

(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 I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 8 Q

C O 7 D 519/00 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

A 6 1 K 31/5386 (2006.01)

A 6 1 K 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、
 ボールダー、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

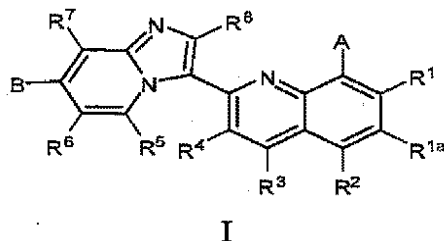
(54) 【発明の名称】 受容体チロシンキナーゼ阻害薬としてのイミダゾ [1, 2-A] ピリジン化合物

(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 8 4】



(式中、

A は、 $-Z-(CH_2)_p-(hetCyc^{2a})$ 、 $-Z-(hetCyc^{2b})$ 、 $Z-R^{10}$ 、または $Z-R^{11}$ 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；

R^{10} は、 $NR'R''$ で置換された (1 ~ 6 C) アルキルであり；
 R^{11} は、 $NR'R''$ で置換された (5 ~ 6 C) シクロアルキルであり；
 B は、 H 、 CN 、 OR^h 、 Ar^1 、 $hetAr^2$ 、 $C(O)NR^iR^j$ 、 $C(O)-hetCyc^3$ 、 $C(O)NH(1 \sim 6 \text{ C アルキル})-hetCyc^3$ 、 $C(O)(1 \sim 6 \text{ C アルキル})-hetCyc^3$ 、 SR^k 、 $SO_2N(1 \sim 6 \text{ C アルキル})_2$ 、 $(1 \sim 6 \text{ C アルキル})NR'R''$ 、または (1 ~ 3 C) 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、 $C(O)NR'R''$ 、 CH_2OH 、または $hetAr^3$ であり；
 R^{1a} 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、独立して、ハロゲン、 CN 、 CF_3 、(1 ~ 6 C) アルキル、 NR^aR^b 、 $-(1 \sim 6 \text{ C アルキル})NR^aR^c$ 、 OR^a 、(1 ~ 6 C アルキル) OR^a [アミノにより任意選択で置換されている]、 $C(O)NR^aR^c$ 、 $C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c$ 、 $NHC(O)R^e$ 、 $NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$ 、 $NHC(O)NR^fR^g$ 、(1 ~ 6 C アルキル) $-hetAr^1$ 、(1 ~ 6 C アルキル) $-hetCyc^1$ 、オキソ、および $C(O)O(1 \sim 6 \text{ C アルキル})$ から選択され；
各 R^a は、独立して、 H または (1 ~ 6 C) アルキルであり；
各 R^b は、独立して、 H 、(1 ~ 6 C) アルキル、(1 ~ 6 C アルキル) OH 、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、 CH_2hetAr^4 、(1 ~ 6 C フルオロアルキル)、または $-(1 \sim 6 \text{ C アルキル})-O-(1 \sim 6 \text{ C アルキル})$ であり；
各 R^c は、独立して、 H 、(1 ~ 6 C) アルキル、(3 ~ 6 C) 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 ~ 6 C 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 ~ 6 C アルキル) であり；
 R^h は、 H 、 CF_3 、(1 ~ 6 C) アルキル、(1 ~ 6 C アルキル) $-(3 \sim 6 \text{ C シクロアルキル})$ 、(1 ~ 6 C アルキル) $-O-(1 \sim 6 \text{ C アルキル})$ 、(1 ~ 6 C アルキル) OH 、(1 ~ 6 C アルキル) $-S-(1 \sim 6 \text{ C アルキル})$ 、(1 ~ 6 C アルキル) $NR'R''$ 、 $hetCyc^4$ 、(1 ~ 6 C アルキル) $hetCyc^4$ 、(1 ~ 6 C アルキル) アリール、または (1 ~ 6 C アルキル) $-hetAr^5$ であり；
 R^i 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) $-O-(1 \sim 6 \text{ C アルキル})$ 、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) $-O-(1 \sim 6 \text{ C アルキル})$ であり；
 R^m および R^n 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あって、シクロプロピル環を形成し；
 Ar^1 は、 OH 、 $O-(1 \sim 6 \text{ C アルキル})$ 、 $C(O)_2(1 \sim 6 \text{ C アルキル})$ 、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；
 $hetCyc^1$ 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；
 $hetCyc^3$ および $hetCyc^4$ は、独立して、 OH または $-O(1 \sim 6 \text{ C アルキル})$ で任意選択で置換された 5 または 6 員複素環 であり；
 $hetAr^1$ および $hetAr^2$ は、(1 ~ 6 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、ハロゲン、 CN 、 CF_3 、 OCH_2F 、 OCF_3 、 $O(1 \sim 6 \text{ C アルキル})$ 、 $O(3 \sim 6 \text{ C シクロアルキル})$ 、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；

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

10

20

30

40

50

塩。

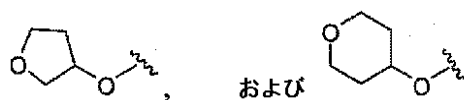
【請求項 14】

B が、 OR^h 、(1~3C)アルキル、および hetAr^2 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 15】

B が、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2$ (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】



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。

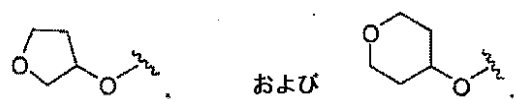
【請求項 16】

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 17】

B が、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2$ (シクロプロピル)、

【化 86】



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 18】

B が $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 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 19】

B が hetAr^2 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 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、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 21】

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 22】

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 23】

R^2 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 24】

R^3 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 25】

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 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 26】

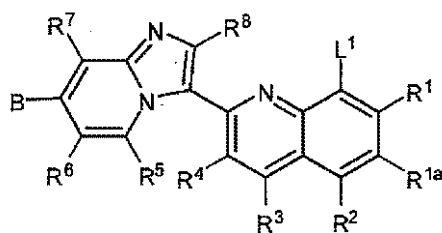
50

R^1 および R^4 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 $-NH-(CH_2)_n(hetCyc^{2a})$ 、 $-NH-(hetCyc^{2b})$ 、 $-NHR^{10}$ 、または $-NHR^{11}$ 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 I I を有する対応する化合物

【化 87】



II

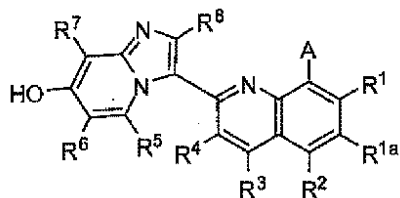
(式中、 L^1 は、脱離基または原子を表す)と、式 $H_2N-(CH_2)_nhetCyc^{2a}$ 、 $H_2N-hetCyc^{2b}$ 、 NH_2R^{10} 、または NH_2R^{11} を有する化合物とを、パラジウム触媒およびリガンドを使用して塩基の存在下でカップリングするステップ；および

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 I I I を有する対応する化合物

【化 88 - 1】



III

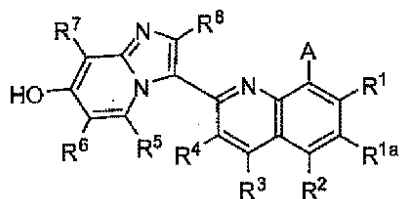
と、式 R^h-L^2 の化合物(式中、 L^2 は脱離基を表す)とを塩基の存在下で反応させるステップ；および

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 I I I 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

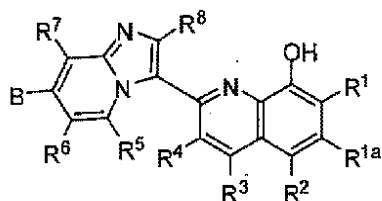
任意選択で塩を形成するステップ

を含む、方法。

【請求項 30】

A が $-O-(CH_2)_n \text{hetCyc}^{2a}$ 、 $-O-\text{hetCyc}^{2b}$ 、 $-OR^{10}$ 、または $-OR^{11}$ 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 89 - 1】



IV

と、式 $HO-(CH_2)_n \text{hetCyc}^{2a}$ 、 $HO-\text{hetCyc}^{2b}$ 、 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；および

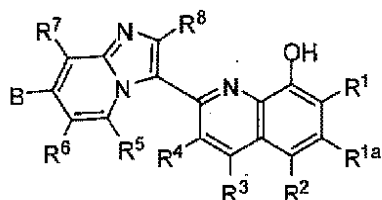
任意選択で塩を形成するステップ

を含む、方法。

【請求項 31】

A が $-O-(CH_2)_n \text{hetCyc}^{2a}$ 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 89 - 2】



IV

と、式 $MeSO_2-O-(CH_2)_n \text{hetCyc}^{2a}$ 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

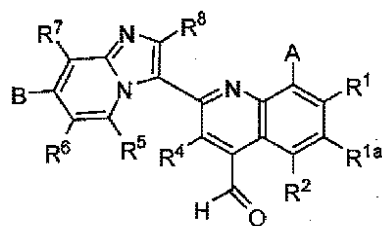
任意選択で塩を形成するステップ

を含む、方法。

【請求項 32】

R^3 が hetAr^3 であり、 hetAr^3 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 90】



V

を、下式を有する化合物

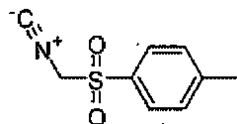
10

20

30

40

【化 9 1】



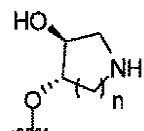
を用いて、塩基の存在下で環化するステップ；および
任意選択で塩を形成するステップ
を含む、方法。

【請求項 3 3】

A が下式であり、

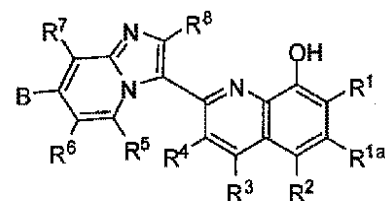
10

【化 9 2】



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 I V
を有する対応する化合物と、

【化 9 3】

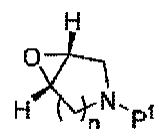


20

IV

下式を有する化合物

【化 9 4】



30

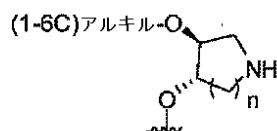
(式中、n は 1 または 2 であり、P¹ はアミン保護基である) とを、塩基の存在下で反
応させるステップ；および

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 3 4】

A が下式であり、

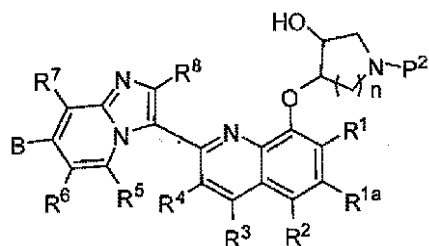
【化 9 5】



40

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 V I
I を有する対応する化合物

【化 9 6】



VII

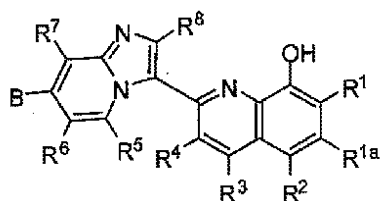
(式中、 n は1または2であり、 P^2 はHまたはアミン保護基である)と、式(1~6 Cアルキル) L^3 を有する化合物(式中、 L^3 は脱離基または原子である)とを、塩基の存在下で反応させるステップ; および

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 3 5】

AがO-(1~6 C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 9 7】



IV

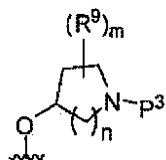
と、式 L^4 -(1~6 Cアルキル) $NR'R''$ を有する化合物(式中、 L^4 は脱離基または原子である)とを、塩基の存在下で、かつ任意選択で相間移動触媒の存在下で反応させるステップ; および

任意選択で塩を形成するステップを含む、方法。

【請求項 3 6】

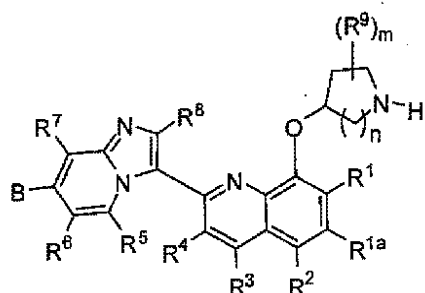
Aが下式であり、

【化 9 8】



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VIIを有する対応する化合物

【化 9 9】



10

20

30

40

50

と、式 $\text{HC}(\text{O})\text{P}^3$ 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

任意選択で塩を形成するステップ

を含む、方法。

【請求項 37】

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；
 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；
 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；
 8 - (8 - アザピシクロ[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；
 (1R, 4R) - 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(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 - カルボン酸(2S, 4S) - メチル；
 (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；
 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 - アザピシクロ[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 - ((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；
 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；
 (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；

10

20

30

40

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;
- 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;
- 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 - プラン - 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;
- 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;
- 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;

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 - ((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;

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

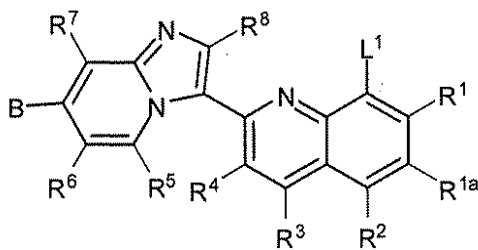
5 - フルオロ - 8 - ((3R, 4R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ)イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル)キノリン

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 38】

以下の式:

【化 101】



(式中

L^1 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 、 Ar^1 、 $hetAr^2$ 、 $C(O)NR^iR^j$ 、 $C(O)-hetCyc^3$ 、 $C(O)NH(1\sim6Cアルキル)-hetCyc^3$ 、 $C(O)(1\sim6Cアルキル)-hetCyc^3$ 、 SR^k 、 $SO_2N(1\sim6Cアルキル)_2$ 、 $(1\sim6Cアルキル)NR'R''$ または $(1\sim3C)アルキル$ 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、 $C(O)NR'R''$ 、 CH_2OH 、または $hetAr^3$ であり;

R^{1a} 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;

R^h は、H、 CF_3 、 $(1\sim6C)アルキル$ 、 $(1\sim6Cアルキル)-(3\sim6Cシクロアルキル)$ 、 $(1\sim6Cアルキル)-O-(1\sim6Cアルキル)$ 、 $(1\sim6Cアルキル)OH$ 、 $(1\sim6Cアルキル)-S-(1\sim6Cアルキル)$ 、 $(1\sim6Cアルキル)NR'R''$ 、 $hetCyc^4$ 、 $(1\sim6Cアルキル)hetCyc^4$ 、 $(1\sim6Cアルキル)アリール$ 、または $(1\sim6Cアルキル)-hetAr^5$ であり;

R^i は、H または $1\sim6Cアルキル$ であり;

R^j は、 $(1\sim6C)アルキル$ 、 $(1\sim6Cアルキル)-O-(1\sim6Cアルキル)$ 、または $(1\sim6Cアルキル)-OH$ であり;

R^k は、 $(1\sim6C)アルキル$ 、 $(3\sim6C)シクロアルキル$ 、または $(1\sim6Cアルキル)-O-(1\sim6Cアルキル)$ であり;

10

20

30

40

50

Ar^1 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；

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

hetAr² は、(1 ~ 6 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、ハロゲン、CN、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；

hetAr³ は、5 ~ 6 員ヘテロアリール環であり；

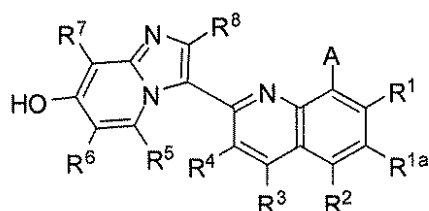
hetAr⁵ は、(1 ~ 6 C) アルキルで任意選択で置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリール環であり；そして

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。

【請求項 39】

以下の式：

【化 102】



(式中

A が、- Z - (CH₂)_p - (hetCyc^{2a})、- Z - (hetCyc^{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；

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 ~ 6 C) アルキルであり；

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

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、ハロゲン、CN、CF₃、(1 ~ 6 C) アルキル、NR^a R^b、- (1 ~ 6 C アルキル) NR^a R^c、OR^a、(1 ~ 6 C 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^a R^c、C (O) (CR^x R^y) NR^a R^c、NHC (O) R^e、NHC (O) (CR^m Rⁿ) NR^a R^c、NHC (O) NR^f R^g、(1 ~ 6 C アルキル) - hetAr¹、(1 ~ 6 C アルキル) - hetCyc¹、オキソ、および C (O) O (1 ~ 6 C 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 ~ 6 C) アルキルであり；

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

各 R^c は、独立して、H、(1 ~ 6 C) アルキル、(3 ~ 6 C) 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 ~ 6 C アルキル) であり；

10

20

30

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 R^n 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、シクロプロピル環を形成するか；

$hetCyc^1$ 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；

$hetAr^1$ は、(1 ~ 6 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、ハロゲン、CN、 CF_3 、 OCH_2F 、 OCF_3 、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；

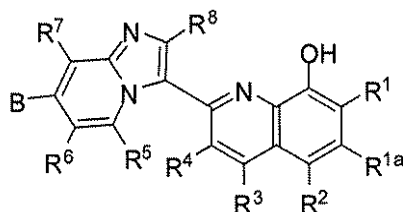
$hetAr^3$ および $hetAr^4$ は、独立して 5 ~ 6 員ヘテロアリール環であり；そして

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 、 Ar^1 、 $hetAr^2$ 、 $C(O)NR^iR^j$ 、 $C(O)-hetCyc^3$ 、 $C(O)NH(1 \sim 6 \text{ C アルキル})-hetCyc^3$ 、 $C(O)(1 \sim 6 \text{ C アルキル})-hetCyc^3$ 、 SR^k 、 $SO_2N(1 \sim 6 \text{ C アルキル})_2$ 、(1 ~ 6 C アルキル) $NR'R''$ または (1 - 3 C) アルキルであり；

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、 $C(O)NR'R''$ 、 CH_2OH 、または $hetAr^3$ であり；

R^{1a} 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；

R^h は、H、 CF_3 、(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) $NR'R''$ 、 $hetCyc^4$ 、(1 ~ 6 C アルキル) $hetCyc^4$ 、(1 ~ 6 C アルキル) アリール、または (1 ~ 6 C アルキル) - $hetAr^5$ であり；

R^i 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；

Ar^1 は、OH、O - (1 ~ 6 C アルキル)、 $C(O)_2(1 \sim 6 \text{ C アルキル})$ 、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；

$hetCyc^3$ および $hetCyc^4$ 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；

$hetAr^2$ は、(1 ~ 6 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、ハロゲン、CN、 CF_3 、 OCH_2F 、 OCF_3 、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】

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(PDGF-、PDGF-、MCSF-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。

20

【0003】

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、急性骨髄性白血病(AML)、3血球系骨髄異形成を伴うAML(AML/TMDs)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、および骨髄異形成症候群(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、急性骨髄芽球性白血病(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、治療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髄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。

30

【0004】

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、骨髄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)。

40

【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

P i m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 (C A M K) 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 (P i m - 1、- 2、および - 3) のファミリーである。P i m - 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、P i m - 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、P i m - 1はF l t - 3によって上方制御され、F l t - 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)。F l t - 3そのものは、A M Lのような白血病に関与しているので、P i m - 1の追加のノックダウンは、F l t - 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、P i m - 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

【 0 0 0 8 】

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、F L T 3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 】

【 0 0 0 9 】

【 特許文献 1 】 米国特許第 7 , 1 2 5 , 8 8 8 号明細書

【 特許文献 2 】 米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 2 4 6 3 7 号明細書

【 特許文献 3 】 国際公開第 0 1 / 4 0 2 1 7 号パンフレット

【 特許文献 4 】 米国特許第 7 , 0 1 9 , 1 4 7 号明細書

【 非特許文献 】

【 0 0 1 0 】

【 非特許文献 1 】 R o s n e t ら、1991年、G e n o m i c s 9巻 : 380 ~ 385 頁、R o s n e t ら、1993年、B l o o d 82巻 : 1110 ~ 1119 頁

30

【 非特許文献 2 】 W o n g ら、2007年、H i s t o p a t h o l o g y 51巻 (6) 号 : 758 ~ 762 頁

【 非特許文献 3 】 Y o s h i j i ら、2006年、I n t e r n a t i o n a l J o u r n a l M o l e c u l a r M e d i c i n e 17巻 : 899 ~ 904 頁

【 非特許文献 4 】 A m s o n , R . ら、P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U . S . A . 、1989年、86巻 : 8857 ~ 8861 頁

【 非特許文献 5 】 V a l d m a n , A . ら、T h e P r o s t a t e 、2004年、60巻 : 367 ~ 371 頁

【 非特許文献 6 】 C i b u l l , T . L . ら、J . C l i n . P a t h o l . 、2006年、59巻 : 285 ~ 288 頁

40

【 非特許文献 7 】 D h a n a s e k a r a n , S . M . ら、N a t u r e 、2001年、412巻 (13) 号 : 822 ~ 826 頁

【 非特許文献 8 】 K i m , K . T . ら、N e o p l a s i a 、2005年、105巻 (4) 号 : 1759 ~ 1767 頁

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 1 】

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

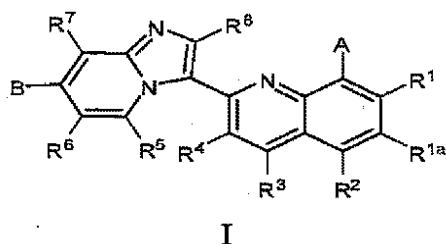
クラス5受容体チロシンキナーゼによって媒介された疾患を治療するのに有用な、受容体チロシンキナーゼ、特にクラス3およびクラス5受容体チロシンキナーゼの阻害薬であることをついに見出した。

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】



10

(式中、

Aは、 $-Z-(CH_2)_p-(hetCyc^{2a})$ 、 $-Z-(hetCyc^{2b})$ 、 $Z-R^{10}$ 、または $Z-R^{11}$ 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 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；

$hetCyc^{2b}$ 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員スピロ環または二環式架橋複素環系であり；

R^{10} は、 $NR'R''$ で置換された(1～6C)アルキルであり；

R^{11} 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 、 Ar^1 、 $hetAr^2$ 、 $C(O)NR^iR^j$ 、 $C(O)-hetCyc^3$ 、 $C(O)NH(1～6Cアルキル)-hetCyc^3$ 、 $C(O)(1～6Cアルキル)-hetCyc^3$ 、 SR^k 、 $SO_2N(1～6Cアルキル)_2$ 、 $(1～6Cアルキル)NR'R''$ 、または(1～3C)アルキルであり；

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、 $C(O)NR'R''$ 、 CH_2OH 、または $hetAr^3$ であり；

R^{1a} 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、独立して、ハロゲン、CN、 CF_3 、(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]、 $C(O)NR^aR^c$ 、 $C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c$ 、 $NHC(O)R^e$ 、 $NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$ 、 $NHC(O)NR^fR^g$ 、 $(1～6Cアルキル)-hetAr^1$ 、 $(1～6Cアルキル)-hetCyc^1$ 、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、 CH_2hetAr^4 、(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；

20

30

40

50

R^h は、 H 、 CF_3 、 $(1 \sim 6C)$ アルキル、 $(1 \sim 6C)$ アルキル - $(3 \sim 6C)$ シクロアルキル、 $(1 \sim 6C)$ アルキル - O - $(1 \sim 6C)$ アルキル、 $(1 \sim 6C)$ アルキル) OH 、 $(1 \sim 6C)$ アルキル - S - $(1 \sim 6C)$ アルキル、 $(1 \sim 6C)$ アルキル) NR' 、 R'' 、 $hetCyc^4$ 、 $(1 \sim 6C)$ アルキル) $hetCyc^4$ 、 $(1 \sim 6C)$ アルキル) アリール、または $(1 \sim 6C)$ アルキル) - $hetAr^5$ であり；

R^i は、 H または $1 \sim 6C$ アルキルであり；

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

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

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

R^x および R^y は、独立して、 H または $(1 \sim 6C)$ 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あって、シクロプロピル環を形成し；

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

$hetCyc^1$ は、 $(1 \sim 6C)$ 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；

$hetCyc^3$ および $hetCyc^4$ は、独立して、 OH または $-O$ $(1 \sim 6C)$ 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；

$hetAr^1$ および $hetAr^2$ は、 $(1 \sim 6C)$ アルキル、 $(3 \sim 6C)$ シクロアルキル、ハロゲン、 CN 、 CF_3 、 OCH_2F 、 OCF_3 、 O $(1 \sim 6C)$ アルキル)、 O $(3 \sim 6C)$ 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；

$hetAr^3$ および $hetAr^4$ は、独立して、5 ~ 6 員ヘテロアリール環であり；

$hetAr^5$ は、 $(1 \sim 6C)$ 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 $(1 \sim 6C)$ アルキルである)。

(項目 2)

A が、 $-NH(hetCyc^{2a})$ 、 $-NH-(CH_2)-hetCyc^{2a}$ 、または $-NH-(CH_2)_2-hetCyc^{2a}$ であり、該 $hetCyc^{2a}$ が、1 個または複数の R^9 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、 $-O-hetCyc^{2a}$ 、 $-O-(CH_2)-hetCyc^{2a}$ 、または $-O-(CH_2)_2-hetCyc^{2a}$ であり、該 $hetCyc^{2a}$ が、1 個または複数の R^9 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)

$hetCyc^{2a}$ が、ハロゲン、 $-C(O)O(1 \sim 6C)$ アルキル)、 $(1 \sim 6C)$ アルキル)、および $-OR^2$ から独立して選択された 1 個または複数の R^9 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)

$hetCyc^{2a}$ 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 R^9 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)

$hetCyc^{2a}$ が、1 個または複数の R^9 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 $-O-hetCyc^{2a}$ であり、 $hetCyc^{2a}$ 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、 $-\text{NH}(\text{hetCyc}^{2b})$ または $-\text{O}-(\text{hetCyc}^{2b})$ であり、該 hetCyc^{2b} が、1 個または複数の R^9 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 R^9 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)

R^9 が、ハロゲン、(1 ~ 6 C アルキル)、OH、および $-\text{O}(1 \sim 6 \text{ C アルキル})$ 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)

R^9 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 $\text{Z}-\text{R}^{10}$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 13)

A が $\text{Z}-\text{R}^{11}$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 14)

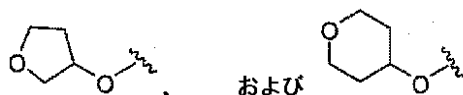
B が、 OR^h 、(1 ~ 3 C) アルキル、および hetAr^2 から選択される、項目 1 から 13 のいずれかに記載の化合物。

20

(項目 15)

B が、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2$ (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】



から選択される、項目 14 に記載の化合物。

30

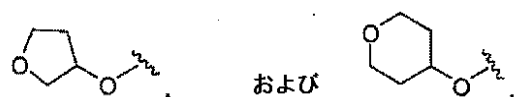
(項目 16)

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、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2$ (シクロプロピル)、

【化 8 6】



から選択される、項目 16 に記載の化合物。

40

(項目 18)

B が $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ である、項目 17 に記載の化合物。

(項目 19)

B が hetAr^2 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)

50

B が 3 - ピリジルである、項目 20 に記載の化合物。

(項目 22)

R^{1a} が H または F である、項目 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 23)

R^2 が H または F である、項目 1 から 22 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 24)

R^3 が、H、メチル、またはオキサゾリルである、項目 1 から 23 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 25)

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ水素である、項目 1 から 24 のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目 26)

R^1 および R^4 が水素である、項目 1 から 25 のいずれかに記載の化合物。

(項目 27)

癌の治療に使用するための、項目 1 から 26 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 28)

線維症の治療に使用するための、項目 1 から 26 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 29)

項目 1 から 26 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。

20

(項目 30)

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 26 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 31)

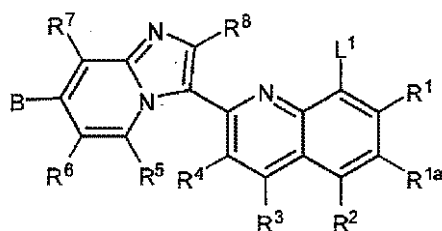
哺乳動物の線維症を治療する方法であって、該哺乳動物に、治療有効量の項目 1 から 26 のいずれかに記載の式 I の化合物またはその医薬品として許容される塩を投与するステップを含む方法。

30

(項目 32)

(a) A が $-NH-(CH_2)_n(hetCyc^{2a})$ 、 $-NH-(hetCyc^{2b})$ 、 $-NHR^{10}$ 、または $-NHR^{11}$ である式 I の化合物の場合には、式 I I を有する対応する化合物

【化 87】



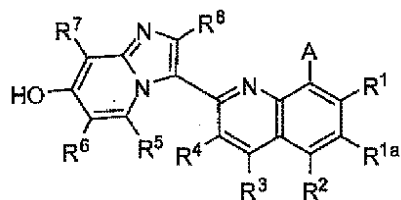
II

40

(式中、 L^1 は、脱離基または原子を表す)と、式 $H_2N-(CH_2)_nhetCyc^{2a}$ 、 $H_2N-hetCyc^{2b}$ 、 NH_2R^{10} 、または NH_2R^{11} 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 I I I を有する対応する化合物

【化 8 8】



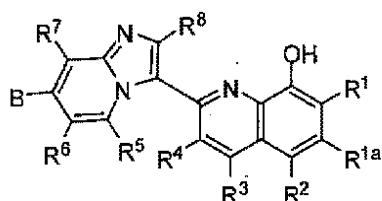
III

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

（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 $-O-(CH_2)_n \text{hetCyc}^{2a}$ 、 $-O-\text{hetCyc}^{2b}$ 、 $-OR^{10}$ 、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】



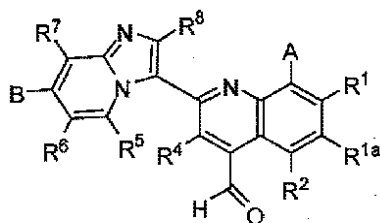
IV

と、式 $HO-(CH_2)_n \text{hetCyc}^{2a}$ 、 $HO-\text{hetCyc}^{2b}$ 、 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 $-O-(CH_2)_n \text{hetCyc}^{2a}$ である式 I の化合物の場合には、式 IV の化合物と、式 $MeSO_2-O-(CH_2)_n \text{hetCyc}^{2a}$ 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

（f） R^3 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

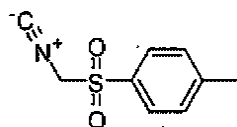
【化 9 0】



V

を、下式を有する化合物

【化 9 1】



10

20

30

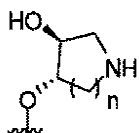
40

50

を用いて、塩基の存在下で環化するステップ；または

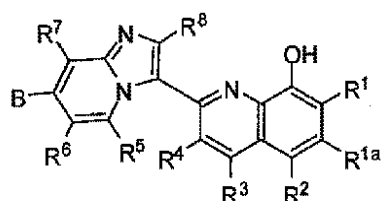
(g) A が下式であり、

【化 9 2】



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

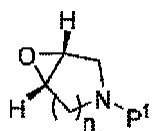
【化 9 3】



IV

下式を有する化合物

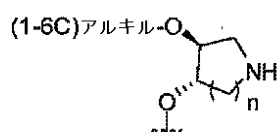
【化 9 4】



(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

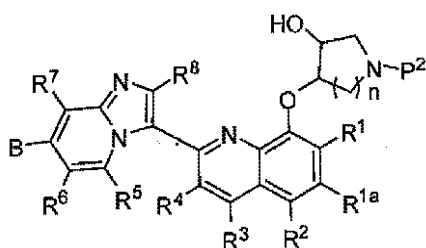
(h) A が下式であり、

【化 9 5】



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

【化 9 6】

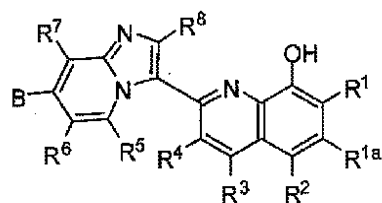


VII

(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 ~ 6 C 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 ~ 6 C アルキル) N R' R'' である式 I の化合物の場合には、式 I V を有する化合物

【化 9 7】

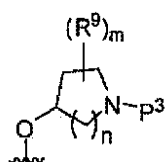


IV

と、式 $L^4 - (1 \sim 6 \text{ C アルキル})NR'R''$ 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

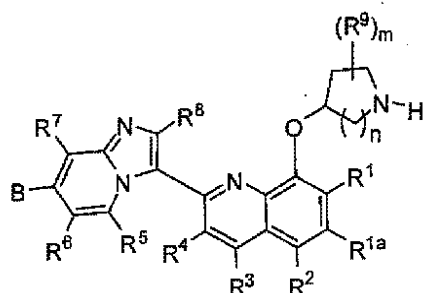
(j) A が下式であり、

【化 9 8】



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 I I I を有する対応する化合物

【化 9 9】



と、式 $HC(O)P^3$ 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 PDGFR および FLT3 の阻害薬である。

【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 PI3M-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】

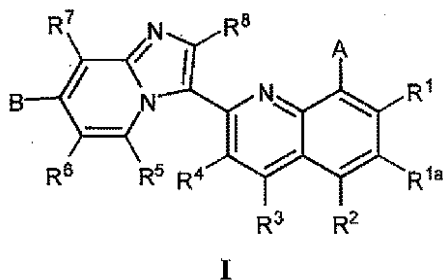
10

20

30

40

【化 1】



(式中、

Aは、 $-Z-(CH_2)_p-(hetCyc^{2a})$ 、 $-Z-(hetCyc^{2b})$ 、 $Z-R^{10}$ 、または $Z-R^{11}$ 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 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；

$hetCyc^{2b}$ 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員スピロ環または二環式架橋複素環系であり；

R^{10} は、 $NR'R''$ で置換された(1～6C)アルキルであり；

R^{11} 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 、 Ar^1 、 $hetAr^2$ 、 $C(O)NR^iR^j$ 、 $C(O)-hetCyc^3$ 、 $C(O)NH(1～6Cアルキル)-hetCyc^3$ 、 $C(O)(1～6Cアルキル)-hetCyc^3$ 、 SR^k 、 $SO_2N(1～6Cアルキル)_2$ 、(1～6Cアルキル) $NR'R''$ 、または(1～3C)アルキルであり；

R^1 、 R^{1a} 、 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、 $C(O)NR'R''$ 、 CH_2OH 、または $hetAr^3$ 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、独立して、ハロゲン、CN、 CF_3 、(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]、 $C(O)NR^aR^c$ 、 $C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c$ 、 $NHC(O)R^e$ 、 $NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$ 、 $NHC(O)NR^fR^g$ 、(1～6Cアルキル)- $hetAr^1$ 、(1～6Cアルキル)- $hetCyc^1$ 、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、 CH_2hetAr^4 、(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、 CF_3 、(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) $NR'R''$ 、 $hetCyc^4$ 、(1～6Cアルキル) $hetCyc^4$ 、(1～6Cアルキル)アリール、または(1～6Cアルキル)- $hetAr^5$ であり；

R^i 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)、

10

20

30

40

50

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 ;

R^m および R^n 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あって、シクロプロピル環を形成し ;

Ar^1 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 ;

hetCyc¹ 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 ;

hetCyc³ および hetCyc⁴ は、独立して、OH または - O (1 ~ 6 C 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 ~ 6 C) アルキル、(3 ~ 6 C) シクロアルキル、ハロゲン、CN、 CF_3 、 OCH_2F 、 OCF_3 、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 ;

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 ~ 6 C) 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 ~ 6 C) アルキルである)。

【0016】

式 I の化合物には、

A が、 $-Z-(CH_2)_p-(hetCyc^{2a})$ 、 $-Z-(hetCyc^{2b})$ 、 $Z-R^{10}$ 、または $Z-R^{11}$ であり ;

Z が、O または NH であり ;

p が、0、1、または 2 であり ;

hetCyc^{2a} が、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 ;

hetCyc^{2b} が、1 個または複数の R^9 基で任意選択で置換された 7 ~ 12 員スピロ環または二環式架橋複素環系であり ;

R^{10} が、 $NR'R''$ で置換された (1 ~ 6 C) アルキルであり ;

R^{11} が、 $NR'R''$ で置換された (5 ~ 6 C) シクロアルキルであり ;

B が、H、CN、 OR^h 、 Ar^1 、hetAr²、 $C(O)NR^iR^j$ 、 $C(O)-hetCyc^3$ 、 $C(O)(1 ~ 6 C \text{ アルキル})-hetCyc^3$ 、 SR^k 、 $SO_2N(1 ~ 6 C \text{ アルキル})_2$ 、または (1 ~ 6 C アルキル) $NR'R''$ であり ;

R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、および R^4 が、独立して、H、F、Cl、CN、Me、Et、イソプロピル、シクロプロピル、 $C(O)NR'R''$ 、 CH_2OH 、または hetAr³ であり ;

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

各 R^9 が、独立して、ハロゲン、CN、 CF_3 、(1 ~ 6 C) アルキル、 NR^aR^b 、 $-(1 ~ 6 C \text{ アルキル})NR^aR^c$ 、 OR^a 、(1 ~ 6 C アルキル) OR^a [アミノにより任意選択で置換されている]、 $C(O)NR^aR^c$ 、 $C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c$ 、 $NHC(O)R^e$ 、 $NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$ 、 $NHC(O)NR^fR^g$ 、(1 ~ 6 C アルキル) - hetAr¹、(1 ~ 6 C アルキル) - hetCyc¹、オキソ、および $C(O)O(1 ~ 6 C \text{ アルキル})$ から選択され ;

R^h が、H、 CF_3 、(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) $NR'R''$ 、hetCyc⁴、(1 ~ 6 C アルキル) hetCyc⁴、(1 ~ 6 C 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

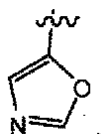
50

【 0 0 3 1 】

式 I のある実施形態では、 R^3 は、H、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、または $het Ar^3$ である。 $het Ar^3$ の例には、窒素原子を有しかつ 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。 R^3 に関する特定の値は、下記の構造である。

【 0 0 3 2 】

【 化 2 】



10

式 I のある実施形態では、 R^3 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。

【 0 0 3 3 】

式 I のある実施形態では、 R^3 は、H、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【 0 0 3 4 】

式 I のある実施形態では、 R^3 は、H、メチル、または $het Ar^3$ である。

【 0 0 3 5 】

式 I のある実施形態では、 R^3 は、H、メチル、またはオキサゾリルである。

【 0 0 3 6 】

20

式 I のある実施形態では、 R^3 は H である。

【 0 0 3 7 】

式 I のある実施形態では、 R^4 は、H、F、Cl、Me、Et、またはイソプロピルである。

【 0 0 3 8 】

式 I のある実施形態では、 R^4 は、H、F、または Cl である。

【 0 0 3 9 】

式 I のある実施形態では、 R^4 は、H、Me、Et、またはイソプロピルである。

【 0 0 4 0 】

一実施形態では、 R^4 は H である。

30

【 0 0 4 1 】

一実施形態では、 R^4 は F である。

【 0 0 4 2 】

ある実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、独立して、H、F、および Me から選択される。

【 0 0 4 3 】

一実施形態では、 R^5 は H である。

【 0 0 4 4 】

一実施形態では、 R^6 は H である。

【 0 0 4 5 】

40

一実施形態では、 R^7 は H である。

【 0 0 4 6 】

一実施形態では、 R^8 は H である。

【 0 0 4 7 】

式 I のある実施形態では、 R^1 および R^4 のそれぞれは水素である。

【 0 0 4 8 】

式 I のある実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 のそれぞれは水素である。

【 0 0 4 9 】

式 I のある実施形態では、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 のそれぞれは水素である。

50

【 0 0 5 0 】

式 I のある実施形態では、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 のそれぞれは水素である。

【 0 0 5 1 】

ある実施形態では、A は $-Z(CH_2)_p(hetCyc^{2a})$ である。

【 0 0 5 2 】

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

【 0 0 5 3 】

ある実施形態では、A は、式 $-NH-(CH_2)-hetCyc^{2a}$ によって表される。

10

【 0 0 5 4 】

ある実施形態では、A は、式 $-NH-(CH_2)_2-hetCyc^{2a}$ によって表される。

【 0 0 5 5 】

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

【 0 0 5 6 】

ある実施形態では、A は、式 $-O-(CH_2)-hetCyc^{2a}$ によって表される。

【 0 0 5 7 】

ある実施形態では、A は、式 $-O-(CH_2)_2-hetCyc^{2a}$ によって表される。

20

【 0 0 5 8 】

$hetCyc^{2a}$ 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 R^9 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。

【 0 0 5 9 】

ある実施形態では、A は $Z-hetCyc^{2b}$ である。

【 0 0 6 0 】

ある実施形態では、A は $-NH(hetCyc^{2b})$ である。

30

【 0 0 6 1 】

その他の実施形態では、A は $-O-(hetCyc^{2b})$ である。

【 0 0 6 2 】

$hetCyc^{2b}$ 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、アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザピシクロ[3.2.1]オクタン、3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン、ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン、およびジアザピシクロ[3.2.1]オクタンが含まれる。

【 0 0 6 3 】

ある実施形態では、 $hetCyc^{2b}$ は、1 個または複数の R^9 基で置換されている。

【 0 0 6 4 】

ある実施形態では、 $hetCyc^{2b}$ は置換されていない。

40

【 0 0 6 5 】

ある実施形態では、 $hetCyc^{2a}$ および $hetCyc^{2b}$ は、ハロゲン、(1 ~ 6 C) アルキル、 NR^aR^b 、 $-(1 ~ 6 C \text{ アルキル})NR^aR^c$ 、 OR^a 、(1 ~ 6 C アルキル) OR^a [アミノにより任意選択で置換されている]、 $C(O)NR^aR^c$ 、 $C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c$ 、 $NHC(O)R^e$ 、 $NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$ 、 $NHC(O)NR^fR^g$ 、(1 ~ 6 C アルキル) - $hetAr^1$ 、(1 ~ 6 C アルキル) - $hetCyc^1$ 、オキソ、および $C(O)O(1 ~ 6 C \text{ アルキル})$ から独立して選択された 1 個または複数の R^9 基で、任意選択で置換されている。

【 0 0 6 6 】

50

式(1~6C)アルキルを有する R^9 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 R^9 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、 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 、シクロプロピル、フェニル、または CH_2hetAr^4 である基が含まれる。 $hetAr^4$ 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 R^9 の特定の値には、 NH_2 および NMe_2 が含まれる。

【0068】

その他の実施形態では、 R^9 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。 R^9 のその他の特定の値には、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NHCH(CH_3)CH_2F$ 、 $NHCH_2CH_2OMe$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、および $N(CH_3)CH_2CH_2OH$ が含まれる。

【0069】

式(1~6Cアルキル) NR^aR^c を有する R^9 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 R^9 の特定の値には、 CH_2NH_2 および $CH_2CH_2NMe_2$ が含まれる。

【0070】

式 OR^a を有する R^9 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 R^9 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、 CH_2OH が含まれる。 R^9 の別の例は、 $CH(NH_2)CH_2OH$ である。

【0072】

式 $C(O)NR^aR^c$ を有する R^9 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。 R^9 の特定の値には、 $C(O)NHMe$ が含まれる。

【0073】

式 $C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c$ を有する R^9 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、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。 R^9 の特定の値には、 $C(O)C(CH_3)_2NH_2$ 、 $C(O)CH(CH_3)NH_2$ 、 $C(O)CH_2NH_2$ 、 $C(O)CH_2NMe_2$ 、および $C(O)C$ (シクロプロピリジン) NH_2 が含まれる。

【0074】

式 $NHC(O)R^e$ を有する R^9 基の例には、 R^e がメチルである基が含まれる。

【0075】

式 $NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$ を有する R^9 基の例には、 R^m および R^n 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。 R^9 基の特定の値には、 $NHC(O)CH_2NH_2$ 、 $NHC(O)CH(CH_3)NH_2$ 、および $NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$ が含まれる。

【0076】

式 $NHC(O)NR^fR^g$ を有する R^9 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、 $NHC(O)NH_2$ が含まれる。

【 0 0 7 7 】

式 (1 ~ 6 C アルキル) - h e t A r ¹ を有する R ⁹ 基の例には、h e t A r ¹ が少なくとも 1 個の窒素原子を有する 6 員ヘテロアリアルである基、例えばピリジル基が含まれる。R ⁹ 基の特定の例には、C H ₂ (ピリド - 2 - イル) および C H ₂ (ピリド - 4 - イル) が含まれる。

【 0 0 7 8 】

式 (1 ~ 6 C アルキル) - h e t C y c ¹ を有する R ⁹ 基の例には、h e t C y c ¹ 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。h e t C y c ¹ 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、h e t C y c ¹ は、O H 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

【 0 0 7 9 】

ある実施形態では、R ⁹ はハロゲンである。特定の例はフルオロである。

【 0 0 8 0 】

ある実施形態では、R ⁹ は C F ₃ である。

【 0 0 8 1 】

ある実施形態では、R ⁹ は C N である。

【 0 0 8 2 】

式 I のある実施形態では、A は - Z (C H ₂) _p (h e t C y c ^{2 a}) であり、但し h e t C y c ^{2 a} は、ハロゲン、(1 ~ 6 C アルキル)、C (O) O (1 ~ 6 C アルキル)、および - O R ^a から独立して選択された 1 個または複数の R ⁹ 基により任意選択で置換されたものである。

20

【 0 0 8 3 】

ある実施形態では、h e t C y c ^{2 a} は、F、メチル、C (O) ₂ M e、O H、および O M e から独立して選択された 1 個または複数の R ⁹ 基で任意選択で置換されている。

【 0 0 8 4 】

式 I のある実施形態では、A は Z - h e t C y c ^{2 b} であり、但し h e t C y c ^{2 b} は、ハロゲン、(1 ~ 6 C アルキル)、および - O R ^a から独立して選択された 1 個または複数の R ⁹ 基により任意選択で置換されたものである。

【 0 0 8 5 】

ある実施形態では、h e t C y c ^{2 b} は、F、M e、および O H から独立して選択された 1 個または複数の R ⁹ 基で任意選択で置換されている。

30

【 0 0 8 6 】

ある実施形態では、h e t C y c ^{2 b} は置換されていない。

【 0 0 8 7 】

その他の実施形態では、h e t C y c ^{2 a} および h e t C y c ^{2 b} は、N H ₂、N M e ₂、M e、O H、C H ₂ O H、C (O) N H M e、C H ₂ N H ₂、C H ₂ C H ₂ N H ₂、および C O ₂ M e から独立して選択された 1 個または複数の R ⁹ 基で任意選択で置換されている。特に N H ₂ が挙げられる。

【 0 0 8 8 】

その他の実施形態では、h e t C y c ^{2 a} および h e t C y c ^{2 b} は、N H - シクロプロピル、N H (t - ブチル)、N H M e、N H C H ₂ C (C H ₃) ₂ O H、N H C H ₂ (ピリド - 2 - イル)、N H C H ₂ (ピリド - 4 - イル)、オキソ、C H (N H ₂) C H ₂ O H、C (O) C (C H ₃) ₂ N H ₂、C (O) C H (C H ₃) N H ₂、C (O) C H ₂ N H ₂、C (O) C H ₂ N M e ₂、C (O) C (シクロプロピリジン) N H ₂、C H ₂ C H ₂ N H M e、C H ₂ N M e ₂、C H ₂ N H - シクロプロピル、C H ₂ N H M e、C H ₂ - (4 - メチルピペラジニル)、C H ₂ (3 - ヒドロキシピロリジニル)、N H C (O) M e、N H C (O) N H ₂、N H C (O) C H ₂ N H ₂、N H C (O) C H (C H ₃) N H ₂、N H C (O) C (C H ₃) ₂ N H ₂、C H ₂ (ピリド - 2 - イル)、および C H ₂ (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 R ⁹ 基で任意選択で置換

40

50

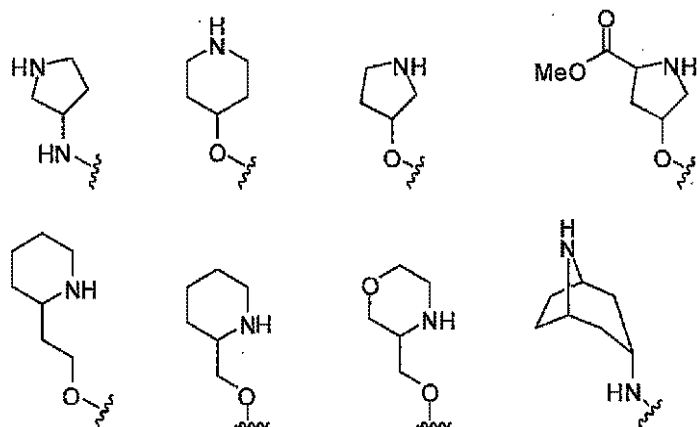
されている。

【0089】

式 - $Z(CH_2)_p(hetCyc^{2a})$ または $Z-hetCyc^{2b}$ によって表されるとき、Aの特定の値には、下記の構造が含まれる。

【0090】

【化3】



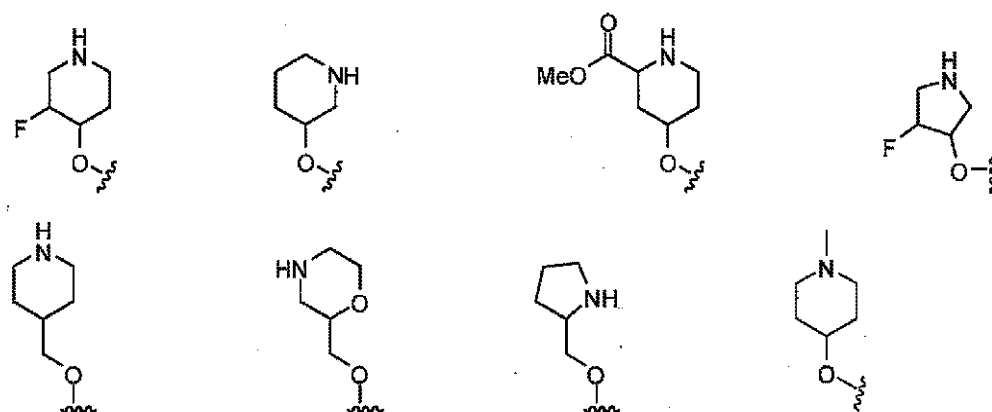
10

式 - $Z(CH_2)_p(hetCyc^{2a})$ または $Z-hetCyc^{2b}$ によって表されるとき、Aの別の値には、下記の構造が含まれる。

20

【0091】

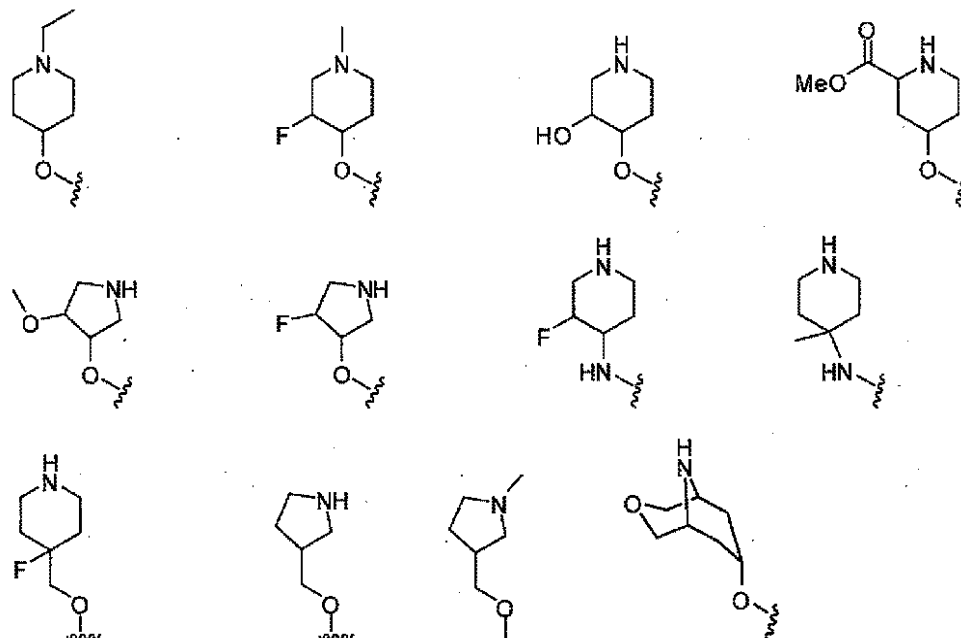
【化4】



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。

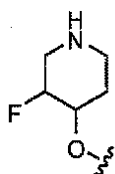
20

【0093】

式Iのある実施形態では、Aは $-O-hetCyc^2^a$ である。特定の実施形態では、 $hetCyc^2^a$ はフルオロ基で置換されている。特定の実施形態では、 $hetCyc^2^a$ 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 ZR^{10} 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】

R^{10} 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、 R^{10} は $NR'R''$ で置換されている。特に NH_2 が挙げられる。 R^{10} の特定の値は、 $CH_2C(CH_3)_2CH_2NH_2$ である。 R^{10} の別の値には、 $CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$ および $CH_2CH_2NH_2$ が含まれる。

40

【0097】

ZR^{10} によって表されるときAの特定の値には、 $-OMe$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_2CH_2NH_2$ 、 $-OCH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$ 、および $-OCH_2CH_2NH_2$ が含まれる。

【0098】

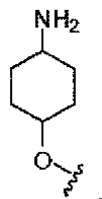
ある実施形態では、Aは ZR^{11} である。ある実施形態では、ZはOである。ある実施形態では、AはNである。ある実施形態では、 R^{11} は $NR'R''$ で置換されている。ある実施形態では、 R' および R'' は独立して、Hおよびメチルから選択される。特に NH_2 が挙げられる。 R^{11} の特定の例には、アミノ置換シクロペンチルおよびアミノ置換シ

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。

【 0 0 9 9 】

【 化 7 】



Z R^{1 1} によって表されるとき A の例には、シスおよびトランス異性体が含まれる。 10

【 0 1 0 0 】

ある実施形態では、B は C N である。

【 0 1 0 1 】

ある実施形態では、B は H である。

【 0 1 0 2 】

ある実施形態では、B は O R^h である。

【 0 1 0 3 】

ある実施形態では、B は、R^h が H である O R^h によって表される。

【 0 1 0 4 】

ある実施形態では、B は、R^h が C F₃ である O R^h によって表される。 20

【 0 1 0 5 】

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

【 0 1 0 6 】

R^h が - (1 ~ 6 C アルキル) - (3 ~ 6 C シクロアルキル) によって表されるとき O R^h の特定の値には、- O - (1 ~ 6 C アルキル) - シクロプロピル、例えば - O C H₂ - シクロプロピルが含まれる。

【 0 1 0 7 】

R^h が - (1 ~ 6 C アルキル) - O - (1 ~ 6 C アルキル) によって表されるとき O R^h の特定の値には、- O C H₂ C H₂ O M e および - O C H₂ C H₂ C H₂ O M e が含まれる。 30

【 0 1 0 8 】

R^h が - (1 ~ 6 C アルキル) O H によって表されるとき O R^h の特定の値には、- O C H₂ C H₂ O H が含まれる。

【 0 1 0 9 】

R^h が - (1 ~ 6 C アルキル) - S - (1 ~ 6 C アルキル) によって表されるとき O R^h の特定の値には、- O C H₂ C H₂ C H₂ S M e が含まれる。

【 0 1 1 0 】

R^h が - (1 ~ 6 C アルキル) N R['] R^{''} によって表されるとき O R^h の特定の値には、R['] および R^{''} が独立して H または M e である基、例えば - O C H₂ C H₂ C H₂ N H₂、- O C H₂ C H₂ N M e₂、および - O C H₂ C H₂ C H₂ N M e₂ が含まれる。 40

【 0 1 1 1 】

R^h が h e t C y c⁴ によって表されるとき O R^h の特定の値には、h e t C y c⁴ 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。O R^h の例には、下式の構造が含まれる。

【 0 1 1 2 】

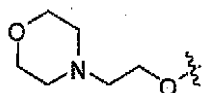
【化 8】



R^h が (1 ~ 6 C アルキル) $hetCyc^4$ によって表されるとき OR^h の特定の値には、 $hetCyc^4$ 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】



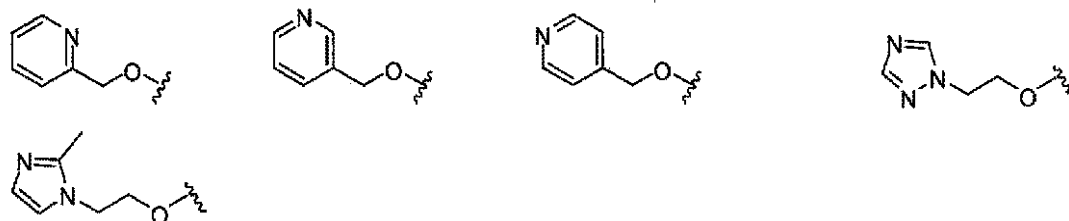
R^h が (1 ~ 6 C アルキル) アリールによって表されるとき OR^h の特定の値には、アリールが OCH_2Ph などのフェニル基である基が含まれる。

【0114】

R^h が (1 ~ 6 C アルキル) - $hetAr^5$ によって表されるとき OR^h の特定の値には、 $hetAr^5$ 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、 $hetAr^5$ は、(1 ~ 6 C) 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。

【0115】

【化 10】



式 I のある実施形態では、B は OR^h であり、但し R^h は、(1 ~ 6 C アルキル) - O - (1 ~ 6 C アルキル)、 $hetCyc^4$ 、または - (1 ~ 6 C アルキル) - (3 ~ 6 C 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 ~ 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 - CH_2 (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 $C(O)NR^iR^j$ である。ある実施形態では、 R^i は H である。ある実施形態では、 R^j は (1 ~ 6 C アルキル)、例えばメチルである。その他の実施形態では、 R^j は (1 ~ 6 C アルキル) O (1 ~ 6 アルキル)、例えば (1 ~ 6 C アルキル) OMe である。その他の実施形態では、 R^j は (1 ~ 6 C アルキル) OH、例えば (1 ~ 6 C アルキル) OH である。B に関する特定の値には、- $C(O)NHMe$ 、- $C(O)NHCH_2CH_2OMe$ 、および - $C(O)NHCH_2CH_2OH$ が含まれる。他の例には、- $C(O)NMe_2$ が含まれる。

【0118】

ある実施形態では、B は $C(O) - hetCyc^3$ である。 $hetCyc^3$ 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】

10

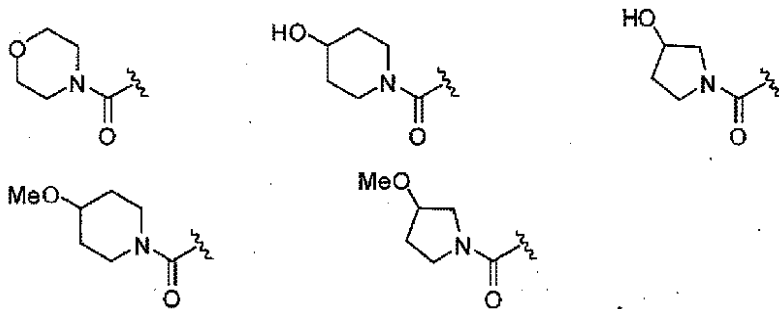
20

30

40

50

【化 1 1】

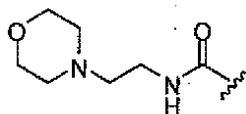


10

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。

【0 1 2 0】

【化 1 2】



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。

【0 1 2 1】

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。

【0 1 2 2】

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

【0 1 2 3】

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。

【0 1 2 4】

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。

【0 1 2 5】

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。

【0 1 2 6】

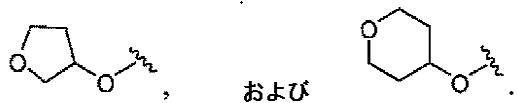
式Iのある実施形態では、Bは、OR^h、(1~3C)アルキル、hetAr²、およ

50

び hetCyc^4 から選択される。ある実施形態では、B は、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2$ (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 ~ 6 C アルキル) - O - (1 ~ 6 C アルキル)、(1 ~ 6 C アルキル) - (3 ~ 6 C シクロアルキル)、 $-(1 ~ 6 \text{ C アルキル})\text{OH}$ 、または hetCyc^4 である。

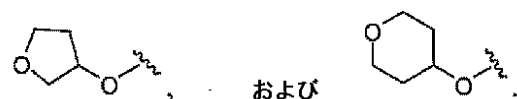
【0130】

式 I のある実施形態では、B は、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2$ (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 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ である。

【0133】

式 I のある実施形態では、B は hetAr^2 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、 $-\text{Z}-(\text{CH}_2)_p-(\text{hetCyc}^{2a})$ 、 $-\text{Z}-(\text{hetCyc}^{2b})$ 、Z $-\text{R}^{10}$ 、または $\text{Z} - \text{R}^{11}$ であり；

Z が、O または NH であり；

p が、0、1、または 2 であり；

hetCyc^{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 hetCyc^{2a} は、1 個または複数の R^9 基で任意選択で置換されており；

hetCyc^{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 hetCyc^{2b} は、1 個または複数の R^9 基で置換されており；

R^{10} が、1 ~ 6 C アルキルまたは $(1 ~ 6 \text{ C アルキル})\text{NR}'\text{R}''$ であり；

50

$R^{1'}$ が、 $NR'R''$ で置換された (5 ~ 6 C) シクロアルキルであり；
 B が、 OR^h 、(1 ~ 3 C) アルキル、またはピリジルであり；
 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、および R^3 が、独立して、H または F であり；
 R^3 が、H、F、または $hetAr^3$ であり；
 R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 が、独立して、H または F であり；
 各 R^9 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；
 $hetAr^3$ が、N および O から独立して選択された 1 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員ヘテロアリアル環であり；
 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。

10

【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「 $C_1 \sim C_6$ 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 価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 - ブチル、2 - メチル - 1 - プロピル、2 - ブチル、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 - ブチル、3 - メチル - 2 - ブチル、3 - メチル - 1 - ブチル、2 - メチル - 1 - ブチル、1 - ヘキシル、2 - ヘキシル、3 - ヘキシル、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 - ブチル、および 3, 3 - ジメチル - 2 - ブチルが含まれる。

20

【0140】

「 $-(1 \sim 6 \text{ C アルキル}) - (3 \sim 6 \text{ C シクロアルキル})$ 」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 価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。

30

【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。

40

【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】

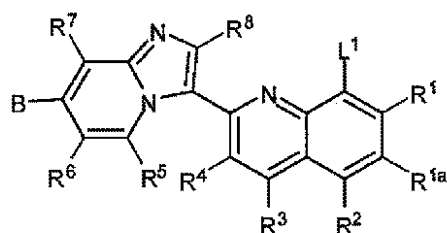
別の態様によれば、本発明は、本明細書で定義された式 I の化合物またはその塩を調製する方法であって：

50

(a) Aが $-NH-(CH_2)_n(hetCyc^{2a})$ 、 $-NH-(hetCyc^{2b})$ 、 NHR^{10} 、または NHR^{11} 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】



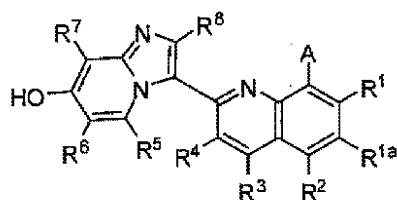
II

(式中、 L^1 は、脱離基または原子を表す)と、式 $NH_2(CH_2)_n(hetCyc^{2a})$ 、 $H_2N-hetCyc^{2b}$ 、 NH_2R^{10} 、または NH_2R^{11} 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】



III

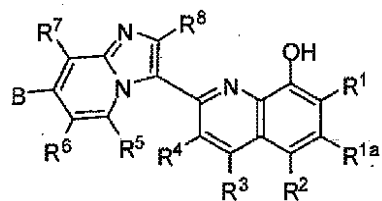
と、式 R^h-L^2 の化合物(式中、 L^2 は脱離基を表す)とを塩基の存在下で反応させるステップ;または

(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 $-O-(CH_2)_n(hetCyc^{2a})$ 、 $-O-hetCyc^{2b}$ 、 OR^{10} 、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

【0148】

【化17】



IV

と、式 $HO-(CH_2)_n(hetCyc^{2a})$ 、 $HO-hetCyc^{2b}$ 、 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 $-O-(CH_2)_n(hetCyc^{2a})$ である式Iの化合物の場合には、式IVの化合物と、式 $MeSO_2-O(CH_2)_n(hetCyc^{2a})$ 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

10

20

30

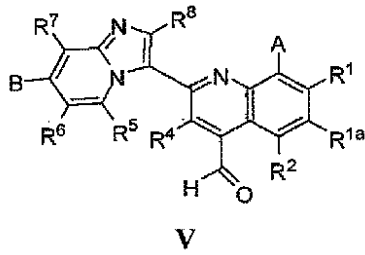
40

50

(f) R^3 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

【0149】

【化18】

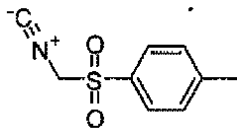


10

を、下式を有する化合物

【0150】

【化19】



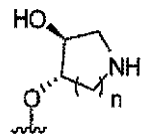
と、塩基の存在下で環化するステップ；または

20

(g) A が下式であり、

【0151】

【化20】

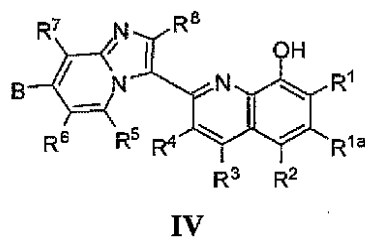


n が 1 または 2 である式 I の化合物の場合には、式 I V を有する対応する化合物と、

【0152】

30

【化21】

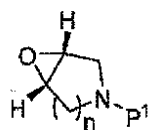


下式を有する化合物

【0153】

40

【化22】

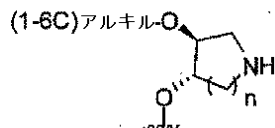


(式中、n は 1 または 2 であり、 P^1 はアミン保護基である) とを、塩基の存在下で反応させるステップ；または

(h) A が下式であり、

【0154】

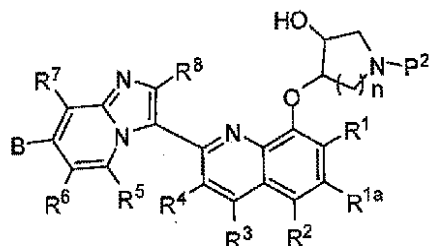
【化 2 3】



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

【 0 1 5 5】

【化 2 4】



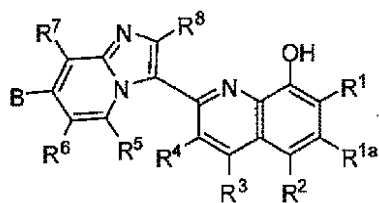
VII

(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 ~ 6 C 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 ~ 6 C アルキル) N R ' R '' である式 I の化合物の場合には、式 I V を有する化合物

【 0 1 5 6】

【化 2 5】



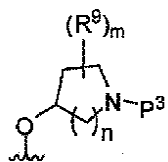
IV

と、式 L⁴ - (1 ~ 6 C アルキル) N R ' 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、

【 0 1 5 7】

【化 2 6】



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

【 0 1 5 8】

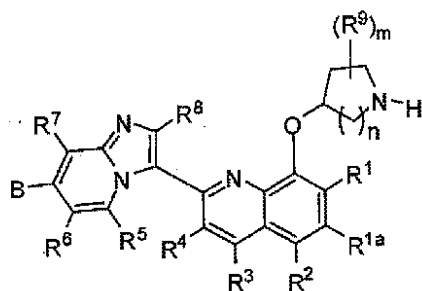
10

20

30

40

【化 27】



と、式 $\text{HC}(\text{O})\text{P}^{3a}$ を有する化合物（式中、 P^{3a} は H または $(1 \sim 6\text{C})$ 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（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、 $\text{Pd}(\text{O})$ および $\text{Pd}(\text{II})$ 触媒、例えば $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ が含まれる。適当なリガンドには、 rac-BINAP または DIPHS 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 $\text{HN}^{\text{R}10}\text{R}^{\text{R}11}$ 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。

【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、 $-78 \sim 100$ に及ぶ温度で都合良く行うことができる。

【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 PPh_3 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。

【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 PPh_3 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

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 L^3 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^3 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ア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 L^4 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^4 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ア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。

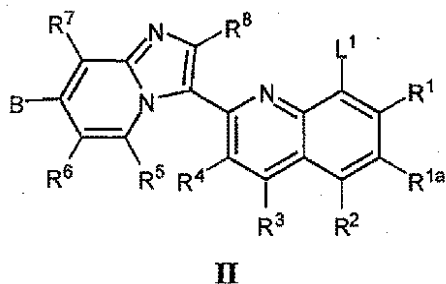
40

【0170】

式IIの化合物

【0171】

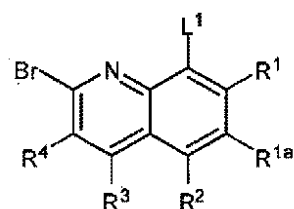
【化 28】



は、下式

【0172】

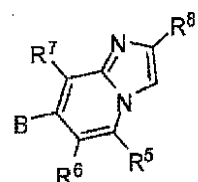
【化 29】



を有する、該当する 2, 8 - ジブプロモキノリンと、下式

【0173】

【化 30】



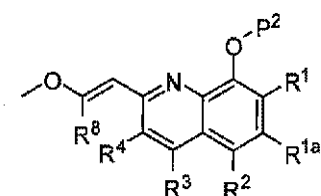
を有する対応する化合物とを、適切な塩基の存在下、例えばアルカリ金属炭酸塩またはアルコキシ塩基（例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはナトリウム *t*-ブトキシド）を適切な溶媒（トルエンやジオキサンなど）に溶かした溶液の存在下、ほぼ周囲温度から還流温度に及ぶ温度で、パラジウム触媒（ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、または $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ など）およびパラジウムリガンド（例えば、*rac*-BINAP または DIPHOS）を使用して反応させることによって、調製することができる。

【0174】

式 IV の化合物は、下式を有する化合物

【0175】

【化 31】

（式中、 P^2 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】

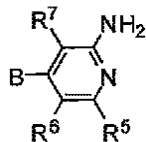
10

20

30

40

【化 3 2】



とを、N - プロモスクシミドまたはN - クロロスクシンイミドを適切な溶媒（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（II）、（III）、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）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（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（PML）、若年性骨髄単球性白血病（JMML）、成人T細胞ALL、3血球系骨髄異形成を伴うAML（AML/TMDS）、混合系統白血病（MLL）、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性障害（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）、慢性骨髄単球性白血病（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、パーチェット病、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つこともできる。

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、前記障害を治療しまた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、前記障害を治療しまた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また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また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を有しまた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霊長類を含むが、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、増量剤、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DMEM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DMEM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（75 ng/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遮断緩衝液(LI-COR Biosciences)中で1時間遮断した。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-IRDye800、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 Bioscience)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。

10

【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、RPM1/10%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、50ng/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。

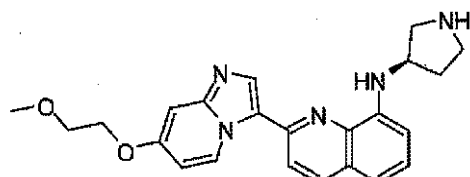
20

【0208】

(実施例1)

【0209】

【化33】



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)-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(43.6g、275.0mmol)と、2-メトキシエタノール(325.6ml、425mmol)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(35.73g、302.5mmol)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500mlで希釈した。得られた混合物を、ジクロロメタン250ml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(50.2g、収率97%)。MS APC I (+) m/z 188および189.9 (各同位体のM+1)検出。

40

【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: 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(50.17g、267.4mmol)、Pd₂dba₃(4.897g、5.348mmol)、XPHOS(5.099g、10.70mmol)、およびテトラヒドロフラン(445.7ml)の混

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(561.5ml、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500ml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(3×500ml)。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-クロロアセトアルデヒド(32.2ml、250mmol)、およびテトラヒドロフラン(100ml)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-ブロモフェニル)シンナムアミドの調製: 2-ブロモベンゼンアミド(200.0g、1163mmol)、ピリジン(188.1ml、2325mmol)、および乾燥ジクロロメタン(1000ml)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、一晚、周囲温度まで温めながら撹拌した。得られた混合物を、重炭酸ナトリウム(1000ml)、10%重硫酸ナトリウム(1000ml)、重炭酸ナトリウム(1000ml)、およびブライン(1000ml)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-ブロモキノリン-2(1H)-オンの調製: N-(2-ブロモフェニル)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(1000ml)の混合物を、100℃で7時間撹拌させた後、一晚、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。得られた固形分を、1000mlのヘキサンで摩砕した。固形分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-ジブロモキノリンの調製: 8-ブロモキノリン-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100mlに注いだ。混合物を1時間撹拌し、得られた固形分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-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)キノリンの調製: 2,8-ジブロモキノリン(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

10

20

30

40

50

、3.90 mmol)、ジオキサン(312 mL)、および水(3 mL)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(500 mL)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(100 mL)およびメチルト-ブチルエーテル(100 mL)を添加した。得られた混合物を一晩撹拌した。濾過を行って、得られた固形分を収集することにより、標題の化合物が得られた(22.2 g、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-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(0.100 g、0.2511 mmol)、(R)-t-ブチル3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート(0.05537 mL、0.3264 mmol)、Cs₂CO₃(0.1145 g、0.3515 mmol)、Pd(OAc)₂(0.01127 g、0.05022 mmol)、およびrac-BINAP(0.01564 g、0.02511 mmol)をトルエン(1 mL)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分間撹拌した後、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】

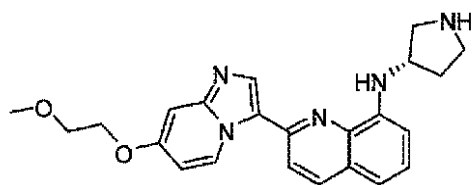
ステップF: (R)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-N-(ピロリジン-3-イル)キノリン-8-アミンの調製: (S)-t-ブチル3-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.127 g、0.252 mmol)をジクロロメタン(2 mL)に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸(0.398 mL、5.04 mmol)を添加した。得られた混合物を、周囲温度で2時間撹拌した。ジクロロメタン反応混合物を、減圧下で濃縮し、次いでジクロロメタンで希釈した。得られた溶液を、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(53 mg、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

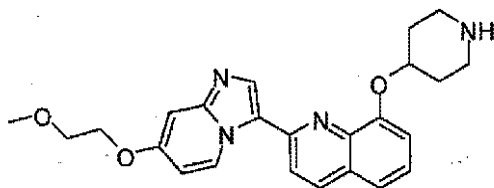
(R)-t-ブチル3-アミノピロリジン-1-カルボキシレートの代わりに(S)-t-ブチル3-アミノピロリジン-1-カルボキシレートを使用して、実施例1の手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 404.3 (M+1)検出。

【0220】

(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) - 8 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) キノリン 10

ステップA : 8 - (t - ブ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 N_2 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 °C まで冷却し、t - ブ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 $NaHCO_3$ で洗浄し、 Na_2SO_4 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 - ブ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 THF (2 5 m L) 中に、乾燥 N_2 の雰囲気中で懸濁した。0 °C 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 °C で 5 分間攪拌し、次いで周囲温度に温めた。15 分後、8 - (t - ブ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 - ブ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、THF (2 0 m L) および水 (3 m L) の溶液中に溶解した。N - ブロモスクシンイミド (1 . 1 3 g 、 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 (MS 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 THF 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 % EtOAc から 1 0 % MeOH (w / v) / 6 % NH_4OH / EtOAc 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】

50

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

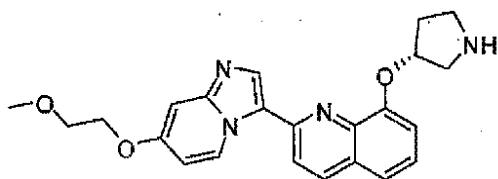
【0226】

(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-(ピペリジン-4-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-ヒドロキシピペリジン-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。

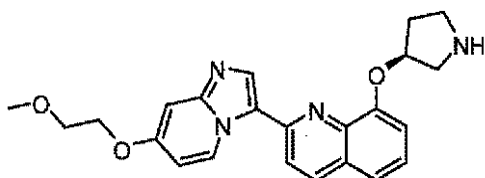
40

【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

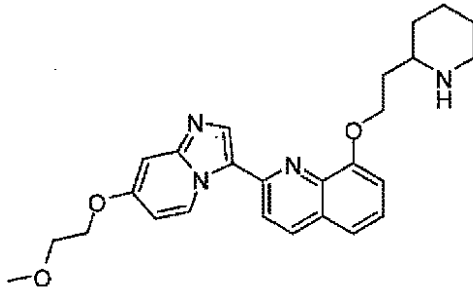
t - ブチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート の代わりに (R) - t - ブチル 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート を使用して、実施例 3 の手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 405.2 (M+1) 検出。

【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。

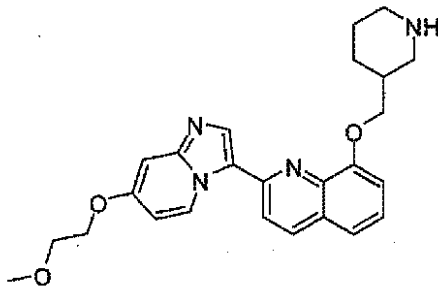
20

【0232】

(実施例 7)

【0233】

【化39】



30

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。

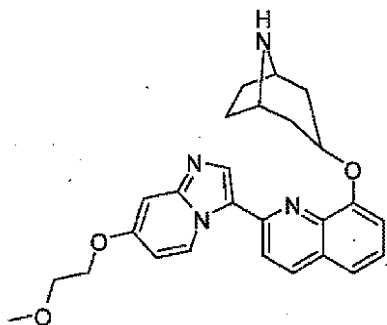
【0234】

(実施例 8)

【0235】

40

【化 4 0】



10

8 - (8 - アザビスクロ [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

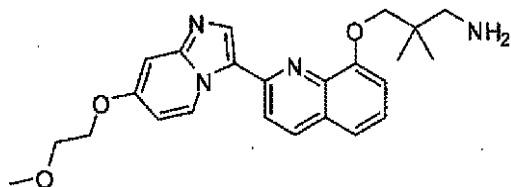
アミン保護 8 - アザビスクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - オールを使用して、実施例 3 の手順に従い調製した。MS APCI (+) m / z 445 . 2 (M + 1) 検出。

【 0 2 3 6 】

(実施例 9)

【 0 2 3 7 】

【化 4 1】



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。

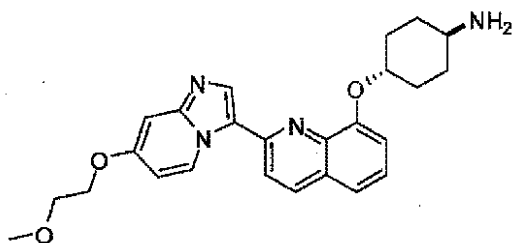
30

【 0 2 3 8 】

(実施例 1 0)

【 0 2 3 9 】

【化 4 2】



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) シクロヘキサノール

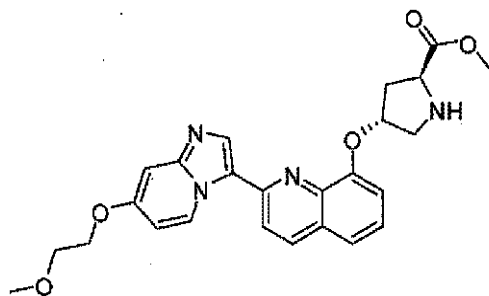
適切なアミン保護 (1 R , 4 R) - 4 - アミノシクロヘキサノールを使用して、実施例 3 の手順に従い調製した。MS APCI (+) m / z 433 . 1 (M + 1) 検出。

【 0 2 4 0 】

(実施例 1 1)

【 0 2 4 1 】

【化 4 3】



(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

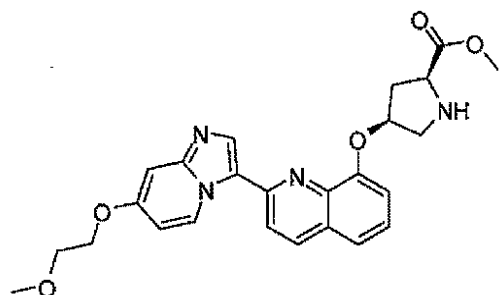
適切なアミン保護 (2 S , 4 R) - メチル 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキシレートを使用して、実施例 3 の手順に従い調製した。MS APCI (+) m / z 463 . 2 (M + 1) 検出。

【 0 2 4 2 】

(実施例 1 2)

【 0 2 4 3 】

【化 4 4】



(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

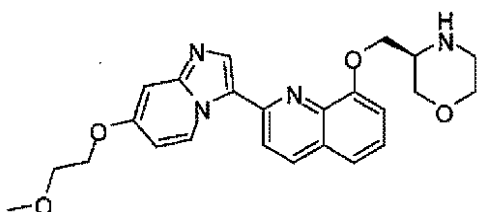
適切なアミン保護 (2 S , 4 S) - メチル 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキシレートを使用して、実施例 3 の手順に従い調製した。MS APCI (+) m / z 463 . 2 (M + 1) 検出。

【 0 2 4 4 】

(実施例 1 3)

【 0 2 4 5 】

【化 4 5】



(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 40

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。

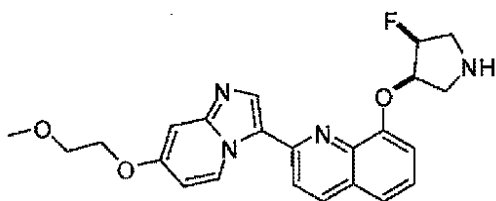
【 0 2 4 6 】

(実施例 1 4)

50

【 0 2 4 7 】

【 化 4 6 】



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シ酸 (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、 NaHCO_3 および $\text{Na}_2\text{S}_2\text{CO}_3$ の飽和溶液で洗浄した。合わせた有機層を MgSO_4 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。

【 0 2 4 8 】

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、一晩激しく撹拌した。20 時間後、 NaHCO_3 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 時間撹拌したままにし、次いで有機層を単離し、 NaHCO_3 およびブライン溶液で洗浄した。合わせた有機層を MgSO_4 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

【 0 2 4 9 】

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、激しく撹拌しながら一晩、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、 NaHCO_3 の飽和溶液で洗浄した。合わせた有機層を MgSO_4 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

40

【 0 2 5 0 】

ステップ D : (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、撹拌しながら一晩、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 M

50

g S O₄ 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】

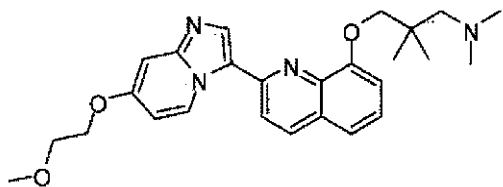
ステップ E: 8 - ((シス) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - イルオキシ) - 2 - ((2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン塩酸塩の調製: 粗製の ((シス) - ベンジル 3 - フルオロ - 4 - ((2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.0 g、2.0 mmol) およびパラジウム担持炭素 (1 g、モルベースで 50 %) を、エタノールおよび 1 % HCl (v/v) の混合物に添加し、激しく撹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】



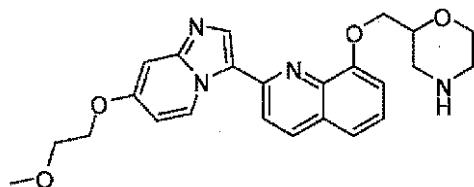
3 - ((2 - ((7 - ((2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) - N, N, 2, 2 - テトラメチルプロパン - 1 - アミン) - t - ブチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (50 mg、0.15 mmol) の代わりに 3 (ジメチルアミノ) - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オールを用いて、実施例 3 に従い調製した。MS ESI (+) m/z 449.2 (M+1) 検出。

【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 mmol) を添加し、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を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。

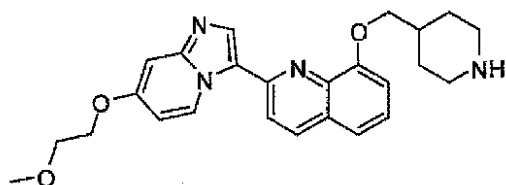
o 1) を添加し、その後、*t*-ブチル 2-((メチルスルホニルオキシ)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(130 mg、0.45 mmol)を添加した。不均質混合物を 100 で 16 時間攪拌し、そのまま冷ました。混合物を水(20 mL)で処理し、EtOAc で抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、次いで Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、勾配溶離(CH₂Cl₂ から 1% MeOH / CH₂Cl₂ から 2% MeOH / CH₂Cl₂)を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製することにより、*t*-ブチル 2-((2-(7-(2-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砕し、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】



2-(7-(2-(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

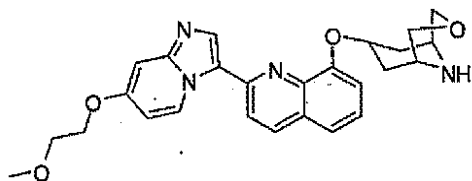
t-ブチル 2-((メチルスルホニルオキシ)メチル)モルホリン-4-カルボキシレートの代わりに *t*-ブチル 4-((メチルスルホニルオキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを使用して、実施例 16 の手順に従い調製した。MS ESI(+)
m/z 433.1 (M+1) 検出。

【0258】

(実施例 18)

【0259】

【化 50】



7-(2-(7-(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)-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン

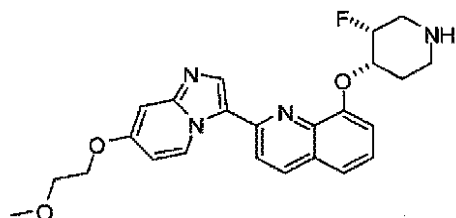
t-ブチル 2-((メチルスルホニルオキシ)メチル)モルホリン-4-カルボキシレートの代わりに *t*-ブチル 7-(メトキシスルホニルオキシ)-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレートを使用して、実施例 16 の手順に従い調製した。MS APCI(+)
m/z 461.2 (M+1) 検出。

【0260】

(実施例 19)

【0261】

【化 5 1】



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

10

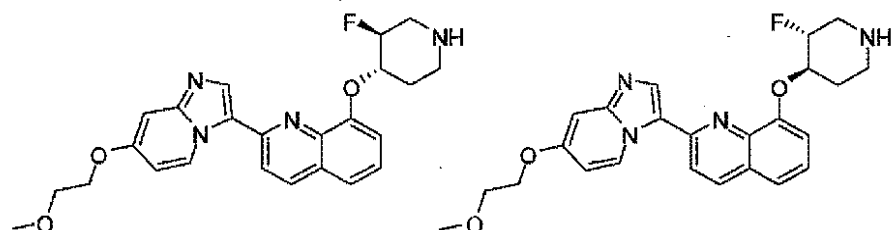
t - ブチル 2 - ((メチルスルホニルオキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (トランス) - t - ブチル 3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを使用して、実施例 16 の手順に従い調製した。MS ESI (+) m / z 437 . 2 (M + 1) 検出。

【 0 2 6 2 】

(実施例 20)

【 0 2 6 3 】

【化 5 2】



20

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) キノリンおよび 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

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、TMSCl (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 に温め、16 時間撹拌した。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

【 0 2 6 4 】

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) が観察された。混合物を 2 時間撹拌し、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

【 0 2 6 5 】

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 時間撹拌した。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 - オキシピペリジン - 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、Na 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ったら、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、激しく撹拌しながら 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 Na 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砕し、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 - オキシピペリジン - 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 時間撹拌した。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 Na 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 時間撹拌した後、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、Na 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) および塩化メシル (1 0 0 μ L) で処理し、さらに 1 時間撹拌した。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 °C 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

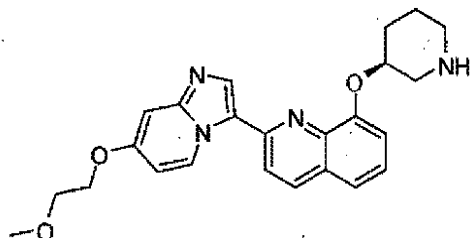
) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (3 2 5 m g 、 0 . 5 2 m m o l) を同様に処理することにより、所望の生成物 1 2 8 m g (5 6 %) が薄黄色の固体として得られた。MS A P C I (+) m / z 4 3 7 . 2 (M + 1) 検出。キラル H P L C 分析では、e e が維持され、最終ピークに関する溶出順序がステップ E のアルコールの場合と一致することが確認された。

【 0 2 7 5 】

(実施例 2 1)

【 0 2 7 6 】

【 化 5 3 】



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 1 6 の手順に従い調製した。MS E S I (+) m / z 4 1 9 . 1 (M + 1) 検出。

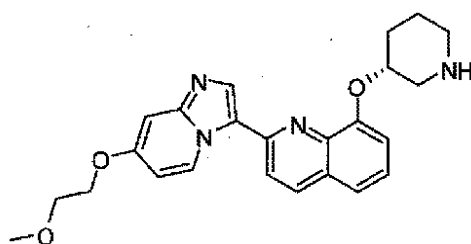
20

【 0 2 7 7 】

(実施例 2 2)

【 0 2 7 8 】

【 化 5 4 】



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

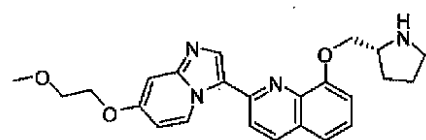
t - ブチル 2 - ((メチルスルホニルオキシ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレートの代わりに (S) - t - ブチル 3 - (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを使用して、実施例 1 6 の手順に従い調製した。MS E S I (+) m / z 4 1 9 . 1 (M + 1) 検出。

【 0 2 7 9 】

(実施例 2 3)

【 0 2 8 0 】

【 化 5 5 】



40

(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-(トシルオキシメチル)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】

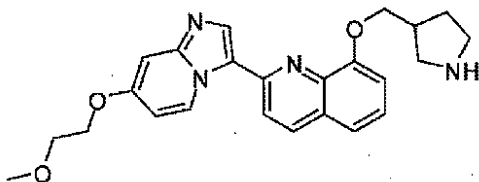
ステップB：(R)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-8-(ピロリジン-2-イルメトキシ)キノリンの調製：(R)-t-ブチル2-((2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(241mg、0.47mmol)を、クロロホルム10mLに溶解し、その後、4.0M HClをジオキサンに溶かしたもの(4.65mL、9.3mmol)を添加した。反応を、周囲温度で30時間攪拌し、このとき、全ての出発材料はLC/TLCによって消費された。反応を、真空中で濃縮し、その後、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

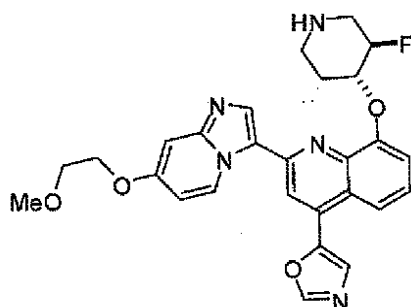
2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-オール[実施例16で調製された；204mg、0.61mmol]を無水DMA(5mL)に溶かした溶液に、炭酸セシウム(0.60g、1.8mmol)を添加し、その後、t-ブチル3-((メチルスルホニルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(221mg、0.79mmol)を添加した。不均質混合物を、70で20時間攪拌し、冷ました。混合物を水(50mL)で処理し、クロロホルムおよびEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、粗製生成物(386mg、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CH₂Cl₂(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)

【 0 2 8 5 】

【 化 5 7 】



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 Et₂O (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 / Et₂O 浴で - 100 まで冷却した。この溶液に、ヨウ素 (27 . 4 mg , 108 mmol) を Et₂O (250 mL) に溶かしたものを添加した。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 Et₂O で抽出し、合わせた有機層を乾燥し (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。生成物を破砕し、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。

20

【 0 2 8 6 】

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 PdCl₂ (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。

30

【 0 2 8 7 】

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。

40

【 0 2 8 8 】

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 - オキソプロパノエート (5 . 1

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、一晚加熱還流した。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、反応を一晚撹拌した。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、一晚撹拌し、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時間撹拌した。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時間撹拌した後、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で摩砕することにより、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

40

【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でパージし、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

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 - イルホスフィン (88 mg、0.37 mmol)、およびトリブチル (ビニル) スタンネート (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 で 2 時間撹拌した。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 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 で 2 時間撹拌した。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 分間撹拌した。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 APC I (+) 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(80 mg、0.19 mmol)をDMF(3 mL)に溶かした溶液に、ナトリウムエタンチオレート(162 mg、1.9 mmol)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(DCM/MeOH 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(9 mg、0.02 mmol)をDMA(2 mL)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(13 mg、0.04 mmol)およびCs₂CO₃(22 mg、0.07 mmol)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(DCM/MeOH 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】

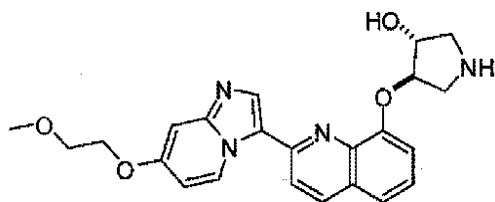
ステップ3I:5-(8-(トランス)-3-フルオロピペリジン-4-イルオキシ)-2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-4-イル)オキサゾールの調製:(トランス)-t-ブチル3-フルオロ-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(オキサゾール-5-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(4 mg、0.007 mmol)をDCM(1 mL)に溶かした溶液に、TFA(1 mL)を添加し、その後、30分間撹拌した。粗製反応を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH/NH₄OH 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。MS APCI(+) 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ド(31.93 g、144.7 mmol)を、飽和NaHCO₃(400 mL)とTHF(400 mL)とが1:1の混合物に2,5-ジヒドロ-1H-ピロール(10 g、144.7 mmol)を溶かした溶液に、添加した。反応を12時間撹拌し、小さい体積にまで凝縮し、飽和NaHCO₃で希釈し、CH₂Cl₂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、凝縮することにより、所望の生成物27.5 gが固体として得られた。

【0302】

ステップ1B：ナフタレン-2-イルメチル6-オキサ-3-アザピシクロ[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日間撹拌した。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

ステップ2A：8-(ベンジルオキシ)キノリン-2-オール

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時間撹拌し、固形分を濾過し、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

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DCE(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NaHCO₃ 300mL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

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)で摩砕した。得られた固形分を5時間撹拌し、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

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、固形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 NH_3 をメタノールに溶かした溶液を添加し、得られた固形分を濃縮乾固した。水を添加し、固形分を 1 時間攪拌した (pH は、pH 紙によれば 6.5 ~ 7.0 であった)。固形分を、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。固形分を 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 - カルボメートの調製: Cs_2CO_3 (0.2201 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 - アザピシクロ [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、一晚 100 °C 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 CH_2Cl_2 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 NH_4OH 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 APCI (+) m/z 605.1 (M+1) 検出。

【0308】

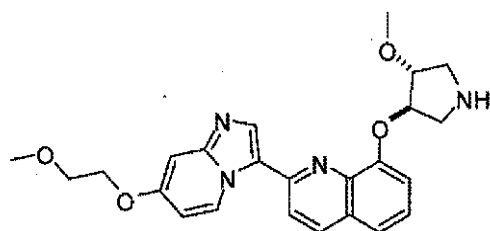
ステップ 3B: (トランス) - 4 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) ピロリジン - 3 - オールの調製: 25 mL のフラスコに、(トランス) - ナフタレン - 2 - イルメチル 3 - ヒドロキシ - 4 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.100 g, 0.165 mmol)、EtOH (1.6 mL)、THF (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、 H_2 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 NaHCO_3 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 APCI (+) 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 - (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 - カルボキシレートの調製: 水素化ナトリウム (0.0

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-(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(0.117 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分間撹拌した。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時間撹拌した。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】

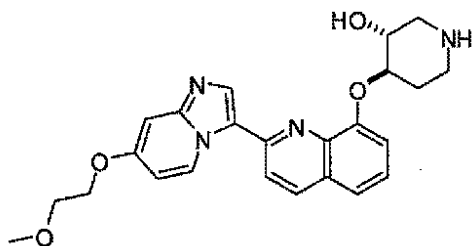
ステップB：2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-8-((トランス)-4-メトキシピロリジン-3-イルオキシ)キノリンの調製：フラスコに、(トランス)-ナフタレン-2-イルメチル3-メトキシ-4-(2-(7-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.054 g、0.087 mmol)、2N HCl(0.1 mL)、THF(1 mL)、EtOH(1 mL)、および10% DegussaタイプPd/C(0.0186 g、0.0175 mmol)を投入し、反応混合物を、H₂のバルーン下に置き、3時間撹拌した。反応を、飽和NaHCO₃で中和し、濾過した(GF/F紙)。フィルタケーキを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。

【0312】

(実施例28)

【0313】

【化60】



(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

ステップA：ナフタレン-2-イルメチルカルボノクロリドートの調製：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分間撹拌し、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。

【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ドート(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

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mCPBA(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)溶液に、添加した。溶液を周囲温度まで温め、一晚撹拌した。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 まで温め、40時間撹拌した。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。MS ESI (+) m/z 619.2 (M+1) 検出。

20

【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。反応をアルゴンでパージし、次いでバルーン圧の水素雰囲気中に曝した。19時間後、反応を N_2 でパージし、新たな触媒(約5 mg)で処理し、水素雰囲気中に5時間、再度曝した。反応を、ナイロン膜(0.45 μM)に通して濾過し、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分間撹拌した後、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、 Et_2O (40 mL)に添加した。沈殿物が形成され、20分間撹拌した後に、この沈殿物を濾過によって収集し、 Et_2O で洗浄し、窒素ブランケット下で乾燥した(15 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 10.72 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.48-4.43 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.37-3.31 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H)

30

40

50

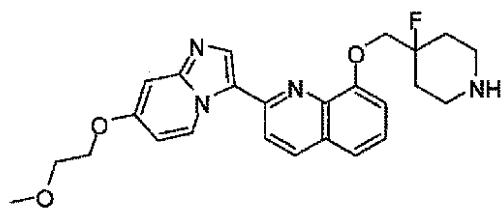
. MSAPCI (+) m/z 435.1 (M+1) 検出。

【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 °C 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 °C 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。

20

【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 °C 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 °C 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。

30

【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 °C 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。

40

【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

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時間撹拌した。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) 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。

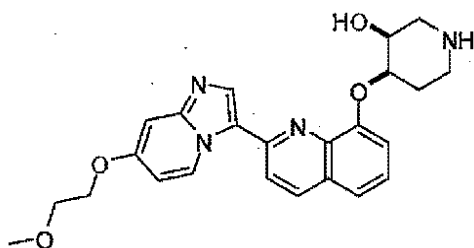
10

【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-(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(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)、PPh₃(0.036 g、0.139 mmol)、およびジイソプロピルアゾカルボキシレート(0.026 mL、0.133 mmol)で処理した。混合物を周囲温度で40時間撹拌し、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(0.008 g、0.2 mmol)で処理し、周囲温度で5日間撹拌した。反応を、飽和NH₄Cl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 】

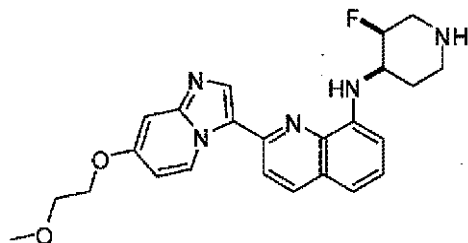
ステップ C : (シス) - 4 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) ピペリジン - 3 - オールの調製 : (シス) - ナフタレン - 2 - イルメチル - 3 - ヒドロキシ - 4 - (2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.030 g、0.048 mmol) を EtOH (1 mL) 中に溶解し、10%パラジウム担持炭素 (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日間撹拌した。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 1 A : 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時間撹拌した。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 1 B : 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 DCE (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 1 C : 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 (5.0 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) で摩砕した。得られた固形分を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、固形分が溶液になるまで、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、得られた固形分を濃縮乾固した。水を固形分に添加し、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)。固形分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 - ブチル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 - 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 [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 - 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 - カルボキシレートの調製: 無水塩化メチレン (1 L) に溶解した t - ブチル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

50

【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 (4.045 g、62.22 mmol) を、DMF (25 mL) 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 (3.700 g、12.44 mmol) 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 Na_2SO_4 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%、0.876 g、0.823 mmol) を、THF および EtOH (1:1、82 mL) 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 (2.01 g、8.23 mmol) に添加した。反応を水素雰囲気 (バルーン圧) 中に置き、2時間撹拌した。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 NH_4OH 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 (642 mg) 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 - (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 (0.040 g、0.18 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 - イルトリフルオロメタンスルホネート (ステップ1A ~ 1D; 0.065 g、0.140 mmol)、微粉化 Cs_2CO_3 (0.064 g、0.197 mmol)、BINAP - ラセミ (0.0087 g、0.014 mmol)、および Pd_2dba_3 (0.0064 g、0.0070 mmol) と合わせた。混合物をトルエン (0.75 mL) 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、 CHCl_3 で希釈し、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することにより、所望の生成物 (82 mg) 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 (0.050 g、0.093 mmol) を MeOH (1 mL) に溶解し、この溶液を、4 M の塩化水素をジオキサンに溶解したもの (0.583 mL、2.33 mmol) で処理した。混合物を周囲温度で4時間撹拌し、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 NH_4OH) / 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 (16 mg) が精製された。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 = 4.9 Hz, 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

10

20

30

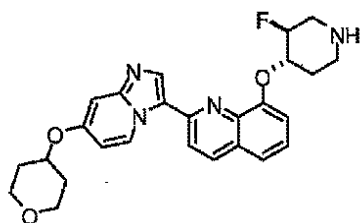
40

50

【 0 3 3 8 】

【 0 3 3 9 】

【化 6 4】



ステップ1 A : (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 、 2 4 . 1 m m o l) を 6 0 m L の D M F に溶かした溶液に、炭酸セシウム (2 3 . 6 g 、 7 2 . 3 m m o l) 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 、 2 7 . 7 m m o l) を添加した。反応混合物を 1 0 0 の砂浴で加熱し、2 0 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 m m o l 、収率 4 2 %) が得られた。L C / M S E S I (+) m / z 3 4 7 (M + 1) 検出。

ステップ1 B：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 DCM に溶かした溶液に、未処理の TFA (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 DCM に溶解し、この溶液を、2 M の HCl 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。固形分を、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。LC / MS ESI (+) m / z 247 (M + H) ⁺ 検出。

ステップ 1 C : (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 TEA (18 . 7 ml 、 134 . 0 mmol) を 134 mL の DCM 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

加し、混合物をDCM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(Biotage 40M、4:1のヘキサン:酢酸エチルを投入し、500mL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(5.2g、13.67mmol、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1D: 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(1.0g、2.63mmol)を20mLの CHCl_3 および2mLのMeOHに溶かした0の溶液に、77%max.mCPBAを、250mg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250mgずつ2回、添加した(合計で、77%max.mCPBA(1.51g、6.57mmol))。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(1.0g、2.52mmol、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1E: (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: 4mLの1:1 DMF:トルエンの0の溶液に、未処理の POCl_3 (0.360mL、3.94mmol)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(1.04g、2.62mmol)を1.2mL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(Biotage 40S、12:1のヘキサン:酢酸エチルを投入し、300mL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(0.563g、1.36mmol、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2A: 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1A~Cの手順に従い調製した。MS APCI (+) m/z 219 (M+1) 検出。

【 0 3 4 5 】

ステップ 2 B : (トランス) - ベンジル 3 - フルオロ - 4 - (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 - 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 - 2 H - 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 - ジブ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。

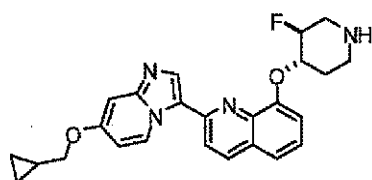
10

【 0 3 4 6 】

(実施例 3 3)

【 0 3 4 7 】

【 化 6 5 】



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

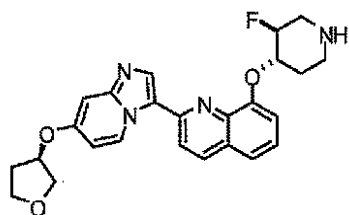
テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オールの代わりにシクロプロピルメタノールを使用して、実施例 3 2 の手順に従い調製した。MS APCI (+) m / z 433 (M + 1) 検出。

【 0 3 4 8 】

(実施例 3 4)

【 0 3 4 9 】

【 化 6 6 】



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 - 2 H - 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 3 2 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。

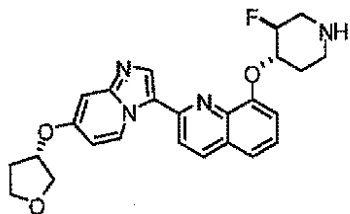
40

【 0 3 5 0 】

(実施例 3 5)

【 0 3 5 1 】

【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

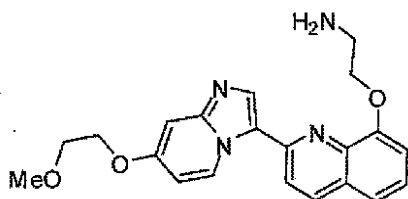
テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オールの代わりに (S) - テトラヒドロフラン - 3 - オールを使用して、実施例 3 2 の手順に従い調製した。標題の化合物を 1 : 1 のトランスジアステレオマー混合物として単離した。MS APCI (+) m / z 449 (M + 1) 検出。

【 0 3 5 2】

(実施例 3 6)

【 0 3 5 3】

【化 6 8】



20

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 (50 mg、0.15 mmol) を DMF (3 mL) に溶かした溶液に、4 のモレキュラーシーブ (2 g)、t - ブチル 2 - プロモエチルカルバメート (40 mg、0.18 mmol)、ヨウ化 t - ブチルアンモニウム (3 mg)、および水酸化セシウム水和物 (50 mg、0.30 mmol) を添加した。反応混合物を一晩攪拌し、次いで EtOAc / H₂O (10 mL / 10 mL) 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 (1 mL) および TFA (1 mL) 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 (20 mg) が得られた。APCI (+) m / z 379.2 (M + 1) 検出。

30

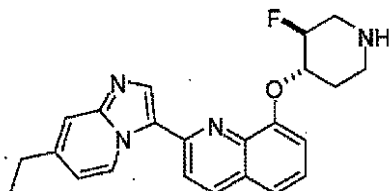
40

【 0 3 5 4】

(実施例 3 7)

【 0 3 5 5】

【化 6 9】



50

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 . 2 1 g、8 . 1 9 m m o l) およびクロロアセトアルデヒド (5 0 % 水溶液、2 . 6 m l、1 0 . 5 m m o l) を E t O H (1 0 m l) に加えた混合物を、1 2 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 CH_2Cl_2 および E t O A c で抽出し、合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、所望の生成物 (1 . 1 8 g、収率 9 8 %) が粘性油として得られた。MS A P C I (+) m / z 1 4 7 . 2 (M + 1) 検出。

10

【 0 3 5 6 】

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 . 1 8 g、8 . 0 6 m m o l)、8 - ベンジルオキシ - 2 - クロロキノリン (2 . 1 7 g、8 . 0 6 m m o l)、炭酸カリウム (2 . 2 3 g、1 6 . 2 m m o l)、酢酸パラジウム (I I) (9 0 . 5 m g、0 . 4 0 m m o l)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (4 4 6 m g、0 . 4 0 m m o l)、1 , 4 - ジオキサン (3 3 m l)、および水 (0 . 3 3 m l) の混合物を、一晚、窒素雰囲気中で加熱した。反応混合物を水で希釈し、 CH_2Cl_2 および E t O A c で抽出し、合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、所望の生成物 (3 . 4 5 g) が固体として得られた。MS A P C I (+) m / z 3 8 0 . 2 (M + 1) 検出。

20

【 0 3 5 7 】

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 . 0 6 g、8 . 0 6 m m o l)、パールマン触媒 (2 0 重量 % P d、2 8 3 m g)、およびギ酸アンモニウム (5 . 0 8 g、8 0 . 6 m m o l) を M e O H (5 0 m l) に懸濁した懸濁液を、窒素中で脱気し、8 0 で 3 時間加熱し、その後、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を、過剰な水に注ぎ、 CH_2Cl_2 および E t O A c で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 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 (M e O H / CH_2Cl_2 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、 CH_2Cl_2 および E t O A c で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、標題の化合物 (7 6 8 m g、収率 3 3 %) が固体として得られた。MS A P C I (+) m / z 2 9 0 . 3 (M + 1) 検出。

30

【 0 3 5 8 】

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 1 6 の手順に従い調製した。MS A P C I (+) m / z 3 9 1 . 2 (M + 1) 検出。

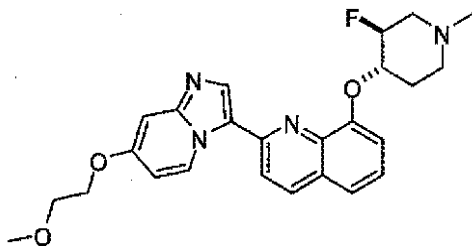
40

【 0 3 5 9 】

(実施例 3 8)

【 0 3 6 0 】

【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

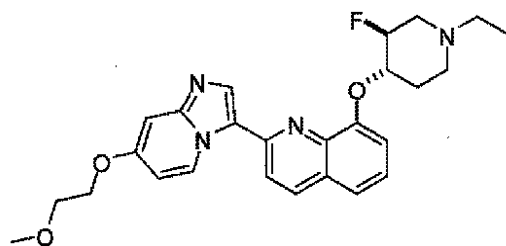
8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン (実施例 20 : 185 mg , 0.42 mmol) を CH_2Cl_2 (5 mL) に溶かした溶液に、ホルムアルデヒド (316 μL 、水中で 37 %、4.2 mmol) を添加し、その後、酢酸 (30 μL 、0.51 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (270 mg、1.27 mmol) を添加した。混合物を、周囲温度で 48 時間激しく攪拌し、次いで 10 % K_2CO_3 水溶液 (20 mL) で処理し、10 分間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、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、勾配溶離 (CH_2Cl_2 から 2 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ から 5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 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し、次いで CHCl_3 (5 mL) に溶解し、4 N 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砕し、濾過し、真空乾燥することにより、所望の生成物 136 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。

【 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

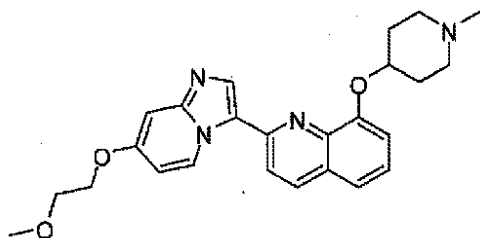
ホルムアルデヒドの代わりにアセトアルデヒドを使用して、実施例 29 の手順に従い、8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (2 - メトキシエトキシ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンから調製した。MS APCI (+) m/z 465.1 ($M+1$) 検出。

【 0363】

(実施例 40)

【 0364】

【化 7 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) - 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。MS APCI (+) m / z 433 . 2 (M + 1) 検出。

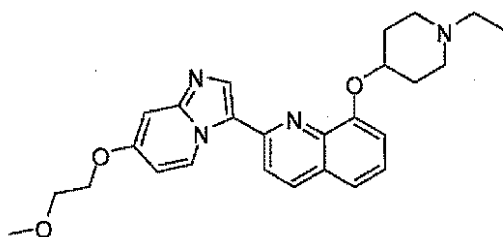
【 0 3 6 5 】

(実施例 4 1)

【 0 3 6 6 】

【化 7 3】

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。MS APCI (+) m / z 447 . 1 (M + 1) 検出。

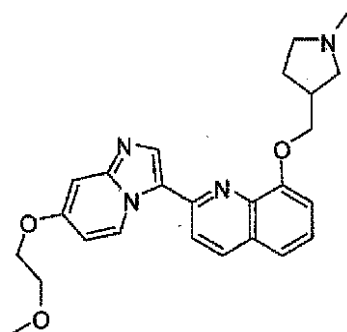
30

【 0 3 6 7 】

(実施例 4 2)

【 0 3 6 8 】

【化 7 4】



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 THF (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(155 mg、1.34 mmol)およびアゾジカルボン酸ジエチル(0.21 ml、1.34 mmol)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撹拌した。混合物を、重炭酸ナトリウム飽和水溶液(20 mL)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(34.2 mg、収率9%)が固体として得られた。MS ESI (+) m/z 433.2 (M+1) 検出。

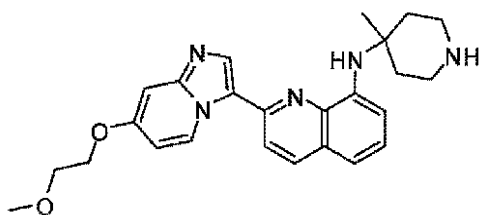
10

【0369】

(実施例43)

【0370】

【化75】



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(400 MHz, CD₃OD) 9; 8.3(d, J=7.5 Hz, 1H), 8.25-8.18(m, 2H), 7.94(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.37(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.19(d, J=8.3 Hz, 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). MS APCI (+) m/z 432.0 (M+1) 検出。

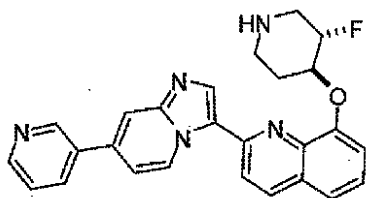
40

【0372】

(実施例44)

【0373】

【化 7 6】



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 - ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジンの調製: 4 - ブロモピリジン - 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 (50 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 - ブロモイミダゾ[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 °C 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 °C 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 (22 mg、収率 46%) が得られた。

【0377】

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 (22 mg、0.041 mmol) を、周囲温度で2 mlのDCMに添加した。TFA (2 mL) を添加し、反応を1時間撹拌し、次いでDCMおよび水で希釈した。混合物を1 N 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 (5.6 mg、収率31%)。MS APCI (+) m/z 440.1 (M+1) 検出。

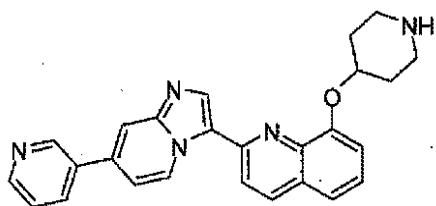
10

【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

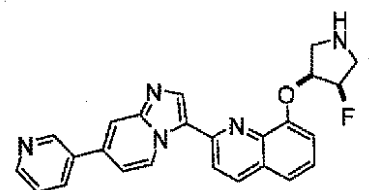
化合物を、実施例44に従い調製された化合物の精製中に、単離した。MS APCI (+) m/z 422.1 (M+1) 検出。

【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 (945 mg、3.509 mmol) および HF - ピリジン (254 μL、10.527 mmol) を DCM (17.55 mL、3.509 mmol) に溶かしたものを投入し、反応混合物を、周囲温度で36時間撹拌した。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 (237 mg、収率23.3%)。

40

【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 - (トシルオキシ)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

50

(237 mg、0.819 mmol)、TEA (0.343 ml、2.458 mmol)、およびDMAP (10.0 mg、0.082 mmol) をDCM (4.3 ml、0.86 mmol) 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 (234 mg、1.23 mmol) を添加した。反応を周囲温度まで温め、3時間撹拌した。反応を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。残留物を、0~5%のMeOHをDCM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 (160 mg、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 (97.7 mg、0.289 mmol)、(トランス)-ナフタレン-2-イルメチル3-フルオロ-4-(トシルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート (160 mg、0.361 mmol) および Cs_2CO_3 (282 mg、0.866 mmol) をDMF (1443 μl 、0.289 mmol) 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EtOAcで希釈した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 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 (50 mg、収率28%) が得られた。MS APCI (+) m/z 610.2 (M+1) 検出。

【0384】

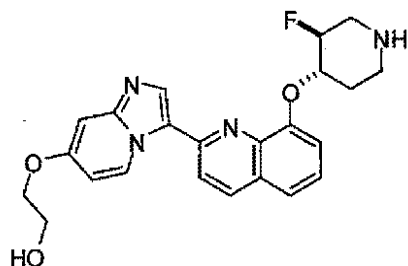
ステップD: 8-((シス)-4-フルオロピロリジン-3-イルオキシ)-2-(7-(ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンの調製: シス-ナフタレン-2-イルメチル3-フルオロ-4-(2-(7-(ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン-8-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート (2.0 mg、0.003 mmol) を1 mlのDCMに溶かした溶液を、0℃まで冷却し、1 mlのTFAを添加した。混合物を、周囲温度で16時間撹拌し、次いで濃縮した。残留物を、クロロホルム中15% MeOH / 0.5% NH_4OH で溶出する分取TLC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 (1.1 mg、収率78%)。MS APCI (+) 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; 0.062 g、0.14 mmol) が入っているフラスコに、 CH_2Cl_2 (14 mL) を添加し、溶液を-78℃まで冷却した。 BBr_3 (CH_2Cl_2 中1.0 M、

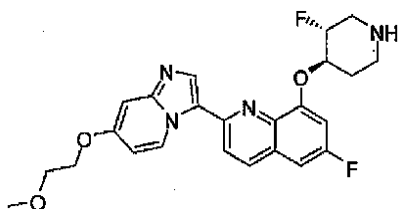
0.71 ml、0.71 mmol) を1滴ずつ添加し、反応を -78 で1時間攪拌し、次いで2.0時間にわたり0 までゆっくりと温め、次いで周囲温度まで温め、0.5時間攪拌した。反応を、NaHCO₃ 飽和水溶液(15 ml) を添加することによって停止させ、層を分離した。水相をCH₂Cl₂ で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。混合物を濾過し、真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー(MeOH中6% NH₄OH / CH₂Cl₂、2%から20%直線勾配) を介して精製することにより、標題の化合物0.015 g (0.25%) が固体として得られた。MS APCI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

【0387】

(実施例48)

【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) に通して濾過した。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。

【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、GF/F紙に通して濾過した。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)。

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分間撹拌した。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時間撹拌した。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) 7.86(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74(d, J = 13 Hz, 1H), 7.23(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93(dd, J₁ = 2.8 Hz, J₂ = 8.7 Hz, 1H), 6.88(dd, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 10.2 Hz, 1H), 6.02(d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 1.47-1.38(m, 3H), 1.15(d, 18H)。

【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-メチルプロパン-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撹拌した。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、メチルト-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-オール調製の調製: 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-プ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分間撹拌し、次いで温め、周囲温度で2.5時間撹拌した。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、固形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)を添加して固形分を分散させ、溶解していない固形分を、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。

【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 (170 mg、0.44 mmol) (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 (173 mg、0.49 mmol)、および Cs_2CO_3 (290 mg、0.89 mmol) を、フラスコ内に量り取り、DMA 10 mL 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 (270 mg、0.43 mmol、95%) として得られた。MS APCI (+) m/z 639.2 および 640.1 (M + 1 / + 3) 検出。

10

【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 (45 mg、0.042 mmol) 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 (270 mg、0.42 mmol) を EtOH / EtOAc の 1 : 1 混合物 (10 mL) および 6N HCl 500 μL に溶かした溶液に添加した。混合物を H_2 でパージし、次いで水素バルーン下で48時間撹拌した。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 30 mL を用いてビーカ内に洗い流し、その後の、GF濾紙を通した濾過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% NH_4OH)) を行った。得られた生成物をクロロホルムに溶解し、4M HCl をジオキサランに溶かした溶液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。

20

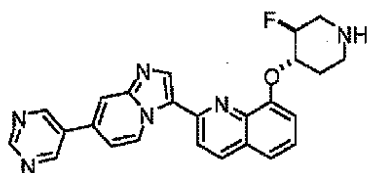
30

【0396】

(実施例49)

【0397】

【化81】



40

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

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 APC I (+) m / z 575 (M + 1) 検出。

【 0 3 9 9 】

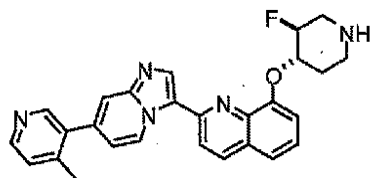
ステップ C : 8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (ピリミジン - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンの調製：(トランス) - ベンジル 3 - フルオロ - 4 - (2 - (7 - (ピリミジン - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリン - 8 - イルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 005 g、0 . 009 mmol) を 0 . 80 mL の 1 : 1 THF : EtOH に溶かした溶液に、5 % Pd / C (0 . 009 g、0 . 004 mmol) を添加した。水素を反応混合物中にバブリングし、反応を水素バルーン下で 15 時間、周囲温度で撹拌した。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。得られた固形分を 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 に溶かした激しく撹拌している溶液に、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 . 002 g、0 . 003 mmol、収率 40 %)、固体として得られた。MS APC I (+) m / z 441 (M + 1) 検出。

【 0 4 0 0 】

(実施例 5 0)

【 0 4 0 1 】

【 化 8 2 】



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

ステップ A : (トランス) - 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 APC I (+) m / z 588 (M + 1) 検出。

【 0 4 0 2 】

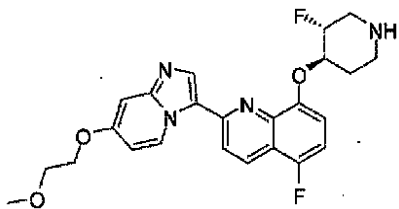
ステップ B : 8 - ((トランス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (7 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノリンの調製：実施例 4 9、ステップ C に記載された条件を使用して、Cbz 基を除去することができ、その結果、標題の化合物が得られる。

【 0 4 0 3 】

(実施例 5 1)

【 0 4 0 4 】

【化 8 3】



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

10

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。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/06
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
	A 6 1 P 21/04
	A 6 1 P 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, ダブル レーン 4651

(72)発明者 マームサテル, 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, ウェスト 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)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN)