

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4366936号  
(P4366936)

(45) 発行日 平成21年11月18日(2009.11.18)

(24) 登録日 平成21年9月4日(2009.9.4)

(51) Int. Cl.		F I
<b>C O 7 D 213/75</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 213/75
<b>A 6 1 K 31/44</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/44
<b>A 6 1 K 31/444</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/444
<b>A 6 1 K 31/47</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/47
<b>A 6 1 K 31/4709</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4709

請求項の数 18 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-583384 (P2002-583384)	(73) 特許権者	399002610
(86) (22) 出願日	平成14年4月18日 (2002.4.18)		バイエル コーポレイション
(65) 公表番号	特表2005-501813 (P2005-501813A)		Bayer corporation
(43) 公表日	平成17年1月20日 (2005.1.20)		アメリカ合衆国 ペンシルヴェニア ピッツバーグ バイエル ロード 100
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/012066		100 Bayer Road, Pitts-
(87) 国際公開番号	W02002/085857		burgh, Pennsylvani-
(87) 国際公開日	平成14年10月31日 (2002.10.31)		a 15205, USA
審査請求日	平成17年4月1日 (2005.4.1)	(74) 代理人	100060368
(31) 優先権主張番号	09/838, 285		弁理士 赤岡 迪夫
(32) 優先日	平成13年4月20日 (2001.4.20)	(74) 代理人	100124648
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 赤岡 和夫
		(72) 発明者	デュマ, ジャック
			アメリカ合衆国06524、コネチカット、ベサニー、ファームビューロード98
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キノリル、イソキノリルまたはピリジル尿素を使用するRAFキナーゼの阻害

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式IIの化合物またはその薬学的に許容し得る塩：



式中、Dは -NH-C(O)-NH- であり；

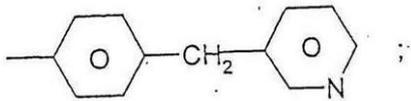
A' は置換イソキノリニル基、未置換イソキノリニル基、置換キノリニル基または未置換キノリニル基であり；

B' は、式 -L-(ML<sup>1</sup>)<sub>q</sub> の炭素原子30までの置換もしくは未置換橋かけ環構造であり、ここでLは少なくとも5員のそしてDへ直結した環状基を含み、L<sup>1</sup> は少なくとも5員の環状基であり、Mは -O-、-S-、-N(R<sup>7</sup>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-C(O)-、-CH(OH)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>7</sup>)-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-CHX<sup>a</sup>-、-CX<sup>a</sup><sub>2</sub>-、-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- および -N(R<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- よりなる群から選ばれ、ここでm = 1 ~ 3、X<sup>a</sup> はハロゲン、そしてR<sup>7</sup> は後で定義するとおりであり；

qは1 ~ 3の整数であり、そしてLおよびL<sup>1</sup> の各環構造は窒素、酸素およびイオウからなる群の0 ~ 4員を含み；

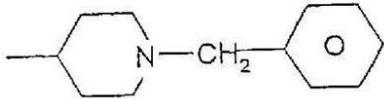
ただし；B' は

## 【化1】



または

## 【化2】



10

ではなく；

A' の置換キノリニル基のための置換基はハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルカノイル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^{7'}$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^{7'}$ 、 $-NR(O)OR^7$ 、 $-NR^7C(O)R^7$  よりなる群から選ばれ、ここで $R^7$ および $R^{7'}$ は独立に水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルカノイル、ペルハ口までのハ口置換 $C_{1-10}$ アルキル、ペルハ口までのハ口置換 $C_{1-10}$ アルコキシ、ペルハ口までのハ口置換 $C_{2-10}$ アルケニル、またはペルハ口までのハ口置換 $C_{1-10}$ アルカノイルから選ばれ；

20

A' の置換イソキノリニル基のための置換基はペルハ口までのハロゲンおよび $W_n$ からなる群から選ばれ、ここで $n$ は0~3であり、各 $W$ は $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、0~3のヘテロ原子を有する少なくとも5員の $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルカノイル、置換 $C_{1-10}$ アルキル、置換 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $N$ 、 $S$ および $O$ から選ばれた0~3のヘテロ原子を有する少なくとも5員の置換 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-CN$ 、ペルハ口までのハ口置換 $C_{6-14}$ アリール、ペルハ口までのハ口置換 $C_{7-24}$ アルカリール、ペルハ口までのハ口置換 $C_{7-24}$ アラルキル、少なくとも5員のそして $O$ 、 $N$ および $S$ から選ばれた1~3のヘテロ原子を有するペルハ口までの置換 $C_{3-12}$ ヘテロアリール、少なくとも5員のそして $O$ 、 $N$ および $S$ から選ばれた1~3のヘテロ原子を有するペルハ口までの置換 $C_{4-24}$ アルキルヘテロアリール、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{7-24}$ アルカリール、 $C_{7-24}$ アラルキル、少なくとも5員環でありそして $O$ 、 $N$ および $S$ からなる1~3のヘテロ原子を有する $C_{3-12}$ ヘテロアリール、少なくとも5員環でありそして $O$ 、 $N$ および $S$ からなる1~3のヘテロ原子を有する $C_{4-24}$ アルキルヘテロアリール、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^{7'}$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^{7'}$ 、 $-NR^7C(O)OR^7$ 、 $-NR^7C(O)R^7$  からなる群から選ばれ、ここに $R^7$ および $R^{7'}$ は独立に水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルカノイル、ペルハ口までハ口置換された $C_{1-10}$ アルキル、ペルハ口まで置換された $C_{1-10}$ アルコキシ、ペルハ口まで置換された $C_{2-10}$ アルケニル、ペルハ口まで置換された $C_{1-10}$ アルカノイルであり；

30

40

B' が置換されている場合、 $L$ および $L^1$ の置換基は、ペルハ口までのハロゲン、および $J_n$ からなる群から選ばれ、ここで $n$ は0~3であり、各 $J$ は $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^{7'}$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^{7'}$ 、 $-NR^7C(O)OR^7$ 、 $-NR^7C(O)R^7$  (ここに各 $R^7$ および $R^{7'}$ は $W$ について上に定義したとおり)、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、0~3のヘテロ原子を有する少なくとも5員の $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルカノイル、 $C_{6-12}$ アリール、 $N$ 、 $S$ および $O$ から選ばれた1~3のヘテロ原子を有する少なくとも5員の $C_{3-12}$ ヘテロアリール、 $C_{7-24}$ アラルキル、 $C_{7-24}$ アルカリール、置換 $C_{1-10}$ アルキル、置換 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $N$ 、 $S$ および $O$ から選ばれた0~3のヘテロ原子

50

を有する少なくとも5員の置換 $C_{3-10}$ シクロアルキル、置換 $C_{6-14}$ アリール、N、SおよびOから選ばれた1~3のヘテロ原子を有する少なくとも5員の置換 $C_{3-12}$ ヘテロアリール、置換 $C_{7-24}$ アルカリール、置換 $C_{7-24}$ アラルキルからなる群から選ばれ；

ただし $B'$ が $-L-(ML^1)_q$ である場合は、 $L^1$ は置換基 $-C(O)R^a$ 、 $C(NR^a)R^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-SO_2R^a$ により置換されておらず、ここで $R^a$ および $R^b$ は独立に水素またはN、SおよびOから選ばれたヘテロ原子を任意に含んでいる炭素原子24までの炭素に基づく基であり；

Jが置換された基である場合は、それはハロゲンによりペルハロまで置換されているか、または $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^7'$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7(O)R^7'$ および $-NR^7C(O)OR^7'$ からなる群から独立に選ばれた一以上の置換基により置換されており、ここで各 $R^7$ および $R^7'$ は独立にWについて上に定義したとおりである。

10

#### 【請求項2】

$R^a$ および $R^b$ は独立に $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、0~3のヘテロ原子を有する $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルカノイル、 $C_{6-12}$ アリール、N、SおよびOから選ばれた1~3のヘテロ原子を有する $C_{3-12}$ ヘテロアリール、 $C_{7-24}$ アラルキル、 $C_{7-24}$ アルカリール、置換 $C_{1-10}$ アルキル、置換 $C_{1-10}$ アルコキシ、0~3のヘテロ原子を有する置換 $C_{3-10}$ シクロアルキル、置換 $C_{6-12}$ アリール、N、SおよびOから選ばれた1~3のヘテロ原子を有する置換 $C_{3-12}$ ヘテロアリール、置換 $C_{7-24}$ アラルキル、置換 $C_{7-24}$ アルカリールから選ばれ、 $R^a$ が置換されている場合はペルハロまでハロゲンで置換されている、請求項1の化合物。

20

#### 【請求項3】

$B'$ のための式 $-L-(ML^1)_q$ 中のLは、置換6員環アリール基、置換5~6員環ヘテロアリール基、未置換6員環アリール基、または未置換5~6員環ヘテロアリール基であり、 $B'$ のための式 $-L-(ML^1)_q$ 中の $L^1$ は少なくとも6の環員を有する置換アリール基、少なくとも6環員を有する未置換アリール基、少なくとも5の環員を有する置換ヘテロアリール基、または少なくとも5の環員を有する未置換ヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基は窒素、酸素およびイオウからなる群から選ばれた1ないし4のヘテロ原子を有し、該ヘテロアリール基の残余の環員は炭素である、請求項1または2の化合物。

30

#### 【請求項4】

$B'$ のための式 $-L-(ML^1)_q$ 中の $L^1$ およびLは各自独立にチオフェン、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、ピリミジニル、置換ピリジニル、ナフチル、置換ナフチル、キノリニル、置換キノリニル、イソキノリニル、および置換イソキノリニルからなる群から選ばれる、請求項1ないし3のいずれかの化合物。

#### 【請求項5】

$B'$ が置換された基であり、それは $-CN$ 、ハロゲン、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $-OH$ 、ペルハロまでのハロ置換 $C_{1-10}$ アルキル、ペルハロまでのハロ置換 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $-O(R^7)$ 、 $-S(R^7)$ 、 $-NR^7R^7'$ または $-NO_2$ で置換されており、ここで各 $R^7$ は水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルカノイル、ペルハロまでのハロ置換 $C_{1-10}$ アルキル、ペルハロまでのハロ置換 $C_{1-10}$ アルコキシ、ペルハロまでのハロ置換 $C_{2-10}$ アルケニル、およびペルハロまでのハロ置換 $C_{1-10}$ アルカノイルからなる群から独立に選ばれる請求項1ないし4のいずれかの化合物。

40

#### 【請求項6】

$B'$ のための式 $-L-(ML^1)_q$ 中のMは、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OCH_2-$ または $-CH_2O-$ である請求項1ないし5のいずれかの化合物。

#### 【請求項7】

式 $A'-D-B'$ の化合物またはその薬学的に許容し得る塩：

50

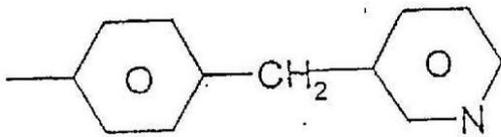
式中、Dは -NH-C(O)-NH- であり；

A' は置換イソキノリニル基または未置換イソキノリニル基または未置換キノリニル基であり；

B' は式 -L-(ML<sup>1</sup>)<sub>q</sub> であり、ここでLはフェニルまたは置換フェニルであり、L<sup>1</sup> はフェニル、置換フェニル、ピリジニル、または置換ピリジニルであり、qは1~2の整数であり、Mは -O-、-S-、-N(R<sup>7</sup>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-C(O)-、-CH(OH)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>7</sup>)-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、CHX<sup>a</sup>-、CX<sup>a</sup><sub>2</sub>-、-S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、および -N(R<sup>7</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- よりなる群から選ばれ、ここでm=1~3、X<sup>a</sup> はハロゲン、そしてR<sup>7</sup> は後で定義するとおりであり；

ただしB' は、

【化3】



でなく；

A' の置換イソキノリニル基のための置換基はペルハロまでのハロゲンおよびW<sub>n</sub>からなる群から選ばれ、ここではnは0~3、各WはC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、0~3のヘテロ原子を有する少なくとも5員のC<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>1-10</sub>アルカノイル、置換C<sub>1-10</sub>アルキル、置換C<sub>1-10</sub>アルコキシ、N、SおよびOから選ばれた0~3のヘテロ原子を有する少なくとも5員の置換C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>、-NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7'</sup>、-NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7'</sup> からなる群から独立に選ばれ、各R<sup>7</sup> およびR<sup>7'</sup> は水素、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>1-10</sub>アルカノイル、ペルハロまでのハロ置換C<sub>1-10</sub>アルキル、ペルハロまでのハロ置換C<sub>1-10</sub>アルコキシ、ペルハロまでのハロ置換C<sub>2-10</sub>アルケニル、およびペルハロまでのハロ置換C<sub>1-10</sub>アルカノイルからなる群から独立に選ばれ；

B' が置換されている場合、置換基はペルハロまでのハロゲンおよびJ<sub>n</sub>からなる群から選ばれ、ここでnは0~3および各Jは -CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>、-NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7'</sup>、-NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7'</sup> (各R<sup>7</sup> およびR<sup>7'</sup> は独立にWについて上で定義したとおり)、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、0~3のヘテロ原子を有する少なくとも5員のC<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>1-10</sub>アルカノイル、C<sub>6-12</sub>アリアル、N、SおよびOから選ばれた1~3のヘテロ原子を有する少なくとも5員のC<sub>3-12</sub>ヘテロアリアル、C<sub>7-24</sub>アラルキル、C<sub>7-24</sub>アルカリール、置換C<sub>1-10</sub>アルキル、置換C<sub>1-10</sub>アルコキシ、N、SおよびOから選ばれた0~3のヘテロ原子を有する少なくとも5員の置換C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、置換C<sub>6-14</sub>アリアル、N、SおよびOが選ばれた1~3のヘテロ原子を有する少なくとも5員の置換C<sub>3-12</sub>ヘテロアリアル、置換C<sub>7-24</sub>アラルキル、および置換C<sub>7-24</sub>アルカリールからなる群から独立に選ばれ、ただしL<sup>1</sup> は置換基 -C(O)R<sup>a</sup>、C(NR<sup>a</sup>)R<sup>b</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> および -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> によって置換されておらず、ここでR<sup>a</sup> およびR<sup>b</sup> は各自独立に水素、または任意にN、SおよびOから選ばれたヘテロ原子を含む、24炭素原子までの炭素に基づく基である。

【請求項8】

B' のための置換基は、-CN、ハロゲン、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、-OH、ペルハロまでハロ置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル、ペルハロまでハロ置換されたC<sub>1-10</sub>アルコキシからなる群から独立に選ばれた請求項7の化合物。

【請求項9】

10

20

30

40

50

A' の置換イソキノリニル基は、C<sub>1-10</sub>アルキル、ペルハロまでのハロ置換C<sub>1-10</sub>アルキル、-CN、-OH、ハロゲン、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、ペルハロまでのハロ置換C<sub>1-10</sub>アルコキシ、および窒素、酸素およびイオウからなる群から選ばれた1~2のヘテロ原子を含む少なくとも5員のC<sub>3-10</sub>ヘテロ環基からなる群から選ばれた1~3の置換基を有する請求項1ないし8のいずれかの化合物。

【請求項10】

A' の置換イソキノリニル基は、C<sub>1-10</sub>アルキル、ペルハロまでのハロ置換C<sub>1-10</sub>アルキル、-CN、-OH、ハロゲン、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、ペルハロまでのハロ置換C<sub>1-10</sub>アルコキシ、および窒素、酸素およびイオウからなる群から選ばれた1~2のヘテロ原子を含む少なくとも5員のC<sub>3-10</sub>ヘテロ環基からなる群から選ばれた1~3の置換基を有する請求項7または8の化合物。

10

【請求項11】

LおよびL<sup>1</sup>は独立にフェニル、置換フェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、ピリミジニルまたは置換ピリミジニルである請求項1ないし10のいずれかの化合物。

【請求項12】

L<sup>1</sup>は、C<sub>1-10</sub>アルキル、ペルハロまで置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル、-CN、-OH、ハロゲン、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、およびペルハロまで置換されたC<sub>1-10</sub>アルコキシからなる群から選ばれた一以上の置換基によって1ないし3回置換されている請求項11の化合物。

【請求項13】

L<sup>1</sup>は、C<sub>1-10</sub>アルキル、ペルハロまで置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル、-CN、-OH、ハロゲン、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、およびペルハロまで置換されたC<sub>1-10</sub>アルコキシからなる群から選ばれた一以上の置換基によって1ないし3回置換されている請求項7、8または9の化合物。

20

【請求項14】

各置換基Jは、C<sub>1-10</sub>アルキル、ペルハロまで置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル、-CN、-OH、ハロゲン、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、ペルハロまで置換されたC<sub>1-10</sub>アルコキシ、-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>、-C(O)-R<sup>7</sup>、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>、-NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7'</sup>、および-NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7'</sup>からなる群から独立して選ばれ、ここでR<sup>7</sup>およびR<sup>7'</sup>は各自独立に請求項1においてWについて定義したとおりであり、

30

Mは-O-、-S-、-N(R<sup>7</sup>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-C(O)-、-CH(OH)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-および-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-であり、ここでm=1~3であり；そして

L<sup>1</sup>は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、置換フェニル、置換ピリジニルおよび置換ピリミジニルであり、該置換基は-CN、-OH、ペルハロまでのハロゲン、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、およびペルハロまでのハロ置換C<sub>1-10</sub>アルコキシからなる群から選択される請求項1の化合物。

【請求項15】

a) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸(トシル酸)、1-ナフタレンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、およびマンデル酸からなる群から選ばれた無機酸および有機酸の塩基塩、および

40

b) アルカリカチオン、アルカリ土類カチオン、アンモニウムカチオン、脂肪族置換アンモニウムカチオンおよび芳香族置換アンモニウムカチオンよりなる群から選ばれた無機および有機塩基の酸塩、よりなる群から選ばれた式IIの化合物の薬学的に許容し得る塩である請求項1ないし14のいずれかの化合物。

【請求項16】

a) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロスルホン酸、

50

ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸(トシル酸)、1-ナフタレンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、およびマンデル酸からなる群から選ばれた無機酸および有機酸の塩基塩、および

b) アルカリカチオン、アルカリ土類カチオン、アンモニウムカチオン、脂肪族置換アンモニウムカチオンおよび芳香族置換アンモニウムカチオンよりなる群から選ばれた無機および有機塩基の酸塩、よりなる群から選ばれた式 I I の化合物の薬学的に許容し得る塩である請求項 7 の化合物。

【請求項 17】

N - ( 3 - イソキノリニル ) - N ' - ( 4 - ( 4 - ピリジニルオキシ ) フェニル ) 尿素 10

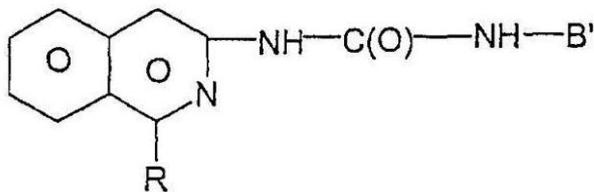
; N - ( 1 - ( 4 - メチルピペラジニル ) - 3 - イソキノリニル ) - N ' - ( 4 - ( 4 - ピリジニルオキシ ) フェニル ) 尿素 ;

またはそれらの薬学的に許容し得る塩、  
からなる群から選ばれた化合物。

【請求項 18】

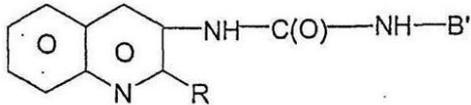
以下の式の一つの請求項 1 の化合物 :

【化 4】



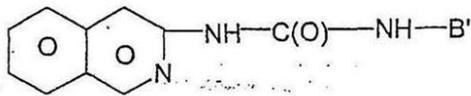
20

【化 5】



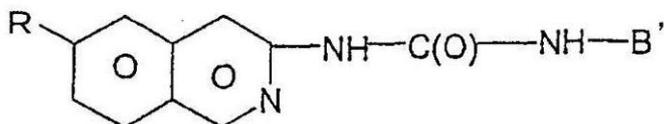
30

【化 6】



40

【化 7】



式中、B' は請求項 1 に定義したとおりであり、R はハロゲン、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-</sub> 50

$C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルカノイル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^{7'}$ 、 $-C(O)-R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^{7'}$ 、 $-NR^7C(O)OR^7$ 、 $-NR^7(O)R^7$  からなる群から選ばれた基であり、各 $R^7$  および $R^{7'}$  は水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルカノイル、ペル八口まで置換された $C_{1-10}$ アルキル、ペル八口まで置換された $C_{1-10}$ アルコキシ、ペル八口まで置換された $C_{2-10}$ アルケニルおよびペル八口まで置換された $C_{1-10}$ アルカノイルよりなる群から独立に選ばれる。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アリール尿素群のraf仲介疾患の治療における使用およびそのような治療に使用するための薬剤組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

p21<sup>ras</sup> オンコジーンはヒト固形がんの発生および進行に対する主要な貢献者であり、すべてのヒトがんの30%において突然変更する(Bolton et al. Ann. Rep. Med. Chem. 1994, 29, 165-74; Bos. Cancer Res. 1989, 49, 4682-9)。その正常な非突然変異形においては、ras蛋白質は殆どすべての組織中の増殖因子によって指令される信号形質導入カスケードのキーエレメントである(Avruch et al. Trends Biochem. Sci. 1994, 19, 279-83)。生理学的にはrasはGTP結合蛋白質であり、そしてGTP結合活性化形とGDP結合休止形とのサイクリングはrasの内因性GTPアーゼ活性とそして他の調節蛋白質によって厳密に制御される。がん細胞中のras突然変異蛋白質においては、内因性GTPアーゼ活性が緩和され、それ故この蛋白質は酵素rafキナーゼのような下流のエフェクターへ建設的増殖信号を伝達する。これはこれら突然変異蛋白質を持っている細胞のがん性増殖へ導く(Magnuson et al. Semin. Cancer Biol. 1994, 5, 247-53)。rafキナーゼに対する脱活性化抗体の投与によるrafキナーゼ信号経路を阻害することにより、または優性な負のrafキナーゼもしくはrafキナーゼの基質である優性な負のMEKの同時発現による活性rasの効果の阻害は、形質転換した細胞の正常増殖表現形への逆転へ導くことが示された(Daum et al. Trends Biochem. Sci. 1994, 19, 474-80; Fridman et al. J. Biol. Chem. 1994, 269, 30105-8を見よ)。Kolch et al. (Nature 1991, 349, 426-28)はさらに、アンチセンスRNAによるraf発現の阻害は膜関連オンコジーンにおいて細胞増殖をブロックすることを示した。同様に、rafキナーゼの阻害(アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドによる)は、種々のヒト腫瘍タイプの増殖の阻害にインビトロおよびインビボにおいて相関してした(Monia et al. Nat. Med. 1996, 2, 668-75)。

【発明の開示】

【0003】

本発明は酵素rafキナーゼの阻害剤である化合物を提供する。この酵素はp21<sup>ras</sup>の下流エフェクターであるので、この阻害剤は例えばrafキナーゼにより仲介される腫瘍および/またはがん細胞増殖の治療のようにrafキナーゼ経路の阻害が指示されるヒトおよび動物用の薬剤組成物に有用である。特にこれら化合物はヒトまたは動物固形がん例えばネズミがんの治療に有用である。何故ならばこれらのがんの進行はras蛋白質信号形質導入カスケードに依存し、それ故このカスケードの中断により、すなわちrafキナーゼの阻害による処置に感受性であるからである。従って本発明の化合物は、例えばがん腫(例えば肺、膵臓、甲状腺、ぼうこうまたは結腸の)、骨髄異常(例えば骨髄白血病)または腺腫(例えば絨毛様結腸腺腫)のような固形がんを含むがんの処置に有用である。

10

20

30

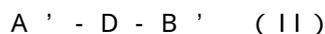
40

50

## 【0004】

それ故本発明は、rafキナーゼ経路を阻害する、アリールおよびヘテロアリールアナログを含むアリール尿素と一般に記載される化合物を提供する。本発明はまた、ヒトおよび哺乳類におけるraf仲介病的状態を処置するための方法を提供する。こきため本発明は酵素rafキナーゼを阻害する化合物、rafキナーゼによって仲介されるがん細胞の増殖の処置のための化合物、組成物および方法に向けられ、その場合以下のI, II, またはIIIの化合物またはその薬学的に許容し得る塩が投与される。

## 【0005】



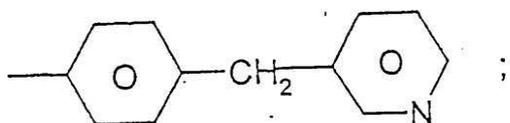
式中、Dは-NH-C(O)-NH-であり；

A'は置換イソキノリニル基、未置換イソキノリニル基、未置換キノリニル基または置換キノリニル基であり；

B'は、式-L-(ML<sup>1</sup>)<sub>q</sub>の炭素原子30までの置換もしくは未置換橋かけ環構造であり、ここでLは少なくとも5員のそしてDへ直結した環状基を含み、L<sup>1</sup>は少なくとも5員の環状基であり、Mは少なくとも1原子を有するブリッジ基であり、qは1~3の整数であり、そしてLおよびL<sup>1</sup>の各環構造は窒素、酸素およびイオウからなる群の0~4員を含み；

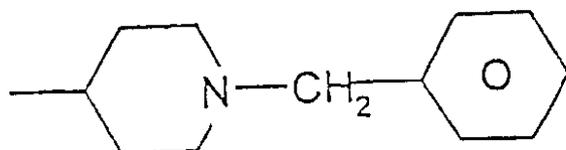
ただしB'は

## 【化8】



または

## 【化9】



ではなく；

A'の置換キノリニル基のための置換基はハロゲン、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、C<sub>1-10</sub>アルケニル、C<sub>1-10</sub>アルカノイル、-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>7</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>7'</sup>、-NR(O)OR<sup>7'</sup>、-NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7</sup>よりなる群から選ばれ、ここでR<sup>7</sup>およびR<sup>7'</sup>は独立に水素、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>1-10</sub>アルカノイル、ペルハロまでのハロ置換C<sub>1-10</sub>アルキル、ペルハロまでのハロ置換C<sub>1-10</sub>アルコキシ、ペルハロまでのハロ置換C<sub>2-10</sub>アルケニル、またはペルハロまでのハロ置換C<sub>1-10</sub>アルカノイルから選ばれ；

ではない。

## 【0006】

A'の置換イソキノリニル基のための置換基はペルハロまでのハロゲンおよびW<sub>n</sub>からなる群から選ばれ、ここでnは0~3であり、各WはC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、0~3のヘテロ原子を有する少なくとも5員のC<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>1-10</sub>アルカノイル、置換C<sub>1-10</sub>アルキル、置換C<sub>1-10</sub>アルコキシ、N、SおよびOから選ばれた0~3のヘテロ原子を有する少なくとも5員の置換C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C<sub>6-14</sub>アリール、C<sub>7-24</sub>アルカリール、C<sub>7-24</sub>アラルキル、O、NおよびSから選ばれた

10

20

30

40

50

1 ~ 3 のヘテロ原子を有する  $C_{3-12}$ ヘテロアリアル、O、NおよびSから選ばれた1 ~ 3のヘテロ原子を有する  $C_{4-23}$ アルキルヘテロアリアル、ペルハ口までの置換  $C_{6-12}$ アリアル、O、NおよびSから選ばれた1 ~ 3のヘテロ原子を有する少なくとも5員のペルハ口までの置換  $C_{3-12}$ ヘテロアリアル、ペルハ口までの置換  $C_{7-24}$ アラルキル、ペルハ口までの置換  $C_{7-24}$ アルカリール、O、NおよびSから選ばれた1 ~ 3のヘテロ原子を有する少なくとも5員環のペルハ口までの置換  $C_{4-23}$ アルキルヘテロアリアル、 $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7'$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^7'$ 、 $-NR^7C(O)OR^7'$ 、 $-NR^7C(O)R^7'$ よりなる群から選ばれ、ここに  $R^7$  および  $R^7'$  は独立に水素、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルカノイル、ペルハ口までハ口置換された  $C_{1-10}$ アルキル、ペルハ口まで置換された  $C_{1-10}$ アルコキシ、ペルハ口まで置換された  $C_{2-10}$ アルケニル、ペルハ口まで置換された  $C_{1-10}$ アルカノイルである。

10

## 【0007】

B' が置換されている場合、L および  $L^1$  のための置換基はペルハ口までのハ口ゲン、および  $J_n$  からなる群から選ばれ、ここで n は 0 ~ 3 であり、各 J は  $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^7'$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^7'$ 、 $-NR^7C(O)OR^7'$ 、 $-NR^7C(O)R^7'$  (ここに各  $R^7$  および  $R^7'$  は上に定義したとおり)、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、0 ~ 3のヘテロ原子を有する少なくとも5員の  $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルカノイル、 $C_{6-12}$ アリアル、N、S および O から選ばれた1 ~ 3のヘテロ原子を有する少なくとも5員の  $C_{3-12}$ ヘテロアリアル、 $C_{7-24}$ アラルキル、 $C_{7-24}$ アルカリール、置換  $C_{1-10}$ アルキル、置換  $C_{1-10}$ アルコキシ、N、S および O から選ばれた0 ~ 3のヘテロ原子を有する少なくとも5員の置換  $C_{3-10}$ シクロアルキル、置換  $C_{6-14}$ アリアル、N、S および O から選ばれた1 ~ 3のヘテロ原子を有する少なくとも5員の置換  $C_{3-12}$ ヘテロアリアル、置換  $C_{7-24}$ アルカリール、置換  $C_{7-24}$ アラルキルからなる群から選ばれ；

20

ただし B' が  $-L-(ML^1)_q$  である場合は、 $L^1$  は置換基  $-C(O)R^a$ 、 $-C(NR^a)R^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$  および  $-SO_2R^a$  により置換されておらず、ここで  $R^a$  および  $R^b$  は独立に水素またはN、S および O から選ばれたヘテロ原子を任意に含んでいる炭素原子24までの炭素に基づく基である。

## 【0008】

30

$R^a$  および  $R^b$  は、好ましくは  $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、0 ~ 3のヘテロ原子を有する  $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{1-10}$ アルカノイル、 $C_{6-12}$ アリアル、N、S および O から選ばれた1 ~ 3のヘテロ原子を有する  $C_{3-12}$ ヘテロアリアル、 $C_{7-24}$ アラルキル、 $C_{7-24}$ アルカリール、置換  $C_{1-10}$ アルキル、置換  $C_{1-10}$ アルコキシ、N、S および O から選ばれた0 ~ 3のヘテロ原子を有する置換  $C_{3-10}$ シクロアルキル、置換  $C_{6-14}$ アリアル、N、S および O から選ばれた1 ~ 3のヘテロ原子を有する置換ヘテロアリアル、置換  $C_{7-24}$ アルカリールまたは置換  $C_{7-24}$ アラルキルであり、 $R^a$  が置換された基である場合はペルハ口までハ口ゲン置換されている。

## 【0009】

J が置換された基である場合は、それはハ口ゲンによりペルハ口まで置換されているか、または  $-CN$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-NR^7R^7'$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7(O)R^7'$  および  $-NR^7C(O)OR^7'$  からなる群から独立に選ばれた一以上の置換基により置換されており、ここで各  $R^7$  および  $R^7'$  は独立にWについて上に定義したとおりである。

40

## 【0010】

B' のための式  $-L-(ML^1)_q$  の中の橋かけ基Mは好ましくは  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-(CH_2)_mO-$ 、 $-(CH_2)_mS-$ 、 $-(CH_2)_mN(R^7)-$ 、 $-O(CH_2)_m-$ 、 $-CHX^a-$ 、 $-CX^a_2-$ 、 $-S(CH_2)_m$ 、および  $-N(R^7)(CH_2)_m-$  からなる群から選ばれ、ここで  $m = 1 \sim 3$ 、 $X^a$  は水素、および  $R^7$  は上に定義したとおりであり、

50

q は 1 である。もっと好ましくは、M は - O - , - CH<sub>2</sub> - , - S - , - NH - , - C ( O ) - , - OCH<sub>2</sub> - , および - CH<sub>2</sub> O - である。

【 0 0 1 1 】

B' のための式 - L - ( M L<sup>1</sup> ) q の中の基 L および L<sup>1</sup> は、典型的には各自独立に少なくとも 6 環員を有する置換アリール基、少なくとも 6 環員を有する置換ヘテロアリール基、および少なくとも 6 環員を有する未置換アリール基または少なくとも 5 環員を有する未置換ヘテロアリール基である。L および L<sup>1</sup> のためのヘテロアリール基は、典型的には窒素、酸素およびイオウからなるヘテロ原子群から選ばれた 1 ないし 4 員を有し、ヘテロアリール基の残余は炭素である。L および L<sup>1</sup> のためのもっと典型的な基は、チオフェン、フェニル、置換フェニル、ピリジニル、置換ピリジニル、ピリミジニル、置換ピリミジニル、キノリニル、置換キノリニル、イソキノリニル、置換イソキノリニル、ナフチル、および置換ナフチルからなる群から選ばれる。

10

【 0 0 1 2 】

A' の置換イソキノリニルは、好ましくは C<sub>1-10</sub> アルキル、ペル八口までの置換 C<sub>1-10</sub> アルキル、- CN , - OH , ハロゲン、C<sub>1-10</sub> アルコキシ、ペル八口までの置換 C<sub>1-10</sub> アルコキシ、および窒素、酸素およびイオウよりなる群から選ばれた 1 ~ 2 のヘテロ原子を含む C<sub>3-10</sub> 複素環基よりなる群から選ばれた 1 ~ 3 の置換基を有する。

【 0 0 1 3 】

式 II において好適なヘテロアリールは、限定でなく 5 ~ 12 の炭素原子芳香環が、または少なくとも 1 つの環が芳香環である 1 ~ 3 の環を含んでいる環系であり、該環の中の一以上、例えば 1 ~ 4 の炭素原子は酸素、窒素またはイオウ原子によって置換されることができる。各環は典型的には 3 ~ 7 原子を有する。例えば、B は 2 - もしくは 3 - フリル、2 - もしくは 3 - チエニル、2 - もしくは 4 - トリアジニル、1 - , 2 - もしくは 3 - ピロリル、1 - , 2 - , 4 - もしくは 5 - イミダゾリル、1 - , 3 - , 4 - もしくは 5 - ピラゾリル、2 - , 4 - もしくは 5 - オキサゾリル、3 - , 4 - もしくは 5 - イソオキサゾリル、2 - , 4 - もしくは 5 - チアゾリル、3 - , 4 - もしくは 5 - イソチアゾリル、2 - , 3 - もしくは 4 - ピリジル、2 - , 4 - , 5 - もしくは 6 - ピリミジニル、1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - , - 4 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - , - 3 - もしくは - 5 - イル、5 - テトラゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 4 , - チアジアゾール - 3 - もしくは - 5 - イル、1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - もしくは - 5 - イル、2 - , 3 - , 4 - , 5 - もしくは 6 - 2 H - チオピラニル、2 - , 3 - もしくは 4 - 4 H - チオピラニル、3 - もしくは 4 - ピリダジニル、ピラジニル、2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾフラニル、2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾチエニル、1 - , 2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - インドリル、1 - , 2 - , 4 - もしくは 5 - ベンゾイミダゾリル、1 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾピラゾリル、2 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾオキサゾリル、3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾイソオキサゾリル、1 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾチアゾリル、2 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンゾイソチアゾリル、2 - , 4 - , 5 - , 6 - もしくは 7 - ベンズ - 1 , 3 - オキサジアゾリル、2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - もしくは 8 - キノリニル、1 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - もしくは 8 - イソキノリニル、1 - , 2 - , 3 - , 4 - もしくは 9 - カルバゾリル、1 - , 2 - , 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - , 8 - もしくは 9 - アクリジニル、または 2 - , 4 - , 5 - , 6 - , 7 - もしくは 8 - キナゾリニル、または付加的に任意に置換されたフェニル、2 - もしくは 3 - チエニル、1 , 3 , 4 - チアジアゾリル、3 - ピロリル、3 - ピラゾリル、2 - チアゾリルまたは 5 - チアゾリル等であることができる。例えば、B は 4 - メチルフェニル、5 - メチル - 2 - チエニル、4 - メチル - 2 - チエニル、1 - メチル - 3 - ピロリル、1 - メチル - 3 - ピラゾリル、5 - メチル - 2 - チアゾリルまたは 5 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルであることができる。

20

30

40

50

## 【0014】

全体を通じ好適なアルキル基および例えばアルコキシ等の基のアルキル部分はすべての直鎖およびイソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等のような分枝異性体を含むメチル、エチル、プロピル、ブチル等を含む。

## 【0015】

ヘテロ原子を含まない好適なアリール基は例えばフェニル、1-および2-ナフチルを含む。

## 【0016】

ここで使用される術語“シクロアルキル”はアルキル置換基を持つまたは持たない環状構造を意味し、そのため例えばC<sub>4</sub>シクロアルキルはメチル置換シクロプロピル基およびシクロブチル基を含む。ここで使用する術語“シクロアルキル”はまた飽和複素環基を含む。

10

## 【0017】

好適なハロゲン基はF, Cl, Brおよび/またはIを含み、1からペル置換(すなわち基上のすべてのHがハロゲン原子で置換される)までアルキル基がハロゲンによって置換される場合が可能であり、また与えられた基上にハロゲン原子タイプの混合置換も可能である。

## 【0018】

本発明は式IIの化合物自体に関する。

本発明は式IIの化合物の薬学的に許容し得る塩に向けられる。好適な薬学的に許容し得る塩は当業者には良く知られており、そして塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、1-ナフタレンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、およびマンデル酸のような無機酸および有機酸の塩基塩を含む。加えて薬学的に許容し得る塩はアルカリカチオン(例えばLi<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>またはK<sup>+</sup>)、アルカリ土類カチオン(例えばMg<sup>+2</sup>, Ca<sup>+2</sup>またはBa<sup>+2</sup>)、アンモニウムカチオンを含んでいる塩のような無機塩基の酸塩と、そして脂肪族および芳香族置換アンモニウム、およびトリエチルアミン、N,N-ジエチルアミン、N,N-ジシクロヘキシルアミン、リジン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-セン(DBU)のプロトン化またはペルアルキル化から生ずるようなアンモニウムカチオンを含んでいる有機塩基の酸塩を含む。

20

30

## 【0019】

式IIの化合物の多数は不斉炭素原子を有し、それ故ラセミ形および光学活性形で存在する。エナンチオマーおよびジアステレオマー混合物の分離方法は当業者には良く知られている。本発明は阻害効果を有する式Iに記載される化合物の単離されたラセミまたは光学活性形を包含する。

## 【0020】

## 一般的調製方法

式IIの化合物は、あるものは市販の出発原料から既知の化学反応および操作を使用して調製することができる。それにもかかわらず、当業者がこれら化合物を合成するのを助けるため以下に一般的調製法が提供される。もっと詳細な実施例は後続の実験の部に提供される。

40

## 【0021】

置換および未置換アミノキノリン、アミノイソキノリンおよびアミノピリジンは標準的方法を使用して製造することができる(例えば、A. R. Katritzky et al. (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* II, Vol. 5; M. H. Palmer, *Heterocyclic Comp*

50

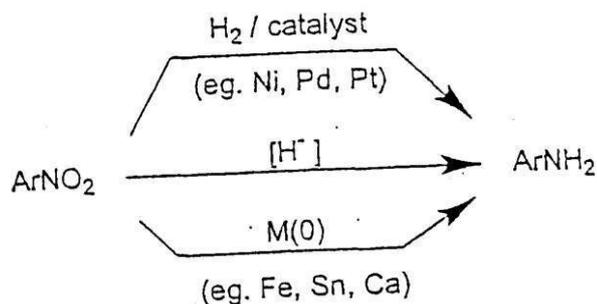
ounds; Arnold Ltd., London (1967); C. K. Esser et al. WO/96/18616; C. J. Donahue et al. Inorg. Chem. 30, 1991, 1588; E. Cho et al. WO98/00402; A. Cordi et al. Bioorg. Med. Chem. 3, 1995, 129 参照)。加えて多数のアミノキノリン、アミノイソキノリンおよびアミノピリジンが商業的に入手可能である。

## 【0022】

置換アニリンは標準的方法を使用して発生させることができる (March, Advanced Organic Chemistry 3rd Ed, John Wiley, New York (1985); Larock, Comprehensive Organic Transformations; VCH Publishers, New York (1985))。スキーム1に示すように、アリアルアミンは共通に Ni, Pd または Pt のような金属触媒と H<sub>2</sub> を使用して、またはホルメート、シクロヘキサジエンまたはボロハイドライドのような水素移動剤を使用してニトロアリアルルの還元によって合成される (Rylander, Hydrogenation Methods; Academic Press, London, UK (1985))。ニトロアリアルルはまた LiAlH<sub>4</sub> のような強力な水素源を使用し (Syden-Penne, Reduction by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis; VCH Publishers; New York (1991))、またはしばしば酸性媒体中 Fe, Sn または Ca のようなゼロ価金属を使用し (March, Advanced Organic Chemistry 3rd Ed; John Wiley, New York (1985); Larock, Comprehensive Organic Transformations; VCH Publishers; New York (1989))、直接に還元することもできる。

## 【0023】

## 【化10】



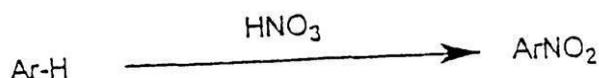
## 【0024】

スキーム I . ニトロアリアルルのアリアルアミンへの還元

ニトロアリアルルは共通して HNO<sub>3</sub> または代りの NO<sub>2</sub><sup>+</sup> 源を使用して求電子性芳香族ニトロ化によって生成される。ニトロアリアルルは還元前にさらに手を加えてもよい。このためニトロアリアルルは、

## 【0025】

## 【化11】



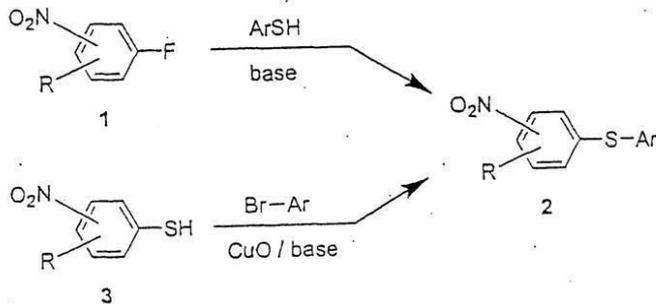
## 【0026】

により置換され、可能性ある脱離基 (例えば F, Cl, Br 等) はチオレート (スキーム II に例示) またはフェノキサイドのような求核試薬との処理において置換反応を受けるこ

とができる。ニトロアリールはウルマンタイプのカップリング反応（スキームII）を受け  
ることにもできる。

【0027】

【化12】



10

【0028】

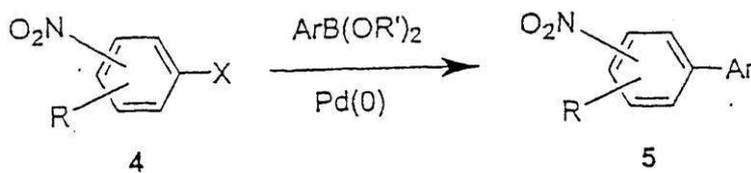
スキームII. ニトロアリール使用する選択した求核芳香族置換

ニトロアリールは遷移金属仲介クロスカップリング反応を受け、例えば、ニトロアリールプロマイド、ヨウダイドまたはトリフレートのようなニトロアリール求核試薬は、アリールボロン酸（鈴木反応、以下に例示）、アリールスズ（still反応）またはアリール亜鉛（根岸反応）のようなアリール求核試薬とパラジウム仲介クロス反応を受け、ビアリール（5）を与える。

20

【0029】

【化13】



【0030】

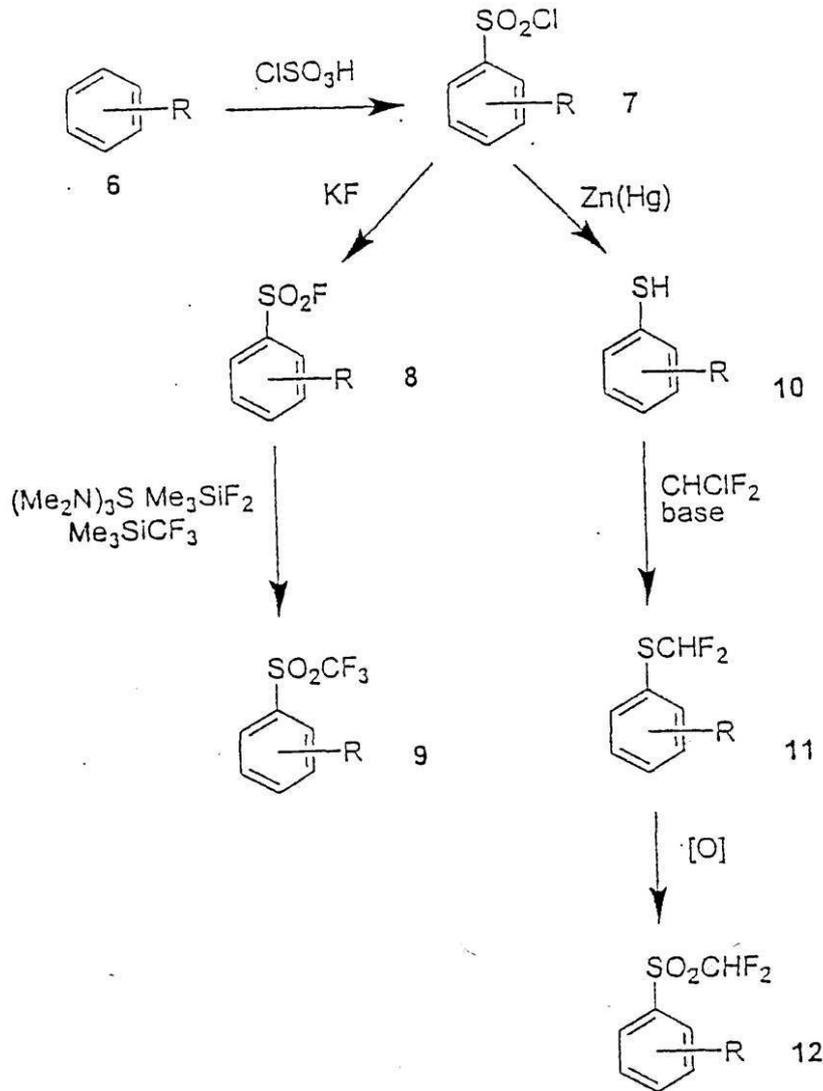
ニトロアリールまたはアニリンのどちらかともクロロスルホン酸との処理において対応するアレーンスルホニルクロライド（7）へ変換し得る。スルホニルクロライドとKFのようなフッ化物源との反応はその時スルホニルフロライド（8）を与える。スルホニルフロライド（8）のフッ化物源の存在下トリス（ジメルアミノ）スルホニウムジフロロトリメチルシリコネート（FASF）のようなトリメチルシリルトリフロロメタンとの反応は対応するトリフロロメチルスルホン（9）へ導く。代って、スルホニルクロライド（7）は例えば亜鉛アマルガムによりアレーンチオール（10）へ還元される。チオール（10）の塩基の存在下 CHClF2 との反応はジフロロメチルメルカプタン（11）を与え、これは CrO3 無水酢酸（Sedova et al. Zh. Org. Khim. 1970, 6, 568）を含む任意の種類酸化剤でスルホン（12）へ酸化し得る。

30

【0031】

40

## 【化14】



10

20

30

## 【0032】

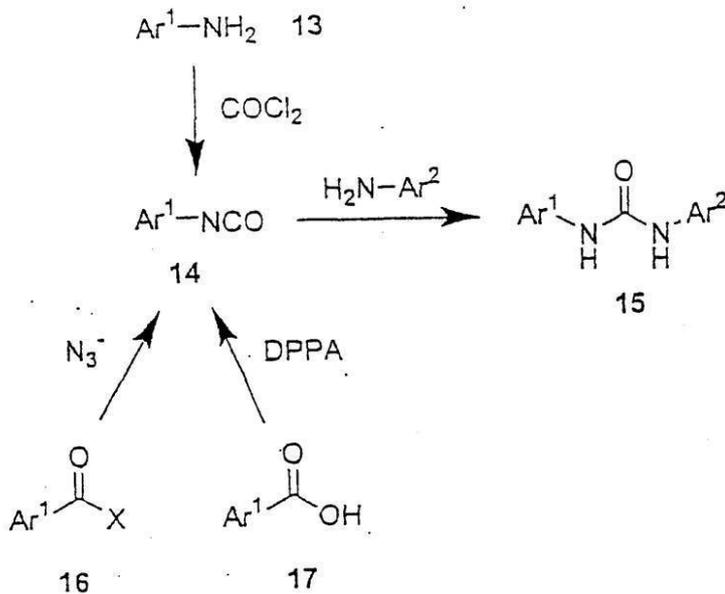
スキームIII . フッ化アリールスルホン合成の選択された方法

スキームIVに示すように、非対称尿素生成はアリールイソシアネート(14)とアリールアミン(13)との反応を含むことができる。ヘテロアリールイソシアネートは、ホスゲン、またはトリクロロメチルクロロホルメート(ジホスゲン)、ビス(トリクロロメチル)カーボネート(トリホスゲン)、もしくはN,N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)のようなホスゲン均等物での処理によってヘテロアリールアミンから合成することができる。イソシアネートは、エステル、酸ハライドまたは無水物のような複素環カルボキシル酸誘導体からクルチウスタイプ転位によって得ることもできる。このように酸誘導体(16)のアジト源との反応および続いての転位はイソシアネートを与える。対応するカルボキシル酸(17)はジフェニルフォスフォルリアジト(OPPA)または類似の試薬を使用してクルチウスタイプ転位へかけることもできる。

40

## 【0033】

## 【化15】



10

## 【0034】

スキームIV. 非対称尿素生成の選択された方法

20

最後に、尿素は当業者には良く知られた方法を使用してさらに処理することができる。

## 【0035】

本発明はまた、式IIの化合物および生理学的に許容し得る担体を含んでいる薬剤組成物を含んでいる。

## 【0036】

化合物は、経口的、局所的、非経口的、吸入もしくはスプレーにより、経膈的、経直腸的または舌下に投与単位製剤において投与することができる。注射による投与は、静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射、および注入技術の使用を含む。一以上の化合物は一以上の薬学的に許容し得る担体およびもし望むならば他の活性成分と組合せて存在することができる。

30

## 【0037】

経口使用を意図する組成物は、薬剤組成物の製造のための当業者に知られた適当な方法に従って調製することができる。そのような組成物は希釈剤、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤よりなる群から選ばれた一以上の剤を服用可能な製剤を調製するために含むことができる。錠剤は錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容し得る補助剤との混合物中の活性成分を含有する。これら補助剤は、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；例えばコーンスターチまたはアルギン酸のような顆粒化および崩壊剤；および例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクのような結合剤であることができる。錠剤は未被覆か、またはそれらは胃腸管において崩壊および吸収を遅らせ、それにより長期間にわたって持続作用を提供するため公知技術によって被覆されることができる。例えばグリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートのような時間遅延材料を使用することができる。これらの化合物は固形の速放形に調製することもできる。

40

## 【0038】

経口使用のための製剤は、活性成分が例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンのような不活性個体希釈剤と混合された硬ゼラチンカプセルとして、または活性成分が水または油性媒体、例えばピーナッツオイル、流状パラフィンもしくはオリーブ油と混合された軟ゼラチンカプセルとして提供することもできる。

## 【0039】

水性懸濁液の製造に適した補助剤との混合物中の活性成分を含有する水性懸濁液も使用

50

し得る。そのような補助剤は懸濁剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントガム、アカシアガムであり、分散または湿潤剤は天然に存在するフォスファチド、例えばレシチン、または長鎖脂肪族アルコールとのエチレンオキシドの縮合物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはポリオキシエチレンソルビトールモノオレートのような脂肪酸とヘキシトールから得られた部分エステルとのエチレンオキシドの縮合生成物、または脂肪酸と無水ヘキシトールから得られた部分エステルとのエチレンオキシドの縮合生成物例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレートであることができる。水性懸濁液は一以上の保存剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチルもしくはn-プロピル；一以上の着色剤；一以上の香味剤、およびショ糖もしくは

10

#### 【0040】

水の添加により水性懸濁液の調製に適した分散し得る粉末および顆粒は、分散または湿潤剤、懸濁剤および一以上の保存剤との混合物の活性成分を提供する。適切な分散もしくは湿潤剤および分散剤は既に上述したものによって例示されている。追加の補助剤、例えば甘味剤、香味剤および着色剤も存在することができる。

#### 【0041】

化合物は非水性液体製剤の形、例えば活性成分を植物油、例えばアラキス油、オリーブ油もしくはピーナツ油中に、または液状パラフィンのような鉱油中に分散することによって製剤化することができる油性懸濁液の形であってもよい。油性懸濁液は増粘剤、例えば

20

#### 【0042】

本発明の薬剤組成物は水中油型のエマルジョンの形にあることができる。油相は植物油例えばオリーブ油もしくはアラキス油、または鉱油例えば液状パラフィン、またはこれらの混合物でよい。好適な乳化剤は天然ガム例えばアカシアガムもしくはトラガントガム、天然フォスファチド例えば大豆レシチン、および脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導されたエステルもしくは部分エステル例えばソルビタンモノオレート、および前記エステルのエチレンオキシドとの縮合生成物例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレートを

30

#### 【0043】

シロップおよびエリキサーは甘味剤例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールもしくはショ糖で処方することができる。そのような処方では緩和剤、保存剤、香味剤および着色剤を含有することができる。

#### 【0044】

化合物は薬物の直腸もしくは腔投与のための坐剤の形で投与することもできる。これらの組成物は、薬物を常温で固体であるがしかし直腸または腔温度では液体であり、そして直腸または腔内で溶融して薬物を放出する適当な非刺激性補助剤と混合することによって調製することができる。そのような材料はココアバターおよびポリエチレングリコールを

40

#### 【0045】

本発明の化合物は当業者に既知の方法（例えば、Chien; "Transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp et al. WO94/04157, 1994年3月3日を見よ。）を使用して経皮的に投与することもできる。例えば、任意に浸透促進剤を含有する適当な揮発性溶媒中の式Iの化合物の溶液もしくは懸濁液をマトリックス材料および殺菌剤のような当業者に既知の追加の添加剤と組み合わせることができる。滅菌後、生成した混合物は既知の操作に従って投与形に製剤化することができる。加えて、乳化剤および水との処理において、式I, IIおよびIIIの化合物の溶液

50

もしくは懸濁液をローションもしくはザルベに処方することができる。

【0046】

経皮デリバリシステムへ加工するために適した溶媒は当業者に既知であり、そしてエタノールもしくはプロピルアルコールのような低級アルコール、アセトンのような低級ケトン、酢酸エチルのような低級カルボン酸エステル、テトラヒドロフランのような極性エーテル、ヘキサン、シクロヘキサンもしくはベンゼンのような低級炭化水素、またはジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロトリフロロエタンもしくはトリクロロフロロエタンのようなハロゲン化炭化水素を含む。好適な溶媒は低級アルコール、低級ケトン、低級カルボン酸エステル、極性エーテル、低級炭化水素およびハロゲン化炭化水素から選ばれた1種以上の材料の混合物を含むことができる。

10

【0047】

経皮デリバリシステムのために適した浸透促進剤は当業者に既知であり、そして例えばエタノール、プロピレングリコールもしくはベンジルアルコールのようなモノヒドロキシまたはポリヒドロキシアルコール、ラウリルアルコールもしくはセチルアルコールのような飽和もしくは不飽和 $C_8 - C_{18}$ 脂肪アルコール、ステアリン酸のような飽和もしくは不飽和 $C_8 - C_{18}$ 脂肪酸、酢酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸もしくはパルミチン酸、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチルもしくはモノグリセリンエステルのような24までの炭素原子を有する飽和もしくは不飽和脂肪酸エステル、またはジイソプロピルアジペート、ジイソブチルアジペート、ジイソプロピルセバケート、ジイソプロピルマレエートまたはジイソプロピルフマレートのような24までの炭素原子を有する飽和もしくは不飽和脂肪酸のジエステルを含む。追加の浸透促進剤はレシチンもしくはセファリンのようなフォスファチジル誘導体、テルペン、アミド、ケトン、尿素およびその誘導体、およびジメチルイソソルビッドおよびジエチレングリコールモノエチルエーテルのようなエーテルを含む。好適な浸透促進剤はモノヒドロキシもしくはポリヒドロキシアルコール、飽和もしくは不飽和 $C_8 - C_{18}$ 脂肪アルコール、飽和もしくは不飽和 $C_8 - C_{18}$ 脂肪酸、24までの炭素原子を有する飽和もしくは不飽和脂肪酸エステル、合計24までの炭素を有する飽和もしくは不飽和ジカルボン酸のジエステル、フォスファチジル誘導体、テルペン、アミド、ケトン、尿素およびその誘導体およびエーテルから選ばれた1種以上の材料の混合物を含むことができる。

20

30

【0048】

経皮デリバリシステムのための好適な結合材料は当業者に既知であり、そしてポリアクリレート、シリコーン、ポリウレタン、ブロックコポリマー、スチレンブタジエンコポリマー、天然および合成ゴムを含む。セルロースエーテル、誘導体化ポリエチレンおよびシリケートもマトリックス成分として使用することができる。粘性樹脂もしくはオイルのような追加の添加剤をマトリックスの粘度を上げるために添加することができる。

【0049】

式IIの化合物のためここに開示した使用のすべての療法において、毎日の経口投与量は好ましくは0.01ないし200mg/kg総体重であろう。静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射を含む注射による、そして注入技術の使用による投与のための1日投与量は好ましくは0.01ないし200mg/kg総体重であろう。直腸投与療法の1日投与量は好ましくは0.01ないし200mg/kg総体重であろう。経腔投与療法の1日投与量は好ましくは0.01ないし200mg/kg総体重であろう。経口投与、注射による投与、直腸投与および経腔投与療法のための1日投与量は1日あたり多数回の投与により、または14日毎に1回ほどの少ない頻度で達成することができる。長期間投与は100~800mg/kg総体重、もっと好ましくは200~600mg/kg総体重の範囲であることができる。局所投与療法の1日投与量は好ましくは1日1回ないし4回投与される0.1ないし200mg/kg総体重であろう。経皮濃度は好ましくは0.1ないし200mg/kg総体重の1日投与量を維持するのに要する濃度であろう。1日の吸入投与量は好ましくは0.01ないし10mg/kg総体重であろう。

40

50

## 【0050】

当業者には、特定の投与方法は種々のファクターに依存し、そのすべての治療剤を投与する時日常的に考慮されるものであることが認められるであろう。しかしながら、与えられた患者に対する特定の投与量レベルは、投与される化合物の特定の活性、患者の年齢、患者の体重、患者の一般的健康、患者の性別、患者の食事、投与時間、投与ルート、排泄速度、薬物併用、および治療を受ける症状の重篤度等を含む、種々のファクターに依存することが理解されるであろう。さらに当業者には、最適の治療コース、すなわち処置モードおよび限られた日数について式I, II, IIIの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の日毎の投与回数は慣用の処置テストコースを使用して当業者により確かめることができることが認められるであろう。

10

## 【0051】

以上および以下で引用したすべての出願、特許および発表の全体の開示を参照としてここに取り入れる。

## 【0052】

式IIの化合物は既知化合物から（または既知化合物から製造し得る出発原料から）例えば以下に示した一般的調製方法を通して製造することができる。rafキナーゼを阻害する与えられた化合物の活性は、例えば以下に開示する操作に従って日常的にアッセイすることができる。以下の実施例は例証目的のみのためであり、本発明をいかなる制限することを意図しないし、そのように解してはならない。

## 【実施例】

20

## 【0053】

すべての反応は乾燥アルゴンまたは乾燥窒素の陽圧のもとで真空乾燥またはオープン乾燥されたガラス器具内で実施され、そして特記しない限り磁気的に攪拌された。敏感な液体および溶液はシリンジまたはカニューレにより移され、そしてゴム栓を通して反応容器へ導入された。特記しない限り、「減圧下の濃縮」の用語は約15 mmHgにおけるBuchholtzエバポレーターの使用を指す。特記しない限り「高真空下」とは0.4~1.0 mmHgを意味する。

## 【0054】

すべての温度は未補正の摂氏( )で報告される。特記しない限り、すべての部およびパーセントは重量による。

30

## 【0055】

市販グレードの試薬および溶媒がさらに精製することなく使用された。N-シクロヘキシル-N'-(メチルポリスチレン)カルボジイミドはCalbiochem-Novabiochem Corp.から購入した。

## 【0056】

5-(トリフロロメチル)-2-アミノピリジン、3-アミノキノリン、3-アミノイソキノリン、1-(4-メチルピペラジニル)-3-アミノイソキノリン、4-イソシアナート安息香酸エチル、N-アセチル-4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフロロメチル)アニリン、4-(4-ニトロベンジル)ピリジン、4-フェノキシアニリン、4-(4-メチルフェノキシ)アニリン、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン、および4-クロロ-3-(トリフロロメチル)フェニルイソシアナートは購入し、それ以上精製することなく使用された。2-アミノ-4-t-ブチルピリジン(C. K. Esser et al. WO/96/18616; C. J. Donahue et al. Inorg. Chem. 30, 1991, 1588), 3-アミノ-2-メトキシキノリン(E. Cho et al. WO98/00402; A. Cordi et al. EP542, 609; IBID Bioorg, Med. Chem. 3, 1995, 129), 4-(3-カルバモイルフェノキシ)-1-ニトロベンゼン(K. Ikawa 薬学雑誌79, 1959, 760; Chem. Abstr. 53, 1959, 127616), 4-[(4-メトキシフェニル)メチルアミノ]アニリン(P. Brenneisen et al. US 3, 839, 582; IBID DE 1, 935, 388), 4-(4-ピ

40

50

リジルカルボニル) アニリン (M. L. Carmello et al. Pestic. Sci. 45, 1995, 227), 3-t-ブチルフェニルイソシアネート (O. Rohret et al. DE 2, 436, 108) および 2-メトキシ-5-(トリフロロメチル)フェニルイソシアネート (K. Inukai et al. JP 42, 025, 067); I B I D 工業化学雑誌 70, 1967, 491) の合成は以前に記載されている。

#### 【0057】

薄層クロマトグラフィー (TLC) は Whatman プレコートガラスバックシリカゲル 60A F-254 の 250  $\mu\text{m}$  プレートを使用して実施した。プレートの可視化は次の技術の一以上によって実施された。(a) 紫外線照射、(b) ヨウ素蒸気へ曝露、(c) エタノール中リンモリブデン酸 10% 溶液中プレートの浸漬および続いて加熱、(d) 硫酸セリウム溶液中プレートの浸漬および続いて加熱、(e) 2, 4-ジニトロフェニルヒドラジンの酸性エタノール溶液中プレートの浸漬および続いて加熱。カラムクロマトグラフィー (フラッシュクロマトグラフィー) は 230-400 メッシュ EM サイエンスシリカゲルを使用して実施された。

#### 【0058】

融点 (mp) は、Thomas-Hoover 融点装置または Mettler FP6 自動融点装置を使用して決定され、補正しなかった。フーリエ変換赤外スペクトルは Mattson 4020 Galaxy シリーズ分光光度計を使用して得られた。プロトン ( $^1\text{H}$ ) 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、General Electric GN-オメガ 300 (300 MHz) スペクトロメータにより、標準として  $\text{Me}_4\text{Si}$  (0.00) またはプロトン化溶媒 ( $\text{CHCl}_3$  7.26;  $\text{MeOH}$  3.30;  $\text{DMSO}$  2.49) で測定された。炭素 ( $^{13}\text{C}$ ) NMR スペクトルは General Electric GN-オメガ 300 (75 MHz) スペクトロメータと、標準として溶媒 ( $\text{CDCl}_3$  77.0;  $\text{MeOD-d}_3$  49.0;  $\text{DMSO-d}_6$  39.5) で測定された。低解像質量スペクトル (MS) および高解像質量スペクトル (HRMS) は、電子インパクト (EI) 質量スペクトルとして、または高速原子衝撃 (FAB) 質量スペクトルとして得られた。電子インパクト質量スペクトル (EI-MS) はサンプル導入のため Vacuumetric 脱着化学的イオン化プローブを備えたヒューレット-パッカーカード 5989A 質量スペクトル計で得られた。イオン源は 250 に維持された。電子インパクトイオン化は電子エネルギー 70 eV およびトラップ電流 300  $\mu\text{A}$  で実施された。液体セシウム二次イオン質量スペクトル (FAB-MS) すなわち高速原子衝撃の最新型は Kratos Concept 1-H スペクトル計を用いて得られた。化学的イオン化質量スペクトル (CI-MS) は試薬ガスとして ( $1 \times 10^{-4}$  トルないし  $2.5 \times 10^{-4}$  トル) メタンまたはアンモニアを使用し、ヒューレット-パッカーカード MS-エンジン (5989A) を使用して得られた。直接挿入脱着化学的イオン化 (DCI) プローブ (Vacuumetrics, Inc.) は 10 秒で 0~15 A から立ち上げられ、サンプルの痕跡すべてが消失するまで (~1~2 分) 10 A に保たれた。スペクトルは 2 秒/走査において 50~800 amu から走査された。HPLC エレクトロスプレー質量スペクトル (HPLC ES-MS) は、四級ポンプ、可変波長検出器、C-18 カラム、およびエレクトロスプレーイオン化を有する Finnigan LCQ イオントラップ質量スペクトル計を備えたヒューレット-パッカーカード 1100 HPLC を使用して得られた。スペクトルはソースのイオンの数に従って可変イオン時間を使用して 120~800 amu から走査された。ガスクロマトグラフィー/イオン選択性質量スペクトル (GC-MS) は、HP-1 メチルシリコーンカラム (0.33 mM コーティング; 25 m  $\times$  0.2 mm) を備えたヒューレット-パッカーカード 5890 ガスクロマトグラフ、およびヒューレット-パッカーカード 5971 質量選択性検出器 (イオン化エネルギー 70 eV) で得られた。元素分析は Robertson MicroLIT Labs, Madison NJ によって実施された。

#### 【0059】

10

20

30

40

50

すべての化合物は、ディスプレイされたNMRスペクトル、LRMSおよび元素分析もしくはHRMSに一致した。

## 【0060】

## 略号のリスト

A c O H	酢酸	
a n h	無水	
d t m	気圧	
B O C	t - ブトキシカルボニル	
C D I	1, 1' - カルボニルジイミダゾール	
c o n c	濃縮	10
d e c	分解	
D M A C	N, N - ジメチルアセタミド	
D M P U	1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 ( 1 H ) ピリミジン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D P P A	ジフェニルフォスホリルアジド	
E D C I	1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド	
E t O A c	酢酸エチル	20
E t O H	エタノール ( 1 0 0 % )	
E t <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル	
E t <sub>3</sub> N	トリエチルアミン	
h	時	
H O B T	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
m - C P B A	3 - クロロペルオキシ安息香酸	
M e O H	メタノール	
p e t . e t h e r	石油エーテル ( 沸騰範囲 3 0 ~ 6 0 )	
t e m p	温度	
T H F	テトラヒドロフラン	30
T F A	トリフルオロア c O H	
T f	トリフルオロメタンスルホニル	

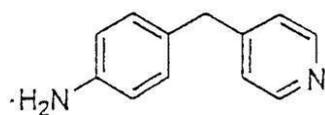
## 【0061】

A . 置換アニリンの一般的合成方法

A 1 . ニトロアレーンの水素化による置換アニリン生成の一般的方法

## 【0062】

## 【化16】



## 【0063】

4 - ( 4 - ピリジニルメチル ) アニリン ;

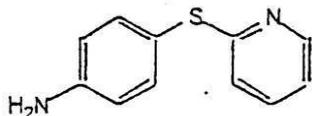
E t O H ( 2 0 0 m L ) 中の 4 - ( 4 - ニトロベンジル ) ピリジン ( 7 . 0 g , 3 2 . 6 8 m m o l ) の溶液へ P d / C ( 0 . 7 g ) を加え、得られたスラリーを P a r r シェーカーを用いて H<sub>2</sub> 雰囲気 ( 5 0 p s i ) 下で振とうした。1 h 後部分標本の T L C および <sup>1</sup>H - N M R は完全な反応を指示した。混合物を C e l i t e の短いパッドを通して濾過した。濾液を減圧濃縮し、白色固体 ( 5 . 4 g , 9 0 % ) を得た。<sup>1</sup>H - N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) 3 . 7 4 ( s , 2 H ) , 4 . 9 1 ( b r s , 2 H ) , 6 . 4 8 ( d , J = 8

. 46 Hz, 2H), 6.286 (d, J = 8.09 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 5.88 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 5.88 Hz, 2H); EI-MS m/z 184 (M<sup>+</sup>) この物質はさらに精製することなく尿素生成反応に使用した。

A2. ニトロアレーンの溶解する金属反応による置換アニリン生成の一般的方法

【0064】

【化17】



10

【0065】

4-(2-ピリジニルチオ)アニリン:

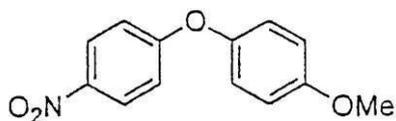
AcOH (5 mL) 中の 4-(2-ピリジニルチオ)-1-ニトロベンゼン (Mena i ST3355A; 0.220 g, 0.95 mmol) および H<sub>2</sub>O (0.5 mL) の溶液へ鉄粉 (0.317 g, 5.68 mmol) を加え、得られたスラリーを室温で 16 h 攪拌した。反応混合物を EtOAc (75 mL) と H<sub>2</sub>O (50 mL) で希釈し、固体 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を少しずつ加えて (注意: 発泡) 塩基性化した。有機層を飽和 NaCl 溶液で洗い、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残留固体を MPLC (30% EtOH / 70% ヘキサン) によって精製し、所望の生成物を粘稠オイル (0.135 g, 70%) と

20

して与えた。TLC (30% EtOH / 70% ヘキサン) Rf 0.20  
A3a. 求核芳香族置換を経由するニトロアレーン生成次いで還元による置換アニリン生成のための一般的方法

【0066】

【化18】



【0067】

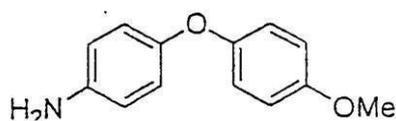
ステップ1. 1-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)ベンゼン:

DMF (100 mL) 中の NaH (95%, 1.50 g, 5.9 mmol) の室温のサスペンションへ DMF (50 mL) 中の 4-メトキシフェノール (7.39 g, 5.9 mmol) の溶液を滴下した。反応混合物を 1 h かきまぜ、次に DMF (50 mL) 中の 1-フロロ-4-ニトロベンゼン (7.0 g, 4.9 mmol) の溶液を滴下し、暗緑色の溶液を得た。反応混合物を 95 °C へ一夜加熱し、次に室温へ冷却し、H<sub>2</sub>O で反応停止し、そして減圧濃縮した。残渣を EtOAc (200 mL) と H<sub>2</sub>O (200 mL) との間に分配した。有機層を H<sub>2</sub>O (2 x 200 mL) と、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (200 mL) と飽和 NaCl 溶液 (200 mL) とで順次洗い、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして減圧濃縮した。残渣をこね (Et<sub>2</sub>O / ヘキサン)、1-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)ベンゼン (12.2 g, 100%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3.83 (s, 3H), 6.93-7.01 (m, 6H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 2H); EI-MS m/z 245 (M<sup>+</sup>)

40

【0068】

【化19】



50

## 【0069】

ステップ2.4 - (4-メトキシフェニル)アニリン;

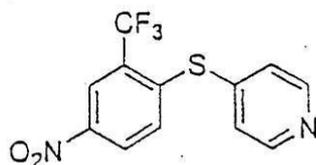
EtOAc (250 mL) 中の1-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)ベンゼン (12.0 g, 49 mmol) の溶液へ5% Pd/C (1.5 g) を加え、得られたスラリーをH<sub>2</sub> 雰囲気 (50 psi) 下18 h 振とうした。反応混合物をEtOAcの助けによりCeliteのパッドを通して濾過し、減圧濃縮し、徐々に固化するオイル (10.6 g, 100%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3.54 (br s, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 - 6.92 (m, 6H); EI-MS m/z 215 (M<sup>+</sup>)

A3b. 求核芳香族置換を経由するニトロアレーン生成

次いで還元による置換アニリン生成のための一般的方法

## 【0070】

【化20】



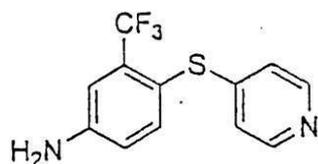
## 【0071】

ステップ1.3 - (トリフロロメチル)-4-(4-ピリジニルチオ)ニトロベンゼン:

無水DMF (80 mL) 中の4-メルカプトピリジン (2.8 g, 24 mmol), 2-フロロ-5-ニトロベンゾトリフロライド (5 g, 23.5 mmol) および炭酸カリウム (6.1 g, 44.3 mmol) の溶液を室温でそしてアルゴン下一夜かきませた。TLCは完全な反応を示した。混合物をEt<sub>2</sub>O (100 mL) と水 (100 mL) で希釈し、水層をEt<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) で逆抽出した。有機層を飽和NaCl溶液 (100 mL) で洗い、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。固体残渣をEt<sub>2</sub>Oでこね、所望生成物を褐色固体 (3.8 g, 54%) として得た。TLC (30% EtOAc / 70% ヘキサン) Rf 0.06; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.33 (dd, J = 1.2, 4.2 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 8.54 - 8.56 (m, 3H)

## 【0072】

【化21】



## 【0073】

ステップ2.3 - (トリフロロメチル)-4-(4-ピリジニルチオ)アニリン:

3-トリフロロメチル-4-(4-ピリジニルチオ)ニトロベンゼン (3.8 g, 12.7 mmol)、鉄粉 (4.0 g, 71.6 mmol)、酢酸 (100 mL)、および水 (100 mL) のスラリーを室温で4 h かきませた。混合物をEt<sub>2</sub>O (100 mL) と水 (100 mL) で希釈した。水層を4N NaOH溶液でpH 4に調節した。合併した有機層を飽和NaCl溶液 (100 mL) で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮した。残渣をシリカのパッド (50% EtOAc / 50% ヘキサンから60% EtOAc / 40% ヘキサンまでの勾配) を通して濾過し、所望の生成物を得た。TLC (50% EtOAc / 50% ヘキサン) Rf 0.10; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 6.21 (s, 2H), 6.84 - 6.87 (m, 3H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H),

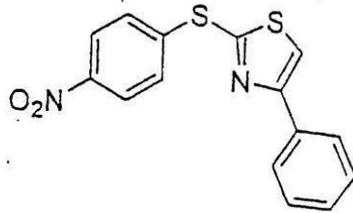
7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 6.3 Hz, 2H)

A3c. 求核芳香族置換を経由するニトロアレーンの生成

次いで還元による置換アニリン生成のための一般的方法

【0074】

【化22】



10

【0075】

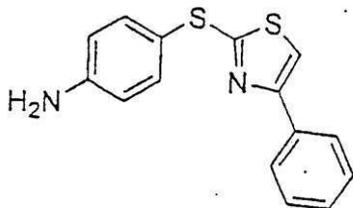
ステップ1. 4-(2-(4-フェニル)チアゾリル)チオ-1-ニトロベンゼン:

DMF (40 mL) 中の2-メルカプト-4-フェニルチアゾール (4.0 g, 20.7 mmol) の溶液を1-フロロ-4-ニトロベンゼン (2.3 mL, 21.7 mmol) 次いで  $K_2CO_3$  (3.18 g, 23 mmol) で処理し、混合物を約 65 ° で一夜加熱した。反応混合物を次に EtOAc (100 mL) で希釈し、水 (100 mL) と飽和 NaCl 溶液 (100 mL) で順次洗い、乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、減圧濃縮した。固体残渣を  $Et_2O$  / ヘキサン 溶液でこね、所望生成物を得た。TLC (25% EtOAc / ヘキサン) Rf 0.49;  $^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ) 7.35 - 7.47 (m, 3H), 7.58 - 7.63 (m, 3H), 7.90 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H)

20

【0076】

【化23】



30

【0077】

ステップ2. 4-(2-(4-フェニル)チアゾリル)チオアニリン:

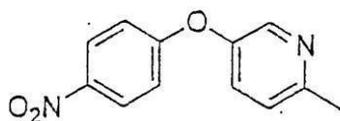
4-(2-(4-フェニル)チアゾリル)チオ-1-ニトロベンゼンを3-(トリフロロメチル)-4-(4-ピリジニルチオ)アニリンの製造に使用したのと同様な態様で還元した。TLC (25% EtOAc / 75% ヘキサン) Rf 0.18;  $^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ) 3.89 (brs, 2H), 6.72 - 6.77 (m, 2H), 7.26 - 7.53 (m, 6H), 7.85 - 7.89 (m, 2H)

A3d. 求核芳香族置換を経由するニトロアレーンの生成

次いで還元による置換アニリン生成のための一般的方法

【0078】

【化24】



【0079】

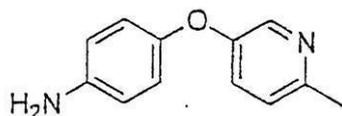
ステップ1. 4-(6-メチル-3-ピリジニルオキシ)-1-ニトロベンゼン:

50

無水DMF (50 mL)中の5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン(5.0 g, 45.8 mmol)および1-フロロ-4-ニトロベンゼン(6.5 g, 45.8 mmol)の溶液へ $K_2CO_3$  (13.0 g, 91.6 mmol)を1度に加えた。混合物をかきまぜながら還流温度へ18 h加熱し、次に室温へ冷却した。生成した混合物を水(200 mL)へ注ぎ、EtOAc (3 × 150 mL)で抽出した。合併した有機層を水(3 × 100 mL)と飽和NaCl溶液(2 × 100 mL)で順次洗い、乾燥( $Na_2SO_4$ )し、減圧濃縮し、所望生成物(8.7 g, 83%)を得た。この物質はさらに精製することなく次工程に使用した。

【0080】

【化25】



【0081】

ステップ2. 4-(6-メチル-3-ピリジニルオキシ)アニリン:

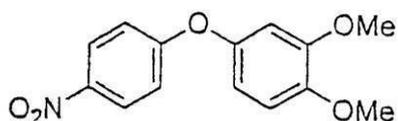
EtOAc (150 mL)中の4-(6-メチル-3-ピリジニルオキシ)-1-ニトロベンゼン(4.0 g, 17.3 mmol)の溶液へ10% Pd/C (0.500 g, 0.47 mmol)を加え、得られた混合物を $H_2$ 雰囲気(バルーン)下に置き、室温で18 hかきまぜた。混合物を次にCeliteのパットを通して濾過し、減圧濃縮して所望生成物を褐色固体(3.2 g, 92%)として得た。EI-MS m/z 200 ( $M^+$ )

A3e. 求核芳香族置換を経由するニトロアレーンの生成

次いで還元による置換アニリン生成のための一般的方法

【0082】

【化26】



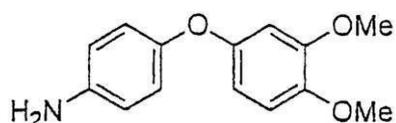
【0083】

ステップ1. 4-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン:

無水DMF (20 mL)中の3,4-ジメトキシフェノール(1.0 g, 6.4 mmol)と1-フロロ-4-ニトロベンゼン(700  $\mu$ L, 6.4 mmol)の溶液へ $K_2CO_3$  (18 g, 12.9 mmol)を1度に加えた。混合物をかきまぜながら還流温度へ18 h加熱し、室温へ冷却した。混合物を次に水(100 mL)へ注ぎ、EtOAc (3 × 100 mL)で抽出した。合併した有機層を水(3 × 50 mL)と飽和NaCl溶液(2 × 5 mL)で順次洗い、乾燥( $Na_2SO_4$ )し、減圧濃縮して所望生成物(0.8 g, 54%)を得た。粗生成物はさらに精製することなく次工程へ移した。

【0084】

【化27】



【0085】

ステップ2. 4-(3,5-ジメトキシフェノキシ)アニリン:

EtOAc (50 mL)中の4-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン(0.8 g, 3.2 mmol)の溶液へ10% Pd/C (0.100 g)を加え、生成した混合物を $H_2$ 雰囲気(バルーン)下に置き、室温で18 hかきまぜた。混合物を次

10

20

30

40

50

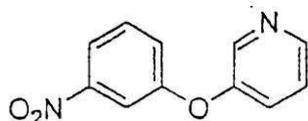
に Celite のパッドを通して濾過し、減圧濃縮して所望生成物を白色固体 ( 0 . 6 g , 75 % ) として得た。EI - MS m / z 245 ( M<sup>+</sup> )

A 3 f . 求核芳香族置換を経由するニトロアレーンの生成

次いで還元による置換アニリン生成のための一般的方法

【 0086 】

【 化 28 】



10

【 0087 】

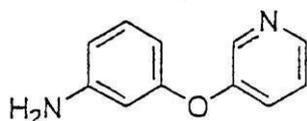
ステップ 1 . 3 - ( 3 - ピリジニルオキシ ) - 1 - ニトロベンゼン :

無水 DMF ( 50 mL ) 中の 3 - ヒドロキシピリジン ( 2 . 8 g , 29 . 0 mmol ) 、 1 - ブロモ - 3 - ニトロベンゼン ( 5 . 9 g , 29 . 9 mmol ) および臭化銅 ( I ) ( 5 . 0 g , 34 . 8 mmol ) の溶液へ K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 8 . 0 g , 58 . 1 mmol ) を 1 度に加えた。生成した混合物をかきまぜながら還流温度へ 18 h 加熱し、次に室温へ冷却した。混合物を水 ( 200 mL ) へ注ぎ、EtOAc ( 3 × 100 mL ) で抽出した。合併した有機層を水 ( 3 × 100 mL ) と飽和 NaCl 溶液 ( 2 × 100 mL ) で順次洗い、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、減圧濃縮した。得られたオイルをフラッシュクロマトグラフィ ( 30 % EtO / Ac / 70 % ヘキサン ) で精製し、所望生成物 ( 2 . 0 g , 32 % ) を得た。この物質はさらに精製することなく次工程に使用した。

20

【 0088 】

【 化 29 】



【 0089 】

ステップ 2 . 3 - ( 3 - ピリジニルオキシ ) アニリン :

EtOAc ( 100 mL ) 中の 3 - ( 3 - ピリジニルオキシ ) - 1 - ニトロベンゼン ( 2 . 0 g , 9 . 2 mmol ) の溶液へ 10 % Pd / C ( 0 . 200 g ) を加え、得られた混合物を水素雰囲気 ( バルーン ) 下に置き、室温で 18 h かきまぜた。混合物を次に Celite のパッドを通して濾過し、減圧濃縮して所望生成物を赤色オイル ( 1 . 6 g , 94 % ) として得た。EI - MS m / z 186 ( M<sup>+</sup> )

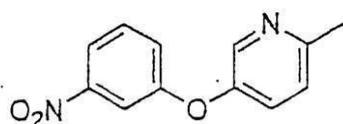
30

A 3 g . 求核芳香族置換を経由するニトロアレーンの生成

次いで還元による置換アニリン生成のための一般的方法

【 0090 】

【 化 30 】



40

【 0091 】

ステップ 1 . 3 - ( 5 - メチル - 3 - ピリジニルオキシ ) - 1 - ニトロベンゼン :

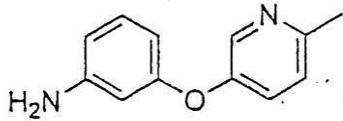
無水 DMF ( 50 mL ) 中の 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルピリジン ( 5 . 0 g , 45 . 8 mmol ) 、 1 - ブロモ - 3 - ニトロベンゼン ( 12 . 0 g , 59 . 6 mmol ) およびヨウ化銅 ( I ) ( 10 . 0 g , 73 . 3 mmol ) の溶液へ K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 13 . 0 g , 91 . 6 mmol ) を 1 度に加えた。混合物を還流温度へ 18 h 加熱し、次に室温へ冷却した。混合物を次に水 ( 200 mL ) へ注ぎ、EtOAc ( 3 × 150 mL ) で抽出した。合併した有機層を水 ( 3 × 100 mL ) と飽和 NaCl 溶液 ( 2 × 100 mL ) で順次

50

洗い、乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) し、減圧濃縮した。得られたオイルをフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、所望生成物 ( 1.2 g , 13% ) を得た。

【0092】

【化31】



【0093】

ステップ 2.3 - ( 5 - メチル - 3 - ピリジニルオキシ ) アニリン :

10

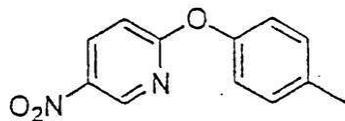
3 - ( 5 - メチル - 3 - ピリジニルオキシ ) - 1 - ニトロベンゼン ( 1.2 g , 5.2 mmol ) の EtOAc ( 50 mL ) 中の溶液へ 10% Pd/C ( 0.100 g ) を加え、得られた混合物を  $\text{H}_2$  雰囲気 ( バルーン ) 下に置き、室温で 18 h かきまぜた。混合物を次に Celite のパッドを通して濾過し、減圧濃縮して所望生成物を赤色オイルとして ( 0.9 g , 86% ) 得た。EI-MS m/z 201 (  $\text{M}^+$  )

A 3 h . 求核芳香族置換を経由するニトロアレーンの生成

次いで還元による置換アニリンの生成のための一般的方法

【0094】

【化32】



20

【0095】

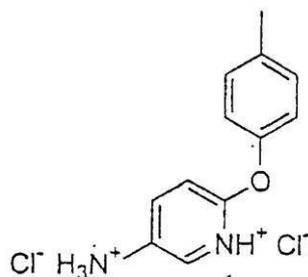
ステップ 1.5 - ニトロ - 2 - ( 4 - メチルフェノキシ ) ピリジン :

DMF ( 200 mL ) 中の 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン ( 6.34 g , 40 mmol ) の溶液へ 4 - メチルフェノール ( 5.4 g , 50 mmol , 1.25 当量 ) と、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 8.28 g , 60 mmol , 1.5 当量 ) を加えた。混合物を室温で一夜かきまぜた。得られた混合物を水 ( 600 mL ) で処理し、沈澱を生成させた。この混合物を 1 h かきまぜ、固体を分離し、1 N NaOH 溶液 ( 25 mL ) と、水 ( 25 mL ) と、石油エーテル ( 25 mL ) で順次洗い、所望生成物 ( 7.05 g , 76% ) を得た。mp 80 - 82 ; TLC ( 30% EtOAc / 70% 石油エーテル ) Rf 0.79 ;  $^1\text{H-NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  ) 2.31 ( s , 3 H ) , 7.08 ( d , J = 8.46 Hz , 2 H ) , 7.19 ( d , J = 9.20 Hz , 1 H ) , 7.24 ( d , J = 8.09 Hz , 2 H ) , 8.58 ( dd , J = 2.94 , 8.82 Hz , 1 H ) 、 8.99 ( d , J = 2.95 Hz , 1 H ) ; FAB - MS m/z ( relative abundance ) 231 (  $\text{M} + \text{H}^+$  ) , 100% )

30

【0096】

【化33】



40

【0097】

ステップ 2.5 - アミノ - 2 - ( 4 - メチルフェノキシ ) ピリジンジ塩酸塩 :

EtOAc ( 190 mL ) 中の 5 - ニトロ - 2 - ( 4 - メチルフェノキシ ) ピリジン (

50

6.94 g, 30 mmol, 1当量) および EtOH (10 mL) の溶液をアルゴンでパージし、次に 10% Pd/C (0.06 g) で処理した。反応混合物を次に H<sub>2</sub> 雰囲気下に置き、2.5 h 激しくかきまぜた。反応混合物を Celite のパッドを通して濾過した。Et<sub>2</sub>O 中の HCl 溶液を濾液へ滴下した。生成する沈澱を分離し、EtOAc で洗い、所望生成物 (7.56 g, 92%) を得た。mp 208 - 210 (分解); TLC (50% EtOAc / 50% 石油エーテル) Rf 0.42; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.25 (s, 3H), 6.98 (d, J = 8.45 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.09 Hz, 2H), 8.46 (dd, J = 2.57, 8.46 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.57 Hz, 1H); EI-MSm/z (relative abundance) (M<sup>+</sup>, 100%)

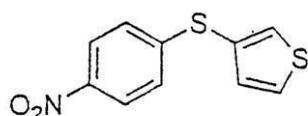
10

A3i. 求核芳香族置換を経由するニトロアレーンの生成

次いで還元による置換アニリンの生成のための一般的な方法

【0098】

【化34】



【0099】

20

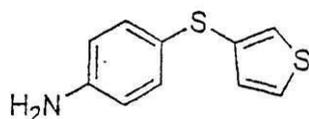
ステップ1: 4-(3-チエニルチオ)-1-ニトロベンゼン:

無水DMF (20 mL) 中の 4-ニトロチオフェノール (純度 80%, 1.2 g, 6.1 mmol) と、3-プロモチオフェン (1.0 g, 6.1 mmol) と、酸化銅 (II) 0.5 g, 3.7 mmol) の溶液へ KOH (0.3 g, 6.1 mmol) を加え、生成した混合物を 130 °C でかきまぜながら 42 h 加熱し、次に室温へ冷却した。反応混合物を次に氷と 6N HCl 溶液との混合物 (200 mL) へ注ぎ、生成する水性混合物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合併した有機層を 1M NaOH 溶液 (2 × 100 mL) と飽和 NaCl 溶液 (2 × 100 mL) で順次洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮した。残渣を MPLC (シリカゲル、10% EtOAc / 90% ヘキサンから 5% EtOAc / 95% ヘキサンまでの勾配) により精製し、所望生成物 (0.5 g, 34%) を得た。GC-MSm/z 237 (M<sup>+</sup>)

30

【0100】

【化35】



【0101】

ステップ2: 4-(3-チエニルチオ)アニリン:

4-(3-チエニルチオ)-1-ニトロベンゼンを方法 A1 に記載した同様な方法により置換アニリンへ還元した。

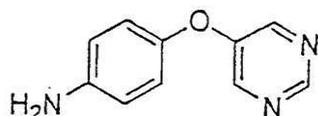
40

A3j. 求核芳香置換を経由するニトロアレーンの生成

次いで還元による置換アニリン生成のための一般的な方法

【0102】

【化36】



【0103】

50

## 4 - (5 - ピリミジルオキシ) アニリン :

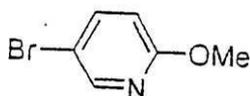
4 - アミノフェノール (1.0 g, 9.2 mmol) を DMF (20 mL) に溶かし、次に 5 - プロモピリミジン (1.46 g, 9.2 mmol) および  $K_2CO_3$  (1.9 g, 13.7 mmol) を加えた。混合物を 100 において 18 h そして 130 において 48 h 加熱し、その時 GC - MS はいくらかの出発物質を示した。反応混合物を室温へ冷却し、水 (50 mL) で希釈した。生成する溶液を EtOAc (100 mL) で抽出し、有機層を飽和 NaCl 溶液 (2 x 50 mL) で洗い、乾燥 ( $MgSO_4$ ) し、減圧濃縮した。残渣の固体を MPLC (50% EtOAc / 50% ヘキサン) により精製し、所望のアミン (0.650 g, 38%) を得た。

A 3 k . 求核芳香族置換を経由するニトロアレーンの生成

次いで還元による置換アニリン生成のための一般的方法

【0104】

【化37】



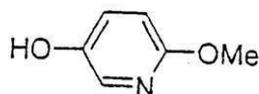
【0105】

ステップ 1 . 5 - プロモ - 2 - メトキシピリジン :

MeOH (60 mL) 中の 2, 5 - ジプロモピリジン (5.5 g, 23.2 mmol) と NaOMe (3.76 g, 69.6 mmol) の混合物を密封反応容器中で 70 で 42 h 加熱し、次に室温へ冷却した。反応混合物を水 (50 mL) で処理し、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合併した有機層を乾燥 ( $Na_2SO_4$ )、減圧濃縮して淡黄色揮発性オイル (4.1 g, 95% 収率) を得た。TLC (10% EtOAc / 90% ヘキサン) Rf 0.57

【0106】

【化38】



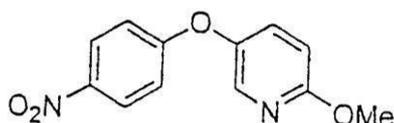
【0107】

ステップ 2 . 5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシピリジン :

- 78 において THF (175 mL) 中の 5 - プロモ - 2 - メトキシピリジンの攪拌溶液へ n - ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中 2.5 M, 28.7 mL, 71.8 mmol) を滴下し、得られた混合物を - 78 において 45 分かきませた。シリンジによりホウ酸トリメチル (7.06 mL, 62.2 mmol) を加え、得られた混合物を追加の 2 h 分かきませた。明るいオレンジ色の反応混合物を 0 へ暖め、3 N NaOH 溶液 (25 mL, 71.77 mmol) と過酸化水素水 (30%, 約 50 mL) との混合物で処理した。生成する黄色の少し濁った反応混合物を室温へ 30 分暖め、次に還流温度へ 1 h 加熱した。反応混合物を次に室温へ冷却した。水層を 1 N HCl 溶液で中和し、Et<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) で抽出した。合併した有機層を乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) し、減圧濃縮し、粘稠な黄色オイル (3.5 g, 60%) を得た。

【0108】

【化39】



10

20

30

40

50

## 【0109】

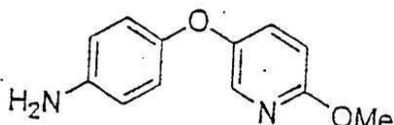
ステップ3. 4 - (5 - (2 - メトキシ)ピリジル)オキシ - 1 - ニトロベンゼン:

無水DMF (100 mL)中のNaH (97%, 1.0 g, 42 mmol)の攪拌溶液へDMF (100 mL)中の5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシピリジン (3.5 g, 28 mmol)の溶液を加えた。得られた混合物を室温で1 hかきまぜ、4 - フロロニトロベンゼン (3 mL, 28 mmol)をシリンジによって加えた。反応混合物を95 へ加熱し、水 (25 mL)で処理し、EtOAc (2 × 75 mL)で抽出した。有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)し、減圧濃縮した。残渣の褐色オイルを結晶化 (EtOAc / ヘキサン)し、黄色結晶 (5.23 g, 75%)を得た。

## 【0110】

10

## 【化40】



## 【0111】

ステップ4. 4 - (5 - (2 - メトキシ)ピリジル)オシアニン:

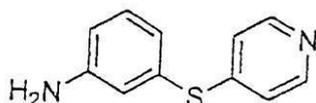
4 - (5 - (2 - メトキシ)ピリジル)オキシ - 1 - ニトロベンゼンを方法A3d, ステップ2と同様な方法でアニリンへ還元した。

A4a. ハロピリジンを使用する求核芳香族置換による置換アニリン合成のための一般的方法

20

## 【0112】

## 【化41】



## 【0113】

3 - (4 - ピリジニルチオ)アニリン:

無水DMF (90 mL)中の3 - アミノチオフェノール (3.8 mL, 34 mmol)の溶液へ4 - クロロピリジン塩酸塩 (5.4 g, 35.6 mmol)と次いでK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16.7 g, 121 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1.5 hかきまぜ、次にEtOAc (100 mL)と水 (100 mL)で希釈した。水層をEtOAc (2 × 100 mL)で逆抽出した。合併した有機層を飽和NaCl溶液 (100 mL)で洗い、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣をシリカパッド (50% EtOAc / 50% ヘキサンから70% EtOAc / 30% ヘキサンまでの勾配)を通して濾過し、得られる物質をEt<sub>2</sub>O / ヘキサン溶液でこね、所望生成物 (4.6 g, 66%)を得た。TLC (100% EtOAc) Rf 0.29; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.41 (s, 2H), 6.64 - 6.74 (m, 3H), 7.01 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 4.8, 2H)

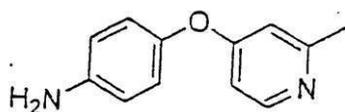
30

40

A4b. ハロピリジンを使用する求核芳香族置換による置換アニリン合成のための一般的方法

## 【0114】

## 【化42】



## 【0115】

4 - (2 - メチル - 4 - ピリジニルオキシ)アニリン:

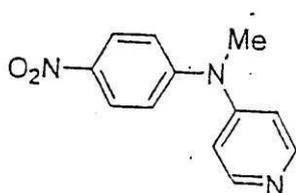
50

無水DMPU (50 mL) 中の4 - アミノフェノール (3.6 g, 32.8 mmol) と4 - クロロピコリン (5.0 g, 39.3 mmol) の溶液へカリウム t - ブトキシド (7.4 g, 65.6 mmol) を一度に加えた。反応混合物を水 (200 mL) へ注ぎ、EtOAc (3 × 150 mL) で抽出した。合併した有機層を水 (3 × 100 mL) と飽和 NaCl 溶液 (2 × 100 mL) で順次洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮した。得られるオイルをフラッシュクロマトグラフィー (50% EtOAc / 50% ヘキサン) により精製し、所望生成物を黄色オイル (0.7 g, 9%) として得た。CI - MS m/z 201 (M + H)<sup>+</sup>

A 4 c . ハロピリジンを使用する求核芳香族置換による置換アニリン合成のための一般的方法

【0116】

【化43】



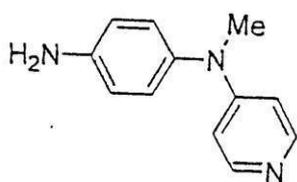
【0117】

ステップ1 . メチル (4 - ニトロフェニル) - 4 - ヒリジルアミン :

DMPU (30 mL) 中の N - メチル - 4 - ニトロアニリン (2.0 g, 13.2 mmol) と K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.2 g, 52.2 mmol) のサスペンションへ4 - クロロピリジン塩酸塩 (2.36 g, 15.77 mmol) を加えた。反応混合物を90 °Cにおいて20 h 加熱し、次に室温へ冷却した。生成した混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層を水 (100 mL) で洗い、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、80% EtOAc / 20% ヘキサンから100% EtOAcまで勾配) により精製し、メチル (4 - ニトロフェニル) - 4 - ピリジルアミン (0.42 g) を得た。

【0118】

【化44】



【0119】

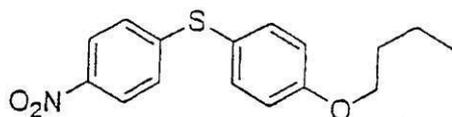
ステップ2 . メチル (4 - アミノフェニル) - 4 - ピリジルアミン :

メチル (4 - ニトロフェニル) - 4 - ピリジルアミンを方法 A 1 に記載したのと類似の方法で還元した。

A 5 . フェノールアルキル化次いでニトロアレーンの還元による置換アニリン合成の一般的方法

【0120】

【化45】



【0121】

10

20

30

40

50

ステップ 1 . 4 - ( 4 - ブトキシフェニル ) チオ - 1 - ニトロベンゼン :

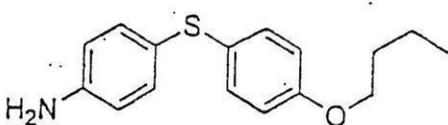
無水DMF ( 7 5 m L ) 中の 4 - ( 4 - ニトロフェニルチオ ) フェノール ( 1 . 5 0 g , 6 . 0 7 m m o l ) の溶液へ NaH ( 鉱油中 6 0 % , 0 . 2 6 7 g , 6 . 6 7 m m o l ) を加えた。褐色のサスペンションをガス発生が止むまで ( 1 5 分 ) 0 でかきまぜ、次に無水DMF ( 2 0 m L ) 中のヨウ化ブタン ( 1 . 1 2 g , 6 9 0 m L , 6 . 0 7 m m o l ) を 0 で 1 5 分にわたって滴下した。反応混合物を室温で 1 8 h かきまぜ、その時 TLC は未反応フェノールを指示し、追加のヨウ化ブタン ( 5 6 m g , 0 . 0 3 5 m L , 0 . 3 0 3 m m o l , 0 . 0 5 当量 ) と NaH ( 1 3 m g , 0 . 3 3 4 m m o l ) を加えた。反応混合物の追加の 6 h 室温でかきまぜ、次に水 ( 4 0 0 m L ) の添加により停止した。生成した混合物を Et<sub>2</sub>O ( 2 × 5 0 0 m L ) で抽出した。合併した有機層を水 ( 2 × 4 0 0 m L ) で洗い、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、減圧濃縮して透明な黄色オイルを取得し、これをシリカゲルクロマトグラフィー ( 2 0 % EtOAc / 8 0 % ヘキサンから 5 0 % EtOAc / 5 0 % ヘキサンまでの勾配 ) により精製し、所望生成物を黄色固体 ( 1 . 2 4 g , 6 7 % ) として得た。TLC ( 2 0 % EtOAc / 8 0 % ヘキサン ) Rf 0 . 7 5 ; <sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 0 . 9 2 ( t , J = 7 . 5 H z , 3 H ) , 1 . 4 2 ( a p p h e x , J = 7 . 5 H z , 2 H ) , 1 . 7 0 ( m , 2 H ) , 4 . 0 1 ( t , J = 6 . 6 H z , 2 H ) , 7 . 0 8 ( d , J = 8 . 7 H z , 2 H ) , 7 . 1 7 ( d , J = 9 H z , 2 H ) , 7 . 5 1 ( d , J = 8 . 7 H z , 2 H ) , 8 . 0 9 ( d , J = 9 H z , 2 H )

10

【 0 1 2 2 】

【 化 4 6 】

20



【 0 1 2 3 】

ステップ 2 . 4 - ( 4 - ブトキシフェニル ) チオアニリン :

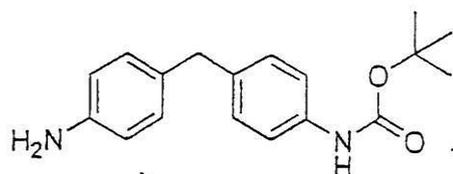
4 - ( 4 - ブトキシフェニル ) チオ - 1 - ニトロアニリンを 3 - ( トリフロロメチル ) - 4 - ( 4 - ピリジニルチオ ) アニリンの製造 ( 方法 A 3 b . ステップ 2 ) に使用したのと類似の方法でアニリンに還元した。TLC ( 3 3 % EtOAc / 7 0 % ヘキサン ) Rf 0 . 3 8

30

A 6 . ジアミノアレーンのアシル化による置換アニリンの合成のための一般的方法

【 0 1 2 4 】

【 化 4 7 】



40

【 0 1 2 5 】

4 - ( 4 - t - ブトキシカルバモイルベンジル ) アニリン :

無水THF ( 5 0 m L ) 中の 4 , 4 ' - メチリレンジアニリン ( 3 . 0 0 g , 1 5 . 1 m m o l ) の溶液へ室温で無水THF ( 1 0 m L ) 中のジ - t - ブチルジカーボネート ( 3 . 3 0 g , 1 5 . 1 m m o l ) の溶液を加えた。反応混合物を還流温度で 3 h 加熱し、その時 TLC は未反応メチレンジアニリンの存在を示した。追加のジ - t - ブチルジカーボネート ( 0 . 6 6 4 g , 3 . 0 3 m m o l , 0 . 0 2 当量 ) を加え、反応混合物を還流温度で 1 6 h 加熱した。生成した混合物を Et<sub>2</sub>O ( 2 0 0 m L ) で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 1 0 0 m L ) 、水 ( 1 0 0 m L ) および飽和 NaCl ( 5 0 m L ) で順次洗い、

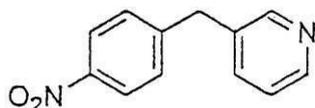
50

乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) し、減圧濃縮した。生成する白色固体をシリカゲルクロマトグラフィ- (33% EtOAc / 67% ヘキサンから 50% EtOAc / 50% ヘキサンまでの勾配) により精製し、所望生成物を白色固体 (2.09 g, 46%) として得た。TLC (50% EtOAc / 50% ヘキサン)  $R_f$  0.45;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.43 (s, 9H), 3.63 (s, 2H), 4.85 (br s, 2H), 6.44 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H), 6.80 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 2H), 7.00 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H), 7.28 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 2H), 9.18 (br s, 1H); FAB-MS  $m/z$  298 ( $\text{M}^+$ )

【0126】

【化48】

10



【0127】

A7. 求電子的ニトロ化次いで還元によるアリールアミン合成の一般的方法

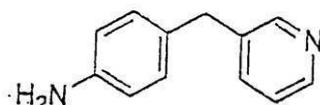
ステップ1. 3-(4-ニトロシベンジル)ピリジン:

3-ベンジルピリジン (4.0 g, 23.6 mmol) と 70% 硝酸 (30 mL) の溶液を 50 に一夜加熱した。生成する混合物を室温へ冷却し、氷水 (350 mL) へ注いだ。水性混合物を次に 1N NaOH 溶液で塩基化し、 $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 100 mL) で抽出した。合併した抽出液を水 (3 x 100 mL) と飽和 NaCl 溶液 (2 x 100 mL) で順次洗い、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、減圧濃縮した。残渣のオイルを MPLC (シリカゲル 50% EtOAc / 50% ヘキサン) で精製し、再結晶 (EtOAc / ヘキサン) して所望生成物 (1.0 g, 22%) を得た。GC-MS  $m/z$  214 ( $\text{M}^+$ )

20

【0128】

【化49】



30

【0129】

ステップ2. 3-(4-ピリジニル)メチルアニリン:

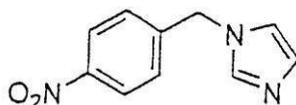
3-(4-ニトロベンジル)ピリジンを方法 A1 に記載に類似の方法によって還元した。

A8. ニトロベンジルハライドによる還元次いで還元によるアリールアミン合成の一般的方法

【0130】

【化50】

40



【0131】

ステップ1. 4-(1-インダゾリルメチル)-1-ニトロベンゼン:

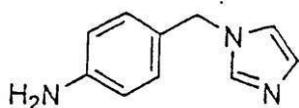
無水アセトニトリル (30 mL) 中のインダゾール (0.5 g, 7.3 mmol) と 4-ニトロベンジルブロマイド (1.6 g, 7.3 mmol) の溶液へ  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0 g, 7.3 mmol) を加えた。生成する混合物を室温で 18 h かきまぜ、次に水 (200 mL) へ注ぎ、生成する水溶液を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合併した有

50

機層を水 (3 × 50 mL) および飽和 NaCl 溶液 (2 × 50 mL) で順次洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮した。残ったオイルを MPLC (シリカゲル、25% EtOAc / 75% ヘキサン) により精製し、所望の生成物 (1.0 g, 91%) を得た。EI-MS m/z 203 (M<sup>+</sup>)

【0132】

【化51】



10

【0133】

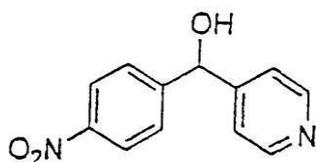
ステップ 2.4 - (1-イミダゾリルメチル) アニリン:

4-(1-イミダゾリルメチル)-1-ニトロベンゼンを方法 A2 に記載のと同様な態様で還元した。

A9. ニトロベンジル化合物の酸化次いで還元による置換ヒドロキシメチルアニリンの生成

【0134】

【化52】



20

【0135】

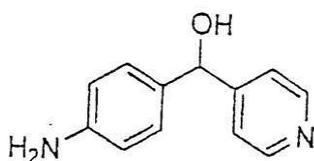
ステップ 1.4 - (1-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)メチル)-1-ニトロベンゼン:

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 mL) 中の 3-(4-ニトロベンジル)ピリジンのかきまぜた溶液へ 10 において m-CPBA (5.80 g, 33.6 mmol) を加え、混合物を室温で一夜かきまぜた。反応混合物を 10% NaHSO<sub>3</sub> 溶液 (50 mL) と、飽和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液 (50 mL) と、飽和 NaCl 溶液 (50 mL) で次々に洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮した。生成した黄色オイル (2.68 g) を無水酢酸 (30 mL) に溶かし、還流温度へ一夜加熱した。混合物を減圧濃縮した。残渣を MeOH (25 mL) に溶かし、20% NH<sub>3</sub> 溶液 (30 mL) で処理した。混合物を室温で 1 h かきまぜ、次いで減圧濃縮した。残渣を水 (50 mL) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) の混合液へ注いだ。有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー (80% EtOAc / 20% ヘキサン) により精製し、白色固体として所望の生成物 (0.53 g, 8%) を得た。mp 110 - 118 ; TLC (80% EtOAc / 20% ヘキサン) Rf 0.12 ; FAB-MS m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>, 100%

30

【0136】

【化53】



40

【0137】

ステップ 2.4 - (1-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)メチル) アニリン:

4-(1-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)メチル)-1-ニトロベンゼンを方法 A3

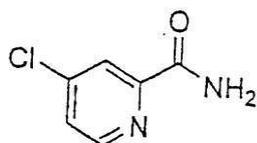
50

d, ステップ2に記載のものと類似の態様で還元した。

A 1 0 . M e n i s c i 反応による2 - ( N - メチルカルバモイル ) - ピリジンの生成

【 0 1 3 8 】

【 化 5 4 】



【 0 1 3 9 】

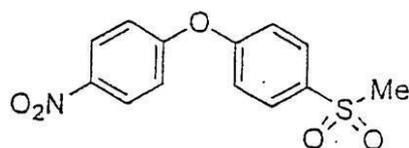
ステップ1. 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - クロロピリジン ( 注意 : これは高度に危険であり、爆発反応の可能性がある。 ) :

環境温度におけるアルゴン下のN - メチルホルムアミド ( 2 5 0 m L ) 中の4 - クロロピリジン ( 1 0 . 0 g ) の溶液へH<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ( 3 . 5 5 m L ) を加えた ( 発熱 ) 。これへH<sub>2</sub> O<sub>2</sub> ( 1 7 m L , H<sub>2</sub> O 中 3 0 w t % ) と F e S O<sub>4</sub> · 7 H<sub>2</sub> O ( 0 . 5 5 g ) を加え、発熱反応させた。反応混合物を暗所で1 h 環境温度においてかきまぜ、次に4 5 において4 h にわたって徐々に加熱した。発泡が静まった時、混合物を6 0 において1 6 h 加熱した。不透明な褐色溶液をH<sub>2</sub> O ( 7 0 0 m L ) と次いで1 0 % N a O H 溶液 ( 2 5 0 m L ) で希釈した。水性混合物をE t O A c ( 3 × 5 0 0 m L ) で抽出し、有機層を飽和N a C l 溶液 ( 3 × 1 5 0 m L ) で別々に洗った。合併した有機層を乾燥 ( M g S O<sub>4</sub> ) し、シリカゲルパッドを通して濾過し、E t O A c で溶出した。溶媒を減圧留去し、褐色残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( 5 0 % E t O A c / 5 0 % ヘキサンから8 0 % E t O A c / 2 0 % ヘキサンまでの勾配 ) により精製した。生成した黄色オイルを0 において7 2 h で結晶化し、2 - ( N - メチルカルバモイル ) - 4 - クロロピリジン 0 . 6 1 g ( 5 . 3 % ) を得た。T L C ( 5 0 % E t O A c / 5 0 % ヘキサン ) R f 0 . 5 0 ; <sup>1</sup>H - N M R ( C D C l<sub>3</sub> ) : 8 . 4 4 ( d , 1 H , J = 5 . 1 H z , C H N ) , 8 . 2 1 ( s , 1 H , C H C C O ) , 7 . 9 6 ( b s , 1 H , N H ) , 7 . 4 3 ( d d , 1 H , J = 2 . 4 , 5 . 4 H z , C l C H C N ) , 3 . 0 4 ( d , 3 H , J = 5 . 1 H z , メチル ) ; C I - M S m / z 1 7 1 ( ( M + H )<sup>+</sup> )

A 1 1 . - スルホニルフェニルアニリンの合成のための一般的方法

【 0 1 4 0 】

【 化 5 5 】



【 0 1 4 1 】

ステップ1. 4 - ( 4 - メチルスルホニルフェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼン :

0 におけるC H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 7 5 m L ) 中の4 - ( 4 - メチルチオフェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼン ( 2 g , 7 . 6 6 m m o l ) の溶液へm C P B A ( 5 7 - 8 6 % , 4 g ) をゆっくり加え、反応混合物を室温で5 h かきまぜた。反応混合物を1 N N a O H 溶液 ( 2 5 m L ) で処理した。有機層を水 ( 2 5 m L ) と飽和N a C l 溶液 ( 2 5 m L ) で順次洗い、乾燥 ( M g S O<sub>4</sub> ) し、減圧濃縮し、4 - ( 4 - メチルスルホニルフェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼンを固体 ( 2 . 1 g ) として得た。

ステップ2. 4 - ( 4 - メチルスルホニルフェノキシ ) - 1 - アニリン :

4 - ( 4 - メチルスルホニルフェノキシ ) - 1 - ニトロベンゼンを方法A 3 d , ステップ2に記載したのと類似の態様で還元した。

A 1 2 . - アルコキシ - カルボキシフェニルアニリンの合成のための一般的方法

【 0 1 4 2 】

10

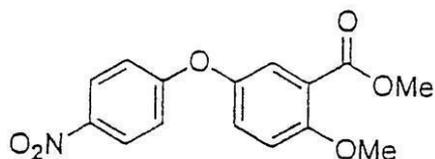
20

30

40

50

## 【化56】



## 【0143】

ステップ1. 4-(3-メトキシカルボニル-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン:

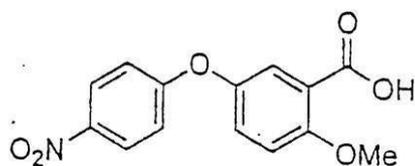
10

アセトン(50 mL)中の4-(3-カルボキシ-4-ヒドロキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン(方法A3a, ステップ1に記載した方法と類似の方法により調製、1.12 mmol)の溶液へ、 $K_2CO_3$ (5 g)とジメチル硫酸(3.5 mL)を加えた。生成した混合物を還流温度で一夜加熱し、室温へ冷却し、Celiteのパッドで濾過した。得られた溶液を減圧濃縮し、シリカゲルへ吸収させ、カラムクロマトグラフィー(50% EtOAc / 50% ヘキサン)により精製し、黄色粉末(3 g)として4-(3-メトキシカルボニル-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼンを得た。mp 115 - 118

## 【0144】

## 【化57】

20



## 【0145】

ステップ2. 4-(3-カルボキシ-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン:

MeOH(45 mL)中の4-(3-メトキシカルボニル-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン(1.2 g)と、KOH(0.33 g)と、水(5 mL)の混合物を室温で一夜かきまぜ、次に還流温度で4 h加熱した。得られた混合物を室温で冷却し、減圧濃縮した。残渣を水(50 mL)に溶かし、水性混合物を1N HClで酸性とした。得られた混合物をEtOAc(50 mL)で抽出した。有機層を乾燥( $MgSO_4$ )し、減圧濃縮して4-(3-カルボキシ-4-メトキシフェノキシ)-1-ニトロベンゼン(1.04 g)を得た。

30

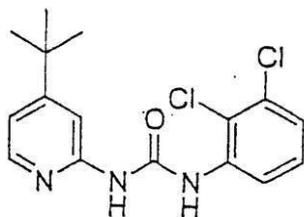
B. 尿素生成の一般的方法

B1. 複素環アミンとアリアルイソシアネートの反応

## 【0146】

## 【化58】

40



## 【0147】

N-(4-t-ブチルピリジル)-N'-(2,3-ジクロロフェニル)尿素:

無水トルエン(15 mL)中の2-アミノ-4-t-ブチルピリジン(192 mg)と2,3-ジクロロフェニルイソシアネート(240 mg)の溶液をアルゴン下70 °Cで2

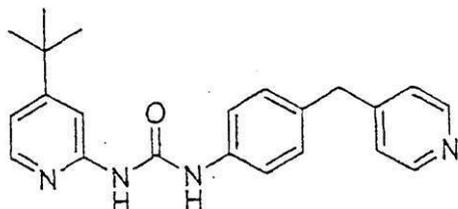
50

4 h 加熱した。反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、次に水 (125 mL) で洗った。有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮してガムを得た。このガムをヘキサンとこね、N-(4-t-ブチルピリジル)-N'-(2,3-ジクロロフェニル)尿素を白色固体 (394 mg, 91%) として得た。TLC (2:1ヘキサン/EtOAc) Rf 0.40; FAB-MSm/z 338 ((M+H)<sup>+</sup>)

B2a. 複素環アミンとN,N'-カルボニルジイミダゾールとの反応次いで置換アニリンとの反応

【0148】

【化59】



10

【0149】

N-(4-t-ブチルピリジル)-N'-(4-(4-ピリジニルメチル)フェニル)尿素:

無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) 中の4-t-ブチル-2-アミノピリジン (192 mg) のかきまぜ溶液へ、アルゴン下0 においてCDI (207 mg) を加えた。生成した溶液を2 hにわたって環境温度へ暖めた。この混合物へ4-(4-ピリジニルメチル)アニリン (方法A1に従って調製、235 mg) を加えた。生成した溶液を室温で24 hかきまぜ、水 (125 mL) で反応停止した。得られた混合物をEtOAc (200 mL) で抽出し、有機層を水 (100 mL) で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) により精製し、N-(4-t-ブチルピリジル)-N'-(4-(4-ピリジニルメチル)フェニル)尿素を白色固体 (200 mg, 43%) として得た。TLC (EtOAc) Rf 0.43; FAB-MSm/z 361 ((M+H)<sup>+</sup>)

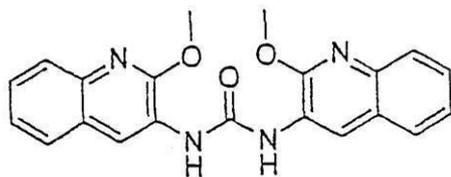
20

B2b. 複素環アミンとN,N'-カルボニルジイミダゾールの反応次いで置換アニリンとの反応

30

【0150】

【化60】



【0151】

N,N'-(ビス(3-(2-メトキシキノリニル)))尿素:

無水CH<sub>2</sub>Cl (15 mL) 中の3-アミノ-2-メトキシキノリン (138 mg) のかきまぜ溶液へ、アルゴン下0 においてCDI (128 mg) を加えた。得られた溶液を1 hにわたって室温へ温めた。16 h後4-(2-N-メチルカルバモイル-4-ピリジルキシ)アニリン (175 mg) を加え、生成した黄色溶液をアルゴン下室温で72 hかきまぜた。この溶液を水 (125 mL) で処理し、得られた混合物をEtOAc (2 x 150 mL) で抽出した。合併した有機層を飽和NaCl溶液 (100 mL) で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮した。残渣を10%ヘキサン/90%EtOAcでこねた。得られた白色結晶をEtOAcで洗った。濾液をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 50% EtOAc / 50%ヘキサン) により精製し、N,N'-(ビス(3-(2-メトキシ

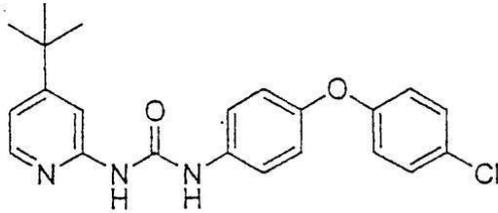
40

50

キノリニル)尿素(30mg, 20%収率)を得た。TLC(50%EtOAc/ヘキサン)Rf0.45; HPLC ES-MSm/z375((M+H)<sup>+</sup>)B2c. 複素環アミンとN,N'-カルボニルジイミダゾールの反応次いで置換アニリンとの反応

【0152】

【化61】



10

【0153】

N-(4-t-ブチルピリジル)-N'-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)尿素:

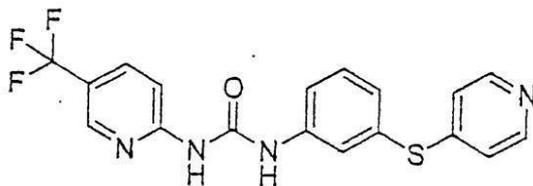
無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.2mL)中の4-t-ブチル-2-アミノピリジン(0.177g, 1.18mmol, 1当量)の溶液をCDI(0.200g, 1.24mmol, 1.05当量)へ加え、混合物をアルゴン下室温で1日かきまぜた。得られた溶液へ4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(0.259g, 1.18mmol, 1当量)を一度に加えた。得られた混合物を室温で1日かきまぜ、次に10%クエン酸溶液(2mL)で処理し、1hかきまぜた。有機層をEtOAc(3×5mL)で抽出し、合併した有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧濃縮した。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)と1N NaOH水溶液で処理した。この混合物を一夜かきまぜた。得られた有機層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×5mL)で抽出し、合併した有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧濃縮した。得られた固体をジエチルエーテル(10mL)に懸濁し、15分間超音波処理した。得られた白色固体を乾燥し、N-(4-t-ブチルピリジル)-N'-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)尿素(42mg, 9%)を得た。mp198-199

20

B3. 置換アニリンとN,N'-カルボニルジイミダゾールの反応次いで複素環アミンとの反応

【0154】

【化62】



30

【0155】

N-(2-(5-トリフロロメチル)ピリジル)-N'-(3-(4-ピリジルチオ)フェニル)尿素:

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(12mL)中の3-(4-ピリジルチオ)アニリン(300mg, 1.48mmol)の溶液をCDI(253mg, 1.56mmol)で処理した。この溶液をアルゴン下室温で2hかきまぜた。得られた溶液を2-アミノ-5-(トリフロロメチル)ピリジン(238mg, 1.47mmol)で処理し、40℃で一夜加熱した。次に反応混合物をEtOAc(25mL)で希釈し、水(10mL)および飽和NaCl溶液(25mL)で洗い、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>, 70%EtOAc/30%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>から100%EtOAcまでの勾配)により精製し、N-(2-(5-トリフロロメチル)ピリジル)-N'-(3-(4-ピリジルチオ)フェニル)尿素(103mg)を得た。TLC(50%EtOAc/50%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)Rf0.33; <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 6.06(d, 1H, J=6Hz, 2H), 7.25(dt, J=1.2, 7.8Hz, 1H), 7

40

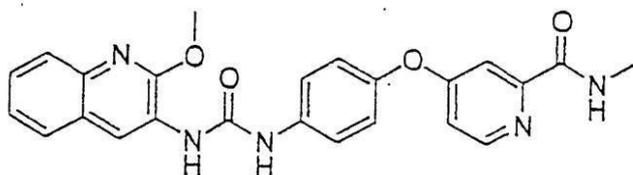
50

. 48 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.63 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.67 (bs, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.26 (s, 1H); FAB-MS m/z 391 ((M+H)<sup>+</sup>)

B4. 複素環アミンとホスゲンの反応次いで置換アニリンとの反応

【0156】

【化63】



10

【0157】

N-(3-(2-メトキシキノリニル)-N'-(4-(4-(2-メチルカルバミル-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素):

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 中のホスゲン (トルエン中 20%、1.38 mL) のかきまぜ溶液へ、アルゴン下 0 ° で無水ピリジン (207 mg) 続いて 3-アミノ-2-メトキシキノリン (456 mg) を加えた。得られた溶液を 1 h にわたって環境温度へ暖め、白色固体を得た。この固体を減圧下 15 分乾燥し、次に無水トルエン (20 mL) に懸濁した。得られたスラリーへ 4-(4-(2-(メチルカルバモイル)ピリジルオキシ)アニリン (方法 A2 により調製、300 mg) を加え、反応混合物をアルゴン下 80 ° において 20 h 加熱した。得られた混合物を水 (200 mL) で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (10 mL) で処理し、EtOAc (2 × 300 mL) で抽出した。合併した有機層を飽和 NaCl 溶液 (100 mL) で洗い、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮した。固体の黄色残渣をクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 50% EtOAc / 50% ヘキサンから 100% EtOAc までの勾配) により精製し、次いでジエチルエーテルとヘキサンから再結晶し、N-(3-(2-メトキシキノリニル)-N'-(4-(4-(2-N-メチルカルバミル-4-ピリジルオキシ)フェニル)尿素) を白色固体 (140 mg, 25%) として得た。TLC (EtOAc) R<sub>f</sub> 0.52; FAB-MS m/z 430 ((M+H)<sup>+</sup>)

20

30

【0158】

#### 特定化合物製造

表 1-4 に掲げた特定化合物を製造するために使用した詳細な製造ステップの記載を以下に提供する。表に掲げた化合物の多数は種々の方法に従って合成することができる。それ故以下の特定実施例は例証目的のみで提供され、本発明の限定と考えるべきではない。

エントリー 5: N-(4-t-ブチルピリジル)-N'-(4-(4-ピリジニルメチル)フェニル)尿素を方法 B2a に従って製造した。

エントリー 6: 4-t-ブチル-2-アミノピリジンを方法 B2c に従って 4-フェノキシアニリンと反応させ、尿素を得た。

40

エントリー 7: 方法 B2c に従って 4-t-ブチル-2-アミノピリジンを 4-(4-メチルフェノキシ)アニリンと反応させ、尿素を得た。

エントリー 8: 方法 B2c に従って N-(4-t-ブチルピリジル)-N'-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)尿素を製造した。

エントリー 10: 方法 A3f に従って 4-ヒドロキシピリジンと 1-プロモ-3-ニトロベンゼンから 4-(4-アミノフェノキシ)ピリジンを製造した。方法 B2a に従って 4-t-ブチル-2-アミノピリジンを 4-(4-アミノフェノキシ)ピリジンと反応させて尿素を得た。

エントリー 11: 方法 A4a に従って 4-アミノチオフェノールと 4-クロロピリジン塩酸塩から出発して 4-(4-ピリジルチオ)アニリンを製造した。方法 B2c に従って 4

50

- t - ブチル - 2 - アミノピリジンと 4 - ( 4 - ピリジルチオ ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

エントリー 12 : 方法 A 4 a に従って 4 - アミノチオフェノールと 4 - クロロピリジンから出発して 4 - ( 4 - ピリジルチオ ) アニリンを製造した。方法 B 2 c に従って 4 - t - ブチル - 2 - アミノピリジンを 3 - ( 4 - ピリジルチオ ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

エントリー 20 : 方法 A 3 f に従って 4 - ヒドロキシピリジンと 1 - ブロモ - 3 - ニトロベンゼンから出発して 4 - ( 4 - アミノフェノキシ ) ピリジンを製造した。方法 B 2 a に従って 3 - アミノイソキノリンを 4 - ( 4 - アミノフェノキシ ) ピリジンと反応させ、尿素を得た。

エントリー 22 : 方法 B 2 6 に従って N , N ' - ( ビス ( 3 - ( 2 - メトキシキノリニル ) ) ) 尿素を製造した。

エントリー 23 : 方法 B 3 に従って 3 - アミノ - 2 - メトキシキノリンと 4 - ( 4 - ピリジルメチル ) アニリンを反応させ、尿素を得た。

エントリー 24 : 方法 B 4 に従って 3 - アミノ - 2 - メトキシキノリンを 4 - ( 4 - ピリジルカルボニル ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

エントリー 25 : 方法 A 3 d に従って 4 - ヒドロキシピリジンと 1 - フロロ - 4 - ニトロベンゼンから出発して 4 - ( 4 - ピリジルオキシ ) アニリンを製造した。方法 B 2 c に従って 3 - アミノ - 2 - メトキシキノリンを 4 - ( 4 - ピリジルオキシ ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

エントリー 26 : 方法 B 4 に従って 3 - アミノ - 2 - メトキシキノリンを 4 - ( ( 4 - メトキシフェニル ) メチルアミノ ) アニリンと反応させ、尿素を得た。

エントリー 27 : 方法 A 4 a に従って 3 - ( 4 - ピリジルチオ ) アニリンを製造した。方法 B 3 に従って 3 - アミノ - 2 - メトキシキノリンと 3 - ( 4 - ピリジルメチル ) アニリンを反応させ、尿素を得た。

エントリー 28 : 方法 A 3 d に従って 4 - ヒドロキシピリジンと 1 - フロロ - 4 - ニトロベンゼンから出発して 4 - ( 4 - ピリジルオキシ ) アニリンを製造した。方法 B 2 a に従って 1 - ( 4 - メチルピペラジニル ) - 3 - アミノイソキノリンを 4 - ( 4 - アミノフェノキシ ) ピリジンと反応させ、尿素を得た。

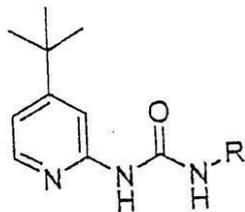
上に掲げた一般的方法に従って以下の化合物が合成された。

【 0 1 5 9 】

4 - t - ブチル - 2 - ピリジル尿素

【 0 1 6 0 】

【 化 6 4 】



【 0 1 6 1 】

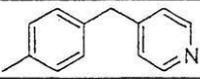
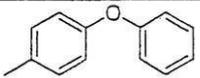
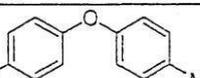
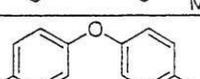
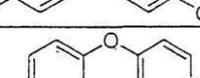
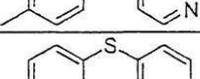
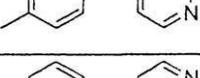
10

20

30

40

【表 1】

Entry	R	mp (°C)	HPLC (min.)	TLC R <sub>f</sub>	TLC Solvent System	Mass Spec. [Source]
5				0.47	100% EtOAc	361 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)
6		179 - 180		0.58	5% MeOH / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	362 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)
7		190 - 191		0.46	5% MeOH / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	376 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)
8		198 - 199		0.76	5% MeOH / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	396 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)
10				0.40	100% EtOAc	363 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)
11		208 - 212		0.39	5% MeOH / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	379 (M+H) <sup>+</sup> (HPLC ES-MS)
12		196 - 197		0.37	5% MeOH / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	379 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)

10

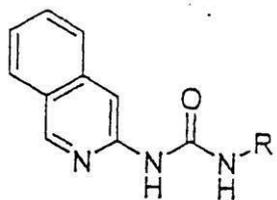
20

【 0 1 6 2 】

3 - イソキノリル尿素

【 0 1 6 3 】

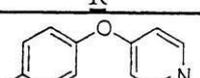
【 化 6 5 】



30

【 0 1 6 4 】

【表 2】

Entry	R	mp (°C)	HPLC (min.)	TLC R <sub>f</sub>	TLC Solvent System	Mass Spec. [Source]
20				0.27	100% EtOAc	357 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)

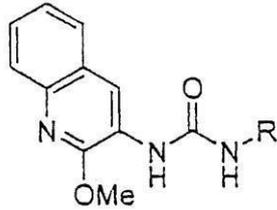
40

【 0 1 6 5 】

2 - メトキシ - 3 - キノリル尿素

【 0 1 6 6 】

【化66】



【0167】

【表3】

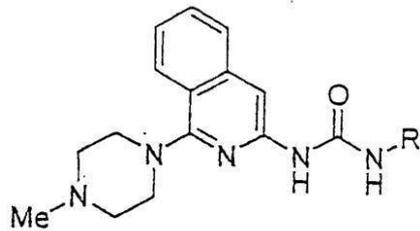
Entry	R	mp (°C)	HPLC (min.)	TLC R <sub>f</sub>	TLC Solvent System	Mass Spec. [Source]
22		-	-	0.45	50% EtOAc / 50% hexane	375 (M+H) <sup>+</sup> (HPLC ES-MS)
23		-	-	0.56	50% EtOAc / 50% hexane	385 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)
24		-	-	0.45	100% EtOAc	399 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)
25		207 - 208	-	0.24	5% MeOH / 95% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	387 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)
26		126 - 130	-	-	-	-
27		-	-	0.39	50% acetone / 50% CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	403 (M+H) <sup>+</sup> (FAB)

【0168】

3 - キノリル尿素

【0169】

【化67】



【0170】

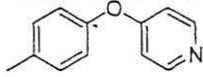
10

20

30

40

【表 4】

Entry	R	mp (°C)	HPLC (min.)	TLC R <sub>f</sub>	TLC Solvent System	Mass Spec. [Source]
28				0.20	30% MeOH/ 70% EtOAc	455 (M+H)+ (HPLC ES-MS)

## 【0171】

## 生物学的実施例

10

## インビトロ raf キナーゼアッセイ:

インビトロキナーゼアッセイにおいて、raf は 2 -メルカプトエタノール 2 mM と NaCl 100 mM を含んでいる 20 mM トリス-HCl, pH 8.2 中で MEK とインキュベートされた。このタンパク溶液は水 (5 µL) か、または DMSO に溶かした化合物の 10 mM ストック溶液から蒸留水で希釈した化合物と混合された。キナーゼ反応は 80 mM トリス-HCl, pH 7.5 中の 25 µL [α-<sup>33</sup>P] ATP (1000 - 3000 dpm/pmol) と、120 mM NaCl と、1.6 mM DTT と、16 mM MgCl<sub>2</sub> を加えることによって開始された。反応混合物は 32 において通常 22 分インキュベートされたタンパク中へ <sup>33</sup>P の取り込みは反応混合物をホスフォセルロースマット上への収穫、1% リン酸溶液で遊離カウントの洗浄、そして液体シンチレーションカウンティングによるホスフォリル化の定量によってアッセイされた。高いスループットスクリーニングのため、10 µM ATP と 0.4 µM MEK が使用された。いくつかの実験においては、キナーゼ反応は等量の Laemmli サンプルバッファの添加によって停止された。サンプルは 3 分間ボイルされ、タンパクが 7.5% Laemmli ゲル上の電気泳動によって解像された。ゲルは固定され、乾燥およびイメージプレート (富士) へ露出された。ホスフォリル化は富士 Bio-Imaging アナライザーシステムを用いて分析された。

20

## 【0172】

例示されたすべての化合物は 10 nM ないし 10 µM の IC<sub>50</sub> を示した。

## 【0173】

30

## 細胞アッセイ:

インビトロ生育アッセイのため、突然変異 K-ras 遺伝子を含んでいる HCT 116 および DLD-1 を含むがそれに限られないヒト腫瘍細胞ラインがプラスチック上の投錨依存生育またはソフト寒天中の投錨非依存生育のための標準増殖アッセイに用いられた。ヒト腫瘍細胞ラインは ATCC (Rockville MD) から取得し、10% 熱不活性化胎児ウシ血清と 200 mM グルタミンを加えた RPMI 中に維持された。細胞培養培地および添加物は、ウシ胎児血清 (JRH Biosciences, Lenexa, KS) を除いて、Gibco/BRL (Gaithersburg, MD) から得た。投錨依存性生育のための標準的増殖アッセイにおいては、3 × 10<sup>3</sup> 細胞が 96 ウェル組織培養プレートに播種され、5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中 37 °C で一夜付着が許容された。化合物は培地中で希釈シリーズにおいて滴定され、そして 96 ウェル細胞培養物へ添加された。細胞は化合物を含有する新しい培地を典型的には 3 日目に供給して 5 日間生育が許容された。増殖とは OD 490 / 560 における標準的 ELISA プレートリーダーによって測定される標準的 XTT カラリメトリーアッセイ (Boehringer Mannheim) で、または 1 µCi <sup>3</sup>H - チミジンとの培養、細胞収穫器を用いるガラス繊維マット上への細胞の収穫、および液体シンチレーションカウンティングによる <sup>3</sup>H - チミジン取り込みに従った DNA 中への <sup>3</sup>H - チミジン取り込みを測定することにより、代謝活性を測定することによってモニターされた。

40

## 【0174】

投錨非依存性細胞生育のためには、24 ウェル組織培養プレート中の RPMI 完全培地

50

中の0.64%寒天のみを含んでいる底層を覆っているRPMI完全培地中0.4%Seaplaqueアガロース中に $1 \times 10^3$ ないし $3 \times 10^3$ 細胞をプレートした。完全培地および化合物の希釈シリーズをウエルへ加え、3-4日間隔で化合物を含んでいる新しい培地の反復供給をもって5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中37℃で10-14日間インキュベートした。コロニー生成をモニターし、そして総細胞質量、平均コロニー寸法およびコロニー数をイメージ捕獲技術およびイメージ分析ソフトウェア(Image Plus, media Cybernetics)を用いて定量した。

【0175】

これらのアッセイは、式Iの化合物はキナーゼ活性を阻害し、そしてがん細胞生育を阻止することを確立した。

【0176】

インビボアッセイ:

rafキナーゼによって仲介される腫瘍(例えば固形がん)に対する化合物の阻害効果のインビボアッセイは以下のように実施することができる。

【0177】

CDInu/nuマウス(6-8週令)は脇腹にヒト結腸腺がん細胞ラインの $1 \times 10^6$ 細胞が皮下注射される。マウスは腫瘍サイズが50-100mgの間である時約10日目から始まって10, 30, 100、または300mg/kgにおいてi.p.またはp.o.投与される。動物は1日1回連続14日間投与され、腫瘍サイズが週2回キャリパーでモニターされる。

【0178】

rafキナーゼに対するおよびそれ故rafキナーゼにより仲介される腫瘍(例えば固形がん)に対する化合物の阻害効果はさらにMonia et al.(Nat. Med. 1996, 2, 668-75)の技術によって証明することができる。

10

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)		A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/496 (2006.01)		A 6 1 K 31/496
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 215/38 (2006.01)		C 0 7 D 215/38
C 0 7 D 401/12 (2006.01)		C 0 7 D 401/12

- (72)発明者 リードル, バート  
ドイツ国デー 4 2 3 2 9、ブッパータル、フォンデルゴルツシュトラセ 7
- (72)発明者 カイア, ウディ  
アメリカ合衆国 0 6 5 1 8、コネチカット、ハムデン、タングルウッドドライブ 1 0 1
- (72)発明者 シルブリー, ロバート エヌ  
アメリカ合衆国 0 6 4 3 7、コネチカット、ノースヘブン、マウントカーメルアベニュー 1 1 8 7
- (72)発明者 ハトウム - モクダッド, ホリア  
アメリカ合衆国 0 6 5 1 4、コネチカット、ハムデン、ジョセクレーン 4 3
- (72)発明者 モナハン, メアリーキャサリン  
アメリカ合衆国 0 6 5 1 7、コネチカット、ハムデン、パークアベニュー 1 3 4
- (72)発明者 ガン, デービッド イー  
アメリカ合衆国 0 6 5 1 7、コネチカット、ハムデン、ウッドストリート 4 0
- (72)発明者 ロウインガー, チモニー ビー  
兵庫県西宮市千歳町 5 - 7、2 0 3 号
- (72)発明者 スコット, ウィリアム ジェイ  
アメリカ合衆国 0 6 4 3 7、コネチカット、ギルフォード、サドルヒルドライブ 2 1 0
- (72)発明者 スミス, ロジャー エイ  
アメリカ合衆国 0 6 4 4 3、コネチカット、マディソン、ウインターヒルロード 6 5
- (72)発明者 ウッド, ジル イー  
アメリカ合衆国 0 6 5 1 7、コネチカット、ハムデン、ピックウィックロード 7 2

審査官 齋藤 恵

- (56)参考文献 特表 2 0 0 4 - 5 3 7 5 1 1 ( J P , A )  
カナダ国特許出願公開第 0 2 5 4 9 5 5 8 ( C A , A 1 )  
国際公開第 9 9 / 0 3 2 4 3 6 ( W O , A 1 )  
国際公開第 0 0 / 0 4 2 0 1 2 ( W O , A 1 )  
国際公開第 0 0 / 0 4 1 6 9 8 ( W O , A 1 )  
特表平 0 8 - 5 0 6 1 1 4 ( J P , A )  
米国特許第 0 5 5 9 6 0 0 1 ( U S , A )  
国際公開第 0 0 / 0 4 7 5 7 7 ( W O , A 1 )  
国際公開第 9 9 / 0 2 4 3 9 8 ( W O , A 1 )  
国際公開第 9 9 / 0 3 2 1 1 1 ( W O , A 1 )  
特表 2 0 0 3 - 5 1 4 8 0 8 ( J P , A )  
国際公開第 9 9 / 0 3 2 1 0 6 ( W O , A 1 )  
MUIJLWIJK-KOEZEN, J.E., JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2 0 0 0 年, V43N11, P2227-2238  
CARLING, R.W., JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1 9 9 9 年, V42N14, P2706-2715

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)  
C07D 213/00-75

C07D 215/00-38  
C07D 401/00-12  
A61K 31/00-496  
CA/REGISTRY(STN)