

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-508971

(P2009-508971A)

(43) 公表日 平成21年3月5日(2009.3.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 403/06 (2006.01)</b>	C O 7 D 403/06	4 C O 6 3
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	4 C O 8 6
<b>A 6 1 K 31/404 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/404	
<b>C O 7 D 401/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/14	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-532411 (P2008-532411)	(71) 出願人	501244222
(86) (22) 出願日	平成18年9月21日 (2006. 9. 21)		ザ スクリプス リサーチ インスティテ
(85) 翻訳文提出日	平成20年5月26日 (2008. 5. 26)		ュート
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/036946		アメリカ合衆国 カリフォルニア 92
(87) 国際公開番号	W02007/038251		037, ラ ホヤ, ノース トーリー
(87) 国際公開日	平成19年4月5日 (2007. 4. 5)		パインズ ロード 10550
(31) 優先権主張番号	60/719, 474	(74) 代理人	100099623
(32) 優先日	平成17年9月22日 (2005. 9. 22)		弁理士 奥山 尚一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100096769
			弁理士 有原 幸一
		(74) 代理人	100107319
			弁理士 松島 鉄男
		(74) 代理人	100114591
			弁理士 河村 英文
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アルコキシインドリノン系プロテインキナーゼ阻害剤

## (57) 【要約】

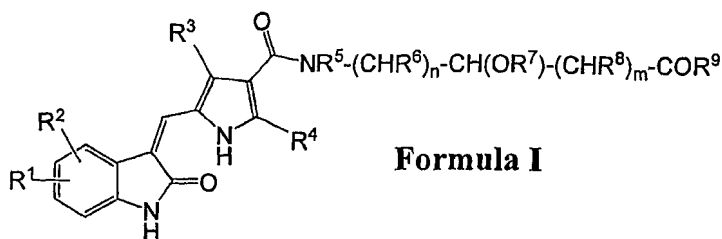
アルコキシインドリノンに基づく酸及びアミドの誘導体は、プロテインキナーゼ阻害剤として、強化された、意外の薬物特性を有し、癌などの異常なプロテインキナーゼ活性に関係する疾患の治療に有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

[ 式中、

$R^1$  は、水素、ハロ、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、(  $C_3 \sim C_8$  ) シクロアルキル、(  $C_1 \sim C_6$  ) ハロアルキル、ヒドロキシ、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルコキシ、アミノ、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルアミノ、アミド、スルホンアミド、シアノ、置換又は非置換 (  $C_6 \sim C_{10}$  ) アリールからなる群から選択され、

$R^2$  は、水素、ハロ、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、(  $C_3 \sim C_8$  ) シクロアルキル、(  $C_1 \sim C_6$  ) ハロアルキル、ヒドロキシ、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルコキシ、(  $C_2 \sim C_8$  ) アルコキシアルキル、アミノ、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルアミノ、(  $C_6 \sim C_{10}$  ) アリールアミノからなる群から選択され、

20

$R^3$  は、水素、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、(  $C_6 \sim C_{10}$  ) アリール、(  $C_5 \sim C_{10}$  ) ヘテロアリール、及びアミドからなる群から選択され、

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^8$  は、独立して、水素及び (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルからなる群から選択され、

$R^7$  は、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルであり、

$R^9$  は、ヒドロキシ、(  $C_1 \sim C_6$  ) O - アルキル、(  $C_3 \sim C_8$  ) O - シクロアルキル、及び  $NR^{10}R^{11}$  からなる群から選択され、但し、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、独立して、水素、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、(  $C_1 \sim C_6$  ) ヒドロキシアルキル、(  $C_2 \sim C_6$  ) ジヒドロキシアルキル、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルコキシ、(  $C_2 \sim C_6$  ) アルキルカルボン酸、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルホスホン酸、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルスルホン酸、(  $C_2 \sim C_6$  ) ヒドロキシアルキルカルボン酸、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルアミド、(  $C_3 \sim C_8$  ) シクロアルキル、(  $C_5 \sim C_8$  ) ヘテロシクロアルキル、(  $C_6 \sim C_8$  ) アリール、(  $C_5 \sim C_8$  ) ヘテロアリール、(  $C_3 \sim C_8$  ) シクロアルキルカルボン酸からなる群から選択されるか、又は  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、Nと共に、ヒドロキシル、ケトン、エーテル及びカルボン酸1つ以上で非置換又は置換された (  $C_5 \sim C_8$  ) 複素環を形成する、

30

$n$  は、1、2 又は 3 であり、

$m$  は、0、1 又は 2 である。]

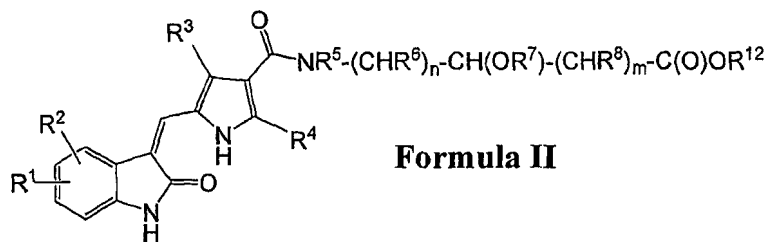
により表される化合物もしくは薬学的認容性の塩、その互変異性体、その互変異性体の薬学的認容性塩又はこれらのプロドラッグ。

40

## 【請求項 2】

式 (II) :

## 【化 2】



10

[ 式中、  
 $R^{1,2}$  は、水素、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル及び (  $C_3 \sim C_8$  ) シクロアルキルからなる群から選択される。]

により表される、請求項 1 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

## 【請求項 3】

$R^1$  及び  $R^2$  は、独立して、水素及びフッ素からなる群から選択され、

$R^3$  及び  $R^4$  は、メチルであり、

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$  及び  $R^{1,2}$  は、水素であり、

$R^7$  は、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキルであり、

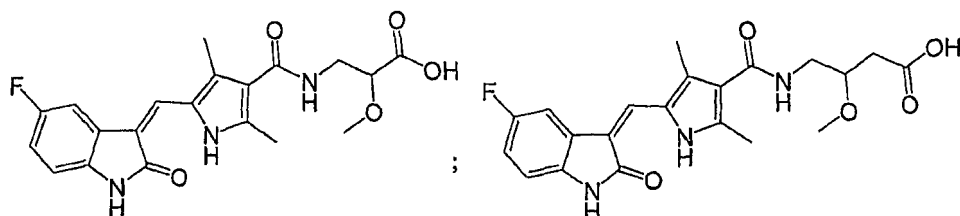
$n$  は、1 又は 2 であり、

$m$  は、0 又は 1 である、請求項 2 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

20

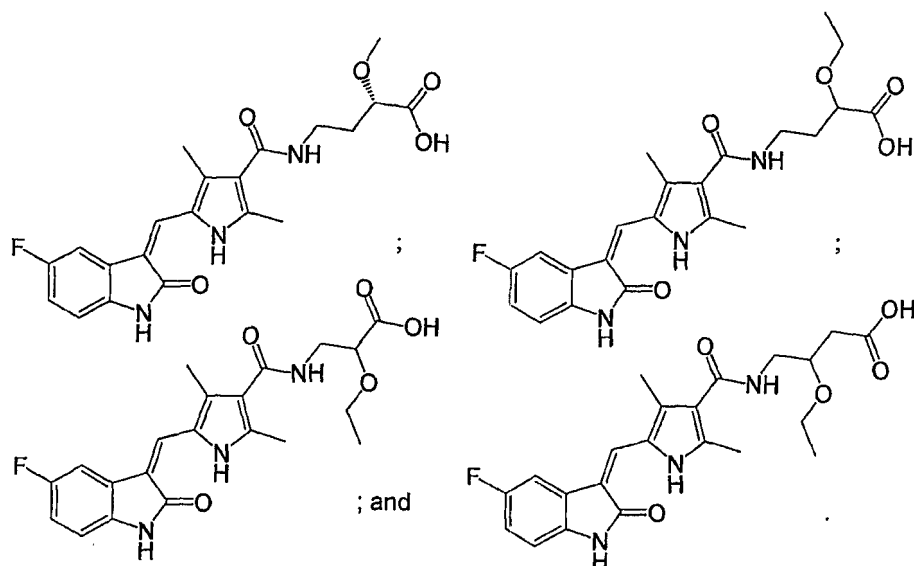
## 【請求項 4】

## 【化 3 A】



30

## 【化 3 B】



40

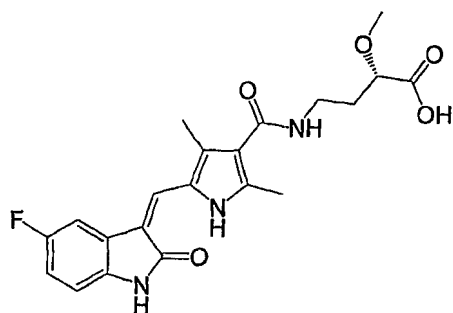
からなる群から選択される、請求項 3 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

## 【請求項 5】

50

以下の構造：

【化 4】



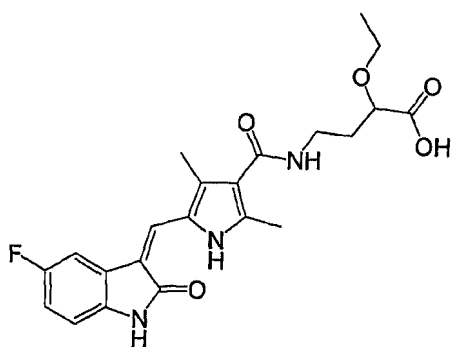
10

により表される、請求項 3 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

【請求項 6】

以下の構造：

【化 5】



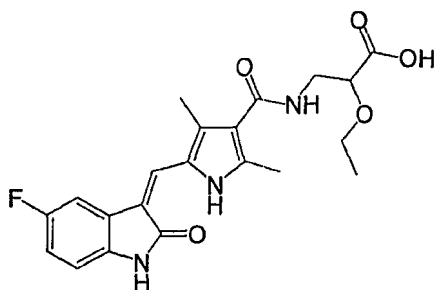
20

により表される、請求項 3 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

【請求項 7】

以下の構造：

【化 6】



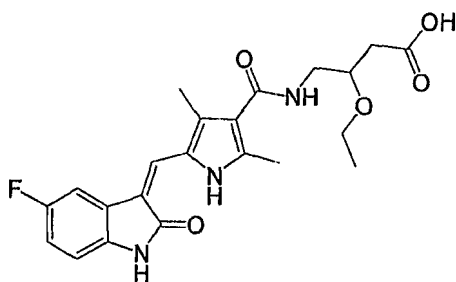
40

により表される、請求項 3 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

【請求項 8】

以下の構造：

【化 7】



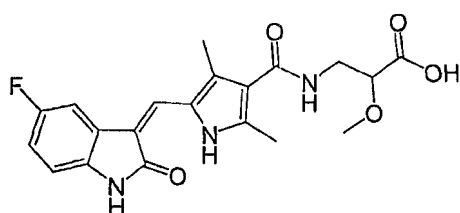
10

により表される、請求項 3 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

【請求項 9】

以下の構造：

【化 8】



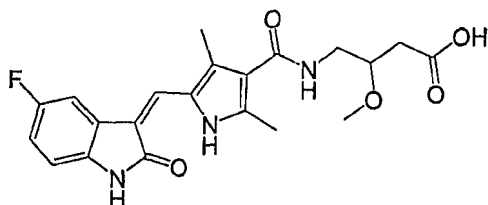
20

により表される、請求項 3 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

【請求項 10】

以下の構造：

【化 9】



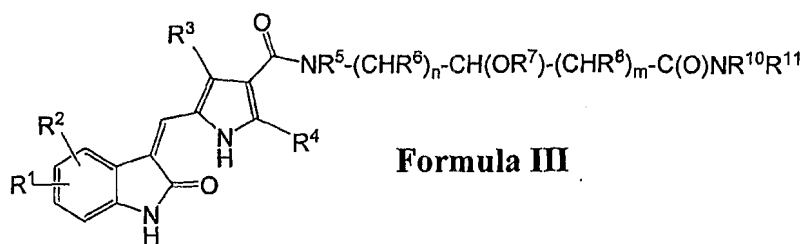
30

により表される、請求項 3 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

【請求項 11】

式 (III)：

【化 10】



40

により表される、請求項 1 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

【請求項 12】

$R^1$  及び  $R^2$  は、独立して、水素、ハロ、シアノからなる群から選択され、  
 $R^3$  は、水素、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_6 \sim C_{10}$ ) アリール、( $C_5 \sim C_{10}$ )  
 ヘテロアリール、及びアミドからなる群から選択され、  
 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^8$  は、独立して、水素及び ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルからなる群か

50

ら選択され、

$R^7$  は、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキルであり、

$n$  は、1 又は 2 であり、

$m$  は、0 又は 1 であり、

$R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$  ヒドロキシアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$  ジヒドロキシアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、 $(C_2 \sim C_6)$  アルキルカルボン酸、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキルホスホン酸、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキルスルホン酸、 $(C_2 \sim C_6)$  ヒドロキシアルキルカルボン酸、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキルアミド、 $(C_3 \sim C_8)$  シクロアルキル、 $(C_5 \sim C_8)$  ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_8)$  アリール、 $(C_5 \sim C_8)$  ヘテロアリール及び  $(C_4 \sim C_8)$  シクロアルキルカルボン酸からなる群から選択されるか、又は  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、N と共に、ヒドロシル、ケトン、エーテル及びカルボン酸 1 つ以上で非置換又は置換された  $(C_5 \sim C_8)$  複素環を形成する、請求項 9 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

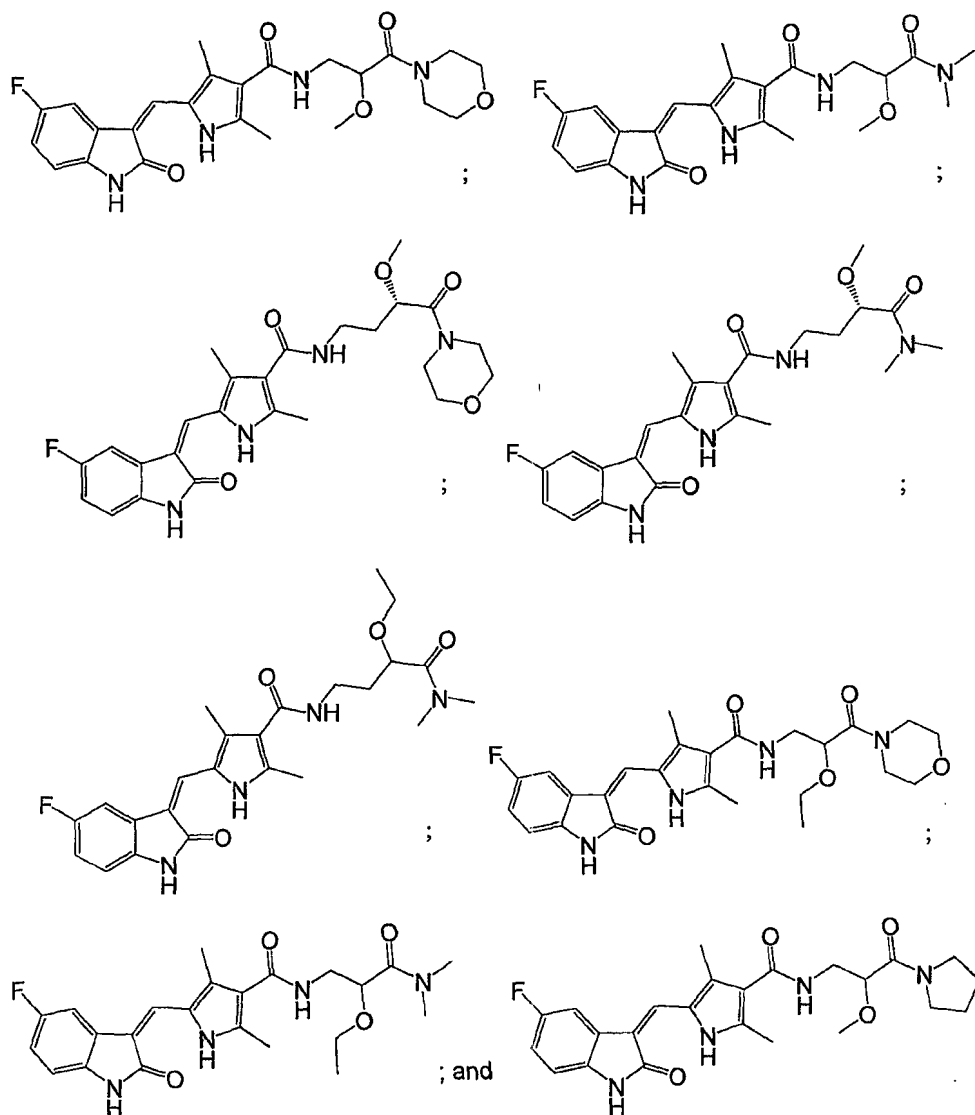
【請求項 13】

$m$  が 0 である、請求項 12 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

【請求項 14】

以下の構造：

【化 11】



により表される群から選択される、請求項 13 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロ

10

20

30

40

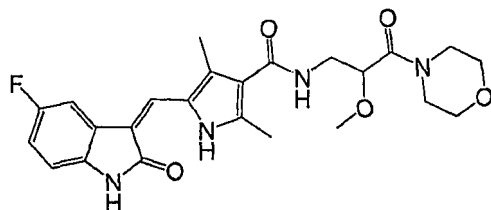
50

ドラッグ。

【請求項 15】

以下の構造：

【化 12】



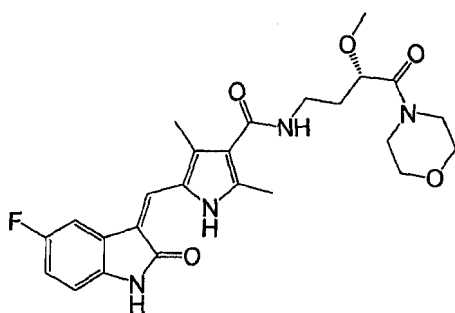
10

により表される、請求項 14 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

【請求項 16】

以下の構造：

【化 13】



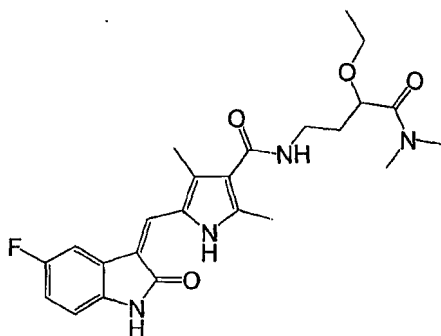
20

により表される、請求項 14 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

【請求項 17】

以下の構造：

【化 14】



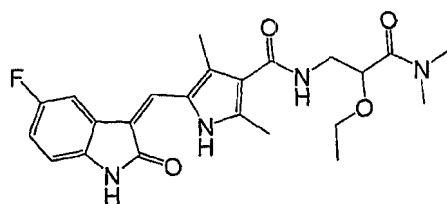
30

により表される、請求項 14 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

【請求項 18】

以下の構造：

【化 15】



40

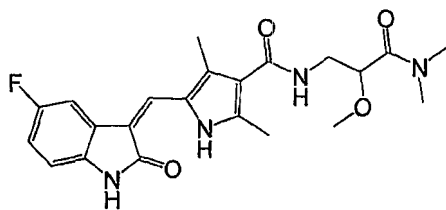
により表される、請求項 14 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

50

【請求項 19】

以下の構造：

【化 16】



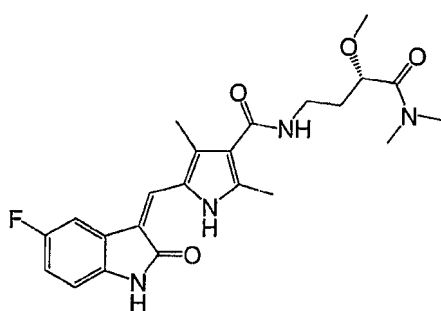
10

により表される、請求項 14 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

【請求項 20】

以下の構造：

【化 17】



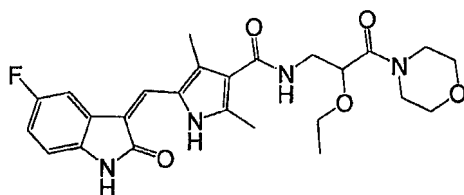
20

により表される、請求項 14 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

【請求項 21】

以下の構造：

【化 18】



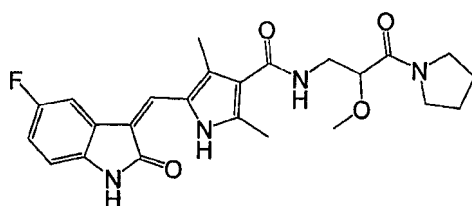
30

により表される、請求項 14 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

【請求項 22】

以下の構造：

【化 19】



40

により表される、請求項 14 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

【請求項 23】

m が 1 である、請求項 12 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

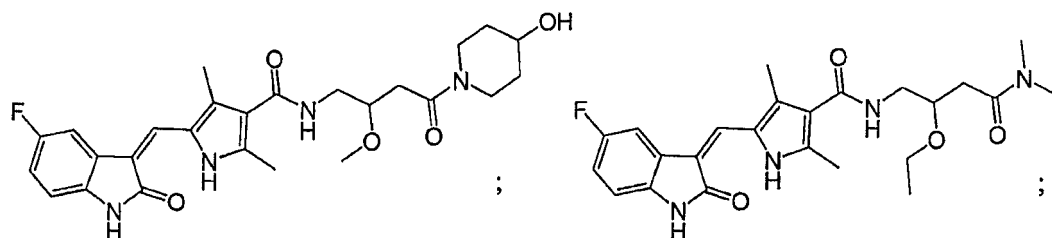
【請求項 24】

以下の構造：

50

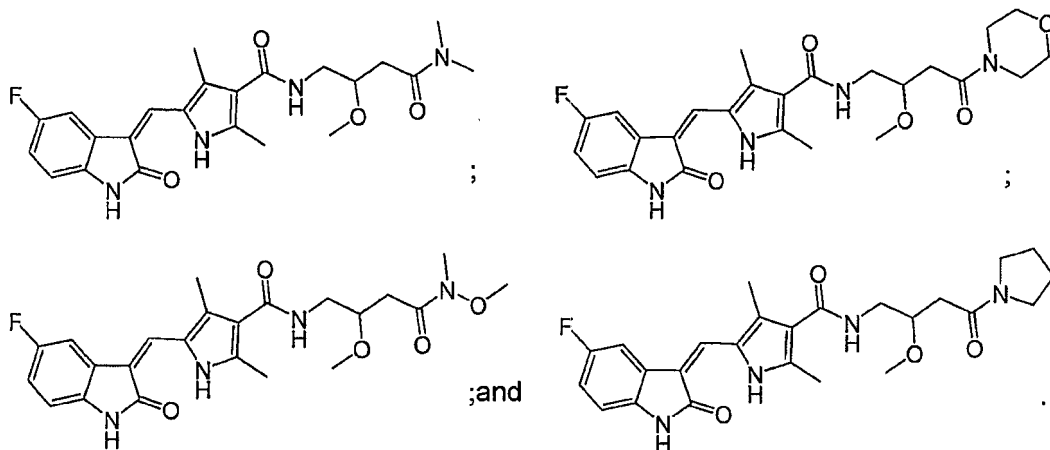


## 【化 2 0 A】



## 【化 2 0 B】

10



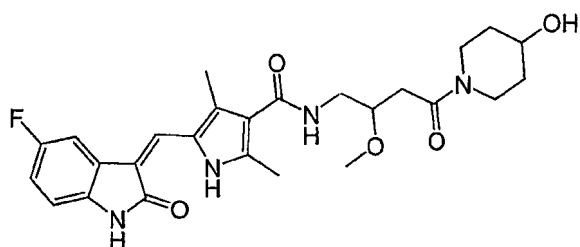
20

により表される、請求項 2 3 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

## 【請求項 2 5】

以下の構造：

## 【化 2 1】



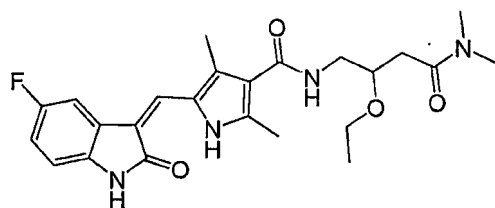
30

により表される、請求項 2 4 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

## 【請求項 2 6】

以下の構造：

## 【化 2 2】



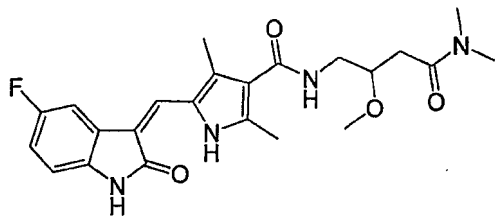
40

により表される、請求項 2 4 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

## 【請求項 2 7】

以下の構造：

【化 2 3】



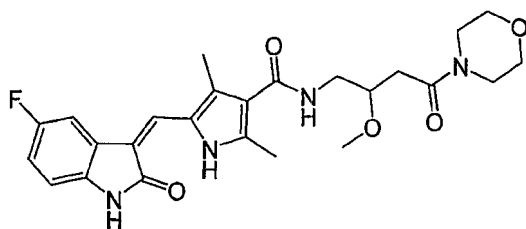
により表される、請求項 2 4 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

【請求項 2 8】

10

以下の構造：

【化 2 4】



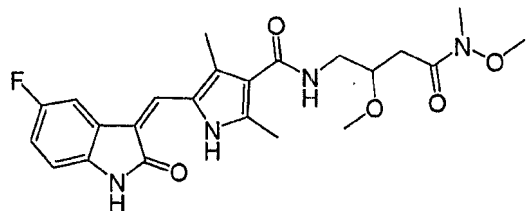
により表される、請求項 2 4 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

20

【請求項 2 9】

以下の構造：

【化 2 5】



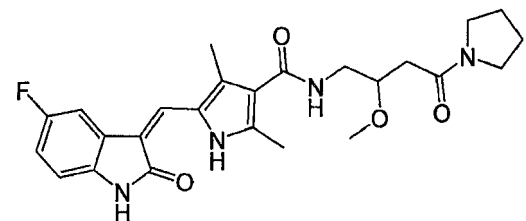
30

により表される、請求項 2 4 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

【請求項 3 0】

以下の構造：

【化 2 6】



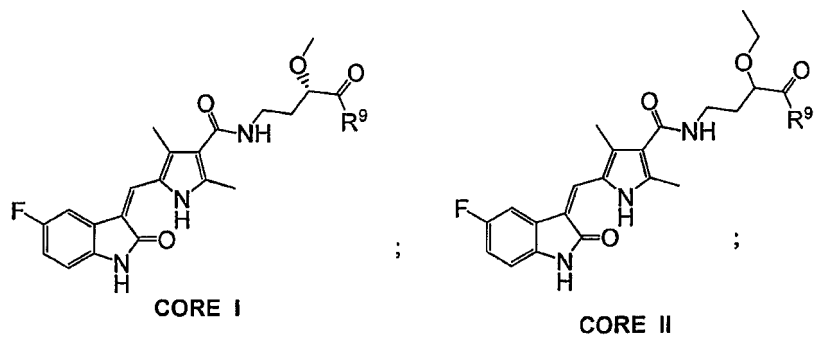
40

により表される、請求項 2 4 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

【請求項 3 1】

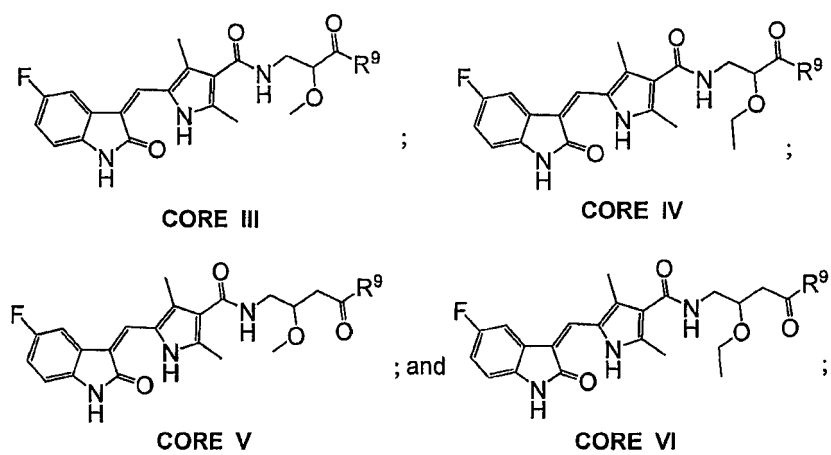
以下の構造：

【化 2 7 A】



10

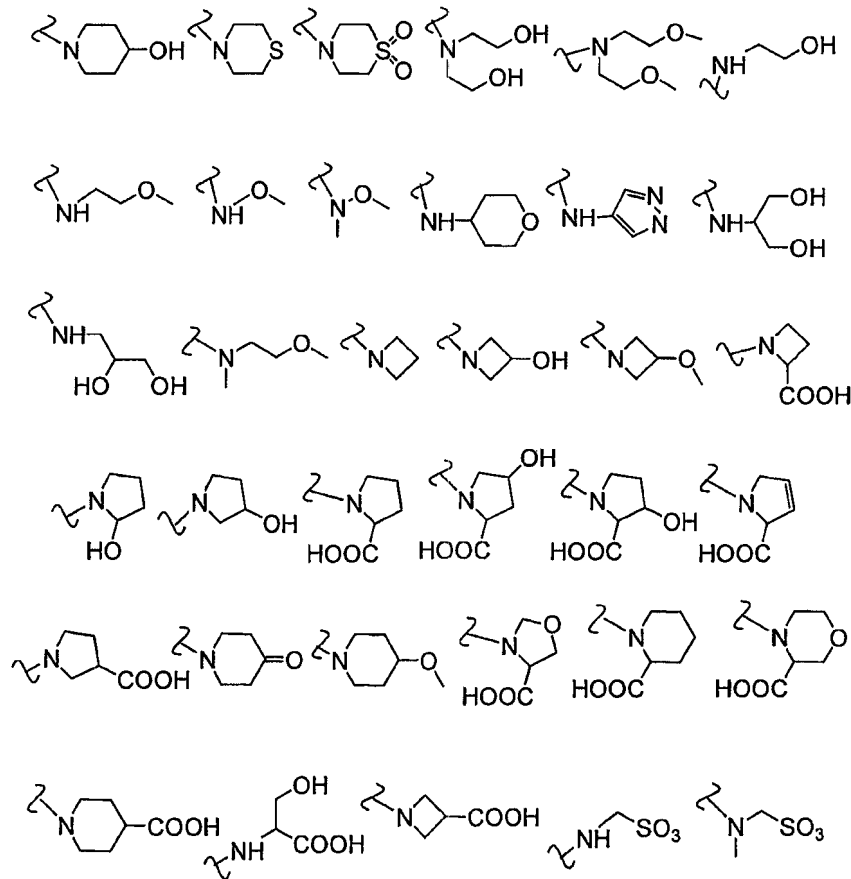
【化 2 7 B】



20

[ 式中、  
R は、以下の構造：

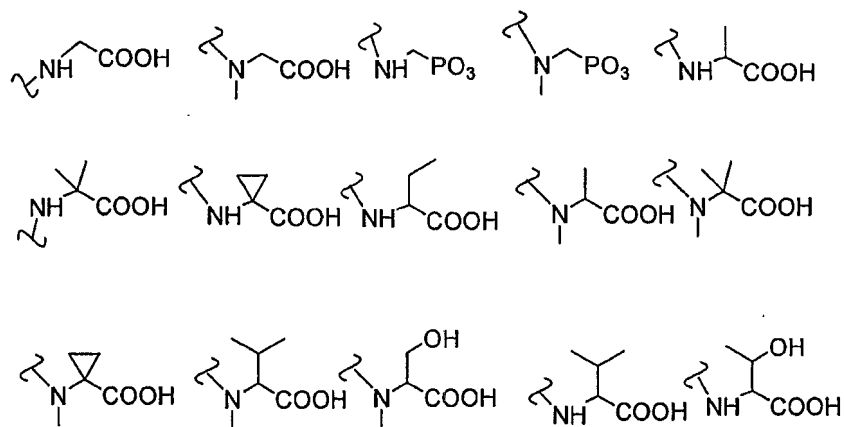
## 【化 2 8 A】



10

20

## 【化 2 8 B】



30

40

により表される基からなる群より選択される。]

により表される群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグ。

## 【請求項 3 2】

請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物又は塩を用いる、プロテインキナーゼの触媒活性の変調方法。

## 【請求項 3 3】

前記プロテインキナーゼが、VEGF 受容体及び PDGF 受容体からなる群から選択される、請求項 3 2 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

50

## 【 0 0 0 1 】

## 発明分野

本発明は、プロテインキナーゼ阻害剤に関し、また更に、異常なプロテインキナーゼ活性に関係する疾患、例えば癌及び肉芽腫生成、の治療へのその使用に関する。さらに詳細には、本発明は、プロテインキナーゼ阻害剤として使用できるアルコキシインドリノン系誘導体及びその薬学的認容性の塩に関する。

## 【 背景技術 】

## 【 0 0 0 2 】

## 背景

プロテインキナーゼは、プロテインのチロシン、セリン及びトレオニン残基のヒドロキシル基のリン酸化を触媒する酵素である。細胞寿命の多数の側面（例えば、細胞成長、分化、増殖、細胞サイクル及び生存）は、プロテインキナーゼ活性に依存する。更に、異常なプロテインキナーゼ活性は、疾患、例えば癌及び肉芽腫生成、の宿主に関係した。そのため、プロテインキナーゼ活性を変調する方法の同定に相当な努力が払われてきた。特に、プロテインキナーゼ阻害剤として作用する小分子を同定するため、多数の試みを実施された。

10

## 【 0 0 0 3 】

幾つかのピロリル - インドリノン誘導体がプロテインキナーゼの阻害剤として優れた活性を有することが判明した（Larid et al. FASEB J. 16, 681, 2002; Smolich et al. Blood, 97, 1413, 2001; Mendel et al. Clinical Cancer Res. 9, 327, 2003; Sun et al. J. Med. Chem. 46, 1116, 2003）。これらの化合物は臨床的有用性に見込みがあるが、相対的に悪い水溶解度及び/又は他の薬物特性のために、この有用性は、部分的に損なわれた。必要であるのは、阻害活性及び強化された薬物特性の両方を有する、変性されたピロリル - インドリノン誘導体の種である。

20

## 【 発明の開示 】

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 0 4 】

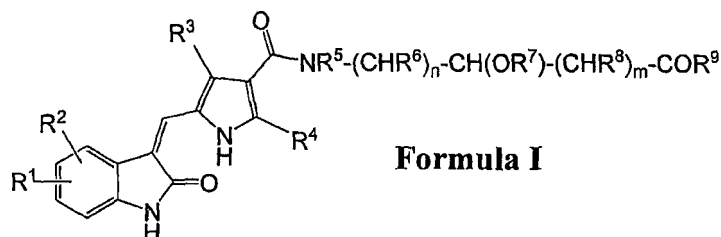
本発明は、アルコキシインドリノン系誘導体を対象とし、かつプロテインキナーゼの阻害剤としてのその使用を目的とする。アルコキシインドリノン系誘導体は、強化された、意想外の薬物特性を有し、この特性のため、プロテインキナーゼ阻害活性を有する公知のピロリル - インドリノン誘導体よりも優れ、際立っていることが、本明細書中に開示される。アルコキシインドリノン系誘導体は、異常プロテインキナーゼ活性に関係する疾患、例えば癌、の治療に有用であることも、本明細書中に開示される。

30

## 【 0 0 0 5 】

本発明の第一態様は、式（I）：

## 【 化 1 】



Formula I

40

[ 式中、R<sup>1</sup> は、水素、ハロ、（C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>）アルキル、（C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>）シクロアルキル、（C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>）ハロアルキル、ヒドロキシ、（C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>）アルコキシ、アミノ、（C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>）アルキルアミノ、アミド、スルホンアミド、シアノ、置換又は非置換（C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>）アリールからなる群から選択され；R<sup>2</sup> は、水素、ハロ、（C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>）アルキル、（C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>）シクロアルキル、（C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>）ハロアルキル、ヒドロキシ、（C<sub>1</sub>

50

$\sim C_6$ ) アルコキシ、( $C_2 \sim C_8$ ) アルコキシアルキル、アミノ、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ、( $C_6 \sim C_{10}$ ) アリールアミノからなる群から選択され； $R^3$  は、水素、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_6 \sim C_{10}$ ) アリール、( $C_5 \sim C_{10}$ ) ヘテロアリール、及びアミドからなる群から選択され； $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^8$  は、独立して、水素及び( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルからなる群から選択され； $R^7$  は、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり； $R^9$  は、ヒドロキシ、( $C_1 \sim C_6$ ) O-アルキル、( $C_3 \sim C_8$ ) O-シクロアルキル、及び  $NR^{10}R^{11}$  からなる群から選択され、但し、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、独立して、水素、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) ヒドロキシアルキル、( $C_2 \sim C_6$ ) ジヒドロキシアルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルカルボン酸、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルホスホン酸、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルスルホン酸、( $C_1 \sim C_6$ ) ヒドロキシアルキルカルボン酸、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミド、( $C_3 \sim C_8$ ) シクロアルキル、( $C_5 \sim C_8$ ) ヘテロシクロアルキル、( $C_6 \sim C_8$ ) アリール、( $C_5 \sim C_8$ ) ヘテロアリール、( $C_3 \sim C_8$ ) シクロアルキルカルボン酸からなる群から選択されるか、又は  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、Nと共に、ヒドロキシル、ケトン、エーテル及びカルボン酸1つ以上で非置換又は置換された( $C_5 \sim C_8$ ) 複素環を形成する；n は、1、2又は3であり；m は、0、1又は2である]により表される化合物を対象とする。あるいは、本発明のこの態様は、また、式(I)の薬学的認容性塩、その互変異性体、その互変異性体の薬学的認容性塩又はプロドラッグを対象とする。

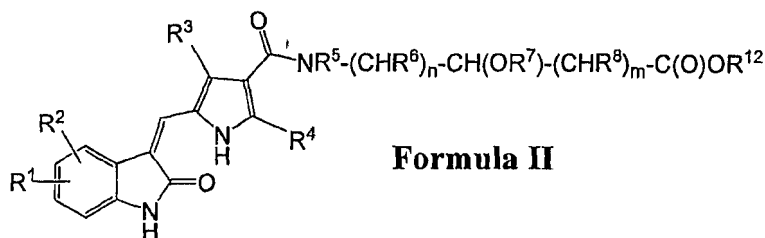
10

#### 【0006】

本発明の第一態様の第一の好ましい亜属(subgenus)は、式(II)：

20

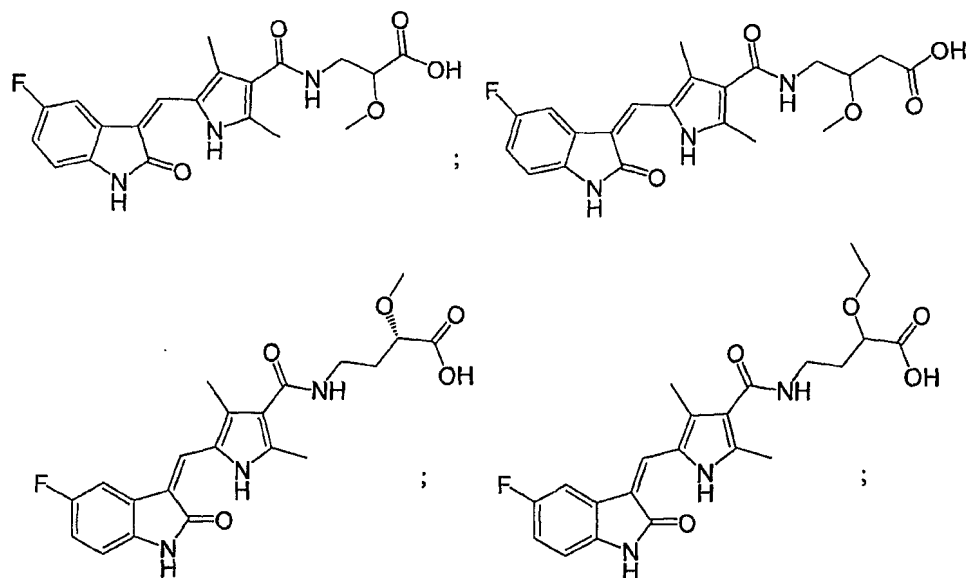
#### 【化2】



により表される、化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグを対象とする。式(II)において、 $R^{12}$  は、水素、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル及び( $C_3 \sim C_8$ ) シクロアルキルからなる群から選択される。他の基は、式(I)で定義されるものである。好ましい実施形態では、 $R^1$  及び  $R^2$  は、独立して、水素及びフッ素からなる群から選択され、 $R^3$  及び  $R^4$  は、メチルであり、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$  及び  $R^{12}$  は、水素であり、 $R^7$  は、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり、n は、1又は2であり、m は、0又は1である。好ましい種として、以下の化合物：

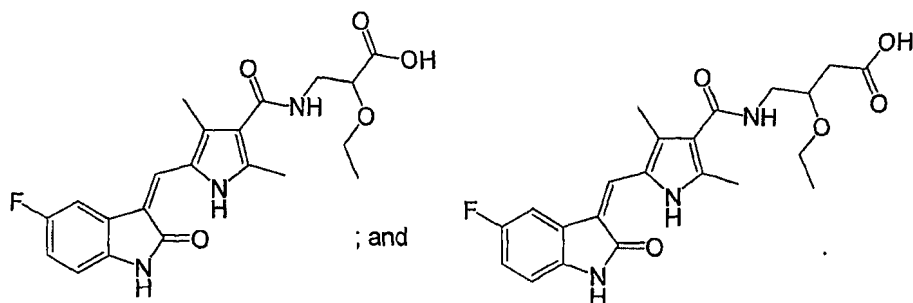
30

## 【化 3 A】



10

## 【化 3 B】



20

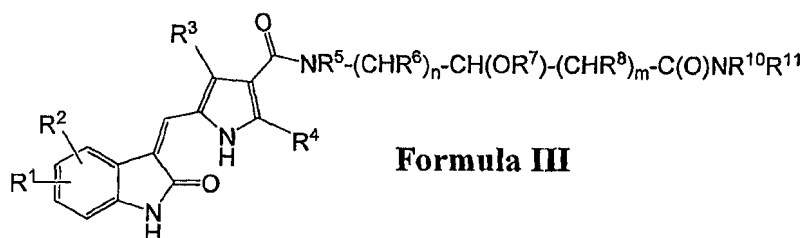
がある。

30

## 【 0 0 0 7】

本発明の第一態様の第二の好ましい亜属は、式 ( I I I ) :

## 【化 4】



40

により表される、化合物、塩、互変異性体又はプロドラッグを対象とする。式 ( I I I ) において、種々の R 基は、式 ( I ) と同じものを表す。好ましい実施形態では、 $R^1$  及び  $R^2$  は、独立して、水素、ハロ、シアノからなる群から選択され； $R^3$  は、水素、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_6 \sim C_{10}$ ) アリール、( $C_5 \sim C_{10}$ ) ヘテロアリール、及びアミドからなる群から選択され； $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^8$  は、独立して、水素及び ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルからなる群から選択され； $R^7$  は、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり； $n$  は、1 又は 2 であり； $m$  は、0 又は 1 であり； $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、水素、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) ヒドロキシアルキル、( $C_2 \sim C_6$ ) ジヒドロキシアルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、( $C_2 \sim C_6$ ) アルキルカルボン酸、( $C_1 \sim C_6$ ) ア

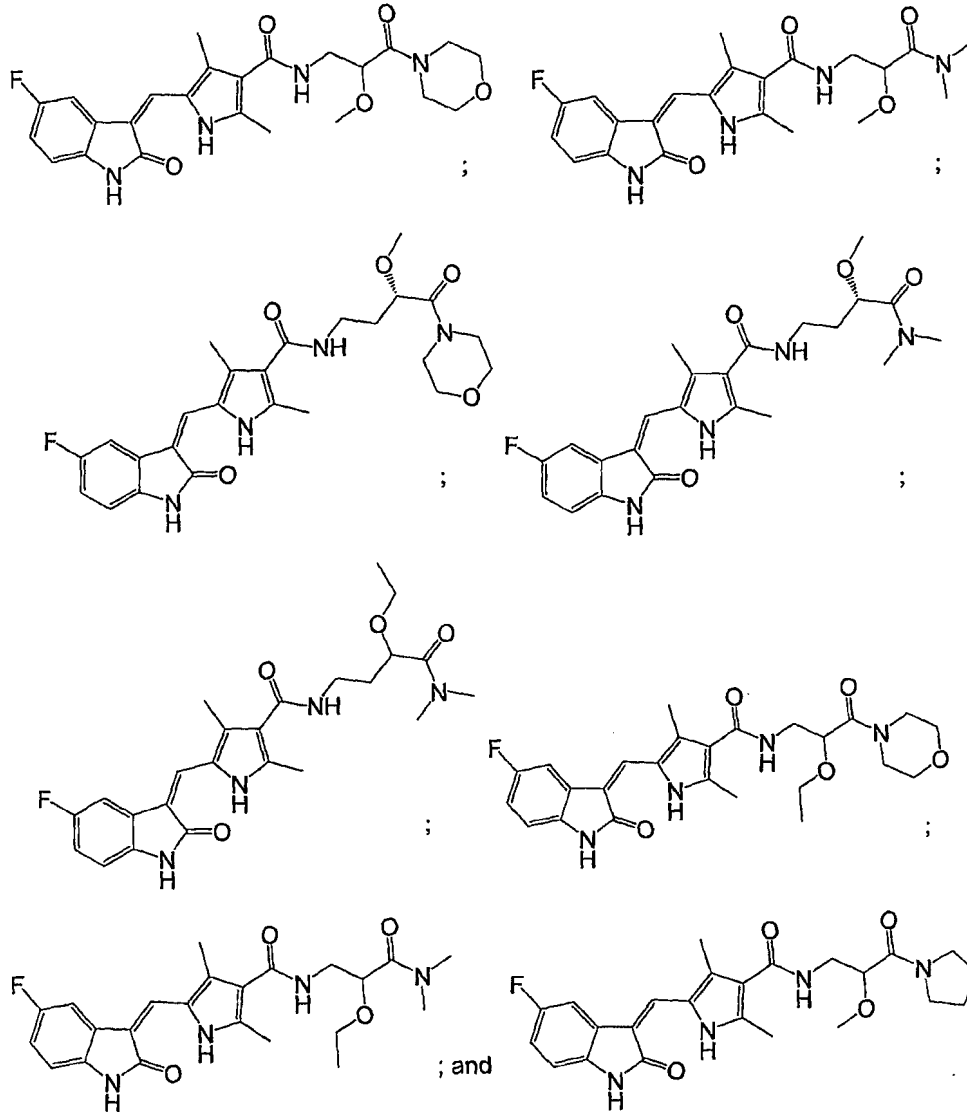
50

ルキルホスホン酸、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルスルホン酸、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>) ヒドロキシアルキルカルボン酸、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルアミド、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキル、(C<sub>5</sub> ~ C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>8</sub>) アリール、(C<sub>5</sub> ~ C<sub>8</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>4</sub> ~ C<sub>8</sub>) シクロアルキルカルボン酸からなる群から選択されるか、又は R<sup>10</sup> 及び R<sup>11</sup> は、Nと共に、ヒドロキシル、ケトン、エーテル及びカルボン酸1つ以上で非置換又は置換された(C<sub>5</sub> ~ C<sub>8</sub>) 複素環を形成する。

【0008】

この第二の垂属の第一の下位群(subgroup)においては、mは0である。この第一の下位群の好ましい種は、以下の構造：

【化5】



により表される。

【0009】

この第二の垂属の第二の下位群においては、mは1である。この第二の下位群の好ましい種(species)は、以下の構造：

10

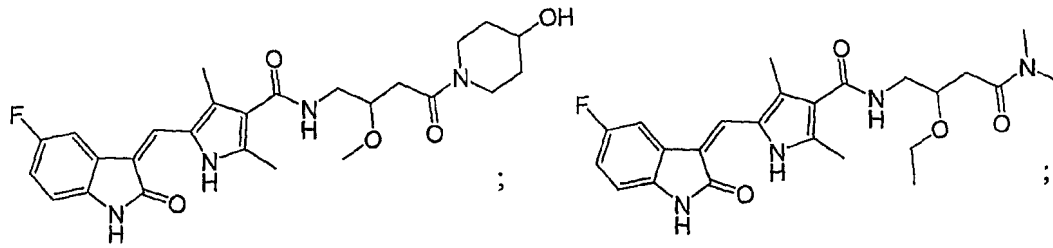
20

30

40

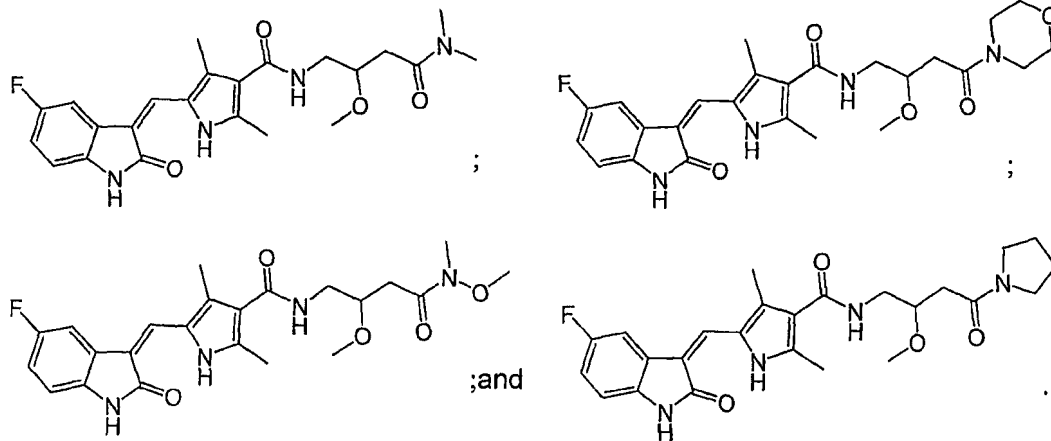


## 【化 6 A】



## 【化 6 B】

10



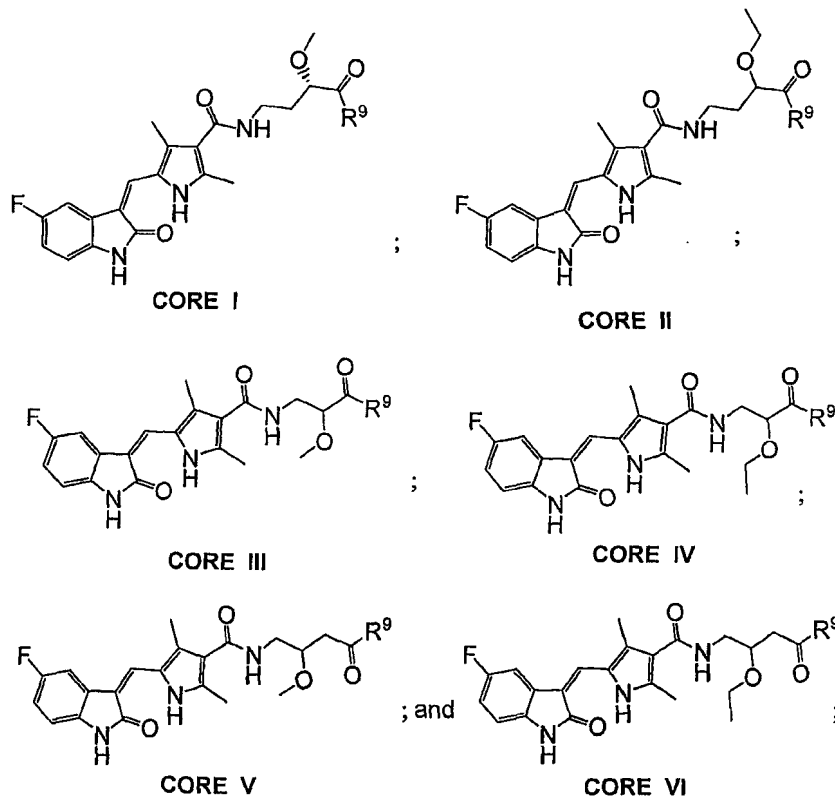
20

により表される。

## 【 0 0 1 0 】

本発明の第二の態様の他の種は、以下の構造：

## 【化 7】

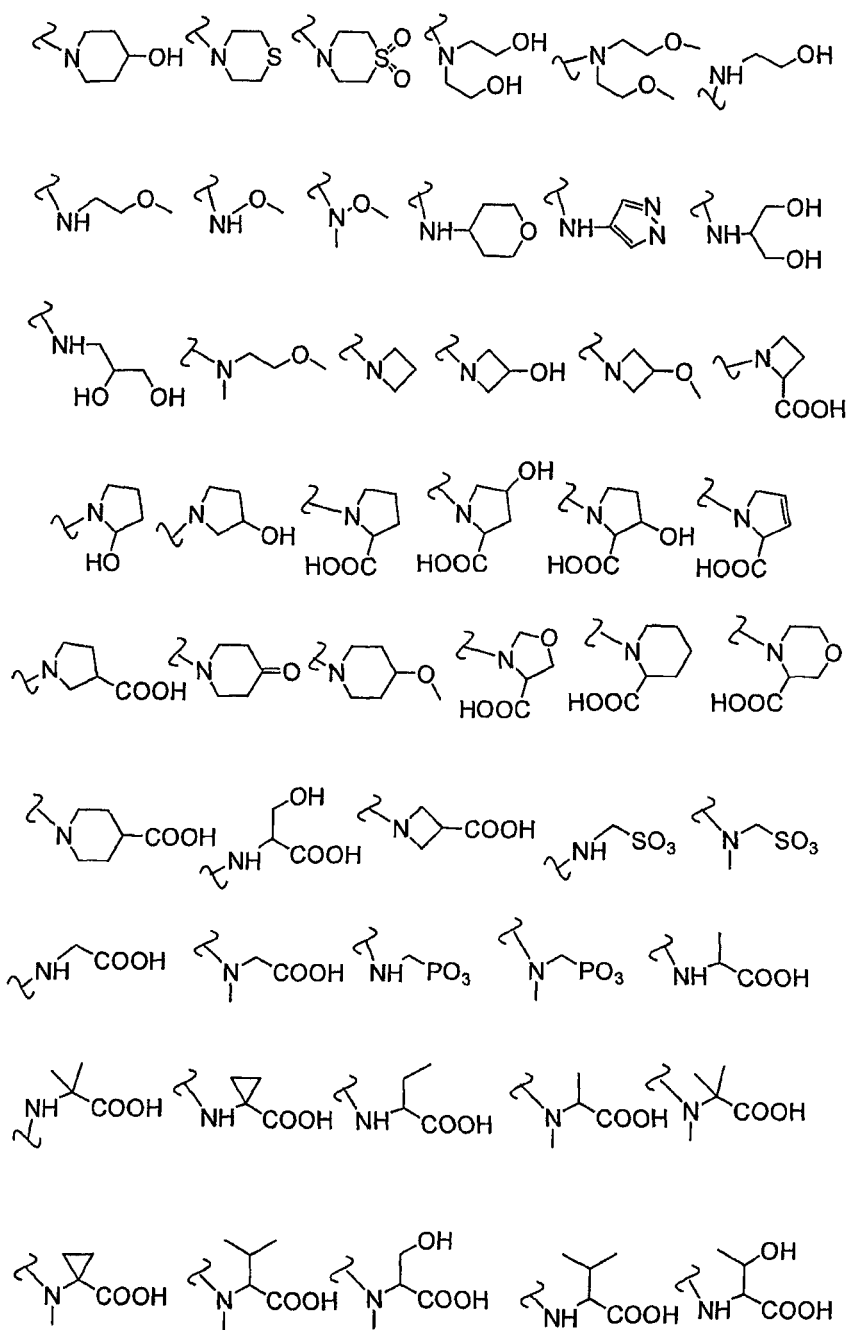


30

40

50

【化 8】



20

30

40

【 0 0 1 1 】

本発明のもう1つ別の態様は、式 (I ~ III) の化合物の何れか1つの化合物又は塩を用いる、プロテインキナーゼの触媒活性を変調する方法を対象とする。好ましい形態では、プロテインキナーゼは、VEGF受容体及びPDGF受容体からなる群から選択される。

### 【 实施例 】

【 0 0 1 2 】

## 詳細な記述

例 1 ~ 8 :

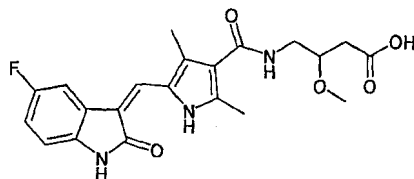
50

当業者により合成されることができる。

【0013】

例1：4 - ( { 5 - [ 5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - インドール - ( 3 Z ) - イリデンメチル ] - 2 , 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボニル } - アミノ ) - 3 - メトキシ - 酪酸

【化9】



10

D C M 中のメチル 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブチレート ( 無水メタノール中の遊離アミノ酸を H C l 1 . 2 当量と共に還流させて製造、 1 . 0 当量 ) 及び D I E A ( 5 当量 ) の懸濁液に、 M m t - C l ( 1 . 1 当量 ) を、 2 5 で、少量宛添加した。一晩攪拌後、減圧下に、 D C M を除去した。残分を酢酸エチル中に懸濁させ、塩水で洗浄し ( 3 x ) 、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させた。次いで、酢酸エチルを除去し、残分を高真空下に一晩乾燥させ、フラッシュクロマトグラフにかけて、化合物 1 - 1 が得られた。乾燥 D M F 中の化合物 1 - 1 の溶液に、 N a H ( 1 . 5 当量 ) を、アルゴン下に添加した。 2 5 で 1 時間攪拌後、 M e I ( 5 当量 ) を溶液に添加し、生じた懸濁液を 2 5 で一晩静かに揺すった。真空下に D M F を除去し、残分を酢酸エチルに懸濁させ、塩水で洗浄し ( 3 x ) 、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させた。蒸発により酢酸エチルを除去後、生じた残分を D C E / D C M 中 1 % T F A で 3 0 分間処理した。次いで、有機溶媒を減圧下に除去し、生じた残分をヘキサンで粉砕し ( t r i t u r a t e ) ( 3 x ) 、遊離アミノ酸 1 - 2 が得られた。このアミノ酸を、なんら精製及びキャラクタリゼーションせずに、次のステップに直接使用した。このように、 D M F 中の 1 - 2 ( 2 当量 ) 及び D I E A ( 5 当量 ) の溶液に、化合物 1 - 3 ( 1 当量 ) を 2 5 で添加した。 3 0 分の攪拌後 ( L C - M S は、 1 - 3 の完全な消費を示す ) 、 K O H ( 5 当量 ) 水溶液を添加し、溶液を更に 2 時間攪拌した ( L C - M S は、完全な加水分解を示した ) 。溶媒を減圧下に除去し、 H C l ( 1 N 、過剰 ) を添加して、沈殿させた。この沈殿物を濾過により収集し、洗浄し ( 水により ) 、高真空下に乾燥させて、表題化合物が得られた ( 化合物 1 - 3 に基づいて 9 5 % ) 。 L C - M S : 2 5 4 n m にシングルピーク。 C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> F N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ( M H <sup>+</sup> ) についての計算値 : 4 1 6 ; 実測値 : 4 1 6 。 <sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> , 4 0 0 M H z ) , 1 3 . 6 7 ( s , 1 H ) , 1 2 . 1 8 ( b , 1 H ) , 1 0 . 9 0 ( s , 1 H ) , 7 . 7 5 ( d d , J = 2 . 4 H z , J = 9 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 7 1 ( s , 1 H ) , 7 . 6 4 ( t , J = 6 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 9 2 ( m , 1 H ) , 6 . 8 3 ( d d , J = 4 . 8 H z , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 3 . 7 3 ( m , 1 H ) , 3 . 4 3 - 3 . 3 1 ( m , 2 H ) , 3 . 2 2 ( s , 3 H ) , 2 . 5 2 - 2 . 3 5 ( m , 2 H ) , 2 . 4 3 ( s , 3 H ) , 2 . 4 1 ( s , 3 H ) 。

20

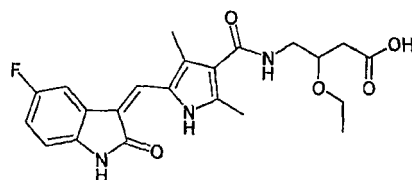
30

40

【0014】

例2：3 - エトキシ - 4 - ( { 5 - [ 5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - インドール - ( 3 Z ) - イリデンメチル ] - 2 , 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボニル } - アミノ ) - 酪酸

## 【化 10】



例 1 の合成ルートと同様のルートを使用して、表題化合物を調製した。ヨードメタンの代わりにヨードエタンを使用して、3 - エトキシ化合物が得られた（化合物 1 - 3 に基づいて 9.7 %）。LC - MS：254 nm にシングルピーク。C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>（MH<sup>+</sup>）についての計算値：430；実測値：430。

10

## 【0015】

例 3 ~ 8：アミド（1 - 5）の合成のための一般的手順

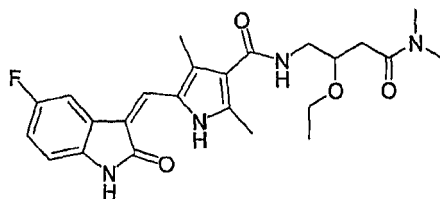
アミン（2 当量）を、DMF（5 mL）中の酸（1 - 4）、HATU（1.05 mmol）及び DIEA（5 当量）の溶液に添加した。溶液を 25℃ で 2 時間攪拌後に、HCl（2 mL、1 N）水溶液を添加した。この溶液を分取 HPLC にかけて、純粋アミド生成物が得られ、これは、引き続き LC - MS 及び NMR 分光法により同定した。

## 【0016】

例 3：5 - [5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - インドール - (3Z) - イリデンメチル] - 2, 4 - ジメチル - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸（3 - ジメチルカルバモイル - 2 - エトキシプロピル） - アミド

20

## 【化 11】



30

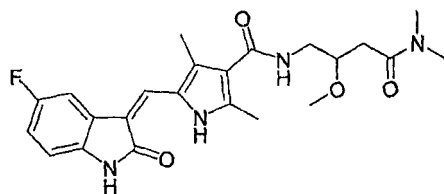
分取 HPLC により、出発物質（酸）30 mg から表題化合物 13 mg（41 %）が得られた。LC - MS：254 nm にシングルピーク。C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>（MH<sup>+</sup>）についての計算値：457；実測値：457。<sup>1</sup>H - NMR（DMSO - d<sub>6</sub>, 400 MHz），13.68（s, 1H），10.89（s, 1H），7.76（dd, J = 2.4 Hz, 9.2 Hz, 1H），7.72（s, 1H），7.60（t, J = 6.0 Hz, 1H），6.92（m, 1H），6.83（dd, J = 4.8 Hz, 8.4 Hz, 1H），3.89（m, 1H），3.58 - 3.45（m, 2H），3.40 - 3.27（m, 2H, 水のシグナルに埋没），2.97（s, 3H），2.82（s, 3H），2.43（s, 3H），2.41（s, 3H），1.07（t, J = 7.2 Hz, 3H）。

## 【0017】

40

例 4：5 - [5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - インドール - (3Z) - イリデンメチル] - 2, 4 - ジメチル - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸（3 - ジメチルカルバモイル - 2 - メトキシプロピル） - アミド

## 【化 1 2】



分取 HPLC により、出発物質（酸）120 mg から表題化合物 46 mg（36%）が得られた。LC-MS：254 nm にシングルピーク。C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>) についての計算値：443；実測値：443。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz), 13.68 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 4.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.63 - 2.43 (m, 2H)。

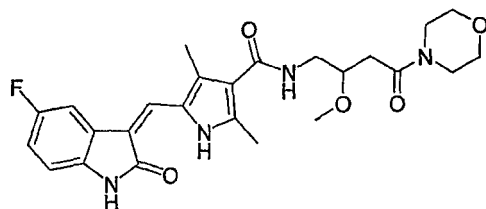
10

## 【0018】

例 5：5-[5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-(3Z)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-メトキシ-4-モルホリン-4-イル-4-オキソブチル)-アミド

20

## 【化 1 3】



分取 HPLC により、出発物質（酸）110 mg から表題化合物 48 mg（37%）が得られた。LC-MS：254 nm にシングルピーク。C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>) についての計算値：485；実測値：485。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz), 13.68 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 4.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.47 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

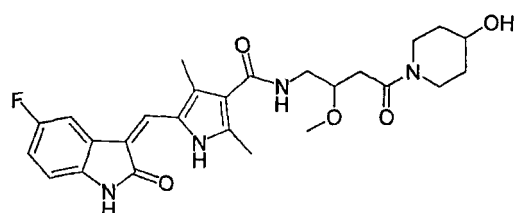
30

## 【0019】

例 6：5-[5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-(3Z)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-メトキシ-4-オキソ-ブチル]-アミド

40

## 【化 1 4】



50

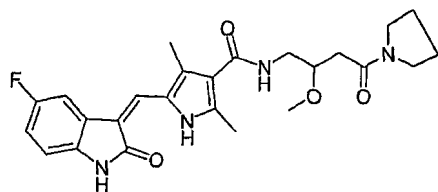
分取 HPLC により、出発物質（酸）50 mg から表題化合物 20 mg（33%）が得られた。LC-MS：254 nm にシングルピーク。 $C_{26}H_{31}FN_4O_5$  ( $MH^+$ ) についての計算値：499；実測値：499。 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz), 13.68 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.76 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 9.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.83 (dd,  $J = 4.4$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.68 (b, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.30 (m, 2H)。

10

【0020】

例 7：5-[5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-(3Z)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-メトキシ-4-オキソ-4-ピロリジン-1-イル-ブチル)-アミド

【化 15】



20

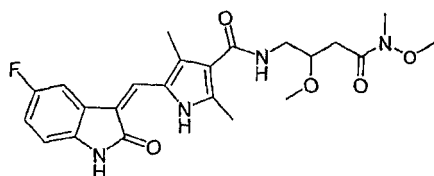
分取 HPLC により、出発物質（酸）110 mg から表題化合物 40 mg（32%）が得られた。LC-MS：254 nm にシングルピーク。 $C_{25}H_{29}FN_4O_4$  ( $MH^+$ ) についての計算値：469；実測値：469。 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz), 13.68 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.76 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 9.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.83 (dd,  $J = 4.8$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.50-3.25 (m, 6H), 3.30 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)。

30

【0021】

例 8：5-[5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-(3Z)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸[2-メトキシ-3-(メトキシ-メチルカルバモイル)-プロピル]-アミド

【化 16】



40

分取 HPLC により、出発物質（酸）80 mg から表題化合物 15 mg（15%）が得られた。LC-MS：254 nm にシングルピーク。 $C_{23}H_{27}FN_4O_5$  ( $MH^+$ ) についての計算値：459；実測値：459。 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz), 13.68 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.76 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.84 (dd,  $J = 4.4$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.50-3.35 (m, 2H)

50

, 3.31 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

【0022】

例9～15：

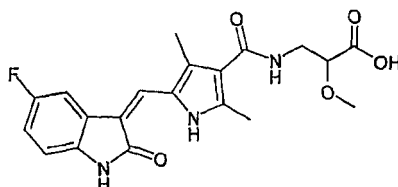
酸(2-3)及びアミド(2-4)の合成が、図2に示される。この一般的合成手順からの変法は、当業者により理解されかつ実行可能である。従って、本発明の化合物は、当業者により合成されることができる。

【0023】

例9：3-( { 5-[5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-(3Z)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニル } -アミノ)-2-メトキシ-プロピオン酸

10

【化17】



DCM中のメチル3-アミノ-2-ヒドロキシプロピオネート(無水メタノール中の遊離アミノ酸イソセリンをHCl 1.2当量と共に還流させて製造、1.0当量)及びDIEA(5当量)の懸濁液に、Mmt-Cl(1.1当量)を、25℃で、少量宛添加した。一晚攪拌後、減圧下に、DCMを除去した。残分を酢酸エチル中に懸濁させ、塩水で洗浄し(3×)、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。次いで、酢酸エチルを除去し、残分を高真空下に一晚乾燥させ、フラッシュクロマトグラフにかけて、化合物2-1が得られた。乾燥DMF中の化合物2-1の溶液に、NaH(1.5当量)を、アルゴン下に添加した。25℃で1時間攪拌後、MeI(5当量)を溶液に添加し、生じた懸濁液を25℃で一晩静かに攪拌した。真空下にDMFを除去し、残分を酢酸エチルに懸濁させ、塩水で洗浄し(3×)、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。蒸発により酢酸エチルを除去後、生じた残分をDCE/DCM中1%TFAで30分間処理した。次いで、有機溶媒を減圧下に除去し、生じた残分をヘキサンで粉碎し(3×)、遊離アミノ酸2-2が得られた。このアミノ酸を、なんら精製及びキャラクタリゼーションせずに、次のステップに直接使用した。このように、DMF中の2-2(2当量)及びDIEA(5当量)の溶液に、化合物1-3(1当量)を25℃で添加した。30分の攪拌後(LC-MSは、1-3の完全な消費を示す)、KOH(5当量)水溶液を添加し、溶液を更に2時間攪拌した(LC-MSは、完全な加水分解を示した)。溶媒を減圧下に除去し、HCl(1N、過剰)を添加して、沈殿させた。この沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、高真空下に乾燥させて、表題化合物が得られた(化合物1-3に基づいて99%)。LC-MS: 254nmにシングルピーク。C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>(MH<sup>+</sup>)についての計算値: 402。実測値: 402。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz), 13.67(s, 1H), 12.83(b, 1H), 10.90(s, 1H), 7.76(dd, J=2.4Hz, J=9.6Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.69(t, J=6.0Hz, 1H), 6.92(m, 1H), 6.82(dd, J=4.8Hz, J=8.4Hz, 1H), 3.90(m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.41(m, 1H), 3.32(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.40(s, 3H)。

20

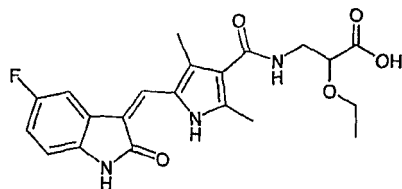
30

40

【0024】

例10：2-エトキシ-3-( { 5-[5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-(3Z)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニル } -アミノ)-プロピオン酸

## 【化 18】



例 9 の合成ルートと同様のルートを使用して、表題化合物を調製した。ヨードメタンの代わりにヨードエタンを使用して、2 - エトキシ化合物が得られた（化合物 1 - 3 に基づいて 38 %）。LC - MS : 254 nm にシングルピーク。C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>) についての計算値 : 416 ; 実測値 : 416。<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 400 MHz), 13.67 (s, 1H), 12.80 (b, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 4.8 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 5.2 Hz, J = 7.6 Hz, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.14 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

10

## 【0025】

例 11 ~ 15 : アミド (化合物 2 - 4) の合成のための一般的手順

20

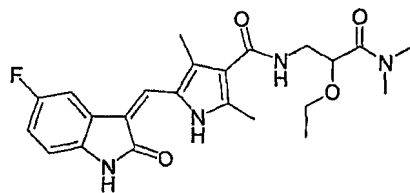
相当するアミン (2 当量) を、DMF (5 mL) 中の酸 (化合物 2 - 3)、HATU (1.05 mmol) 及び DIEA (5 当量) の溶液に添加した。溶液を 25 °C で 2 時間攪拌後に、HCl (2 mL、1 N) 水溶液を添加した。この溶液を分取 HPLC にかけて、純粋アミド生成物が得られ、これは、引き続き LC - MS 及び NMR 分光法により同定した。

## 【0026】

例 11 : 5 - [5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - インドール - (3Z) - イリデンメチル] - 2, 4 - ジメチル - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸 (2 - ジメチルカルバモイル - 2 - エトキシ - エチル) - アミド

## 【化 19】

30



分取 HPLC により、出発物質 (酸) 70 mg から表題化合物 46 mg (62 %) が得られた。LC - MS : 254 nm にシングルピーク。C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>) についての計算値 : 443 ; 実測値 : 443。

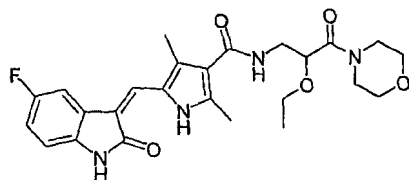
40

## 【0027】

例 12 : 5 - [5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - インドール - (3Z) - イリデンメチル] - 2, 4 - ジメチル - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸 (2 - エトキシ - 3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロピル) - アミド



## 【化 2 0】



分取 H P L C により、出発物質（酸）70 mg から表題化合物 40 mg（49%）が得られた。LC - MS：254 nm にシングルピーク。C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>) についての計算値：485；実測値：485。<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 400 MHz), 13.67 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, J = 9.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 4.8 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.73 - 3.35 (m, 12H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

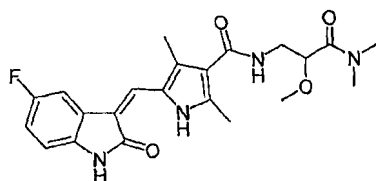
10

## 【0028】

例 13：5 - [5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - インドール - (3Z) - イリデンメチル] - 2, 4 - ジメチル - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸 (2 - ジメチルカルバモイル - 2 - メトキシ - エチル) - アミド

20

## 【化 2 1】



分取 H P L C により、出発物質（酸）115 mg から表題化合物 93 mg（76%）が得られた。LC - MS：254 nm にシングルピーク。C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>) についての計算値：429；実測値：429。<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>, 400 MHz), 13.68 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 2.4 Hz, J = 9.6 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 4.8 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 4.8 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

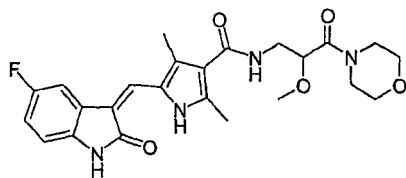
30

## 【0029】

例 14：5 - [5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - インドール - (3Z) - イリデンメチル] - 2, 4 - ジメチル - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸 (2 - メトキシ - 3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソ - プロピル) - アミド

40

## 【化 2 2】



分取 H P L C により、出発物質（酸）115 mg から表題化合物 98 mg（73%）が

50

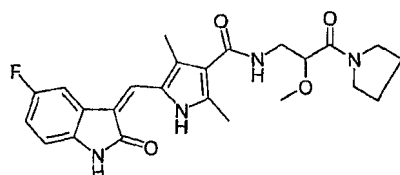
得られた。LC-MS：254 nmにシングルピーク。 $C_{24}H_{27}FN_4O_5$  ( $MH^+$ ) についての計算値：471；実測値：471。 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz), 13.67 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.75 (dd,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.83 (dd,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.34 (dd,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.85 - 3.30 (m, 10H), 3.26 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

【0030】

例15：5-[5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-(3Z)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸(2-メトキシ-3-オキソ-3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-アミド

10

【化23】



分取HPLCにより、出発物質(酸)115 mgから表題化合物86 mg(66%)が得られた。LC-MS：254 nmにシングルピーク。 $C_{24}H_{27}FN_4O_4$  ( $MH^+$ ) についての計算値：455；実測値：455。 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz), 13.67 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.76 (dd,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.83 (dd,  $J = 4.4$  Hz,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 3H), 3.43 - 3.28 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.78 (m, 2H)。

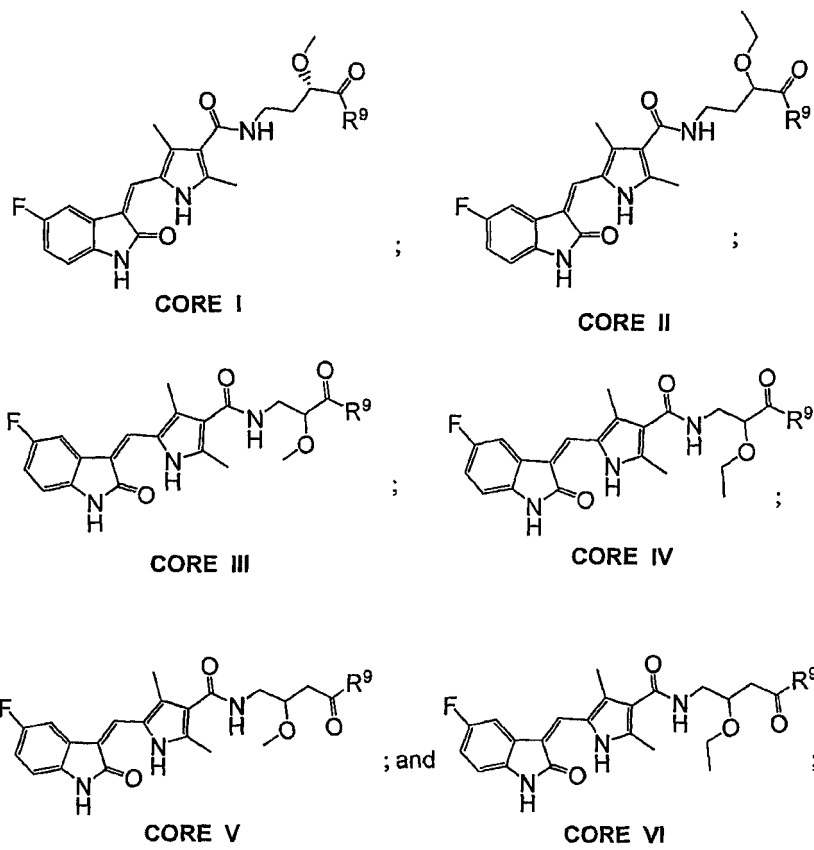
20

【0031】

例16～315：更に他のアミド例が以下の表に示される：

30

【化 2 4】



10

20

【表 1】

Ex#	Core	R	Ex#	Core	R	Ex#	Core	R
16	I	a	66	II	a	116	III	a
17	I	b	67	II	b	117	III	b
18	I	c	68	II	c	118	III	c
19	I	d	69	II	d	119	III	d
20	I	e	70	II	e	120	III	e
21	I	f	71	II	f	121	III	f
22	I	g	72	II	g	122	III	g
23	I	h	73	II	h	123	III	h
24	I	i	74	II	i	124	III	i
25	I	j	75	II	j	125	III	j
26	I	k	76	II	k	126	III	k
27	I	l	77	II	l	127	III	l
28	I	m	78	II	m	128	III	m
29	I	n	79	II	n	129	III	n
30	I	o	80	II	o	130	III	o

30

40

【表 2】

Ex#	Core	R	Ex#	Core	R	Ex#	Core	R
31	I	p	81	II	p	131	III	p
32	I	q	82	II	q	132	III	q
33	I	r	83	II	r	133	III	r
34	I	s	84	II	s	134	III	s
35	I	t	85	II	t	135	III	t
36	I	u	86	II	u	136	III	u
37	I	v	87	II	v	137	III	v
38	I	w	88	II	w	138	III	w
39	I	x	89	II	x	139	III	x
40	I	y	90	II	y	140	III	y
41	I	z	91	II	z	141	III	z
42	I	aa	92	II	aa	142	III	aa
43	I	ab	93	II	ab	143	III	ab
44	I	ac	94	II	ac	144	III	ac
45	I	ad	95	II	ad	145	III	ad
46	I	ae	96	II	ae	146	III	ae
47	I	af	97	II	af	147	III	af
48	I	ag	98	II	ag	148	III	ag
49	I	ah	99	II	ah	149	III	ah
50	I	ai	100	II	ai	150	III	ai
51	I	aj	101	II	aj	151	III	aj
52	I	ak	102	II	ak	152	III	ak
53	I	al	103	II	al	153	III	al
54	I	am	104	II	am	154	III	am
55	I	an	105	II	an	155	III	an
56	I	ao	106	II	ao	156	III	ao
57	I	ap	107	II	ap	157	III	ap
58	I	aq	108	II	aq	158	III	aq
59	I	ar	109	II	ar	159	III	ar
60	I	as	110	II	as	160	III	as
61	I	at	111	II	at	161	III	at
62	I	au	112	II	au	162	III	au
63	I	av	113	II	av	163	III	av
64	I	aw	114	II	aw	164	III	aw
65	I	ax	115	II	ax	165	III	ax

10

20

30

【表 3】

Ex#	Core	R	Ex#	Core	R	Ex#	Core	R
166	IV	a	216	V	a	266	VI	a
167	IV	b	217	V	b	267	VI	b
168	IV	c	218	V	c	268	VI	c
169	IV	d	219	V	d	269	VI	d
170	IV	e	220	V	e	270	VI	e
171	IV	f	221	V	f	271	VI	f
172	IV	g	222	V	g	272	VI	g
173	IV	h	223	V	h	273	VI	h
174	IV	i	224	V	i	274	VI	i
175	IV	j	225	V	j	275	VI	j
176	IV	k	226	V	k	276	VI	k
177	IV	l	227	V	l	277	VI	l
178	IV	m	228	V	m	278	VI	m
179	IV	n	229	V	n	279	VI	n
180	IV	o	230	V	o	280	VI	o
181	IV	p	231	V	p	281	VI	p
182	IV	q	232	V	q	282	VI	q
183	IV	r	233	V	r	283	VI	r
184	IV	s	234	V	s	284	VI	s
185	IV	t	235	V	t	285	VI	t
186	IV	u	236	V	u	286	VI	u
187	IV	v	237	V	v	287	VI	v
188	IV	w	238	V	w	288	VI	w
189	IV	x	239	V	x	289	VI	x
190	IV	y	240	V	y	290	VI	y
191	IV	z	241	V	z	291	VI	z
192	IV	aa	242	V	aa	292	VI	aa
193	IV	ab	243	V	ab	293	VI	ab
194	IV	ac	244	V	ac	294	VI	ac
195	IV	ad	245	V	ad	295	VI	ad
196	IV	ae	246	V	ae	296	VI	ae
197	IV	af	247	V	af	297	VI	af
198	IV	ag	248	V	ag	298	VI	ag
199	IV	ah	249	V	ah	299	VI	ah
200	IV	ai	250	V	ai	300	VI	ai
201	IV	aj	251	V	aj	301	VI	aj
202	IV	ak	252	V	ak	302	VI	ak
203	IV	al	253	V	al	303	VI	al
204	IV	am	254	V	am	304	VI	am
205	IV	an	255	V	an	305	VI	an
206	IV	ao	256	V	ao	306	VI	ao
207	IV	ap	257	V	ap	307	VI	ap
208	IV	aq	258	V	aq	308	VI	aq
209	IV	ar	259	V	ar	309	VI	ar
210	IV	as	260	V	as	310	VI	as
211	IV	at	261	V	at	311	VI	at

10

20

30

40

【表 4】

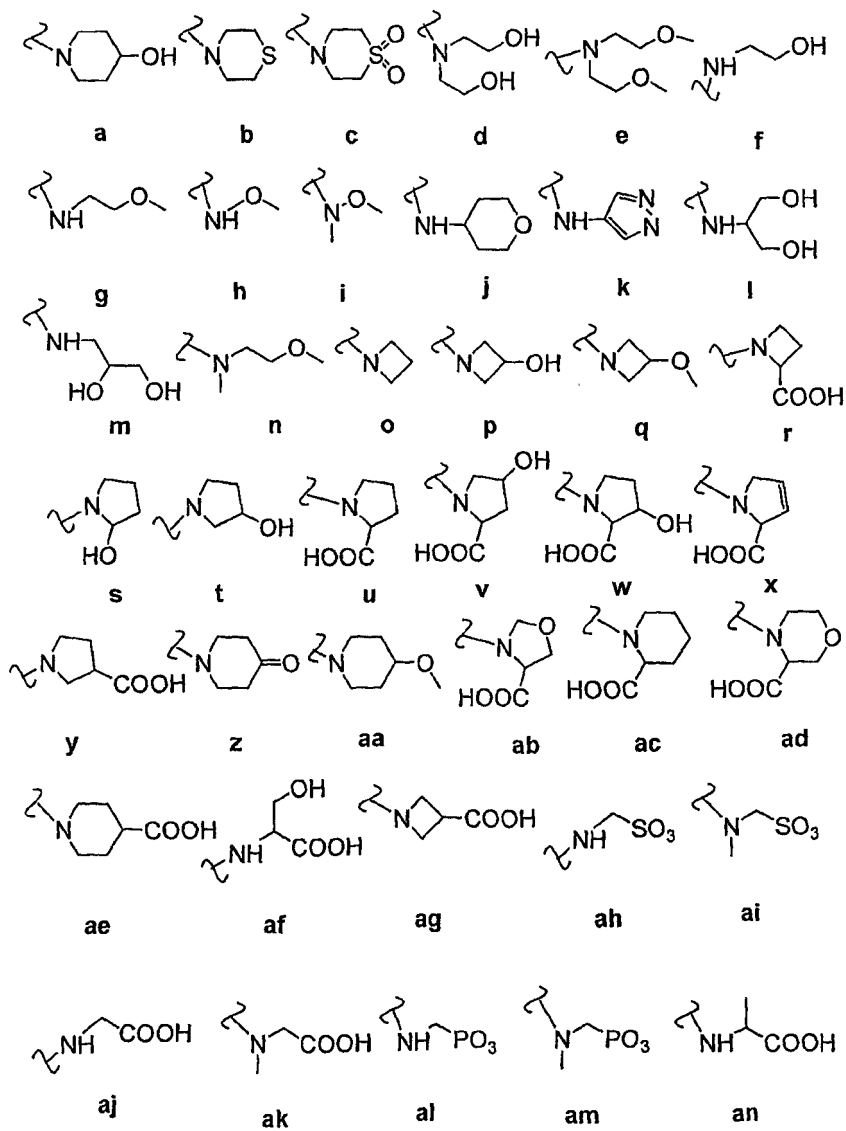
Ex#	Core	R	Ex#	Core	R	Ex#	Core	R
212	IV	au	262	V	au	312	VI	au
213	IV	av	263	V	av	313	VI	av
214	IV	aw	264	V	aw	314	VI	aw
215	IV	ax	265	V	ax	315	VI	ax

10

【0032】

前記表で、R<sup>9</sup>は、以下の基から選択される。

【化25A】

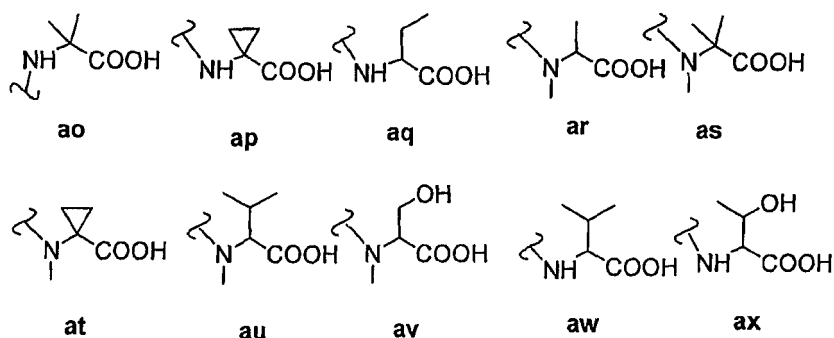


20

30

40

## 【化 2 5 B】



10

これらのアミド例 1 6 ~ 3 1 5 は、前記の手順及び / 又は公知手順に従い、当業者により製造されることができる。

## 【 0 0 3 3】

例 3 1 6 ~ 3 2 0 :

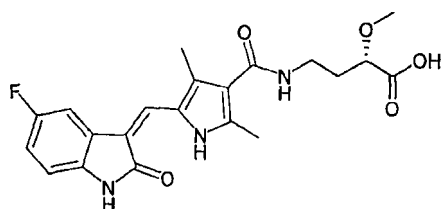
酸 ( 3 - 3 ) 及びアミド ( 3 - 4 ) の合成が、図 3 に示される。この一般的合成手順からの変法は、当業者により理解されかつ実行可能である。従って、本発明の化合物は、当業者により合成されることができる。

## 【 0 0 3 4】

例 3 1 6 : ( S ) - 4 - ( { 5 - [ 5 - フルオロ - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロ - イン  
ドール - ( 3 Z ) - イリデンメチル ] - 2 , 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボ  
ニル } - アミノ ) - 2 - メトキシ - 酪酸

20

## 【化 2 6】



30

D C M 中のメチル 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシブチレート ( 無水メタノール中の遊離アミノ酸を H C l 1 . 2 当量と共に還流させて製造、 1 . 0 当量 ) 及び D I E A ( 5 当量 ) の懸濁液に、 M m t - C l ( 1 . 1 当量 ) を、 2 5 で、少量宛添加した。一晚攪拌後、減圧下に、 D C M を除去した。残分を酢酸エチル中に懸濁させ、塩水で洗浄し ( 3 x ) 、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させた。次いで、酢酸エチルを除去し、残分を高真空下に一晚乾燥させ、フラッシュクロマトグラフにかけて、化合物 3 - 1 が得られた。乾燥 D M F 中の化合物 3 - 1 の溶液に、 N a H ( 1 . 5 当量 ) を、アルゴン下に添加した。 2 5 で 1 時間攪拌後、 M e I ( 5 当量 ) を溶液に添加し、生じた懸濁液を 2 5 で一晚静かに攪拌した。真空下に D M F を除去し、残分を酢酸エチルに懸濁させ、塩水で洗浄し ( 3 x ) 、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させた。蒸発により酢酸エチルを除去後、生じた残分を D C E / D C M 中 1 % T F A で 3 0 分間処理した。次いで、有機溶媒を減圧下に除去し、生じた残分をヘキサンで粉碎し ( 3 x ) 、遊離アミノ酸 3 - 2 が得られた。このアミノ酸を、なんら精製及びキャラクタリゼーションせずに、次のステップに直接使用した。こうして、 D M F 中の 3 - 2 ( 2 当量 ) 及び D I E A ( 5 当量 ) の溶液に、化合物 1 - 3 ( 1 当量 ) を 2 5 で添加した。 3 0 分の攪拌後 ( L C - M S は、 1 - 3 の完全な消費を示す ) 、 K O H ( 5 当量 ) 水溶液を添加し、溶液を更に 2 時間攪拌した ( L C - M S は、完全な加水分解を示した ) 。溶媒を減圧下に除去し、 H C l ( 1 N 、過剰 ) を添加して、沈殿させた。この沈殿物を濾過により収集し、かつ洗浄し ( 水により ) 、高真空下に乾燥させて、表題化合物が得られた ( 化合物 1 - 3 に基づいて 9 7 % ) 。 L C - M S : 2 5 4 n m にシング

40

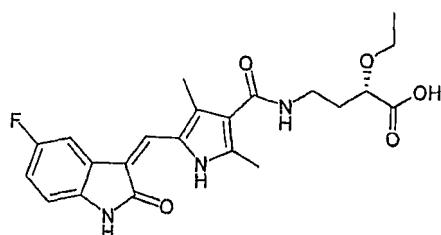
50

ルピーク。 $C_{21}H_{22}FN_3O_5$  ( $MH^+$ ) について計算された値：416。実測値：416。 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz), 13.68 (s, 1H), 12.80 (b, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.76 (dd,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.83 (dd,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J = 4.0$  Hz,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.78 (m, 1H)。

# 【0035】

例317：(S)-2-エトキシ-4-( { 5-[5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-(3Z)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボニル } -アミノ)-酪酸

# 【化27】



例316の合成ルートと同様のルートを使用して、表題化合物を調製した。ヨードメタンの代わりにヨードエタンを使用して、2-エトキシ化合物が得られた(化合物1-3に基づいて84%)。LC-MS：254 nmにシングルピーク。 $C_{22}H_{24}FN_3O_5$  ( $MH^+$ ) についての計算値：430；実測値：430。 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz), 13.68 (s, 1H), 12.70 (b, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.76 (dd,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.83 (dd,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 4.0$  Hz,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.40 - 3.25 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.13 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

# 【0036】

例318～320：アミド(化合物3-4)の合成の一般的手順

相当するアミン(2当量)を、DMF(5 mL)中の酸(化合物3-3)、HATU(1.05 mmol)及びDIEA(5当量)の溶液に添加した。溶液を25℃で2時間攪拌後に、HCl(2 mL、1 N)水溶液を添加した。この溶液を分取HPLCにかけて、純粋アミド生成物が得られ、これは、引き続きLC-MS及びNMR分光法により同定した。

# 【0037】

例318：5-[5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-(3Z)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸((S)-3-ジメチルカルバモイル-3-メトキシ-プロピル)-アミド

10

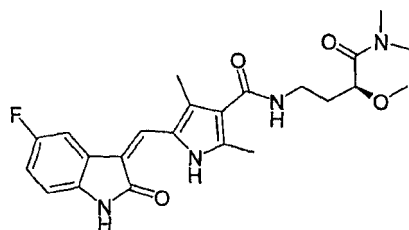
20

30

40



## 【化 2 8】



10

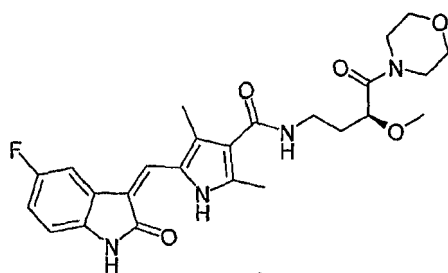
分取 HPLC により、出発物質（酸）60 mg から表題化合物 37 mg（58%）が得られた。LC-MS：254 nm にシングルピーク。C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>) についての計算値：443；実測値：443。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz), 13.68 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, J = 9.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 4.8 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 4.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.80 (m, 2H)。

## 【0038】

例 319：5-[5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-(3Z)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸((S)-3-メトキシ-4-モルホリン-4-イル-4-オキソ-ブチル)-アミド

20

## 【化 2 9】



30

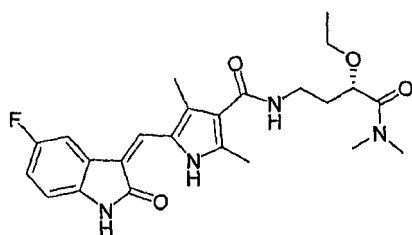
分取 HPLC により、出発物質（酸）60 mg から表題化合物 32 mg（46%）が得られた。LC-MS：254 nm にシングルピーク。C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>) についての計算値：485；実測値：485。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz), 13.68 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 2.4 Hz, J = 9.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 4.8 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 4.8 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 3.57 (m, 6H), 3.47 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.79 (m, 2H)。

40

## 【0039】

例 320：5-[5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-(3Z)-イリデンメチル]-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボン酸((S)-3-ジメチルカルバモイル-3-エトキシ-プロピル)-アミド

## 【化 30】



分取 HPLC により、出発物質（酸）120 mg から表題化合物 67 mg（57%）が得られた。LC-MS：254 nm にシングルピーク。C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>（MH<sup>+</sup>）についての計算値：457；実測値：457。<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>，400 MHz），13.67（s，1H），10.88（s，1H），7.76（dd，J = 2.4 Hz，J = 9.6 Hz，1H），7.71（s，1H），7.56（m，1H），6.91（m，1H），6.83（m，1H），4.25（m，1H），3.45 - 3.25（m，4H），3.03（s，3H），2.83（s，3H），2.43（s，3H），2.41（s，3H），1.80（m，2H）。

## 【0040】

本明細書中に記載される化合物は、目下のところ、好ましい実施形態の代表であり、模範であり、かつ本発明の範囲を限定する意図はない。本明細書中に開示の発明に対し、本発明の範囲及び精神から逸脱することなく、変更、置換及び修正を実施できることは、当業者に容易に明らかであろう。

## 【0041】

## VEGFR 生化学アッセイ

以下の手順により、化合物は、生化学的活性に関し、英国、Dundee 在の Upstate Ltd により分析された。KDR（h）（5～10 mU）は、8 mM の MOPS（pH 7.0）、0.2 mM の EDTA、0.33 mg/ml のミエリン塩基性タンパク質、10 mM の酢酸マグネシウム及び [γ-<sup>32</sup>P-ATP]（比活性約 500 cpm/pmol、所要の濃度）と共に、最終反応容積 25 μl で、インキュベートした。反応は、MgATP ミックスの添加により開始された。室温で、40 分間のインキュベーション後、3% リン酸溶液 5 μl の添加により、反応を停止させた。次いで、P30 フィルターマット上に、反応物 10 μl をスポットで置いた。75 mM リン酸中で 5 分間の洗浄を 3 回、メタノール中の洗浄を 1 回実施した後、乾燥させ、シンチレーション計数した。

## 【0042】

本発明の化合物をこのアッセイで試験し、1～5000 nm の IC<sub>50</sub> が示された。

## 【0043】

## PDGFR リン酸化アッセイ

NIH3T3 細胞を、DMEM + 10% FBS を含む 96 ウエルプレートに塗布した。細胞接着に続いて、細胞を、一晚、血清飢餓にした後、化学試験化合物を最終濃度 0.1% DMSO まで添加した。37℃ で 1 時間のインキュベーション後、細胞をインキュベーターから取り出し、20 分かけて室温まで冷却するにまかせた。その後、室温で 15 分間 PDGF-BB で刺激した。細胞を氷上に 5 分間置き、培地を除去し、100 μL / ウエル溶解緩衝液を用いて、4℃ で 1 時間かけて細胞を溶解した。プレートを、4℃、2000 rpm で 30 分間回転させ、溶解されたリン酸化 PDGFR を ELISA により定量化した。

## 【0044】

高結合マイクロプレートを、PBS 中の抗マウス PDGFR-b 捕捉抗体と共に室温で一晩インキュベートし、PBS + 0.05% Tween 20 で洗浄し、室温で 4 時間、PBS + 1% BSA でブロックし、再度洗浄した。100 μL 溶菌液 / ウエルを 4℃で一晩インキュベートした。プレートを洗浄し、ウエル当たり 100 μL のマウス抗ホスホチロ

シン - H R P 抗体を含むウエルを 37 で 2 時間インキュベートした。プレートを再度洗浄し、基質として T M B を使用して、比色検出を行った。

【 0 0 4 5 】

本発明の化合物の大部分は、このアッセイで、1  $\mu$  M 未満の I C <sub>50</sub> を示した。

【 0 0 4 6 】

V E G F R リン酸化アッセイ

マウス V E G F R - 2 ( F L K - 1 ) 過剰発現 N I H T 3 T 細胞を、D M E M + 1 0 % F B S を含む 9 6 ウエルプレートに塗布した。4 時間の細胞接着後、細胞を、一晚、血清飢餓にした後、化学試験化合物を最終濃度 0 . 1 % D M S O まで添加した。37 で 1 時間のインキュベーション後、細胞を V E G F 1 6 5 により 37 で 1 5 分間刺激した。細胞を氷上に 5 分間置き、培地を除去し、氷冷 P B S で 1 度洗浄し、5 0  $\mu$  L / ウエルの溶解緩衝液を用いて、4 で 1 時間かけて細胞を溶解した。プレートを、4 、2 0 0 0 r p m で 1 0 分間回転させ、溶解されたリン酸化 V E G F R を E L I S A により定量化した。

10

【 0 0 4 7 】

高結合マイクロプレートを、P B S 5 0  $\mu$  L 中の V E G F R 抗体と共に室温で一晩インキュベートし、P B S + 0 . 0 5 % T w e e n 2 0 で洗浄し、室温で 4 時間、P B S + 1 % B S A でブロックし、再度洗浄した。5 0  $\mu$  L 溶菌液 / ウエルを 4 で一晩インキュベートした。プレートを洗浄し、ウエル当たり 5 0  $\mu$  L のマウス抗ホスホチロシン - H R P 抗体を含むウエルを 37 で 2 時間インキュベートした。プレートを再度洗浄し、基質として T M B を使用して、比色検出を行った。

20

【 0 0 4 8 】

本発明における化合物の大部分は、このアッセイで、1  $\mu$  M 未満の I C <sub>50</sub> を示した。

【 0 0 4 9 】

細胞アッセイ : H U V E C : V E G F 誘発増殖

H U V E C 細胞の V E G F 誘発増殖における細胞活性について、化合物を分析した。H U V E C 細胞 ( C a m b r e x 、 C C - 2 5 1 7 ) を、E G M ( C a m b r e x 、 C C - 3 1 2 4 ) 中に、37 及び 5 % C O <sub>2</sub> で保持した。H U V E C 細胞は、E G M 中 5 0 0 0 細胞 / ウエル ( 9 6 ウエルプレート ) の密度で塗布した。細胞接着後 ( 1 時間 ) 、E G M 培地を E B M ( C a m b r e x 、 C C - 3 1 2 9 ) + 0 . 1 % F B S ( A T T C 、 3 0 - 2 0 2 0 ) と交換し、細胞を 37 で 2 0 時間インキュベートした。培地を E B M + 1 % F B S と交換し、化合物を D M S O で順次希釈し、最終濃度 0 ~ 5 0 0 0 n M 及び 1 % D M S O になるまで細胞に添加した。37 で、1 時間のプレインキュベーション後、細胞を V E G F ( S i g m a 、 V 7 2 5 9 ) 1 0 n g / m l で刺激し、37 で 4 5 時間インキュベートした。細胞増殖を B r d U の D N A 組込みにより 4 時間測定し、B r d U 標識を E L I S A ( R o c h e k i t 、 1 6 4 7 2 2 2 9 ) により定量化し、1 M H <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> を使用して、反応を停止させた。6 9 0 n m の対照波長を使用して、吸収を 4 5 0 n m で測定した。

30

【 0 0 5 0 】

図の詳細な記述

40

図 1 は、メチル 3 - ヒドロキシ - 4 - アミノブタノエートヒドロクロリド及び活性アシル化剤 1 - 3 から出発して、3 - アルコキシ - 4 - アシルアミノアミド誘導体を合成するために使用されるスキームを示す。アミノエステルヒドロクロリド出発物質は、無水メタノール中の遊離アミノ酸を、H C l 1 . 2 当量の存在下に還流させることにより調製した。アミノ基は、そのモノメトキシトリチル誘導体として、第二ヒドロキシル基の存在下に保護されて、中性のヒドロキシエステル 1 - 1 が得られた。ヒドロキシル基は、ヨウ化メチル又はヨウ化エチルを使用してアルキル化されて、保護アミノアルコキシエステルを形成した。M m t 基は、1 % トリフルオロ酢酸中で除去されて、アミノヒドロクロリド、即ちトリフルオロアセテート化合物 1 - 2 が得られた。この化合物を、予形成されたアシル化剤 1 - 3 を用いて、迅速にアシル化し、メチルエステルを水 / D M F 中で水酸化カリウ

50

ムにより加水分解して、1 - 4 が得られた。次いで、遊離酸は、DMF 中の H A T U、アミン及びジイソプロピルエチルアミンに露出して、アルコキシアミド 1 - 5 が得られた。

【 0 0 5 1 】

図 2 は、メチル 2 - ヒドロキシ - 3 - アミノプロピオネートヒドロクロリド及び活性アシル化剤 1 - 3 から出発して、2 - アルコキシ - 3 - アシルアミノアミド誘導体を合成するために使用されるスキームを示す。アミノエステルヒドロクロリド出発物質は、無水メタノール中の遊離アミノ酸を、H C l 1 . 2 当量の存在下に還流させることにより調製した。アミノ基は、そのモノメトキシトリチル誘導体として、第二ヒドロキシ基の存在下に保護されて、2 - 1 が得られた。ヒドロキシ基は、ヨウ化メチル又はヨウ化エチルを使用して、アルキル化されて、保護アミノアルコキシエステルを形成した。M m t 基は、1 % トリフルオロ酢酸中で除去されて、アミノヒドロクロリド、即ちトリフルオロアセテート化合物 2 - 2 が得られた。この化合物を、予形成されたアシル化剤 1 - 3 を用いて、迅速にアシル化し、メチルエステルを水 / D M F 中で水酸化カリウムにより加水分解して、2 - 3 が得られた。次いで、遊離酸は、DMF 中の H A T U、アミン及びジイソプロピルエチルアミンに露出して、アルコキシアミド 2 - 4 が得られた。

10

【 0 0 5 2 】

図 3 は、メチル ( 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - アミノブタノエートヒドロクロリド及び活性アシル化剤 1 - 3 から出発する、( 2 S ) - 2 - アルコキシ - 4 - アシルアミノ - アミド誘導体の合成に使用されるスキームを示す。アミノエステルヒドロクロリド出発物質は、無水メタノール中の遊離アミノ酸を、H C l 1 . 2 当量の存在下に還流させることにより調製した。アミノ基は、そのモノメトキシトリチル誘導体として、第二ヒドロキシ基の存在下に保護されて、中性ヒドロキシエステル 3 - 1 が得られた。ヒドロキシ基は、ヨウ化メチル又はヨウ化エチルを使用して、アルキル化されて、保護アミノアルコキシエステルを形成した。M m t 基は、1 % トリフルオロ酢酸中で除去されて、アミノヒドロクロリド、即ちトリフルオロアセテート化合物 3 - 2 が得られた。この化合物を、予形成されたアシル化剤 1 - 3 を用いて、迅速にアシル化し、メチルエステルを水 / D M F 中で水酸化カリウムにより加水分解して、3 - 3 が得られた。次いで、遊離酸は、DMF 中の H A T U、アミン及びジイソプロピルエチルアミンに露出して、アルコキシアミド 3 - 4 が得られた。

20

【 図面の簡単な説明 】

30

【 0 0 5 3 】

【 図 1 】メチル 3 - ヒドロキシ - 4 - アミノブタノエートヒドロクロリド及び活性アシル化剤 1 - 3 から出発する 3 - アルコキシ - 4 - アシルアミノアミド誘導体の合成のために使用されるスキームを図示する。

【 図 2 】メチル 2 - ヒドロキシ - 3 - アミノプロピオネートヒドロクロリド及び活性アシル化剤 1 - 3 から出発する 2 - アルコキシ - 3 - アシルアミノアミド誘導体の合成のために使用されるスキームを図示する。

【 図 3 】メチル ( 2 S ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - アミノブタノエートヒドロクロリド及び活性アシル化剤 1 - 3 から出発する ( 2 S ) - 2 - アルコキシ - 4 - アシルアミノ - アミド誘導体の合成のために使用されるスキームを図示する。

40



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/36946
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC: C07D 403/06( 2006.01)  USPC: 548/468 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>  Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 548/468  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 practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Database CAS ONLINE on STN, Chem. Abstr., Accession No. 2005:523237, WO 2005053614 A2 (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE, USA)16 June 2005 (16.06.2005), abstract.	4-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 21 February 2007 (21.02.2007)		Date of mailing of the international search report 14 MAR 2007
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Rebecca L. Anderson Telephone No. (703) 308-1235

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US06/36946

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-3 and 11-33  
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:  
Please See Continuation Sheet
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

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 additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US06/36946

## Continuation of Box II Reason 2:

The numerous variables, e.g. (R1, R2, R3, R4, R5, R6, n, R7, R8, m, R9, R12, R10, R11, etc.) and their voluminous complex meanings and their virtual incomprehensible permutations and combinations make it impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on same. A search will be carried out on the first discernable invention which is claims 4-10.

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

CAS ONLINE

STN structure search



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541	
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14	
A 6 1 K 31/4155	(2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	

(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,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,L C,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100118407  
弁理士 吉田 尚美

(74)代理人 100125380  
弁理士 中村 綾子

(74)代理人 100130960  
弁理士 岡本 正之

(74)代理人 100125036  
弁理士 深川 英里

(74)代理人 100142996  
弁理士 森本 聡二

(72)発明者 リャン, コンシン  
アメリカ合衆国フロリダ州 3 3 4 5 8 , ジュピター, フローレンス・ドライヴ 1 1 0

(72)発明者 フェン, ヤンボ  
アメリカ合衆国フロリダ州 3 3 4 1 0 , パーム・ビーチ・ガーデンズ, パーロウ・コート 1 4 3  
2

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB03 BB09 CC06 CC22 CC64 DD04 DD10 DD52  
DD54 DD78 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC21 BC36 BC73 BC88 GA02 GA07  
GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20