

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5374492号
(P5374492)

(45) 発行日 平成25年12月25日(2013.12.25)

(24) 登録日 平成25年9月27日(2013.9.27)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	108Q
C07D 519/00	(2006.01)	C07D 519/00	CSP
A61K 31/4709	(2006.01)	C07D 519/00	311
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 519/00	301
A61K 31/5386	(2006.01)	A61K 31/4709	

請求項の数 40 (全 92 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-502204 (P2010-502204)
(86) (22) 出願日	平成20年3月27日 (2008.3.27)
(65) 公表番号	特表2010-523576 (P2010-523576A)
(43) 公表日	平成22年7月15日 (2010.7.15)
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/058395
(87) 国際公開番号	W02008/124323
(87) 国際公開日	平成20年10月16日 (2008.10.16)
審査請求日	平成23年3月25日 (2011.3.25)
(31) 優先権主張番号	60/909,857
(32) 優先日	平成19年4月3日 (2007.4.3)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	504344509 アレイバイオファーマ、インコーポレイテッド アメリカ合衆国 80301 コロラド、 ボルダー、ウォールナットストリート 3200
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

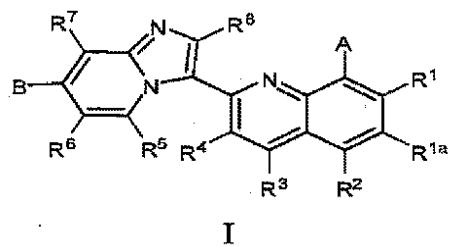
(54) 【発明の名称】受容体チロシンキナーゼ阻害薬としてのイミダゾ[1,2-A]ピリジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式Iの化合物、またはその医薬品として許容される塩

【化84】



10

(式中、

Aは、-Z-(CH₂)_p-hetCyc^{2-a}、-Z-hetCyc^{2-b}、Z-R¹⁻⁰、またはZ-R¹⁻¹であり；

Zは、OまたはNHであり；

pは0、1、または2であり；

hetCyc^{2-a}は、1個または複数のR⁹基で任意選択で置換された5または6員複素環であり；hetCyc^{2-b}は、1個または複数のR⁹基で任意選択で置換された7~12員スピロ環または二環式架橋複素環系であり；

20

R¹⁰は、NR'R"で置換された(1~6C)アルキルであり；

R¹¹は、NR'R"で置換された(5~6C)シクロアルキルであり；

Bは、H、CN、OR^h、Ar¹、hetAr²、C(O)NRⁱR^j、C(O)-hetCyc³、C(O)NH(1~6Cアルキル)-hetCyc³、C(O)(1~6Cアルキル)-hetCyc³、SR^k、SO₂N(1~6Cアルキル)₂、(1~6Cアルキル)NR'R"、または(1~3C)アルキルであり；

R¹、R²、R³、およびR⁴は、独立して、H、F、Cl、CN、Me、Et、イソプロピル、シクロプロピル、C(O)NR'R"、CH₂OH、またはhetAr³であり；

R¹^aは、H、F、Cl、またはMeであり；

R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸は、独立して、H、F、Cl、CN、またはMeであり；

各R⁹は、独立して、ハロゲン、CN、CF₃、(1~6C)アルキル、NR^aR^b、-(1~6Cアルキル)NR^aR^c、OR^a、(1~6Cアルキル)OR^a[アミノにより任意選択で置換されている]、C(O)NR^aR^c、C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c、NHC(O)R^e、NHC(O)(CR^mRⁿ)NR^aR^c、NHC(O)NR^fR^g、(1~6Cアルキル)-hetAr¹、(1~6Cアルキル)-hetCyc¹、オキソ、およびC(O)(1~6Cアルキル)から選択され；

各R^aは、独立して、Hまたは(1~6C)アルキルであり；

各R^bは、独立して、H、(1~6C)アルキル、(1~6Cアルキル)OH、(3~6C)シクロアルキル、CH₂hetAr⁴、(1~6Cフルオロアルキル)、または-(1~6Cアルキル)-O-(1~6Cアルキル)であり；

各R^cは、独立して、H、(1~6C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、またはアリールであり；

各R^dは、独立して、(1~6Cアルキル)であり；

各R^eおよびR^gは、独立して、Hまたは(1~6Cアルキル)であり；

R^hは、H、CF₃、(1~6C)アルキル、(1~6Cアルキル)-(3~6Cシクロアルキル)、(1~6Cアルキル)-O-(1~6Cアルキル)、(1~6Cアルキル)OH、(1~6Cアルキル)-S-(1~6Cアルキル)、(1~6Cアルキル)NR'R"、hetCyc⁴、(1~6Cアルキル)hetCyc⁴、(1~6Cアルキル)アリール、または(1~6Cアルキル)-hetAr⁵であり；

Rⁱは、Hまたは1~6Cアルキルであり；

R^jは、(1~6C)アルキル、(1~6Cアルキル)-O-(1~6Cアルキル)、または(1~6Cアルキル)-OHであり；

R^kは、(1~6C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、または(1~6Cアルキル)-O-(1~6Cアルキル)であり；

R^mおよびRⁿは、独立して、Hまたは(1~6Cアルキル)であり；

R^xおよびR^yは、独立して、Hまたは(1~6Cアルキル)であり、

またはR^xおよびR^yは、これらが結合する原子と一緒にになって、シクロプロピル環を形成し；

Ar¹は、OH、O-(1~6Cアルキル)、C(O)₂(1~6Cアルキル)、または(1~6Cアルキル)NR'R"で任意選択で置換されたアリールであり；

hetCyc¹は、(1~6C)アルキルまたはOHで任意選択で置換された5~6員複素環であり；

hetCyc³およびhetCyc⁴は、独立して、OHまたは-O(1~6Cアルキル)で任意選択で置換された5または6員複素環であり；

hetAr¹およびhetAr²は、(1~6C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、ハロゲン、CN、CF₃、OCH₂F、OCF₃、O(1~6Cアルキル)、O(3~6C)シクロアルキル、およびNR'R"から独立して選択された1から3個の基で任意選択で置換された5~6員ヘテロアリール環であり；

10

20

30

40

50

hetAr³ および hetAr⁴ は、独立して、5～6員ヘテロアリール環であり；hetAr⁵ は、(1～6C)アルキルで任意選択で置換された5～6員ヘテロアリール環であり；

R' および R'' は、独立して、H または (1～6C)アルキルである)。

【請求項2】

Aが、-NH(hetCyc^{2a})、-NH-(CH₂)-hetCyc^{2a}、または -NH-(CH₂)₂-hetCyc^{2a} であり、該hetCyc^{2a}が、1個または複数のR⁹基で任意選択で置換されている、請求項1に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項3】

Aが、-O-hetCyc^{2a}、-O-(CH₂)-hetCyc^{2a}、または -O-(CH₂)₂-hetCyc^{2a} であり、該hetCyc^{2a}が、1個または複数のR⁹基で任意選択で置換されている、請求項1に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項4】

hetCyc^{2a}が、ハロゲン、-C(O)O(1～6Cアルキル)、(1～6Cアルキル)、および -OR²から独立して選択された1個または複数のR⁹基で任意選択で置換されている、請求項1から3のいずれかに記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項5】

hetCyc^{2a}が、F、メチル、OH、-C(O)₂Me、およびOMEから独立して選択された1個または複数のR⁹基で任意選択で置換されている、請求項4に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項6】

hetCyc^{2a}が、1個または複数のR⁹基で任意選択で置換されたピロリジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環である、請求項1から5のいずれかに記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項7】

Aが -O-hetCyc^{2a} であり、hetCyc^{2a}が、フルオロ基で置換されたピペリジニル環である、請求項1に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項8】

Aが、-NH(hetCyc^{2b}) または -O-(hetCyc^{2b}) であり、該hetCyc^{2b}が、1個または複数のR⁹基で任意選択で置換されている、請求項1に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項9】

hetCyc^{2b}が、1個または複数のR⁹基で任意選択で置換された7～11員架橋アザ複素環またはジアザ複素環である、請求項8に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項10】

R⁹が、ハロゲン、(1～6Cアルキル)、OH、および -O(1～6Cアルキル)から選択される、請求項8または9に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項11】

R⁹が、F、Me、および OHから選択される、請求項8から10に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項12】

Aが Z-R¹⁰ である、請求項1に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項13】

Aが Z-R¹¹ である、請求項1に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

10

20

30

40

50

塩。

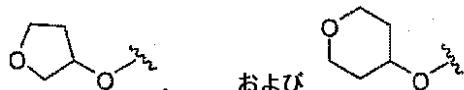
【請求項 1 4】

B が、 OR^h 、(1~3C)アルキル、およびhetAr²から選択される、請求項1から13のいずれかに記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 1 5】

B が、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂(シクロプロピル)、エチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、

【化 8 5】



10

から選択される、請求項14に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

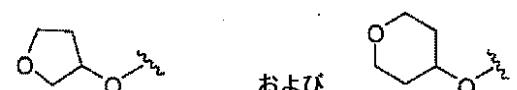
【請求項 1 6】

B が OR^h である、請求項1から13のいずれかに記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 1 7】

B が、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂(シクロプロピル)、

【化 8 6】



20

から選択される、請求項16に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 1 8】

B が-OCH₂CH₂OCH₃である、請求項17に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 1 9】

B がhetAr²である、請求項1から13のいずれかに記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

30

【請求項 2 0】

B が、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジルから選択される、請求項19に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 2 1】

B が3-ピリジルである、請求項20に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 2 2】

R^{1a}がHまたはFである、請求項1から21のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

40

【請求項 2 3】

R²がHまたはFである、請求項1から22のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 2 4】

R³が、H、メチル、またはオキサゾリルである、請求項1から23のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 2 5】

R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸がそれぞれ水素である、請求項1から24のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 2 6】

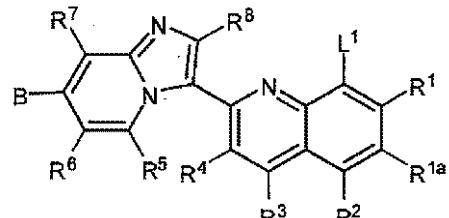
50

R¹ および R⁴ がそれぞれ水素である、請求項 1 から 25 のいずれかに記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 27】

A が - NH - (CH₂)_n (het Cyc^{2a})、- NH - (het Cyc^{2b})、- NHR¹⁰、または - NH₂R¹¹ である請求項 1 に記載の化合物を調製するための方法であって、式 II を有する対応する化合物

【化 87】



II

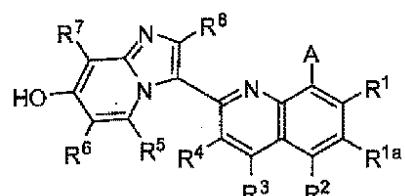
(式中、L¹ は、脱離基または原子を表す)と、式 H₂N - (CH₂)_n het Cyc^{2a}、H₂N - het Cyc^{2b}、NH₂R¹⁰、または NH₂R¹¹ を有する化合物とを、パラジウム触媒およびリガンドを使用して塩基の存在下でカップリングするステップ; および

任意選択で塩を形成するステップ
を含む、方法。

【請求項 28】

B が OR^h である請求項 1 に記載の化合物を調製するための方法であって、式 III を有する対応する化合物

【化 88-1】



III

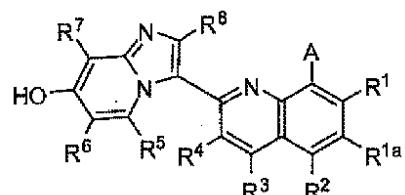
と、式 R^h - L² の化合物 (式中、L² は脱離基を表す) とを塩基の存在下で反応させるステップ; および

任意選択で塩を形成するステップ
を含む、方法。

【請求項 29】

B が OR^h である請求項 1 に記載の化合物を調製するための方法であって、式 III を有する対応する化合物

【化 88-2】



III

と、式 R^h - OH を有する化合物とを、カップリング試薬の存在下で反応させるステップ; および

任意選択で塩を形成するステップ

10

20

30

40

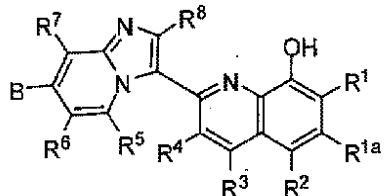
50

を含む、方法。

【請求項 3 0】

A が - O - (CH₂)_n het Cyc^{2 a}、- O - het Cyc^{2 b}、- OR^{1 0}、または - OR^{1 1} である請求項 1 に記載の化合物を調製するための方法であって、式 IV を有する対応する化合物

【化 8 9 - 1】



IV

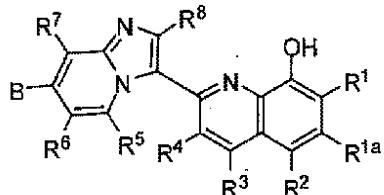
と、式 HO - (CH₂)_n het Cyc^{2 a}、HO - het Cyc^{2 b}、HOR^{1 0}、または HOR^{1 1} を有する対応する化合物とを、カップリング剤およびトリフェニルホスフィンの存在下で適切な溶媒中で反応させるステップ；および任意選択で塩を形成するステップ

を含む、方法。

【請求項 3 1】

A が - O - (CH₂)_n het Cyc^{2 a} である請求項 1 に記載の化合物を調製するための方法であって、式 IV の化合物

【化 8 9 - 2】



IV

と、式 MeSO₂ - O - (CH₂)_n het Cyc^{2 a} を有する化合物とを、塩基の存在下で反応させるステップ；および

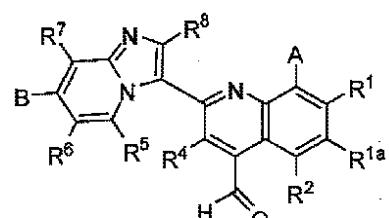
任意選択で塩を形成するステップ

を含む、方法。

【請求項 3 2】

R³ が het Ar³ であり、het Ar³ がオキサゾリルである請求項 1 に記載の化合物を調製するための方法であって、式 V を有する化合物

【化 9 0】



V

を、下式を有する化合物

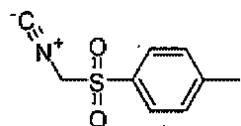
10

20

30

40

【化91】

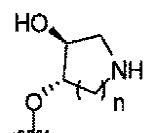


を用いて、塩基の存在下で環化するステップ；および
任意選択で塩を形成するステップ
を含む、方法。

【請求項33】

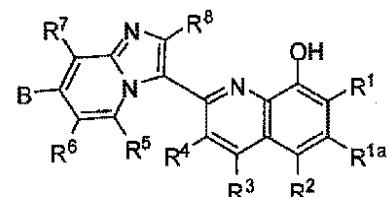
Aが下式であり、

【化92】



nが1または2である請求項1に記載の化合物を調製するための方法であって、式IV
を有する対応する化合物と、

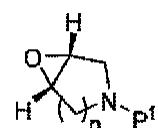
【化93】



IV

下式を有する化合物

【化94】



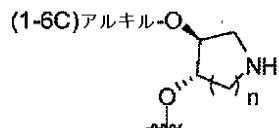
(式中、nは1または2であり、P¹はアミン保護基である)とを、塩基の存在下で反
応させるステップ；および

任意の保護基を除去し、任意選択で塩を形成するステップ
を含む、方法。

【請求項34】

Aが下式であり、

【化95】



nが1または2である請求項1に記載の化合物を調製するための方法であって、式VI
Iを有する対応する化合物

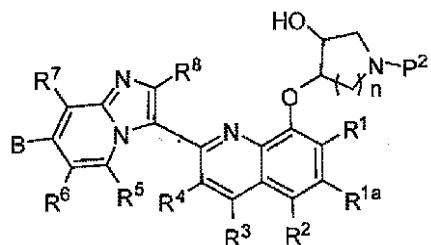
10

20

30

40

【化96】



VII

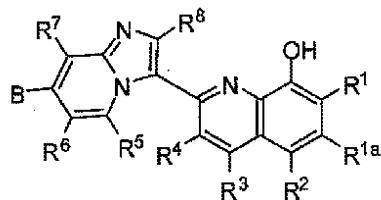
(式中、nは1または2であり、P²はHまたはアミン保護基である)と、式(1～6Cアルキル)L³を有する化合物(式中、L³は脱離基または原子である)とを、塩基の存在下で反応させるステップ；および

任意の保護基を除去し、任意選択で塩を形成するステップを含む、方法。

【請求項35】

AがO-(1～6Cアルキル)NR'R"である請求項1に記載の化合物を調製するための方法であって、式IVを有する化合物

【化97】



IV

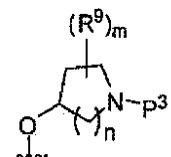
と、式L⁴-(1～6Cアルキル)NR'R"を有する化合物(式中、L⁴は脱離基または原子である)とを、塩基の存在下で、かつ任意選択で相間移動触媒の存在下で反応させるステップ；および

任意選択で塩を形成するステップを含む、方法。

【請求項36】

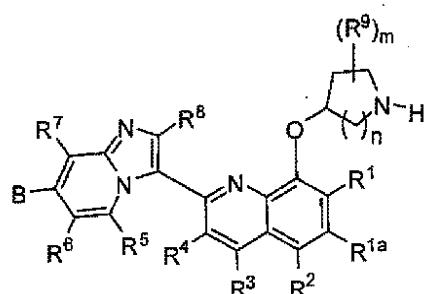
Aが下式であり、

【化98】



nが1または2であり、P³がHまたは(1～6C)アルキルである請求項1に記載の化合物を調製するための方法であって、式VIIIを有する対応する化合物

【化99】



10

20

30

40

50

と、式 H C (O) P³ を有する化合物（式中、P³ は H または (1 ~ 6 C) アルキルである）とを、還元剤の存在下で反応させるステップ；および任意選択で塩を形成するステップを含む、方法。

【請求項 3 7】

以下：

(R) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - N - (ピロリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - アミン ;
 (S) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - N - (ピロリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - アミン ;
 10
 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) キノリン ;
 (R) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ) キノリン ;
 (S) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ) キノリン ;
 20
 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 8 - (2 - (ピペリジン - 2 - イル) エトキシ) キノリン ;
 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピペリジン - 3 - イルメトキシ) キノリン ;
 20
 8 - (8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン ;
 3 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) - 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 - アミン ;
 (1 R , 4 R) - 4 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) シクロヘキサンアミン ;
 4 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (2 S , 4 R) - メチル ;
 4 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (2 S , 4 S) - メチル ;
 30
 (S) - 3 - ((2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) メチル) モルホリン ;
 8 - ((シス) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン ;
 3 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) - N , N , 2 , 2 - テトラメチルプロパン - 1 - アミン ;
 2 - ((2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) メチル) モルホリン ;
 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) キノリン ;
 40
 7 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) - 3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン ;
 8 - ((シス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン ;
 8 - ((3 S , 4 S) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン ;
 8 - ((3 R , 4 R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン ;
 (S) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピペリジン - 3 - イルオキシ) キノリン ;
 50

(R) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピペリジン - 3 - イルオキシ)キノリン;
 (R) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピロリジン - 2 - イルメトキシ)キノリン;
 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピロリジン - 3 - イルメトキシ)キノリン;
 5 - (8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)キノリン - 4 - イル)オキサゾール;
 ((トランス) - 4 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)キノリン - 8 - イルオキシ)ピロリジン - 3 - オール; 10
 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル) - 8 - ((トランス) - 4 - メトキシピロリジン - 3 - イルオキシ)キノリン;
 ((トランス) - 4 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)キノリン - 8 - イルオキシ)ピペリジン - 3 - オール;
 8 - ((4 - フルオロピペリジン - 4 - イル)メトキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)キノリン;
 ((シス) - 4 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)キノリン - 8 - イルオキシ)ピペリジン - 3 - オール;
 N - ((シス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)キノリン - 8 - アミン; 20
 8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)キノリン;
 2 - (7 - (シクロプロピルメトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル) - 8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ)キノリン;
 8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)キノリン; 30
 8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)キノリン;
 2 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)キノリン - 8 - イルオキシ)エタンアミン;
 2 - (7 - エチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル) - 8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ)キノリン;
 8 - ((トランス) - 3 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)キノリン; 40
 8 - ((トランス) - 1 - エチル - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)キノリン;
 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル) - 8 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ)キノリン;
 8 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)キノリン;
 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル) - 8 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル)メトキシ)キノリン;
 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル) - N - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル)キノリン - 8 - アミン;
 8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (ピリジン - 3 - イル)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)キノリン; 50

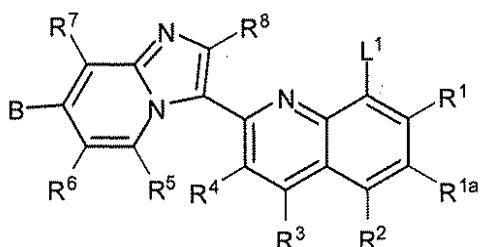
8 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン ;
 8 - ((シス) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - (7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン ;
 2 - (3 - (8 - (トランス - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) キノリン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) エタノール ;
 6 - フルオロ - 8 - ((3 R , 4 R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン ;
 8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (ピリミジン - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン ;
 8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン ; および
 5 - フルオロ - 8 - ((3 R , 4 R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 3 8】

以下の式 :

【化 1 0 1】



(式中

30

L¹ は、ハロゲンまたはヒドロカルビルスルホニルオキシ基であり；

B は、H、CN、OR^h、Ar¹、hetAr²、C(O)NRⁱR^j、C(O)-hetCyc³、C(O)NH(1~6Cアルキル)-hetCyc³、C(O)(1~6Cアルキル)-hetCyc³、SR^k、SO₂N(1~6Cアルキル)₂、(1~6Cアルキル)NR' R" または(1-3C)アルキルであり；

R¹、R²、R³ および R⁴ は、独立して、H、F、Cl、CN、Me、Et、イソブロピル、シクロプロピル、C(O)NR'R"、CH₂OH、またはhetAr³ であり；

R^{1a} は、H、F、Cl または Me であり；

R⁵、R⁶、R⁷ および R⁸ は、独立して、H、F、Cl、CN、または Me であり；

40

R^h は、H、CF₃、(1~6C)アルキル、(1~6Cアルキル)-(3~6Cシクロアルキル)、(1~6Cアルキル)-O-(1~6Cアルキル)、(1~6Cアルキル)OH、(1~6Cアルキル)-S-(1~6Cアルキル)、(1~6Cアルキル)NR'R"、hetCyc⁴、(1~6Cアルキル)hetCyc⁴、(1~6Cアルキル)アリール、または(1~6Cアルキル)-hetAr⁵ であり；

Rⁱ は、H または 1~6C アルキルであり；

R^j は、(1~6C)アルキル、(1~6Cアルキル)-O-(1~6Cアルキル)、または(1~6Cアルキル)-OH であり；

R^k は、(1~6C)アルキル、(3~6C)シクロアルキル、または(1~6Cアルキル)-O-(1~6Cアルキル) であり；

50

Ar^1 は、 OH 、 $\text{O}-$ (1~6Cアルキル)、 $\text{C}(\text{O})_2$ (1~6Cアルキル)、 または (1~6Cアルキル) $\text{NR}'\text{R}''$ で任意選択で置換されたアリールであり；

het Cyc^3 および het Cyc^4 は独立して、 OH または -O(1~6Cアルキル) で任意選択で置換された 5~6員複素環であり；

het Ar^2 は、 (1~6C) アルキル、 (3~6C) シクロアルキル、ハロゲン、 CN 、 CF_3 、 OCH_2F 、 OCF_3 、 O(1~6Cアルキル) 、 O(3~6C)シクロアルキル 、 および $\text{NR}'\text{R}''$ から独立して選択された 1 から 3 個の基で任意選択で置換された 5~6員ヘテロアリール環であり；

het Ar^3 は、 5~6員ヘテロアリール環であり；

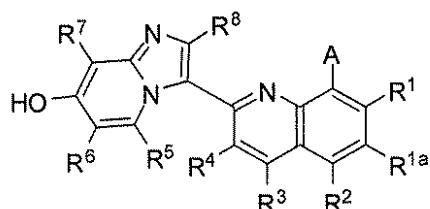
het Ar^5 は、 (1~6C) アルキルで任意選択で置換された 5~6員ヘテロアリー 10 環であり； そして

R' および R'' は、 独立して、 H または (1~6C) アルキルである) を有する、 化合物。

【請求項 3 9】

以下の式：

【化 102】



20

(式中

A が、 $\text{-Z-(CH}_2\text{)}_p\text{-het Cyc}^{2\text{a}}$ 、 $\text{-Z-het Cyc}^{2\text{b}}$ 、 $\text{Z-R}^{1\text{0}}$ または $\text{Z-R}^{1\text{1}}$ であり；

Z が、 O または NH であり；

p が、 0、 1、 または 2 であり；

$\text{het Cyc}^{2\text{a}}$ は、 1 個または複数の R^9 基で任意選択で置換された 5 または 6 員複素環であり；

$\text{het Cyc}^{2\text{b}}$ は、 1 個または複数の R^9 基で任意選択で置換された 7~12 員スピ 30 口環または二環式架橋複素環系であり；

$\text{R}^{1\text{0}}$ は、 $\text{NR}'\text{R}''$ で置換された (1~6C) アルキルであり；

$\text{R}^{1\text{1}}$ は、 $\text{NR}'\text{R}''$ で置換された (5~6C) シクロアルキルであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、 独立して H 、 F 、 Cl 、 CN 、 Me 、 Et 、 イソプロピル、 シクロプロピル、 $\text{C(O)NR}'\text{R}''$ 、 CH_2OH 、 または het Ar^3 であり；

$\text{R}^{1\text{a}}$ は、 H 、 F 、 Cl 、 または Me であり；

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、 独立して H 、 F 、 Cl 、 CN または Me であり；

各 R^9 は、 ハロゲン、 CN 、 CF_3 、 (1~6C) アルキル、 NR^aR^b 、 $\text{-}(1~6\text{Cアルキル})\text{NR}^a\text{R}^c$ 、 OR^a 、 (1~6Cアルキル) OR^a [アミノにより任意選択で置換されている]、 $\text{C(O)NR}^a\text{R}^c$ 、 $\text{C(O)(CR}^x\text{R}^y)\text{NR}^a\text{R}^c$ 、 NHC(O)R^e 、 $\text{NHC(O)(CR}^m\text{R}^n)\text{NR}^a\text{R}^c$ 、 $\text{NHC(O)NR}^f\text{R}^g$ 、 (1~6Cアルキル) -het Ar^1 、 (1~6Cアルキル) -het Cyc^1 、 オキソ、 および C(O)O(1~6Cアルキル) から独立して選択され；

各 R^a は、 独立して H または (1~6C) アルキルであり；

各 R^b は、 独立して H 、 (1~6C) アルキル、 (1~6Cアルキル) OH 、 (3~6C) シクロアルキル、 $\text{CH}_2\text{het Ar}^4$ 、 (1~6Cフルオロアルキル) または $\text{-}(1~6\text{Cアルキル})\text{-O-}(1~6\text{Cアルキル})$ であり；

各 R^c は、 独立して、 H 、 (1~6C) アルキル、 (3~6C) シクロアルキル、 またはアリールであり；

各 R^e は、 独立して (1~6Cアルキル) であり；

40

50

各 R^f および R^g は、独立して H または (1 ~ 6 C アルキル) であり；
 R^m および Rⁿ は、独立して H または (1 ~ 6 C アルキル) であり；
 R^x および R^y は、独立して H または (1 ~ 6 C アルキル) であるか，
 あるいは、R^x および R^y は、これらが結合する原子と一緒にになって、シクロプロピル環を形成するか；

het Cyc¹ は、(1 ~ 6 C) アルキルまたは OH で任意選択で置換された 5 ~ 6 員複素環であり；

het Ar¹ は、(1 ~ 6 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、ハロゲン、C N、CF₃、OCH₂F、OCF₃、O(1 ~ 6 C アルキル)、O(3 ~ 6 C) シクロアルキル、および NR' R" から独立して選択された 1 から 3 個の基で任意選択で置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリール環であり；

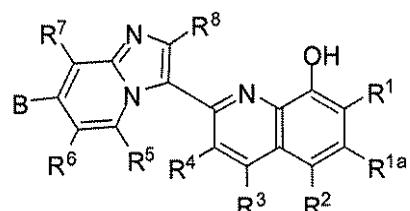
het Ar³ および het Ar⁴ は、独立して 5 ~ 6 員ヘテロアリール環であり；そして

R' および R" は、独立して H または (1 ~ 6 C) アルキルである)
 を有する、化合物、またはその医薬品として許容される塩。

【請求項 40】

以下の式：

【化 103】



(式中

B は、H、CN、OR^h、Ar¹、het Ar²、C(O)NRⁱR^j、C(O)-het Cyc³、C(O)NH(1 ~ 6 C アルキル)-het Cyc³、C(O)(1 ~ 6 C アルキル)-het Cyc³、SR^k、SO₂N(1 ~ 6 C アルキル)₂、(1 ~ 6 C アルキル)NR' R" または (1 ~ 3 C) アルキルであり；

R¹、R²、R³ および R⁴ は、独立して H、F、Cl、CN、Me、Et、イソプロピル、シクロプロピル、C(O)NR' R"、CH₂OH、または het Ar³ であり；

R^{1a} は、H、F、Cl、または Me であり；

R⁵、R⁶、R⁷ および R⁸ は、独立して H、F、Cl、CN または Me であり；

R^h は、H、CF₃、(1 ~ 6 C) アルキル、(1 ~ 6 C アルキル) - (3 ~ 6 C シクロアルキル)、(1 ~ 6 C アルキル) - O - (1 ~ 6 C アルキル)、(1 ~ 6 C アルキル) OH、(1 ~ 6 C アルキル) - S - (1 ~ 6 C アルキル)、(1 ~ 6 C アルキル) NR' R"、het Cyc⁴、(1 ~ 6 C アルキル) het Cyc⁴、(1 ~ 6 C アルキル) アリール、または (1 ~ 6 C アルキル) - het Ar⁵ であり；

Rⁱ は、H または 1 ~ 6 C アルキルであり；

R^j は、(1 ~ 6 C) アルキル、(1 ~ 6 C アルキル) - O - (1 ~ 6 C アルキル)、または (1 ~ 6 C アルキル) - OH であり；

R^k は、(1 ~ 6 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、または (1 ~ 6 C アルキル) - O - (1 ~ 6 C アルキル) であり；

Ar¹ は、OH、O - (1 ~ 6 C アルキル)、C(O)₂ (1 ~ 6 C アルキル)、または (1 ~ 6 C アルキル) NR' R" で任意選択で置換されたアリールであり；

het Cyc³ および het Cyc⁴ は、独立して、OH または - O (1 ~ 6 C アルキル) で置換された 5 または 6 員複素環であり；

het Ar² は、(1 ~ 6 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、ハロゲン、C N、CF₃、OCH₂F、OCF₃、O(1 ~ 6 C アルキル)、O(3 ~ 6 C) シクロア

10

20

30

40

50

ルキル、およびN R ' R " から独立して選択された1から3個の基で任意選択で置換された5～6員ヘテロアリール環であり；

het Ar³は、5～6員ヘテロアリール環であり；

het Ar⁵は、(1～6C)アルキルで任意選択で置換された5～6員ヘテロアリール環であり；および

R' およびR" は、独立してHまたは(1～6C)アルキルである)を有する、化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

本発明は、新規な化合物、この化合物を含む医薬品組成物、この化合物を作製するための方法、および治療におけるこの化合物の使用に関する。より詳細には、本発明は、クラス3およびクラス5受容体チロシンキナーゼによって媒介される疾患の治療および予防に有用な、あるイミダゾピリジン化合物に関する。本発明の特定の化合物は、Pim-1の阻害薬であることも分かった。

【背景技術】

【0002】

20

受容体チロシンキナーゼ(RTK)には、クラス3受容体チロシンキナーゼ(PDGFR-、PDGFR-、MCSCF-1R、c-kit、およびFLT3)、およびクラス5受容体チロシンキナーゼ(VEGFRおよびKDR)が含まれる。そのようなキナーゼは、乳癌、結腸や直腸、胃癌などの消化器癌、白血病、および卵巣、気管支、または膵臓癌、腎細胞癌、およびグリオーマなどの一般的なヒトの癌で、しばしば異常に発現することが知られている。

【0003】

30

FLT3(fms様チロシンキナーゼ；FLK-2としても知られる)は、クラス3受容体チロシンキナーゼ(RTK)ファミリーのメンバーであり、造血系に関与すると推定される(非特許文献1)。FLT3遺伝子の異常発現は、急性骨髓性白血病(AML)、3血球系骨髓異形成を伴うAML(AML/TMDS)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、および骨髓異形成症候群(MDS)を含めた、成人および小児の両方の白血病で実証されている。FLT3受容体の活性化変異は、急性骨髓芽球性白血病(AML)の患者の約35%に見出され、予後不良に関係する。これらのタイプの変異は、FLT3のチロシンキナーゼ活性の恒常的活性を伴い、リガンドが存在しない状態で増殖および生存シグナルをもたらす。変異形態の受容体を発現する患者は、治癒の機会が減少することが示されている。活性化変異の他に、過発現野生型FLT3のリガンド依存性(オートクリンまたはパラクリン)の刺激がAMLに寄与する。このように、ヒト白血病および骨髓異形成症候群における、過活動(変異)FLT3キナーゼ活性の役割に関して蓄積された証拠がある。FLT3阻害薬は免疫関連障害の治療に役立ててもよく、周皮細胞でのその発現を通して血管形成のプロセスに関わる。

【0004】

40

PDGFRは、初期幹細胞、肥満細胞、骨髄細胞、間葉細胞、平滑筋細胞で発現する。PDGFR-は、骨髓性白血病に関わってきた。最近、PDGFR-キナーゼドメインでの活性化変異は、消化管間質腫瘍(GIST)で生じることが示された(非特許文献2)。

【0005】

さらに、PDGFシグナル伝達の遮断は、様々な実験モデルで線維症の発症を低下させることが示された(非特許文献3)。

【0006】

したがって、受容体チロシンキナーゼの阻害薬は、哺乳動物癌細胞の成長の阻害薬としてまたは免疫関連障害の治療に、有用であることが認められている。

【0007】

50

Pimキナーゼは、カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ関連(CAMK)群に属する、3種の異なる脊椎動物タンパク質セリン/トレオニンキナーゼ(Pim-1、-2、および-3)のファミリーである。Pim-1の過発現は、様々なヒトリンパ腫および急性白血病で報告されている(非特許文献4)。さらに、Pim-1は、前立腺新形成およびヒト前立腺癌で過発現し(非特許文献5;非特許文献6)、前立腺癌の確認で有用な生物マーカーとして働くことができるという証拠がある(非特許文献7)。最近、Pim-1はFlt-3によって上方制御され、Flt-3媒介性の細胞生存に補助的な役割を果たす可能性があることが発見された(非特許文献8)。Flt-3そのものは、AMLのような白血病に関与しているので、Pim-1の追加のノックダウンは、Flt-3または様々な変異によって促進された白血病を治療するのに有用な手法となり得る。したがって、Pim-1阻害薬は、血液癌などの様々な癌に対する治療薬として、役立てることができる。10

【0008】

チロシンキナーゼ阻害薬は、当技術分野で知られている。特許文献1は、チロシンキナーゼ阻害薬であるとされる、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、またはフェニル基により3位で置換され、また任意選択で置換されたフェニルまたはピリドン基で7位で置換されたあるイミダゾ[1,2-a]ピリジン化合物について記述している。特許文献2は、FLT3を含めた受容体チロシンキナーゼの阻害薬として、あるプリン誘導体を開示している。特許文献3および特許文献4は、チロシンキナーゼ阻害薬としての活性を有する、あるベンズイミダゾール化合物を開示している。20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】米国特許第7,125,888号明細書

【特許文献2】米国特許出願公開第2005/0124637号明細書

【特許文献3】国際公開第01/40217号パンフレット

【特許文献4】米国特許第7,019,147号明細書

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Rosnetら、1991年、Genomics 9巻：380～385頁、Rosnetら、1993年、Blood 82巻：1110～1119頁30

【非特許文献2】Wongら、2007年、Histopathology 51巻(6)号：758～762頁

【非特許文献3】Yoshijiら、2006年、International Journal Molecular Medicine 17巻：899～904頁

【非特許文献4】Amson, R.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.、1989年、86巻：8857～8861頁

【非特許文献5】Valdman, A.ら、The Prostate、2004年、60巻：367～371頁

【非特許文献6】Cibull, T.L.ら、J. Clin. Pathol. 2006年、59巻：285～288頁40

【非特許文献7】Dhanasekaran, S.M.ら、Nature、2001年、412巻(13)号：822～826頁

【非特許文献8】Kim, K.T.ら、Neoplasia、2005年、10巻(4)号：1759～1767頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

イミダゾピリジン環の3位にキノリニル基を保持するあるイミダゾール[1,2-a]ピリジン化合物は、癌や線維症、硬化症、自己免疫障害、強皮症などの、クラス3および50

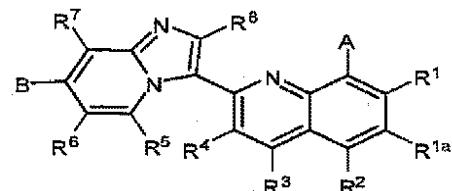
クラス5受容体チロシンキナーゼによって媒介された疾患を治療するのに有用な、受容体チロシンキナーゼ、特にクラス3およびクラス5受容体チロシンキナーゼの阻害薬であることをついに見出した。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

一般式Iの化合物、またはその医薬品として許容される塩

【化84】



I

10

(式中、

Aは、-Z-(CH₂)_p-hetCyc^{2a}、-Z-(hetCyc^{2b})、Z-R¹⁰、またはZ-R¹¹であり；

Zは、OまたはNHであり；

pは0、1、または2であり；

hetCyc^{2a}は、1個または複数のR⁹基で任意選択で置換された5または6員複素環であり；

hetCyc^{2b}は、1個または複数のR⁹基で任意選択で置換された7～12員スピロ環または二環式架橋複素環系であり；

R¹⁰は、NR'R"で置換された(1～6C)アルキルであり；

R¹¹は、NR'R"で置換された(5～6C)シクロアルキルであり；

Bは、H、CN、OR^h、Ar¹、hetAr²、C(O)NRⁱR^j、C(O)-hetCyc³、C(O)NH(1～6Cアルキル)-hetCyc³、C(O)(1～6Cアルキル)-hetCyc³、SR^k、SO₂N(1～6Cアルキル)₂、(1～6Cアルキル)NR'R"、または(1～3C)アルキルであり；

R¹、R²、R³、およびR⁴は、独立して、H、F、Cl、CN、Me、Et、イソプロピル、シクロプロピル、C(O)NR'R"、CH₂OH、またはhetAr³であり；

R^{1a}は、H、F、Cl、またはMeであり；

R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸は、独立して、H、F、Cl、CN、またはMeであり；

各R⁹は、独立して、ハロゲン、CN、CF₃、(1～6C)アルキル、NR^aR^b、-(1～6Cアルキル)NR^aR^c、OR^a、(1～6Cアルキル)OR^a[アミノにより任意選択で置換されている]、C(O)NR^aR^c、C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c、NHC(O)R^e、NHC(O)(CR^mRⁿ)NR^aR^c、NHC(O)NR^fR^g、(1～6Cアルキル)-hetAr¹、(1～6Cアルキル)-hetCyc¹、オキソ、およびC(O)O(1～6Cアルキル)から選択され；

各R^aは、独立して、Hまたは(1～6C)アルキルであり；

各R^bは、独立して、H、(1～6C)アルキル、(1～6Cアルキル)OH、(3～6C)シクロアルキル、CH₂hetAr⁴、(1～6Cフルオロアルキル)、または-(1～6Cアルキル)-O-(1～6Cアルキル)であり；

各R^cは、独立して、H、(1～6C)アルキル、(3～6C)シクロアルキル、またはアリールであり；

各R^eは、独立して、(1～6Cアルキル)であり；

各R^fおよびR^gは、独立して、Hまたは(1～6Cアルキル)であり；

40

50

R^h は、 H、 CF₃、 (1~6C) アルキル、 (1~6C アルキル) - (3~6C シクロアルキル)、 (1~6C アルキル) - O - (1~6C アルキル)、 (1~6C アルキル) OH、 (1~6C アルキル) - S - (1~6C アルキル)、 (1~6C アルキル) NR'、 R''、 het Cyc⁴、 (1~6C アルキル) het Cyc⁴、 (1~6C アルキル) アリール、または (1~6C アルキル) - het Ar⁵ であり；

Rⁱ は、 H または 1~6C アルキルであり；

R^j は、 (1~6C) アルキル、 (1~6C アルキル) - O - (1~6C アルキル)、または (1~6C アルキル) - OH であり；

R^k は、 (1~6C) アルキル、 (3~6C) シクロアルキル、または (1~6C アルキル) - O - (1~6C アルキル) であり；

R^m および Rⁿ は、独立して、 H または (1~6C アルキル) であり；

R^x および R^y は、独立して、 H または (1~6C アルキル) であり、

または R^x および R^y は、これらが結合する原子と一緒にになって、シクロプロピル環を形成し；

A r¹ は、 OH、 O - (1~6C アルキル)、 C(O)₂ (1~6C アルキル)、または (1~6C アルキル) NR' R'' で任意選択で置換されたアリールであり；

het Cyc¹ は、 (1~6C) アルキルまたは OH で任意選択で置換された 5~6 員複素環であり；

het Cyc³ および het Cyc⁴ は、独立して、 OH または -O (1~6C アルキル) で任意選択で置換された 5 または 6 員複素環であり；

het Ar¹ および het Ar² は、 (1~6C) アルキル、 (3~6C) シクロアルキル、ハロゲン、 CN、 CF₃、 OCH₂F、 OC₂F₃、 O(1~6C アルキル)、 O(3~6C) シクロアルキル、および NR' R'' から独立して選択された 1 から 3 個の基で任意選択で置換された 5~6 員ヘテロアリール環であり；

het Ar³ および het Ar⁴ は、独立して、 5~6 員ヘテロアリール環であり；

het Ar⁵ は、 (1~6C) アルキルで任意選択で置換された 5~6 員ヘテロアリール環であり；

R' および R'' は、独立して、 H または (1~6C) アルキルである)。

(項目 2)

A が、 -NH(het Cyc^{2a})、 -NH-(CH₂) -het Cyc^{2a}、または -NH-(CH₂)₂ -het Cyc^{2a} であり、該 het Cyc^{2a} が、1 個または複数の R⁹ 基で任意選択で置換されている、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

A が、 -O-het Cyc^{2a}、 -O-(CH₂) -het Cyc^{2a}、または -O-(CH₂)₂ -het Cyc^{2a} であり、該 het Cyc^{2a} が、1 個または複数の R⁹ 基で任意選択で置換されている、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

het Cyc^{2a} が、ハロゲン、 -C(O)O(1~6C アルキル)、 (1~6C アルキル)、および -OR² から独立して選択された 1 個または複数の R⁹ 基で任意選択で置換されている、項目 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

(項目 5)

het Cyc^{2a} が、 F、メチル、 OH、 -C(O)₂Me、および OMe から独立して選択された 1 個または複数の R⁹ 基で任意選択で置換されている、項目 4 に記載の化合物。

(項目 6)

het Cyc^{2a} が、1 個または複数の R⁹ 基で任意選択で置換されたピロリジニル環、ピペリジニル環、またはモルホリニル環である、項目 1 から 5 のいずれかに記載の化合物。

(項目 7)

A が -O-het Cyc^{2a} であり、het Cyc^{2a} が、フルオロ基で置換されたピ

10

20

30

40

50

ペリジニル環である、項目1に記載の化合物。

(項目8)

Aが、-NH(hetCyc^{2b})または-O-(hetCyc^{2b})であり、該hetCyc^{2b}が、1個または複数のR⁹基で任意選択で置換されている、項目1に記載の化合物。

(項目9)

hetCyc^{2b}が、1個または複数のR⁹基で任意選択で置換された7~11員架橋アザ複素環またはジアザ複素環である、項目8に記載の化合物。

(項目10)

R⁹が、ハロゲン、(1~6Cアルキル)、OH、および-O(1~6Cアルキル)から選択される、項目8または9に記載の化合物。 10

(項目11)

R⁹が、F、Me、およびOHから選択される、項目8から10に記載の化合物。

(項目12)

AがZ-R¹⁰である、項目1に記載の化合物。

(項目13)

AがZ-R¹¹である、項目1に記載の化合物。

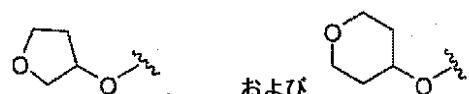
(項目14)

Bが、OR^h、(1~3C)アルキル、およびhetAr²から選択される、項目1から13のいずれかに記載の化合物。 20

(項目15)

Bが、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂(シクロプロピル)、エチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、

【化85】



から選択される、項目14に記載の化合物。 30

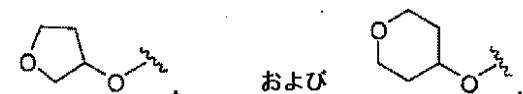
(項目16)

BがOR^hである、項目1から13のいずれかに記載の化合物。

(項目17)

Bが、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂(シクロプロピル)、

【化86】



から選択される、項目16に記載の化合物。 40

(項目18)

Bが-OCH₂CH₂OCH₃である、項目17に記載の化合物。

(項目19)

BがhetAr²である、項目1から13のいずれかに記載の化合物。

(項目20)

Bが、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジルから選択される、項目19に記載の化合物。

(項目21)

B が 3 - ピリジルである、項目 2 0 に記載の化合物。

(項目 2 2)

R^{1a} が H または F である、項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 3)

R² が H または F である、項目 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 4)

R³ が、H、メチル、またはオキサゾリルである、項目 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 5)

R⁵、R⁶、R⁷、および R⁸ がそれぞれ水素である、項目 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 6)

R¹ および R⁴ が水素である、項目 1 から 2 5 のいずれかに記載の化合物。

(項目 2 7)

癌の治療に使用するための、項目 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

(項目 2 8)

線維症の治療に使用するための、項目 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、またはその医薬品として許容される塩。

(項目 2 9)

項目 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の式 I の化合物、またはその医薬品として許容される塩、および医薬品として許容される希釈剤もしくは担体を含む、医薬品組成物。

(項目 3 0)

哺乳動物の癌を治療する方法であって、該哺乳動物に、治療有効量の項目 1 から 2 6 のいずれかに記載の式 I の化合物またはその医薬品として許容される塩を投与するステップを含む方法。

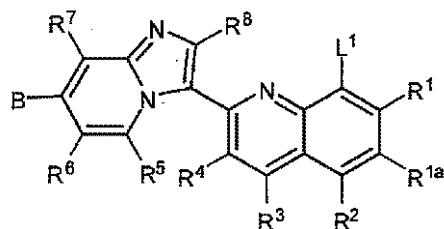
(項目 3 1)

哺乳動物の線維症を治療する方法であって、該哺乳動物に、治療有効量の項目 1 から 2 6 のいずれかに記載の式 I の化合物またはその医薬品として許容される塩を投与するステップを含む方法。

(項目 3 2)

(a) A が - NH - (CH₂)_n (het Cyc^{2a})、- NH - (het Cyc^{2b})、- NHR¹⁰、または - NHR¹¹ である式 I の化合物の場合には、式 II を有する対応する化合物

【化 8 7】



III

(式中、L¹ は、脱離基または原子を表す) と、式 H₂N - (CH₂)_n het Cyc^{2a}、H₂N - het Cyc^{2b}、NH₂R¹⁰、または NH₂R¹¹ を有する化合物とを、パラジウム触媒およびリガンドを使用して塩基の存在下でカップリングするステップ；または

(b) B が OR^h である式 I の化合物の場合には、式 III を有する対応する化合物

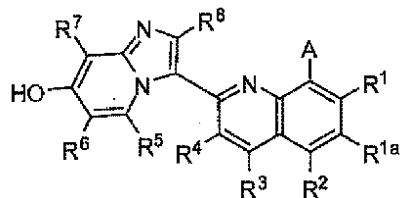
10

20

30

40

【化 8 8】



III

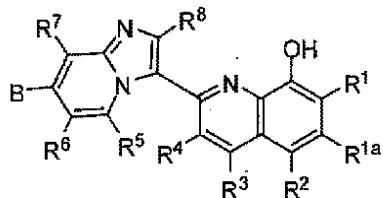
と、式 $R^h - L^2$ の化合物（式中、 L^2 は脱離基を表す）とを塩基の存在下で反応させるステップ；または

10

（c）B が OR^h である式 I の化合物の場合には、式 II I を有する対応する化合物と、式 $R^h - OH$ を有する化合物とを、カップリング試薬の存在下で反応させるステップ；または

（d）A が $-O-(CH_2)_nhetCyc^2$ ^a、 $-O-hetCyc^2$ ^b、 $-OR^1$ ⁰、または $-OR^{11}$ である式 I の化合物の場合には、式 IV を有する対応する化合物

【化 8 9】



20

IV

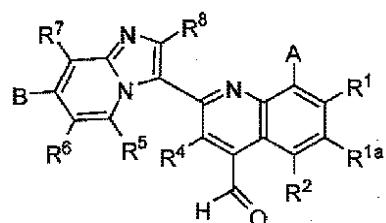
と、式 $HO-(CH_2)_nhetCyc^2$ ^a、 $HO-hetCyc^2$ ^b、 HOR^{10} 、または HOR^{11} を有する対応する化合物とを、カップリング剤およびトリフェニルホスフィンの存在下で適切な溶媒中で反応させるステップ；または

（e）A が $-O-(CH_2)_nhetCyc^2$ ^a である式 I の化合物の場合には、式 V の化合物と、式 $MesO_2-O-(CH_2)_nhetCyc^2$ ^a を有する化合物とを、塩基の存在下で反応させるステップ；または

30

（f）R³ が $hetAr^3$ であり、 $hetAr^3$ がオキサゾリルである式 I の化合物の場合には、式 V を有する化合物

【化 9 0】

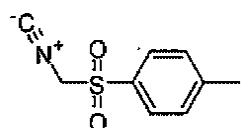


40

V

を、下式を有する化合物

【化 9 1】

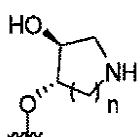


50

を用いて、塩基の存在下で環化するステップ；または

(g) Aが下式であり、

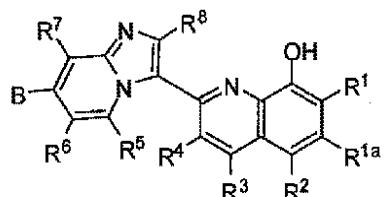
【化92】



nが1または2である式Iの化合物の場合には、式IVを有する対応する化合物と、

【化93】

10

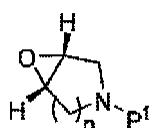


IV

下式を有する化合物

【化94】

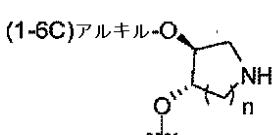
20



(式中、nは1または2であり、P¹はアミン保護基である)とを、塩基の存在下で反応させるステップ；または

(h) Aが下式であり、

【化95】

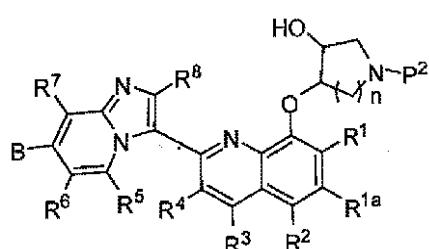


30

nが1または2である式Iの化合物の場合には、式VIIを有する対応する化合物

【化96】

40



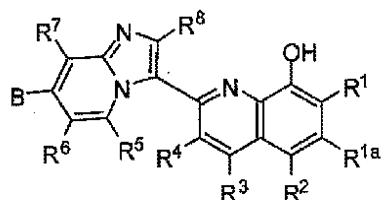
VII

(式中、nは1または2であり、P²はHまたはアミン保護基である)と、式(1~6C)アルキル-L³を有する化合物(式中、L³は脱離基または原子である)とを、塩基の存在下で反応させるステップ；または

(i) AがO-(1~6C)アルキル-NR'-R"である式Iの化合物の場合には、式IVを有する化合物

50

【化97】



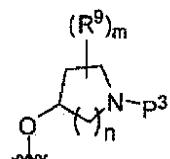
IV

と、式 $L^4 - (1 \sim 6 C \text{ アルキル})NR'R''$ を有する化合物（式中、 L^4 は脱離基または原子である）とを、塩基の存在下で、かつ任意選択で相間移動触媒の存在下で反応させるステップ；または

10

(j) A が下式であり、

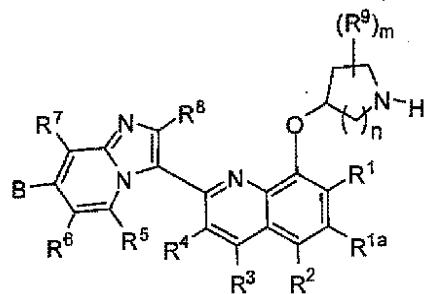
【化98】



20

n が 1 または 2 であり、 P^3 が H または (1 ~ 6 C) アルキルである式 I の化合物の場合には、式 V IIII を有する対応する化合物

【化99】



30

と、式 $H_3C(O)P^3$ を有する化合物（式中、 P^3 は H または (1 ~ 6 C) アルキルである）とを、還元剤の存在下で反応させるステップ；および
任意の保護基を除去し、任意選択で塩を形成するステップ
を含む、項目 1 に記載の化合物を調製するための方法。

【0012】

ある実施形態では、イミダゾピリジン化合物は、クラス 3 受容体チロシンキナーゼ阻害薬である。特定の実施形態では、化合物は、クラス 3 受容体チロシンキナーゼ P D G F R および F L T 3 の阻害薬である。

40

【0013】

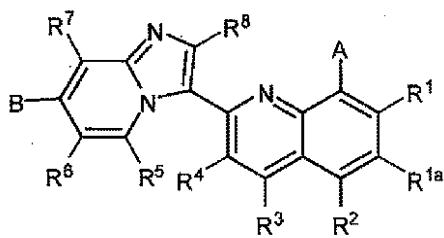
本明細書に開示されるイミダゾピリジン化合物の化合物のサブセットは、キナーゼ P I M - 1 の阻害薬でもある。

【0014】

したがって、一般式 I の化合物、またはその医薬品として許容される塩が提供される

【0015】

【化1】

**I**

(式中、

10

Aは、-Z-(CH₂)_p-hetCyc^{2a}、-Z-(hetCyc^{2b})、Z-R¹⁰、またはZ-R¹¹であり；

Zは、OまたはNHであり；

pは0、1、または2であり；

hetCyc^{2a}は、1個または複数のR⁹基で任意選択で置換された5または6員複素環であり；

hetCyc^{2b}は、1個または複数のR⁹基で任意選択で置換された7～12員スピロ環または二環式架橋複素環系であり；

R¹⁰は、NR'R"で置換された(1～6C)アルキルであり；R¹¹は、NR'R"で置換された(5～6C)シクロアルキルであり；

20

Bは、H、CN、OR^h、Ar¹、hetAr²、C(O)NRⁱR^j、C(O)-hetCyc³、C(O)NH(1～6Cアルキル)-hetCyc³、C(O)(1～6Cアルキル)-hetCyc³、SR^k、SO₂N(1～6Cアルキル)₂、(1～6Cアルキル)NR'R"、または(1～3C)アルキルであり；

R¹、R^{1a}、R²、R³、およびR⁴は、独立して、H、F、Cl、CN、Me、Et、イソプロピル、シクロプロピル、C(O)NR'R"、CH₂OH、またはhetAr³であり；

R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸は、独立して、H、F、Cl、CN、またはMeであり；

各R⁹は、独立して、ハロゲン、CN、CF₃、(1～6C)アルキル、NR^aR^b、-(1～6Cアルキル)NR^aR^c、OR^a、(1～6Cアルキル)OR^a[アミノにより任意選択で置換されている]、C(O)NR^aR^c、C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c、NHC(O)R^e、NHC(O)(CR^mRⁿ)NR^aR^c、NHC(O)NR^fR^g、(1～6Cアルキル)-hetAr¹、(1～6Cアルキル)-hetCyc¹、オキソ、およびC(O)₂(1～6Cアルキル)から選択され；

各R^aは、独立して、Hまたは(1～6C)アルキルであり；

各R^bは、独立して、H、(1～6C)アルキル、(1～6Cアルキル)OH、(3～6C)シクロアルキル、CH₂hetAr⁴、(1～6Cフルオロアルキル)、または-(1～6Cアルキル)-O-(1～6Cアルキル)であり；

各R^cは、独立して、H、(1～6C)アルキル、(3～6C)シクロアルキル、またはアリールであり；

各R^eは、独立して、(1～6Cアルキル)であり；各R^fおよびR^gは、独立して、Hまたは(1～6Cアルキル)であり；

R^hは、H、CF₃、(1～6C)アルキル、(1～6Cアルキル)-(3～6Cシクロアルキル)、(1～6Cアルキル)-O-(1～6Cアルキル)、(1～6Cアルキル)OH、(1～6Cアルキル)-S-(1～6Cアルキル)、(1～6Cアルキル)NR'R"、hetCyc⁴、(1～6Cアルキル)hetCyc⁴、(1～6Cアルキル)アリール、または(1～6Cアルキル)-hetAr⁵であり；

Rⁱは、Hまたは1～6Cアルキルであり；R^jは、(1～6C)アルキル、(1～6Cアルキル)-O-(1～6Cアルキル)、

40

50

または(1～6Cアルキル)-OHであり；

R^kは、(1～6C)アルキル、(3～6C)シクロアルキル、または(1～6Cアルキル)-O-(1～6Cアルキル)であり；

R^mおよびRⁿは、独立して、Hまたは(1～6Cアルキル)であり；

R^xおよびR^yは、独立して、Hまたは(1～6Cアルキル)であり、

またはR^xおよびR^yは、これらが結合する原子と一緒にになって、シクロプロピル環を形成し；

Ar¹は、OH、O-(1～6Cアルキル)、C(O)₂(1～6Cアルキル)、または(1～6Cアルキル)NR'R"で任意選択で置換されたアリールであり；

het Cyc¹は、(1～6C)アルキルまたはOHで任意選択で置換された5～6員複素環であり；

het Cyc³およびhet Cyc⁴は、独立して、OHまたは-O(1～6Cアルキル)で任意選択で置換された5または6員複素環であり；

het Ar¹およびhet Ar²は、(1～6C)アルキル、(3～6C)シクロアルキル、ハロゲン、CN、CF₃、OC₂F、OCF₃、O(1～6Cアルキル)、O(3～6C)シクロアルキル、およびNR'R"から独立して選択された1から3個の基で任意選択で置換された5～6員ヘテロアリール環であり；

het Ar³およびhet Ar⁴は、独立して、5～6員ヘテロアリール環であり；

het Ar⁵は、(1～6C)アルキルで任意選択で置換された5～6員ヘテロアリール環であり；

R'およびR"は、独立して、Hまたは(1～6C)アルキルである。

【0016】

式Iの化合物には、

Aが、-Z-(CH₂)_p-(het Cyc^{2a})、-Z-(het Cyc^{2b})、Z-R¹⁰、またはZ-R¹¹であり；

Zが、OまたはNHであり；

pが、0、1、または2であり；

het Cyc^{2a}が、1個または複数のR⁹基で任意選択で置換された5または6員複素環であり；

het Cyc^{2b}が、1個または複数のR⁹基で任意選択で置換された7～12員スピロ環または二環式架橋複素環系であり；

R¹⁰が、NR'R"で置換された(1～6C)アルキルであり；

R¹¹が、NR'R"で置換された(5～6C)シクロアルキルであり；

Bが、H、CN、OR^h、Ar¹、het Ar²、C(O)NRⁱR^j、C(O)-het Cyc³、C(O)(1～6Cアルキル)-het Cyc³、SR^k、SO₂N(1～6Cアルキル)₂、または(1～6Cアルキル)NR'R"であり；

R¹、R^{1a}、R²、R³、およびR⁴が、独立して、H、F、Cl、CN、Me、Et、イソプロピル、シクロプロピル、C(O)NR'R"、CH₂OH、またはhet Ar³であり；

R⁵、R⁶、およびR⁷が、独立して、H、F、Cl、CN、またはMeであり；

各R⁹が、独立して、ハロゲン、CN、CF₃、(1～6C)アルキル、NR^aR^b、-(1～6Cアルキル)NR^aR^c、OR^a、(1～6Cアルキル)OR^a[アミノにより任意選択で置換されている]、C(O)NR^aR^c、C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c、NHC(O)R^e、NHC(O)(CR^mRⁿ)NR^aR^c、NHC(O)NR^fR^g、(1～6Cアルキル)-het Ar¹、(1～6Cアルキル)-het Cyc¹、オキソ、およびC(O)O(1～6Cアルキル)から選択され；

R^hが、H、CF₃、(1～6C)アルキル、(1～6Cアルキル)-(3～6Cシクロアルキル)、(1～6Cアルキル)-O-(1～6Cアルキル)、(1～6Cアルキル)OH、(1～6Cアルキル)-S-(1～6Cアルキル)、(1～6Cアルキル)NR'R"、het Cyc⁴、(1～6Cアルキル)het Cyc⁴、(1～6Cアルキル)

10

20

30

40

50

アリール、または(1～6Cアルキル)-hetAr⁵であり；

Rⁱが、Hまたは1～6Cアルキルであり；

R^jが、(1～6C)アルキル、(1～6Cアルキル)-O-(1～6Cアルキル)、または(1～6Cアルキル)-OHであり；

R^kが、(1～6C)アルキル、(3～6C)シクロアルキル、または(1～6Cアルキル)-O-(1～6Cアルキル)であり；

Ar¹が、OH、O-(1～6Cアルキル)、C(O)₂(1～6Cアルキル)、または(1～6Cアルキル)NR'R"で任意選択で置換されたアリールであり；

hetCyc³およびhetCyc⁴が、独立して、OHで任意選択で置換された5または6員複素環であり；

hetAr²が、(1～6C)アルキル、(3～6C)シクロアルキル、ハロゲン、CN、CF₃、OCH₂F、OCF₃、O(1～6Cアルキル)、O(3～6C)シクロアルキル、およびNR'R"から独立して選択された1から3個の基で任意選択で置換された5～6員ヘテロアリール環であり；

hetAr³が、5～6員ヘテロアリール環であり；

hetAr⁵が、(1～6C)アルキルで任意選択で置換された5～6員ヘテロアリール環であり；

R'およびR"が、独立して、Hまたは(1～6C)アルキルである化合物が含まれる。

【0017】

式Iのある実施形態では、R¹は、H、F、Cl、Me、Et、またはイソプロピルである。

【0018】

式Iのある実施形態では、R¹は、H、F、またはClである。

【0019】

式Iのある実施形態では、R¹は、H、Me、Et、またはイソプロピルである。

【0020】

一実施形態では、R¹はHである。

【0021】

ある実施形態では、R^{1a}は、H、F、Cl、CN、Me、Et、またはイソプロピルである。

【0022】

ある実施形態では、R^{1a}は、H、F、Cl、またはMeである。

【0023】

式Iのある実施形態では、R^{1a}はHまたはFである。

【0024】

一実施形態では、R^{1a}はHである。

【0025】

一実施形態では、R^{1a}はFである。

【0026】

式Iのある実施形態では、R²は、H、F、Cl、Me、Et、またはイソプロピルである。

【0027】

式Iのある実施形態では、R²は、H、F、またはClである。

【0028】

式Iのある実施形態では、R²は、H、Me、Et、またはイソプロピルである。

【0029】

一実施形態では、R²はHである。

【0030】

一実施形態では、R²はFである。

10

20

30

40

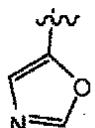
50

【0031】

式Iのある実施形態では、R³は、H、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、またはhetAr³である。hetAr³の例には、窒素原子を有しつつNおよびOから選択された第2のヘテロ原子を任意選択で有する、5員ヘテロアリール環が含まれる。その例は、オキサゾリルである。R³に関する特定の値は、下記の構造である。

【0032】

【化2】



10

式Iのある実施形態では、R³は、H、メチル、エチル、イソプロピル、またはオキサゾリルである。

【0033】

式Iのある実施形態では、R³は、H、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【0034】

式Iのある実施形態では、R³は、H、メチル、またはhetAr³である。

【0035】

式Iのある実施形態では、R³は、H、メチル、またはオキサゾリルである。

【0036】

式Iのある実施形態では、R³はHである。

20

【0037】

式Iのある実施形態では、R⁴は、H、F、Cl、Me、Et、またはイソプロピルである。

【0038】

式Iのある実施形態では、R⁴は、H、F、またはClである。

【0039】

式Iのある実施形態では、R⁴は、H、Me、Et、またはイソプロピルである。

【0040】

一実施形態では、R⁴はHである。

30

【0041】

一実施形態では、R⁴はFである。

【0042】

ある実施形態では、R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸は、独立して、H、F、およびMeから選択される。

【0043】

一実施形態では、R⁵はHである。

【0044】

一実施形態では、R⁶はHである。

【0045】

一実施形態では、R⁷はHである。

40

【0046】

一実施形態では、R⁸はHである。

【0047】

式Iのある実施形態では、R¹およびR⁴のそれぞれは水素である。

【0048】

式Iのある実施形態では、R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸のそれぞれは水素である。

【0049】

式Iのある実施形態では、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸のそれぞれは水素である。

50

【0050】

式Iのある実施形態では、R¹、R^{1a}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、およびR⁸のそれぞれは水素である。

【0051】

ある実施形態では、Aは-Z(CH₂)_p(hetCyc^{2a})である。

【0052】

ある実施形態では、Aは、式-NH-hetCyc^{2a}によって表される。

【0053】

ある実施形態では、Aは、式-NH-(CH₂)-hetCyc^{2a}によって表される。
10

【0054】

ある実施形態では、Aは、式-NH-(CH₂)₂-hetCyc^{2a}によって表される。

【0055】

ある実施形態では、Aは、式-O-hetCyc^{2a}によって表される。

【0056】

ある実施形態では、Aは、式-O-(CH₂)-hetCyc^{2a}によって表される。

【0057】

ある実施形態では、Aは、式-O-(CH₂)₂-hetCyc^{2a}によって表される。
20

【0058】

hetCyc^{2a}の例には、NおよびOから独立して選択された1または2個のヘテロ原子を有する5~6員複素環が含まれる。hetCyc^{2a}の特定の値には、ピロリジニル、ピペリジニル環、およびモルホリニル環が含まれる。ある実施形態では、hetCyc^{2a}は、1個または複数のR⁹基で置換されている。ある実施形態では、hetCyc^{2a}は置換されていない。

【0059】

ある実施形態では、AはZ-hetCyc^{2b}である。

【0060】

ある実施形態では、Aは-NH(hetCyc^{2b})である。
30

【0061】

その他の実施形態では、Aは-O-(hetCyc^{2b})である。

【0062】

hetCyc^{2b}の例には、7~11員架橋アザまたはジアザ複素環が含まれる。hetCyc^{2b}の特定の値には、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザビシクロ[3.2.1]オクタン、3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、およびジアザビシクロ[3.2.1]オクタンが含まれる。

【0063】

ある実施形態では、hetCyc^{2b}は、1個または複数のR⁹基で置換されている。

【0064】

ある実施形態では、hetCyc^{2b}は置換されていない。
40

【0065】

ある実施形態では、hetCyc^{2a}およびhetCyc^{2b}は、ハロゲン、(1~6C)アルキル、NR^aR^b、-(1~6Cアルキル)NR^aR^c、OR^a、(1~6Cアルキル)OR^a[アミノにより任意選択で置換されている]、C(O)NR^aR^c、C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c、NHC(O)R^e、NHC(O)(CR^mRⁿ)NR^aR^c、NHC(O)NR^fR^g、(1~6Cアルキル)-hetAr¹、(1~6Cアルキル)-hetCyc¹、オキソ、およびC(O)O(1~6Cアルキル)から独立して選択された1個または複数のR⁹基で、任意選択で置換されている。

【0066】

式(1～6C)アルキルを有するR⁹基の例には、メチル、エチル、およびプロピルが含まれる。

【0067】

式NR^aR^bを有するR⁹基の例には、R^aがHまたはMeであり、R^bがH、メチル、エチル、プロピル、ブチル、t-ブチル、CH₂C(CH₃)₂OH、シクロプロピル、フェニル、またはCH₂hetAr⁴である基が含まれる。hetAr⁴の例には、1～2個の窒素原子を有する6員ヘテロアリール環、例えばピリジルおよびピリミジルが含まれる。NR^aR^bによって表されるときのR⁹の特定の値には、NH₂およびNMe₂が含まれる。

【0068】

その他の実施形態では、R⁹は、式NR^aR^b(式中、R^aはHまたは(1～6C)アルキル)であり、R^bはH、(1～6C)アルキル)、(1～6C)フルオロアルキル)、(1～6C)アルキル)-O-(1～6C)アルキル)、または(1～6C)アルキル)OHである)を有する基である。R⁹のその他の特定の値には、NH₂、NHMe、NMe₂、NHC(H₃)CH₂F、NHCH₂CH₂OME、NHCH₂CH₂OH、およびN(CH₃)CH₂CH₂OHが含まれる。

10

【0069】

式(1～6C)アルキル)NR^aR^cを有するR⁹基の例には、R^aがHまたはMであり、R^cがH、メチル、またはシクロプロピルである基が含まれる。(1～6C)アルキル)NR^aR^cによって表されるときのR⁹の特定の値には、CH₂NH₂およびCH₂CH₂NMe₂が含まれる。

20

【0070】

式OR^aを有するR⁹基の例には、R^aがHまたは(1～6C)アルキル)である基が含まれる。特にOHが挙げられる。さらにOMEも挙げられる。

【0071】

アミノ基で任意選択で置換された式(1～6C)アルキル)OR^aを有するR⁹基の例には、R^aがHである基が含まれる。そのような置換基の特定の値には、CH₂OHが含まれる。R⁹の別の例は、CH(NH₂)CH₂OHである。

【0072】

式C(O)NR^aR^cを有するR⁹基の例には、R^aがHまたはMeであり、R^cが(1～6C)アルキル)である基、例えばメチルである基が含まれる。R¹の特定の値には、C(O)NHMeが含まれる。

30

【0073】

式C(O)(CR^xR^y)NR^aR^cを有するR⁹基の例には、R^xおよびR^yが独立してHまたはメチルであり、R^aがHまたはメチルであり、R^cがHまたは(1～6C)アルキル、例えばメチルである基が含まれる。別の実施形態では、R^xおよびR^yは、これらが結合する原子と一緒にになって、シクロプロピル環を形成する。即ち、CR^xR^yはシクロプロピル環を形成する。R⁹の特定の値には、C(O)C(CH₃)₂NH₂、C(O)CH(CH₃)NH₂、C(O)CH₂NH₂、C(O)CH₂NMe₂、およびC(O)C(シクロプロピリジン)NH₂が含まれる。

40

【0074】

式NHC(O)R^eを有するR⁹基の例には、R^eがメチルである基が含まれる。

【0075】

式NHC(O)(CR^mRⁿ)NR^aR^cを有するR⁹基の例には、R^mおよびRⁿが独立してHまたはメチルであり、R^aがHまたはMeであり、R^cがHまたはMeである基が含まれる。R⁹基の特定の値には、NHC(O)CH₂NH₂、NHC(O)CH(CH₃)NH₂、およびNHC(O)C(CH₃)₂NH₂が含まれる。

【0076】

式NHC(O)NR^fR^gを有するR⁹基の例には、R^fおよびR^gが独立してHまたはMeである基が含まれる。特定の値には、NHC(O)NH₂が含まれる。

50

【0077】

式(1～6Cアルキル)-hetAr¹を有するR⁹基の例には、hetAr¹が少なくとも1個の窒素原子を有する6員ヘテロアリールである基、例えばピリジル基が含まれる。R⁹基の特定の例には、CH₂(ピリド-2-イル)およびCH₂(ピリド-4-イル)が含まれる。

【0078】

式(1～6Cアルキル)-hetCyc¹を有するR⁹基の例には、hetCyc¹が1～2個の窒素原子を有する5～6員環である基が含まれる。hetCyc¹の特定の値には、任意選択で置換されたピペラジニルまたはピロリジニル環が含まれる。ある実施形態では、hetCyc¹は、OHまたはアルキル基、例えばメチルで任意選択で置換されている。10

【0079】

ある実施形態では、R⁹はハロゲンである。特定の例はフルオロである。

【0080】

ある実施形態では、R⁹はCF₃である。

【0081】

ある実施形態では、R⁹はCNである。

【0082】

式Iのある実施形態では、Aは-Z(CH₂)_p(hetCyc^{2a})であり、但しhetCyc^{2a}は、ハロゲン、(1～6Cアルキル)、C(O)O(1～6Cアルキル)、および-OR^aから独立して選択された1個または複数のR⁹基により任意選択で置換されたものである。20

【0083】

ある実施形態では、hetCyc^{2a}は、F、メチル、C(O)₂Me、OH、およびOMeから独立して選択された1個または複数のR⁹基で任意選択で置換されている。

【0084】

式Iのある実施形態では、AはZ-hetCyc^{2b}であり、但しhetCyc^{2b}は、ハロゲン、(1～6Cアルキル)、および-OR^aから独立して選択された1個または複数のR⁹基により任意選択で置換されたものである。

【0085】

ある実施形態では、hetCyc^{2b}は、F、Me、およびOHから独立して選択された1個または複数のR⁹基で任意選択で置換されている。30

【0086】

ある実施形態では、hetCyc^{2b}は置換されていない。

【0087】

その他の実施形態では、hetCyc^{2a}およびhetCyc^{2b}は、NH₂、NMe₂、Me、OH、CH₂OH、C(O)NHMe、CH₂NH₂、CH₂CH₂NH₂、およびCO₂Meから独立して選択された1個または複数のR⁹基で任意選択で置換されている。特にNH₂が挙げられる。

【0088】

その他の実施形態では、hetCyc^{2a}およびhetCyc^{2b}は、NH-シクロプロピル、NH(t-ブチル)、NHMe、NHC₂(CH₃)₂OH、NHC₂(ピリド-2-イル)、NHC₂(ピリド-4-イル)、オキソ、CH(NH₂)CH₂OH、C(O)C(CH₃)₂NH₂、C(O)CH(CH₃)NH₂、C(O)CH₂NH₂、C(O)CH₂NMe₂、C(O)C(シクロプロピリジン)NH₂、CH₂C_H₂NHMe、CH₂NMe₂、CH₂NH-シクロプロピル、CH₂NHMe、CH₂-(4-メチルピペラジニル)、CH₂(3-ヒドロキシピロリジニル)、NHC(O)Me、NHC(O)NH₂、NHC(O)CH₂NH₂、NHC(O)CH(CH₃)NH₂、NHC(O)C(CH₃)₂NH₂、CH₂(ピリド-2-イル)、およびCH₂(ピリド-4-イル)から独立して選択された1個または複数のR⁹基で任意選択で置換40

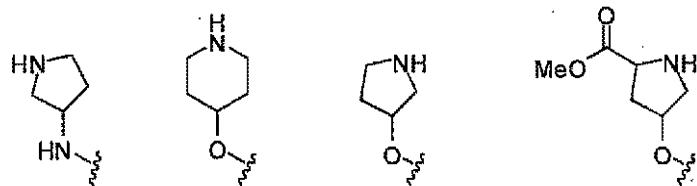
されている。

【0089】

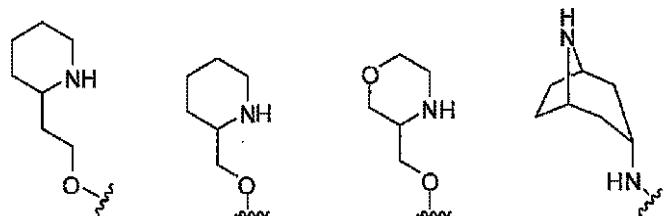
式 - Z (C H₂)_p (h e t C y c^{2 a}) または Z - h e t C y c^{2 b} によって表されるときの A の特定の値には、下記の構造が含まれる。

【0090】

【化3】



10

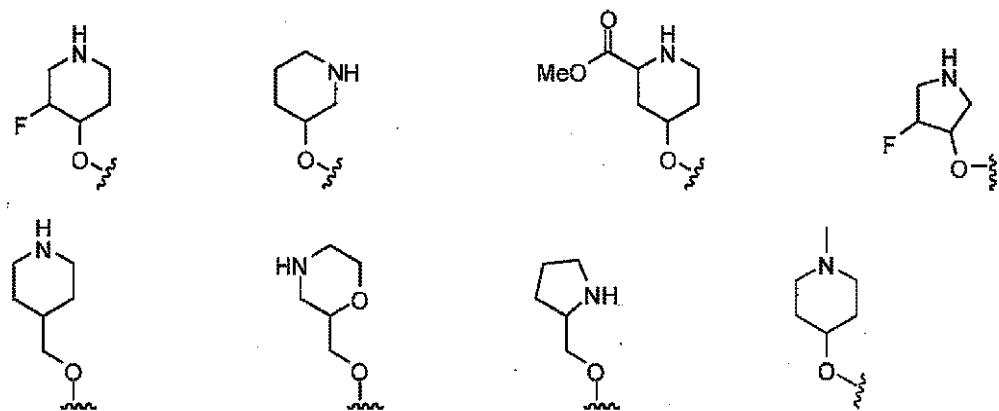


式 - Z (C H₂)_p (h e t C y c^{2 a}) または Z - h e t C y c^{2 b} によって表されるときの A の別の値には、下記の構造が含まれる。

20

【0091】

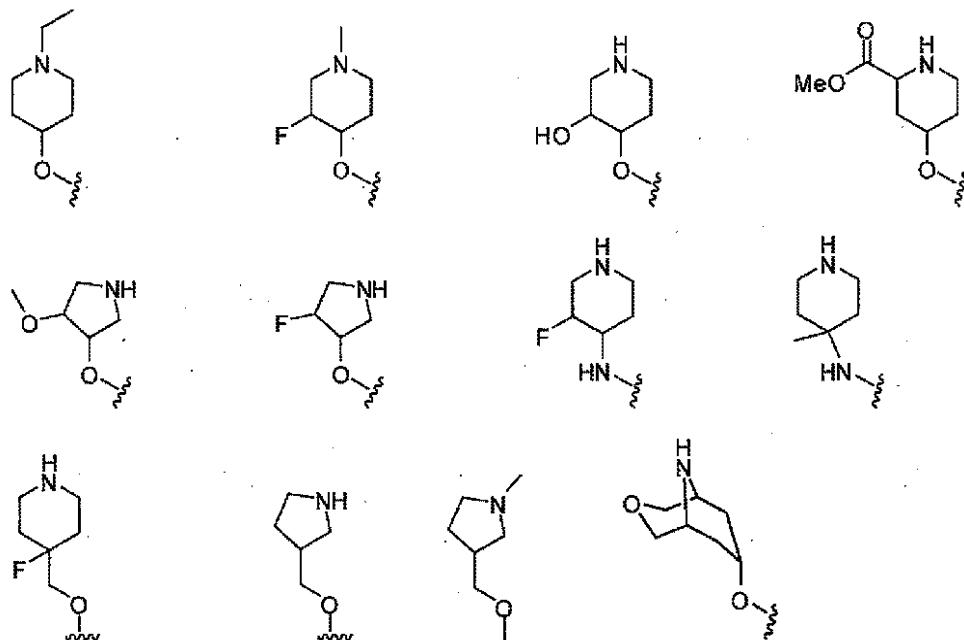
【化4】



30

【0092】

【化5】



10

上記にて示される A の値には、可能である場合にはシスおよびトランス異性体が含まれる。

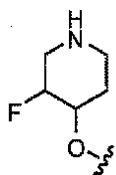
20

【0093】

式 I のある実施形態では、A は -O-he t C y c^{2a} である。特定の実施形態では、he t C y c^{2a} はフルオロ基で置換されている。特定の実施形態では、he t C y c^{2a} はピペリジニル環である。特定の実施形態では、A は、下式を有する基である。

【0094】

【化6】



30

特定の実施形態では、A 基はトランス配置をとる。

【0095】

ある実施形態では、A は Z R¹⁰ である。ある実施形態では、Z は O である。ある実施形態では、Z は N である。

【0096】

R¹⁰ の特定の値には、直鎖および分岐状(1~6Cアルキル)基が含まれる。ある実施形態では、R¹⁰ は NR'R" で置換されている。特に NH₂ が挙げられる。R¹⁰ の特定の値は、CH₂C(CH₃)₂CH₂NH₂ である。R¹⁰ の別の値には、CH₂C(CH₃)₂N(CH₃)₂ および CH₂CH₂NH₂ が含まれる。

40

【0097】

Z R¹⁰ によって表されるときの A の特定の値には、-OME、-OCH₂C(CH₃)₂CH₂NH₂、-OCH₂C(CH₃)₂N(CH₃)₂、および-OCH₂CH₂NH₂ が含まれる。

【0098】

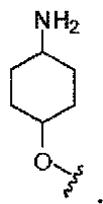
ある実施形態では、A は Z R¹¹ である。ある実施形態では、Z は O である。ある実施形態では、A は N である。ある実施形態では、R¹¹ は NR'R" で置換されている。ある実施形態では、R' および R" は独立して、H およびメチルから選択される。特に NH₂ が挙げられる。R¹¹ の特定の例には、アミノ置換シクロペンチルおよびアミノ置換シ

50

クロヘキシル環が含まれる。Aの特定の値は、下記の通りである。

【0099】

【化7】



Z R^{1~1}によって表されるときのAの例には、シスおよびトランス異性体が含まれる。

10

【0100】

ある実施形態では、BはCNである。

【0101】

ある実施形態では、BはHである。

【0102】

ある実施形態では、BはOR^hである。

【0103】

ある実施形態では、Bは、R^hがHであるOR^hによって表される。

【0104】

ある実施形態では、Bは、R^hがCF₃であるOR^hによって表される。

20

【0105】

R^hが(1~6C)アルキルによって表されるときのOR^hの特定の値には、OMe、OEt、およびO-(イソブチル)が含まれる。

【0106】

R^hが-(1~6Cアルキル)-(3~6Cシクロアルキル)によって表されるときのOR^hの特定の値には、-O-(1~6Cアルキル)-シクロプロピル、例えば-OCH₂-シクロプロピルが含まれる。

【0107】

R^hが-(1~6Cアルキル)-O-(1~6Cアルキル)によって表されるときのOR^hの特定の値には、-OCH₂CH₂OMeおよび-OCH₂CH₂CH₂OMeが含まれる。

30

【0108】

R^hが-(1~6Cアルキル)OHによって表されるときのOR^hの特定の値には、-OCH₂CH₂OHが含まれる。

【0109】

R^hが-(1~6Cアルキル)-S-(1~6Cアルキル)によって表されるときのOR^hの特定の値には、-OCH₂CH₂CH₂SMeが含まれる。

【0110】

R^hが-(1~6Cアルキル)NR'R"によって表されるときのOR^hの特定の値には、R'およびR"が独立してHまたはMeである基、例えば-OCH₂CH₂CH₂CH₂NH₂、-OCH₂CH₂NMe₂、および-OCH₂CH₂CH₂NMe₂が含まれる。OR^hの別の例には、-OCH₂CH₂NH₂が含まれる。

40

【0111】

R^hがhet Cyc⁴によって表されるときのOR^hの特定の値には、het Cyc⁴がNおよびOから独立して選択された1~2個の原子を有する5~6員複素環である基が含まれる。ある実施形態では、R^hは、環酸素原子を有する5~6員複素環、例えばテトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニル環である。OR^hの例には、下式の構造が含まれる。

【0112】

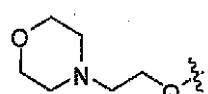
【化8】



R^h が(1~6Cアルキル)-het Cyc⁴によって表されるときのOR^hの特定の値には、het Cyc⁴がNおよびOから独立して選択された1~2個の原子を有する5~6員複素環である基が含まれる。OR^hの特定の例には、下記の構造が含まれる。

【0113】

【化9】



10

R^h が(1~6Cアルキル)アリールによって表されるときのOR^hの特定の値には、アリールがOCH₂Phなどのフェニル基である基が含まれる。

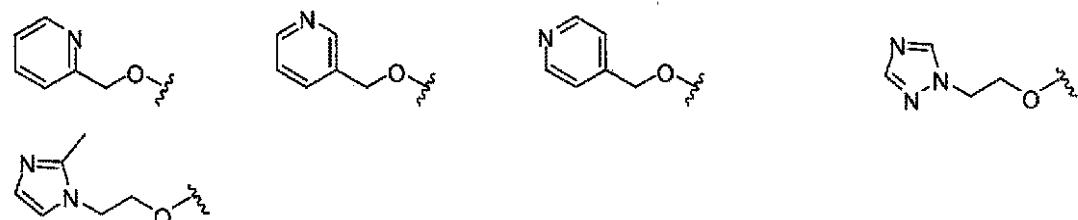
【0114】

R^h が(1~6Cアルキル)-het Ar⁵によって表されるときのOR^hの特定の値には、het Ar⁵が1~3個の窒素原子を有する5~6員ヘテロアリール環である基が含まれる。その例には、ピリジル、トリアゾリル、およびピラゾリル環が含まれる。ある実施形態では、het Ar⁵は、(1~6C)アルキルから選択された基で置換されている。OR^hの特定の例には、下記の構造が含まれる。

20

【0115】

【化10】



30

式Iのある実施形態では、BはOR^hであり、但しR^hは、(1~6Cアルキル)-O-(1~6Cアルキル)、het Cyc⁴、または-(1~6Cアルキル)-(3~6Cシクロアルキル)である。

【0116】

式Iのある実施形態では、Bは、R^hが(1~6Cアルキル)-O-(1~6Cアルキル)、環酸素原子を有する5~6員複素環、または-CH₂(シクロプロピル)であるOR^hである。

【0117】

ある実施形態では、BはC(O)NRⁱR^jである。ある実施形態では、RⁱはHである。ある実施形態では、R^jは(1~6Cアルキル)、例えばメチルである。他の実施形態では、R^jは(1~6Cアルキル)O(1~6Cアルキル)、例えば(1~6Cアルキル)OMEである。他の実施形態では、R^jは(1~6Cアルキル)OH、例えば(1~6Cアルキル)OHである。Bに関する特定の値には、-C(O)NHMe、-C(O)NHC₂CH₂OME、および-C(O)NHC₂CH₂OHが含まれる。他の例には、-C(O)NMe₂が含まれる。

40

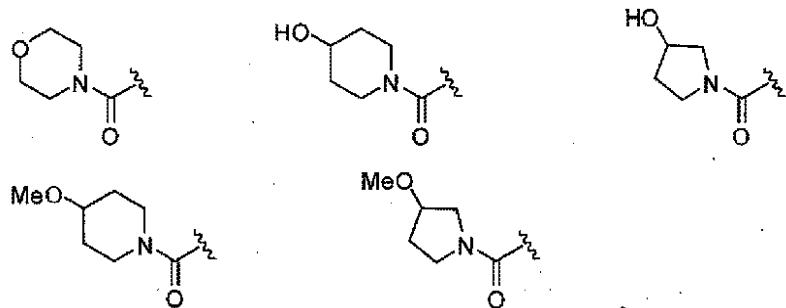
【0118】

ある実施形態では、BはC(O)-het Cyc³である。het Cyc³の例には、NおよびOから独立して選択された1~2個の原子を有する5~6員複素環が含まれる。Bの特定の例には、下記の構造が含まれる。

【0119】

50

【化11】

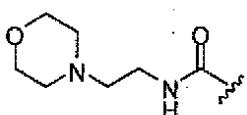


10

ある実施形態では、BはC(O)(1~6Cアルキル)hetCyc³である。ある実施形態では、BはC(O)NH(1~6Cアルキル)hetCyc³である。hetCyc³の例には、NおよびOから独立して選択された1~2個の原子を有する5~6員複素環が含まれる。ある実施形態では、hetCyc³は、OHおよびOMeで置換されている。Bに関する特定の値には、下記の構造が含まれる。

【0120】

【化12】



20

ある実施形態では、BはhetAr²である。hetAr²の例には、1~2個の窒素原子を有する5~6員ヘテロアリール環が含まれる。ある実施形態では、hetAr²は、メトキシなどの-O(1~6Cアルキル)で置換されている。Bに関する特定の値には、3-ピリジル、4-ピリジル、および4-メトキシピリジ-3-イルが含まれる。その例には、(1~6C)アルキル、例えばメチルで任意選択で置換されたピリジル基がさらに含まれる。特定の例には、4-メチルピリド-3-イルが含まれる。hetAr²によって表されるときのBの追加の例には、2-ピリミジルや5-ピリミジルなどのピリミジル基が含まれる。

【0121】

30

ある実施形態では、BはSR^kである。ある実施形態では、R^kは3~6員炭素環である。その他の実施形態では、R^kは-(1~6Cアルキル)O(1~6Cアルキル)、例えば(1~6Cアルキル)OCH₃である。Bの特定の値には、S-シクロヘキシルおよびS(CH₂CH₂)OCH₃が含まれる。

【0122】

ある実施形態では、BはAr¹である。ある実施形態では、Ar¹は、OH、O-(1~6Cアルキル)、C(O)₂(1~6Cアルキル)、または(1~6Cアルキル)NR' R"で置換されまたは置換されていないフェニルである。Bの特定の値には、フェニル、ヒドロキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-(メチルアミノ)フェニル、または4-(メトキシカルボニル)フェニルが含まれる。

40

【0123】

ある実施形態では、Bは-(1~6アルキル)NR'R"である。特定の値には、CH₂NHMeおよびCH₂NMe₂が含まれる。

【0124】

ある実施形態では、Bは-SO₂N(1~6アルキル)₂、例えばSO₂NMe₂である。

【0125】

ある実施形態では、Bは(1~3C)アルキルである。特定の値はエチルである。

【0126】

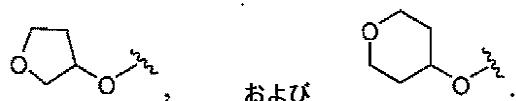
式Iのある実施形態では、Bは、OR^h、(1~3C)アルキル、hetAr²、およ

50

び het Cyc⁴ から選択される。ある実施形態では、Bは、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂(シクロプロピル)、エチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、4-メチルピリド-3-イル、2-ピリミジル、5-ピリミジル。

【0127】

【化13】



10

から選択される。

【0128】

式Iのある実施形態では、BはOR^hから選択される。

【0129】

ある実施形態では、R^hは、(1~6Cアルキル)-O-(1~6Cアルキル)、(1~6Cアルキル)-(3~6Cシクロアルキル)、-(1~6Cアルキル)OH、またはhet Cyc⁴である。

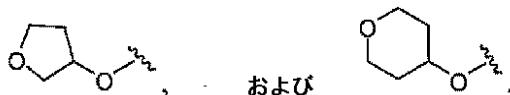
【0130】

式Iのある実施形態では、Bは、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂(シクロプロピル)、

20

【0131】

【化14】



から選択される。

【0132】

式Iのある実施形態では、Bは-OCH₂CH₂OCH₃である。

【0133】

式Iのある実施形態では、Bはhet Ar²である。

30

【0134】

ある実施形態では、Bはピリジル環またはピリミジル環である。

【0135】

式Iのある実施形態では、Bは、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、または2-ピリミジルから選択される。

【0136】

式Iのある実施形態では、Bは3-ピリジルである。

【0137】

式Iの化合物には、

Aが、-Z-(CH₂)_p-het Cyc^{2a}、-Z-het Cyc^{2b}、Z-R¹⁰、またはZ-R¹¹であり；

Zが、OまたはNHであり；

pが、0、1、または2であり；

het Cyc^{2a}が、NおよびOから独立に選択された1~2個の環ヘテロ原子を有する5または6員複素環であり、但しhet Cyc^{2a}は、1個または複数のR⁹基で任意選択で置換されており；

het Cyc^{2b}が、NおよびOから独立に選択された1~2個の環ヘテロ原子を有する7~12員スピロ環または架橋複素環であり、但しhet Cyc^{2b}は、1個または複数のR⁹基で置換されており；

R¹⁰が、1~6Cアルキルまたは(1~6Cアルキル)NR'R"であり；

40

50

R¹ が、 N R' R" で置換された (5 ~ 6 C) シクロアルキルであり；
 B が、 O R^h、 (1 ~ 3 C) アルキル、またはピリジルであり；
 R¹、 R^{1a}、 R²、および R³ が、独立して、 H または F であり；
 R³ が、 H、 F、 または het Ar³ であり；
 R⁵、 R⁶、 R⁷、および R⁸ が、独立して、 H または F であり；
 各 R⁹ が、独立して、ハロゲン、 C(O)O (1 ~ 6 C アルキル)、(1 ~ 6 C アルキル)、 OH、 および -O (1 ~ 6 C アルキル) から選択され；
 R^h が、 (1 ~ 6 C アルキル) - O - (1 ~ 6 C アルキル)、環酸素原子を有する 5 ~ 6 員複素環、またはシクロプロピルメチルであり；
 het Ar³ が、 N および O から独立して選択された 1 ~ 2 個の環へテロ原子を有する 10
 5 ~ 6 員ヘテロアリール環であり；
 R' および R" が、独立して、 H または (1 ~ 6 C) アルキルである
 化合物が含まれる。

【発明を実施するための形態】

【0138】

本明細書で使用する「ハロゲン」という用語には、 F、 Cl、 Br、 および I が含まれる。

【0139】

本明細書で使用する「C₁ ~ C₆ アルキル」という用語は、それぞれ 1 から 6 個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖状の 1 倍の炭化水素基を指す。その例には、限定するものではないが、メチル、エチル、1 - プロピル、2 - プロピル、1 - ピチル、2 - メチル - 1 - プロピル、2 - ピチル、2 - メチル - 2 - プロピル、2, 2 - ジメチルプロピル、1 - ペンチル、2 - ペンチル、3 - ペンチル、2 - メチル - 2 - ピチル、3 - メチル - 2 - ピチル、3 - メチル - 1 - ピチル、2 - メチル - 1 - ピチル、1 - ヘキシリル、2 - ヘキシリル、3 - ヘキシリル、2 - メチル - 2 - ペンチル、3 - メチル - 2 - ペンチル、4 - メチル - 2 - ペンチル、3 - メチル - 3 - ペンチル、2 - メチル - 3 - ペンチル、2, 3 - ジメチル - 2 - ピチル、および 3, 3 - ジメチル - 2 - ピチルが含まれる。

【0140】

「 - (1 ~ 6 C アルキル) - (3 ~ 6 C シクロアルキル) 」という用語は、1 から 6 個の炭素原子の飽和直鎖または分岐鎖状の 1 倍の炭化水素基を指し、但しこれらの水素原子の 1 つが、3 ~ 6 員シクロアルキル基で置換されているものである。

【0141】

本発明による化合物は、クラス 3 受容体チロシンキナーゼ阻害薬であることが分かり、血液癌（例えば、AMLなどの白血病）、乳癌、結腸癌、グリオーマ、線維症（肝線維症および肺線維症を含む）、および強皮症などの癌の治療に有用である。

【0142】

本発明によるある化合物は、1 つまたは複数の不斉中心を有していてもよく、したがって、ラセミ混合物などの異性体の混合物に、または鏡像異性的に純粋な形に、調製し単離できることができることが理解される。

【0143】

式 I の化合物またはその塩は、溶媒和物の形に単離することができ、したがって任意のそのような溶媒和物は、本発明の範囲内に含まれることがさらに理解される。

【0144】

式 I の化合物は、その医薬品として許容される塩を含む。さらに、式 I の化合物は、必ずしも医薬品として許容される塩ではなく、また、式 I の化合物を調製および / または精製するための、かつ / または式 I の化合物の鏡像異性体を分離するための、中間体として役立てることができるような化合物の、その他の塩も含む。

【0145】

別の態様によれば、本発明は、本明細書で定義された式 I の化合物またはその塩を調製する方法であって：

10

20

30

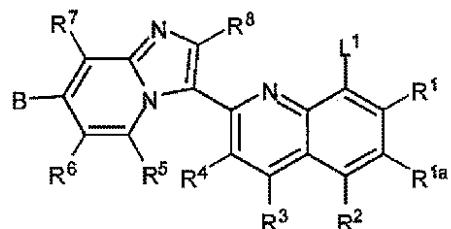
40

50

(a) Aが $-NH-(CH_2)_nhetCyc^{2\text{a}}$ 、 $-NH-(hetCyc^{2\text{b}})$ 、 $NHR^{1\text{0}}$ 、または $NHR^{1\text{1}}$ である式Iの化合物の場合には、式IIを有する対応する化合物

【0146】

【化15】



10

II

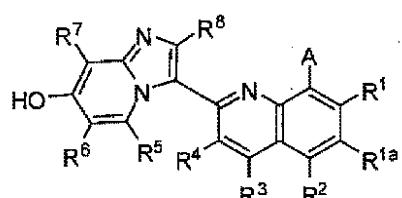
(式中、L¹は、脱離基または原子を表す)と、式 $NH_2(CH_2)_nhetCyc^{2\text{a}}$ 、 $H_2N-hetCyc^{2\text{b}}$ 、 $NH_2R^{1\text{0}}$ 、または $NH_2R^{1\text{1}}$ を有する化合物とを、パラジウム触媒およびリガンドを使用して塩基の存在下でカップリングするステップ; または

(b) Bが OR^h である式Iの化合物の場合には、式IIIを有する対応する化合物

【0147】

【化16】

20



III

と、式 R^h-L^2 の化合物(式中、L²は脱離基を表す)とを塩基の存在下で反応させるステップ; または

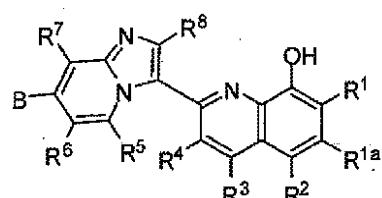
30

(c) Bが OR^h である式Iの化合物の場合には、式IIIを有する対応する化合物と、式 R^h-OH を有する化合物とを、カップリング剤の存在下で反応させるステップ; または

(d) Aが $-O-(CH_2)_nhetCyc^{2\text{a}}$ 、 $-O-hetCyc^{2\text{b}}$ 、 $OR^{1\text{0}}$ 、または $OR^{1\text{1}}$ である式Iの化合物の場合には、式IVを有する対応する化合物

【0148】

【化17】



40

IV

と、式 $HO-(CH_2)_nhetCyc^{2\text{a}}$ 、 $HO-hetCyc^{2\text{b}}$ 、 $HOR^{1\text{0}}$ 、または $HOR^{1\text{1}}$ を有する対応する化合物とを、カップリング剤およびトリフェニルホスフィンの存在下で適切な溶媒中で反応させるステップ; または

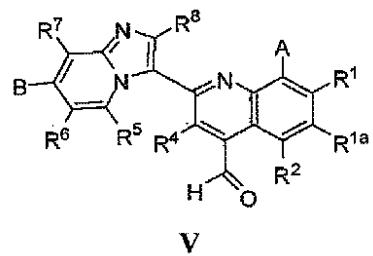
(e) Aが $-O-(CH_2)_nhetCyc^{2\text{a}}$ である式Iの化合物の場合には、式IVの化合物と、式 $MesO_2-O(CH_2)_nhetCyc^{2\text{a}}$ を有する化合物とを、塩基の存在下で反応させるステップ; または

50

(f) R^3 が hetAr³ であり、hetAr³ がオキサゾリルである式Iの化合物の場合には、式Vを有する化合物

【0149】

【化18】

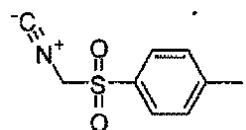


10

を、下式を有する化合物

【0150】

【化19】



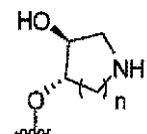
と、塩基の存在下で環化するステップ；または

20

(g) Aが下式であり、

【0151】

【化20】

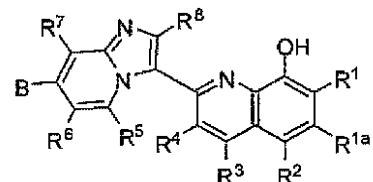


nが1または2である式Iの化合物の場合には、式IVを有する対応する化合物と、

【0152】

30

【化21】



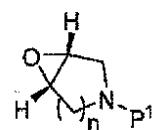
IV

下式を有する化合物

【0153】

40

【化22】

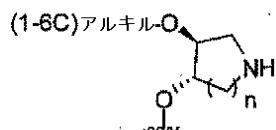


(式中、nは1または2でり、P¹はアミン保護基である)とを、塩基の存在下で反応させるステップ；または

(h) Aが下式であり、

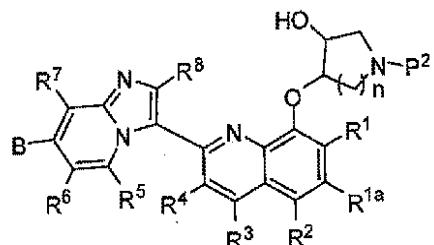
【0154】

【化23】



nが1または2である式Iの化合物の場合には、式VIIを有する対応する化合物
【0155】

【化24】

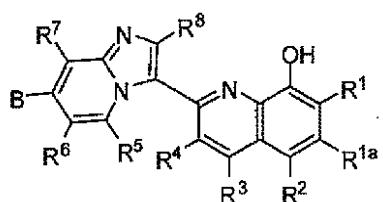


VII

(式中、nは1または2であり、P²はHまたはアミン保護基である)と、式(1~6C)アルキル-L³を有する化合物(式中、L³は脱離基または原子である)とを、塩基の存在下で反応させるステップ; または

(i) AがO-(1~6C)アルキル-NR'R"である式Iの化合物の場合には、式IVを有する化合物
【0156】

【化25】



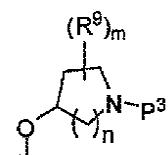
IV

と、式L⁴-(1~6C)アルキル-NR'R"を有する化合物(式中、L⁴は脱離基または原子である)とを、塩基の存在下で、かつ任意選択で相間移動触媒の存在下で反応させるステップ; または

(j) Aが下式であり、

【0157】

【化26】



nが1または2であり、P³が(1~6C)アルキルである式Iの化合物の場合には、式VIIIを有する対応する化合物
【0158】

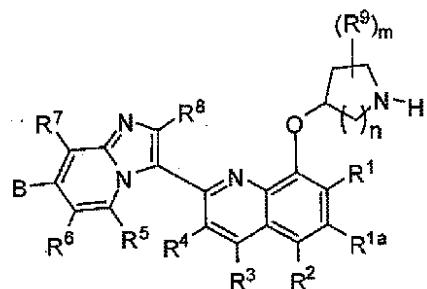
10

20

30

40

【化27】



10

と、式 $\text{HC(O)P}^{3\text{a}}$ を有する化合物（式中、 $\text{P}^{3\text{a}}$ は H または（1～6C）アルキルである）とを、還元剤の存在下で反応させるステップ；および

任意の（1個または複数の）保護基を除去し、任意選択で塩を形成するステップを含む方法を提供する。

【0159】

方法（a）を参照すると、脱離原子 L^1 は、例えば Br や I などのハロゲン原子であってもよい。あるいは L^1 は、ヒドロカルビルスルホニルオキシ基など、例えばトリフレート基、またはアリールスルホニルオキシ基もしくはアルキルスルホニルオキシ基、例えばメシレートまたはトシレート基などの、脱離基にすることができる。適切なパラジウム触媒には、Pd(0) および Pd(II) 触媒、例えば $\text{Pd}_2(\text{db})_3$ および Pd(OAc)_2 が含まれる。適切なリガンドには、rac-BINAP または DIAPHOS が含まれる。塩基は、例えばアルカリ金属炭酸塩またはアルコキシド、例えば炭酸セシウムやナトリウム t-ブトキシドなどであってもよい。従来の溶媒には、エーテル（例えば、テトラヒドロフランまたは p-ジオキサン）やトルエンなどの非プロトン性溶媒が含まれる。式（II）と $\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$ との化合物のカップリングは、0 から還流温度までの間の温度、より特別には還流温度で、都合良く実施することができる。

20

【0160】

方法（b）を参照すると、脱離原子 L^1 は、例えば、Br、Cl、または I などのハロゲン原子であってもよい。あるいは、 L^1 は、脱離基、例えば、メシレート基またはトシレート基などのアリールスルホニルオキシ基またはアルキルスルホニルオキシ基にすることができる。塩基は、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、または炭酸セシウムなどのアルカリ金属水素化物または炭酸塩であってもよい。都合のよい溶媒には、エーテル（例えば、テトラヒドロフランまたは p-ジオキサン）、DMF、またはアセトンなどの非プロトン性溶媒が含まれる。反応は、-78～100 に及ぶ温度で都合良く行うことができる。

30

【0161】

方法（c）を参照すると、カップリング試薬は、当業者に知られている任意の適切な（1種または複数の）試薬、例えば DEAD および PPPh₃ であってもよい。都合のよい溶媒には、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン）などの非プロトン性溶媒が含まれる。反応は、-78 から 100 に及ぶ温度で都合良く行うことができる。

40

【0162】

方法（d）を参照すると、カップリング試薬は、当業者に知られている任意の適切な（1種または複数の）試薬、例えば DEAD および PPPh₃ であってもよい。都合のよい溶媒には、エーテル（例えば、テトラヒドロフラン）などの非プロトン性溶媒が含まれる。反応は、-78 から 100 に及ぶ温度で都合良く行うことができる。

【0163】

方法（e）を参照すると、塩基は、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、または炭酸セシウムなどの、アルカリ金属水素化物または炭酸塩であってもよい。都合のよい溶媒には、エーテル（例えば、テトラヒドロフランまたは p-ジオキサン）、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、またはアセトンな

50

どの、非プロトン性溶媒が含まれる。反応は、周囲温度から 100 に及ぶ温度で都合良く行うことができる。

【0164】

方法 (f) を参照すると、塩基は例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、または炭酸セシウムなどの、アルカリ金属水素化物または炭酸塩であってもよい。都合のよい溶媒には、メタノールなどのアルコールが含まれる。反応は、周囲温度から 100 に及ぶ温度で都合良く行うことができる。

【0165】

方法 (g) を参照すると、塩基は例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、または炭酸セシウムなどの、アルカリ金属水素化物または炭酸塩であってもよい。都合のよい溶媒には、エーテル（例えば、テトラヒドロフランまたは p - ジオキサン）、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、またはアセトンなどの、非プロトン性溶媒が含まれる。反応は、周囲温度から 100 に及ぶ温度で都合良く行うことができる。10

【0166】

方法 (h) を参照すると、塩基は、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、または水素化リチウムなどのアルカリ金属ハロゲン化物であってもよい。都合のよい溶媒には、エーテル（例えば、テトラヒドロフランまたは p - ジオキサン）、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、またはアセトンなどの、非プロトン性溶媒が含まれる。脱離原子 L³ は、例えば、Br、Cl、または I などのハロゲン原子であってもよい。あるいは L³ は、脱離基、例えば、メシレートまたはトシレート基などのアリールスルホニルオキシ基またはアルキルスルホニルオキシ基にすることができる。20

【0167】

方法 (i) を参照すると、塩基は例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、または水酸化セシウムなどのアルカリ金属水酸化物であってもよい。都合のよい溶媒には、エーテル（例えば、テトラヒドロフランまたは p - ジオキサン）、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、またはアセトンなどの非プロトン性溶媒が含まれる。脱離原子 L⁴ は、例えば、Br、Cl、または I などのハロゲン原子であってもよい。あるいは L⁴ は、脱離基、例えば、メシレートまたはトシレート基などのアリールスルホニルオキシ基またはアルキルスルホニルオキシ基にすることができる。反応は、ヨウ化テトラブチルアンモニウムなどの相関移動触媒の存在下で、任意選択で行われる。反応は、周囲温度から 100 に及ぶ温度で都合良く行われる。30

【0168】

方法 (j) を参照すると、適切な還元剤には、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムやシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの、水素化ホウ素試薬が含まれる。

【0169】

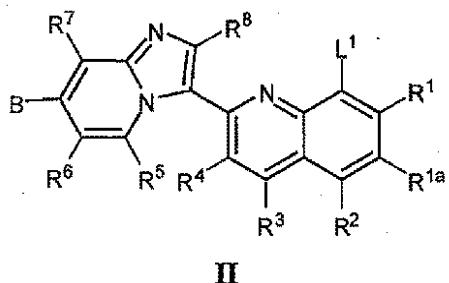
上述の方法に適したアミン保護基には、例えば、Greene & Wuts 編、「Protecting Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Sons, Inc. に記載されているような、任意の都合のよいアミン保護基が含まれる。アミン保護基の例には、t - ブトキシカルボニル (BOC) などのアシルおよびアルコキシカルボニル基が含まれる。40

【0170】

式 II の化合物

【0171】

【化28】

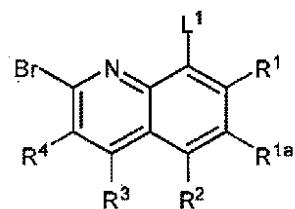


は、下式

10

【0172】

【化29】

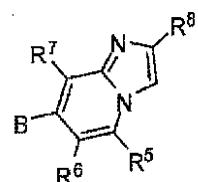


を有する、該当する2,8-ジブロモキノリンと、下式

【0173】

20

【化30】



を有する対応する化合物とを、適切な塩基の存在下、例えばアルカリ金属炭酸塩またはアルコキシ塩基（例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはナトリウムt-ブトキシド）を適切な溶媒（トルエンやジオキサンなど）に溶かした溶液の存在下、ほぼ周囲温度から還流温度に及ぶ温度で、パラジウム触媒（Pd(PPh₃)₄、Pd₂(dba)₃、またはPd(OAc)₂など）およびパラジウムリガンド（例えば、rac-BINA PまたはDIPHOS）を使用して反応させることによって、調製することができる。

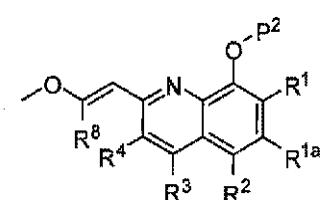
30

【0174】

式IVの化合物は、下式を有する化合物

【0175】

【化31】

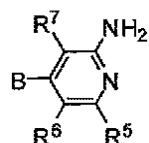


40

（式中、P²は、t-ブチルジメチルシリルなどのアルコール保護基を表す）
と、下式を有する化合物

【0176】

【化32】



とを、N-プロモスクシミドまたはN-クロロスクシニミドを適切な溶媒（THFなど）に溶かした溶液の存在下で反応させることによって、調製することができる。

【0177】

式(I1)、(I1I)、および(IV)の化合物は、新規であると考えられ、本発明の別の態様として提供される。 10

【0178】

試験化合物がPDGFR阻害薬として働く能力は、実施例Aに記載されるアッセイによって実証することができる。

【0179】

試験化合物がFLT3阻害薬として働く能力は、実施例Bに記載されるアッセイによって実証することができる。

【0180】

式Iの化合物は、クラス3および/または5受容体チロシンキナーゼによって媒介された疾患および障害を治療するのに有用である。特定の実施形態では、本発明の化合物は、クラス3受容体チロシンキナーゼ、例えばPDGFRおよびFLT3の、1種または複数の阻害薬である。例えば本発明の化合物は、線維症（肺、肝臓、および腎臓の線維症を含む）、強皮症、および悪性血液疾患を含む癌の治療に有用である。 20

【0181】

本明細書で使用される治療という用語には、既存状態の治療と同様に予防も含まれる。

【0182】

悪性血液疾患の例には、例えば、白血病、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、ホジキン病（ホジキンリンパ腫とも呼ばれる）、および骨髄腫、例えば急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、急性前骨髓球性白血病（APL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髓性白血病（CML）、慢性好中球性白血病（CNL）、急性未分化白血病（AUL）、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）、前リンパ球性白血病（PM-L）、若年性骨髓単球性白血病（JMML）、成人T細胞ALL、3血球系骨髓異形成を伴うAML（AML/TMDS）、混合系統白血病（MLL）、骨髓異形成症候群（MD-S）、骨髓増殖性障害（MPD）、および多発性骨髄腫（MM）が含まれる。 30

【0183】

本発明の化合物で治療することができる、PDGFR促進性または依存性癌の特定の例には、隆起性皮膚線維肉腫（DFSB）、慢性骨髓単球性白血病（CMML）、好酸球増加症候群（HES）、多形性膠芽腫（GBM）、および消化管間質腫瘍（GIST）が含まれる。

【0184】

FLT3阻害薬は、骨髄移植拒絶反応、移植後の固形臓器拒絶反応、強直性脊椎炎、関節炎、再生不良性貧血、ペーチェット病、グレーブス病、溶血性貧血、高IgE症候群、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、多発性硬化症（MS）、関節リウマチ、ヴェグナー肉芽腫、1型糖尿病、重症筋無力症、および乾癬などの、免疫関連障害の治療に役立てるこどもできる。 40

【0185】

本発明の特定の化合物は、Pim-1の阻害薬であり、したがって、血液癌などの癌など、Pim-1によって媒介された疾患および障害の治療に有用である。

【0186】

したがって本発明の別の態様は、クラス3および/またはクラス5受容体チロシンキナ

50

ーゼによって媒介された哺乳動物の疾患または病状を治療する方法であって、前記哺乳動物に、式Iの1種もしくは複数の化合物またはその医薬品として許容される塩もしくはプロドラッグを、前記障害を治療したるには予防するのに有効な量で投与するステップを含む方法を提供する。

【0187】

本発明の別の態様は、Pim-1によって媒介された哺乳動物の疾患または病状を治療する方法であって、前記哺乳動物に、式Iの1種もしくは複数の化合物またはその医薬品として許容される塩もしくはプロドラッグを、前記障害を治療したるには予防するのに有効な量で投与するステップを含む方法を提供する。

【0188】

「有効な量」という文言は、そのような治療を必要とする哺乳動物に投与する場合、(i) クラス3受容体チロシンキナーゼによって媒介された特定の疾患、状態、または障害を治療したるには予防するのに十分であり、(ii) 特定の疾患、状態、または障害の1つまたは複数の症状を弱め、改善し、またはなくすのに十分であり、または、(iii) 本明細書に記述される特定の疾患、状態、または障害の1つまたは複数の症状の発生を防止したるには遅らせるのに十分な、化合物の量を意味する。

【0189】

そのような量に該当することになる式Iの化合物の量は、特定の化合物、疾患状態およびその重症度、治療を必要とする哺乳動物の個体情報(例えば、体重)などの要因に応じて様々になるが、それにも関わらず、当業者によって通常通りに決定することができる。

【0190】

本明細書で使用される「哺乳動物」という用語は、本明細書に記述される疾患有したるにはそのような疾患を発症する危険性がある温血動物を指し、モルモット、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ハムスター、およびヒトを含めた靈長類を含むが、これらに限定するものではない。

【0191】

本発明の化合物は、1種または複数の追加の薬物、例えば抗炎症性化合物、抗線維性化合物、または同じかもしくは異なる動作メカニズムによって働く化学療法薬と組み合わせて、使用することができる。

【0192】

本発明の化合物は、任意の都合のよい経路によって、例えば胃腸管(例えば直腸から、または経口的に)、鼻、肺、筋肉組織、もしくは血管構造に、または経皮的にもしくは皮膚から投与してもよい。化合物は、任意の都合のよい投与形態で、例えば錠剤、粉末、カプセル、溶液、分散液、懸濁液、シロップ、スプレー、坐薬、ゲル、エマルジョン、パッチなどで、投与してもよい。そのような組成物は、医薬品調製物で従来通りの成分を、例えば希釈剤、担体、pH調節剤、甘味料、增量剤、およびその他の活性剤を、含有してもよい。非経口投与が望まれる場合、組成物は、滅菌され、注射または輸液に適した溶液または懸濁液形態をとることになる。そのような組成物は、本発明の別の態様を形成する。

【0193】

別の態様によれば、本発明は、上記にて定義された、式Iの化合物またはその医薬品として許容される塩を含む、医薬品組成物を提供する。一実施形態では、医薬品組成物は、式Iの化合物を、医薬品として許容される希釈剤または担体と共に含む。

【0194】

別の態様によれば、本発明は、クラス3受容体チロシンキナーゼ媒介性状態の治療など、治療に使用される式Iの化合物またはその医薬品として許容される塩を提供する。

【0195】

ある実施形態では、本発明は、癌の治療に使用するための、式Iの化合物またはその医薬品として許容される塩を提供する。

【0196】

ある実施形態では、本発明は、線維症の治療に使用するための、式Iの化合物またはそ

10

20

30

40

50

の医薬品として許容される塩を提供する。

【0197】

ある実施形態では、本発明は、強皮症の治療に使用するための、式Iの化合物またはその医薬品として許容される塩を提供する。

【0198】

別の態様によれば、本発明は、Pim-1媒介性状態の治療など、治療に使用するための式Iの化合物またはその医薬品として許容される塩を提供する。

【0199】

他の態様によれば、本発明は、クラス3受容体チロシンキナーゼ媒介性状態を治療する薬剤の製造での、式Iの化合物またはその医薬品として許容される塩の使用を提供する。

10

【0200】

他の態様によれば、本発明は、Pim-媒介性状態を治療する薬剤の製造での、式Iの化合物またはその医薬品として許容される塩の使用を提供する。

【0201】

以下の実施例は、本発明を例示する。以下に記述される実施例では、他に指示しない限り、全ての温度は摂氏温度を単位として示される。試薬は、Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI、またはMaybridgeなどの商業上の供給業者から購入し、他に指示しない限りさらなる精製を行わずに使用した。テトラヒドロフラン(THF)、ジクロロメタン(DCM、塩化メチレン)、トルエン、およびジオキサンを、Aldrichからシュアシールボトルで購入し、受け取ったそのまままで使用した。

20

【0202】

以下に示す反応は、一般に、窒素またはアルゴンの正圧下で、または乾燥管を用いて(他に指示しない限り)、無水溶媒中で行い、反応フラスコには、典型的にはゴム隔壁を嵌めて、注射器を介して基質および試薬の導入を行った。ガラス器具を炉で乾燥し、かつ/または熱で乾燥した。

【0203】

¹H NMRスペクトルは、参照標準としてテトラメチルシラン(0.00 ppm)または残留溶媒(CDCl₃: 7.25 ppm; CD₃OD: 3.31 ppm; D₂O: 4.79 ppm; d₆-DMSO: 2.50 ppm)を使用して、CDCl₃、CD₃OD、D₂O、またはd₆-DMSO溶液(単位: ppmで報告された)として得た。ピーク多重度が報告される場合、下記の略語を使用する: s(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、m(多重線)、br(ブロード)、dd(二重の二重線)、dt(二重の三重線)。結合定数は、与えられた場合にはヘルツ(Hz)を単位として報告する。

30

【実施例】

【0204】

(実施例A)

細胞PDGFRアッセイ

本発明の化合物が、PDGF誘発性PDGFRリン酸化を阻害する能力を、マウスNIH3T3細胞を使用することによって評価した。

40

【0205】

10%ウシ胎児血清が補われたD MEM中の、25000個の細胞を、黒色96ウェル培養プレートの各ウェルに添加した。プレートを、37 / 5%CO₂インキュベータ内で、6~8時間インキュベートした。次いでプレートを洗浄し、無血清D MEMと共にインキュベートし、細胞を、16~20時間、37 / 5%CO₂インキュベータに戻した。

【0206】

化合物試験溶液を、最終濃度0.5%DMSOで添加し、細胞を、37 / 5%CO₂インキュベータ内で1時間インキュベートした。次いでPDGF-BBリガンドを添加し(75ng/mL)、15分間インキュベートした。細胞をPBSで洗浄し、3.7%の

50

ホルムアルデヒドを PBS に溶かした溶液に 10 分間固定した。この後、PBS / 0.2 % トリトン X - 100 で洗浄し、100 % MeOH 中で 10 分間透過処理した。細胞を、Odyssey 阻断緩衝液 (LI-COR Biosciences) 中で 1 時間阻断した。リン酸化 PDGFR および全 PDGFR の抗体を細胞に添加し、3 時間インキュベートした。PBS / 0.2 % トリトン X - 100 で洗浄後、細胞を、蛍光標識された 2 次抗体 (ヤギ抗ウサギ IgG - IRDye 800、およびヤギ抗マウス IgG - Alexa Fluor 680) と共に、さらに 1 時間インキュベートした。次いで細胞を PBS で洗浄し、Odyssey 赤外線撮像システム (LI-COR Biosciences) を使用して、両波長で蛍光に関して分析した。リン酸化 PDGFR シグナルを、全 PDGFR シグナルに対して正規化した。本発明の化合物は、このアッセイにおいて、10 μ M 未満の IC₅₀ 値を有していた。

【0207】

(実施例 B)

細胞 FLT3 アッセイ

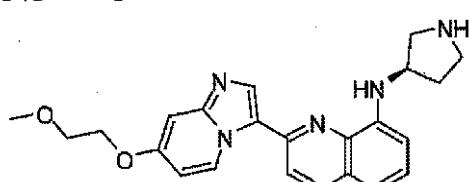
ヒト RS4;11 細胞での FLT3 リガンド (FL) 誘発性リン酸化 FLT3 の阻害を、下記の通り測定した。細胞を、RPMI / 10 % FCS 中に 100 万細胞 / ウェルの濃度で 96 ウェル V 底プレートに蒔いた。希釈化合物を、1 時間、最終濃度 0.5 % DMSO で添加した。FL は、50 ng / ml の最終濃度で添加した。15 分インキュベートした後、細胞を遠心分離によってペレット化し、溶解緩衝液中に再懸濁した。ホスホ - FLT3 を、標準の ELISA 手順によって検出した (R&D Systems; DYC368)。簡単にいうと、氷上で 20 分後、溶解産物を、全 FLT3 の捕捉抗体で被覆された 96 ウェルプレートに添加した。ホスホ - FLT3 は、HRP に結合されたホスホチロシンの抗体を添加することによって、検出した。基質および停止液を添加した後、シグナルを A450 で読み取った。本発明の化合物は、このアッセイにおいて、10 μ M 未満の IC₅₀ 値を有していた。

【0208】

(実施例 1)

【0209】

【化 33】



(R)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-(ピロリジン-3-イル)キノリン-8-アミン

ステップ 1A : 2-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジンの調製 : 2-クロロ-4-ニトロピリジン (43.6 g, 275.0 mmol) と、2-メトキシエタノール (325.6 ml, 425 mmol)との混合物を、0まで冷却した。カリウム 2-メチルプロパン-2-オレート (35.73 g, 302.5 mmol) を添加し、得られた混合物を、周囲温度まで温めながら 2 時間にわたり攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、その後、水 500 ml で希釈した。得られた混合物を、ジクロロメタン 250 ml で 2 回抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮することにより、所望の化合物が金色の油として生成された (50.2 g、収率 97%)。MS APC I (+) m/z 188 および 189.9 (各同位体の M + 1) 検出。

【0210】

ステップ 1B : 4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-アミンの調製 : 室素の定常流を、2-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン (50.17 g, 267.4 mmol)、Pd₂dba₃ (4.897 g, 5.348 mmol)、XPHOS (5.099 g, 10.70 mmol)、およびテトラヒドロフラン (445.7 ml) の混

10

20

30

40

50

合物に、10分間通した。得られた脱気混合物に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(561.5m1、561.5mmol)を添加した。添加後、得られた混合物を、60℃に18時間加熱した。反応を周囲温度まで冷却し、1N塩酸(200mL)で希釈した。得られた溶液を、メチル-t-ブチルエーテル500m1で、2回洗浄した。水層のpHは、6N NaOHにより11と見なされ、ジクロロメタンで抽出した(3×500m1)。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮することにより、標題の化合物が得られた(35g、収率78%)。MS APCI (+) m/z 169 (M+1) 検出。

【0211】

ステップ1C: 7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの調製
: 4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-アミン(20.0g、119mmol)、2-クロロアセタルデヒド(32.2m1、250mmol)、およびテトラヒドロフラン(100m1)の混合物を、封止管内で、75℃に3日間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル中に溶解した。得られた溶液を、重炭酸ナトリウムで2回洗浄した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮することにより、標題の化合物が得られた(23.5g、定量的収率)。MS APCI (+) m/z 193 (M+1) 検出。

【0212】

ステップ2A: N-(2-プロモフェニル)シンナムアミドの調製: 2-プロモベンゼンアミド(200.0g、1163mmol)、ピリジン(188.1m1、2325mmol)、および乾燥ジクロロメタン(1000m1)の0℃の混合物に、塩化シンナモイル(193.7g、1163mmol)をゆっくり添加した。得られた混合物を、一晩、周囲温度まで温めながら攪拌した。得られた混合物を、重炭酸ナトリウム(1000m1)、10%重硫酸ナトリウム(1000m1)、重炭酸ナトリウム(1000m1)、およびブライン(1000m1)で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮することにより、標題の化合物が固体として得られた(172.3g、収率98%)。MS ESI (+) m/z 224 および 226 (各同位体のM+1) 検出。

【0213】

ステップ2B: 8-プロモキノリン-2(1H)-オンの調製: N-(2-プロモフェニル)シンナムアミド(172.3g、570.3mmol)、塩化アルミニウム(456g、342mmol)、およびクロロベンゼン(1000m1)の混合物を、100℃で7時間攪拌させた後、一晩、周囲温度に冷却した。得られた混合物を2kgの氷に注ぎ、1時間にわたって室温まで温めた。得られた混合物を、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた固体を、1000m1のヘキサンで摩碎した。固体を真空乾燥することにより、標題の化合物が得られた(83g、収率65%)。MS ESI (+) m/z 224 および 226 (各同位体のM+1) 検出。

【0214】

ステップ2C: 2,8-ジプロモキノリンの調製: 8-プロモキノリン-2(1H)-オン(5g、22mmol)および三臭化リン(13g、45mmol)の混合物を、140℃に3時間加熱した。得られた混合物を、氷100gおよび水100m1に注いだ。混合物を1時間攪拌し、得られた固体を濾過することにより、標題の化合物が得られた(5.1g、収率80%)。MS APCI (+) 286, 288, および 290 (各同位体の混合物のM+1) 検出。

【0215】

ステップ2D: 8-プロモ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンの調製: 2,8-ジプロモキノリン(22.4g、78.0mmol)、7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(15.0g、78.0mmol)、Pd(PPh₃)₄(4.51g、3.90mmol)、K₂CO₃(21.6g、156mmol)、およびPd(OAc)₂(0.876g 50

、3.90 mmol)、ジオキサン(312mL)、および水(3mL)の混合物を、100℃に18時間加熱した。得られた混合物をジクロロメタン(500mL)で希釈し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた油に、酢酸エチル(100mL)およびメチルt-ブチルエーテル(100mL)を添加した。得られた混合物を一晩攪拌した。濾過を行って、得られた固体分を収集することにより、標題の化合物が得られた(22.2g、収率72%)。MS ESI (+) m/z 398および400(各同位体のM+1)検出。

【0216】

ステップ2E：(S)-t-ブチル3-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシレートの調製：アルゴンの流れを、8-ブロモ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン(0.100g、0.2511mmol)、(R)-t-ブチル3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート(0.05537mL、0.3264mmol)、Cs₂CO₃(0.1145g、0.3515mmol)、Pd(OAc)₂(0.01127g、0.05022mmol)、およびrac-BINAP(0.01564g、0.02511mmol)をトルエン(1mL)に混合した混合物に、15分間通した。混合物を、100℃に18時間加熱した。次いで混合物を、そのまま周囲温度まで冷却し、ジクロロメタンを添加した。30分間攪拌した後、得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮することにより、標題の化合物が油として得られた。MS APCI (+) m/z 504.1(M+1)検出。

【0217】

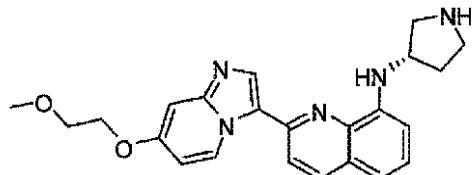
ステップF：(R)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-(ピロリジン-3-イル)キノリン-8-アミンの調製：(S)-t-ブチル3-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.127g、0.252mmol)をジクロロメタン(2mL)に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸(0.398mL、5.04mmol)を添加した。得られた混合物を、周囲温度で2時間攪拌した。ジクロロメタン反応混合物を、減圧下で濃縮し、次いでジクロロメタンで希釈した。得られた溶液を、飽和重炭酸ナトリウムで2回洗浄し、ブライン溶液で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(40:1 CH₂Cl₂/MeOHから20:1 CH₂Cl₂/MeOHから10:1 CH₂Cl₂/MeOH)を介した精製によって、標題の化合物が生成された(53mg、収率52%)。MS APCI (+) m/z 404.3(M+1)検出。

【0218】

(実施例2)

【0219】

【化34】



(S)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-(ピロリジン-3-イル)キノリン-8-アミン

(R)-t-ブチル3-アミノピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに(S)-t-ブチル3-アミノピロリジン-1-カルボキシレートを使用して、実施例1の手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 404.3(M+1)検出。

【0220】

10

20

30

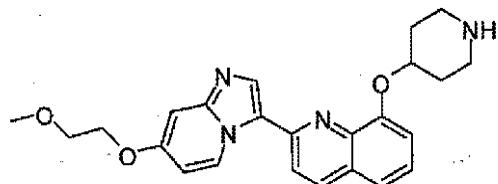
40

50

(実施例 3)

【0221】

【化35】



2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 10
8 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) キノリン

ステップA : 8 - (t - プチルジメチルシリルオキシ) キノリン - 2 - カルバルデヒド : 8 - ヒドロキシキノリン - 2 - カルバルデヒド (5 . 0 0 g, 2 8 . 9 m m o l) およびイミダゾール (4 . 3 2 g, 6 3 . 5 m m o l) を、乾燥 N₂ の雰囲気中で、ジクロロメタン (5 0 m L) 中に溶解した。次いで反応混合物を 0 まで冷却し、t - プチルクロロジメチルシラン (4 . 9 4 g, 3 1 . 8 m m o l) を添加した。反応を、周囲温度で一晩攪拌し、次いでジクロロメタンと水との間で分配した。有機層を、水および水性飽和 Na H C O₃ で洗浄し、N a₂ S O₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (2 : 1 ヘキサン / ジクロロメタン、その後、1 : 1 ヘキサン / ジクロロメタン) を介した精製によって、所望の生成物 6 . 5 0 g, 7 8 % が油として得られた。 20

【0222】

ステップB : (E) - 8 - (t - プチルジメチルシリルオキシ) - 2 - (2 - メトキシビニル) キノリン : メトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロライド (3 . 9 4 g, 1 1 . 5 m m o l) を、無水 T H F (2 5 m L) 中に、乾燥 N₂ の雰囲気中で懸濁した。0 まで冷却した後、カリウム t - ブトキシド (1 . 4 1 g, 1 2 . 5 m m o l) を添加した。溶液を 0 で 5 分間攪拌し、次いで周囲温度に温めた。1 5 分後、8 - (t - プチルジメチルシリルオキシ) キノリン - 2 - カルバルデヒド (3 . 0 0 g, 1 0 . 4 m m o l) を添加した。反応を、一晩周囲温度で攪拌し、次いで真空中で濃縮した。ジエチルエーテル (2 0 0 m L) を添加し、混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで濾過した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄し、濾液を収集し、真空中で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル (5 0 m L) 中に溶解し、そこにヘキサン (5 0 m L) を添加した。混合物を 1 時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を真空中で濃縮することにより、所望の生成物 3 . 1 2 g, 9 5 % が、シス - トランス異性体の混合物として得られた。 30

【0223】

ステップC : 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - オール : (E) - 8 - (t - プチルジメチルシリルオキシ) - 2 - (2 - メトキシビニル) キノリン (1 . 9 0 g, 6 . 0 2 m m o l) を、T H F (2 0 m L) および水 (3 m L) の溶液中に溶解した。N - プロモスクシンイミド (1 . 1 3 , 6 . 3 2 m m o l) を反応混合物に添加した。反応が終了したと判断された後 (M S によってモニタする)、4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - アミン (1 . 0 1 g, 6 . 0 2 m m o l) を添加した。次いで反応を、5 時間加熱還流し、次いで周囲温度に冷却した。反応混合物に、1 . 0 M のフッ化テトラブチルアンモニウムを T H F に溶かした溶液 1 0 m l を添加した。反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで水で希釈した。混合物を、1 : 4 の酢酸イソプロピル : ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を乾燥し (硫酸ナトリウム) 、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1 0 0 % E t O A c から 1 0 % M e O H (w / 6 % N H₄ O H) / E t O A c の勾配で溶出することにより、所望の生成物 7 0 0 m g が赤色固体として得られた。 40

【0224】

ステップD: t - ブチル4 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)キノリン - 8 - イルオキシ)ピペリジン - 1 - カルボキシレート: 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)キノリン - 8 - オール(0.030g, 0.0895mmol)、t - ブチル4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート(0.0198g, 0.0984mmol)、トリフェニルホスフィン(0.0352g, 0.134mmol)、およびアゾジカルボン酸ジエチル(0.0211mL, 0.134mmol)を、無水THF(1mL)中で合わせた。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いでEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタンに次いで40:1のジクロロメタン/MeOH)を介して精製し、それによって所望の生成物29.0mgが褐色残留物として得られた。
10

【0225】

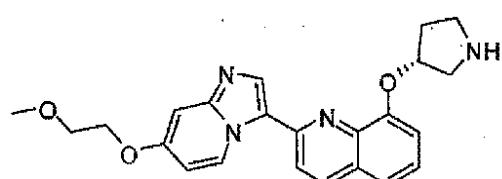
ステップE: 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ)キノリン: トリフルオロ酢酸(0.0862mL, 1.12mmol)を、t - ブチル4 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)キノリン - 8 - イルオキシ)ピペリジン - 1 - カルボキシレート(0.029g, 0.0559mmol)をジクロロメタン(0.50mL)に溶かした溶液に添加した。周囲温度で一晩攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンおよび飽和NaHCO₃の間で分配した。有機層を飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(40:1のジクロロメタン/MeOH、次いで5:1のジクロロメタン/MeOH、次いで2:1のジクロロメタン/MeOH)を介して精製することにより、所望の化合物10.0mgが得られた。MS APCI (+) m/z 419.2 (M + 1) 検出。
20

【0226】

(実施例4)

【0227】

【化36】



30

(R) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ)キノリン

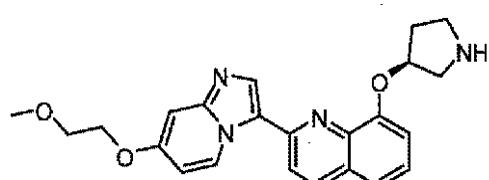
t - ブチル4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに(S) - t - ブチル3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレートを使用して、実施例3の手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 405.2 (M + 1) 検出。
40

【0228】

(実施例5)

【0229】

【化37】



50

(S)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-8-(ピロリジン-3-イルオキシ)キノリン

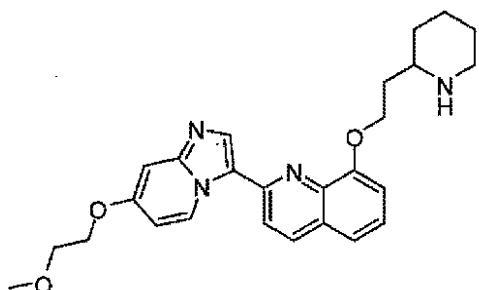
t-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートの代わりに(R)-t-ブチル3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレートを使用して、実施例3の手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 405.2 (M+1) 検出。

【0230】

(実施例6)

【0231】

【化38】



10

2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-8-(2-(ピペリジン-2-イル)エトキシ)キノリン

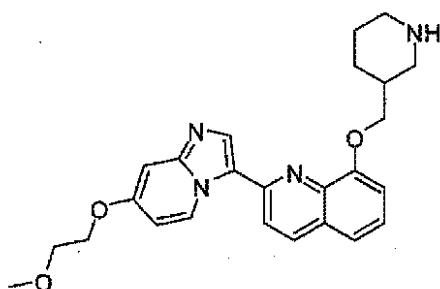
適切なアミン保護2-(ピペリジン-2-イル)エタノールを使用して、実施例3の手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 447.3 (M+1) 検出。

【0232】

(実施例7)

【0233】

【化39】



20

2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-8-(ピペリジン-3-イルメトキシ)キノリン

適切なアミン保護ピペリジン-3-イルメタノールを使用して、実施例3の手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 433.3 (M+1) 検出。

【0234】

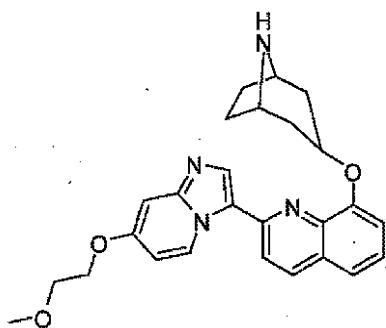
(実施例8)

【0235】

30

40

【化40】



10

8 - (8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン

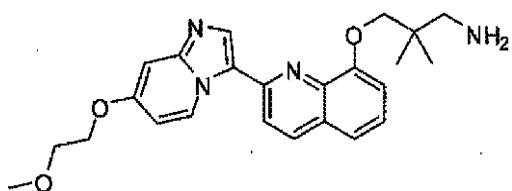
アミン保護 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - オールを使用して、実施例 3 の手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 445.2 (M+1) 検出。

【0236】

(実施例9)

【0237】

【化41】



20

3 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) - 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 - アミン

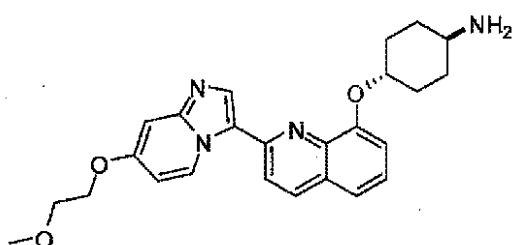
適切なアミン保護 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 - オールを使用して、実施例 3 の手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 421.2 (M+1) 検出。

【0238】

(実施例10)

【0239】

【化42】



40

(1 R , 4 R) - 4 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) シクロヘキサンアミン

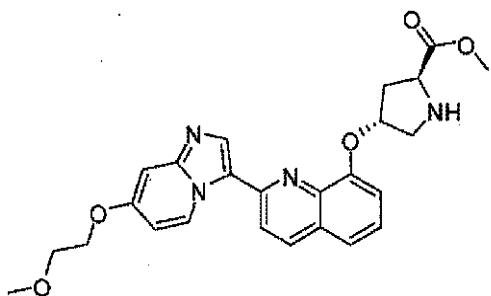
適切なアミン保護 (1 R , 4 R) - 4 - アミノシクロヘキサンノールを使用して、実施例 3 の手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 433.1 (M+1) 検出。

【0240】

(実施例11)

【0241】

【化43】



(2S,4R)-メチル4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピロリジン-2-カルボキシレート 10

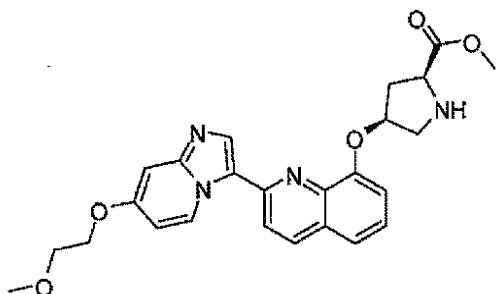
適切なアミン保護(2S,4R)-メチル4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレートを使用して、実施例3の手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 463.2 (M+1) 検出。

【0242】

(実施例12)

【0243】

【化44】



(2S,4S)-メチル4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピロリジン-2-カルボキシレート 30

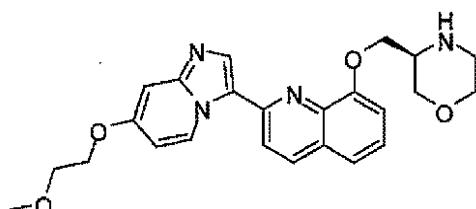
適切なアミン保護(2S,4S)-メチル4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレートを使用して、実施例3の手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 463.2 (M+1) 検出。

【0244】

(実施例13)

【0245】

【化45】



(S)-3-((2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)メチル)モルホリン

適切なアミン保護(R)-モルホリン-3-イルメタノールを使用して、実施例3の手順に従い調製した。MS ESI (+) m/z 435.2 (M+1) 検出。

【0246】

(実施例14)

10

20

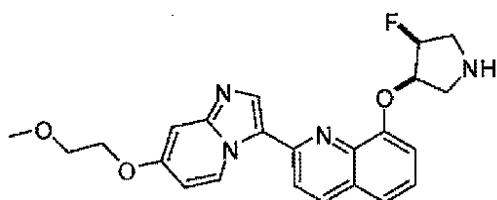
30

40

50

【0247】

【化46】



8 - ((シス) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン塩酸塩 10

ステップA：ベンジル6 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレートの調製：ベンジル2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキシレート (11. 0 g, 54. 1 mmol, Aldrich から市販されている) および3 - クロロベンゾペルオキソ酸 (17. 3 g, 70. 4 mmol) を、クロロホルム 150 mL に添加し、46 に 20 時間加熱した。混合物を冷却し、ジクロロメタンを添加し、反応を、NaHCO₃ および Na₂S₂CO₃ の飽和溶液で洗浄した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、所望の化合物 10. 5 g (単離収率 88 %) が油として得られ、これを次のステップで直接使用した。

【0248】

ステップB：(トランス) - ベンジル3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレートの調製：ベンジル6 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボキシレート (10. 5 g, 47. 9 mmol) およびピリジン - フッ化水素 (14. 2 g, 144. 0 mmol) を、ジクロロメタンが入っているテフロン (登録商標) のボトルに加え、一晩激しく攪拌した。20 時間後、NaHCO₃ の過剰な飽和溶液で、数分間かけて反応をゆっくりと慎重に停止させ、1 時間攪拌したままにし、次いで有機層を単離し、NaHCO₃ およびブライン溶液で洗浄した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させることにより、油が得られた。この粗製の油を、酢酸エチル - ヘキサンを使用してシリカゲルで精製することにより、所望の生成物 2. 0 g (単離収率 17 %) が油として生成された。 20

【0249】

ステップC：(トランス) - ベンジル3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニルオキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレートの調製：(トランス) - ベンジル3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート (2. 0 g, 8. 36 mmol) を、ジクロロメタンに添加し、0 まで冷却した。塩化メタンスルホニル (1. 30 mL, 16. 7 mmol) およびトリエチルアミン (2. 3 mL, 16. 7 mmol) を逐次添加し、反応を、激しく攪拌しながら一晩、周囲温度まで温めた。翌日、追加のジクロロメタンを添加し、反応混合物を、NaHCO₃ の飽和溶液で洗浄した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。粗製の油を、酢酸エチル - ヘキサンを使用してシリカゲルで精製することにより、所望の生成物 2. 0 g (単離収率 70 %) が油として生成された。 30

【0250】

ステップD：(シス) - ベンジル3 - フルオロ - 4 - (2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレートの調製：2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - オール (1. 75 g, 5. 22 mmol) 、(トランス) - ベンジル3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニルオキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1. 99 g, 6. 3 mmol) 、および炭酸セシウム (3. 40 g, 10. 4 mmol) を、ジメチルアセトアミドが入っている封止管に加え、攪拌しながら一晩、100 に加熱した。ジメチルアセトアミドを、真空濃縮および加熱下で除去し、クロロホルムを添加し、この有機相を水で穏やかに洗浄した。合わせた有機層を Mg 40

g SO_4 上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。粗製材料を、水酸化アンモニウムをメタノールおよびジクロロメタンに溶かした 6 % 溶液を使用してシリカゲルで精製することにより、カラム精製によってさらに分離することのできない 3 つの主な生成物（出発時のキノリンフェノール、生成物、および未知の副生成物）が得られた。MS APCI (+) m/z 557.3 ($M + 1$) 検出。この粗製材料を、脱保護ステップで直接用いた。

【0251】

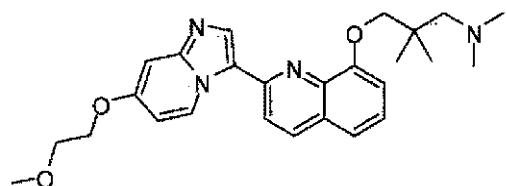
ステップ E : 8 - ((シス) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン塩酸塩の調製：粗製の (シス) - ベンジル 3 - フルオロ - 4 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.0 g, 2.0 mmol) およびパラジウム担持炭素 (1 g、モルベースで 50 %) を、エタノールおよび 1 % HCl (v/v) の混合物に添加し、激しく攪拌しながらバルーン内の水素下に置いた。18 時間後、粗製混合物をセライトに通し、エタノールで数回濯ぎ、収集された濾液を蒸発させた。粗製材料を、水酸化アンモニウムをメタノールおよびジクロロメタンに溶かした 6 % 溶液を使用してシリカゲルで精製することにより、遊離塩基生成物が得られ、これをジクロロメタンに溶かした HCl に曝し、引き続きジエチルエーテル中に沈殿させることによって、非常に純粋な生成物 150 mg (単離収率 16 %) が得られた。MS APCI (+) m/z 423.3 ($M + 1$) 検出。

【0252】

(実施例 15)

【0253】

【化 47】



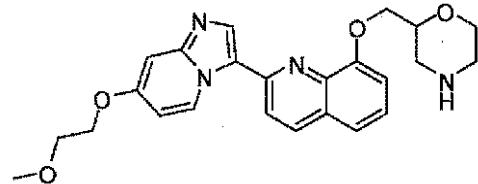
3 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) - N, N, 2, 2 - テトラメチルプロパン - 1 - アミン t - プチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (50 mg, 0.15 mmol) の代わりに 3 (ジメチルアミノ) - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オールを用いて、実施例 3 に従い調製した。MS ESI (+) m/z 449.2 ($M + 1$) 検出。

【0254】

(実施例 16)

【0255】

【化 48】



2 - ((2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) メチル) モルホリン

2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - オール [実施例 3、ステップ C で調製された； 50 mg, 0.15 mmol] を無水 DMA (2 mL) に溶かした溶液に、炭酸セシウム (150 mg, 0.45 mm

10

20

30

40

50

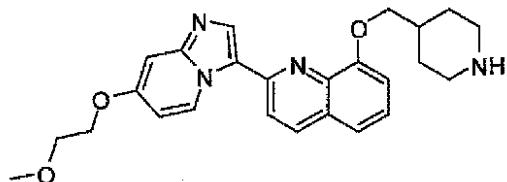
o 1) を添加し、その後、 t - ブチル 2 - ((メチルスルホニルオキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (130 mg, 0.45 mmol) を添加した。不均質混合物を 100 °C で 16 時間攪拌し、そのまま冷ました。混合物を水 (20 mL) で処理し、 EtOAc で抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、次いで Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、勾配溶離 (CH₂Cl₂ から 1% MeOH / CH₂Cl₂) を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製することにより、 t - ブチル 2 - ((2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレートがゴムとして得られた。これを CH₂Cl₂ (4 mL) に溶解し、 TFA (1 mL) で処理した。周囲温度で 2 時間攪拌した後、混合物を濃縮した。残留物をエーテルで摩碎し、濾過し、真空乾燥することにより、所望の生成物 29.1 mg (76 %) がそのジ - TFA 塩として、粉末として得られた。 MS ESI (+) m/z 435.3 (M + 1) 検出。

【 0256 】

(実施例 17)

【 0257 】

【 化 49 】



10

20

2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) キノリン

t - ブチル 2 - ((メチルスルホニルオキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレートの代わりに t - ブチル 4 - ((メチルスルホニルオキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを使用して、実施例 16 の手順に従い調製した。 MS ESI (+) m/z 433.1 (M + 1) 検出。

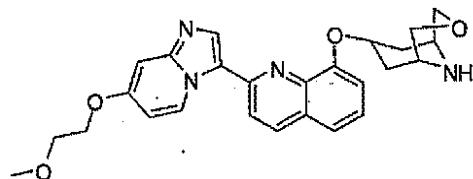
【 0258 】

30

(実施例 18)

【 0259 】

【 化 50 】



7 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) - 3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン

40

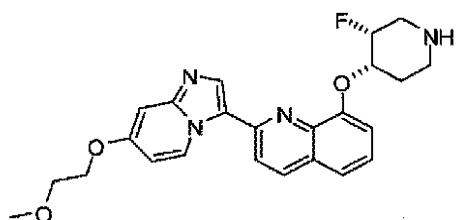
t - ブチル 2 - ((メチルスルホニルオキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレートの代わりに t - ブチル 7 - (メトキシスルホニルオキシ) - 3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - カルボキシレートを使用して、実施例 16 の手順に従い調製した。 MS APCI (+) m/z 461.2 (M + 1) 検出。

【 0260 】

(実施例 19)

【 0261 】

【化51】



8 - ((シス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン

10

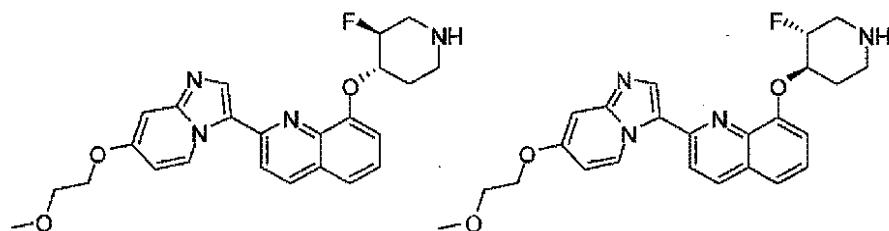
t - ブチル 2 - ((メチルスルホニルオキシ)メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレートの代わりに (トランス) - t - ブチル 3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを使用して、実施例 16 の手順に従い調製した。M S E S I (+) m/z 437.2 (M + 1) 検出。

【0262】

(実施例 20)

【0263】

【化52】



8 - ((3S,4S) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンおよび 8 - ((3R,4R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン

ステップ A : t - ブチル 4 - (トリメチルシリルオキシ) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレートの調製 : t - ブチル 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート (52.6 g, 264 mmol) を無水 DMF (140 mL) に溶かした溶液に、T M S C l (40.2 mL, 317 mmol) を添加し、次いでトリエチルアミン (88.3 mL, 634 mmol) を添加した。得られた不均質混合物を 80 °C に温め、16 時間攪拌した。冷ました混合物をヘキサン (500 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (3 × 300 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄し、次いで Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、所望の生成物 68 g (95%) が油として得られた。

30

【0264】

ステップ B : t - ブチル 3 - フルオロ - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製 : 周囲温度で、t - ブチル 4 - (トリメチルシリルオキシ) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (64.4 g, 237 mmol) を無水 ACN (1.5 L) に溶かした溶液に、Selectfluor (92.5 g, 261 mmol) を少量ずつ、10 分間にわたり添加し、その間にわずかな発熱 (40 °C) が観察された。混合物を 2 時間攪拌し、次いで濃縮乾固し、EtOAc とブラインとの間で分配した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、所望の生成物 51 g (99%) が固体として得られた。

40

【0265】

ステップ C : 塩酸 3 - フルオロピペリジン - 4 - オンの調製 : t - ブチル 3 - フルオロ - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート (52.66 g, 242 mmol) を E

50

t O A c (1 L) に溶かした濁った溶液に、 4 M H C l / ジオキサン (3 0 3 m L 、 1 2 1 2 m m o l) を添加した。混合物を周囲温度で 1 6 時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過によって収集し、 E t O A c で洗浄し、 真空乾燥することにより、 所望の生成物 3 7 g (9 9 %) が固体として得られた。

【 0 2 6 6 】

ステップ D : ナフタレン - 2 - イルメチル 3 - フルオロ - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製 : 塩酸 3 - フルオロピペリジン - 4 - オン (3 5 . 6 6 g 、 2 3 2 . 2 m m o l) を T H F (8 0 0 m L) に懸濁した 0 の懸濁液に、 N a H C O 3 (4 6 . 8 1 g 、 5 5 7 . 3 m m o l) を水 (8 0 0 m L) に溶かした溶液を添加した。泡立ちのほとんどが静まつたら、その後の溶液を、 ナフタレン - 2 - イルメチルカルボノクロリデート (5 6 . 3 6 g 、 2 5 5 . 4 m m o l) を T H F (3 0 0 m L) に溶かした溶液で 1 滴ずつ、 3 0 分間にわたり処理した。混合物を、 激しく攪拌しながら 1 6 時間にわたり周囲温度まで温めた。混合物を水で希釈し、 A t O A c で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 次いで N a 2 S O 4 上で乾燥し、 濾過し、 濃縮した。残留物をメタノールで摩碎し、 得られた固体を濾過し、 真空乾燥することによって、 所望の生成物 4 1 . 8 g (6 0 %) がクリーム色の粉末として得られた。

【 0 2 6 7 】

ステップ E : (シス) - ナフタレン - 2 - イルメチル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製 : ナフタレン - 2 - イルメチル 3 - フルオロ - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート (4 1 . 7 5 g 、 1 3 8 . 6 m m o l) を無水 T H F (8 0 0 m L) に懸濁した 0 の懸濁液に、 L - S e l e c r i d e (3 4 6 m L 、 1 . 0 M 、 3 4 6 m m o l) を 1 滴ずつ、 3 0 分間にわたり添加し、 その間に、 黄色の溶液が形成された。溶液をそのまま周囲温度まで温め、 1 6 時間攪拌した。混合物を 0

まで冷却し、 次いでメタノール (1 6 0 m L) および 2 N N a O H (3 5 0 m L) で処理し、 その後、 3 0 % H 2 O 2 (1 6 0 m L) を 1 滴ずつ添加し、 その間に発熱が観察された。さらに 1 時間 0 で、 次いで周囲温度で 3 時間攪拌した後、 混合物を E t O A c で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 N a 2 S O 4 上で乾燥し、 濾過し、 濃縮した。残留物を、 1 : 1 のヘキサン : E t O A c で溶出する大きなシリカゲルプラグ上で精製することにより、 所望の生成物 2 6 . 7 8 g (6 4 %) が固体として得られた。

【 0 2 6 8 】

ステップ E の材料の 2 g のサンプルを、 キラル H P L C (3 c m × 2 5 0 m m C h i r a l T e c h n o l o g i e s I A カラム ; 移動相 1 5 % エタノール、 8 5 % ヘキサン ; 流量 2 8 m L / 分 ; 5 0 m g / m L 注入 ; 2 5 4 および 2 2 0 n M) により分離することによって、 最初の溶出ピーク (ピーク 1 、 6 1 6 m g 、 R t 1 7 . 7 0 分) が > 9 9 e e で、 第 2 の溶出ピーク (ピーク 2 、 6 3 9 m g 、 R t 2 2 . 1 2 分) が > 9 9 % e e で、 共に白色固形分として得られた。ピーク 1 から得られた物質は、 任意に (3 S , 4 R) - ナフタレン - 2 - イルメチル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートとされた。ピーク 2 から得られた物質は、 任意に (3 R , 4 S) - ナフタレン - 2 - イルメチル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートとされた。

【 0 2 6 9 】

ステップ F : (3 S , 4 R) - ナフタレン - 2 - イルメチル 3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートおよび (3 R , 4 S) - ナフタレン - 2 - イルメチル 3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製 : ナフタレン 2 - イルメチル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (ピーク 1) (6 1 6 m g 、 2 . 0 3 m m o l) を無水 C H 2 C l 2 (3 0 m L) に溶かした 0 の溶液に、 トリエチルアミン (3 6 8 μ L 、 2 . 6 4 m m o l) を添加し、 その後、 塩化メシリル (1 7 3 μ L 、 2 . 2 3 m m o l) を添加した。混合物を、 1 6 時間にわたり周囲温度までゆっくりと温め、 次いで E t 3 N (2 0 0 μ L) および 塩化メシリル (1 0 0 μ L) で処理し、 さらに 1 時間攪拌した。混合物を、

CH_2Cl_2 (30 mL) と飽和 NaHCO_3 (30 mL)との間で分配し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc、2:1)を介して精製することにより、所望の生成物 540 mg (70%) が固体として得られた。

【0270】

ピーク2 (639 mg、2.11 mmol) と表されるステップEの化合物を、同様に処理することにより、所望の生成物 616 mg (77%) が白色固体として得られた。

【0271】

ステップG: (3S, 4S)-ナフタレン-2-イルメチル3-フルオロ-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートおよび(3R, 4R)-ナフタレン-2-イルメチル3-フルオロ-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製: 2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-オール(実施例3で調製されたもの、390 mg、1.16 mmol)を無水DMF (5 mL)に溶かした溶液に、炭酸セシウム (1.14 g、3.49 mmol)を添加し、その後、ナフタレン-2-イルメチル3-フルオロ-4-(メチルスルホニルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(ピーク1) (532 mg、1.40 mmol)を添加した。不均質混合物を90まで温め、6時間攪拌した。
冷却した混合物を水 (50 mL)で処理し、EtOAcで抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、勾配溶離(CH_2Cl_2 から 2% MeOH / CH_2Cl_2)を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製することにより、ピーク1の所望の生成物 293 mg (41%) がガラスとして得られた。MS APCI (+) m/z 621.2 ($M + 1$) 検出。

【0272】

(ピーク2) ナフタレン-2-イルメチル3-フルオロ-4-(メチルスルホニルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (450 mg、1.34 mmol) を、同様に処理することにより、ピーク2の所望の生成物 325 mg (39%) が薄黄色のガラスとして得られた。MS APCI (+) m/z 621.2 ($M + 1$) 検出。

【0273】

ステップH: 8-(3S, 4S)-3-フルオロピペリジン-4-イルオキシ)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンおよび8-(3R, 4R)-3-フルオロピペリジン-4-イルオキシ)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンの調製: (ピーク1) ナフタレン-2-イルメチル3-フルオロ-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (293 mg、0.47 mmol) を、EtOH : EtOAc の 1:1 混合物 (20 mL) に溶かした溶液に、10% Pd/C (湿潤、Degussa タイプ、30 mg) を添加した。混合物をアルゴンでバージし、次いで H_2 のバルーン下で 16 時間攪拌させた。混合物を、さらに 20 mg の触媒で処理し、再充填し、さらに 16 時間水素化した。混合物を、GF 紙に通して濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、勾配溶離(CH_2Cl_2 から 2% MeOH / CH_2Cl_2 から 5% MeOH / CH_2Cl_2)を有するフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製することにより、所望の生成物 128 mg (62%) が固体として得られた。MS APCI (+) m/z 437.2 ($M + 1$) 検出。

【0274】

(ピーク2) ナフタレン-2-イルメチル3-フルオロ-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ

10

20

30

40

50

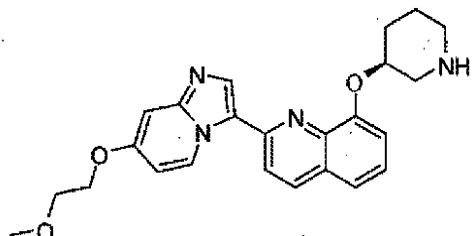
) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (325 mg、0.52 mmol) を同様に処理することにより、所望の生成物 128 mg (56 %) が薄黄色の固体として得られた。MS APCI (+) m/z 437.2 (M+1) 検出。キラルHPLC 分析では、ee が維持され、最終ピークに関する溶出順序がステップ E のアルコールの場合と一致することが確認された。

【0275】

(実施例 21)

【0276】

【化53】



10

(S) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピペリジン - 3 - イルオキシ) キノリン

t - ブチル 2 - ((メチルスルホニルオキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレートの代わりに (R) - t - ブチル 3 - (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを使用して、実施例 16 の手順に従い調製した。MS ESI (+)

20

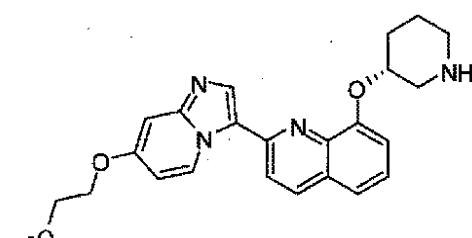
m / z 419.1 (M+1) 検出。

【0277】

(実施例 22)

【0278】

【化54】



30

(R) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピペリジン - 3 - イルオキシ) キノリン

t - ブチル 2 - ((メチルスルホニルオキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレートの代わりに (S) - t - ブチル 3 - (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを使用して、実施例 16 の手順に従い調製した。MS ESI (+)

40

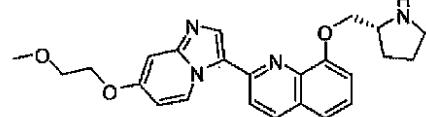
m / z 419.1 (M+1) 検出。

【0279】

(実施例 23)

【0280】

【化55】



(R) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピロリジン - 2 - イルメトキシ) キノリン

50

ステップA：(R)-t-ブチル2-((2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの調製：(トランス)ベンジル3-フルオロ-4-(メチルスルホニルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに(R)-t-ブチル2-(トシリオキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートを用いて、実施例14、ステップDの手順に従い調製した。

【0281】

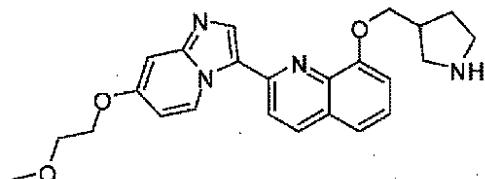
ステップB：(R)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-8-(ピロリジン-2-イルメトキシ)キノリンの調製：(R)-t-ブチル2-((2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(241mg、0.47mmol)を、クロロホルム10mLに溶解し、その後、4.0M HClをジオキサンに溶かしたもの(4.65ml、9.3mmol)を添加した。反応を、周囲温度で30時間攪拌し、このとき、全ての出発材料はLC/ TLCによって消費された。反応を、真空中で濃縮し、その後、フラッシュカラムクロマトグラフィー(1~20% MeOH/DCM勾配で溶出)を行うことにより濃縮すると油が得られた。粗製の油を、ジオキサンに溶かした4.0M HCl 1000μLで処理することにより、所望の生成物が得られた(80mg、収率41%)。MS APCI (+) m/z 419.1 (M+1) 検出。

【0282】

(実施例24)

【0283】

【化56】



2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-8-(ピロリジン-3-イルメトキシ)キノリン

2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-オール[実施例16で調製された；204mg、0.61mmol]を無水DMA(5mL)に溶かした溶液に、炭酸セシウム(0.60g、1.8mmol)を添加し、その後、t-ブチル3-((メチルスルホニルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(221mg、0.79mmol)を添加した。不均質混合物を、70

で20時間攪拌し、冷ました。混合物を水(50mL)で処理し、クロロホルムおよびEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗製生成物(386mg、収率122%)が粘性油として得られた。MS ESI (+) m/z 519.1 (M+1) 検出。油(315mg)をCH₂C₂(2mL)に溶解し、TFA(1mL)で処理した。周囲温度で2時間攪拌後、混合物を濃縮した。残留物を、過剰な(20ml)飽和水性重炭酸ナトリウム溶液で処理し、得られた混合物を、クロロホルムおよびEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮することにより、粘性油が得られた。油を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(7N NH₃/MeOH-クロロホルムで溶出)によって精製することにより、標題の化合物が固体として得られた(74mg、収率36%、2つのステップにわたる)。MS ESI (+) m/z 419.3 (M+1) 検出。

【0284】

(実施例25)

10

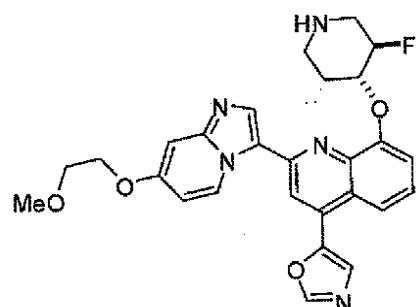
20

40

50

【0285】

【化57】



10

5 - (8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 4 - イル) オキサゾール

1 . t - ブチル 2 - エチニル - 6 - メトキシフェニルカルバメートの調製

ステップ 1 A : t - ブチル 2 - ヨード - 6 - メトキシフェニルカルバメートの調製 : t - ブチル 2 - メトキシフェニルカルバメート (24 . 1 g, 108 mmol) を乾燥 E t₂O (100 mL) に溶かした - 20 の溶液に、 t - ブチルリチウム (140 mL, 237 mmol) を 1 滴ずつ添加した。透明な溶液は、添加の終わりに濁った状態になった。反応を、 - 20 で 3 時間攪拌し、次いで液体 N₂ / E t₂O 浴で - 100 まで冷却した。この溶液に、ヨウ素 (27 . 4 mg, 108 mmol) を E t₂O (250 mL) に溶かしたものと添加した。 I₂ 添加後、反応を、一晩にわたって周囲温度までゆっくりと温めた。次いで Na₂S₂O₃ (飽和、 200 mL) を反応混合物に添加し、相を分離した。水相を E t₂O で抽出し、合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) 、濾過し、濃縮した。 DCM (50 mL) を添加し、その後、ヘキサン (200 mL) を添加した。溶液を濃縮して DCM を除去した。生成物を破碎し、濾過によって収集し、ヘキサン (100 mL) で洗浄することにより、粗製生成物 (58 %) が得られた。

【0286】

ステップ 1 B : t - ブチル 2 - メトキシ - 6 - ((トリメチルシリル) エチニル) フェニルカルバメートの調製 : t - ブチル 2 - ヨード - 6 - メトキシフェニルカルバメート (10 . 36 g, 29 . 67 mmol) 、エチニルトリメチルシラン (3 . 20 g, 32 . 63 mmol) 、ヨウ化銅 (I) (0 . 28 g, 1 . 48 mmol) 、および PdC₁₂ (PPh₃)₂ (1 . 04 g, 1 . 48 mmol) を THF (100 mL) に溶かしたものに、トリエチルアミン (3 . 60 g, 35 . 6 mmol) を添加し、その後、一晩攪拌した。次いで粗製反応を濃縮し、混合物を、 10 : 1 の Hex / EtOAc を用いてシリカゲルに通してフラッシュすることにより、所望の生成物 (98 %) が得られた。

【0287】

ステップ 1 C : t - ブチル 2 - エチニル - 6 - メトキシフェニルカルバメートの調製 : t - ブチル 2 - メトキシ - 6 - ((トリメチルシリル) エチニル) フェニルカルバメート (4 . 21 g, 13 . 2 mmol) を MeOH (30 mL) に溶かしたものに、 K₂CO₃ (9 . 11 g, 65 . 9 mmol) を添加した。反応を 39 分間攪拌し、次いで濾過し、 DCM (50 mL) で洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、 DCM (20 mL) で希釈し、濾過し、 DCM (50 mL) で 2 回洗浄し、次いで濃縮した。残留物を、 10 : 1 の Hex / EtOAc (500 mL) を用いたシリカゲルのパッドに通したフラッシュクロマトグラフィーによって精製することにより、所望の生成物 (62 %) が得られた。

【0288】

2 . N - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - N - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミドの調製

ステップ 2 A : エチル 7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキシレートの調製 : エチル 2 - クロロ - 3 - オキソプロパンエート (5 . 1

20

30

40

50

g、33.9 mmol、Heterocycles 1991年、699頁)および4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-アミン(5.70 g、33.9 mmol)を、EtOH(50 mL)に溶解し、一晩加熱還流した。粗製反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/MeOH 10:0から10:1)によって精製することにより、所望の生成物(57%)が得られた。

【0289】

ステップ2B: 7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸の調製: エチル7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(5.01 g、19.0 mmol)をTHF/EtOH(32/6 mL)に溶かした溶液に、水酸化リチウム(37.9 mL、37.9 mmol)を添加し、反応を一晩攪拌した。HCl(57 mmol、エーテル中2M)を混合物に添加し、その後、濃縮することによって、所望の生成物が得られた。

10

【0290】

ステップ2C: N-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの調製: EDCI(2.196 g、11.45 mmol)およびHOBT-H₂O(1.745 g、11.45 mmol)をDMF(50 mL)に溶かした溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(1.480 g、11.45 mmol)を添加し、その後、塩酸N,O-ジメチルヒドロキシルアミン(1.117 g、11.45 mmol)を添加した。反応を、一晩攪拌し、その後、濃縮することによりDMFのほとんどを除去した。粗製混合物を、飽和NaHCO₃(20 mL)/EtOAc(40 mL)で希釈した。水相をEtOAcで10回抽出し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮することにより、所望の生成物(72%)が得られた。

20

【0291】

3.5-(8-(トランス)-3-フルオロピペリジン-4-イルオキシ)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-4-イル)オキサゾールの調製

ステップ3A: t-ブチル2-メトキシ-6-(3-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-3-オキソプロブ-1-イニル)フェニルカルバメートの調製: t-ブチル2-エチニル-6-メトキシフェニルカルバメート(1.77 g、7.18 mmol)をTHF(40 mL)に溶かした溶液に、-78でブチルリチウム(0.919 g、14.4 mmol)を添加し、反応を、1時間攪拌した。次いでN-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(1.67 g、5.98 mmol)をTHF(55 mL)に溶かした溶液に、反応混合物を1滴ずつ添加した。添加後、冷水浴を除去し、反応を周囲温度まで温めた。周囲温度で2時間攪拌した後、反応混合物を、冷却した飽和NH₄Cl(40 mL)およびEtOAc(50 mL)中に注いだ。相を分離し、水相をEtOAcで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をDCMで摩碎することにより、生成物が固体として得られた。DCM溶液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/MeOH 10:0から10:1)によって精製することにより、所望の生成物が得られた。

30

【0292】

ステップ3B: 4-ヨード-8-メトキシ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンの調製: t-ブチル2-メトキシ-6-(3-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-3-オキソプロブ-1-イニル)フェニルカルバメート(2.51 g、5.39 mmol)およびヨウ化ナトリウム(16.2 g、108 mmol)に、酢酸/ギ酸(5 mL/5 mL)を添加した。反応容器をN₂でバージし、60に3時間加熱した。次いで反応を周囲温度まで冷却し、H₂O/DCM(50 mL/100 mL)で希釈し、その後、DCMで抽出した。合わせた有機物を飽和NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc

40

50

/ MeOH 10 : 1) によって精製することにより、所望の生成物 (92%) が得られた。

【0293】

ステップ3C : 8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 4 - ビニルキノリンの調製：4 - ヨード - 8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン (898 mg, 1.89 mmol) を NMP (10 mL) に溶かした溶液に、Pd₂dba₃ (87 mg, 0.09 mmol)、トリフラン - 2 - イルホスфин (88 mg, 0.37 mmol)、およびトリブチル(ビニル)スタンネット (659 mg, 2.1 mmol) を添加した。反応フラスコを N₂ でバージし、反応を、80 °C で 2 時間攪拌した。粗製混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、次いで H₂O で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン 8 : 1) によって精製することにより、所望の生成物 (80%) が得られた。
10

【0294】

ステップ3D : 1 - (8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 4 - イル) エタン - 1, 2 - ジオールの調製：8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 4 - ビニルキノリン (656 mg, 1.75 mmol) を DCM (20 mL) に溶かした 0 °C の溶液に、塩化トリエチルベンジルアンモニウム (504 mg, 2.62 mmol) および KMnO₄ (414 mg, 2.62 mmol) を DCM (40 mL) に溶かした溶液を 1 滴ずつ添加し、反応を、0 °C で 2 時間攪拌した。次いで反応混合物を周囲温度まで温め、3% NaOH (30 mL) で処理した。混合物をセライトに通して濾過し、DCM (100 mL) で洗浄し、その後、DCM で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、所望の生成物 (44%) が得られた。
20

【0295】

ステップ3E : 8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 4 - カルバルデヒドの調製：シリカゲル (1.5 g) を DCM (5 mL) に加えたものに、過ヨウ素酸ナトリウム (131 μl, 0.850 mmol) を 1 滴ずつ添加し、添加後にスラリーが得られた。1 - (8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 4 - イル) エタン - 1, 2 - ジオール (232 mg, 0.567 mmol) を DCM (3 mL) に溶かした溶液をスラリーに添加し、その後 30 分間攪拌した。次いで混合物を濾過し、DCM (10 mL) で洗浄し、濃縮することにより、所望の生成物 (100%) が得られた。
30

【0296】

ステップ3F : 5 - (8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 4 - イル) オキサゾールの調製：8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 4 - カルバルデヒド (210 mg, 0.556 mmol) および 1 - (イソシアノメチルスルホニル) - 4 - メチルベンゼン (130 mg, 0.668 mmol) を MeOH (5 mL) に溶かした溶液に、K₂CO₃ (154 mg, 1.11 mmol) を添加し、その後、3 時間加熱還流した。次いで反応を周囲温度まで冷却し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH 10 : 1) によって精製することにより、所望の生成物 (73%) が得られた。MS APCI (+) m/z 417.2 (M + 1) 検出。
40

【0297】

ステップ3G : 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 4 - (オキサゾール - 5 - イル) キノリン - 8 - オールの調製：5 - (8 - メトキシ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3
50

-イル)キノリン-4-イル)オキサゾール(80mg、0.19mmol)をD M F(3mL)に溶かした溶液に、ナトリウムエタンチオレート(162mg、1.9mmol)を添加した。反応バイアルを封止し、150℃に2時間加熱した。次いで反応を周囲温度まで冷却し、濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(D C M / M e O H 10 : 1)によって精製することにより、所望の生成物(39%)が得られた。

【0298】

ステップ3H：(トランス)-t-ブチル3-フルオロ-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(オキサゾール-5-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製：2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(オキサゾール-5-イル)キノリン-8-オール(9mg、0.02mmol)をD M A(2mL)に溶かした溶液に、(シス)-t-ブチル3-フルオロ-4-(メチルスルホニルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(13mg、0.04mmol)およびC S₂CO₃(22mg、0.07mmol)を添加した。反応バイアルを封止し、106℃に4時間加熱した。反応を周囲温度まで冷却し、濃縮した。粗製残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(D C M / M e O H 10 : 1)によって精製することにより、所望の生成物(3%)が得られた。

【0299】

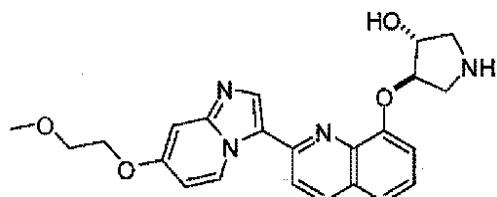
ステップ3I：5-(8-((トランス)-3-フルオロピペリジン-4-イルオキシ)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-4-イル)オキサゾールの調製：(トランス)-t-ブチル3-フルオロ-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(オキサゾール-5-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(4mg、0.007mmol)をD C M(1mL)に溶かした溶液に、TFA(1mL)を添加し、その後、30分間攪拌した。粗製反応を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(D C M / M e O H / NH₄OH 10 : 1 : 0.1)によって精製することにより、所望の生成物(60%)が得られた。M S A P C I (+) m/z 504.2 (M + 1) 検出。

【0300】

(実施例26)

【0301】

【化58】



(トランス)-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピロリジン-3-オール

1. ナフタレン-2-イルメチル6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレートの調製：

ステップ1A：ナフタレン-2-イルメチル2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレートの調製：ナフタレン-2-イルメチルカルボノクロリデート(31.93g、144.7mmol)を、飽和NaHCO₃(400mL)とT H F(400mL)とが1:1の混合物に2,5-ジヒドロ-1H-ピロール(10g、144.7mmol)を溶かした溶液に、添加した。反応を12時間攪拌し、小さい体積にまで凝縮し、飽和NaHCO₃で希釈し、CH₂C l₂で抽出し、1N HClで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、所望の生成物27.5gが固体として得られた。

10

20

30

40

50

【0302】

ステップ1B：ナフタレン-2-イルメチル6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレートの調製：mCPBA(4.203g、17.04mmol)を、ナフタレン-2-イルメチル2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(2.15g、8.52mmol)をクロロホルム(35mL)に溶かした溶液に添加し、反応を4日間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃およびクロロホルムで希釈し、有機層をCHCl₃で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、凝縮した。残留物を、1%EtOAc/DCMから15%EtOAc/DCMの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、所望の生成物(1.0g)が固体として得られた。

10

【0303】

2.2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-オールの調製

ステップ2A：8-(ベンジルオキシ)キノリン-2-オールの調製：フラスコに、キノリン-2,8-ジオール(20.0g、124.1mmol)、K₂CO₃(17.15g、124.1mmol)、臭化ベンジル(14.76mL、124.1mmol)、およびDMF(124.1mL、124.1mmol)を加えた。得られた混合物を、65に一晩加熱した。反応混合物を、1000mLの水に注ぎ、5時間攪拌し、固体分を濾過し、次いで1000mLのジエチルエーテルで洗浄することにより、所望の生成物26.5g(収率85%)が得られた。

20

【0304】

ステップ2B：8-(ベンジルオキシ)-2-クロロキノリンの調製：フラスコに、8-(ベンジルオキシ)キノリン-2-オール(26.5g、105mmol)およびDCP(105mL、105mmol)を投入した。塩化オキサリル(18.4mL、211mmol)を1滴ずつ添加し、次いで2、3滴のDMF(0.5mL、105mmol)を添加した。反応を85に一晩加熱し、次いで周囲温度まで冷却し、油に濃縮した。DCM(300mL)を油に添加し、有機層を飽和NaHCO₃300mLで洗浄した。これらの層を分離し、有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮して油にした。油をトルエンから結晶化することにより、所望の生成物28.4g(定量的収率)が得られた。

30

【0305】

ステップ2C：8-(ベンジルオキシ)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンの調製：8-(ベンジルオキシ)-2-クロロキノリン(5.0g、18.5mmol)、7-(2-メトキシエトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン(3.56g、18.5mmol)、Pd(PPh₃)₄(1.07g、0.927mmol)、K₂CO₃(5.12g、37.1mmol)およびPd(OAc)₂(0.208g、0.927mmol)を、ジオキサン(74.1mL、18.5mmol)および水(0.735mL、40.8mmol)に添加し、窒素中で一晩、100に加熱した。反応をDCMで希釈し、炭素(5g)を添加し、その後、濾過した。濾液を濃縮し、次いで1:1のEtOAc/MTBE(30mL)で摩碎した。得られた固体を5時間攪拌し、次いで濾過することにより、所望の生成物が固体として単離された(5.4g、収率69%)。

40

【0306】

ステップ2D：2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-オールの調製：8-(ベンジルオキシ)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン(5.00g、11.8mmol)を、MeOH(118mL)中にスラリー化した。ギ酸アンモニウム(7.41g、117mmol)およびPd(OH)₂/C(0.82g、0.59mmol)を添加し、反応を2時間加熱還流した。反応混合物を20まで冷却し、固体分が溶液になるまでギ酸をスラリーに添加した。得られた混合物を濾過し、10%のギ酸

50

をメタノールに溶かした溶液 100 mL で洗浄した。濾液を濃縮して油にした。この油に、過剰な NH₃ をメタノールに溶かした溶液を添加し、得られた固体分を濃縮乾固した。水を添加し、固体分を 1 時間攪拌した (pH は、pH 紙によれば 6.5 ~ 7.0 であった)。固体分を、濾過によって収集し、次いでトルエンに吸収させ、濃縮乾固した。固体分を 12 時間真空乾燥することにより、所望の生成物 3.8 g (収率 96%) が得られた。

【0307】

3-(トランス)-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピロリジン-3-オールの調製
ステップ 3A : (トランス)-ナフタレン-2-イルメチル 3-ヒドロキシ-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピロリジン-1-カルバメートの調製 : C₅₂C₆O₃ (0.220 10 g, 1.141 mmol) を、2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-オール (0.294 g, 0.878 mmol) および(シス)-ナフタレン-2-イルメチル 6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート (0.260 g, 0.966 mmol) を DMF (4.5 mL) に溶かした溶液に添加した。反応を、一晩 100 ℃ に加熱し、次いで冷却し、氷水 30 mL に注いだ。この混合物を、25% の IPA を CH₂Cl₂ に溶かした溶液で抽出し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、凝縮した。残留物を、EtOAc 中で 1% から 25% の MeOH (6% の NH₄OH を含む) の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、所望の生成物 223 mg が収集された。MS A 20 P C I (+) m/z 605.1 (M+1) 検出。

【0308】

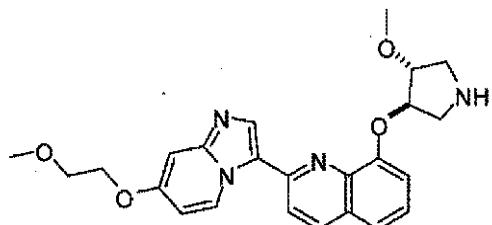
ステップ 3B : (トランス)-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピロリジン-3-オールの調製 : 25 mL のフラスコに、(トランス)-ナフタレン-2-イルメチル 3-ヒドロキシ-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.100 g, 0.165 mmol)、EtOH (1.6 mL)、THF (1.6 mL)、2N HCl (0.2 mL)、および 10% Degussa タイプ Pd/C (0.018 g, 0.017 mmol) を投入し、反応を、H₂ のバルーン下に置き、2 時間攪拌した。反応を濾過し (GF/F 紙)、濾紙を 2N HCl および THF で洗浄し、水相を DCM で洗浄し、飽和 NaHCO₃ で中和し、次いで DCM で抽出した。有機層を乾燥し、凝縮することにより、所望の生成物 14 mg が得られた。MS A P C I (+) m/z 421.2 (M+1) 検出。

【0309】

(実施例 27)

【0310】

【化 59】



2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-8-((トランス)-4-メトキシピロリジン-3-イルオキシ)キノリン

ステップ A : (トランス)-ナフタレン-2-イルメチル 3-メトキシ-4-(2-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートの調製 : 水素化ナトリウム (0.0 50

17 g、0.43 mmol)を、(トランス)-ナフタレン-2-イルメチル-3-ヒドロキシ-4-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.117 g、0.194 mmol)をDMF(1 mL)に溶かした溶液に、添加した。反応を0に冷却し、20分間攪拌した。ヨードメタン(0.012 mL、0.194 mmol)を添加し、氷浴を除去した。反応を1時間攪拌した。水を添加し、反応混合物をCHCl₃で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、凝縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、所望の生成物54 mgが得られた。MS APCI (+) m/z 619.1 (M+1) 検出。

【0311】

10

ステップB: 2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-8-((トランス)-4-メトキシピロリジン-3-イルオキシ)キノリンの調製: フラスコに、(トランス)-ナフタレン-2-イルメチル3-メトキシ-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.054 g、0.087 mmol)、2N HCl(0.1 mL)、THF(1 mL)、EtOH(1 mL)、および10%DegussaタイプPd/C(0.0186 g、0.0175 mmol)を投入し、反応混合物をH₂のバルーン下に置き、3時間攪拌した。反応を、飽和NaHCO₃で中和し、濾過した(GF/F紙)。フィルターケークをCHCl₃および水で洗浄した。これらの層を分離し、水相をクロロホルムで洗浄し、有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、凝縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、所望の生成物24 mgが得られた。MS APCI (+) m/z 435.2 (M+1) 検出。

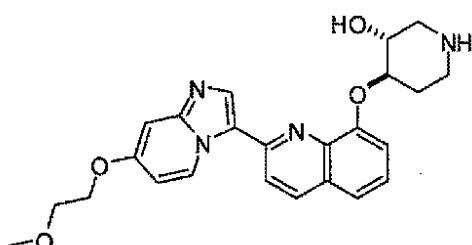
20

【0312】

(実施例28)

【0313】

【化60】



30

(トランス)-4-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-3-オール

ステップA: ナフタレン-2-イルメチルカルボノクロリデートの調製: 無水THF(1 L)に溶解したナフタレン-2-イルメタノール(51.2 g、324 mmol)の溶液を、ホスゲン(205 mL、20%のトルエン溶液、388 mmol)で処理した。溶液を周囲温度で45分間攪拌し、次いで濃縮することにより、所望の生成物が固体として得られ、これを真空乾燥し、次のステップで直接使用した。

40

【0314】

ステップB: ナフタレン-2-イルメチル5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートの調製: ナフタレン-2-イルメチルカルボノクロリデート(11.00 g、49.85 mmol)をTHF(25 mL)に溶解し、これを1滴ずつ、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(3.79 mL、41.5 mmol)およびNaHCO₃(4.18 g、49.8 mmol)を水(88 mL)に溶かした冷却(0)溶液に添加した。沈殿物がすぐに反応中に形成され、したがって添加後に、追加のTHF(63 mL)を添加して反応混合物を可溶化した。溶液を浴から除去し、周囲温度に16時間温めた。反応を真空濃縮し、次いで塩化メチレンを添加した。混合物を分離し、水層を塩化メチレ

50

ンで洗浄し、合わせた有機物を Na_2SO_4 上で乾燥し、真空濃縮することにより、所望の生成物が油 (11 g) として得られた。

【0315】

ステップC：ナフタレン-2-イルメチル7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボキシレートの調製：塩化メチレン (50 mL) 中に溶解した mC PBA (13.02 g, 58.13 mmol) の懸濁液を、1滴ずつ、塩化メチレン (33 mL) 中に溶解したナフタレン-2-イルメチル5,6-ジヒドロピリジン1(2H)-カルボキシレート (11 g, 41.5 mmol) の冷却 (0 °C) 溶液に、添加した。溶液を周囲温度まで温め、一晩攪拌した。反応を 5% K_2CO_3 で停止させ、次いで層を分離した。有機相を 5% K_2CO_3 、飽和 NaCl で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空濃縮した (9.5 g)。
10

【0316】

ステップD：(トランス)-ナフタレン-2-イルメチル3-ヒドロキシ-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製：2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-オール (0.10 g, 0.309 mmol) を DMA (1.0 mL) 中にスラリー化し、 Cs_2CO_3 (0.201 g, 0.618 mmol) で処理した。10分後、ナフタレン-2-イルメチル7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボキシレート (0.100 g, 0.355 mmol) を添加した。反応を 90 °C まで温め、40時間攪拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、次いで飽和 NH_4Cl (5 mL) 中に 1滴ずつ添加した。クロロホルム (25 mL) を添加し、層を分離した。水層を CHCl_3 で洗浄し、合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残留物を、1から 20% (MeOH 中に 6% の NH_4OH) / 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、所望の生成物 (111 mg) が得られた。
20
 $\text{MS ESI} (+) \text{ m/z } 619.2 (\text{M} + 1)$ 検出。

【0317】

ステップE：(トランス)-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-3-オールの調製：(トランス)-ナフタレン-2-イルメチル3-ヒドロキシ-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.045 g, 0.072 mmol) を、95% EtOH / 酢酸エチル (1:1, 2 mL) 中に溶解し、10% Pd/C (Degussa タイプ、20 mg) で処理した。反応をアルゴンでバージし、次いでバルーン圧の水素雰囲気に曝した。19時間後、反応を N_2 でバージし、新たな触媒 (約 5 mg) で処理し、水素雰囲気に 5 時間、再度曝した。反応を、ナイロン膜 (0.45 uM) にして濾過し、真空濃縮した。残留物を、1~20% (MeOH 中に 6% の NH_4OH) / 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。固体を、真空濃縮後に回収した。固体を MeOH (2 mL) 中に溶解し、4 M の HCl をジオキサン (0.5 mL) に溶かした溶液で処理した。10分間攪拌した後、溶液を真空濃縮し、次いで MeOH に再度溶解し、3回濃縮した。材料を MeOH (1 mL) 中に溶解し、次いで 1滴ずつ、Et₂O (40 mL) に添加した。沈殿物が形成され、20分間攪拌した後に、この沈殿物を濾過によって収集し、Et₂O で洗浄し、窒素ブランケット下で乾燥した (15 mg)。
30
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 10.72 (d, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.65 - 7.59 (m, 2 H), 7.49 - 7.43 (m, 1 H), 7.43 - 7.38 (m, 2 H), 4.94 - 4.87 (m, 1 H), 4.48 - 4.43 (m, 2 H), 4.37 - 4.32 (m, 1 H), 3.89 - 3.84 (m, 2 H), 3.64 - 3.57 (m, 1 H), 3.49 - 3.40 (m, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 3.37 - 3.31 (m, 1 H), 2.58 - 2.48 (m, 1 H), 2.27 - 2.18 (m, 1 H)
40
50

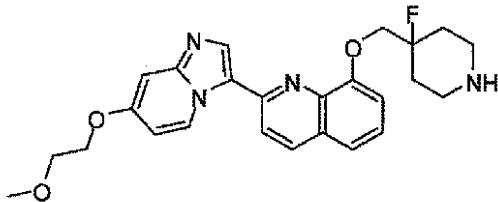
. M S A P C I (+) m/z 435.1 (M+1) 検出。

【0318】

(実施例29)

【0319】

【化61】



10

8 - ((4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン

ステップA : t - ブチル4 - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製 : 4 - フルオロ - 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) 1, 4 - ピペリジンジカルボン酸 - 4 - エチルエステル (0.40 g, 1.45 mmol) を THF (1.5 mL) 中に溶解し、0 に冷却し、水素化アルミニウムリチウム (THF 中 1 M, 2.90 mL, 2.90 mmol) で処理した。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次いで周囲温度に 3 時間温めた。反応を、水 (110 μL), 15% NaOH (110 μL)、および水 (330 μL) を順次添加することによって停止させ、次いで 20 分間攪拌した。スラリーを酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を真空濃縮することにより、所望の生成物 (0.303 g) が得られた。

【0320】

ステップB : t - ブチル4 - フルオロ - 4 - ((メチルスルホニルオキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製 : t - ブチル4 - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.150 g, 0.643 mmol) をジクロロメタン (1.8 mL) 中に溶解し、0 に冷却した。溶液をトリエチルアミン (0.134 mL, 0.964 mmol) で処理し、その後、塩化メタンスルホニル (0.0547 mL, 0.707 mmol) で処理した。反応を、0 で 2 時間攪拌し、次いで塩化メチレンで希釈し、飽和 NH₄Cl で停止させ、分離した。有機層を飽和 NH₄Cl, 6% NaHCO₃ で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮することにより、所望の生成物 (200 mg) が得られた。

【0321】

ステップC : t - ブチル4 - フルオロ - 4 - ((2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製 : 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - オール (0.050 g, 0.149 mmol) を DMA (0.5 mL) に溶解し、Cs₂CO₃ (0.097 g, 0.29 mmol) で処理した。数分間攪拌した後、t - ブチル4 - フルオロ - 4 - ((メチルスルホニルオキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.053 g, 0.171 mmol) を添加した。混合物を、90 に 40 時間加熱した。全反応混合物を SiO₂ カラムに適用し、1 ~ 20% (MeOH 中に 6% の NH₄OH) / 酢酸エチルの勾配で溶出することにより、所望の生成物 (11 g) が得られた。MS ESI (+) m/z 551.1 (M+1) 検出。

【0322】

ステップD : 8 - ((4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンの調製 : t - ブチル4 - フルオロ - 4 - ((2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.011 g, 0.020 mmol) をジオキサン (0.5 mL) 中に

30

40

50

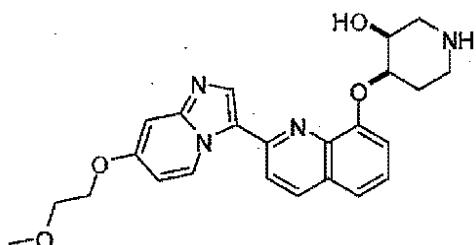
溶解し、4 M の塩化水素をジオキサン（0.126 mL、0.504 mmol）に溶かした溶液で処理した。反応を、周囲温度で24時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、再度溶解し、MeOHから3回、再濃縮した。粗製材料をSiO₂カラムに導入し、1~20%（MeOH中に6%のNH₄OH）/酢酸エチルの勾配で溶出することにより、所望の生成物（3 mg）が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.67 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 3H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.23 - 3.10 (m, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 2H), 0.93 - 0.81 (m, 1H). MSAP CI (+) m/z 451.2 (M+1) 検出。

【0323】

(実施例30)

【0324】

【化62】



20

(シス)-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-3-オール

ステップA：(シス)-ナフタレン-2-イルメチル3-(ベンゾイルオキシ)-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製：(トランス)-ナフタレン-2-イルメチル3-ヒドロキシ-4-(2-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(実施例28、ステップA~D; 0.075 g, 0.121 mmol)をTHF(0.50 mL)中に溶解し、安息香酸(0.022 g, 0.181 mmol)、PPPh₃(0.036 g, 0.139 mmol)、およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.026 mL, 0.133 mmol)で処理した。混合物を周囲温度で40時間攪拌し、次いで全反応混合物をSiO₂カラムに適用し、1~20%（MeOH中に6%のNH₄OH）/酢酸エチルの勾配で溶出した(75 mg)。MS ESI (+) m/z 723.2 (M+1) 検出。

30

【0325】

ステップB：(シス)-ナフタレン-2-イルメチル3-ヒドロキシ-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製：(シス)-ナフタレン-2-イルメチル-3-(ベンゾイルオキシ)-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.075 g, 0.103 mmol)をTHF/MeOH/水(2:2:1, 0.5 mL)に溶解し、0まで冷却した。溶液をLiOH-H₂O(0.08 g, 0.2 mmol)で処理し、周囲温度で5日間攪拌した。反応を、飽和NH₄C₁で停止させ、真空濃縮した。残留物をCHCl₃で希釈し、分離した。水層(pH 約8)を、CHCl₃でさらに3回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。材料を、1~20%（MeOH中に6%のNH₄OH）/酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、所望

40

50

の生成物 (31.2 mg) が得られた。MS ESI (+) m/z 619.1 (M+1) 検出。

【0326】

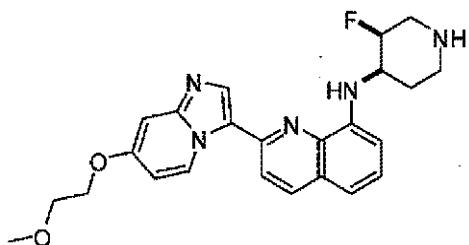
ステップC：(シス)-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-3-オールの調製：(シス)-ナフタレン-2-イルメチル-3-ヒドロキシ-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.030 g、0.048 mmol)をEtO₂H (1 mL) 中に溶解し、10%パラジウム担持炭素 (Degussa タイプ、50 mg) で処理し、水素雰囲気 (バルーン圧) 中に置き、3日間攪拌した。反応を、ナイロン膜に通して濾過し、真空濃縮した。混合物を、20% (MeOH中に6%のNH₄OH) / 酢酸エチルで溶出する分取 TLC (10 cm × 20 cm × 0.5 mm) によって精製した。回収した生成物をMeOH中に溶解し、4 M HCl をジオキサンに溶かした溶液で処理し、次いで真空濃縮した。残留物をMeOH中に再度溶解し、3回再濃縮した。残留物をMeOH (0.3 mL) 中でスラリー化し、Et₂O (20 mL) に1滴ずつ添加した。得られた固体を濾過し、N₂ 下で乾燥することにより、所望の生成物 (3 mg) が得られた。MS ESI (+) m/z 435.1 (M+1) 検出。

【0327】

(実施例31)

【0328】

【化63】



N-((シス)-3-フルオロピペリジン-4-イル)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-アミン

1.2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルトリフルオロメタンスルホネートの調製

ステップ1A：8-(ベンジルオキシ)キノリン-2-オールの調製：フラスコに、キノリン-2,8-ジオール (20.0 g、124.1 mmol)、K₂CO₃ (17.15 g、124.1 mmol)、臭化ベンジル (14.76 mL、124.1 mmol)、およびDMF (124.1 mL、124.1 mmol) を投入した。得られた混合物を、65℃に一晩加熱し、次いで1000 mLの水に注ぎ、5時間攪拌した。固形分を濾過し、1000 mLのジエチルエーテルで洗浄することにより、所望の生成物 26.5 g (収率 85%) が得られた。

【0329】

ステップ1B：8-(ベンジルオキシ)-2-クロロキノリンの調製：フラスコに、8-(ベンジルオキシ)キノリン-2-オール (26.5 g、105 mmol) およびDCP (105 mL、105 mmol) を投入した。塩化オキサリル (18.4 mL、211 mmol) を1滴ずつ添加し、その後、DMFを数滴 (0.5 mL、105 mmol) 添加し、反応混合物を85℃に一晩加熱した。反応を周囲温度まで冷却し、油に濃縮した。DCM (300 mL) を油に添加し、有機層を、飽和NaHCO₃ 300 mLで洗浄した。層を分離し、有機相をNa₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮して油にした。油をトルエンから結晶化することにより、所望の生成物 28.4 g (定量的収率) が得られた。

【0330】

ステップ1C：8-(ベンジルオキシ)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダ

10

20

30

40

50

ゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンの調製 : 8 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロキノリン (5 . 0 g 、 18 . 5 mmol) 、 7 - (2 - メトキシエトキシ) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (3 . 56 g 、 18 . 5 mmol) 、 Pd (PPh₃)₄ (1 . 07 g 、 0 . 927 mmol) 、 K₂CO₃ (5 . 12 g 、 37 . 1 mmol) 、 および Pd (OAc)₂ (0 . 208 g 、 0 . 927 mmol) を、ジオキサン (74 . 1 mL 、 18 . 5 mmol) および水 (0 . 735 mL 、 40 . 8 mmol) に添加し、反応混合物を、窒素下で一晩、 100 °C に加熱した。反応を DCM で希釈し、炭素 5 g を添加し、その後、濾過を行った。スラリーを濃縮し、濾液を 1 : 1 の EtOAc / MTBE (30 mL) で摩碎した。得られた固体を 5 時間攪拌し、次いで濾過することにより、所望の生成物が固体として単離された (5 . 4 g 、 収率 69 %) 。 10

【 0331 】

ステップ 1D : 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - オールの調製 : 8 - (ベンジルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン (5 . 0 g 、 11 . 75 mmol) を、 MeOH (117 . 5 mL) 中でスラリー化した。ギ酸アンモニウム (7 . 410 g 、 117 . 5 mmol) および Pd (OH)₂ / C (0 . 8252 g 、 0 . 5876 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間加熱還流し、次いで 20 °C まで冷却した。ギ酸を、固体が溶液になるまで、スラリーに添加した。混合物を濾過し、濾紙を、 10 % のギ酸をメタノールに溶かした溶液で洗浄した。濾液を濃縮して油にした。油に、過剰な NH₃ をメタノールに溶かしたものを添加し、得られた固体を濃縮乾固した。水を固体に添加し、スラリーを 1 時間攪拌した (pH は、 pH 紙によれば 6 . 5 ~ 7 . 0 であった) 。固体を濾過によって収集し、次いでトルエンに吸収させ、真空乾燥下で 12 時間濃縮乾固することにより、所望の生成物 3 . 8 g (収率 96 %) が得られた。 20

【 0332 】

2 . N - ((シス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - アミンの調製
ステップ 2A : t - プチル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製 : t - プチル 3 - フルオロ - 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレート [van Niel , M . B .ら、 J . Med . Chem . 1999 年、 42 、 2087 ~ 2104 頁] (52 . 27 g 、 241 mmol) を無水 MeOH (600 mL) に溶解し、 0 °C に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (37 . 8 g 、 361 mmol) で少量ずつ、 15 分間にわたり処理した。 0 °C で 30 分間攪拌した後、混合物を周囲温度で 4 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を、塩化化アンモニウム飽和溶液 (400 mL) と EtOAc (400 mL) との間で分配した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (200 mL) で洗浄し、 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮することにより、所望の生成物が、静置したままではゆっくりと凝固する濃厚な油として得られた (52 . 7 g) 。 30

【 0333 】

ステップ 2B : (トランス) - t - プチル 3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製 : 無水塩化メチレン (1 L) に溶解した t - プチル 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (52 . 76 g 、 241 mmol) の溶液を 0 °C まで冷却し、トリエチルアミン (43 . 6 mL 、 313 mmol) で処理し、その後、塩化メタンスルホニル (20 . 5 mL 、 265 mmol) で処理した。溶液を、そのまま周囲温度までゆっくりと温め、 14 時間攪拌した。混合物を、飽和 NaHCO₃ (400 mL) と塩化メチル (400 mL) との間で分配した。水層を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機相を、 1N HCl およびブラインで洗浄し、 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残留物を、ヘキサン : EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、所望の生成物 (7 . 24 g) が得られた。 40

【0334】

ステップ2C：(シス)-t-ブチル4-アジド-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートの調製：ナトリウムアジド(4.045g、62.22mmol)を、DMF(25mL)に溶解した(トランス)-t-ブチル3-フルオロ-4-(メチルスルホニルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(3.700g、12.44mmol)の溶液に添加した。反応を、115℃に24時間加熱した。混合物を冷却し、水および塩化メチレンで希釈した。分離後、有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空濃縮することにより、所望の生成物が得られた(定量的収率)。

【0335】

ステップ2D：(シス)-t-ブチル4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートの調製：パラジウム担持炭素(10%、0.876g、0.823mmol)を、THFおよびEtOH(1:1、82mL)に溶解した(シス)-t-ブチル4-アジド-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(2.01g、8.23mmol)に添加した。反応を水素雰囲気(バルーン圧)中に置き、2時間攪拌した。混合物を、GF/F紙に通して濾過し、真空濃縮した。アミンを、塩化メチレンおよびその後の6%水性NH₄OHを含有するMeOHの溶液で溶出する、Varian Bond Elut SCXカラムで精製した。溶離液を真空濃縮することにより、所望の生成物(642mg)が得られた。MS ESI (+) m/z 218.8 (M+1) 検出。

【0336】

ステップ2E：(シス)-t-ブチル3-フルオロ-4-(2-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製：(シス)-t-ブチル-4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(0.040g、0.18mmol)を、2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルトリフルオロメタンスルホネート(ステップ1A~1D; 0.065g、0.140mmol)、微粉化Cs₂CO₃(0.064g、0.197mmol)、BINA P-ラセミ(0.0087g、0.014mmol)、およびPd₂dba₃(0.0064g、0.0070mmol)と合わせた。混合物をトルエン(0.75mL)で処理し、アルゴンで脱気し、16時間加熱還流した。反応を冷却し、CHCl₃で希釈し、1~20%(MeOH中に6%のNH₄OH)/酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、所望の生成物(82mg)が得られた。MS ESI (+) m/z 536.1 (M+1) 検出。

【0337】

ステップ2F：N-((シス)-3-フルオロピペリジン-4-イル)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-アミンの調製：(シス)-t-ブチル3-フルオロ-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.050g、0.093mmol)をMeOH(1mL)に溶解し、この溶液を、4Mの塩化水素をジオキサンに溶解したもの(0.583mL、2.33mmol)で処理した。混合物を周囲温度で4時間攪拌し、次いで真空濃縮した。残留物を再度溶解し、MeOHから3回再濃縮した。この材料を、(MeOH中に6%のNH₄OH)/酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、所望の生成物(16mg)が精製された。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.89 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.85 - 6.74 (m, 2H), 6.30 (d, 1H), 4.89 (d, J = 49Hz, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.04 - 2.87 (dd, 1H), 2.79 (t, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (b, 1H)。

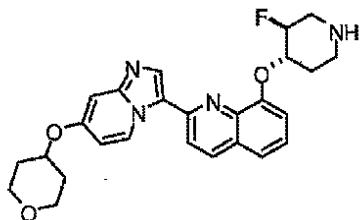
r d , 1 H) , 1 . 8 1 - 1 . 6 7 (m , 1 H) , 1 . 3 0 - 1 . 2 2 (m , 1 H) 。

【0338】

(実施例32)

【0339】

【化64】



10

8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン

1 . (トランス) - ベンジル 4 - (2 - クロロキノリン - 8 - イルオキシ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

ステップ1A : (トランス) - t - ブチル 3 - フルオロ - 4 - (キノリン - 8 - イルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製 : キノリン - 8 - オール (3 . 5 0 g、24 . 1 mmol) を 60 mL の D M F に溶かした溶液に、炭酸セシウム (23 . 6 g、72 . 3 mmol) を添加し、その後、(シス) - t - ブチル 3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 . 2 4 g、27 . 7 mmol) を添加した。反応混合物を 100 の砂浴で加熱し、20 時間攪拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、圧縮セライトを載せた G F / F 紙で濾過し、D M F で濯ぎ、濃縮した。粗製物質をシリカゲル (B i o t a g e 4 0 M、9 : 1 D C M : E t O A c) 生成物が溶出するまで、次いで 2 : 1 D C M : E t O A c で精製することにより、(トランス) - t - ブチル 3 - フルオロ - 4 - (キノリン - 8 - イルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 7 0 1 g、2 . 0 2 mmol、収率 42 %) が得られた。L C / M S E S I (+) m / z 3 4 7 (M + 1) 検出。

【0340】

30

ステップ1B : 二塩酸 8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) キノリンの調製 : (トランス) - t - ブチル 3 - フルオロ - 4 - (キノリン - 8 - イルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (5 . 4 g、15 . 6 mmol) を 100 mL の D C M に溶かした溶液に、未処理の T F A (24 . 0 mL、311 . 78 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で 4 時間攪拌し、その後、濃縮した。得られた残留物を 40 mL D C M に溶解し、この溶液を、2 M の H C l を 500 mL のエーテルに溶かした激しく攪拌される溶液 60 mL が入っているフラスコに、添加漏斗によって 1 滴ずつ添加し、沈殿させた。固体分を、窒素圧でフリット内に溶媒を強制的に通すことによる、中位細孔ガラスフリット漏斗を通した濾過によって単離し、エーテルで濯ぎ、真空乾燥することにより、二塩酸 8 - (トランス - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) キノリン (6 . 6 g、21 mmol) が固体として得られ、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。L C / M S E S I (+) m / z 2 4 7 (M + H) + 検出。

40

【0341】

ステップ1C : (トランス) - ベンジル 3 - フルオロ - 4 - (キノリン - 8 - イルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製 : 二塩酸 8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) キノリン (6 . 6 g、26 . 8 mmol) および T E A (18 . 7 mL、134 . 0 mmol) を 134 mL の D C M に溶かした 0 の溶液に、ベンジルカルボノクロリデート (4 . 4 mL、29 . 5 mmol) を添加した。反応混合物を 0 で 15 分間攪拌し、次いで周囲温度まで温め、さらに 16 時間攪拌した。水を添

50

加し、混合物を D C M で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し (Na_2SO_4) 、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲル (Biota ge 40M、4 : 1 のヘキサン : 酢酸エチルを投入し、500 mL でフラッシュし、次いで 1 : 1 のヘキサン : 酢酸エチルの勾配にした) で精製することにより、(トランス) - ベンジル 3 - フルオロ - 4 - (キノリン - 8 - イルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (5.2 g、13.67 mmol、収率 51.01%) が油として得られた。MS APCI (+) m/z 381 (M + 1) 検出。

【0342】

ステップ 1 D : 8 - ((トランス) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) キノリン 1 - オキシドの調製：(トランス) - ベンジル 3 - フルオロ - 4 - (キノリン - 8 - イルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.0 g、2.63 mmol) を 20 mL の CHCl_3 および 2 mL の MeOH に溶かした 0 の溶液に、77% max. mCPBA を、250 mg ずつ 4 回添加した。反応混合物を 20 分間攪拌し、次いでさらに、最大 77% max. mCPBA を 250 mg ずつ 2 回、添加した（合計で、77% max. mCPBA (1.51 g、6.57 mmol)）。反応混合物を 10 分間攪拌し、周囲温度まで温め、さらに 3 時間攪拌し、その後、0 まで冷却した。さらに 2 当量の 77% max. mCPBA を、均等に 4 回に分けて添加し、反応混合物を周囲温度まで温め、さらに 1.5 時間攪拌した。反応混合物を 0 まで冷却し、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を添加し、その後、飽和 NaHCO_3 を添加した。混合物を 10 分間攪拌し、次いで周囲温度まで温め、さらに 30 分間攪拌した。固体 NaCl を添加し、混合物を CHCl_3 で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し (Na_2SO_4) 、濾過し、濃縮し、真空乾燥することにより、8 - ((トランス) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) キノリン 1 - オキシド (1.0 g、2.52 mmol、収率 96.0%) が得られ、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0343】

ステップ 1 E : (トランス) - ベンジル 4 - (2 - クロロキノリン - 8 - イルオキシ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製：4 mL の 1 : 1 DMF : トルエンの 0 の溶液に、未処理の POCl_3 (0.360 mL、3.94 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度に温め、10 分間攪拌し、次いで 0 に冷却した。8 - ((トランス) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) キノリン 1 - オキシド (1.04 g、2.62 mmol) を 1.2 mL の 1 : 1 DMF : トルエンに溶かした溶液を、注射器によって 1 滴ずつ、反応混合物に添加し、反応混合物を 110 の砂浴で加熱し、1 時間攪拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、攪拌している氷 / 飽和 NaHCO_3 を混合物に、1 滴ずつ添加した。混合物を 20 分間攪拌し、次いで DCM で抽出し、合わせた抽出物を乾燥し (Na_2SO_4) 、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲル (Biota ge 40S、12 : 1 のヘキサン : 酢酸エチルを投入し、300 mL でフラッシュし、次いで 5 : 1 のヘキサン : 酢酸エチルの勾配にした) で精製することにより、(トランス) - ベンジル 4 - (2 - クロロキノリン - 8 - イルオキシ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.563 g、1.36 mmol、収率 51.7%) がシロップとして得られた。MS APCI (+) m/z 415 (M + 1) 検出。

【0344】

2. 二塩酸 8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンの調製

ステップ 2 A : 7 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルオキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジンの調製：2 - メトキシエタノールの代わりにテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - オールを使用して、実施例 1、ステップ 1 A ~ C の手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 219 (M + 1) 検出。

10

20

30

40

50

【0345】

ステップ2B：(トランス)-ベンジル3-フルオロ-4-(2-(7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製：7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの代わりに7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用し、2,8-ジプロモキノリンの代わりに(トランス)-ベンジル4-(2-クロロキノリン-8-イルオキシ)-3-フルオロピペリジン-1カルボキシレートを使用して、実施例1、ステップDで使用された手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 597 (M+1) 検出。

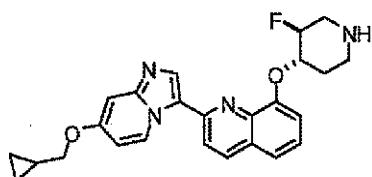
10

【0346】

(実施例33)

【0347】

【化65】



20

2-(7-(シクロプロピルメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-8-((トランス)-3-フルオロピペリジン-4-イルオキシ)キノリン

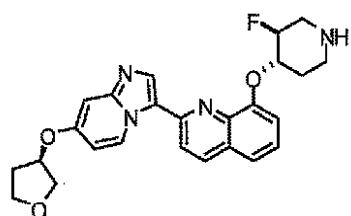
テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールの代わりにシクロプロピルメタノールを使用して、実施例32の手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 433 (M+1) 検出。

【0348】

(実施例34)

【0349】

【化66】



30

8-((トランス)-3-フルオロピペリジン-4-イルオキシ)-2-(7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールの代わりに(R)-テトラヒドロフラン-3-オールを使用して、実施例32の手順に従い調製した。標題の化合物を、1:1のジアステレオマー混合物として単離した。MS APCI (+) m/z 449 (M+1) 検出。

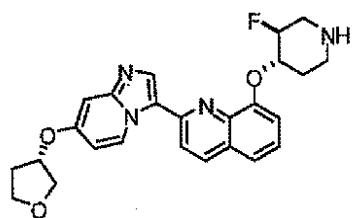
40

【0350】

(実施例35)

【0351】

【化 6 7】



8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - ((S
- テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イル
- キノリン 10

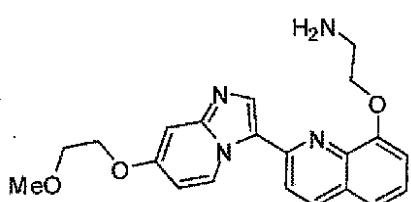
テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールの代わりに(S)-テトラヒドロフラン-3-オールを使用して、実施例32の手順に従い調製した。標題の化合物を1:1のトランスジアステレオマー混合物として単離した。MS APCI (+) m/z 449 (M+1) 検出。

(0 3 5 2)

(寒施例36)

(0 3 5 3)

【化 6 8】



2 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) エタンアミン

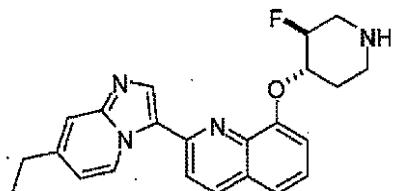
2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-オール(50mg、0.15mmol)をDMF(3mL)に溶かした溶液に、4のモレキュラーシーブ(2g)、t-ブチル2-プロモエチルカルバメート(40mg、0.18mmol)、ヨウ化t-ブチルアンモニウム(3mg)、および水酸化セシウム水和物(50mg、0.30mmol)を添加した。反応混合物を一晩攪拌し、次いでEtOAc/H₂O(10mL/10mL)で希釈した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮することにより、粗製のN-Boc-保護生成物が得られ、これをDCM(1mL)およびTFA(1mL)に添加した。この混合物を30分間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を、DCM/MeOH/NH₄OH(10:1:0.1)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、所望の生成物(20mg)が得られた。APCI(+)-m/z 379.2(M+1)検出。

【 0 3 5 4 】

(实施例 3 7)

【 0 3 5 5 】

【化 6 9】



2 - (7 - エチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) キノリン
1 . 2 - (7 - エチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - オールの調製

ステップ 1 A : 7 - エチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンの調製 : 4 - エチルピリジン - 2 - アミン (3 . 21 g 、 8 . 19 mmol) およびクロロアセトアルデヒド (50 % 水溶液、 2 . 6 ml 、 10 . 5 mmol) を EtOH (10 ml) に加えた混合物を、 12 時間激しく還流した。反応混合物を濃縮し、残留物を、重炭酸ナトリウム飽和水溶液に懸濁した。水性混合物を CH₂Cl₂ および EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、所望の生成物 (1 . 18 g 、 収率 98 %) が粘性油として得られた。MS APCI (+) m/z 147 . 2 (M + 1) 検出。
10

【 0356 】

ステップ 1 B : 8 - (ベンジルオキシ) - 2 - (7 - エチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンの調製 : 7 - エチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (1 . 18 g 、 8 . 06 mmol) 、 8 - ベンジルオキシ - 2 - クロロキノリン (2 . 17 g 、 8 . 06 mmol) 、 炭酸カリウム (2 . 23 g 、 16 . 2 mmol) 、 酢酸パラジウム (II) (90 . 5 mg 、 0 . 40 mmol) 、 テトラキス (トリフェニルホスфин) パラジウム (0) (446 mg 、 0 . 40 mmol) 、 1 , 4 - ジオキサン (33 ml) 、 および水 (0 . 33 ml) の混合物を、一晩、窒素雰囲気中で加熱した。反応混合物を水で希釈し、CH₂Cl₂ および EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、所望の生成物 (3 . 45 g) が固体として得られた。MS APCI (+) m/z 380 . 2 (M + 1) 検出。
20

【 0357 】

ステップ 1 C : 2 - (7 - エチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - オールの調製 : 8 - (ベンジルオキシ) - 2 - (7 - エチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン (3 . 06 g 、 8 . 06 mmol) 、 パールマン触媒 (20 重量 % Pd 、 283 mg) 、 およびギ酸アンモニウム (5 . 08 g 、 80 . 6 mmol) を MeOH (50 ml) に懸濁した懸濁液を、窒素中で脱気し、 80 °C で 3 時間加熱し、その後、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を、過剰な水に注ぎ、CH₂Cl₂ および EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (MeOH / CH₂Cl₂ で溶出) によって精製することにより、出発材料および所望の生成物の混合物が得られた。この混合物を、当初の反応条件に再度曝し、4 時間還流した。反応混合物を、過剰な水に注ぎ、CH₂Cl₂ および EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、標題の化合物 (768 mg 、 収率 33 %) が固体として得られた。MS APCI (+) m/z 290 . 3 (M + 1) 検出。
30

【 0358 】

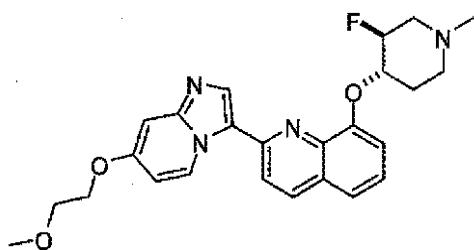
ステップ 2 : 2 - (7 - エチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) キノリンの調製 : t - ブチル 2 - ((メトキシスルホニルオキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレートの代わりに (シス) - t - ブチル 3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを使用し、 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - オールの代わりに 2 - (7 - エチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - オールを使用して、実施例 16 の手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 391 . 2 (M + 1) 検出。
40

【 0359 】

(実施例 38)

【 0360 】

【化70】



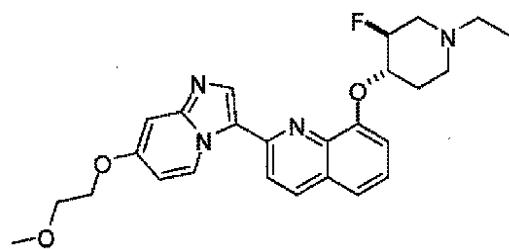
8 - ((トランス) - 3 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン
 8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン (実施例 20 : 18.5 mg、0 . 42 mmol) を CH₂Cl₂ (5 mL) に溶かした溶液に、ホルムアルデヒド (31.6 μL、水中で 37%、4 . 2 mmol) を添加し、その後、酢酸 (30 μL、0 . 51 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (27.0 mg、1 . 27 mmol) を添加した。混合物を、周囲温度で 48 時間激しく攪拌し、次いで 10% K₂CO₃ 水溶液 (20 mL) で処理し、10 分間攪拌した。混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、勾配溶離 (CH₂Cl₂ から 2% MeOH / CH₂Cl₂ から 5% MeOH / CH₂Cl₂) を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製し、次いで CHCl₃ (5 mL) に溶解し、4N HCl / ジオキサン (2 mL) で処理した。周囲温度で 20 分間攪拌した後、混合物を濃縮した。残留物をエーテルで摩碎し、濾過し、真空乾燥することにより、所望の生成物 13.6 mg (61%) がジ - HCl 塩として、固体として得られた。MS APCI (+) m/z 451.2 (M + 1) 検出。
 10
 20

【0361】

(実施例 39)

【0362】

【化71】



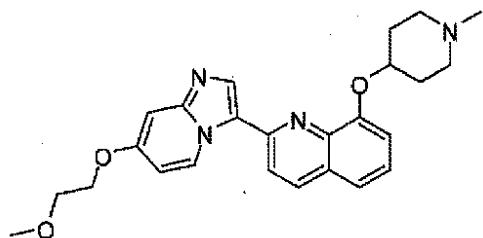
8 - ((トランス) - 1 - エチル - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン
 ホルムアルデヒドの代わりにアセトアルデヒドを使用して、実施例 29 の手順に従い、8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンから調製した。
 MS APCI (+) m/z 465.1 (M + 1) 検出。
 30
 40

【0363】

(実施例 40)

【0364】

【化72】



2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) -
8 - (1 - メチルピリジン - 4 - イルオキシ) キノリン

10

8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンの代わりに 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 8 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) キノリン (実施例 3 のように調製した) を使用して、実施例 3 8 の手順に従い調製した。 M S A P C I (+) m / z 433.2 (M + 1) 検出。

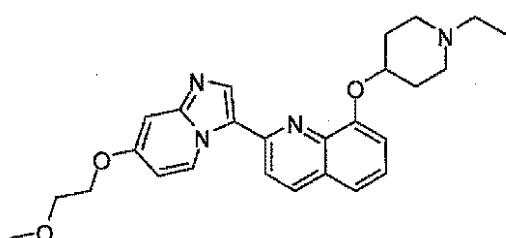
【0365】

(実施例41)

【0366】

【化73】

20



8 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン

ホルムアルデヒドの代わりにアセトアルデヒドを使用して、実施例 3 8 の手順に従い調製した。 M S A P C I (+) m / z 447.1 (M + 1) 検出。

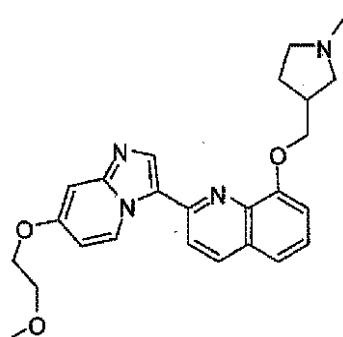
30

【0367】

(実施例42)

【0368】

【化74】



40

2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) -
8 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) キノリン

2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - オール (300 mg, 0.90 mmol) を無水 T H F (15 ml) に溶かした溶液に、窒素雰囲気中、周囲温度で、トリフェニルホスフィン (352 mg, 1.3

50

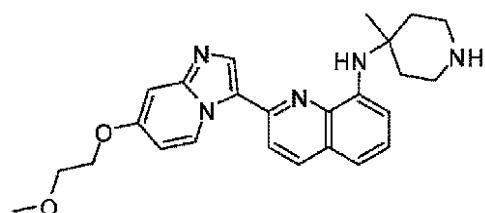
4 mmol)、(1-メチルピロリジン-3-イル)メタノール(155mg、1.34 mmol)およびアゾジカルボン酸ジエチル(0.21mL、1.34mmol)を添加した。反応混合物を、一晩、窒素雰囲気中で周囲温度で攪拌した。混合物を、重炭酸ナトリウム飽和水溶液(20mL)で処理し、CH₂Cl₂およびEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗製生成物が得られた。粗製生成物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製することにより(10%MeOH/CH₂Cl₂で溶出)、部分的に精製された生成物が得られた。この材料をシリカゲルクロマトグラフィー(10%7N NH₃/MeOH/CH₂Cl₂で溶出)によって精製することにより、標題の化合物(34.2mg、収率9%)が固体として得られた。MS ESI (+) m/z 433.2 (M+1) 検出。

【0369】

(実施例43)

【0370】

【化75】



10

20

2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-(4-メチルピペリジン-4-イル)キノリン-8-アミン

ステップA：4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルアミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの調製：(シス)-t-ブチル4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートの代わりにt-ブチル4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(Barth, W. E. ら、WO0140217)を使用して、実施例31、ステップ2Eの手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 532.1 (M+1) 検出。

30

【0371】

ステップB：2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-(4-メチルピペリジン-4-イル)キノリン-8-アミンの調製：t-ブチル4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルアミノ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを使用して、実施例31、ステップ2Fの手順に従い調製した。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.83 (d, J = 7.5Hz, 1H), 8.25-8.18 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.43-3.30 (m, 4H), 2.57-2.46 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.59 (s, 3H). MSAPCI (+) m/z 432.0 (M+1) 検出。

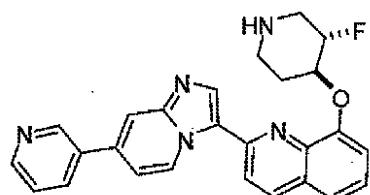
40

【0372】

(実施例44)

【0373】

【化76】



8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン

ステップA : 7 - プロモイミダゾ [1, 2 - a] ピリジンの調製 : 4 - プロモピリジン - 2 - アミン (1.00 g, 5.78 mmol) および 2 - クロロアセトアルデヒド (5.0 重量% 水溶液、1.83 ml, 14.45 mmol) を無水エタノール (9.5 ml) に溶かした溶液を、12時間還流し、次いでそのまま一晩、周囲温度まで冷却した。反応混合物を減圧下で濃縮し、重炭酸飽和水溶液 (100 ml) 中に慎重に再懸濁した。得られた混合物を、DCM および EtOAc で完全に抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮することにより、固体 1.31 g が得られた。この固体を、シリカゲルクロマトグラフィー (3% MeOH - クロロホルムで溶出する) によって精製することにより、所望の化合物 (0.808 g、収率 71%) が得られた。MS APC I (+) m/z 197.1 および 199.1 (各同位体の M + 1) 検出。

【0374】

ステップB : 7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジンの調製 : 炭酸カリウム (0.351 g, 2.54 mmol)、ピリジン - 3 - イルボロン酸 (68.6 mg, 0.558 mmol)、7 - プロモイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (0.100 g, 0.508 mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (29.3 mg, 0.025 mmol) を、水 : ジメチルホルムアミド : アセトニトリルが 1 : 1 : 4 : 5 の混合物 6.5 ml に懸濁した懸濁液を、窒素雰囲気中で完全に脱気し、60℃で18時間加熱した。反応混合物を水 (50 ml) に注ぎ、ジクロロメタンおよび EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮することにより、固体が得られた。固体をシリカゲルクロマトグラフィー (6% MeOH - クロロホルムで溶出する) によって精製することにより、所望の化合物 (74.1 mg、収率 75%) が得られた。MS APC I (+) m/z 196.3 (M + 1) 検出。

【0375】

ステップC : 2 - (7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - オールの調製 : 7 - (2 - メトキシエトキシ) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジンの代わりに 7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジンを使用して、実施例31、ステップ1AからDの手順に従い調製した。

【0376】

ステップD : t - ブチルトランス - 3 - フルオロ - 4 - (2 - (7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製 : 2 - (7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - オール (30.2 mg, 0.089 mmol)、t - ブチルシス - 3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (39.8 mg, 0.134 mmol)、および Cs₂CO₃ を DMA (7.78 mg, 0.089 mmol) に加えた混合物を、100℃に1時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、水および EtOAc で希釈した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、DCM 中 10% MeOH - 0.5% NH₄OH で溶出する分取 TLC によって精製することにより、所望の生成物 (2.2 mg、収率 46%) が得られた。

【0377】

10

20

30

40

50

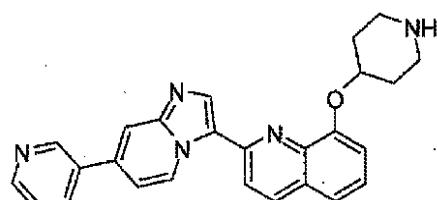
ステップE：8 - (トランス-3 - フルオロピペリジン-4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (ピリジン-3 - イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3 - イル)キノリンの調製：t - ブチルトランス-3 - フルオロ-4 - (2 - (7 - (ピリジン-3 - イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3 - イル)キノリン-8 - イルオキシ)ピペリジン-1 - カルボキシレート(22mg、0.041mmol)を、周囲温度で2mlのDCMに添加した。TFA(2mL)を添加し、反応を1時間攪拌し、次いでDCMおよび水で希釈した。混合物を1N NaOHアミンで洗浄し、DCMで抽出し、その後、20%IPA/クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、DCM中15%MeOH/0.5%NH₄OHで溶出する分取TLCによって精製することにより、所望の生成物が被膜として得られた(5.6mg、収率31%)。MS APCI (+) m/z 440.1 (M+1) 検出。
10

【0378】

(実施例45)

【0379】

【化77】



20

8 - (ピペリジン-4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (ピリジン-3 - イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3 - イル)キノリン

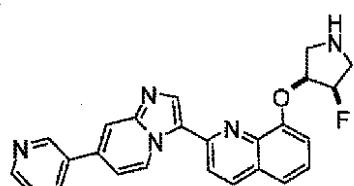
化合物を、実施例44に従い調製された化合物の精製中に、単離した。MS APCI (+) m/z 422.1 (M+1) 検出。

【0380】

(実施例46)

【0381】

【化78】



30

8 - ((シス) - 4 - フルオロピロリジン-3 - イルオキシ) - 2 - (7 - (ピリジン-3 - イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3 - イル)キノリン

ステップA：(トランス) - ナフタレン-2 - イルメチル3 - フルオロ-4 - ヒドロキシピロリジン-1 - カルボキシレートの調製：プラスチック(HDPE)ボトルに、ナフタレン-2 - イルメチル6 - オキサ-3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3 - カルボキシレート(945mg、3.509mmol)およびHF - ピリジン(254μL、10.527mmol)をDCM(17.55ml、3.509mmol)に溶かしたもの投入し、反応混合物を、周囲温度で36時間攪拌した。反応は、NaHCO₃飽和水溶液でゆっくりと停止させ、水およびDCMで希釈した。反応混合物をDCMで抽出し、合わせた有機物層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮することにより、生成物が油として得られた(237mg、収率23.3%)。

【0382】

ステップB：(トランス) - ナフタレン-2 - イルメチル3 - フルオロ-4 - (トリルオキシ)ピロリジン-1 - カルボキシレートの調製：フラスコに、(トランス) - ナフタレン-2 - イルメチル3 - フルオロ-4 - ヒドロキシピロリジン-1 - カルボキシレート

40

50

(237mg、0.819mmol)、T E A (0.343ml、2.458mmol)、およびD M A P (10.0mg、0.082mmol)をD C M (4.3ml、0.86mmol)に加えたものを投入した。反応混合物を0まで冷却し、塩化4-メチルベンゼン-1-スルホニル(234mg、1.23mmol)を添加した。反応を周囲温度まで温め、3時間攪拌した。反応を水で希釈し、D C Mで抽出した。合わせた有機層を、N a₂S O₄上で乾燥し、濃縮した。残留物を、0~5%のM e O HをD C Mに溶かした溶液で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物が油として得られた(160mg、収率44%)。

【0383】

ステップC：(シス)-ナフタレン-2-イルメチル3-フルオロ-4-(2-(7-(ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートの調製：フラスコに、2-(7-(ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-オール(97.7mg、0.289mmol)、(トランス)-ナフタレン-2-イルメチル3-フルオロ-4-(トシリオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(160mg、0.361mmol)およびC s₂C O₃(282mg、0.866mmol)をD M F(1443μl、0.289mmol)に溶かした溶液を投入した。混合物を、70で4時間加熱し、次いで水およびE t O A cで希釈した。水層をE t O A cで抽出し、合わせた有機層をN a₂S O₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、所望の生成物(50mg、収率28%)が得られた。
MS A P C I (+) m/z 610.2 (M+1) 検出。

【0384】

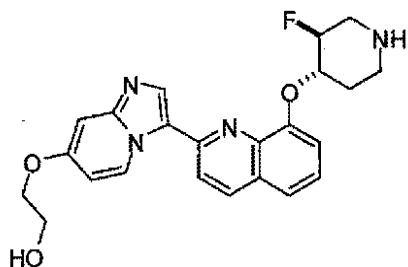
ステップD：8-(シス)-4-フルオロピロリジン-3-イルオキシ)-2-(7-(ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンの調製：シス-ナフタレン-2-イルメチル3-フルオロ-4-(2-(7-(ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(2.0mg、0.003mmol)を1mlのD C Mに溶かした溶液を、0まで冷却し、1mlのT F Aを添加した。混合物を、周囲温度で16時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を、クロロホルム中15%M e O H / 0.5%N H₄O Hで溶出する分取T L Cによって精製することにより、標題の化合物が被膜として得られた(1.1mg、収率78%)。MS A P C I (+) m/z 426.2 (M+1) 検出。

【0385】

(実施例47)

【0386】

【化79】



2-(3-(8-(トランス-3-フルオロピペリジン-4-イルオキシ)キノリン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)エタノール

8-(3-フルオロピペリジン-4-イルオキシ)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン(実施例20に従い調製したもの；0.062g、0.14mmol)が入っているフラスコに、C H₂C l₂(14mL)を添加し、溶液を-78まで冷却した。B B r₃(C H₂C l₂中1.0M、

10

20

30

40

50

0.71 ml、0.71 mmol)を1滴ずつ添加し、反応を-78℃で1時間攪拌し、次いで2.0時間にわたり0℃までゆっくりと温め、次いで周囲温度まで温め、0.5時間攪拌した。反応を、NaHCO₃飽和水溶液(15ml)を添加することによって停止させ、層を分離した。水相をCH₂Cl₂で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。混合物を濾過し、真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー(MeOH中6%NH₄OH/CH₂Cl₂、2%から20%直線勾配)を介して精製することにより、標題の化合物0.015g(0.25%)が固体として得られた。MS APCI (+) m/z 423.2 [M+H]⁺検出。

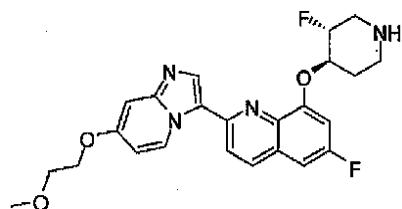
【0387】

(実施例48)

10

【0388】

【化80】



6 - フルオロ - 8 - ((3R, 4R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン

ステップ1A：6 - フルオロ - 2 - メチルキノリン - 8 - オールの調製：2 - アミノ - 5 - フルオロフェノール(13.0 g、102 mmol)を6N HCl(78 ml)に溶解し、加熱還流した。溶液を、(E) - ブト - 2 - エナール(8.8 ml、107 mmol)で1 mLずつ、1時間にわたり処理した。反応を、13時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、濃NH₄OHでpH 8に調節した。反応を酢酸エチルで希釈し、30分間攪拌し、ナイロン膜(0.45 μM)を通して濾過した。濾液を分離し、水性物質を酢酸エチルで洗浄した。合わせた有機物を、飽和NaHCO₃、飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空濃縮することにより、濃厚な暗色の油(19 g)が得られた。

MS APCI (+) m/z 178.1 (M+1) 検出。

30

【0389】

ステップ1B：6 - フルオロ - 2 - メチル - 8 - (トリイソプロピルシリルオキシ) キノリンの調製：6 - フルオロ - 2 - メチルキノリン - 8 - オール(19.0 g、107 mmol)を、塩化メチレン(300 mL)に溶解し、1H - イミダゾール(10.9 g、160 mmol)およびトリイソプロピルシリルトリフルオロメタンスルホネート(33.1 ml、123 mmol)で処理した。反応を、周囲温度で13時間攪拌した。反応混合物を、飽和NH₄Clで反応停止させ、分離した。有機層を、飽和NH₄Clで2回洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空濃縮した(35 g)。

【0390】

ステップ1C：6 - フルオロ - 8 - (トリイソプロピルシリルオキシ) キノリン - 2 - カルバルデヒドの調製：6 - フルオロ - 2 - メチル - 8 - (トリイソプロピルシリルオキシ) キノリン(1.76 g、5.29 mmol)を、ジオキサン(58 mL)および水(0.49 mL)に溶解した。反応を、二酸化セレン(0.76 g、6.8 mmol)で処理し、混合物を13時間加熱還流した。混合物を冷却し、G F / F 紙を通して濾過した。濾過した固形分をEt₂Oで洗浄し、次いで全ての濾液を真空濃縮した。粗製混合物をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、1~5%Et₂O/ヘキサンの勾配で溶出した(0.515 g)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 10.19 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 3H), 1.16 (d, 18H).

40

50

ステップ1D：6 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシビニル) - 8 - (トリイソプロピルシリルオキシ) キノリンの調製：塩化 (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウム (8 . 355 g、24 . 37 mmol) を、THF (130 mL) に溶解し、0 まで冷却し、1M KOtBu を THF (26 . 5 mL、26 . 5 mmol) に溶かした溶液で 1 滴ずつ処理した。混合物を温め、周囲温度で 15 分間攪拌した。THF (15 mL) に溶解した 6 - フルオロ - 8 - (トリイソプロピルシリルオキシ) キノリン - 2 - カルバルデヒド (7 . 70 g、22 . 1 mmol) の溶液を、添加した。反応を、周囲温度で 10 時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、SiO₂ のカラムに直接適用して、1 ~ 4 % Et₂O / ヘキサンのステップ勾配で溶出した (4 . 75 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7 . 86 (d, J = 8 . 6 Hz, 1 H), 7 . 74 (d, J = 13 Hz, 1 H), 7 . 23 (d, J = 8 . 6 Hz, 1 H), 6 . 93 (dd, J₁ = 2 . 8 Hz, J₂ = 8 . 7 Hz, 1 H), 6 . 88 (dd, J₁ = 2 . 7 Hz, J₂ = 10 . 2 Hz, 1 H), 6 . 02 (d, J = 12 . 5 Hz, 1 H), 3 . 77 (s, 3 H), 1 . 47 - 1 . 38 (m, 3 H), 1 . 15 (d, 18 H)。

【0391】

ステップ2A：2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジンの調製：2 - クロロ - 4 - ニトロピリジン (43 . 6 g、275 mmol) および 2 - メトキシエタノール (325 mL、425 mmol) の混合物を、0 まで冷却した。カリウム 2 - メチルブロパン - 2 - オレート (35 . 7 g、302 mmol) を添加し、得られた混合物を、周囲温度に 2 時間にわたり温めながら攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、その後、水 500 mL で希釈した。得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮することにより、所望の化合物が油として生成された (50 . 2 g)。MS APCI (+) m/z 188 および 189 . 9 (各同位体の M + 1) 検出。

【0392】

ステップ2B：4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - アミンの調製：窒素の定常流を、2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン (50 . 1 g、267 mmol)、Pd₂dba₃ (4 . 89 g、5 . 34 mmol)、XPHOS (5 . 09 g、10 . 7 mmol)、およびテトラヒドロフラン (445 mL) の混合物に、10 分間通した。得られた脱気混合物に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (561 mL、561 mmol) を添加した。添加後、得られた混合物を、60 に 18 時間加熱した。反応を周囲温度まで冷却し、1N 塩酸 (200 mL) で希釈した。得られた溶液を、メチル t - ブチルエーテル 500 mL で 2 回洗浄した。水層の pH を、6N NaOH で 11 に調節し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮することにより、標題の化合物 (35 g) が得られた。MS APCI (+) m/z 169 (M + 1) 検出。

【0393】

ステップ2C：6 - フルオロ - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - オールの調製：6 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシビニル) - 8 - (トリイソプロピルシリルオキシ) キノリン (2 . 5 g、6 . 6 mmol) を、THF (10 . 3 mL) および水 (2 . 6 mL) に溶解し、0 まで冷却した。この溶液を、新たに再結晶した N - ブロモスクシンイミド (1 . 24 g、6 . 99 mmol) を THF (7 mL) および水 (1 . 75 mL) に溶かした溶液で、1 滴ずつ処理した。反応を、0 で 20 分間攪拌し、次いで温め、周囲温度で 2 . 5 時間攪拌した。反応を、4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - アミン (1 . 12 g、6 . 65 mmol) で処理し、この混合物を一晩加熱還流した。混合物を冷却し、固体分がフラスコ内に形成された。クロロホルム (50 mL)、酢酸エチル (300 mL)、および水 (50 mL) を添加して固体分を分散させ、溶解していない固体分を、濾過によって収集し、酢酸エチルおよび水で洗浄し、次いで空気乾燥した (1 . 2 g)。MS APCI (+) m/z 354 . 1 (M + 1) 検出。

10

20

30

30

40

40

50

【0394】

ステップA：(3R, 4R)-ナフタレン-2-イルメチル3-フルオロ-4-(6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製：(3R, 4S)-ナフタレン-2-イルメチル3-フルオロ-4-(メチルスルホニルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(170mg, 0.44mmol)(実施例20、ステップF、ピーク2から得られた)6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-オール(173mg, 0.49mmol)、およびCs₂CO₃(290mg, 0.89mmol)を、フラスコ内に量り取り、DMA 10mL中に懸濁させた。次いで反応を、90℃に一晩加熱した。次いで反応を周囲温度に冷却し、その後、水およびEtOAcで後処理を行った。合わせた有機相を真空濃縮し、その後、フラッシュカラムクロマトグラフィー(1~10%MeOH/DCM)を行うことにより、所望の生成物が褐色の半固体(270mg, 0.43mmol, 95%)として得られた。MS APCI (+) m/z 639.2および640.1 (M+1/+3) 検出。

【0395】

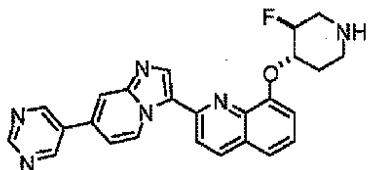
ステップB：6-フルオロ-8-((3R, 4R)-3-フルオロピペリジン-4-イルオキシ)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンの調製：10%湿潤Pd/C(45mg, 0.042mmol)を、(3R, 4R)-ナフタレン-2-イルメチル3-フルオロ-4-(6-フルオロ-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(270mg, 0.42mmol)をEtOH/EtOAcの1:1混合物(10mL)および6N HCl 500μLに溶かした溶液に添加した。混合物をH₂でバージし、次いで水素バルーン下で48時間攪拌した。この混合物を、GF紙に通して濾過し、所望の生成物塩を、パラジウム触媒と共に沈殿物として取り出した。合わせた固形分を、MeOH 30mLを用いてビーカ内に洗い流し、その後の、GF濾紙を通した濾液によってパラジウムを除去した。有機相を真空濃縮し、その後、フラッシュカラムクロマトグラフィー(1~20% MeOH/DCM(4%NH₄OH))を行った。得られた生成物をクロロホルムに溶解し、4M HClをジオキサンに溶かした溶液4当量に曝した。次いで所望の生成物を、ビス-HCl塩として単離した。MS APCI (+) m/z 455.2 (M+1) 検出。

【0396】

(実施例49)

【0397】

【化81】



8-((トランス)-3-フルオロピペリジン-4-イルオキシ)-2-(7-(ピリミジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン

ステップA：7-(ピリミジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの調製：ピリジン-3-イルボロン酸の代わりにピリミジン-5-イルボロン酸を使用して、実施例44、ステップBの手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 197 (M+1) 検出。

【0398】

ステップB：ベンジルトランス-3-フルオロ-4-(2-(7-(ピリミジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリ

10

20

30

40

50

ジン - 1 - カルボキシレートの調製：7 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンの代わりに 7 - (ピリミジン - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンを使用して、実施例 4 4 、ステップ C から D の手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 575 (M+1) 検出。

【0399】

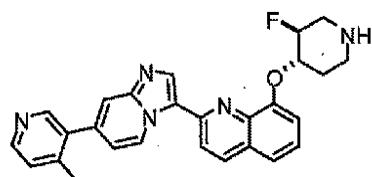
ステップ C : 8 - ((ランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (ピリミジン - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンの調製：(ランス) - ベンジル 3 - フルオロ - 4 - (2 - (7 - (ピリミジン - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 0 0 5 g 、 0 . 0 0 9 mmol) を 0 . 8 0 mL の 1 : 10 THF : EtOH に溶かした溶液に、 5 % Pd / C (0 . 0 0 9 g 、 0 . 0 0 4 mmol) を添加した。水素を反応混合物中にバーリングし、反応を水素バルーン下で 15 時間、周囲温度で攪拌した。次いで反応混合物を、圧縮セライトに通して真空濾過し、MeOH で濯ぎ、濾液を濃縮し、真空乾燥した。得られた固体を 1 mL DCM に溶解し、この溶液を、 2 M HCl のエーテル溶液 1 mL をエーテル 10 mL に溶かした激しく攪拌している溶液に、 1 滴ずつ添加して沈殿を生じさせた。混合物を濃縮し、真空乾燥することにより、標題の化合物が二塩酸塩として (0 . 0 0 2 g 、 0 . 0 0 3 mmol 、 収率 40 %) 、固体として得られた。MS APCI (+) m/z 441 (M+1) 検出。

【0400】

(実施例 5 0)

【0401】

【化 8 2】



8 - ((ランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン

ステップ A : (ランス) - ベンジル 3 - フルオロ - 4 - (2 - (7 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) ピペリジン - 1 カルボキシレートの調製：ピリジン - 3 - イルボロン酸の代わりに 4 - メチル - ピリジン - 3 - イルボロン酸を使用して、実施例 4 4 、ステップ A から D までの手順に従って調製した。MS APCI (+) m/z 588 (M+1) 検出。

【0402】

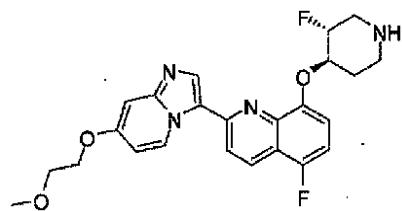
ステップ B : 8 - ((ランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンの調製：実施例 4 9 、ステップ C に記載された条件を使用して、Cbz 基を除去することができ、その結果、標題の化合物が得られる。

【0403】

(実施例 5 1)

【0404】

【化 8 3】



5 - フルオロ - 8 - ((3 R , 4 R) - 3 - フルオロビペリジン - 4 - イルオキシ) -
2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノ
リン

2 - アミノ - 5 - フルオロフェノールの代わりに 2 - アミノ - 4 - フルオロフェノール
を使用して、実施例 4 8 の手順に従い調製した。 10

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61K 31/506 (2006.01)	A 61K 31/5377
A 61P 43/00 (2006.01)	A 61K 31/5386
A 61P 35/00 (2006.01)	A 61K 31/506
A 61P 11/00 (2006.01)	A 61P 43/00 111
A 61P 1/16 (2006.01)	A 61P 35/00
A 61P 13/12 (2006.01)	A 61P 11/00
A 61P 17/00 (2006.01)	A 61P 1/16
A 61P 35/02 (2006.01)	A 61P 13/12
A 61P 37/06 (2006.01)	A 61P 17/00
A 61P 19/02 (2006.01)	A 61P 35/02
A 61P 7/06 (2006.01)	A 61P 37/06
A 61P 25/00 (2006.01)	A 61P 19/02
A 61P 29/00 (2006.01)	A 61P 7/06
A 61P 3/10 (2006.01)	A 61P 25/00
A 61P 21/04 (2006.01)	A 61P 29/00 101
A 61P 17/06 (2006.01)	A 61P 3/10 A 61P 21/04 A 61P 17/06

(72)発明者 アレン， シェリー
 アメリカ合衆国 コロラド 80537， ラブランド， サウス カウンティー ロード 29
 4033

(72)発明者 グレシュク， ジュリー マリー
 アメリカ合衆国 コロラド 80516， エリー， レイナー ドライブ 1679

(72)発明者 カラン， ニコラス シー。
 アメリカ合衆国 コロラド 80301， ボールダー， ダップル レーン 4651

(72)発明者 マームサテール， フレデリック ピー。
 アメリカ合衆国 コロラド 80502， ボールダー， ミスティー ベール コート 88

(72)発明者 マンソン， マーク シー。
 アメリカ合衆国 コロラド 80027， ルイスビル， ウエスト ウィロー コート 562

(72)発明者 リッジ， ジェイムス ピー。
 アメリカ合衆国 コロラド 80503， ロングモント， ロングビュー ドライブ 7180

(72)発明者 ロビンソン， ジョン イー。
 アメリカ合衆国 コロラド 80022， コマース シティ， オーレイ ストリート 10
 494

(72)発明者 シュラクター， スティーブン ティー。
 アメリカ合衆国 コロラド 80304， ボールダー， 11ティーエイチ ストリート 31
 51

(72)発明者 トパロフ， ジョージ ティー。
 アメリカ合衆国 コロラド 80027， スーペリア， リライアンス サークル 1697

(72)発明者 チャオ， キアン
 アメリカ合衆国 コロラド 80027， スーペリア， エス. トリーズ ピーク ドライブ
 3919

(72)発明者 リシカトス， ジョセフ ピー。
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94611， ピエドモント， アルタ アベニュー 42

(56)参考文献 米国特許出願公開第2005/0256309(US,A1)
国際公開第2008/121687(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A P L U S / R E G I S T R Y / M E D L I N E / B I O S I S / E M B A S E (S T N)