

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4638436号
(P4638436)

(45) 発行日 平成23年2月23日(2011.2.23)

(24) 登録日 平成22年12月3日(2010.12.3)

(51) Int. Cl.	F 1
C 0 7 D 215/22 (2006.01)	C O 7 D 215/22
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
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 35/00

請求項の数 15 (全 282 頁)

(21) 出願番号	特願2006-528265 (P2006-528265)	(73) 特許権者	506024489
(86) (22) 出願日	平成16年9月24日(2004.9.24)		エグゼリクシス、 インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2007-506777 (P2007-506777A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(43) 公表日	平成19年3月22日(2007.3.22)		83-0511, サウス サンフランシ
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/031523		スコ, イースト グランド アベニュー
(87) 国際公開番号	W02005/030140		210, ビー. オー. ボックス 5
(87) 国際公開日	平成17年4月7日(2005.4.7)		11
審査請求日	平成19年9月18日(2007.9.18)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	60/506, 181		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成15年9月26日(2003.9.26)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
(31) 優先権主張番号	60/535, 377	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成16年1月9日(2004.1.9)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

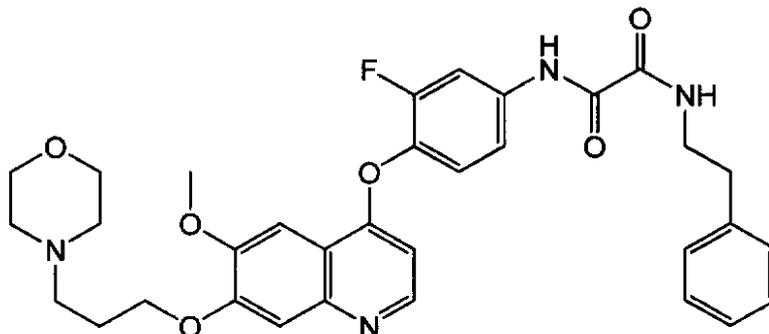
(54) 【発明の名称】 c-Metモジュレーターおよびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造式：

【化430】



によって表される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項3】

制御されていない細胞活動、異常な細胞活動、および/または所望しない細胞活動に関連

する疾患または障害を処置する際に使用するための請求項 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

前記疾患または障害が胃癌である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記疾患または障害が食道癌である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記疾患または障害が腎臓癌である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記疾患または障害が肝臓癌である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記疾患または障害が卵巣癌である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記疾患または障害が大腸癌である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記疾患または障害が脳癌である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記疾患または障害が肺癌である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記疾患または障害が前立腺癌である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記疾患または障害が膵臓癌である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記疾患または障害が皮膚癌である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 15】

制御されていない細胞活動、異常な細胞活動、および/または所望しない細胞活動に関連する疾患または障害を処置するための医薬の製造のための、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の引用)

本出願は、米国仮特許出願第 60/506,181 号(2003 年 9 月 26 日出願、標題「c-Met Modulators and Method of Use」、発明者: Bannen, Lynne ら)、同第 60/535,377 号(2004 年 1 月 9 日出願、標題「c-Met Modulators and Method of Use」、発明者: Bannen, Lynne ら)および同第 60/577,384 号(2004 年 6 月 4 日出願、標題「Synthesis of Quinoline and Quinazoline Kinase Modulators」、発明者: Bannen, Lynne ら)に対する優先権を主張する; この仮出願の各々は、全ての目的でその全体が本明細書に参考として援用される。(発明の分野) 本発明は、細胞活動(例えば、増殖、分化、細胞自己死(programmed cell death)、遊走および化学浸潤(chemoinvasion))を調節するためのプロテインキナーゼ酵素活性を調節するための化合物に関する。さらにより具体的には、本発明は、上記のような細胞活動における変化に関するキナーゼレセプターシグナル伝達経路を阻害、調整および/または調節する、キナゾリンおよびキノリン、これらの化合物を含む組成物、キナーゼ依存性疾患および状態を処置するためのこれらの使用方法、この化合物の合成、ならびに薬学目的でこの化合物を処方するためのプロセスに関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

10

20

30

40

50

癌を処置するために使用される薬剤の特異性における改良は、これらの薬剤の投与と関連した副作用が軽減され得る場合に得られる治療上の利益に起因して、かなり重要である。伝統的には、癌の処置における劇的な改良は、新規な機構を介して作用する治療剤の同定と関連している。

【0003】

プロテインキナーゼは、タンパク質のリン酸化（特に、タンパク質のチロシン残基、セリン残基およびスレオニン残基上のヒドロキシ基）を触媒する酵素である。この見かけには単純な活性の結果は、驚異的である；細胞分化および増殖；すなわち、どの方面でも、細胞寿命の実質的に全ての局面は、プロテインキナーゼ活性に依存している。さらに、異常なプロテインキナーゼ活性は、比較的生命を脅かす危険性の少ない疾患（例えば、乾癬）から極めて悪性の疾患（例えば、神経膠芽細胞腫（脳の癌））にまで及ぶ、多くの障害に関連している。

10

【0004】

プロテインキナーゼは、レセプター型または非レセプター型に分類され得る。レセプター型チロシンキナーゼは、細胞外部分、膜貫通部分および細胞内部分を有する一方で、非レセプター型チロシンキナーゼは、完全に細胞内に存在する。

【0005】

レセプター型チロシンキナーゼは、多様な生物学的活性を有する、非常に多くの膜貫通レセプターから構成される。実際に、レセプター型チロシンキナーゼの約20の異なるサブファミリーが同定された。1つのチロシンキナーゼサブファミリー（HERサブファミリーと表される）は、EGFR（HER1）、HER2、HER3、およびHER4から構成される。これまで同定されたレセプターについてのこのサブファミリーのリガンドとしては、上皮増殖因子、TGF- β 、アンヒレグリン（amphiregulin）、HB-EGF、ベータセルリン（betacellulin）およびヒレグリンが挙げられる。これらのレセプター型チロシンキナーゼについての別のサブファミリーは、インスリンサブファミリーであり、このサブファミリーは、INS-R、IGF-IR、およびIR-Rを含む。PDGFサブファミリーは、PDGF- α およびベータレセプター、CSFIR、c-KitならびにFLK-IIを含む。さらに、FLKファミリーが存在し、このファミリーは、キナーゼインサートドメインレセプター（KDR）、胎児肝臓キナーゼ-1（FLK-1）、胎児肝臓キナーゼ-4（FLK-4）およびfms様チロシンキナーゼ-1（flt-1）から構成される。このPDGFファミリーおよびFLKファミリーは、通常、この2つのグループのサブファミリーに起因して、まとめて考えられる。レセプター型チロシンキナーゼの詳細な議論については、非特許文献1（本明細書に参考として援用される）を参照のこと。

20

30

【0006】

非レセプター型のチロシンキナーゼはまた、多くのサブファミリーから構成される。これらのサブファミリーとしては、Src、Frk、Btk、Csk、Abl、Zap70、Fes/Fps、Fak、Jak、Ack、およびLIMKが挙げられる。これらのサブファミリーの各々は、種々のレセプターへとさらに細かく分けられる。例えば、Srcサブファミリーは、最も大きなサブファミリーであり、Src、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr、およびYrkを含む。このSrcサブファミリーの酵素は、腫瘍形成に関連した。非レセプター型のチロシンキナーゼの詳細な議論については、非特許文献2（本明細書に参考として援用される）を参照のこと。

40

【0007】

プロテインキナーゼおよびそれらのリガンドは、種々の細胞内活動において重要な役割を果たしているため、プロテインキナーゼ酵素活性の非調整（deregulation）は、変化した細胞特性（例えば、癌に関連した、制御されない細胞増殖）をもたらす。腫瘍学的な徴候に加えて、変化したキナーゼシグナル伝達は、多くの他の病理学的疾患に関連している。これらとしては、免疫学的障害、心臓血管の疾患、炎症性疾患、および変性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。従って、レセプター型および非レセ

50

ブター型の両方のプロテインキナーゼが、低分子薬物の創薬についての魅力的な標的である。

【0008】

キナーゼ調節の治療的使用に関する1つの特に魅力的な目的は、腫瘍学的な徴候に関する。例えば、癌の処置のためのプロテインキナーゼ活性の調節は、慢性骨髄性白血病（CML）および消化管間質癌（gastrointestinal stromal cancers）（GIST）の処置に関する、Novartis Pharmaceutical Corporation（East Hanover, NJ）により製造されているGleevec（登録商標）（imatinib mesylate）のFDAによる認可から首尾よく実証された。Gleevecは、c-KitおよびAblキナーゼインヒビターである。

10

【0009】

腫瘍増殖および生存に必要とされる2つの重要な細胞プロセス（非特許文献3）である、細胞増殖および新脈管形成の調節（特に阻害）は、低分子薬物の開発に関する魅力的な目的である。抗脈管形成治療は、固形腫瘍および調節されない血管新生と関連した他の疾患（虚血性冠状動脈疾患、糖尿病性網膜症、乾癬および慢性関節リウマチが挙げられる）の処置のための潜在的に重要なアプローチの代表である。同様に、抗細胞増殖薬剤は、腫瘍の増殖を遅延または停止することが望ましい。

【0010】

抗脈管形成かつ抗増殖活性に関して、低分子による調節の1つの特に魅力的な標的は、c-Metである。このキナーゼであるc-Metは、ヘテロ二量体レセプターチロシンキナーゼ（RTK）についてのサブファミリーの基本メンバーであり、このサブファミリーは、Met、RonおよびSeaを含む。c-Metの発現は、広く種々の細胞型で起こり、この細胞型としては、上皮細胞、内皮細胞および間葉細胞が挙げられる。これらの細胞において、レセプターの活性化は、細胞遊走、浸潤、増殖および「浸潤性細胞増殖」と関連した他の生物学的活性を誘導する。よって、c-Metレセプター活性化を介したシグナル伝達は、腫瘍細胞の特徴の多くを担う。

20

【0011】

c-Metについての内因性のリガンドは、肝細胞増殖因子（HGF）、すなわち、強力な新脈管形成の強力な誘導因子（「散乱因子（scatter factor）」（SF）としても公知である）である。HGFがc-Metへ結合すると、自己リン酸化を介してそのレセプターの活性化が誘導され、結果として、レセプター依存性シグナル伝達の増加が生じる。これは、細胞増殖および浸潤を促進する。抗HGF抗体またはHGFアンタゴニストは、インビボで腫瘍転移を阻害することが示された（非特許文献4を参照のこと）。

30

【0012】

腫瘍増殖の進行には、新しい血管を腫瘍の中へと既存の血管から入れること、ならびに悪性細胞の浸潤、接着および増殖が必要である。従って、c-Met過剰発現は、広く種々の腫瘍型に対して実証されてきており、この腫瘍型としては、乳房、結腸、腎臓、肺、扁平上皮細胞、骨髄性白血病、血管腫、黒色腫、星状細胞腫、および神経膠芽細胞腫が挙げられる。さらに、c-Metのキナーゼドメインにおける活性化変異は、遺伝性および散発性の腎乳頭腫および扁平上皮癌において同定された（非特許文献4；非特許文献5；非特許文献6を参照のこと）。従って、c-Metの調節は、癌および癌関連疾患を処置するための手段として望ましい。

40

【0013】

Ephレセプターは、レセプターチロシンキナーゼの最も大きなファミリーを構成し、それらの配列相同性に基づいて、2つのグループ（EphAおよびEphB）に分けられる。このEphレセプターについてのリガンドは、エフリン（epralin）であり、エフリンは、膜に結合されている。エフリンAリガンドは、EphAレセプターに優先的に結合する一方で、エフリンBリガンドは、EphBレセプターに結合する。エフリンのE

50

p hレセプターへの結合は、レセプター自己リン酸化を引き起こし、代表的には、細胞 - 細胞相互作用を必要とする。なぜなら、両方のレセプターおよびリガンドは、膜結合されているからである。

【 0 0 1 4 】

E p hレセプターの過剰発現は、種々の腫瘍における増大した細胞増殖に関連していた（非特許文献7；非特許文献8；非特許文献9。E p hレセプターチロシンキナーゼのファミリーおよびそれらのエフリンリガンドは、胚発生の間の種々のプロセスにおいて重要な役割を果たし、病理的な脈管形成および潜在的に転移においても重要な役割を果たす。従って、E p hレセプターキナーゼ活性の調節は、異常な細胞増殖（例えば、上記のようなもの）と関連した疾患状態を処置または予防するための手段を提供するはずである。

10

【 0 0 1 5 】

E G F、V E G Fおよびエフリンのシグナル伝達の障害は、細胞増殖および新脈管形成（腫瘍増殖および生存に必要とされる2つの重要な細胞プロセス（非特許文献3）を防止する。E G FレセプターおよびV E G Fレセプターは、低分子による障害のための以前に記載された標的である。K D Rおよびf l t - 4はともに、V E G Fレセプターである。

【 0 0 1 6 】

低分子による調節のための1つの特に魅力的な標的は、c - K i tである。この癌原遺伝子であるc - K i tは、急に形質転換するH a r d y - Z u c k e r m a n 4 - ネコ肉腫ウイルスの腫瘍形成成分として最初に同定された（非特許文献10）。c - K i t（幹細胞因子レセプターまたはスチールファクターレセプター（s t e e l f a c t o r r e c e p t o r）ともいわれる）は、血小板由来増殖因子レセプターサブファミリーに属する、3型レセプターチロシンキナーゼ（R T K）である。c - K i tは、そのリガンドである幹細胞因子（S C F）に結合し、その複数のシグナル伝達経路のきっかけとなる。そのシグナル伝達経路としては、S r cファミリーキナーゼ、ホスファチジル - イノシトール3キナーゼ、R a s - R a f - M a pキナーゼカスケード、およびホスホリパーゼCが挙げられる（非特許文献11；非特許文献12；非特許文献13；非特許文献14；非特許文献15；非特許文献16；非特許文献17；非特許文献18；非特許文献19）。c - K i tは、正常の造血、メラニン生成、および配偶子形成に必要とされる。c - K i tは、肥満細胞、未成熟骨髄細胞、メラノサイト、乳房上皮細胞およびカハル間質核（I C C）において発現される。肥満細胞において、これは、分化、成熟、化学走性、および走触性（h a p t o t a x i s）についてのみならず、生存および増殖の促進についても必要とされる。

20

30

【 0 0 1 7 】

c - K i tにおける変異は、ヒトの疾患に関連していた。膜近傍ドメインにおける変異は、多くのヒト消化管間質腫瘍において見出され、キナーゼドメインにおける変異は、肥満細胞症、生殖細胞腫瘍、急性骨髄性白血病（A M L）、NKリンパ腫、および他の造血障害（非特許文献20；非特許文献21；非特許文献22；非特許文献23；非特許文献24；非特許文献25）において見出されている。これらの変異は、リガンド非依存性チロシンキナーゼ活性、c - K i tの自己リン酸化、制御されない細胞増殖、および下流のシグナル伝達経路の刺激を生じる。c - K i tおよびc - K i tリガンドの過剰発現はまた、他の腫瘍において記載されており、その腫瘍としては、小細胞肺癌、神経芽腫、婦人科系の腫瘍、および結腸癌腫が挙げられ、これらの腫瘍は、オートクラインまたはパラクラインのc - K i t活性化を生じる。

40

【 0 0 1 8 】

このc - K i tの過剰発現はまた、神経線維腫症1型（N F 1）と関連した新形成の発生に関連していた。腫瘍サプレッサ遺伝子N F 1における変異は、R a sについてのG T P a s e活性化タンパク質であるニューロフィブロミン（n e u r o f i b r o m i n）における欠損をもたらす。この欠損は、末梢神経系におけるシュワン細胞の異常な増殖を生じ、影響が及ぼされた個体を、末梢神経鞘腫瘍（神経線維腫）、星状細胞腫（視覚経路の神経膠腫）、学習障害、癲癇、脳卒中（s t r o k e）、大頭蓋症、血管異常、および

50

若年性骨髄性単球白血病に罹りやすくする（非特許文献26）。マウスにおける遺伝的実験は、NF1におけるハプロ機能不全（haploinsufficiency）は、c-Kitについての遺伝子における変異と関連した表現型のいくつかを部分的に救出し、このことは、これらの遺伝子は、共通する発生経路に沿って機能する（非特許文献27）ことを示す。また、c-Kitは、NF1患者に由来する神経鞘腫細胞において発現されるが、正常なシュワン細胞においては発現されない（非特許文献28）。これらのデータは、上昇したc-Kit発現および幹細胞因子に対する感受性が、NF-1と関連した増殖性障害の発生において重要な役割を果たし得ることを示す。従って、c-Kitの阻害は、NF-1を有する患者を処置するために有効な化学療法剤であり得る。

【0019】

GISTは、胃腸管の最も一般的な間葉細胞腫瘍であり、化学療法および放射線療法に一般的に耐性である。しかし、c-Kit/BCR-Ab1インヒビターであるSTI571による近年の結果によれば、c-Kitを標的とすることは、この疾患についての有効な治療戦略であり得ることが示される（非特許文献29）。悪性肥満細胞疾患は、しばしば、極めて悪い予後を示唆し、信頼性の高い有効な化学療法剤は同定されなかった（非特許文献30）。全身的な肥満細胞障害は、インターフェロン- で処置されているが、この治療の有効性は、変化しやすかった（非特許文献31；非特許文献32）。従って、活性化されたc-Kitは、GISTおよび肥満細胞疾患、ならびに活性化されたc-Kitと関連した他の障害における治療標的として働き得る。

【0020】

Flt-3は、造血前駆細胞、および成熟した骨髄細胞およびリンパ系細胞のサブセット上で通常発現され、ここでF1t-3は、細胞生存および増殖を調節する。F1t-3は、AMLを有する患者の大部分において、キナーゼドメインの膜近傍領域または活性化ループのいずれかにおいて、変異を介して構成的に活性化される（非特許文献33）。また、flt-3における変異は、AML患者において悪い予後と有意に相関する（非特許文献34）。

【0021】

従って、キナーゼ（特に、c-Met、KDR、c-Kit、flt-3、およびflt-4を含む）のシグナル伝達を特異的に阻害し、調整し、そして/または調節する低分子化合物の同定は、異常な細胞増殖および新脈管形成と関連した疾患状態を処置または予防するための手段として望ましく、本発明の目的である。

【0022】

縮合環系の例えば、2位、4位、6位および7位において置換を有するキノリンおよびキナゾリンは、多くのグループによるキナーゼ阻害についての特に魅力的な標的であることが示された。従来のキノリンおよびキナゾリンのキナーゼインヒビターは、代表的には、キノリンまたはキナゾリンの縮合十員環系の周りにより単純な置換を有するが、近年、より複雑な分子が開示されている。例えば、本発明者らは、以前に、米国仮特許出願第60/506,181号および同第60/535,377号（ともに、全ての目的のためにそれらの全体が本明細書に参考として援用される）において、特定のキノリンおよびキナゾリンが、キナーゼモジュレーターとして、より具体的には、例えば、c-Met、KDR、c-Kit、flt-3、およびflt-4のインヒビターとして、特によく適していることを開示した。これらの分子は、いくつかの場合において、特に複雑であり、これらの分子は従来の方法を介して生成されるが、より効率的な経路が望ましく、特に、薬学的な状況においては、望ましい。

【0023】

上述の置換パターンを有するキノリンおよびキナゾリンを生成する従来法は、通常、キノリンまたはキナゾリンのテンプレートの直線的な構成を必要とし、その際に、比較的単純な置換が加えられる。このようなキノリンおよびキナゾリン（上記参照）の周りのより複雑な置換の出現に関しては、例えば、複数の官能基を有する環系または二環式環を含む側鎖は、従来の合成方法が、使用される段階的なまたは連続的な反応に起因して、問題に

10

20

30

40

50

なっている。実際に、分子はより複雑になり、このような複雑なグループの有用性が現実化されるので、キノリンおよびキナゾリンの環系は、このようなインヒビターの主な構造よりも部分構造についてより複雑になっている。従って、より効率的な合成方法、特に、本発明の目的であるコンバージョン合成を見出すことが望ましい。

- 【非特許文献1】Plowmanら、DN&P 7(6)、1994年、p.334-339
- 【非特許文献2】Bolen、Oncogene、8、1993年、p.2025-2031
- 【非特許文献3】Matter A.、Drug Disc Technol、6、2001年、p.1005-1024 10
- 【非特許文献4】Maulikら、Cytokine & Growth Factor Reviews、13、2002年、p.41-59
- 【非特許文献5】Longatiら、Curr Drug Targets、2、2001年、p.41-55
- 【非特許文献6】Funakoshiら、Clinica Chimica Acta、2003年、p.1-23
- 【非特許文献7】Zhou R、Pharmacol Ther. 77、1998年、p.151-181
- 【非特許文献8】Kiyokawa E、Takai S、Tanaka Mら、Cancer Res 54、1994年、p.3645-3650 20
- 【非特許文献9】Takai N Miyazaki T、Fujisawa K、Nasu K and Miyakawa.、Oncology reports 8、2001年、p.567-573
- 【非特許文献10】Besmerら、Nature 320、1986年、p.415-421
- 【非特許文献11】Broudyら、Blood 94、1999年、p.1979-1986
- 【非特許文献12】Lennartssonら、Oncogene 18、1999年、p.5546-5553
- 【非特許文献13】Timokhinaら、EMBO J 17、1998年、p.6250-6262 30
- 【非特許文献14】Chianら、Blood 98(5)、2001年、p.1365-1373
- 【非特許文献15】Blume-Jensenら、Curr Biol 8、1998年、p.779-782
- 【非特許文献16】Kisselら、EMBO J 19、2000年、p.1312-1326
- 【非特許文献17】Lennartssonら、Oncogene 18、1999年、p.5546-5553
- 【非特許文献18】Sueら、Blood、92、1998年、p.1242-1149 40
- 【非特許文献19】Levら、EMBO J 10、1991年、p.647-654
- 【非特許文献20】Hirotaら、Science 279、1998年、p.577-580
- 【非特許文献21】Singerら、J Clin Oncol 20、2002年、p.3898-3905
- 【非特許文献22】Longleyら、Proc Natl Aca Sci USA、1999年、p.1609-1614
- 【非特許文献23】Tianら、Am J Pathol 154、1999年、p.1643-1647
- 【非特許文献24】Beghiniら、Blood 95、2000年、p.726-7 50

27

【非特許文献25】Hongyoら、Cancer Res 60、2000年、p. 2345 - 2347

【非特許文献26】Lynch & Gutmann、Neurol Clin 20、2002年、p. 841 - 865

【非特許文献27】Ingramら、J. Exp Med 191、2000年、p. 181 - 187

【非特許文献28】Ryanら、J Neurosci Res 37、1994年、p. 415 - 432

【非特許文献29】Eisenberg & Mehren、Expert Opin Pharmacother 4、2003年、p. 869 - 874 10

【非特許文献30】Maroneら、Leuk Res 25、2001年、p. 583 - 594

【非特許文献31】Lehmann & Lammle、Ann Hematol 78、1999年、p. 483 - 484

【非特許文献32】Butterfield、Br J Dermatol 138、1998年、p. 489 - 495

【非特許文献33】Reilly Leuk Lymphoma 44、2003年、p. 1 - 7

【非特許文献34】Sawyers、Cancer Cell 1、2002年、p. 413 - 415 20

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0024】

(発明の要旨)

一局面において、本発明は、キナーゼ活性を調節するための化合物、およびこの化合物を利用して、キナーゼ活性によって媒介される疾患を処置する方法、ならびにその薬学的組成物を提供する。キナーゼ活性によって媒介される疾患としては、遊走、浸潤、増殖および浸潤性細胞増殖と関連する他の生物学的活性によって一部特徴づけられる疾患が挙げられるが、これらに限定されない。特に、本発明に関して、c-Met、KDR、c-Kit、flt-3、およびflt-4の調節、さらに具体的にはこれらの阻害がある。 30

【0025】

別の局面において、本発明は、c-Met、KDR、c-Kit、flt-3、およびflt-4の活性のモジュレーターについてスクリーニングする方法を提供する。この方法は、本発明の組成物と、キナーゼ(例えば、c-Met、KDR、c-Kit、flt-3、またはflt-4)と、少なくとも1種の候補薬剤とを合わせる工程、ならびにc-Met、KDR、c-Kit、flt-3、またはflt-4の活性に対するこの候補薬剤の効果を決定する工程を包含する。

【0026】

なお別の局面において、本発明はまた、本発明の薬学的化合物および/または組成物の成分(1種以上のキナーゼ(例えば、本明細書中上記のc-Met、KDR、c-Kit、flt-3、またはflt-4の酵素活性モジュレーターを含む)の1種以上が満たされた1つ以上の容器を含む薬学的キットを提供する。このようなキットはまた、例えば、他の化合物および/または組成物(例えば、希釈剤、透過性増強剤、滑沢剤など)、この化合物および/または組成物を投与するためのデバイス、ならびに医薬品または生物学的製品の製造、使用または販売を統制する政府当局によって規定された形態の書面による指示(この指示はまた、ヒトへの投与のための製造、使用または販売の当局による認可を反映し得る)を含み得る。 40

【0027】

別の局面において、本発明はまた、本発明の化合物、ならびに、必要に応じて、薬学的 50

に受容可能なアジュバントおよび賦形剤を含む診断剤を提供する。

【0028】

なおさらに別の局面において、本発明は、キナーゼ活性を調節し、キナーゼ活性によって媒介される疾患を処置するための、化合物、およびその薬学的組成物を作製するためのプロセスを提供する。特に、本発明に関して、キナーゼ活性の調節のために、より具体的には、キナーゼ活性の阻害のために、なおより具体的には、c-Met、KDR、c-Kit、flt-3、およびflt-4の阻害のために使用されるキノリンおよびキナゾリンを生成するための方法がある。

【0029】

本発明のこれらおよび他の特徴および利点は、関連する図面を参照して、以下により詳細に記載される。(発明の詳細な説明) 本発明の組成物は、異常なおよび/または調整されない細胞活動と関連した疾患を処置するために使用される。本明細書に提供される方法および組成物によって処置され得る疾患状態としては、癌(以下でさらに議論される)、免疫学的障害(例えば、慢性関節リウマチ、対宿主性移植片疾患、多発性硬化症、乾癬); 心臓血管疾患(例えば、アテローム硬化症(arteriosclerosis)、心筋梗塞、虚血、発作(stroke)および再狭窄); 他の炎症性疾患および変性疾患(例えば、腸内疾患(intestinal disease)、変形性関節症、黄斑変性、糖尿病性網膜症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0030】

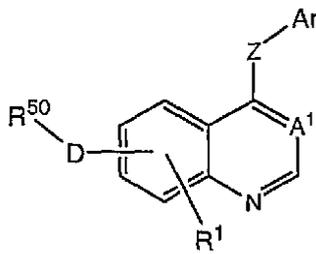
いくつかの場合において、細胞が、過剰増殖状態もしくは過少増殖(hypo-proliferative)状態および/または遊走状態(異常な状態)にないかもしれず、さらに処置を要し得ることが理解される。例えば、創傷治癒の間に、その細胞は、「正常に」増殖しているかもしれないが、増殖および遊走の増強が望まれ得る。あるいは、「正常な」細胞増殖および/または遊走速度の低下が望まれ得る。

【0031】

従って、本発明の一局面において、本発明は、式I:

【0032】

【化152】



I

に従う、キナーゼ活性を調節するための化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、水和物またはプロドラッグを包含し、ここで、R¹は、-H、ハロゲン、-OR³、-NO₂、-NH₂、-NR³R⁴、および必要に応じて置換された低級アルキルから選択され; A¹は、=N-、=C(H)-、および=C(CN)-から選択され; Zは、-S(O)₀₋₂-、-O-、および-NR⁵-から選択され; Arは、式IIの基または式IIIの基:

【0033】

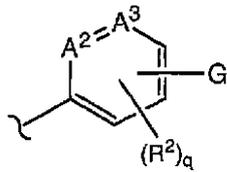
10

20

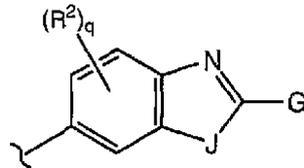
30

40

【化153】



II



III

のいずれかであり、ここで、 R^2 は、 $-H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_{0-2}R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、および必要に応じて置換された低級アルキルから選択され； q は、 $0 \sim 4$ であり； G は、基 $-B-L-T$ であり、ここで、

B は存在しないか、 $-N(R^{13})-$ 、 $-N(SO_2R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、および $-C(=O)-$ から選択され；

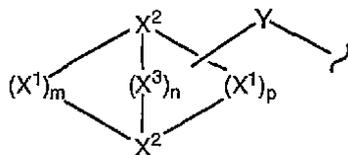
L は存在しないか、 $-C(=S)N(R^{13})-$ 、 $-C(=NR^{14})N(R^{13})-$ 、 $-SO_2N(R^{13})-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-C(=O)C_{1-2}$ アルキル $N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C_{1-2}$ アルキル $C(=O)-$ 、 $-C(=O)C_{0-1}$ アルキル $C(=O)N(R^{13})-$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレン、 $-C(=O)C_{0-1}$ アルキル $C(=O)OR^3$ 、 $-C(=NR^{14})C_{0-1}$ アルキル $C(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)C_{0-1}$ アルキル $C(=O)-$ 、および、少なくとも1つの窒素を含む1~3個の環ヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された四~六員環のヘテロシクリルから選択され；そして、

T は、 $-H$ 、 $-R^{13}$ 、 $-C_{0-4}$ アルキル、 $-C_{0-4}$ アルキル Q 、 $-OC_{0-4}$ アルキル Q 、 $-C_{0-4}$ アルキル OQ 、 $-N(R^{13})C_{0-4}$ アルキル Q 、 $-SO_2C_{0-4}$ アルキル Q 、 $-C(=O)C_{0-4}$ アルキル Q 、 $-C_{0-4}$ アルキル $N(R^{13})Q$ 、および $-C(=O)N(R^{13})C_{0-4}$ アルキル Q から選択され、ここで上述の C_{0-4} アルキルのそれぞれは必要に応じて置換され； J は、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-O-$ 、

および $-NR^{15}$ から選択され； R^3 は、 $-H$ または R^4 であるか； R^4 は、必要に応じて置換された低級アルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換された低級アリールアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、および必要に応じて置換された低級ヘテロシクリルアルキルから選択されるか；または、 R^3 および R^4 は、この R^3 および R^4 が結合する共通の窒素と一緒にする場合、必要に応じて置換された五員~七員のヘテロシクリルを形成し、この必要に応じて置換された五員~七員のヘテロシクリルは、 N 、 O 、 S および P から選択される少なくとも1つのさらなる環ヘテロ原子を必要に応じて含み； A^2 および A^3 は、 $=N-$ 、 $=C(R^2)-$ からそれぞれ独立して選択され； R^5 は、 $-H$ または必要に応じて置換された低級アルキルであり； D は、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、および $-NR^{15}$ から選択され； R^{50} は、 R^3 であるか、または式 I V

【0034】

【化154】



IV

10

20

30

40

50

に従うかのいずれかであり；ここで、 X^1 、 X^2 、および必要に応じて X^3 は、架橋された飽和環系の原子を表し、この架橋された飽和環系は、 X^1 、 X^2 、および X^3 のうちのいずれかによって表される、4個までの環ヘテロ原子を含み；ここで、

それぞれの X^1 は、 $-C(R^6)R^7-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、および $-NR^8-$ から独立して選択され；

それぞれの X^2 は独立して、必要に応じて置換された橋頭のメチンまたは橋頭の窒素であり；

それぞれの X^3 は、 $-C(R^6)R^7-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、および $-NR^8-$ から独立して選択され；Yは：

Dと、以下の1)または2)：

1) X^2 が橋頭の窒素である場合に X^2 を除いて、この架橋された飽和環系の任意の環原子、または

2) R^6 または R^7 のうちのいずれかによって表される任意のヘテロ原子のいずれかとの間の、必要に応じて置換された低級アルキレンリンカーであり；ただしDと、この架橋された飽和環系の任意の環ヘテロ原子との間、または R^6 または R^7 のうちのいずれかによって表される任意のヘテロ原子との間に、少なくとも2つの炭素原子が存在するか；

またはYは存在しないかのいずれかであり、Yが存在しない場合、Dが $-SO_2-$ でなければ、この架橋された飽和環系は、この架橋された飽和環系の環炭素を介して直接的にDに結合され、Dが $-SO_2-$ である場合、この架橋された飽和環系は、この架橋された

飽和環系の任意の環原子を介してDに直接的に結合され；mおよびpは独立して1~4で

あり；nは0~2であり、n=0である場合、この2つの橋頭の X^2 の間に1つの単結合が存在し； R^6 および R^7 はそれぞれ、 $-H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_{0-2}R^4$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-N(R^3)SO_2R^4$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-NCO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、必要に応じて置換された低級アルキル、必要

に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換された低級アリールアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換された低級ヘテロシクリルアルキル、

およびYまたはDのいずれかへの結合から独立して選択され；または R^6 および R^7 は、

一緒になる場合にオキソであるか；または R^6 および R^7 は、この R^6 および R^7 が結合される共通の炭素原子と一緒にする場合、必要に応じて置換された三員~七員のスピロシ

クリルを形成し、この必要に応じて置換された三員~七員のスピロシクリルはN、O、S、

およびPから選択される少なくとも1つのさらなる環ヘテロ原子を必要に応じて含み； R^8 は、 $-R^3$ 、Y、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^4$ 、および $-C(O)R^3$ から選択され； R^{13} は、 $-H$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-C(=O)SR^3$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-C(=O)N(R^3)R^3$ 、

および必要に応じて置換された低級アルキルから選択され、2つの R^{13} は、この2つの

R^{13} が結合される原子と一緒にあって、結合して、1~4個の間の R^0 で必要に応じて置換されたヘテロ脂環式を形成し得、このヘテロ脂環式は4個までの環ヘテロ原子を有し得、そしてこのヘテロ脂環式は、このヘテロ脂環式に縮合されるアリールまたはヘテロ

アリールを有し得、この場合、このアリールまたはヘテロアリールは、さらなる1~4個

の R^0 で必要に応じて置換され； R^{14} は、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^3)R^4$ 、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、必要に応じて置換された低級アルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリシクリルアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアリールアルキル、および必要に応じて置換されたヘテロ脂環式から選択され； R^{15} は基 $-M^1-M^2$ であり、ここで M^1 は存在しないか、 $-C(=S)N(R^{13})-$ 、 $-C(=NR^{14})N(R^{13})-$ 、 $-SO_2N(R^{13})-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)N(R^{13})-$ 、 $-C(=O)C(=O)N(R^{13})-$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレン、 $-C(=O)-$ 、および、少なくとも1つの窒素を含む1~3のヘテロ原子を含む、必要

に応じて置換された四員~六員のヘテロシクリル環状から選択され；そして M^2 は、 $-H$ 、 $-C_{0-6}$ アルキル、アルコキシ、 $-C(=O)C_{0-4}$ アルキルQ、 $-C_{0-4}$ アル

10

20

30

40

50

キルQ、 $-OC_{0-4}$ アルキルQ、 $-N(R^{13})C_{0-4}$ アルキルQ、および $-C(=O)N(R^{13})C_{0-4}$ アルキルQから選択され；そしてQは五員～十員の環系であり、必要に応じて0～4個の R^{20} によって置換され； R^{20} は、 $-H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_{0-2}R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、および必要に応じて置換された低級アルキルから選択され； R^{60} は、 $-H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_{0-2}R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、必要に応じて置換された低級アルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリールアルキル、および必要に応じて置換されたアリールアルキルから選択され；2つの R^{60} は、非芳香族炭素に結合される場合、オキソであり得；

10

ただし、

1) Arが式I Iに従う場合のみ、Yが C_{1-6} アルキレンであり；Zが $-NH-$ または $-N(CH_3)-$ であり； R^1 が、 $-OH$ 基または C_{1-4} アルコキシ基で2位において必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルであり； R^2 が $-H$ またはハロゲンであり； $n=0$ であり；そして、その架橋された飽和環系の1つの架橋の原子 X^1 は、その架橋された飽和環系の双方の橋頭の原子 X^2 と結合されるときに以下：

ピロリジンまたはピペリジンのいずれかを表し、そしてこのピロリジンまたはピペリジンのいずれかの X^1 または X^2 のうちの任意の原子がYに結合されれば、この架橋された飽和環系の他の架橋は、 $-OC(O)CH_2-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-OC(O)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2OC(O)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2OC(O)-$ 、 $-OC(O)CH_2NH-$ 、 $-OC(O)CH_2N(C_{1-4}$ アルキル) $-$ 、および $-OC(O)CH_2O-$ の内のいずれになることもできないか；または

20

2) Arが式I Iに従う場合のみ、Yが C_{1-6} アルキレンであり；Zが $-NH-$ または $-N(CH_3)-$ であり； R^1 が、 $-OH$ 基または C_{1-4} アルコキシ基で2位において必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルであり； R^2 が $-H$ またはハロゲンであり； $n=0$ であり；そして、その架橋された飽和環系の1つの架橋の原子 X^1 は、この架橋された飽和環系の双方の橋頭の原子 X^2 と結合されるときに以下：

30

ピペラジンまたは4-(C_{1-4} アルキル)-ピペラジンのいずれかを表し、そしてこのピペラジンまたは4-(C_{1-4} アルキル)-ピペラジンのいずれかの任意の原子 X^1 または X^2 がYに結合されれば、この架橋された飽和環系の他の架橋は、このピペラジンまたは4-(C_{1-4} アルキル)-ピペラジンのいずれかの2位および3位を介して結合された場合にのみ、 $-CH_2OC(O)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2OC(O)-$ 、および必要に応じて1つまたは2つの C_{1-2} アルキル基によって置換された、この2つの上述の架橋のいずれの1つになることもできないか；または

3) Arが式I Iに従う場合のみ、Yが C_{1-6} アルキレンであり；Zが $-NH-$ または $-N(CH_3)-$ であり； R^1 が、 $-OH$ 基または C_{1-4} アルコキシ基で2位において必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルであり； R^2 が $-H$ またはハロゲンであり； $n=0$ であり；そして、その架橋された飽和環系の1つの架橋の原子 X^1 は、この架橋された飽和環系の双方の橋頭の原子 X^2 と結合されるときに以下：

40

ピペラジンを表し、そしてこのピペラジンの X^1 または X^2 のうちのいずれかの原子がYに結合されれば、この架橋された飽和環系の他の架橋は、このピペラジンの3位および4位を介して結合された場合にのみ、 $-C(O)OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2OC(O)CH_2-$ になることができず、かつこの2つの上述の架橋のいずれかは、必要に応じて1つまたは2つの C_{1-2} アルキル基によって置換され、そしてこの2つの上述の架橋のいずれかが、このピペラジンの3位に結合された場合にのみ、上に示したように、 $-C(O)OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2OC(O)CH_2-$ の左手末端を介して結合されるか；または

50

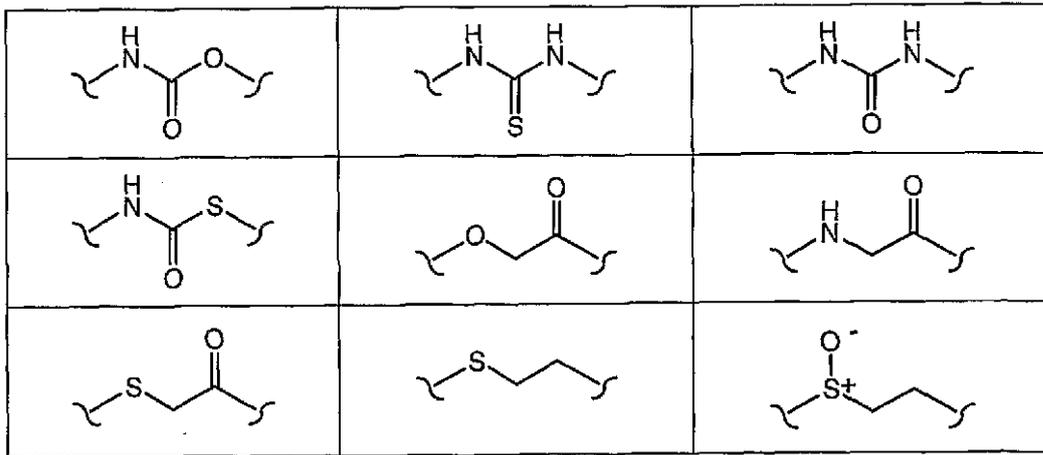
4) Ar が式 I I に従う場合のみ、Y が C₁ - 6 アルキレンであり；Z が - NH - または - N(CH₃) - であり；R¹ が、- OH 基または C₁ - 4 アルコキシ基で 2 位において必要に応じて置換された C₁ - 6 アルキルであり；R² が - H またはハロゲンであり；n = 0 であり；そして、その架橋された飽和環系の 1 つの架橋の原子 X¹ は、この架橋された飽和環系の双方の橋頭の原子 X² と結合されるときに以下：

2 - オキシモルホリンを表し、この 2 - オキシモルホリンがその 4 位を介して Y に結合されれば、その上、その架橋された飽和環系の他の架橋は、この 2 - オキシモルホリンの 5 位および 6 位を介して結合された場合にのみ、- (CH₂)_g -、- CH₂WCH₂ -、- CH₂WCH₂CH₂ -、および - CH₂CH₂WCH₂ - のいずれになることもできず、ここで W は - O -、- S(O)₀₋₂ -、- NH -、または - N(C₁ - 4 アルキル) - であり、ここで g は 2、3、または 4 であり、

そして、ただし Z が - O - である場合、Ar は式 I I に従い、そして、Ar に直接結合される G の部分は、以下：

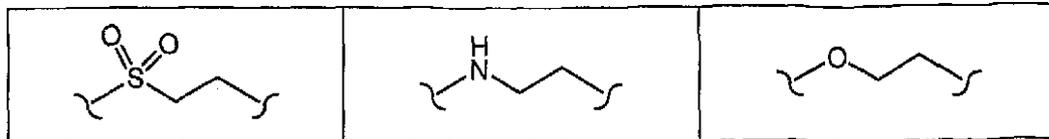
【0035】

【化155】



【0036】

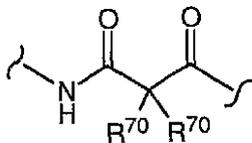
【化156】



から選択されれば：R⁵⁰ は式 I V でなければならず；そして、ただし Ar がフェニレンまたは置換されたフェニレンであり、Z が - S(O)₀₋₂ - または - O - である場合、この Ar に直接結合された G の部分は、R⁷⁰ が - H、C₁ - 4 アルキル、および C₁ - 4 アルコキシルから選択される場合に

【0037】

【化157】



を含むことができない。

【0038】

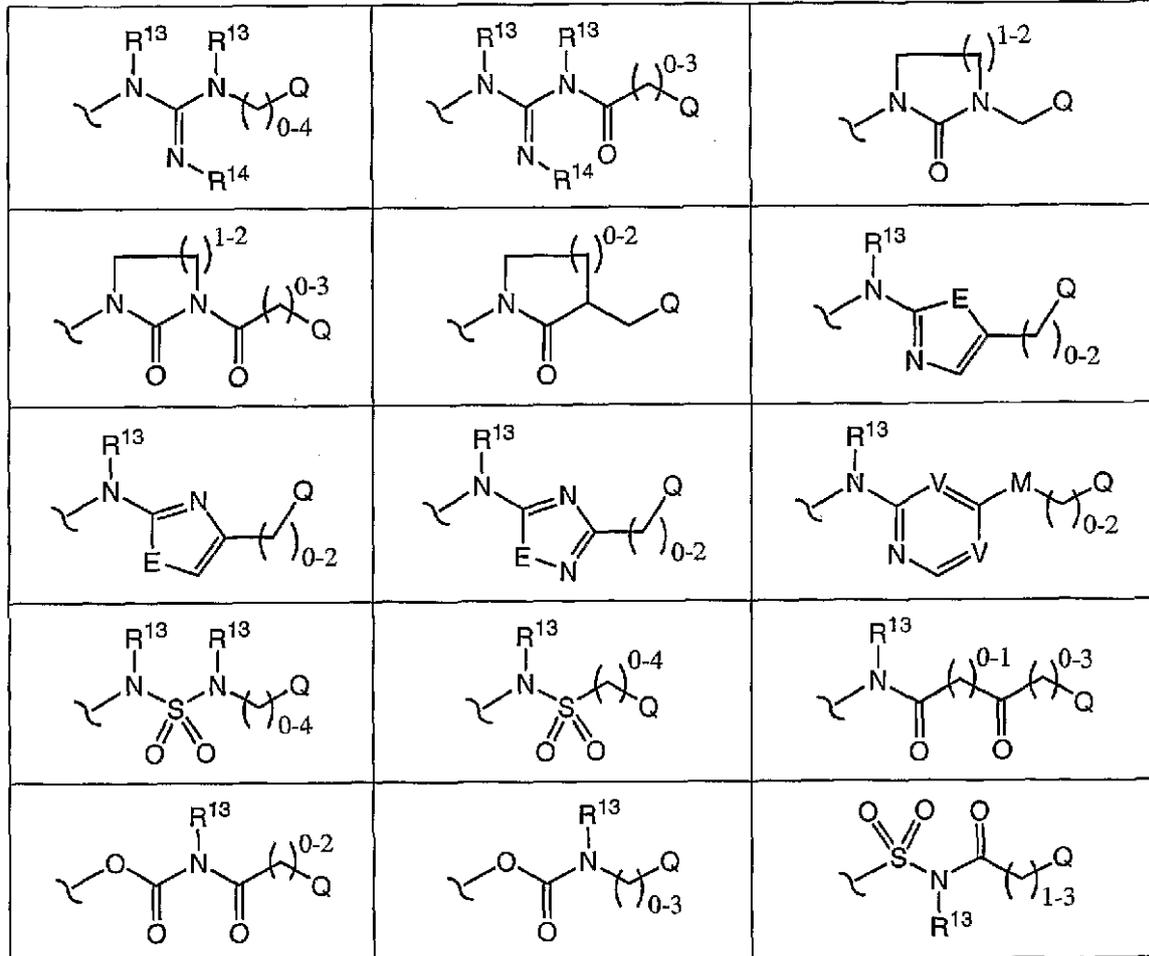
一例において、この化合物は、段落 [0 0 3 1] ~ [0 0 3 7] に従い、ここで Z は、
- O - または - N R⁵ - である。

【 0 0 3 9 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 0 3 8] に従い、ここで、G は以下：

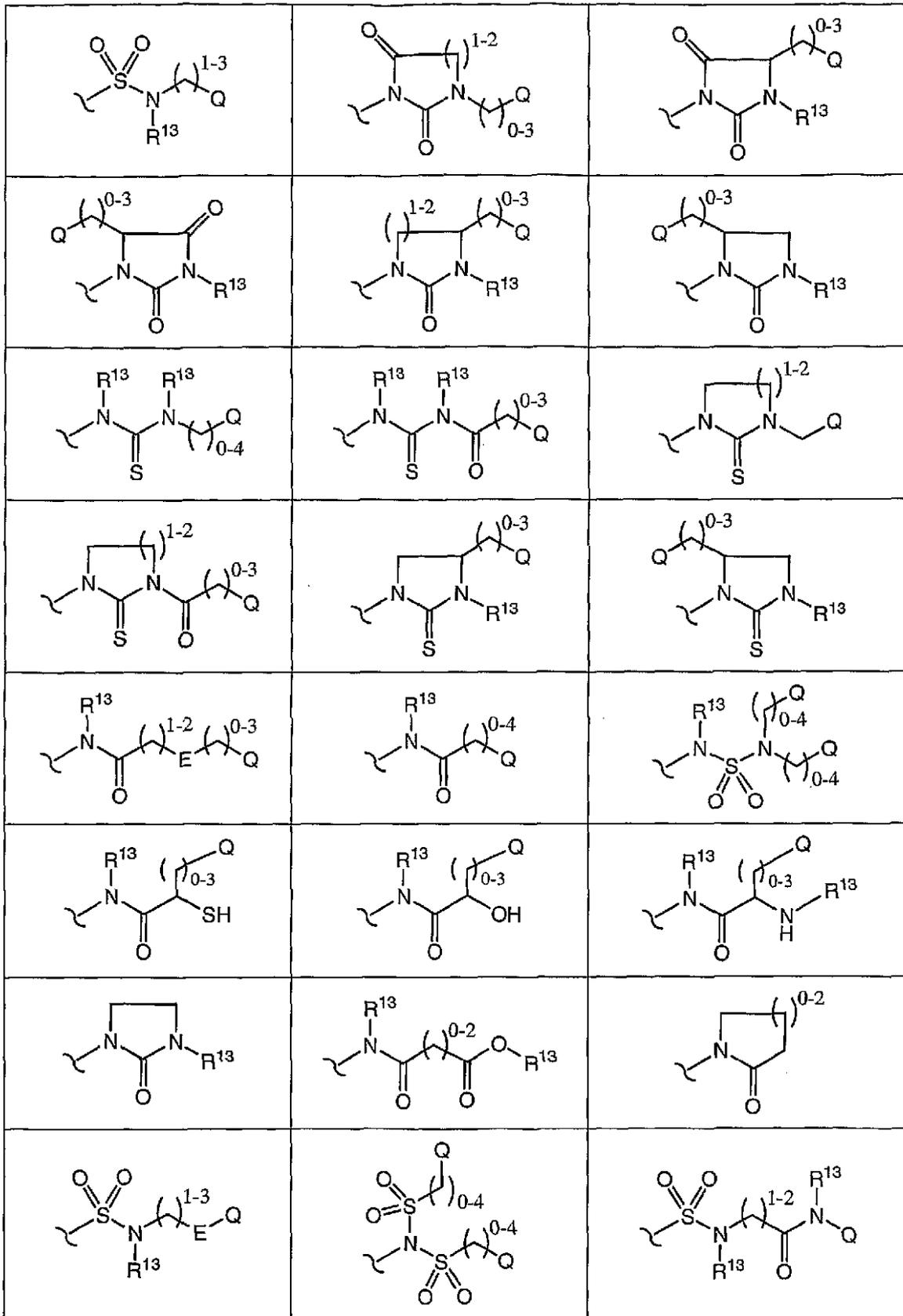
【 0 0 4 0 】

【 化 1 5 8 】



【 0 0 4 1 】

【化159】



10

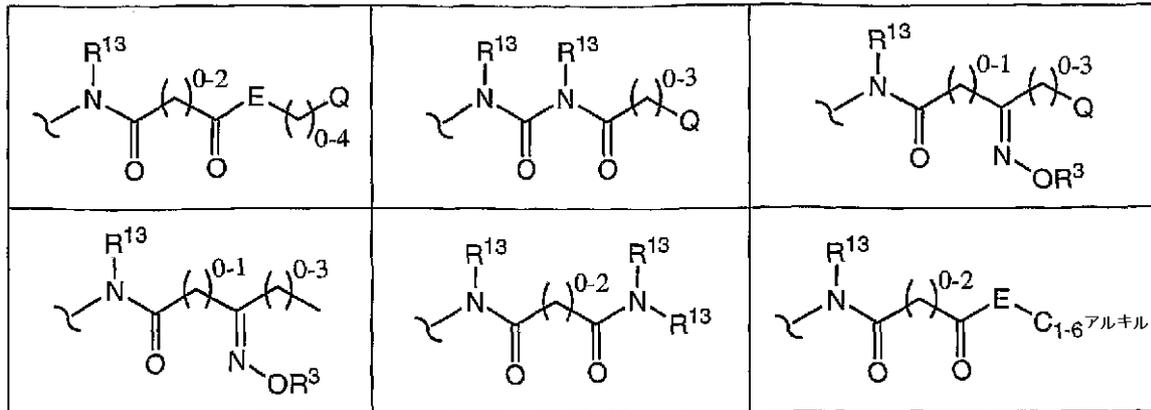
20

30

40

【0042】

【化160】



10

から選択され、ここで、 Q 、 R^{20} 、および R^{13} は上に定義される通りであり；それぞれの E は、 $-O-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-CH_2-$ 、および $-S(O)_{0-2}-$ から選択され； M は、 $-O-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-CH_2-$ 、および $-C(=O)N(R^{13})-$ から選択され；それぞれの V は、独立して $=N-$ または $=C(H)-$ のいずれかであり；上の式のいずれかにおけるそれぞれのメチレンは、独立して、必要に応じて R^{25} によって置換され；そして、 R^{25} は、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_{0-2}R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、および必要に応じて置換された低級アルキルから選択され；2つの R^{25} は、該2つの R^{25} が結合される炭素と一緒にあって、結合して三員～七員の脂環式またはヘテロ脂環式を形成し得、単一の炭素上の2つの R^{25} はオキソであり得る。

20

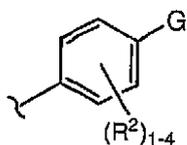
【0043】

別の例において、この化合物は、段落[0039]～[0042]に従い、ここで Ar は、以下の式IIa、式IIb、および式IIIa：

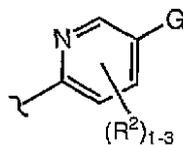
30

【0044】

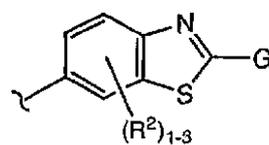
【化161】



IIa



IIb



IIIa

のうちの1つに従う。

40

【0045】

別の例において、この化合物は、段落[0043]～[0044]に従い、ここで D は $-O-$ であり、そして R^1 は $-OR^3$ である。

【0046】

別の例において、この化合物は、段落[0045]に従い、ここで $-O-R^{50}$ および R^1 は、式Iに従う上記キナゾリンまたはキノリンの6位および7位に交換可能に位置する。

【0047】

別の例において、この化合物は、段落[0046]に従い、ここで R^1 は $-OH$ または $-OC_{1-6}$ アルキルである。

50

【0048】

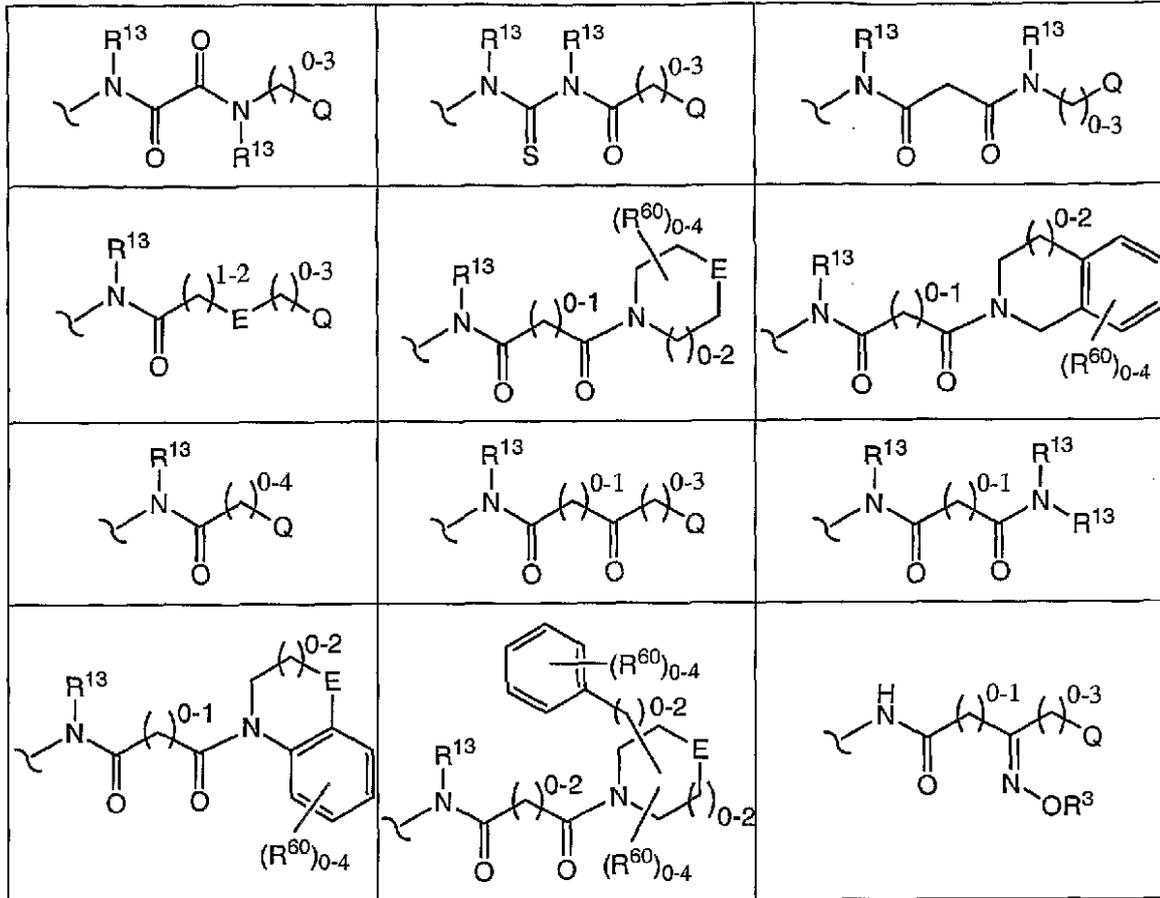
別の例において、この化合物は、段落【0047】に従い、ここでA¹は=N-または=C(H)-である。

【0049】

別の例において、この化合物は、段落【0048】に従い、ここでGは以下：

【0050】

【化162】



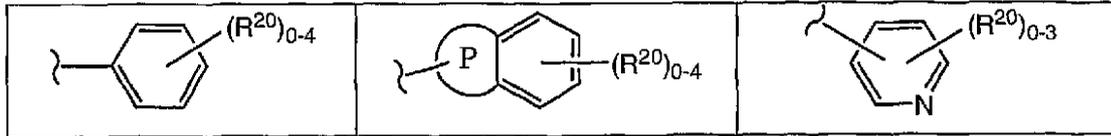
から選択され、ここで、Q、R²⁰、R¹³、EおよびR⁶⁰は上に定義される通りであり；上の式のいずれかにおけるそれぞれのメチレンは、示された環におけるもの以外は、独立してR²⁵によって必要に応じて置換され；そして、R²⁵は、ハロゲン、トリハロメチル、オキソ、-CN、-NO₂、-NH₂、-OR³、-NR³R⁴、-S(O)₀₋₂R³、-SO₂NR³R³、-CO₂R³、-C(O)NR³R³、-N(R³)SO₂R³、-N(R³)C(O)R³、-N(R³)CO₂R³、-C(O)R³、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、および必要に応じて置換された低級アルキルから選択され；2つのR²⁵は、該2つのR²⁵が結合される炭素と一緒に、結合して、三員～七員の脂環式またはヘテロ脂環式を形成し得る。

【0051】

別の例において、この化合物は、段落【0049】～【0050】に従い、ここでQは以下：

【0052】

【化163】



から選択され、ここで、 R^{20} は上に定義されており、そしてPは、Pが縮合される芳香環の2つの共有される炭素を含む、五員～七員の環であり、Pは必要に応じて1～3のヘテロ原子を含む。

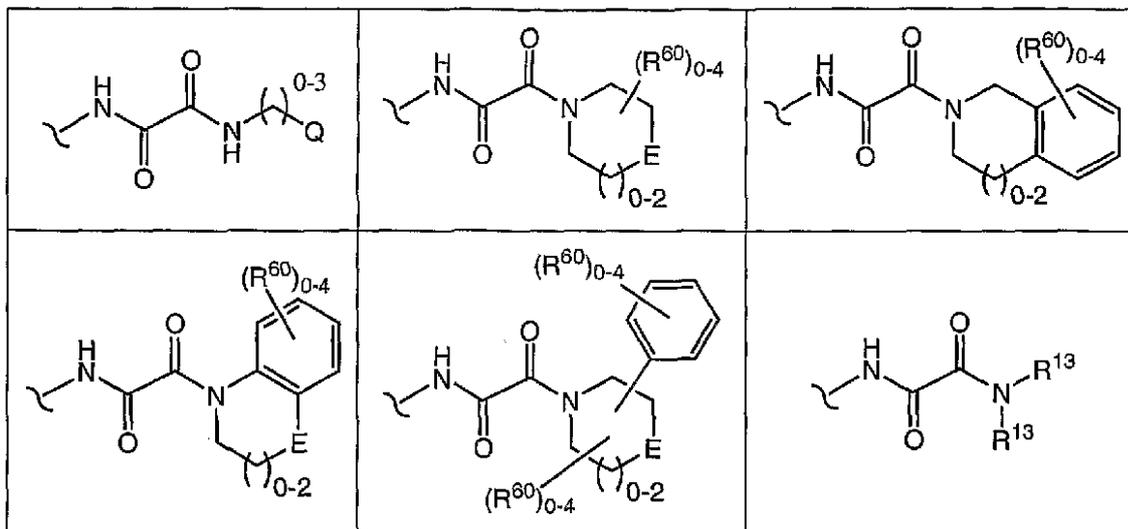
10

【0053】

別の例において、この化合物は、段落【0051】～【0052】に従い、ここでArは式IIaに従い、そしてGは以下：

【0054】

【化164】



20

30

から選択され、ここで、Q、 R^{20} 、 R^{13} 、Eおよび R^{60} は上に定義される通りであり、そして上の式のいずれかにおけるそれぞれのメチレンは、示された環におけるもの以外は、独立して R^{25} によって必要に応じて置換され；そして、 R^{25} は、ハロゲン、トリハロメチル、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_{0-2}R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、および必要に応じて置換された低級アルキルから選択され；2つの R^{25} は、該2つの R^{25} が結合される炭素と一緒にあって、結合して、三員～七員の脂環式またはヘテロ脂環式を形成し得る。

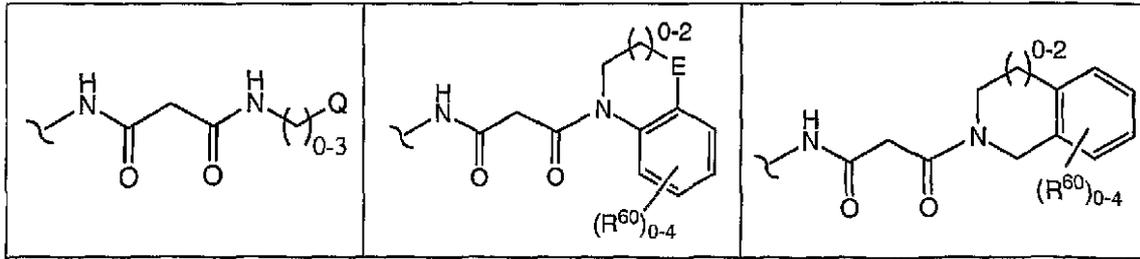
40

【0055】

別の例において、この化合物は、段落【0051】～【0052】に従い、ここでArは式IIbに従い、そしてGは以下：

【0056】

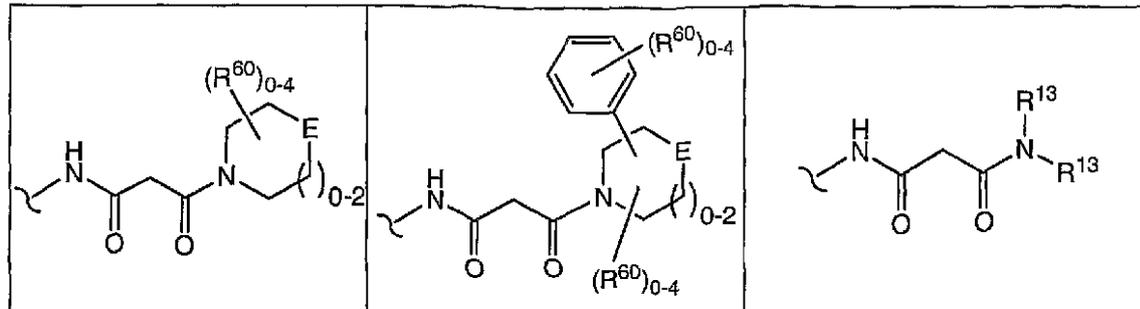
【化165】



【0057】

10

【化166】



20

から選択され、ここで、 Q 、 R^{20} 、 R^{13} 、 E および R^{60} は上に定義される通りであり、そして上の式のいずれかにおけるそれぞれのメチレンは、環において示されたもの以外は、独立して R^{25} によって必要に応じて置換され；そして、 R^{25} は、ハロゲン、トリハロメチル、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_0-2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、および必要に応じて置換された低級アルキルから選択され；2つの R^{25} は、この2つの R^{25} が結合される炭素と一緒に、結合して、三員～七員の脂環式またはヘテロ脂環式を形成し得る。

30

【0058】

別の例において、この化合物は、段落【0055】～【0057】に従い、ここで示される式の2つのカルボニルの間のメチレンは、必要に応じて置換された低級アルキル、または必要に応じて置換されたスピロ環のいずれかによって二置換される。

【0059】

別の例において、この化合物は、段落【0053】～【0057】に従い、ここで R^{50} は、ヘテロ脂環式または C_{1-6} アルキル-ヘテロ脂環式である。

【0060】

別の例において、この化合物は、段落【0059】に従い、ここで少なくとも1つの R^{25} は、ハロゲンである。

40

【0061】

別の例において、この化合物は、段落【0059】に従い、ここで R^{50} は、式IVに従う。

【0062】

別の例において、この化合物は、段落【0061】に従い、ここで式IVに従う架橋された飽和環系は、[4.4.0]、[4.3.0]、[4.2.0]、[4.1.0]、[3.3.0]、[3.2.0]、[3.1.0]、[3.3.3]、[3.3.2]、[3.3.1]、[3.2.2]、[3.2.1]、[2.2.2]、および[2.2.1]からなる群より選択される幾何構造(geometry)を有する。

50

【0063】

別の例において、この化合物は、段落 [0062] に従い、ここで Y は、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-$ から選択されるか、存在しない。

【0064】

別の例において、この化合物は、段落 [0063] に従い、ここで n は 0 であり、そして式 IV に記載の架橋された飽和環系が、 $[4.4.0]$ 、 $[4.3.0]$ 、 $[4.2.0]$ 、 $[4.1.0]$ 、 $[3.3.0]$ 、 $[3.2.0]$ 、および $[3.1.0]$ からなる群より選択される幾何構造を有する。

【0065】

別の例において、この化合物は、段落 [0064] に従い、ここで上記架橋された飽和環系は、少なくとも 1 つの環窒素または少なくとも 1 つの環酸素を含む。

【0066】

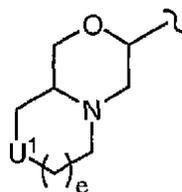
別の例において、この化合物は、段落 [0065] に従い、ここで上記架橋された飽和環系は、 $-NR^8-$ を含み、ここで、 R^8 は、 $-H$ 、必要に応じて置換された低級アルキル、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、および $-C(O)R^3$ から選択される。

【0067】

別の例において、この化合物は、段落 [0065] に従い、ここで上記架橋された飽和環系は式 V :

【0068】

【化167】



V

であり、ここで、 U^1 は $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CR^6R^7-$ から選択されるか、存在せず；そして e は、0 または 1 である。

【0069】

別の例において、この化合物は、段落 [0067] ~ [0068] に従い、ここで Y は $-CH_2-$ である。

【0070】

別の例において、この化合物は、段落 [0069] に従い、ここで U^1 は $-NR^8-$ であり、ここで R^8 は $-H$ 、必要に応じて置換された低級アルキル、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、および $-C(O)R^3$ から選択される。

【0071】

別の例において、この化合物は、段落 [0069] に従い、ここで U^1 は $-O-$ である。

【0072】

別の例において、この化合物は、段落 [0069] に従い、ここで U^1 は存在しない。

【0073】

別の例において、この化合物は、段落 [0065] に従い、ここで Y は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-$ から選択されるか、存在しない。

【0074】

別の例において、この化合物は、段落 [0073] に従い、ここで前記架橋された飽和環系は、式 VI :

10

20

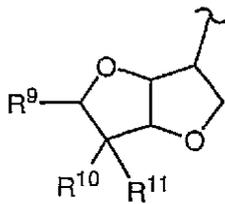
30

40

50

【 0 0 7 5 】

【 化 1 6 8 】



であり、

10

ここで、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} はそれぞれ独立して - H、および - OR¹² から選択されるか；または

R^9 は - Hおよび - OR¹² から選択され、そして R^{10} および R^{11} は、一緒になる場合、必要に応じて置換されたアルキリデンまたはオキシのいずれかであり；

R^{12} は - H、- C(O)R³、必要に応じて置換された低級アルキリジン、必要に応じて置換された低級アリールアルキリジン、必要に応じて置換された低級ヘテロシクリルアルキリジン、必要に応じて置換された低級アルキリデン、必要に応じて置換された低級アルキリデンアリール、必要に応じて置換された低級アルキリデンヘテロシクリル、必要に応じて置換された低級アルキル、必要に応じて置換された低級アルキルアリール、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換された低級ヘテロシクリルアルキル、および必要に応じて置換されたヘテロシクリルから選択され；

20

あるいは2つの R^{12} は、一緒になる場合、1) この2つの R^{12} が R^{10} と R^{11} から生ずる場合、対応するスピロ環式ケタール、または2) この2つの R^{12} が、 R^9 と、 R^{10} および R^{11} のうちの1つから生ずる場合、対応する環式ケタールを形成する。

【 0 0 7 6 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 0 7 4] ~ [0 0 7 5]に従い、ここで R^{10} および R^{11} のうちの一方は - OR¹²であり、ここで R^{12} は、- H、- C(O)R³、および必要に応じて置換された低級アルキルから選択され；そして R^9 ならびに、 R^{10} および R^{11} の他方は、双方とも - Hである。

【 0 0 7 7 】

30

別の例において、この化合物は、段落 [0 0 7 6]に従い、ここでYが - CH₂ - であるか、または存在しないかのいずれかである。

【 0 0 7 8 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 0 7 7]に従い、ここで R^9 は、少なくとも1つのフッ素置換を含むアルキル基である。

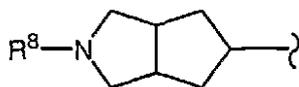
【 0 0 7 9 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 0 6 6]に従い、ここで上記架橋された飽和環系は式VII：

【 0 0 8 0 】

【 化 1 6 9 】

40



VII

である。

【 0 0 8 1 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 0 7 9] ~ [0 0 8 0]に従い、ここでYは、- CH₂ - であるか、または存在しないかのいずれかである。

50

【 0 0 8 2 】

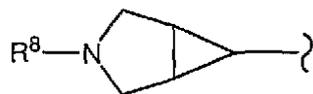
別の例において、この化合物は、段落 [0 0 8 1]に従い、ここで R^8 は、メチルまたはエチルである。

【 0 0 8 3 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 0 6 6]に従い、ここで上記架橋された飽和環系は式VIII I I I :

【 0 0 8 4 】

【 化 1 7 0 】



VIII

10

である。

【 0 0 8 5 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 0 8 3] ~ [0 0 8 4]に従い、ここでYは $-CH_2-$ である。

【 0 0 8 6 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 0 8 5]に従い、ここで R^8 は、メチルまたはエチルである。

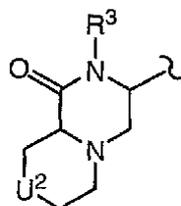
20

【 0 0 8 7 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 0 6 5]に従い、ここで上記架橋された飽和環系は式IX :

【 0 0 8 8 】

【 化 1 7 1 】



IX

30

であり、ここで、 U^2 は、 $-O-$ 、 $-S(O)_0-2-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CR^6R^7-$ から選択されるか、存在しない。

【 0 0 8 9 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 0 8 7] ~ [0 0 8 8]に従い、ここで式IXの R^3 は、 $-H$ および必要に応じて置換されたアルキルから選択される。

40

【 0 0 9 0 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 0 8 9]に従い、ここで U^2 は、 $-CR^6R^7-$ であるか、または存在しないかのいずれかである。

【 0 0 9 1 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 0 9 0]に従い、ここで U^2 は、 $-CH_2-$ であるか、または存在しないかのいずれかである。

【 0 0 9 2 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 0 9 1]に従い、ここでYは $-CH_2-$ である。

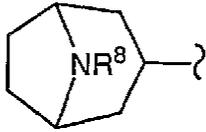
【 0 0 9 3 】

50

別の例において、この化合物は、段落 [0 0 6 6] に従い、ここで上記架橋された飽和環系は式 X :

【 0 0 9 4 】

【 化 1 7 2 】



X

に従う。

【 0 0 9 5 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 0 9 3] ~ [0 0 9 4] に従い、ここで R⁸ は、メチルまたはエチルである。

【 0 0 9 6 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 0 3 1] ~ [0 0 3 7] に従い、表 1 から選択される：

【 0 0 9 7 】

【化173】

表1

エントリー	名称	構造
1	N-[[{(3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[{(3aR, 6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロ-ル-5-イルメチル]オキシ]キナゾリン-4-イル)オキシ]フェニル)アミノ]カルボチオイル]-2-フェニルアセトアミド	
2	N-[[{(3-フルオロ-4-[[7-[[{(3aR, 6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロ-ル-5-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-イル]オキシ]フェニル)アミノ]カルボチオイル]-2-フェニルアセトアミド	
3	N-[[{(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)メチル]アミノ]カルボチオイル]-2-フェニルアセトアミド	
4	1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)イミダゾリジン-2-オン	
5	1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-3-(フェニルメチル)イミダゾリジン-2-オン	
6	1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-3-(フェニルアセチル)イミダゾリジン-2-オン	

10

20

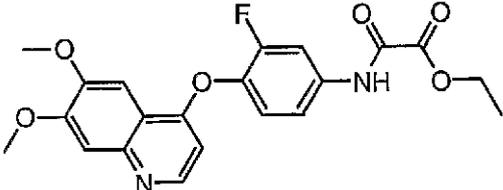
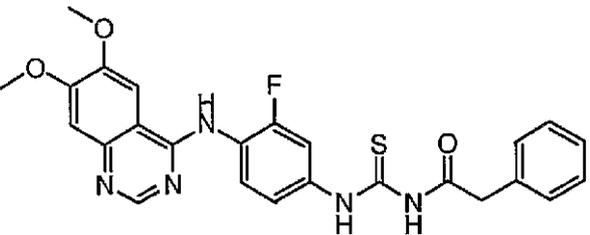
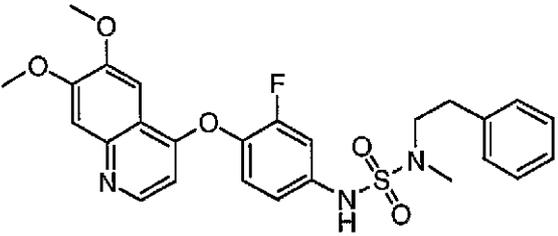
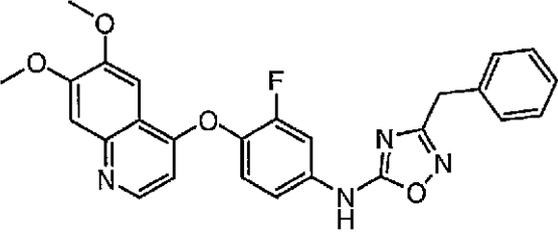
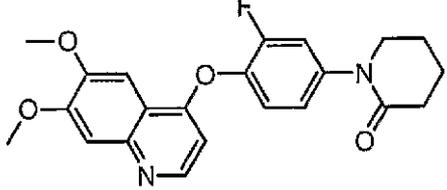
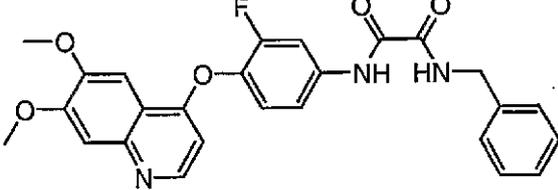
30

40

【0098】

【化174】

表1

エントリー	名称	構造
7	エチル[(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)アミノ](オキソ)アセテート	
8	N-{[(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]アミノ}-3-フルオロフェニル)アミノ]カルボチオイル}-2-フェニルアセトアミド	
9	N'-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(2-フェニルエチル)スルファミド	
10	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-3-(フェニルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-アミン	
11	1-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン	
12	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-(フェニルメチル)エタンジアミド	

10

20

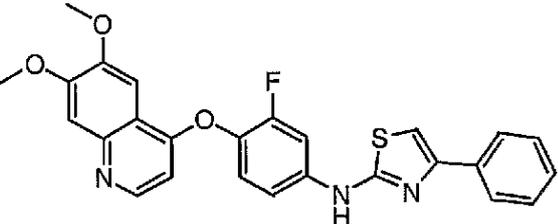
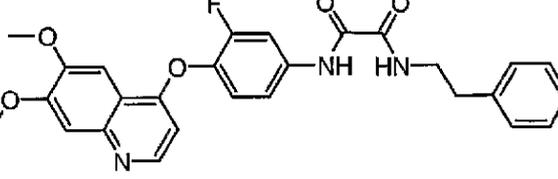
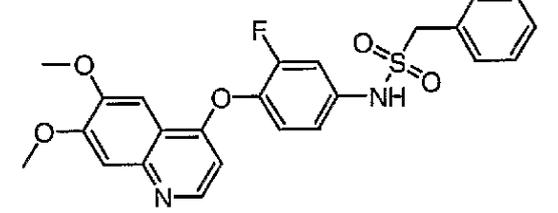
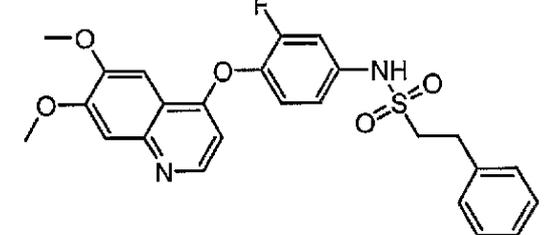
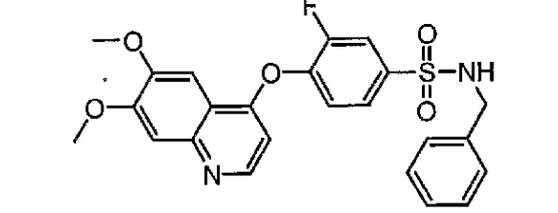
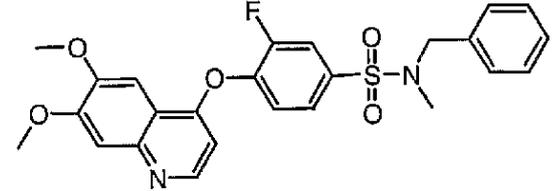
30

40

【0099】

【化175】

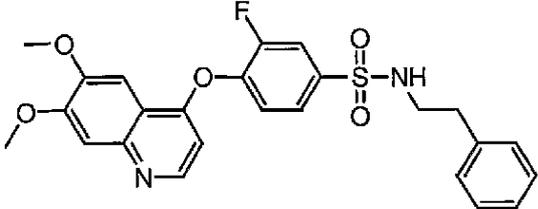
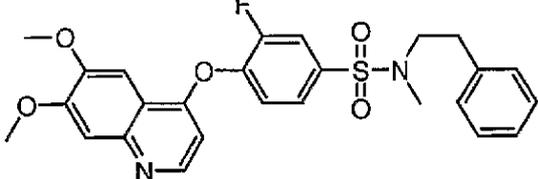
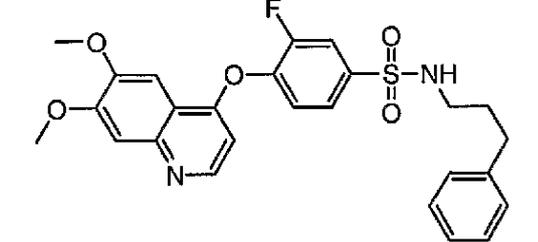
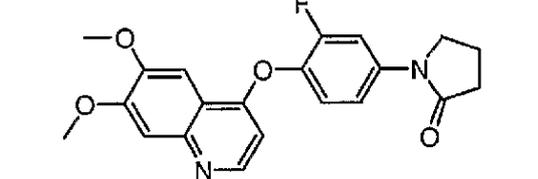
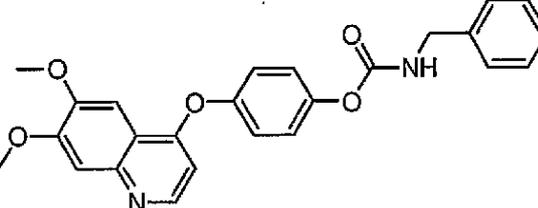
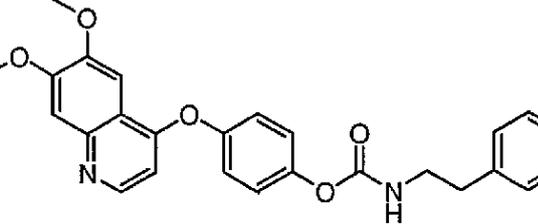
表1

エントリー	名称	構造
13	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-アミン	
14	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	
15	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-1-フェニルメタンсульホンアミド	
16	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-2-フェニルエタンсульホンアミド	
17	4-[[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロ-N-(2-フェニルエチル)ベンゼンсульホンアミド	
18	4-[[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロ-N-メチル-N-(フェニルメチル)ベンゼンсульホンアミド	

【0100】

【化 1 7 6】

表 1

エントリー	名称	構造
19	4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロ-N-(2-フェニルエチル)ベンゼンスルホンアミド	
20	4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロ-N-メチル-N-(2-フェニルエチル)ベンゼンスルホンアミド	
21	4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロ-N-(3-フェニルプロピル)ベンゼンスルホンアミド	
22	1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン	
23	4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル (フェニルメチル)カルバメート	
24	4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル (2-フェニルエチル)カルバメート	

10

20

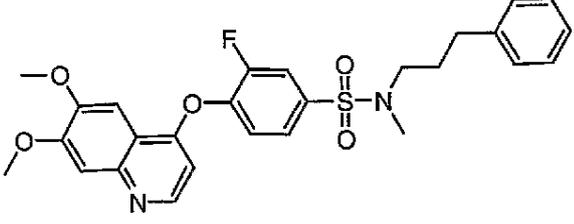
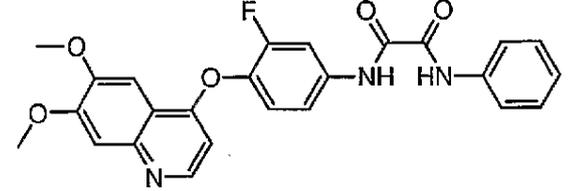
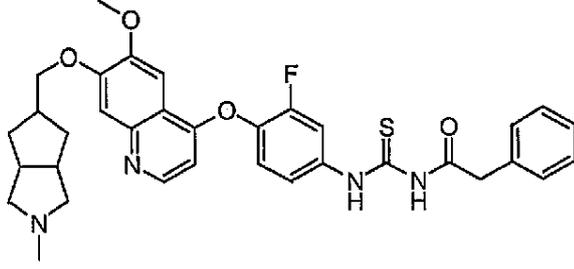
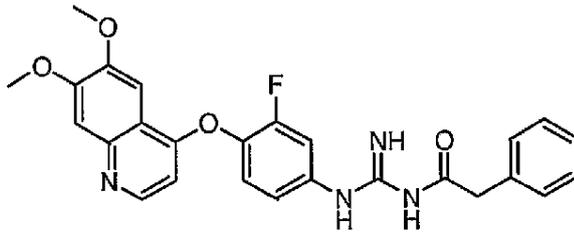
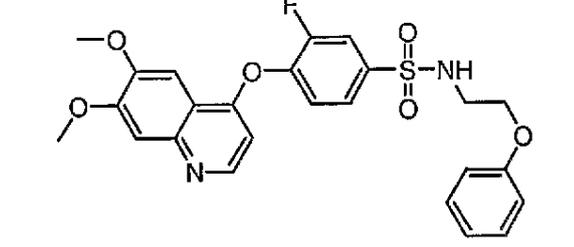
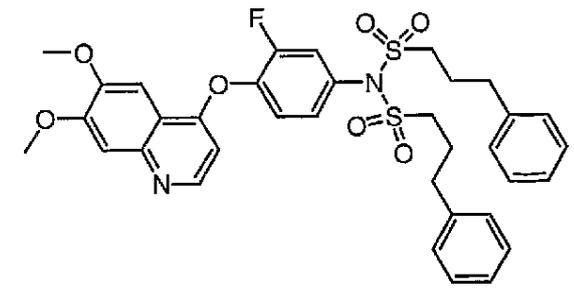
30

40

【 0 1 0 1 】

【化 1 7 7】

表 1

エントリー	名称	構造
25	4-[[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロ-N-メチル-N-(3-フェニルプロピル)ベンゼンスルホンアミド	
26	N-(4-[[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-フェニルエタンジアミド	
27	N-[[[3-フルオロ-4-[[7-[[[2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロ-ル-5-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル]アミノ]カルボチオイル]-2-フェニルアセトアミド	
28	N-[(Z)-[(4-[[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル]アミノ](イミノ)メチル]-2-フェニルアセトアミド	
29	4-[[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロ-N-[2-(フェニルオキシ)エチル]ベンゼンスルホンアミド	
30	N, N-(4-[[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-ビス-(3-フェニルプロパン-1-スルホンアミド)	

10

20

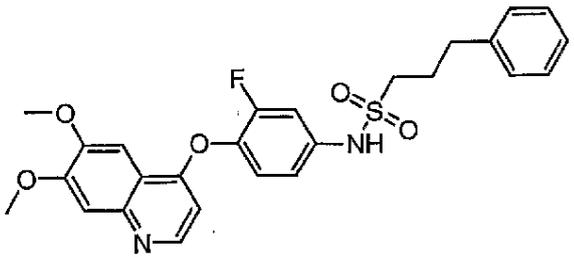
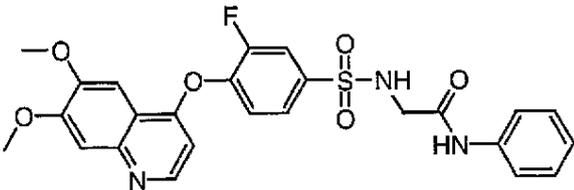
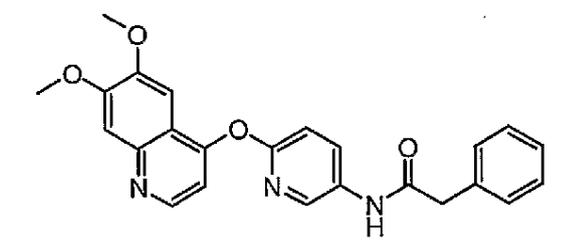
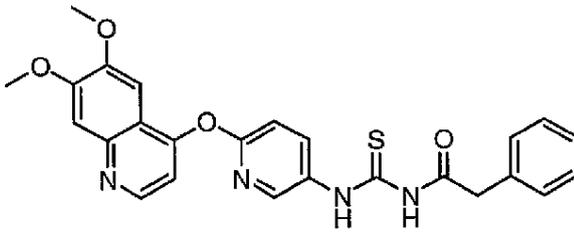
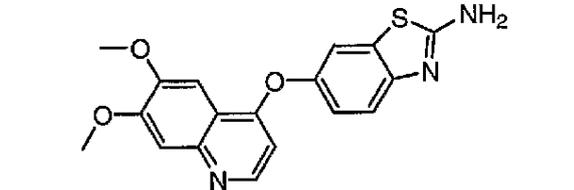
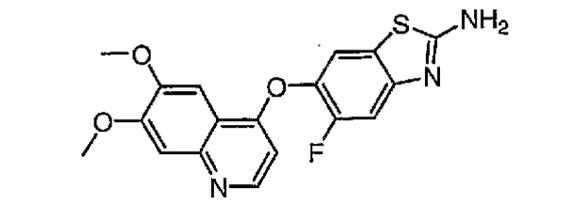
30

40

【 0 1 0 2】

【化178】

表1

エントリー	名称	構造
31	N-(4-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-3-フルオロフェニル)-3-フェニルプロパン-1-スルホンアミド	
32	N2-[(4-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-3-フルオロフェニル]スルホニル]-N1-フェニルグリシニアミド	
33	N-(6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)ピリジン-3-イル)-2-フェニルアセトアミド	
34	N-[[6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル]アミノ]カルボノチオイル]-2-フェニルアセトアミド	
35	6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン	
36	6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン	

10

20

30

40

【0103】

【化179】

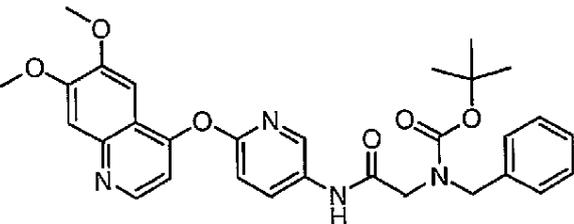
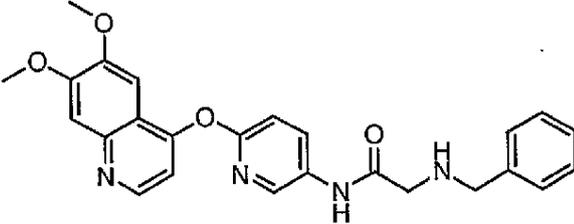
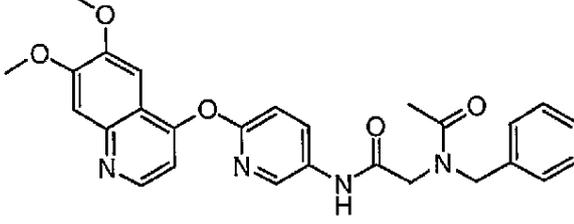
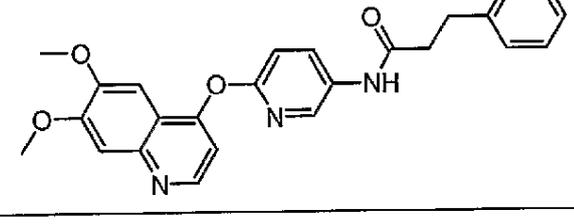
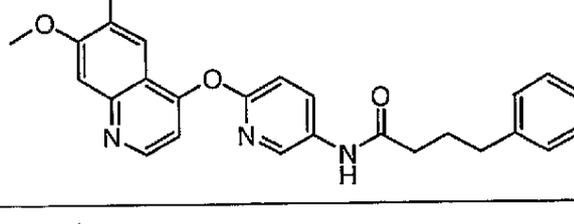
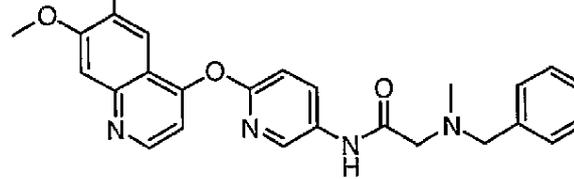
表1

エントリー	名称	構造
37	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-フェニルアセトアミド	
38	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-(2-モルホリン-4-イルエチル)エタンジアミド	
39	ベンジル-[[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]-メチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル	
40	N1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N2-(フェニルメチル)グリシンアミド	
41	N2-アセチル-N1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N2-(フェニルメチル)グリシンアミド	
42	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-フェニルアセトアミド	

【0104】

【化180】

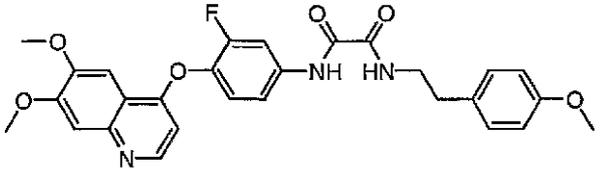
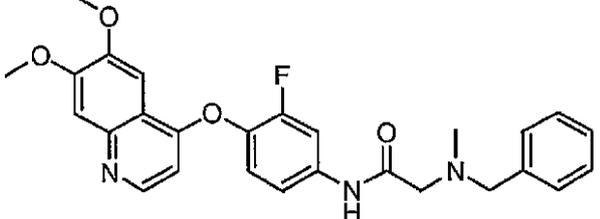
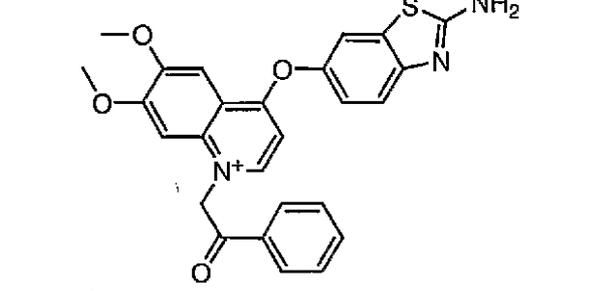
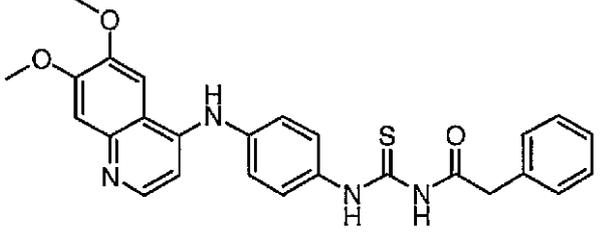
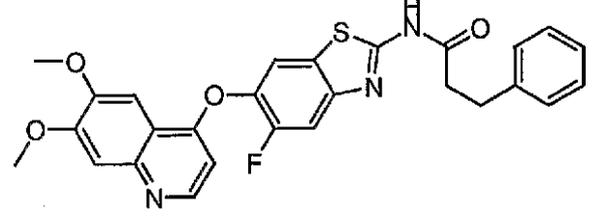
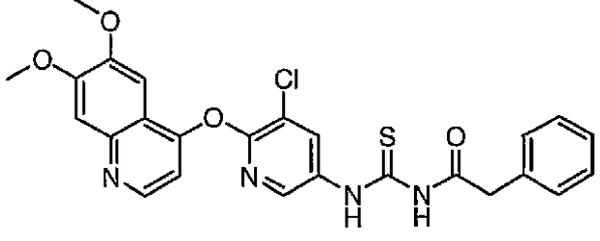
表1

エントリー	名称	構造
43	ベンジル-[[6-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イルカルバモイル]-メチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル	
44	N1-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル)-N2-(フェニルメチル)グリシンアミド	
45	N2-アセチル-N1-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル)-N2-(フェニルメチル)グリシンアミド	
46	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル)-3-フェニルプロパンアミド	
47	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル)-4-フェニルブタンアミド	
48	N1-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル)-N2-メチル-N2-(フェニルメチル)グリシンアミド	

【0105】

【化 1 8 1】

表 1

エントリー	名称	構造
49	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-[2-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル]エタンジアミド	
50	N1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N2-メチル-N2-(フェニルメチル)グリシンアミド	
51	4-[(2-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)オキシ]-6,7-ビス(メチルオキシ)-1-(2-オキソ-2-フェニルエチル)キノリニウム	
52	N-[[4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]アミノ]フェニル]アミノ]カルボノチオイル]-2-フェニルアセトアミド	
53	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]-3-フェニルプロパンアミド	
54	N-[[6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-クロロピリジン-3-イル]アミノ]カルボノチオイル]-2-フェニルアセトアミド	

【 0 1 0 6 】

【化 1 8 2】

表 1

エントリー	名称	構造
55	N-(4-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)エタンジアミド	
56	N-(4-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)エタンジアミド	
57	N-(4-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)エタンジアミド	
58	N'-(4-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-3-フルオロフェニル)-N-(2-フェニルエチル)-N-(フェニルメチル)スルファミド	
59	N1-(4-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-3-フルオロフェニル)-N2-(トリフルオロアセチル)グリシンアミド	
60	N-{{4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル}-メチル}-ベンズアミド	

10

20

30

40

【 0 1 0 7 】

【化183】

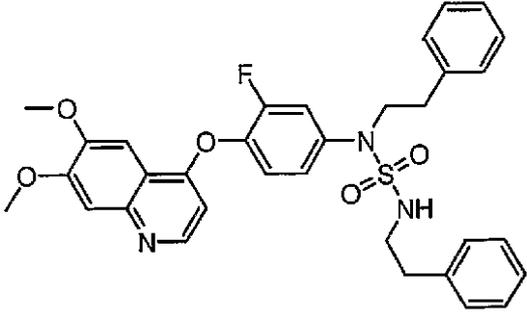
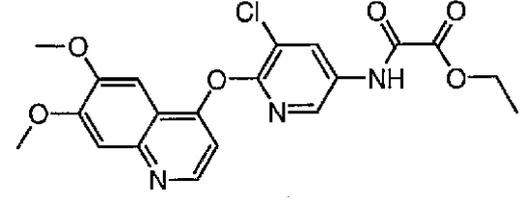
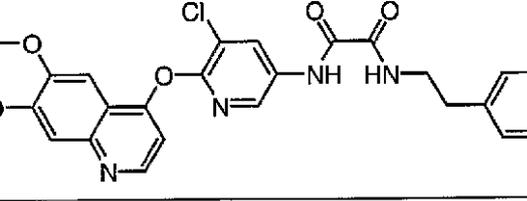
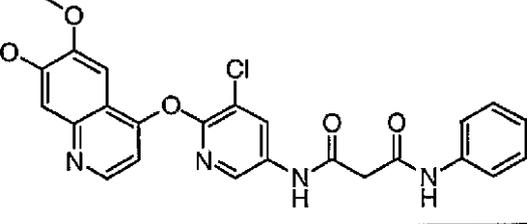
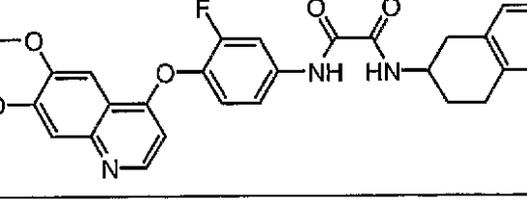
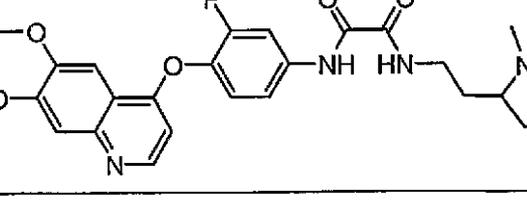
表1

エントリー	名称	構造
61	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)プロパンジアミド	
62	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-[(2S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]エタンジアミド	
63	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-[2-(4-メチルフェニル)エチル]エタンジアミド	
64	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-(2-フェニルプロピル)エタンジアミド	
65	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-[2-(4-クロロフェニル)エチル]エタンジアミド	
66	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N,N'-ビス(フェニルメチル)スルファミド	

【0108】

【化184】

表1

エントリー	名称	構造
67	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N,N'-ビス(2-フェニルエチル)スルファミド	
68	エチル [(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-クロロピリジン-3-イル)アミノ] (オキシ)アセテート	
69	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	
70	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)プロパンジアミド	
71	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エタンジアミド	
72	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]エタンジアミド	

【0109】

【化 1 8 5】

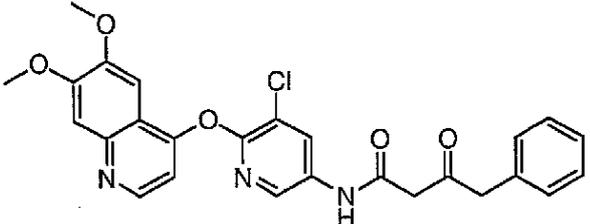
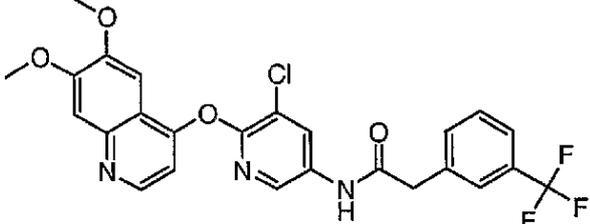
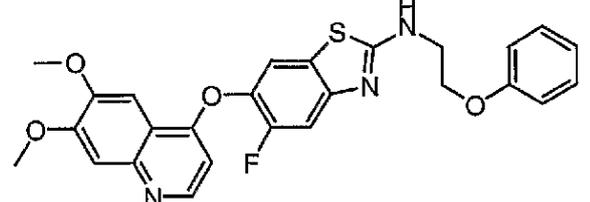
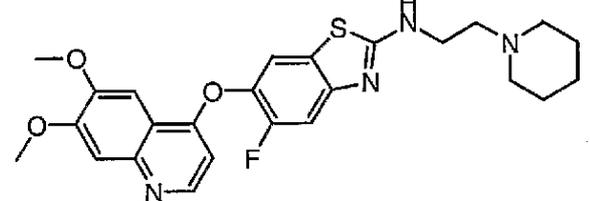
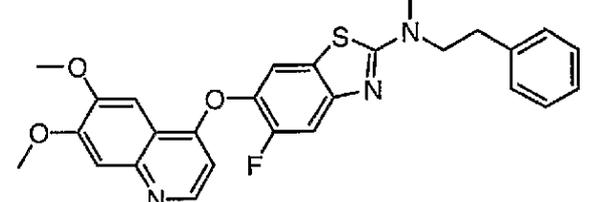
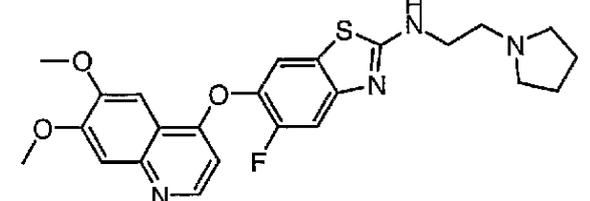
表 1

エントリー	名称	構造
73	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-[2-(フェニルオキシ)エチル]エタンジアミド	
74	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-[2-ヒドロキシ-1-(フェニルメチル)エチル]尿素	
75	1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-3-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-4-(フェニルメチル)イミダゾリジン-2-オン	
76	N'-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	
77	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エタンジアミド	
78	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-[2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]エタンジアミド	

【 0 1 1 0 】

【化 1 8 6】

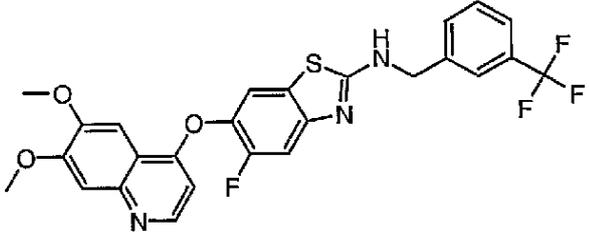
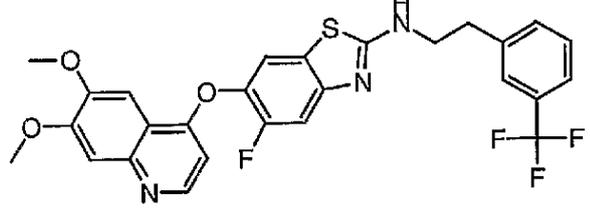
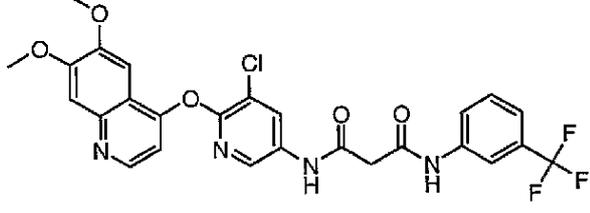
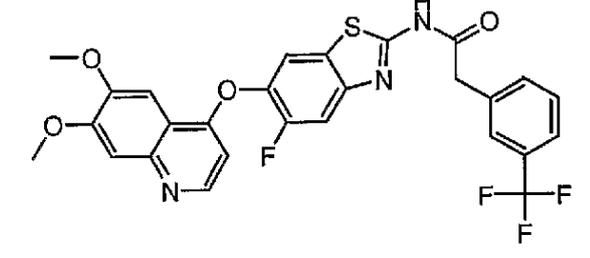
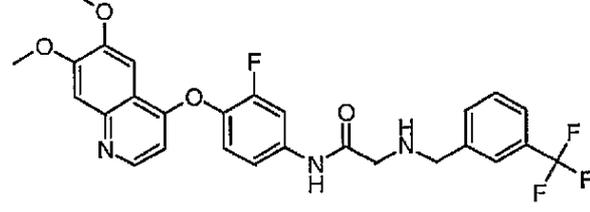
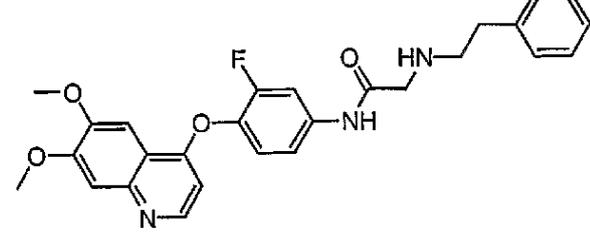
表 1

エントリー	名称	構造
79	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソ-4-フェニルブタンアミド	
80	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-クロロピリジン-3-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド	
81	6-[[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-フルオロ-N-[2-(フェニルオキシ)エチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン	
82	6-[[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-フルオロ-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン	
83	6-[[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-フルオロ-N-メチル-N-(2-フェニルエチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン	
84	6-[[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-フルオロ-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン	

【 0 1 1 1】

【化 1 8 7】

表 1

エントリー	名称	構造
85	6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-フルオロ-N-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン	
86	6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-フルオロ-N-[[2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン	
87	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンジアミド	
88	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド	
89	N1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N2-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]グリシニアミド	
90	N1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N2-(2-フェニルエチル)グリシニアミド	

10

20

30

40

【 0 1 1 2】

【化188】

表1

エントリー	名称	構造
91	N1-(4-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-3-フルオロフェニル)-N2-{2-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]グリシンアミド	
92	ベンジル-{{5-クロロ-6-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イルカルバモイル}-メチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル	
93	N1-(6-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)-N2-(フェニルメチル)グリシンアミド	
94	N-(6-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-5-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド	
95	N-(6-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-5-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-[[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド	
96	N-{{3-フルオロ-4-[[6-(メチルオキシ)-7-{{[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ}キノリン-4-イル]オキシ]フェニル}-N'-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	

10

20

30

40

【0113】

【化 1 8 9】

表 1

エントリー	名称	構造
97	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イルメチル)エタンジアミド	
98	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)メチル]エタンジアミド	
99	N1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N2-メチル-N2-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]グリシニアミド	
100	N1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N2-メチル-N2-{2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}グリシニアミド	
101	N1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N2-メチル-N2-(2-フェニルエチル)グリシニアミド	
102	1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-4-(フェニルメチル)イミダゾリジン-2-オン	
103	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]ピリダジン-3-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)プロパンジアミド	

10

20

30

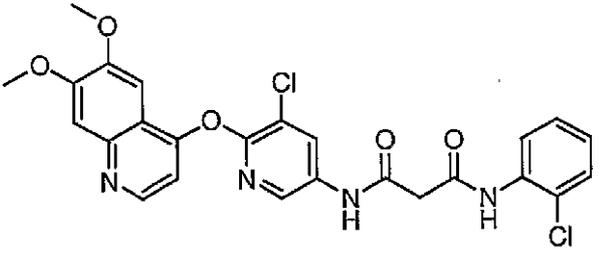
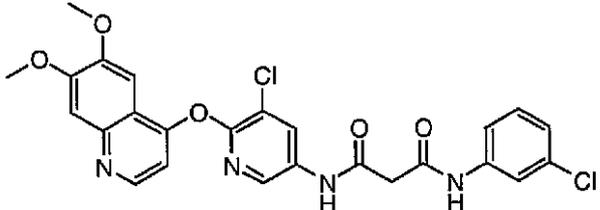
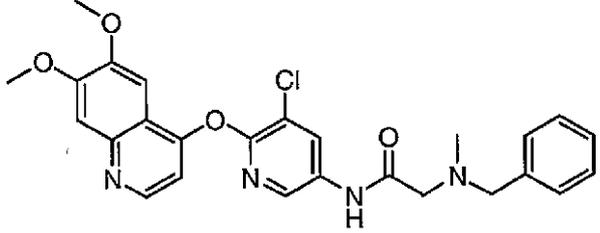
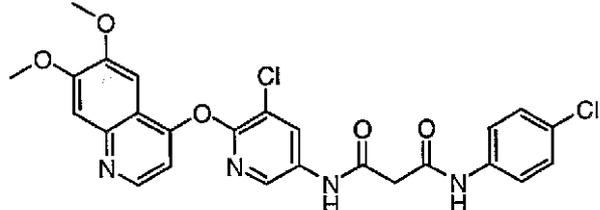
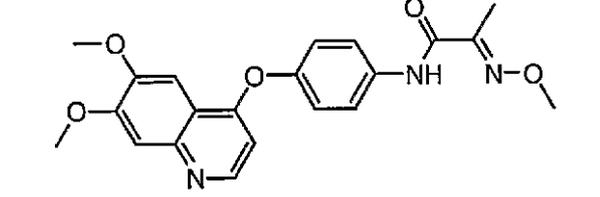
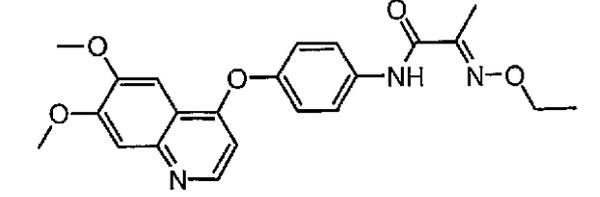
40

【 0 1 1 4】

50

【化190】

表1

エントリー	名称	構造
104	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(2-クロロフェニル)プロパンジアミド	
105	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(3-クロロフェニル)プロパンジアミド	
106	N1-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-クロロピリジン-3-イル)-N2-メチル-N2-(フェニルメチル)グリシニアミド	
107	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(4-クロロフェニル)プロパンジアミド	
108	(2E)-N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-2-[(メチルオキシ)イミノ]プロパンアミド	
109	(2E)-N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-2-[(エチルオキシ)イミノ]プロパンアミド	

【0115】

【化 1 9 1】

表 1

エントリー	名称	構造
110	(2E)-N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-2-[[フェニルメチル]オキシ]イミノ]プロパンアミド	
111	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-1-(フェニルメチル)プロリンアミド	
112	1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-3-[[4-メチルフェニル]スルホニル]-4-(フェニルメチル)イミダゾリジン-2-オン	
113	1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-4-(フェニルメチル)イミダゾリジン-2-オン	
114	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-4-(フェニルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-アミン	
115	6,7-ビス(メチルオキシ)-4-({4-[4-(フェニルメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]オキシ)キノリン	

【 0 1 1 6 】

【化 1 9 2】

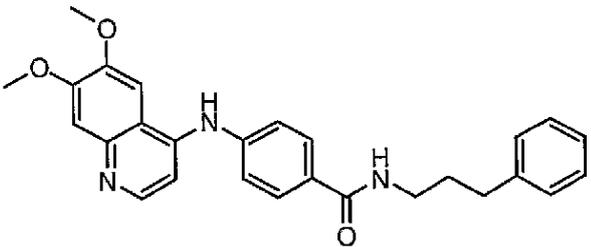
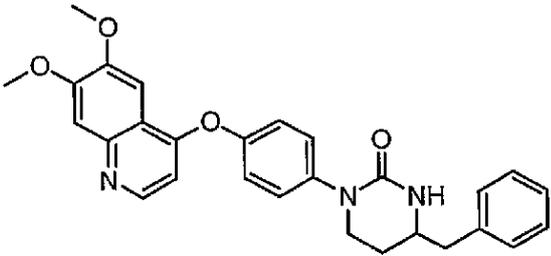
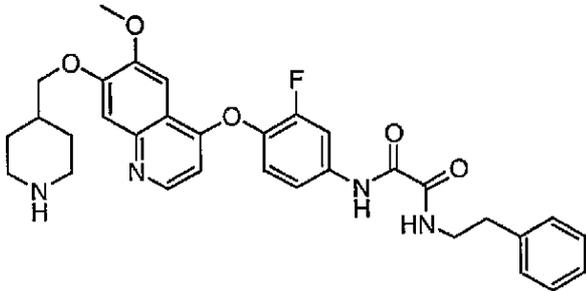
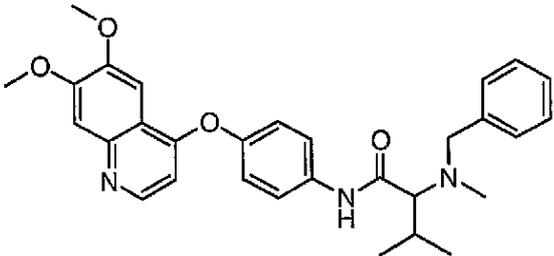
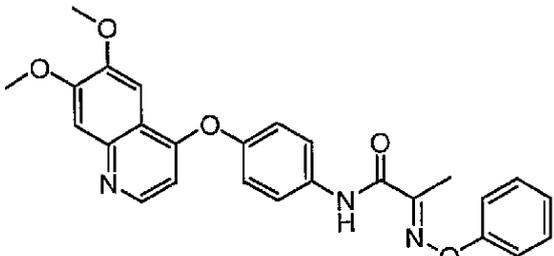
表 1

エントリー	名称	構造
116	1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-4-(フェニルメチル)ピペラジン-2-オン	
117	N1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N2-(フェニルメチル)アラニンアミド	
118	N1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N2-メチル-N2-(フェニルメチル)アラニンアミド	
119	N1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N2-(フェニルメチル)ロイシンアミド	
120	N1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N2-メチル-N2-(フェニルメチル)ロイシンアミド	
121	N1-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N2-(フェニルメチル)バリンアミド	

【 0 1 1 7】

【化193】

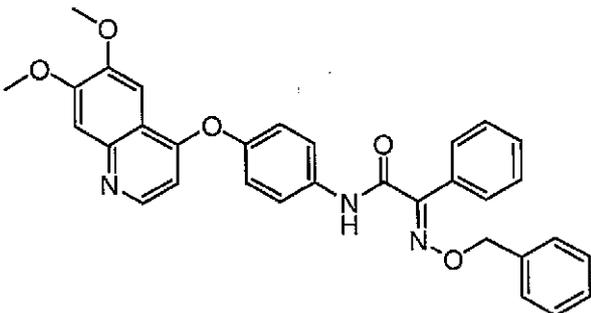
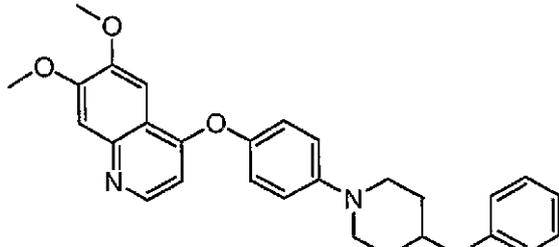
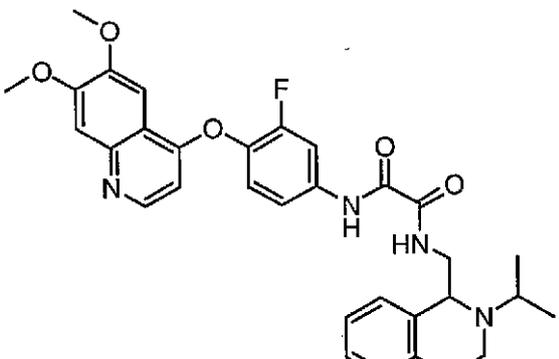
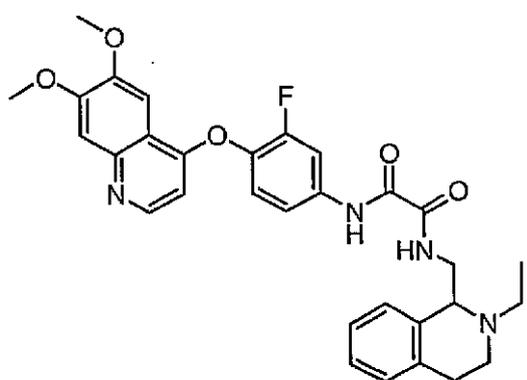
表1

エントリー	名称	構造
122	4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルアミノ)-N-(3-フェニルプロピル)-ベンズアミド	
123	4-ベンジル-1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-テトラヒドロピリミジン-2-オン	
124	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-フェネチルオキサリルアミド	
125	2-(ベンジルメチルアミノ)-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-メチルブチルアミド (注意：親鎖を選択するときに、接頭語のアルファベット順は無視した。)	
126	N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-2-フェノキシイミノプロピオンアミド	

【0118】

【化194】

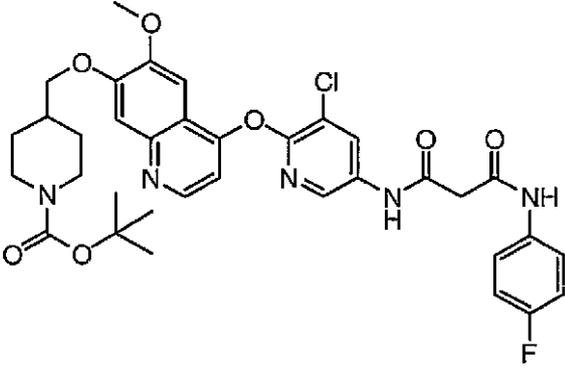
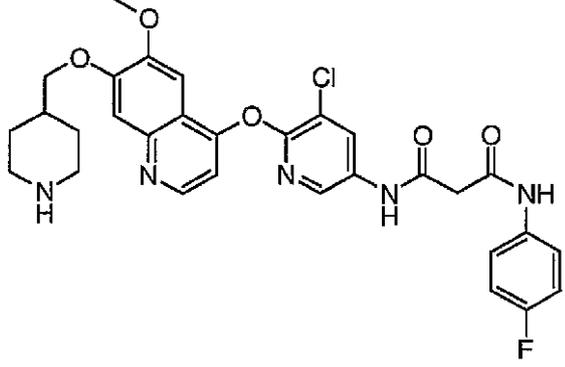
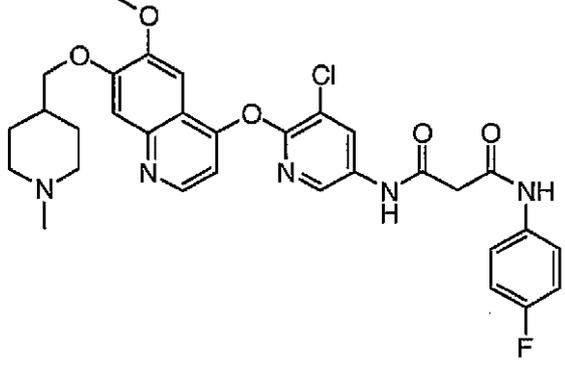
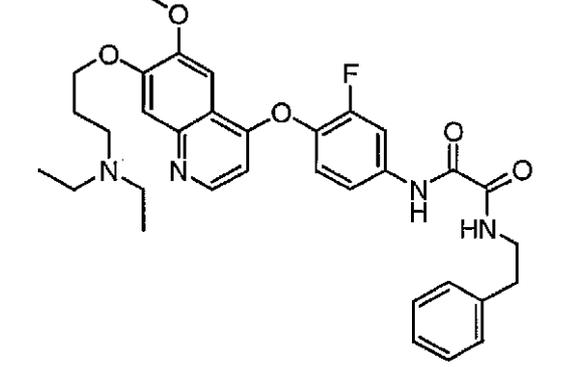
表1

エントリー	名称	構造
127	2-ベンジルオキシイミノ-N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-2-フェニルアセトアミド	
128	4-[4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)-フェノキシ]-6,7-ジメトキシキノリン	
129	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]-N'-(2-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イルメチル)-オキサアミド	
130	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]-N'-(2-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イルメチル)-オキサアミド	

【0119】

【化195】

表1

エントリー	名称	構造
131	4-(4-{3-クロロ-5-[2-(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-アセチルアミノ]-ピリジン-2-イルオキシ]-6-メトキシキノリン-7-イルオキシメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	
132	N-{5-クロロ-6-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-ピリジン-3-イル}-N'-(4-フルオロフェニル)-マロンアミド	
133	N-{5-クロロ-6-[6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-ピリジン-3-イル}-N'-(4-フルオロフェニル)-マロンアミド	
134	N-{4-[7-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-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'-フェネチルオキサリルアミド	

【0120】

【化196】

表1

エントリー	名称	構造
135	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-フェネチル-オキサリアミド	
136	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-フェネチル-オキサリアミド	
137	N-{4-[7-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-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'-フェネチル-オキサリアミド	
138	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-メチル-N'-フェネチル-オキサリアミド	

【0121】

【化197】

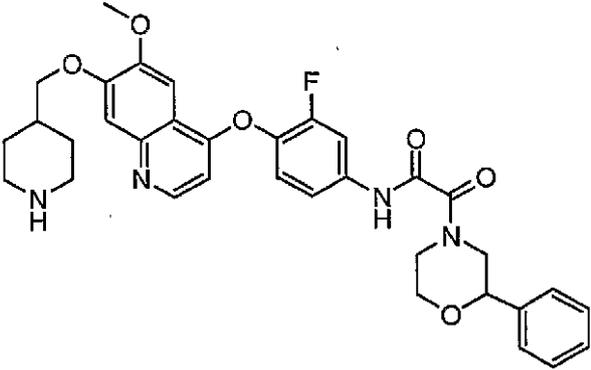
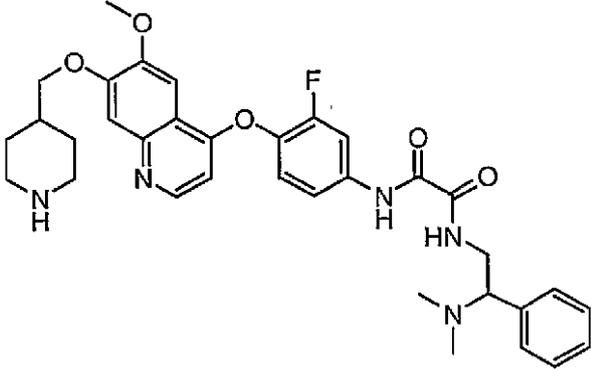
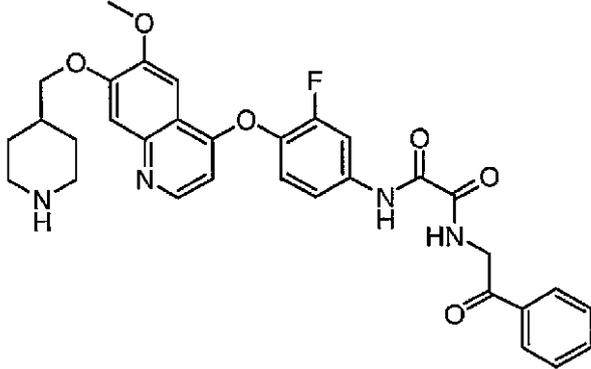
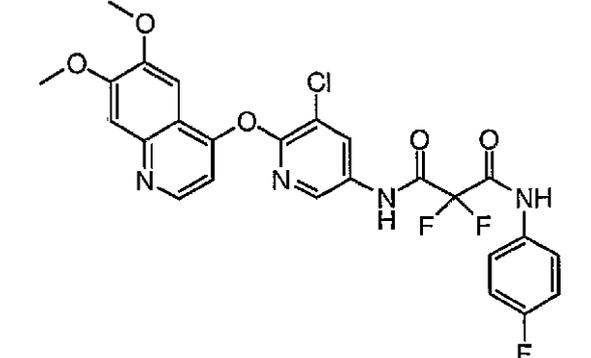
表1

エントリー	名称	構造	
139	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-フェネチルオキサリアミド		10
140	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イルメトキシ)-キナゾリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-フェネチルオキサリアミド		20
141	2-(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-2-オキソ-アセトアミド		30
142	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-2-オキソ-2-(3-フェニルピロリジン-1-イル)-アセトアミド		40

【0122】

【化198】

表1

エントリー	名称	構造	
143	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-2-オキソ-2-(2-フェニルモルホリン-4-イル)-アセトアミド		10
144	N-(2-ジメチルアミノ-2-フェニル-エチル)-N'-(3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル)-オキサリド		20
145	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-オキサリド		30
146	N-[5-クロロ-6-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-2,2-ジフルオロ-N'-(4-フルオロ-フェニル)-マロンアミド		40

【0123】

【化199】

表1

エントリー	名称	構造
147	N-ベンジル-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	
148	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-[2-(2-フルオロ-フェニル)-エチル]-オキサリアミド	
149	N-[2-(3-クロロ-フェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	
150	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-[2-(2-メトキシ-フェニル)-エチル]-オキサリアミド	

【0124】

10

20

30

40

50

【化200】

表1

エントリー	名称	構造
151	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2-ピリジン-3-イル-エチル)-オキサリアミド	
152	N-ベンジル-N'-(3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル)-オキサリアミド	
153	N-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)-エチル]-N'-(3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル)-オキサリアミド	
154	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-エチル)-オキサリアミド	

【0125】

50

【化 2 0 1】

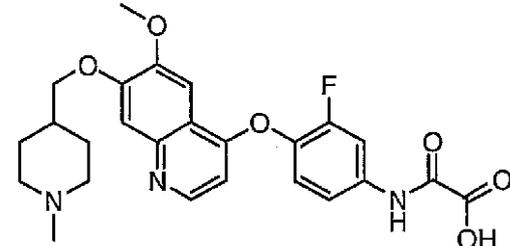
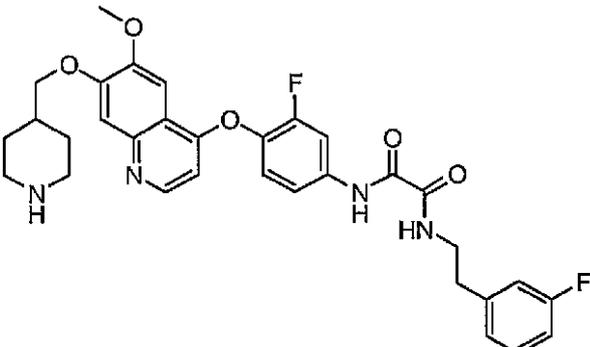
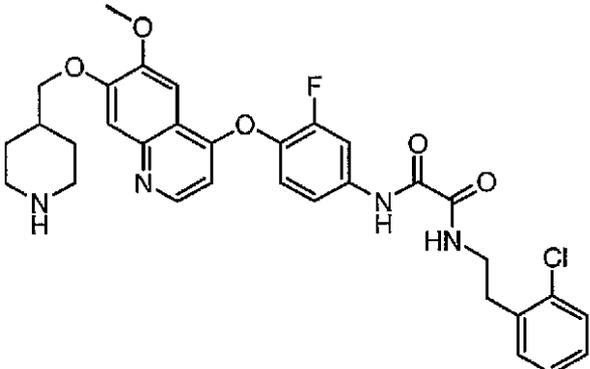
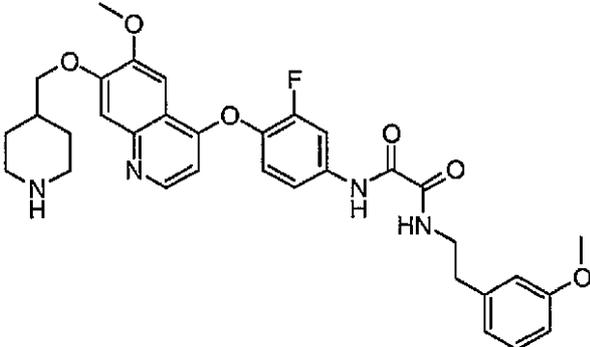
表 1

エントリー	名称	構造	
155	N-[2-(2-エトキシフェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		10
156	N-[2-(2,4-ジメチルフェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		20
157	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(1S-フェニル-2-p-トリル-エチル)-オキサリアミド		30
158	N-[2-(4-クロロフェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		40

【 0 1 2 6】

【化202】

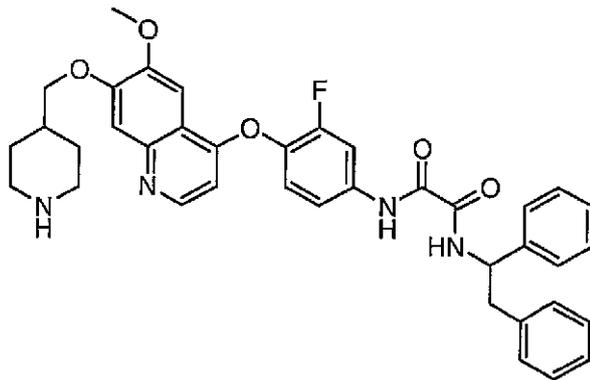
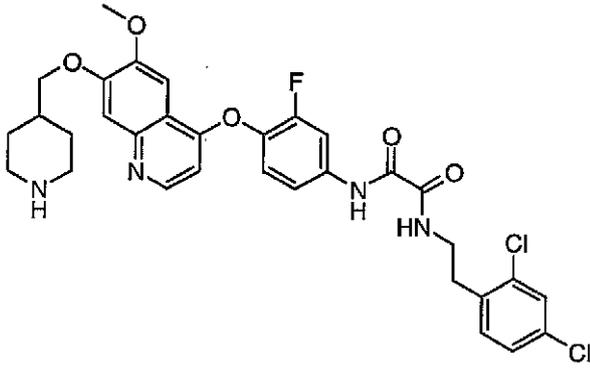
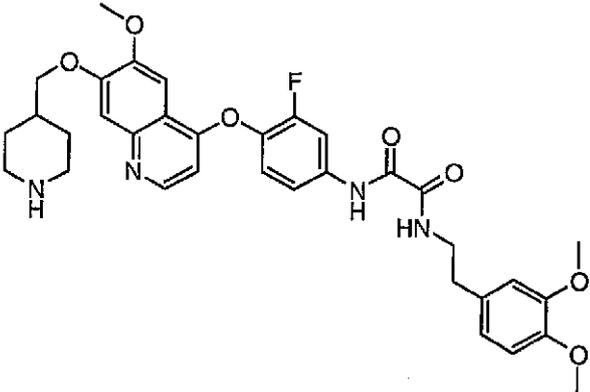
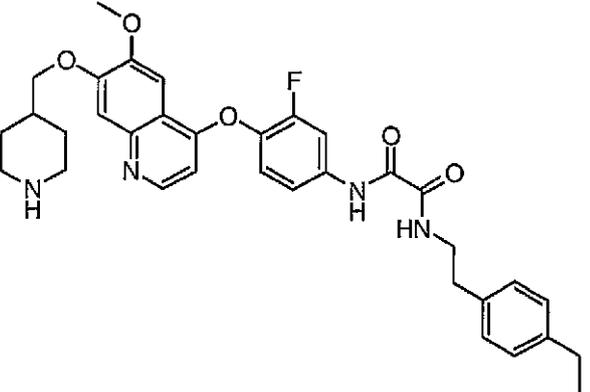
表1

エントリー	名称	構造	
159	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサラミド酸		10
160	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-[2-(3-フルオロ-フェニル)-エチル]-オキサラミド		20
161	N-[2-(2-クロロ-フェニル)-エチル]-N'-[3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル]-オキサラミド		30
162	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-[2-(3-メトキシ-フェニル)-エチル]-オキサラミド		40

【0127】

【化 2 0 3】

表 1

エントリー	名称	構造	
163	N-(1,2-ジフェニル-エチル)-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		10
164	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		20
165	N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		30
166	N-[2-(4-エチルフェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		40

【 0 1 2 8】

【化204】

表1

エントリー	名称	構造
167	N-[2-(4-エトキシ-フェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	
168	N-[2-(4-エトキシ-3-メトキシ-フェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	
169	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-[2-(4-フェノキシ-フェニル)-エチル]-オキサリアミド	

【0129】

10

20

30

40

【化 2 0 5】

表 1

エントリー	名称	構造
170	N-[2-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-エチル]-N'-(3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル)-オキサリアミド	
171	N-(3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル)-N'-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-オキサリアミド	
172	N-(3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル)-N'-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-オキサリアミド	
173	N-(3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル)-N'-[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-オキサリアミド	

【 0 1 3 0】

【化206】

表1

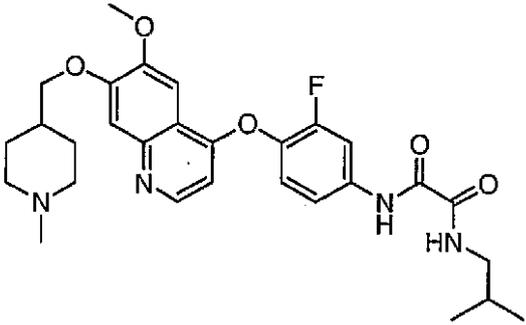
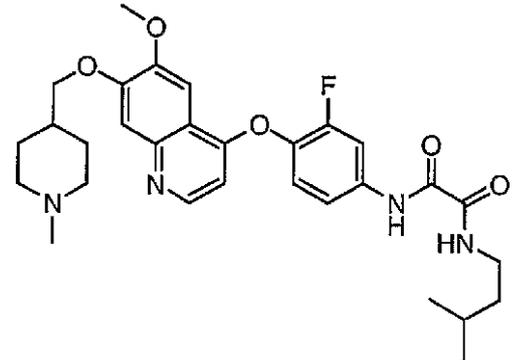
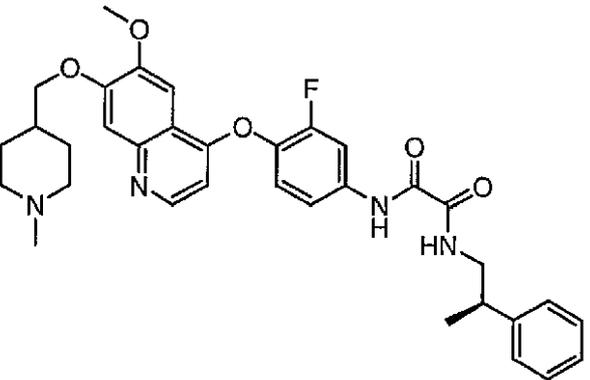
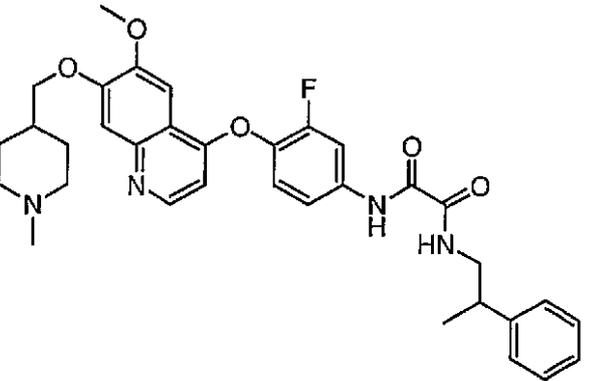
エントリー	名称	構造
174	N-[2-(2-プロモフェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	
175	N-[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	
176	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2R-フェニルプロピル)-オキサリアミド	
177	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-インダン-1-イル-オキサリアミド	

【0131】

50

【化207】

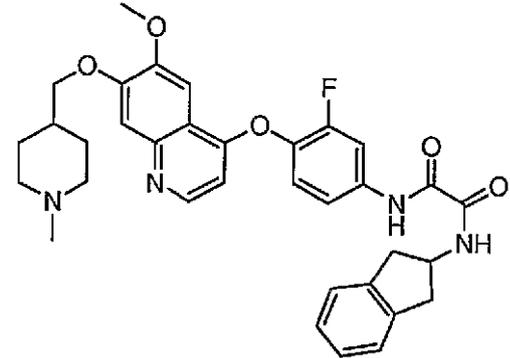
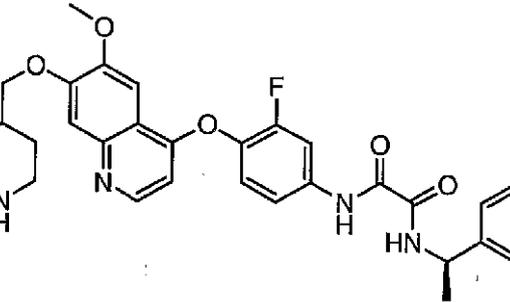
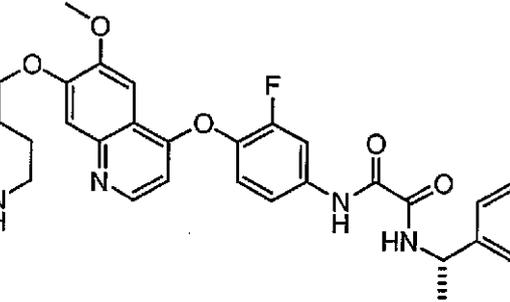
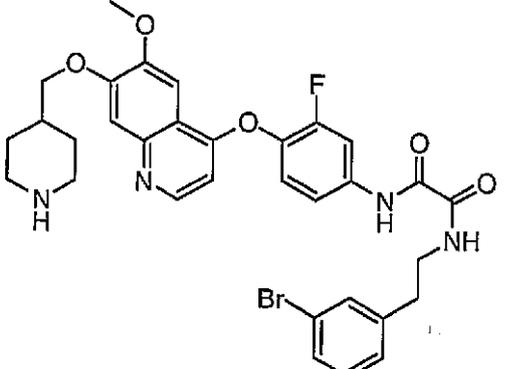
表1

エントリー	名称	構造	
178	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-イソブチル-オキサリアミド		10
179	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(3-メチルブチル)-オキサリアミド		20
180	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2R-フェニルプロピル)-オキサリアミド		30
181	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2-フェニルプロピル)-オキサリアミド		40

【0132】

【化208】

表1

エントリー	名称	構造	
182	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-インダン-2-イル-オキサリアミド		10
183	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(1R-フェニル-エチル)-オキサリアミド		20
184	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(1S-フェニル-エチル)-オキサリアミド		30
185	N-[2-(3-ブromo-フェニル)-エチル]-N'-[3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル]-オキサリアミド		40

【0133】

【化209】

表1

エントリー	名称	構造
186	N-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	
187	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	
188	N-(2-ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イル-エチル)-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	
189	N-[2-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	

【0134】

【化 2 1 0】

表 1

エントリー	名称	構造
190	N-[2-(3,5-ジメトキシフェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキササルアミド	
191	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2-ortho-トリル-エチル)-オキササルアミド	
192	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2-m-トリル-エチル)-オキササルアミド	

【 0 1 3 5】

10

20

30

40

【化 2 1 1】

表 1

エントリー	名称	構造	10
193	N-[2-(3-エトキシ-フェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		
194	N-[2-(3,4-ジメチルフェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		20
195	N-[2-(2,5-ジメチルフェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		30
196	N-[2-(3-クロロ-4-プロポキシフェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		40

【 0 1 3 6 】

【化 2 1 2】

表 1

エントリー	名称	構造
197	N-[2-(4-ブトキシ-3-クロロ-フェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	
198	N-[2-(4-tert-ブチル-フェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	
199	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-[2-(4-スルファモイル-フェニル)-エチル]-オキサリアミド	

10

20

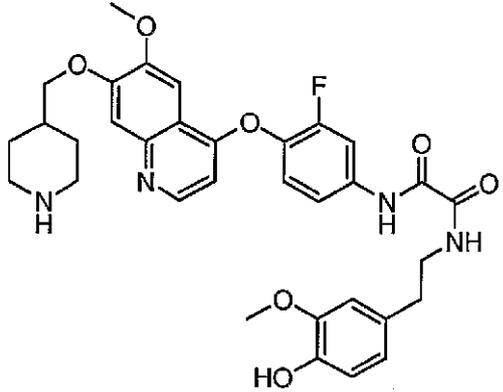
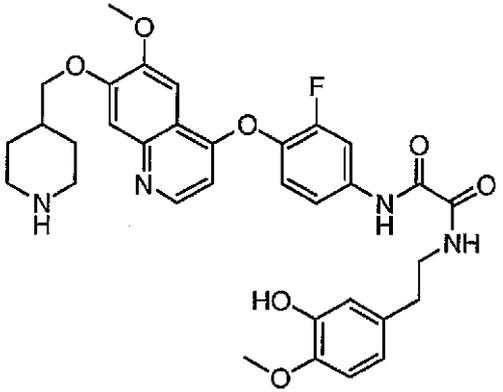
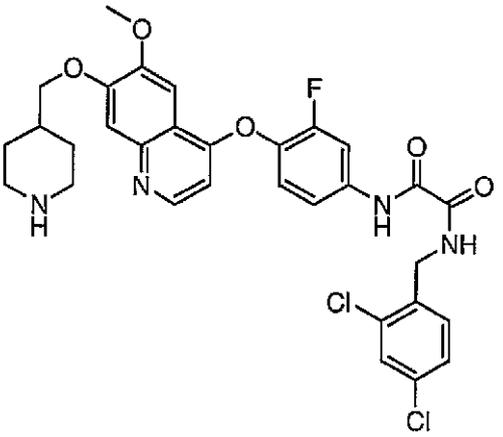
30

40

【 0 1 3 7 】

【化 2 1 3】

表 1

エントリー	名称	構造
200	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-エチル]-オキサリアミド	
201	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-エチル]-オキサリアミド	
202	N-(2,4-ジクロロベンジル)-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	

【 0 1 3 8】

10

20

30

40

【化 2 1 4】

表 1

エントリー	名称	構造
203	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(4-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-オキサラミド	
204	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(1-p-トリル-エチル)-オキサラミド	
205	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-オキサラミド	

10

20

30

40

【 0 1 3 9】

【化 2 1 5】

表 1

エントリー	名称	構造
206	N-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	
207	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-[1-(3-メトキシ-フェニル)-エチル]-オキサリアミド	
208	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-[1-(1-ナフタレン-2-イル)エチル]-オキサリアミド	

10

20

30

40

【 0 1 4 0 】

【化 2 1 6】

表 1

エントリー	名称	構造
209	N-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	
210	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(1-p-トリル-エチル)-オキサリアミド	
211	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-オキサリアミド	

10

20

30

40

【 0 1 4 1】

【化 2 1 7】

表 1

エントリー	名称	構造	
212	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2-メチル-ベンジル)-オキサリアミド		10
213	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(3-メチル-ベンジル)-オキサリアミド		20
214	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-オキサリアミド		30
215	N-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		40

【 0 1 4 2】

50

【化 2 1 8】

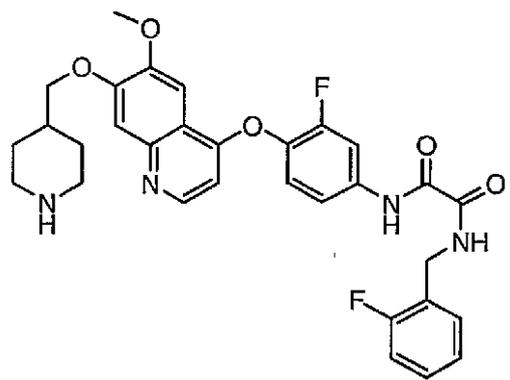
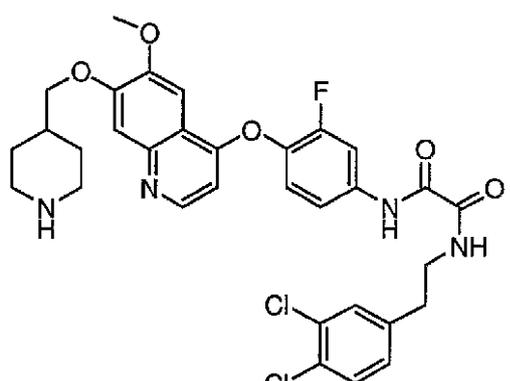
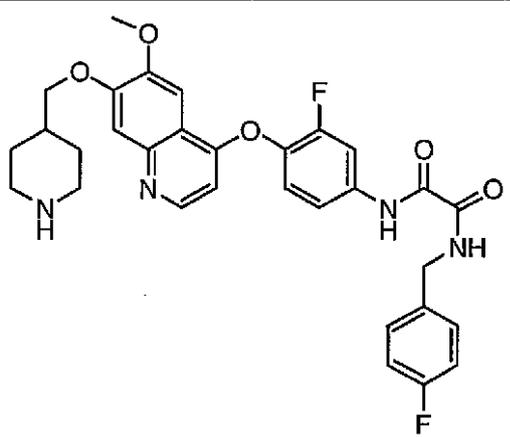
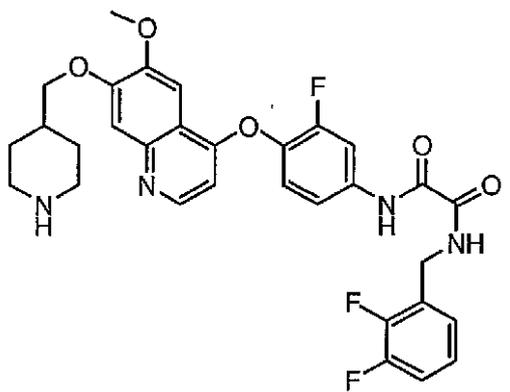
表 1

エントリー	名称	構造	
216	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(1R, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル)-オキサリアミド		10
217	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(1S, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル)-オキサリアミド		20
218	N-シクロペンチル-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		30
219	N-[1-(4-ブロモ-フェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		40

【 0 1 4 3】

【化 2 1 9】

表 1

エントリー	名称	構造	
220	N-(2-フルオロ-ベンジル)-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		10
221	N-[2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		20
222	N-(4-フルオロ-ベンジル)-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		30
223	N-(2,3-ジフルオロ-ベンジル)-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		40

【 0 1 4 4】

50

【化 2 2 0】

表 1

エントリー	名称	構造
224	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2-フェノキシ-エチル)-オキササルアミド	
225	N-(2,2-ジフェニル-エチル)-N'-(3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル)-オキササルアミド	
226	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2-(4-メトキシ-フェニル)-エチル)-オキササルアミド	
227	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2-フェニル-プロピル)-オキササルアミド	

【 0 1 4 5】

【化 2 2 1】

表 1

エントリー	名称	構造
228	N-[2-(4-ブromo-フェニル)-エチル]-N'-[3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル]-オキサリアミド	
229	N-[4-[7-(1-エチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-3-フルオロ-フェニル]-2-オキソ-2-(2-フェニル-モルホリン-4-イル)-アセトアミド	
230	N-[3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル]-N'-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル)-オキサリアミド	
231	N-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-N'-[3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル]-オキサリアミド	

【 0 1 4 6 】

【化 2 2 2】

表 1

エントリー	名称	構造
232	N-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル)-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサラמיד	
233	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]-N'-(2-ジメチルアミノ-2-フェニル-エチル)-オキサラמיד	
234	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(4-メトキシ-ベンジル)-オキサラמיד	

【 0 1 4 7 】

10

20

30

40

【化 2 2 3】

表 1

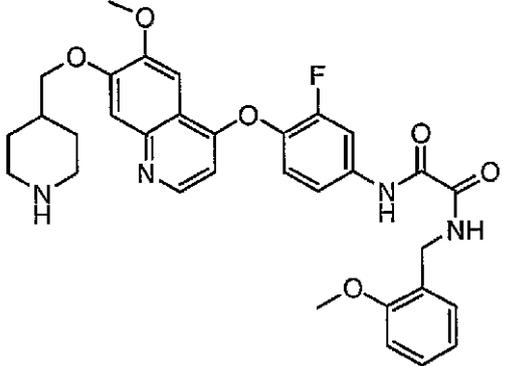
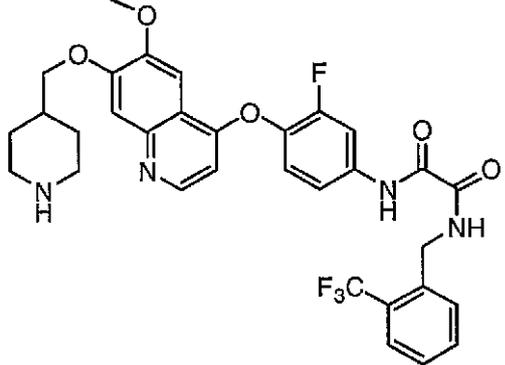
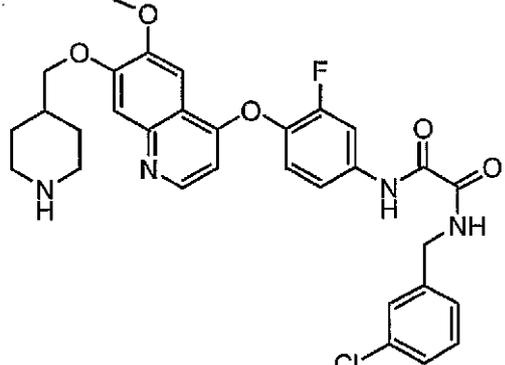
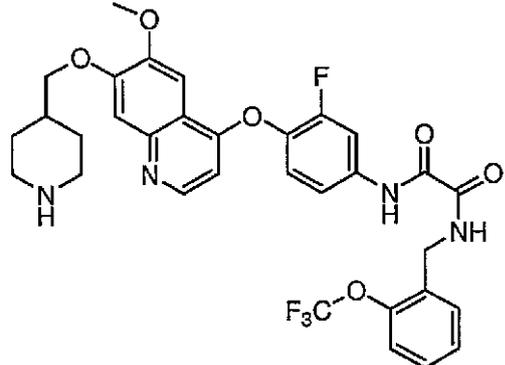
エントリー	名称	構造	
235	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(4-トリフルオロメチルベンジル)-オキサラמיד		10
236	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(3-メトキシベンジル)-オキサラמיד		20
237	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(3-トリフルオロメチルベンジル)-オキサラמיד		30
238	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(3-トリフルオロメトキシベンジル)-オキサラמיד		40

【 0 1 4 8 】

50

【化 2 2 4】

表 1

エントリー	名称	構造	
239	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2-メトキシベンジル)-オキサリアミド		10
240	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)-オキサリアミド		20
241	N-(3-クロロベンジル)-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		30
242	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2-トリフルオロメトキシベンジル)-オキサリアミド		40

【 0 1 4 9】

【化 2 2 5】

表 1

エントリー	名称	構造
243	N-(2-クロロ-ベンジル)-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	
244	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-オキサリアミド	
245	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(4-メトキシベンジル)-オキサリアミド	

10

20

30

40

【 0 1 5 0】

【化226】

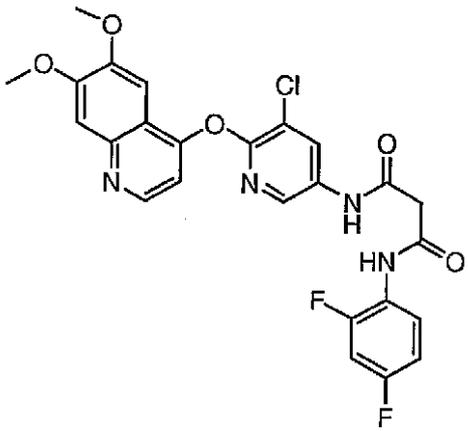
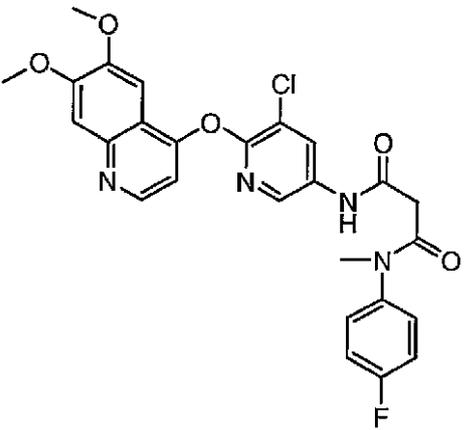
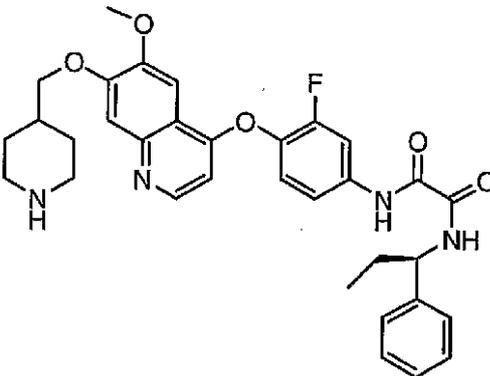
表1

エントリー	名称	構造
246	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-オキサリアミド	
247	N-{4-[7-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-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'-フェネチル-オキサリアミド	
248	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(1-メチル-アゼチジン-3-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-フェネチル-オキサリアミド	
249	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)-オキサリアミド	

【0151】

【化 2 2 7】

表 1

エントリー	名称	構造
250	N-[5-クロロ-6-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)-マロンアミド	
251	N-[5-クロロ-6-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N'-(4-フルオロフェニル)-N'-メチルマロンアミド	
252	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(1R-フェニルプロピル)-オキサリド	

【 0 1 5 2】

10

20

30

40

【化 2 2 8】

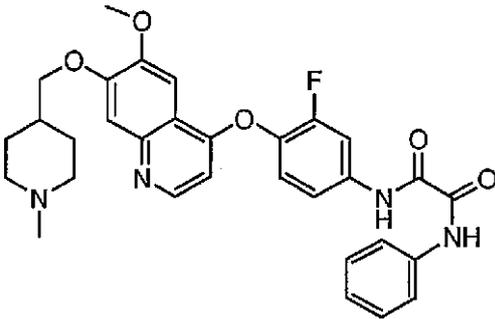
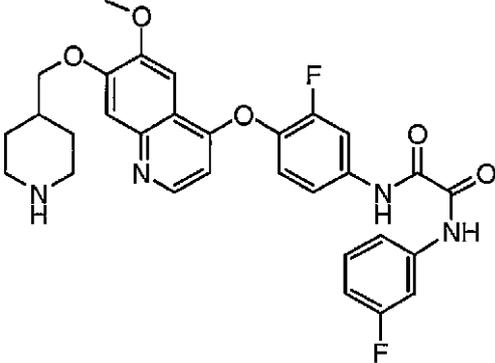
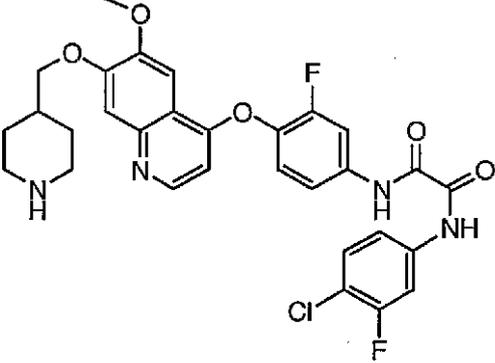
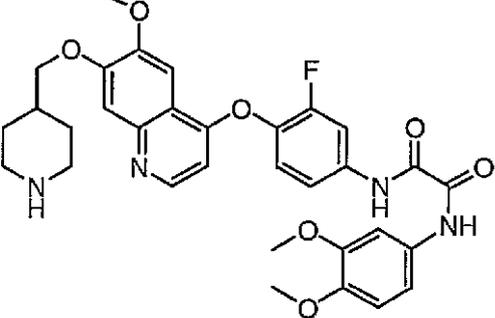
表 1

エントリー	名称	構造
253	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(1R-フェニル-プロピル)-オキササルアミド	
254	N-(3,4-ジフルオロベンジル)-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキササルアミド	
255	N-(2,6-ジフルオロベンジル)-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキササルアミド	
256	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-[2-(4-フルオロフェニル)-エチル]-オキササルアミド	

【 0 1 5 3】

【化 2 2 9】

表 1

エントリー	名称	構造	
257	N-(3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル)-N'-フェニル-オキサリアミド		10
258	N-(3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル)-N'-(3-フルオロ-フェニル)-オキサリアミド		20
259	N-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		30
260	N-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド		40

【 0 1 5 4】

【化 2 3 0】

表 1

エントリー	名称	構造
261	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(3-メチル-ブチル)-オキササルアミド	
262	N-(3,3-ジメチル-ブチル)-N'-(3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル)-オキササルアミド	
263	N-{5-クロロ-6-[6-メトキシ-7-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-ピリジン-3-イル}-N'-(4-フルオロ-フェニル)-マロンアミド	
264	N-{5-クロロ-6-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-ピリジン-3-イル}-N'-(4-フルオロ-フェニル)-マロンアミド	

【 0 1 5 5 】

50

【化 2 3 1】

表 1

エントリー	名称	構造
265	N-[5-クロロ-6-[7-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-ピリジン-3-イル]-N'-(4-フルオロフェニル)-マロンアミド	
266	N-(4-クロロ-ベンジル)-N'-(3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル)-オキサリアミド	
267	N-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-N'-(3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル)-オキサリアミド	

10

20

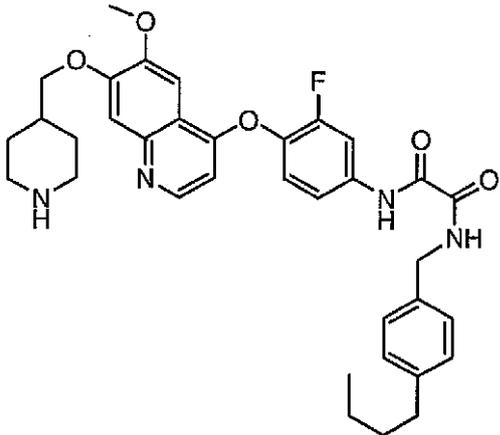
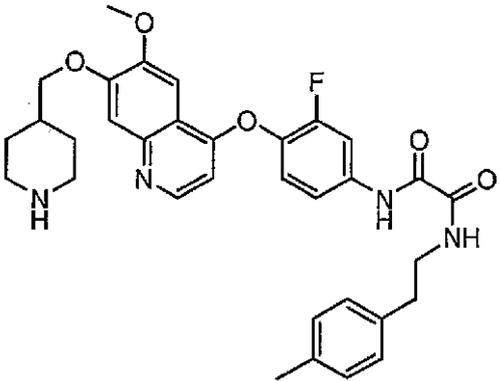
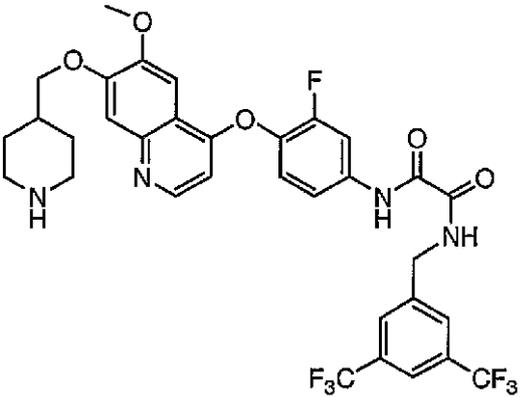
30

40

【 0 1 5 6 】

【化 2 3 2】

表 1

エントリー	名称	構造
268	N-(4-ブチル-ベンジル)- N'-{3-フルオロ-4-[6- メトキシ-7-(ピペリジン-4- イルメトキシ)-キノリン-4- イルオキシ]-フェニル}- オキサリアミド	
269	N-{3-フルオロ-4-[6- メトキシ-7-(ピペリジン-4- イルメトキシ)-キノリン-4- イルオキシ]-フェニル}-N'- (2-p-トリル-エチル)- オキサリアミド	
270	N-(3,5-ビス-トリ フルオロメチル-ベンジル)- N'-{3-フルオロ-4-[6- メトキシ-7-(ピペリジン-4- イルメトキシ)-キノリン-4- イルオキシ]-フェニル}- オキサリアミド	

【 0 1 5 7 】

10

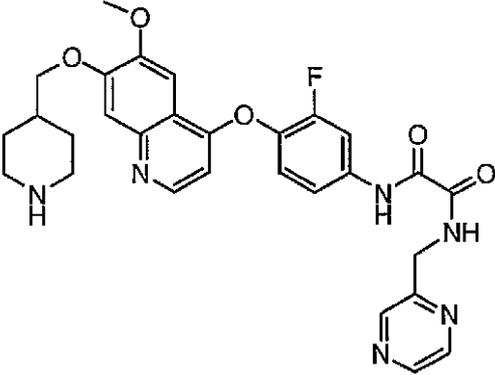
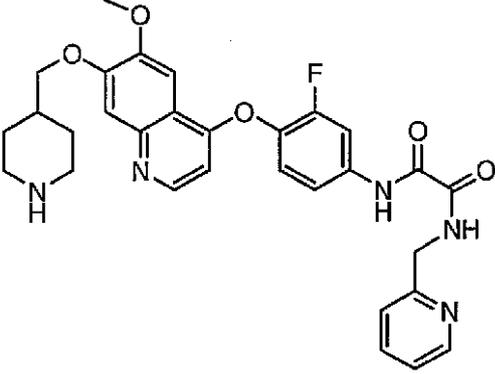
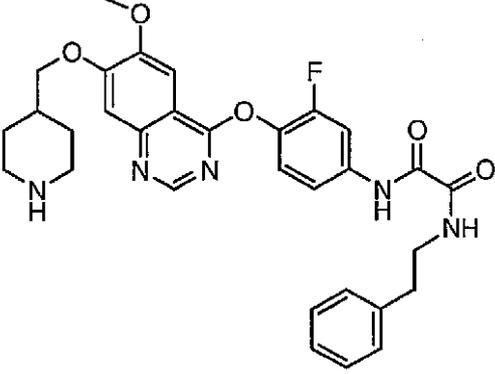
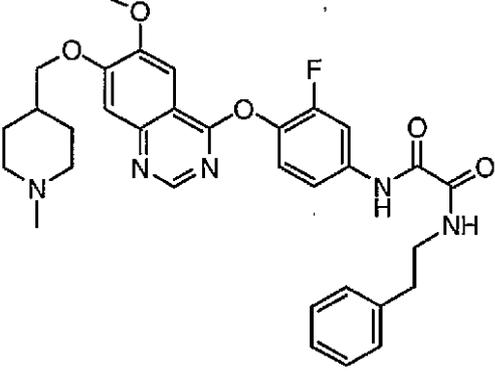
20

30

40

【化 2 3 3】

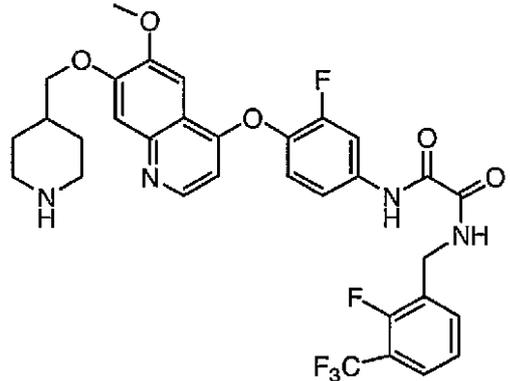
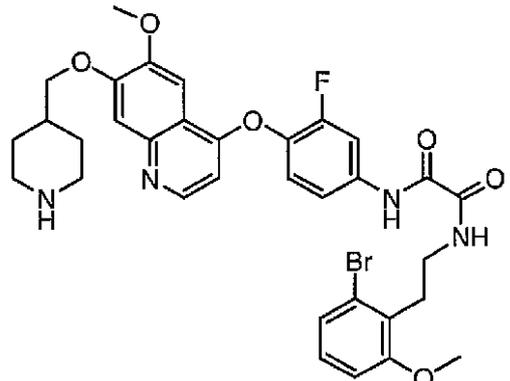
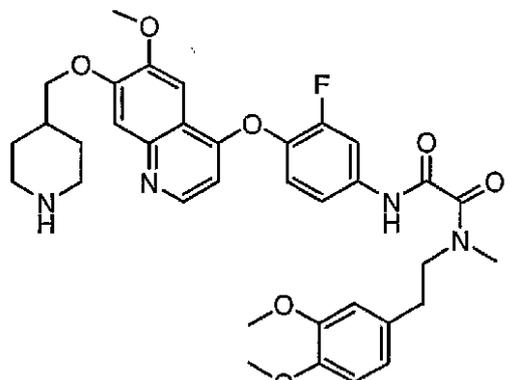
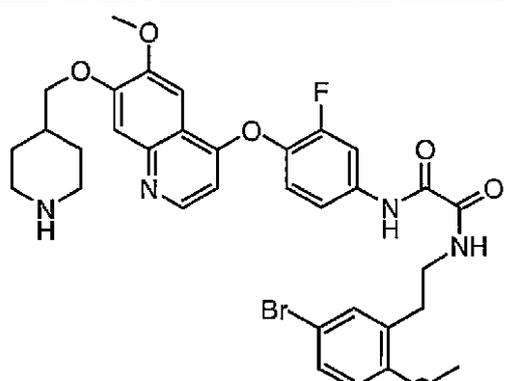
表 1

エントリー	名称	構造	
271	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-ピラジン-2-イルメチル-オキサリアミド		10
272	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-ピラジン-2-イルメチル-オキサリアミド		20
273	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キナゾリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-フェネチル-オキサリアミド		30
274	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)-キナゾリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-フェネチル-オキサリアミド		40

【 0 1 5 8 】

【化 2 3 4】

表 1

エントリー	名称	構造	
275	N-[3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル]-N'-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-オキサリアミド		10
276	N-[2-(2-ブロモ-6-メトキシ-フェニル)-エチル]-N'-[3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル]-オキサリアミド		20
277	N-[2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチル]-N'-[3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル]-N-メチル-オキサリアミド		30
278	N-[2-(5-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)-エチル]-N'-[3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル]-オキサリアミド		40

【 0 1 5 9 】

【化 2 3 5】

表 1

エントリー	名称	構造
279	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル)-オキサリアミド	
280	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-[1-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-オキサリアミド	
281	N-(1 <i>S</i> -ベンジル-2-オキシ-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	
282	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(オクタヒドロシクロペンタ[<i>c</i>]ピロ-ル-5-イルメトキシ)-キナゾリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-フェネチル-オキサリアミド	

【 0 1 6 0 】

【化 2 3 6】

表 1

エントリー	名称	構造
283	N-[2-(4-アミノ-フェニル)-エチル]-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	
284	2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-2-オキサアセトアミド	
285	N-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-マロンアミド	

10

20

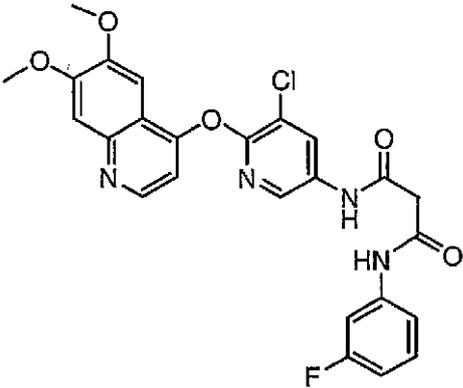
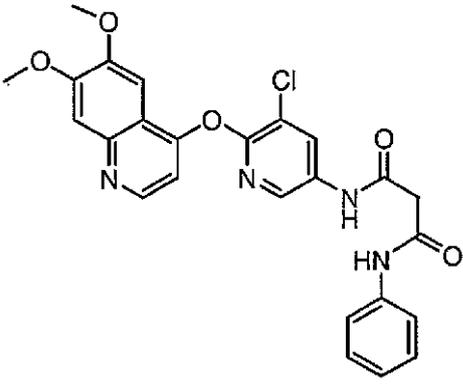
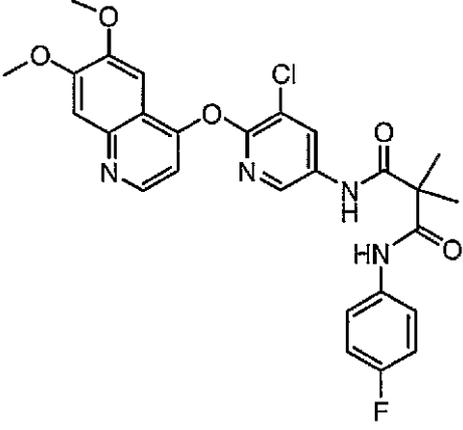
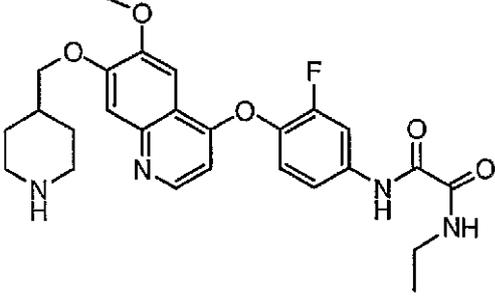
30

40

【 0 1 6 1 】

【化 2 3 7】

表 1

エントリー	名称	構造
286	N-[5-クロロ-6-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N'-(3-フルオロフェニル)-マロンアミド	
287	N-[5-クロロ-6-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N'-フェニルマロンアミド	
288	N-[5-クロロ-6-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジメチルマロンアミド	
289	N-エチル-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリルアミド	

【 0 1 6 2 】

【化 2 3 8】

表 1

エントリー	名称	構造
290	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-イソプロピル-オキサリアミド	
291	N-ブチル-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	
292	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2-メトキシエチル)-オキサリアミド	
293	N-シクロプロピルメチル-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-オキサリアミド	
294	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N'-(2-モルホリン-4-イルエチル)-オキサリアミド	

【 0 1 6 3 】

【化239】

表1

エントリー	名称	構造
295	N-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-アセトアミド	
296	N-エチル-N'-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-N-メチル-オキサリルアミド	

10

20

【0164】

別の例において、本発明は、式A - B - Cのキナーゼ活性を調節するための化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、水和物またはプロドラッグを包含し、ここでAは以下：

【0165】

【化241】

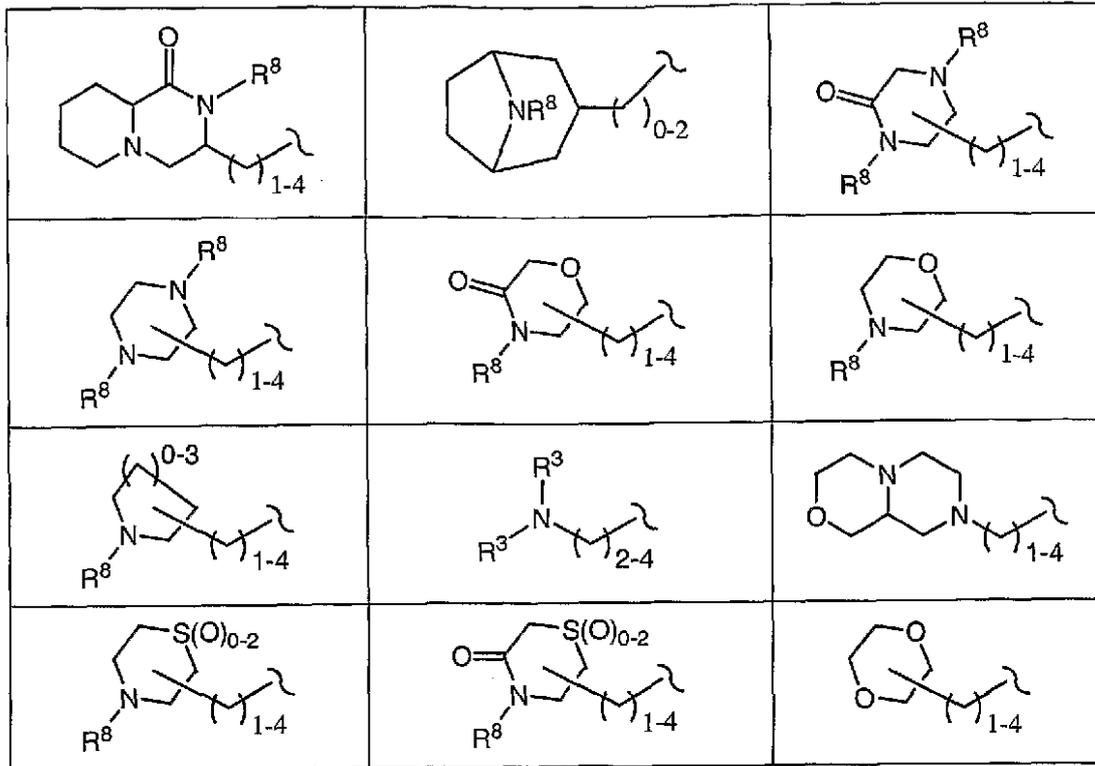
-R ³		

30

40

【0166】

【化242】



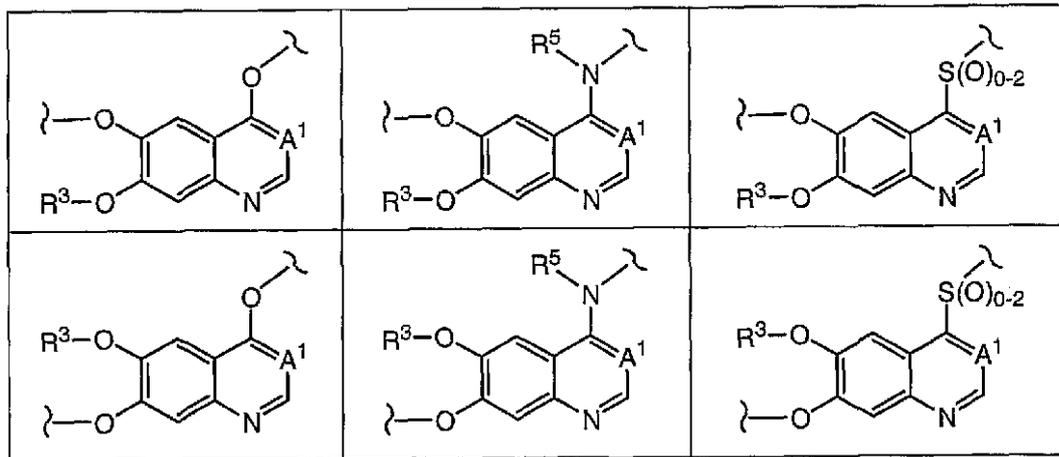
10

20

から選択され、Bは以下：

【0167】

【化243】

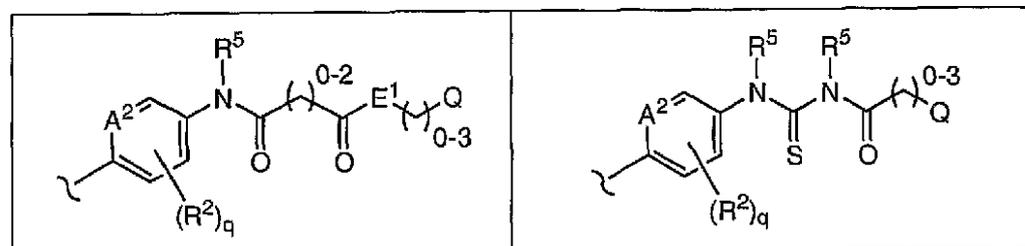


30

から選択され、そして、Cは以下：

【0168】

【化244】

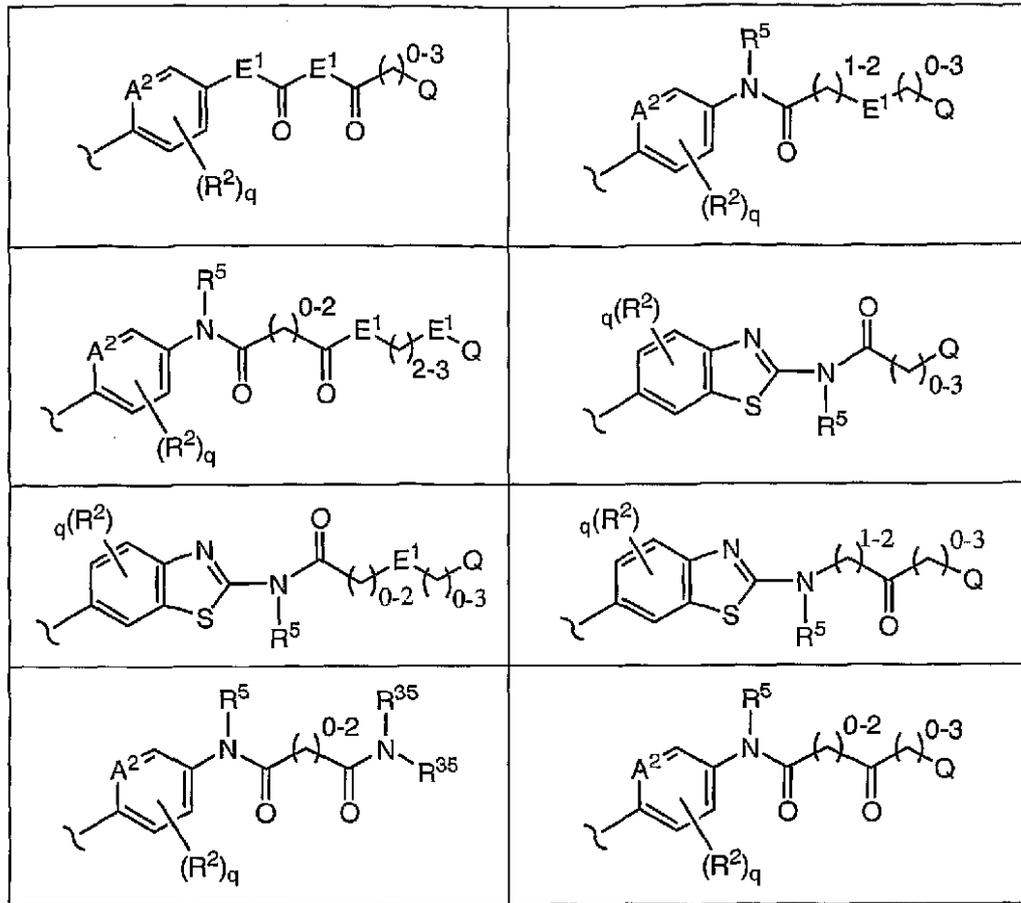


40

【0169】

50

【化 2 4 5】



10

20

から選択され、ここで、 R^2 は - H、ハロゲン、トリハロメチル、- CN、- NH₂、- NO₂、- OR³、- NR³R³、- S(O)₀₋₂R³、- SO₂NR³R³、- CO₂R³、- C(O)NR³R³、- N(R³)SO₂R³、- N(R³)C(O)R³、- N(R³)CO₂R³、- C(O)R³、および必要に応じて置換された低級アルキルから選択され； q は 0 ~ 2 であり；それぞれの R^3 は独立して、- H、必要に応じて置換された低級アルキル、必要に応じて置換されたアール、必要に応じて置換されたアールアルキル、および必要に応じて置換されたヘテロアールアルキルから選択され；2つの R^3 は、この2つの R^3 が結合する窒素と一緒に、四員~七員のヘテロ脂環式を形成し、この四員~七員のヘテロ脂環式は必要に応じて、1つのさらなるヘテロ原子を含み；1つのこのさらなるヘテロ原子が窒素である場合、この窒素は、- H、トリハロメチル、- SO₂R⁵、- SO₂NR⁵R⁵、- CO₂R⁵、- C(O)NR⁵R⁵、- C(O)R⁵、および必要に応じて置換された低級アルキルから選択される群によって必要に応じて置換され；それぞれの R^{35} は独立して、- H、- C(=O)R³、- C(=O)OR³、- C(=O)SR³、- SO₂R³、- C(=O)N(R³)R³、および必要

30

40

に応じて置換された低級アルキルから選択され；
2つの R^{35} は、この2つの R^{35} が結合する窒素と一緒に、結合して、1~4個の R^6 によって必要に応じて置換されるヘテロ脂環式を形成し得、このヘテロ脂環式は、さらなる環ヘテロ原子を有し得、そしてこのヘテロ脂環式は、そこに縮合されたアールを有し得、このアールは、さらなる1~4個の R^6 によって必要に応じて置換され得； A^1 は = N -、= C(H) -、および = C(CN) - から選択され； A^2 は = N - または = C(H) - のいずれかであり； R^5 は - H または必要に応じて置換された低級アルキルであり； R^8 は、 R^3 、- SO₂NR³R³、- CO₂R³、- C(O)NR³R³、- SO₂R³、および - C(O)R³ から選択され； R^9 、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立して - H および - OR¹² から選択されるか；または R^9 は - H および - O

50

R^{12} から選択され、そして R^{10} および R^{11} は、一緒になる場合、必要に応じて置換されたアルキリデンまたはオキシのいずれかであり；そして R^{12} は - H、- C(O) R^3 、必要に応じて置換された低級アルキリジン、必要に応じて置換された低級アリーラルキリジン、必要に応じて置換された低級ヘテロシクリルアルキリジン、必要に応じて置換された低級アルキリデン、必要に応じて置換された低級アルキリデンアリール、必要に応じて置換された低級アルキリデンヘテロシクリル、必要に応じて置換された低級アルキル、必要に応じて置換された低級アルキルアリール、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換された低級ヘテロシクリルアルキル、および必要に応じて置換されたヘテロシクリルから選択され；あるいは2つの R^{12} は、一緒になる場合、1) この2つの R^{12} が R^{10} と R^{11} から生じる場合、対応するスピロ環式ケタール、または2) この2つの R^{12} が R^9 と、 R^{10} および R^{11} のうちの1つから生じる場合、対応する環式ケタールを形成し； E^1 は - O -、- CH₂ -、- N(R^5) -、および - S(O)₀₋₂ - から選択され；Qは五員～十員の環系であって、必要に応じて0～4の R^{20} によって置換されており； R^{20} は、- H、ハロゲン、トリハロメチル、- CN、- NO₂、- NH₂、- OR³、- NR³R³、- S(O)₀₋₂R³、- SO₂NR³R³、- CO₂R³、- C(O)NR³R³、- N(R^3)SO₂R³、- N(R^3)C(O)R³、- N(R^3)CO₂R³、- C(O)R³、および必要に応じて置換された低級アルキルから選択され； R^{60} は、- H、ハロゲン、トリハロメチル、- CN、- NO₂、- NH₂、- OR³、- NR³R³、- S(O)₀₋₂R³、- SO₂NR³R³、- CO₂R³、- C(O)NR³R³、- N(R^3)SO₂R³、- N(R^3)C(O)R³、- N(R^3)CO₂R³、- C(O)R³、必要に応じて置換された低級アルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリーラルキル、および必要に応じて置換されたアリーラルキルから選択され；2つの R^{60} は、非芳香族炭素に結合される場合、オキシであり得；上の式のいずれかにおけるそれぞれのメチレンは独立して、必要に応じて R^{25} によって置換され；それぞれの R^{25} は独立して、ハロゲン、トリハロメチル、- CN、- NO₂、- NH₂、- OR³、- NR³R³、- S(O)₀₋₂R³、- SO₂NR³R³、- CO₂R³、- C(O)NR³R³、- N(R^3)SO₂R³、- N(R^3)C(O)R³、- N(R^3)CO₂R³、- C(O)R³、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアリーラルキル、ヘテロアリーラルキル、および必要に応じて置換された低級アルキルから選択され；2つの R^{25} は、該2つの R^{25} が結合する炭素と一緒にあって、結合して、三員から七員の脂環式またはヘテロ脂環式を形成し得、単一の炭素上の2つの R^{25} はオキシであり得；ただし、Bが

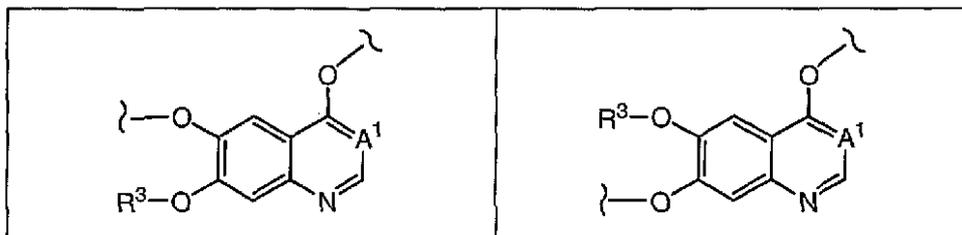
10

20

30

【0170】

【化246】

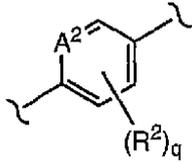


40

から選択され、そしてCが

【0171】

【化247】

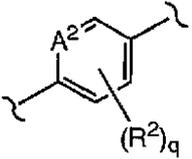


を含み、そしてCの残余の部分が

【0172】

【化249】

10



に直接結合された以下：

【0173】

【化248】

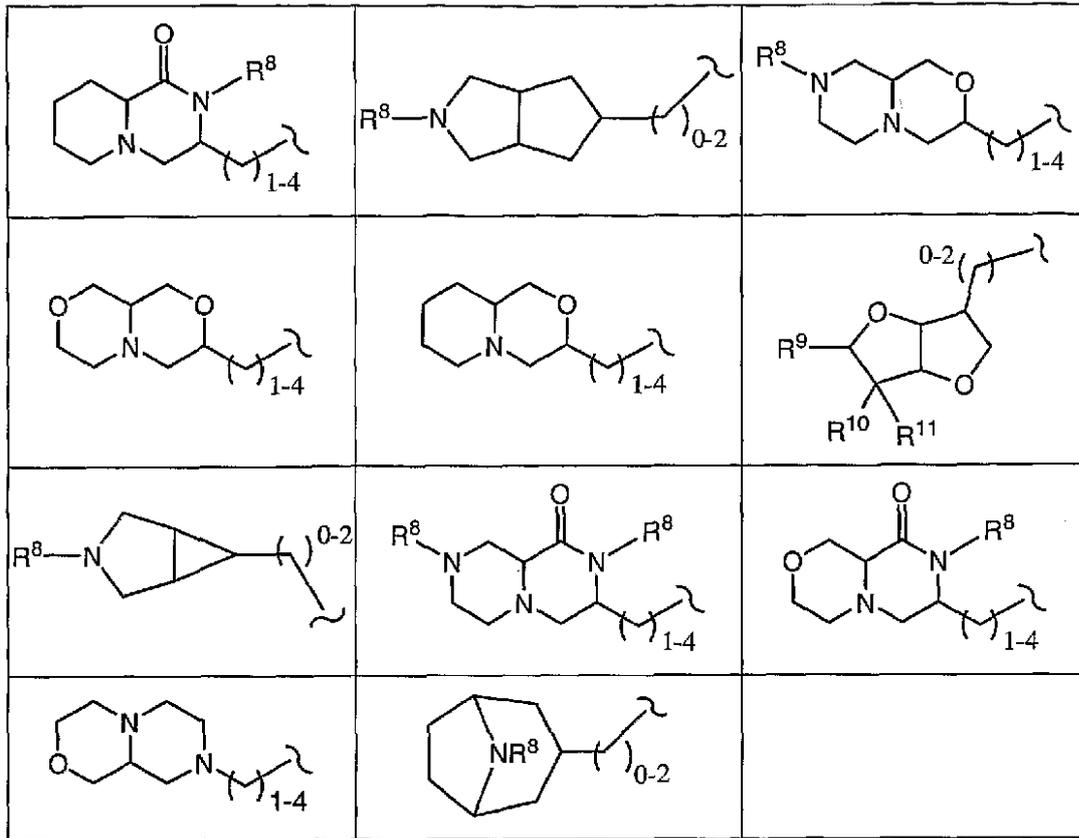
20

30

のうちの1つを含む場合、Aは以下：

【0174】

【化250】



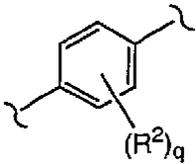
10

20

のうちの1つでなければならず、そしてただし、Cが

【0175】

【化251】

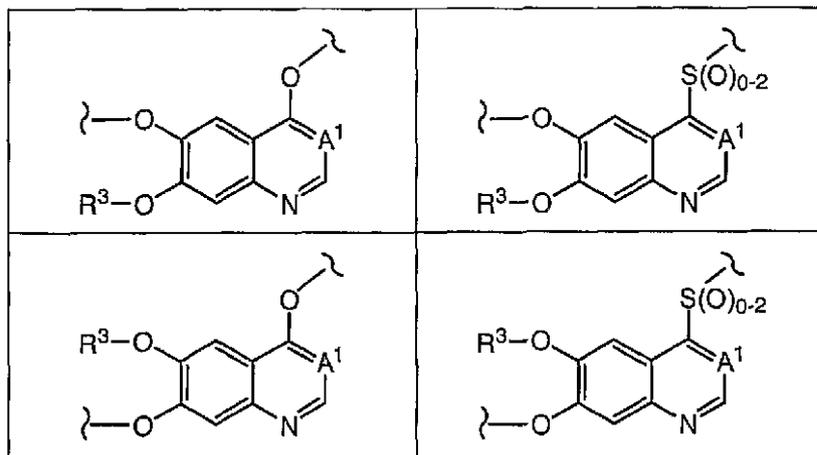


30

を含み、そしてBが以下：

【0176】

【化252】



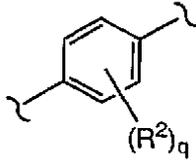
40

50

から選択される場合、

【0177】

【化253】

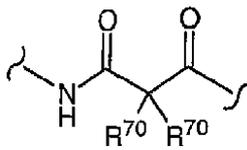


10

に直接結合されたこのCの一部分は、 R^{70} が - H、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシルから選択される場合に、

【0178】

【化254】



20

を含み得ない。

【0179】

別の例において、この化合物は、段落【0164】～【0178】に従い、ここでQは、フェニル、ナフチル(naphthyl)、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、インダニル(indanyl)、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロイソキノリル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソキサゾリジニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、フリル、チエニル、ベンゾチエリルおよびオキサジアゾリルから選択され；それぞれは、1～4個の R^{20} によって必要に応じて置換され；ここで、それぞれの R^{20} は、独立して - H、ハロゲン、トリハロメチル、- CN、- NO_2 、- NH_2 、- OR^3 、- NR^3R^3 、- CO_2R^3 、- $C(O)NR^3R^3$ 、- $N(R^3)SO_2R^3$ 、- $N(R^3)C(O)R^3$ 、- $N(R^3)CO_2R^3$ 、- $C(O)R^3$ 、および必要に応じて置換された低級アルキルから選択される。

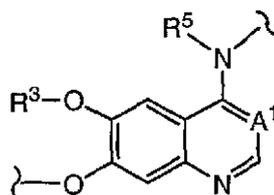
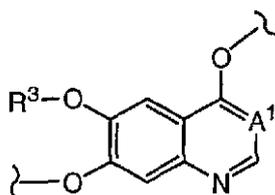
30

【0180】

別の例において、この化合物は、段落【0179】に従い、ここでBは以下：

【0181】

【化255】



50

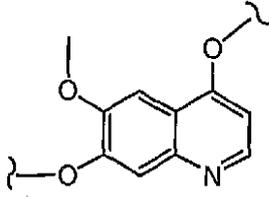
のいずれかであり、ここで A¹ は = N - または = C (H) - のいずれかである。

【 0 1 8 2 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 1 8 1] ~ [0 1 8 2] に従い、ここで B は

、
【 0 1 8 3 】

【 化 2 5 6 】



10

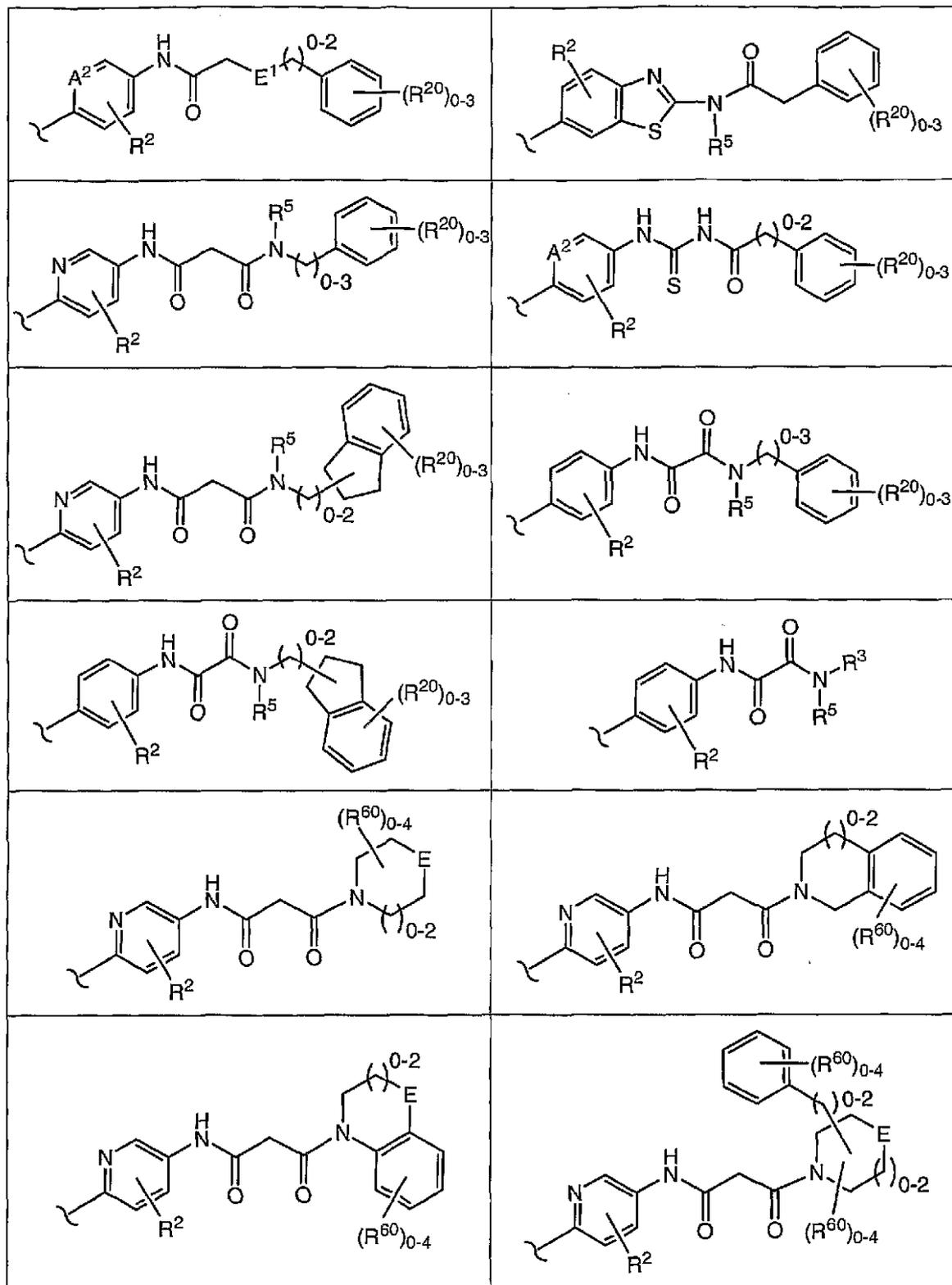
である。

【 0 1 8 4 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 1 8 2] ~ [0 1 8 3] に従い、ここで C は以下：

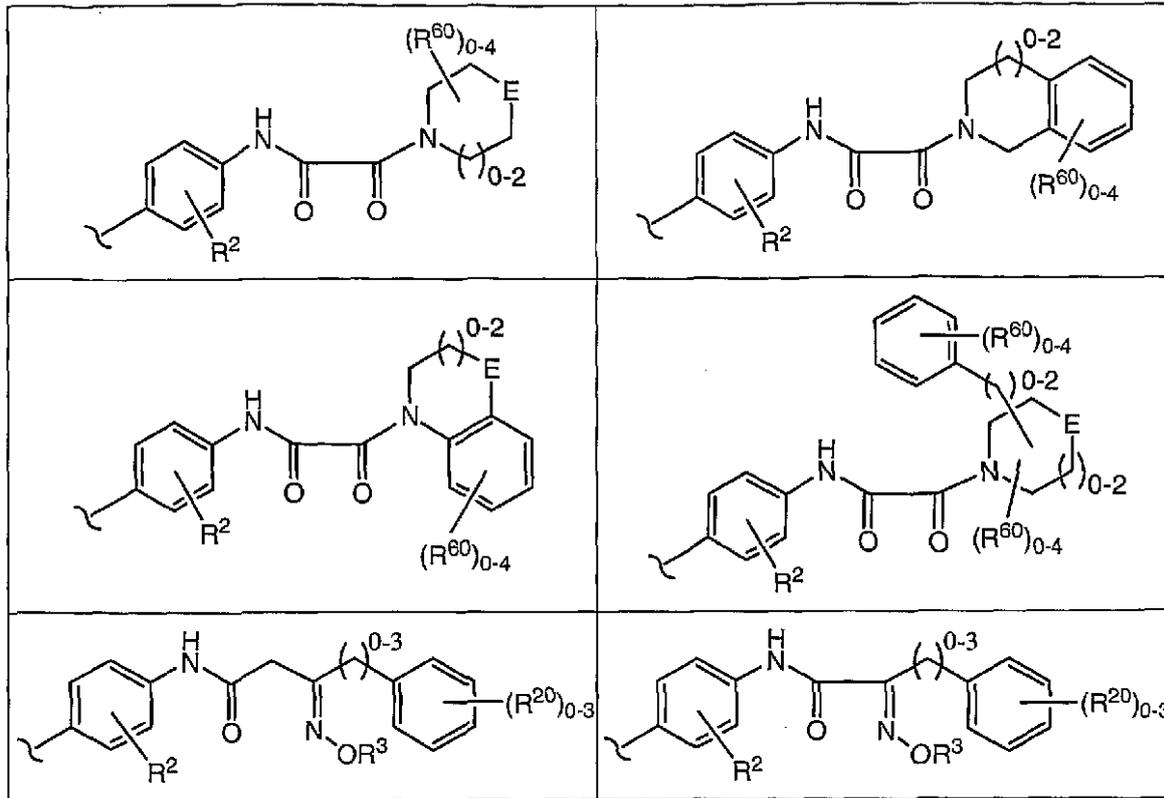
【 0 1 8 5 】

【化257】



【0186】

【化 2 5 8】



10

20

から選択され、ここで R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{20} 、 R^{25} および R^{60} は、上に定義されるものである。

【0187】

別の例において、この化合物は、段落 [0184] ~ [0186] に従い、ここで R^2 は、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、および必要に応じて置換された低級アルキルから選択される。

30

【0188】

別の例において、この化合物は、段落 [0187] に従い、ここで R^2 はハロゲンである。

【0189】

別の例において、この化合物は、段落 [0188] に従い、ここで R^2 はフッ素または塩素のいずれかである。

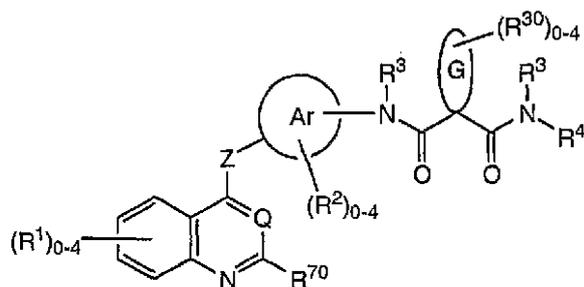
【0190】

別の局面において、この化合物は、式 XI :

【0191】

40

【化 2 5 9】



XI

10

に従う、キナーゼ活性を調節するための化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、水和物またはプロドラッグを包含し、ここで、

それぞれの R^1 は独立して、ハロゲン、 $-OR^3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-D-R^{50}$ 、および必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから選択され；

R^{70} は、 $-H$ 、ハロゲン、 $-OR^3$ 、 $-S(O)_{0-2}R^3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^3R^4$ 、および必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから選択され；

Q は $=N-$ 、 $=C(H)-$ 、および $=C(CN)-$ から選択され；

Z は $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-O-$ 、および $-NR^5-$ から選択され；

20

Ar は、五員または六員のアリーレン、あるいは 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む五員または六員のヘテロアリーレンのいずれかであり；

G は、必要に応じて置換されたシクロアルキル、または必要に応じて置換されたヘテロ脂環式のいずれかであり；

それぞれの R^2 は、独立して、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_{0-2}R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、および必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから選択され；

それぞれの R^3 は独立して $-H$ または R^4 であり；

30

それぞれの R^4 は独立して、必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアリール C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、および必要に応じて置換されたヘテロシクリル C_{1-6} アルキルから選択されるか；または

R^3 および R^4 は、該 R^3 および R^4 が結合される共通の窒素と一緒にする場合、必要に応じて置換された五員 ~ 七員のヘテロシクリルを形成し、該必要に応じて置換された五員 ~ 七員のヘテロシクリルは、N、O、S および P から選択される少なくとも 1 つのさらなる環ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^5 は $-H$ または必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルであり；

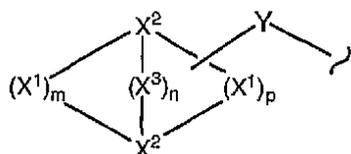
それぞれの D は独立して、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、および $-NR^5-$ から選択され；

40

それぞれの R^{50} は独立して、 R^3 、または式 XII：

【0192】

【化 2 6 0】



XII

に従うかのいずれかであり；

ここで X^1 、 X^2 、および必要に応じて X^3 は、架橋された飽和環系の原子を表し、該架橋された飽和環系は X^1 、 X^2 、および X^3 のうちのいずれかによって表される、4 つまでの環ヘテロ原子を含み；ここで、

それぞれの X^1 は独立して、 $-C(R^6)R^7-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、および $-NR^8-$ から選択され；

それぞれの X^2 は独立して、必要に応じて置換された橋頭のメチンまたは橋頭の窒素であり；

それぞれの X^3 は独立して、 $-C(R^6)R^7-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、および $-NR^8-$ から選択され； Y は：

D と、以下の 1) または 2) のいずれか；

1) X^2 が橋頭の窒素である場合に X^2 を除いた、その架橋された飽和環系の任意の環原子、または

2) R^6 または R^7 のうちのいずれかによって表される任意のヘテロ原子との間の、必要に応じて置換された低級アルキレンリンカーであり；ただし D と、この架橋された飽和環系の任意の環ヘテロ原子との間、または D と、 R^6 または R^7 のうちのいずれかによって表される任意のヘテロ原子との間に、少なくとも 2 つの炭素原子が存在するか；

または Y は存在しないかのいずれかであり、 Y が存在しない場合、 D が $-SO_2-$ でなければ、この架橋された飽和環系は、この架橋された飽和環系の環炭素を介して直接的に D に結合され、 D が $-SO_2-$ である場合、この架橋された飽和環系は、この架橋された飽和環系の任意の環原子を介して D に直接的に結合され；

m および p はそれぞれ独立して 1 ~ 4 であり；

n は 0 ~ 2 であり、 $n = 0$ である場合、この 2 つの橋頭の X^2 の間に単結合が存在し；

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、 $-H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_{0-2}R^4$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-N(R^3)SO_2R^4$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-NCO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアリール C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、および Y または D のいずれかへの結合から選択されるか；あるいは

R^6 および R^7 は、一緒になる場合、オキソであるか；あるいは

R^6 および R^7 は、この R^6 および R^7 が結合される共通の炭素と一緒にする場合、必要に応じて置換された三員から七員のスピロシクリルを形成し、この必要に応じて置換された三員から七員のスピロシクリルは独立して、 N 、 O 、 S および P から選択される少なくとも 1 つの環ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^8 は、 $-R^3$ 、 Y 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^4$ 、および $-C(O)R^3$ から選択され；

そしてそれぞれの R^3 は独立してハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_{0-2}R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、および必要に応じて置換された C_{1-6} アルキ

10

20

30

40

50

ルから選択される。

【0193】

一例において、この化合物は、段落[0190]～[0192]に従い、ここでZは-O-または-NR⁵-のいずれかである。

【0194】

別の例において、この化合物は、段落[0193]に従い、ここでR¹の少なくとも1つは-D-R⁵⁰である。

【0195】

別の例において、この化合物は、段落[0194]に従い、ここでDが-O-であり、そして少なくとも1つの他のR¹は-OR³である。

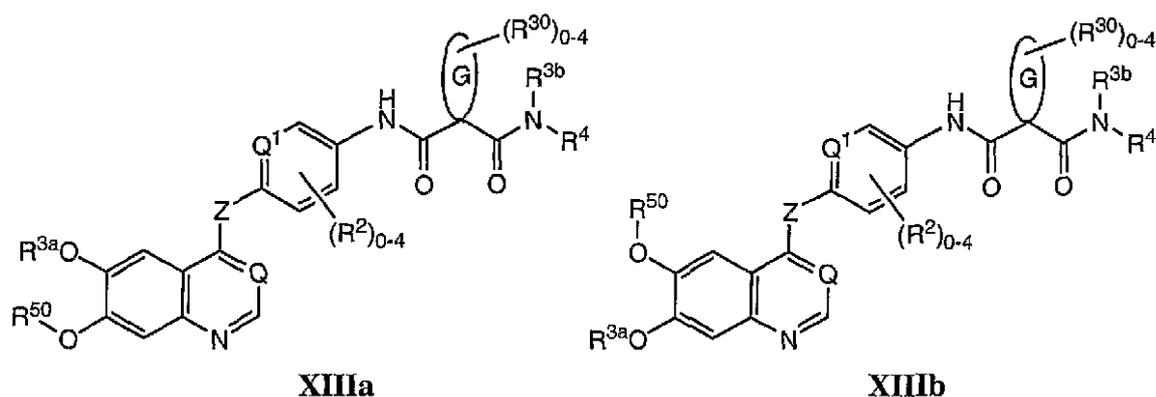
10

【0196】

別の例において、この化合物は、式XIIIaまたは式XIIIb：

【0197】

【化261】



20

の段落[0195]に従う化合物であって、ここで、Q¹は=N-または=C(H)-のいずれかである。

【0198】

別の例において、この化合物は、段落[0196]～[0197]に従い、ここでR⁵⁰は、少なくとも1つの必要に応じて置換されたアミノによって必要に応じて置換されたC₁₋₆アルキル、必要に応じて置換されたC₁₋₆アルキルアミノ、必要に応じて置換されたC₁₋₆ジアルキルアミノ、必要に応じて置換されたヘテロ脂環式、および式XIIIの基から選択される。

30

【0199】

別の例において、この化合物は、段落[0198]に従い、ここでR^{3a}はC₁₋₆アルキルである。

【0200】

別の例において、この化合物は、段落[0199]に従い、ここでZは-O-である。

【0201】

別の例において、この化合物は、段落[0200]に従い、ここでGは、シクロプロピル、アジラジン、シクロブチルおよびアゼチジンから選択され、それぞれ0～4個のR³⁰で必要に応じて置換される。

40

【0202】

別の例において、この化合物は、段落[0201]に従い、ここでQは=N-または=C(H)-のいずれかである。

【0203】

別の例において、この化合物は、段落[0202]に従い、ここでR²は、-H、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、およびペルフルオロC₁₋₆アルキルから選択される。

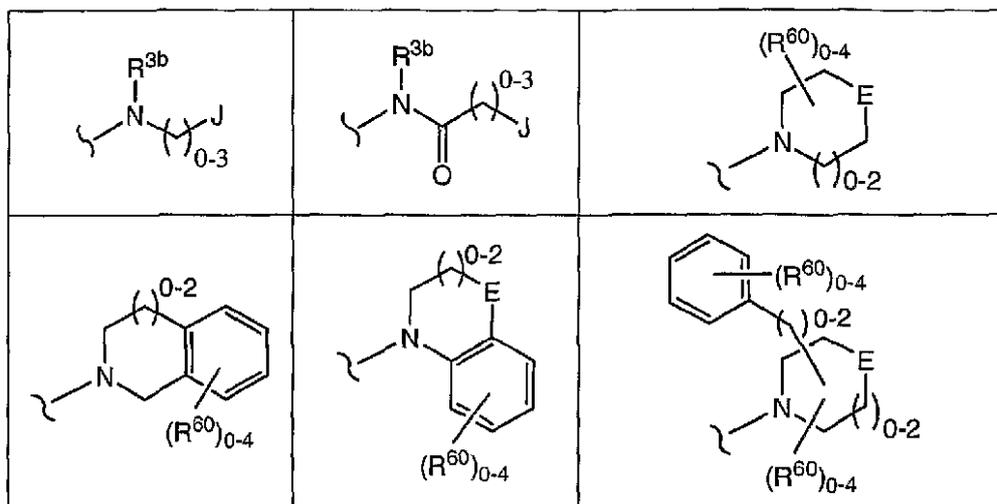
【0204】

50

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 0 3] に従い、ここで $-N(R^{3b})R^4$ は以下：

【 0 2 0 5 】

【 化 2 6 2 】



10

から選択され、ここで、Jは、0～5個の R^{20} によって必要に応じて置換された五員～十員の環であり；

20

それぞれの R^{20} は独立して、 $-H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_{0-2}R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアリール C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、および必要に応じて置換されたヘテロシクリル C_{1-6} アルキルから選択され；

2つの R^{20} は、この2つの R^{20} が結合される原子と一緒にあって、結合して、必要に応じて置換された三員から七員のヘテロ脂環式を形成し、この必要に応じて置換された三員から七員のヘテロ脂環式は、Jに対してスピロ環を形成する(spiro)か、Jに縮合するかのいずれかであり；

30

Eは、 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-CH_2-$ 、および $-S(O)_{0-2}-$ から選択され；それぞれの R^60 は独立して、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_{0-2}R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、および必要に応じて置換されたアリール C_{1-6} アルキルから選択され；

示された環におけるメチレン以外の、上の式のいずれかにおけるそれぞれのメチレンは独立して、必要に応じて R^{25} によって置換され；そして

40

R^{25} は、ハロゲン、トリハロメチル、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_{0-2}R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、および必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから選択されるか；または

2つの R^{25} は、この2つの R^{25} が結合される炭素と一緒にあって、結合して、三員から七員の脂環式ヘテロ脂環式を形成し得；

R^{3b} は、上に定義されたような R^3 と等価であり；そして

50

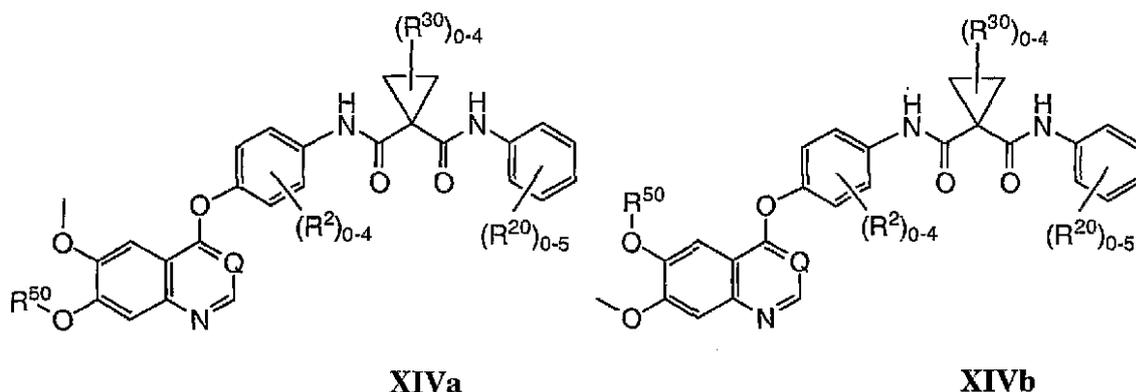
R⁴ および R⁵ は上に定義した通りである。

【0206】

別の例において、この化合物は、式XIVaまたは式XIVb：

【0207】

【化263】



10

の、段落【0204】～【0205】に従う化合物である。

【0208】

別の例において、この化合物は、段落【0206】～【0207】に従い、ここでR⁵⁰は、必要に応じて置換されたアミノ、必要に応じて置換されたアルキルアミノ、必要に応じて置換されたジアルキルアミノ、および必要に応じて置換されたヘテロ脂環式から選択される群によって、必要に応じて置換されたC₁₋₆アルキルである。

20

【0209】

別の例において、この化合物は、段落【0208】に従い、ここでR⁵⁰の前記必要に応じて置換されたヘテロ脂環式のヘテロ脂環式部分は、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン1-オキシド、チオモルホリン1,1-ジオキシド、2-オキソ-モルホリン、ピロリジンおよびアゼピンからなる群から選択される。

【0210】

別の例において、この化合物は、段落【0208】に従い、ここでR⁵⁰は式XIIに従う。

30

【0211】

別の例において、この化合物は、段落【0210】に従い、ここで式XIIに従う架橋された飽和環系は、[4.4.0]、[4.3.0]、[4.2.0]、[4.1.0]、[3.3.0]、[3.2.0]、[3.1.0]、[3.3.3]、[3.3.2]、[3.3.1]、[3.2.2]、[3.2.1]、[2.2.2]、および[2.2.1]からなる群より選択される幾何構造を有する。

【0212】

別の例において、この化合物は、段落【0211】に従い、ここでYは、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂-から選択されるか、存在しない。

40

【0213】

別の例において、この化合物は、段落【0212】に従い、ここでnは0であり、そして式XIIに従う前記架橋された飽和環系は、[4.4.0]、[4.3.0]、[4.2.0]、[4.1.0]、[3.3.0]、[3.2.0]、および[3.1.0]からなる群より選択される幾何構造を有する。

【0214】

別の例において、この化合物は、段落【0213】に従い、ここで上記架橋された飽和環系は、少なくとも1つの環窒素または少なくとも1つの環酸素を含む。

【0215】

50

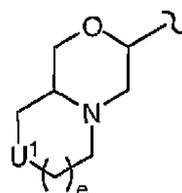
別の例において、この化合物は、段落 [0 2 1 4]に従い、ここで上記架橋された飽和環系は、 $-NR^8-$ を含み、ここで R^8 は、 $-H$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、および $-C(O)R^3$ から選択される。

【 0 2 1 6 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 1 4]に従い、ここで上記架橋された飽和環系は、式 XV :

【 0 2 1 7 】

【 化 2 6 4 】



XV

であり、ここで、 U^1 は、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CR^6R^7-$ から選択されるか、存在せず；そして e は0または1である。

【 0 2 1 8 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 1 6] ~ [0 2 1 7]に従い、ここで Y は $-CH_2-$ である。

【 0 2 1 9 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 1 8]に従い、ここで U^1 は $-NR^8-$ であり、ここで R^8 は $-H$ 、必要に応じて置換された低級アルキル、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、および $-C(O)R^3$ から選択される。

【 0 2 2 0 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 1 8]に従い、ここで U^1 は $-O-$ である。

【 0 2 2 1 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 1 8]に従い、ここで U^1 は存在しない。

【 0 2 2 2 】

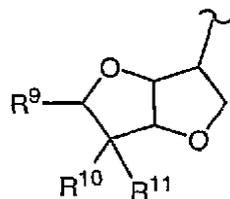
別の例において、この化合物は、段落 [0 2 1 2]に従い、ここで Y は、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-$ から選択されるか、存在しない。

【 0 2 2 3 】

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 2 2]に従い、ここで上記架橋された飽和環系は、式 XVI :

【 0 2 2 4 】

【 化 2 6 5 】



XVI

であり、ここで R^9 、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して、 $-H$ および $-OR^{12}$ か

10

20

30

40

50

ら選択されるか；または R^9 は $-H$ および $-OR^{12}$ から選択され、そして R^{10} および R^{11} は、一緒になる場合、必要に応じて置換されたアルキリデンまたはオキソのいずれかであり； R^{12} は、 $-H$ 、 $-C(O)R^3$ 、必要に応じて置換された低級アルキリジン、必要に応じて置換された低級アリールアルキリジン、必要に応じて置換された低級ヘテロシクリルアルキリジン、必要に応じて置換された低級アルキリデン、必要に応じて置換された低級アルキリデンアリール、必要に応じて置換された低級アルキリデンヘテロシクリル、必要に応じて置換された低級アルキル、必要に応じて置換された低級アルキルアリール、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換された低級ヘテロシクリルアルキル、および必要に応じて置換されたヘテロシクリルから選択され；あるいは2つの R^{12} は、一緒になる場合、1) この2つの R^{12} が R^{10} と R^{11} から生じる場合、対応するスピロ環式ケタール、または2) この2つの R^{12} が R^9 と、 R^{10} および R^{11} のうちの1つから生じる場合、対応する環式ケタールを形成する。

10

【0225】

別の例において、この化合物は、段落 [0223] ~ [0224] に従い、ここで R^{10} および R^{11} の一方は $-OR^{12}$ であり、ここで R^{12} は $-H$ 、 $-C(O)R^3$ 、および必要に応じて置換された低級アルキルから選択され；そして R^9 と、 R^{10} および R^{11} の他方は、双方とも $-H$ である。

【0226】

別の例において、この化合物は、段落 [0225] に従い、ここで Y は、 $-CH_2-$ であるかまたは存在しないかのいずれかである。

20

【0227】

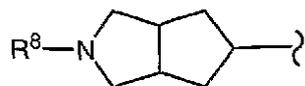
別の例において、この化合物は、段落 [0223] ~ [0224] に従い、ここで R^9 は、少なくとも1つのフッ素置換を含むアルキル基である。

【0228】

別の例において、この化合物は、段落 [0215] に従い、ここで上記架橋された飽和環系は式 X V I I :

【0229】

【化266】



XVII

30

である。

【0230】

別の例において、この化合物は、段落 [0228] ~ [0229] に従い、ここで Y は、 $-CH_2-$ であるかまたは存在しないかのいずれかである。

【0231】

別の例において、この化合物は、段落 [0230] に従い、ここで R^8 は、メチルまたはエチルである。

40

【0232】

別の例において、この化合物は、段落 [0231] に従い、ここで R^2 の少なくとも1つはハロゲンである。

【0233】

別の例において、この化合物は、段落 [0215] に従い、ここで上記架橋された飽和環系は式 X V I I I :

【0234】

【化 2 6 7】



XVIII

である。

【 0 2 3 5】

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 3 3] ~ [0 2 3 4]に従い、ここで Y は $-CH_2-$ である。 10

【 0 2 3 6】

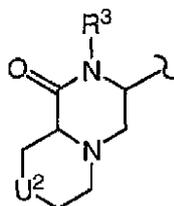
別の例において、この化合物は、段落 [0 2 3 5]に従い、ここで R^8 は、メチルまたはエチルである。

【 0 2 3 7】

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 1 4]に従い、ここで上記架橋された飽和環系は、式 X I X :

【 0 2 3 8】

【化 2 6 8】



XIX

であり、ここで、 U^2 は、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CR^6R^7-$ から選択されるか、存在しない。 20

【 0 2 3 9】

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 3 7] ~ [0 2 3 8]に従い、ここで式 X I X の R^3 は、 $-H$ および必要に応じて置換されたアルキルから選択される。 30

【 0 2 4 0】

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 3 9]に従い、ここで U^2 は、 $-CR^6R^7-$ であるかまたは存在しないかのいずれかである。

【 0 2 4 1】

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 4 0]に従い、ここで U^2 は $-CH_2-$ であるかまたは存在しないかのいずれかである。 40

【 0 2 4 2】

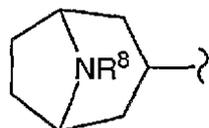
別の例において、この化合物は、段落 [0 2 4 1]に従い、ここで Y は $-CH_2-$ である。

【 0 2 4 3】

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 1 5]に従い、ここで上記架橋された飽和環系は式 X X :

【 0 2 4 4】

【化 2 6 9】



XX

に従う。

【0 2 4 5】

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 4 3] ~ [0 2 4 4] に従い、ここで R^8 は、メチルまたはエチルである。

10

【0 2 4 6】

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 0 8] ~ [0 2 4 5] に従い、ここで R^2 は、 C_{1-6} アルキル、ペルフルオロ C_{1-6} アルキル、およびハロゲンから選択される。

【0 2 4 7】

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 4 6] に従い、ここで R^2 は、ペルフルオロ C_{1-3} アルキルおよびハロゲンから選択される。

【0 2 4 8】

別の例において、この化合物は、上記の段落 [0 2 0 8] ~ [0 2 4 5] に従い、ここで R^{20} はハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、および必要に応じて置換されたヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、および2つの R^{20} が結合される原子と一緒にあった(この2つの R^{20})、必要に応じて置換された三員~六員のヘテロ脂環式から選択され、この必要に応じて置換された三員~六員のヘテロ脂環式は、XIV a または XIV b にあるようにフェニルに縮合される。

20

【0 2 4 9】

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 4 8] に従い、ここで R^{20} は、ハロゲン、 $-NR^3R^4$ 、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、および必要に応じて置換されたヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、および2つの R^{20} が結合された原子と一緒にあった(この2つの R^{20})、必要に応じて置換された五員~六員のヘテロ脂環式から選択され、この必要に応じて置換された五員~六員のヘテロ脂環式は、XIV a または XIV b にあるようにフェニルに縮合される。

30

【0 2 5 0】

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 4 9] に従い、ここで R^2 は、 C_{1-6} アルキル、ペルフルオロ C_{1-6} アルキル、およびハロゲンから選択される。

【0 2 5 1】

別の例において、この化合物は、段落 [0 2 5 0] に従い、ここで R^2 は、ペルフルオロ C_{1-3} アルキルおよびハロゲンから選択される。

40

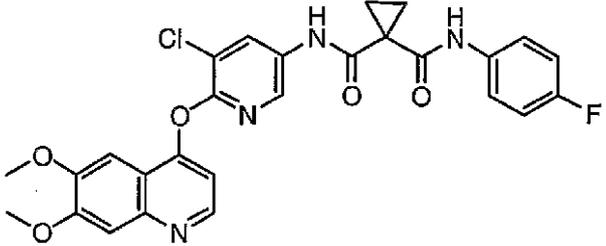
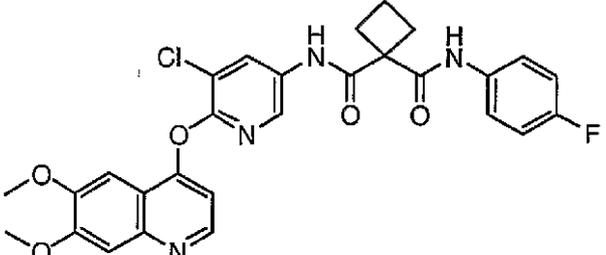
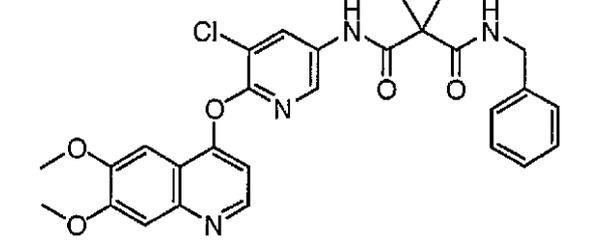
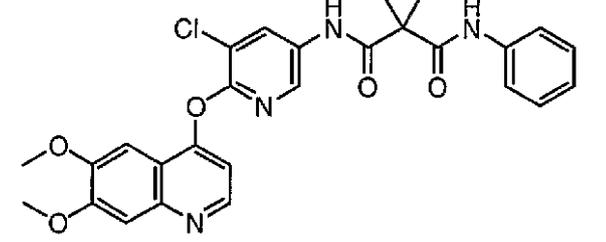
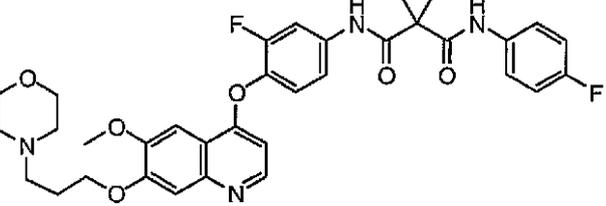
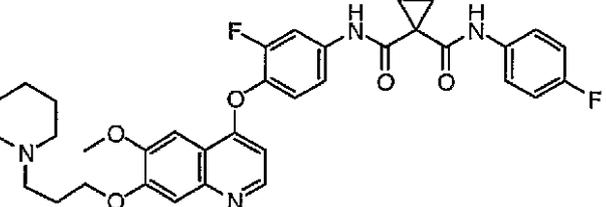
【0 2 5 2】

別の例において、この化合物は、段落 [0 1 9 0] ~ [0 1 9 2] に従い、これらの化合物は、以下の表 2 から選択される：

【0 2 5 3】

【化270】

表2

エントリー	名称	構造
1	N-(6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)-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	N-(6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロブタン-1,1-ジカルボキサミド	
3	N-(6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(フェニルメチル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	
4	N-(6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-フェニルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	
5	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]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	
6	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-ピペリジン-1-イルプロピル)オキシ]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	

10

20

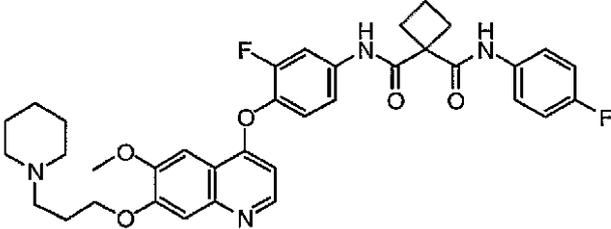
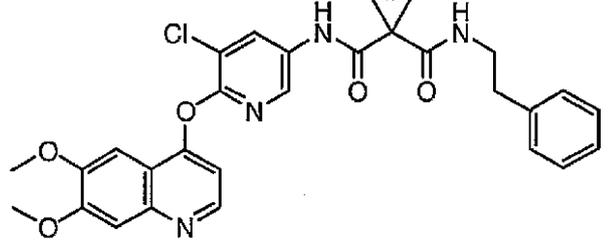
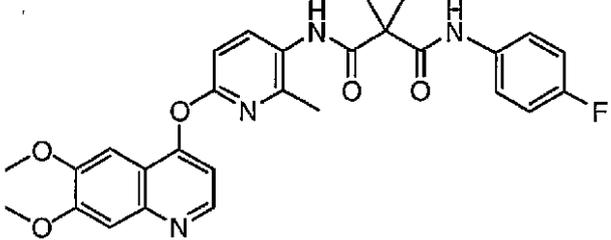
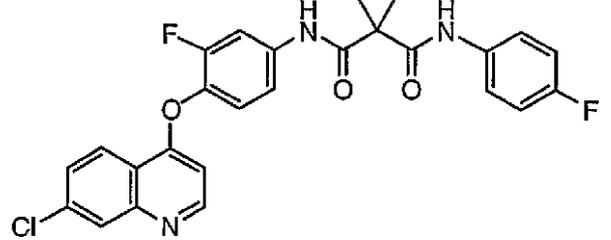
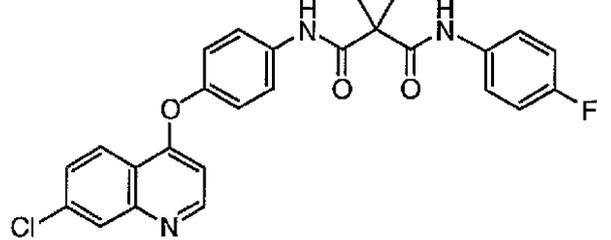
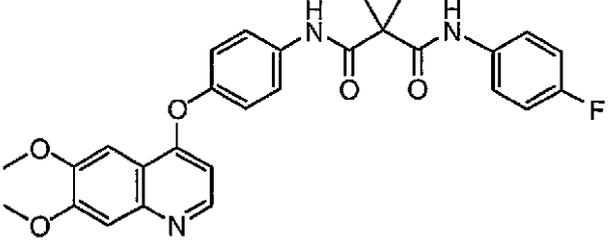
30

40

【0254】

【化 2 7 1】

表 2

エントリー	名称	構造
7	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-ピペリジン-1-イルプロピル)オキシ]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	
8	N-(6-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(2-フェニルエチル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	
9	N-(6-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-2-メチルピリジン-3-イル)-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	
10	N-{4-[(7-クロロキノリン-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	
11	N-{4-[(7-クロロキノリン-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	
12	N-(4-{{6,7-ビス(メチルオキシ)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	

【 0 2 5 5】

【化 2 7 2】

表 2

エントリー	名称	構造
13	N-(4-[6,7-ビス(メチルオキシ)キナゾリン-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	
14	N-(4-[6,7-ビス(メチルオキシ)キナゾリン-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	
15	N-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キナゾリン-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	
16	N-[5-クロロ-6-(6-(メチルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-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	
17	N-[5-クロロ-6-(6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-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	
18	N-[5-クロロ-6-(6-(メチルオキシ)-7-[(フェニルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-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	

【 0 2 5 6 】

10

20

30

40

50

【化 2 7 3】

表 2

エントリー	名称	構造
19	N-(4-{[7-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)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	
20	N-(4-{[7-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)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)シクロブタン-1, 1-ジカルボキサミド	
21	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-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	
22	N-(4-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-2-メチルフェニル)-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	
23	N-(4-フルオロフェニル)-N'-[2-メチル-6-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル]オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)ピリジン-3-イル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	
24	N-(4-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)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	

【 0 2 5 7】

【化 2 7 4】

表 2

エントリー	名称	構造
25	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)-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	
26	N-[3-フルオロ-4-((7-(メチルオキシ)-6-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キナゾリン-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	
27	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3,5-ジフルオロフェニル)-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	
28	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-2,5-ジフルオロフェニル)-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	
29	N-[3-フルオロ-4-((7-(メチルオキシ)-6-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]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	
30	N-[3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-(2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[○]ピロール-5-イルメトキシ)キナゾリン-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	

【 0 2 5 8】

【化 2 7 5】

表 2

エントリー	名称	構造
31	N-{3-フルオロ-4-[(7-(メチルオキシ)-6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-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	
32	N-[5-フルオロ-2-メチル-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]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	
33	N-(4-[[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-2, 3, 5-トリフルオロフェニル)-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	
34	N-(4-[[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-フルオロ-2-メチルフェニル)-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	
35	N-(4-[[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-2-クロロ-5-メチルフェニル)-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	
36	N-(3-フルオロ-4-{{6-ヒドロキシ-7-(メチルオキシ)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	

10

20

30

40

【 0 2 5 9】

【化 2 7 6】

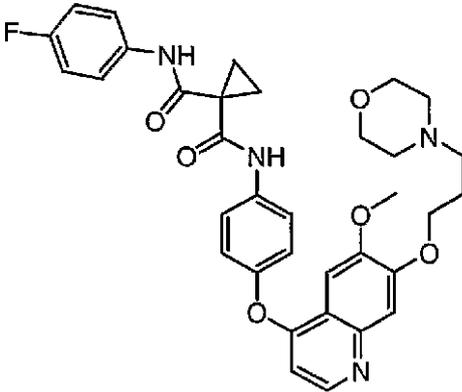
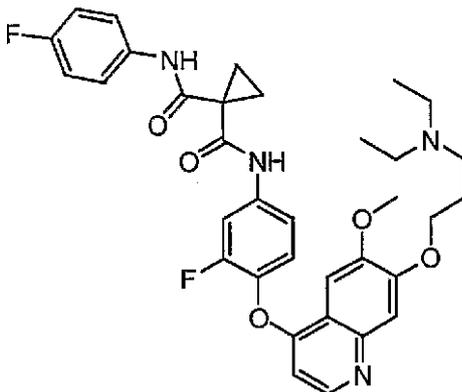
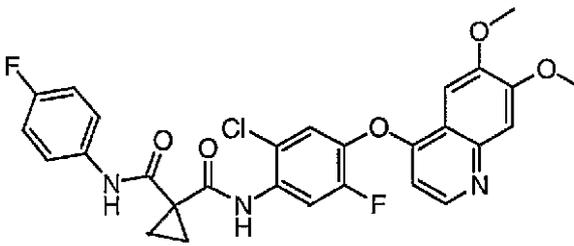
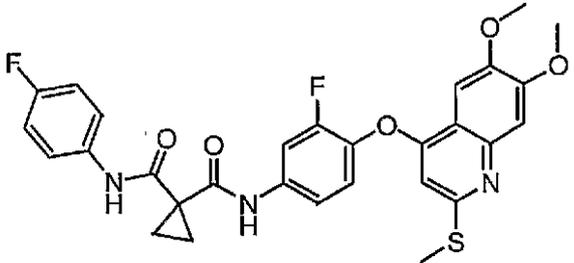
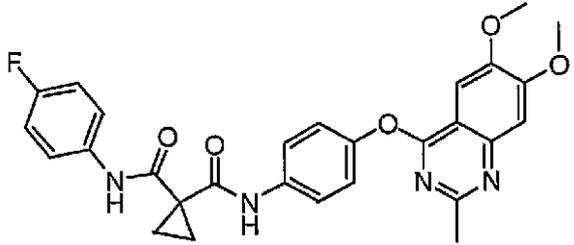
表 2

エントリー	名称	構造
37	N-(4-フルオロフェニル)-N'-[2-メチル-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	
38	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-ピペラジン-1-イルプロピル)オキシ]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	
39	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)オキシ]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	
40	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]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	

【 0 2 6 0】

【化 2 7 7】

表 2

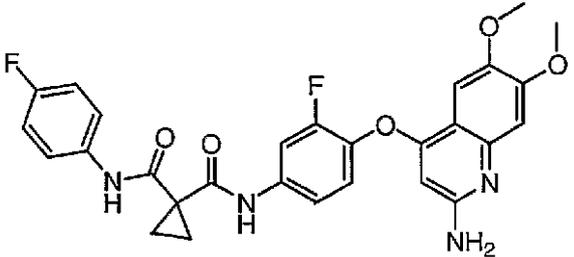
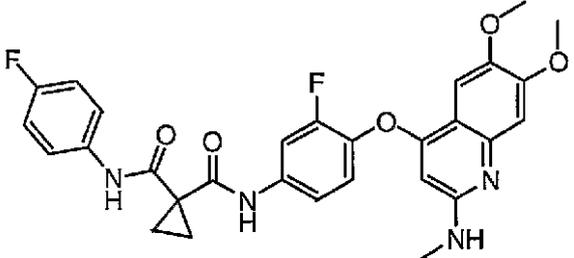
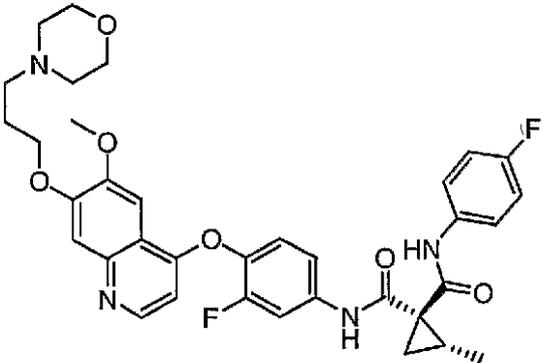
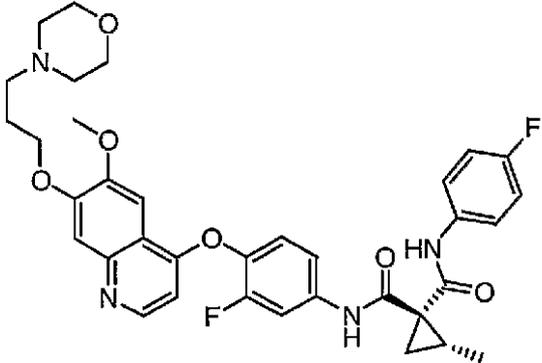
エントリー	名称	構造
41	N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル}オキシ)フェニル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	
42	N-(4-{{7-{{3-(ジエチルアミノ)プロピル}オキシ}-6-(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	
43	N-(4-{{6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-2-クロロ-5-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	
44	N-(4-{{6, 7-ビス(メチルオキシ)-2-(メチルチオ)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	
45	N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{{2-メチル-6, 7-ビス(メチルオキシ)キナゾリン-4-イル}オキシ}フェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	

【 0 2 6 1】

50

【化 2 7 8】

表 2

エントリー	名称	構造
46	N-(4-[[2-アミノ-6,7-ビス(メチルオキシ)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	
47	N-(3-フルオロ-4-[[2-(メチルアミノ)-6,7-ビス(メチルオキシ)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	
48	(1S,2R)-N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	
49	(1R,2R)-N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	

【 0 2 6 2】

10

20

30

40

【化 2 7 9】

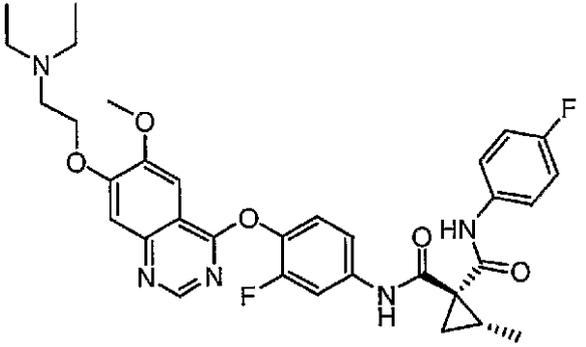
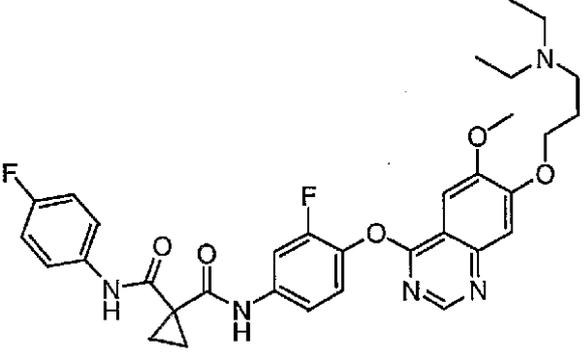
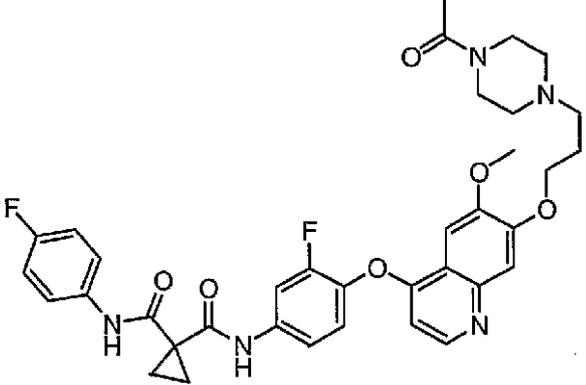
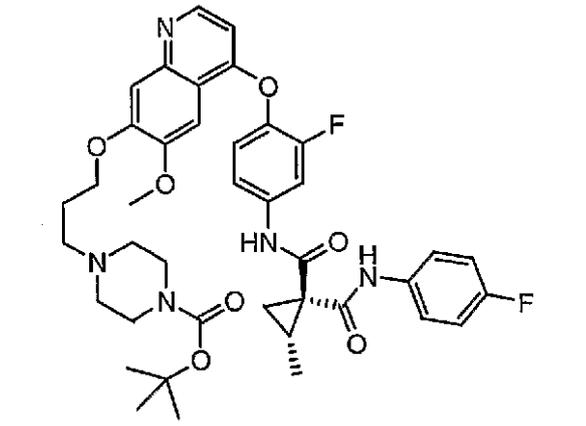
表 2

エントリー	名称	構造
50	N-(4-[[6-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-7-(メチルオキシ)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	
51	N-(4-[[6-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-7-(メチルオキシ)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	
52	1, 1-ジメチルエチル 4-(3-[[4-[[2-フルオロ-4-[[1-[[4-フルオロフェニル]アミノ]カルボニル]シクロプロピル]カルボニル]アミノ]フェニル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キノリン-7-イル]オキシ)プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート	
53	(1R, 2R)-N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キナゾリン-4-イル]オキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	

【 0 2 6 3】

【化280】

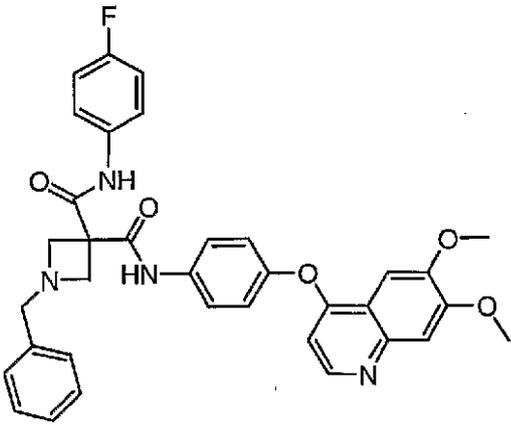
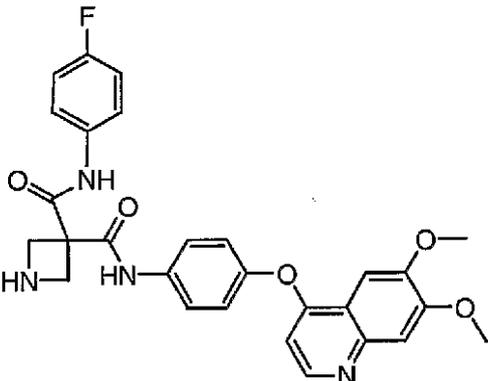
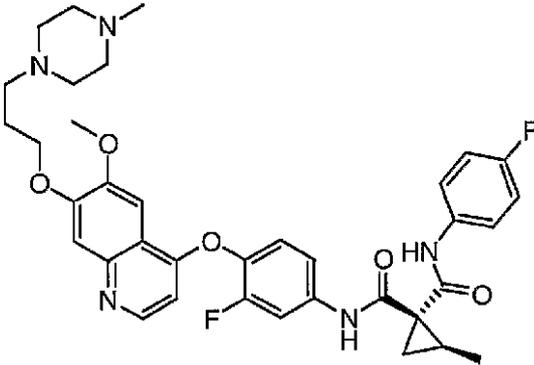
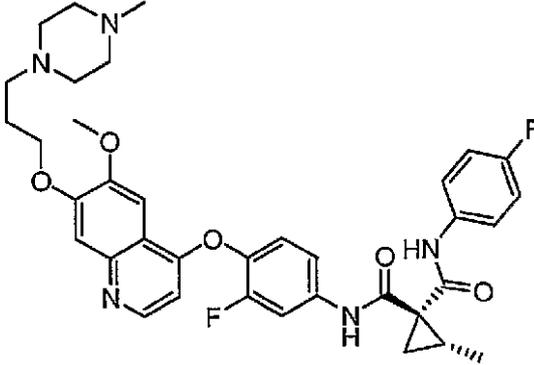
表2

エントリー	名称	構造	
54	(1R, 2R)-N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド		10
55	N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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		20
56	N-(4-[[7-[[3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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		30
57	1, 1-ジメチルエチル 4-(3-[[4-[[2-フルオロ-4-[[[(1R, 2R)-1-[[4-フルオロフェニル]カルボニル]-2-メチルシクロプロピル]カルボニル]アミノ]フェニル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キノリン-7-イル]オキシ]プロピル]ピペラジン-1-カルボキシレート		40

【0264】

【化 2 8 1】

表 2

エントリー	名称	構造
58	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-1-(フェニルメチル)アゼチジン-3,3-ジカルボキサミド	
59	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-3,3-ジカルボキサミド	
60	(1R,2S)-N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	
61	(1R,2R)-N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	

【 0 2 6 5 】

50

【化 2 8 2】

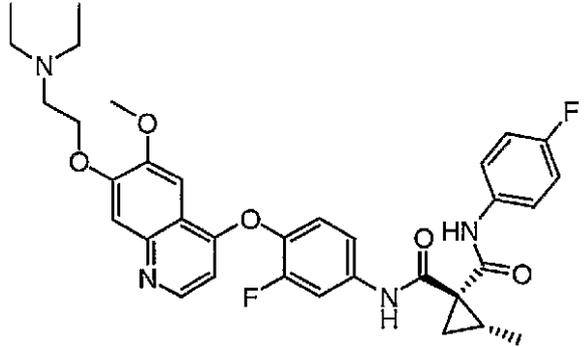
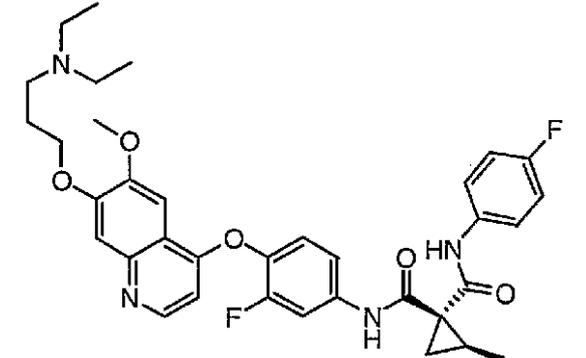
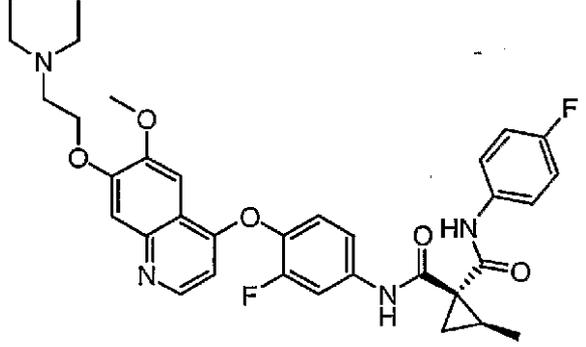
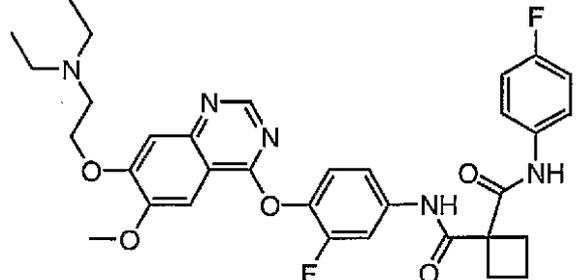
表 2

エントリー	名称	構造
62	(1R, 2R)-N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-ピペラジン-1-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	
63	N-(3-フルオロ-4-{{7-({3-[4-(1-メチルエチル)ピペラジン-1-イル]プロピル)オキシ}-6-(メチルオキシ)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	
64	N-(4-{{7-{{3-(ジエチルアミノ)プロピル}オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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	
65	(1R, 2R)-N-(4-{{7-{{3-(ジエチルアミノ)プロピル}オキシ}-6-(メチルオキシ)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)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	

【 0 2 6 6 】

【化 2 8 3】

表 2

エントリー	名称	構造
66	(1R, 2R)-N-(4- {[7-{[2-(ジエチル アミノ)エチル]オキシ -6-(メチルオキシ) 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)-2-メチル シクロプロパン-1, 1- ジカルボキサミド	
67	(1R, 2S)-N-(4- {[7-{[3-(ジエチル アミノ)プロピル]オキシ -6-(メチルオキシ) 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)-2-メチル シクロプロパン-1, 1- ジカルボキサミド	
68	(1R, 2S)-N-(4- {[7- {[2-(ジエチルアミノ) エチル]オキシ}-6- (メチルオキシ)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)-2- メチルシクロプロパン -1, 1-ジカルボキサミド	
69	N-(4- {[7- {[2- (ジエチルアミノ)エチル] オキシ}-6-(メチルオキシ) キナゾリン-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) シクロブタン-1, 1- ジカルボキサミド	

【 0 2 6 7】

【化 2 8 4】

表 2

エントリー	名称	構造
70	(1R, 2S)-N-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(3-ピペラジン-1-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	
71	(1R, 2R, 3S)-N-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	
72	(1R, 2R, 3S)-N-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	
73	(1R, 2R, 3S)-N-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キナゾリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	

【 0 2 6 8】

【化 2 8 5】

表 2

エントリー	名称	構造	10
74	(1R, 2R, 3S)-N- {3-フルオロ-4-[(6- (メチルオキシ)-7-[[3- (4-メチルピペラジン-1- イル)プロピル]オキシ] キナゾリン-4-イル) オキシ]フェニル}-N'- (4-フルオロフェニル)- 2, 3-ジメチルシクロ プロパン-1, 1- ジカルボキサミド		20
75	N-[3-フルオロ-4- (6-メチルオキシ)- 7-[(3-モルホリン-4- イル)プロピル]オキシ] キナゾリン-4-イル] オキシ]フェニル}-N'- (4-フルオロフェニル) シクロブタン-1, 1- ジカルボキサミド		30
76	(2R, 3R)-N-[3- フルオロ-4-({6- (メチルオキシ)-7-[(3- モルホリン-4- イル)プロピル]オキシ] キノリン-4-イル]オキシ] フェニル}-N'- (4-フルオロフェニル)-2, 3- ジメチルシクロプロパン -1, 1-ジカルボキサミド		40
77	(2R, 3R)-N-(4- [[7-[[3-(ジエチル アミノ)プロピル]オキシ] -6-(メチルオキシ) 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)-2, 3- ジメチルシクロプロパン -1, 1-ジカルボキサミド		

【 0 2 6 9】

【化 2 8 6】

表 2

エントリー	名称	構造
78	N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2, 2-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	
79	N-[3-フルオロ-4-{{6-(メチルオキシ)-7-[[3-モルホリン-4-イル]プロピル]オキシ}キナゾリン-4-イル]オキシ]フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2, 2-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	
80	(1R, 2R, 3S)-N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	
81	N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2, 2-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	
82	(1R, 2R, 3S)-N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	

【 0 2 7 0 】

50

【化 2 8 7】

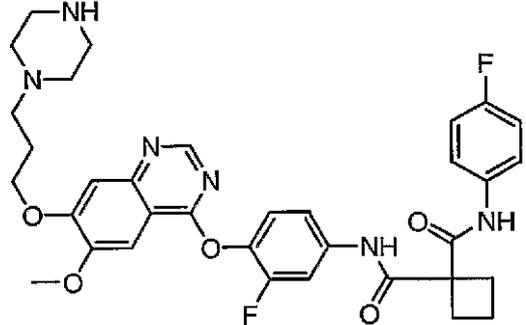
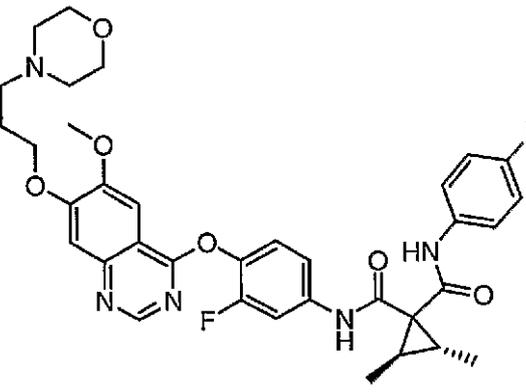
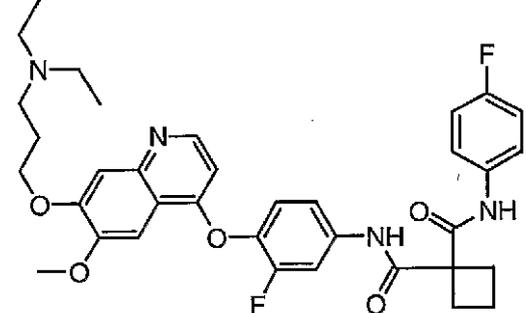
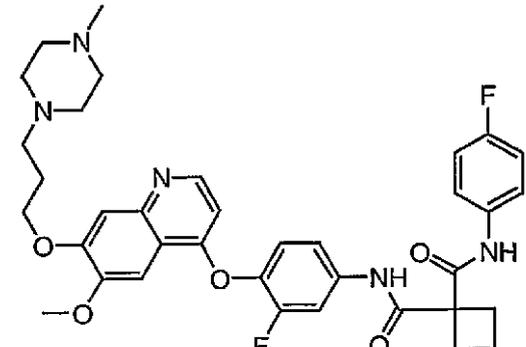
表 2

エントリー	名称	構造
83	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジメチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	
84	N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)-2,2-ジメチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	
85	N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)-2,2-ジメチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	
86	N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)シクロブタン-1,1-ジカルボキサミド	
87	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)オキシ]キノゾリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロブタン-1,1-ジカルボキサミド	

【 0 2 7 1】

【化 2 8 8】

表 2

エントリー	名称	構造
88	N-[3-フルオロ-4- (6-(メチルオキシ)-7- [(3-ピペラジン-1- イルプロピル)オキシ] キナゾリン-4-イル] オキシ)フェニル]-N'- (4-フルオロフェニル) シクロブタン-1, 1- ジカルボキサミド	
89	(2R, 3R)-N-[3- フルオロ-4-((6- メチルオキシ)-7-[(3- モルホリン-4- イルプロピル)オキシ] キナゾリン-4-イル] オキシ)フェニル]-N'- (4-フルオロフェニル)- 2, 3-ジメチルシクロ プロパン-1, 1- ジカルボキサミド	
90	N-(4-[[7-[[3- (ジエチルアミノ)プロピル] オキシ]-6-(メチルオキシ) 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)シクロブタン -1, 1-ジカルボキサミド	
91	N-{3-フルオロ-4- [(6-(メチルオキシ)-7- [[3-(4-メチル ピペラジン-1-イル) プロピル]オキシ]キノリン -4-イル)オキシ] フェニル}-N'-(4- フルオロフェニル) シクロブタン-1, 1- ジカルボキサミド	

【 0 2 7 2】

【化289】

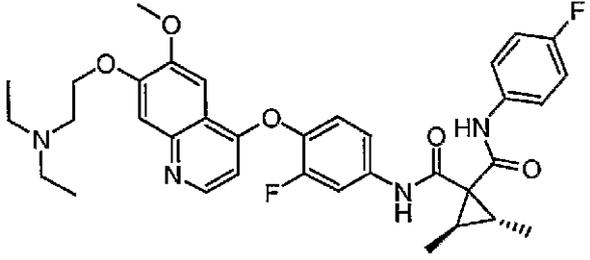
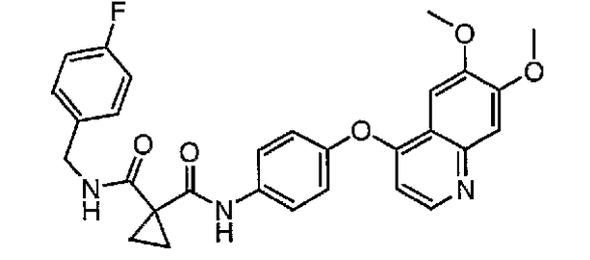
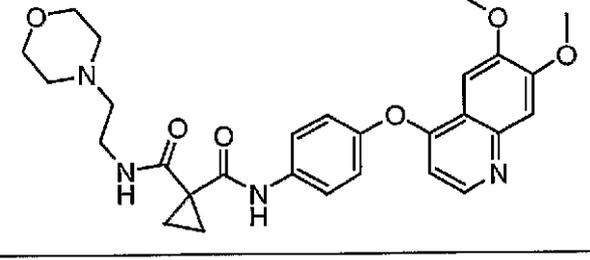
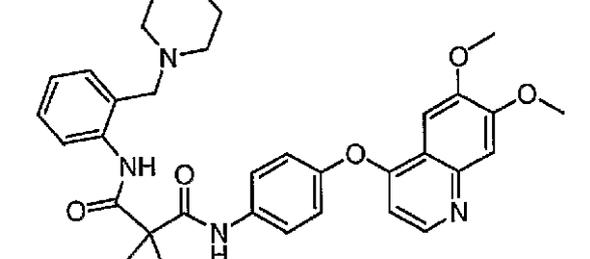
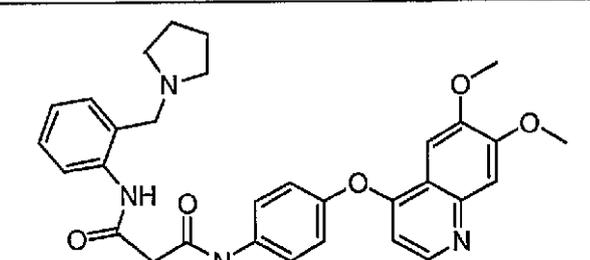
表2

エントリー	名称	構造
92	(1R, 2R)-N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	
93	(1R, 2R)-N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]キナゾリン-4-イル]オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	
94	(2R, 3R)-N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	
95	(2R, 3R)-N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	
96	(1R, 2R)-N-[3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[3-(ピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]キナゾリン-4-イル]オキシ]フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	

【0273】

【化290】

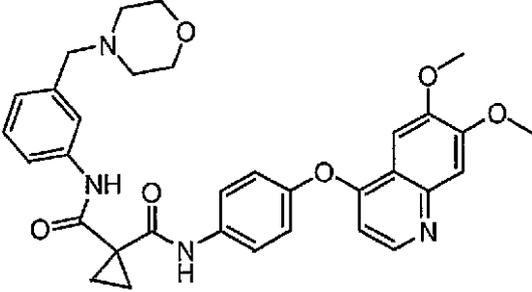
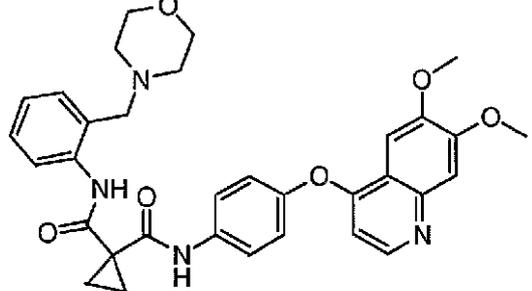
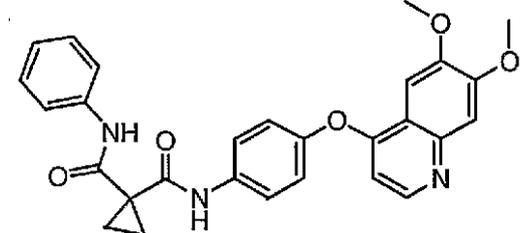
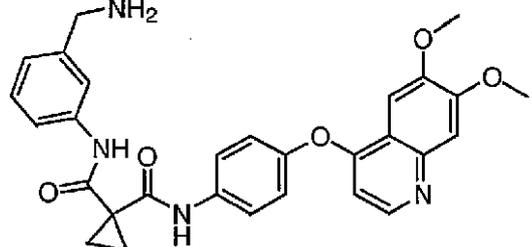
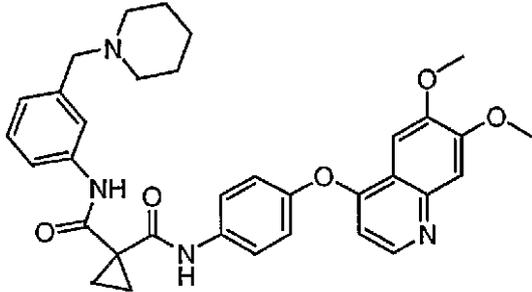
表2

エントリー	名称	構造
97	(2R, 3R)-N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2,3-ジメチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	
98	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	
99	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-(2-モルホリン-4-イルエチル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	
100	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-(2-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	
101	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-(2-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	

【0274】

【化 2 9 1】

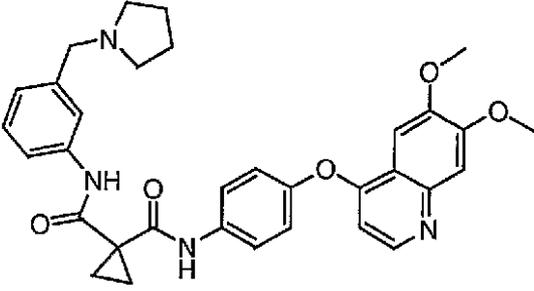
表 2

エントリー	名称	構造
102	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	
103	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-[2-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	
104	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)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	
105	N-[3-(アミノメチル)フェニル]-N'-[4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	
106	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-[3-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	

【 0 2 7 5】

【化 2 9 2】

表 2

エントリー	名称	構造
107	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-[3-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	

10

【 0 2 7 6 】

本発明の別の局面は、上記段落 [0 0 3 1] ~ [0 2 3 2] のいずれかに記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物である。

【 0 2 7 7 】

本発明の別の局面は、上記段落 [0 0 2 1] ~ [0 2 3 5] のいずれかに記載の化合物または薬学的組成物の代謝産物である。

20

【 0 2 7 8 】

本発明の別の局面は、キナーゼのインビボ活性を調節する方法であって、この方法は、有効量の上記段落 [0 0 3 1] ~ [0 2 3 4] のいずれかに記載の化合物または薬学的組成物を被験体に投与する工程を包含する。

【 0 2 7 9 】

本発明の別の局面は、段落 [0 2 3 6] に従う方法であって、上記キナーゼのインビボ活性を調節することは、このキナーゼの阻害を包含する方法である。

【 0 2 8 0 】

本発明の別の局面は、段落 [0 2 3 7] ~ [0 2 3 8] に従う方法であって、上記キナーゼは、c - M e t、K D R、c - K i t、f l t - 3、および f l t - 4 のうちの少なくとも1つである。

30

【 0 2 8 1 】

本発明の別の局面は、段落 [0 2 3 9] に従う方法であって、上記キナーゼは c - M e t である。

【 0 2 8 2 】

本発明の別の局面は、制御されていない細胞活動、異常な細胞活動、および/または所望しない細胞活動に関連する疾患または障害を処置する方法であって、この方法は、その必要のある哺乳動物に、治療有効量の、上記の段落 [0 0 3 1] ~ [0 2 3 4] のいずれかに記載の化合物または薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法である。

40

【 0 2 8 3 】

本発明の別の局面は、キナーゼのモジュレーターについてスクリーニングする方法であって、このキナーゼは c - M e t、K D R、c - K i t、f l t - 3、および f l t - 4 から選択され、この方法は、上記の段落 [0 0 3 1] ~ [0 2 3 2] のいずれかに記載の化合物と、少なくとも1つの候補因子とを合わせる工程、およびこのキナーゼの活性に対するこの候補因子の効果を決定する工程を包含する、方法である。

【 0 2 8 4 】

本発明の別の局面は、細胞における増殖活性を阻害する方法であって、この方法は、1つの細胞または複数の細胞に、有効量の、上記の段落 [0 0 3 1] ~ [0 2 3 2] のい

50

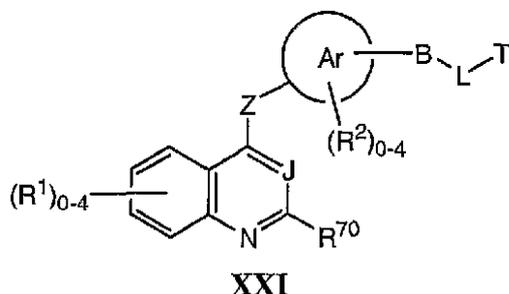
れかに記載の化合物を含む組成物を投与する工程を包含する、方法である。

【0285】

上記のように、本発明の改良されたキノリンおよびキナゾリンは、これらの複雑な構造に起因して、従来の連続的方法を介して作製され得、より効率的な経路が望ましく、特にコンバージョン合成が望ましい。従って、本発明はまた、以下の式XXIの化合物：

【0286】

【化293】

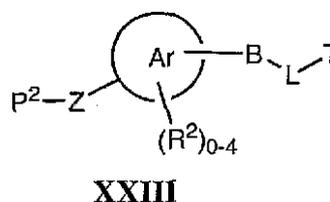
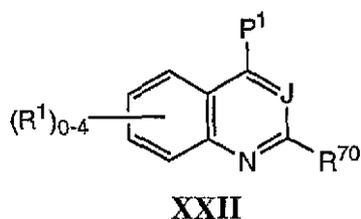


10

を調製するプロセスを包含し、このプロセスは、式XXIIの化合物と式XXIIIの化合物：

【0287】

【化294】



20

との反応を包含し、

ここで、

それぞれの R^1 は独立して、ハロゲン、 $-OR^3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-D-R^{50}$ および必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから選択され；

R^{70} は $-H$ 、ハロゲン、 $-OR^3$ 、 $-S(O)_{0-2}R^3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^3R^3$ 、および必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから選択され；

J は $=N-$ 、 $=C(H)-$ 、 $=C(\text{ハロゲン})-$ 、および $=C(CN)-$ から選択され；

Z は $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-O-$ 、および $-NR^5-$ から選択され；

それぞれの R^5 は独立して、 $-H$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換されたアリール、および必要に応じて置換されたアリール C_{1-6} アルキルから選択され；

Ar は、五員～十員のアリーレン、または 1～3 個のヘテロ原子を含む五員～十員のヘテロアリーレンのいずれかであり；

R^2 は $-H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-S(O)_{0-2}R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、および必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから選択され；

それぞれの R^3 は独立して、 $-H$ 、 $-Si(R^5)(R^5)R^5$ 、必要に応じて置換された低級アルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアリールアルキル、および必要に応じて置換されたヘテロアリールアルキルから選択され；

2つの R^3 は、この2つの R^3 が結合される窒素と一緒にあって、四員～七員のヘテロ脂

30

40

50

環式を形成し、この四員～七員のヘテロ脂環式は、1つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含み；1つのこのさらなるヘテロ原子が窒素である場合、この窒素は、-H、トリハロメチル、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^5R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、および必要に応じて置換された低級アルキルから選択される群によって必要に応じて置換され；

Bは存在しないか、 $-N(R^{13})-$ 、 $-N(SO_2R^{13})-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、および $-C(=O)-$ から選択され；

Lは存在しないか、 $-C(=S)N(R^{13})-$ 、 $-C(=NR^{14})N(R^{13})-$ 、 $-SO_2N(R^{13})-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-C(=O)C_{1-2}$ アルキル $N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{13})C_{1-2}$ アルキル $C(=O)-$ 、 $-C(=O)C_{0-1}$ アルキル $C(=O)N(R^{13})-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C_{0-4}$ アルキレン-、 $-C(=O)C_{0-1}$ アルキル $C(=O)OR^3-$ 、 $-C(=NR^{14})C_{0-1}$ アルキル $C(=O)-$ 、 $-C(=O)C_{0-1}$ アルキル $C(=O)-$ 、および、1～3個の環ヘテロ原子を含みかつ少なくとも1つの窒素を含む、必要に応じて置換された四～六員環のヘテロシクリルから選択され；

Tは-H、 $-R^{13}$ 、 $-C_{0-4}$ アルキル、 $-C_{0-4}$ アルキルQ、 $-OC_{0-4}$ アルキルQ、 $-C_{0-4}$ アルキルOQ、 $-N(R^{13})C_{0-4}$ アルキルQ、 $-SO_2C_{0-4}$ アルキルQ、 $-C(=O)C_{0-4}$ アルキルQ、 $-C_{0-4}$ アルキル $N(R^{13})Q$ 、および $-C(=O)N(R^{13})C_{0-4}$ アルキルQから選択され、ここでそれぞれの上述の C_{0-4} アルキルは必要に応じて置換されており；

Qは五員～十員の環系であって、必要に応じて0～4個の R^{20} によって置換されており；

それぞれの R^{20} は独立して、-H、ハロゲン、トリハロメチル、-CN、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-S(O)_{0-2}R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアリール C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、および必要に応じて置換されたヘテロシクリル C_{1-6} アルキルから選択され；

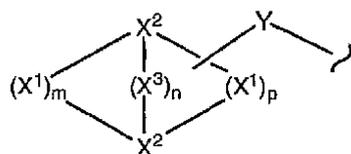
2つの R^{20} は、この2つの R^{20} が結合される原子と一緒にあって、結合して、必要に応じて置換された三員から七員のヘテロ脂環式を形成し、この必要に応じて置換された三員から七員のヘテロ脂環式はQに対してスピロ環を形成するか、またはQに縮合されるかのいずれかであり；

Dは $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、および $-NR^{15}-$ から選択され；

R^{50} は R^3 であるか、または式XXIV：

【0288】

【化295】



XXIV

に従うかのいずれかであり；

ここで、 X^1 、 X^2 、および必要に応じて X^3 は、架橋された飽和環系の原子を表し、この架橋された飽和環系は、 X^1 、 X^2 および X^3 のいずれかによって表される4個までの環ヘテロ原子を含み；ここで、

それぞれの X^1 は独立して、 $-C(R^6)R^7-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、およ

10

20

30

40

50

び - NR⁸ - から選択され；

それぞれの X² は独立して、必要に応じて置換された橋頭のメチンまたは橋頭の窒素であり；

それぞれの X³ は独立して、 - C(R⁶)R⁷ -、 - O -、 - S(O)₀₋₂ -、および - NR⁸ - から選択され；

Y は、

D と、以下の 1) または 2) のいずれか；

1) X² が橋頭の窒素である場合に X² を除いた、その架橋された飽和環系の任意の環原子、または

2) R⁶ または R⁷ のうちのいずれかによって表される任意のヘテロ原子との間の、必要に応じて置換された C₁₋₆ アルキレンリンカーであり；ただし D と、この架橋された飽和環系の任意の環ヘテロ原子との間、または R⁶ または R⁷ のうちのいずれかによって表される任意のヘテロ原子との間に、少なくとも 2 つの炭素原子が存在するか；

または Y は存在しないかのいずれかであり、Y が存在しない場合、D が - SO₂ - でなければ、この架橋された飽和環系は、この架橋された飽和環系の環炭素を介して直接的に D に結合され、D が - SO₂ - である場合、この架橋された飽和環系は、この架橋された飽和環系の任意の環原子を介して D に直接的に結合され；

m および p はそれぞれ独立して 1 ~ 4 であり；

n は 0 ~ 2 であり、n が 0 である場合、この 2 つの橋頭の X² の間に 1 つの単結合が存在し；

R⁶ および R⁷ はそれぞれ独立して、 - H、ハロゲン、トリハロメチル、 - CN、 - NH₂、 - NO₂、 - OR³、 - NR³R³、 - S(O)₀₋₂R³、 - SO₂NR³R³、 - CO₂R³、 - C(O)NR³R³、 - N(R³)SO₂R³、 - N(R³)C(O)R³、 - NCO₂R³、 - C(O)R³、必要に応じて置換された C₁₋₆ アルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアリール C₁₋₆ アルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル C₁₋₆ アルキル、および Y または D のいずれかへの結合から選択され；または、

R⁶ および R⁷ は、一緒になる場合オキソであり；または、

R⁶ および R⁷ は、この R⁶ および R⁷ が結合される共通の炭素と一緒にする場合、必要に応じて置換された三員から七員のスピロシクリルを形成し、この必要に応じて置換された三員から七員のスピロシクリルは N、O、S、および P から選択される少なくとも 1 つのさらなる環ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R⁸ は - R³、Y、 - SO₂NR³R³、 - CO₂R³、 - C(O)NR³R³、 - SO₂R³、および - C(O)R³ から選択され；

R¹³ は - H、 - C(=O)R³、 - C(=O)OR³、 - C(=O)SR³、 - SO₂R³、 - C(=O)N(R³)R³、および必要に応じて置換された C₁₋₆ アルキルから選択され；

2 つの R¹³ は、この 2 つの R¹³ が結合される原子と一緒にあって、結合して、必要に応じて 1 から 4 個の R⁶⁰ で置換されたヘテロ脂環式を形成し得、このヘテロ脂環式は 4 個までの環ヘテロ原子を含み、そしてこのヘテロ脂環式は必要に応じて、それらに縮合されたアリールまたはヘテロアリールを含み、この場合、このアリールまたはヘテロアリールは必要に応じてさらなる 1 ~ 4 個の R⁶⁰ で置換され；

R¹⁴ は、 - H、 - NO₂、 - NH₂、 - N(R³)R³、 - CN、 - OR³、必要に応じて置換された C₁₋₆ アルキル、必要に応じて置換されたヘテロ脂環式 C₁₋₆ アルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアリール C₁₋₆ アルキルおよび必要に応じて置換されたヘテロ脂環式から選択され；

R¹⁵ は - M¹ - M² 基であり、ここで M¹ は存在しないか、 - C(=S)N(R¹³) -、 - C(=NR¹⁴)N(R¹³) -、 - SO₂N(R¹³) -、 - SO₂ -、 - C(=O)N(R¹³) -、 - C(=O)C(=O)N(R¹³) -、 - C₀₋₄ アルキレン -、 - C(=O) -、および、1 ~ 3 個のヘテロ原子を含むが、少なくとも 1 つの窒素を

10

20

30

40

50

含む、必要に応じて置換された四～六員環のヘテロシクリルから選択され；そして M^2 は
 $-H$ 、 $-C_{0-6}$ アルキル、アルコキシ、 $-C(=O)C_{0-4}$ アルキルQ、 $-C_{0-4}$
 アルキルQ、 $-OC_{0-4}$ アルキルQ、 $-N(R^{1-3})C_{0-4}$ アルキルQ、および
 $-C(=O)N(R^{1-3})C_{0-4}$ アルキルQから選択され；

R^{6-0} は $-H$ 、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-S(O)_{0-2}R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} アルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリール C_{1-6} アルキル、および必要に応じて置換されたアリール C_{1-6} アルキルから選択され；

10

2つの R^{6-0} は、非芳香族炭素に結合される場合、オキソであり得；

P^1 は適切な脱離基であり；そして

P^2 は、 $-H$ 、金属、および、 $XXII$ および $XXIII$ と結合して XXI を生成する場合、インサイチュで除かれる基から選択される。

【0289】

一例において、このプロセスは、段落[0285]～[0288]に従い、ここでArはパラ-フェニレンであって、このパラ-フェニレンは、そのフェニレンについて-Z-および-B-L-Tの置換パターンによって定義される。

【0290】

別の例において、このプロセスは、段落[0289]に従い、ここでZは、 $-O-$ または $-NR^5-$ のいずれかである。

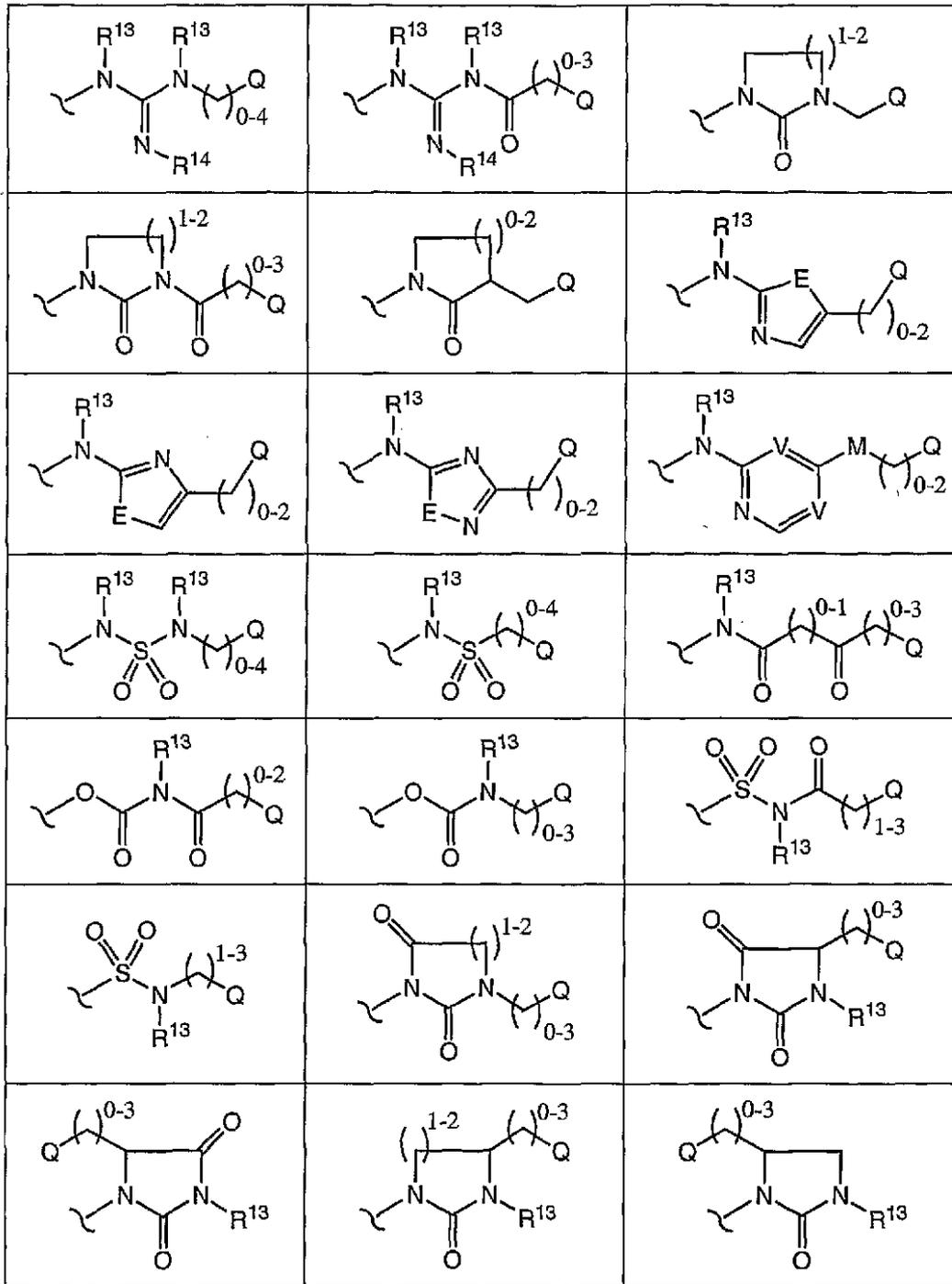
20

【0291】

別の例において、このプロセスは、段落[0290]に従い、ここで-B-L-Tは以下：

【0292】

【化 2 9 6】



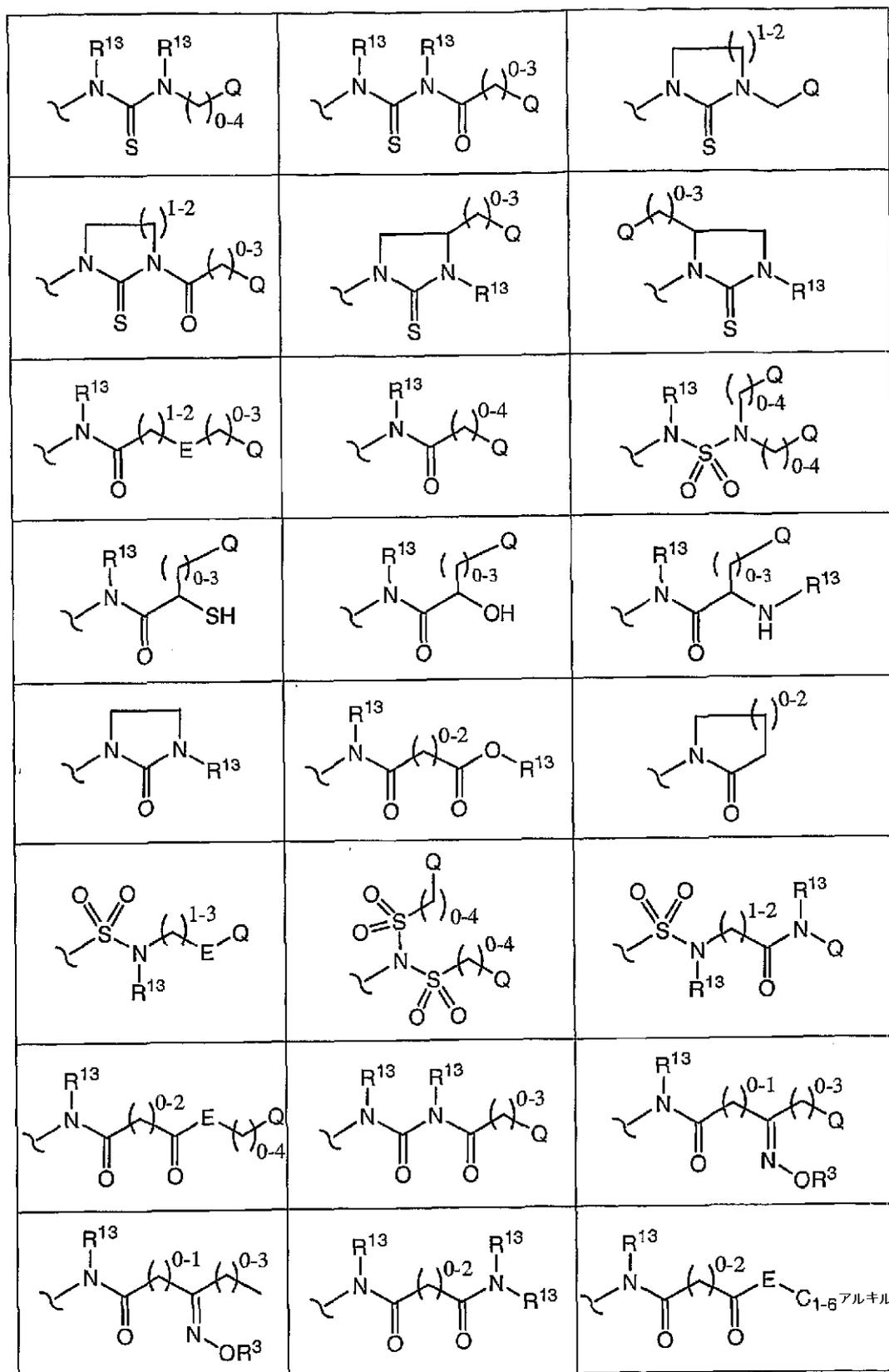
10

20

30

【 0 2 9 3】

【化 2 9 7】



10

20

30

40

から選択され、ここで、Q、 R^{20} 、および R^{13} は上に定義される通りであり；それぞれのEは $-O-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-CH_2-$ 、および $-S(O)_{0-2}-$ から選択され；Mは $-O-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-CH_2-$ 、および $-C(=O)N(R^{13})-$ から選択され；それぞれのVは独立して、 $=N-$ または $=C(H)-$ のいずれかであり；上の

50

式のいずれかにおけるそれぞれのメチレンは独立して、必要に応じて $R^{2,5}$ によって置換され；そして $R^{2,5}$ はハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-S(O)_{0-2}R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、および必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから選択され；2つの $R^{2,5}$ は、この2つの $R^{2,5}$ が結合される炭素と一緒に、結合して、必要に応じて置換された三員から七員の脂環式またはヘテロ脂環式を形成し得；単一の炭素上の2つの $R^{2,5}$ はオキソであり得る。

【0294】

別の例において、このプロセスは、段落 [0291] ~ [0293] に従い、ここで $-D-R^{5,0}$ である1つの R^1 、および $-OR^{3,a}$ である別の R^1 が存在する。

【0295】

別の例において、このプロセスは、段落 [0294] に従い、ここで D は $-O-$ である。

【0296】

別の例において、このプロセスは、段落 [0295] に従い、ここで $-O-R^{5,0}$ および $-OR^{3,a}$ は交換できるように、式 XXI に従うキナゾリンまたはキノリンの6位および7位に位置する。

【0297】

別の例において、このプロセスは、段落 [0296] に従い、ここで $-OR^{3,a}$ は $-OH$ 、 $-OSi(R^5)(R^5)R^5$ 、および必要に応じて置換された $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される。

【0298】

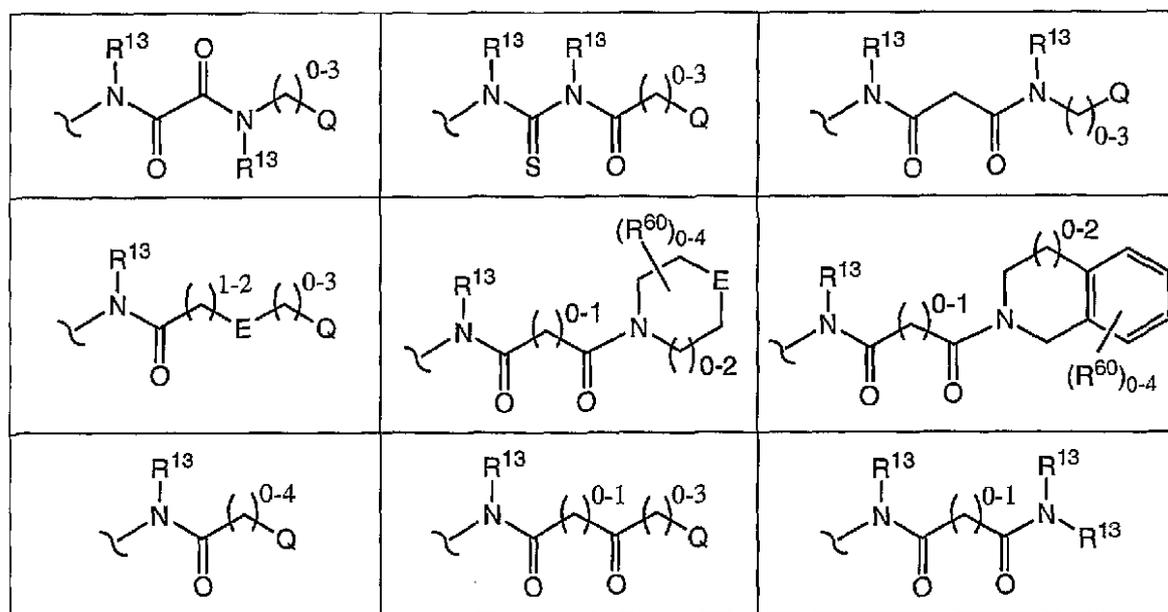
別の例において、このプロセスは、段落 [0297] に従い、ここで J は、 $=N-$ または $=C(H)-$ である。

【0299】

別の例において、このプロセスは、段落 [0298] に従い、ここで $-B-L-T$ は、以下：

【0300】

【化298】



【0301】

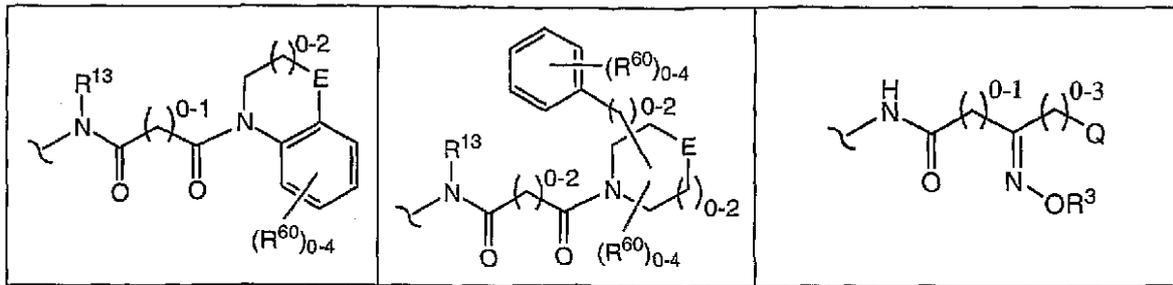
10

20

30

40

【化299】



10

から選択され、ここで、 Q 、 R^{20} 、 R^{13} 、 E 、および R^{60} は上に定義した通りであり；示した環におけるもの以外の、上の式の任意のものにおけるそれぞれのメチレンは独立して、必要に応じて R^{25} によって置換され；そして R^{25} はハロゲン、トリハロメチル、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-S(O)_{0-2}R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、および必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから選択され；2つの R^{25} は、該2つの R^{25} が結合される炭素と一緒に、結合して三員から七員の必要に応じて置換された脂環式またはヘテロ脂環式を形成し得る。

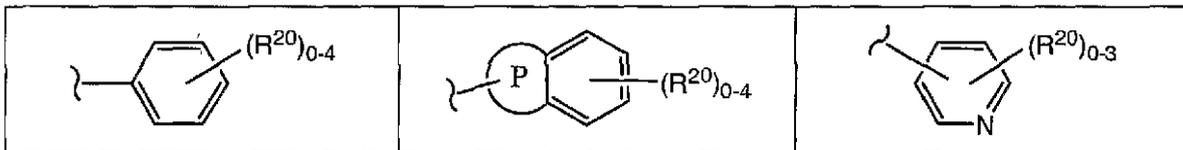
20

【0302】

別の例において、このプロセスは、段落【0299】～【0301】に従い、ここで Q は以下の3つの式：

【0303】

【化300】



30

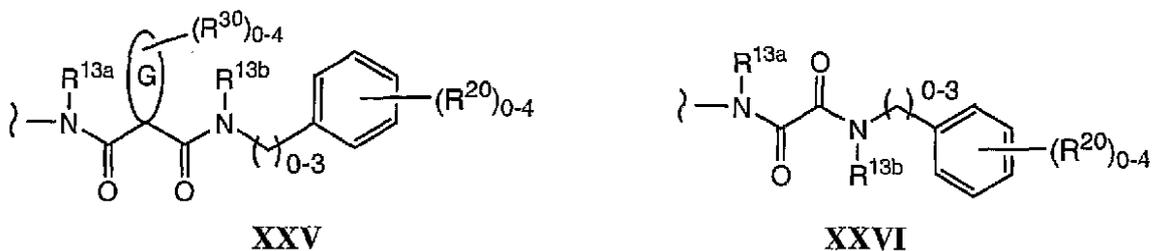
から選択され、ここで R^{20} は上に定義した通りであり、そして P は五員～七員の環であって、この環は、 P が縮合されるその芳香環の2つの共有される炭素を含み、 P は、必要に応じて1～3個のヘテロ原子を含む。

【0304】

別の例において、このプロセスは、段落【0302】～【0303】に従い、ここで $B-L-T$ は式 XXV または式 $XXVI$ ：

【0305】

【化301】



40

のいずれかであり、ここで R^{20} は上に定義した通りであり； G は必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたヘテロ脂環式のいずれかであり；それぞ

50

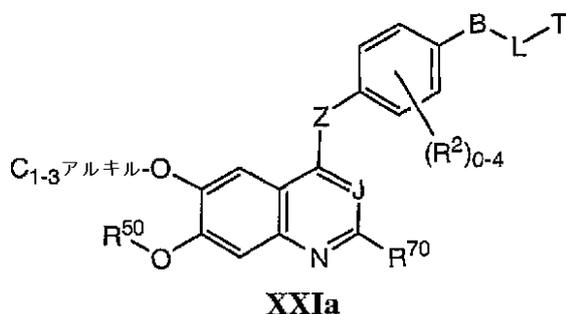
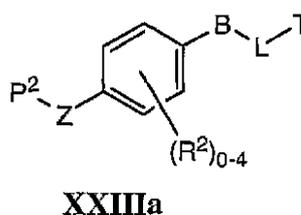
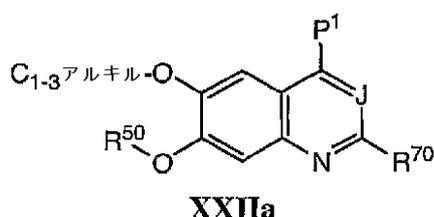
れの R^{30} は独立して、ハロゲン、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-S(O)_{0-2}R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-N(R^3)SO_2R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $-N(R^3)CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、および必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから選択され；そして R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ独立して、 $-H$ および必要に応じて置換された C_{1-6} アルキルから選択される。

【0306】

別の例において、このプロセスは、段落 [0304] ~ [0305] に従い、ここで式 $XXIIa$ の化合物は、式 $XXIIIa$ の化合物と結合して、式 $XXIa$ の化合物を生成し、

【0307】

【化302】



ここで $-B-L-T$ 、 Z 、 J 、 R^{50} 、および R^2 は上に定義した通りであり； R^{70} は $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、および $-NR^3R^3$ から選択され；ただし Z が、 R^5 が $-H$ 、 C_{1-3} アルキル、およびアリール C_{1-3} アルキルから選択される $-N(R^5)-$ である場合； P^1 がハロゲン、必要に応じて置換されたアルキル $-S(O)_{0-2}-$ 、必要に応じて置換されたアリールスルホネート、必要に応じて置換されたアルキルスルホネート、ホウ素を含む基、アジド、リンを含む基、および金属から選択され；そして P^2 は $-H$ および金属から選択される。

【0308】

別の例において、このプロセスは、段落 [0306] ~ [0307] に従い、ここで P^2 は、 $-H$ 、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、銅、パラジウム、およびタンから選択される。

【0309】

別の例において、このプロセスは、段落 [0308] に従い、ここで Z は $-O-$ である。

【0310】

別の例において、このプロセスは、段落 [0309] に従い、ここで P^1 は、塩素、臭素、トルエンスルホネート、およびトリフルオロメタンスルホネートから選択される。

【0311】

別の例において、このプロセスは、段落 [0310] に従い、ここで R^{70} は $-H$ である。

【0312】

別の例において、このプロセスは、段落 [0311] に従い、ここで J は $=C(H)-$

10

20

30

40

50

である。

【0313】

別の例において、このプロセスは、段落 [0312]に従い、ここでR²は、C₁₋₆アルキル、ペルフルオロC₁₋₆アルキル、およびハロゲンから選択される。

【0314】

別の例において、このプロセスは、段落 [0313]に従い、ここでXXIIaおよびXXIIIaは、必要に応じて塩基と、必要に応じてマイクロ波放射によって一緒に熱せられて、XXIaを形成する。

【0315】

別の例において、このプロセスは、段落 [0314]に従い、ここで上記塩基は、有機塩基、無機塩基、ならびに有機塩基と無機塩基との組み合わせから選択される。

10

【0316】

別の例において、このプロセスは、段落 [0315]に従い、ここで上記塩基は、2,6-ルチジン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン、および金属カルボネートから選択される。

【0317】

別の例において、このプロセスは、段落 [0316]に従い、ここでXXIIaおよびXXIIIaは、上記塩基を含む溶媒中で、約40 ~ 約200 で、約1時間 ~ 約24時間、一緒に熱せられて、XXIaを形成する。

【0318】

別の例において、このプロセスは、段落 [0317]に従い、ここで上記溶媒は有機溶媒である。

20

【0319】

別の例において、このプロセスは、段落 [0318]に従い、ここで1モル当量のXXIIaが、約0.25モル当量 ~ 約4モル当量のXXIIIaと合わせられる。

【0320】

別の例において、このプロセスは、段落 [0319]に従い、ここで1モル当量のXXIIaが、1モル当量より多いが2モル当量より少ないXXIIIaと合わせられる。

【0321】

別の例において、このプロセスは、段落 [0320]に従い、ここでXXIIaは、XXIIIaおよび上記塩基と、芳香族溶媒中で合わせられて混合物を形成し、そしてこの混合物は、約100 ~ 約200 で、約1時間 ~ 約10時間熱せられてIaを形成する。

30

【0322】

別の例において、このプロセスは、段落 [0321]に従い、ここで上記芳香族溶媒は、必要に応じて置換されたベンゼンである。

【0323】

別の例において、このプロセスは、段落 [0322]に従い、ここで上記芳香族溶媒は、プロモベンゼンである。

【0324】

別の例において、このプロセスは、段落 [0323]に従い、ここで上記塩基は、4-N,N-ジメチルアミノピリジンである。

40

【0325】

別の例において、このプロセスは、段落 [0324]に従い、ここで上記混合物が熱せられて、約3時間 ~ 約7時間還流される。

【0326】

別の例において、このプロセスは、段落 [0325]に従い、ここで上記混合物が熱せられて、約4時間 ~ 約6時間還流される。

【0327】

別の例において、このプロセスは、段落 [0320]に従い、ここでXXIIaは、X

50

X I I I a および上記塩基と、非芳香族溶媒中で合わせられて混合物を形成し、この混合物は約 40 ~ 約 100 で約 1 時間 ~ 約 20 時間熱せられて、X X I a を形成する。

【 0 3 2 8 】

別の例において、このプロセスは、段落 [0 3 2 7] に従い、ここで上記非芳香族溶媒は、アミド、およびエーテル、ニトリル、ハライド、エステル、アミン、およびケトンから選択される官能基を含む。

【 0 3 2 9 】

別の例において、このプロセスは、段落 [0 3 2 8] に従い、ここで上記非芳香族溶媒は、N, N - ジメチルアセトアミドである。

【 0 3 3 0 】

別の例において、このプロセスは、段落 [0 3 2 9] に従い、ここで上記塩基は、炭酸カリウムである。

【 0 3 3 1 】

別の例において、このプロセスは、段落 [0 3 3 0] に従い、ここで上記混合物は、約 50 で、約 10 時間 ~ 約 20 時間熱せられる。

【 0 3 3 2 】

別の例において、このプロセスは、段落 [0 3 3 1] に従い、ここで上記芳香族溶媒は、必要に応じて置換されたピリジンである。

【 0 3 3 3 】

別の例において、このプロセスは、段落 [0 3 3 2] に従い、ここで上記芳香族溶媒は、2, 6 - ルチジンである。

【 0 3 3 4 】

別の例において、このプロセスは、段落 [0 3 3 3] に従い、ここで上記塩基は、2, 6 - ルチジンである。

【 0 3 3 5 】

別の例において、このプロセスは、段落 [0 3 3 4] に従い、ここで上記混合物は、熱せられて、約 3 時間 ~ 約 7 時間還流される。

【 0 3 3 6 】

別の例において、このプロセスは、段落 [0 3 3 5] に従い、ここで上記混合物は、熱せられて、約 4 時間 ~ 約 6 時間還流される。

【 0 3 3 7 】

別の例において、このプロセスは、段落 [0 3 1 9] に従い、ここで 1 モル当量の X X I I I a が、1 モル当量より多いが 2 モル当量より少ない X X I I a と合わせられる。

【 0 3 3 8 】

別の例において、このプロセスは、段落 [0 3 3 7] に従い、ここで X X I I I a は、X X I I I a および上記塩基と芳香族溶媒中で合わせられて混合物を形成し、この混合物が約 100 ~ 約 200 で、約 10 時間 ~ 約 20 時間熱せられて、X X I a を形成する。

【 0 3 3 9 】

別の例において、このプロセスは、段落 [0 3 3 8] に従い、ここで上記芳香族溶媒は、必要に応じて置換されたピリジンである。

【 0 3 4 0 】

別の例において、このプロセスは、段落 [0 3 3 9] に従い、ここで上記芳香族溶媒は、2, 6 - ルチジンである。

【 0 3 4 1 】

別の例において、このプロセスは、段落 [0 3 4 0] に従い、ここで上記塩基は、2, 6 - ルチジンである。

【 0 3 4 2 】

別の例において、このプロセスは、段落 [0 3 4 1] に従い、ここで上記混合物は、約 150 ~ 約 200 まで、約 15 時間 ~ 約 20 時間熱せられる。

【 0 3 4 3 】

10

20

30

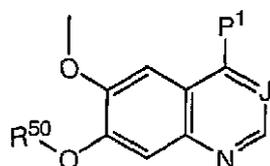
40

50

別の例において、このプロセスは、上記の段落 [0 3 1 4] ~ [0 3 4 2] に従い、ここで式 X X I I b の化合物は、式 X X I I a の化合物で置換され、式 X X I b の化合物または式 X X I c の化合物を生成するために、それぞれ式 X X I I I b の化合物または式 X X I I I c の化合物のいずれかが、式 X X I I I a の化合物で置換され、

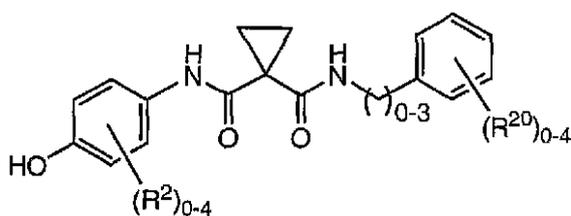
【 0 3 4 4 】

【 化 3 0 3 】

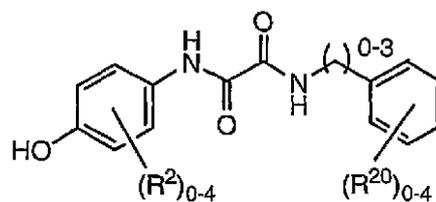


XXIIb

10



XXIIIb

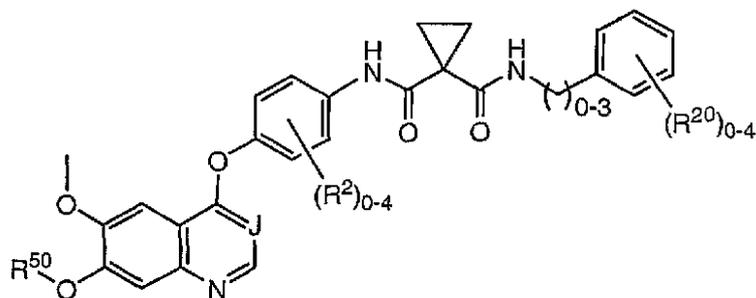


XXIIIc

20

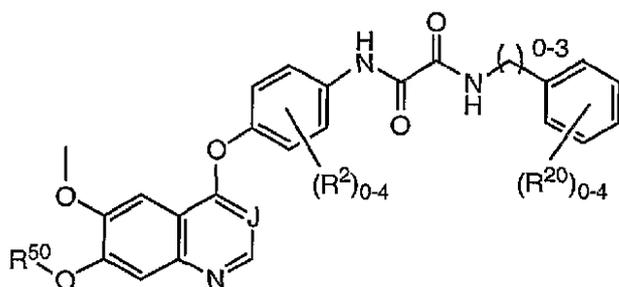
【 0 3 4 5 】

【 化 3 0 4 】



XXIb

30



XXIc

40

ここで、J、R⁵⁰、R²⁰およびR²は上に定義した通りである。

【 0 3 4 6 】

別の例において、このプロセスは、段落 [0 3 4 3] ~ [0 3 4 5] に従い、ここでR²は、存在する場合にはハロゲンである。

【 0 3 4 7 】

別の例において、このプロセスは、段落 [0 3 4 6] に従い、ここでR²は、存在する場合にはフッ素である。

50

【0348】

別の例において、このプロセスは、段落【0347】に従い、ここでR²は、存在する場合には、R²が結合されるフェニレンの酸素にオルト位にある、2個までのフッ素である。

【0349】

別の例において、このプロセスは、段落【0285】～【0288】に従い、ここで表1または表2のいずれかに収載された化合物の生成に用いられる。

【0350】

別の例において、このプロセスは、上記段落【0285】～【0349】に従い、化合物をその薬学的に受容可能な塩、水和物、またはプロドラッグに変換する工程をさらに包含する。

10

(定義)

本明細書で使用される場合、以下の用語および語句は、これらが使用される状況が、別のことを示すかまたはいくらか異なることを意味するように明示的に規定される程度までを除いて、以下に記載されるような意味を有することが一般に意図される。

【0351】

記号「-」は、単結合を意味し、「=」は、二重結合を意味し、「≡」は、三重結合を意味する。以下の記号：

【0352】

【化304A】

「」

20

は、この記号が添えられている二重結合の末端上のいずれかの位置を占有するような二重結合上の基をいう；すなわち、幾何構造、E-またはZ-、の二重結合が両方あり得る。基が、その親の式から外されて示されている場合、以下の記号：

【0353】

【化304B】

「」

30

は、その親の構造式からその基を外すために、論理的に切断された結合の末端において使用される。

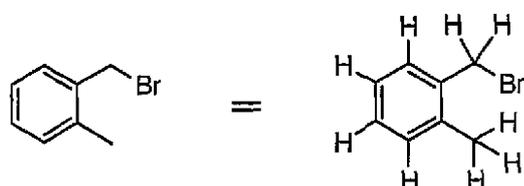
【0354】

化学構造が示される場合、明示的に別のものであることが示されない限り、全ての炭素は、結合価4に合うように水素置換を有するとされる。例えば、以下の式の左側の構造において、9個の水素が存在することが意味される。この9個の水素は、右側の構造に示されている。ときおり、構造中の特定の原子が、置換として水素を有すると本文中の表現において示される（明示的に規定された水素）（例えば、-CH₂CH₂-）。この上述の記述的な手法は、他の複雑な構造の記載に対して簡潔さおよび単純さを提供するために化学分野において一般的であることは、当業者に理解される。

40

【0355】

【化305】



50

本出願において、いくつかの環構造は、一般的に示され、本文に記載されている。例えば、以下の式において、左側の構造において、環 A が「スピロシクリル」を記載するために使用される場合、そこで環 A がシクロプロピルである場合、環 A 上には 4 個以下の水素が存在する（「R」が、-H でもあり得る場合）。別の例においては、以下の式の右側に示されているように、環 B が、「フェニレン」を記載するために使用される場合、環 B の上に 4 個以下の水素が存在し得る（描かれた切断された結合は、C-H 結合ではないと仮定される）。

【0356】

【化306】

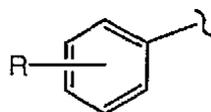


10

基「R」が、環系の上で「どこにでも結合できる（floating）」ように、例えば、以下の式：

【0357】

【化307】



20

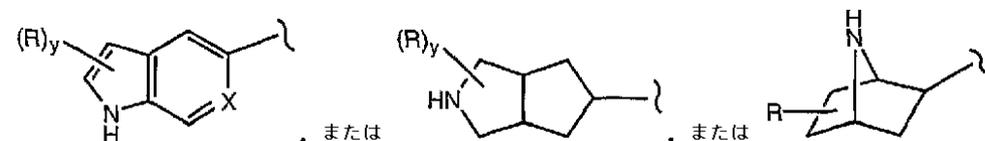
のように、描かれている場合、別段規定されなければ、置換基「R」は、その環系の任意の原子上にあり得、安定な構造が形成される限りにおいて、描かれている水素、意味されている水素、または明示的に規定されている水素が、その環原子のうちの 1 つから置換されていると仮定される。

【0358】

基「R」が縮合環系上でどこにでも結合できるように、例えば、以下の式：

【0359】

【化308】



30

のように描かれている場合、別段規定されなければ、置換基「R」は、その縮合環系の任意の元素上にあり得、安定な構造が形成される限りにおいて、描かれている水素（例えば、上記の式中の -NH-）、意味されている水素（例えば、上記の式中のように、その水素が示されていないが、存在していると理解される場合）、または明示的に規定されている水素（例えば、上記の式中で「X」が =CH- に等しい）がその環原子のうちの 1 つから置換されていると仮定される。描かれている例において、「R」基は、その縮合環系の五員環または六員環のいずれかの上に存在し得る。上記の式において、例えば、y が 2 である場合、2 つの「R」は、その環系の任意の 2 個の原子の上に存在し得る。繰り返すと、各々が、その環上の描かれている水素、意味されている水素または明示的に規定されている水素と置き換わると仮定される。

40

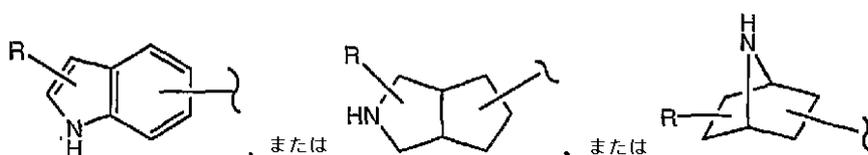
【0360】

例えば、以下の式：

50

【 0 3 6 1 】

【 化 3 0 9 】



(ここで2つの基、すなわち「R」および親構造への結合を示す結合が存在する)のように、1個より多く、このような描かれた「どこにでも結合できる」基が存在する場合、別段規定されなければ、その「どこにでも結合できる」基は、その環系の任意の原子の上

10

にあり得る。繰り返すと、各々が、その環上の描かれている水素、意味されている水素または明示的に規定されている水素と置き換わると仮定される。

【 0 3 6 2 】

例えば、以下の式：

【 0 3 6 3 】

【 化 3 1 0 】



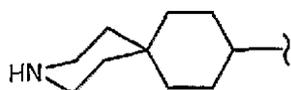
20

(ここで、この例において「y」は、1より大きくてもよく、各々が、その環上の描かれている水素、意味されている水素または明示的に規定されている水素と置き換わると仮定される)のように、「R」が飽和炭素を含む環系上に存在しているように描かれている場合、別段規定されなければ、得られた構造が安定である場合、2個の「R」が、同じ炭素の上に存在し得る。単純な例は、Rがメチル基である場合である；その描かれた環の炭素(「環」炭素)上の1つの原子に対になったジメチル(geminal dimethyl)が存在し得る。別の例において、同じ炭素上の2個のRは、この炭素を含めて、環を形成し、よって、例えば、以下の式：

30

【 0 3 6 4 】

【 化 3 1 1 】



のような描かれた環を有するスピロシクリル環(「スピロシクリル」基)構造を作りだし得る。

【 0 3 6 5 】

「アルキル」は、直鎖状、分枝状、または環状の炭化水素構造およびこれらの組み合わせを、全てひっくるめて含むことが意図される。例えば、「C₈アルキル」とは、n-オクチル、イソオクチル、シクロヘキシルエチルなどに言及し得る。低級アルキルとは、1~6個の炭素原子のアルキル基をいう。低級アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。より高級なアルキルとは、8個より多い炭素原子を含むアルキルをいう。例示的なアルキル基は、C₂₀以下のアルキル基である。シクロアルキルは、アルキルの部分集合(subset)であり、3~13個の炭素原子の環状炭化水素基を含む。シクロアルキル基の例としては、c-プロピル、c-ブチル、c-ペンチル、ノルボニル、アダマンチルなどが挙げられる。本出願において、アルキルとは、アルカニル残基、アルケニル残基、およびアルキニル残基(ならびにこれらの組み合わせ)をいい；

40

50

シクロヘキシルメチル、ビニル、アリル、イソプレニル、などを包含することが意図される。従って、特定の炭素数を有するアルキル残基が命名される場合、その炭素数を有する全ての幾何異性体が、包含されることが意図される；よって、例えば、「ブチル」または「 C_4 アルキル」のいずれも、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、イソブテニルおよびブト-2-エニル(*yne*)ラジカルを包含すると意味される；例えば、「プロピル」または「 C_3 アルキル」は、各々、*n*-プロピル、プロペニル、およびイソプロピルを包含する。

【0366】

「アルキレン」とは、炭素原子および水素原子のみからなり、不飽和を含まずかつ1~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の二価のラジカル(例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、*n*-ブチレンなど)をいう。アルキレンは、アルキルと同じ残基に言及するが、2つの結合点を有する、具体的には、完全に飽和されているアルキルの部分集合である。アルキレンの例としては、エチレン($-CH_2CH_2-$)、プロピレン($-CH_2CH_2CH_2-$)、ジメチルプロピレン($-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$)、およびシクロヘキシルプロピレン($-CH_2CH_2CH(C_6H_{13})$)が挙げられる。

10

【0367】

「アルキリデン」とは、炭素原子および水素原子のみからなり、2~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の不飽和二価ラジカルをいう(例えば、エチリデン、プロピリデン、*n*-ブチリデンなど)。アルキリデンは、アルキルと同じ残基に言及するが、2つの結合点を有する、具体的には、二重結合の不飽和を有するアルキルの部分集合である。示される不飽和は、少なくとも1つの二重結合を含む。

20

【0368】

「アルキリジン」とは、炭素原子および水素原子のみからなり、2~10個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の不飽和二価ラジカル(例えば、プロピリド-2-イニル、*n*-ブチリド-1-イニルなど)をいう。アルキリジンは、アルキルと同じ残基に言及するが、2つの結合点を有する、具体的には、三重結合不飽和を有する、アルキルの部分集合である。示される不飽和は、少なくとも1つの三重結合を含む。

【0369】

上記のラジカル、「アルキレン」、「アルキリデン」および「アルキリジン」のいずれかは、必要に応じて置換されている場合、それ自体が不飽和を含むアルキル置換を含み得る。例えば、2-(2-フェニルエチニル-ブト-3-エニル)-ナフタレン(IUPAC名)は、そのラジカルの2位にビニル置換基を有する*n*-ブチリド-3-イニルラジカルを含む。

30

【0370】

「アルコキシ」または「アルコキシル」とは、基-O-アルキルに言及し、例えば、酸素原子を介して親構造に結合した、直鎖、分枝鎖、環式の配置の、不飽和鎖、およびこれらの組み合わせ1~8個の炭素原子を含む。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。低級アルコキシとは、1~6個の炭素を含む基をいう。

【0371】

「置換されたアルコキシ」とは、このアルキル基上の置換は、一般に、炭素のみではないものを含む、基-O-(置換されたアルキル)である(アルコキシによって規定される)。一例の置換されたアルコキシ基は、「ポリアルコキシ」または-O-必要に応じて置換されたアルキレン-必要に応じて置換されたアルコキシであり、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ のような基、ならびにポリエチレングリコールおよび $-O(CH_2CH_2O)_xCH_3$ のようなグリコールエーテルを包含し、ここでxは、別の例において約2~約20の間、別の例において、約2~約10の間、さらなる例において約2~約5の間の整数である。別の例示的な置換されたアルコキシ基は、ヒドロキシアルコキシまたは $-OCH_2(CH_2)_yOH$ であり、ここでyは、例えば、約1~約10の間、別の例においてyは、約1~約4の間の整数である。

40

50

【0372】

「アシル」とは、カルボニル官能基を介して親構造に結合された、直鎖、分枝鎖、環式の配置の、飽和、不飽和および芳香族、ならびにこれあ組み合わせの1～10個の炭素原子の基をいう。アシル残基中の1個以上の炭素は、親への結合点が、カルボニルに残されている限りにおいて、窒素、酸素または硫黄によって置換され得る。例としては、アセチル、ベンゾイル、プロピオニル、イソブチリル、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。低級アシルとは、1～6個の炭素を含む基をいう。

【0373】

「 α -アミノ酸」とは、天然に存在しかつ市販されているアミノ酸およびその光学異性体をいう。代表的異な天然の市販されている α -アミノ酸は、グリシン、アラニン、セリン、ホモセリン、スレオニン、バリン、ノルバリン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、オルニチン(ornithine)、ヒスチジン、アルギニン、システイン、ホモシステイン、メチオニン、フェニルアラニン、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、パラ-チロシン、トリプトファン、グルタミン、アスパラギン、プロリンおよびヒドロキシプロリンである。「 β -アミノ酸の側鎖」とは、上記に規定される α -アミノ酸の炭素上に見出されるラジカル(例えば、水素(グリシンに関しては)、メチル(アラニンに関しては)、ベンジル(フェニルアラニンに関しては)、などをいう。

10

【0374】

「アミノ」とは、基-NH₂をいう。「置換されたアミノ」とは、基-N(H)Rまたは-N(R)Rであって、ここで各Rが、以下の基：必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、アシル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルファニル、スルフィニルおよびスルホニル、例えば、ジエチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、フラニル-オキシ-スルホンアミノから独立して選択されるものをいう。

20

【0375】

「アリール」とは、芳香族の六員～十四員の炭素環式環(例えば、ベンゼン、ナフタレン、インダン、テトラリン、フルオレンなど)の一価のラジカルをいう。一価のラジカルとして、この上述の環の例としては、フェニル、ナフチル、インダニル、テトラリニル、およびフルオレニルが挙げられる。

30

【0376】

「アリーレン」とは、一般に、任意のアリールであって、これに結合した少なくとも2つの基を有するものをいう。より具体的な例に関しては、「フェニレン」とは、二価のフェニル環ラジカルをいう。よって、フェニレンは、2個より多い結合した基を有し得るが、フェニレンに結合した最少2つの水素でない基によって規定される。

【0377】

「アリールアルキル」とは、アリール部分がアルキレンラジカル、アルキリデンラジカルまたはアルキリジンラジカルのうちの1つを介して親構造に結合している残基をいう。例としては、ベンジル、フェネチル、フェニルビニル、フェニルアリルなどが挙げられる。アリールアルキル基のアリールと、その対応するアルキレンラジカル、アルキリデンラジカルまたはアルキリジンラジカル部分の両方が、必要に応じて置換され得る。「低級アリールアルキル」とは、この基の「アルキル」部分が1～6個の炭素を有するアリールアルキルをいう；これはまた、C₁₋₆アリールアルキルにも言及され得る。

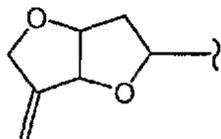
40

【0378】

「エキソ-アルケニル」とは、環炭素から出ていてかつその環系の中にはない二重結合、例えば、以下の式：

【0379】

【化 3 1 2】



に描かれる二重結合をいう。

【0380】

いくつかの例において、当業者によって認識されるように、芳香族系の上の2つの隣接する基は、一緒になって縮合して、環構造を形成し得る。その縮合環構造は、ヘテロ原子を含んでいてもよく、1個以上の基で必要に応じて置換されていてもよい。このような縮合基（すなわち、飽和環構造）の飽和炭素は、2個の置換基を含み得ることにさらに注意すべきである。

10

【0381】

「縮合多環式」または「縮合環系」とは、架橋した環または縮合環を含む；すなわち、2つの環が環構造中に1つより多い共有原子を有する、多環式環系をいう。本出願において、縮合多環式環系および縮合環系は、必ずしも全てが芳香族の環系である必要はない。代表的には、しかし必然的ではなく、縮合多環式環は、一連のピシナル原子を共有する（例えば、ナフタレンまたは1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン）。スピロ環系は、この定義による縮合多環式環ではないが、本発明の縮合多環式環系は、それ自体、縮合多環式環の1つの環原子を介して、これに結合したスピロ環を有し得る。

20

【0382】

「ハロゲン」または「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素をいう。「ハロアルキル」および「ハロアリアル」とは、包括的に、アルキルラジカルおよびアリアルラジカルであって、それぞれ1個以上のハロゲンで置換されたものに言及する。従って、「ジハロアリアル」、「ジハロアルキル」、「トリハロアリアル」などは、アリアルおよびアルキルであって、複数のハロゲンで置換されているが、必ずしも複数の同じハロゲンで置換されていなくてもよいものに言及する；従って、4-クロロ-3-フルオロフェニルは、ジハロアリアル範囲内である。

30

【0383】

「ヘテロアアリーレン」とは、包括的に、少なくとも2個の基が結合した任意のヘテロアアリーレンをいう。より具体的な例については、「ピリジレン」とは、二価のピリジル環ラジカルをいう。従って、ピリジレンは、結合された2個より多い基を有し得るが、結合された最低2個の非水素基によって規定される。

【0384】

「ヘテロ原子」とは、O、S、N、またはPをいう。

【0385】

「ヘテロシクリル」とは、炭素原子ならびに、窒素、リン、酸素および硫黄からなる群より選択される1~5個のヘテロ原子からなる安定した三員から十五員環のラジカルをいう。本発明の目的のために、そのヘテロシクリルラジカルは、単環式環系であっても、二環式環系であっても、三環式環系であってもよく、このヘテロシクリルラジカルは、縮合環系または架橋した環系、ならびに子ピロ環系を包含し得る；そしてこのヘテロシクリルラジカル中の窒素、リン、炭素または硫黄原子は、必要に医王寺手、種々の酸化状態に酸化され得る。具体的な例において、基-S(O)₀₋₂-は、-S-(スルフィド)、-S(O)-(スルホキシド)、および-SO₂-(スルホン)に言及する。便宜上、窒素、網羅的ではないが、特に、芳香族の環窒素として規定される窒素とは、それらの対応するN-オキシド形態を包含することを意味するが、このように具体例に明示的に規定されない。従って、例えば、ピリジル環を有する本発明の化合物について；その対応するピリジル-N-オキシドは、本発明の別の化合物として包含されることが意味される。さらに

40

50

、環窒素原子は、必要に応じて四級化され得る；そしてその環ラジカルは、部分的に飽和されていてもよいし、完全に飽和されていてもよいし、芳香族であってもよい。ヘテロシクリルラジカルの例としては、アゼチジニル、アクリジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾリル、シノリニル、ジオキサラニル、インドリジニル、ナフチリジニル、ペルヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾリル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2 - オキサピペラジニル、2 - オキサピペリジニル、2 - オキサピロリジニル、2 - オキサアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4 - ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンゾイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル (benzothienyl)、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホラニル、およびオキサジアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0386】

「ヘテロ脂環式」とは、具体的には、非芳香族ヘテロシクリルラジカルをいう。ヘテロ脂環式は、不飽和を含み得るが、芳香族ではない。

【0387】

「ヘテロアリール」とは、具体的には、芳香族ヘテロシクリルラジカルをいう。

【0388】

「ヘテロシクリルアルキル」とは、ヘテロシクリルが、アルキレンラジカル、アルキリデンラジカルまたはアルキリジンラジカルのうちの1つを介して親構造に結合されている残基をいう。例としては、(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル、(モルホリン - 4 - イル)メチル、(ピリジン - 4 - イル)メチル、2 - (オキサゾリン - 2 - イル)エチル、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - プテニルなどが挙げられる。ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキル基のその対応するアルキレンラジカル、アルキリデンラジカルまたはアルキリジンラジカル部分とともに、必要に応じて置換され得る。「低級ヘテロシクリルアルキル」とは、ヘテロシクリルアルキルであって、この基の「アルキル」部分が1 ~ 6個の炭素を有するものをいう。「ヘテロ脂環式アルキル」とは、具体的には、ヘテロシクリルアルキルであって、この基のヘテロシクリル部分が非芳香族であるものをいい；そして「ヘテロアリールアルキル」とは、具体的には、ヘテロシクリルアルキルであって、この基のヘテロシクリル部分が芳香族であるものをいう。このような用語は、1つより多くの方法で記載され、例えば、「低級ヘテロシクリルアルキル」および「ヘテロシクリルC₁₋₆アルキル」は、等価な用語である。

【0389】

「選択肢的な (optional)」または「必要に応じて」とは、後ろに続いて記載される事象または状況が、起こってもよいし、起こらなくてもよく、かつその記載が、その事象または状況が起こる場合およびその事象または状況が起こらない場合を包含することを意味する。当業者は、1個以上の選択肢的な置換基を含むと記載される任意の分子に関して、立体的に可能な (sterically practical) および/または合成可能な化合物のみが、包含されることが意味されることのみを理解する。「必要に応じて置換される」とは、全ての後に続く用語中の修飾語、例えば、用語「必要に応じて置換されたアリールC₁₋₈アルキル」において、選択肢的な置換が、分子の「C₁₋₈ア

10

20

30

40

50

ルキル」部分および「アリール」部分の両方に対して起こり得ることに言及し；そして例えば、潜在的に無限に、必要に応じて置換されたアルキルは、必要に応じて置換されたシクロアルキル基を包含し、次に、このシクロアルキル基は、必要に応じて置換されたアルキル基を包含すると規定される。例示的な選択肢的置換の列挙は、「置換された」の定義において、以下に挙げられる。

【0390】

「架橋された飽和環系」とは、芳香族でない、二環式環系または多環式環系をいう。このような系は、分離した (i s o l a t e d) 不飽和または共役した不飽和を含み得るが、そのコア構造において、芳香族環もヘテロ芳香族環も含まない（しかしその上に芳香族の置換を含み得る）。例えば、ヘキサヒドロ - フロ [3 , 2 - b] フラン、2 , 3 , 3 a , 4 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - インデン、7 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、および 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 8 , 8 a - オクタヒドロ - ナフタレンは、クラス「架橋された飽和環系」に全て含まれる。

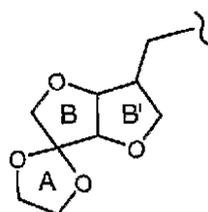
10

【0391】

「スピロシクリル」または「スピロシクリル環」とは、別の環の特定の環炭素から始まる環をいう。例えば、以下に記載されるように、架橋された飽和環系（環 B および B'）の環原子（橋頭の原子ではなく）は、架橋された飽和環系とこれに結合したスピロシクリル（環 A）との間で共有される原子であり得る。スピロシクリルは、単素環式またはヘテロ脂環式であり得る：

【0392】

【化313】



20

。

【0393】

「置換された」アルキル、アリール、およびヘテロシクリルとは、それぞれ、アルキル、アリール、およびヘテロシクリルであって、1個以上（例えば、約5個まで、別の例においては、約3個まで）の水素原子が、以下から独立して選択される置換基：必要に応じて置換されたアルキル（例えば、フルオロメチル）、必要に応じて置換されたアリール（例えば、4 - ヒドロキシフェニル）、必要に応じて置換されたアリールアルキル（例えば、1 - フェニル - エチル）、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキル（例えば、1 - ピリジン - 3 - イル - エチル）、必要に応じて置換されたヘテロシクリル（例えば、5 - クロロ - ピリジン - 3 - イルまたは 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル）、必要に応じて置換されたアルコキシ、アルキレンジオキシ（例えば、メチレンジオキシ）、必要に応じて置換されたアミノ（例えば、アルキルアミノおよびジアルキルアミノ）、必要に応じて置換されたアミジノ、必要に応じて置換されたアリールオキシ（例えば、フェノキシ）、必要に応じて置換されたアリールアルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、カルボキシ（ - C O ₂ H ）、カルボアルコキシ（すなわちアクリルオキシ、または - O C (= O) R ）、カルボキシアルキル（すなわち、エステルまたは - C O ₂ R ）、カルボキサミド、ベンジルオキシカルボニルアミノ（ C B Z - アミノ ）、シアノ、アシル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、スルファニル、スルフィニル、スルホニル、チオール、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルバミル、アシルアミノ、およびスルホンアミド、によって置換され得るものをいう。

30

40

【0394】

50

「適切な脱離基」とは、この用語が、当業者により理解されるように規定される；すなわち、このような基が結合された炭素は、新たな結合が形成されるべき反応に際して、その新たな結合が形成されると、このような基を失う。本発明は、特に、コンバージェント合成に関して、このような脱離基が、芳香族であり、結合形成反応を受け、かつ芳香族のままである反応パートナーに結合される反応に関する。このような反応の代表的な例は、当業者によって理解されるように、求核性の芳香族の置換反応である。しかし、本発明は、このような機械論的制限に限定されない；例えば、芳香族の反応パートナーとその脱離基との間の結合への挿入反応（例えば、遷移金属による）、その後の還元的カップリングがある反応はまた、本発明の範囲内で使用され得る。適切な脱離基の例としては、ハロゲン、必要に応じて置換されたアリールスルホネートまたはアルキルスルホネート、ホスホネート、アジド、 $RS(O)_{0-2}-$ （ここでRは、例えば、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアリール、または必要に応じて置換されたヘテロアリールである）が挙げられる。

10

【0395】

「スルファニル」とは、以下の基： $-S-$ （必要に応じて置換されたアルキル）、 $-S-$ （必要に応じて置換されたアリール）、および $-S-$ （必要に応じて置換されたヘテロシクリル）をいう。

【0396】

「スルフィニル」とは、以下の基： $-S(O)-H$ 、 $-S(O)-$ （必要に応じて置換されたアルキル）、 $-S(O)-$ （必要に応じて置換されたアリール）、および $-S(O)-$ （必要に応じて置換されたヘテロシクリル）をいう。

20

【0397】

「スルホニル」とは、以下の基： $-S(O_2)-H$ 、 $-S(O_2)-$ （必要に応じて置換されたアルキル）、 $-S(O_2)-$ （必要に応じて置換されたアリール）、 $-S(O_2)-$ （必要に応じて置換されたヘテロシクリル）、 $-S(O_2)-$ （必要に応じて置換されたアルコキシ）、 $-S(O_2)-$ （必要に応じて置換されたアリールオキシ）、および $-S(O_2)-$ （必要に応じて置換されたヘテロシクリルオキシ）をいう。

【0398】

本明細書に記載される反応の各々についての「収率」とは、理論的収率のパーセンテージとして表される。

30

【0399】

本発明の化合物のいくつかは、イミノ、アミノ、オキソまたはヒドロキシ置換基を、芳香族のヘテロシクリル系から離れて有し得る。本開示の目的で、このようなイミノ、アミノ、オキソまたはヒドロキシ置換基が、それらの対応する互変異形態（すなわち、それぞれ、アミノ、イミノ、ヒドロキシまたはオキソ）において存在し得ることが理解される。

【0400】

本発明の化合物は、International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)、International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB)、およびChemical Abstracts Service (CAS) に適合した命名法の体系的適用に従って命名されている。

40

【0401】

本発明の化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、これらの構造中に、不斉炭素原子、酸化された硫黄原子または四級化された窒素原子を有し得る。

【0402】

本発明の化合物、およびそれらの薬学的に受容可能な塩は、単一の立体異性体またはラセミ体として、および鏡像異性体とジアステレオマーの混合物として存在し得る。この化合物はまた、幾何異性体として存在し得る。全てのこのような単一の立体異性体、ラセミ体、およびそれらの混合物、ならびに幾何異性体は、本発明の範囲内に入ると意図される。

50

【0403】

化合物を構築する目的で、本発明の化合物の包括的な記載を考慮する場合、このような構築は、安定な構造の作製をもたらすと仮定される。すなわち、当業者は、通常は安定な化合物と考えられないいくつかの構築物が理論的に存在し得る（すなわち、立体的に可能なおよび/または合成可能、前出）ことを認識する。

【0404】

その結合構造を有する特定の基が2つのパートナーに結合されると示される場合（すなわち、二価のラジカル、例えば、 $-OCH_2-$ ）、2つのパートナーのうちのいずれかが、一方の末端において特定の基に結合され得、明示的に別のことが示されなければ、他方のパートナーが、その特定の基の他方の末端に必然的に結合されることが理解される。別の方法でいうと、二価のラジカルは、示された配向に限定される得と解釈されるべきではなく、例えば「 $-OCH_2-$ 」は、示されるような「 $-OCH_2-$ 」のみならず、「 $-CH_2O-$ 」もまた意味することが意味される。

10

【0405】

ラセミ混合物または立体異性体の非ラセミ混合物から単一の立体異性体を調整ならびに/または分離および単離するための方法は、当該分野で周知である。例えば、光学的に活性な(R)-異性体および(S)-異性体は、キラルシントロンまたはキラル試薬を用いて調製され得るか、あるいは従来技術を用いて解決され得る。エナンチオマー(R-異性体およびS-異性体)は、当業者に公知の方法によって：例えば、結晶化によって分離され得るジアステレオアイソマー塩または錯体の形成；例えば、結晶化により分離され得るジアステレオアイソマー誘導体の形成、エナンチオマー特異的試薬による1つのエナンチオマーの選択的反応（例えば、酵素的酸化または還元）、続いて修飾されたエナンチオマーと修飾されていないエナンチオマーの分離；あるいは例えば、キラル支持体（例えば、結合したキラルリガンドを有するか、またはキラル溶媒の存在下にあるシリカ）上で、キラルの環境におけるガス-液体クロマトグラフィーまたは液体クロマトグラフィー、によって解決され得る。上記の分離手順のうちの1つによって望ましいエナンチオマーが別の化学実体に変換される場合に、さらなる工程は、望ましいエナンチオマー形態を遊離させるために必要とされることが認識される。あるいは、特定のエナンチオマーは、光学的に活性な試薬、基質、触媒または溶媒を用いる不斉合成によって、あるいは不斉変換(asymmetric transformation)によって一方のエナンチオマーから他方のエナンチオマーに変換することによって、合成され得る。特定のエナンチオマーが濃縮されたエナンチオマーの混合物については、主要な成分のエナンチオマーが、(収量の減少を付随して)再結晶化によってさらに濃縮され得る。

20

30

【0406】

本発明の目的に関して、「患者」は、ヒトおよび他の動物、特に哺乳動物、および他の生物を包含する。従って、この方法は、ヒトの治療および獣医学的応用の両方に適用可能である。好ましい実施形態において、患者は、哺乳動物であり、最も好ましい実施形態において、患者はヒトである。

【0407】

「キナーゼ依存性の疾患または状態」とは、1種以上のプロテインキナーゼの活性に依存する病理学的状態をいう。キナーゼは、種々の細胞活動(増殖、接着、遊走、分化および浸潤が挙げられる)のシグナル伝達経路において、直接的または間接的のいずれかで関係している。キナーゼ活性と関連した疾患としては、腫瘍増殖、固形腫瘍増殖を支持し、過剰な局所的な新生血管形成が関係する他の疾患(例えば、眼の疾患(糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性など)および炎症性疾患(乾癬、慢性関節リウマチなど))と関連した病的な新生血管形成が挙げられる。

40

【0408】

理論に拘束されることは望まないが、ホスファターゼはまた、キナーゼの同族(cognate)として「キナーゼ依存性の疾患または状態」において役割を果たし得る；すなわち、キナーゼは、例えば、タンパク質基質をリン酸化し、ホスファターゼは、例えば、

50

タンパク質基質を脱リン酸化する。よって、本発明の化合物は、本明細書に記載されるキナーゼ活性を調節する一方で、ホスファターゼ活性をも、直接的または間接的のいずれかで調節し得る。このさらなる調節は、存在するのであれば、関連したキナーゼもしくはキナーゼファミリー、またはさもなければ独立したキナーゼもしくはキナーゼファミリーに対して、本発明の化合物の活性に相乗作用を示し得る（示さなくてもよい）。いずれにしても、先に述べたように、本発明の化合物は、異常なレベルの細胞増殖（すなわち、腫瘍増殖）、細胞自己死（アポトーシス）、細胞遊走および浸潤、ならびに腫瘍増殖と関連した新脈管形成によって、一部特徴づけられる疾患を処置するために有用である。

【0409】

「治療有効量」とは、患者に投与される場合、その疾患の症状を改善する、本発明の化合物の量である。「治療有効量」を構成する本発明の化合物の量は、化合物、疾患状態およびその重篤度、処置されるべき患者の年齢などに依存して変化する。その治療有効量は、当業者によって、彼らの知識およびこの開示を考慮して、慣用的に決定され得る。

【0410】

「癌」とは、細胞増殖性の疾患状態をいい、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞細胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫様過誤腫（chondromatous hamartoma）、中皮腫（mesothelioma）；胃腸：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（腺管癌（ductal adenocarcinoma）、インスリノーマ（insulinoma）、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、類癌腫、ピポーマ）、小腸（腺癌（adenocarcinoma）、リンパ腫、類癌腫、カポージ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿生殖器路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫（neuroblastoma）〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（セミノーマ、奇形腫、胎生期癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、胚芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、軸索腫、骨軟骨腫（osteochondroma）（骨軟骨外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎（osteitis deformans））、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫（meningioma）、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形グリア芽腫、希突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍（congenital tumor））、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科学系：子宮（子宮内膜癌）、頸部（頸部癌、腫瘍になりそうな（pre-tumor）子宮頸部形成異常）、卵巣（卵巣癌〔漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類されていない癌腫（unclassified carcinoma）〕、顆粒層-包膜細胞腫瘍、セルトーリ-ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ぶどう状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、ファローピウス管（癌腫））；血液病：血液（骨髄性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポージ肉腫、異型性母斑（moles dysplastic nevi）、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；ならびに副腎（Adrenal gland）：神経芽腫が挙げられるが、これらに限定されない。従って、用語「癌細胞（cancerous cell）」は、本明細書で提供される場合、上記の状態のうちのいずれか1つに罹患した細胞を包含する。

10

20

30

40

50

【0411】

「薬学的に受容可能な酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的有効性を保持しかつ生物学的にも他の方法でも望ましい、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など）、および有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸など）で形成された塩をいう。

【0412】

「薬学的に受容可能な塩基付加塩」とは、無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩など）から得られた塩を包含する。例示的な塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩である。薬学的に受容可能な有機性の非毒性塩基から得られる塩としては、一級アミン、二級アミン、および三級アミン、置換されたアミン（天然に存在する置換されたアミンを含む）、環状アミンならびに塩基性イオン交換樹脂（例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ペペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂など）が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである（例えば、S. M. Berger, 「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1-19（本明細書に参考として援用される）を参照のこと）。

【0413】

「プロドラッグ」とは、インビボで（代表的には急速に）変換されて、例えば、血液中での加水分解によって、上記式の親化合物を生じる、化合物をいう。一般的な例としては、カルボン酸部分を有する活性形態を有する化合物のエステル形態およびアミド形態が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物の薬学的に受容可能なエステルの例としては、アルキルエステル（例えば、約1～約6個の炭素を有する）であって、このアルキル基が直鎖または分枝鎖であるものが挙げられるが、これらに限定されない。受容可能なエステルはまた、シクロアルキルエステルおよびアリアルキルエステル（例えば、ベンジルが挙げられるが、これらに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物の薬学的に受容可能なアミドの例としては、一級アミド、および二級アルキルアミドおよび三級アルキルアミド（例えば、約1～約6個の炭素を有する）が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物のアミドおよびエステルは、従来の方法に従って調製され得る。プロドラッグの詳細な議論は、T. Higuchi and V. Stella, 「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」, Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, および Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. 編, Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987（これらはともに、全ての目的で本明細書に参考として援用される）に提供される。

【0414】

「代謝産物」とは、動物またはヒトの身体において代謝または生体内変化によって生成される、化合物またはその塩の分解産物または最終産物をいう；例えば、より極性の分子への生体内変化（例えば、酸化、還元、または加水分解による）、または結合体への生体内変化（生体内変化の議論については、Goodman and Gilman, 「Th

10

20

30

40

50

e Pharmacological Basis of Therapeutics」8 . sup . th Ed .、Pergamon Press、Gilmanら（編）、1990を参照のこと）。本明細書で使用される場合、本発明の化合物またはその塩の代謝産物は、その身体において化合物の生物学的に活性な形態であり得る。一例において、プロドラッグが使用され得、その結果、その生物学的に活性な形態、代謝産物がインビボで放出される。別の例において、生物学的に活性な代謝産物が、思いがけなく発見され、すなわち、プロドラッグ設計自体が、企画されなかった。本発明の化合物の代謝産物の活性についてのアッセイは、本開示に鑑みて、当業者に公知である。

【0415】

さらに、本発明の化合物は、非溶媒和形態、および薬学的に受容可能な溶媒（例えば、水、エタノールなど）との溶媒和形態で存在し得る。一般に、溶媒和形態は、本発明の目的のために、非溶媒和形態と等価であるとみなされる。

10

【0416】

さらに、本発明は、標準的な有機合成技術（コンビナトリアルケミストリーが挙げられる）を用いて、または生物学的な方法（例えば、細菌の消化、代謝、酵素的変換など）によって、かのいずれかで作製される化合物を包含することが意図される。

【0417】

「処置する」または「処置」とは、本明細書で使用される場合、ヒトにおける疾患状態の処置を包含し、この疾患状態は、異常な細胞増殖および浸潤によって特徴づけられ、処置は、以下のうちの少なくとも1つを包含する：（i）その疾患状態がヒトにおいて、特に、このようなヒトが、その疾患状態に罹りやすいが、この疾患を有するとは未だ診断されていない場合において、生じないようにすること；（ii）その疾患状態を阻害すること、すなわち、その発症を阻止すること；および（iii）その疾患状態を緩和すること、すなわち、その疾患状態の退縮を引き起こすこと。当該分野で公知であるように、全身送達 対 局所送達、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間、薬物相互作用およびその状態の重篤度に関する調節が必要であり得、その調節は、当業者が慣用的実験により確認可能である。

20

【0418】

当業者は、特定の結晶化された、タンパク質 - リガンド複合体、特に、c - Met - リガンド複合体、c - Kit - リガンド複合体、KDR - リガンド複合体、flt - 3 - リガンド複合体、またはflt - 4 - リガンド複合体、およびこれらの対応するx線構造の座標（coordinate）が、本明細書に記載されるようなキナーゼの生物学的活性を理解するために有用な新たな構造情報を明らかにするために使用され得ることを理解する。同様に、上述のタンパク質、特に、リガンド結合部位の形状の重要な構造的特徴は、キナーゼの選択的モジュレーターを設計または同定するための、そして類似の特徴を有する他のタンパク質の構造を解明することにおける方法において有用である。これらのリガンド成分として本発明の化合物を有する、このようなタンパク質 - リガンド複合体は、本発明の一局面である。

30

【0419】

同様に、当業者は、このような適切なx線に適した品質の結晶が、結合し得る候補薬剤を同定し、キナーゼの活性を調節する方法の一部として使用され得ることを理解する。このような方法は、以下の局面によって特徴づけられ得る：a）適切なコンピュータプログラムに、キナーゼのリガンド結合ドメインを配座（例えば、上記のようなx線に適した品質の結晶から得られるx線構造の座標によって規定されるような）で規定する情報を導入する工程（ここでこのコンピュータプログラムは、そのリガンド結合ドメインの三次元構造のモデルを作る）、b）このコンピュータプログラムの中に、候補薬剤の三次元構造のモデルを導入する工程、c）この候補薬剤のモデルを、そのリガンド結合ドメインのモデルに重ね合わせる工程、およびd）その候補薬剤モデルがそのリガンド結合ドメインに空間的に合うかどうかを評価する工程。局面a～dは、必ずしも上述の順序で行われる必要はない。このような方法は、さらに以下を包含し得る：その三次元構造のモデルを

40

50

用いて合理的薬物設計を行う工程、およびコンピューターモデリングにより、潜在的候補薬剤を選択する工程。

【0420】

さらに、当業者は、このような方法が、以下をさらに包含し得ることを理解する：キナーゼ調節についての生物学的活性アッセイにおいて、リガンド結合ドメインに空間的に合うことが決定された候補薬剤を使用する工程、およびこの候補薬剤が、このアッセイにおいてキナーゼ活性を調節するか否かを決定する工程。このような方法はまた、キナーゼ活性を調節することが決定されたこの候補薬剤を、キナーゼ調節によって処置可能な状態（例えば、上記の状態）に罹患している哺乳動物に投与する工程を包含し得る。

【0421】

また、当業者は、本発明の化合物が、試験薬剤が、キナーゼのリガンド結合ドメインを含む、分子または分子複合体と会合する能力を評価する方法において使用され得ることを理解する。このような方法は、以下の局面によって特徴づけられ得る：a) 適切なx線に適した品質のキナーゼの結晶から得られた構造座標を用いてキナーゼ結合ポケットのコンピューターモデルを作る工程、b) コンピューターアルゴリズムを用いて、この試験薬剤と、その結合ポケットのコンピューターモデルとの間のフィッティング操作を行う工程、およびc) このフィッティング操作の結果を分析して、この試験薬剤と、この結合ポケットのコンピューターモデルとの間の会合を定量する工程。

【0422】

(全身投与) 本発明の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩(純粋形態または適切な薬学的組成物中での)の投与は、許容される投与様式または類似の有用性を提供するための薬剤のいずれかを介して行われ得る。従って、投与は、例えば、経口的に、経鼻的に、非経口的に(静脈内、筋肉内、または皮下)、局所的に、経皮的に、腔内に、膀胱内に(*intravesically*)、槽内に、または直腸的に、固体、半固体、凍結乾燥粉末または液体投薬形態(例えば、錠剤、坐剤、丸剤、軟らかい弾性のゼラチンカプセルおよび硬質のゼラチンカプセル、散剤、液剤、懸濁液、エアロゾルなど)で、好ましくは、正確な投与量を簡単に投与するために適した単位投薬形態で、行われ得る。

【0423】

この組成物は、従来の薬学的キャリアまたは賦形剤と、活性薬剤として本発明の化合物とを含み、さらに、他の薬剤、医薬品、キャリア、アジュバンドなどを含んでいてもよい。本発明の組成物は、癌の処置を受けている患者に一般的に投与される抗癌剤または他の薬剤と組み合わせて使用され得る。補助薬としては、防腐剤、湿潤剤、懸濁剤、甘味剤、矯味矯臭剤、芳香剤、乳化剤、および分散剤が挙げられる。微生物作用の阻止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤(例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸など)によって保証され得る。等張化剤(例えば、糖、塩化ナトリウムなど)を含むこともまた望ましい。注射可能な薬学的形態の長期化した吸収は、吸収を遅らせる薬剤(例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン)を使用することによってもたらされ得る。

【0424】

望ましい場合、本発明の薬学的組成物はまた、少量の補助物質(例えば、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝化剤、抗酸化剤など(例えば、クエン酸、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、ブチルヒドロキシトルエンなど))を含み得る。

【0425】

腸管外の注射に適切な組成物は、生理学的に受容可能な滅菌した水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液または乳濁液、および眼金下注射用溶液または分散液中に再構成するための滅菌散剤を含み得る。適切な水性および非水性のキャリア、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール(プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールなど)、それらの適切な混合物、植物性油(例えば、オリーブ油)および注射可能な有機エステル(例えば、オレイン酸エチル)が挙げられる。例えば、コーティング(例えば、レシチン)の使用によって、分散物の場合には必要とされる粒

10

20

30

40

50

径の維持によって、および界面活性剤の使用によって、適切な流動性が維持され得る。

【0426】

1つの好ましい投与経路は、従来の一日の投薬レジメンを使用して、処置される疾患状態の重篤度の程度に従って調整され得る。

【0427】

経口投与のための固体投薬形態は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が挙げられる。このような固体投薬形態において、活性化合物は、少なくとも1種の慣用的な不活性賦形剤（またはキャリア）（例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム）、または（a）賦形剤（filler）または増量剤（例えば、澱粉、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸）、（b）結合材（例えば、セルロース誘導体、澱粉、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシアガム）、（c）湿潤剤（例えば、グリセロール）、（d）崩壊剤（例えば、寒天（agar-agar）、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカの澱粉、アルギン酸、クロスカルメロースナトリウム、複雑なシリケート、および炭酸ナトリウム）、（e）溶液遅延剤（solution retarder）（例えば、パラフィン）、（f）吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム化合物）、（g）湿潤剤（例えば、セチルアルコール、およびモノステアリン酸グリセロール、ステアリン酸マグネシウムなど）、（h）吸着剤（例えば、カオリンおよびベントナイト）、ならびに（i）滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、またはこれらの混合物）と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、投薬形態はまた、緩衝化剤を含み得る。

【0428】

上記のような固体投薬形態は、コーティングおよび殻（例えば、腸溶性コーティングおよび当該分野で周知の他のもの）を用いて調製され得る。これらは、鎮静剤（pacifying agent）を含み得、そしてまた、遅延された様式で腸管の特定の部分で活性化合物を放出するような組成物であり得る。使用され得る、埋め込まれる組成物の例は、ポリマー物質およびワックスである。この活性な化合物はまた、適切であれば、上記の賦形剤のうちの1種以上と一緒にマイクロカプセル化された（microencapsulated）形態であり得る。

【0429】

経口投与のための液体投薬形態としては、薬学的に受容可能な乳濁液、液剤、懸濁液、シロップ剤、およびエリキシル剤が挙げられる。このような投薬形態は、例えば、本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および選択肢的な医薬補助剤（pharmaceutical adjuvant）を、キャリア（例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノールなど）；可溶化剤および乳化剤（例えば、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（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ひまし油およびごま油）、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、およびソルビタンの脂肪酸エステル；またはこれらの物質の混合物など、中に溶解または分散（など）して、溶液または懸濁液を形成することによって、調製され得る。

【0430】

懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁剤（例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天（agar-agar）およびトラガカントゴム、またはこれらの物質の混合物など）を含み得る。

【0431】

直腸投与のための組成物は、本発明の化合物と、例えば、通常で温度で固体であるが、体温では液体であり、よって適切な体腔内にある間に溶解、体腔内に活性成分を放出する

10

20

30

40

50

、適切な非刺激性賦形剤またはキャリア（例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックス）とを混合することによって調製され得る、例えば、坐剤である。

【0432】

本発明の化合物の局所投与のための投薬形態としては、軟膏剤、散剤、スプレー、および吸入剤が挙げられる。その活性成分は、必要とされ得るような、生理学的に受容可能なキャリアおよび任意の防腐剤、緩衝液、またはプロペラントと、滅菌条件下で混合される。眼科用処方物、眼の軟膏剤、散剤、および液剤はまた、本発明の範囲内にあると企図される。

【0433】

一般に、意図される投与様式に依存して、その薬学的に受容可能な組成物は、約1重量%～約99重量%の本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および99重量%～1重量%の適切な薬学的賦形剤を含む。一例において、組成物には、約5重量%～約75重量%の本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩が存在し、残りは、適切な薬学的賦形剤である。

【0434】

このような投薬形態を調製する実際の方法は、当業者に公知であるかまたは明らかである；例えば、Remington's Pharmaceutical Science、第18版、(Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990を参照のこと)。投与される組成物は、いずれにせよ、本発明の教示に従って、疾患状態の処置のための治療有効量の、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む。

【0435】

本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、治療有効量で投与され、この治療有効量は、種々の要因（使用される特定の化合物の活性、代謝安定性および化合物の作用時間の長さ、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与の様式および時間、排出速度、薬物の組み合わせ、特定の疾患状態の重篤度、ならびに治療を受けている宿主が挙げられる）に依存して変動する。本発明の化合物は、約0.1～約1,000mg/日の範囲にある投薬レベルで、患者に投与され得る。体重約70kgを有する正常なヒト成人については、約0.01～約100mg/kg体重/日の範囲の投薬量が、一例である。しかし、使用される具体的な投薬量は、変動し得る。例えば、この投薬量は、患者の要求、処置されている状態の重篤度、および使用される化合物の薬理学的活性を含む、多くの要因に依存し得る。特定の患者にとって最適な投薬量の決定は、当業者に周知である。

【0436】

(スクリーニング剤としての本発明の化合物の有用性) 例えば、c-Met、KDR、c-Kit、flt-3、またはflt-4に結合する候補薬剤についてスクリーニングする方法において本発明の化合物を使用するために、そのタンパク質が、支持体に結合され、本発明の化合物がアッセイに添加される。あるいは、本発明の化合物は、その支持体に結合され、そのタンパク質が添加される。新規な結合剤が探索され得る候補薬剤のクラスは、特定の抗体、化学ライブラリーのスクリーニングにおいて同定された非天然の結合剤、ペプチドアナログなどが挙げられる。ヒト細胞に対して低い毒性を有する候補薬剤についてのスクリーニングアッセイが特に興味深い。広く種々のアッセイがこの目的で使用され得る。その目的としては、インビトロでのタンパク質-タンパク質結合アッセイ、電気泳動による移動度シフトアッセイ、タンパク質結合についてのイムノアッセイ、機能アッセイ（リン酸化アッセイなど）などにおいて、標識され得る。

【0437】

例えば、c-Metタンパク質、KDRタンパク質、c-Kitタンパク質、flt-3タンパク質、またはflt-4タンパク質への候補薬剤の結合の決定は、多くの方法で行われ得る。一例において、この候補薬剤（本発明の化合物）は、例えば、蛍光部分または放射活性部分で標識され、結合が直接決定される。よって、例えば、c-Metタンパク質、KDRタンパク質、c-Kitタンパク質、flt-3タンパク質、またはflt

10

20

30

40

50

- 4 タンパク質の全てまたは一部を、固体支持体に結合させ、標識した薬剤（例えば、少なくとも1つの原子が検出可能な同位体で置き換えられた、本発明の化合物）を添加し、過剰な試薬を洗い流し、そしてその固体支持体上に存在するその標識の量を決定することによって行われ得る。当該分野で公知のように、種々のブロッキング工程および洗浄工程が使用され得る。

【0438】

本明細書で「標識される」とは、化合物が、検出可能なシグナルを提供する標識（例えば、放射性同位体、蛍光タグ、酵素、抗体、粒子（例えば、磁性粒子）、化学発光タグ、または特異的結合分子など）で直接的または間接的いずれかで標識されていることを意味する。特異的結合分子としては、例えば、ビオチンとストレプトアビジン、ジゴキシゲニンとアンチジゴキシンのような対が挙げられる。特異的結合メンバーに関しては、相補メンバーが、通常、上記のように、既知の手順に従って検出を提供する分子で標識される。この標識は、検出可能なシグナルを直接的にまたは間接的に提供し得る。

10

【0439】

いくつかの実施形態において、その成分のうちの1つだけが標識される。例えば、c-Met タンパク質、KDR タンパク質、c-Kit タンパク質、flt-3 タンパク質、またはflt-4 タンパク質は、 ^{125}I を用いて、または発蛍光団により、チロシンの位置において標識され得る。あるいは、1つより多くの成分が、異なる標識で；例えば、タンパク質については ^{125}I 、および候補薬剤については発蛍光団で標識されてもよい。

20

【0440】

本発明の化合物はまた、さらなる薬物候補についてスクリーニングするための競合因子（competitor）として使用され得る。本明細書で使用される場合「候補生体活性因子」または「薬物候補」またはその文法的に等価な語句は、生体活性について試験されるべき任意の分子、例えば、タンパク質、オリゴペプチド、低有機分子、ポリサッカリド、ポリヌクレオチドなどを記載する。それらは、細胞増殖表現型または細胞増殖の配列（核酸配列およびタンパク質配列の両方を含む）の発現を直接的または間接的に変化させることができる。他の場合には、細胞増殖タンパク質の結合および/または活性の変化がスクリーニングされる。タンパク質の結合または活性がスクリーニングされる場合、いくつかの実施形態は、その特定の単に結合することが既に公知の分子を除く。本明細書に記載されるアッセイの例示的な実施形態は、内因性の天然の状態では標的タンパク質に結合しない候補薬剤（本明細書で「外因性」因子といわれる）を含む。一例において、外因性因子は、c-Met、KDR、c-Kit、flt-3、またはflt-4 に対する工程をさらに除く。

30

【0441】

候補薬剤は、多くの化学的クラスを包含し得るが、代表的には、これらは、約100ダルトンより大きくかつ約2,500ダルトンより小さい分子量を有する有機分子である。候補薬剤は、タンパク質との構造的相互作用、特に、水素結合および親油性結合に必要な官能基を含み、代表的には、少なくとも、アミン、カルボニル、ヒドロキシル、エーテル、またはカルボキシル基、例えば、これらの化学官能基のうちの少なくとも2つを含む。これらの候補薬剤は、しばしば、上記官能基のうちの1つ以上で置換された、環炭素もしくはヘテロシクリル構造および/または芳香族のもしくは多環芳香族の構造を包含する。候補薬剤はまた、ペプチド、サッカリド、脂肪酸、ステロイド、プリン、ピリミジン、誘導体、構造アナログ、またはこれらの組み合わせを含む生体分子の中から見出される。

40

【0442】

候補薬剤は、合成化合物のライブラリーまたは天然化合物のライブラリーを含む、種々の供給源から得られる。例えば、多くの手段が、広く種々の有機化合物および生体分子のランダム合成および指向性の合成（ランダム化オリゴヌクレオチドの発現を含む）に利用可能である。あるいは、細菌、真菌、植物および動物の抽出物の形態にある天然化合物のライブラリーが利用可能であるか、または容易に生成される。さらに、天然のライブラリ

50

ーおよび化合物、または合成により生成されたライブラリーおよび化合物は、従来の化学的手段、物理的手段および生化学的手段を用いて、容易に修飾され得る。公知の薬理学的因子が、指向性化学修飾またはランダム化学修飾（例えば、アシル化、アルキル化、エステル化、アミド化）に供されて、構造アナログを生成し得る。

【0443】

一例において、その候補薬剤の結合は、競合的結合アッセイの使用を介して決定される。この例において、競合因子は、c - Met、KDR、c - Kit、flt - 3、またはflt - 4に結合することが公知の結合部分（例えば、抗体、ペプチド、結合パートナー、リガンドなど）である。特定の状況下では、候補薬剤と結合部分との間のような競合的結合が存在し得、その結合部分は、候補薬剤を置き換え得る。

10

【0444】

いくつかの実施形態において、この候補薬剤は、標識される。候補薬剤、または競合因子、またはその両方のいずれかが、まず、例えば、c - Met、KDR、c - Kit、flt - 3、またはflt - 4に、存在するのであれば、結合を可能にするに十分な時間にわたって添加される。最適な活性を促進する任意の温度、代表的には4 ~ 40 でインキュベーションが行われ得る。

【0445】

インキュベーション期間は、最適な活性のために選択されるが、迅速なハイスループットスクリーニングを容易にするためにも最適化され得る。代表的には、0.1 ~ 1時間が、十分である。過剰な試薬は、一般に、除去されるかまたは洗い出される。第2の成分が次いで添加され、標識された成分の存在または非存在が追跡されて、結合が示される。

20

【0446】

一例において、競合因子は最初に添加され、その後、候補薬剤が添加される。競合因子の置き換わりは、候補薬剤が、c - Met、KDR、c - Kit、flt - 3、またはflt - 4に結合しており、よって、c - Met、KDR、c - Kit、flt - 3、またはflt - 4の活性を結合し得かつ潜在的に調節し得ることのしるしである。この実施形態において、いずれかの成分が標識され得る。従って、例えば、競合因子が標識される場合、洗浄溶液中の標識の存在は、その因子による置き換わりを示す。あるいは、その候補薬剤が標識される場合、支持体上の標識の存在が置き換わりを示す。

30

【0447】

代替例において、その候補薬剤は、最初に添加され、インキュベーションおよび洗浄が行われ、続いて競合因子が添加される。競合因子による結合がないことは、その候補薬剤が、より高い親和性で、c - Met、KDR、c - Kit、flt - 3、またはflt - 4に結合されることを示し得る。従って、その候補薬剤が標識されている場合、支持体上に標識が存在することは、競合因子の結合がないことと合わせて、その候補薬剤が、c - Met、KDR、c - Kit、flt - 3、またはflt - 4に結合し得ることを示し得る。

【0448】

c - Met、KDR、c - Kit、flt - 3、またはflt - 4の結合部位を同定することは価値のあることであり得る。これは、種々の方法で行われ得る。一実施形態において、一旦c - Met、KDR、c - Kit、flt - 3、またはflt - 4が、候補薬剤に結合すると同定されると、このc - Met、KDR、c - Kit、flt - 3、またはflt - 4は、フラグメント化されるかまたは改変され、かつ結合に必要な成分を同定するためにアッセイが反復される。

40

【0449】

調節は、c - Met、KDR、c - Kit、flt - 3、またはflt - 4の活性を調節し得る候補薬剤についてスクリーニングすることによって試験される。これは、以下の工程を包含する：候補薬剤と、c - Met、KDR、c - Kit、flt - 3、またはflt - 4とを、上記のように合わせる工程、およびこのc - Met、KDR、c - Kit、flt - 3、またはflt - 4の生物学的活性における変化を決定する工程。従って、

50

この実施形態において、この候補薬剤は、（必ずしも必要ではないが）この c - M e t、K D R、c - K i t、f l t - 3、または f l t - 4 に結合するはずであり、本明細書で規定されるようなその生物学的活性または生化学的活性を変化させるはずである。この方法は、細胞生存性、形態などにおける変化についての、インビトロでのスクリーニング方法およびインビボでの細胞のスクリーニングの両方を包含する。

【 0 4 5 0 】

あるいは、ディファレンシャルスクリーニングが、天然の c - M e t、K D R、c - K i t、f l t - 3、または f l t - 4 に結合するが、改変された c - M e t、K D R、c - K i t、f l t - 3、または f l t - 4 には結合できない薬物候補を同定するために使用され得る。

10

【 0 4 5 1 】

ポジティブコントロールおよびネガティブコントロールが、そのアッセイにおいて使用され得る。例えば、全てのコントロールサンプルおよび試験サンプルが、少なくとも三連で行われて、統計的に有意な結果が得られる。サンプルのインキュベーションを、このタンパク質に対する因子の結合に十分な時間にわたって行う。インキュベーションの後、サンプルを、非特異的に結合した物質がないように洗浄し、そして結合した量が、一般に標識された因子の量が決定される。例えば、放射性標識が使用される場合、サンプルが、シンチレーションカウンターで計数されて、結合した化合物の量が決定される。

【 0 4 5 2 】

種々の他の試薬がスクリーニングアッセイにおいて包含され得る。これらの試薬としては、塩、中性のタンパク質 (n e u t r a l p r o t e i n) (例えば、アルブミン)、界面活性剤などのような試薬が挙げられ、これらは、最適なタンパク質 - タンパク質結合を促進し、そして / または非特異的相互作用またはバックグラウンド相互作用を低下させるために使用され得る。アッセイの効率を他の方法で改善する全ての試薬 (例えば、プロテアーゼインヒビター、ヌクレアーゼインヒビター、抗菌剤など) が、使用され得る。成分の混合物が、必須の結合を提供する任意の順序で添加され得る。

20

【 0 4 5 3 】

(略語およびその定義)

以下の略語および用語は、全体を通して以下に示される意味を有する。

【 0 4 5 4 】

30

【 化 3 1 4 】

略語	意味
Ac	アセチル
ATP	アデノシン三リン酸
BNB	4-プロモメチル-3-ニトロ安息香酸
Boc	t-ブチルオキシカルボニル

【 0 4 5 5 】

40

【化 3 1 5】

略語	意味	
br	ブロード	
Bu	ブチル	
°C	摂氏度	
c-	シクロ	
CBZ	CarboBenZoxy=ベンジルオキシカルボニル	10
d	二重線	
dd	二重線の二重線	
dt	三重線の二重線	
DBU	ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
DCM	ジクロロメタン=塩化メチレン=CH ₂ Cl ₂	
DCE	ジクロロエチレン	
DEAD	ジエチルアゾジカルボキシレート	20
DIC	ジイソプロピルカルボジイミド	
DIEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-N, N-ジメチルアミノピリジン	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DVB	1, 4-ジビニルベンゼン	
EEDQ	2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン	30
EI	電子衝撃イオン化	
Et	エチル	
Fmoc	9-フルオレニルメトキシカルボニル	
g	グラム	
GC	ガスクロマトグラフィー	
h または hr	時間	40
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HMDS	ヘキサメチルジシラザン	
HOAc	酢酸	
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	

【 0 4 5 6 】

【化 3 1 6】

略語	意味	
L	リットル	
M	モルまたはモル濃度	
m	多重線	
Me	メチル	
mesyl	メタンスルホニル	10
mg	ミリグラム	
MHz	メガヘルツ(周波数)	
Min	分間	
mL	ミリリットル	
mM	ミリモル	
mmol	ミリモル	
mol	モル	20
MS	質量スペクトル分析	
MTBE	メチル t-ブチルエーテル	
N	規定または規定度	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
nM	ナノモル	
NMO	N-メチルモルホリンオキシド	30
NMR	核磁気共鳴分光法	
PEG	ポリエチレングリコール	
pEY	ポリ-グルタミン, チロシン	
Ph	フェニル	
PhOH	フェノール	
PfP	ペンタフルオロフェノール	40
PfPy	ペンタフルオロピリジン	
PPTS	p-トルエンスルホン酸ピリジニウム	
Py	ピリジン	
PyBroP	ブロモ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート	
q	四重線	

【 0 4 5 7】

【化 3 1 7】

略語	意味
RT	室温
Sat'd	飽和
s	一重線
s-	二級
t-	三級
t または tr	三重線
TBDMS	t-ブチルジメチルシリル
TES	トリエチルシラン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMOF	オルトギ酸トリメチル
TMS	トリメチルシリル
tosyl	p-トルエンシルホニル
Trt	トリフェニルメチル
uL	マイクロリットル
uM	マイクロモルまたはマイクロモル濃度

10

20

【0 4 5 8】

(化合物の合成)

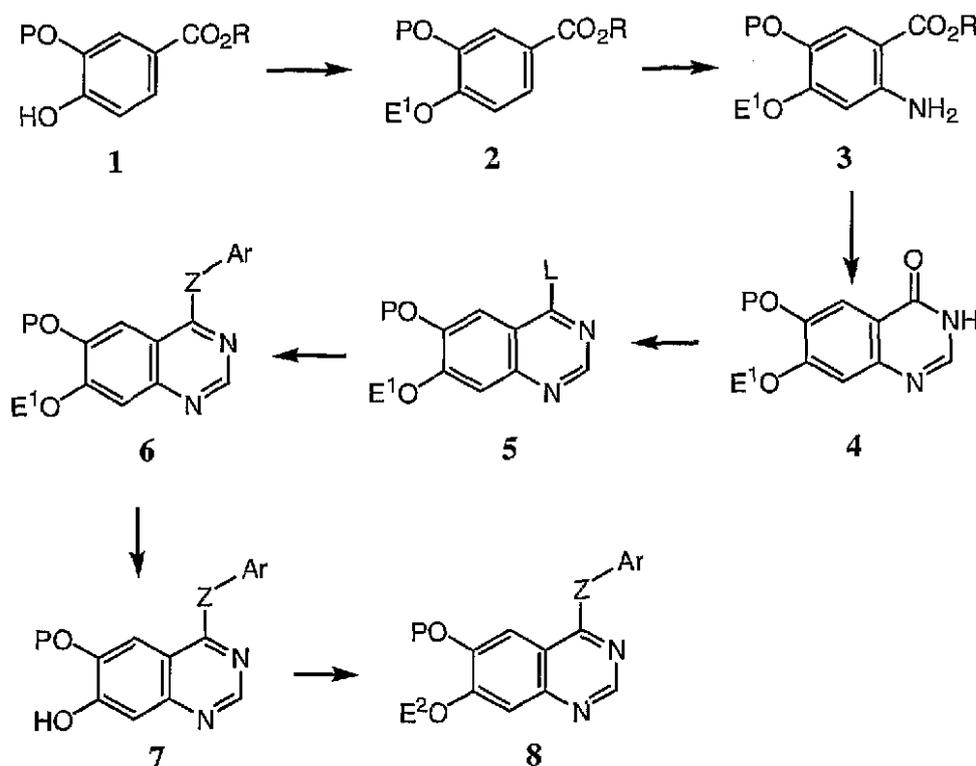
スキーム 1 および 2 は、本発明の化合物についての一般的合成経路を示し、限定するとは意図されない。より具体的には、スキーム 1 は、キナゾリン化合物の合成を示し、スキーム 2 は、キノリン化合物の合成を示す。特定の例が、当業者が、本発明のキナゾリンまたはキノリンのいずれかを作製および使用できるように、これらの一般的な合成の説明に続いて記載される。

30

(スキーム 1)

【0 4 5 9】

【化 3 1 8】



10

20

スキーム 1 を参照すると、安息香酸エステル 1 (ここで R は、必須ではないが、代表的にはメチルラジカルであり、P は、必須ではないが、代表的にはアルキル基である) を、求電子剤でカルボキシレート基に対してパラ位の酸素で O - アルキル化して、置換された誘導体 2 を得る。P は、代表的には、低級アルキル基であるが、合成において後で除去される保護基であり得る。P が低級アルキル基である場合、それは、はじめから官能基を有し得るか、または合成の種々の段階でこのような官能基を含むように誘導体化され得る。基 E¹ は、保護基 (例えば、ベンジル)、または本発明の化合物に存在する部分を有する

かもしくはこのような基への前駆体として作用する官能基を有するかのいずれかである基のいずれかを表し得る。芳香族環のニトロ化および対応するニトロ基の還元を、レジオ選択的かつ化学選択的の様式で、当該分野で周知の方法によって行って、アントラニル酸誘導体 3 を得る。キナゾリン - 4 - オン 4 の形成を、当該分野で周知の方法によって、例えば、3 を蟻酸アンモニウムの存在下で、ホルムアミド溶液中で加熱することによるか、または例えば、塩酸ホルムアミジンで直接官能化することによって、行う。4 位の官能基の導入を、当該分野で公知の方法によって行う。例えば、キナゾリン - 4 - オン 4 を、中間体キナゾリン 5 (ここで「L」は、脱離基 (例えば、塩素) を表す) に変換する。次いで、キナゾリン 5 を、ある範囲の求核剤 (例えば、アミン、アルコール、およびチオール) との反応によって 6 に変換する。6 の形成の後に、基「Z」は、「そのまま」にされるか、

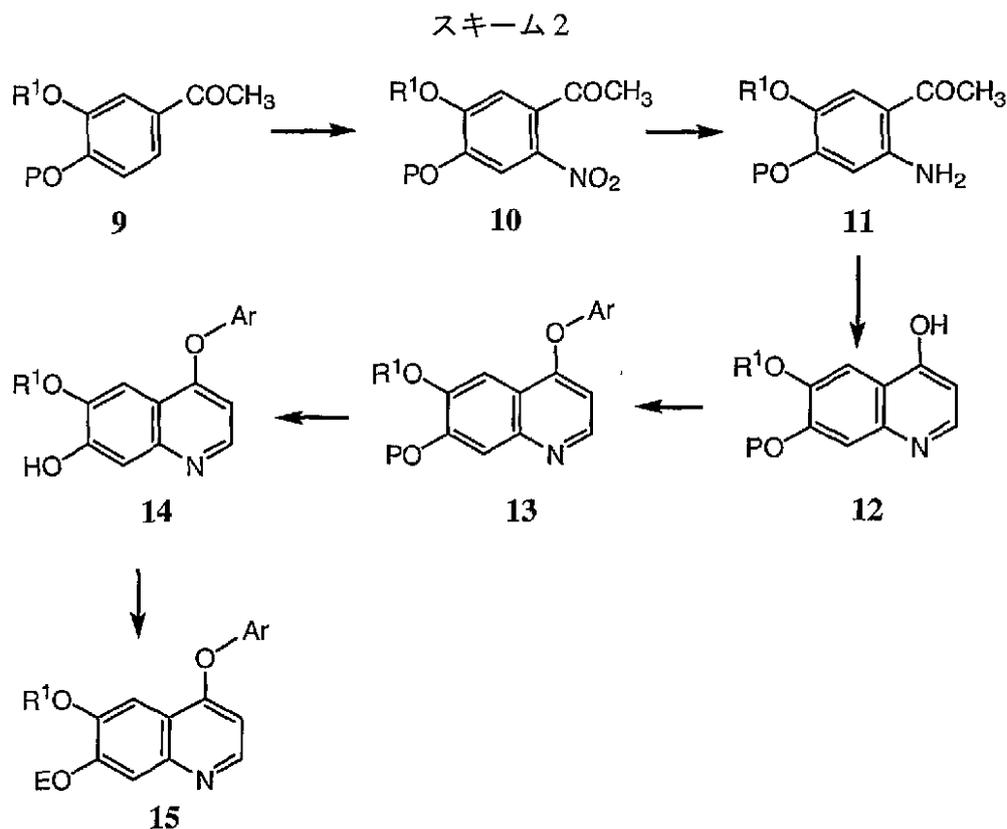
またはその後のある段階でその誘導体に変換されるかのいずれかである。例えば、Z が -NH- である場合、窒素上の水素は、必要に応じて、アルキル基で置換され得るか、または Z が硫黄である場合、その硫黄原子は、例えば、スルホンに酸化され得る。構造 6 は、本発明の化合物を表し得るか、または例えば、E¹ が保護基として働く場合、E¹ は除去されて、フェノール 7 が提供され得る。基 E² の導入は、当該分野で十分に確立された方法によって行われる; 例えば、適切に誘導体化されたアルキルハライド (またはメシレートなど) でアルキル化して、8 (これもまた本発明の化合物を表す) を与える。

30

40

【0460】

【化 3 1 9】



10

20

スキーム 2 は、本発明の例示的なキノリンを作製するために使用される一般的経路を示す。例えば、化合物 9 は、アルキル基 R^1 、保護基 P を含む。保護されかつアルキル化されたフェノールの酸素の配置は、化合物 9 に示されるパターンから変化し得る。化合物 9 をニトロ化して、化合物 10 を提供する。化合物 10 のニトロ基を還元して、アニリン 11 を得る。化合物 11 を、例えば、塩基性条件下で蟻酸エチルで処理して、続いて、酸化および単離して、4 - ヒドロキシキノリン 12 を形成する。キノリン 12 を、多くの方法で、本発明の化合物に変換し得る。例えば、その 4 - 酸素を、求核性芳香族の置換反応における求核剤として使用して、キノリン - アリール - エーテル 13 を形成する。別の例において、化合物 13 を、保護基 P の除去を介してさらに誘導体化し、化合物 14 を得る。化合物 14 の 7 - ヒドロキシを、例えば、求核剤 E でアルキル化して、本発明の化合物を得る。スキーム 1 に関連して議論されるように、上記の工程のいずれかに関するバリエーションが考えられ、これらのスキームにおける中間体、例えば、化合物 12、13、および 14 はまた、式 I に従う本発明の化合物であり得る。また、例えば、この 4 - ヒドロキシキノリン化合物 12 を、当該分野で公知の化学を使用して、対応する 4 - 窒素キノリンまたは 4 - 硫黄キノリンに変換して、本発明の化合物を作製するか、または代わりに、対応する 4 - 窒素キノリンまたは 4 - 硫黄キノリンを、スキーム 1 および 2 に示されるものに類似の経路を介して作製する。

30

40

【0461】

スキーム 1 および 2 は、キノリンおよびキナゾリンのそれぞれ 6 位および 7 位で、酸素置換を有するキノリンおよびキナゾリンを示す；本発明は、このように限定することを意図するのではなく、むしろ必ずしも置換、酸素または他のものを、これらのそれぞれの 6 位または 7 位で有する必要はないキノリンおよびキナゾリンを包含することを意図する。

【0462】

スキーム 3 および 4 は、式 XXI の化合物を作製するための本発明のプロセスを示す一般化した合成経路を示し、限定することを意図しない。より具体的には、スキーム 3 および 4 は、本明細書に記載されるキノリンおよびキナゾリン化合物のコンバージェント合成

50

を示す。特定の例は、当業者が本発明を実施することができるように、この一般的な合成の説明に続いて記載される。

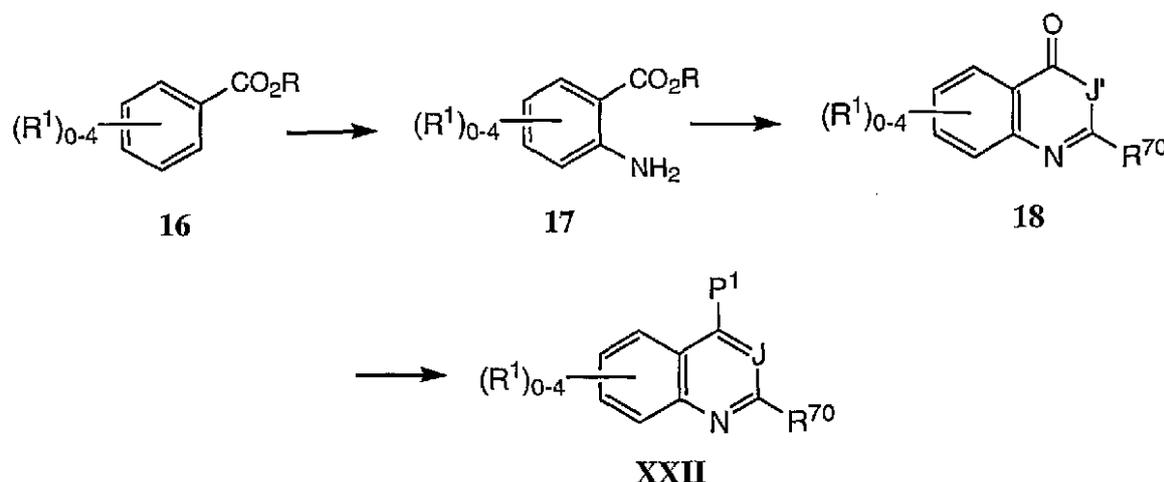
【0463】

スキーム3を参照すると、例えば、安息香酸エステル16（ここでRは、必須ではないが代表的には、メチルラジカルであり、R¹は、必須ではないが代表的には、1個以上のアルコキシまたはヒドロキシ基である）。代表的合成において、スキーム3中の少なくとも1個のR¹は、ヒドロキシルであり、このヒドロキシルは、1つ以上の工程を介して、キナーゼモジュレーターとして記載される化合物の活性にとって重要な基に変換（または保護）される（-OH自体が最終化合物中に望まれれば、脱保護により、-OHを得る（上記を参照のこと））。必ずではないが好ましくは、XXIIの合成が一旦完了すると、この基は完全になる。XXIIIと結合させる前に、望ましい複雑さをXXIIに作り出すことによって、連続的合成を超えるコンバージョン合成の利点が、より十分に実現される。レジオ選択的な芳香族の環ニトロ化、および対応するニトロ基の還元を、レジオ選択的かつ化学選択の様式で、当該分野で周知の方法によって行って、アントラニル酸誘導体17を得る。キナゾリン-4-オン18の形成を、当該分野で周知の方法によって行う。例えば、17を蟻酸アンモニウムの存在下で、ホルムアミド溶液中で加熱することによるか、または例えば、塩酸ホルムアミジンとともに加熱することによって、キナゾリン-4-オンアナログを作製する。別の例において、17を、塩基性条件下で蟻酸エチルで処理して、続いて、酸化および単離して、4-ヒドロキシキノリンアナログ（上記の4-オンの互変異体）を形成する。このスキームにおいて、J'は、適切な水素数を有する炭素または窒素原子のいずれかを表し、それらそれぞれの通常の見合の結合スキームを満たす；Jは、J'に向かう前駆体である。ラジカルJおよびR⁷⁰は、式XXIIに従う。4位の官能基の導入は、当該分野で公知の方法によって行われる。例えば、4-オン18を、XXIIに変換し、ここで「P¹」は、適切な脱離基（式XXIIに従う）、例えば、塩素（18を脱水素/塩素化して、XXIIを得ることを介して）を表す。別の例において、4-ヒドロシアナログを、スルホニルエステル、例えば、トリフルオロメタンスルホネートに変換する。

【0464】

【化320】

スキーム3



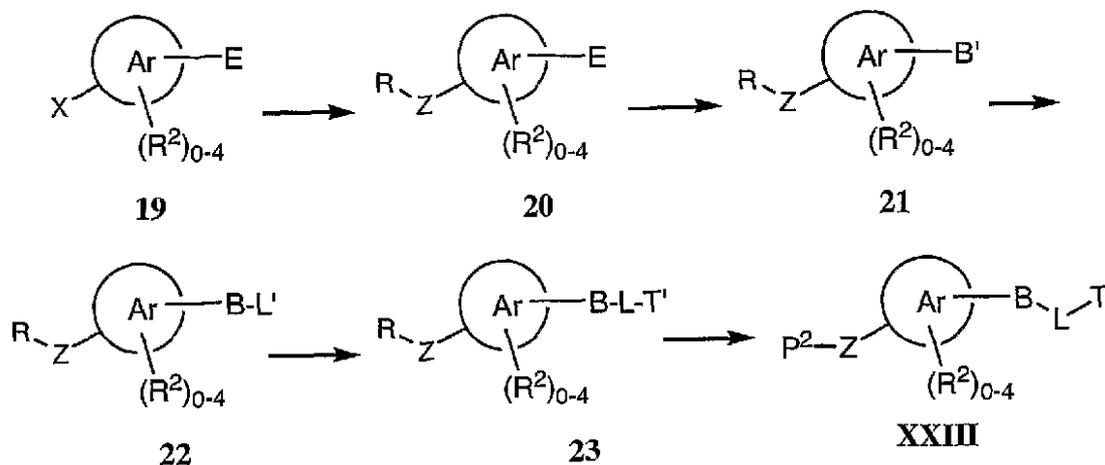
スキーム4は、式XXIIIの化合物を作製するために使用される一般的経路を示す。例えば、芳香族化合物19（ここで「X」は脱離基（例えば、フッ素）であり、「E」は、求電子基（例えば、ニトロ）である）を、ある範囲の求核剤（例えば、アミン、アルコール、およびチオール）（ここで「Z」は酸素、窒素（置換されていてもいなくてもよい）、または硫黄）と反応させることによって、20を変換する。この場合、「R」は、除

去可能な基（例えば、ベンジル）を表す。代表的な合成において、20を形成した後、基「E」は、「そのまま」にされるか、またはその後のある段階で、その誘導体に変換される。示される例において、EはB'（これは、式XXIに従うBへの前駆体）に変換されて、21を作製する。例えば、Eがニトロである場合、B'は、ニトロ基の還元によって生成されたアミノ基であり得る。構造21は、式XXIに従う-B-L-Tの合成によってさらに誘導体化され得る。スキーム4において、これは、連続的プロセスとして示される。それによってL'（Lへの前駆体）を導入して、22を得、続いてT'（Tへの前駆体）を導入して、23を得る。いくつかの場合において、-L-Tの合成が行われ、Bに付加（append）される。当業者は、上記の工程のいずれかに関するバリエーションが考えられることを認識する。化合物23を、T'をTに変換し、P²を導入することによってXXIIIに変換する（例えば、Rがベンジルである場合、-B-L-Tの慣性の後にベンジルが除去される）。

【0465】

【化321】

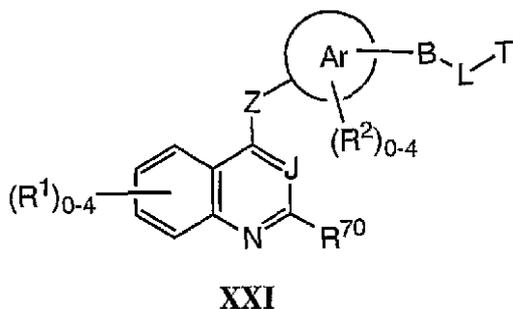
スキーム4



上記で議論されるように、本発明の一局面は、XXIIとXXIIIを結合して、式XXIの化合物を作製することを包含する。キナーゼ調節（上記を参照）について記載される化合物の多様性および複雑さが原因で、本発明の方法は、連続的合成に対する利点を提供する。

【0466】

【化322】



【実施例】

【0467】

以下の実施例は、上記の本発明を使用する様式をより十分に記載し、本発明の種々の局面を実施するために企図される最良の形態を示すために役立つ。これらの実施例は、本発明の真の範囲を限定するようには如何様にも作用するのではなく、むしろ例示的目的で示

10

20

30

40

50

されることが理解される。本明細書で引用される全ての参考文献は、それらの全体が本明細書に参考として援用される。必ず出はないが一般に、以下に示される各実施例は、上記で外接したように複数工程の合成を記載する。

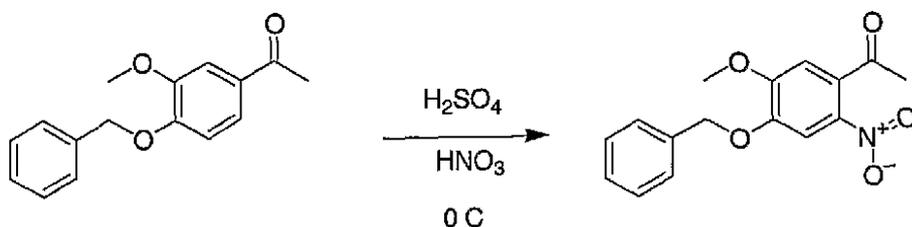
【0468】

(キノリンおよびキナゾリンの合成)

(実施例1)

【0469】

【化323】



10

1 - (4 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) - エタノンの合成
1 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - エタノン (200 mmol、51.3 g) を、DCM (750 ml) 中に溶解し、その混合物を 0 に冷却した。硝酸 (90%、300 mmol、14 ml) を、その冷却した溶液に 20 分間かけて滴下した。次いで、硫酸 (96.2%、300 mmol、8.75 ml) を、0 で 40 分間かけて滴下した。

20

【0470】

さらなる硝酸 (200 mmol、9.4 ml) を、20 分間かけて滴下した。その反応混合物を、水 (300 ml) で希釈し、水 (3 × 200 ml)、飽和 NaHCO₃ (4 × 200 ml、または中性になるまで) で洗浄した。その有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。

【0471】

その粗製混合物を DMF で再結晶化して、22.5 g のニトロ生成物を得た。その DMF 層を濃縮し、酢酸エチルで再結晶化して、さらに 8.75 g の生成物を得た。この酢酸エチル層を濃縮し、20% EtOAc / ヘキサンを用いてシリカカラムで精製して、さらに 4.75 g の生成物を得た。総収量は、36 g である (約 60%)。¹H NMR (CDCl₃): 7.647 (1H, s)、7.446 - 7.333 (5H, m)、6.745 (1H, s)、5.210 (2H, s)、3.968 (3H, s)、2.487 (3H, s)。

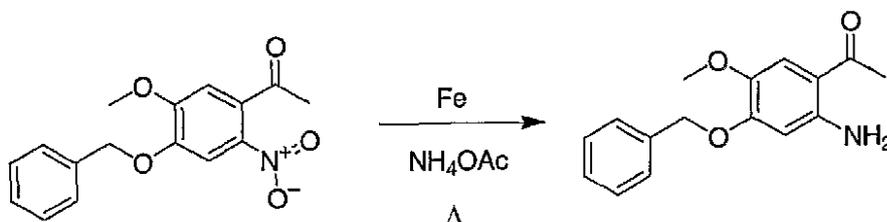
30

【0472】

(実施例2)

【0473】

【化324】



40

1 - (2 - アミノ - 4 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシ - フェニル) - エタノンの合成
鉄粉 (477 mmol、27 g)、酢酸アンモニウム (500 mmol、31.3 g)、
1 - (4 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニル) - エタノン (120

50

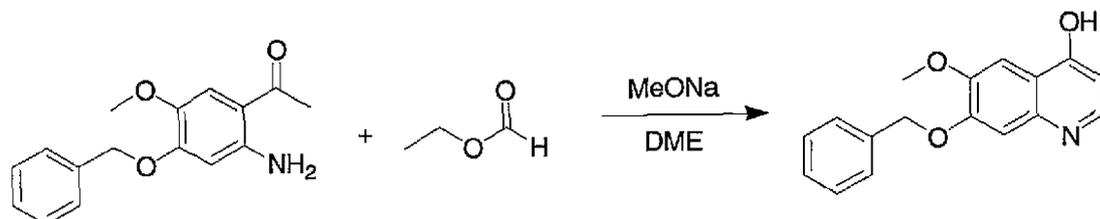
mmol、36g)、トルエン(500ml)および水(500ml)の混合物を、一晩または完了するまで還流した。その混合物を、セライトを通して濾過し、EtOAcで洗浄した。その有機層を、水および飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、生成物を得た(90%)。¹H NMR(CDCl₃): 7.408-7.298(5H, m)、7.130(1H, s)、6.155(2H, br)、6.104(1H, s)、5.134(2H, s)、3.834(3H, s)、2.507(3H, s)。LC/MS(M+1 = 272)。

【0474】

(実施例3)

【0475】

【化325】



7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-キノリン-4-オール

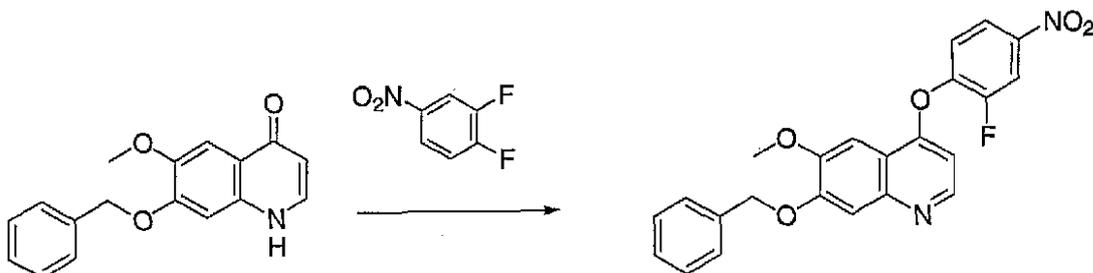
1-(2-アミノ-4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-フェニル)-エタノン(108mmol、29.3g)のDME(700ml)溶液に、ナトリウムメトキsid(432mmol、23.35g)を添加した。その混合物を30分間攪拌した。蟻酸エチル(540mmol、44ml)を添加し、その混合物を一晩攪拌した。(LC/MSでモニターしたときに反応が完了していなければ、さらなるナトリウムメトキsidを添加し得る)。その反応が完了した後、その混合物を、水で希釈し(40ml)、1M HClで中性に酸性化した。その沈殿物を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、22g(72%)の7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-キノリン-4-オールを得た。¹H NMR(CDCl₃): 10.7(1H, br)、7.703(1H, s)、7.493-7.461(1H, t)、7.431-7.413(2H, br d)、7.372-7.333(2H, t)、7.296-7.283(1H, d)、6.839(1H, s)、6.212-6.193(1H, d)、5.212(2H, s)、3.965(3H, s)。LC/MS(M+1 = 282)。

【0476】

(実施例4)

【0477】

【化326】



7-ベンジルオキシ-4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-6-メトキシ-キノリン

磁性攪拌子を備えた丸底フラスコに、7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-1H-キノリン-4-オン(12.2g、43.3mmol、1.0当量)、アセトニトリル(15

10

20

30

40

50

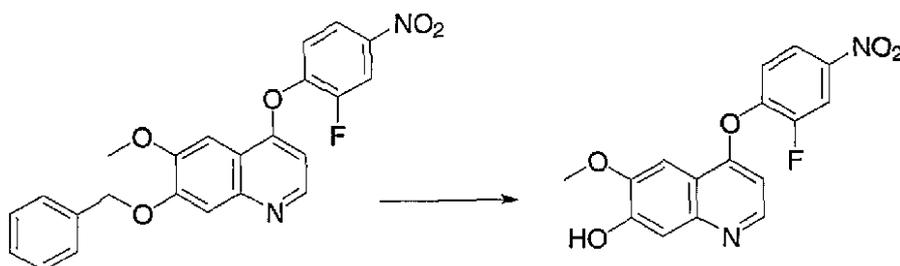
0 ml)、DMF (150 ml) および炭酸セシウム (28.2 g、86.5 mmol、2.0 当量) を添加した。その混合物を、室温で30分間攪拌した。その時点で、1,2-ジフルオロ-4-ニトロ-ベンゼン (7.57 g、47.6 mmol、1.1 当量) を10分間かけて添加した。2時間後にその反応が完了し、その時点で、MeCNおよびDMFの75%を除去し、その得られた溶液を、氷水に注いだ。その固体を濾過し、乾燥させ、biotageシステムでさらにカラムに供した。その溶離液は、1:3 酢酸エチル/ヘキサンであった。その溶媒を除去すると、7-ベンジルオキシ-4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-6-メトキシ-キノリンを淡緑色固体として得た (7.4 g、41% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.53 (d, 1H)、8.42 (dd, 1H)、8.16 (m, 1H)、7.5 (m, 8H)、6.76 (d, 1H)、5.31 (s, 2H)、3.92 (s, 3H); MS (EI) C₂₃H₂₇FN₂O₅: 421 (M⁺)。 10

【0478】

(実施例5)

【0479】

【化327】



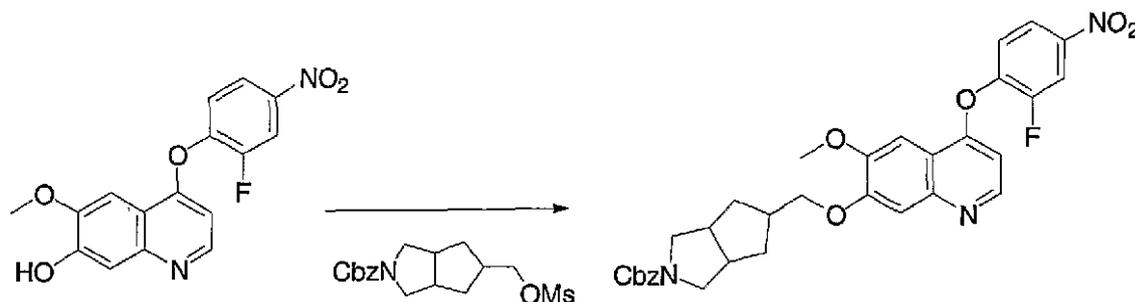
4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-6-メトキシ-キノリン-7-オール
磁性攪拌子を備えた丸底フラスコに、7-ベンジルオキシ-4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-6-メトキシ-キノリン (2.9 g、6.9 mmol、1.0 当量) および酢酸 (30 ml) 中の33% HBrを添加した。その混合物を、室温で3時間攪拌し、エーテルで希釈して、淡白色の固体を得た。その固体を濾過し、エーテルで洗 30
浄し、乾燥させて、4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-6-メトキシ-キノリン-7-オールを淡白色固体として得た (2.74 g、97.5% 収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 11.89 (bs, 1H)、8.87 (d, 1H)、8.57 (d, 1H)、8.30 (d, 1H)、7.89 (m, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.55 (s, 1H)、4.03 (s, 3H); MS (EI) C₁₆H₁₁FN₂O₅: 421 (M+H⁺)。

【0480】

(実施例6)

【0481】

【化328】



5 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシメチル] - ヘキサヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボン酸ベンジルエステル

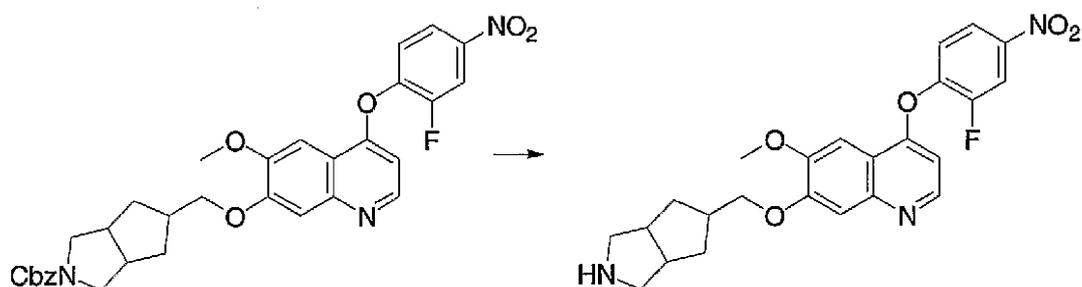
磁性攪拌子を備えた丸底フラスコに、4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - オール (2.74 g, 6.7 mmol, 1.0 当量)、DMA (30 ml) および炭酸セシウム (6.6 g, 20.2 mmol, 3.0 当量) を添加した。その混合物を、室温で30分間攪拌した。その時点で、5 - メタンスルホニルオキシメチル - ヘキサヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボン酸ベンジルエステル (2.6 g, 7.3 mmol, 1.1 当量) を添加した。その反応系を、75 まで加熱し、一晩攪拌した。反応系を室温に冷却した後、その反応物を水に注いだ。その固体を濾過し、次いで、EtOAc に溶解し、水で2回洗浄し、ブラインで1回洗浄し、NaSO₄ で乾燥させた。その溶媒を除去して、5 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシメチル] - ヘキサヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボン酸ベンジルエステルを乳白色固体として得た (3.7 g, 94% 収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.55 (d, 1H)、8.15 (d, 1H)、8.09 (d, 1H)、7.32 (m, 8H)、6.52 (d, 1H)、5.11 (d, 2H)、4.13 (d, 2H)、3.95 (s, 3H)、3.57 (m, 2H)、3.43 (m, 2H)、2.93 (m, 3H)、2.16 (m, 2H)、1.39 (m, 2H) ; MS (EI) C₃₂H₃₀FN₃O₇ : 588 (M + H⁺)。

【 0 4 8 2 】

(実施例 7)

【 0 4 8 3 】

【 化 3 2 9 】

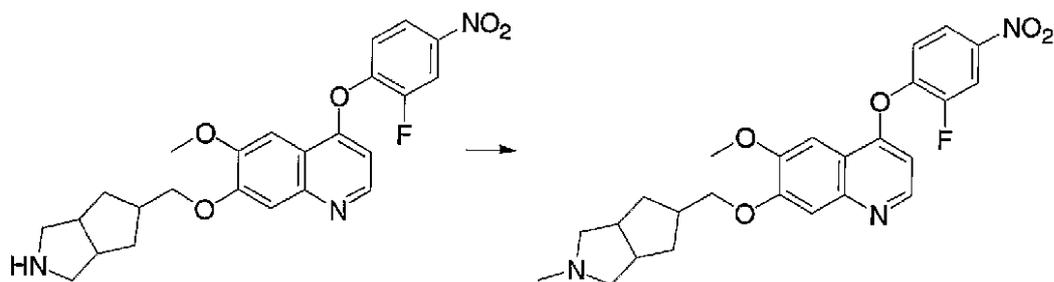


4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - メトキシ - 7 - (オクタヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 5 - イルメトキシ) - キノリン

磁性攪拌子を備えた丸底フラスコに、5 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシメチル] - ヘキサヒドロシクロペンタ - [c] ピロール - 2 - カルボン酸ベンジルエステル (2.5 g, 4.1 mmol, 1.0 当量)、酢酸 (5 ml) 中の33% HBr および酢酸 (5 ml) を添加した。その混合物を、室温で1時間攪拌し、EtOAc で希釈して、淡橙色の固体を得た。その固体を濾過し、EtOAc で洗浄し、乾燥させ、4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - メトキシ - 7 - (オクタヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 5 - イルメトキシ) - キノリン (2.1 g, 95% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.83 (d, 1H)、8.32 (m, 2H)、8.02 (s, 1H)、7.76 (t, 1H)、7.65 (s, 1H)、6.89 (d, 1H)、5.3 (d, 2H)、4.11 (m, 3H)、3.26 (m, 4H)、2.95 (m, 2H)、2.68 (m, 3H)、2.36 (m, 2H)、1.68 (m, 2H) ; MS (EI) C₂₄H₂₄FN₃O₅ : 454 (M + H⁺)。

【 0 4 8 4 】

(実施例 8)
【0485】
【化330】



10

4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-6-メトキシ-7-(2-メチル-オクタヒドロ-シクロペンタ[c]ピロール-5-イルメトキシ)-キノリン

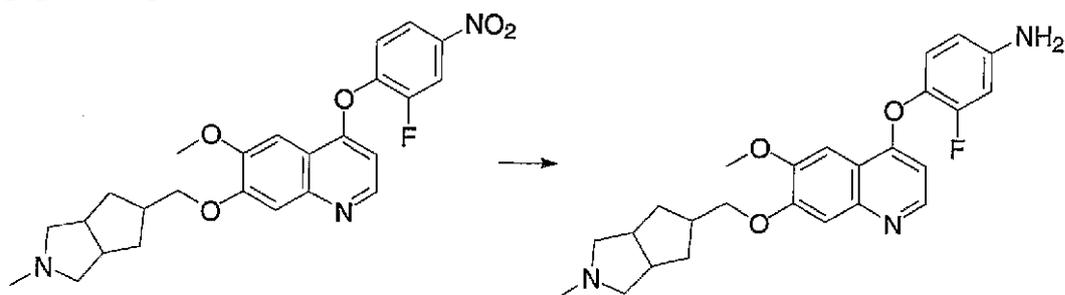
磁性攪拌子を備えた丸底フラスコに、4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-6-メトキシ-7-(オクタヒドロ-シクロペンタ[c]ピロール-5-イルメトキシ)-キノリン(2.1g、3.9mmol、1.0当量)およびアセトニトリル/水 1:1(5ml、5ml)を添加した。次いで、その反応混合物を、0 に冷却し、37%ホルムアルデヒド水溶液(0.2g、7.8mmol、2.0当量)を添加した。0 で温度を維持しつつ、Na(OAc)₃BHを添加した(4.4g、20.7mmol、3.0当量)。1時間後、そのpHを10に調節し、その水溶液を、2×DCM(100ml)で抽出した。DCMを除去すると、白色固体が得られた。その化合物をbiotageシステムで溶離液EtOAcおよび5% MeOHを用いてさらに精製して、4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-6-メトキシ-7-(2-メチル-オクタヒドロシクロペンタ-[c]ピロール-5-イルメトキシ)-キノリン(0.9g、50%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): 8.57(d、1H)、8.14(dd、1H)、8.12(dd、1H)、7.41(s、2H)、7.34(t、1H)、6.54(d、1H)、4.19(d、2H)、4.01(s、3H)、2.61(m、4H)、2.43(m、1H)、2.33(s、3H)、2.11(m、4H)、1.32(m、2H); MS(EI) C₂₅H₂₆FN₃O₅: 468(M + H⁺)。 20

【0486】

(実施例 9)

【0487】

【化331】



40

3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-メチル-オクタヒドロ-シクロペンタ[c]ピロール-5-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニルアミン

par水素付加反応容器に、4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-6-メトキシ-7-(2-メチル-オクタヒドロ-シクロペンタ[c]ピロール-5-イルメトキシ)-キノリン(0.800g、1.6mmol、1.0当量)、DMF(50ml)、EtOAc(50ml)、MeOH(50ml)、TEA(5ml)および10% P 50

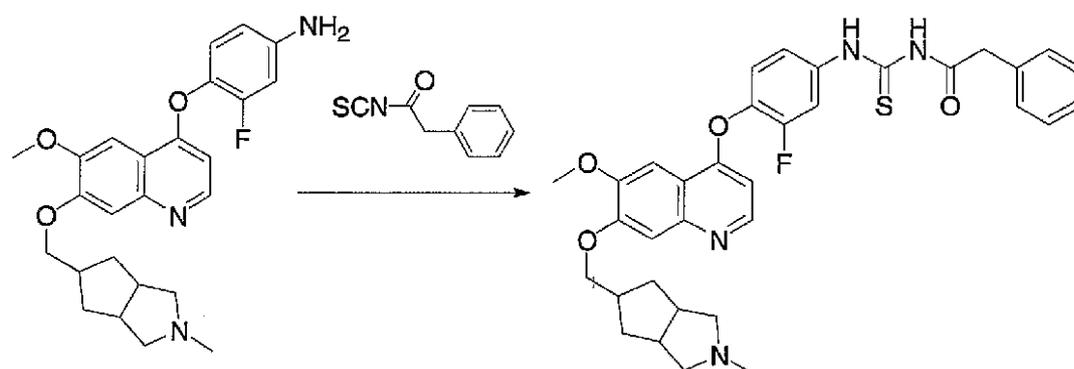
d / C (2 0 0 m g) を添加した。その容器を、3 5 p s i で一晩、p a r 水素付加器 (h y d r o g e n a t o r) に入れた。このPdを濾過し、その溶媒を除去して、3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メチル - オクタヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 5 - イルメトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミンを淡黄色固体として得た (0 . 7 8 g 、 9 9 % 収率) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) : 8 . 4 5 (d 、 1 H) 、 7 . 5 7 (s 、 1 H) 、 7 . 3 6 (s 、 1 H) 、 7 . 0 5 (t 、 1 H) 、 6 . 5 4 (m 、 2 H) 、 6 . 3 9 (d 、 1 H) 、 4 . 1 6 (d 、 2 H) 、 4 . 0 1 (s 、 3 H) 、 3 . 8 1 (m 、 3 H) 、 2 . 6 1 (m 、 3 H) 、 2 . 4 1 (m 、 1 H) 、 2 . 2 9 (s 、 3 H) 、 2 . 2 3 (m 、 2 H) 、 1 . 3 2 (m 、 2 H) ; M S (E I) C ₂₅ H ₂₈ F N ₃ O ₃ : 4 3 8 (M + H ⁺) 。

【 0 4 8 8 】

(実施例 1 0)

【 0 4 8 9 】

【 化 3 3 2 】



1 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メチル - オクタヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 5 - イルメトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - フェニルアセチル - チオ尿素

磁性攪拌子を備えた丸底フラスコに、3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メチル - オクタヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 5 - イルメトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミン (0 . 7 8 m g 、 1 . 7 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 トルエン (1 0 m l) 、 エタノール (1 0 m l) およびフェニル - アセチルイソチオシアネート (1 . 6 4 g 、 9 . 2 m m o l 、 4 . 5 当量) を添加した。その反応混合物を、一晩室温で攪拌した。その溶媒を除去した後、その生成物を、溶離液 E t O A c と 4 % T E A (2 L) 、 次いで E t O A c 、 4 % T E A 、 1 % M e O H (1 L) を用いて b i o t a g e システムで精製した。その溶媒を除去して、1 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メチル - オクタヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 5 - イルメトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - フェニルアセチル - チオ尿素 (0 . 5 g 、 5 0 % 収率) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O) : 8 . 4 8 (d 、 1 H) 、 7 . 9 2 (d d 、 1 H) 、 7 . 5 3 (s 、 1 H) 、 7 . 4 0 (m 、 4 H) 、 7 . 3 3 (d 、 2 H) 、 7 . 2 3 (m 、 2 H) 、 6 . 5 4 (d 、 2 H) 、 6 . 3 9 (d 、 1 H) 、 4 . 2 1 (d 、 2 H) 、 4 . 0 2 (s 、 3 H) 、 3 . 8 1 (m 、 3 H) 、 2 . 8 7 (d 、 2 H) 、 2 . 7 3 (m 、 4 H) 、 2 . 5 3 (m 、 1 H) 、 2 . 2 7 (m 、 2 H) 、 2 . 0 1 (s 、 3 H) 、 1 . 3 6 (m 、 2 H) ; M S (E I) C ₃₄ H ₃₅ F N ₄ O ₄ S : 6 1 5 (M + H ⁺) 。

【 0 4 9 0 】

(実施例 1 1)

【 0 4 9 1 】

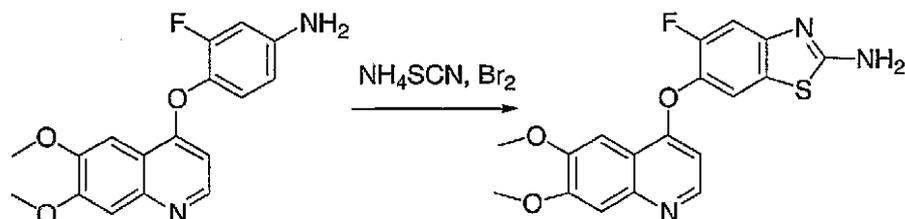
10

20

30

40

【化333】



6 - (6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 5 - フルオロ - ベンゾチアゾ
ル - 2 - イルアミン 10

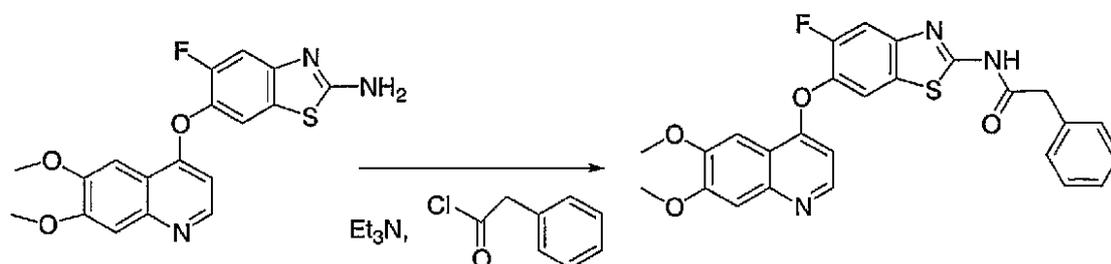
4 - (6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロ - フェニルア
ミン (1 . 0 0 g , 3 . 1 8 m m o l) を、AcOH (8 . 0 m l) に溶解し、それに、
NH₄SCN (4 8 6 m g , 6 . 3 8 m m o l) を添加し、その混合物を氷浴中で冷却し
た。AcOH (0 . 3 3 m l) 中のBr₂ (0 . 3 3 m l , 6 . 4 2 m m o l) を、攪拌
しながら添加した。添加が完了した後、その反応混合物を室温で攪拌した。1時間後、さら
にNH₄SCN (1 . 0 g , 1 3 . 1 m m o l) を添加し、続いて、さらにAcOH (
0 . 3 3 m l) 中のBr₂ (0 . 3 3 m l , 6 . 4 2 m m o l) を攪拌子ながら滴下した
。次いで、その反応混合物を加熱して数分間還流した。室温に冷却する際に、固体を濾過
し、AcOH、続いてH₂Oで洗浄した。濾液の容積を減圧下で減らして、そのpHを、 20
1 . 0 N NaOHでpH9 ~ 10に調節した。その得られた固体を濾過し、H₂Oで洗
浄し、減圧下で乾燥させて、6 - (6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) -
5 - フルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イルアミン (5 6 8 m g , 4 8 %) を得た。¹H -
NMR (4 0 0 M H z , D M S O) : 8 . 4 5 (d , 1 H) , 7 . 8 2 (d , 1 H) ,
7 . 7 3 (b r s , 2 H) , 7 . 5 3 (s , 1 H) , 7 . 3 8 (m , 2 H) , 6 . 4 4
(d , 1 H) , 3 . 9 4 (s , 6 H) . LC / MS [M + H] ⁺ についての計算値
3 7 2 . 1 、実測値 3 7 2 . 2 。

【0492】

(実施例 1 2)

【0493】

【化334】



N - [6 - (6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 5 - フルオロ - ベンゾ
チアゾル - 2 - イル] - 2 - フェニル - アセトアミド

6 - (6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 5 - フルオロ - ベンゾチア
ゾル - 2 - イルアミン (9 5 m g , 0 . 2 5 m m o l) 、 Et₃N (0 . 1 0 m l , 0 .
7 2 m m o l) 、 フェニルアセチルクロリド (0 . 0 4 4 m l , 0 . 3 3 m m o l) 、 お
よびTHF (1 . 0 m l) を合わせ、室温で1時間攪拌した。さらにフェニルアセチルクロ
リド (0 . 0 4 4 m l , 0 . 3 3 m m o l) を添加し、その混合物を加熱して、1 ~ 2
時間還流した。室温に冷却した後、その反応混合物を1 : 1 AcCN : H₂O (1 . 0
m l) で希釈し、その得られた固体を濾過し、1 : 1 AcCN : H₂Oで洗浄し、減圧
下で乾燥させて、N - [6 - (6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 5 - 40
50

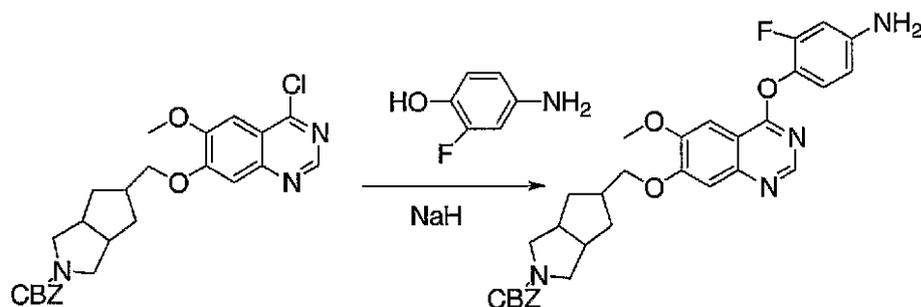
フルオロ - ベンゾチアゾル - 2 - イル] - 2 - フェニル - アセトアミド (7 2 m g s 、 5 9 %) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O) : 1 2 . 8 0 (s 、 1 H) 、 8 . 5 4 (d 、 1 H) 、 8 . 1 8 (d 、 1 H) 、 7 . 9 1 (d 、 1 H) 、 7 . 6 0 (s 、 1 H) 、 7 . 4 5 (s 、 1 H) 、 7 . 3 4 (m 、 4 H) 、 7 . 2 8 (m 、 1 H) 、 6 . 6 0 (d 、 1 H) 、 3 . 9 8 (s 、 3 H) 、 3 . 9 6 (s 、 3 H) 、 3 . 8 6 (s 、 2 H) 。 LC / MS 計算値 [M + H] $^+$ 4 9 0 . 1 、実測値 4 9 0 . 0 。

【 0 4 9 4 】

(実施例 1 3)

【 0 4 9 5 】

【 化 3 3 5 】



10

5 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 7 - イルオキシメチル] - ヘキサヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボン酸ベンジルエステル

4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノール (1 . 5 3 g 、 1 2 . 0 m m o l) を、乾燥 D M F (3 0 m l) 中に溶解し、それに、6 0 % N a H (7 7 4 m g 、 1 9 . 3 m m o l) を添加した。その混合物を、室温で数分間攪拌した後、乾燥 D M F (4 0 m l) 中の 5 - (4 - クロロ - 6 - メトキシ - キナゾリン - 7 - イルオキシメチル) - ヘキサヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボン酸ベンジルエステル (4 . 7 0 g 、 6 . 7 m m o l) の懸濁液を添加した。その反応混合物を、室温で 1 ~ 2 時間攪拌し、次いで、E t O A c で希釈し、飽和 N a H C O ₃ (3 x) 、 H ₂ O (1 x) 、飽和 N a C l (1 x) で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、減圧下で濃縮して、粗製 5 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 7 - イルオキシメチル] - ヘキサヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボン酸ベンジルエステル (5 . 6 g 、 約 1 0 0 %) を得た。これを、さらに精製せずに、次の反応で使用した。 $^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z 、 D M S O) : 8 . 5 0 (s 、 1 H) 、 7 . 4 8 (s 、 1 H) 、 7 . 3 4 (m 、 5 H) 、 7 . 2 8 (m 、 1 H) 、 7 . 0 2 (t 、 1 H) 、 6 . 4 8 (d d 、 1 H) 、 6 . 4 0 (d d 、 1 H) 、 5 . 4 0 (b r s 、 2 H) 、 5 . 0 5 (s 、 2 H) 、 4 . 1 6 (d 、 2 H) 、 3 . 9 2 (s 、 3 H) 、 3 . 4 8 (m 、 2 H) 、 3 . 3 0 (m 、 2 H) 、 2 . 6 5 (m 、 2 H) 、 2 . 5 2 (m 、 1 H) 、 2 . 1 0 (m 、 2 H) 、 1 . 3 0 (m 、 2 H) 。 LC / MS 計算値 [M + H] $^+$ 5 5 9 . 2 、実測値 5 5 9 . 4 。

20

30

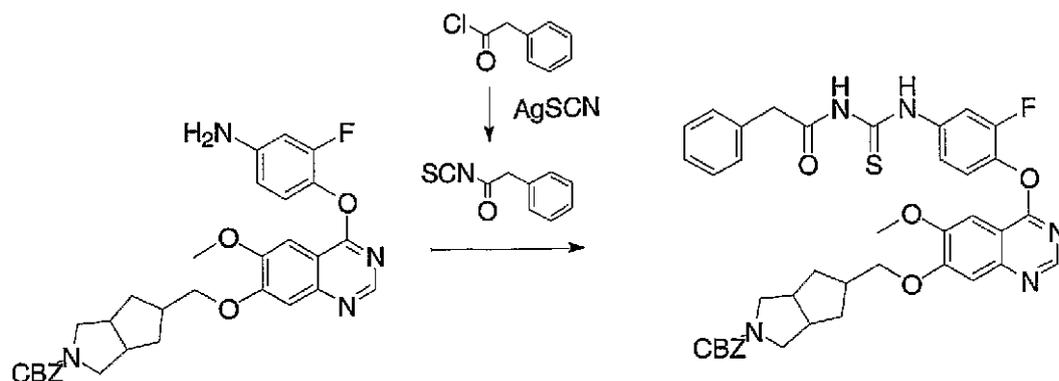
40

【 0 4 9 6 】

(実施例 1 4)

【 0 4 9 7 】

【化336】



10

5 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - (3 - フェニルアセチル - チオウレイド) - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キナゾリン - 7 - イルオキシメチル } - ヘキサヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボン酸ベンジルエステル

フェニルアセチルクロリド (2 . 6 5 m l 、 2 0 . 0 m m o l) および A g S C N (4 . 9 2 g 、 2 9 . 6 m m o l) を、乾燥トルエン (5 0 m l) 中で合わせ、加熱して、2 時間還流した。その反応混合物を室温まで冷却し、その固体をセライトを通して濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。その得られた油を、1 : 1 E t O H : トルエン (1 0 0 m l) 中で 5 - [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 7 - イルオキシメチル] - ヘキサヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボン酸ベンジルエステル (5 . 6 g 、 1 0 m m o l) と合わせ、その混合物を室温で 1 ~ 2 時間攪拌した。その反応混合物を E t O A c で希釈し、飽和 N a H C O ₃ (3 x) 、 H ₂ O (1 x) 、飽和 N a C l (1 x) で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、減圧下で濃縮した。その得られた油を、フラッシュクロマトグラフィー (3 : 1 E t O A c : ヘキサン) で精製して、5 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - (3 - フェニルアセチル - チオウレイド) - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キナゾリン - 7 - イルオキシメチル } - ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボン酸ベンジルエステル (3 . 6 1 g 、 4 9 %) を、暗褐色の発泡体として得た。¹ H - N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O) : 1 2 . 4 4 (s 、 1 H) 、 1 1 . 8 0 (s 、 1 H) 、 8 . 5 4 (s 、 1 H) 、 7 . 9 0 (m 、 1 H) 、 7 . 5 3 (s 、 1 H) 、 7 . 4 8 (m 、 2 H) 、 7 . 3 8 (s 、 1 H) 、 7 . 3 4 (m 、 7 H) 、 7 . 2 8 (m 、 3 H) 、 5 . 0 5 (s 、 2 H) 、 4 . 1 6 (d 、 2 H) 、 3 . 9 4 (s 、 3 H) 、 3 . 7 2 (s 、 2 H) 、 3 . 4 8 (m 、 2 H) 、 3 . 3 0 (m 、 2 H) 、 2 . 6 5 (m 、 2 H) 、 2 . 5 2 (m 、 1 H) 、 2 . 1 0 (m 、 2 H) 、 1 . 3 0 (m 、 2 H) . L C / M S 計算値 [M + H] ⁺ 7 3 6 . 2 、実測値 7 3 6 . 0 .

20

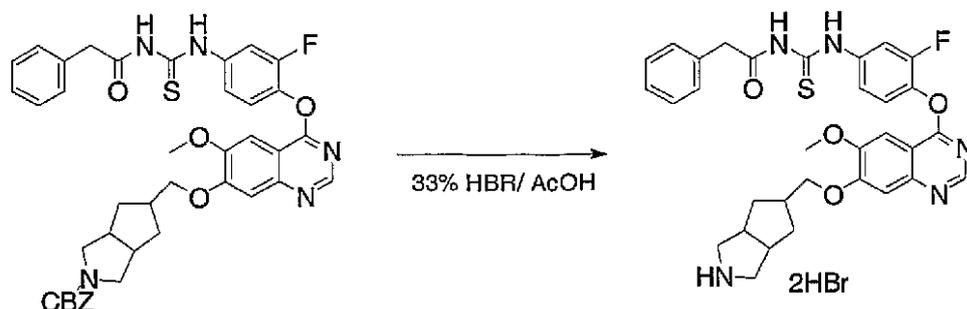
30

【0498】

(実施例 1 5)

【0499】

【化337】



40

50

1 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (オクタヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 5 - イルメトキシ) - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - フェニルアセチル - チオ尿素、ジヒドロブロミド塩

5 - { 4 - [2 - フルオロ - 4 - (3 - フェニルアセチル - チオウレイド) - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キナゾリン - 7 - イルオキシメチル } - ヘキサヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボン酸 ベンジルエステル (3 . 3 g、4 . 5 m m o l) を AcOH (70 m l) 中に溶解し、それに、AcOH (12 m l) 中の 33% HBr を添加した。その反応混合物を、室温で 1 時間攪拌し、Et₂O (1000 m l) で希釈し、その得られた固体を濾過し、Et₂O で洗浄し、減圧下で乾燥させて、1 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (オクタヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 5 - イルメトキシ) - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - フェニルアセチル - チオ尿素、ジヒドロブロミド塩 (3 . 4 g、100%) を得た。¹H - NMR (400 MHz、DMSO) : 12 . 42 (s、1 H)、11 . 80 (s、1 H)、8 . 84 (br s、2 H)、8 . 64 (s、1 H)、7 . 92 (m、1 H)、7 . 59 (s、1 H)、7 . 49 (m、2 H)、7 . 41 (s、1 H)、7 . 33 (m、4 H)、7 . 27 (m、1 H)、4 . 17 (d、2 H)、3 . 95 (s、3 H)、3 . 73 (s、2 H)、3 . 17 (m、2 H)、3 . 10 (m、2 H)、2 . 83 (m、2 H)、2 . 45 (m、1 H)、2 . 15 (m、2 H)、1 . 30 (m、2 H) . LC / MS 計算値 [M + H]⁺ 602 . 2、実測値 602 . 1。

10

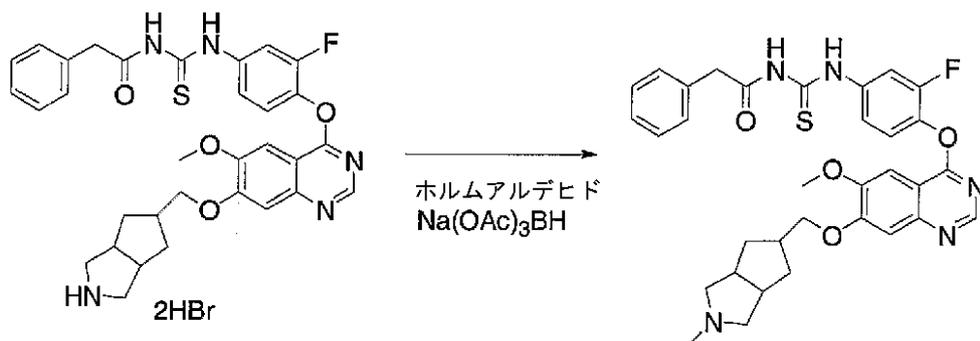
【 0500 】

20

(実施例 16)

【 0501 】

【 化 338 】



30

1 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メチル - オクタヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 5 - イルメトキシ) - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - フェニルアセチル - チオ尿素

1 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (オクタヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 5 - イルメトキシ) - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - フェニルアセチル - チオ尿素、ジヒドロブロミド塩 (3 . 4 g、4 . 5 m m o l) を、AcCN (100 m l)、H₂O (30 m l)、および AcOH (2 . 45 m l) と合わせて溶解した。ホルムアルデヒド (H₂O 中 37%、855 m l、10 . 5 m m o l) を添加し、その混合物を、氷浴中で冷却した。Na (O A C)₃ B H (2 . 99 g、14 . 1 m m o l) を添加し、その反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、続いて、室温で 2 時間攪拌した。その反応混合物を、飽和 NaHCO₃ をさらに添加することで中和し、減圧下で濃縮した。得られた水溶性混合物を、CH₂Cl₂ (3 x) で抽出した。その合わせた抽出物を、飽和 NaHCO₃ (1 x)、飽和 NaCl (1 x) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。その得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (100% EtOAc、続いて EtOAc 中 4% Et₃N) で精製して、1 - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メチル - オクタヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール -

40

50

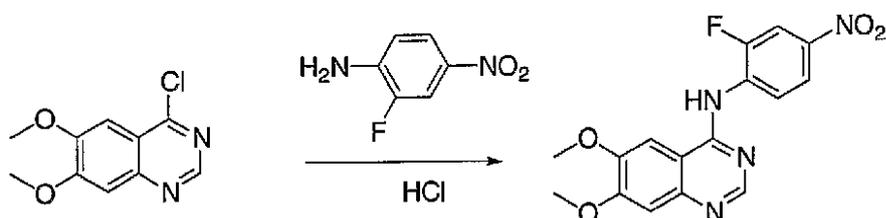
5 - イルメトキシ) - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - フェニルアセチル - チオ尿素 (1.13 g, 40%) の遊離塩基を得た。その遊離塩基を、2 ~ 3 当量の 1 N HCl を含む 1 : 1 AcCN : H₂O の混合物中にその遊離塩基を溶解し、凍結乾燥して、1 - {3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メチル - オクタヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 5 - イルメトキシ) - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - フェニルアセチル - チオ尿素の HCl を白色固体として得ることによって、その HCl 塩に変換した。¹H - NMR (400 MHz, DMSO) : 12.44 (s, 1H)、11.83 (s, 1H)、10.24 (br s, 1H)、8.59 (s, 1H)、7.93 (m, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.50 (m, 2H)、7.42 (s, 1H)、7.36 (m, 4H)、7.30 (m, 1H)、4.20 (m, 2H)、3.95 (s, 3H)、3.73 (s, 2H)、3.39 (m, 2H)、3.06 (m, 2H)、2.95 - 2.77 (m, 5H)、2.35 (m, 1H)、2.15 (m, 2H)、1.45 (m, 2H)。LC/MS 計算値 [M+H]⁺ 616.2、実測値 616.2。あるいは、その遊離塩基を、MeOH と CH₂Cl₂ との混合物中に溶解し、それに、3 当量の酢酸を添加し、アセテート塩に変換した。その得られた混合物を減圧下で濃縮し、その得られた残渣を、1 : 1 AcCN : H₂O から凍結乾燥して、1 - {3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - メチル - オクタヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 5 - イルメトキシ) - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - フェニルアセチル - チオ尿素のアセテート塩を白色固体として得た。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) : d 12.45 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、7.98 (dd, 1H)、7.50 (s, 1H)、7.40 (m, 4H)、7.29 (m, 4H)、4.17 (d, 2H)、4.05 (s, 3H)、3.75 (s, 2H)、2.93 (m, 2H)、2.80 (m, 2H)、2.72 (m, 2H)、2.53 (s, 3H)、2.47 (m, 1H)、2.25 (m, 2H)、2.02 (s, 3H)、1.35 (m, 2H)。LC/MS 計算値 [M+H]⁺ 616.2、実測値 616.2。

【0502】

(実施例 17)

【0503】

【化 339】



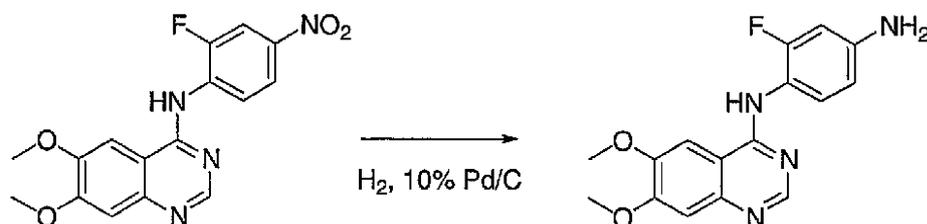
(6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 4 - イル) - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェニル) - アミン。4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン (548 mg, 2.4 mmol)、2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェニルアミン (392 mg, 2.5 mmol)、AcCN (10 ml)、および濃 HCl (0.050 ml) の混合物を加熱して、数時間還流した。その反応混合物を室温まで冷却した後、その得られた固体を濾過し、AcCN で洗浄し、風乾して、(6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 4 - イル) - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェニル) - アミン (673 mg, 80%) を得た。¹H - NMR (400 MHz, DMSO) : 12.18 (br s, 1H)、8.91 (s, 1H)、8.45 (s, 1H)、8.36 (dd, 1H)、8.24 (dd, 1H)、7.91 (dd, 1H)、7.44 (s, 1H)、4.04 (s, 3H)、4.02 (s, 3H)。LC/MS 計算値 [M+H]⁺ 345.1、実測値 345.4。

【0504】

(実施例18)

【0505】

【化340】



10

N¹ - (6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 4 - イル) - 2 - フルオロ - ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン。 (6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 4 - イル) - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェニル) - アミン (673 mg、1.95 mmol) を、DMF (20 ml) および MeOH (20 ml) の組み合わせ中に溶解し、それに、10% Pd/C (227 mg) を添加した。その混合物を、40 psi で3時間、Parr 水素付加器で H₂ 雰囲気の下、振盪した。その反応混合物を、セライトを通して濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。その得られた残渣を、EtOAc/Et₂O 中で粉砕した。その得られた固体を濾過し、Et₂O で洗浄し、減圧下で乾燥して、N¹ - (6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 4 - イル) - 2 - フルオロ - ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (398 mg、65%) を得た。これを、さらに精製することなく、次の反応に使用した。¹H - NMR (400 MHz、DMSO) : 10.80 (br s、1H)、10.30 (br s、1H)、8.63 (s、1H)、8.15 (s、1H)、7.33 (s、1H)、7.15 (m、1H)、6.45 (m、1H)、3.96 (s、6H)。LC/MS 計算値 [M + H]⁺ 315.1、実測値 315.4。

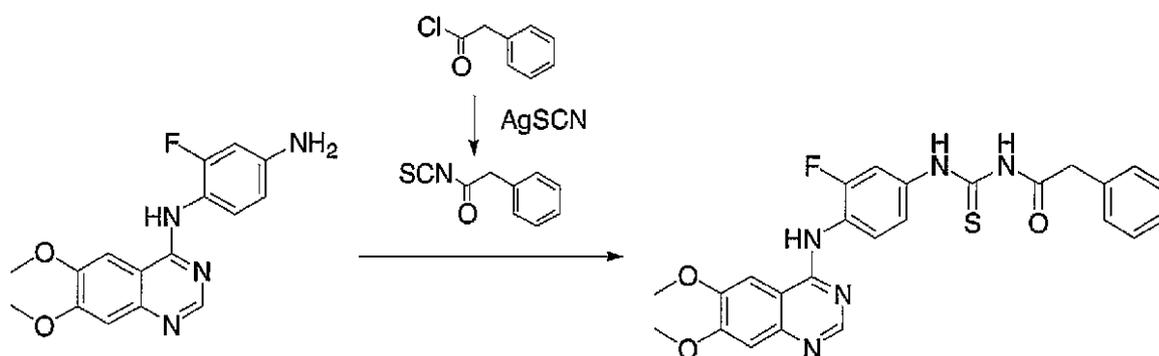
20

【0506】

(実施例19)

【0507】

【化341】



30

1 - [4 - (6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 4 - イルアミノ) - 3 - フルオロ - フェニル] - 3 - フェニルアセチル - チオ尿素。フェニルアセチルクロリド (0.18 ml、1.4 mmol) および AgSCN (338 mg、2.0 mmol) を、乾燥トルエン (5 ml) 中で合わせ、加熱して、2時間還流した。その反応混合物を室温まで冷却し、その固体を、セライトを通して濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した。その得られた油を、1 : 1 : 2 EtOH : トルエン : MeOH (30 ml) 中で、N¹ - (6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 4 - イル) - 2 - フルオロ - ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン (398 mg、1.3 mmol) と合わせ、その混合物を、室温で一晩攪拌した。その得られた固体を濾過し、トルエンで洗浄し、続いてヘキサンで洗浄した。その固体を、EtOAc/MeOH の混合物中で溶解 / 懸濁した。不溶性物質を濾過し、その濾液を減圧下で濃縮した

40

50

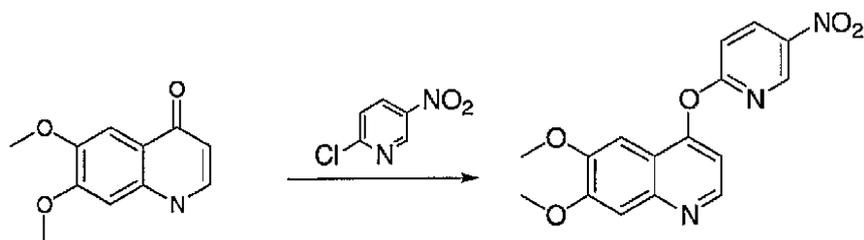
。その得られた固体を、EtOAc/MeOHの混合物中に再び溶解/懸濁した。可溶性物質を濾過し、その濾液を減圧下で濃縮して、1-[4-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルアミノ)-3-フルオロ-フェニル]-3-フェニルアセチル-チオ尿素(105mg、17%)を得た。¹H-NMR(400MHz、DMSO): 12.53(s、1H)、11.86(s、1H)、11.44(br s、1H)、8.81(s、1H)、8.25(s、1H)、7.94(dd、1H)、7.54(m、2H)、7.16(m、5H)、7.10(m、1H)、4.02(s、6H)、3.84(s、2H)。LC/MS 計算値 [M+H]⁺ 492.1、実測値 492.4。

【0508】

(実施例20)

【0509】

【化342】



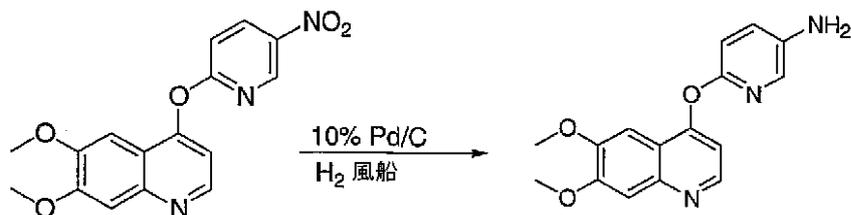
6,7-ジメトキシ-4-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルオキシ)-キノリン。磁性攪拌子を備えた丸底フラスコに、6,7-ジメトキシ-1H-キノリン-4-オン(1.8g、8.77mmol、1.0当量)、無水アセトニトリル(90mL)およびCs₂CO₃(3.13g、9.65mmol、1.1当量)を添加した。その反応混合物を室温で5分間攪拌した。次いで、2-Cl-5-ニトロピリジン(1.53g、9.65mmol、1.1当量)を添加した。その反応混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、その固体を濾過し、その濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。その得られた物質をEtOAc中にとり、再びその固体を濾過した。そのEtOAc濾液を濃縮した。溶媒系EtOAc 100%を用いてBiotageで精製を行った。集めた精製画分を濃縮し、減圧下で一晩乾燥して、6,7-ジメトキシ-4-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルオキシ)-キノリンを黄色発泡固体として得た(0.902g、31.4%収率)。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃): 9.08(d、1H)、8.74(d、1H)、8.60(dd、1H)、7.49(s、1H)、7.26(d、1H)、7.16(s、1H)、7.07(d、1H)、4.06(s、3H)、3.95(s、3H); MS(EI) C₁₆H₁₃N₃O₅について: 328(M+H⁺)。

【0510】

(実施例21)

【0511】

【化343】



6-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イルアミン。磁性攪拌子を備えた丸底フラスコに、6,7-ジメトキシ-4-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルオキシ)-キノリン(0.46g、1.41mmol、1.0当量)、ならび

10

20

30

40

50

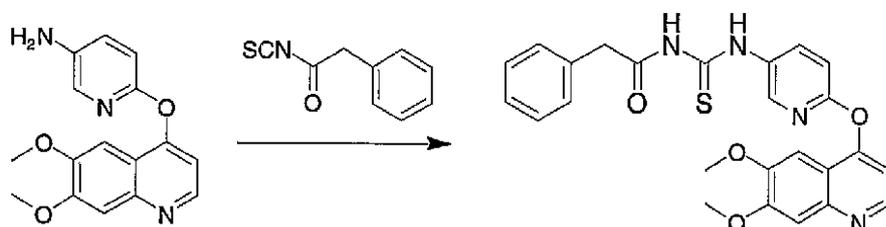
にTHF(10 mL)、MeOH(4 mL)、DMF(2 mL)、およびTEA(2 mL)を添加した。その6,7-ジメトキシ-4-(5-ニトロ-ピリジン-2-イルオキシ)-キノリンを上記の溶液混合物中に完全に溶解し、窒素で少なくとも5分間フラッシュした。次いで、Pd/C(10重量%)(0.090 g、20重量%)を添加した。H₂を満たしたバルーンを、窒素を吸引した後に、フラスコに接続した。その反応混合物を、室温で4時間攪拌した。そのパラジウムを、セライトを通して濾過し、その濾液を集め、ロータリーエバポレーターで濃縮した。その得られた油様生成物を、5 mLの水および1 mLのアセトニトリルの中にとり、凍結乾燥して、6-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イルアミンを淡褐色固体として得た(0.411 g、98.1%)。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): 8.54(d、1H)、7.85(d、1H)、7.53(s、1H)、7.41(s、1H)、7.18(dd、1H)、6.96(d、1H)、6.61(d、1H)、4.05(s、3H)、4.03(s、3H)、3.73(s、2H); MS(EI) C₁₆H₁₅N₃O₃について: 298(M+H⁺)。 10

【0512】

(実施例22)

【0513】

【化344】



1-[6-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-フェニルアセチル-チオ尿素。磁性攪拌子を備えた丸底フラスコに、6-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イルアミン(85 mg、0.0285 mmol、1.0当量)を添加し、フェニル-アセチルイソチオシアネート(256 mg、1.44 mmol、5.0当量)を、EtOAc/MeOH 50:50(2 mL)に溶解した。その反応混合物を室温で12時間攪拌し、その溶媒を、ロータリーエバポレーターでエバポレートした。溶媒系 95% EtOAc、4% TEAおよび1% MeOHを用いてBiotageで精製を行った。合わせた精製画分を濃縮し、減圧下で一晩乾燥して、1-[6-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]-3-フェニルアセチル-チオ尿素を淡黄色固体として得た(40.4 mg、29.7%)。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): 8.65(d、1H)、8.33(d、1H)、8.27(dd、1H)、7.35(m、7H)、7.15(d、1H)、6.92(d、1H)、4.05(s、3H)、3.99(s、3H)、3.76(s、2H); MS(EI) C₂₅H₂₂N₄O₄Sについて: 475(M+H⁺)。 30

【0514】

(実施例23)

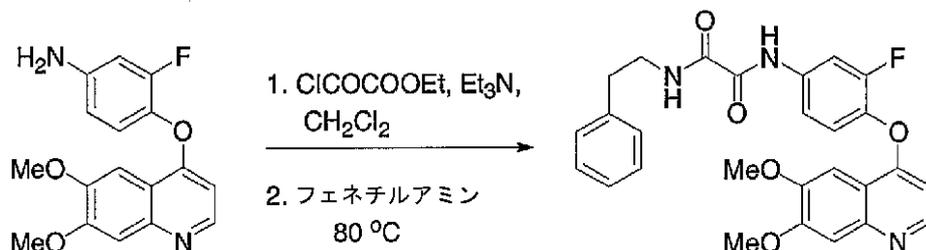
【0515】

20

30

40

【化345】



10

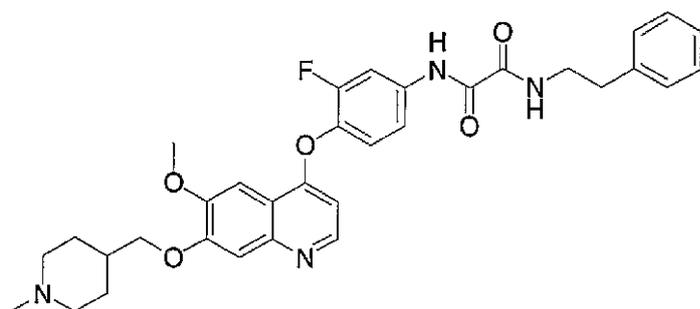
N - [4 - (6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] - N ' - フェネチル - オキサラムド。4 - (6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロ - フェニルアミン (2 6 3 m g , 0 . 8 3 m m o l) および Et₃N (0 . 2 2 3 m l , 1 . 6 7 m m o l) の CH₂Cl₂ (1 0 m L) 溶液に、エチルオキサリルクロリドの CH₂Cl₂ (1 m L) 溶液を滴下した。攪拌を室温で 0 . 5 時間続けた。次いで、その反応混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、NaSO₄ で乾燥させた。その溶媒を除去すると、粗製のオキサメート (oxamate) が得られ、これを、未希釈の (neat) フェネチルアミン (1 . 0 g , 8 . 3 m m o l) で、8 0 °C で 3 時間処理した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 1 : 3) により精製すると、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] - N ' - フェネチル - オキサラムド (3 1 0 m g , 7 6 %) が得られた。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) δ 9 . 3 5 (b r s , 1 H) , 8 . 7 0 (d , J = 6 . 3 H z , 1 H) , 7 . 8 3 (d d , J = 1 1 . 9 , 2 . 5 H z , 1 H) , 7 . 6 0 - 7 . 5 4 (m , 2 H) , 7 . 4 3 (s , 1 H) , 7 . 3 8 - 7 . 3 2 (m , 3 H) , 7 . 3 0 - 7 . 2 0 (m , 4 H) , 6 . 4 1 (d , J = 5 . 3 H z , 1 H) , 4 . 0 7 (s , 3 H) , 4 . 0 5 (s , 3 H) , 3 . 6 7 (d t , J = 7 . 0 , 7 . 0 H z , 2 H) , 2 . 9 2 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) 。 LC - MS : 4 9 0 [M + H]⁺ (実施例 2 4)

20

【0516】

30

【化346】



40

N - { 3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - N ' - フェネチル - オキサラムド。7 - ベンジルオキシ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - メトキシ - キノリン (8 5 0 m g , 2 . 0 m m o l) を含むフラスコに、AcOH中の30% HBrを20mL添加した。得られた溶液を室温で4時間攪拌した；このときに、大量の沈殿物が形成した。その粗製生成物を濾過し、Et₂Oで洗浄し、風乾して、4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - メトキシ - 7 - ヒドロキシキノリン (6 0 9 m g , 9 2 % 収率) を得た。

【0517】

50

その4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - メトキシ - 7 - ヒドロキシキノリン (609 mg、1.8 mmol) のDMF (9 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (1.24 g、9.0 mmol) およびN - Boc - 4 - ピペリジンメタノールメシレート (732 mg、2.5 mmol) を添加した。次いで、その混合物を、80 で2.5時間攪拌した。これを室温に冷却した後、その混合物を、Biotageカラムに直接ロードし、溶媒 (ヘキサン : EtOAc = 1 : 3) で溶出した。得られた生成物である、4 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシメチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを、固体として得た (556 mg、56%)。

【0518】

4 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシメチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (305 mg、0.58 mmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液に、0.4 mLのTFAを添加した。その反応混合物を1.5時間攪拌し、その溶媒を減圧下で除去した。その粗製生成物を、 $NaBH(OAc)_3$ (381 mg、1.80 mmol) およびホルムアルデヒド (0.5 mL、 H_2O 中37%) で処理した。その攪拌を、12時間続けた。その反応系を、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液でクエンチした。15% NaOHを、PH = 14になるまで添加した。その生成物を、EtOAcで抽出した。その溶媒を減圧下で除去すると、粗製生成物、4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - メトキシ - 7 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - キノリン (240 mg、93%) が得られた。これを、次の反応に直接使用した。

【0519】

4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 6 - メトキシ - 7 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - キノリン (240 mg、0.54 mmol) のEtOH (20 mL) 溶液に、10% Pd/C (50 mg) を添加した。次いで、その混合物を、Parr水素付加器 (40 psi) で10時間、水素化した。AcOHを添加して、その中間体 (大部分は、そのヒドロキシルアミン) を溶解し、その水素化をさらに12時間続けた。LC - MSを使用して、反応の進行をモニターした。その溶媒を減圧下で除去し、その得られた粗製生成物の3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミン (約220 mg) を、次の反応に直接使用した。

【0520】

3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニルアミン (66 mg、0.13 mmol) および Et_3N (0.34 mL) の CH_2Cl_2 (6 mL) 0 溶液に、エチルオキサリルクロリド (98 mg) をゆっくりと添加した。その反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、 CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄した。 $MgSO_4$ で乾燥させて濃縮した後、その粗製エチルオキサメートを、フェネチルアミン (80 mg、0.64 mmol) と、80 で2時間反応させた。HPLCにより精製すると、生成物N - {3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - N' - フェネチル - オキサリルアミド (52 mg、68% 収率) が得られた。 1H NMR (400 MHz) 9.38 (br s、1 H)、8.48 (d、J = 5.2 Hz、1 H)、7.83 (dd、J = 11.7、2.6 Hz、1 H)、7.59 (t、J = 6.2 Hz、1 H)、7.55 (s、1 H)、7.40 - 7.20 (8 H)、6.39 (d、J = 5.3 Hz、1 H)、4.06 (d、J = 6.6 Hz、2 H)、4.04 (s、3 H)、3.67 (q、J = 6.8 Hz、2 H)、2.98 (br d、J = 11.5 Hz、2 H)、2.92 (t、J = 7.0 Hz、2 H)、2.34 (s、3 H)、2.10 - 1.80 (m、5 H)、1.60 - 1.54 (m、2 H)。

10

20

30

40

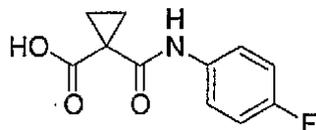
50

【0521】

(実施例25)

【0522】

【化347】



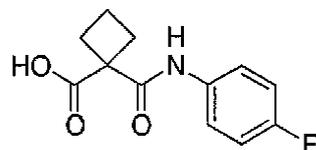
1-(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-シクロプロパンカルボン酸。この標題化合物を、ShihおよびRankinの改変手順 [Synthetic Communications、1996、26(4)、833-836] に基づいて調製した： 無水THF (200 mL) 中のシクロプロパン-1,1-ジカルボン酸 (21.2 g、0.163 mol、1.0当量) の混合物に、窒素下で、0 で30分間攪拌しながら、トリエチルアミン (16.49 g、0.163 mol、1.0当量) を滴下し、続いて、塩化チオニル (19.39 g、0.163 mol、1.0当量) を、0 でさらに30分間攪拌しながら添加した。その得られた混合物に、窒素下で、4-フルオロアニリン (19.92 g、0.179 mol、1.1当量) の無水THF (100 mL) 溶液を、0 で1.5時間攪拌しながら滴下した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1N NaOHで洗淨した。その層を分離し、その酢酸エチル層を減圧下で濃縮して、褐色固体を得た。その褐色固体を少量の冷酢酸エチルで洗淨し、濾過し、減圧下で乾燥して、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を白色固体として得た (23.71 g、65.18%)。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD)： 7.57-7.53 (m、2H)、7.05-7.00 (m、2H) 1.46-1.43 (m、2H)、1.40-1.37 (m、2H)。

【0523】

(実施例26)

【0524】

【化348】



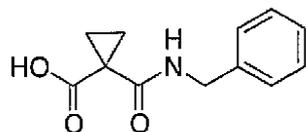
1-(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-シクロブタンカルボン酸。シクロブタン-1,1-ジカルボン酸 (10.0 g、69.4 mmol、1.0当量) の無水THF (100 mL) 中の混合物に、窒素下で、トリエチルアミン (7.02 g、69.4 mmol、1.0当量) を、0 で30分間攪拌しながら滴下し、続いて、塩化チオニル (8.25 g、69.4 mmol、1.0当量) を、0 でさらに30分間攪拌しながら添加した。その得られた混合物に、窒素下で、4-フルオロアニリン (8.48 g、76.3 mmol、1.1当量) の無水THF (50 mL) 溶液を、0 で1.5時間攪拌しながら滴下した。その反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、2N NaOHで抽出した。その水相を、2N HClでpH 1~2に滴定し、次いで、酢酸エチルで抽出した。その有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、1-(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-シクロブタンカルボン酸を淡桃色固体として得た (5.75 g、34.9%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃ w/ 1滴 CD₃OD)： 7.53-7.48 (m、2H)、7.06-7.00 (m、2H)、2.81-2.63 (m、4H)、2.14-2.02 (m、2H)。

【 0 5 2 5 】

(実 施 例 2 7)

【 0 5 2 6 】

【 化 3 4 9 】



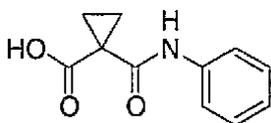
1 - ベンジルカルバモイル - シクロプロパンカルボン酸。この標題化合物を、ShihおよびRankinの改変手順 [Synthetic Communications、1996、26 (4)、833 - 836] に基づいて調製した： シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 (5 . 0 g、38 . 4 mmol、1 . 0 当量) の無水THF (50 mL) 中の混合物に、窒素下で、トリエチルアミン (3 . 89 g、38 . 4 mmol、1 . 0 当量) を、0 °C で30分間攪拌しながら滴下し、続いて、塩化チオニル (4 . 57 g、38 . 4 mmol、1 . 0 当量) を、0 °C でさらに30分間攪拌しながら添加した。その得られた混合物に、窒素下で、ベンジルアミン5 (4 . 53 g、42 . 3 mmol、1 . 1 当量) の無水THF (25 mL) 溶液を、0 °C で1 . 5時間攪拌しながら滴下した。その反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、2 N NaOH (pH 10 まで) 抽出した。その水相を、2 N HCl で pH 1 ~ 2 に滴定し、次いで、酢酸エチルで抽出した。その有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、1 - ベンジルカルバモイル - シクロプロパンカルボン酸を白色固体として得た (4 . 39 g、52 . 15 %)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 8 . 44 (br s、1 H)、7 . 37 - 7 . 33 (m、2 H)、7 . 32 - 7 . 26 (m、3 H)、1 . 82 - 1 . 70 (m、4 H)。

【 0 5 2 7 】

(実 施 例 2 8)

【 0 5 2 8 】

【 化 3 5 0 】



1 - フェニルカルバモイル - シクロプロパンカルボン酸。シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 (5 . 29 g、40 . 7 mmol、1 . 0 当量) の無水THF (50 mL) 中の混合物に、窒素下で、トリエチルアミン (4 . 12 g、40 . 7 mmol、1 . 0 当量) を、0 °C で30分間攪拌しながら滴下し、続いて、塩化チオニル (4 . 84 g、40 . 7 mmol、1 . 0 当量) を、0 °C でさらに30分間攪拌しながら添加した。その得られた混合物に、窒素下で、フェニルアミン9 (4 . 17 g、44 . 8 mmol、1 . 1 当量) の無水THF (25 mL) 溶液を、0 °C で1 . 5時間攪拌しながら滴下した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、2 N NaOH (pH > 10 まで) 抽出した。その水相を、2 N HCl で pH 1 ~ 2 まで滴定し、次いで、酢酸エチルで抽出した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、1 - フェニルカルバモイル - シクロプロパンカルボン酸を白色固体として得た (5 . 08 g、60 . 8 %)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 10 . 50 (br s、1 H)、7 . 56 - 7 . 54 (m、2 H)、7 . 35 - 7 . 31 (m、2 H)、7 . 15 - 7 . 10 (m、1 H)、1 . 94 - 1 . 91 (m、2 H)、1 . 82 - 1 . 79 (m、2 H)。

【 0 5 2 9 】

(実 施 例 2 9)

10

20

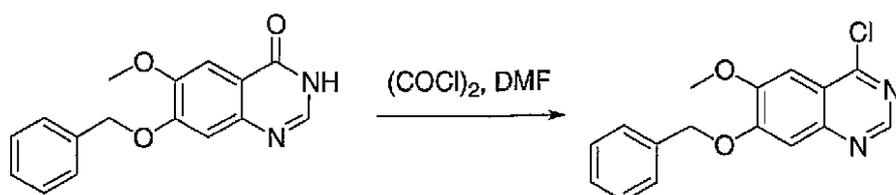
30

40

50

【0530】

【化351】



7 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリン。乾燥 DMF (8 . 0 m l 、
103 mmol) を乾燥 CHCl_3 (40 m l) 中に溶解し、氷浴中で冷却した。 CH_2
 Cl_2 (10 m l) 中の塩化オキサリル (9 . 0 m l 、 105 mmol) を、0 で攪拌
しながら滴下した。その発泡が停止したときに、この溶液を、7 - ベンジルオキシ - 6 -
メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (10 . 0 g 、 35 . 4 mmol) の乾燥 CHCl_3
(60 m l) 氷冷溶液にゆっくりと添加し、次いで、その混合物を加熱して、2 ~ 3
時間還流した。室温に冷却した後、 H_2O (100 m l) を添加し、その相を分離した。
その水相を CHCl_3 (2 x) でさらに抽出した。その合わせた CHCl_3 抽出物を、飽
和 NaCl (1 x) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、減圧下で濃縮した。その得ら
れた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (1 : 1 ヘキサン : EtOAc 、続いて 1
00 % EtOAc) により精製すると、7 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 6 - メトキシ
- キノリン (5 . 11 g 、 48 %) が得られた。LC / MS 計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 3
01 . 1、実測値 301 . 1。

10

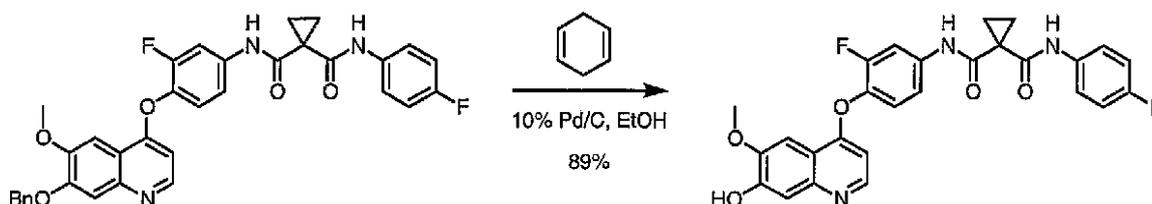
20

【0531】

(実施例 30)

【0532】

【化352】



30

シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボン酸 [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] - アミド (4 - フルオロ - フェニル)
- アミド。シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボン酸 [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] - アミド (4 - フルオ
ロ - フェニル) - アミド (1 . 18 g 、 2 . 0 mmol) の EtOH (20 m l) 溶液に
、1 , 4 - シクロヘキサジエン (2 . 0 m l 、 20 mmol) および 10 % Pd/C (300 m g) を添加した。次いで、その反応混合物を加熱して、還流し、攪拌を2時間続
けた。これを室温にまで冷却し、セライトを通して濾過し、 MeOH で洗浄した。次いで
、その MeOH 溶液を減圧下で濃縮した。その残渣を、 EtOAc (200 m l) にとつ
た。その EtOAc 溶液を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。その溶媒を減圧下で
除去すると、900 m g (89 %) の粗製生成物 (分析用 HPLC で純度 90 %) を得た
。これを、さらに精製することなく、次の反応で使用した。

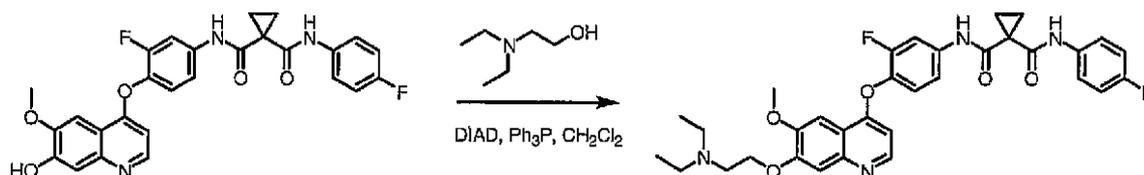
40

【0533】

(実施例 31)

【0534】

【化 3 5 3】



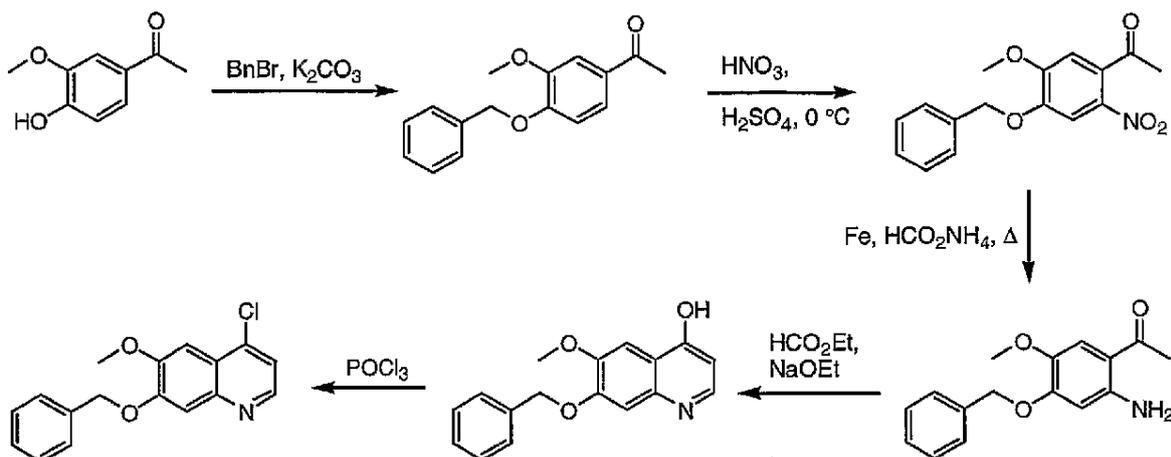
N - (4 - { [7 - { [2 - (ジエチルアミノ) エチル] オキシ } - 6 - (メチルオキシ) キノリン - 4 - イル] オキシ } - 3 - フルオロフェニル) - N ' - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド。シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド (186 mg、0.36 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 中の混合物に、2 - (ジエチルアミノ) エタノール (63 mg、0.54 mmol)、および PPh_3 (141 mg、0.54 mmol) を添加した。次いで、DIAD (109 mg、0.54 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液として添加した。その得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣に、1 N HCl (50 mL) を添加し、これを EtOAc で洗浄した (50 mL \times 2)。その水相を、15% NaOH 水溶液を $\text{pH} = 11 \sim 13$ になるまで添加することによって塩基性にし、次いで、エーテル (50 mL \times 2) で抽出した。その合わせた有機層を、乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。その残渣を、分取用 HPLC で精製して、N - (4 - { [7 - { [2 - (ジエチルアミノ) エチル] オキシ } - 6 - (メチルオキシ) 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 (74 mg、34%) を淡黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 DMSO-d_6) 10.40 (br s、1 H)、10.02 (br s、1 H)、8.47 (d、 $J = 5.2$ Hz、1 H)、7.91 (br d、 $J = 13.9$ Hz、1 H)、7.54 - 7.52 (m、2 H)、7.55 - 7.50 (m、1 H)、7.52 (s、1 H)、7.50 - 7.40 (m、1 H)、7.41 (s、1 H)、7.16 (br t、 $J = 8.7$ Hz、2 H)、6.41 (br d、 $J = 4.7$ Hz、1 H)、4.18 (t、 $J = 6.0$ Hz、2 H)、3.94 (s、3 H)、2.87 (br t、 $J = 6.3$ Hz、2 H)、2.59 (q、 $J = 7.1$ Hz、4 H)、1.47 (br s、4 H)、1.00 (t、 $J = 7.0$ Hz、6 H)。

【0535】

(実施例 32)

【0536】

【化 3 5 4】



1 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) エタノン。4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシアセトフェノン (40 g、240 mmol)、ベンジルブロミド (31.4 mL、260 mmol) および炭酸カリウム (99.6 g、360 mmol) の DMF (800 mL) 溶液を、40 まで一晩加熱した。その溶液を室温に冷却し、氷の上に注ぎ、得られた固体を濾過した。この物質を水で洗浄し、乾燥させて、1 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) エタノン (61 g、99%) を得た。

【0537】

1 - (4 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) エタノン。ジクロロメタン (750 mL) 中の 1 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) エタノン (51.3 g、200 mmol) の攪拌溶液を、0 に冷却した。硝酸 (90%、14 mL、300 mmol) を、その冷却した溶液に 20 分間かけて滴下した。次いで、硫酸 (96.2%、16.3 mL、300 mmol) を、0 で 40 分間かけて滴下した。さらに硝酸 (9.4 mL、200 mmol) を、20 分間かけて滴下した。その反応混合物を、水 (3 × 200 mL) で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム (4 × 200 mL、中性になるまで) で洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。その粗製混合物を、DMF から再結晶化して、1 - (4 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) エタノン (36 g、60%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 7.65 (s、1H)、7.45 - 7.33 (m、5H)、6.74 (s、1H)、5.21 (s、2H)、3.97 (s、3H)、2.49 (s、3H)。

【0538】

1 - (2 - アミノ - 4 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシフェニル) エタノン。鉄粉 (27 g、0.48 グラム原子)、蟻酸アンモニウム (31 g、500 mmol)、1 - (4 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) エタノン (36 g、120 mmol)、トルエン (500 mL) および水 (500 mL) の混合物を加熱して、一晩還流した。その混合物を、セライトを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。その合わせた有機層を水およびブラインで洗浄した。その有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させて濃縮して、1 - (2 - アミノ - 4 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシフェニル) エタノン (29.3 g、90%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) : 7.41 - 7.30 (m、5H)、7.13 (s、1H)、6.16 (br s、2H)、6.10 (s、1H)、5.13 (s、2H)、3.83 (s、3H)、2.51 (s、3H)。LC/MS (M + H = 272)。

【0539】

7 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシキノリン - 4 - オール。ナトリウムエトキシド (74.8 g、1.1 mol) を、1 - (2 - アミノ - 4 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシフェニル) エタノン (29.3 g、108 mmol) の DME (700 mL) 溶液に添加し

10

20

30

40

50

、30分間攪拌した。蟻酸エチル(44 mL、540 mmol)を添加し、その混合物を一晩攪拌した(不完全な反応の場合、さらにナトリウムエトキシドを添加することができ、その反応をLC/MSでモニターする)。この反応が完了した後、その混合物を水で希釈し(40 mL)、1 M HClで中性pHへと酸性化した。その固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、7-ベンジルオキシ-6-メトキシキノリン-4-オール(22 g、72%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): 10.7 (br s、1H)、7.70 (s、1H)、7.49-7.46 (t、1H)、7.43-7.41 (br d、2H)、7.37-7.33 (t、2H)、7.30-7.28 (d、1H)、6.84 (s、1H)、6.21-6.19 (d、1H)、5.21 (s、2H)、3.96 (s、3H)。LC/MS(M+H = 282)。

10

【0540】

7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-メトキシキノリン。オキシ塩化リン(300 mL)を、7-ベンジルオキシ-6-メトキシキノリン-4-オール(40 g、140 mmol)に添加し、その混合物を加熱して、2時間還流した。その混合物を、氷と炭酸ナトリウムとの混合物に注意深く注いだ。その溶液を、固体炭酸水素ナトリウムを添加してpH8に調節し、室温で一晩攪拌した。その固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-メトキシキノリンを淡褐色固体として得た(40.2 g、95%)。¹H NMR(400 MHz、d₆-DMSO): 8.61 (s、1H)、7.57-7.37 (m、8H)、5.32 (s、2H)、3.98 (s、3H); ¹³C NMR(100 MHz、d₆-DMSO): 152.4、151.5、148.5、146.2、139.6、137.0、129.2、128.8、121.7、120.4、110.1、101.9、70.8、56.5; IR(cm⁻¹): 2359、2341、1506、1456、1435、1252、1227、1146、999、845、752、698、667; LC/MS(M+H = 300)。

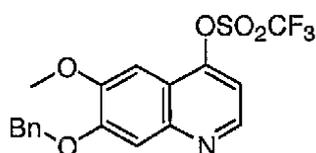
20

【0541】

(実施例33)

【0542】

【化355】



30

トリフルオロメタンスルホン酸 7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルエステル。7-ベンジルオキシ-6-メトキシキノリン-4-オール(75.3 g、267 mmol)を含む乾燥した2 L RBFに、DCM(1 L)、4-ジメチルアミノピリジン(3.28 g、26.8 mmol)および2,6-ルチジン(62 mL、534 mmol)を添加した。ドライアイスのアセトンバスに調節して入れることで、その混合物を-20℃に冷却した。トリフルオロメタンスルホニルクロリド(37 mL、350 mmol)を、マグネチックスターラーで攪拌しながら、25分間かけてその冷却した溶液に滴下した。添加が完了した後、その混合物を、浴中で20分間攪拌し、次いで室温で3時間攪拌した。LCMSで、反応の完了が示された。その反応混合物を減圧下で濃縮し、減圧下に置いて、残留している2,6-ルチジンを除去した。得られた褐色固体に、メタノール(3.5 L)を添加した。その得られたスラリーを、水(1.5 L)を添加する前に、メカニカルスターラーで30分間攪拌した。この固体を濾過により単離し、続いて、水で洗浄した。その得られた固体を減圧下で一晩乾燥させて、トリフルオロメタンスルホン酸 7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルエステルを淡褐色固体として得た(92.2 g、83.8%)。¹H NMR(400 MHz、DMSO、d₆)

40

50

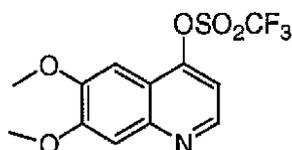
: 8.82 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.97 (s, 3H)。LC/MS: M + H = 414。

【0543】

(実施例34)

【0544】

【化356】



10

6,7-ジメトキシ-キノリン-4-オールからのトリフルオロメタンスルホン酸6,7-ジメトキシキノリン-4-イルエステル。6,7-ジメトキシ-キノリン-4-オール(20.9g、102mmol)(これは、Riegel, B. (J. Amer. Chem. Soc. 1946, 68, 1264)の手順に従って調製することができる)を含む乾燥した1L RBFに、DCM(500mL)、4-ジメチルアミノピリジン(1.24g、10mmol)および2,6-ルチジン(24mL、204mmol)を添加した。その混合物を室温で激しく攪拌した。トリフルオロメタンスルホニルクロリド(14mL、132mmol)を、その溶液に滴下した。添加が完了した後、その混合物を氷浴中で2~3時間攪拌した。LC/MSで、反応が完了したことがしめされた。その反応混合物を減圧下で濃縮し、減圧下に置いて、残留する2,6-ルチジンを除去した。得られた褐色固体に、メタノール(250mL)を添加した。得られたスラリーを、水(1L)を添加する前に、30分間攪拌した。その固体を濾過により単離し、続いて、水で洗浄した。その得られた固体を減圧下で一晩乾燥させて、トリフルオロメタンスルホン酸6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルエステルを淡褐色固体として得た(27g、80%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): 8.82(d, 1H), 7.59(m, 2H), 7.20(s, 1H), 3.97(d, 6H)。LC/MS: M + H = 338。

20

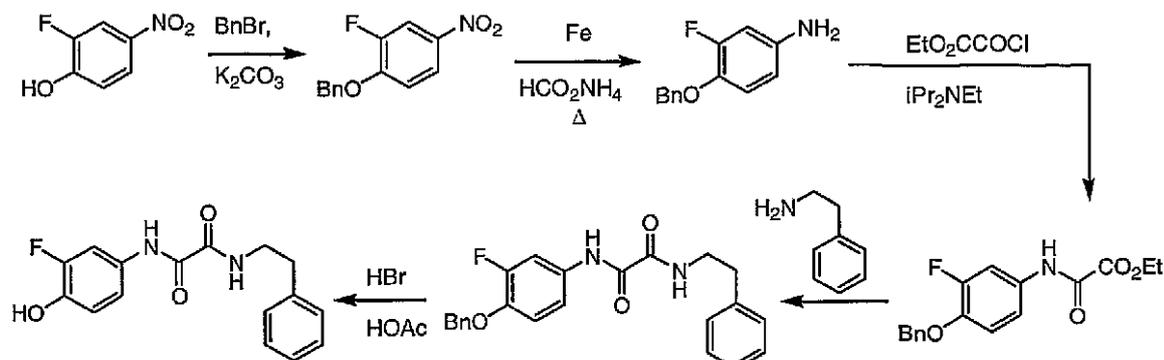
30

【0545】

(実施例35)

【0546】

【化357】



40

1-ベンジルオキシ-2-フルオロ-4-ニトロベンゼン。2-フルオロ-4-ニトロフェノール(50.0g、318mmol)、ベンジルブロミド(42mL、350mmol)および炭酸カリウム(66.0g、478mmol)のDMF(200mL)溶液を、40で一晩加熱した。その溶液を室温に冷却し、氷の上に注ぎ、得られた固体を濾

50

過した。この物質を水で洗浄し、乾燥させて、1-ベンジルオキシ-2-フルオロ-4-ニトロベンゼン(75.0g、95%)を得た。¹H NMR(400 MHz、d₆-DMSO): 8.19-8.11(m、2H)、7.53-7.37(m、6H)、5.36(s、2H); ¹³C NMR(100 MHz、d₆-DMSO): 152.8、152.4、149.9、140.9、136.1、129.3、129.1、128.7、122.0、115.2、112.8、112.6、71.6; IR(cm⁻¹): 1499、1346、1279、1211、1142、1072、986、885、812、789、754、742、700、648、577。

【0547】

4-ベンジルオキシ-3-フルオロアニリン。鉄粉(45.2g、0.809グラム原子)、蟻酸アンモニウム(53.6g、0.850mol)、1-ベンジルオキシ-2-フルオロ-4-ニトロベンゼン(50.0g、0.200mol)、トルエン(400mL)および水(400mL)の混合物を加熱して、一晚還流した。その混合物をセライトを通して濾過し、熱い酢酸エチルで洗浄した。その合わせた有機層を、水およびブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、4-ベンジルオキシ-3-フルオロアニリン(44g、100%)を得た。¹H NMR(400 MHz、d₆-DMSO): 7.43-7.26(m、5H)、6.90(dd、1H)、6.49(dd、1H)、6.34(m、1H)、4.99(br s、2H)、4.98(s、2H); ¹³C NMR(100 MHz、d₆-DMSO): 171.1、155.1、152.7、144.9、138.0、137.2、129.6、129.0、128.5、118.9、110.0、102.9、72.5; IR(cm⁻¹): 1510、1454、1277、1215、1126、1007、957、843、800、789、739、694、604; LC/MS (M+H = 218)。

【0548】

エチル[(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)アミノ](オキシ)アセテート。エチルオキサリルクロリド(44mL、390mmol)を、4-ベンジルオキシ-3-フルオロアニリン(44g、180mmol)のジイソプロピルエチルアミン(69mL、400mmol)溶液に添加し、室温で15分間攪拌した。その混合物を、ジクロロメタンで抽出し、水およびブラインで洗浄した。その有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、エチル[(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)アミノ](オキシ)アセテート(58.4g、100%)を得た。¹H NMR(400 MHz、d₆-DMSO): 10.87(s、1H)、7.73(d、1H)、7.69(d、1H)、7.53(d、1H)、7.46-7.40(m、4H)、5.17(s、2H)、4.31(q、2H)、1.31(t、3H); IR(cm⁻¹): 1732、1705、1558、1541、1508、1456、1273、1186、1167、1101、999、858、741、694; LC/MS (M+H = 318)。

【0549】

N-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)-N'-(2-フェニルエチル)エタンジアミド。フェネチル-アミン(33mL、520mmol)を、エチル[(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)アミノ](オキシ)アセテート(81g、260mmol)に添加し、その混合物を、室温で30分間超音波処理した。その得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、N-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)-N'-(2-フェニルエチル)エタンジアミド(100g、99%)を得た。¹H NMR(400 MHz、d₆-DMSO): 10.72(br s、1H)、9.05(m、1H)、8.78(m、1H)、7.77(m、1H)、7.59(m、1H)、7.46-7.19(m、8H)、5.16(m、2H)、3.45(m、2H)、2.83(m、2H); IR(cm⁻¹): 2980、2883、1653、1522、1506、1441、1385、1221、1122、951、808、746、696、584; LC/MS (M+H = 393)。

【0550】

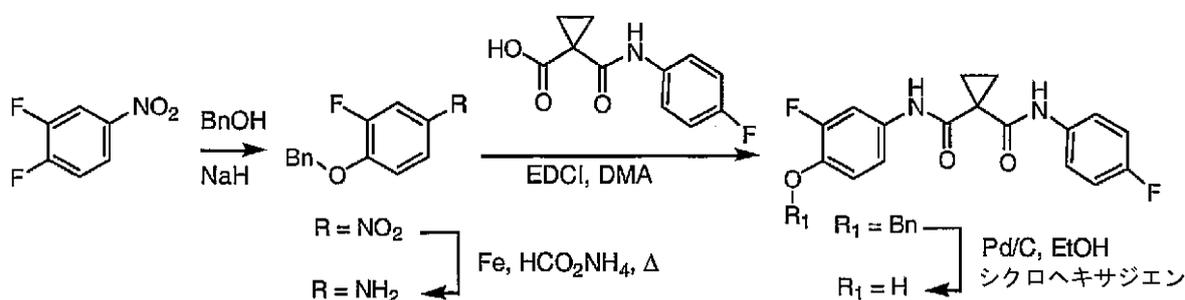
N - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - N ' - (2 - フェニルエチル) エタンジアミド。N - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロフェニル) - N ' - (2 - フェニルエチル) エタンジアミド (40 g、100 mmol) および 38% 臭化水素酸の酢酸 (250 mL) 中の混合物を、室温で一晩攪拌した。その得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、N - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - N ' - (2 - フェニルエチル) エタンジアミドをわずかに黄色の固体として得た (30.6 g、99% 収率)。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 10.60 (s、1H)、9.02 (t、1H)、7.70 (d、1H)、7.47 (d、1H)、7.32 - 7.20 (m、3H)、6.91 (t、1H)、3.43 (m、2H)、2.81 (m、2H) ; ¹³C NMR (100 MHz、d₆-DMSO) : 160.5、158.8、152.0、149.6、142.2、139.8、130.3、129.3、129.0、126.8、118.1、117.4、109.6、109.3 IR (cm⁻¹) : 3279、1653、1518、1456、1279、1190、742、696、584 ; LC/MS (M + H = 303)。

【0551】

(実施例 36)

【0552】

【化358】



1 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼン。水素化ナトリウム (油中 60% 分散物、693 mmol、27.7 g) およびジメチルアセトアミド (600 mL) のスラリーに、ベンジルアルコール (462 mmol、48 mL) を、N₂ 下で攪拌しながら滴下した。その混合物を、室温で1時間攪拌し、次いで、0 に冷却した。3,4 - ジフルオロニトロベンゼン (508 mmol、56.2 mL) を、その冷却した溶液に添加し、1時間攪拌した。その反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液 (800 mL) に注ぎ、30分間攪拌し、濾過し、水で洗浄した。その固体を、酢酸エチル (500 mL) 中で攪拌し、濾過して、54 g の生成物を得た。その酢酸エチルの濾液を、減圧下で濃縮した後に、ジエチルエーテル (500 mL) で粉碎し、2時間超音波処理し、濾過して、さらに30 g の生成物を得た。そのエーテル層を濃縮し、5% EtOAc / ヘキサンを溶離液として用いてカラムで精製して、さらに15 g の生成物を得た。1 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼンの総収量は、95 g (83%) であった。(注 : その生成物は、約 5% の 3,4 - ビス - ベンジルオキシ - ニトロベンゼンを含む。この生成物を、さらに精製せずに次の工程に移した。) ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 8.04 - 8.00 (m、2H)、7.43 - 7.37 (m、5H)、7.08 (t、1H)、5.26 (s、2H)。

【0553】

4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニルアミン。1 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - 4 - ニトロ - ベンゼン (44 g、178 mmol)、トルエン (400 mL)、蟻酸アンモニウム (35 g)、鉄 (30 g)、および水 (400 mL) の混合物を加熱して、一晩攪拌しながら還流した。その反応混合物を、セライトを通して濾過し、酢酸エチ

10

20

30

40

50

ル(400ml)で洗浄した。その有機層を分離し、ブライン(300ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、4-ベンジルオキシ-3-フルオロ-フェニルアミンを油状物として得た(33.7g、87%)。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): 7.41-7.29(m、5H)、6.79(t、1H)、6.45(dd、1H)、6.14(dd、1H)、5.02(s、2H)、3.50(s、2H)。LC/MS:(M+1) 218。

【0554】

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸(4-ベンジルオキシ-3-フルオロ-フェニル)-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド。4-ベンジルオキシ-3-フルオロ-フェニルアミン(155.3mmol、33.7g)、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(170.8mmol、38.13g)および無水ジクロロメタン(600ml)の攪拌混合物に、EDCI(233.9mmol、44.7g)を少しずつ添加した。室温で1時間攪拌した後、その反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム(400ml)で希釈し、30分間攪拌した。その沈殿物を濾過し、風乾して、第1の生成物発生を得た。この二相の濾液を分離し、その有機相をブライン(300ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。その残渣を、DCM(100ml)中にとり、15分間攪拌し、濾過して、第2の生成物発生を得た。この合わせた収量のシクロプロパン-1,1-ジカルボン酸(4-ベンジルオキシ-3-フルオロ-フェニル)-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミドは、64.5g(98%)であった。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): 8.92(br s、1H)、8.88(br s、1H)、7.50-7.32(m、8H)、7.06-7.02(m、3H)、6.97-6.92(t、1H)、5.13(s、2H)、1.65(s、4H)。LC/MS:(M+1) 423。

【0555】

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド。シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸(4-ベンジルオキシ-3-フルオロ-フェニル)-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド(152.8mmol、64.5g)、エタノール(800ml)、シクロヘキサジエン(764mmol、71ml)、および10% Pd/C(2g)の混合物を2時間還流した。反応混合物を冷却して、セライトを通して濾過し、メタノールで洗浄した。その合わせた濾液を濃縮し、10% EtOAc/エーテル(350ml)中で攪拌した。その得られた沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄して、第1の生成物発生を得た。その濾液を濃縮し、DCM(150ml)中で攪拌して、さらに沈殿物を得、次いで、これを濾過して、第2の生成物発生を得た。その合わせた収量のシクロプロパン-1,1-ジカルボン酸(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミドは、HPLC(UV@254nm)によると95%純度で、43g(85%)であった。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): 10.07(br s、1H)、9.92(br s、1H)、9.64(br s、1H)、7.64-7.60(m、2H)、7.55-7.51(m、1H)、7.17-7.12(m、3H)、6.89-6.84(t、1H)、1.43(s、4H)。LC/MS:(M+1) 333。

【0556】

(実施例37)

【0557】

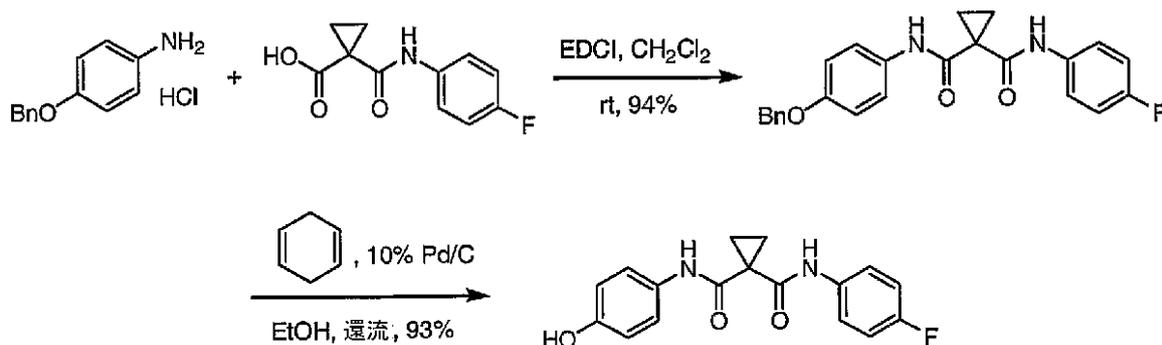
10

20

30

40

【化359】



10

シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド。4 - ベンジルオキシアニリンヒドロクロリド (47.0 g、200 mmol) および 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 (49.1 g、220 mmol) の CH_2Cl_2 (400 mL) 0 懸濁液に、EDCI (38.2 g、200 mmol) を添加した。攪拌を、反応が完了するまで、室温で 2 ~ 4 時間続けた。 CH_2Cl_2 を減圧下で除去した。 H_2O (300 mL) および MeOH (200 mL) を添加し、その得られた混合物を、室温で 30 分間攪拌した。濾過および H_2O での洗浄の後、その固体を、別の 300 mL の飽和 NaHCO_3 水溶液を含むフラスコに移した。その混合物を、さらに 30 分間攪拌した。その固体を濾過し、水で洗浄し、一晚凍結乾燥器で乾燥させ、シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド (75.8 g、95% 収率) を灰白色固体として得た。

20

【0558】

シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 (4 - フルオロ - フェニル) - アミド (4 - ヒドロキシ - フェニル) - アミド。EtOH (400 mL) 中のシクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド (46 g、113 mmol)、10% Pd/C (2 g) の得られた混合物に、1, 4 - シクロヘキサジエン (62.7 mL、678 mmol) を滴下した。攪拌を、反応が完了するまで 2 ~ 5 時間続けた。その混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、EtOH で洗浄した。次いで、その溶液を減圧下で濃縮した。粗製生成物を含むフラスコに、 CHCl_3 (200 mL) を添加した。得られた懸濁液を室温で 15 分間攪拌した。その固体を濾過し、風乾し、シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 (4 - フルオロ - フェニル) - アミド (4 - ヒドロキシ - フェニル) - アミド (34.4 g、95% 収率) を得た。

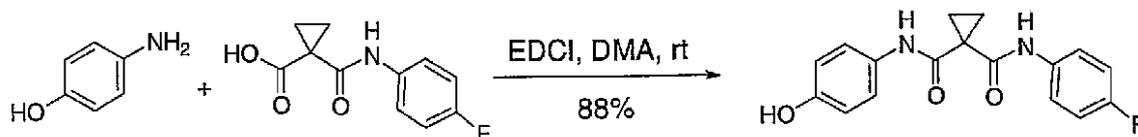
30

【0559】

(実施例38)

【0560】

【化360】



40

シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 (4 - フルオロ - フェニル) - アミド (4 - ヒドロキシ - フェニル) - アミドの代替合成。4 - アミノフェノール (2.93 g、26.9 mmol) および 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 (5.00 g、22.4 mmol) の DMA (30 mL) 溶液に、EDCI (5. 50

50

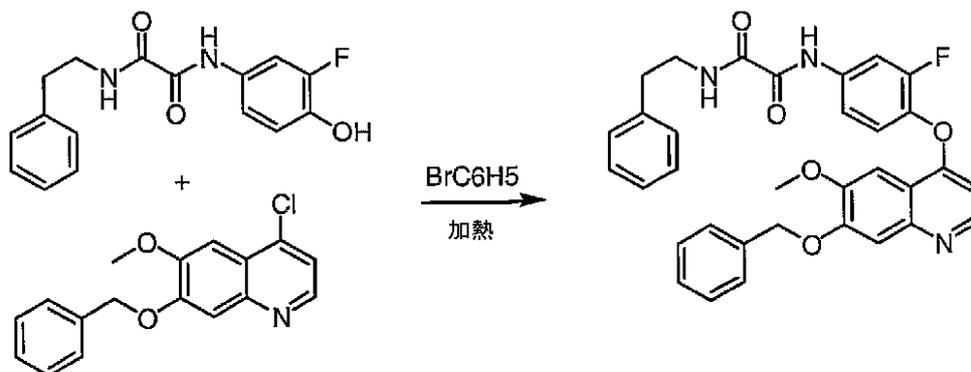
15 g、26.9 mmol) を添加した。その混合物を、反応が完了するまで(約3時間)、激しく攪拌した。激しく攪拌しながら、その反応混合物を次いで、飽和NaHCO₃水溶液(200 mL)を含むフラスコに注いだ。攪拌を1時間続けた。次いで、その得られた懸濁液を、濾過した。その固体を水(50 mL)、クロロホルム(50 mL)で洗浄し、減圧下で乾燥して、1-(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-シクロプロパンカルボン酸(6.22 g、88%収率)を粉末として得た(HPLCおよび¹H NMRによれば、>95%純度)。

【0561】

(実施例39)

【0562】

【化361】



N - { 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 } - N ' - (2 - フェニルエチル) エタンジアミド。7 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 6 - メトキシキノリン (30 g、100 mmol)、N - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - N ' - (2 - フェニルエチル) エタンジアミド (32 g、106 mmol)、DMA P (125 g、1.02 mol) およびプロモベンゼン (500 mL) の混合物を加熱して、6時間還流した。その混合物を室温に冷却し、そのプロモベンゼンを、減圧下で除去した。メタノール (500 mL) を、その残渣に添加し、その混合物を室温で2時間攪拌した。その得られた固体を濾過し、メタノールで洗浄し、乾燥させて、N - { 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 } - N ' - (2 - フェニルエチル) エタンジアミド (34 g、61%) を得た。¹H NMR (400 MHz、d₆ - DMSO) : 11.05 (s、1H)、9.15 (s、1H)、8.47 (d、1H)、8.05 (d、1H)、7.84 (d、1H)、7.56 - 6.36 (m、13H)、6.46 (d、1H)、5.32 (s、2H)、3.97 (s、3H)、3.47 (q、2H)、2.86 (t、2H) ; ¹³C NMR (100 MHz、d₆ - DMSO) : 160.5、160.2、159.9、159.5、155.2、152.7、152.2、150.3、149.6、146.9、139.7、137.4、137.3、137.2、137.1、129.3、129.2、129.1、129.0、128.9、128.7、128.6、126.9、124.8、117.9、115.3、109.9、102.8、99.8、70.6、56.5、41.3、35.2 ; IR (cm⁻¹) : 1657、1510、1481、1433、1416、1352、1310、1252、1215、1609、986、891、868、850、742、696 ; LC / MS (M + H = 566)。

【0563】

(実施例40)

【0564】

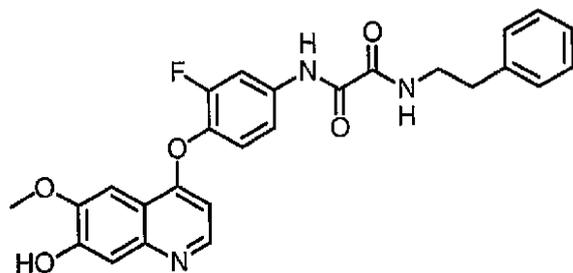
10

20

30

40

【化362】



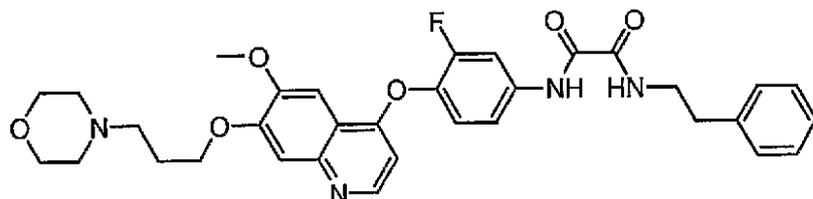
N - { 3 - フルオロ - 4 - [(7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシキノリン - 4 - イル) オキシ] フェニル } - N ' - (2 - フェニルエチル) エタンジアミド。メタノール (200 mL)、DMF (100 mL)、ジクロロメタン (100 mL)、酢酸エチル (100 mL) および酢酸 (5 mL) 中の N - { 4 - [(7 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシキノリン - 4 - イル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル } - N ' - (2 - フェニルエチル) エタンジアミド (32 g、56 mmol) の溶液に、水素化パラジウム (4.2 g) を添加し、その混合物を、45 psi の水素圧下で4時間、Parr 水素付加器で攪拌した。得られた懸濁液を、セライトを通して濾過し、その固体残渣を、沸騰しているジクロロメタン (2 L) およびアセトン (2 L) で洗浄した。その合わせた濾液をエバポレートして、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 ' - (2 - フェニルエチル) エタンジアミドを灰白色固体として得た (25.6 g、95%)。¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) : 1.06 (s、1H)、10.25 (br s、1H)、9.12 (t、1H)、8.40 (d、1H)、8.01 (dd、1H)、7.50 - 7.44 (m、2H)、7.31 - 7.23 (m、6H)、6.39 (d、1H)、3.95 (s、3H)、2.85 (t、2H)、2.50 (m、2H) ; IR (cm⁻¹) : 1666、1624、1585、1520、1481、1427、1377、1256、1211、1194、1022、880、850、839、802、750、700 ; LC/MS (M+H = 476)。

【0565】

(実施例41)

【0566】

【化363】



N - (3 - フルオロ - 4 - { [6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) キノリン - 4 - イル] オキシ } フェニル) - N ' - (2 - フェニルエチル) エタンジアミド。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 ' - (2 - フェニルエチル) エタンジアミド (25.6 g、54 mmol)、N - (3 - クロロプロピル) モルホリンヒドロクロリド (11.7 g、59.2 mmol) および炭酸カリウム (16.6 g、120 mmol) の DMF (300 mL) 溶液を、80 °C で一晩加熱した。冷却時に、大部分の DMF (250 mL) を、ロータリーエバポレーターで除去し、5% LiCl 水溶液 (300 mL) を添加し、その混合物を、室温で超音波処理した。その固体を濾過し、1N HCl 中に懸濁し、酢酸エチル (2 x 300 mL) で洗浄した。その溶液を、2N 水酸化ナトリウムを用いて p

10

20

30

40

50

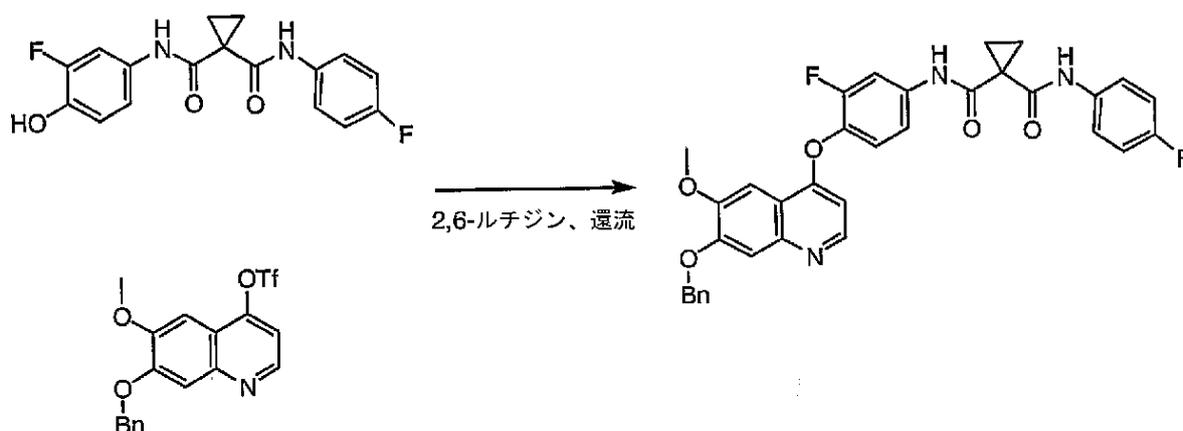
H 1 4 に調節し、その後、ジクロロメタン (3 × 2 0 0 m L) で抽出した。その有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、エバポレートして、N - (3 - フルオロ - 4 - { [6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) キノリン - 4 - イル] オキシ } フェニル) - N ' - (2 - フェニルエチル) エタンジアミドを、黄色固体として得た (2 4 g 、 7 4 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 9 . 3 7 (s , 1 H) 、 8 . 4 6 (d , 1 H) 、 7 . 8 1 (d d , 1 H) 、 7 . 5 7 (t , 1 H) 、 7 . 5 3 (s , 1 H) 、 7 . 4 2 (s , 2 H) 、 7 . 3 4 - 7 . 2 0 (m , 6 H) 、 6 . 3 9 (d , 1 H) 、 4 . 2 7 (t , 2 H) 、 4 . 0 3 (s , 3 H) 、 3 . 7 1 (m , 4 H) 、 3 . 6 5 (q , 2 H) 、 2 . 9 1 (t , 2 H) 、 2 . 5 6 (b r s , 4 H) 、 2 . 1 3 (m , 2 H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (1 0 0 M H z , d ₆ - D M S O) : 1 6 0 . 1 、 1 6 0 . 0 、 1 5 9 . 5 、 1 5 5 . 2 、 1 5 2 . 7 、 1 5 2 . 6 、 1 5 0 . 2 、 1 4 9 . 5 、 1 4 7 . 1 、 1 3 9 . 7 、 1 3 7 . 3 、 1 3 7 . 1 、 1 2 9 . 3 、 1 2 9 . 1 、 1 2 6 . 9 、 1 2 4 . 8 、 1 1 7 . 9 、 1 1 5 . 1 、 1 0 9 . 2 、 1 0 2 . 7 、 9 9 . 6 、 6 7 . 4 、 6 6 . 9 、 5 6 . 5 、 5 5 . 5 、 5 4 . 1 、 4 1 . 3 、 3 5 . 2 、 2 6 . 4 ; I R (c m ⁻¹) : 1 6 5 5 、 1 5 0 6 、 1 4 8 3 、 1 4 3 1 、 1 3 5 0 、 1 3 0 2 、 1 2 4 8 、 1 2 2 1 、 1 1 7 6 、 1 1 1 9 、 8 6 4 、 8 4 3 、 8 0 4 、 7 4 1 、 7 0 0 ; L C / M S (M + H = 6 0 3) 。

【 0 5 6 7 】

(実施例 4 2)

【 0 5 6 8 】

【 化 3 6 4 】



シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボン酸 [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] - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド。シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボン酸 (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド (2 . 2 5 g 、 6 . 7 m m o l) およびトリフルオロメタンスルホン酸 7 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルエステル (1 . 8 7 g 、 4 . 5 m m o l) を含むフラスコに、乾燥 2 , 6 - ルチジン (9 m L) を添加した。その反応混合物を加熱して、激しく攪拌しながら還流した (1 4 3 ° C) 。その反応の進行を、L C - M S によりモニターした。2 , 6 - ルチジンを、その反応が完了したとき (約 6 時間) に、減圧下で除去した。その残渣を、E t O A c (5 0 m L) を 1 5 分間還流させた状態で、活性炭 (1 . 5 g) で処理し、セライトを通して濾過した。その濾液の容積を、約 2 0 m L に減少させ、2 0 m L の 1 N H C l を添加した。その粗製生成物は、H C l 塩として沈澱し、この塩を濾過し、E t O A c および H ₂ O で洗浄した (分析用 H P L C によれば 8 8 % 純度) 。その H C l 塩は、飽和 N a H C O ₃ 水溶液で塩基を遊離させた。カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : E t O A c = 1 : 4) によりさらに精製すると、シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボン酸 [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

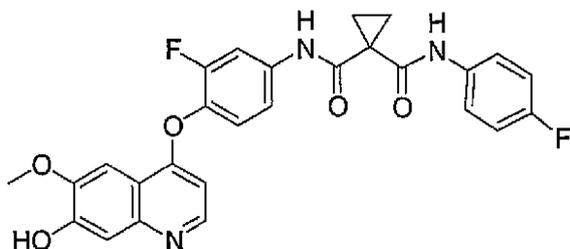
-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミドが灰白色固体として得られた(1.3g、48%収率)。¹H NMR(400 MHz、DMSO、d₆): 10.41(s、1H)、10.02(s、1H)、8.48(d、1H)、7.92(dd、1H)、7.65(m、2H)、7.54(m、5H)、7.41(m、4H)、7.17(m、2H)、6.43(d、1H)、5.32(s、2H)、3.97(s、3H)、1.48(m、4H)。LC/MS 計算値 [M+H]⁺ 596.2、実測値 596.3。

【0569】

(実施例43)

【0570】

【化365】



シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[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]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド。そのシクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[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]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド(22.4g、37.6mmol)のEtOH(340mL)溶液に、1,4-シクロヘキサジエン(35mL、376mmol)および10% Pd/C(2.08g)を添加した。次いで、その反応混合物を、攪拌しながら65で3時間加熱した(注: H₂ガスが、反応系から放出される)。次いで、これを室温に冷却し、セライトを通して濾過し、続いて、MeOHで洗浄した。次いで、その溶液を減圧下で濃縮した。その黄色残渣を、EtOAc(1L)にとった。そのEtOAc溶液を、水(1x)、ブライン(2x)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[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]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミドを、黄色固体として得た(17.3g、91.1%収率)。これを、さらに精製することなく、次の反応に続けた。¹H NMR(400 MHz、DMSO、d₆): 10.39(s、1H)、10.15(s、1H)、10.00(s、1H)、8.38(d、1H)、7.88(dd、1H)、7.63(m、2H)、7.50(m、2H)、7.40(t、1H)、7.27(s、1H)、7.14(m、2H)、6.33(d、1H)、3.95(s、3H)、1.47(m、4H)。LC/MS 計算値 [M+H]⁺ 506.2、実測値 506.3。分析用HPLC: 99.4% 純度。

【0571】

(実施例44)

【0572】

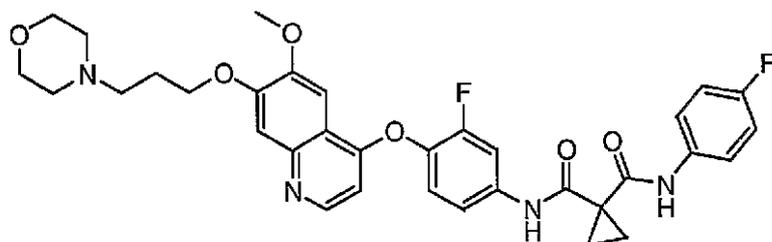
10

20

30

40

【化366】



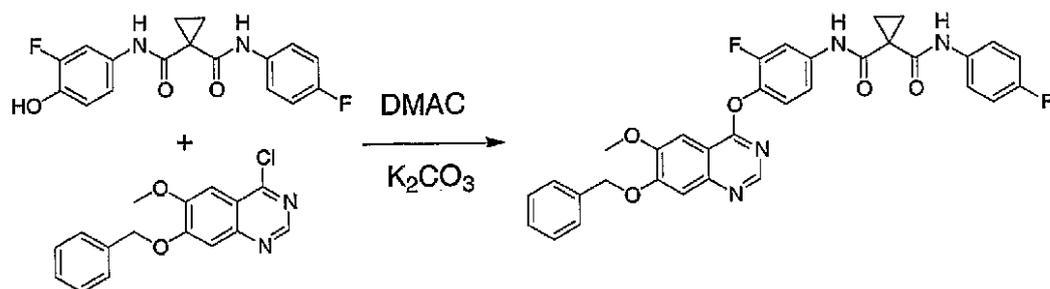
N - [3 - フルオロ - 4 - ({ 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) オキシ] キノリン - 4 - イル } オキシ) フェニル] - N ' - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド。DMF (250 mL) 中のシクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド (16.6 g、32.8 mmol) および炭酸カリウム (13.6 g、98.6 mmol) の機械的に攪拌したスラリーに、4 - (3 - クロロプロピル) - モルホリンヒドロクロリド (13.792 g、39.6 mmol) を添加した。その得られた混合物を、90 で5時間 (フェノールが完全に消費されるまで) 加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで、水 (900 mL) の中に入れ、続いて、EtOAc (3 x) で抽出した。その合わせた抽出物を、5% LiCl (水溶液) (3 x) およびブライン (1 x) で洗浄し、続いて、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。褐色固体として得られたその粗製物 (18.8 g) を、さらにフラッシュクロマトグラフィー [シリカゲル、4段階勾配系 : 1) EtOAc ; 2) EtOAc : MeOH : 7N NH₃ / MeOH (95 : 5 : 0.5) ; 3) DCM : MeOH : 7N NH₃ / MeOH (95 : 5 : 0.5) ; 4) DCM : MeOH : 7N NH₃ / MeOH (93 : 8 : 1)] によりさらに精製して、N - [3 - フルオロ - 4 - ({ 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) オキシ] 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 - ジカルボキサミドを灰白色固体として得た (15.0 g、72% 収率)。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 10.41 (s、1H)、10.02 (s、1H)、8.47 (d、1H)、7.91 (dd、1H)、7.65 (m、2H)、7.53 (m、2H)、7.42 (t、1H)、7.40 (s、1H)、7.16 (m、2H)、6.42 (d、1H)、4.20 (t、2H)、3.96 (s、3H)、3.59 (t、4H)、2.47 (t、2H)、2.39 (br、s、4H)、1.98 (m、2H)、1.48 (m、4H)。LC/MS 計算値 [M+H]⁺ 633.3、実測値 633.0。

【0573】

(実施例 45)

【0574】

【化367】



シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボン酸 [4 - (7 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] - アミド (4 - フルオロ -

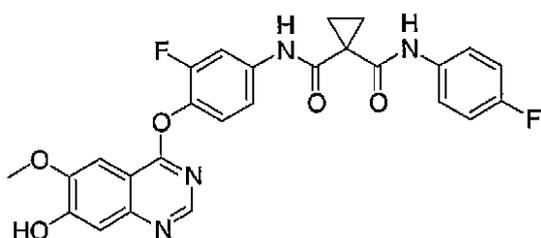
フェニル) - アミド : 7 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - キナゾリン (5 g、16.67 mmol)、シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル] - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド (8.3 g、25 mmol)、炭酸カリウム (125 mmol、17.25 g)、およびジメチルアセトアミド (125 ml) の混合物を、攪拌しながら 50 で 16 時間加熱した。反応混合物を、氷 / 水 (600 ml) に注ぎ、30 分間攪拌し、濾過した。その固体を、酢酸エチル中に溶解し、水 (1 x)、ブラインで洗浄し、濃縮した。その粗製物を、ヘキサン中 30 % アセトンで溶出するシリカゲルカラムで精製して、シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 [4 - (7 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド (7.5 g、76 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃) : 8.64 (1H、br. s)、8.55 (1H、s)、8.33 (1H、br. s)、7.74 - 7.71 (1H、dd)、7.54 (1H、s)、7.48 - 7.33 (8H、m)、7.31 - 7.24 (2H、m)、7.06 - 7.02 (2H、m)、5.32 (2H、s)、4.06 (3H、s)、1.77 - 1.74 (2H、m)、1.63 - 1.61 (2H、m)。

【 0575】

(実施例 46)

【 0576】

【 化 368】



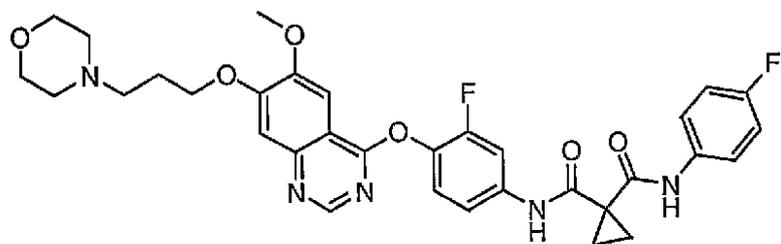
シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド。シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 [4 - (7 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロ - フェニル] - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド (7.5 g、12.6 mmol)、酢酸 (数滴)、ジクロロメタン (50 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物に、10 % Pd/C (700 mg) を添加した。その混合物を、水素ガス (40 psi) 中で、反応が完了するまで (約 4 時間) 攪拌した。その溶液を、セライトを通して濾過し、濃縮して、粗製生成物を固体として得た。その粗製生成物を、エーテルで粉砕し、濾過した。そのフィルターケーキを、減圧下で乾燥させて、シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド (6.1 g、95 % 収率) を得た。¹H NMR (dms_o-d₆) : 10.86 (1H、br. s)、10.34 (1H、br. s)、10.04 (1H、br. s)、8.46 (1H、s)、7.84 - 7.80 (1H、dd)、7.66 - 7.62 (2H、m)、7.55 (1H、s)、7.47 - 7.45 (1H、m)、7.41 - 7.37 (1H、m)、7.24 (1H、s)、7.18 - 7.13 (2H、t)、3.98 (3H、s)、1.46 (4H、s)。

【 0577】

(実施例 47)

【 0578】

【化369】



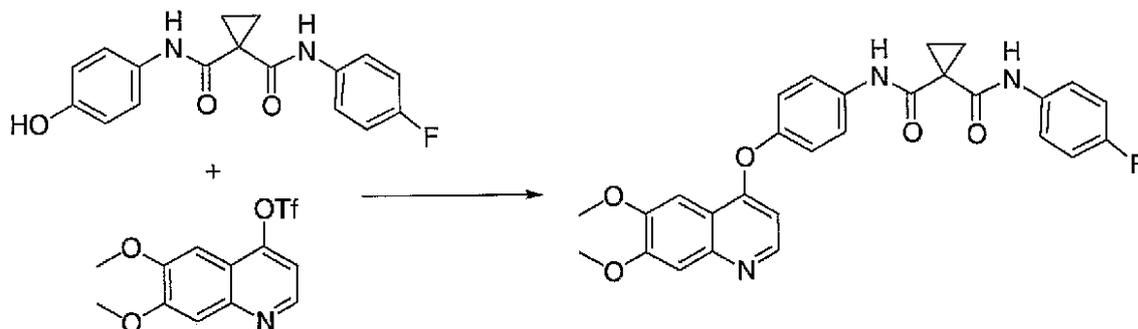
N - [3 - フルオロ - 4 - ({ 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) オキシ] キナゾリン - 4 - イル } オキシ) フェニル] - N ' - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド。シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド (1 . 5 g 、 2 . 9 6 m m o l) 、 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) モルホリン (0 . 6 2 3 m L 、 4 . 5 m m o l) 、 トリフェニルホスフィン (1 . 1 8 g 、 4 . 5 m m o l) 、 およびジクロロメタン (5 0 m L) の混合物に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0 . 8 8 6 m L 、 4 . 5 m m o l) を添加した。その混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、LCMS でモニターした。溶媒を除去した後、その粗製混合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカ) により分離し、ジクロロメタン中の 5 % メタノールで溶出して、N - [3 - フルオロ - 4 - ({ 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) オキシ] キナゾリン - 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 - ジカルボキサミドを溶出した (8 9 0 m g 、 4 7 % 収率) 。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) : δ 1 0 . 3 6 (b r s 、 1 H) 、 1 0 . 0 5 (b r s 、 1 H) 、 8 . 5 5 (s 、 1 H) 、 7 . 8 3 (m 、 1 H) 、 7 . 6 4 (m 、 2 H) 、 7 . 5 7 (s 、 1 H) 、 7 . 4 4 (m 、 3 H) 、 7 . 1 8 (t 、 2 H) 、 4 . 2 7 (m 、 2 H) 、 3 . 9 9 (s 、 3 H) 、 3 . 6 1 (m 、 6 H) 、 2 . 4 0 (m 、 4 H) 、 2 . 0 1 (m 、 2 H) 、 1 . 4 7 (m 、 4 H) 。 LC / MS 計算値 [M + H] ⁺ 6 3 4 . 2 、 実測値 6 3 4 . 3 。

【0579】

(実施例 4 8)

【0580】

【化370】



N - (4 - { [6 , 7 - ビス (メチルオキシ) 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。シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボン酸 (4 - フルオロ - フェニル) - アミド (4 - ヒドロキシ - フェニル) - アミド (6 . 9 8 g 、 2 2 . 2 m m o l) の無水 2 , 6 - ルチジン (5 0 m L) 溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸 6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルエステル (5 g 、 1 4 . 8 m m o l) を添加した。その反応混合物を、攪拌しながら密封した圧力チューブ中で 1 6 5 で 1 8 時間加熱した。その反応混合物を減圧下で濃縮

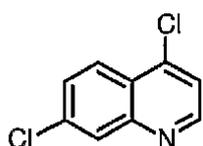
して、ルチジンを完全に除去した。その得られた固体物質を、DCM (250 mL) 中に溶解し、数回 1 N 水酸化ナトリウムで洗浄して、過剰なフェノールを除去した。その粗製混合物を、シリカゲルフラッシュカラムに充填し、75% EtOAc - ヘキサンで溶出し、N - (4 - { [6, 7 - ビス(メチルオキシ)キノリン - 4 - イル] オキシ} フェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミドを得た (3.2 g, 44%)。¹H NMR (400 MHz, d₆ - DMSO) : 10.2 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 4.0 (d, 6H), 1.5 (s, 4H)。LC/MS: M+H = 502。

【0581】

(実施例49)

【0582】

【化371】



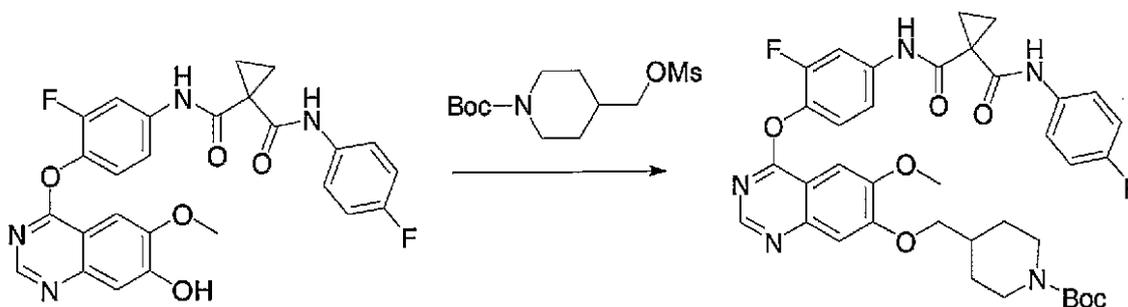
4, 7 - ジクロロキノリン。オキシ塩化リン (4 mL, 4.29 mmol) を、還流凝縮器を装備した丸底フラスコの中の7 - クロロ - 4 - ヒドロキシキノリン (2.86 g, 15.9 mmol) に添加した。その混合物を加熱して、2時間還流し、次いで、室温に冷却した。その溶液を減圧下で粘稠性の油にまで濃縮して、砕いた氷の中に入れた。その得られた溶液を飽和 NaHCO₃ (水溶液) で中和した。そのスラリーを濾過し、水で洗浄した。その固体を減圧下で乾燥して、4, 7 - ジクロロキノリンを白色固体として得た (2.79 g, 88.5% 収率)。

【0583】

(実施例50)

【0584】

【化372】



4 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - { [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ニル] - アミノ} - フェノキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 7 - イルオキシメチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 [3 - フルオロ - 4 - (7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド (325 mg, 0.64 mmol)、4 - メタンシルホニルオキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (193 mg, 0.66 mmol)、K₂CO₃ (181 mg, 1.31 mmol) を、DMF (5 mL) 中で合わせ、80 で一晩加熱した。その反応は完了せず、さらに4 - メタンシルホニルオキシメチル - ピペ

10

20

30

40

50

リジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (90 mg、0.31 mmol) および K_2CO_3 (90 mg、0.65 mmol) を添加し、80 °C での加熱をさらに一晩続けた。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで、EtOAc で希釈し、 H_2O (3 ×)、飽和 NaCl (1 ×) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質を、フラッシュクロマトグラフィー (1 : 1 ヘキサン : EtOAc、続いて、1 : 3 ヘキサン : EtOAc) により精製して、4 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - { [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ニル] - アミノ } - フェノキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 7 - イルオキシメチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (273 mg、60%) を得た。LC / MS 計算値 $[M + H]^+$ 704.3、実測値 704.4。

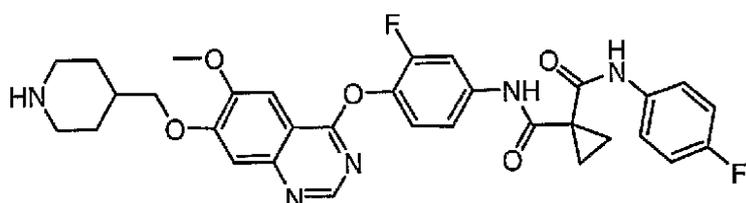
10

【0585】

(実施例 51)

【0586】

【化373】



20

シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド、TFA 塩。4 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - { [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ニル] - アミノ } - フェノキシ) - 6 - メトキシ - キナゾリン - 7 - イルオキシメチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (273 mg、0.39 mmol) を、 CH_2Cl_2 (8 ml) 中に溶解し、これに、TFA (8 ml) を添加し、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮し、その得られた油状物を Et_2O で粉砕した。その得られた固体を濾過し、 Et_2O で洗浄し、減圧下で乾燥させて、シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド、TFA 塩を得た (222 mg、80%)。LC / MS 計算値 $[M + H]^+$ 604.2、実測値 604.3。

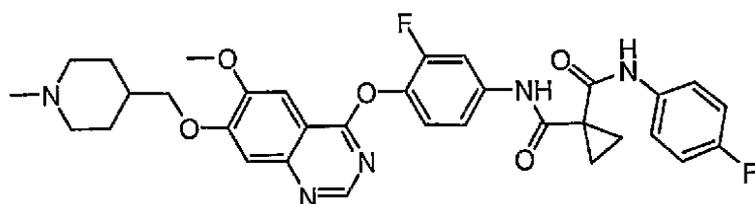
30

【0587】

(実施例 52)

【0588】

【化374】



40

N - { 3 - フルオロ - 4 - [(6 - (メチルオキシ) - 7 - { [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル] オキシ } キナゾリン - 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。シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 { 3 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - キナゾリン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アミド (4 - フルオロ -

50

フェニル) - アミド、TFA塩(222 mg、0.31 mmol)、H₂O(3 ml)、H₂O(0.18 ml)中の37%ホルムアルデヒドおよび酢酸(27滴)を、アセトニトリル(9 ml)中で合わせ、それに、トリアセトキシ水素化ホウ素(561 mg、2.65 mmol)をゆっくりと添加した。その混合物を、室温で1~2時間攪拌し、次いで、1N NaOHおよびH₂Oで希釈し、CH₂Cl₂(3×)で抽出した。その合わせたCH₂Cl₂抽出物を、飽和NaCl(1×)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。その得られた残渣を、最小限の1:1 ジオキサン:EtOAcに溶解して、これに、ジオキサン(1~2 ml)中の4M HClを添加した。その得られた固体を濾過し、EtOAcで洗浄し、減圧下で乾燥させて、N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-{[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ}キナゾリン-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、HCl塩を得た(167 mg、83%)。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): 10.40(s, 1H)、10.17(br s, 1H)、10.07(s, 1H)、8.61(s, 1H)、7.85(m, 1H)、7.65(m, 2H)、7.48(m, 2H)、7.42(t, 1H)、7.16(t, 2H)、4.12(2, 2H)、4.00(s, 3H)、3.46(m, 2H)、2.99(m, 2H)、2.73(d, 3H)、2.13(m, 1H)、2.01(m, 2H)、1.63(m, 2H)、1.47(m, 4H)。LC/MS 計算値 [M+H]⁺ 618.2、実測値 618.3。

10

【0589】

20

(架橋された二環の合成)

以下は、例えば、アルキル化剤として使用するための、脱離基が付加された架橋された二環の合成を記載する。本発明の状況において、これらのアルキル化剤は、例えば、キナゾリンまたはキノリンを6-酸素または7-酸素でアルキル化して、本発明の化合物を作製するために使用される。本発明は、このような架橋された二環を付加するためのアルキル化化学に限定されず、むしろ、この上述の記載は、本発明の局面の例示に過ぎないことを意味する。

【0590】

(実施例53)

1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-O-メチル-5-O-(メチルスルホニル)-D-グルシトール: 1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-O-メチル-D-グルシトール(1.19 g、7.4 mmol)のジクロロメタン溶液に、ピリジン(1 mL、12.36 mmol)を添加し、続いて、メタンスルホニルクロリド(0.69 mL、8.92 mmol)を添加し、その混合物を、室温で12時間攪拌した。その溶媒を除去して、その無定形の残渣を、酢酸エチルと0.1M 塩酸水溶液で分配した。その水相を、さらに酢酸エチルで一度抽出し、その合わせた有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過および濃縮し、続いて、減圧下で乾燥させると、1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-O-メチル-5-O-(メチルスルホニル)-D-グルシトール(1.67 g、94%収率)が、無色の油として得られた。GC/MS 計算値 C₈H₁₄SO₆: 238(M⁺)。

30

40

【0591】

(実施例54)

1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-O-(フェニルカルボニル)-D-フルクトースエチレングリコールアセタール: 1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-O-(フェニルカルボニル)-D-フルクトース(2.00 g、8.06 mmol)、エチレングリコール(5.00 g、80.6 mmol)、およびp-トルエンスルホン酸(1.53 g、8.06 mmol)のベンゼン(100 mL)溶液を、Dean-Stark Trap装置を用いて90分間還流した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し(100 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2×50 mL)、次いで、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過、濃縮およびシリカ(1:1 ヘキサン/酢酸

50

エチル)でのカラムクロマトグラフィーにより、1.44 g (61%収率)の1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-O-(フェニルカルボニル)-D-フルクトースエチレングリコールアセタールが、無色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): 8.08 (m, 2H)、7.58 (m, 1H)、7.54 (m, 2H)、5.38 (dd, 1H)、4.97 (t, 1H)、4.21-4.02 (m, 7H)、3.86 (d, 1H)、3.75 (d, 1H)。

【0592】

(実施例55)

1,4:3,6-ジアンヒドロ-D-フルクトースエチレングリコールアセタール:
1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-O-(フェニルカルボニル)-D-フルクトースエチレングリコールアセタール(1.44 g、4.93 mmol)のメタノール(40 mL)溶液に、50%水酸化ナトリウム水溶液(0.38 g、4.75 mmol)を添加し、その混合物を、室温で30分間攪拌した。1M HClで中和し、続いて、濃縮し、シリカ(1:2ヘキサン/酢酸エチル)でのカラムクロマトグラフィーを行って、0.74 g (80%収率)の1,4:3,6-ジアンヒドロ-D-フルクトースエチレングリコールアセタールを、無色固体として得た。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): 4.60 (t, 1H)、4.32 (m, 1H)、4.14 (d, 1H)、4.05-3.98 (m, 5H)、3.82 (s, 2H)、3.62 (dd, 1H)、2.65 (d, 1H)。

【0593】

1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-O-(メチルスルホニル)-D-フルクトースエチレングリコールアセタール: 1,4:3,6-ジアンヒドロ-D-フルクトースエチレングリコールアセタール(0.74 g、3.93 mmol)およびトリエチルアミン(1.20 g、11.86 mmol)のジクロロメタン(40 mL)溶液に、メタンサルホニルクロリド(0.90 g、7.88 mmol)を、0、窒素下で添加した。その溶液を室温まで加温し、13時間攪拌した。ジクロロメタン(50 mL)を添加し、その有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)、水(30 mL)、およびブライン(30 mL)で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウム乾燥させた。濾過および濃縮すると、1.02 g (97%)の1,4:3,6-ジアンヒドロ-5-O-(メチルスルホニル)-D-フルクトースエチレングリコールアセタールが黄色油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): 5.08 (m, 1H)、4.82 (t, 1H)、4.13 (dd, 1H)、4.04 (m, 4H)、3.93 (dd, 1H)、3.87 (d, 1H)、3.81 (d, 1H)、3.13 (s, 3H)。

【0594】

(実施例56)

1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-メチリデン-D-アラビノ-ヘキシトール: 1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-メチリデン-5-O-(フェニルカルボニル)-D-アラビノ-ヘキシトール(329 mg、1.34 mmol)のメタノール(10 mL)溶液に、50%水酸化ナトリウム水溶液(95 mg、1.19 mmol)を添加し、その混合物を、室温で30分間攪拌した。1,4-ジオキサンの4M塩化水素で中和し、続いて、濃縮およびシリカでのカラムクロマトグラフィー(1:1ヘキサン/酢酸エチル)により、141 mg (74%)の1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-メチリデン-D-アラビノ-ヘキシトールが無色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): 5.37 (m, 1H)、5.20 (m, 1H)、4.80 (m, 1H)、4.54 (m, 2H)、4.43 (m, 1H)、4.26 (m, 1H)、3.95 (dd, 1H)、3.54 (dd, 1H)、2.70 (d, 1H)。

【0595】

1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-2-メチリデン-5-O-(メチルスルホニル)-D-アラビノ-ヘキシトール: 1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-デオ

10

20

30

40

50

キシ - 2 - メチリデン - D - アラビノ - ヘキシトール (135 mg、0.95 mmol) およびトリエチルアミン (288 mg、2.85 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、メタンスルホニルクロリド (222 mg、1.94 mmol) を、0 ° C、窒素下で、添加した。その溶液を室温まで加温し、18時間攪拌した。ジクロロメタン (50 mL) を添加し、その有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 × 25 mL)、水 (25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウム乾燥させた。濾過および濃縮により、213 mg (72%) の1,4:3,6 - ジアンヒドロ - 2 - デオキシ - 2 - メチリデン - 5 - O - (メチルスルホニル) - D - アラビノ - ヘキシトールが黄色油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz ; CDCl₃) : 5.40 (m、1H)、5.23 (m、1H)、5.04 (m、1H)、4.85 (m、1H)、4.73 (t、1H)、4.58 (m、1H)、4.41 (m、1H)、4.08 (dd、1H)、3.86 (dd、1H)、3.14 (s、3H)。

【0596】

(実施例57)

1,4:3,6 - ジアンヒドロ - 2 - デオキシ - 5 - O - (フェニルカルボニル) - L - アラビノ - ヘキサ - 1 - エニトール : 1,4:3,6 - ジアンヒドロ - 5 - O - (フェニルカルボニル) - (D) - グリシトール (4.32 g、17.3 mmol)、トリエチルアミン (4.91 mL、35.3 mmol) および4 - ジメチルアミノピリジン (0.63 g、5.2 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 中の混合物に、-10 ~ -15 ° C で、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (3.48 mL、20.7 mmol) を、10分間かけて滴下し、その得られた混合物を、この温度で3時間攪拌した。その混合物を、100 mL の氷 - 水に注ぎ、ジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。その合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。その粗製トリプレートを、トルエン (50 mL) 中に懸濁し、続いて、1,8 - ジアザピシクロ [4,5,0] ウンデカ - 7 - エン (5.25 mL、34.6 mmol) を添加し、その混合物を、室温で18時間攪拌した。その反応混合物を、氷 - 水に注ぎ、分配し、次いで、その水性部分を、ジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。その合わせた有機性部分を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過および濃縮した。その残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5 - 20% 酢酸エチル - ヘキサン) で精製して、1,4:3,6 - ジアンヒドロ - 2 - デオキシ - 5 - O - (フェニルカルボニル) - L - アラビノ - ヘキサ - 1 - エニトールを、白色固体として得た (3.10 g、77% 収率)。¹H NMR (400 MHz ; CDCl₃) : 8.08 - 8.06 (m、2H)、7.61 - 7.57 (m、1H)、7.56 - 7.43 (m、2H)、6.62 - 6.61 (d、1H)、5.48 - 5.46 (m、1H)、5.32 - 5.26 (m、1H)、5.13 - 5.10 (m、2H)、4.18 - 4.14 (tr、1H)、3.61 - 3.56 (tr、1H)。

【0597】

(実施例58)

メチル3,6 - アンヒドロ - 5 - O - (フェニルカルボニル) - L - グルコフラノシド : 1,4:3,6 - ジアンヒドロ - 2 - デオキシ - 5 - O - (フェニルカルボニル) - L - アラビノ - ヘキサ - 1 - エニトール (1.00 g、4.3 mmol) のメタノール (17 mL) 溶液に、-4 ° C で、3 - クロロペルオキシ安息香酸 (85%、1.35 g、8.6 mmol) を添加し、その得られた混合物を、ゆっくりと室温まで加温し、18時間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン (50 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、25 - 60% 酢酸エチル - ヘキサン) により精製して、メチル3,6 - アンヒドロ - 5 - O - (フェニルカルボニル) - L - グルコフラノシドが白色固体として得られた (1.03 g、83% 収率)。¹H NMR (400 MHz ; CDCl₃) : 8.11 - 8.08 (d、2H)、7.61 - 7.56 (tr、1H)、7.48 - 7.44 (m、2H)、5.24 - 5.1

10

20

30

40

50

7 (m、2 H)、4.96 (s、1 H)、4.57 - 4.56 (d、1 H)、4.27 (s、1 H)、4.22 - 4.18 (dd、1 H)、4.08 - 4.04 (dd、1 H) 3.36 (s、3 H)。

【0598】

メチル3,6-アンヒドロ-2-O-メチル-5-O-(フェニルカルボニル)-L-グルコフラノシド: メチル3,6-アンヒドロ-5-O-(フェニルカルボニル)-L-グルコフラノシド(1.03 g、3.7 mmol)、酸化銀(I)(0.85 g、3.7 mmol)およびヨウ化メチル(0.34 mL、5.5 mmol)のDMF(2 mL)中混合物を、60°Cで1時間加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物を酢酸エチルで希釈し(50 mL)、セライトで濾過し、シリカゲル(10 g)に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、5-30% 酢酸エチル-ヘキサン)により精製して、メチル3,6-アンヒドロ-2-O-メチル-5-O-(フェニルカルボニル)-L-グルコフラノシドを無色油状物として得た(0.82 g、76% 収率)。¹H NMR(400 MHz; CDCl₃): 8.11 - 8.09 (d、2 H)、7.60 - 7.56 (m、1 H)、7.46 - 7.44 (m、2 H)、5.24 - 5.20 (m、1 H)、5.18 - 5.09 (tr、1 H)、4.99 (s、1 H)、4.61 - 4.60 (d、1 H)、4.21 - 4.17 (tr、1 H)、4.08 - 4.03 (tr、1 H)、3.81 (s、1 H)、3.40 (s、3 H)、3.57 (s、3 H)。

10

【0599】

メチル3,6-アンヒドロ-2-O-メチル-D-イドフラノシド(idofuranoside): メチル3,6-アンヒドロ-2-O-メチル-5-O-(フェニルカルボニル)-L-グルコフラノシド(820 mg、3.1 mmol)および50% 水酸化ナトリウム(248 mg、3.1 mmol)のメタノール(10 mL)溶液を、室温で30分間攪拌した。この物質を、シリカゲル(5 g)に吸着させ、短いカラムに通過させて(ヘキサン中15% 酢酸エチルから酢酸エチル中5% メタノールへ)、メチル3,6-アンヒドロ-2-O-メチル-D-イドフラノシドを無色油状物として得た(420 mg、85% 収率)。¹H NMR(400 MHz; CDCl₃): 5.04 (s、1 H)、5.84 - 5.81 (tr、1 H)、4.44 - 4.42 (tr、1 H)、4.25 - 4.19 (m、1 H)、3.85 - 3.75 (m、1 H)、3.49 (s、3 H)、3.43 (s、3 H)、2.75 - 2.72 (d、1 H)。

20

30

【0600】

メチル3,6-アンヒドロ-2-O-メチル-5-O-(メチルスルホニル)-L-グルコフラノシド: メチル3,6-アンヒドロ-2-O-メチル-D-イドフラノシド(420 mg、2.6 mmol)を、ジクロロメタン(10 mL)およびピリジン(0.36 mL、3.7 mmol)中に、0 で溶解させた。メタンスルホニルクロリド(0.14 mL、3.1 mmol)を添加し、その得られた混合物を、0 で1時間攪拌し、次いで、室温で2時間攪拌した。その反応混合物を、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過および濃縮して、メチル3,6-アンヒドロ-2-O-メチル-5-O-(メチルスルホニル)-L-グルコフラノシドを無色油状物として得た(669 mg、95% 収率)。これを、さらに精製せずに使用した。

40

【0601】

(実施例59)

3,6-アンヒドロ-5-O-(フェニルカルボニル)-L-グルコフラノース: 四酸化オスミウム(水中4%、0.25 mL、0.03 mmol)およびN-メチルモルホリン(505 mg、4.3 mmol)の3 mLの水中50% アセトン中の混合物を、60 に加温した。1,4:3,6-ジアンヒドロ-2-デオキシ-5-O-(フェニルカルボニル)-L-アラビノ-ヘキサ-1-エニトール(2.00 g、8.6 mmol)の水中50% アセトン溶液6 mLを、3時間かけて添加した。この時間の間に、さら

50

なる量の N - メチルモルホリン (1 . 0 1 g 、 8 . 6 m m o l) を少量ずつ、規則的に添加した。添加プロセスが完了したときに、その反応系を、さらに 1 時間攪拌し、室温に冷却した。その粗製混合物を、シリカゲルカラムにアプライし、フラッシュし (1 : 1 酢酸エチル : ヘキサン中 0 ~ 6 % メタノール) 、 3 , 6 - アンヒドロ - 5 - O - (フェニルカルボニル) - - L - グルコフラノースを白色固体として得た (1 . 5 g 、 6 5 % 収率) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 \text{MHz} ; \text{DMSO} - d_6) : 8 . 0 1 - 7 . 9 5 、 (m 、 2 \text{H}) 、 7 . 6 8 - 7 . 6 6 (m 、 1 \text{H}) 、 7 . 5 7 - 7 . 5 3 (m 、 2 \text{H}) 、 5 . 1 8 - 5 . 1 1 (m 、 2 \text{H}) 、 4 . 8 5 - 4 . 8 1 (m 、 1 \text{H} 、 m) 、 4 . 3 7 - 4 . 3 5 (m 、 1 \text{H}) 、 4 . 0 5 - 3 . 9 6 (m 、 2 \text{H}) 、 3 . 8 5 - 3 . 8 3 (m 、 1 \text{H}) 。

10

【 0 6 0 2 】

3 , 6 - アンヒドロ - 2 - O - メチル - 5 - O - (フェニルカルボニル) - - L - グルコフラノシド : 3 , 6 - アンヒドロ - 5 - O - (フェニルカルボニル) - - L - グルコフラノース (5 7 6 \text{mg} 、 2 . 2 \text{mmol}) を、水素化ナトリウム (6 0 % 油中分散物、 3 4 6 \text{mg} 、 8 . 7 \text{mmol}) およびヨウ化メチル (0 . 5 4 \text{mL} 、 8 . 7 \text{mmol}) の、 5 \text{mL} \text{ DMF} 中の混合物に、 0 で添加し、その得られた混合物を、 1 時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水 (5 \text{mL}) でクエンチした。その水性部分を、酢酸エチルで抽出した (3 x 5 \text{mL}) 。その合わせた有機部分を、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。その残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 5 ~ 2 0 % 酢酸エチル) により精製して、 3 , 6 - アンヒドロ - 2 - O - メチル - 5 - O - (フェニルカルボニル) - - L - グルコフラノシドを白色固体として得た (2 7 0 \text{mg} 、 4 2 % 収率) 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 \text{MHz} ; \text{CDCl}_3) : 8 . 0 9 - 8 . 0 7 (m 、 2 \text{H}) 、 7 . 6 1 - 7 . 5 7 (m 、 1 \text{H}) 、 7 . 4 8 - 7 . 2 7 (m 、 2 \text{H}) 、 5 . 2 5 - 5 . 2 2 (m 、 1 \text{H}) 、 5 . 0 7 - 5 . 0 6 (d 、 1 \text{H}) 、 4 . 9 4 - 4 . 9 1 (m 、 1 \text{H}) 、 4 . 7 3 - 4 . 7 1 (m 、 1 \text{H}) 、 4 . 2 0 - 4 . 1 6 (m 、 1 \text{H}) 、 3 . 9 6 - 3 . 9 4 (m 、 1 \text{H}) 、 3 . 8 5 - 3 . 8 3 (t r 、 1 \text{H}) 、 3 . 5 0 (s 、 3 \text{H}) 、 3 . 4 2 (s 、 3 \text{H}) 。

20

【 0 6 0 3 】

メチル 3 , 6 - アンヒドロ - 2 - O - メチル - 5 - O - (メチルスルホニル) - - L - グルコフラノシド : メチル 3 , 6 - アンヒドロ - 2 - O - メチル - 5 - O - (フェニルカルボニル) - - L - グルコフラノシド (2 3 0 \text{mg} 、 0 . 9 2 \text{mmol}) および 5 0 % 水酸化ナトリウム (7 4 \text{mg} 、 0 . 9 2 \text{mmol}) のメタノール (5 \text{mL}) 溶液を、室温で 3 0 分間攪拌した。その混合物を、シリカゲル (2 \text{g}) に吸着させ、短いカラムに通過させて (ヘキサン中 1 5 % 酢酸エチルから酢酸エチル中 5 % メタノールへ) 、無色の油状物を得た。これを、次の工程に直接使用した。 (1 4 0 \text{mg} 、 0 . 7 2 \text{mmol} 、 9 5 % 収率) 。そのアルコールを、ジクロロメタン (5 \text{mL}) 中に溶解し、ピリジン (1 2 1 \mu\text{L} 、 1 . 0 3 \text{mmol}) を 0 で添加した。メタンスルホニルクロリド (2 7 \mu\text{L} 、 0 . 8 8 \text{mmol}) を添加し、その得られた混合物を、 0 ° C で 1 時間攪拌し、次いで、室温で 2 時間攪拌した。その反応混合物を、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル 3 , 6 - アンヒドロ - 2 - O - メチル - 5 - O - (メチルスルホニル) - - L - グルコフラノシドを無色油状物として得た (1 9 0 \text{mg} 、 9 6 % 収率) 。

30

40

【 0 6 0 4 】

(実施例 6 0)

3 , 6 - アンヒドロ - 1 , 2 - O - (1 - メチルエチリデン) - 5 - O - (フェニルカルボニル) - - L - グルコフラノース : 3 , 6 - アンヒドロ - 5 - O - (フェニルカルボニル) - - L - グルコフラノース (1 . 0 0 \text{g}) 、 2 , 2 - ジメトキシプロパン (0 . 6 3 \text{mL}) 、 p - トルエンスルホン酸 (2 0 \text{mg}) およびベンゼン (1 0 \text{mL}) の混合物を、還流下で 3 時間加熱した。その反応混合物を冷却し、次いで、シリカゲル (1 0 \text{g}) で吸着し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 5 ~ 3 5 % 酢

50

酸エチル)により精製して、3,6-アンヒドロ-1,2-O-(1-メチルエチリデン)-5-O-(フェニルカルボニル)-L-グルコフラノースを無色油状物として得た(0.85g、74%収率)。¹H NMR(400MHz; CDCl₃): 8.08-8.06(d, 2H)、7.59-7.56(tr, 1H)、7.46-7.42(m, 2H)、5.99-5.98(d, 1H)、5.35-5.31(tr, 1H)、5.10-5.08(d, 1H)、4.66-4.65(d, 1H)、4.61-4.60(d, 1H)、4.20-4.16(dd, 1H)、3.91-3.74(tr, 1H)、1.50(s, 3H)、1.34(s, 3H)。

【0605】

3,6-アンヒドロ-1,2-O-(1-メチルエチリデン)-5-O-(メチルスルホニル)-L-グルコフラノース: 3,6-アンヒドロ-1,2-O-(1-メチルエチリデン)-5-O-(フェニルカルボニル)-L-グルコフラノース(850mg)および50%水酸化ナトリウム(111mg)のメタノール(10mL)溶液を、室温で30分間攪拌した。次いで、その混合物を、シリカゲル(5g)に吸着させ、短いカラムに通過させて(ヘキサン中15%酢酸エチルから酢酸エチル中5%メタノールへ)、アルコール中間体を得(390mg、70%収率)、これを、次の工程において直ぐに使用した。そのアルコールを、ジクロロメタン(10mL)およびピリジン(0.32mL)中、0で溶解させた。メタンスルホニルクロリド(0.12mL)を添加し、その得られた混合物を、0で1時間攪拌し、次いで、室温で2時間攪拌した。その反応混合物を、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、3,6-アンヒドロ-1,2-O-(1-メチルエチリデン)-5-O-(メチルスルホニル)-L-グルコフラノースを無色油状物として得た(485mg、90%収率)。これを、次の工程において直ぐに使用した。

【0606】

(実施例61)

(3S, 8aS)-3-(クロロメチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン: (S)-(+)-ピロリノール(6.00g、59.3mmol)を、0で、エピクロロヒドリン(47mL、600mmol)に添加した。その溶液を、40で0.5時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。その残留する油状物を、氷浴中で冷却し、濃硫酸(18mL)を、攪拌しながら添加した。その混合物を、170~180で1.5時間加熱し、氷に注ぎ(300mL)、次いで、炭酸ナトリウムでpH約8に塩基性にした。その混合物を酢酸エチル/ヘキサンで分配して、濾過した。その濾液を分離し、その水性部分を酢酸エチルで2回抽出した。その合わせた有機部分を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、油状物を得、これをカラムクロマトグラフィー(極性の低い生成物のために、酢酸エチルで、次いで、酢酸エチル中の30%メタノールで)により精製した。(3S, 8aS)-3-(クロロメチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン(極性の低い生成物)(1.87g、10.7mmol、18%収率): ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 4.06(dd, 1H)、3.79-3.71(m, 1H)、3.60-3.48(m, 2H)、3.36(dd, 1H)、3.15(dd, 1H)、3.13-3.06(m, 1H)、2.21-2.01(m, 3H)、1.90-1.68(m, 3H)、1.39-1.24(m, 1H); MS(EI) C₈H₁₄NOCl: 176(MH⁺)。 (3R, 8aS)-3-(クロロメチル)ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン(1.54g、8.77mmol、15%収率): ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 3.94-3.77(m, 4H)、3.55(dd, 1H)、3.02-2.93(m, 2H)、2.45(dd, 1H)、2.29-2.15(m, 2H)、1.88-1.64(m, 3H)、1.49-1.38(m, 1H); MS(EI) C₈H₁₄NOCl: 176(MH⁺)。

【0607】

同じまたは類似の合成技術を使用し、そして/または代替出発物質に置換して、以下を

調製した： (3R, 8aR) - 3 - (クロロメチル)ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ [2, 1 - c] [1, 4]オキサジン：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)： 4.05 (dd, 1H)、3.79 - 3.70 (m, 1H)、3.61 - 3.48 (m, 2H)、3.35 (dd, 1H)、3.15 (dd, 1H)、3.13 - 3.07 (m, 1H)、2.21 - 2.01 (m, 3H)、1.89 - 1.67 (m, 3H)、1.39 - 1.25 (m, 1H)； C₈H₁₄NOCl についてのMS (EI)： 176 (MH⁺)。

【0608】

(3S, 8aR) - 3 - (クロロメチル)ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ [2, 1 - c] [1, 4]オキサジン：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)： 3.93 - 3.77 (m, 4H)、3.55 (dd, 1H)、3.02 - 2.93 (m, 2H)、2.45 (dd, 1H)、2.30 - 2.15 (m, 2H)、1.88 - 1.64 (m, 3H)、1.49 - 1.37 (m, 1H)； C₈H₁₄NOCl についてのMS (EI)： 176 (MH⁺)。

10

【0609】

(実施例62)

(3S, 8aS) - ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ [2, 1 - c] [1, 4]オキサジン - 3 - イルメチルアセテート：(3S, 8aS) - 3 - (クロロメチル)ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ [2, 1 - c] [1, 4]オキサジン (2.30 g、13.1 mmol) および酢酸カリウム (12.8 g、131 mmol) を、ジメチルホルムアミド (25 mL) 中、140 で20時間攪拌した。その混合物を、酢酸エチルと水との間で分配した。その有機部分を、水で2回洗浄し、次いで、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(3S, 8aS) - ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ [2, 1 - c] [1, 4]オキサジン - 3 - イルメチルアセテートを褐色油状物として得た (2.53 g、12.7 mmol、97% 収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)： 4.14 - 4.02 (m, 3H)、3.81 - 3.72 (m, 1H)、3.37 - 3.31 (m, 1H)、3.09 (dt, 1H)、3.00 (dd, 1H)、2.21 - 2.00 (m, 3H)、2.10 (s, 3H)、1.90 - 1.67 (m, 3H)、1.39 - 1.24 (m, 1H)； MS (EI) C₁₀H₁₇NO₃ について： 200 (MH⁺)。

20

30

【0610】

(3S, 8aS) - ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ [2, 1 - c] [1, 4]オキサジン - 3 - イルメタノール：(3S, 8aS) - ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ [2, 1 - c] [1, 4]オキサジン - 3 - イルメチルアセテート (2.36 g、11.9 mmol) を、ナトリウムメトキシド (メタノール中の25重量%溶液；2.7 mL) で0.5時間処理した。その混合物を氷浴中で冷却し、4M HClの1, 4 - ジオキサン (3 mL、12.0 mmol) 溶液を、ゆっくりと添加した。その混合物を室温で5分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、懸濁液を得、これを、ジクロロメタンで希釈し、濾過し、その濾液を減圧下で濃縮して、(3S, 8aS) - ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ [2, 1 - c] [1, 4]オキサジン - 3 - イルメタノールを褐色油状物として得た (1.93 g、>100% 収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)： 4.05 (dd, 1H)、3.73 - 3.65 (m, 2H)、3.62 - 3.56 (m, 1H)、3.39 - 3.34 (m, 1H)、3.10 (dt, 1H)、3.00 - 2.95 (m, 1H)、2.24 - 1.98 (m, 4H)、1.97 - 1.70 (m, 3H)、1.44 - 1.28 (m, 1H)； MS (EI) C₈H₁₅NO₂ について： 158 (MH⁺)。

40

【0611】

(3S, 8aS) - ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ [2, 1 - c] [1, 4]オキサジン - 3 - イルメチルメタンスルホネート：(3S, 8aS) - ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ [2, 1 - c] [1, 4]オキサジン - 3 - イルメタノール (1.00 g、6.37 mmol) を、ジクロロメタン (10 mL) 中に溶解し、トリエチルアミン (2.4 mL、

50

17.3 mmol) を、0 で添加し、続いて、メタンスルホニルクロリド (0.93 mL、12.0 mmol) を滴下した。その溶液を室温まで加温し、1.25 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。その残渣を、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム溶液との間で分配した。その有機部分を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。その合わせた水性部分を、酢酸エチルで抽出した。その合わせた有機部分を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(3S, 8aS) - ヘキサヒドロ - 1H - ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン - 3 - イルメチルメタンスルホネートを橙色から褐色の油状物として得た (1.20 g、5.1 mmol、80% 収率)。MS (EI) C₉H₁₇NO₄S について: 236 (MH⁺)。

【0612】

10

(実施例 63)

オクタヒドロ - 2H - キノリジン - 3 - イルメタノール: エチルオクタヒドロ - 2H - キノリジン - 3 - カルボキシレート (2.35 g、11.1 mmol) を、水素化リチウムアルミニウム (テトラヒドロフラン中の 1M 溶液、33 mL、33 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 攪拌溶液に、0 で滴下した。その反応系を、室温で 3 時間攪拌した。その混合物を氷浴中で冷却し、酢酸エチル (6 mL) をゆっくりと添加し、続いて水 (1.25 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) および水 (1.25 mL) を添加した。その混合物をセライトのパッドを通して濾過し、エーテルで洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮し、厳密に乾燥させて、オクタヒドロ - 2H - キノリジン - 3 - イルメタノールを黄色油状物として得た (1.66 g、9.82 mmol、88% 収率)。MS (EI) C₁₀H₁₉NO について: 170 (MH⁺)。

20

【0613】

オクタヒドロ - 2H - キノリジン - 3 - イルメチルメタンスルホネート: オクタヒドロ - 2H - キノリジン - 3 - イルメタノール (600 mg、3.55 mmol) を、ジクロロメタン (8 mL) 中に溶解させ、トリエチルアミン (1.5 mL、10.8 mmol) を、0 で添加し、続いて、メタンスルホニルクロリド (0.56 mL、7.16 mmol) を滴下した。その溶液を室温まで加温し、1.25 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。その残渣を、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム溶液との間で分配した。その水性部分を、酢酸エチルで抽出した。その合わせた有機部分をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、オクタヒドロ - 2H - キノリジン - 3 - イルメチルメタンスルホネートを、橙色油状物として得た (796 mg、3.22 mmol、91% 収率)。MS (EI) C₁₁H₂₁NO₃S について: 248 (MH⁺)。

30

【0614】

(実施例 64)

(3S, 8aS) - 3 - (ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 1 (2H) - オン: メチル 1 - [(2S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (フェニルメチル) オキシ] カルボニル } アミノ) プロピル] - L - ピロリネート (3.50 g、10.4 mmol) のメタノール溶液を、メタノール中の 5% 炭素担持パラジウム (水中 50 重量%) に添加し、水素で 40 psi で 1 時間処理した。その混合物を濾過し、その濾液を短時間還流して、次いで冷却して、減圧下で濃縮して、(3S, 8aS) - 3 - (ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 1 (2H) - オンを無色固体として得た (1.50 g、8.83 mmol、85% 収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.28 - 7.22 (m, 1H)、3.83 - 3.75 (m, 1H)、3.69 (dd, 1H)、3.56 (dd, 1H)、3.31 (t, 1H)、3.08 (dd, 1H)、2.92 (dt, 1H)、2.76 - 2.70 (m, 1H)、2.66 (dd, 1H)、2.28 - 2.16 (m, 1H)、2.02 - 1.73 (m, 3H); MS (EI) C₈H₁₄N₂O₂ について: 171 (MH⁺)。

40

【0615】

(3S, 8aS) - 3 - ([(1, 1 - ジメチルエチル) (ジメチル) シリル] オキ

50

シ}メチル)ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン: (3S, 8aS)-3-(ヒドロキシメチル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン(1.49g, 8.82mmol)のジメチルホルムアミド(20mL)溶液に、トリエチルアミン(2.45mL, 17.6mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(90mg, 0.882mmol)を添加した。その溶液を、氷浴中で冷却し、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(2.66g, 17.6mmol)を添加した。その混合物を室温まで加温し、14時間攪拌した。その混合物を減圧下で濃縮し、その残渣を、酢酸エチルと水との間で分配した。その水性部分を、酢酸エチルで2回抽出した。その合わせた有機部分を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、淡褐色固体を得た。これを、酢酸エチルで粉砕して、(3S, 8aS)-3-({[(1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オンを灰白色固体として得た(1.74g, 5.84mmol, 66%収率)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 6.09-5.90(m, 1H)、3.86-3.76(m, 1H)、3.63(dd, 1H)、3.44(dd, 1H)、3.25(t, 1H)、3.10(ddd, 1H)、2.98-2.90(m, 1H)、2.68-2.60(m, 1H)、2.52(dd, 1H)、2.28-2.18(m, 1H)、2.06-1.95(m, 1H)、1.93-1.74(m, 2H)、0.90(s, 9H)、0.07(s, 6H); MS(EI) C₁₄H₂₈N₂O₂Siについて: 285(MH⁺)。 10

【0616】

(3S, 8aS)-3-({[(1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-メチルヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン: ジメチルホルムアミド(8mL)中の(3S, 8aS)-3-({[(1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン(1.51g, 5.32mmol)を、水素化ナトリウム(60重量% 油中懸濁液; 213mg, 5.32mmol)の氷冷ジメチルホルムアミド(8mL)懸濁液に添加した。その混合物を、0 で0.25時間攪拌し、次いで、ヨードメタン(0.332mL, 5.32mmol)を滴下した。その混合物を、室温で0.5時間攪拌し、次いで、70 で2時間攪拌した。その混合物を減圧下で濃縮し、その残渣を、酢酸エチルと水との間で分配した。その水性部分を、酢酸エチルで抽出した。その合わせた有機部分を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(3S, 8aS)-3-({[(1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-メチルヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オンを黄色油状物として得た(1.552g, 5.21mmol)。これを、テトラヒドロフラン(20mL)中で溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(テトラヒドロフラン中の1.0M溶液; 10.4mL, 10.4mmol)で2時間室温で処理した。その混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン中の10% メタノール)により精製して、(3S, 8aS)-3-({[(1,1-ジメチルエチル)(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オン)から(3S, 8aS)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メチルヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1(2H)-オンを黄色油状物として得た(496mg, 2.70mmol, 51% 収率)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 3.98-3.93(m, 1H)、3.86(dd, 1H)、3.61-3.55(m, 1H)、3.29-3.25(m, 1H)、3.09-3.03(m, 1H)、3.03-2.97(m, 1H)、3.02(s, 3H)、2.93(dd, 1H)、2.87-2.79(m, 1H)、2.32-2.21(m, 1H)、2.00-1.86(m, 2H)、1.83-1.64(m, 1H); MS(EI) C₉H₁₆N₂O₂について: 185(MH⁺)。 20

【0617】

(実施例65)

1, 2 - ジデオキシ - 1 - [(2 S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 1 - ピロリジニル] - 2 - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] - D - グリセロ - ヘキシトール : 2 - デオキシ - 2 - { [(フェニルメチルオキシ) カルボニル] アミノ } - D - グリセロ - ヘキソピラノース (5 . 0 g , 0 . 0 1 6 m o l) のメタノール (5 0 0 m L) 溶液に、L - プロリンメチルエステルヒドロクロリド (2 . 8 g , 0 . 0 2 2 m o l) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (3 . 4 g , 0 . 0 5 4 m o l) を添加した。その溶液を、64 で14時間加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物を減圧下で濃縮して、1, 2 - ジデオキシ - 1 - [(2 S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 1 - ピロリジニル] - 2 - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] - D - グリセロ - ヘキシトール (6 . 8 1 g , 1 0 0 %) を透明かつ無色の油状物を得た。MS (EI) C₂₀H₃₁N₂O₈ について: 427 (MH⁺)。

【0618】

(実施例 6 6)

メチル 1 - [(2 S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ({ [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } アミノ) プロピル] - L - ピロリネート : 1, 2 - ジデオキシ - 1 - [(2 S) - 2 - (メトキシカルボニル) - 1 - ピロリジニル] - 2 - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] - D - グリセロ - ヘキシトール (6 . 8 1 g , 0 . 0 1 6 m o l) を水 (1 0 0 m L) にとって、その得られた溶液を、0 に冷却した。水に溶解した過ヨウ化ナトリウム (sodium periodate) (1 4 . 8 g , 0 . 0 6 9 m o l) を滴下し、その得られた混合物を、0 で2時間攪拌した。その反応混合物を、ジクロロメタン (3 × 1 0 0 m L) で分配し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣を、メタノール (2 0 0 m L) にとり、その得られた溶液を、0 に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (1 . 9 8 g , 0 . 0 5 2 m o l) を添加し、その反応混合物を、0 で1時間攪拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンと飽和塩化アンモニウム水溶液との間で分配した。その有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その得られた粗製生成物を、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の5% メタノール) により精製して、メチル 1 - [(2 S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ({ [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } アミノ) プロピル] - L - ピロリネート (4 . 9 g , 9 2 %) を白色固体として得た。MS (EI) C₁₇H₂₅N₂O₅ について: 337 (MH⁺)。

【0619】

メチル 1 - [(2 S) - 3 - [(メチルスルホニル) オキシ] - 2 - ({ [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } アミノ) プロピル] - L - ピロリネート : メチル 1 - [(2 S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ({ [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } アミノ) プロピル] - L - ピロリネート (2 0 0 m g , 0 . 5 9 4 m m o l) を、ジクロロメタン (5 m L) 中に溶解し、続いて、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (3 . 6 m g , 0 . 0 3 9 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 1 2 5 m L , 0 . 8 9 1 m m o l) を添加し、その得られた混合物を、0 に冷却した。メタンスルホニルクロリド (0 . 0 6 0 m L , 0 . 7 7 3 m m o l) を滴下し、その反応混合物を0 で1時間攪拌した。その混合物を、ジクロロメタンと、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液との間で分配した。その有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル 1 - [(2 S) - 3 - [(メチルスルホニル) オキシ] - 2 - ({ [(フェニルメチル) オキシ] カルボニル } アミノ) プロピル] - L - ピロリネート (2 4 6 m g , 1 0 0 %) を透明かつ無色の油状物として得た。MS (EI) C₁₈H₂₇N₂O₇S について: 415 (MH⁺)。

【0620】

(実施例 6 7)

1, 1 - ジメチルエチル (3 a R , 6 a S) - 5 - (ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート : 窒素雰囲気下で、ボラントラヒドロフラン複合体 (THF 中 1 M , 4 2 m L , 4 1 . 9 m m o l) を、テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロフラン (42 mL) で希釈し、氷浴で冷却した。未希釈の 2, 3 - ジメチルブト - 2 - エン (5.0 mL, 41.9 mmol) を、0.25 時間かけて、少しずつ添加し、その溶液を、0 で 3 時間攪拌した。1, 1 - ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) - 5 - メチリデンヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (1.98 g, 8.88 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液をゆっくりと添加し、その溶液を室温まで加温し、12 時間攪拌した。0 に冷却した後、10% 水酸化ナトリウム水溶液 (17 mL, 41.7 mmol) をゆっくりと添加し、続いて 30% 過酸化水素 (13 mL, 128 mmol) を添加し、その溶液を室温まで加温した。その溶媒を減圧下で除去して、その溶液を、水とジエチルエーテルとの間で分配した。その層を分離し、その水層をさらに抽出した (3 x 50 mL ジエチルエーテル)。その合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2.04 (95%) の 1, 1 - ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) - 5 - (ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレートを得た。これを、精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.50 (ブロード s, 1H)、3.66 - 3.46 (m, 3H)、3.20 - 3.00 (m, 2H)、2.70 - 2.59 (m, 2H)、2.37 - 2.18 (m, 1H)、2.04 (m, 1H)、1.84 (ブロード s, 1H)、1.70 - 1.55 (m, 1H)、1.46 (s, 9H)、1.17 (m, 1H)、0.93 (m, 1H)。

10

【0621】

1, 1 - ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) - 5 - { [(メチルスルホニル) オキシ] メチル } ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート: メタンサルホニルクロリド (0.2 mL, 2.48 mmol) を、1, 1 - ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) - 5 - (ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (0.40 g, 1.65 mmol) およびトリエチルアミン (0.69 mL, 4.95 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、0 で滴下し、その反応混合物を、室温で 1 時間攪拌した。その溶媒をエバポレートし、その得られた粗製混合物を、100 mL 酢酸エチルで希釈し、水 (30 mL)、1 M 水酸化ナトリウム、ブライン、1 M 塩酸、およびブラインで再び洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その得られた 1, 1 - ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) - 5 - { [(メチルスルホニル) オキシ] メチル } ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレートを、さらに精製することなく使用した。MS (EI) C₁₄H₂₅NO₅S について: 320 (MH⁺)、264 (M - tBu)。

20

30

【0622】

(実施例 68)

1, 1 - ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) - 5 - (ヒドロキシ) - ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート: 水素化ホウ素ナトリウム (0.15 g, 4.00 mmol) を、1, 1 - ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) - 5 - オキシ - ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (0.45 g, 2.00 mmol) に 10 mL メタノール溶液に、0 で添加し、その反応混合物を、この温度で 1 時間攪拌した。その溶媒をエバポレートし、その粗製混合物を、100 mL 酢酸エチルで希釈し、水 (30 mL)、1 M 塩酸およびブラインで洗浄した。その有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、1, 1 - ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) - 5 - (ヒドロキシ) - ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート (0.44 g, 98%) を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆ - DMSO): 4.08 (m, 1H)、3.40 (m, 2H)、3.30 (m, 2H)、2.50 (m, 2H)、1.98 (m, 2H)、1.40 (s, 9H)、1.30 (m, 2H)。MS (EI) C₁₂H₂₁NO₃ について: 228 (MH⁺)。

40

【0623】

50

1, 1 - ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) - 5 - { [(メチルスルホニル) オキシ] } ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カルボキシレート: メタン
 スルホニルクロリド (0.18 mL, 2.33 mmol) を、1, 1 - ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) - 5 - (ヒドロキシ) - ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2
 (1 H) - カルボキシレート (0.44 g, 1.94 mmol) およびトリエチルアミン
 (0.81 mL, 5.81 mmol) の 10 mL ジクロロメタン溶液に 0 で滴下し、
 その反応混合物を、1 時間室温で攪拌した。その溶媒をエバポレートし、その得られた粗
 製混合物を、100 mL 酢酸エチルで希釈し、水 (30 mL)、ブライン、1 M 塩酸
 およびブラインで再び洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、
 濃縮した。その得られた粗製 1, 1 - ジメチルエチル (3 a R, 6 a S) - 5 - { [(メ
 チルスルホニル) オキシ] } ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1 H) - カ
 ルボキシレートを、さらに精製することなく使用した。MS (EI) $C_{13}H_{23}NO_5S$ について: 306 (MH⁺)。 10

【0624】

(実施例 69)

3 - (クロロメチル) ヘキサヒドロ - 1 H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] [1, 4] オキサジン: (3 R) - モルホリン - 3 - イルメタノール (4.21 g, 36.
 0 mmol) の 2 - (クロロメチル) オキシラン (28.2 mL, 0.360 mol) 溶
 液を、3 時間 40 に加熱し、次いで、その溶液を減圧下で濃縮した。その中間体を、氷
 浴中で冷却し、30.0 mL の濃硫酸で処理した。その混合物を、2 時間、170 に加
 熱し、次いで、室温に冷却した。その混合物を、氷 - 水に注ぎ、固体炭酸水素ナトリウム
 を、その溶液が塩基性になるまで注意深く添加した。酢酸エチル中の 10% メタノール
 を添加し、その二相混合物を濾過した。その層を分離し、その層を抽出した (3 × 100
 mL、酢酸エチル中の 10% メタノール)。その合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウ
 ムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂、2:
 5 ヘキサン: 酢酸エチル) により、3 - (クロロメチル) ヘキサヒドロ - 1 H - [1,
 4] オキサジノ [3, 4 - c] [1, 4] オキサジン 2.44 g (35%) が 2 つの別
 個のジアステレオマーとして得られた。(3 R, 9 a S) - 3 - (クロロメチル) ヘキサ
 ヒドロ - 1 H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] [1, 4] オキサジン: (0.8
 86 g, 13% 収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.91 (m, 3 H)、3.82 (m, 1 H)、3.68 (dt, 1 H)、3.61 (dd, 1 H)
)、3.47 (dd, 1 H)、3.35 (t, 1 H)、3.19 (t, 1 H)、2.80 (d, 1 H)、2.54 (m, 2 H)、2.40 (m, 2 H); MS (EI) $C_8H_{14}NO_2Cl$ について: 192 (MH⁺)。 (3 S, 9 a S) - 3 - (クロロメチ
 ル) ヘキサヒドロ - 1 H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] [1, 4] オキサジン:
 (1.55 g, 22% 収率): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.85 (m, 2 H)、3.73 (m, 3 H)、3.50 (m, 2 H)、3.29 (t, 1
 H)、3.18 (t, 1 H)、2.85 (dd, 1 H)、2.64 (dd, 1 H)、2.40 (m, 2 H)、2.17 (t, 1 H); MS (EI) $C_8H_{14}NO_2Cl$ につ
 いて: 192 (MH⁺)。 20 30 40

【0625】

ヘキサヒドロ - 1 H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] [1, 4] オキサジン - 3
 - イルメチルアセテート: (3 R, 9 a S) - 3 - (クロロメチル) ヘキサヒドロ - 1
 H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] [1, 4] オキサジン (1.97 g, 10.3
 mmol) および酢酸カリウム (10.1 g, 102 mmol) の DMF (20.0 mL)
) 懸濁液を、140 で 16 時間攪拌し、次いで、150 でさらに 12 時間攪拌した。
 その反応混合物を、水 (250 mL) と酢酸エチル (250 mL) との間で分配し、その
 有機層を、5% 塩化リチウム (2 × 100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄
 し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラ
 フィー (SiO₂、1:1 ヘキサン: 酢酸エチル、次いで、100% 酢酸エチル) によ 50

り、0.92 g (4.2%) のヘキサヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - イルメチルアセテートが黄色油状物として得られた。上記の異なるジアステレオマーを、この工程で変換して、以下を得た：(3R, 9aS) - ヘキサヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - イルメチルアセテート：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：4.18 (dd, 1H)、4.00 (m, 1H)、3.80 (dd, 1H)、3.68 (dt, 1H)、3.60 (dd, 1H)、3.46 (m, 2H)、3.22 (t, 1H)、2.64 (dd, 1H)、2.53 (m, 2H)、2.43 - 2.35 (m, 2H)、2.10 (s, 3H)、および (3S, 9aS) - ヘキサヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - イルメチルアセテート：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：4.09 (d, 2H)、3.90 - 3.82 (m, 2H)、3.75 - 3.64 (m, 3H)、3.27 (t, 1H)、3.18 (t, 1H)、2.69 (dd, 1H)、2.63 (m, 1H)、2.46 - 2.33 (m, 2H)、2.16 (t, 1H)、2.10 (s, 3H)。

【0626】

(3R, 9aS) - ヘキサヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - イルメチルメタンスルホネート：(3R, 9aS) - ヘキサヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - イルメチルアセテート (0.922 g, 4.28 mmol) のメタノール (14.0 mL) 溶液に、1.03 mL (4.50 mmol) のナトリウムメトキシド (メタノール中 25 重量%) を室温で滴下した。5 分後に、1.6 mL (6.43 mmol) のジオキサン中の 4.0 M 塩化水素を添加し、桃色の沈殿物が形成した。その溶液を減圧下で濃縮し、その桃色固体を、30.0 mL ジクロロメタンにとった。このスラリーを、氷浴中で冷却し、トリエチルアミン (3.0 mL, 21.5 mmol) を添加し、続いて、メタンスルホニルクロリド (0.37 mL, 4.71 mmol) を添加した。その得られた黄色溶液を、30 分間室温で攪拌した。その混合物を、ジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液との間で分配し、次いで、その水層を抽出した (3 × 50 mL ジクロロメタン)。その合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製 (3R, 9aS) - ヘキサヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - イルメチルメタンスルホネートを得た。これを、さらに精製することなく、以下の反応に使った。

【0627】

(実施例 70)

(8aR) - 6 - (クロロメチル) テトラヒドロ - 1H - [1, 3] チアゾロ [4, 3 - c] [1, 4] オキサジン：(4R) - 1, 3 - チアゾリジン - 4 - イルメタノール (0.300 g, 2.52 mmol) の 2 - (クロロメチル) オキシラン (2.0 mL, 25.5 mmol) 溶液を、窒素下で、40 に 12 時間加熱した。次いで、その溶液を室温に冷却し、2 - (クロロメチル) オキシランを減圧下で除去した。その粗製中間体を氷中で冷却し、2.0 mL の濃硫酸中にとった。その得られた混合物を、200 に 0.5 時間加熱し、次いで、しめった氷の上に注意深く注ぎ、これを、融解させた。その水溶液を、固体炭酸水素ナトリウムを用いて注意深く塩基性にし、その得られた混合物を、溶離液としての、水および酢酸エチル中の 10% メタノールを用いて濾過した。その層を分離し、その水層を、酢酸エチル中で 10% メタノールで抽出した。その合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、11.6 mg (2.4% 収率) の粗製 (8aR) - 6 - (クロロメチル) テトラヒドロ - 1H - [1, 3] チアゾロ [4, 3 - c] [1, 4] オキサジンをジアステレオマーの混合物として得た。これを、次の工程に調節使用した。

【0628】

(実施例 71)

1, 1 - ジメチルエチル (3 - エンド) - 3 - { 2 - [(メチルスルホニル) オキシ]

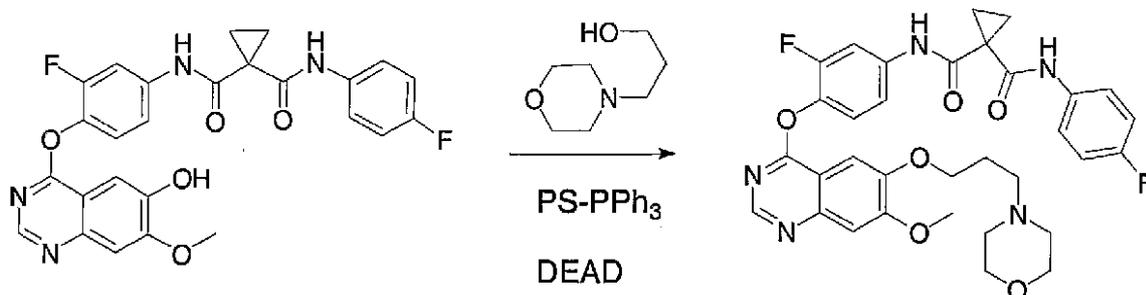
エチル}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート：1,1-ジメチルエチル(3-エンド)-3-(2-ヒドロキシエチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(30.3mg、1.19mmol)のジクロロメタン(4.0mL)溶液に、トリエチルアミン(0.5mL、3.56mmol)を添加し、その溶液を、窒素下で0℃に冷却した。メタンスルホニルクロリド(0.11mL、1.42mmol)をゆっくりと添加し、混合物を、室温に加温し、1時間攪拌した。その反応混合物を、ジクロロメタンと水との間で分配した。その水相を、ジクロロメタン(2×100mL)で抽出した。その合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、35.1mg(89%)の1,1-ジメチルエチル(3-エンド)-3-{2-[(メチルスルホニル) オキシ] エチル } -8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを得た。これを、さらに精製することなく、アルキル化を進めた。

【0629】

(実施例72)

【0630】

【化375】



N-[3-フルオロ-4-({7-(メチルオキシ)-6-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キナゾリン-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。粗製シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[3-フルオロ-4-(6-ヒドロキシ-7-メトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド(333mg、0.66mmol)、PS-PPh₃樹脂、(充填=2.33mmol/g、797mg、1.86mmol)、3-モルホリン-4-イル-プロパン-1-オール(0.26mL、1.88mmol)、およびDEAD(0.31mL、1.91mmol)を、CH₂Cl₂(10mL)中で合わせて、室温で1~2時間攪拌した。その反応混合物を濾過し、その樹脂を、CH₂Cl₂で完全に洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮し、その得られた残渣を、EtOAcに溶解し、H₂O(4×)および飽和NaCl(1×)で洗浄し、次いで、1N HCl(3×)で抽出した。その合わせた1N HCl抽出物を、EtOAcで洗浄した(2×)。次いで、その酸性の水相を、1N NaOHで塩基性にし、EtOAc(3×)で抽出した。その合わせたEtOAc抽出物を、H₂O(1×)、飽和NaCl(1×)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。その得られた残渣を、分取用逆相HPLC(25mM NH₄OAc/アセトニトリル)により精製し、その純粋画分を凍結乾燥して、シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸{3-フルオロ-4-[7-メトキシ-6-(3-モルホリン-4-イル-プロボキシ)-キナゾリン-4-イルオキシ]-フェニル}-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド(42.6mg、10%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 10.37(br s、1H)、10.05(br s、1H)、8.55(s、1H)、7.84(m、1H)、7.65(m、2H)、7.58(s、1H)、7.43(m、3H)、7.16(t、2H)、4.27(m、2H)、4.00(s、3H)、3.60(m、6H)、2.39(m、4H)、1.99(m、2H)、1.47(m、4H)。LC/MS 計算値 [M+H]⁺ 634.2、実測値 634.1。

10

20

30

40

50

【0631】

同じまたは類似の合成技術を使用して、そして/または代替出発物質に交換して、以下を調製した： N - { 3 - フルオロ - 4 - [(7 - (メチルオキシ) - 6 - { [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル] オキシ } キナゾリン - 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： ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.67 (s, 1 H)、8.59 (s, 1 H)、8.43 (s, 1 H)、7.75 (d, 1 H)、7.52 (s, 1 H)、7.46 (m, 2 H)、7.31 (s, 1 H)、7.20 (m, 2 H)、7.06 (t, 2 H)、4.04 (d, 2 H)、4.03 (s, 3 H)、2.98 (d, 2 H)、2.34 (s, 3 H)、2.12 - 2.195 (m, 5 H)、1.76 (m, 2 H)、1.64 (m, 2 H)、1.57 (m, 2 H)。

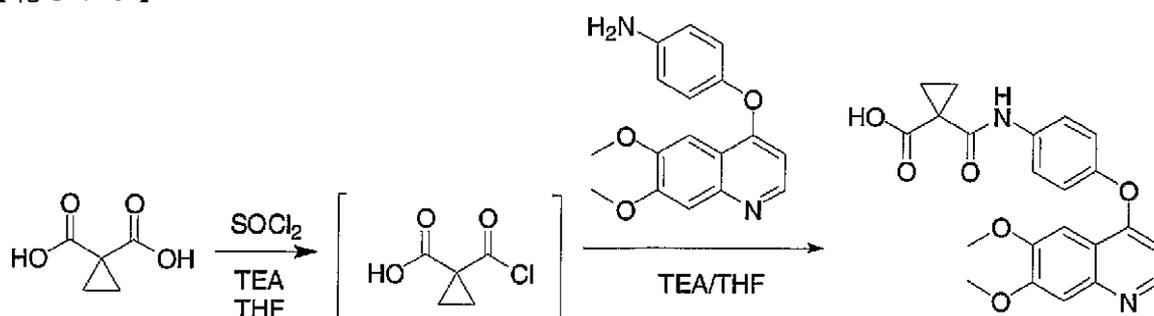
10

【0632】

(実施例 73)

【0633】

【化376】



20

1 - [4 - (6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニルカルバモイル] - シクロプロパンカルボン酸の調製。THF (3 . 5 mL) 中のシクロプロピルジカルボン酸 (449 mg, 3 . 45 mmol) に、TEA (485 μL, 3 . 45 mmol) を添加した。その得られた溶液を、窒素雰囲気下で、40 分間室温で攪拌し、その後、塩化チオニル (250 μL, 3 . 44 mmol) を添加した。その反応を、LCMS によりモノ酸クロリドの形成についてモニターした (そのサンプルを MeOH でクエンチし、対応するモノメチルエステルについて探索する)。室温で3 時間攪拌した後、4 - (6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミン (1 . 02 g, 3 . 44 mmol) を固体として添加し、続いて、さらに THF (1 . 5 mL) を添加した。室温で16 時間、攪拌し続けた。その得られた濃いスラリーを EtOAc で希釈し (10 mL)、1 N NaOH で抽出した。その二相のスラリーを濾過し、その水相を、濃 HCl で pH = 6 まで酸性にし、濾過した。両方の固体を合わせ、EtOAc で洗浄し、次いで、減圧下で乾燥した。その望ましい生成物である、1 - [4 - (6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニルカルバモイル] - シクロプロパンカルボン酸を白色固体として得た (962 mg, 68 . 7 % 収率、97 % 純粋)。 ¹H NMR (D₂O / NaOH) : 7 . 97 (d, 1 H)、7 . 18 (d, 2 H)、6 . 76 (m, 4 H)、6 . 08 (d, 1 H)、3 . 73 (s, 3 H)、3 . 56 (s, 3 H)、1 . 15 (d, 4 H)。

30

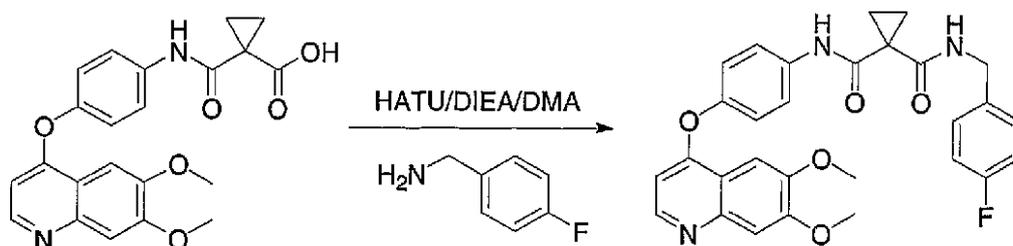
40

【0634】

(実施例 74)

【0635】

【化377】



'N - (4 - { [6, 7 - ビス(メチルオキシ)キノリン - 4 - イル] オキシ } フェニ
 ル) - N' - [(4 - フルオロフェニル) メチル] シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキ
 サミド。1 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニルカル
 バモイル] - シクロプロパンカルボン酸 (74.3 mg, 0.182 mmol)、4 - フ
 ルオロベンジルアミン (25 μ L, 0.219 mmol)、DIEA (90.0 μ L, 0
 .544 mmol) のDMA (1.0 mL) 溶液に、HATU (203 mg, 0.534
 mmol) を添加した。その得られた溶液を、室温で1時間攪拌し、その後、水 (10 mL)
 を攪拌しながら滴下した。そのスラリーを超音波処理し、濾過し、その固体を1N
 NaOH、続いて、水で洗浄した。風乾後、その固体を、分取用HPLCによってさらに
 精製して、'N - (4 - { [6, 7 - ビス(メチルオキシ)キノリン - 4 - イル] オキシ }
 フェニル) - N' - [(4 - フルオロフェニル) メチル] シクロプロパン - 1, 1 - ジ
 カルボキサミドを白色固体として得た (33 mg, 35% 収率, 98% 純粋)。¹H
 NMR (DMSO, d₆) : 10.82 (s, 1H)、8.80 (d, 1H)、8
 .50 (t, 1H)、7.83 (d, 2H)、7.74 (s, 1H)、7.56 (s, 1
 H)、7.30 - 7.38 (m, 4H)、7.15 (t, 2H)、6.80 (d, 1H)
 、4.32 (d, 2H)、4.04 (s, 3H)、4.03 (s, 3H)、1.42 (s
 、4H)。

【0636】

以下の化合物を、上記と類似の様式で、1 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン -
 4 - イルオキシ) - フェニルカルバモイル] - シクロプロパンカルボン酸と対応するアル
 キルアミンもしくはアリアルアミンとのカップリングから調製した。

【0637】

N - (4 - { [6, 7 - ビス(メチルオキシ)キノリン - 4 - イル] オキシ } フェニ
 ル) - N' - [2 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) フェニル] シクロプロパン - 1, 1 -
 ジカルボキサミド。 ¹H NMR (DMSO - d₆) : 10.62 (s, 1H)、
 8.79 (d, 1H)、8.24 (t, 1H)、7.83 (d, 2H)、7.72 (s,
 1H)、7.58 (s, 1H)、7.37 (d, 2H)、6.76 (d, 1H)、4.0
 4 (s, 3H)、4.03 (s, 3H)、3.98 (m, 2H)、3.66 (m, 2H)
 、3.49 (m, 4H)、3.25 (t, 2H)、3.13 (br., 2H)、1.42
 (d, 4H)。

【0638】

(N - (4 - { [6, 7 - ビス(メチルオキシ)キノリン - 4 - イル] オキシ } フェニ
 ル) - N' - [2 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) フェニル] シクロプロパン - 1, 1
 - ジカルボキサミド) ¹H NMR (DMSO - d₆) : 10.78 (s, 1H)
 、10.53 (s, 1H)、8.43 (d, 1H)、8.12 (d, 1H)、7.82 (d,
 2H)、7.49 (s, 1H)、7.37 (s, 1H)、7.20 - 7.28 (m,
 3H)、7.15 (dd, 1H)、7.01 (td, 1H)、6.35 (d, 1H)、3
 .93 (s, 3H)、3.92 (s, 3H)、3.47 (s, 2H)、2.17 (br.
 、4H)、1.49 (m, 4H)、1.41 (m, 4H)、1.32 (br., 2H)。

【0639】

'N - (4 - { [6, 7 - ビス(メチルオキシ)キノリン - 4 - イル] オキシ } フェニ

10

20

30

40

50

ル) - N' - [2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル] シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド。 1H NMR (DMSO - d6) : 10.98 (s, 1H)、10.56 (s, 1H)、8.42 (d, 1H)、8.10 (dd, 1H)、7.81 (m, 2H)、7.49 (s, 1H)、7.37 (s, 1H)、7.17 - 7.27 (m, 4H)、7.01 (td, 1H)、6.35 (d, 1H)、3.93 (s, 3H)、3.92 (s, 3H)、3.61 (s, 2H)、2.30 (br., 4H)、1.47 (br., 4H)、1.43 (m, 4H)。

【0640】

'N - (4 - { [6 , 7 - ビス (メチルオキシ) キノリン - 4 - イル] オキシ } フェニル) - N' - [3 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニル] シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド。 1H NMR (DMSO - d6) : 10.12 (s, 1H)、10.03 (s, 1H)、8.44 (d, 1H)、7.74 (d, 2H)、7.57 (s, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.48 (s, 1H)、7.37 (s, 1H)、7.21 (m, 3H)、6.98 (d, 1H)、6.40 (d, 1H)、3.93 (s, 3H)、3.92 (s, 3H)、3.56 (t, 4H)、3.41 (s, 2H)、2.34 (br., 4H)、1.48 (s, 4H)。

10

【0641】

'N - (4 - { [6 , 7 - ビス (メチルオキシ) キノリン - 4 - イル] オキシ } フェニル) - N' - [2 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニル] シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド。 1H NMR (DMSO - d6) : 10.54 (s, 1H)、10.47 (s, 1H)、8.43 (d, 1H)、8.08 (d, 1H)、7.78 (d, 2H)、7.49 (s, 1H)、7.37 (d, 1H)、7.18 - 7.30 (m, 4H)、7.03 (t, 1H)、6.37 (d, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.93 (s, 3H)、3.50 (s, 2H)、3.44 (br., 4H)、2.20 (br., 4H)、1.48 (d, 4H)。

20

【0642】

'N - (4 - { [6 , 7 - ビス (メチルオキシ) キノリン - 4 - イル] オキシ } フェニル) - N' - [3 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) フェニル] シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド。 1H NMR (DMSO - d6) : 10.0 - 10.2 (br., 2H)、8.46 (d, 1H)、7.76 (d, 2H)、7.53 (m, 3H)、7.39 (s, 1H)、7.24 (m, 3H)、6.98 (d, 1H)、6.43 (d, 1H)、3.95 (s, 3H)、3.93 (s, 3H)、3.37 (s, 2H)、2.31 (br., 4H)、1.48 (m, 8H)、1.39 (br., 2H)。

30

【0643】

'N - (4 - { [6 , 7 - ビス (メチルオキシ) キノリン - 4 - イル] オキシ } フェニル) - N' - [3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル] シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド。 1H NMR (DMSO - d6) : 10.0 - 10.2 (br., 2H)、8.46 (d, 1H)、7.77 (d, 2H)、7.59 (s, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.39 (s, 1H)、7.23 (m, 3H)、6.99 (d, 1H)、6.43 (d, 1H)、3.95 (s, 3H)、3.93 (s, 3H)、3.52 (s, 2H)、2.42 (br., 4H)、1.69 (br., 4H)、1.48 (s, 4H)。

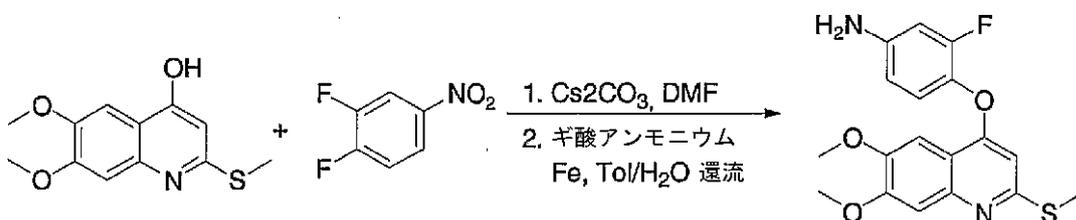
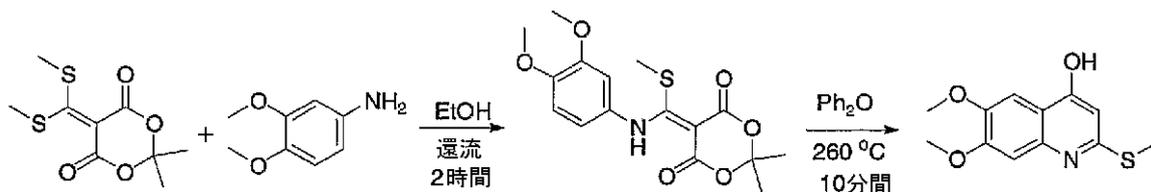
40

【0644】

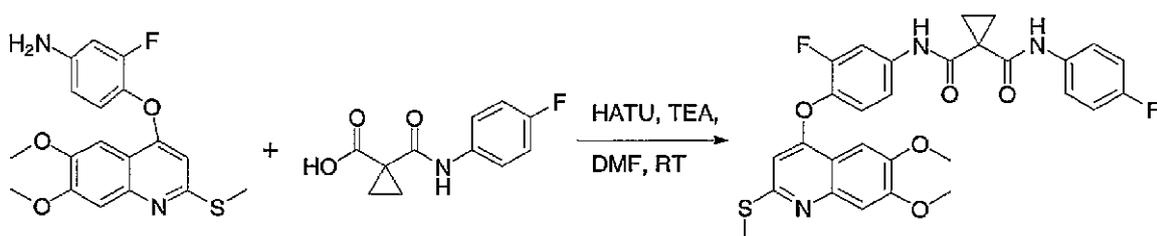
(実施例75)

【0645】

【化378】



10



20

(N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)-2-(メチルチオ)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-ジカルボキサミドの合成)

市販の5-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサソ-4,6-ジオン(3.5g、14mmol)および3,4-ジメトキシアニリン(2.2g、14mmol)を、EtOH(20mL)中で2時間還流した。そのEtOHを減圧下で除去し、EtOAcをその残渣に添加した。その生成物を濾過し、冷EtOAc(3x)で洗浄した。5-[(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-メチルスルファニル-メチレン]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサソ-4,6-ジオンを白色固体として得た(1.7g、47%収率)。これをさらに精製することなく使用した。LCMS: m/z 352(M-H)⁻。

30

【0646】

5-[(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-メチルスルファニル-メチレン]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサソ-4,6-ジオン(1.7g、6.6mmol)およびジフェニルエーテル(3.5g、21mmol)の混合物を、260で10分間加熱した。その混合物を室温に冷却し、ヘプタンを添加した。6,7-ジメトキシ-2-メチルスルファニル-キノリン-4-オールを濾過し、橙色固体として単離し、さらに精製することなく使用した(1.4g、83%収率)。LCMS: m/z 352(M+H)⁺。

40

【0647】

6,7-ジメトキシ-2-メチルスルファニル-キノリン-4-オール(1.0g、4.0mmol)、3,4-ジフルオロニトロベンゼン(0.48mL、4.3mmol)、炭酸セシウム(2.6g、8.0mmol)、およびDMF(15mL)の混合物を、室温で12時間攪拌し、その後、その混合物を濾過した。その濾液をDCMで抽出し、10% LiCl(水溶液)、水(1x)およびブライン(1x)で洗浄し、続いて、Na

50

Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。その粗製固体を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、DCM中の5% MeOH）により精製して、そのニトロキノリンを橙色固体として得た（1.3 g、85.8%収率）。LCMS: m/z 391 (M+H)⁺。EtOH (5 mL) 中のニトロキノリン（0.33 g、0.85 mmol）、5% 炭素担持 Pt/S (0.050 g)、蟻酸アンモニウム（0.40 g、6.3 mmol）の混合物を、80 °C で1時間加熱し、その混合物を室温に冷却し、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を、DCM中に溶解し、その混合物を濾過し、その沈殿物を廃棄した。有機溶媒を除去すると、4-(6,7-ジメトキシ-2-メチルスルファニル-キノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニルアミンが橙色油状物として得られた（220 mg、73%収率）。LCMS: m/z 361 (M+H)⁺。

10

【0648】

4-(6,7-ジメトキシ-2-メチルスルファニル-キノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニルアミン（0.22 g、0.61 mmol）および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（0.16 g、0.73 mmol）のDMF (5 mL) 中の混合物に、TEA (0.25 mL、1.8 mmol) を添加し、続いて、HATU (0.57 g、1.5 mmol) を添加した。その得られた溶液を、室温で一晩攪拌した。その反応混合物を水に入れ、DCM (2x) で抽出した。その合わせた抽出物を、5% LiCl (水溶液) (3x)、水、(1x) およびブライン (1x) で洗浄し、続いて、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。その粗製固体を、酢酸アンモニウムを用いる分取用HPLCにより精製し、N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)-2-(メチルチオ)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-ジカルボキサミドを白色固体として得た（0.39 g、11%収率）。¹H NMR (DMSO- d_6)

20

10.34 (s, 1H)、9.94 (s, 1H)、7.83 (d, 1H)、7.59 (m, 2H)、7.56 (m, 1H)、7.40 (m, 2H)、7.23 (s, 1H)、7.09 (t, 2H)、6.12 (s, 1H)、3.88 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)、2.48 (s, 3H)、1.40 (m, 4H)。

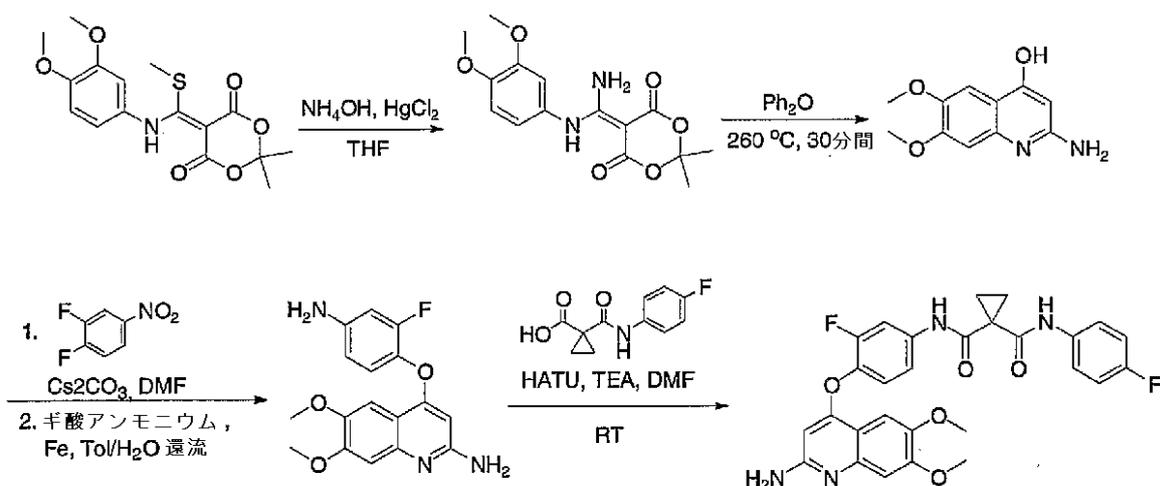
【0649】

(実施例76)

【0650】

30

【化379】



40

(N-(4-{[2-アミノ-6,7-ビス(メチルオキシ)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-ジカルボキサミドの合成)

THF (5 mL) 中の、5-[(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-メチルスルファニル-メチレン]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサソ-4,6-ジオン (1

50

. 0 g、2.8 mmol)、30% 水酸化アンモニウム (8.5 mL)、HgCl₂ (0.76 g、2.8 mmol) の混合物を、室温で30分間攪拌した。その混合物をDCMおよび水(3x)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させた。減圧下で濃縮して、5-[アミノ-(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]ジオキサソ-4,6-ジオンを白色固体として得た(0.90 g、97%収率)。この化合物さらに精製することなく使用した。LCMS: m/z 321 (M-H)⁻。

【0651】

5-[アミノ-(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]ジオキサソ-4,6-ジオン(0.90 g、2.8 mmol)およびジフェニルエーテル(3.0 g、18 mmol)の混合物を、260 で30分間加熱した。その混合物を室温に冷却し、ヘプタンを添加した。生成物2-アミノ-6,7-ジメトキシ-キノリン-4-オールを濾過し、橙色固体として単離し、さらに精製することなく使用した(0.31 g、33%収率)。LCMS: m/z 221 (M+H)⁺。

10

【0652】

4-(4-アミノ-2-フルオロ-フェノキシ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-2-イルアミンを、4-(6,7-ジメトキシ-2-メチルスルファニル-キノリン-4-イルオキシ)-3-フルオロ-フェニルアミン類似の様式で、2-アミノ-6,7-ジメトキシ-キノリン-4-オールから合成し、これを白色固体として得た(4.0%収率)。LCMS: m/z 330 (M+H)⁺。

20

【0653】

N-(4-{[2-アミノ-6,7-ビス(メチルオキシ)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-ジカルボキサミドを、N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)-2-(メチルチオ)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-ジカルボキサミドと類似の様式で、4-(4-アミノ-2-フルオロ-フェノキシ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-2-イルアミンから合成した。これを、酢酸アンモニウムを用いて分取用HPLCにより精製し、白色固体として単離した(4.0%収率)。¹H NMR(DMSO-d₆) 10.34(s、1H)、9.95(s、1H)、7.82(d、1H)、7.58(m、2H)、7.44(d、1H)、7.33(t、1H)、7.25(s、1H)、7.09(t、2H)、7.07(s、1H)、6.17(br s、2H)、5.66(s、1H)、3.79(s、3H)、3.77(s、3H)、1.40(d、4H)。LCMS: m/z 535 (M+H)⁺。

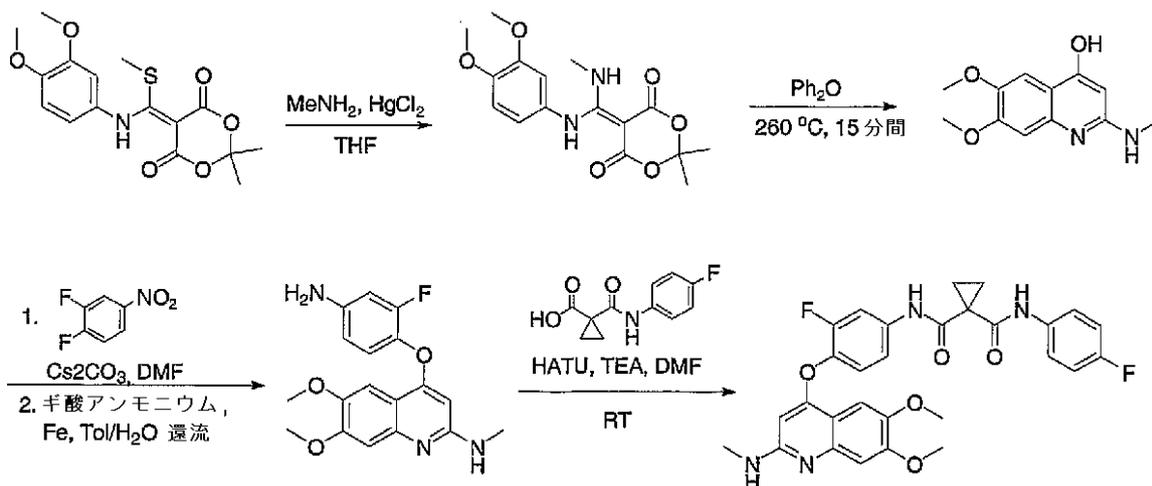
30

【0654】

(実施例77)

【0655】

【化380】



10

(' N - (3 - フルオロ - 4 - { [2 - (メチルアミノ) - 6 , 7 - ビス (メチルオキシ) 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 - ジカルボキサミドの合成) THF (5 mL) 中の、 5 - [(3 , 4 - ジメトキシ - フェニルアミノ) - メチルスルファニル - メチレン] - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 , 6 - ジオン (0 . 5 0 g , 1 . 4 mmol) 、 メチルアミン (THF 中 2 M , 0 . 7 5 mL , 1 . 5 mmol) 、 HgCl₂ (0 . 3 8 g , 1 . 4 mmol) の混合物を、室温で 30 分間攪拌した。その混合物を、DCM および水 (3 ×) で抽出し、Na₂SO₄ を乾燥させた。減圧下で濃縮して、 5 - [(3 , 4 - ジメトキシ - フェニルアミノ) - メチルアミノ - メチレン] - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 , 6 - ジオンを黄色固体として得た (0 . 4 8 g , 9 9 % 収率) 、この化合物さらに精製することなく使用した。LCMS : m/z 335 (M - H)⁻。

20

【0656】

5 - [(3 , 4 - ジメトキシ - フェニルアミノ) - メチルアミノ - メチレン] - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 , 6 - ジオン (0 . 4 0 g , 2 . 8 mmol) およびジフェニルエーテル (3 . 0 g , 1 8 mmol) の混合物を、260 で 15 分間加熱した。その混合物を室温に冷却し、ヘプタンを添加した。生成物 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - メチルアミノ - キノリン - 4 - オールを濾過し、黄褐色固体として単離し、さらに精製することなく使用した (0 . 3 0 g , 定量的収率) 。LCMS : m/z 235 (M + H)⁺。

30

【0657】

[4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - 6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 2 - イル] - メチル - アミンを、 4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - 6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 2 - イルアミンと類似の様式で、 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - メチルアミノ - キノリン - 4 - オールから合成し、黄色油状物として単離した (5 8 % 収率) 。LCMS : m/z 330 (M + H)⁺。

40

【0658】

' N - (3 - フルオロ - 4 - { [2 - (メチルアミノ) - 6 , 7 - ビス (メチルオキシ) 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 - ジカルボキサミドを、 N - (4 - { [6 , 7 - ビス (メチルオキシ) - 2 - (メチルチオ) 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 - ジカルボキサミドと類似の様式で、 [4 - (4 - アミノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - 6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 2 - イル] - メチル - アミンから合成した。これを、分取用 HPLC により酢酸アンモニウムを用いて精製し、白色固体として単離した (6 . 0 mg , 4 . 0 % 収率) 。¹H NMR

50

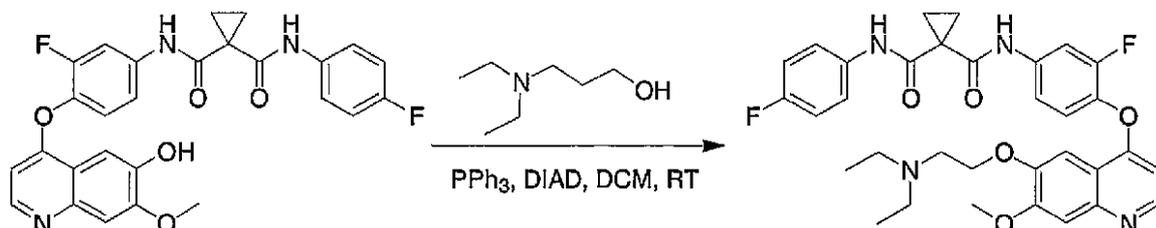
R (DMSO- d_6) 10.42 (s, 1H)、9.91 (s, 1H)、7.88 (dd, 1H)、7.56 (m, 2H)、7.44 (m, 4H)、7.09 (t, 2H)、5.90 (s, 1H)、3.88 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)、3.39 (br s, 1H)、2.92 (s, 3H)、1.41 (dt, 4H)。LCMS: m/z 535 (M+H)⁺。

【0659】

(実施例78)

【0660】

【化381】



10

'N-(4-{[6-{[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ}-7-(メチルオキシ)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。シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[3-フルオロ-4-(6-ヒドロキシ-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロ-フェニル)-アミド(0.12g、0.23mmol)、ヒドロキシプロピルジエチルアミン(0.090mL、0.61mmol)、トリフェニルホスフィン(0.20g、0.76mmol)のDCM(10mL)中のスラリーに、DIAD(0.17mL、0.86mmol)を添加した。その得られた混合物を、室温で12時間攪拌した。その後、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を、EtOAcで抽出し、そして1N HCl(6×)およびブライン(1×)、続いて、Na₂SO₄で乾燥させた。この有機画分を減圧下で濃縮すると、'N-(4-{[6-{[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ}-7-(メチルオキシ)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-ジカルボキサミドが、黄色油状物(0.18g、湿潤、分析HPLCから判断して約95%純度)として得られた。酢酸アンモニウムを用いる分取用HPLCによってさらに精製すると、生成物が、分析HPLCから判断して99%の純度で得られた。LCMS: m/z 619 (M+H)⁺。¹H NMR (DMSO- d_6) 10.37 (br s, 1H)、10.00 (s, 1H)、8.44 (d, 1H)、7.87 (d, 1H)、7.62 (m, 2H)、7.49 (m, 2H)、7.41 (m, 2H)、7.13 (t, 2H)、6.40 (d, 1H)、4.17 (t, 2H)、3.93 (s, 3H)、2.59 (t, 2H)、2.49 (m, 6H)、1.91 (m, 4H)、0.94 (t, 6H)。

20

30

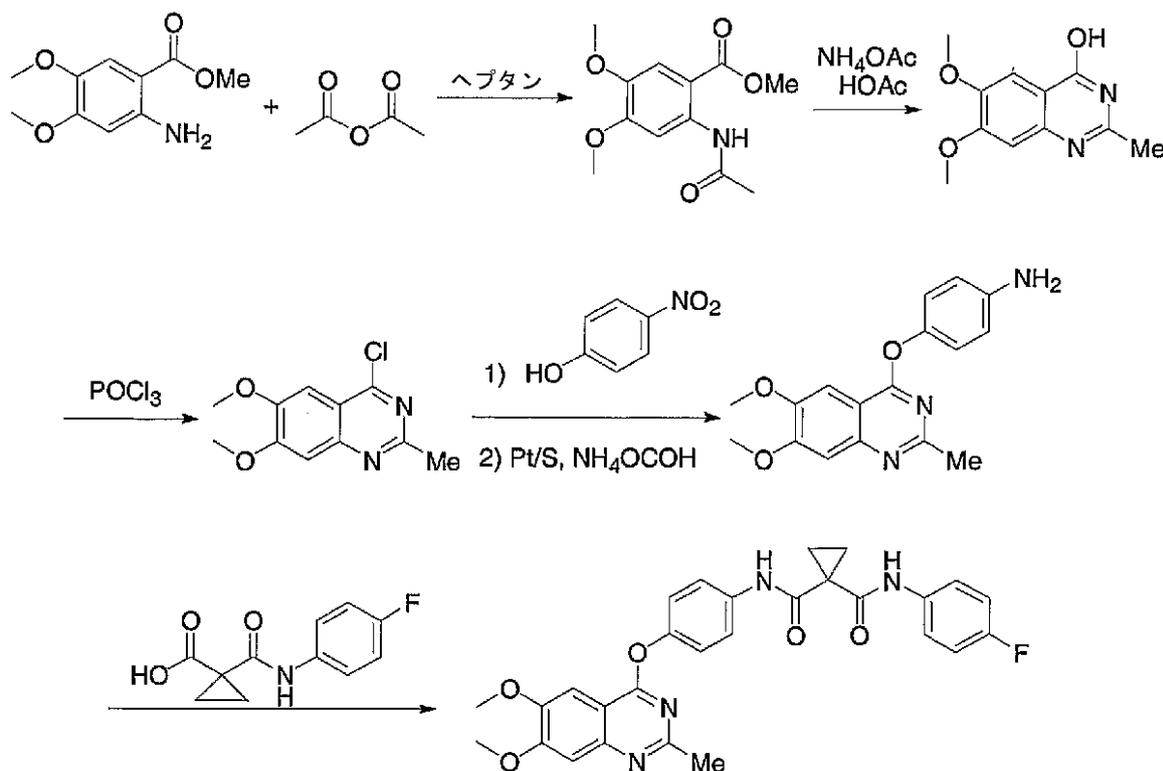
【0661】

(実施例79)

【0662】

40

【化382】



10

20

(1'-N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{[2-メチル-6,7-ビス(メチルオキシ)キナゾリン-4-イル]オキシ}フェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド)。市販の2-アミノ-4,5-ジメトキシ-安息香酸メチルエステル(3g、0.014mol)および無水酢酸(4.03mL、0.0426mol)を、ヘプタン中で100°Cで3時間加熱した。ヘプタンを減圧下で除去した後に、2-アセチルアミノ-4,5-ジメトキシ-安息香酸メチルエステルの粗製生成物が得られ、さらに精製せずに使用した。LC/MS: m/z 254 (M+H)。

30

【0663】

上記で得られた粗製2-アセチルアミノ-4,5-ジメトキシ-安息香酸メチルエステルに、酢酸アンモニウム(7.98g、0.104mol)および酢酸(10mL)を添加した。その混合物を、加圧チューブ内で、LC/MS: m/z 221 (M+H)によって確認されるように所望の環化生成物が形成するまで加熱還流した。室温まで冷却した後に、その反応混合物を水で希釈し、そしてEtOAcで3回抽出した。その合わせた有機相を、水性NaOH溶液で塩基性化し、そしてEtOAcで3回洗浄した。次いで、その水相を、水性HClで酸性化し、そしてEtOAcで3回抽出した。その合わせた有機抽出物を、Na₂SO₄で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、6,7-ジメトキシ-2-メチル-キナゾリン-4-オール(0.15g)を得、これをさらに精製することなく使用した。LC/MS: m/z 221 (M+H)。

40

【0664】

先の工程から得られた6,7-ジメトキシ-2-メチル-キナゾリン-4-オール(0.15g、0.68mmol)とPOCl₃(1.59mL、17.04mmol)との混合物を、48時間加熱還流した。その反応混合物を氷水に注ぎ、NaHCO₃で中和し、K₂CO₃で塩基性に調整した。その混合物を、攪拌しながら0°Cまで冷却した。得られた沈殿物を濾過して、4-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-メチル-キナゾリン(0.094g)を得、これをさらに精製することなく使用した。

【0665】

上記で得られたクロロキナゾリン(0.094g、0.397mmol)と、4-ニト

50

ロフェノール (0.11 g, 0.795 mmol) と、ブロモベンゼン (3 mL) との混合物を、160 °C で48時間加熱した。次いで、その溶媒を除去し、そしてその反応物を、MeOH に溶解した。Et₂O を添加し、そしてこの反応物を、30分間攪拌し、そしてその沈殿物を濾過して、6,7-ジメトキシ-2-メチル-4-(4-ニトロ-フェノキシ)-キナゾリン (0.081 g) を、非常に淡い黄色の固形物として得た。LC/MS: m/z 342 (M+H)。

【0666】

6,7-ジメトキシ-2-メチル-4-(4-ニトロ-フェノキシ)-キナゾリン (0.081 g, 0.236 mmol) と、Pt/S (0.008 g, 15 mol%) と、蟻酸アンモニウム (0.098 g, 1.56 mmol) と、EtOH (3 mL) との混合物を、攪拌しながら70 °C で3時間加熱した。次いで、その反応混合物を熱時濾過し、そして熱EtOHで洗浄した、4-(6,7-ジメトキシ-2-メチル-キナゾリン-4-イルオキシ)-フェニルアミン (0.924 g) の粗製生成物が、黄色固形物として得られ、これをさらに精製することなく、次の反応で使用した。LC/MS: m/z 312 (M+H)。

【0667】

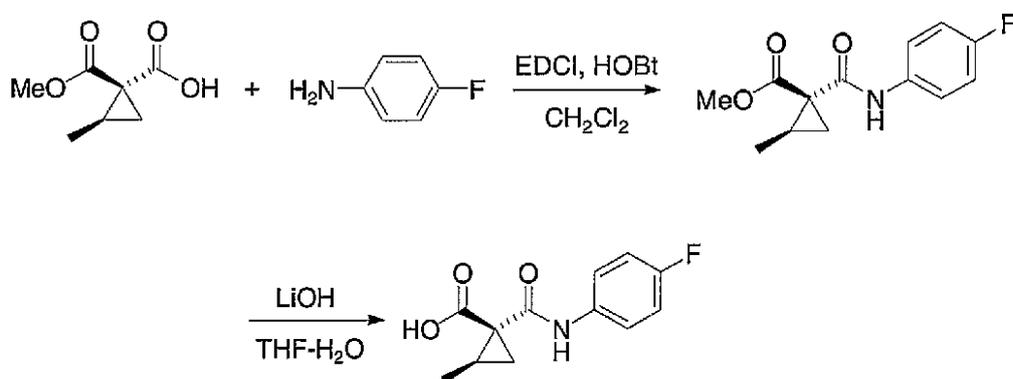
4-(6,7-ジメトキシ-2-メチル-キナゾリン-4-イルオキシ)-フェニルアミン (0.100 g, 0.321 mmol) と1-(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-シクロプロパンカルボン酸 (0.056 g, 0.386 mmol) との、DMF中の混合物に、DIEA (0.168 mL, 0.963 mmol) を添加し、続いてHATU (0.183 g, 0.482 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で15時間攪拌した。その混合物をEtOAcで希釈し、5% LiCl水溶液で3回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。この粗製生成物を、分取HPLCで精製して、N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-{[2-メチル-6,7-ビス(メチルオキシ)キナゾリン-4-イル]オキシ}フェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド (3.2 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 10.15 (bs, 1H), 10.01 (bs, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H), 3.93 (d, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.53 (s, 4H)。

【0668】

(実施例80)

【0669】

【化383】



(1-(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-シクロプロパンカルボン酸の調製)。2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボン酸メチルエステルを、文献の手順 (Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Rawlings, B. J. Tetrahedron Lett. 1985, 481.) に従って調製し

10

20

30

40

50

た。カルボン酸 (700 mg、4.4 mmol) を、 CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解した。その得られた溶液に、4-フルオロアニリン (590 mg、5.3 mmol)、 HOBT (890 mg、6.6 mmol) および EDCI (2.5 g、13.2 mmol) を添加した。その攪拌を、室温で3時間継続した。 CH_2Cl_2 (30 mL) を、その反応混合物に添加し、そしてその得られた溶液をブラインで洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させた。 CH_2Cl_2 を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィーによるさらなる精製によって、635 mg (57%) の所望のアミドを得た。

【0670】

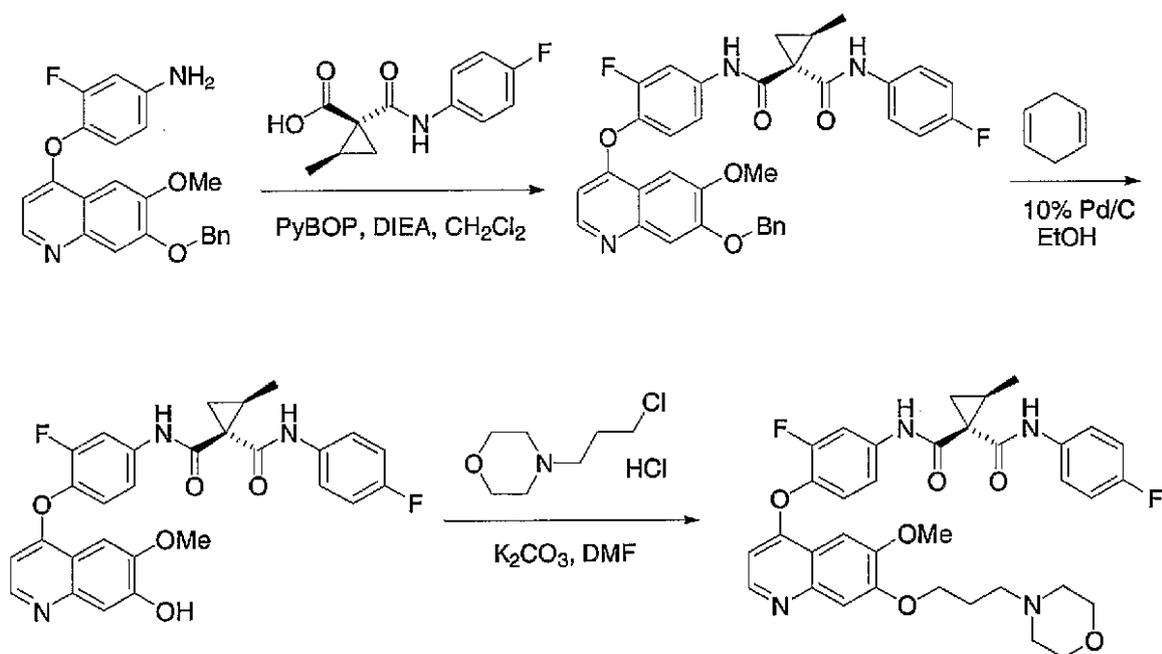
次いで、上記で得られたメチルエステルを、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (116 mg、2.78 mmol、1.1 当量) で、 THF (2 mL) および H_2O (1 mL) で、3時間室温で処理した。 THF を、減圧下で除去したこの水溶液を、20 mL の H_2O で希釈し、エーテル (10 mL) で洗浄し、そして 1N HCl で酸性化した。その固体を濾過し、 EtOAc に溶解し、そして Na_2SO_4 で乾燥させた。 EtOAc の除去によって、1-(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-シクロプロパン-カルボン酸の粗製生成物を得、これを、次の反応で使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 DMSO-d_6) 12.99 (br s、1H)、10.33 (br s、1H)、7.59 (dd、 $J = 9.0, 5.0$ Hz、2H)、7.11 (dd、 $J = 9.0, 9.0$ Hz、2H)、1.86 - 1.78 (m、1H)、1.43 (dd、 $J = 9.0, 4.2$ Hz、1H)、1.30 (dd、 $J = 7.8, 4.3$ Hz、1H)、1.19 (d、 $J = 6.3$ Hz、3H)。

【0671】

(実施例 81)

【0672】

【化384】



(1S, 2R)-N-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドの合成。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-フェニルアミン (150 mg、0.38 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液に、 DIEA (341 mg、2.64 mmol)、1-(4-フルオロ-フェニルカルバモイル)-2-メチル-シクロプロパンカルボン酸 (120 mg、0.49 mmol

)およびPyBOP(686mg、1.32mmol)を添加した。その反応混合物を、室温で6時間攪拌した。標準的な後処理の後、その粗製生成物を、カラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0673】

上記で得られたカップリング生成物(130mg、0.21mmol)を、EtOH(2mL)に溶解した。1,4-シクロヘキサジエン(170mg、2.1mmol)および10% Pd/C(10mg)を添加した。その混合物を、2時間加熱還流した。冷却後、その混合物を、セライトに通して濾過し、そしてMeOHで洗浄した。その溶媒を除去すると、粗製生成物(136mg)が得られ、これを、次の反応で使用した。

【0674】

この7-ヒドロキシキノリン(136mg、0.26mmol)のDMF(2mL)溶液に、4-(3-クロロプロピル)モルホリン塩酸塩(70mg、0.35mmol)およびK₂CO₃(69mg、0.50mmol)を添加した。次いで、その反応混合物を、80℃で5時間攪拌した。冷却後、EtOAc(20mL)を添加した。このEtOAc溶液を、ブラインで2回洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。EtOAcを除去し、そしてカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH=10:1)により精製すると、'(1S,2R)-N-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドが得られた。次いで、この生成物を、エチルエーテルに溶解し、そして1.5当量の1N HCl/エーテルで処理した。濾過および凍結乾燥により、'(1S,2R)-N-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドのHCl塩が得られた：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.49(br s, 1H)、10.26(br s, 1H)、10.15(br s, 1H)、8.74(br s, 1H)、7.95(br d, J=13.2 Hz, 1H)、7.8-7.5(m, 6H)、7.16(t, J=8.9 Hz, 2H)、6.82(br s, 1H)、4.34(t, J=5.9 Hz, 2H)、4.02(s, 3H)、3.99(br s, 2H)、3.77(br t, J=12.0 Hz, 2H)、3.56-3.30(m, 4H)、3.17-3.07(m, 2H)、2.40-2.30(m, 2H)、2.04-1.95(m, 1H)、1.45(dd, J=7.2, 4.7 Hz, 1H)、1.36(dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H)、1.09(d, J=6.2 Hz, 3H)。

【0675】

(実施例82)

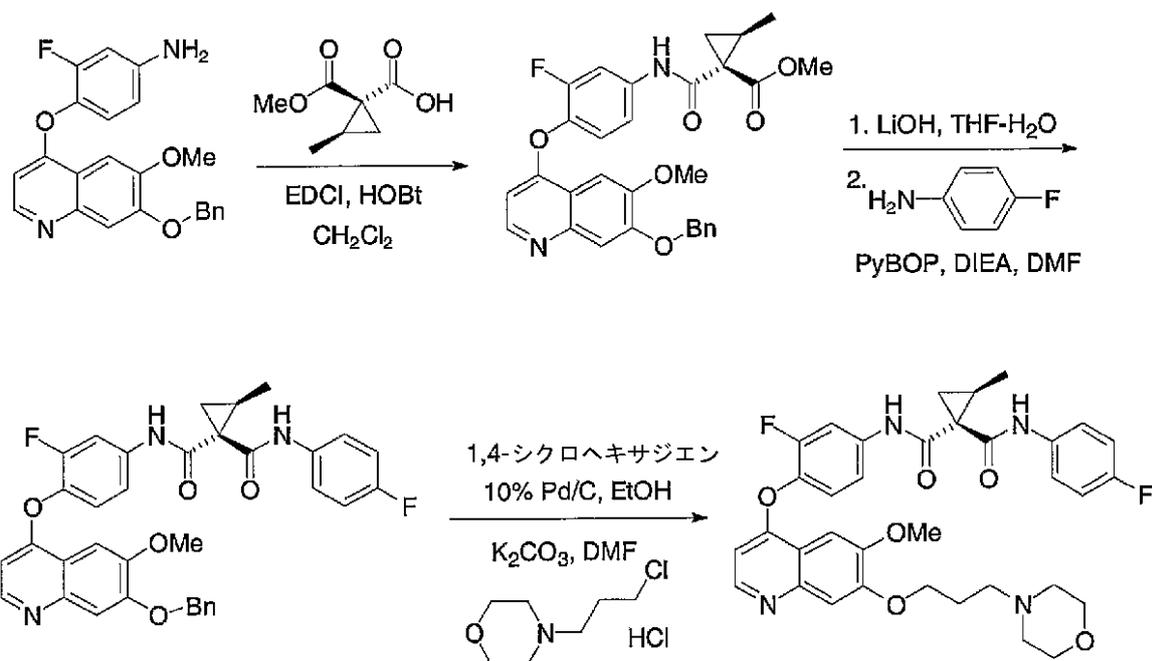
【0676】

10

20

30

【化385】



10

20

((1 R , 2 R) - N - [3 - フルオロ - 4 - ({ 6 - (メチルオキシ) - 7 - [(3 - モルホリン - 4 - イルプロピル) オキシ] - キノリン - 4 - イル } オキシ) フェニル] - N ' - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルシクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミドの合成)。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 - フェニルアミン (3 2 2 m g 、 0 . 8 2 m m o l) および 2 - メチルシクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボン酸メチルエステル (1 9 5 m g 、 1 . 2 3 m m o l) の、 CH_2Cl_2 (4 m L) 溶液に、HOBT (6 1 m g 、 0 . 3 2 m m o l) および EDCI (2 1 1 m g 、 1 . 6 4 m m o l) を添加した。その攪拌を、室温で 1 2 時間続けた。次いで、その反応混合物を、EtOAc で希釈し、そしてブラインで洗浄した。減圧下で有機溶媒を除去し、そしてカラムクロマトグラフィーによってさらに精製すると、所望のカップリング生成物 (1 5 3 m g) が得られた。

30

【0677】

上記で得られた生成物 (1 5 3 m g 、 0 . 2 9 m m o l) を、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 5 m g 、 0 . 3 5 m m o l) で、THF (1 m L) および H_2O (1 m L) 中で、2 時間処理した。THF を除去した。1 0 m L の H_2O を、その混合物に添加した。この水溶液をエーテルで洗浄し、そして 1 N HCl で酸性化した。次いで、その固体を濾過し、そして減圧下で乾燥した。

【0678】

その粗製カルボン酸 (1 1 8 m g 、 0 . 2 3 m m o l) および 4 - フルオロアニリン (1 1 1 m g 、 0 . 2 7 m m o l) を、DMF (2 m L) に溶解した。この溶液に、DIEA (1 7 8 m g 、 1 . 3 8 m m o l) および PyBOP (3 5 8 m g 、 0 . 6 9 m m o l) を添加した。その混合物を、室温で一晩攪拌した。次いで、これを EtOAc で希釈し、ブラインで 2 回洗浄した。EtOAc の除去およびカラムクロマトグラフィーにより、所望の生成物が得られた。

40

【0679】

上記で得られた生成物 (6 6 m g 、 0 . 1 1 m m o l) を、EtOH (2 m L) に溶解した。1 , 4 - シクロヘキサジエン (8 0 m g 、 1 . 1 m m o l) および 1 0 % Pd / C (1 0 m g) を添加した。その混合物を、還流しながら 2 時間攪拌した。冷却後、その混合物を、セライトに通して濾過し、そして MeOH で洗浄した。その溶媒を除去すると、粗製生成物 (7 0 m g) が得られ、これを、次の反応で使用した。

50

【0680】

7-ヒドロキシキノリン(80 mg、0.15 mmol)のDMF(2 mL)溶液に、4-(3-クロロプロピル)モルホリン塩酸塩(62 mg、0.31 mmol)および K_2CO_3 (64 mg、0.46 mmol)を添加した。次いで、その反応混合物を、80で5時間攪拌した。冷却後、EtOAc(20 mL)を添加した。このEtOAc溶液を、ブラインで2回洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させた。EtOAcを除去し、そしてカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 :MeOH=10:1)によって精製すると、'(1R, 2R)-N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル}オキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドが得られた。次いで、この生成物を、エチルエーテルに溶解し、そして1.5当量の1N HCl/エーテルで処理した。濾過および凍結乾燥により、'(1R, 2R)-N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル}オキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドのHCl塩が得られた:

1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) 10.65 (br s, 1H)、10.54 (br s, 1H)、9.74 (s, 1H)、8.75 (br s, 1H)、8.01 (br d, J=12.9 Hz, 1H)、7.80-7.50 (m, 6H)、7.20-7.10 (m, 2H)、6.84 (br s, 1H)、4.34 (br t, J=5 Hz, 2H)、4.04 (s, 3H)、4.05-3.95 (m, 2H)、3.77 (br t, J=11 Hz, 2H)、3.52 (br d, J=12.7 Hz, 4H)、3.12 (br q, J=9.0 Hz, 2H)、2.40-2.30 (m, 2H)、2.10-1.95 (m, 1H)、1.40-1.30 (m, 2H)、1.10 (d, J=6.2 Hz, 3H)。

10

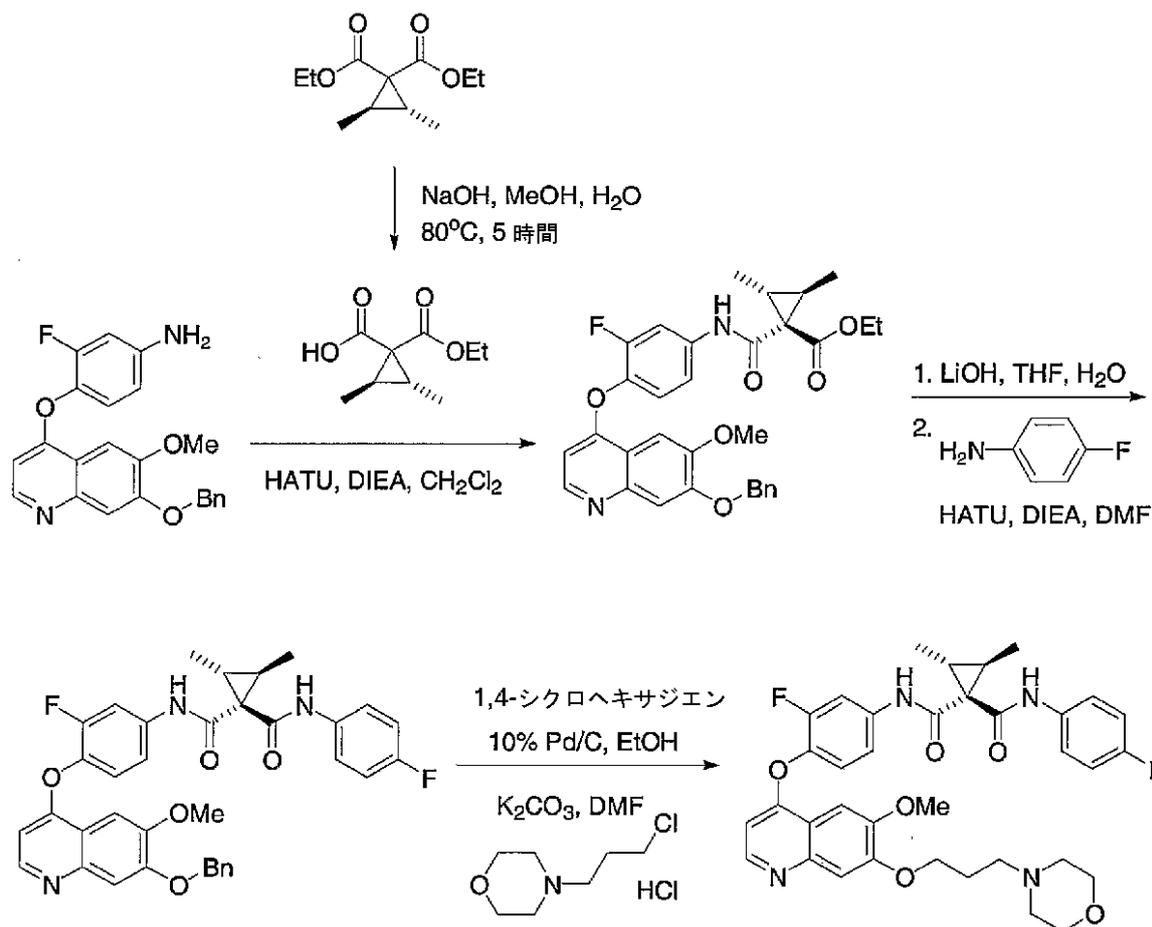
20

【0681】

(実施例83)

【0682】

【化386】



(1R,2R)-N-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]-キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2,3-ジメチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドの合成)。2,3-trans-ジメチルシクロプロパン-1,1-ジカルボン酸ジエチルエステルを、文献の手順(Ohishi, J. Synthesis, 1980, 690)に従って調製した。2,3-trans-ジメチルシクロプロパン-1,1-ジカルボン酸ジエチルエステル(6.75 g, 31.5 mmol)のMeOH(30 mL)溶液に、33 mLの1 N NaOH水溶液を添加した。その混合物を、85で5時間攪拌した。MeOHを、減圧下で除去した；その残渣を、40 mLのH₂Oで希釈した。この水溶液を、20 mLのエーテルで洗浄し、そして1 N HClで酸性化した。濾過および減圧下での乾燥により、4.72 g(80%)の所望のカルボン酸が得られた。

30

【0683】

上記で調製されたアニリン(1.08 g, 2.78 mmol)およびカルボン酸(518 mg, 2.78 mmol)を、CH₂Cl₂(15 mL)に溶解した。HATU(2.11 g, 5.56 mmol)およびDIEA(1.8 mL, 11.1 mmol)を添加した。その反応混合物を、室温で一晩攪拌した。次いで、これを濃縮し、そしてEtOAcで希釈した。次いで、このEtOAc溶液を、5% NaOHおよびブラインで洗浄した。EtOAcの除去により、粗製カップリング生成物が得られ、これをTHF(100 mL)-H₂O(50 mL)中のLiOH·H₂O(175 mg, 4.17 mmol)で、60で10時間処理することにより加水分解して、対応するカルボン酸にした。

40

【0684】

このカルボン酸(850 mg, 1.60 mmol)および4-フルオロアニリン(35

50

5 mg、3.20 mmol)を、DMF (8 mL)に溶解した。HATU (3.89 g、3.2 mmol)およびDIEA (1.1 mL、6.4 mmol)を添加した。その反応混合物を、室温で一晩攪拌した。H₂O (10 mL)を、この反応物に添加すると、沈殿物が形成された。その固体を濾過し、水性飽和Na₂CO₃およびエーテルで洗浄した。カラムクロマトグラフィーによるさらなる精製により、596 mg (60%)の所望の生成物が得られた。脱ベンジル化を、標準的な手順に従って行った。

【0685】

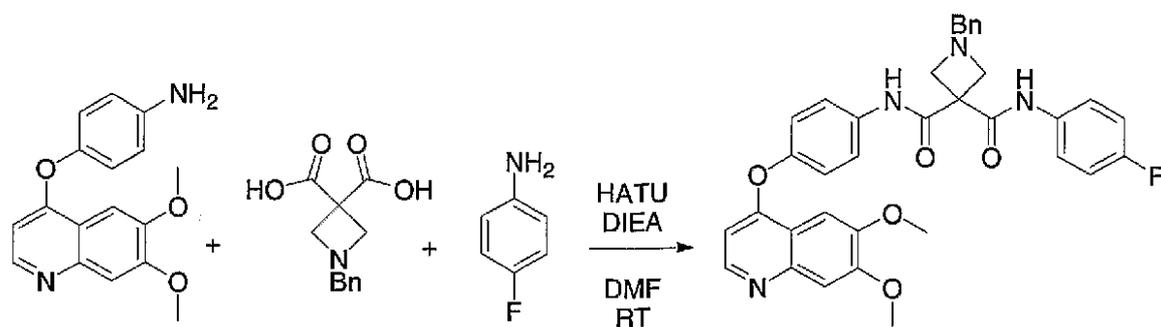
この7-ヒドロキシキノリン (261 mg、0.49 mmol)のDMF (5 mL)溶液に、4-(3-クロロプロピル)モルホリン塩酸塩 (195 mg、0.98 mmol) およびK₂CO₃ (202 mg、1.46 mmol)を添加した。次いで、その反応混合物を、80 °Cで4時間攪拌した。冷却後、EtOAc (20 mL)を添加した。このEtOAc溶液を、ブラインで2回洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。EtOAcを除去し、そしてカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1)によって精製すると、122 mg (37%)の' (2R, 3R) - N - [3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル] - N' - (4-フルオロフェニル) - 2,3-ジメチル-シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドが得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、8.11 (br s, 1H)、7.77 - 7.70 (m, 2H)、7.53 (s, 1H)、7.50 - 7.44 (m, 2H)、7.40 (s, 1H)、7.22 - 7.16 (m, 2H)、7.06 - 6.98 (m, 2H)、6.36 (br d, J = 5.1 Hz, 1H)、4.26 (t, J = 7.0 Hz, 2H)、4.02 (s, 3H)、3.72 (t, J = 4.4 Hz, 4H)、2.57 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、2.50 - 2.42 (m, 4H)、2.18 - 2.10 (m, 2H)、1.80 - 1.66 (m, 2H)、1.30 - 1.24 (m, 6H)。

【0686】

(実施例84)

【0687】

【化387】



(' N - (4 - { [6 , 7 - ビス (メチルオキシ) キノリン - 4 - イル] オキシ } フェニル) - N ' - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (フェニルメチル) アゼチジン - 3 , 3 - ジカルボキサミドの合成)。1-ベンジル-アゼチジン-3,3-ジカルボン酸を、文献の手順 (Miller, R. A.ら; Syn. Comm. 2003, 33, 3347)に従って調製した。4-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニルアミン (4.2 mmol、1当量) および4-フルオロアニリン (4.2 mmol、1当量)のDMF (20 mL)溶液に、DIEA (12.6 mmol、3当量) および1-ベンジル-アゼチジン-3,3-ジカルボン酸 (4.2 mmol、1当量)のDMF (10 mL)溶液を充填した。その反応混合物を室温で攪拌し、そしてLCMSによってモニターした。この反応は、6時間で完了した。その反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、そして10% LiCl (3x)、ブライン (3x)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、

濾過し、そしてその溶媒を減圧下で減少させた。この粗製生成物を、EtOAc中2%のMeOHで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって、精製した。所望の生成物を含有する画分を、分取用HPLCを使用してさらに精製し、N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-1-(フェニルメチル)アゼチジン-3,3-ジカルボキサミド(300mg、12%収率)を、白色固形物として得た。¹HNMR(DMSO-d₆): 10.0(s, 1H)、9.90(s, 1H)、8.45(d, 1H)、7.80(d, 2H)、7.70(m, 2H)、7.50(s, 1H)、7.40(s, 1H)、7.48-7.15(m, 9H)、3.95(s, 6H)、3.70(s, 4H)、3.60(s, 2H)。LCMS(POS): 607.2(M+H)。

10

【0688】

N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-3,3-ジカルボキサミド。N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-1-(フェニルメチル)アゼチジン-3,3-ジカルボキサミド(300mg、0.5mmol)のMeOH(50mL)溶液に、Pd/C(50%湿潤、10%mmol、265mg)および酢酸(2mL)を充填した。その反応混合物を、Parrr水素付加器で、H₂(50psi)下の水素化条件に16時間供した。その反応混合物を、セライトを通して濾過し、そしてMeOHで洗浄した。溶媒を減圧下で除去した後に、この粗製生成物を、分取用HPLC(溶媒系: MeCN/H₂O/NH₄OAc)を使用して精製し、N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-3,3-ジカルボキサミド(82mg、32%収率)を白色固形物として得た。¹HNMR(DMSO-d₆): 8.46(d, 1H)、7.84(d, 2H)、7.70(m, 2H)、7.50(s, 1H)、7.40(s, 1H)、7.24(d, 2H)、7.20(t, 2H)、6.44(d, 1H)、4.03(s, 4H)、3.95(s, 6H)、1.90(s, 3H、酢酸塩)。LCMS(POS): 517.3(M+H)。

20

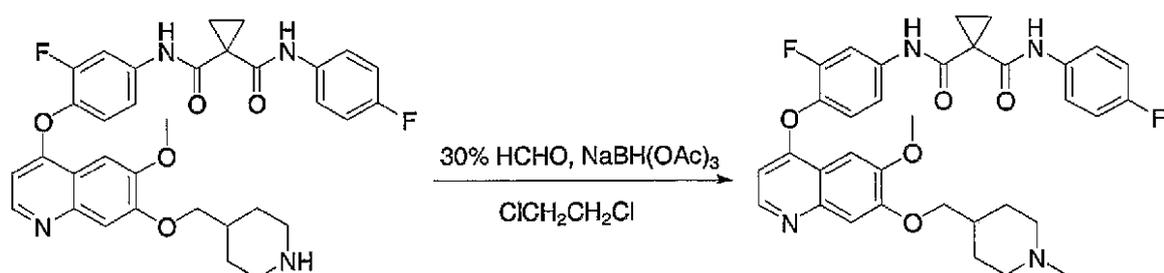
【0689】

(実施例85)

【0690】

30

【化388】



40

(N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-{[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ}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)。シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-アミド(4-フルオロフェニル)-アミドのTFA塩(約500mg、0.71mmol)の、ClCH₂CH₂Cl(8mL)溶液に、30%ホルムアルデヒド(4mL)およびNaBH(OAc)₃(752mg、3.55mmol)を添加した。その反応混合物を一晩攪拌した。次いで、これを水性飽和NaHCO₃でクエンチし、EtOAcで抽出した。その有機相を、ブラインで洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。乾燥用の塩を濾過し、EtOAcで洗

50

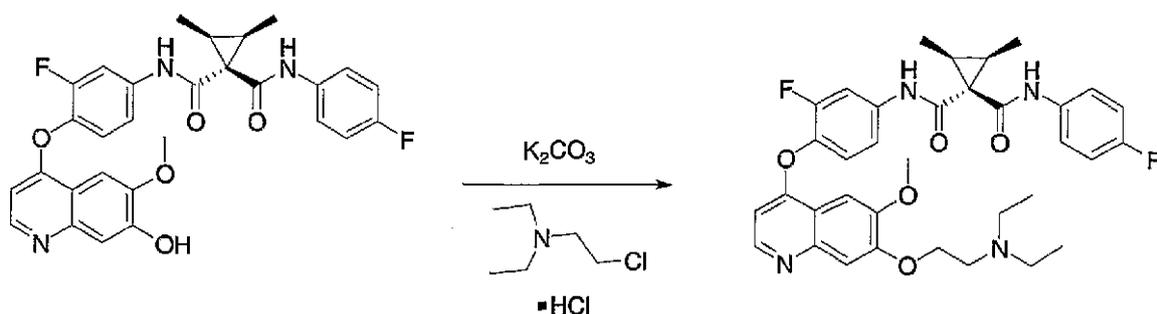
浄し、そしてその濾液を減圧下で濃縮して、210 mgの粗製生成物を得た。その得られた残渣を、EtOAcに再溶解し、そしてあらゆる不溶性物質を濾過した。その濾液に、ジオキサン中4 MのHCl (200 μ l)を添加し、そしてその混合物を、室温で1時間攪拌した。固体を濾過し、EtOAcで洗浄し、減圧下で乾燥させて、50%水性AcCNに溶解し、そして凍結乾燥して、'N - {3 - フルオロ - 4 - [(6 - (メチルオキシ) - 7 - {[(1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル]オキシ}キノリン - 4 - イル)オキシ]フェニル} - N' - (4 - フルオロフェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミドのHCl塩 (113 mg、約25%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆): 10.51 (s、1H)、10.30 (br. s、1H)、10.04 (s、1H)、8.80 (d、1H)、7.99 (dd、1H)、7.55 (m、2H)、7.67 - 7.53 (m、4H)、7.16 (t、2H)、6.89 (d、1H)、4.13 (d、2H)、4.05 (s、3H)、3.47 (m、2H)、3.00 (m、2H)、2.74 (d、3H)、2.17 (m、1H)、2.03 (m、2H)、1.68 (m、2H)、1.49 (m、4H)。LC/MS 計算値 [M+H]⁺ 617.3、実測値 617.4。分析HPLC (8分の勾配): 98%純粋、3.1分。

【0691】

(実施例86)

【0692】

【化389】



((1R, 2R, 3S) - N - (4 - { [7 - { [2 - (ジエチルアミノ)エチル]オキシ} - 6 - (メチルオキシ)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) - 2, 3 - ジメチルシクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド)。2, 3 - ジメチル - シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 [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] - アミド (4 - フルオロ - フェニル) - アミド (210 mg、0.39 mmol)、DMA (2 ml)、(2 - クロロ - エチル) - ジエチル - アミンHCl塩 (73 mg、0.42 mmol) およびK₂CO₃ (136 mg、0.98 mmol)を、混合し、そして80 で一晩加熱した。次いで、その反応混合物を、H₂Oで希釈し、そして超音波処理した。その得られた固体を濾過し、H₂Oで洗浄し、そして減圧下で乾燥させた。次いで、この粗製生成物を、酢酸アンモニウム緩衝系を使用する分取用HPLCによって精製し、そして凍結乾燥して、' (1R, 2R, 3S) - N - (4 - { [7 - { [2 - (ジエチルアミノ)エチル]オキシ} - 6 - (メチルオキシ)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) - 2, 3 - ジメチルシクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド (39 mg、16%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆): 10.14 (s、1H)、9.61 (s、1H)、8.46 (d、1H)、7.87 (dd、1H)、7.67 (m、2H)、7.57 (m、1H)、7.51 (s、1H)、7.42 (s、1H)、7.39 (m、1H)、7.15 (t、2H)、6.41 (d、1H)、4.20 (m、2H)、3.94 (s、3H)、2.87 (m、2H)、2.60 (m、4H)、1.80 (m、2H)、1.18 (s、3

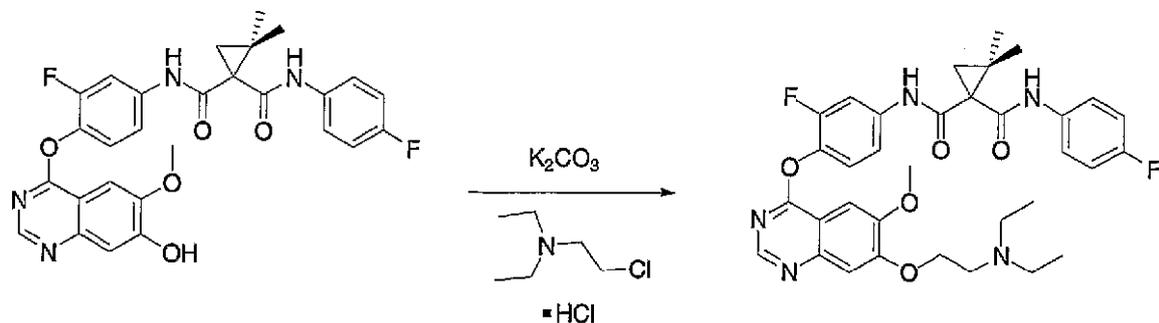
H)、1.17 (s, 3H)、1.01 (m, 6H)。注記：NMRから判断すると、0.5当量のAcOHが存在した。LC/MS 計算値 [M+H]⁺ 633.3、実測値 633.4。分析HPLC (25分の勾配)：96%純粋、18.52分。

【0693】

(実施例87)

【0694】

【化390】



10

(N-(4-{[7-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)-2,2-ジメチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド)。2,2-ジメチルシクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[3-フルオロ-4-(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロフェニル)-アミド(203mg、0.38mmol)、DMA(2ml)、(2-クロロエチル)-ジエチルアミンHCl塩(73mg、0.42mmol)およびK₂CO₃(146mg、1.05mmol)を混合し、そして80℃で一晩加熱した。次いで、その反応混合物を、H₂Oで希釈し、そしてCH₂Cl₂(3×)で抽出した。合わせたCH₂Cl₂抽出物を、飽和NaHCO₃(1×)、飽和NaCl(1×)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして減圧下で濃縮した。得られた粗製生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル60、100% EtOAc、次いでEtOAc中10% MeOH、1%トリエチルアミン)によって精製し、次いで、50%水性AcCNに溶解し、そして凍結乾燥して、N-(4-{[7-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)-2,2-ジメチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(70mg、29%収率)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO)：10.24(s、1H)、10.00(s、1H)、8.54(s、1H)、7.84(dd、1H)、7.66(m、2H)、7.56(s、1H)、7.51(m、1H)、7.43(m、2H)、7.18(t、2H)、4.26(m、2H)、3.98(s、3H)、2.88(m、2H)、2.59(m、4H)、1.58(m、2H)、1.18(s、6H)、1.00(t、6H)。LC/MS 計算値 [M+H]⁺ 634.3、実測値 634.4。分析HPLC (25分の勾配)：94%純粋、24.08分。

20

30

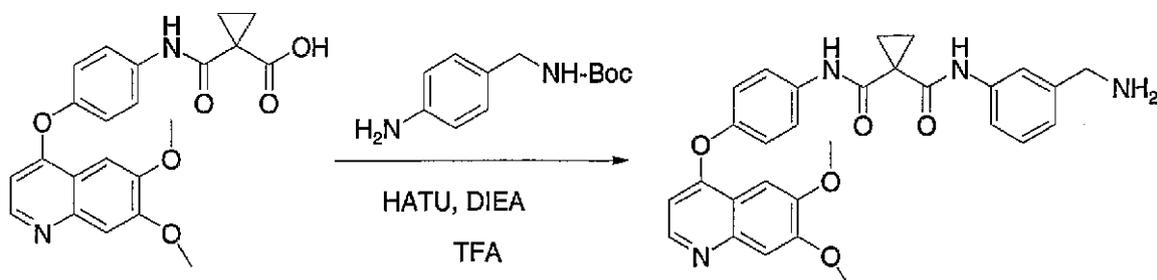
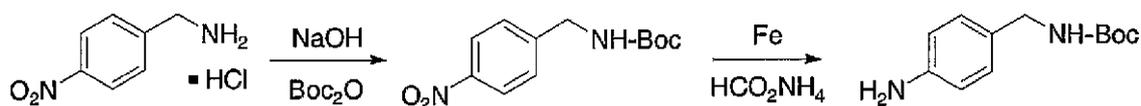
40

【0695】

(実施例88)

【0696】

【化391】



10

(¹N - [3 - (アミノメチル)フェニル] - N' - (4 - { [6, 7 - ビス(メチルオキシ)キノリン - 4 - イル] オキシ } フェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド・(4 - ニトロ - ベンジル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステルの合成)。
 4 - ニトロ - ベンジルアミン HCl 塩 (5.19 g, 27.5 mmol) を、ジオキサン (100 ml) に溶解した。H₂O (20 ml) 中の NaOH (3.4 g, 85.0 mmol) を添加し、続いて、Boc 無水物 (7.6 g, 34.8 mmol) を添加した。その混合物を、室温で攪拌した。3 時間後、その反応混合物を EtOAc で希釈し、そして H₂O (3 x)、飽和 NaCl (1 x) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして減圧下で濃縮した。その得られた残渣を、ヘキサンで粉砕し、その得られた固体を濾過し、ヘキサンで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、(4 - ニトロ - ベンジル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (6.34 g, 91% 収率) を得た。LC/MS 計算値 [M + H]⁺ 253.1、実測値 197.0 (t - ブチルがなくなっている)。

20

【0697】

(4 - アミノ - ベンジル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル。(4 - ニトロ - ベンジル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (6.34 g, 25.1 mmol)、鉄粉 (6.5 g, 116 mmol)、蟻酸アンモニウム (13.0 g, 206 mmol)、H₂O (75 ml)、およびトルエン (75 ml) を混合し、そして加熱還流した。3 時間後、その反応混合物を冷却し、そしてセライトに通して濾過し、EtOAc で徹底的に洗浄した。その濾液を分液漏斗に移し、そして層分離した。その有機相を、H₂O (1 x)、飽和 NaCl (1 x) でさらに洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして減圧下で濃縮して、(4 - アミノ - ベンジル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (5.02 g, 90% 収率) を得た。LC/MS 計算値 [M + H]⁺ 223.1、実測値 167.1 (t - ブチルがなくなっている)。

30

【0698】

[3 - ({ 1 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニルカルバモイル] - シクロプロパン - カルボニル } - アミノ) - ベンジル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル。1 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニルカルバモイル] - シクロプロパンカルボン酸 (254 mg, 0.62 mmol)、(4 - アミノ - ベンジル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (164 mg, 0.74 mmol)、乾燥 DMA (10 ml)、HATU (714 mg, 1.88 mmol)、および DIEA (325 ml, 1.86 mmol) を混合し、そして室温で攪拌した。2 時間後、その反応混合物を H₂O で希釈し、そしてその得られた固体を濾過し、H₂O、続いて飽和 NaHCO₃ で洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、粗製 [3 - ({ 1 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニルカルバモイ

40

50

ル] - シクロプロパンカルボニル} - アミノ) - ベンジル] - カルバミン酸 tert - プチルエステル (301 mg、79% 収率) を得、これをさらに精製することなく、次の反応で使用した。LC/MS 計算値 [M+H]⁺ 613.3、実測値 613.1。

【0699】

N - [3 - (アミノメチル)フェニル] - N' - (4 - {[6, 7 - ビス(メチルオキシ)キノリン - 4 - イル]オキシ}フェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド TFA 塩。[3 - ({1 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニルカルバモイル] - シクロプロパンカルボニル} - アミノ) - ベンジル] - カルバミン酸 tert - プチルエステル (50 mg、0.081 mmol) を CH₂Cl₂ (10 ml) 中 50% の TFA に溶解し、そして室温で攪拌した。2 時間後、その反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてその得られた残渣を、Et₂O で粉砕した。その得られた固体を濾過し、Et₂O で洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、¹N - [3 - (アミノメチル)フェニル] - N' - (4 - {[6, 7 - ビス(メチルオキシ)キノリン - 4 - イル]オキシ}フェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミドを、その TFA 塩 (54 mg、100%) として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 10.28 (s、1H)、10.19 (s、1H)、8.77 (m、1H)、8.21 (m、3H)、7.84 (m、2H)、7.76 (m、1H)、7.71 (m、1H)、7.58 (m、2H)、7.38 (m、3H)、7.19 (m、1H)、6.76 (m、1H)、4.03 (s、6H)、3.39 (m、2H)、1.53 (m、4H)。注記：全てのピークは、非常に幅広であり、分解されない。LC/MS 計算値 [M+H]⁺ 513.2、実測値 513.4。分析 HPLC (25 分の勾配) : 88% 純粋、12.39 分。

【0700】

表 3 は、選択された本発明の化合物についての ¹H - NMR データを含む。

【0701】

10

20

【化 3 9 2】

表 3

エントリー	名称	¹ H-NMR
1	N-[3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(3-ピペラジン-1-イルプロピル)オキシ]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	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 10.52 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.38 (br., 3H), 8.79 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.54 (m, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.33 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.17-3.50 (m, 9H), 2.27 (br., 2H), 1.79 (m, 1H), 1.48 (m, 4H). 注: δ 9.38におけるピークは 2 T F A 等価物を含む。
2	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)オキシ]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	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 10.41 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (t, 2H), 6.41 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.47 (t, 2H), 2.6-2.8 (br., 8H), 2.17 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.48 (s, 4H).
3	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]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	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): d 10.51 (s, 1H), 10.30 (br. s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.67-7.53 (m, 4H), 7.16 (t, 2H), 6.89 (d, 1H), 4.13 (d, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.74 (d, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.49 (m, 4H).
4	N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.47 (d, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 6.7 (d, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.01(s, 3H), 3.5 (br, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 1.9 (m, 2H) 1.6 (m, 4H).
5	N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.58 (s, 1H), 10.31 (bs, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.19 (t, 2H), 6.91 (m, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.21 (m, 7H), 2.29 (m, 2H), 1.46 (d, 4H), 1.15 (t, 6H).

10

20

30

【 0 7 0 2】

【化 3 9 3】

表 3

エントリー	名称	¹ H-NMR
6	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-2-クロロ-5-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	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 11.56 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (t, 2H), 6.55 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 3.65 (m, 2H).
7	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)-2-(メチルチオ)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	¹ H NMR (DMSO-d ₆) d 10.34 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (t, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.40 (m, 4H).
8	N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-[[2-メチル-6,7-ビス(メチルオキシ)キナゾリン-4-イル]オキシ]フェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 10.15 (bs, 1H), 10.01 (bs, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H), 3.93 (d, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.53 (s, 4H).
9	N-(4-[[2-アミノ-6,7-ビス(メチルオキシ)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	¹ H NMR (DMSO-d ₆) d 10.34 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (t, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.17 (br s, 2H), 5.66 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.40 (d, 4H).
10	N-(3-フルオロ-4-[[2-(メチルアミノ)-6,7-ビス(メチルオキシ)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	¹ H NMR (DMSO-d ₆) d 10.42 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.09 (t, 2H), 5.90 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.39 (br s, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.41 (dt, 4H).
11	(1S,2R)-N-[3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-[[3-モルホリン-4-イルプロピル]オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d 10.49 (br s, 1H), 10.26 (br s, 1H), 10.15 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 7.95 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.8-7.5 (m, 6H), 7.16 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.82 (br s, 1H), 4.34 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (br s, 2H), 3.77 (br t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.56-3.30 (m, 4H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.45 (dd, J = 7.2, 4.7 Hz, 1H), 1.36 (dd, J = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

10

20

30

40

【 0 7 0 3】

【化 3 9 4】

表 3

エントリー	名称	¹ H-NMR
12	(1R, 2R)-N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[3-モルホリン-4-イルプロピル]オキシ}キノリン-4-イル]オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d 10.65 (br s, 1 H), 10.54 (br s, 1 H), 9.74 (s, 1 H), 8.75 (br s, 1 H), 8.01 (br d, J = 12.9 Hz, 1 H), 7.80-7.50 (m, 6 H), 7.20-7.10 (m, 2 H), 6.84 (br s, 1 H), 4.34 (br t, J = 5 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 4.05-3.95 (m, 2 H), 3.77 (br t, J = 11 Hz, 2 H), 3.52 (br d, J = 12.7 Hz, 4 H), 3.12 (br q, J = 9.0 Hz, 2 H), 2.40-2.30 (m, 2 H), 2.10-1.95 (m, 1 H), 1.40-1.30 (m, 2 H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3 H).
13	N-(4-{{6-{{3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ}-7-(メチルオキシ)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	¹ H NMR (DMSO-d ₆) d 10.37 (br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 6.40 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 2.49 (m, 6H), 1.91 (m, 4H), 0.94 (t, 6H).
14	N-(4-{{6-{{2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ}-7-(メチルオキシ)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	¹ H NMR (DMSO-d ₆) d 10.36 (br s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 6.40 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.56 (q, 4H), 2.49 (m, 4H), 0.98 (t, 6H).
15	1, 1-ジメチルエチル 4-(3-{{4-{{2-フルオロ-4-{{1-{{4-フルオロフェニル}アミノ}カルボニル}シクロプロピル}カルボニル}アミノ}フェニル}オキシ}-6-(メチルオキシ)キノリン-7-イル]オキシ}プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.05 (s, 1H), 8.49-8.27 (t, 1H), 7.79-7.76 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.40-6.39 (d, 1H), 4.28-4.25 (t, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.47-3.44, (t, 4H), 2.62-2.59 (t, 2H), 2.46-2.44 (t, 4H), 2.18-2.11 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 1.83-1.81 (t, 2H), 1.64-1.61 (t, 2H), 1.47 (s, 9H).
16	(1R, 2R)-N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[3-モルホリン-4-イルプロピル]オキシ}キノリン-4-イル]オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) d 10.40 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.05 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (t, 4H), 2.40 (t, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.90 (m, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.02 (d, 3H).
17	(1R, 2R)-N-(4-{{7-{{2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)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)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) d 10.49 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.12 (t, 2H), 7.23 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.86 (t, 2H), 2.56 (q, 4H), 1.98 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 1.07 (d, 3H), 0.97 (t, 6H).

【 0 7 0 4】

【化 3 9 5】

表 3

エントリー	名称	¹ H-NMR
18	N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8.51 (s, 1H), 7.78-7.84 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.34-7.48 (m, 3H), 7.13 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 2.55 (q, 4H), 1.48 (s, 4H), 1.39 (t, 6H).
19	N-(4-[[7-[[3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 10.04 (s, 1H), 8.48-8.47 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79-7.76 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.09-7.05 (t, 2H), 6.40-6.39 (d, 1H), 4.30-4.26 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.64-3.62 (t, 2H), 3.49-3.47 (t, 2H), 2.62-2.58 (t, 2H), 2.50-2.44 (m, 4H), 2.17-2.12 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.84-1.81 (t, 2H), 1.64-1.61 (t, 2H).
20	1, 1-ジメチルエチル 4-(3-[[4-[[2-フルオロ-4-[[[(1R, 2R)-1-[[4-フルオロフェニル]アミノ]カルボニル]-2-メチルシクロプロピル]カルボニル]アミノ]フェニル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キノリン-7-イル]オキシ]プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.54 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, 1H), 7.96-7.93 (dd, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.52 (br s, 2H), 7.42-7.40 (d, 2H), 7.17-7.12 (t, 2H), 6.44-6.42 (d, 1H), 4.22-4.18 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.42-3.40 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 8H), 2.00-1.98 (m, 3H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.10-1.09 (d, 3H).
21	N-(4-[[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-1-(フェニルメチル)アゼチジン-3, 3-ジカルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 10.0 (s, 1H), 9.9 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.48-7.15 (m, 9H), 3.95 (s, 6H), 3.7 (s, 4H), 3.6 (s, 2H).
22	N-(4-[[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-3, 3-ジカルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 8.46 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.20 (t, 2H), 6.44 (d, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.95 (s, 6H), 1.90 (s, 3H, 酢酸塩).
23	(1R, 2S)-N-{3-フルオロ-4-[[6-(メチルオキシ)-7-[[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]キノリン-4-イル]オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.26 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, 1H), 7.91-7.87 (dd, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 6.42-6.41 (d, 1H), 4.20-4.16 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.47-2.43 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.38-1.35 (m, 1H), 1.10-1.08 (d, 3H).

10

20

30

40

【 0 7 0 5】

【化 3 9 6】

表 3

エントリ	名称	¹ H-NMR
24	(1R, 2R)-N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]キノリン-4-イル]オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.56 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, 1H), 7.96-7.93 (d, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.53-7.52 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.44-6.42 (d, 1H), 4.20-4.17 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.42-3.30 (m, 3H), 2.46-2.44 (m, 2H), 2.33 (br s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.89 (s, 5H), 1.40-1.35 (m, 1H), 1.10-1.09 (m, 3H).
25	(1R, 2R)-N-[3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-[[3-ピペラジン-1-イル]プロピル]オキシ]キノリン-4-イル]オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.55 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, 1H), 7.96-7.93 (d, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.52 (br s, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.44-6.43 (d, 1H), 4.21-4.18 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.79 (br s, 4H), 2.47-2.44 (t, 2H), 2.38 (br s, 3H), 2.04-1.95 (m, 3H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 5H).
26	N-(3-フルオロ-4-[[7-((3-[4-(1-メチルエチル)ピペラジン-1-イル]プロピル]オキシ)-6-(メチルオキシ)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	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.40 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, 1H), 7.92-7.89 (d, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.52-7.51 (d, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.42-6.41 (d, 1H), 4.20-4.17 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 8H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.47 (s, 4H), 1.00-0.95 (m, 6H).
27	N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) 10.34 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.55-7.68 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.33-7.48 (m, 3H), 7.12 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.52-2.61 (m, 2H), 2.49-2.51 (m, 4H), 1.83-1.94 (m, 2H), 1.42 (s, 4H), 0.95 (t, 6H).
28	(1R, 2R)-N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) d 10.52 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.12 (t, 2H), 6.41 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.31 (m, 4H), 1.98 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.07 (d, 3H), 0.94 (t, 6H).
29	1R, 2R)-N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) d 10.52 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.12 (t, 2H), 6.41 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.57 (q, 4H), 1.98 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 1.07 (d, 3H), 0.98 (t, 6H).

10

20

30

40

【 0 7 0 6】

【化 3 9 7】

表 3

エントリー	名称	¹ H-NMR
30	(1R, 2S)-N-(4-{[7-{[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ}-6-(メチルオキシ)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)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.17 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.09 (t, 2H), 6.34 (d, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.92 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.01 (d, 3H), 0.89 (t, 6H).
31	(1R, 2S)-N-(4-{[7-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)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)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.22 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.39 (d, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 2.57 (q, 4H), 1.97 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.06 (d, 3H), 0.98 (t, 6H).
32	N-(4-{[7-{[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ}-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)シクロブタン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.73-7.81 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.98-7.08 (m, 3H), 4.28 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 2.76 (q, 4H), 2.67 (q, 4H), 2.01-2.15 (m, 2H), 1.10 (t, 6H).
33	(1R, 2S)-N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-ピペラジン-1-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.28 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, 1H), 7.90-7.88 (d, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.44-6.41 (t, 1H), 4.20-4.17 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.74-2.72 (t, 3H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.35 (br s, 3H), 2.03-1.93 (m, 3H), 1.87 (s, 4H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.09-1.08 (m, 3H).
34	(1r, 2R, 3S)-N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): 1H (10.12 ppm, s), 1H (9.6 ppm, s), 1H (8.46 ppm, d), 1H (7.88 ppm, dd), 2H (7.68 ppm, m), 1H (7.56 ppm, d), 1H (7.51 ppm, s), 2H (7.4 ppm, m), 2H (7.13 ppm, t), 1H (6.4 ppm, d), 2H (4.2 ppm, t), 3H (3.94 ppm, s), 4H (3.6 ppm, t), 2H (2.45 ppm, t), 4H (2.37 ppm, m), 2H (1.97 ppm, t), 2H (1.8 ppm, m), 6H (1.28 ppm, d).
35	(1r, 2R, 3S)-N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ)キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): 1H (10.12 ppm, s), 1H (9.6 ppm, s), 1H (8.46 ppm, d), 1H (7.88 ppm, dd), 2H (7.69 ppm, m), 1H (7.58 ppm, d), 1H (7.51 ppm, s), 2H (7.4 ppm, m), 2H (7.13 ppm, t), 1H (6.4 ppm, d), 2H (4.2 ppm, t), 3H (3.95 ppm, s), 10H (2.35 ppm, m), 3H (2.14 ppm, s), 2H (1.97 ppm, t), 2H (1.8 ppm, m), 6H (1.28 ppm, d).

【 0 7 0 7】

【化 3 9 8】

表 3

エントリー	名称	¹ H-NMR
36	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キナゾリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)シクロブタン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.45 (d, 2H), 8.15 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.25 (m, 3H), 7.0 (m, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.7 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 2.45 (m, 6H), 2.0 (m, 4H).
37	(2R, 3R)-N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.36 (br d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.72 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.57 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.50-2.42 (m, 4H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 6H).
38	(2R, 3R)-N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d 10.34 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 7.93 (br d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.50-7.30 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.47 (br s, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.40-3.10 (m, 6H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.30-1.10 (m, 12H).
39	N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2, 2-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): d 10.47 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.44 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.10 (m, 6H), 2.17 (m, 2H), 1.91 (s, 3H, 酢酸塩), 1.52 (m, 2H), 1.18 (m, 12H).
40	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キナゾリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2, 2-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): d 10.21 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.38 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).
41	(1R, 2R, 3S)-N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): d 10.14 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.15 (t, 2H), 6.41 (d, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.01 (m, 6H). 注: 0.5当量のAcOHはNMRによって示される。

【0708】

【化 3 9 9】

表 3

エントリー	名称	¹ H-NMR
42	N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)-2, 2-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO): d 10.24 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.18 (t, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.59 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.18 (s, 6H), 1.00 (t, 6H).
43	N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)-2, 2-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): d 10.21 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (t, 2H), 4.23 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.18 (s, 6H), 0.96 (t, 6H).
44	N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)シクロブタン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (CDCl ₃): 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.28 (m, 4H), 7.04 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.95 (t, 2H), 2.84 (q, 4H), 2.75 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.18 (t, 6H).
45	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]キナゾリン-4-イル]オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロブタン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (CDCl ₃): 8.57 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (br., 1H), 7.52 (m, 3H), 7.31 (m, 3H), 7.04 (t, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.62-2.77 (m, 14H), 2.40 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.01 (m, 2H).
46	(2R, 3R)-N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[[3-モルホリン-4-イルプロピル]オキシ]キナゾリン-4-イル]オキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 8.59 (s, 1 H), 8.11 (br s, 1 H), 7.80-7.76 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.50-7.46 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.26-7.24 (m, 2 H), 7.06-7.00 (m, 2 H), 4.28 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.73 (br t, J = 4.4 Hz, 4 H), 2.57 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.52-2.45 (m, 4 H), 2.18-2.10 (m, 2 H), 1.80-1.68 (m, 2 H), 1.28-1.20 (m, 6 H).
47	N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)シクロブタン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.98 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, 1H), 7.97-7.94 (dd, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.65-7.52 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.43-6.42 (d, 1H), 4.20-4.19 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.70-2.66 (m, 6H), 2.45 (br s, 2H), 1.91-1.84 (m, 6H), 0.98 (br s, 6H).

【 0 7 0 9】

【化400】

表3

エントリ	名称	¹ H-NMR
48	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロブタン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.99 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, 1H), 7.97-7.93 (dd, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.43-6.42 (d, 1H), 4.19-4.16 (t, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.70-2.66 (m, 4H), 2.47-2.33 (m, 8H), 2.15 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 4H).
49	(2R, 3R)-N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 8.59 (br s, 1 H), 8.29 (br s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.50-7.45 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.26-7.22 (m, 2 H), 7.05-6.99 (m, 2 H), 4.27 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.03 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.67 (q, J = 7.0 Hz, 4 H), 1.80-1.70 (m, 2 H), 1.22 (br t, J = 5.3 Hz, 6 H), 1.09 (br t, J = 7.2 Hz, 6 H).
50	(2R, 3R)-N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 8.58 (s, 1 H), 8.40-8.36 (m, 1 H), 8.02-7.96 (m, 1 H), 7.80-7.75 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.52-7.50 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.28-7.20 (m, 2 H), 7.02 (t, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.25 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.00-2.90 (m, 2 H), 2.88-2.80 (m, 4 H), 2.30-2.20 (m, 2 H), 1.76-1.68 (m, 2 H), 1.25-1.15 (m, 12 H).
51	(2R, 3R)-N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) d 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.17 (br s, 1 H), 7.80-7.74 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.52-7.46 (m, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.24-7.20 (m, 2 H), 7.05 (t, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.38 (br d, J = 5.4 Hz, 1 H), 4.27 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.04 (br t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.68 (q, J = 6.8 Hz, 4 H), 1.80-1.68 (m, 2 H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 1.09 (br t, J = 7.2 Hz, 6 H).
52	N-(4-[[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 10.82 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 4H), 7.15 (t, 2H), 6.80 (d, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 1.42 (s, 4H).
53	N-(4-[[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-(2-モルホリン-4-イルエチル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 10.62 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.24 (t, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.25 (t, 2H), 3.13 (br., 2H), 1.42 (d, 4H).

【0710】

【化401】

表3

エントリー	名称	¹ H-NMR
54	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-[2-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	1H NMR (DMSO-d6): 10.78 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.15 (dd, 1H), 7.01 (td, 1H), 6.35 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.17 (br., 4H), 1.49 (m, 4H), 1.41 (m, 4H), 1.32 (br., 2H).
55	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-[2-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	1H NMR (DMSO-d6): 10.98 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17-7.27 (m, 4H), 7.01 (td, 1H), 6.35 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.30 (br., 4H), 1.47 (br., 4H), 1.43 (m, 4H).
56	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	1H NMR (DMSO-d6): 10.12 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (t, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.34 (br., 4H), 1.48 (s, 4H).
57	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-[2-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	1H NMR (DMSO-d6): 10.54 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.18-7.30 (m, 4H), 7.03 (t, 1H), 6.37 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.44 (br., 4H), 2.20 (br., 4H), 1.48 (d, 4H).
58	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)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	1H NMR (DMSO-d6): 10.14 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.41 (d, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 1.48 (s, 4H).
59	N-[3-(アミノメチル)フェニル]-N'-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	1H NMR (400MHz, DMSO-d6): d 10.28 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.21 (m, 3H), 7.84 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 4.03 (s, 6H), 3.39 (m, 2H), 1.53 (m, 4H). 注:全てのピークが非常にブロードであり未解析である。
60	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-[3-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	1H NMR (DMSO-d6): 10.0-10.2 (br., 2H), 8.46 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.31 (br., 4H), 1.48 (m, 8H), 1.39 (br., 2H).

【0711】

【化402】

表3

エントリー	名称	¹ H-NMR
61	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-[3-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆): 10.0-10.2 (br., 2H), 8.46 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.42 (br., 4H), 1.69 (br, 4H), 1.48 (s, 4H).

10

【0712】

(アッセイ)

キナーゼアッセイを、³²P-ATPの、固定したミエリン塩基性タンパク質(MBP)への組み込みの測定により行った。高い結合の白い384ウェルプレート(Greiner)を、Tris緩衝化生理食塩水(TBS; 50mM Tris pH 8.0、138mM NaCl、2.7mM KCl)中20μg/ml MBPを60μl/ウェルで24時間4でインキュベーションすることにより、MBP(Sigma #M-1891)でコーティングした。プレートを、100μl TBSで3回洗浄した。キナーゼ反応を、キナーゼ緩衝液(5mM HEPES pH 7.6、15mM NaCl、0.01% ウシ グロビン(Sigma #I-5506)、10mM MgCl₂、1mM DTT、0.02% Triton X-100)中で、総容量34μlで行った。化合物の希釈を、DMSOで行い、アッセイウェルに最終DMSO濃度が1%になるように添加した。各データ点を二連で測定し、各個々の化合物の測定について少なくとも2回の2連のアッセイを行った。酵素を、例えば、最終濃度が10nMまたは20nMになるまで添加した。非標識ATPおよび³²P-ATPの混合物を添加して、反応を開始した(2×10⁶cpmの³²P-ATP/ウェル(3000Ci/mmol)および代表的には、10μMまたは30μMいずれかの非標識ATP)。その反応を、振盪しながら、室温で1時間行った。プレートを、TBSで7回洗浄し、続いて、50μl/ウェルのシンチレーション液(Wallac)を添加した。プレートを、Wallac Triluxカウンターで読み出した。これは、このようなアッセイのフォーマットの1つであるにすぎず、当業者に既知であるように種々の他のフォーマットが、考えられる。

20

30

【0713】

上記のアッセイ手順を使用して、阻害についてのIC₅₀および/または阻害定数K_iを決定し得る。このIC₅₀は、アッセイ条件下で酵素活性を50%減少させるのに必要な化合物濃度として規定される。例示的な組成物は、例えば、約100μM未満、約10μM未満、約1μM未満のIC₅₀を有し、さらに、例えば、約100nM未満、なおさらには、例えば、約10nM未満のIC₅₀を有する。化合物についてのK_iは、3つの仮定に基づいてIC₅₀から決定し得る。第1に、ただ1つの化合物分子が、その酵素に結合し、協同性はない。第2に、活性酵素および試験化合物の濃度は、既知である(すなわち、調製物中の不純物の量も不活性形態の量も重大ではない)。第3に、酵素-インヒビター複合体の酵素速度はゼロである。その速度(すなわち、化合物濃度)データは、以下の式に当てはめられる:

40

【0714】

【数1】

$$V = V_{\max} E_0 \left[I - \frac{(E_0 + I_0 + K_d) - \sqrt{(E_0 + I_0 + K_d)^2 - 4E_0 I_0}}{2E_0} \right]$$

ここでVは、実測速度であり、 V_{\max} は、遊離酵素の速度であり、 I_0 は、インヒビター濃度であり、 E_0 は、酵素濃度であり、 K_d は、酵素 - インヒビター複合体の解離定数である。

【0715】

10

(キナーゼ特異性アッセイ：)

キナーゼ活性および化合物阻害を、上記の3つのアッセイフォーマットのうちの1つを用いて調査した。各アッセイについてのATP濃度を選択して、各個々のキナーゼについてのミカエリス - メンテン定数(K_M)に近くする。用量応答実験を、384ウェルプレートフォーマットで、10種の異なるインヒビター濃度で行う。このデータを、以下の4つのパラメーターの等式に当てはめる：

$$Y = \text{Min} + (\text{Max} - \text{Min}) / (1 + (X / \text{IC}_{50})^H)$$

ここでYは、実測シグナルであり、Xは、インヒビター濃度であり、Minは、酵素がない(0% 酵素活性)の場合のバックグラウンドシグナルであり、Maxは、インヒビターがない(100% 酵素活性)の場合のシグナルであり、 IC_{50} は、50% 酵素阻害のインヒビター濃度であり、Hは、協同性を測定するための経験的ヒル傾きを表す。代表的には、Hは、協同に近い。

20

【0716】

(c-Metアッセイ)

c-Met生化学活性を、上記のように、ルシフェラーゼ結合化学発光キナーゼアッセイ(LCCA)フォーマットを用いて評価した。再び、キナーゼ活性を、そのキナーゼ反応の後に残っているATP%として測定した。残っているATPを、ルシフェラーゼ - ルシフェリン結合化学発光によって検出した。具体的には、その反応を、試験化合物と、1 μM ATP、1 μM ポリ-EYおよび10 nM c-Met (バキュロウイルスが発現したヒトc-MetキナーゼドメインP948-S1343)とを、20 μL アッセイ緩衝液(20 mM Tris-HCl pH 7.5、10 mM MgCl_2 、0.02% Triton X-100、100 mM DTT、2 mM MnCl_2)中で混合することによって開始した。その混合物を、周囲温度で2時間インキュベートし、その後、20 μL ルシフェラーゼ - ルシフェリンミックスを添加し、化学発光シグナルを、Wallac Victor²リーダーを用いて読み出した。このルシフェラーゼ - ルシフェリンミックスは、50 mM HEPES、pH 7.8、8.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ シュウ酸(pH 7.8)、5 (または50) mM DTT、0.4% Triton X-100、0.25 mg/mL 補酵素A、63 μM AMP、28 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ルシフェリンおよび40,000ユニット光/mLのルシフェラーゼからなる。

30

【0717】

40

(KDRアッセイ)

KDR生化学的活性を、ルシフェラーゼ結合化学発光キナーゼアッセイ(LCCA)フォーマットを用いて評価した。キナーゼ活性を、そのキナーゼ反応の後に残っているATP%として測定した。残っているATPを、ルシフェラーゼ - ルシフェリン結合化学発光によって検出した。具体的には、その反応を、試験化合物と、3 μM ATP、1.6 μM ポリ-EYおよび5 nM KDR (バキュロウイルスが発現したヒトKDRキナーゼドメインD807-V1356)とを、20 μL アッセイ緩衝液(20 mM Tris-HCl pH 7.5、10 mM MgCl_2 、0.01% Triton X-100、1 mM DTT、3 mM MnCl_2)中で混合することによって開始した。その混合物を、周囲温度で4時間インキュベートし、その後、20 μL ルシフェラーゼ - ルシフ

50

エリンミックスを添加し、化学発光シグナルを、Wallac Victor² リーダーを用いて読み出した。このルシフェラーゼ-ルシフェリンミックスは、50 mM HEPES、pH 7.8、8.5 μg/mL シュウ酸 (pH 7.8)、5 (または50) mM DTT、0.4% Triton X-100、0.25 mg/mL 補酵素A、63 μM AMP、28 μg/mL ルシフェリンおよび40,000ユニット光/mLのルシフェラーゼからなる。

【0718】

(flt-4アッセイ)

flt-4についての生化学的活性を、AlphaScreenチロシンキナーゼプロトコルを用いて行った。AlphaScreenTM (Perkin Elmer) 技術は、微粒子を使用する近接アッセイである。レーザー励起後のドナービーズに由来する一重項酸素は、生体分子相互作用によって、アクセプタービーズに対して近く(100)にある場合、化学発光を生じる。Flt-4アッセイについては、ストレプトアビジンでコーティングしたドナービーズおよびPY100 抗ホスホチロシン抗体でコーティングしたアクセプタービーズを使用した(Perkin Elmer)。ビオチン化ポリ(Glu, Tyr) 4:1 (Perkin Elmer)を、基質として使用した。基質のリン酸化を、ドナー/アクセプタービーズの添加によるドナー-アクセプタービーズ複合体形成の後の化学発光により、測定した。試験化合物、5 μM ATP、3 nM ビオチン化ポリ(Glu, Tyr)および1 nM Flt-4 (バキュロウイルスが発現したヒトFlt-4キナーゼドメインD725-R1298)を、白い、中程度の結合のマイクロタイタープレート(Greiner)である384ウェル中の容量20 μL中に合わせた。反応混合物を、周囲温度で1時間インキュベートした。反応を、10 μLの15~30 mg/mLのAlphaScreenビーズ懸濁物(75 mM Hepes、pH 7.4、300 mM NaCl、120 mM EDTA、0.3% BSAおよび0.03% Tween-20を含む)の添加によってクエンチした。2~16時間の周囲温度でのインキュベーション後、プレートを、AlphaQuestリーダー(Perkin Elmer)を用いて読み取った。IC₅₀値は、放射線測定アッセイによって決定されるものと十分に相関する。

【0719】

(flt-3アッセイ)

flt-3についての生化学的活性を、ルシフェラーゼ結合化学発光キナーゼアッセイ(LCCA)フォーマットを用いて評価した。キナーゼ活性を、そのキナーゼ反応の後に残っているATP%として測定した。残っているATPを、ルシフェラーゼ-ルシフェリン結合化学発光によって検出した。具体的には、その反応を、試験化合物と、5 μM ATP、3 μM ポリ-EYおよび5 nM Flt-3 (バキュロウイルスが発現したヒトFlt-3キナーゼドメインR571-S993)とを、20 μL アッセイ緩衝液(20 mM Tris-HCl pH 7.5、10 mM MgCl₂、0.01% Triton X-100、1 mM DTT、2 mM MnCl₂)中で混合することによって開始した。その混合物を、周囲温度で3時間インキュベートし、その後、20 μL ルシフェラーゼ-ルシフェリンミックスを添加し、化学発光シグナルを、Wallac Victor² リーダーを用いて読み出した。このルシフェラーゼ-ルシフェリンミックスは、50 mM HEPES、pH 7.8、8.5 μg/mL シュウ酸 (pH 7.8)、5 (または50) mM DTT、0.4% Triton X-100、0.25 mg/mL 補酵素A、63 μM AMP、28 μg/mL ルシフェリンおよび40,000ユニット光/mLのルシフェラーゼからなる。

【0720】

(c-Kitアッセイ)

c-Kit生化学的活性を、上記のAlphaScreenTM (Perkin Elmer) 技術を用いて評価した。試験化合物、ATP、ビオチン化ポリ(Glu, Tyr)およびc-Kitキナーゼを、384ウェルの白い、中程度の結合にマイクロタイター

10

20

30

40

50

プレート (Greiner) 中、容量 20 μ L 中で合わせた。反応混合物を、周囲温度で 1 時間インキュベートした。反応を、10 μ L の 15 ~ 30 mg/mL AlphaScreen ビーズ懸濁液 (75 mM HEPES、pH 7.4、300 mM NaCl、120 mM EDTA、0.3% BSA および 0.03% Tween-20 を含む) を添加することによってクエンチした。周囲温度での 16 時間のインキュベーションの後、プレートを、AlphaQuest リーダー (Perkin Elmer) を用いて読み出した。

【0721】

(構造活性関係性)

表 4 は、選択された本発明の化合物についての構造活性関係性のデータを示す。阻害は、以下の記号を有する IC₅₀ として示される：A = 50 nM 未満の IC₅₀、B = 50 nM より大きい、500 nM 未満の IC₅₀、C = 500 nM より大きい、5000 nM 未満の IC₅₀、および D = 5,000 nM より大きい IC₅₀。キナゾリンまたはキノリンについての機能性に依存して、例示的な本発明の化合物は、c-Met、KDR、c-Kit、flt-3、および flt-4 のいずれかに対する選択性を示す。表 2 ~ 3 に列挙された酵素についての略語は、以下のように規定される：c-Met とは、肝細胞増殖因子レセプターキナーゼをいう；KDR とは、キナーゼインサートドメインレセプターチロシンキナーゼをいう；flt-4 は、fms-様チロシンキナーゼ-4 (レセプターチロシンキナーゼの FLK ファミリーに代表的)；c-Kit は、幹細胞因子レセプターまたはスチールファクターレセプターともいわれる；flt-3 (fms-様チロシンキナーゼ-3)。表中の空の欄は、データがないことのみを示す。

【0722】

【化403】

表 4

化合物	名称	c-Met	KDR	c-Kit	flt3	flt4
1	N-([3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[3aR, 6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イルメチル]オキシ]キナゾリン-4-イル]オキシ]フェニル)アミノカルボノチオイル]-2-フェニルアセトアミド		A			A
2	N-([3-フルオロ-4-[[7-[[3aR, 6aS)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-イル]オキシ]フェニル)アミノカルボノチオイル]-2-フェニルアセトアミド	A	A	A		A
3	N-([4-[[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル](メチル)アミノ)カルボノチオイル]-2-フェニルアセトアミド	C				
4	1-(4-[[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)イミダゾリジン-2-オン	C		C	C	
5	1-(4-[[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-3-(フェニルメチル)イミダゾリジン-2-オン	C		B	C	
6	1-(4-[[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-3-(フェニルアセチル)イミダゾリジン-2-オン	B				

【0723】

【化404】

7	エチル[(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)アミノ](オキソ)アセテート	B	B	C		B
8	N-[(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キナゾリン-4-イル]アミノ}-3-フルオロフェニル)アミノ]カルボノチオイル-2-フェニルアセトアミド	A	B	C		B
9	N'-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(2-フェニルエチル)スルファミド	C				
10	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-3-(フェニルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール5-アミン	C		B	C	
11	1-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン	C		C	C	
12	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'(フェニルメチル)エタンジアミド	B	B	B	C	B
13	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-4-フェニル-1,3-チアゾール-2-アミン	C		C	B	
14	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'(2-フェニルエチル)エタンジアミド	A	A	A	C	A
15	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	C		C	B	
16	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-2-フェニルエタンスルホンアミド	C		C	C	
17	4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロ-N-(フェニルメチル)ベンゼンスルホンアミド	C		C	C	
18	4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロ-N-メチル-N-(フェニルメチル)ベンゼンスルホンアミド	C		C	C	
19	4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロ-N-(2-フェニルエチル)ベンゼンスルホンアミド	C		C	C	
20	4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロ-N-メチル-N-(2-フェニルエチル)ベンゼンスルホンアミド	C		C	C	
21	4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロ-N-(3-フェニルプロピル)ベンゼンスルホンアミド	C				
22	1-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン	C		C	B	
23	4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル(フェニルメチル)カルバメート	C				
24	4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル(2-フェニルエチル)カルバメート	C				
25	4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロ-N-メチル-N-(3-フェニルプロピル)ベンゼンスルホンアミド	C				
26	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-フェニルエタンジアミド	B	D	C		C
27	4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]アミノ}-N-(3-フェニルプロピル)ベンズアミド	C				

10

20

30

40

【0724】

【化405】

28	N-[[(3-フルオロ-4-[[7-[[(2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)アミノ]カルボノチオイル]-2-フェニルアセトアミド	A	A	A	A	A
29	N-[(Z)-[[4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)アミノ](イミノ)メチル]-2-フェニルアセトアミド	C				
30	4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロ-N-[[2-(フェニルオキシ)エチル]ベンゼンスルホンアミド	C				
31	このタイプの複数の命名法は、現在の版ではサポートされていない。	C				
32	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-3-フェニルプロパン-1-スルホンアミド	C				
33	N~2~-[[4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル]スルホニル]-N-フェニルグリシンアミド	C				
34	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル)-2-フェニルアセトアミド	C				
35	N-[[(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル)アミノ]カルボノチオイル]-2-フェニルアセトアミド	A	C	D		C
36	6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-1,3-ベンゾチアゾール2-アミン	C		C	C	
37	6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール2-アミン	C		C	C	
38	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-フェニルアセトアミド	B	C	D		B
39	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-(2-モルホリン-4-イルエチル)エタンジアミド	C		B	B	
40	1,1-ジメチルエチル{2-[[4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル]アミノ]-2-オキソエチル}(フェニルメチル)カルバメート	C				
41	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N~2~-((フェニルメチル)グリシンアミド)	B				
42	N~2~-アセチル-N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N~2~-((フェニルメチル)グリシンアミド)	C				
43	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-フェニルアセトアミド	B				
44	1,1-ジメチルエチル{2-[[6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル]アミノ]-2-オキソエチル}(フェニルメチル)カルバメート	C				
45	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル)-N~2~-((フェニルメチル)グリシンアミド)	C				

10

20

30

40

【0725】

50

【化406】

46	N~2~-アセチル-N-(6-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}ピリジン-3-イル)-N~2~-(フェニルメチル)グリシニアミド	C				
47	N-(6-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}ピリジン-3-イル)-3-フェニルプロパンアミド	C				
48	N-(6-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}ピリジン-3-イル)-4-フェニルブタンアミド	C				
49	N-(6-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}ピリジン-3-イル)-N~2~-メチル-N~2~-(フェニルメチル)グリシニアミド	C				
50	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-(2-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル)エタンジアミド	C		C	C	
51	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N~2~-メチル-N~2~-(フェニルメチル)グリシニアミド	B	A	B	B	A
52	N-{[(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]アミノ}フェニル)アミノ]カルボノチオイル}-2-フェニルアセトアミド	A	B	B	C	A
53	N-(6-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-5-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-フェニルプロパンアミド	C				
54	N-{[(6-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)アミノ]カルボノチオイル}-2-フェニルアセトアミド	A	B	C		B
55	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)エタンジアミド	A	B	B		B
56	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)エタンジアミド	C				
57	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)エタンジアミド	B	B	C		C
58	N'-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N-(2-フェニルエチル)-N-(フェニルメチル)スルファミド	1470.06				
59	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N~2~-(トリフルオロアセチル)グリシニアミド	B	C	B		B
60	N-{2-[(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)アミノ]-2-オキソエチル}ベンズアミド	B	A	A	A	A
61	N-(6-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}ピリジン-3-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)プロパンジアミド	A	B	B		B
62	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-[(2S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]エタンジアミド	C				

10

20

30

40

【0726】

【化407】

63	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-[2-(4-メチルフェニル)エチル]エタンジアミド	C		C	C	
64	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-(2-フェニルプロピル)エタンジアミド	B	A	B	B	B
65	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-[2-(4-クロロフェニル)エチル]エタンジアミド	A	C	B	C	C
66	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N,N'-ビス(フェニルメチル)スルファミド	C				
67	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N,N'-ビス(2-フェニルエチル)スルファミド	C				
68	エチル[(6-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)アミノ](オキソ)アセテート	C				
69	N-(6-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	C				
70	N-(6-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)プロパンジアミド	A	B	B		C
71	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-[(2R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]エタンジアミド	B	D	B		C
72	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]エタンジアミド	C		C	C	
73	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-[2-(フェニルオキシ)エチル]エタンジアミド	B	B	B		C
74	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-[2-ヒドロキシ-1-(フェニルメチル)エチル]尿素	B				
75	1-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-3-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-4-(フェニルメチル)イミダゾリジン-2-オン	B	B	B	B	B
76	N'-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N-メチル-N-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	A	B	B	B	B
77	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エタンジアミド	B		B	B	
78	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-{2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}エタンジアミド	C		A	B	
79	N-(6-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソ-4-フェニルブタンアミド	C				

10

20

30

40

【0727】

【化408】

80	N-(6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド	C				
81	6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-5-フルオロ-N-[2-(フェニルオキシ)エチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン	B				
82	6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-5-フルオロ-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン	C				
83	6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2-フェニルエチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン	C				
84	6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-5-フルオロ-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン	C				
85	6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-5-フルオロ-N-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン	C				
86	6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-5-フルオロ-N-{2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン	C				
87	N-(6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンジアミド	C				
88	N-(6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-5-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド	C	A	B	B	B
89	N-(4-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-3-フルオロフェニル)-N~2~-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]グリシニアミド	B	A	B	B	A
90	N-(4-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-3-フルオロフェニル)-N~2~-(2-フェニルエチル)グリシニアミド	B				
91	N-(4-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-3-フルオロフェニル)-N~2~-{2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}グリシニアミド	B	B	B	B	A
92	1,1-ジメチルエチル{2-[(6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-5-クロロピリジン-3-イル]アミノ]-2-オキソエチル}(フェニルメチル)カルバメート	C				
93	N-(6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-5-クロロピリジン-3-イル)-N~2~-(フェニルメチル)グリシニアミド	C				
94	N-(6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-5-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド	C	B	B	D	C
95	N-(6-[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-5-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド	A	A	B	B	B
96	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[1-メチルピペリジン-4-イル]メチル]オキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N'(2-フェニルエチル)エタンジアミド	A	A	A	A	A

10

20

30

40

【0728】

【化409】

97	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イルメチル)エタンジアミド	C					
98	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-[(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)メチル]エタンジアミド	B	B	B	A	B	
99	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N~2~-メチル-N~2~-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}グリシニアミド	C					
100	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N~2~-メチル-N~2~-{2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}グリシニアミド	C					
101	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N~2~-メチル-N~2~-(2-フェニルエチル)グリシニアミド	C					
102	1-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-4-(フェニルメチル)イミダゾリジン-2-オン	B	B	B	B	C	
103	N-(6-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}ピリダジン-3-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)プロパンジアミド	A	C	B	A	C	
104	N-(6-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(2-クロロフェニル)プロパンジアミド	B					
105	N-(6-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(3-クロロフェニル)プロパンジアミド	C					
106	N-(6-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)-N~2~-メチル-N~2~-(フェニルメチル)グリシニアミド	C					
107	N-(6-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(4-クロロフェニル)プロパンジアミド	B					
108	(2E)-N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-2-[(メチルオキシ)イミノ]プロパンアミド	B	B				
109	(2E)-N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-2-[(エチルオキシ)イミノ]プロパンアミド	B	A				
110	(2E)-N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-2-[[フェニルメチル]オキシ]イミノ]プロパンアミド	B	B				
111	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-1-(フェニルメチル)プロリンアミド	C	C				
112	1-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-3-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-4-(フェニルメチル)イミダゾリジン-2-オン	B	C	B	C	C	
113	1-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-4-(フェニルメチル)イミダゾリジン-2-オン	C	C				

10

20

30

40

【0729】

50

【化410】

114	N-(4-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-4-(フェニルメチル)-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール2-アミン	C	B			
115	6, 7-ビス(メチルオキシ)-4-({4-[4-(フェニルメチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}オキシ)キノリン	C	C			
116	1-(4-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-4-(フェニルメチル)ピペラジン-2-オン	C	C			
117	N-(4-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N~2~--(フェニルメチル)アラニンアミド	C	C			
118	N-(4-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N~2~-メチル-N~2~--(フェニルメチル)アラニンアミド	C	C			
119	N-(4-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N~2~--(フェニルメチル)ロイシンアミド	C	C			
120	N-(4-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N~2~-メチル-N~2~--(フェニルメチル)ロイシンアミド	C	C			
121	N-(4-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N~2~--(フェニルメチル)バリンアミド	C	C			
122	N-[5-クロロ-6-({6-(メチルオキシ)-4-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-7-イル}オキシ)ピリジン-3-イル]-N'-(4-フルオロフェニル)プロパンジアミド	C	C			
123	1-(4-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-4-(フェニルメチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン	C	C			
124	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル}オキシ)フェニル]-N'-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	A	A	A	A	A
125	N-(6-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)-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	A	A	B	A	B
126	N-(6-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロブタン-1, 1-ジカルボキサミド	C	C			
127	N-(4-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N~2~-メチル-N~2~--(フェニルメチル)バリンアミド	C	C			
128	(2E)-N-(4-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-2-[(フェニルオキシ)イミノ]プロパンアミド	C	A			
129	(2E)-N-(4-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-2-フェニル-2-[[フェニルメチル]オキシ]イミノ]エタンアミド	B	C			
130	6, 7-ビス(メチルオキシ)-4-({4-[4-(フェニルメチル)ピペリジン-1-イル]フェニル}オキシ)キノリン	C	C			
131	N-(4-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-[2-(1-メチルエチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル]メチル]エタンジアミド	B	B			
132	N-(4-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3-フルオロフェニル)-N'-(2-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)メチル]エタンジアミド	B	C			

10

20

30

40

【0730】

50

【化 4 1 1】

133	1, 1-ジメチルエチル4-([4-([3-クロロ-5-(3-[4-フルオロフェニル]アミノ)-3-オキソプロパノイル]アミノ)ピリジン-2-イル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キノリン-7-イル]オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	B	C			
134	N-[5-クロロ-6-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)ピリジン-3-イル]-N'-(4-フルオロフェニル)プロパンジアミド	A	B	B	A	
135	N-{5-クロロ-6-[(6-(メチルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ)キノリン-4-イル]オキシ}ピリジン-3-イル]-N'-(4-フルオロフェニル)プロパンジアミド	A	B	B	A	
136	N-(4-([7-([3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-3-フルオロフェニル)-N'-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	A	A	A	B	A
137	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル]オキシ)キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]-N'-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	A	A	A	B	A
138	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-ピペリジン-1-イルプロピル]オキシ)キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]-N'-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	A	A	A	A	
139	N-(4-([7-([2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)-3-フルオロフェニル)-N'-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	A	A	A	A	A
140	N'-(3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ)キノリン-4-イル]オキシ)フェニル)-N-メチル-N-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	A	A			B
141	N-(3-フルオロ-4-([7-([3 a R, 5 r, 6 a S)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ)フェニル)-N'-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	A	A	A	A	A
142	N-(3-フルオロ-4-([7-([3 a R, 6 a S)-2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メチル]オキシ)-6-(メチルオキシ)キナゾリン-4-イル]オキシ)フェニル)-N'-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	A	A	A	A	A
143	2-(3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル}-2-オキソアセトアミド	A	A			
144	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]-2-オキソ-2-(3-フェニルピロリジン-1-イル)アセトアミド	A	A	A	A	A
145	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]-2-オキソ-2-(2-フェニルモルホリン-4-イル)アセトアミド	A	B	B	B	

10

20

30

40

【 0 7 3 1】

【化 4 1 2】

146	N-[2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルエチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ}キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	B	A	
147	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ}キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(2-オキソ-2-フェニルエチル)エタンジアミド	A	B	B	B	B
148	N-(6-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)-2,2-ジフルオロ-N'-(4-フルオロフェニル)プロパンジアミド	C	C			
149	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-{{(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル}オキシ}キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(フェニルメチル)エタンジアミド	A	A	A	B	A
150	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ}キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(2-(2-フルオロフェニル)エチル)エタンジアミド	A	A	A	A	A
151	N-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-N'-(3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ}キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
152	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ}キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(2-(2-(メチルオキシ)フェニル)エチル)エタンジアミド	A	A	A	A	A
153	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ}キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(2-ピリジン-3-イルエチル)エタンジアミド	A	B	B	B	
154	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ}キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(フェニルメチル)エタンジアミド	A	A	A	B	A
155	N-{2-[2,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]エチル}-N'-(3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ}キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
156	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ}キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル)エタンジアミド	A	A	A	A	C
157	N-{2-[2-(エチルオキシ)フェニル]エチル}-N'-(3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ}キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
158	N-[2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル]-N'-(3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ}キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	B	B	A	B
159	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ}キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(1S)-2-(4-メチルフェニル)-1-フェニルエチル]エタンジアミド	B	C			
160	N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-N'-(3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ}キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	A	A	A	B

10

20

30

40

【0 7 3 2】

【化413】

161	{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル} アミノ(オキシ)酢酸	B	C			
162	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]-N'-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]エタンジアミド	A	A			A
163	N-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	A	A	B	A
164	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]-N'-[2-[3-(メチルオキシ)フェニル]エチル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
165	N-(1,2-ジフェニルエチル)-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	A	B	B	C
166	N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	B	B	A	B
167	N-{2-[3,4-ビス(メチルオキシ)フェニル]エチル}-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	B	B	B	
168	N-[2-(4-エチルフェニル)エチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	B	B	B	C
169	N-{2-[4-(エチルオキシ)フェニル]エチル}-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]エタンジアミド	B	C	B	B	
170	N-{2-[4-(エチルオキシ)-3-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	B	C	B	
171	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]-N'-[2-[4-(フェニルオキシ)フェニル]エチル]エタンジアミド	B	C	C	C	
172	N-{2-[3-(エチルオキシ)-4-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	C	B	B	
173	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]-N'-(2-ピリジン-2-イルエチル)エタンジアミド	A	A	A	B	B
174	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]-N'-(2-ピリジン-4-イルエチル)エタンジアミド	A	B	B	B	C
175	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]-N'-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]エタンジアミド	A	A	A	A	A

10

20

30

40

【0733】

【化 4 1 4】

176	N-[2-(2-プロモフェニル)エチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
177	N-[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	A	B	A
178	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[(2R)-2-フェニルプロピル]エタンジアミド	A	A	A	B	A
179	N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
180	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(2-メチルプロピル)エタンジアミド	A	B	B	B	
181	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(3-メチルブチル)エタンジアミド	A	B	B	B	B
182	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-[(2R)-2-フェニルプロピル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
183	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(2-フェニルプロピル)エタンジアミド	A	A	A	A	A
184	N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N'-[3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	A	B	A
185	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[(1R)-1-フェニルエチル]エタンジアミド	A	B	B	B	
186	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[(1S)-1-フェニルエチル]エタンジアミド	A	B	A	B	C
187	N-[2-(3-プロモフェニル)エチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
188	N-[2-(2,6-ジクロロフェニル)エチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
189	N-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	B	A	B

10

20

30

40

【0734】

【化415】

190	N-{5-クロロ-6-[(6-(メチルオキシ)-7- [(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ] キノリン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル}-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	A	A	B	A	A
191	N-{2-[3-ブロモ-4-(メチルオキシ)フェニル] エチル}-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ) -7-[(ピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4- イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	B	B	B
192	N-{2-[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]エチル} -N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7- [(ピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル) オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	A	B	B
193	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7- [(ピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル) オキシ]フェニル]-N'-[2-(2-メチルフェニル)エチル] エタンジアミド	A	A	A	B	A
194	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7- [(ピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル) オキシ]フェニル]-N'-[2-(3-メチルフェニル) エチル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
195	N-{2-[3-(エチルオキシ)フェニル]エチル}-N'- [3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7- [(ピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル) オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	B	B	B
196	N-[2-(3, 4-ジメチルフェニル)エチル]-N'- [3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7- [(ピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル) オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	B	B	B
197	N-[2-(2, 5-ジメチルフェニル)エチル]-N'- [3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7- [(ピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル) オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
198	N-{2-[3-クロロ-4-(プロピルオキシ)フェニル] エチル}-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ) -7-[(ピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4- イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	B	C			
199	N-{2-[4-(ブチルオキシ)-3-クロロフェニル] エチル}-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ) -7-[(ピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン -4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	B	C			
200	N-{2-[4-(1, 1-ジメチルエチル)フェニル]エチル} -N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7- [(ピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル) オキシ]フェニル]エタンジアミド	B	C			
201	N-{2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル}-N'- [3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン -4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ] フェニル]エタンジアミド	A	B	B	B	B
202	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7- [(ピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル) オキシ]フェニル]-N'-[2-[4-ヒドロキシ-3- (メチルオキシ)フェニル]エチル]エタンジアミド	A	B	B	A	B
203	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7- [(ピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル) オキシ]フェニル]-N'-[2-[3-ヒドロキシ-4- (メチルオキシ)フェニル]エチル]エタンジアミド	A	B	B	B	B
204	N-[(2, 4-ジクロロフェニル)メチル]-N'- [3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7- [(ピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル) オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	A	A	B

10

20

30

40

【0735】

50

【化 4 1 6】

205	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エタンジアミド	A	A	B	A	A
206	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-[(1R)-1-(4-メチルフェニル)エチル]エタンジアミド	A	B	B	B	B
207	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-[[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エタンジアミド	A	B	B	B	B
208	N-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	A	A	A	B
209	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-[(1S)-1-[3-(メチルオキシ)フェニル]エチル]エタンジアミド	A	B	B	B	B
210	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-[(1R)-1-ナフタレン-2-イルエチル]エタンジアミド	A	B	B	B	
211	N-[[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
212	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-[(1S)-1-(4-メチルフェニル)エチル]エタンジアミド	A	B	C	B	
213	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル]エタンジアミド	A	B	C	B	B
214	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-[(2-メチルフェニル)メチル]エタンジアミド	A	A	A	A	B
215	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-[(3-メチルフェニル)メチル]エタンジアミド	A	A	A	B	A
216	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-[[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エタンジアミド	A	A	B	A	A
217	N-[(3,5-ジクロロフェニル)メチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
218	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]エタンジアミド	A	B	B	B	A

10

20

30

40

【0 7 3 6】

【化 4 1 7】

219	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
220	N-シクロペンチル-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	B	B	B	B
221	N-[1-(4-ブロモフェニル)エチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	B	B	B	B
222	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[(2-フルオロフェニル)メチル]エタンジアミド	A	A	B	B	A
223	N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	A	A	
224	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[(4-フルオロフェニル)メチル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
225	N-[(2,3-ジフルオロフェニル)メチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	B	B	A
226	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[2-(フェニルオキシ)エチル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
227	N-(2,2-ジフェニルエチル)-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	B	B	A	B
228	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[2-[4-(メチルオキシ)フェニル]エチル]エタンジアミド	A	B	B	B	B
229	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(2-フェニルプロピル)エタンジアミド	A	A	A	A	A
230	N-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	B	B	B
231	N-(4-{[7-[(1-エチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ)-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-2-(2-フェニルモルホリン-4-イル)アセトアミド	A	B	B	B	B
232	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エタンジアミド	A	A	B	A	B
233	N-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	A	B	A

10

20

30

40

【0 7 3 7】

【化 4 1 8】

234	N-[[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-N'-[[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	B	A	B
235	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-[[2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルエチル]エタンジアミド	B	B	B	A	
236	N-[[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル]エタンジアミド	A	A	A	B	B
237	N-[[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エタンジアミド	A	B	B	B	A
238	N-[[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[[3-(メチルオキシ)フェニル]メチル]エタンジアミド	A	A	A	A	B
239	N-[[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エタンジアミド	A	A	A	A	B
240	N-[[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[[3-(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル]メチル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
241	N-[[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[[2-(メチルオキシ)フェニル]メチル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
242	N-[[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
243	N-[(3-クロロフェニル)メチル]-N'-[[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	A	B	B
244	N-[[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[[2-(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル]メチル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
245	N-[(2-クロロフェニル)メチル]-N'-[[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
246	N-[[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[[4-(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル]メチル]エタンジアミド	A	B	B	B	B
247	N-[[3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[[4-(メチルオキシ)フェニル]メチル]エタンジアミド	A	B	A	B	
248	N-[[3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エタンジアミド	A	B	B	B	B

10

20

30

40

【0 7 3 8】

50

【化419】

249	N-(4-[[7-[(アゼチジン-3-イルメチル)オキシ]-6-(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-3-フルオロフェニル)-N'-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	A	A			
250	N-(3-フルオロ-4-[[7-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	A	A	A	A	A
251	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル}オキシ)フェニル]-N'-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)エタンジアミド	B	B	B	B	
252	N-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)プロパンジアミド	A	C			
253	N'-(6-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]-5-クロロピリジン-3-イル)-N-(4-フルオロフェニル)-N-メチルプロパンジアミド	B	C			
254	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル}オキシ)フェニル]-N'-[(1R)-1-フェニルプロピル]エタンジアミド	A	B	B	B	B
255	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル}オキシ)フェニル]-N'-[(1S)-1-フェニルプロピル]エタンジアミド	A	B	C	B	
256	N-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル}オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	A	A	B	A
257	N-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル}オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	A	A	B	A
258	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
259	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-フェニルエタンジアミド	A	B	C	C	B
260	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル}オキシ)フェニル]-N'-(3-フルオロフェニル)エタンジアミド	A	C	B	C	C
261	N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル}オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	C	C	B	B
262	N-[3,4-ビス(メチルオキシ)フェニル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル}オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	C	C	B	B
263	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル}オキシ)フェニル]-N'-(3-メチルブチル)エタンジアミド	A	B	A	B	B

10

20

30

40

【0739】

50

【化420】

264	N-(3,3-ジメチルブチル)-N'-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	A	A	B
265	N-[5-クロロ-6-(6-(メチルオキシ)-7-[(3-ピペリジン-1-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-N'-(4-フルオロフェニル)プロパンジアミド	A	B	B	A	B
266	N-[5-クロロ-6-(6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-N'-(4-フルオロフェニル)プロパンジアミド	A	B	B	A	B
267	N-(5-クロロ-6-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]ピリジン-3-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)プロパンジアミド	A	B	B	A	B
268	N-[(4-クロロフェニル)メチル]-N'-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A			
269	N-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]メチル]-N'-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A		A	
270	N-[(4-ブチルフェニル)メチル]-N'-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	B	B	B	B
271	N-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(2-(4-メチルフェニル)エチル)エタンジアミド	A	B	B	A	B
272	N-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-N'-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	C	B	
273	N-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(ピラジン-2-イルメチル)エタンジアミド	B	C	C	B	
274	N-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(ピリジン-2-イルメチル)エタンジアミド	A	B	B	B	B
275	N-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キナゾリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	A	A	A	A	A
276	N-[[3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	A	A	A	A	A
277	N-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
278	N-{2-[2-プロモ-6-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-N'-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	A	A	A	A

10

20

30

40

【0740】

【化421】

279	N-{2-[3,4-ビス(メチルオキシ)フェニル]エチル}-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N-メチルエタンジアミド	B	B	B	A	B
280	N-{2-[5-ブロモ-2-(メチルオキシ)フェニル]エチル}-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	A	A	A	A
281	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-[[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]エタンジアミド	A	A	B	A	B
282	N-[5-クロロ-6-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル]-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	A	A	A	A	A
283	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-[1-(4-フルオロフェニル)エチル]エタンジアミド	A	A	B	A	B
284	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-[(1S)-2-オキソ-1-(フェニルメチル)-2-ピロリジン-1-イルエチル]エタンジアミド	A	C	B	B	C
285	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(3aR,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(2-フェニルエチル)エタンジアミド	A	A	A	A	A
286	N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	B	B	B	B
287	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]-2-オキソ-2-[4-(フェニルメチル)ピペリジン-1-イル]アセトアミド	A	A	B	A	B
288	N-(4-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)プロパンジアミド	A	A	A	A	A
289	N-(4-{{6,7-ビス(メチルオキシ)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	A	A	A	A	5.581
290	N-(6-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(3-フルオロフェニル)プロパンジアミド	B	C			
291	N-(6-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-フェニルプロパンジアミド	A	C	B	A	C
292	N-(6-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジメチルプロパンジアミド	B	B	B	A	B
293	N-エチル-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]エタンジアミド	A	B	B	B	B

10

20

30

40

【0741】

【化422】

294	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(1-メチルエチル)エタンジアミド	A	B	B	B	C
295	N-ブチル-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	B	B	B	B
296	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-[2-(メチルオキシ)エチル]エタンジアミド	B	B	B	B	C
297	N-(シクロプロピルメチル)-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]エタンジアミド	A	B	B	B	B
298	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N'-(2-モルホリン-4-イルエチル)エタンジアミド	B	A	B	A	B
299	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルアセトアミド	A	B	B	B	B
300	N-エチル-N'-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(ピペリジン-4-イルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル]-N-メチルエタンジアミド	A	B	C	B	B
301	N-(6-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(フェニルメチル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	A	C	B	B	B
302	N-(6-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(2-フェニルエチル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	C	C			
303	N-{4-[(7-クロロキノリン-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	A	A	C	C	B
304	N-(4-{{7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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	A	A	A	A	A
305	N-(6-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-5-クロロピリジン-3-イル)-N'-(フェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	A	B	B	A	
306	N-(6-{{6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル}オキシ}-2-メチルピリジン-3-イル)-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	A	B	B	C	B
307	N-(4-{{7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)シクロブタン-1,1-ジカルボキサミド	A	A	A	B	A
308	N-{4-[(7-クロロキノリン-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	A	A	B	C	B
309	N-[5-クロロ-6-({6-(メチルオキシ)-7-[(フェニルメチル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ}ピリジン-3-イル)-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	A	C	C	B	C

10

20

30

40

【0742】

50

【化423】

310	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キナゾリン-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	A	A	A	A	A
311	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キナゾリン-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	A	A	B	A	A
312	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]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	A	A	A	A	A
313	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-ピペリジン-1-イルプロピル)オキシ]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	A	A	A	A	A
314	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-ピペリジン-1-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)シクロブタン-1,1-ジカルボキサミド	A	A	A	B	A
315	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キナゾリン-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	A	A	A	A	A
316	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ]キナゾリン-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	A	A	A	A	A
317	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-2-メチルフェニル)-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	A	A	A	C	A
318	N-(4-フルオロフェニル)-N'-[2-メチル-6-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)ピリジン-3-イル]シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	A	A	B	B	B
319	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)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	A	A	A	A	A
320	N-(6-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-5-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)-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	A	C	C	B	C
321	N-[3-フルオロ-4-({7-(メチルオキシ)-6-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キナゾリン-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	A	A	B	A	A
322	N-[3-フルオロ-4-({7-(メチルオキシ)-6-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]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	A	A	A	A	A
323	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-3,5-ジフルオロフェニル)-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	A	A	B	A	A
324	N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}-2,5-ジフルオロフェニル)-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	A	A	A	A	A

10

20

30

40

【0743】

50

【化 4 2 4】

325	N-{3-フルオロ-4-[(7-(メチルオキシ)-6- [(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ) キナゾリン-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	A	A	B	A	A
326	N-[5-フルオロ-2-メチル-4-({6-(メチルオキシ)- 7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル]オキシ)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	A	A	B	B	B
327	N-(4-{{6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル] オキシ}-2, 3, 5-トリフルオロフェニル)-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	A	A	B	B	B
328	N-(4-{{6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル] オキシ}-5-フルオロ-2-メチルフェニル)-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	A	B	B	C	C
329	N-(4-{{6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル] オキシ}-2-クロロ-5-メチルフェニル)-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	A	B	B	C	B
330	N-(3-フルオロ-4-{{6-ヒドロキシ-7- (メチルオキシ)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	A	A	A	A	A
331	N-(4-フルオロフェニル)-N'-[2-メチル-4-({6-(メ チルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル) オキシ]キノリン-4-イル]オキシ]フェニル] シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A	A	B	A
332	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7- [(3-ピペラジン-1-イルプロピル]オキシ)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	A	A	A	A	A
333	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7- [[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ] 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	A	A	A	A	A
334	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7- [[1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]オキシ] 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	A	A	A	A	A
335	N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-({6- (メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル) オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル] シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A	A	A	A
336	N-(4-{{7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ] -6-(メチルオキシ)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	A	A	A	A	A
337	N-(4-{{6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル] オキシ}-2-クロロ-5-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	A	B	B	C	C
338	N-(4-{{6, 7-ビス(メチルオキシ)-2-(メチルチオ) 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	C	C			

10

20

30

40

【0 7 4 4】

【化 4 2 5】

339	N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-[[2-メチル-6,7-ビス(メチルオキシ)キナゾリン-4-イル]オキシ]フェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	C	C			
340	N-(4-[[2-アミノ-6,7-ビス(メチルオキシ)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	C	C			
341	N-(3-フルオロ-4-[[2-(メチルアミノ)-6,7-ビス(メチルオキシ)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	C	C			
342	(1S,2R)-N-[3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	A	A	B	A	A
343	(1R,2R)-N-[3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	A	A	A	A	A
344	N-(4-[[6-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-7-(メチルオキシ)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	A	A		A	
345	N-(4-[[6-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-7-(メチルオキシ)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	A	A		A	
346	1,1-ジメチルエチル 4-(3-[[4-[(2-フルオロ-4-[[1-[[4-フルオロフェニル]アミノ]カルボニル]シクロプロピル)カルボニル]アミノ]フェニル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キノリン-7-イル]オキシ]プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート	A	A		B	
347	(1R,2R)-N-[3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル]オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	A	A			
348	(1R,2R)-N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	A	A		B	
349	N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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	A	A		A	
350	N-(4-[[7-[[3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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	A	A		A	
351	1,1-ジメチルエチル 4-(3-[[4-[(2-フルオロ-4-[[1R,2R]-1-[[4-フルオロフェニル]アミノ]カルボニル]-2-メチルシクロプロピル)カルボニル]アミノ]フェニル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キノリン-7-イル]オキシ]プロピル)ピペラジン-1-カルボキシレート	A	A		B	

10

20

30

40

【0745】

【化426】

352	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-1-(フェニルメチル)アゼチジン-3,3-ジカルボキサミド	A	C		C	
353	N-(4-[[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-3,3-ジカルボキサミド	B	C		C	
354	(1R,2S)-N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	A	A		A	
355	(1R,2R)-N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	A	A		A	
356	(1R,2R)-N-[3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[3-ピペラジン-1-イル]プロピル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	A	A		A	
357	N-(3-フルオロ-4-[[7-([3-[4-(1-メチルエチル)ピペラジン-1-イル]プロピル]オキシ)-6-(メチルオキシ)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	A	A		A	
358	N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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	A	A		A	
359	(1R,2R)-N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	A	A		A	
360	(1R,2R)-N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	A	A		A	
361	(1R,2S)-N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	A	A		A	
362	(1R,2S)-N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	A	A		A	
363	N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)シクロブタン-1,1-ジカルボキサミド	A	A			
364	(1R,2S)-N-[3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[3-ピペラジン-1-イル]プロピル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド	A	A		A	

10

20

30

40

【0746】

50

【化427】

365	(1r, 2R, 3S)-N-[3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	B		B	
366	(1r, 2R, 3S)-N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	B		B	
367	(1r, 2R, 3S)-N-[3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キナゾリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	B	A		B	
368	(1r, 2R, 3S)-N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]キナゾリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A		B	
369	N-[3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キナゾリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)シクロブタン-1, 1-ジカルボキサミド	B	A		B	
370	(2R, 3R)-N-[3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A		B	
371	(2R, 3R)-N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A		B	
372	N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2, 2-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A		B	
373	N-[3-フルオロ-4-((6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キナゾリン-4-イル)オキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2, 2-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A		C	
374	(1r, 2R, 3S)-N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	B		B	
375	N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2, 2-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A		C	
376	(1r, 2R, 3S)-N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	B		B	

10

20

30

40

【0747】

50

【化428】

377	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-2, 2-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A		B	
378	N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)-2, 2-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	B		C	
379	N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)-2, 2-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A		C	
380	N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)シクロブタン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A		B	
381	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]キナゾリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロブタン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A		B	
382	N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-ピペラジン-1-イルプロピル)オキシ]キナゾリン-4-イル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロブタン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A		B	
383	(2R, 3R)-N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キナゾリン-4-イル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A		C	
384	N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)シクロブタン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A		C	
385	N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]キノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)シクロブタン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A		C	
386	1R, 2R)-N-(4-[[7-[[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A		A	
387	(1R, 2R)-N-{3-フルオロ-4-[(6-(メチルオキシ)-7-[[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ]キナゾリン-4-イル)オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A		A	
388	(2R, 3R)-N-(4-[[7-[[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	B	A		C	

10

20

30

40

【0748】

【化 4 2 9】

389	(2R, 3R)-N-(4-[7-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]オキシ]-6-(メチルオキシ)キナゾリン-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)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A	B		
390	(1R, 2R)-N-[3-フルオロ-4-(6-(メチルオキシ)-7-[(3-ピペラジン-1-イル)プロピル]オキシ)キナゾリン-4-イル]オキシ]フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A	A		
391	(2R, 3R)-N-(4-[7-[2-(ジエチルアミノ)エチル]オキシ]-6-(メチルオキシ)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)-2, 3-ジメチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A	B		
392	N-(4-[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-[(4-フルオロフェニル)メチル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	B	B	A		
393	N-(4-[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-(2-モルホリン-4-イル)エチル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	C	D	B		
394	N-(4-[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-[2-(ピペリジン-1-イル)メチル]フェニル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	B	D	B		
395	N-(4-[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-[2-(ピロリジン-1-イル)メチル]フェニル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	B	C	B		
396	N-(4-[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-[3-(モルホリン-4-イル)メチル]フェニル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	B	A	A		
397	N-(4-[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-[2-(モルホリン-4-イル)メチル]フェニル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	B	C	B		
398	N-(4-[6, 7-ビス(メチルオキシ)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	A	A	A		
399	N-[3-(アミノ)メチル]フェニル]-N'-(4-[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	B	A	B		
400	N-(4-[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-[3-(ピペリジン-1-イル)メチル]フェニル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	B	A			
401	N-(4-[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ]フェニル)-N'-[3-(ピロリジン-1-イル)メチル]フェニル]シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミド	A	A			

10

20

30

40

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 60/577,384
(32)優先日 平成16年6月4日(2004.6.4)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (72)発明者 バネン, リン カン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94044, パシフィカ, セント ローレンス ドライブ
801
- (72)発明者 チャン, ディーバ スゼ-ミン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94122, サン フランシスコ, 46ティーエイチ ア
ベニュー 1775
- (72)発明者 チェン, ジェフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94103, サン フランシスコ, サウス ヴァン ネス
アベニュー 140, アpartment ナンバー407
- (72)発明者 ダルラインブル, リサ エスター
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94121, サン フランシスコ, 17ティーエイチ ア
ベニュー 387
- (72)発明者 フォーサイス, ティモシー パトリック
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94541, ヘイワード, ウィンゲート ウェイ 192
8
- (72)発明者 ファイン, タイ ファット
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94606, オークランド, 6ティーエイチ アベニュー
1530 ナンバー2
- (72)発明者 ジャマラマダカ, バス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94588, ブリーザントン, マリア ストリート 28
06
- (72)発明者 クーリー, リチャード ジョージ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94065, レッドウッド シティ, ポセイドン レーン
225
- (72)発明者 リーヒ, ジェイムズ ウィリアム
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94577, サン リーンドロ, カメリア コート 11
85
- (72)発明者 マック, モリソン ビー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94116, サン フランシスコ, 30ティーエイチ ア
ベニュー 2567
- (72)発明者 マン, グレイス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94005, ブリズベイン, カリッブ コート 231
- (72)発明者 マン, ラリー ダブリュー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94063, レッドウッド シティ, プレア アイランド
ロード 780, アpartment ナンバー304
- (72)発明者 ナス, ジョン エム.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94506, ダンビル, ウッドランチ サークル 16
- (72)発明者 パークス, ジェyson ジェビアス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 95616, デイビス, コーウェル ブールバード 40
05, アpartment 506
- (72)発明者 タケウチ, クレイグ スタイシー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94010, バーリンゲイム, カロラン アベニュー 1
090, アpartment 302
- (72)発明者 ワン, ヨン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サン フランシスコ, ハーバー ウ
エイ 170
(72)発明者 シュ, ウェイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94526, ダンビル, グラスゴー サークル 327

審査官 田村 聖子

(56)参考文献 国際公開第2003/00660(WO, A1)
国際公開第2001/47890(WO, A1)
特表2003-509499(JP, A)
国際公開第00/43366(WO, A1)
特開平11-158149(JP, A)
特開2002-030083(JP, A)
国際公開第2002/032872(WO, A1)
国際公開第2003/033472(WO, A1)
国際公開第2004/060373(WO, A1)
国際公開第2003/093238(WO, A1)
国際公開第2004/039782(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 215/22
CAplus/REGISTRY(STN)