

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-500988

(P2010-500988A)

(43) 公表日 平成22年1月14日(2010.1.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 237/28 (2006.01)</b>	C07D 237/28 CSP	4C050
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A61P 43/00 111	4C063
<b>A61P 35/00 (2006.01)</b>	A61P 35/00	4C086
<b>A61P 35/02 (2006.01)</b>	A61P 35/02	
<b>A61K 31/502 (2006.01)</b>	A61K 31/502	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 83 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-524240 (P2009-524240)  
 (86) (22) 出願日 平成20年1月24日 (2008.1.24)  
 (85) 翻訳文提出日 平成21年1月14日 (2009.1.14)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2008/000256  
 (87) 国際公開番号 W02008/090353  
 (87) 国際公開日 平成20年7月31日 (2008.7.31)  
 (31) 優先権主張番号 60/886,585  
 (32) 優先日 平成19年1月25日 (2007.1.25)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/951,576  
 (32) 優先日 平成19年7月24日 (2007.7.24)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

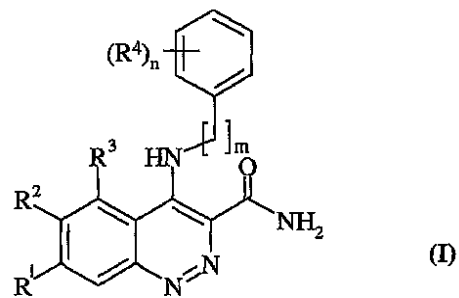
(71) 出願人 300022641  
 アストラゼネカ アクチボラグ  
 スウェーデン国 151 85 セーデル  
 テルイエ (無番地)  
 (74) 代理人 100140109  
 弁理士 小野 新次郎  
 (74) 代理人 100089705  
 弁理士 社本 一夫  
 (74) 代理人 100075270  
 弁理士 小林 泰  
 (74) 代理人 100080137  
 弁理士 千葉 昭男  
 (74) 代理人 100096013  
 弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3-シンノリンカルボキサミド誘導体および癌を処置するためのそれらの使用

(57) 【要約】

本発明は、CSF1Rキナーゼ阻害活性を有し、したがって、それらの抗癌活性について、したがって、ヒトまたは動物体の処置方法において有用である式(I)の化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩に関する。本発明は、更に、該化合物の製造方法、それらを含む医薬組成物、およびヒトなどの温血動物での抗癌作用の生成に用いられる薬剤の製造におけるそれらの使用に関する。

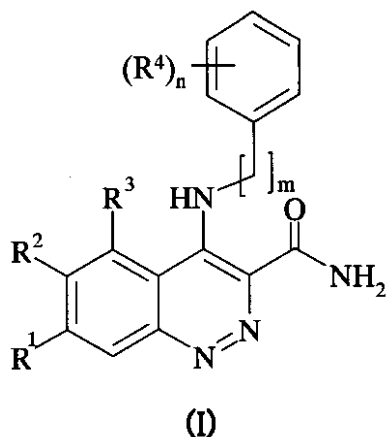


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

20

30

40

50

[ 式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルカノイル、 $C_{1-6}$  アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル) アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル) $_2$  アミノ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル) -  $N-(C_{1-6}$  アルコキシ) アミノ、 $C_{1-6}$  アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル) カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル) $_2$  カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-6}$  アルキル) スルファモイル、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル) $_2$  スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリルまたはヘテロシクリルより選択され；ここで、 $R^1$  および  $R^2$  は、互いに独立して、炭素上に、1 個またはそれを超える  $R^5$  で置換されていてもよく；そしてここで、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含む場合、その窒素は、 $R^6$  より選択される基で置換されていてもよく；

$R^3$  は、水素またはハロであり；

$m$  は、0 または 1 であり；

$R^4$  は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $C_{2-4}$  アルキニル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、 $N$ -メチル- $N$ -エチルアミノ、アセチルアミノ、 $N$ -メチルカルバモイル、 $N$ -エチルカルバモイル、 $N,N$ -ジメチルカルバモイル、 $N,N$ -ジエチルカルバモイル、 $N$ -メチル- $N$ -エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $N$ -メチルスルファモイル、 $N$ -エチルスルファモイル、 $N,N$ -ジメチルスルファモイル、 $N,N$ -ジエチルスルファモイルまたは  $N$ -メチル- $N$ -エチルスルファモイルより選択され；または

2 個の  $R^4$  基が、隣接する炭素上にある場合、それらは、炭素環式環または複素環式環を形成してもよく；ここで、該炭素環式環または複素環式環は、炭素上に、1 個またはそれを超える  $R^7$  で置換されていてもよく；そしてここで、該複素環式環が - NH - 部分を含む場合、その窒素は、 $R^8$  より選択される基で置換されていてもよく；

$n$  は、0 ~ 5 であり；ここで、 $R^4$  の意味は、同じでありまたは異なり；

$R^5$  は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルカノイル、 $C_{1-6}$  アル

カノイルオキシ、N - (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ、N, N - (C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub> アミノ、N - (C<sub>1-6</sub> アルキル) - N - (C<sub>1-6</sub> アルコキシ) アミノ、C<sub>1-6</sub> アルカノイルアミノ、N - (C<sub>1-6</sub> アルキル) カルバモイル、N, N - (C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub> カルバモイル、C<sub>1-6</sub> アルキル S(O)<sub>a</sub> (式中、a は、0 ~ 2 である)、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニルアミノ、N - (C<sub>1-6</sub> アルキル) スルファモイル、N, N - (C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub> スルファモイル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル - R<sup>9</sup> - またはヘテロシクリル - R<sup>10</sup> - より選択され；ここにおいて、R<sup>5</sup> は、炭素上に、1 個またはそれを超える R<sup>11</sup> で置換されていてもよく；そしてここにおいて、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含有する場合、その窒素は、R<sup>12</sup> より選択される基で置換されていてもよく；

R<sup>6</sup> および R<sup>12</sup> は、独立して、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルカノイル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル、カルバモイル、N - (C<sub>1-6</sub> アルキル) カルバモイル、N, N - (C<sub>1-6</sub> アルキル) カルバモイル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより選択され；ここにおいて、R<sup>6</sup> および R<sup>12</sup> は、互いに独立して、炭素上に、1 個またはそれを超える R<sup>13</sup> で置換されていてもよく；

R<sup>13</sup> は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルカノイル、C<sub>1-6</sub> アルカノイルオキシ、N - (C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ、N, N - (C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub> アミノ、N - (C<sub>1-6</sub> アルキル) - N - (C<sub>1-6</sub> アルコキシ) アミノ、C<sub>1-6</sub> アルカノイルアミノ、N - (C<sub>1-6</sub> アルキル) カルバモイル、N, N - (C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub> カルバモイル、C<sub>1-6</sub> アルキル S(O)<sub>a</sub> (式中、a は、0 ~ 2 である)、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニルアミノ、N - (C<sub>1-6</sub> アルキル) スルファモイル、N, N - (C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub> スルファモイル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル - R<sup>14</sup> - またはヘテロシクリル - R<sup>15</sup> - より選択され；ここにおいて、R<sup>13</sup> は、炭素上に、1 個またはそれを超える R<sup>16</sup> で置換されていてもよく；そしてここにおいて、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含有する場合、その窒素は、R<sup>17</sup> より選択される基で置換されていてもよく；

R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> は、独立して、直接結合、- O -、- N(R<sup>18</sup>) -、- C(O) -、- N(R<sup>19</sup>) C(O) -、- C(O) N(R<sup>20</sup>) -、- S(O)<sub>s</sub> -、- SO<sub>2</sub> N(R<sup>21</sup>) - または - N(R<sup>22</sup>) SO<sub>2</sub> - より選択され；ここにおいて、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup> および R<sup>22</sup> は、独立して、水素または C<sub>1-6</sub> アルキルより選択され、そして s は、0 ~ 2 であり；

R<sup>8</sup> および R<sup>17</sup> は、独立して、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルカノイル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル、カルバモイル、N - (C<sub>1-6</sub> アルキル) カルバモイル、N, N - (C<sub>1-6</sub> アルキル) カルバモイル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより選択され；

R<sup>7</sup>、R<sup>11</sup> および R<sup>16</sup> は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N - メチル - N - エチルアミノ、アセチルアミノ、N - メチルカルバモイル、N - エチルカルバモイル、N, N - ジメチルカルバモイル、N, N - ジエチルカルバモイル、N - メチル - N - エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N - メチルスルファモイル、N - エチルスルファモイル、N, N - ジメチルスルファモイル、N, N - ジエチルスルファモイルまたは N - メチル - N - エチルスルファモイルより選択される]

を有する化合物；またはその薬学的に許容しうる塩。

10

20

30

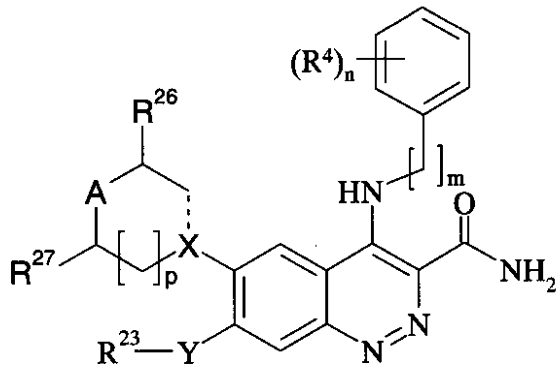
40

50

【請求項 2】

式 (IA) :

【化 2】



式(IA)

[ 式中、--- は、単結合および二重結合より選択され；

--- が単結合である場合、X は、C R<sup>24</sup> および N より選択され；

--- が二重結合である場合、X は、C であり；

Y は、O および S より選択され；

A は、O、S、N R<sup>25</sup> および C R<sup>28</sup> R<sup>29</sup> より選択され；

p は、0 ~ 2 であり；

m は、0 または 1 であり；

R<sup>4</sup> は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>2-4</sub> アルケニル、C<sub>2-4</sub> アルキニル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイルまたは N-メチル-N-エチルスルファモイルより選択され；または

2 個の R<sup>4</sup> 基が、隣接する炭素上にある場合、それらは、炭素環式環または複素環式環を形成してもよく；ここにおいて、該炭素環式環または複素環式環は、炭素上に、1 個またはそれを超える R<sup>7</sup> で置換されていてもよく；そしてここにおいて、該複素環式環が -NH- 部分を含む場合、その窒素は、R<sup>8</sup> より選択される基で置換されていてもよく；

n は、0 ~ 5 であり；ここにおいて、R<sup>4</sup> の意味は、同じでありまたは異なり；

R<sup>7</sup> は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイルまたは N-メチル-N-エチルスルファモイルより選択されてよく；

10

20

30

40

50

$R^8$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルカノイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより選択されてよく；

$R^{23}$  は、 $H$  および  $C_{1-6}$  アルキルより選択され、ここにおいて、 $C_{1-6}$  アルキルは、 $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてよく；

$R^{24}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$  は、各々独立して、水素および  $C_{1-6}$  アルキルより選択され；

$R^{25}$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{1-6}$  アルカノイルより選択されてよく、ここにおいて、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{1-6}$  アルカノイルは、炭素上に、1個またはそれを超える  $R^{30}$  で置換されていてよく；または

$R^{25}$  および  $R^{27}$  は、それらが結合している原子と一緒に、複素環式環を形成してもよく；ここにおいて、該複素環式環は、炭素上に、1個またはそれを超える  $R^{35}$  で置換されていてよく；そしてここにおいて、該複素環式環が  $-NH-$  部分を含有する場合、その窒素は、 $R^{36}$  より選択される基で置換されていてよく；

$R^{29}$  は、水素およびアミノより選択されてよく、ここにおいて、アミノは、1個またはそれを超える  $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてよく；

$R^{30}$  は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、 $N$ -メチル- $N$ -エチルアミノ、アセチルアミノ、 $N$ -メチルカルバモイル、 $N$ -エチルカルバモイル、 $N,N$ -ジメチルカルバモイル、 $N,N$ -ジエチルカルバモイル、 $N$ -メチル- $N$ -エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $N$ -メチルスルファモイル、 $N$ -エチルスルファモイル、 $N,N$ -ジメチルスルファモイル、 $N,N$ -ジエチルスルファモイルおよび  $N$ -メチル- $N$ -エチルスルファモイルより選択されてよく；

$R^{35}$  は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、 $N$ -メチル- $N$ -エチルアミノ、アセチルアミノ、 $N$ -メチルカルバモイル、 $N$ -エチルカルバモイル、 $N,N$ -ジメチルカルバモイル、 $N,N$ -ジエチルカルバモイル、 $N$ -メチル- $N$ -エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $N$ -メチルスルファモイル、 $N$ -エチルスルファモイル、 $N,N$ -ジメチルスルファモイル、 $N,N$ -ジエチルスルファモイルまたは  $N$ -メチル- $N$ -エチルスルファモイルより選択されてよく；そして

$R^{36}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルカノイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより選択されてよい]

を有する化合物；またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項3】

式 (IB)：

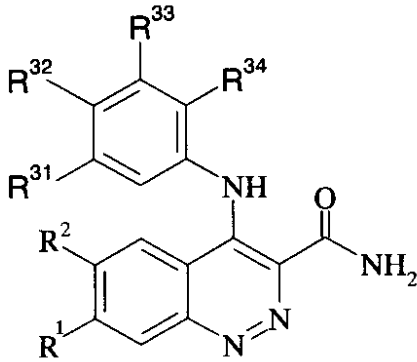
10

20

30

40

## 【化3】



式(1B)

[式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルカノイル、 $C_{1-6}$  アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ アミノ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)- $N-(C_{1-6}$  アルコキシ)アミノ、 $C_{1-6}$  アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)スルファモイル、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリルまたはヘテロシクリルより選択され；ここにおいて、 $R^1$  および  $R^2$  は、互いに独立して、炭素上に、1個またはそれを超える  $R^5$  で置換されている場合、その窒素は、 $R^6$  より選択される基で置換されている場合、その窒素は、 $R^6$  より選択される基で置換されている場合、

$R^5$  は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルカノイル、 $C_{1-6}$  アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ アミノ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)- $N-(C_{1-6}$  アルコキシ)アミノ、 $C_{1-6}$  アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル  $S(O)_a$  (式中、 $a$  は、0~2である)、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)スルファモイル、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル- $R^9$ -またはヘテロシクリル- $R^{10}$ -より選択され；ここにおいて、 $R^5$  は、炭素上に、1個またはそれを超える  $R^{11}$  で置換されている場合、その窒素は、 $R^{12}$  より選択される基で置換されている場合、

$R^6$  および  $R^{12}$  は、独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルカノイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより選択され；ここにおいて、 $R^6$  および  $R^{12}$  は、互いに独立して、炭素上に、1個またはそれを超える  $R^{13}$  で置換されている場合、

$R^{13}$  は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルカノイル、 $C_{1-6}$  アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ アミノ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)- $N-(C_{1-6}$  アルコキシ)アミノ、 $C_{1-6}$  アル

10

20

30

40

50

カノイルアミノ、N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル)カルバモイル、N, N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル)<sub>2</sub>カルバモイル、C<sub>1</sub> - 6 アルキルS(O)<sub>a</sub> (式中、aは、0 ~ 2である)、C<sub>1</sub> - 6 アルコシカルボニル、C<sub>1</sub> - 6 アルコシカルボニルアミノ、N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル)スルファモイル、N, N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル)<sub>2</sub>スルファモイル、C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル - R<sup>14</sup> - またはヘテロシクリル - R<sup>15</sup> - より選択され；ここにおいて、R<sup>13</sup>は、炭素上に、1個またはそれを超えるR<sup>16</sup>で置換されていてもよく；そしてここにおいて、該ヘテロシクリルが - NH - 部分を含有する場合、その窒素は、R<sup>17</sup>より選択される基で置換されていてもよく；

R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は、独立して、直接結合、- O -、- N(R<sup>18</sup>) -、- C(O) -、- N(R<sup>19</sup>)C(O) -、- C(O)N(R<sup>20</sup>) -、- S(O)<sub>s</sub> -、- SO<sub>2</sub>N(R<sup>21</sup>) - または - N(R<sup>22</sup>)SO<sub>2</sub> - より選択され；ここにおいて、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>およびR<sup>22</sup>は、独立して、水素またはC<sub>1</sub> - 6 アルキルより選択され、そしてsは、0 ~ 2であり；

R<sup>17</sup>は、独立して、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルカノイル、C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニル、C<sub>1</sub> - 6 アルコシカルボニル、カルバモイル、N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル)カルバモイル、N, N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより選択され；

R<sup>11</sup>およびR<sup>16</sup>は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N - メチル - N - エチルアミノ、アセチルアミノ、N - メチルカルバモイル、N - エチルカルバモイル、N, N - ジメチルカルバモイル、N, N - ジエチルカルバモイル、N - メチル - N - エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N - メチルスルファモイル、N - エチルスルファモイル、N, N - ジメチルスルファモイル、N, N - ジエチルスルファモイルまたはN - メチル - N - エチルスルファモイルより選択され；そして

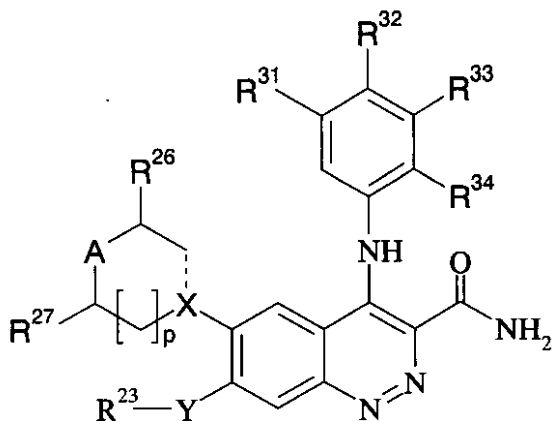
R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>およびR<sup>34</sup>は、各々独立して、水素、ハロおよびC<sub>1</sub> - 4 アルキルより選択される]

を有する化合物；またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項4】

式(IC)：

【化4】



式(IC)

(式中、--- は、単結合および二重結合より選択され；

--- が単結合である場合、Xは、C R<sup>24</sup>およびNより選択され；

10

20

30

40

50

--- が二重結合である場合、Xは、Cであり；

Yは、OおよびSより選択され；

Aは、O、S、NR<sup>25</sup>およびCR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>より選択され；

pは、0～2であり；

R<sup>23</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>24</sup>、R<sup>26</sup>、R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup>は、各々独立して、水素およびC<sub>1-6</sub>アルキルより選択され；

R<sup>25</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>1-6</sub>アルカノイルより選択されてよく、ここにおいて、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC<sub>1-6</sub>アルカノイルは、炭素上に、1個またはそれを超えるR<sup>30</sup>で置換されていてよく；

R<sup>29</sup>は、水素およびアミノであって、1個またはそれを超えるC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてよいものより選択されてよく；

R<sup>30</sup>は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイルおよびN-メチル-N-エチルスルファモイルより選択されてよく；

R<sup>31</sup>は、水素およびC<sub>1-4</sub>アルキルより選択され；

R<sup>32</sup>は、水素、ハロおよびC<sub>1-4</sub>アルキルより選択され；

R<sup>33</sup>は、水素およびハロより選択され；そして

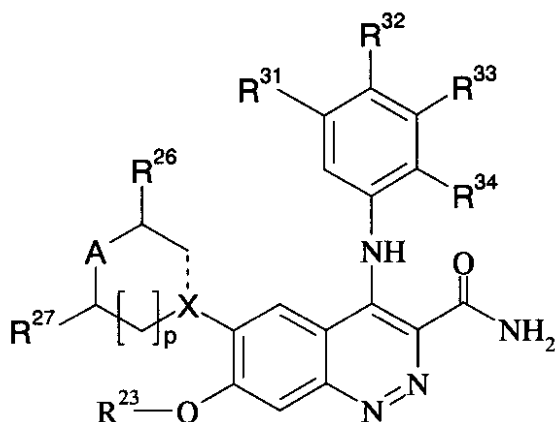
R<sup>34</sup>は、ハロより選択される)

を有する化合物；またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項5】

式(ID)：

【化5】



式(ID)

(式中、--- は、単結合および二重結合より選択され；

--- が単結合である場合、Xは、CHおよびNより選択され；

--- が二重結合である場合、Xは、Cであり；

Aは、O、NR<sup>25</sup>およびCHR<sup>29</sup>より選択され；

pは、0～2であり；

10

20

30

40

50

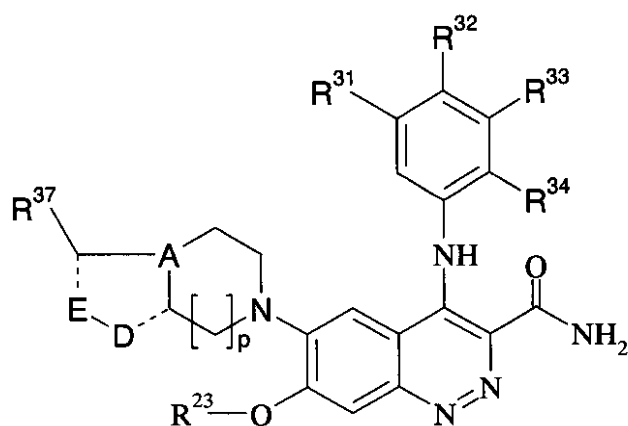


$R^{23}$  は、メチルおよびエチルより選択され；  
 $R^{25}$  は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、1-メトキシ-2-エチル、1-ヒドロキシ-2-エチル、1,1,1-トリフルオロ-2-エチル、2-ヒドロキシ-1-プロピオンイルおよびメシルより選択され；  
 $R^{26}$  および  $R^{27}$  は、各々独立して、水素およびメチルより選択され；  
 $R^{29}$  は、ジメチルアミノであってよく；  
 $R^{31}$  は、水素およびメチルより選択され；  
 $R^{32}$  は、水素、フルオロおよびメチルより選択され；  
 $R^{33}$  は、水素およびクロロより選択され；そして  
 $R^{34}$  は、フルオロおよびクロロより選択される）

【請求項6】

式(IE)：

【化6】



式(IE)

(式中、--- は、単結合および二重結合より選択され；

A は、N および CH より選択され；

D は、N、NH、CH および CH<sub>2</sub> より選択され；

E は、N、NH、CH および CH<sub>2</sub> より選択され；

p は、0 ~ 1 であり；

$R^{23}$  は、C<sub>1-6</sub> アルキルより選択され；

$R^{31}$  は、水素および C<sub>1-4</sub> アルキルより選択され；

$R^{32}$  は、水素、ハロおよび C<sub>1-4</sub> アルキルより選択され；

$R^{33}$  は、水素およびハロより選択され；そして

$R^{34}$  は、ハロであり；そして

$R^{37}$  は、H および OH より選択される）

を有する化合物；またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項7】

7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド；

4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド；

4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド；

6-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド；

4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-[4-(2-ヒドロキシ

エチル)ピペラジン - 1 - イル] - 7 - メトキシシンノリン - 3 - カルボキサミド ;  
 7 - エトキシ - 4 - [(2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル)アミノ] - 6 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]シンノリン - 3 - カルボキサミド ;  
 4 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)アミノ] - 6 - [(3 R, 5 S) - 3 ,  
 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] - 7 - メトキシシンノリン - 3 - カルボキサミド ;  
 4 - [(2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル)アミノ] - 6 - (1 - イソプロピルピペ  
 リジン - 4 - イル) - 7 - メトキシシンノリン - 3 - カルボキサミド塩酸塩 ;  
 4 - [(2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル)アミノ] - 6 - [1 - (2 - ヒドロキシ  
 エチル)ピペリジン - 4 - イル] - 7 - メトキシシンノリン - 3 - カルボキサミド ; およ  
 び

4 - [(2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル)アミノ] - 6 - {4 - [(2 R) - 2 -  
 ヒドロキシプロパノイル]ピペラジン - 1 - イル} - 7 - メトキシシンノリン - 3 - カル  
 ボキサミド

より選択される式 (I) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 8】

薬剤として用いるための、請求項 1 ~ 7 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に  
 許容しうる塩。

【請求項 9】

ヒトなどの温血動物での CSF - 1 R キナーゼ阻害作用の生成に用いるための薬剤の製  
 造における、請求項 1 ~ 7 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 10】

ヒトなどの温血動物での抗癌作用の生成に用いるための薬剤の製造における、請求項 1  
 ~ 7 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 11】

乳房、卵巣、膀胱、子宮頸部、子宮内膜、前立腺、肺、腎および膵臓の腫瘍；骨髓異形  
 形成症候群、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多  
 発性骨髄腫および慢性リンパ性白血病を含めた血液学的悪性疾患；およびグリオーマ、食  
 道の扁平上皮癌、悪性ブドウ膜黒色腫および濾胞性リンパ腫の処置用の薬剤の製造におい  
 て用いるための、請求項 1 ~ 7 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容しうる  
 塩。

【請求項 12】

癌を処置する方法であって、癌の危険がある、癌と診断された、または癌の症状を示し  
 ている対象を提供し、そして該対象に、請求項 1 ~ 7 に記載の式 (I) の化合物を含む医  
 薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項 13】

CSF - 1 R キナーゼを阻害する方法であって、CSF - 1 R キナーゼおよび請求項 1  
 ~ 7 に記載の式 (I) の化合物を提供し、そして CSF - 1 R キナーゼが阻害されるよう  
 な条件下で混合することを含む方法。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 7 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を製造する方  
 法であって、式 (V) :

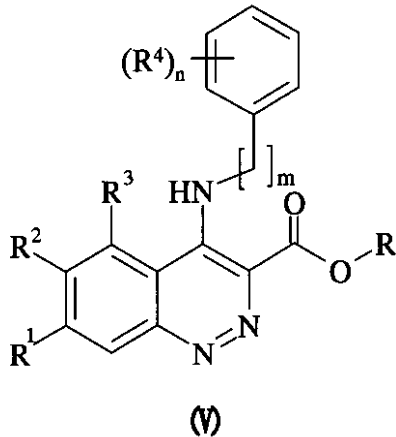
10

20

30

40

## 【化 7】



10

(式中、Rは、C<sub>1</sub> - 6 アルキルである)

を有する化合物と、ホルムアミドおよび塩基とを、式 (I) の化合物が形成されるように反応させること；そして場合により、その後、

(i) 式 (I) の化合物を式 (I) の別の化合物へと変換すること；

(ii) いずれの保護基も除去すること；または

(iii) 薬学的に許容しうる塩を形成すること

を含む方法。

20

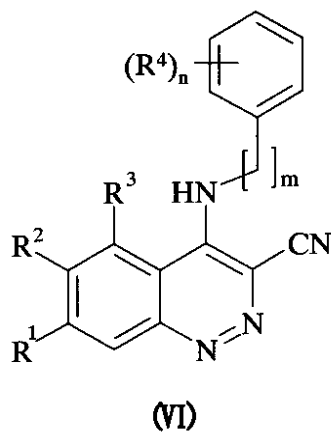
## 【請求項 15】

R が、メチルおよびエチルより選択される、請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 16】

請求項 1 ~ 7 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を製造する方法であって、式 (VI)：

## 【化 8】



30

を有する化合物の、式 (I) の化合物が形成されるような加水分解；そして場合により、その後、

40

(i) 式 (I) の化合物を式 (I) の別の化合物へと変換すること；

(ii) いずれの保護基も除去すること；または

(iii) 薬学的に許容しうる塩を形成すること

を含む方法。

## 【請求項 17】

前記加水分解を、式 (VI) の化合物と、金属水酸化物および第三級アルコールとを反応させることによって行う、請求項 16 に記載の方法。

## 【請求項 18】

前記金属水酸化物が、水酸化カリウムである、請求項 17 に記載の方法。

## 【請求項 19】

50

前記第三級アルコールが、tert - ブチルアルコールである、請求項 17 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、コロニー刺激因子 1 受容体 (CSF - 1R) キナーゼ阻害活性を有し、したがって、それらの抗癌活性ついて、したがって、ヒトまたは動物体の処置方法において有用である化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩に関する。本発明は、更に、それら化合物の製造方法、それらを含む医薬組成物、およびヒトなどの温血動物での抗癌作用の生成に用いられる薬剤の製造におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

受容体チロシンキナーゼ (RTK) は、細胞シグナリングにおいて不可欠な役割を果たしているプロテインキナーゼのサブファミリーであり、細胞の増殖、生存、血管新生、浸潤および転移を含めたいろいろな癌関連過程に関与している。CSF - 1R を含めた、少なくとも 96 種類の異なる RTK が存在すると考えられる。

【0003】

CSF - 1R または c - fms は、最初は、ネコ肉腫ウイルスから癌遺伝子 v - fms として識別された。CSF - 1R は、c - Kit、fms 関連チロシンキナーゼ 3 (Flt3) および血小板由来増殖因子受容体 および (PDGFR および PDGFR) と共に、クラス III RTK のメンバーである。これらキナーゼは全て、腫瘍発生過程に関係していた。CSF - 1R は、通常は、未成熟な 130 kDa 膜貫通タンパク質として発現され、そして最後には、成熟した 145 ~ 160 kDa 細胞表面 N 連結グリコシル化タンパク質を生じる。CSF - 1R のリガンドであるマクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF または CSF - 1) は、受容体に結合して、その受容体の二量体化、自己リン酸化、そして引き続きの下流シグナル伝達カスケードの活性化を引き起こす (C.J. Sherr, Biochim Biophys Acta, 1988, 948: 225-243)。

【0004】

CSF - 1R は、通常は、単核食細胞系統の骨髄性細胞およびそれらの骨髄前駆細胞において、更には、正常な休止乳房組織を除く乳汁分泌期の管および腺胞の上皮細胞において発現される。CSF - 1R 活性化は、単球 / マクロファージ系統の細胞の増殖、生存、運動性および分化を刺激する。成熟したマクロファージは、正常組織の発育および免疫防御に不可欠な役割を果たしている (F.L. Pixley and E.R. Stanley, Trends in Cell Biology, 2004, 14(11): 628-638)。例えば、骨芽細胞は、CSF - 1 を分泌し、そして破骨前駆細胞上の受容体を活性化して、成熟した破骨細胞への分化を引き起こす (S.L. Teitelbaum, Science, 2000, 289: 1504-1508)。CSF - 1R 軸は、胎盤の発育、胚着床、乳腺の管および腺胞小葉 (lobuloalveolar) 発育および乳汁分泌に重要な役割を果たしている (E. Sapi, Exp Biol Med, 2004, 229:1-11)。

【0005】

CSF - 1 を伴うまたは伴わない CSF - 1R のトランスフェクションは、NIH 3T3 (Rat2 および卵巣顆粒膜細胞のトランスフォーメーションおよび in vivo 腫瘍発生能を誘発する。自己分泌および / またはパラ分泌シグナリング機構は、腫瘍上皮および腫瘍関連マクロファージにおける CSF - 1R の活性化に関係していた。CSF - 1R および / またはそのリガンドの異常な発現および活性化は、ヒト骨髄性白血病、前立腺、乳房、卵巣、子宮内膜およびいろいろな他の癌において見出された。多数の研究は、CSF - 1R の過発現が、これら癌のいくつかにおける不十分な予後に関連しているということを示した。更に、CSF - 1 / CSF - 1R 軸は、腫瘍関連マクロファージの調節に不可欠な役割を果たしているが、それは、腫瘍の血管新生、浸潤および進行に有意の役割を果たしていると考えられた (E. Sapi, Exp Biol Med, 2004, 229:1-11)。

【0006】

WO 2006 / 124996 号において、Supergen Inc は、Polo-Like Kinase - 1 の

10

20

30

40

50

ある種の阻害剤を開示し；WO/2007045861号において、Aston et al., and Glaxo Group Limited は、ホスホジエステラーゼIV型のある種の阻害剤を開示し、そしてWO2006/067445号において、AstraZeneca は、CSF-1Rのある種の阻害剤を開示している。本発明者は、新規なクラスのシンノリンが、CSF-1Rの阻害剤であるということを見出したが、これが、本発明の根拠を成している。

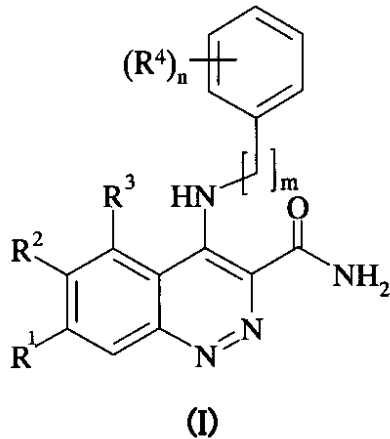
【発明の開示】

【0007】

したがって、本発明は、式(I)：

【0008】

【化1】



【0009】

[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルカノイル、C<sub>1-6</sub>アルカノイルオキシ、N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ、N,N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>アミノ、N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)-N-(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)アミノ、C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ、N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル、N,N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>カルバモイル、C<sub>1-6</sub>アルキルS(O)<sub>a</sub>(式中、aは、0~2である)、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)スルファモイル、N,N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>スルファモイル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリルまたはヘテロシクリルより選択され；ここにおいて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、互いに独立して、炭素上に、1個またはそれを超えるR<sup>5</sup>で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、その窒素は、R<sup>6</sup>より選択される基で置換されていてもよく；

R<sup>3</sup>は、水素またはハロであり；

mは、0または1であり；

R<sup>4</sup>は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>2-4</sub>アルケニル、C<sub>2-4</sub>アルキニル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイルまたはN-メチル-N-エチルスルファモイルより選択され；または

2個のR<sup>4</sup>基が、隣接する炭素上にある場合、それらは、炭素環式環または複素環式環

を形成してもよく；ここにおいて、この炭素環式環または複素環式環は、炭素上に、1個またはそれを超える  $R^7$  で置換されていてもよく；そしてここにおいて、この複素環式環が -NH- 部分を含有する場合、その窒素は、 $R^8$  より選択される基で置換されていてもよく；

$n$  は、0 ~ 5 であり；ここにおいて、 $R^4$  の意味は、同じでありまたは異なり；

$R^5$  は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルカノイル、 $C_{1-6}$  アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル)<sub>2</sub> アミノ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)- $N-(C_{1-6}$  アルコキシ)アミノ、 $C_{1-6}$  アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル)<sub>2</sub> カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル  $S(O)_a$  (式中、 $a$  は、0 ~ 2 である)、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)スルファモイル、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル)<sub>2</sub> スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル- $R^9$  - またはヘテロシクリル- $R^{10}$  - より選択され；ここにおいて、 $R^5$  は、炭素上に、1個またはそれを超える  $R^{11}$  で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが -NH- 部分を含有する場合、その窒素は、 $R^{12}$  より選択される基で置換されていてもよく；

$R^6$  および  $R^{12}$  は、独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルカノイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより選択され；ここにおいて、 $R^6$  および  $R^{12}$  は、互いに独立して、炭素上に、1個またはそれを超える  $R^{13}$  で置換されていてもよく；

$R^{13}$  は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルカノイル、 $C_{1-6}$  アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル)<sub>2</sub> アミノ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)- $N-(C_{1-6}$  アルコキシ)アミノ、 $C_{1-6}$  アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル)<sub>2</sub> カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキル  $S(O)_a$  (式中、 $a$  は、0 ~ 2 である)、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)スルファモイル、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル)<sub>2</sub> スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル- $R^{14}$  - またはヘテロシクリル- $R^{15}$  - より選択され；ここにおいて、 $R^{13}$  は、炭素上に、1個またはそれを超える  $R^{16}$  で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが -NH- 部分を含有する場合、その窒素は、 $R^{17}$  より選択される基で置換されていてもよく；

$R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、独立して、直接結合、-O-、-N( $R^{18}$ )-、-C(O)-、-N( $R^{19}$ )C(O)-、-C(O)N( $R^{20}$ )-、-S(O)<sub>s</sub>-、-SO<sub>2</sub>N( $R^{21}$ )- または -N( $R^{22}$ )SO<sub>2</sub>- より選択され；ここにおいて、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  および  $R^{22}$  は、独立して、水素または  $C_{1-6}$  アルキルより選択され、そして  $s$  は、0 ~ 2 であり；

$R^8$  および  $R^{17}$  は、独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルカノイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$  アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより選択され；

$R^7$ 、 $R^{11}$  および  $R^{16}$  は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ

、ジエチルアミノ、N - メチル - N - エチルアミノ、アセチルアミノ、N - メチルカルバモイル、N - エチルカルバモイル、N , N - ジメチルカルバモイル、N , N - ジエチルカルバモイル、N - メチル - N - エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N - メチルスルファモイル、N - エチルスルファモイル、N , N - ジメチルスルファモイル、N , N - ジエチルスルファモイルまたはN - メチル - N - エチルスルファモイルより選択される]

を有する化合物；またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

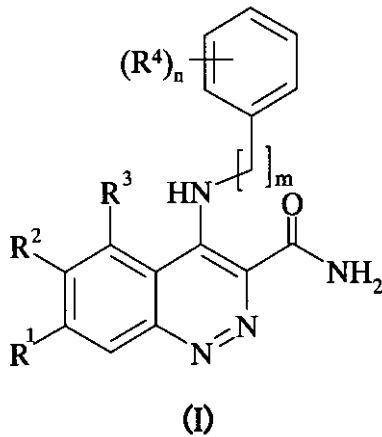
【0010】

若干の態様において、本発明は、式(I)：

10

【0011】

【化2】



20

【0012】

[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>2</sub>-6アルケニル、C<sub>2</sub>-6アルキニル、C<sub>1</sub>-6アルコキシ、C<sub>1</sub>-6アルカノイル、C<sub>1</sub>-6アルカノイルオキシ、N-(C<sub>1</sub>-6アルキル)アミノ、N,N-(C<sub>1</sub>-6アルキル)<sub>2</sub>アミノ、N-(C<sub>1</sub>-6アルキル)-N-(C<sub>1</sub>-6アルコキシ)アミノ、C<sub>1</sub>-6アルカノイルアミノ、N-(C<sub>1</sub>-6アルキル)カルバモイル、N,N-(C<sub>1</sub>-6アルキル)<sub>2</sub>カルバモイル、C<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル、N-(C<sub>1</sub>-6アルキル)スルファモイル、N,N-(C<sub>1</sub>-6アルキル)<sub>2</sub>スルファモイル、C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリルまたはヘテロシクリルより選択され；ここにおいて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、互いに独立して、炭素上に、1個またはそれを超えるR<sup>5</sup>で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、その窒素は、R<sup>6</sup>より選択される基で置換されていてもよく；

30

R<sup>3</sup>は、水素またはハロであり；

mは、0または1であり；

R<sup>4</sup>は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1</sub>-4アルキル、C<sub>2</sub>-4アルケニル、C<sub>2</sub>-4アルキニル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N - メチル - N - エチルアミノ、アセチルアミノ、N - メチルカルバモイル、N - エチルカルバモイル、N , N - ジメチルカルバモイル、N , N - ジエチルカルバモイル、N - メチル - N - エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N - メチルスルファモイル、N - エチルスルファモイル、N , N - ジメチルスルファモイル、N , N - ジエチルスルファモイルまたはN - メチル - N - エチルスルファモイルより選択され；または

40

50

2個の $R^4$ 基が、隣接する炭素上にある場合、それらは、炭素環式環または複素環式環を形成してもよく；ここにおいて、この炭素環式環または複素環式環は、炭素上に、1個またはそれを超える $R^7$ で置換されていてもよく；そしてここにおいて、この複素環式環が-NH-部分を含む場合、その窒素は、 $R^8$ より選択される基で置換されていてもよく；

$n$ は、0~5であり；ここにおいて、 $R^4$ の意味は、同じでありまたは異なり；

$R^5$ は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>アミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)- $N-(C_{1-6}$ アルコキシ)アミノ、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル $S(O)_a$ （式中、 $a$ は、0~2である）、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル- $R^9$ -またはヘテロシクリル- $R^{10}$ -より選択され；ここにおいて、 $R^5$ は、炭素上に、1個またはそれを超える $R^{11}$ で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、その窒素は、 $R^{12}$ より選択される基で置換されていてもよく；

$R^6$ および $R^{12}$ は、独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより選択され；ここにおいて、 $R^6$ および $R^{12}$ は、互いに独立して、炭素上に、1個またはそれを超える $R^{13}$ で置換されていてもよく；

$R^{13}$ は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>アミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)- $N-(C_{1-6}$ アルコキシ)アミノ、 $C_{1-6}$ アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキル $S(O)_a$ （式中、 $a$ は、0~2である）、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル- $R^{14}$ -またはヘテロシクリル- $R^{15}$ -より選択され；ここにおいて、 $R^{13}$ は、炭素上に、1個またはそれを超える $R^{16}$ で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合、その窒素は、 $R^{17}$ より選択される基で置換されていてもよく；

$R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は、独立して、直接結合、-O-、-N( $R^{18}$ )-、-C(O)-、-N( $R^{19}$ )C(O)-、-C(O)N( $R^{20}$ )-、-S(O)<sub>s</sub>-、-SO<sub>2</sub>N( $R^{21}$ )-または-N( $R^{22}$ )SO<sub>2</sub>-より選択され；ここにおいて、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ および $R^{22}$ は、独立して、水素または $C_{1-6}$ アルキルより選択され、そして $s$ は、0~2であり；

$R^8$ および $R^{17}$ は、独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより選択され；

$R^7$ 、 $R^{11}$ および $R^{16}$ は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、メト

10

20

30

40

50



キシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N - メチル - N - エチルアミノ、アセチルアミノ、N - メチルカルバモイル、N - エチルカルバモイル、N , N - ジメチルカルバモイル、N , N - ジエチルカルバモイル、N - メチル - N - エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N - メチルスルファモイル、N - エチルスルファモイル、N , N - ジメチルスルファモイル、N , N - ジエチルスルファモイルまたはN - メチル - N - エチルスルファモイルより選択される]

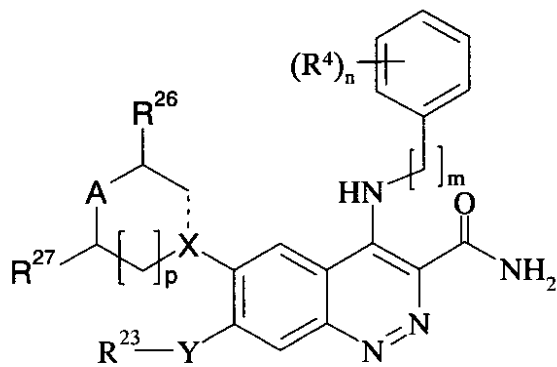
を有する化合物；またはその薬学的に許容しうる塩に関する。

【 0 0 1 3 】

若干の態様において、本発明は、式 ( I A ) :

【 0 0 1 4 】

【 化 3 】



式(IA)

【 0 0 1 5 】

[ 式中、--- は、単結合および二重結合より選択され；

--- が単結合である場合、Xは、C R <sup>2 4</sup> およびNより選択され；

--- が二重結合である場合、Xは、Cであり；

Yは、OおよびSより選択され；

Aは、O、S、N R <sup>2 5</sup> およびC R <sup>2 8</sup> R <sup>2 9</sup> より選択され；

pは、0 ~ 2であり；

mは、0または1であり；

R <sup>4</sup> は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C <sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、C <sub>2</sub> - <sub>4</sub> アルケニル、C <sub>2</sub> - <sub>4</sub> アルキニル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N - メチル - N - エチルアミノ、アセチルアミノ、N - メチルカルバモイル、N - エチルカルバモイル、N , N - ジメチルカルバモイル、N , N - ジエチルカルバモイル、N - メチル - N - エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N - メチルスルファモイル、N - エチルスルファモイル、N , N - ジメチルスルファモイル、N , N - ジエチルスルファモイルまたはN - メチル - N - エチルスルファモイルより選択され；または

2個のR <sup>4</sup> 基が、隣接する炭素上にある場合、それらは、炭素環式環または複素環式環を形成してもよく；ここにおいて、この炭素環式環または複素環式環は、炭素上に、1個またはそれを超えるR <sup>7</sup> で置換されていてもよく；そしてここにおいて、この複素環式環が - NH - 部分を含有する場合、その窒素は、R <sup>8</sup> より選択される基で置換されていてもよく；

nは、0 ~ 5であり；ここにおいて、R <sup>4</sup> の意味は、同じでありまたは異なり；

10

20

30

40

50

R<sup>7</sup> は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイルまたはN-メチル-N-エチルスルファモイルより選択されてよく；

R<sup>8</sup> は、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルカノイル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)カルバモイル、N,N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより選択されてよく；

R<sup>23</sup> は、HおよびC<sub>1-6</sub> アルキルより選択され、ここにおいて、C<sub>1-6</sub> アルキルは、C<sub>1-6</sub> アルコキシで置換されていてよく；

R<sup>24</sup>、R<sup>26</sup>、R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup> は、各々独立して、水素およびC<sub>1-6</sub> アルキルより選択され；

R<sup>25</sup> は、水素、C<sub>1-6</sub> アルキルおよびC<sub>1-6</sub> アルカノイルより選択されてよく、ここにおいて、C<sub>1-6</sub> アルキルおよびC<sub>1-6</sub> アルカノイルは、炭素上に、1個またはそれを超えるR<sup>30</sup>で置換されていてよく；または

R<sup>25</sup> およびR<sup>27</sup> は、それらが結合している原子と一緒に、複素環式環を形成してもよく；ここにおいて、この複素環式環は、炭素上に、1個またはそれを超えるR<sup>35</sup>で置換されていてよく；そしてここにおいて、この複素環式環が-NH-部分を含む場合、その窒素は、R<sup>36</sup>より選択される基で置換されていてよく；

R<sup>29</sup> は、水素およびアミノより選択されてよく、ここにおいて、アミノは、1個またはそれを超えるC<sub>1-6</sub> アルキルで置換されていてよく；

R<sup>30</sup> は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイルおよびN-メチル-N-エチルスルファモイルより選択されてよく；そして

R<sup>35</sup> は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイルまたはN-メチル-N-エチルスルファモイルより選択されてよく；

10

20

30

40

50

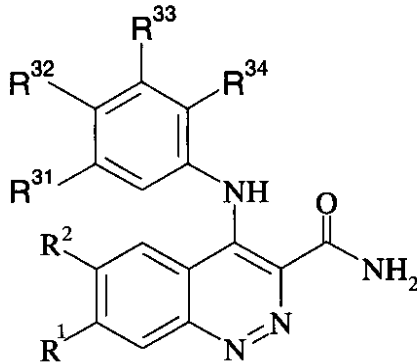
R<sup>36</sup> は、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルカノイル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)カルバモイル、N,N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより選択されてよい]  
を有する式 (I) の化合物；またはその薬学的に許容しうる塩に関する。

【0016】

若干の態様において、本発明は、式 (IB)：

【0017】

【化4】



式(1B)

10

20

【0018】

[式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルカノイル、C<sub>1-6</sub> アルカノイルオキシ、N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ、N,N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>アミノ、N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)-N-(C<sub>1-6</sub> アルコキシ)アミノ、C<sub>1-6</sub> アルカノイルアミノ、N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)カルバモイル、N,N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>カルバモイル、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル、N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)スルファモイル、N,N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>スルファモイル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリルまたはヘテロシクリルより選択され；ここにおいて、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、互いに独立して、炭素上に、1個またはそれを超える R<sup>5</sup> で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが -NH- 部分を含む場合、その窒素は、R<sup>6</sup> より選択される基で置換されていてもよく；

30

R<sup>5</sup> は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルカノイル、C<sub>1-6</sub> アルカノイルオキシ、N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)アミノ、N,N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>アミノ、N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)-N-(C<sub>1-6</sub> アルコキシ)アミノ、C<sub>1-6</sub> アルカノイルアミノ、N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)カルバモイル、N,N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>カルバモイル、C<sub>1-6</sub> アルキルS(O)<sub>a</sub> (式中、a は、0~2 である)、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニルアミノ、N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)スルファモイル、N,N-(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>スルファモイル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル-R<sup>9</sup> - またはヘテロシクリル-R<sup>10</sup> - より選択され；ここにおいて、R<sup>5</sup> は、炭素上に、1個またはそれを超える R<sup>11</sup> で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが -NH- 部分を含む場合、その窒素は、R<sup>12</sup> より選択される基で置換されていてもよく；

40

R<sup>6</sup> および R<sup>12</sup> は、独立して、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルカノイル、C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C<sub>1-6</sub> ア

50

ルキル)カルバモイル、N, N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより選択され; ここにおいて、R<sup>6</sup> および R<sup>12</sup> は、互いに独立して、炭素上に、1個またはそれを超える R<sup>13</sup> で置換されていてもよく;

R<sup>13</sup> は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、C<sub>1</sub> - 6 アルカノイル、C<sub>1</sub> - 6 アルカノイルオキシ、N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル)アミノ、N, N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル)<sub>2</sub>アミノ、N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル) - N - (C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ)アミノ、C<sub>1</sub> - 6 アルカノイルアミノ、N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル)カルバモイル、N, N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル)<sub>2</sub>カルバモイル、C<sub>1</sub> - 6 アルキルS(O)<sub>a</sub> (式中、a は、0 ~ 2 である)、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシカルボニルアミノ、N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル)スルファモイル、N, N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル)<sub>2</sub>スルファモイル、C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル - R<sup>14</sup> - またはヘテロシクリル - R<sup>15</sup> - より選択され; ここにおいて、R<sup>13</sup> は、炭素上に、1個またはそれを超える R<sup>16</sup> で置換されていてもよく; そしてここにおいて、このヘテロシクリルが - NH - 部分を含有する場合、その窒素は、R<sup>17</sup> より選択される基で置換されていてもよく;

R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> は、独立して、直接結合、- O -、- N(R<sup>18</sup>) -、- C(O) -、- N(R<sup>19</sup>)C(O) -、- C(O)N(R<sup>20</sup>) -、- S(O)<sub>s</sub> -、- SO<sub>2</sub>N(R<sup>21</sup>) - または - N(R<sup>22</sup>)SO<sub>2</sub> - より選択され; ここにおいて、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup> および R<sup>22</sup> は、独立して、水素または C<sub>1</sub> - 6 アルキルより選択され、そして s は、0 ~ 2 であり;

R<sup>17</sup> は、独立して、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルカノイル、C<sub>1</sub> - 6 アルキルスルホニル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシカルボニル、カルバモイル、N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル)カルバモイル、N, N - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルより選択され;

R<sup>11</sup> および R<sup>16</sup> は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N - メチル - N - エチルアミノ、アセチルアミノ、N - メチルカルバモイル、N - エチルカルバモイル、N, N - ジメチルカルバモイル、N, N - ジエチルカルバモイル、N - メチル - N - エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N - メチルスルファモイル、N - エチルスルファモイル、N, N - ジメチルスルファモイル、N, N - ジエチルスルファモイルまたは N - メチル - N - エチルスルファモイルより選択され; そして

R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup> および R<sup>34</sup> は、各々独立して、水素、ハロおよび C<sub>1</sub> - 4 アルキルより選択される]

を有する式 (I) の化合物; またはその薬学的に許容しうる塩に関する。

【0019】

若干の態様において、本発明は、式 (IC) :

【0020】

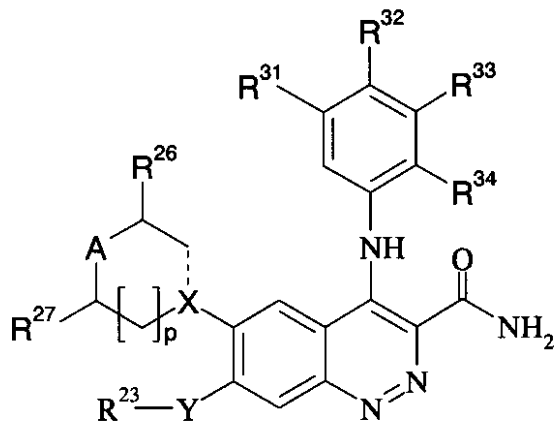
10

20

30

40

## 【化5】



式(Ic)

10

## 【0021】

(式中、--- は、単結合および二重結合より選択され；

--- が単結合である場合、Xは、C R<sup>24</sup> および N より選択され；

--- が二重結合である場合、Xは、C であり；

Yは、O および S より選択され；

20

Aは、O、S、N R<sup>25</sup> および C R<sup>28</sup> R<sup>29</sup> より選択され；

pは、0 ~ 2 であり；

R<sup>23</sup> は、C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

R<sup>24</sup>、R<sup>26</sup>、R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup> は、各々独立して、水素および C<sub>1-6</sub> アルキルより選択され；

R<sup>25</sup> は、水素、C<sub>1-6</sub> アルキルおよび C<sub>1-6</sub> アルカノイルより選択されてよく、ここにおいて、C<sub>1-6</sub> アルキルおよび C<sub>1-6</sub> アルカノイルは、炭素上に、1個またはそれを超える R<sup>30</sup> で置換されていてよく；

R<sup>29</sup> は、水素およびアミノであって、1個またはそれを超える C<sub>1-6</sub> アルキルで置換されていてよいものより選択されてよく；

30

R<sup>30</sup> は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイルおよび N-メチル-N-エチルスルファモイルより

40

R<sup>31</sup> は、水素および C<sub>1-4</sub> アルキルより選択され；

R<sup>32</sup> は、水素、ハロおよび C<sub>1-4</sub> アルキルより選択され；

R<sup>33</sup> は、水素およびハロより選択され；そして

R<sup>34</sup> は、ハロより選択される)

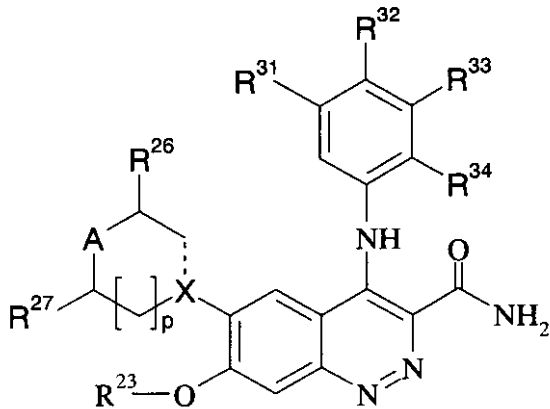
を有する式(I)の化合物；またはその薬学的に許容しうる塩に関する。

## 【0022】

若干の態様において、本発明は、式(ID)：

## 【0023】

【化6】



10

式(II)

【0024】

(式中、--- は、単結合および二重結合より選択され；

--- が単結合である場合、Xは、CHおよびNより選択され；

--- が二重結合である場合、Xは、Cであり；

Aは、O、NR<sup>25</sup>およびCHR<sup>29</sup>より選択され；

20

pは、0～2であり；

R<sup>23</sup>は、メチルおよびエチルより選択され；R<sup>25</sup>は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、1-メトキシ-2-エチル、1-ヒドロキシ-2-エチル、1,1,1-トリフルオロ-2-エチル、2-ヒドロキシ-1-プロピオンイルおよびメシルより選択され；R<sup>26</sup>およびR<sup>27</sup>は、各々独立して、水素およびメチルより選択され；R<sup>29</sup>は、ジメチルアミノであってよく；R<sup>31</sup>は、水素およびメチルより選択され；R<sup>32</sup>は、水素、フルオロおよびメチルより選択され；R<sup>33</sup>は、水素およびクロロより選択され；そして

30

R<sup>34</sup>は、フルオロおよびクロロより選択される)

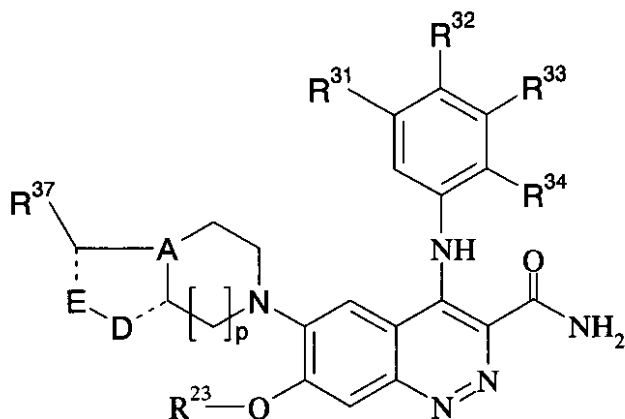
を有する式(I)の化合物；またはその薬学的に許容しうる塩に関する。

【0025】

若干の態様において、本発明は、式(IE)；

【0026】

【化7】



40

式(IE)

50

## 【0027】

(式中、--- は、単結合および二重結合より選択され；  
 A は、N および CH より選択され；  
 D は、N、NH、CH および CH<sub>2</sub> より選択され；  
 E は、N、NH、CH および CH<sub>2</sub> より選択され；  
 p は、0 ~ 1 であり；  
 R<sup>2 3</sup> は、C<sub>1 - 6</sub> アルキルより選択され；  
 R<sup>3 1</sup> は、水素および C<sub>1 - 4</sub> アルキルより選択され；  
 R<sup>3 2</sup> は、水素、ハロおよび C<sub>1 - 4</sub> アルキルより選択され；  
 R<sup>3 3</sup> は、水素およびハロより選択され；そして  
 R<sup>3 4</sup> は、ハロであり；そして  
 R<sup>3 7</sup> は、H および OH より選択される)

10

を有する式 (I) の化合物；またはその薬学的に許容しうる塩に関する。

## 【0028】

本明細書中において、「アルキル」という用語は、直鎖および分岐状鎖双方のアルキル基を包含する。「プロピル」などの個々のアルキル基の意味は、直鎖型のみを特定し、そして「イソプロピル」などの個々の分岐状鎖アルキル基の意味は、分岐状鎖型のみを特定する。例えば、「C<sub>1 - 6</sub> アルキル」には、C<sub>1 - 4</sub> アルキル、C<sub>1 - 3</sub> アルキル、プロピル、イソプロピルおよび t - ブチルが含まれる。類似の慣例が、他の基に当てはまり、例えば、「フェニル C<sub>1 - 6</sub> アルキル」には、フェニル C<sub>1 - 4</sub> アルキル、ベンジル、1 - フェニルエチルおよび 2 - フェニルエチルが含まれる。「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを意味する。

20

## 【0029】

任意の置換基が、「1個またはそれを超える」基より選択される場合、この定義は、明記された一つの基より選択される全ての置換基、または明記された二つまたはそれを超える基より選択される置換基を包含するということは理解されるはずである。

## 【0030】

「ヘテロシクリル」は、少なくとも一つの原子が、窒素、硫黄または酸素より選択される 4 ~ 12 個の原子を含有する飽和、部分飽和または不飽和の単環式または二環式の環であって、特に断らない限り、炭素または窒素連結してよい環であり、ここにおいて、-CH<sub>2</sub>-基は、-C(O)-で置き換えられることもありうるし、そして環硫黄原子は、酸化されて S - オキシドを形成していてもよい。「ヘテロシクリル」という用語の例および適する意味は、モルホリノ、ペペリジル、ピリジル、ピラニル、ピロリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、インドリル、キノリル、チエニル、1, 3 - ベンゾジオキサソリル、チアジアゾリル、ピペラジニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、チオモルホリノ、ピロリニル、ホモピペラジニル、3, 5 - ジオキサピペリジニル、テトラヒドロピラニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イソオキサゾリル、N - メチルピロリル、4 - ピリドン、1 - イソキノロン、2 - ピロリドン、4 - チアゾリドン、ピリジン - N - オキシドおよびキノリン - N - オキシドである。「ヘテロシクリル」という用語の具体的な例は、ピラゾリルである。本発明の一つの側面において、「ヘテロシクリル」は、少なくとも一つの原子が、窒素、硫黄または酸素より選択される 5 個または 6 個の原子を含有する飽和、部分飽和または不飽和の単環式環であり、それは、特に断らない限り、炭素または窒素連結してよく、-CH<sub>2</sub>-基は、-C(O)-で置き換えられることもありうるし、そして環硫黄原子は、酸化されて S - オキシドを形成していてもよい。

30

40

## 【0031】

「カルボシクリル」は、3 ~ 12 個の原子を含有する飽和、部分飽和または不飽和の単環式または二環式の炭素環であり；ここにおいて、-CH<sub>2</sub>-基は、-C(O)-で置き換えられることもありうる。具体的には、「カルボシクリル」は、5 個または 6 個の原子を含有する単環式環、または 9 個または 10 個の原子を含有する二環式環である。「カルボシクリル」の適する意味には、シクロプロピル、シクロブチル、1 - オキシシクロペン

50

チル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、フェニル、ナフチル、テトラリニル、インダニルまたは1-オキソインダニルが含まれる。「カルボシクリル」の具体的な例は、フェニルである。

【0032】

「2個のR<sup>4</sup>基が、隣接する炭素上にある場合、それらは、炭素環式環または複素環式環を形成してもよい」。したがって、この「炭素環式環」または「複素環式環」は、式(I)のフェニル環に縮合している。

【0033】

「炭素環式環」は、3~8個の炭素原子を含有し、その二つを、式(I)中のフェニル環と共有している部分飽和または完全不飽和の単環式環であり；ここにおいて、-CH<sub>2</sub>-基は、-C(O)-で置き換えられることもありうる。式(I)中のフェニル環に縮合した「炭素環式環」の適する例には、インダニル(炭素環式環は、部分飽和5員環である)およびナフチル(炭素環式環は、完全不飽和6員環である)が含まれる。

10

【0034】

「複素環式環」は、少なくとも一つの原子が、窒素、硫黄または酸素より選択され、そして2個の原子が、式(I)中のフェニル環と共有される炭素原子である4~8個の原子を含有する部分飽和または完全不飽和の単環式環であり；ここにおいて、-CH<sub>2</sub>-基は、-C(O)-で置き換えられることもありうるし、そして環硫黄原子は、酸化されてS-オキシドを形成していてもよい。式(I)中のフェニル環に縮合した「複素環式環」の適する例には、インドリニル(複素環式環は、1個の窒素原子を含有する部分飽和5員環である)およびキノキサリニル(複素環式環は、2個の窒素窒素原子を含有する完全不飽和6員環である)が含まれる。

20

【0035】

「C<sub>1-6</sub>アルカノイルオキシ」の例は、アセトキシである。「C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル」の例には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-およびt-ブトキシカルボニルが含まれる。「C<sub>1-6</sub>アルコキシ」の例には、メトキシ、エトキシおよびプロポキシが含まれる。「C<sub>1-6</sub>アルカノイルアミノ」の例には、ホルムアミド、アセトアミドおよびプロピオニルアミノが含まれる。「C<sub>1-6</sub>アルキルス(O)<sub>a</sub>(式中、aは、0~2である)」の例には、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシルおよびエチルスルホニルが含まれる。「C<sub>1-6</sub>アルカノイル」の例には、プロピオニルおよびアセチルが含まれる。「N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ」の例には、メチルアミノおよびエチルアミノが含まれる。「N,N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>アミノ」の例には、ジ-N-メチルアミノ、ジ-(N-エチル)アミノおよびN-エチル-N-メチルアミノが含まれる。「C<sub>2-6</sub>アルケニル」の例は、ビニル、アリルおよび1-プロペニルである。「C<sub>2-6</sub>アルキニル」の例は、エチニル、1-プロピニルおよび2-プロピニルである。「N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)スルファモイル」の例は、N-(メチル)スルファモイルおよびN-(エチル)スルファモイルである。「N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>スルファモイル」の例は、N,N-(ジメチル)スルファモイルおよびN-(メチル)-N-(エチル)スルファモイルである。「N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル」の例は、N-(C<sub>1-4</sub>アルキル)カルバモイル、メチルアミノカルボニルおよびエチルアミノカルボニルである。「N,N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>カルバモイル」の例は、N,N-(C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>2</sub>カルバモイル、ジメチルアミノカルボニルおよびメチルエチルアミノカルボニルである。「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル」の例は、メシル、エチルスルホニルおよびイソプロピルスルホニルである。「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ」の例は、メシルアミノ、エチルスルホニルアミノおよびイソプロピルスルホニルアミノである。「C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ」の例は、メトキシカルボニルアミノおよびt-ブトキシカルボニルアミノである。「C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ」の例には、メトキシカルボニルアミノおよびt-ブトキシカルボニルアミノが含まれる。

30

40

【0036】

50



本発明の化合物の適する薬学的に許容しうる塩は、例えば、十分に塩基性である本発明の化合物の酸付加塩、例えば、無機酸または有機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸またはマレイン酸との、例えば、酸付加塩である。更に、十分に酸性である本発明の化合物の適する薬学的に許容しうる塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩またはマグネシウム塩；アンモニウム塩；または生理学的に許容しうる陽イオンを与える有機塩基との塩、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンまたはトリス - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミンとの塩である。

【 0 0 3 7 】

式 ( I ) を有する若干の化合物は、キラル中心および / または幾何異性中心を有することがありうるが ( E - および Z - 異性体 )、本発明は、 C S F - 1 R キナーゼ阻害活性を有するこのような光学異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体を全て包含するということは理解されるはずである。本発明は、更に、 C S F - 1 R キナーゼ阻害活性を有する式 ( I ) の化合物のいずれかおよび全ての互変異性体に関する。

10

【 0 0 3 8 】

更に、式 ( I ) を有するある種の化合物は、溶媒和並びに非溶媒和の形、例えば、水和した形などで存在しうるということは理解されるはずである。本発明は、 C S F - 1 R キナーゼ阻害活性を有するこのような溶媒和の形を全て包含するということは理解されるはずである。

【 0 0 3 9 】

可変基の具体的な意味は、次の通りである。このような意味は、本明細書中の前にまたは以下に定義のいずれかの定義、請求の範囲または態様について適所で用いることができる。

20

【 0 0 4 0 】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシまたはヘテロシクリルより選択され；ここにおいて、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、互いに独立して、炭素上に、1 個またはそれを超える R<sup>5</sup> で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが - N H - 部分を含有する場合、その窒素は、R<sup>6</sup> より選択される基で置換されていてもよく；ここにおいて、

R<sup>5</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシであり；そして

R<sup>6</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキルである。

30

【 0 0 4 1 】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシまたはヘテロシクリルより選択され；ここにおいて、このヘテロシクリルが - N H - 部分を含有する場合、その窒素は、R<sup>6</sup> より選択される基で置換されていてもよく；ここにおいて、R<sup>6</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキルより選択される。

【 0 0 4 2 】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシまたはピペラジニルより選択され；ここにおいて、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、互いに独立して、炭素上に、1 個またはそれを超える R<sup>5</sup> で置換されていてもよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが - N H - 部分を含有する場合、その窒素は、R<sup>6</sup> より選択される基で置換されていてもよく；ここにおいて、

R<sup>5</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシであり；そして

R<sup>6</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキルである。

40

【 0 0 4 3 】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシまたはピペラジニルより選択され；ここにおいて、このピペラジニルは、窒素上に、R<sup>6</sup> より選択される基で置換されていてもよく；ここにおいて、R<sup>6</sup> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキルより選択される。

【 0 0 4 4 】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、独立して、メトキシ、エトキシまたはピペラジン - 1 - イルより選

50

択され；ここにおいて、 $R^1$  および  $R^2$  は、互いに独立して、炭素上に、1個またはそれを超える  $R^5$  で置換されていてよく；そしてここにおいて、このヘテロシクリルが -NH- 部分を含有する場合、その窒素は、 $R^6$  より選択される基で置換されていてよく；ここにおいて、

$R^5$  は、メトキシであり；そして

$R^6$  は、メチル、エチル、イソプロピルまたは *t*-ブチルである。

【0045】

$R^1$  および  $R^2$  は、独立して、メトキシ、エトキシまたはピペラジニルより選択され；ここにおいて、このピペラジニルは、窒素上に、 $R^6$  より選択される基で置換されていてよく；ここにおいて、 $R^6$  は、メチル、エチルまたはイソプロピルより選択される。

10

【0046】

$R^1$  および  $R^2$  は、独立して、2-メトキシエトキシ、エトキシ、メトキシ、4-エチルピペラジン-1-イル、4-イソプロピルピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イルまたは4-*tert*-ブチルピペラジン-1-イルより選択される。

【0047】

$R^1$  および  $R^2$  は、独立して、メトキシ、エトキシ、1-メチルピペラジン-4-イル、1-エチルピペラジン-4-イルまたは1-イソプロピルピペラジン-4-イルより選択される。

【0048】

$R^1$  および  $R^2$  は、双方ともメトキシであり、または  $R^1$  は、エトキシであり、そして  $R^2$  は、1-メチルピペラジン-4-イル、1-エチルピペラジン-4-イルまたは1-イソプロピルピペラジン-4-イルより選択される。

20

【0049】

$R^1$  および  $R^2$  は、双方ともメトキシである。

$R^1$  は、エトキシであり、そして  $R^2$  は、1-メチルピペラジン-4-イル、1-エチルピペラジン-4-イルまたは1-イソプロピルピペラジン-4-イルより選択される。

【0050】

$R^1$  は、2-メトキシエトキシ、エトキシまたはメトキシである。

$R^2$  は、4-エチルピペラジン-1-イル、4-イソプロピルピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-*tert*-ブチルピペラジン-1-イルまたはメトキシである。

30

【0051】

$R^1$  は、2-メトキシエトキシ、エトキシまたはメトキシであり、そして  $R^2$  は、4-エチルピペラジン-1-イル、4-イソプロピルピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-*tert*-ブチルピペラジン-1-イルまたはメトキシである。

【0052】

$R^3$  は、水素である。

$m$  は、0である。

$m$  は、1である。

【0053】

$R^4$  は、ハロまたはメチルより選択される。

$R^4$  は、フルオロ、クロロまたはメチルより選択される。

$n$  は、2であり；ここにおいて、 $R^4$  の意味は、同じであるまたは異なる。

40

【0054】

$R^4$ 、 $n$  およびそれらが結合しているフェニルは、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2-フルオロ-4-メチルフェニル、2-フルオロ-5-メチルフェニルまたは3-クロロ-2-フルオロフェニルを形成する。

【0055】

したがって、本発明のもう一つの側面において、

$R^1$  および  $R^2$  が、独立して、 $C_{1-6}$  アルコキシまたはヘテロシクリルより選択され

50

; ここにおいて、 $R^1$  および  $R^2$  は、互いに独立して、炭素上に、1個またはそれを超える  $R^5$  で置換されていてもよく; そしてここにおいて、このヘテロシクリルが -NH- 部分を含有する場合、その窒素は、 $R^6$  より選択される基で置換されていてもよく;

$R^3$  が、水素であり;

$m$  が、0であり;

$R^4$  が、ハロまたはメチルより選択され;

$n$  が、2であり; ここにおいて、 $R^4$  の意味は、同じでありまたは異なり;

$R^5$  が、 $C_{1-6}$  アルコキシであり; そして

$R^6$  が、 $C_{1-6}$  アルキルである、

式 (I) (上に示される) の化合物; またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

10

【0056】

したがって、本発明のもう一つの側面において、

$R^1$  および  $R^2$  が、独立して、 $C_{1-6}$  アルコキシまたはヘテロシクリルより選択され; ここにおいて、このヘテロシクリルが -NH- 部分を含有する場合、その窒素は、 $R^6$  より選択される基で置換されていてもよく; ここにおいて、 $R^6$  は、 $C_{1-6}$  アルキルより選択され;

$R^3$  が、水素であり;

$m$  が、0であり;

$R^4$  が、ハロまたはメチルより選択され; そして

$n$  が、2であり; ここにおいて、 $R^4$  の意味は、同じでありまたは異なる、

20

式 (I) (上に示される) の化合物; またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0057】

したがって、本発明のもう一つの側面において、

$R^1$  および  $R^2$  が、独立して、2-メトキシエトキシ、エトキシ、メトキシ、4-エチルピペラジン-1-イル、4-イソプロピルピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イルまたは4-tert-ブチルピペラジン-1-イルより選択され;

$R^3$  が、水素であり;

$m$  が、0であり;

$R^4$  が、フルオロ、クロロまたはメチルより選択され; そして

$n$  が、2であり; ここにおいて、 $R^4$  の意味は、同じでありまたは異なる、

30

式 (I) (上に示される) の化合物; またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0058】

したがって、本発明のもう一つの側面において、

$R^1$  および  $R^2$  が、独立して、メトキシ、エトキシ、1-メチルピペラジン-4-イル、1-エチルピペラジン-4-イルまたは1-イソプロピルピペラジン-4-イルより選択され;

$R^3$  が、水素であり;

$m$  が、0であり;

$R^4$  が、フルオロ、クロロまたはメチルより選択され; そして

$n$  が、2であり; ここにおいて、 $R^4$  の意味は、同じでありまたは異なる、

40

式 (I) (上に示される) の化合物; またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0059】

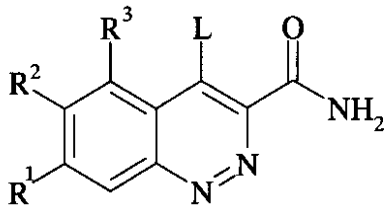
本発明の別の側面において、本発明の好ましい化合物は、実施例のいずれか一つまたはその薬学的に許容しうる塩である。

本発明の別の側面は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を製造する方法であって (式中、可変基は、特に断らない限り、式 (I) に定義の通りである)、

方法 (a) 式 (II):

【0060】

【化 8】



(I)

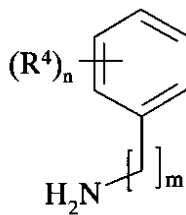
【 0 0 6 1】

10

(式中、Lは、置換可能な原子または基である)  
を有する化合物と、式(III)：

【 0 0 6 2】

【化 9】



(II)

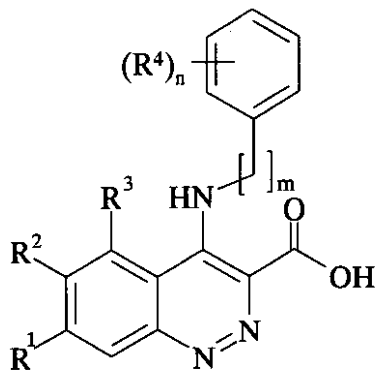
20

【 0 0 6 3】

を有する化合物とを反応させること、または  
方法(b)式(IV)：

【 0 0 6 4】

【化 1 0】



(IV)

30

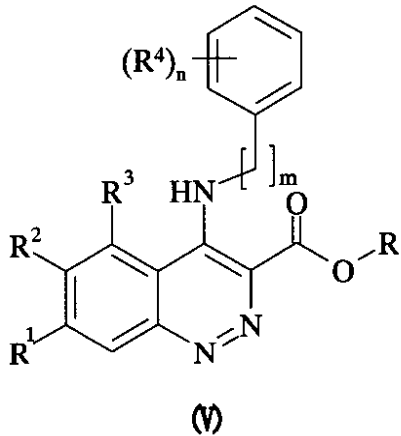
【 0 0 6 5】

40

を有する化合物またはその活性誘導体と、アンモニアとを反応させること；  
方法(c)式(V)：

【 0 0 6 6】

【化 1 1】



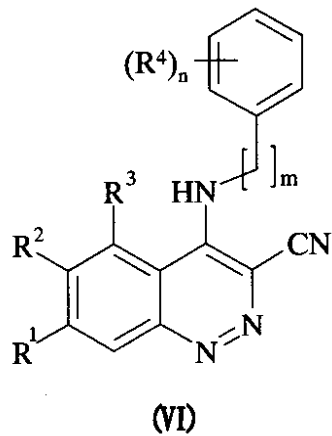
10

【 0 0 6 7 】

(式中、Rは、C<sub>1</sub> - 6アルキル、具体的には、メチルおよびエチルである)を有する化合物と、ホルムアミドおよび塩基とを反応させること、または方法(d)式(VI)：

【 0 0 6 8 】

【化 1 2】



20

30

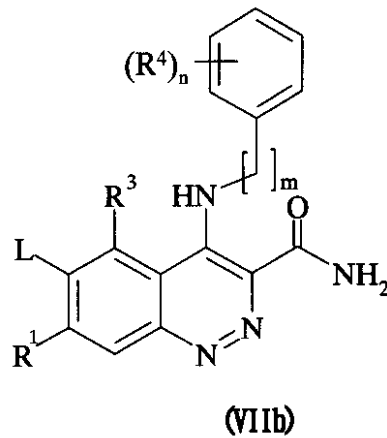
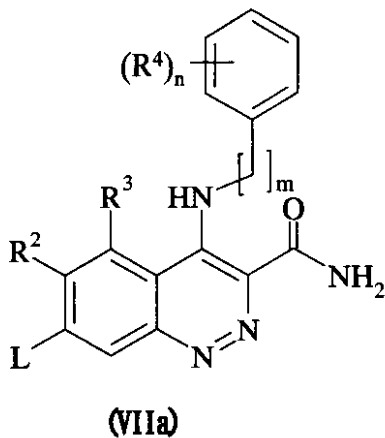
【 0 0 6 9 】

を有する化合物の加水分解、または

方法(e) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の一方が、炭素連結した基である場合の式(I)の化合物について；式(VIIa)または式(VIIb)：

【 0 0 7 0 】

【化 1 3】



40

【 0 0 7 1 】

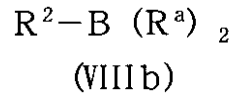
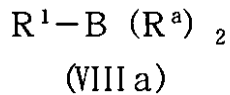
50

(式中、Lは、置換可能な基である)

を有する化合物と、式(VIII a)または式(VIII b) :

【0072】

【化14】



【0073】

(式中、 $-B(R^a)_2$ は、ボロン酸誘導体またはトリアルキルボランである)

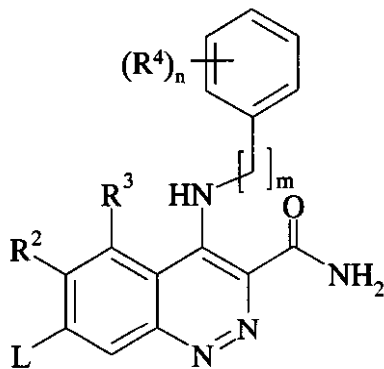
10

を有する化合物との反応により ; または

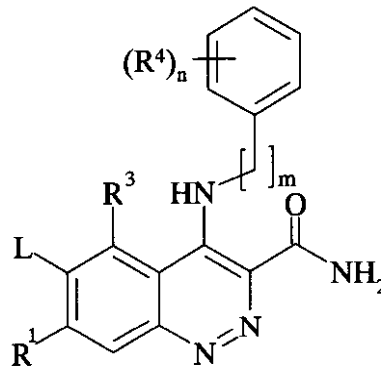
方法(f)  $R^1$ および $R^2$ の一方が、窒素連結した基である場合の式(I)の化合物について ; 式(IX a)または式(IX b) :

【0074】

【化15】



(IXa)



(IXb)

20

【0075】

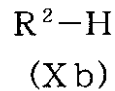
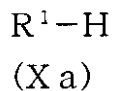
(式中、Lは、置換可能な基である)

を有する化合物と、式(X a)または式(X b) :

30

【0076】

【化16】



【0077】

を有する化合物との反応により、

そしてその後、必要ならば、

(i) 式(I)の化合物を式(I)の別の化合物へと変換すること ;

40

(ii) いずれの保護基も除去すること ;

(iii) 薬学的に許容しうる塩を形成すること

を含んで成る方法を提供する。

【0078】

Lは、置換可能な基であり、Lの適する意味には、クロロ、プロモ、トシルおよびトリフルオロメチルスルホニルオキシが含まれる。

$-B(R^a)_2$ は、ボロン酸誘導体であり、ボロン酸誘導体の適する例には、ジヒドロキシボリル、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラニルが含まれ ; トリアルキルボランの適する例は、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノニルである。

【0079】

50

上の反応の具体的な反応条件は、次の通りである。

方法 ( a ) 式 ( II ) の化合物は、式 ( III ) の化合物と、エタノールまたはジメチルホルムアミドなどの溶媒中において、通常は、しばしば 70 ~ 100 の範囲内の熱的条件下で反応させることができ、そして若干の場合、酢酸の添加によって触媒することができる。

【 0080 】

或いは、式 ( II ) の化合物は、式 ( III ) の化合物と、カップリング化学を用いて、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> および BINAP のようなそれぞれ適当な触媒およびリガンド、およびナトリウム tert - ブトキシドまたは炭酸セシウムなどの適する塩基を利用して反応させることができる。その反応は、通常は、しばしば 80 ~ 100 の範囲内の熱的条件下を必要とする。

10

【 0081 】

式 ( II ) の化合物は、スキーム 1 またはスキーム 2 ( 下を参照されたい ) の修飾によって製造することができる。

式 ( III ) の化合物は、商業的に入手可能な化合物であるし、またはそれらは、参考文献化合物であるし、またはそれらは、当業者に知られている方法によって容易に製造される。

【 0082 】

方法 ( b ) 式 ( IV ) の酸およびアンモニアは、適するカップリング試薬の存在下において互いにカップリングさせることができる。当該技術分野において知られている標準的なペプチドカップリング試薬を、適するカップリング試薬として、例えば、カルボニルジイミダゾールおよびジシクロヘキシルカルボジイミドを、場合により、ジメチルアミノピリジンまたは 4 - ピロリジノピリジンなどの触媒の存在下、場合により、塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、または 2 , 6 - ルチジンまたは 2 , 6 - ジ - tert - ブチルピリジンなどの 2 , 6 - ジアルキルピリジンの存在下で用いることができる。適する溶媒には、ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、ベンゼン、テトラヒドロフランおよびジメチルホルムアミドが含まれる。そのカップリング反応は、好都合には、- 40 ~ 40 の範囲内の温度で行うことができる。

20

【 0083 】

適する活性酸誘導体には、酸ハロゲン化物、例えば、酸塩化物、および活性エステル、例えば、ペンタフルオロフェニルエステルが含まれる。これらタイプの化合物とアミンとの反応は、当該技術分野において周知であり、例えば、それらは、上記のものなどの塩基の存在下において、上記のものなどの適する溶媒中で反応させることができる。その反応は、好都合には、- 40 ~ 40 の範囲内の温度で行うことができる。

30

【 0084 】

式 ( IV ) の化合物は、スキーム 1 またはスキーム 2 ( 下を参照されたい ) の修飾によって製造することができる。

方法 ( c ) 式 ( V ) のエステルは、ホルムアミドおよび塩基と互いに反応させることができる。好ましくは、この反応は、逐次的に、最初にホルムアミド、次に塩基を加えることで行われる。適する塩基は、アルコキシド塩基、例えば、メトキシドおよびエトキシド塩基、例えば、ナトリウムメトキシドである。その反応は、典型的に、DMF などの適する溶媒中において 100 の温度で行われる。

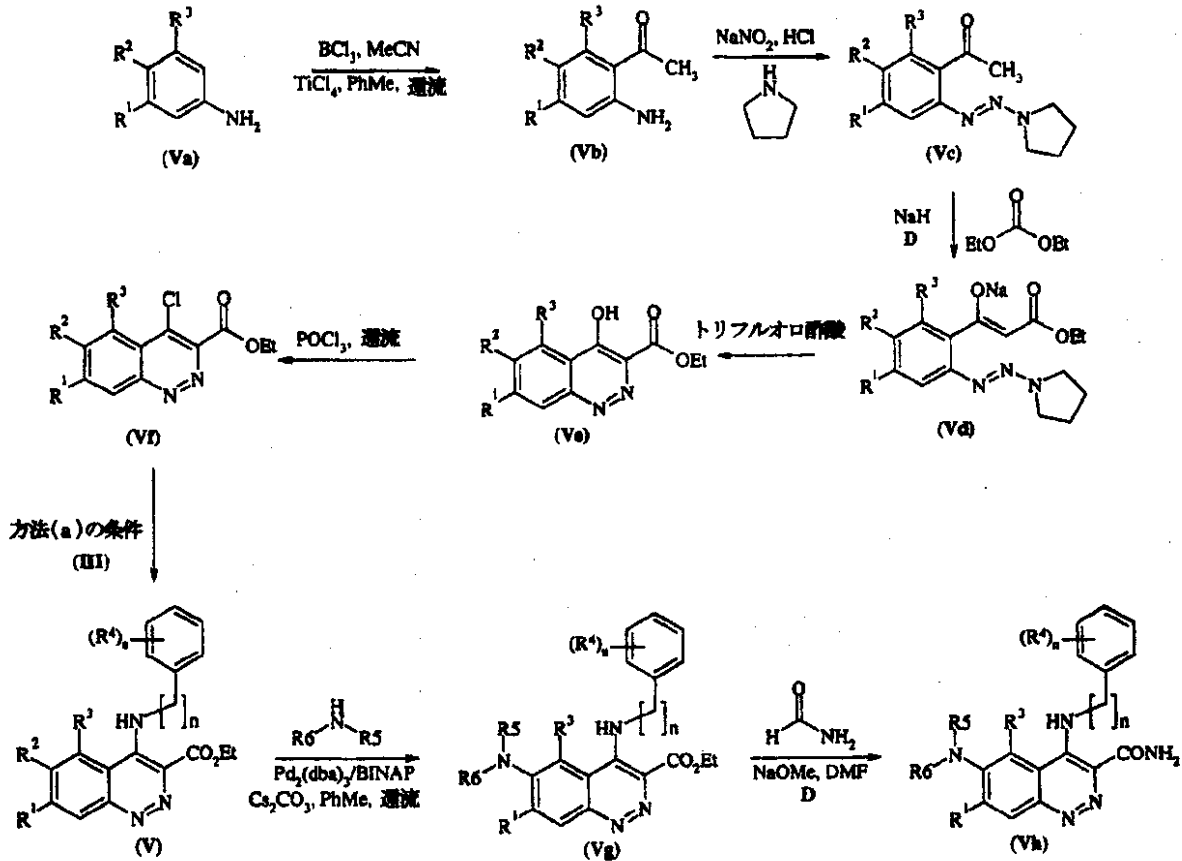
40

【 0085 】

式 ( V ) の化合物は、スキーム 1 によって製造することができる。

【 0086 】

【化 17】



10

20

スキーム1

【0087】

式(Va)および式(Vb)の化合物は、商業的に入手可能な化合物であるし、またはそれらは、参考文献化合物であるし、またはそれらは、当業者に知られている方法によって容易に製造される。

30

【0088】

方法(d)式(VI)の化合物は、標準的な酸性または塩基性条件下で加水分解することができる。

式(VI)の化合物は、スキーム1またはスキーム2の修飾によって製造することができる。

【0089】

方法(e)式(VIIa)および式(VIIb)の化合物は、式(VIIIa)および式(VIIIb)のボロン酸誘導体と、パラジウム触媒および塩基を用いて反応させることができる。適する触媒は、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>であり、そして適する塩基は、炭酸カリウムである。その反応は、典型的に、ジオキサン/水などの適する溶媒系中において、100の温度でまたはマイクロ波条件下で行われる。

40

【0090】

式(VIIa)および式(VIIb)の化合物は、式(VIIIa)および式(VIIIb)のトリアルキルボロンと、標準的な Suzuki 条件下で、例えば、Pd触媒を用いて、適する溶媒、例えば、DMF中において塩基の存在下、典型的には、50で反応させることができる。

【0091】

式(VIIa)および式(VIIb)の化合物は、スキーム1またはスキーム2の修飾によって製造することができる。

50



式(VIII a)および式(VIII b)の化合物は、商業的に入手可能な化合物であるし、またはそれらは、参考文献化合物であるし、またはそれらは、当業者に知られている方法によって容易に製造される。

【0092】

方法(f)式(IX a)および式(IX b)の化合物は、式(X a)および式(X b)のアミンと、パラジウム触媒、リガンドおよび塩基を用いて反応させることができる。適する触媒は、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>であり、適するリガンドは、BINAPであり、そして適する塩基は、炭酸セシウムである。その反応は、典型的には、トルエンまたはジメチルアセトアミドなどの適する溶媒系中において、100の温度でまたはマイクロ波条件下で行われる。

10

【0093】

式(IX a)および式(IX b)の化合物は、スキーム1またはスキーム2の修飾によって製造することができる。

式(X a)および式(X b)の化合物は、商業的に入手可能な化合物であるし、またはそれらは、参考文献化合物であるし、またはそれらは、当業者に知られている方法によって容易に製造される。

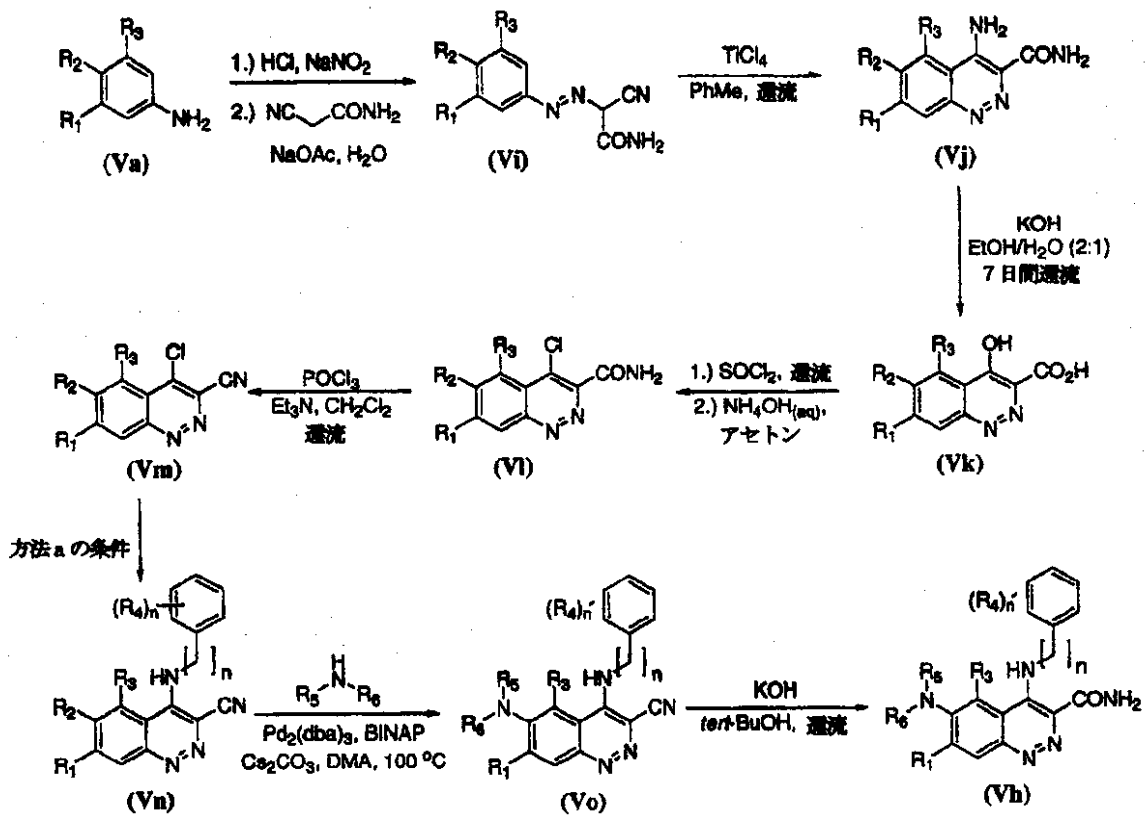
【0094】

本明細書中の上に記載のある種の間体を製造するように修飾することができる、式(I)の化合物を製造するための別のスキームを、スキーム2に示す。

20

【0095】

【化18】



30

40

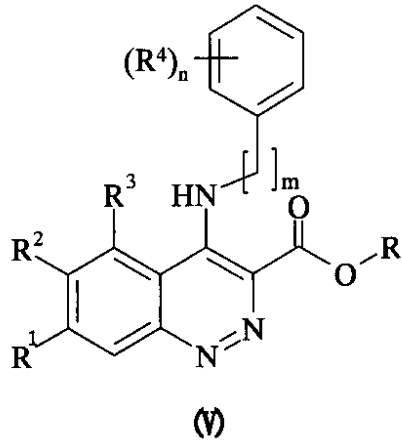
スキーム2

【0096】

若干の態様において、本発明は、本明細書中に開示の式(I)の化合物を製造する方法であって、式(V)：

【0097】

【化 19】



10

【0098】

(式中、Rは、C<sub>1</sub> - 6アルキルである)

を有する化合物と、ホルムアミドおよび塩基とを、式(I)の化合物が形成されるように反応させること；そして場合により、その後、

(i) 式(I)の化合物を式(I)の別の化合物へと変換すること；

(ii) いずれの保護基も除去すること；または

(iii) 薬学的に許容しうる塩を形成すること

20

を含む方法に関する。

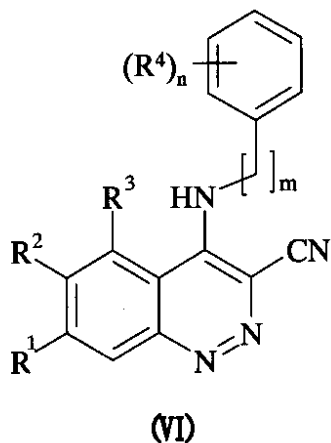
【0099】

もう一つの態様において、Rは、メチルおよびエチルより選択される。

若干の態様において、本発明は、本明細書中に開示の式(I)の化合物を製造する方法であって、式(VI)：

【0100】

【化20】



30

【0101】

を有する化合物を、式(I)の化合物が形成されるように加水分解すること；そして場合により、その後、

(i) 式(I)の化合物を式(I)の別の化合物へと変換すること；

(ii) いずれの保護基も除去すること；または

(iii) 薬学的に許容しうる塩を形成すること

40

を含む方法に関する。

【0102】

もう一つの態様において、加水分解は、式(VI)の化合物と、金属水酸化物および分岐状アルキルアルコールとを混合することによって行われる。

もう一つの態様において、この金属水酸化物は、水酸化カリウムである。

50

## 【0103】

もう一つの態様において、この分岐状アルキルアルコールは、tert - ブチルアルコールなどの第三級アルコールである。

本発明の化合物中のある種のいろいろな環置換基は、上述の方法の前かまたは直後に、標準的な芳香族置換反応によって導入することができるし、または慣用的な官能基修飾によって生じることができるし、そしてそれ自体、本発明の方法側面に包含されるということとは理解されるであろう。このような反応および修飾には、例えば、芳香族置換反応による置換基の導入、置換基の還元、置換基のアルキル化および置換基の酸化が含まれる。このような手順のための試薬および反応条件は、当化学技術分野において周知である。芳香族置換反応の具体的な例には、濃硝酸を用いたニトロ基の導入；Friedel Crafts 条件下において、例えば、ハロゲン化アシルおよびルイス酸（三塩化アルミニウムなど）を用いたアシル基の導入；Friedel Crafts 条件下においてハロゲン化アルキルおよびルイス酸（三塩化アルミニウムなど）を用いたアルキル基の導入；およびハロ基の導入が含まれる。修飾の具体的な例には、例えば、ニッケル触媒での接触水素化、または塩酸の存在下において加熱を伴う鉄での処理によるニトロ基のアミノ基への還元；アルキルチオのアルカンスルフィニルまたはアルカンスルホニルへの酸化が含まれる。

10

## 【0104】

更に、本明細書中に述べられている若干の反応において、化合物中のいずれかの感受性基を保護することが必要でありうる／望まれることがありうるということとは理解されるであろう。保護が必要であるまたは望まれる状況および適する保護方法は、当業者に知られている。慣用的な保護基は、標準的な慣例にしたがって用いることができる（詳しい例については、T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991 を参照されたい）。したがって、反応物が、アミノ、カルボキシまたはヒドロキシなどの基を包含する場合、本明細書中に述べられている若干の反応においてその基を保護することは望まれることがありうる。

20

## 【0105】

アミノ基またはアルキルアミノ基に適する保護基は、例えば、アシル基、例えば、アセチルなどのアルカノイル基；アルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基またはt - ブトキシカルボニル基；アリールメトキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル；またはアロイル基、例えば、ベンゾイルである。上の保護基の脱保護条件は、必然的に、保護基の選択肢で異なる。したがって、例えば、アルカノイル基またはアルコキシカルボニル基またはアロイル基などのアシル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物などの適する塩基、例えば、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムでの加水分解によって除去することができる。或いは、t - ブトキシカルボニル基などのアシル基は、例えば、塩酸、硫酸またはリン酸、またはトリフルオロ酢酸のような適する酸での処理によって除去することができるし、そしてベンジルオキシカルボニル基などのアリールメトキシカルボニル基は、例えば、炭素上パラジウムなどの触媒上の水素化によって、またはルイス酸、例えば、トリス（トリフルオロ酢酸）ホウ素での処理によって除去することができる。第一級アミノ基に適する別の保護基は、例えば、アルキルアミン、例えば、ジメチルアミノプロピルアミンでの、またはヒドラジンでの処理によって除去することができるフタロイル基である。

30

40

## 【0106】

ヒドロキシ基に適する保護基は、例えば、アシル基、例えば、アセチルなどのアルカノイル基；アロイル基、例えば、ベンゾイル；またはアリールメチル基、例えば、ベンジルである。上の保護基の脱保護条件は、必然的に、保護基の選択肢で異なるであろう。したがって、例えば、アルカノイル基またはアロイル基などのアシル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどの適する塩基での加水分解によって除去することができる。或いは、ベンジル基などのアリールメチル基は、例えば、炭素上パラジウムなどの触媒上の水素化によって除去することができる。

## 【0107】

50

カルボキシ基に適する保護基は、例えば、エステル形成性基、例えば、水酸化ナトリウムなどの塩基での加水分解によって除去することができる、例えば、メチル基またはエチル基；または例えば、酸、例えば、トリフルオロ酢酸などの有機酸での処理によって除去することができる、例えば、*t*-ブチル基；または例えば、炭素上パラジウムなどの触媒上の水素化によって除去することができる、例えば、ベンジル基である。

【0108】

それら保護基は、当化学技術分野において周知の慣用的な技法を用いた合成におけるいずれか好都合な段階で除去することができる。

本明細書中に記載のある種の間体は、新規であり、そしてこれらを、本発明のもう一つの特徴として提供する。

【0109】

本明細書中の前に述べられたように、本発明に定義の化合物は、それら化合物のCSF-1Rキナーゼ阻害活性に由来すると考えられる抗癌活性を有する。これら性質は、例えば、下記の手順を用いて評価することができる。

【0110】

若干の態様において、本発明は、癌を処置する方法であって、癌の危険がある、癌と診断された、または癌の症状を示している対象を提供し、そしてこの対象に、本明細書中に開示の式(I)の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法に関する。

【0111】

若干の態様において、本発明は、CSF-1Rキナーゼを阻害する方法であって、CSF-1Rキナーゼおよび本明細書中に開示の式(I)の化合物を提供し、そしてCSF-1Rキナーゼが阻害されるような条件下で混合することを含む方法に関する。

【0112】

生物学的活性

検定1：CSF-1R *in vitro* AlphaScreen 検定

精製されたCSF-1Rの活性を、Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay (ALPHA) (Perkin Elmer) を用いて *in vitro* で決定したが、それは、下記のように、ピオチニル化されたポリグルタミン-チロシンペプチド (pEY-HTRF Cis Bio 61GT0BLD) であるCSF-1R基質のリン酸化を測定する。CSF-1RのHis標識付きキナーゼドメイン(すなわち、アミノ酸568-912, GeneBank ID NM\_005211; (配列リストについては、WO2006/067445号の25頁13~19行を参照されたい))を、バキュロウイルスに感染したSF+Express 昆虫細胞(1.4 x 10<sup>6</sup> 個細胞/ml)から精製し、フレンチプレスし、そして引き続きのQiagen Ni-NTA、Superflow Mono Q HR 10/10およびSuperdex 200 SECカラムを介してクロマトグラフィー分離した。典型的な収量は、>95%純度で245 μg/l (細胞ペレット)であった。

【0113】

目的の化合物の存在下または不存在下におけるCSF-1R基質のリン酸化を決定した。簡単にいうと、0.57 nMの精製CSF-1R、5 nM pEY基質および化合物を、1 x 緩衝液中において25 で30分間ブレインキュベートした。反応を、1 x 緩衝液中の90 μM アデノシン三リン酸(ATP)の添加で開始させ、25 で60分間インキュベートし、そして136 mM NaCl、102 mM エチレンジアミン四酢酸、1.65 mg/mlのBSA、40 μg/mlのStreptavidin ドナービーズ(Perkin Elmer 6760002)、40 μg/mlのpTy r 100アクセプタービーズ(Perkin Elmer 6760620)から成る5 μlの検出配合物の添加によって反応を止めた。プレートを、暗所において25 で18時間インキュベートした。リン酸化された基質は、EnVision プレートリーダー(Perkin Elmer)により680 nm励起、520~620 nm発光で検出した。データをグラフで示し、そしてIC<sub>50</sub>を、Excel Fit (Microsoft) を用いて計算した。

【0114】

10

20

30

40

50

## 検定 2 : C S F 1 R in-vitro AlphaScreen 検定

精製された C S F - 1 R の活性を、Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay ( A L P H A ) ( Perkin Elmer, MA ) を用いて in-vitro で決定したが、それは、下記のように、ピオチニル化されたポリグルタミン - チロシンペプチド ( p E Y - H T R F CisBio 6 1 G T 0 B L D ) である C S F - 1 R 基質のリン酸化を測定する。C S F - 1 R の H i s 標識付きキナーゼドメイン ( すなわち、アミノ酸 5 6 8 - 9 1 2 , GeneBank I D N M \_ \_ 0 0 5 2 1 1 ) を、バキュロウイルスに感染した S F + Express 昆虫細胞 ( 1 . 4 x 1 0 6 個細胞 / m l ) から精製し、フレンチプレスし、そして引き続きの Q I A g e n N i - N T A , Superflow Mono Q H R 1 0 / 1 0 および Superdex 2 0 0 S E C カラムを介してクロマトグラフィー分離した。典型的な収量は、 > 9 5 % 純度で 3 2 2 μ g / l ( 細胞ペレット ) であった。

10

## 【 0 1 1 5 】

目的の化合物の存在下または不存在下における C S F - 1 R 基質のリン酸化を決定した。簡単にいうと、 1 . 2 x 緩衝液中の 0 . 4 6 n M の精製 C S F - 1 R 、 1 2 n M p E Y 基質および 1 2 m M アデノシン三リン酸 ( A T P ) から成る 5 u l の酵素 / 基質 / A T P 配合物を、 2 u l の化合物と一緒に 2 5 ° C で 2 0 分間プレインキュベートした。反応を、 1 . 2 x 緩衝液中の 2 4 m M M g C l 2 から成る 5 u l の金属配合物で開始させ、 2 5 ° C で 9 0 分間インキュベートし、そして 2 0 m M H E P E S 、 1 0 2 m M エチレンジアミン四酢酸、 1 . 6 5 m g / m l の B S A 、 1 3 6 m M N a C l 、 4 0 u g / m l の Streptavidin ドナービーズ ( Perkin Elmer, MA, Catalog # 6 7 6 0 0 0 2 ) および 4 0 u g / m l のホスホチロシン特異的抗体で被覆されたアクセプタービーズ ( Perkin Elmer, MA, Catalog # 6 7 6 0 6 2 0 ) から成る 5 u l の検出配合物の添加によって反応を止めた。プレートを、暗所において 2 5 ° C で 1 8 時間インキュベートした。リン酸化された基質は、EnVision プレートリーダー ( Perkin Elmer ) により 6 8 0 n m 励起、 5 2 0 ~ 6 2 0 n m 発光で検出した。データをグラフで示し、そして I C 5 0 を、Excel Fit ( Microsoft ) を用いて計算した。

20

## 【 0 1 1 6 】

上の in vitro 検定的一方または他方で調べた場合、本発明の化合物は、概して、 3 0 μ M 未満の活性を示した。例えば、本明細書中の上に記載の検定的一方または他方と実質的に類似の検定において、次の結果を得た。

30

## 【 0 1 1 7 】

【表 1】

実施例 番号	検定1 IC <sub>50</sub>	検定2 IC <sub>50</sub>	実施例 番号	検定1 IC <sub>50</sub>	検定2 IC <sub>50</sub>
1	<3 nM		28	<3 nM	
2	8 nM		29		7 nM
3	<3 nM		30		10 nM
4	5 nM		31		13 nM
5	<3 nM		32		8 nM
6	<3 nM		33		12 nM
7	<4 nM		34		5 nM
8	3 nM		35		<9 nM
9	<15 nM		36		<3 nM
10	<3 nM		37		71 nM
11	8 nM		38		<3 nM
12	5 nM		39		<3 nM
13	<3 nM		40		<3 nM
14	<3 nM		41		<3 nM
15	<4 nM		42		7 nM
16	9 nM		43		3 nM
17	<3 nM		44		16 nM
18	<3 nM		45		6 nM
19	<3 nM		46		
20	<3 nM		47		6 nM
21	<3 nM		48		<3 nM
22	<3 nM		49		20 nM
23	<5 nM		50		33 nM
24	<3 nM		51		
25	<3 nM		52		
26	51 nM		53		
27	<3 nM		54		

10

20

30

## 【0118】

本発明のもう一つの側面により、医薬組成物であって、本明細書中の前に定義の式(I)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる希釈剤または担体と一緒に含む医薬組成物を提供する。

## 【0119】

その組成物は、経口投与に、例えば、錠剤またはカプセル剤として、(静脈内、皮下、筋肉内、脈管内または注入を含めた)非経口注射用に滅菌液剤、懸濁剤または乳剤として、局所投与用に軟膏剤またはクリーム剤として、または直腸投与用に坐剤として適する形であってよい。

40

## 【0120】

概して、上の組成物は、慣用的な賦形剤を用いて慣用法で製造することができる。

式(I)の化合物は、通常は、温血動物に、1~1000 mg/kgの範囲内の単位用量で投与されるであろうが、これは、通常は、治療的有効量を与える。好ましくは、10~100 mg/kgの範囲内の1日用量を用いる。しかしながら、その1日用量は、必然的に、処置される宿主、具体的な投与経路、および処置されている疾患の重症度に依存して異なるであろう。したがって、最適投薬量は、いずれか特定の患者を処置している医療実務者が決定することができる。

## 【0121】

50

本発明のもう一つの側面により、ヒトまたは動物体の療法による処置方法で用いるための、本明細書中の前に定義の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【 0 1 2 2 】

本発明者は、本発明に定義の化合物またはそれらの薬学的に許容しうる塩が、有効な抗癌剤であり、その性質は、それらの C S F - 1 R キナーゼ阻害性にその性質が由来すると考えられるということを見出した。したがって、本発明の化合物は、C S F - 1 R キナーゼによって単独でまたは一部分媒介される疾患または医学的状態の処置に有用であると期待される、すなわち、それら化合物は、このような処置を必要としている温血動物に C S F - 1 R キナーゼ阻害作用を生じるのに用いることができる。

10

【 0 1 2 3 】

したがって、本発明の化合物は、C S F - 1 R キナーゼの阻害を特徴とする癌を処置する方法を提供する、すなわち、それら化合物は、C S F - 1 R キナーゼの阻害によって単独でまたは一部分媒介される抗癌作用を生じるのに用いることができる。

【 0 1 2 4 】

本発明のこのような化合物は、C S F 1 R および / または C S F 1 の異常な発現が、乳房、卵巣、子宮内膜、前立腺、肺、腎および膵臓の腫瘍が含まれるがこれに制限されるわけではない多数のヒト癌または誘導細胞系、更には、骨髓異形成症候群、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髓腫および慢性リンパ球性白血病が含まれるがこれに制限されるわけではない血液学的悪性疾患において認められたので、広範囲の抗癌性を有すると期待される。活性化突然変異は、造血性およびリンパ球性組織および肺癌でも報告された。更に、腫瘍関連マクロファージは、乳房、子宮内膜、腎、肺、膀胱および子宮頸部の癌が含まれるがこれに制限されるわけではない多数の腫瘍タイプ、グリオーマ、食道の扁平上皮癌、悪性ブドウ膜黒色腫および濾胞性リンパ腫における不十分な予後に関連していた。本発明の化合物は、腫瘍への直接作用によっておよび / または間接的に腫瘍関連マクロファージへの作用によって、これら癌に対して抗癌活性を有するであろうと期待される。

20

【 0 1 2 5 】

本発明のもう一つの側面において、式 ( I ) の化合物は、ある種の追加の適応症の処置にも価値があることがありうる。これら適応症には、腫瘍関連骨溶解、卵巣摘出誘発性骨減少を含めた骨粗鬆症、整形外科インプラント失敗、全身性エリテマトーデスを含めた自己免疫障害、関節リウマチを含めた関節炎、変形性関節症、腎炎症および糸球体腎炎；炎症性腸疾患；腎および骨髓同種移植片および皮膚異種移植片を含めた移植拒絶反応、アテローム性動脈硬化症、肥満症、アルツハイマー病およびランゲルハンス細胞組織球増殖症が含まれるが、これに制限されるわけではない。したがって、本発明のもう一つの側面は、一つまたはそれを超えるこれら疾患、具体的には、関節リウマチを含めた関節炎および変形性関節症の処置を包含する。これら適応症には、更に、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、および乾癬を含めた慢性皮膚障害が含まれるが、これに制限されるわけではない。

30

【 0 1 2 6 】

したがって、本発明のこの側面により、薬剤として用いるための、本明細書中の前に定義の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を提供する。

40

本発明のもう一つの側面により、ヒトなどの温血動物での C S F - 1 R キナーゼ阻害作用の生成に用いるための薬剤の製造における、本明細書中の前に定義の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

【 0 1 2 7 】

本発明のこの側面により、ヒトなどの温血動物での抗癌作用の生成に用いるための薬剤の製造における、本明細書中の前に定義の式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

【 0 1 2 8 】

本発明のもう一つの特徴により、乳房、卵巣、膀胱、子宮頸部、子宮内膜、前立腺、肺

50

、腎および膵臓の腫瘍；骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫および慢性リンパ球性白血病を含めた血液学的悪性疾患；およびグリオーマ、食道の扁平上皮癌、悪性ブドウ膜黒色腫および濾胞性リンパ腫の処置に用いるための薬剤の製造における、本明細書中の前に定義の式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

【0129】

本発明のもう一つの特徴により、腫瘍関連骨溶解、卵巣摘出誘発性骨減少を含めた骨粗鬆症、整形外科インプラント失敗、全身性エリテマトーデスを含めた自己免疫障害、関節リウマチを含めた関節炎、変形性関節症、腎炎および糸球体腎炎；炎症性腸疾患；腎および骨髄同種移植片および皮膚異種移植片を含めた移植拒絶反応、アテローム性動脈硬化症、肥満症、アルツハイマー病、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、および乾癬を含めた慢性皮膚障害、およびランゲルハンス細胞組織球増殖症の処置に用いるための薬剤の製造における、本明細書中の前に定義の式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

10

【0130】

本発明のこの側面のもう一つの特徴により、CSF-1Rキナーゼ阻害作用を生じる処置を必要としているヒトなどの温血動物にCSF-1Rキナーゼ阻害作用を生じる方法であって、この動物に、有効量の上に定義の式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。

【0131】

本発明のこの側面のもう一つの特徴により、抗癌作用を生じる処置を必要としているヒトなどの温血動物に抗癌作用を生じる方法であって、この動物に、有効量の上に定義の式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。

20

【0132】

本発明のこの側面のもう一つの特徴により、乳房、卵巣、膀胱、子宮頸部、子宮内膜、前立腺、肺、腎および膵臓の腫瘍；骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫および慢性リンパ球性白血病を含めた血液学的悪性疾患；およびグリオーマ、食道の扁平上皮癌、悪性ブドウ膜黒色腫および濾胞性リンパ腫の処置を必要としているヒトなどの温血動物においてこれらを処置する方法であって、この動物に、有効量の本明細書中の前に定義の式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。

30

【0133】

本発明のこの側面のもう一つの特徴により、腫瘍関連骨溶解、卵巣摘出誘発性骨減少を含めた骨粗鬆症、整形外科インプラント失敗、全身性エリテマトーデスを含めた自己免疫障害、関節リウマチを含めた関節炎、変形性関節症、腎炎および糸球体腎炎；炎症性腸疾患；腎および骨髄同種移植片および皮膚異種移植片を含めた移植拒絶反応、アテローム性動脈硬化症、肥満症、アルツハイマー病、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、および乾癬を含めた慢性皮膚障害、およびランゲルハンス細胞組織球増殖症の処置を必要としているヒトなどの温血動物においてこれらを処置する方法であって、この動物に、有効量の本明細書中の前に定義の式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む方法を提供する。

40

【0134】

本発明のもう一つの側面において、ヒトなどの温血動物でのCSF-1Rキナーゼ阻害作用の生成に用いるための医薬組成物であって、本明細書中の前に定義の式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる希釈剤または担体と一緒に含む医薬組成物を提供する。

【0135】

本発明のもう一つの側面において、ヒトなどの温血動物での抗癌作用の生成に用いるための医薬組成物であって、本明細書中の前に定義の式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる希釈剤または担体と一緒に含む医薬組成物を提供す

50



る。

【0136】

本発明のもう一つの側面において、ヒトなどの温血動物の、乳房、卵巣、膀胱、子宮頸部、子宮内膜、前立腺、肺、腎および膵臓の腫瘍；骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫および慢性リンパ球性白血病を含めた血液学的悪性疾患；およびグリオーマ、食道の扁平上皮癌、悪性ブドウ膜黒色腫および濾胞性リンパ腫の処置に用いるための医薬組成物であって、本明細書中の前に定義の式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる希釈剤または担体と一緒に含む医薬組成物を提供する。

10

【0137】

本発明のもう一つの側面において、ヒトなどの温血動物の、腫瘍関連骨溶解、卵巣摘出誘発性骨減少を含めた骨粗鬆症、整形外科インプラント失敗、全身性エリテマトーデスを含めた自己免疫障害、関節リウマチを含めた関節炎、変形性関節症、腎炎症および糸球体腎炎；炎症性腸疾患；腎および骨髄同種移植片および皮膚異種移植片を含めた移植拒絶反応、アテローム性動脈硬化症、肥満症、アルツハイマー病、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、および乾癬を含めた慢性皮膚障害、およびランゲルハンス細胞組織球増殖症の処置に用いるための医薬組成物であって、本明細書中の前に定義の式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる希釈剤または担体と一緒に含む医薬組成物を提供する。

20

【0138】

本発明のもう一つの側面により、ヒトなどの温血動物でのCSF-1Rキナーゼ阻害作用の生成における、本明細書中の前に定義の式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

【0139】

本発明のこの側面により、ヒトなどの温血動物での抗癌作用の生成における、本明細書中の前に定義の式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

本発明のもう一つの特徴により、乳房、卵巣、膀胱、子宮頸部、子宮内膜、前立腺、肺、腎および膵臓の腫瘍；骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫および慢性リンパ球性白血病を含めた血液学的悪性疾患；およびグリオーマ、食道の扁平上皮癌、悪性ブドウ膜黒色腫および濾胞性リンパ腫の処置における、本明細書中の前に定義の式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

30

【0140】

本発明のもう一つの特徴により、腫瘍関連骨溶解、卵巣摘出誘発性骨減少を含めた骨粗鬆症、整形外科インプラント失敗、全身性エリテマトーデスを含めた自己免疫障害、関節リウマチを含めた関節炎、変形性関節症、腎炎症および糸球体腎炎；炎症性腸疾患；腎および骨髄同種移植片および皮膚異種移植片を含めた移植拒絶反応、アテローム性動脈硬化症、肥満症、アルツハイマー病、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、および乾癬を含めた慢性皮膚障害、およびランゲルハンス細胞組織球増殖症の処置における、本明細書中の前に定義の式（I）の化合物またはその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する。

40

【0141】

本明細書中の前に定義のCSF-1Rキナーゼ阻害処置は、単独療法として適用されてよいし、または本発明の化合物に加えて、慣用的な外科手術または放射線療法または化学療法を伴ってよい。このような化学療法には、次の分類の一つまたはそれを超える抗腫瘍薬が含まれてよい。

【0142】

(i) 医学腫瘍学で用いられるような抗増殖薬/抗腫瘍薬およびそれらの組合せであって、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、プスルファンおよびニトロソ尿素）；代謝拮抗薬（例えば、5-フルオロウラシルおよびテガフルのようなフルオロピリ

50

ミジン類、ラルチトレキセド (raltitrexed)、メトトレキサート、シトシンアラビノシドおよびヒドロキシ尿素などの葉酸拮抗薬；抗腫瘍抗生物質（例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキシソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン (idarubicin)、マイトマイシンC、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンのようなアントラサイクリン系）；有糸分裂阻止薬（例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシンおよびビノレルビン (vinorelbine) のようなピンカルカロイド系、およびタキソールおよびタキソテルのようなタキソイド類 (taxoids)）；およびトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシドおよびテニポシドのようなエピポドフィロトキシニン類、アムサクリン、トポテカン (topotecan) およびカンプトテシン）などのもの；

(ii) 細胞分裂抑制薬であって、抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン、トレミフェン (toremifene)、ラロキシフェン (raloxifene)、ドロロキシフェン (droloxifene) およびヨードキシフェン (iodoxyfene)）；エストロゲン受容体ダウンレギュレーター（例えば、フルヴェストラント (fulvestrant)）；抗アンドロゲン（例えば、ビカルタミド (bicalutamide)、フルタミド、ニルタミド (nilutamide) および酢酸シプロテロン）；LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト（例えば、ゴセレリン、ロイプロレリン (leuprorelin) およびブセレリン (buserelin)）；プロゲステゲン（例えば、酢酸メゲストロール）；アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール (anastrozole)、レトロゾール (letrozole)、ボラゾール (vorazole) およびエクセメスタン (exemestane)）；およびフィナスチリドなどの5 $\alpha$ -レダクターゼの阻害剤などのもの；

(iii) 癌細胞浸潤を阻害する物質（例えば、マリマスタト (marimastat) のようなメタロプロテイナーゼ阻害剤、およびウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤）；

(iv) 増殖因子機能の阻害剤、例えば、このような阻害剤には、増殖因子抗体、増殖因子受容体抗体（例えば、抗erbB2抗体トラスツズマブ (trastuzumab) [Herceptin<sup>TM</sup>] および抗erbB1抗体セツキシマブ (cetuximab) [C225])、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、MEK阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン/トロニンキナーゼ阻害剤、例えば、上皮増殖因子ファミリーの阻害剤（例えば、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ (gefitinib), AZD1839)、N-(3-エチルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ (erlotinib), OSI-774) および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(CI1033)などのEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤)、例えば、血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、そして例えば、肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤が含まれる；

(v) 抗血管新生薬であって、血管内皮増殖因子の作用を阻害するもの（例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベヴァシズマブ (bevacizumab) [Avastin<sup>TM</sup>]；国際特許出願WO97/22596号、WO97/30035号、WO97/32856号およびWO98/13354号に開示されたものなどの化合物）；および他の機構によって働く化合物（例えば、リノマイド (linomide)、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 機能の阻害剤、およびアンギオスタチン (angiostatin)）などのもの；

(vi) 血管損傷薬であって、Combretastatin A4、および国際特許出願WO99/02166号、WO00/40529号、WO00/41669号、WO01/92224号、WO02/04434号およびWO02/08213号に開示された化合物などのもの；

(vii) アンチセンス療法、例えば、ISIS2503、抗rasアンチセンスなどの、上に挙げられた標的に向けられているもの；

(viii) 遺伝子治療アプローチであって、例えば、異常p53または異常BRCA1またはBRCA2などの異常遺伝子を置き換えるアプローチ；シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌ニトロレダクターゼ酵素を用いたものなどのGDEPT (遺伝子

10

20

30

40

50

に支配される酵素プロドラッグ療法 (gene-directed enzyme pro-drug therapy) ) アプローチ ; および多剤耐性遺伝子治療などの、化学療法または放射線療法への患者耐性を増加させるアプローチを含めたもの ;

( ix ) 免疫療法アプローチであって、例えば、インターロイキン 2、インターロイキン 4 または顆粒球 - マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインでのトランスフェクションのような、患者腫瘍細胞の免疫原性を増加させる ex-vivo および in-vivo アプローチ ; T 細胞アネルギーを減少させるアプローチ ; サイトカインでトランスフェクションされた樹状細胞などのトランスフェクションされた免疫細胞を用いたアプローチ ; サイトカインでトランスフェクションされた腫瘍細胞系を用いたアプローチ ; および抗イデオタイプ抗体を用いたアプローチを含めたもの ;

( x ) 細胞周期阻害剤であって、例えば、CDK 阻害剤 (例えば、フラボピリドール (flavopiridol) ) および他の細胞周期チェックポイント阻害剤 (例えば、チェックポイントキナーゼ) ; 有糸分裂および細胞質分裂の調節に参与するオーロラキナーゼおよび他のキナーゼの阻害剤 (例えば、有糸分裂キネシン) ; およびヒストンデアセチラーゼ阻害剤を含めたもの ; および

( xi ) エンドセリンアンタゴニストであって、エンドセリン A アンタゴニスト、エンドセリン B アンタゴニスト、およびエンドセリン A および B アンタゴニストを含めたもの ; 例えば、ZD 4054 および ZD 1611 (WO 96 40681 号)、アトラセンタン (atrasentan) および YM 598。

#### 【 0 1 4 3 】

このような共同処置は、その処置の個々の成分の同時の、逐次的なまたは別々の投与によって達成することができる。このような組合せ製品は、本明細書中の前に記載の投薬量範囲内の本発明の化合物と、承認された投薬量範囲内の他の薬学的活性物質を用いる。

#### 【 0 1 4 4 】

治療薬中でのそれらの使用に加えて、式 ( I ) の化合物およびそれらの薬学的に許容しうる塩は、新しい治療薬の探求の一部として、ネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラットおよびマウスなどの実験動物での CSF - 1 R キナーゼ阻害剤の作用の評価のための in vitro および in vivo 試験システムの開発および規格化における薬理学的手段としても有用である。

#### 【 0 1 4 5 】

上の他の医薬組成物、プロセス、方法、使用および薬剤製造の特徴において、本明細書中に記載の本発明の化合物の別の且つ好ましい態様も当てはまる。

#### 【 実施例 】

#### 【 0 1 4 6 】

本発明を、ここで、次の非制限実施例によって詳しく説明するが、ここにおいて、特に断らない限り、

( i ) 温度は、摂氏度 ( ) で与えられている ; 操作は、特に断らない限り、室温または周囲温度で、すなわち、18 ~ 25 の範囲内の温度で行われた ;

( ii ) 有機溶液は、無水硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウム上で乾燥させた ; 溶媒の蒸発は、ロータリーエバポレーターを用いて、減圧下 ( 600 ~ 4000 パスカ ; 4 . 5 ~ 30 mmHg ) において 60 までの浴温度で行った ;

( iii ) 概して、反応経過は、TLC で追跡したが、反応時間は、単に例示のために与えられている ;

( iv ) 最終生成物は、納得のいくプロトン核磁気共鳴 ( NMR ) スペクトルおよび / または質量スペクトルデータを有した ;

( v ) 収率は、単に例示のために与えられ、必ずしも、高度な方法開発によって得ることができるものではない ; より多くの物質が必要とされた場合、製造を繰り返した ;

( vii ) 与えられている場合の NMR データは、特に断らない限り、溶媒としてペルジユウテリオジメチルスルホキシド ( DMSO - d<sub>6</sub> ) を用いて 400 MHz で決定される、内部標準としてのテトラメチルシラン ( TMS ) に相対する百万分率 ( ppm ) で与え

10

20

30

40

50

られる主要診断プロトンの 値の形である；

(vii) 化学記号は、それらの通常の意味を有する；S I 単位および記号を用いている

；

(viii) 溶媒比は、容量：容量 (v / v) という用語で与えられている；そして

(ix) 質量スペクトルは、直接暴露プローブを用いた化学イオン化 (C I) 様式において 70 電子ボルトの電子エネルギーで実験した；示された場合のイオン化は、電子衝撃 (E I)、高速原子衝撃 (F A B) またはエレクトロスプレー (E S P) によって行った；m / z の値を与えている；概して、親質量を示すイオンのみを報告している；そして特に断らない限り、引用されている質量イオンは、(M H) <sup>+</sup> である；

(x) 合成が、前の実施例に記載されたのと同様であると記載されている場合、用いられる量は、前の実施例に用いられた量へのミリモル比相当量である；

10

(xi) 「H - Cube」は、Thales Nanotechnology 製の H - Cube 連続水素化装置を意味する、そして

(xii) 次の略語を用いた：

D M A N, N - ジメチルアセトアミド

D M F N, N - ジメチルホルムアミド；

E t O A c 酢酸エチル；

M e O H メタノール；

T H F テトラヒドロフラン；

T F A トリフルオロ酢酸；

20

D M S O ジメチルスルホキシド；および

D C M ジクロロメタン。

【0147】

実施例 1

4 - [ ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) アミノ ] - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 3 - カルボキサミド

マグネチックスターバーを入れた 25 mL 丸底フラスコに、4 - [ ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) アミノ ] - 6 , 7 - ジメトキシシンノリン - 3 - カルボン酸エチル ( 0 . 195 g , 0 . 50 mmol ) ( 方法 27 )、無水 D M F ( 3 mL )、ホルムアミド ( 0 . 135 g , 3 mmol ) および 3 mL の M e O H 中の 0 . 5 M ナトリウムメトキシド溶液を加えた。その反応を、100 に 2 時間加熱後、室温に冷却させた。反応を、水 ( 約 50 mL ) 上に注ぎ、粗生成物を溶液から沈殿させた。固体を、Buchner 漏斗を用いた真空濾過によって集め、そして 40 g のシリカ上で E t O A c / M e O H ( 4 : 1 ) を溶離剤として用いて精製して、0 . 174 g ( 96% ) の標題化合物を白色固体として与えた。

30

【0148】

<sup>1</sup> H N M R : 11.35 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H)；

m / z 361。

【0149】

40

実施例 2 ~ 12

次の実施例を、実施例 1 の手順にしたがって、適当な出発物質を用いて製造し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーかまたは半分取逆相 H P L C によって精製した。

【0150】

【表 2】

実施例	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
2	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシシンノリン-3-カルボキサミド	11.26 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.05 (d, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H)	357	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 29)
3	4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシシンノリン-3-カルボキサミド	11.35 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 7.05 (t, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H)	378	4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 30)
4	4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシシンノリン-3-カルボキサミド	11.30 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.03 (m, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H)	357	4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 31)
5	4-[(2,3-ジクロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシシンノリン-3-カルボキサミド	11.50 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H)	394	4-[(2,3-ジクロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 32)

10

20

【 0 1 5 1 】

30

【表 3】

実施例	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
6	7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド	8.78 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.31-7.15 (m, 2 H), 7.03 (d, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 4.26 (q, 2 H), 2.76 (s, 4 H), 2.33 (s, 4 H), 2.27 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.42 (t, 3 H)	440	7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 47)
7	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-エトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド	11.90 (s, br, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 7.00 (s, br, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 3.50 (m, 4 H), 3.13 (m, 2 H), 2.90 (m, 2 H), 3.80 (d, 3 H), 1.50 (t, 3 H)	443	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-エトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 48)
8	4-[(2,3-ジクロロフェニル)アミノ]-7-エトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド	11.48 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 4.28 (d, 2 H), 2.81 (s, 4 H), 2.33 (s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.42 (t, 3 H)	476	4-[(2,3-ジクロロフェニル)アミノ]-7-エトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 49)
9	4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-エトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド	11.36 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.17 (d, 2 H), 6.58 (s, 1 H), 4.28 (q, 2 H), 2.80 (s, 4 H), 2.32 (s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.42 (t, 3 H)	460	4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-エトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 50)

10

20

30

【 0 1 5 2 】

【表 4】

実施例	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300MHz)	m/z	出発物質
10	7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド	11.27 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.25 (d, 2 H), 2.74 (s, 4 H), 2.32 (s, 7 H), 2.17 (s, 3 H), 1.41 (t, 3 H)	439	7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 51)
11	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-エトキシ-6-(4-プロパン-2-イルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド	11.25 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.38 - 7.50 (m, 1 H), 7.24 - 7.38 (m, 1 H), 7.02 - 7.17 (m, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.26 (q, 2 H), 2.78 (s, 4 H), 2.60-2.64 (m, 1 H), 2.47 (s, 4 H), 1.42 (t, 3 H), 0.96 (d, 6 H)	472	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-エトキシ-6-(4-プロパン-2-イルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 52)
12	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-エトキシ-6-(4-エチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド	11.20 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.39 (t, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.30 (q, 2 H), 2.70 (s, 4 H), 2.30 (s, 4 H), 1.37 (t, 3 H), 0.90 (t, 3 H)	457	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-エトキシ-6-(4-エチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 53)

10

20

## 【 0 1 5 3 】

実施例 6 ~ 12 は、更に、若干の場合、適当な中間体から、実施例 13 および方法 47、方法 27 および方法 24 について記載されたのに類似の手順にしたがって製造した。

## 実施例 13

4 - ( 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニルアミノ ) - 7 - エトキシ - 6 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) シンノリン - 3 - カルボキサミド

100 mL 丸底フラスコに、4 - ( 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニルアミノ ) - 7 - エトキシ - 6 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) シンノリン - 3 - カルボニトリル ( 方法 60 ) ( 360 mg , 0.89 mmol ) および水酸化カリウム ( 4.9 g , 88.6 mmol ) を入れた。無水 tert - ブチルアルコール ( 30 mL ) を加え、その反応を、激しく還流しながら 1 時間加熱後、室温に冷却させた。次に、反応混合物を、水 ( 約 100 mL ) が入っている分液漏斗中に注ぎ、EtOAc ( 2 X 200 mL ) で抽出した。合わせた有機層を、飽和水性 NaCl ( 約 100 mL ) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を生じ、それを、シリカゲルクロマトグラフィー ( 40 g ) によって、EtOAc / MeOH ( 1 : 1 ) を溶離剤として用いて精製して、標題化合物を黄色固体として生じた。次に、その固体を、5 mL の MeOH から再結晶させたところ、純粋な標題化合物 ( 184 mg , 48.9% ) を淡黄色固体として与えた。

30

40

## 【 0 1 5 4 】

<sup>1</sup>H NMR : 11.60 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.10 (m, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 2.46 (s, br, 4 H), 2.70-2.60 (m, 7 H), 2.35 (s, 3 H) ;

m / z 425。

## 【 0 1 5 5 】

実施例 14 ~ 46

50

次の実施例を、実施例 13 の手順にしたがって、適当な出発物質を用いて製造し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーまたは半分取逆相 HPLC によって精製した。必要な場合、得られた物質を、引き続き再結晶させた。

【 0 1 5 6 】

【表 5】

実施例	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
14	4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド	11.38 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.09 - 7.24 (m, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.79 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H)	446	4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 54
15	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド	11.29 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.17 (t, 2 H), 7.04 (d, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.69 (s, 4 H), 2.55 - 2.66 (m, 1 H), 2.42 (s, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 0.94 (d, 6 H)	453	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 55
16	6-(4-tert-ブチルピペラジン-1-イル)-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド	11.31 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.13 - 7.24 (m, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.69 (s, 4 H), 2.50 (s, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 0.99 (s, 9 H)	467	6-(4-tert-ブチルピペラジン-1-イル)-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 56
17	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド	10.65 (s, br, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.10 (t, 1 H), 6.82 (s, br, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 3.40 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.05 (m, 2 H), 2.80 (m, 2 H), 2.72 (s, 3 H)	473	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 61

10

20

30

40

【 0 1 5 7 】



【表 6】

実施例	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
18	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド	10.90 (s, br, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.75 (s, br, 1 H), 4.30 (m, 2 H), 3.70 (m, 2 H), 3.35 (m, 4 H), 3.30 (s, 3 H), 3.01 (m, 2 H), 2.75 (m, 5 H), 2.35 (s, 3 H)	469	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 62
19	4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド	11.05 (s, br, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.25-7.10 (m, 3 H), 6.81 (s, br, 1 H), 4.30 (m, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 3.31 (m, 4 H), 3.30 (s, 3 H), 3.01 (m, 2 H), 2.80 (m, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H)	469	4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 63
20	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド	11.30 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 2.82 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H)	429	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 57

10

20

【 0 1 5 8 】

【表 7】

実施例	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
21	4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド	11.30 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 4.26 (m, 2 H), 3.70 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 2.80 (m, 4 H), 2.29 (m, 4 H), 2.12 (s, 3 H)	490	4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 64
22	4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド	11.35 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.76 (s, 4 H), 2.30 (s, 4 H), 2.25 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H)	425	4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 58
23	4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド	11.38 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 2.81 (s, 4 H), 2.70 (m, 1 H), 2.50 (s, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 1.02 (d, 6 H)	453	4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 59

10

20

【 0 1 5 9 】

【表 8】

実施例	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
24	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボキサミド	11.00 (s, br, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 7.10 (m, 2 H), 4.30 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.60-3.40 (m, 8 H), 3.00 (m, 4 H), 1.21 (d, 6 H)	501	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 65
25	7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド	11.02 (s, br, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 6.80 (s, br, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 3.30 (m, 4 H), 2.92 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H), 1.25 (d, 6 H)	467	7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 66
26	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-ピリジン-4-イルシンノリン-3-カルボキサミド	11.64 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.54 (d, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.58 (m, 3 H), 7.29 (m, 2 H), 7.15 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H)	404	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-ピリジン-4-イルシンノリン-3-カルボニトリル 方法 84

10

20

【 0 1 6 0 】

【表 9】

実施例	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
27	7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド	11.14 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.24 (q, 2 H), 3.17 (m, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.20 (m, 2 H), 1.69 (m, 2 H), 1.42 (t, 3 H)	453	7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 67
28	6-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]シンノリン-3-カルボキサミド	11.30 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.06 (d, 2 H), 2.75 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.79 (m, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 0.85 (d, 6 H)	453	6-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]シンノリン-3-カルボニトリル 方法 68

30

40

【 0 1 6 1 】

【表 10】

実施例	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
29	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(1-イソプロピル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7-メトキシシノリン-3-カルボキサミド	12.37 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.30 (m, 3 H), 7.11 (m, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.71 (m, 2 H), 3.47 (m, 2 H), 2.99 (m, 1 H), 2.71 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.31 (m, 1 H), 1.28 (d, 6 H) HCl 塩として単離	450	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(1-イソプロピル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7-メトキシシノリン-3-カルボニトリル 方法 86
30	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]シノリン-3-カルボキサミド	11.29 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.41 (m, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 2.71 (m, 4 H), 2.39 (m, 6 H), 2.32 (s, 3 H)	469	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]シノリン-3-カルボニトリル 方法 69
31	6-(5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシノリン-3-カルボキサミド	11.34 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.23 (m, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 4.06 (m, 5 H), 3.97 (s, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 2.41 (s, 3 H)	449	6-(5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシノリン-3-カルボニトリル 方法 70

10

20

30

【 0 1 6 2 】

【表 1 1】

実施例	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
32	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(3-ヒドロキシ-2,5,6,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド	11.18 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.11 (m, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 7.00 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.62 (s, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.87 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H) 実施例 31 の合成による副生成物	467	6-(5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 70
33	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド		451	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 71
34	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド	MeOD 7.49 (s, 1 H), 7.41 (s, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 5.73 (s, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 4.04 (m, 1 H), 3.95 (t, 2 H), 3.84 (m, 1 H), 3.70 (m, 1 H), 3.37 (m, 3 H), 2.75 (m, 1 H), 2.54 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H)	452	6-[1-(2-[[ <i>tert</i> -ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)エチル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 87

10

20

30

【 0 1 6 3 】

【表 1 2】

実施例	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
35	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-モルホリン-4-イルシンノリン-3-カルボキサミド	11.33 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.60 (m, 4 H), 2.68 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H)	412	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-モルホリン-4-イルシンノリン-3-カルボニトリル 方法 72
36	6-[(3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド	11.33 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.07 (br s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.00 (d, 2 H), 2.71 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.75 (m, 2 H), 0.85 (d, 6 H)	439	6-[(3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 73
37	6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド	11.36 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.23 (m, 2 H), 7.08 (m, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.59 (m, 2 H), 3.04 (d, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.90 (m, 2 H), 0.99 (d, 6 H)	440	6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 74

10

20

【 0 1 6 4 】

【表 1 3】

実施例	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
38	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド	11.30 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.40 (t, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.50 (m, 2 H), 2.73 (m, 4 H), 2.42 (m, 6 H), 2.33 (s, 3 H)	455	6-[4-(2-[[ <i>tert</i> -ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)エチル]ピペラジン-1-イル]-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 75
39	6-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド	11.28 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 7.05 (m, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.22 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.28 (m, 2 H), 2.15 (s, 6 H), 2.10 (m, 1 H), 1.63 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H)	453	6-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 76
40	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド	MeOD 7.33 (s, 1 H), 6.94 (m, 3 H), 6.43 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.12 (m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2.58 (m, 2 H), 2.49 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.75 (m, 2 H)	439	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 77

10

20

30

【 0 1 6 5 】

【表 1 4】

実施例	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
41	6-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド	11.12 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.02 (m, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.97 (m, 1 H), 2.79 (m, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.13 (s, 6 H), 1.98 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H). 溶媒で隠された二つのプロトン	439	6-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 78
42	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル]シンノリン-3-カルボキサミド	11.30 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.18 (q, 2 H), 2.70 (m, 4 H), 2.62 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H)	493	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル]シンノリン-3-カルボニトリル 方法 79
43	7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]シンノリン-3-カルボキサミド	CDCl <sub>3</sub> 11.00 (s, 1 H), 8.38 (br s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 6.75 (m, 1 H), 5.59 (br s, 1 H), 4.26 (q, 2 H), 3.66 (m, 2 H), 2.88 (m, 4 H), 2.62 (m, 6 H), 2.35 (s, 3 H), 1.53 (t, 3 H)	469	6-[4-(2-[[ <i>tert</i> -ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)ピペラジン-1-イル]-7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]シンノリン-3-カルボニトリル 方法 80

10

20

30

【 0 1 6 6 】



【表 15】

実施例	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
44	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド	11.38 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 6.52 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.06 (d, 2 H), 2.76 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 0.86 (d, 6 H)	443	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 81
45	4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド	11.34 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.04 (d, 2 H), 2.77 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H), 0.88 (d, 6 H)	459	4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-[(3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 82
46	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-ピペラジン-1-イルシンノリン-3-カルボキサミド		411	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-ピペラジン-1-イルシンノリン-3-カルボニトリル 方法 83

10

20

## 【 0 1 6 7 】

## 実施例 4 7

4 - [ ( 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル ) アミノ ] - 6 - ( 1 - イソプロピルピペラジン - 4 - イル ) - 7 - メトキシシンノリン - 3 - カルボキサミド塩酸塩 30

数滴の濃 HCl を含む MeOH ( 20 ml ) 中の 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニルアミノ ) - 6 - ( 1 - イソプロピル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル ) - 7 - メトキシシンノリン - 3 - カルボキサミド ( 実施例 29 , 0 . 250 g , 0 . 56 mmol ) の溶液を、H - Cube 装置を介して、20 wt % Pd ( OH )<sub>2</sub> / Carbon カートリッジを用いて 10 bar において 1 mL / 分で通過させた。LCMS によって還元を終えたと判断された時点で、その溶液を減圧下で濃縮して、0 . 234 g ( 86 % ) の生成物を生じた。

## 【 0 1 6 8 】

<sup>1</sup>H NMR : 12.51 (s, 1 H), 10.51 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7 . 65 (s, 1 H), 7.36 (m, 3 H), 7.18 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.38 (m, 1 H), 3.26 (m, 2 H), 3.05 (m, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 1.72 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.26 (d, 6 H); 40

m / z 452。

## 【 0 1 6 9 】

## 実施例 4 8

次の実施例を、実施例 4 7 の手順にしたがって、適当な出発物質を用いて製造し、逆相 HPLC によって更に精製を行った。

## 【 0 1 7 0 】

【表 16】

実施例	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
48	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド	MeOD 7.48 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.67 (t, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 2.85 (m, 1 H), 2.54 (t, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.17 (m, 2 H), 1.60 (m, 2 H), 1.18 (m, 2 H)	454	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド 実施例 34

10

## 【0171】

## 実施例 49

4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-{4-[(2R)-2-ヒドロキシプロパノイル]ピペラジン-1-イル}-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) および MeOH (5 mL) 中の 4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボキサミド (実施例 46, 0.395 g, 0.96 mmol) の溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (0.551 g, 1.06 mmol)、(R)-2-ヒドロキシプロパン酸 (0.079 mL, 1.06 mmol) および N-エチルジイソプロピルアミン (0.181 mL, 1.06 mmol) を加えた。1 時間後、追加部分のベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1.10 g, 2.12 mmol) を加えた。2 時間後、水 (100 mL) を加え、その混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。有機抽出物を減圧下で濃縮し、そして残留物を、シリカクロマトグラフィー (Hex/EtOAc、次に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) で精製した。粗生成物を、CH<sub>3</sub>CN で研和し、濾過して、173 mg (37%) の黄色固体を生じた。

20

30

## 【0172】

<sup>1</sup>H NMR: 11.33 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.17 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.98 (d, 1 H), 4.39 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.54 (m, 4 H), 2.72 (m, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 1.16 (d, 3 H);

m/z 484。

## 【0173】

## 実施例 50

4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]シンノリン-3-カルボキサミド

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL) および DMF (2.5 mL) 中の 4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イル)シンノリン-3-カルボキサミド (実施例 51, 0.1 g, 0.24 mmol) の溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン (0.127 mL, 0.73 mmol) およびメタンサルホニルクロリド (0.021 mL, 0.27 mmol) を加えた。反応混合物を、1 時間攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、水で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、そして残留物を、逆相クロマトグラフィーにより、水およびメタノール (50~70%) 中の 0.1% ギ酸を用いて精製して、28 mg (24%) のオフホワイト固体を生じた。

40

## 【0174】

<sup>1</sup>H NMR: 11.56 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.51 (m, 2 H), 2.91 (m

50

, 1 H), 2.84 (s, 3 H), 2.74 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.63 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H);

m/z 488。

【0175】

実施例 5 1

4 - [(2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) アミノ] - 7 - メトキシ - 6 - ピペリジン - 4 - イルシンノリン - 3 - カルボキサミド

数滴の濃 HCl を含む MeOH (44.2 ml) 中の 4 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニルアミノ) - 7 - メトキシ - 6 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) シンノリン - 3 - カルボキサミド (実施例 5 2, 0.9 g, 2.21 mmol) の溶液を、H Cube 装置を介して、20 wt% Pd(OH)<sub>2</sub> / Carbon カートリッジを用いて 10 bar で通過させた。溶媒を減圧下で除去し、そして残留物を、シリカクロマトグラフィー CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 10% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH) で精製して、692 mg (77%) の淡黄色固体を生じた。

【0176】

<sup>1</sup>H NMR: MeOD 7.61 (s, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 3.38 (m, 2 H), 3.22 (m, 1 H), 3.12 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.90 (m, 2 H), 1.36 (m, 2 H);

m/z 410。

【0177】

実施例 5 2

4 - [(2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) アミノ] - 7 - メトキシ - 6 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) シンノリン - 3 - カルボキサミド

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11.84 mL) およびトリフルオロ酢酸 (11.84 mL, 153.68 mmol) 中の 4 - (3 - カルバモイル - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニルアミノ) - 7 - メトキシシンノリン - 6 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (実施例 5 3, 1.5 g, 2.96 mmol) の溶液を、16 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、そして残留物を、シリカクロマトグラフィー CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 5% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH) で精製して、960 mg (80%) の生成物を生じた。

【0178】

m/z 408。

実施例 5 3

4 - {3 - (アミノカルボニル) - 4 - [(2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) アミノ] - 7 - メトキシシンノリン - 6 - イル} - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル

n - ブタノール (4.53 ml) および水 (1.81 ml) 中の 6 - プロモ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニルアミノ) - 7 - メトキシシンノリン - 3 - カルボキサミド塩酸塩 (実施例 5 4, 1.40 g, 3.169 mmol)、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボン酸 tert - ブチル (1.47 g, 4.75 mmol)、リン酸三カリウム (2.018 g, 9.51 mmol)、ジシクロヘキシル (2', 6' - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) ホスフィン (0.260 g, 0.63 mmol) およびトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.29 g, 0.32 mmol) の混合物を、N<sub>2</sub> (g) 下において 100 °C で一晩攪拌した。反応混合物を、冷却し、減圧下で濃縮し、そして残留物を、シリカクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH) で精製して、1.54 g (96%) の淡褐色固体を生じた。

【0179】

<sup>1</sup>H NMR: 11.54 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.08 (m, 2 H), 5.56 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.82 (m, 2 H), 3.37 (m

10

20

30

40

50

, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.14 (m, 2 H), 1.41 (s, 6 H), 1.06 (s, 9 H);  
m/z 508。

## 【0180】

## 実施例 54

6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド塩酸塩

エタノール(70 mL)中の6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド(方法21, 8.89 g, 28.09 mmol)の懸濁液に、2-フルオロ-4-メチルアニリン(3.49 mL, 30.89 mmol)および酢酸(0.016 mL, 0.28 mmol)を加えた。反応混合物を、80 で1時間攪拌し、冷却し、濾過した。固体物質を、エタノールで洗浄し、乾燥させて、9.16 g(74%)のHCl塩であると考えられる褐色固体を生じた。

## 【0181】

<sup>1</sup>H NMR: 12.15 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 7.12 (m, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H);  
m/z 406。

## 【0182】

## 出発物質の製造

## 方法 1

1-{4,5-ジメトキシ-2-[(E)-ピロリジン-1-イルジアゼニル]フェニル}エタノン

マグネチックスターパーおよび1-(2-アミノ-4,5-ジメトキシフェニル)エタノン(1.23 g, 6.29 mmol)を入れた100 mL丸底フラスコに、水(4 mL)を加えた。その混合物を、氷浴で0 に冷却し、そして濃水性HCl(1.95 mL)を反応混合物に加えた。十分に攪拌しながら、水(3 mL)中の亜硝酸ナトリウム(0.434 g, 6.9 mmol)の溶液を、Pasteur ピペットによって反応混合物に加えた。その反応を、この温度で5分間攪拌させた後、50 mLの0.4 N水性水酸化カリウム中のピロリジン(0.447 g, 6.30 mmol)の溶液を徐々に加えた。反応を、この温度で0.5時間攪拌させた後、分液漏斗中に注ぎ、DCM(2 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を生じ、それを、80 gのシリカ上でヘキサン/EtOAc(1:1)を溶離剤として用いて精製して、1.49 g(85%)の標題化合物を褐色固体として生じた。

## 【0183】

<sup>1</sup>H NMR: 7.12 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.58 (m, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.00 (M, 4 H);  
m/z: 278。

## 【0184】

## 方法 2

次の中間体を、方法1の手順にしたがって、適当な出発物質を用いて製造した。

## 【0185】

## 【表 17】

方法	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
2	1-(5-ブロモ-4-エトキシ-2-[(E)-ピロリジン-1-イルジアゼニル]フェニル)エタノン	7.79 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 4.05 (m, 2 H), 3.69 (m, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.07 (m, 4 H), 1.45 (t, 3 H)	341	1-(2-アミノ-5-ブロモ-4-エトキシフェニル)エタノン (方法 46)

## 【0186】

10

20

30

40

50

## 方法 3

3 - { 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - [ ( E ) - ピロリジン - 1 - イルジアゼニル ] フェニル } - 3 - オキソプロパン酸エチルナトリウム塩

マグネチックスターパーおよび無水 THF ( 55 mL ) を入れた 250 mL 三口フラスコに、水素化ナトリウム ( 1.73 g , 43.3 mmol ) および新たに蒸留された炭酸ジエチル ( 1.28 g , 10.83 mmol ) を加えた。反応混合物を還流させ、そして無水 THF ( 25 mL ) 中の 1 - { 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - [ ( E ) - ピロリジン - 1 - イルジアゼニル ] フェニル } エタノン ( 3.0 g , 10.83 mmol ) ( 方法 1 ) の溶液を、添加漏斗によって滴加した。その混合物を、更に 8 時間還流後、室温に冷却させた。淡黄色沈殿を、Buchner 漏斗を用いた真空濾過によって単離し、ジエチルエーテル ( 約 2 x 100 mL ) で洗浄し、集め、真空中で乾燥させて、4.03 g ( 99% ) の標題化合物をそのナトリウム塩として生じ、それを、更に精製することなく用いた。

【 0187 】

<sup>1</sup>H NMR : 7.10 (s, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 3.85 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.62 (m, 2 H), 3.44 (m, 2 H), 1.96 (M, 4 H), 1.05 (m, 3 H);

m/z : 350。

【 0188 】

## 方法 4

次の中間体を、方法 3 の手順にしたがって、適当な出発物質を用いて製造した。

【 0189 】

【 表 18 】

方法	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
4	3-{5-プロモ-4-エトキシ-2-[(E)-ピロリジン-1-イルジアゼニル]フェニル}-3-オキソプロパン酸エチル	7.66 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 4.05-3.30 (m, 8 H), 1.32 (t, 2 H), 1.02 (m, 8 H)	413	1-{5-プロモ-4-エトキシ-2-[(E)-ピロリジン-1-イルジアゼニル]フェニル}エタノン (方法 2)

【 0190 】

## 方法 5

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロシノリン - 3 - カルボン酸エチル

マグネチックスターパーを入れた 100 mL 丸底フラスコに、TFA ( 30 mL ) を加えた。そのフラスコを、氷浴中で 0 に冷却し、そして 3 - { 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - [ ( E ) - ピロリジン - 1 - イルジアゼニル ] フェニル } - 3 - オキソプロパン酸エチルナトリウム塩 ( 4.03 g , 10.83 mmol ) ( 方法 3 ) を、少量ずつ 10 分間にわたって反応混合物に加えた。その混合物を、この温度で更に 2 時間攪拌後、0 氷水 ( 約 300 mL ) 上に注いだ。所望の生成物を、その混合物から沈殿させ、Buchner 漏斗を用いた真空濾過によって集めた。その固体を、水 ( 1 x 100 mL ) およびジエチルエーテル ( 1 x 100 mL ) ですすぎ洗浄して、1.55 g ( 51% ) の標題化合物をオフホワイト固体として生じ、それを、更に精製することなく用いた。

【 0191 】

<sup>1</sup>H NMR : 13.70 (s, NH, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 1.30 (t, 3 H);

m/z 279。

【 0192 】

## 方法 6

次の中間体を、方法 5 の手順にしたがって、適当な出発物質を用いて製造した。

10

20

30

40

50

【0193】

【表19】

方法	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
6	6-ブロモ-7-エトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロシノリン-3-カルボン酸エチル	13.76 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.30 (m, 4 H), 1.48 (t, 3 H), 1.27 (t, 3 H)	342	3-[5-ブロモ-4-エトキシ-2-[( <i>Δ</i> )-ピロリジン-1-イルジアゼニル]フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル (方法4)

10

【0194】

方法7

4-クロロ-6,7-ジメトキシシノリン-3-カルボン酸エチル

マグネチックスターバーおよび6,7-ジメトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロシノリン-3-カルボン酸エチル(1.00g, 3.6mmol)(方法5)を入れた50mL丸底フラスコに、オキシ塩化リン(15mL)を加えた。その反応フラスコに還流冷却器を装着し、加熱して2時間還流後、室温に冷却させた。粗製反応混合物を真空中で濃縮し、そして残留物を、水性NaHCO<sub>3</sub>(約25mL)で処理した。粗生成物を溶液から沈殿させ、Buchner漏斗を用いた真空濾過によって集めた。その固体を、水(1x100mL)およびジエチルエーテル(1x100mL)で洗浄して、0.941g(88%)の標題化合物を淡褐色固体として生じ、それを、更に精製することなく用いた。

20

【0195】

<sup>1</sup>H NMR: 7.98 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 4.55 (q, 2 H), 4.13 (s, 6 H), 1.45 (t, 3 H);

m/z 298。

【0196】

方法8

次の中間体を、方法7の手順にしたがって、適当な出発物質を用いて製造した。

【0197】

【表20】

30

方法	化合物	m/z	出発物質
8	6-ブロモ-4-クロロ-7-エトキシシノリン-3-カルボン酸エチル	361	6-ブロモ-7-エトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロシノリン-3-カルボン酸エチル (方法6)

【0198】

方法9

2-ブロモ-5-ニトロフェノール

2-ブロモ-5-ニトロアニソール(11.0g, 47mmol)を入れた500mL丸底フラスコに、100mLの無水DCMを加えた。次に、塩化アルミニウム(25g, 150mmol)を、反応混合物に加えた。得られた懸濁液を、窒素下において50で一晩加熱した。その反応を、室温に冷却させ、氷上に注ぎ、そして水性10%HClの添加でpH4へと酸性にした。得られた混合物を、Celite床を介して濾過し、濾液を分液漏斗に移した。水性相を、塩化メチレン(約2x200mL)で抽出した。合わせた有機相を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製標題化合物を生じ、それを、シリカゲルクロマトグラフィ(330g)によってEtOAc/ヘキサン(1:1)を溶離剤として用いて精製して、標題化合物(8.0g, 78%)を与えた。

40

【0199】

m/z: 217。

50

## 方法 10

## 1 - ブロモ - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - ニトロベンゼン

無水DMF中の2 - ブロモ - 5 - ニトロフェノール ( 7 . 2 4 g , 3 3 . 2 m m o l ) ( 方法 9 ) の溶液に、2 - メトキシ - 1 - ブロモエタン ( 6 . 9 2 g , 4 9 . 8 m m o l ) および触媒量のヨウ化カリウム ( 約 1 0 0 m g ) を加えた。その反応を、70 で4時間加熱後、室温に冷却させた。次に、反応を分液漏斗中に注ぎ、そしてEtOAc ( 約 2 5 0 m L ) と水 ( 約 2 5 0 m L ) とに分配した。有機相を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製標題化合物を生じ、それを、最小容量の温EtOAc中に入れた。得られた溶液を、氷浴中で冷却し、そしてヘキサンを徐々に加えて結晶化させた。得られた沈殿を、ガラス濾過器を介する真空濾過によって単離し、自然乾燥させて、純粋な標題化合物 ( 8 . 3 g , 9 1 % ) を生じた。

10

## 【 0 2 0 0 】

<sup>1</sup>H NMR : ( 300 MHz ) 7.87-7.92 ( m , 2 H ) , 7.76 ( dd , 1 H ) , 4.35 ( t , 2 H ) , 3.73 ( t , 2 H ) , 3.35 ( s , 3 H ) 。

## 方法 11

## 4 - ブロモ - 3 - ( 2 - メトキシエトキシ ) アニリン

空の250 mL丸底フラスコに、1 - ブロモ - 2 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - ニトロベンゼン ( 方法 10 ) ( 5 g , 1 8 . 1 1 m m o l ) 、 SiO<sub>2</sub>上の5 wt % FeCl<sub>3</sub> ( 1 7 . 6 g , 5 . 4 3 m m o l ) 、 活性炭 ( 1 0 g ) および100 mLのMeOHを入れた。この得られた混合物を、攪拌しながら80 に加熱した。次に、ヒドラジーン一水和物 ( 1 0 . 6 m L , 2 1 7 m m o l ) を、注意深く反応混合物に加えた。ヒドラジーン一水和物の添加終了後、反応混合物を、80 で更に40分間攪拌した。次に、反応を室温に冷却させ、Celite 床を介して濾過した。濾過ケーキを、MeOH ( 約 1 5 0 m L ) およびEtOAc ( 約 1 5 0 m L ) で洗浄した。得られた濾液を真空中で濃縮して、標題化合物を生じ、それを、更に精製することなく用いた ( 3 . 1 6 g , 7 1 % ) 。

20

## 【 0 2 0 1 】

m / z : 2 4 7 。

## 方法 12

## 2 - [ ( 4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル ) ジアゼニル ] - 2 - シアノアセトアミド

水 ( 1 0 0 m l ) 中に溶解した亜硝酸ナトリウム ( 8 . 5 4 g , 1 2 3 . 7 m m o l ) を、濃HCl ( 4 6 m l , 1 5 1 4 m m o l ) および水 ( 1 0 0 m l ) 中の4 - ブロモ - 3 - メトキシアニリン ( 2 5 g , 1 2 3 . 7 m m o l ) の氷冷懸濁液に加えた。10分間攪拌後、水 ( 1 . 8 L ) 中の2 - シアノアセトアミド ( 1 0 . 4 0 g , 1 2 3 . 7 m m o l ) および酢酸ナトリウム三水和物 ( 8 4 g , 6 1 7 m m o l ) を加え、そして反応を一晩攪拌させた。得られた固体を、濾過によって集め、水で洗浄し、乾燥させて、橙色固体を生じ、それを、1 . 4 Lのエタノール中で30分間還流させた。混合物を室温に冷却し、固体を濾過によって集め、エタノール ( 1 0 0 m l x 3 ) で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を黄色固体 ( 3 4 . 4 g , 9 4 % ) として生じた。

30

## 【 0 2 0 2 】

<sup>1</sup>H NMR : 11.70 ( s , 1 H ) , 7.90 ( s , 1 H ) , 7.50 ( m , 2 H ) , 7.35 ( s , 1 H ) , 7.20 ( d , 1 H ) , 3.90 ( s , 3 H ) ;

40

m / z : 2 9 6 。

## 【 0 2 0 3 】

## 方法 13 ~ 14

次の中間体を、方法 12 の手順にしたがって、適当な出発物質を用いて製造した。

## 【 0 2 0 4 】

【表 2 1】

方法	化合物	m/z	出発物質
13	2-[(E)-(4-プロモ-3-エトキシフェニル)ジアゼニル]-2-シアノアセトアミド	312	4-プロモ-3-エトキシアニリン
14	2-[(E)-[4-プロモ-3-(2-メトキシエトキシ)フェニル]ジアゼニル]-2-シアノアセトアミド	342	4-プロモ-3-(2-メトキシエトキシ)アニリン 方法 11

10

## 【0205】

## 方法 15

4-アミノ-6-プロモ-7-メトキシシノリン-3-カルボキサミド:

トルエン(250 ml)中の2-((4-プロモ-3-メトキシフェニル)ジアゼニル)-2-シアノアセトアミド(方法12)(34.4 g, 115.8 mmol)のN<sub>2</sub>下混合物に、TiCl<sub>4</sub>(51.1 ml, 463 mmol)を加えた。反応混合物を、還流しながら4時間攪拌後、室温に冷却させた。反応混合物を、3N HClの氷冷溶液(約600 ml)上に注意深く注いだ後、混合物を室温に暖め、そして次に、90 で10分間攪拌した。形成された沈殿を、真空濾過によって集め、水(約200 mL)、エタノール(約200 mL)、エーテル(約200 mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて、標題化合物を褐色固体として生じ、それを、更に精製することなく用いた(30.0 g, 87%)。

20

## 【0206】

<sup>1</sup>H NMR: 10.30 (s, br, 1 H), 9.95 (s, br, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 4.15 (s, 3 H);  
m/z 298。

## 【0207】

## 方法 16 ~ 17

次の中間体を、方法15の手順にしたがって、適当な出発物質を用いて製造した。

## 【0208】

30

【表 2 2】

方法	化合物	m/z	出発物質
16	4-アミノ-6-プロモ-7-エトキシシノリン-3-カルボキサミド	312	2-[(E)-(4-プロモ-3-エトキシフェニル)ジアゼニル]-2-シアノアセトアミド 方法 13
17	4-アミノ-6-プロモ-7-(2-メトキシエトキシ)シノリン-3-カルボキサミド	342	2-[(E)-[4-プロモ-3-(2-メトキシエトキシ)フェニル]ジアゼニル]-2-シアノアセトアミド 方法 14

40

## 【0209】

## 方法 18

6-プロモ-4-ヒドロキシ-7-メトキシシノリン-3-カルボン酸

1 L フラスコに、4-アミノ-6-プロモ-7-メトキシシノリン-3-カルボキサミド(方法15)(30 g, 101 mmol)およびエタノール(650 ml)を入れた。水(350 ml)中の水酸化カリウム(100 g, 1782 mmol)の懸濁液を、反応に加え、そして混合物を、還流しながら9日間攪拌した。次に、反応を冷却し、Celite パッドを介して濾過し、それを水(約250 mL)で洗浄した。得られた濾液を、真空中で濃縮して、エタノールを除去し、得られた水溶液を、濃HClで約3のpHへと酸性にした。形成された沈殿を、真空濾過によって集めた。得られた固体を、1.4 Lのエタ

50



ノール中に懸濁させ、75 に15分間加熱し、室温に冷却したところ、粗製沈殿を得、それを、真空濾過によって集めた。濾過ケーキを、エタノール(約200 mL)およびジエチルエーテル(約200 mL)で洗浄して、標題化合物を褐色固体として生じ、それを、更に精製することなく用いた(26.0 g, 86%)。

【0210】

<sup>1</sup>H NMR: 14.60 (m, br, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 4.08 (s, 3 H)

;

m/z: 310。

【0211】

方法19~20

次の中間体を、方法18の手順にしたがって、適当な出発物質を用いて製造した。

【0212】

【表23】

方法	化合物	m/z	出発物質
19	6-ブロモ-7-エトキシ-4-ヒドロキシシンノリン-3-カルボン酸	314	4-アミノ-6-ブロモ-7-エトキシシンノリン-3-カルボキサミド 方法16
20	6-ブロモ-4-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボン酸	342(MH) <sup>-</sup>	4-アミノ-6-ブロモ-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボキサミド 方法17

10

20

【0213】

方法21

6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド

6-ブロモ-4-ヒドロキシ-7-メトキシシンノリン-3-カルボン酸(方法18)(14 g, 46.8 mmol)を入れた1 L丸底フラスコに、SOCl<sub>2</sub>(342 mL)およびDMF(1 mL)を加えた。得られた混合物を、加熱して4時間還流後、室温に冷却した。反応混合物を、真空中で濃縮して、残留物を生じ、それを、アセトン(約400 mL)中に懸濁させた。その懸濁液を、氷浴中で0 に冷却し、そして濃アンモニア水(50 mL, 1284 mmol)を、添加漏斗によって滴加し、得られた混合物を、0 で更に15分間攪拌させた。形成された沈殿を、真空濾過によって集めた。濾過ケーキを、水(3 x 100 mL)、アセトン(3 x 50 mL)で洗浄し、集め、真空中で乾燥させて、標題化合物をオフホワイト固体(14.00 g, 94%)として生じ、それを、更に精製することなく用いた。

30

【0214】

<sup>1</sup>H NMR: 8.55 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.05 (m, 2 H), 4.10 (s, 3 H);

m/z: 317。

方法22~23

次の中間体を、方法21の手順にしたがって、適当な出発物質を用いて製造した。

40

【0215】

【表24】

方法	化合物	m/z	出発物質
22	6-ブロモ-4-クロロ-7-エトキシシンノリン-3-カルボキサミド	331	6-ブロモ-7-エトキシ-4-ヒドロキシシンノリン-3-カルボン酸 方法19
23	6-ブロモ-4-クロロ-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボキサミド	361	6-ブロモ-4-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボン酸 方法20

50

## 【0216】

## 方法24

6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル

DCM (400 ml) 中の6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシシンノリン-3-カルボキサミド (方法21) (12 g, 37.9 mmol) の懸濁液に、POCl<sub>3</sub> (200 ml) を加えた。次に、トリエチルアミン (15 ml) を、注意深く混合物に加え、それを、還流しながら7時間攪拌した。次に、その反応を室温に冷却させ、真空中で濃縮した。次に、粗製残留物を、0 において飽和水性NaHCO<sub>3</sub> で注意深く処理した。形成された沈殿を、真空濾過によって集めた。濾過ケーキを、水 (約100 mL) で洗浄し、集め、真空中で乾燥させて、標題化合物を灰色固体 (9.80 g, 87%) として与え、それを、更に精製することなく用いた。

10

## 【0217】

<sup>1</sup>H NMR : 8.71 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 4.30 (s, 3 H) ;

m/z : 299。

## 方法25~26

次の中間体を、方法24の手順にしたがって、適当な出発物質を用いて製造した。

## 【0218】

## 【表25】

方法	化合物	m/z	出発物質
25	6-ブロモ-4-クロロ-7-エトキシシンノリン-3-カルボニトリル	313	6-ブロモ-4-クロロ-7-エトキシシンノリン-3-カルボキサミド 方法 22
26	6-ブロモ-4-クロロ-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボニトリル	343	6-ブロモ-4-クロロ-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボキサミド 方法 23

20

## 【0219】

## 方法27

4-[ (2, 4-ジフルオロフェニル) アミノ ] - 6, 7-ジメトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル

30

マグネチックスターパーおよび4-クロロ-6, 7-ジメトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (0.200 g, 0.675 mmol) (方法7) を入れた50 mL 丸底フラスコに、無水エタノール (10 mL)、2, 4-ジフルオロアニリン (0.087 g, 0.675 mmol) および氷酢酸 (約100 μL) を加えた。次に、反応混合物を、75 に1時間加熱し、室温に冷却し、そして濃アンモニア水 (約5 mL) で希釈した。粗生成物を、この反応混合物から沈殿させ、Buchner 漏斗を用いた真空濾過によって集めた。その固体を、水 (1 x 100 mL) およびジエチルエーテル (1 x 100 mL) で洗浄して、粗生成物を生じ、それを、40 g のシリカ上でEtOAcを溶離剤として用いて精製して、0.231 g (88%) の標題化合物を黄色固体として与えた。

40

## 【0220】

<sup>1</sup>H NMR : 9.25 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.95 (q, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 1.20 (t, 3 H) ;

m/z 390。

## 【0221】

## 方法28~45

次の中間体を、方法27の手順にしたがって、適当な出発物質を用いて製造した。

## 【0222】

【表 2 6】

方法	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
28	6-ブromo-7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]シンノリン-3-カルボン酸エチル	10.47 (s, 1 H), 7.72 (s, 2 H), 7.06 (d, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 4.57 (q, 2 H), 4.30 (q, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.53 (m, 6 H)	449	6-ブromo-4-クロロ-7-エトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 8) および 2-フルオロ-5-メチルアニリン
29	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル	9.29 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.18-7.09 (m, 2 H), 7.00 (d, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.95 (q, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 1.20 (t, 3 H)	386	4-クロロ-6,7-ジメトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 7) および 2-フルオロ-4-メチルアニリン
30	4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル	9.30 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.90-3.87 (m, 5 H), 1.15 (t, 3 H)	407	4-クロロ-6,7-ジメトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 7) および 2-フルオロ-3-クロロアニリン
31	4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル	9.25 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.90 (q, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.19 (t, 3 H)	386	4-クロロ-6,7-ジメトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 7) および 2-フルオロ-5-メチルアニリン

10

20

【 0 2 2 3 】

30

【表 27】

方法	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
32	4-[(2,3-ジクロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル	9.40 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.00 (d, 1 H), 4.05 (m, 5 H), 3.79 (s, 3 H), 1.20 (t, 3 H)	423	4-クロロ-6,7-ジメトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 7) および 2,3-ジクロロアニリン
33	6-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-エトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル	9.25 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.95 (q, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 1.20 (t, 3 H)	453	6-ブロモ-4-クロロ-7-エトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 8) および 2,4-ジフルオロアニリン
34	6-ブロモ-4-[(2,3-ジクロロフェニル)アミノ]-7-エトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル		486	6-ブロモ-4-クロロ-7-エトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 8) および 2,3-ジクロロアニリン
35	6-ブロモ-4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-エトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル		470	6-ブロモ-4-クロロ-7-エトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 8) および 2-フルオロ-3-クロロアニリン

10

20

【 0 2 2 4 】

【表 2 8】

方法	化合物	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz)	m/z	出発物質
36	6-ブロモ-7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]シンノリン-3-カルボン酸エチル	9.58 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.17 (d, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 4.36 (q, 2 H), 3.88 (q, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H), 1.16 (t, 3 H)	449	6-ブロモ-4-クロロ-7-エトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 8) および 2-フルオロ-4-メチルアニリン
37	6-ブロモ-4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル		408	6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 24 および 3-クロロ-2-フルオロアニリン
38	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル		388	6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 24 および 2-フルオロ-4-メチルアニリン
39	6-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル		392	6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 24 および 2,4-ジフルオロアニリン

10

20

【 0 2 2 5 】

【表 29】

方法	化合物	<sup>1</sup> HNMR (300MHz)	m/z	出発物質
40	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル		388	6-ブロモ-4-クロロ-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 24 および 2-フルオロ-5-メチルアニリン
41	6-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボニトリル		436	6-ブロモ-4-クロロ-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 26 および 2,4-ジフルオロアニリン
42	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボニトリル		432	6-ブロモ-4-クロロ-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 26 および 2-フルオロ-4-メチルアニリン
43	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボニトリル		432	6-ブロモ-4-クロロ-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 26 および 2-フルオロ-5-メチルアニリン

10

20

【 0 2 2 6 】

【表 30】

方法	化合物	<sup>1</sup> HNMR (300MHz)	m/z	出発物質
44	6-ブロモ-4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボニトリル		453	6-ブロモ-4-クロロ-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 26 および 3-クロロ-2-フルオロアニリン
45	6-ブロモ-7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]シンノリン-3-カルボニトリル		402	6-ブロモ-4-クロロ-7-エトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 25 および 2-フルオロ-4-メチルアニリン

30

40

【 0 2 2 7 】

方法 37 ~ 45 に記載の中間体は、方法 21 ~ 23 の中間体から 2 段階で、実施例 54 について記載のアニリン添加手順後、方法 24 に記載のアミドのニトリルへの変換を用いて製造することもできる。

【 0 2 2 8 】

50

## 方法 46

## 1 - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - エトキシフェニル) エタノン

還流冷却器および添加漏斗を装着した 1 L 三口フラスコに、マグネチックスターバー、4 - ブロモ - 3 - エトキシアニリン塩酸塩 (25 g, 100 mmol) および無水トルエン (300 mL) を入れた。反応混合物を、0 に冷却し、そして 100 mL の DCM 中の 1 M 三塩化ホウ素溶液を、添加漏斗によって反応に滴加した。三塩化ホウ素の添加を終了後、アセトニトリル (6.56 mL, 125 mmol) を加えた後、110 mL の DCM 中の 1 M  $TiCl_4$  溶液を滴加した。得られた不均一反応混合物を、加熱して 16 時間還流後、室温に冷却させた。粗製反応混合物を、2 M  $HCl$  (aq) (約 250 mL) 上に注意深く注ぎ、反応混合物を 80 に 1 時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物の pH を、2 N  $NaOH$  (aq) の注意深い添加によって 6 に調整した。固体を濾過し、濾液を  $EtOAc$  (2 x 1000 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、 $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を暗色油状物として生じた。 $MeOH$  (約 100 mL) を、その粗製油状物に加え、所望の生成物を沈殿させ、Buchner 漏斗を用いた真空濾過によって集めて、10.9 g (42%) の標題化合物を褐色固体として生じた。

10

【0229】

m/z 259。

## 方法 47

## 7 - エトキシ - 4 - [(2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) アミノ] - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) シンノリン - 3 - カルボン酸エチル

マグネチックスターバーおよび 6 - ブロモ - 7 - エトキシ - 4 - [(2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) アミノ] シンノリン - 3 - カルボン酸エチル (0.100 g, 0.223 mmol) (方法 28) を入れた 50 mL 丸底フラスコに、2.5 mL の無水ジメチルアセトアミドを加えた。 $Pd_2(dba)_3$  (50 mg, 0.55 mmol)、ラセミ  $BINAP$  (70 mg, 0.11 mmol)、炭酸セシウム (150 mg, 0.45 mmol) および 1 - メチルピペラジン (0.334 mmol) を、反応に加えた。その混合物を、90 に 4 時間加熱後、室温に冷却し、珪藻土パッドを介して濾過した。濾液を真空中で濃縮して、粗生成物を生じ、それを、12 g のシリカ上で  $EtOAc/MeOH$  (4:1) を溶離剤として用いて精製して、0.033 g (32%) の標題化合物を黄色固体として生じた。

20

30

【0230】

m/z 468。

## 方法 48 ~ 83

次の中間体を、方法 47 の手順にしたがって、適当な出発物質を用いて製造した。若干の中間体は、炭酸セシウムの代わりにナトリウム tert - ブトキシド、または  $BINAP$  の代わりに 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル ( $XPHOS$ ) を用いて製造した。

【0231】

【表 3 1】

方法	化合物	m/z	出発物質
48	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-エトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボン酸エチル	472	6-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-エトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 33)
49	4-[(2,3-ジクロロフェニル)アミノ]-7-エトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボン酸エチル	505	6-ブロモ-4-[(2,3-ジクロロフェニル)アミノ]-7-エトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 34)
50	4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-エトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボン酸エチル	489	6-ブロモ-4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-エトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 35)
51	7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボン酸エチル	469	6-ブロモ-7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]シンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 36)
52	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-エトキシ-6-(4-プロパン-2-イルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボン酸エチル	501	6-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-エトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 33)
53	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-エトキシ-6-(4-エチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボン酸エチル	486	6-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-エトキシシンノリン-3-カルボン酸エチル (方法 33)
54	4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル	428	6-ブロモ-4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 37

10

20

30

【 0 2 3 2 】



【表 3 2】

方法	化合物	m/z	出発物質
55	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル	435	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 38
56	6-(4-tert-ブチルピペラジン-1-イル)-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル	449	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 38
57	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル	411	6-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 39
58	4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル	407	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 40
59	4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル	435	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 40
60	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル	407	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 38

10

20

【 0 2 3 3 】

30

【表 3 3】

方法	化合物	m/z	出発物質
61	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル	456	6-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 41
62	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル	451	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 42
63	4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル	451	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-5-メチルフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 43
64	4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル	472	6-ブロモ-4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 44
65	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボニトリル	483	6-ブロモ-4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-(2-メトキシエトキシ)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 41

10

20

【 0 2 3 4 】

【表 3 4】

方法	化合物	m/z	出発物質
66	7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル	449	6-ブロモ-7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]シンノリン-3-カルボニトリル 方法 45
67	7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル	435	6-ブロモ-7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]シンノリン-3-カルボニトリル 方法 45
68	6-[(3R, 5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]シンノリン-3-カルボニトリル	435	6-ブロモ-7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]シンノリン-3-カルボニトリル 方法 45
69	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル]シンノリン-3-カルボニトリル	451	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 38
70	6-(5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル	431	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 38
71	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル	433	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 38

10

20

【 0 2 3 5 】

30

【表 3 5】

方法	化合物	m/z	出発物質
72	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-モルホリン-4-イルシンノリン-3-カルボニトリル	394	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 38
73	6-[(3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル]-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル	421	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 38
74	6-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル]-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル	422	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 38
75	6-[4-(2-[[ <i>tert</i> -ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)エチル)ピペラジン-1-イル]-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル	551	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 38 および 1-(2-[[ <i>tert</i> -ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)エチル)ピペラジン 方法 89
76	6-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル	435	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 38
77	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)シンノリン-3-カルボニトリル	421	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 38
78	6-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル	421	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 38

10

20

30

【 0 2 3 6 】

【表 3 6】

方法	化合物	m/z	出発物質
79	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル]シンノリン-3-カルボニトリル	475	6-プロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 38
80	6-[4-(2-[( <i>tert</i> -ブチル(ジメチル)シリル)オキシ]エチル)ピペラジン-1-イル]-7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]シンノリン-3-カルボニトリル	565	6-プロモ-7-エトキシ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]シンノリン-3-カルボニトリル 方法 45 および 1-(2-[( <i>tert</i> -ブチル(ジメチル)シリル)オキシ]エチル)ピペラジン 方法 89
81	4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル	425	6-プロモ-4-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 39
82	4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル	441	6-プロモ-4-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 37
83	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-ピペラジン-1-イルシンノリン-3-カルボニトリル	393	6-プロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 38

10

20

## 【0237】

方法 8 4

4 - [ ( 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル ) アミノ ] - 7 - メトキシ - 6 - ピリジン - 4 - イルシンノリン - 3 - カルボニトリル 30

DMA ( 3 . 0 m l ) および水 ( 0 . 3 0 m l ) 中の 6 - プロモ - 4 - ( 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニルアミノ ) - 7 - メトキシシンノリン - 3 - カルボニトリル ( 方法 3 8 , 0 . 2 5 g , 0 . 6 5 m m o l ) 、 ピリジン - 4 - イルボロン酸 ( 0 . 1 5 9 g , 1 . 2 9 m m o l ) および  $K_2CO_3$  ( 0 . 3 5 7 g , 2 . 5 8 m m o l ) の混合物に、 $Pd(Ph_3P)_4$  ( 0 . 2 2 4 g , 0 . 1 9 m m o l ) を加えた。その反応を、アルゴン下において 9 0 で 1 2 時間攪拌し、冷却し、水 ( 5 0 m l ) で希釈し、そして EtOAc ( 2 x 5 0 m l ) で抽出した。合わせた有機抽出物を、乾燥させ (  $MgSO_4$  ) 、濾過し、そして残留物を、シリカクロマトグラフィー ( EtOAc ) で精製して、0 . 1 7 5 g ( 6 4 % ) の生成物を生じた。 40

## 【0238】

m / z 3 8 6 。

方法 8 5

次の中間体を、方法 8 4 の手順にしたがって、適当な出発物質を用いて製造した。

## 【0239】

【表 37】

方法	化合物	m/z	出発物質
85	4-[3-シアノ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-6-イル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル	490	6-ブロモ-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル 方法 38 および 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

10

## 【0240】

方法 86

4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-6-(1-イソプロピル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル

ジクロロエタン (5 mL)、アセトン (0.566 mL, 7.70 mmol) および酢酸 (0.147 mL, 2.57 mmol) 中の 4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)シンノリン-3-カルボニトリル (方法 88, 200 mg, 0.51 mmol) の溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (544 mg, 2.57 mmol) を加え、反応を 55 で 6 時間撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、そして残留物を、シリカクロマトグラフィー (MeOH/EtOAc (1:1)) で精製して、120 mg (50%) の生成物を生じた。

20

## 【0241】

m/z 432。

方法 87

次の中間体を、方法 86 の手順にしたがって、適当な出発物質を用いて製造した。

## 【0242】

【表 38】

30

方法	化合物	m/z	出発物質
87	6-[1-(2-[(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ]エチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシシンノリン-3-カルボニトリル	549	4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)シンノリン-3-カルボニトリル 方法 88 および (tert-ブチルジメチルシリルオキシ)アセトアルデヒド

## 【0243】

方法 88

4-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)シンノリン-3-カルボニトリル

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.9 mL) およびトリフルオロ酢酸 (4.9 mL, 63.6 mmol) 中の 4-(3-シアノ-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニルアミノ)-7-メトキシシンノリン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (方法 85, 600 mg, 1.23 mmol) の溶液を、2 時間撹拌した。反応混合物を、減圧下で濃縮し、クロロホルムと共沸させて、トリフルオロ酢酸を除去し、そして残留物を、逆相 HPLC (MeCN/水) で精製して、302 mg (63%) の生成物を生じた。

40

50

## 【0244】

m/z 390。

## 方法89

1 - (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) ピペラジン  
メタノール (30 mL) 中の 4 - (2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル)  
ピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル (方法90, 2.1 g, 5.55 mmol) およ  
び Pd/C (0.059 g, 0.55 mmol) の混合物を、H<sub>2</sub> (g) 下で24時間攪  
拌した。反応混合物を、Celite パッドを介して濾過し、減圧下で濃縮して、1.20 g  
(88%) の黄色油状物を生じた。

10

## 【0245】

<sup>1</sup>H NMR : CD<sub>3</sub>Cl 3.74 (t, 2 H), 2.90 (m, 4 H), 2.51 (m, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H)。

## 方法90

4 - (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) ピペラジン - 1 -  
カルボン酸ベンジル

MeOH (5 mL) およびジクロロエタン (5 mL) 中の 1 - ピペラジンカルボン酸ベ  
ンジル (1.751 mL, 9.08 mmol) および 2 - (tert - ブチルジメチルシリル  
オキシ) アセトアルデヒド (1.209 mL, 9.99 mmol) の混合物を、4 モレ  
キュラーシーブと一緒に20分間攪拌した。その混合物を、テトラヒドロフラン (5 mL)  
中のナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (4.81 g, 22.70 mmol)  
の溶液に加え、一晚攪拌した。反応混合物を、重炭酸ナトリウム (100 mL) に加え、  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、減圧下で濃縮し、そ  
して残留物を、シリカクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH) で精製して、2.1  
0 g (61%) の透明油状物を生じた。

20

## 【0246】

<sup>1</sup>H NMR : 7.34 (m, 5 H), 5.05 (s, 2 H), 3.67 (t, 2 H), 3.36 (m, 4 H), 2.4  
0 (m, 6 H), 0.84 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H)。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/GB2008/000256
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D237/28 A61K31/502 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/124996 A (SUPERGEN INC [US]; BEARSS DAVID J [US]; VANKAYALAPATI HARIPRASAD [US];) 23 November 2006 (2006-11-23) cited in the application pages 4,24; compound 1	1-18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*E* earlier document but published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 2 May 2008		Date of mailing of the international search report 14/05/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bourghida, E



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/GB2008/000256

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

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

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 12-13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/GB2008/000256

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006124996 A	23-11-2006	US 2006264439 A1	23-11-2006

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 5
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
	C 0 7 D 413/04	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, T R), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, K G, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 デイキン, レスリー  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, ア  
ストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72) 発明者 オゴエ, クロード・アフォナ  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, ア  
ストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72) 発明者 スコット, デイヴィッド  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, ア  
ストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72) 発明者 ジェン, ジャオラン  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, ア  
ストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB06 CC08 EE02 EE04 FF05 GG01 HH04  
4C063 AA01 BB01 CC28 CC34 CC36 CC54 DD03 DD10 DD11 DD12  
DD28 EE01  
4C086 AA01 AA03 AA04 BC41 BC50 CB05 GA07 GA08 MA01 MA04  
NA14 ZB26 ZB27 ZC42

## 【要約の続き】

