

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5583751号
(P5583751)

(45) 発行日 平成26年9月3日(2014.9.3)

(24) 登録日 平成26年7月25日(2014.7.25)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 215/22 (2006.01)	C O 7 D 215/22 C S P
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47

請求項の数 17 (全 141 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-500859 (P2012-500859)
(86) (22) 出願日	平成22年3月15日 (2010.3.15)
(65) 公表番号	特表2012-521348 (P2012-521348A)
(43) 公表日	平成24年9月13日 (2012.9.13)
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/027360
(87) 国際公開番号	W02010/111063
(87) 国際公開日	平成22年9月30日 (2010.9.30)
審査請求日	平成23年9月22日 (2011.9.22)
(31) 優先権主張番号	61/162, 260
(32) 優先日	平成21年3月21日 (2009.3.21)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者	511226568 ニンダ クイ アメリカ合衆国 カリフォルニア州 91 320 ネウブリ パルク エス ビア エル トロ 107
(73) 特許権者	511098367 スンシネ ルアケ プハルマ カンパニー リミテッド 中華人民共和国 グアングドンク 523 000 ドンググアン ソングシャン ル アケ ノルトヘルン インドウストリアル エリア ゴングエ ノルトフ ロード 1番
(74) 代理人	100097456 弁理士 石川 徹

最終頁に続く

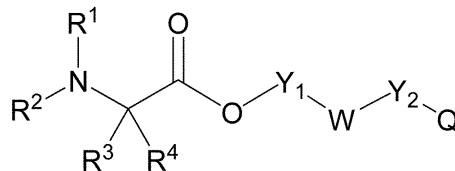
(54) 【発明の名称】 アミノエステル誘導体、その塩、及び使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物：

【化1】

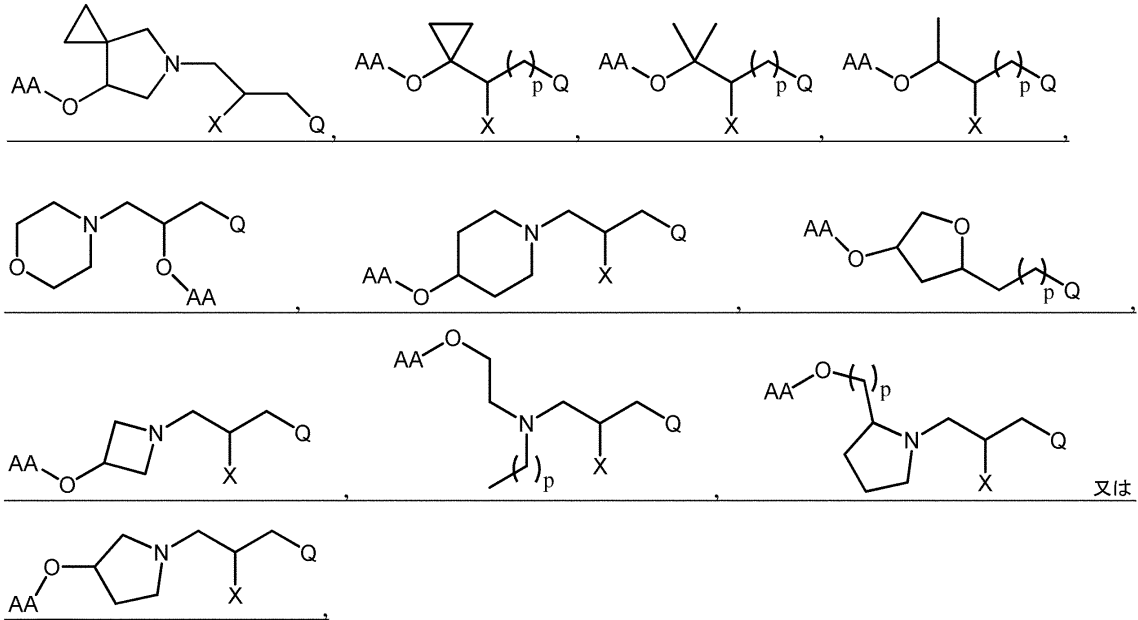


式(I)

若しくは、そのラセミ混合物、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、幾何異性体、水和物、溶媒和物、又はそれらの医薬として許容し得る塩(式中：

R¹、R²、R³、及びR⁴の各々は独立して、H又は脂肪族であるか、又はR¹、R²、R³、及びR⁴によって規定される -アミノアセチル基が、バリン、アラニン、グリシン、サルコシン、又はN,N-ジメチルグリシンから誘導され；Y₁、Y₂、W及びQによって規定される構造は、下記式であり；

【化2】

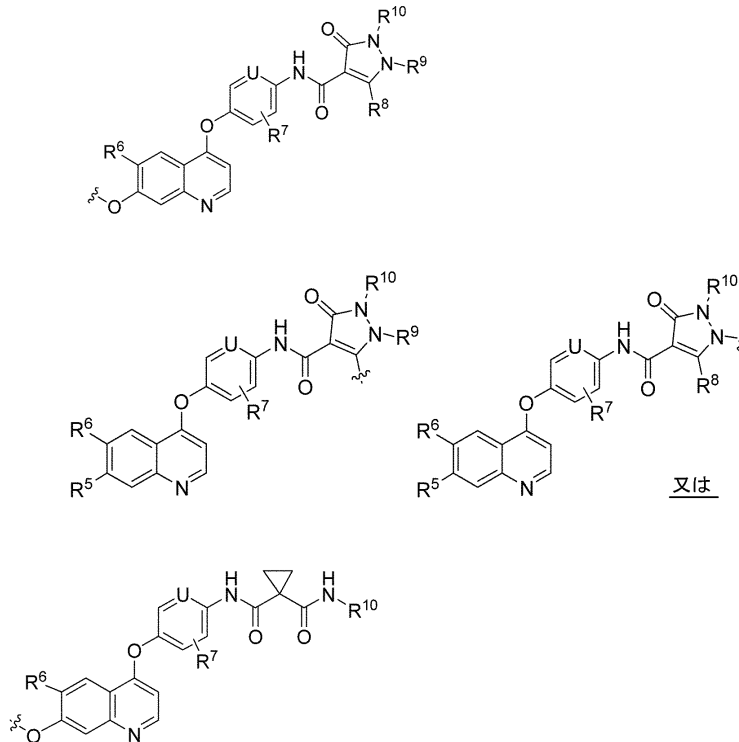


10

式中、AAは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 によって規定されるアミノアセチル部分であり；XはH又はOHであり；かつpは0、1、2、又は3であり；

Qは、下記式であり；

【化3】



30

40

Uは、 CR^{12} 又はNであり；

R^5 、 R^6 の各々は独立して、H、脂肪族、又はアルコキシであり；

R^7 は、各発生においてH、又はFから独立して選択される1つ以上の置換基であり；

R^8 、 R^9 、及び R^{10} の各々は独立して、H、脂肪族、又はアリアルであり；かつ

R^{12} は、H、又はFである。)

【請求項2】

50

前記医薬として許容し得る塩が、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、リンゴ酸、2-ヒドロキシプロパン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、グルクロン酸、ガラクツロン酸、クエン酸、酒石酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、ケイ皮酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、又はそれらの組み合わせを有する塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記 -アミノアセチル基が、 位にS配置を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

前記R¹、R²、R³、及びR⁴によって規定される -アミノアセチル基が、バリン及びアラニンから誘導される、請求項1に記載の化合物。

10

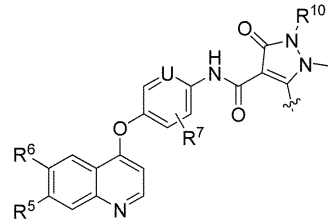
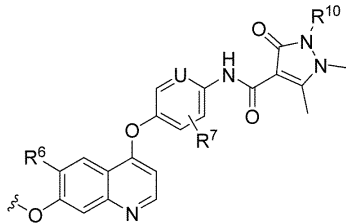
【請求項5】

前記R¹、R²、R³、及びR⁴によって規定される -アミノアセチル基が、グリシン、サルコシン、又はN,N-ジメチルグリシンから誘導される、請求項1に記載の化合物。

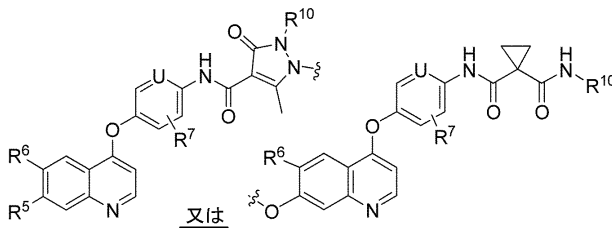
【請求項6】

Qが、下記式であり：

【化4】



20



30

Uが、CH又はNであり；

R⁵及びR⁶の各々が独立して、H又はメトキシであり；

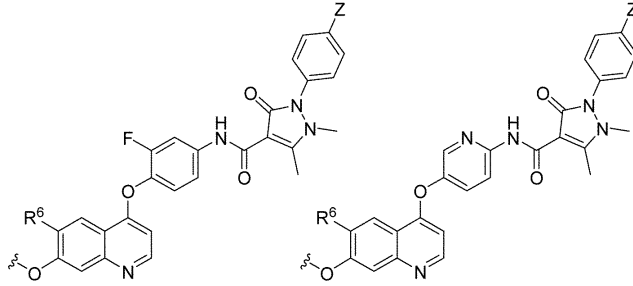
R⁷が、H又はFであり；かつ

R¹⁰が、フェニル又はフルオロフェニルである、請求項1に記載の化合物。

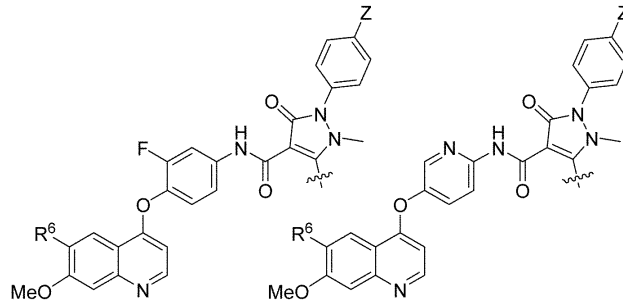
【請求項7】

Qが、下記式であり：

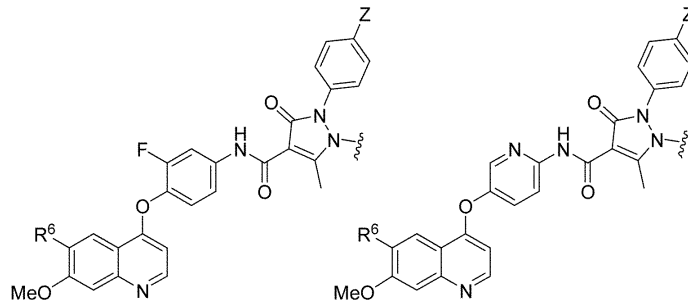
【化5】



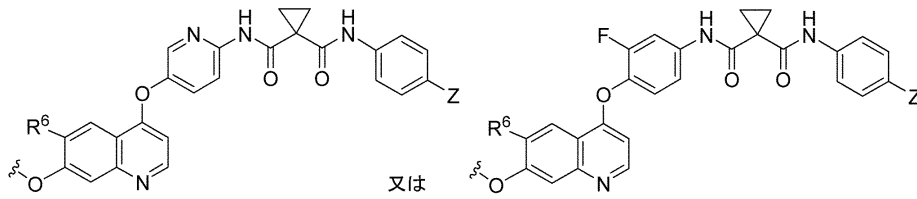
10



20



30

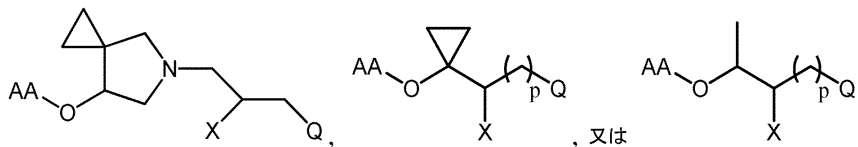


式中、R⁶の各々が独立して、H又はOMeであり；かつZがH又はFである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

Y₁、Y₂、W、及びQによって規定される構造が、下記式であり：

【化6】



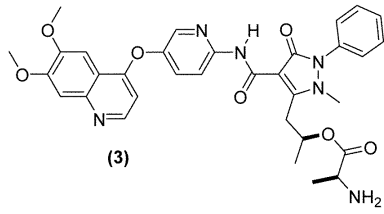
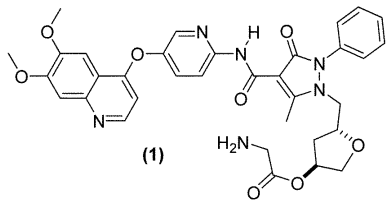
40

式中、AAが、R¹、R²、R³、及びR⁴によって規定されるアミノアセチル部分であり；XがH又はOHであり；かつpが0、1、2、又は3である、請求項1に記載の化合物。

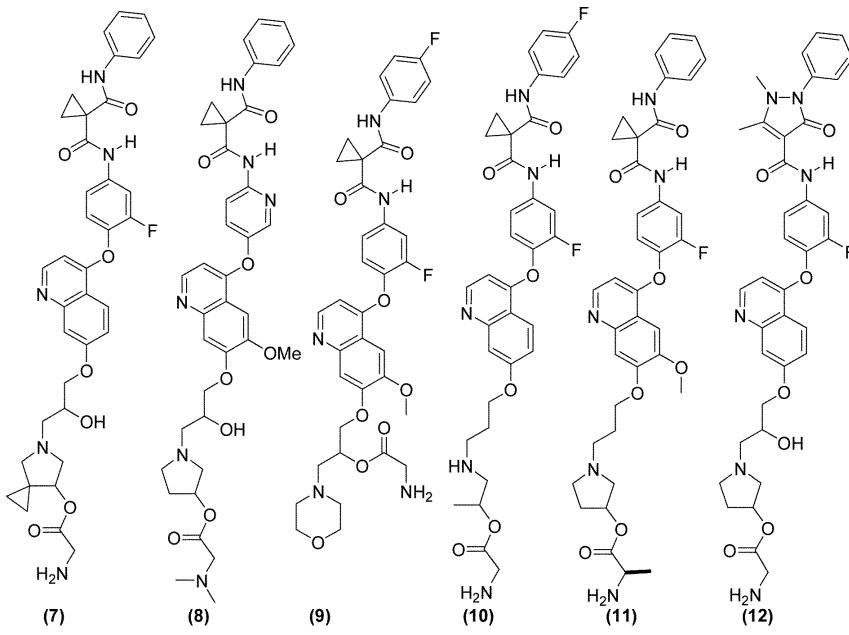
【請求項9】

下記に列挙される化合物の群から選択される請求項1に記載の化合物並びにその医薬として許容し得る塩及び溶媒和物：

【化 7】

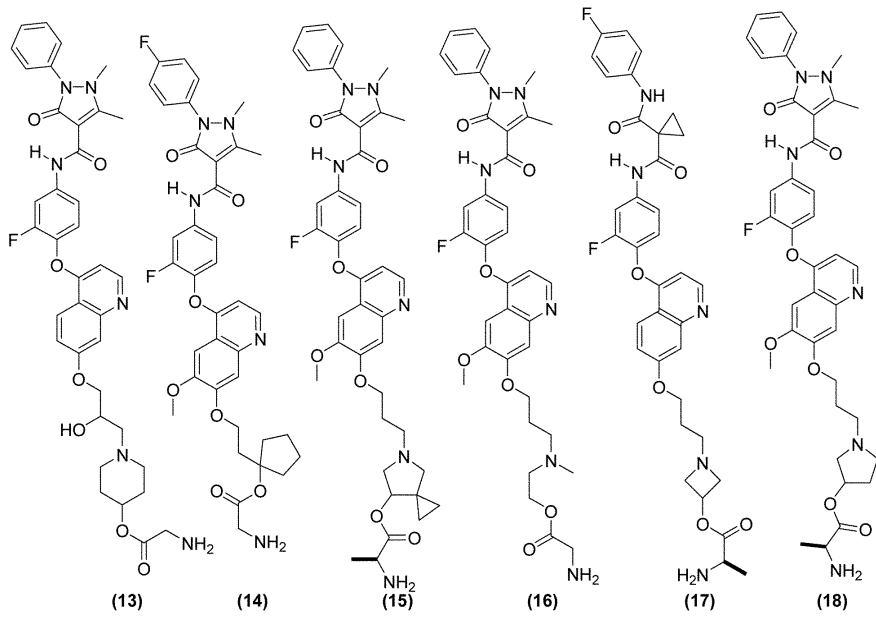


10

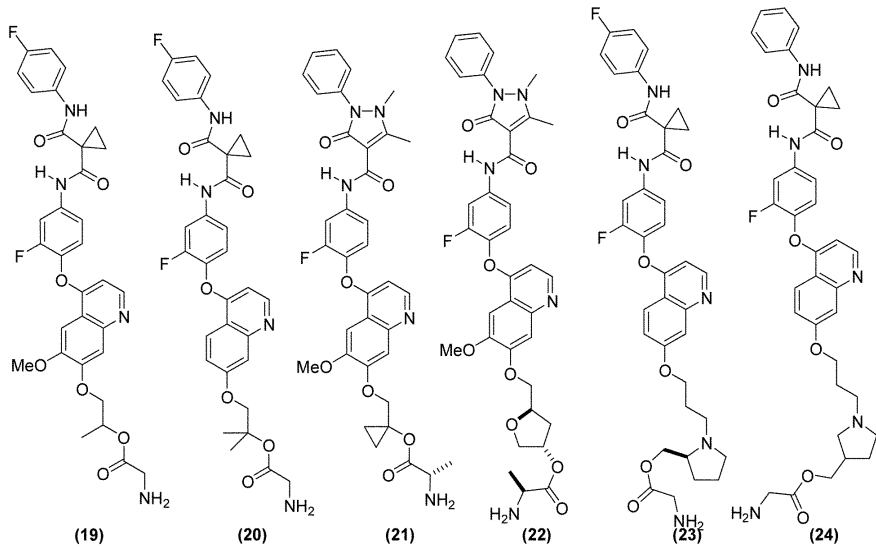


20

30

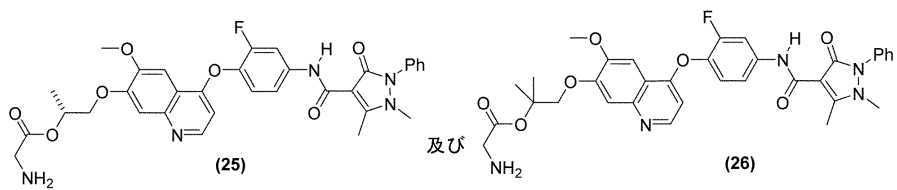


10



20

30

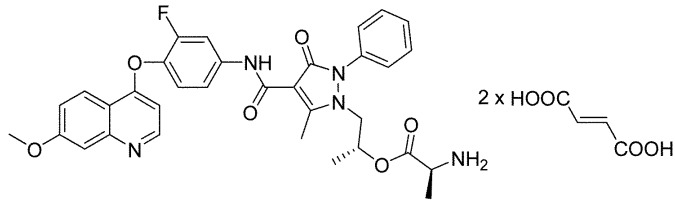


【請求項 10】

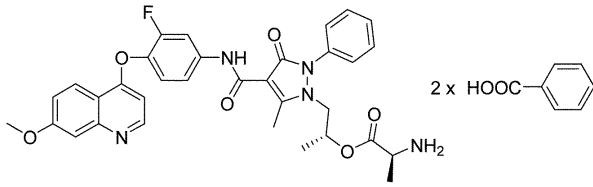
下記構造の 1 つを有する、請求項 1 記載の化合物：

40

【化 8】

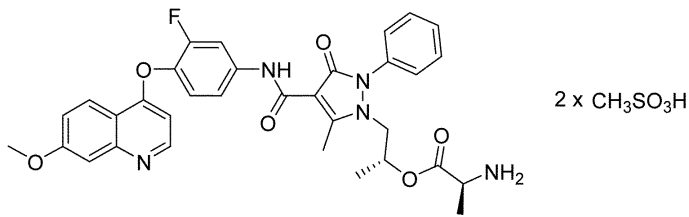


(実施例 1),



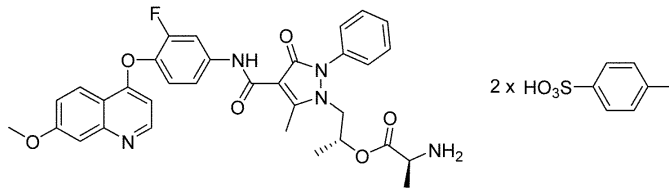
(実施例 2),

10

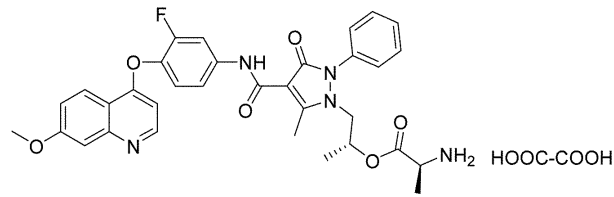


(実施例 3),

20

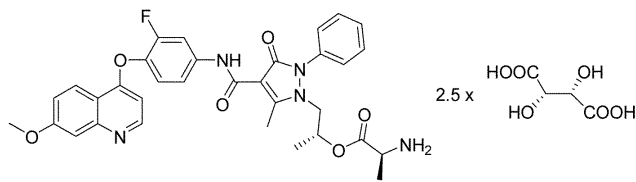


(実施例 4),



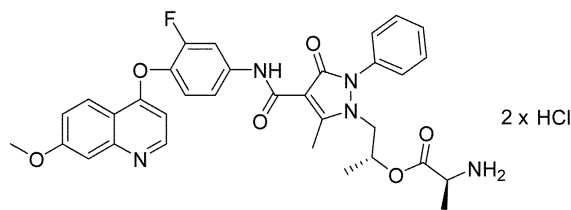
(実施例 5),

30

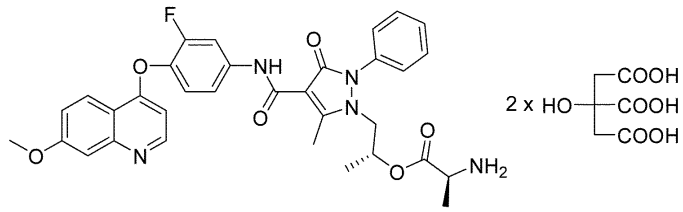


(実施例 6),

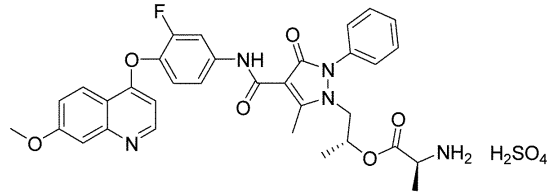
40



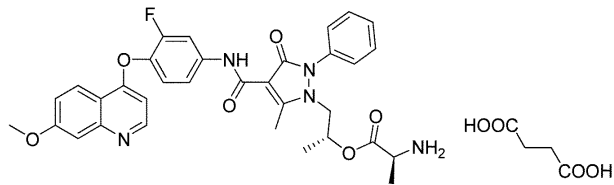
(実施例 7),



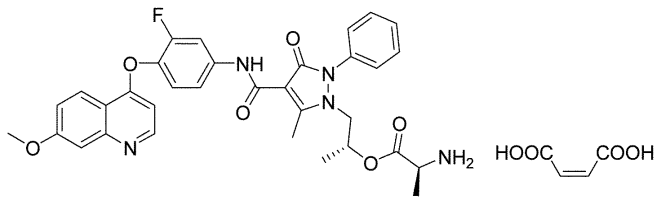
(实施例 8),



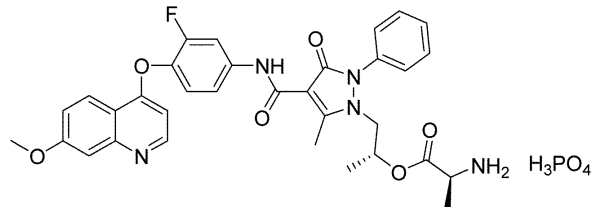
(实施例 9),



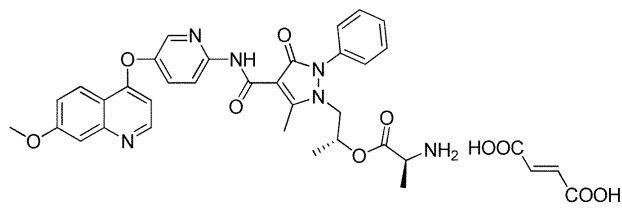
(实施例 10),



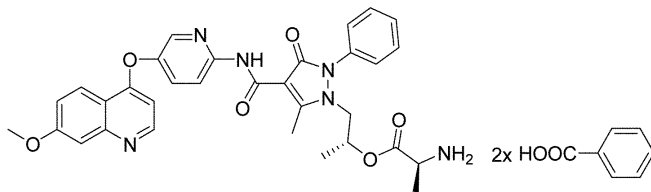
(实施例 11),



(实施例 12),



(实施例 13),



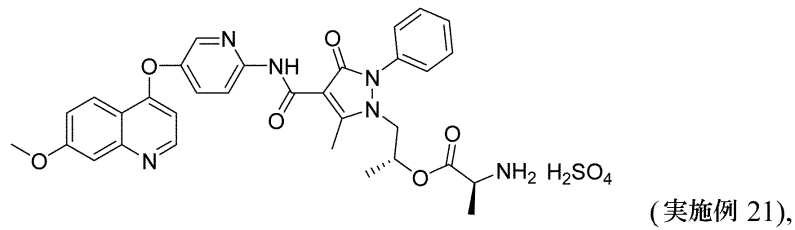
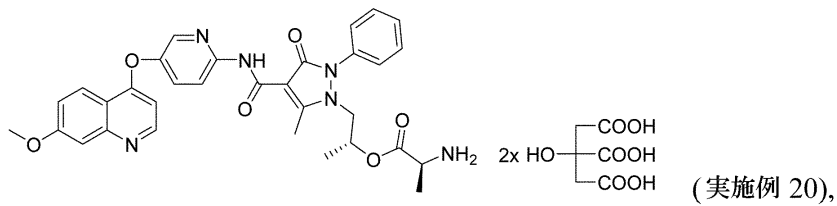
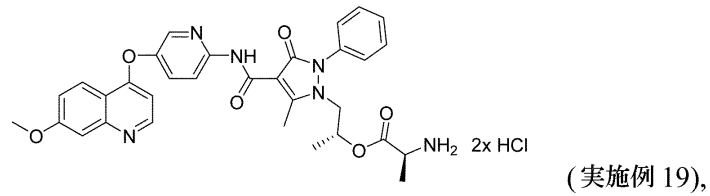
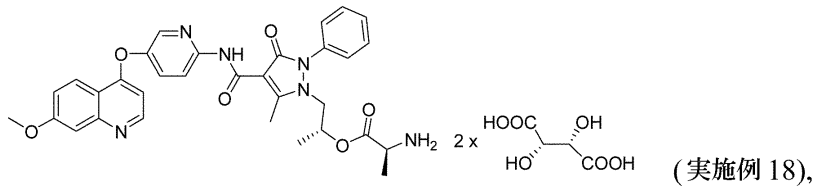
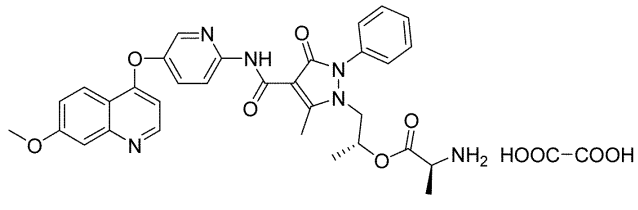
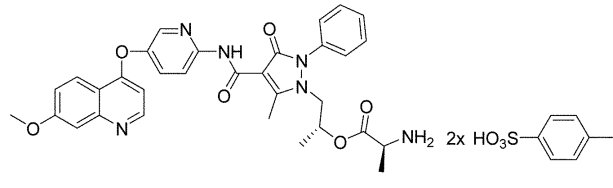
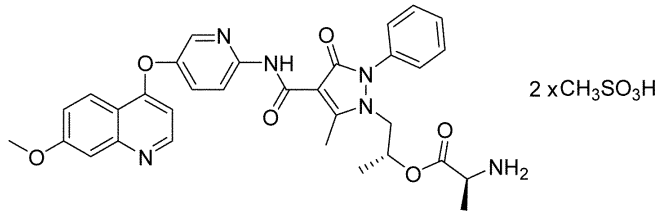
(实施例 14),

10

20

30

40

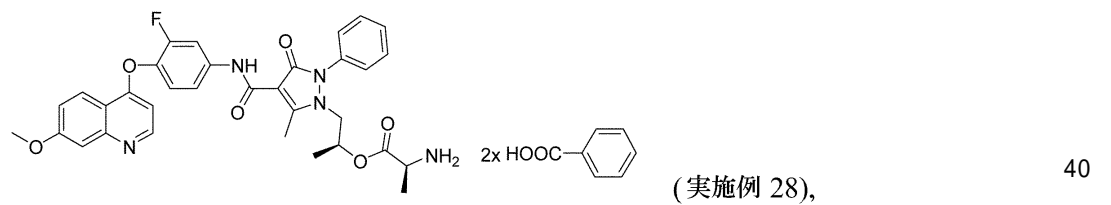
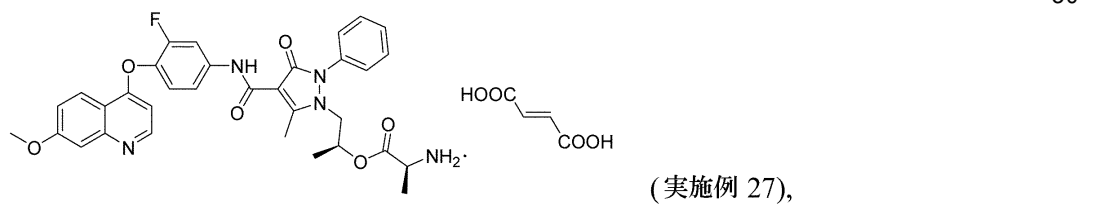
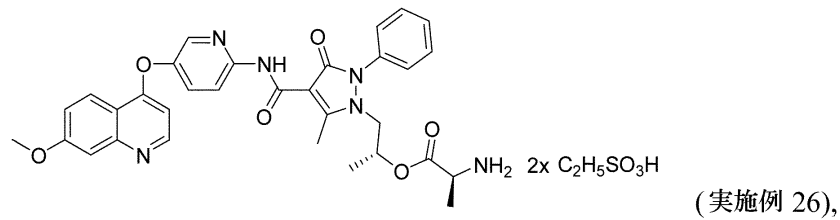
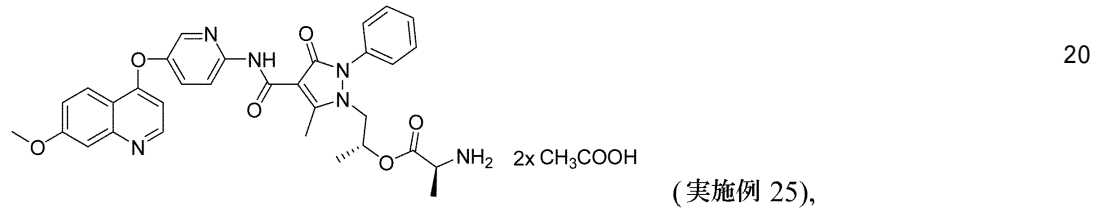
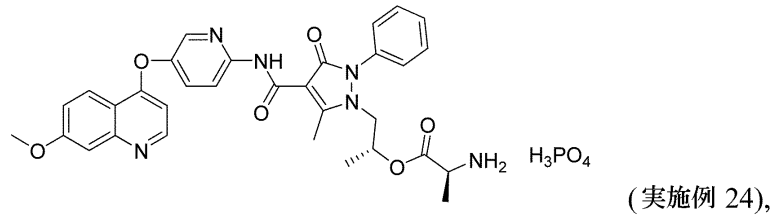
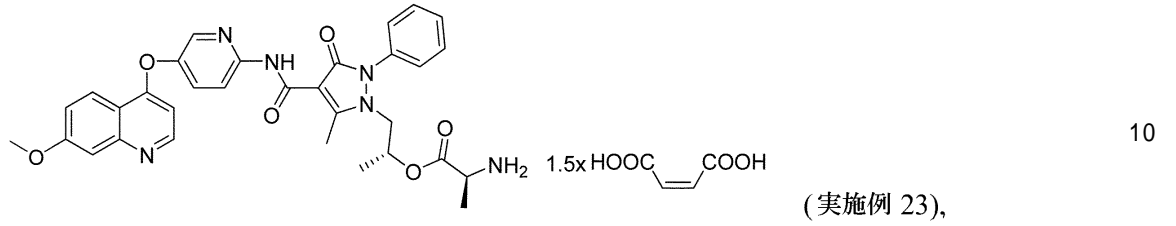
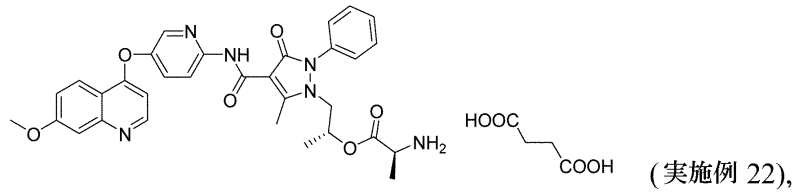


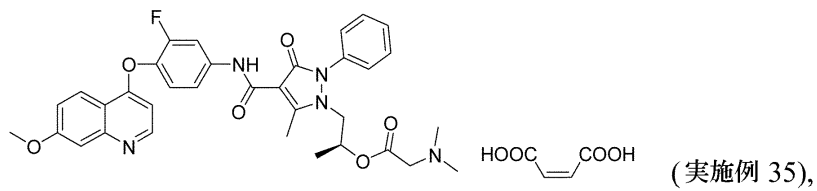
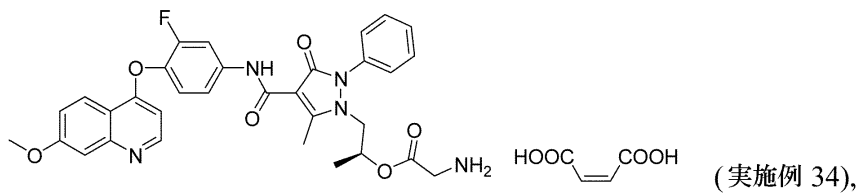
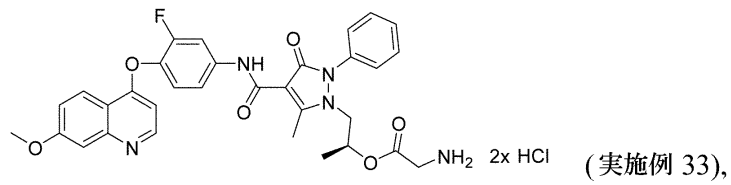
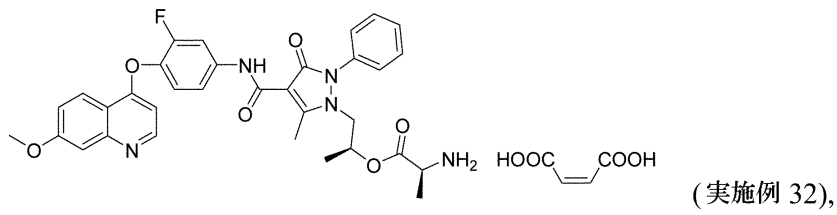
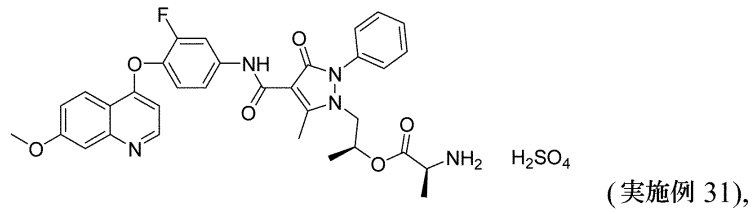
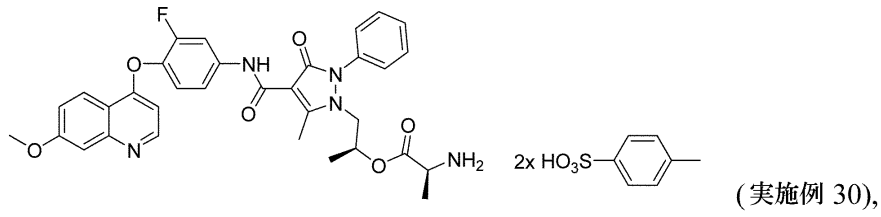
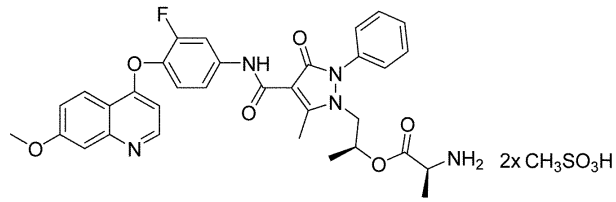
10

20

30

40



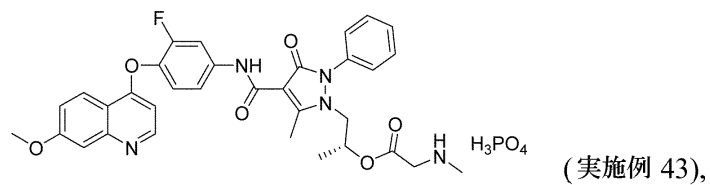
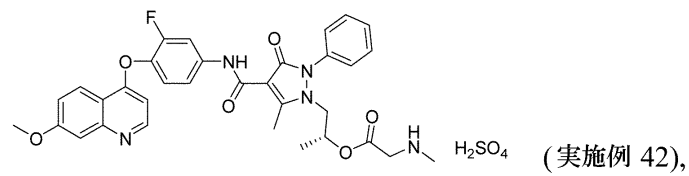
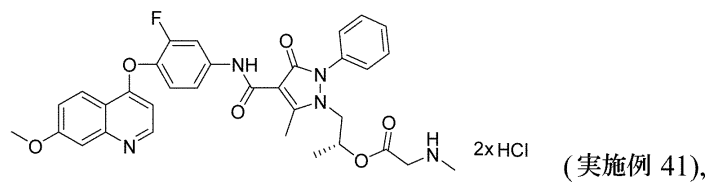
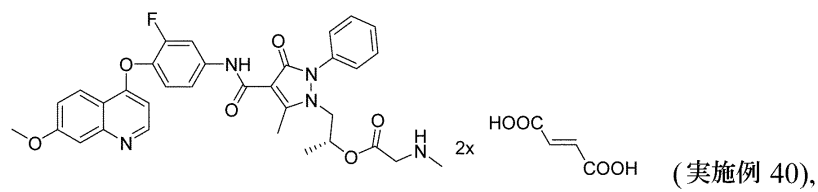
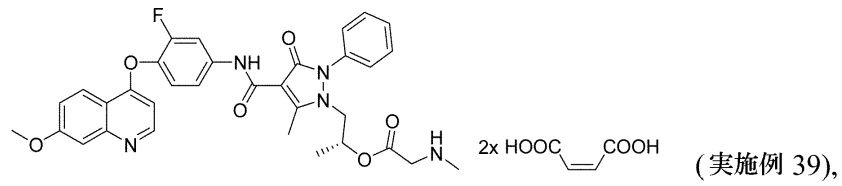
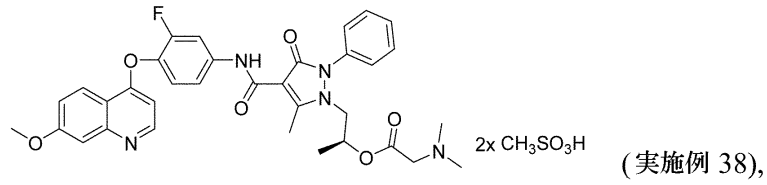
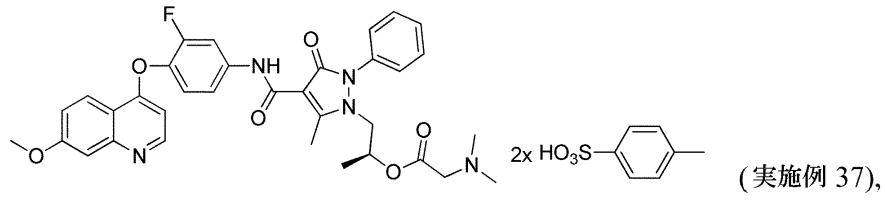
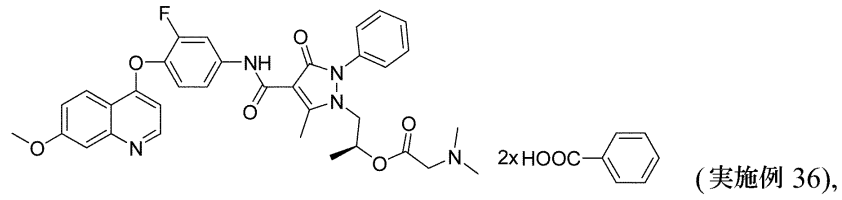


10

20

30

40

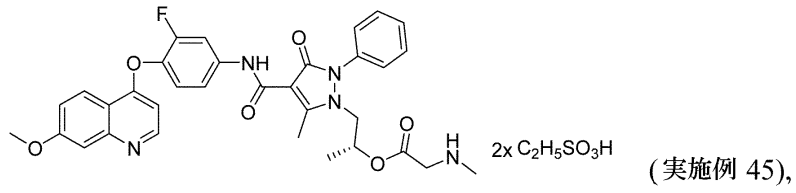
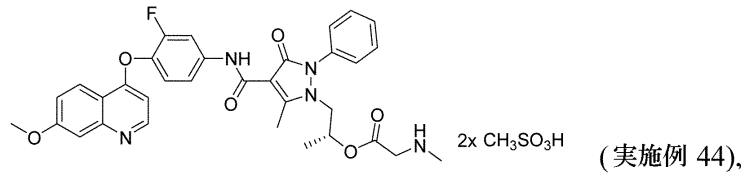


10

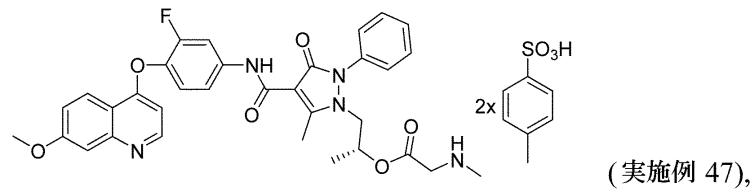
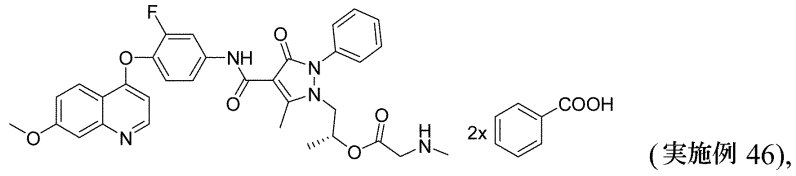
20

30

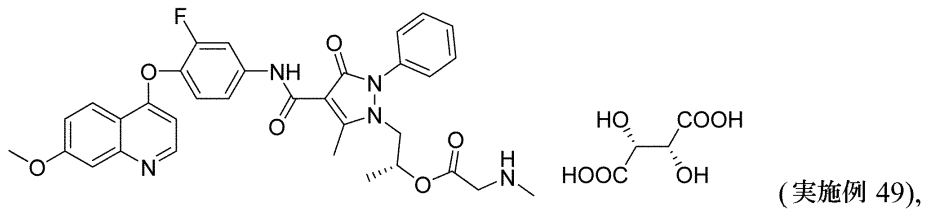
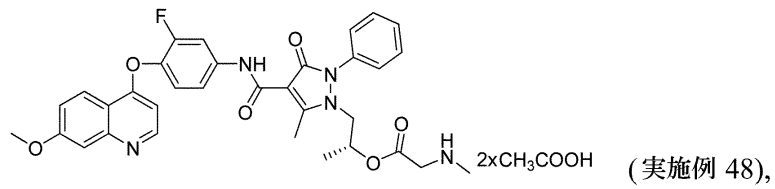
40



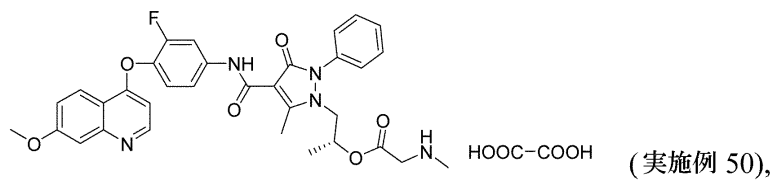
10

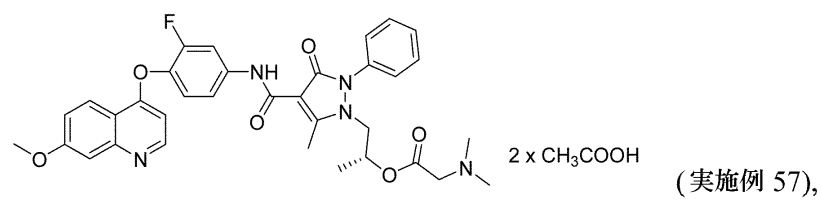
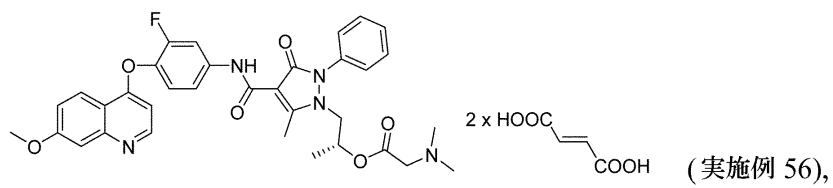
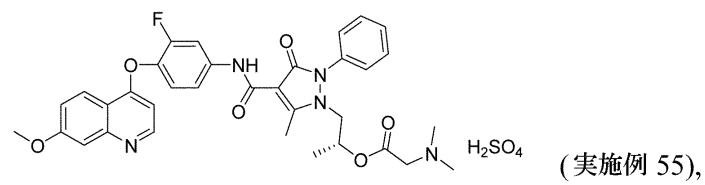
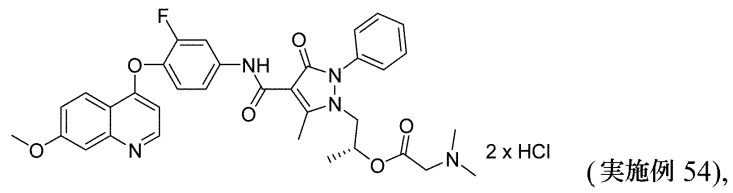
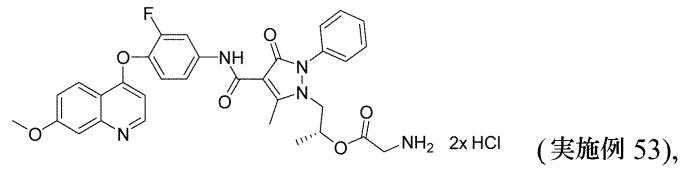
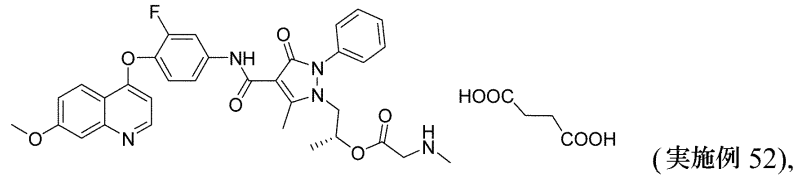
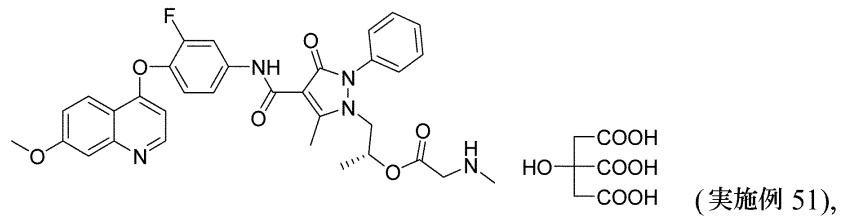


20



30

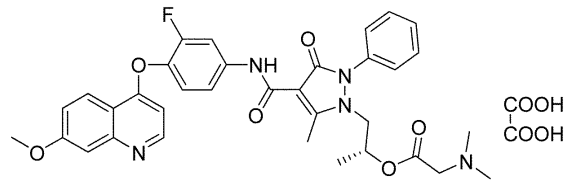




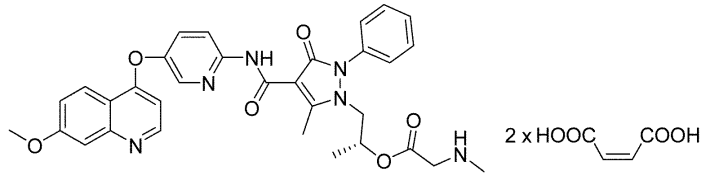
10

20

30

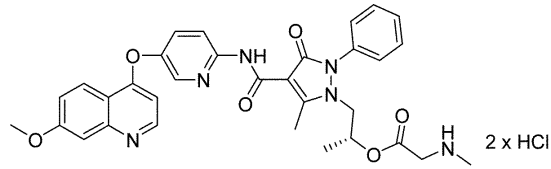


(実施例 58),

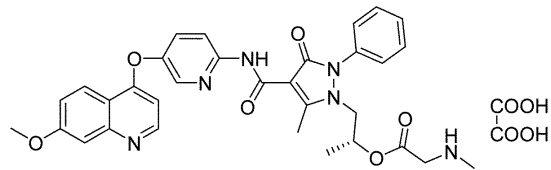


(実施例 59),

10

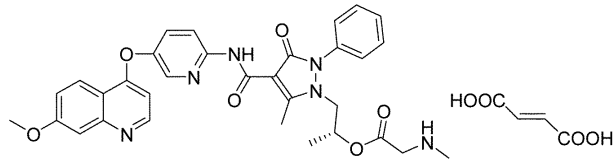


(実施例 60),

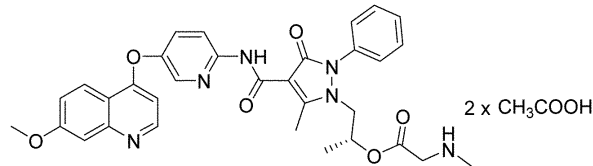


(実施例 61),

20

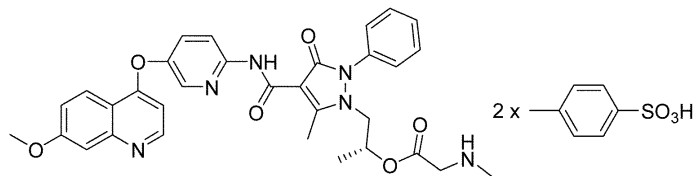


(実施例 62),

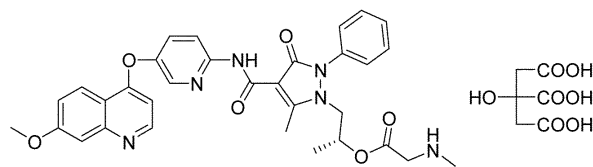


(実施例 63),

30

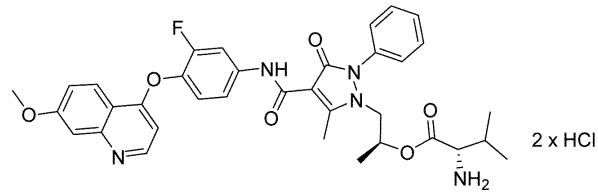


(実施例 64),

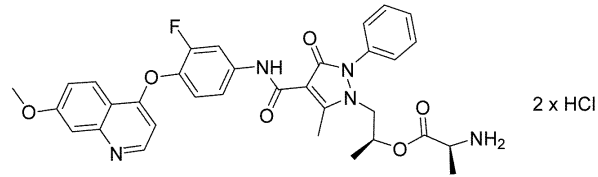


(実施例 65),

40

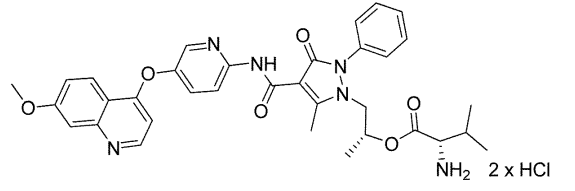


(実施例 66),

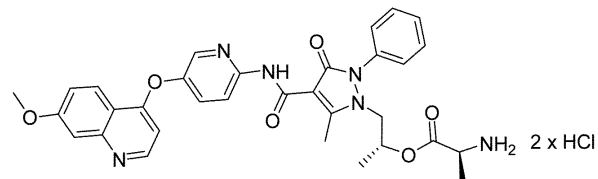


(実施例 67),

10

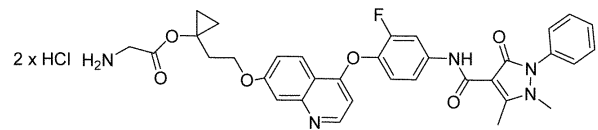


(実施例 68),

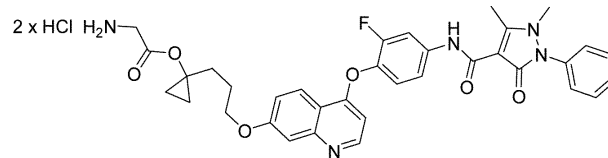


(実施例 69),

20

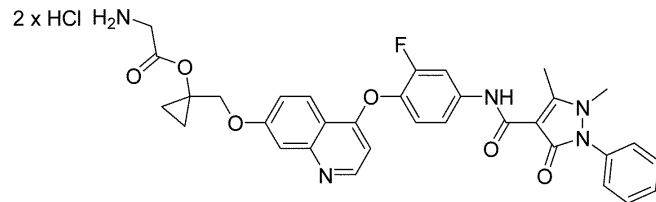


(実施例 70),

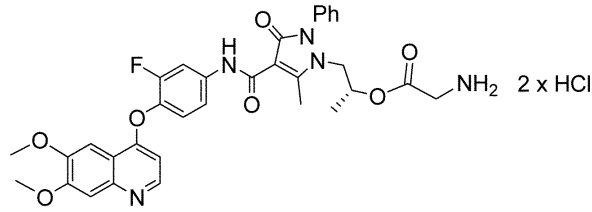


(実施例 71),

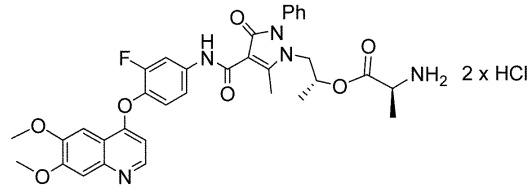
30



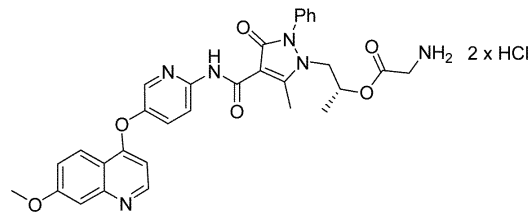
(実施例 72),



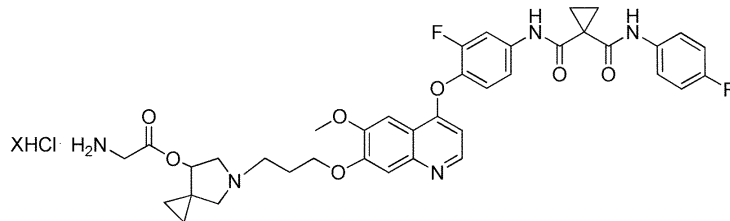
(実施例 73),



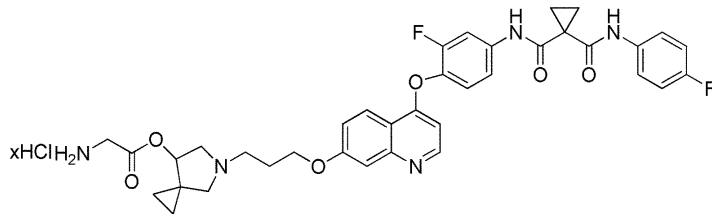
(実施例 74),



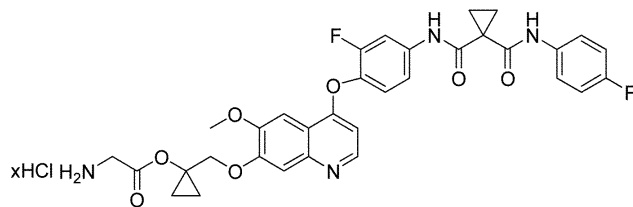
(実施例 75),



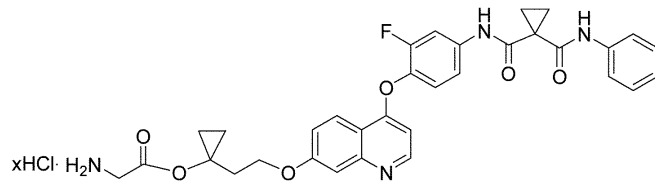
(実施例 76),



(実施例 77),



(実施例 78)及び



(実施例 79)

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記化合物が、下記化合物である、請求項 1 1 記載の医薬組成物：

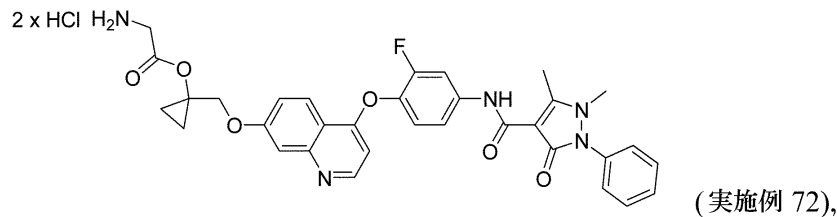
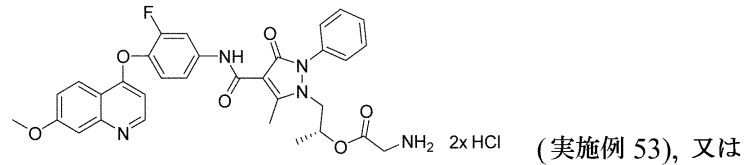
10

20

30

40

【化9】



10

【請求項 13】

化学治療薬、抗増殖薬、粥状硬化を治療する薬剤、肺線維症を治療する薬剤、及びそれらの組み合わせから選択される治療薬を追加的に含む、請求項 11 又は 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記治療薬が、アドリアマイシン、ラパマイシン、テムシロリムス、エベロリムス、イクサベピロン、ゲムシタピン、シクロホスファミド、デキサメタゾン、エトポシド、テモゾロミド、フルオロウラシル、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ、インターフェロン、カルボプラチン、トポテカン、パクリタキセル、ピンブラスチン、ピンクリスチン、テモゾロミド、トシツモマブ、トラベクテクチン、ベバシズマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、又はそれらの組み合わせである、請求項 13 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 15】

患者における増殖性障害であって、該増殖性障害が転移性癌、結腸癌、胃腺癌、膀胱癌、乳癌、腎癌、肝癌、肺癌、甲状腺癌、頭頸部癌、前立腺癌、膵癌、中枢神経系の癌、膠芽腫、骨髄増殖性障害、粥状硬化、又は肺線維症である前記増殖性障害を予防し、管理し、治療し、又はその重症度を軽減するのに使用するための請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、又は請求項 11 ~ 14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 16】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物を含む、生物学的試料におけるプロテインキナーゼ活性を阻害する又は調節するための医薬組成物。

【請求項 17】

前記プロテインキナーゼが受容体チロシンキナーゼであり、該受容体チロシンキナーゼが KDR 及び / 又は c Met である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2009年3月21日に出願された米国仮出願第61/162,260号の利益を要求し、この内容は、全体として引用により本明細書により組み込まれている。

【0002】

(本発明の分野)

本発明は、哺乳動物における癌などの増殖過剰性疾患の治療において有用な新規の複素環式アミノエステル誘導体及びその塩に関する。特に、本発明は、細胞間及び / 又は細胞内シグナル伝達の阻害を結果的に生じる、タンパク質チロシンキナーゼ活性を阻害する化合物及びその代謝産物に関する。また、本発明は、哺乳動物、特にヒトにおける増殖過剰

50

性疾患の治療におけるこのような化合物を使用する方法、及びこのような化合物を含む医薬組成物にも関する。

【背景技術】

【0003】

プロテインキナーゼは、細胞機能にわたる制御を維持する広範な種々の細胞プロセスの調節において中枢的な役割を担っているタンパク質の大きなファミリーである。タンパク質チロシンキナーゼは、増殖因子受容体（例えば、VEGFR、EGFR、PDGFR、FGFR、及びerbB2）キナーゼ又は非受容体（例えば、c src及びbcr abl）キナーゼとして分類され得る。受容体チロシンキナーゼ（RTK）は、細胞の増殖、分化、代謝、遊走、及び生存の調節における鍵となる役割を担っている。リガンド結合に際し、RTKは、細胞質尾部における特異的残基においてチロシンリン酸化を受ける。このことは、RTK仲介性シグナル伝達に
10
関与するアダプタータンパク質に対するタンパク質基質の結合及び/又は確立されたドッキング部位をもたらし、調節されていない場合、受容体チロシンキナーゼは、このような異常なキナーゼ活性と関連した疾患状態の発生に関与することができる。

【0004】

このようなキナーゼの部分的なリストには、abl、AATK、ALK、Akt、axl、bmx、bcr abl、Blk、Brk、Btk、csk、c kit、c Met、c src、c fins、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、cRaf1、CSF1R、CSK、DDR1、DDR2、EPHA、EPHB、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、Erk、Fak、fes、FER、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、flt 1、Fps、Frk、Fyn、GSG2、GSK、Hck、ILK、INSRR、IRAK4、ITK、IGF 1R、I
20
NS R、Jak、KSR1、KDR、LMTK2、LMTK3、LTK、Lck、Lyn、MATK、MERTK、MLTK、MST1R、MUSK、NPR1、NTRK、MEK、PLK4、PTK、p38、PDGFR、PIK、PKC、PYK2、RET、ROR1、ROR2、RYK、ros、Ron、SGK493、SRC、SRMS、STYK1、SYK、TEC、TEK、TEX14、TNK1、TNK2、TNN13K、TXK、TYK2、TYRO3、tie、tie2、TRK、Yes、及びZap70が挙げられる。

【0005】

異常な血管形成は、いくつかの病理学的障害に、特に腫瘍増殖に関与する。VEGF A（血管内皮増殖因子A）は、腫瘍の血管形成（血管新生）を促進する鍵となる因子である。VEGFは、2つの高親和性受容体、すなわちfms様チロシンキナーゼ受容体flt 1又はVEGFR 1及びキナーゼ挿入ドメイン含有受容体KDR又はVEGFR 2を通じたシグナル伝達によって、
30
内皮細胞増殖及び遊走を誘導する。VEGFRに対するVEGFの結合は、RTKドメインの受容体二量化及び活性化を刺激する。キナーゼ活性は、細胞質受容体チロシン残基を自己リン酸化し、次に、該残基が、シグナル伝達カスケードの伝播に関与する分子についての結合部位として機能する。

【0006】

VEGFRシグナル伝達の崩壊は、血管形成がすべての固形腫瘍増殖について必須であるので、癌における非常に魅力的な治療標的である。中和抗体受容体アンタゴニスト、小分子アンタゴニストの使用を含めたVEGFシグナル伝達を阻害する多くの薬剤が、米国食品医薬品局（FDA）によって認可されている（「スニチニブ薬効の分子基礎及び今後の臨床展開（Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development）」（Nature Review Drug Discovery, 2007, 6, 734）；「血管形成：「創薬のための組織化した原理」（Angiogenesis: "an organizing principle for drug discovery?")」（Nature Review Drug Discovery, 2007, 6, 273））。
40

【0007】

細胞分散因子としても公知である肝細胞増殖因子（HGF）は、細胞の増殖、分散、浸潤、生存、及び血管形成を促進する多機能性増殖因子である。細胞の効果を生じさせるために、HGFは、その受容体である受容体チロシンキナーゼc Metに結合しなければならない。C Metは、有意な割合の種々の種類のヒトの癌において過剰発現し、原発性腫瘍と転移巣（metastasis）の間を移行する際にしばしば増幅される（「分子癌治療法：METへの期待（Molecular cancer therapy: can our expectation be MET.）」（Euro. J. Cancer, 2008, 44, 641-651））。また、c Metは、粥状硬化及び肺線維症にも関係している。
50

【0008】

c Metに対するHGFの結合は、Ras / マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) シグナル伝達経路の受容体リン酸化及び活性化をもたらし、それにより、癌細胞の悪性挙動を亢進させる。その上、HGF / c Met経路自体の刺激は、VEGF発現の誘導をもたらすことができ、それ自体、血管形成活性に直接関与する。いくつかの腫瘍種類についてのアジュバント転移促進性遺伝子としての、及びその他についての必要な癌遺伝子としてのc Metの二重の役割のため、c Metは、標的指向化癌治療介入のための多用途の候補である (「Tpr MetからMetまで、腫瘍形成及び管 (From Tpr-Met to Met, tumorigenesis and tubes)」 (Oncogene, 2007, 26, 1276) ; 「MET阻害剤の薬剤開発: 標的癌遺伝子の依存及び便宜 (Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience)」 (Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 504))。

10

【0009】

VEGF / VEGFR及びHGF / c Metシグナル伝達を標的とする抗腫瘍アプローチは、VEGFR又はHGFR阻害単独を克服する腫瘍細胞の能力を回避し得、改良された癌治療薬を呈し得る。本明細書で、本発明者らは、例えば、とりわけVEGF受容体KDR及びHGF受容体c Metの阻害剤など、タンパク質チロシンキナーゼ活性の強力な阻害剤である低分子を説明する。

【発明の概要】

【0010】

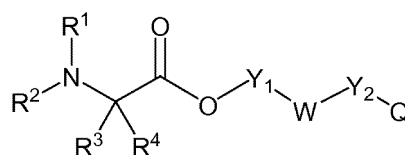
細胞増殖疾患を治療する新たな化合物及び方法が本明細書に提供される。本明細書に開示された化合物又はその代謝産物は、タンパク質チロシンキナーゼ活性の阻害剤であり得る。いくつかの実施態様において、本明細書に開示された化合物は、例えば、VEGF受容体シグナル伝達及びHGF受容体シグナル伝達を阻害することができる多機能阻害剤である。従って、例えば、VEGF受容体シグナル伝達及びHGF受容体シグナル伝達など、タンパク質チロシンキナーゼ受容体シグナル伝達の新たな阻害剤が本明細書に提供される。

20

【0011】

具体的には、本発明の化合物、及びその医薬として許容し得る組成物が、c Met及びVEGFRなどの受容体チロシンキナーゼの阻害剤として有効であることが認められている。従って、一態様において、下記に示される式 (I) を有する化合物:

【化1】



式 (I)

30

若しくはそのラセミ混合物、立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、N酸化物、代謝産物、又はそれらの医薬として許容し得る塩が本明細書に提供され、式中、R¹、R²、R³、R⁴、Y₁、Y₂、W、及びQの各々は、本明細書に規定される。

【0012】

いくつかの実施態様において、R¹、R²、R³、及びR⁴の各々は独立して、H、-C(=O)R¹¹、-C(=O)OR¹¹、-C(=O)-NR¹¹R^{11a}、R¹¹R^{11a}N-O₂S-、R¹¹O₂S-、R^{11a}R¹¹N-アルキル、R¹¹O-アルキル、脂肪族、ハロ脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はカルボシクリルであり、但し、R¹及びR²がそれらの結合する窒素原子とともに、置換又は非置換の3~8員の複素環を任意に形成し; かつR³及びR⁴が、それらの結合する炭素原子とともに、置換又は非置換の3~8員の炭素環又は複素環を任意に形成することを条件とし;

40

Y₁及びY₂の各々は独立して、脂肪族-C(=O)-、脂肪族-C(=O)O-、脂肪族-C(=O)NR¹¹-、-R¹¹N-O₂S-脂肪族、-O₂S-、-R¹¹N-脂肪族、-S(=O)-脂肪族、-R¹¹N-C(=O)-脂肪族、縮合ビスシクリルアルキレン、縮合ヘテロビスシクリルアルキレン、スピロビスシクリルアルキレ

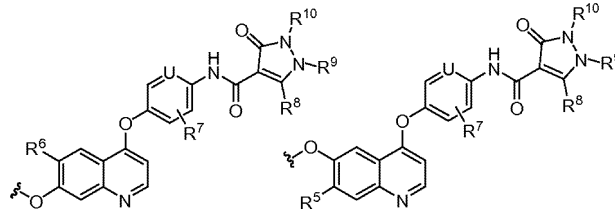
50

ン、スピロヘテロビシクリルアルキレン、アリールアルキレン、ヘテロアリールアルキレン、アルキレン；ハロアルキレン、ヘテロシクリレン、カルボシクリレン、ヘテロシクリルアルキレン、カルボシクリルアルキレン、縮合ビシクリレン、縮合ヘテロビシクリレン、スピロビシクリレン、スピロヘテロビシクリレン、アリーレン、又はヘテロアリーレンから誘導された二価の基であり；

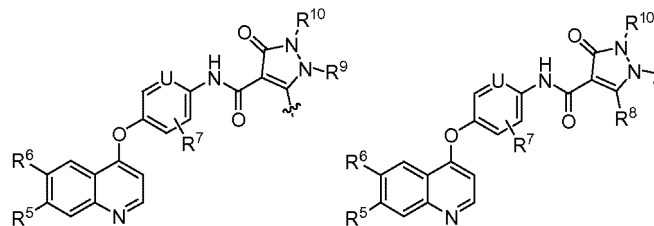
Wは、O、N-R¹¹、又は(CR¹²R^{12a})_mであり；mは、0、1、2、又は3から選択され；

Qは、下記式であり：

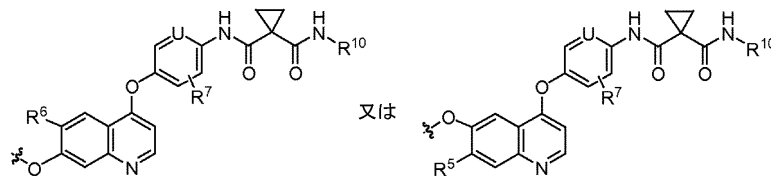
【化2】



10



20



Uは、CR¹²又はNであり；

30

R⁵、R⁶の各々は独立して、H、F、Cl、Br、I、シアノ(CN)、ヒドロキシル、R^{11a}R^{11N}-、-C(=O)-R¹¹、-C(=O)-OR¹¹、-C(=O)NR¹¹R^{11a}、-OC(=O)NR¹¹R^{11a}、-OC(=O)OR¹¹、-NR¹¹C(=O)NR¹¹R^{11a}、-NR¹¹C(=O)OR^{11a}、-NR¹¹C(=O)-R^{11a}、R¹¹R^{11a}N-O₂S-、R¹¹O₂S-、R¹¹O₂S-R^{11a}N-、R^{11a}R^{11N}-アルキル、R¹¹(S=O)-アルキル、R¹¹R^{11a}N-(C=O)-アルキル、R^{11a}R^{11N}-アルコキシ、R¹¹(S=O)-アルコキシ、R¹¹R^{11a}N-(C=O)-アルコキシ、脂肪族、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換されたアミノアルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ置換されたハロアルコキシ、アルキルアミノハロアルコキシ、ヒドロキシ置換されたハロアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アルコシアルコキシ、アリールアルコキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルコキシ、ヘテロシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、カルボシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、アリール(ヒドロキシアルコキシ)、アリールオキシアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、カルボシクリルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、(ヘテロシクロ)ヒドロキシアルコキシ、アジドアルコキシ、縮合ビシクリル、縮合ヘテロビシクリル、縮合ビシクリル脂肪族、縮合ヘテロビシクリル脂肪族、縮合ビシクロオキシ、縮合ヘテロビシクロオキシ、縮合ビシクロオキシアルコキシ、縮合ヘテロビシクロオキシアルコキシ、縮合ビシクリルアミノアルコキシ、縮合ヘテロビシクリルアミノアルコキシ、スピロビシクリル、スピロヘテロビシクリル、スピロビシクリル脂肪族、スピロヘテロビシクリル脂肪族、スピロビシクロオキシ、スピロヘテロビシクロオキシ、スピロビシクロオキシアルコキシ、スピロヘテロビシクロオキシアルコキシ、スピロビシクリルアミノアルコキシ、スピロヘテロビシクリルアミノアルコキシ、ア

40

50

リール、ヘテロアリーール、アリーール脂肪族、又はヘテロアリーール脂肪族であり；

R^7 は、各発生においてH、F、Cl、Br、I、-CN、ヒドロキシル、 $R^{11a}R^{11N}$ -、脂肪族、アルコキシ、ハロアルキル、ヘテロ-シクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、及びヘテロシクリルアルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基であり；

R^8 、 R^9 、及び R^{10} の各々は独立して、H、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-NR^{11}R^{11a}$ 、 $R^{11}R^{11a}N-O_2S-$ 、 $R^{11}O_2S-$ 、 $R^{11a}R^{11N}$ -アルキル、 $R^{11}(S=O)$ -アルキル、 $R^{11}R^{11a}N(C=O)$ -アルキル、脂肪族、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ置換されたアミノアルキル、ハロアルキル、アミノ置換されたハロアルキル、アルキルアミノハロアルキル、ヒドロキシ置換されたハロアルキル、アルコキシアルキル、アリーールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル-ヒドロキシアルキル、カルボシクリル-ヒドロキシアルキル、アリーール-ヒドロキシアルキル、アリーールオキシアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、カルボシクリルオキシアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキリル、(ヘテロシクロ)ヒドロキシ-アルキル、アジドアルキル、縮合ピシクリル、縮合ヘテロピシクリル、縮合ピシクリル脂肪族、縮合ヘテロピシクリル脂肪族、縮合ピシクロオキソアルキル、縮合ヘテロピシクロオキソアルキル、縮合ピシクリルアミノアルキル、縮合ヘテロピシクリルアミノアルキル、スピロピシクリル、スピロヘテロピシクリル、スピロピシクリル脂肪族、スピロヘテロピシクリル脂肪族、スピロピシクロオキソアルキル、スピロヘテロ-ピシクロオキソアルキル、スピロピシクリルアミノアルキル、スピロヘテロピシクリルアミノアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、アリーール脂肪族、又はヘテロアリーール脂肪族であり；

R^{11} 及び R^{11a} の各々は独立して、H、脂肪族、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、アリーール脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、又はカルボシクリルであり、但し、 R^{11} 及び R^{11a} が同一の窒素原子に結合する場合、 R^{11} 及び R^{11a} がそれらの結合する窒素原子とともに、置換又は非置換の3~8員環(スピロ環又は縮合二環を含む。)を任意に形成することを条件とし；かつ

R^{12} 及び R^{12a} の各々は独立して、H、F、Cl、Br、I、シアノ(CN)、ヒドロキシル、 $-NR^{11a}R^{11}$ 、 $-OC(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{11a}$ 、 $-OC(=O)NR^{11}R^{11a}$ 、 $-OC(=O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{11a}$ 、 $-NR^{11}C(=O)OR^{11a}$ 、 $-NR^{11}-C(=O)-R^{11a}$ 、 $R^{11}R^{11a}N-O_2S-$ 、 $R^{11}O_2S-$ 、 $R^{11}O_2S-N(R^{11a})-$ 、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、脂肪族、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、アリーール脂肪族、ヘテロシクリル-脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリーール、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、又はカルボシクリルであり、但し、 R^{12} 及び R^{12a} が同一の炭素原子に結合する場合、 R^{12} 及び R^{12a} は、それらの結合する炭素原子とともに、置換又は非置換の3~8員の炭素環又は複素環を任意に形成することを条件とする。

【0013】

ある実施態様において、医薬として許容し得る塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、リンゴ酸、2-ヒドロキシプロパン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、グルクロン酸、ガラクトロン酸、クエン酸、酒石酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、ケイ皮酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、及びそれらの組み合わせを有する塩である。

【0014】

いくつかの実施態様において、式(1)の R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 によって規定される -アミノアセチル基は、天然の及び市販の -アミノ酸又はそれらの光学異性体から誘導される。

【0015】

別の実施態様において、天然の及び市販の -アミノ酸は、イソロイシン、ロイシン、

10

20

30

40

50

リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリン、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、プロリン、セリン、パラ-チロシン、アルギニン、ヒスチジン、システイン、グリシン、サルコシン、N,N-ジメチルグリシン、ホモセリン、ノルバリン、ノルロイシン、オルニチン、ホモシステイン、ホモフェニルアラニン、フェニルグリシン、オルト-チロシン、メタ-チロシン、又はヒドロキシプロリンである。

【0016】

別の実施態様において、天然の α -アミノ酸は、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリン、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、又はヒスチジンであり、これらの各々は、 β 位にS配置を有する。

10

【0017】

別の実施態様において、天然の及び市販の α -アミノ酸は、その β 位にR配置を有するシステインである。

【0018】

別の実施態様において、天然の及び市販の α -アミノ酸は、グリシン、サルコシン、又はN,N-ジメチルグリシンであり、それらの各々は、非キラル化合物である。

【0019】

いくつかの実施態様において、 Y_1 及び Y_2 の各々は独立して、 C_{1-6} 脂肪族-C(=O)-、 C_{1-6} 脂肪族-C(=O)O-、 C_{1-6} 脂肪族-C(=O)NR¹¹-、-R¹¹N-O₂SC₁₋₆脂肪族、-O₂S-C₁₋₆脂肪族、-R¹¹NC₁₋₆脂肪族、-S(=O)₂C₁₋₆脂肪族、-R¹¹N-C(=O)-C₁₋₆脂肪族、縮合C₆₋₁₀ビシクリルC₁₋₆アルキレン、縮合C₅₋₉ヘテロ-ビシクリルC₁₋₆アルキレン、スピロC₇₋₁₁ビシクリルC₁₋₆アルキレン、スピロC₆₋₁₀ヘテロビシクリルC₁₋₆アルキレン、C₁₋₆ハロアルキレン、C₂₋₈ヘテロシクリレン、C₃₋₈カルボシクリレン、C₂₋₈ヘテロシクリルC₁₋₆アルキレン、C₃₋₈カルボシクリルC₁₋₆アルキレン、縮合C₆₋₁₀ビシクリレン、縮合C₅₋₉ヘテロビシクリレン、スピロC₇₋₁₁ビシクリレン、又はスピロC₆₋₁₀ヘテロビシクリレンから誘導される二価の基であり；

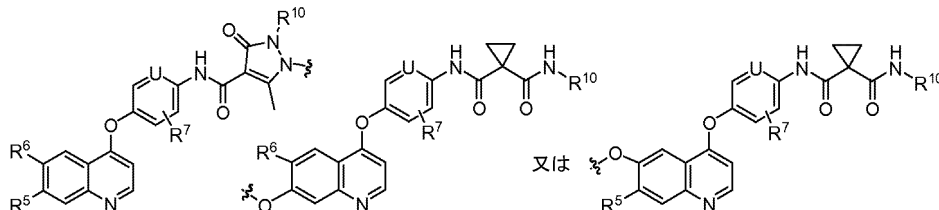
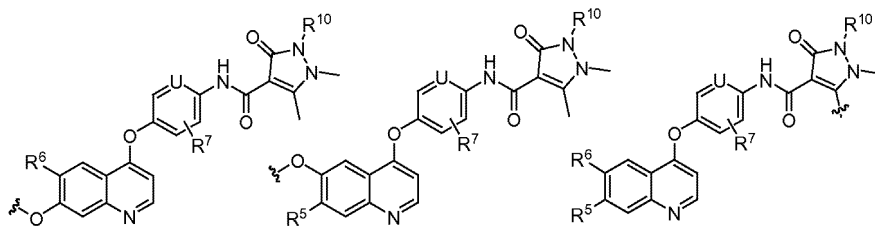
20

Wは、O、N-R¹¹、又は(CR¹²R^{12a})_mであり；mは、0、1、及び2から選択され；

Qは、下記式であり；

【化3】

30



40

Uは、CH又はNであり；

R⁵及びR⁶の各々は独立して、H又はメトキシであり；

R⁷は、H又はFであり；

R¹⁰は、フェニル又はフルオロフェニルであり；

R¹¹及びR^{11a}の各々は独立して、H、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃ヒドロキシ

50

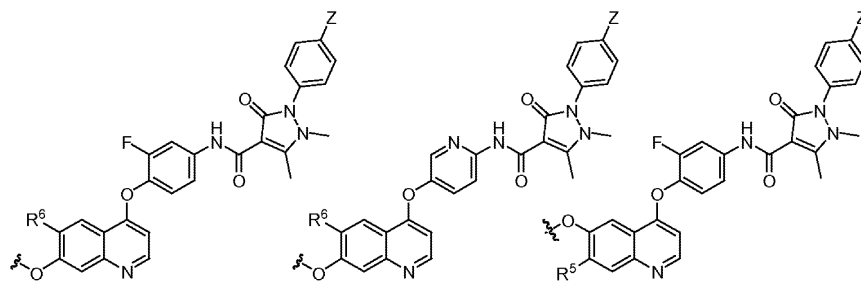
アルキル、 C_{1-3} アミノアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルアミノ C_{1-3} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、 C_{5-9} ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-3} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{5-9} ヘテロアリール、 C_{2-5} ヘテロシクリル、又は C_{3-6} カルボシクリルであり、但し、 R^{11} 及び R^{11a} が同一の窒素原子に結合する場合、 R^{11} 及び R^{11a} がそれらの結合する窒素原子とともに、置換又は非置換の3~8員環(スピロ環又は縮合二環を含む。)を任意に形成し;かつ

R^{12} 及び R^{12a} の各々は独立して、H、ハロ(F、Cl、Br、及びI)、ヒドロキシル、 $-NR^{11a}$ 、 R^{11} 、 $-OC(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{11a}$ 、 $-OC(=O)NR^{11}R^{11a}$ 、 $-OC(=O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{11a}$ 、 $-NR^{11}C(=O)OR^{11a}$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^{11a}$ 、 $R^{11}R^{11a}N-O_2S-$ 、 $R^{11}O_2S-$ 、 $R^{11}R^{11a}O_2SN-$ 、 $-CN$ 、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{2-5} ヘテロシクロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} ハロ脂肪族、ヒドロキシ C_{1-6} 脂肪族、アミノ C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{2-5} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{2-5} ヘテロシクリル、又は C_{3-6} カルボシクリルであり、但し、 R^{12} 及び R^{12a} が同一の炭素原子に結合する場合、 R^{12} 及び R^{12a} がそれらの結合する炭素原子とともに、置換又は非置換の3~8員の炭素環又は複素環を任意に形成することを条件とする。

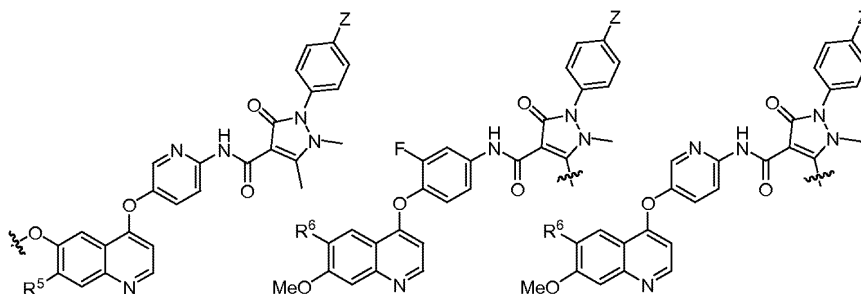
【0020】

いくつかの実施態様において、Qは、下記式であり：

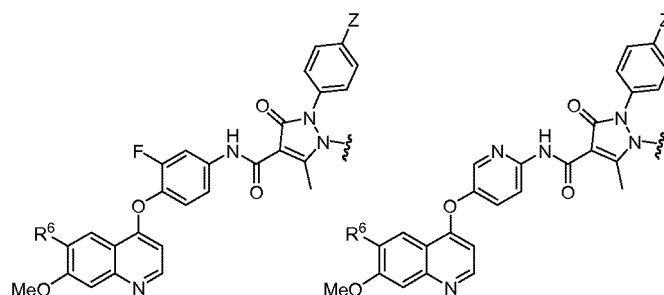
【化4】



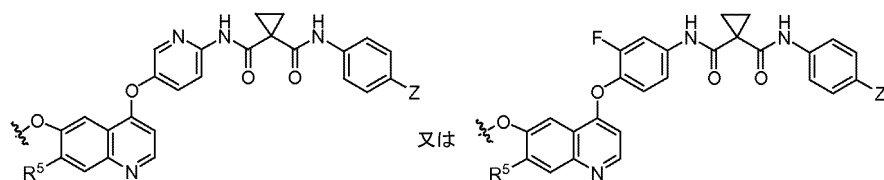
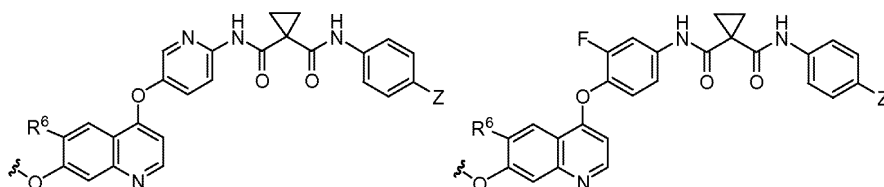
10



20



30



又は

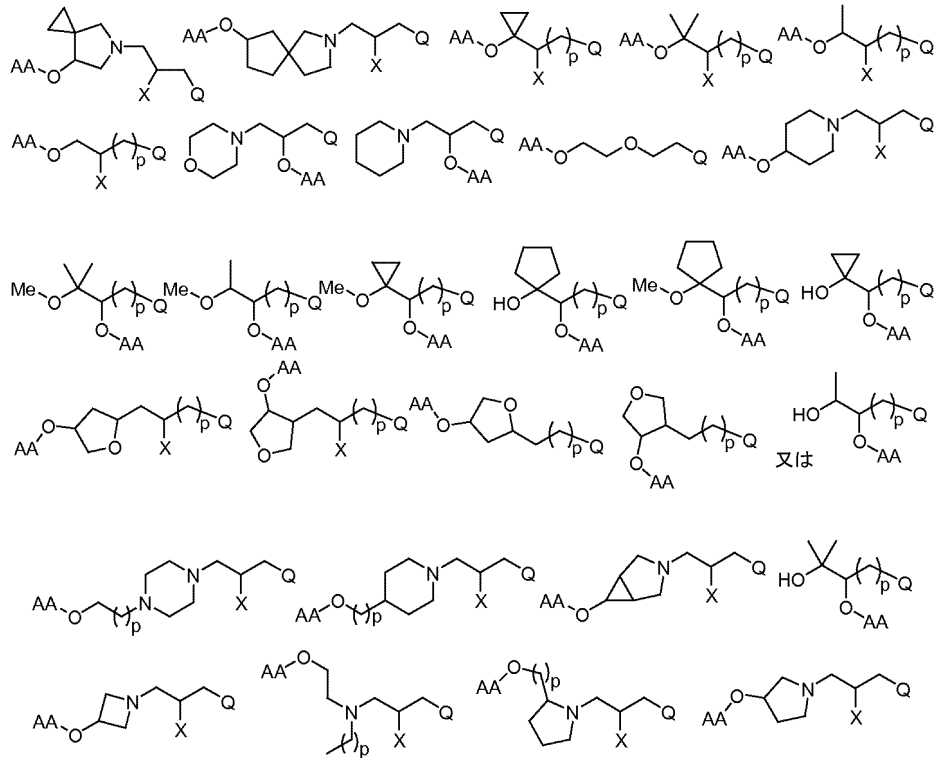
40

式中、 R^5 及び R^6 の各々は独立して、H又はOMeであり；ZはH又はFである。

【0021】

いくつかの実施態様において、 Y_1 、 Y_2 、W、及びQによって規定される構造は、下記式であり：

【化5】



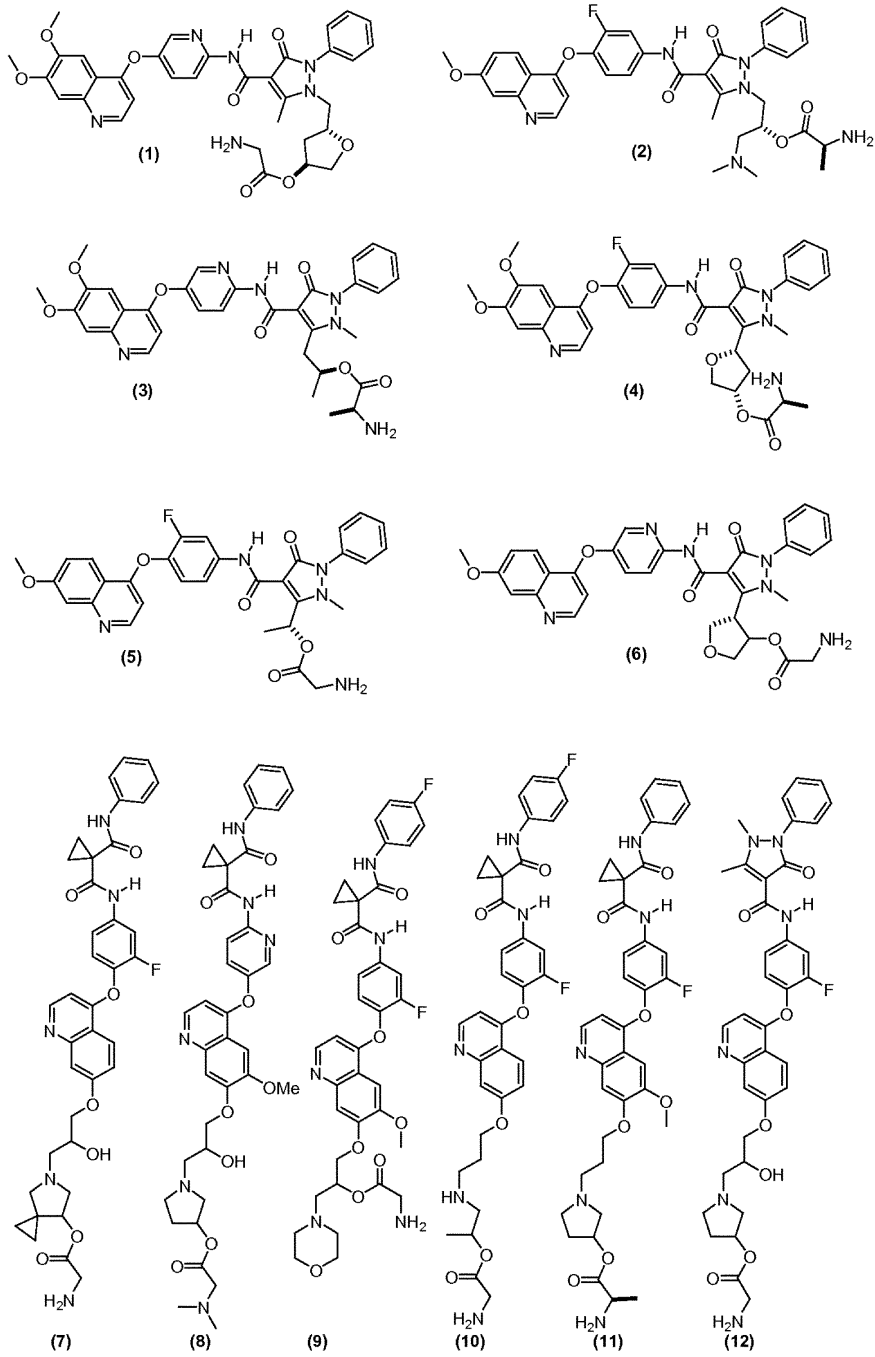
式中、AAは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 によって規定されるアミノアセチル部分であり；XはH又はOHであり；pは0、1、2、又は3である。

【0022】

いくつかの実施態様において、本明細書に開示された化合物、及びその医薬として許容し得る塩、並びにそれらの溶媒和物に関する限定されない例は、以下に示される：

【表 1】

表 1

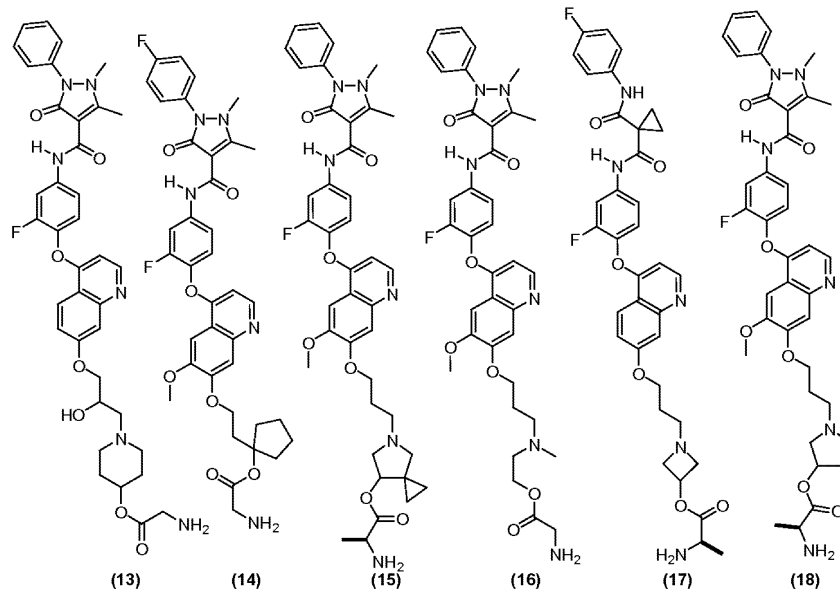


10

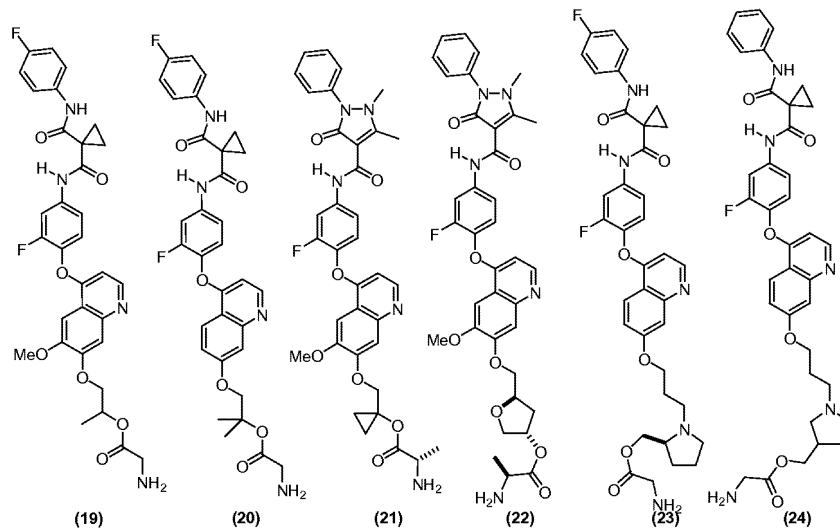
20

30

40

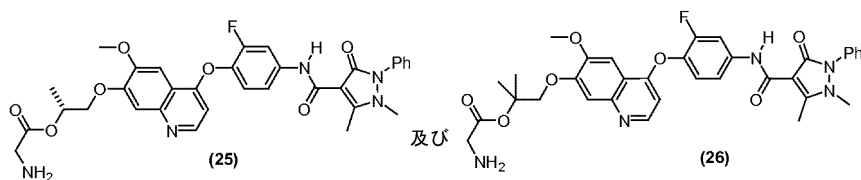


10



20

30



【 0 0 2 3 】

別の態様において、本明細書に開示された化合物、若しくは立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、それらの医薬として許容し得る塩、又はプロドラッグと、任意の医薬として許容し得る担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、ビヒクル、又はそれらの組み合わせを含む医薬組成物が本明細書に提供される。ある実施態様において、化合物は、タンパク質チロシンキナーゼの阻害剤である。他の実施態様において、化合物は、VEGF受容体シグナル伝達、HGF受容体シグナル伝達、及び/又はIGF受容体シグナル伝達の阻害剤である。

40

【 0 0 2 4 】

いくつかの実施態様において、本明細書に開示された医薬組成物はさらに、追加的な治療薬を含む。他の実施態様において、治療薬は、化学治療薬、抗増殖薬、粥状硬化を治療する薬剤、又は肺線維症を治療する薬剤、及びそれらの組み合わせである。

50

【 0 0 2 5 】

ある実施態様において、治療薬は、アドリマイシン、ラパマイシン、テムシロリムス、エベロリムス、イクサベピロン、ゲムシタビン、シクロホスファミド、デキサメタゾン、エトポシド、フルオロウラシル、イマチニブメシラート、ダサチニブ、ニロチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、イレッサ、ソラフェニブ、スニチニブ、バゾパニブ、インターフェロン、カルボプラチン、トポテカン、タキソール、ビンブラスチン、ビンクリスチン、テモゾロミド、トシツモマブ(ベキサール)、トラベデクチン、ベバシズマブ(アバスタチン)、トラスツズマブ(ハーセプチン)、セツキシマブ(エルピタックス)、パニツムマブ(ベクチピックス(Vectibix))、又はそれらの組み合わせである。

【 0 0 2 6 】

別の態様において、増殖性障害に感染した患者における増殖性障害の重症度を予防し、管理し、治療し、又は軽減する方法が本明細書に提供され、該方法は、本明細書に開示された医薬的に有効量の化合物を、又は本明細書に開示された医薬組成物を患者に投与することを含む。

【 0 0 2 7 】

別の態様において、患者における増殖性障害を予防し、管理し、治療し、又はその重症度を軽減する医薬品の製造における、本明細書に開示された化合物の、又は本明細書に開示された医薬組成物の使用が本明細書に提供される。

【 0 0 2 8 】

いくつかの実施態様において、増殖性障害は、転移性癌である。他の実施態様において、増殖性障害は、結腸癌、胃腺癌、膀胱癌、乳癌、腎癌、肝癌、肺癌、甲状腺癌、頭頸部癌、前立腺癌、膵癌、中枢神経系の癌、膠芽腫、又は骨髄増殖性障害である。さらなる実施態様において、増殖性障害は、粥状硬化又は肺線維症である。

【 0 0 2 9 】

別の態様において、生物学的試料を本明細書に開示された化合物と、又は本明細書に開示された医薬組成物と接触させることを含む、生物学的試料におけるプロテインキナーゼ活性を阻害し又は調節する方法が本明細書に提供される。

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施態様において、プロテインキナーゼは、受容体チロシンキナーゼである。他の実施態様において、受容体チロシンキナーゼは、KDR及び/又はc Metである。

【 0 0 3 1 】

別の態様において、タンパク質チロシンキナーゼを阻害する方法が本明細書に提供され、該方法は、キナーゼを本明細書に開示された化合物と、又は本明細書に開示された組成物と接触させることを含む。他の実施態様において、VEGF受容体シグナル伝達及び/又はHGF受容体シグナル伝達を阻害する方法が本明細書に提供され、該方法は、受容体を本明細書に開示された化合物と、又は本明細書に開示された医薬組成物と接触させることを含む。いくつかの実施態様において、VEGF及び/又はHGF受容体シグナル伝達など、受容体タンパク質キナーゼ活性の阻害は、細胞又は多細胞生物において存在し得る。多細胞生物の場合、本明細書に開示された方法は、本明細書に開示された化合物、又は本明細書に開示された医薬組成物を生物に投与することを含み得る。いくつかの実施態様において、生物体は哺乳動物であり；他の実施態様において、生物体はヒトである。なおも他の実施態様において、該方法はさらに、キナーゼを追加的な治療薬と接触させることを含む。

【 0 0 3 2 】

別の態様において、細胞の増殖活性を阻害する方法が本明細書に提供され、ここで、該方法は、細胞を、増殖阻害有効量の本明細書に開示された化合物、又は本明細書に開示された医薬組成物と接触させることを含む。いくつかの実施態様において、該方法はさらに、細胞を追加的な治療薬と接触させることを含む。

【 0 0 3 3 】

別の態様において、患者における細胞増殖性疾患を治療する方法が本明細書に提供され、ここで、該方法は、このような治療を必要とする患者に、治療有効量の本明細書に開示

10

20

30

40

50

された化合物又は本明細書に開示された医薬組成物を投与することを含む。他の実施態様において、該方法はさらに、追加的な治療薬を投与することを含む。

【0034】

別の態様において、患者における腫瘍発達を阻害する方法が本明細書に提供され、該方法は、それを必要とする患者に、治療的有効量の本明細書に開示された化合物又はその組成物を投与することを含む。他の実施態様において、該方法はさらに、追加的な治療薬を投与することを含む。

【0035】

別の態様において、本明細書に提供されるものには、式(1)の化合物を調製する方法、分離する方法、及び精製する方法が含まれる。

10

【0036】

上記は単に、本明細書に開示されたある態様を要約しており、元来、限定しているよう意図されるものではない。これらの態様及び他の態様、並びに実施態様は、下記により完全に説明される。

【発明を実施するための形態】

【0037】

(定義及び一般的な用語法)

本明細書に開示されたある実施態様に対する引用が詳細になされ、その例は付随する構造及び式において例示されている。本発明は、特許請求の範囲により定義されたように本明細書に開示された範囲内に含まれ得るすべての代替物、修飾物、及び同等物を対象とすることが意図されている。当業者は、本明細書に開示された実施において使用することができる、本明細書に開示された方法及び材料に類似した又はそれと等価の多くの方法及び材料を認めるであろう。本明細書に開示された方法及び材料は、いかなる意味においても限定されない。組み込まれている文献、特許、及び類似の素材の1以上が、定義された用語、用語の使用、説明された技術、又はこれに類するものを含むがこれらに限定されない本出願と異なる又は矛盾する場合には、本出願が支配する。

20

【0038】

本明細書において使用する場合、別途記載されない限り、以下の定義を、適用するものとする。本明細書に開示された目的に関して、化学元素は、CAS版の「元素周期表(Periodic Table of the Elements)」、及び「化学と物理ハンドブック(Handbook of Chemistry and Physics)」、第75版、1994年に従い同定されている。加えて、有機化学の一般的原理は、Thomas Sorrellの文献「有機化学(Organic Chemistry)」(University Science Books、サウサリート：1999年)、並びにMichael B. Smith及びJerry Marchの文献「March最新有機化学(March's Advanced Organic Chemistry)」(John Wiley & Sons社、ニューヨーク：2007年)において説明されており、これらのすべての内容は引用により本明細書により組み込まれている。

30

【0039】

本明細書において説明する場合、化合物は、先に一般的に例示されたような、又は本明細書に開示された特定のクラス、サブクラス、及び種によって具現化されたような1つ以上の置換基により任意に置換され得る。句「任意に置換された」が、句「置換又は非置換の」と互換性を持って使用されることは理解されるであろう。概して、用語「任意に」が先行してもしなくても、用語「置換された」とは、所与の構造における1以上の水素ラジカルの、指定された置換基のラジカルとの置き換えをいう。別途記載されない限り、任意に置換された基は、その基の置換可能な各位置に置換基を有し得る。所与の構造における2つ以上の位置が、指定された基から選択された2つ以上の置換基により置換されることができ、この置換基は、各位置において同じ又は異なり得る。

40

【0040】

本明細書において使用される用語「脂肪族」又は「脂肪族基」とは、完全に飽和しているか又は不飽和の単位を1以上含む、直鎖(すなわち非分岐)又は分岐鎖の、置換又は非置換の炭化水素鎖をいう。別途特定されない限りは、脂肪族基は、炭素原子を1~20個含

50

む。いくつかの実施態様において、脂肪族基は、炭素原子を1~10個含む。他の実施態様において、脂肪族基は、炭素原子を1~8個含む。なおも他の実施態様において、脂肪族基は、炭素原子を1~6個含む、かつさらに他の実施態様において、脂肪族基は、炭素原子を1~4個含む。好適な脂肪族基は、線状又は分岐した、置換又は非置換のアルキル基、アルキレン基、アルケニル基、又はアルキニル基を含むが、これらに限定されるものではない。

【0041】

本明細書において使用される用語「アルキル」とは、炭素原子1~20個の、飽和した直鎖又は分岐鎖の、一価の炭化水素ラジカルをいい、ここでアルキルラジカルは任意に、下記に説明された1つ以上の置換基により独立して置換されてよい。脂肪族基のさらなる例には、メチル (Me、 CH_3)、エチル (Et、 CH_2CH_3)、1-プロピル (n-Pr、n-プロピル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-プロピル (i-Pr、i-プロピル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1-ブチル (n-Bu、n-ブチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-メチル-1-プロピル (i-Bu、i-ブチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-ブチル (s-Bu、s-ブチル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-メチル-2-プロピル (t-Bu、t-ブチル、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1-ペンチル (n-ペンチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ブチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-ヘキシル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-ヘキシル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ヘキシル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1-ヘプチル、1-オクチル、及びこれらに類するものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。本明細書において使用される用語「アルキル」及び接頭辞「アルキ」は、直鎖及び分岐鎖の両方の飽和炭素鎖を含む。

【0042】

本明細書において使用される用語「アルキレン」は、2個の水素原子の除去により、直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素に由来した、飽和した二価の炭化水素基を表し、かつメチレン、エチレン、イソプロピレン、及びこれらに類するものにより例示される。

【0043】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素、 sp^2 二重結合を伴う、炭素原子2~12個の直鎖又は分岐鎖の一価の炭化水素ラジカルをいい、ここでアルケニルラジカルは任意に、本明細書に説明された1つ以上の置換基により独立して置換されてよく、かつ「シス」及び「トランス」配向、又はそれに替わるものとして「E」及び「Z」配向を有するラジカルを含む。例には、エチレニル又はビニル ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、アリル ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、及びこれらに類するものが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0044】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素、 sp 三重結合を伴う、炭素原子2~12個の線状の又は分岐した一価の炭化水素ラジカルをいい、ここでアルキニルラジカルは任意に、本明細書に説明された1つ以上の置換基により独立して置換されてよい。例には、エチニル ($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、プロピニル (プロパルギル、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)、及びこれらに類するものを挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0045】

用語「シクロ脂肪族」(又は「炭素環 (carbocycle)」、「カルボシクリル」、「炭素環 (carbocyclic ring)」及び「シクロアルキル」)は、単環として炭素原子3~12個又は二環として炭素原子7~12個を有する、一価又は多価の非芳香族の飽和又は部分的に不飽和の環をいう。7~12個の原子を有する二環式炭素環は、例えば、ビスクロ[4,5]、[5,5]、[5,6]又は[6,6]の系として配置されることができ、並びに9又は10個の環原子を有する二環式炭素環は、ビスクロ[5,6]又は[6,6]の系として配置されることができ。好適なシ

10

20

30

40

50

クロ脂肪族基には、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びシクロアルキニルが挙げられるが、それらに限定されるものではない。シクロ脂肪族基のさらなる例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘブチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル、及びこれらに類するものが挙げられる。

【0046】

本明細書において使用される用語「カルボシクリレン」は、単環として3~12の炭素原子を、又は2つの水素原子の除去によって二環として7~12の炭素原子を有する飽和二価炭 10
 酸化水素環を表し、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、1-シクロペンタ-1-エニレン、1-シクロペンタ-2-エニレン、及びこれらに類するものによって例示される。

【0047】

本明細書において互換的に使用される用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロ脂肪族」又は「複素環式」とは、1以上の環員が独立して選択されたヘテロ原子であり、かつ完全に飽和した又は1以上の不飽和単位を含むが、該分子の残余への単独の結合点を有する、芳香族ではない、単環、二環、又は三環をいう。1つ以上の環原子は任意に、下記に説明される1つ以上の置換基により独立して置換されている。いくつかの実施態様において、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロ脂肪族」又は「複素環式」基は、環員3~7個を有する単環（例えば、炭素原子1~6個、及びN、O、P又はSから選択されたヘテロ原子1~3個、ここで該環が3員環である場合、ただ1個のヘテロ原子が存在することを条件とし、S又はPは任意に、1以上のオキソにより置換され、基SO又はSO₂、PO又はPO₂を提供する。）であるか、又は環員7~10個を有する二環（例えば、炭素原子4~9個、及びN、O、P又はSから選択されたヘテロ原子1~3個であり、ここでS又はPは任意に、1以上のオキソにより置換され、基SO又はSO₂、PO又はPO₂を提供する。）である。 20

【0048】

ヘテロシクリルは、炭素ラジカル又はヘテロ原子ラジカルであってよい。「ヘテロシクリル」は、複素環ラジカルが、飽和した環、部分的に不飽和の環、又は複素環と縮合しているラジカルも含む。複素環の例には、ピロリジニル、テトラヒドロフリラニル（tetrahydrofliranyl）、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ペペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサアゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザピシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザピシクロ[2.2.2]ヘキサニル、3H-インドリルキノリジニル、及びN-ピリジル尿素が挙げられるが、それらに限定されるもの 30
 ではない。複素環のいくつかの非限定的例は、1,1-ジオキソ-チオモルホリニルを含み、かつ環上の炭素原子2個がオキソ (=O) 部分により置換されている複素環式基は、ピリミジンジオニルである。本明細書における複素環式基は任意に、本明細書に説明された1つ以上の置換基により独立して置換される。 40

【0049】

本明細書において使用される用語「ヘテロシクリレン」は、1つ以上の環員が独立してヘテロ原子から選択され、かつ完全に飽和しているか又は1つ以上の不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、該分子の残余への2つの結合点を有する単環、二環、又は三環の系を表す。

【0050】

10

20

30

40

50

用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、複素環で置換されたアルキルラジカルをいう。用語「ヘテロシクリルアルコキシ」とは、酸素原子が該分子の残余への結合点として働く、複素環で置換されたアルコキシラジカルをいう。用語「ヘテロシクリルアルキルアミノ」とは、窒素原子が該分子の残余への結合点として働く、複素環で置換されたアルキルアミノラジカルをいう。用語「ヘテロシクリルオキシ」とは、酸素原子が該分子の残余への結合点として働く、複素環で置換された酸素ラジカルをいう。用語「ヘテロシクリルアミノ」とは、窒素原子が該分子の残余への結合点として働く、複素環で置換された窒素ラジカルをいう。本明細書において使用される用語「ヘテロシクリルアルキレン」とは、本明細書で説明されるヘテロシクリルアルキル部分をいうが、該分子の残余への2つの結合点を有する。

10

【0051】

用語「ヘテロ原子」とは、窒素、硫黄、若しくはリンの任意の酸化された形を含む、1個以上の酸素、硫黄、窒素、リン、若しくはケイ素；任意の塩基性窒素の四級化された形；又は、複素環の置換可能な窒素、例えばN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおける)、NH(ピロリジニルにおける)若しくはNR(N置換されたピロリジニルにおける)をいう。

【0052】

用語「ハロゲン」とは、F、Cl、Br、又はIをいう。

【0053】

本明細書において使用される用語「不飽和の」とは、部分が不飽和単位を1以上有することをいう。

20

【0054】

本明細書において使用される用語「アルコキシ」とは、酸素(「アルコキシ」)原子を介して炭素主鎖に結合した、先に定義されたようなアルキル基をいう。

【0055】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、又は「ハロアルコキシ」とは、場合に依りて1以上のハロゲン原子により置換され得るアルキル、アルケニル、又はアルコキシをいう。

【0056】

本明細書において使用される用語「ハロアルキレン」は、本明細書において説明されたようなハロアルキル部分を表すが、該分子の残余への2つの結合点を有する。

30

【0057】

単独で使用されるか、又は「アラルキル」、「アラルコキシ」若しくは「アリーロキシアルキル」のようにより大きな部分の一部として使用される用語「アリール」は、合計6~14の環員を有する、単環、二環、及び三環の炭素環系をいい、ここで該系の環の少なくとも1つは芳香族であり、ここで該系の各環は、3~7の環員を含み、かつ該分子の残余への単独の結合点を有する。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換的に使用されることができる。アリール環のいくつかの非限定的例には、フェニル、ナフチル、及びアントラセンが挙げられる。

【0058】

本明細書において使用される用語「アリーレン」は、本明細書において説明されるようなアリール系を表すが、該分子の残余への2つの結合点を有する。

40

【0059】

単独で使用されるか、又は「ヘテロアラルキル」若しくは「ヘテロアリールアルコキシ」のようにより大きい部分の一部として使用される用語「ヘテロアリール」は、合計5~14の環員を有する、単環、二環、及び三環の環系をいい、ここで該系中の環の少なくとも1つは芳香族であり、該系中の環の少なくとも1つはヘテロ原子を1個以上含み、ここで該系の各環は、3~7の環員を含み、かつ該分子の残余への単独の結合点を有する。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」又は用語「ヘテロ芳香族」と互換的に使用されることができる。

【0060】

50

本明細書において使用される用語「ヘテロアリーレン」は、本明細書において説明されたようなヘテロアリール系を表すが、該分子の残余への2つの結合点を有する。

【0061】

好適なヘテロアリール環のいくつかの非限定的例には、以下の単環：2-フラニル、3-フラニル、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、N-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、テトラゾリル（例えば、5-テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば、2-トリアゾリル及び5-トリアゾリル）、2-チエニル、3-チエニル、ピラゾリル（例えば、2-ピラゾリル）、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、並びに以下の二環：ベンズイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、インドリル（例えば、2-インドリル）、プリニル、キノリニル（例えば、2-キノリニル、3-キノリニル、4-キノリニル）、又はイソキノリニル（例えば、1-イソキノリニル、3-イソキノリニル、又は4-イソキノリニル）が挙げられる。

10

【0062】

単独で使用されるか又はアルキルスルホニルなどの他の用語と組み合わせて使用されるかのいずれかの用語「スルホニル」とは、各々二価のラジカル-SO₂-をいう。用語「アルキルスルホニル」とは、アルキルスルホニル(-SO₂CH₃)を形成する、アルキルラジカルにより置換されたスルホニルラジカルをいう。

20

【0063】

用語「スルファミル」、「アミノスルホニル」及び「スルホンアミジル」とは、スルホンアミド(-SO₂NH₂)を形成する、アミンラジカルにより置換されたスルホニルラジカルをいう。

【0064】

単独で使用されるか又は「カルボキシアリル」などの他の用語と組み合わせて使用されるかのいずれかの用語「カルボキシ」又は「カルボキシル」とは、-CO₂Hをいう。単独で使用されるか又は「アミノカルボニル」若しくは「カルボニルオキシ」などの他の用語と一緒に使用されるかのいずれかの用語「カルボニル」とは、-(C=O)-をいう。

30

【0065】

用語「アルキルチオ」とは、二価の硫黄原子に結合された炭素原子1~10個の線状の又は分岐したアルキルラジカルを含むラジカルをいう。別の実施態様において、アルキルチオラジカルは、炭素原子1~3個を有する、低級アルキルチオラジカルである。「アルキルチオ」のいくつかの非限定的例には、メチルチオ(CH₃S-)が挙げられる。

【0066】

用語「ハロアルキルチオ」とは、二価の硫黄原子に結合した炭素原子1~10個のハロアルキルラジカルを含むラジカルをいう。別の実施態様において、ハロアルキルチオラジカルは、炭素原子1~3個を有する低級ハロアルキルチオラジカルである。「ハロアルキルチオ」のいくつかの非限定的例には、トリフルオロメチルチオが挙げられる。

40

【0067】

用語「アルキルアミノ」とは、アミノ基が、各々、1個のアルキルラジカルによるか又は2個のアルキルラジカルにより独立して置換されている、「N-アルキルアミノ」及び「N,N-ジアルキルアミノ」をいう。別の実施態様において、アルキルアミノラジカルは、窒素原子に結合した炭素原子1~6個のアルキルラジカル1又は2個を有する「低級アルキルアミノ」ラジカルである。なおも他の実施態様において、アルキルアミノラジカルは、炭素原子1~3個を有する低級アルキルアミノラジカルである。好適なアルキルアミノラジカルのいくつかの非限定的例には、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、及びこれらに類するものなど、モノ又はジアルキルアミノが挙げら

50

れる。

【0068】

用語「アリールアミノ」は、1又は2個のアリールラジカルにより置換されているアミノ基をいう。アリールアミノのいくつかの非限定的例には、N-フェニルアミノが挙げられる。いくつかの実施態様において、アリールアミノラジカルは、該ラジカルのアリール環部分上で置換されているものを含む。

【0069】

用語「ヘテロアリールアミノ」とは、1又は2個のヘテロアリールラジカルにより置換されているアミノ基をいう。ヘテロアリールアミノのいくつかの非限定的例には、N-チエンルアミノが挙げられる。別の実施態様において、「ヘテロアリールアミノ」ラジカルは、該ラジカル

10

【0070】

用語「アミノアルキル」とは、そのいずれかひとつが1以上のアミノラジカルにより置換されているものを含む、炭素原子1~約10個を有する線状の又は分岐したアルキルラジカルをいう。いくつかの実施態様において、アミノアルキルラジカルは、炭素原子1~6個及び1以上のアミノラジカルを有する「低級アミノアルキル」ラジカルである。そのようなラジカルのいくつかの非限定的例には、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、又はアミノヘキシルが挙げられる。

【0071】

用語「アルキルアミノアルキル」とは、アルキルアミノラジカルにより置換されたアルキルラジカルをいう。いくつかの実施態様において、アルキルアミノアルキルラジカルは、炭素原子1~6個のアルキルラジカルを有する、「低級アルキルアミノアルキル」ラジカルである。別の実施態様において、アルキルアミノアルキルラジカルは、炭素原子1~3個のアルキルラジカルを有する、低級アルキルアミノアルキルラジカルである。好適なアルキルアミノアルキルラジカルのいくつかの非限定的例には、N-メチルアミノメチル、N,N-ジメチル-アミノエチル、N,N-ジエチルアミノメチル、及びこれらに類するものなどの、置換されたモノ又はジアルキルが挙げられる。

20

【0072】

用語「アルキルアミノアルコキシ」とは、アルキルアミノラジカルにより置換されたアルコキシラジカルをいう。好適なアルキルアミノアルコキシラジカルのいくつかの非限定的例には、N-メチルアミノエトキシ、N,N-ジメチルアミノエトキシ、N,N-ジエチルアミノエトキシ、及びこれらに類するものなどの、置換されたモノ又はジアルキルが挙げられる。

30

【0073】

用語「アルキルアミノアルコキシアルコキシ」とは、アルキルアミノアルコキシラジカルにより置換されたアルコキシラジカルをいう。好適なアルキルアミノアルコキシアルコキシラジカルのいくつかの非限定的例には、N-メチルアミノメトキシエトキシ、N-メチルアミノエトキシエトキシ、N,N-ジメチルアミノエトキシエトキシ、N,N-ジエチルアミノメトキシメトキシ、及びこれらに類するものなどの、モノ又はジアルキルを含む。

【0074】

用語「カルボキシアルキル」とは、そのいずれかひとつが1以上のカルボキシラジカルにより置換され得る、炭素原子1~約10個を有する線状の又は分岐したアルキルラジカルをいう。そのようなラジカルのいくつかの非限定的例には、カルボキシメチル、カルボキシプロピル、及びこれらに類するものが挙げられる。

40

【0075】

用語「アリールオキシ」とは、酸素原子に結合した、先に定義したような、任意に置換されたアリールラジカルをいう。そのようなラジカルのいくつかの非限定的例には、フェノキシが挙げられる。

【0076】

用語「ヘテロアリールオキシ」とは、酸素原子に結合した、先に定義したような、任意

50

に置換されたヘテロアリールラジカルをいう。

【0077】

用語「ヘテロアリールアルコキシ」とは、酸素原子を介して他のラジカルに結合した、オキシ含有ヘテロアリールアルキルラジカルをいう。

【0078】

用語「シクロアルキルアルキル」とは、シクロアルキル-置換されたアルキルラジカルをいう。そのようなラジカルのいくつかの非限定的例は、シクロヘキシルメチルを含む。ラジカル中のシクロアルキルは、八口、アルキル、アルコキシ、又はヒドロキシにより追加的に置換されてよい。

【0079】

用語「縮合二環式」、「縮合環式」、「縮合ビシクリル」及び「縮合シクリル」とは、飽和し架橋された環系をいい、これは芳香族ではない二環系をいう。このような系は、そのコア構造に、芳香環又はヘテロ芳香環ではない（しかし、それらの上に芳香族置換は有してよい。）、分離された又は抱合した不飽和を含んでよい。縮合したビシクリルは、炭素ラジカル又はヘテロ原子ラジカルであってよい。縮合ビシクリル中の各環は、炭素環式又はヘテロ脂環式のいずれかであることができる。6~12個の原子を有する縮合ビシクリルは、例えば、ビシクロ[3,5]、[4,5]、[5,5]、[5,6]、又は[6,6]の系として配置されることができ、9又は10個の環原子を有する二環式炭素環は、ビシクロ[5,6]若しくは[6,6]の系として、又はビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、及びビシクロ[3.2.2]ノナンなどの架橋された系として配置されることができ、縮合二環系のいくつかの非限定的例には、ヘキサヒドロ-フロ[3,2-b]フラン、2,3,3a,4,7,7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、及び1,2,3,4,4a,5,8,8a-オクタヒドロ-ナフタレンが挙げられる。

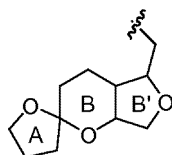
【0080】

本明細書において使用される用語「縮合ビシクリレン」は、本明細書において説明されたような縮合二環系を表すが、該分子の残余への2つの結合点を有する。

【0081】

用語「スピロシクリル」、「スピロ環式」、「スピロビシクリル」又は「スピロ二環式」とは、別の環の特定の環炭素から生じる環をいう。例えば、下記に示されるように、飽和し架橋された環系（環B及びB'）は、「縮合二環式」と称されるのに対し、環A及び環Bは、これらの2つの飽和した環系間で原子を共有し、これは「スピロシクリル」又は「スピロビシクリル」と称される。スピロシクリル中の各環は、炭素環式又はヘテロ脂環式のいずれかであることができる。

【化6】



【0082】

本明細書において使用される用語「スピロビシクリレン」は、本明細書において説明されるようなスピロ二環式系を表すが、該分子の残余への2つの結合点を有する。

【0083】

本明細書において説明されるように、置換基から環系内の1つの環の中心へ描かれた結合（下記に示す。）は、それが結合した環上の任意の置換可能な位置での置換基の置換を表している。例えば、図aは、図bに示されたB環上の任意の位置での可能性のある置換を表している。

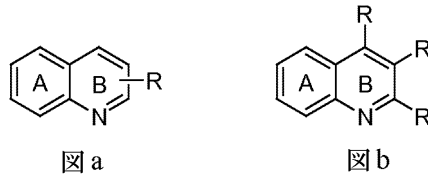
10

20

30

40

【化7】

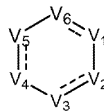


【0084】

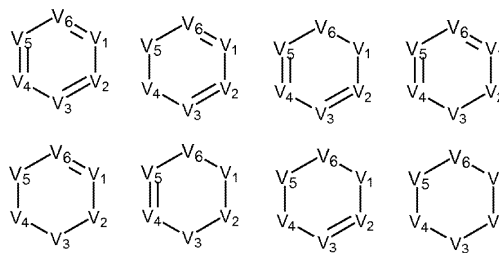
本明細書に説明されるように、環系内の結合と一緒に描かれた点線（図cに示されたような）は、二重結合又は単結合のいずれかを表している。例えば、図cの構造は、図dから

10

【化8】



図c



図d

20

【0085】

別段に記載しない限りは、本明細書に図示された構造は、その構造のすべての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び幾何異性体（若しくは配座異性体））の形状；例えば、各不斉中心に関するR及びS配置、（Z）及び（E）二重結合異性体、並びに（Z）及び（E）配座異性体を含むことも意味している。従って、本化合物の単独の立体化学的異性体に加え、鏡像異性体、ジアステレオマー、又は幾何異性体（若しくは配座異性体）の混合物は、本明細書に開示された範囲内である。

30

【0086】

本明細書において使用される用語「プロドラッグ」とは、インビボにおいて所望の生物活性を有する化合物に変換される化合物を表している。そのような変換は、例えば、血液中の加水分解、又は血液若しくは組織におけるプロドラッグ形の親形への酵素的変換により影響を受けることができる。本明細書に開示された化合物のプロドラッグは、例えば、エステルであってよい。本発明においてプロドラッグとして利用され得るエステルは、フェニルエステル、脂肪族(C₁-C₂₄)エステル、アシルオキシメチルエステル、炭酸エステル、カルバミン酸エステル、及びアミノ酸エステルである。例えば、OH基を含む本明細書に開示された化合物は、そのプロドラッグ形においてこの位置でアシル化され得る。他のプロドラッグ形には、例えば、親化合物上のOH基のリン酸化から生じるそれらのリン酸エステルなどの、リン酸エステルを含む。プロドラッグの詳細な論議は、T. Higuchi及びV. S tellaの文献「新規送達システムとしてのプロドラッグ（Pro-drugs as Novel Delivery Systems）」（A.C.S. Symposium Series、第14巻、Edward B. Roche編集、「薬剤設計における生体可逆性担体（Bioreversible Carriers in Drug Design）」、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年）、J. Rautioらの文献、「プロドラッグ：設計と臨床適用（Prodrugs: Design and Clinical Applications）」（Nature Review Drug Discovery、7、255-270（2008））、並びに、S. J. Heckerらの文献「リン酸エステル及びホスホン酸エステルのプロドラッグ（Prodrugs of Phosphates and Phosphonate

40

50

s)」(Journal of Medicinal Chemistry, 51, 2328-2345 (2008))において提供されており、これらは各々引用により本明細書中に組み込まれている。

【0087】

別段に記載しない限りは、本明細書に開示された化合物のすべての互変異性体は、本発明の範囲内である。加えて、別段に記載しない限りは、また、本明細書に図示された構造は、1種以上の同位体的に多い原子の存在のみが異なる化合物を含むことも意味している。

【0088】

「代謝産物」は、体内での代謝を通して生成される、特定された化合物又はその塩の生成物である。化合物の代謝産物は、当該技術分野において公知の慣例的技術を用いて同定され得、かつそれらの活性は、本明細書に説明された試験などの試験を用い決定され得る。そのような生成物は、投与された化合物の、例えば酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的開裂、及びこれらに類するものから生じ得る。従って本発明には、本明細書に開示された化合物を、それらの代謝生成物を生じるのに十分な時間哺乳動物と接触させることを含むプロセスにより生成される化合物を含む、本明細書に開示された化合物の代謝産物を含む。

【0089】

本明細書において使用される立体化学的定義及び慣例は、一般には、S. P. Parker編「McGraw-Hill化学用語辞典(McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms)」(1984)、McGraw-Hill Book Company、ニューヨーク)；並びに、ElieI, E.及びWilén, S.の文献「有機化合物の立体化学(Stereochemistry of Organic Compounds)」(John Wiley & Sons社、ニューヨーク、1994年)に従う。本明細書に開示された化合物は、不斉中心又はキラ中心を含むことができ、その結果様々な立体異性形態で存在する。非限定的にジアステレオマー、鏡像異性体及びアトロプ異性体を含む本明細書に開示された化合物のすべての立体異性形態に加え、ラセミ混合物などのそれらの混合物は、本発明の一部を形成することが意図されている。多くの有機化合物が、光学活性形態で存在し、すなわちこれらは平面偏光の面を回転する能力を有する。光学活性化合物の説明における接頭辞D及びL、又はR及びSは、そのキラ中心の周りの分子の絶対配置を表すのに使用される。接頭辞d及びl又は(+)及び(-)は、化合物による平面偏光の回転の符号を示すのに使用され、(-)又はlは、化合物が左旋性であることを意味する。(+)又はdの接頭辞を持つ化合物は、右旋性である。特定の立体異性体は、鏡像異性体とも称され、そのような異性体の混合物は、鏡像異性混合物と称されることが多い。鏡像異性体の50:50混合物は、ラセミ混合物又はラセミ化合物と称され、これは化学反応又はプロセスにおいて立体選択又は立体特異性が存在しない場合に生じ得る。用語「ラセミ混合物」及び「ラセミ化合物」は、光学活性を欠いている、2種類の鏡像異性体種の等モル混合物をいう。

【0090】

用語「互変異性体」又は「互変異性形態」とは、低いエネルギー障壁を介して相互変換可能な異なるエネルギーの構造異性体をいう。プロトン互変異性体(プロトトロピー互変異性体としても公知)のいくつかの非限定的例には、ケト エノール及びイミン エナミン異性化などの、プロトンの移動を介した相互変換が挙げられる。原子価互変異性体は、いくつかの結合電子の再編成による相互変換を含む。

【0091】

本明細書において使用される「医薬として許容し得る塩」とは、本明細書に開示された化合物の有機塩又は無機塩をいう。医薬として許容し得る塩は、当該技術分野において周知である。例えば、S. M. Bergeらは、論文J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, (1977)において、医薬として許容し得る塩を詳細に説明しており、この論文は引用により本明細書中に組み込まれている。医薬として許容し得る非毒性の酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸などの無機酸と、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、リンゴ酸、2-ヒドロキシプロパン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸若しくはマロン酸などの有機酸と形成されるか、又はイオン交換などの当該技術分野において使用される他

10

20

30

40

50

の方法を使用することにより形成される、アミノ基の塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。その他の医薬として許容し得る塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルピン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフトレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩、及びこれらに類するものが挙げられる。好適な塩基から生じた塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム及び $N^+(C_{1-4}\text{アルキル})_4$ の塩が挙げられる。本発明は、本明細書に開示された化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想定している。水又は油に溶解性又は分散性の生成物は、そのような四級化により得ることができる。代表的アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びこれらに類するものが挙げられる。さらなる医薬として許容し得る塩には、適宜、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、 C_{1-8} スルホン酸イオン、又はアリールスルホン酸イオンなどの対イオンを用いて形成される、非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、及びアミン陽イオンが挙げられる。

10

20

【0092】

「溶媒和物」とは、1種以上の溶媒分子と本明細書に開示された化合物の会合又は複合体 (complex) をいう。溶媒和物を形成する溶媒の例には、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。用語「水和物」とは、溶媒分子が水である複合体をいう。

【0093】

用語「保護基」又は「Pg」又は「PG」は、その化合物上の他の官能基と反応する間、特定の官能性をブロック又は保護するために一般に使用される置換基をいう。例えば、「アミノ保護基」は、その化合物のアミノ官能性をブロック又は保護するためにアミノ基に結合された置換基である。好適なアミノ保護基のいくつかの非限定的例には、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル (Boc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、及び9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) が挙げられる。同様に、「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシ官能性をブロック又は保護するヒドロキシ基の置換基をいう。好適なヒドロキシ保護基のいくつかの非限定的例には、アセチル及びシリルが挙げられる。「カルボキシ保護基」は、カルボキシ官能性をブロック又は保護するカルボキシ基の置換基である。一般的カルボキシ保護基のいくつかの非限定的例には、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$ 、シアノエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、2-(p-トルエンスルホニル)エチル、2-(p-ニトロフェニルスルホニル)エチル、2-(ジフェニルホスフィノ)-エチル、ニトロエチル、及びこれらに類するものが挙げられる。保護基及びそれらの使用の全般的説明については、T. W. Greeneの文献、「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」(John Wiley & Sons社、ニューヨーク、1991年)；及び、P. J. Kocienskiの文献「保護基 (Protecting Groups)」(Thieme社、シュツットガルト、2005年)を参照されたい。

30

40

【0094】

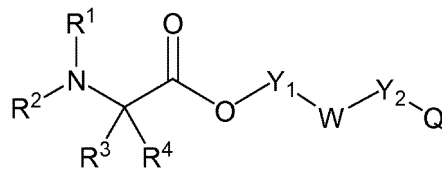
(本発明の化合物の説明)

プロテインキナーゼ、特にVEGFR、c-Met受容体により調節された疾患、容態及び/又は障害の治療において潜在的に有用である、複素環式化合物、及びそれらの医薬製剤が、本明細書において開示されている。一態様において、本明細書に提供されているものには、

50

式(1)の化合物：

【化9】



(I)

10

若しくはそれらのラセミ混合物、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、幾何異性体、互変異性体、N酸化物、水和物、溶媒和物、代謝産物、又はそれらの医薬として許容し得る塩を含み、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Y_1 、 Y_2 、 W 、及び Q の各々は、本明細書に定義されるとおりである。

【0095】

式(1)の化合物に関するいくつかの実施態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の各々は独立して、 H 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-NR^{11}R^{11a}$ 、 $R^{11}R^{11a}N-O_2S-$ 、 $R^{11}O_2S-$ 、 $R^{11a}R^{11}N$ -アルキル、 $R^{11}O$ -アルキル、脂肪族、ハロ脂肪族、アリアル脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、又はカルボシクリルであり、但し、 R^1 及び R^2 がそれらの結合する窒素原子とともに、置換又は非置換の3~8員の複素環を任意に形成し；かつ R^3 及び R^4 が、それらの結合する炭素原子とともに、置換又は非置換の3~8員の炭素環又は複素環を任意に形成することを条件とし；

20

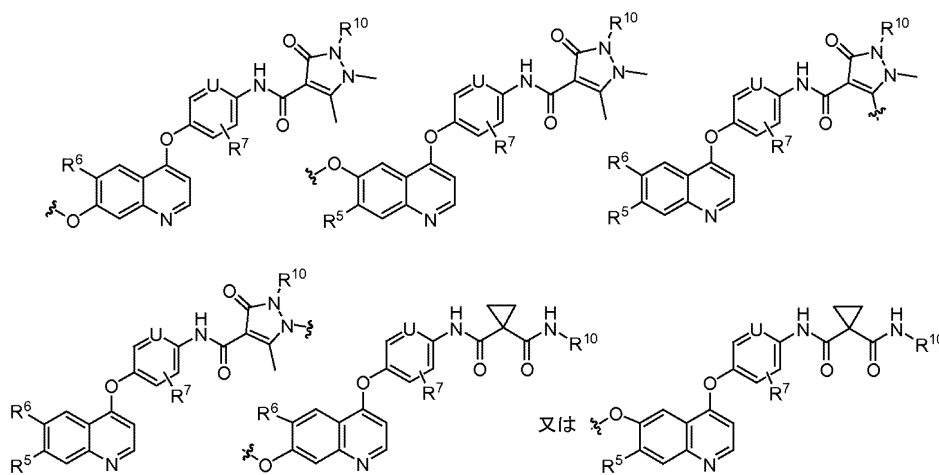
Y_1 及び Y_2 の各々は独立して、脂肪族 $-C(=O)-$ 、脂肪族 $-C(=O)O-$ 、脂肪族 $-C(=O)NR^{11}-$ 、 $-R^{11}N-O_2S-$ 脂肪族、 $-O_2S-$ 、 $-R^{11}N$ -脂肪族、 $-S(=O)-$ 脂肪族、 $-R^{11}N-C(=O)-$ 脂肪族、縮合ピシクリルアルキレン、縮合ヘテロピシクリルアルキレン、スピロピシクリルアルキレン、スピロヘテロピシクリルアルキレン、アリアルアルキレン、ヘテロアリアルアルキレン、アルキレン；ハロアルキレン、ヘテロシクリレン、カルボシクリレン、ヘテロシクリルアルキレン、カルボシクリルアルキレン、縮合ピシクリレン、縮合ヘテロピシクリレン、スピロピシクリレン、スピロヘテロピシクリレン、アリーレン、又はヘテロアリーレンから誘導された二価の基であり；

30

W は、 O 、 $N-R^{11}$ 、又は $(CR^{12}R^{12a})_m$ であり； m は、 0 、 1 、 2 、又は 3 であり；

Q は、下記式であり：

【化10】



40

U は、 CR^{12} 又は N であり；

R^5 、 R^6 の各々は独立して、 H 、ハロ、シアノ(CN)、ヒドロキシル、 $R^{11a}R^{11}N-$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)-OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^{11a}$ 、 $-OC(=O)NR^{11}R^{11a}$ 、 $-OC(=O)OR^{11}$ 、 $-NR^{11}C(=O)-$

50

O)NR¹¹R^{11a}、-NR¹¹C(=O)OR^{11a}、-NR¹¹C(=O)-R^{11a}、R¹¹R^{11a}N-O₂S-、R¹¹O₂S-、R¹¹O₂S-R^{11a}N-、R^{11a}R¹¹N-アルキル、R¹¹(S=O)-アルキル、R¹¹R^{11a}N-(C=O)-アルキル、R^{11a}R¹¹N-アルコキシ、R¹¹(S=O)-アルコキシ、R¹¹R^{11a}N-(C=O)-アルコキシ、任意に置換された脂肪族、アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アミノアルコキシ、ヒドロキシ置換されたアミノアルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ置換されたハロアルコキシ、アルキルアミノハロアルコキシ、ヒドロキシ置換されたハロアルコキシ、アルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アリールアルコキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、カルボシクリルアルコキシ、ヘテロシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、カルボシクリル(ヒドロキシアルコキシ)、アリール(ヒドロキシアルコキシ)、アリールオキシアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシアルコキシ、カルボ-シクリルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、(ヘテロシクロ)ヒドロキシアルコキシ、アジドアルコキシ、縮合ピシクリル、縮合ヘテロピシクリル、縮合ピシクリル脂肪族、縮合ヘテロピシクリル脂肪族、縮合ピシクロオキシ、縮合ヘテロピシクロオキシ、縮合ピシクロオキソ-アルコキシ、縮合ヘテロピシクロオキソアルコキシ、縮合ピシクリルアミノアルコキシ、縮合ヘテロ-ピシクリルアミノアルコキシ、スピロピシクリル、スピロヘテロピシクリル、スピロピシクリル脂肪族、スピロヘテロピシクリル脂肪族、スピロピシクロオキシ、スピロヘテロピシクロオキシ、スピロピシクロオキソアルコキシ、スピロヘテロピシクロオキソアルコキシ、スピロピシクリルアミノアルコキシ、スピロヘテロピシクリルアミノアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリール脂肪族、又はヘテロアリール脂肪族であり；

10

20

R⁷は、各発生においてH、F、Cl、Br、I、-CN、ヒドロキシル、R^{11a}R¹¹N-、脂肪族、アルコキシ、ハロアルキル、ヘテロ-シクリル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、及びヘテロシクリルアルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基であり；

R⁸、R⁹、及びR¹⁰の各々は独立して、H、-C(=O)R¹¹、-C(=O)OR¹¹、-C(=O)-NR¹¹R^{11a}、R¹¹R^{11a}N-O₂S-、R¹¹O₂S-、R^{11a}R¹¹N-アルキル、R¹¹(S=O)-アルキル、R¹¹R^{11a}N-(C=O)-アルキル、任意に置換された脂肪族、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ置換されたアミノアルキル、ハロアルキル、アミノ置換されたハロアルキル、アルキルアミノハロアルキル、ヒドロキシ置換されたハロアルキル、アルコキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル-ヒドロキシアルキル、カルボシクリル-ヒドロキシアルキル、アリール-ヒドロキシアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロ-シクリルオキシアルキル、カルボシクリルオキシアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、(ヘテロシクロ)-ヒドロキシアルキル、アジドアルキル、縮合ピシクリル、縮合ヘテロピシクリル、縮合ピシクリル脂肪族、縮合ヘテロピシクリル脂肪族、縮合ピシクロオキソアルキル、縮合ヘテロピシクロオキソアルキル、縮合ピシクリルアミノアルキル、縮合ヘテロピシクリルアミノアルキル、スピロピシクリル、スピロヘテロピシクリル、スピロピシクリル脂肪族、スピロヘテロピシクリル脂肪族、スピロピシクロオキソアルキル、スピロヘテロ-ピシクロオキソアルキル、スピロピシクリルアミノアルキル、スピロヘテロピシクリルアミノアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール脂肪族、又はヘテロアリール脂肪族であり；

30

40

R¹¹及びR^{11a}の各々は独立して、H、脂肪族、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はカルボシクリルであり、但し、R¹¹及びR^{11a}が同一の窒素原子に結合する場合、R¹¹及びR^{11a}がそれらの結合する窒素原子とともに、置換又は非置換の3~8員環(スピロ環又は縮合二環を含む。)を任意に形成することを条件とし；かつ

R¹²及びR^{12a}の各々は独立して、H、F、Cl、Br、I、シアノ(CN)、ヒドロキシル、-NR¹¹R^{11a}、-OC(=O)R¹¹、-C(=O)R¹¹、-C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR¹¹R^{11a}、-OC(=O)NR¹¹R^{11a}、-OC(=O)OR¹¹、-NR¹¹C(=O)NR¹¹R^{11a}、-NR¹¹C(=O)OR^{11a}、-NR¹¹-C(=O)-R^{11a}、R¹¹R^{11a}N-O₂S-、R¹¹O₂S-、R¹¹O₂S-N(R^{11a})-、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアル

50

コキシ、脂肪族、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロシクリル-脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はカルボシクリルであり、但し、 R^{12} 及び R^{12a} が同一の炭素原子に結合する場合、 R^{12} 及び R^{12a} は、それらの結合する炭素原子とともに、置換又は非置換の3~8員の炭素環又は複素環を任意に形成することを条件とする。

【0096】

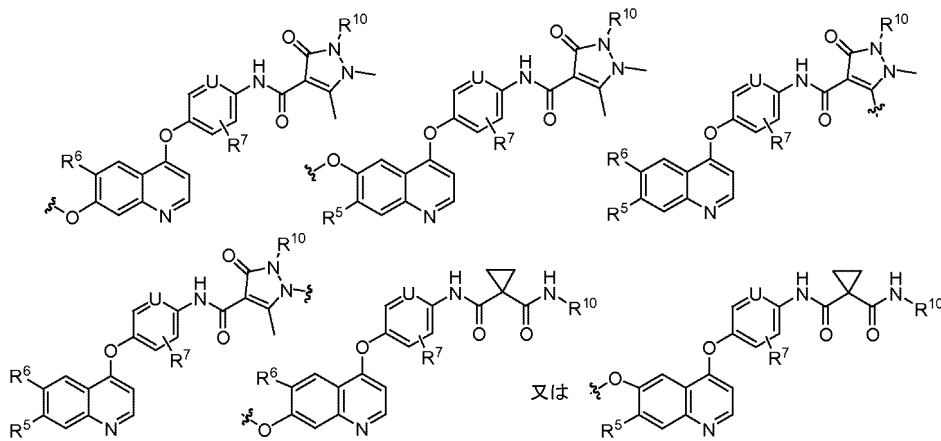
別の実施態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の各々は独立して、H、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)-NR^{11}R^{11a}$ 、 $R^{11}R^{11a}N-O_2S-$ 、 $R^{11}O_2S-$ 、 $R^{11a}R^{11}N-C_{1-6}$ アルキル、 $R^{11}O-C_{1-6}$ アルキル、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族、 C_{1-6} ハロ脂肪族、 C_{6-10} アリール C_{1-6} 脂肪族、 C_{2-6} ヘテロシクリル C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、 C_{1-9} ヘテロアリール、 C_{2-6} ヘテロシクリル、又は C_{3-6} カルボシクリルであり、但し、 R^1 及び R^2 がそれらの結合する窒素原子とともに、置換又は非置換の3~8員の複素環を任意に形成し；かつ R^3 及び R^4 が、それらの結合する炭素原子とともに、置換又は非置換の3~8員の炭素環又は複素環を任意に形成することを条件とし；

Y_1 及び Y_2 の各々は独立して、 C_{1-6} 脂肪族 $-C(=O)-$ 、 C_{1-6} 脂肪族 $-C(=O)O-$ 、 C_{1-6} 脂肪族 $-C(=O)NR^{11}-$ 、 $-R^{11}N-O_2S-C_{1-6}$ -脂肪族、 $-O_2S-C_{1-6}$ 脂肪族、 $-R^{11}NC_{1-6}$ 脂肪族、 $-S(=O)C_{1-6}$ 脂肪族、 $-R^{11}N-C(=O)-C_{1-6}$ 脂肪族、縮合 C_{6-10} ビシクリル C_{1-6} アルキレン、縮合 C_{5-9} ヘテロ-ビシクリル C_{1-6} アルキレン、スピロ C_{7-11} ビシクリル C_{1-6} アルキレン、スピロ C_{6-10} ヘテロビシクリル C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ハロアルキレン、 C_{2-8} ヘテロシクリル C_{1-6} アルキレン、 C_{3-8} カルボシクリル C_{1-6} アルキレン、 C_{2-8} -ヘテロシクリレン、 C_{3-8} カルボシクリレン、縮合 C_{6-10} ビシクリレン、縮合 C_{5-9} ヘテロビシクリレン、スピロ C_{7-11} ビシクリレン、又はスピロ C_{6-10} ヘテロビシクリレンから誘導された二価の基であり；

Wは、O、N- R^{11} 、又は $(CR^{12}R^{12a})_m$ であり；mは、0、1、又は2から選択され；

Qは、下記式であり；

【化11】



Uは、 CR^{12} 又はNであり；

R^5 、 R^6 の各々は独立して、H、ハロ、シアノ(CN)、 $R^{11a}R^{11}N-C_{1-6}$ アルコキシ、 $R^{11}(S=O)-C_{1-6}$ アルコキシ、 $R^{11}R^{11a}N-(C=O)-C_{1-6}$ アルコキシ、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族、任意に置換された C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{2-6} アルコキシ、ヒドロキシ置換されたアミノ C_{2-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ置換された C_{2-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{2-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシ置換された C_{2-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-5} ヘテロシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} カルボシクリル C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-5} ヘテロシクリル(ヒドロキシ C_{2-6} アルコキシ)、 C_{3-6} カルボシクリル(ヒドロキシ C_{2-6} アルコキシ)、 C_{6-10} アリール(ヒドロキシ C_{2-6} アルコキシ)、 C_{6-10} アリールオキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリールオキシ、 C_{2-5}

ヘテロシクリルオキシC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆カルボシクリルオキシC₁₋₆アルコキシ、C₂₋₅ヘテロシクリルオキシ、C₃₋₆シクロアルキルオキシ、(C₂₋₅ヘテロシクロ)ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、アジドC₂₋₆アルコキシ、縮合C₆₋₁₀ピシクリル、縮合C₅₋₉ヘテロピシクリル、縮合C₆₋₁₀ピシクリルC₁₋₆脂肪族、縮合C₅₋₉ヘテロピシクリルC₁₋₆脂肪族、縮合C₆₋₁₀ピシクロオキシ、縮合C₅₋₉ヘテロピシクロオキシ、縮合C₆₋₁₀ピシクロオキソC₁₋₆アルコキシ、縮合C₅₋₉ヘテロピシクロオキソC₁₋₆アルコキシ、縮合C₆₋₁₀ピシクリルアミノC₁₋₆アルコキシ、縮合C₅₋₉ヘテロピシクリルアミノC₁₋₆アルコキシ、スピロC₇₋₁₁ピシクリル、スピロC₆₋₁₀ヘテロピシクリル、スピロC₇₋₁₁ピシクリルC₁₋₆脂肪族、スピロC₆₋₁₀ヘテロピシクリルC₁₋₆脂肪族、スピロC₇₋₁₁ピシクロオキシ、スピロC₆₋₁₀ヘテロピシクロオキシ、スピロC₇₋₁₁ピシクロオキソC₁₋₆アルコキシ、スピロC₆₋₁₀ヘテロピシクロオキソC₁₋₆アルコキシ、スピロC₇₋₁₁ピシクリルアミノC₁₋₆アルコキシ、スピロC₆₋₁₀ヘテロピシクリルアミノC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆脂肪族、又はC₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆脂肪族であり；

R⁷は、各発生においてH、F、Cl、Br、I、-CN、ヒドロキシル、R^{11a}R^{11N}-、C₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₅ヘテロシクリル、C₂₋₅ヘテロシクリルC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₆アルコキシ、及びC₂₋₅ヘテロシクリルC₁₋₆アルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基であり；

R⁸、R⁹、及びR¹⁰の各々は独立して、H、-C(=O)R¹¹、-C(=O)OR¹¹、-C(=O)-NR¹¹R^{11a}、R^{11a}R^{11N}-C₁₋₆アルキル、R^{11O}-C₁₋₆アルキル、R¹¹(S=O)-C₁₋₆アルキル、R¹¹R^{11a}N-(C=O)-C₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆アルキル、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルキル、C₂₋₅ヘテロシクリルC₁₋₆アルキル、C₃₋₆カルボシクリルC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリールオキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₉ヘテロアリールオキシC₁₋₆アルキル、C₂₋₅ヘテロシクリルオキシC₁₋₆アルキル、C₃₋₆カルボシクリルオキシC₁₋₆アルキル、C₂₋₅ヘテロシクリル、C₃₋₆シクロアルキル、アジドC₁₋₆アルキル、縮合C₆₋₁₀ピシクリル、縮合C₅₋₉ヘテロピシクリル、縮合C₆₋₁₀ピシクリルC₁₋₆脂肪族、縮合C₅₋₉ヘテロピシクリルC₁₋₆脂肪族、縮合C₆₋₁₀ピシクロオキソC₁₋₆アルキル、縮合C₅₋₉ヘテロピシクロオキソC₁₋₆アルキル、縮合C₆₋₁₀ピシクリルアミノC₁₋₆アルキル、縮合C₅₋₉ヘテロピシクリルアミノC₁₋₆アルキル、スピロC₇₋₁₁ピシクリル、スピロC₆₋₁₀ヘテロピシクリル、スピロC₇₋₁₁ピシクリルC₁₋₆脂肪族、スピロC₆₋₁₀ヘテロピシクリルC₁₋₆脂肪族、スピロC₇₋₁₁ピシクロオキソC₁₋₆アルキル、スピロC₆₋₁₀ヘテロピシクロオキソC₁₋₆アルキル、スピロC₇₋₁₁ピシクリルアミノC₁₋₆アルキル、スピロC₆₋₁₀ヘテロピシクリルアミノC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリール、又はC₁₋₉ヘテロアリールであり；

R¹¹及びR^{11a}の各々は独立して、H、C₁₋₆脂肪族、C₁₋₆ハロ脂肪族、C₁₋₆ヒドロキシ脂肪族、C₁₋₆アミノ脂肪族、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆脂肪族、C₅₋₉ヘテロシクリルC₁₋₆脂肪族、C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₂₋₅ヘテロシクリル、又はC₃₋₆カルボシクリルであり、但し、R¹¹及びR^{11a}が同一の窒素原子に結合する場合、R¹¹及びR^{11a}がそれらの結合する窒素原子とともに、置換又は非置換の3~8員の複素環、縮合C₅₋₉ヘテロ二環、又はスピロC₆₋₁₀ヘテロ二環を任意に形成することを条件とし；かつ

R¹²及びR^{12a}の各々は独立して、H、F、Cl、Br、I、-CN、ヒドロキシル、-NR^{11a}R¹¹、-OC(=O)R¹¹、-C(=O)R¹¹、-C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR¹¹R^{11a}、-OC(=O)NR¹¹R^{11a}、-OC(=O)OR¹¹、-NR¹¹C(=O)NR¹¹R^{11a}、-NR¹¹C(=O)OR^{11a}、-NR¹¹C(=O)-R^{11a}、R^{11O}S-、R¹¹R^{11a}NO₂S-、R^{11O}S-N(R^{11a})-、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルコキシ、C₂₋₅ヘテロシクロC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆脂肪族、C₁₋₆ハロ脂肪族、ヒドロキシC₁₋₆脂肪族、アミノC₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆脂肪族、C₁₋₆アルキルチオC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリールC₁₋₆脂肪族、C₂₋₅ヘテロシクリルC₁₋₆脂肪族、C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₉ヘテロアリール、C₂₋₅ヘテロシクリル、又はC₃₋₆カルボシクリルであり、但し、R¹²及びR^{12a}が同一の炭素原子に結合する場合、R¹²及びR^{12a}は、そ

10

20

30

40

50

これらの結合する炭素原子とともに、置換又は非置換の3~8員の炭素環又は複素環を任意に形成することを条件とする。

【0097】

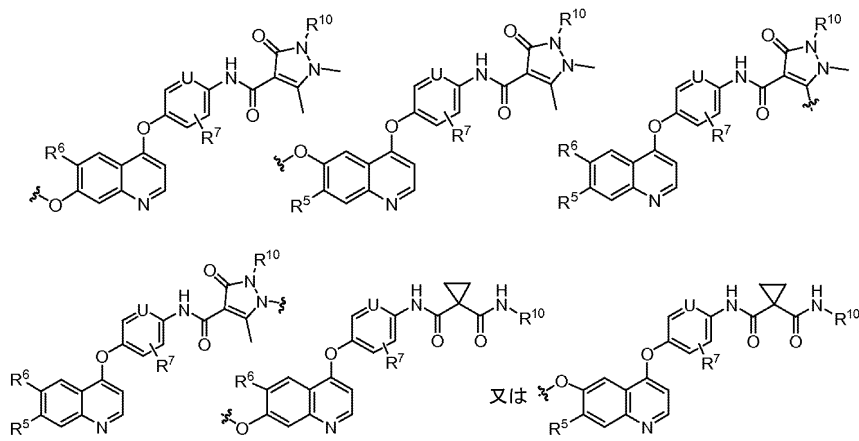
別の実施態様において、式(1)における R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 によって規定されるアミノアセチル基は、天然の及び市販の α -アミノ酸、並びにそれらの光学異性体から選択される。典型的な天然の及び市販の α -アミノ酸は、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリン、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン酸、プロリン、グルタミン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、システイン、グリシン、サルコシン、 N,N -ジメチルグリシン、ホモセリン、ノルバリン、ノルロイシン、オルニチン、ホモシステイン、ホモフェニルアラニン、フェニルグリシン、オルト-チロシン、メタ-チロシン、又はヒドロキシプロリンである。好ましくは、これらの α -アミノ酸におけるキラル中心は、天然に認められるのと同じである。従って、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリン、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジンはそれらの α 位にS配置を有し；かつシステインはその β 位にR配置を有する。グリシン、サルコシン、及び N,N -ジメチルグリシンは、非キラル分子であり；

Y_1 及び Y_2 の各々が独立して、 C_{1-6} 脂肪族-C(=O)-、 C_{1-6} 脂肪族-C(=O)O-、 C_{1-6} 脂肪族-C(=O)NR¹¹-、-R¹¹N-O₂S-C₁₋₆脂肪族、-O₂S-C₁₋₆脂肪族、-R¹¹N-C₁₋₆脂肪族、-(S=O)-C₁₋₆脂肪族、-R¹¹N-(C=O)-C₁₋₆脂肪族、 C_{1-6} ハロアルキレン、 C_{2-8} ヘテロシクリレン、 C_{3-8} カルボシクリレン、 C_{2-8} ヘテロシクリル C_{1-6} アルキレン、 C_{3-8} カルボシクリル C_{1-6} アルキレン、縮合 C_{6-10} ピシクリレン、縮合 C_{5-9} ヘテロピシクリレン、縮合 C_{6-10} ピシクリル C_{1-6} アルキレン、縮合 C_{5-9} ヘテロピシクリル C_{1-6} アルキレン、スピロ C_{7-11} ピシクリレン、スピロ C_{6-10} ヘテロピシクリレン、スピロ C_{7-11} ピシクリル C_{1-6} アルキレン、又はスピロ C_{6-10} ヘテロピシクリル C_{1-6} アルキレンから誘導される二価の基であり；

Wが、O、N-R¹¹、又は(CR¹²R^{12a})_mであり；mは、0、1、及び2から選択され；

Qが、下記式であり；

【化12】



Uが、CH又はNであり；

R^5 及び R^6 の各々が独立して、H又はメトキシであり；

R^7 が、H又はFであり；

R^{10} が、フェニル又はフルオロフェニルである。

【0098】

いくつかの実施態様において、Qは下記式であり；

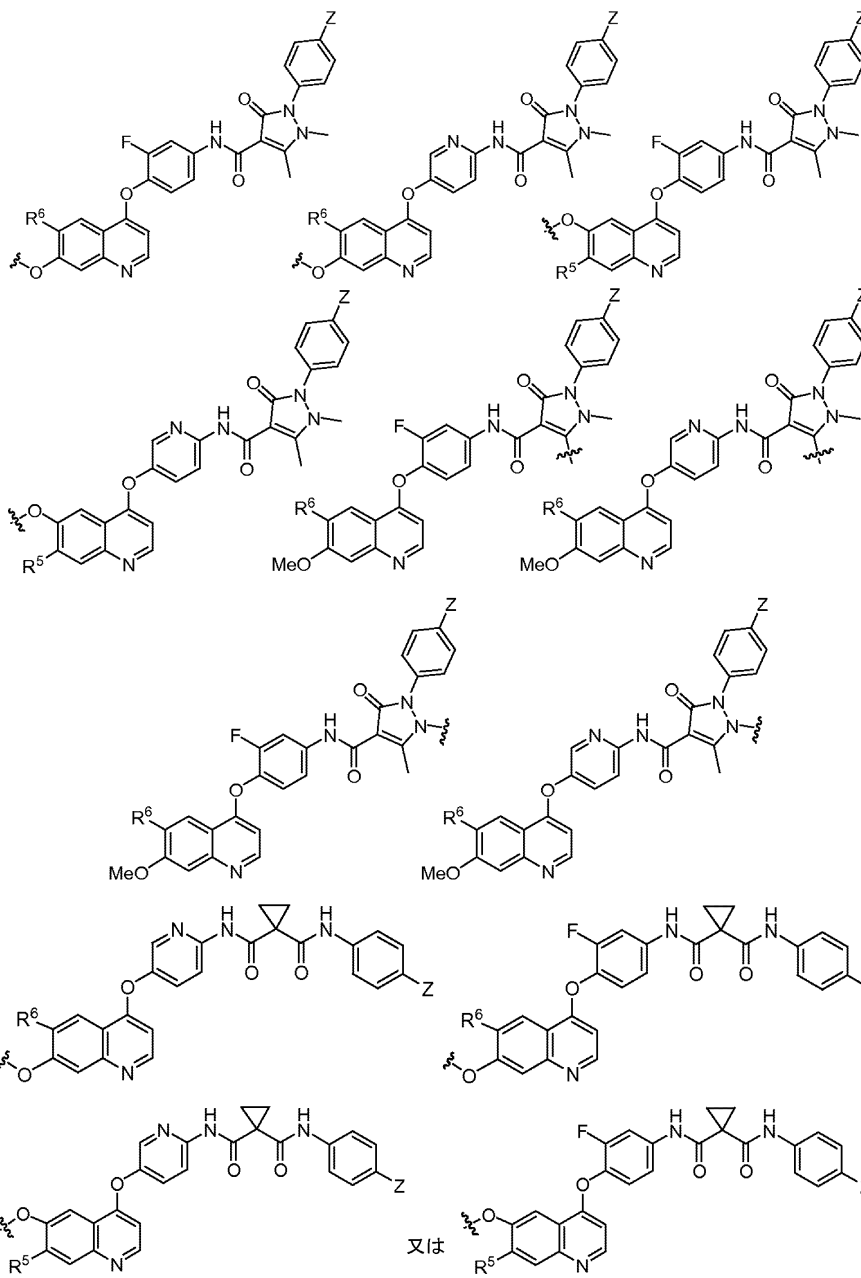
10

20

30

40

【化13】



10

20

30

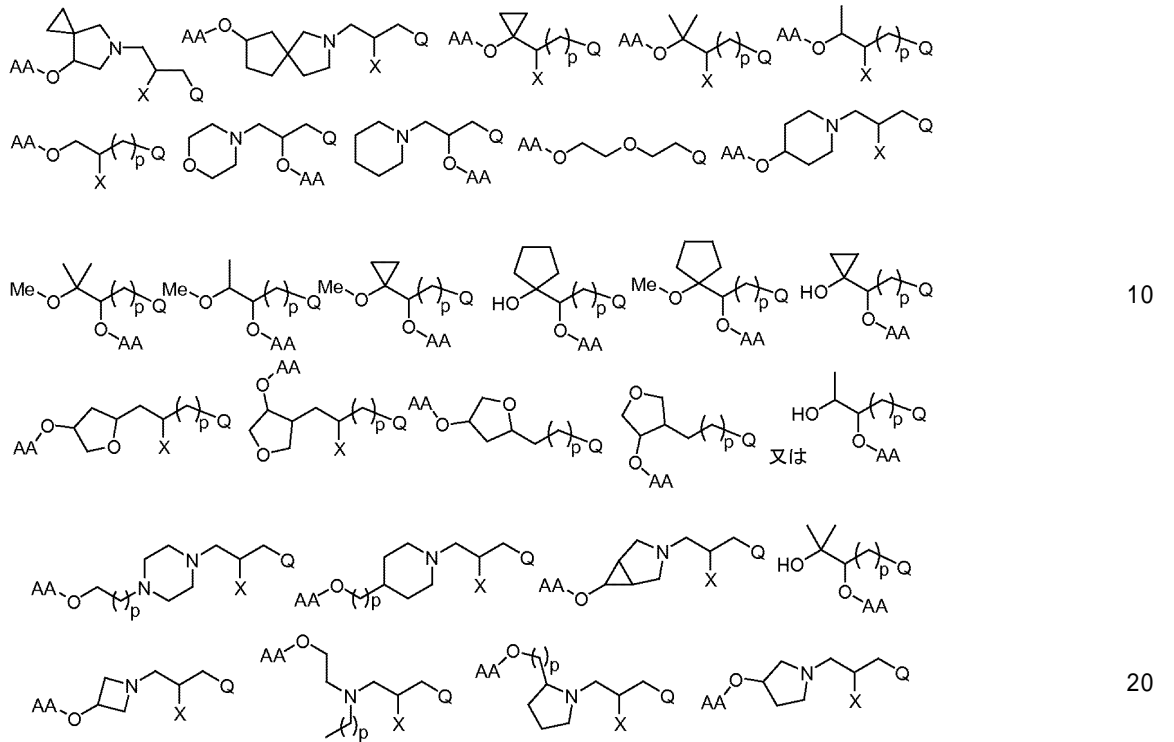
R⁵及びR⁶の各々は独立して、H又はOMeであり；ZはH又はFである。

【0099】

いくつかの実施態様において、Y₁、Y₂、W、及びQによって規定される各構造は、以下の構造のうちの一つであり：

40

【化14】



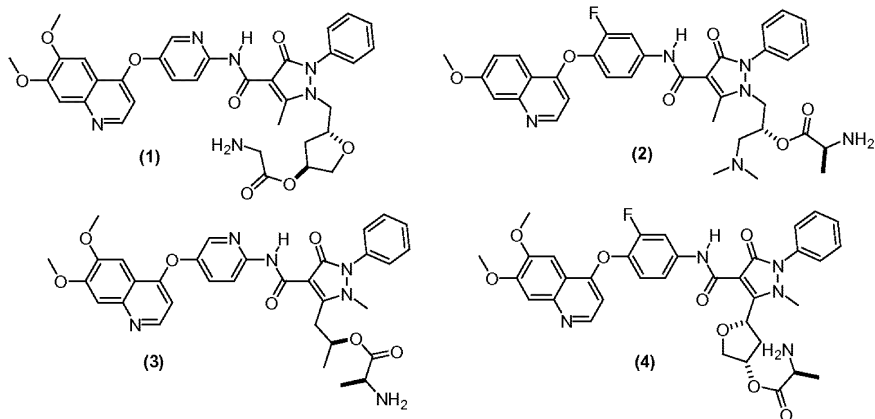
AAは、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 によって規定されるアミノアセチル部分であり；XはH又はOHであり；pは0、1、2、又は3である。

【0100】

本明細書に開示された化合物並びにそれらの医薬として許容し得る塩及び溶媒和物に関するいくつかの非限定的な例を以下に示す：

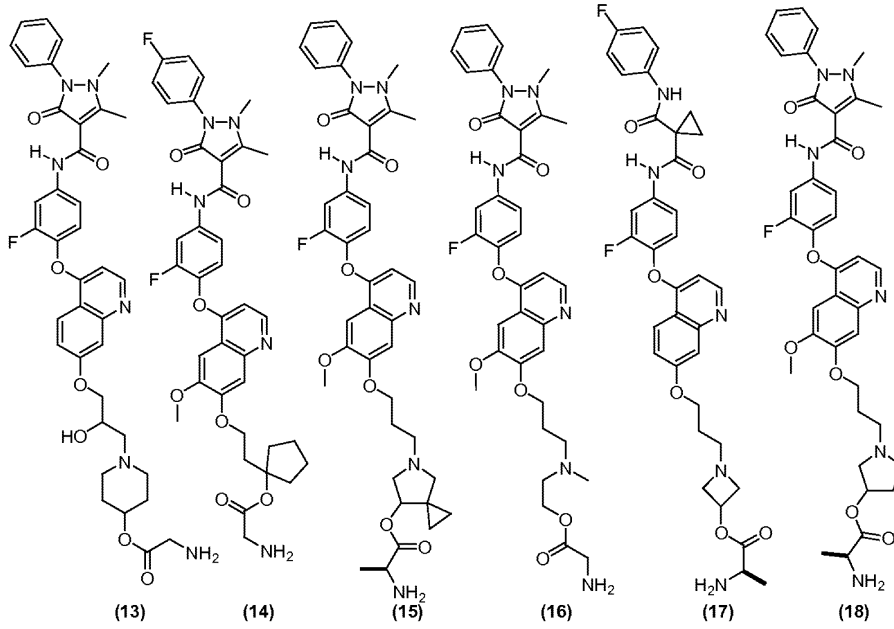
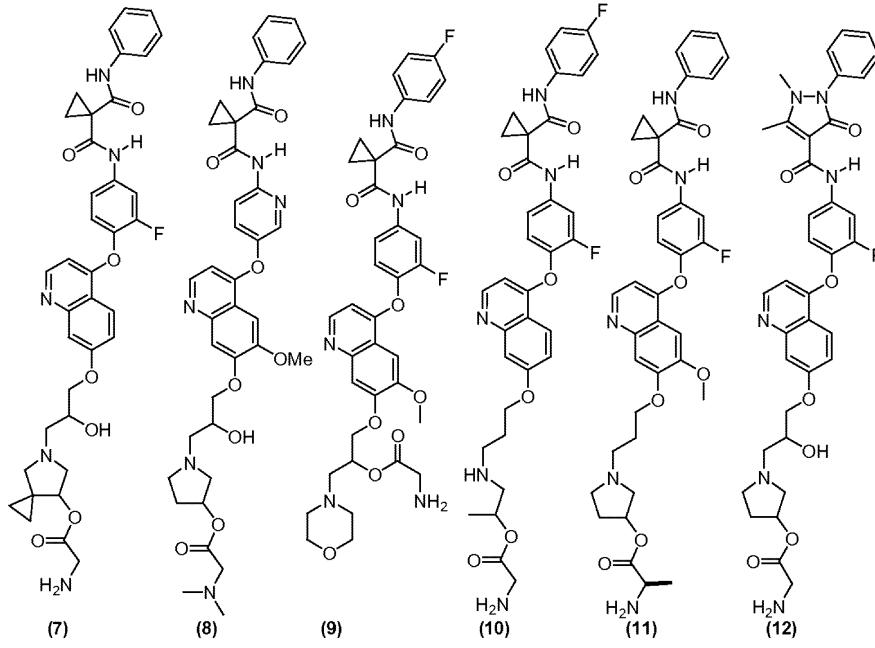
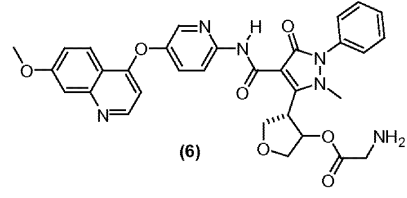
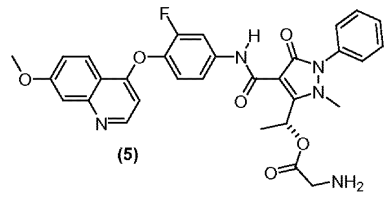
【表2】

表1



30

40

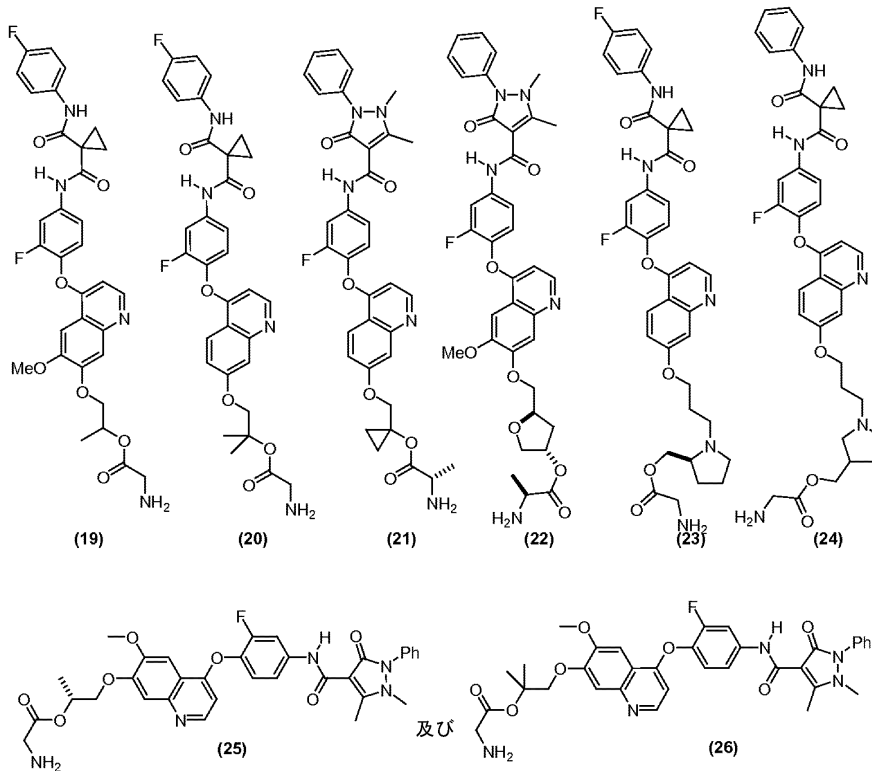


10

20

30

40



10

20

【 0 1 0 1 】

本明細書に提供されているものには、本明細書において説明されているものを含めた、急性又は慢性のいずれかの血管形成仲介性疾患状態の治療のための薬剤の製造における、本明細書に開示された化合物又はその医薬として許容し得る塩の使用を含む。本明細書に開示された化合物は、抗癌薬剤の製造において有用である。また、本明細書に開示された化合物は、VEGFR及びc Metの阻害を通じて障害を減弱、予防、管理、又は治療するための薬剤の製造においても有用である。また、少なくとも1つの医薬として許容し得る担体、アジュバント、又は希釈剤とともに治療有効量の式(1)の化合物を含む医薬組成物も本明細書に提供される。

30

【 0 1 0 2 】

また、治療有効量の式(1)の化合物を用いて対象を治療することを含む、そのような障害を有するか又はそのような障害に対して感受性の高い対象における血管形成関連障害を治療する方法も本明細書に提供される。

【 0 1 0 3 】

別段の記載がない限りは、本明細書に開示された化合物のすべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、塩、及び医薬として許容し得るプロドラッグは、本発明の範囲内である。

【 0 1 0 4 】

ある実施態様において、塩は、医薬として許容し得る塩である。句「医薬として許容し得る」とは、その物質又は組成物が、製剤を構成する他の成分と、及び/又はそれらにより治療される哺乳動物と、化学的及び/又は毒物学的に適合性がなければならないことをいう。

40

【 0 1 0 5 】

本明細書に開示された化合物には、必ずしも医薬として許容し得る塩ではないそのような化合物の塩、並びに式(1)の化合物の鏡像体を分離するために、式(1)の化合物を調製及び/又は精製するための中間体として有用であり得るそのような化合物の塩も含む。

【 0 1 0 6 】

本明細書に開示された化合物が塩基である場合、所望の塩は、例えば、塩酸、臭化水素

50

酸、硫酸、硝酸、リン酸、及びこれらに類するものなどの無機酸、又は酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、グルクロン酸若しくはガラクトロン酸などのピラノシジル酸、リンゴ酸、2-ヒドロキシプロパン酸、クエン酸、若しくは酒石酸などのヒドロキシ酸、アスパラギン酸若しくはグルタミン酸などのアミノ酸、安息香酸若しくはケイ皮酸などの芳香族酸、p-トルエンスルホン酸若しくはエタンスルホン酸、及びこれらに類するものなどのスルホン酸などの有機酸による、遊離塩基の処理のような、当該技術分野において利用可能な任意の好適な方法により調製することができる。

【0107】

本明細書に開示された化合物が酸である場合、所望の塩は、例えば、アミン（第一級、第二級、若しくは第三級）、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物、及びこれらに類するものなどの無機塩基又は有機塩基による、遊離酸の処理のような、任意の好適な方法により調製することができる。好適な塩の実例となる例には、グリシン及びアルギニンなどのアミノ酸、アンモニア、第一級、第二級若しくは第三級アミン、及びピペリジン、モルホリン及びピペラジンなどの環状アミンに由来する有機塩、並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、リチウム、及びこれらに類するものなどに由来する無機塩が挙げられるが、それらに限定されるものではない。

【0108】

（本発明の化合物の組成物、製剤、及び投与）

別の態様によると、本発明は、式(1)の化合物、本明細書に列挙された化合物、又は実施例1~79において命名された化合物と、医薬として許容し得る担体、アジュバント、又はビヒクルを含有する医薬組成物を特徴としている。本明細書に開示された組成物の前記化合物の量は、生物学的試料又は患者においてプロテインキナーゼを検出可能であるように阻害するのに有効であるものである。

【0109】

また、ある種の本明細書に開示された化合物は、治療のための遊離形で、又は適宜、それらの医薬として許容し得る誘導體として存在することができることも理解されるであろう。医薬として許容し得る誘導體のいくつかの非限定的例には、必要とする患者への投与の際に、別段に本明細書において説明されたような化合物、又はそれらの代謝産物若しくは残留物を、直接若しくは間接に提供することが可能である、医薬として許容し得るプロドラッグ、塩、エステル、そのようなエステルの塩、又は任意の他の付加物若しくは誘導體が挙げられる。

【0110】

先に説明されたように、本明細書に開示された医薬として許容し得る組成物は、医薬として許容し得る担体、アジュバント、又はビヒクルを追加的に含み、これらには、本明細書において使用されるように、望ましい特定の剤形に適している、溶媒、希釈剤、又は他の液体ビヒクル、分散若しくは懸濁助剤、界面活性剤、等張化剤、増粘剤又は乳化剤、保存料、固形物結合剤、潤滑剤、及びこれらに類するものいずれか又はすべてが挙げられる。各々の内容が引用により本明細書中に組み込まれているRemingtonの文献「調剤の科学と実践（The Science and Practice of Pharmacy）」（第21版、2005年、D.B. Troy編集、Lippincott Williams & Wilkins社、フィラデルフィア）、及びJ. Swarbrick及びJ. C. Boylan編「製薬技術事典（Encyclopedia of Pharmaceutical Technology）」（1988~1999年、Marcel Dekker社、ニューヨーク）において、医薬として許容し得る組成物の製剤において使用される種々の担体及びそれらの調製に関する公知の技術が開示されている。任意の通常の担体媒体が、何らかの望ましくない生物学的作用を生じること又はそうでなければ医薬として許容し得る組成物の任意の他の成分と有害な様式で相互作用することなどにより、本明細書に開示された化合物と不適合である場合を除き、その使用は、本発明の範囲内であることが意図されている。

【0111】

10

20

30

40

50

医薬として許容し得る担体として働くことができる物質のいくつかの例には、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸、グリシン、ソルビン酸、若しくはソルビン酸カリウムなどの緩衝物質、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩若しくは電解質、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリラート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、羊毛脂、ラクトース、グルコース、及びスクロースなどの糖類；トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロースなどのセルロース及びその誘導体；トラガカント末；麦芽；ゼラチン；滑石；カカオバター及び坐剤用ワックスなどの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びダイズ油などの油類；プロピレングリコール又はポリエチレングリコールなどのグリコール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質非含有水；等張性塩類溶液；リンゲル液；エチルアルコール、及びリン酸緩衝液、並びに、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどのその他の非毒性の適合性のある潤滑剤、並びに着色料、放出剤、コーティング剤、甘味料、調味料及び香料、保存料及び抗酸化剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0112】

本明細書に開示された組成物は、経口、非経口、吸入スプレー、局所、経直腸、経鼻、頬側、経腔によるか、又は埋植されたリザーバーを介して投与することができる。本明細書において使用される用語「非経口」には、皮下、静脈内、筋肉内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、眼内、肝臓内、病巣内及び頭蓋内の注射又は注入技術を含む。一部の実施態様において、本組成物は、経口、腹腔内又は静脈内投与される。本明細書に開示された組成物の無菌の注射可能な形状は、水性又は油性の懸濁液を含む。これらの懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用し、当該技術分野において公知の技術に従い製剤することができる。滅菌済みの注射可能な調製品も、非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤又は溶媒、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液のような、無菌の注射可能な溶液又は懸濁液であることができる。とりわけ許容し得るビヒクル及び溶媒には、水、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液を含む。加えて、滅菌済みの不揮発性油が、溶媒又は懸濁媒体として慣例的に利用されている。

20

30

【0113】

この目的のための任意の低刺激性の不揮発性油には、合成モノ-又はジグリセリドを含む。オレイン酸などの脂肪酸及びそのグリセリド誘導体は、オリーブ油又はヒマシ油、特にそれらのポリオキシエチル化された形などの、天然の医薬として許容し得る油のような、注射可能な調製品において有用である。これらの油状の溶液又は懸濁液は、エマルション及び懸濁剤を含む医薬として許容し得る剤形の製剤において通常使用されるカルボキシメチルセルロース又は類似の分散剤などの、長鎖アルコール希釈剤又は分散剤も含むことができる。Tweens、Spans及びその他の乳化剤などの他の通常使用される界面活性剤、又は医薬として許容し得る固形物、液体又は他の剤形の製造において通常使用される生物学的利用能増強剤も、製剤目的に使用することができる。

40

【0114】

本明細書に開示された医薬として許容し得る組成物には、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤又は液剤を含むが、これらに限定されるものではない、任意の経口的に許容し得る剤形で経口投与されることを含む。経口使用のための錠剤の場合、通常使用される担体は、ラクトース及びトウモロコシデンプンを含む。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も典型的に添加される。カプセル剤形での経口投与に有用な希釈剤は、ラクトース及び乾燥トウモロコシデンプンを含む。経口使用のために水性懸濁剤が必要である場合、その活性成分は、乳化剤及び懸濁化剤と組み合わせられる。所望の場合、ある種の甘味料、調味料、又は着色料も添加してよい。

50

【0115】

あるいは、本明細書に開示された医薬として許容し得る組成物は、直腸投与のために坐剤の形態で投与されることを含む。これらは、前記物質を、室温では固形物であるが直腸温度では液体であり、従って直腸内で溶融し、該薬物を放出する好適な非刺激性賦形剤と混合することにより、調製することができる。そのような物質は、カカオバター、蜜蝋、及びポリエチレングリコールを含む。本明細書に開示された医薬として許容し得る組成物は、特に眼、皮膚、又は下位腸管の疾患を含めた、治療標的が局所適用により容易に接近可能である領域又は臓器を含む場合、局所的に投与することも含む。好適な局所用製剤は、これらの領域又は臓器の各々のために容易に調製される。

【0116】

下位腸管のための局所適用は、直腸の坐剤製剤（前記参照）において、又は好適な浣腸製剤において実行することができる。局所用経皮貼付剤も使用することができる。局所適用のための本医薬として許容し得る組成物は、1種以上の担体中に懸濁又は溶解された前記活性成分を含有する好適な軟膏で製剤することができる。本明細書に開示された化合物の局所投与のための担体には、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化用ワックス及び水が挙げられるが、これらに限定されるものではない。あるいは、本医薬として許容し得る組成物は、1種以上の医薬として許容し得る担体中に懸濁又は溶解された前記活性成分を含有する好適なローション剤又はクリーム剤に製剤することができる。好適な担体には、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0117】

眼科使用の本医薬として許容し得る組成物は、例えば、等張性のpH調整された滅菌済みの塩類溶液若しくは他の水性溶液中に微粒子化された懸濁剤として、又は他の実施態様において、等張性のpH調整された滅菌済みの塩類溶液若しくは他の水性溶液中に、塩化ベンジルアルコニウムなどの保存料を含むか若しくは含まない液剤として、製剤することができる。あるいは、眼科使用の本医薬として許容し得る組成物は、ワセリンなどの軟膏剤に製剤することができる。本明細書に開示された医薬として許容し得る組成物は、経鼻エアロゾル又は吸入剤として投与されてもよい。そのような組成物は、医薬製剤の技術分野において周知の技術に従い調製され、かつベンジルアルコール又は他の好適な保存料、生物学的利用能を増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び/又は他の従来型の可溶化剤若しくは分散剤を使用し、塩類溶液水中の溶液として調製される。

【0118】

経口投与のための液体剤形には、医薬として許容し得る乳剤、マイクロエマルション、液剤、懸濁剤、シロップ剤、及びエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。液体剤形は、前記活性化合物に加え、例えば、水、又は他の溶媒などの当該技術分野において一般に使用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油類（特に綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物などの可溶化剤及び乳化剤を含むことができる。経口組成物は、不活性希釈剤に加え、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味料、調味料、及び香料などのアジュバントも含むことができる。

【0119】

例えば、滅菌済みの注射可能な水性又は油性の懸濁液などの注射可能な調製品は、公知の技術に従い、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を用い製剤することができる。滅菌済みの注射可能な調製品は、非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤又は溶媒中の、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液として、滅菌済みの注射可能な液剤、懸濁剤、又はエマルシ

10

20

30

40

50

オンであることもできる。利用することができる許容し得るビヒクル及び溶媒には、水、リンゲル液（米国薬局方収載）、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて滅菌済みの不揮発性油が、溶媒又は懸濁媒体として慣例的に利用されている。この目的のために、合成のモノ-又はジグリセリドを含む、任意の低刺激性の不揮発性油が使用され得る。加えてオレイン酸などの脂肪酸が、注射可能な調製品において使用される。

【0120】

前記注射可能な製剤は、例えば、細菌を保持するフィルターを通す濾過によるか、又は使用前に滅菌水又は他の滅菌済みの注射可能な媒体中に溶解若しくは分散され得る滅菌済みの固形組成物の形状において滅菌剤を混入させることにより、滅菌することができる。本明細書に開示された化合物の作用を延長するために、皮下又は筋肉内注射からの本化合物の吸収を遅延させることが望ましいことが多い。これは、水への溶解度が低い結晶又は非晶質物質の液体懸濁液の使用により実現することができる。従って本化合物の吸収の速度は、その溶解速度によって左右され、次に結晶サイズ及び結晶形によって左右され得る。あるいは、本化合物の油性ビヒクル中への溶解又は懸濁は、非経口的に投与される化合物形態の吸収の遅延を実現する。

10

【0121】

注射可能なデポー剤形は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解可能なポリマー中の本化合物のマイクロ封入マトリックスを形成することにより作製される。化合物のポリマーに対する割合及び使用される特定のポリマーの性質に応じ、本化合物の放出速度は制御することができる。他の生分解可能なポリマーのいくつかの非限定的例は、ポリ(オルトエステル)及びポリ(アンヒドリド)である。注射可能なデポー剤形は、身体組織と適合性があるリポソーム又はマイクロエマルジョン中に本化合物を閉じ込めることによっても調製される。

20

【0122】

直腸又は腔投与のための組成物は好ましくは、大気温では固形物であるが、体温では液体であり、従って直腸又は腔内内で溶融し、本活性化化合物を放出する、カカオバター、ポリエチレングリコール、又は坐剤用ワックスなどの、好適な非刺激性の賦形剤又は担体と、本明細書に開示された化合物を混合することにより調製することができる坐剤である。

【0123】

経口投与のための固形剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤及び顆粒剤を含む。そのような固形剤形において、本活性化化合物は、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウムなどの、不活性の医薬として許容し得る賦形剤又は担体の少なくとも1種、並びに / 又は、a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸などの、充填剤若しくは増量剤；b) 例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシアゴムなどの、結合剤；c) グリセロールなどの、保湿剤；d) アガーアガー、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプン若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの、崩壊剤；e) パラフィンなどの、溶解遅延剤 (solution retarding agent)；f) 第四級アンモニウム化合物などの、吸収促進剤；g) 例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレートなどの、湿潤剤；h) カオリン及びベントナイトクレーなどの、吸収剤；並びに、i) 滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの、潤滑剤、並びにそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、その剤形は、緩衝剤も含有することができる。

30

40

【0124】

類似型の固形物組成物は、ラクトース又は乳糖のような賦形剤に加え、高分子量ポリエチレングリコール及びそれに類するものを使用する、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル剤において、充填剤として使用することができる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固形物剤形は、医薬製剤分野において周知の腸溶性コーティング及び他のコーティングなどの、コーティング及びシェルと共に調製することができる。これらは任意に

50

、乳白剤を含んでよく、かつ前記活性成分のみを、又は優先的に腸管のある部分で、任意に遅延された様式で放出する組成物であることもできる。使用することができる埋植組成物の例には、ポリマー性物質及びワックスが挙げられる。

【0125】

また、前記活性化化合物は、前述の賦形剤の1種以上と共にマイクロカプセル封入された形状であることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固形物剤形は、医薬製剤分野において周知の腸溶性コーティング、放出制御コーティング及び他のコーティングなどの、コーティング及びシェルと共に調製されることができる。そのような固形物剤形において、前記活性化化合物は、スクロース、ラクトース、又はデンプンなどの、少なくとも1種の不活性希釈剤と混合されてよい。そのような剤形は、通常の実践のよう
10
に、不活性希釈剤以外の追加物質、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微晶質セルロースなどの打錠潤滑剤及び他の打錠助剤などを含有することもできる。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、これらの剤形は、緩衝剤を含有することもできる。これらは任意に、ある種の安定剤を含むことができ、かつ前記活性成分のみを放出する組成物、又は別の実施態様において腸管のある部分において、任意に徐放様式の組成物であることもできる。使用することができる埋植組成物のいくつかの非限定的例には、ポリマー系物質及びワックスが挙げられる。

【0126】

本明細書に開示された化合物の局所又は経皮投与のための剤形は、軟膏、泥膏、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤、又は貼付剤を含む。前記活性成分は、必要に応じ、医薬として許容し得る担体及び任意の必要とされる保存料又は緩衝剤と共に、無菌条件下で混合される。眼用製剤、点耳剤、及び点眼剤も、本発明の範囲内であることが意図されている。加えて化合物の身体への制御された送達を提供する追加の利点を有する経皮貼付剤の使用が、本明細書において意図されている。そのような剤形は、適切な媒体中に本化合物を溶解又は分散することにより作製することができる。また、吸収増強剤は、経皮的な本化合物の流入を増大させるために使用することもできる。この速度は、速度制御膜を供するか、又は本化合物をポリマーマトリックス若しくはゲル中に分散させるかのいずれかにより制御することができる。
20

【0127】

本明細書に開示された化合物は好ましくは、容易な投与及び均一な用量のために、単位剤形で製剤される。本明細書において使用される「単位剤形」の表現は、治療されるべき患者に適した物質の物理的に個別の単位をいう。しかし、本明細書に開示された化合物及び組成物の日用量の合計は、信頼できる医学的判断の範囲内で主治医により決定されることは理解されるであろう。任意の特定の患者又は生物に関する具体的な有効用量レベルは、治療される障害及びその障害の重症度；使用される具体的な化合物の活性；使用される具体的な組成物；患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別、及び食事；使用される具体的な化合物の投与回数、投与経路、及び排泄速度；治療期間；使用される具体的な化合物と組み合わせると又は同時に使用される薬剤、並びに医療分野において周知の同様の因子を含む、種々の因子により左右されるであろう。
30

【0128】

単一剤形の組成物を製造するために担体材料と組み合わせることができる本明細書に開示された化合物の量は、治療される宿主、特定の投与様式に応じて変動するであろう。他の実施態様において、本組成物は、前記阻害剤が0.01 ~ 300mg / 体重kg / 日の投薬量で、これらの組成物を受け取る患者に投与することができるように製剤されるべきである。
40

【0129】

本明細書に開示された化合物は、単独の医薬剤として、又は1種以上の他の追加の治療（医薬）剤と併用して投与することができ、ここで、この併用は、許容し難い有害作用を引き起こさない。このことは、癌などの過剰増殖性疾患の治療に関して特に関連があり得る。この場合、本明細書に開示された化合物は、公知の細胞毒性剤、シグナル伝達阻害剤と、又は他の抗癌剤と、さらにはそれらの混合物及び組み合わせと、併用することができ
50

る。本明細書において使用されるように、特定の疾患又は容態の治療のために通常投与される追加の治療薬は、「治療中の疾患又は容態に適切なもの」として知られている。本明細書において使用される「追加の治療薬」とは、化学療法薬及び他の抗増殖薬を含むことをいう。

【0130】

例えば、化学療法薬又は他の抗増殖薬は、増殖性疾患又は癌を治療するために、本明細書に開示された化合物と併用してよい。化学療法薬又は他の抗増殖薬の例は、非限定的に SAHA、MS 275、MGO 103、及びWO 2006/010264、WO 03/024448、WO 2004/069823、US 2006/0058298、US 2005/0288282、WO 00/71703、WO 01/38322、WO 01/70675、WO 03/006652、WO 2004/035525、WO 2005/030705、WO 2005/092899に説明されたものを含むHDAC阻害剤、並びに非限定的に5-アザ-dC、ピダザ、及びデシタピン、及びUS 6268137、US 5578716、US 5919772、US 6054439、US 6184211、US 6020318、US 6066625、US 6506735、US 6221849、US 6953783、US 11393380に説明されたものを含む脱メチル化剤が挙げられる。

10

【0131】

本明細書に開示された別の実施態様において、例えば化学療法薬又は他の抗増殖薬は、増殖性疾患及び癌を治療するために、本明細書に開示された化合物と組み合わせることができる。公知の化学療法薬の例は、例えば、本明細書に開示された発明の抗癌剤と組み合わせ使用され得る他の治療薬又は抗癌剤を含むが、これらに限定されるものではなく、かつ手術、放射線治療（いくつか例を挙げると、線照射、中性子線による放射線治療、電子線による放射線治療、陽子線治療、密封小線源治療、及び全身用の放射性同位体であるが、単なる例である）、内分泌療法、タキサン（タキソール、タキソテルなど）、白金誘導体、生体応答修飾物質（いくつか例を挙げると、インターフェロン、インターロイキン、及び腫瘍壊死因子（TNF）、TRAIL受容体標的化合物）、温熱療法及び冷凍療法、任意の有害作用を減弱させる物質（例えば制吐薬）、並びに、アルキル化薬（メクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メルファラン、イホスファミド）、代謝拮抗薬（メトトレキサート、ペメトレキセドなど）、プリンアンタゴニスト及びピリミジンアンタゴニスト（6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、シタラビル、ゲムシタピン）、紡錘体毒（ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルピン、パクリタキセル）、ポドフィロトキシン（エトポシド、イリノテカン、トポテカン）、抗生物質（ドキシソルピシン、プレオマイシン、マイトマイシン）、ニトロソ尿素（カルムスチン、ロムスチン）、無機イオン（シスプラチン、カルボプラチン）、細胞周期阻害剤（KSP有糸分裂キネシン阻害剤、CENP E及びCDK阻害剤）、酵素（アスパラギナーゼ）、並びにホルモン（タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミド、及びメゲストロール）、グリベック（商標）、アドリアマイシン、デキサメタゾン、及びシクロホスファミド、血管形成阻害剤（アバスチン及びその他）；キナーゼ阻害剤（イマチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、タシグナ、ダサチニブ、ラパチニブ、セツキシマブ（エルピタックス）、トラスツズマブ（ハーセプチン）、エルロチニブ、ゲフィチニブ、パゾパニブ、及びその他）；mTOR、HIF（低酸素症誘導因子）経路及びその他などの癌経路を阻害又は活性化する薬剤を含む認可された他の化学療法薬が挙げられるが、これらに限定されるものではない。最新の癌治療薬のより包括的論議については、<http://www.nci.nih.gov/>、食品医薬品局認可の癌治療薬のリスト（<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglist-rame.htm>）、及び「メルクマニユアル（The Merck Manual）」（第18版、2006年）を参照されたく、これらの内容全体は引用により本明細書により組み込まれている。

20

30

40

【0132】

別の実施態様において、本明細書に開示された化合物は、細胞毒性抗癌剤と併用することができる。そのような物質の例は、「メルクインデックス（the Merck Index）」（第13版、（2001））に見ることができる。これらの薬剤には、アスパラギナーゼ、プレオマイシン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、コラスパーゼ、シクロホスファミド、シタラピン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン

50

、ドキシソルピシン（アドリアマイシン）、エピルピシン、エトポシド、5-フルオロウラシル、ヘキサメチルメラミン、ヒドロキシ尿素、イホスファミド、イリノテカン、ロイコボリン、ロムスチン、メクロレタミン、6-メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシンC、ミトキサントロン、プレドニソロン、プレドニソン、プロカルバジン、ラロキシフェン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、チオグアニン、トポテカン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、又はビンデシンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0133】

本明細書に開示された化合物との使用に適した他の細胞毒性薬には、例えば、「グッドマン・ギルマン薬理書（Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics）」（第9版、1996年、McGraw-Hill社）記載のもののような、腫瘍性疾患の治療において使用されることが分かっているそのような化合物を含むが、これらに限定されるものではない。これらの物質には、非限定的に、アミノグルテチミド、L-アスパラギナーゼ、アザチオプリン、5-アザシチジנקラドリピン、ブスルファン、ジエチルスチルベストロール、2',2'-ジフルオロデオキシシチジン、ドセタキセル、エリスロヒドロキシノニルアデニン、エチニルエストラジオール、5-フルオロデオキシウリジン、5-フルオロデオキシウリジーンーリン酸、リン酸フルダラビン、フルオキシメステロン、フルタミド、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、イダルピシン、インターフェロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、ミトタン、パクリタキセル、ペントスタチン、N-ホスホノアセチル-L-アスパラギン酸（PALA）、プリカマイシン、セムスチン、テニポシド、プロピオン酸テストステロン、チオテパ、トリメチルメラミン、ウリジン、又はビノレルピンが挙げられる。

【0134】

また、本明細書に開示された化合物との併用に適した他の細胞毒性抗癌剤は、新たに発見された細胞毒性主薬（principle）も含み、いくつかの細胞毒性主薬の例には、オキサリプラチン、ゲムシタピン、カペシタピン、エポチロン及びその天然又は合成の誘導体、テモゾロミド（Quinnらの文献（J. Clin. Oncology, 21（4）, 646-651（2003）））、トシツモマブ（ベキサール）、トラベデクチン（Vidalらの文献（Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 23, 抄録, 3181（2004）））、並びにキネシン紡錘体タンパク質Eg5の阻害剤（Woodらの文献（Curr. Opin. Pharmacol., 1, 370-377（2001）））が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0135】

別の実施態様において、本明細書に開示された化合物は、他のシグナル伝達阻害剤と併用することができる。特に興味深いのは、EGFR、HER 2、及びHER 4（Raymondらの文献（Drugs, 60（補遺1）, 15-23（2000））；Harariらの文献（Oncogene, 19（53）, 6102-6114（2000））などのEGFRファミリー、及びそれらの各々のリガンドを標的とするシグナル伝達阻害剤である。そのような薬剤の例には、ハーセプチン（トラスツズマブ）、エルビタックス（セツキシマブ）、ベクティビックス（パニツムマブ）、及びペルツズマブが挙げられるが、これらに限定されるものではない。また、そのような治療法の例には、イレッサ（ゲフィチニブ）、タルセバ（エルロチニブ）、タイケルブ（ラパチニブ）、カネルチニブ（CI1033）、AEE788などの低分子キナーゼ阻害剤も挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0136】

別の実施態様において、本明細書に開示された化合物は、スプリット（split）キナーゼドメインファミリーの受容体キナーゼ（VEGFR、FGFR、PDGFR、flt 3、c kit、c fins、及びこれらに類するもの）、及びそれらの各々のリガンドを標的化する他のシグナル伝達阻害剤と併用することができる。これらの薬剤には、アパスチン（ベバシズマブ）などの抗体が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0137】

また、これらの薬剤には、グリベック/イマニチブ、スプリセル（ダサチニブ）、タシ

10

20

30

40

50

グナ（ニロチニブ）、ネクサバール（ソラフェニブ）、Raf265（CHIR 265）、パゾパニブ、レセンチン（Recentin）（セジラニブ）、ザクティマ（Zactima）（バンデタニブ）、パタラニブ（PTK787）、テラチニブ（Telatinib）（BAY 579352）、BMS 690514（de LaMotte Rougeの文献（Cancer Res. 2007, 67, 6253））、プリバニブ（BMS582664）、BMS540215、アキシチニブ（AG 013736）、モテサニブ（Motesanib）（AMG706）、スニチニブ、バンデタニブ、チボザニブ（Tivozanib）（KRN 951）、ドビチニブ（Dovitinib）（TKI 258 / CHIR 258）、タンヅチニブ（Tandutinib）などの低分子阻害剤も挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0138】

別の実施態様において、本明細書に開示された化合物は、ヒストンデアセチラーゼの阻害剤と併用することができる。そのような薬剤の例には、スペロイルアニリドヒドロキサム酸（SAHA）、LAQ 824（Ottmannらの文献（Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 23, 抄録, 3024（2004）））、LBH 589（Beckらの文献（Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 23, 抄録, 3025（2004）））、MS 275（Ryanらの文献（Proceedings of the American Association of Cancer Research, 45, 抄録, 2452（2004）））、FR 901228（Piekarzらの文献（Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 23, 抄録, 3028（2004）））及びMGCD0103（米国特許第6897220号）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0139】

別の実施態様において、本明細書に開示された化合物は、プロテアソーム阻害剤、及びm TOR阻害剤などの、他の抗癌剤と併用することができる。これらには、ボルテゾミブ、及びシロリムス（ラパマイシン）、エベロリムス、テムシロリムスが挙げられるが、これらに限定されるものではない。本明細書に開示された化合物は、非限定的にカンプトテシンを含む、トポイソメラーゼ阻害剤などの他の抗癌剤と併用することができる。

【0140】

それらの追加の薬剤は、多剤投薬計画の一部として、本化合物を含有する組成物とは個別に投与されてよい。あるいはこれらの薬剤は、単一の組成物中に、本明細書に開示された化合物と一緒に混合された単一剤形の一部であってよい。多剤投薬計画の一部として投与される場合、これら2種の活性薬は、これらの薬剤の所望の活性を生じるよう、同時に、逐次に、又は互いからある期間をおいて提供されてよい。

【0141】

単一剤形を製造するために担体材料と組み合わせるとよい（先に説明したような追加の治療薬を含むそのような組成物中の）本化合物及び追加の治療薬の両方の量は、治療される宿主及び特定の投与様式に応じ変動するであろう。通常、本明細書に開示された組成物中に存在する追加の治療薬の量は、唯一の活性薬としてその治療薬を含有する組成物中で通常投与される量を超えることはないであろう。別の実施態様において、ここで開示された組成物中の追加の治療薬の量は、唯一の治療的活性物質としてその薬剤を含む組成物中に通常存在する量の約50%～100%の範囲であろう。追加の治療薬を含むこれらの組成物において、その追加の治療薬及び本明細書に開示された化合物は、相乗的に作用することができる。

【0142】

（本発明の化合物及び組成物の使用）

本発明は、式（1）の化合物又は本明細書に列挙された化合物と、医薬として許容し得る担体、アジュバント、又はビヒクルを含有する医薬組成物を特徴としている。本明細書に開示された組成物中の化合物の量は、VEGFR / KDR、及び / 又はc Met阻害活性などの、プロテインキナーゼを検出できるように阻害するのに有効なものである。本明細書に開示された化合物は、抗腫瘍薬としての治療法において、あるいはVEGF及び / 又はHGFの有害な作用を最小化するために有用である。

【0143】

本明細書に開示された化合物は、本明細書に開示された化合物又は組成物の有効量を患

10

20

30

40

50

者へ投与することにより、非限定的に患者における増殖性疾患、容態、又は障害の予防又は治療のために有用であろう。そのような疾患、容態、又は障害には、癌、特に転移性癌、粥状硬化、及び肺線維症が挙げられる。

【0144】

本明細書に開示された化合物は、以下を含むが、これらに限定されるものではない、癌を含む腫瘍及び転移の治療に有用であろう：膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌（小細胞肺癌を含む。）、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵癌、胃癌、子宮頸癌、甲状腺癌、前立腺癌、及び皮膚癌（扁平上皮癌を含む。）などの癌腫；リンパ系の造血系腫瘍（白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞性リンパ腫及びパーキットリンパ腫を含む。）；骨髄細胞系の造血系腫瘍（急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び前骨髄球性白血病を含む。）；間葉起源の腫瘍（線維肉腫及び横紋筋肉腫、並びに例えば軟組織及び骨などの他の肉腫を含む。）；中枢神経系及び末梢神経系の腫瘍（星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫及び神経鞘腫を含む。）；並びに、他の腫瘍（メラノーマ、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞癌及びカポジ肉腫を含む。）。

10

【0145】

これらの化合物は、眼科学的容態、例えば角膜移植拒絶反応、眼の血管新生、損傷又は感染症後の血管新生を含む網膜血管新生、糖尿病性網膜症、水晶体後線維増殖症及び血管新生緑内障；網膜虚血；硝子体出血；胃潰瘍などの潰瘍性疾患；小児血管腫、鼻咽頭血管線維腫、及び無血管性骨壊死を含む血管腫などの、病的であるが悪性でない容態；並びに、子宮内膜症などの女性生殖系障害の治療にも有用であろう。また、これらの化合物は、浮腫、及び血管の透過性亢進容態の治療にも有用である。

20

【0146】

また、本明細書に開示された化合物は、糖尿病性網膜症及び微小血管障害などの糖尿病性容態の治療にも有用である。また、本明細書に開示された化合物は、対象の腫瘍における血流の減少にも有用である。また、本明細書に開示された化合物は、対象の腫瘍の転移の減少にも有用である。

【0147】

また、これらの化合物は、ヒト治療に有用であることに加え、哺乳動物、齧歯類、及びこれらに類するものを含む、伴侶動物、外来（exotic）動物及び家畜の獣医学的治療についても有用である。他の実施態様において、動物には、ウマ、イヌ、及びネコが挙げられる。本明細書で使用される場合、本明細書に開示された化合物には、それらの医薬として許容し得る誘導体を含む。

30

【0148】

化合物、塩、及びこれらに類するものに複数形が使用される場合、これは、単一の化合物、塩、及びこれらに類するものもいと解釈される。

【0149】

本明細書に開示された化合物又は組成物を投与することを含む治療方法は、化学療法薬若しくは抗増殖薬、又は抗炎症薬から選択された追加の治療薬を患者へ投与すること（併用療法）をさらに含むことができ、ここで該追加の治療薬は、治療される疾患に適切であり、かつ該追加の治療薬は、単独の剤形として、又は複数の剤形の一部として本化合物若しくは組成物とは個別に、本明細書に開示された化合物又は組成物と一緒に投与される。追加の治療薬は、本明細書に開示された化合物と、同時に、又は異なる時点で投与することができる。後者の場合、投与は例えば、6時間、12時間、1日、2日、3日、1週間、2週間、3週間、1ヶ月、又は2ヶ月ずらすことができる。

40

【0150】

また、本発明は、VEGFR、又はc Metを発現する細胞を、本明細書に開示された化合物又は組成物と接触させ、これによりこれらの細胞の増殖の阻害を引き起こすことを含む、これらの細胞の増殖を阻害する方法も特徴としている。その増殖が阻害され得る細胞の例

50

は、乳癌細胞、結腸直腸癌細胞、肺癌細胞、乳頭状癌細胞、前立腺癌細胞、リンパ腫細胞、結腸癌細胞、膵癌細胞、卵巣癌細胞、子宮頸癌細胞、中枢神経系癌細胞、骨原性肉腫細胞、腎癌細胞、肝細胞癌細胞、膀胱癌細胞、胃癌細胞、頭頸部扁平上皮癌細胞、メラノーマ細胞、又は白血病細胞を含む。

【0151】

本明細書に開示された化合物又は組成物を生物学的試料と接触させることを含む、生物学的試料中のVEGFR、及び/又はc Metキナーゼ活性を阻害する方法が、本明細書において提供される。本明細書において使用される用語「生物学的試料」は、生体の外部の試料を意味し、かつ細胞培養物又はそれらの抽出物；哺乳動物から得られた生検材料又はそれらの抽出物；及び、血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、又はその他の体液又はそれらの抽出物を含むが、これらに限定されるものではない。生物学的試料中のキナーゼ活性、特にVEGFR又はc Metキナーゼ活性の阻害は、当業者に公知の種々の目的に有用である。そのような目的の例には、輸血、臓器移植、生物学的標本の保管、及び生物学的アッセイが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0152】

本明細書に開示されたある実施態様において、本化合物又は医薬として許容し得る組成物の「有効量」又は「有効用量」は、1種以上の上記の障害の治療又は重症度を軽減するのに有効な量である。本明細書に開示された方法に従う化合物及び組成物は、障害又は疾患の治療又は重症度を軽減するのに有効な任意の量及び任意の投与経路を用い、投与することができる。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、及び全般的状態、感染症の重症度、特定の物質、その投与様式などに応じ、対象毎に変動するであろう。また、化合物又は組成物は、先に論議されたように、1種以上の他の治療薬と一緒に投与することもできる。

20

【0153】

また、本明細書に開示された化合物又はそれらの医薬組成物は、人工器官、人工弁、血管移植片、ステント、及びカテーテルなどの、移植可能な医療用具をコーティングするためにも使用することができる。例えば血管ステントは、再狭窄（損傷後の血管壁の再度の狭窄）を克服するために使用される。しかし、ステント又は他の移植可能な用具を使用している患者は、血栓形成又は血小板活性化のリスクがある。これらの望ましくない作用は、その用具を、本明細書に開示された化合物を含有する医薬として許容し得る組成物により予めコーティングすることにより、予防又は軽減することができる。

30

【0154】

好適なコーティング及びコーティングされた移植可能な用具の一般的調製は、米国特許第6099562号、第5886026号、及び第5304121号に説明されており、これらの各内容は、引用により本明細書中に組み込まれている。これらのコーティングは典型的には、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニル、及びそれらの混合物などの、生体適合性ポリマー系物質である。これらのコーティングは任意に、該組成物に制御放出特性を付与するために、フルオロシリコン、多糖、ポリエチレングリコール、リン脂質又はそれらの組み合わせの好適なトップコートによりさらに被覆されてよい。本明細書に開示された化合物によりコーティングされた移植可能な用具は、本明細書に開示された別の実施態様である。これらの化合物を、ペースなどの移植可能な医療用具上にコーティングし、又はポリマー若しくは他の分子と同時に製剤して、「薬剤デポ（drug depot）」を提供することができ、これにより該薬物は、その薬物の水溶液の投与よりも長く経時的に放出されるようになる。

40

【0155】

（全般的な合成手順）

一般に、本明細書に開示された化合物は、本明細書に説明された方法により調製されることができ、ここで該置換基は、さらに注記された場合を除き、先に式（I）、（IV）、又は（V）に関して定義されたものである。下記の非限定的スキーム及び実施例は、本発明をさらに例証するために提示されている。

50

【0156】

当業者は、説明された化学反応は、本明細書に開示された多くの他の化合物を調製するために容易に適合させることができること、並びに本明細書に開示された化合物を調製するための代替方法は、本明細書に開示された範囲内であると判断されることを認めるであろう。例えば本発明に従う非例証的化合物の合成は、当業者に明らかな変更、例えば、妨害基を適切に保護することによるか、説明されたもの以外の当該技術分野において公知の好適な他の試薬の利用によるか、及び/又は反応条件に慣例的変更を行うことなどにより、成功裡に実施することができる。あるいは本明細書に開示された又は当該技術分野において公知の他の反応は、本明細書に開示された他の化合物の調製のための適用可能性を有するものとして認められるであろう。

10

【0157】

以下に説明された実施例において、別途記載しない限りは、温度はすべて、摂氏度で記している。試薬は、Aldrich Chemical社、Arco Chemical社及びAlfa Chemical社などの商業的供給元から購入し、かつ別途記載しない限りは、さらに精製することなく使用した。一般的溶媒は、Shantou XiLong Chemical Factory社、Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory社、Guangzhou Reagent Chemical Factory社、Tianjin YuYu Fine Chemical社、Qingdao Tenglong Reagent Chemical社、及びQingdao Ocean Chemical Factory社などの商業的供給元から購入した。

【0158】

無水THF、ジオキサン、トルエン、及びエーテルは、その溶媒をナトリウムと共に還流することにより得た。無水 CH_2Cl_2 及び CHCl_3 は、その溶媒を CaH_2 と共に還流することにより得た。EtOAc、PE、ヘキサン、DMA及びDMFは、使用前に、無水 Na_2SO_4 により処理した。

20

【0159】

以下に示された反応は一般に、窒素又はアルゴンの陽圧下で、又は無水溶媒中の乾燥チューブ（特に記載しない限りは）で行い、かつこれらの反応フラスコは、典型的には基質及び試薬をシリンジにより導入するために、ゴム栓を嵌めていた。ガラス製品は、炉乾燥させるか、及び/又は熱乾燥させた。

【0160】

カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルカラムを用いた。シリカゲル（300~400メッシュ）は、Qingdao Ocean Chemical Factory社から購入した。 ^1H NMRスペクトルは、Bruker 400MHz分光計により、大気温で記録した。 ^1H NMRスペクトルは、参照標準としてTMS（0ppm）又はクロロホルム（7.25ppm）を使用し、 CDCl_3 、 d_6 -DMSO、 CD_3OD 又は d_6 -アセトン溶液（ppmで報告）として得た。ピークの多重度が報告される場合、下記略語が使用される：s（一重線）、d（二重線）、t（三重線）、m（多重線）、br（ブロード）、dd（二重線の二重線）、dt（三重線の二重線）。結合定数が示される場合、これはヘルツ（Hz）で報告される。

30

【0161】

また、低解像度質量スペクトル（MS）データは、G1312A二成分ポンプ、G1316A TCC（カラムの温度制御は30 に維持）、G1329A自動サンプリング装置を装備したAgilent 6320シリーズLC MS分光計上で測定し、G1315B DAD検出器を分析に用い、ESI源をLC MS分光計上で用いた。

40

【0162】

また、低解像度質量スペクトル（MS）データは、G1311A四成分ポンプ、G1316A TCC（カラムの温度制御は30 に維持）、G1329A自動サンプリング装置を装備したAgilent 6120シリーズLC MS分光計上で測定し、G1315D DAD検出器を分析に用い、ESI源をLC MS分光計上で用いた。

【0163】

両LC MS分光計にはAgilent Zorbax SB C18、 $2.1 \times 30\text{mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ カラムを装備した。注入容積は、試料濃度によって決定した。流速は、 $0.6\text{mL}/\text{分}$ であった。HPLCピークを210nm及び254nmの紫外線 可視光線波長によって記録した。移動相は、0.1%ギ酸含有アセトニ

50

トリル（位相A）及び0.1%ギ酸含有超純水（位相B）であった。勾配条件を表2に示す：

【表3】

表2

時間（分）	A（アセトニトリル， 0.1% HCOOH）	B（水， 0.1% HCOOH）
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6.1	100 - 5	0 - 95
6.1 - 8	5	95

10

【0164】

また、化合物の純度は、Agilent 1100シリーズ高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）により、紫外線検出210nm及び254nmで評価した（Zorbax SB C18、2.1×30mm、4ミクロン、10分間、流速0.6mL/分、5～95%（0.1%ギ酸含有CH₃CN）含有（0.1%ギ酸含有H₂O））。カラムは、40 で操作した。

【0165】

以下の略語を、本明細書を通じて使用する：

HOAc 酢酸

MeCN、CH₃CN アセトニトリル

NH₃ アンモニア

NH₄Cl 塩化アンモニウム

HBTU ヘキサフルオロリン酸0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム

HATU ヘキサフルオロリン酸0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム

PyBop ヘキサフルオロリン酸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

Pd₂(dba)₃ ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム

BINAP 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル

TEAC ビス(テトラ-エチルアンモニウム)カーボネート

BBr₃ 三臭化ホウ素

BSA ウシ血清アルブミン

Br₂ 臭素

BOC、Boc tert-ブチルオキシカルボニル

Cs₂CO₃ 炭酸セシウム

CHCl₃ クロロホルム

CDCl₃ 重水素化クロロホルム

Cu 銅

CuI ヨウ化銅(I)

Et₂O ジエチルエーテル

DBU 1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン

DIBAL 水素化ジイソブチルアルミニウム

DIAD アゾジカルボン酸ジイソプロピル

DIEA ジイソプロピルエチルアミン

DEAD アゾジカルボン酸ジメチル

DMF ジメチルホルムアミド

DMAP 4-ジメチルアミノピリジン

DMSO ジメチルスルホキシド

EDC、EDCI 塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

dppa アジ化ジフェニルリン酸

20

30

40

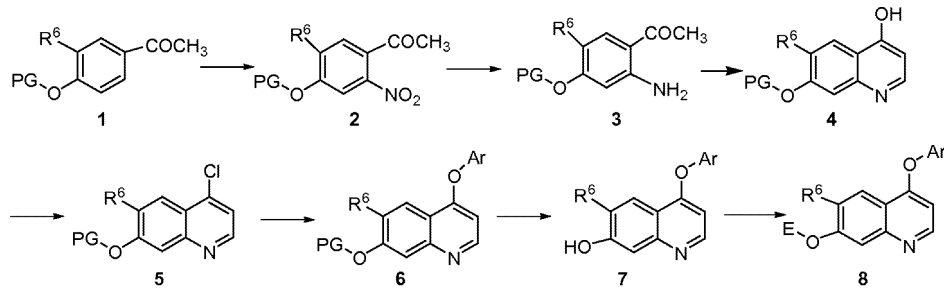
50

EtOAc	酢酸エチル	
HBr	臭化水素酸	
HCl	塩酸	
HOAt	HOAT 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール	
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
H ₂	水素	
H ₂ O ₂	過酸化水素	
Fe	鉄	
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)-アミド	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	10
MCPBA	メタ-クロロ過安息香酸	
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
MeOH、CH ₃ OH	メタノール	
MeI	ヨウ化メチル	
CH ₂ Cl ₂ 、DCM	塩化メチレン	
NMP	N-メチルピロリジノン	
mL、ml	ミリリットル	
N ₂	窒素	
Pd/C	炭素に担持されたパラジウム	
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム	20
Pd(OH) ₂	水酸化パラジウム	
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム	
Pd(dppf)Cl ₂	塩化1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム	
PE	石油エーテル(60~90)	
PBS	リン酸緩衝塩類溶液	
POCl ₃	オキシ塩化リン	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
KOH	水酸化カリウム	
RT、rt	室温	
Rt	保持時間	30
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム	
NaBH ₄	水素化ホウ素ナトリウム	
NaBHsCN	シアノ水素化ホウ素ナトリウム	
NaOtBu	ナトリウムtert-ブトキシド	
NaOH	水酸化ナトリウム	
NaClO ₂	亜塩素酸ナトリウム	
NaCl	塩化ナトリウム	
NaH ₂ PO ₄	リン酸二水素ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	
NaI	ヨウ化ナトリウム	40
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
TBTU	テトラフルオロホウ酸O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム	
THF	テトラヒドロフラン	
Et ₃ N、TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
P(t-bu) ₃	トリ(tert-ブチル)ホスフィン	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
TBAI	ヨウ化テトラブチルアンモニウム	
H ₂ O	水	50

【 0 1 6 6 】

【 化 1 5 】

スキーム 1



10

本明細書に開示されたキナーゼ阻害剤8は、スキーム1に説明されるプロセスにより調整することができる。置換アリール1は、0 などの適切な温度で、 HNO_3 などの好適なニトロ化試薬によってニトロ化されて化合物2を生じる。次に、 NO_2 基は、Fe若しくはZn粉末などの還元試薬によるか、又はPd/CなどのPd触媒の存在下での水素化条件下で、還元される。アニリン3は塩基性条件下でギ酸エステル（例えば、ギ酸エチル）と縮合され、置換キノリン4を生じる。化合物4におけるヒドロキシ基は、加熱条件下で POCl_3 又は SOCl_2 などの塩素付加剤を用いてClに変換され、塩化キノリン5を生じる。5の（遊離OH基を有する）適切なアリール誘導体とのカップリングは、置換ジアリールエーテル6を生じる（引用文献

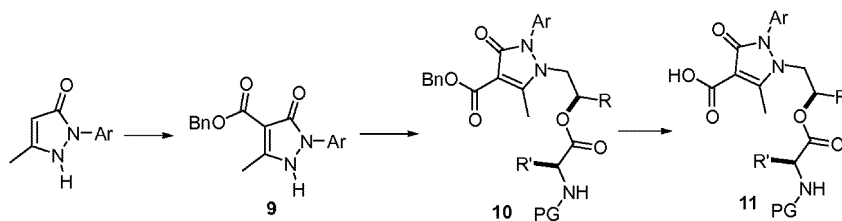
については、Kubo, K. らの文献（*J. Med. Chem.*, 2005, 48, 1359）；Harmange, J. C. らの文献（*J. Med. Chem.*, 2008, 51, 1649）参照）。保護基PGは除去され、化合物7を提供し、これはE L（L = OMs, Cl, Br、又はIなどの好適な脱離基、Eは、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ 、 Y_1 、 Y_2 、及びW又はその前駆体によって定義されるような部分である。）と縮合され、キナーゼ阻害剤8を供する。

20

【 0 1 6 7 】

【 化 1 6 】

スキーム 2



30

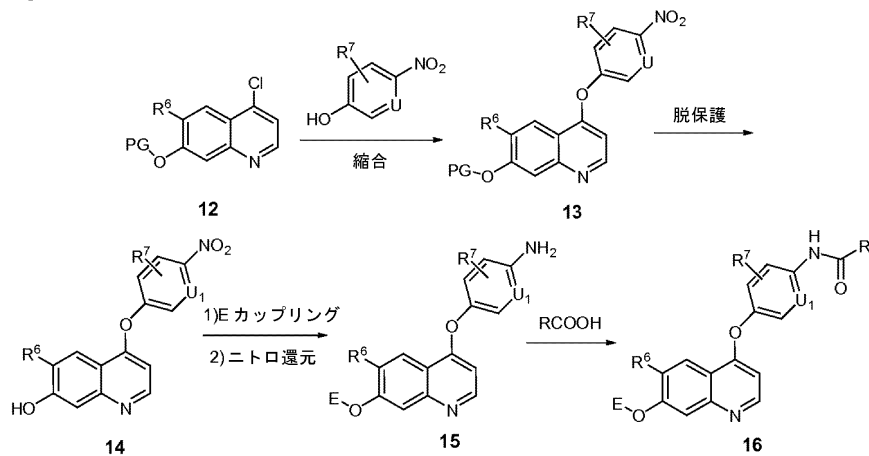
置換ピラゾロン誘導体11は、スキーム2において示される手順を通じて合成することができる。5-メチル-2-アリール-1,2-ジヒドロピラゾール-3-オンはまず、塩基性条件（加熱条件下での $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 含有ジオキサン又は2-MeTHFなど）下でクロロギ酸アルキルでアシル化され、9を供する。次に、ピラゾロン環9に担持された遊離窒素が、 $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_2$ などのルイス酸の存在下でキラルオキシランでアルキル化され、中間体アルコールを供し、これがEDCI / DMAPなどの縮合剤の助力で適切な保護されたアミノ酸（Boc保護又はCbz保護された α -アミノ酸など）とカップリングされ、中間体10を生じる。触媒Pd/Cの下での水素付加は、11の酸による処理後に酸11を生じる（引用文献：Liu, L. らの文献（*J. Med. Chem.* 2008, 51, 3688））。

40

【 0 1 6 8 】

【化17】

スキーム3



10

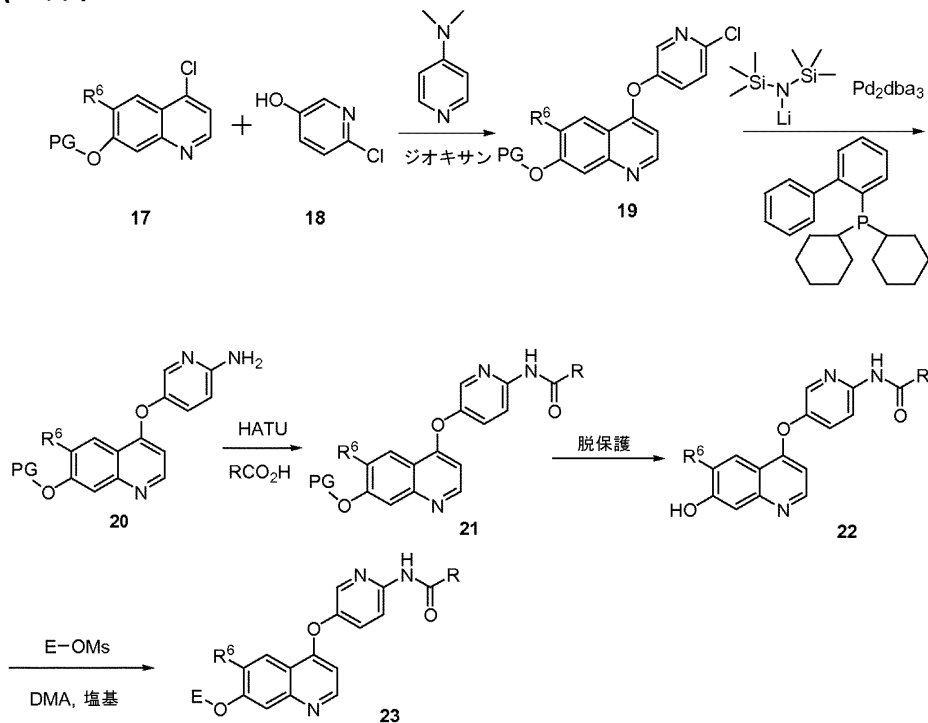
本明細書に開示された置換キナーゼ阻害剤16は、スキーム3に示されるようなプロセスを用いて調製することができる。12の加熱条件下でのニトロ-アリアル誘導体との縮合は、化合物13を生じる。保護基PGを除去する脱保護は、化合物14をもたらす。カップリングプロセス後のニトロ基の還元を通じてのE基の結合は、化合物15を供する。EDCI又はHATUなどのカップリング試薬の存在下でのアニリン15の酸とのカップリングは、所望のキナーゼ阻害剤16を与える（Rは、ピラゾロン又は1-(アリアルカルバモイル)シクロプロパニル基を表す）。

20

【0169】

【化18】

スキーム4



30

40

あるいは、本明細書に開示されたキナーゼ阻害剤は、スキーム4に説明されたようなプロセスを通じて得ることができる。従って、化合物20は、2-クロロピリジン誘導体19のPdにより触媒されたアミノ化を通じて調製される。アニリン20の酸とのカップリング後の保護基PGの除去は、化合物22を生じる（引用文献：Liu, L.らの文献（J. Med. Chem. 2008, 51, 3688））。遊離ヒドロキシ（OH）部分を含有する適切な基がキノリン部分に付加さ

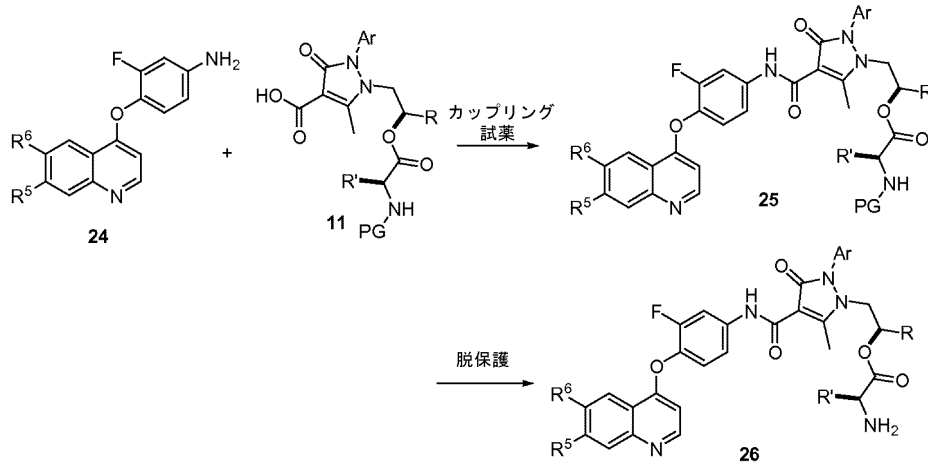
50

れて、化合物23を生じる。特別な場合、PGは、化合物7におけるメチル基であることができ、化合物21を所望のキナーゼ阻害剤として提供する。

【0170】

【化19】

スキーム5



10

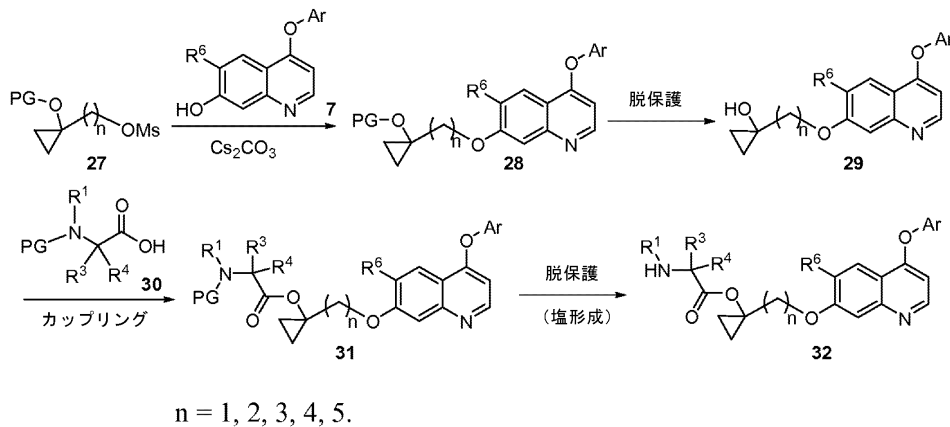
あるいは、本明細書に開示されたキナーゼ阻害剤26は、スキーム5に説明されたようなプロセスを通じて得ることができる。アミン誘導体24はまず、酸11とカップリングして、保護されたα-アミノ酸誘導体25を供した。次に、保護基PG (Boc又はCbzなど) が、標準的な条件下で除去され、本明細書に開示されたキナーゼ阻害剤26を好ましくは医薬として許容し得る塩の形で付与することができる。

20

【0171】

【化20】

スキーム6



30

あるいは、本明細書に開示されたキナーゼ阻害剤32は、スキーム6に説明されたようなプロセスを通じて得ることができる。7における遊離ヒドロキシ基は、塩基性条件下で化合物27とカップリングして、化合物28を供する。次に、保護基PG (酢酸エステル、安息香酸エステル、又は保護されたアミノ酸など) が、標準的な条件下で除去されて、アルコール29を付与することができる。EDCI / DAMPなどの縮合剤の助力による29の保護されたα-アミノ酸30とのカップリングは、化合物31を供した。次に、保護基PG (Boc又はCbzなど) が、標準的な条件下で除去され、本明細書に開示されたキナーゼ阻害剤32を、好ましくは医薬として許容し得る塩の形で付与することができる。

40

【実施例】

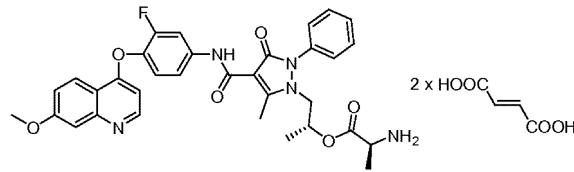
【0172】

(実施例1)

50

(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートフマラート

【化21】



工程1) 2-(ベンジルオキシカルボニル-アミノ)プロパン酸(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)

10

(R)-N-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル-1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (2.0g、3.68mmol)、(S)-N-Cbz-アラニン (1.647g、7.36mmol、Shanghai Hanhong Chemical CO., LTD.) 及びDMAP (0.90g、7.36mmol、Aladdin) 含有CH₂Cl₂ (30mL) の混合物に、EDC固形物 (2.116g、11.04mmol、Aladdin) を0 で少量ずつ添加した。0 で2時間攪拌した後、反応混合物を室温に加温し、室温で20時間攪拌し続けた。混合物を180mLのCH₂Cl₂で希釈した。結果として生じる混合物を30mLの0.1N HCl、次いで50mLの飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。水性相をEtOAc (50mL x 3) で抽出し、組み合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製して、所望の化合物を淡黄色の固形物 (2.1g、73.1%) として生じた。

20

【化22】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 748 (M+1);

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.21 (d, J=5.4Hz, 3H), 1.39 (d, J=6.6Hz, 3H), 3.0 (s, 3H), 3.75 (d, J=3.2Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.23 (t, 1H), 4.95 (s, 1H), 5.09 (dd, J=12.4Hz, J=37.2Hz, 2H), 5.22 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.40 (dd, J=0.8Hz, J=6.0Hz, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.22 (dd, J=2.8Hz, J=12Hz, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.41 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.90 (dd, J=2.0Hz, J=14.4Hz, 1H), 8.28 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.66 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.81 (s, 1H).

30

【0173】

工程2) (S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアート (aminopropanoat)

2-(ベンジルオキシ-カルボニル-アミノ)プロパン酸(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル) (74.7mg、0.1mmol) 含有のEtOAc (15mL) 及びMeOH (10mL) の混合物の溶液に、触媒量のPd/C (10%、~55% (w/w) 水含有量、20mg) をN₂大気下で添加した。懸濁液を真空下で脱気した後、H₂でパージした。反応混合物を室温で20分間、H₂バルーン下で攪拌した。混合物を濾過し、残渣をMeOH (5mL x 3) で洗浄した。濾液を次の工程のために即時用いた。

40

MS (ESI, 正イオン) m/z: 614.1 (M+1)。

【0174】

工程3) (S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートフマラート

2-アミノプロパン酸(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ

50

)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル) (61.3mg、0.1mmol) 含有EtOAc (15mL) / MeOH (10mL) の溶液に、フマル酸 (23.2mg、0.2mmol、Shantou Xilong chemical factory) を添加した。40分間攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をMeOH (2mL) / EtOAc (10mL) (v/v = 1 : 5) で結晶した。固形物を濾過により回収し、EtOAc (5mL × 3) で洗浄し、真空下で乾燥させて、表題化合物を白色の固形物 (68.2mg、81%) として生じた。

【化23】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 614.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.418 分;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 1.06 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.23 (d, J=2.0Hz, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.59 (dd, J=7.2Hz, J=14.4Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.98 (dd, J=3.2Hz, J=16Hz, 1H), 4.27 (dd, J=9.2Hz, J=16Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 6.47 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.60 (s, 4H), 7.31 (dd, J=2.4Hz, J=9.2Hz, 1H), 7.36 (dd, J=2.0Hz, J=8.8Hz, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.53 (m, 1H), 7.62 (t, 2H), 7.98 (dd, J=2.4Hz, J=12.8Hz, 1H), 8.23 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.87 (s, 1H).

10

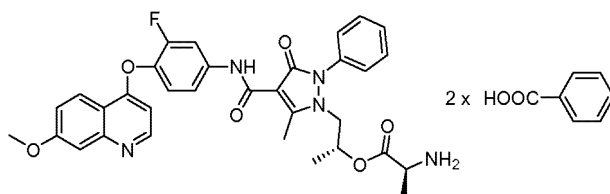
【0175】

(実施例2)

(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートベンゾアート

20

【化24】



表題化合物を実施例1の工程3に説明した手順に従って、2-アミノプロパン酸(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル) (61.3mg、0.1mmol) 及び安息香酸 (24.4mg、0.2mmol、Tianjin Chemical Reagent Factory) を用いることによって調製した。表題化合物を淡黄色の固形物 (64mg、74.7%) として得た。

30

【化25】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 614.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.422 分;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 1.28 (d, J=4.0Hz, 3H), 1.32 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.79 (dd, J=3.6Hz, J=19.2Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.09 (m, 1H), 4.97 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.46 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.38 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.57 (m, 3H), 7.91 (dd, J=2.0Hz, J=14.4Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.6Hz, 3H), 8.28 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.67 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.78 (s, 1H).

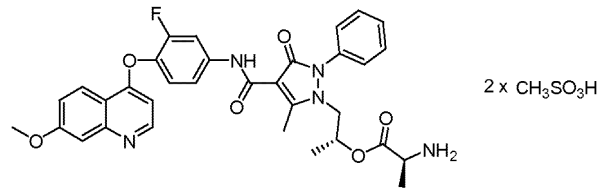
40

【0176】

(実施例3)

(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートメタンスルホナート

【化26】



表題化合物を実施例1の工程3に説明した手順に従って、2-アミノ-プロパン酸(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル) (61.3mg、0.1mmol) 及びメタンスルホン酸 (19.3mg、0.2mmol、Shanghai RichJoint Chemical Reagents CO., Ltd) を用いることによって調製した。表題化合物を淡黄色の固形物 (61.2mg、76%) として得た。

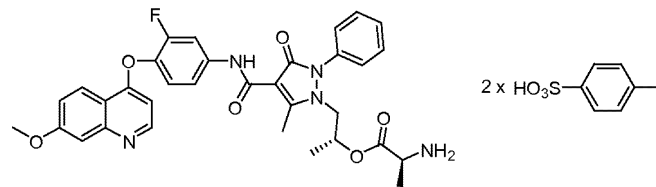
MS (ESI、正イオン) m/z : 614.1 (M+1); LC MS 室温: 3.47分;

【0177】

(実施例4)

(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアート4-メチルベンゼンスルホナート

【化27】



(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアート (61.3mg、0.1mmol) 含有EtOAc (15mL) / MeOH (10mL) の溶液に、p-トルエンスルホン酸 (38mg、0.2mmol、Shanghai chemical reagent factory) を添加した。40分間攪拌した後、混合物を真空下で濃縮し、結果として生じる油をMeOH (2mL) / EtOAc (10mL) の混合物、次いでEtOAc (5mL x 3) で洗浄し、表題化合物を黄色の油 (59.6mg、60%) として生じた。

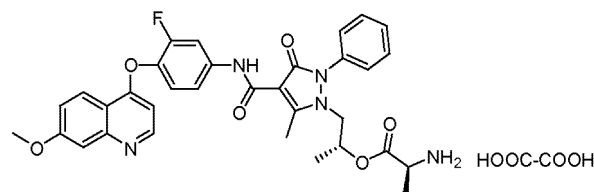
MS (ESI、正イオン) m/z : 614.1 (M+1); LC MS 室温: 3.59分。

【0178】

(実施例5)

(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートシュウ酸

【化28】



表題化合物を実施例1の工程3に説明した手順に従って、2-アミノ-プロパン酸(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル) (61.3mg、0.1mmol) 及びシュウ酸二水和物 (25.2mg、0.2mmol、Tianjin Chemical Factory) を用い

10

20

30

40

50

ることによって調製した。表題化合物を白色の固形物（66.3mg、94.0%）として得た。

【化29】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 614.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.53 分;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 1.07 (d, J=8.4Hz, 3H), 1.34 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.89 (dd, J=6.8Hz, J=14Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.03 (dd, J=7.2Hz, J=14Hz, 1H), 4.30 (dd, J=9.2Hz, J=16Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 6.47 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.32 (dd, J=2.8Hz, J=9.2Hz, 1H), 7.36 (dd, J=1.6Hz, J=8.8Hz, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.54 (t, 1H), 7.62 (t, 2H), 7.98 (dd, J=2.4Hz, J=13.2Hz, 1H), 8.23 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.63 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.87 (s, 1H).

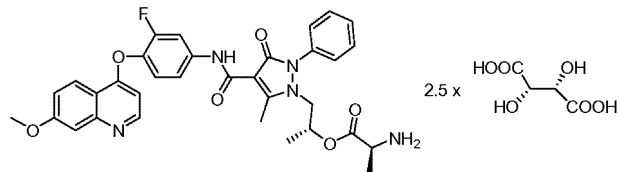
10

【0179】

(実施例6)

(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアート(2S,3S)-2,3-ジヒドロスクシナート

【化30】



20

表題化合物を実施例1の工程3に説明した手順に従って、2-アミノ-プロパン酸(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル) (61.3mg、0.1mmol) 及びL-酒石酸 (30.0mg、0.2mmol) を用いることによって調製した。表題化合物を白色の固形物 (70.5mg、89.2%) として得た。

【化31】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 614.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.60 分;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 1.08 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.29 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.99 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.77 (dd, J=7.2Hz, J=12.8Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.0 (dd, J=2.8Hz, J=15.2Hz, 1H), 4.18 (s, 5H), 4.29 (dd, J=9.6Hz, J=16.8Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 6.47 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.31 (dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz, 1H), 7.36 (dd, J=2.0Hz, J=8.8Hz, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.54 (t, 1H), 7.62 (t, 2H), 7.99 (dd, J=2.4Hz, J=13.2Hz, 1H), 8.23 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.63 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.88 (s, 1H).

30

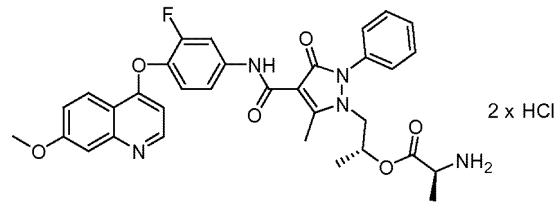
40

【0180】

(実施例7)

(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートヒドロクロリド

【化32】



表題化合物を実施例1の工程3に説明した手順に従って、2-アミノ-プロパン酸(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル-カルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル) (61.3mg、0.1mmol) 及び飽和HCl溶液含有EtOAc (3mL) を用いることによって調製した。表題化合物を淡黄色の固形物 (57.1mg、83%) として得た。

10

【化33】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 614.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.61 分;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ1.07 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.34 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.88 (dd, J=6.8Hz, J=12.4Hz, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.04 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.29 (dd, J=8.8Hz, J=16 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 6.87 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.61 (m, 3H), 8.04 (dd, J=2.4Hz, J=12.8Hz, 1H), 8.44 (m, 3H), 8.9 (d, J=6.0Hz, 1H), 10.93 (s, 1H).

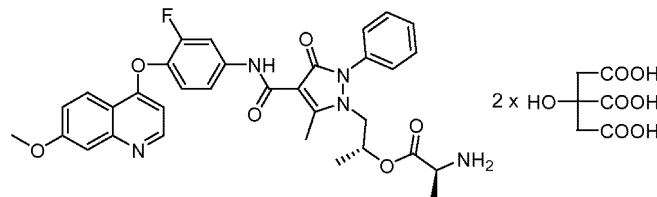
20

【0181】

(実施例8)

(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアート2-ヒドロキシプロパン-1,2,3-トリカルボキシラート

【化34】



30

表題化合物を実施例1の工程3に説明した手順に従って、2-アミノ-プロパン酸(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル-カルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル) (61.3mg、0.1mmol) 及びクエン酸 (38.4mg、0.2mmol、Tianjin Chemical Factory) を用いることによって調製した。表題化合物を白色の固形物 (78.7mg、79%) として得た。

MS (ESI、正イオン) m/z : 614.1 (M+1) ; LC MS 室温 : 3.61分。

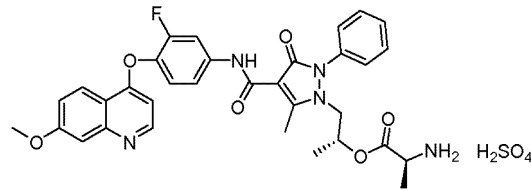
40

【0182】

(実施例9)

(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートスルファート

【化35】



表題化合物を実施例1の工程3に説明した手順に従って、2-アミノ-プロパン酸(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル-カルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル) (61.3mg、0.1mmol) 及び硫酸 (19.6mg、0.2mmol) を用いることによって調製した。表題化合物を白色の固形物 (63.4mg、89.2%) として得た。

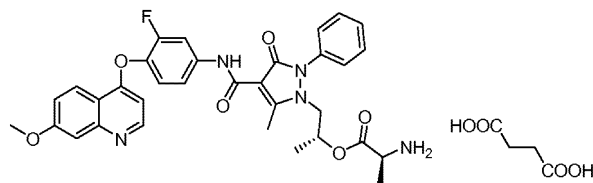
MS (ESI、正イオン) m/z : 614.1 (M+1) ; LC MS 室温 : 3.59分。

【0183】

(実施例10)

(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートスクシナート

【化36】



表題化合物を実施例1の工程3に説明した手順に従って、2-アミノ-プロパン酸(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル-カルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル) (61.3mg、0.1mmol) 及びコハク酸 (23.6mg、0.2mmol、Shantou Xilong chemical factory) を用いることによって調製した。表題化合物を白色の固形物 (68.5mg、93.7%) として得た。

【化37】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 614.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.418 分;

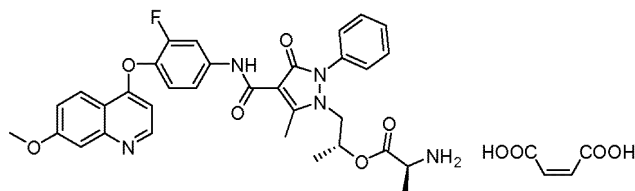
¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 1.06 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.23 (d, J=2.0Hz, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.59 (dd, J=7.2Hz, J=14.4Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.98 (dd, J=3.2Hz, J=16Hz, 1H), 4.27 (dd, J=9.2Hz, J=16Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 6.47 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.60 (s, 4H), 7.31 (dd, J=2.4Hz, J=9.2Hz, 1H), 7.36 (dd, J=2.0Hz, J=8.8Hz, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.53 (m, 1H), 7.62 (t, 2H), 7.98 (dd, J=2.4Hz, J=12.8Hz, 1H), 8.23 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.87 (s, 1H).

【0184】

(実施例11)

(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートマレアート

【化38】



2-アミノ-プロパン酸(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル) (61.3mg, 0.1mmol) 含有EtOAc (15mL) / MeOH (10mL) の溶液に、マレイン酸 (23.2mg, 0.2mmol, Shantou Xilong chemical factory) を添加した。40分間攪拌した後、混合物を真空濃縮し、結果として生じる油をMeOH (2mL) / EtOAc (10mL) の混合物、次いでEtOAc (5mL x 3) で洗浄し、表題化合物を黄色の油 (62.6mg, 85.6%) として生じた。

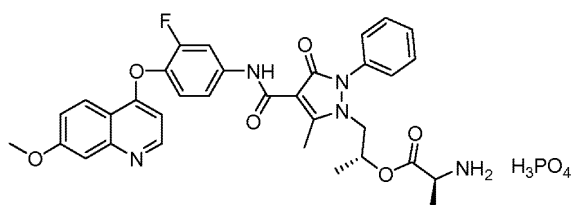
MS (ESI、正イオン) m/z : 614.1 (M+1) ; LC MS 室温 : 3.428分。

【0185】

(実施例12)

(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートリン酸

【化39】



2-アミノ-プロパン酸(S)-((R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル) (61.3mg, 0.1mmol) 含有EtOAc (15mL) / MeOH (10mL) の溶液に、リン酸 (19.6mg, 0.2mmol) を添加した。40分間攪拌した後、混合物を真空濃縮し、結果として生じる油をMeOH (2mL) / EtOAc (10mL) の混合物、次いでEtOAc (5mL x 3) で洗浄し、表題化合物を黄色の油 (67.2mg, 91.9%) として生じた。

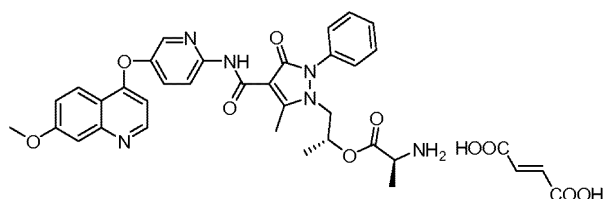
MS (ESI、正イオン) m/z : 614.1 (M+1) ; LC MS 室温 : 3.47分。

【0186】

(実施例13)

(S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートフマラート

【化40】



工程1) 2-(ベンジルオキシカルボニル-アミノ)プロパン酸(S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)

(R)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-N-(6-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (1.93g、3.68mmol)、(S)-N-Cbz-アラニン (1.647g、7.36mmol、Shanghai Hanhong Chemical CO., LTD.) 及び DMAP (0.90g、7.36mmol、Aladdin) 含有 30mL CH₂Cl₂ の混合物に EDC 固形物 (2.116g、11.04mmol、Aladdin) を少量ずつ添加した。混合物を 0 で 2 時間攪拌し続けた後、混合物を室温に加熱し、室温で 20 時間攪拌し続けた。混合物を 180mL の CH₂Cl₂ で希釈し、結果として生じる溶液を 30mL の 0.1N HCl、次いで 30mL の飽和 NaHCO₃ で洗浄した。水性相を EtOAc (50mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製して、所望の化合物を淡黄色の固形物 (2.0g、74.1%) として生じた。

10

【化 4 1】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 731.3 (M+1);

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.09 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.33 (d, J=8.0Hz, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.79 (dd, J=4.0Hz, J=15.6Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.01 (dd, J=3.2Hz, J=8.8Hz, 1H), 4.13 (dd, J=6.8Hz, J=14.0Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.96 (dd, J=3.6Hz, J=6.0Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.18 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.35 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.23 (dd, J=2.4Hz, J=9.2Hz, 1H), 7.31-7.50 (m, 8H), 7.55 (t, 2H), 8.22 (t, 2H), 8.39 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.55 (d, J=5.2Hz, 1H), 11.20 (s, 1H).

20

【0 1 8 7】

工程 2) 2-アミノプロパン酸 (S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)

化合物 2-(ベンジルオキシカルボニル-アミノ)プロパン酸 (S)-((R)-1-(4-(6-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イルカルバモイル))-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル) (73mg、0.1mmol) 含有 EtOAc (15mL) 及び MeOH (10mL) の混合物の溶液に、触媒量の Pd/C (10%、~55% (w/w) 水含有量、18mg) を N₂ 大気下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂ でパージした。反応混合物を室温で 20 分間、H₂ バルーン下で攪拌した。混合物を濾過し、固形物を MeOH (5mL × 3) で洗浄した。濾液を次の工程のために即時用いた。

30

MS (ESI, 正イオン) m/z: 614.1 (M+1)。

【0 1 8 8】

工程 3) (S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートフマラート

(S)-((R)-1-(4-(6-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアート (59.6mg、0.1mmol) 含有 EtOAc (15mL) / MeOH (10mL) の混合物の溶液に、フマル酸 (23.2mg、0.2mmol、Shantou Xilong chemical factory) を添加した。40 分間攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を MeOH (2mL) / EtOAc (10mL) (v/v = 1:5) の混合溶液中で結晶した。固形物を濾過により回収し、EtOAc (5mL × 3) で洗浄し、真空下で一晩乾燥させて、表題化合物を白色の固形物 (65mg、91.2%) として生じた。

40

【化42】

MS (ESI, 正イオン) m/z : 597.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.013分;

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d^6 -DMSO): δ 1.05 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.49 (dd, $J=6.8\text{Hz}$, $J=14\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.98 (dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 4.27 (dd, $J=9.2\text{Hz}$, $J=16\text{Hz}$, 1H), 4.82 (m, 1H), 6.53 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.58 (s, 2H), 7.31 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.82 (t, 2H), 7.82 (dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.34 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.63 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 11.19 (s, 1H).

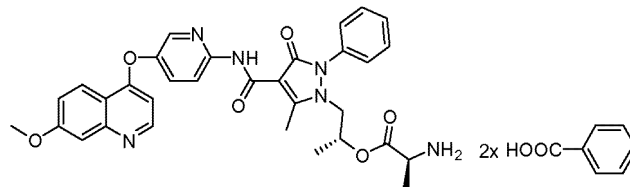
10

【0189】

(実施例14)

(S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートベンゾアート

【化43】



20

表題化合物を実施例13の工程3に説明した手順に従って、2-アミノ-プロパン酸(S)-((R)-1-(4-(6-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル-カルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル) (59.6mg、0.1 mmol) 及び安息香酸 (24.4mg、0.2mmol) を用いることによって調製した。表題化合物を淡黄色の固形物 (61.2mg、85%) として得た。

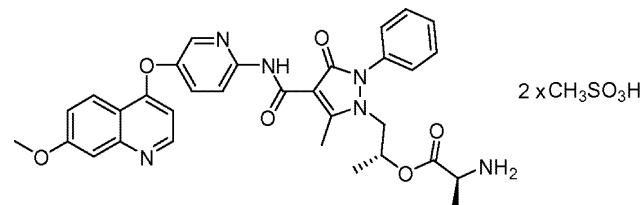
MS (ESI、正イオン) m/z : 597.1 (M+1); LC MS 室温: 3.077分。

【0190】

(実施例15)

(S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートメタンスルホナート

【化44】



40

表題化合物を実施例11に説明した手順に従って、2-アミノプロパン酸(S)-((R)-1-(4-(6-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル) (59.6mg、0.1mmol) 及びメタンスルホン酸 (19.3mg、0.2mmol、Shanghai RichJoint Chemical Reagents CO.) を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の油 (66.5mg、84%) として得た。

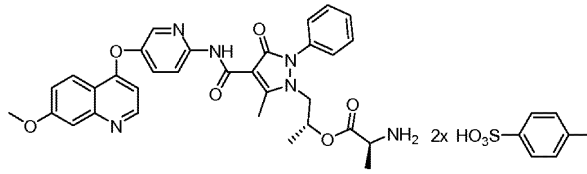
MS (ESI、正イオン) m/z : 597.1 (M+1); LC MS 室温: 3.130分。

【0191】

(実施例16)

50

(S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアート4-メチルベンゼンスルホナート
【化45】



10

表題化合物を実施例13の工程3に説明した手順に従って、2-アミノ-プロパン酸(S)-((R)-1-(4-(6-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル-カルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル) (59.6mg、0.1 mmol) 及びp-トルエンスルホン酸 (38mg、0.2mmol、Shanghai Chemical Reagent Factory) を用いることによって調製した。表題化合物を淡黄色の固形物 (71mg、72%) として得た。

MS (ESI、正イオン) m/z : 597.1 (M+1) ; LC MS 室温 : 3.181分。

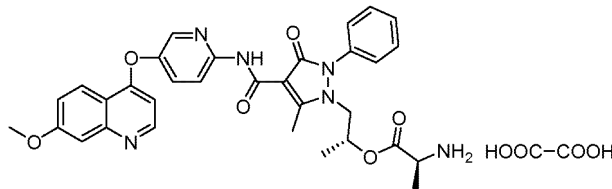
【0192】

(実施例17)

(S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートオキサレート

20

【化46】



表題化合物を、実施例13の工程3に説明した手順に従って、(S)-((R)-1-(4-(6-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノ-プロパノアート (59.6 mg、0.1mmol) 及びシュウ酸二水和物 (25.2mg、0.2mmol、Tianjin Chemical Factory) を用いることによって調製した。表題化合物を白色の固形物 (65mg、95%) として得た。

30

【化47】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 597.1 (M+1); LC-MS室温: 3.121分;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 1.08 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.33 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.92 (dd, J=7.2Hz, J=14.8Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.02 (dd, J=3.2Hz, J=16Hz, 1H), 4.28 (dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 6.51 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.31 (dd, J=6.0Hz, J=8.8Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.8Hz, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.55(t, 1H), 7.63 (t, 2H), 7.83 (dd, J=3.2Hz, J=9.2Hz, 1H), 8.22 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.35 (t, 2H), 8.63 (d, J=5.2Hz, 1H), 11.19 (s, 1H).

40

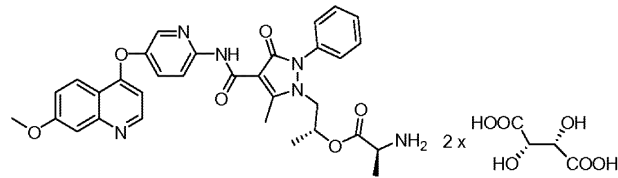
【0193】

(実施例18)

(S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアート(2S,3S)-2,3-ジヒドロキシスクシナート

50

【化48】



表題化合物を実施例13の工程3に説明した手順に従って、(S)-((R)-1-(4-(6-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアート (59.6mg、0.1mmol) 及び酒石酸 (30.0mg、0.2mmol) を用いることによって調製した。表題化合物を白色の固形物 (71.2mg、79%) として得た。

10

【化49】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 597.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.045 分;

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO): δ 1.07 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.28 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.0 (dd, J=2.8Hz, J=15.6Hz, 1H), 4.16 (s, 4H), 4.29 (dd, J=8.8Hz, J=16Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 6.52 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.31 (dd, J=2.4Hz, J=9.2Hz, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.54 (t, 1H), 7.63 (t, 2H), 7.83 (dd, J=3.2Hz, J=9.2Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.34 (d, J=3.6Hz, 2H), 8.63 (d, J=5.2Hz, 1H), 11.19 (s, 1H).

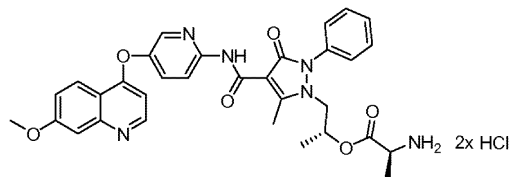
20

【0194】

(実施例19)

(S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートヒドロクロリド

【化50】



30

表題化合物を実施例13の工程3に説明した手順に従って、(S)-((R)-1-(4-(6-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアート (59.6mg、0.1mmol) 及び飽和HCl / EtOAc溶液 (3mL) を用いることによって調製した。表題化合物を淡黄色の固形物 (55.6mg、79%) として得た。

【化51】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 597.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.076 分;

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO): δ 1.08 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.36 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.88 (dd, J=7.6Hz, J=14.4Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.07 (d, J=12Hz, 1H), 4.31 (dd, J=9.2Hz, J=16.4 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 7.04 (dd, J=6.4Hz, J=8.8Hz, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.74 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.98 (dd, J=2.8Hz, J=9.2Hz, 1H), 8.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.47 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.51 (dd, J=2.8Hz, J=9.6Hz, 1H), 8.98 (dd, J=3.2Hz, J=6.8Hz, 1H), 11.37 (s, 1H).

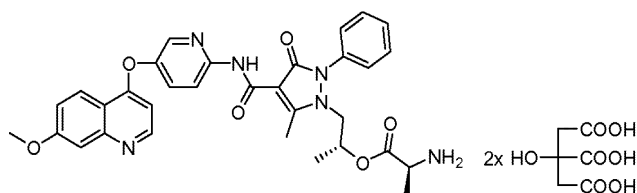
40

【0195】

50

(実施例20)

(S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアート2-ヒドロキシプロパン-1,2,3-トリカルボキシラート
【化52】



10

表題化合物を実施例13の工程3に説明した手順に従って、(S)-((R)-1-(4-(6-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアート (59.6mg、0.1mmol) 及びクエン酸 (38.4mg、0.2mmol、Tianjin Chemical Factory) を用いることによって調製した。表題化合物を白色の固形物 (75.4mg、77%) として得た。

【化53】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 597.1(M+1); LC-MS 室温: 3.018 分;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 1.08 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.33 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.99 (s, 1H), 2.60 (dd, J=15.2Hz, J=36.8Hz, 8H), 2.81 (s, 3H), 3.88 (dd, J=7.2Hz, J=14.4Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.31 (dd, J=9.2Hz, J=16Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 6.51 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.31 (dd, J=2.8Hz, J=9.2Hz, 1H), 7.43 (t, 3H), 7.55 (t, 1H), 7.63 (t, 2H), 7.83 (d, J=2.8Hz, J=8.8Hz, 1H), 8.22 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.34 (d, J=3.2Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.63 (d, J=5.2Hz, 1H), 11.19 (s, 1H).

20

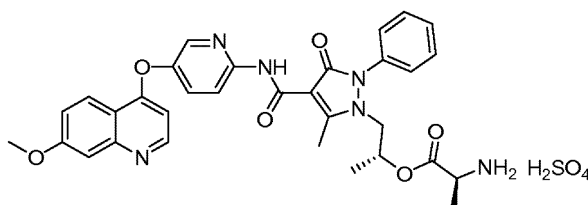
【0196】

(実施例21)

(S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートスルファート

30

【化54】



40

表題化合物を実施例13の工程3に説明した手順に従って、(S)-((R)-1-(4-(6-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアート (59.6mg、0.1mmol) 及び硫酸 (19.6mg、0.2mmol) を用いることによって調製した。表題化合物を白色の固形物 (56.5mg、78.5%) として得た。

【化55】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 597.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.057 分;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 1.07 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.26 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.71 (dd, J=6.4Hz, J=14.0Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.99 (d, J=16Hz, 1H), 4.29 (dd, J=9.2Hz, J=16Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 6.52 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.31 (dd, J=2.4Hz, J=9.2Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.6Hz, 3H), 7.54 (t, 1H), 7.62 (t, 2H), 7.82 (dd, J=2.8Hz, J=9.2Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.34 (t, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.63 (d, J=5.2Hz, 1H), 11.19 (s, 1H).

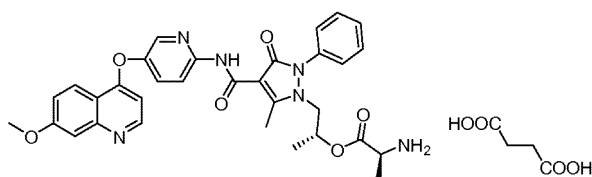
【0197】

10

(実施例22)

(S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートスクシナート

【化56】



20

表題化合物を実施例13の工程3に説明した手順に従って、(S)-((R)-1-(4-(6-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノ-プロパノアート (59.6mg、0.1mmol) 及びコハク酸 (23.6mg、0.2mmol、Shantou Xilong chemical factory) を用いることによって調製した。表題化合物を白色の固形物 (55mg、78%) として得た。

MS (ESI、正イオン) m/z: 597.1 (M+1); LC MS 室温: 3.021分。

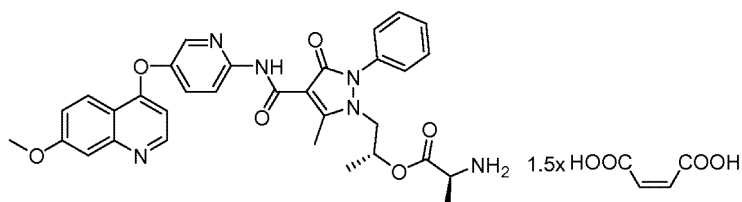
【0198】

(実施例23)

(S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートマレアート

30

【化57】



40

表題化合物を実施例13の工程3に説明した手順に従って、(S)-((R)-1-(4-(6-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノ-プロパノアート (59.6mg、0.1mmol) 及びマレイン酸 (23.2mg、0.2mmol、Shantou Xilong chemical factory) を用いることによって調製した。表題化合物を白色の固形物 (67.8mg、88%) として得た。

【化58】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 597.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.011 分;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 1.09 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.34 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.91 (d, J=6.8Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.02 (dd, J=2.8Hz, J=16Hz, 1H), 4.30 (dd, J=9.2Hz, J=16.4Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 6.15 (s, 3H), 7.33 (dd, J=2.4Hz, J=9.2Hz, 1H), 7.44 (t, 3H), 7.55 (t, 1H), 7.63 (t, 2H), 7.84 (dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz, 1H), 8.24 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.36 (t, 2H), 8.66 (d, J=5.6Hz, 1H), 11.20 (s, 1H).

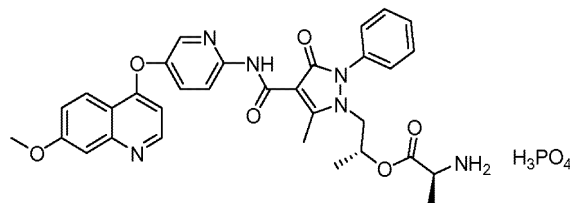
【0199】

10

(実施例24)

(S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートリン酸

【化59】



20

表題化合物を実施例13の工程3に説明した手順に従って、(S)-((R)-1-(4-(6-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアート (59.6mg、0.1mmol) 及びリン酸 (19.6mg、0.2mmol) を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の油 (60.2mg、84.5%) として得た。

MS (ESI、正イオン) m/z: 597.1 (M+1); LC MS 室温: 3.013分。

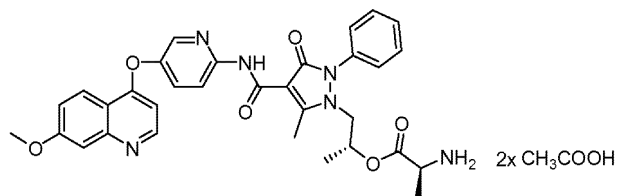
【0200】

30

(実施例25)

(S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートアセタート

【化60】



40

表題化合物を実施例13の工程3に説明した手順に従って、(S)-((R)-1-(4-(6-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアート (59.6mg、0.1mmol) 及び酢酸 (12.2mg、0.2mmol) を用いることによって調製した。表題化合物を淡黄色の固形物 (58.5mg、81%) として得た。

【化61】

MS (ESI, 正イオン) m/z : 597.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.078 分;

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d^6 -DMSO): δ 1.06 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.29 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.82 (dd, $J=6.8\text{Hz}$, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.99 (dd, $J=3.2\text{Hz}$, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 4.28 (dd, $J=9.2\text{Hz}$, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 4.83 (m, 1H), 6.51 (dd, $J=5.2\text{Hz}$, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.81 (dd, $J=3.2\text{Hz}$, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.21 (dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.35 (dd, $J=3.2\text{Hz}$, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.61 (dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 11.18 (s, 1H).

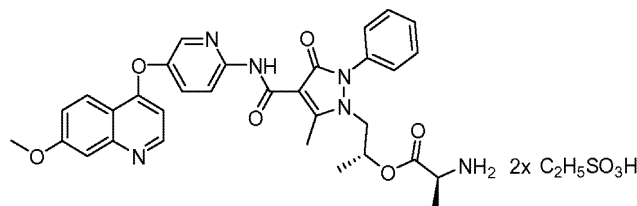
10

【0201】

(実施例26)

(S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートエタンスルホナート

【化62】



20

表題化合物を実施例13の工程3に説明した手順に従って、(S)-((R)-1-(4-(6-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアート (59.6mg、0.1mmol) 及びエタンスルホン酸 (22.1mg、0.2mmol、Shanghai RichJoint Chemical Reagents CO., Ltd) を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の油 (57.6mg、80.8%) として得た。

30

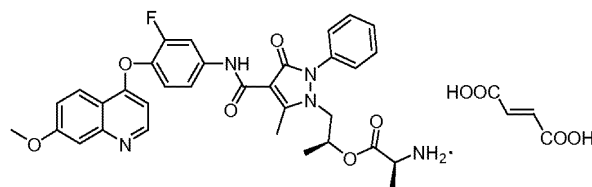
MS (ESI, 正イオン) m/z : 597.1 (M+1); LC MS 室温: 3.123分。

【0202】

(実施例27)

(S)-((S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートフマラート

【化63】



40

工程1) 2-(ベンジルオキシカルボニル-アミノ)プロパン酸 (S)-((S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)

(S)-N-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル-1-(2-ヒドロキシプロピル))-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (2.0g、3.68mmol)、(S)-N-Cbz-アラニン (1.647g、7.36mmol、Shanghai Hanhong Chemical CO., LTD.) 及びDMAP (0.90g、7.36mmol、Aladdin) 含有30mL CH_2Cl_2 の0 の溶液

50

に、EDC固形物(2.116g、11.04mmol、Aladdin)を少量ずつ添加した。混合物を0 で2時間攪拌し続けた後、反応混合物を室温に加温し、室温で20時間攪拌した。混合物を180mLのCH₂Cl₂で希釈し、結果として生じる溶液を0.1NのHCl(10mL×3)、次いで50mLの飽和NaHCO₃で洗浄した。水性相をEtOAc(50mL×3)で抽出し、組み合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc)によって精製して、所望の化合物を淡黄色の固形物(2.1g、73%)として生じた。

【化64】

MS(ESI,正イオン)m/z: 748(M+1);

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.21(d, J=5.4Hz, 3H), 1.39(d, J=6.6Hz, 3H), 3.0(s, 3H), 3.75(d, J=3.2Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 4.05(m, 1H), 4.23(t, 1H), 4.95(s, 1H), 5.09(dd, J=12.4Hz, J=37.2Hz, 2H), 5.22(d, J=7.2Hz, 1H), 6.40(dd, J=0.8Hz, J=6.0Hz, 1H), 7.16(t, 1H), 7.22(dd, J=2.8Hz, J=12Hz, 1H), 7.27(t, 2H), 7.35(m, 5H), 7.41(m, 1H), 7.47(m, 1H), 7.55(m, 2H), 7.90(dd, J=2.0Hz, J=14.4Hz, 1H), 8.28(d, J=9.2Hz, 1H), 8.66(d, J=5.2Hz, 1H), 10.81(s, 1H).

10

【0203】

工程2) 2-アミノプロパン酸(S)-((S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)

20

2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロパン酸(S)-((S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル-カルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)(74.7mg、0.1mmol)含有EtOAc(15mL)/MeOH(10mL)の溶液に、触媒量のPd/C(10%、~55%(w/w)水含有量、20mg)をN₂大気下で添加した。溶液を真空下で脱気し、H₂でパージした。反応混合物を室温で20時間、H₂バルーン下で攪拌した。次に、混合物を濾過し、固形物をMeOH(5mL×3)で洗浄した。濾液を次の工程のために即時用いた。

MS(ESI、正イオン)m/z: 614.1(M+1)。

30

【0204】

工程3) (S)-((S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートフマラート

表題化合物を実施例13の工程3に説明した手順に従って、(2S)-(S)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル-カルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-アミノプロパノアート(61.3mg、0.1mmol)及びフマル酸(23.2mg、0.2mmol、Shantou Xilong chemical factory)を用いることによって調製した。表題化合物を淡黄色の固形物(68.5mg、94.0%)として得た。

40

【化65】

MS(ESI,正イオン)m/z: 614.1(M+1); LC-MS 室温: 3.418分;

¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO): δ 1.04(d, J=5.6Hz, 3H), 1.09(d, J=6.8Hz, 3H), 2.77(s, 3H), 3.93(s, 5H), 4.27(m, 1H), 4.81(s, 1H), 6.47(d, J=5.6Hz, 1H), 6.55(s, 2H), 7.32(dd, J=9.2Hz, J=28.8Hz, 2H), 7.40(m, 4H), 7.51(t, 1H), 7.59(t, 1H), 7.95(d, J=13.6Hz, 2H), 8.21(d, J=8.8Hz, 1H), 8.59(d, J=5.2Hz, 1H), 10.84(s, 1H).

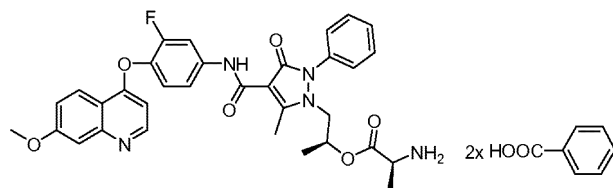
【0205】

(実施例28)

50

(S)-((S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートベンゾアート

【化66】



10

表題化合物を実施例13の工程3に説明した手順に従って、(2S)-(S)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-アミノプロパノアート (61.3 mg、0.1mmol) 及び安息香酸 (48.8mg、0.4mmol、Shantou Xilong Chemical Factory) を用いることによって調製した。表題化合物を淡黄色の固形物 (64.1mg、75%) として得た。

【化67】

MS (ESI, 正イオン) m/z : 614.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.422 分;

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO): δ 1.28 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.79 (dd, $J=3.6\text{Hz}$, $J=19.2\text{Hz}$, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.09 (m, 1H), 4.97 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.46 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.38 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.57 (m, 3H), 7.91 (dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 8.28 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.67 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 10.78 (s, 1H).

20

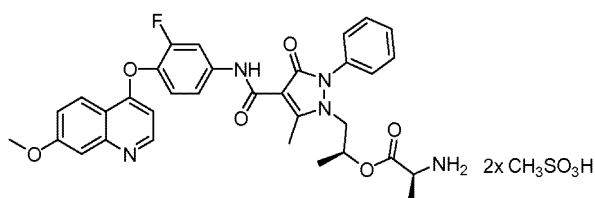
【0206】

(実施例29)

(S)-((S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートメタンスルホナート

30

【化68】



表題化合物を実施例13の工程3に説明した手順に従って、(2S)-(S)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル-カルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-アミノプロパノアート (61.3 mg、0.1mmol) 及びメタンスルホン酸 (19.3mg、0.2mmol、Shanghai RichJoint Chemical Reagents CO., Ltd) を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物 (58.2mg、72%) として得た。

40

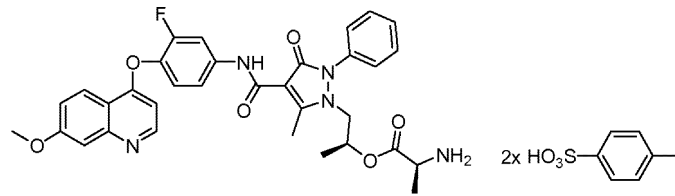
MS (ESI, 正イオン) m/z : 614.1 (M+1); LC MS 室温: 3.47分。

【0207】

(実施例30)

(S)-((S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアート4-メチルベンゼンスルホナート

【化69】



表題化合物を実施例13の工程3に説明した手順に従って、(2S)-(S)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-アミノプロパノート (61.3mg、0.1mmol) 及びp-トルエンスルホン酸 (38mg、0.2mmol) を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物 (70.8mg、71.5%) として得た。

10

【化70】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 614.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.59 分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.04 (d, J=6Hz, 3H), 1.37 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.76 - 3.86 (m, 2H), 3.92 - 3.96 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.09 - 4.15 (m, 1H), 4.89 - 4.98 (m, 1H), 6.66 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.13 - 7.23 (m, 4H), 7.34 - 7.57 (m, 6H), 7.75 (d, J=7.6Hz, 4H), 7.92 (dd, J=19.6Hz, J=2Hz, 1H), 8.35 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.73 (d, J=5.6Hz, 1H), 10.84 (s, 1H).

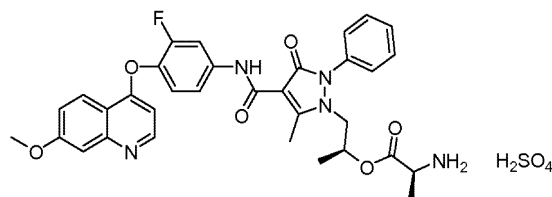
20

【0208】

(実施例31)

(S)-((S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-アミノプロパノートスルファート

【化71】



30

表題化合物を実施例13の工程3に説明した手順に従って、2-アミノプロパン酸(2S)-(S)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル-カルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (61.3mg、0.1mmol) 及びH₂SO₄ (1mL、0.1mol/L、Shantou Xilong Chemical Factory) を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物 (61.5mg、86.5%) として得た。

MS (ESI、正イオン) m/z : 614.1 (M+1) ; LC MS 室温 : 3.53分。

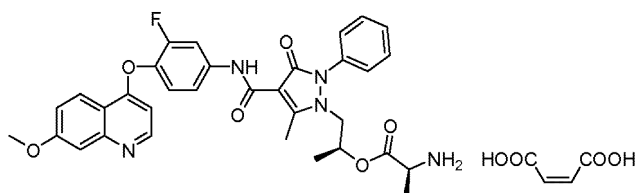
40

【0209】

(実施例32)

(S)-((S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-2-アミノプロパノートマレアート

【化72】



表題化合物を実施例13の工程3に説明した手順に従って、(2S)-(S)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニル-カルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル-2-アミノプロパノアート (61.3mg、0.1mmol) 及びマレイン酸 (23.3mg、0.2mmol、Shanghai San'aisi Reagent Co., Ltd) を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物 (68.7mg、94.2%) として得た。

10

【化73】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 614.1 (M+1); LC-MS室温: 3.60分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.13 (d, J=7.6Hz, 3H), 1.39 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.74 - 3.85 (m, 3H), 3.92 - 3.96 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.09 - 4.15 (m, 1H), 4.96 - 5.05 (m, 1H), 6.31 (s, 2H), 6.66 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.18 - 7.22 (m, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 4H), 7.50 - 7.52 (m, 1H), 7.56 - 7.66 (m, 3H), 7.96 (dd, J=20.4Hz, J=2Hz, 1H), 8.36 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 10.86 (s, 1H).

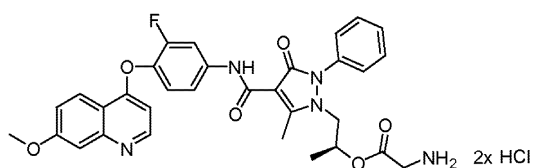
20

【0210】

(実施例33)

(S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル-2-アミノアセタートヒドロクロリド

【化74】



30

工程1) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸(S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル

(S)-N-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (1.0g、1.84mmol)、N-Boc-グリシン (0.644g、3.68mmol、ABCR)、及びDMAP (0.45g、3.68mmol、Aladdin) 含有12mL CH₂Cl₂の0の混合物に、EDC固形物 (1.0582g、5.52mmol、Aladdin) を少量ずつ添加した。0で2時間攪拌した後、反応混合物を室温に加熱し、一晚攪拌し続けた。反応混合物をCH₂Cl₂ (100mL) で希釈し、結果として生じる溶液を0.1N HCl (10mL×2)、次いで飽和NaHCO₃ (10mL×2) 及び水 (20mL) で洗浄し、水性相をEtOAc (15mL×3) で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン = 2 : 1) によって精製して、所望の化合物を黄色の固形物 (1.46g、70.1%) として生じた。

40

【化75】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 700.2 (M+1); LC-MS 室温: 4.536 分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.14 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.85 (s, 3H), 3.68 - 3.72 (m, 1H), 3.78 - 3.82 (m, 1H), 3.81 - 3.88 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.00 - 4.07 (m, 1H), 4.91 - 5.03 (m, 2H), 6.41 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 7.26 - 7.29 (m, 1H), 7.37 - 7.41 (m, 3H), 7.42 - 7.51 (m, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 2H), 7.89 (dd, J=13.2Hz, J=2.4Hz, 1H), 8.27 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.58 (d, J=5.6Hz, 1H), 10.81 (s, 1H).

【0211】

10

工程2) (S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-アミノアセタートヒドロクロリド

化合物(S)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)アセタート(200mg、0.286mmol)含有EtOAc(10mL)の溶液に、飽和HCl/EtOAc(10mL)溶液を窒素下で添加した。室温で30時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、残渣をEtOAc(10mL×2)で洗浄した。粗生成物をMeOH(2mL)/EtOAc(10mL)の混合溶液(v/v=1:5)に再結晶し、混合物を濾過し、固形物をEtOAc(5mL×3)で洗浄した。表題化合物を黄色の固形物(135.7mg、71%)として得た。

20

【化76】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 600.2 (M+1); LC-MS 室温: 3.533 分;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 1.09 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.50 - 3.56 (m, 1H), 3.77 - 3.82 (m, 1H), 3.99 - 4.04 (m, 5H), 4.26 - 4.32 (m, 1H), 4.87 - 4.92 (m, 1H), 6.90 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.41 - 7.44 (m, 3H), 7.53 - 7.66 (m, 6H), 8.06 (dd, J=13.2Hz, J=2.4Hz, 1H), 8.31 (s, 3H), 8.46 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.93 (d, J=6.4Hz, 1H), 10.94 (s, 1H).

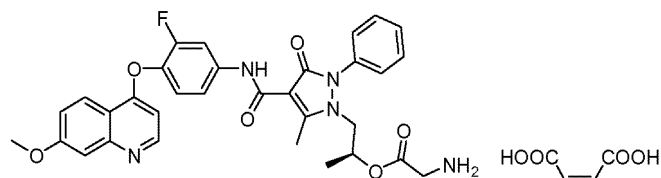
【0212】

(実施例34)

30

(S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-アミノアセタートマレアート

【化77】



40

化合物(S)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル-(tert-ブチル-オキシカルボニルアミノ)アセタート(110.3mg、0.18mmol)含有6mL MeOHの溶液に、マレイン酸(46mg、0.4mmol)の溶液を添加した。30分間攪拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。結果として生じる残渣をMeOH(2mL)/EtOAc(10mL)(v/v=1:5)中で再結晶した。固形物を濾過により回収し、EtOAc(5mL×3)で洗浄し、真空下で一晩乾燥させた。表題化合物を黄色の固形物(124.6mg、87%)として得た。

【化78】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 600.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.47 分;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 1.07 (d, J=6Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.32 - 3.76 (m, 3H),
3.92 (s, 3H), 3.97 - 4.02 (m, 1H), 4.22 - 4.31 (m, 1H), 4.86 - 4.92 (m, 1H), 6.01 (s, 2H),
6.46 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 7.39 - 7.44 (m, 3H),
7.49 - 7.54 (m, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.96 (dd, J=13.2Hz, J=2.4Hz, 1H), 8.21 (d,
J=9.2Hz, 1H), 8.61 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.86 (s, 1H).

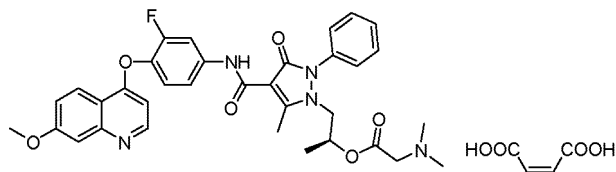
10

【0213】

(実施例35)

(S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(ジメチルアミノ)アセタートマレアート

【化79】



20

工程1) 2-(ジメチルアミノ)酢酸(S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル

(S)-N-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル-1-(2-ヒドロキシルプロピル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (0.54g, 1mmol)、N,N-ジメチルグリシン (0.206g, 2mmol、Alfa)、及びDMAP (0.244g, 2mmol、Aladdin) 含有15mL CH₂Cl₂の0 の混合物に、EDC固形物 (0.575g, 3mmol、Aladdin) を少量ずつ添加した。混合物を0 で2時間攪拌し続けた後、反応混合物を室温に加温し、室温で20時間攪拌した。反応混合物を100mLのCH₂Cl₂で希釈し、0.1N HCl (10mL × 2)、次いで飽和NaHCO₃ (20mL × 2) 及び水 (20mL × 8) で洗浄し、水性相をEtOAc (15mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製して、表題化合物を黄色の固形物 (0.387g, 61.6%) として生じた。

30

【化80】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 628.1 (M+1);

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.09 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.67 (s, 6H), 2.84 (s, 3H), 2.98 - 3.12 (m, 2H), 3.73 - 3.78 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.99 - 4.03 (m, 1H), 4.94 - 5.05 (m, 1H), 6.40 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.13 - 7.22 (m, 3H), 7.36 - 7.40 (m, 3H), 7.45 - 7.57 (m, 3H), 7.89 (dd, J=12.4Hz, J=2.0Hz, 1H), 8.25 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.57 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.82 (s, 1H).

40

【0214】

工程2) (S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(ジメチルアミノ)アセタートマレアート

2-(ジメチルアミノ)酢酸(S)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (110.3mg, 0.176mmol) 含有6mL MeOHの溶液に、マレイン酸 (20.4mg、

50

0.176mmol、Shanghai Sanaisi Reagent Co., Ltd) を添加した。室温で0.5時間攪拌した後、混合物を真空下で濃縮し、残渣をMeOH (2mL) / EtOAc (10mL) (v/v = 1 : 5) の混合溶液において結晶した。固形物を濾過により回収し、EtOAc (5mL x 3) で洗浄し、真空下で一晩乾燥させた。表題化合物を黄色の固形物 (112.3mg、86%) として得た。

【化 8 1】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 628.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.50 分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.10 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.52 (s, 6H), 2.79 (s, 3H), 3.19 - 3.23 (m, 2H), 3.69 - 3.78 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.98 - 4.04 (m, 1H), 4.89 - 5.02 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.49 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.43 - 7.46 (m, 4H), 7.50 - 7.57 (m, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 2H), 7.98 (dd, J=13.2Hz, J=2.4Hz, 1H), 8.24 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.64 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.87 (s, 1H).

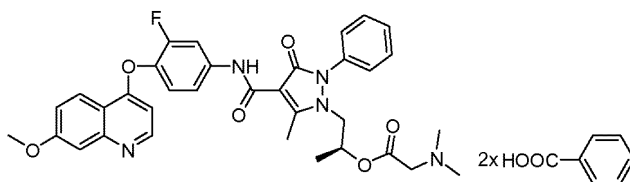
10

【 0 2 1 5 】

(実施例 36)

(S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(ジメチルアミノ)アセタートベンゾアート

【化 8 2】



20

表題化合物を実施例35の工程2に説明した手順に従って、2-(ジメチルアミノ)酢酸(S)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (63mg、0.2mmol) の化合物及び安息香酸 (24.4mg、0.2mmol、Tianjin Chemical Reagent Factory) を用いることによって調製した。表題化合物を白色の固形物 (67.4mg、77%) として得た。

30

【化 8 3】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 628.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.49 分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.10 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.41 (s, 6H), 2.84 (s, 3H), 3.08 - 3.13 (m, 2H), 3.34 (d, J=16.8Hz, 1H), 3.65 - 3.79 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.0 - 4.04 (m, 1H), 5.01 - 5.06 (m, 1H), 6.49 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.17 - 7.20 (m, 1H), 7.25 - 7.32 (m, 3H), 7.38 - 7.50 (m, 6H), 7.51 - 7.58 (m, 4H), 7.62 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.94 (dd, J=9.2Hz, J=2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8Hz, 4H), 8.42 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.71 (d, J=5.6Hz, 1H), 10.80 (s, 1H).

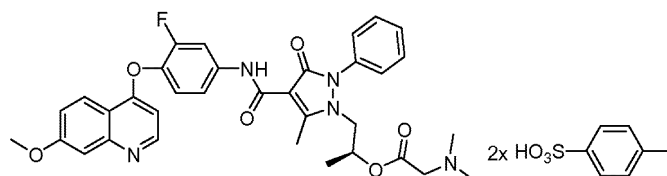
40

【 0 2 1 6 】

(実施例 37)

(S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(ジメチルアミノ)アセタート4-メチルベンゼンスルホナート

【化 8 4】



表題化合物を実施例35の工程2に説明した手順に従って、2-(ジメチルアミノ)酢酸(S)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (62.9mg、0.1mmol) の化合物及びp-トルエンスルホン酸 (34.6mg、0.2mmol、Shanghai chemical reagent factory) を用いることによって調製した。所望の化合物を黄色の固形物 (56.1mg、57%) として得た。

10

【化 8 5】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 628.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.42 分;

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.16 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.51 (s, 6H), 2.88 (s, 3H), 3.23 (d, J=16.8Hz, 1H), 3.34 - 3.51 (m, 1H), 3.84 (dd, J=15.2Hz, J=3.6Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.06 - 4.12 (m, 1H), 5.06 - 5.09 (m, 1H), 6.66 (d, J=6Hz, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 3H), 7.33 - 7.42 (m, 5H), 7.46 - 7.62 (m, 3H), 7.86 - 7.88 (m, 3H), 8.0 (dd, J=12.4Hz, J=2Hz, 1H), 8.38 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.74 (d, J=6Hz, 1H), 10.95 (s, 1H).

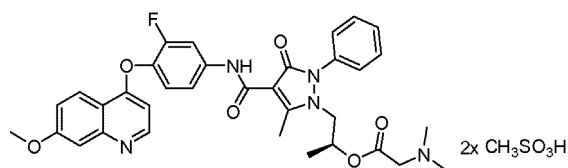
20

【 0 2 1 7】

(実施例38)

(S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(ジメチルアミノ)アセタートメタンスルホナート

【化 8 6】



表題化合物を実施例35の工程2に説明した手順に従って、2-(ジメチルアミノ)酢酸(S)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (63.1mg、0.1mmol) の化合物及びメタンスルホン酸 (15.5mg、0.16mmol、Shanghai RichJoint Chemical Reagents CO., Ltd) を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物 (60.3mg、73%) として得た。

40

【化 8 7】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 628.0 (M+1); LC-MS 室温: 3.28 分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.13 (d, J=7.6Hz, 3H), 2.79 (s, 6H), 2.83 (s, 3H), 2.88 (s, 6H), 3.78 (d, J=17.2Hz, 1H), 3.87 (dd, J=15.6Hz, J=3.6Hz, 1H), 3.98 - 4.02 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.07 - 4.19 (m, 2H), 5.06 - 5.09 (m, 1H), 6.78 (d, J=6Hz, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 1H), 7.28 - 7.30 (m, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 3H), 7.42 - 7.58 (m, 3H), 7.86 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.94 (dd, J=12.4Hz, J=2Hz, 1H), 8.37 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.78 (d, J=6.4Hz, 1H), 10.89 (s, 1H).

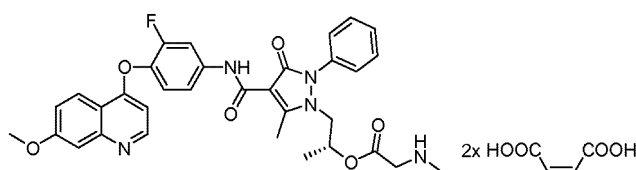
10

【 0 2 1 8 】

(実施例 39)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタートマレアート

【化 8 8】



20

工程1) 2-((ベンジルオキシカルボニル)(メチル)-アミノ)酢酸(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル

(R)-N-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル-1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (2.0g, 3.68mmol)、N-Cbz-サルコシン (1.643g, 7.36mmol)、及びDMAP (0.9g, 7.36mmol、Aladdin) 含有15mL CH₂Cl₂の混合物に、EDC固形物 (1.06g, 5.52mmol、Aladdin) を0 で少量ずつ添加した。0 で2時間攪拌した後、反応混合物を室温に加熱し、室温で一晩攪拌し続けた。混合物を100mLのCH₂Cl₂で希釈し、結果として生じる溶液を0.1N HCl (10mL × 2)、次いで飽和NaHCO₃溶液 (20mL × 2) 及び水 (20mL) で洗浄した。水性相をEtOAc (50mL × 3) で抽出し、組み合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン = 2 / 1) によって精製して、所望の化合物を淡黄色の固形物 (2.31g, 84%) として生じた。

30

【化 8 9】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 748.2 (M+1); LC-MS 室温: 4.56 分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.10 (d, J=6.0Hz, 3H), 2.80 (d, J=11.2Hz, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.69 - 3.82 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.0 - 4.12 (m, 2H), 4.95 - 5.08 (m, 3H), 6.52 - 6.56 (m, 1H), 7.13 - 7.17 (m, 1H), 7.26 - 7.46 (m, 10H), 7.53 - 7.55 (m, 3H), 7.89 - 7.95 (m, 1H), 8.21 - 8.31 (m, 1H), 8.58 - 8.63 (m, 1H), 10.87 (s, 1H).

40

【 0 2 1 9 】

工程2) 2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル

(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル-2-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)アセタート (1.404g, 1.876mmol) 含有のEtO

50

Ac (100mL) 及び MeOH (100mL) の混合物の溶液に、触媒量の Pd/C (10%、~55% (w/w) 水含有量、100mg) を N₂ 大気下で添加した。懸濁液を真空下で脱気した後、H₂ でパージした。反応混合物を室温で1時間、H₂ バルーン下で撹拌した。混合物を濾過し、残渣を MeOH (50mL × 3) で洗浄した。濾液を次の工程のために即時用いた。

MS (ESI、正イオン) m/z : 614.1 (M+1) ; LC MS 室温 : 3.47分。

【0220】

工程3) (R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタートマレアート

2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (82.3mg、0.134mmol) 含有の EtOAc (10mL) 及び MeOH (10mL) の混合物の溶液に、マレイン酸 (31.1mg、0.268mmol、Shanghai San'aisi Reagent Co., Ltd) を添加した。40分間撹拌した後、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を MeOH (2mL) / EtOAc (10mL) の混合物において再結晶した。固形物を濾過によって回収し、EtOAc (5mL × 3) で洗浄し、真空下で一晩乾燥させた。表題化合物を黄色の固形物 (60.2mg、53%) として得た。

【化90】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 614.1(M+1); LC-MS 室温: 3.518 分;

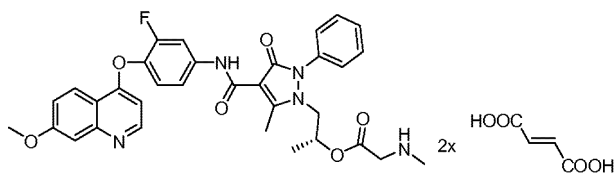
¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 1.16 (d, J=5.6Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.34 - 3.39 (m, 1H), 3.76 - 3.80 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.99 - 4.04 (m, 2H), 4.91 - 5.0 (m, 1H), 6.20 (s, 4H), 6.58 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 2H), 7.41 - 7.46 (m, 4H), 7.53 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 2H), 7.98 (dd, J=13.2Hz, J=2.8Hz, 1H), 8.28 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.70 (d, J=5.6Hz, 1H), 10.88 (s, 1H).

【0221】

(実施例40)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタートフマラート

【化91】



表題化合物を実施例39の工程3に説明した手順に従って、2-(メチル-アミノ)酢酸(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル-カルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (82.3mg、0.134mmol) 及びフマル酸 (31.1mg、0.268mmol、Shantou Xilong Chemical Factory) を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物 (76.3mg、67%) として得た。

【化92】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 614.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.509 分;

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO): δ 1.05 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.15 - 3.42 (m, 2H), 3.94 - 3.97 (m, 4H), 4.22 - 4.28 (m, 1H), 4.88 - 4.91 (m, 1H), 6.48 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.56 (s, 4H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.41 - 7.46 (m, 4H), 7.50 - 7.54 (m, 1H), 7.60 - 7.64 (m, 2H), 7.97 (dd, $J=12.8\text{Hz}$, 2.4Hz, 1H), 8.23 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 10.87 (s, 1H).

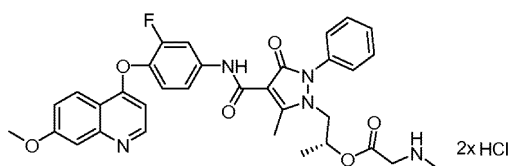
10

【0222】

(実施例41)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタートヒドロクロリド

【化93】



20

表題化合物を実施例39の工程3に説明した手順に従って、2-(メチル-アミノ)酢酸(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル-カルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (82.3mg、0.134mmol) 及び飽和HCl / EtOAc溶液 (3mL) を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物 (64.5mg、70%) として得た。

【化94】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 614.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.754 分;

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO): δ 1.09 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.87 - 3.97 (m, 1H), 4.0 - 4.07 (m, 4H), 4.26 - 4.32 (m, 1H), 4.90 - 4.94 (m, 1H), 6.95 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 7.42 - 7.45 (m, 3H), 7.55 - 7.65 (m, 5H), 7.73 - 7.77 (m, 1H), 8.07 (dd, $J=15.6\text{Hz}$, 2.4Hz, 1H), 8.49 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.97 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 10.95 (s, 1H).

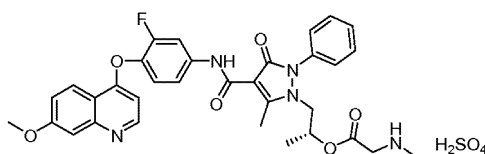
30

【0223】

(実施例42)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタートスルファート

【化95】



40

表題化合物を実施例39の工程3に説明した手順に従って、2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル-カルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (82.3mg、0.13

50

4mmol) 及び0.5mLの2N H₂SO₄溶液を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物(77.3mg、81%)として得た。

【化96】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 614.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.452 分;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 1.10 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.75 - 3.82 (m, 1H), 3.97 - 4.07 (m, 5H), 4.26 - 4.32 (m, 1H), 4.90 - 4.95 (m, 1H), 6.82 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 3H), 7.50 - 7.57 (m, 4H), 7.61 - 7.65 (m, 2H), 8.04 (dd, J=12.8Hz, 1.6Hz, 1H), 8.41 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.87 (d, J=6.0Hz, 1H), 10.94 (s, 1H).

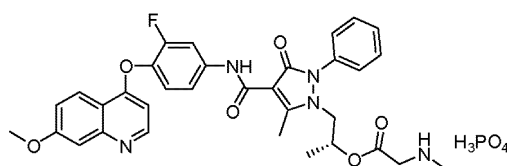
10

【0224】

(実施例43)

(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタートリン酸

【化97】



20

表題化合物を実施例39の工程3に説明した手順に従って、2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル(82.3mg、0.134mmol) 及び0.4mLの2N H₃PO₄溶液を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の油(82.3mg、86%)として得た。

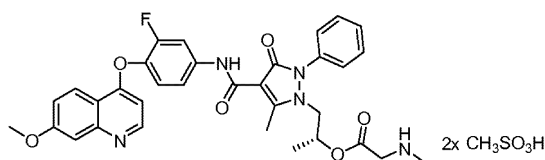
MS (ESI、正イオン) m/z: 614.1 (M+1); LC MS 室温: 3.424分。

【0225】

(実施例44)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタートメタンスルホナート

【化98】



40

表題化合物を実施例39の工程3に説明した手順に従って、2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル(82.3mg、0.134mmol) 及びメタンスルホン酸(25.7mg、0.268mmol、Shanghai RichJoint Chemical Reagents CO., Ltd)を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物(63.8mg、59%)として得た。

【化99】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 614.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.453 分;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 1.10 (d, J=6.0Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.78 - 3.84 (m, 1H), 3.96 - 4.07 (m, 5H), 4.26 - 4.33 (m, 1H), 4.91 - 4.95 (m, 1H), 7.02 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.44 - 7.46 (m, 3H), 7.53 - 7.65 (m, 6H), 8.07 (dd, J=12.8Hz, 2.4Hz, 1H), 8.52 (d, J=9.2Hz, 1H), 9.02 (d, J=6.4Hz, 1H), 10.97 (s, 1H).

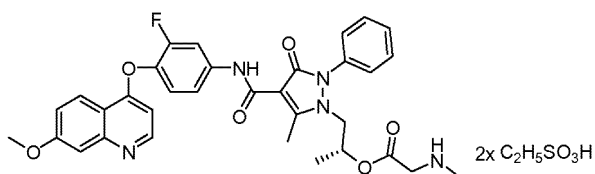
【0226】

10

(実施例45)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタートエタンスルホナート

【化100】



20

表題化合物を実施例39の工程3に説明した手順に従って、2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (82.3mg、0.134mmol) 及びエタンスルホン酸 (29.5mg、0.268mmol、Alfa Aesar) を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物 (72.8mg、65%) として得た。

【化101】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 614.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.456 分;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 1.03 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.05 - 1.09 (m, 3H), 2.63 - 2.67 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.62 - 3.66 (m, 1H), 3.82 - 3.86 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.0 - 4.08 (m, 1H), 4.24 - 4.30 (m, 1H), 4.88 - 4.96 (m, 1H), 6.47 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.46 (m, 4H), 7.52 - 7.56 (m, 1H), 7.60 - 7.64 (m, 2H), 7.97 (dd, J=13.2Hz, J=2.4Hz, 1H), 8.22 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.92 (s, 1H).

30

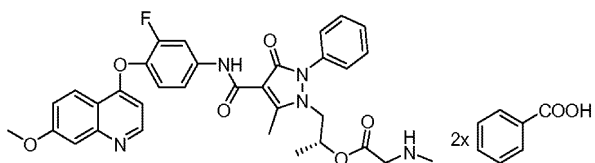
【0227】

(実施例46)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタートベンゾアート

40

【化102】



表題化合物を実施例39の工程3に説明した手順に従って、2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒ

50

ドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (82.3mg、0.134mmol) 及び安息香酸 (32.7mg、0.268mmol、Tianjin Chemical Reagent Factory) を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物 (71.3mg、62%) として得た。

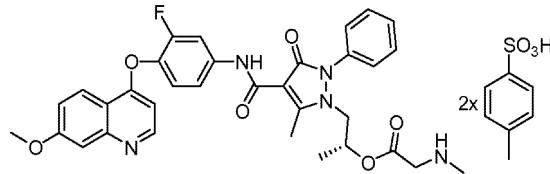
MS (ESI、正イオン) m/z : 614.1 (M+1); LC MS 室温: 3.523分。

【0228】

(実施例47)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタート4-メチルベンゼンスルホナート

【化103】



表題化合物を実施例39の工程3に説明した手順に従って、2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (82.3mg、0.134mmol) 及びp-トルエン sulfonic acid (50.2mg、0.268mmol、Shanghai chemical reagent factory) を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物 (88.5mg、67%) として得た。

【化104】

MS (ESI, 正イオン) m/z : 614.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.376 分;

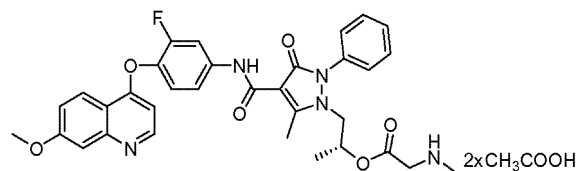
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO): δ 1.09 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.78 - 3.83 (m, 1H), 3.97 - 4.06 (m, 5H), 4.25 - 4.32 (m, 1H), 4.90 - 4.96 (m, 1H), 7.0 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.10 - 7.12 (m, 3H), 7.43 - 7.49 (m, 6H), 7.53 - 7.64 (m, 5H), 8.07 (dd, $J=13.2\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 9.0 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 10.96 (s, 1H).

【0229】

(実施例48)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタート

【化105】



表題化合物を実施例39の工程3に説明した手順に従って、2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (82.3mg、0.134mmol) 及び酢酸 (31.6mg、0.268mmol) を用いることによって調製した。表題化合物を白色の固形物 (77.5mg、68%) として得た。

MS (ESI、正イオン) m/z : 614.1 (M+1); LC MS 室温: 3.532分。

【0230】

10

20

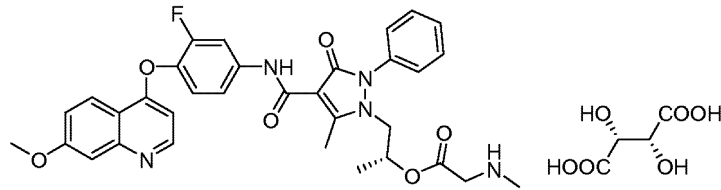
30

40

50

(実施例49)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタート(2R,3R)-2,3-ジヒドロキシスクシナート
【化106】



10

表題化合物を実施例39の工程3に説明した手順に従って、2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル(82.3mg、0.134mmol)及びL-酒石酸(40.2mg、0.268mmol)を用いることによって調製した。表題化合物を白色の固形物(90.1mg、88%)として得た。

【化107】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 614.1(M+1); LC-MS 室温: 3.489 分;

20

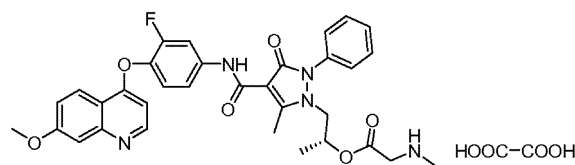
¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 1.07 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.62 - 3.66 (m, 1H), 3.82 - 3.86 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.0 - 4.04 (m, 3H), 4.20 - 4.29 (m, 1H), 4.89 - 4.92 (m, 1H), 6.47 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.42 - 7.46 (m, 4H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 7.60 - 7.64 (m, 2H), 7.97 (dd, J=13.2Hz, J=2.4Hz, 1H), 8.23 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.87 (s, 1H).

【0231】

(実施例50)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタートオキサラート
【化108】

30



表題化合物を実施例39の工程3に説明した手順に従って、2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル(82.3mg、0.134mmol)及びシュウ酸(33.8mg、0.268mmol、Shantou Xilong Chemical Factory)を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物(79.2mg、80%)として得た。

40

MS (ESI, 正イオン) m/z: 614.1 (M+1); LC MS 室温: 3.417分。

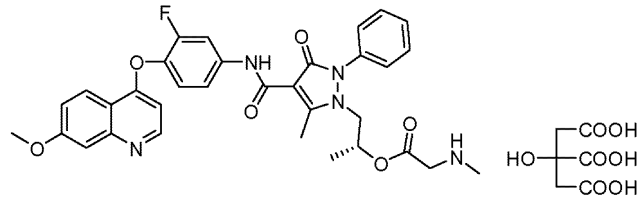
【0232】

(実施例51)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタート2-ヒドロキシプロパン-1,2,3-トリカルボキシラート

50

【化109】



表題化合物を実施例39の工程3に説明した手順に従って、2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (82.3mg、0.134mmol) 及びクエン酸 (51.5mg、0.268mmol、Tianjin Chemical Factory) を用いることによって調製した。表題化合物を淡黄色の固形物 (90.6mg、84%) として得た。

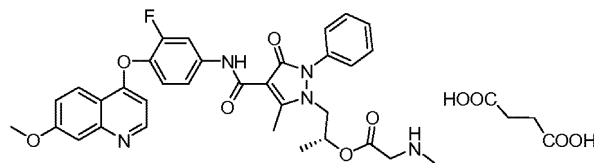
MS (ESI、正イオン) m/z : 614.1 (M+1); LC MS 室温: 3.426分。

【0233】

(実施例52)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタートスクシナート

【化110】



表題化合物を実施例39の工程3に説明した手順に従って、(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル-2-(メチルアミノ)アセタート (82.3mg、0.134mmol) 及びコハク酸 (31.6mg、0.268mmol、Guangdong Chemical Reagent Engineering technological Research and Devalopment Center) を用いることによって調製した。表題化合物を淡黄色の固形物 (70.5mg、72%) として得た。

【化111】

MS (ESI, 正イオン) m/z : 614.1(M+1); LC-MS 室温: 3.506 分;

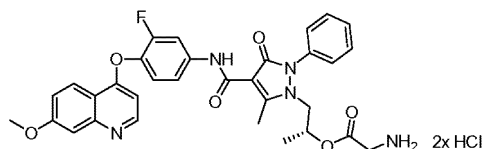
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO): δ 1.06 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 2.41 (s, 4H), 2.78 (s, 3H), 3.36 - 3.40 (m, 1H), 3.90 - 3.97 (m, 4H), 4.0 - 4.06 (m, 1H), 4.22 - 4.28 (m, 1H), 4.85 - 4.90 (m, 1H), 6.48 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.40 - 7.44 (m, 4H), 7.49 - 7.53 (m, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 7.97 (dd, $J=13.2\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 10.87 (s, 1H).

【0234】

(実施例53)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-アミノアセタートヒドロクロリド

【化 1 1 2】



工程1) 1-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトキシ)プロピル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(R)-ベンジル

1-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトキシ)プロピル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(R)-ベンジル (500mg、1.36mmol)、Boc-グリシン (263mg、1.50mmol) 10
、DMAP (17mg、0.136mmol) 含有無水CH₂Cl₂ (5mL) の溶液に、EDCI (417mg、2.18mmol) を添加した。混合反応物を室温で3時間撹拌した。TLC分析は、出発材料が完全に消費されることを示した。次に、有機層を水 (3mL × 2)、水性NaH₂PO₄ (3mL × 2、2N)、及び水 (3 mL × 2) で洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を粘性のある油 (750mg) として生じた。

【化 1 1 3】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 524.1 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.68 (s, 3H), 3.59 (dd, *J* = 18.4, 5.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 18.4, 6.8 Hz, 1H), 20
3.96 (dd, *J* = 15.6, 9.2 Hz, 1H), 4.85~5.05 (m, 2H), 5.25 (dd, *J* = 22.4, 12.8 Hz, 2H), 7.23~7.57 (m, 10H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.0, 17.8, 28.5, 29.9, 42.5, 50.0, 65.9, 68.5, 80.4, 99.4, 126.1, 127.8, 128.0, 128.6, 128.7, 129.9, 134.1, 136.5, 155.8, 159.2, 163.3, 163.7, 169.4.

【0 2 3 5】

工程2) (R)-1-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトキシ)プロピル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

1-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトキシ)プロピル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(R)-ベンジル (485mg、0.926mmol) 及び10%Pd/C (60mg) 含有メタノール (8mL) の混合物を室温で3時間撹拌した。TLC分析は、出発材料が完全に消費されることを示した。触媒を濾過により除去し、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100%EtOAc) によって精製して、表題化合物を黄色の固形物 (172mg、43%収率) として生じた。 30

【化 1 1 4】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 434.1 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 2.77 (s, 3H), 3.66 (dd, *J* = 18.4, 5.2 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 15.6, 3.6 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 15.6, 8.8 Hz, 1H), 4.09~5.05 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.46~7.62 (m, 3H); 40

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 12.4, 17.7, 28.5, 42.6, 49.7, 68.3, 77.4, 80.5, 97.9, 127.0, 130.0, 130.4, 132.4, 156.2, 163.4, 165.9, 169.5.

【0 2 3 6】

工程3) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル

3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ベンゼンアミン (399mg、1.38mmol) 、(R)-1-(2-(2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトキシ)プロピル)-5-メチル-3- 50

オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (500mg、1.15mmol) 含有無水CH₂Cl₂ (5mL) の溶液に、EDCI (264mg、1.38mmol) 及びHOAT (32mg、0.23mmol) を添加した。混合反応物を3時間還流した。次に、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100%EtOAc) によって精製して、表題化合物を白色の固形物 (610mg、76%) として生じた。

【化 1 1 5】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 700.2 (M+1); LC-MS 室温: 4.502 分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.15 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.86 (s, 3H), 3.67 - 3.73 (m, 1H), 3.79 - 3.83 (m, 1H), 3.86 - 3.92 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.02 - 4.07 (m, 1H), 4.96 - 5.05 (m, 2H), 6.43 (d, =5.6Hz, 1H), 7.16 - 7.25 (m, 2H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 7.37 - 7.40 (m, 3H), 7.42 - 7.52 (m, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.93 (dd, J=12.4Hz, J=2.4Hz, 1H), 8.28 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.60 (d, J=5.6Hz, 1H), 10.82 (s, 1H).

10

【 0 2 3 7】

工程4) (R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-アミノアセタートヒドロクロリド

化合物(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)アセタート (200mg、0.286mmol) 含有EtOAc (10mL) の溶液に、飽和HCl / EtOAc (10mL) 溶液を窒素下で添加した。室温で30時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、残渣をEtOAc (10mL x 2) で洗浄した。粗生成物をMeOH (2mL) / EtOAc (10mL) (v/v = 1 : 5) の混合溶液中で再結晶させ、混合物を濾過し、固形物をEtOAc (5mL x 3) で洗浄した。表題化合物を淡黄色の固形物 (135.7mg、71%) として得た。

20

【化 1 1 6】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 600.2 (M+1); LC-MS 室温: 3.532 分;

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ 1.06 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.60 (dd, J=16.4Hz, J=9.6Hz 2H), 3.98 - 4.03 (m, 5H), 4.25 - 4.31 (m, 1H), 4.84 - 4.88 (m, 1H), 6.93 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.37 - 7.43 (m, 3H), 7.49 - 7.61 (m, 5H), 7.81 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.02 (dd, J=2.0Hz, J=13.2Hz, 1H), 8.44 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.61 (s, 3H), 8.95 (d, J=6.4Hz, 1H), 10.91 (s, 1H).

30

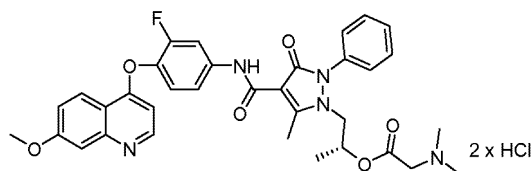
【 0 2 3 8】

(実施例 54)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(ジメチルアミノ)アセタートヒドロクロリド

40

【化 1 1 7】



工程1) 2-(ジメチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール

50

-1-イル)プロパン-2-イル

(R)-N-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル-1-(2-ヒドロキシルプロピル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (1.08g、2.0mmol)、N,N-ジメチルグリシン (0.516g、5mmol Alfa Aesar)、HATU (1.902g、5mmol)、及びDMAP (62.5mg、0.5mmol、Aladdin)の混合物に、TEA (1.012g、10mmol)含有DMF (12.5mL)を窒素大気下で0 で添加した。反応物を0 で2時間攪拌した後、室温に加温し、一晩攪拌し続けた。反応物を100mLのCH₂Cl₂で希釈した。結果として生じる溶液を0.1N HCl (10mL×2)、飽和NaHCO₃ (20mL×2)、次いで水 (20mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH = 2 / 1) によって精製して、表題化合物を黄色の固形物 (1.1367g、84%)として生じた。

10

【化 1 1 8】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 628.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.232 分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.12 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.98 - 3.25 (m, 2H), 3.78 - 3.83 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.01 - 4.08 (m, 1H), 5.03 - 5.07 (m, 1H), 6.43 - 6.45 (m, 1H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 7.30 - 7.31 (m, 2H), 7.39 - 7.45 (m, 4H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.90 - 7.95 (m, 1H), 8.28 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.61 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.87 (s, 1H).

20

【 0 2 3 9】

工程2) (R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(ジメチルアミノ)アセタートヒドロクロリド

2-(ジメチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (100mg、0.16mmol) 含有のMeOH (10mL) / EtOAc (15mL)の混合物の溶液に、HCl含有EtOAcの飽和溶液 (5mL)を添加した。40分間攪拌した後、結果として生じる混合物を真空下で濃縮した。残渣をMeOH (2mL) / EtOAc (8mL)の混合物中で再結晶させた。固形物を濾過により回収し、EtOAc (5mL×3)で洗浄し、真空下で一晩乾燥させた。表題化合物を黄色の固形物 (90.1mg、80%)として得た。

30

【化 1 1 9】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 628.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.295 分;

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.12 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.87 (s, 6H), 3.24 - 3.26 (m, 2H), 3.52 - 3.58 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.17 - 4.22 (m, 1H), 5.03 - 5.07 (m, 1H), 6.43 - 6.45 (m, 1H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.41 - 7.46 (m, 4H), 7.57 - 7.63 (m, 2H), 8.00 - 8.03 (m, 1H), 8.51 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.80 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.88 (s, 1H).

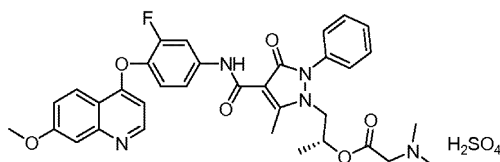
40

【 0 2 4 0】

(実施例55)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(ジメチルアミノ)アセタートスルファート

【化 1 2 0】



表題化合物を実施例54の工程2に説明した手順に従って、2-(ジメチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (100mg、0.16mmol) 及び0.8mLの2N H₂SO₄を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物 (81.5mg、70%) として得た。

10

【化 1 2 1】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 628.1 (M+1); LC-MS室温: 3.291分;

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.09 (d, J=6Hz, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.81 (s, 6H), 3.24 - 3.26 (m, 2H), 3.65 - 3.73 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.11 - 4.15 (m, 1H), 5.01 - 5.05 (m, 1H), 6.77 - 6.79 (m, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 1H), 7.41 - 7.44 (m, 2H), 7.49 - 7.53 (m, 4H), 7.56 - 7.60 (m, 2H), 7.92 - 7.95 (m, 1H), 8.38 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.72 (d, J=4.8Hz, 1H), 10.88 (s, 1H).

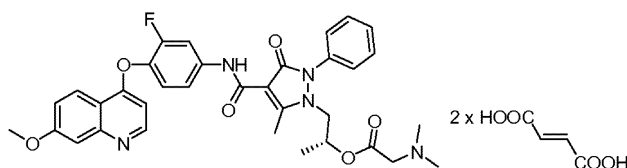
20

【0 2 4 1】

(実施例56)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(ジメチルアミノ)アセタートフマラート

【化 1 2 2】



30

表題化合物を実施例54の工程2に説明した手順に従って、2-(ジメチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (100mg、0.16mmol) 及びフマル酸 (55.44mg、0.48mmol、Shantou Xilong Chemical Factory) を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物 (78.7mg、66%) として得た。

【化 1 2 3】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 628.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.251分;

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.11 (d, J=6Hz, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.81 (s, 6H), 3.25 - 3.29 (m, 2H), 3.63 - 3.68 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.16 - 4.21 (m, 1H), 5.01 - 5.07 (m, 1H), 6.74 - 6.94 (m, 1H), 7.43 - 7.59 (m, 9H), 7.99 - 8.02 (m, 1H), 8.52 (d, J=8Hz, 1H), 8.79 (d, J=4.8Hz, 1H), 10.88 (s, 1H).

40

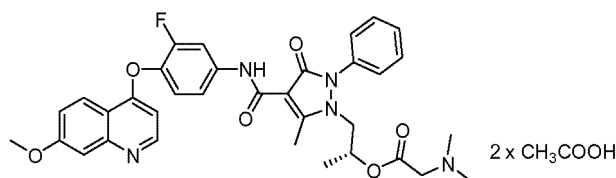
【0 2 4 2】

(実施例57)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(ジメチルアミノ)アセタートアセタート

50

【化 1 2 4】



表題化合物を実施例54の工程2に説明した手順に従って、2-(ジメチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (100mg、0.16mmol) 及び酢酸 (28.7mg、0.48mmol、Shantou Xilong Chemical Factory) を用いること

10

【化 1 2 5】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 628.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.339 分;

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.07 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.84 (s, 6H), 3.22 - 3.30 (m, 2H), 3.53 - 3.59 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.20 - 4.26 (m, 1H), 5.03 - 5.05 (m, 1H), 6.74 - 6.94 (m, 1H), 7.29 - 7.32 (m, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 7.51 - 7.55 (m, 4H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.89 - 7.92 (m, 1H), 8.26 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.2 Hz, 1H), 10.88 (s, 1H).

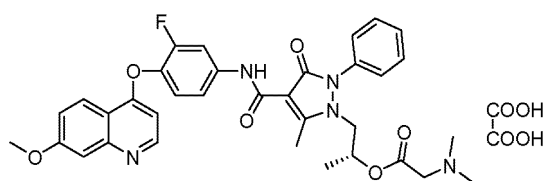
20

【 0 2 4 3】

(実施例58)

(R)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(ジメチルアミノ)アセタートオキサラート

【化 1 2 6】



30

表題化合物を実施例54の工程2に説明した手順に従って、2-(ジメチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (100mg、0.16mmol) 及びシュウ酸二水和物 (60.3mg、0.48mmol) を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物 (98.5mg、84%) として得た。

【化 1 2 7】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 628.1 (M+1); LC-MS 室温: 2.009 分;

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.06 (d, J=5.6Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 2.89 - 2.91 (m, 2H), 3.70 - 3.76 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.15 - 4.19 (m, 1H), 5.04 - 5.09 (m, 1H), 6.91 - 6.94 (m, 1H), 7.35 - 7.38 (m, 1H), 7.41 - 7.45 (m, 2H), 7.52 - 7.55 (m, 4H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.98 - 8.02 (m, 1H), 8.50 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.78 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.87 (s, 1H).

40

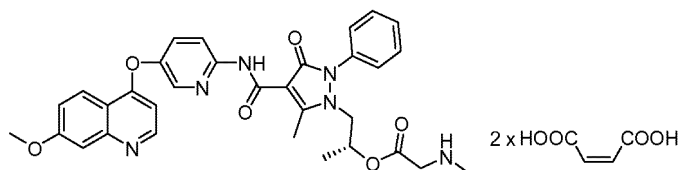
【 0 2 4 4】

50

(実施例59)

(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタートマレアート

【化128】



10

工程1) 2-((ベンジルオキシカルボニル)-(メチル)アミノ)酢酸(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル

(R)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-N-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (2.0g、3.81mmol)、N-Cbzサルコシン (1.7g、7.62mmol)、及びDMAP (0.93g、7.62mmol、Aladdin) 含有15mL CH₂Cl₂の0 の混合物に、EDC固形物 (2.19g、11.43mmol、Aladdin) を少量ずつ添加した。0 で2時間攪拌した後、混合物を40 に加熱させておき、一晚攪拌した。反応物を100mLのCH₂Cl₂で希釈した。結果として生じる溶液を0.1N HCl (10mL x 2) 、飽和NaHCO₃ (20mL x 2) 、次いで水 (20mL) で洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH = 4 / 1) によって精製して、表題化合物を黄色の固形物 (2.15g、77.3%) として生じた。

20

【化129】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 731.28 (M+1); LC-MS室温: 4.199分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.13 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 2.86 (d, J=6.4Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.16 - 4.21 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.39 - 6.42 (m, 1H), 7.22 - 7.25 (m, 1H), 7.29 - 7.58 (m, 13H), 8.22 - 8.25 (m, 1H), 8.33 - 8.37 (m, 1H), 8.57 - 8.61 (m, 1H), 11.20 (s, 1H).

30

【0245】

工程2) 2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル

2-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (1.0g、1.4mmol) 含有MeOH (100mL) の溶液に、触媒量の湿Pd/C (10%、~55% (w/w) 水含有量、10mg) をN₂大気下で添加した。懸濁液を真空下で脱気した後、H₂でパージした。反応混合物を室温で20分間、H₂バルーン下で攪拌した。混合物を濾過し、残渣をMeOH (35mL x 3) で洗浄した。濾液を次の工程のために即時用いた。

40

MS (ESI, 正イオン) m/z : 597.24 (M+1) ; LC MS 室温 : 3.201分 ;

【0246】

工程3) (R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタートマレアート

2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (80mg、0.134mmol) 含有MeOH (10mL) の溶液に、マレイン酸 (46.74mg、0.4

50

0mmol、Shanghai San'aisi Reagent Co., Ltd) を添加した。40分間攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮した。結果として生じる残渣をMeOH (4mL) / EtOAc (8mL) の混合物中で再結晶させた。固形物を濾過により回収し、EtOAc (5mL x 3) で洗浄し、真空下で一晩乾燥させた。表題化合物を黄色の固形物 (68.8mg、67%) として得た。

【化 1 3 0】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 597.24 (M+1); LC-MS 室温: 3.221分;

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.14 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 2.17 - 2.20 (m, 1H), 2.78 - 2.83 (m, 3H), 2.89 - 2.95 (m, 2H), 3.85 - 3.93 (m, 2H), 4.06 - 4.10 (m, 3H), 5.10 - 5.12 (m, 1H), 6.29 - 6.35 (m, 2H), 6.98 - 7.00 (m, 1H), 7.35 - 7.56 (m, 8H), 7.71 - 7.72 (m, 1H), 8.21 - 8.30 (m, 2H), 8.77 - 8.78 (m, 1H), 11.15 (s, 1H).

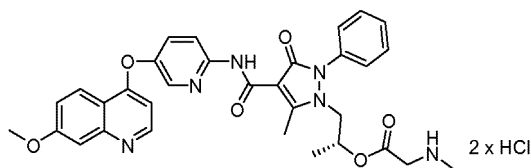
10

【 0 2 4 7】

(実施例 60)

(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタートヒドロクロリド

【化 1 3 1】



20

実施例59の工程3に説明した手順に従って、表題化合物を2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (100mg、0.168mmol) 及び飽和HCl含有EtOAc溶液 (10mL) を用いることによって調製した。所望の化合物を黄色の固形物 (80.7mg、72%) として得た。

【化 1 3 2】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 597.24 (M+1); LC-MS 室温: 3.262分;

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.33 (d, J=4.8Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.17 - 2.25 (m, 1H), 2.96 - 3.02 (m, 3H), 3.03 - 3.12 (m, 2H), 3.62 - 3.68 (m, 2H), 4.19 - 4.29 (m, 3H), 5.20 - 5.26 (m, 1H), 6.92 - 7.30 (m, 1H), 7.60 - 7.81 (m, 8H), 8.04 - 8.12 (m, 1H), 8.35 - 8.73 (m, 2H), 9.00 - 9.04 (m, 1H), 11.15 (s, 1H).

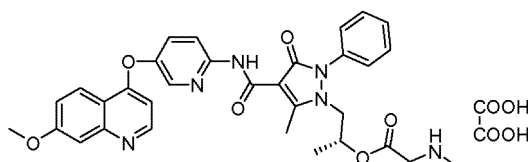
30

【 0 2 4 8】

(実施例 61)

(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタートオキサレート

【化 1 3 3】



40

50

表題化合物を実施例59の工程3に説明した手順に従って、2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル(100mg、0.168mmol)及びシュウ酸二水和物(63.5mg、0.50mmol)を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物(71.5mg、62%)として得た。

【化134】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 597.24 (M+1); LC-MS 室温: 3.227 分;

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.23 (d, J=6Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.06 - 2.15 (m, 1H), 2.79 - 2.83 (m, 3H), 2.90 - 3.00 (m, 2H), 3.88 - 3.98 (m, 2H), 4.07 - 4.15 (m, 3H), 5.10 - 5.22 (m, 1H), 6.98 - 7.07 (m, 1H), 7.54 - 7.71 (m, 8H), 7.90 - 7.91 (m, 1H), 8.41 - 8.61 (m, 2H), 8.80 - 8.90 (m, 1H), 11.15 (s, 1H).

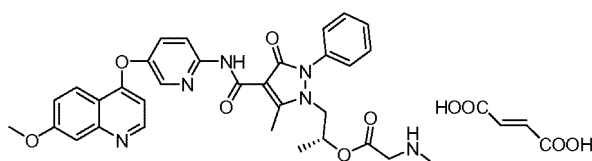
10

【0249】

(実施例62)

(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタートフマラート

【化135】



20

表題化合物を実施例59の工程3に説明した手順に従って、2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル(100mg、0.168mmol)及びフマル酸(58.4mg、0.50mmol、Shantou Xilong Chemical Factory)を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物(94.1mg、79%)として得た。

30

【化136】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 597.24 (M+1); LC-MS 室温: 3.211 分;

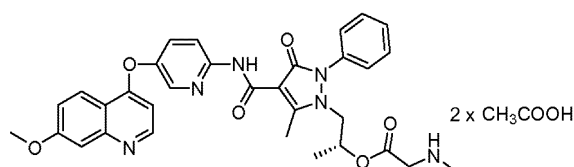
¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.16 (d, J=5.2Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 2.02 - 2.06 (m, 1H), 2.70 - 2.76 (m, 3H), 2.86 - 2.93 (m, 2H), 3.84 - 3.89 (m, 2H), 4.05 - 4.08 (m, 3H), 4.64 - 4.65 (m, 1H), 6.94 - 6.98 (m, 1H), 7.48 - 7.67 (m, 8H), 7.84 - 7.87 (m, 1H), 8.35 - 8.54 (m, 2H), 8.77 - 8.78 (m, 1H), 11.15 (s, 1H).

【0250】

(実施例63)

(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタートアセタート

【化137】



50

表題化合物を実施例59の工程3に説明した手順に従って、酢酸 (30.21mg、0.50mmol、Sh antou Xilong Chemical Factory) 及び2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (100mg、0.168mmol) を用いて調製した。表題化合物を黄色の固形物 (81.4mg、73.7%) として得た。

【化138】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 597.24 (M+1); LC-MS 室温: 3.103 分;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.11 (d, J=4Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 2.31 - 2.35 (m, 1H), 2.67 - 2.78 (m, 3H), 2.84 - 2.87 (m, 2H), 3.92 - 3.99 (m, 2H), 4.05 - 4.30 (m, 3H), 5.02 - 5.04 (m, 1H), 7.01 - 7.02 (m, 1H), 7.43 - 7.61 (m, 8H), 7.96 - 7.99 (m, 1H), 8.33 - 8.53 (m, 2H), 8.80 - 8.81 (m, 1H), 11.15 (s, 1H).

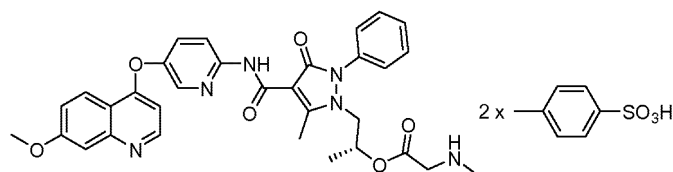
10

【0251】

(実施例64)

(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタート4-メチルベンゼンスルホナート

【化139】



20

表題化合物を実施例59の工程3に説明した手順に従って、p-トルエンスルホン酸 (76.6mg、0.40mmol、Shanghai chemical reagentの調達及び5つの共同化学工場の供給) 及び2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (100mg、0.168mmol) を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物 (86.8mg、66.4%) として得た。

30

【化140】

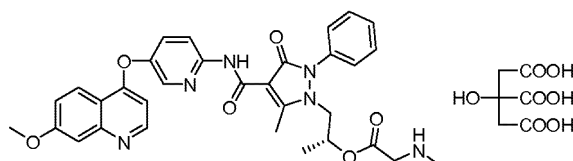
MS (ESI, 正イオン) m/z: 597.24 (M+1); LC-MS 室温: 3.070 分;

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 0.89 (d, J=4.4Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 2.20 - 2.36 (m, 4H), 2.52 - 2.68 (m, 3H), 2.78 - 2.92 (m, 2H), 3.47 - 3.89 (m, 2H), 3.98 - 4.13 (m, 3H), 5.10 - 5.30 (m, 1H), 6.98 - 7.05 (m, 1H), 7.20 - 7.65 (m, 12H), 8.11 - 8.19 (m, 1H), 8.51 - 8.65 (m, 2H), 8.90 - 8.99 (m, 1H), 11.15 (s, 1H).

【0252】

(実施例65)

【化141】



(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(メチルアミノ)アセタート2-ヒドロキシプロパン-1,2,3-トリカルボキシラート

50

表題化合物を実施例59の工程3に説明した手順に従って、クエン酸 (51.5mg、0.268mmol、Tianjin Chemical Factory) 及び2-(メチルアミノ)酢酸(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3-ジヒドロ-5-メチル-3-オキソ-2-フェニルピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル (100mg、0.168mmol) を用いることによって調製した。表題化合物を黄色の固形物 (112.4mg、85%) として得た。

MS (ESI、正イオン) m/z : 597.24 (M+1); LC MS 室温: 3.146分。

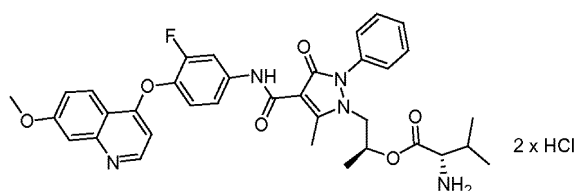
【0253】

(実施例66)

(S)-((S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノ-3-メチルブタノアートヒドロクロリド

10

【化142】



表題化合物を実施例59に説明した手順に従って、同様に調製した。

20

【化143】

MS(ESI, 正イオン) m/z : 642.2 (M+1), LC-MS 室温: 3.419分;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ 0.74 - 0.75 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.91 - 0.98 (m, 4H), 1.10 - 1.12 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.04 - 4.05 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 2H), 4.83 - 4.85 (m, 1H), 6.91 - 6.92 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 5H), 7.46 - 7.49 (m, 1H), 7.58 - 7.69 (m, 4H), 8.43 - 8.45 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.62 - 8.64 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H).

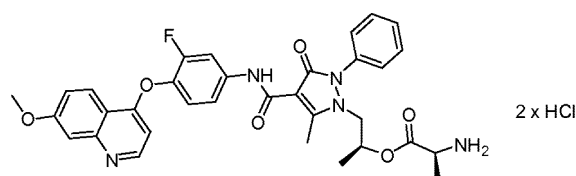
【0254】

(実施例67)

(S)-((S)-1-(4-(3-フルオロ-4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートヒドロクロリド

30

【化144】



40

表題化合物を実施例59に説明した手順に従って、同様に調製した。

【化145】

MS (ESI, 正イオン) m/z : 614.1(M+1), LC-MS 室温: 3.357分;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ 1.25 - 1.26 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H), 1.48 - 1.50 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 3H), 2.91 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 4.20 - 4.28 (m, 1H), 4.49 - 4.55 (m, 1H), 5.11 - 5.13 (m, 1H), 7.08 - 7.10 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.48 - 7.66 (m, 5H), 7.75 - 7.86 (m, 5H), 8.61 - 8.63 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.79 - 8.80 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H).

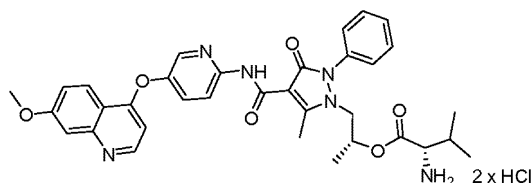
【0255】

50

(実施例68)

(S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノ-3-メチルブタノートヒドロクロリド

【化146】



10

表題化合物を実施例59に説明した手順に従って、同様に調製した。

【化147】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 625.2 (M+1), LC-MS 室温: 3.275 分;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.02 - 1.11 (m, 7H), 1.19 - 1.20 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.31 (s, 1H), 2.26 - 2.32 (m, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.84 - 3.89 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.36 - 4.42 (m, 1H), 5.08 - 5.11 (m, 1H), 6.99 - 7.01 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.47 - 7.517 (m, 3H), 7.58 - 7.69 (m, 4H), 7.88 - 7.89 (m, 1H), 8.49 - 8.52 (m, 1H), 8.57 - 8.59 (m, J=9.6Hz, 1H), 8.83 - 8.84 (d, J=6.4Hz, 1H).

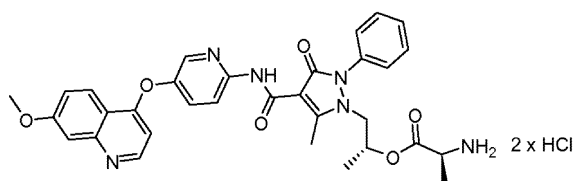
20

【0256】

(実施例69)

(S)-((R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノートヒドロクロリド

【化148】



30

表題化合物を実施例59に説明した手順に従って、同様に調製した。

【化149】

MS(ESI, 正イオン) m/z: 597.1 (M+1), LC-MS 室温: 3.136 分;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.17 - 1.18 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.54 - 1.54 (d, J=3.2Hz, 3H), 1.29 - 1.34 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.96 - 4.01 (m, 1H), 4.33 - 4.40 (m, 1H), 5.05 - 5.10 (m, 1H), 6.99 - 7.10 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.46 - 7.49 (m, 3H), 7.57 - 7.68 (m, 4H), 7.84 - 7.89 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.57 - 8.59 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.82 - 8.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

40

【0257】

(実施例70)

1-(2-(4-(4-(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)エチル)シクロプロピル2-アミノアセートヒドロクロリド

工程5) メタンスルホン酸2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチル

1-(2-ヒドロキシエチル)シクロプロパノール (310mg、3.04mmol) 及びトリエチルアミン (614.1mg、6.08mmol) 含有10mLジクロロメタンの混合物を -10 で30分間攪拌した。注射器を介して塩化メタンスルホニル (348mg、3.04mmol) を添加した。-10 で1時間攪拌した後、反応混合物を氷水 (2mL) でクエンチし、ジクロロメタン (20mL × 4) で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮して、黄色の油を生じた (次の工程のために迅速に使用)。

【 0 2 6 2 】

工程6) N-(3-フルオロ-4-(7-(2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エトキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

10

N-(3-フルオロ-4-(7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (735.7mg、1.52mmol) 及びメタンスルホン酸2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エチル (3.04mmol) 含有8mL N,N-ジメチルアセトアミドの混合物に、炭酸セシウム (4.955g、15.2mmol) を添加した。40 で1日間攪拌した後、反応物を水 (5mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (20mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィー処理し (CH₂Cl₂ / CH₃OH (v/v) = 45 : 1)、表題化合物を白色の固形物 (270mg、15.6%) として生じた。

【 化 1 5 3 】

20

MS (ESI, 正イオン) m/z: 569.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.948 分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.57 (d, J=8Hz, 2H), 0.86 (d, J=8Hz, 2H), 2.14 (t, 2H),

2.80 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.43 (t, 2H), 6.41 (d, J=4Hz, 1H), 7.14 - 7.23 (m, 2H), 7.26 -

7.35 (m, 1H), 7.37 - 7.38 (m, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.90 - 7.93 (dd,

J=2.4Hz, 1H), 8.27 (d, J=8Hz, 1H), 8.58 (d, J=8Hz, 1H), 10.89 (s, 1H).

【 0 2 6 3 】

工程7) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸1-(2-(4-(4-(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)エチル)シクロプロピル

30

N-(3-フルオロ-4-(7-(2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エトキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (218mg、0.384mmol)、N-Boc-グリシン (133.4mg、0.768mmol、Alfa)、及び DMAP (7.03mg、0.058mmol、Aladdin) 含有10mLジクロロメタンの混合物に、DCC固形物 (323.4mg、1.54mmol、Aldrich) をゆっくりと0 で添加した。次に、反応物を室温に加温し、室温で一晩攪拌し続けた。反応混合物を濾過し、固形物をジクロロメタン (10mL × 2) で洗浄した。組み合わせた有機相を20mLの飽和Na₂CO₃溶液、次いで20mLの鹼水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィー処理して (PE : EA = 1 : 6)、所望の化合物を黄色の固形物 (190mg、70%) として生じた。

40

【 0 2 6 4 】

工程8) 1-(2-(4-(4-(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)エチル)シクロプロピル2-アミノアセタートヒドロクロリド

2-(tert-ブトキシ-カルボニルアミノ)酢酸1-(2-(4-(4-(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)エチル)シクロプロピル (190mg、0.262mmol) 含有8mL酢酸エチルの溶液に、HCl含有EtOAcの溶液 (0.93mol/L、5mL) を滴下して添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した後濾過した。固形物を酢酸エチル (20mL × 3) で洗浄して、表題化合物を白

50

色の固形物 (54mg、30.3%) として生じた。

【化154】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 626.0 (M+1); LC-MS 室温: 3.871分;

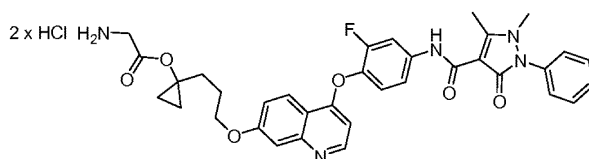
¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 0.81 - 0.85 (t, J=13Hz, 2H), 0.89 - 0.92 (t, J=12Hz, 2H), 2.34 (t, J=6Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 4.36 (t, J=6Hz, 2H), 6.88 - 6.89 (d, J=6Hz, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 4H), 7.92 - 7.95 (d, J=12 Hz, 1H), 8.45 - 8.47 (d, J=9Hz, 1H), 8.71 - 8.73 (d, J=7Hz, 1H).

【0265】

(実施例71)

1-(3-(4-(4-(2,3-ジメチル-5-オキソ-1-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)プロピル)シクロプロピル2-アミノアセタートヒドロクロリド

【化155】



工程1) 1-(3-ヒドロキシプロピル)シクロプロパノール

ジヒドロフラン-2(3H)-オン (2.0g、23mmol) 及びTi(Oi-Pr)₄ (1.32g、4.6mmol、Aldrich) 含有80mL無水THFの混合物に15 °CでN₂下で、注射器ポンプを介してEtMgBr (60mmol、20mL、3Mエーテル溶液、Aldrich) を3時間かけて滴下して添加し、反応温度を常に20 °C未満に維持した。さらに3時間攪拌した後、反応混合物を60mLの飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、酢酸エチル (50mL x 3) で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。橙色の油の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:1 (v/v) EtOAc / n-ヘキサン) によって精製して、表題化合物を黄色の油 (2.5g、93%) として生じた。

【0266】

工程2) メタンスルホン酸3-(1-ヒドロキシシクロプロピル)プロピル

1-(3-ヒドロキシプロピル)シクロプロパノール (140mg、1.2mmol) 及びトリエチルアミン (0.3mL、2.1mmol) 含有8mLジクロロメタンの混合物を0 °Cで10分間攪拌した。次に、塩化メタンスルホニル (180mg、1.6mmol) を混合物に注射器を介して添加した。0 °Cで1時間攪拌した後、混合物を2mLの氷水でクエンチし、ジクロロメタン (10mL x 3) で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮して、メタンスルホン酸3-(1-ヒドロキシシクロプロピル)プロピルを黄色の油として生じた (次の工程のために即時使用)。

【0267】

工程3) N-(3-フルオロ-4-(7-(3-(1-ヒドロキシシクロプロピル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

メタンスルホン酸3-(1-ヒドロキシシクロプロピル)プロピル (240mg、1.2mmol) 及びN-(3-フルオロ-4-(7-(3-(1-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド) (300mg、0.62mmol) 含有5mL N,N-ジメチルアセトアミドの混合物に、炭酸セシウム (470mg、2.4mmol) を添加した。室温で12時間攪拌した後、混合物を40 °Cに加熱し、6時間攪拌した。反応混合物を20mLの水で希釈し、酢酸エチル (40mL x 3) で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5:1 (v/v) EtOAc / n-ヘキサン) によって精製して、所望の化合物を白色の固形物 (68mg、19%) とし

10

20

30

40

50

て生じた。

【化 1 5 6】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 583.1 [M+1]; LC-MS 室温: 4.129分.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.51 (m, 2H), 0.79 (m, 2H), 1.81 (t, J=8Hz, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.24 (t, J=8Hz, 2H), 6.41 (d, J=4Hz, 1H), 7.15 - 7.59 (m, 9), 7.91 (m, 1H), 8.27 (d, J=8Hz, 1H), 8.58 (d, J=4Hz, 1H), 10.87 (s, 1H).

【 0 2 6 8】

工程4) 2-(tert-ブトキシ-カルボニルアミノ)酢酸1-(3-(4-(4-(2,3-ジメチル-5-オキソ-1-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)プロピル)シクロプロピル 10

N-(3-フルオロ-4-(7-(3-(1-ヒドロキシシクロプロピル)プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (218mg, 0.374mmol)、N-Boc-グリシン (133.4mg, 0.768mmol、Alfa)、及びDMAP (7.03mg, 0.058mmol、Aladdin) 含有10mLジクロロメタンの混合物に、DCC固形物 (323.4mg, 1.54mmol、Aldrich) をゆっくりと0 で添加した。次に、反応物を室温に加温し、室温で一晩攪拌し続けた。混合物を濾過し、固形物をCH₂Cl₂ (10mL × 2) で洗浄した。組み合わせた有機相を15mLの飽和NaHCO₃溶液、次いで15mLの鹼水で洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィー処理して (PE : EtOAc = 1 : 6)、所望の化合物を黄色の固形物 (160mg, 60%) として生じた 20

MS (ESI, 正イオン) m/z : 740.2 (M + 1) ; LC MS 室温 : 4.902分。

【 0 2 6 9】

工程5) 1-(3-(4-(4-(2,3-ジメチル-5-オキソ-1-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)プロピル)シクロプロピル2-アミノアセタートヒドロクロリド

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸1-(3-(4-(4-(2,3-ジメチル-5-オキソ-1-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)プロピル)シクロプロピル (160mg, 0.216mmol) 含有8mL酢酸エチルの混合物に、HCl / EtOAc (0.93mol / L, 5mL) の溶液を滴下して添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、濾過した。固形物を酢酸エチル (10mL × 2) で洗浄して、表題化合物を白色の固形物 (55mg, 37.9%) として生じた。 30

【化 1 5 7】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 640.1 (M+1); LC-MS室温: 3.674分;

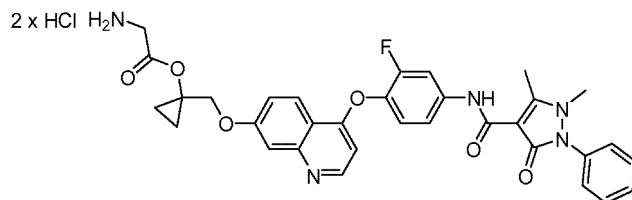
¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 0.81 - 0.84 (t, J=8 Hz, 2H), 1.00 - 1.03 (t, J=8 Hz, 2H), 2.10 - 2.11 (d, J=2 Hz, 4H), 2.78 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 4.34 - 4.35 (d, J=2 Hz, 2H), 7.00 - 7.02 (dd, J=1 Hz, J=6 Hz, 1H), 7.44 - 7.48 (m, 4H), 7.52 (d, J=2 Hz, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 4H), 8.03 - 8.07 (dd, J=2 Hz, J=12 Hz, 1H), 8.57 - 8.59 (d, J=10 Hz, 1H), 8.83 - 8.85 (d, J=6Hz, 1H). 40

【 0 2 7 0】

(実施例72)

1-((4-(4-(2,3-ジメチル-5-オキソ-1-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)メチル)シクロプロピル2-アミノアセタートヒドロクロリド

【化 1 5 8】



工程1) 2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)酢酸エチル

2-ヒドロキシ酢酸エチル (2g、20mmol、Aldrich) 及び3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (3.2g、40mmol、Alfa) 含有40mL CH₂Cl₂の混合物に、PPTS (500mg、2mmol) を室温でゆっくりと添加した。混合物を室温で4時間攪拌した後、混合物を鹼水 (20mL x 2) で洗浄し、組み合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 20 : 1) によって精製して、無色の油 (3.01g、81%) を生じた。

10

【化 1 5 9】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.22 - 1.38 (m, 4H), 1.55 - 1.63 (m, 3H), 1.69 - 1.88 (m, 3H), 3.50 - 3.53 (m, 1H), 3.82 - 3.88 (m, 1H), 4.18 - 4.23 (m, 4H), 4.73 - 4.74 (t, J=4Hz, 1H).

20

【 0 2 7 1】

工程2) 1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパノール

2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)酢酸エチル (1g、5.3mmol) 及びTi(O-*i*Pr)₄ (1.06mL、3.5mmol) 含有18mL THFの混合物に、EtMgBr (4.5mL、13.25mmol、Aldrich) をN₂下で2時間かけて滴下して添加した。反応温度を15~20 に維持した。2時間攪拌した後、反応を15mLの飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAc (20mL x 5) で抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 5 : 1) によって精製して、表題化合物を無色の油として生じた (500mg、55%) 。

30

【化 1 6 0】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.55 - 0.85 (m, 4H), 1.55 - 1.65 (m, 4H), 1.74 - 1.87 (m, 2H), 3.50 - 3.55 (m, 2H), 3.79 - 3.82 (m, 1H), 3.93 - 3.98 (m, 2H), 4.64 - 4.66 (m, 1H).

【 0 2 7 2】

工程3) 酢酸1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル

1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパノール (172mg、1mmol) 及び酢酸 (120mg、2mmol、Shantou Xilong chemical factory) 含有2mL DCMの溶液に、DMAP (12mg、0.1mmol、aladdin) を室温で添加した。30分間攪拌した後、DCC (840mg、4mmol、Aldrich) を0 で添加した。1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロパノールがすべて消失した (TLCによってモニターした。) 後、反応を水でクエンチした (約4時間)。反応中に形成された固形物を濾過により除去し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 20 : 1) によって精製して、所望の化合物を黄色の油 (130mg、60.7%) として生じた。

40

【化161】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 0.46 (m, 2H), 0.75 - 0.93 (m, 4H), 1.49 - 1.82 (m, 6H), 2.01 (s, 2H), 3.46 - 3.49 (t, $J=5$ Hz, 1H), 3.73 - 3.76 (d, $J=12$ Hz, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.85 - 3.88 (d, $J=12$ Hz, 1H), 4.63 - 4.65 (t, $J=3$ Hz, 1H).

【0273】

工程4) 酢酸1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル

酢酸1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル)シクロプロピル (149mg、0.696mmol) 含有10mLメタノールの混合物に、PPTS (18mg、0.07mmol、Aldrich) を少量ずつ添加した。室温で5時間攪拌した後、混合物を10mLの水でクエンチし、ジクロロメタン (20mL \times 3) で抽出した。組み合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) によって精製して、表題化合物を淡黄色の油 (46mg、35.5%) として生じた。

10

【化162】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 0.61 - 0.66 (m, 2H), 0.84 - 0.89 (m, 2H), 4.18 (s, 1H).

【0274】

工程5) メタンスルホン酸(1-アセトキシシクロプロピル)メチル

1-(2-ヒドロキシエチル)シクロプロパノール (86mg、0.843mmol) 及びトリエチルアミン (136mg、1.35mmol) 含有10mLジクロロメタンの混合物を -10 で30分間攪拌した。次に、塩化メタンスルホン (106mg、0.927mmol) を、注射器を介して添加した。-10 で1時間攪拌した後、反応を1mLの氷水でクエンチし、ジクロロメタン (20mL \times 3) で抽出した。組み合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、表題化合物を黄色の油として生じた (次の工程のために即時使用)。

20

【0275】

工程6) 酢酸1-((4-(4-(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)メチル)シクロプロピル

化合物N-(3-フルオロ-4-(7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (342mg、0.708mmol) 及びメタンスルホン酸(1-アセトキシシクロプロピル)メチル (1.77mmol) 含有5mL DMAの混合物に、 Cs_2CO_3 (2.8g、8.85mmol) を添加した。40 で1日間攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィー処理して (50 : 1 (v/v) CH_2Cl_2 / CH_3OH)、表題化合物を白色の固形物 (110mg、26%) として生じた。

30

MS (ESI、正イオン) m/z : 569.1 (M+1) ; LC MS 室温 : 4.152分。

【0276】

工程7) N-(3-フルオロ-4-(7-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

40

化合物酢酸1-((4-(4-(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)メチル)シクロプロピル (110mg、0.18mmol) 含有8mLメタノールの溶液に、KOH (100mg、1.78mmol) をゆっくりと添加した。室温で0.5時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、固形物を酢酸エチル (10mL \times 2) で洗浄して、表題化合物を白色の固形物 (100mg、29%) として生じた。

【化 1 6 3】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 555.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.765 分.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.78 - 0.81 (t, J=5 Hz, 2H), 1.01 - 1.04 (t, J=5 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.19 (s, 2H), 6.42 - 6.44 (d, J=5 Hz, 1H), 7.16 - 7.20 (t, J=8 Hz, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 2H), 7.37 - 7.39 (d, J=9 Hz, 3H), 7.49 - 7.52 (t J=8 Hz, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 2H), 7.91 - 7.95 (dd, J=2Hz, J=12 Hz, 1H), 8.29 - 8.31 (d, J=9Hz, 1H), 8.59 - 8.60 (d, J=5Hz, 1H), 10.92 (s, 1H).

10

【 0 2 7 7】

工程8) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸1-((4-(4-(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)メチル)シクロプロピル

N-(3-フルオロ-4-(7-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ)-キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (100mg, 0.18mmol)、N-Boc-グリシン (63mg, 0.36mmol, Alfa)、及び DMAP (3mg, 0.018mmol, Aladdin) 含有10mLジクロロメタンの混合物に、DCC (189mg, 0.9mmol, Aldrich) を0 でゆっくりと添加した。室温で一晩攪拌した後、混合物を濾過し、ジクロロメタン (10mL × 2) で濾過及び洗浄した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でクロマトグラフィー処理し (PE : EtOAc = 1 : 6)、表題化合物を黄色の固形物 (100mg, 78%) として生じた。

20

MS (ESI, 正イオン) m/z : 712.3 (M + 1) ; LC MS 室温 : 4.762分 ;

【 0 2 7 8】

工程9) 1-((4-(4-(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)メチル)シクロプロピル2-アミノアセタートヒドロクロリド

化合物2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸1-((4-(4-(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)メチル)シクロプロピル (80mg, 0.112mmol) を酢酸エチル (8mL) に溶解した。2mLのHCl含有酢酸エチル (0.93mol/L) を滴下して添加し、反応物を室温で30分間攪拌した。固形物を濾過により回収し、酢酸エチル (10mL × 2) で洗浄して、表題化合物を白色の固形物 (11mg, 15%) として生じた。

30

【化 1 6 4】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 612.2 (M+1); LC-MS 室温: 3.639 分.

¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 1.19 - 1.23 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.01 - 7.02 (d, J=6Hz, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 4H), 7.51 - 7.52 (d, J=2Hz, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 4H), 8.03 - 8.07 (dd, J=2Hz, J=13Hz, 1H), 8.57 - 8.60 (d, J=9Hz, 1H), 8.85 - 8.86 (d, J=6Hz, 1H), 10.96 (s, 1 H).

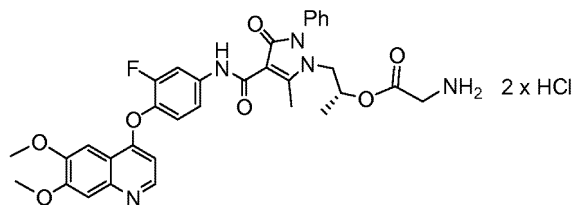
40

【 0 2 7 9】

(実施例73)

(R)-1-(4-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-アミノアセタートヒドロクロリド

【化 1 6 5】



工程1) 5-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン

10

500mLの丸底フラスコ中の3,4-ジメトキシベンゼンアミン(10g、65mmol)及びCH(OC₂H₅)₃(96.2g、650mmol)の混合物を室温で30分間攪拌した。次に、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(9.4g、65mmol)を添加し、反応混合物を90℃で3.5時間加熱した。反応溶液を-20℃で一晩冷却した。固形物を濾過により回収し、2-メトキシ-2-メチルプロパン(50mL×3)で洗浄して、表題化合物を淡黄色の粉末(17.1g、85.5%)として生じた。

【化 1 6 6】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 637.2 (M×2+23); LC-MS 室温: 3.546 分.

¹H NMR (400MHz, d⁶-DMSO): δ 1.09 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.84 (dd, J=4.4Hz, J=15.2Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.19 (dd, J=6.8Hz, J=15.6Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 6.49 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.47-7.62 (m, 6H), 7.93 (d, J=13.6Hz, 1H), 8.29 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.2Hz, 1H), 11.06 (s, 1H).

20

【0 2 8 0】

工程2) 6,7-ジメトキシキノリン-4-オール

5-((3,4-ジメトキシフェニルアミノ)メチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(16.1g、52mmol)を、1-フェノキシベンゼン(100mL)を含む230℃のあらかじめ加熱された1000mL丸底フラスコに添加した。反応物を5分間攪拌した後、120℃に冷却した。n-ヘキサン(100mL)を溶液に添加し、生成物を反応溶液から沈殿させておいた。混合物を室温で一晩さらに攪拌した。固形物を回収し、EtOAc/n-ヘキサン(50mL、v/v=10/1)の溶液中で結晶させて、表題化合物を褐色の固形物(10.2g、95%)として生じた。

30

【0 2 8 1】

工程3) 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6,7-ジメトキシキノリン

6,7-ジメトキシキノリン-4-オール(50g、0.244mol)及びCs₂CO₃(159g、0.488mol)含有CH₃CN(300mL)/DMF(300mL)の溶液を室温で30分間攪拌した。次に、1,2-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン(42.7g、0.268mol)を滴下して添加した。室温で3.5時間攪拌した後、反応溶液を真空下で濃縮した。氷(500mL)を残渣の懸濁液に添加し、混合物を沈殿のために一晩攪拌した。固形物を濾過により回収し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc)によってさらに精製して、表題化合物を淡黄色の粉末(43.1g、51.2%)として生じた。

40

【化 1 6 7】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 345.1 (M+1); LC-MS 室温: 3.394 分.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.56 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.14 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.20 (dd, J=2.4Hz, J=9.6Hz, 1H), 8.59 (d, J=4.8Hz, 1H).

【0 2 8 2】

工程4) 4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロベンゼンアミン

50

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6,7-ジメトキシキノリン (16.0g、0.046mol) 及びNH₄Cl (6.0g、0.11mol) 含有EtOH/H₂O (150mL、v/v=4:1) の溶液に、鉄粉 (12.4g、0.22mol) を室温で添加した。反応混合物を2時間還流加熱した後、室温に冷却した。次に、セライト (10g) を添加し、30分間攪拌した。混合物を濾過し、固形物をMeOH (20mL × 3) 及びDCM (20mL × 3) で洗浄した。濾液を30mLの飽和NaHCO₃水で洗浄した。水性相をDCM (20mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機相を鹼水 (20mL × 3) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮して、黄色の固形物 (0.9g、98%) を生じた。

【化168】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 315.1 (M+1); LC-MS 室温: 2.919 分.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.41 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.51 (dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz, 1H), 6.57 (dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.2Hz, 1H).

10

【0283】

工程5) (R)-N-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロベンゼンアミン (5.0g、0.016mol) 及び(R)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (6.2g、0.022mol) 含有CH₂Cl₂ (100mL) の0 の溶液に、TEA (5.5g、0.054mol)、次いでHATU (10.3g、0.027mol) を少量ずつ添加した。反応混合物を0 で2時間攪拌し、室温に加温し、一晚攪拌し続けた。反応混合物を水 (30mL × 3) で洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をEtOAc/n-ヘキサン (50mL、v/v=5:1) の混合物中で結晶させて、表題化合物を淡黄色の固形物 (7.8g、85.2%) として生じた。

20

【化169】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 573.3 (M+1); LC-MS 室温: 3.753 分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.21 (d, J=5.4Hz, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.75 (d, J=3.2Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.11 (t, 1H), 6.58 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.95 (dd, J=2.0Hz, J=12.4Hz, 1H), 8.49 (d, J=6.0Hz, 1H), 10.91 (s, 1H).

30

【0284】

工程6) 酢酸(R)-1-(4-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)

(R)-N-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (2.0g、3.5mmol)、N-Boc-グリシン (1.23g、7.0mmol)、及びDMAP (0.86g、7.0mmol) 含有CH₂Cl₂ (45mL) の0 の溶液に、EDC固形物 (2.02g、10.5mmol) を少量ずつ添加した。反応混合物を0 で2時間攪拌した後、室温に加温し、一晚攪拌し続けた。反応混合物をCH₂Cl₂ (50mL) で希釈し、0.5N HCl水 (20mL)、飽和NaHCO₃ (20mL)、次いで鹼水 (20mL) で洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:1~1:8の比のn-ヘキサン/酢酸エチル) によって精製して、表題化合物を白色の粉末 (2.43g、95.2%) として生じた。

40

【化 1 7 0】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 730.3 (M+1); LC-MS 室温: 4.534 分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.14 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.434 (s, 9H), 2.86 (s, 3H), 3.69 (dd, J=5.2Hz, J=17.6Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 4.02 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.11 (t, 1H), 5.02 (s, 1H), 6.43 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.92 (d, J=12.4Hz, 1H), 8.49 (d, J=4.8Hz, 1H), 10.82 (s, 1H).

10

【 0 2 8 5】

工程7) (R)-1-(4-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-アミノアセタートヒドロクロリド

(R)-1-(4-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセタート (100mg、0.137mmol) 含有EtOAc (15mL) の溶液に、3mLの飽和HCl含有EtOAc (3mL) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。形成された固形物を回収し、MeOH / EtOAc (20mL、v / v = 1 : 5) 中で結晶させた。生成物をEtOAc (5mL × 3) でさらに洗浄し、真空下で一晩乾燥させて、表題化合物を白色の固形物 (88mg、83%) として生じた。

20

【化 1 7 1】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 630.3 (M+1); LC-MS 室温 : 3.323 分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.09 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.55 (dd, J=3.6Hz, J=9.6Hz, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.97 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 6.98 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.44 (dd, J=1.2Hz, J=7.2Hz, 3H), 7.56 (t, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.07 (dd, J=2.4Hz, J=12.8Hz, 1H), 8.63 (d, J=6.8Hz, 1H), 10.95 (s, 1H).

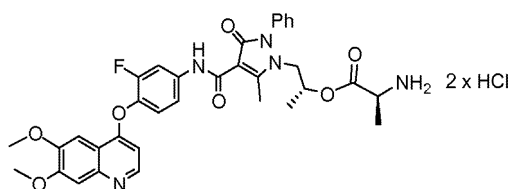
30

【 0 2 8 6】

(実施例74)

(S)-((R)-1-(4-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートヒドロクロリド

【化 1 7 2】



40

工程1) (S)-((R)-1-(4-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-(ベンジルオキシ-カルボニルアミノ)プロパノアート

表題化合物を実施例73の工程6に説明した手順に従って、(R)-N-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシプロピル)5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (4.1g、7.2mmol)、(S)-N-Cbz-アラニン (3.2g、14.4mmol) を用いることによって調製した。表題化合物を白色の粉末 (4.2g、75.1%) として得た。

50

【化 1 7 3】

^1H NMR (400MHz, d^6 -DMSO): δ 1.14 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.39 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.84 (dd, $J=5.2\text{Hz}$, $J=17.6\text{Hz}$, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.11 (t, 1H), 4.97 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.22 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.40 (dd, $J=0.8\text{Hz}$, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.22 (dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=12\text{Hz}$, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.41 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.90 (dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.66 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 10.81 (s, 1H).

【 0 2 8 7】

10

工程2) 2-アミノプロパン酸(S)-((R)-1-(4-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)

(S)-((R)-1-(4-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル-カルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-(ベンジルオキシ-カルボニルアミノ)プロパノアート (200mg, 0.257mmol) 含有の EtOAc (15mL) 及び MeOH (10mL) の混合物の溶液に、触媒量の Pd/C (10%、~55% (w/w) 水含有量、20mg) を N_2 大気下で添加した。懸濁液を真空下で脱気した後、 H_2 でパージした。反応混合物を室温で20分間、 H_2 バルーン下で撹拌した。混合物を濾過し、残渣を MeOH (5mL \times 3) で洗浄した。次の工程のために濾液を即時用いた。

20

【 0 2 8 8】

工程3) (S)-((R)-1-(4-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノアートヒドロクロリド

表題化合物を実施例1の工程3に説明した手順に従って、2-アミノプロパン酸(S)-((R)-1-(4-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル-カルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル) (165.3 mg, 0.257mmol) 及び飽和 HCl 溶液含有 EtOAc (5mL) を用いることによって調製した。表題化合物を淡黄色の固形物 (160mg, 87%) として得た。

30

【化 1 7 4】

^1H NMR (400MHz, d^6 -DMSO): δ 1.11 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 3H), 1.35 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.82 (dd, $J=6.4\text{Hz}$, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.07 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.10 (t, 1H), 5.01 (s, 1H), 5.22 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 6.40 (dd, $J=0.8\text{Hz}$, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.22 (dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=12\text{Hz}$, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.90 (dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.66 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 10.85 (s, 1H).

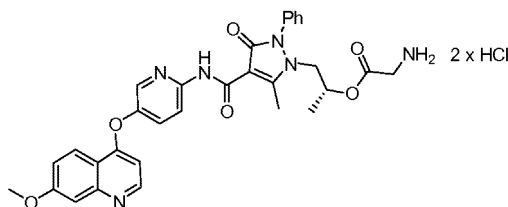
【 0 2 8 9】

40

(実施例75)

(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-アミノアセタートヒドロクロリド

【化175】



工程1) (R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-アセタート 10

表題化合物を実施例73の工程6に説明した手順に従って、(R)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-N-(6-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(4.2g、7.9mmol)、N-Boc-グリシン(2.77g、15.8mmol、Shanghai Hanhong Chemical CO., LTD.)を用いることによって調製した。表題化合物を淡黄色の固形物(4.32g、80.2%)として得た。

【化176】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.14 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.43(s, 9H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (dd, $J=4.8\text{Hz}$, $J=18.4\text{Hz}$, 1H), 3.81 (dd, $J=4.0\text{Hz}$, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 3.89 (dd, $J=6.8\text{Hz}$, $J=18.8\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.04 (dd, $J=8.8\text{Hz}$, $J=24.4\text{Hz}$, 1H), 5.01 (m, 1H), 6.43 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=1.2\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.42-7.48 (t, 2H), 7.49-7.58 (t, 3H), 8.24 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 8.37 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 11.19 (s, 1H). 20

【0290】

工程2) (R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-アミノアセタートヒドロクロリド 30

表題化合物を実施例1の工程3に説明した手順に従って、(R)-1-(4-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イルカルバモイル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセタート(100mg、0.146mmol)及び飽和HCl溶液含有EtOAc(3mL)を用いることによって調製した。表題化合物をMeOH/EtOAc(20mL、 $v/v=1:5$)中で結晶させて、表題化合物を白色の固形物(84.2mg、76%)として生じた。

【化177】

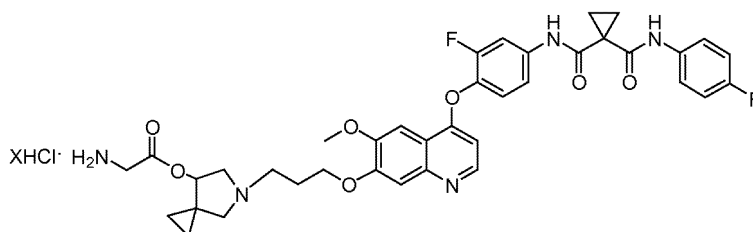
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $d^6\text{-DMSO}$): δ 1.09 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.79 (dd, $J=5.2\text{Hz}$, $J=17.6\text{Hz}$, 1H), 4.00 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.30 (dd, $J=9.2\text{Hz}$, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 4.89 (s, 1H), 7.01 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.63 (t, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.43-8.52 (m, 2H), 8.99 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 11.28 (s, 1H). 40

【0291】

(実施例76)

1-(N-(4-(7-(3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド)-2-アミノアセタートヒドロクロリド

【化178】



工程1) 1-アセチルシクロプロパンカルボン酸エチル

3-オキソブタン酸エチル (26g、200mmol) 含有アセトン (500mL) の溶液に、炭酸カリウム (82.8g、600mmol)、次いで1,2-ジブロモエタン (45.12g、240mmol) を添加した。反応物を24時間還流し、次に反応混合物を濾過した。濾液を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:50 (v/v) EtOAc/n-ヘキサン) によって精製して、表題化合物を無色の油 (18.7g、60%) として生じた。

10

【化179】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 157 (M+1);

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.25 - 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 4H), 2.45 (s, 3H),

4.18 - 4.20 (q, 2H).

20

【0292】

工程2) 1-(2-プロモアセチル)シクロプロパンカルボン酸エチル

100mLの丸底フラスコに、1-アセチルシクロプロパンカルボン酸エチル (15.6g、100mmol) 及びNBS固形物 (21.36g、120mmol)、次いでp-トルエンスルホン酸 (1.9g、10mmol) を添加した。室温で8時間攪拌した後、反応混合物をジエチルエーテル (200mL) で抽出し、80mLの水で洗浄した。次に、有機相を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:30 (v/v) EtOAc/n-ヘキサン) によって精製して、表題化合物を無色の油 (16.68g、71%) として生じた。

【化180】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 235, 237 (M+1);

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.59 - 1.64 (m, 4H), 4.19 - 4.24 (q,

J₁=14.4 Hz, J₂=7.2 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H).

30

【0293】

工程3) 5-((R)- -メチルベンジル)-4,7-ジオキソ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン

1-(2-プロモアセチル)シクロプロパンカルボン酸エチル (4.7g、20mmol) 含有THF (60mL) の溶液に、(R)- -メチルベンジルアミン (2.9g、24mmol) 及びEt₃N (4.04g、40mmol) を添加した。室温で3日間攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をEtOAc (50 mL × 2) で抽出し、水 (30mL) で洗浄した。組み合わせた有機相を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製して、表題化合物を黄色の固形物 (3.66g、80%) として生じた。

40

【化181】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 230 (M+1);

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.58 - 1.60 (m, 4H), 1.62 - 1.63 (d, J=5.6 Hz, 3H), 3.49 -

3.53 (d, J=17.6 Hz, 1H), 3.83 - 3.88 (d, J=17.6 Hz, 1H), 5.80 - 5.82 (q, 1H), 7.26 - 7.39 (m,

5H).

【0294】

50

工程4) 5-((R)-1-メチルベンジル)-7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン

LiAlH₄ (0.995g、26.2mmol) 含有THF (40mL) の懸濁液に、5-((R)-1-メチルベンジル)-4,7-ジオキソ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン (3.0g、13.1mmol) 含有THF (10mL) の溶液を添加した。反応混合物を0℃で2時間撹拌した後、50℃に加温し、6時間撹拌し続けた。次に、反応混合物を0℃に冷却し、EtOAc (10mL) 及びH₂O (10mL) を添加した。懸濁液を濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:3 (v/v) 2-ブタノール/n-ヘキサン) によって精製して、表題化合物を無色の油 (2.4g、85%) として生じた。

MS (ESI、正イオン) m/z : 218 (M+1)。

【0295】

工程5) 7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン

5-((R)-1-メチルベンジル)-7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン (2.4g、11.1mmol) 含有エタノール (30mL) の溶液に、触媒量のPd/Cを添加した。次に、懸濁液をH₂下で3時間撹拌した。懸濁液を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、所望の化合物を明橙色の油 (1.23g、98%) として生じた。粗生成物をさらに精製せずに、次の工程のために用いた。

MS (ESI、正イオン) m/z : 114 (M+1)。

【0296】

工程6) 4-(7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバミン酸tert-ブチル

NaH (184mg、7.68mmol) 含有THF (20mL) の懸濁液に、4-(7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロベンゼンアミン (1g、2.56mmol) を添加した。室温で10分間撹拌した後、(Boc)₂O (1.14mg、5.12mmol) を懸濁液に添加した。反応物を室温で36時間撹拌し続けた。反応を水 (2mL) でクエンチした。溶媒を真空下で除去し、残渣をCH₂Cl₂ (20mL) と水 (10mL) の間に分画した。有機層を分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン = 1 : 5) によって精製して、表題化合物を明黄色の気泡 (800mg、64%) として生じた。

【化182】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 491.2 (M+1); LC-MS 室温 : 3.475 分;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.541 (s, 9H), 4.066 (s, 3H), 5.330 (s, 2H), 6.370-6.383 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.076-7.097 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.148-7.191 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.270 (s, 1H), 7.323-7.359 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.375-7.412 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.455 (s, 1H), 7.508-7.527 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.549-7.582 (d, J=13.2 Hz, 1H), 7.601 (s, 1H), 8.448-8.461 (d, J=5.2 Hz, 1H).

【0297】

工程7) 3-フルオロ-4-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバミン酸tert-ブチル

4-(7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバミン酸tert-ブチル (800mg、1.632mmol) 含有エタノール (50mL) の溶液に、触媒量のPd/Cを添加した。懸濁液を室温でH₂下で3時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、表題化合物を明緑色の固形物 (650mg、99%) として生じた。

10

20

30

40

【化183】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 401.2 (M+1); LC-MS 室温: 3.097 分;

¹H-NMR (400 MHz, d-DMSO): δ 1.499 (s, 9H), 3.954 (s, 3H), 6.328-6.341 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.285 (s, 1H), 7.321-7.334 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.348-7.391 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.506 (s, 1H), 7.631-7.665 (d, J=13.6 Hz, 1H), 8.391-8.404 (d, J=5.2 Hz, 1H), 9.763 (s, 1H), 10.175 (s, 1H).

【0298】

工程8) 3-フルオロ-4-(7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバミン酸 tert-ブチル 10

3-フルオロ-4-(7-(3-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバミン酸 (400mg, 1mmol) 含有DMF (4mL) の溶液に、K₂CO₃ (276mg, 2mmol) 及び3-プロモプロパン-1-オール (154mg, 1.1mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水 (10mL) とCH₂Cl₂ (20mL) の間に分画した。有機層を分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc ~ 10% メタノール含有EtOAc) によって精製して、表題化合物を明黄色の固形物 (300mg, 65%) として生じた。

【化184】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 459.2 (M+1); LC-MS 室温: 3.021 分; 20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.531 (s, 9H), 2.159-2.215 (m, 2H), 3.925-3.953 (t, J=5.6 Hz, J₂=5.2 Hz, 2H), 3.999 (s, 3H), 4.360-4.389 (t, J₁=5.6 Hz, J₂=6.0 Hz, 2H), 6.363-6.377 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.961 (s, 1H), 7.066-7.080 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.144-7.187 (t, J=4.8 Hz, 1H), 7.395 (s, 1H), 7.528 (s, 1H), 7.555-7.586 (d, J=12.4 Hz, 1H), 8.438-8.451 (d, J=5.2 Hz, 1H).

【0299】

工程9) メタンスルホン酸3-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-フルオロフェノキシ)-6-メトキシキノリン-7-イルオキシ)プロピル 30

3-フルオロ-4-(7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバミン酸 tert-ブチル及びEt₃N含有CH₂Cl₂の溶液に、MsCl含有CH₂Cl₂の0 の溶液を滴下して添加した。次に、反応物を0 で1時間攪拌した。溶液を水で洗浄し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮して、表題化合物を明黄色の油 (351mg) として生じた。化合物をさらに精製せずに、次の工程において用いた。

MS (ESI, 正イオン) m/z: 537.2 (M+1); LC MS 室温: 3.285 分;

【0300】

工程10) 3-フルオロ-4-(7-N-(4-(7-(3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバミン酸 tert-ブチル 40

メタンスルホン酸3-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-フルオロフェノキシ)-6-メトキシキノリン-7-イルオキシ)プロピル (351mg, 0.655mmol) 含有DMA (4mL) の溶液に、7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン (110mg, 0.982mmol) 及びCs₂CO₃ (975mg, 3mmol) を添加した。反応物を40 で24時間加熱した。次に、溶媒を真空下で除去し、残渣をCHCl₃ (30mL) と水 (15mL) の間に分画した。有機層を分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc ~ 20% メタノール含有EtOAc) によって精製して、表題化合物を明黄色の固形物 (180mg, 50%) として生じた。

【化 1 8 5】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 554.3 (M+1); LC-MS 室温: 2.782分;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.661-0.748 (m, 2H), 0.781-0.830 (m, 1H), 1.040-1.089 (m, 1H), 1.542 (s, 9H), 2.267-2.300 (m, 2H), 2.726-2.751 (d, J=10 Hz, 1H), 3.023-3.063 (m, 2H), 3.075-3.131 (dd, J₁=14.8 Hz, J₂=7.6 Hz, 1H), 3.282-3.298 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.306-3.323 (d, J=6.8 Hz, 1H), 3.852-3.863 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.028 (s, 3H), 4.282-4.348 (m, 2H), 6.374-6.388 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.948 (s, 1H), 7.096-7.118 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.152-7.192 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.534 (s, 1H), 7.565-7.601 (d, J=14.4 Hz, 2H), 8.437-8.450 (d, J=5.2 Hz, 1H).

10

【 0 3 0 1】

工程11) 3-フルオロ-4-(7-N-(4-(7-(3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ))ベンゼンアミン

3-フルオロ-4-(7-N-(4-(7-(3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ))フェニルカルバミン酸tert-ブチル(100mg、0.18mmol)含有EtOAc(1mL)の懸濁液に、HCl/EtOAc(3mol/L、1mL)を添加した。次に、懸濁液を室温で3時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮して、表題化合物を白色の固形物(110mg、100%(HCl塩として))として生じた。

20

MS (ESI, 正イオン) m/z: 454.2 (M+1); LC MS 室温: 2.341分;

【 0 3 0 2】

工程12) N-(4-(7-(3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド

3-フルオロ-4-(7-N-(4-(7-(3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ))ベンゼンアミン(52mg、0.115mmol)及び1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボン酸(27mg、0.12mmol)含有DCM(2mL)の溶液に、HOAt(3.2mg、0.023mmol)及びHATU(33mg、0.17mmol)を室温で添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。次に、反応物を30℃に加熱し、2時間攪拌し続けた。混合物をH₂O(25mL)で洗浄し、有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色の固形物(38mg、50%)として生じた。

30

【化 1 8 6】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 659 (M+1);

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.58 - 0.66 (m, 2H), 0.74 - 0.78 (m, 1H), 0.95 - 1.00 (m, 1H), 1.62 - 1.65 (q, J₁=7.6 Hz, J₂=8.4 Hz, J₃=4.4 Hz, J₄=5.2 Hz, 2H), 1.79 - 1.82 (q, J₁=7.2 Hz, J₂=8.4 Hz, J₃=4.4 Hz, J₄=5.6 Hz, 2H), 2.05 - 2.16 (m, 2H), 2.39 - 2.42 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.68 - 2.77 (m, 2H), 2.80 - 2.83 (dd, J₁=J₂=10 Hz, J₃=J₄=4.8 Hz, 1H), 2.96 - 2.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.03 - 3.05 (d, J=10 Hz, 1H), 3.74 - 3.75 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.30 - 4.31 (m, 2H), 6.38 - 6.39 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.05 - 7.08 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.19 - 7.23 (t, J₁=J₂=8.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.29 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.47 (q, J₁=J₂=6.8 Hz, J₃=J₄=4.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.75 - 7.78 (dd, J₁=J₂=12 Hz, J₃=J₄=2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.44 - 8.46 (d, J=5.6 Hz, 1H).

40

【 0 3 0 3】

工程13) 1-(N-(4-(7-(3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキ

50

シ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセタート N-(4-(7-(3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (100mg、0.152mmol)、Boc-グリシン (40mg、0.228mmol、Shanghai Haiqu Chemical Ltd) 及びDMAP (10mg、0.076mmol、Shanghai Haiqu Chemical Ltd) 含有無水DCM (2mL) の溶液に、EDCI (43.6mg、0.228mmol、Haiqu Chemical Ltd) を添加した。次に、反応物を室温で2時間攪拌した。溶液をCH₂Cl₂ (15mL) で希釈し、水 (10mL) で洗浄した。有機層を乾燥及び濃縮した。残渣をシリカカラムによって精製して、表題化合物を白色の固形物 (50mg、40%) として生じた。

10

【化187】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 816.4 (M+1); LC-MS 室温: 3.334 分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.68 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.63 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.53 (d, J=3.0Hz, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.93 (d, J=2.8Hz, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.92 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.26 (m, 2H), 4.93 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.38 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.21 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.74-7.78 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=2.4Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.6Hz, 1H), 10.04 (s, 1H).

【0304】

20

工程14) 1-(N-(4-(7-(3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド)-2-アミノアセタートヒドロクロリド

1-(N-(4-(7-(3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセタート (50mg、0.06mmol) 含有EtOAc (0.5mL) の溶液に、飽和HCl含有EOAc (0.5mL) を添加した。反応物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、表題化合物を白色の固形物 (30mg、64%) として生じた。

【化188】

30

MS (ESI, 正イオン) m/z: 716.3 (M+1); LC-MS 室温: 2.720 分;

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 1.03 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 1.60 (t, J=1.6Hz, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 2.47 (m, 2H), 3.69-3.76 (m, 4H), 3.86 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 5.15 (d, J=12Hz, 1H), 6.99 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.46-7.58 (m, 5H), 7.88 (s, 1H), 7.95 (d, J=12.8Hz, 1H), 8.73 (d, J=6.8Hz, 1H).

【0305】

40

(実施例77)

1-(N-(4-(7-(3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド)-2-アミノアセタートヒドロクロリド

OH (3.98g、70.8mmol、Guangdong Guanghua Chem. Co. Ltd.) 水溶液を注射器を介して滴下して添加した。反応物を室温で一晩N₂下で撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。次に、残渣をpH2に5N HClで酸性化し、EtOAc (150mL x 4) で抽出し、組み合わせた有機相を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をEtOAc / n-ヘキサン (1 : 40 (v/v)) 中で再結晶させて、表題化合物を白色の固形物 (7.66g、97%) として生じた。

【化193】

MS (ESI, 負イオン) m/z: 221.9 (M-1);

¹H NMR (400MHz, d6-DMSO): δ1.41 (s, 4H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 2H),

10.59 (s, 1H), 11.09 (bs, 1H).

10

【0309】

工程5) N-(4-(7-(ベンジルオキシ)キノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド

4-(7-(ベンジルオキシ)キノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロベンゼンアミン (3.6g、10mmol) 及び1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボン酸 (2.678g、12mmol) 含有DCM (50mL) の溶液に、TEA (1g、10mmol) 及びHATU (6.84g、18mmol) を室温で添加した。次に、反応物を40℃に加熱し、一晩撹拌した。混合物をH₂O (25mL) で洗浄し、有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1のEtOAc / 石油エーテル) によって精製して、表題化合物を黄色の固形物 (5.5g、97%) として生じた。

20

【化194】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 566.2 (M+1); LC-MS室温: 3.485 分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.62 (q, J₁=5.2Hz, J₂=3.2Hz, 2 H), 1.76 (q, J₁=4.4Hz, J₂=3.2Hz, 2 H), 5.21 (s, 2H), 6.38 (q, J₁=0.8Hz, J₂=4.8Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.07-7.74 (m, 13H), 7.74-7.78 (m, 1H), 8.28 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.56 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.13 (s, 1H).

【0310】

30

工程6) N-(3-フルオロ-4-(7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド

N-(4-(7-(ベンジルオキシ)キノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (5.5g、9.73mmol) 含有MeOH (500mL) の溶液に、触媒量のPd/C (10%) を添加した。反応混合物を室温でH₂大気下で一晩撹拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を真空下で濃縮して、表題化合物を黄色の固形物 (4.6g、93%) として生じた。

【化195】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 476.2 (M+1); LC-MS室温: 3.234 分;

¹H NMR (400MHz, d6-DMSO): δ 1.49 (m, 4 H), 6.84 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.8Hz, 2H), 7.49-7.66 (m, 6H), 7.99 (d, J=13.2Hz, 1H), 8.46 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.88 (d, J=6.4 Hz, 1H), 9.99 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 11.80 (s, 1H).

40

【0311】

工程7) 3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロパノール

7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン (1.23g、11.0mmol) 含有THF (40mL) の溶液に、3-ブロモプロパノール (2.3g、16.65mmol) 及びEt₃N (2.24g、22.2mmol) を添加した。反応混合物を室温で12時間撹拌した後、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 : 50 : 2 (v/v/v) EtOAc / CH₃OH / Et₃N) によって精製して、所

50

望の化合物を橙色の油 (1.14g、60%) として生じた。

【化 1 9 6】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 172 (M+1); LC-MS 室温: 0.178 分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.59 (m, 1H), 0.62 (m, 1H), 0.70 - 0.72 (m, 1H), 0.87 - 0.92 (m, 1H), 1.68 - 1.74 (m, 2H), 2.39 - 2.41 (d, J=9.2Hz, 1H), 2.70 - 2.74 (m, 2H), 2.84 - 2.87 (m, 2H), 2.88 - 2.92 (dd, J₁=10.4Hz, J₂=4.8Hz, 1H), 3.73 - 3.75 (m, 1H), 3.77 - 3.80 (t, J=5.2 Hz, 2H).

【 0 3 1 2 】

10

工程8) メタンスルホン酸3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロピル

3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロパノール (1.14g、6.67mmol) 及び Et₃N (1.35g、13.34mmol) 含有 CH₂Cl₂ (20mL) の溶液に、塩化メタンスルホニル (1.15g、10mmol) を 0 で滴下して添加した。次に、反応物を 0 で3時間攪拌した。反応混合物を冷水 (10mL) で洗浄し、有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を橙色の油として生じた。粗生成物をさらに精製せずに、次の工程のために用いた。

【 0 3 1 3 】

20

工程9) N-(4-(7-(3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド

N-(3-フルオロ-4-(7-ヒドロキシ-キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (266mg、0.56mmol) 含有 DMA (3mL) の溶液に、3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロピルメタンスルホナート (283mg、1.14mmol) 及び Cs₂CO₃ (556mg、1.71mmol) を添加した。次に、反応物を室温で2日間攪拌した。次に、溶媒を除去し、残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15mL) と CHCl₃ (30mL) の間に分画した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 : 15 : 1 (v / v / v) EtOAc / CH₃OH / Et₃N) によって精製して、表題化合物を白色の固形物 (290mg、82%) として生じた。

30

【化 1 9 7】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 629.0 (M+1); LC-MS 室温: 2.768 分;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.553-0.685 (m, 2H), 0.712-0.795 (m, 1H), 0.922-0.985 (m, 1H), 1.613-1.645 (q, J₁=8 Hz, J₂=2.7 Hz, 2H), 1.787-1.818 (q, J₁=8 Hz, J₂=4.8 Hz, 2H), 2.2027-2.095 (m, 2H), 2.366-2.388 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.657-2.731 (m, 2H), 2.786-2.823 (dd, J₁=10 Hz, J₂=4.8 Hz, 1H), 2.883-2.905 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.948-2.977 (dd, J₁=10 Hz, J₂=1.6 Hz, 1H), 3.727-3.739 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.117-4.183 (m, 2H), 6.365-6.378 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.038-7.090 (m, 2H), 7.188-7.282 (m, 3H), 7.433-7.475 (m, 2H), 7.508-7.514 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.740-7.776 (dd, J₁=12 Hz, J₂=2.4 Hz, 1H), 8.240-8.263 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.551-8.575 (d, J=9.6 Hz, 1H), 9.977 (m, 1H).

40

【 0 3 1 4 】

工程10) 1-(N-(4-(7-(3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセタート

N-(4-(7-(3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカ

50

ルボキサミド (50mg、0.079mmol)、Boc-グリシン (21mg、0.119mmol)、及びDMAP (2mg、0.016mmol) 含有CH₂Cl₂ (1mL) の溶液に、EDCI (24mg、0.12mmol) を添加した。次に、反応物を室温で2時間攪拌した。溶液をCH₂Cl₂ (15mL) で希釈し、水 (10mL) で洗浄した。有機層を乾燥及び濃縮した。残渣をシリカカラムによって精製して、表題化合物を白色の気泡固形物 (50mg、80%) として生じた。

【化198】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 786.4 (M+1); LC-MS室温: 3.442分;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.632-0.646 (m, 2H), 0.675-0.703 (m, 2H), 1.437 (s, 9H), 1.611-1.642 (q, J₁=7.6 Hz, J₂=4.8 Hz, 2H), 1.771-1.802 (q, J₁=8 Hz, J₂=4 Hz, 2H), 2.091 (m, 2H), 2.457-2.479 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.709-2.747 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.889-2.912 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.095-3.136 (dd, J₁=6.4 Hz, J₂=5.2 Hz, 2H), 3.910-3.924 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.136-4.194 (t, J=6 Hz, 2H), 4.934-4.943 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.356-6.371 (d, J=6 Hz, 1H), 7.209-7.072 (t, J=8.4 Hz, 2H), 7.196-7.225 (dd, J₁=9.2 Hz, J₂=2.4 Hz, 2H), 7.258-7.279 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.383-7.389 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.445-7.467 (dd, J₁=8.8 Hz, J₂=2 Hz, 2H), 7.731-7.767 (dd, J₁=12 Hz, J₂=2.4 Hz, 1H), 8.231-8.254 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.556-8.569 (d, J=5.2 Hz, 1H), 10.055 (s, 1H).

10

20

【0315】

工程11) 1-(N-(4-(7-(3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド)-2-アミノアセタートヒドロクロリド

1-(N-(4-(7-(3-(7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセタート (50mg、0.064mmol) 含有EtOAc (0.5mL) の溶液に、飽和HCl含有EOAc (0.5mL) を添加した。反応物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して、表題化合物を白色の固形物 (50mg) として生じた。

30

【化199】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 686.2 (M+1); LC-MS室温: 2.712分;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.995-1.050 (m, 2H), 1.143-1.195 (m, 2H), 1.600 (s, 3H), 1.663 (s, 2H), 1.991-2.050 (m, 2H), 2.453-2.470 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.488-2.505 (dd, J₁=4.4 Hz, J₂=4 Hz, 1H), 3.598-3.633 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.971-3.998 (m, 2H), 4.468 (s, 2H), 5.1-5.19 (dd, 1H), 6.994-7.011 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.046-7.098 (m, 2H), 7.482-7.514 (m, 1H), 7.545-7.579 (m, 2H), 7.610-7.663 (m, 2H), 7.975-8.012 (t, J=12.4 Hz, 1H), 8.580-8.608 (dd, J₁=9.2 Hz, J₂=2 Hz, 1H), 8.848-8.881 (t, J=6.8 Hz, 1H).

40

【0316】

(実施例78)

2-アミノ酢酸1-((4-(4-(1-(カルバモイル)シクロプロパンカルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)-6-メトキシキノリン-7-イルオキシ)メチル)シクロプロピル

【0319】

工程4) 安息香酸1-((4-(4-(1-(カルバモイル)シクロプロパンカルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)-6-メトキシキノリン-7-イルオキシ)メチル)シクロプロピル

安息香酸1-((メチルスルホニルオキシ)メチル)シクロプロピル (801mg、2.97mmol) 及びN-(3-フルオロ-4-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (1g、1.98mmol) 含有DMA (5mL) の混合物にCs₂CO₃ (1.93g、5.94mmol、Aladdin) を添加した。反応物を45 で一晩加熱した。次に、溶媒を真空下で除去し、残渣をCHCl₃ (30mL) で希釈した。有機層をNa₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製して、表題化合物を明黄色の固形物 (800mg、60%) として生じた。

10

MS (ESI, 正イオン) m/z: 680.2 (M+1); LC MS 室温: 3.852分;

【0320】

工程5) N-(3-フルオロ-4-(7-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド

安息香酸1-((4-(4-(1-(カルバモイル)シクロプロパンカルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)-6-メトキシキノリン-7-イルオキシ)メチル)シクロプロピル (800mg、1.178mmol) 含有CH₃OH (10mL) の溶液に、NaOH (94mg、2.356mmol) 水溶液 (5mL) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。懸濁液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc ~ 100 : 1 (v/v) EtOAc / CH₃OH) によって精製して、表題生成物を白色の固形物 (520mg、77%) として生じた。

20

【化204】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 576.2 (M+1); LC-MS 室温: 3.167分;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.767 (m, 2H), 1.008 (m, 2H), 1.637 (m, 2H), 1.807 (m, 2H), 4.040 (s, 3H), 4.202 (s, 2H), 6.397-6.409 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.047-7.088 (d, J= 4.8 Hz, 2H), 7.222-7.243 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.410 (s, 1H), 7.447-7.478 (t, J= 6 Hz, 2H), 7.580 (s, 1H), 7.761-7.791 (d, J= 12 Hz, 1H), 8.427 (s, 1H), 8.474-8.487 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 10.119 (s, 1H).

30

【0321】

工程6) 2-(tert-ブトキシカルボニル)酢酸1-((4-(4-(1-(カルバモイル)シクロプロパンカルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)-6-メトキシキノリン-7-イルオキシ)メチル)シクロプロピル

N-(3-フルオロ-4-(7-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (150mg、0.26mmol)、N-Boc-グリシン (68mg、0.39mmol)、及びDMAP (16mg、0.13mmol) 含有CH₂Cl₂ (2mL) の溶液に、EDCI (100mg、0.52mmol) を添加した。反応物を室温で2時間撹拌した。溶液をCH₂Cl₂ (15mL) で希釈し、水 (10mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色の気泡固形物 (150mg、78.5%) として生じた。

40

【化205】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 733.2 (M+1); LC-MS 室温: 3.479分;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.103-1.134 (m, 4H), 1.454 (s, 9H), 1.625-1.656 (q, J₁=7.2 Hz, J₂=8 Hz, J₃=4.4 Hz, J₄=5.2 Hz, 2H), 1.797-1.829 (q, J₁=7.2 Hz, J₂=8.8 Hz, J₃=4.4 Hz, J₄=5.6 Hz, 2H), 3.899-3.912 (d, J= 5.2 Hz, 2H), 4.043 (s, 3H), 4.473 (s, 2H), 6.404-6.418 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.055-7.098 (t, J= 8.8 Hz, 2H), 7.205-7.248 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 7.283-7.306 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.394 (s, 1H), 7.467-7.489 (dd, J₁=10.8 Hz, J₂=8 Hz, J₃=4.4 Hz, J₄=6 Hz, 2H), 7.585 (s, 1H), 7.757-7.793 (dd, J₁=12 Hz, J₂=2.4 Hz, 1H), 8.378 (s, 1H), 8.472-8.485 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 10.031 (s, 1H).

10

【0322】

工程7) 2-アミノ酢酸1-((4-(4-(1-(カルバモイル)シクロプロパンカルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)-6-メトキシキノリン-7-イルオキシ)メチル)シクロプロピル

2-(tert-ブトキシカルボニル)酢酸1-((4-(4-(1-(カルバモイル)シクロプロパンカルボキサミド)-2-フルオロフェノキシ)-6-メトキシキノリン-7-イルオキシ)メチル)シクロプロピル (150mg、0.20mmol) 含有EtOAc (1mL) の溶液に、HCl / EtOAc (3mmol / L、1mL) を添加した。反応物を室温で3時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、表題化合物を白色の固形物 (170mg) として生じた。

20

【化206】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 634.2 (M+1); LC-MS 室温: 2.831分;

¹H NMR (400 MHz, d-DMSO): δ 1.156-1.183 (m, 4H), 1.474-1.540 (m, 4H), 3.809 (s, 2H), 4.072 (s, 3H), 4.571 (s, 2H), 6.914-6.930 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 7.132-7.176 (t, J= 8.8 Hz, 2H), 7.531-7.575 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 7.623-7.673 (m, 3H), 7.776-7.794 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 7.984-8.018 (d, J= 13.6 Hz, 1H), 8.807-8.823 (d, J= 6 Hz, 1H), 10.047 (s, 1H), 10.573 (s, 1H).

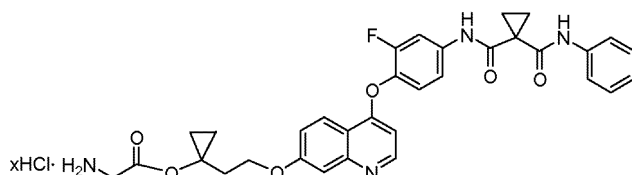
30

【0323】

(実施例79)

1-(2-(4-(2-フルオロ-4-(1-(フェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキサミド)フェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)エチル)シクロプロピル2-アミノアセタートヒドロクロリド

【化207】



40

工程1) 3-ヒドロキシプロパン酸ベンジル

3-ヒドロキシプロパン酸溶液 (12g、40mmol、30%含有H₂O溶液、TCI、東京化成) 及びKOH (2.24g、40mmol、Shantou Xilong chemical factory) を室温で30分間撹拌して、混合物を真空下で濃縮して、白色の固形物を生じた。固形物を50mLのDMFに懸濁して、BnBr (4.75mL、40mmol、Aldrich) を注射器を介して室温で添加した。80℃で5時間撹拌した後、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:1 (v/v) 石油エーテル / EtOAc) によって精製して、表題化合物を無色の油 (3.35g、46%) として生じた。

50

【化208】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 203.1 (M+Na); LC-MS 室温: 2.743 分;

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 2.61 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.35 (s, 5H).

【0324】

工程2) 3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロパン酸ベンジル

3-ヒドロキシプロパン酸ベンジル (3.35g, 18.6mmol) 及びDHP (3.12g, 37.2mmol、Alfa) 含有ジクロロメタン (100mL) の混合物に、PPTS (5.6g, 22.3mmol、Aldrich) を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、50mLの H_2O でクエンチした。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 : 1 (v/v) 石油エーテル / EtOAc) によって精製して、表題化合物を無色の油 (4.25g, 86%) として生じた。

10

【化209】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 287.2 (M+Na); LC-MS 室温: 3.915 分;

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.49 - 1.76 (m, 6H), 2.68 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.49 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.82 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 7.35 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 5H).

20

【0325】

工程3) 1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)シクロプロパノール

3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロパン酸ベンジル (4.2g, 15.9mmol) 含有60mL THFの混合物に $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (2.4mL, 7.95mmol, $d = 0.955\text{g/L}$, Aldrich) を注射器を介して窒素下で室温で添加した。18 で30分間攪拌した後、 EtMgBr (13.25mL, 3.975mmol, 3Mエーテル溶液, Aldrich) を注射器ポンプを介して3時間かけて添加した。反応を50mLの水でクエンチした。混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を酢酸エチル (100mL \times 3) で抽出した。組み合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 : 1 (v/v) 石油エーテル / EtOAc) によって精製して、表題化合物を無色の油 (2.56g, 86.5%) として生じた。

30

【化210】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 209.2 (M+Na); LC-MS 室温: 2.644 分;

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 0.49 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 1.55 - 1.83 (m, 6H), 1.87 - 1.90 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.68 (q, 1H).

【0326】

工程4) 安息香酸1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)シクロプロピル

1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)シクロプロパノール (730mg, 4.05mmol) 及び安息香酸 (590mg, 4.86mmol) 含有30mL CH_2Cl_2 の混合物に、DMAP (98.8mg, 0.81mmol, Shanghai Haiqu chemical Ltd.) 及びEDCI (1.16g, 6.08mmol, Shanghai Haiqu chemical Ltd.) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 : 1 (v/v) 石油エーテル / EtOAc) によって精製して、表題化合物を無色の油 (690mg, 60%) として生じた。

40

【化 2 1 1】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 313.2 (M+Na); LC-MS 室温: 3.801 分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.88 (m, 2H), 1.02 (m, 2H), 1.48 - 1.83 (m, 7H), 2.16- 2.30 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.62 (t, J=3.2Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 8.01 (m, 2H).

【 0 3 2 7】

工程5) 安息香酸1-(2-ヒドロキシエチル)シクロプロピル

安息香酸1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)シクロプロピル (690mg、2.38mmol) 含有20mL MeOHの混合物に、PPTS (896mg、3.57mmol、Aldrich) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (4:1 (v/v) 石油エーテル/EtOAc) によって表題化合物を明黄色の油 (320mg、65%) として精製した。

10

【化 2 1 2】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 229.2 (M+Na); LC-MS 室温: 2.997 分;

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.92 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 2.10 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.78 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 7.46 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.58 (t, J=7.2Hz, 1H), 8.02 (t, J=7.2Hz, 2H).

20

【 0 3 2 8】

工程6) メタンスルホン酸2-(1-(ベンゾイルオキシ)シクロプロピル)エチル

安息香酸1-(2-ヒドロキシエチル)シクロプロピル (320mg、1.55mmol) 及びTEA (235mg、2.33mmol、Shantou Xilong chemical factory) 含有20mL無水CH₂Cl₂の混合物に、MsCl (213mg、1.86mmol、Shanghai Haiqu chemical Ltd.) を注射器を介して室温で滴下して添加した。室温で2時間攪拌した後、混合物を氷水で希釈し、CH₂Cl₂ (30mL) で抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮して、表題化合物を淡黄色の固形物 (400mg、90%) として生じた。

MS (ESI, 正イオン) m/z: 307.1 (M+Na); LC MS 室温: 3.348分。

【 0 3 2 9】

30

工程7) 安息香酸1-(2-(4-(2-フルオロ-4-(1-(フェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキサミド)フェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)エチル)シクロプロピル

N-(3-フルオロ-4-(7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-N-フェニルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (91mg、0.2mmol) 及びメタンスルホン酸2-(1-(ベンゾイルオキシ)シクロプロピル)エチル (113.6mg、0.4mmol) 含有DMF (3mL) の混合物に、Cs₂CO₃ (195mg、0.6mmol、Aladdin) を添加した。反応物を50 で一晩攪拌した。次に、溶媒を真空下で除去し、残渣をCHCl₃ (30mL) で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製して、表題化合物を明黄色の固形物 (75mg、58%) として生じた。

【化 2 1 3】

40

MS (ESI, 正イオン) m/z: 646.2 (M+1); LC-MS 室温: 3.686 分;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.93 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 1.08 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.48 (t, J= 6.4Hz, 2H), 4.35 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 6.36 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.19 (t, J= 9.2 Hz, 2H), 7.35-7.55 (m, 8H), 7.75 (m, 1H), 8.0 (d, J= 7.6 Hz, 3H), 8.20 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 10.14 (s, 1H).

【 0 3 3 0】

工程8) N-(3-フルオロ-4-(7-(2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エトキシ)キノリン-4-

50

イルオキシ)フェニル)-N-フェニルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド

安息香酸1-(2-(4-(2-フルオロ-4-(1-(フェニルカルバモイル)シクロプロパン-カルボキサミド)フェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)エチル)シクロプロピル(75mg、0.116mmol)含有CH₃OH(5mL)の溶液に、LiOH(8.35mg、0.348mmol)水溶液(1mL)を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。次に、懸濁液を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(EtOAc~100:1(v/v)EtOAc/CH₃OH)によって精製して、表題化合物を白色の固形物(40mg、64%)として生じた。

【化214】

MS(ESI,正イオン)m/z: 542.2(M+1); LC-MS 室温: 3.225分;

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ 0.63(t, J=5.6 Hz, 2H), 0.78(t, J=5.6 Hz, 2H), 1.67(s, 4H), 2.15(t, J=6.8 Hz, 2H), 4.44(t, J=6.8 Hz, 2H), 6.51(d, J=5.6 Hz, 1H), 7.16(t, J=7.2 Hz, 1H), 7.32-7.47(m, 6H), 7.58(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.85(m, 1H), 8.32(d, J=9.2 Hz, 1H), 8.56(d, J=5.2 Hz, 1H).

10

【0331】

工程9) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸1-(2-(4-(2-フルオロ-4-(1-(フェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキサミド)フェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)エチル)シクロプロピル

N-(3-フルオロ-4-(7-(2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エトキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-N-フェニルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(27mg、0.05mmol)、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸(13mg、0.075mmol、Shanghai Haiqu chemical Ltd)及びDMAP(3mg、0.025mmol、Shanghai Haiqu chemical Ltd)含有無水DCM(3mL)の溶液に、EDCI(15mg、0.075mmol、Shanghai Haiqu chemical Ltd)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をH₂Oで洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、生成物を白色の固形物(30mg、85%)として生じた。

20

【化215】

MS(ESI,正イオン)m/z: 699.2(M+1); LC-MS 室温: 3.656分;

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 0.88(m, 2H), 0.98(m, 2H), 1.62(m, 2H), 1.81(m, 2H), 2.48(t, J=6.4 Hz, 2H), 4.35(t, J=6.4 Hz, 2H), 6.36(d, J=5.2 Hz, 1H), 7.07(m, 1H), 7.19(t, J=9.2 Hz, 2H), 7.35-7.55(m, 8H), 7.75(m, 1H), 8.0(d, J=7.6 Hz, 3H), 8.20(d, J=9.2 Hz, 1H), 8.56(d, J=5.2 Hz, 1H), 10.14(s, 1H).

30

【0332】

工程10) 1-(2-(4-(2-フルオロ-4-(1-(フェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキサミド)フェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)エチル)シクロプロピル2-アミノアセタートヒドロクロリド

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸1-(2-(4-(2-フルオロ-4-(1-(フェニルカルバモイル)シクロプロパン-カルボキサミド)フェノキシ)キノリン-7-イルオキシ)エチル)シクロプロピル(23mg、0.03mmol)含有EtOAc(1mL)の溶液に、HCl(2mol/L含有EtOAc、1mL)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した後、真空下で濃縮して、表題化合物を白色の固形物(15mg、83%)として生じた。

40

【化 2 1 6】

MS (ESI, 正イオン) m/z: 599.2 (M+1); LC-MS 室温: 2.956分;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.99 (t, J= 5.6Hz, 2H), 1.08 (t, J= 5.6Hz, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.69 (s, 4H), 2.50 (t, J= 6.4Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.53 (t, J= 6.4Hz, 2H), 7.02 (dd, J₁= 0.8 Hz, J₂= 6.4 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.48-7.67 (m, 6H), 7.96-7.99 (dd, J₁= 2.4 Hz, J₂= 12.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J= 6.8 Hz, 1H).

【 0 3 3 3】

10

(水溶液における、全血における、及び肝ミクロソームにおける化合物の安定性)

(実施例A)

(一般的なHPLC分析法)

G1311A Quatポンプ、G1322A脱気装置、G1316A TCC (カラムの温度制御装置、35 に維持)、G1315 DAD検出器、及びG1329A自動サンプリング装置を装備したAgilent 1200 HPLCを分析に用いた。Agilent Zorbax Eclipse Plus XDB C18、4.6×150mm、5 μMカラムを分析に用いた。5 μLの試料を注入した。HPLCピークを210nmのUV波長を介して記録した。

【 0 3 3 4】

分析条件A: 移動相は、アセトニトリル (A) 及び0.03M KH₂PO₄溶液 (B) (pH= 6.5、1.0M KOH水溶液で調整) であった。流速は1.0mL / 分であった。勾配条件は、25分で30%A : 70%B ~ 70%A : 30%Bであり、次に、移動相を、5分で70%A : 30%Bに戻し、5分間維持した。分析条件B: 移動相は、アセトニトリル (A) 及び0.03M KH₂PO₄溶液B (pH= 4.0、10% H₃PO₄水溶液で調整) であった。流速は2.0mL / 分であった。勾配条件を表3に示した:

20

【 0 3 3 5】

【表 4】

表 3

時間 (分)	A (MeCN)	B(緩衝液, pH = 4.0)
0 - 2	10	90
2 - 13	10 - 42	90 - 58
13 - 18	42	58
18 - 25	42 - 65	58 - 35
25 - 35	65	35

30

【 0 3 3 6】

(実施例B)

(一般的なLC / MS / MS分析法)

G1312A二成分ポンプ、G1367A自動サンプリング装置、及びG1314C UV検出器を装備したAgilent 6330シリーズLC / MS / MS分光計を分析において用いた。ESI源をLC / MS / MS分光計上で用いた。分析を適宜正イオンモードで実施し、各分析物についてのMRM遷移を、標準物質溶液を用いて最適化した。Capcell MP C18 100×内径4.6mm、5 μMカラム (Phenomenex, Torrance, California, USA) を分析中に用いた。移動相は、5mM酢酸アンモニア、0.1%MeOH含有水 (A) : 5mM酢酸アンモニア、0.1%MeOH含有アセトニトリル (B) (70 : 30、v / v) であった。流速は0.6mL / 分であった。カラムを大気温に維持した。20 μLの試料を注入した。

40

【 0 3 3 7】

(実施例C)

(水溶液における安定性の決定のための方法)

化合物の安定性を1つ以上のインビトロ水性系において評価した。インビトロ試験のために用いた実験条件を表4に要約する。一定分量 (20 μL) を異なる時点でストック溶液か

50

ら取り出した。試料を本明細書に説明の通りHPLC法によって分析した。HPLC試料注入前に高濃度の試料を0.1mg/mLに希釈した。

【0338】

(データ分析)

AUC(曲線下の面積)の値を用いて、溶液における化合物を定量化した。残りの化合物の%を時点0における初期量と比較して算出する。次に、半減期を第一オーダーの反応動態に基づいて算出する。

【0339】

本明細書に開示された化合物は一般的に、H₂O及び0.9%NaCl水溶液において、4及び25で、pH<4で、24時間安定であった(分解 1.0%未満)。

【表5】

表4

試料溶液: (1) H ₂ O; (2) 0.9% NaCl水溶液; (3) pH値の調整された水溶液 (1.0MのHCl又はNaHPO ₄ 水溶液で調整); (4) 20% H ₂ O ₂ 水溶液
試料濃度(mg/mL): (1) 0.1; (2) 0.5; (3) 1.0; (4) 2.5; (5) 5.0; (6) 10.0; (7) 20.0; (8) 50.0; (9) 100.0
温度: (1) 4°C; (2) 25°C; (3) 25°C 光の下(4500 LX); (4) 40°C; (5) 60°C
時点: (1) 4時間; (2) 8時間; (3) 1日; (4) 2日; (5) 3日; (6) 5日; (7) 10日
PH値: (1) 2; (2) 3; (3) 4; (4) 5; (5) 6; (6) 7; (7) 8

【0340】

(実施例D)

(ヒト全血における安定性の決定のための方法)

低濃度(1µg/mL)及び高濃度(10µg/mL)(ストック試料)の試料を、化合物を新鮮なヒト血液に溶解することによって調製した。試料を37でインキュベートし、一定分量を0分、10分、30分、1時間、及び3時間(二つ組試料、各50µL)で採取した。MeOH(100µL)を一定分量に即時添加し、11,000rpmで10分間遠心分離した。上部溶液層を分離した。クエンチした血液試料を、LC/MS/MSによって分析するまで、-80で保存した。

【0341】

(データ分析)

残りの化合物の%を時点0における初期量と比較して算出する。次に、半減期を第一オーダーの反応動態に基づいて算出する(kは、分解速度定数であり、 $t_{1/2} = 0.693/k$)。

【0342】

本明細書に開示された化合物のいくつかは、7~30時間の範囲の $t_{1/2}$ を呈した。

【0343】

(実施例E)

(ヒト肝ミクロソームにおける安定性の決定のための方法)

ヒト肝ミクロソームインキュベーションを、二つ組でポリプロピレンチューブにおいて実施した。典型的なインキュベーション混合物は、ヒト肝ミクロソーム(0.5mgタンパク質/mL)、関心対象の化合物(5µM)、及びNADPH(1.0mM)含有の総容積200µLのリン酸カリウム緩衝液(PBS、100mM、pH7.4)からなった。化合物をDMSOに溶解し、DMSOの終濃度が0.05%になるようPBSで希釈した。3分間のプレインキュベーション後のタンパク質の添加で酵素反応を開始し、空気に対して開いた水浴において37でインキュベートした。反応を種々の時点(0、5、10、15、30、60分)で、等容積の氷冷のアセトニトリルを添加することによって終止した。試料をLC/MS/MSアッセイまで-80で保存した。

【0344】

ヒト肝ミクロソームのインキュベーション混合物における化合物の濃度を、LC/MS/MS法によって決定した。濃度範囲における直線性の範囲を、試験される各化合物について決定した。

【0345】

並行インキュベーションを、変性したミクロソームをネガティブコントロールとして用いて実施し、反応を37 °Cでのインキュベーション後の種々の時点(0、15、60分)で終了した。

【0346】

デキストロメトルファン(70 μM)をポジティブコントロールとして選択し、反応を37 °Cでのインキュベーション後の種々の時点(0、5、10、15、30、60分)で終了した。ポジティブ及びネガティブの両コントロール試料を各アッセイに含んで、ミクロソームインキュベーション系の整合性を確認した。

【0347】

(データ分析)

ヒト肝ミクロソームインキュベーションにおける化合物の濃度を、各反応についての関連する0時点コントロールの百分率としてプロットした。インビボ Cl_{int} を推定した(引用文献:Naritomi Y, Terashita S, Kimura S, Suzuki A, Kagayama A, 及びSugiyama Yの文献「動物及びヒト由来の肝ミクロソームを用いたインビボ動物実験及びインビトロ代謝試験からのヒト肝クリアランスの予測(Prediction of human hepatic clearance from *in vivo* animal experiments and *in vitro* metabolic studies with liver microsomes from animals and humans)」(Drug Metabolism and Disposition 2001, 29:1316-1324))。

【0348】

本明細書に開示された化合物は一般的に、高いクリアランス値を呈した($Cl_{int} > 12\text{mL}/\text{分}/\text{kg}$)。

【0349】

(実施例F)

(マウス、ラット、イヌ、及びサルにおける化合物の経口投与後の薬物動態の評価)

化合物をマウス、ラット、イヌ、又はサルにおける薬物動態試験において評価した。化合物を水溶液、又は2%HPMC+1%Tween 80含有水溶液として投与した。静脈内投与のために、動物に1mg/kg用量で付与した。経口(p.o.)投与のために、マウス及びラットに5mg/kg用量を付与し、イヌ及びサルに10mg/kg用量を付与した。血液試料(0.3mL)を0.25、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12、及び24時間の時点で採血し、3,000rpmで10分間遠心分離した。血漿溶液を回収し、先に説明したとおりLC/MS/MSによって分析するまで-20 °Cで保存した。

【0350】

アルコール(代謝産物)は一般に、動物の血漿において認められる主要化合物であった。親化合物(アミノエステル)は一般的に、経口投与時に低い全身性曝露を示した。

【0351】

(生物学的活性)

以下の代表的なアッセイを、本明細書に開示された化合物の生物学的活性を評価する上で実施した。それらは、非限定的な様式で本発明を説明するために付与される。

【0352】

(実施例G)

(c Met阻害アッセイ)

パイロット試験において、本明細書に開示された化合物をそれらのc Met阻害活性についてスクリーニングした。CycLex Research Product CycLex Metキナーゼアッセイ/阻害剤スクリーニングキットは、Metの組換え触媒ドメインのキナーゼ活性についての単一部分の半定量的イムノアッセイであり、本明細書に開示された化合物をスクリーニングするために用いられる。プレートを、Metの組換え触媒ドメインによって容易にリン酸化でき

10

20

30

40

50

る「チロシンキナーゼ 基質 1」であらかじめコーティングする。検出抗体は、PY 39 であり、「チロシンキナーゼ 基質 1」におけるホスホチロシン残基を特異的に検出する抗体である。

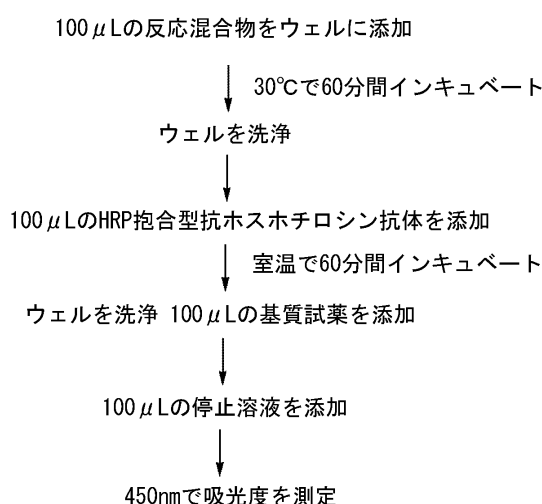
【0353】

試験を実施するために、Metの組換え触媒ドメインをキナーゼ緩衝液において希釈し、ウェルへとピペティングし、 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} 、及びATPの存在下で、ウェル上の「チロシンキナーゼ 基質 1」をリン酸化させておいた。リン酸化された「チロシンキナーゼ 基質 1」の量を、抗ホスホチロシンモノクローナル抗体であり、その上、無色の溶液から青色の溶液（又は停止試薬の添加後の黄色）への発色基質テトラメチルベンジジン（TM B）の変換を触媒するPY 39の西洋ワサビペルオキシダーゼ抱合体と結合させることによ

10

【化217】

手順の要約



20

【0354】

すべての試料及び標準物質を三つ組でアッセイした。キナーゼ阻害アッセイにおいて試験した化合物は、本明細書に開示されたアミノエステルに加えて、親アミノエステル化合物由来のアルコール（代謝産物）であった。代謝産物アルコールは一般的に、c Metの阻害について $1\mu M$ 以下の IC_{50} 値を示し、いくつかの化合物は、 $100nM$ 未満の IC_{50} でc Metを阻害した。

30

【0355】

- （実施例H）
- （キナーゼ阻害アッセイ）
- （ヒトc Metキナーゼアッセイ）

ヒトc Metを $8mM$ MOPS pH7.0、 $0.2mM$ EDTA、 $250\mu M$ KKKSPGEYVNIIEFG、 $10mM$ 酢酸Mg、及び $[^{33}P\text{-ATP}]$ （比活性およそ $500cpm/pmole$ 、必要とされる濃度）とともにインキュベートする。反応をMgATP混合物の添加によって開始する。室温で40分間インキュベーション後、反応を3%リン酸溶液の添加によって停止する。次に、 $10\mu L$ の反応物をP30フィルターマット上に点在させ、 $75mM$ リン酸において5分間を3回、メタノールにおいて1回洗浄した後、乾燥及びシンチレーション計数する。

40

【0356】

- （ヒトKDRキナーゼアッセイ）

ヒトKDRを $8mM$ MOPS pH7.0、 $0.2mM$ EDTA、 $0.33mg/mL$ ミエリン塩基性タンパク質、 $10mM$ 酢酸Mg、及び $[^{33}P\text{-ATP}]$ （比活性およそ $500cpm/pmole$ 、必要とされる濃度）とともにインキュベートする。反応をMgATP混合物の添加によって開始する。室温で40分間インキュベーション後、反応を3%リン酸溶液の添加によって停止する。次に、 $10\mu L$ の反応物を

50

P30フィルターマット上に点在させ、75mMリン酸において5分間を3回、メタノールにおいて1回洗浄した後、乾燥及びシンチレーション計数する。

【0357】

先のキナーゼアッセイ及びその他は、MilliporeのKinaseProfiler Service, Billerica, MA, USにおいて実施することができる。

【0358】

本明細書に開示されたアミノエステル化合物由来のアルコール（代謝産物）は一般的に、2µM以下のc Met及びKDRの阻害についてのIC50値を示し、いくつかのアルコールは、100nM未満のIC50でc Met及びKDRを阻害した。

【0359】

（実施例I）

（ヒト異種移植腫瘍モデル）

（ヒトU87MG膠芽腫異種移植腫瘍モデル）

パイロット試験において、本明細書に開示された化合物の有効性を、腫瘍形成に関する標準的なマウスモデルにおいて評価した。ヒト腫瘍細胞を、ヒト膠芽腫細胞（U87MG細胞、ATCC）を用いて作製し、6~7週齢の雌ヌードマウス（BALB/cAnu/nu, Shanghai SLAC Laboratory Animal, Co.）において皮下腫瘍として発達させた（ビヒクル群についてn=10、各投与群についてn=8）。腫瘍が100~200mm³の体積に達すると、動物をビヒクル対照群（2%HPMC+1%Tween 80含有水）及び化合物群へと無作為に分けた。経口経管による化合物のその後の投与（10~100mpk/用量、純水又は2%HPMC+1%Tween 80含有水に溶解）は、腫瘍細胞曝露後0日目から15日目のいずれかで開始し、一般的に、実験の期間中1日1回で続く。

【0360】

（ヒトMKN45胃腺癌異種移植腫瘍モデル）

また、異種移植片をヒト胃腫瘍細胞（MKN45細胞、ATCC）を用いて作製し、6~7週齢の雌ヌードマウス（BALB/cAnu/nu, Shanghai SLAC Laboratory Animal, Co.）において皮下腫瘍として発達させた（ビヒクル群についてn=10、各投与群についてn=8）。腫瘍が60~150mm³の体積に達すると、動物をビヒクル対照群（2%HPMC+1%Tween 80含有水）及び化合物群へと無作為に分けた。経口経管による化合物のその後の投与（10~60mpk/用量、純水又は2%HPMC+1%Tween 80含有水に溶解）は、腫瘍細胞曝露の0日目から15日目までのいずれかで開始し、一般的に、実験の期間中1日1回で続く。

【0361】

（腫瘍発達阻害（TGI）分析）

腫瘍発達の進行を、腫瘍の体積によって評価し、時間の関数として記録する。皮下腫瘍の長軸（L）及び短軸（W）をキャリパーで1週間に2回測定し、腫瘍の体積（TV）を（L×W²）/2として算出した。TGIを、ビヒクル処理したマウス及び薬剤処理したマウスの腫瘍体積中央値間の差から算出し、以下の関係によってビヒクル処理した対照群の腫瘍体積中央値の百分率として表した：

【数1】

$$\%TGI = \left(\frac{\text{腫瘍体積対照の中央値} - \text{腫瘍体積薬剤処理の中央値}}{\text{腫瘍体積対照の中央値}} \right) \times 100$$

【0362】

初期統計分析を、反復測定分散分析（RMANOVA）によって実施する。その後、多重比較のためのシェッフエの事後検定を実施する。ビヒクルのみ（2%HPMC+1%Tween 80、又はそれに類するもの）はネガティブコントロールである。本明細書に開示された化合物は一般的に、100mpk以下で活性があった。

10

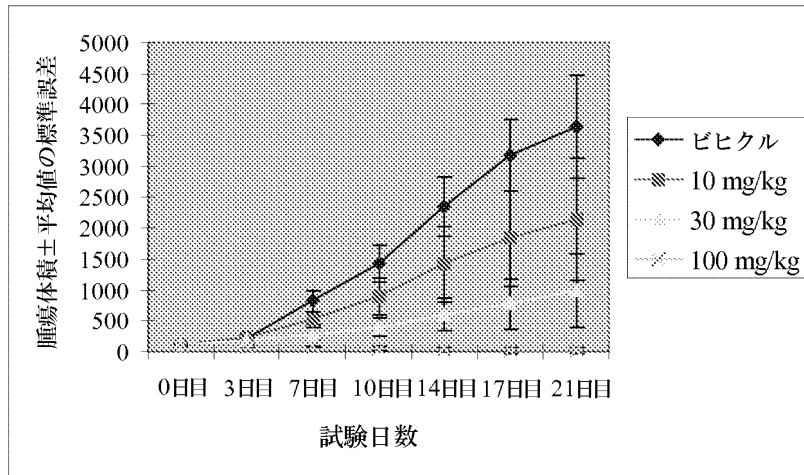
20

30

40

【表 6】

図1 実施例53を用いたU87MG腫瘍発達阻害



10

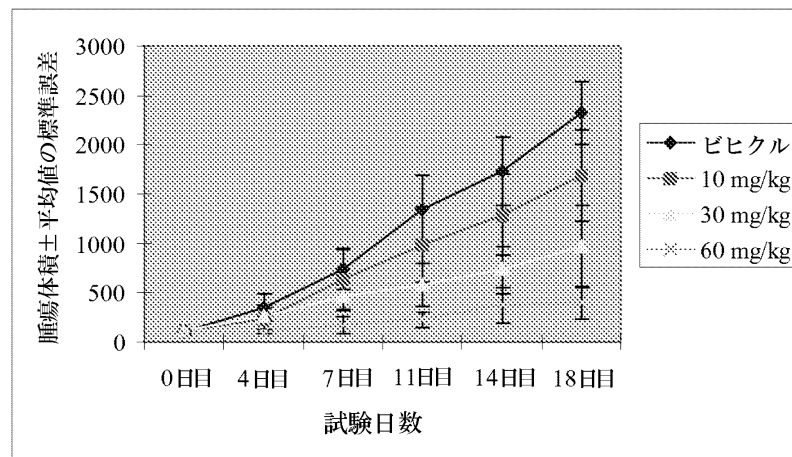
【 0 3 6 3 】

実施例53を1日1回 (QD) 10、30、及び100mg / kgの用量で21日間連続して経口 (p . o .) 投与した。すべての用量は、胸腺欠損ヌードマウスにおいて皮下的に発達したU87MG腫瘍の発達の統計的に有意な用量依存性阻害を生じた。処置の最終日 (21日目) に、10、30、及び100mg / kg用量はそれぞれ、ビヒクル処置群の平均腫瘍体積と比較して、47%、76%、及び99% (TGI) だけ平均腫瘍体積を減少させた。

20

【表 7】

図2 実施例72を用いたMKN45腫瘍発達阻害



30

【 0 3 6 4 】

実施例72を1日1回 (QD)、10、30、及び60mg / kgの用量で18日間連続して経口 (p . o .) 投与した。すべての用量は、胸腺欠損ヌードマウスにおいて皮下的に発達したMKN45腫瘍の発達の統計的に有意な用量依存的阻害を生じた。処置の最終日 (18日目) に、10、30、及び60mg / kg (0 ~ 10日目及び13 ~ 18日目から投与) の用量はそれぞれ、ビヒクル処置群の平均腫瘍体積と比較して、29%、62%、及び87% (TGI) だけ平均腫瘍体積を減少させた。

40

【 0 3 6 5 】

最後に、本発明を実施する代替的な方法があることは留意されるべきである。従って、本実施態様は、説明として考慮されるべきであり、制限するものとして考慮されるべきではなく、本発明は、本明細書に付与された詳細に制限されるものではないが、添付の特許請求の範囲の範囲及び等価物内で改変されてよい。本明細書で引用されたすべての刊行物

50

及び特許は、引用により組み込まれている。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 P 35/00

(72)発明者 ニング クイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1 3 2 0 ネウブリ パルク エス ピア エル トロ
1 0 7

審査官 福井 悟

(56)参考文献 国際公開第2005/030140(WO,A1)
国際公開第2006/108059(WO,A1)
国際公開第2006/116713(WO,A1)
国際公開第2008/076415(WO,A1)
国際公開第2009/017838(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
C 0 7 D
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)