

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5883195号
(P5883195)

(45) 発行日 平成28年3月9日 (2016.3.9)

(24) 登録日 平成28年2月12日 (2016.2.12)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/4375 (2006.01)

A 6 1 K 31/4375

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

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00

請求項の数 33 (全 181 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-515992 (P2015-515992)
 (86) (22) 出願日 平成24年6月7日 (2012.6.7)
 (65) 公表番号 特表2015-520186 (P2015-520186A)
 (43) 公表日 平成27年7月16日 (2015.7.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/041378
 (87) 国際公開番号 W02013/184119
 (87) 国際公開日 平成25年12月12日 (2013.12.12)
 審査請求日 平成27年6月8日 (2015.6.8)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 509102937
 デシフェラ ファーマシューティカルズ,
 エルエルシー
 アメリカ合衆国 カンザス州 66044
 , ローレンス, スイート 200, マサチ
 ュセッツ 643
 (74) 代理人 100079108
 弁理士 稲葉 良幸
 (74) 代理人 100109346
 弁理士 大貫 敏史
 (74) 代理人 100117189
 弁理士 江口 昭彦
 (74) 代理人 100134120
 弁理士 内藤 和彦

最終頁に続く

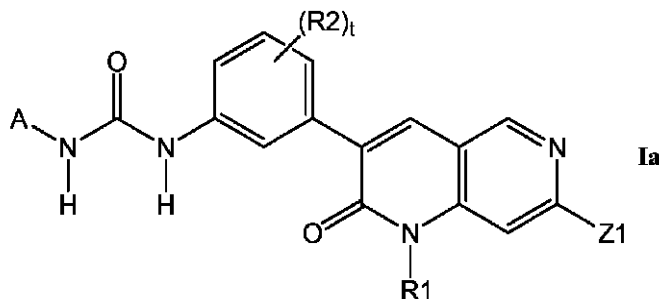
(54) 【発明の名称】 増殖性疾患の治療にキナーゼ阻害剤として有用なジヒドロナフチリジン及び関連化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I a

【化 1】



10

の化合物又はその薬剂的に許容可能な塩と、薬剂的に許容可能な担体と、を含む、c - K
 I T、その発癌形態、又はその多形のキナーゼ活性によって引き起こされる疾患を治療す
 るための医薬組成物であって、
 前記疾患は、胃腸間質性腫瘍、卵巣癌、メラノーマ、急性骨髄性白血病、精上皮腫若しくは
 未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、肥満細胞症及びマスト細胞白血病からなる群から選択
 され、

20

式中：

Aは、フェニル、ナフチル、及びベンゾチエニルからなる群から選択され；

G 1 は、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリジニル、及びピリミジニルからなる群から選択されるヘテロアリアルであり；

G 4 は、オキセタニル、アゼタジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イミダゾロニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル、ピペリジニル、及びモルホリニルからなる群から選択されるヘテロシクリルであり；

Aが1つ以上の置換可能なsp²混成炭素原子を有するとき、各々のsp²混成炭素原子はZ3置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

Z1は、 $-NH(R4)$ 、及び $-NHCOR8$ からなる群から選択され；

Z 1 がアルキル又はアルキレン部分を含有する場合には、そのような部分は 1 つ以上の C 1 ~ C 6 アルキルでさらに置換されていてもよく；

各Z²は、独立して、水素、C¹～C⁶アルキル、C³～C⁸カルボシクリル、C¹～C⁶アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシC¹～C⁶アルキル、シアノ、(R³)₂N⁻、及び-(CH₂)_nR⁵からなる群から個々に選択され；

Z 2 がアルキル又はアルキレン部分を含有する場合には、そのような部分は 1 つ以上の C 1 ~ C 6 アルキルでさらに置換されていてもよく；

各 Z³ は、独立して、H、メチル、エチル、イソプロピル、C³～C⁴カルボシクリル、ハロゲン、シアノ、 $-(CH_2)_k-N(R^3)_2$ 、及び $-(CH_2)_k-R^5$ からなる群から個々に選択され；

R¹は、C¹～C⁴アルキル、分枝C³～C⁵アルキル、及びC³～C⁵カルボシクリルからなる群から選択され；

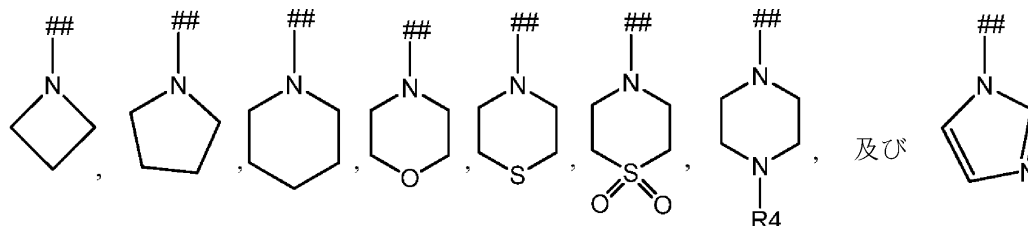
各R²は、独立して、水素、メチル、エチル、ハロゲン、フルオロアルキル、シアノ及びC²～C³アルキニルからなる群から個々に選択され、ここでフルオロアルキルのアルキル部分は、部分的に又は完全にフッ素化されていてもよく；

各R³は、独立して、H、C¹～C⁶アルキル、分枝C³～C⁷アルキル、及びC³～C⁸カルボシクリルからなる群から個々に選択され；

各R⁴は、独立して、H、C¹～C⁶アルキル、ヒドロキシC²～C⁶アルキル、C¹～C⁶アルコキシC²～C⁶アルキル、分枝C³～C⁷アルキル、分枝ヒドロキシC²～C⁶アルキル、分枝C¹～C⁶アルコキシC²～C⁶アルキル、 $-(CH_2)_q-N(R^7)_2$ 、 $-(CH_2)_q-R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ 、C³～C⁸カルボシクリル、ヒドロキシル置換C³～C⁸カルボシクリル、アルコキシ置換C³～C⁸カルボシクリル、及び $-(CH_2)_n-R^{17}$ からなる群から個々に選択され；

各 R 5 は、独立して、

【化 2】



からなる群から個々に選択され、式中、記号（##）はR 5部分の結合点であり；

各 R 5 は、1つ又は2つの R 10 置換基で置換されていてもよく；

各R⁷は、独立して、H、C¹～C⁶アルキル、ヒドロキシC²～C⁶アルキル、C¹～C⁶アルコキシC²～C⁶アルキル、分枝C³～C⁷アルキル、分枝ヒドロキシC²～C⁶アルキル、分枝C¹～C⁶アルコキシC²～C⁶アルキル、 $-(CH_2)_a-R^5$ 、 $-(CH_2)_a$

(CH₂)_n - C(O)R₅、- (CH₂)_n - C(O)OR₃、C₃～C₈カルボシクリル、ヒドロキシル置換C₃～C₈カルボシクリル、アルコキシ置換C₃～C₈カルボシクリル、及び- (CH₂)_n - R₁₇からなる群から個々に選択され；

各R₈は、独立して、水素、C₁～C₆アルキル、分枝C₃～C₇アルキル、フルオロアルキルからなる群から個々に選択され、ここでアルキル部分は部分的に又は完全にフッ素化した、C₃～C₈カルボシクリル、Z₃置換フェニル、Z₃置換G₁、Z₃置換G₁ - C₁～C₆アルキル、Z₂置換G₄、Z₂置換G₄ - C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルコキシC₁～C₆アルキル、シアノC₁～C₆アルキル、-N(R₄)₂、及びR₅であり；

各R₁₀は、独立して、CO₂H、CO₂C₁～C₆アルキル、CO-N(R₄)₂、OH、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキル、及び-N(R₄)₂からなる群から個々に選択され；

各R₁₇は、フェニル、ナフチル、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、オキセタニル、アゼタジニル、テトラヒドロフラニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル、ピロリジニル、及びペリジニルを含む群から選択され；

ここでR₁₇は、1つ以上のZ₂又はZ₃部分でさらに置換されていてもよく；

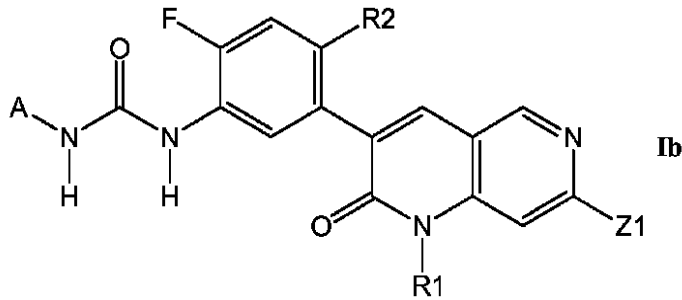
ここで2つのR₃又はR₄部分は、独立して、C₁～C₆アルキル及び分枝C₃～C₆アルキル、ヒドロシアルキル、及びアルコシアルキルからなる群から個々に選択され、かつ同じ窒素原子に結合し、前記部分は環化して、C₃～C₇ヘテロシクリル環を形成してもよく；

並びにkは、1又は2；nは、0～6；qは、2～6；tは、1～3である、医薬組成物（但し、前記化合物は、1 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) ウレア、1 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) ウレア、1 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) ウレア、1 - (2 - フルオロ - 5 - (1 - イソプロピル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) ウレア、1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - (3 - シアノフェニル) ウレア、又は1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) ウレアではない。)。

【請求項2】

式I aの化合物が、式I b

【化 3】



10

の化合物又はその薬剂的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の医薬組成物であって、式中：

A は、フェニルであり、R 1 は、直鎖又は分枝 C 1 ～ C 4 アルキルであり、R 2 は、メチル又はハロゲンであり、Z 1 は、 $-NH(R 4)$ 又は $-NHCO R 8$ である、医薬組成物。

【請求項 3】

c-KIT、その発癌形態、又はその多形のキナーゼ活性において、c-KIT が、個々に又は組み合わせてのいずれかで存在するエクソン 9、エクソン 11、エクソン 13、エクソン 14、エクソン 17、又はエクソン 18 を含むエクソンによってコードされた、ミスセンス変異、挿入変異、又は欠失変異を含有する、式 I a の化合物又はその薬剂的に許容できる塩を含む請求項 1 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 4】

化合物が、1 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) ウレア、1 - (2 - フルオロ - 5 - (1 - イソプロピル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) ウレア、1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - (ナフタレン - 1 - イル) ウレア、1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - (3 - シアノフェニル) ウレア、1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) ウレア、1 - (4 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - (3 - シアノフェニル) ウレア、1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) ウレア、1 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) ウレア、1 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 5 - (1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) ウレア、1 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) ウレア、1 - (5 - (1 - エチル - 7 -

30

40

50

50

50

イル) - 2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、1 - (3, 5-ジフルオロ
 フェニル) - 3 - (5 - (1-エチル-7 - ((4-メトキシベンジル) (メチル) アミ
 ノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 2, 4-ジ
 フルオロフェニル) ウレア、N - (3 - (2-プロモ-4-フルオロ-5 - (3-フェニ
 ルウレイド) フェニル) - 1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチ
 リジン-7-イル) - 2-シアノアセトアミド、N - (3 - (2-クロロ-4-フルオロ
 -5 - (3-フェニルウレイド) フェニル) - 1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒド
 ロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) - 2-シアノアセトアミド、1 - (5 - (7-ア
 セトアミド-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-
 イル) - 2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-フェニルウレア、N - (3 - (2-クロロ
 -5 - (3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) ウレイド) - 4-フルオロフェニル) - 1
 -エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) アセトア
 ミド、1 - (4-クロロ-5 - (1-エチル-7 - (メチルアミノ) - 2-オキソ-1,
 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 2-フルオロフェニル) - 3 - (2
 , 5-ジフルオロフェニル) ウレア、1 - (3-クロロ-5-フルオロフェニル) - 3 -
 (5 - (1-エチル-7 - (メチルアミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-
 ナフチリジン-3-イル) - 2-フルオロ-4-メチルフェニル) ウレア、3 - (3 - (2-
 クロロ-4-フルオロ-5 - (3-フェニルウレイド) フェニル) - 1-エチル-2-
 オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) - 1, 1-ジメチルウ
 レア、1 - (4-クロロ-5 - (1-エチル-7 - (メチルアミノ) - 2-オキソ-1,
 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 2-フルオロフェニル) - 3 - (3-
 クロロ-5-フルオロフェニル) ウレア、1 - (4-クロロ-5 - (1-エチル-7 -
 (メチルアミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)
 - 2-フルオロフェニル) - 3 - (3-フルオロ-5-メチルフェニル) ウレア、メチル
 (3 - (2-クロロ-4-フルオロ-5 - (3-フェニルウレイド) フェニル) - 1-エ
 チル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) カルバメート
 、N - (3 - (2-クロロ-4-フルオロ-5 - (3-フェニルウレイド) フェニル) -
 1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) - 2-
 メトキシアセトアミド、2-シアノ-N - (3 - (2, 4-ジフルオロ-5 - (3-フェ
 ニルウレイド) フェニル) - 1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフ
 チリジン-7-イル) アセトアミド、1 - (4-シアノ-5 - (1-エチル-7 - (メチ
 ルアミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 2-
 フルオロフェニル) - 3-フェニルウレア、1 - (4-クロロ-2-フルオロ-5 - (1-
 イソプロピル-7 - (メチルアミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフ
 チリジン-3-イル) フェニル) - 3 - (3-フルオロフェニル) ウレア、N - (1-エ
 チル-3 - (4-フルオロ-5 - (3 - (3-フルオロフェニル) ウレイド) - 2-メチ
 ルフェニル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) アセ
 トアミド、1 - (4-クロロ-5 - (1-エチル-7 - (メチルアミノ) - 2-オキソ-
 1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 2-フルオロフェニル) - 3 -
 (3 - ((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) ウレア、N - (1-エ
 チル-3 - (4-フルオロ-2-メチル-5 - (3-フェニルウレイド) フェニル) - 2-
 オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) アセトアミド、N - (3-
 (2-クロロ-4-フルオロ-5 - (3-フェニルウレイド) フェニル) - 1-エチ
 ル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) - 3-ヒドロキ
 シアゼチジン-1-カルボキサミド、1 - (5 - (1-エチル-7 - (メチルアミノ) -
 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 2-フルオロ-4-
 -メチルフェニル) - 3 - (3 - ((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) フェニ
 ル) ウレア、1 - (4-プロモ-5 - (1-エチル-7 - (メチルアミノ) - 2-オキソ-
 1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 2-フルオロフェニル) - 3
 - (3 - ((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) ウレア、(R) - N

10

20

30

40

50

- (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - (3 - フェニルウレイド) フェニル) - 1 -
 エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) - 3 - (ジ
 メチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボキサミド、(S) - N - (3 - (2 - クロロ - 4
 - フルオロ - 5 - (3 - フェニルウレイド) フェニル) - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1,
 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド、N
 - (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - (3 - フェニルウレイド) フェニル) - 1 -
 イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) アセ
 トアミド、1 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミド) - 2 - オキソ -
 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 -
 (4 - フルオロ - 3 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ウレア 10
 、1 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 -
 ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - フ
 ルオロ - 5 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ウレア、1 - (5
 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナ
 フチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - (4 - フルオロ -
 3 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ウレア、1 - (5 - (1
 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジ
 ン - 3 - イル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - ((4 - メ
 チルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ウレア、1 - (4 - クロロ - 5 - (1 -
 エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジ
 ン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - シアノフェニル) ウレア、1 - (4
 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - ((3 - モルホリノプロピル) アミノ) - 2 - オキソ
 - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3
 - フェニルウレア、1 - (5 - (7 - アミノ - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒド
 ロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - (4
 - フルオロ - 3 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) ウレア、
 1 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジ
 ヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - ((
 ジメチルアミノ) メチル) - 4 - フルオロフェニル) ウレア、1 - (4 - クロロ - 5 - (1
 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリ
 ジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (モルホリノメ
 チル) フェニル) ウレア、(S) - N - (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - (3 -
 フェニルウレイド) フェニル) - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 -
 ナフチリジン - 7 - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボキサミド、
 1 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジ
 ヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (4 - フル
 オロ - 3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル) ウレア、3 - (3 - (2 - クロロ
 - 4 - フルオロ - 5 - (3 - (3 - フルオロフェニル) ウレイド) フェニル) - 1 - イソ
 プロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) - 1, 1
 - ジメチルウレア、N - (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - (3 - (3 - フルオロ
 フェニル) ウレイド) フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ
 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) アセトアミド、N - (1 - エチル - 3 - (4 - フルオ
 ロ - 5 - (3 - (4 - フルオロ - 3 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フ
 ェニル) ウレイド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 -
 ナフチリジン - 7 - イル) ホルムアミド、3 - (1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - 2 -
 メチル - 5 - (3 - フェニルウレイド) フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1
 , 6 - ナフチリジン - 7 - イル) - 1, 1 - ジメチルウレア、N - (3 - (2 - クロロ -
 4 - フルオロ - 5 - (3 - フェニルウレイド) フェニル) - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1
 , 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) アゼチジ
 ン - 1 - カルボキサミド、3 - (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - (3 - フェニル 50

ウレイド) フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) - 1, 1 - ジメチルウレア、3 - (3 - (5 - (3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) ウレイド) - 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) - 1, 1 - ジメチルウレア、3 - (3 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - (3 - フェニルウレイド) フェニル) - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) - 1, 1 - ジメチルウレア、3 - (1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - 5 - (3 - (3 - フルオロフェニル) ウレイド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) - 1, 1 - ジメチルウレア、N - (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - (3 - (4 - フルオロ - 3 - (モルホリノメチル) フェニル) ウレイド) フェニル) - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) ホルムアミド、3 - (3 - (5 - (3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) ウレイド) - 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) - 1, 1 - ジメチルウレア、N - (3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (3 - フェニルウレイド) フェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド、N - (1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (3 - フェニルウレイド) フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド、1 - (5 - (1 - エチル - 7 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - フェニルウレア、3 - (3 - (2, 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - フェニルウレイド) フェニル) - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) - 1, 1 - ジメチルウレア、3 - (ジメチルアミノ) - N - (1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (3 - フェニルウレイド) フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド、1 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 3 - フェニルウレア、及び 1 - (5 - (1 - エチル - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - フェニルウレアからなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

化合物が、1 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 3 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア、1 - (5 - (7 - アミノ - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) ウレア、1 - (5 - (7 - アミノ - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - [4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - メチルアミノ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - [1, 6] ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - フェニル] - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - ウレア、1 - (4 - ブロモ - 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 3 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチ

10

20

30

40

50

ル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)ウレア、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)ウレア、3-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-1, 1-ジメチルウレア、N-(1-エチル-3-(4-フルオロ-5-(3-フルオロフェニル)ウレイド)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド、N-(1-エチル-3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド、及び3-(1-エチル-3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-1, 1-ジメチルウレアからなる群から選択される、請求項4に記載の医薬組成物。

10

【請求項6】

化合物が、1-(4-ブromo-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレアである、請求項4に記載の医薬組成物。

20

【請求項7】

化合物が、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-フェニルウレアである、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項8】

化合物が、1-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)ウレアである、請求項4に記載の医薬組成物。

30

【請求項9】

化合物が、1-[4-クロロ-5-(1-エチル-7-メチルアミノ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル]-3-(3-フルオロフェニル)-ウレアである、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項10】

化合物が、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレアである、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項11】

化合物が、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレアである、請求項4に記載の医薬組成物。

40

【請求項12】

1-(4-クロロ-3-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-シアノフェニル)ウレア、1-(3-シアノフェニル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)ウレア、1-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)ウレア、1-(ベンゾ [b] チオフェン-

50

3-イル) - 3 - (2, 4-ジフルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-
 -オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)ウレア、1
 - (5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-
 -ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(3-フルオロフェ
 ニル)ウレア、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-
 ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル)-3-フ
 ェニルウレア、1-(3-クロロフェニル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルア
 ミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-
 ジフルオロフェニル)ウレア、1-(3-シアノフェニル)-3-(5-(1-エチル-
 7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) 10
)-2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア、1-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル
)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-
 1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア、1-(5-
 (7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-
 イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア
 、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフ
 チリジン-3-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1
 -(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-
 オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-フェニ
 ルウレア、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒ 20
 ドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-
 フェニルウレア、1-[4-クロロ-5-(1-エチル-7-メチルアミノ-2-オキシ
 -1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル]
 -3-(3-フルオロフェニル)-ウレア、1-[4-クロロ-5-(1-エチル-7-
 -メチルアミノ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-イル)
 -2-フルオロフェニル]-3-(2-フルオロフェニル)-ウレア、1-(4-クロ
 ロ-3-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1,
 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(
 4-クロロ-5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,
 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェ 30
 ニルウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)
 -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフ
 ェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(7-(2-
 (ジメチルアミノ)エチルアミノ)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1,
 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(
 4-クロロ-5-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ)-1-エチル-2-
 オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)
)-3-フェニルウレア、1-(4-ブromo-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)
 -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフ
 ェニル)-3-フェニルウレア、1-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-3-(4 40
 -クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-
 1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)ウレア、1-(4-クロロ
 -3-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-
 ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-フェニルウレア、1-(4-クロロ-5-(
 1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1,
 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)
)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-
 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェ
 ニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア、1-(5-(1-エチル-7-(2-メ
 トキシエチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イ 50

10

20

30

40

50

ル) - 2, 4-ジフルオロフェニル) - 3-フェニルウレア、1- (5- (1-エチル-
 7- (2-メトキシエチルアミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリ
 ジン-3-イル) - 2-フルオロ-4-メチルフェニル) - 3-フェニルウレア、1- (5-
 (1-エチル-7- (メチルアミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリ
 ジン-3-イル) - 2-フルオロ-4-メチルフェニル) - 3- (2-フルオロフ
 ェニル) ウレア、1- (4-クロロ-5- (1-エチル-7- (3-メトキシプロピルア
 ミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 2-フル
 オロフェニル) - 3-フェニルウレア、1- (2, 4-ジフルオロ-5- (1-イソプロ
 ピル-7- (メチルアミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-
 3-イル) フェニル) - 3- (3-フルオロフェニル) ウレア、1- (2-フルオロ-5
 - (1-イソプロピル-7- (メチルアミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-
 ナフチリジン-3-イル) - 4-メチルフェニル) - 3- (3-フルオロフェニル) ウ
 レア、1- (4-クロロ-5- (1-エチル-2-オキソ-7- (テトラヒドロ-2H-
 ピラン-4-イルアミノ) - 1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 2-
 フルオロフェニル) - 3-フェニルウレア、(S) - 1- (4-クロロ-5- (1-エ
 チル-7- (1-メトキシプロパン-2-イルアミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ
 -1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 2-フルオロフェニル) - 3-フェニルウレア、
 1- (5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1,
 6-ナフチリジン-3-イル) - 2-フルオロ-4-メチルフェニル) - 3- (3-フル
 オロフェニル) ウレア、1- (5- (7- (シクロプロピルアミノ) - 1-エチル-2-
 オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 2-フルオロ-4-メ
 チルフェニル) - 3- (3-フルオロフェニル) ウレア、1- (4-クロロ-5- (1-
 エチル-7- (1-メチルピペリジン-4-イルアミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒド
 ロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 2-フルオロフェニル) - 3-フェニルウレア
 、1- (4-クロロ-5- (1-エチル-2-オキソ-7- (THF-3-イルアミノ)
 - 1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 2-フルオロフェニル) - 3-
 フェニルウレア、1- (4-クロロ-5- (1-エチル-7- (2- (メチルスルホニ
 ル) エチルアミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル
) - 2-フルオロフェニル) - 3-フェニルウレア、1- (4-クロロ-5- (1-エチ
 ル-7- (1-メチルピロリジン-3-イルアミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ
 1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 2-フルオロフェニル) - 3-フェニルウレア、1
 - (4-ブロモ-5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒ
 ドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 2-フルオロフェニル) - 3- (3-フルオ
 ロフェニル) ウレア、1- (4-ブロモ-5- (1-エチル-7- (2-メトキシエチル
 アミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 2-フル
 オロフェニル) - 3-フェニルウレア、1- (4-ブロモ-5- (1-エチル-7- (2-
 (メチルスルホニル) エチルアミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナ
 フチリジン-3-イル) - 2-フルオロフェニル) - 3-フェニルウレア、1- (5- (7-
 アセトアミド-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-
 3-イル) - 4-ブロモ-2-フルオロフェニル) - 3-フェニルウレア、1- (5-
 (7-アセトアミド-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジ
 ン-3-イル) - 4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 3-フェニルウレア、1- (4-
 クロロ-5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-
 1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 2-フルオロフェニル) - 3- (3, 5-ジフルオ
 ロフェニル) ウレア、1- (4-ブロモ-2-フルオロ-5- (1-メチル-7- (メチ
 ルアミノ) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニ
 ル) - 3-フェニルウレア、1- (5- (7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-
 ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 4-ブロモ-2-フルオロフェニル)
 - 3-フェニルウレア、1- (5- (7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジ
 ヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) - 2-フルオロ-4-メチルフェニル) - 3

- (3-フルオロフェニル) ウレア、1- (ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -3-
 (5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-
 ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロ-4-メチルフェニル) ウレア、1- (3, 5-
 ジフルオロフェニル) -3- (5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-
 1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロ-4-メチルフェ-
 ニル) ウレア、1- (2, 5-ジフルオロフェニル) -3- (5- (1-エチル-7-
 (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)
 -2-フルオロ-4-メチルフェニル) ウレア、1- (2, 5-ジフルオロフェニル) -
 3- (5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1,
 6-ナフチリジン-3-イル) -2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、1- (3, 5-
 ジフルオロフェニル) -3- (5- (1-エチル-7- (4-メトキシベンジル) (メ-
 チル) アミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -
 2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N- (3- (2-ブロモ-4-フルオロ-5- (3-
 フェニルウレイド) フェニル) -1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1,
 6-ナフチリジン-7-イル) -2-シアノアセトアミド、N- (3- (2-クロロ-4-
 フルオロ-5- (3-フェニルウレイド) フェニル) -1-エチル-2-オキソ-1,
 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) -2-シアノアセトアミド、1- (5-
 (7-アセトアミド-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリ-
 ジン-3-イル) -2, 4-ジフルオロフェニル) -3-フェニルウレア、N- (3- (2-
 クロロ-5- (3- (3, 5-ジフルオロフェニル) ウレイド) -4-フルオロフェ-
 ニル) -1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)
)
 アセトアミド、1- (4-クロロ-5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) -2-オキ-
 ソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロフェニル) -
 3- (2, 5-ジフルオロフェニル) ウレア、1- (3-クロロ-5-フルオロフェニル)
 -3- (5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-
 1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロ-4-メチルフェニル) ウレア、3-
 (3- (2-クロロ-4-フルオロ-5- (3-フェニルウレイド) フェニル) -1-エ-
 チル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) -1, 1-ジ-
 メチルウレア、1- (4-クロロ-5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) -2-オキ-
 ソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロフェニル) -
 3- (3-クロロ-5-フルオロフェニル) ウレア、1- (4-クロロ-5- (1-エチ-
 ル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-
 イル) -2-フルオロフェニル) -3- (3-フルオロ-5-メチルフェニル) ウレア
 、メチル (3- (2-クロロ-4-フルオロ-5- (3-フェニルウレイド) フェニル)
 -1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) カル-
 バメート、N- (3- (2-クロロ-4-フルオロ-5- (3-フェニルウレイド) フェ-
 ニル) -1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)
 -2-メトキシアセトアミド、2-シアノ-N- (3- (2, 4-ジフルオロ-5- (3-
 フェニルウレイド) フェニル) -1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1,
 6-ナフチリジン-7-イル) アセトアミド、1- (4-シアノ-5- (1-エチル-7-
 (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)
 -2-フルオロフェニル) -3-フェニルウレア、1- (4-クロロ-2-フルオロ-
 5- (1-イソプロピル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1,
 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) -3- (3-フルオロフェニル) ウレア、N-
 (1-エチル-3- (4-フルオロ-5- (3- (3-フルオロフェニル) ウレイド) -
 2-メチルフェニル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イ-
 ル) アセトアミド、1- (4-クロロ-5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) -2-
 オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロフェニル)
 -3- (3- (4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) ウレア、N-

10

20

30

40

50

(1-エチル-3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、1-(4-ブromo-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、(R)-N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキサミド、(S)-N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-シアノフェニル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(3-モルホリノプロピル)アミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-(ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロフェニル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロ-3-(モルホリノメチル)フェニル)ウレア、(S)-N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキサミド、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)ウレア、3-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-(3-フルオロフェニル)ウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-1, 1-ジメチルウレア、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-(3-

10

20

30

40

50

フルオロフェニル) ウレイド) フェニル) - 1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) アセトアミド、N-(1-エチル-3-(4-フルオロ-5-(3-(4-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) ウレイド) -2-メチルフェニル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) ホルムアミド、3-(1-エチル-3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド) フェニル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) -1, 1-ジメチルウレア、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド) フェニル) -1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) -3-(ジメチルアミノ) アゼチジン-1-カルボキサミド、3-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド) フェニル) -1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) -1, 1-ジメチルウレア、3-(3-(5-(3-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) ウレイド) -4-フルオロ-2-メチルフェニル) -1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) -1, 1-ジメチルウレア、3-(3-(2-ブromo-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド) フェニル) -1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) -1, 1-ジメチルウレア、3-(1-エチル-3-(4-フルオロ-5-(3-(3-フルオロフェニル) ウレイド) -2-メチルフェニル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) -1, 1-ジメチルウレア、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-(4-フルオロ-3-(モルホリノメチル) フェニル) ウレイド) フェニル) -1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) ホルムアミド、3-(3-(5-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル) ウレイド) -4-フルオロ-2-メチルフェニル) -1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) -1, 1-ジメチルウレア、N-(3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド) フェニル) -1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド、N-(1-エチル-3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド) フェニル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド、1-(5-(1-エチル-7-(6-メチルピリジン-3-イル) アミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロ-4-メチルフェニル) -3-フェニルウレア、3-(3-(2, 4-ジフルオロ-5-(3-フェニルウレイド) フェニル) -1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) -1, 1-ジメチルウレア、3-(ジメチルアミノ) -N-(1-エチル-3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド) フェニル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロ-4-ヨードフェニル) -3-フェニルウレア、及び1-(5-(1-エチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロ-4-メチルフェニル) -3-フェニルウレアからなる群から選択される、化合物。

【請求項 13】

1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2, 4-ジフルオロフェニル) -3-フェニルウレア、1-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -4-クロロ-2-フルオロフェニル) -3-(3-フルオロフェニル) ウレア、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -4-クロロ-2-フ

10

20

30

40

50

ルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - [4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - メチルアミノ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - [1, 6] ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - フェニル] - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - ウレア、1 - (4 - ブロモ - 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 3 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) ウレア、1 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) ウレア、1 - (5 - (7 - アミノ - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 3 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) ウレア、3 - (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - (3 - フェニルウレイド) フェニル) - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) - 1, 1 - ジメチルウレア、N - (1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - 5 - (3 - (3 - フルオロフェニル) ウレイド) - 2 - メチルフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) アセトアミド、N - (1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (3 - フェニルウレイド) フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) アセトアミド、及び 3 - (1 - エチル - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (3 - フェニルウレイド) フェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) - 1, 1 - ジメチルウレアからなる群から選択される、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

アジュバント、添加剤、希釈剤、及びスタビライザーを含む群から選択される添加物を含む、薬剂的に許容可能な担体を伴い、請求項 1 2 の化合物又はその塩を含む、医薬組成物。

【請求項 1 5】

1 - (4 - ブロモ - 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニルウレアである、化合物。

【請求項 1 6】

アジュバント、添加剤、希釈剤、及びスタビライザーを含む群から選択される添加物を含む、薬剂的に許容可能な担体を伴う、請求項 1 5 の化合物又はその塩を含む、医薬組成物。

【請求項 1 7】

1 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - フェニルウレアである、化合物。

【請求項 1 8】

アジュバント、添加剤、希釈剤、及びスタビライザーを含む群から選択される添加物を含む、薬剂的に許容可能な担体を伴う、請求項 1 7 の化合物又はその塩を含む、医薬組成物。

【請求項 1 9】

化合物が、1 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 3 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) ウレアである、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 20】

アジュバント、添加剤、希釈剤、及びスタビライザーを含む群から選択される添加物を含む、薬剂的に許容可能な担体を伴う、請求項 19 の化合物又はその塩を含む、医薬組成物。

【請求項 21】

化合物が、1-〔4-クロロ-5-(1-エチル-7-メチルアミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-[1,6]ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル〕-3-(3-フルオロフェニル)-ウレアである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 22】

アジュバント、添加剤、希釈剤、及びスタビライザーを含む群から選択される添加物を含む、薬剂的に許容可能な担体を伴う、請求項 21 の化合物又はその塩を含む、医薬組成物。

10

【請求項 23】

化合物が、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレアである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 24】

アジュバント、添加剤、希釈剤、及びスタビライザーを含む群から選択される添加物を含む、薬剂的に許容可能な担体を伴う、請求項 23 の化合物又はその塩を含む、医薬組成物。

20

【請求項 25】

化合物が、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレアである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 26】

アジュバント、添加剤、希釈剤、及びスタビライザーを含む群から選択される添加物を含む、薬剂的に許容可能な担体を伴う、請求項 25 の化合物又はその塩を含む、医薬組成物。

【請求項 27】

前記疾患が胃腸間質性腫瘍である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 28】

前記疾患が卵巣癌である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記疾患がメラノーマである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記疾患が急性骨髄性白血病である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記疾患が、精上皮腫または未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

前記疾患が肥満細胞症である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 33】

前記疾患がマスト細胞白血病である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

c-KIT (KIT、CD117、及び肝細胞因子受容体としても知られている)は、III型受容体として働く145kDa膜貫通チロシンキナーゼタンパク質である (Pereira et al. J. Carcin. 2005, 4, pg. 19)。4q11~21番染色体上に位置するc-KIT癌原遺伝子は、リガンドが肝細胞因子(SCF、造

50

血肝細胞因子、*kit*リガンド、マスト細胞増殖因子、Morstyn, G. et al. *Oncology* 1994, 51 (2), pg. 205; Yarden, Y. et al. *Embo. J.* 1987, (6 (11), pg. 3341)であるc-KIT受容体をコード化する。受容体はチロシンタンパク質キナーゼ活性を有し、リガンドSCFの結合は、c-KITの自己リン酸化及びホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)等の基質とのその会合をもたらす。タンパク質チロシンキナーゼによるチロシンリン酸化は細胞内シグナル伝達において特に重要であり、増殖、生存、分化、アポトーシス、付着、侵襲性及び遊走等の、主要な細胞プロセスのためのシグナルを媒介することができる。c-KITにおける欠損は、メラニン形成細胞を欠く白い皮膚及び毛髪の先天性パッチによって特徴付けられる色素沈着の常染色体優性遺伝発生異常である、まだら症の原因である。c-KIT遺伝子の機能獲得型変異及び構成的にリン酸化されたc-KITの発現は、胃腸間質性腫瘍(GIST)及びマスト細胞症の大部分で見出される。さらに、殆ど全ての生殖腺精上皮腫／未分化胚細胞腫はc-KIT膜性染色を示し、いくつかの報告はある程度(10～25%)がc-KIT遺伝子変異を有すると明らかにしている(Sakuma, Y. et al. *Cancer Sci.* 2004, 95 (9), pg. 716)。c-KIT欠損はまた、胚細胞性腫瘍(GCT)及び精巣胚細胞性腫瘍(TGCT)を含む精巣腫瘍と関連している。

【0002】

c-KIT発現の役割は、急性白血病(Cortes, J. et al. *Cancer* 2003, 97 (11), pg. 2760)及びGIST(Fletcher, J. et al. *Hum. Pathol.* 2002, 33 (5), pg. 459)等の血液及び固形腫瘍において研究されている。悪性腫瘍中のc-KIT発現の臨床的重要性は、チロシンキナーゼ受容体の特異的に阻害するGleevec(登録商標)(メシル酸イマチニブ、STI571(シグナル伝達阻害剤番号第571)、Novartis Pharma AG Basel、スイス)を用いた研究に依存している(Lefevre, G. et al. *J. Biol. Chem.* 2004, 279 (30), pg. 31769)。さらに、臨床的に関連する大きな進歩は、従来の化学療法に対して一般的に耐性があるとされている腫瘍の群であるGIST中において、この化合物の抗腫瘍効果を発見することであろう(de Silva, CM.; Reid, R. *Pathol. Oncol. Res.* 2003, 9 (1), pp. 13-19)。GISTの大部分は、密接に関連するRTKs c-KIT(GISTの75～80%)又はPDGFR α (非c-KIT変異GISTの8%)をコード化する、初期活性化変異を遺伝子中に有する。c-KIT及びPDGFR α 変異は、GIST中において相互排他的である(Rubin et al. *Lancet* 2007, 369, pg. 1731)。一次GIST原因c-KIT変異の過半数はエクソン11(すなわち、V560D)によってコード化されたタンパク質の膜近傍(JM)領域に影響し、インフレイム欠失若しくは挿入、又はミスセンス変異からなる。c-KITエクソン11変異はGISTのおよそ75%において一次変異として同定されている。そのようなJMドメイン変異は、GISTの原因である恒常的キナーゼ活性及び細胞形質転換イベントをもたらすc-KITキナーゼの自己抑制機構を混乱させる(Chen, L. L. et al. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, pg. 3668-3677; Mol, CD., et al. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, pg. 31655-31663)。

【0003】

GISTは多くの場合Gleevec(登録商標)抵抗性となり、c-KIT二次変異を標的にする分子標的小分子療法は分かりにくいままである。Gleevec(登録商標)又はSutent(登録商標)による治療の後に再発するGIST患者は、c-KIT変異が原因の疾患を依然として有する。これらの二次変異は同じ対立遺伝子上で一次JM領域変異として発生し、したがって本来の一次変異よりも一層攻撃的なc-KITの活性型を示す。GISTにおいて同定されたc-KITのこれらの二次変異体は薬剤耐性獲得をもたらす。二次変異は、c-KITの細胞外ドメイン(エクソン9、すなわちAY50

10

20

30

40

50

1-502複製/挿入)、ATP結合ポケット(エクソン13、すなわちK642E、V654A;エクソン14、すなわちT670I)、及び活性化ループ(エクソン17、すなわちN822K、D816H、D816V、D820A)において見出される。これらの種々の二次c-KIT変異が以下に報告されている: Heinrich, M. C. et al. J. Clin. Oncol. 2006, 24, pg. 4764-4774; Debiec-Rychter, M., et al. Gastroenterology 2005, 128, pg. 270-279; Wardelmann, E., et al. Lancet Oncol. 2005, 6, pg. 249-251; Antonescu, C. R., et al. Clin. Cancer. Res. 2005, 11, pg. 4182-4190。リンゴ酸スニチニブ(Sutent(商標)、Pfizer)は、この文脈においては特にc-KIT及びPDGFR α である複数のRTKの阻害剤であり、ATP結合ポケット変異体V654A及びT670I等の、いくつかのイマチニブ抵抗性c-KIT変異体に対して効果的であることが示されている。いくつかのGleevec(登録商標)抵抗性変異体はまた、エクソン17によってコード化されたc-KIT触媒ドメインの活性化ループに位置する、D816H及びD816V等のスニチニブに対して抵抗性である(Corless et al. J. Clin. Oncol. 2004, 22, pg. 3813; Heinrich et al. J. Clin. Oncol. 2008, 26, pg. 5352; Gajiwala et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2009, 106:1542)。Gleevec(登録商標)抵抗性による進行の後の生存期間中央値は、比較的短いままである。

【0004】

複合した複数の二次c-KIT変異が個々の患者において発生し、かつ変異することができるということが示されており、c-KITの突然変異状態のそのような変異は、各患者において進行中の異なる転移から得られた生検試料によって示されている(Wardelmann, E., et al. Lancet Oncol. 2005, 6, pg. 249-251; Fletcher, J. A. and Rubin, B. P., Curr. Opin. in Genetics & Develop., 2007, 17, pg. 3-7)。個々の患者におけるこの複合c-KIT変異性不均一性は、c-KIT一次及び二次変異の広域スペクトル全体に効果的であるc-KITキナーゼの阻害剤を同定する、満たされていない医療的なニーズを強調する。そのような広域スペクトルc-KIT阻害剤は抵抗性GIST患者の治療において高い治療価値がある。

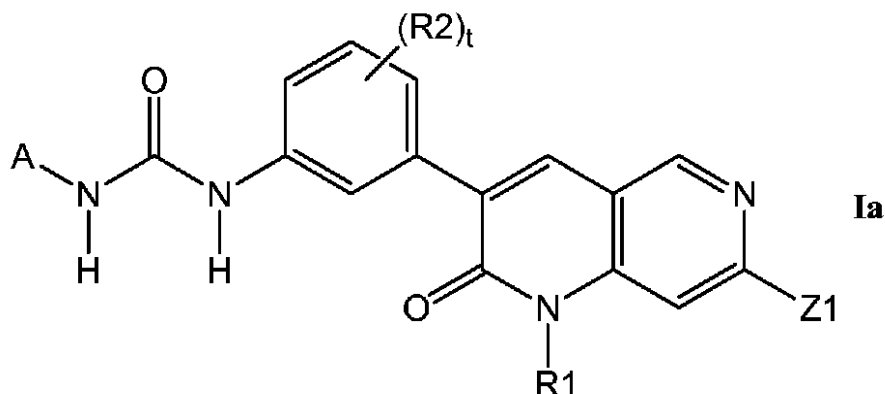
【発明の概要】

【0005】

本発明は、個々の抵抗性GIST患者において発生し得る、一次変異(KITエクソン9又は11)及び二次KIT変異(エクソン13、14、17及び18)の複合体発生を含む、広範囲のc-KIT変異に渡りc-KITキナーゼを阻害する化合物の予想外の有用性を開示する。また予想外であるのは、現在効果的な治療法がない問題のエクソン17 D816V c-KIT変異を阻害する、本発明の化合物の有用性である。c-KIT中のD816変異は、マスト細胞症、マスト細胞白血病、精上皮腫、未分化胚細胞腫、リンパ腫、及び頭蓋内奇形腫の原因となると示されている(Ning, A. Q, Li, J., and Arcenci, R. J. Leuk Lymphoma, 2001, 41, pg. 513-522; Beghini, A., et al. Blood, 2000, 95, pg. 726-727; Tian, Q., et al. Am J. Pathol. 1999, 154, pg. 1643-1647; Nagata, H., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, 10560-10564; Longley, B. J., et al. Nat. Genet., 1996, 12, pg. 312-314)。本発明はまた、抵抗性GIST、マスト細胞白血病、又はマスト細胞症を治療する新しい化合物を含む、c-KIT変異によって引き起こされる疾患を治療する新しい化合物を開示する。

【0006】

本発明の1つの様態は、式 I a
【0007】
【化1】

**Ia**

10

の化合物又はその薬剂的に許容可能な塩の投与を含む、c-KIT、その発癌形態、その異常融合タンパク質又はその多形のキナーゼ活性によって引き起こされる疾患を治療する方法を提供し、

式中：

Aは、フェニル、ナフチル、及びベンゾチエニルからなる群から選択され；

20

G1は、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリジニル、及びピリミジニルからなる群から選択されるヘテロアリアルであり；

G4は、オキセタニル、アゼタジニル (azetadiny l)、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イミダゾロニル (imidazolony l)、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル (dioxaliny l)、ピペリジニル、及びモルホリニルからなる群から選択されるヘテロシクリルであり；

Aが1つ以上の置換可能なsp²混成炭素原子を有するとき、各々のsp²混成炭素原子はZ3置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

30

Z1は、-NH(R4)、及び-NHCOR8からなる群から選択され；

Z1がアルキル又はアルキレン部分を含有する場合には、そのような部分は1つ以上のC1~C6アルキルでさらに置換されていてもよく；

各Z2は、独立して、水素、C1~C6アルキル、C3~C8カルボシクリル、C1~C6アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシC1~C6アルキル、シアノ、(R3)₂N-、及び-(CH₂)_nR5からなる群から個々に選択され；

Z2がアルキル又はアルキレン部分を含有する場合には、そのような部分は1つ以上のC1~C6アルキルでさらに置換されていてもよく；

各Z3は、独立して、H、メチル、エチル、イソプロピル、C3~C4カルボシクリル、ハロゲン、シアノ、-(CH₂)_k-N(R3)₂、及び-(CH₂)_k-R5からなる群から個々に選択され；

40

R1は、C1~C4アルキル、分枝C3~C5アルキル、及びC3~C5カルボシクリルからなる群から選択され；

各R2は、独立して、水素、メチル、エチル、ハロゲン、フルオロアルキル、シアノ及びC2~C3アルキニルからなる群から個々に選択され、ここでフルオロアルキルのアルキル部分は、部分的に又は完全にフッ素化されていてもよく；

各R3は、独立して、H、C1~C6アルキル、分枝C3~C7アルキル、及びC3~C8カルボシクリルからなる群から個々に選択され；

各R4は、独立して、H、C1~C6アルキル、ヒドロキシC2~C6アルキル、C1~

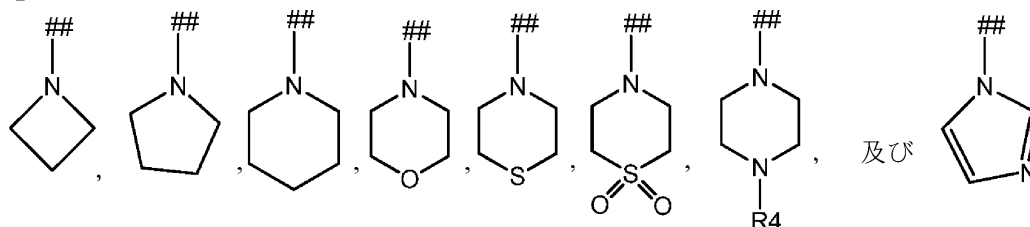
50

C 6 アルコキシ C 2 ~ C 6 アルキル、分枝 C 3 ~ C 7 アルキル、分枝ヒドロキシ C 2 ~ C 6 アルキル、分枝 C 1 ~ C 6 アルコキシ C 2 ~ C 6 アルキル、 $-(CH_2)_q-N(R_7)_2$ 、 $-(CH_2)_q-R_5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)R_5$ 、C 3 ~ C 8 カルボシクリル、ヒドロキシル置換 C 3 ~ C 8 カルボシクリル、アルコキシ置換 C 3 ~ C 8 カルボシクリル、及び $-(CH_2)_n-R_{17}$ からなる群から個々に選択され；

各 R 5 は、独立して、

【0008】

【化 2】



10

からなる群から個々に選択され、式中、記号 (##) は R 5 部分の結合点であり；

各 R 5 は、1 つ又は 2 つの R 10 置換基で置換されていてもよく；

各 R 7 は、独立して、H、C 1 ~ C 6 アルキル、ヒドロキシ C 2 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ C 2 ~ C 6 アルキル、分枝 C 3 ~ C 7 アルキル、分枝ヒドロキシ C 2 ~ C 6 アルキル、分枝 C 1 ~ C 6 アルコキシ C 2 ~ C 6 アルキル、 $-(CH_2)_q-R_5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)R_5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)OR_3$ 、C 3 ~ C 8 カルボシクリル、ヒドロキシル置換 C 3 ~ C 8 カルボシクリル、アルコキシ置換 C 3 ~ C 8 カルボシクリル、及び $-(CH_2)_n-R_{17}$ からなる群から個々に選択され；

20

各 R 8 は、独立して、水素、C 1 ~ C 6 アルキル、分枝 C 3 ~ C 7 アルキル、フルオロアルキルからなる群から個々に選択され、ここでアルキル部分は部分的に又は完全にフッ素化した、C 3 ~ C 8 カルボシクリル、Z 3 置換フェニル、Z 3 置換 G 1、Z 3 置換 G 1 ~ C 1 ~ C 6 アルキル、Z 2 置換 G 4、Z 2 置換 G 4 ~ C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、C 1 ~ C 6 アルコキシ C 1 ~ C 6 アルキル、シアノ C 1 ~ C 6 アルキル、 $-N(R_4)_2$ 、及び R 5 であり；

各 R 10 は、独立して、 CO_2H 、 $CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $CO-N(R_4)_2$ 、OH、C 1 ~ C 6 アルコキシ、C 1 ~ C 6 アルキル、及び $-N(R_4)_2$ からなる群から個々に選択され；

30

各 R 17 は、フェニル、ナフチル、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、オキセタニル、アゼタジニル (azetadiny l)、テトラヒドロフラニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル (dioxaliny l)、ピロリジニル、及びピペリジニルを含む群から選択され；

ここで R 17 は、1 つ以上の Z 2 又は Z 3 部分でさらに置換されていてもよく；

ここで 2 つの R 3 又は R 4 部分は、独立して、C 1 ~ C 6 アルキル及び分枝 C 3 ~ C 6 アルキル、ヒドロシアルキル、及びアルコシアルキルからなる群から個々に選択され、かつ同じ窒素原子に結合し、前記部分は環化して、C 3 ~ C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよく；

40

並びに k は、1 又は 2；n は、0 ~ 6；p は、1 ~ 4；q は、2 ~ 6；r は、0 又は 1；t は、1 ~ 3 である。

【0009】

1 つの実施形態において、本発明は、c-KIT、その発癌形態、その異常融合タンパク質又はその多形のキナーゼ活性により引き起こされる疾患を治療する方法を提供し、ここで c-KIT は、エクソン 9、エクソン 11、エクソン 13、エクソン 14、エクソン 17、又はエクソン 18 を含むエクソンによってコード化された、ミスセンスミューテーション (mutation)、挿入変異、又は欠失変異を含有し、個々に又は組み

50

合わせてのいずれかで存在し、式 I a の化合物又はその薬剂的に許容できる塩の投与を含む。

【0010】

本発明の第2の様態は、胃腸間質性腫瘍、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、メラノーマ、腎臓癌、肝癌、子宮頸癌、原発腫瘍部位の転移、甲状腺乳頭癌、非小細胞肺癌、中皮腫、好酸球増加症候群、結腸癌、急性骨髄性白血病、精上皮腫若しくは未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、奇形腫、マスト細胞症、又はマスト細胞白血病から選択される疾患を治療する方法を提供し、前記方法が、治療効果のある量の式 I a の化合物又はその薬剂的に許容可能な塩を患者に投与することを含む。

【0011】

本発明の第3の様態は、化合物が、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(ナフタレン-1-イル)ウレア、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(ナフタレン-1-イル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(2, 3-ジフルオロフェニル)ウレア、1-(2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-フェニルウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(ナフタレン-1-イル)ウレア、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-フェニルウレア、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(ナフタレン-1-イル)ウレア、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-シアノフェニル)ウレア、又は1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(2, 3-ジフルオロフェニル)ウレアではないという条件で、薬剂的に許容可能な担体と関係する式 I a の化合物又はその薬剂的に許容可能な塩を含む、医薬組成物を提供する。

【0012】

本発明の第4の様態は、胃腸間質性腫瘍、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、メラノーマ、腎臓癌、肝癌、子宮頸癌、原発腫瘍部位の転移、甲状腺乳頭癌、非小細胞肺癌、中皮腫、好酸球増加症候群、結腸癌、急性骨髄性白血病、精上皮腫若しくは未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、奇形腫、マスト細胞症、又はマスト細胞白血病から選択される疾患を治療する薬剤を製造するための、式 I a の化合物又はその薬剂的に許容可能な塩の使用を提供する。

【0013】

本発明の第5の様態は、式 I a

【0014】

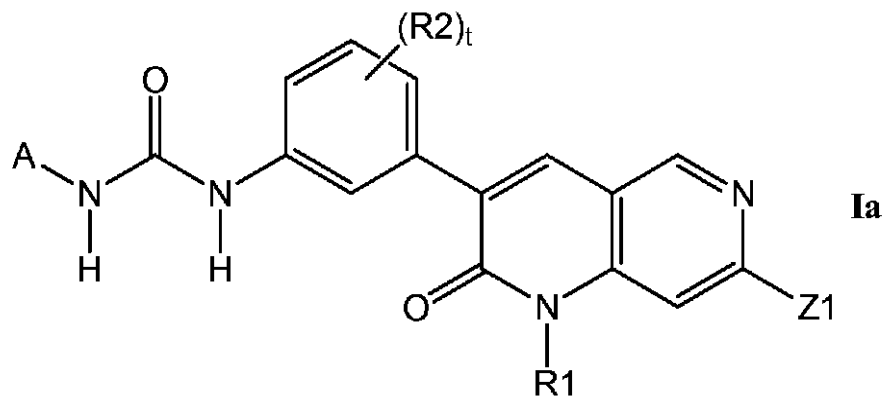
10

20

30

40

【化 3】



10

の化合物又はその薬剂的に許容可能な塩を提供し、

式中：

Aは、フェニル、ナフチル、及びベンゾチエニルからなる群から選択され；

G 1は、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリジニル、及びピリミジニルからなる群から選択されるヘテロアリアルであり；

G 4は、オキセタニル、アゼタジニル (azetadiny l)、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イミダゾロニル (imidazo lony l)、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル (dioxaliny l)、ピペリジニル、及びモルホリニルからなる群から選択されるヘテロシクリルであり；

20

Aが1つ以上の置換可能なs p 2混成炭素原子を有するとき、各々のs p 2混成炭素原子はZ 3置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

Z 1は、-NH (R 4)、及び-NHCOR 8からなる群から選択され；

Z 1がアルキル又はアルキレン部分を含有する場合には、そのような部分は1つ以上のC 1~C 6アルキルでさらに置換されていてもよく；

各Z 2は、独立して、水素、C 1~C 6アルキル、C 3~C 8カルボシクリル、C 1~C 6アルコキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシC 1~C 6アルキル、シアノ、(R 3) 2 N -、及び-(CH 2) n R 5からなる群から個々に選択され；

30

Z 2がアルキル又はアルキレン部分を含有する場合には、そのような部分は1つ以上のC 1~C 6アルキルでさらに置換されていてもよく；

各Z 3は、独立して、H、メチル、エチル、イソプロピル、C 3~C 4カルボシクリル、ハロゲン、シアノ、-(CH 2) k -N (R 3) 2、及び-(CH 2) k -R 5からなる群から個々に選択され；

R 1は、C 1~C 4アルキル、分枝C 3~C 5アルキル、及びC 3~C 5カルボシクリルからなる群から選択され；

各R 2は、独立して、水素、メチル、エチル、ハロゲン、フルオロアルキル、シアノ及びC 2~C 3アルキニルからなる群から個々に選択され、ここでフルオロアルキルのアルキル部分は、部分的に又は完全にフッ素化されていてもよく；

40

各R 3は、独立して、H、C 1~C 6アルキル、分枝C 3~C 7アルキル、及びC 3~C 8カルボシクリルからなる群から個々に選択され；

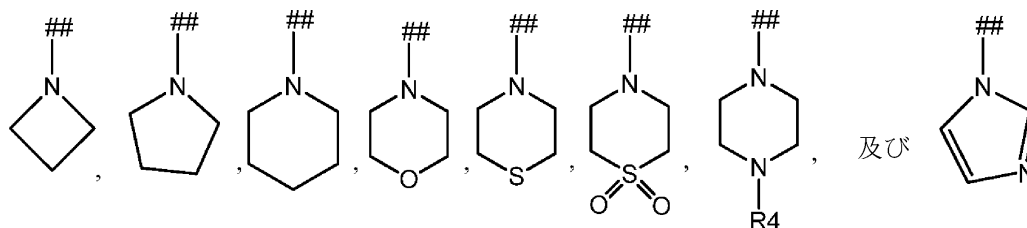
各R 4は、独立して、H、C 1~C 6アルキル、ヒドロキシC 2~C 6アルキル、C 1~C 6アルコキシC 2~C 6アルキル、分枝C 3~C 7アルキル、分枝ヒドロキシC 2~C 6アルキル、分枝C 1~C 6アルコキシC 2~C 6アルキル、-(CH 2) q -N (R 7) 2、-(CH 2) q -R 5、-(CH 2) n C (O) R 5、C 3~C 8カルボシクリル、ヒドロキシル置換C 3~C 8カルボシクリル、アルコキシ置換C 3~C 8カルボシクリル、及び-(CH 2) n -R 17からなる群から個々に選択され；

50

各 R 5 は、独立して、

【0015】

【化4】



からなる群から個々に選択され、式中、記号（##）は R 5 部分の結合点であり；

各 R 5 は、1 つ又は 2 つの R 1 0 置換基で置換されていてもよく；

各 R 7 は、独立して、H、C 1 ～ C 6 アルキル、ヒドロキシ C 2 ～ C 6 アルキル、C 1 ～ C 6 アルコキシ C 2 ～ C 6 アルキル、分枝 C 3 ～ C 7 アルキル、分枝ヒドロキシ C 2 ～ C 6 アルキル、分枝 C 1 ～ C 6 アルコキシ C 2 ～ C 6 アルキル、 $-(CH_2)_q-R5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)R5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)OR3$ 、C 3 ～ C 8 カルボシクリル、ヒドロシクリル置換 C 3 ～ C 8 カルボシクリル、アルコキシ置換 C 3 ～ C 8 カルボシクリル、及び $-(CH_2)_n-R17$ からなる群から個々に選択され；

各 R 8 は、独立して、水素、C 1 ～ C 6 アルキル、分枝 C 3 ～ C 7 アルキル、フルオロアルキルからなる群から個々に選択され、ここでアルキル部分は部分的に又は完全にフッ素化した、C 3 ～ C 8 カルボシクリル、Z 3 置換フェニル、Z 3 置換 G 1、Z 3 置換 G 1 ～ C 1 ～ C 6 アルキル、Z 2 置換 G 4、Z 2 置換 G 4 ～ C 1 ～ C 6 アルキル、C 1 ～ C 6 アルコキシ、C 1 ～ C 6 アルコキシ C 1 ～ C 6 アルキル、シアノ C 1 ～ C 6 アルキル、 $-N(R4)_2$ 、及び R 5 であり；

各 R 1 0 は、独立して、 CO_2H 、 $CO_2C1 \sim C6$ アルキル、 $CO-N(R4)_2$ 、OH、C 1 ～ C 6 アルコキシ、C 1 ～ C 6 アルキル、及び $-N(R4)_2$ からなる群から個々に選択され；

各 R 1 7 は、フェニル、ナフチル、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、オキセタニル、アゼタジニル (azetadiny l)、テトラヒドロフラニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル (dioxaliny l)、ピロリジニル、及びピペリジニルを含む群から選択され；

ここで R 1 7 は、1 つ以上の Z 2 又は Z 3 部分でさらに置換されていてもよく；

ここで 2 つの R 3 又は R 4 部分は、独立して、C 1 ～ C 6 アルキル及び分枝 C 3 ～ C 6 アルキル、ヒドロシアルキル、及びアルコシアルキルからなる群から個々に選択され、かつ同じ窒素原子に結合し、前記部分は環化して、C 3 ～ C 7 ヘテロシクリル環を形成してもよく；

並びに k は、1 又は 2；n は、0 ～ 6；p は、1 ～ 4；q は、2 ～ 6；r は、0 又は 1；t は、1 ～ 3 であり、

化合物が、1- (5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロ-4-メチルフェニル) -3- (ナフタレン-1-イル) ウレア、1- (5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロフェニル) -3- (ナフタレン-1-イル) ウレア、1- (4-クロロ-5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロフェニル) -3-フェニルウレア、1- (4-クロロ-5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロフェニル) -3- (2, 3-ジフルオロフェニル) ウレア、1- (2-フルオロ-5- (1-イソプロピル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) -3-フェニルウレア、1-

10

20

30

40

50

(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(ナフタレン-1-イル)ウレア、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-フェニルウレア、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(ナフタレン-1-イル)ウレア、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-シアノフェニル)ウレア、又は1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)ウレアではない、という条件である。

10

【0016】

前述の様態において：

【0017】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：Aがフェニルであるか；又はその薬剂的に許容可能な塩である、化合物である。

【0018】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：Aがナフチルであるか；又はその薬剂的に許容可能な塩である、化合物である。

20

【0019】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：Aがベンゾチエニルであるか；又はその薬剂的に許容可能な塩である、化合物である。

【0020】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：R1がC1～C4アルキル、分枝C3～C5アルキル、及びC3～C5カルボシクリル；又はその薬剂的に許容可能な塩からなる群から選択される、化合物である。

【0021】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：R1がC1～C4アルキルであるか；又はその薬剂的に許容可能な塩である、化合物である。

30

【0022】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：R1が分枝C3～C5アルキルであるか；又はその薬剂的に許容可能な塩である、化合物である。

【0023】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：R1がC3～C5カルボシクリルであるか；又はその薬剂的に許容可能な塩である、化合物である。

【0024】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：Z1が-NH(R4)及び-NHCOR8；又はその薬剂的に許容可能な塩からなる群から選択される、化合物である。

【0025】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：Z1が-NH(R4)であるか；又はその薬剂的に許容可能な塩である、化合物である。

40

【0026】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：Z1が-NH(R4)及びR4がHであるか若しくはC1～C6アルキルであるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、化合物である。

【0027】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：Z1が-NH(R4)及びR4がHであるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、化合物である。

【0028】

50

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：Z 1 が-NH (R 4) 及び R 4 が C 1 ~ C 6 アルキルであるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、化合物である。

【0029】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：Z 1 が-NH (R 4) 及び R 4 がメチルであるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、化合物である。

【0030】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：Z 1 が-NR 4 COR 8 であるか；又はその薬剂的に許容可能な塩である、化合物である。

【0031】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：Z 1 が-NH COR 8 であるか；又はその薬剂的に許容可能な塩である化合物である。

10

【0032】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：Z 1 が-NH COR 8 及び R 8 が水素、C 1 ~ C 6 アルキル、分枝 C 3 ~ C 7 アルキル、C 3 ~ C 8 カルボシクリル、-N (R 4) 2、若しくは R 5 であるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である化合物である。

【0033】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：Z 1 が-NH COR 8 及び R 8 が C 1 ~ C 6 アルキルであるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、化合物である。

【0034】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：Z 1 が-NH COR 8 及び R 8 が分枝 C 3 ~ C 7 アルキルであるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、化合物である。

20

【0035】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：Z 1 が-NH COR 8 及び R 8 が C 3 ~ C 8 カルボシクリルであるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、化合物である。

【0036】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：Z 1 が-NH COR 8 及び R 8 が-N (R 4) 2 であるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、化合物である。

【0037】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：Z 1 が-NH COR 8 及び R 8 が R 5 であるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、化合物である。

30

【0038】

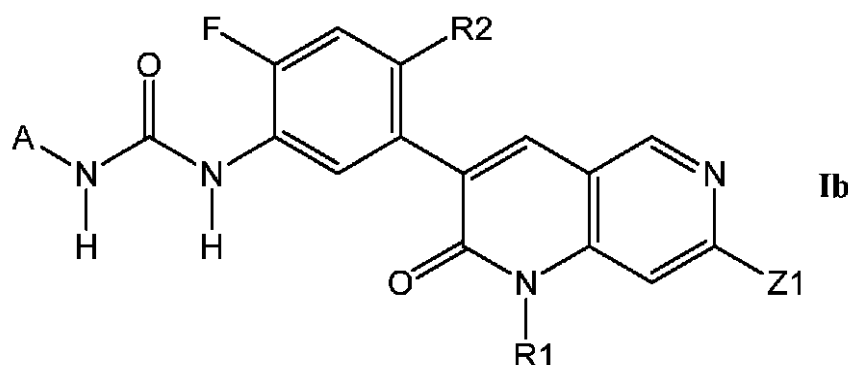
1つの実施形態において、式 I a の化合物は：各 R 2 が独立して、水素、メチル、若しくはハロゲンであるか又は t が 2 であるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、化合物である。

【0039】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は、式 I b

【0040】

【化 5】



40

の化合物であり、

50

式中：

R 2 が水素、メチル、若しくはハロゲン；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である。

【0041】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：R 2 が水素であるか；又はその薬剂的に許容可能な塩である、式 I b の化合物である。

【0042】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：R 2 がメチルであるか；又はその薬剂的に許容可能な塩である、式 I b の化合物である。

【0043】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：R 2 がハロゲンであるか；又はその薬剂的に許容可能な塩である、式 I b の化合物である。

10

【0044】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：A がフェニル、R 1 がC 1～C 4アルキル、分枝C 3～C 5アルキル、若しくはC 3～C 5カルボシクリル、R 2 が水素、メチル、若しくはハロゲン、及びZ 1 が-NH (R 4) 若しくは-NHCOR 8であるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、式 I b の化合物である。

【0045】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：A がフェニル、R 1 がC 1～C 4アルキル、R 2 がメチル若しくはハロゲン、及びZ 1 が-NH (R 4) 若しくは-NHCOR 8；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、式 I b の化合物である。

20

【0046】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：A がフェニル、R 1 がエチル、R 2 がメチル若しくはハロゲン、及びZ 1 が-NH (R 4) 若しくは-NHCOR 8であるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、式 I b の化合物である。

【0047】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：A がフェニル、R 1 がエチル、R 2 がメチル若しくはハロゲン、Z 1 が-NH (R 4) 及びR 4 がメチルであるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、式 I b の化合物である。

【0048】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：A がフェニル、R 1 がエチル、R 2 がメチル、Z 1 が-NH (R 4) 及びR 4 がメチルであるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、式 I b の化合物である。

30

【0049】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：A がフェニル、R 1 がエチル、R 2 がハロゲン、Z 1 が-NH (R 4) 及びR 4 がメチルであるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、式 I b の化合物である。

【0050】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：A がナフチル、R 1 がC 1～C 4アルキル、分枝C 3～C 5アルキル、若しくはC 3～C 5カルボシクリル、R 2 が水素、メチル、若しくはハロゲン、及びZ 1 が-NH (R 4) 若しくは-NHCOR 8；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、式 I b の化合物である。

40

【0051】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：A がナフチル、R 1 がC 1～C 4アルキル、R 2 がメチル若しくはハロゲン、及びZ 1 が-NH (R 4) 若しくは-NHCOR 8であるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、式 I b の化合物である。

【0052】

1つの実施形態において、式 I a の化合物は：A がナフチル、R 1 がエチル、R 2 がメチル若しくはハロゲン、及びZ 1 が-NH (R 4) 若しくは-NHCOR 8であるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、式 I b の化合物である。

【0053】

50

1つの実施形態において、式I aの化合物は：Aがナフチル、R₁がエチル、R₂がメチル若しくはハロゲン、Z₁が-NH(R₄)及びR₄がメチルであるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、式I bの化合物である。

【0054】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：Aがナフチル、R₁がエチル、R₂がメチル、Z₁が-NH(R₄)及びR₄がメチルであるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、式I bの化合物である。

【0055】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：Aがナフチル、R₁がエチル、R₂がハロゲン、Z₁が-NH(R₄)及びR₄がメチルであるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、式I bの化合物である。

10

【0056】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：Aがベンゾチエニル、R₁がC₁～C₄アルキル、分枝C₃～C₅アルキル、若しくはC₃～C₅カルボシクリル、R₂が水素、メチル、又はハロゲン、及びZ₁が-NH(R₄)若しくは-NHCOR₈であるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、式I bの化合物である。

【0057】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：Aがベンゾチエニル、R₁がC₁～C₄アルキル、R₂がメチル若しくはハロゲン、及びZ₁が-NH(R₄)若しくは-NHCOR₈であるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、式I bの化合物である。

20

【0058】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：Aがベンゾチエニル、R₁がエチル、R₂がメチル若しくはハロゲン、及びZ₁が-NH(R₄)若しくは-NHCOR₈であるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、式I bの化合物である。

【0059】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：Aがベンゾチエニル、R₁がエチル、R₂がメチル若しくはハロゲン、Z₁が-NH(R₄)及びR₄がメチルであるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、式I bの化合物である。

【0060】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：Aがベンゾチエニル、R₁がエチル、R₂がメチル、Z₁が-NH(R₄)及びR₄がメチルであるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、式I bの化合物である。

30

【0061】

1つの実施形態において、式I aの化合物は：Aがベンゾチエニル、R₁がエチル、R₂がハロゲン、Z₁が-NH(R₄)及びR₄がメチルであるか；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩である、式I bの化合物である。

【0062】

いくつかの実施形態において、本発明は、胃腸間質性腫瘍、卵巣癌、メラノーマ、子宮頸癌、急性骨髄性白血病、精上皮腫若しくは未分化胚細胞腫の胚細胞性腫瘍、奇形腫、マスト細胞症、又はマスト細胞白血病を含むc-KITキナーゼによって引き起こされる疾患を治療する方法を提供し、前記方法は、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(ナフタレン-1-イル)ウレア、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(ナフタレン-1-イル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(2, 3-ジフルオロフェニル)ウレア、1-(2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチル

40

50

アミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル
) - 3 - フェニルウレア、1 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ)
 - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフ
 ェニル) - 3 - (ナフトレン - 1 - イル) ウレア、1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5
 - (1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフ
 チリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (4 - クロロ - 2 - フルオ
 ロ - 5 - (1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6
 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - (ナフトレン - 1 - イル) ウレア、1 - (4
 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1
 , 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - (3 - シアノフェ
 ニル) ウレア、1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 7 - (メチルアミ
 ノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) -
 3 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) ウレア、1 - (4 - クロロ - 3 - (1 - メチル - 7
 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル
) フェニル) - 3 - (3 - シアノフェニル) ウレア、1 - (3 - シアノフェニル) - 3 -
 (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 -
 ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) ウレア、1 - (ベンゾ [b] チオフ
 ェン - 3 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (1 - メチル - 7 - (メチル
 アミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル
) ウレア、1 - (ベンゾ [b] チオフエン - 3 - イル) - 3 - (2, 4 - ジフルオロ - 5
 - (1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフ
 チリジン - 3 - イル) フェニル) ウレア、1 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ
) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジフ
 ルオロフェニル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) ウレア、1 - (5 - (1 - エチル - 7
 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル
) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (3 - クロロフェニル)
 - 3 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1
 , 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア、1 - (3 - シ
 アノフェニル) - 3 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2
 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア
 、1 - (ベンゾ [b] チオフエン - 3 - イル) - 3 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチル
 アミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2, 4
 - ジフルオロフェニル) ウレア、1 - (5 - (7 - アミノ - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1
 , 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニ
 ル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) ウレア、1 - (5 - (7 - アミノ - 1 - エチル - 2
 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - クロロ - 2 - フ
 ルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - (1 -
 イソプロピル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチ
 リジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メ
 チルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) -
 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - [4 - クロロ - 5 - (1
 - エチル - 7 - メチルアミノ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - [1, 6] ナフチリジ
 ン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル] - 3 - (3 - フルオロフェニル) - ウレア
 、1 - [4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - メチルアミノ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒ
 ドロ - [1, 6] ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル] - 3 - (2 - フ
 ルオロフェニル) - ウレア、1 - (4 - クロロ - 3 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミ
 ノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオ
 ロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - (2 -
 メトキシエチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 -
 イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (4 - クロロ - 5 - (1 -

エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-
 ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウ
 レア、1-(4-クロロ-5-(7-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-1-エ
 チル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオ
 ロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(4-クロロ-5-(7-(3-(ジメチルア
 ミノ)プロピルアミノ)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチ
 リジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(4-プロモ
 -5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-
 ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(ベン
 ズ [b] チオフェン-3-イル)-3-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチル
 アミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フ
 ルオロフェニル)ウレア、1-(4-クロロ-3-(1-エチル-7-(メチルアミノ)
 -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-
 フェニルウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミ
 ノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオ
 ロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エ
 チル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナ
 フチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレ
 ア、1-(5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-
 ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル)-3-
 フェニルウレア、1-(5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オ
 キソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチ
 ルフェニル)-3-フェニルウレア、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-
 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-
 メチルフェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(
 1-エチル-7-(3-メトキシプロピルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1
 , 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-
 (2, 4-ジフルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-
 1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-フルオロ
 フェニル)ウレア、1-(2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ
)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルフ
 ェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル
 -2-オキソ-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1, 2-ジヒド
 ロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア
 、(S)-1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(1-メトキシプロパン-2-イ
 ルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-
 フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミ
 ノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオ
 ロ-4-メチルフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア、1-(5-(7-(
 シクロプロピルアミノ)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチ
 リジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-フルオロフェニ
 ル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(1-メチルピペリジン-4-
 イルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-
 フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-2-
 オキソ-7-(THF-3-イルアミノ)-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン
 -3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(4-クロロ-5-
 (1-エチル-7-(2-(メチルスルホニル)エチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-
 ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニル
 ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(1-メチルピロリジン-3-イル
 アミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フ

10

20

30

40

50

ルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (4 - ブロモ - 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) ウレア、1 - (4 - ブロモ - 5 - (1 - エチル - 7 - (2 - メトキシエチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (4 - ブロモ - 5 - (1 - エチル - 7 - (2 - (メチルスルホニル) エチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (5 - (7 - アセトアミド - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (5 - (7 - アセトアミド - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) ウレア、1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジ

10

20

ヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (5 - (7 - アミノ - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (5 - (7 - アミノ - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) ウレア、1 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 3 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) ウレア、1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) ウレア、1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) ウレア、1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア、1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (5 - (1 - エチル - 7 - (4 - メトキシベンジル) (メチル) アミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア、N - (3 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - (3 - フェニルウレイド) フェニル) - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) - 2 - シアノアセトアミド、N - (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - (3 - フェニルウレイド) フェニル) - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) - 2 - シアノアセトアミド、1 - (5 - (7 - アセトアミド - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、N - (3 - (2 - クロロ - 5 - (3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) ウレイド) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 7 - イル) アセトアミド、1 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (2, 5 - ジフルオロフェニル)

30

40

50

) ウレア、1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)ウレア、3-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-1,1-ジメチルウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ウレア、メチル(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)カルバメート、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-2-メトキシアセトアミド、2-シアノ-N-(3-(2,4-ジフルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド、1-(4-シアノ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア、N-(1-エチル-3-(4-フルオロ-5-(3-(3-フルオロフェニル)ウレイド)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、N-(1-エチル-3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、1-(4-ブromo-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、(R)-N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキサミド、(S)-N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)

- 2 -フルオロ- 4 -メチルフェニル) - 3 - (4 -フルオロ- 3 - ((4 -メチルピペ
 ラジン- 1 -イル) メチル) フェニル) ウレア、 1 - (5 - (1 -エチル- 7 - (メチル
 アミノ) - 2 -オキソ- 1, 2 -ジヒドロ- 1, 6 -ナフチリジン- 3 -イル) - 2, 4
 -ジフルオロフェニル) - 3 - (4 -フルオロ- 3 - ((4 -メチルピペラジン- 1 -イル
) メチル) フェニル) ウレア、 1 - (4 -クロロ- 5 - (1 -エチル- 7 - (メチルア
 ミノ) - 2 -オキソ- 1, 2 -ジヒドロ- 1, 6 -ナフチリジン- 3 -イル) - 2 -フル
 オロフェニル) - 3 - (3 -シアノフェニル) ウレア、 1 - (4 -クロロ- 5 - (1 -エ
 チル- 7 - ((3 -モルホリノプロピル) アミノ) - 2 -オキソ- 1, 2 -ジヒドロ- 1
 , 6 -ナフチリジン- 3 -イル) - 2 -フルオロフェニル) - 3 -フェニルウレア、 1 -
 (5 - (7 -アミノ- 1 -エチル- 2 -オキソ- 1, 2 -ジヒドロ- 1, 6 -ナフチリジ
 ン- 3 -イル) - 2 -フルオロ- 4 -メチルフェニル) - 3 - (4 -フルオロ- 3 - ((4
 -メチルピペラジン- 1 -イル) メチル) フェニル) ウレア、 1 - (4 -クロロ- 5 -
 (1 -エチル- 7 - (メチルアミノ) - 2 -オキソ- 1, 2 -ジヒドロ- 1, 6 -ナフチ
 リジン- 3 -イル) - 2 -フルオロフェニル) - 3 - (3 - ((ジメチルアミノ) メチル
) - 4 -フルオロフェニル) ウレア、 1 - (4 -クロロ- 5 - (1 -エチル- 7 - (メチ
 ルアミノ) - 2 -オキソ- 1, 2 -ジヒドロ- 1, 6 -ナフチリジン- 3 -イル) - 2 -
 フルオロフェニル) - 3 - (4 -フルオロ- 3 - (モルホリノメチル) フェニル) ウレア
 、 (S) - N - (3 - (2 -クロロ- 4 -フルオロ- 5 - (3 -フェニルウレイド) フェ
 ニル) - 1 -エチル- 2 -オキソ- 1, 2 -ジヒドロ- 1, 6 -ナフチリジン- 7 -イル
) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン- 1 -カルボキサミド、 1 - (4 -クロロ- 5 -
 (1 -エチル- 7 - (メチルアミノ) - 2 -オキソ- 1, 2 -ジヒドロ- 1, 6 -ナフチ
 リジン- 3 -イル) - 2 -フルオロフェニル) - 3 - (4 -フルオロ- 3 - (ピロリジン
 - 1 -イルメチル) フェニル) ウレア、 3 - (3 - (2 -クロロ- 4 -フルオロ- 5 - (3
 - (3 -フルオロフェニル) ウレイド) フェニル) - 1 -イソプロピル- 2 -オキソ-
 1, 2 -ジヒドロ- 1, 6 -ナフチリジン- 7 -イル) - 1, 1 -ジメチルウレア、 N -
 (3 - (2 -クロロ- 4 -フルオロ- 5 - (3 - (3 -フルオロフェニル) ウレイド) フェ
 ニル) - 1 -イソプロピル- 2 -オキソ- 1, 2 -ジヒドロ- 1, 6 -ナフチリジン-
 7 -イル) アセトアミド、 N - (1 -エチル- 3 - (4 -フルオロ- 5 - (3 - (4 -フル
 オロ- 3 - ((4 -メチルピペラジン- 1 -イル) メチル) フェニル) ウレイド) - 2
 -メチルフェニル) - 2 -オキソ- 1, 2 -ジヒドロ- 1, 6 -ナフチリジン- 7 -イル
) ホルムアミド、 3 - (1 -エチル- 3 - (4 -フルオロ- 2 -メチル- 5 - (3 -フェ
 ニルウレイド) フェニル) - 2 -オキソ- 1, 2 -ジヒドロ- 1, 6 -ナフチリジン- 7
 -イル) - 1, 1 -ジメチルウレア、 N - (3 - (2 -クロロ- 4 -フルオロ- 5 - (3
 -フェニルウレイド) フェニル) - 1 -エチル- 2 -オキソ- 1, 2 -ジヒドロ- 1, 6
 -ナフチリジン- 7 -イル) - 3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン- 1 -カルボキサミド
 、 3 - (3 - (2 -クロロ- 4 -フルオロ- 5 - (3 -フェニルウレイド) フェニル) -
 1 -イソプロピル- 2 -オキソ- 1, 2 -ジヒドロ- 1, 6 -ナフチリジン- 7 -イル)
 - 1, 1 -ジメチルウレア、 3 - (3 - (5 - (3 - (ベンゾ [b] チオフェン- 3 -イ
 ル) ウレイド) - 4 -フルオロ- 2 -メチルフェニル) - 1 -エチル- 2 -オキソ- 1,
 2 -ジヒドロ- 1, 6 -ナフチリジン- 7 -イル) - 1, 1 -ジメチルウレア、 3 - (3
 - (2 -プロモ- 4 -フルオロ- 5 - (3 -フェニルウレイド) フェニル) - 1 -エチル
 - 2 -オキソ- 1, 2 -ジヒドロ- 1, 6 -ナフチリジン- 7 -イル) - 1, 1 -ジメチ
 ルウレア、 3 - (1 -エチル- 3 - (4 -フルオロ- 5 - (3 - (3 -フルオロフェニル
) ウレイド) - 2 -メチルフェニル) - 2 -オキソ- 1, 2 -ジヒドロ- 1, 6 -ナフチ
 リジン- 7 -イル) - 1, 1 -ジメチルウレア、 N - (3 - (2 -クロロ- 4 -フルオロ
 - 5 - (3 - (4 -フルオロ- 3 - (モルホリノメチル) フェニル) ウレイド) フェニル
) - 1 -エチル- 2 -オキソ- 1, 2 -ジヒドロ- 1, 6 -ナフチリジン- 7 -イル) ホ
 ルムアミド、 3 - (3 - (5 - (3 - (3, 5 -ジフルオロフェニル) ウレイド) - 4 -
 フルオロ- 2 -メチルフェニル) - 1 -エチル- 2 -オキソ- 1, 2 -ジヒドロ- 1, 6
 -ナフチリジン- 7 -イル) - 1, 1 -ジメチルウレア、 N

10

20

30

40

50

ー（３－（４－フルオロ－２－メチル－５－（３－フェニルウレイド）フェニル）－１－
 イソプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－７－イル）アゼ
 チジン－１－カルボキサミド、N－（１－エチル－３－（４－フルオロ－２－メチル－５
 ー（３－フェニルウレイド）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，６－ナフ
 チリジン－７－イル）アゼチジン－１－カルボキサミド、１－（５－（１－エチル－７－
 （（６－メチルピリジン－３－イル）アミノ）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，６
 ーナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－４－メチルフェニル）－３－フェニルウレ
 ア、３－（３－（２，４－ジフルオロ－５－（３－フェニルウレイド）フェニル）－１－
 エチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－７－イル）－１，１－
 ジメチルウレア、３－（ジメチルアミノ）－N－（１－エチル－３－（４－フルオロ－２
 ーメチル－５－（３－フェニルウレイド）フェニル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－
 １，６－ナフチリジン－７－イル）アゼチジン－１－カルボキサミド、１－（５－（１－
 エチル－７－（メチルアミノ）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン
 ー３－イル）－２－フルオロ－４－ヨードフェニル）－３－フェニルウレア、及び１－（
 ５－（１－エチル－７－（（１－メチル－１H－ピラゾール－４－イル）アミノ）－２－
 オキソ－１，２－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－２－フルオロ－４－メ
 チルフェニル）－３－フェニルウレア；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩から選択され
 た、治療効果のある量の化合物を患者に投与することを含む。

【００６３】

いくつかの実施形態において、本発明は、１－（４－クロロ－３－（１－メチル－７－
 （メチルアミノ）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）
 フェニル）－３－（３－シアノフェニル）ウレア、１－（３－シアノフェニル）－３－（
 ５－（１－エチル－７－（メチルアミノ）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，６－ナ
 フチリジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）ウレア、１－（ベンゾ [b] チオフェ
 ン－３－イル）－３－（２－フルオロ－４－メチル－５－（１－メチル－７－（メチルア
 ミノ）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）フェニル）
 ウレア、１－（ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－３－（２，４－ジフルオロ－５－
 （１－メチル－７－（メチルアミノ）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，６－ナフチ
 リジン－３－イル）フェニル）ウレア、１－（５－（１－エチル－７－（メチルアミノ）
 ー２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－２，４－ジフル
 オロフェニル）－３－（３－フルオロフェニル）ウレア、１－（５－（１－エチル－７－
 （メチルアミノ）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）
 ー２，４－ジフルオロフェニル）－３－フェニルウレア、１－（３－クロロフェニル）－
 ３－（５－（１－エチル－７－（メチルアミノ）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，
 ６－ナフチリジン－３－イル）－２，４－ジフルオロフェニル）ウレア、１－（３－シア
 ノフェニル）－３－（５－（１－エチル－７－（メチルアミノ）－２－オキソ－１，２－
 ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－２，４－ジフルオロフェニル）ウレア、
 １－（ベンゾ [b] チオフェン－３－イル）－３－（５－（１－エチル－７－（メチルア
 ミノ）－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－２，４－
 ジフルオロフェニル）ウレア、１－（５－（７－アミノ－１－エチル－２－オキソ－１，
 ２－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－４－クロロ－２－フルオロフェニル
 ）－３－（３－フルオロフェニル）ウレア、１－（５－（７－アミノ－１－エチル－２－
 オキソ－１，２－ジヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）－４－クロロ－２－フル

オロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - (1 - イ
 ソプロピル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリ
 ジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メ
 チルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2
 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - [4 - クロロ - 5 - (1
 - エチル - 7 - メチルアミノ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - [1, 6] ナフチリジン
 - 3 - イル) - 2 - フルオロ - フェニル] - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - ウレア、
 1 - [4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - メチルアミノ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒド
 ロ - [1, 6] ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - フェニル] - 3 - (2 - フル
 オロ - フェニル) - ウレア、1 - (4 - クロロ - 3 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ
) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ
 フェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - (2 - メ
 トキシエチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イ
 ル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エ
 チル - 7 - (2 - メトキシエチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナ
 フチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) ウレ
 ア、1 - (4 - クロロ - 5 - (7 - (2 - (ジメチルアミノ) エチルアミノ) - 1 - エチ
 ル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ
 フェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (4 - クロロ - 5 - (7 - (3 - (ジメチルアミ
 ノ) プロピルアミノ) - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリ
 ジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (4 - ブロモ
 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナ
 フチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (ベンゾ
 [b] チオフェン - 3 - イル) - 3 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - (メチルア
 ミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フル
 オロフェニル) ウレア、1 - (4 - クロロ - 3 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) -
 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - フ
 ェニルウレア、1 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - (2 - メトキシエチルアミノ
) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ
 フェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア、1 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチ
 ル - 7 - (2 - メトキシエチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフ
 チリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フルオロフェニル) ウレア
 、1 - (5 - (1 - エチル - 7 - (2 - メトキシエチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 -
 ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フ
 ェニルウレア、1 - (5 - (1 - エチル - 7 - (2 - メトキシエチルアミノ) - 2 - オキ
 ソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチル
 フェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (5 - (1 - エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2
 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 -
 メチルフェニル) - 3 - (2 - フルオロフェニル) ウレア、1 - (4 - クロロ - 5 - (1
 - エチル - 7 - (3 - メトキシプロピルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1,
 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、1 - (2,
 4 - ジフルオロ - 5 - (1 - イソプロピル - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1
 , 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 - (3 - フルオロフ
 ェニル) ウレア、1 - (2 - フルオロ - 5 - (1 - イソプロピル - 7 - (メチルアミノ)
 - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェ
 ニル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) ウレア、1 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチル -
 2 - オキソ - 7 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - 1, 2 - ジヒドロ
 - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア、
 (S) - 1 - (4 - クロロ - 5 - (1 - エチル - 7 - (1 - メトキシプロパン - 2 - イル
 アミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フ

10

20

30

40

50

ルオロフェニル) - 3-フェニルウレア、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア、1-(5-(7-(シクロプロピルアミノ)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-2-オキソ-7-(THF-3-イルアミノ)-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(2-(メチルスルホニル)エチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(1-メチルピロリジン-3-イルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(4-ブロモ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア、1-(4-ブロモ-5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(4-ブロモ-5-(1-エチル-7-(2-(メチルスルホニル)エチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(5-(7-アセトアミド-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(5-(7-アセトアミド-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)ウレア、1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-フェニルウレア、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア、1-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)ウレア、1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)ウレア、1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)ウレア、1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)ウレア、1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-3-(5-(1-エチル-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(3-(2-ブロモ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-2-シアノアセトアミド、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジ

10
20
30
40
50

ン-7-イル)-2-シアノアセトアミド、1-(5-(7-アセトアミド-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル)-3-フェニルウレア、N-(3-(2-クロロ-5-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)ウレイド))-4-フルオロフ

10

フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(2, 5-ジフルオロフェニル)ウレア、1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)ウレア、3-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-1, 1-ジメチルウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)ウレア、メチル(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)カルバメート、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-2-メトキシアセトアミド、2-シアノ-N-(3-(2, 4-ジフルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド、1-(4-シアノ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ウレア、N-(1-エチル-3-(4-フルオロ-5-(3-(3-フルオロフェニル)ウレイド)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、N-(1-エチル-3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、1-(4-ブromo-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア

20

30

40

50

、(R)-N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキサミド、(S)-N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-シアノフェニル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(3-モルホリノプロピル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-フェニルウレア、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロフェニル)ウレア、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロ-3-(モルホリノメチル)フェニル)ウレア、(S)-N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキサミド、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)ウレア、3-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-(3-フルオロフェニル)ウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-1,1-ジメチルウレア、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-(3-フルオロフェニル)ウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド、N-(1-エチル-3-(4-フルオロ-5-(3-(4-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレイド)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)ホルムアミド、3-(1-エチル-3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-1,1-ジメチルウレア、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-カルボキサミド、3-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(

10

20

30

40

50

3-フェニルウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-1, 1-ジメチルウレア、3-(3-(5-(3-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)ウレイド)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-1, 1-ジメチルウレア、3-(3-(2-プロモ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-1, 1-ジメチルウレア、3-(1-エチル-3-(4-フルオロ-5-(3-(3-フルオロフェニル)ウレイド)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-1, 1-ジメチルウレア、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-(4-フルオロ-3-(モルホリノメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)ホルムアミド、3-(3-(5-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)ウレイド)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-1, 1-ジメチルウレア、N-(3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド、N-(1-エチル-3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド、1-(5-(1-エチル-7-(6-メチルピリジン-3-イル)アミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-フェニルウレア、3-(3-(2, 4-ジフルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-1, 1-ジメチルウレア、3-(ジメチルアミノ)-N-(1-エチル-3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-ヨードフェニル)-3-フェニルウレア、及び1-(5-(1-エチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-フェニルウレア；又はそれらの薬剂的に許容可能な塩からなる群から選択される化合物を含む。

【0064】

便宜のため、特定の実施例及び特許請求の範囲で使用されるいくつかの単語をここにまとめる。別段に定義されない限り、本開示において用いる全ての技術的及び科学的用語は、本開示の属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本開示にて提供される群又は用語に対する第一の定義を本開示の全体を通して、別段の指定がない限り、個々に又は別の群の一部として、群又は用語に適用する。

【0065】

本開示の化合物は、いずれか及び全ての考えうる異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、薬剂的に許容可能な塩、及びそれらの溶媒和化合物、並びに開示された化合物の結晶多形相、並びにいずれか及び全ての考えうる異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、薬剂的に許容可能な塩、及びそれらの溶媒和化合物を含む。したがって、本開示において用いられる用語「化合物 (compound)」、「化合物 (compounds)」、「試験化合物 (test compound)」、又は「試験化合物 (test compounds)」は、本開示の化合物並びにいずれか及び全ての考えうる異性体、立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、薬剂的に許容可能な塩、溶媒和化合物、並びにそれらの結晶多形相に関する。

定義

10

20

30

40

50

【0066】

本明細書で用いられる場合、用語「アルキル」は直鎖アルキルに関し、アルキル鎖長は数値の範囲によって示される。例示的な実施形態において、「アルキル」は、1、2、3、4、5、又は6個の炭素を含有する上に定義されるようなアルキル鎖（すなわち、C1～C6アルキル）に関する。アルキルの例として、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、及びヘキシルが挙げられる。

【0067】

本明細書で用いられる場合、用語「分枝アルキル」はアルキル鎖に関し、鎖が存在する分岐点及び鎖中の総炭素数は数値の範囲によって示される。例示的な実施形態において、「分枝アルキル」は、3、4、5、6、又は7個の炭素を含有する上に定義されるようなアルキル鎖（すなわち、C3～C7分枝アルキル）に関する。分枝アルキルの例として、これらに限定されないが、イソプロピル、イソブチル、第2ブチル、第3ブチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-ヘキシル、及び3-ヘキシルが挙げられる。

10

【0068】

本明細書で用いられる場合、用語「アルコキシ」は-O-（アルキル）に関し、「アルキル」は上で定義される通りである。

【0069】

本明細書で用いられる場合、用語「分枝アルコキシ」は-O-（分枝アルキル）に関し、「分枝アルキル」は上に定義される通りである。

【0070】

本明細書で用いられる場合、用語「アルキレン」は、他の2個の原子の間に挿入されるアルキル部分に関する。例示的な実施形態において、「アルキレン」は、1、2、又は3個の炭素を含有する上に定義されるようなアルキル部分に関する。アルキレン基の例として、これらに限定されないが、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、及び $-CH_2CH_2CH_2-$ が挙げられる。例示的な実施形態において、アルキレン基は分枝している。

20

【0071】

本明細書で用いられる場合、用語「アルキニル」は、1つの炭素-炭素三重結合を含有する炭素鎖に関する。例示的な実施形態において、「アルキニル」は、2又は3個の炭素を含有する上に定義されるような炭素鎖（すなわち、C2～C3アルキニル）に関する。アルキニル基の例として、これらに限定されないが、エチン及びプロピンが挙げられる。

30

【0072】

本明細書で用いられる場合、用語「アリール」は、環が、環員間で（芳香族性）共有をされた非局在化 π 電子によって特徴付けられる環状炭化水素に関し、環原子の数は数値の範囲によって示される。例示的な実施形態において、「アリール」は、6、7、8、9、又は10個の環原子を含有する上に定義されるような環状炭化水素（すなわち、C6～C10アリール）に関する。アリール基の例として、これらに限定されないが、ベンゼン、ナフタレン、テトラリン、インデン、及びインダンが挙げられる。

【0073】

本明細書で用いられる場合、用語「シクロアルキル」は、単環式飽和炭素環に関し、環原子の数は数値の範囲によって示される。例示的な実施形態において、「シクロアルキル」は、3、4、5、6、7、又は8個の環原子を含有する上に定義されるような炭素環（すなわち、C3～C8シクロアルキル）に関する。シクロアルキル基の例として、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。

40

【0074】

本明細書で用いられる場合、用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素に関する。

【0075】

本明細書で用いられる場合、用語「複素環」又は「ヘテロシクリル」は環状炭化水素に関し、環原子の少なくとも1個はO、N、又はSであり、環原子の数は数値の範囲によ

50

て示される。本明細書で定義されるヘテロシクリル部分は、C又はN結合手を有する。例えばいくつかの実施形態において、ヘテロシクリルからの環N原子はヘテロシリック (heterocyclic) 部分の結合原子である。例示的な実施形態において、「ヘテロシクリル」は、4、5、又は6個の環原子を含有する上に定義されるような環状炭化水素 (すなわち、C₄~C₆ヘテロシクリル) に関する。複素環基の例として、これらに限定されないが、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、ピラン、チオピラン、チオモルホリン、チオモルホリン S-オキシド、チオモルホリン S-ジオキシド、オキサゾリン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、チアン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、ジオキソラン、ジチオラン、ピペラジン、オキサジン、ジチアン、及びジオキサンが挙げられる。

10

【0076】

本明細書で用いられる場合、「ヘテロアリアル」は、環原子の少なくとも1個がO、N、又はSであり、環が、環員間で (芳香族性) 共有をされた非局在化π電子によって特徴付けられる環状炭化水素に関し、環原子の数は数値の範囲によって示される。本明細書で定義されるヘテロアリアル部分はC又はN結合手を有する。例えばいくつかの実施形態において、ヘテロアリアルの環N原子はヘテロアリアル部分の結合原子である。例示的な実施形態において、「ヘテロアリアル」は、5又は6個の環原子を含有する上に定義されるような環状炭化水素 (すなわち、C₅~C₆ヘテロアリアル) に関する。ヘテロアリアル基の例として、これらに限定されないが、ピロール、フラン、チエン (thiene)、オキサゾール、チアゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、及びトリアジンが挙げられる。

20

【0077】

本明細書で用いられる場合、部分に関する用語「置換 (substituted)」は、部分上のあらゆる許容可能な位置における部分へ結合する更なる置換に関する。別段に示されない限り、部分は、炭素、窒素、酸素、硫黄、又はあらゆる他の許容可能な原子を通じて結合することができる。

【0078】

本明細書で用いられる場合、用語「塩」は、遊離酸のアルカリ金属塩の形成及び遊離塩基のさらなる塩の形成に一般的に用いられる、薬剂的に許容可能な塩を包含する。塩の性質は重要ではないが、但し、塩は薬剂的に許容可能である。適当な薬剂的に許容可能な酸付加塩は、無機酸から又は有機酸から調製してもよい。例示的な医薬塩は、Stahl, P. H., Wermuth, C. G., Eds. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use; Verlag Helvetica Chimica Acta/Wiley-VCH: Zurich, 2002に開示されており、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。無機酸の具体的で非限定的な例として、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸及びリン酸が挙げられる。適切な有機酸として、非限定的であるが、脂肪酸、脂環式酸、芳香族酸、アリアル脂肪酸、及びヘテロシクリルが挙げられ、これらはカルボン酸及びスルホン酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、ステアリン酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン (embonic) 酸 (パモン酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルゲン (algenic) 酸、3-ヒドロキシ酪酸、ガラクトアル酸又はガラクトツロン酸を含有する。本明細書にて開示される遊離酸含有化合物の適当な薬剂的に許容可能な塩の例として、非限定的であるが、金属塩及び有機酸塩が挙げられる。例示的な金属塩として、こ

30

40

50

れらに限定されないが、適切なアルカリ金属（I a 群）塩、アルカリ土類金属（I I a 群）塩、及び他の生理学的に許容可能な金属が挙げられる。そのような塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から作ることができる。例示的な有機酸塩は、一級アミン、二級アミン、三級アミン及び四級アンモニウム塩、例えば、トロメタミン、ジエチルアミン、テトラ-N-メチルアンモニウム、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）及びプロカインから作ることができる。

【0079】

本明細書で用いられる場合、用語「投与する」、「投与すること」、又は「投与」は、化合物又は化合物の薬剤的に許容可能な塩若しくは組成を対象に直接投与することのいずれかに関する。

10

【0080】

本明細書で用いられる場合、用語「担体」は、担体、添加剤、及び希釈剤を包含し、1つの器官又は身体の一部から別の器官又は身体の一部へと医薬品を運搬又は輸送することに関係する、液体若しくは固体賦形剤、希釈剤、添加剤、溶剤又は封入材料等の物質、組成又は媒介物を意味する。

【0081】

本開示で用いられる用語「障害」は、別段に示されない限り、疾患、状態、又は疾病という用語を意味し、これらと互換的に使用される。

20

【0082】

用語「有効量」及び「治療上有効な量」は本開示において互換的に使用され、対象において障害の症状を減少させることができる化合物が対象に投与された際の量に関する。「有効量」又は「治療上有効な量」を含む実際の量は、治療されている特定の障害、障害の重症度、患者の大きさ及び健康状態、並びに投与の経路を、これらに限定されないが含む、状態の数に応じて変動する。熟練の医師は、医療分野で既知の方法を用いて適切な量を容易に決定することができる。

【0083】

本明細書で用いられる場合、用語「単離（isolated）」及び「精製（purified）」は、反応混合物又は天然源の他の成分から分離された成分に関する。ある実施形態において、単離は、化合物又は化合物の薬剤的に許容可能な塩の少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、若しくは少なくとも約98%を単離の重さによって含有する。

30

【0084】

本明細書で用いられる場合、句「薬剤的に許容可能な」は、医学的良識の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー応答、又は他の問題若しくは合併症を伴わずに合理的な利益／リスク比と釣り合う、人間及び動物の組織との接触のために用いるのに適した化合物、物質、組成、及び／又は剤形に関する。

【0085】

本開示で用いられる場合、用語「患者」又は「対象」として、非限定的であるが、ヒト又は動物が挙げられる。例示的な動物として、これらに限定されないが、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、雌ウシ、ブタ、サル、チンパンジー、ヒヒ、又はアカゲザル等の哺乳類が挙げられる。

40

【0086】

「治療上有効な量」又は「有効量」は、癌患者におけるc-KITシグナル伝達を阻害するため、及び標的癌細胞の破壊のため又は患者における癌の進行を遅らせるため若しくは停止させるためのいずれかのために必要な、化合物若しくはその薬剤的に許容可能な塩、又は式Iの例示した化合物若しくはその薬剤的に許容可能な塩を含有する医薬組成物の投与量を意味する。患者の治療に必要な実際の投与量及び治療期間は、医師によって疾患

50

の段階及び重症度、並びに個々の患者の特定のニーズ及び反応、並びに投与される特定の化合物を考慮して決定される。1日あたりにて投与量を示したが、投与計画は患者に対してより適した治療効果を提供するように調節されてもよい。連日投与に加えて、1日2回（B I D）又は1日3回（T I D）の投与が適切であってもよい。B I D投与が現在のところ好適である。

【0087】

用語「治療」、「治療する」、及び「治療すること」は、患っている患者から癌を干渉するための全範囲、例えば、1つ以上の症状を軽減させる、遅らせる、又は逆転させるために、及び癌が実際には除去されていなくとも、癌の進行を遅らせるために活性化合物を投与すること等を含むこと意味する。治療することで、障害を治癒する、改善する又は少なくとも部分的に寛解することができる。治療される患者は哺乳類、特に人間である。

10

【0088】

本明細書で用いられる場合、用語「水和物」は、分子形態中の水と関連した本明細書で開示される化合物に関し、すなわち、その中でH-OH結合が分裂しておらず、かつ例えば、Rが本明細書で開示される化合物である、式 $R \cdot H_2O$ によって表されてもよい。所与の化合物は、例えば、一水和物（ $R \cdot H_2O$ ）、二水和物（ $R \cdot 2H_2O$ ）、三水和物（ $R \cdot 3H_2O$ ）、及び同様のものを含む2つ以上の水和物を形成することができる。

【0089】

本明細書で用いられる場合、用語「溶媒和化合物」は、分子形態中の溶媒と関連した本明細書で開示される化合物に関し、すなわち、その中で溶媒が配位的に結合しており、かつ例えば、Rが本明細書で開示される化合物である、式 $R \cdot (\text{溶媒})$ によって表されてもよい。所与の化合物は、例えば、一溶媒和化合物（ $R \cdot (\text{溶媒})$ ）、又は例えば二溶媒和化合物（ $R \cdot 2(\text{溶媒})$ ）、三溶媒和化合物（ $R \cdot 3(\text{溶媒})$ ）、及び同様のものを含むポリソルベート（ $R \cdot n(\text{溶媒})$ ）式中、nは1より大きな整数）、又は例えば、式中nは整数である、 $R \cdot n/2(\text{溶媒})$ 、 $R \cdot n/3(\text{溶媒})$ 、 $R \cdot n/4(\text{溶媒})$ 及び同様のもの等のヘミソルベートを含む、2つ以上の溶媒和化合物を形成してもよい。本明細書の溶媒は、例えばメタノール/水の混合溶媒を含み、溶媒和化合物それ自体が溶媒和化合物中に1つ以上の溶媒に組み込まれてもよい。

20

【0090】

本明細書で用いられる場合、用語「酸水化物」は、1つ以上の塩基部分を有する化合物と1つ以上の酸部分を有する少なくとも1つの化合物との会合を介して、又は1つ以上の酸部分を有する化合物と1つ以上の塩基部分を有する少なくとも1つの化合物との会合を介して形成され得る複合体に関し、前記複合体は水和物を形成するために水分子と更に会合されていて、ここで前記水和物とはすでに定義した通りであり、Rとは本明細書で上に記載された複合体を表す。

30

【0091】

構造的、化学的及び立体化学的定義はIUPAC勧告から広く採用しており、更に厳密には、Muller, P. Pure Appl. Chem. 1994, 66, pp. 1077-1184によりまとめられたGlossary of Terms used in Physical Organic Chemistry (IUPAC Recommendations 1994)、及びMoss, G. P. Pure Appl. Chem. 1996, 68, pp. 2193-2222によりまとめられたBasic Terminology of Stereochemistry (IUPAC Recommendations 1996)から採用している。

40

【0092】

アトロプ異性体を、別々の化学種として単離することができ、単結合の束縛回転から生じる、配座異性体のサブクラスとして定義する。

【0093】

位置異性体又は構造異性体を、異なる配置中に同じ原子を含む異性体として定義する。

【0094】

50

鏡像異性体を、互いに鏡像であり、重ね合わせることができない一对の分子の実体の1つとして定義する。

【0095】

ジアステレオマー又はジアステレオ異性体を、鏡像異性体以外の立体異性体として定義する。ジアステレオマー又はジアステレオ異性体は、鏡像としては関係のない立体異性体である。ジアステレオ異性体は、物性の違いによって、並びにアキラル及びキラルな試薬に対する化学的挙動のいくつかの違いによって特徴付けられる。

【0096】

本明細書で用いられる場合、用語「互換異性体」は、分子の1個の原子の陽子が別の原子に移動する現象によって生成される化合物に関する。March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, 4th Ed., John Wiley & Sons, pp. 69-74 (1992) を参照されたい。互変異性を一般形の異性

10

【0097】

【化6】



として定義し、ここで異性体（互換異性体と称する）は、容易に相互転換することができ；X、Y及びZ基を結合する原子は、典型的にC、H、O、又はSのいずれかであり、並びにGは異性化中に電子脱離又は核脱離となる基である。最も一般的な事例はまた、電子脱離がH⁺の際に、「プロトトピー」として知られている。互換異性体を、異性体が単離可能かどうかに関わらず互変異性から生じる異性体として定義する。

20

【0098】

本発明の例示した化合物は、好ましくは薬剤的に許容可能な担体を用いる医薬組成物として処方され、様々な経路で投与される。好ましくは、そのような組成は経口投与用である。そのような医薬組成物及びそれらを調製する方法は当該技術分野において既知である。例えば、REMYNGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995) を参照されたい。特定の実施形態において、医薬組成物は、1-(3,3-ジメチルブチル)-3-{2-フルオロ-4-メチル-5-[7-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェニル}ウレア又はその薬剤的に許容可能な塩を含むとともに、薬剤的に許容可能な担体及び任意に、特に一般的又は特定の癌型の癌の治療のための他の治療成分を含む。

30

【0099】

本発明の例示した化合物は、いくつかの無機及び有機酸と反応して薬剤的に許容可能な酸付加塩を形成することができる。そのような薬剤的に許容可能な塩及びそれらを調製する一般的な方法論は、当該技術分野において既知である。例えば、P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCH/Wiley-VCH, 2002); S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, January 1977 を参照のこと。

40

【0100】

式Iaの化合物又はその薬剤的に許容可能な塩は、当該技術分野において既知の様々な手段、並びに以下に記載の手段によって調製され得る。特定の合成ステップは、式Ia化合物又はその薬剤的に許容可能な塩を調製するために異なる方法で組み合わせられてもよい。

50

【0101】

式Iaの化合物の合成において初回の出発物質として使用される化合物はよく知られており、市販されていない範囲で、一般的に当業者によって使用される標準的な手段によって提供された特定の参照を用いて容易に合成されるか、又は一般参照文書にて見出される。

【0102】

既知の手段及び方法の例として、Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc, 1989; Compendium of Organic Synthetic Methods, Volumes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience; Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and Structure, 5th Edition, Michael B. Smith and Jerry March, Wiley Interscience, 2001; Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, Part B, Reactions and Synthesis, Francis A. Carey and Richard J. Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000, etc.、及びそれらにおいて引用された参照等の、一般参照文書に記載のものが挙げられる。

【0103】

ChemDrawバージョン10又は12 (CambridgeSoft Corporation、マサチューセッツ州ケンブリッジ) を使用して、中間体及び例示した化合物の構造を命名した。

【0104】

以下の略語は本開示において使用され、かつ以下の定義を有する：「ADP」はアデノシン二リン酸であり、「AIBN」はアゾビスイソブチロニトリルであり、「ATP」はアデノシン三リン酸であり、「BippyPhos」は5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1', 3', 5'-トリフェニル-1'-H-[1, 4']ビピラゾールであり、「BrettPhos Palladacycle」はクロロ[2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2'-4'-6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル][2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)であり、「conc.」は濃縮(concentrated)であり、「DBU」は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデクーフ-7-エンであり、「DCM」はジクロロメタン、「DIEA」はN, N-ジイソプロピルエチルアミンであり、「DMA」はN, N-ジメチルアセトアミドであり、「DMAp」は4-(ジメチルアミノ)ピリジンであり、「DMF」はN, N-ジメチルホルムアミドであり、「DMSO」はジメチルスルホキシドであり、「DPPA」はジフェニルホスフリルアジド(diphenylphosphoryl azide)であり、「DTT」はジチオトレイトールであり、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化であり、「Et₂O」はジエチルエーテルであり、「EtOAc」は酢酸エチルであり、「EtOH」はエタノールであり、「GST」はグルタチオンS-トランスフェラーゼであり、「h」は時間(hour)又は時間(hours)であり、「Hex」はヘキサンであり、「IC₅₀」は最大半量の阻害濃度であり、「IPA」はイソプロピルアルコールに関し、「KF/Al₂O₃」はアルミナ上のフッ化カリウムであり、「mCPBA」は3-クロロペル安息香酸であり、「MeCN」はアセトニトリルであり、「MeOH」はメタノールであり、「MHz」はメガヘルツであり、「min」は分(minute)又は分(minutes)であり、「MS」は質量分析法であり、「MTBE」はメチルtert-ブチルエーテルであり、「NADH」はニコチンアミドアデニンジヌクレオチドであり、「NBS」はN-ブロモスクシンイミドであり、「NMP」は1-メチル-2-ピロリジノンであり、「NMR」は核磁気共鳴法であり、「PBS」はリン酸緩衝食塩水であり、「Pd/C」は炭素上のパラジウムであり、「Pd(OAc)₂」はパラジウム(II)アセテートであり、「Pd₂(dba)₃」はトリス(ジベ

10

20

30

40

50

ンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) であり、「pet エーテル」は石油エーテルであり、「分取HPLC」は分取用高速液体クロマトグラフィーであり、「分取TLC」は分取薄層クロマトグラフィーであり、「RT」は、「外気温」としてもまた知られる室温であり、これは15~25℃に渡る通常の実験室温度の範囲からなると理解され、「saturated」は飽和(saturated)であり、「tert-ブチル-X-Phos」は2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニルであり、「TEA」はトリエチルアミンであり、「TFA」はトリフルオロ酢酸であり、「THF」はテトラヒドロフランであり、「Tris」はトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンであり、「Xantphos」は4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサントフェンであり、及び「X-Phos」は2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニルである。

10

一般化学

【0105】

式Iaの化合物(1)は、以下のスキーム及び付随する実施例にて説明される一般的合成方法によって調製される。これらのスキームのステップのために適当な反応条件は当該技術分野において既知であり、溶媒及び共試薬の適切な置換は当該分野の技術の範疇にある。当業者は、合成中間体を既知の技術によって必要又は所望に応じて単離及び/又は精製してもよいこと、並びに様々な中間体を後続の合成ステップにおいて、わずかな精製をするか又は全く精製をせずに直接使用することができることを、理解されよう。さらに当業者は、いくつかの例において、部分を導入する順序は重要ではないことを理解されよう。式1の化合物の生成に必要なステップの特定の順序は、通常熟練の科学者に理解されるように、合成している特定の化合物、出発化合物、及び置換部分の相対的な傾向に依存する。全ての置換基は、別段に指示されない限り、上に定義される通りである。

20

【0106】

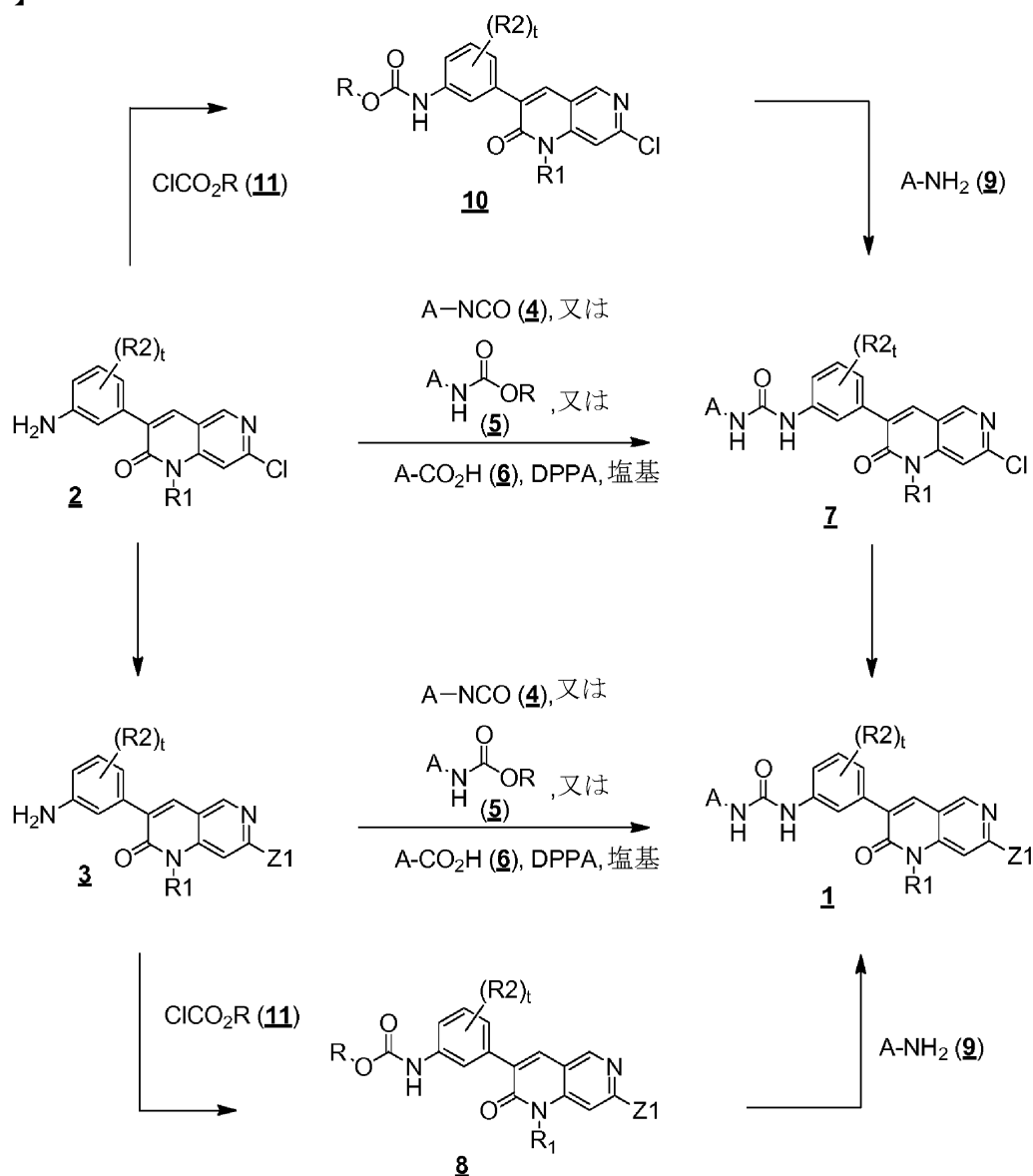
式Iaの化合物(1)は、しばしばZ1位置に-NH部分を含有する。いくつかの例において、合成中にアミン保護基を使用することは一時的に1つ以上の-NH部分を遮蔽するために有益であり得るということを、当業者は理解されよう。前記保護基は、化合物1の合成に先行し、前記保護基の除去に効果を及ぼす標準的な条件を用いる後続の中間体のいずれかから除去することができ、その前記条件は当業者によく知られていよう。スキーム中で特定されていない場合、以下のスキーム中に示されるZ1部分は、合成順序におけるいずれかの適切なときに除去することができる標準的なNH保護基を含有していてもよいことを、当業者は理解されよう。例えば、Z1がアミノメチルである中間体は、メチルアミンの合成順序中への導入によって、又はあるいは、メチルアミンの「保護」形態、例えば1-(4-メトキシフェニル)-N-メチルメタンアミンを導入してZ1が1-(4-メトキシフェニル)-N-メチルメタンアミノである中間体を得ることによって、直接得てもよい。特に記載されていなくとも、以下のスキームはあらゆる保護Z1部分の脱保護を、導入直後に、又は任意の合成の後続ステップいずれかに、暗に含む。

30

【0107】

スキーム1

【化 7】



【0108】

スキーム1は、7-クロロナフチリジノン2からの式1の化合物の一般調製を説明する。塩化物物2からZ1置換中間体3への変換は当業者によく知られている数々の方法によって達成することができ、その選択はZ1の特異性によって決まる。中間体3から式1の尿素へのさらなる変換は、3つの方法のうち1つで達成される。1つの実施形態において、3と式4のイソシアネートとの反応で式1の尿素が得られる。多くのイソシアネート(4)は市販されており、そうでないものは、アミンとホスゲン又はトリホスゲン若しくはカルボニルジイミダゾール等の等価物との反応により、対応するアミン(9)から容易に調製することができる。3から1への形質転換に効果を及ぼす条件として、塩基、例えばピリジンの存在下において任意に、かつ前記混合物を加熱する間に任意に、DCM、THF又はEtOAc等の非プロトン溶媒中にて3を4で処理することが挙げられる。第2の実施形態において、3と式5のカルバメートとの反応もまた式1の尿素を算出する。3から1への形質転換に効果を及ぼす条件として、塩基、例えばN-メチルピロリジン、ジイソプロピルエチルアミン、又はトリエチルアミンの存在下において、1,4-ジオキサン、THF又はDMSO等の非プロトン溶媒中にて3を5で処理すること、及び得られた混合物を加熱することが挙げられる。適切なカルバメート(5)として、イソプロペニル、2,2,2-トリクロロエチル及びフェニル(又は置換フェニル)カルバメートが挙げられる。これらのカルバメート5は、当業者によく知られているように、アミン9との適当なクロロギ酸エステルでの反応によって容易に調製することができる。第3の実施形態

において、式5のカルボン酸をアミン3の存在下でクルチウス転位に供して、式1の尿素を得ることができる。前記形質転換に影響を及ぼす条件として、アミン3、カルボン酸5及びジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、並びに塩基、例えばトリエチルアミンの結合、並びに1，4-ジオキサン等の非プロトン溶媒中において、50～120℃の範囲の温度で前記混合物を加熱して転位に効果を及ぼすことが挙げられる。

【0109】

これらの方法に加えて、化合物3はまた、最初の変換3による2段階の方法を介してカルバメート8から1へと変換することができ、その後カルバメート8とアミン9との反応が続く。前述の通り、適切なカルバメート（8）として、イソプロペニル、2，2，2-トリクロロエチル及びフェニル（又は置換フェニル）カルバメートが挙げられる。これらのカルバメート8は、アミン3と適当なクロロギ酸エステル11（例えば、R=2-プロペニル、2，2，2-トリクロロエチル、又はフェニル）との反応によって容易に調製することができる。1つの実施形態において、EtOAc及び水の混合溶媒中におけるアミン3とイソプロペニルクロロギ酸エステル及び炭酸水素ナトリウムとの反応によって、カルバメート8（R=2-プロペニル）が得られる。塩基、例えばN-メチルピロリジン、ジイソプロピルエチルアミン、又はトリエチルアミンの存在下における、1，4-ジオキサン、THF又はDMSO等の非プロトン溶媒中でのカルバメート8とアミン9のさらなる処理、および得られた混合物の加熱によって、式1の化合物が得られる。

10

【0110】

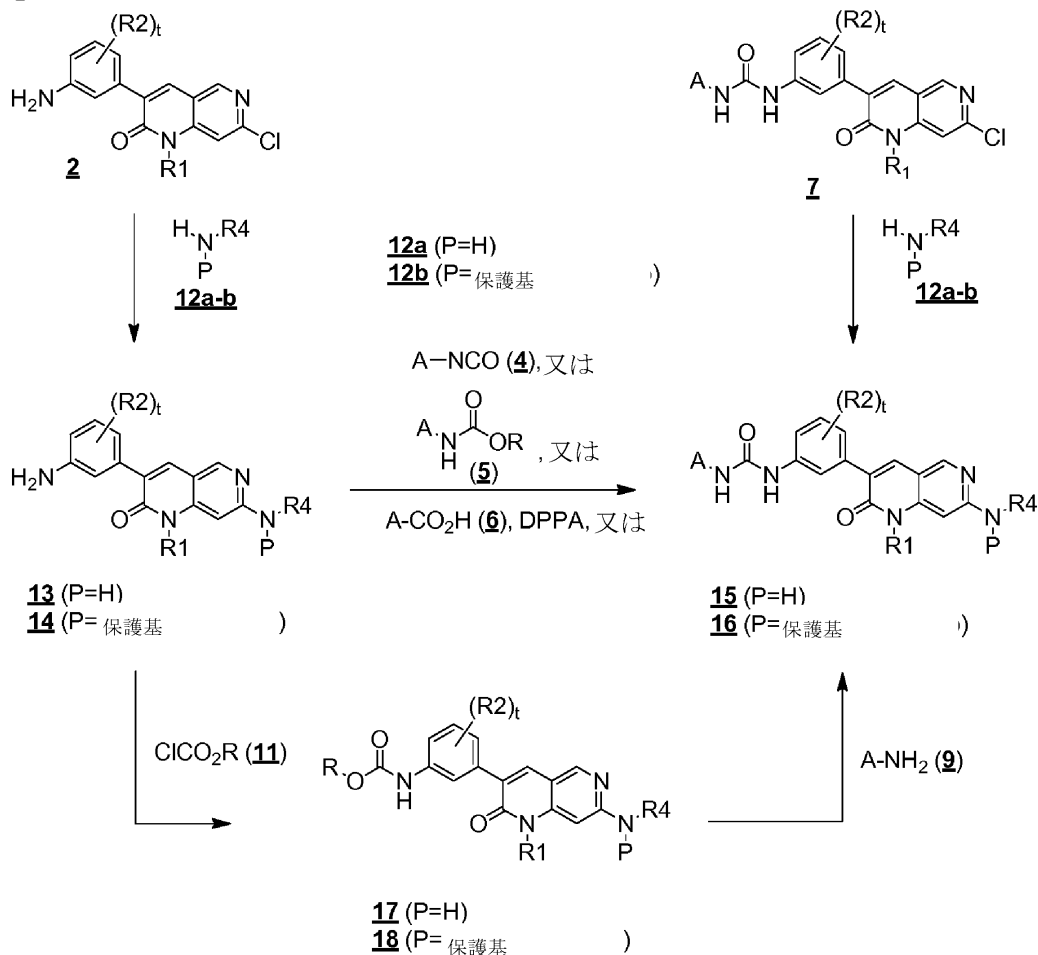
3から1又は3から8への変換との類似性によって、7-クロロナフチリジノン2もまた尿素7又はカルバメート10へ、それぞれ変換することができる。続いて尿素7から尿素1へのさらなる変換は、7と一般的なZ1アミン、アミド、尿素又はカルバミン酸との反応により、パラジウム触媒（Buchwald型カップリング）の存在下において、以下にさらに説明される通りに達成することができる。

20

【0111】

スキーム2

【化 8】



【0112】

スキーム 2 は式 15 の化合物、式 1 の化合物の調製について説明し、式中 Z1 とは $-\text{NHR}_4$ である。1 つの実施形態において、7-クロロナフチリジノン 2 をアミン 12a ($\text{P}=\text{H}$) 又は 12b (P は 4-メトキシベンジル又は *tert*-ブトキシカルボニル等の標準アミン保護基) と反応させて、それぞれ 13 又は 14 を得る。 2 から 13 又は 14 への変換の条件として、任意にさらなる塩基、例えば DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデケー-7-エン) の存在下において、及び任意にマイクロ波照射の存在下において、式 12a 又は 12b のアミンを塩化物 2 と共に加熱することが挙げられる。

「 P 」が保護基を示すとき、前記 14 の基を、熟練の化学者によく知られる適切な条件、例えば「 P 」が 4-メトキシベンジルの場合 TFA による治療によって除去して、 13 を得てもよい。スキーム 1 に記載の 3 つの方法のうち 1 つを用いて、化合物 13 又は 14 を尿素 15 又は 16 へとそれぞれ変換することができる。「 P 」が保護基を示す場合、前記 16 の基を、熟練の化学者によく知られる適切な条件によって除去して 15 を得てもよい。あるいは、スキーム 1 に記載の通り、アミン 13 又は 14 をカルバメート 17 又は 18 に変換することができる。これらのカルバメートとアミン 9 のさらなる反応によって、尿素 15 又は 16 が得られる。最後に、尿素 15 又は 16 はまた、適切なパラジウム触媒、例えば $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 又は $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ [tris (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム]、及び Xantphos [4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン] 又は Bippyphos [5-(*tert*-ブチルホスフィノ)-1', 3', 5'-トリフェニル-1'H-[1, 4'] ビピラゾール] 等のリガンドから、塩基、例えば K_2CO_3 の存在下において調製される触媒の存在下において、アミン 12a 又は 12b での反応によって塩化物 7 (スキーム 1) から調製することができる。

【0113】

10

20

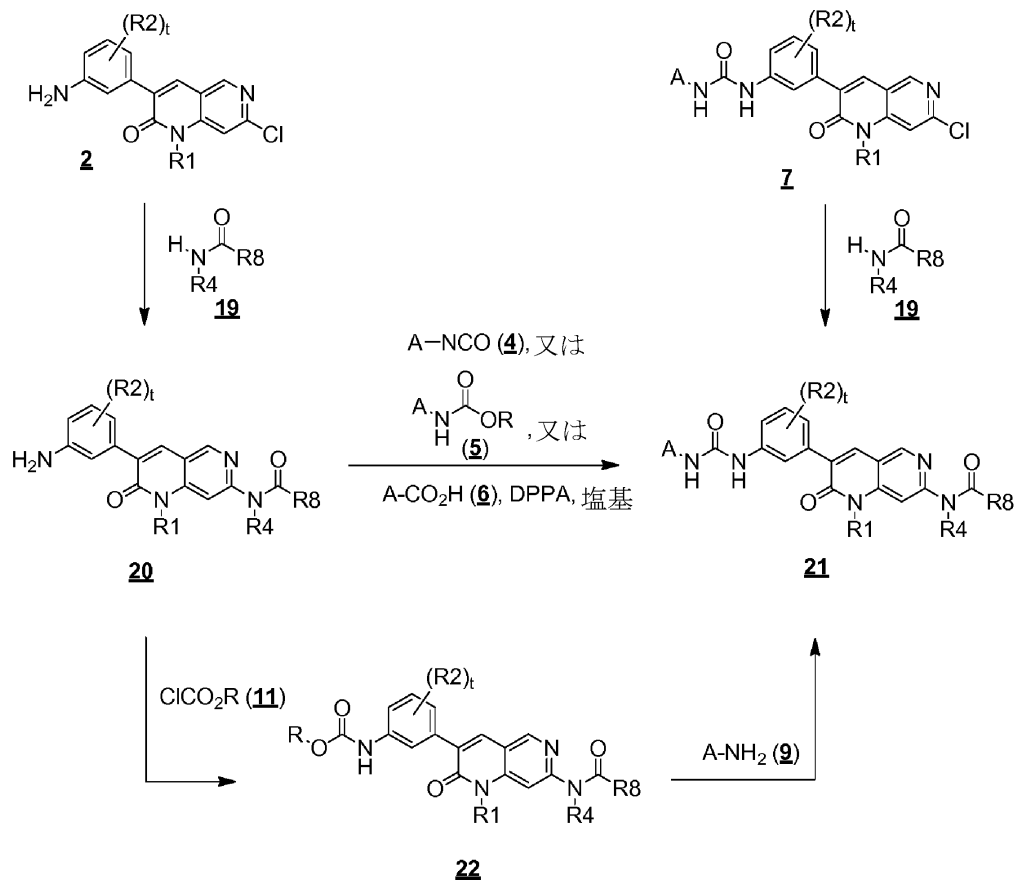
30

40

50

スキーム 3

【化 9】



10

20

【0114】

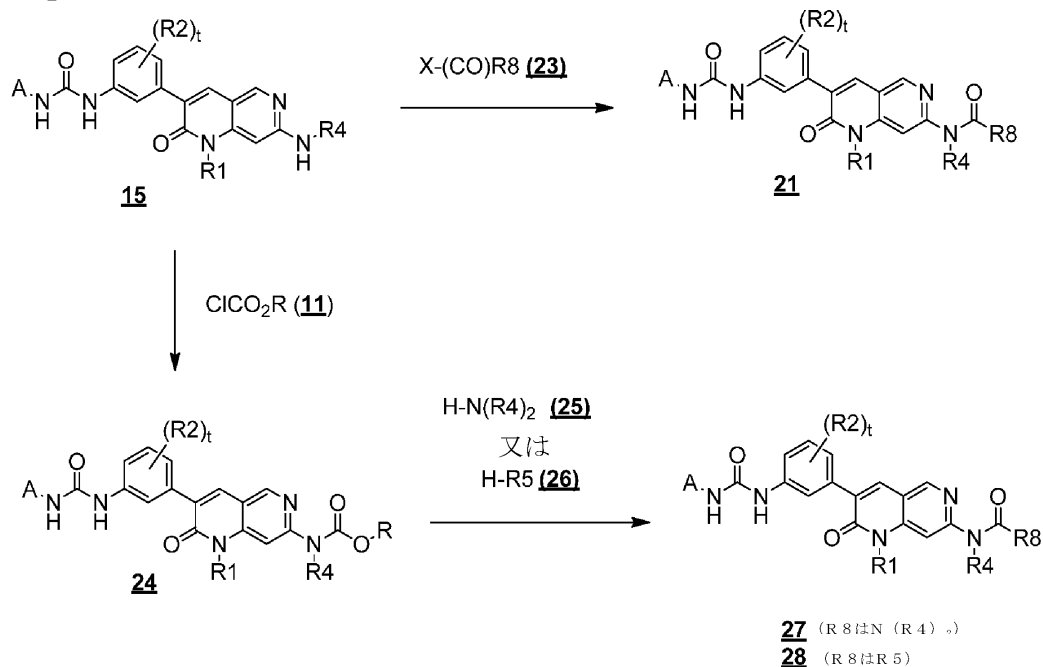
スキーム 3 は 21、式 1 の化合物の調製について説明し、式中 Z 1 とは $-\text{N}(\text{R}_4)\text{C}(\text{O})\text{R}_8$ である。スキーム 2 に記載の方法を用いて、塩化物 2 又は 7 を一般的なカルボニルアミン 19 で適切なパラジウム触媒の存在下において処理し、式 20 又は 21 のアミド、尿素、又はカルバメート (R8 部分に応じる) をそれぞれ得る。20 から 21 へのさらなる変換を、上に記載の通りに 4、5、又は 6 で 20 の処理によって達成する。あるいは、20 を最初にカルバメート 22 へ変換することができる。上に記載の通り、アミン 9 による 22 のさらなる処理によって、尿素 21 が得られる。

30

【0115】

スキーム 4

【化 10】



10

【0116】

スキーム 4 は、中間体 15 (スキーム 2) から出発する 21、27 及び 28 の交互の調製について説明する。熟練の技術者によく知られる条件に応じた試薬 23 のカルボニル化による 15 の処理は、尿素 21 を産出する。23 の X-部分是一般化脱離基を示す。X-(CO)R8 23 の例として、酸塩化物 (X=C1、R8=アルキル) 又は無水物 (X=O(CO)R8)、及びクロロギ酸エステル (X=C1、R8=アルコキシ) が挙げられる。当業者は、R8 が-NHR4 である例において、式 R4-NC(O) のイソシアネートは 23 に置換することができることを理解されよう。そのうえ、R8 がアミンであるとき、得られる尿素 27 及び 28 は、適切なカルバメート 24 とアミン 25 又は複素環式アミン 26 との反応によってそれぞれ調製することができる。適切なカルバメートとして、アルキル、イソプロペニル、2, 2, 2-トリクロロエチル及びフェニル (又は置換フェニル) カルバメートが挙げられる。これらのカルバメート 24 は、アミン 15 と適当なクロロギ酸エステル 11 (例えば、R=2-プロペニル、2, 2, 2-トリクロロエチル、又はフェニル) との反応により容易に調製することができる。

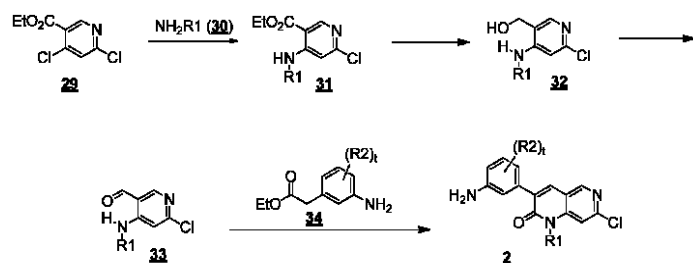
20

30

【0117】

スキーム 5

【化 11】



40

【0118】

スキーム 5 は 7-クロロナフチリジノン 2 の一般調製について説明する。エチル 4, 6-ジクロロニコチン酸 (29、実施例 C3 を参照のこと) の R1-NH₂ 30 による処理で、4-アミノピリジン 31 が得られる。この形質転換の条件として、0℃~100℃の温度のトリエチルアミン等の任意に添加された塩基の存在下における、DMF、THF、アセトニトリル、ジオキサン、水又はそれらの混合物等の極性溶媒が挙げられる。例えば、THF 中におけるリチウムアルミニウム水素化物の 0℃~室温の範囲の温度での処

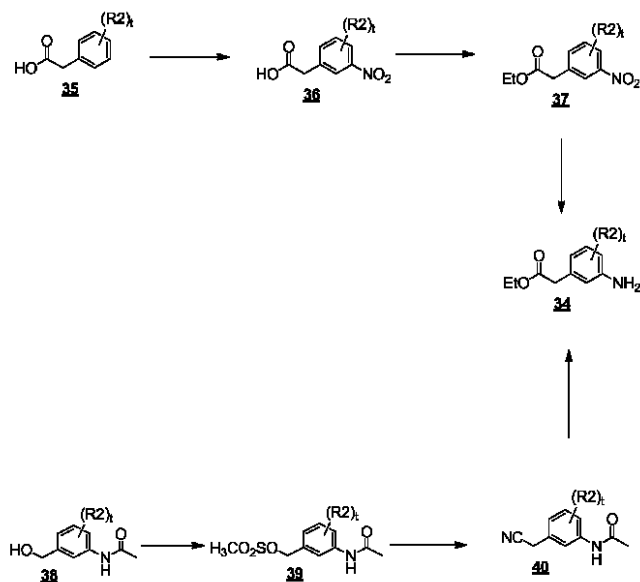
50

置による 3 1 の還元で、アルコール 3 2 が得られる。二酸化マンガンによる 3 2 の酸化で、アルデヒド 3 3 が得られる。フェニルアセテート 3 4 による 3 3 の濃縮で、一般中間体 2 が得られる。この形質転換のための条件として、1 時間～4 日間の範囲の期間に渡る任意の加熱（30～150℃）を伴う炭酸カリウム又は炭酸セシウムの存在下における、DMF 又は DMAc 中の 3 3 及び 3 4 の結合が挙げられる。代替条件として、10 分間～48 時間の期間に渡る攪拌及び／又は任意の超音波処理及び／又は任意の加熱（30～150℃）を伴う、DMAc 中の 3 3、3 4 及びアルミナ担持フッ化カリウムの結合が挙げられる。

【0119】

スキーム 6

【化 1 2】



【0120】

スキーム 6 はエステル 3 4 の一般調製について説明する。例えば硝酸及び硫酸での処理による R 2 置換フェニル酢酸 3 5 のニトロ化で、3 6 が得られる。酸 3 6 もまた、例えば硫酸等の酸の存在下における EtOH 中での加熱によって、エチルエステル 3 7 に変換される。最後に、ニトロ基の還元によって 3 4 が得られる。この形質転換のための適切な条件として、パラジウム若しくはニッケル触媒上での水素付加、又はプロトン源、例えばエタノール性 HCl、酢酸、若しくはギ酸アンモニウムの存在下における鉄若しくは亜鉛粉による還元の両方が挙げられる。当業者は、一般エチルフェニルアセテート 3 4 の数々の代替的な調製が存在することを理解されよう。1 つのさらなる方法を、ベンジルアルコール 3 8 からメシレート 3 9 への変換、シアン化物によるメシレート 3 9 のベンゾニトリル 4 0 への同族体化、及び EtOH 及び HCl での処理によるニトリル 4 0 からエチルエステル 3 4 への変換によって説明する。アルコール 3 8 は適切な置換安息香酸又はアルデヒドの還元から得ることができ、以下（実施例 A 4 5）に記載のその試料調製を記載する。

【実施例】

【0121】

本開示を以下の実施例によってさらに例示し、実施例は、本明細書に記載する具体的な手順に、本開示の範囲又は趣旨を限定すると解釈されないものとする。実施例は所定の実施形態を例示するために提供されるということ、及び、それが本開示の範囲に対する限定を意図するものではないということを理解されたい。さらに、本開示の趣旨及び／又は添付の特許請求の範囲から逸脱するものでなければ、当業者に想定し得る種々の他の実施形態、修正及びそれに相当する事柄も掘りどころにできるということを理解されたい。

【0122】

一般的方法 A：室温の 1，4-ジオキサン（5.0 mL）中カルボン酸（0.50 mm

10

20

30

40

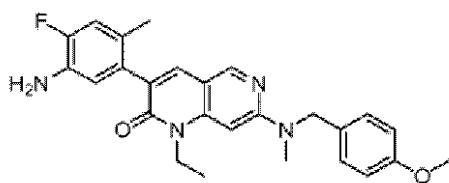
50

ol、1.00当量)及びDPPA(0.75mmol、1.50当量)の攪拌溶液にTEA(1.5mmol、3.00当量)を加えた。室温で30分間攪拌した後、適切なアミン(0.76mmol、1.50当量)を加え、混合物を100℃で加熱した。2時間後、反応完了物を室温に冷却し、食塩水で希釈し、EtOAc(2×)で抽出した。有機物を合わせて、3M HCl(1×)、飽和NaHCO₃(2×)及び食塩水(1×)で洗い、乾燥し(MgSO₄)、真空濃縮すると、粗生成物が得られ、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製すると標的尿素が得られた。

【0123】

一般的方法B：室温のDCM(5mL)中イソシアネート(0.51mmol、1.00当量)及びピリジン(0.0418mL、0.51mmol、1.00当量)の攪拌懸濁液に適切なアミン(0.51mmol、1.00当量)を加えた。濃い懸濁液が徐々に形成された。3.5時間後、固体をろ別回収し、DCMでよくすすぎ、そのフィルター上で乾燥すると、所望の尿素が得られた。

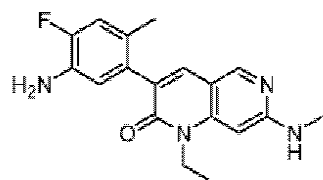
【化13】



【0124】

実施例A1：実施例A6(1.61g、4.85mmol)、4-メトキシ-N-メチルベンジルアミン(1.10g、7.28mmol)及びDBU(1.09mL、7.28mmol)をNMP(20mL)中で合わせ、アルゴン下、180℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、H₂O(200mL)中に注ぎ、得られた固体をろ別回収し、H₂Oでよくすすいだ。フィルター上で固体を湿っている程度に乾燥し、EtOAc中に溶解させ、乾燥し(MgSO₄)、留去すると、EtOAc及びNMPでわずかに汚染された脆い茶色の泡状物として、3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-エチル-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンが得られた(2.06g)。それを次に記載の反応におけるように用いた。

【化14】

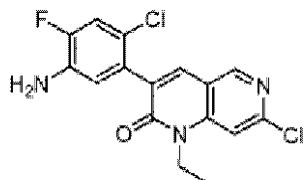


【0125】

実施例A2：実施例A8と同様の手順を用いて、実施例A1(2.06g、4.61mmol)を3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-エチル-7-((メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンに変換した(1.16g、73%収率、2ステップで)。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.36(s, 1H), 7.58(s, 1H), 6.94-6.92(m, 1H), 6.83(d, J=12.0Hz, 1H), 6.57(d, J=9.6Hz, 1H), 4.87(br s, 2H), 4.12(q, J=6.8Hz, 2H), 2.84(d, J=4.8Hz, 3H), 1.94(s, 3H), 1.19(t, J=7.2Hz, 3H); MS(ESI) m/z: 327.2 [M+H]⁺

【化 1 5】

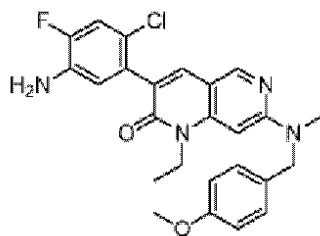


【0 1 2 6】

実施例 A 3 : DMA 中実施例 B 1 (3 . 5 g、0 . 0 1 9 m o l)、実施例 C 2 (4 . 4 g、0 . 0 1 9 m o l) 及び K F / A l ₂ O ₃ (1 0 g) の懸濁混合物を、室温で 1 0 分間攪拌し、水に注ぎ、E t O A c (3 ×) で抽出した。有機相を合わせて食塩水で洗い、乾燥し (N a ₂ S O ₄)、真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、3 - (5 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - クロロ - 1 - エチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (4 g、6 0 % 収率) が得られた。

¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 8 . 7 5 (s , 1 H) , 8 . 0 1 (s , 1 H) , 7 . 7 2 (s , 1 H) , 7 . 2 4 (d , J = 1 0 . 8 H z , 1 H) , 6 . 7 6 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 5 . 4 0 (s , 2 H) , 4 . 2 6 - 4 . 2 4 (m , 2 H) , 1 . 1 8 (t , J = 6 . 8 H z , 3 H) ; M S (E S I) m / z : 3 5 2 . 1 [M + H] ⁺

【化 1 6】

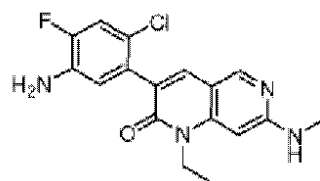


【0 1 2 7】

実施例 A 4 : 実施例 A 3 (3 g、8 . 5 m m o l) 及び 1 - (4 - メトキシフェニル) - N - メチルメタンアミン (2 0 m L) の混合物を密封容器に充填し、次いで混合物を 2 0 0 ° C で一夜加熱した。揮発物を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、7 - ((4 - メトキシベンジル) (メチル) アミノ) - 3 - (5 - アミノ - 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - エチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (3 g、7 3 % 収率) が得られた。

¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 8 . 4 7 (s , 1 H) , 7 . 7 0 (s , 1 H) , 7 . 1 8 - 7 . 1 7 (m , 3 H) , 6 . 8 6 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 6 . 7 3 (d , J = 9 . 6 H z , 1 H) , 6 . 3 0 (s , 1 H) , 5 . 3 1 (s , 2 H) , 4 . 8 4 (s , 2 H) , 4 . 1 7 (q , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 3 . 7 0 (s , 3 H) , 3 . 1 2 (s , 3 H) , 1 . 1 1 (t , J = 7 . 0 H z , 3 H) ; M S (E S I) m / z : 4 6 7 . 2 [M + H] ⁺

【化 1 7】



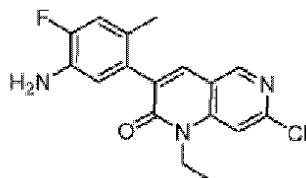
【0 1 2 8】

実施例 A 5 : D C M (1 0 0 m L) 中実施例 A 4 (3 g、6 . 2 m m o l) の溶液に室温で T F A (2 0 m L) を加え、得られた混合物を室温で 6 時間攪拌した。混合物を水 (2 ×) で抽出し、水層を合わせて N H ₃ H ₂ O で中和した。得られた沈殿物をろ別回収し

、乾燥すると、3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(1g、44%収率)が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.46 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.1 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.73 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.95 (br s, 2H), 4.14 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.14 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 347.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化18】



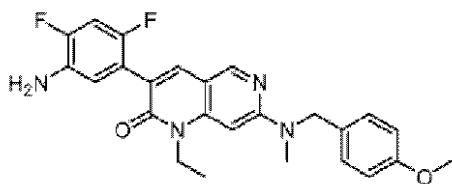
10

【0129】

実施例A6：実施例C1(1.32g、6.25mmol、1.00当量)、実施例B1(1.15g、6.25mmol、1.00当量)及びKF/Al₂O₃(40.00重量%、9.08g、62.5mmol、10.00当量)をDMA(35mL)中で合わせて、2時間超音波処理した。固体物を珪藻土に通してろ過によって除去し、EtOAcで洗った。ろ液を合わせてH₂O(3×)で洗い、水層を合わせてEtOAc(1×)で逆抽出した。有機物を合わせて、食塩水(2×)で洗い、乾燥し(MgSO₄)、留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/Hex)によって精製すると、3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-クロロ-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(1.61g、78%収率)が脆い泡状物として得られた。

MS (ESI) m/z : 332.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化19】



30

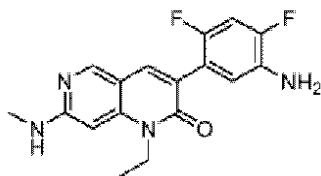
【0130】

実施例A7：NMP(120mL)中実施例A18(22g、65.7mmol)、(4-メトキシベンジル)-メチルアミン(14.9g、98.5mmol)及びDBU(15g、98.5mmol)の溶液を160℃で5時間加熱した。混合物を水200mLに攪拌しながら注ぎ、得られた固体をろ別回収し、水で洗い、乾燥し、次いでEt₂Oで洗うと、3-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-1-エチル-7-[(4-メトキシベンジル)-メチルアミノ]-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン(25g、収率85%収率)が得られた。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.51 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.19-7.17 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J=10.2$ Hz, 1H), 6.90-6.81 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.19 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 1.14 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); MS (ESI) : m/z 451.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

40

【化 20】

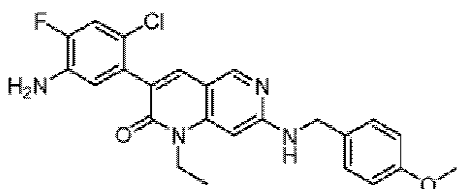


【0131】

実施例 A8 : TFA (3.64 g, 32.0 mmol) を実施例 A7 (0.48 g, 1.06 mmol) に加え、混合物を室温で 90 分間攪拌した。水 (50 mL) を加え、反応混合物を、弱塩基性になるまで固体 Na_2CO_3 で慎重に処理した。生成物を EtOAc (3×) で抽出し、有機物を合わせて水 (1×)、次いで食塩水で洗い、乾燥すると (Na_2SO_4)、粗生成物が得られ、これを DCM (2 mL) で 2 時間攪拌した。得られた懸濁液をろ過し、DCM で洗い、乾燥すると、3-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンがオフホワイト色の固体として得られた。(0.28 g、60% 収率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.39 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.06–7.01 (m, 2H), 6.79 (dd, $J=10.0$, 7.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.12 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.84 (d, $J=5.2$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 331.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化 21】

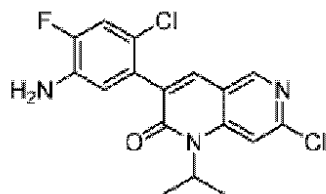


【0132】

実施例 A9 : NMP (15 mL) 中実施例 A3 (1.90 g, 5.39 mmol)、4-メトキシベンジルアミン (1.110 g, 8.09 mmol) 及び DBU (1.232 g, 8.09 mmol) の溶液を 150℃ で一夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を EtOAc (100 mL) と水 (100 mL) で希釈した。有機相を水、次いで食塩水で洗い、乾燥し (Na_2SO_4)、真空濃縮し、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む MeCN/ H_2O) によって精製すると、7-(4-メトキシベンジルアミノ)-3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンの TFA 塩が得られた。塩を飽和 NaHCO_3 (15 mL) で処理し、放置し、得られた固体をろ別回収し、水で洗い、真空乾燥すると、7-(4-メトキシベンジルアミノ)-3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (901 mg、36% 収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) , δ 1.10 (t, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.05–4.00 (m, 2H), 4.50–4.45 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.71–6.69 (m, 1H), 6.87–6.85 (m, 2H), 7.18–7.15 (m, 1H), 7.28–7.26 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.36 (s, 1H); MS (ESI-APCI) m/z : 453.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化 2 2】

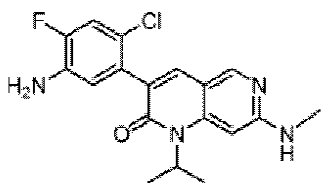


【0 1 3 3】

実施例 A 1 0 : 実施例 B 2 (0.701 g、3.53 mmol)、実施例 C 2 (0.817 g、3.53 mmol)、及びアルミナ担持 40% K F (3.59 g、24.7 mmol) を DMA (5 mL) 中に合わせて、混合物を 2 時間超音波処理した。混合物を Et O A c (10 mL) で希釈し、固体を珪藻土に通してろ過によって除去し、Et O A c で洗った。ろ液を水 (2×) と食塩水で洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (Et O A c / H e x) で精製すると、3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-1-イソプロピル-1, 6-ナフチリジン-2 (1 H)-オン (0.99 g、77% 収率) が白い泡状物として得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.87 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.38 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.23 (br s, 1H), 1.65 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ; MS (ESI) m/z : 366.0 [M+H]⁺

【化 2 3】



【0 1 3 4】

実施例 A 1 1 : (4-メトキシフェニル)-N-メチルメタンアミン (0.56 g、3.75 mmol) と DBU (0.52 mL、3.75 mmol) を NMP (10 mL) 中実施例 A 1 0 (0.98 g、2.68 mmol) の溶液に加え、混合物をアルゴン下、155℃で 24 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) に注ぎ、Et O A c (2×) で抽出した。有機物を合わせて食塩水で洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、真空濃縮し、クロマトグラフィー (Et O A c / DCM) で精製すると、7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1, 6-ナフチリジン-2 (1 H)-オンが白い泡状物として得られた (0.78 g、60% 収率)。

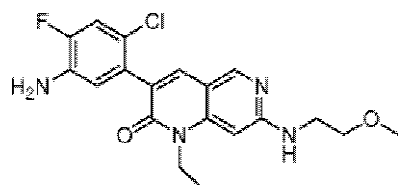
MS (ESI) m/z : 481.0 (M+H⁺)

【0 1 3 5】

TFA (5.55 g、48.7 mmol) を 7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1, 6-ナフチリジン-2 (1 H)-オン (0.78 g、1.62 mmol) に加え、反応物を室温で 90 分間攪拌した。水 (50 mL) を加え、反応混合物を、かすかに塩基性になるまで固体 Na₂CO₃ で慎重に処理した。溶液を Et O A c (2×) で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (MeOH / DCM) によって精製すると、3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-1, 6-ナフチリジン-2 (1 H)-オン (0.42 g、72% 収率) が白い無定形固体として得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.34 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.17 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 6.95 (q, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.08 (br s, 1H), 2.84 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 1.49 (d, $J=6.8$ Hz, 6H) ; MS (ESI) m/z : 361.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【化24】



10

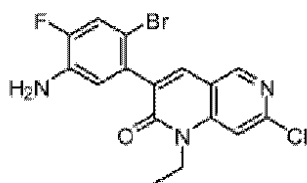
【0136】

実施例A12 : 2-メトキシエチルアミン (3 mL、34.51 mmol) 中実施例A3 (1.50 g、4.26 mmol) の懸濁液を120℃で12時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc (3×) で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮すると、3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (1.56 g、94%収率) が白い固体として得られた。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.36 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.18 (d, $J=11$ Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.72 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 1.20 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z : 391.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【化25】



30

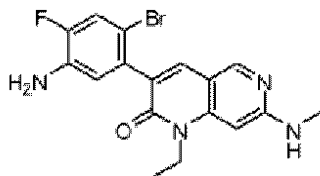
【0137】

実施例A13 : DMA (40 mL) 中実施例C5 (2.191 g、7.94 mmol)、実施例B1 (1.538 g、8.33 mmol) 及びアルミナ担持KF (40重量%) (9.22 g、63.5 mmol) の混合物を2時間超音波処理した。浅くシリカゲルを敷き詰めたものに混合物を通してろ過し、EtOAcでよくすすいだ。ろ液を飽和NaHCO₃ (1×)、5% LiCl (2×)、次いで食塩水 (1×) で洗い、乾燥し (MgSO₄)、濃縮乾固すると、3-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (2.793 g、89%収率) が茶色の固体として得られた。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.77 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.20 (t, 3H) ; MS (ESI) m/z : 398.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【化26】



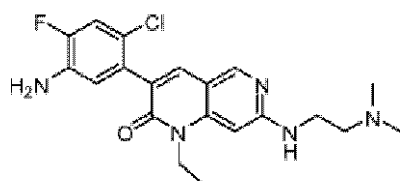
50

【0138】

実施例A14：ジオキサン（15 mL）中実施例A13（1.50 g、3.78 mmol）の懸濁液を圧力管中メチルアミン（水中40%）（26.4 mL、303 mmol）で処理し、100℃まで一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、大量の食塩水で処理し、次いで、固体が全部溶解するまでEtOAcで希釈した。層を分離し、水層を追加のEtOAc（1×）で抽出し、有機物を合わせて飽和NaHCO₃（1×）で洗い、乾燥し（MgSO₄）、濃縮乾固した。得られた固体をMeCN/H₂O中に懸濁させ、凍結し、凍結乾燥すると、3-（5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル）-1-エチル-7-（メチルアミノ）-1,6-ナフチリジン-2（1H）-オン（1.32 g、89%収率）が薄茶色の固体として得られた。

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 8.37（s, 1H）, 7.62（s, 1H）, 7.30（d, 1H）, 6.99（q, 1H）, 6.73（d, 1H）, 6.21（s, 1H）, 5.33（s, 2H）, 4.11（q, 2H）, 2.84（d, 3H）, 1.19（t, 3H）；MS（ESI）m/z：393.0 [M+H]⁺

【化27】

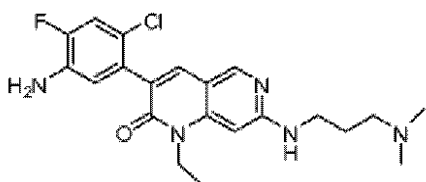


【0139】

実施例A15：DMF（10 mL）中実施例A3（1.00 g、2.84 mmol）の溶液にN,N-ジメチルエタンジアミン（0.250 g、2.84 mmol）を加え、得られた反応混合物を100℃で36時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc（3×）で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗い、乾燥し（MgSO₄）、溶剤を留去した。残渣をIPAから晶出させると、3-（5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル）-7-（2-（ジメチルアミノ）エチルアミノ）-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2（1H）-オン（0.98 g、85%収率）が白い固体として得られた。

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 8.36（s, 1H）, 7.64（s, 1H）, 7.17（d, J=11 Hz, 1H）, 6.84（m, 1H）, 6.72（d, J=9 Hz, 1H）, 6.37（s, 1H）, 5.30（s, 2H）, 4.08（m, 2H）, 3.40（m, 2H）, 2.41（t, J=6 Hz, 2H）, 2.20（s, 6H）, 1.18（t, J=6 Hz, 3H）；MS（ESI）m/z：404.2 [M+H]⁺

【化28】

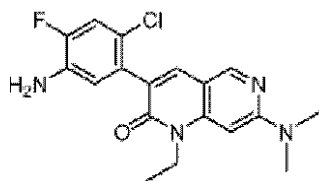


【0140】

実施例A16：DMF（10 mL）中実施例A3（1.00 g、2.84 mmol）の溶液にN,N-ジメチルプロパンアミン（0.870 g、8.52 mmol）を加え、得られた反応混合物を100℃で36時間加熱した。混合物を水で希釈し、EtOAc（3×）で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗い、乾燥し（MgSO₄）、溶剤を留去すると、3-（5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル）-7-（3-（ジメチルアミノ）プロピルアミノ）-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2（1H）-オン（1.10 g、93%収率）がオレンジ色の泡状物として得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.36 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.20 (d, $J=11$ Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.76 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.26 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2.05 (m, 6H), 1.66 (m, 2H), 1.18 (t, $J=6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 418.2.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化29】



10

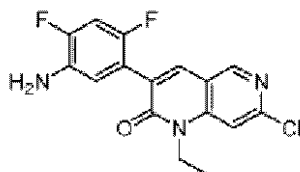
【0141】

実施例A17: THF (6 mL) 中実施例A3 (0.25 g, 0.710 mmol) の溶液をジメチルアミン (THF 中 2 M, 2.84 mL, 5.68 mmol) で処理し、80℃で一晩加熱した。追加のジメチルアミン (THF 中 2 M, 5.68 mL, 11.36 mmol) を3日にわたって加え、反応混合物を80℃で加熱した。混合物をDCMと飽和NaHCO₃で分液し、DCM (3×) で抽出した。有機抽出物を合わせて乾燥し (MgSO₄)、留去した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製すると、3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(ジメチルアミノ)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (0.21 g, 82% 収率) が得られた。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.45 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.31 (br s, 2H), 4.21 (q, 2H), 3.14 (s, 6H), 1.18 (t, 3H); MS (ESI) m/z : 361.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化30】



30

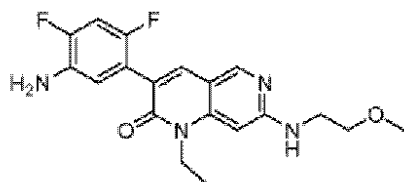
【0142】

実施例A18: DMF (150 mL) 中実施例B1 (19 g, 103.3 mmol) と実施例C4 (20.3 g, 103.3 mmol) の溶液にK₂CO₃ (28.5 g, 206.6 mmol) を加え、反応混合物を90℃で一晩加熱した。混合物を水中 (300 mL) に注ぎ、室温で10分間攪拌し、得られた沈殿物をろ別回収し、水で洗い、乾燥すると、3-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2-オン (22 g, 65% 収率) が得られた。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.76 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.11 (t, $J=10.4$ Hz, 1H), 8.84 (dd, $J=10.0, 7.6$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.25 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)

【化 3 1】

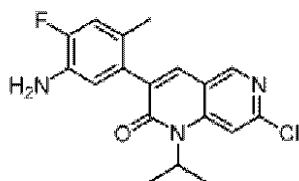


【0143】

実施例 A 19：ジオキサン（5 mL）中実施例 A 18（0.180 g、0.536 mmol）の懸濁液に 2-メトキシエチルアミン（0.462 mL、5.36 mmol）を加え、混合物を 100℃で 20 時間加熱した。反応混合物から溶剤を留去し、残渣を水（50 mL）で攪拌した。固体をろ過し、洗い、乾燥すると、3-（5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル）-1-エチル-7-（2-メトキシエチルアミノ）-1,6-ナフチリジン-2（1H）-オン（0.185 g、92% 収率）が白い固体として得られた。

MS (ESI) m/z: 375.1 [M+H]⁺

【化 3 2】

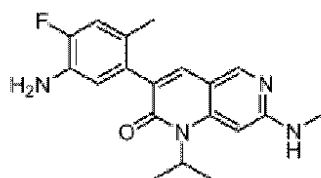


【0144】

実施例 A 20：DMF（50 mL）中実施例 B 2（5 g、25 mmol）、実施例 C 1（5.3 g、25 mmol）及び Cs₂CO₃（21.4 g、66 mmol）の混合物を 100℃で一晩加熱した。固体をろ過によって除去し、ろ過ケーキを DMF で洗った。有機物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc/石油エーテル）によって精製すると、3-（5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル）-7-クロロ-1-イソプロピル-1,6-ナフチリジン-2（1H）-オン（1.7 g、20% 収率）が得られた。

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 8.69（s, 1H）, 7.84（s, 1H）, 7.78（s, 1H）, 6.87-6.84（d, J=12.4 Hz, 1H）, 6.61-6.58（d, J=9.6 Hz, 1H）, 5.11-5.08（br s, 1H）, 4.93（s, 2H）, 1.93（s, 3H）, 1.50-1.48（d, J=6.8 Hz, 6H）；MS (ESI) m/z: 346 [M+H]⁺

【化 3 3】



【0145】

実施例 A 21：実施例 A 20 及び（4-メトキシベンジル）-メチルアミン（4.5 g、30 mmol）の混合物を、窒素雰囲気下、180℃まで 8 時間加熱した。余分な（4-メトキシベンジル）-メチルアミンを減圧除去すると粗生成物が得られ、これを 50% 含水酢酸中に懸濁させ、30 分間攪拌した。混合物を EtOAc（3×）で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、乾燥し（MgSO₄）、濃縮すると、7-（（4-メトキシベンジル）（メチル）アミノ）-3-（5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル）-1-イソプロピル-1,6-ナフチリジン-2（1H）-オン（1.0 g、76.9% 収率）が得られ、これを、さらに精製することなく次のステップに用いた。

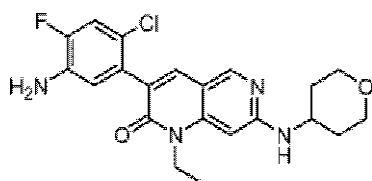
【0146】

DCM (10 mL) 中 7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (1.0 g、2.2 mmol) の溶液に TFA (3 mL) を室温で加えた。得られた混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで H₂O (6×) で洗った。水層を合わせて、NH₃・H₂O で中和し、DCM (3×) で抽出し、有機層を合わせて食塩水で洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮すると、3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (0.5 g、66.8% 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.41 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.90 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.92 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 341.2 [M+H]⁺

10

【化34】



20

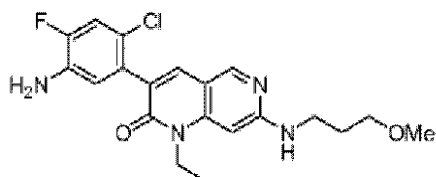
【0147】

実施例 A 2 2: 実施例 A 3 (0.50 g、1.420 mmol)、4-アミノテトラヒドロピラン (0.431 g、4.26 mmol) 及び TEA (0.394 mL、2.84 mmol) を NMP (5 mL) 中に合わせ、混合物を、マイクロ波照射の下、180℃で 6 時間加熱した。追加の 4-アミノテトラヒドロピラン (0.2 mL) を加え、混合物をマイクロ波照射の下、180℃でさらに 3 時間加熱した。混合物を水でクエンチし、EtOAc (3×) で抽出した。有機物を 5% LiCl、次いで食塩水で洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮乾固し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM) によって精製すると、3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (0.31 g、52% 収率) が得られた。

MS (ESI) m/z: 417.1 [M+H]⁺

30

【化35】



40

【0148】

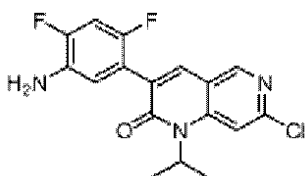
実施例 A 2 3: 実施例 A 3 (0.4 g、1.14 mmol) 及び 3-メトキシプロピルアミン (0.5 g、5.69 mmol) を NMP (5 mL) 中に合わせ、120℃で 24 時間加熱した。混合物を水に注ぎ、EtOAc (2×) で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM) によって精製すると、3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(3-メトキシプロピルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (409 mg、89% 収率) がオレンジ色の固体として得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.36 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.18 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 5.6 Hz

50

, 1H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.09 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.41–3.30 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 1.80–1.73 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 405.1 $[M+H]^+$

【化36】



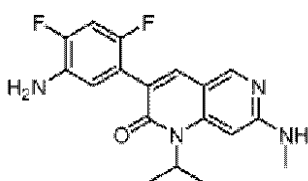
10

【0149】

実施例A24: DMF中実施例C4 (5 g、23.2 mmol)、実施例B2 (4.6 g、23.2 mmol) 及び C_2CO_3 (15 g、2当量) の溶液を80℃で一夜加熱した。混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗い、乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、3-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-1-イソプロピル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (4 g、49%収率) が得られた。

MS (ESI) m/z : 350.2 $[M+H]^+$

【化37】



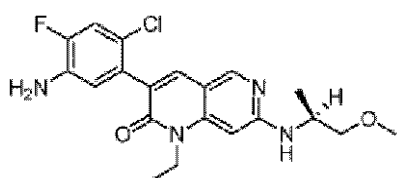
20

【0150】

実施例A25: 実施例A24 (4 g、11.5 mmol) 及びメチルアミン (30 mL) の混合物を密封容器中、100℃まで12時間加熱し、次いで室温に冷却した。混合物を濃縮し、残渣をEtOAcで洗うと、3-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (3.5 g、90%収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$), δ 8.40 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.05 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 345.1 $[M+H]^+$

【化38】



40

【0151】

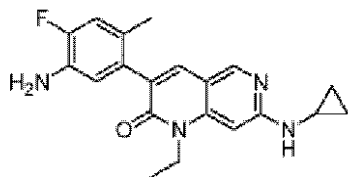
実施例A26: 実施例A3 (0.150 g、0.426 mmol) 及び (S)-(+)-1-メトキシ-2-プロピルアミン (0.228 g、2.56 mmol) をNMP (4 mL) 中に合わせて、マイクロ波下、180℃で18時間加熱した。冷却後、反応物を飽和 $LiCl$ で希釈し、EtOAc (2×) で抽出した。有機物を合わせて、飽和 $LiCl$ (1×)、 H_2O (1×)、及び食塩水 (1×) で順番に洗い、乾燥し ($MgSO_4$)、ろ過し、留去した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製すると、(S)-3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(1-メトキシプロパン-2-イルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (0.150 g、0.426 mmol) が得られた。

50

2 (1H) -オン (0.13 g、75%収率) が得られた。

MS (ESI) m/z : 405.1 (M+H⁺), 407.1 (M+2+H⁺)

【化39】

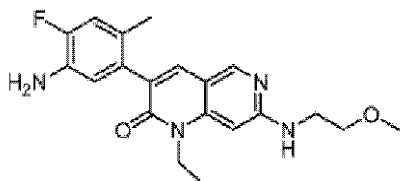


【0152】

実施例A27: EtOH (15 mL) 中実施例A6 (500 mg、1.507 mmol) 及びシクロプロピルアミン (860 mg、15.07 mmol) の溶液を、密封容器中、100℃で加熱した。20時間後、反応混合物を追加のシクロプロピルアミン (860 mg、15.07 mmol) と触媒DMAP (10 mg) で処理し、100℃で23時間、次いで115℃で10日間、加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮乾固し、得られた残渣をEtOAc (30 mL) 中に溶解させ、水 (30 mL)、飽和NaHCO₃ (30 mL)、そして食塩水 (30 mL) で順番に洗った。有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含むMeCN/H₂O) によって精製した。水溶液を飽和NaHCO₃ (5 mL) で処理し、放置した。固体が形成され、それをろ別回収すると、3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-(シクロプロピルアミノ)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (124 mg、23%収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.36 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.18-4.12 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.21 (t, 3H), 0.75 (m, 2H), 0.47 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 353.1 [M+H]⁺

【化40】

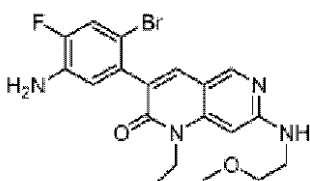


【0153】

実施例A28: ジオキサン (10 mL) 中実施例A6 (0.500 g、1.507 mmol) の懸濁液に2-メトキシエチルアミン (2 mL、23.22 mmol) を加え、混合物を100℃で40時間加熱した。反応混合物から溶剤を留去し、残渣を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3×) で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗い、乾燥し、溶剤を留去すると、3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (405 mg、73%収率) が橙黄色の固体として得られた。

MS (ESI) m/z : 371.2 [M+H]⁺

【化41】



【0154】

10

20

30

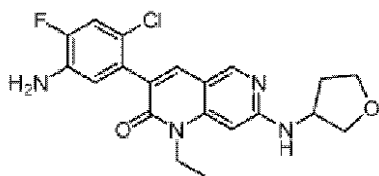
40

50

実施例 A 29: NMP (5 mL) 中実施例 A 13 (0.500 g、1.261 mmol) 及び 2-メトキシエチルアミン (0.947 g、12.61 mmol) の溶液を 120 °C で加熱した。4 時間後、反応混合物を冷却し、EtOAc と水との間で分割した。有機層を分離し、水層を追加の EtOAc (1×) で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗い、乾燥し、溶剤を留去すると、3-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (0.486 g、89% 収率) が茶色がかった塊として得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.37 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.72 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 1.18 (t, J = 6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 435.1 / 437.1 [M+H]⁺

【化 4 2】

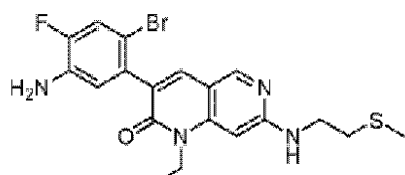


【0155】

実施例 A 30: NMP (10 mL) 中実施例 A 3 (2.0 g、5.7 mmol) の溶液にテトラヒドロフラン-3-イルアミン (1.5 g、17.2 mmol) と DBU (1.7 g、11.4 mmol) を加えた。5 分間混合物に窒素を通して泡立て、次いでそれを、マイクロ波下、180 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。有機物を合わせて、食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (0.57 g、25% 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.39 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.27 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.08 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H)

【化 4 3】



【0156】

実施例 A 31: 実施例 A 13 (0.165 g、0.416 mmol) 及び 2-(チオメチル)エチルアミン (0.38 g、4.16 mmol) を NMP (2 mL) 中に合わせて、溶液を、マイクロ波下、180 °C で 5 時間加熱した。混合物を水 (30 mL) に注ぎ、得られた懸濁液をろ過し、水で洗い、乾燥すると、3-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(2-(メチルチオ)エチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (0.19 g、100% 収率) がオフホワイト色の固体として得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.37 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.72 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 1.18 (t, J = 6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 435.1 / 437.1 [M+H]⁺

10

20

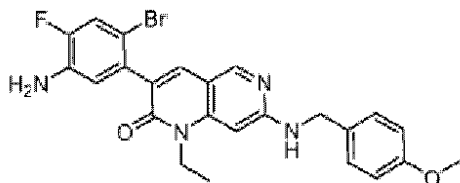
30

40

50

s, 1H), 7.30 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J=6.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.09 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.53 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.66 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.18 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 451.1 [M+H]⁺

【化44】



10

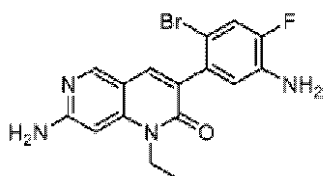
【0157】

実施例A32: 実施例A13 (2.5 g、6.35 mmol) と4-メトキシベンジルアミン (50 mL) を合わせて、140℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、水に注いだ。得られた固体をろ別回収し、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル) によって精製すると、7-(4-(4-amino-2-bromo-4-fluorophenyl)-1-ethyl-1,6-naphthylidene-2(1H)-one)-3-(5-amino-2-bromo-4-fluorophenyl)-1-ethyl-1,6-naphthylidene-2(1H)-one (2.5 g, 81% 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.35 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51–7.48 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.70 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.45 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.06–4.01 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.10–1.07 (t, J=6.8 Hz, 3H)

20

【化45】



30

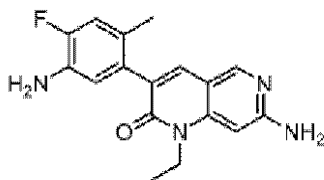
【0158】

実施例A33: TFA (30 mL) 中実施例A32 (2.5 g、13.8 mmol) を、50～60℃で2日間攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAc (100 mL) 中に溶解させ、飽和NaHCO₃ (3×)、次いで食塩水 (3×) で洗った。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮すると、粗生成物が得られた。塩酸 (6 M、100 mL) を残渣に加え、溶液をEtOAc (3×) で洗った。水層を飽和NaHCO₃で中和し、次いで、EtOAc (3×) で抽出した。有機層を食塩水 (1×) で洗い、乾燥し、濃縮すると、7-(4-(4-amino-2-bromo-4-fluorophenyl)-1-ethyl-1,6-naphthylidene-2(1H)-one)-3-(5-amino-2-bromo-4-fluorophenyl)-1-ethyl-1,6-naphthylidene-2(1H)-one (1 g、53% 収率) が得られた。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.56 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.37 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.89–5.03 (br s, 2H), 4.14–4.08 (q, J=6.8 Hz, 2H), 1.25–1.21 (t, J=6.8 Hz, 3H)

【化 46】



【0159】

実施例 A 34：実施例 A 6（2.5 g、7.5 mmol）及び 4-メトキシベンジルアミン（30 mL）の溶液を 140℃で 2 時間還流した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸の 20% 水溶液に注ぎ、0.5 時間攪拌した。混合物をろ過すると、7-(4-メトキシベンジルアミノ)-3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンが得られた。

10

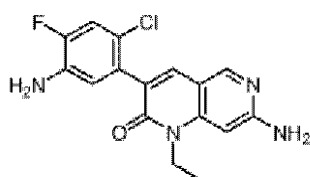
【0160】

TFA（2 mL、26.9 mmol）を DCM（10 mL）中 7-(4-メトキシベンジルアミノ)-3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンの溶液に加え、反応混合物を 50℃で 2 時間還流した。室温に冷却した後、反応混合物を水で洗い、水層を合わせて、飽和 NaHCO₃ で中和した。水層を EtOAc（3×）で抽出し、抽出物を乾燥し（Na₂SO₄）、濃縮すると、7-アミノ-3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン（0.9 g、46% 収率、2 ステップで）が得られた。

20

¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）：δ 8.30（s, 1H）, 7.56（s, 1H）, 6.83（d, J = 12.3 Hz, 1H）, 6.57（d, J = 9.6 Hz, 1H）, 6.40（s, 2H）, 6.32（s, 1H）, 4.85（s, 2H）, 4.07（q, J = 6.9 Hz, 2H）, 1.94（s, 3H）, 1.19（t, J = 6.9 Hz, 3H）；MS（ESI）m/z：313.3 [M+H]⁺

【化 47】



30

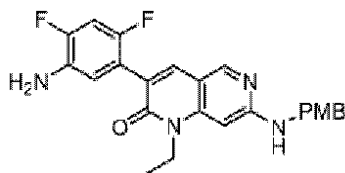
【0161】

実施例 A 35：TFA（10 mL）中実施例 A 9（2 g、4.4 mmol）を 60℃で一夜攪拌し、室温に冷却し、水（10 mL）に加え、EtOAc（3×）で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、7-アミノ-3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン（870 mg、59% 収率）が得られた。

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.35（s, 1H）, 7.68（s, 1H）, 7.21（d, J = 10.8 Hz, 1H）, 6.75（d, J = 9.6 Hz, 1H）, 6.52（s, 2H）, 6.35（s, 1H）, 5.33（s, 2H）, 4.09（q, J = 6.8 Hz, 2H）, 1.22（t, J = 6.8 Hz, 3H）；MS（ESI）m/z：333.2 [M+H]⁺

40

【化 48】



50

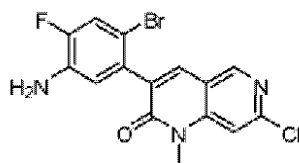
【0162】

実施例A36：(4-メトキシフェニル)メタンアミン(10mL)中実施例A18(1g、3mmol)の溶液を130℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸と水が1：1の混合物(10mL)に注ぎ、30分間攪拌し、EtOAc(2×)で抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、ろ液を濃縮すると、粗生成物が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、7-(4-メトキシベンジルアミノ)-3-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(1g、69%収率)が得られた。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.40(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.57-7.54(m, 1H), 7.30(d, J=8.4Hz, 2H), 7.08-7.03(m, 1H), 6.90(d, J=4.4Hz, 2H), 6.78-6.72(m, 1H), 6.30(s, 1H), 5.02(s, 2H), 4.49(d, J=6.0Hz, 2H), 4.11-4.09(q, J=7.2Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 1.14-1.11(t, j=6.8Hz, 3H)

10

【化49】



20

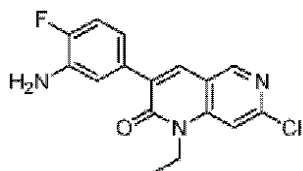
【0163】

実施例A37：DMA(10mL)中実施例B3(1g、5.5mmol)及び実施例C5(1.53g、5.5mmol)の溶液にKF/Al₂O₃(3g)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、残渣を水に注いだ。得られた固体をろ別回収し、水で洗い、真空乾燥し、MTBEで洗うと、3-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-1-メチル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン(1.5g、67%収率)が得られた。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.76(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.37(d, J=11.2, 1H), 6.75(d, J=9.6Hz, 1H), 5.44(s, 2H), 3.62(s, 3H)

30

【化50】



【0164】

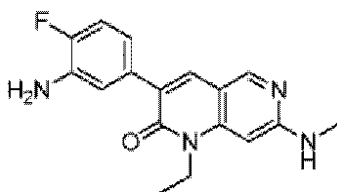
実施例A38：DMF(100mL)中実施例B1(6.0g、0.033mol)、2-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(6.4g、0.033mol)及びK₂CO₃(9.17g、0.066mol)の溶液を80℃で一夜加熱した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc(3×)で抽出した。抽出物を合わせて、食塩水(3×)で洗い、乾燥し(MgSO₄)、真空濃縮し、クロマトグラフィーによって精製すると、3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(7.0g、68%収率)が得られた。

40

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.75(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.13(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.02(dd, J=11.6, 8.4Hz, 1H), 6.80(m, 1H), 5.20(s, 2H), 4.25(q, J=6.8Hz, 2H), 1.19(t, J=6.8Hz, 3H); MS(ESI) m/z : 318.2 [M+H]⁺

50

【化 5 1】



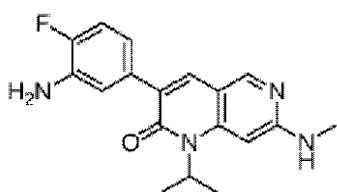
【0165】

実施例 A 39：実施例 A 4 及び A 5 の 2 ステップの手順を用いて、実施例 A 38 (0.85 g、2.7 mmol) 及び 4-メトキシベンジルメチルアミン (10 mL) を合わせると、3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (0.45 g、32%収率、2ステップで) が得られた。

10

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.40 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.11 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.14 (m, 2H), 2.85 (br s, 3H), 1.20 (t, $J=6.0$, 3H); MS (ESI) m/z ($M+H^+$) : 313.3

【化 5 2】



20

【0166】

実施例 A 40：KF/Al₂O₃ (40重量%、10 g、69 mmol) を DMA (80 mL) 中実施例 B 2 (6 g、30 mmol) 及び (3-アミノ-4-フルオロフェニル) 酢酸エチル (6 g、30 mmol) の溶液に加え、室温で1時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を真空濃縮した。残渣を水に注ぎ、沈殿物をろ別回収し、Et₂Oで洗い、真空乾燥すると、3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-1-イソプロピル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (7 g、70%収率) が得られた。

30

^1H NMR (400 Hz, DMSO- d_6) : δ 8.71 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.11 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=11.6, 8.4$ Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.15 (m, 1H), 1.52 (d, $J=7.2$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z : 332.0 [$M+H$]⁺

【0167】

3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-1-イソプロピル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (4 g、12.1 mmol) 及び (4-メトキシベンジル)メチルアミン (15 mL) の混合物を減圧脱気し、次いで、窒素下、180℃で4時間加熱した。冷却の後、反応混合物をEt₂Oで希釈した。沈殿物をろ過し、Et₂Oで洗い、真空乾燥すると、塩酸(4-メトキシベンジル)メチルアミンで汚染された固体として、3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-7-[(4-メトキシベンジル)-メチルアミノ]-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン (5.3 g) が得られた。

40

【0168】

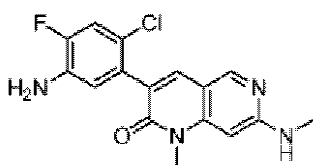
上記調製した 3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-7-[(4-メトキシベンジル)-メチルアミノ]-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン (5.3 g) を DCM (150 mL) 中 TFA (50 mL) と合わせ、一夜加熱還

50

流した。揮発物を減圧除去し、残渣を10% HClに溶解させ、EtOAc (3×)で洗った。水層を塩基性にし (pH=11)、EtOAcで抽出し、有機物を合わせて、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮すると、3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-7-メチルアミノ-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン (1.26 g、32%収率、2つのステップで) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.36 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.06 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=11.6, 8.4 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.83 (d, J=4.8 Hz, 1H), 1.51 (d, J=6.8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 327.1 [M+H]⁺

【化53】



【0169】

実施例A41: 実施例C2 (3 g、12.9 mmol)、実施例B3 (2.2 g、12.9 mmol) 及びKF/AI₂O₃ (40%、6 g、41 mmol) をDMA (40 mL) 中に合わせて、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を真空濃縮した。残渣をEt₂Oで洗うと、3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-1-メチル-1,6-ナフチリジン-2-オン (2.6 g、60%収率) が得られた。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.74 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.23 (d, J=11.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.60 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 338.1 [M+H]⁺

【0170】

3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-1-メチル-1,6-ナフチリジン-2-オン (2.5 g、7.4 mmol) 及び4-メトキシ-N-メチルベンジルアミン (4 mL) の混合物を、窒素下、180℃まで3時間加熱した。冷却した後、反応混合物をEt₂Oで希釈した。沈殿物をろ過し、水で洗い、乾燥すると、7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1,6-ナフチリジン-2-オン (3 g、89%収率) が得られた。

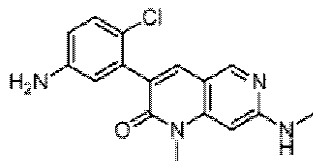
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.47 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.86 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 453.2 [M+H]⁺

【0171】

DCM (50 mL) 中7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1,6-ナフチリジン-2-オン (3 g、6.6 mmol) の溶液をTFA (20 mL) で処理し、混合物を一夜加熱還流した。混合物を減圧濃縮し、残渣を10% HCl (50 mL) に溶解させ、EtOAcで洗い、飽和NaHCO₃で中和し、EtOAc (3×)で抽出した。有機物を合わせて食塩水で洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、真空濃縮すると、3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-7-((メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2-オン (1.6 g、72%収率) が得られた。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.36 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.17 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.71 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 2.84 (d, $J=4.4$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 333.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化54】



10

【0172】

実施例A42：実施例B3 (3.2 g、18.8 mmol)、実施例C6 (4.0 g、18.8 mmol) 及び Cs_2CO_3 (12.3 g、37.6 mmol) を DMF (80 mL) 中に合わせ、80℃まで4時間加熱した。反応混合物を水 (600 mL) に注ぎ、沈殿物をろ別回収し、減圧乾燥すると、3-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-7-クロロ-1-メチル-6-ナフチリジン-2(1H)-オン (5.0 g、83%収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.74 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.60 (s, 3H)

20

【0173】

NMP (80 mL) 中 3-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-7-クロロ-1-メチル-6-ナフチリジン-2(1H)-オン (5 g、15.67 mmol)、4-メトキシベンジルメチルアミン (3.6 g、23.5 mmol) 及び DBU (3.7 g、23.5 mmol) の混合物を、窒素下、180℃で4時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水 (600 mL) に注いだ。沈殿物をろ別回収し、真空乾燥すると、7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-3-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-1-メチル-6-ナフチリジン-2(1H)-オン (6.5 g、95%収率) が得られた。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.46 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.16 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.54-6.51 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.07 (s, 3H)

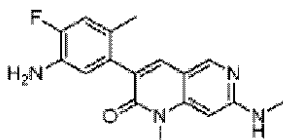
【0174】

TFA (10 mL、134 mmol) を DCM (50 mL) 中 7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-3-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-1-メチル-6-ナフチリジン-2(1H)-オン (4 g、9.2 mmol) の溶液に加え、3時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、HCl に溶解させ、EtOAc (3×) で洗い、飽和 Na_2CO_3 で中和し、EtOAc (3×) で抽出した。抽出物を合わせて食塩水で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧濃縮し、クロマトグラフィーによって精製すると、3-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-1-メチル-7-((メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (1.7 g、58%収率) が得られた。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.36 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.54-6.50 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.84 (d, $J=4.8$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 314.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化 5 5】



【0175】

実施例 A 4 3 : DMA (40 mL) 中実施例 B 3 (2 g、11.8 mmol) の溶液を
実施例 C 1 (2.5 g、11.8 mmol) で、続いて KF / Al₂O₃ (40 重量%、
10 g、68 mmol) で処理し、室温で 2 時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を水に
10 注ぎ、沈殿物をろ別回収し、乾燥すると、3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチル
フェニル)-7-クロロ-1-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (2.5 g、69% 収率) が得られた。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.72 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.88 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 318.0 [M+H]⁺

【0176】

3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-クロロ-1-メチル-
1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (1.36 g、4.28 mmol、1.00 当
量)、4-メトキシ-N-メチルベンジルアミン (0.971 g、6.42 mmol、1
20 .50 当量) 及び DBU (0.960 mL、6.42 mmol、1.50 当量) を NMP
中 (20 mL) に合わせて、アルゴン下、180℃ で一夜加熱した。混合物を室温に冷却
し、H₂O (200 mL) に注いだ。得られた固体をろ別回収し、H₂O で非常によくす
すぎ、湿っている程度にフィルター上で乾燥し、次いで、EtOAc 中に溶解させた。溶
液を乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、留去すると、7-((4-メトキシベンジル)(メ
チル)アミノ)-3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-メチル-
1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (1.86 g、100% 収率) が脆い茶色の
泡状物として得られ、これを次に記載の反応におけるように用いた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.45 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 30
2H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.88 (br s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 433.3 [M+H]⁺

【0177】

7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-3-(5-アミノ-4-フルオ
ロ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (1
86 g、4.3 mmol) 及び TFA (9.5 mL、121 mmol) を合わせて、室
温で一夜攪拌した。混合物を、ほんのかすかに塩基性となるまで 2 M Na₂CO₃ でゆ
っくりと処理し、次いで、室温で 1 時間攪拌した。固体を、ろ別回収し、H₂O で完全
40 洗い、ある程度まで大気中で、次いで高真空下 65℃ で乾燥した。粗生成物をフラッシュ
カラムクロマトグラフィー (THF / EtOAc) によって精製すると、3-(5-アミ
ノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-メチル-7-(メチルアミノ)-1, 6-
ナフチリジン-2 (1H)-オン (0.86 g、64% 収率) がオフホワイト色の固体
として得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.35 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.99 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.87 (br s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.84 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.94 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 313.2 [M+H]⁺

10

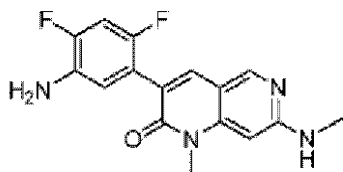
20

30

40

50

【化 5 6】



【0178】

実施例A44：実施例B3（2g、9.3mmol）、実施例C4（1.6g、9.3mmol）及びKF／Al₂O₃（40%、5g、34.4mmol）をDMA中に合わせて、10分間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を合

10

わせて、食塩水で洗い、乾燥し（Na₂SO₄）、真空濃縮した。残渣をクロマトグラフィーによって精製すると、3-（5-アミノ-2，4-ジフルオロフェニル）-7-クロロ-1-メチル-1，6-ナフチリジン-2（1H）-オン（2g、68%収率）が得られた。

¹H NMR（300MHz，DMSO-d₆）：δ 8.41（s，1H），7.73（s，1H），7.06-7.03（m，1H），6.81-6.75（m，1H），6.15（s，1H），4.98（s，2H），3.48（s，3H）；MS（ESI）m/z：322.7 [M+H]⁺

【0179】

3-（5-アミノ-2，4-ジフルオロフェニル）-7-クロロ-1-メチル-1，6-ナフチリジン-2（1H）-オン（2.4g、7.5mmol）及び4-メトキシ-N-メチルベンジルアミン（10mL）を密封容器に合わせて、200℃まで一夜加熱した。揮発物を真空除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、7-（（4-メトキシベンジル）（メチル）アミノ）-3-（5-アミノ-2，4-ジフルオロフェニル）-1-メチル-1，6-ナフチリジン-2（1H）-オン（3g、91%収率）が得られ、これを、さらに精製することなく次のステップで用いた。

20

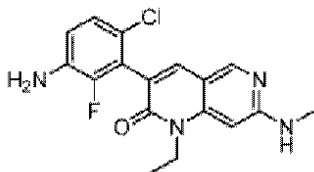
【0180】

DCM（100mL）中7-（（4-メトキシベンジル）（メチル）アミノ）-3-（5-アミノ-2，4-ジフルオロフェニル）-1-メチル-1，6-ナフチリジン-2（1H）-オン（3g、6.8mmol）の溶液をTFA（20mL）で処理し、室温で6時間攪拌した。混合物を水で抽出し、水層を合わせてNH₃H₂Oで中和した。沈殿物をろ別回収し、乾燥すると、3-（5-アミノ-2，4-ジフルオロフェニル）-1-メチル-7-（メチルアミノ）-1，6-ナフチリジン-2（1H）-オン（661mg、30%収率）が得られた。

30

¹H NMR（300MHz，DMSO-d₆）：δ 8.39（s，1H），7.78（s，1H），7.08-6.93（m，2H），6.80（dd，J=10.2，8.1Hz，1H），6.16（s，1H），5.00（s，2H），3.50（s，3H），2.84（d，J=4.8Hz，3H）；MS（ESI）m/z：317.0 [M+H]⁺

【化 5 7】



【0181】

実施例A45：酢酸（3mL）中4-クロロ-2-フルオロアニリン（5.0g、34.3mmol）の溶液を無水酢酸（6.45mL、68.7mmol）で処理し、室温で2時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、2時間攪拌し、得られた固体をろ別回収し、乾燥

50

すると、N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アセトアミド(6.12g、95%収率)が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.80 (s, 1H), 7.91 (t, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J=10.8, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 2.07 (s, 3H)

【0182】

THF (40mL) 中 N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アセトアミド (2.00g、10.66mmol) の -78°C の溶液を、アルゴン下、ブチルリチウム (16.66mL、26.7mmol) で処理し、 -78°C で 2.5 時間攪拌し、DMF (1.651mL、21.32mmol) でゆっくり処理し、 -78°C で 15 分間攪拌し、室温までゆっくり温めた。混合物を 2 時間攪拌し、飽和 NH_4Cl で処理し、層を分離し、水層を EtOAc (1×) で抽出した。有機物を合わせて、食塩水で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製すると、N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-ホルミルフェニル)アセトアミド (1.1g、48%収率) がオフホワイト色の固体として得られた。

MS (ESI) m/z: 216.0 [M+H]⁺

【0183】

MeOH (10mL) 中 N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-ホルミルフェニル)アセトアミド (1.1g、5.10mmol) の 0°C の溶液を水素化ホウ素ナトリウム (0.193g、5.10mmol) で少しずつ処理し、 0°C で 0.5 時間攪拌し、次いで、室温に温め、濃縮乾固した。残渣を水で処理し、EtOAc (2×) で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固すると、N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)アセトアミド (1.05g、95%収率) が白い固体として得られた。

MS (ESI) m/z: 218.0 [M+H]⁺

【0184】

DCM (30mL) 中 N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)アセトアミド (1.05g、4.82mmol) 及び TEA (1.003mL、7.24mmol) の 0°C の溶液を塩化メタンスルホン (0.414mL、5.31mmol) でゆっくりと処理し、室温で温め、2 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 で処理し、DCM (2×) で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固すると、メタンスルホン酸 3-アセトアミド-6-クロロ-2-フルオロベンジル (1.31g、74%収率) がオフホワイト色の固体として得られた。

MS (ESI) m/z: 296.0 [M+H]⁺

【0185】

DMSO (10mL) 中メタンスルホン酸 3-アセトアミド-6-クロロ-2-フルオロベンジル (1.31g、3.54mmol) の溶液をシアン化ナトリウム (0.868g、17.72mmol) で処理し、室温で一夜攪拌し、水で処理し、EtOAc (2×) で抽出した。有機物を合わせて食塩水で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製すると、N-(4-クロロ-3-(シアノメチル)-2-フルオロフェニル)アセトアミド (630mg、78%収率) が黄色い固体として得られた。

MS (ESI) m/z: 227.0 [M+H]⁺

【0186】

HCl ガスを 0°C の EtOH (30mL) の中で泡立て、N-(4-クロロ-3-(シアノメチル)-2-フルオロフェニル)アセトアミド (0.28g、1.235mmol) に加え、 80°C で 7 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮乾固し、残渣を飽和 NaHCO_3 で中和した。混合物を EtOAc (2×) で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製すると、2-(3-アミノ-6-クロロ-2-フルオロフェニル)酢酸エ

チル (250 mg、87% 収率) がオフホワイト色の固体として得られた。

MS (ESI) m/z : 232.1 [M+H]⁺

【0187】

DMA (5 mL) 中 2-(3-アミノ-6-クロロ-2-フルオロフェニル) 酢酸エチル (0.252 g、1.089 mmol) の溶液を実施例 B1 (0.201 g、1.089 mmol) 及びアルミナ担持 KF (40%、1.107 g、7.62 mmol) で処理し、1 時間超音波処理した。混合物を EtOAc で希釈し、珪藻土に通してろ過し、EtOAc でよくすすいだ。ろ液を水、次いで食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固すると、粗 3-(3-アミノ-6-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-クロロ-1-エチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (450 mg、117% 収率) が白い無定形固体として得られ、これをさらに精製することなく用いた。

10

MS (ESI) m/z : 352.0 [M+H]⁺

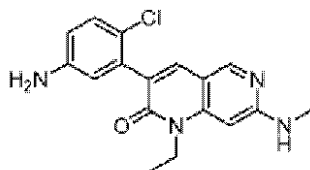
【0188】

ジオキサン (5 mL) 中 3-(3-アミノ-6-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-クロロ-1-エチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (0.45 g、1.150 mmol) の溶液をメチルアミン (水中 40%、7.14 g、92 mmol) で処理し、100℃ で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、食塩水で処理し、EtOAc (2×) で抽出した。有機物を合わせて Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM) によって精製すると、3-(3-アミノ-6-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (350 mg、88% 収率) が白い無定形固体として得られた。

20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.41 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.07 (q, J=4.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.7, 1.3 Hz, 1H), 6.77 (t, J=9.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.15-4.13 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.87 (d, J=4.9 Hz, 3H), 1.21 (t, J=7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 347.1 [M+H]⁺

【化 58】



30

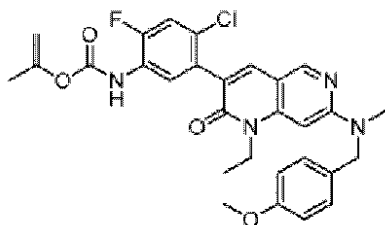
【0189】

実施例 A46: 実施例 A42 の 3 ステップ手順を用いて、実施例 B1 (3.5 g、18.8 mmol)、実施例 C6 (4.0 g、18.8 mmol)、Cs₂CO₃ (12.3 g、37.6 mmol)、4-メトキシベンジルメチルアミン (3.6 g、23.5 mmol) 及び TFA (10 mL、134 mmol) を合わせると、3-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (1.68 g、27% 収率、3 ステップで) が得られた。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.36 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.05 (dd, J=7.2, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (q, J=4.8 Hz, 1H), 6.54-6.50 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.11 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.84 (d, J=4.8 Hz, 3H), 1.18 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 329.2 [M+H]⁺

【化 5 9】

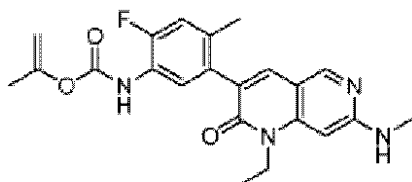


【0190】

実施例 A 4 7 : EtOAc (25 mL) 中実施例 A 4 (1.00 g、2.142 mmol) と飽和 NaHCO₃ (25 mL) の二相混合物をクロロギ酸イソプロペニル (516 mg、4.28 mmol) で処理し、室温で 3 時間激しく攪拌した。ヘキサン (10 mL) を加え、得られた固体をろ別回収し、乾燥した。ろ液の層を分離し、有機層を食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固し、上記単離した固体と合わせると、(4-クロロ-5-(1-エチル-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)カルバメートプロパー-1-エン-2-イル (1.168 g、98% 収率) が得られた。

MS (ESI) m/z : 551.2 [M+H]⁺

【化 6 0】

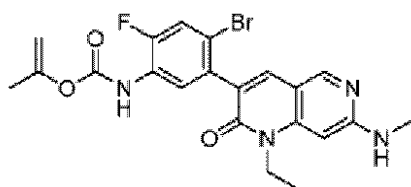


【0191】

実施例 A 4 8 : EtOAc (10 mL) 中実施例 A 2 (300 mg、0.919 mmol) と飽和 NaHCO₃ (10 mL) の二相溶液をクロロギ酸イソプロペニル (138 mg、1.149 mmol) で処理し、室温で 6 時間攪拌した。追加のクロロギ酸イソプロペニル (50 μL) を加え、混合物を室温で一夜攪拌した。層を分離し、有機層を食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固すると、(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)カルバメートプロパー-1-エン-2-イル (378 mg、100% 収率) が得られた。

MS (ESI) m/z : 411.2 [M+H]⁺

【化 6 1】



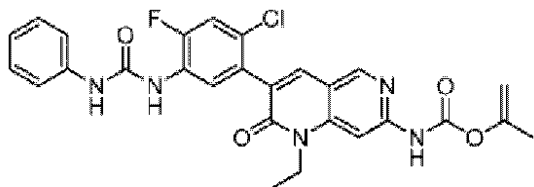
【0192】

実施例 A 4 9 : EtOAc / THF / 飽和 NaHCO₃ が 1 : 1 : 1 の二相混合物 (90 mL) 中実施例 A 1 4 (0.75 g、1.917 mmol) の 0 °C の溶液をクロロギ酸イソプロペニル (0.220 mL、2.013 mmol) で処理し、室温に温め、一夜攪拌した。追加のクロロギ酸イソプロペニル (0.220 mL、2.013 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで、冷蔵庫に一夜置いた。混合物を EtOAc (2 ×) で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固すると、(4-ブロモ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-

ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)カルバメートプロパー1-エン-2-イル(960mg、105%収率)が得られた。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.81 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.72-7.61 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.72 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 2H), 4.13 (m, 2H), 2.85 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z : 475.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化62】



10

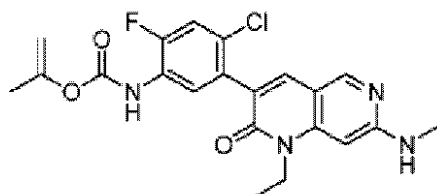
【0193】

実施例A50: ピリジン(5mL)中実施例21(0.1g、0.221mmol)の溶液をクロロギ酸イソプロペニル(0.027mL、0.243mmol)で処理し、室温で一晩攪拌した。水を加え、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)カルバメートプロパー1-エン-2-イル(105mg、89%収率)が得られた。

20

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.82 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.72 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.23 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (d, $J=11.0\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J=8.2, 1.2\text{ Hz}$, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.97 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 4.80-4.79 (m, 2H), 4.21 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.25 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z : 536.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化63】



30

【0194】

実施例A51: EtOAc(2.5mL)中実施例A5(0.154g、0.444mmol)の懸濁液を飽和NaHCO₃(2.5mL)及びクロロギ酸イソプロペニル(0.046mL、0.422mmol)で処理し、二相混合物を室温で3.5時間激しく攪拌した。追加のクロロギ酸イソプロペニル(20μL)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を追加のEtOAcと飽和NaHCO₃で希釈して、層を分離した。有機層を食塩水で洗い、MgSO₄上で乾燥し、濃縮乾固した。得られた残渣をピリジン(1.5mL)中に溶解させ、0℃に冷却し、クロロギ酸イソプロペニル(15μL)で処理し、室温に温めた。混合物を0℃に再冷却し、追加のクロロギ酸イソプロペニル(7μL)で処理し、室温に温めた。混合物を再度0℃に冷却し、クロロギ酸イソプロペニル(5μL)で処理し、室温に温め、一夜攪拌した。混合物を濃縮乾固し、食塩水で処理し、EtOAc(2×)で抽出した。有機物を合わせて、MgSO₄上で乾燥し、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/Hex)によって精製すると、(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)カルバメートプロパー1-エン-2

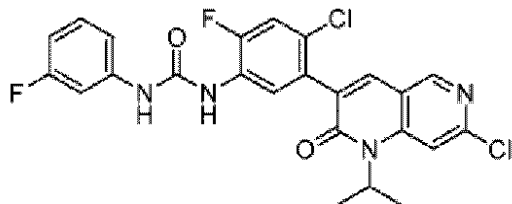
40

50

ーイル (141 mg、74%収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.80 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), MS (ESI) m/z : 431.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化64】



10

【0195】

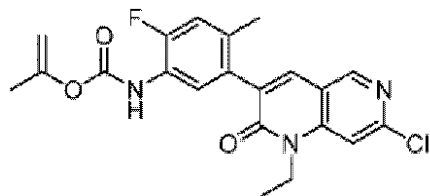
実施例A52: THF (5 mL) 中実施例A10 (200 mg、0.546 mmol) 及びピリジン (173 mg、2.184 mmol) の混合物をイソシアネート3-フルオロフェニル (90 mg、0.655 mmol) で処理し、室温で一夜攪拌した。混合物を水とEtOAcで処理し、水層のほとんどを除去した。DMFを加え、混合物を濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含むMeCN/ H_2O) によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和NaHCO₃で処理し、室温で放置した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-(4-クロロ-5-(7-クロロ-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素 (153 mg、56%収率) が得られた。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.31 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 1.52 (d, $J=6.6$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 503.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

【化65】



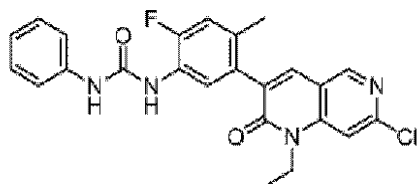
【0196】

実施例A53: EtOAc (2.5 mL) 中実施例A6 (0.161 g、0.485 mmol) の懸濁液を飽和NaHCO₃ (2.5 mL)、続いてクロロギ酸イソプロペニル (0.080 mL、0.728 mmol) で処理し、二相混合物を室温で2時間激しく攪拌した。層を分離し、有機層を食塩水で洗い、MgSO₄上で乾燥し、濃縮乾固すると、(5-(7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)カルバメートプロパー1-エン-2-イル (推定100%収率) が得られた。

40

MS (ESI) m/z : 416.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化 6 6】

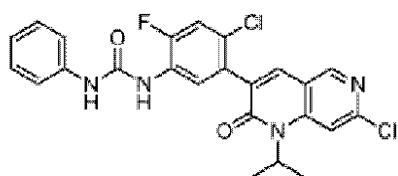


【0197】

実施例 A 5 4 : THF (6 mL) 中実施例 A 6 (0.200 g、0.603 mmol) 及び TEA (0.126 mL、0.904 mmol) の溶液をイソシアネートフェニル (0.066 mL、0.603 mmol) で処理し、室温で一夜攪拌した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-(5-(7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-フェニルウレア (211 mg、78% 収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.01 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.51 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.01–7.98 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.41 (dd, $J=8.3, 1.2$ Hz, 2H), 7.25 (dd, $J=8.5, 7.3$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 6.97–6.90 (m, 1H), 4.27 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 451.1 [M+H] $^+$

【化 6 7】

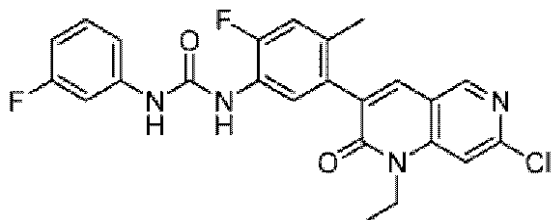


【0198】

実施例 A 5 5 : THF (15 mL) 中実施例 A 1 0 (700 mg、1.911 mmol) とピリジン (605 mg、7.65 mmol) の混合物をイソシアネートフェニル (250 mg、2.103 mmol) で処理し、室温で 19 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃、次いで食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む MeCN/H₂O) によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和 NaHCO₃ で処理し、室温で放置した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-(4-クロロ-5-(7-クロロ-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (325 mg、35% 収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.23 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 1.52 (d, $J=6.7$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 485.1 [M+H] $^+$

【化 6 8】

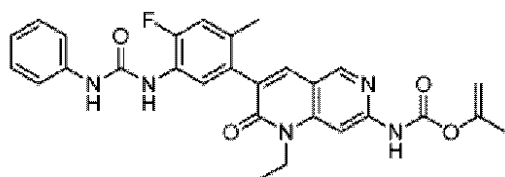


【0199】

実施例 A 56 : THF (6 mL) 中実施例 A 6 (0.200 g、0.603 mmol) 及び TEA (0.126 mL、0.904 mmol) の溶液をイソシアネート 3-フルオロフェニル (0.083 mL、0.723 mmol) で処理し、室温で 4 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製した。材料を DCM で処理し、固体をろ別回収した。ろ液を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM) によって再精製し、単離した固体と合わせると、1-(5-(7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素 (88 mg、31% 収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.23 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.58 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (dt, $J=12.0$, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.18 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 7.05 (ddd, $J=8.2$, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 6.77 (td, $J=8.3$, 2.5 Hz, 1H), 4.27 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 469.1 [M+H] $^+$

【化 6 9】



【0200】

実施例 A 57 : THF (5 mL) 中実施例 A 34 (0.3 g、0.960 mmol)、イソシアネートフェニル (0.137 g、1.153 mmol) 及び TEA (0.134 mL、0.960 mmol) の混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を 30% EtOAc/Hex で処理し、数分間攪拌し、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-(5-(7-tert-ブチル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-フェニルウレア (350 mg、84% 収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.01 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (dd, $J=8.3$, 1.2 Hz, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.12 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.09 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 432.1 [M+H] $^+$

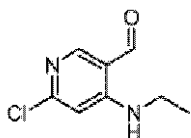
【0201】

ピリジン (5 mL) 中 1-(5-(7-tert-ブチル-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3

ーフェニルウレア（0.35 g、0.811 mmol）の溶液をクロロギ酸イソプロペニル（0.147 g、1.217 mmol）で処理し、室温で1時間攪拌した。水を加え、混合物を10分間攪拌し、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、（1-エチル-3-（4-フルオロ-2-メチル-5-（3-フェニルウレイド）フェニル）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル）カルバメートプロパー-1-エン-2-イル（360 mg、86%収率）が得られた。

MS (ESI) m/z: 516.2 [M+H]⁺

【化70】



10

【0202】

実施例B1: MeCN（50 mL）中実施例C3（4.4 g、20 mmol）の0℃の溶液を、水中（2.7 g、39 mmol）65%エチルアミンの溶液で滴下処理し、室温に温め、攪拌した。反応物を濃縮し、残渣を水で洗うと、6-クロロ-4-（エチルアミノ）ニコチン酸エチル（3.9 g、91%収率）が得られた。

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）: δ 8.51 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.53 (m, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.78 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 229.1 [M+H]⁺

20

【0203】

THF（50 mL）中6-クロロ-4-（エチルアミノ）ニコチン酸エチル（3.9 g、17 mmol）の-50℃溶液をLiAlH₄（3.6 g、95 mmol）で処理し、0℃まで温め、1時間攪拌した。混合物を10% NaOH（3.6 mL）でクエンチし、ろ過し、ろ液を水で処理し、EtOAc（3×）で抽出した。有機物を合わせて食塩水で洗い、乾燥し（MgSO₄）、真空濃縮すると、（6-クロロ-4-（エチルアミノ）ピリジン-3-イル）メタノール（2.5 g、79%収率）が得られた。

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）: δ 7.84 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.17 (m, 1H), 5.25 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.23 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

30

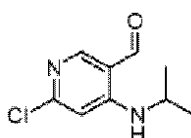
【0204】

DCM（30 mL）中（6-クロロ-4-（エチルアミノ）ピリジン-3-イル）メタノール（2.5 g、13.4 mmol）の溶液にMnO₂（5.8 g、67 mmol）を加え、反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を真空濃縮すると、6-クロロ-4-（エチルアミノ）ニコチンアルデヒド（2.2 g、89%収率）が得られた。

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）: δ 9.82 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.28 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 185.0 [M+H]⁺

40

【化71】



【0205】

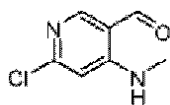
実施例B2: 実施例B1の3ステップ手順を用いて、実施例C3（20 g、91 mmol）及びイソプロピルアミン（水中60%、18 g、182 mmol）を6-クロロ-4

50

ー（イソプロピルアミノ）ニコチンアルデヒド（16 g、81%収率）に変換した。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 9.82（s, 1H）, 8.43–8.39（m, 2H）, 6.83（s, 1H）, 3.84（m, 1H）, 1.17（d, $J=6.4$ Hz, 6H）

【化72】



【0206】

実施例B3：MeCN（30 mL）中4, 6-ジクロロニコチン酸エチル（5 g、22.8 mmol）の0℃溶液を水性のメチルアミン（65%、5.2 g、45.6 mmol）で滴下処理し、室温に温め、8時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣をH₂Oに懸濁させ、EtOAc（3×）で抽出した。抽出物を合わせて食塩水で洗い、乾燥し（MgSO₄）、濃縮すると、6-クロロ-4-（メチルアミノ）ニコチン酸エチル（4 g、82%収率）が得られ、さらに精製することなく次のステップで用いた。

^1H NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 8.48（s, 1H）, 8.04（d, $J=4.5$ Hz, 1H）, 6.71（s, 1H）, 4.27（q, $J=6.9$ Hz, 2H）, 2.85（d, $J=5.1$ Hz, 3H）, 1.29（t, $J=6.9$ Hz, 3H）

【0207】

THF（40 mL）中6-クロロ-4-（メチルアミノ）ニコチン酸エチル（4 g、18.7 mmol）の0℃の溶液を窒素雰囲気下、LiAlH₄（1.4 g、37.4 mmol）で少しずつ処理し、20分間攪拌し、次いで、水、続いて2N NaOHで慎重に処理した。懸濁液をろ過し、ろ液を濃縮すると、（6-クロロ-4-（メチルアミノ）ピリジン-3-イル）メタノール（2.9 g、91%収率）が得られ、これを精製することなく次のステップで用いた。

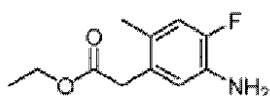
^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 7.96（s, 1H）, 6.63（s, 1H）, 6.46（s, 1H）, 5.04（s, 1H）, 4.39（m, 2H）, 2.81–2.68（m, 3H）

【0208】

無水DCM（25 mL）中（6-クロロ-4-（メチルアミノ）ピリジン-3-イル）メタノール（2.9 g、16.7 mmol）及びMnO₂（11.7 g、133.6 mmol）の混合物を30℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ろ過した。ろ液を真空濃縮すると、6-クロロ-4-（メチルアミノ）ニコチンアルデヒド（2.5 g、87%収率）が得られた。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 9.83（s, 1H）, 8.52（br s, 1H）, 8.40（s, 1H）, 6.75（s, 1H）, 2.87（d, $J=5.8$ Hz, 3H）；MS（ESI） m/z ：171.0 [M+H]⁺

【化73】



【0209】

実施例C1：-15℃の攪拌中の発煙HNO₃（90重量%、30.0 mL、643 mmol）に4-フルオロ-2-メチルフェニル酢酸（15 g、89.2 mmol）を、中の温度が-10℃より低く維持されるように少しずつ加えた。添加を完了した後、反応物を攪拌し、15分間かけて5℃にまで温めた。混合物を氷（400 g）に注ぎ、氷が完全に溶けるまで激しく攪拌し、得られた固体をろ別回収し、H₂Oでよくすすぎ、フィルタ

10

20

30

40

50

ー上で乾燥すると、2-(4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)酢酸(18.43 g、97%収率)が淡黄色の固体として得られた。

^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6): δ 8.06 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)

【0210】

2-(4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)酢酸(18.43 g、86.5 mmol)及び濃縮 H_2SO_4 (4.00 mL)をEtOH(300 mL)中に合わせ、85℃で2.5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、残渣をMTBEに溶解させ、 H_2O (2×)、次いで食塩水(2×)で洗い、乾燥し(MgSO_4)、留去すると、2-(4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)酢酸エチル(16.79 g、81%収率)が濃いオレンジ色の油として得られ、これをさらに精製することなく用いた。

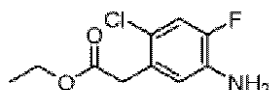
MS (ESI) m/z : 242.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0211】

EtOH(60 mL)中2-(4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)酢酸エチル(16.79 g、69.6 mmol)の溶液を10%Pd/C(50%ウェット、7.41 g、3.48 mmol)で処理し、2時間水素添加(3.5 atm)した。固体を珪藻土に通してろ過によって除去し、EtOHですすぎ、ろ液を濃縮すると、2-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)酢酸エチル(13.18 g、90%収率)が茶色の油として得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.80 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.05 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.17 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 212.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【化74】



【0212】

実施例C2: HNO_3 (10.35 g、98.6 mmol)を、濃縮 H_2SO_4 (60 mL)中2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)酢酸(16.9 g、89.6 mmol)の-10℃の溶液に滴加し、0℃で10分間攪拌し、次いで慎重に氷水に注いだ。オフホワイト色の固体をろ別回収し、乾燥すると、2-(2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)酢酸(20.5 g、98%収率)が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.71 (br s, 1H), 8.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.85 (s, 2H)

【0213】

EtOH(150 mL)中2-(2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)酢酸(20.5 g、88 mmol)の0℃の溶液を二塩化スルフリル(21 g、0.17 mol)で処理し、次いで1時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、飽和 Na_2CO_3 でpH7~8にまで処理した。得られた混合物をEtOAc(3×)で抽出し、有機層を合わせて食塩水で洗い、乾燥し(MgSO_4)、濃縮すると、2-(2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)酢酸エチル(22.5 g、98%収率)が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.17 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

【0214】

EtOH(200 mL)中2-(2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)酢

10

20

30

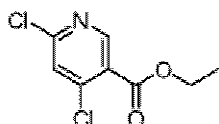
40

50

酸エチル（22.5 g、86.2 mmol）の溶液をラネーニッケル（水中20%スラリー、5.0 g、17 mmol）で、水素雰囲気下（30 psi）、5時間撹拌した。触媒をろ過によって除去し、ろ液を濃縮すると、2-（5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル）酢酸エチル（19 g、95%収率）が得られた。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 7.10（d, $J=11.2$ Hz, 1H）, 6.71（d, $J=9.2$ Hz, 1H）, 5.27（s, 2H）, 4.05（q, $J=6.8$ Hz, 2H）, 3.57（s, 2H）, 1.14（t, $J=6.8$ Hz, 3H）；MS（ESI） m/z ：232.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化75】



10

【0215】

実施例C3：3-オキソグルタル酸ジエチルエステル（101 g、0.5 mmol）、オルトギ酸トリエチル（81.4 g、0.55 mmol）と無水酢酸（102 g、1 mol）を合わせて、120℃で2時間加熱した。得られた混合物を室温に冷却し、DCM（1 L）中に溶解させた。0℃にさらに冷却した後、アンモニア（30%、80 mL）を加え、反応混合物を室温に一夜温めた。生成物を水（2×）で抽出し、水層を濃縮HClでpH5にまで酸性化させた。沈殿物をろ別回収すると、4,6-ジヒドロキシニコチン酸エチル（60.0 g、60%収率）が得られた。

20

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 7.99（s, 1H）, 5.58（s, 1H）, 4.23（q, $J=6.8$, 14.0 Hz, 2H）, 1.25（t, $J=7.2$ Hz, 3H）；MS（ESI） m/z ：184.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

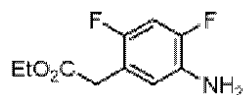
【0216】

4,6-ジヒドロキシニコチン酸エチル（60 g、0.328 mol）をPOCl₃（500 mL）にゆっくりと加え、次いで2時間加熱還流した。得られた混合物を減圧蒸留し、余分なPOCl₃を除去した。残渣を氷水に注ぎ、30分間撹拌した後、EtOAc（3×）で抽出した。抽出物を合わせて食塩水で洗い、乾燥し（MgSO₄）、真空濃縮すると、4,6-ジクロロニコチン酸エチル（65 g、90%収率）が得られた。

30

^1H NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 8.80（s, 1H）, 7.95（s, 1H）, 4.34（q, $J=6.9$ Hz, 2H）, 1.31（t, $J=6.9$ Hz, 3H）；MS（ESI） m/z ：220.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化76】



【0217】

実施例C4：H₂SO₄（60 mL）中（2,4-ジフルオロフェニル）酢酸（14.5 g、0.084 mol）の0℃の溶液を69% HNO₃（6 mL）で滴下処理し、0℃で35分間撹拌し、次いで氷水に注いだ。水層をEtOAcで抽出し、有機抽出物を食塩水で洗い、乾燥し（Na₂SO₄）、真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、（2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル）酢酸（16 g、88%収率）が得られた。

40

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 8.30（t, $J=8.0$ Hz, 1H）, 7.68（m, 1H）, 3.75（s, 2H）

【0218】

EtOH（200 mL）及び98% H₂SO₄（14 mL）中（2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル）酢酸（16 g、74 mmol）の溶液を窒素雰囲気下、80℃で2.5時間還流した。反応混合物を氷水に注ぎ、得られた溶液をEt₂Oで抽出した。有

50

機抽出物を合わせて食塩水で洗い、乾燥し (Na_2SO_4)、真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、2-(2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)酢酸エチル (16 g、89%収率) が得られた。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.22 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=11.1$ Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.13 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)

【0219】

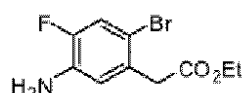
EtOAc 中 2-(2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)酢酸エチル (16 g、130 mmol) 及び 10% Pd/C (1.6 g、1.5 mmol) の混合物を室温で 12 時間水素添加した (30 psi)。触媒をろ過して取り除き、ろ液を留去した。残渣を

10

カラムクロマトグラフィーによって精製すると、2-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)酢酸エチル (14 g、99%収率) が得られた。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 6.98 (t, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.16 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 216.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化77】



20

【0220】

実施例 C5: 硝酸 (16.00 mL、322 mmol) を -15°C に冷却し、内部温度を -10°C ~ -5°C に維持しながら、2-ブロモ-4-フルオロフェニル酢酸 (10.00 g、42.9 mmol) で少しずつ処理した。添加が完了すると、混合物を 15 分かけて 5°C に温め、水 (200 mL) に注ぎ、氷全部が溶けるまで激しく攪拌し、次いでろ過し、水ですすいだ。得られた固体を EtOAc 中に溶解させ、食塩水で洗い、乾燥し (MgSO_4)、濃縮乾固すると、2-(2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)酢酸 (10.93 g、92%収率) が鮮黄色の固体として得られた。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.29 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 3.85 (s, 2H)

30

【0221】

EtOH (100 mL) 中 2-(2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)酢酸 (5.00 g、17.98 mmol) の溶液を濃縮硫酸 (0.999 mL、17.98 mmol) で処理し、 85°C で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOH を減圧除去した。得られた油を MTBE 中に溶解させ、水 (2x)、次いで食塩水 (2x) で洗い、乾燥し (MgSO_4)、濃縮乾固した。材料をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製すると、2-(2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)酢酸エチル (2.679 g、49%収率) が黄色の油として得られた。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.33 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.20 (t, 3H); MS (ESI) m/z : 308.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

40

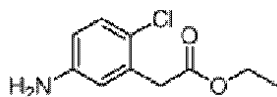
【0222】

EtOH (70 mL) 中 2-(2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)酢酸エチル (2.127 g、6.95 mmol) の溶液を鉄粉 (3.88 g、69.5 mmol) と飽和塩化アンモニウム (14.48 mL、69.5 mmol) で処理し、 55°C にまで 1 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、珪藻土の詰め物に通してろ過し、EtOH でよくすすぎ、有機物を減圧濃縮した。得られた水性残渣を飽和 NaHCO_3 で処理し、EtOAc (2x) で抽出し、有機物を合わせて水で洗い、乾燥し (MgSO_4)、濃縮すると、2-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (1.792 g、93%収率) が琥珀色の油として得られた。

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 7.25 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.18 (t, 3H); MS (ESI) m/z : 278.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化78】



【0223】

実施例C6：濃縮 H_2SO_4 (100 mL) 中 (2-クロロフェニル) 酢酸 (15 g、88 mmol) の混合物を -20°C に冷却し、濃縮 HNO_3 (9.4 g、97 mmol) で滴下処理した。得られた混合物を -20°C で0.5時間攪拌し、氷水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。有機物を合わせて食塩水で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空濃縮すると、(2-クロロ-5-ニトロフェニル) 酢酸 (15 g、79%収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.58 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 4.12 (s, 2H)

【0224】

塩化チオニル (16.7 g、0.14 mol) を、EtOH (300 mL) 中 (2-クロロ-5-ニトロフェニル) 酢酸 (15 g、0.07 mol) の 0°C の溶液に滴加し、得られた混合物を一夜加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を氷水に注ぎ、EtOAc (2×) で抽出した。有機物を合わせて食塩水、次いで飽和 NaHCO_3 で洗い、 H_2SO_4 上で乾燥し、真空濃縮すると、2-(2-クロロ-5-ニトロフェニル) 酢酸エチル (17 g、99%収率) が得られた。

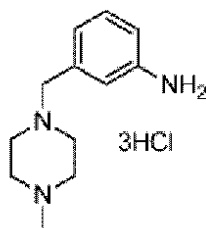
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.35 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J=8.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.15 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

【0225】

鉄粉 (2.5 g、44.7 mmol) を EtOH (100 mL) 中 2-(2-クロロ-5-ニトロフェニル) 酢酸エチル (8 g、4.68 mmol) 及び濃縮 HCl (12 M、3.9 mL、46.8 mmol) の溶液に少しずつ加えた。得られた混合物を 50°C で2時間加熱した。混合物をろ過し、ろ過ケーキをpH8になるまで飽和 Na_2CO_3 で洗った。ろ過ケーキをさらにEtOAcで洗い、ろ液を合わせてEtOAcと水の間で分割した。有機物を Na_2SO_4 上で乾燥し、真空濃縮すると、2-(5-アミノ-2-クロロフェニル) 酢酸エチル (5.6 g、56%収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 7.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.50 (s, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.05 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.15 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

【化79】



【0226】

実施例D1：THF (12 mL) 中 N-メチルピペラジン (233 μL 、2.097 m

10

20

30

40

50

mol) 及び DIEA (452 mg、3.49 mmol) の -20°C の混合物を、THF (3 mL) 中 (3-ブロモメチル) フェニルカルバメート tert-ブチル (500 mg、1.747 mmol) の溶液で滴下処理し、冷却浴が終了するまで一夜攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 、次いで食塩水で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固すると、(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)カルバメート tert-ブチル (544 mg、102% 収率) が得られた。

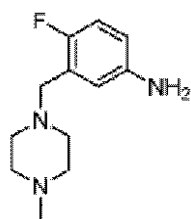
MS (ESI) m/z : 306.2 [M+H]⁺

【0227】

ジオキサン (10 mL) 中 (3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)カルバメート tert-ブチル (544 mg、1.781 mmol) の溶液を HCl (g) で 10 分間処理し、次いで室温で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固すると、粗三塩酸 3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)アニリン (505 mg、90% 収率) が得られ、これをさらに精製することなく用いた。

MS (ESI) m/z : 306.2 [M+H]⁺

【化80】



【0228】

実施例 D2 : トリフルオロトルエン (15 mL) 中 2-フルオロ-5-ニトロトルエン (0.750 g、4.83 mmol)、NBS (1.549 g、8.70 mmol) 及び AIBN (0.159 g、0.967 mmol) の混合物を一夜加熱還流した。混合物を室温で冷却し、固体をろ過によって除去し、ろ液を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製すると、純度約 80% の 2-(ブロモメチル)-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (956 mg、63% 収率) が得られた。

【0229】

THF (10 mL) 中純度約 80% の 2-(ブロモメチル)-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (0.956 g、3.27 mmol) の溶液を、THF (20 mL) 中 1-メチルピペラジン (0.393 g、3.92 mmol) 及び DIEA (1.142 mL、6.54 mmol) の -20°C の溶液にゆっくりと滴加し、混合物をゆっくりと室温に温め、一夜攪拌した。得られた固体をろ過によって除去し、ろ液を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc、MeOH/DCM) によって精製すると、1-(2-フルオロ-5-ニトロベンジル)-4-メチルピペラジン (577 mg、70% 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.28 (dd, J = 6.2, 3.0 Hz, 1H), 8.21 (ddd, J = 9.0, 4.4, 3.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.48–2.25 (br m, 8H), 2.14 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 254.1 [M+H]⁺

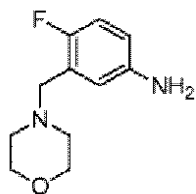
【0230】

EtOH (7 mL) 中 1-(2-フルオロ-5-ニトロベンジル)-4-メチルピペラジン (0.577 g、2.278 mmol) の溶液を飽和 NH_4Cl (4.75 mL、22.78 mmol)、続いて鉄 (粉末) (1.272 g、22.78 mmol) で処理し、混合物を 55°C で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、ろ紙に通して重力ろ過し、MeOH 及び DCM でよくすすいだ。ろ液を濃縮乾固した。残渣を EtOAc 及び水で処理し、次いで、再度濃縮乾固した。得られた材料を THF (20 mL) で処理し、数時間超音波処理し、溶剤を固体からデカントした。固体を追加の THF (20 mL) で処理し、再度超音波処理し、溶剤をデカントした。固体に 3 回目の THF (20 mL) による処理

を行い、一夜激しく攪拌し、次いで液体をデカントした。デカントした液体を合わせて濃縮乾固し、DCMで処理し、ろ過して固体を取り、濃縮乾固すると、非常に吸湿した4-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)アニリン(382mg、75%収率)が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.81 (m, 1H), 6.49 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.32 (s, 8H), 2.69 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 224.2 [M+H] $^+$

【化81】



10

【0231】

実施例D3: トリフルオロトルエン(45mL)中1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン(2.5g、16.12mmol)及びNBS(3.16g、17.73mmol)の混合物をAIBN(66mg、0.403mmol)で処理し、80℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、固体をろ過によって除去し、ろ液を濃縮乾固した。残渣をEtOAc中に溶解させ、水、次いで食塩水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/Hex)によって精製すると、2-(ブロモメチル)-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(1.915g、50%収率)が得られた。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.53–8.52 (m, 1H), 8.28 (ddd, J=9.1, 4.4, 3.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J=9.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H)

【0232】

THF(5mL)中DIEA(552mg、4.27mmol)及びモルホリン(242mg、2.78mmol)の-20℃の混合物を、THF(5mL)中2-(ブロモメチル)-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(500mg、2.137mmol)の溶液で滴下処理し、冷却浴が終了するまで一夜攪拌した。混合物をEtOAcで処理し、水、次いで食塩水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固すると、4-(2-フルオロ-5-ニトロベンジル)モルホリン(414mg、81%収率)が得られた。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.30 (dd, J=6.2, 3.0 Hz, 1H), 8.21 (ddd, J=9.0, 4.4, 3.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.56 (t, J=4.6 Hz, 4H), 2.40 (t, J=4.4 Hz, 4H); MS (ESI) m/z: 241.1 [M+H] $^+$

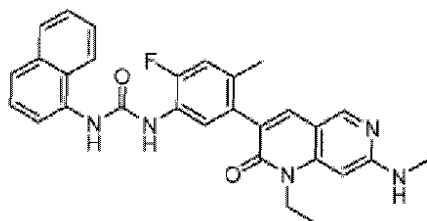
【0233】

EtOAc(15mL)中4-(2-フルオロ-5-ニトロベンジル)モルホリン(414mg、1.723mmol)の混合物を10%Pd/C(100mg)で処理し、3時間水素添加した(1atm)。固体をろ過によって取り、EtOAcですすぎ、ろ液を濃縮乾固すると、4-フルオロ-3-(モルホリノメチル)アニリン(200mg、55%収率)が得られた。

40

MS (ESI) m/z: 211.1 [M+H] $^+$

【化 8 2】

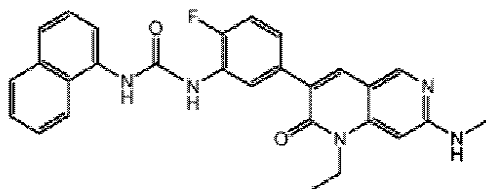


【0 2 3 4】

実施例 1：一般方法 B を用いて、1-イソシアナトナフタレン（0.051 g、0.3 mmol）及び実施例 A 2（0.1 g、0.3 mmol）を合わせると、1-（5-（1-エチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロ-4-メチルフェニル）-3-（ナフタレン-1-イル）尿素が白い固体として得られた（0.115 g、77%収率）。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 9.16（s, 1H）, 9.05（s, 1H）, 8.45（s, 1H）, 8.19（d, $J=8.4$ Hz, 1H）, 8.08–8.04（m, 2H）, 7.96（d, $J=7.6$ Hz, 1H）, 7.72（s, 1H）, 7.67–7.58（m, 3H）, 7.47（t, $J=8.0$ Hz, 1H）, 7.21（d, $J=12.4$ Hz, 1H）, 7.05–7.02（m, 1H）, 6.28（s, 1H）, 4.21–4.16（m, 2H）, 2.89（d, $J=6.8$ Hz, 3H）; MS（ESI） m/z ：496.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化 8 3】

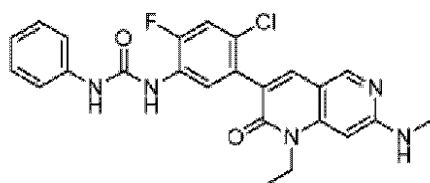


【0 2 3 5】

実施例 2：一般方法 B を用いて、1-イソシアナトナフタレン（0.045 g、0.26 mmol）及び実施例 A 39（0.1 g、0.3 mmol）を合わせると、1-（5-（1-エチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（ナフタレン-1-イル）尿素が白い固体として得られた（0.062 g、48%収率）。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 9.23（s, 1H）, 9.14（s, 1H）, 8.56–8.54（m, 1H）, 8.52（s, 1H）, 8.23（d, $J=8.4$ Hz, 1H）, 8.11（d, $J=7.6$ Hz, 1H）, 8.09（d, $J=7.6$ Hz, 1H）, 7.93（s, 1H）, 7.71–7.59（m, 3H）, 7.53（t, $J=8.0$ Hz, 1H）, 7.36–7.34（m, 2H）, 7.10–7.07（m, 1H）, 6.29（s, 1H）, 4.23（q, $J=6.8$ Hz, 2H）, 2.92（d, $J=4.8$ Hz, 3H）, 1.28（t, $J=7.2$ Hz, 3H）; MS（ESI） m/z ：482.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化 8 4】



【0 2 3 6】

10

20

30

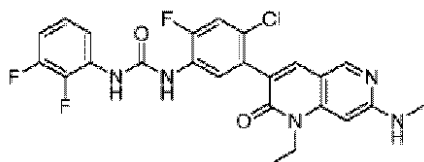
40

50

実施例 3：一般方法 B を用いて、1-イソシアナトベンゼン (0.05 g、0.420 mmol) 及び実施例 A 5 (0.146 g、0.420 mmol) を合わせると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (0.180 g、92% 収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.16 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.18 (q, $J=5$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J=5$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J=6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 466.0 [M+H] $^+$

【化 8 5】

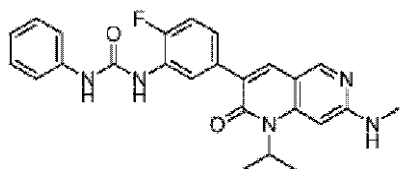


【0237】

実施例 4：一般方法 A を用いて、2,3-ジフルオロ安息香酸 (0.100 g、0.633 mmol) 及び実施例 A 5 (0.219 g、0.633 mmol) を合わせると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)尿素 (0.172 g、54% 収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.27 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (d, $J=10$ Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (d, $J=12$ Hz, 1H), 7.18-7.00 (m, 3H), 6.27 (s, 1H), 4.17 (q, $J=6$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J=5.5$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J=6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 502.0 [M+H] $^+$

【化 8 6】

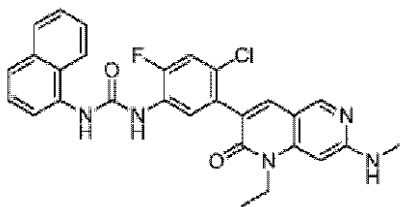


【0238】

実施例 5：一般方法 B を用いて、イソシアネートフェニル (0.036 g、0.302 mmol) 及び実施例 A 40 (0.1 g、0.302 mmol) を合わせると、1-(2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-フェニルウレア (0.94 g、70% 収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.03 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.03 (m, 2H), 6.50 (br s, 1H), 3.40 (s, 1H), 2.91 (d, $J=6$ Hz, 3H), 1.60 (d, $J=6$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 466.3 [M+H] $^+$

【化 8 7】

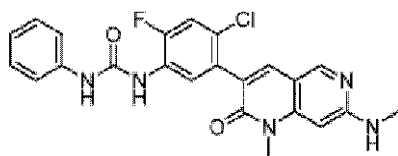


【0 2 3 9】

実施例 6：一般方法 B を用いて、1-イソシアナトナフタレン（0.05 g、0.29 mmol）及び実施例 A 5（0.1 g、0.29 mmol）を合わせると、1-（4-クロロ-5-（1-エチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（ナフタレン-1-イル）尿素が白い固体として得られた（0.121 g、79%収率）。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 9.26（br s, 2H）, 8.48（s, 1H）, 8.32（d, $J=8.8$ Hz, 1H）, 8.21（d, $J=8.8$ Hz, 1H）, 8.05（dd, $J=7.6$ Hz, 0.8 Hz, 1H）, 7.98（d, $J=8.4$ Hz, 1H）, 7.81（s, 1H）, 7.71–7.58（m, 4H）, 7.51（t, $J=8.0$ Hz, 1H）, 7.11（q, $J=4.8$ Hz, 1H）, 6.30（s, 1H）, 4.20（q, $J=6.8$ Hz, 2H）, 2.92（d, $J=4.8$ Hz, 3H）, 1.27（t, $J=6.8$ Hz, 3H）；MS（ESI） m/z ：516.0 $[M+H]^+$

【化 8 8】

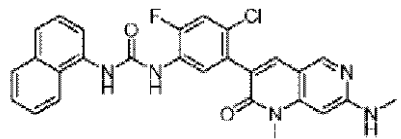


【0 2 4 0】

実施例 7：一般方法 B を用いて、イソシアネートフェニル（0.050 g、0.420 mmol）を EtOAc（2 mL）中実施例 A 41（0.070 g、0.210 mmol）と 13 時間反応させると、1-（4-クロロ-2-フルオロ-5-（1-メチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）フェニル）-3-フェニルウレア（0.080 g、84%収率）が得られた。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 9.08（s, 1H）, 8.68（br s, 1H）, 8.40（s, 1H）, 8.17（d, $J=9$ Hz, 1H）, 7.74（s, 1H）, 7.53（d, $J=11.5$ Hz, 1H）, 7.41（m, 1H）, 7.26（m, 1H）, 7.10（m, 1H）, 6.96（m, 1H）, 6.15（s, 1H）, 3.49（s, 3H）, 2.86（d, $J=5$ Hz, 3H）；MS（ESI） m/z ：452.0 $[M+H]^+$

【化 8 9】



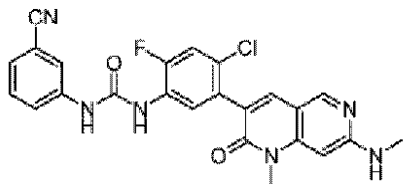
【0 2 4 1】

実施例 8：一般方法 B を用いて、1-イソシアナトナフタレン（0.050 g、0.296 mmol）を EtOAc（2 mL）中実施例 A 41（0.070 g、0.210 mmol）と室温で 13 時間反応させると、1-（4-クロロ-2-フルオロ-5-（1-メチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）フェニル）-3-（ナフタレン-1-イル）尿素（0.07 g、67%収率）

が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.18 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (d, $J=9$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.43 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.86 (d, $J=5$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 502.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化90】



10

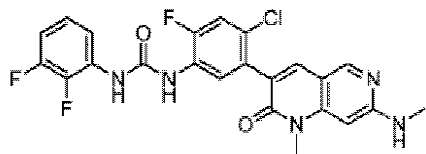
【0242】

実施例9：一般方法Bを用いて、3-イソシアナトベンゾニトリル (0.050 g、0.347 mmol) を EtOAc (2 mL) 中実施例A41 (0.070 g、0.210 mmol) と13時間反応させると、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-シアノフェニル)尿素 (0.090 g、90%収率) が得られた。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.42 (s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.17 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.58 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=7$ Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.86 (d, $J=5$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 477.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化91】



30

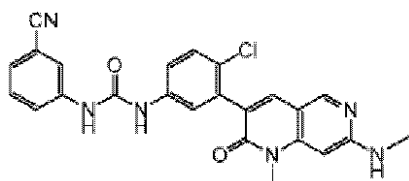
【0243】

実施例10：一般方法Aを用いて、2,3-ジフルオロ安息香酸 (0.071 g、0.449 mmol)、TEA (0.091 g、0.898 mmol)、DPPA (0.124 g、0.449 mmol) 及び実施例A41 (0.100 g、0.299 mmol) を合わせると、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)尿素 (0.070 g、48%収率) が得られた。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.26 (br s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (d, $J=10$ Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, $J=12$ Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.86 (d, $J=5$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 488.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化 9 2】

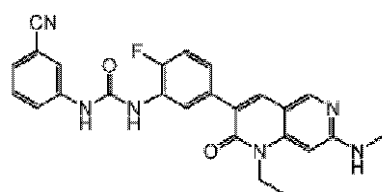


【0 2 4 4】

実施例 11：一般方法 B を用いて、3-イソシアナトベンゾニトリル（0.070 g、0.486 mmol）を EtOAc（2 mL）中実施例 A 4 2（0.070 g、0.222 mmol）と 13 時間反応させると、1-（4-クロロ-3-（1-メチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）フェニル）-3-（3-シアノフェニル）尿素（55 mg、54% 収率）が得られた。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 9.13（s, 1H）, 9.07（s, 1H）, 8.45（s, 1H）, 8.00（m, 1H）, 7.79（s, 1H）, 7.69（m, 1H）, 7.59（m, 1H）, 7.52（m, 1H）, 7.47-7.44（m, 3H）, 7.17（m, 1H）, 6.22（s, 1H）, 3.55（s, 3H）, 2.90（d, $J=4.8$ Hz, 3H）；MS（ESI） m/z ：459.0 [M+H] $^+$

【化 9 3】

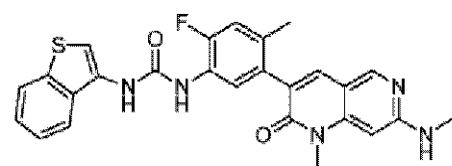


【0 2 4 5】

実施例 12：一般方法 B を用いて、3-イソシアナトベンゾニトリル（0.032 g、0.224 mmol）を EtOAc（5 mL）中実施例 A 3 9（0.070 g、0.224 mmol）と 20 時間反応させると、1-（3-シアノフェニル）-3-（5-（1-エチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）尿素（17 mg、17% 収率）が得られた。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 9.39（s, 1H）, 8.71（d, $J=2.3$ Hz, 1H）, 8.46（s, 1H）, 8.36（dd, $J=8.0, 2.2$ Hz, 1H）, 8.00（t, $J=1.8$ Hz, 1H）, 7.87（s, 1H）, 7.63（ddd, $J=8.2, 2.2, 1.2$ Hz, 1H）, 7.49（t, $J=7.9$ Hz, 1H）, 7.43（dt, $J=7.6, 1.4$ Hz, 1H）, 7.34-7.22（m, 2H）, 7.03（m, 1H）, 6.22（s, 1H）, 4.16（q, $J=7.0$ Hz, 2H）, 2.85（d, $J=4.8$ Hz, 3H）, 1.22（t, $J=7.0$ Hz, 3H）；MS（ESI） m/z ：457.2 [M+H] $^+$

【化 9 4】



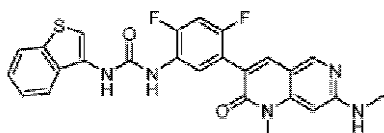
【0 2 4 6】

実施例 13：一般方法 A を用いて、ベンゾチオフェン-3-カルボン酸（103 mg、0.576 mmol）、TEA（194 mg、1.921 mmol）、DPPA（165 mg、0.600 mmol）及び実施例 A 4 3（0.100 g、0.299 mmol）を合わせると、1-（ベンゾ [b] チオフェン-3-イル）-3-（2-フルオロ-4-メ

チル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素(140mg、59%収率)が得られた。
 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.42 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.16 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.86 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 3H), 2.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 488.1 [M+H] $^+$

【化95】

10



【0247】

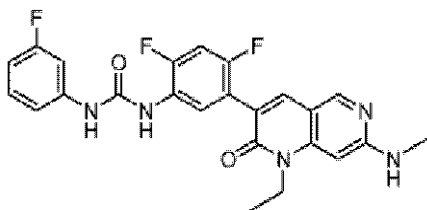
実施例14: 一般方法Aを用いて、ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸(0.101g、0.569mmol)、TEA(0.144g、1.423mmol)、DPPA(0.196g、0.711mmol)及び実施例A44(0.150g、0.474mmol)を合わせると、1-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-3-(2,4-ジフルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素(177mg、76%収率)が得られた。

20

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.39 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.86 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z : 492.0 [M+H] $^+$

【化96】

30



【0248】

実施例15: イソシアネート3-フルオロフェニル(81mg、0.444mmol)をTHF(5mL)中実施例A7(200mg、0.444mmol)の溶液に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を追加のイソシアネート(10mg)で処理し、室温でさらに4時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水、飽和NaHCO₃、そして食塩水で順番に洗い、乾燥し(Na₂SO₄)、真空濃縮し、逆相クロマトグラフィー(0.1%TFAを含むMeCN/水)によって精製し、部分的に濃縮すると、水溶液が得られた。溶液を飽和NaHCO₃で希釈し、EtOAc(2×)で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧留去すると、1-(5-(7-(4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素(207mg、79%収率、純度約75%)が淡黄色の固体として得られ、これをさらに精製することなく用いた。

40

MS (ES-API) m/z : 588.2 [M+H] $^+$

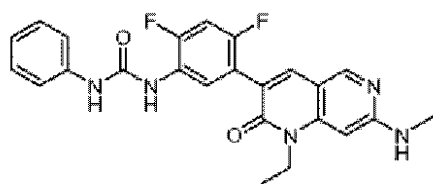
50

【0249】

TFA (3 mL) 中 1-(5-(7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素 (267 mg、0.421 mmol) の溶液を室温で40分間攪拌した。混合物を減圧留去し、EtOAc中に溶解させ、飽和NaHCO₃、次いで食塩水で洗い、乾燥し(Na₂SO₄)、真空濃縮し、逆相クロマトグラフィー(0.1% TFAを含むMeCN/水)によって精製し、部分的に濃縮すると、水溶液が得られた。水溶液を飽和NaHCO₃で希釈し、沈殿させた。白い固体をろ別回収し、水で洗い、真空乾燥すると、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素 (83 mg、50%収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.50 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.80-6.70 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.21 (m, 3H); MS (ESI-APPI) m/z: 468.1 [M+H]⁺

【化97】



【0250】

実施例16: イソシアネートフェニル (58 mg、0.488 mmol) を THF (5 mL) 中実施例A7 (200 mg、0.444 mmol) 及びピリジン (140 mg、1.776 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で一夜攪拌した。混合物をEtOAc、水及び飽和NaHCO₃で希釈し、得られた沈殿物をろ別回収し、EtOAcで洗い、真空乾燥すると、1-(5-(7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フェニルウレア (219 mg、87%収率) が得られた。MS (ESI-APPI) m/z: 570.2 [M+H]⁺

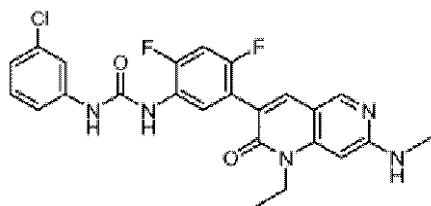
【0251】

TFA (2.0 mL) 中 1-(5-(7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フェニルウレア (219 mg、0.384 mmol) の溶液を室温で1時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、EtOAc中に溶解させ、飽和NaHCO₃及び食塩水で洗い、乾燥し(Na₂SO₄)、その乾燥剤とともにMeOH (5 mL) 中加熱還流し、ろ過して乾燥剤を除き(熱いうちに)、真空濃縮し、4M HCl/ジオキサン (0.2 mL) で処理した。混合物を減圧留去し、次いでEt₂Oでトリチュレートした。固体をろ別回収し、逆相クロマトグラフィー(0.1% TFAを含むMeCN/水)によって精製し、真空濃縮すると、水性残渣が得られた。水溶液を飽和NaHCO₃で処理し、沈殿物させた。固体をろ別回収し、水で洗い、真空乾燥すると、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フェニルウレア (87 mg、50%収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.01 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7

. 42-7. 24 (m, 5H), 7. 05-6. 94 (m, 2H), 6. 23 (s, 1H), 4. 13 (m, 2H), 2. 85 (s, 3H), 1. 20 (m, 3H); MS (ES-AP I) m/z: 450. 1 [M+H]⁺

【化 98】



10

【0252】

実施例 17: 実施例 16 と同様の手順を用いて、実施例 A7 (200mg、0. 444mmol) 及びイソシアネート 3-クロロフェニル (58mg、0. 488mmol) を合わせると、1-(5-(7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(3-クロロフェニル) 尿素 (229mg、85%収率) が得られた。

MS (ES-AP I) m/z: 604. 2 [M+H]⁺

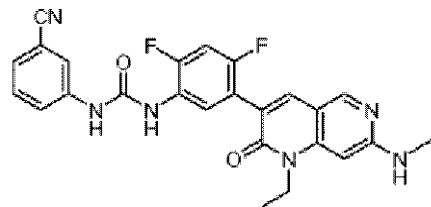
【0253】

実施例 16 と同様の手順を用いて、1-(5-(7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(3-クロロフェニル) 尿素 (219mg、0. 384mmol) を、1-(3-クロロフェニル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル) 尿素 (98mg、53%収率) に変換した。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9. 20 (br s, 1H), 8. 65 (br s, 1H), 8. 42 (s, 1H), 8. 08 (t, 1H), 7. 82 (s, 1H), 7. 70 (s, 1H), 7. 38-7. 19 (m, 3H), 7. 05 (s, 1H), 7. 01-6. 99 (m, 1H), 6. 21 (s, 1H), 4. 14 (q, 2H), 2. 85 (s, 3H), 1. 19 (t, 3H); MS (ES-AP I) m/z: 488. 1 [M+H]⁺

30

【化 99】



【0254】

実施例 18: 実施例 16 と同様の手順を用いて、実施例 A7 (200mg、0. 444mmol) 及びイソシアネート 3-シアノフェニル (70mg、0. 488mmol) を合わせると、1-(5-(7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(3-シアノフェニル) 尿素 (240mg、91%収率) が得られた。

MS (ES-AP I) m/z: 595. 2 [M+H]⁺

【0255】

実施例 16 と同様の手順を用いて、1-(5-(7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(3-シアノフェニル) 尿素 (219

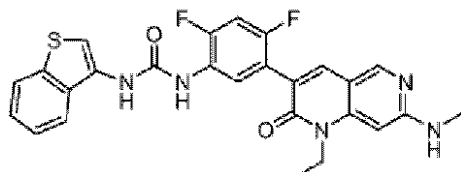
40

50

mg、0.384 mmol)を、1-(3-シアノフェニル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)尿素(108 mg、56%収率)に変換した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.05 (br s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.49-7.33 (m, 3H), 7.05 (br s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.14 (q, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.20 (t, 3H); MS (ESI) m/z : 475.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化100】

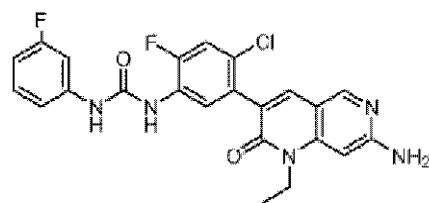


【0256】

実施例19: 一般方法Aを用いて、ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸(113 mg、0.636 mmol)、TEA(245 mg、2.422 mmol)、DPPA(200 mg、0.727 mmol)及び実施例A8(200 mg、0.605 mmol)を合わせ、沈殿によって精製すると、1-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)尿素(153 mg、50%収率)が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.51 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (t, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49-7.35 (m, 3H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.14 (q, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.21 (t, 3H); MS (ESI) m/z : 506.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化101】



【0257】

実施例20: DMF(0.2 mL)及びイソシアネート3-フルオロフェニル(67 mg、0.486 mmol)をTHF(5 mL)中実施例A9(200 mg、0.442 mmol)及びピリジン(140 mg、1.766 mmol)のスラリーに加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をEtOAc及び水で希釈し、温め、次いで、室温に冷却し、得られた固体をろ別回収した。固体をEtOAcで洗い、真空乾燥すると、1-(5-(7-(4-メトキシベンジルアミノ)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素(206 mg、79%収率)が得られた。

MS (ESI) m/z : 590.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0258】

実施例15と同様の手順を用いて、1-(5-(7-(4-メトキシベンジルアミノ)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素(204 mg、0.346 mmol)を、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1,2-

10

20

30

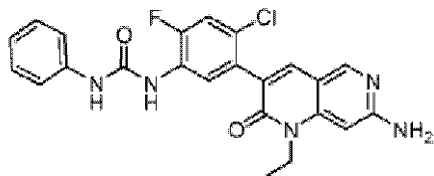
40

50

ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素(66mg、40%収率)に変換した。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.29 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.81-6.76 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.08 (q, 2H), 1.20 (t, 3H); MS (ESI) m/z : 470.1 [M+H] $^+$

【化102】



【0259】

実施例21: DMF (0.2mL) 及びイソシアネートフェニル (58mg、0.486mmol) を THF (5mL) 中実施例A9 (200mg、0.442mmol) 及びピリジン (140mg、1.766mmol) のスラリーに加え、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を EtOAc と水で希釈し、温めた。有機相を分離し、食塩水で洗い、乾燥し (Na_2SO_4)、真空濃縮し、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む MeCN/水) によって精製し、濃縮すると、水性残渣が得られた。水性残渣を飽和 NaHCO_3 で処理し、沈殿させた。固体をろ別回収し、水で洗い、真空乾燥すると、1-(5-(7-(4-メトキシベンジルアミノ)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (56mg、22%収率) が得られた。

MS (ESI) m/z : 572.2 [M+H] $^+$

【0260】

実施例15と同様の手順を用いて、1-(5-(7-(4-メトキシベンジルアミノ)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (109mg、0.191mmol) を、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (45mg、53%収率) に変換した。

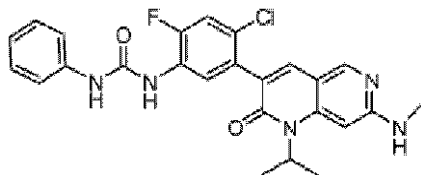
MS (ESI) m/z : 452.1 [M+H] $^+$

【0261】

DCM (0.424mL、0.110mmol) 中メタンスルホン酸の 25mg/mL の溶液を DCM (4mL) 中 1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (45mg、0.100mmol) の溶液に加え、混合物を15分間撹拌し、次いで減圧留去すると、固体が得られた。固体を MeCN 及び水中に溶解させ、凍結し、凍結乾燥すると、メタンスルホン酸 1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (1.4当量) (53mg、97%収率) が得られた。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (br s, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.12 (q, 2H), 2.34 (s, ~4H), 1.23 (t, 3H); MS (ESI) m/z : 452.1 [M+H] $^+$

【化103】

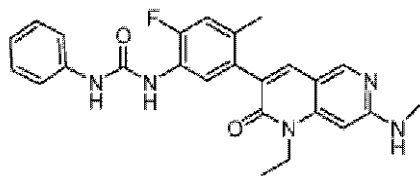


【0262】

実施例22：実施例A11（0.12g、0.33mmol）、TEA（0.046mL、0.33mmol）及びイソシアネートフェニル（0.044g、0.36mmol）をTHF（4mL）中に合わせ、室温で20時間攪拌し、真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc／DCM）によって精製すると、1-（4-クロロ-2-フルオロ-5-（1-イソプロピル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）フェニル）-3-フェニルウレア（97mg、61%収率）が白い固体として得られた。

^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ）： δ 9.07（s，1H），8.67（d， $J=2.0\text{Hz}$ ，1H），8.37（s，1H），8.16（d， $J=8.8\text{Hz}$ ，1H），7.67（s，1H），7.51（d， $J=10.8\text{Hz}$ ，1H），7.41（d， $J=7.6\text{Hz}$ ，2H），7.28-7.24（m，2H），6.98-6.94（m，2H），6.44（s，1H），5.31-4.82（br s，1H），2.85（d， $J=4.8\text{Hz}$ ，3H），1.51（d， $J=7.2\text{Hz}$ ，6H）；MS（ESI） m/z ：480.2 [M+H] $^+$

【化104】

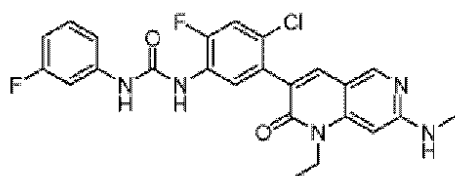


【0263】

実施例23：DMF（0.4mL）中ピリジン（0.248mL、3.06mmol）及びイソシアネートフェニル（0.100mL、0.919mmol）の溶液をTHF（5mL）中実施例A2（0.25g、0.766mmol）の溶液に加え、混合物を室温で攪拌した。14時間後、固体をろ過し、THFで洗い、真空乾燥すると、1-（5-（1-エチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロ-4-メチルフェニル）-3-フェニルウレア（280mg、79%収率）が得られた。

^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ）： δ 9.00（s，1H），8.46（d， $J=2.0\text{Hz}$ ，1H），8.40（s，1H），7.93（d， $J=8.4\text{Hz}$ ，1H），7.66（s，1H），7.40（m，2H），7.25（m，2H），7.12（d， $J=12.4\text{Hz}$ ，1H），6.96（m，2H），6.24（s，1H），4.14（q， $J=6.8\text{Hz}$ ，2H），2.85（d， $J=4.8\text{Hz}$ ，3H），2.06（s，3H），1.21（t， $J=6.8\text{Hz}$ ，3H）；MS（ESI） m/z ：446.2 [M+H] $^+$

【化105】



【0264】

10

20

30

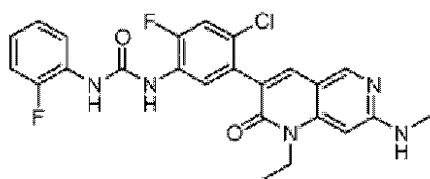
40

50

実施例 24: THF (20 mL) 中実施例 A5 (200 mg 0.58 mmol) 及びピリジン (68 mg, 0.87 mmol) の 0℃ の溶液を 1-フルオロ-3-イソシアナト-ベンゼン (80 mg, 0.58 mmol) で処理し、室温に温め、3 時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、分取 HPLC によって精製すると、1-[4-クロロ-5-(1-エチル-7-メチルアミノ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル]-3-(3-フルオロフェニル)-尿素 (193 mg、69% 収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.34 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.87-7.49 (br s, 1H), 7.59 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.24 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); MS (ESI): m/z 484.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化 106】

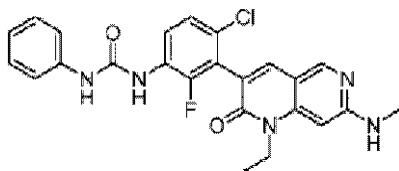


【0265】

実施例 25: 実施例 24 と同様の手順を用いて、実施例 A5 (400 mg、1.16 mmol) 及び 1-フルオロ-2-イソシアナト-ベンゼン (158 mg, 1.16 mmol) を、1-[4-クロロ-5-(1-エチル-7-メチルアミノ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル]-3-(2-フルオロフェニル)-尿素 (144 mg、26% 収率) に変換した。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.22 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.12 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.87-7.57 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.24 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); MS (ESI): m/z 484.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化 107】



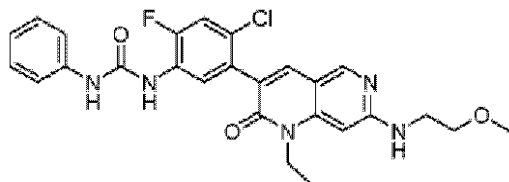
【0266】

実施例 26: THF (3 mL) 中実施例 A45 (0.09 g、0.260 mmol) の溶液を TEA (0.036 mL、0.260 mmol) 及びイソシアネートフェニル (0.034 g、0.285 mmol) で処理し、室温で一夜攪拌した。追加のイソシアネートフェニル (0.034 g、0.285 mmol) を加え、混合物を 60℃ で 5 時間加熱した。混合物を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM) によって精製すると、1-(4-クロロ-3-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (101 mg、84% 収率) が白い固体として得られた。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 (s, 1H), 8.65 (

d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (t, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46–7.45 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 9.0, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.30 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.13 (q, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.00 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.16 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.88 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 3H), 1.23 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H); MS (ESI): m/z 466.1 $[M+H]^+$

【化108】



10

【0267】

実施例27: EtOAc (6 mL) 中実施例A12 (0.300 g、0.768 mmol) の懸濁液をイソシアネートフェニル (0.091 g、0.768 mmol) で処理し、室温で13時間攪拌し、得られた固体を吸引ろ過によって回収した。白い固体を煮沸MeCN中、20分間攪拌し、続いて室温で1時間攪拌した。固体を吸引ろ過によって回収し、洗い、乾燥すると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (0.233 g、60%収率) が白い固体として得られた。

20

MS (ESI) m/z : 510.2 $[M+H]^+$

【0268】

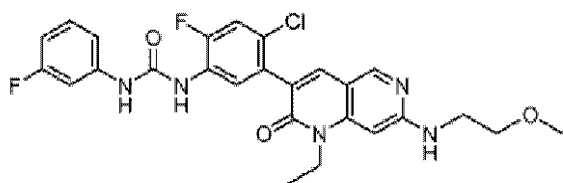
MeCN (10 mL) 中1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (0.233 g、0.457 mmol) の懸濁液をメタンスルホン酸 (0.044 g、0.457 mmol) で処理した。結晶固体をろ過し、洗い、乾燥すると、メタンスルホン酸1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレアが白い固体として得られた (0.210 g、76%収率)。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.13 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 12 \text{ Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H), 7.26 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H), 6.97 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z : 510.2.2 $[M+H]^+$

40

【化109】



【0269】

実施例28: EtOAc (6 mL) 中実施例A12 (0.300 g、0.768 mmol) の懸濁液にイソシアネート3-フルオロフェニル (0.105 g、0.768 mmol)

50

1)を加えた。混合物を室温で13時間攪拌し、反応混合物から固体を吸引ろ過によって回収した。白い固体を還流MeCN中20分間攪拌し、続いて室温で1時間攪拌した。固体をろ過し、洗い、乾燥すると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素(0.300g、74%収率)が白い固体として得られた。

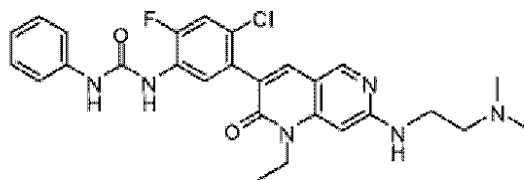
MS (ESI) m/z: 528.2 [M+H]⁺

【0270】

MeCN(10mL)中1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素(0.300g、0.568mmol)の懸濁液にメタンスルホン酸(0.055g、0.568mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した後、溶剤を完全に留去し、残渣をEtOHから結晶化させると、メタンスルホン酸1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素が白い固体として得られた(0.295g、83%収率)。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.37(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.18(d, J=8Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.59(d, J=11Hz, 1H), 7.47(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.07(m, 1H), 6.77(m, 2H), 4.15(m, 2H), 3.56(m, 4H), 3.30(s, 3H), 2.37(s, 3H), 1.20(t, J=6Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 528.2 [M+H]⁺

【化110】



【0271】

実施例29: EtOAc(6mL)中実施例A15(0.300g、0.743mmol)の懸濁液にイソシアネートフェニル(0.088g、0.743mmol)を加え、混合物を室温で13時間攪拌した。固体をろ過し、洗い、乾燥すると、1-(4-クロロ-5-(7-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア(320mg、82%収率)が白い固体として得られた。

MS (ESI) m/z: 524.2 [M+H]⁺

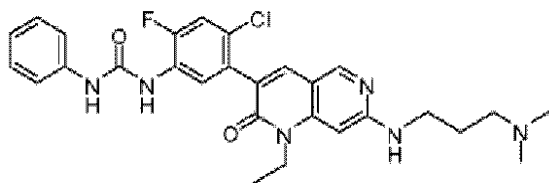
【0272】

MeOH(1mL)中1-(4-クロロ-5-(7-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア(0.260g、0.497mmol)の懸濁液にHCl(MeOH中1.25M)(0.875mL、1.094mmol)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、残留固体をろ過し、洗い、乾燥すると、二塩酸1-(4-クロロ-5-(7-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア(267mg、90%収率)が白い固体として得られた。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.37(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.17(d, J=9Hz, 1H), 7.78(m

, 1H), 7.52 (d, $J=11\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 6.95 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.64 (s, 6), 1.20 (t, $J=6\text{ Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z : 523.2 $[M+H]^+$

【化111】



10

【0273】

実施例30: EtOAc (6 mL) 中実施例A16 (0.320 g、0.766 mmol) の懸濁液にイソシアネートフェニル (0.091 g、0.766 mmol) を加え、混合物を室温で13時間攪拌した。溶剤の留去後に得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (THF/EtOAc) によって精製すると、1-(4-クロロ-5-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (132 mg、32% 収率) が白い固体として得られた。

MS (ESI) m/z : 537.2 $[M+H]^+$

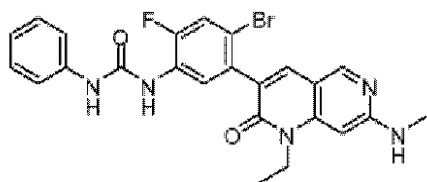
20

【0274】

MeOH (1 mL) 中1-(4-クロロ-5-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (0.130 g、0.242 mmol) の懸濁液にHCl (MeOH中1.25 M、0.426 mL、0.533 mmol) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、ろ過し、洗い、乾燥すると、二塩酸1-(4-クロロ-5-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (118 mg、80% 収率) が白い固体として得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.44 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 6.96 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 1.93 (m, 2H), 1.18 (t, $J=6\text{ Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z : 537.2 $[M+H]^+$

【化112】



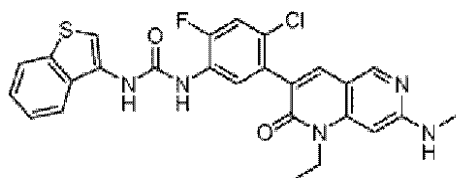
40

【0275】

実施例31: THF (3.0 mL) 中実施例A14 (0.120 g、0.307 mmol) 及びTEA (0.043 mL、0.307 mmol) の混合物をイソシアネートフェニル (0.040 g、0.337 mmol) で処理し、室温で4時間攪拌した。次の4日間にわたって、混合物を追加のイソシアネートフェニル (0.056 mL) で処理し、室温で攪拌した。得られた固体をろ過し、THFですすぎ、次いで、MeOHでトリチュレ

50

ートすると、1-(4-ブロモ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア(101mg、64.5%収率)が明るい白色の固体として得られた。
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.09(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.17(d, 1H), 7.70(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.41(d, 2H), 7.27(m, 2H), 7.03(m, 1H), 6.96(t, 1H), 6.23(s, 1H), 4.13(q, 2H), 2.86(d, 3H), 1.20(t, 3H); MS(ESI) m/z: 510.1 [M+H]⁺
 【化113】

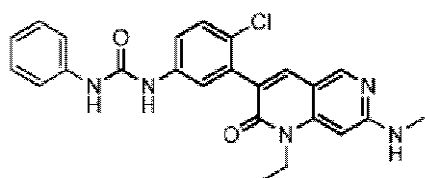


【0276】

実施例32: 実施例A5(0.2g、0.577mmol)、ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(0.134g、0.750mmol)及びTEA(0.322mL、2.307mmol)をジオキサン(5mL)中に懸濁させ、DPPA(0.186mL、0.865mmol)で処理し、100℃で3時間加熱した。混合物を室温に冷却し、沈殿物をろ過して除去し、乾燥すると、1-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-3-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)尿素(215mg、71%収率)が得られ、これを還流MeCN(6mL)中に懸濁させた。メタンスルホン酸(0.027mL、0.412mmol)を加え、続いてMeOH(1mL)を加えた。混合物を室温に冷却し、2時間放置し、Et₂O(3mL)で処理し、5分間超音波処理した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、メシル酸1-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-3-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)尿素(209mg、82%収率)が得られた。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.48(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.32(d, 1H), 8.01(br s, 1H), 7.96(d, 1H), 7.91(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.68(s, 1H), 7.62(d, 1H), 7.49(t, 1H), 7.42(t, 1H), 6.55(s, 1H), 4.17(q, 2H), 2.96(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.22(t, 3H); MS(ESI) m/z: 522.1 [M+H]⁺

【化114】



【0277】

実施例33: ピリジン(3mL)中実施例A46(0.12g、0.365mmol)の溶液をイソシアネートフェニル(0.044mL、0.401mmol)で処理し、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣をMeCNで処理し、超音波処理し、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-(4-クロロ-3-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-フェニルウレア(166mg、102%収率)が得られた。

MS(ESI) m/z: 448.1 [M+H]⁺

【0278】

10

20

30

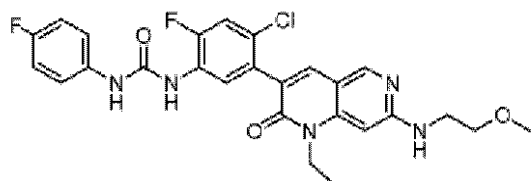
40

50

還流MeCN（5 mL）中1-（4-クロロ-3-（1-エチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル）フェニル）-3-フェニルウレア（0.166 g、0.371 mmol）の懸濁液をメタンスルホン酸（0.026 mL、0.408 mmol）で処理し、室温で冷却し、水で処理し、凍結し、凍結乾燥した。得られた材料をEtOAcで処理し、超音波処理し、ろ別回収すると、メタンスルホン酸1-（4-クロロ-3-（1-エチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル）フェニル）-3-フェニルウレア（172 mg、85%収率）が得られた。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 8.96（s, 1H）, 8.81（s, 1H）, 8.54（s, 1H）, 8.08（br s, 1H）, 7.89（s, 1H）, 7.62（t, $J=1.4$ Hz, 1H）, 7.45–7.39（m, 4H）, 7.25（t, $J=7.8$ Hz, 2H）, 6.95（t, $J=7.3$ Hz, 1H）, 6.57（s, 1H）, 4.18（q, $J=7.1$ Hz, 2H）, 2.97（s, 3H）, 2.33（s, 3H）, 1.22（t, $J=7.0$ Hz, 3H）；MS（ESI） m/z ：448.1 [M+H] $^+$

【化115】



【0279】

実施例34：EtOAc（5 mL）中実施例A12（0.200 g、0.512 mmol）の懸濁液に1-フルオロ-4-イソシアナトベンゼン（0.093 g、0.681 mmol）を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。固体をろ過し、洗い、乾燥すると、1-（4-クロロ-5-（1-エチル-7-（2-メトキシエチルアミノ）-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（4-フルオロフェニル）尿素（0.220 g、81%収率）が白い固体として得られた。

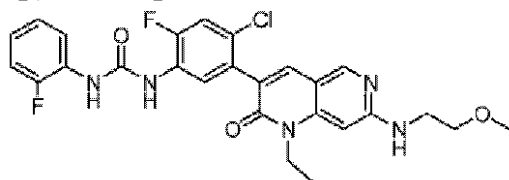
MS（ESI） m/z ：528.2 [M+H] $^+$

【0280】

MeCN（10 mL）中1-（4-クロロ-5-（1-エチル-7-（2-メトキシエチルアミノ）-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（4-フルオロフェニル）尿素（0.220 g、0.417 mmol）の懸濁液をメタンスルホン酸（0.044 g、0.458 mmol）で処理し、室温で20時間攪拌した。固体をろ過し、洗い、乾燥すると、メタンスルホン酸1-（4-クロロ-5-（1-エチル-7-（2-メトキシエチルアミノ）-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（4-フルオロフェニル）尿素（212 mg、74%収率）が白い固体として得られた。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 9.16（s, 1H）, 8.75（s, 1H）, 8.54（s, 1H）, 8.28（bs, 1H）, 8.19（d, $J=9$ Hz, 1H）, 7.89（s, 1H）, 7.58（d, $J=11$ Hz, 1H）, 7.43（m, 2H）, 7.10（m, 2H）, 6.74（s, 1H）, 4.14（m, 2H）, 3.56（m, 4H）, 3.30（s, 3H）, 2.34（s, 3H）, 1.20（t, $J=6$ Hz, 3H）；MS（ESI） m/z ：528.2 [M+H] $^+$

【化 1 1 6】



【0 2 8 1】

実施例 35: EtOAc (5 mL) 中実施例 A 1 2 (0.200 g、0.512 mmol) の懸濁液に 1-フルオロ-2-イソシアナトベンゼン (0.093 g、0.681 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。固体をろ過し、洗い、乾燥すると、1-((4-クロロ-5-((1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-((2-フルオロフェニル)尿素) (0.220 g、81% 収率) が白い固体として得られた。

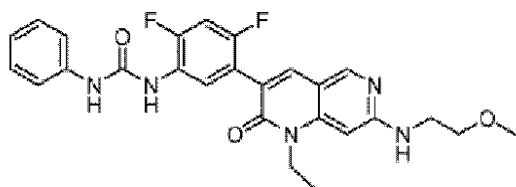
MS (ESI) m/z : 528.1 [M+H]⁺

【0 2 8 2】

MeCN (10 mL) 中 1-((4-クロロ-5-((1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-((2-フルオロフェニル)尿素) (0.220 g、0.417 mmol) の懸濁液をメタンスルホン酸 (0.040 g、0.417 mmol) で処理し、室温で 20 時間攪拌した。固体をろ過し、洗い、乾燥すると、メタンスルホン酸 1-((4-クロロ-5-((1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-((2-フルオロフェニル)尿素) (205 mg、79% 収率) が白い固体として得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.22 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, J=9 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (d, J=1 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.20 (t, J=6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 528.2 [M+H]⁺

【化 1 1 7】



【0 2 8 3】

実施例 36: EtOAc (5 mL) 中実施例 A 1 9 (0.200 g、0.534 mmol) の懸濁液にイソシアネートフェニル (0.085 g、0.710 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間攪拌した。固体をろ過し、洗い、乾燥すると、1-((5-((1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フェニルウレア) (201 mg、76% 収率) が白い固体として得られた。

MS (ESI) m/z : 494.2 [M+H]⁺

【0 2 8 4】

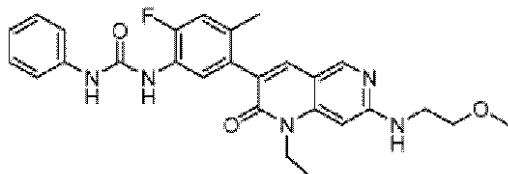
MeCN (10 mL) 中 1-((5-((1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フェニルウレア) (0.200 g、0.405 mmol) の懸濁液にメタンスルホン酸 (0.039 g、0.405 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間

攪拌した。溶剤を留去し、残渣をMeCNから結晶化すると、メタンスルホン酸1-(5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フェニルウレア(190mg、80%収率)が白い固体として得られた。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.22 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15 (t, J=8Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 6.96 (t, J=7Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.20 (t, J=6Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 494.2 [M+H] $^+$

10

【化118】



【0285】

実施例37: EtOAc (10mL) 中実施例A28 (0.400g、1.080mmol) の懸濁液にイソシアネートフェニル (0.171g、1.436mmol) を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。固体をろ過し、洗い、乾燥すると、1-(5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-フェニルウレア (500mg、95%収率) が白い固体として得られた。

20

MS (ESI) m/z: 490.2 [M+H] $^+$

【0286】

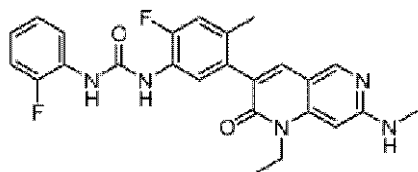
MeCN (10mL) 中1-(5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-フェニルウレア (0.500g、1.021mmol) の懸濁液にメタンスルホン酸 (0.098g、1.021mmol) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。固体をろ過し、洗い、乾燥すると、メタンスルホン酸1-(5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-フェニルウレア (468mg、78%収率) が白い固体として得られた。

30

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.07 (s, 1H), 8.54 (m, 2H), 8.30 (br s, 1H), 7.98 (d, J=9Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.16 (d, J=12Hz, 1H), 6.94 (t, J=8Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.20 (t, J=6Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 490.2 [M+H] $^+$

40

【化119】



【0287】

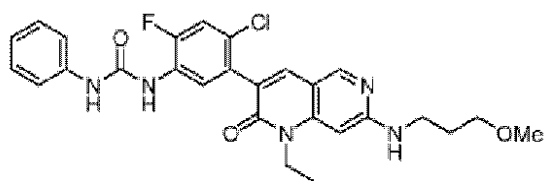
実施例38: THF (3mL) 中実施例A2 (0.09g、0.276mmol) 及び TEA (0.038mL、0.276mmol) の懸濁液にイソシアネート2-フルオロ

50

フェニル (0.042 g、0.303 mmol) を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。溶剤を除去し、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM) によって精製すると、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(2-フルオロフェニル)尿素 (61 mg、48%収率) が白い固体として得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.97 (br s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (td, $J=8.0$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.24–7.18 (m, 1H), 7.14–7.07 (m, 2H), 7.00–6.95 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.14 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.20 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 464.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化120】

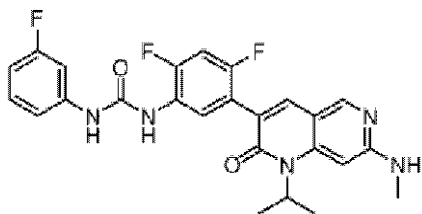


【0288】

実施例39: THF (3 mL) 中実施例A23 (0.105 g、0.26 mmol) 及びTEA (0.036 mL、0.26 mmol) の溶液にイソシアネートフェニル (0.04 g、0.337 mmol) を加え、懸濁液を室温で2時間攪拌した。懸濁液をろ過し、EtOAcで洗い、乾燥すると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(3-メトキシプロピルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (0.12 g、88%収率) が白い固体として得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 (s, 1H), 8.68 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 7.42–7.40 (m, 2H), 7.28–7.24 (m, 2H), 7.08 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.11 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.41–3.31 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 1.81–1.75 (m, 2H), 1.19 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 524.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化121】



【0289】

実施例40: EtOAc (5 mL) 中実施例A25 (0.300 g、0.871 mmol) の懸濁液にイソシアネート3-フルオロフェニル (0.119 g、0.871 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。固体をろ過し、洗い、乾燥すると、1-(2,4-ジフルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素 (0.364 g、87%収率) がオフホワイト色の固体として得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.24 (s, 1H), 8.60 (

10

20

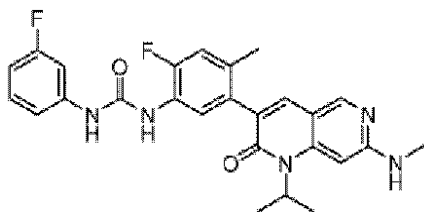
30

40

50

s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (t, J=8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.19 (br s, 1H), 2.84 (br s, 3H), 1.50 (d, J=6 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 482.2 [M+H]⁺

【化122】



10

【0290】

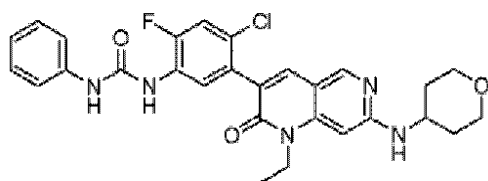
実施例41: 実施例A21 (0.20 g, 0.588 mmol) 及びイソシアネート3-フルオロフェニル (0.081 g, 0.588 mmol) をTHF (5 mL) 中に合わせてTEA (0.163 mL, 1.175 mmol) で処理し、室温で一夜攪拌した。溶剤を除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0.1% TFAを含むMeCN/H₂O) によって精製した。高純度断片を合わせて、MeOHと一緒に濃縮し、残留水溶液をNaHCO₃で処理し、EtOAcで抽出した。有機物を食塩水で洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮し、真空乾燥すると、1-(2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素が得られた。材料をMeCN (3 mL) 中に懸濁し、メタンスルホン酸 (DCM中1 M, 0.369 mL, 0.369 mmol) で処理し、加熱還流し、室温に冷却した。次いで、溶剤を除去し、Et₂Oを加え、固体をろ過し、Et₂Oで洗うと、メタンスルホン酸1-(2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素 (190 mg, 57%収率) が得られた。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.26 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.17 (d, J=12.4 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.52 (d, J=6.8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 478.2 [M+H]⁺

30

【化123】



40

【0291】

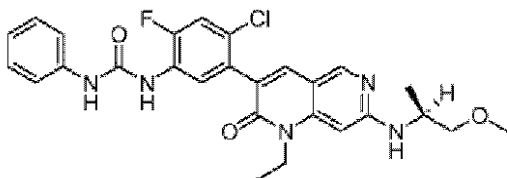
実施例42: 実施例A22 (0.15 g, 0.360 mmol) 及びイソシアネートフェニル (0.051 g, 0.432 mmol) をTHF (5 mL) 中に合わせ、TEA (0.100 mL, 0.720 mmol) で処理し、室温で一夜攪拌した。固体をろ過し、EtOAcで洗い、真空乾燥すると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-2-オキソ-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (0.135 g, 70%収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.08 (s, 1H), 8.68 (

50

s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.96 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.10 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.20 (t, J=6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 536.2 [M+H]⁺

【化124】



10

【0292】

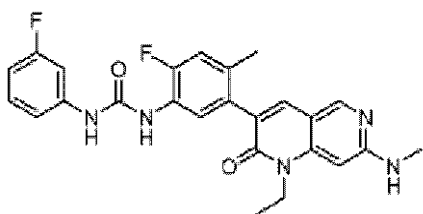
実施例43: 実施例A26 (0.13g、0.321mmol)をEtOAc (10mL)中に溶解させると、イソシアネートフェニル (0.037mL、0.337mmol)で処理し、室温で一夜攪拌した。沈殿した固体をろ別回収し、EtOAcですすぎ、フィルター上で乾燥すると、(S)-1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(1-メトキシプロパン-2-イルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (0.138g、82%収率)が白い固体として得られた。

20

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.03 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, 1H, J=10.8 Hz), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.09 (q, 2H, J=7.6 Hz), 3.40 (dd, 1H, J=4.0, 9.2 Hz), 3.34 (s, 3H), 3.34-3.28 (m, 1H), 1.19 (t, 3H, J=7.6 Hz), 1.15 (d, 3H, J=6.4 Hz); MS (ESI) m/z: 524.2 [M+H]⁺

30

【化125】



【0293】

実施例44: ピリジン (5mL)中実施例A2 (300mg、0.919mmol)の溶液をイソシアネート3-フルオロフェニル (139mg、1.011mmol)で滴下処理し、室温で攪拌した。混合物をEtOAcと水で希釈し、残留固体をろ別回収し、水とEtOAcで洗い、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含むMeCN/水)で精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和NaHCO₃ (10mL)で処理し、沈殿させた。固体をろ別回収し、水で洗い、乾燥すると、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素 (214mg、50%収率)が得られた。

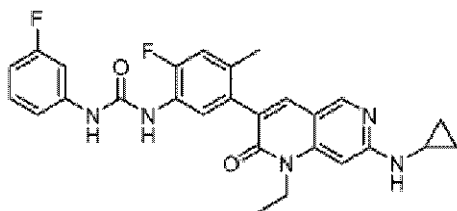
40

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.23 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7

50

. 45 (d, 1H), 7.30–7.24 (m, 1H), 7.14–7.03 (m, 3H), 6.78–6.74 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.17–4.12 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.20 (t, 3H); MS (ESI) m/z: 463.9 [M+H]⁺

【化126】



10

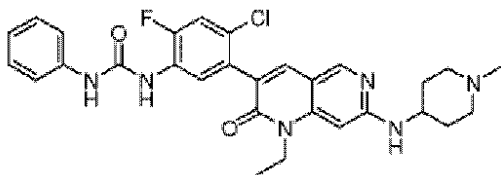
【0294】

実施例45: ピリジン (4 mL) 中実施例A27 (124 mg、0.352 mmol) の溶液をイソシアネート 3-フルオロフェニル (51 mg、0.369 mmol) で滴下処理し、室温で攪拌した。混合物を EtOAc 及び水で希釈し、残留固体をろ別回収し、Et₂O で洗い、乾燥し、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む MeCN/水) によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和 NaHCO₃ で処理し、熱い EtOAc (2×) で抽出した。有機物を合わせて Na₂SO₄ で高温乾燥し、減圧留去すると、白い固体が得られ、これを減圧乾燥すると、1-(5-(7-(シクロプロピルアミノ)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素 (75 mg、43% 収率) が得られた。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.22 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47–7.44 (m, 1H), 7.34–7.26 (m, 2H), 7.15–7.11 (m, 1H), 7.06–7.03 (m, 1H), 6.80–6.72 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.21–4.15 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.23 (t, 3H), 0.79–0.74 (m, 2H), 0.50–0.47 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 490.2 [M+H]⁺

【化127】



30

【0295】

実施例46: NMP (10 mL) 中実施例A3 (2.1 g、5.96 mmol) の溶液に1-メチルピペリジン-4-イルアミン (1.36 g、11.9 mmol) 及び DBU (1.7 g、11.4 mmol) を加えた。5分間窒素を混合物に通して泡立て、次いで、これを180℃で12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。有機物を合わせて食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (0.50 g、19.5% 収率) が得られ、これは、純度70%で (30%は脱メチル化副産物)、さらに精製することなく用いた。

40

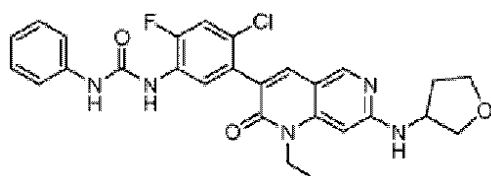
【0296】

DCM (5 mL) 中3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (200 mg、0.465 mmol) 及びピリジン (70 mg、0.95 mmol)

50

o 1) の溶液をイソシアネートフェニル (112 mg、0.93 mmol) で滴下処理し、窒素下、室温で一夜攪拌した。混合物を MeOH (5 mL) でクエンチし、減圧濃縮し、分取 TLC 分離によって精製すると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (120 mg、47% 収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.16 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.02–6.94 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.11–4.05 (m, 2H), 3.81–3.78 (m, 1H), 2.78–2.75 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.12–2.05 (m, 2H), 1.90–1.88 (m, 2H), 1.52–1.47 (m, 2H), 1.21–1.18 (m, 3H); MS (ESI) m/z : 549.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
【化128】

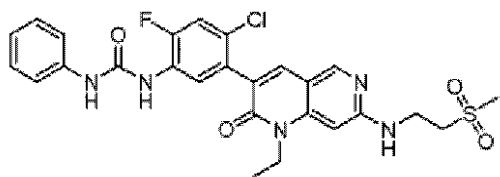


【0297】

実施例 47: DCM (3 mL) 中実施例 A30 (150 mg、0.37 mmol) 及びピリジン (59 mg、0.74 mmol) の溶液をイソシアネートフェニル (53 mg、0.44 mmol) で滴下処理し、窒素下、室温で一夜攪拌した。混合物をろ過し、ろ過ケーキを分取 HPLC 分離によって精製すると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-2-オキソ-7-(THF-3-イルアミノ)-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (49 mg、25% 収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.22–7.18 (m, 2H), 6.97–6.91 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.08 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.33 (q, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.01–3.95 (m, 2H), 3.88–3.83 (m, 1H), 3.75 (dd, $J=9.2$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 2.39–2.32 (m, 1H), 1.98–1.87 (m, 1H), 1.40 (t, $J=6.4$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 522.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化129】



【0298】

実施例 48: 2-メチルスルファニル-エチルアミン (5 mL) 及び実施例 A3 (500 mg、1.42 mmol) を封管に加え、混合物を 130 °C で一夜加熱した。反応混合物を真空濃縮し、水で処理し、EtOAc (3×) で抽出した。有機物を合わせて食塩水で洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮すると、3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(2-(メチルチオ)エチルアミノ)-1,6-ナ

フチリジン-2 (1H)-オン (400 mg、69%収率) が得られ、これをさらに精製することなく、直接用いた。

【0299】

DCM (20 mL) 中 3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(2-(メチルチオ)エチルアミノ)-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (400 mg、0.99 mmol) の溶液にイソシアネートフェニル (200 mg、1.68 mmol) を加え、混合物を一夜攪拌した。反応混合物を MeOH でクエンチし、減圧濃縮した。残渣を Et₂O で洗うと、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(2-(メチルチオ)エチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (200 mg、39%収率) が得られた。

10

【0300】

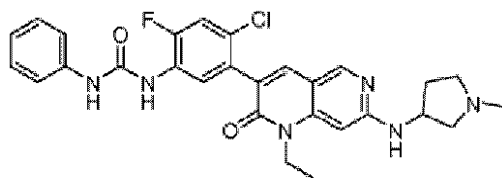
DCM (20 mL) 中 1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(2-(メチルチオ)エチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (200 mg、0.38 mmol) の溶液に 85% mCPBA (169 mg、0.84 mmol) を室温で加えた。混合物を 2 時間攪拌し、次いで、追加の mCPBA (84 mg、0.42 mmol) を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、飽和 Na₂SO₃、飽和 NaHCO₃ 及び食塩水で順番に洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、減圧濃縮した。残渣を MeOH 及び THF 中に溶解させ、NH₄Cl (222 mg、4.2 mmol)、続いて Zn 粉末 (273 mg、4.2 mmol) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮乾固し、水で処理し、10% MeOH/DCM で抽出して、有機層を濃縮し、分取-HP LC によって精製すると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(2-(メチルスルホニル)エチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (96 mg、45%収率、2 ステップで) が得られた。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.75 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.39 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.19 (t, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI): m/z 557.8 [M+H]⁺

30

【化130】



【0301】

実施例 49: NMP (5 mL) 中実施例 A3 (500 mg、1.42 mmol)、1-メチル-ピロリジン-3-イルアミン (170 mg、1.7 mmol) 及び DBU (383 mg、2.84 mmol) の溶液をマイクロ波により 160 °C で 2 時間加熱した。室温に冷却後、混合物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(1-メチルピロリジン-3-イルアミノ)-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (500 mg、85%収率) が黄色の油として得られた。

40

【0302】

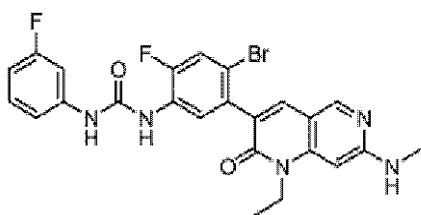
DCM (20 mL) 中 3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(1-メチルピロリジン-3-イルアミノ)-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (500 mg、1.20 mmol) 及びピリジン (140 mg、1.8 mmol)

50

o 1) の溶液にイソシアネートフェニル (215 mg、1.8 mmol) を加えた。混合物を室温で一夜攪拌し、濃縮し、分取- HPLC 分離によって精製すると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(1-メチルピロリジン-3-イルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (53 mg、8.4% 収率) が淡黄色の固体として得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.28-7.23 (m, 3H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.11-4.09 (m, 2H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.23-2.20 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.64 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

【化131】

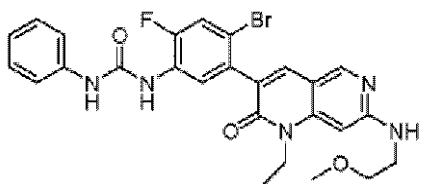


【0303】

実施例50: THF (2.5 mL) 中実施例A14 (0.150 g、0.383 mmol) 及びTEA (0.053 mL、0.383 mmol) の懸濁液をイソシアネート3-フルオロフェニル (0.048 mL、0.422 mmol) で処理し、アルゴン雰囲気下、室温で一夜攪拌した。追加のイソシアネート3-フルオロフェニル (0.024 mL、0.55 当量) を加え、混合物を室温で6時間攪拌し、次いで、イソシアネート3-フルオロフェニル (1滴) で再度処理し、混合物を室温で一夜攪拌した。得られた固体をろ過し、少量のTHFですすぎ、乾燥すると、1-(4-ブromo-5-(1-エチル-7-(1-メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素 (166 mg、82% 収率) が白い固体として得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.29 (q, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.13 (q, 2H), 2.86 (d, 3H), 1.21 (t, 3H); MS (ESI) m/z : 528.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化132】



【0304】

実施例51: DCM (5 mL) 中実施例A29 (0.131 g、1.103 mmol) の溶液にイソシアネートフェニル (0.480 g、1.103 mmol) を加え、反応混合物を室温で攪拌した。2時間後、溶剤を完全に留去し、残渣をMeCNから結晶化すると、1-(4-ブromo-5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (0.433 g、70.8% 収率) が白い固体として得られた。

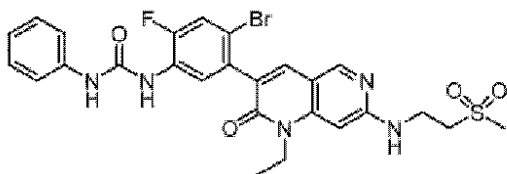
MS (ESI) m/z : 554. 1 / 556. 1 [M+H]⁺

【0305】

MeCN (4 mL) 中 1-(4-ブロモ-5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (0.200 g, 0.361 mmol) の懸濁液にメタンスルホン酸 (0.035 g, 0.361 mmol) を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。溶剤を完全に留去し、残渣をMeCNから結晶化すると、メタンスルホン酸1-(4-ブロモ-5-(1-エチル-7-(2-メトキシエチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (0.160 g, 67%収率) が白い固体として得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.23 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (d, J=9 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (d, J=11 Hz, 1H), 7.41 (d, J=9 Hz, 2H), 7.26 (t, J=7 Hz, 2H), 6.96 (t, J=7 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.21 (d, J=6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 554. 1 / 556. 1 [M+H]⁺

【化133】



【0306】

実施例52: イソシアネートフェニル (0.067 g, 0.56 mmol) を、THF (3 mL) 中実施例A31 (0.19 g, 0.43 mmol) 及びTEA (0.09 g, 0.87 mmol) の溶液に加え、室温で1時間攪拌した。得られた懸濁液をMTBE (3 mL) で希釈し、ろ過し、MTBEで洗い、乾燥すると、1-(4-ブロモ-5-(1-エチル-7-(2-(メチルチオ)エチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレアが白い固体として得られた (0.18 g, 74%収率)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.08 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J=10.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.28-7.17 (m, 3H), 6.96 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.11 (q, J=6.4 Hz, 2H), 3.55 (q, J=6.0 Hz, 2H), 2.66 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.20 (t, J=6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 570. 1 [M+H]⁺

【0307】

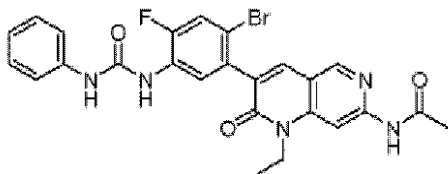
DCM (25 mL) 中 1-(4-ブロモ-5-(1-エチル-7-(2-(メチルチオ)エチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (0.18 g, 0.31 mmol) の懸濁液に70~75% mCPBA (0.14 g, 0.63 mmol) を加え、懸濁液を室温で15分間攪拌した。混合物を10% Na₂SO₃ 溶液 (30 mL) で希釈し、層を分離し、有機層を飽和NaHCO₃ 溶液、次いで食塩水で洗い、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM) によって精製すると、1-(4-ブロモ-5-(1-エチル-7-(2-(メチルスルホニル)エチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フル

オロフェニル) - 3-フェニルウレア (115mg、61%収率) が白い固体として得られた。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 9.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.28-7.24 (m, 3H), 6.96 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.12 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.77 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.39 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.20 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z : 602.1 [M+H]⁺

10

【化134】



【0308】

実施例53: THF (6mL) 中実施例A32 (0.278g、0.559mmol) の懸濁液をTEA (0.097mL、0.699mmol)、続いてイソシアネートフェニル (0.061mL、0.559mmol) で処理し、室温で一夜攪拌した。得られた固体をろ別回収し、THFですすぎ、真空乾燥すると、1-(5-(7-(4-メトキシベンジルアミノ)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (0.256g、74%収率) が得られた。

20

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 9.08 (s, 1H), 8.68 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 8.4 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, $J=10.8\text{Hz}$), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 4H), 6.96 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.31 (br s, 1H), 4.49-4.47 (m, 2H), 4.07 (q, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 3.70 (s, 3H), 1.12 (t, 3H, $J=8.0\text{Hz}$); MS (ESI) m/z : 616.2 (M+H⁺), 618.2 (M+2+H⁺)

30

【0309】

1-(5-(7-(4-メトキシベンジルアミノ)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (0.256g、0.415mmol) をTFA (4mL、51.9mmol) 中に溶解させ、室温で攪拌した。4時間後、反応混合物を濃縮乾固し、残渣をMeOHで希釈し、沈殿した固体をろ過により除去した。ろ液を飽和NaHCO₃で処理し、得られた固体をろ別回収し、H₂Oですすぎ、真空乾燥し、逆相クロマトグラフィー (0.1%TFAを含むMeCN/H₂O) によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和NaHCO₃で処理し、得られた固体をろ別回収し、H₂Oで洗い、乾燥すると、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (90mg、44%収率) が得られた。

40

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 9.08 (s, 1H), 8.68 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 8.36 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, $J=10.8\text{Hz}$), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.54 (br s, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.08 (q, 2H, $J=$

50

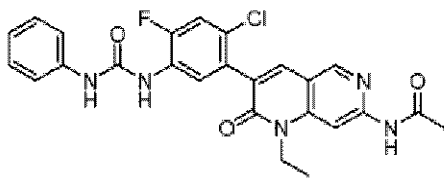
7. 2 Hz), 1. 20 (t, 3H, J=7. 2 Hz); MS (ESI) m/z: 496. 1 (M+H⁺), 498. 1 (M+2+H⁺).

【0310】

1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (90 mg、0. 181 mmol) を無水酢酸 (5 mL、52. 9 mmol) 中に懸濁し、110℃で4時間加熱した。反応物を室温に冷却し、氷 (15 g) に注ぎ、一夜攪拌した。固体を回収し、H₂O でよくすすぎ、自然乾燥し、次いで、MeCN (2~3 mL) 中に懸濁し、80℃で一夜加熱した。固体をろ別回収し、MeCN ですすぎ、真空乾燥すると、1-(5-(7-アセトアミド-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (56 mg、57% 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10. 84 (s, 1H), 9. 10 (s, 1H), 8. 73 (d, J=2. 4 Hz, 1H), 8. 71 (s, 1H), 8. 26 (s, 1H), 8. 22 (d, J=8. 4 Hz, 1H), 7. 95 (s, 1H), 7. 7 (d, J=6. 8 Hz, 1H), 7. 42-7. 40 (m, 2H), 7. 28-7. 24 (m, 2H), 6. 98-6. 95 (m, 1H), 4. 19 (q, J=6. 8 Hz, 2H), 2. 15 (s, 3H), 1. 25 (t, J=6. 8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 538. 1 [M+H]⁺

【化135】



【0311】

実施例54: 実施例A35 (0. 200 g、0. 601 mmol) をTHF (6 mL) 中に室温で溶解させ、TEA (0. 109 mL、0. 781 mmol)、続いてイソシアネートフェニル (0. 066 mL、0. 601 mmol) で処理した。2時間後、沈殿した固体をろ別回収し、THFですすぐと、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (200 mg、74% 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9. 12 (s, 1H), 8. 7 (s, 1H), 8. 35 (s, 1H), 8. 16 (d, J=8. 4 Hz, 1H), 7. 73 (s, 1H), 7. 52 (d, J=11. 8 Hz, 1H), 7. 43-7. 40 (m, 2H), 7. 28-7. 24 (m, 2H), 6. 96-6. 94 (m, 1H), 6. 54 (br s, 2H), 6. 34 (s, 1H), 4. 08 (q, J=7. 2 Hz, 2H), 1. 20 (t, J=7. 2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 452. 1 (M+H⁺), 454. 1 (M+2+H⁺)

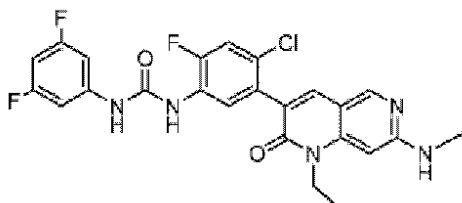
【0312】

1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (0. 100 g、0. 221 mmol) を無水酢酸 (5 mL、53. 0 mmol) 中に懸濁し、110℃まで徐々に加熱しながら攪拌した。5時間後、混合物を室温に冷却し、MeCN (15 mL) で希釈した。固体をろ別回収し、MeCN ですすぎ、乾燥すると、1-(5-(7-アセトアミド-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (107 mg、98% 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10. 84 (s, 1H), 9. 13

(s, 1H), 8.74 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.57 (d, J=4.0 Hz, 1H) 7.42–7.40 (m, 2H), 7.28–7.24 (m, 2H), 6.98–6.95 (m, 1H), 4.19 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 494.1 [M+H]⁺

【化136】



10

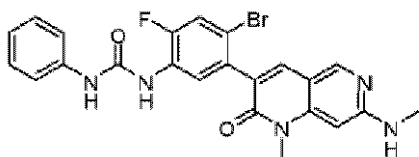
【0313】

実施例55: DCM (4 mL) 中実施例A5 (200 mg、0.58 mmol) 及びピリジン (91 mg、1.16 mmol) の0℃溶液を1,3-ジフルオロ-5-イソシアナトベンゼン (98 mg、0.64 mmol) で滴下処理し、冷却浴が終了するまで室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮乾固し、分取HPLCによって精製した。得られた溶液をHCl (1 mL) で処理し、凍結乾燥すると、塩酸1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)尿素 (74 mg、26%収率) が得られた。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.94 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.14 (bs, 1H), 8.13 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, J=11.2 Hz, 1H), 7.16–7.12 (m, 2H), 6.78 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.16–4.13 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.19 (t, J=6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 502.3 [M+H]⁺

【化137】



30

【0314】

実施例56: 実施例A37 (1.3 g、3.4 mmol)、メチルアミン (25%、30 mL) 及びEtOH (5 mL) の混合物を、圧力容器中、120℃で1日加熱した。混合物を室温に冷却し、固体をろ別回収し、石油エーテルで洗い、乾燥すると、3-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-7-メチルアミノ-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン (1.06 g、82.8%収率) が得られた。

40

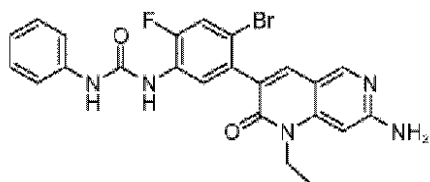
【0315】

DCM (25 mL) 中3-(5-アミノ-2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-7-メチルアミノ-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン (420 mg、1.16 mmol) の溶液をイソシアネートフェニル (0.19 g、1.62 mmol) 及びTEA (0.326 g、3.23 mmol) で処理し、室温で12時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、MTBE (1×) で洗った。粗生成物を分取-HPLC分離 (0.1% TFAを含むMeCN/H₂O) によって精製すると、1-(4-ブロモ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-フェニルウレア (245 mg、44%収率) が得られた。

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.08 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.28–7.24 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.04–7.03 (m, 1H), 6.98–6.94 (t, $J=8$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.85 (d, $J=4.8$ Hz, 3H).

【化138】



10

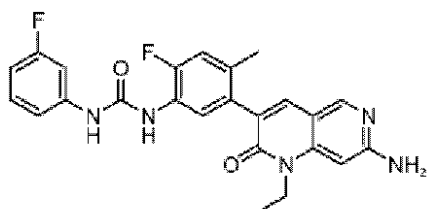
【0316】

実施例57: DCM (20 mL) 中実施例A33 (300 mg、0.798 mmol) の溶液にイソシアネートフェニル (284 mg、2.39 mmol) 及びTEA (241.7 mg、2.39 mmol) を加えた。混合物を室温で3日間攪拌し、次いで、濃縮し、HPLC分離 (0.1% TFAを含むMeCN/H₂O) によって精製すると、1-(5-(7-amino-1-ethyl-2-oxo-1H-pyrido[2,3-b]pyrazin-3-yl)-4-bromo-2-fluorophenyl)-3-phenylurea (20 mg、5%収率) が得られた。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.17 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26–7.22 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.96–6.93 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.09–4.06 (q, $J=5.2$ Hz, 2H), 1.20–1.17 (t, $J=5.2$ Hz, 3H)

【化139】



30

【0317】

実施例58: 1:1のEtOAc/水 (10 mL) 中3-フルオロアニリン (0.3 mL、3.12 mmol) の二相溶液にクロロギ酸イソプロペニル (0.564 g、4.68 mmol) 及びNaHCO₃ (1.31 g、15.6 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせて濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製すると、3-フルオロフェニルカルバメートプロパー1-エン-2-イル (125 mg、21%収率) が白い固体として得られた。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 10.14 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 1.92 (s, 3H)

【0318】

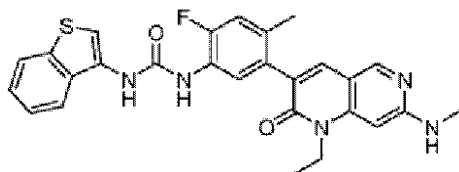
THF (3 mL) 中3-フルオロフェニルカルバメートプロパー1-エン-2-イル (0.094 g、0.480 mmol) 及び実施例A34 (0.100 g、0.320 mmol) の溶液を1-メチルピロリジンの触媒量 (1滴) で処理し、混合物を60℃で一晩加熱した。追加の1-メチルピロリジン (2滴) を加え、加熱を60℃でさらに24時間

50

継続した。混合物を室温に冷却し、固体をろ別回収し、THFですすぎ、乾燥すると、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素(123mg、85%収率)が白い固体として得られた。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.22 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.27 (q, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.09 (q, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.20 (t, 3H); MS (ESI) m/z: 450.2 [M+H] $^+$

【化140】

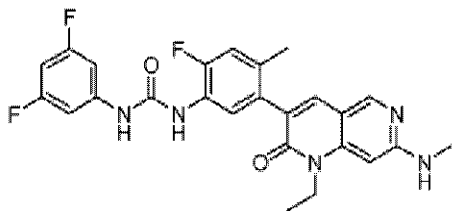


【0319】

実施例59: トルエン(3.0mL) <オートテキスト キー=“0C3956B1” 名前=“[溶剤]” 指標=“1” フィールド=“溶剤” タイプ=“フィールド” 長さ=“17”/>中1-ベンゾチオフェンカルボン酸(0.131g、0.735mmol) <オートテキスト キー=“0C5A121E” 名称=“[反応物]” 指標=“1” フィールド=“反応物” タイプ=“フィールド” 長さ=“54”/>及びTEA(0.188mL、1.348mmol) <オートテキスト キー=“0C3956B0” 名称=“[反応物]” 指標=“3” フィールド=“反応物” タイプ=“フィールド” 長さ=“26”/>の混合物をDPPA(0.198mL、0.919mmol) <オートテキスト キー=“0C3956B2” 名称=“[反応物]” 指標=“4” フィールド=“反応物” タイプ=“フィールド” 長さ=“54”/>で処理し、室温で0.5時間攪拌し、実施例A2(0.200g、0.613mmol) <オートテキスト キー=“0C5A5BD9” 名称=“[反応物]” 指標=“2” フィールド=“反応物” タイプ=“フィールド” 長さ=“31”/>で処理し、90℃で3日間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮乾固し、MeCN(5mL)で処理し、70℃で5分間加熱した。固体をろ別回収し、MeCNで洗い、MeOHで処理し、50℃で加熱し、ろ別回収した。材料を逆相クロマトグラフィー(0.1%TFAを含むMeCN/水)によって精製した。水及びNaHCO₃を精製した生成物に加え、得られた沈殿物をろ過し、乾燥すると、1-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素(69mg、21%収率)が白い固体として得られた。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.39 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 2.90 (d, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.21 (t, 3H); MS (ESI) m/z: 502.2 [M+H] $^+$

【化 1 4 1】

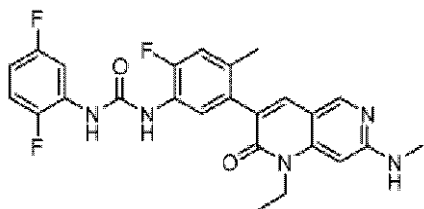


【0 3 2 0】

実施例 60：THF（3 mL）中実施例 A 2（0.096 g、0.29 mmol）の懸濁液を TEA（0.041 mL、0.294 mmol）及びイソシアネート 3、5-ジフルオロフェニル（0.114 g、0.735 mmol）で処理し、室温で 6 時間攪拌した。混合物を 60% EtOAc/Hex で処理し、5 分間攪拌し、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-（3，5-ジフルオロフェニル）-3-（5-（1-エチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1，2-ジヒドロ-1，6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロ-4-メチルフェニル）尿素（0.11 g、73% 収率）が白い固体として得られた。

^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ）： δ 9.37（s，1H），8.61（s，1H），8.40（s，1H），7.85（d， $J=8.4$ Hz，1H），7.66（s，1H），7.13（dd， $J=10.0$ Hz，2.4 Hz，3H），6.98（q， $J=4.8$ Hz，1H），6.80-6.75（m，1H），6.23（s，1H），4.14（q， $J=6.8$ Hz，2H），2.85（d， $J=4.8$ Hz，3H），2.06（s，3H），1.20（t， $J=6.8$ Hz，3H）；MS（ESI） m/z ：482.2 [M+H] $^+$

【化 1 4 2】

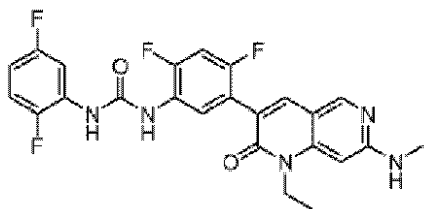


【0 3 2 1】

実施例 61：THF（3 mL）中実施例 A 2（0.096 g、0.29 mmol）の懸濁液を TEA（0.041 mL、0.294 mmol）及びイソシアネート 2，5-ジフルオロフェニル（0.055 g、0.353 mmol）で処理し、室温で 2 時間攪拌した。混合物を 60% EtOAc/Hex で処理し、5 分間攪拌し、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-（2，5-ジフルオロフェニル）-3-（5-（1-エチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1，2-ジヒドロ-1，6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロ-4-メチルフェニル）尿素（0.12 g、85% 収率）が白い固体として得られた。

^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ）： δ 9.18（s，1H），9.06（s，1H），8.40（s，1H），8.02-7.97（m，1H），7.94（d， $J=8.4$ Hz，1H），7.66（s，1H），7.30-7.24（m，1H），7.14（d， $J=12.4$ Hz，1H），6.98（q， $J=4.8$ Hz，1H），6.81-6.77（m，1H），6.23（s，1H），4.14（q， $J=6.8$ Hz，2H），2.85（d， $J=4.8$ Hz，3H），2.06（s，3H），1.20（t， $J=6.8$ Hz，3H）；MS（ESI） m/z ：482.2 [M+H] $^+$

【化 1 4 3】



【0 3 2 2】

実施例 6 2 : ジオキサン (5 mL) 中実施例 A 7 (0.12 g、0.266 mmol) の溶液をイソシアネート 2, 5-ジフルオロフェニル (0.034 mL、0.293 mmol) で処理し、室温で一夜攪拌した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-(5-(7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(2, 5-ジフルオロフェニル)尿素 (129 mg、80%収率) が得られた。

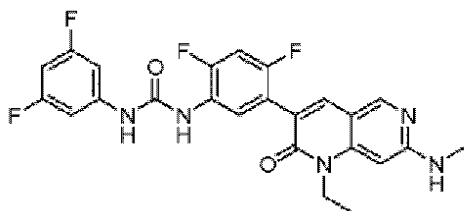
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.82-6.80 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.13 (t, 3H); MS (ESI) m/z : 606.3 [M+H] $^+$

【0 3 2 3】

DCM (2 mL) 中 1-(5-(7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(2, 5-ジフルオロフェニル)尿素 (0.129 g、0.213 mmol) 及びアニソール (0.233 mL、2.130 mmol) の溶液を TFA (2 mL、26.0 mmol) で処理し、室温で一夜攪拌した。混合物を濃縮乾固し、EtOAc 及び飽和 NaHCO₃ で処理し、1 時間攪拌し、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル)尿素 (84 mg、81%収率) が得られた。材料を MeCN (2 mL) 中に懸濁し、0.5 N HCl (2.076 mL、0.208 mmol) で処理し、水 (2 mL) で希釈し、凍結し、凍結乾燥し、Et₂O でトリチュレートし、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、塩酸 1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル)尿素 (85 mg、94%収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.24 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.19 (q, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.21 (t, 3H); MS (ESI) m/z : 486.2 [M+H] $^+$.

【化 1 4 4】



10

20

30

40

50

【0324】

実施例63：ジオキサン（5 mL）中実施例A7（0.12 g、0.266 mmol）の溶液をイソシアネート3，5-ジフルオロフェニル（0.038 mL、0.320 mmol）で処理し、室温で一夜攪拌した。追加のイソシアネート3，5-ジフルオロフェニル（0.038 mL、0.320 mmol）を加え、混合物を4時間攪拌した。得られた沈殿物をろ別回収し、乾燥すると、1-（5-（7-（（4-メトキシベンジル）（メチル）アミノ）-1-エチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロ-1，6-ナフチリジン-3-イル）-2，4-ジフルオロフェニル）-3-（3，5-ジフルオロフェニル）尿素（112 mg、69%収率）が得られた。

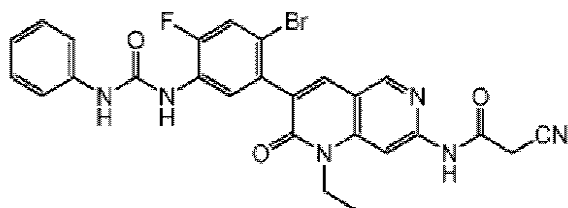
^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ）： δ 9.38（s，1H），8.67（s，1H），8.52（s，1H），8.05（t，1H），7.86（s，1H），7.38（t，1H），7.19-7.14（m，4H），6.86（d，2H），6.80-6.77（m，1H），6.32（s，1H），4.85（s，2H），4.19（q，2H），3.70（s，3H），3.12（s，3H），1.13（t，3H）；MS（ESI） m/z ：606.3 [M+H] $^+$

【0325】

DCM（2 mL）中1-（5-（7-（（4-メトキシベンジル）（メチル）アミノ）-1-エチル-2-オキソ-1，2-ジヒドロ-1，6-ナフチリジン-3-イル）-2，4-ジフルオロフェニル）-3-（3，5-ジフルオロフェニル）尿素（0.112 g、0.185 mmol）及びアニソール（0.202 mL、1.849 mmol）の溶液をTFA（2 mL、26.0 mmol）で処理し、室温で一夜攪拌した。混合物を濃縮乾固し、EtOAc及び飽和NaHCO₃で処理し、1時間攪拌し、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-（3，5-ジフルオロフェニル）-3-（5-（1-エチル-7-（（4-メトキシベンジル）（メチル）アミノ）-2-オキソ-1，2-ジヒドロ-1，6-ナフチリジン-3-イル）-2，4-ジフルオロフェニル）尿素（57 mg、64%収率）が得られた。材料をMeCN（2 mL）中に溶解させ、0.1 N HCl（1.17 mL、0.117 mmol）で処理し、水（3 mL）で希釈し、凍結し、凍結乾燥し、Et₂Oでトリチュレートし、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、塩酸1-（3，5-ジフルオロフェニル）-3-（5-（1-エチル-7-（（4-メトキシベンジル）（メチル）アミノ）-2-オキソ-1，2-ジヒドロ-1，6-ナフチリジン-3-イル）-2，4-ジフルオロフェニル）尿素（57 mg、96%収率）が得られた。

^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ）： δ 9.95（s，1H），8.80（s，1H），8.51（s，1H），8.07（t，1H），7.92（s，1H），7.70（br s，1H），7.40（t，1H），7.15（d，2H），6.82-6.77（m，1H），6.43（s，1H），4.15（q，2H），2.91（s，3H），1.21（t，3H）；MS（ESI） m/z ：486.2 [M+H] $^+$

【化145】



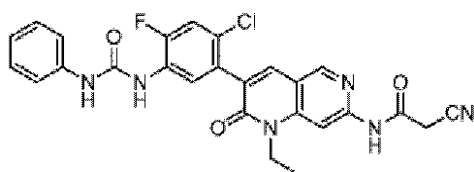
【0326】

実施例64：シアノ酢酸エチル（2.307 g、20.40 mmol）中実施例57（135 mg、0.272 mmol）の懸濁液を105℃で4.5時間、次いで125℃で2日間加熱した。混合物をNMP（0.3 mL）で処理し、125℃で5時間加熱し、次

いで、室温に冷却し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製した。材料をシリカゲルクロマトグラフィー (THF/Hex) によって再精製し、4 : 1 の MeCN/H₂O 中に溶解させ、凍結し、凍結乾燥した。材料を MTBE で処理し、得られた固体を別回収し、乾燥すると、N-(3-(2-ブロモ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-2-シアノアセトアミド (13 mg、8.5% 収率) がオフホワイト色の固体として得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.17 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.74 (m, 2H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 1.26 (t, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 565.1 [M+H]⁺

【化146】

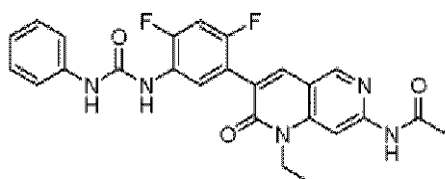


【0327】

実施例 65 : シアノ酢酸エチル (3 ml、28.1 mmol) 中実施例 21 (0.180 g、0.398 mmol) の懸濁液を 125℃ で一夜加熱した。混合物を NMP (0.3 mL) で処理し、125℃ で 24 時間加熱し、次いで、室温に冷却し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製した。材料をシリカゲルクロマトグラフィー (THF/Hex) によって再精製し、4 : 1 の MeCN/H₂O 中に溶解させ、凍結し、凍結乾燥し、MTBE で処理し、得られた固体を別回収し、乾燥すると、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-2-シアノアセトアミド (22 mg、11% 収率) がオフホワイト色の固体として得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.17 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 519.1 [M+H]⁺

【化147】



【0328】

実施例 66 : TFA (10 mL) 中実施例 A36 (1 g、2.3 mmol) の溶液を 60℃ で一夜撹拌した。溶剤を除去し、粗生成物を飽和 NaHCO₃ で処理し、EtOAc (2×) で抽出した。有機抽出物を合わせて食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、留去すると、7-アミノ-3-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-1-エチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (600 mg、83% 収率) が得られ、これ

を精製することなく次のステップで用いた。

【0329】

DCM (5 mL) 中 7-アミノ-3-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-1-エチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (500 mg、1.58 mmol) 及び TEA (638 mg、6.32 mmol) の溶液をイソシアネートフェニル (503 mg、4.8 mmol) で滴下処理し、室温で一夜攪拌した。混合物を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル) によって精製すると、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル)-3-フェニルウレア (500 mg、73% 収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.03 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.13-4.08 (q, $J=0.8$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)

【0330】

THF (3 mL) 中 1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル)-3-フェニルウレア (150 mg、0.344 mmol) 及び TEA (174.2 mg、1.72 mmol) の溶液を、室温下、塩化アセチル (81 mg、1.03 mmol) で滴下処理した。得られた混合物を2時間攪拌し、溶剤を除去すると、粗生成物が得られた。これを希釈し、食塩水で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、N-アセチル-N-{3-[2, 4-ジフルオロ-5-(3-フェニルウレイド)-フェニル]-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-7-イル}-アセトアミド (150 mg、84% 収率) が得られた。

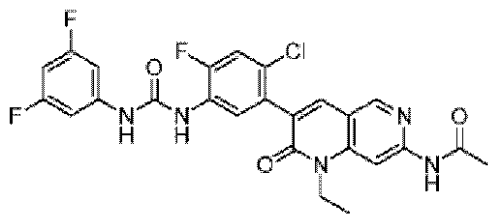
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 10.86 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 4.25-4.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)

【0331】

MeOH (2 mL) 中 N-アセチル-N-{3-[2, 4-ジフルオロ-5-(3-フェニルウレイド)-フェニル]-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-7-イル}-アセトアミド (100 mg、0.19 mmol) の溶液に K_2CO_3 (79 mg、0.57 mmol) 及び水 (1 mL) を加え、混合物を室温で一夜攪拌した。MeOH を減圧除去し、残渣を水 (8 mL) で希釈した。混合物を EtOAc で抽出すると、粗生成物が得られ、これを分取 HPLC によって精製すると、1-(5-(7-アセトアミド-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル)-3-フェニルウレア (32 mg、23% 収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 10.85 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 4.24-4.18 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.28-1.25 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 478.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化 1 4 8】



【0 3 3 2】

実施例 67: THF (6 mL) 中実施例 A3 (0.20 g、0.568 mmol) の溶液を TEA (0.098 mL、0.710 mmol)、続いてイソシアネート 3, 5-ジフルオロフェニル (0.092 g、0.596 mmol) で処理し、室温で 2 時間撹拌した。追加のイソシアネート 3, 5-ジフルオロフェニル (0.14 g、0.903 mmol) を加え、混合物を室温で一夜撹拌した。さらにイソシアネート 3, 5-ジフルオロフェニル (0.25 g、1.61 mmol) を加え、混合物を室温で 24 時間撹拌した。混合物を 0°C に冷却し、固体をろ別回収し、乾燥した。ろ液を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (THF/Hex) によって精製し、単離した固体と合わせると、1-(4-クロロ-5-(7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル) 尿素 (177 mg、61% 収率) が得られた。

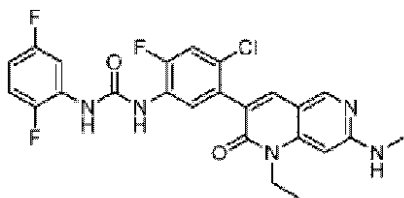
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.27 (br s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 4.27 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 507.1 [M+H] $^+$

【0 3 3 3】

ジオキサン (3.5 mL) 中 1-(4-クロロ-5-(7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル) 尿素 (178 mg、0.351 mmol)、キサントホス (20.30 mg、0.035 mmol)、 Cs_2CO_3 (229 mg、0.702 mmol) 及びアセトアミド (104 mg、1.754 mmol) の混合物をアルゴンで 10 分間スパージングし、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16.07 mg、0.018 mmol) で処理し、100°C で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、THF で処理し、固体を珪藻土に通してろ過によって除去し、THF でよくすすいだ。ろ液を食塩水 (3×) で洗い、 MgSO_4 上で乾燥し、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製した。材料を 4:1 の MeCN/ H_2O 中に懸濁させ、凍結し、凍結乾燥し、得られた固体を MTBE でトリチュレートし、ろ別回収し、乾燥すると、N-(3-(2-クロロ-5-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)ウレイド)-4-フルオロフェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル) アセトアミド (9 mg、4.8% 収率) が得られた。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.86 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.63 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.84-6.83 (m, 1H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 530.1 [M+H] $^+$

【化 1 4 9】



【0 3 3 4】

実施例 68：ピリジン（2 mL）中実施例 A 4（250 mg、0.535 mmol）の溶液をイソシアネート 2，5-ジフルオロフェニル（91 mg、0.589 mmol）で処理し、室温で一夜攪拌した。追加のイソシアネート 2，5-ジフルオロフェニル（30 μ L、0.256 mmol）を加え、室温で4時間攪拌した。混合物をほぼ濃縮乾固し、EtOAc 及び食塩水で処理し、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-（4-クロロ-5-（1-エチル-7-（（4-メトキシベンジル）（メチル）アミノ）-2-オキソ-1，2-ジヒドロ-1，6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（2，5-ジフルオロフェニル）尿素（314 mg、94%収率）が得られた。

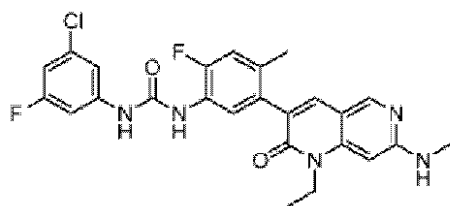
^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ）： δ 9.31（s，2H），8.51（s，1H），8.19（d， $J=8.6$ Hz，1H），7.98（m，1H），7.78（s，1H），7.56（d， $J=10.9$ Hz，1H），7.29（m，1H），7.18（d， $J=8.4$ Hz，2H），6.89-6.78（m，3H），6.33（s，1H），4.85（s，2H），4.19（q， $J=7.1$ Hz，2H），3.70（s，3H），3.13（s，3H），1.13（t， $J=7.0$ Hz，3H）；MS（ESI） m/z ：622.2 [M+H] $^+$

【0 3 3 5】

1-（4-クロロ-5-（1-エチル-7-（（4-メトキシベンジル）（メチル）アミノ）-2-オキソ-1，2-ジヒドロ-1，6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（2，5-ジフルオロフェニル）尿素（314 mg、0.505 mmol）及びアニソール（273 mg、2.52 mmol）の混合物を TFA（3.0 mL、51.9 mmol）で処理し、室温で2.5時間攪拌した。混合物をほぼ濃縮乾固し、EtOAc 及び飽和 NaHCO₃ で処理し、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-（4-クロロ-5-（1-エチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1，2-ジヒドロ-1，6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（2，5-ジフルオロフェニル）尿素（233 mg、92%収率）が得られた。

^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ）： δ 9.24（m，2H），8.40（s，1H），8.17（d， $J=8.7$ Hz，1H），7.97（m，1H），7.73（s，1H），7.54（d， $J=11.0$ Hz，1H），7.27（m，1H），7.02（m，1H），6.80（m，1H），6.23（s，1H），4.12（q， $J=7.1$ Hz，2H），2.85（d， $J=4.9$ Hz，3H），1.19（t， $J=7.0$ Hz，3H）；MS（ESI） m/z ：502.2 [M+H] $^+$

【化 1 5 0】



【0 3 3 6】

実施例 69：EtOAc（5 mL）及び飽和 NaHCO₃ 中（4.2 mL）実施例 A 1（0.15 g、0.336 mmol）の二相溶液をクロロギ酸イソプロペニル（0.061 g、0.504 mmol）で処理し、室温で2時間攪拌した。層を分離し、水層を Et

10

20

30

40

50

OA c (1×) で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固した。固体をTHF (2 mL) 中に溶解させ、1-メチルピロリジン (0.011 g、0.134 mmol) 及び3-クロロ-5-フルオロアニリン (0.098 g、0.672 mmol) で処理し、55℃で20時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製すると、1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-3-(5-(1-エチル-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素 (105 mg、51%収率) が得られた。

MS (ESI) m/z : 618.2 [M+H]⁺

10

【0337】

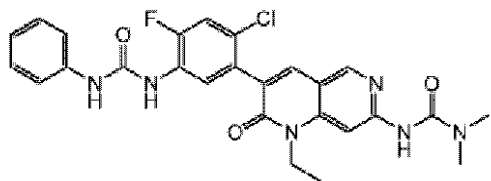
TFA (3 mL) 中1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-3-(5-(1-エチル-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素 (0.105 g、0.170 mmol) の溶液をアニソール (0.093 mL、0.849 mmol) で処理し、室温で4時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含むMeCN/H₂O) によって精製した。断片を合わせて飽和NaHCO₃ で中和し、EtOAc (2×) で抽出し、有機物を合わせて水、次いで食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固すると、1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-3-(5-(1-エチル-7-((メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素 (62 mg、73%収率) が得られた。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.54 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (dt, J=11.3, 2.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J=12.1 Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.14 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.85 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 498.2 [M+H]⁺

【化151】

30



【0338】

実施例70: ジオキササン (4 mL) 中実施例A50 (0.105 g、0.196 mmol) の溶液をジメチルアミン (THF中2 M、4 mL、8.0 mmol) で処理し、室温で一晩攪拌した。1-メチルピロリジン (0.1 mL) を加え、混合物を室温で24時間攪拌した。追加の1-メチルピロリジン (0.1 mL) 及びジメチルアミン (THF中2 M、2 mL、4.0 mmol) を加え、混合物を室温で3日間攪拌し、次いで、40℃で24時間加熱した。混合物を室温に冷却し、固体をろ別回収し、乾燥すると、3-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-1,1-ジメチルウレア (80 mg、73%収率) が得られた。

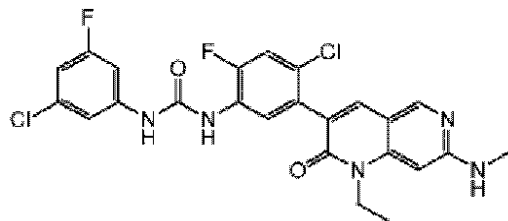
40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.19 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.97 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.17 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.97 (s

50

, 6 H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z : 523.2 [M+H]⁺.

【化152】



10

【0339】

実施例71：ジオキサン（5 mL）中実施例A47（200 mg、0.363 mmol）、DIEA（188 mg、1.452 mmol）及び3-クロロ-5-フルオロアニリン（211 mg、1.452 mmol）の混合物を80℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc及び飽和NaHCO₃で処理し、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、粗1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)尿素（91 mg、39%収率）が得られ、これをさらに精製することなく次のステップへ移した。

MS (ESI) m/z : 638.2 [M+H]⁺

20

【0340】

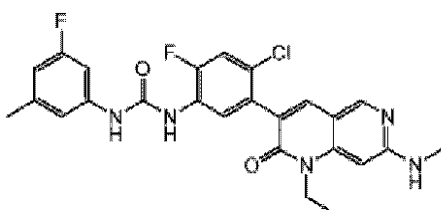
1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)尿素（91 mg、0.143 mmol）及びアニソール（77 mg、0.713 mmol）の混合物を、TFA（3 mL）中、室温で3時間撹拌した。混合物をほぼ濃縮乾固し、EtOAc中に溶解させ、飽和NaHCO₃で処理した。層を分離し、有機層を食塩水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥した。固体が沈殿し、その後THF、MeOH及びDMFを加え、混合物を温めると、澄んだ溶液が得られ、次いで、ろ過して塩を除去した。ろ液を濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー（0.1% TFAを含むMeCN/H₂O）によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和NaHCO₃で中和し、温かいEtOAc（2×）で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固すると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-((メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)尿素（55 mg、74%収率）が得られた。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.43 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27 (dt, J = 11.2, 2.1 Hz, 1H), 7.06–6.98 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 518.1 [M+H]⁺

40

【化153】



【0341】

50

実施例 72: ジオキサン (5 mL) 中実施例 A47 (200 mg、0.363 mmol)、DIEA (188 mg、1.452 mmol) 及び 3-クロロ-5-メチルアニリン (182 mg、1.452 mmol) の混合物を 80 °C で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc 及び飽和 NaHCO₃ で処理し、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、粗 1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)尿素 (197 mg、88% 収率) が得られた。

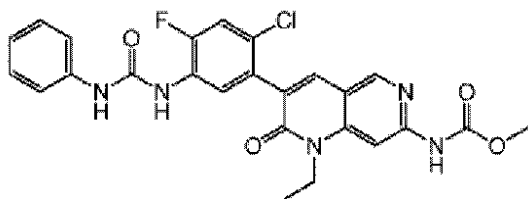
MS (ESI) m/z: 618.2 [M+H]⁺

【0342】

1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)尿素 (197 mg、0.319 mmol) 及び アニソール (172 mg、1.594 mmol) の混合物を、TFA (4 mL) 中、室温で 3 時間攪拌した。混合物をほぼ濃縮乾固し、EtOAc 及び飽和 NaHCO₃ で処理し、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)尿素 (113 mg、71% 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.18 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J=11.5 Hz, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.67-6.59 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.14 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.3 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 498.1 [M+H]⁺

【化154】



【0343】

実施例 73: ピリジン (3 mL) 中実施例 21 (100 mg、0.221 mmol) の混合物をメチルクロロギ酸エステル (23 mg、0.243 mmol) で滴下処理し、室温で 4 時間攪拌した。追加のメチルクロロギ酸エステル (50 µL) を加え、混合物を一夜攪拌した。混合物を追加のメチルクロロギ酸エステル (100 µL) で処理し、さらに 2 日間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、EtOAc 及び水で処理し、得られた固体をろ別回収した。材料を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む MeCN/H₂O) によって精製し、有機物を減圧除去し、水性の混合物を飽和 NaHCO₃ で中和した。得られた固体をろ別回収し、水で洗い、乾燥すると、(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)カルバメートメチル (101 mg、87% 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.56 (br s, 1H), 9.31-8.78 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.56 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.26 (t, J=7.8 Hz, 2H), 6.96 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.20 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3

10

20

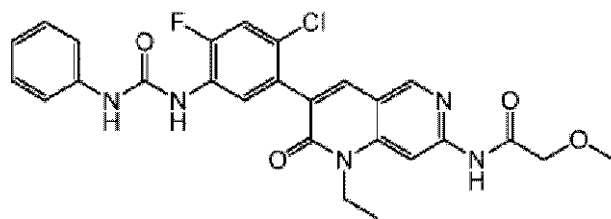
30

40

50

H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 510.1 [M + H]⁺

【化155】



10

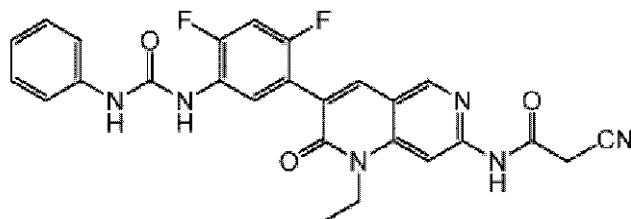
【0344】

実施例74: THF (4 mL) 中実施例21 (90 mg、0.199 mmol) 及びピリジン (79 mg、0.996 mmol) の混合物を塩化メトキシアセチル (27 mg、0.249 mmol) で滴下処理し、室温で22時間攪拌した。追加の塩化メトキシアセチル (30 μL、0.328 mmol) を加え、混合物を40℃で6時間加熱し、次いで、室温に冷却し、一夜攪拌した。混合物をEtOAc及び水で処理し、1時間攪拌し、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-2-メトキシアセトアミド (76 mg、72%収率) が得られた。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.39 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.73 (m, 2H), 8.27–8.20 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.58 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 524.2 [M + H]⁺

【化156】



30

【0345】

実施例75: ジオキサン (10 mL) 中実施例A18 (752 mg、9.0 mmol)、Cs₂CO₃ (2.0 g、6.0 mmol) 及びキサントホス (173 mg、0.3 mmol) の混合物を窒素でスパージングし、Pd₂(dba)₃ (165 mg、0.18 mmol) で処理し、窒素で再度スパージングし、100℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。有機物を合わせて食塩水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、N-(3-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-2-シアノアセトアミド (500 mg、44%収率) が得られた。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.15 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.06–7.11 (m, 1H), 6.80–6.85 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.22–4.18 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 1.25–1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

【0346】

50

THF (4 mL) 中 N-(3-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-2-シアノアセトアミド (0.5 g, 1.3 mmol) 及び K_2CO_3 (448 mg, 3.25 mmol) の溶液をフェニルクロロギ酸エステル (408 mg, 2.6 mmol) で滴下処理し、60℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮乾固し、水で処理し、EtOAc (2×) で抽出した。有機物を合わせて食塩水で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、(5-(7-(2-シアノアセトアミド)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル) カルバメートフェニル (400 mg, 61% 収率) が得られた。

10

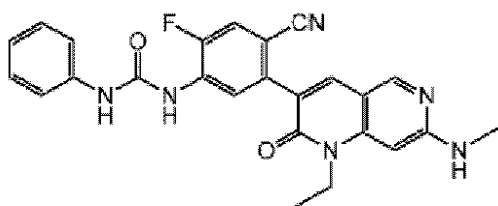
【0347】

DMSO (3 mL) 中カルバメートフェニル (5-(7-(2-シアノアセトアミド)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2, 4-ジフルオロフェニル) (400 mg, 0.80 mmol) 及びアニリン (158 mg, 1.6 mmol) の溶液を60℃で一夜加熱し、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含む MeCN/H₂O) によって精製すると、2-シアノ-N-(3-(2, 4-ジフルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド (50 mg, 13% 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.23 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.20–8.16 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.49–7.39 (m, 4H), 7.29–7.25 (m, 2H), 6.96 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.26–4.21 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.30–1.26 (t, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 503.2 [M+H]⁺

20

【化157】



30

【0348】

実施例76: DMF (50 mL) 中実施例C5 (3 g, 10.9 mmol) の溶液を ZnCN₂ (1.7 g, 16.4 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (1.26 g, 1.09 mmol) で処理し、窒素でスパージングし、100℃で12時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水で処理し、EtOAc (3×) で抽出した。有機物を合わせて食塩水 (3×) で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル) によって精製すると、2-(5-アミノ-2-シアノ-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (600 mg, 25% 収率) が得られた。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13–4.11 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.23–1.19 (t, J = 6.8 Hz, 3H)

【0349】

DMF (20 mL) 中 2-(5-アミノ-2-シアノ-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (400 mg, 1.80 mmol) 及び実施例B1 (281 mg, 1.80 mmol) の溶液を Cs₂CO₃ (1.17 g, 3.60 mmol) で処理し、室温で1時間撹拌した。得られた固体をろ別回収し、水で洗い、乾燥すると、4-アミノ-2-(7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-

50

5-フルオロベンゾニトリル (420 mg、68%収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.88 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 4.38–4.33 (q, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.30–1.26 (t, $J=6.4$ Hz, 3H)

【0350】

4-アミノ-2-(7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-5-フルオロベンゾニトリル (420 mg、1.23 mmol) 及びメチルアミン (25%、50 mL) の混合物を、圧力容器中、120℃で1日加熱した。混合物を室温に冷却し、固体をろ別回収し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル) によって精製すると、4-アミノ-2-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-5-フルオロベンゾニトリル (250 mg、61%収率) が得られた。

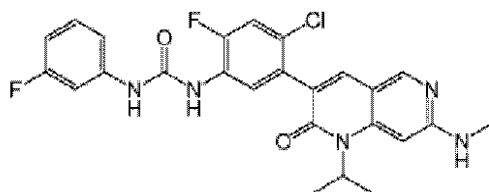
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.42 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.09–7.08 (m, 1H), 6.81 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.16–4.11 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 1.22–1.18 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)

【0351】

DCM中4-アミノ-2-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-5-フルオロベンゾニトリル (100 mg、0.296 mmol) の-70℃の溶液をn-BuLi (0.47 mL、1.17 mmol) で滴下処理し、-60℃で40分間攪拌し、イソシアネートフェニル (70.6 mg、0.593 mmol) で処理し、室温に温め、12時間攪拌した。混合物を濃縮し、HPLCによって精製すると、1-(4-シアノ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (22 mg、16%収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.28 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.45–7.43 (m, 2H), 7.31–7.27 (m, 2H), 7.18–7.13 (q, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.02–6.98 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.16 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 457.3 [M+H] $^+$

【化158】



【0352】

実施例77: ジオキサン (3 mL) 中実施例A52 (153 mg、0.304 mmol)、t-ブチルX-ホス (phos) (6.45 mg、0.015 mmol)、Cs₂CO₃ (198 mg、0.608 mmol)、Pd₂(dba)₃ (28 mg、0.030 mmol) 及びメチルアミン (THF中2.0N、2.0 mL、4.0 mmol) の混合物をアルゴンでスパージングし、80℃で4.5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc及びDCMで処理し、固体を珪藻土に通してろ過によって除去した。ろ液を濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含むMeCN/H₂O) によって精製した。有機物を減圧除去し、水層を飽和NaHCO₃で中和した。混合物をEtOAc

10

20

30

40

50

c (2×) で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固すると、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素 (22 mg、14%収率) が得られた。

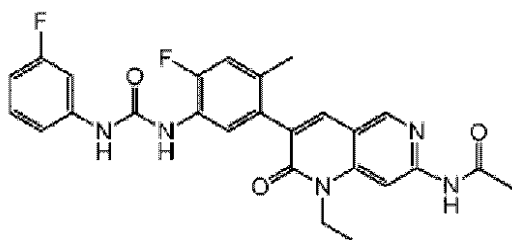
MS (ESI) m/z : 498.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0353】

MeCN (1.5 mL) 中 1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素 (22 mg、0.042 mmol) の混合物を 0.1 N HCl (464 μL 、0.046 mmol) で処理し、凍結し、凍結乾燥すると、塩酸 1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素 (19 mg、84%収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.58 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 7.50–7.38 (m, 2H), 7.32–7.25 (m, 1H), 7.07 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, 1H), 6.82–6.73 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.52 (d, $J=6.9$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 498.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化159】

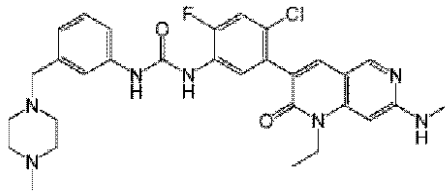


【0354】

実施例 78: ジオキサン (2 mL) 中実施例 A56 (88 mg、0.188 mmol)、 Cs_2CO_3 (122 mg、0.375 mmol) 及びアセトアミド (55.4 mg、0.938 mmol) の混合物をアルゴンで 15 分間スパージングし、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8.59 mg、9.38 μmol) 及びキサントホス (10.86 mg、0.019 mmol) で処理し、アルゴンで再度スパージングし、100℃で 2.5 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、10% MeOH/DCM で処理し、固体を珪藻土に通してろ過によって除去した。ろ液を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製した。材料を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む MeCN/ H_2O) によって再精製し、有機物を減圧除去し、水性残渣を凍結し、凍結乾燥した。得られた材料を MTBE で処理し、固体をろ別回収し、乾燥すると、N-(1-エチル-3-(4-フルオロ-5-(3-(3-フルオロフェニル)ウレイド)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド (12 mg、13%収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.80 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.46 (dt, $J=12.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.17 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.77 (td, $J=8.5, 2.6$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 492.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化 1 6 0】



【0 3 5 5】

実施例 79：ジオキサン（4 mL）中実施例 D1（155 mg、0.493 mmol）、DIEA（146 mg、1.126 mmol）、1-メチルピロリジン（24 mg、0.281 mmol）及び実施例 A47（155 mg、0.281 mmol）の混合物を 80℃で 20 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc で処理し、飽和 NaHCO₃、次いで食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー（0.1% TFA を含む MeCN/H₂O）によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和 NaHCO₃ で処理し、室温で放置した。得られた固体をろ別回収し、水で洗い、乾燥すると、1-（4-クロロ-5-（1-エチル-7-（（4-メトキシベンジル）（メチル）アミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（3-（（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル）フェニル）尿素（79 mg、40% 収率）が得られた。

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 9.16（s, 1H）, 8.73（s, 1H）, 8.51（s, 1H）, 8.17（d, J = 8.6 Hz, 1H）, 7.78（s, 1H）, 7.52（d, J = 10.9 Hz, 1H）, 7.39（s, 1H）, 7.27（m, 1H）, 7.20-7.15（m, 3H）, 6.91-6.84（m, 3H）, 6.32（s, 1H）, 4.85（s, 2H）, 4.19（q, J = 7.0 Hz, 2H）, 3.70（s, 3H）, 3.37（s, 2H）, 3.13（s, 3H）, 2.40-2.19（m, 8H）, 2.11（s, 3H）, 1.13（t, J = 6.9 Hz, 3H）；MS（ESI）m/z：698.3 [M+H]⁺

【0 3 5 6】

1-（4-クロロ-5-（1-エチル-7-（（4-メトキシベンジル）（メチル）アミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（3-（（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル）フェニル）尿素（78 mg、0.112 mmol）及びアニソール（60 mg、0.559 mmol）の混合物を TFA（2 mL）中、室温で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー（0.1% TFA を含む MeCN/H₂O）によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和 NaHCO₃ で処理した。混合物を EtOAc（2×）で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固すると、1-（4-クロロ-5-（1-エチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（3-（（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル）フェニル）尿素（50 mg、76% 収率）が得られた。

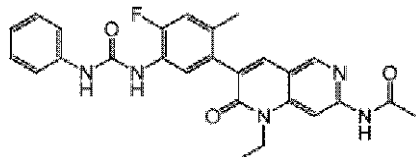
MS（ESI）m/z：578.2 [M+H]⁺

【0 3 5 7】

MeCN（4 mL）中 1-（4-クロロ-5-（1-エチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（3-（（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル）フェニル）尿素の混合物を 0.1 N HCl（1.77 mL、0.177 mmol）で処理し、凍結し、凍結乾燥すると、二塩酸 1-（4-クロロ-5-（1-エチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（3-（（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル）フェニル）尿素（53 mg、91% 収率）が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.46 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.35–7.19 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.10 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.66–3.21 (m, 8H), 3.09–2.94 (br s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.16 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 578.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化161】



10

【0358】

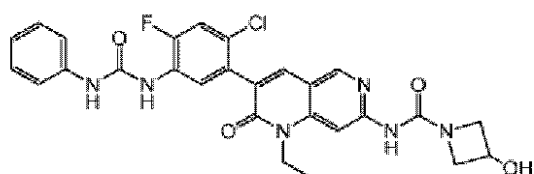
実施例80: ジオキサン (5 mL) 中実施例A54 (0.211 g、0.468 mmol)、ビッピーホス (Bippyphos) (0.024 g、0.047 mmol)、アセトアミド (0.332 g、5.62 mmol) 及び K_3PO_4 (0.397 g、1.872 mmol) の混合物をアルゴンで15分間スパーキングし、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.021 g、0.023 mmol) で処理し、80℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、固体をろ過によって除去した。ろ液を濃縮乾固し、EtOAc/THF中に溶解させ、食塩水 (2×) で洗い、 MgSO_4 上で乾燥し、濃縮乾固した。材料をアセトンで処理し、固体をろ別回収し、乾燥した。ろ液を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM) によって精製し、単離した固体と合わせた。材料を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含むMeCN/ H_2O) によって再精製し、断片を合わせて部分的に濃縮し、次いで凍結し、凍結乾燥すると、N-(1-エチル-3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド (24 mg、11%収率) が得られた。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.79 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.41 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J=12.3$ Hz, 1H), 6.99–6.89 (m, 1H), 4.25–4.14 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.30–1.20 (m, 3H); MS (ESI) m/z : 474.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

【化162】



40

【0359】

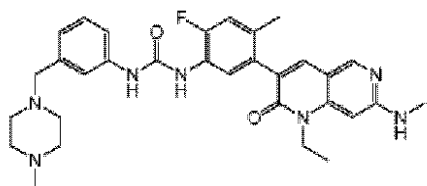
実施例81: THF (4 mL) 中実施例A50 (0.202 g、0.377 mmol) 及び塩酸3-ヒドロキシアゼチジン (0.045 g、0.415 mmol) の懸濁液を1-メチルピロリジン (0.050 mL、0.471 mmol) で処理し、55℃で一夜加熱した。追加の塩酸3-ヒドロキシアゼチジン (0.150 g) 及び1-メチルピロリジン (0.30 mL) を加え、混合物を55℃でさらに24時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、残留固体をろ別回収し、THFですすぎ、乾燥した。固体を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含むMeCN/ H_2O) によって精製し、有機物を

50

減圧除去し、水性残渣を飽和 NaHCO_3 で中和し、次いで、IPA と共沸混合物にして乾固した。残渣を水中に懸濁し、固体をろ別回収し、乾燥すると、N-（3-（2-クロロ-4-フルオロ-5-（3-フェニルウレイド）フェニル）-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル）-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド（26 mg、13% 収率）が得られた。

^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ）: δ 9.47 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.26-4.09 (m, 4H), 3.81-3.72 (m, 2H), 1.25-1.23 (m, 3H); MS (ESI) m/z : 551.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化163】

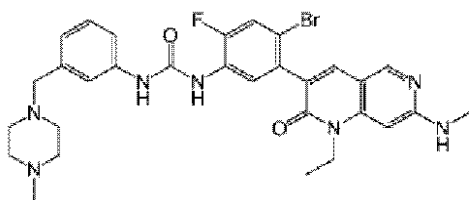


【0360】

実施例 82: ジオキサン（4 mL）中実施例 D1（250 mg、0.794 mmol）、DIEA（252 mg、1.949 mmol）及び 1-メチルピロリジン（41 mg、0.487 mmol）の混合物を実施例 A48:（200 mg、0.487 mmol）で処理し、80℃で4時間加熱し、次いで、室温にまで3日間冷却した。混合物を EtOAc で希釈し、50% 飽和 NaHCO_3 、次いで食塩水で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー（0.1% TFA を含む MeCN/ H_2O ）によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和 NaHCO_3 で処理し、室温で放置した。得られた固体をろ別回収し、水で洗い、乾燥すると、1-（5-（1-エチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロ-4-メチルフェニル）-3-（3-（（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル）フェニル）尿素（62 mg、22% 収率）が得られた。

^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ）: δ 9.03 (s, 1H), 8.45-8.41 (m, 2H), 7.93 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28-7.16 (m, 2H), 7.12 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.86 (d, $J=5.2$ Hz, 3H), 2.43-2.26 (br m, 8H), 2. (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.21 (t, $J=7.9$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 558.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化164】



【0361】

実施例 83: ジオキサン（4 mL）中実施例 D1（250 mg、0.794 mmol）、DIEA（218 mg、1.683 mmol）及び 1-メチルピロリジン（36 mg、

0.421 mmol) の混合物を実施例 A 49 (200 mg、0.421 mmol) で処理し、80℃で4時間加熱し、次いで、室温にまで3日間冷却した。混合物を EtOAc 及び DCM で処理し、50% 飽和 NaHCO₃、次いで食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む MeCN/H₂O) によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和 NaHCO₃ で処理し、EtOAc (2×) で抽出した。有機物を合わせて食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固すると、1-(4-ブロモ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)尿素 (57 mg、21% 収率) が得られた。

10

MS (ESI) m/z: 622.2 [M+H]⁺

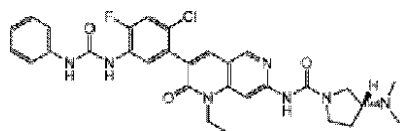
【0362】

MeCN (4 mL) 中 1-(4-ブロモ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)尿素 (55 mg、0.088 mmol) の懸濁液を 0.1 N HCl (1.81 mL、0.181 mmol) で処理し、凍結し、凍結乾燥すると、二塩酸 1-(4-ブロモ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)尿素 (60 mg、93% 収率) が得られた。

20

MS (ESI) m/z: 622.2 [M+H]⁺

【化165】



【0363】

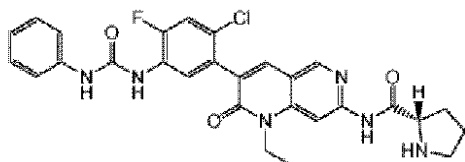
実施例 84: THF (3 mL) 中実施例 A 50 (0.098 g、0.183 mmol) の溶液を (3R)-(+)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン (0.047 g、0.549 mmol) 及び 1-メチルピロリジン (2.088 mg、0.018 mmol) で処理し、55℃で16時間加熱した。混合物を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM) によって精製すると、(R)-N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキサミド (48 mg、45% 収率) が得られた。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.10 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=8.3, 1.2 Hz, 2H), 7.26 (t, J=7.8 Hz, 2H), 6.97 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.18 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.19 (br s, 6H), 2.07 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 592.2 [M+H]⁺

40

【化166】



50

【0364】

実施例85：THF（20 mL）中実施例A3（500 mg、1.420 mmol）及びピリジン（449 mg、5.68 mmol）の溶液をイソシアネートフェニル（186 mg、1.562 mmol）で処理し、室温で20時間攪拌した。混合物を偶発的に数滴のSOCl₂で処理してしまい、EtOAc、水及び飽和NaHCO₃を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。得られた固体をろ別回収し、乾燥した。ろ液の層を分離し、有機層を食塩水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固した。材料をEtOAcで処理し、2分間超音波処理し、ろ別回収し、上記単離した固体と合わせると、1-（4-クロロ-5-（7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-フェニルウレア（366 mg、54%収率）が得られた。

10

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 9.10（s, 1H）, 8.79（s, 1H）, 8.74（s, 1H）, 8.24（d, J=8.6 Hz, 1H）, 8.09（s, 1H）, 7.75（s, 1H）, 7.60（d, J=11.0 Hz, 1H）, 7.41（d, J=8.0 Hz, 2H）, 7.26（t, J=7.8 Hz, 2H）, 6.97（t, J=7.3 Hz, 1H）, 4.27（q, J=7.1 Hz, 2H）, 1.20（t, J=7.0 Hz, 3H）

【0365】

ジオキサン（9 mL）中1-（4-クロロ-5-（7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-フェニルウレア（185 mg、0.393 mmol）、Pd₂（dba）₃（18 mg、0.020 mmol）、ビッピーホス（20 mg、0.039 mmol）、K₃PO₄（333 mg、1.570 mmol）及びL-N-1-BOC-プロリンアミド（673 mg、3.14 mmol）の混合物をアルゴンでスパーキングし、90℃で4時間加熱し、次いで、室温に冷却し、一夜攪拌した。混合物を室温に冷却し、EtOAc、水及びDMFで処理し、固体を珪藻土に通してろ過によって除去した。ろ液の層を分離し、有機層を食塩水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー（0.1% TFAを含むMeCN/H₂O）によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和NaHCO₃で処理し、EtOAc（2×）で抽出した。有機物を合わせて食塩水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固すると、2-（（3-（2-クロロ-4-フルオロ-5-（3-フェニルウレイド）フェニル）-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル）カルバモイル）ピロリジン-1-カルボン酸（S）-tert-ブチル（105 mg、41%収率）が得られた。

20

MS（ESI）m/z：648.9 [M+H]⁺

30

【0366】

ジオキサン（3 mL）中2-（（3-（2-クロロ-4-フルオロ-5-（3-フェニルウレイド）フェニル）-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル）カルバモイル）ピロリジン-1-カルボン酸（S）-tert-ブチル（115 mg、0.177 mmol）の混合物をMeOH（2.8 mL、3.5 mmol）中1.25 N HClで処理し、50℃で2時間加熱した。混合物を濃縮乾固し、飽和NaHCO₃で処理し、EtOAc（2×）で抽出した。有機物を合わせて食塩水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー（0.1% TFAを含むMeCN/H₂O）によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和NaHCO₃で処理し、EtOAc（2×）で抽出した。有機物を合わせて食塩水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固すると、（S）-N-（3-（2-クロロ-4-フルオロ-5-（3-フェニルウレイド）フェニル）-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル）ピロリジン-2-カルボキサミド（27 mg、30%収率）が得られた。

40

MS（ESI）m/z：549.2 [M+H]⁺

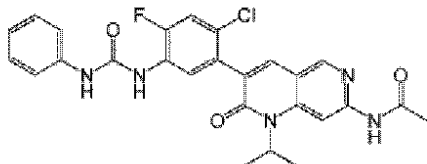
【0367】

50

MeCN (3 mL) 中 (S)-N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド (43 mg、0.078 mmol) の混合物を 0.1 N HCl (水溶液) (1.56 mL、0.156 mmol) で処理し、凍結し、凍結乾燥した。材料を MTBE で処理し、超音波処理し、固体をろ別回収し、乾燥すると、二塩酸 (S)-N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド (31 mg、63% 収率) が得られた。

MS (ESI) m/z : 549.2 [M+H]⁺

【化 167】



【0368】

実施例 86 : ジオキサン (8 mL) 中実施例 A55 (320 mg、0.659 mmol)、Pd₂(dba)₃ (30 mg、0.033 mmol)、ビッピーホス (33 mg、0.066 mmol)、K₃PO₄ (560 mg、2.64 mmol) 及びアセトアミド (389 mg、6.59 mmol) の混合物をアルゴンでスパージングし、90℃で 22 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、DMF で希釈し、1 時間攪拌し、固体を珪藻土に通してろ過によって除去した。ろ液を濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む MeCN/H₂O) によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和 NaHCO₃ で処理し、EtOAc (2×) で抽出した。有機物を合わせて食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固した。材料をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって再精製すると、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド (33 mg、9.8% 収率) が得られた。

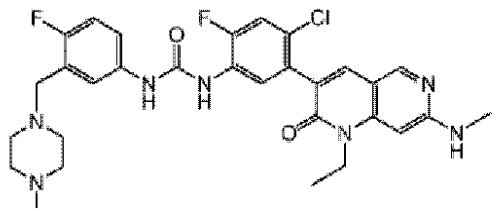
MS (ESI) m/z : 508.2 [M+H]⁺

【0369】

MeCN (3 mL) 中 N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド (33 mg、0.065 mmol) の混合物を 0.1 N HCl (0.650 mL、0.065 mmol) で処理し、凍結し、凍結乾燥した。材料を Et₂O で処理し、固体をろ別回収し、乾燥すると、塩酸 N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド (17 mg、47% 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.82 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.56 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 508.2 [M+H]⁺

【化 1 6 8】

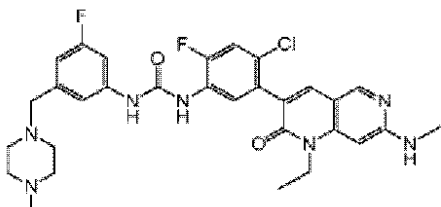


【0 3 7 0】

実施例 87：ジオキサン（4 mL）中実施例 A 51（0.138 g、0.320 mmol）及び実施例 D 2（0.100 g、0.448 mmol）の混合物を 1-メチルピロリジン（6.73 μ L、0.064 mmol）で処理し、80℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、少量の追加のジオキサンで処理し、固体をろ別回収し、乾燥すると、1-（4-クロロ-5-（1-エチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（4-フルオロ-3-（（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル）フェニル）尿素（141 mg、74%収率）が得られた。

^1H NMR（400 MHz, CD_3OD ）： δ 8.38（s, 1H）, 8.14（d, $J=8.5$ Hz, 1H）, 7.75（s, 1H）, 7.68（dd, $J=6.5, 2.8$ Hz, 1H）, 7.35（d, $J=10.8$ Hz, 1H）, 7.18（m, 1H）, 7.04（t, $J=9.2$ Hz, 1H）, 6.35（s, 1H）, 4.29（q, $J=7.2$ Hz, 2H）, 3.68（s, 2H）, 2.98（s, 3H）, 3.46–2.95（br m, 8H）, 2.83（s, 3H）, 1.34（t, $J=7.1$ Hz, 3H）；MS（ESI） m/z ：596.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化 1 6 9】



【0 3 7 1】

実施例 88：トリフルオロトルエン（15 mL）中 3-フルオロ-5-ニトロトルエン（1.0 g、6.45 mmol）の溶液を NBS（1.721 g、9.67 mmol）及び AIBN（0.212 g、1.289 mmol）で処理し、105℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、固体をろ過によって除去し、ろ液を濃縮乾固し、1-（ブロモメチル）-3-フルオロ-5-ニトロベンゼン（95 mg、63%収率）が得られた。

【0 3 7 2】

THF（20 mL）中 1-（ブロモメチル）-3-フルオロ-5-ニトロベンゼン（0.95 g、4.06 mmol）及び DIEA（1.418 mL、8.12 mmol）の 20℃の溶液を、THF（10 mL）中 1-メチルピペラジン（0.488 g、4.87 mmol）の溶液で滴下処理し、冷却浴が終了するまで室温で一夜攪拌した。固体をろ過によって除去し、ろ液を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー（MeOH/DCM）によって精製すると、1-（3-フルオロ-5-ニトロベンジル）-4-メチルピペラジン（820 mg、80%収率）が得られた。

^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 8.01（s, 1H）, 7.97（dt, $J=8.6, 2.3$ Hz, 1H）, 7.64（dd, $J=9.2, 2.2$ Hz, 1H）, 3.60（s, 2H）, 2.41（s, 8H）, 2.21（s, 3H）；MS（ESI） m/z ：254.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 3 7 3】

MeOH（5 mL）中 1-（3-フルオロ-5-ニトロベンジル）-4-メチルピペラ

ジン (0.15 g、0.592 mmol) の溶液を 10% Pd-C (乾燥) (0.063 g、0.059 mmol) で処理し、3 時間水素添加した (1 atm)。固体をろ過によって除去し、MeOH ですすぎ、ろ液を濃縮乾固すると、3-フルオロ-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)アニリン (推定 100% 収率) が得られた。

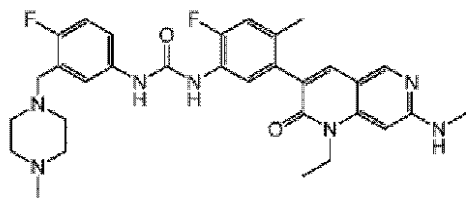
MS (ESI) m/z: 224.1 [M+H]⁺

【0374】

ジオキサン (5 mL) 中 3-フルオロ-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)アニリン (0.13 g、0.582 mmol)、実施例 A51 (0.167 g、0.388 mmol) 及び 1-メチルピロリジン (4.08 µL、0.039 mmol) の混合物を 60 °C で 2 日間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮乾固し、残渣を Et₂O で処理した。固体をろ別回収し、EtOAc で処理し、室温で 2 時間攪拌し、次いで、ろ別回収した。得られた固体をジオキサンで処理し、室温で一夜攪拌し、ろ別回収し、乾燥すると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロ-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)尿素 (84 mg、36% 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, ピリジン): δ 10.20 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.85 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.91 (d, J=11.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.21 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.70-2.50 (m, 8H), 2.35 (s, 3H), 1.19 (t, J=7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 596.3 [M+H]⁺

【化170】



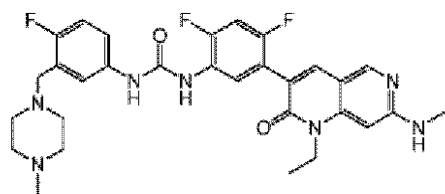
【0375】

実施例 89: ジオキサン (2 mL) 中実施例 D2 (0.060 g、0.269 mmol) 及び実施例 A48 (0.085 g、0.207 mmol) の混合物を 1-メチルピロリジン (2 滴) で処理し、80 °C で一夜加熱した。混合物を濃縮乾固し、EtOAc で処理し、得られた固体をろ別回収し、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む MeCN/H₂O) によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和 NaHCO₃ で処理し、EtOAc (2×) で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固すると、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)尿素 (39 mg、33% 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.84 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.73 (d, J=8.43 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.96 (dd, J=6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J=8.9, 4.5, 2.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.15 (t, J=9.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J=12.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.26 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.13 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.53 (br m, 4H), 2.31 (m, 7H), 2.13 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 576

. 2 [M+H]⁺

【化171】



【0376】

実施例90: EtOAc (1.5 mL) 中実施例A8 (0.078 g、0.236 mmol) の懸濁液を飽和NaHCO₃ (1.5 mL)、続いてクロロギ酸イソプロペニル (0.036 mL、0.331 mmol) で処理し、二相混合物を室温で一夜激しく攪拌した。層を分離し、有機層を食塩水で洗い、MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固すると、カルバメートプロパー-1-エン-2-イル (5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル) (86 mg、88%収率) が得られた。

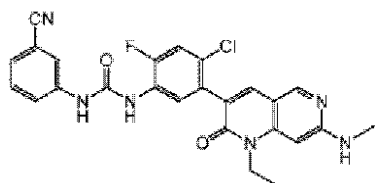
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.64 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (t, J=10.2 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.71 (d, J=7.9 Hz, 2H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.85 (d, J=4.9 Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.20 (t, J=7.1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 415.1 [M+H]⁺

【0377】

ジオキサン (2 mL) 中実施例D2 (0.060 g、0.269 mmol) 及びカルバメートプロパー-1-エン-2-イル (5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル) (0.086 g、0.208 mmol) の混合物を1-メチルピロリジン (2滴) で処理し、80℃で一夜加熱した。混合物を濃縮乾固し、EtOAcで処理し、得られた固体をろ別回収し、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含むMeCN/H₂O) で精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和NaHCO₃ で処理し、EtOAc (2×) で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、MgSO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固すると、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)尿素 (37 mg、31%収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.82 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.86 (t, J=8.5 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.93 (dd, J=6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.13 (t, J=9.5 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.19 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.08 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.50 (br s, 4H), 2.30 (br s, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.18 (t, J=7.1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 580.2 [M+H]⁺

【化172】



【0378】

実施例91：THE（10mL）中実施例A3（0.250g、0.710mmol）の懸濁液をイソシアネート3-シアノフェニル（0.102g、0.710mmol）、続いてピリジン（0.011g、0.142mmol）で処理し、室温で2日間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣をMeCNで処理した。固体をろ別回収し、MeOHで処理し、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-（4-クロロ-5-（7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（3-シアノフェニル）尿素（212mg、60%収率）が得られた。

^1H NMR（400MHz, DMSO- d_6 ）： δ 9.39（s, 1H）, 8.89（s, 1H）, 8.79（s, 1H）, 8.20（d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H）, 8.09（s, 1H）, 7.97（t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H）, 7.75（s, 1H）, 7.61（d, $J=10.6\text{Hz}$, 2H）, 7.44（m, 2H）, 4.27（q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H）, 1.20（t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H）；MS（ESI） m/z ：496.1 [M+H] $^+$

10

【0379】

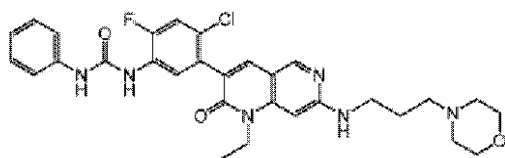
ジオキサン（5mL）中1-（4-クロロ-5-（7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（3-シアノフェニル）尿素（0.210g、0.423mmol）、 t -ブチルX-ホス（0.020g、0.047mmol）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （0.020g、0.022mmol）、 Cs_2CO_3 （0.400g、1.228mmol）及びメチルアミン（THF中2.0M、4.0mL、8.0mmol）の混合物を90℃で5時間加熱し、次いで、室温に冷却し、一夜撹拌した。固体をろ過によって除去し、DCM、次いでMeCNで洗い、ろ液を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc/DCM）によって精製すると、1-（4-クロロ-5-（1-エチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（3-シアノフェニル）尿素（33mg、15%収率）が得られた。

20

^1H NMR（400MHz, DMSO- d_6 ）： δ 9.40（s, 1H）, 8.83（s, 1H）, 8.41（s, 1H）, 8.13（d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H）, 7.97（t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H）, 7.74（s, 1H）, 7.61-7.45（m, 4H）, 7.05（d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H）, 6.24（s, 1H）, 4.14（d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H）, 2.86（d, $J=4.9\text{Hz}$, 3H）, 1.21（t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H）；MS（ESI） m/z ：491.1 [M+H] $^+$

30

【化173】



【0380】

実施例92：3-モルフォリノプロパン-1-アミン（1mL）中実施例A3（0.200g、0.568mmol）の懸濁液を160℃で30分間マイクロ波照射にかけた。混合物を室温に冷却し、水で処理し、水性液をデカントした。材料をMTBEで処理し、得られた固体をろ別回収すると、3-（5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル）-1-エチル-7-（（3-モルフォリノプロピル）アミノ）-1,6-ナフチリジン-2（1H）-オン（150mg、57%収率）が得られた。

MS（ESI） m/z ：460.1 [M+H] $^+$

【0381】

ピリジン（4mL）中3-（5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル）-1-エチル-7-（（3-モルフォリノプロピル）アミノ）-1,6-ナフチリジン-2（1

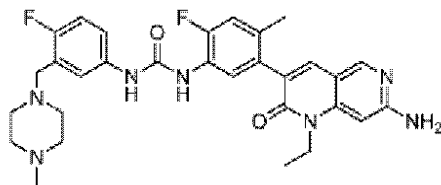
40

50

H) -オン (0.140 g、0.304 mmol) の溶液をイソシアネートフェニル (0.040 g、0.336 mmol) で処理し、室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、MeOHで処理し、得られた固体をろ別回収し、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(3-モルホリノプロピル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニルウレア (120 mg、61%収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.08 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.56 (t, $J=4.5$ Hz, 4H), 3.34 (m, 2H), 2.34 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.70 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 579.2 [M+H] $^+$

【化174】



【0382】

実施例93: ピリジン (0.5 mL) 中実施例A34 (0.200 g、0.640 mmol) の溶液を0℃に冷却し、クロロギ酸イソプロペニル (0.073 mL、0.672 mmol) でゆっくりと処理した。混合物を0℃で0.5時間攪拌し、室温に温め、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製すると、カルバメートプロパー1-エン-2-イル (5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル) (244 mg、96%収率) が得られた。

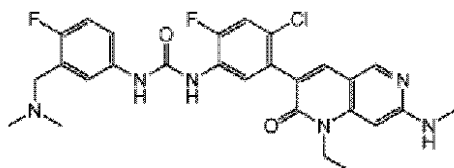
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.54 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.13 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.69 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.08 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 0.84 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 397.1 [M+H] $^+$

【0383】

ジオキサン (3 mL) 中実施例D2 (0.100 g、0.448 mmol) 及び (5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル) カルバメートプロパー1-エン-2-イル (0.142 g、0.358 mmol) の混合物を1-メチルピロリジン (3滴) で処理し、80℃で一夜加熱した。混合物をDMSO (2滴) で処理し、80℃でさらに24時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含むMeCN/H₂O) によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和NaHCO₃で処理し、EtOAc (2×) で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、MgSO₄上で乾燥し、濃縮乾固すると、1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)尿素 (44 mg、22%収率) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, ピリジン- d_5) : δ 9.87 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.97 (dd, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.56 (t, $J=4.5$ Hz, 4H), 3.34 (m, 2H), 2.34 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.70 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 579.2 [M+H] $^+$

5, 2.8 Hz, 1H), 7.79 (dt, $J=8.7, 3.6$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.15 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.17 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.53 (s, 4H), 2.30 (m, 7H), 2.13 (s, 3H), 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 562.2 $[M+H]^+$
 【化175】



10

【0384】

実施例94: トリフルオロトルエン (45 mL) 中 1-フルオロ-2-メチル-4-ニトロベンゼン (2.5 g, 16.12 mmol)、NBS (5.02 g, 28.2 mmol) 及び AIBN (265 mg, 1.612 mmol) の混合物を一夜加熱還流した。混合物を室温に冷却し、ろ過して固体を除去すると、ろ液を濃縮乾固した。残渣を Et₂O 中に溶解させ、水、次いで食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製すると、2-(ブロモメチル)-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (698 mg, 18% 収率) が得られた。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.53 (dd, $J=6.4, 3.0$ Hz, 1H), 8.28 (ddd, $J=9.1, 4.4, 3.0$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H)

【0385】

THF (5 mL) 中 DIEA (771 mg, 5.97 mmol) 及びジメチルアミン (THF 中 2.0 M, 1.94 mL, 3.88 mmol) の -20°C の溶液を、THF (5 mL) 中 2-(ブロモメチル)-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (698 mg, 2.98 mmol) の溶液で滴下処理し、冷却浴が終了するまで室温で一夜攪拌した。混合物を EtOAc で処理し、水、次いで食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固すると、1-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン (494 mg, 84% 収率) が得られた。

30

MS (ESI) m/z : 199.1 $[M+H]^+$

【0386】

EtOH (8 mL) 中飽和 NH₄Cl (5.19 mL) の混合物を 1-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン (494 mg, 2.49 mmol)、続いて鉄粉 (1.39 g, 24.93 mmol) で処理し、55°C で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、固体を珪藻土に通してろ過によって除去し、10% MeOH/DCM で洗った。ろ液を濃縮乾固し、残渣を DCM で処理し、超音波処理し、得られた固体をろ別回収し、THF で洗い、乾燥すると、3-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロアニリン (305 mg, 72% 収率) が得られた。

40

MS (ESI) m/z : 169.1 $[M+H]^+$

【0387】

ジオキサン (4 mL) 中実施例 A47 (200 mg, 0.363 mmol)、3-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロアニリン (300 mg, 1.815 mmol) 及び 1-メチルピロリジン (31 mg, 0.363 mmol) の混合物を 80°C で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc 及び飽和 NaHCO₃ で処理し、温めてほぼ還流し、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン (494 mg, 84% 収率) が得られた。

50

ルアミノ)メチル)-4-フルオロフェニル)尿素(174mg、72%収率)が得られた。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.21 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56–7.48 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.18 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.86 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.18 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.13 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z : 661.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

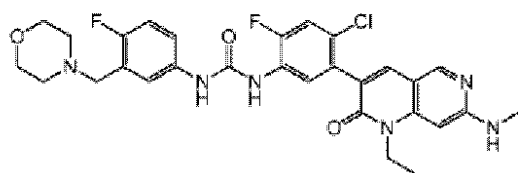
【0388】

TFA (2.0mL) 中 1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-(ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロフェニル)尿素(174mg、0.263mmol)の混合物を室温で2.5時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、EtOAc及び飽和NaHCO₃で処理し、0.5時間攪拌し、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-(ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロフェニル)尿素(111mg、78%収率)が得られた。

20

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54–7.50 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.09–7.01 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.13 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.86 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.20 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z : 541.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化176】



30

【0389】

実施例95: ジオキサン(5mL) 中実施例A47(200mg、0.363mmol)及び実施例D3(95mg、0.454mmol)の混合物を1-メチルピロリジン(31mg、0.363mmol)で処理し、70℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc及び50%飽和NaHCO₃で処理し、0.5時間攪拌した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロ-3-(モルホリノメチル)フェニル)尿素(152mg、60%収率)が得られた。

40

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.12 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.07 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.19 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.54–3.53 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 1.13 (t, $J=$

50

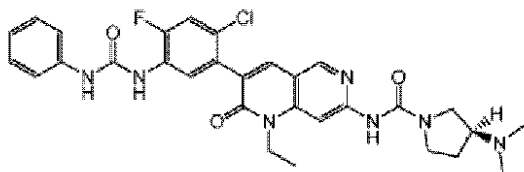
7. 0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 703. 2 [M+H]⁺

【0390】

TFA (3 mL) 中 1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロ-3-(モルホリノメチル)フェニル)尿素 (152 mg、0. 216 mmol) の混合物を、アルゴン下、3時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、EtOAc 及び飽和 NaHCO₃ で処理し、0. 5時間攪拌した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロ-3-(モルホリノメチル)フェニル)尿素 (111 mg、76%収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9. 12 (s, 1H), 8. 63 (d, J=2. 5 Hz, 1H), 8. 41 (s, 1H), 8. 15 (d, J=8. 7 Hz, 1H), 7. 73 (s, 1H), 7. 53 (d, J=11. 0 Hz, 1H), 7. 47 (dd, J=6. 5, 2. 8 Hz, 1H), 7. 30 (ddd, J=8. 9, 4. 5, 2. 8 Hz, 1H), 7. 10-7. 01 (m, 2H), 6. 24 (s, 1H), 4. 14 (q, J=7. 1 Hz, 2H), 3. 53 (t, J=4. 4 Hz, 4H), 3. 44 (s, 2H), 2. 86 (d, J=4. 9 Hz, 3H), 2. 35 (m, 4H), 1. 20 (t, J=7. 0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 583. 2 [M+H]⁺

【化177】

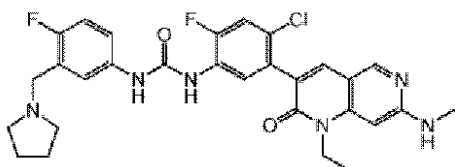


【0391】

実施例 96: THE (3 mL) 中実施例 A50 (0. 12 g、0. 224 mmol)、(3S)-(+) -3-(ジメチルアミノ)ピロリジン (0. 077 g、0. 672 mmol) 及び 1-メチルピロリジン (9. 53 mg、0. 112 mmol) の混合物を 60 °C で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM) によって精製すると、(S)-N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキサミド (67 mg、51%収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9. 05 (s, 2H); 8. 67 (s, 1H); 8. 61 (s, 1H); 8. 17 (d, J=8. 6 Hz, 1H); 8. 06 (s, 1H); 7. 90 (s, 1H); 7. 52 (d, J=11. 0 Hz, 1H); 7. 37 (d, J=8. 1 Hz, 2H); 7. 21 (t, J=7. 8 Hz, 3H); 6. 92 (m, 1H); 4. 13 (q, J=6. 9 Hz, 2H); 3. 65 (m, 2H), 3. 38 (m, 1H); 2. 15 (m, 3H); 1. 19 (t, J=6. 9 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 592. 2 [M+H]⁺

【化178】



【0392】

10

20

30

40

50

実施例 97: THF (5 mL) 中 DIEA (552 mg、4.27 mmol) 及びピロリジン (152 mg、2.137 mmol) の -20 °C の混合物を、THF (5 mL) 中 2-(ブロモメチル)-1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (500 mg、2.137 mmol) の溶液で滴下処理し、室温に温め、6 時間攪拌した。混合物を EtOAc で処理し、水、次いで食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固し、1-(2-フルオロ-5-ニトロベンジル)ピロリジン (450 mg、94% 収率) が得られた。

MS (ESI) m/z: 225.1 [M+H]⁺

【0393】

EtOAc (15 mL) 中 1-(2-フルオロ-5-ニトロベンジル)ピロリジン (450 mg、2.007 mmol) の混合物を 10% Pd/C (107 mg) で処理し、3 時間水素添加し (1 atm)、追加の 10% Pd/C (100 mg) を加え、混合物を一夜水素添加した (1 atm)。固体を珪藻土に通してろ過によって除去し、EtOAc で洗い、ろ液を水、次いで食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固すると、4-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルメチル)アニリン (282 mg、72% 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.75 (dd, J=10.0, 8.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=6.4, 2.9 Hz, 1H), 6.39 (dd, J=8.7, 4.3, 2.9 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.44 (d, J=1.5 Hz, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.66 (m, 4H); MS (ESI) m/z: 195.1 [M+H]⁺

【0394】

ジオキサン (5 mL) 中実施例 A47 (200 mg、0.363 mmol) 及び 4-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルメチル)アニリン (88 mg、0.454 mmol) の混合物を 1-メチルピロリジン (31 mg、0.363 mmol) で処理し、70 °C で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc 及び 50% 飽和 NaHCO₃ で処理し、0.5 時間攪拌した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)尿素 (135 mg、54% 収率) が得られた。

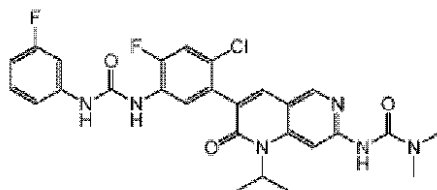
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.11 (s, 1H), 8.61 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.05 (t, J=9.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.19 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 1.66 (m, 4H), 1.13 (t, J=7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 687.2 [M+H]⁺

【0395】

TFA (3 mL) 中 1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)尿素 (135 mg、0.196 mmol) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、EtOAc 及び 飽和 NaHCO₃ で処理し、15 分間攪拌した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)尿素 (98 mg、88% 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.19 (br s, 1H), 8

. 71 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54–7.48 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.13 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.42 (m, 4H), 1.66 (m, 4H), 1.20 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 567.2 $[M+H]^+$
【化179】



10

【0396】

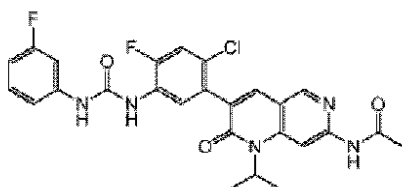
実施例98: ジオキサン (10 mL) 中実施例A52 (0.27 g、0.536 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.524 g、1.609 mmol)、N,N-ジメチルウレア (0.236 g、2.68 mmol) 及びキサントホス (0.093 g、0.161 mmol) の混合物をアルゴンでスパージングし、 $Pd_2(dba)_3$ (0.074 g、0.080 mmol) で処理し、アルゴンで再度スパージングし、100℃で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、固体をろ過によって除去し、EtOAcで洗った。ろ液を食塩水 (2×) で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製した。材料を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含むMeCN/ H_2O) によって再精製し、有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和NaHCO₃で処理した。混合物をEtOAc (3×) で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固すると、3-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-(3-フルオロフェニル)ウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-1,1-ジメチルウレア (65 mg、22%収率) が得られた。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.31 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.07 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.79 (m, 1H), 2.97 (s, 6H), 1.55 (d, $J=7.0$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 555.1 $[M+H]^+$

30

【化180】



40

【0397】

実施例99: NMP (3 mL) 中実施例A10 (0.16 g、0.437 mmol) の溶液をDBU (0.079 mL、0.524 mmol) 及び4-メトキシベンジルアミン (0.150 g、1.092 mmol) で処理し、150℃で一晩加熱した。追加の4-メトキシベンジルアミン (0.05 mL) を加え、混合物を150℃で24時間加熱した。混合物を室温に冷却し、食塩水で処理し、EtOAc (3×) で抽出した。有機物を合わせて Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製すると、3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-7-((4-メトキシベンジル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (110 mg、54%収率) が得られた。

50

MS (ESI) m/z : 467.1 [M+H]⁺

【0398】

THE (5 mL) 中 3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-7-((4-メトキシベンジル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (0.11 g, 0.236 mmol) の溶液を TEA (0.1 mL) 及びイソシアネート 3-フルオロフェニル (0.032 mL, 0.259 mmol) で処理し、室温で5時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、DCMで処理し、固体をろ別回収し、乾燥すると、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-((4-メトキシベンジル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素 (94 mg, 66% 収率) が得られた。

10

MS (ESI) m/z : 604.1 [M+H]⁺

【0399】

1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-((4-メトキシベンジル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素 (0.094 g, 0.156 mmol) 及びアニソール (0.085 mL, 0.778 mmol) の混合物を、TFA (1 mL) 中、室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、EtOAc 及び飽和 NaHCO₃ で処理し、1時間攪拌した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-(5-(7-アミノ-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素 (70 mg, 93% 収率) が得られた。

20

MS (ESI) m/z : 484.1 [M+H]⁺

【0400】

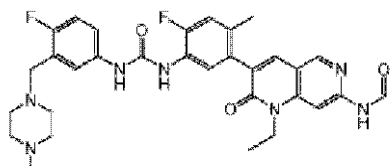
ピリジン (2 mL) 中 1-(5-(7-アミノ-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素 (0.07 g, 0.145 mmol) の溶液を塩化アセチル (0.011 mL, 0.159 mmol) で処理し、室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、EtOAc で処理し、食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固した。材料を Et₂O で処理し、固体をろ別回収すると、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-(3-フルオロフェニル)ウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)アセトアミド (65 mg, 84% 収率) が得られた。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.81 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.79 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 6H) ; MS (ESI) m/z : 526.1 [M+H]⁺

40

【化181】



【0401】

実施例100 : ジオキサン (4.5 mL) 中実施例D2 (0.117 g, 0.524 mmol) 及び実施例A53 (0.182 g, 0.437 mmol) の溶液を触媒1-メチルピロリジン (2滴) で処理し、混合物を80℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し

50

、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM) によって精製すると、1-(5-(7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)尿素 (123mg、49%収率) が得られた。

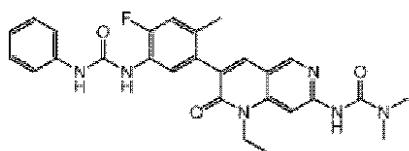
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 9.06 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.17 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.27 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.38 (br s, 8H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z : 581.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0402】

ジオキサン (3mL) 中 1-(5-(7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)尿素 (0.120g、0.207mmol)、ホルムアミド (0.041mL、1.033mmol) 及び K_2CO_3 (0.057g、0.413mmol) の混合物をアルゴンでスパージングし、ブレットホス・パラダサイクル (Brett Phos Palladacycle) (8.05mg、10.33 μmol) で処理し、アルゴンで再度スパージングし、100℃まで1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc及び飽和 NaHCO_3 で処理し、ろ過して不溶性材料を除去し、層を分離した。有機層を食塩水で洗い、 MgSO_4 上で乾燥し、濃縮乾固した。材料を少量のDCMで処理し、室温で放置し、得られた固体をろ別回収し、乾燥した。ろ液を濃縮乾固し、少量のDCMで層状化し、室温で一晩放置した。得られた固体をろ別回収し、上記単離した固体と合わせると、N-(1-エチル-3-(4-フルオロ-5-(3-(4-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)ウレイド)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)ホルムアミド (53mg、44%収率) が得られた。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 9.38 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.69 (d, $J=18.4\text{Hz}$, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.43 (dd, $J=6.5, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.30 (ddd, $J=8.9, 4.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.41-2.19 (m, 8H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.24 (m, 3H); MS (ESI) m/z : 590.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化182】



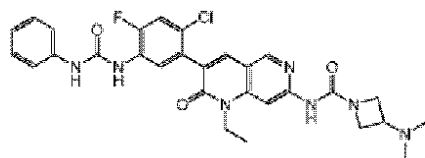
【0403】

実施例101: ジオキサン (10mL) 中実施例A54 (308mg、0.665mmol)、 Cs_2CO_3 (650mg、1.996mmol)、N,N-ジメチルウレア (293mg、3.33mmol) 及びキサントホス (115mg、0.20mmol) の混合物をアルゴンでスパージングし、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91mg、0.100mmol) で処理し、100℃で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc及びDMFで処理し、固体を珪藻土に通してろ過によって除去し、水及びEtOAcで洗った。ろ液

の層を分離し、有機層を飽和 NaHCO_3 、次いで食塩水で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー（0.1% TFAを含む $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ ）によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和 NaHCO_3 で処理した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、3-（1-エチル-3-（4-フルオロ-2-メチル-5-（3-フェニルウレイド）フェニル）-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル）-1, 1-ジメチルウレア（35 mg、10%収率）が得られた。

^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 9.18（s, 1H）, 9.01（s, 1H）, 8.64（s, 1H）, 8.50（1H）, 8.01（s, 1H）, 7.98（d, $J=8.4$ Hz, 1H）, 7.86（s, 1H）, 7.41（d, $J=8.0$ Hz, 2H）, 7.25（t, $J=7.7$ Hz, 2H）, 7.15（d, $J=12.2$ Hz, 1H）, 6.95（t, $J=7.3$ Hz, 1H）, 4.18（q, $J=7.2$ Hz, 2H）, 2.97（s, 6H）, 2.08（s, 3H）, 1.24（t, $J=7.1$ Hz, 3H）；MS（ESI） m/z ：503.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化183】

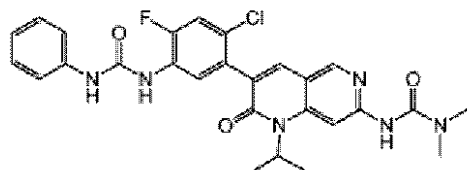


【0404】

実施例102：ジオキサン（4 mL）中二塩酸N, N-ジメチルアゼチジン-3-アミン（0.071 g、0.410 mmol）及びN-メチルピロリジン（0.070 g、0.821 mmol）の懸濁液を55℃で10分間加熱し、実施例A50（0.11 g、0.205 mmol）で処理し、55℃で16時間加熱した。混合物を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー（ MeOH/DCM ）によって精製すると、N-（3-（2-クロロ-4-フルオロ-5-（3-フェニルウレイド）フェニル）-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル）-3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-カルボキサミド（68 mg、57%収率）が得られた。

^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 9.49（s, 1H）, 9.09（s, 1H）, 8.71（d, $J=2.6$ Hz, 1H）, 8.65（s, 1H）, 8.21（d, $J=8.6$ Hz, 1H）, 8.09（s, 1H）, 7.94（s, 1H）, 7.57（d, $J=11.0$ Hz, 1H）, 7.41（dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 2H）, 7.26（t, $J=7.8$ Hz, 2H）, 6.97（t, $J=7.3$ Hz, 1H）, 4.17（q, $J=7.3$ Hz, 2H）, 4.06-4.01（m, 2H）, 3.86-3.77（m, 2H）, 3.04（m, 1H）, 2.09（s, 6H）, 1.24（t, $J=7.0$ Hz, 3H）；MS（ESI） m/z ：578.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化184】



【0405】

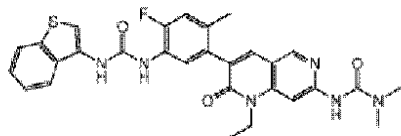
実施例103：ジオキサン（10 mL）中実施例A55（0.2 g、0.412 mmol）、 Cs_2CO_3 （0.403 g、1.236 mmol）、N, N-ジメチルウレア（0.182 g、2.060 mmol）及びキサントホス（0.072 g、0.124 mmol）の混合物をアルゴンでスパージングし、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （0.057 g、0.057 mmol）

0.62 mmol) で処理し、アルゴンで再度スパージングし、100℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、固体をろ過によって除去し、水及び EtOAc で洗った。ろ液の層を分離し、有機層を食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製した。材料を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む MeCN/H₂O) によって再精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和 NaHCO₃ で処理した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、3-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-1,1-ジメチルウレア (25 mg、6% 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.26 (t, J=7.8 Hz, 2H), 6.97 (t, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (m, 1H), 2.97 (s, 6H), 1.55 (d, J=7.0 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 537.1 [M+H]⁺

10

【化185】



20

【0406】

実施例104: トルエン (5 mL) 中ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸 (0.129 g、0.723 mmol) の溶液を TEA (0.167 mL、1.206 mmol) 及び DPPA (0.195 mL、0.904 mmol) で処理し、室温で5分間攪拌し、実施例A6 (0.20 g、0.603 mmol) で処理し、100℃で2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、得られた固体をろ別回収すると、1-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-3-(5-(7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素 (230 mg、75% 収率) が得られた。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.40 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.28 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 507.1 [M+H]⁺

【0407】

ジオキサン (10 mL) 中1-(ベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-3-(5-(7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素 (0.23 g、0.454 mmol)、CS₂CO₃ (0.443 g、1.361 mmol)、N,N-ジメチルウレア (0.200 g、2.268 mmol) 及びキサントホス (0.079 g、0.136 mmol) の混合物をアルゴンでスパージングし、Pd₂(dba)₃ (0.062 g、0.068 mmol) で処理し、アルゴンで再度スパージングし、100℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、固体をろ過によって除去し、水及び EtOAc ですすいだ。ろ液の層を分離し、有機層を食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固した。材料をDCMで処理し、固体をろ過によって除去し、ろ液をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/Hex) によって精製すると、3-(3-(5-(3-(ベンゾ [b] チオフェン

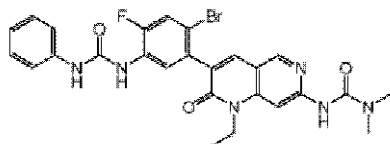
40

50

－3－イル）ウレイド）－4－フルオロ－2－メチルフェニル）－1－エチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロ－1, 6－ナフチリジン－7－イル）－1, 1－ジメチルウレア（25mg、9%収率）が得られた。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 9.34 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.45–7.40 (m, 1H), 7.36 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.20 (m, 3H); MS (ESI) m/z : 559.2 [M+H] $^+$

【化186】



【0408】

実施例105：ピリジン（8mL）中実施例A13（0.300g、0.756mmol）の溶液を0℃に冷却し、イソシアネートフェニル（0.086mL、0.794mmol）でゆっくり処理し、0℃で20分間攪拌し、次いで、45分間室温に温めた。固体をろ別回収し、少量のDCMですすぎ、乾燥し、ろ液を飽和NaHCO₃で処理し、DCMで抽出した。有機層を食塩水で洗い、MgSO₄上で乾燥し、濃縮乾固し、DCMでトリチュレートし、固体をろ別回収し、上記単離した固体と合わせると、1－（4－ブロモ－5－（7－クロロ－1－エチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロ－1, 6－ナフチリジン－3－イル）－2－フルオロフェニル）－3－フェニルウレア（170mg、44%収率）が得られた。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 9.11 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 515.0 [M+H] $^+$

【0409】

ジオキサン（8mL）中1－（4－ブロモ－5－（7－クロロ－1－エチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロ－1, 6－ナフチリジン－3－イル）－2－フルオロフェニル）－3－フェニルウレア（0.360g、0.698mmol）、N,N－ジメチルウレア（0.307g、3.49mmol）及びCs₂CO₃（0.682g、2.094mmol）の懸濁液をアルゴンでスパージングし、キサントホス（0.121g、0.209mmol）及びPd₂(dba)₃（0.096g、0.105mmol）で処理し、アルゴンで再度スパージングし、100℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、固体をろ過によって除去し、EtOAcですすいだ。ろ液を食塩水で処理し、再度ろ過して固体を除去し、層を分離した。食塩水で有機層の2回目の洗浄を行い、MgSO₄上で乾燥し、濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー（0.1%TFAを含むMeCN/H₂O）によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和NaHCO₃で処理し、1時間攪拌した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、3－（3－（2－ブロモ－4－フルオロ－5－（3－フェニルウレイド）フェニル）－1－エチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロ－1, 6－ナフチリジン－7－イル）－1, 1－ジメチルウレア（37mg、9%収率）が得られた。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 9.21 (s, 1H), 9.10 (

10

20

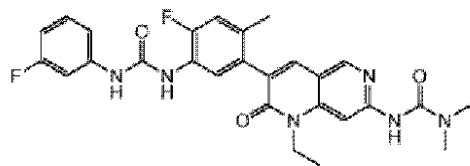
30

40

50

s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.97 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.18 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.97 (s, 6H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 567.1 [M+H]⁺

【化187】



10

【0410】

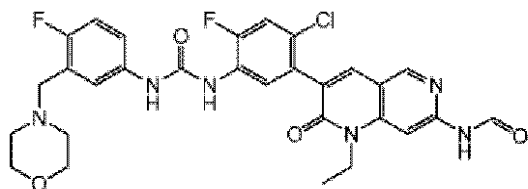
実施例106: ジオキサン (5 mL) 中実施例A56 (320 mg、0.682 mmol)、Cs₂CO₃ (667 mg、2.047 mmol)、N,N-ジメチルウレア (301 mg、3.41 mmol) 及びキサントホス (118 mg、0.205 mmol) の混合物をアルゴンでスパージングし、Pd₂(dba)₃ (94 mg、0.102 mmol) で処理し、100℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc及びDMFで処理し、固体を珪藻土に通してろ過によって除去し、水及びEtOAcで洗った。ろ液の層を分離し、有機層を飽和NaHCO₃、次いで食塩水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含むMeCN/H₂O) によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和NaHCO₃で処理し、1時間攪拌した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、3-(1-エチル-3-(4-フルオロ-5-(3-(3-フルオロフェニル)ウレイド)-2-メチルフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-1,1-ジメチルウレア (30 mg、8%収率) が得られた。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.27 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.66–8.58 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 4.18 (q, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.24 (t, 3H); MS (ESI) m/z: 521.2 [M+H]⁺

30

【化188】



40

【0411】

実施例107: EtOAc (10 mL) 及び飽和NaHCO₃ (15 mL) 中実施例A3 (250 mg、0.710 mmol) の二相混合物をクロロギ酸イソプロペニル 9120 mg、0.984 mmol) で処理し、室温で2時間攪拌した。層を分離し、有機層を水、次いで食塩水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固すると、(4-クロロ-5-(7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)カルバメートプロパー-1-エン-2-イル (292 mg、94%収率) が得られた。

MS (ESI) m/z: 436.0 [M+H]⁺

【0412】

50

ジオキサン (5 mL) 中 (4-クロロ-5-(7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル) カルバメートプロパー-1-エン-2-イル (182 mg、0.416 mmol) 及び実施例 D3 (105 mg、0.454 mmol) の混合物を 1-メチルピロリジン (35 mg、0.416 mmol) で処理し、70 °C で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc 及び 50 % 飽和 NaHCO₃ で処理し、0.5 時間攪拌した。得られた固体をろ別回収し、乾燥した。ろ液の層を分離し、有機層を食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー (0.1 % TFA を含む MeCN/H₂O) によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和 NaHCO₃ で処理し、1 時間攪拌した。得られた固体をろ別回収し、上記単離した固体と合わせると、1-(4-クロロ-5-(7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロ-3-(モルホリノメチル)フェニル)尿素 (155 mg、63 % 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.14 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.07 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56–3.51 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.35 (m, 4H), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 588.1 [M+H]⁺

【0413】

ジオキサン (3 mL) 中 1-(4-クロロ-5-(7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロ-3-(モルホリノメチル)フェニル)尿素 (155 mg、0.263 mmol)、K₂CO₃ (73 mg、0.570 mmol) 及びホルムアミド (59 mg、1.317 mmol) の混合物をアルゴンでスパージングし、ブレットホス・パラダサイクル (10 mg、13 μmol) で処理し、100 °C で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc、DMF 及び 50 % 飽和 NaHCO₃ で処理し、固体をろ別回収した。ろ液の層を分離し、有機層を食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固し、単離した固体と合わせ、逆相クロマトグラフィー (0.1 % TFA を含む MeCN/H₂O) によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和 NaHCO₃ で処理し、1 時間攪拌した。得られた固体をろ別回収し、乾燥し、逆相クロマトグラフィー (0.1 % TFA を含む MeCN/H₂O) によって再精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和 NaHCO₃ で処理し、EtOAc (3×) で抽出した。有機物を合わせて、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固すると、N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-(4-フルオロ-3-(モルホリノメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)ホルムアミド (33 mg、20 % 収率) が得られた。

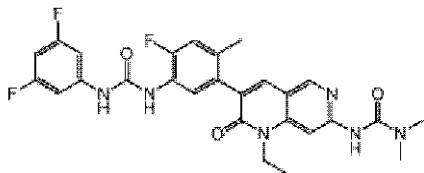
MS (ESI) m/z: 597.2 [M+H]⁺

【0414】

MeCN (2 mL) 中 N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-(4-フルオロ-3-(モルホリノメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)ホルムアミド (33 mg、0.055 mmol) の懸濁液を 0.1 N HCl (580 μL、0.058 mmol) で処理し、凍結し、凍結乾燥すると、塩酸 N-(3-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(3-(4-フルオロ-3-(モルホリノメチル)フェニル)ウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)ホルムアミド (34 mg、91 % 収率) が得られた。

MS (ESI) m/z: 597.2 [M+H]⁺

【化189】



【0415】

実施例108：ジオキサン（5mL）中実施例A53（400mg、0.962mmol）及び3, 5-ジフルオロアニリン（186mg、1.443mmol）の混合物を1-メチルピロリジン（123mg、1.443mmol）で処理し、70℃で20時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc及び50%飽和NaHCO₃で処理し、1時間攪拌した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-（5-（7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロ-4-メチルフェニル）-3-（3, 5-ジフルオロフェニル）尿素（287mg、61%収率）が得られた。

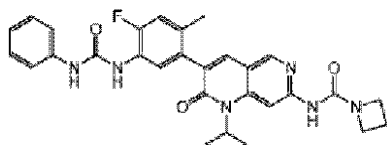
MS (ESI) m/z : 487.1 [M+H]⁺

【0416】

ジオキサン（5mL）中1-（5-（7-クロロ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロ-4-メチルフェニル）-3-（3, 5-ジフルオロフェニル）尿素（287mg、0.589mmol）、Cs₂CO₃（576mg、1.768mmol）、N, N-ジメチルウレア（260mg、2.95mmol）及びキサントホス（102mg、0.177mmol）の混合物をアルゴンでスパーキングし、Pd₂(dba)₃（81mg、0.088mmol）で処理し、100℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、水、EtOAc及びDMFで処理し、固体を珪藻土に通してろ過によって除去した。ろ液の層を分離し、有機層を食塩水で洗い、Na₂SO₄、上で乾燥し、濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー（0.1% TFAを含むMeCN/H₂O）によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和NaHCO₃で処理し、一夜攪拌した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、3-（3-（5-（3-（3, 5-ジフルオロフェニル）ウレイド）-4-フルオロ-2-メチルフェニル）-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル）-1, 1-ジメチルウレア（18mg、5%収率）が得られた。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 9.41 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.65 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.20-7.11 (m, 3H), 6.78 (m, 1H), 4.18 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 539.2 [M+H]⁺

【化190】



【0417】

実施例109：THF（5mL）中実施例A20（0.345g、0.998mmol）、イソシアネートフェニル（0.143g、1.197mmol）及びTEA（0.138ml、0.998mmol）の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を30% EtOAc/Hexで処理し、数分間攪拌し、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、1-（5-（7-クロロ-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフ

10

20

30

40

50

チリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-フェニルウレア (350 mg、75%収率) が得られた。

MS (ESI) m/z : 465.1 [M+H]⁺

【0418】

ジオキサン (4 mL) 及び DMF (1 mL) 中 1-(5-(7-クロロ-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-フェニルウレア (0.35 g、0.753 mmol) の溶液をアルゴンでスパージングし、N-tert-ブチルカルバメート (0.441 g、3.76 mmol)、Cs₂CO₃ (0.368 g、1.129 mmol)、X-ホス (0.036 g、0.075 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (0.034 g、0.038 mmol) で処理し、混合物を 80℃ で 16 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、THF で処理し、固体を珪藻土に通してろ過によって除去した。ろ液を食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固した。残渣を 1:1 の EtOAc/Hex 中に懸濁し、超音波処理し、固体をろ別回収すると、tert-ブチル (3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)カルバメート (205 mg、50%収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.10 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.25 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J=12.2 Hz, 1H), 6.95 (t, J=7.4 Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.57 (d, J=7.0 Hz, 6H), 1.49 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 546.2 [M+H]⁺

【0419】

MeOH (3 mL) 中 tert-ブチル (3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)カルバメート tert-ブチル (0.2 g、0.367 mmol) の溶液をジオキサン (4 M、0.916 mL、3.67 mmol) 中 HCl で処理し、室温で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、ピリジン (3 mL) 及びクロロギ酸イソプロペニル (0.066 g、0.550 mmol) で処理し、室温で 1 時間攪拌した。水を加え、混合物を数分間攪拌し、20% THF/EtOAc (2×) で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固した。残渣を 30% EtOAc/Hex で処理し、超音波処理し、得られた固体をろ別回収すると、(3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)カルバメートプロパー-1-エン-2-イル (175 mg、90%収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.77 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.25 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J=12.2 Hz, 1H), 6.95 (t, J=7.3 Hz, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.56 (d, J=7.0 Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 530.2 [M+H]⁺

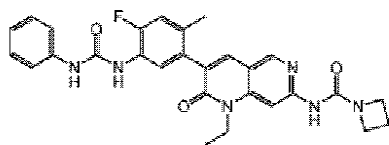
【0420】

ジオキサン (3 mL) 中 (3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-7-イル)カルバメートプロパー-1-エン-2-イル (0.1 g、0.189 mmol) の懸濁液を塩酸アゼチジン (0.071 g、0.755 mmol) 及び 1-メチ

ルピロリジン (0.129 g、1.511 mmol) で処理し、70℃で16時間加熱し、次いで、室温に冷却し、24時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含む MeCN/H₂O) によって精製した。断片を飽和 NaHCO₃ で中和し、EtOAc (2×) で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固すると、N-(3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド (43 mg、43% 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.34 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.25 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J=12.2 Hz, 1H), 6.95 (t, J=7.4 Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.02 (t, J=7.5 Hz, 4H), 2.17 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.55 (d, J=7.0 Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 529.2 [M+H]⁺

【化191】

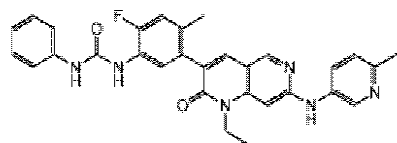


【0421】

実施例110: THE (4 mL) 中実施例A57 (0.15 g、0.291 mmol) の懸濁液を塩酸アゼチジン (0.109 g、1.164 mmol) 及び1-メチルピロリジン (0.248 g、2.91 mmol) で処理し、60℃で16時間加熱した。混合物を濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含む MeCN/H₂O) によって精製した。断片を飽和 NaHCO₃ で中和し、EtOAc (2×) で抽出し、有機物を合わせて食塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮乾固すると、N-(1-エチル3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド (53 mg、35% 収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.37 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.25 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J=12.2 Hz, 1H), 6.95 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.17 (q, J=7.5 Hz, 2H), 4.02 (t, J=7.5 Hz, 4H), 2.17 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 515.2 [M+H]⁺

【化192】



【0422】

実施例111: ジオキサソ (4 mL) 中実施例A54 (222 mg、0.492 mmol)、Pd(OAc)₂ (6 mg、0.026 mmol)、キサントホス (31 mg、0

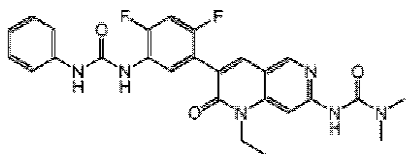
． 0 5 3 m m o l) 、 K_2CO_3 (7 3 m g 、 0 . 5 2 7 m m o l) 及び 3 - アミノ - 6 - メチルピリジン (1 7 1 m g 、 1 . 5 8 2 m m o l) の混合物をアルゴンでスパージングし、 9 0 ° C で 4 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、 E t O A c 及び 5 0 % 飽和 $NaHCO_3$ で処理し、固体を珪藻土に通してろ過によって除去した。ろ液の層を分離し、有機物を食塩水で洗い、 Na_2SO_4 、上で乾燥し、濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー (0 . 1 % T F A を含む $MeCN/H_2O$) によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和 $NaHCO_3$ で処理し、攪拌した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、 1 - (5 - (1 - エチル - 7 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 3 - フェニルウレア (8 7 m g 、 3 3 % 収率) が得られた。

10

^1H NMR (4 0 0 M H z , $DMSO-d_6$) : δ 9 . 4 7 (s , 1 H) , 9 . 0 8 (s , 1 H) , 8 . 6 4 (d , $J = 2 . 7$ H z , 1 H) , 8 . 5 7 (s , 1 H) , 8 . 5 5 (s , 1 H) , 8 . 0 7 (d d , $J = 8 . 4 , 2 . 7$ H z , 1 H) , 7 . 9 6 (d , $J = 8 . 4$ H z , 1 H) , 7 . 7 9 (s , 1 H) , 7 . 4 1 (d d , $J = 8 . 2 , 1 . 2$ H z , 2 H) , 7 . 2 5 (t , $J = 7 . 8$ H z , 2 H) , 7 . 1 6 (t , $J = 8 . 7$ H z , 2 H) , 6 . 9 4 (t , $J = 7 . 3$ H z , 1 H) , 6 . 7 3 (s , 1 H) , 4 . 1 6 (q , $J = 7 . 1$ H z , 2 H) , 2 . 4 0 (s , 3 H) , 2 . 0 8 (s , 3 H) , 1 . 2 5 (t , $J = 7 . 0$ H z , 3 H) ; MS (E S I) m/z : 5 2 3 . 2 [$M+H$] $^+$

【化 1 9 3】

20



【 0 4 2 3】

実施例 1 1 2 : T H E (1 0 m L) 中実施例 A 1 8 (4 0 0 m g 、 1 . 1 9 1 m m o l) 及びピリジン (4 7 1 m g 、 5 . 9 6 m m o l) の混合物をイソシアネートフェニル (1 7 0 m g 、 1 . 4 3 m m o l) で滴下処理し、室温で一夜攪拌した。混合物を E t O A c 及び 5 0 % 飽和 $NaHCO_3$ で処理し、 2 時間攪拌した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、 1 - (5 - (7 - クロロ - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア (2 1 1 m g 、 3 8 % 収率) が得られた。

30

^1H NMR (4 0 0 M H z , $DMSO-d_6$) : δ 9 . 0 7 (b r s , 1 H) , 8 . 8 0 (s , 1 H) , 8 . 6 4 (b r s , 1 H) , 8 . 2 2 - 8 . 1 5 (m , 2 H) , 7 . 7 4 (s , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 3 9 (m , 3 H) , 7 . 2 6 (t , $J = 7 . 8$ H z , 2 H) , 6 . 9 6 (t , $J = 7 . 3$ H z , 1 H) , 4 . 2 7 (q , $J = 7 . 1$ H z , 2 H) , 1 . 2 0 (t , $J = 7 . 0$ H z , 3 H) ; MS (E S I) m/z : 4 5 5 . 1 [$M+H$] $^+$

【 0 4 2 4】

ジオキサン (5 m L) 中 1 - (5 - (7 - クロロ - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フェニルウレア (2 1 1 m g 、 0 . 4 6 4 m m o l) 、 Cs_2CO_3 (4 5 3 m g 、 1 . 3 9 2 m m o l) 、 N , N - ジメチルウレア (2 0 4 m g 、 2 . 3 1 9 m m o l) 及びキサントホス (8 1 m g 、 0 . 1 3 9 m m o l) の混合物をアルゴンでスパージングし、 $Pd_2(dba)_3$ (6 4 m g 、 0 . 0 7 0 m m o l) で処理し、 1 0 0 ° C で 4 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、 E t O A c 、 DMF 及び 5 0 % 飽和 $NaHCO_3$ で処理し、固体を珪藻土に通してろ過によって除去した。ろ液の層を分離し、有機層を食塩水で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー (0 . 1 % T F A を含む $MeCN/H_2O$) によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和 $NaHCO_3$ で処理し、攪拌した。得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、 3 - (3 - (2 , 4 -

40

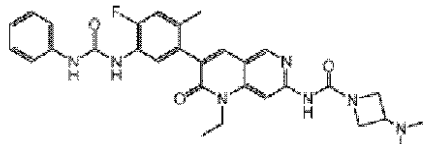
50

ジフルオロ-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-1,1-ジメチルウレア(47mg、33%収率)が得られた。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.21 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=9.1$, 7.8Hz, 1H), 8.01 (d, $J=2.1$ Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.26 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.96 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.97 (s, 6H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 507.2 [M+H] $^+$

【化194】

10



【0425】

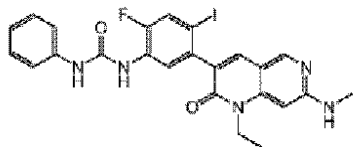
実施例113: MeCN (8mL) 中実施例A57 (0.210g、0.407mmol) の懸濁液を二塩酸N,N-ジメチルアゼチジン-3-アミン (0.300g、1.733mmol)、続いて1-メチルピロリジン (0.150g、1.762mmol) で処理し、70℃で3時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM) によって精製すると、3-(ジメチルアミノ)-N-(1-エチル-3-(4-フルオロ-2-メチル-5-(3-フェニルウレイド)フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-7-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド (160mg、70%収率) が得られた。

20

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.56 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.42 (dd, $J=8.2$, 1.2Hz, 2H), 7.24 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.21-3.91 (m, 6H), 3.32 (m, 1H), 2.73 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 558.3 [M+H] $^+$

30

【化195】



【0426】

実施例114: ジオキサン (4mL) 及びピリジン (4mL) 中実施例A39 (0.600g、1.921mmol) の溶液をヨウ素 (1.463g、5.76mmol) で処理し、室温で2日間攪拌した。混合物を飽和Na₂S₂O₃で処理し、数分間攪拌し、DCM (4×) で抽出した。有機物を合わせて食塩水で洗い、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固した。残渣をMeOHで処理し、得られた固体をろ別回収し、乾燥すると、3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (312mg、37%収率) が得られた。

40

MS (ESI) m/z : 439.0 [M+H] $^+$

【0427】

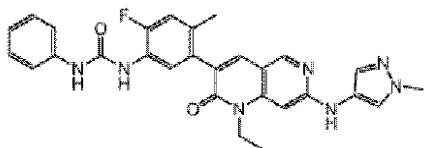
DCM (10mL) 中3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-ヨードフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (0.310

50

g、0.707 mmol)の懸濁液をイソシアネートフェニル(0.100 g、0.839 mmol)、続いてピリジン(0.060 g、0.759 mmol)で処理し、室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/Hex)によって精製すると、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-ヨードフェニル)-3-フェニルウレア(120 mg、29%収率)が得られた。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.14 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.86 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 558.1 [M+H] $^+$

【化196】



【0428】

実施例115: ジオキサン(4 mL)中実施例A54(255 mg、0.566 mmol)、Pd(OAc) $_2$ (6.4 mg、0.028 mmol)、キサントホス(33 mg、0.057 mmol)、K $_2$ CO $_3$ (117 mg、0.848 mmol)及び4-アミノ-1-メチルピラゾール(60 mg、0.622 mmol)の混合物をアルゴンでスパーキングし、99℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAc及びDMFで処理し、固体を珪藻土に通してろ過によって除去した。ろ液を濃縮乾固し、逆相クロマトグラフィー(0.1% TFAを含むMeCN/H $_2$ O)によって精製した。有機物を減圧除去し、水性残渣を飽和NaHCO $_3$ で処理し、EtOAc(2×)で抽出した。有機物を合わせて食塩水で洗い、Na $_2$ SO $_4$ 上で乾燥し、濃縮乾固すると、1-(5-(1-エチル-7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-フェニルウレア(14 mg、4%収率)が得られた。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.11 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.07 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.17 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 512.2 [M+H] $^+$

【0429】

次のアッセイは、式Iaの所定の化合物が酵素アッセイにおいてc-KITキナーゼ及びその変異体を阻害し、また、GISTセルラインにおいてc-KITキナーゼを阻害することを示す。

【0430】

c-KITキナーゼ・アッセイ

c-KITキナーゼ(配列番号1)の活性を、ピルビン酸キナーゼ/乳酸デヒドロゲナーゼ系とのカップリングによるキナーゼ反応からのADPの産生に従って、測定した。(例えば、Schindler et al. Science(2000)289:1938~1942)。このアッセイでは、分光測定によりNADHの酸化(340 nmでの吸光度の低下により測定)を連続的にモニターした。反応混合物(100 μ L)は、0.2

10

20

30

40

50

%オクチルーグルコシド及び1% DMSOを含有するpH 7.5の90mM Tris緩衝液中にc-KIT (cKIT残渣T544-V976、6nM、ポリE4Y (1mg/mL)、MgCl₂ (10mM)、ピルビン酸キナーゼ (4単位)、乳酸デヒドロゲナーゼ (0.7単位)、ピルビン酸ホスホエノール (1mM)、及びNADH (0.28mM)を含有した。試験化合物をc-KIT (配列番号1) 及び他の反応試薬とともに22℃で約30分間インキュベートした後、ATP (200μM)を加えて反応を起こさせた。Synergy 2 (BioTek)で、340nmでの吸光度を30℃で2時間連続的にモニターした。反応速度を0~1時間のタイムフレームを用いて計算した。阻害のパーセントを、反応速度を対照 (即ち、試験化合物を含まないもの)と比較して得た。或る範囲の阻害剤濃度で測定された一連の阻害パーセント値から、GraphPad Prism

10

【0431】

c-KITタンパク質配列 (配列番号1)

タンパク質構造体を当技術分野で既知の手順を用い、deCODE Biostructuresによって調製した。構造体は、cKitの残渣T544-V976、N末端タグ、GST融合配列及びTEV切断部位を含有する。

MEHHHHHHHH EYMPMEMAPI LGYWKIKGLV QPTRLLLEYL EEKYEEHLYE
RDEGDKWRNK KFELGLEFPN LPYYIDGDVK LTQSMAIIRY IADKHNMLGG
CPKERAEISM LEGAVLDIRY GVSRIAYSKD FETLKVDFLS KLPEMLKMFE
DRLCHKTYLN GDHVTHPDFM LYDALDVVLY MDPMCCLDAFP KLVCFKKRIE
AIPQIDKYLK SSKYIAWPLQ GWQATFGGGD HPPKSDLVPR HNQTSLYKKA
GSAAAVLEEN LYFQGTYKYL QKPMYEVQWK VVEEINGNNY VYIDPTQLPY
DHKWEFPRNR LSFQKTLGAG AFGKVVEATA YGLIKSDAAM TVAVKMLKPS
AHLTEREALM SELKVLISYLG NHMNIVNLLG ACTIGGPTLV ITEYCCYGD
LNFLRRKRDS FICSKQEDHA EAALYKNLLH SKESSCSDST NEYMDMKPGV
SYVPTKADK RRSVRIGSYI ERDVTPEIME DDELALDLED LLSFSYQVAK
GMAFLASKNC IHRDLAARNI LLTHGRITKI CDFGLARDIK NDSNYVVKGN
ARLPVKWMAPE ESIFNCVYTF ESDVWSYGIF LWELFSLGSS PYPGMPVDSK
FYKMIKEGFR MLSPEHAPAE MYDIMKTCWD ADPLKRPTFK QIVQLIEKQI
SESTNHIYSN LANCSPNRQK PVVDHVRIN SVGSTASSSQ PLLVHDDV

20

30

【0432】

c-KIT V654Aキナーゼ・アッセイ

c-KIT V654Aキナーゼ (配列番号2)の活性を、ピルビン酸キナーゼ/乳酸デヒドロゲナーゼ系とのカップリングによるキナーゼ反応からのADPの産生をたどることによって測定した。(例えば、Schindler et al. Science (2000) 289:1938~1942)。このアッセイでは、分光測定によりNADH (340nmでの吸光度の低下により測定)の酸化を連続的にモニターした。反応混合物 (100μl)は、0.2%オクチルーグルコシド及び1% DMSOを含有するpH 7.5の90mM Tris緩衝液中にV654A c-KIT (残渣T544-V976、N末端GST融合あり、47nM)、ポリE4Y (1mg/mL)、MgCl₂ (10mM)、ピルビン酸キナーゼ (4単位)、乳酸デヒドロゲナーゼ (0.7単位)、ピルビン酸ホスホエノール (1mM)、及びNADH (0.28mM)及びATP (200μM)を含有した。阻害反応を、系列希釈試験化合物を上記反応混合物と混合することによって起こした。Synergy 2プレートリーダー (BioTech)で、340nmでの吸光度を30℃で6時間連続的にモニターした。約3~5時間のタイムフレームでの反応速度を用いて、阻害のパーセントを計算し、それからIC₅₀の値をGraphPad Prismを用いて出した。

40

【0433】

c-KIT (V654A)タンパク質配列 (配列番号2)

50

タンパク質構造体を当技術分野で既知の手順を用い、deCODE Biostructuresによって調製した。構造体は、cKitの残渣T544-V976、N末端タグ、GST融合配列及びTEV切断部位を含有する。この構造体は、V654A変異を除いて、配列番号1に等しい。

```
MEHHHHHHHH EYMPMEMAPI LGYWKIKGLV QPTRLLLEYL EEKYEEHLYE
RDEGDKWRNK KFELGLEFPN LPYYIDGDVK LTQSMAIIRY IADKHNMLGG
CPKERAIEISM LEGAVLDIRY GVSRIAYSKD FETLKVDVFLS KLPEMLKMFE
DRLCHKTYLN GDHVTHPDFM LYDALDVVLY MDPMCLDAFP KLVCFKKRIE
AIPQIDKYLK SSKYIAWPLQ GWQATFGGGD HPPKSDLVPR HNQTSLYKKA
GSAAAVLEEN LYFQGTYKYL QKPMYEVQWK VVEEINGNNY VYIDPTQLPY
DHKWEFPRNR LSFCKTLGAG AFGKVVEATA YGLIKSDAAM TVAVKMLKPS
AHLTEREALM SELKVLSTLG NHMNIANLLG ACTIGGPTLV ITEYCCYGDL
LNFLRRKRDS FICSKQEDHA EAALYKNLLH SKESSCSDST NEYMDMKPGV
SYVVPKADK RRSVRIGSYI ERDVTPAIME DDELALDLED LLSFSYQVAK
GMAFLASKNC IHRDLAARNI LLTHGRITKI CDFGLARDIK NDSNYVVKGN
ARLPVKWMAP ESIFNCVYTF ESDVWSYGIF LWELFSLGSS PYPGMPVDSK
FYKMIKEGFR MLSPEHAPAE MYDIMKTCWD ADPLKRPTFK QIVQLIEKQI
SESTNHIYSN LANCSPNRQK PVVDHSVRIN SVGSTASSSQ PLLVHDDV
```

10

【0434】

c-KIT D816Hキナーゼ・アッセイ

20

c-KIT D816Hキナーゼ（配列番号3）のキナーゼ・アッセイを、上に記載のc-KIT V654Aアッセイの条件を用い、但し、10nMのc-KIT D816Hを用いて実施した。

【0435】

c-KIT（D816H）タンパク質配列（配列番号3）

タンパク質構造体を当技術分野で既知の手順を用い、deCODE Biostructuresによって調製した。構造体は、cKitの残渣T544-V976、N末端タグ、GST融合配列及びTEV切断部位を含有する。この構造体は、D816H変異を除いて、配列番号1に等しい。

```
MEHHHHHHHH EYMPMEMAPI LGYWKIKGLV QPTRLLLEYL EEKYEEHLYE
RDEGDKWRNK KFELGLEFPN LPYYIDGDVK LTQSMAIIRY IADKHNMLGG
CPKERAIEISM LEGAVLDIRY GVSRIAYSKD FETLKVDVFLS KLPEMLKMFE
DRLCHKTYLN GDHVTHPDFM LYDALDVVLY MDPMCLDAFP KLVCFKKRIE
AIPQIDKYLK SSKYIAWPLQ GWQATFGGGD HPPKSDLVPR HNQTSLYKKA
GSAAAVLEEN LYFQGTYKYL QKPMYEVQWK VVEEINGNNY VYIDPTQLPY
DHKWEFPRNR LSFCKTLGAG AFGKVVEATA YGLIKSDAAM TVAVKMLKPS
AHLTEREALM SELKVLSTLG NHMNIANLLG ACTIGGPTLV ITEYCCYGDL
LNFLRRKRDS FICSKQEDHA EAALYKNLLH SKESSCSDST NEYMDMKPGV
SYVVPKADK RRSVRIGSYI ERDVTPAIME DDELALDLED LLSFSYQVAK
GMAFLASKNC IHRDLAARNI LLTHGRITKI CDFGLARHIK NDSNYVVKGN
ARLPVKWMAP ESIFNCVYTF ESDVWSYGIF LWELFSLGSS PYPGMPVDSK
FYKMIKEGFR MLSPEHAPAE MYDIMKTCWD ADPLKRPTFK QIVQLIEKQI
SESTNHIYSN LANCSPNRQK PVVDHSVRIN SVGSTASSSQ PLLVHDDV
```

30

【0436】

c-KIT D816Vキナーゼ・アッセイ

c-KIT D816Vキナーゼ（配列番号4）の活性を、ピルビン酸キナーゼ／乳酸デヒドロゲナーゼ系とのカップリングによるキナーゼ反応からのADPの産生に従って、測定した。（例えば、Schindler et al. Science (2000) 289:1938~1942）。このアッセイでは、分光測定によりNADHの酸化（340nmでの吸光度の低下により測定）を連続的にモニターした。反応混合物（100μL

40

50

）は、0.001% Triton-X100及び1%DMSOを含有するpH7.5の90mM Tris緩衝液中にD816V c-KIT（残渣T544-V976、N末端GST融合あり、16nM）、ポリE4Y（1mg/mL）、ATP（200uM）、MgCl₂（10mM）、ピルビン酸キナーゼ（4単位）、乳酸デヒドロゲナーゼ（0.7単位）、ピルビン酸ホスホエノール（1mM）、NADH（0.28mM）を含有した。阻害反応を、系列希釈試験化合物を上記反応混合物と混合することによって起こした。Synergy 2プレートリーダー（BioTech）で、340nmでの吸光度を30℃で5時間連続的にモニターした。約3～4時間のタイムフレームでの反応速度を用いて、阻害のパーセントを計算し、それからIC₅₀の値をGraphPad Prismを用いて出す。

10

【0437】

c-KIT（D816V）タンパク質配列（配列番号4）

タンパク質構造体を当技術分野で既知の手順を用い、deCODE Biostructuresによって調製した。この構造体は、cKitの残渣T544-V976、N末端タグ、GST融合配列及びTEV切断部位を含有する。この構造体は、D816V変異を除いて、配列番号1に等しい。

MEHHHHHHHH EYMPMEMAPI LGYWKIKGLV QPTRLLLEYL EEKYEEHLYE
RDEGDKWRNK KFELGLEFPN LPYYIDGDVK LTQSMAIIRY IADKHNMLGG
CPKERAIEISM LEGAVLDIRY GVSRIAYSKD FETLKVDFLS KLPEMLKMFE
DRLCHKTYLN GDHVTHPDFM LYDALDVVLY MDPMCCLDAFP KLVCFKKRIE
AIPQIDKYLK SSKYIAWPLQ GWQATFGGGD HPPKSDLVPR HNQTSLYKKA
GSAAAVLEEN LYFQGTYYKL QKPMYEVQWK VVEINGNNY VYIDPTQLPY
DHKWEFPRNR LSFGLTLGAG AFGKVVEATA YGLIKSDAAM TVAVKMLKPS
AHLTEREALM SELKVLISYLG NHMNIVNLLG ACTIGGPTLV ITEYCCYGD
LNFLRRKRDS FICSKQEDHA EAALYKNLLH SKESSCSDST NEYMDMKPGV
SYVVPKADK RRSVRIGSYI ERDVTPAIME DDELALDLED LLSFSYQVAK
GMAFLASKNC IHRDLAARNI LLTHGRITKI CDFGLARVIK NDSNYVVKGN
ARLPVKWMAP ESIFNCVYTF ESDVWSYGIF LWELFSLGSS PYPGMPVDSK
FYKMIKEGFR MLSPEHAPAE MYDIMKTCWD ADPLKRPTFK QIVQLIEKQI
SESTNHIYSN LANCSPNRQK PVVDHSVRIN SVGSTASSSQ PLLVHDDV

20

30

【0438】

cKIT-VVDVキナーゼ・アッセイ

c-KIT-VVDVは、c-KITの変異体で、V559とV560が欠失し、D816Vが変異したものである。16nMのc-KIT VVDVを用いたことを除いて、上に記載のKIT-D816Vのアッセイと同じ条件を用いて、c-KIT VVDVキナーゼ（配列番号5）のキナーゼ・アッセイを実施した。

【0439】

c-KIT VVDVタンパク質配列（配列番号5）

タンパク質構造体を当技術分野で既知の手順を用い、deCODE Biostructuresによって調製した。この構造体は、cKit（但し、D816V変異と、残渣V559及びV560の欠失とを除く）の残渣T544-V976、N末端タグ、GST融合配列及びTEV切断部位を含有する。この構造体は、D816V変異と、残渣V559及びV560の欠失とを除いて、配列番号1に等しい。

40

MEHHHHHHHH EYMPMEMAPI LGYWKIKGLV QPTRLLLEYL EEKYEEHLYE
RDEGDKWRNK KFELGLEFPN LPYYIDGDVK LTQSMAIIRY IADKHNMLGG
CPKERAIEISM LEGAVLDIRY GVSRIAYSKD FETLKVDFLS KLPEMLKMFE
DRLCHKTYLN GDHVTHPDFM LYDALDVVLY MDPMCCLDAFP KLVCFKKRIE
AIPQIDKYLK SSKYIAWPLQ GWQATFGGGD HPPKSDLVPR HNQTSLYKKA
GSAAAVLEEN LYFQGTYYKL QKPMYEVQWK EEINGNNVYV IDPTQLPYDH
KWEFPRNRLS FGKTLGAGAF GKVVEATAYG LIKSDAAMTV AVKMLKPSAH

50

LTREALMSE LKVLSTYLG NHMIVNLLGAC TIGGPTLVIT EYCCYGDLLN
 FLRRKRDSFI CSKQEDHAEA ALYKNLLHSK ESSCSDSTNE YMDMKPGVSY
 VVPTKADKRR SVRIGSYIER DVTPTAIME DDELALDLED LLSFSYQVAKG
 AFLASKNCIH RDLAARNILL THGRITKICD FGLARVIKND SNYVVKGNAR
 LPVKWMAPE IFNCVYTFES ESDVWSYGIF LWELFSLGSS PYPGMPVDSK
 FYKMIKEGFR MLSPEHAPAE MYDIMKTCWD ADPLKRPTFK QIVQLIEKQI
 SESTNHIYSN LANCSNPRQK PVVDHVSRIIN SVGSTASSSQ PLLVHDDV

【0440】

c-KIT-T670Iキナーゼ・アッセイ

このアッセイでは、25 nMのKit T670Iを用いたことを除いて、上に記載の
 KIT-D816Vアッセイと同じ条件を用いて、c-KIT T670Iキナーゼ（配
 列番号6）のキナーゼ・アッセイを実施した。

10

【0441】

cKIT-T670Iタンパク質配列（配列番号6）

タンパク質構造体を当技術分野で既知の手順を用い、deCODE Biostructures
 によって調製した。この構造体は、cKitの残渣T544-V976、N末
 端タグ、GST融合配列及びTEV切断部位を含有する。この構造体は、T670I変異
 を除いて、配列番号1に等しい。

MEHHHHHHHH EYMPMEMAPI LGYWKIKGLV QPTRLLLEYL EEKYEEHLYE
 RDEGDKWRNK KFELGLEFPN LPYYIDGDVK LTQSMAIIRY IADKHNMLGG
 CPKERAIEISM LEGAVLDIRY GVSRIAYSKD FETLKVDFLS KLPEMLKMF
 DRLCHKTYLN GDHVTHPDFM LYDALDVVLY MDPMCLDAFP KLVCFKKRIE
 AIPQIDKYLK SSKYIAWPLQ GWQATFGGGD HPPKSDLVPR HNQTSLYKKA
 GSAAVLEEN LYFQGTYYKL QKPMYEVQWK VVEEINGNNY VYIDPTQLPY
 DHKWEFPRNR LSFQKTLGAG AFGKVVEATA YGLIKSDAAM TVAVKMLKPS
 AHLTEREALM SELKVLSTYLG NHMIVNLLG ACTIGGPTLV IIEYCCYGD
 LNFLRRKRDS FICSKQEDHA EAALYKNLLH SKESSCSDST NEYMDMKPGV
 SYVPTKADK RRSVRIGSYI ERDVTPTAIME DDELALDLED LLSFSYQVAK
 GMAFLASKNC IHRDLAARNI LLTHGRITKI CDFGLARDIK NDSNYVVKGN
 ARLPVKWMAP ESIFNCVYTF ESDVWSYGIF LWELFSLGSS PYPGMPVDSK
 FYKMIKEGFR MLSPEHAPAE MYDIMKTCWD ADPLKRPTFK QIVQLIEKQI
 SESTNHIYSN LANCSNPRQK PVVDHVSRIIN SVGSTASSSQ PLLVHDDV

20

【0442】

KITキナーゼ、即ち、V654A KITキナーゼ、D816H KITキナーゼ、
 D816V KITキナーゼ、D816V変異に加えてV559とV560の欠失を含む
 KITキナーゼ変異体（KIT-VVDV）、及びT670I KITキナーゼの活性を
 測定するアッセイにおいて、上に記載の触媒プロトコルを用いると、式Iaの化合物が阻
 害剤であることが明らかであり、下の表1に示す通りである。

30

【0443】

【表 1 - 1】

表 1 K I T キナーゼ及び K I T キナーゼの変異形式の触媒アッセイにおける式 I a の化合物の活性

実施 例 No.	KIT(wt)	KIT-V654A	KIT-D816H	KIT-D816V	KIT-VVDV	KIT-T670I
1	++++	NT	+++	+++	+++	++++
2	NT	NT	NT	++	++	++++
3	++++	++++	++++	+++	++++	+++
4	++++	++++	++++	+++	++++	+++
5	NT	NT	NT	++	++	NT
6	++++	+++	+++	+++	++++	++++
7	NT	NT	NT	+++	+++	+++
8	NT	NT	NT	+++	++	+++
9	++++	NT	NT	+++	+++	+++
10	NT	NT	NT	+++	+++	+++
11	NT	NT	NT	+	NT	NT
12	NT	NT	NT	+	++	NT
13	NT	NT	NT	+++	++++	+++
14	NT	NT	NT	+++	+++	++++
15	++++	++++	+++	+++	+++	+++
16	++++	++++	+++	+++	+++	+++
17	NT	NT	NT	+++	++	NT
18	++++	NT	NT	++	+++	+++
19	++++	NT	NT	++++	+++	NT
20	++++	+++	++++	++++	++++	++++
21	++++	++++	++++	+++	++++	++++
22	++++	+++	+++	++++	++++	++

10

20

30

40

【表 1－2】

23	++++	++++	+++	+++	+++	+++
24	++++	++++	++++	++++	++++	++++
25	++++	++++	+++	+++	++++	++++
26	+++	NT	NT	+	+	NT
27	++++	+++	+++	+++	+++	+++
28	+++	++++	+++	+++	+++	+++
29	+++	NT	NT	++	NT	++
30	++++	+++	++	+++	+++	+++
31	++++	++++	++++	+++	++++	+++
32	++++	+++	++++	++++	++++	+++
33	++++	++++	+++	+++	++	++
34	++++	+++	+++	+++	NT	+++
35	++++	+++	+++	+++	NT	++
36	++++	+++	+++	+++	+++	++
37	++++	+++	+++	+++	NT	++
38	++++	NT	+++	+++	NT	++
39	++++	NT	NT	+++	NT	+++
40	++++	+++	+++	+++	++	++
41	++++	+++	++++	+++	NT	+
42	+++	NT	NT	+++	NT	++
43	+++	NT	NT	++	NT	++
44	++++	+++	++++	+++	+++	+++
45	++++	+++	+++	+++	+	+++
46	+++	NT	NT	++	NT	+
47	++++	NT	NT	+++	NT	+
48	+++	NT	NT	++	NT	+
49	+++	NT	NT	++	NT	++

10

20

30

40

【表 1－3】

50	++++	+++	+++	+++	++	+++
51	+++	+++	NT	++	++	+
52	++++	NT	++	NT	NT	NT
53	++++	+++	NT	++++	++++	+++
54	++++	+++	++++	++++	++++	+++
55	+++	+++	++++	+++	+++	+++
56	++++	NT	NT	+++	NT	++
57	++++	+++	+++	++	NT	++++
58	++++	++++	++++	+++	NT	+++
59	+++	+++	+++	+++	+++	+++
60	++++	+++	+++	+++	+++	++
61	++++	+++	++	+++	++++	++++
62	++++	NT	NT	++	NT	++++
63	++++	++++	NT	+++	NT	+++
64	+++	NT	NT	++	NT	++
65	++++	NT	NT	+++	NT	+++
66	++++	NT	NT	+++	NT	+++
67	+++	+++	++++	++++	NT	++++
68	++++	+++	NT	+++	NT	+++
69	+++	+++	NT	++	NT	+++
70	++++	+++	+++	++++	++++	++++
71	+++	+++	NT	++	NT	+++
72	++++	++	NT	+++	NT	++++
73	+++	+++	+++	++++	++++	+++
74	++++	NT	NT	++++	NT	+++
75	++++	NT	++	++	NT	+++
76	++++	NT	NT	+++	NT	++

10

20

30

40

【表 1－4】

77	++++	+++	+++	++++	NT	++
78	++++	NT	NT	+++	NT	+++
79	++++	++	+++	++	+	+++
80	++++	NT	++++	+++	NT	+++
81	++++	+++	++++	+++	NT	+++
82	+++	NT	NT	++	NT	++
83	++++	NT	NT	++	NT	++
84	++++	++	+++	+++	NT	+++
85	+++	NT	NT	+++	NT	++
86	++++	+++	NT	++++	NT	+++
87	++++	++	+++	++	NT	+++
88	++++	+++	+++	++	NT	+++
89	+++	++	+++	++	NT	+++
90	++++	NT	+++	+	NT	+++
91	++++	+++	+++	+++	NT	+++
92	++++	++++	+++	+++	NT	+++
93	+++	++	+++	++	NT	+++
94	++++	NT	NT	+	NT	+++
95	++++	NT	NT	++	NT	+++
96	++++	+++	+++	+++	NT	+++
97	++++	NT	+++	+	NT	+++
98	+++	+++	+++	++++	NT	+++
99	++++	+++	+++	++++	NT	+++
100	+++	++	++	++	NT	++
101	+++	+++	+++	+++	NT	+++
102	++++	+++	+++	+++	NT	+++
103	+++	+++	+++	++++	NT	+++

10

20

30

40

【表 1 - 5】

104	+++	++	+++	+++	NT	+++
105	+++	+++	+++	+++	NT	+++
106	+++	+++	++++	+++	NT	+++
107	+++	NT	NT	+	NT	+++
108	+++	++	+++	+++	NT	+++
109	+++	+++	+++	+++	NT	+++
110	+++	+++	+++	+++	NT	+++
111	+++	NT	NT	+++	NT	++
112	++++	NT	++++	+++	NT	++++
113	+++	++	++++	+++	NT	+++
114	+++	NT	NT	++	NT	+
115	++++	+++	++++	++++	NT	+++

NT：試験せず；

＋： $IC_{50} > 1 \mu M$ ；

++： $0.1 \mu M < IC_{50} \leq 1 \mu M$ ；

+++： $0.01 \mu M < IC_{50} \leq 0.1 \mu M$ ；

++++： $IC_{50} \leq 0.01 \mu M$

【0444】

GIST細胞培養

GIST48、GIST430、及びGIST882の細胞をJ. Fletcher (Brigham and Women's Hospital, Boston, MA) から入取した。GIST T1細胞をB. Rubin (Cleveland Clinic, Cleveland, OH) 及びProfessor Takahiro Taguchi (Kochi Medical School, Nankoku, Kochi, Japan) から入手した。手短に述べれば、GIST48とGIST882の細胞を、15%の特徴付けられたウシ胎児血清 (Invitrogen, Carlsbad, CA)、1単位/mLのペニシリンG、 $1 \mu g/ml$ のストレプトマイシン、及び $0.29 mg/mL$ のL-グルタミンを補充したRPMI 1640培地中、 $37^{\circ}C$ 、5% CO_2 、湿度95%の下、増殖させた。GIST430細胞を、15%の特徴付けられたウシ胎児血清 (Invitrogen, Carlsbad, CA)、 $30 mg/L$ の牛下垂体抽出物 (BD Biosciences, San Jose, CA)、0.5%のマイトプラス血清エクステンダー (Mito+ serum extender) (BD Biosciences, San Jose, CA)、1単位/mLのペニシリンG、 $1 \mu g/ml$ のストレプトマイシン、及び $0.29 mg/mL$ のL-グルタミンを添加したHam's F10培地中、 $37^{\circ}C$ 、5% CO_2 、湿度95%の下、増殖させた。GIST T1細胞を、10%の特徴付けられたウシ胎児血清 (Invitrogen, Carlsbad, CA)、1単位/mLのペニシリンG、 $1 \mu g/ml$ のストレプトマイシン、及び $0.29 mg/mL$ のL-グルタミンを添加したDMEM培地中、 $37^{\circ}C$ 、5% CO_2 、湿度95%の下、増殖させた。細胞を、70～95%のコンフルエンスに達するまで増殖させ、その時点でそれらを継代培養するか、又はアッセイ使用のために採集した。

【0445】

GIST48 KIT ウェスタンブロット

ウェル当たり250,000個の細胞を、組織培養処理した24ウェルのプレートに加えた。次いで、細胞を37℃、5%CO₂、湿度95%の下、一夜インキュベートした。培地を吸引し、細胞をPBSで洗い、無血清RPMI1640培地を加えた。試験化合物の系列希釈物を、細胞を含有するプレートに加え、プレートを37℃、5%CO₂、湿度95%の下、4時間インキュベートした。細胞をPBSで洗い、次いで、溶解させた。細胞可溶化液をSDS-PAGEによって分離し、PVDFに転写した。Cell Signaling Technology (Beverly, MA)の抗体、ECL Plus検出試薬 (GE Healthcare, Piscataway, NJ)、及び、蛍光モードにしたMolecular Devices Storm840ホスホイメジャーを用いて、ホスホKIT (チロシン719)を検出した。ブロットを剥離し、Santa Cruz Biotech (Santa Cruz, CA)の抗体を用いて、総KITを調べた。IC₅₀値を、Prismソフトウェア (Graphpad, San Diego, CA)を用いて計算した。

10

【0446】

GIST430 KIT ウェスタンブロット

ウェル当たり150,000個の細胞を、組織培養処理した24ウェルのプレートに加えた。次いで、細胞を37℃、5%CO₂、湿度95%の下、一夜インキュベートした。培地を吸引し、細胞をPBSで洗い、無血清Ham's F10培地を加えた。試験化合物の系列希釈物を、細胞を含有するプレートに加え、プレートを37℃、5%CO₂、湿度95%の下、4時間インキュベートした。細胞をPBSで洗い、次いで、溶解させた。細胞可溶化液をSDS-PAGEによって分離し、PVDFに転写した。Cell Signaling Technology (Beverly, MA)の抗体、ECL Plus検出試薬 (GE Healthcare, Piscataway, NJ)、及び、蛍光モードにしたMolecular Devices Storm840ホスホイメジャーを用いて、ホスホKIT (チロシン719)を検出した。ブロットを剥離し、Santa Cruz Biotech (Santa Cruz, CA)の抗体を用いて、総KITを調べた。IC₅₀値を、Prismソフトウェア (Graphpad, San Diego, CA)を用いて計算した。

20

30

【0447】

GIST430細胞増殖アッセイ

試験化合物の系列希釈物を384ウェルの黒クリアボトム (black clear bottom) プレート (Corning, Corning, NY)に分注した。ウェル当たり2,500個の細胞を、50µLの完全増殖培地に加えた。プレートを37℃、5%CO₂、湿度95%の下、115時間インキュベートした。インキュベーション時間の最後に、PBS中リザズリン (Sigma, St. Louis, MO)の440µM溶液10µLを各ウェルに加えて、37℃、5%CO₂、湿度95%の下、さらに5時間インキュベートした。プレートを、Synergy2リーダー (Biotek, Winooski, VT)で、540nMの励起と600nMの発光を用いて、読み取った。Prismソフトウェア (Graphpad, San Diego, CA)を用いてデータを解析し、IC₅₀値を計算した。

40

【0448】

GIST882 KIT ウェスタンブロット

ウェル当たり250,000個の細胞を、組織培養処理した24ウェルのプレートに加えた。次いで、細胞を37℃、5%CO₂、湿度95%の下、一夜インキュベートした。培地を吸引し、細胞をPBSで洗い、無血清RPMI1640培地を加えた。試験化合物の系列希釈物を、細胞を含有するプレートに加え、プレートを37℃、5%CO₂、湿度95%の下、4時間インキュベートした。細胞をPBSで洗い、次いで、溶解させた。細胞可溶化液をSDS-PAGEによって分離し、PVDFに転写した。Cell Sig

50

nal ing Technology (Beverly, MA) の抗体, ECL Plus 検出試薬 (GE Healthcare, Piscataway, NJ)、及び、蛍光モードにしたMolecular Devices Storm840ホスホイメジャーを用いて、ホスホKIT (チロシン719)を検出した。プロットを剥離し、Santa Cruz Biotech (Santa Cruz, CA) の抗体を用いて、総KITを調べた。IC₅₀ 値を、Prismソフトウェア (Graphpad, San Diego, CA) を用いて計算した。

【0449】

GIST T1 KIT ウェスタンブロット

ウェル当たり125,000個の細胞を、組織培養処理した24ウェルのプレートに加えた。次いで、細胞を37℃、5%CO₂、湿度95%の下、一夜インキュベートした。培地を吸引し、細胞をPBSで洗い、無血清DMEM培地を加えた。試験化合物の系列希釈物を、細胞を含有するプレートに加え、プレートを37℃、5%CO₂、湿度95%の下、4時間インキュベートした。細胞をPBSで洗い、次いで、溶解させた。細胞可溶化液をSDS-PAGEによって分離し、PVDFに転写した。Cell Signaling Technology (Beverly, MA) の抗体, ECL Plus 検出試薬 (GE Healthcare, Piscataway, NJ)、及び、蛍光モードにしたMolecular Devices Storm840ホスホイメジャーを用いて、ホスホKIT (チロシン719)を検出した。プロットを剥離し、Santa Cruz Biotech (Santa Cruz, CA) の抗体を用いて、総KITを調べた。IC₅₀ 値を、Prismソフトウェア (Graphpad, San Diego, CA) を用いて計算した。

【0450】

GIST T1 細胞増殖アッセイ

試験化合物の系列希釈物を384ウェルの黒クリアボトム (black clear bottom) プレート (Corning, Corning, NY) に分注した。ウェル当たり1,250個の細胞を、50µLの完全増殖培地に加えた。プレートを37℃、5%CO₂、湿度95%の下、68時間インキュベートした。インキュベーション時間の最後に、PBS中リザズリン (Sigma, St. Louis, MO) の440µM溶液10µLを各ウェルに加えて、37℃、5%CO₂、湿度95%の下、さらに4時間インキュベートした。プレートを、Synergy2リーダー (Biotek, Winooski, VT) で、540nmの励起と600nmの発光を用いて、読み取った。Prismソフトウェア (Graphpad, San Diego, CA) を用いてデータを解析し、IC₅₀ 値を計算した。

【0451】

上に記載の細胞アッセイにおいてウェスタンブロット分析により、式Iaの化合物が1つ又は複数のGISTセルラインにおいてホスホKIT (自己リン酸化) のレベルを抑制することが示され、表2に示す通りである。加えて又は代わりに、式Iaの化合物は、表2において細胞増殖の減少によって判断される通り、GISTセルラインにおいて抗増殖性効果を示す。

【0452】

10

20

30

40

【表 2－1】

表 2 G I S Tセルラインと対照した式 I a 化合物の阻害剤効果

実施例 No	ウエスタンブロットにより解 析したpKIT抑制			細胞増殖		
	GIST430	GIST48	GIST T1	GIST882	GIST430	GIST T1
1	++++	+++	NT	++	NT	NT
3	+++	++	++++	+++	+++	++++
4	+++	+++	NT	++++	NT	++++
6	++++	++++	+++	+++	NT	+++
14	+++	++++	NT	++++	NT	NT
15	+++	+++	NT	+++	NT	NT
16	++	++	NT	+++	NT	NT
17	+++	+++	NT	NT	NT	NT
20	+++	++	++++	+++	NT	NT
21	++++	+++	++++	+++	NT	++++
22	+++	+++	++++	+++	NT	++++
23	+++	++	++++	+++	+++	++++
24	++++	+++	++++	+++	NT	++++
25	+++	+++	NT	+++	NT	++++
27	+++	+++	NT	++	++	NT
28	+++	++	++++	+++	NT	+++
30	+++	++	++++	NT	NT	NT
31	++++	+++	++++	++	+++	++++
32	++++	++++	++++	+++	+++	++++
33	+++	NT	NT	NT	NT	NT
36	++	++	NT	NT	NT	NT
38	+++	+	NT	NT	+++	++++

10

20

30

40

【表 2 - 2】

39	NT	NT	NT	NT	+++	NT
40	NT	NT	NT	NT	++	++++
41	+++	++	NT	NT	NT	NT
44	++++	+++	++++	+++	+++	++++
50	++++	++	++++	+++	NT	+++
51	+++	++	NT	+++	NT	++++
53	++++	++	NT	+++	NT	++++
54	+++	+++	++++	+++	NT	++++
55	+++	+	NT	+++	NT	++++
57	+++	++	++++	++	NT	++++
58	+++	++	NT	++	NT	++++
59	+++	+++	++++	+++	NT	+++
60	+++	+	NT	NT	NT	+++
61	+++	+	NT	NT	NT	++++
63	+++	++	NT	NT	NT	++++
66	+++	++	NT	NT	NT	++++
67	++++	++++	NT	+++	NT	++++
68	+++	++	NT	NT	NT	++++
70	++++	+++	++++	+++	NT	++++
73	+++	+++	NT	+++	NT	+++
77	+++	+++	NT	+++	NT	++++
79	+++	+++	NT	+	NT	++++
81	+++	+++	NT	+++	NT	++++
84	+++	+++	NT	+++	NT	NT
86	+++	++++	NT	++++	NT	++++
87	++	+++	NT	++	NT	+++
88	+++	+++	++++	++	NT	++++

10

20

30

40

【表 2 - 3】

92	NT	NT	NT	NT	NT	++++
93	NT	NT	NT	NT	NT	+++
95	NT	NT	NT	NT	NT	++++
96	NT	NT	NT	NT	NT	++++
97	NT	NT	NT	NT	NT	++++
98	NT	NT	NT	NT	NT	++++
99	NT	NT	NT	NT	NT	++++
100	NT	NT	NT	NT	NT	+++
101	+++	+	NT	++	NT	++++
102	+++	+++	NT	NT	NT	++++
103	NT	NT	NT	NT	NT	+++
104	NT	NT	NT	NT	NT	+++
105	NT	NT	NT	NT	NT	++++
106	NT	NT	NT	NT	NT	++++
107	NT	NT	NT	NT	NT	+++
108	+++	++	NT	NT	NT	NT
109	NT	+++	NT	NT	NT	NT
110	NT	++++	NT	NT	NT	NT

NT : 試験せず ;

+ : $IC_{50} > 1 \mu M$;++ : $0.1 \mu M < IC_{50} \leq 1 \mu M$;+++ : $0.01 \mu M < IC_{50} \leq 0.1 \mu M$;++++ : $IC_{50} \leq 0.01 \mu M$

【0453】

CHO K1細胞培養

CHO K1細胞（カタログ#CCL-61）をAmerican Type Culture Collection, Manassas, VAから入取した。手短に述べれば、細胞を、10%の特徴付けられたウシ胎児血清及び1%のペニシリンーストレプトマイシン-L-グルタミンの溶液（Invitrogen, Carlsbad, CA）を補充したRPMI 1640培地中、37℃、5%CO₂、相対湿度95%の下、増殖させた。細胞を、70～95%のコンフルエンスに達するまで増殖させ、その時点でそれらを継代培養するか、又はアッセイ使用のために採集した。

【0454】

CHO K1ホスホ-KIT ELISA

10%の特徴付けられたウシ胎児血清及び1%のMEM可欠アミノ酸（Invitrogen, Carlsbad, CA）を補充したRPMI 1640中40,000個の細胞を、組織培養処理した24ウェルのプレート（Nunc, Rochester, NY）の

各ウェルに加えた。次いで、細胞を37℃、5%CO₂、相対湿度95%の下、一夜インキュベートした。KIT変異体、Lipofectamine LTX試薬、及びPLUS試薬（Invitrogen, Carlsbad, CA）を含有するトランスフェクショングレードpcDNA 3.2 V5 DEST発現ベクターを、Opti-MEM（登録商標）I培地（Invitrogen, Carlsbad, CA）中に希釈した。チューブを室温でインキュベートし、DNA-Lipofectamine LTX複合体を形成させた。このDNA-lipofectamine LTX複合体混合物を各ウェルに直接加え、穏やかに混合した。トランスフェクション後18時間して、培地を無血清RPMI培地に入れ換えた。試験化合物の系列希釈物を加え、プレートを37℃、5%CO₂、相対湿度95%の下、4時間インキュベートした。細胞可溶化液を調製し、次いで、ホスホ-c-KIT（チロシン719）をHumanホスホ-c-KIT ELISAキット（Cell Signaling, Beverly, MA）を用いて測定した。データをPrismソフトウェア（Graphpad, San Diego, CA）を用いて解析し、IC₅₀値を計算した。

10

プラスミドDNA構造体（pcDNA 3.2 V5 DEST 発現ベクター）

AY502複製／N882K KIT

AY502複製／D820E KIT

AY502複製／D816G KIT

AY502複製／D820G KIT

AY502複製／N822Y KIT

AY502複製／N822H KIT

WKV557-559欠失／C557挿入／D820Y

WKV557-559欠失／C557挿入／D820A

V560D／N822K

V560D／Y823D

【0455】

CHO K1ホスホ-KIT ウェスタン

10%の特徴付けられたウシ胎児血清及び1%のMEM可欠アミノ酸（Invitrogen, Carlsbad, CA）を補充したRPMI1640中10,000個の細胞を、組織培養処理した24ウェルのプレート（Nunc, Rochester, NY）の各ウェルに加えた。次いで、細胞を37℃、5%CO₂、相対湿度95%の下、一夜インキュベートした。KIT変異体及びLipofectamine LTX試薬（Invitrogen, Carlsbad, CA）を含有するトランスフェクショングレードpcDNA 3.2 V5 DEST発現ベクターを、Opti-MEM（登録商標）I培地（Invitrogen, Carlsbad, CA）中に希釈した。チューブを室温でインキュベートし、DNA-Lipofectamine LTX複合体を形成させた。このDNA-lipofectamine LTX複合体混合物を各ウェルに直接加え、穏やかに混合した。トランスフェクション後18時間して、培地を無血清RPMI培地に入れ換えた。試験化合物の系列希釈物を加え、プレートを37℃、5%CO₂、相対湿度95%の下、4時間インキュベートした。細胞をPBSで洗い、次いで、溶解させた。細胞可溶化液をSDS-PAGEによって分離し、PVDFに転写した。Cell Signaling Technology（Beverly, MA）の抗体、ECL Plus検出試薬（GE Healthcare, Piscataway, NJ）、及び、蛍光モードにしたMolecular Devices Storm840ホスホイメジャーを用いて、ホスホKIT（チロシン719）を検出した。プロットを剥離し、Santa Cruz Biotech（Santa Cruz, CA）の抗体を用いて、総KITを調べた。IC₅₀値を、Prismソフトウェア（Graphpad, San Diego, CA）を用いて計算した。

20

30

40

プラスミドDNA構造体（pcDNA 3.2 V5 DEST 発現ベクター）

D816V KIT

50

D820A KIT

VV559-560欠失/D816V KIT

【0456】

GISTは非常にしばしばGleevec（登録商標）（イマチニブ）に抵抗性となり、c-KIT二次変異を標的とする分子標的小分子治療は、依然、的を得られていない。Gleevec（登録商標）（イマチニブ）又はSutent（登録商標）（スニチニブ）を用いた治療後にGISTを再発する患者は、c-KIT変異によって疾患が起こりやすいままなのである。これらの二次変異は、一次JM領域変異と同じ対立遺伝子上で起こり、そのため、元の一次変異よりなおも攻撃的な活性化形式のc-KITとなる。上に記載のCHO K1細胞アッセイは、イマチニブ治療又はスニチニブ治療への抵抗性を獲得したGIST患者において検出される多くの変異体形式のc-KITキナーゼを、本発明の所定の化合物が阻害するというを示す（表3）。

【0457】

【表3】

表3 一過性形質転換CHO K1細胞におけるKITエクソン17一次又は二次変異に対する化合物の活性

KITキナーゼ領域変異 (一次/二次)	化合物				
	イマチニブ	スニチニブ	実施例23	実施例31	実施例59
D816V	+	+	+	++	++++
D820A	+	+	+++	+++	+++
VV559-560欠失/D816V	+	+	++	++	+++
V560D/N822K	+	+	+++	+++	++++
V560D/Y823D	+	++	++++	+++	++++
AY502複製/D816G	+	NT	+++	+++	NT
AY502複製/D820E	+	NT	NT	+++	NT
AY502複製/D820G	+	NT	NT	+++	NT
AY502複製/N822H	+	NT	NT	+++	NT
AY502複製/N822K	+	NT	NT	+++	NT
AY502複製/N822Y	+	NT	NT	+++	NT
WKV557-559欠失;C557挿入/D820A	+	+	+++	++++	++++
WKV557-559欠失;C557挿入/D820Y	+	NT	NT	++++	NT

NT：試験せず；

+： $IC_{50} > 1 \mu M$ ；++： $0.1 \mu M < IC_{50} \leq 1 \mu M$ ；+++： $0.01 \mu M < IC_{50} \leq 0.1 \mu M$ ；++++： $IC_{50} \leq 0.01 \mu M$

【0458】

c-KITキナーゼが媒介する疾患の治療に有用な本発明に記載の化合物は、RAF-MEK-ERK経路の阻害剤として、より詳しくはRAFキナーゼの阻害剤として、先にWO2008/034008に開示されている化合物に、構造面では関連する。しかしながら、WO2008/034008の化合物をc-KITキナーゼの阻害剤として使用することは想定されていなかったため、このことはWO2008/034008においては考察されていなかった。そこで、c-KITを阻害するという本化合物の知られていなかった能力が、また、より重要なものとして、本明細書に記載される発癌性変異型c-KITキナーゼが、新規な発明を構成する。また、市販されているcKIT阻害剤イマチニブ（登録商標）及びスニチニブ（登録商標）並びに市販されているBRAf阻害剤ベムラフェニブ（登録商標）の、キナーゼ阻害の弁別的特徴を例証する下のデータによって明らかに、RAFキナーゼの阻害剤がc-KITキナーゼをも強く阻害するという可能性は明らかではない。

10

【0459】

【表4】

	BRAF (V600E) キナーゼ IC ₅₀ (nM)	c-KIT キナーゼ IC ₅₀ (nM)
イマチニブ（登録商標）	>50,000	14
スニチニブ（登録商標）	5,000	6
ベムラフェニブ（登録商標）	6	1,600

20

【配列表】

[0005883195000001.app](#)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	C S P
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
		A 6 1 K 31/5377	

(72)発明者 フリン, ダニエル エル.
 アメリカ合衆国, カンザス州 6 6 0 4 7, ローレンス, ブラックジャック オーク ドライブ
 4 1 6 5

(72)発明者 カウフマン, マイケル ディー.
 アメリカ合衆国, カンザス州 6 6 0 4 7, ローレンス, ミュアフィールド ドライブ 4 7 0 8

(72)発明者 ペティーロ, ピーター, エー.
 アメリカ合衆国, カンザス州 6 6 0 4 6, ローレンス, ノース 9 6 0 ロード 1 4 2 4

審査官 井上 明子

(56)参考文献 特表2010-503702 (JP, A)
 特表2010-506948 (JP, A)
 特表2007-508310 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
 C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)