang)、NCI NSC-145813、NCI NSC-361456、NCI NSC-604782、NCI NSC-95580、オクレオチド、小野ONO-112、オキザノシン、アクゾOrg-10172、パクリタキセル、パンクラチスタチン、パゼリプチン、ワーナーランバートPD-111707、ワーナーランバートPD-115934、ワーナーランバートPD-131141、ピエール ファー

10

20

30

40

50

ブルPE-1001、ICRTペプチドD、ピロキサントロン、ポリヘマトポルフィリン、ポリプレイン酸 (polypreic acid)、Efamolポルフィリン、プロビマン (probi mane)、プロカルバジン、プログルミド、InvitronプロテアーゼネキシニンI、Tobishi RA-700、ラゾキサン、サッポロビールRB S、レストリクチン (restrictin)-P、レテリブチン、レチノイン酸、ローヌプーランRP-49532、ローヌプーランRP-56976、スミスクラインSK&F-104864、住友SM-108、クラレSMANCS、SeaPharm SP-10094、スパトール (spatol)、スピロシクロプロパン誘導体、スピロゲルマニウム、Unimed、エスエス製薬SS-554、ストリボルジノン、スティボルジオン (Stypoldione)、サントリーSUN 0237、サントリーSUN 2071、スーパーオキシドジススターゼ、富山T-506、富山T-680、タキソール、帝人TEI-0303、テニボシド、タリブラスチン (thaliblastine)、イーストマンコダックTJB-29、トコトリエノール、トポテカン、トポスチン (Topostin)、帝人TT-82、協和発酵UCN-01、協和発酵UCN-1028、ウクライン、イーストマンコダックUSB-006、硫酸ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビネストラミド (vinestramide)、ビノレルビン、ビントリプトール (vintriptol)、ビンゾリジン (vinzolidine)、ウィザノライド及び山之内YM-534からなる群から選択される、チューブリン相互作用薬、トポイソメラーゼII阻害剤、トポイソメラーゼI阻害剤及びホルモン剤を含めて、種々の抗悪性腫瘍薬ファミリーからなる。

10

20

【0245】

或いは、本発明の化合物は、エースマンナン、アクラルビシン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミフォスチン、アミノレプリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナグレライド、アナストロゾール、ANCER、アンセスチム、ARGLABIN、三酸化二ヒ素、BAM 002 (Novelos)、ベキサロテン、ビカルタミド、プロクスウリジン、カペシタビン、セルモロイキン、セトロレリクス、クラドリビン、クロトリマゾール、シタラビンオクフォスファート、DA 3030 (Dong-A)、ダクリズマブ、デニロイキンジフチトクス、デスロレリン、デクスラゾキサン、ジラゼブ、ドセタキセル、ドコサノール、ドキサカルシフェロール、ドキシフルリジン、ドキシソルビシン、プロモクリブチン、カルムスチン、シタラビン、フルオロウラシル、HITジクロフェナク、インターフェロンアルファ、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、トレチノイン、エデルホシン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エミテフル、エピルビシン、エポエチンベータ、エトボシドホスフェート、エキセメスタン、エキシスリンド (exisulind)、ファドロゾール、フィルグラスチム、フィナステリド、フルダラビンホスフェート、フォルメスタン、フォテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムシタビン、ゲムツズマブゾガミシン (gemtuzumabzogamicin)、ギメラシル／オテラシル／テガフル配合剤、グリコピン (glycopine)、ゴセレリン、ヘプタプラチン (heptaplatin)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎児アルファフェトプロテイン、イバンドロン酸、イダルビシン、(イミキモド、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ、ナチュラル (natural)、インターフェロンアルファ-2、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-N1、インターフェロンアルファ-n3、インターフェロンアルファコン-1、インターフェロンアルファ、ナチュラル、インターフェロンベータ、インターフェロンベータ-1a、インターフェロンベータ-1b、インターフェロンガンマ、天然インターフェロンガンマ-1a、インターフェロンガンマ-1b、インターロイキン-1ベータ、イオベンダアン、イリノテカン、イルソグラジン、ランレオチド、LC 9018 (ヤクルト)、レフルノミド、レノグラスチム、レンチナンスルファート、レトロゾール、白血球アルファインターフェロン、リユープロレリン、レバミソール＋フルオロウラシル、リアロゾール、ロバプラチン、ロニダミン、ロバスタチン、マソプロコール、メラルソプロール、メトクロプラミド、ミフェプリストーン、ミルテフォ

30

40

50

シン、ミリモスチム、不適性二重鎖RNA、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトキサントロン、モルグラモスチム、ナファレリン、ナロキソン+ペンタゾシン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ニルタミド、ノスカピン、新規赤血球形成促進タンパク質、NSC 631570 オクトレオチド、オブレルベキン、オサテロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロン酸、ペガスバルガーゼ、ペグインターフェロンアルファ-2b、ペントサンポリスルファートナトリウム、ペントスタチン、ピシバニール、ピラルビシン、ウサギ抗胸腺細胞ポリクローナル抗体、ポリエチレングリコールインターフェロンアルファ-2a、ポルフィマーナトリウム、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラスブリカーゼ、レニウムRe 186エチドロネート、RIIレチンアミド、リツキシマブ、ロムルチド、レキシドロナムサマリウム(153 Sm)、サルグラモスチム、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソネルミン、塩化ストロンチウム-89、スラミン、タソネルミン、タザロテン、テガフル、テモボルフィン、テモゾロマイド、テニボシド、テトラクロロデカオキサイド、サリドマイド、チマルファシン、甲状腺刺激ホルモンアルファ、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ-ヨウ素131、トラスツヅマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリメトレキセート、トリプトレリン、腫瘍壊死因子アルファ、ナチュラル、ウベニメクス、膀胱癌ワクチン、丸山ワクチン、黒色腫溶解物ワクチン、バルルビシン、ベルテボルフィン、ビノレルビン、VIRULIZIN、ジノスタチンシチマラー又はゾレドロン酸；アバレリクス；AE 941 (Aeterna)、アンバムスチン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、bcl-2 (Genta)、APC 8015 (Dendreon)、セツキシマブ、デシタビン、デキサミノグルテチミド (dexaminoglutethimide)、ジアジコン、EL 532 (Elan)、EM 800 (Endorecherche)、エニルウラシル、エタニダゾール、フェンレチニド、フィルグラスチムSD01 (アムジェン)、フルベストラント、ガロシタビン、ガストリン17免疫原、HLA-B7遺伝子療法 (Vical)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒスタミン二塩酸塩、イブリツモマブチウキセタン、イロマスタット、IM 862 (Cyttran)、インターロイキン-2、イプロキシフェン (iproxifene)、LDI 200 (Milkhaus)、レリジスチム (leridistim)、リンツズマブ、CA 125 MAb (Biomira)、癌MAb (日本薬品開発)、HER-2及びFc MAb (Medarex)、イディオタイプ105AD7 MAb (CRC Technology)、イディオタイプCEA MAb (Trilex)、LYM-1-ヨウ素131 MAb (Techniclone)、多形上皮ムチン-イットリウム90 MAb (Antisoma)、マリマスタット、メノガリル、ミツモマブ (mitumomab)、モテキサフィン (motexafin) ガドリニウム、MX 6 (Galderma)、ネララビン、ノラトレキセド、P 30タンパク質、ペグビソマント、ペメトレキセド、ポルフィロマイシン、プリノマスタット、RL 0903 (Shire)、ルビテカン (rubitecan)、サトラプラチン、フェニル酢酸ナトリウム、スパルホス酸、SRL 172 (SR Pharma)、SU 5416 (SUGEN)、TA 077 (田辺)、テトラチオモリブダート、タリブラスチン (thaliblastine)、トロンボポイエチン、スズエチルエチオプルプリン、チラパザミン、癌ワクチン (Biomira)、黒色腫ワクチン (ニューヨーク大学)、黒色腫ワクチン (Sloan Kettering Institute)、黒色腫オンコライゼート (oncolysate) ワクチン (New York Medical College)、ウイルス黒色腫細胞溶解物ワクチン (Royal Newcastle Hospital)、バルスポダールなどの他の抗新生物剤との併用療法においても使用することもできる。

【0246】

或いは、本発明の化合物は、

N-(4-クロロフェニル)-4-(4-ピリジニルメチル)-1-フタラジンアミン、
4-[4-[4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]カル

10

20

30

40

50

ボニル] アミノ] フェノキシ] -N-メチル-2-ピリジンカルボキサミド、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

サミド、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N- [5- (tert-ブチル) イソオキサゾル-3-イル] [2- (1H-インダゾル-6-イルアミノ) (3-ピリジル)] カルボキサミド及び

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

を含めたVEGFR阻害剤との同時療法に使用することもできる。

【0247】

以下の特許及び特許出願に記載の他の化合物を併用療法に使用することができる：米国特許第6, 258, 812号、米国公開特許第2003/0105091号、国際公開第01/37820号、米国特許第6, 235, 764号、国際公開第01/32651号、米国特許第6, 630, 500号、米国特許第6, 515, 004号、米国特許第6, 713, 485号、米国特許第5, 521, 184号、米国特許第5, 770, 599号、米国特許第5, 747, 498号、国際公開第02/68406号、国際公開第02/66470号、国際公開第02/55501号、国際公開第04/05279号、国際公開第04/07481号、国際公開第04/07458号、国際公開第04/09784号、国際公開第02/59110号、国際公開第99/45009号、国際公開第00/59509号、国際公開第99/61422号、米国特許第5, 990, 141号、国際公開第00/12089号及び国際公開第00/02871号。

【0248】

一部の実施形態においては、組み合わせは、少なくとも1個の抗血管新生剤と組み合わせた本発明の組成物を含む。薬剤は、これらだけに限定されないが、インビトロで合成した化学組成物、抗体、抗原結合領域、放射性核種並びにこれらの組み合わせ及び複合体を含む。薬剤は、作動物質、拮抗物質、アロステリックモジュレーター、毒素とすることができ、又はより一般的に、その標的を阻害若しくは刺激するように作用し（例えば、受容体又は酵素の活性化又は阻害）、それによって細胞死を促進し、若しくは細胞増殖を停止させることができる。

【0249】

例示的な抗腫瘍剤としては、乳癌及び他の形態の癌の治療に使用することができるHERCEPTIN（商標）（トラスツズマブ）、RITUXAN（商標）（リツキシマブ）、ZEVALLIN（商標）（イブリツモマブチウキセタン）、非ホジキンリンパ腫及び他の形態の癌の治療に使用することができるLYMPHOCIDE（商標）（エピラツズ

10

20

30

40

50

マブ)、慢性骨髄性白血病及び消化管間質腫ようの治療に使用することができるGLEE VAC(商標)並びに非ホジキンリンパ腫の治療に使用することができるBEXXAR(商標)(ヨウ素131トシツモマブ)が挙げられる。

【0250】

例示的な抗血管新生剤としては、ERBITUX(商標)(IMC-C225)、KDR(キナーゼドメイン受容体)阻害剤(例えば、キナーゼドメイン受容体に特異的に結合する抗体及び抗原結合領域)、AVASTIN(商標)、VEGF-TRAP(商標)などの抗VEGF剤(例えば、VEGFに特異的に結合する抗体若しくは抗原結合領域、又は可溶性VEGF受容体若しくはそのリガンド結合領域)、抗VEGF受容体剤(例えば、それに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域)、ABX-EGF(パニツムマブ)、イレッサ(商標)(ゲフィチニブ)、TARCEVA(商標)(エルロチニブ)などのEGFR阻害剤(例えば、それに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域)、抗Ang1及び抗Ang2剤(例えば、それに、又はその受容体に特異的に結合する抗体又は抗原結合領域、例えば、Tie2/Tek)並びに抗Tie2キナーゼ阻害剤(例えば、それに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域)が挙げられる。本発明の薬剤組成物は、肝細胞増殖因子(HGF、散乱因子としても知られる。)の拮抗物質など増殖因子に特異的に結合し、その活性を阻害する1種類以上の薬剤(例えば、抗体、抗原結合領域又は可溶性受容体)及び肝細胞増殖因子の受容体「c-met」に特異的に結合する抗体又は抗原結合領域を含むこともできる。

【0251】

他の抗血管新生剤としては、キャンパス、IL-8、B-FGF、Tek拮抗物質(Ceretti他、米国特許公開第2003/0162712号、米国特許第6,413,932号)、抗TWEAK剤(例えば、特異的に結合する抗体若しくは抗原結合領域又は可溶性TWEAK受容体拮抗物質。Wiley、米国特許第6,727,225号参照)、インテグリンとそのリガンドとの結合に拮抗するADAMディスインテグリン(distintegrin)ドメイン(Fanslow他、米国特許公開第2002/0042368号)、特異的に結合する抗eph受容体及び/又は抗エフリン抗体若しくは抗原結合領域(米国特許第5,981,245号、同5,728,813号、同5,969,110号、同6,596,852号、同6,232,447号、同6,057,124号及びその対応特許群)、抗PDGF-BB拮抗物質(例えば、特異的に結合する抗体又は抗原結合領域)、PDGF-BBリガンドに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域、PDGFRキナーゼ阻害剤(例えば、それに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域)などが挙げられる。

【0252】

さらに別の抗血管新生/抗腫瘍剤としては、SD-7784(ファイザー、米国);シレンギチド(cilengitide)(メルクKGaA、ドイツ、EPO 770622);ペガプタニブオクタナトリウム、(Gilead Sciences、米国);アルファスタチン(Alphastatin)、(BioActa、英国);M-PGA、(セルジーン、米国、US 5712291);イロマスタット、(Arriva、米国、US 5892112);エマキサニブ(emaxanib)、(ファイザー、米国、US 5792783);パタラニブ、(ノバルティス、スイス);2-メトキシエストラジオール、(EntreMed、米国);TLC ELL-12、(Elan、アイルランド);酢酸アネコルタブ、(Alcon、米国);アルファ-D148 Mab、(アムジェン、米国);CEP-7055、(Cephalon、米国);抗Vn Mab、(Cruce11、オランダ)DAC:抗血管新生、(ConjuChem、カナダ);アンギオシジン(Angiocidin)、(InKine Pharmaceutical、米国);KM-2550、(協和発酵、日本);SU-0879、(ファイザー、米国);CGP-79787、(ノバルティス、スイス、EP 970070);ARGENT technology、(Ariad、米国);YIGSR-Stealth、(ジョンソン&ジョンソン、米国);フィブリノーゲン-E断片、(BioActa

、英国)；血管新生阻害剤、(Trigen、英国)；TBC-1635、(Encysive Pharmaceuticals、米国)；SC-236、(ファイザー、米国)；ABT-567、(アボット、米国)；メタスタチン、(EntreMed、米国)；血管新生阻害剤、(Tripep、スウェーデン)；マスピン、(そーせい、日本)；2-メトキシエストラジオール、(Oncology Sciences Corporation、米国)；ER-68203-00、(IVAX、米国)；Benefin、(Lane Labs、米国)；Tz-93、(ツムラ、日本)；TAN-1120、(武田、日本)；FR-111142、(藤沢、日本、JP 02233610)；血小板因子4、(Repligen、米国、EP 407122)；血管内皮増殖因子拮抗物質、(Boreau、デンマーク)；癌治療、(University of South Carolina、米国)；ベバシズマブ(pINN)、(ジェネンテック、米国)；血管新生阻害剤、(SUGEN、米国)；XL 784、(Exelixis、米国)；XL 647、(Exelixis、米国)；MAb、アルファ5ベータ3インテグリン、第二世代、(Applied Molecular Evolution、米国及びMedImmune、米国)；遺伝子療法、網膜症、(Oxford BioMedica、英国)；エンザスタウリン塩酸塩(米国N)、(リリー、米国)；CEP 7055、(Cephalon、米国及びSanofi-Synthelabo、フランス)；BC 1、(Genoa Institute of Cancer Research、イタリア)；血管新生阻害剤、(Alchemia、オーストラリア)；VEGF拮抗物質、(Regeneron、米国)；rBPI 21及びBPIから誘導される抗血管新生剤、(XOMA、米国)；PI 88、(Progen、オーストラリア)；シレンギチド(cilengitide)(pINN)、(メルクKGaA、ドイツ；Munich Technical University、ドイツ、Scripps Clinic and Research Foundation、米国)；セツキシマブ(INN)、(アベンティス、フランス)；AVE 8062、(味の素、日本)；AS 1404、(Cancer Research Laboratory、ニュージーランド)；SG 292、(Telios、米国)；エンドスタチン、(Boston Childrens Hospital、米国)；ATN 161、(Attenuon、米国)；アンギオスタチン、(Boston Childrens Hospital、米国)；2-メトキシエストラジオール、(Boston Childrens Hospital、米国)；ZD 6474、(アストラゼネカ、英国)；ZD 6126、(Angiogene Pharmaceuticals、英国)；PPI 2458、(Praecis、米国)；AZD 9935、(アストラゼネカ、英国)；AZD 2171、(アストラゼネカ、英国)；パタラニブ(pINN)、(ノバルティス、スイス及びシェリングAG、ドイツ)；組織因子経路阻害因子、(EntreMed、米国)；ペガブタニブ(Pinn)、(Gilead Sciences、米国)；キサントリゾール、(Yonsei University、韓国)；ワクチン、遺伝子ベース、VEGF-2、(Scripps Clinic and Research Foundation、米国)；SPV5.2、(Supratek、カナダ)；SDX 103、(カリフォルニア大学サンディエゴ校、米国)；PX 478、(ProlX、米国)；メタスタチン、(EntreMed、米国)；トロポニンI、(ハーバード大学、米国)；SU 6668、(SUGEN、米国)；OXI 4503、(OXIGENE、米国)；オーグアニジン、(Dimensional Pharmaceuticals、米国)；モツボラミン(motuporamine)C、(British Columbia University、カナダ)；CDP 791、(Celltech Group、英国)；アチプリモド(pINN)、(グラクソスミスクライン、英国)；E 7820、(エーザイ、日本)；CYC 381、(ハーバード大学、米国)；AE 941、(Aeterna、カナダ)；ワクチン、血管新生、(EntreMed、米国)；ウロキナーゼブラスミノゲンアクチベーター阻害剤、(Dendreon、米国)；オグルファニド(oglufanide)(pINN)、(Melmotte、米国)；HIF-1アルファ

阻害剤、(Xenova、英国)；CEP 5214、(Cephalon、米国)；BAY RES 2622、(バイエル、ドイツ)；アンギオシジン(Angiocidin)、(InKine、米国)；A6、(Angstrom、米国)；KR 31372、(Korea Research Institute of Chemical technology、韓国)；GW 2286、(グラクソスミスクライン、英国)；EHT 0101、(ExonHit、フランス)；CP 868596、(ファイザー、米国)；CP 564959、(OSI、米国)；CP 547632、(ファイザー、米国)；786034、(グラクソスミスクライン、英国)；KRN 633、(麒麟麦酒、日本)；薬物送達システム、眼内、2-メトキシエストラジオール、(Entremed、米国)；アンジネックス(anginex)、(Maastricht University、オランダ及びMinnesota University、米国)；ABT 510、(アボット、米国)；AAL 993、(ノバルティス、スイス)；VEGI、(ProteomTech、米国)；腫瘍壊死因子- α 阻害剤、(National Institute on Aging、米国)；SU 11248、(ファイザー、米国及びSUGEN 米国)；ABT 518、(アボット、米国)；YH16、(Yantai Rongchang、中国)；S-3APG、(Boston Childrens Hospital、米国及びEntremed、米国)；MAB、KDR、(ImClone Systems、米国)；MAB、 α 5 ベータ1、(Protein Design、米国)；KDRキナーゼ阻害剤、(Celltech Group、英国及びジョンソン&ジョンソン、米国)；GFB 116、(南フロリダ大学、米国及びイェール大学、米国)；CS 706、(三共、日本)；コンプレタスタチンA4プロドラッグ、(アリゾナ州立大学、米国)；コンドロイチン分解酵素AC、(IBEX、カナダ)；BAY RES 2690、(バイエル、ドイツ)；AGM 1470、(ハーバード大学、米国、武田、日本及びTAP、米国)；AG 13925、(Agouron、米国)；テトラチオモリブダート、(ミシガン大学、米国)；GCS 100、(ウェイン州立大学、米国)；CV 247、(Ivy Medical、英国)；CKD 732、(Chong Kun Dang、韓国)；MAB、血管内皮増殖因子、(Xenova、英国)；イルソグラジン(INN)、(日本新薬、日本)；RG 13577、(アベンティス、フランス)；WX 360、(Willex、ドイツ)；スクアラミン(pINN)、(Genaera、米国)；RPI 4610、(Sirna、米国)；癌治療、(Marinova、オーストラリア)；ヘパラナーゼ阻害剤、(Insight、イスラエル)；KL 3106、(Kolon、韓国)；ホノキオール、(エモリー大学、米国)；ZK CDK、(シュERING AG、ドイツ)；ZK Angio、(シュERING AG、ドイツ)；ZK 229561、(ノバルティス、スイス及びシュERING AG、ドイツ)；XMP 300、(XOMA、米国)；VGA 1102、(大正、日本)；VEGF受容体モジュレーター、(Pharmacopeia、米国)；VE-カドヘリン-2拮抗物質、(ImClone Systems、米国)；バソスタチン、(国立衛生研究所、米国)；ワクチン、Flk-1、(ImClone Systems、米国)；TZ 93、(ツムラ、日本)；タムスタチン、(Beth Israel Hospital、米国)；切断型可溶性FLT 1(血管内皮増殖因子受容体1)、(メルク、米国)；Tie-2リガンド、(Regeneron、米国)及びトロンボスポンジン1阻害剤、(Allegheny Health, Education and Research Foundation、米国)などが挙げられる。

【0253】

或いは、本発明の化合物は、VEGF拮抗物質などの他の抗新生物剤、p38阻害剤、KDR阻害剤、EGF阻害剤及びCDK阻害剤を含めた他のキナーゼ阻害剤、TNF阻害剤、金属マトリックスポテアーゼ阻害剤(MMP)、セレコキシブを含めたCOX-2阻害剤、NSAID、 $\alpha_v\beta_3$ 阻害剤との同時療法にも使用することができる。

【0254】

本発明は、式IからVの化合物の調製方法を含む。

10

20

30

40

50

【0255】

式 I から V の化合物群には、薬剤として許容されるその塩も含まれる。「薬剤として許容される塩」という用語は、アルカリ金属塩を形成するために、また、遊離酸又は遊離塩基の付加塩を形成するために、通常使用される塩を包含する。塩は、薬剤として許容される限り、その性質は重要ではない。薬剤として許容される、式 I から V の化合物の適切な酸付加塩は、無機酸又は有機酸から調製することができる。かかる無機酸の例は、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸及びリン酸である。適切な有機酸は、有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、アリール脂肪族、複素環式、カルボキシル及びスルホン酸の各クラスから選択することができ、その例はギ酸、酢酸、アジピン酸、酪酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸 (mesyllic)、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボニック (embonic) 酸 (パモン酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、樟脳酸、カンファースルホン酸、ジグルコン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ドデシルスルホン酸、グルコヘプタン酸、グリセロホスホン酸、ヘプタン酸、ヘキサノ酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ニコチン酸、2-ナフタレンスルホン酸、シュウ酸、パルモイック (palmoic) 酸、ペクチン酸、過硫酸、2-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、プロピオン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、メシル酸、ウンデカン酸、ステアリン酸、アルギン (algenic) 酸、 β -ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸及びガラクトuron酸である。薬剤として許容される、式 I から V の化合物の適切な塩基付加塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から調製された塩などの金属塩、カフェイン、アルギニン、ジエチルアミン、N-エチルピペリジン、ア ইসチジン (aistidine)、グルカミン、イソプロピルアミン、リジン、モルホリン、N-エチルモルホリン、ピペラジン、ピペリジン、トリエチルアミン、トリメチルアミンなどの第一級、第二級及び第三級アミン、環式アミンを含めた置換アミンを含めて有機塩基から調製された塩などが挙げられる。これらの塩の全ては、例えば、適切な酸又は塩基を式 I から V の化合物と反応させることによって、対応する本発明の化合物から従来の手段によって調製することができる。塩基基と酸基が同じ分子内に存在するときには、式 I から V の化合物は内部塩を形成することもできる。

10

20

30

【0256】

一般的合成手順

本発明の化合物は、以下のスキーム 1 から 13 の手順に従って合成することができる。置換基は、特段の記載がない限り、上記式 I から V に対して定義したとおりである。

【0257】

本明細書を通して以下の略語を使用する。

【0258】

【表 1】

HOAc	—	酢酸	
MeCN	—	アセトニトリル	
NH ₄ Cl	—	塩化アンモニウム	
Ar	—	アルゴン	
HATU	—	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N',N'- -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート	10
PyBop	—	ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート	
Pd ₂ (dba) ₃	—	ビス(ジベンジリテンアセトン)パラジウム	
BINAP	—	2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル	
TEAC	—	ビス(テトラエチルアンモニウム)カルボネート	
BBr ₃	—	三臭化ホウ素	
BSA	—	ウシ血清アルブミン	
Br ₂	—	臭素	20
Cs ₂ CO ₃	—	炭酸セシウム	
CHCl ₃	—	クロロホルム	
Cu	—	銅	
CuI	—	ヨ化銅(I)	
Et ₂ O	—	ジエチルエーテル	
DBU	—	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	30
DIBAL	—	水素化ジイソブチルアルミニウム	
DIAD	—	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
DIEA	—	ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	—	ジメチルホルムアミド	
DMAP	—	4-ジメチルアミノピリジン	
DMSO	—	ジメチルスルホキシド	
EDC、EDCI	—	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩	40
dppa	—	ジフェニルホスホリルアジド	
EtOAc	—	酢酸エチル	

FBS	—	ウシ胎児血清	
g	—	グラム	
h	—	時間	
HB r	—	臭化水素酸	
HC l	—	塩酸	
HO B t	—	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	10
H ₂	—	水素	
H ₂ O ₂	—	過酸化水素	
L i HMD S	—	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
MC PBA	—	メチル-p-過安息香酸	
Mg SO ₄	—	硫酸マグネシウム	
Me OH	—	メタノール	
Me I	—	ヨ化メチル	20
CH ₂ Cl ₂ 、DCM	—	塩化メチレン	
NMP	—	N-メチルピロリジン	
ML	—	ミリリットル	
N ₂	—	窒素	
Pd/C	—	炭素担持パラジウム	
Pd (OAc) ₂	—	酢酸パラジウム	
Pd (OH) ₂	—	水酸化パラジウム	30
Pd (PPh ₃) ₄	—	パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン	
Pd (dppf) Cl ₂	—	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェレンパラジウムクロライド	
PBS	—	リン酸緩衝食塩水	
POCl ₃	—	リン塩化リン	
K ₂ CO ₃	—	炭酸カリウム	
RT	—	室温	40
NaHCO ₃	—	炭酸水素ナトリウム	
NaBH ₄	—	水素化ホウ素ナトリウム	
NaOtBu	—	ナトリウム tert-ブトキシド	

NaOH	—	水酸化ナトリウム
NaH	—	水素化ナトリウム
NaI	—	ヨ化ナトリウム
Na ₂ SO ₄	—	硫酸ナトリウム
TBTU	—	O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'- テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート
THF	—	テトラヒドロフラン
Et ₃ N、TEA	—	トリエチルアミン
TFA	—	トリフルオロ酢酸
P(t-bu) ₃	—	トリ(tert-ブチル)ホスフィン
H ₂ O	—	水

10

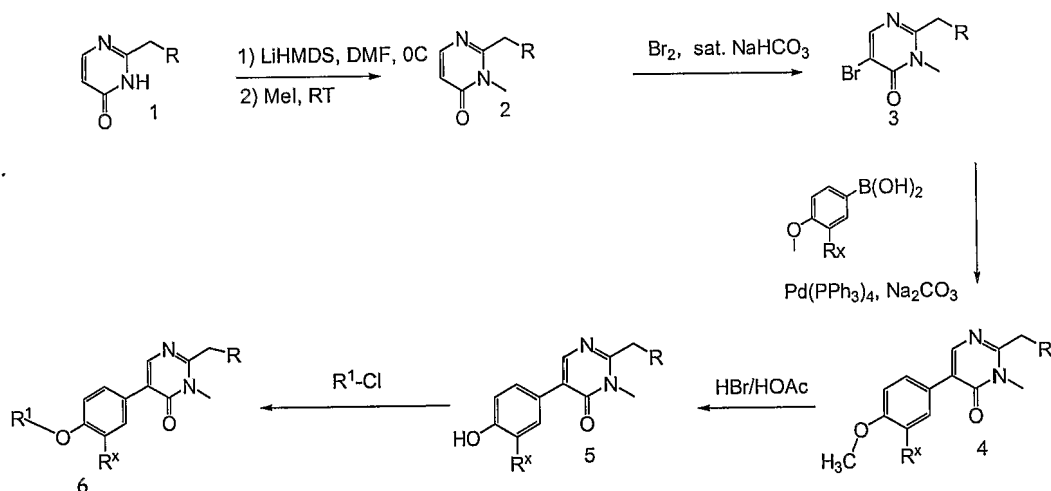
【0259】

スキーム1

20

【0260】

【化37】



30

【0261】

置換ピリミジノン6は、スキーム1に概説する方法によって調製することができる。(国際公開第94/26715号に記載のものと同様にして調製した)ピリミジノン1を塩基(例えばCs₂CO₃又はLiHMDS)の存在下でほぼ室温でハロゲン化アルキルなどでアルキル化すると、3-アルキルピリミジノン2が生成する。3-アルキルピリミジノン2を塩基(例えばNaHCO₃)の存在下でほぼ室温でBr₂などで臭素化すると、5-ブロモ-3-アルキルピリミジノン3が生成する。XがOである本発明の化合物の場合には、5-ブロモ-3-アルキルピリミジノン3を鈴木カップリングなどによって適切なボロン酸とカップリングさせると、5-フェニルピリジノン4が生成する。反応物を温度>約50℃、好ましくは約75℃を超える温度、より好ましくは約90℃で維持する。5-(4-メトキシフェニル)ピリジノン4を約100℃を超える温度で、好ましくは約130℃で、HBrなどで処理して脱アルキルすることによってフェノール5を調製する。フェノール5を、ハロで置換された環で、DMA P及びNMPの存在下などで処理すると、化合物6が生成する。好ましくは、反応は室温を超える温度であり、好ましくは約5

40

50

0℃を超える温度であり、より好ましくは約90℃である。より好ましくは、反応物をマイクロ波（150W）で加熱する。

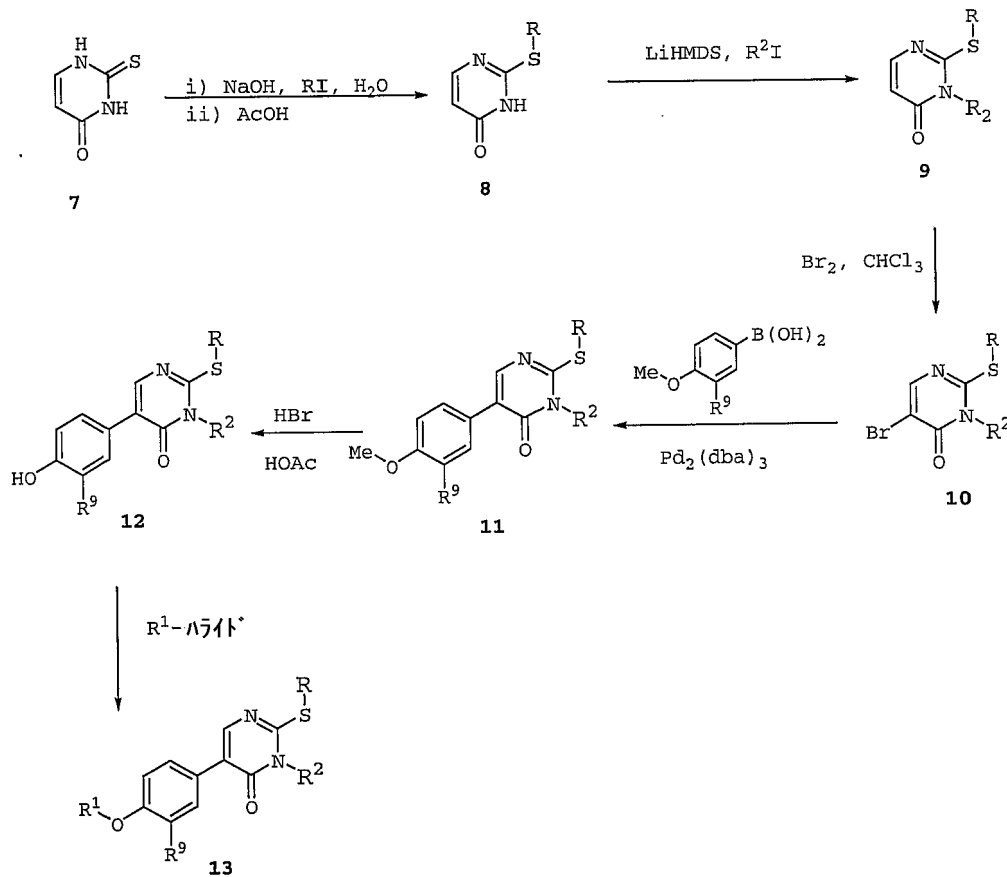
【0262】

スキーム2

【0263】

【化38】

スキーム 2



10

20

30

【0264】

或いは、YがSである本発明の化合物は、スキーム2に記載の方法によって調製することができる。(J. Spychala, Syn. Comm., 27(11):1943-1949(1997)の手順に従って調製したチオン7をアルキル化すると、2-アルキルチオピリミジノン8が生成する。スキーム1に記載の後続段階と類似の後続段階によって、2-置換チオ-5-(4-ヒドロキシフェニル)ピリミジノン12が生成する。ハロゲン化物でさらに処理すると、化合物13が生成する。

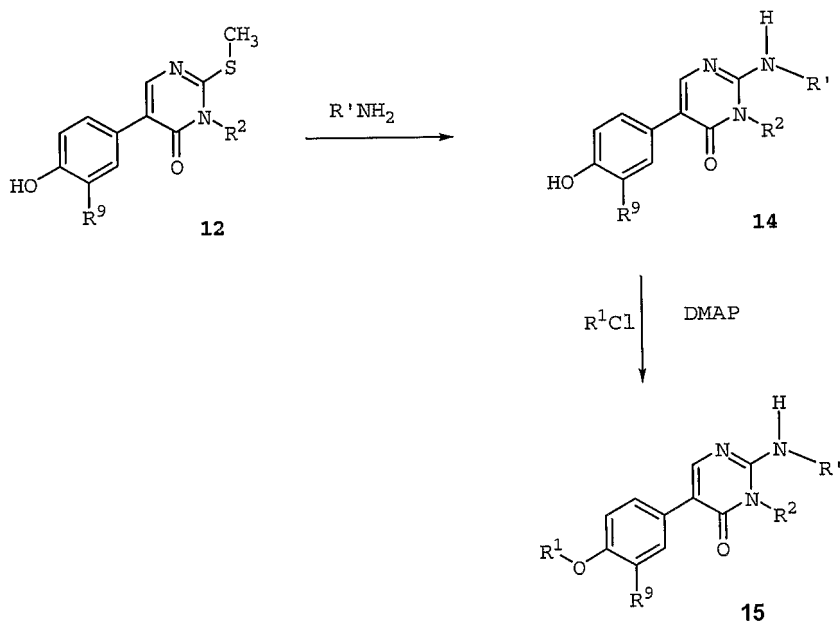
【0265】

スキーム3

【0266】

40

【化 3 9】



10

【0 2 6 7】

Yが-NH-であり、XがOである本発明の化合物は、スキーム3に示すように調製することができる。2-メチルチオピリミジノン (pyrimidinone) 12を酸 (例えばHCl) の存在下などで適切なアミンで処理し、約50℃を超える温度で、好ましくは約100℃を超える温度で、より好ましくは約120℃で加熱する。反応物をマイクロ波 (100W) で加熱してアミン14を形成することができる。スキーム1に記載の方法と同様にして、アミン14を適切な塩化物とカップリングさせると、化合物15が生成する。

20

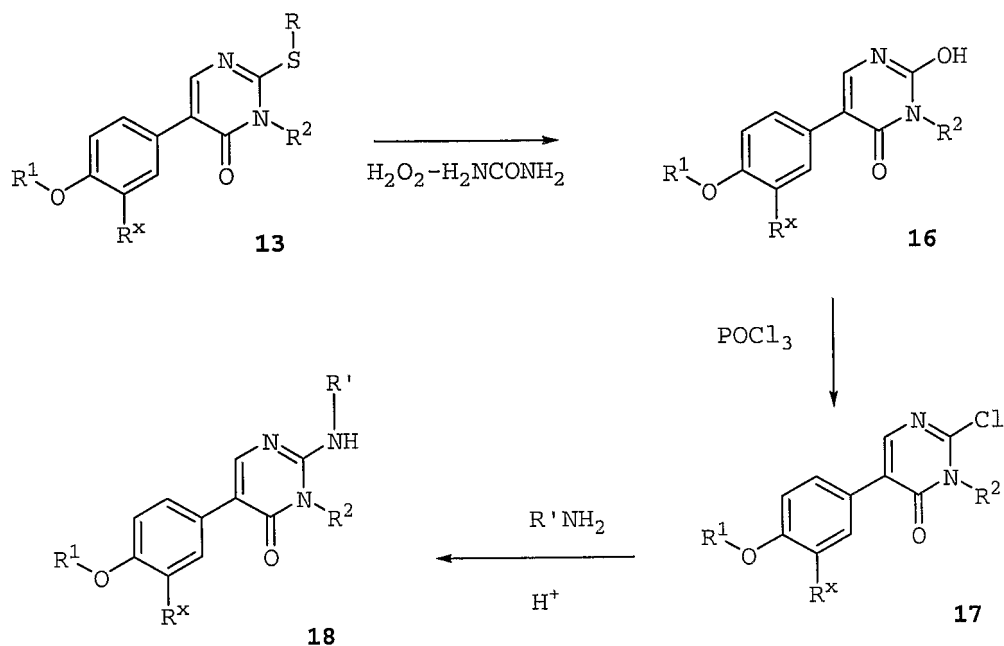
【0 2 6 8】

スキーム4

【0 2 6 9】

【化 4 0】

30



40

【0 2 7 0】

或いは、Yが-NH-であり、XがOである本発明の化合物は、スキーム4に示すように調製することができる。2-メチルチオピリミジノン (pyrimidinone) 13

50

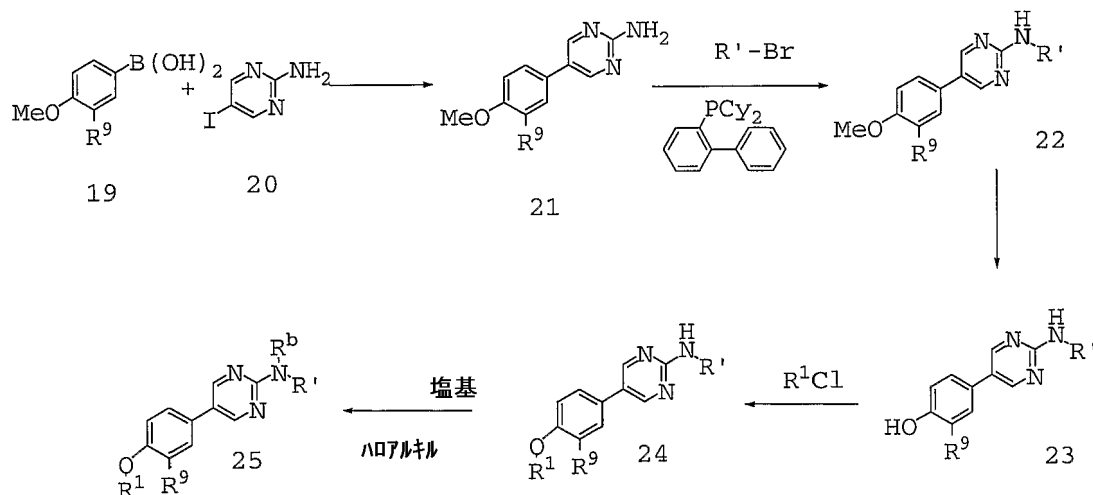
(RはCH₃である。)を、好ましくはほぼ室温で、過酸化尿素及びTFAAで処理し、続いてPOCl₃及び塩基で処理して、ヒドロキシ中間体16を介して2-クロロピリミジノン17に誘導体化する。塩素化を約50℃を超える温度で、好ましくは約100℃を超える温度で、より好ましくは約120℃で実施する。2-クロロピリミジノン17を、酸(例えばHCl)の存在下などで、好ましくは約50℃を超える温度で、より好ましくは約60℃で、適切なアミンで処理すると、化合物17が生成する。或いは、反応物をマイクロ波(60W)で加熱する。

【0271】

スキーム5

【0272】

【化41】



【0273】

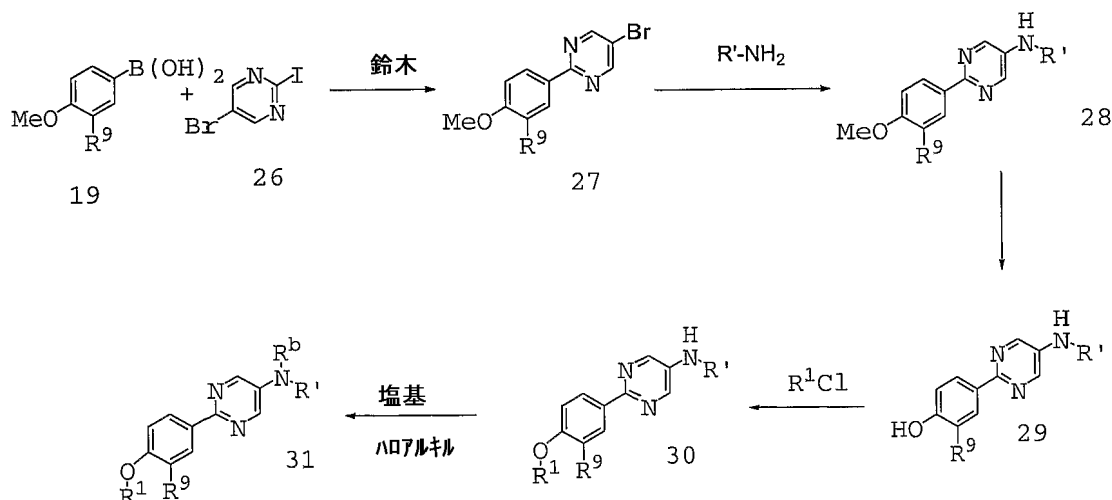
本発明のピリミジン化合物は、スキーム5に記載の方法などによって調製することができる。ボロン酸19を、Pd触媒(例えばPd(PPh)₄)の存在下などで、約50℃を超える温度で、好ましくは約80℃で、2-アミノ-5-ハロピリミジン20と鈴木カップリングさせると、二環式化合物21が生成する。アミン21を、Pd触媒(例えばPd(OAc)₂)、2-ビスシクロヘキシル1,1-ビスフェニルホスフィン及びKO^tBuの存在下で、ジメチルアセトアミド及びトルエンなどの適切な溶媒中で、ヨードベンゼン、プロモ誘導体などの適切なハロ化合物で処理すると、置換アミン22が生成する。反応を約100℃を超える温度で、好ましくは約200℃で、好ましくはマイクロ波加熱して、維持する。メトキシ化合物22を、NMPなどの溶媒中で、約100℃を超える温度で、好ましくは約120℃で、チオフェノール及び塩基(例えばK₂CO₃)などで脱アルキルすると、フェノール23が生成する。フェノール23を、触媒作用量のDMA Pなどを用いて、約100℃を超える温度で、好ましくは約180℃で、より好ましくはマイクロ波加熱して、ハロで置換された環とカップリングさせると、ピリジン24が生成する。アミンをさらに置換して、化合物25を得ることができる。

【0274】

スキーム6

【0275】

【化 4 2】



10

【0276】

スキーム 5 に記載の方法のようにして、本発明のピリミジン化合物を、スキーム 6 に記載の方法などによって調製することができる。ボロン酸 19 を、Pd 触媒（例えば Pd (dppf) Cl₂）の存在下などで、約 50℃ を超える温度で、好ましくは約 80℃ で、2, 5-ジハロピリミジン 26 と鈴木カップリングさせると、二環式化合物 27 が生成する。ハロ化合物 27 を、Pd 触媒（例えば Pd (OAc)₂）、BINAP 及び NaO^tBu の存在下で、トルエンなどの適切な溶媒中で、約 50℃ を超える温度で、好ましくは約 100℃ で、アニリンなどの適切なアミンで処理すると、置換アミン 28 が生成する。メトキシ化合物 28 を、チオフェノール及び K₂CO₃ などを用いて、NMP などの溶媒中で、約 100℃ を超える温度で、好ましくは約 120℃ で、脱アルキルすると、フェノール 29 が生成する。フェノール 29 を、触媒作用量の DMA P などを用いて、約 50℃ を超える温度で、好ましくは約 110℃ で、ハロで置換された環とカップリングさせると、ピリジン 30 を得ることができる。ピリジン 30 を、ほぼ室温を超える温度で、好ましくは約 50℃ で、強塩基（例えば NaH）を用いて脱プロトンし、ほぼ室温を超える温度で、好ましくは約 50℃ で、ハロアルキル (R^b-LG) で処理するなどしてさらにアルキル化して、化合物 31 を得ることができる。

20

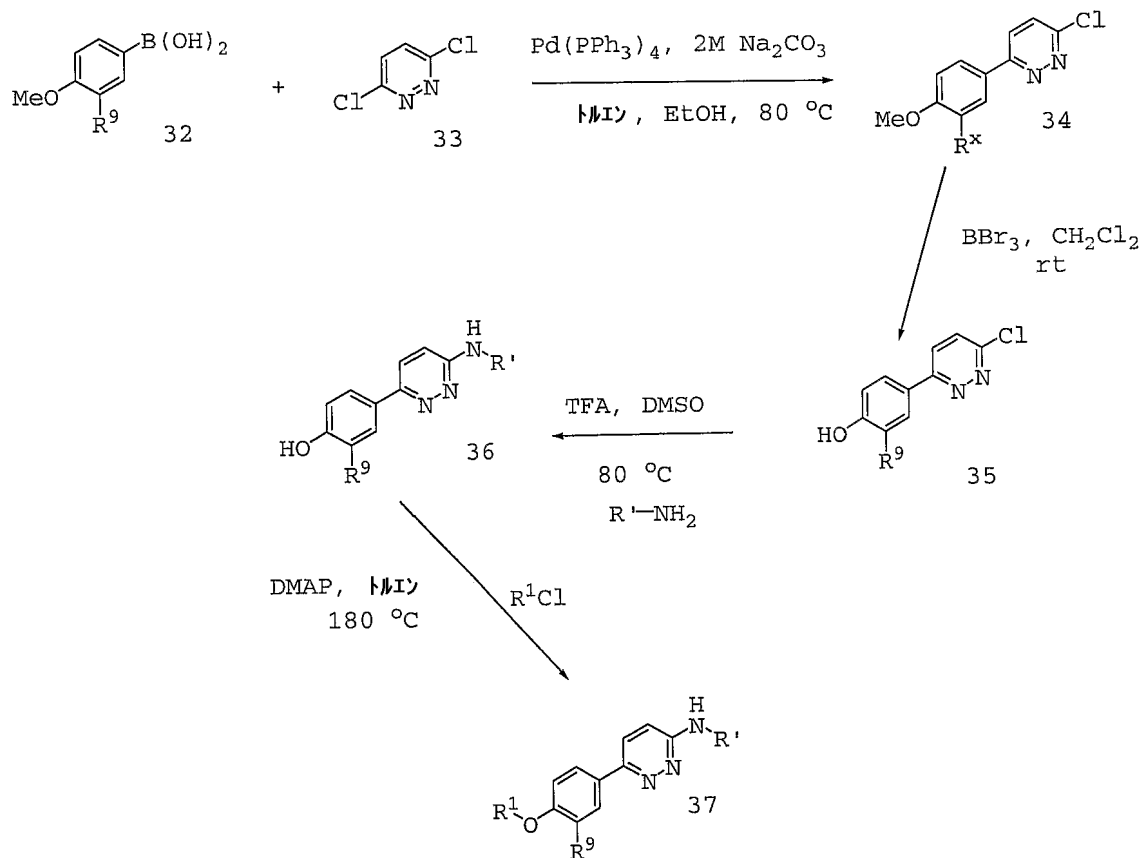
30

【0277】

スキーム 7

【0278】

【化 4 3】



10

20

【0279】

上記方法のようにして、本発明のピリダジン化合物を、スキーム7に記載の方法などによって調製することができる。ボロン酸32を、Pd触媒（例えば $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ）の存在下などで、約 50°C を超える温度で、好ましくは約 80°C で、2,5-ジハロピリミジン33と鈴木カップリングさせると、二環式化合物34が生成する。メトキシ化合物34を、 CH_2Cl_2 などの溶媒中で、ほぼ室温で、 BBr_3 （例えば1M）などで脱アルキルすると、フェノール35が生成する。Yが $-\text{NH}-$ である場合には、クロロ化合物34を、酸（例えばTFA）の存在下で、DMSOなどの適切な溶媒中で、約 50°C を超える温度で、好ましくは約 80°C で、アニリンなどの適切なアミンでアミノ化すると、置換アミン36が生成する。置換アミン36を、Cu粉末及び塩基（例えば NaOH ）などを用いて、約 50°C を超える温度で、好ましくは約 120°C で、より好ましくはマイクロ波（60W）中で、ハロで置換された環とカップリングさせて、ピリダジン37を得ることができる。

30

【0280】

Yが $-\text{CH}_2-$ である場合には、クロロ化合物34を、 B -ベンジル-9-BBN及び K_2CO_3 などを用いて、Pd触媒、好ましくは $\text{Pd}(\text{DPPF})\text{Cl}_2$ の存在下で、約 50°C を超える温度で、好ましくは約 65°C で、アルキル化して、アルキル置換ピリダジン化合物を得ることができる。

40

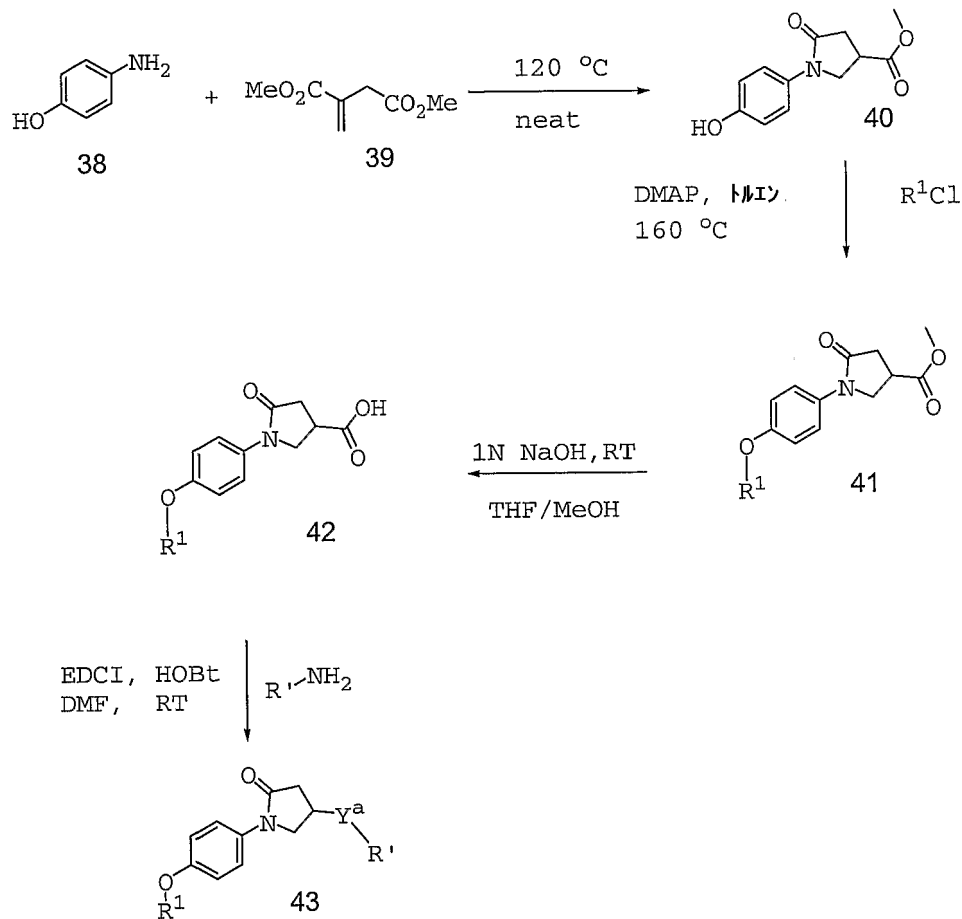
【0281】

Yが $-\text{O}-$ である場合には、クロロ化合物34を、 Cs_2CO_3 などを用いて、DMFの存在下で、約 100°C を超える温度で、好ましくは約 150°C で、より好ましくはマイクロ波中で、アルコール置換して、オキシ置換ピリダジン化合物を得ることができる。メトキシ化合物は、約 100°C を超える温度で、好ましくは約 150°C を超える温度で、より好ましくは約 170°C で、ピリジン塩酸塩で処理して、フェノールに転化することもできる。

【0282】

50

スキーム 8
【0283】
【化44】



10

20

【0284】

Yが-C(O)NH-である本発明の化合物は、スキーム8に記載の方法などによって調製することができる。1-(4-ヒドロキシフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチルエステル40を、4-アミノフェノール38及び2-メチレンコハク酸ジメチルエステル39から、約50℃を超える温度で、好ましくは約100℃を超える温度で、より好ましくは約110℃で調製する。フェノール40を、スキーム3に記載のハロゲン化物と類似したハロゲン化物とカップリングさせると、エーテル41が生成する。塩基処理などによって41を脱エステルすると、カルボン酸42が生成する。酸42は、カップリング試薬（例えばEDC及びHOBT）の存在下で、アミンで処理するなどしてアミノ化して、アミド43を得ることができる。

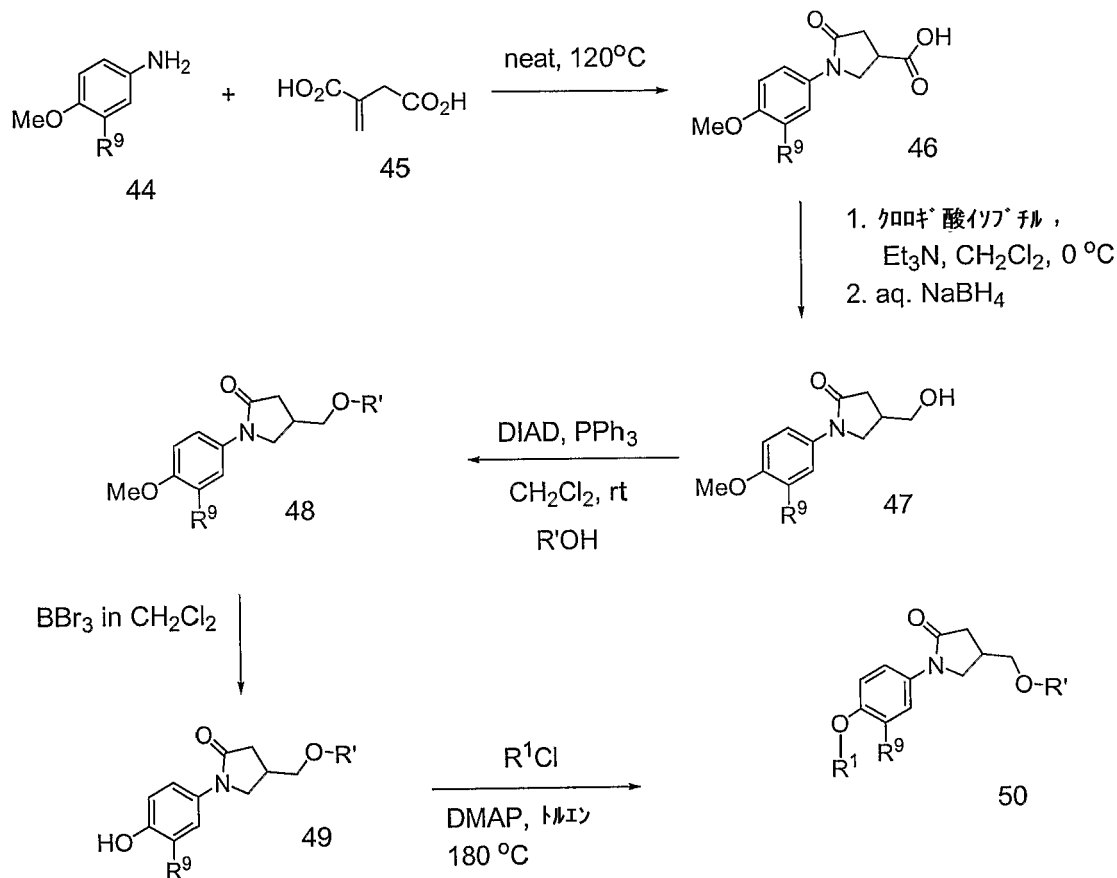
30

【0285】

スキーム 9
【0286】

40

【化 4 5】



10

20

【0 2 8 7】

Yが-OCH₂-である本発明の化合物は、スキーム9に記載の方法などによって調製することができる。5-オキソピロリジン-3-カルボン酸46は、3-フルオロ-4-メトキシベンゼンアミン44とイタコン酸45との反応によって、約50°Cを超える温度で、好ましくは約100°Cを超える温度で、より好ましくは約110°Cで調製することができる。アルコール47は、TEAなどの塩基の存在下で、室温未満の温度で、好ましくは約0°Cで、酸46をまずクロロギ酸イソブチルで処理し、続いてNaBH₄などで還元することによって形成される。アルコール47を、DIAD及びPPh₃の存在下などで、ほぼ室温でR'OHで処理すると、エーテル48が生成した。スキーム7に記載の方法と類似した方法によってメトキシ化合物48を転化すると、フェノール49が生成した。フェノール49を、DMAPの存在下で、約100°Cを超える温度で、好ましくは約180°Cで、より好ましくはマイクロ波中で、適切なハロゲン化物で処理すると、所望のエーテル50が生成する。

30

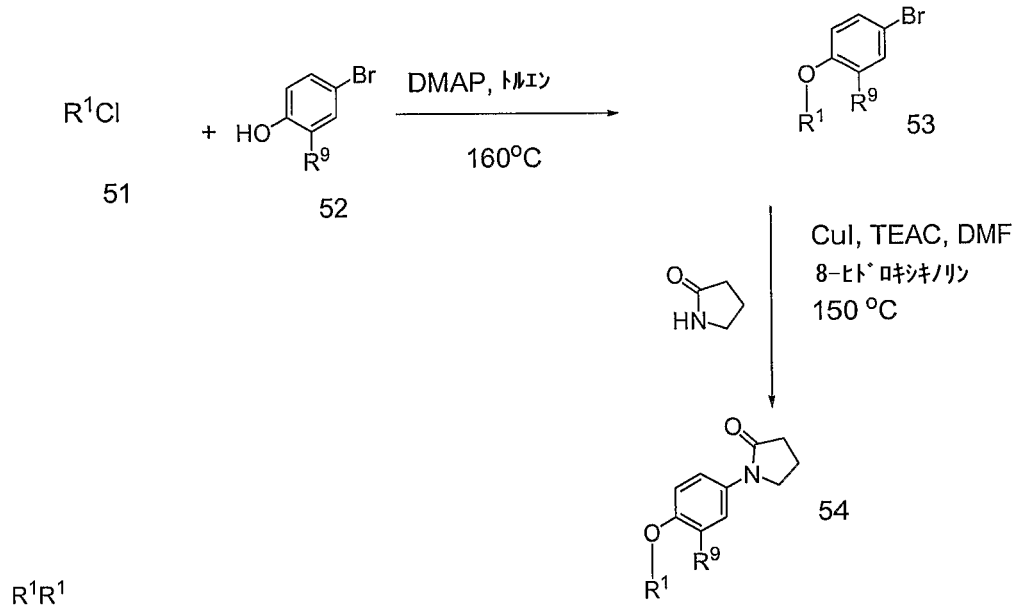
【0 2 8 8】

スキーム10

40

【0 2 8 9】

【化 4 6】



10

【0290】

Y RがHである本発明の化合物は、スキーム10に記載の方法などによって調製することができる。適切なハロゲン化物51の処理は、DMA Pなどを用いて、約100℃を超える温度で、好ましくは約160℃で、より好ましくはマイクロ波中で、アルコール52とカップリングさせると、所望のエーテル53が生成する。ハロ化合物53を、TEAC、8-ヒドロキシキノリン及びCu Iの存在下で、約100℃を超える温度で、好ましくは約150℃で、より好ましくはマイクロ波中で、ピロリジン-2-オンなどの所望の環式アミンで処理すると、所望の化合物54が生成する。

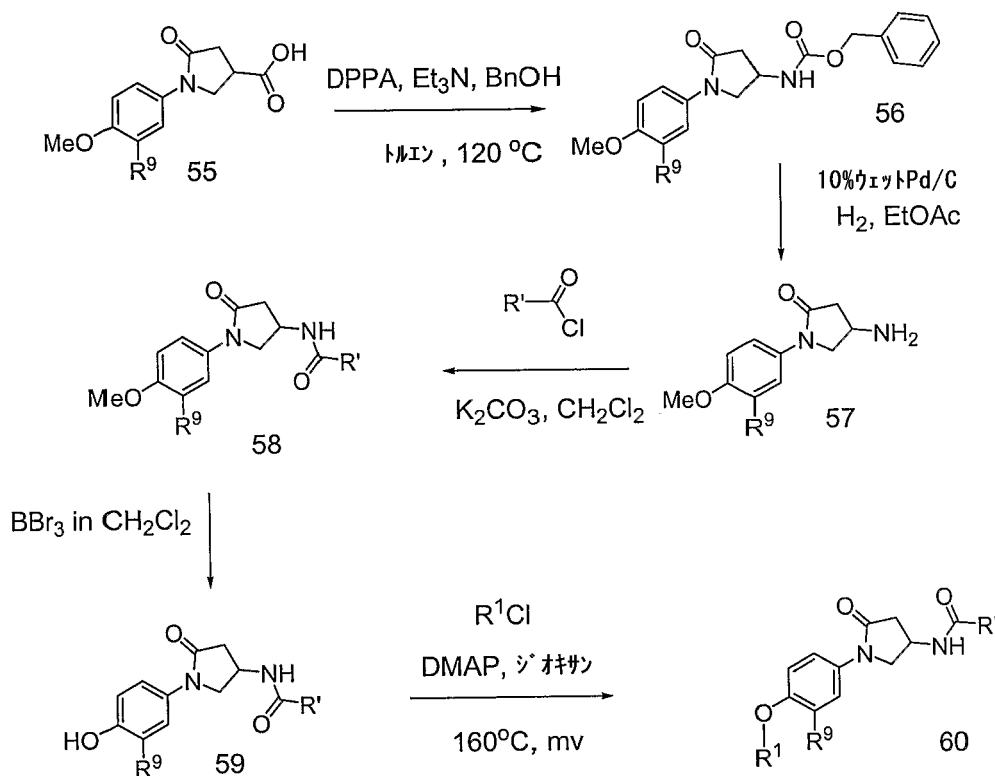
20

【0291】

スキーム11

【0292】

【化 4 7】



10

20

【0293】

Yが $-\text{NHC}(\text{O})-$ である本発明の化合物は、スキーム11に記載の方法などによって調製することができる。カルボン酸55を、 DPPA の存在下で、約 50°C を超える温度で、好ましくは約 100°C を超える温度で、より好ましくは約 120°C で、 TEA 及びアルコールなどで処理すると、保護されたアミン56が形成される。 Pd/C 及び H_2 などを用いて脱保護するとアミン57が生成する。 K_2CO_3 などの塩基の存在下で、酸塩化物(*acid chloride*)などの適切なカルボニル試薬とカップリングさせると、所望のアミド58が生成する。スキーム7に記載の手順と類似した手順によってエーテル58をアルコール59に転化し、続いて適切なハロゲン化物とカップリングさせると、本発明のピロリドン60が生成する。

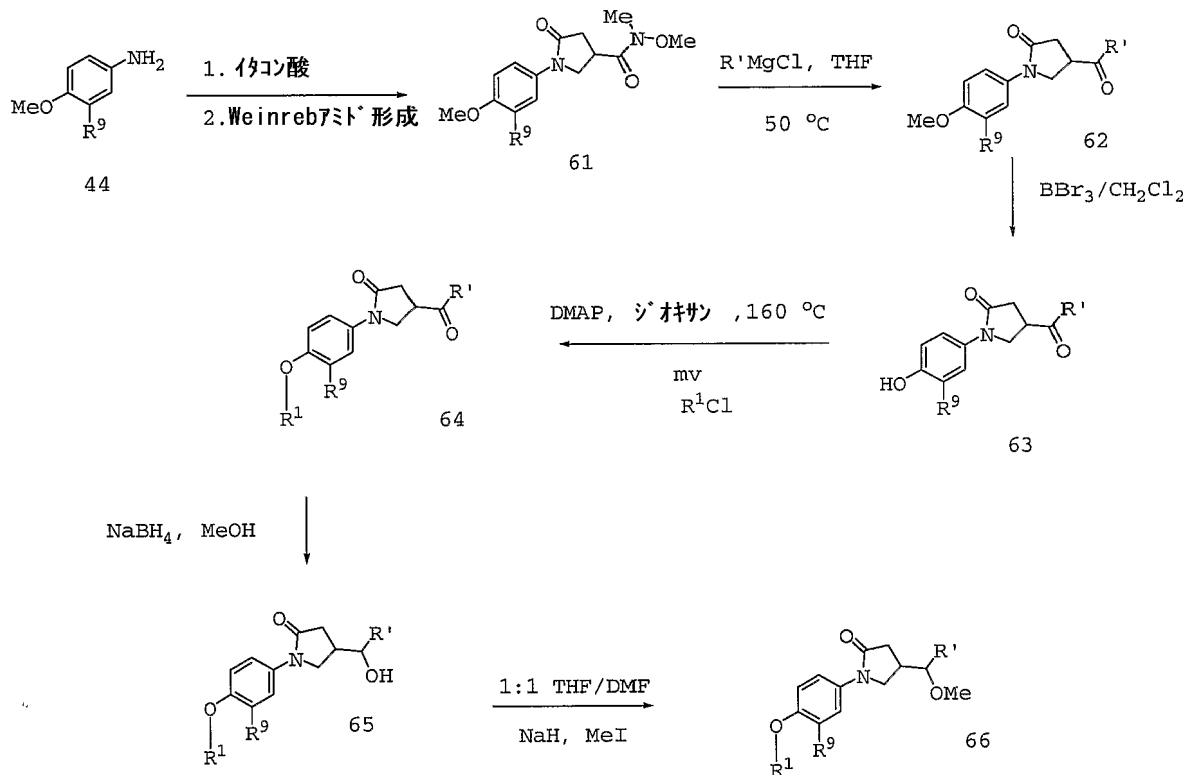
30

【0294】

スキーム12

【0295】

【化 48】



10

20

【0296】

Yが $-C(=O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 又は $-CH(OMe)-$ である本発明のピロリドン、スキーム12に記載の方法などによって調製することができる。アミン44を、 Et_3N などの塩基の存在下で、イタコン酸及びN-メトキシメタナミン塩酸塩及びHOBtで処理するなどして、保護されたカルボニル61をほぼ室温で調製することができる。所望の置換カルボニル化合物62は、ほぼ室温を超える温度で、好ましくは約 $50^\circ C$ で、グリニャール試薬（例えば $R'MgCl$ ）で処理するなどしてアルキル化して得られる。スキーム7に記載の手順と類似した手順によってエーテル62をアルコール63に転化し、続いて適切なハロゲン化物とカップリングさせると、本発明のカルボニル化合物64が生成する。カルボニル64を、ほぼ室温で $NaBH_4$ で処理するなどして還元すると、アルコール65が形成される。アルコール65を、塩基（例えば NaH ）で処理し、続いて適切なハロゲン化アルキルと反応させるなどしてアルキル化すると、所望のエーテル66が生成する。

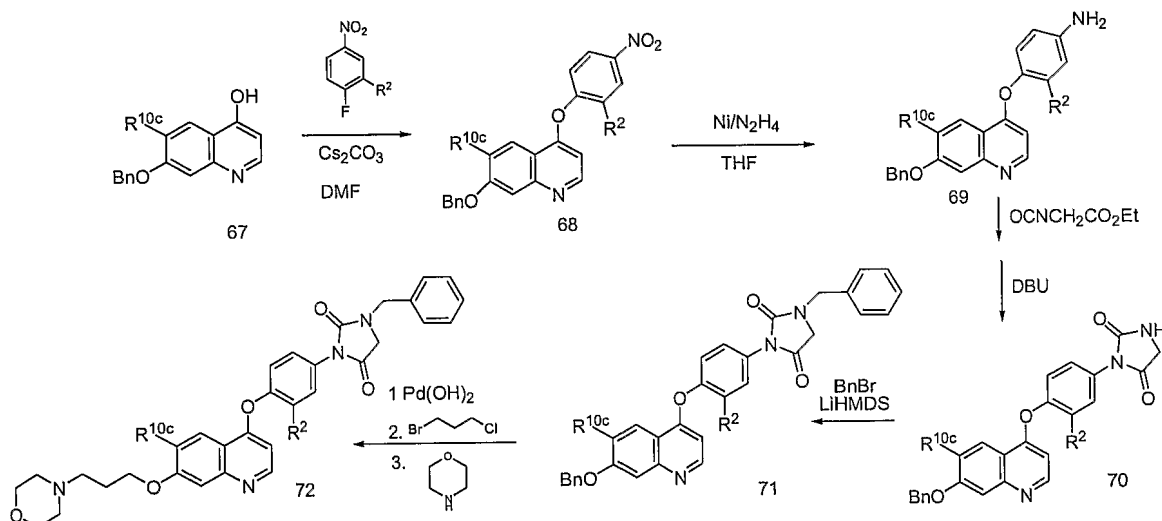
30

【0297】

スキーム13

【0298】

【化 4 9】



【0299】

本発明のヒダントイン化合物は、スキーム13に記載の方法などによって調製することができる。アルコール67と適切なハロベンゼン化合物とのCs₂CO₃によって媒介される反応などによって、ほぼ室温を超える温度で、好ましくは約40℃で、キノリニルエーテル68を調製し、続いて触媒（例えばラネーニッケル）の存在下でヒドラジンで処理するなどしてニトロ基を還元すると、アミン69が生成する。ヒダントイン70は、イソシアナト酢酸エチルを添加し、DBUで処理するなどして形成される。ハロゲン化アルキル及びLiHMDSで処理するなどしてアルキル化して置換ヒダントイン71が形成される。ほぼ室温を超える温度で、好ましくは約50℃を超える温度で、より好ましくは約60℃で、アルコール（例えばMeOH）などの適切な溶媒中でPdOH/Cで処理し、塩基（例えばCs₂CO₃）及びジハロアルキルと反応させ、生成したハロアルキルエーテルをアミン（環式、分枝又は直鎖）で処理するなどによって、より不安定な基（例えばベンジル基）を除去するなどして、キノリン環を代替置換すると、所望の化合物72が生成する。

【0300】

スキーム1から13に示した出発化合物は、必要に応じて保護された官能基を有することもでき、及び／又は塩形成基が存在し、塩の形の反応が可能であるならば塩の形の官能基を有することもできる。それが所望の場合には、式Iの一化合物を式Iの別の化合物又はそのN-酸化物に転化することができ、式Iの化合物を塩に転化することができ、式Iの化合物の塩を遊離化合物又は別の塩に転化することができ、及び／又は式Iの異性体化合物の混合物を個々の異性体に分離することができる。

【0301】

N-酸化物は、不活性溶媒、例えば、CH₂Cl₂又はH₂OとMeOH、EtOHなどのアルコールとの混合物中で、約0℃から室温などの約-10から35℃の温度で式Iの化合物を過酸化水素、オキソン（oxone）又は過酸、例えば、mCPBAと反応させることによって公知物質（known matter）中で得ることができる。

【0302】

1個以上の他の官能基、例えば、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ又はメルカプトが、式Iの化合物において、又は式Iの化合物の調製において、保護されている、又は保護される必要がある場合には、これらの官能基は反応に関与すべきではないので、これらの官能基は、ペプチド化合物、さらにセファロスポリン及びペニシリン並びに核酸誘導体及び糖の合成に通常使用される基である。

【0303】

保護基は、前駆体中にすでに存在することができ、アシル化、エーテル化、エステル化

、酸化、加溶媒分解、類似の反応などの望ましくない二次的反応から当該官能基を保護すべきである。一般に加溶媒分解、還元、光分解によって、又は例えば生理学的条件に類似した条件下での、酵素活性によっても、容易に、すなわち望ましくない二次的反応なしに除去され、最終生成物中に残らないことが保護基の特徴である。専門家は、上記及び下記反応に適切である保護基を承知しており、又は容易に確定することができる。

【0304】

かかる保護基によるかかる官能基の保護、保護基自体及びその除去反応は、例えば、J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York (1973)、T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York (1981)、"The Peptides", Volume 3, E. Gross and J. Meienhofer editors, Academic Press, London and New York (1981)、"Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)、H. -D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel (1982)、Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)などの標準的参考資料に記載されている。

【0305】

要望どおりに実施される追加のプロセス段階においては、反応に関与すべきでない出発化合物の官能基は、保護されずに存在してもよいし、例えば「保護基」で上述した保護基の1個以上によって保護されていてもよい。次いで、保護基を、そこに記載した方法の1つによって、完全に、又は部分的に、除去する。

【0306】

塩形成基を有する式Iの化合物の塩は、それ自体が公知である方法で調製することができる。したがって、式Iの化合物の酸付加塩は、酸又は適切な陰イオン交換試薬で処理して得ることができる。2分子の酸との塩（例えば、式Iの化合物のジハロゲン化物）は、化合物1分子当たり1分子の酸との塩（例えば、モノハロゲン化物）に転化することもできる。これは、加熱溶融することによって、又は例えば高温、例えば130℃から170℃の高真空下で固体として加熱することによって、実施することができ、式Iの化合物1分子当たり酸1分子が放出される。

【0307】

塩は、通常、例えば、適切な塩基性試薬、例えば、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩又はアルカリ金属水酸化物、一般に炭酸カリウム又は水酸化ナトリウムで処理することによって、遊離化合物に転化することができる。

【0308】

本明細書に記載する全てのプロセス段階は、公知の反応条件下で、好ましくは具体的に述べられた条件下で、溶媒又は希釈剤の非存在下又は通常は存在下で、好ましくは、使用する試薬に不活性であり、これらの試薬を溶解することができる溶媒又は希釈剤の非存在下又は通常は存在下で、反応のタイプ及び／又は反応物に応じて、触媒、縮合剤又は中和剤、例えば、イオン交換体、一般に例えばH⁺型の陽イオン交換体の非存在下又は存在下

で、低温、常温又は高温で、例えば約 -100°C から約 190°C 、好ましくは約 -80°C から約 150°C 、例えば約 -80°C から約 60°C 、室温、約 -20°C から約 40°C 又は使用溶媒の沸点で、大気圧下又は密閉容器中で、必要に応じて加圧下で、及び／又は不活性雰囲気中、例えば、アルゴン又は窒素下で実施することができる。

【0309】

塩は、塩形成基を含む場合には、全ての出発化合物及び過渡的化合物 (transient) 中に存在することができる。塩は、それによって反応が妨害されない限り、かかる化合物の反応中に存在することもできる。

【0310】

一般に水素化プロセスにおいては、例えば個々の異性体を容易に回収することができる、立体選択的反応を実施できる場合もある。

10

【0311】

当該反応に適切である溶媒を選択することができる溶媒としては、方法に関して別段の記載がないかぎり、例えば H_2O 、エステル、一般に低級アルキル-低級アルカノアート、例えば EtOAc 、エーテル、一般に脂肪族エーテル、例えば Et_2O 、又は環式エーテル、例えば THF 、液体芳香族炭化水素、一般にベンゼン若しくはトルエン、アルコール、一般に MeOH 、 EtOH 若しくは1-プロパノール、 IPOH 、ニトリル、一般に CH_3CN 、ハロゲン化炭化水素、一般に CH_2Cl_2 、酸アミド、一般に DMF 、塩基、一般に複素環式窒素塩基、例えばピリジン、カルボン酸、一般に低級アルカンカルボン酸、例えば、 AcOH 、カルボン酸無水物、一般に低級アルカン酸無水物、例えば無水酢酸、環式、線状若しくは分枝状の炭化水素、一般にシクロヘキサン、ヘキサン若しくはイソペンタン、これらの溶媒、例えば水溶液の混合物などが挙げられる。かかる溶媒混合物は処理、例えば、クロマトグラフィーに使用することもできる。

20

【0312】

本発明は、任意の時期に過渡的化合物として得ることができる化合物から出発し、欠損段階を実行し、又は任意の時期に方法を中止し、又は反応条件下で出発材料を形成し、又は反応性誘導体若しくは塩の形で前記出発材料を使用し、又は本発明による方法によって得ることができる化合物を生成し、前記化合物をその場で加工する方法形式にも関する。好ましい実施態様においては、上記好ましい化合物をもたらし出発材料から出発する。

【0313】

式Iの化合物は、その塩を含めて、水和物の形で得ることもでき、又はその結晶は、例えば、結晶化に使用する溶媒を含む (溶媒和化合物として存在する。) ことができる。

30

【0314】

新出発材料及び／又は中間体並びにその調製方法も同様に本発明の主題である。好ましい実施態様においては、かかる出発材料を使用し、好ましい化合物が得られるように反応条件を選択する。

【0315】

本発明の出発材料は、公知であり、市販されており、又は当分野で公知の方法と同様に、若しくは当分野で公知の方法によって合成することができる。

【0316】

出発材料の調製においては、反応に関与しない既存の官能基を必要に応じて保護すべきである。好ましい保護基、その導入及びその除去を上記に、又は実施例に記載する。

40

【0317】

残りの全ての出発材料は、公知であり、公知の方法によって調製することができ、又は市販されており、特に、実施例に記載した方法によって調製することができる。

【0318】

本発明の化合物は、一般に、1個以上の不斉炭素原子を有することができ、したがって、光学異性体の形で、また、そのラセミ又は非ラセミ混合物の形で存在することができる。光学異性体は、従来の方法に従って、例えば、ジアステレオ異性体の塩の形成によって、光学活性な酸又は塩基を用いた処理によって、ラセミ混合物を分割して得ることができ

50

る。適切な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸及びカンファースルホン酸であり、次いで、結晶化によってジアステレオ異性体混合物を分離し、続いてこれらの塩から光学活性な塩基を遊離させる。光学異性体を分離する異なる方法は、鏡像異性体の分離を最大にするように最適に選択されるキラルクロマトグラフィーカラムを使用するものである。さらに別の利用可能な方法は、本発明の化合物を光学的に純粋な活性型の酸又は光学的に純粋なイソシアナートと反応させることによって共有結合性ジアステレオ異性体分子を合成するものである。合成したジアステレオ異性体は、クロマトグラフィー、蒸留、結晶化、昇華などの従来の手段によって分離することができ、次いで加水分解して鏡像異性的に純粋な化合物を得ることができる。本発明の光学活性化合物は、光学活性出発材料を用いることによっても同様に得ることができる。これらの異性体は、遊離酸、遊離塩基、エステル又は塩の形とすることができる。

10

【0319】

本発明の化合物は、1個以上の不斉中心を含み、したがって、ラセミ体及びラセミ混合物、鏡像異性体の不均一混合物（*scalemic mixture*）、単一鏡像異性体、個々のジアステレオマー及びジアステレオマー混合物として存在することができる。これらの化合物のかかる全異性体は、本発明に明確に含まれる。

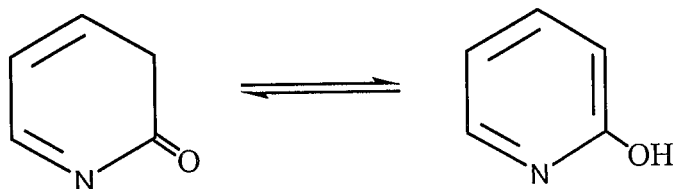
【0320】

本発明の化合物は、例えば以下に示す複数の互変異性型であってもよい。

【0321】

【化50】

20



【0322】

本発明は、本明細書に記載した化合物の全互変異性型を明確に含む。

【0323】

これらの化合物は、シス若しくはトランス又はE若しくはZ二重結合異性体としても存在し得る。かかる化合物のかかる全異性体は本発明に明確に含まれる。本明細書に記載する化合物の全結晶形は、本発明に明確に含まれる。

30

【0324】

環部分（例えば、フェニル、チエニルなど）の置換基は特定の原子に結合し、それによって置換基をその原子に固定することができ、又は置換基は特定の原子に結合しておらず、H（水素）以外の原子でまだ置換されていない任意の利用可能な原子において結合させることができる。

【0325】

本発明の化合物は、別の環構造に結合した複素環構造を含むことができる。かかる複素環構造は、環構造中の炭素原子又はヘテロ原子を介して結合することができる。

40

【0326】

或いは、本明細書に示す式のいずれの化合物も、本明細書に示す方法のいずれかによって合成することができる。本明細書に示す方法においては、各段階は、代わりの順序で実施することができ、必要に応じて追加の保護／脱保護段階が先行又は後続することができる。これらのプロセスは、さらに、不活性溶媒、塩基（例えば、LDA、DIEA、ピリジン、 K_2CO_3 など）、触媒、上記形態の塩などの追加の試薬を含めて、適切な反応条件の使用を含むことができる。中間体は、精製し、又は精製せずに、単離することができ、又はそのまま続行することができる。精製方法は当分野で公知であり、例えば、結晶化、クロマトグラフィー（液相、気相など）、抽出、蒸留、粉碎、逆相HPLCなどが挙げられる。温度、期間、圧力、（不活性ガス、周囲）雰囲気などの反応条件は、当分野で公

50

知であり、反応に対して適宜調節することができる。

【0327】

上記合成スキームは、本願に記載し、特許請求する化合物を合成することができる全ての手段の包括的な一覧を含むものではないことを当業者は理解されたい。さらに別の方法が当業者には明らかなはずである。また、上記の種々の合成段階は、所望の化合物を生成するために、代わりの配列又は順序で実施することができる。本明細書に記載した阻害化合物の合成に有用である合成化学変換及び保護基方法（保護及び脱保護）は、当分野で公知であり、例えば、R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers (1989)、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, John Wiley and Sons (1999)、L. Fieser and M. Fieser, "Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons (1994)、A. Katritzky and A. Pozharski, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2nd edition (2001)、M. Bodanszky, A. Bodanszky, "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984)、J. Seyden-Penne, "Reductions by the Aluminio- and Borohydrides in Organic Synthesis", 2nd edition, Wiley-VCH (1997) 及び L. Paquette, editor, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons (1995) などに記載のものを含む。

10

20

【0328】

本発明の化合物は、適切な官能基を付加して選択的な生物学的諸特性を増強することによって改変することができる。かかる改変は当分野で公知であり、所与の生物学的区画（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透を増大させる改変、経口利用能を増大させる改変、溶解性を増大させて注射投与を可能にする改変、代謝を変える改変、排出速度を変える改変などが挙げられる。

30

【実施例】

【0329】

これらの詳細な説明は、本発明の範囲内にあり、本発明の一部を成す上記一般的合成手順を例示するものである。これらの詳細な説明は、説明のためのみにあり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0330】

他に断らない限り、全材料を供給業者から入手し、さらに精製せずに使用した。DMF、THF、CH₂Cl₂、トルエンなどの無水溶媒をとりわけAldrich Chemical Company、EMDから得た。

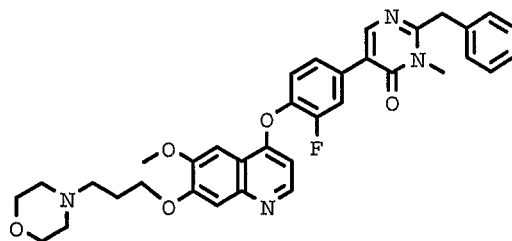
40

【0331】

（実施例1）

【0332】

【化 5 1】



【0333】

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

10

段階1：2-ベンジル-3H-ピリミジン-4-オンの調製

2-ベンジル-3H-ピリミジン-4-オンを国際公開第94/26715号に記載のように調製した。

【0334】

段階2：2-ベンジル-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オンの調製

Cs_2CO_3 (24.6 g、75.7 mmol) を2-ベンジル-3H-ピリミジン-4-オン (段階1、12.8 g) のDMF (80 mL) とTHF (60 mL) の溶液に0℃で添加した。10分後、MeI (4.3 mL、68.8 mmol) を添加し、反応物を室温に加温した。3時間後、反応物をデカントし、 CH_2Cl_2 で希釈し、 H_2O 及び飽和NaCl水溶液で洗浄した。有機層を脱水し(Na_2SO_4)、減圧濃縮した。 Et_2O とヘキサン (1:1) を添加し、溶媒を蒸発させて、褐色固体を得た。この固体を30% EtOAc /ヘキサンを用いてすり潰して、標記化合物を淡褐色固体として得た。ろ液を0-5% MeOH / CHCl_3 を用いたクロマトグラフィーによって精製して、追加の化合物を得た。MS (ESI陽イオン) m/z : 201.0。($M+H$)。 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ の計算値: 200.09。

20

【0335】

段階3：2-ベンジル-5-ブロモ-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オンの調製

Br_2 (2.62 mL、52 mmol) を2-ベンジル-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン (段階2、9.3 g、47 mmol) の CHCl_3 (100 mL) と飽和NaHCO₃ (100 mL) に添加した。30分後、有機層を分離し、脱水し(Na_2SO_4)、シリカの詰め物を通してろ過した。ろ液を減圧濃縮し、 CHCl_3 (2×) と共沸させた。粗製化合物を高真空下で16時間乾燥して、標記化合物を得た。MS (ESI陽イオン) m/z : 279.0, 281.1。 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$ の計算値: 278.01。

30

【0336】

段階4：2-ベンジル-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オンの調製

2-ベンジル-5-ブロモ-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン (段階3、11.1 g、39.9 mmol)、4-メトキシ-3-フルオロフェニルボロン酸 (10.12 g、59 mmol) 及びPd(PPh₃)₄ (2.3 g、1.9 mmol) の2M Na_2CO_3 (100 mL) とジオキサン (150 mL) の溶液を90℃に1時間加熱した。反応物を室温に冷却し、 H_2O 及び CH_2Cl_2 で希釈した。有機物を分離し、塩水で洗浄し、脱水し(Na_2SO_4)、シリカの詰め物を通してろ過した。ろ液を減圧濃縮した。 Et_2O /ヘキサン (1:1) を添加し、反応物を減圧濃縮して褐色固体とした。この固体を20% Et_2O /ヘキサンを用いてすり潰して、標記化合物を黄色固体として得た。MS (ESI陽イオン) m/z : 325.2。 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$ の計算値: 324.13。

40

【0337】

50

段階5：2-ベンジル-5-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オンの調製

HBr (40%、ACS試薬等級)を2-ベンジル-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン(段階4、9g、26mmol)のHOAc(90mL)溶液に添加した。反応物を130℃に加熱し、HPLCでモニターした。3時間後、反応物を室温に冷却し、固体をろ過によって収集した。固体をH₂O及びEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、標記化合物を黄色固体として得た。MS(ESI陽イオン) m/z: 311.1。C₁₈H₁₅FN₂O₂の計算値: 310.11。

【0338】

段階6：2-ベンジル-5-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オンの調製

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-3H-ピリミジン-4-オン(段階5、200mg、0.64mmol)、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(217mg、0.64mmol)及びDMAc(39mg、0.32mmol)のジオキサン(3.5mL)とNMP(1.2mL)の溶液をCEMマイクロ波装置(150W、10min、powermax)中で90℃に加熱した。ジオキサンを蒸発させ、粗製物をPrep HPLC(1-95%CH₃CN/H₂O(0.1%TFA))によって精製して、標記化合物のTFA塩を黄色ガラスとして得た。MS(ESI陽イオン) m/z: 611.2。C₃₅H₃₅FN₄O₅の計算値: 610.26。

【0339】

表1中の以下の実施例を、実施例1に記載の手順と同様にして調製した。

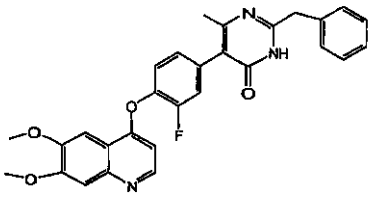
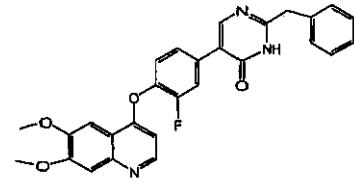
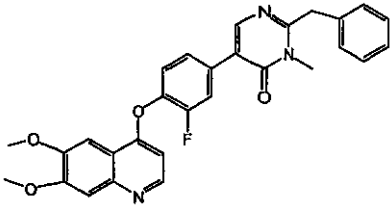
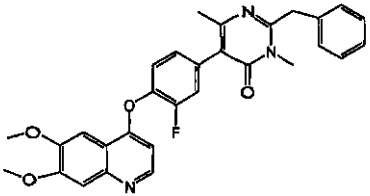
【0340】

10

20

【表 2】

表 1

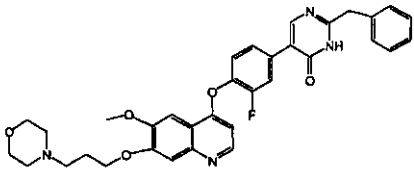
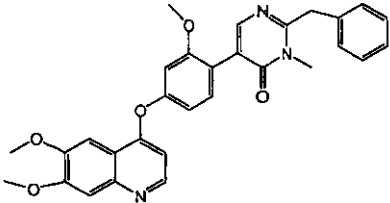
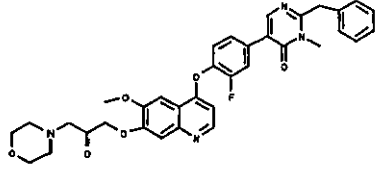
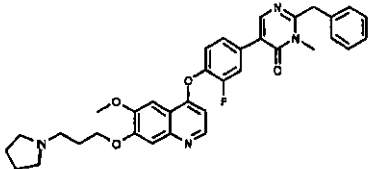
実施例	構造及び化合物名	分子式	分子量	MS (MH ⁺)
2	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-6-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ヒミジン	C ₂₉ H ₂₄ FN ₃ O ₄	497.18	498.0
3	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ヒミジン	C ₂₈ H ₂₂ FN ₃ O ₄	483.16	484.2
4	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ヒミジン	C ₂₉ H ₂₄ FN ₃ O ₄	497.18	498.0
5	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3,6-ジメチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ヒミジン	C ₃₀ H ₂₆ FN ₃ O ₄	511.19	512.1

10

20

30

40

6	 5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(3-(4-メチルフェニル)フタロイミジン-4-キノリン)オキシ)フェニル)-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ヒミジン	$C_{34}H_{33}FN_4O_5$	596.24	597.3
7	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリン)オキシ)-2-メトキシフェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ヒミジン	$C_{30}H_{27}N_3O_5$	509.20	510.0
8	 5-(3-フルオロ-4-((7-(((2R)-2-ヒトキシ-3-(4-メチルフェニル)フタロイミジン)-6-メトキシ-4-キノリン)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ヒミジン	$C_{35}H_{35}FN_4O_6$	626.25	627.2
9	 5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(((1-ヒトキシ)-3-(4-メチルフェニル)フタロイミジン)-4-キノリン)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ヒミジン	$C_{35}H_{35}FN_4O_4$	594.26	595

【0341】

(実施例10)

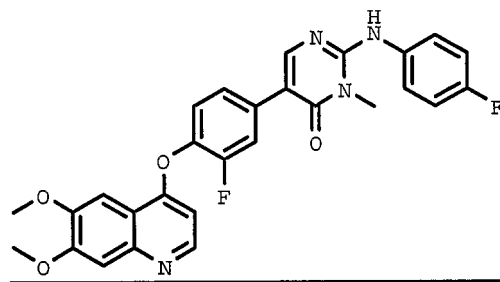
10

20

30

40

【化 5 2】



【0342】

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〕-2-(4-フルオロフェニルアミノ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン

段階1：2-メチルチオ-3H-ピリミジン-4-オンの調製

この化合物をJ. Spychala, Syn. Comm., 27(11):1943-1949(1997)の手順に従って調製した。

【0343】

段階2：3-メチル-2-メチルチオ-3H-ピリミジン-4-オンの調製

2-メチルチオ-3H-ピリミジン-4-オン(段階1、6.29g、44.2mmol)をDMF(100mL)に懸濁させ、0℃に冷却し、追加のDMF(50mL)を添加した。固体LiHMDS(9.58g、57.3mmol)を一括添加し、反応物を0℃で攪拌した。MeI(3.6mL、57.8mmol)をシリンジによって添加し、反応物を室温に加温し、20.75時間攪拌した。この時点で、混合物をH₂O 300mLに注ぎ、EtOAcで徹底的に抽出した。有機抽出物を混合し、Na₂SO₄を用いて脱水し、ろ過し、濃縮し、シリカゲル(3:1→3:2→1:1 ヘキサン/EtOAc)で精製して、標記化合物を得た。MS(ESI陽イオン) m/z:157。C₆H₈N₂OSの計算値:156.04。

20

【0344】

段階3：5-ブロモ-3-メチル-2-メチルチオ-4(3H)-ピリミジノンの調製

3-メチル-2-メチルチオ-3H-ピリミジン-4-オン(段階2、3.31g、21.2mmol)をCHCl₃(50mL)に溶解し、Ar下で0℃に冷却した。Br₂(1.25mL、25.4mmol)をシリンジによって添加し、反応物を0℃で35時間攪拌した。この時点で、出発材料が完全に消費されたことがTLC分析によって示された。反応物を飽和NaHCO₃ 40mLでクエンチし、室温に加温し、終夜攪拌した。反応物をCH₂Cl₂(3×25mL)で抽出し、有機抽出物を混合し、Na₂SO₄を用いて脱水し、ろ過し、濃縮して標記化合物を得た。標記化合物をさらに精製する必要はなかった。MS(ESI陽イオン) m/z:236。C₆H₇BrN₂OSの計算値:233.95。

30

【0345】

段階4：5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-3-メチル-2-メチルチオ-3H-ピリミジン-4-オンの調製

5-ブロモ-3-メチル-2-メチルチオ-4(3H)-ピリミジノン(段階3、14.77g、62.8mmol)、3-フルオロ-4-メトキシフェニル硼酸(20.11g、118.3mmol)、Pd₂(dba)₃(1.869g、2.04mmol)、S-phosリガンド(Strem Chemical、3.45g、8.40mmol)及びK₃PO₄(42.27g、199.1mmol)をトルエン(200mL)に懸濁させた。溶液にArを5分間バブリングさせ、反応物を油浴(100℃)に置き、6.25時間攪拌した。この時点で、反応が完結したことをLCMS分析で確認した。反応物を室温に冷却し、終夜静置した。反応物をCH₂Cl₂(200mL)で希釈し、1インチのシリカゲルの詰め物を通してろ過し、MeOH、EtOAc及びCH₂Cl₂で

40

50

徹底的に洗浄した。（これとは別に、フラスコに付着した一部の固体材料を水にとり、EtOAcで抽出しなければならなかった。）ろ液（及びEtOAc抽出物）を全て混合し、濃縮して、オレンジ色の固体を得た。この固体をヘキサンで処理し、ろ過した。得られた淡黄色固体をヘキサンで繰り返し洗浄し、次いで高真空に終夜放置した。標記化合物を淡黄色固体として得た。MS（ESI陽イオン） m/z : 281。C₁₃H₁₃FN₂O₂Sの計算値：280.07。

【0346】

段階5：5-（3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル）-3-メチル-2-メチルチオ-3H-ピリミジン-4-オンの調製

5-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-3-メチル-2-メチルチオ-3H-ピリミジン-4-オン（段階4、10.05g、35.85mmol）を氷HOAc（60mL）に懸濁させ、HBr（240mL、48%）を添加した。反応物を油浴（110℃）に置き、1.5時間攪拌した。反応物を120℃に加熱し、さらに1.5時間攪拌した。この時点で、LCMSによれば、出発材料は殆どなかった。反応物を0℃に冷却し、EtOAc（300mL）を添加した。飽和NaHCO₃（0.2L）を添加し、反応物を2L三角フラスコに移し、飽和NaHCO₃ 0.83Lを添加した。反応物を終夜攪拌し、次いでさらにNaHCO₃（300mL）及び5N NaOH（100mL）を添加し、反応物を30分間攪拌し、次いでろ過した。ろ液のpHを5N NaOHで約5に調節しながら固体を収集し、再度ろ過した。両方のろ過から得られた固体を混合し、減圧乾燥させて、標記化合物を得た。MS（ESI陽イオン） m/z : 267。C₁₂H₁₁FN₂O₂S分子量の計算値：266.05。

【0347】

段階6：5-（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-3H-ピリミジン-4-オンの調製

5-（3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル）-3-メチル-2-メチルチオ-3H-ピリミジン-4-オン（段階5、0.39g、1.5mmol）をp-フルオロアニリン3.6mLに懸濁させ、濃HCl（1滴）を添加した。反応物を（CEMマイクロ波装置のPowermax機能を用いて）120℃で100Wで10分間マイクロ波加熱した。反応物を室温に冷却し、EtOAc（100mL）で希釈した。有機相を1N NaOH（3×15mL）で抽出し、抽出水溶液を濃HClで中和した。水層をEtOAc（3×20mL）で抽出し、有機抽出物を混合し、Na₂SO₄を用いて脱水し、ろ過し、濃縮して、所望の化合物を得た。MS（ESI陽イオン） m/z : 330。C₁₇H₁₃F₂N₃O₂の計算値：329.10。

【0348】

段階7：5-（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-（4-フルオロフェニルアミノ）-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オンの調製

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-3H-ピリミジン-4-オン（段階6、296.7mg、0.901mmol）、3,4-ジメトキシ（dimethoxy）キノリンクロリド（313.9mg、1.404mmol）及びDMAP（28mg、0.23mmol）を1,4-ジオキサン（3.0mL）に懸濁させ、120℃で300Wで20分間マイクロ波加熱した。反応物を室温に冷却し、濃縮した。混合物をまず逆相HPLC（0.1% TFAを含む10%→95% CH₃CN/H₂O）によって精製し、次いでEtOAを用いて0.5インチから1インチのシリカゲルの詰め物を通して2回ろ過して精製した。純粋な化合物を含む画分を収集し、濃縮して標記化合物を得た。MS（ESI陽イオン） m/z : 517。C₂₈H₂₂F₂N₄O₄の計算値：516.16。

【0349】

（実施例11）

【0350】

10

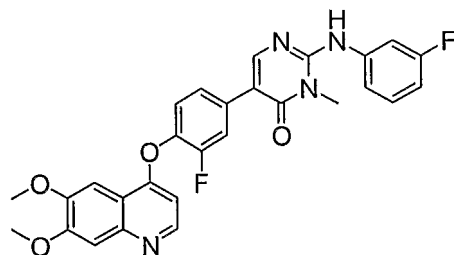
20

30

40

50

【化 5 3】



【0351】

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]-2-(3-フルオロフェニルアミノ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン

段階1: 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-メチル-2-メチルチオ-3H-ピリミジン-4-オンの調製

5-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-2-メチルチオ-4-(3H)-ピリミジノン(実施例12、522.7mg、1.963mmol)、3,4-ジメトキシ(dimethoxy)キノリンクロリド(591mg、2.64mmol)及びDMAP(72mg、0.589mmol)を1,4-ジオキサン4.0mLに懸濁させ、300Wで120℃で20分間マイクロ波加熱した。このプロセスを、出発材料528mg、528mg及び536mgを用いて3回繰り返した。全4つの反応物を混合し、濃縮し、シリカゲルの詰め物(3:1 EtOAc/ヘキサン)に通してろ過して、標記化合物を得た。MS(E SI陽イオン) m/z: 454。C₂₃H₂₀FN₃O₄Sの計算値: 453.12。

20

【0352】

段階2: 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-ヒドロキシ-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オンの調製

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)-3-メチル-2-メチルチオ-3H-ピリミジン-4-オン(段階1、1.048g、2.3mmol)をCH₃CN(15mL)とTFA(1.7mL)に溶解し、0℃に冷却した。過酸化尿素(290mg、3.09mmol)を添加し、反応物を5分間攪拌した。無水トリフルオロ酢酸(0.43mL、3.09mmol)を添加し、反応物を室温に加温し、40分間攪拌した。混合物をH₂O(10mL)及びEtOAc(25mL)でクエンチし、終夜静置した。飽和NaHCO₃(10mL)及びEtOAcを添加し、層分離させた。水層をEtOAcで抽出し、有機層を混合し、Na₂SO₄を用いて脱水し、ろ過し、濃縮し、シリカゲル(EtOAc→1:1 EtOAc/MeOH)で精製して、標記化合物を得た。MS(E SI陽イオン) m/z: 411。C₂₁H₁₇FN₃O₅の計算値: 410.39。

30

【0353】

段階3: 2-クロロ-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-メチルピリミジン-4-(3H)-オンの調製

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)-2-ヒドロキシ-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン(段階2、678.8mg、1.605mmol)をPOCl₃(16mL)及びN,N-ジメチルアニリン(1.6mL)に溶解し、125℃で8.5時間加熱し、次いで室温に冷却し、終夜攪拌した。反応物を濃縮し、CH₂Cl₂(125mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(25mL、17mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、ろ過し、濃縮した。標記化合物は加水分解する傾向にあるので、粗製塩化物を次の反応に使用した。

40

【0354】

段階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

50

フェニル) - 2 - (3 - フルオロフェニルアミノ) - 3 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オンの調製

段階 3 から得られた粗製 2 - クロロ - 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 - メチルピリミジン - 4 (3 H) - オンを 1, 4 - ジオキサン 15 mL に溶解した。この溶液 5 mL に m - フルオロアニリン (0.2 mL) 及び濃 HCl (1 滴) を添加した。反応物を 60 °C で 60 W で 5 分間マイクロ波加熱した後、室温に冷却した。混合物を濃縮し、EtOAc → 2 : 1 EtOAc / MeOH → 3 : 2 MeOH / EtOAc を用いて 1 インチのシリカゲルの詰め物を通してろ過した。ろ液を濃縮し、逆相 HPLC (0.1 % TFA を含む 10 % → 95 % MeCN / H₂O) によって精製した。最後に、EtOAc を用いてピペットカラム中の 1 インチのシリカゲルの詰め物に化合物を通して再度ろ過して、標記化合物を得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 517。C₂₈H₂₂F₂N₄O₄ の計算値 : 516.16。

10

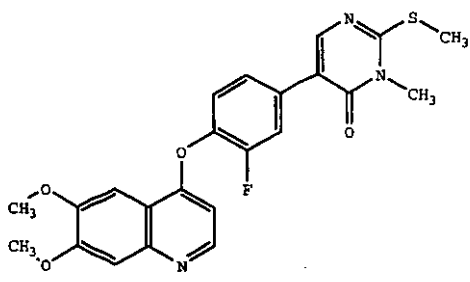
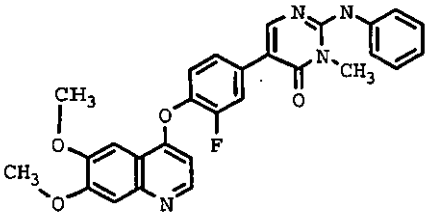
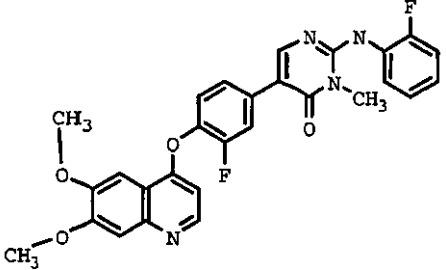
【0355】

表 2 中の以下の実施例を、実施例 10 又は実施例 11 に記載の手順と同様にして調製した。

【0356】

【表 3】

表 2

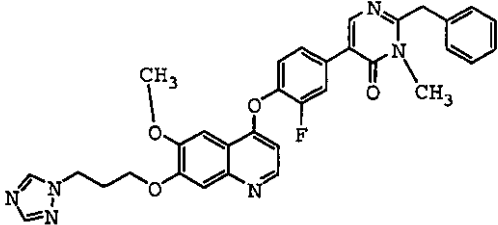
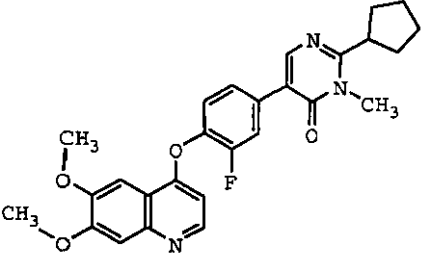
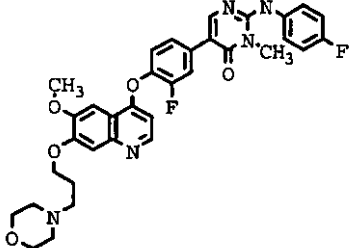
実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH ⁺)
12	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-メチルチオ-4(3H)-ピリミジン	$C_{23}H_{20}FN_3O_4S$	453.12	454.0
13	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(フェニルアミノ)-4(3H)-ピリミジン	$C_{28}H_{23}FN_4O_4$	498.17	499.0
14	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-((2-フルオロフェニル)アミノ)-3-メチル-4(3H)-ピリミジン	$C_{28}H_{22}F_2N_4O_4$	516.16	517.0

10

20

30

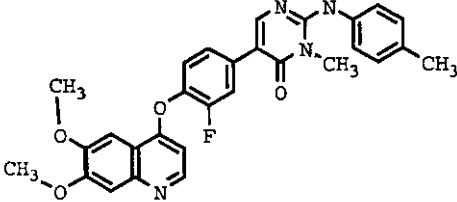
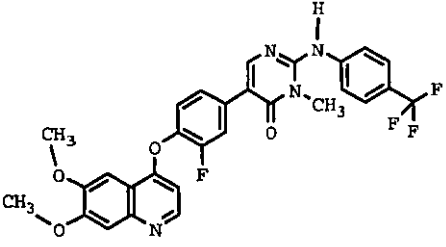
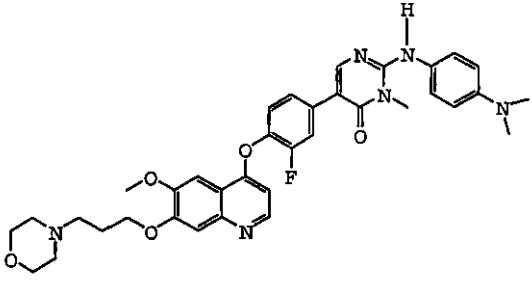
40

15	 5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(3-(1H-1,2,4-トリアゾル-1-イル)プロポキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ヒミジン	$C_{33}H_{29}FN_6O_4$	592.22	
16	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-シクロペンチル-3-メチル-4(3H)-ヒミジン	$C_{27}H_{26}FN_3O_4$	475.19	
17	 5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(3-(4-モルホリニル)プロポキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-3-メチル-4(3H)-ヒミジン	$C_{34}H_{33}F_2N_5O_5$	629.24	630.2

10

20

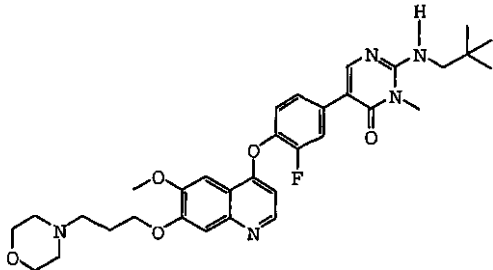
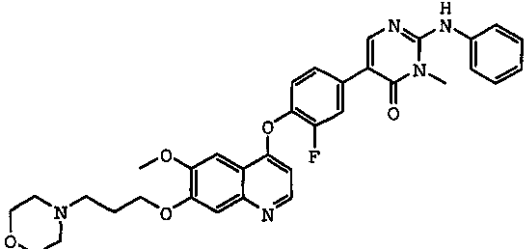
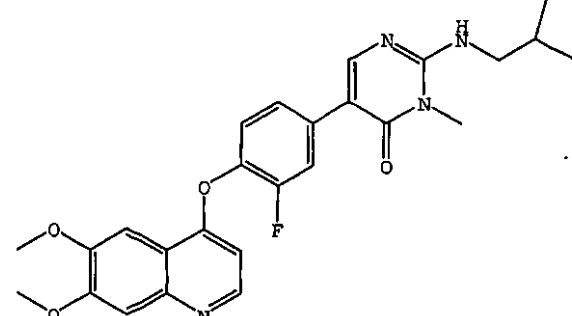
30

18	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-((4-メチルフェニル)アミノ)-4(3H)-ヒミジン	$C_{29}H_{25}FN_4O_4$	512.19	513.0
19	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-4(3H)-ヒミジン	$C_{29}H_{22}F_4N_4O_4$	566.16	567.1
20	 2-((4-(ジメチルアミノ)フェニル)アミノ)-5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-((3-(4-モルホリニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-3-メチル-4(3H)-ヒミジン	$C_{36}H_{39}FN_6O_5$	654.30	655

10

20

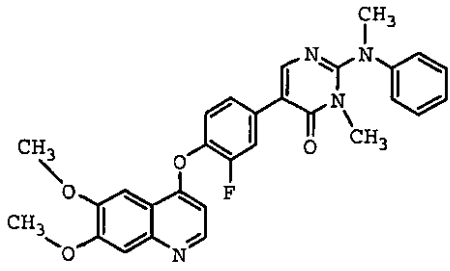
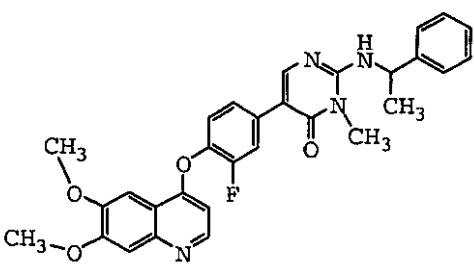
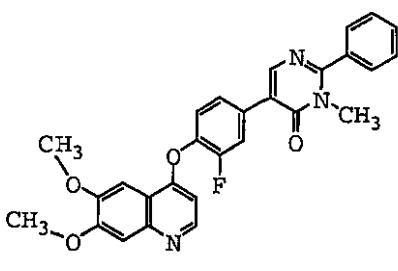
30

21	 2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサ-5-イル)アミノ)-5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(3-(4-メチルホリニル)フenoキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-3-メチル-4(3H)-ヒミジン	$C_{33}H_{40}FN_5O_5$	605.30	606
22	 5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(3-(4-メチルホリニル)フenoキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-(フェニルアミノ)-4(3H)-ヒミジン	$C_{34}H_{34}FN_5O_5$	611.25	612
23	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-((2-メチル-1,3-ジオキサ-5-イル)アミノ)-4(3H)-ヒミジン	$C_{26}H_{27}FN_4O_4$	478.20	479

10

20

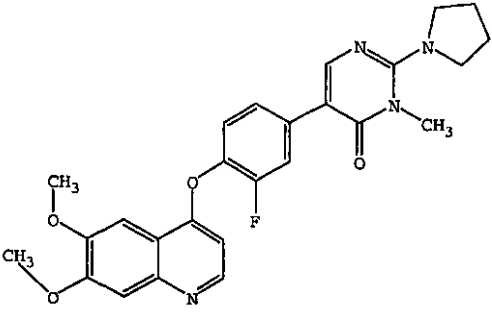
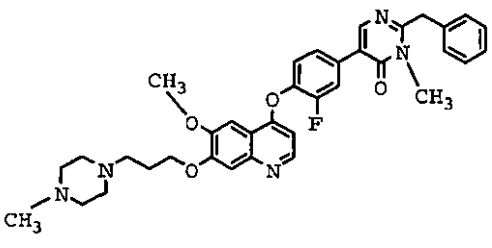
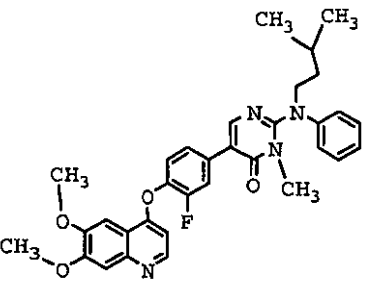
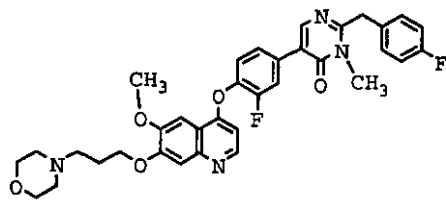
30

24	 5-(4-(6,7-ビ'ス(メトキシ)-4-キノリニルオキシ)-3-フルオロフェニル) -3-メチル-2-(メチル(フェニル)アミノ)-4(3H)-ピ'リミジ'ノン	$C_{29}H_{25}FN_4O_4$	512.19	513
25	 5-(4-(6,7-ビ'ス(メトキシ)-4-キノリニルオキシ)-3-フルオロフェニル) -3-メチル-2-((1-フェニルエチル)アミノ)-4(3H)-ピ'リミジ'ノン	$C_{30}H_{27}FN_4O_4$	526.20	527
26	 5-(4-(6,7-ビ'ス(メトキシ)-4-キノリニルオキシ)-3-フルオロフェニル) -3-メチル-2-フェニル-4(3H)-ピ'リミジ'ノン	$C_{28}H_{22}FN_3O_4$	483.16	484

10

20

30

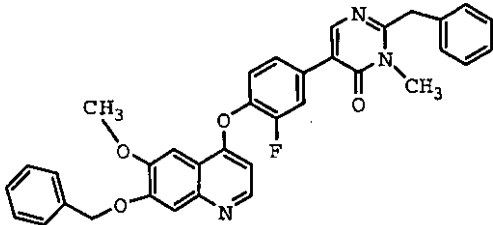
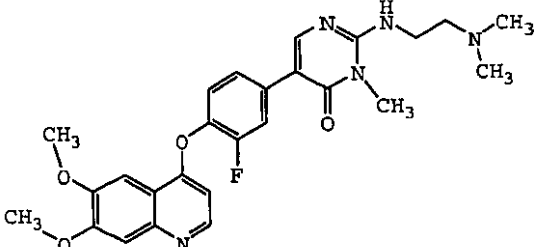
27	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(1-ピロリジン-4(3H)-ヒミジン	$C_{26}H_{25}FN_4O_4$	476.19	477
28	 5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ヒミジン	$C_{36}H_{38}FN_5O_4$	623.29	624
29	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-((3-メチルブチル)フェニル)アミノ-4(3H)-ヒミジン	$C_{33}H_{33}FN_4O_4$	568.25	569
30		$C_{35}H_{34}F_2N_4O_5$	628.25	629

10

20

30

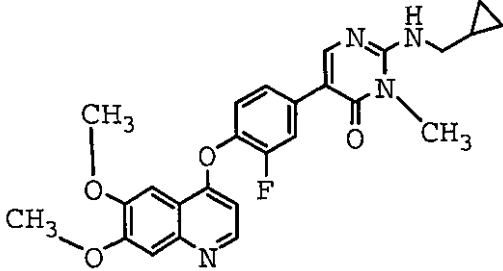
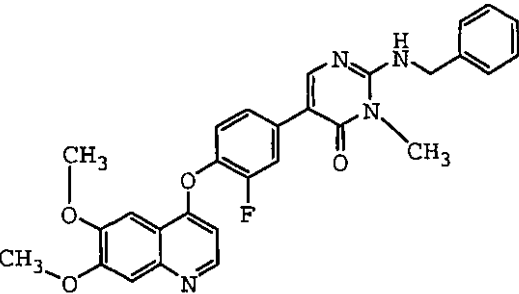
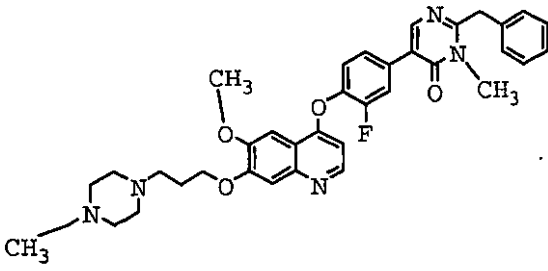
40

	5-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-((3-(4-モルホリニル)フ'ロホ'キシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2-((4-フルオロフェニル)メチル)-3-メチル-4(3H)-ピ'リミジ'ノン			
31	 5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-((フェニルメトキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ピ'リミジ'ノン	$C_{35}H_{28}FN_3O_4$	573.21	574
32	 5-(4-((6,7-ピ'ス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-((2-(ジ'メチルアミノ)エチル)アミノ)-3-メチル-4(3H)-ピ'リミジ'ノン	$C_{26}H_{28}FN_5O_4$	493.21	494

10

20

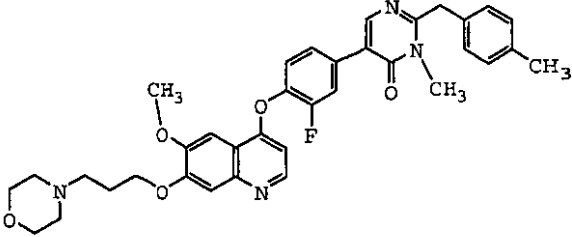
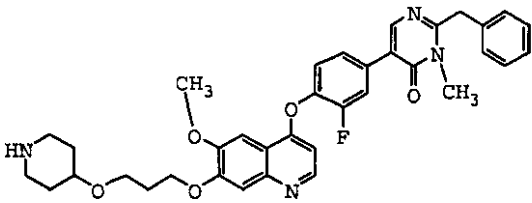
30

33	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-((シクロプロピルアミノ)-3-メチル-4(3H)-ヒミジン	$C_{26}H_{25}FN_4O_4$	476.19	477
34	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-((フェニルメチル)アミノ)-4(3H)-ヒミジン	$C_{29}H_{25}FN_4O_4$	512.19	513
35	 5-(4-((7-(3-(4-エチル-1-ヒペラジニル)プロポキシ)-6-メトキシ-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ヒミジン	$C_{37}H_{40}FN_5O_4$	637.31	638

10

20

30

36	 5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-(3-(4-メチル-2-((4-メチルフェニル)メチル)-4(3H)-ピリミジン-5-イル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-((4-メチルフェニル)メチル)-4(3H)-ピリミジン-5-イル)オキシ)フェニル)-6-メトキシ-7-(3-(4-メチル-2-((4-メチルフェニル)メチル)-4(3H)-ピリミジン-5-イル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-((4-メチルフェニル)メチル)-4(3H)-ピリミジン-5-イル	$C_{36}H_{37}FN_4O_5$	624.27	625
37	 5-(3-フルオロ-4-((7-((3-(4-ピリジン-1-イル)オキシ-1-ピリジン-5-イル)オキシ)-6-メトキシ-4-ピリジン-5-イル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-((4-メチルフェニル)メチル)-4(3H)-ピリミジン-5-イル)オキシ)フェニル)-6-メトキシ-7-(3-(4-メチル-2-((4-メチルフェニル)メチル)-4(3H)-ピリミジン-5-イル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-((4-メチルフェニル)メチル)-4(3H)-ピリミジン-5-イル	$C_{36}H_{37}FN_4O_5$	624.27	625

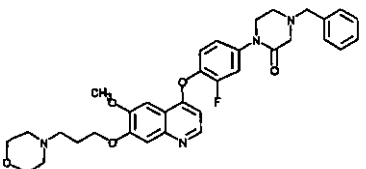
【0357】

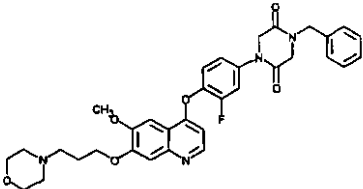
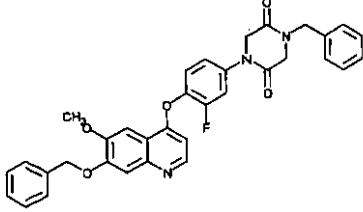
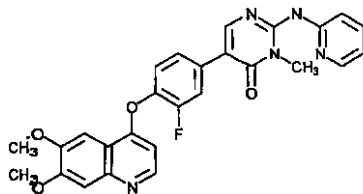
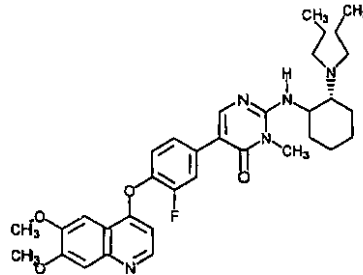
表3中の以下の実施例を、上記実施例に記載の手順と同様にして調製した。

【0358】

【表4】

表3

実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH ⁺)
37a	 4-ピリジン-1-イル-3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-メチル-2-((4-メチルフェニル)メチル)-4(3H)-ピリミジン-5-イル)オキシ]フェニル)-6-メトキシ-7-(3-(4-メチル-2-((4-メチルフェニル)メチル)-4(3H)-ピリミジン-5-イル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-((4-メチルフェニル)メチル)-4(3H)-ピリミジン-5-イル	$C_{34}H_{37}FN_4O_5$	600.27	601

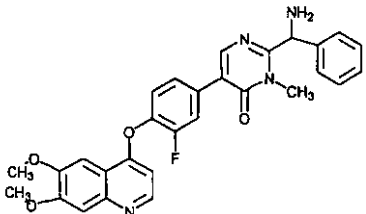
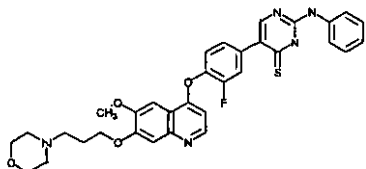
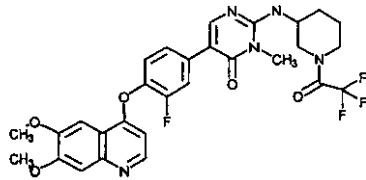
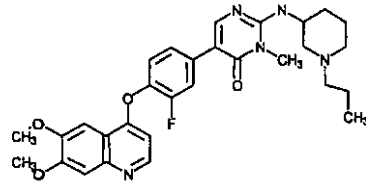
37b	 1-ヘキシル-4-[3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロパノキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル]-ピペラジン-2,5-ジオン	$C_{34}H_{35}FN_4O_6$	614.25	615
37c	 1-ヘキシル-4-[4-(7-ヘキシルオキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-ピペラジン-2,5-ジオン	$C_{34}H_{28}FN_3O_5$	577.20	578
37d	 5-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-3-メチル-2-(ピペラジン-2-イルアミノ)-3H-ピリミジン-4-オン	$C_{27}H_{22}FN_5O_4$	499.17	500
37e	 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-(2-ジプロピルアミノシクロヘキシルアミノ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	$C_{34}H_{42}FN_5O_4$	603.32	604

10

20

30

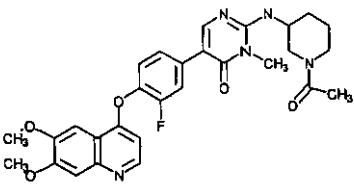
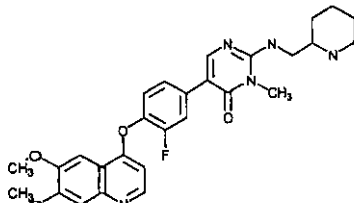
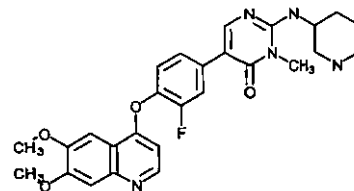
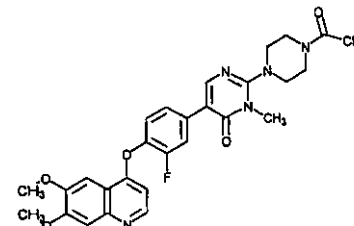
40

37f	 2-(アミノ-フェニル-メチル)-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]-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	$C_{29}H_{25}FN_4O_4$	512.19	513
37g	 5-[3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロパノキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル]-2-フェニルアミノ-3H-ピリミジン-4-チオン	$C_{33}H_{32}FN_5O_4S$	613.22	614
37h	 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-メチル-2-[1-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-ピペリジン-3-イルアミノ]-3H-ピリミジン-4-オン	$C_{29}H_{27}F_4N_5O_5$	601.19	602
37i	 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-メチル-2-(1-ピペリジン-3-イルアミノ)-3H-ピリミジン-4-オン	$C_{30}H_{34}FN_5O_4$	547.26	548

10

20

30

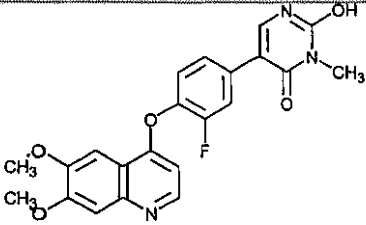
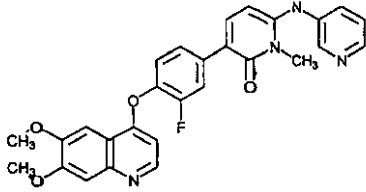
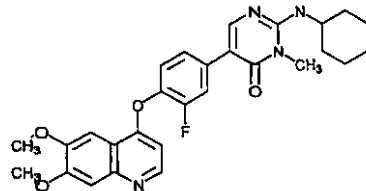
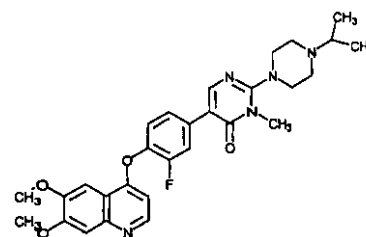
37j	 2-(1-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-5-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-オン	$C_{29}H_{30}FN_5O_5$	547.22	548
37k	 5-(4-(6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-((2-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-イル)メチル)アミノ)-4(3H)-ピリミジン-4-オン	$C_{28}H_{30}FN_5O_4$	519.23	520
37l	 5-(4-(6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(3-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-メチル-3H-ピリミジン-4-イル)メチル)アミノ)-4(3H)-ピリミジン-4-オン	$C_{27}H_{28}FN_5O_4$	505.21	506
37m	 2-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-1-ヒドロキシフェニル)-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)-3-メチル-4(3H)-ピリミジン-4-オン	$C_{28}H_{28}FN_5O_5$	533.21	534
37n		$C_{22}H_{18}FN_3O_5$	423.12	424

10

20

30

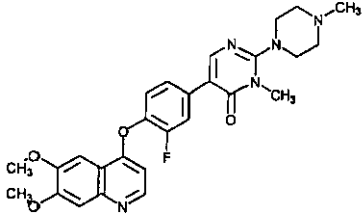
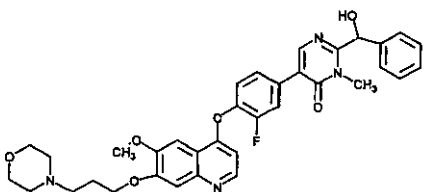
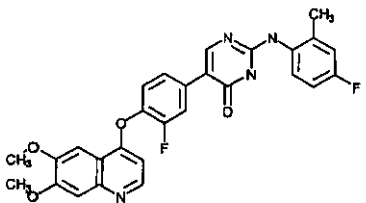
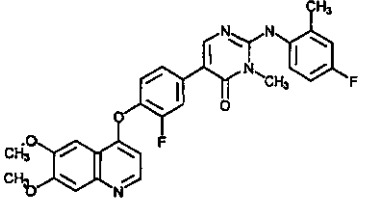
40

	 5-(4-((6,7-ビ'ス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-ヒト'ロキシ-3-メチル-4(3H)-ピ'リミジ'ノン			
37o	 3-(4-((6,7-ビ'ス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-6-(3-ピ'リジ'ニルアミノ)-2(1H)-ピ'リミジ'ノン	$C_{28}H_{23}FN_4O_4$	498.17	499
37p	 5-(4-((6,7-ビ'ス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-(シクロヘキシルアミノ)-3-メチル-4(3H)-ピ'リミジ'ノン	$C_{28}H_{29}FN_4O_4$	504.22	505
37q	 5-(4-((6,7-ビ'ス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(4-(1-メチルイミダゾール)-1-ピ'ヘ'ラジ'ニル)-4(3H)-ピ'リミジ'ノン	$C_{29}H_{32}FN_5O_4$	533.24	534

10

20

30

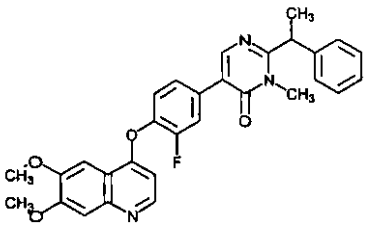
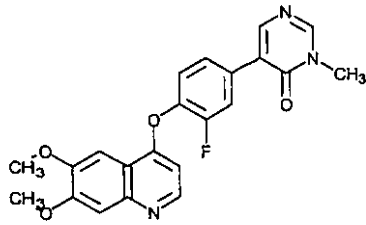
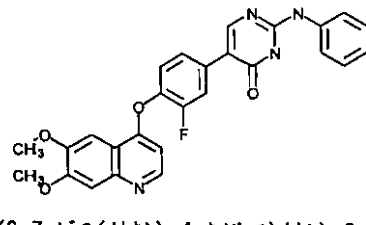
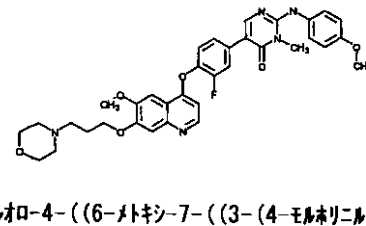
37r	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4(3H)-ヒミジン	$C_{27}H_{28}FN_5O_4$	505.21	506
37s	 5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-((3-(4-モルホリニル)フタロイル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2-(1-ヒドロキシ(フェニル)メチル)-3-メチル-4(3H)-ヒミジン	$C_{35}H_{35}FN_4O_6$	626.25	627
37t	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-((4-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)-4(3H)-ヒミジン	$C_{28}H_{22}F_2N_4O_4$	516.16	517
37u	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-((4-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)-3-メチル-4(3H)-ヒミジン	$C_{29}H_{24}F_2N_4O_4$	530.18	531
37v		$C_{30}H_{27}FN_4O_4$	526.20	527

10

20

30

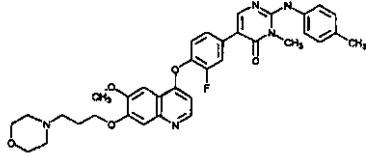
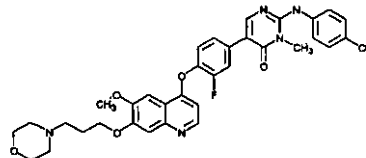
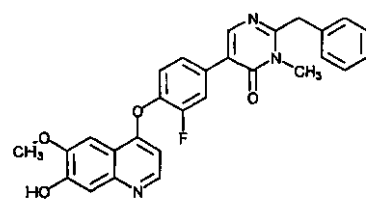
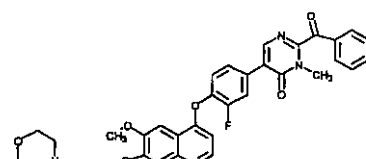
40

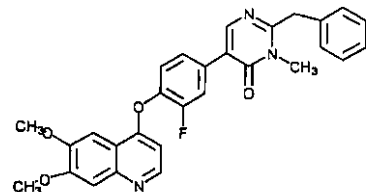
37z	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-((1R)-1-フェニルエチル)-4(3H)-ヒミジン	$C_{30}H_{26}FN_3O_4$	511.19	512
37aa	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-4(3H)-ヒミジン	$C_{22}H_{18}FN_3O_4$	407.13	408
37ab	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-(フェニルアミノ)-4(3H)-ヒミジン	$C_{27}H_{21}FN_4O_4$	484.15	485
37ac	 5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-((3-(4-メチルフェニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-((4-メトキシフェニル)アミノ)-4(3H)-ヒミジン	$C_{35}H_{36}FN_5O_6$	641.26	642

10

20

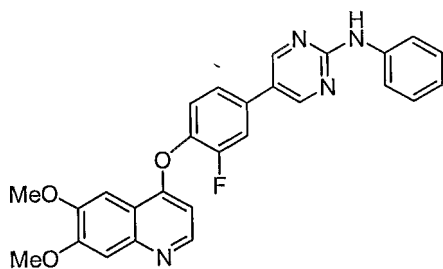
30

37ad	 5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-((3-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)オキシ)-4-キノリン)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-((4-メチルフェニル)アミノ)-4(3H)-ピリミジン-1(3H)-オン	$C_{35}H_{36}FN_5O_5$	625.27	626
37ae	 2-((4-クロロフェニル)アミノ)-5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-((3-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)オキシ)-4-キノリン)オキシ)フェニル)-3-メチル-4(3H)-ピリミジン-1(3H)-オン	$C_{34}H_{33}ClFN_5O$ 5	645.22	646
37af	 5-(3-フルオロ-4-((7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリン)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ピリミジン-1(3H)-オン	$C_{28}H_{22}FN_3O_4$	483.16	484
37ag	 5-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-((3-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)オキシ)-4-キノリン)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ピリミジン-1(3H)-オン	$C_{35}H_{33}FN_4O_6$	624.24	625

37ah	 5-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリン)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ピリミジン-1(3H)-オン	$C_{29}H_{24}FN_4O_3$	497.18	498
------	---	-----------------------	--------	-----

(実施例 38)

【化 54】



10

【0360】

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

段階1：5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリミジン-2-アミンの調製
N₂下の500mL丸底フラスコ中で、3-フルオロ-4-メトキシフェニルボロン酸(5.0g、29.4mmol)と5-ヨードピリミジン-2-アミン(5.5g、24.9mmol)を混合した。トルエン(100mL)、EtOH(40mL)及びH₂O(20mL)を添加し、続いてNa₂CO₃(3.0g、24.2mmol)を添加した。混合物にN₂気流を5分間バブリングさせた後、触媒Pd(PPh)₄(0.30g、0.26mmol)を添加した。混合物をN₂下で80℃で20時間加熱し、それによつて混合物を室温に冷却した。NaOH(5N、10mL)溶液を混合物に添加し、10分間攪拌した。混合物をろ過し、固体をH₂O(3×10mL)で洗浄し、続いてヘキサン-EtOAc(1:1、30mL)の混合物で洗浄した。固体を風乾して標記化合物を得た。MS(ESI陽イオン) m/z: 220。C₁₁H₁₀FN₃Oの計算値: 219.08。

20

【0361】

段階2：5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-N-フェニルピリミジン-2-アミンの調製

5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピリミジン-2-アミン(段階1、0.44g、2.0mmol)とブロモベンゼン(0.60g、4.0mmol)の混合物のN,N'-ジメチルアセトアミド(1.0mL)とトルエン(1.0mL)の溶液をマイクロ波管中に置き、Pd(OAc)₂(0.024g、0.1mmol)、2-ビスシクロヘキシル1,1-ビフェニルホスフィン(Strem Chemical、0.070g、0.20mmol)及びKO^tBu(0.44g、4.0mmol)で処理した。混合物をN₂(2×)で脱気し、200℃で合計20分間マイクロ波加熱した。混合物を室温に冷却した後、セライト(登録商標)の詰め物に通してろ過した。固体をEtOAc(3×10mL)で洗浄し、混合有機相をH₂O、NH₄Cl(飽和)で洗浄し、Na₂SO₄を用いて脱水し、濃縮して、オイルにした。ヘキサン-EtOAc(3:1)を用いてシリカによって精製して、所望の化合物を黄色固体として得た。MS(ESI陽イオン) m/z: 296。C₁₇H₁₄FN₃Oの計算値: 295.11。

30

40

【0362】

段階3：2-フルオロ-4-(2-(フェニルアミノ)ピリミジン-5-イル)フェノールの調製

5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-N-フェニルピリミジン-2-アミン(段階2、0.066g、0.22mmol)、チオフェノール(0.20g、1.0mmol)及びK₂CO₃(0.15g、1.1mmol)の混合物のNMP(2mL)溶液を120℃で20時間加熱した。混合物を室温に冷却し、H₂O(4mL)で希釈した。10分間攪拌後、生成した懸濁液をろ過し、固体をさらにH₂Oで洗浄した。固体をヘキサンで洗浄して、標記化合物を褐色固体として得た。MS(ESI陽イオン) m/z: 282。C₁₆H₁₂FN₃Oの計算値: 281.10。

50

【0363】

段階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-アミンの調製

4-クロロ-6，7-ジメトキシキノリン（0.064 g、0.28 mmol）と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（段階3、0.48 g、0.17 mmol）の混合物のジオキサン（1.0 mL）とピリジン（0.5 mL）の溶液を触媒作用量のDMA P（0.12 g、0.1 mmol）で処理した。混合物をマイクロ波照射によって180℃で30分間加熱した。室温に冷却後、混合物をNaOH（0.2 N、6 mL）で希釈し、懸濁液をろ過した。生成した固体を0-5%（NH₃-MeOHのDCM溶液）を用いたシリカによってさらに精製して、標記化合物を白色固体として得た。MS（ESI陽イオン） m/z：469。C₂₇H₂₁FN₄O₃の計算値：468.16。

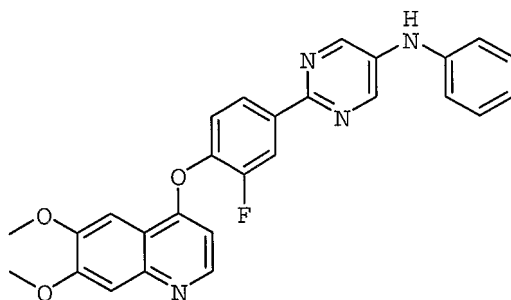
10

【0364】

（実施例39）

【0365】

【化55】



20

【0366】

{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]-ピリミジン-5-イル}-フェニルアミン

段階1：5-ブロモ-2-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）ピリミジンの調製
5-ブロモ-2-ヨードピリミジン（3.0 g、10 mmol）と3-フルオロ-4-メトキシフェニル硼酸（2.0 g、12 mmol）の混合物のジオキサン（15 mL）とH₂O（5 mL）の溶液にPd（dppf）Cl₂-CH₂Cl₂（0.1 g、0.12 mmol）及びNa₂CO₃（2.0 g、19 mmol）をアルゴン下で添加した。混合物を室温で20時間攪拌し、さらに80℃で20時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAcで抽出した。有機層をH₂O、NH₄Cl（飽和）で洗浄し、脱水し（Na₂SO₄）、濃縮した。粗製残渣を1：1 エーテル-CH₂Cl₂に分配し、ろ過して、標記化合物を薄片として得た。ろ液を濃縮し、MeOHを用いてすり潰して、生成物固体の第2のバッチを得た。MS（ESI陽イオン） m/z：283， 285。C₁₁H₈BrFN₂Oの計算値：281.98。

30

【0367】

段階2：2-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-N-フェニルピリミジン-5-アミンの調製

窒素下の50 mL 丸底フラスコに5-ブロモ-2-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）ピリミジン（段階1、0.40 g、1.41 mmol）、アニリン（0.28 g、3.0 mmol）、Pd（OAc）₂（0.015 g、0.067 mmol）、BINAP（0.090 g、0.064 mmol）及びNaO^tBu（0.27 g、2.8 mmol）を充填した。トルエン（5.0 mL）を添加し、混合物を100℃で24時間加熱した。混合物を室温に冷却し、CH₂Cl₂とH₂Oに分配した。有機相をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。1% MeOHのCH₂Cl₂溶液を用いたシリカで精製して、標記化合物を紫色の固体として得た。MS（ESI陽イオン） m/z：296。C₁₇H₁₁

40

50

${}^4\text{FN}_3\text{O}$ の計算値：295.11。

【0368】

段階3：{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]-ピリミジン-5-イル}-フェニルアミンの調製

5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-N-フェニルピリミジン-2-アミン（段階2、0.23g、0.78mmol）、チオフェノール（0.50g、4.6mmol）及び K_2CO_3 （0.50g、3.6mmol）の混合物のNMP（1.5mL）溶液を120℃で20時間加熱した。混合物を室温に冷却し、 H_2O （4mL）で希釈した。 CH_2Cl_2 で抽出し、続いてシリカ（1%MeOHのEtOAc溶液）のフラッシュクロマトグラフィーにかけて、所望のフェノールを暗橙色膜として得た。（ $M+1/e$ ：282）フェノールを4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン（0.26g、1.2mmol）、DMAP（0.030g、0.25mmol）のピリジン（1.0mL）とジオキサン（1.0mL）の溶液と混合した。混合物を110℃で14時間加熱し、濃縮し、トルエン（5mL）中でさらに加熱した。残渣をMeOHの CHCl_3 （0-3%）溶液を用いたシリカによって精製した。生成物画分の一部をEtOAcに溶解し、NaOH（1N、2×）で洗浄して、標記化合物を得た。MS（ESI陽イオン） m/z ：469。 $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3$ の計算値：468.16。

10

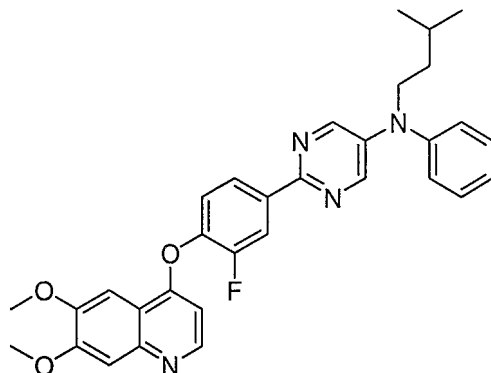
【0369】

（実施例40）

【0370】

20

【化56】



30

【0371】

2-(4-(6,7-ジメトキシナフタレン-1-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-イソペンチル-N-フェニルピリミジン-5-アミン

攪拌子を備えた10mL乾燥フラスコに{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]-ピリミジン-5-イル}-フェニルアミン（実施例39、0.030g、0.06mmol）を N_2 下で充填した。無水THF（1.5mL）を添加し、続いてNaH（60%分散体、0.10g、2.5mmol）を添加した。生成した黄色混合物を50℃で20分間加熱し、次いで室温に冷却した。1-ブロモ-3-メチルブタン（0.20mL）を添加し、生成した黄色混合物を50℃で4.5時間加熱した。反応物を NH_4Cl （半飽和）でクエンチし、スラリーをろ過し、次いで H_2O で洗浄した。褐色固体を CH_2Cl_2 に溶解し、シリカ（50%-100%EtOAcのヘキサン溶液）で精製して、標記化合物を黄色固体として得た。MS（ESI陽イオン） m/z ：539。 $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_3$ の計算値：538.24。

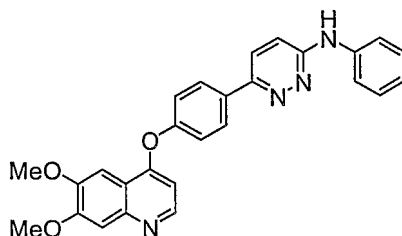
40

【0372】

（実施例41）

【0373】

【化 57】



【0374】

{6-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-ピリダジン-3-イル}-フェニル-アミン 10

段階1：3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジンの調製

4-メトキシフェニルボロン酸 (3 g、0.02 mol) と 3,6-ジクロロピリダジン (3.58 g、0.024 mol) の混合物の 2M Na₂CO₃/EtOH トルエン (40 mL/20 mL/100 mL) 溶液に N₂ を 5 分間バブリングさせた。Pd (PPh₃)₄ (1.15 g、0.001 mol) を N₂ 下で添加し、反応物を 80 °C に 16 時間加熱した。混合物を EtOAc 100 mL 及び水 20 mL で希釈した。有機相を分離し、塩水 50 mL で洗浄し、Na₂SO₄ を用いて脱水し、減圧濃縮した。得られた固体を 50 % EtOAc/ヘキサンで洗浄して、標記化合物をオフホワイト固体として得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 221.0 (M+H)。C₁₁H₉ClN₂O の正確な分子量計算値 : 220.65。 20

【0375】

段階2：4-(6-クロロピリダジン-3-イル)-フェノールの調製

3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン (段階1、2.5 g、0.0113 mol) の 1M BBr₃/CH₂Cl₂ (34 mL) 溶液を室温で 16 時間攪拌した。溶液を減圧濃縮し、残渣を EtOAc 100 mL に再溶解させた。有機相を水 40 mL、続いて塩水 40 mL で洗浄し、Na₂SO₄ を用いて脱水し、減圧濃縮した。固体を 50 % EtOAc/ヘキサン混合物で洗浄して、標記化合物を黄色固体として得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 207.2 (M+H)。C₁₀H₇ClN₂O の正確な分子量計算値 : 206.63。 30

【0376】

段階3：4-(6-フェニルアミノピリダジン-3-イル)-フェノールの調製

4-(6-クロロピリダジン-3-イル)-フェノール (段階2、1 g、4.84 mmol) とアニリン (1.35 g、14.52 mmol) の DMSO 20 mL 溶液に TFA を 5 滴添加した。反応物を 80 °C で 16 時間加熱した。溶液を室温に冷却し、EtOAc 100 mL で希釈した。有機相を水 40 mL、塩水 40 mL で洗浄し、Na₂SO₄ を用いて脱水し、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (50 % EtOAc/ヘキサンから EtOAc) によって精製して、標記化合物を白色固体として得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 264.2 (M+H)。C₁₆H₁₃N₃O の正確な分子量計算値 : 263.29。 40

【0377】

段階4：{6-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-ピリダジン-3-イル}-フェニル-アミンの調製

4-(6-フェニルアミノピリダジン-3-イル)-フェノール (段階3、0.25 g、0.95 mmol)、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (0.212 g、0.95 mmol)、Cu 粉末 0.1 g 及び NaOH ペレット (0.1 g) の混合物の DMF/ピリジン (1.5 mL/1.5 mL) 溶液をマイクロ波装置中で加熱した (CEM Discover、60 W、120 °C、傾斜 12 min、保持 18 min)。次いで、反応混合物を EtOAc 50 mL で希釈し、水 20 mL、続いて塩水 (20 mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ を用いて脱水し、減圧濃縮した。粗生成物をカラム (5 50

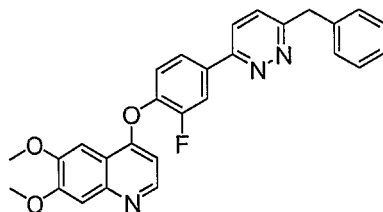
0% EtOAc / ヘキサンから EtOAc) によって精製して、標記化合物を白色固体として得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 451.2 (M+H)。C₂₇H₂₃N₄O₃ の正確な分子量計算値: 450.49。

【0378】

(実施例 42)

【0379】

【化 58】



10

【0380】

4-[4-(6-ベンジル-ピリダジン-3-イル)-2-フルオロフェノキシ]-6,7-ジメトキシキノリン

段階 1: 3-クロロ-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ピリダジンの調製

3-フルオロ-4-メトキシフェニルボロン酸 (10 g、0.059 mol) と 3,6-ジクロロ-ピリダジン (8.79 g、0.059 mol) の混合物の 2M Na₂CO₃ / EtOH / トルエン (80 mL / 40 mL / 200 mL) 溶液に N₂ を 5 分間バブリングさせた。触媒 Pd(PPh₃)₄ (3.47 g、0.003 mol) を N₂ 下で添加し、反応物を 80 °C に 16 時間加熱した。混合物を EtOAc 200 mL 及び水 40 mL で希釈した。有機相を分離し、塩水 80 mL で洗浄し、Na₂SO₄ を用いて脱水し、減圧濃縮した。得られた固体を 50% EtOAc / ヘキサンで洗浄して、オフホワイト固体を得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 239.0 (M+H)。C₁₁H₈ClF₂N₂O の正確な分子量計算値: 238.65。

20

【0381】

段階 2: 3-ベンジル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ピリダジンの調製

3-クロロ-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ピリダジン (段階 1、2.0 g、8.38 mmol)、B-ベンジル-9-BBN (THF 溶液 0.5 mL、20 mL) 及び K₂CO₃ (3.5 g、25.1 mmol) の 30 mL DMF 溶液を N₂ で 5 分間脱気した。次いで、触媒 Pd(DPPF)Cl₂ (731 mg、1 mmol) を添加し、反応物を 65 °C で 3 時間加熱した (予熱した油浴)。混合物を氷水中にあげ、EtOAc 50 mL で 2 回抽出した。混合有機相を塩水 50 mL で洗浄し、Na₂SO₄ を用いて脱水した。溶液を減圧濃縮し、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフ (50% EtOAc / ヘキサンから EtOAc) によって精製して、淡黄色固体を得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 295.3 (M+H)。C₁₈H₁₅FN₂O の正確な分子量計算値: 294.32。

30

40

【0382】

段階 3: 4-(6-ベンジル-ピリダジン-3-イル)-2-フルオロフェノールの調製

3-ベンジル-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ピリダジン (段階 2、1.5 g、5.1 mmol) の 1M BBr₃ / CH₂Cl₂ 25 mL の溶液を室温で 16 時間撹拌した。次いで、溶液を減圧濃縮し、残渣を EtOAc 100 mL に再溶解させた。有機相を水 40 mL、続いて塩水 40 mL で洗浄し、Na₂SO₄ を用いて脱水し、減圧濃縮して、標記化合物を得た。固体は、EtOAc 及び CH₂Cl₂ への溶解性が低く、50% EtOAc / ヘキサンで洗浄し、次の段階に使用した (黄色固体)。M

50

S (ESI 陽イオン) m/z : 281.3 (M+H)。C₁₇H₁₃FN₂O の正確な分子量計算値: 280.30。

【0383】

段階4: 4-[4-(6-ベンジル-ピリダジン-3-イル)-2-フルオロフェノキシ]-6,7-ジメトキシキノリンの調製

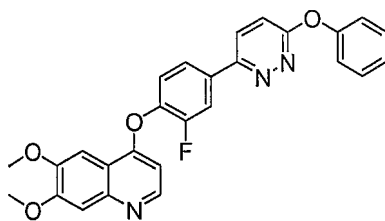
4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (0.19 g、0.85 mmol)、4-(6-ベンジル-ピリダジン-3-イル)-2-フルオロフェノール (段階3、0.2 g、0.71 mmol) 及び DMAP (0.1 g、0.85 mmol) の混合物の 6 mL トルエン溶液をマイクロ波装置 (Personal Chemistry, Emrys Optimizer) 中で 180℃ で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc 60 mL で希釈した。溶液を塩水 20 mL で 2 回洗浄し、Na₂SO₄ を用いて脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50% から 100% EtOAc のヘキサン溶液) によってさらに精製して、標記化合物を白色固体として得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 487.3 (M+H)。C₂₈H₂₂FN₃O₃ の正確な分子量計算値: 467.49。

【0384】

(実施例 43)

【0385】

【化 59】



【0386】

4-[2-フルオロ-4-(6-フェノキシ-ピリダジン-3-イル)-フェノキシ]-6,7-ジメトキシキノリン

段階1: 3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-フェノキシピリダジンの調製

(マイクロ波管中の) 3-クロロ-6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ピリダジン (1.0 g、4.019 mmol)、フェノール (0.26 g、5.03 mmol) 及び Cs₂CO₃ (1.64 g、5.03 mmol) の混合物の 15 mL DMF 溶液をマイクロ波装置 (Personal Chemistry, Emrys Optimizer) 中で 150℃ で 15 分間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc 60 mL で希釈した。溶液を飽和 NaHCO₃ 20 mL、続いて塩水 20 mL で洗浄し、Na₂SO₄ を用いて脱水し、減圧濃縮した。固体を 50% EtOAc/ヘキサンで洗浄して、標記化合物をオフホワイト固体として得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 297.3 (M+H)。C₁₇H₁₃FN₂O₂ の正確な分子量計算値: 296.30。

【0387】

段階2: 2-フルオロ-4-(6-フェノキシ-ピリダジン-3-イル)-フェノールの調製

3-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-6-フェノキシピリダジン (段階1、0.60 g、2.0 mmol) とピリジン塩酸塩 (3 g) の混合物を油浴中で 170℃ で 8 時間加熱した。反応フラスコの頭部の昇華したピリジン塩酸塩を除去し、残渣 (0.65 g) を次の段階にさらに精製せずに使用した。MS (ESI 陽イオン) m/z : 283.1 (M+H)。C₁₆H₁₁FN₂O₂ の正確な分子量計算値: 282.27。

【0388】

段階3: 4-[2-フルオロ-4-(6-フェノキシ-ピリダジン-3-イル)-フェ

ノキシ] - 6, 7-ジメトキシキノリンの調製

(マイクロ波管中の) 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (0.4 g、1.79 mmol)、2-フルオロ-4-(6-フェノキシピリダジン-3-イル)-フェノール (段階2、0.50 g、1.79 mmol) 及びDMA P (0.22 g、1.79 mmol) の混合物の6 mLトルエン溶液をマイクロ波装置 (Personal Chemistry, Emrys Optimizer) 中で180℃で1時間加熱した。

【0389】

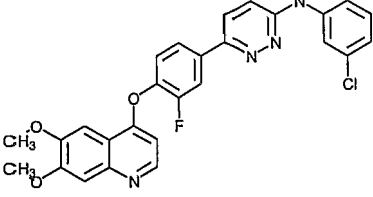
表4中の以下の実施例を、上記実施例に記載の手順と同様にして調製した。

【0390】

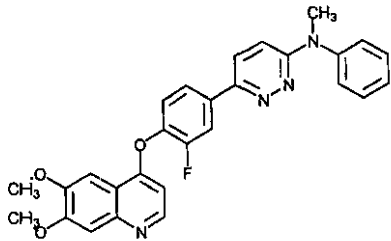
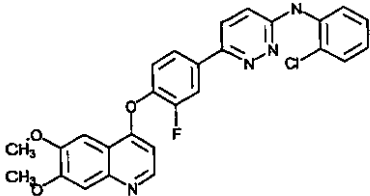
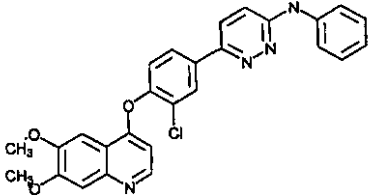
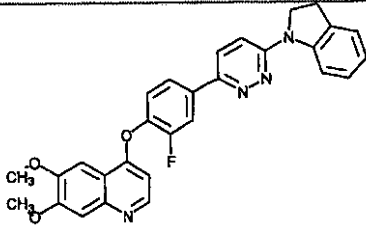
【表5】

10

表4

実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH+)
43a	 6-(4-((6,7-ビス(メキシ)-4-キノリル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(3-クロロフェニル)-3-ピリダジンアミン	$C_{27}H_{20}ClFN_4O_3$	502.12	503

20

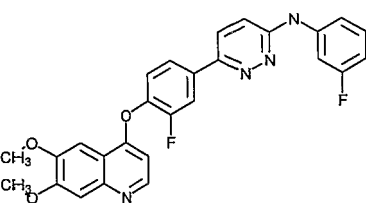
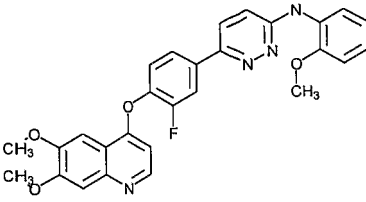
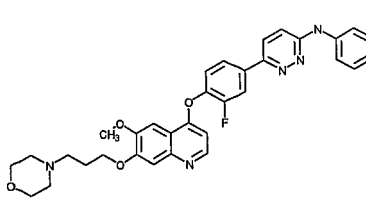
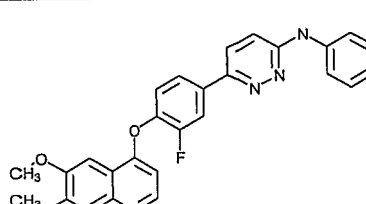
43b	 6-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-フェニル-3-ピリジンアミン	$C_{28}H_{23}FN_4O_3$	482.18	483
43c	 6-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(2-クロロフェニル)-3-ピリジンアミン	$C_{27}H_{20}ClFN_4O_3$	502.12	503
43d	 6-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-クロロフェニル)-N-フェニル-3-ピリジンアミン	$C_{27}H_{21}ClN_4O_3$	484.13	485
43e	 4-((4-(6-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-3-ピリジンニル)-2-フルオロフェニル)オキシ)-6,7-ビス(メトキシ)キノリン	$C_{29}H_{23}FN_4O_3$	494.18	495

10

20

30

40

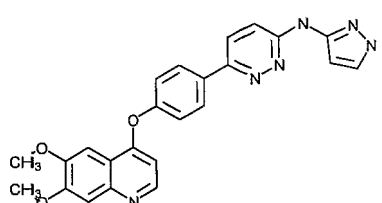
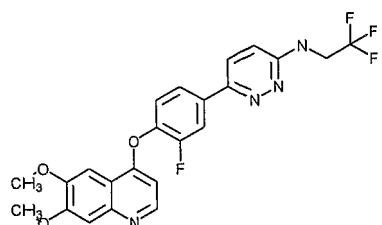
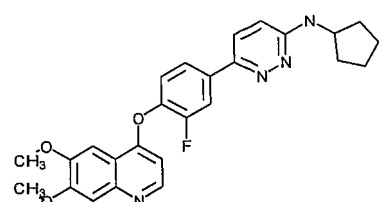
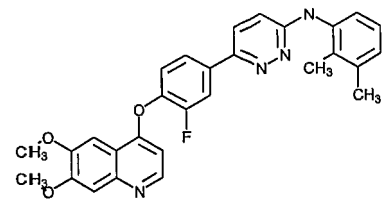
43f	 6-(4-((6,7-ビ^ス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(3-フルオロフェニル)-3-ピ^リタ^ンジアミン	$C_{27}H_{20}F_2N_4O_3$	486.15	487
43g	 6-(4-((6,7-ビ^ス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシフェニル)-3-ピ^リタ^ンジアミン	$C_{28}H_{23}FN_4O_4$	498.17	499
43h	 6-(3-フルオロ-4-((6-メトキシ-7-((3-(4-モルホリニル)プロピ^ル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-N-フェニル-3-ピ^リタ^ンジアミン	$C_{33}H_{32}FN_5O_4$	581.24	582
43i	 6-(4-((6,7-ビ^ス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-フェニル-3-ピ^リタ^ンジアミン	$C_{27}H_{21}FN_4O_3$	468.16	469

10

20

30

40

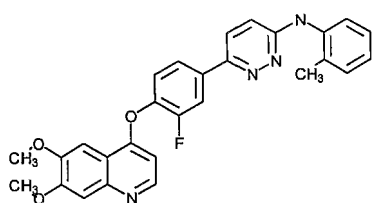
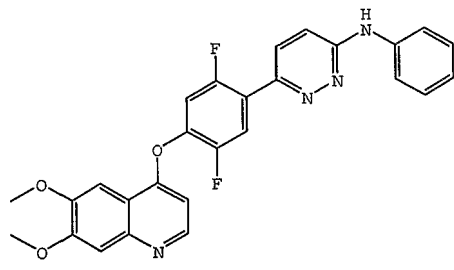
43j	 6-(4-((6,7-ビ^ス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-N-(1H-ピ^ラゾ^ル-3-イル)-3-ピ^リダ^シン^ンアミン	C ₂₄ H ₁₈ N ₆ O ₃	438.14	439
43k	 6-(4-((6,7-ビ^ス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-ピ^リダ^シン^ンアミン	C ₂₃ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₃	474.13	475
43l	 6-(4-((6,7-ビ^ス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-シクロペンチル-3-ピ^リダ^シン^ンアミン	C ₂₆ H ₂₅ N ₄ O ₃	460.19	461
43m	 6-(4-((6,7-ビ^ス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(2,3-ジ^メチルフェニル)-3-ピ^リダ^シン^ンアミン	C ₂₉ H ₂₅ N ₄ O ₃	496.19	497

10

20

30

40

43n	 6-(4-((6,7-ビスマ(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(2-メチルフェニル)-3-ピリダジンアミン	$C_{28}H_{23}FN_4O_3$	482.18	483
43o	 6-(4-((6,7-ビスマ(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)-N-フェニル-3-ピリダジンアミン	$C_{27}H_{20}F_2N_4O_3$	486.15	487

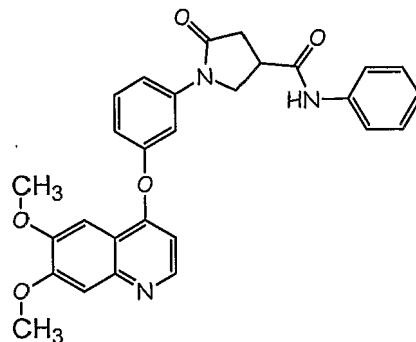
10

20

【0391】

(実施例44)

【化60】



30

【0392】

1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド

段階1：1-(4-ヒドロキシフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチルエステルの調製

4-アミノフェノール(3 g、0.027 mol)と2-メチレンコハク酸ジメチルエステル(4.35 g、0.027 mol)の混合物を110℃に16時間加熱した。暗褐色ガラスをEtOAcに溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(20% EtOAc/ヘキサンからEtOAc)によって精製して、標記化合物をオレンジ色のオイルとして得た。MS(ESI陽イオン) m/z: 236.2 (M+H)。C₁₂H₁₃NO₄の正確な分子量計算値: 235.24。

40

【0393】

段階2：メチル1-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキシラートの調製

(5本のマイクロ波管中の)4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(1.0 g、

50

4. 45 mmol)、1-(4-ヒドロキシフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチルエステル(段階1、1.6 g、6.7 mmol)及びDMA P (0.5 g、4.45 mmol)の混合物の30 mLトルエン溶液をマイクロ波装置(Personal Chemistry, Emrys Optimizer)中で180℃で1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc 60 mLで希釈した。溶液を飽和NaHCO₃ 20 mL、続いて塩水20 mLで洗浄し、Na₂SO₄を用いて脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100% EtOAcから15% MeOHのEtOAc溶液)でさらに精製して、標記化合物を無色のガラスとして得た。MS (ESI陽イオン) m/z: 423.2 (M+H)。C₂₃H₂₂N₂O₆の正確な分子量計算値: 422.43。

10

【0394】

段階3: 1-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸の調製

メチル1-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキシラート(段階2、0.5 ng、1.18 mmol)のMeOH/THF (2 mL: 2 mL)溶液に1 N NaOH 1.77 mLを添加した。反応物を室温で8時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮乾固し、1 N HClで酸性化した。白色沈殿をろ過によって収集し、50% EtOAc/ヘキサンで洗浄して、標記化合物を白色固体として得た。MS (ESI陽イオン) m/z: 409.3 (M+H)。C₂₂H₂₀N₂O₆の正確な分子量計算値: 408.4。

20

【0395】

段階4: 1-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミドの調製

1-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸(段階3、120 mg、0.29 mmol)、アニリン(55 mg、0.59 mmol)、HOBt (58 mg、0.43 mmol)の6 mL DMF溶液にEDC (82 mg、0.43 mmol)を室温で添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。混合物をEtOAc 50 mLで希釈し、生成した溶液を飽和NaHCO₃ 20 mL、続いて塩水20 mLで洗浄した。有機相をNa₂SO₄を用いて脱水し、減圧濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30%から100% EtOAc/ヘキサン、次いで5% MeOH/EtOAc)によって精製して、標記化合物を白色固体として得た。MS (ESI陽イオン) m/z: 484.5 (M+H)。C₂₈H₂₅N₃O₅の正確な分子量計算値: 483.52。

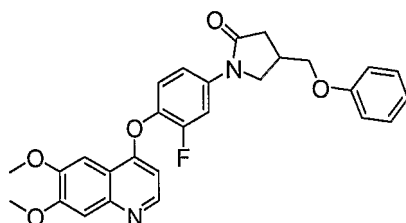
30

【0396】

(実施例45)

【0397】

【化61】



40

【0398】

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-(フェノキシメチル)ピロリジン-2-オン

段階1: 1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸の調製

3-フルオロ-4-メトキシベンゼンアミン(7.5 g、0.053 mmol)とイタ

50

コン酸 (6.9 g、0.053 mmol) の混合物を 110 °C に 2 時間加熱した。黄色固体を MeOH 100 mL に溶解し、減圧濃縮した。生成した固体を 50 % EtOAc / ヘキサンで洗浄して、標記化合物を淡黄色固体として得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 254.2 (M+H)。C₁₂H₁₂FNO₄ の正確な分子量計算値: 253.23。

【0399】

段階 2: 1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オンの調製

0 °C の 1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸 (段階 1、2 g、7.9 mmol)、Et₃N (1.65 mL、9.48 mmol) の 30 mL CH₂Cl₂ 溶液にクロロギ酸イソブチル (1.23 mL、9.48 mmol) をシリンジを用いて添加した。反応物を 0 °C で 1 時間撹拌した。白色沈殿をろ過除去した。ろ液を 0 °C に冷却し、NaBH₄ (0.9 g、23.7 mmol) の水溶液 (3 mL) を反応物に添加した。1 時間後、混合物を EtOAc 100 mL 及び飽和 NaHCO₃ 溶液 30 mL で希釈した。有機相を分離し、塩水 30 mL で洗浄し、Na₂SO₄ を用いて脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (5 % から 80 % EtOAc / ヘキサン) によるクロマトグラフにかけて、標題を無色のガラスとして得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 240.4 (M+H)。C₁₂H₁₄FNO₃: 239.24 の正確な分子量計算値。

【0400】

段階 3: 1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(フェノキシメチル)ピロリジン-2-オンの調製

0 °C の 1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オン (段階 2、1.0 g、4.18 mmol)、フェノール (0.786 g、8.36 mmol) 及び PPh₃ (2.41 g、9.2 mmol) の 50 mL CH₂Cl₂ 溶液に DIAD (1.65 mL、9.2 mmol) をシリンジを用いて徐々に添加した。反応物を室温に加温し、終夜撹拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (ヘキサンから 50 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標記化合物を白色固体として得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 316.2 (M+H)。C₁₈H₁₈FNO₃ の正確な分子量計算値: 315.34。

【0401】

段階 4: 1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-(フェノキシメチル)ピロリジン-2-オンの調製

1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(フェノキシメチル)ピロリジン-2-オン (段階 3、1.0 g、3.17 mmol) の 1 M BBr₃ / CH₂Cl₂ 15.85 mL の溶液を室温で 10 時間撹拌した。溶液を減圧濃縮し、残渣を EtOAc 100 mL で希釈した。有機相を飽和 NaHCO₃ 40 mL、続いて塩水 40 mL で洗浄し、Na₂SO₄ を用いて脱水し、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (5 % から 60 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、標記化合物を淡黄色発泡体として得た。MS (ESI 陽イオン) m/z : 302.3 (M+H)。C₁₇H₁₆FNO₃ の正確な分子量計算値: 301.31。

【0402】

段階 5: 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-(フェノキシメチル)ピロリジン-2-オンの調製

(マイクロ波管中の) 4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (0.185 g、0.83 mmol)、1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-(フェノキシメチル)ピロリジン-2-オン (段階 4、250 mg、0.83 mmol) 及び DMAP (101 mg、0.83 mmol) の混合物の 8 mL トルエン溶液をマイクロ波装置 (Personal Chemistry, Emrys Optimizer) 中で 180 °C で 1.5 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc 50 mL で希釈した。溶液

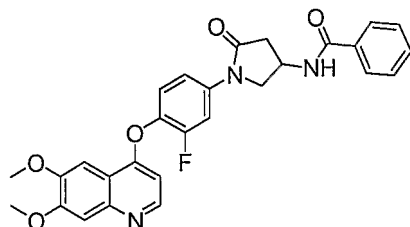
を飽和 NaHCO_3 20 mL、続いて塩水 20 mL で洗浄し、 Na_2SO_4 を用いて脱水し、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（50%から100% EtOAc / ヘキサン）によって精製して、生成物を白色固体として得た。MS（ESI 陽イオン） m/z : 489.3 (M+H)。 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_5$ の正確な分子量計算値：488.51。

【0403】

（実施例46）

【0404】

【化62】



10

【0405】

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）-5-オキソピロリジン-3-イル）ベンズアミド

段階1：ベンジル 1-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-5-オキソピロリジン-3-イルカルバメートの調製

20

1-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸（1.5 g、5.92 mmol）、 BnOH （1.92 g、17.76 mmol）、 Et_3N （1.24 mL、8.88 mmol）及び DPPA （1.84 g、7.12 mmol）の100 mL トルエン溶液を120℃に6時間加熱した。反応物を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（10%から70% EtOAc / ヘキサン）クロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を無色結晶として得た。MS（ESI 陽イオン） m/z : 359.4 (M+H)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4$ の正確な分子量計算値：358.36。

【0406】

段階2：4-アミノ-1-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）ピロリジン-2-オンの調製

30

EtOAc 100 mL 中のベンジル 1-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-5-オキソピロリジン-3-イルカルバメート（段階1、1.5 g、4.2 mmol）と Pd/C 200 mg の混合物を含む丸底フラスコに H_2 風船を適用した。反応物を室温で8時間攪拌し、セライト（登録商標）を用いてろ過した。ろ液を減圧濃縮して、標記化合物を白色固体として得た。MS（ESI 陽イオン） m/z : 225.3 (M+H)。 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$ の正確な分子量計算値：224.23。

【0407】

段階3：N-（1-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-5-オキソピロリジン-3-イル）ベンズアミドの調製

40

4-アミノ-1-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-ピロリジン-2-オン（段階2、0.8 g、3.57 mmol）と K_2CO_3 （0.99 g、7.14 mmol）の混合物の20 mL CH_2Cl_2 溶液に塩化ベンゾイル（0.75 g、5.35 mmol）を添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応物中の固体をろ過除去し、ろ液を CH_2Cl_2 20 mL で希釈した。得られた溶液を飽和 NaHCO_3 20 mL、続いて塩水 20 mL で洗浄し、 Na_2SO_4 を用いて脱水し、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（30%から100% EtOAc / ヘキサン）によって精製して、標記化合物を白色固体として得た。MS（ESI 陽イオン） m/z : 329.4 (M+H)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$ の正確な分子量計算値：328.34。

50

【0408】

段階4：N-（1-（3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル）-5-オキソピロリジン-3-イル）ベンズアミドの調製

N-（1-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-5-オキソピロリジン-3-イル）ベンズアミド（段階3、0.9g、2.74mmol）の1M BBr₃/CH₂Cl₂ 14mLの混合物を室温で16時間攪拌した。溶液を減圧濃縮し、残渣をMeOH 50mLで希釈し、再度減圧濃縮した。生成した黄色固体を50% EtOAc/ヘキサンで洗浄して、黄色固体を得た。MS（ESI陽イオン） m/z：315.3（M+H）。C₁₇H₁₅FN₂O₃の正確な分子量計算値：314.31。

【0409】

段階5：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）-5-オキソピロリジン-3-イル）ベンズアミドの調製

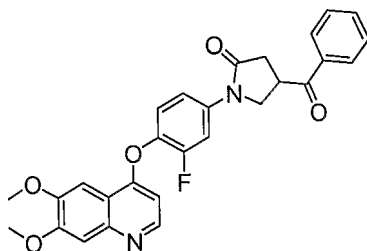
（マイクロ波管中の）4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン（0.14g、0.6mmol）、N-（1-（3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル）-5-オキソピロリジン-3-イル）ベンズアミド（段階4、0.20g、0.6mmol）及びDMA P（78mg、0.6mmol）の混合物の2mLジオキサン溶液をマイクロ波装置（Personal Chemistry, Emrys Optimizer）中で160℃で1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc 50mLで希釈した。溶液を飽和NaHCO₃ 20mL、続いて塩水20mLで洗浄し、Na₂SO₄を用いて脱水し、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（50%から100% EtOAcのヘキサン溶液、次いで5% MeOH/EtOAc）によって精製して、白色固体を得た。MS（ESI陽イオン） m/z：502.3（M+H）。C₂₈H₂₄FN₃O₅の正確な分子量計算値：501.51。

【0410】

（実施例47）

【0411】

【化63】



【0412】

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）ピロリジン-2-オン

段階1：1-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-N-メトキシ-N-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボサミドの調製

1-（3-フルオロ-4-メトキシフェニル）-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸（5g、19.7mmol）、N-メトキシメタナミン塩酸塩（2.18g、22.4mmol）、HOBt（4.0g、29.7mmol）及びEt₃N（4.2mL、29.7mmol）の60mL DMF溶液にEDC（5.7g、29.7mmol）を0℃で添加した。反応物を室温に1時間加温し、室温で16時間攪拌した。混合物をEtOAc 100mLで希釈し、生成した溶液を飽和NaHCO₃ 50mL、続いて塩水50mLで洗浄した。有機相をNa₂SO₄を用いて脱水し、減圧濃縮した。粗製残渣を80% EtOAc/ヘキサン中で再結晶化させて、白色固体を得た。MS（ESI陽イオン） m/z：297.3（M+H）。C₁₄H₁₇FN₂O₄の正確な分子量計算値：296.29。

【0413】

段階2：4-ベンゾイル-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オンの調製

1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-N-メトキシ-N-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド(段階1、2 g、6.75 mmol)の30 mL THF溶液に2 MフェニルマグネシウムクロリドのTHF(6.75 mL)溶液をシリンジを用いて室温で添加した。溶液を50℃に2時間加熱した。溶液を飽和NH₄Cl水溶液50 mLにあけた。得られた混合物をEtOAc 100 mLで抽出した。有機相を塩水50 mLで洗浄し、Na₂SO₄を用いて脱水し、減圧濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%から80% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、白色固体を得た。MS (ESI陽イオン) m/z: 314.2 (M+H)。C₁₈H₁₆FN₂O₃の正確な分子量計算値: 313.32。

10

【0414】

段階3：4-ベンゾイル-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-2-オンの調製

4-ベンゾイル-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン(段階2、1.0 g、3.2 mmol)の1 M BBr₃/CH₂Cl₂ 20 mLの混合物を室温で16時間攪拌した。溶液を減圧濃縮し、残渣をMeOH 50 mLで希釈し、再度減圧濃縮した。生成した白色固体を50% EtOAc/ヘキサンで洗浄して、標記化合物を得た。MS (ESI陽イオン) m/z: 300.4 (M+H)。C₁₇H₁₄FN₂O₃の正確な分子量計算値: 299.3。

20

【0415】

段階4：4-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)ピロリジン-2-オンの調製

(マイクロ波管中の)4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(0.38 g、1.67 mmol)、4-ベンゾイル-1-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-2-オン(段階3、0.40 g、1.67 mmol)及びDMAP(0.204 g、1.67 mmol)の混合物の4 mLジオキサン溶液をマイクロ波装置(Personal Chemistry, Emrys Optimizer)中で160℃で1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc 50 mLで希釈した。溶液を飽和NaHCO₃ 20 mL、続いて塩水20 mLで洗浄し、Na₂SO₄を用いて脱水し、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(50%から100% EtOAcのヘキサン溶液、次いで5% MeOH/EtOAc)によって精製して、白色固体を得た。MS (ESI陽イオン) m/z: 487.4 (M+H)。C₂₈H₂₃FN₂O₅の正確な分子量計算値: 486.49。

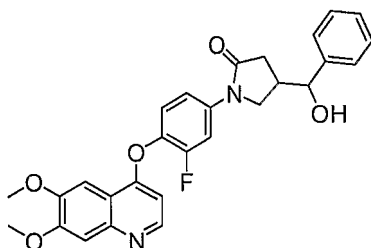
30

【0416】

(実施例48)

【0417】

【化64】



40

【0418】

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)ピロリジン-2-オン

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-

50

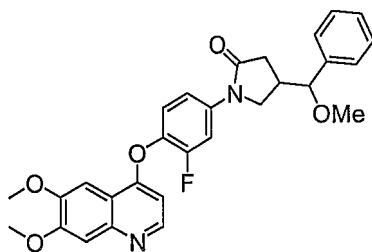
フルオロフェニル) ピロリジン-2-オン (実施例 47、0.2 g、0.41 mmol) の 15 mL MeOH 溶液に固体 NaBH₄ (50 mg、1.32 mmol) を徐々に添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 溶液 10 mL でクエンチした。溶液を EtOAc 100 mL で希釈し、飽和 NH₄Cl 30 mL、続いて塩水 30 mL で洗浄し、Na₂SO₄ を用いて脱水し、減圧濃縮した。粗製固体をクロマトグラフィー (EtOAc から 5% MeOH/EtOAc) によって精製して、無色の膜を得た。MS (ESI 陽イオン) m/z: 489.3 (M+H)。C₂₈H₂₅FN₂O₅ の正確な分子量計算値: 488.51。

【0419】

(実施例 49)

【0420】

【化 65】



【0421】

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-(メトキシ(フェニル)メチル)ピロリジン-2-オン

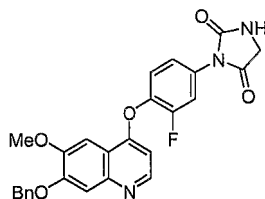
1-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-4-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)ピロリジン-2-オン (実施例 48、0.1 g、0.2 mmol) の THF/DMF (1 mL:1 mL) 溶液に NaH (0.1 g、2.5 mmol) の固体を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。MeI (0.1 mL、1.6 mmol) をシリンジを用いて添加し、反応物を 1 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 溶液 10 mL 及び水 10 mL でクエンチした。溶液を EtOAc 50 mL で希釈した。有機相を分離し、塩水 30 mL で洗浄し、Na₂SO₄ を用いて脱水し、減圧濃縮した。粗製オイルをクロマトグラフィー (10% EtOAc/ヘキサンから EtOAc) によって精製して、無色の膜を得た。MS (ESI 陽イオン) m/z: 503.5 (M+H)。C₂₉H₂₇FN₂O₅ の正確な分子量計算値: 502.53。

【0422】

(実施例 50)

【0423】

【化 66】



【0424】

3-(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)イミダゾリジン-2,4-ジオン

段階 1: 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

N₂ 下で 40 °C の 7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシキノリン-4-オール (4.0 g、14.2 mmol) と Cs₂CO₃ (11.5 g、35.5 mmol) の DMF (

10

20

30

40

50

40 mL) 攪拌懸濁液に 3, 4-ジフルオロニトロベンゼン (1.6 mL、14.2 mmol) を添加した。懸濁液を 40 °C で 45 分間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を CH₂Cl₂ (150 mL) と 1N NaOH (50 mL) に分配した。有機層を水 (50 mL) 及び塩水 (25 mL) で洗浄し、シリカゲルで精製して、標記化合物を得た。C₂₃H₁₇FN₂O₅ の計算分子量、420、MS (M+1) 421。

【0425】

段階 2: 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-フルオロベンゼンアミンの調製

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 (段階 1、4.5 g、10.7 mmol) 及びヒドラジン (2 mL、61 mmol) の THF (200 mL) 攪拌溶液に Raney 2400 ニッケル (1 mL 水スラリー) を添加した。懸濁液を 30 分間攪拌した。混合物をセライト (登録商標) 層を通してろ過し、次いで溶媒を減圧除去して標記化合物を得た。C₂₃H₁₉FN₂O₃ の計算分子量、390、MS (M+1) 391。

10

【0426】

段階 3: 3-(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)イミダゾリジン-2, 4-ジオンの調製

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-フルオロベンゼンアミン (段階 2、1.0 g、2.6 mmol) の THF (15 mL) 攪拌溶液にイソシアナト酢酸 (isocyanatoacetate) エチル (1 mL、6 mmol) を添加した。室温で 3 時間後、溶媒を減圧除去し、生成した残渣をシリカゲルによって精製して、白色固体を得た。(M+1) = 520。

20

【0427】

白色固体 (700 mg、1.3 mmol) のジオキサン (100 mL) 溶液に DBU (0.3 mL、2.0 mmol) を添加した。反応物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧除去して、標記化合物を得た。C₂₆H₂₀FN₃O₅ の計算分子量、473、MS (M+1) 474。

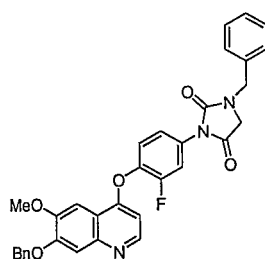
【0428】

(実施例 51)

【0429】

30

【化 67】



【0430】

40

1-ベンジル-3-(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)イミダゾリジン-2, 4-ジオン

3-(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)イミダゾリジン-2, 4-ジオン (実施例 50、200 mg、0.42 mmol) と臭化ベンジル (0.06 mL、0.51 mmol) の THF (2 mL) と DMF (1 mL) の攪拌懸濁液に 1M LiHMDS の THF (0.51 mL) 溶液を添加した。室温で 3 時間後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルによって精製して、標記化合物を得た。C₃₃H₂₅FN₃O₅ の計算分子量、563、MS (M+1) 564。

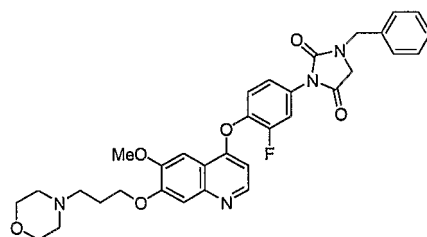
【0431】

50

(実施例 52)

【0432】

【化68】



10

【0433】

1-ベンジル-3-(3-フルオロ-4-(6-メトキシ-7-(3-モルホリノープロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

アルゴン雰囲気の下、1-ベンジル-3-(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)イミダゾリジン-2,4-ジオン (実施例 51、0.25 mg、0.22 mmol) の THF (5 mL) と MeOH (1 mL) の攪拌溶液に炭素担持 20% 水酸化パラジウム (20 mg) を添加した。懸濁液を室温で 3 時間攪拌し、次いでセライト (登録商標) 層を通してろ過した。ろ液を濃縮し、残渣 (75 mg、0.16 mmol) と Cs₂CO₃ (67 mg、0.21 mmol) の THF (0.5 mL) と DMF (0.5 mL) の溶液に 1-ブロモ-3-クロロプロパン (0.02 mL、0.21 mmol) を添加した。室温で 2 時間後、溶媒を減圧除去した。生成した残渣をシリカゲルによって精製して無色の膜を得た。膜 (60 mg、0.11 mmol) と NaI (25 mg、0.16 mmol) の DMF (0.5 mL) 溶液にモルホリン (0.05 mL、0.55 mmol) を添加した。懸濁液を 60℃ で終夜攪拌した。溶媒を減圧除去し、生成した残渣をシリカゲルによって精製して標記化合物を得た。C₃₃H₃₃FN₄O₅ の計算分子量、600、MS (M+1) 601。

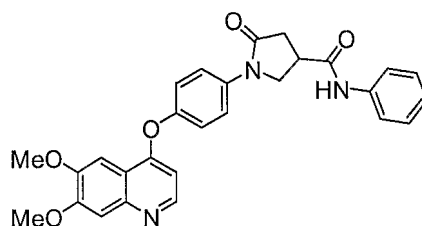
20

【0434】

(実施例 53)

【0435】

【化69】



30

【0436】

1-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド

40

段階 1: 1-(4-ヒドロキシーフェニル)-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキシル酸メチルエステルの調製

4-アミノフェノール (3 g、0.027 mol) と 2-メチレン-コハク酸ジメチルエステル (4.35 g、0.027 mol) の混合物を 110℃ に 16 時間加熱した。暗褐色ガラスを EtOAc に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサンから EtOAc) によって精製して、オレンジ色のオイルを得た。MS (ESI 陽イオン) m/z: 236.2 (M+H)。C₁₂H₁₃NO₄ の正確な分子量計算値: 235.24。

【0437】

段階 2: メチル 1-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド

50

）－５－オキソピロリジン－３－カルボキシラートの調製

（５本のマイクロ波管中の）４－クロロ－６，７－ジメトキシキノリン（１．０ｇ、４．４５ｍｍｏｌ）、１－（４－ヒドロキシフェニル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸メチルエステル（１．６ｇ、６．７ｍｍｏｌ）及びDMA P（０．５５ｇ、４．４５ｍｍｏｌ）の混合物の３０ｍＬトルエン溶液をマイクロ波装置（Personal Chemistry, Emrys Optimizer）中で１８０℃で１時間加熱した。反応物を室温に冷却し、EtOAc ６０ｍＬで希釈した。溶液を飽和NaHCO₃ ２０ｍＬ、続いて塩水２０ｍＬで洗浄し、Na₂SO₄を用いて脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１００％EtOAcから１５％MeOHのEtOAc溶液）でさらに精製して、無色のガラスを得た。MS（ESI陽イオン） m/z：４２３．２（M+H）。C₂₃H₂₂N₂O₆の正確な分子量計算値：４２２．４３。

10

【０４３８】

段階３：１－（４－（６，７－ジメトキシキノリン－４－イルオキシ）フェニル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸の調製

メチル１－（４－（６，７－ジメトキシキノリン－４－イルオキシ）フェニル）－５－オキソピロリジン－３－カルボキシレート（段階２、０．５ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）のMeOH/THF（２ｍＬ：２ｍＬ）溶液に１N NaOH １．７７ｍＬを添加した。反応物を室温で８時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮乾固し、１N HClで酸性化した。白色沈殿をろ過によって収集し、５０％EtOAc/ヘキサンで洗浄して、標記化合物を白色固体として得た。MS（ESI陽イオン） m/z：４０９．３（M+H）。C₂₂H₂₀N₂O₆の正確な分子量計算値：４０８．４。

20

【０４３９】

段階４：１－（４－（６，７－ジメトキシキノリン－４－イルオキシ）フェニル）－５－オキソ－N－フェニルピロリジン－３－カルボキサミドの調製

１－（４－（６，７－ジメトキシキノリン－４－イルオキシ）フェニル）－５－オキソピロリジン－３－カルボン酸（段階３、１２０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、アニリン（５５ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、HOBT（５８ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の６ｍＬ DMF溶液にEDCI（８２ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応物を室温で１６時間撹拌した。混合物をEtOAc ５０ｍＬで希釈し、生成した溶液を飽和NaHCO₃ ２０ｍＬ、続いて塩水２０ｍＬで洗浄した。有機相をNa₂SO₄を用いて脱水し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（３０％から１００％EtOAc/ヘキサン、次いで５％MeOH/EtOAc）によって精製して、標記化合物を白色固体として得た。MS（ESI陽イオン） m/z：４８４．５（M+H）。C₂₈H₂₅N₃O₅の正確な分子量計算値：４８３．５２。

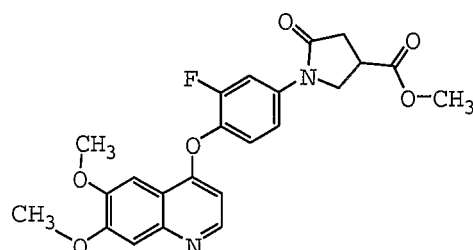
30

【０４４０】

（実施例５４）

【０４４１】

【化７０】



40

【０４４２】

メチル（３R）－１－（４－（（６，７－ビス（メトキシ）－４－キノリニル）オキシ）－３－フルオロフェニル）－５－オキソ－３－ピロリジンカルボキシレート

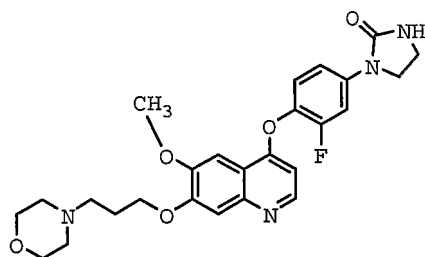
50

【0443】

(実施例55)

【0444】

【化71】



10

【0445】

1-(3-フルオロ-4-((6-(メトキシ)-7-(3-(4-モルホリニル)プロポキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2-イミダゾリジノン

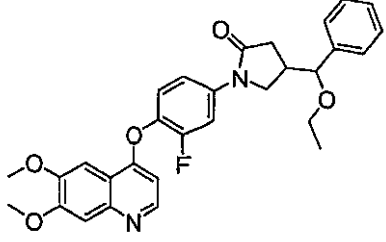
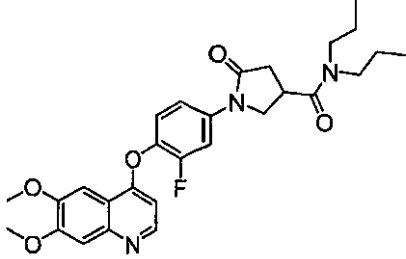
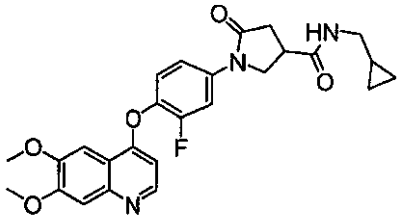
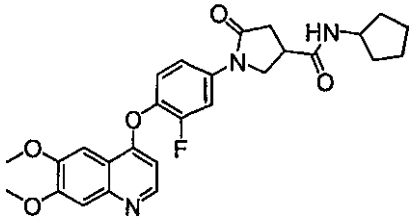
【0446】

表5中の以下の実施例を、上記実施例に記載の手順と同様にして調製した。

【0447】

【表 6】

表 5

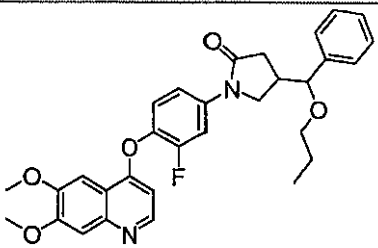
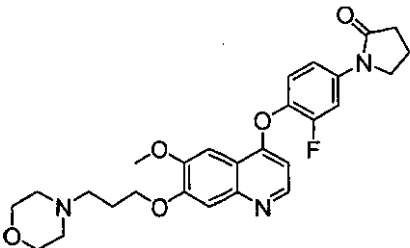
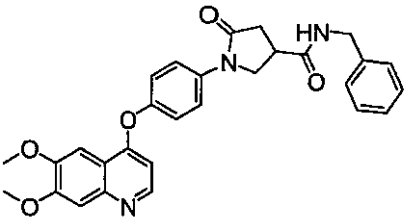
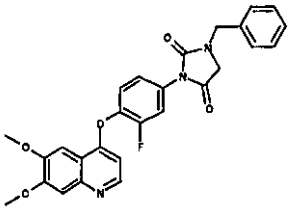
実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH ⁺)
56	 1-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-4-(1-エトキシ(フェニル)メチル)-2-ピロリジン	C ₃₀ H ₂₉ FN ₂ O ₅	516.57	517.4
57	 1-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-5-オキソ-N,N-ジプロピル-3-ピロリジンカルボキサミド	C ₂₈ H ₃₂ FN ₃ O ₅	509.57	510.6
58	 1-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(シクロプロピルメチル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド	C ₂₆ H ₂₆ FN ₃ O ₅	479.51	480.4
59	 1-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-N-シクロペンチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド	C ₂₇ H ₂₈ FN ₃ O ₅		494.1

10

20

30

40

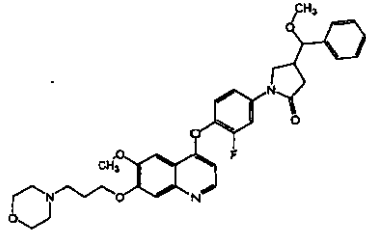
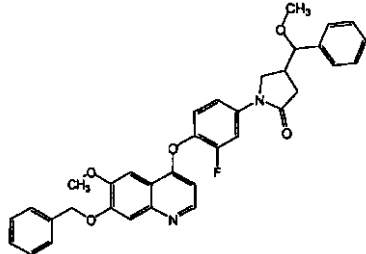
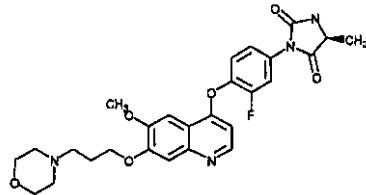
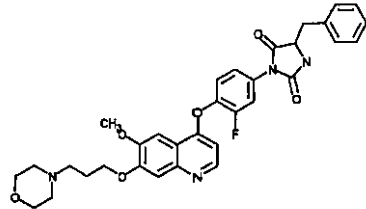
60	 1-(4-((6,7-ビスマ(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-4-(フェニル(メチル)カルボキシル)-2-プロピルピペリン	$C_{31}H_{31}FN_2O_5$	530.59	531.2
61	 1-(3-フルオロ-4-((6-(メトキシ)-7-((3-(4-メチルピペリン)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2-プロピルピペリン	$C_{27}H_{30}FN_3O_5$	495.54	496.4
62	 1-(4-((6,7-ビスマ(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-5-オキソ-N-(フェニルメチル)-3-プロピルピペリン	$C_{29}H_{27}FN_3O_5$	497.54	498.3
63	 3-(4-((6,7-ビスマ(メトキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(フェニルメチル)-2,4-イミダゾリジン	$C_{27}H_{22}FN_3O_5$	487	488

10

20

30

40

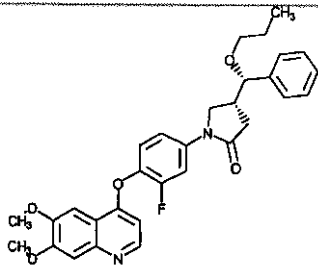
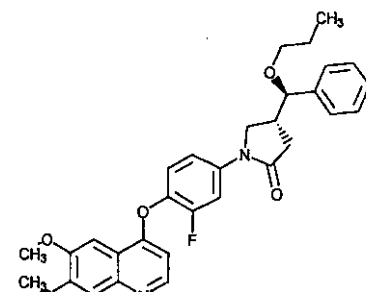
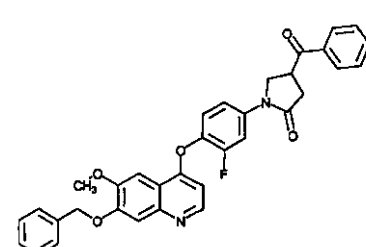
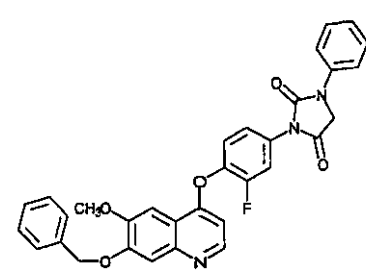
64	 1-((3-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)quinolin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidine-2-one	$C_{35}H_{38}FN_3O_6$	615.27	616
65	 1-((4-(7-benzyl-6-methoxyquinolin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-one	$C_{35}H_{31}FN_2O_5$	578.22	579
66	 3-((3-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)quinolin-4-yl)oxy)phenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidine-2,4-dione	$C_{27}H_{29}FN_4O_6$	524.21	525
67	 5-benzyl-3-((3-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)quinolin-4-yl)oxy)phenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)piperidine-2,4-dione	$C_{33}H_{33}FN_4O_6$	600.24	601
68		$C_{31}H_{31}FN_2O_5$	530.22	531

10

20

30

40

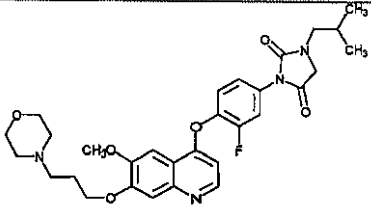
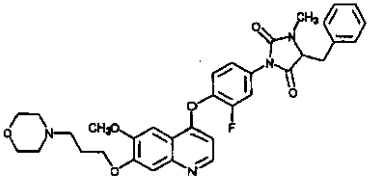
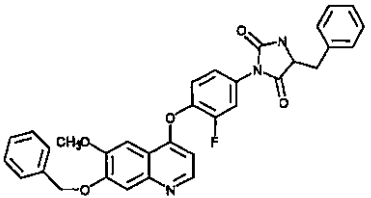
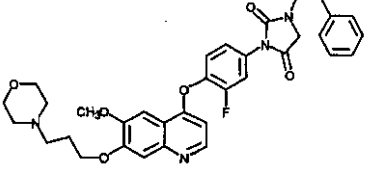
	 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-4-(フェニルプロパノイル)-L-プロリン-2-オン			
69	 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-4-(フェニルプロパノイル)-L-プロリン-2-オン	$C_{31}H_{31}FN_2O_5$	530.22	531
70	 4-ベンゾイル-1-[4-(7-ベンゾイルオキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-L-プロリン-2-オン	$C_{34}H_{27}FN_2O_5$	562.19	563
71	 3-[4-(7-ベンゾイルオキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-1-フェニル-L-プロリン-2,4-ジ-オン	$C_{32}H_{24}FN_3O_5$	549.17	550
72		$C_{30}H_{35}FN_4O_6$	566.25	567

10

20

30

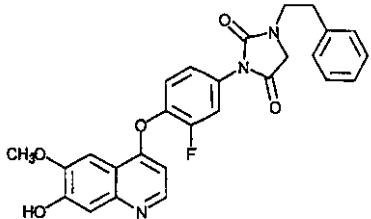
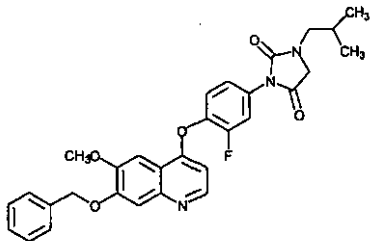
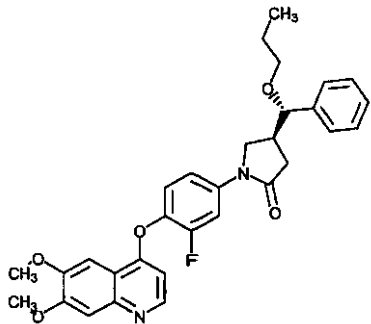
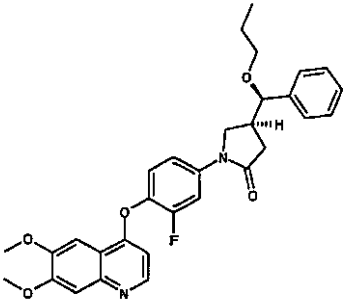
40

	 3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル- ブ`ロホ`キシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-1-イソプ`チル- イミダ`ゾ`リジン-2,4-ジ`オン			
73	 5-ベン`ジ`ル-3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3- モルホリン-4-イル-ブ`ロホ`キシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル} -1-メチル-イミダ`ゾ`リジン-2,4-ジ`オン	$C_{34}H_{35}FN_4O_6$	614.25	615
74	 5-ベン`ジ`ル-3-[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]-イミダ`ゾ`リジン-2,4-ジ`オン	$C_{33}H_{26}FN_3O_5$	563.19	564
75	 3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル- ブ`ロホ`キシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-1-フェニル- イミダ`ゾ`リジン-2,4-ジ`オン	$C_{34}H_{33}FN_4O_6$	614.25	615

10

20

30

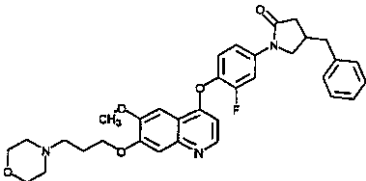
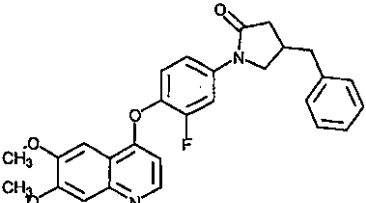
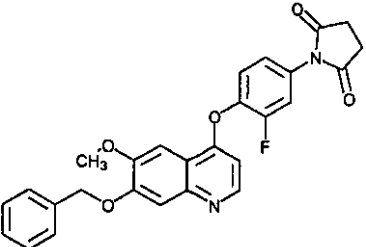
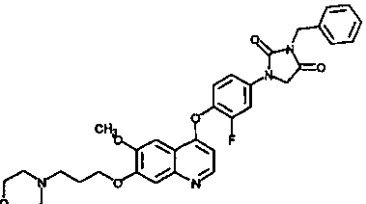
76	 3-[3-フルオロ-4-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-1-フェニルイミダゾリジン-2,4-ジオン	$C_{27}H_{22}FN_3O_5$	487.15	488
77	 3-[4-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-1-イソプロピルイミダゾリジン-2,4-ジオン	$C_{30}H_{28}FN_3O_5$	529.20	530
78	 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-4-(1-フェニルエトキシ)ピロリジン-2-オン	$C_{31}H_{31}FN_2O_5$	530.22	531
79	 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-(1-フェニルエトキシ)ピロリジン-2-オン	$C_{31}H_{31}FN_2O_5$	530.22	531

10

20

30

40

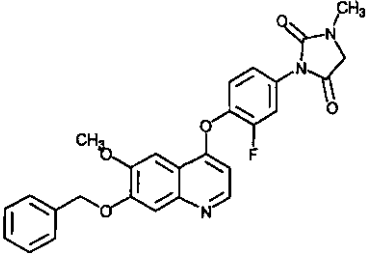
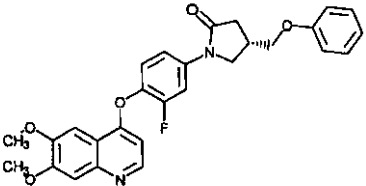
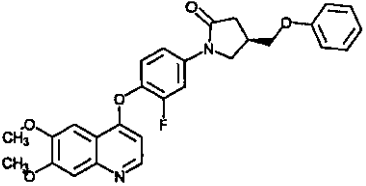
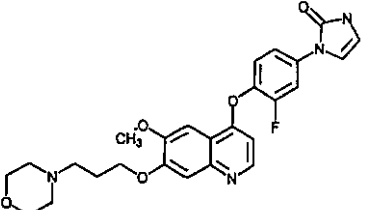
80	 4-ヘキシル-1-[3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-フエニル)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル]-ピロリジン-2-オン	$C_{34}H_{36}FN_3O_5$	585.26	586
81	 4-ヘキシル-1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-ピロリジン-2-オン	$C_{28}H_{25}FN_2O_4$	472.18	473
82	 1-[4-(7-ヘキシルオキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-ピロリジン-2,5-ジオン	$C_{27}H_{21}FN_2O_5$	472.14	473
83	 3-ヘキシル-1-[3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-フエニル)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン	$C_{33}H_{33}FN_4O_6$	600.24	601

10

20

30

40

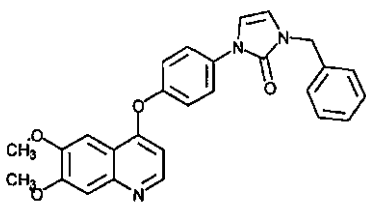
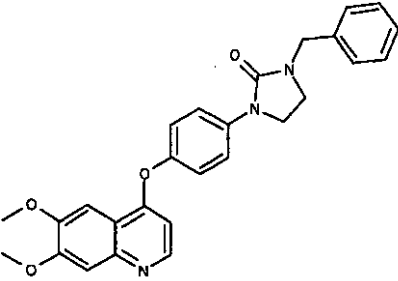
84	 3-[4-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)- 3-フルオロフェニル]-1-メチルイミダゾリジン-2-オン	$C_{27}H_{22}FN_3O_5$	487.15	488
85	 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル] -4-フェノキシメチル-ヒピロリジン-2-オン	$C_{28}H_{25}FN_2O_5$	488.17	489
86	 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル] -4-フェノキシメチル-ヒピロリジン-2-オン	$C_{28}H_{25}FN_2O_5$	488.17	489
88	 1-[3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)- キノリン-4-イルオキシ]-フェニル]-1,3-ジヒドロイミダゾール-2-オン	$C_{26}H_{27}FN_4O_5$	494.20	495

10

20

30

40

89	 1-ヘンシール-3-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-1,3-ジヒドロイミダゾール-2-オン	$C_{27}H_{23}N_3O_4$	453.17	454
90	 1-(4-((6,7-ビス(メトキシ)-4-キノリン)オキシ)フェニル)-3-(フェニルメチル)-2-イミダゾリジノン	$C_{27}H_{25}N_3O_4$	455.18	456

10

20

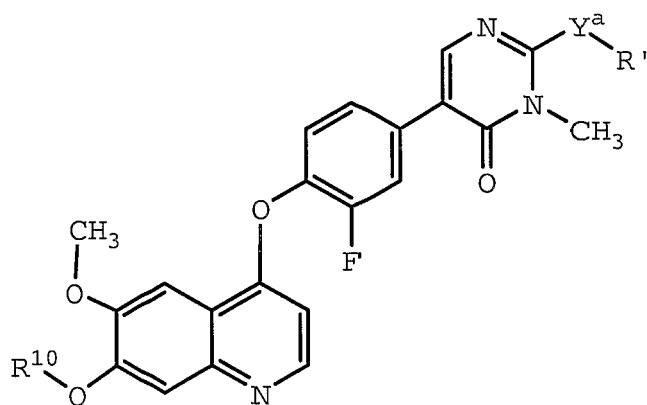
【0448】

本発明に含まれる他の化合物を下記表6-8に示す。

【0449】

【表 7】

表 6

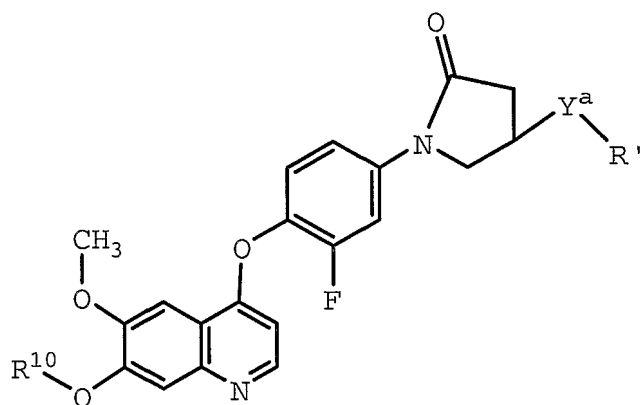


番号	R ¹⁰	Y ^a	R'
91.	メトキシ	NH	
92.	メトキシ		フェニル
93.	メトキシ		フェニル
94.	メトキシ		フェニル
95.	メトキシ	NH	
96.	メトキシ	NH	
97.	メトキシ	NH	

【 0 4 5 0 】

【表 8】

表 7

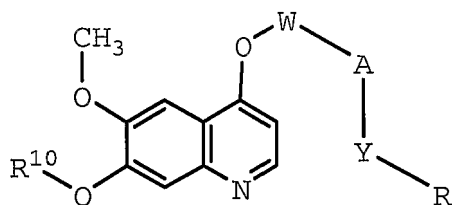


番号	R ¹⁰	Y ^a	R'
98.	メトキシ	NH	フェニル
99.	メトキシ	CH(CH ₂ OH)	フェニル

【0451】

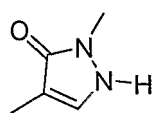
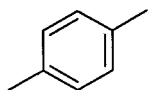
【表 9】

表 8

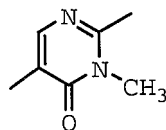
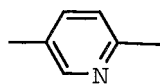


番号	R ¹⁰	W	A	Y	R
----	-----------------	---	---	---	---

100. メトキシ

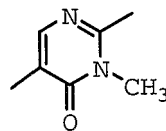
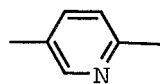
CH₂ フェニル

101. メトキシ



NH フェニル

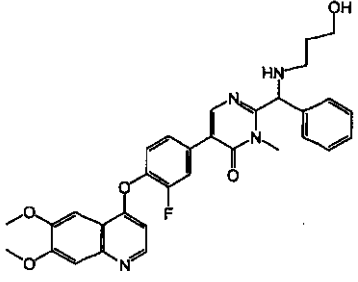
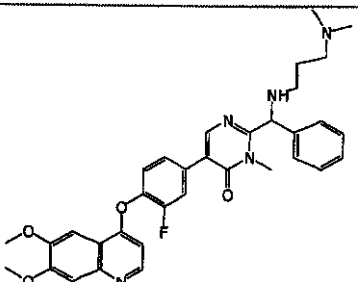
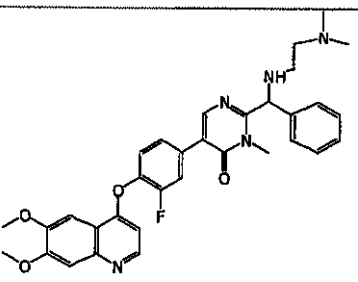
102. メトキシ

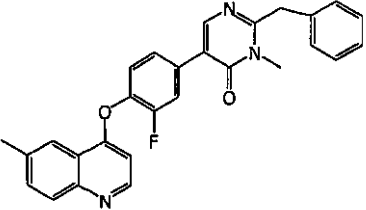
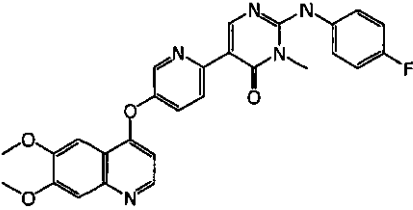
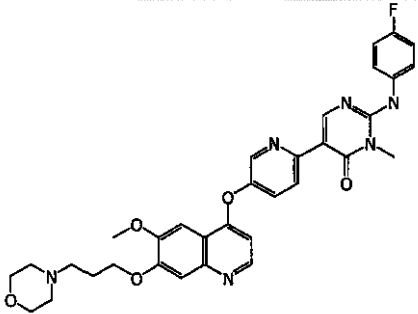
CH₂ フェニル

【0452】

【表 10】

表 9

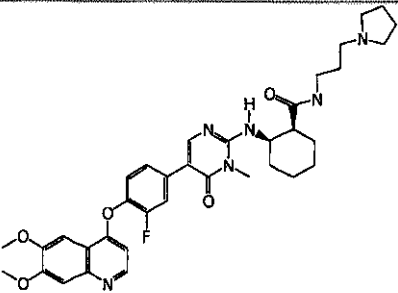
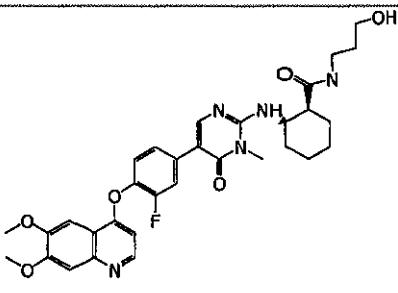
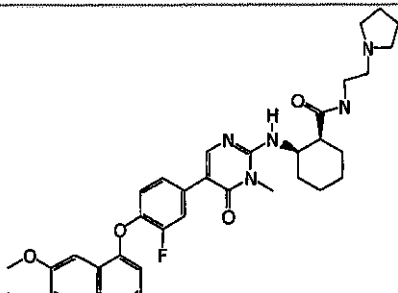
実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH+)
103	 5-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)フェニル)-3-メチル-4(3H)-ヒミジン	$C_{32}H_{31}FN_4O_5$	570	571
104	 5-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)アミノ)フェニル)-3-メチル-4(3H)-ヒミジン	$C_{34}H_{36}FN_5O_4$	597	598
105	 5-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)フェニル)-3-メチル-4(3H)-ヒミジン	$C_{33}H_{34}FN_5O_4$	583	584

実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH+)
106	 5-(3-フルオロ-4-((6-メチル-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ヒミジン	$C_{28}H_{22}FN_3O_2$	451	452
107	 5-(5-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-2-ピリジン)-2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-3-メチル-4(3H)-ヒミジン	$C_{27}H_{22}FN_5O_4$	499	500
108	 2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-3-メチル-5-(5-((6-(メチルオキシ)-7-((3-(4-モルホリニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)-2-ピリジン)-4(3H)-ヒミジン	$C_{33}H_{33}FN_6O_5$	612	613

10

20

30

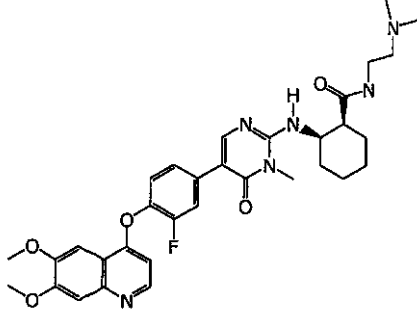
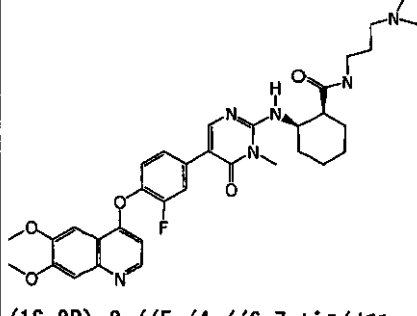
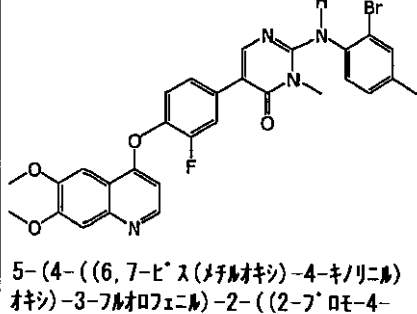
実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH ⁺)
109	 (1S, 2R)-2-((5-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-ヒミジニル)アミノ)-N-(3-(1-ヒドロキシニル)プロピル)シクロヘキサンカルボキザミト	C ₃₆ H ₄₃ F N ₆ O ₅	658	659
110	 (1S, 2R)-2-((5-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-ヒミジニル)アミノ)-N-(3-ヒドロキシプロピル)シクロヘキサンカルボキザミト	C ₃₂ H ₃₆ F N ₅ O ₆	605	606
111	 (1S, 2R)-2-((5-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-ヒミジニル)アミノ)-N-(2-(1-ヒドロキシニル)エチル)シクロヘキサンカルボキザミト	C ₃₅ H ₄₁ F N ₆ O ₅	644	645

10

20

30

40

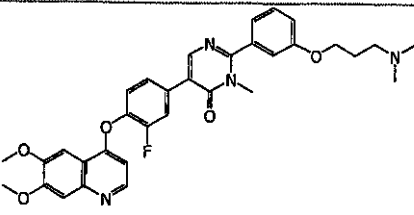
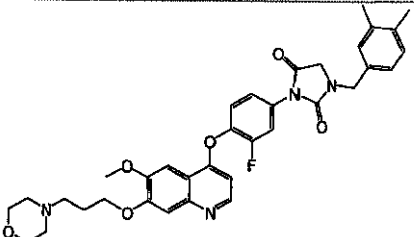
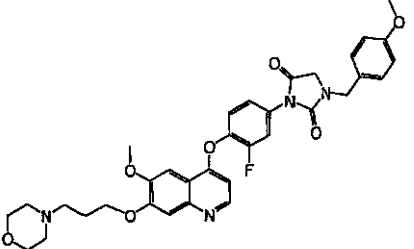
実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH ⁺)
112	 (1S, 2R)-2-((5-(4-((6, 7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-2-ヒミジニル)アミノ)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)シクロヘキサナカルボキサミド	C ₃₃ H ₃₉ F N ₆ O ₅	618	619
113	 (1S, 2R)-2-((5-(4-((6, 7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-2-ヒミジニル)アミノ)-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)シクロヘキサナカルボキサミド	C ₃₄ H ₄₁ F N ₆ O ₅	632	633
114	 5-(4-((6, 7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-((2-ブロモ-4-メチルフェニル)アミノ)-3-メチル-4(3H)-ヒミジニル	C ₂₉ H ₂₄ Br F N ₄ O ₄	591	592

10

20

30

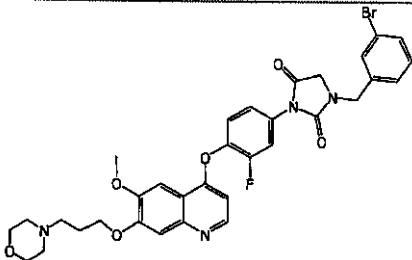
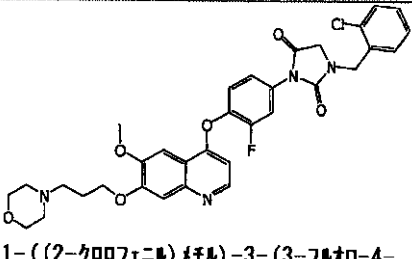
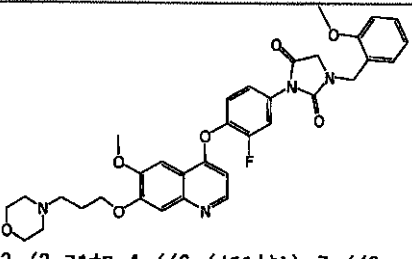
40

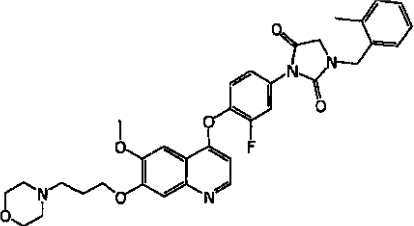
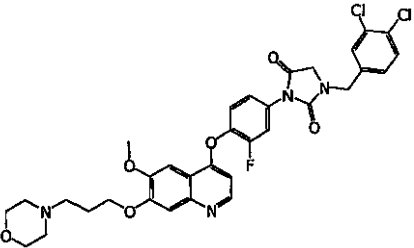
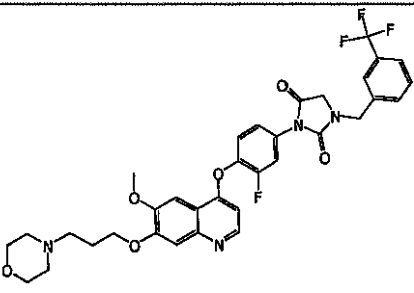
実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH+)
115	 5-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-(3-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)オキシ)フェニル)-3-メチル-4-(3H)-ヒミジン	$C_{33}H_{33}FN_4O_5$	584	585
116	 1-((3,4-ジメチルフェニル)メチル)-3-(3-フルオロ-4-((6-(メトキシ)-7-((3-(4-モルホリニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン	$C_{35}H_{37}FN_4O_6$	628	629
117	 3-(3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-((3-(4-モルホリニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-1-((4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)-2,4-イミダゾリジンジオン	$C_{34}H_{35}FN_4O_7$	630	631

10

20

30

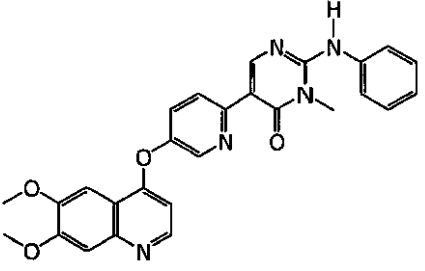
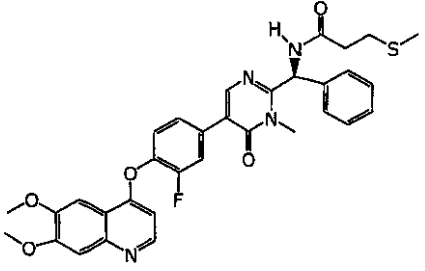
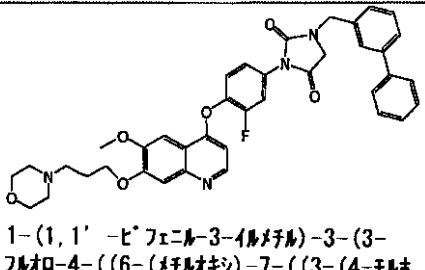
実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH+)
118	 1-((3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-((3-(4-モルホリニル)フenantリル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2,4-イミダゾリジン-5-オン	$C_{33}H_{32}BrFN_4O_6$	679	680
119	 1-((2-クロロフェニル)メチル)-3-(3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-((3-(4-モルホリニル)フenantリル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2,4-イミダゾリジン-5-オン	$C_{33}H_{32}ClFN_4O_6$	634	635
120	 3-(3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-((3-(4-モルホリニル)フenantリル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-1-((3-(メチルオキシ)フェニル)メチル)-2,4-イミダゾリジン-5-オン	$C_{34}H_{35}FN_4O_7$	630	631

実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH+)
121	 3-(3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-((3-(4-モルホリニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-1-(3-メチルフェニル)メチル)-2,4-イミダゾリジンジオン	$C_{34}H_{35}F N_4 O_6$	614	615
122	 1-((3,4-ジクロロフェニル)メチル)-3-(3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-((3-(4-モルホリニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2,4-イミダゾリジンジオン	$C_{33}H_{31}Cl_2 F N_4 O_6$	669	670
123	 3-(3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-((3-(4-モルホリニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)-2,4-イミダゾリジンジオン	$C_{34}H_{32}F_4 N_4 O_6$	668	669

10

20

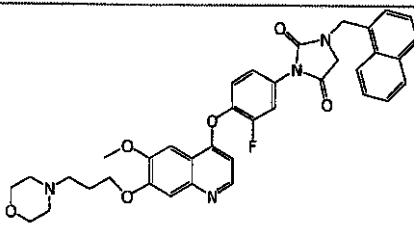
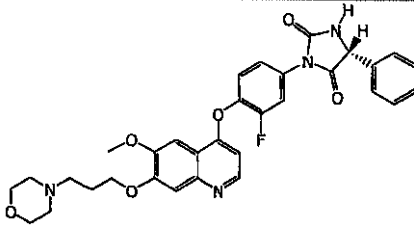
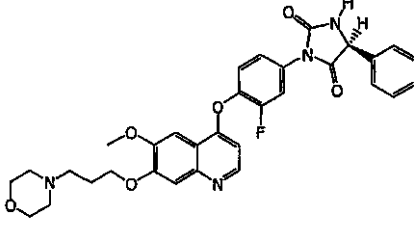
30

実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH ⁺)
124	 5-(5-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリン)オキシ)-2-ヒスジニル)-3-メチル-2-(フェニルアミノ)-4(3H)-ヒスリミジン	C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₄	481	482
125	 N-((S)-5-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリン)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-ヒスリミジニル)(フェニル)メチル)-3-(メチルチオ)プロパミド	C ₃₃ H ₃₁ F N ₄ O ₅ S	614	615
126	 1-(1,1'-ビス(フェニル)-3-イルメチル)-3-(3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-((3-(4-モルホリニル)プロピル)オキシ)-4-キノリン)オキシ)フェニル)-2,4-イミダゾリジン	C ₃₉ H ₃₇ F N ₄ O ₆	676	677

10

20

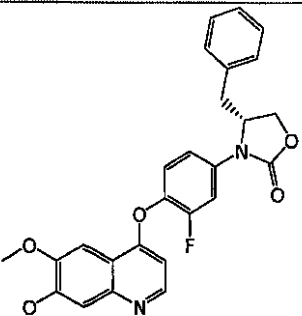
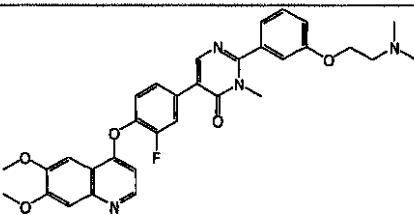
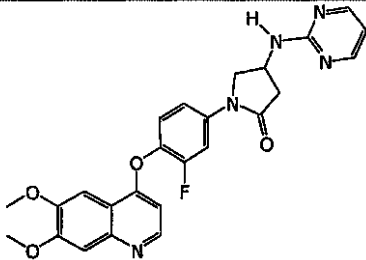
30

実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH+)
127	 3-(3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-((3-(4-メチルホリニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-1-(1-ナフタレニルメチル)-2,4-イミダゾピリジンジオン	$C_{37}H_{35}FN_4O_6$	650	651
128	 (5R)-3-(3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-((3-(4-メチルホリニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-5-フェニル-2,4-イミダゾピリジンジオン	$C_{32}H_{31}FN_4O_6$	586	587
129	 (5S)-3-(3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-((3-(4-メチルホリニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-5-フェニル-2,4-イミダゾピリジンジオン	$C_{32}H_{31}FN_4O_6$	586	587

10

20

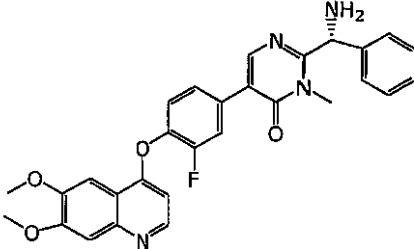
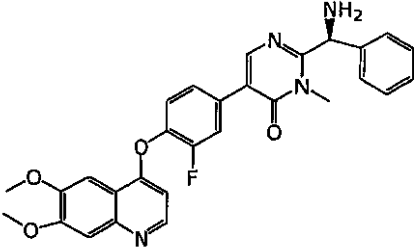
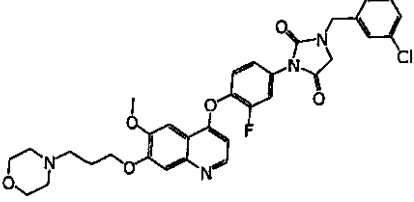
30

実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH ⁺)
130	 (4R)-3-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-4-(フェニルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン	C ₂₇ H ₂₃ F N ₂ O ₅	473	474
131	 5-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-(3-((2-(ジメチルアミノ)エチル)オキシ)フェニル)-3-メチル-4(3H)-ピリミジン-2-オン	C ₃₂ H ₃₁ F N ₄ O ₅	570	571
132	 1-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-4-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-2-ピロリジン-1-オン	C ₂₅ H ₂₂ F N ₅ O ₄	475	476

10

20

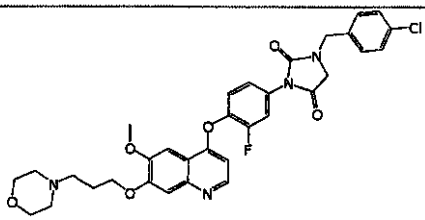
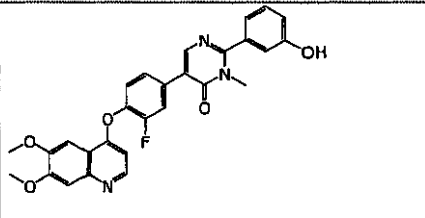
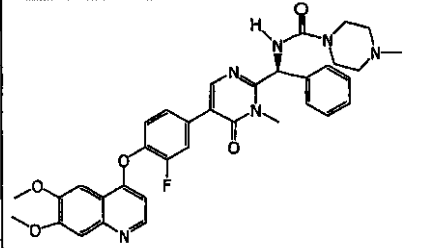
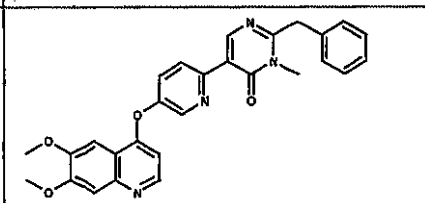
30

実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH+)
133	 2-((R)-アミノ(フェニル)メチル)-5-(4-(6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-4(3H)-ヒミジンオン	$C_{29}H_{25}FN_4O_4$	512	513
134	 2-((S)-アミノ(フェニル)メチル)-5-(4-(6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-メチル-4(3H)-ヒミジンオン	$C_{29}H_{25}FN_4O_4$	512	513
135	 1-((3-クロロフェニル)メチル)-3-(3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-((3-(4-モルホリニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2,4-イミダゾリジン-5(1H)-オン	$C_{33}H_{32}ClF_2N_4O_6$	634	635

10

20

30

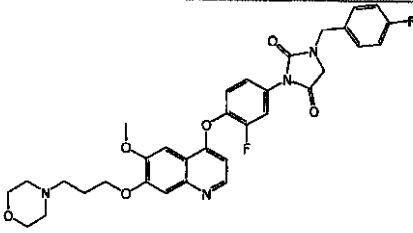
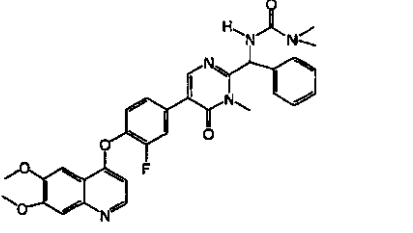
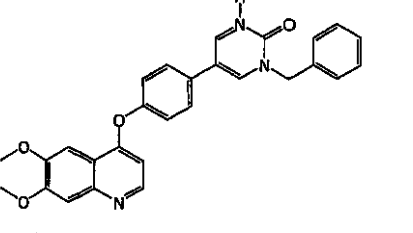
実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH ⁺)
136	 1-((4-クロロフェニル)メチル)-3-(3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-((3-(4-メチルピリニル)フﾟロピﾟル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-2,4-イミダゾリジンシﾟオン	$C_{33}H_{32}ClF N_4O_6$	634	635
137	 5-(4-((6,7-ヒﾟス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-(3-ヒﾟロキシフェニル)-3-メチル-4(3H)-ヒﾟリミジﾟン	$C_{28}H_{22}F N_3O_5$	499	500
138	 N-(5-(4-((6,7-ヒﾟス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジﾟヒﾟロ-2-ヒﾟリミジﾟニル)(フェニル)メチル)-4-メチル-1-ヒﾟペリジﾟンカルボキサミド	$C_{35}H_{35}F N_6O_5$	638	639
139	 5-(5-((6,7-ヒﾟス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-2-ヒﾟリジﾟニル)-3-メチル-2-(フェニルメチル)-4(3H)-ヒﾟリミジﾟン	$C_{28}H_{24}N_4O_4$	480	481

10

20

30

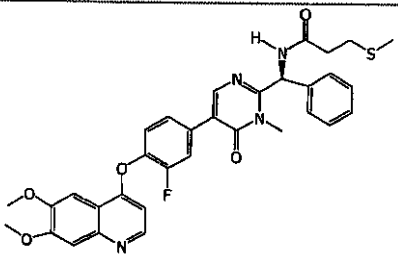
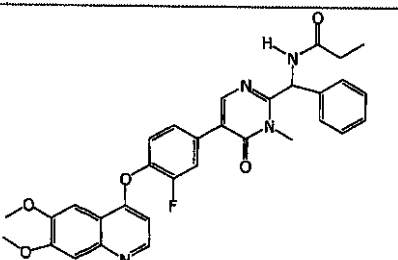
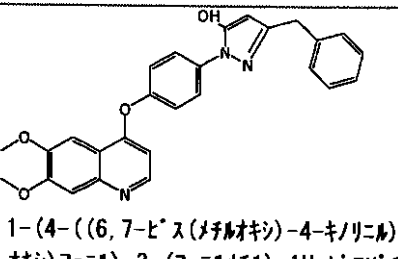
40

実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH ⁺)
140	 3-(3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-((3-(4-メチルホリニル)プロピル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-1-((4-フルオロフェニル)メチル)-2,4-イミダゾリジンシオン	$C_{33}H_{32}F_2N_4O_6$	618	619
141	 N'-((5-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-ピリミジニル)(フェニル)メチル)-N,N-ジメチルウレア	$C_{32}H_{30}F N_5 O_5$	583	584
142	 5-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-1-(フェニルメチル)-2(1H)-ピリミジン	$C_{28}H_{23}N_3O_4$	465	466

10

20

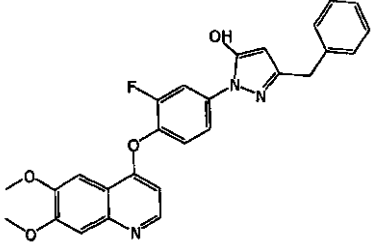
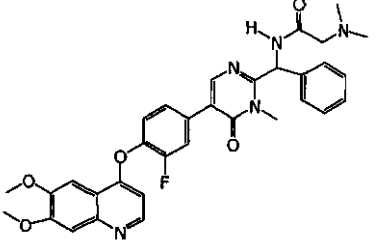
30

実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH ⁺)
143	 N-((5-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-ヒミジニル)(フェニル)メチル)-3-(メチルチオ)プロパミド	$C_{33}H_{31}FN_4O_5S$	614	615
144	 N-((5-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-ヒミジニル)(フェニル)メチル)プロパミド	$C_{32}H_{29}FN_4O_5$	568	569
145	 1-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-3-(フェニルメチル)-1H-ピロゾール-5-オール	$C_{27}H_{23}N_3O_4$	453	454

10

20

30

実施例	構造	分子式	分子量	MS (MH ⁺)
146	 1-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリン)オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(フェニルメチル)-1H-イミダゾール-5-オール	C ₂₇ H ₂₂ F N ₃ O ₄	471	472
147	 N-1-((5-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリン)オキシ)-3-フルオロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-2-ヒミジンル)(フェニル)メチル)-N-2-N-2-ジメチルグリシンアミド	C ₃₃ H ₃₂ F N ₅ O ₅	597	598

10

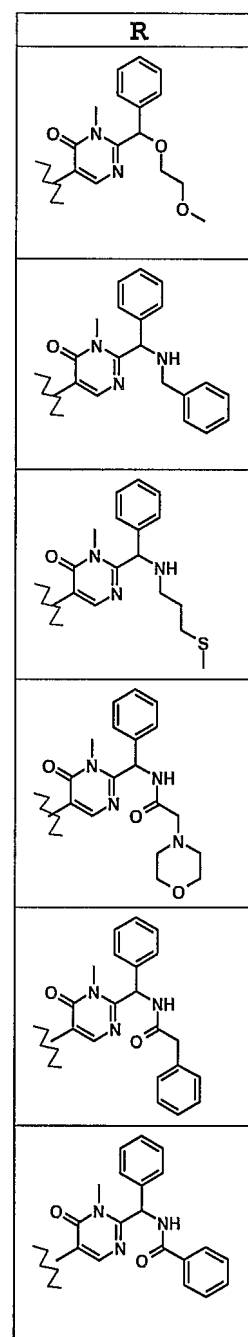
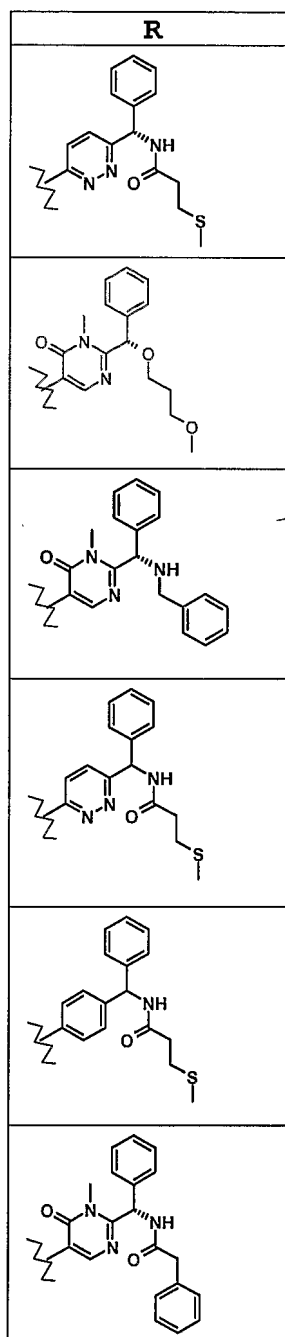
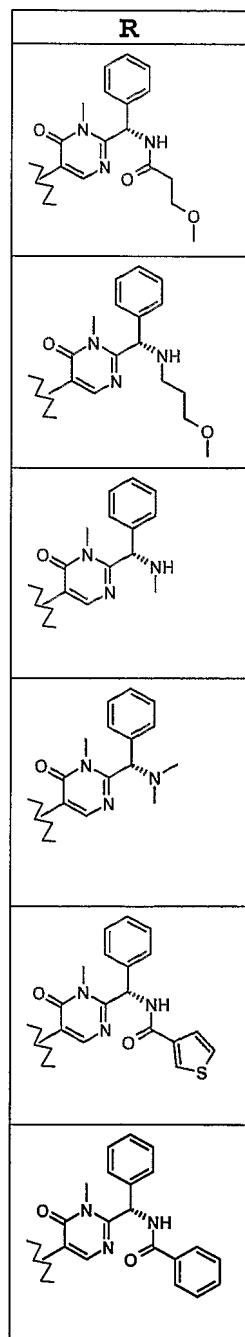
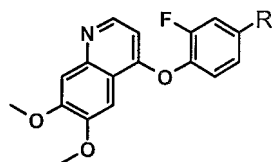
20

【0453】

以下の追加の化合物は、当業者に公知の手順によって合成することができる。

【0454】

【化 7 2】

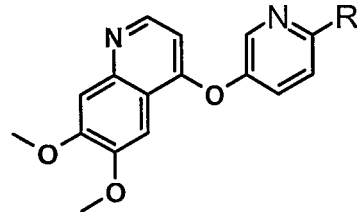
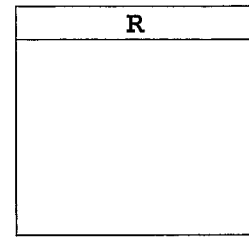
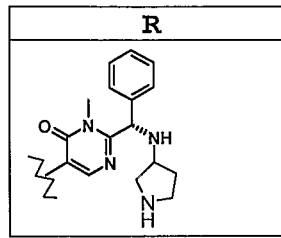
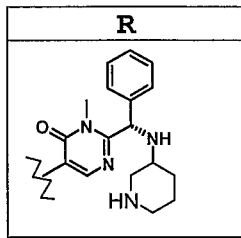


10

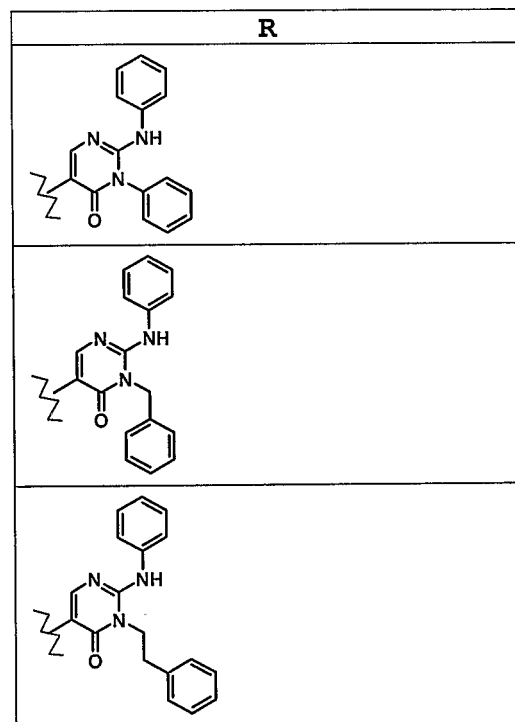
20

30

40



10



20

30

【0455】

式 I から V の化合物の薬理学的諸特性は構造変化とともに変わるが、一般に式 I から V の化合物が有する活性はインビボで実証することができる。本発明の化合物の薬理学的諸特性は、幾つかの薬理学的インビトロアッセイによって確認することができる。以下に例示する薬理学的アッセイを本発明による化合物及びその塩を用いて実施した。本発明の化合物は、 $2\text{ }\mu\text{M}$ 未満の用量で c-Met キナーゼを阻害した。

40

【0456】

生物学的試験

HGF に関係する活性の阻害剤としての本発明の化合物の効力は以下の通りである。

【0457】

c-Met 受容体アッセイ

c-Met キナーゼドメインのクローニング、発現及び精製

c-Met の残基 1058-1365 (c-Met キナーゼドメイン) を包含する PCR 産物を、Human Liver QuickClone (商標) cDNA (Invitrogen) から順方向プライマー 5'-ATTGACGGATCCATGCTAAA
TCCAGAGCTGGTCCAGGCA-3' (配列番号 1) と逆方向プライマー 5'

50

- A C A A C A G A A T T C A A T A C G G A G C G A C A C A T T T T A C G T T - 3
 ' (配列番号2) とを用いて生成する。PCR産物を (マルチクローニング部位のすぐ上
 流に日本住血吸虫 (S. japonicum) グルタチオンS-トランスフェラーゼの
 遺伝子を含む) 改変 pFastBac1 発現ベクターに標準の分子生物学的技術によって
 クローン化する。GST-c-Met キナーゼドメイン融合 (GST-Met) 遺伝子を
 BacToBac (商標) システム (Invitrogen) によって完全長バキュロウ
 イルスDNAに転移させる。High5細胞を組換えバキュロウイルスに27℃で72時
 間感染させる。感染細胞を遠心分離によって収集し、ペレットを-80℃で保存する。ペ
 レットを緩衝剤A (50mM HEPES、pH8.0、0.25M NaCl、10m
 M 2-メルカプトエタノール、10% (w/v) グリセリン、0.5% (v/v) プロ
 テアーゼ阻害剤カクテル (Sigma P8340) に再懸濁させ、4℃で均一に攪拌し
 、細胞を微量溶液操作 (マイクロフルイディクス) によって10,000psi (70M
 Pa) で粉砕する。生成した溶解物を50,000×gで4℃で90分間遠心分離し、上
 清をグルタチオンセファロース (商標) 4B (Amersham) 10mLにバッチ法に
 よって吸着させる。スラリーを4℃で終夜軽く揺動させる。グルタチオン樹脂を遠心分離
 によって収集し、バッチ法によって緩衝剤A 40mLで3回洗浄する。グルタチオン樹脂
 を緩衝剤B (0.1M NaClに調節し、プロテアーゼ阻害剤のない緩衝剤A) で3
 回洗浄する。25mM還元型グルタチオンを含む緩衝剤Bで、タンパク質を溶出させる。
 溶出画分をSDS-PAGEによって分析し、<10mL (約10mg/mL総タンパク
 質量) に濃縮する。濃縮タンパク質をSuperdex (商標) 200 (Amersham) 20
 サイズ排除クロマトグラフィーによって緩衝剤C (25mM Tris、pH7.5
 、0.1M NaCl、10mM 2-メルカプトエタノール、10%グリセリン) を用
 いて分離させる。各画分をSDS-PAGEによって分析し、適切な画分をプールし、約
 1mg/mLに濃縮する。タンパク質を等分し、-80℃で保存する。

【0458】

バキュロウイルス細胞からのヒトGST-cMETの別の精製

バキュロウイルス細胞を溶解緩衝剤 (50mM HEPES、pH8.0、0.25M
 NaCl、5mMメルカプトエタノール、10%グリセリン+Complete Pr
 otease Inhibitor (Roche (#10019600)、1錠/緩衝剤
 50mL) 5x (体積/重量) を用いて破壊する。溶解細胞懸濁液をBeckman超遠
 心Ti45ローターによって100,000×g (29,300rpm) で1時間遠心分
 離する。上清をAmersham Biosciences製グルタチオンセファロース
 4B (#27-4574-01) 10mlと一緒にインキュベートする。インキュベー
 ションを低温室 (約8℃) で終夜実施する。樹脂及び上清を適切な大きさの使い捨てカラム
 に注ぎ、流出する上清を収集した。樹脂を溶解緩衝剤10カラム体積 (100mL) で洗
 浄する。GST-cMETを10mMグルタチオン (Sigma #G-4251) 溶解
 緩衝剤溶液45mLによって溶出させる。溶出物 (elution) を15mL画分とし
 て収集する。溶出画分の一定分量をSDS PAGE (12%トリスグリシゲル、In
 v it r o g e n、#E C 6 0 0 5 B O X) 上で泳動させる。ゲルを0.25%クーマシ
 ーブルー染色によって染色する。GST-cMETを含む画分をVivaspin 20
 mL Concentrator (#VS2002、10,000MWカットオフ) によっ
 て最終体積2.0ml未満に濃縮する。濃縮GST-cMET溶液を、25mM Tris、
 pH7.5、100mM NaCl、10mMメルカプトエタノール、10%グリセ
 リンで平衡にしたSuperdex 75 16/60カラム (Amersham Bi
 o s c i e n c e s # 1 7 - 1 0 6 8 - 0 1) にかける。上記緩衝剤を無勾配で流して
 GST-cMETを溶出させ、溶出物 (eluent) を1.0mL画分で収集する。O
 D₂₈₀の読みが大きい画分は、別の12%トリスグリシゲル上を泳動させる。GST
 -cMETを含むピークチューブ (peak tube) をプールし、上記カラム緩衝剤
 をブランク緩衝剤として用いてOD₂₈₀を読み取る。

【0459】

10

20

30

40

50

精製 GST-cMET を以下のものと一緒に室温で 3 時間インキュベートすることによってリン酸化する。

【0460】

最終濃度

a) 100 mM ATP (Sigma #A7699) 25 mM

b) 1.0 M MgCl₂ (Sigma #M-0250) 100 mM

c) 200 mM オルトバナジン酸ナトリウム (Sigma #S-6508) 15 mM

d) 1.0 M Tris-HCl、pH 7.00 (社内) 50 mM 10

e) H₂O

f) GST-cMET 0.2-0.5 mg/mL

【0461】

インキュベーション後、溶液を Vivaspin 20 mL Concentrator によって体積 2.00 mL 未満に濃縮する。上で使用した再平衡後の同じ Superdex 75 16/60 カラムに溶液を流す。GST-cMET を上述したように溶出させる。クロマトグラムの最初の溶出ピークに対応する溶出画分を、上記のように 12% トリスグリシンゲル上で泳動させて、GST-cMET を含む画分を特定する。画分をプールし、カラム緩衝剤をブランクとして用いて OD₂₈₀ を読み取る。

【0462】

20

キナーゼ反応緩衝剤を以下の通り調製する。

【0463】

【表 11】

1 L 当たり			
60 mM HEPES pH 7.4	1 M 原液	16.7 X	60 mL
50 mM NaCl	5 M 原液	100 X	10 mL
20 mM MgCl ₂	1 M 原液	50 X	20 mL
5 mM MnCl ₂	1 M 原液	200 X	5 mL

30

【0464】

アッセイを実施するときには、新たに以下のものを添加する。

【0465】

【表 12】

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

【0466】

40

HTRF 緩衝剤は以下のものを含む。

【0467】

50 mM Tris-HCl (pH 7.5)、100 mM NaCl、0.1 % BSA、0.05 % Tween 20、5 mM EDTA

SA-APC (PJ25S Phycolink Streptavidin-All ophycocyanin Conjugate、Prozyme Inc.) 及び Eu-PT66 (Eu-W1024 標識抗ホスホロチロシン (phosphotyrosine) 抗体 PT66、AD0069、Lot 168465、Perkin-Elmer Inc.) を新たに添加して以下の最終濃度にする。

0.1 nM 最終 Eu-PT66

50

11 nM 最終 SA-APC

【0468】

方法：

1. GST-cMet (P) 酵素を以下の通りキナーゼ緩衝剤で希釈する。

8 nM GST-cMet (P) 使用溶液 (working solution) (7.32 μ M から 8 nM、915 X、10 μ L から 9.15 mL) を調製する。96 ウェル透明プレート [Costar # 3365] において、11 カラムに 100 μ L 添加し、1 カラムにキナーゼ反応緩衝剤のみ 100 μ L を添加する。

【0469】

2. アッセイプレート調製

Biomek FX を用いて、8 nM GST-cMet (P) 酵素 10 μ L、キナーゼ反応緩衝剤 48.4 μ L、化合物 (DMSO 溶液) 1.6 μ L (出発濃度 10 mM、1 mM 及び 0.1 mM、逐次希釈 1:3 から 10 試験点まで) を 96 ウェル costar 透明プレート [Costar # 3365] に移し、数回混合する。次いで、プレートを室温で 30 分間インキュベートする。

【0470】

3. ガストリンと ATP のキナーゼ反応緩衝剤使用溶液を以下の通り調製する。

4 μ M ガストリンと 16 μ M ATP の使用溶液を調製する。

【0471】

【表 13】

10 mL 当たり

ガストリン 4 μ M 原液	(500 μ M から 4 μ M に、125 X)	80 μ L
ATP 16 μ M 原液	(1000 μ M から 16 μ M に、62.5 X)	160 μ L

【0472】

Biomek FX を用いて ATP 20 μ L 及び ガストリン 使用溶液を アッセイプレートに添加して、反応を開始し、プレートを室温で 1 時間インキュベートする。

【0473】

4. 1 時間の最後に反応生成物 5 μ L をブランクプレート [Costar # 3356] 中の HTRF 緩衝剤 80 μ L に移し、30 分のインキュベーション後、Discover で読み取る。

【0474】

アッセイ条件の要約：

K_M ATP *	—	6 μ M
[ATP]	—	4 μ M
K_M ガストリン / p (EY)	—	3.8 μ M
[ガストリン]	—	1 μ M
[酵素]	—	1 nM

種々の酵素の K_M ATP、 K_M ガストリンを HTRF / ^{33} P 標識及び HTRF 方法によって求めた。

【0475】

実施例 1-3、6、8-31、33-37、37b、37d、37f、37h-37j、37o-37p、37s-37v、37x-37z、37ab-37ah、39-43、43a-43i、43k-43n、45-47、49、51-52、55-56、60、63-64、66-69、71-73、75、78-81、83 及び 86 は、IC₅₀ 値が 0.5 μ M 未満の活性を示した。

【0476】

c-Met 細胞を用いた自己リン酸化アッセイ

ヒト PC3 及び マウス CT26 細胞は ATCC から利用可能である。これらの細胞を、

RPMI 1640、ペニシリン／ストレプトマイシン／グルタミン（1X）及び5% FBSを含む増殖培地中で培養した。培地中 2×10^4 個の細胞を96ウェルプレートのウェル毎に蒔き、37℃で終夜インキュベートした。増殖培地を基本培地（basic medium）（DMEM 低グルコース+0.1 BSA、120 μ L／ウェル）で37℃で16時間置換することによって、細胞を血清不足とした。化合物（1mM及び0.2mM）の100% DMSO溶液を96ウェルプレート上で3333倍段階希釈（1：3）し、カラム1から11までDMSOで1：3希釈した（カラム6及び12は化合物を含まない。）化合物試料（2.4 μ L／ウェル）を、96ウェルプレート中で基本培地（240 μ L）で希釈した。細胞を基本培地（GIBCO、DMEM 11885-076）で1回洗浄し、次いで化合物溶液を添加した（100 μ L）。細胞を37℃で1時間インキュベートした。CHO-HGF（7.5 μ L）の（2mg/mL）溶液を基本培地30mLで希釈して、最終濃度500ng/mLとした。このHGF含有培地（120 μ L）を96ウェルプレートに移した。化合物（1.2 μ L）をHGF含有培地に添加し、十分混合した。培地／HGF／化合物の混合物（100 μ L）を細胞に添加し（最終HGF濃度10

— 250ng/mL）、次いで37℃で10分間インキュベートした。1% Triton X-100、50mM Tris pH8.0、100mM NaCl、プロテアーゼ阻害剤（Sigma、#P-8340）200 μ L、Rocheプロテアーゼ阻害剤（Complete、#1-697-498）2錠、ホスファターゼ阻害剤I I（Sigma、#P-5726）200 μ L及び（PBS 900 μ L、300mM NaVO₃ 100 μ L、H₂O₂（30%原液）6 μ Lを含み、室温で15分間攪拌した）バナジン酸ナトリウム溶液（90 μ L）を含む細胞溶解物緩衝剤（20mL）を調製した。細胞を氷冷1X PBS（GIBCO、#14190-136）で1回洗浄し、次いで溶解緩衝剤（60 μ L）を添加し、細胞を氷上で20分間インキュベートした。20

【0477】

IGENアッセイを以下の通り実施した。すなわち、Dynabeads M-280 ストレプトアビジンビーズをビオチン化抗ヒトHGF-R（100 μ g/mL抗ヒト-HGF-R（R&D system、BAF527又はBAF328）240 μ L+ビーズ（IGEN #10029+5.4 μ L緩衝剤-PBS／1%BSA／0.1%Tween20）360 μ Lと一緒に室温で30分間回転させてプレインキュベートした。抗体ビーズ（25 μ L）を96ウェルプレートに移した。細胞溶解物溶液（25 μ L）を移して添加し、プレートを室温で1時間振とうした。抗ホスホチロシン4G10（Upstate 05-321）（抗体19.7 μ L+1X PBS 6mL）（12.5 μ L）を各ウェルに添加し、次いで室温で1時間インキュベートした。抗マウスIgG OR1-Tag（ORIGEN #110087）（抗体24 μ L+緩衝剤6mL）（12.5 μ L）を各ウェルに添加し、次いで室温で30分間インキュベートした。1X PBS（175 μ L）を各ウェルに添加し、電気化学発光をIGEN M8によって読み取った。生データをXLFit中の4パラメータ一致式を用いて分析した。次いで、IC₅₀値をGrafitソフトウェアによって求める。実施例1、6、8-10、13、15、17、20-22、28、30、35-37、37s、37u、37y、37ab、37ac-37ae、37ah、43c、43f、64、67、73、75、78及び80は、PC3細胞においてIC₅₀値が1.0 μ M未満の活性を示した。実施例1、6、9-10、13、15、17、20-22、28、30、35-37、37s、37u、37y、37ac-37ae、37ah、43c、43f、64、67、73、75及び80は、CT26細胞においてIC₅₀値が1.0 μ M未満の活性を示した。40

【0478】

HUVEC増殖アッセイ

ヒトさい静脈内皮細胞を、ドナーのプールから収集された凍結保存細胞としてClonetics, Inc. から購入する。継代1の細胞を解凍し、EBM-2完全培地に継代2又は3まで増殖させる。細胞をトリプシン処理し、DMEM+10%FBS+抗生物質で洗浄し、1000rpmで10分間遠心分離する。細胞を遠心分離する前に、少量を採50

取して細胞をカウントする。遠心分離後、培地を廃棄し、細胞を適切な体積のDMEM+10%FBS+抗生物質に再懸濁させて、 3×10^5 細胞/mLの濃度にする。さらに細胞を数えて細胞濃度を確認する。細胞をDMEM+10%FBS+抗生物質で 3×10^4 細胞/mLに希釈し、細胞100 μ Lを96ウェルプレートに添加する。細胞を37℃で22時間インキュベートする。

【0479】

インキュベーション期間終了前に、希釈化合物を調製する。5点の5倍段階希釈物を、DMSOを用いて所望の最終濃度の400倍の濃度で調製する。各希釈化合物2.5 μ LをDMEM+10%FBS+抗生物質の合計1mLでさらに希釈する(400 $\times$ 希釈)。0.25%DMSOを含む培地も0 μ M化合物試料用に調製する。22時間目に培地を細胞から除去し、各希釈化合物100 μ Lを添加する。細胞を37℃で2-3時間インキュベートする。

10

【0480】

化合物のプレインキュベーション期間中に、増殖因子を適切な濃度に希釈する。濃度50、10、2、0.4、0.08及び0ng/mLのVEGF又はbFGFを含むDMEM+10%FBS+抗生物質の溶液を調製する。化合物で処理する細胞の場合には、各10 μ Lを細胞に添加する(最終体積110 μ L)ので、最終濃度50ng/mL又は20ng/mL用のそれぞれ550ng/mLのVEGF溶液又は220ng/mLのbFGF溶液を調製する。化合物添加後の適切な時間に増殖因子を添加する。VEGFをプレート1セットに添加し、bFGFを別のプレート1セットに添加する。増殖因子対照曲線用に、プレート1及び2のウェルB4-G6上の培地を、濃度の異なる(50-0ng/mL)VEGF又はbFGFを含む培地で置換する。細胞を37℃でさらに72時間インキュベートする。

20

【0481】

72時間のインキュベーション期間終了時に培地を除去し、細胞をPBSで2回洗浄する。PBSで2回洗浄した後、プレートを静かにたたいて過剰のPBSを除去し、細胞を-70℃で少なくとも30分間置く。細胞を解凍し、CyQuant蛍光色素(Molecular Probes C-7026)を用いて製造者の推奨に従って分析する。Victor/Wallac 1420ワークステーションを用いて485nm/530nm(励起/発光)においてプレートを読み取る。生データを収集し、XLFit中の4パラメーター一致式を用いて分析する。次いでIC₅₀値を求める。

30

【0482】

ラット角膜新生血管新生マイクロポケットモデル

生存中の状況：体重約250gのメスのスプレーグドローラットを5つの投与群の1つに無作為化した。ビヒクル又は化合物を用いた前処理を手術の24時間前に経口投与し、さらに7日間1日に1回続けた。手術当日、ラットに(酸素+5%イソフルオラン2.5リットル/分を供給した)イソフルオランガス室中で一時的に麻酔をかけた。次いでotoscopeを動物の口内に配置して声帯を可視化した。先端を丸めたワイヤーを声帯の間に進め、気管内テフロンチューブの配置用ガイドとした(Small Parts Inc. TFE-standard Wall R-SWTT-18)。従量式人工呼吸器(Harvard Apparatus, Inc. Model 683)を気管内チューブに接続して酸素と3%イソフルオランの混合物を送った。麻酔が十分効いた後に、ひげを短く切り、眼の領域と眼をベタジン石けんで軽く洗浄し、無菌食塩水でリンスした。角膜を1、2滴のプロパラカインHCl眼局所麻酔液(0.5%)(Bausch and Lomb Pharmaceuticals, Tampa FL)でかん注した。次いで、ラットを解剖顕微鏡下に配置し、角膜表面に焦点を合わせた。ダイヤモンドナイフを用いて角膜の正中線上を垂直に切開した。微細なはさみを用いてポケットを作製して間質の結合組織層を分離し、角膜縁方向に穴を開けた。ポケット先端と角膜縁の距離は約1.5mmであった。ポケットを形成した後に、浸漬したニトロセルロースディスクフィルター(Gelman Sciences, Ann Arbor MI

40

50

．)をポケットの縁部の下に挿入した。この外科的処置を両眼に実施した。rHu-bFGFに浸漬したディスクを右眼に入れ、rHu-VEGFに浸漬したディスクを左眼に入れた。ビヒクルに浸漬したディスクを両眼に入れた。辺縁血管から所望の距離の位置にディスクを押し込んだ。眼用抗生物質軟膏剤を眼に塗布して、乾燥及び感染を防止した。7日後、ラットをCO₂窒息によって安楽死させ、両眼を摘出した。眼の網膜半球に開口部を設けて固定しやすくし、眼をホルマリンに終夜浸漬した。

【0483】

屠殺後の状況：固定液中で24時間後、目的とする角膜領域を、微細なかん子及びかみそりの刃を用いて眼から摘出した。網膜半球を切り取り、水晶体を抜き取り、廃棄した。角膜の半球体(dome)を二分し、余分な角膜を切り取った。次いで、虹彩、結膜及び付随する辺縁の腺を慎重に切除した。最後に、ディスク、角膜縁及び新血管新生全域を含む3×3mmの正方形を切り取った。

【0484】

全体画像記録：角膜検体を、Nikon SMZ-U立体顕微鏡(A. G. Heinz)に取り付けられたSony Catseye DKC5000カメラ(A. G. Heinz, Irvine CA)を用いてデジタル撮影した。角膜を蒸留水に浸し、約5.0直径倍率(diameters magnification)で透照して撮影した。

【0485】

画像解析：切り取り後、取り付けた角膜全体から収集したデジタル顕微鏡写真を用いて数値指標を作成し、Metamorph画像解析システム(Universal Imaging Corporation, West Chester PA)による画像解析に使用した。3つの測定値、すなわち、角膜縁からのディスク配置距離、ディスク配置距離の中間点における2.0mmの垂線を横断する血管数及びいき値化によって決定される血管の拡散域の割合を測定した。

【0486】

一般処方：

0.1%BSAのPBSビヒクル溶液：BSA 0.025gを無菌1×リン酸緩衝食塩水25.0mLに添加し、完全に溶解するまで静かに振とうし、0.2μMでろ過した。個々の試料1.0mLを25個の使い捨てバイアルに等分し、使用するまで-20℃で保存した。rHu-bFGFディスクの場合には、この0.1%BSA溶液のバイアルを室温で解凍した。解凍後、100mM DTT原液10μLを1ml BSAバイアルに添加して、0.1%BSA中のDTTの最終濃度を1mMにした。

【0487】

rHu-VEGF希釈物：ディスク移植手術の前に、上記0.1%BSAビヒクル23.8μLを10μg rHu-VEGF凍結乾燥バイアルに添加して、最終濃度を10μMにした。

【0488】

rHu-bFGF：原液濃度180ng/μL：R&D rHu-bFGF：上記適切なビヒクル139μLを25μgバイアル凍結乾燥バイアルに添加。[180ng/μL]原液バイアル13.3μL、及びビヒクル26.6μLを添加して最終濃度を3.75μM濃度にする。

【0489】

ニトロセルロースディスク調製：20ゲージ針の先端を正方形に切断し、エメリー研磨紙で斜角をつけて穴を開けた。次いで、この先端を使用して約0.5mm直径のディスクをニトロセルロースろ紙シート(Gelman Sciences)から切り取った。次いで、調製したディスクを0.1%BSAのPBSビヒクル溶液、10μM rHu-VEGF(R&D Systems, Minneapolis, MN)又は3.75μM rHu-bFGF(R&D Systems, Minneapolis, MN)のいずれかの溶液を含むエッペンドルフ微量遠心管に入れ、使用前に45-60分間浸

10

20

30

40

50

漬した。各ニトロセルロースフィルターディスクは、溶液約0.1 μLを吸収する。

【0490】

ラットマイクロポケットアッセイにおいては、本発明の化合物は50 mg/kg/日未満の用量で血管新生を阻害する。

【0491】

腫瘍モデル

A431細胞(ATCC)を培養増殖させ、収集し、5-8週齢のメスのヌードマウス(CD1 nu/nu、Charles River Labs)(n=5-15)に皮下注射する。経口胃管栄養法による後続の化合物投与(10-200 mpk/回)は、腫瘍細胞投与後0日から29日のいつでも開始され、一般に、実験期間1日に1回又は2回続けられる。腫瘍成長の進行を3次元カリパス測定によって追跡し、時間の関数として記録する。初期統計解析を、反復測定による分散分析(RMANOVA)と、それに続く多重比較のためのシェフェの事後検定によって実施する。ビヒクル単体(Oraplus、pH2.0)を負の対照とする。本発明の化合物は150 mpk未満の用量で活性である。

【0492】

腫瘍モデル

ヒト神経こう腫腫瘍細胞(U87MG細胞、ATCC)を培養増殖させ、収集し、5-8週齢のメスのヌードマウス(CD1 nu/nu、Charles River Labs)(n=10)に皮下注射する。経口胃管栄養法又はIPによる後続の化合物投与(10-100 mpk/回)は、腫瘍細胞投与後0日から29日のいつでも開始され、一般に、実験期間1日に1回又は2回続けられる。腫瘍成長の進行を3次元カリパス測定によって追跡し、時間の関数として記録する。初期統計解析を、反復測定による分散分析(RMANOVA)と、それに続く多重比較のためのシェフェの事後検定によって実施する。ビヒクル単体(captisolなど)を負の対照とする。本発明の化合物は150 mpkで活性である。

【0493】

ヒト胃腺癌腫瘍細胞(MKN45細胞、ATCC)を培養増殖させ、収集し、5-8週齢のメスのヌードマウス(CD1 nu/nu、Charles River Labs)(n=10)に皮下注射する。経口胃管栄養法又はIPによる後続の化合物投与(10-100 mpk/回)は、腫瘍細胞投与後0日から29日のいつでも開始され、一般に、実験期間1日に1回又は2回続けられる。腫瘍成長の進行を3次元カリパス測定によって追跡し、時間の関数として記録する。初期統計解析を、反復測定による分散分析(RMANOVA)と、それに続く多重比較のためのシェフェの事後検定によって実施する。ビヒクル単体(captisolなど)を負の対照とする。本発明の化合物は150 mpkで活性である。

【0494】

処方

式IからVの活性化合物と、1種類以上の無毒の、薬剤として許容される担体及び/又は希釈剤及び/又はアジュバント(本明細書では「担体」材料と総称する。)とを含み、他の活性成分を必要に応じて含む薬剤組成物の一クラスも本発明に包含される。本発明の活性化合物は、任意の適切な経路によって、好ましくはかかる経路に適合した薬剤組成物の形で、かつ意図する治療に有効な用量で、投与することができる。本発明の化合物及び組成物は、例えば、薬剤として許容される従来の担体、アジュバント及びビヒクルを含む単位用量製剤として、経口、粘膜、局所、直腸投与することができ、吸入スプレーなどによって肺投与することができ、又は血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、胸骨内を含めて非経口(parentally)投与することができ、注入技術によって投与することができる。

【0495】

本発明の薬剤的に活性な化合物は、ヒト及び他の哺乳動物を含めて、患者に投与する薬

剤を製造するために、従来の薬学方法に従って加工することができる。

【0496】

経口投与の場合には、本薬剤組成物を、例えば、錠剤、カプセル剤、懸濁液剤又は液剤とすることができる。本薬剤組成物は、活性成分の特定量を含む単位用量の形で好ましくは調製される。かかる単位用量の例は錠剤又はカプセル剤である。例えば、錠剤又はカプセル剤は、活性成分を約1から2000mg、好ましくは約1から500mg含むことができる。ヒト又は他の哺乳動物に適切な1日量は、患者の症状や他の要因に応じて広範に変わり得るが、やはり常法によって決定することができる。

【0497】

投与する化合物の量並びに本発明の化合物及び／又は組成物を用いて症状を治療する投与計画は、対象の年齢、体重、性別及び健康状態、疾患のタイプ、疾患の重症度、投与経路及び頻度並びに使用する個々の化合物を含めて種々の要因に応じて決まる。したがって、投与計画は、広範に変わり得るが、常法に従い標準方法によって決定することができる。約0.01から500mg/kg、好ましくは約0.01から約50mg/kg、より好ましくは約0.01及び約30mg/kg体重の1日量が適切となり得る。1日量は1日当たり1から4回投与することができる。

【0498】

治療のため、本発明の活性化合物を、通常は、示した投与経路に適切な1種類以上のアジュバントと組み合わせる。経口投与の場合には、本化合物を、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカンカルボン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸及び硫酸のナトリウム及びカルシウム塩、ゼラチン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン及び／又はポリビニルアルコールと混合することができ、次いで都合良く投与するために錠剤化又はカプセル化することができる。かかるカプセル剤又は錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中に活性化合物が分散されていてもよい制御放出製剤を含むことができる。

【0499】

乾せんや他の皮膚症状の場合には、本発明の化合物の局所用製剤を患部に1日2回から4回塗布することが好ましいことがある。

【0500】

局所投与に適切な剤形としては、皮膚への浸透に適切な液体又は半液体製剤（例えば、リニメント剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム剤又はペースト剤）、眼、耳又は鼻への投与に適切な滴薬などが挙げられる。本発明の化合物の活性成分の適切な局所投与量は0.1mgから150mgであり、1日1回から4回、好ましくは1回又は2回投与される。局所投与の場合、活性成分は、製剤の0.001%から10%w/w、例えば1重量%から2重量%とすることができる。活性成分は、10%w/wとすることもできるが、好ましくは製剤の5%w/w以下であり、より好ましくは0.1%から1%である。

【0501】

活性成分は、軟膏剤として処方するときには、パラフィン又は水溶性軟膏基剤と一緒に使用することができる。或いは、活性成分は、水中油型クリーム基剤と一緒にクリーム剤として処方することができる。必要に応じて、クリーム基剤の水相は、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、グリセリン、ポリエチレングリコール、これらの混合物などの多価アルコールの少なくとも30%w/wを含むことができる。局所製剤は、望ましくは、活性成分を皮膚又は他の患部を通して吸収又は浸透し易くする化合物を含むことができる。かかる皮膚浸透促進剤の例としては、DMSO及び関係する類似体が挙げられる。

【0502】

本発明の化合物は、経皮装置によって投与することもできる。経皮投与は、貯蔵・多孔質膜タイプ又は固体マトリックスタイプのパッチを用いて実施することが好ましい。どちらの場合も、活性剤は、貯蔵部又はマイクロカプセルから膜を経由して、レシピエントの

10

20

30

40

50

皮膚又は粘膜と接触している活性剤浸透性接着剤中に連続して送達される。活性剤が皮膚を通して吸収される場合には、制御された所定流量の活性剤がレシピエントに投与される。マイクロカプセルの場合には、封入剤は膜としても機能し得る。

【0503】

本発明のエマルジョン剤の油相は、公知成分から公知の方法で構成することができる。油相は単に乳化剤しか含まなくてもよいが、少なくとも1種類の乳化剤と、脂肪、油又は脂肪と油の両方との混合物を含むこともできる。親水性乳化剤は、安定剤として作用する親油性乳化剤と一緒に含まれることが好ましい。油と脂肪の両方を含むことも好ましい。全体として、安定剤を含む乳化剤も安定剤を含まない乳化剤もいわゆる乳化ロウを形成し、このロウは油及び脂肪と一緒に、クリーム製剤の油分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を構成する。本発明の製剤に使用するのに適切な乳化剤及びエマルジョン安定剤としては、Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリン単体若しくはワックスとの組み合わせ、当分野で周知の他の材料などが挙げられる。

10

【0504】

薬剤エマルジョン製剤に使用される可能性がある大部分の油に対する本活性化合物の溶解性は極めて低いので、本製剤に適切な油又は脂肪は、所望の表面特性が得られるかどうかに基づいて選択される。したがって、クリーム剤は、好ましくは、チューブ又は他の容器から漏れないように適切な粘ちゅう性を有し、脂じみておらず、非汚染性であり、洗浄可能な製品とすべきである。ジイソアジペート、ステアリン酸イソセチル、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、分枝鎖エステルの混合物など、直鎖又は分枝鎖の一塩基性又は二塩基性のアルキルエステルを使用することができる。これらのアルキルエステルは、必要な諸特性に応じて、単独で、又は組み合わせて、使用することができる。或いは、白色軟質パラフィン及び／又は流動パラフィン又は他の鉱物油などの高融点脂質を使用することができる。

20

【0505】

眼への局所投与に適切な製剤としては、適切な担体中に、特に活性成分用の水系溶媒中に、活性成分が溶解又は懸濁した点眼薬も含まれる。活性成分は、かかる製剤中に好ましくは0.5から20%、有利には0.5から10%、特に約1.5% w/wの濃度で存在する。

30

【0506】

非経口投与製剤は、水性又は非水性の等張性無菌注射溶液又は懸濁液の形とすることができる。これらの溶液及び懸濁液は、経口投与製剤用に挙げた担体若しくは希釈剤の1種類以上を用いて、又は他の適切な分散剤若しくは湿潤剤及び懸濁剤を用いて、無菌粉末若しくは顆粒から調製することができる。本化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、コーン油、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントゴム及び／又は種々の緩衝剤に溶解させることができる。他のアジュバント及び投与形態も薬剤技術では周知である。活性成分は、食塩水、デキストロース若しくは水を含めた適切な担体又はシクロデキストリン（すなわち、C a p t i s o l）、共溶媒可溶化（すなわち、プロピレングリコール）若しくはミセル可溶化（すなわち、Tween 80）と一緒に組成物として注射投与することもできる。

40

【0507】

無菌注射用製剤は、無毒の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒の無菌注射液又は懸濁液、例えば1, 3-ブタンジオール溶液とすることもできる。使用可能な許容されるビヒクル及び溶媒は、水、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液である。また、無菌不揮発性油は、溶媒又は懸濁媒体として従来使用されている。この目的で、合成モノ又はジグリセリドを含めてあらゆる無刺激性不揮発性油を使用することができる。また、オレイン酸などの脂肪酸も注射用製剤に使用することができる。

50

【0508】

肺投与の場合には、薬剤組成物は、乾燥粉末エアゾール剤を含めて、エアゾール剤の形で、又は吸入器を用いて投与することができる。

【0509】

薬物の直腸投与用坐剤は、常温では固体であるが、直腸温度では液体であり、したがって直腸内で溶融して薬物を放出する、カカオ脂、ポリエチレングリコールなどの適切な非刺激性賦形剤と薬物を混合することによって調製することができる。

【0510】

本薬剤組成物は、滅菌などの従来の製薬操作に供することができ、及び／又は防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤などの従来のアジュバントを含むことができる。さらに、錠剤及び丸剤は、腸溶コーティングによって調製することができる。かかる組成物は、湿潤剤、甘味剤、香味料、芳香剤などのアジュバントを含むこともできる。

10

【0511】

上記は、本発明の単なる説明であり、開示した化合物に本発明を限定するものではない。当業者に明白な変形形態及び変更形態も、添付した特許請求の範囲に規定される本発明の範囲及び本質に包含されるものとする。

【0512】

当業者は、本発明の基本的特徴を上記説明から容易に確認することができ、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、本発明を種々変更及び改変して多様な用途及び条件に適合させることができる。

20

【0513】

本発明の化合物を本発明に従って投与するときには、容認できない毒性効果は予想されない。

【0514】

全ての上記参考文献、特許、出願及び刊行物を、本明細書に記載した如く、参照によりその全体を援用する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/042935

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4709 C07D401/12 C07D401/14 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/018430 A1 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA, JAPAN) 4 March 2004 (2004-03-04) claims; compounds 12, 167-171, 256-275, 328-331, 336-350, 428-435	1-50
X	WRIGHT, STEPHEN W. ET AL: "Anilinoquinazoline Inhibitors of Fructose 1,6-Bisphosphatase Bind at a Novel Allosteric Site: Synthesis, In Vitro Characterization, and X-ray Crystallography" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 45(18), 3865-3877 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2002, XP002379969 tables 1-6 -/-	1-50
☒ 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 doubt 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 "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 May 2006		01/06/2006
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 Gavriliu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/US2005/042935

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OKUSHIMA, HIROMI ET AL: "A new class of cardiotonics. Structure-activity relationships of pyridazinones and pharmacological properties of MCI-154" XP002381474 retrieved from STN Database accession no. 1993:93799 compounds with rn 145917-30-2 abstract & RESEARCH AND DEVELOPMENT REVIEW - MITSUBISHI KASEI CORPORATION, 6(2), 36-45 CODEN: MKCREV; ISSN: 0913-6045, 1992,	1-50
X	OKUSHIMA, HIROMI ET AL: "A novel class of cardiotonics. Synthesis and pharmacological properties of [4-(substituted-amino)phenyl]pyridazinones and related derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 30(7), 1157-61 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1987, XP002379970 compound 11 table 1	1-50
X	STECK, EDGAR A. ET AL: "Pyridazines. VI. 6 Substituted 3(2H)pyridazinones" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, 11(5), 755-61 CODEN: JHTCAD; ISSN: 0022-152X, 1974, XP002379971 compound with rn: 54558-17-7	1-50
X	WO 2004/037784 A2 (IRM LLC, BERMUDA) 6 May 2004 (2004-05-06) see benzenesulfonamide, 4-[4-[4-chloro-3-(4-quinolinylloxy)phenyl]2- -oxo-1-pyrrolidinyl]	1-50
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OMAR, M. T. ET AL: "Synthesis of some new 4-substituted anilinoquinolines of expected biological activity" XP002381475 retrieved from STN Database accession no. 1999:458494 compounds with rn: 218620-15-6, 218620-17-8, 218620-19-0, 218620-07-6, 218620-10-1, 218620-13-4, abstract -/--	1-50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/042935

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& EGYPTIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, VOLUME DATE 1997, 38(4-6), 261-269 CODEN: EJPSBZ; ISSN: 0301-5068, 1998, -----	
X	ABADI, A. H. ET AL: "4,6-Disubstituted 3-cyano-2(1H)-imino- or -oxopyridines. New antineoplastic agents with high selectivity towards leukemia cell lines" ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM, GERMANY), 331(10), 319-324 CODEN: ARPMAS; ISSN: 0365-6233, 1998, XP002379972 compounds 3a-f, 4a-f, 5a-f the whole document -----	1-50
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KAMEL, M. M. ET AL: "New 4-substituted phenoxyquinolines of possible antimicrobial activity" XP002381476 retrieved from STN Database accession no. 1998:702453 compounds with rn: 21999-54-9, 244608-81-9, 244608-82-0, 219999-50-5, 219999-51-6, 219999-53-8 abstract & EGYPTIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, VOLUME DATE 1997, 38(1-3), 61-69 CODEN: EJPSBZ; ISSN: 0301-5068, 1998, -----	1-50
X	WO 2004/030672 A (MERCK PATENT GMBH; BARNICKEL, GERHARD; EGGENWEILER, HANS-MICHAEL; EIER) 15 April 2004 (2004-04-15) compound with rn: 405932-33-4; claims -----	1-50
X	EP 1 411 046 A (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA) 21 April 2004 (2004-04-21) page 1, line 5 - page 5, line 30; claims; examples -----	1-50
X	WO 01/21594 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; MORTLOCK, ANDREW, AUSTEN; KEEN) 29 March 2001 (2001-03-29) page 123, line 15 - page 130, line 130; claims; examples -----	1-50

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/US2005/042935

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/080377 A1 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA, JAPAN) 1 September 2005 (2005-09-01) compounds with rn: 863785-18-6, 863785-19-7, 863785-20-0, 863785-24-4, 863784-04-7, 863784-05-8, 863784-58-1, 863784-87-6, 863784-88-7, 863785-23-3, 863785-25-5, 863785-29-9, 863785-32-4, 863786-57-6, 863786-63-4, 666731-81-3, 666731-90-4, 863785-21-1, 863785-22-2, 863785-26-6, 863785-27-7, 863785-30-2, 863785-31-3, 863785-33-5, 863785-34-6, 863785-35-7, 863785-36-8, 863785-34-6 863785-34-6, 863785-35-7, 863785-36-8, 863785-37-9, 863785-38-0, 863785-39-1, 863785-41-5, 863785-42-6, 863785-44-8, 863785-45-9, 863785-46-0, 863785-47-1, 863786-64-5, 863786-10-1, 863786-11-2, 863786-12-3, 863786-15-6 abstract	1-43
P, X	WO 2005/030140 A2 (EXELIXIS, INC., USA) 7 April 2005 (2005-04-07) compounds with rn: 849218-35-5, 849218-36-6, 849218-37-7, 849219-00-7, 84929-26-7, 849219-36-9, 849219-37-0 claims; compounds 4-6, 75, 112-116	1-43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/042935**Box 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:
Although claims 45-50 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 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:

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 any additional fee.
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.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2005 /042935

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 45-50 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.2

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim 1 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claim 1. The search of claim 1 was restricted to compounds wherein R1 has a structure as defined in Claim 13, W is a phenyl moiety, X is a heteroatom and A is a structure as defined in claims 8-12.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2005/042935

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004018430	A1	04-03-2004	AU 2003257666 A1 CN 1688549 A EP 1548008 A1	11-03-2004 26-10-2005 29-06-2005
WO 2004037784	A2	06-05-2004	AU 2003285952 A1	13-05-2004
WO 2004030672	A	15-04-2004	AU 2003255482 A1	23-04-2004
EP 1411046	A	21-04-2004	CA 2454538 A1 CN 1553899 A WO 03000660 A1 US 2004242603 A1	03-01-2003 08-12-2004 03-01-2003 02-12-2004
WO 0121594	A	29-03-2001	AU 763242 B2 AU 7432500 A BG 106491 A BR 0014133 A CA 2384282 A1 CN 1391561 A CZ 20021010 A3 EE 200200149 A EP 1218356 A1 HU 0204413 A2 JP 2003509497 T NO 20021401 A PL 354923 A1 SK 3832002 A3 TR 200200749 T2	17-07-2003 24-04-2001 29-12-2002 11-06-2002 29-03-2001 15-01-2003 12-06-2002 15-04-2003 03-07-2002 28-05-2003 11-03-2003 21-05-2002 22-03-2004 06-11-2002 21-06-2002
WO 2005080377	A1	01-09-2005	NONE	
WO 2005030140	A2	07-04-2005	AU 2004275842 A1 CA 2537812 A1	07-04-2005 07-04-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	

(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,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,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

- (74)代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真
- (74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
- (72)発明者 キム, テーソン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 0、サウザンド・オークス、ドーバー・アベニュー・1 5 8 0
- (72)発明者 ベロン, ステイーブン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 3 9、ウエルズリー、グリーンローン・アベニュー・1 4
- (72)発明者 ブツカー, シヨン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 0、サウザンド・オークス、マカフィー・コート・7 1
- (72)発明者 ダンジエロ, ノエル
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 0、サウザンド・オークス、ウオリック・アベニュー・6 5 8
- (72)発明者 ドミンゲス, セリア
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 0 0 4 6、ロス・アンジェルス、アレンウッド・ロード・8 6 0 6
- (72)発明者 フェローズ, イングリッド
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 3 7 2 0、フレズノ、イースト・スターリング・ヒル・ウェイ・1 6 0 8
- (72)発明者 リー, マシユー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 0 2、カラバサス、パーク・マヨルカ・4 4 1 6
- (72)発明者 リウ, ロンピン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 0、サウザンド・オークス、ラツシング・クリーク・プレイス・7 5 3
- (72)発明者 レインボー, エリザベス
アメリカ合衆国、カリフォルニア、ポート・ワイネメ、ウエンデイー・プレイス・2 7 1 2
- (72)発明者 ジークムント, アーロン・シー

- アメリカ合衆国、カリフォルニア・93001、ベントウーラ、マリポサ・ドライブ・311
(72)発明者 タスカー, アンドリュー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・93065、シミ・バレー、グラニット・ヒルズ・ストリート
・561
(72)発明者 シー, ニン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・91360、サウザンド・オークス、ティンバーウッド・アベ
ニュー・565
(72)発明者 チヨン, ユアン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・91320、ニューベリー・パーク、ピア・ジヤシント・53
29

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 BB08 BB09 CC14 CC25 CC28 CC29 CC34
CC41 CC52 DD04 DD06 DD12 DD14 EE01
4C084 AA24 MA02 ZB092 ZB262 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC38 BC41 BC42 BC60 BC69 BC73
GA07 GA08 GA09 GA12 GA16 MA02 MA04 NA14 ZB26 ZC75