

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2018-24691

(P2018-24691A)

(43) 公開日 平成30年2月15日(2018.2.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 215/54 (2006.01)</b>	C O 7 D 215/54 C S P	4 C O 3 1
<b>C07D 401/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/14	4 C O 6 3
<b>A61K 31/4709 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4709	4 C O 8 6
<b>A61K 31/517 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/517	
<b>C07D 401/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/12	

審査請求 有 請求項の数 12 O L (全 88 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-177943 (P2017-177943)	(71) 出願人	000185983 小野薬品工業株式会社
(22) 出願日	平成29年9月15日 (2017.9.15)		大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
(62) 分割の表示	特願2015-528303 (P2015-528303) の分割	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
原出願日	平成26年7月23日 (2014.7.23)		
(31) 優先権主張番号	特願2013-153350 (P2013-153350)	(74) 代理人	100123582 弁理士 三橋 真二
(32) 優先日	平成25年7月24日 (2013.7.24)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	100117019 弁理士 渡辺 陽一
		(74) 代理人	100141977 弁理士 中島 勝
		(74) 代理人	100150810 弁理士 武居 良太郎
		(74) 代理人	100164563 弁理士 佐々木 貴英

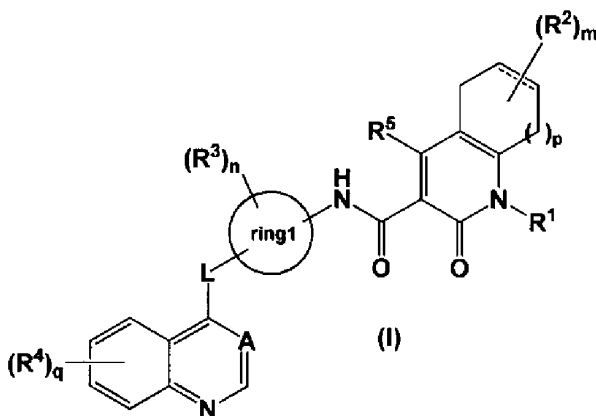
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キノリン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 A × 1 関連疾患、例えば、急性骨髄性白血病、メラノーマ、乳癌、膵臓癌、神経膠腫等の癌、腎臓疾患、免疫系疾患、循環器系疾患の治療剤となり得る化合物、および該化合物による医薬品の提供。

【解決手段】 一般式 ( I ) で示される化合物。

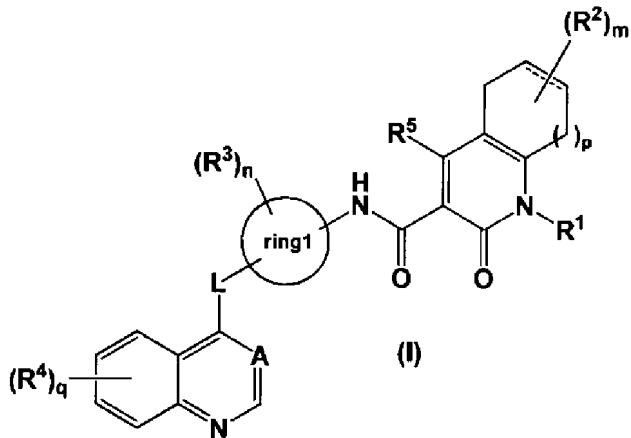


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 (I)

## 【化 1】



10

[式中、 $R^1$ は(1)1~5個の $R^{11}$ で置換されていてもよいC1~8アルキル基、(2)1~5個の $R^{12}$ で置換されていてもよいC3~7の炭素環、または(3)1~5個の $R^{13}$ で置換されていてもよい4~7員のヘテロ環を表し、

20

ここで、 $R^1$ で表されるC1~8アルキル基が分枝鎖アルキル基の場合、同一の炭素原子から分枝したC1~3アルキル基は結合する炭素原子と一緒になってC3~7の飽和炭素環を形成してもよく、

$R^2$ は(1)C1~4アルキル基、(2)ハロゲン原子、(3)C1~4ハロアルキル基、(4)オキソ基、(5)-OR<sup>21</sup>基、または(6)=NR<sup>22</sup>基を表し、

$R^3$ は(1)C1~4アルキル基、(2)ハロゲン原子、または(3)C1~4ハロアルキル基を表し、

$R^4$ は(1)C1~4アルコキシ基、(2)C1~4ハロアルキル基、(3)-OR<sup>41</sup>基、(4)C1~4アルキル基、(5)C2~4アルケニルオキシ基、または(6)C2~4アルキニルオキシ基を表し、

30

$R^5$ は(1)水素原子、(2)C1~4アルキル基、(3)ハロゲン原子、(4)C1~4ハロアルキル基、または(5)-OR<sup>51</sup>基を表し、

$R^{11}$ は(1)-OR<sup>101</sup>基、(2)SO<sub>2</sub>R<sup>102</sup>基、(3)NR<sup>103</sup>R<sup>104</sup>基、または(4)1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC3~7の炭素環を表し、

$R^{12}$ は(1)水酸基で置換されていてもよいC1~8アルキル基、または(2)ハロゲン原子を表し、

$R^{13}$ は(1)水酸基で置換されていてもよいC1~8アルキル基、または(2)ハロゲン原子を表し、

40

$R^{21}$ は(1)水素原子、または(2)C1~4アルキル基を表し、

$R^{22}$ は(1)水酸基、または(2)C1~4アルコキシ基を表し、

$R^{41}$ は、

(1)水素原子、

(2)(a)(i)C1~4アルキル基、(ii)C1~4ハロアルキル基、および(iii)ハロゲン原子からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい5~7員の環状基、(b)NR<sup>401</sup>R<sup>402</sup>、(c)水酸基、および(d)SO<sub>2</sub>R<sup>403</sup>基からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されたC1~8アルキル基、

(3)(a)(i)C1~4アルキル基、(ii)C1~4ハロアルキル基、および(iii)ハロゲン原子からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されていてもよい

50

5 ~ 7 員の環状基、( b )  $\text{NR}^{401}\text{R}^{402}$ 、( c ) 水酸基、および ( d )  $\text{SO}_2\text{R}^{403}$  基からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換された C 2 ~ 8 アルケニル基、または

( 4 ) ( a ) ( i ) C 1 ~ 4 アルキル基、( i i ) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、および ( i i i ) ハロゲン原子からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい 5 ~ 7 員の環状基、( b )  $\text{NR}^{401}\text{R}^{402}$ 、( c ) 水酸基、および ( d )  $\text{SO}_2\text{R}^{403}$  基からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換された C 2 ~ 8 アルキニル基を表し、

$\text{R}^{101}$  は ( 1 ) 水素原子、または ( 2 ) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

$\text{R}^{102}$  は ( 1 ) 水素原子、または ( 2 ) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

$\text{R}^{103}$  および  $\text{R}^{104}$  はそれぞれ独立して、( 1 ) 水素原子、または ( 2 ) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

$\text{R}^{401}$  および  $\text{R}^{402}$  はそれぞれ独立して、( 1 ) 水素原子、または ( 2 ) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

$\text{R}^{403}$  は ( 1 ) 水素原子、または ( 2 ) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

A は ( 1 ) CH、または ( 2 ) 窒素原子を表し、

L は ( 1 ) - O -、( 2 ) - NH -、( 3 ) - C ( O ) -、( 4 ) -  $\text{CR}^6\text{R}^7$  -、( 5 ) - S -、( 6 ) - S ( O ) -、または ( 7 ) -  $\text{S}(\text{O})_2$  - を表し、

$\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  はそれぞれ独立して、( 1 ) 水素原子、( 2 ) ハロゲン原子、( 3 ) C 1 ~ 4 アルキル基、( 4 ) 水酸基、または ( 5 )  $\text{NH}_2$  を表し、

ring 1 は 5 ~ 7 員の環状基を表し、

【化 2】

=====

は一重結合または二重結合を表し、

m は 0 ~ 5 の整数を表し、

n は 0 ~ 5 の整数を表し、

p は 0 ~ 2 の整数を表し、

q は 0 ~ 4 の整数を表し、

m が 2 以上のとき、複数の  $\text{R}^2$  は同じでも異なってもよく、ここで、2 個の  $\text{R}^2$  が C 1 ~ 3 アルキル基を表し、かつ同一の炭素原子上にあるとき、当該  $\text{R}^2$  と結合する炭素原子が一緒になって C 3 ~ 7 の飽和炭素環を形成してもよく、

n が 2 以上のとき、複数の  $\text{R}^3$  は同じでも異なってもよく、

q が 2 以上のとき、複数の  $\text{R}^4$  は同じでも異なってもよい。] で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N - オキシド体、またはそれらのプロドラッグ。

【請求項 2】

m が 1 以上であり、かつ  $\text{R}^2$  の 1 つが必ずオキシ基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

ring 1 がベンゼン、またはピリジンである請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

L が ( 1 ) - O -、( 2 ) - NH -、または ( 3 ) - C ( O ) - である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

一般式 ( I - 1 )

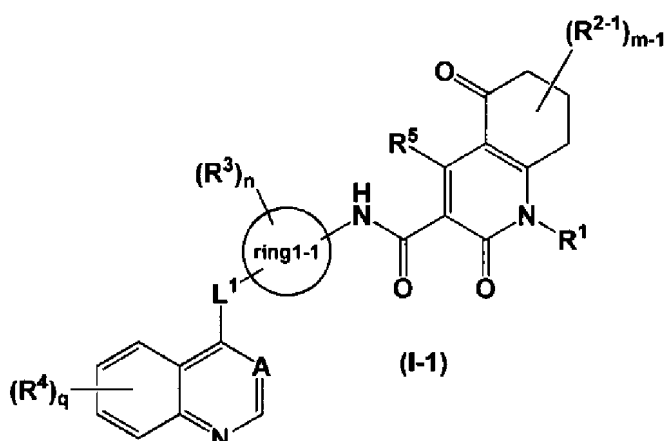
10

20

30

40

## 【化3】



10

[式中、 $R^{2-1}$ は(1)C1~4アルキル基、(2)ハロゲン原子、(3)C1~4ハロアルキル基、(4)-OR<sup>2-1</sup>基、または(5)=NR<sup>2-2</sup>基を表し、

$m-1$ は0~4の整数を表し、

$L^1$ は(1)-O-、(2)-NH-、または(3)-C(O)-を表し、

ring1-1はベンゼン、またはピリジンを表し、

$m-1$ が2以上のとき、複数の $R^{2-1}$ は同じでも異なっていてもよく、

ここで、2個の $R^{2-1}$ がC1~3アルキル基を表し、かつ同一の炭素原子上にあるとき、当該 $R^{2-1}$ と結合する炭素原子が一緒になってC3~7の飽和炭素環を形成してもよく、

その他の記号は請求項1記載と同じ意味を表す。]で示される請求項1記載の化合物。

## 【請求項6】

(1)N-{5-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]-2-ピリジニル}-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド、(2)N-{5-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]-2-ピリジニル}-7,7-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド、(3)N-{5-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]-2-ピリジニル}-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2,5-ジオキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド、(4)N-[5-(7-[3-(4-モルホリニル)プロポキシ]-4-キノリニル)オキシ]-2-ピリジニル]-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド、(5)N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]-3-フルオロフェニル}-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド、(6)N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド、(7)N-{5-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]-2-ピリジニル}-1-(4-フルオロフェニル)-2,5-ジオキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド、(8)N-{5-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]-2-ピリジニル}-1-(3-フルオロフェニル)-2,5-ジオキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド、(9)N-{5-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]-2-ピリジニル}-1-(2-フルオロフェニル)-2,5-ジオキソ-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド、(10)N-{5-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]-2-ピリジニル}-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカル

20

30

40

50

ボキサミド、(11) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(12) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - [ ( 2 S ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブタニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(13) N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 3 - フルオロフェニル } - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(14) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 6 , 6 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(15) N - [ 5 - ( { 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 ) - 2 - ピリジニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(16) N - ( 5 - { [ 7 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルプトキシ ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ] オキシ } - 2 - ピリジニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、または(17) N - [ 5 - ( { 6 - メトキシ - 7 - [ 3 - ( 1 - ピロリジニル ) プロボキシ ] - 4 - キノリニル } オキシ ) - 2 - ピリジニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミドである請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 7】

請求項 1 記載の一般式 ( I ) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N - オキシド体、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項 8】

A x 1 阻害剤である請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

A x 1 関連疾患の予防および / または治療剤である請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

A x 1 関連疾患が、癌、腎臓疾患、免疫系疾患、または循環器系疾患である請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

癌が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、メラノーマ、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、食道腺癌、大腸癌、腎細胞癌、甲状腺癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、肝癌、ブドウ膜悪性黒色腫、卵巣癌、子宮内膜癌、リンパ腫、頭頸部癌、または肉腫である請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

癌細胞の転移抑制剤である請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 記載の一般式 ( I ) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N - オキシド、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、A x 1 関連疾患の予防および / または治療方法。

【請求項 14】

A x 1 関連疾患の予防および / または治療のための請求項 1 記載の一般式 ( I ) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N - オキシド、またはそれらのプロドラッグ。

【請求項 15】

A x 1 関連疾患の予防および / または治療剤を製造するための請求項 1 記載の一般式 ( I ) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N - オキシド、またはそれらのプロドラッグの使用。

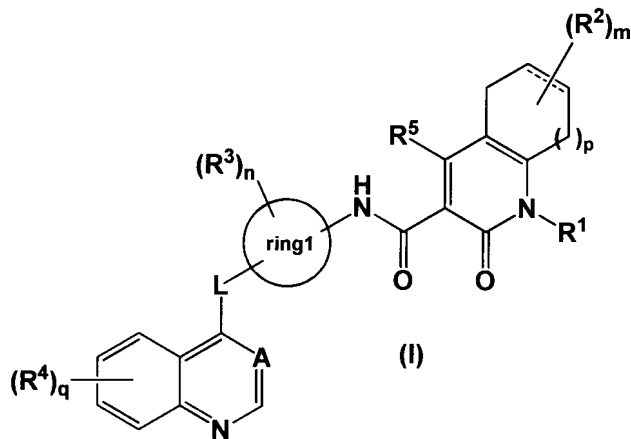
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、一般式 ( I )

【 化 1 】



10

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキソ体、またはそれらのプロドラッグ(以下、本発明化合物と略記することがある。)に関する。

20

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

Ax1(別名:UFO、ARK、Tyro7)は、腫瘍細胞からクローニングされたTAMファミリー(Ax1、MerおよびTyro3)に属する受容体型チロシンキナーゼである。細胞増殖停止時に特異的に発現する遺伝子としてクローニングされたGas6(growth-arrest-specific protein 6)が、Ax1のリガンドとして知られている。Gas6の結合により活性化されたAx1は、リン酸化を介してシグナルを伝達する。そのシグナルは、Erk1/2経路やPI3K/Akt経路を活性化するため、Ax1の活性化は、癌、免疫系疾患、循環器系疾患等の病態に関与することが知られている(非特許文献1参照)。

30

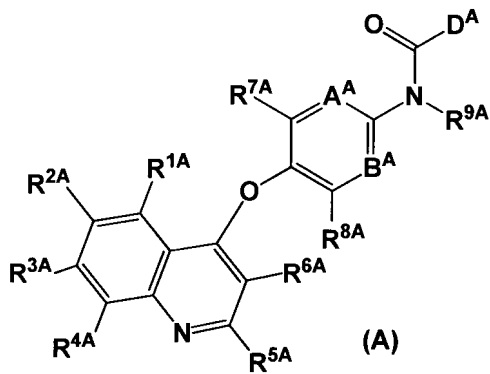
【 0 0 0 3 】

特に、Ax1と各種癌との関連はよく知られており、例えば、Ax1の発現が、乳癌の転移や予後に関与していること(非特許文献2参照)、Ax1が急性骨髄性白血病(AML; acute myeloid leukemia)の病態に関与していること(非特許文献3参照)等が知られている。したがって、Ax1の活性化を阻害する化合物は、各種癌、免疫系疾患、循環器系疾患の治療に有用であると考えられる。

【 0 0 0 4 】

ところで、本発明化合物の先行技術として、一般式(A)

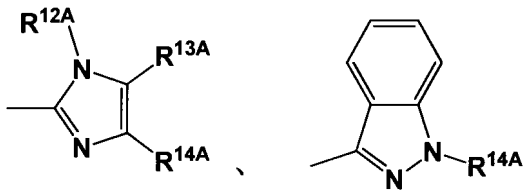
## 【化2】



10

(式中、 $A^A$ はC-R<sup>10A</sup>、Nを表し； $B^A$ はC-R<sup>11A</sup>、Nを表し； $D^A$ は以下のヘテロ環

## 【化3】



20

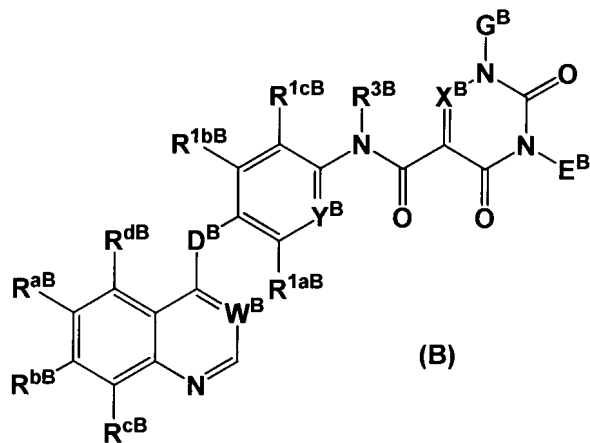
等を表し； $R^{1A}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{8A}$ は独立して、-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH<sub>2</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>等を表し； $R^{2A}$ および $R^{3A}$ は独立して、-R<sup>8A</sup>等を表し； $R^{5A}$ および $R^{6A}$ は同じでも異なってもよく、-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>等を表し； $R^{7A}$ 、 $R^{8A}$ 、 $R^{10A}$ および $R^{11A}$ は同じでも異なってもよく、-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>等を表し； $R^{9A}$ は-H等を表し； $R^{12A}$ は-CN、フェニル等を表し； $R^{13A}$ は-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>等を表し； $R^{14A}$ は-H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-CN等を表す(但し、各基の定義は抜粋した。)。)で示される化合物が、Ax1阻害剤であることが知られている(特許文献1参照)。

30

## 【0005】

また、一般式(B)

## 【化 4】



10

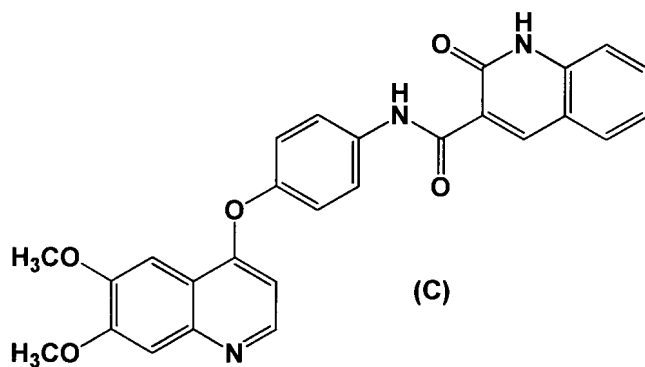
(式中、 $E^B$  および  $G^B$  は独立して、水素原子、1～6個の  $R^{19B}$  で置換されていてもよい  $C_{1\sim6}$  のアルキル基、1～6個の  $R^{19B}$  で置換されていてもよい  $C_{6\sim11}$  のアリール基等を表し； $X^B$  は  $N$  または  $C-R^{4B}$  を表し； $Y^B$  は  $N$  または  $C-R^{1dB}$  を表し； $D^B$  は  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$  等を表し； $W^B$  は  $CH$  または  $N$  を表し； $R^{aB}$ 、 $R^{bB}$ 、 $R^{cB}$ 、 $R^{dB}$ 、 $R^{1aB}$ 、 $R^{1cB}$ 、 $R^{1dB}$  および  $R^{4B}$  は独立して、水素原子、 $-OR^{110B}$  等を表し； $R^{19B}$  はハロゲン原子、 $-CN$  等を表し； $R^{110B}$  は水素原子、1～6個の  $R^{129B}$  で置換されていてもよい  $C_{1\sim6}$  のアルキル基等を表す（但し、各基の定義は抜粋した。）。）で示される化合物が、 $A \times 1$  阻害剤であることが知られている（特許文献 2 参照）。

20

## 【0006】

一方、キノリン骨格を有する、式 (C)

## 【化 5】



30

で示される化合物が、 $ASK1$  阻害活性を有し、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の予防および/または治療剤として知られている（特許文献 3 参照）。

40

## 【0007】

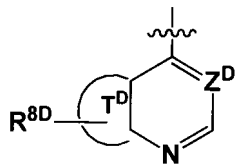
さらに、一般式 (D)

## 【化 6】



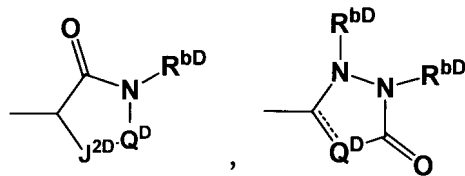
(式中、 $R^D$  は

## 【化7】



等を表し； $T^D$  はフェニル等を表し； $Z^D$  はNまたは $CR^{7D}$ を表し； $W^D$  は置換または非置換のフェニル、置換または非置換の6員の窒素含有ヘテロアール等を表し； $X^D$  はO、S、 $S(=O)$ 等を表し； $Y^D$  は $-NR^{aD}C(=O)-(CR^{3D}R^{4D})_p-$ 等  
 10  
 を表し； $R^{aD}$  は、水素原子、アルキル基等を表し； $R^{1D}$  は

## 【化8】

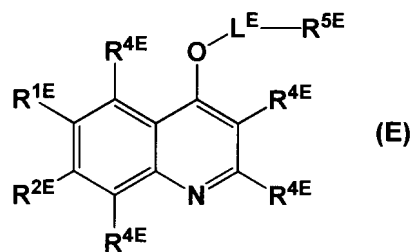


等を表し； $J^{2D}$  はOまたは $CR^{4aD}R^{4aD}$ を表し； $Q^D$  は1～5員の飽和された、  
 20  
 または部分的に不飽和なアルキル鎖等を表し； $R^{1D}$  は置換されていてもよいフェニル  
 または置換されていてもよい5～6員のヘテロ環と縮合してもよい； $R^{3D}$  および  $R^{4D}$  は  
 それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アール基等を表し； $R^{4aD}$  は存在しないか  
 、水素原子、ハロゲン原子等を表す（但し、各基の定義は抜粋した。）で示される化  
 合物が、*c-Met* 阻害剤であることが知られている（特許文献4参照）。

## 【0008】

また、一般式(E)

## 【化9】

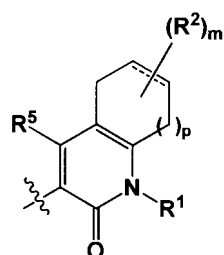


(式中、 $R^{1E}$ 、 $R^{2E}$  および  $R^{4E}$  は、独立してH、F、Cl、Br、I、CN、OR  
 30  
 $R^{10E}$ 、C1-C12アルキル等を表し； $L^E$  はC3-C12炭素環、C6-C20アリ  
 ール等を表し； $R^{5E}$  は、 $-C(=Y^E)R^{13E}$ 、 $-C(=Y^E)R^{10E}R^{13E}$ 、  
 $-NR^{10E}C(=Y^E)R^{13E}$ 等を表し； $R^{10E}$  は、H、C1-C12アルキル、  
 C3-C12炭素環、C2-C20ヘテロ環等を表し； $R^{13E}$  は、H、C1-C6アル  
 キル等を表し； $Y^E$  はOまたはSを表す（但し、各基の定義は抜粋した。）で示され  
 る化合物が、*c-Met* 阻害剤であることが知られている（特許文献5参照）。

## 【0009】

しかしながら、下記構造式

## 【化 1 0】



10

で示されるピリドン環に飽和炭素環が縮合した二環構造を有するキノリン誘導体である本発明化合物が、顕著な A x 1 阻害活性を有することは、いずれの先行技術文献にも記載も示唆もされていない。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0010】

【特許文献1】国際公開第2012/028332号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2013/074633号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2012/011548号パンフレット

20

【特許文献4】国際公開第2006/116713号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2007/146824号パンフレット

## 【非特許文献】

## 【0011】

【非特許文献1】クリニカル・サイエンス (Clinical Science)、第122巻、361 - 368 ページ、2012年

【非特許文献2】プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America)、第107巻、第3号、1124 - 1129 ページ、2010年

30

【非特許文献3】ブラッド (Blood)、第121巻、2064 - 2073 ページ、2013年

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0012】

本発明の課題は、AML等の癌の治療に有用な、A x 1 阻害活性を有する化合物を見出し、副作用を低減させた医薬品として提供することにある。

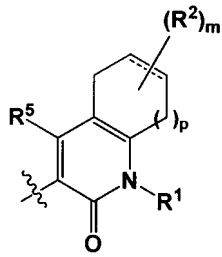
## 【課題を解決するための手段】

## 【0013】

本発明者らは、前記課題を解決するため、A x 1 を強く阻害する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、驚くべきことに、下記構造式

40

## 【化 1 1】



10

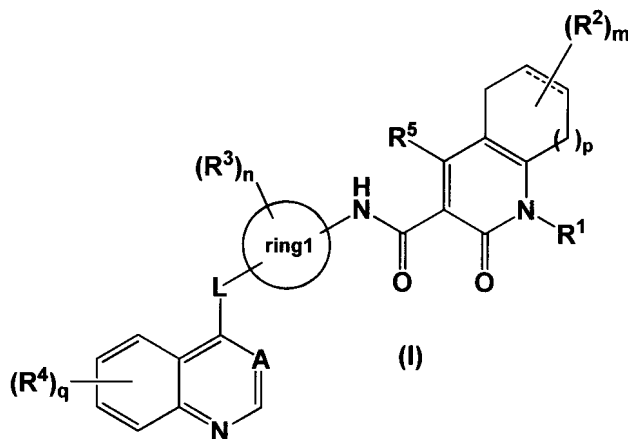
で示されるピリドン環に飽和炭素環が縮合した二環構造が、A x 1 阻害活性を向上させることを見出し、本発明を完成させた。

## 【 0 0 1 4】

すなわち、本発明は、

[ 1 ] 一般式 ( I )

## 【化 1 2】



20

30

[ 式中、R<sup>1</sup> は ( 1 ) 1 ~ 5 個の R<sup>1 1</sup> で置換されていてもよい C 1 ~ 8 アルキル基、( 2 ) 1 ~ 5 個の R<sup>1 2</sup> で置換されていてもよい C 3 ~ 7 の炭素環、または ( 3 ) 1 ~ 5 個の R<sup>1 3</sup> で置換されていてもよい 4 ~ 7 員のヘテロ環を表し、

ここで、R<sup>1</sup> で表される C 1 ~ 8 アルキル基が分枝鎖アルキル基の場合、同一の炭素原子から分枝した C 1 ~ 3 アルキル基は結合する炭素原子と一緒になって C 3 ~ 7 の飽和炭素環を形成してもよく、

R<sup>2</sup> は ( 1 ) C 1 ~ 4 アルキル基、( 2 ) ハロゲン原子、( 3 ) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、( 4 ) オキソ基、( 5 ) - O R<sup>2 1</sup> 基、または ( 6 ) = N R<sup>2 2</sup> 基を表し、

40

R<sup>3</sup> は ( 1 ) C 1 ~ 4 アルキル基、( 2 ) ハロゲン原子、または ( 3 ) C 1 ~ 4 ハロアルキル基を表し、

R<sup>4</sup> は ( 1 ) C 1 ~ 4 アルコキシ基、( 2 ) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、( 3 ) - O R<sup>4 1</sup> 基、( 4 ) C 1 ~ 4 アルキル基、( 5 ) C 2 ~ 4 アルケニルオキシ基、または ( 6 ) C 2 ~ 4 アルキニルオキシ基を表し、

R<sup>5</sup> は ( 1 ) 水素原子、( 2 ) C 1 ~ 4 アルキル基、( 3 ) ハロゲン原子、( 4 ) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、または ( 5 ) - O R<sup>5 1</sup> 基を表し、

R<sup>1 1</sup> は ( 1 ) - O R<sup>1 0 1</sup> 基、( 2 ) S O<sub>2</sub> R<sup>1 0 2</sup> 基、( 3 ) N R<sup>1 0 3</sup> R<sup>1 0 4</sup> 基、または ( 4 ) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C 3 ~ 7 の炭素環を表し、

50

$R^{12}$  は (1) 水酸基で置換されていてもよい C 1 ~ 8 アルキル基、または (2) ハロゲン原子を表し、

$R^{13}$  は (1) 水酸基で置換されていてもよい C 1 ~ 8 アルキル基、または (2) ハロゲン原子を表し、

$R^{21}$  は (1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

$R^{22}$  は (1) 水酸基、または (2) C 1 ~ 4 アルコキシ基を表し、

$R^{41}$  は、

(1) 水素原子、

(2) (a) (i) C 1 ~ 4 アルキル基、(ii) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、および (iii) ハロゲン原子からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい 5 ~ 7 員の環状基、(b)  $NR^{401}R^{402}$ 、(c) 水酸基、および (d)  $SO_2R^{403}$  基からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換された C 1 ~ 8 アルキル基、

(3) (a) (i) C 1 ~ 4 アルキル基、(ii) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、および (iii) ハロゲン原子からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい 5 ~ 7 員の環状基、(b)  $NR^{401}R^{402}$ 、(c) 水酸基、および (d)  $SO_2R^{403}$  基からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換された C 2 ~ 8 アルケニル基、または

(4) (a) (i) C 1 ~ 4 アルキル基、(ii) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、および (iii) ハロゲン原子からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい 5 ~ 7 員の環状基、(b)  $NR^{401}R^{402}$ 、(c) 水酸基、および (d)  $SO_2R^{403}$  基からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換された C 2 ~ 8 アルキニル基を表し、

$R^{101}$  は (1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

$R^{102}$  は (1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

$R^{103}$  および  $R^{104}$  はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

$R^{401}$  および  $R^{402}$  はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

$R^{403}$  は (1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

A は (1) CH、または (2) 窒素原子を表し、

L は (1) -O-、(2) -NH-、(3) -C(O)-、(4) -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-、(5) -S-、(6) -S(O)-、または (7) -S(O)<sub>2</sub>- を表し、

$R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) C 1 ~ 4 アルキル基、(4) 水酸基、または (5) NH<sub>2</sub> を表し、

ring 1 は 5 ~ 7 員の環状基を表し、

【化 13】

=====

は一重結合または二重結合を表し、

m は 0 ~ 5 の整数を表し、

n は 0 ~ 5 の整数を表し、

p は 0 ~ 2 の整数を表し、

q は 0 ~ 4 の整数を表し、

m が 2 以上のとき、複数の  $R^2$  は同じでも異なってもよく、ここで、2 個の  $R^2$  が C 1 ~ 3 アルキル基を表し、かつ同一の炭素原子にあるとき、当該  $R^2$  と結合する炭素原子が一緒になって C 3 ~ 7 の飽和炭素環を形成してもよく、

n が 2 以上のとき、複数の  $R^3$  は同じでも異なってもよく、

q が 2 以上のとき、複数の  $R^4$  は同じでも異なってもよい。] で示される化合物、そ

10

20

30

40

50

の塩、その溶媒和物、その N - オキシド体、またはそれらのプロドラッグ、

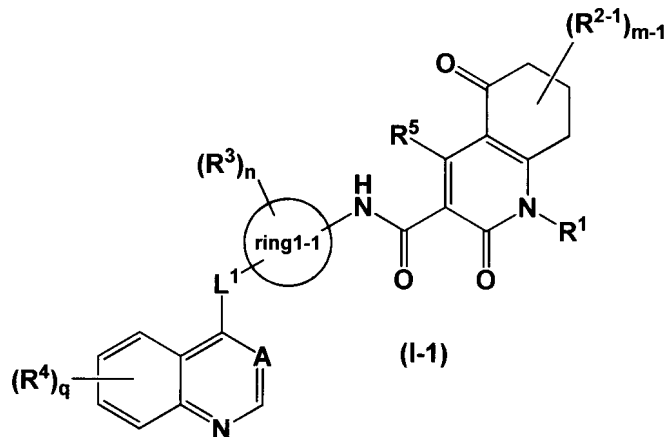
[ 2 ] m が 1 以上であり、かつ R<sup>2</sup> の 1 つが必ずオキソ基である前記 [ 1 ] 記載の化合物、

[ 3 ] ring 1 がベンゼン、またはピリジンである前記 [ 1 ] または [ 2 ] に記載の化合物、

[ 4 ] L が ( 1 ) - O - 、 ( 2 ) - NH - 、または ( 3 ) - C ( O ) - である前記 [ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の化合物、

[ 5 ] 一般式 ( I - 1 )

【化 1 4】



[ 式中、R<sup>2-1</sup> は ( 1 ) C 1 ~ 4 アルキル基、( 2 ) ハロゲン原子、( 3 ) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、( 4 ) - OR<sup>2-1</sup> 基、または ( 5 ) = NR<sup>2-2</sup> 基を表し、

m - 1 は 0 ~ 4 の整数を表し、

L<sup>1</sup> は ( 1 ) - O - 、( 2 ) - NH - 、または ( 3 ) - C ( O ) - を表し、

ring 1 - 1 はベンゼン、またはピリジンを表し、

m - 1 が 2 以上のとき、複数の R<sup>2-1</sup> は同じでも異なってもよく、

ここで、2 個の R<sup>2-1</sup> が C 1 ~ 3 アルキル基を表し、かつ同一の炭素原子上にあるとき、当該 R<sup>2-1</sup> と結合する炭素原子が一緒になって C 3 ~ 7 の飽和炭素環を形成してもよく、

その他の記号は前記 [ 1 ] 記載と同じ意味を表す。] で示される前記 [ 1 ] 記載の化合物、

[ 6 ] ( 1 ) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、( 2 ) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 7 , 7 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、( 3 ) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、( 4 ) N - [ 5 - ( { 7 - [ 3 - ( 4 - モルホリニル ) プロポキシ ] - 4 - キノリニル } オキシ ) - 2 - ピリジニル ] 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、( 5 ) N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 3 - フルオロフェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、( 6 ) N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、( 7 ) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4

10

20

30

40

50

- キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル} - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、( 8 ) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル} - 1 - ( 3 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、( 9 ) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル} - 1 - ( 2 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、( 10 ) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル} - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、( 11 ) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル} - 1 - ( 4 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、( 12 ) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル} - 1 - [ ( 2 S ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブタニル] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、( 13 ) N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル} - 1 - ( 3 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、( 14 ) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル} - 6 , 6 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、( 15 ) N - [ 5 - ( { 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) - 2 - ピリジニル] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、( 16 ) N - ( 5 - { [ 7 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルプトキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル] オキシ} - 2 - ピリジニル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、または( 17 ) N - [ 5 - ( { 6 - メトキシ - 7 - [ 3 - ( 1 - ピロリジニル) プロボキシ] - 4 - キノリニル} オキシ) - 2 - ピリジニル] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミドである前記 [ 1 ] ~ [ 5 ] のいずれかに記載の化合物。

[ 7 ] 前記 [ 1 ] 記載の一般式 ( I ) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N - オキシド体、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

[ 8 ] A x 1 阻害剤である前記 [ 7 ] 記載の医薬組成物、

[ 9 ] A x 1 関連疾患の予防および / または治療剤である前記 [ 7 ] 記載の医薬組成物、

[ 10 ] A x 1 関連疾患が、癌、腎臓疾患、免疫系疾患、または循環器系疾患である前記 [ 9 ] 記載の医薬組成物、

[ 11 ] 癌が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、メラノーマ、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、食道腺癌、大腸癌、腎細胞癌、甲状腺癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、肝癌、ブドウ膜悪性黒色腫、卵巣癌、子宮内膜癌、リンパ腫、頭頸部癌、または肉腫である前記 [ 10 ] 記載の医薬組成物、

[ 12 ] 癌細胞の転移抑制剤である前記 [ 7 ] 記載の医薬組成物、

[ 13 ] 前記 [ 1 ] 記載の一般式 ( I ) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N - オキシド、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、A x 1 関連疾患の予防および / または治療方法、

[ 14 ] A x 1 関連疾患の予防および / または治療のための前記 [ 1 ] 記載の一般式 ( I ) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N - オキシド、またはそれらのプロドラッグ、および

[ 15 ] A x 1 関連疾患の予防および / または治療剤を製造するための請求項 1 記載の一般式 ( I ) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N - オキシド、またはそれらのプロドラッグの使用等に関する。

10

20

30

40

50

## 【発明の効果】

## 【0015】

本発明化合物は、強力なA x l阻害活性を有し、かつ特定のキナーゼに対するA x l選択的な阻害活性を有することに加え、CYP阻害作用も低下していることから、副作用が少なく、薬物相互作用の懸念が小さい急性骨髄性白血病等の治療薬として有用である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0016】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明において、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

## 【0017】

本発明において、C1~8アルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状のC1~8アルキル基が含まれ、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、およびそれらの異性体が挙げられる。

## 【0018】

本発明において、C1~4アルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状のC1~4アルキル基が含まれ、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基が挙げられる。

## 【0019】

本発明において、C1~3アルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状のC1~3アルキル基が含まれ、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基が挙げられる。

## 【0020】

本発明において、C1~4ハロアルキル基とは、例えば、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、ペンタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、4,4,4-トリフルオロブチル基、4-ブロモブチル基を意味する。

## 【0021】

本発明において、C2~8アルケニル基とは、例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基、およびそれらの異性体等を意味する。

## 【0022】

本発明において、C2~8のアルキニル基とは、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基、およびそれらの異性体等を意味する。

## 【0023】

本発明において、C1~4アルコキシ基とは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、またはtert-ブトキシ基が挙げられる。

## 【0024】

本発明において、C2~4アルケニルオキシ基とは、例えば、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、およびそれらの異性体等を意味する。

## 【0025】

本発明において、C2~4アルキニルオキシ基とは、例えば、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、およびそれらの異性体等を意味する。

## 【0026】

本発明において、C3~7の炭素環とは、C3~7の単環式炭素環、その一部または全部が飽和されていてもよい炭素環を意味し、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロブテン、シクロペンテン、シク

10

20

30

40

50

ロヘキセン、シクロヘブテン、シクロブタジエン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘブタジエン、またはベンゼン環が挙げられる。

【0027】

本発明において、C5～7の炭素環とは、C5～7の単環式炭素環、その一部または全部が飽和されていてもよい炭素環を意味し、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘブタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘブテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘブタジエン、またはベンゼン環が挙げられる。

【0028】

本発明において、C3～7の飽和炭素環とは、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘブタンが挙げられる。

10

【0029】

本発明において、4～7員のヘテロ環とは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された4～7員の単環ヘテロ環をいう。例えば、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ペペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ペペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、またはチアジアゼピン環が挙げられる。

20

30

40

【0030】

本発明において、5～7員の環状基とは、C5～7の炭素環および5～7員のヘテロ環を意味する。ここで、C5～7の炭素環は前記と同じ意味を表し、5～7員のヘテロ環とは、5～7員の不飽和ヘテロ環および5～7員の飽和ヘテロ環を含む。5～7員のヘテロ環としては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ペペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ペペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリ

50

ミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、またはチアジアゼピン環が挙げられる。

10

20

30

40

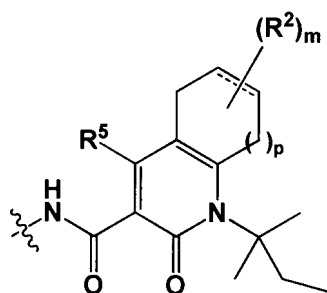
【0031】

本発明において、6員の環状基とは、C6の炭素環および6員のヘテロ環を意味する。例えば、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラン、チオピラン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキサン、ジチアン環が挙げられる。

【0032】

本発明において、「R<sup>1</sup>で表されるC1~8アルキル基が分枝鎖アルキル基の場合、同一の炭素原子から分枝したC1~3アルキル基は一緒になってC3~7の飽和炭素環を形成してもよく」とは、下記一般式(I)の部分構造

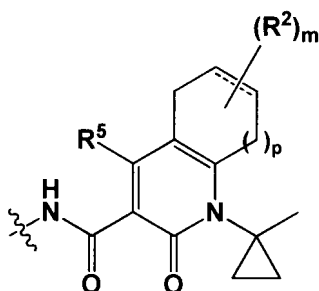
## 【化 1 5】



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)において、例えば、 $R^1$  が上記式で示されるような分枝アルキル鎖であるとき、同一の炭素原子から当該分枝したアルキル基が、下記式

## 【化 1 6】



20

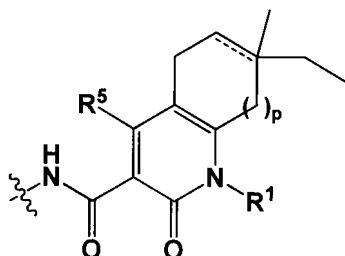
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示されるように、結合する炭素原子と一緒に飽和炭素環を形成することを意味する。

## 【0033】

30

本発明において、「2個の $R^2$ がC1~3アルキル基を表し、かつ同一の炭素原子にあるとき、当該 $R^2$ と結合する炭素原子と一緒にC3~7の飽和炭素環を形成してもよく」とは、下記一般式(I)の部分構造

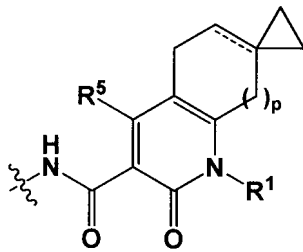
## 【化 1 7】



40

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)において、例えば、 $R^2$  が上記式で示されるようなアルキル基であって、同一の炭素原子にあるとき、当該 $R^2$ が、下記式

## 【化 1 8】



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示されるように、結合する炭素原子と一緒に飽和炭素環を形成することを意味する。

## 【0034】

本発明において、「2個の $R^{2-1}$ がC1~3アルキル基を表し、かつ同一の炭素原子上にあるとき、当該 $R^{2-1}$ と結合する炭素原子と一緒にC3~7の飽和炭素環を形成してもよく」とは、上記「2個の $R^2$ がC1~3アルキル基を表し、かつ同一の炭素原子上にあるとき、当該 $R^2$ と結合する炭素原子と一緒にC3~7の飽和炭素環を形成してもよく」の $R^2$ と同じ意味を表す。

## 【0035】

本発明において、 $m$ が1以上であるとき、 $R^2$ の1つは必ずオキシ基であることが好ましい。

20

## 【0036】

本発明において、Aとしては、CHが好ましい。

## 【0037】

本発明において、 $R^4$ としては、C1~4アルコキシ基、または $-OR^{4-1}$ 基が好ましい。

## 【0038】

本発明において、Lとしては、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-C(O)-$ が好ましい。

## 【0039】

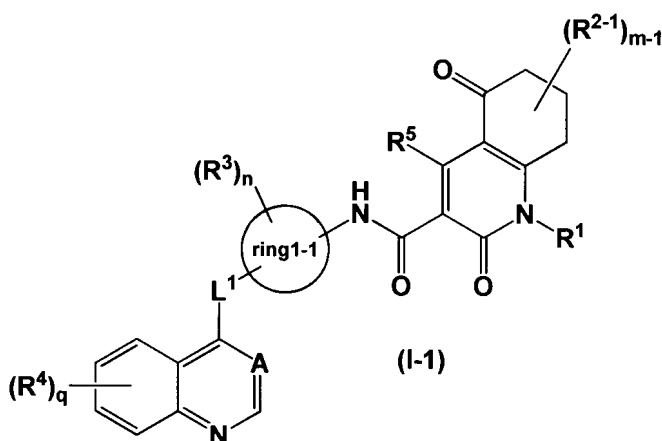
本発明において、ring1としては、6員の環状基が好ましく、ベンゼン、またはピリジンがより好ましい。

30

## 【0040】

本発明において、一般式(I)で示される化合物としては、一般式(I-1)

## 【化 1 9】



40

50

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物が好ましい。

【0041】

本発明において、ring 1およびring 1-1における2本の結合手は、パラ位に結合することが好ましい。

【0042】

本発明において、一般式(I-1)中、Aとしては、CHが好ましく、R<sup>4</sup>としては、C1~4アルコキシ基、または-OR<sup>4</sup>基が好ましい。

【0043】

本発明において、好ましい化合物としては、実施例に記載された化合物が好ましく、(1) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(2) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 7 , 7 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(3) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(4) N - [ 5 - ( { 7 - [ 3 - ( 4 - モルホリニル ) プロボキシ ] - 4 - キノリニル } オキシ ) - 2 - ピリジニル ] 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(5) N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 3 - フルオロフェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(6) N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(7) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(8) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(9) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(10) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(11) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(12) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - [ ( 2S ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブタニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(13) N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 3 - フルオロフェニル } - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(14) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 6 , 6 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(15) N - [ 5 - ( { 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 ) - 2 - ピリジニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(16) N - ( 5 - { [ 7 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルプロキシ ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ] オキシ } - 2 - ピリジニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(17) N - [ 5 - ( { 6 - メトキシ - 7 - [ 3 - ( 1 - ピロリジニル )

10

20

30

40

50

プロポキシ] - 4 - キノリニル } オキシ) - 2 - ピリジニル] - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミドがより好ましい。

【0044】

[異性体]

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における幾何異性体 (E体、Z体、シス体、トランス体)、不斉炭素原子の存在等による光学異性体 (R、S体、配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体 (D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体 (高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。また、本発明においては、互変異性体による異性体をもすべて包含する。

10

【0045】

また、本発明における光学異性体は、100%純粋なものだけでなく、50%未満のその他の光学異性体が含まれていてもよい。

【0046】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【化20】

20



は紙面の向こう側 (すなわち 配置) に結合していることを表し、

【化21】



は紙面の手前側 (すなわち 配置) に結合していることを表し、

【化22】

30



は 配置、 配置またはそれらの任意の比率の混合物であることを表す。

【0047】

一般式 (I) で示される化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム等) の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン (テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、リジン、アルギニン、N - メチル - D - グルカミン等) の塩、酸付加物塩 (無機酸塩 (塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩 (酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等) 等) 等が挙げられる。

40

50

## 【0048】

一般式(I)で示される化合物およびその塩は、溶媒和物に変換することもできる。溶媒和物は低毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系の溶媒(例えば、エタノール等)との溶媒和物が挙げられる。

## 【0049】

一般式(I)で示される化合物のN-オキシド体とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表す。また、一般式(I)で示される化合物のN-オキシド体は、さらに上記のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩となってもよい。

## 【0050】

また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により、一般式(I)で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式(I)で示される化合物のプロドラッグとしては、一般式(I)で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、本発明化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等);一般式(I)で示される化合物のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例、一般式(I)で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、イソプロピルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など);等が挙げられる。これらの化合物は公知の方法によって製造することができる。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163~198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式(I)で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式(I)で示される化合物は同位元素(例えば、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 等)等で標識されていてもよい。

10

20

30

## 【0051】

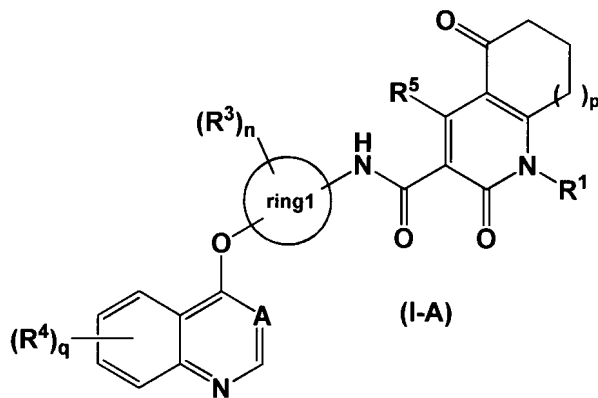
[本発明化合物の製造方法]

本発明化合物は、公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載された方法、または実施例に示す方法等を適宜改良し、組み合わせて用いることで製造することができる。

## 【0052】

一般式(I)のうち、Lが酸素原子であり、 $\text{R}^2$ がオキシ基を表す化合物、すなわち、一般式(I-A)

## 【化 2 3】

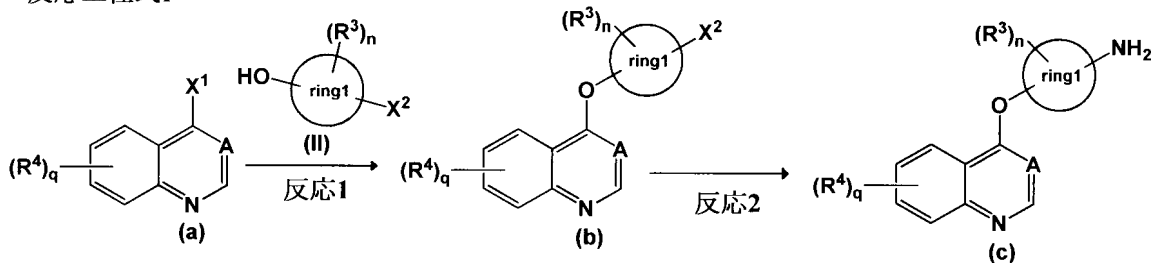


10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物は、下記で示される反応工程式 1 および反応工程式 2 によって製造することができる。

## 【化 2 4】

## 反応工程式 1



20

(式中、 $X^1$  および  $X^2$  はそれぞれ独立してハロゲン原子を表し、 $X^1$  および  $X^2$  は同じでも異なってもよく、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

30

## 【0053】

反応工程式 1 中、反応 1 は、一般式 (a) で示される化合物と、一般式 (II) で示される化合物を用いて、芳香族求核置換反応に付すことにより行うことができる。この芳香族求核置換反応は公知であり、例えば有機溶媒 (クロロベンゼン、N, N - ジメチルスルホキシド、N, N - ジメチルアセトアミド、N, N - ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル t - ブチルエーテル等) 中、触媒 (4 - ジメチルアミノピリジン (DMAPI) 等) の存在下または非存在下、塩基 (水素化ナトリウム、トリエチルアミン、炭酸セシウム等) の存在下または非存在下、0 ~ 200 で反応させることにより行なわれる。

## 【0054】

反応工程式 1 中、反応 2 は、一般式 (b) で示される化合物を用いて、有機溶媒 (テトラヒドロフラン等) 中、パラジウム触媒 (トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム錯体等) の存在下、塩基 (リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (LHMDS)、カリウムビス (トリメチルシリル) アミド (KHMDS)、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド (NaHMDS) 等) の存在下、ホスフィン化合物 (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニル (S - Phos)、トリ - tert - ブチルホスフィン (P (t - Bu)<sub>3</sub>) 等) の存在下、0 ~ 100 で反応させ、次に無機酸 (塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等) を加えて、0 ~ 150 で反応させることにより行なわれる。または、Organic Letters、第 3 巻、第 17 号、2729 - 2732 ページ、2001 年に記載されたアリールアミン

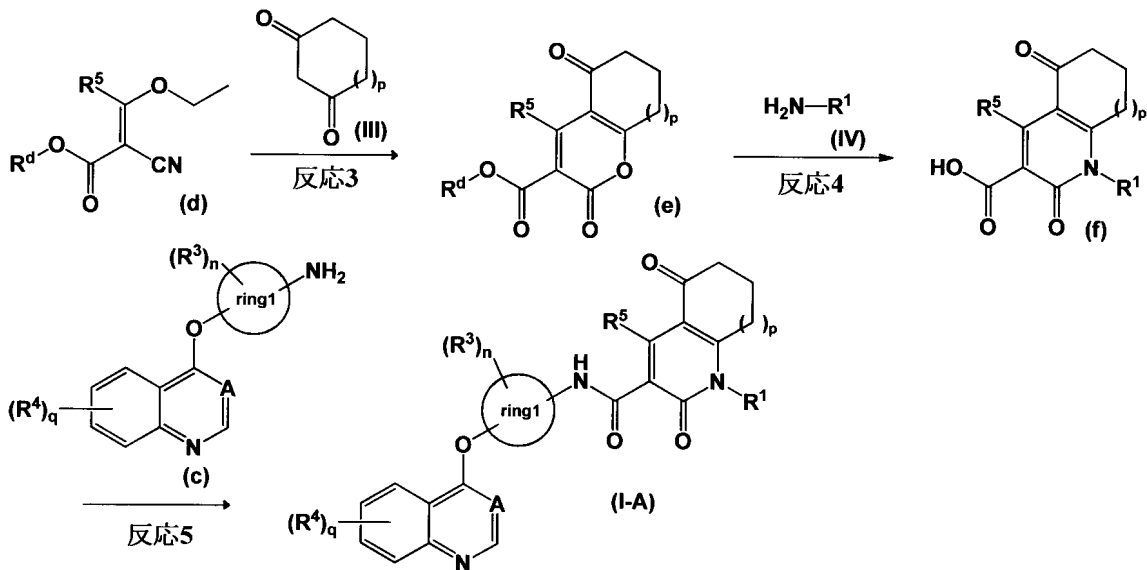
40

50

の製法に準じて製造することもできる。

【化 2 5】

反応工程式2



10

20

(式中、 $\text{R}^d$  は C 1 ~ 4 のアルキル基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

【 0 0 5 5】

反応工程式 2 中、反応 3 は、一般式 (d) で示される化合物と、一般式 (III) で示される化合物を用いた反応に付すことにより行うことができる。この反応は公知であり、例えば有機溶媒 (N, N - ジメチルホルムアミド等) 中、塩基 (tert - ブトキシカリウム等) の存在下、0 ~ 100 で反応させることにより行なわれる。

【 0 0 5 6】

反応工程式 2 中、反応 4 は、一般式 (e) で示される化合物と、一般式 (IV) で示される化合物を用いて、付加反応に付すことにより行うことができる。この付加反応は公知であり、例えばアルコール系溶媒 (メタノール、エタノール等) 中、0 ~ 100 で反応させることにより行なわれる。

30

【 0 0 5 7】

反応工程式 2 中、反応 5 は、一般式 (c) で示される化合物と、一般式 (f) で示される化合物を用いて、アミド化反応に付すことにより行うことができる。このアミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

【 0 0 5 8】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、酸ハライド化剤 (オキザリルクロライド、チオニルクロライド等) と - 20 ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基 (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、アミンと有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、0 ~ 40

40

の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒 (ジオキサン、テトラヒドロフラン等) 中、アルカリ水溶液 (重曹水または水酸化ナトリウム溶液等) を用いて、アミンと 0 ~ 40 で反応させることにより行なうこともできる。

50

## 【 0 0 5 9 】

( 2 ) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0 ~ 40 で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0 ~ 40 で反応させることにより行なわれる。

## 【 0 0 6 0 】

( 3 ) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ジイソプロピルエチルアミン（D I P E A）、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（O - ( 7 - アザ - 1 - ベンゾトリアゾリル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート（H A T U）、1 , 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド（D C C）、1 - エチル - 3 - [ 3 - (ジメチルアミノ) プロピル ] カルボジイミド（E D C）、1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール（C D I）、2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウムヨウ素、1 - プロピルホスホン酸環状無水物（P P A）等）を用い、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール（H O B t）を用いるか用いないで、0 ~ 40 で反応させることにより行なわれる。

## 【 0 0 6 1 】

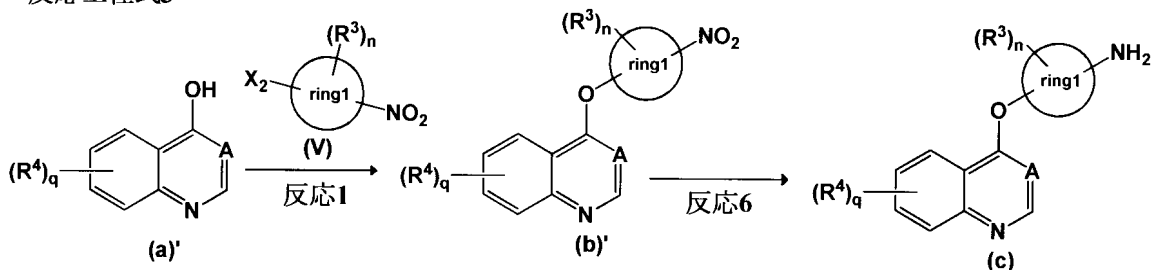
これら（ 1 ）、（ 2 ）および（ 3 ）の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

## 【 0 0 6 2 】

また、一般式（ c ）で示される化合物は、下記で示される反応工程式 3 によっても製造することができる。

## 【 化 2 6 】

反応工程式3



( 式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。 )

## 【 0 0 6 3 】

反応工程式 3 中、一般式（ b ）' で示される化合物は、一般式（ a ）' で示される化合物と、一般式（ V ）で示される化合物を用いて、前記反応 1 と同様の方法によって製造することができる。

## 【 0 0 6 4 】

反応工程式 3 中、反応 6 は、一般式（ b ）' で示される化合物をニトロ基の還元反応に付すことにより行うことができる。このニトロ基の還元反応は公知であり、例えば以下に示す方法によって行なわれる。

## 【 0 0 6 5 】

( 1 ) 例えば溶媒 [ エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベ

10

20

30

40

50

ンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等]中、水素化触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、パラジウム、水酸化パラジウム、二酸化白金、白金-炭素、ニッケル、ラネーニッケル、塩化ルテニウム等)の存在下、酸(塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等)の存在下または非存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下、ギ酸アンモニウム存在下またはヒドラジン存在下、0~200の温度で行なわれる。

【0066】

(2)例えば水に混和する溶媒(エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン等)中、酸(塩酸、臭化水素酸、塩化アンモニウム、酢酸、ギ酸アンモニウム等)の存在下または非存在下、金属試薬(亜鉛、鉄、スズ、塩化スズ、塩化鉄、サマリウム、インジウム、水素化ホウ素ナトリウム-塩化ニッケル等)を用いて、0~150の温度で行なわれる。

10

【0067】

反応工程式1~3中、各一般式で示される化合物に保護基が存在する場合、必要に応じて、脱保護反応を行うことができる。この保護基の脱保護反応は公知であり、以下の方法で行うことができる。例えば、(1)アルカリ加水分解による脱保護反応、(2)酸性条件下における脱保護反応、(3)加水素分解による脱保護反応、(4)シリル基の脱保護反応、(5)金属を用いる脱保護反応、(6)金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

20

【0068】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1)アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば有機溶媒(例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)または炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0~40で行なわれる。

【0069】

(2)酸条件下での脱保護反応は、例えば有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、メタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、アニソール等)中、有機酸(例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等)、または無機酸(例えば、塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(例えば、臭化水素/酢酸等)中、2,2,2-トリフルオロエタノールの存在下または非存在下、0~100で行なわれる。

30

【0070】

(3)加水素分解による脱保護反応は、例えば溶媒(例えば、エーテル系(例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(例えば、ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(例えば、アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(例えば、アセトニトリル等)、アミド系(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200で行なわれる。

40

【0071】

(4)シリル基の脱保護反応は、例えば水と混和しうる有機溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0~40で行なわれる。また、例えば、有機酸(例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等)、または無機酸(例えば、塩酸、硫酸等)もしくはこれ

50

らの混合物（例えば、臭化水素/酢酸等）中、-10～100で行なわれる。

【0072】

（5）金属を用いる脱保護反応は、例えば酸性溶媒（例えば、酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40で行なわれる。

【0073】

（6）金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（例えば、水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および/または有機酸塩（例えば、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（例えば、トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等）を用いて、0～40で行なわれる。

10

【0074】

また、上記以外にも、例えばT. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

20

【0075】

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メトキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TESS)基、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。

【0076】

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。

30

【0077】

水酸基、アミノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

【0078】

本明細書中の各反応において、出発原料として用いた化合物、例えば、一般式(a)、(a)'、(d)、(II)、(III)、(IV)または(V)で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

40

【0079】

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

【0080】

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

50

## 【0081】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

## 【0082】

## 〔毒性〕

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として安全に使用することができる。

10

## 【0083】

## 〔医薬品への適用〕

本発明化合物は、A x 1 阻害活性を有するので、哺乳動物、特にヒトにおいて、A x 1 関連疾患の予防および/または治療剤として使用することができる。

## 【0084】

本発明において、A x 1 関連疾患としては、例えば、癌、腎臓疾患、免疫系疾患、循環器系疾患が挙げられる。

## 【0085】

本発明において、癌としては、例えば、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、メラノーマ、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、食道腺癌、大腸癌、腎細胞癌、甲状腺癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、肝癌、ブドウ膜悪性黒色腫、卵巣癌、子宮内膜癌、リンパ腫、頭頸部癌、肉腫が挙げられる。

20

## 【0086】

本発明において、腎臓疾患としては、例えば、糸球体腎炎、慢性腎炎、IgA腎炎、続発性（二次性）腎炎、ネフローゼ腎炎、急性腎不全、慢性腎不全、糖尿病性腎症、痛風腎、間質性腎炎、腎盂腎炎が挙げられる。

## 【0087】

本発明において、免疫系疾患としては、例えば、乾癬、関節リウマチが挙げられる。

## 【0088】

本発明において、循環器系疾患としては、例えば、アテローム性動脈硬化症、血栓症が挙げられる。

30

## 【0089】

また、本発明化合物は、A x 1 阻害活性を有するので、癌細胞の転移抑制剤としても使用することができる。

## 【0090】

本発明化合物は、

- 1) その化合物の予防および/または治療効果の補完および/または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および/または
- 3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬物と組み合わせて、併用薬として投与してもよい。

40

## 【0091】

本発明化合物と他の薬物の併用薬は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬物を後に投与してもよいし、他の薬物を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

## 【0092】

上記併用薬により、予防および/または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の予防および/または治療効果を補完および/または増強する疾患であればよい

50

。

## 【0093】

本発明化合物の癌に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬物としては、例えば、アルキル化薬、代謝拮抗薬、抗癌性抗生物質、植物性アルカロイド薬、ホルモン薬、白金化合物、抗CD20抗体、抗CD52抗体、抗PD-1抗体、G-CSF製剤、急性前骨髄性白血病分化誘導薬、キナーゼ阻害薬、トポイソメラーゼ阻害薬、アロマターゼ阻害薬、その他の抗癌剤が挙げられる。

## 【0094】

本発明化合物の腎臓疾患に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬物としては、例えば、ステロイド、免疫抑制薬、アンジオテンシンII拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、抗血小板薬、抗凝固薬が挙げられる。

10

## 【0095】

本発明化合物の免疫系疾患に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬物としては、例えば、免疫抑制薬、ステロイド、疾患修飾型抗リウマチ薬、プロスタグランジン、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、メタロプロテアーゼ阻害薬、抗TNF-製剤、抗IL-1製剤、抗IL-6製剤等の抗サイトカインタンパク製剤、サイトカイン阻害薬、非ステロイド性抗炎症薬が挙げられる。

## 【0096】

本発明化合物の循環器系疾患に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬物としては、抗血小板薬、アンジオテンシンII拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬、チアゾリジン誘導体が挙げられる。

20

## 【0097】

アルキル化薬の例としては、例えば、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、チオテバ、カルボコン、プスルファン、塩酸ニムスチン、ダカルバジン、ラニムスチン、カルムスチン、クロラムブシル、ベンダムスチン、メクロエタナミンが挙げられる。

## 【0098】

代謝拮抗薬の例としては、例えば、メトトレキサート、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、フルオロウラシル、テガフル、テガフル・ウラシル、カルモフル、ドキシフルリジン、シタラビン、エノシタビン、テガフル・ギメスタット・オタスタットカリウム、塩酸ゲムシタビン、シタラビンオクホスファート、塩酸プロカルバジン、ヒドロキシカルバミド等が挙げられる。

30

## 【0099】

抗癌性抗生物質の例としては、例えば、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、塩酸ダウノルピシン、塩酸ドキシソルピシン、塩酸アクラルピシン、ネオカルチノスタチン、塩酸ピラルピシン、(塩酸)エピルピシン、塩酸イダルピシン、クロモマイシンA3、(塩酸)ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、テラルピシン、ジノスタチン・スチマラマー、ゲムシズマブオゾガマイシン等が挙げられる。

40

## 【0100】

植物性製剤の例としては、例えば、硫酸ピンブラスチン、硫酸ピンクリスチン、硫酸ピンデシン、塩酸イリノテカン、エトボシド、フルタミド、酒石酸ピノレルピン、ドセタキセル水和物、パクリタキセル等が挙げられる。

## 【0101】

ホルモン剤の例としては、例えば、リン酸エストラムスチンナトリウム、メピチオスタン、エピチオスタノール、酢酸ゴセレリン、ホスフェストロール(リン酸ジエチルスチルベストロール)、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、塩酸ファドロゾール水和物、酢酸メドロキシプロゲステロン、ピカルタミド、酢酸リユープロレリン、アナストロゾール、アミノグルテチミド、アンドロゲンピカルタミド、フルベストラント等が挙

50

げられる。

【0102】

白金化合物の例としては、例えば、カルボプラチン、シスプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン等が挙げられる。

【0103】

抗CD20抗体の例としては、例えば、リツキシマブ、イブリツモマブ、イブリツモマブウキセタン、オクレリズマブが挙げられる。

【0104】

抗CD52抗体の例としては、例えば、アレムツズマブが挙げられる。

【0105】

抗PD-1抗体の例としては、例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブ (pembrolizumab) が挙げられる。

10

【0106】

G-CSF製剤の例としては、例えば、ペグフィルグラスチム、フィルグラスチム、レノグラスチム、ナルトグラスチムが挙げられる。

【0107】

急性前骨髄性白血病分化誘導薬としては、例えば、タミバロテン、トレチノイン、三酸化ヒ素製剤が挙げられる。

【0108】

キナーゼ阻害薬の例としては、例えば、EGFR阻害薬であるエルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、HER2阻害薬であるラパチニブ、トラスツズマブ、BCR-ABL阻害薬であるイマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、マルチキナーゼ阻害薬であるスニチニブ、パンダタニブ、クリゾチニブ、ソラフェニブが挙げられる。

20

【0109】

トポイソメラーゼ阻害薬の例としては、例えば、トポテカン、テニボシド、イリノテカン、ソブゾキササンが挙げられる。

【0110】

アロマターゼ阻害薬の例としては、例えば、エキセメスタンが挙げられる。

【0111】

その他の抗癌剤の例としては、例えば、L-アスパラギナーゼ、酢酸オクトレオチド、ポルフィマーナトリウム、ミトキサントロン酢酸、アセグラトン、ウベニメクス、エリ布林メシル酸、クラドリビン、クレスチン、ベキサロテン、デニロイキン・ジフチトクス、テモゾロミド、ネララビン、フルダラビン、ベバシズマブ、ペメトレキサド、ペントスタチン、ボルテゾミブ、レナリドミド、ホリナートカルシウムが挙げられる。

30

【0112】

免疫抑制薬の例としては、例えば、アザチオプリン、アスコマイシン、エベロリムス、サラゾスルファピリジン、シクロスポリン、シクロホスファミド、シロリムス、タクロシムス、ブシラミン、メトトレキサート、レフルノミドが挙げられる。

【0113】

ステロイドの例としては、例えば、アムシノニド、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、メチルコハク酸プレドニゾロンナトリウム、シクレソニド、ジフルプレドナート、プロピオン酸ベタメタゾン、デキサメタゾン、デフラザコート、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、ハルシノニド、パルミチン酸デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、ピバル酸フルメタゾン、ブチル酢酸プレドニゾロン、ブデソニド、硫酸プラステロン、フロ酸モメタゾン、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、フルドロキシコルチド、フルニソリド、プレドニゾロン、プロピオン酸アルクロメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、プロピオン酸デキサメタゾン、プロピオン酸デプロドン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロ

40

50

ンナトリウムスクシネート、リン酸デキサメタゾンナトリウム、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸プレドニゾンナトリウム、吉草酸ジフルコルトロン、吉草酸デキサメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、吉草酸酢酸プレドニゾン、酢酸コルチゾン、酢酸ジフロラゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸トリアムシノロン、酢酸パラメサゾン、酢酸ハロブレドン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸プレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾン、酪酸クロベタゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾンが挙げられる。

## 【0114】

アンジオテンシンⅠⅠ拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン等が挙げられる。

10

## 【0115】

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばアラセプリル、塩酸イミダプリル、塩酸キナプリル、塩酸テモカプリル、塩酸デラプリル、塩酸ベナゼプリル、カプトプリル、トランドラプリル、ペリンドプリルエルブミン、マレイン酸エナラプリル、リシノプリル等が挙げられる。

## 【0116】

抗血小板薬の例としては、例えば、ジピリダモール、ジラゼブ塩酸塩水和物が挙げられる。

## 【0117】

抗凝固薬の例としては、例えば、ワーファリン、ヘパリンが挙げられる。

20

## 【0118】

疾患修飾型抗リウマチ薬の例としては、例えば、D - ペニシラミン、アクタリット、オーラノフィン、サラゾスルファピリジン、ヒドロキシクロロキン、ブシラミン、メトトレキサート、レフルノミド、ロベンザリットナトリウム、オーロチオグルコース、マレイン酸オーロチオナトリウムが挙げられる。

## 【0119】

プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、例えば、PGE1製剤（例：アルプロスタジルアルファデクス、アルプロスタジル等）、PGI2製剤（例：ベラプロストナトリウム等）、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。PG受容体としては、PGE受容体（EP1、EP2、EP3、EP4）、PGD受容体（DP、CRTH2）、PGF受容体（FP）、PGI2受容体（IP）、TX受容体（TP）等が挙げられる。

30

## 【0120】

プロスタグランジン合成酵素阻害薬の例としては、例えば、サラゾスルファピリジン、メサラジン、オルサラジン、4 - アミノサリチル酸、JTE - 522、オーラノフィン、カルプロフェン、ジフェンピラミド、フルノキサプロフェン、フルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メロキシカム、オキサプロジン、バルサルミド、ピプロキセン、ピロキシカム、ピロキシカムシンナメート、ザルトプロフェン、プラノプロフェンが挙げられる。

## 【0121】

ホスホジエステラーゼ阻害薬の例としては、例えば、ロリブラム、シロミラスト、Bay 19 - 8004、NIK - 616、ロフルミラスト（BY - 217）、シバムフィリン（BRL - 61063）、アチゾラム（CP - 80633）、ONO - 6126、SCH - 351591、YM - 976、V - 11294A、PD - 168787、D - 4396、IC - 485が挙げられる。

40

## 【0122】

抗TNF - 製剤の例としては、例えば、抗TNF - 抗体、可溶性TNF - 受容体、抗TNF - 受容体抗体、可溶性TNF - 結合タンパク質が挙げられ、特に、インフリマキシブ、エタネルセプトが挙げられる。

## 【0123】

50

抗 I L - 1 製剤の例としては、抗 I L - 1 抗体、可溶性 I L - 1 受容体、抗 I L - 1 R a および / または I L - 1 受容体抗体が挙げられ、特に、アナキンラが挙げられる。

【 0 1 2 4 】

抗 I L - 6 製剤の例としては、抗 I L - 6 抗体、可溶性 I L - 6 受容体、抗 I L - 6 受容体抗体が挙げられ、特に、トシリズマブが挙げられる。

【 0 1 2 5 】

サイトカイン阻害薬の例としては、例えば、トシル酸スプラタスト、T - 6 1 4、S R - 3 1 7 4 7、ソナチモドが挙げられる。

【 0 1 2 6 】

H M G - C o A 還元酵素阻害薬としては、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン等が挙げられる。

10

【 0 1 2 7 】

チアゾリジン誘導体としては、例えば、ピオグリタゾン、シグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾンが挙げられる。

【 0 1 2 8 】

また、本発明化合物と組み合わせる併用薬としては、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

【 0 1 2 9 】

本発明化合物は、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。経口剤としては、例えば、内服用液剤（例えば、エリキシル剤、シロップ剤、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤）、内服用固形剤（例えば、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、丸剤、カプセル剤（ハードカプセル、ソフトカプセル、ゼラチンカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤、トローチ剤）等が挙げられる。非経口剤としては、例えば、液剤（例えば、注射剤（皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤等）、点眼剤（例えば、水性点眼剤（水性点眼液、水性懸濁点眼液、粘性点眼液、可溶化点眼液等）、非水性点眼剤（非水性点眼液、非水性懸濁点眼液等））等）、外用剤（例えば、軟膏（眼軟膏等））、点耳剤等が挙げられる。これらの製剤は、速放性製剤、徐放性製剤などの放出制御剤であってもよい。これらの製剤は公知の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

20

30

【 0 1 3 0 】

経口剤としての内服用液剤は、例えば、有効成分を一般的に用いられる希釈剤（例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化されることにより製造される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【 0 1 3 1 】

経口剤としての内服用固形剤は、例えば、有効成分を賦形剤（例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合し、常法に従って製剤化される。また、必要によりコーティング剤（例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また 2 以上の層で被覆していてもよい。

40

【 0 1 3 2 】

非経口剤としての外用剤は公知の方法または通常使用されている処方により製造される。例えば、軟膏剤は有効成分を基剤に研和、または溶解させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（例えば、アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸

50

エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等)、界面活性剤(例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油(例えば、ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類(例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

10

## 【0133】

非経口剤としての注射剤には溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含される。注射剤は、例えば有効成分を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

20

## 【0134】

本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 ng から 1000 mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 ng から 100 mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

30

## 【実施例】

## 【0135】

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されている括弧内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。また、NHシリカの記載は、富士シリシア製CHROMATOREX NH TLC PLATE(カタログ番号; 3800003)を使用した旨を表し、DNHシリカの記載は、富士シリシア製CHROMATOREX NH TLC PLATE(カタログ番号; 3800403)を使用した旨を表す。

40

LC-MS/ELSDは、下記条件:

{カラム: Waters ACQUITY C<sub>18</sub> (粒子径:  $1.7 \times 10^{-6}$  m; カラム長: 30 x 2.1 mm I.D.); 流速: 1.0 mL/min; カラム温度: 40 ; 移動相(A): 0.1%ギ酸水溶液; 移動相(B): 0.1%ギ酸-アセトニトリル溶液; グラジエント(移動相(A): 移動相(B)の比率を記載): [0分] 95:5; [0.1分] 95:5; [1.2分] 5:95; [1.4分] 5:95; [1.41分] 95:5; [1.5分] 95:5; 検出器: UV(PDA)、ELSD、MS}で行った。

NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。

本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、Advanced Chemistry Development

50

社の A C D / N a m e (登録商標)を用いるか、または、I U P A C 命名法に準じて命名したものである。

【0136】

実施例 1 : 4 - [ ( 6 - クロロ - 3 - ピリジニル ) オキシ ] - 6 , 7 - ジメトキシキノリン

窒素気流下、100m L の 4 つ口フラスコに、4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリン ( 1.00 g ) ( C A S 登録番号 : 35654-56-9 ) のクロロベンゼン ( 9m L ) 溶液、6 - クロロピリジン - 3 - オール ( 0.65 g ) 、トリエチルアミン ( 11.3m L ) を加え、バス温 ( 140 ) で 5 日間攪拌した。室温まで放冷した後、水、酢酸エチルを加えて分液した。水層を酢酸エチルで再度抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 8 ) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 ( 1.16 g ) を得た。

T L C : R f 0.22 ( ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR ( DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.52, 8.48, 7.87 - 7.85, 7.66, 7.49, 7.43, 6.65, 3.95, 3.93。

【0137】

実施例 2 : 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジナミン

窒素気流下、200m L の 4 つ口フラスコに、実施例 1 で製造した化合物 ( 1.15 g ) のテトラヒドロフラン ( T H F ) ( 18m L ) 溶液、1.0m o l / L のリチウムビス ( トリメチルシリル ) アミド ( L H D M S ) ( 5.45m L ) 、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) クロロホルム錯体 ( 0.19 g ) 、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジメトキシピフェニル ( 0.15 g ) を加え、バス温 ( 80 ) で 16 . 5 時間攪拌した。さらに 6m o l / L の塩酸 ( 10m L ) を加え、バス温 ( 80 ) で 2 時間攪拌した。室温まで放冷後、飽和重炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて分液した。水層を酢酸エチルで再度抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル 酢酸エチル : メタノール = 9 : 1 ) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 ( 0.80 g ) を得た。

T L C : R f 0.51 ( 酢酸エチル : メタノール = 4 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR ( DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.45, 7.89, 7.51, 7.38 - 7.36, 6.56, 6.42, 6.05, 3.94。

【0138】

実施例 3 : エチル 2 , 5 - ジオキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - クロメン - 3 - カルボキシラート

室温において 1 , 3 - シクロヘキサジオン ( C A S 登録番号 : 504-02-9 ) ( 13.25 g ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( D M F ) ( 200m L ) に溶解し、t e r t - ブトキシカリウム ( 13.26 g ) 、エチル ( E ) - 2 - シアノ - 3 - エトキシ - 2 - プロペノエート ( C A S 登録番号 : 94-05-3 ) ( 20.00 g ) を加え、21 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、2m o l / L の塩酸水溶液を加え攪拌した。さらに酢酸エチル、水を加え有機層を抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、下記物性値を有する標題化合物 ( 23.62 g ) を得た。

T L C : R f 0.35 ( ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1.37, 2.19, 2.61, 2.92, 4.36, 8.63。

【0139】

実施例 4 : 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

室温において実施例 3 で製造した化合物 ( 10.00 g ) をエタノール ( 200m L ) に溶解し、アニリン ( 3.94 g ) を加え、6 時間攪拌した。反応液中から析出した固体を桐山ルートでろ取、エタノールで洗浄し、得られた残渣を 60 で減圧乾燥した。下記物性値を有する標題化合物 ( 4.01 g ) を得た。

10

20

30

40

50

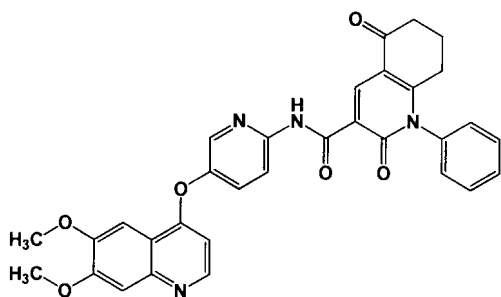
T L C : R f 0.37 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.11, 2.60, 7.25, 7.63, 9.21。

【 0 1 4 0 】

実施例 5 : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

【 化 2 7 】



10

室温において実施例 4 で製造した化合物 ( 105 m g )、および O - ( 7 - アザ - 1 - ベンゾトリアゾリル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート ( H A T U ) ( 192 m g ) を D M F ( 2 m L ) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン ( D I P E A ) ( 0.17 m L )、および実施例 2 で製造した化合物 ( 100 m g ) を加え、21 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 70 0 : 100 酢酸エチル : メタノール = 70 : 30) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 ( 116 m g ) を得た。

20

T L C : R f 0.76 ( 酢酸エチル : メタノール = 5 : 1 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.13, 2.60, 4.05, 6.44, 7.25, 7.42, 7.53, 7.63, 8.22, 8.48, 8.51, 9.32, 11.93。

【 0 1 4 1 】

実施例 5 ( 1 ) ~ 実施例 5 ( 5 4 )

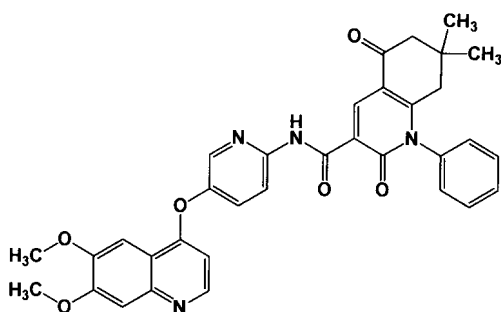
30

実施例 2 で製造した化合物、および実施例 4 で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例 5 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

【 0 1 4 2 】

実施例 5 ( 1 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 7 , 7 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

【 化 2 8 】



40

T L C : R f 0.75 ( 酢酸エチル : メタノール = 5 : 1 ) ;

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.06, 2.43, 2.48, 4.05, 6.45, 7.25, 7.43, 7.54, 7.55-7.65, 8.22, 8.48, 8.51, 9.32, 11.92。

【 0 1 4 3 】

実施例 5 ( 2 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 ' , 5 ' - ジオキソ - 1 ' - フェニル - 2 ' , 5 ' , 6 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 1 ' H - スピロ [ シクロプロパン - 1 , 7 ' - キノリン ] - 3 ' - カルボキサミド

T L C : R f 0.69 ( 酢酸エチル : メタノール = 5 : 1 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.39, 0.54, 2.41, 2.48, 4.05, 6.45, 7.22, 7.43, 7.53, 7.55-7.62, 8.22, 8.49, 8.51, 9.36, 11.92。

( 副生成物 ) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 8 ' - ヒドロキシ - 2 ' , 5 ' - ジオキソ - 1 ' - フェニル - 2 ' , 5 ' , 6 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 1 ' H - スピロ [ シクロプロパン - 1 , 7 ' - キノリン ] - 3 ' - カルボキサミド

T L C : R f 0.68 ( 酢酸エチル : メタノール = 5 : 1 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.44, 0.61, 1.89, 3.39, 3.45, 4.10, 4.14, 6.76, 7.19, 7.47, 7.58-7.65, 7.86, 8.25, 8.63, 9.27, 12.05。

【 0 1 4 4 】

実施例 5 ( 3 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - エチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

( LC-MS/ELSD ) : ( 保持時間 : 0.70分 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.41-1.46, 2.25-2.29, 2.62-2.65, 3.07-3.11, 4.06, 4.26-4.30, 6.45-6.47, 7.43, 7.55, 7.55-7.60, 8.29-8.31, 8.50-8.53, 9.21, 12.23。

【 0 1 4 5 】

実施例 5 ( 4 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

( LC-MS/ELSD ) : ( 保持時間 : 0.80分 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.14-2.20, 2.58-2.63, 2.96-3.01, 4.06, 5.50, 6.45-6.47, 6.89-7.10, 7.26-7.37, 7.43, 7.55, 7.57-7.61, 8.29-8.30, 8.50-8.54, 9.29, 12.10。

【 0 1 4 6 】

実施例 5 ( 5 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

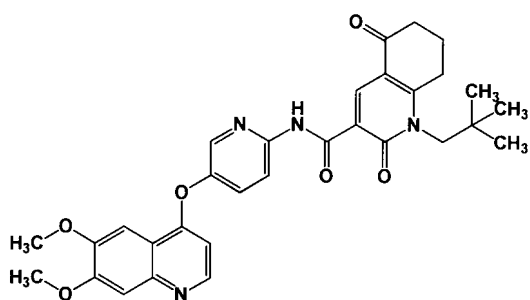
( LC-MS/ELSD ) : ( 保持時間 : 0.67分 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.20-2.30, 2.60-2.64, 3.00-3.30, 3.45-3.55, 4.06, 4.15-4.20, 4.40-4.60, 6.45-6.47, 7.44, 7.55-7.61, 8.30-8.31, 8.49-8.52, 9.20, 12.17。

【 0 1 4 7 】

実施例 5 ( 6 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

## 【化 2 9】



10

T L C : R f 0.54 ( 酢酸エチル : メタノール = 9 : 1 ) ;

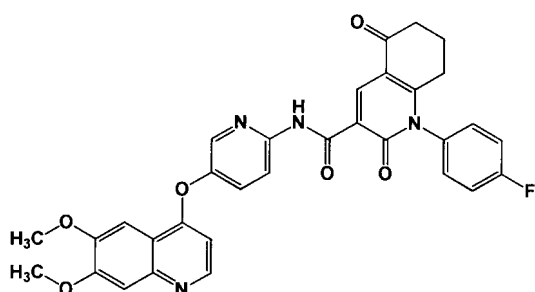
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.99, 2.09, 2.56, 3.19, 3.94, 4.25, 6.54, 7.40, 7.53, 7.86, 8.39, 8.48, 8.89, 12.19.

## 【 0 1 4 8】

実施例 5 ( 7 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

## 【化 3 0】

20



30

T L C : R f 0.59 ( ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1 ) ;

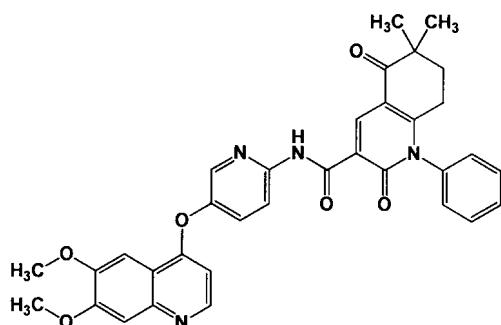
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.13, 2.60, 4.05, 6.44, 7.24 - 7.35, 7.43, 7.54, 7.57, 8.23, 8.50, 9.32, 11.88.

## 【 0 1 4 9】

実施例 5 ( 8 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 6 , 6 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

## 【化 3 1】

40



T L C : R f 0.51 ( ジクロロメタン : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.13, 1.80-1.90, 2.40-2.60, 3.92, 3.94, 6.53-6.55, 7.40, 7.50-7.53, 7.57-7.66, 7.84-7.88, 8.34-8.36, 8.40-8.43, 8.47-8.49, 8.99, 11.98。

【 0 1 5 0 】

実施例 5 ( 9 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - イソブチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.50 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 9 : 1 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 0.94, 2.05-2.25, 2.49-2.65, 3.15-3.24, 3.93, 4.13, 6.54, 7.04, 7.53, 7.86, 8.38-8.45, 8.48, 8.89, 12.24。

【 0 1 5 1 】

実施例 5 ( 1 0 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - [ ( 2 R ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブタニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

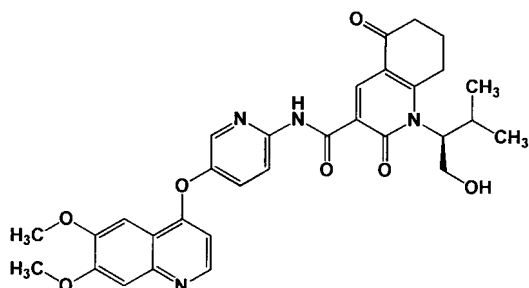
T L C : R f 0.20 ( 酢酸エチル、NHシリカ ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.70, 1.11, 2.13, 2.41, 2.87-2.99, 3.35, 4.02, 4.07, 4.19, 4.88, 6.17, 7.19, 7.53, 7.86, 8.17, 8.37, 8.58, 8.61, 12.18。

【 0 1 5 2 】

実施例 5 ( 1 1 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - [ ( 2 S ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブタニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

【 化 3 2 】



30

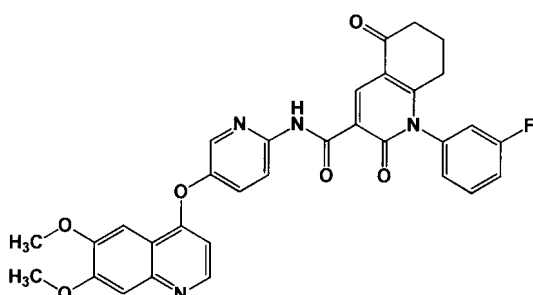
T L C : R f 0.20 ( 酢酸エチル、NHシリカ ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.70, 1.11, 2.13, 2.41, 2.87-2.99, 3.35, 4.02, 4.07, 4.19, 4.88, 6.17, 7.19, 7.53, 7.86, 8.17, 8.37, 8.58, 8.61, 12.18。

【 0 1 5 3 】

実施例 5 ( 1 2 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

【 化 3 3 】



40

50



.53-7.67, 8.22, 8.49, 9.29, 11.92。

【 0 1 5 9 】

実施例 5 ( 1 8 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - [ ( 1 S ) - 1 - フェニルエチル ] - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.69 ( 酢酸エチル : メタノール = 5 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.01, 2.55, 2.95, 4.05, 4.06, 6.44, 7.19, 7.29-7.43, 7.55, 7.57, 8.28, 8.49-8.53, 9.25, 12.13。

【 0 1 6 0 】

実施例 5 ( 1 9 ) : 1 - シクロプロピル - N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

10

(LC-MS/ELSD) : ( 保持時間 : 0.69分 ) ;

M A S S ( E S I , P o s . ) : 5 2 7 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 1 6 1 】

実施例 5 ( 2 0 ) : 1 - ( 1 - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシエチル ) - N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : ( 保持時間 : 0.71分 ) ;

M A S S ( E S I , P o s . ) : 5 7 1 ( M + H ) <sup>+</sup>。

20

【 0 1 6 2 】

実施例 5 ( 2 1 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - [ 2 - ( メチルスルホニル ) - 1 - フェニルエチル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.67 ( 酢酸エチル : メタノール = 5 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.20-2.80, 3.14, 3.92, 3.93, 4.61, 6.29, 6.49, 7.33, 7.39, 7.50, 7.83, 8.34, 8.45, 8.92, 11.80。

【 0 1 6 3 】

実施例 5 ( 2 2 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - ( 3 - ペンタニル ) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

30

(LC-MS/ELSD) : ( 保持時間 : 0.80分 ) ;

M A S S ( E S I , P o s . ) : 5 5 7 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 1 6 4 】

実施例 5 ( 2 3 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : ( 保持時間 : 0.66分 ) ;

M A S S ( E S I , P o s . ) : 5 5 9 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 1 6 5 】

実施例 5 ( 2 4 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 1 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブタニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

40

(LC-MS/ELSD) : ( 保持時間 : 0.71分 ) ;

M A S S ( E S I , P o s . ) : 5 7 3 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 1 6 6 】

実施例 5 ( 2 5 ) : 1 - シクロブチル - N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : ( 保持時間 : 0.74分 ) ;

50

MASS (ESI, Pos.) : 541 (M+H)<sup>+</sup>。

【0167】

実施例5(26) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.80分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 609 (M+H)<sup>+</sup>。

【0168】

実施例5(27) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - ( 3 - ピリジニル ) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

10

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.63分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 564 (M+H)<sup>+</sup>。

【0169】

実施例5(28) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.51分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 558 (M+H)<sup>+</sup>。

【0170】

実施例5(29) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

20

TL C : R f 0.65 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.19-1.35, 2.18, 2.62, 2.81, 3.16, 3.83, 4.06, 4.07, 4.99, 6.45, 7.27, 7.44, 7.56, 7.59, 8.31, 8.51, 8.54, 9.23, 12.24。

【0171】

実施例5(30) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブタニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

30

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.70分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 573 (M+H)<sup>+</sup>。

【0172】

実施例5(31) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 3 - オキセタニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.68分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 543 (M+H)<sup>+</sup>。

【0173】

実施例5(32) : 1 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

40

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.80分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 605 (M+H)<sup>+</sup>。

【0174】

実施例5(33) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.63分) ;

MASS (ESI, Pos.) : 567 (M+H)<sup>+</sup>。

50

## 【 0 1 7 5 】

実施例 5 ( 3 4 ) : 1 - ( シクロプロピルメチル ) - N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド  
( LC-MS/ELSD ) : ( 保持時間 : 0.75 分 ) ;  
M A S S ( E S I , P o s . ) : 5 4 1 ( M + H ) <sup>+</sup> .

## 【 0 1 7 6 】

実施例 5 ( 3 5 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 3 - メチル - 2 - ブタニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド  
( LC-MS/ELSD ) : ( 保持時間 : 0.82 分 ) ;  
M A S S ( E S I , P o s . ) : 5 5 7 ( M + H ) <sup>+</sup> .

10

## 【 0 1 7 7 】

実施例 5 ( 3 6 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ヘキシル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド  
( LC-MS/ELSD ) : ( 保持時間 : 0.88 分 ) ;  
M A S S ( E S I , P o s . ) : 5 7 1 ( M + H ) <sup>+</sup> .

## 【 0 1 7 8 】

実施例 5 ( 3 7 ) : 1 - [ ( 1 S ) - 1 - シクロヘキシルエチル ] - N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド  
( LC-MS/ELSD ) : ( 保持時間 : 0.92 分 ) ;  
M A S S ( E S I , P o s . ) : 5 9 7 ( M + H ) <sup>+</sup> .

20

## 【 0 1 7 9 】

実施例 5 ( 3 8 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - ( 3 - フェニルプロピル ) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド  
( LC-MS/ELSD ) : ( 保持時間 : 0.85 分 ) ;  
M A S S ( E S I , P o s . ) : 6 0 5 ( M + H ) <sup>+</sup> .

30

## 【 0 1 8 0 】

実施例 5 ( 3 9 ) : 1 - [ ( 1 S ) - 1 - シクロプロピルエチル ] - N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド  
( LC-MS/ELSD ) : ( 保持時間 : 0.79 分 ) ;  
M A S S ( E S I , P o s . ) : 5 5 5 ( M + H ) <sup>+</sup> .

## 【 0 1 8 1 】

実施例 5 ( 4 0 ) : 1 - [ ( 1 R ) - 1 - シクロプロピルエチル ] - N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド  
( LC-MS/ELSD ) : ( 保持時間 : 0.80 分 ) ;  
M A S S ( E S I , P o s . ) : 5 5 5 ( M + H ) <sup>+</sup> .

40

## 【 0 1 8 2 】

実施例 5 ( 4 1 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 4 - メチルフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド  
T L C : R f 0.66 ( 酢酸エチル : メタノール = 9 : 1 ) ;  
<sup>1</sup>H-NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 2.10, 2.48, 2.60, 4.05, 6.44, 7.13, 7.42, 7.53, 7.56, 8.21, 8.49, 8.50, 9.31, 11.94.

## 【 0 1 8 3 】

50

実施例 5 (42) : 1 - (4 - クロロフェニル) - N - { 5 - [ (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド  
 T L C : R f 0.60 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.13, 2.60, 4.05, 6.45, 7.22, 7.42, 7.53, 7.57, 7.61, 8.23, 8.48, 8.50, 9.31, 11.85。

【 0 1 8 4 】

実施例 5 (43) : 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - { 5 - [ (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド  
 T L C : R f 0.33 (酢酸エチル) ;  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.17, 2.62, 4.06, 6.44, 7.14, 7.31, 7.43, 7.54, 7.57, 8.24, 8.50, 9.33, 11.79。

10

【 0 1 8 5 】

実施例 5 (44) : 1 - (2 - クロロフェニル) - N - { 5 - [ (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド  
 T L C : R f 0.29 (酢酸エチル) ;  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.14, 2.54, 2.64, 4.05, 6.44, 7.34, 7.43, 7.55, 7.57, 7.69, 8.23, 8.49, 8.51, 9.35, 11.85。

20

【 0 1 8 6 】

実施例 5 (45) : N - { 5 - [ (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - (2 - メチルフェニル) - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド  
 T L C : R f 0.36 (酢酸エチル) ;  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.08-2.15, 2.36, 2.58-2.65, 4.05, 6.44, 7.15, 7.43-7.59, 8.23, 8.48-8.52, 9.35, 11.97。

【 0 1 8 7 】

実施例 5 (46) : N - { 5 - [ (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - [ (1R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ] - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド  
 T L C : R f 0.15 (酢酸エチル、NHシリカ) ;  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.14, 2.48, 3.04, 3.30, 4.04, 4.05, 4.51, 5.11, 6.22, 7.19 - 7.42, 7.53, 7.73, 8.16, 8.40, 8.51, 8.86, 11.89。

30

【 0 1 8 8 】

実施例 5 (47) : N - { 5 - [ (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - [ (1S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ] - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド  
 T L C : R f 0.51 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.08-2.25, 2.30-2.70, 2.97-3.16, 3.16-3.40, 4.05, 4.06, 4.45 - 4.60, 4.88-5.19, 5.67-6.15, 6.26, 7.16-7.42, 7.53, 7.72, 8.18, 8.43, 8.52, 8.94, 11.90。

40

【 0 1 8 9 】

実施例 5 (48) : N - { 5 - [ (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2, 5 - ジオキソ - 1 - [ (1R) - 1 - フェニルエチル ] - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド  
 T L C : R f 0.51 (酢酸エチル) ;  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.99-2.10, 2.40-2.70, 2.91, 4.06, 6.45, 7.21, 7.30-7.43, 7.55, 7.58, 8.29, 8.52, 9.26, 12.14。

【 0 1 9 0 】

50

実施例 5 (49) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - [ ( 2 S ) - 3 - メチル - 2 - ブタニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.51 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 )

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.74, 1.07, 1.70, 2.10-2.40, 2.48-2.73, 2.95-3.15, 3.96, 4.06, 4.07, 6.45, 7.43, 7.52-7.64, 8.31, 8.47-8.56, 9.21, 12.27。

【 0 1 9 1 】

実施例 5 (50) : 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

10

T L C : R f 0.72 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 9 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.98-2.07, 2.48-2.60, 3.93, 6.54, 7.40, 7.45-7.51, 7.67-7.69, 7.90, 8.36, 8.41, 8.48, 8.97, 11.89。

【 0 1 9 2 】

実施例 5 (51) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 3 - メチルフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.38 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 9 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.89-2.04, 2.36-2.62, 3.92-3.94, 6.54, 7.10-7.56, 7.86, 8.35, 8.42, 8.47-8.49, 8.97, 11.97。

20

【 0 1 9 3 】

実施例 5 (52) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - [ ( 2 R ) - 3 - メチル - 2 - ブタニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.48 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.74, 1.07, 1.70, 2.10-2.38, 2.49-2.75, 2.93-3.15, 3.88-4.02, 4.06, 4.07, 6.45, 7.43, 7.52-7.63, 8.31, 8.46-8.58, 9.21, 12.27。

【 0 1 9 4 】

実施例 5 (53) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

30

T L C : R f 0.15 ( 酢酸エチル , N H シリカ ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.27, 2.14, 2.59, 2.73, 3.20, 4.05, 4.18, 6.44, 7.43, 7.53, 7.54, 7.70, 8.24, 8.49, 8.51, 9.28, 11.88。

【 0 1 9 5 】

実施例 5 (54) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 H - シクロヘプタ [ b ] ピペリジン - 3 - カルボキサミド

40

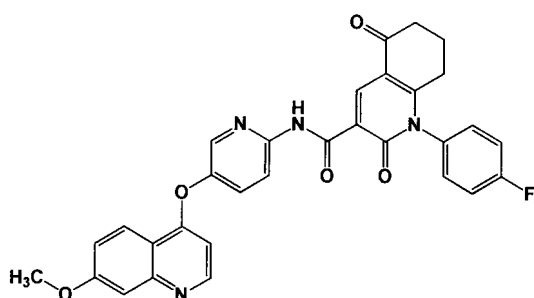
T L C : R f 0.32 ( 酢酸エチル ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.80, 1.91, 2.71, 2.77, 4.05, 6.45, 7.25, 7.43, 7.53-7.66, 8.21, 8.48, 8.50, 9.11, 11.99。

【 0 1 9 6 】

実施例 6 : 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

## 【化 3 5】



10

4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンの代わりに、4 - クロロ - 7 - メトキシキノリン ( C A S 登録番号 : 68500-37-8 ) を用いて、実施例 1 実施例 2 実施例 3 実施例 4 実施例 5 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

T L C : R f 0.73 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 9 : 1 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.92-2.09, 2.40-2.70, 3.93, 6.54, 7.29, 7.41-7.60, 7.87, 8.21, 8.36, 8.41, 8.61, 8.97, 11.94。

## 【 0 1 9 7 】

20

## 実施例 6 ( 1 ) ~ 6 ( 3 8 )

4 - クロロ - 7 - メトキシキノリンまたはその代わりに相当するキノリン誘導体、および実施例 4 で製造した化合物またはその代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

## 【 0 1 9 8 】

実施例 6 ( 1 ) : N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.30 ( 酢酸エチル、NHシリカ ) ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 1.98, 2.45-2.57, 3.92, 6.52, 7.28, 7.40, 7.44, 7.46, 7.57-7.67, 7.85, 8.20, 8.35, 8.40, 8.60, 8.97, 11.95。

30

## 【 0 1 9 9 】

実施例 6 ( 2 ) : N - { 5 - [ ( 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

( LC-MS/ELSD ) : ( 保持時間 : 0.77 分 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 2.05-2.20, 2.51-2.68, 3.97, 6.52, 7.25-7.26, 7.27-7.29, 7.41, 7.54-7.67, 8.00, 8.22, 8.50, 8.55, 9.33, 11.93。

## 【 0 2 0 0 】

実施例 6 ( 3 ) : 1 - [ ( 2 S ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブタニル ] - N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.71 ( 酢酸エチル : メタノール = 5 : 1 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.72, 1.12, 2.18, 2.48, 2.92-3.02, 3.31, 3.95, 4.04, 4.17, 4.77, 5.23, 6.23, 7.21, 7.78, 8.21, 8.24, 8.51, 8.55, 8.77, 12.16。

40

## 【 0 2 0 1 】

実施例 6 ( 4 ) : 1 - [ ( 2 R ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブタニル ] - N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.71 ( 酢酸エチル : メタノール = 5 : 1 ) ;

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.72, 1.12, 2.18, 2.48, 2.92-3.02, 3.31, 3.95, 4.04, 4.17, 4.77, 5.23, 6.23, 7.21, 7.78, 8.21, 8.24, 8.51, 8.55, 8.77, 12.16。

【 0 2 0 2 】

実施例 6 ( 5 ) : 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.43 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 9 : 1 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.93-2.08, 2.40-2.65, 3.93, 6.54, 7.27-7.55, 7.65-7.76, 7.87, 8.21, 8.34-8.47, 8.62, 8.98, 11.91。

【 0 2 0 3 】

実施例 6 ( 6 ) : 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - N - ( 5 - { [ 7 - ( トリフルオロメチル ) - 4 - キノリニル ] オキシ } - 2 - ピリジニル ) - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : ( 保持時間 : 1.06分 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 2.00, 2.52-2.55, 6.88, 7.46-7.48, 7.58-7.66, 7.93-7.96, 8.40-8.44, 8.46, 8.57, 8.85, 8.99, 11.99。

【 0 2 0 4 】

実施例 6 ( 7 ) : 1 - シクロブチル - N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.69 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 9 : 1 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 1.70-1.90, 1.95-2.10, 2.35-2.60, 2.73-2.89, 3.04-3.15, 3.94, 4.89-5.03, 6.55, 7.30, 7.42, 7.88, 8.22, 8.40, 8.42, 8.62, 8.83, 12.16。

【 0 2 0 5 】

実施例 6 ( 8 ) : 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.65 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 9 : 1 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 0.99, 2.00-2.16, 2.48-2.65, 3.15-3.22, 3.94, 4.12-4.38, 6.55, 7.30, 7.42, 7.88, 8.22, 8.39, 8.42, 8.62, 8.90, 12.20。

【 0 2 0 6 】

実施例 6 ( 9 ) : N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 6 , 6 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.55 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 9 : 1 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 1.13, 1.80-1.90, 2.34-2.56, 3.92, 6.54, 7.29, 7.41, 7.48-7.68, 7.87, 8.20, 8.35, 8.41, 8.61, 8.99, 11.98。

【 0 2 0 7 】

実施例 6 ( 1 0 ) : 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.52 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 9 : 1 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 1.91-2.04, 2.37-2.60, 3.93, 6.54, 7.29, 7.41, 7.52, 7.72, 7.88, 8.20, 8.34, 8.41, 8.61, 8.97, 11.91。

【 0 2 0 8 】

実施例 6 ( 1 1 ) : N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 4 - メチルフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.41 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 9 : 1 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 1.91-2.03, 2.42, 2.40-2.60, 3.93, 6.54, 7.26-7.46, 7.87, 8

10

20

30

40

50

.20, 8.36, 8.41, 8.61, 8.96, 11.97。

【 0 2 0 9 】

実施例 6 ( 1 2 ) : 1 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.50 ( 酢酸エチル、NHシリカ ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.81, 2.25, 2.31, 2.62, 3.08, 3.30, 3.98, 4.10, 6.43, 7.25, 7.42, 7.57, 8.24, 8.30, 8.51, 8.61, 9.19, 12.08。

【 0 2 1 0 】

実施例 6 ( 1 3 ) : 1 - ( シクロプロピルメチル ) - N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.55 ( 酢酸エチル、NHシリカ ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.62, 1.15, 2.26, 2.64, 3.15, 3.98, 4.20, 6.43, 7.23, 7.42, 7.57, 8.23, 8.29, 8.51, 8.61, 9.22, 12.23。

10

【 0 2 1 1 】

実施例 6 ( 1 4 ) : 1 - [ ( 1 R ) - 1 - シクロプロピルエチル ] - N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.55 ( 酢酸エチル、NHシリカ ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.06, 0.30, 0.56, 0.77, 1.80, 2.24, 2.60, 2.89, 3.43, 3.98, 6.44, 7.22, 7.43, 7.56, 8.23, 8.30, 8.51, 8.61, 9.20, 12.29。

20

【 0 2 1 2 】

実施例 6 ( 1 5 ) : 1 - [ ( 1 S ) - 1 - シクロプロピルエチル ] - N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.55 ( 酢酸エチル、NHシリカ ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.06, 0.30, 0.56, 0.77, 1.80, 2.24, 2.60, 2.89, 3.43, 3.98, 6.44, 7.22, 7.43, 7.56, 8.23, 8.30, 8.51, 8.61, 9.20, 12.29。

30

【 0 2 1 3 】

実施例 6 ( 1 6 ) : 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - N - { 5 - [ ( 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.69 ( 酢酸エチル : メタノール = 5 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.13, 2.60, 3.97, 6.52, 7.29-7.35, 7.41, 7.55-7.60, 8.00, 8.23, 8.49, 8.54, 9.32, 11.88。

【 0 2 1 4 】

実施例 6 ( 1 7 ) : 1 - イソブチル - N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.34 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 9 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.94, 2.08-2.20, 2.40-2.60, 3.12-3.26, 3.94, 4.12, 6.55, 7.30, 7.42, 7.88, 8.22, 8.39, 8.41, 8.62, 8.90, 12.24。

40

【 0 2 1 5 】

実施例 6 ( 1 8 ) : N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 ' , 5 ' - ジオキソ - 1 ' - フェニル - 2 ' , 5 ' , 6 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 1 ' H - スピロ [ シクロブタン - 1 , 7 ' - キノリン ] - 3 ' - カルボキサミド

T L C : R f 0.56 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 9 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.65-1.91, 2.63-2.74, 3.93, 7.29, 7.45, 7.46-7.53, 7.58-7.71, 7.87, 8.20, 8.36, 8.41, 8.61, 8.94, 11.94。

50

## 【 0 2 1 6 】

実施例 6 ( 1 9 ) : 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.51 ( 酢酸エチル ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.16, 2.62, 3.97, 6.42, 7.10-7.33, 7.42, 7.56, 8.21-8.24, 8.49, 8.60, 9.33, 11.79。

## 【 0 2 1 7 】

実施例 6 ( 2 0 ) : 1 - ( 2 - クロロフェニル ) - N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.40 ( 酢酸エチル ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.14, 2.55, 2.63, 3.97, 6.41, 7.23, 7.35, 7.42, 7.53-7.58, 7.68, 8.21, 8.23, 8.49, 8.60, 9.34, 11.84。

10

## 【 0 2 1 8 】

実施例 6 ( 2 1 ) : N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.44 ( 酢酸エチル ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.15-2.20, 2.35, 2.58-2.67, 3.97, 6.41, 7.15, 7.24, 7.41-7.49, 7.56, 8.21, 8.23, 8.49, 8.60, 9.34, 11.96。

20

## 【 0 2 1 9 】

実施例 6 ( 2 2 ) : 1 - [ 1 - ( ヒドロキシメチル ) シクロブチル ] - N - { 5 - [ ( 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.15 ( 酢酸エチル、NHシリカ ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.87, 2.18, 2.40, 2.62, 2.94, 3.44, 3.98, 4.10, 4.18, 4.50, 6.46, 7.38, 7.58, 7.62, 7.92, 8.28, 8.49, 8.57, 9.02, 12.02。

## 【 0 2 2 0 】

実施例 6 ( 2 3 ) : 1 - [ 1 - ( ヒドロキシメチル ) シクロブチル ] - N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.15 ( 酢酸エチル、NHシリカ ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.95, 2.21, 2.38-2.69, 2.95, 3.42, 3.68, 3.97, 4.15, 4.46, 6.40, 7.23, 7.39, 7.61, 8.24, 8.28, 8.53, 8.58, 9.10, 11.99。

30

## 【 0 2 2 1 】

実施例 6 ( 2 4 ) : N - { 5 - [ ( 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 2 - メチルフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.25 ( 酢酸エチル、NHシリカ ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.12, 2.26, 2.60, 3.97, 6.51, 7.15, 7.40-7.49, 7.58, 8.00, 8.23, 8.49, 8.55, 9.34, 11.98。

40

## 【 0 2 2 2 】

実施例 6 ( 2 5 ) : 1 - ( 2 - クロロフェニル ) - N - { 5 - [ ( 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.25 ( 酢酸エチル、NHシリカ ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.15, 2.57, 2.63, 3.97, 6.51, 7.35-7.61, 7.68, 8.00, 8.23, 8.50, 8.55, 9.34, 11.86。

## 【 0 2 2 3 】

50

実施例 6 (26) : 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - { 5 - [ (6 - メトキシ - 4 - キノリニル) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.25 (酢酸エチル、NHシリカ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.18, 2.62, 3.97, 6.51, 7.18, 7.21-7.40, 7.41, 7.57, 8.01, 8.24, 8.50, 8.55, 9.32, 11.79。

【0224】

実施例 6 (27) : 1 - [ (1S) - 1 - シクロプロピルエチル ] - N - { 5 - [ (6 - メトキシ - 4 - キノリニル) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.60 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.03-0.13, 0.20-0.40, 0.49-0.67, 0.69-0.89, 1.81, 2.09-2.42, 2.47-2.72, 2.89, 3.31-3.52, 3.98, 6.53, 7.42, 7.55-7.64, 8.00, 8.31, 8.53, 8.56, 9.21, 12.30。

【0225】

実施例 6 (28) : 1 - [ (1S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ] - N - { 5 - [ (7 - メトキシ - 4 - キノリニル) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.54 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.07-2.29, 2.36-2.68, 2.97-3.16, 3.17-3.43, 3.96, 4.45-4.62, 4.95-5.23, 5.68-6.05, 6.22, 7.12-7.43, 7.72, 8.17, 8.23, 8.47-8.56, 8.86, 11.90。

【0226】

実施例 6 (29) : 1 - [ (1R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル ] - N - { 5 - [ (7 - メトキシ - 4 - キノリニル) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.58 (酢酸エチル) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.00, 2.05, 2.40-2.80, 2.96, 3.98, 6.43, 7.08, 7.18-7.29, 7.42, 7.58, 8.24, 8.28, 8.51, 8.61, 9.25, 12.07。

【0227】

実施例 6 (30) : N - { 5 - [ (7 - メトキシ - 4 - キノリニル) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2, 5 - ジオキソ - 1 - [ (1R) - 1 - フェニルエチル ] - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.58 (酢酸エチル) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.99-2.10, 2.40-2.70, 2.90, 3.98, 6.43, 7.22, 7.27-7.43, 7.59, 8.24, 8.28, 8.52, 8.61, 9.26, 12.13。

【0228】

実施例 6 (31) : 1 - (2 - フルオロフェニル) - N - { 5 - [ (6 - メトキシ - 4 - キノリニル) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.60 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.06-2.25, 2.63, 3.97, 6.52, 7.42, 7.51-7.67, 7.99, 8.23, 8.50, 8.55, 9.33, 11.85。

【0229】

実施例 6 (32) : 1 - (3 - フルオロフェニル) - N - { 5 - [ (6 - メトキシ - 4 - キノリニル) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.66 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.04-2.26, 2.53-2.70, 3.97, 6.52, 6.99-7.14, 7.27-7.36, 7.37-7.44, 7.52-7.68, 7.99, 8.23, 8.49, 8.55, 9.32, 11.85。

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

10

20

10

40

30

## 【 0 2 3 0 】

実施例 6 ( 3 3 ) : N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - [ ( 2 S ) - 3 - メチル - 2 - ブタニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.57 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.74, 1.07, 1.70, 2.10-2.34, 2.45-2.76, 2.94-3.14, 3.86-3.96, 3.98, 6.42, 7.21-7.25, 7.43, 7.58, 8.24, 8.30, 8.52, 8.61, 9.21, 12.27。

## 【 0 2 3 1 】

実施例 6 ( 3 4 ) : 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.35 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 9 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.96-2.18, 2.30-2.60, 3.93, 6.54, 7.29, 7.41, 7.44-7.72, 7.88, 8.21, 8.36, 8.41, 8.61, 9.00, 11.81。

## 【 0 2 3 2 】

実施例 6 ( 3 5 ) : N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 3 - メチルフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.50 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 9 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.94-2.05, 2.40, 2.45-2.60, 3.93, 6.54, 7.22-7.55, 7.87, 8.21, 8.36, 8.42, 8.62, 8.97, 11.97。

## 【 0 2 3 3 】

実施例 6 ( 3 6 ) : 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.74 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 9 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.98-2.07, 2.45-2.60, 3.93, 6.54, 7.29, 7.41, 7.46-7.51, 7.66-7.69, 7.87, 8.20, 8.36, 8.41, 8.61, 8.97, 11.89。

## 【 0 2 3 4 】

実施例 6 ( 3 7 ) : N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - [ ( 2 R ) - 3 - メチル - 2 - ブタニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.55 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.74, 1.07, 1.70, 2.12-2.38, 2.47-2.74, 2.95-3.20, 3.90-3.95, 3.98, 6.43, 7.20-7.25, 7.43, 7.58, 8.24, 8.30, 8.52, 8.61, 9.21, 12.26。

## 【 0 2 3 5 】

実施例 6 ( 3 8 ) : 1 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] - N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.15 ( 酢酸エチル、NHシリカ ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.28, 2.14, 2.62, 2.75, 3.10, 3.97, 4.18, 6.41, 7.22, 7.42, 7.52-7.60, 7.70, 8.21, 8.23, 8.48, 8.60, 9.27, 11.87。

## 【 0 2 3 6 】

実施例 7 : tert - ブチル N - [ 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) アミノ ] - 2 - ピリジニル ] カルバマート

室温において 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン ( C A S 登録番号 : 13790-39-1 ) ( 450m g )、tert - ブチル ( 5 - アミノピリジン - 2 - イル ) カルバマート ( 420m g ) を N , N - ジメチルアセトアミド ( D M A ) ( 20m L ) に溶解した。これに、50 において、4m o l / L の塩酸 - ジオキサソ ( 0.5m L ) を加え攪拌した。その後

10

20

30

40

50

80 に加熱し、3時間撈拌した。室温まで放冷し、反応溶液にメチル *tert*-ブチルエーテル (M T B E) を加え、析出した固体を桐山ロートでろ取、M T B E で洗浄し、得られた残渣を 60 で減圧乾燥した。下記物性値を有する標題化合物 (821mg) を得た。

T L C : R f 0.45 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.49, 4.00, 7.34, 7.88, 8.05, 8.32, 8.56, 8.84, 10.02, 11.54。

【0237】

実施例 8 : N<sup>5</sup> - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) ピリジン - 2, 5 - ジアミン

室温において実施例 7 で製造した化合物 (800mg) をジクロロメタン (10mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.3mL) を加え、室温で 6 時間撈拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水を加え撈拌した。さらに酢酸エチル、水を加え有機層を抽出した。水層に T H F、水を加え有機層を抽出した。有機層を集め、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に酢酸エチル、ヘキサンを加え、室温で撈拌し固体をスラリー洗浄した。桐山ロートでろ取し、得られた残渣を 60 で減圧乾燥し、下記物性値を有する標題化合物 (598mg) を得た。

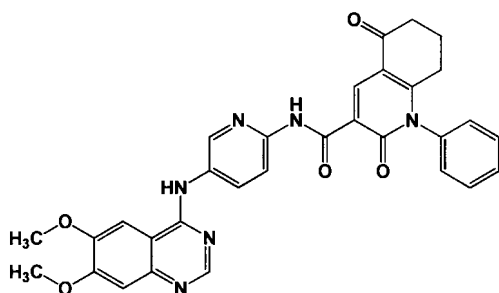
T L C : R f 0.16 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.91, 5.83, 6.49, 7.12, 7.65, 7.82, 8.09, 8.30, 9.36。

【0238】

実施例 9 : N - { 5 - [ (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) アミノ ] - 2 - ピリジニル } - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

【化 3 6】



室温において実施例 4 で製造した化合物 (76mg) 、H A T U (154mg) を D M F (1mL) に溶解し、D I P E A (0.14mL) 、実施例 8 で製造した化合物 (80mg) を加え、18時間撈拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水を加え撈拌した。さらに酢酸エチル、水を加え有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 70 0 : 100 酢酸エチル : メタノール = 70 : 30) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 (57mg) を得た。

T L C : R f 0.59 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.10, 2.58, 4.04, 7.04, 7.13, 7.25, 7.59, 8.20, 8.41, 8.50, 8.64, 9.30, 11.82。

【0239】

実施例 9 (1) ~ 実施例 9 (4)

4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン、またはその代わりに相当するキノリン誘導体、*tert*-ブチル (5 - アミノピリジン - 2 - イル) カルバマート、またはその代わりに相当するアミン誘導体、および実施例 4 で製造した化合物を用いて、実施例 7 実施例 8 実施例 9 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

## 【 0 2 4 0 】

実施例 9 ( 1 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) アミノ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

T L C : R f 0.21 ( ジクロロメタン : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.86-2.14, 2.49-2.62, 3.98, 4.02, 6.75, 7.35-7.40, 7.41-7.52, 7.53-7.73, 7.94-8.07, 8.36-8.56, 8.99, 10.42, 12.03, 14.00。

## 【 0 2 4 1 】

実施例 9 ( 2 ) : N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) アミノ ] フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

10

(LC-MS/ELSD) : ( 保持時間 : 0.75分 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 2.04-2.13, 2.56-2.64, 4.01, 4.02, 6.82, 7.24, 7.35-7.42, 7.59-7.67, 7.69, 7.75-7.79, 8.19, 9.17。

## 【 0 2 4 2 】

実施例 9 ( 3 ) : N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キノリニル ) アミノ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.63 ( 酢酸エチル : メタノール : アンモニア水 = 9 : 1 : 0.5 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.90-2.05, 2.40-2.60, 3.89, 6.70, 7.18, 7.25, 7.42-7.50, 7.54-7.68, 7.86, 8.22-8.40, 8.97, 8.99, 11.85。

20

## 【 0 2 4 3 】

実施例 9 ( 4 ) : N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) アミノ ] フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : ( 保持時間 : 0.79分 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 1.94-2.07, 2.50-2.58, 3.94, 3.96, 7.18, 7.43-7.51, 7.57-7.68, 7.75, 7.87, 8.50, 8.95, 9.69, 11.48。

## 【 0 2 4 4 】

実施例 1 0 : 5 - [ ( E ) - { [ 3 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] イミノ } メチル ] - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 , 6 - ジオン

30

200m L のナスフラスコに 3 - ベンジルオキシアニリン ( 25 g )、メルドラム酸 ( 22 g )、オルトギ酸エチル ( 22 g )、エタノール ( 25m L ) を加えた。80 分間加熱還流した後、室温まで放冷し、析出した粉末をろ取した。粉末をエタノール ( 50m L ) で洗浄した後、乾燥することで下記物性値を有する標題化合物 ( 43 g ) を得た。

T L C : R f 0.48 ( ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.66, 5.15, 6.88, 7.11, 7.30 - 7.45, 8.60, 11.2。

## 【 0 2 4 5 】

実施例 1 1 : 7 - ( ベンジルオキシ ) - 4 ( 1 H ) - キノリノン

1 L のナスフラスコに実施例 1 0 で製造した化合物 ( 42 g ) と 1 , 2 - ジクロロベンゼン ( 420m L ) を加えた。5 . 5 時間加熱還流した後、室温まで放冷し、析出した粉末をろ取した。粉末をメタノール ( 84m L ) で洗浄した後、乾燥することで下記物性値を有する標題化合物 ( 18 g ) を得た。

40

T L C : R f 0.60 ( 酢酸エチル : メタノール = 9 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 5.19, 5.92, 6.98, 7.32 - 7.43, 7.77, 7.97。

## 【 0 2 4 6 】

実施例 1 2 : 7 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - クロロキノリノン

アルゴン雰囲気下、300m L のナスフラスコに実施例 1 1 で製造した化合物 ( 17 g )、トルエン ( 34m L )、オキシ塩化リン ( 10 g ) を加えた。2 . 5 時間加熱還流した後、70 まで放冷し、酢酸エチル ( 135m L ) で希釈した。その後室温まで放冷し、2m o l /

50

L 水酸化ナトリウム水溶液で中和した。酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去することで下記物性値を有する標題化合物 (18 g) を得た。

TLC : Rf 0.60 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 5.22, 7.34 - 7.51, 8.13, 8.86.

【0247】

実施例 13 : 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - [(6 - クロロ - 3 - ピリジニル) オキシ] キノリノン

300 mL のナスフラスコに実施例 12 で製造した化合物 (15 g)、6 - クロロピリジン 3 - オール (8.3 g)、4 - ジメチルアミノピリジン (7.5 g)、トルエン (75 mL) を加えた。6.5 時間 110 で加熱した後、室温まで放冷し、水、酢酸エチルを加えて分液を行った。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去させた。得られた残渣を少量の酢酸エチルに溶解させた後、メタノールを加えることで結晶化させ、沈殿物をろ過することで下記物性値を有する標題化合物 (15 g) を得た。

TLC : Rf 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 5.24, 6.46, 7.31 - 7.52, 8.19, 8.34, 8.65.

【0248】

実施例 14 : 5 - {[7 - (ベンジルオキシ) - 4 - キノリニル] オキシ} - 2 - ピリジナミン

アルゴン雰囲気下、200 mL の 4 径ナスフラスコに実施例 13 で製造した化合物 (5 g) の THF (25 mL) 溶液、1.0 mol/L の LHMDs (3.5 mL)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム錯体 (0.63 g)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニル (0.73 g) を加え、70 で攪拌した。原料消失を確認した後、室温まで放冷し、水、酢酸エチルを加えて分液を行った。酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去させた。得られた残渣をアセトニトリル (100 mL) に懸濁し、2.0 mol/L 塩酸 (10 mL) を加えて室温で 2.5 時間攪拌した。1.0 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、飽和重炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて分液を行った。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 0 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (2.9 g) を得た。

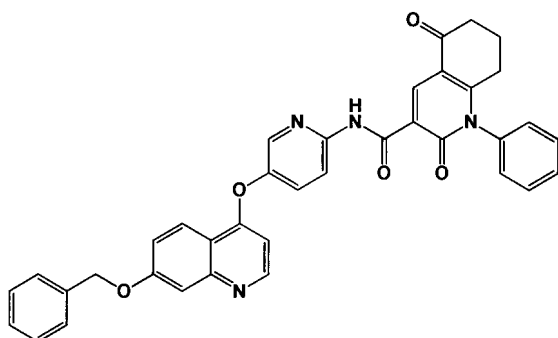
TLC : Rf 0.33 (ジクロロメタン : 酢酸エチル : メタノール = 8 : 4 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 5.29, 6.06, 6.41, 6.55, 7.31 - 7.52, 7.88, 8.20, 8.56.

【0249】

実施例 15 : N - (5 - {[7 - (ベンジルオキシ) - 4 - キノリニル] オキシ} - 2 - ピリジニル) - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

【化37】



10

20

30

40

50

30 mL のナスフラスコに実施例 1 4 で製造した化合物 (800 mg)、実施例 4 で製造した化合物 (660 mg)、D I P E A (1.2 mL)、DMF (16 mL) を加え、最後に H A T U (1.1 g) を加えて室温で終夜撹拌した。原料消失を確認した後、水、酢酸エチルを加えて分液を行った。酢酸エチルで抽出した後、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去させた。得られた残渣を少量の酢酸エチルに溶解させた後、メタノールを加えることで結晶化させ、沈殿物をろ過することで下記物性値を有する標題化合物 (1.2 g) を得た。

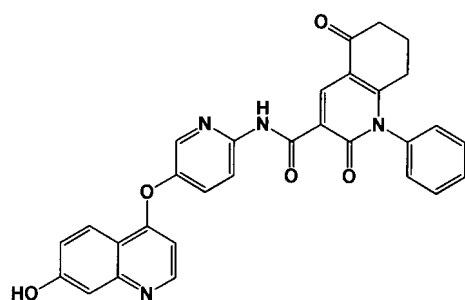
T L C : R f 0.74 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.11, 2.59, 5.23, 6.42, 7.25 - 7.63, 8.20, 8.24, 8.49, 8.59, 9.32, 11.92。

【 0 2 5 0 】

実施例 1 6 : N - { 5 - [ ( 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

【 化 3 8 】



200 mL のナスフラスコに実施例 1 5 で製造した化合物 (500 mg)、20% 水酸化パラジウム炭素 (250 mg)、酢酸エチル (18 mL)、メタノール (2 mL) を加えた。水素雰囲気下、室温において 4 時間撹拌させたのち、セライトでろ過を行った。ろ液を減圧留去させることで下記物性値を有する標題化合物 (360 mg) を得た。

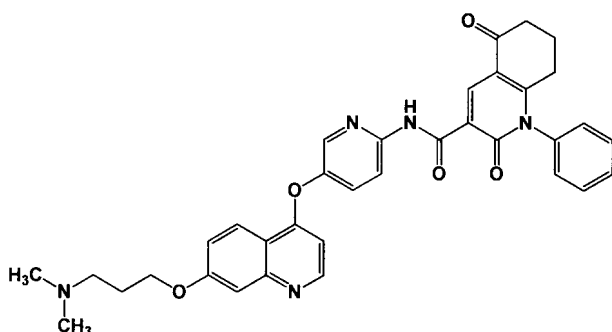
T L C : R f 0.63 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 2.00, 2.50, 6.44, 7.19, 7.25, 7.46, 7.60, 7.85, 8.15, 8.34, 8.41, 8.53, 8.97, 10.28, 11.95。

【 0 2 5 1 】

実施例 1 7 : N - [ 5 - ( { 7 - [ 3 - ( ジメチルアミノ ) プロポキシ ] - 4 - キノリニル } オキシ ) - 2 - ピリジニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

【 化 3 9 】



室温において実施例 1 6 で製造した化合物 (50 mg)、THF (1 mL) に溶解し、3

10

20

30

40

50

- (ジメチルアミノ) - 1 - プロパノール (30mg)、1, 1' - アゾビス (N, N - ジメチルホルムアミド) (50mg)、トリブチルホスフィン (0.071mL) を順次加えた。60 で 20 時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 70 0 : 100 酢酸エチル : メタノール = 70 : 30) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 (22mg) を得た。

TLC : Rf 0.75 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1、NHシリカ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.11, 2.34, 2.59, 4.19, 6.40, 7.25, 7.40, 7.54, 7.62, 8.20, 8.23, 8.49, 8.59, 9.33, 11.92。

【0252】

実施例 17 (1) ~ 実施例 17 (8)

実施例 16 で製造した化合物、および 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - プロパノールの代わりに相当するアルコール誘導体を用いて、実施例 16 実施例 17 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

【0253】

実施例 17 (1) : N - (5 - { [7 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブトキシ) - 4 - キノリニル] オキシ } - 2 - ピリジニル) - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

TLC : Rf 0.78 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1、NHシリカ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.35, 2.09, 2.60, 4.36, 6.41, 7.21, 7.44, 7.55, 7.58-7.65, 8.21, 8.22, 8.49, 8.60, 9.32, 11.92。

【0254】

実施例 17 (2) : N - [5 - ( {7 - [3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ] - 4 - キノリニル } オキシ) - 2 - ピリジニル] - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

TLC : Rf 0.33 (酢酸エチル、DNHシリカ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.00-2.20, 2.45-2.52, 2.53-2.65, 3.72-3.75, 4.18-4.22, 6.40-6.42, 7.20-7.30, 7.40-7.41, 7.53-7.70, 8.19-8.22, 8.47-8.50, 8.58-8.60, 9.32, 11.92。

【0255】

実施例 17 (3) : N - [5 - ( {7 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] - 4 - キノリニル } オキシ) - 2 - ピリジニル] - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

TLC : Rf 0.80 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1、NHシリカ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.10, 2.56-2.64, 2.90, 3.76, 4.29, 6.42, 7.22-7.28, 7.40, 7.53-7.65, 8.20, 8.22, 8.49, 8.60, 9.33, 11.92。

【0256】

実施例 17 (4) : 1 - [ (2S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブタニル ] - N - [5 - ( {7 - [3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ] - 4 - キノリニル } オキシ) - 2 - ピリジニル] - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

TLC : Rf 0.18 (酢酸エチル、DNHシリカ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.73, 1.13, 1.98-2.11, 2.12-2.26, 2.38-2.63, 2.82-3.08, 3.18-3.41, 3.70-3.79, 3.99-4.08, 4.09-4.27, 4.56-4.79, 6.26, 7.21, 7.26-7.29, 7.74, 8.18-8.27, 8.48-8.59, 8.86, 12.15。

【0257】

実施例 17 (5) : 1 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - N - [5 - ( {7 - [3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ] - 4 - キノリニル } オキシ) - 2 - ピリジニル] - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

TLC : Rf 0.41 (酢酸エチル、DNHシリカ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.06, 2.01-2.13, 2.14-2.30, 2.44-2.52, 2.53-2.69, 3.01-3.16,

10

20

30

40

50

3.67-3.79, 4.21, 6.42, 7.23, 7.42, 7.57, 8.23, 8.29, 8.53, 8.60, 9.22, 12.18。

【0258】

実施例 17 (6) : 1 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - N - [ 5 - ( { 7 - [ 3 - ( 4 - モルホリニル ) プロポキシ ] - 4 - キノリニル } オキシ ) - 2 - ピリジニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.50 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 、 N H シリカ ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.01-2.21, 2.46-2.52, 2.54-2.66, 2.76, 3.69-3.77, 4.03, 4.20, 6.42, 7.22, 7.41, 7.52, 7.53-7.60, 8.17-8.26, 8.48, 8.59, 9.28, 11.90。

【0259】

実施例 17 (7) : 1 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] - N - [ 5 - ( { 7 - [ 3 - ( 4 - モルホリニル ) プロポキシ ] - 4 - キノリニル } オキシ ) - 2 - ピリジニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.50 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 、 N H シリカ ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.28, 2.01-2.22, 2.45-2.53, 2.54-2.66, 2.69-2.80, 3.20, 3.68-3.78, 4.16-4.25, 6.41, 7.19-7.25, 7.41, 7.52-7.60, 7.69, 8.16-8.26, 8.49, 8.59, 9.28, 11.87。

【0260】

実施例 17 (8) : 1 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - N - [ 5 - ( { 7 - [ 3 - ( 4 - モルホリニル ) プロポキシ ] - 4 - キノリニル } オキシ ) - 2 - ピリジニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.62 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 、 N H シリカ ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.93-2.17, 2.41-2.64, 2.81-3.13, 3.74, 4.21, 6.42, 7.02-7.13, 7.18-7.26, 7.42, 7.57, 8.23, 8.28, 8.51, 8.60, 9.25, 11.99-12.11。

【0261】

実施例 18 : ( 4 - プロモフェニル ) ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) メタノン

室温において50mLナスフラスコに、4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(224mg)、4-プロモベンズアルデヒド(221mg)、および1,3-ジメチルイミダゾリウムヨウダイド(74mg)を加え、1,4-ジオキサン(3mL)に懸濁した。室温において60%水素化ナトリウム(52mg)を加え攪拌した。その後100℃に加熱し、1時間攪拌した。室温まで放冷し、反応溶液を酢酸エチル(10mL)で希釈し、水(10mL)を加え、析出した結晶をろ取し、下記物性値を有する標題化合物(196mg)を得た。

T L C : R f 0.31 ( ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.99, 4.10, 7.42, 7.43, 7.64-7.68, 7.84-7.88, 9.23。

【0262】

実施例 19 : 2 - メチル - 2 - プロパニル { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) カルボニル ] フェニル } カルバマート

アルゴン雰囲気下、50mLのナスフラスコに、実施例18で製造した化合物(149mg)、tert-ブチルカルバマート(51mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-クロロホルム付加物(21mg)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(35mg)、および炭酸セシウム(182mg)を加え、1,4-ジオキサン(4mL)に懸濁した。その後100℃に加熱し、12時間攪拌した。室温まで放冷し、これに水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その後、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)によって精製し、下記物性値を有する標題化合物(145mg)を得た。

T L C : R f 0.17 ( ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ) ;

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.53, 3.96, 4.09, 6.73, 7.33, 7.40, 7.47-7.51, 7.92-7.96, 9.22。

【0263】

実施例 20 : (4-アミノフェニル)(6,7-ジメトキシ-4-キノゾリニル)メタノン 塩酸塩

室温において、50 mL ナスフラスコに実施例 19 で製造した化合物 (41 mg) を加えメタノール (0.5 mL) に懸濁した。4 mol/L の塩化水素/酢酸エチル溶液 (1 mL) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌後、濃縮して、下記物性値を有する標題化合物 (35 mg) を得た。

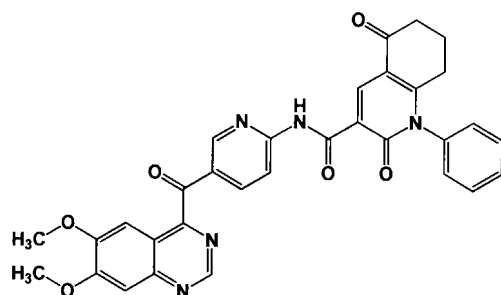
TLC : Rf 0.48 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 3.79, 4.01, 6.57 - 6.60, 7.06, 7.46, 7.54 - 7.57, 9.14。

【0264】

実施例 21 : N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) カルボニル ] フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

【化 40】



実施例 20 で製造した化合物、および実施例 4 で製造した化合物を用いて、実施例 5 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.55 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.06-2.14, 2.54-2.63, 3.95, 4.11, 7.26-7.29, 7.33, 7.41, 7.61-7.70, 7.82-7.86, 7.94-7.97, 9.23, 9.32, 11.70。

【0265】

実施例 22 : 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニン

室温において 4 - アミノフェノール (500 mg) をジメチルスルホキシド (DMSO) (5 mL) に溶解し、55%水素化ナトリウム (98 mg) を加えた。その後、4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシキノリン (244 mg) を加え、100 で 3 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水を加え攪拌した。さらに酢酸エチル、水を加え有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノールで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (442 mg) を得た。

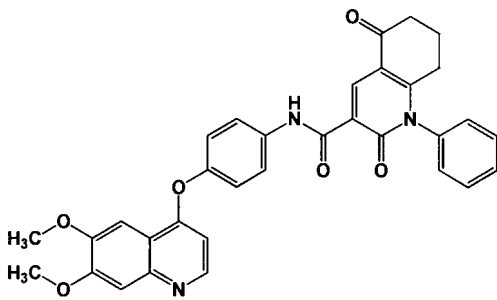
TLC : Rf 0.57 (酢酸エチル) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.71, 4.04, 6.41, 6.76, 6.98, 7.39, 7.57, 8.44。

【0266】

実施例 23 : N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

## 【化 4 1】



10

実施例 22 で製造した化合物、および実施例 4 で製造した化合物を用いて、実施例 5 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.72 (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.11, 2.60, 4.05, 6.49, 7.14, 7.28, 7.43, 7.56, 7.61-7.70, 7.80, 8.47, 9.34, 11.46。

## 【 0 2 6 7 】

実施例 23 (1) ~ 実施例 23 (3)

4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリンまたはその代わりに相当するキノリン誘導体、4 - アミノフェノールまたはその代わりに相当するフェノール誘導体、および実施例 4 で製造した化合物を用いて、実施例 22 実施例 23 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

20

## 【 0 2 6 8 】

実施例 23 (1) : 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - N - [ 4 - ( 4 - キノリニルオキシ ) フェニル ] - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : ( 保持時間 : 0.79分 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.05-2.18, 2.53-2.69, 6.56, 7.12-7.20, 7.26-7.34, 7.54-7.85, 8.08, 8.36, 8.66, 9.34, 11.45。

30

## 【 0 2 6 9 】

実施例 23 (2) : N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - メチルフェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

TLC : Rf 0.50 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.05-2.15, 2.32, 2.53-2.63, 4.04, 4.05, 6.50, 7.00, 7.06, 7.26-7.30, 7.42, 7.55-7.68, 8.30, 8.48, 9.35, 11.23。

## 【 0 2 7 0 】

実施例 23 (3) : N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 , 6 - ジフルオロフェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

40

TLC : Rf 0.28 (酢酸エチル) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.06-2.14, 2.55-2.63, 4.03, 4.05, 6.69, 6.78-6.83, 7.26-7.30, 7.41, 7.45, 7.56-7.68, 8.58, 9.32, 10.77。

## 【 0 2 7 1 】

実施例 24 : 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ ) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン

DMF (20mL) に、6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - オール (5.0g)、炭酸セシウム (1.3g) と 1 , 2 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゼン (3.5mL) を加えて室温で 6 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水で有機層を洗浄した。水層を酢酸エチ

50

ルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 10 : 100）によって精製し、下記物性値を有する標題化合物（2.3 g）を得た。

TLC : Rf 0.62 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 9) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 4.04, 4.07, 6.55, 7.31-7.38, 7.45, 7.47, 8.11-8.26, 8.19, 8.58。

【0272】

実施例 2 5 : 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イル ) オキシ ] - 3 - フルオロアニリン

実施例 2 4 で製造した化合物 ( 2.1 g ) を DMF : 水 = 3 : 1 ( 45 mL ) に溶解し、亜鉛 ( 3.9 g ) 及び塩化アンモニウム ( 1.9 mg ) を加えて室温で 1 時間攪拌後、反応液をセライトでろ過した。ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、析出した固体を再度セライトろ過で除去した。酢酸エチルを加えた後、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 ( 1.9 g ) を得た。

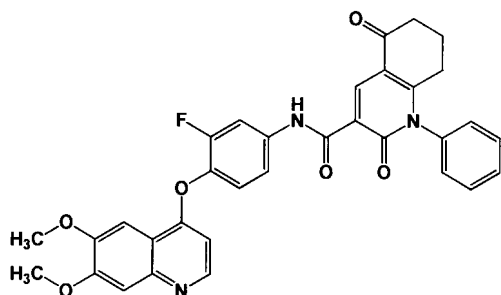
TLC : Rf 0.35 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 9) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.93, 5.48, 6.38, 6.42-6.48, 6.54, 7.06, 7.37, 7.49, 8.44。

【0273】

実施例 2 6 : N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 3 - フルオロフェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

【化 4 2】



実施例 2 5 で製造した化合物および実施例 4 で製造した化合物を用いて、実施例 5 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する表題化合物を得た。

TLC : Rf 0.17 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 9) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.06-2.20, 2.54-2.68, 4.06, 6.43, 7.15-7.47, 7.57-7.74, 7.94, 8.48, 9.32, 11.55。

【0274】

実施例 2 6 ( 1 ) ~ 実施例 2 6 ( 3 )

実施例 4 で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例 2 6 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

【0275】

実施例 2 6 ( 1 ) : N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 3 - フルオロフェニル } - 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

TLC : Rf 0.36 (酢酸エチル) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.99, 2.00-2.16, 2.54-2.60, 3.11-3.24, 3.94, 4.28, 6.47, 7

10

20

30

40

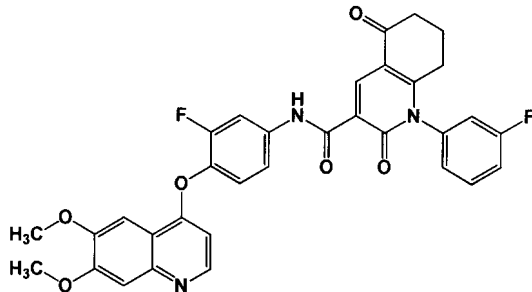
50

.40-7.57, 8.05, 8.47, 8.84, 11.81。

【 0 2 7 6 】

実施例 2 6 ( 2 ) : N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 3 - フルオロフェニル } - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

【 化 4 3 】



10

T L C : R f 0.32 ( 酢酸エチル ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.07-2.21, 2.51-2.71, 4.05, 4.06, 6.39-6.45, 7.01-7.13, 7.15-7.23, 7.29-7.40, 7.42, 7.57, 7.60-7.74, 7.85-8.00, 8.48, 9.33, 11.38-11.49。

20

【 0 2 7 7 】

実施例 2 6 ( 3 ) : N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 3 - フルオロフェニル } - 2 ' , 5 ' - ジオキソ - 1 ' - フェニル - 2 ' , 5 ' , 6 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 1 ' H - スピロ [ シクロプロパン - 1 , 7 ' - キノリン ] - 3 ' - カルボキサミド

T L C : R f 0.33 ( 酢酸エチル ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.32-0.44, 0.50-0.61, 2.40, 2.48, 4.05, 4.06, 6.42, 7.14-7.25, 7.34-7.40, 7.42, 7.58, 7.59-7.70, 7.93, 8.49, 9.37, 11.54。

【 0 2 7 8 】

実施例 2 7 : 4 - [ ( 6 - クロロ - 3 - ピリジニル ) オキシ ] - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン

30

アルゴン雰囲気下、4 - クロロ - 6 , 7 ジメトキシキナゾリン ( 8.0 g )、6 - クロロピリジン - 3 - オール ( 4.6 g ) の D M S O 懸濁液 ( 20m L ) に D M A P ( 4.4 g ) を加えてバス温 ( 80 ) にて 2 時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、酢酸エチルで反応液を希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をヘキサン - 酢酸エチル ( 3 : 1 ) で洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 ( 9.1 g ) を得た。

T L C : R f 0.16 ( ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.97, 3.99, 7.41, 7.58, 7.69, 7.97, 8.50, 8.57。

【 0 2 7 9 】

実施例 2 8 : 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジナミン 塩酸塩

40

アルゴン雰囲気下、実施例 2 7 で製造した化合物 ( 1.0 g ) の T H F 溶液 ( 15m L ) に 1.0m o l / L の L H M D S ( 4.7m L )、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) クロロホルム錯体 ( 140m g )、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジメトキシビフェニル ( 170m g ) を加え、バス温 ( 70 ) で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル ( 30m L ) に懸濁し、2.0m o l / L の塩酸 ( 10m L ) を加えて室温で 3 0 分攪拌した。反応液中に生じた析出物をろ取し、下記物性値を有する標題化合物 ( 591m g ) を得た。

50

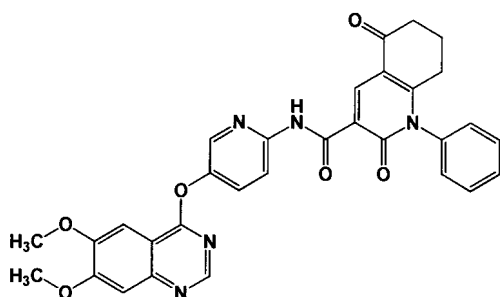
T L C : R f 0.16 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.96, 3.99, 4.24, 7.10, 7.42, 7.53, 8.00-8.20, 8.07, 8.20, 8.61.

【 0 2 8 0 】

実施例 29 : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

【 化 4 4 】



10

実施例 28 で製造した化合物、および実施例 4 で製造した化合物を用いて、実施例 5 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

20

T L C : R f 0.75 ( 酢酸エチル : メタノール = 5 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.11, 2.59, 4.07, 7.26, 7.33, 7.54, 7.58-7.69, 8.27, 8.52, 8.61, 9.33, 11.91.

【 0 2 8 1 】

実施例 29 ( 1 ) ~ 実施例 29 ( 6 )

4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリンの代わりに相当するキナゾリン誘導体、6 - クロロピリジン - 3 - オール、および実施例 4 で製造した化合物またはその代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例 27 実施例 28 実施例 29 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

30

【 0 2 8 2 】

実施例 29 ( 1 ) : N - { 5 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

(LC-MS/ELSD) : ( 保持時間 : 0.99分 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.02-2.21, 2.57, 3.99, 7.24-7.25, 7.27-7.29, 7.30-7.33, 7.55-7.69, 8.23, 8.26, 8.51, 8.67, 9.33, 11.89.

【 0 2 8 3 】

実施例 29 ( 2 ) : 1 - シクロブチル - N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

40

T L C : R f 0.47 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.75-1.95, 1.96-2.10, 2.11-2.25, 2.40-2.54, 2.55-2.65, 2.92-3.16, 4.08, 4.09, 4.74-4.93, 7.34, 7.56, 7.68, 8.36, 8.56, 8.62, 9.16, 12.13.

【 0 2 8 4 】

実施例 29 ( 3 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.44 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.06, 2.18-2.27, 2.63, 3.02-3.18, 4.08, 4.09, 7.34, 7.56, 7.

50

69, 8.36, 8.56, 8.61, 9.22, 12.17。

【 0 2 8 5 】

実施例 29 (4) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - [ ( 2 S ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブタニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

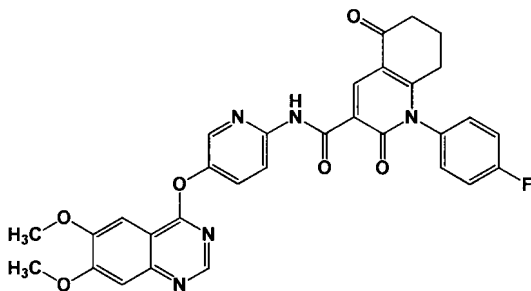
T L C : R f 0.38 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.74, 1.13, 2.09-2.34, 2.41-2.72, 2.77-3.39, 3.90-4.20, 4.07, 4.09, 4.44-4.69, 7.32, 7.55, 7.70, 8.32, 8.53, 8.60, 9.15, 12.07。

【 0 2 8 6 】

実施例 29 (5) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

【 化 4 5 】



T L C : R f 0.55 ( ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 9 , N H シリカ ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.12, 2.56-2.63, 4.07, 4.07, 7.23-7.35, 7.53, 7.66, 8.26, 8.50, 8.60, 9.30, 11.84。

【 0 2 8 7 】

実施例 29 (6) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - [ ( 2 R ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブタニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.20 ( 酢酸エチル、N H シリカ ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.72, 1.11, 2.22, 2.52, 2.94, 3.34, 4.07, 4.08, 4.16, 4.40, 4.72, 7.27, 7.54, 7.72, 8.24, 8.45, 8.56, 8.86, 91.5, 12.14。

【 0 2 8 8 】

実施例 30 : 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル ) - 7 - メトキシキナゾリンジフェニルエーテル ( 10 m L ) に、4 - クロロ - 7 - メトキシ - キナゾリン ( 50 m g ) と 2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノール ( 60 m g ) を加えて、マイクロウェーブを用いて、150 で 2 時間 攪拌した。反応液を冷却し水を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 0 : 0 0 : 1 0 0 ) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 ( 60 m g ) を得た。

M A S S ( E S I , P o s . ) : 2 8 6 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 2 8 9 】

実施例 31 : 3 - フルオロ - 4 - [ 7 - メトキシキナゾリン - 4 - イル ) オキシ ] アニリン

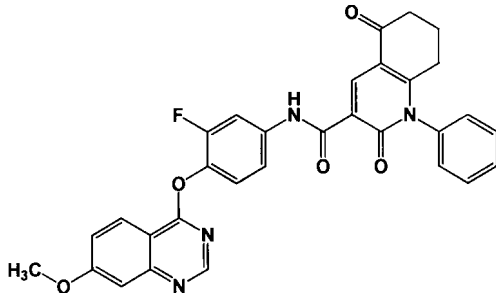
実施例 30 で製造した化合物を用いて、実施例 25 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.70, 3.98, 6.49-6.57, 7.06, 7.24-7.30, 8.25, 9.47。

## 【0290】

実施例32：N - { 3 - フルオロ - 4 - [ ( 7 - メトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

## 【化46】



10

実施例31で製造した化合物および実施例4で製造した化合物を用いて、実施例5と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する表題化合物を得た。

(LC-MS/ELSD)：(保持時間：1.02分)；

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )： 2.06-2.20, 2.53-2.68, 3.98, 7.19-7.44, 7.58-7.73, 7.93, 8.25, 8.67, 9.32, 11.51。

20

## 【0291】

実施例33：tert - ブチル [ 4 - ( キナゾリン - 4 - イルオキシ ) フェニル ] カーバマート

アセトニトリル (10mL) に、4 - クロロ - キナゾリン (0.95g)、炭酸カルシウム (3.5g) と (4 - ヒドロキシ - フェニル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (0.90g) を加えて、100 で3時間撹拌した。反応液に水を加えて、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 100 : 0 : 100) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.3g) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )： 1.53, 6.63, 7.18-7.20, 7.47, 7.64-7.68, 7.89-7.93, 8.00, 8.37, 8.76。

## 【0292】

実施例34：4 - ( キナゾリン - 4 - イルオキシ ) アニリン 塩酸塩

実施例33で製造した化合物 (100mg) の THF 溶液 (5mL) に 4mol / L 塩酸 - 1 , 4 - ジオキサン溶液 (5mL) を加えて室温で3時間撹拌した。反応液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (81mg) を得た。

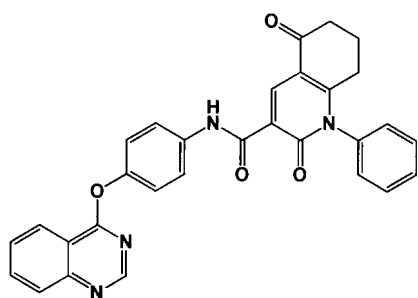
MASS (ESI, Pos.)：238 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0293】

実施例35：2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - N - [ 4 - ( 4 - キナゾリニルオキシ ) フェニル ] - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

40

## 【化 4 7】



10

実施例 3 4 で製造した化合物および実施例 4 で製造した化合物を用いて、実施例 5 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する表題化合物を得た。

(LC-MS/ELSD) : (保持時間 : 0.98分) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.08-2.13, 2.54-2.63, 7.21-7.29, 7.60-7.68, 7.82-7.84, 7.91-7.93, 8.00, 8.37, 8.76, 9.34, 11.43。

## 【 0 2 9 4 】

実施例 3 6 : 5 - { [ ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル ) アミノ ] メチレン } - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 , 6 - ジオン

20

アルゴン雰囲気下、メルドラム酸 ( 8.0 g ) のオルトギ酸メチル ( 50 mL ) 溶液を 1 0 0 にて 5 分間加熱した後に、3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシアニン ( 7.0 g ) を加えて 1 0 5 にて 2 5 分間加熱攪拌した。加熱を止めて水冷し、析出した粉末をろ取した。オルトギ酸メチルおよび M T B E で洗浄し、減圧下で乾燥することにより、下記物性値を有する標題化合物 ( 12.3 g ) を得た。

T L C : R f 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.75, 3.92, 5.82, 6.73, 6.84-6.88, 8.53, 11.2。

## 【 0 2 9 5 】

実施例 3 7 : 5 - ( { [ 3 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] アミノ } メチレン ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 , 6 - ジオン

30

アルゴン雰囲気下、実施例 3 6 で製造した化合物 ( 12.0 g ) を 5 0 にて D M A ( 80 mL ) に溶解させた。室温に戻して炭酸カリウム ( 7.35 g ) および臭化ベンジル ( 8.75g ) を加えてから 6 0 にて 2 時間加熱攪拌した。室温まで放冷し、溶媒を濃縮した後、酢酸エチルおよび水を加えて振とうした。沈殿が析出したのでろ取し、水および酢酸エチルで洗浄した。減圧下で乾燥することにより、下記物性値を有する標題化合物 ( 8.0 g ) を得た。

T L C : R f 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

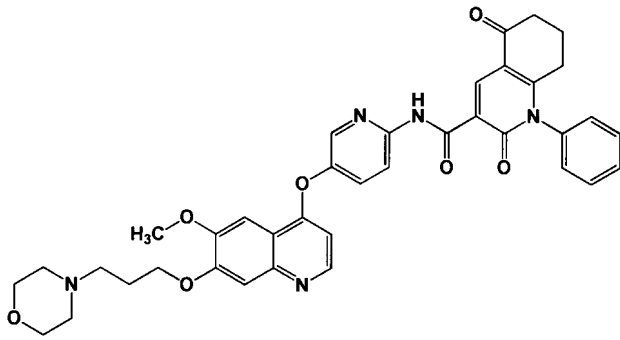
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.75, 3.90, 5.17, 6.76-6.85, 6.91, 7.30-7.48, 8.48, 11.2。

## 【 0 2 9 6 】

実施例 3 8 : N - [ 5 - ( { 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 ) - 2 - ピリジニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

40

## 【化 4 8】



10

実施例 37 で製造した化合物を用いて、実施例 11 実施例 12 実施例 13 実施例 14 実施例 15 実施例 16 実施例 17 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

T L C : R f 0.20 (酢酸エチル、NH シリカ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.08-2.19, 2.45-2.64, 3.73, 4.02, 4.27, 6.43, 7.25, 7.43, 7.52-7.65, 8.21, 8.47, 8.49, 9.32, 11.92.

【 0 2 9 7】

20

実施例 38 (1) ~ 実施例 38 (7)

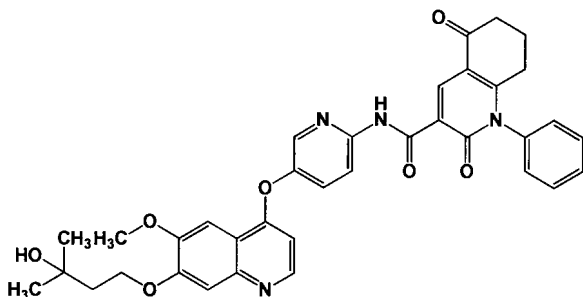
実施例 37 で製造した化合物の代わりに相当する化合物を用いて、実施例 38 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

【 0 2 9 8】

実施例 38 (1) : N - ( 5 - { [ 7 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブトキシ ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ] オキシ } - 2 - ピリジニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

【化 4 9】

30



T L C : R f 0.20 (酢酸エチル、NH シリカ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.34, 2.07-2.15, 2.56-2.64, 3.28, 4.01, 4.43, 6.45, 7.25, 7.43, 7.53-7.67, 8.21, 8.48, 8.51, 9.33, 11.93.

【 0 2 9 9】

40

実施例 38 (2) : N - [ 5 - ( { 6 - メトキシ - 7 - [ 3 - ( 1 - ピペリジニル ) プロポキシ ] - 4 - キノリニル } オキシ ) - 2 - ピリジニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

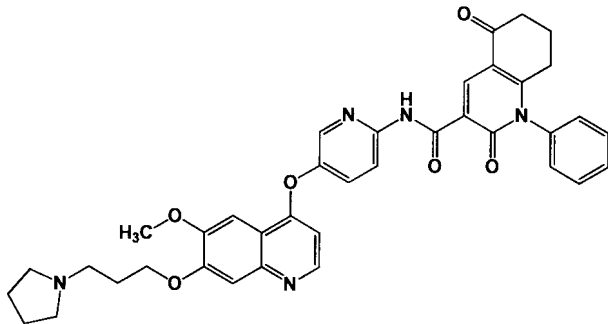
T L C : R f 0.28 (酢酸エチル、NH シリカ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.42, 1.52-1.64, 2.08-2.15, 2.38-2.45, 2.50-2.63, 4.02, 4.24, 6.42, 7.21-7.28, 7.42, 7.51, 7.55-7.66, 8.21, 8.47, 8.49, 9.32, 11.92.

【 0 3 0 0】

50

実施例 38 (3) : N - [ 5 - ( { 6 - メトキシ - 7 - [ 3 - ( 1 - ピロリジニル ) プロポキシ ] - 4 - キノリニル } オキシ ) - 2 - ピリジニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド  
【化 5 0】



10

T L C : R f 0.25 ( 酢酸エチル , N H シリカ ) ;  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.79, 2.15, 2.56, 2.67, 4.02, 4.27, 6.42, 7.25, 7.42, 7.51, 7.53-7.65, 8.21, 8.47, 8.49, 9.32, 11.92.

【 0 3 0 1 】

実施例 38 (4) : N - [ 5 - ( { 6 - メトキシ - 7 - [ 3 - ( 1 - ピペラジニル ) プロポキシ ] - 4 - キノリニル } オキシ ) - 2 - ピリジニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

20

T L C : R f 0.20 ( 酢酸エチル , N H シリカ ) ;  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.10, 2.55, 2.71, 3.15, 4.01, 4.26, 6.44, 7.26, 7.42, 7.51-7.67, 8.21, 8.49, 9.31, 11.92.

【 0 3 0 2 】

実施例 38 (5) : N - ( 5 - { [ 7 - ( 2 - ブチン - 1 - イルオキシ ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ] オキシ } - 2 - ピリジニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

30

T L C : R f 0.56 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 ) ;  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.86, 2.00-2.21, 2.48-2.74, 4.04, 4.90, 6.45, 7.22-7.31, 7.50-7.68, 8.22, 8.45-8.54, 9.33, 11.94.

【 0 3 0 3 】

実施例 38 (6) : N - [ 5 - ( { 6 - メトキシ - 7 - [ 3 - ( メチルスルホニル ) プロポキシ ] - 4 - キノリニル } オキシ ) - 2 - ピリジニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.16 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 , N H シリカ ) ;  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.02-2.19, 2.40-2.68, 2.99, 3.29-3.40, 4.02, 4.32, 6.45, 7.22-7.29, 7.40, 7.49-7.69, 8.22, 8.44-8.55, 9.33, 11.94.

【 0 3 0 4 】

実施例 38 (7) : N - [ 5 - ( { 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 ) - 2 - ピリジニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

40

T L C : R f 0.20 ( 酢酸エチル , N H シリカ ) ;  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.13, 2.29, 2.48-2.65, 4.02, 4.25, 6.42, 7.21-7.28, 7.42, 7.51, 7.52-7.67, 8.21, 8.47, 8.49, 9.32, 11.92.

【 0 3 0 5 】

実施例 39 : N - [ 5 - ( { 7 - [ ( 3 - メチル - 2 - ブテン - 1 - イル ) オキシ ] - 4 - キノリニル } オキシ ) - 2 - ピリジニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 ,

50

2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

アルゴン雰囲気下、実施例 16 で製造した化合物 (100mg) の DMF 溶液 (15mL) に炭酸セシウム (94mg)、1 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ブテン (140mg) を加え、バス温 (-10) で 2 時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4、NH シリカ) によって精製し、標題化合物 (55mg) を得た。

TLC : Rf 0.30 (酢酸エチル、NH シリカ) ;

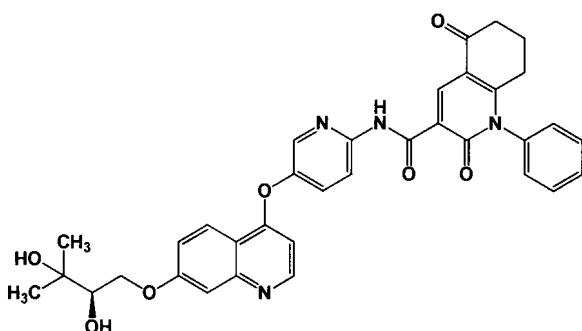
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.79, 1.82, 2.08-2.17, 2.46-2.63, 4.67, 5.57, 6.39, 7.23-7.26, 7.46, 7.48-7.65, 8.18, 8.22, 8.45, 8.49, 9.29, 11.90.

10

【0306】

実施例 40 : N - { 5 - [ ( 7 - { [ ( 2 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチルブチル ] オキシ } - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

【化 5 1】



20

アルゴン雰囲気下、実施例 39 で製造した化合物 (20mg) のジクロロメタン溶液 (0.5mL) に、tert - ブチルアルコール (0.5mL)、水 (0.5mL)、AD - mix - (50mg)、メタンスルホンアミド (7mg) を加え、室温で 6 時間撹拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル、NH シリカ) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 (3mg) を得た。

30

TLC : Rf 0.10 (酢酸エチル、NH シリカ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.32, 1.36, 2.11, 2.37, 2.60, 2.87, 3.92, 4.20, 4.32, 6.42, 7.23, 7.43, 7.53-7.66, 8.20, 8.23, 8.48, 8.60, 9.32, 11.93.

【0307】

実施例 40 (1) ~ 実施例 40 (6)

実施例 16 で製造した化合物の代わりに相当する化合物、1 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ブテン、および AD - mix - 、または AD - mix - を用いて、実施例 39 実施例 40 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

40

【0308】

実施例 40 (1) : N - { 5 - [ ( 7 - { [ ( 2 S ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチルブチル ] オキシ } - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

TLC : Rf 0.41 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.32, 1.36, 1.99-2.19, 2.50-2.68, 3.04, 3.15-3.23, 3.74-3.90, 4.01, 4.21-4.33, 4.37-4.48, 6.45, 7.24-7.29, 7.42, 7.54, 7.54-7.69, 8.18-8.23, 8.46-8.52, 9.32, 11.93.

50

## 【 0 3 0 9 】

実施例 4 0 ( 2 ) : N - { 5 - [ ( 7 - { [ ( 2 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチルブチル ] オキシ } - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.48 ( ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.28-1.32, 2.07-2.15, 2.56-2.64, 2.90-3.40, 3.85, 4.01, 4.27, 4.43, 6.45, 7.25-7.29, 7.42, 7.53-7.66, 8.21, 8.48, 8.50, 9.32, 11.93。

## 【 0 3 1 0 】

実施例 4 0 ( 3 ) : N - { 5 - [ ( 7 - { [ ( 2 S ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチルブチル ] オキシ } - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.41 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.06, 1.33, 1.37, 2.11-2.33, 2.55-2.71, 3.04, 3.06-3.15, 3.16-3.24, 3.79-3.91, 4.03, 4.21-4.33, 4.39-4.48, 6.46, 7.43, 7.53-7.61, 8.27-8.33, 8.48-8.56, 9.22, 12.18。

## 【 0 3 1 1 】

実施例 4 0 ( 4 ) : N - { 5 - [ ( 7 - { [ ( 2 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチルブチル ] オキシ } - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.45 ( ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.06, 1.33-1.37, 2.18-2.26, 2.63, 3.00-3.20, 3.87, 4.02, 4.28, 4.44, 6.46, 7.43, 7.55-7.60, 8.30, 8.49-8.55, 9.21, 12.18。

## 【 0 3 1 2 】

実施例 4 0 ( 5 ) : N - { 5 - [ ( 7 - { [ ( 2 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチルブチル ] オキシ } - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 ' , 5 ' - ジオキソ - 1 ' - フェニル - 2 ' , 5 ' , 6 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 1 ' H - スピロ [ シクロプロパン - 1 , 7 ' - キノリン ] - 3 ' - カルボキサミド

T L C : R f 0.49 ( ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.37-0.40, 0.53-0.56, 1.32-1.36, 2.41, 2.48, 2.98, 3.19, 3.85, 4.01, 4.27, 4.43, 6.46, 7.21-7.24, 7.42, 7.54-7.65, 8.22, 8.49-8.52, 9.36, 11.94。

## 【 0 3 1 3 】

実施例 4 0 ( 6 ) : N - { 5 - [ ( 7 - { [ ( 2 S ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチルブチル ] オキシ } - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.56 ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 : 1 、 D N H シリカ ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.32, 1.36, 2.05-2.22, 2.53-2.71, 2.98-3.09, 3.11-3.26, 3.77-3.92, 4.01, 4.20-4.30, 4.39-4.47, 6.45, 7.00-7.13, 7.28-7.36, 7.42, 7.51-7.69, 8.23, 8.45-8.54, 9.32, 11.86。

## 【 0 3 1 4 】

実施例 4 1 : ビス ( 2 - メチル - 2 - プロパニル ) ( 5 - { [ 7 - ベンジルオキシ ] - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ] オキシ } - 2 - ピリジニル ) イミドジカルボナート

ジ - t e r t - ブチル ジカルボナート ( C A S 登録番号 : 24424-99-5 ) ( 3.95 m L ) の 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ( 1 H ) - ピリミジノン溶液 ( 15 m L ) に、 5 - { [ 7 - ( ベンジルオキシ ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ] オキシ } - 2 - ピリジナミン ( 1.6 g ) を溶解し、そこへトリエチルアミン ( 9.37 m L )、D

10

20

30

40

50

M A P ( 52 m g ) を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応液をヘキサン：酢酸エチル混合液 ( 1 : 3 ) で希釈して水で洗浄後、有機層を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 0 : 1 酢酸エチル：メタノール = 5 0 : 1 2 0 : 1 ) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 ( 2.4 g ) を得た。

T L C : R f 0.51 ( 酢酸エチル ) ;

<sup>1</sup>H-NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1.49, 4.04, 5.33, 6.45, 7.30-7.43, 7.44-7.62, 8.41, 8.50.

【 0 3 1 5 】

実施例 4 2 : ビス ( 2 - メチル - 2 - プロパニル ) { 5 - [ ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } イミドジカルボナート

アルゴン雰囲気下、実施例 4 1 で製造した化合物 ( 1.4 g ) に酢酸エチル ( 10 m L ) とエタノール ( 30 m L ) を加えて溶解し、水酸化パラジウム ( 20 w t % 、 420 m g ) を加えて水素雰囲気下にて室温で 5 時間攪拌した。セライトを通して水酸化パラジウムを除去し、ろ液を濃縮して標題化合物 ( 1.2 g ) を得た。

T L C : R f 0.49 ( 酢酸エチル ) ;

<sup>1</sup>H-NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1.50, 4.08, 6.44, 7.36, 7.46-7.60, 8.42, 8.53.

【 0 3 1 6 】

実施例 4 3 : ビス ( 2 - メチル - 2 - プロパニル ) [ 5 - ( { 6 - メトキシ - 7 - [ ( 3 - メチル - 3 - プテン - 1 - イル ) オキシ ] - 4 - キノリニル } オキシ ) - 2 - ピリジニル ] イミドジカルボナート

実施例 4 2 で製造した化合物 ( 500 m g ) の T H F 懸濁液 ( 20 m L ) に 3 - メチル - 3 - プテン - 1 - オール ( 231 m g ) 、 N , N , N ' , N ' - テトラメチルアゾジカルボキサミド ( T M A D ) ( 462 m g ) 、 トリ - n - ブチルホスフィン ( 544 m g ) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、不溶物を除去して濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 2 0 : 1 ) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 ( 570 m g ) を得た。

T L C : R f 0.52 ( ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 7 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1.49, 1.86, 2.68, 4.03, 4.33, 4.76-4.99, 6.46, 7.35, 7.45, 7.50, 7.55, 8.42, 8.52.

【 0 3 1 7 】

実施例 4 4 : ビス ( 2 - メチル - 2 - プロパニル ) { 5 - [ { 7 - [ ( 3 S ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 - メチルプトキシ ] - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル } オキシ ] - 2 - ピリジニル } イミドジカルボナート

実施例 4 3 で製造した化合物 ( 170 m g ) にジクロロメタン：t - ブタノール：水 = 1 : 1 : 1 ( 1.5 m L ) を加えて溶解し、A D - m i x - ( 431 m g ) とメタンスルホンアミド ( 58 m g ) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して水で洗浄し、有機層を回収してシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 0 : 1 酢酸エチル：メタノール = 9 : 1 ) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 ( 152 m g ) を得た。

T L C : R f 0.54 ( 酢酸エチル：メタノール = 9 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1.29, 1.50, 2.06-2.17, 2.19-2.36, 2.90-3.32, 3.45-3.65, 4.02, 4.28-4.51, 6.48, 7.36, 7.45, 7.51, 7.56, 8.42, 8.52.

【 0 3 1 8 】

実施例 4 5 : 4 - ( 4 - { 4 - [ ( 6 - アミノ - 3 - ピリジニル ) オキシ ] - 6 - メトキシ - 7 - キノリニル } オキシ ) - ( 2 S ) - 2 - メチル - 1 , 2 - ブタンジオール

実施例 4 4 で製造した化合物 ( 152 m g ) のジクロロメタン溶液 ( 5 m L ) にトリフルオロ酢酸 ( 2 m L ) を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、トルエンで 2 度共沸後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( N H シリカ、酢酸エチル：メタノール = 9 : 1 ) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 ( 100 m g ) を得た。

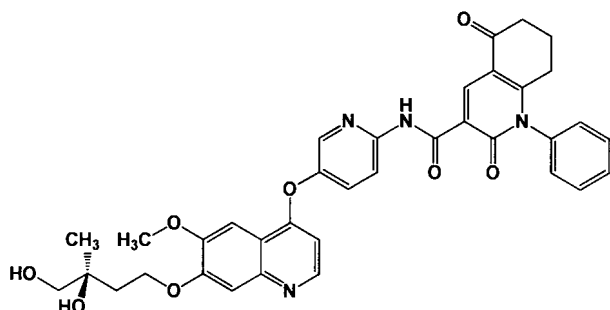
T L C : R f 0.35 ( ジクロロメタン：メタノール = 9 : 1 、 N H シリカ ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.28, 2.01-2.15, 2.17-2.34, 2.74-2.94, 3.08-3.23, 3.44-3.66, 4.03, 4.26-4.46, 4.52, 6.43, 6.61, 7.31, 7.41, 7.56, 8.03, 8.48。

【0319】

実施例 46 : N - { 5 - [ ( 7 - { [ ( 3 S ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 - メチルブチル ] オキシ } - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

【化52】



実施例 45 で製造した化合物および実施例 4 で製造した化合物を用いて、実施例 5 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の物性値を有する表題化合物を得た。

TLC : 0.43 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.28, 2.05-2.30, 2.56-2.64, 2.70-3.30, 3.48-3.60, 4.02, 4.31-4.45, 6.45, 7.25-7.28, 7.33, 7.43-7.67, 8.21, 8.48-8.51, 9.32, 11.93。

【0320】

実施例 46 (1) ~ 実施例 46 (3)

実施例 45 で製造した化合物、または実施例 43 で製造した化合物を AD - mix - の代わりに AD - mix - を用いて実施例 44 実施例 45 と同様の目的の操作に付すことにより製造した化合物、および実施例 4 で製造した化合物またはその代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、実施例 46 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

【0321】

実施例 46 (1) : N - { 5 - [ ( 7 - { [ ( 3 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 - メチルブチル ] オキシ } - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

TLC : 0.40 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.28, 1.97-2.17, 2.18-2.35, 2.52-2.69, 2.74-2.89, 3.13, 3.40-3.69, 4.02, 4.23-4.52, 6.45, 7.20-7.30, 7.42, 7.53, 7.54-7.70, 8.21, 8.45-8.52, 9.32, 11.93。

【0322】

実施例 46 (2) : N - { 5 - [ ( 7 - { [ ( 3 S ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 - メチルブチル ] オキシ } - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 ' , 5 ' - ジオキソ - 1 ' - フェニル - 2 ' , 5 ' , 6 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 1 ' H - スピロ [ シクロプロパン - 1 , 7 ' - キノリン ] - 3 ' - カルボキサミド

TLC : 0.45 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.37-0.41, 0.53-0.56, 1.28, 2.05-2.30, 2.42, 2.48, 2.70-3.30, 3.48-3.60, 4.02, 4.31-4.45, 6.45, 7.21-7.24, 7.42, 7.48-7.65, 8.21, 8.48-8.51, 9.36, 11.93。

【0323】

10

20

30

40

50

**実施例 46 (3)** : N - { 5 - [ ( 7 - { [ ( 3 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 - メチルブチル ] オキシ } - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 ' , 5 ' - ジオキソ - 1 ' - フェニル - 2 ' , 5 ' , 6 ' , 8 ' - テトラヒドロ - 1 ' H - スピロ [ シクロプロパン - 1 , 7 ' - キノリン ] - 3 ' - カルボキサミド

T L C : 0.50 ( 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1 , N H シリカ ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.33-0.43, 0.50-0.61, 1.28, 1.98-2.14, 2.16-2.33, 2.42, 2.48, 2.73-2.91, 3.08-3.18, 3.42-3.68, 4.02, 4.23-4.51, 6.46, 7.19-7.25, 7.42, 7.54, 7.55-7.66, 8.22, 8.46-8.54, 9.36, 11.94。

【 0 3 2 4 】

**実施例 47** : ( 5 E ) - 5 - ( ヒドロキシイミノ ) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 1 - フェニル 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

実施例 4 で製造した化合物 ( 142 m g ) と、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 208 m g ) のピリジン溶液 ( 1.0 m L ) を 1 時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、1 m o l / L 塩酸で洗浄した。得られた有機層を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 ( 151 m g ) を得た。

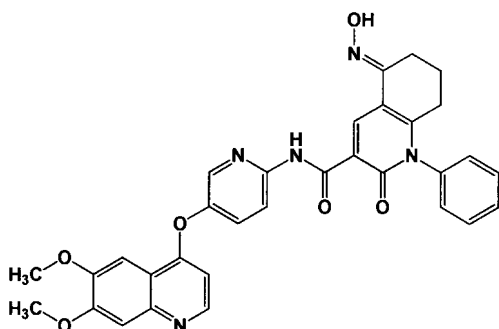
T L C : R f 0.42 ( ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.63-1.81, 2.26-2.36, 2.60, 7.38-7.46, 7.51-7.68, 8.90, 11.30, 14.03。

【 0 3 2 5 】

**実施例 48** : N - { ( 5 E ) - 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 5 - ( ヒドロキシイミノ ) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

【 化 5 3 】



実施例 47 で製造した化合物と、実施例 2 で製造した化合物を用いて、実施例 5 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

T L C : 0.15 ( 酢酸エチル、N H シリカ ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.77-1.94, 2.38, 2.77, 4.05, 6.46, 7.20-7.25, 7.43, 7.50-7.65, 7.99-8.07, 8.22, 8.48, 8.52, 9.33, 12.23。

【 0 3 2 6 】

**実施例 48 (1)** : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - ( 5 E ) - 5 - ( メトキシイミノ ) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

実施例 47 で製造した化合物の代わりに相当するカルボン酸誘導体と、実施例 2 で製造した化合物を用いて、実施例 48 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

T L C : 0.18 ( 酢酸エチル ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.74-1.92, 2.29-2.40, 2.62-2.75, 4.00, 4.05, 6.45, 7.20-7.28, 7.42, 7.50-7.66, 8.20-8.24, 8.46-8.52, 9.36, 12.26。

【 0 3 2 7 】

10

20

30

40

50

**実施例 49** : 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

6, 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - オールの代わりに、7 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - オールを用いて実施例 24 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.76 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 4.03, 5.34, 6.54, 7.28-7.43, 7.45, 7.47-7.55, 8.10-8.15, 8.19, 8.56。

【0328】

**実施例 50** : 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - メトキシ - 7 - キノリノール 臭化水素酸塩

実施例 49 で製造した化合物 (1.6 g) に 5.1 mol / L 臭化水素酸 - 酢酸溶液 (10 mL) を加えて室温で 5 時間撹拌した。反応液に MTBE (50 mL) を加えて撹拌し、生成した析出物をろ取して下記物性値を有する標題化合物 (1.5 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 4.14, 7.05, 7.43, 7.76-7.85, 7.86, 8.30-8.38, 8.39-8.46, 8.69。

【0329】

**実施例 51** : 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - メトキシ - 7 - [3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ] キノリン

実施例 50 で製造した化合物 (1.0 g) の DMF 溶液 (9.8 mL) に炭酸セシウム (4.0 g) と 4 - (3 - クロロプロピル) モルホリン (517 mg) を加えて 60 °C で 16 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して水で洗浄し、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH シリカ、ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 10 : 1) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 (600 mg) を得た。

TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル、NH シリカ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.90-2.07, 2.32-2.43, 3.25-3.35, 3.48-3.64, 3.92, 4.21, 6.77, 7.45, 7.55-7.67, 8.14-8.25, 8.41-8.50, 8.56。

【0330】

**実施例 52** : 3 - フルオロ - 4 - { (6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キノリン - 4 - イル) オキシ } アニン

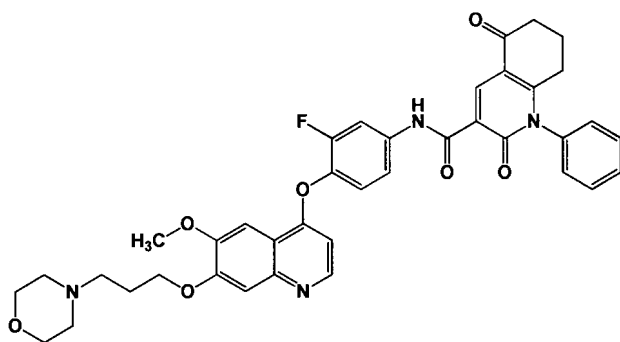
アルゴン雰囲気下、実施例 51 で製造した化合物 (300 mg) を酢酸エチル : エタノール = 1 : 1 (30 mL) に溶解し、水酸化パラジウム (20 wt %、99 mg) を加えて水素雰囲気中に置換した。室温で 8 時間撹拌後、反応液をセライトでろ過してろ液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (240 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.03-2.23, 2.43-2.53, 2.57, 3.66-3.77, 3.86, 4.03, 4.26, 6.40, 6.45-6.61, 7.03, 7.42, 7.58, 8.46。

【0331】

**実施例 53** : N - [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, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

## 【化54】



10

実施例52で製造した化合物と、実施例2で製造した化合物を用いて、実施例5と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.71 (酢酸エチル:メタノール=10:1、NHシリカ);

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 1.88-2.07, 2.34-2.41, 2.41-2.46, 2.51-2.57, 3.31-3.37, 3.52-3.64, 3.94, 4.20, 6.42-6.49, 7.39, 7.40-7.53, 7.54-7.71, 8.04, 8.46, 8.95, 11.64。

## 【0332】

実施例54:メチル 2-オキソ-2,5,6,7-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシラート

室温において2-オキソ-1,5,6,7-テトラヒドロシクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸(CAS登録番号:115122-63-9)(200mg)をメタノール(20mL)に溶解し、濃硫酸(0.006mL)を加え、パス温(70)で4時間攪拌した。室温まで放冷し、溶媒を減圧留去後、飽和重炭酸水素ナトリウム水溶液、ジクロロメタンを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、下記物性値を有する標題化合物(155mg)を得た。

TLC: Rf 0.21 (酢酸エチル);

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ): 2.13-2.20, 2.80-2.84, 2.97-3.03, 3.91, 8.10。

## 【0333】

実施例55:メチル 2-オキソ-1-フェニル-2,5,6,7-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキシラート

室温において実施例54で製造した化合物(140mg)をジクロロメタン(7mL)に溶解し、フェニルボロン酸(220mg)、酢酸銅(263mg)、ピリジン(0.234mL)を加え、20時間攪拌した。ガラスフィルターにてろ過後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:2 酢酸エチル)で精製することで、下記物性値を有する標題化合物(131mg)を得た。

TLC: Rf 0.51 (酢酸エチル);

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ): 2.02-2.12, 2.53-2.58, 2.83-2.88, 3.88, 7.20-7.23, 7.44-7.53, 8.21。

## 【0334】

実施例56:2-オキソ-1-フェニル-2,5,6,7-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸

室温において実施例55で製造した化合物(120mg)をメタノール(2mL)に溶解し、2mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液(0.891mL)を加え、1時間攪拌した。反応液に2Nの塩酸(0.891mL)、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、下記物性値を有する標題化合物(109mg)を得た。

TLC: Rf 0.64 (酢酸エチル);

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ): 2.09-2.19, 2.63-2.68, 2.92-2.97, 7.25-7.30, 7.52-7.62, 8.51,

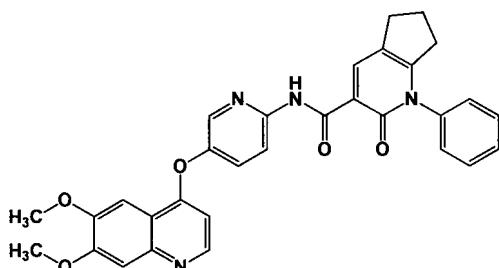
50

14.24。

【0335】

実施例 5 7 : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [ b ] ピペリジン - 3 - カルボキサミド

【化 5 5】



10

実施例 5 6 で製造した化合物と、実施例 2 で製造した化合物を用いて、実施例 5 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

T L C : R f 0.65 ( 酢酸エチル : メタノール = 9 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.03-2.13, 2.60-2.65, 2.92-2.97, 3.97, 3.99, 6.58, 7.45, 7.47-7.52, 7.57, 7.58-7.68, 7.86-7.90, 8.38, 8.48, 8.53, 8.60, 12.58.

20

【0336】

実施例 5 7 ( 1 ) ~ 実施例 5 7 ( 2 )

実施例 5 4 で製造した化合物の代わりに相当する誘導体、および実施例 2 で製造した化合物を用いて、実施例 5 5 実施例 5 6 実施例 5 7 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

【0337】

実施例 5 7 ( 1 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

30

T L C : R f 0.63 ( 酢酸エチル、NHシリカ ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.71-1.83, 2.20-2.29, 2.68-2.76, 4.05, 6.44, 7.19-7.24, 7.42, 7.46-7.62, 8.21, 8.44-8.50, 12.51.

【0338】

実施例 5 7 ( 2 ) : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [ b ] ピペリジン - 3 - カルボキサミド

T L C : R f 0.63 ( 酢酸エチル : メタノール = 9 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.68-2.81, 4.05, 6.45, 7.35, 7.43, 7.53, 7.55-7.68, 8.24, 8.49, 8.51, 9.03, 11.91.

40

【0339】

実施例 5 8 : N - { 5 - [ ( 7 - { [ ( 4 S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ] メトキシ } - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

実施例 3 7 で製造した化合物を用いて、実施例 1 1 実施例 1 2 実施例 1 3 実施例 1 4 実施例 1 5 実施例 1 6 と同様の目的の操作に付すことにより得られた化合物、および ( S ) - ( 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル ) メタノールを用いて、実施例 1 7 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

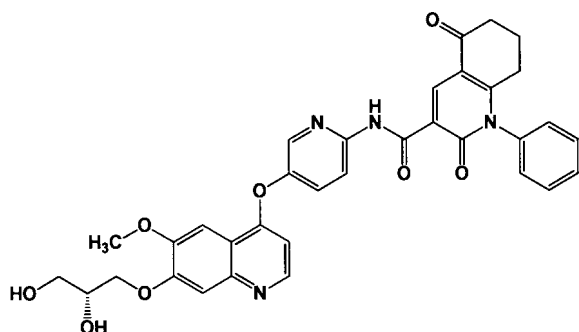
50

T L C : R f 0.60 ( 酢酸エチル、N Hシリカ ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.42, 1.50, 2.11, 2.60, 4.01, 4.14-4.29, 4.64, 6.44, 7.42, 7.52-7.65, 8.21, 8.47, 8.50, 9.32, 11.92。

【 0 3 4 0 】

実施例 5 9 : N - { 5 - [ ( 7 - { [ ( 2 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ] オキシ } - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド  
【化 5 6】



10

室温において実施例 5 8 で製造した化合物 ( 35 m g ) を T H F ( 1 m L ) に溶解し、メタノール ( 1 m L )、p - トルエンスルホン酸一水和物 ( 3.0 m g ) を加えて室温で 1 6 時間攪拌した。酢酸エチルで反応液を希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( 酢酸エチル : メタノール = 1 0 0 : 0 7 0 : 3 0 ) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 ( 32 m g ) を得た。

20

T L C : R f 0.55 ( 酢酸エチル : メタノール = 5 : 1 , N Hシリカ ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.11, 2.56-2.64, 3.89, 4.02, 4.21-4.36, 6.45, 7.25-7.28, 7.44, 7.53-7.66, 8.21, 8.48-8.51, 9.32, 11.93。

【 0 3 4 1 】

実施例 5 9 ( 1 ) ~ 実施例 5 9 ( 3 )

30

実施例 5 8 で製造した化合物またはその代わりに相当する化合物を用いて、実施例 5 9 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

【 0 3 4 2 】

実施例 5 9 ( 1 ) : N - { 5 - [ ( 7 - { [ ( 2 S ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ] オキシ } - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.55 ( 酢酸エチル : メタノール = 5 : 1 , N Hシリカ ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.11, 2.56-2.64, 3.90, 4.02, 4.21-4.36, 6.44, 7.24-7.29, 7.44, 7.52-7.66, 8.22, 8.48-8.51, 9.33, 11.94。

40

【 0 3 4 3 】

実施例 5 9 ( 2 ) : N - { 5 - [ ( 7 - { [ ( 2 S ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ] オキシ } - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.35 ( 酢酸エチル、N Hシリカ ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.06, 2.22, 2.63, 3.09, 3.89, 4.02, 4.22, 4.34, 6.44, 7.43, 7.55, 7.58, 8.30, 8.52, 8.54, 9.21, 12.18。

【 0 3 4 4 】

実施例 5 9 ( 3 ) : N - { 5 - [ ( 7 - { [ ( 2 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル

50

〕オキシ〕 - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル) オキシ〕 - 2 - ピリジニル} - 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

T L C : R f 0.35 ( 酢酸エチル、N H シリカ ) ;

<sup>1</sup>H-NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1.06, 2.22, 2.63, 3.09, 3.89, 4.02, 4.22, 4.34, 6.44, 7.43, 7.55, 7.58, 8.30, 8.52, 8.54, 9.21, 12.18.

【 0 3 4 5 】

実施例 6 0 : 5 - ヒドロキシ - N - { 5 - [ ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル) オキシ〕 - 2 - ピリジニル} - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

10

実施例 3 7 で製造した化合物を用いて、実施例 1 1 実施例 1 2 実施例 1 3 実施例 1 4 実施例 1 5 実施例 1 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

T L C : R f 0.26 ( ジクロロメタン : メタノール = 1 9 : 1 ) ;

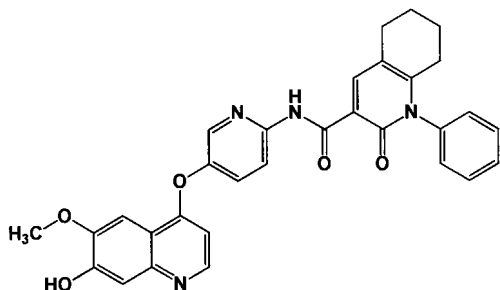
<sup>1</sup>H-NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1.62-1.93, 2.27, 4.08, 4.85, 6.42, 7.23, 7.52-7.62, 8.21, 8.46, 8.51, 8.80, 12.37.

【 0 3 4 6 】

実施例 6 1 : N - { 5 - [ ( 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル) オキシ〕 - 2 - ピリジニル} - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

20

【 化 5 7 】



30

実施例 6 0 で製造した化合物 ( 300 m g ) をジクロロメタン ( 5 m L ) に溶解し、トリエチルシラン ( 127 m g )、トリフルオロ酢酸 ( 0.081 m L ) を順次加えた。室温で 2 2 時間攪拌した。酢酸エチルで反応液を希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 3 0 : 7 0 0 : 1 0 0 ) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 ( 183 m g ) を得た。

T L C : R f 0.77 ( 酢酸エチル : メタノール = 5 : 1 ) ;

<sup>1</sup>H-NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1.75, 2.23, 2.72, 4.08, 6.42, 7.22, 7.51-7.60, 8.21, 8.44-8.51, 8.49, 12.51.

40

【 0 3 4 7 】

実施例 6 2 : 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 , 5 ( 6 H ) - ジオン

200 m L のナスフラスコにアセト酢酸エチル ( C A S 登録番号 : 141-97-9 ) ( 17.40 g )、1 , 3 - シクロヘキサンジオン ( C A S 登録番号 : 504-02-9 ) ( 10.00 g )、D M A P ( 0.22 g )、ピリジン ( 30 m L ) を加え、バス温 ( 140 ) で 1 日間攪拌した。室温まで放冷した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ) で精製することで下記物性値を有する標題化合物 ( 4.50 g ) を得た。

( LC-MS/ELSD ) : ( 保持時間 : 0.81 分 ) ;

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.11, 2.48, 2.57, 2.87, 5.99。

【 0 3 4 8 】

実施例 6 3 : 3 - ブロモ - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 , 5 ( 6 H ) - ジオン

100m L のナスフラスコに実施例 6 2 で製造した化合物 ( 2.00 g ) の DMF ( 40m L ) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド ( CAS 登録番号 : 128-08-5 ) ( 2.00 g ) を加え、室温で 1 日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 ) で精製することで下記物性値を有する標題化合物 ( 1.16 g ) を得た。

(LC-MS/ELSD) : ( 保持時間 : 0.76 分 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.12, 2.59, 2.69, 2.87。

【 0 3 4 9 】

実施例 6 4 : 3 - ブロモ - 4 - メチル - 1 - フェニル - 7 , 8 - ジヒドロ - 2 , 5 ( 1 H , 6 H ) - キノリンジオン

30m L のナスフラスコに実施例 6 3 で製造した化合物 ( 1.15 g ) とアニリン ( 1.25 g ) を加え、バス温 ( 70 ) で 2 0 時間攪拌した。反応溶液に 1m o l / L の塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 ) で精製することで下記物性値を有する標題化合物 ( 1.31 g ) を得た。

(LC-MS/ELSD) : ( 保持時間 : 1.12 分 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.96, 2.43, 2.54, 2.79, 7.16-7.20, 7.49-7.58。

【 0 3 5 0 】

実施例 6 5 : メチル 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキシラート

200m L のナスフラスコに実施例 6 4 で製造した化合物 ( 1.11 g ) 、酢酸カリウム ( 0.6 g ) 、DMF ( 11m L ) 、メタノール ( 11m L ) を、続いて脱気操作後に [ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] パラジウム ( II ) ジクロリド ジクロロメタン錯体 ( 1 : 1 ) [  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \text{CH}_2\text{Cl}_2$  ] ( 0.27 g ) を加えた。一酸化炭素で置換した後、バス温 ( 70 ) で 1 7 時間攪拌した。反応溶液に 1m o l / L の塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 ) で精製することで下記物性値を有する標題化合物 ( 0.51 g ) を得た。

(LC-MS/ELSD) : ( 保持時間 : 0.75 分 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.97, 2.48, 2.53, 2.56, 3.89, 7.17-7.20, 7.48-7.56。

【 0 3 5 1 】

実施例 6 6 : 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

50m L のナスフラスコに実施例 6 5 で製造した化合物 ( 1.85 g ) と 5m o l / L の塩酸 ( 19m L ) を加え、バス温 ( 50 ) で 2 6 時間攪拌した。析出物をろ過で除き、ろ液を減圧留去し、得られた残渣をメタノールと酢酸エチルでスラリー洗浄することで下記物性値を有する標題化合物 ( 0.89 g ) を得た。

(LC-MS/ELSD) : ( 保持時間 : 0.66 分 ) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 1.97, 2.54, 2.63, 7.29-7.32, 7.54-7.63。

【 0 3 5 2 】

実施例 6 7 : N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

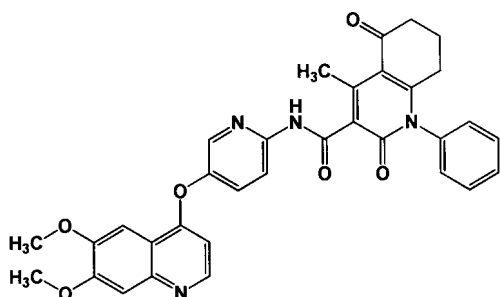
10

20

30

40

## 【化58】



10

実施例66で製造した化合物と、実施例2で製造した化合物を用いて、実施例5と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.62 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.01, 2.53, 2.58, 2.86, 4.05, 6.42, 7.22, 7.42, 7.49-7.61, 8.20, 8.45, 8.50, 9.73。

## 【0353】

実施例67(1): N-{4-[ (6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}-4-メチル-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

20

実施例66で製造した化合物と、実施例22で製造した化合物を用いて、実施例67と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.48 (酢酸エチル:メタノール=19:1);

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.01, 2.52, 2.59, 2.93, 4.04, 6.45, 7.14, 7.23, 7.41, 7.55-7.68, 7.72, 8.47, 9.79。

## 【0354】

## [実験例]

以下に生物学的実験例を示し、これらの実験方法に基づいて、本発明化合物の効果を確認した。

30

## 生物学的実験例1: Axl阻害活性の測定 (in vitro試験)

Axl酵素阻害活性の測定は、LanthaScreen (登録商標) system (Invitrogen社)により、添付の説明書に準じて実施した。使用した試薬を以下に示した。

反応緩衝液: 50mmol/L HEPES (pH7.5)、0.01% Brij 35、10mmol/L MgCl<sub>2</sub> 及び1mmol/L EGTAを含む溶液を、精製水を用いて調製した。

被験物質溶液: 各濃度の被験化合物のDMSO溶液を反応緩衝液にて20倍希釈し、最終濃度の5倍濃度の被験化合物を含む溶液を調製した。

酵素液: 400ng/mL Axl酵素を含む溶液を、反応緩衝液を用いて調製した。

40

基質液: 45µmol/L ATP及び500nmol/L Fluorescein-Poly GT (Invitrogen社)を含む溶液を、反応緩衝液を用いて調製した。

検出液: 20mM EDTA及び4nM PY20 (Invitrogen社)を含む溶液をDilution B (Invitrogen社)を用いて調製した。

96ウェルプレート (Nunc社)に10mmol/Lの被験化合物のDMSO溶液を分注し、さらにDMSOで3倍公比の希釈系列を調製した。測定用の96ウェルプレートの各ウェルに、Blank群及び媒体群にはDMSOを含む反応緩衝液を、被験物質群には被験物質溶液を5µLずつ添加した。次に、Blank群には反応緩衝液を、媒体群及び被験化合物群には酵素液を各ウェル10µLずつ添加後、室温にて10分間攪拌した。攪拌終了後、基質液を各ウェルに10µLずつ添加し、室温・遮光下にて1時間攪拌した。反応

50

終了後、各ウェルに検出液を25 $\mu$ Lずつ添加し、室温・遮光下にて30分間静置した。静置後、Analyst GT (Molecular Devices社)を用いて励起光340nmを照射した時の520nm及び495nmの蛍光強度を測定し、人工基質のリン酸化を時間分解蛍光共鳴エネルギー転移 (TR-FRET) により定量化した。ウェル毎に520nm蛍光シグナルを495nm蛍光シグナルで除算してTR-FRET比を算出し、以下の式により被験化合物群での阻害率 (%) を算出した。

【数1】

$$\text{阻害率 (\%)} = \{1 - (\text{被験化合物群のTR-FRET比} - A) / (B - A)\} \times 100$$

10

A : Blank群のTR-FRET比の平均値

B : 媒体群のTR-FRET比の平均値

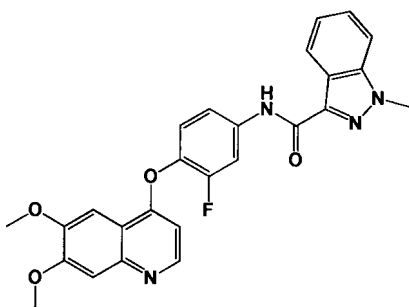
被験化合物の50%阻害率の値 (IC50値) は、被験化合物の各濃度における阻害率に基づく阻害曲線から算出した。

その結果、本発明化合物において、例えば、実施例5、実施例5(1)、実施例5(6)、実施例17(2)、および実施例23(2)の化合物のIC50値は、それぞれ0.0022 $\mu$ M、0.0056 $\mu$ M、0.0043 $\mu$ M、0.0044 $\mu$ Mおよび0.0011 $\mu$ Mであった。

一方、比較化合物として、下記構造を有する特許文献1記載の実施例8の化合物 (比較化合物A)、および特許文献3記載の化合物2 (比較化合物B)のA $\times$ 1阻害活性を測定したところ、いずれもそのIC50値は10 $\mu$ Mより大きかった。

20

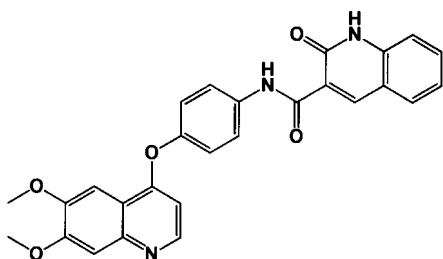
【化59】



30

比較化合物A

【化60】



40

比較化合物B

【0355】

生物学的実施例2 : A $\times$ 1を安定発現したマウスプロB細胞株 (Ba/F3 A $\times$ 1)を用いた増殖抑制率の測定

96ウェルプレートに0.1mmol/Lの被験化合物のDMSO溶液を分注し、さらにD

50

M S Oで3倍公比の希釈系列を調製した。各濃度の被験化合物のD M S O溶液をR P M I 1 6 4 0培地(10% H I - F B S、1%ペニシリン含有)でさらに5 0 0倍希釈して最終濃度の5 0 0倍濃度の被験化合物を含む被験化合物希釈溶液を調製した。測定用の9 6 ウェルプレート(B D B i o s c i e n c e社)の各ウェルに、B l a n k群にはR P M I培地を、媒体群には0.2% D M S Oを含むR P M I培地を、被験化合物群には被験化合物希釈溶液をそれぞれ50 μ Lずつ添加した。B a / F 3 A x 1を、 $2 \times 10^5$ 細胞数/mLの密度になるよう培地で希釈し、細胞懸濁液を調製した。測定用の9 6 ウェルプレートの各ウェルに、B l a n k群にはR P M I培地を、媒体群及び被験化合物群には細胞懸濁液をそれぞれ50 μ Lずつ添加し、37 °C、5% C O<sub>2</sub>で4 8時間静置した。静置終了後、C E L L T I T E R - G L O (登録商標) L U M I N E S C E N T C E L L V I A B I L I T Y A S S A Y (P r o m e g a社)を使用して相対発光単位(R L U ; R e l a t i v e L i g h t U n i t)を測定した。測定は添付の説明書に準じて実施した。各ウェルに100 μ Lの発光液を添加し室温にて3分間プレートを撹拌後、室温・遮光下にて10分間静置し、マイクロプレートリーダー(S p e c t r a M a x M 5 e、M o l e c u l a r D e v i c e s社)を用いてR L Uを測定した。B l a n k群及び媒体群のR L Uの平均値を算出し、以下の式で被験化合物群の増殖抑制率を算出した。

【数2】

$$\text{増殖抑制率 (\%)} = \{1 - (\text{被験化合物群のRLU} - A) / (B - A)\} \times 100$$

A : B l a n k群のR L Uの平均値

B : 媒体群のR L Uの平均値

被験化合物の50%阻害率の値(IC50値)は、被験化合物の各濃度における阻害率に基づく阻害曲線から算出した。

その結果、本発明化合物において、例えば、実施例5、実施例5(1)、実施例5(6)、実施例17(2)、および実施例23(2)の化合物のIC50値は、それぞれ0.0007 μ M、0.0008 μ M、0.0078 μ M、0.0012 μ Mおよび0.0012 μ Mであった。

一方、比較化合物Aおよび比較化合物BのIC50値は、それぞれ0.62 μ Mおよび>10 μ Mであった。

【0356】

生物学的実施例3 : キナーゼ選択性の評価(in vitro試験)

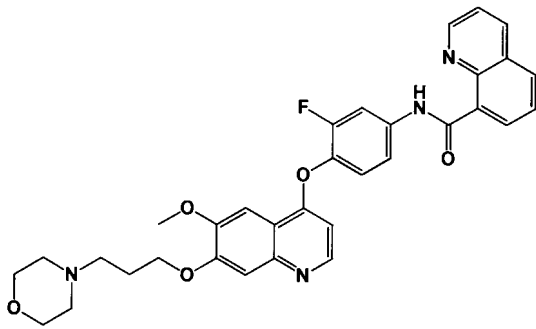
生物学的実施例1と同様に、被験化合物の各種キナーゼ(K D R、D D R 1、F L T 4、R O S)に対する50%阻害率の値(IC50値)を測定した。被験化合物のこれらキナーゼ、例えばK D Rに対するA x 1選択的な阻害活性は、上記IC50値の比に基づいて算出し、以下の表1に示す通りであった。被験化合物として、本発明化合物は実施例5、実施例5(1)、実施例17(2)、および実施例23(2)を用い、比較化合物は下記構造を有する特許文献5記載の実施例74の化合物(比較化合物C)、および実施例92(比較化合物D)の化合物を用いた。

10

20

30

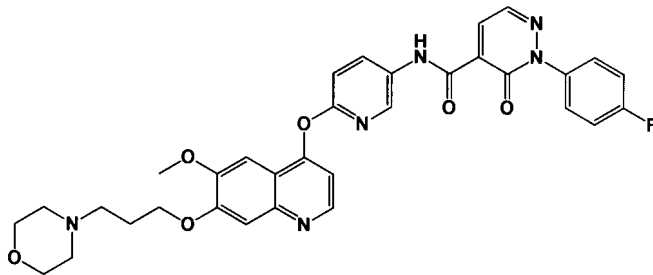
## 【化 6 1】



10

比較化合物 C

## 【化 6 2】



20

比較化合物 D

## 【表 1】

	KDR [IC50] / Ax1 [IC50]
実施例 5	約 900 倍
実施例 5 (1)	約 1800 倍
実施例 17 (2)	約 650 倍
実施例 23 (2)	約 520 倍
比較化合物 C	約 0.2 倍
比較化合物 D	約 28 倍

30

その結果、本発明化合物は、比較化合物と比較して KDR に対する  $A \times 1$  選択的な阻害作用を有することがわかった。KDR は、血管内皮増殖因子受容体 2 型 (VEGF Receptor 2) とも呼ばれるキナーゼであり、KDR を阻害すると血圧が上昇する副作用が生じる可能性があることが知られている (Hypertension、第 39 巻、1095 - 1100 ページ、2002 年)。したがって、本発明化合物は、比較化合物で懸念される副作用、例えば、高血圧を回避できる優れた化合物であることが示唆された。また、残り 3 種のキナーゼ (DDR1、FLT4、ROS) についても、その KO マウスや遺伝子変異マウスの表現型から、回避すべき副作用が生じる可能性が示唆されている。本発明化合物は、これら特定のキナーゼに対しても選択性に優れることから、副作用を回避できる化合物であることが明らかとなった。

40

## 【0357】

生物学的実施例 4：薬物代謝酵素の阻害活性測定 (ヒト CYP2C8 阻害作用)

50

反応は384ウェルプレート上にて行った。陽性対照物質(CYP2C8:ケルセチン)は最終濃度の300倍の濃度にDMSOで調整し(CYP2C8:22.5および225 μmol/L)、2.7%のアセトニトリルを含む精製水で75倍希釈した溶液を準備した(CYP2C8:0.3および3 μmol/L)。被験化合物はDMSOで0.3および3 mmol/Lに調製後、2.7%アセトニトリルを含む精製水で75倍希釈し、4および40 μmol/Lに調製した。次にリン酸カリウム緩衝液(pH7.4)、塩化マグネシウム(5 mmol/L)、基質(CYP2C8:Luciferin-ME、150 μmol/L)および大腸菌発現系肝ミクロソームのCYP2C8(Cypex、30 pmol/L)を加えた反応混合液を調製した(数値は最終濃度)。この反応混合液8 μLと前述で準備した被験化合物および陽性対照物質溶液を各ウェルに4 μL、NADPH産生系溶液(5.2 mM NADP、13.2 mM グルコース6リン酸、1.6 U/mL グルコース6リン酸デヒドロゲナーゼ)を4 μL加えて反応を開始し、37 °Cで30分間インキュベーションを行った。その後、ルシフェラーゼ溶液 16 μLを添加して反応停止とともにルシフェリンを発光させ、反応液の発光強度を測定した。阻害率は被験化合物溶液の代わりにDMSOを添加して反応をおこなったコントロールと比較した時の発光強度の減少率(阻害率)とし、以下の式により算出した。

阻害率(%) = 100 - { (被験化合物の発光強度 - バックグラウンドの発光強度) / (コントロールの発光強度 - バックグラウンドの発光強度) × 100 }

IC50値は、1 μmol/Lで阻害率が50%以上の時は < 1 μM、10 μmol/Lで阻害率が50%以下の場合には > 10 μMとし、その間(1 μmol/Lで50%以下かつ10 μmol/Lで50%以上の場合)については以下の式により算出した。

$$IC50 = (50 - b) / a$$

ただし、a、bは、1 μmol/Lの濃度と阻害率および10 μmol/Lの濃度と阻害率の2点を通る線形回帰直線  $y = ax + b$  の傾きと切片とした。

上記の測定方法で、比較化合物および本発明化合物のIC50値を測定した。

その結果、比較化合物E(特許文献4記載の実施例133)は、CYP2C8のIC50値が、2.6 μMであった。一方、本発明化合物では、例えば、実施例5、実施例5(1)、実施例17(2)、および実施例23(2)の化合物は、CYP2C8のIC50値がいずれも > 10 μMであった。したがって、本発明化合物は比較化合物に対してCYP阻害作用が低いことがわかった。

#### 【0358】

##### [製剤例]

##### 製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に10 mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

- ・ N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド... 100 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム ( 崩壊剤 ) ... 20 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム ( 潤滑剤 ) ... 10 g
- ・ 微結晶セルロース ... 870 g

#### 【0359】

##### 製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 ml ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1アンプル中20 mgの活性成分を含有するアンプル1万本を得た。

- ・ N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 7 , 7 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド... 200 g
- ・ マンニトール ... 20 g

・蒸留水

... 50 L

【産業上の利用可能性】

【0360】

本発明化合物は、強力な A x 1 阻害活性を有するため、A x 1 関連疾患、例えば、癌、腎臓疾患、免疫系疾患、循環器系疾患の治療に有用である。

【手続補正書】

【提出日】平成29年10月5日(2017.10.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

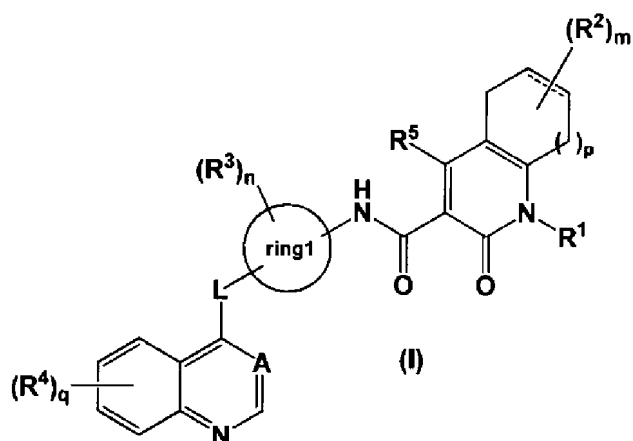
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)

【化1】



[式中、 $R^1$ は(1)1~5個の $R^{11}$ で置換されていてもよいC1~8アルキル基、(2)1~5個の $R^{12}$ で置換されていてもよいC3~7の炭素環、または(3)1~5個の $R^{13}$ で置換されていてもよい4~7員のヘテロ環を表し、

ここで、 $R^1$ で表されるC1~8アルキル基が分枝鎖アルキル基の場合、同一の炭素原子から分枝したC1~3アルキル基は結合する炭素原子と一緒になってC3~7の飽和炭素環を形成してもよく、

$R^2$ は(1)C1~4アルキル基、(2)ハロゲン原子、(3)C1~4ハロアルキル基、(4)オキシ基、(5)-OR<sup>21</sup>基、または(6)=NR<sup>22</sup>基を表し、

$R^3$ は(1)C1~4アルキル基、(2)ハロゲン原子、または(3)C1~4ハロアルキル基を表し、

$R^4$ は(1)C1~4アルコキシ基、(2)C1~4ハロアルキル基、(3)-OR<sup>41</sup>基、(4)C1~4アルキル基、(5)C2~4アルケニルオキシ基、または(6)C2~4アルキニルオキシ基を表し、

$R^5$ は(1)水素原子、(2)C1~4アルキル基、(3)ハロゲン原子、(4)C1~4ハロアルキル基、または(5)-OR<sup>21</sup>基を表し、

$R^{11}$ は(1)-OR<sup>101</sup>基、(2)SO<sub>2</sub>R<sup>102</sup>基、(3)NR<sup>103</sup>R<sup>104</sup>基、または(4)1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC3~7の炭素環を表し、

$R^{12}$ は(1)水酸基で置換されていてもよいC1~8アルキル基、または(2)ハロゲン原子を表し、

$R^{13}$  は (1) 水酸基で置換されていてもよい C 1 ~ 8 アルキル基、または (2) ハロゲン原子を表し、

$R^{21}$  は (1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

$R^{22}$  は (1) 水酸基、または (2) C 1 ~ 4 アルコキシ基を表し、

$R^{41}$  は、

(1) 水素原子、

(2) (a) (i) C 1 ~ 4 アルキル基、(ii) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、および (iii) ハロゲン原子からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい 5 ~ 7 員の環状基、(b)  $NR^{401}R^{402}$ 、(c) 水酸基、および (d)  $SO_2R^{403}$  基からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換された C 1 ~ 8 アルキル基、

(3) (a) (i) C 1 ~ 4 アルキル基、(ii) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、および (iii) ハロゲン原子からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい 5 ~ 7 員の環状基、(b)  $NR^{401}R^{402}$ 、(c) 水酸基、および (d)  $SO_2R^{403}$  基からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換された C 2 ~ 8 アルケニル基、または

(4) (a) (i) C 1 ~ 4 アルキル基、(ii) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、および (iii) ハロゲン原子からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい 5 ~ 7 員の環状基、(b)  $NR^{401}R^{402}$ 、(c) 水酸基、および (d)  $SO_2R^{403}$  基からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換された C 2 ~ 8 アルキニル基を表し、

$R^{101}$  は (1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

$R^{102}$  は (1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

$R^{103}$  および  $R^{104}$  はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

$R^{401}$  および  $R^{402}$  はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

$R^{403}$  は (1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

A は (1) CH、または (2) 窒素原子を表し、

L は (1) -O-、(2) -NH-、(3) -C(O)-、(4) -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>-、(5) -S-、(6) -S(O)-、または (7) -S(O)<sub>2</sub>- を表し、

$R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) C 1 ~ 4 アルキル基、(4) 水酸基、または (5) NH<sub>2</sub> を表し、

ring 1 は 5 ~ 7 員の環状基を表し、

【化 2】

=====

は一重結合または二重結合を表し、

m は 0 ~ 5 の整数を表し、

n は 0 ~ 5 の整数を表し、

p は 0 ~ 2 の整数を表し、

q は 0 ~ 4 の整数を表し、

m が 2 以上のとき、複数の  $R^2$  は同じでも異なってもよく、ここで、2 個の  $R^2$  が C 1 ~ 3 アルキル基を表し、かつ同一の炭素原子上にあるとき、当該  $R^2$  と結合する炭素原子が一緒になって C 3 ~ 7 の飽和炭素環を形成してもよく、

n が 2 以上のとき、複数の  $R^3$  は同じでも異なってもよく、

q が 2 以上のとき、複数の  $R^4$  は同じでも異なってもよい。] で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N-オキシド体、またはそれらのプロドラッグ。

【請求項 2】

$m$ が1以上であり、かつ $R^2$ の1つが必ずオキシ基である請求項1記載の化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体、またはそれらのプロドラッグ。

【請求項3】

ring1がベンゼン、またはピリジンである請求項1または2に記載の化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体、またはそれらのプロドラッグ。

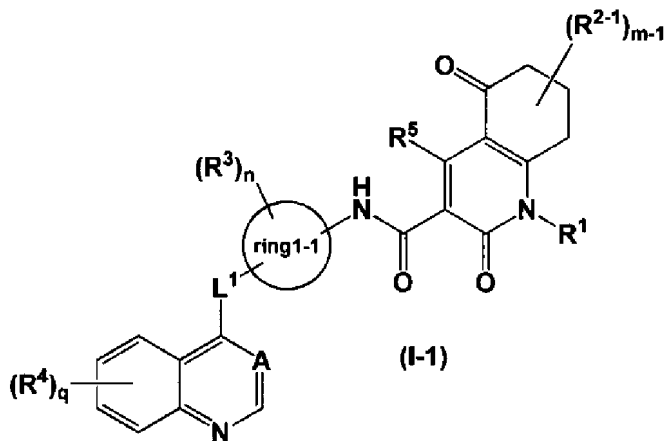
【請求項4】

Lが(1)-O-、(2)-NH-、または(3)-C(O)-である請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体、またはそれらのプロドラッグ。

【請求項5】

一般式(I-1)

【化3】



[式中、 $R^{2-1}$ は(1)C1~4アルキル基、(2)ハロゲン原子、(3)C1~4ハロアルキル基、(4)-OR<sup>2-1</sup>基、または(5)=NR<sup>2-2</sup>基を表し、 $m-1$ は0~4の整数を表し、

$L^1$ は(1)-O-、(2)-NH-、または(3)-C(O)-を表し、

ring1-1はベンゼン、またはピリジンを表し、

$m-1$ が2以上のとき、複数の $R^{2-1}$ は同じでも異なってもよく、

ここで、2個の $R^{2-1}$ がC1~3アルキル基を表し、かつ同一の炭素原子上にあるとき、当該 $R^{2-1}$ と結合する炭素原子が一緒になってC3~7の飽和炭素環を形成してもよく、

その他の記号は請求項1記載と同じ意味を表す。]で示される請求項1記載の化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体、またはそれらのプロドラッグ。

【請求項6】

(1) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 7 , 7 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(2) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(3) N - [ 5 - ( { 7 - [ 3 - ( 4 - モルホリニル ) プロボキシ ] - 4 - キノリニル } オキシ ) - 2 - ピリジニル ] 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(4) N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 3 - フルオロフェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(5) N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボ

キサミド、(6) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(7) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(8) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(9) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(10) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(11) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 1 - [ ( 2 S ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブタニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(12) N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 3 - フルオロフェニル } - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(13) N - { 5 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル ) オキシ ] - 2 - ピリジニル } - 6 , 6 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(14) N - [ 5 - ( { 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 ) - 2 - ピリジニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(15) N - ( 5 - { [ 7 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルプロトキシ ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル ] オキシ } - 2 - ピリジニル ) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、または(16) N - [ 5 - ( { 6 - メトキシ - 7 - [ 3 - ( 1 - ピロリジニル ) プロポキシ ] - 4 - キノリニル } オキシ ) - 2 - ピリジニル ] - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミドである請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、その塩、その溶媒和物、その N - オキシド体、またはそれらのプロドラッグ。

【請求項 7】

請求項 1 記載の一般式 ( I ) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N - オキシド体、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項 8】

癌、乾癬、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症および血栓症からなる群から選択される疾患の予防および/または治療剤である請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

癌が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、メラノーマ、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、食道腺癌、大腸癌、腎細胞癌、甲状腺癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、肝癌、ブドウ膜悪性黒色腫、卵巣癌、子宮内膜癌、リンパ腫、頭頸部癌、または肉腫である請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

癌細胞の転移抑制剤である請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 記載の一般式 ( I ) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N - オキシド体、またはそれらのプロドラッグを含有してなる、癌、乾癬、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症および血栓症からなる群から選択される疾患の予防および/または治療剤。

【請求項 12】

癌が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、メラノーマ、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、食道腺癌、大腸癌、腎細胞癌、甲状腺癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、胃癌、肝癌、ブドウ膜悪性黒色腫、卵巣癌、子宮内膜癌、リンパ腫、頭頸部癌、または肉腫である請求項 1 1 記載の予防および/または治療剤。

## 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	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/16 (2006.01)	A 6 1 P	17/16	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

- (72)発明者 犬飼 隆之  
大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内
- (72)発明者 竹内 淳  
大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内
- (72)発明者 康廣 とも子  
大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内

Fターム(参考) 4C031 NA03

4C063 AA01 AA03 BB04 BB07 BB09 CC14 CC31 DD12 DD14 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC46 BC73 GA07 GA08 GA12 MA01  
MA02 MA04 MA05 NA14 ZA20 ZA36 ZA81 ZB07 ZB26 ZB27  
ZC20

【要約の続き】

【選択図】なし