

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6180643号
(P6180643)

(45) 発行日 平成29年8月16日 (2017. 8. 16)

(24) 登録日 平成29年7月28日 (2017. 7. 28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 403/10 (2006. 01)

C O 7 D 403/10 C S P

A 6 1 K 31/501 (2006. 01)

A 6 1 K 31/501

C O 7 D 403/14 (2006. 01)

C O 7 D 403/14

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 13 (全 137 頁)

(21) 出願番号 特願2016-542643 (P2016-542643)
 (86) (22) 出願日 平成26年9月12日 (2014. 9. 12)
 (65) 公表番号 特表2016-534143 (P2016-534143A)
 (43) 公表日 平成28年11月4日 (2016. 11. 4)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2014/008523
 (87) 国際公開番号 W02015/037939
 (87) 国際公開日 平成27年3月19日 (2015. 3. 19)
 審査請求日 平成28年4月21日 (2016. 4. 21)
 (31) 優先権主張番号 10-2013-0110170
 (32) 優先日 平成25年9月13日 (2013. 9. 13)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)
 (31) 優先権主張番号 10-2014-0120152
 (32) 優先日 平成26年9月11日 (2014. 9. 11)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 511301913
 イルドン ファーム カンパニー リミテ
 ッド
 大韓民国 ソウル 06752、ソチョー
 グ、ボモーロ 27ーギル、2
 (74) 代理人 110000729
 特許業務法人 ユニাস国際特許事務所
 (72) 発明者 カン、チューフン
 大韓民国 ソウル 137ー856、ソチ
 ョーグ、カンナムーテロ 61ーギル、2
 3、407

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規フタラジノン誘導体及びその製造方法「A novel phthalazinone de
 rivatives and manufacturing process thereof

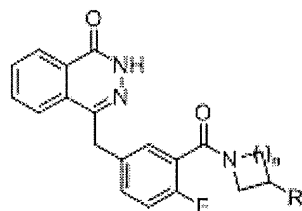
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式Iの化合物、これのラセミ体、光学異性体、ジアステレオマー又はその薬剤学的
 に許容される塩。

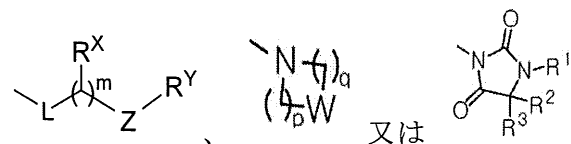
【化学式I】

【化 1】



上記の化学式Iで
 nは1又は2であり、
 Rは

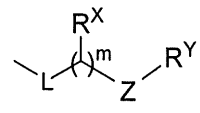
【化 2】



であり、

上記Rが

【化 3】



である場合、

mは0、1又は2であり、

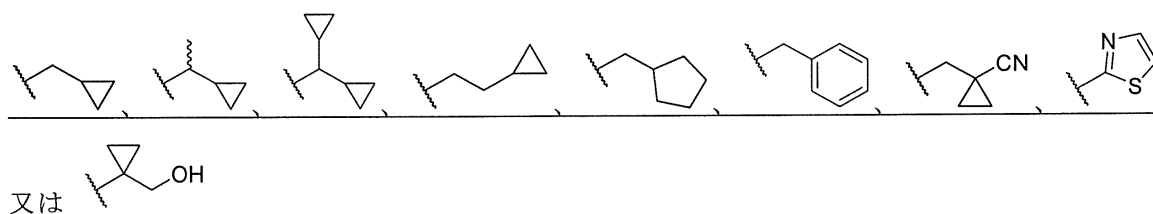
Lは、酸素、メチレン、カルボニル、 CONHCH_2 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{CH}_2$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{CO}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}$ 、 $\text{CONR}^{\text{c}4}$ 又は $\text{CH}_2\text{NR}^{\text{c}5}$ であり、ここで $\text{R}^{\text{c}1}$ 、 $\text{R}^{\text{c}2}$ 、 $\text{R}^{\text{c}3}$ 、 $\text{R}^{\text{c}4}$ 及び $\text{R}^{\text{c}5}$ は、それぞれ独立に水素、 C_{1-4} アルキルアミン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル又は3～8員のヘテロシクロであり、

R^{x} は、水素、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-8} シクロアルキルであり、

R^{y} は、水素、アミド、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ハロゲン原子、エステル、 C_{1-4} アルキルアミン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} メトキシアルキル又は C_{2-6} アルキニルであり、

Zは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} メトキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{6-10} 芳香族シクロ、窒素原子を環内に1～3個を含んでいる3～8員のヘテロシクロ、

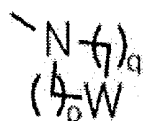
【化 4】



であり、

上記のRが

【化 5】



である場合、

p及びqはそれぞれ独立に1～3であり、

Wは $\text{CR}^{\text{d}1}\text{R}^{\text{d}2}$ 又は $\text{NR}^{\text{d}3}$ であり、ここで $\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{R}^{\text{d}2}$ 及び $\text{R}^{\text{d}3}$ は、それぞれ独立に水素、フルオ

10

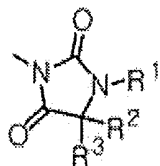
20

30

40

50

ロ又はC₁₋₆アルキルであり、
上記のRが
【化6】



10

である場合、

R¹、R²及びR³は、それぞれ独立に水素又はC₁₋₆アルキルである。

【請求項2】

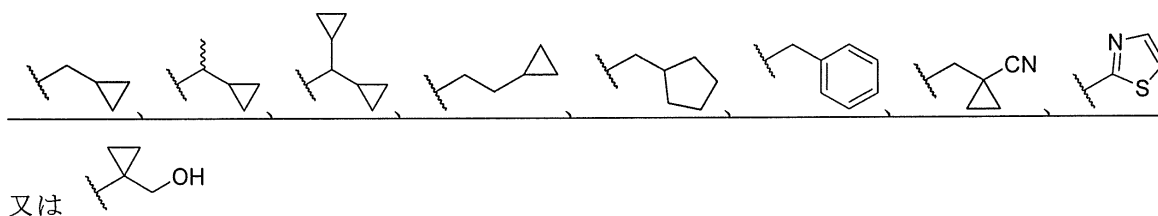
Lはメチレン、カルボニル、CONHCH₂、NR^{c1}CH₂、NR^{c2}CO、NR^{c3}、CONR^{c4}又はCH₂NR^{c5}であり、ここでR^{c1}、R^{c2}、R^{c3}、R^{c4}及びR^{c5}それぞれ独立に、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルキニル又はC₃₋₈シクロアルキルであり、

R^xは水素、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、メチル、エチル又はシクロプロピルであり、

R^yは水素、ジメチルアミド、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ハロゲン原子、エチルエステル、ジメチルアミン、メチル、メトキシメチル又はプロパルギルであり、

Zは、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆メトキシアルキル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、C₆₋₁₀芳香族シクロ、窒素原子を環内に1～3個を含んでいる3～8員のヘテロシクロ、

【化7】



30

であり、

p及びqはそれぞれ独立に1乃至2であり、

WはCR^{d1}R^{d2}又はNR^{d3}であり、ここでR^{d1}、R^{d2}及びR^{d3}はそれぞれ独立に水素、フルオロ又はメチルであり、

R¹、R²及びR³はそれぞれ独立に、水素、メチル又はエチル、請求項1に記載の化学式Iの化合物、これのラセミ体、光学異性体、ジアステレオマー又はその薬剤学的に許容される塩。

【請求項3】

LはCONR^{c4}、NR^{c1}CH₂又はCH₂NR^{c5}であり、R^{c1}、R^{c4}及びR^{c5}はそれぞれ独立に、水素、メチル、エチル、プロピル、プロパルギル又はシクロプロピルであり、

Zは

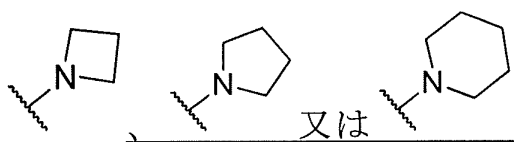
40

Chemical structures of various organic compounds, including substituted pyridines, pyrimidines, thiophenes, and aliphatic hydrocarbons, are displayed in a grid format. The structures are categorized by their core ring systems and substituents.

40

Lはメチレン又はカルボニルであり、
Zは、

【化 9】



である請求項 1 に記載の化学式 I の化合物、このラセミ体、光学異性体、ジアステレオマー又はその薬剤学的に許容される塩。

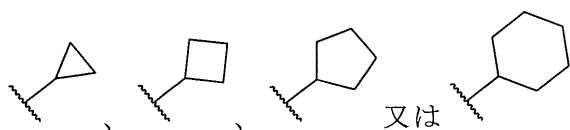
10

【請求項 5】

L は CONHCH_2 又は $\text{NR}^{\text{c}2}\text{CO}$ であり、ここで $\text{R}^{\text{c}2}$ は水素、メチル、エチル又はプロピルであり、

Z は

【化 10】



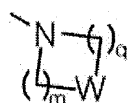
20

である請求項 1 に記載の化学式 I の化合物、このラセミ体、光学異性体、ジアステレオマー又はその薬剤学的に許容される塩。

【請求項 6】

上記の R が

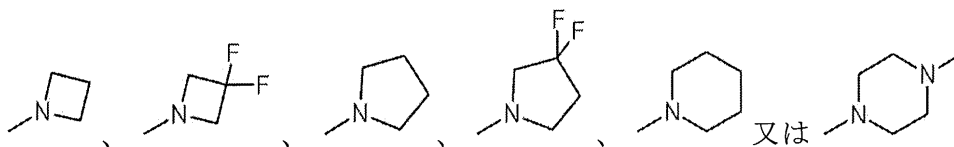
【化 11】



30

である場合、

【化 12】



40

である請求項 1 に記載の化学式 I の化合物、このラセミ体、光学異性体、ジアステレオマー又はその薬剤学的に許容される塩。

【請求項 7】

上記の化学式 I の化合物は、下記化合物からなる群から選択される化合物であることを特徴とする請求項 1 に記載の化学式 I の化合物、このラセミ体、光学異性体、ジアステレオマー又はその薬剤学的に許容される塩；

(R)-N-(1-(2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾ

50

- イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド;
 N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド;
 (S)-N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド;
 (R)-N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド;
 N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド;
 (S)-N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド;
 3-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (R)-3-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 (R)-1-エチル-3-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン;
 4-フルオロ-3-(3-(4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(3-(3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 (R)-N-(シクロプロピルメチル)-1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-カルボキサミド;
 (4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 (R)-4-(3-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 (S)-4-(3-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(3-(3-(シクロブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(3-(3-(シクロペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(3-(3-(シクロヘキシルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 (R)-4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 (R)-4-(3-(3-(シクロブチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 (R)-4-(3-(3-(シクロペンチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(4-フルオロ-3-(3-(イソプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(3-(3-((シクロプロピルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベン

- ジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(3-(3-(ビス(シクロプロピルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロ
 ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(4-フルオロ-3-(3-(イソブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジ
 ン-1(2H)-オン;
 4-(4-フルオロ-3-(3-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニ
 ル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(4-フルオロ-3-(3-(ネオペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラ
 ジン-1(2H)-オン;
 4-(3-(3-((2,2-ジメチルシクロペンチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオ 10
 ロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 エチル2-((1-(2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベン
 ゴイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)シクロペント-1-エンカルボン酸;
 4-(4-フルオロ-3-(3-(ペンタン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フ
 タラジン-1(2H)-オン;
 4-(4-フルオロ-3-(3-((3-メチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベ
 ンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(3-(3-((1-シクロプロピルエチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベ
 ンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(3-(3-(ピシクロ[2.2.1]ペプタン-2-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フル 20
 オロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(3-(3-(sec-ブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジ
 ン-1(2H)-オン;
 4-(3-(3-((ジシクロプロピルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベ
 ンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(4-フルオロ-3-(3-((4-メチルペンタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)
 ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(4-フルオロ-3-(3-((3-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル
)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(4-フルオロ-3-(3-(ペンタン-2-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フ 30
 タラジン-1(2H)-オン;
 4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(1-メチルシクロプロピル)エチル)アミノ)アゼチジン-1-カル
 ボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(4-フルオロ-3-(3-((3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)アミノ)アゼチジン-1-
 カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(3-(3-(アリルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1
 (2H)-オン;
 4-(4-フルオロ-3-(3-(イソペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタ
 ラジン-1(2H)-オン;
 4-(3-(3-(ブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1 40
 (2H)-オン;
 4-(4-フルオロ-3-(3-((3-メチルブタ-2-エン-1-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニ
 ル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(3-(3-((シクロペンチルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベン
 ジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(4-フルオロ-3-(3-((4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)
 ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;
 4-(4-フルオロ-3-(3-(ペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン
 -1(2H)-オン;
 4-(3-(3-((2-シクロプロピルエチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベ 50

ンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(プロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(3-(3-(シクロプロピル(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(3-(3-(シクロプロピル(エチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(3-(3-(シクロブチル(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(3-(3-(シクロペンチル(プロプ-2-イン-1-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(3-(3-(3,3-ジフロオロピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(3-([1,3'-ピアゼチジン]-1'-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(フェニルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-((1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボ

10

20

30

40

50

ニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-((1-メチルシクロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(3-(3-(3,3-ジメチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(S)-4-(3-(3-(3,3-ジメチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((3-メチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; 10

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-((3-メチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(メトキシメチル)シクロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(3-(3-(ブト-3-イン-1-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(2-メチルアリル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; 20

1-(((1-(2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル;

4-(4-フルオロ-3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

1-(((1-(2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)シクロペンタンカルボニトリル; 30

1-(((1-(2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)シクロブタンカルボニトリル;

2-(((1-(2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)プロパンニトリル;

2-(((1-(2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)ブタンニトリル;

2-(((1-(2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)-3-メチルブタンニトリル;

2シクロプロピル-2-(((1-(2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)アセトニトリル; 40

4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベ 50

ンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(S)-4-(3-(3-(6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(S)-4-(3-(3-(6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(3-(3-(6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(3-(3-(6-クロロピラダジン-3-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(3-(3-(シクロブチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリダジン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(3-(3-(6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(3-(3-(6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリダジン-3-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(チアゾール-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(3-(3-(5-エチニルピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-2-((1-(2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(R)-2-((1-(2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ニコチノニトリル;

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-2-((1-(2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルニコチンアミド;

(R)-4-(3-(3-(5-プロモピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-3-(3-ベンジルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1

10

20

30

40

50

(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(3-(3-(アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(3-([1,3'-ビピロリジン]-1'-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(p-トリルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; 10

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(フェニルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(ピペリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(3-(3-(アゼチジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; 20

4-(4-フルオロ-3-(3-(イソプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(3-(3-(((シクロプロピルメチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(イソブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(3-(3-((tert-ブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(3-(3-(シクロブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; 30

4-(4-フルオロ-3-(3-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(4-フルオロ-3-(3-(フェニルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

1-((((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル;

1-((((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)シクロプロパンカルボニトリル;

4-(3-(3-((シクロプロピル(プロプ-2-イン-1-イル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; 40

4-(3-(3-((シクロプロピル(メチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(3-(3-(シクロプロピル(エチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン;

4-(3-(3-(シクロブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩;

4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩;

4-(3-(3-(シクロペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタ 50

ラジン-1(2H)-オン塩酸塩；

4-(4-フルオロ-3-(3-(イソプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩；

4-(3-(3-((シクロプロピルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩；

4-(4-フルオロ-3-(3-(イソブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩；

4-(4-フルオロ-3-(3-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩；

4-(3-(3-(ブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩； 10

4-(3-([1,3'-ピアゼチジン]-1'-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩；

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩；

1-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)シクロブタンカルボニトリル塩酸塩；

(R)-4-(3-(3-(アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩；

4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩； 20

4-(4-フルオロ-3-(3-(ピペリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩；

4-(3-(3-(アゼチジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩；

4-(3-(3-((シクロプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩；

4-(4-フルオロ-3-(3-((イソプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩；

4-(3-(3-(((シクロプロピルメチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩； 30

4-(4-フルオロ-3-(3-((イソブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩；

4-(3-(3-((シクロブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩；及び

4-(4-フルオロ-3-(3-(プロブ-2-イン-1-イルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩。

【請求項 8】

請求項 1 ないし請求項 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、これのラセミ体、光学異性体、ジアステレオマー又はその薬剤学的に許容される塩を有効成分として含む癌治療用の医薬組成物。 40

【請求項 9】

上記の癌は、BRCA1、BRCA2又はERGフュージョン遺伝子(fusion gene)の遺伝的欠陥によって引き起こされることを特徴とする請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

上記の癌は、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、肺癌、大腸癌、脳腫瘍、前立腺癌及びユーイング肉腫からなる群から選択されることを特徴とする請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

癌治療用薬剤の製造のための請求項 1 ないし請求項 7 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。 50

【請求項 1 2】

上記の癌は、BRCA1、BRCA2又はERGフュージョン遺伝子(fusion gene)の遺伝的欠陥によって引き起こされることを特徴とする請求項11に記載の使用。

【請求項 1 3】

上記の癌は、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、肺癌、大腸癌、脳腫瘍、前立腺癌及びユーイング肉腫からなる群から選択されることを特徴とする請求項12に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、フタラジノン誘導体、異性体、またはその薬剤学的に許容される塩若しくはその医学的な用途に関するものである。

【発明の背景となる技術】

【0002】

最近、遺伝性乳癌と卵巣癌でBRCA1又はBRCA2遺伝子変異が高い比率で発見されたことにより、ポリ(ADP-リボース)、ポリメラーゼ(以下、「PARP」という。)阻害剤についての関心が高まっている。一般的に、BRCA遺伝子変異がある時、乳癌になる確率が5倍以上高まり、その中、特にTNBC(Triple-negative breast cancer)になる確率が相当高まってくる。乳癌患者全体の15%を占めているTNBCは、エストロゲン受容体(estrogen receptor)、プロゲステロン受容体(progesterone receptor)、HER2遺伝子が発現されない状態を意味し、特別な治療剤が開発されていないことから相当な市場性を持っている。

【0003】

全ての細胞は、様々な経路によって損傷を受けたDNAを修復するし、その中、PARPは、一本鎖DNA損傷の修復に関与する酵素である。PARPタンパク質が阻害される場合、一本鎖の欠陥によって、DNAの二本鎖が順次的に欠陥を発生させることとなる。この場合、二本鎖の欠陥は、BRCAを含むタンパク質複合体によって修復することができる。したがって、一般的に一つのDNA修復経路がきちんと作動していなくても大部分の細胞は生存できる。しかし、DNAの修復方法のうち、BRCAタンパク質複合体を通した修復経路を先天的に失ったBRCA1/BRCA2変異癌患者たちは、PARP経路によるDNA修復依存度が高くなる。特に、癌細胞の場合、DNA複製時正常な細胞に比べて欠陥発生確率が高く、PARP経路によるDNA修復の依存度が非常に高くなる。すなわち、PARP阻害剤はBRCA1/BRCA2変異のある患者たちに適用すると、癌細胞のDNA修復システムを根本的に妨害し、癌細胞が自滅するように誘導することとなる。

【0004】

18種類のPARPファミリーのうち、PARP-1は、細胞の中で発生するADP-リボシル化の90%以上を占めている。PARPファミリーのうち、PARP-1とホモロジーであるPARP-2だけがDNA修復酵素として作用する。PARP-1とPARP-2は構造的にホモロジーであるため、PARP-1抑制剤は、同時にPARP-2を抑制することができる。PARP-1酵素は、大きさ113kDaのタンパク質であり、3つのドメインで構成されている。55kDaの触媒ドメインとして、2つの亜鉛フィンガーを持っているDNA結合ドメインは、NAD⁺を消耗し、ヒストンと知られていない他の受容体タンパク質からADP-リボスのポリマーを生成する基質を持っている。そして過酸化、放射線照射、DNA-損傷化学物質などによって傷ついたDNAは、PARP-1の活性を増加させる働きをする。PARP-1のDNA結合ドメインは、損傷されたDNAと結合しADP-リボス重合化を促進することによって、ヒストンからDNAがほどけて傷ついたDNAが修復される。したがって、PARP-1は、DNA修復及び維持にかかわる。

【0005】

TNBC乳癌は、BRCA1及びBRCA2遺伝子変異と関連がある。上記のBRCA遺伝子は、相同組換え(HR)過程を通じて、DNA二本鎖切断(DSB)の回復に中枢的な役割を果たす。PARP-1を阻害すると、一本鎖切断(SSB)が増加することになり、結局、一本鎖切断(SSB)の複製が失敗し、二本鎖切断(DSB)を誘導することとなる。BRCAタンパク質複合体を通した修復経路を先天的に失ったBRCA1/BRCA2遺伝子変異癌患者たちは、PARP-1経路によるDNA修復依存度がか

なり高くなる。従って、上記のようにPARP-1を阻害すると、二本鎖切断が(DSB)が増加し、染色体異常とゲノムの不安定によって、癌細胞で細胞死を誘導できる。

【 0 0 0 6 】

従来公知のPARP阻害剤であるオラパリブ(olaparib)は、(WO2002036576、WO2003093261、US2004876080、US2005059663)、癌治療、具体的に、胃癌、卵巣癌、乳癌などの治療用として開発された。

【 0 0 0 7 】

以後、フタラジノンのフェニル構造を変形し、以下のような4つの特許を出願したことがある(WO2007138351、WO2007138355、WO2009063244、WO2009112832)。

【 0 0 0 8 】

最近、2011年以降、中国やインドの製薬会社らがオラパリブ(olaparib)の様々な誘導体に対する特許を公開した(WO2012019426A1、WO2012019427A1、WO2012019430A1、WO2012071684A1、WO2012072033A1、WO2012014221)。

【 0 0 0 9 】

抗癌剤としてPARP阻害剤に対する臨床は、上記文献に記載された先行技術について進行されていて、癌治療のための新しい作用メカニズムとして期待されている。PARP阻害剤の開発は、個人の遺伝的素養に基づいたオーダーメイド医療に対する最初のターゲットであり、全世界の耳目が集中している。特に、PARP阻害剤は、BRCA1/2に対する遺伝子変異によって発生した癌に対してかなりの効果を示すことが報告されている。したがって、本発明を通じて、BRCA1/2に対する遺伝的変異を持った癌患者たちに新たな機作による治療の場への道を開いてくれるものと期待される。

【発明の概要】

【解決しようとする課題】

【 0 0 1 0 】

本発明は、PARP阻害剤として優れた活性を持つ化合物、特に新規のフタルラジノン誘導体及びその製造方法を提供することを目的とする。

【 0 0 1 1 】

また、本発明は、PARPの活性抑制によって改善される疾患、またはBRCA1、BRCA2、若しくはERG fusion geneの遺伝的欠陥によって引き起こされた癌の治療用に流用した上記の新規のフタルラジノン誘導体の医薬用途を提供することを目的とする。

【 0 0 1 2 】

しかし、本発明が成し遂げようとする技術的課題は、以上で言及した課題に限定されるものではなく、言及されないさらに他の課題は、以下の記載から、当業者に明確に理解されるであろう。

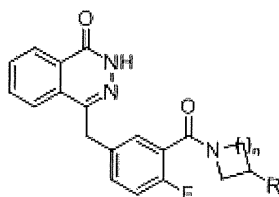
【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 3 】

上記の目的を達成するために、本発明は化学式Iの化合物、これのラセミ体、光学異性体、ジアステレオマー又ははその薬剤学的に許容される塩を提供する。

[化学式I]

【化 1】



上記の化学式Iで
nは1又は2であり、
Rは

10

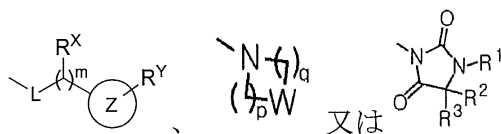
20

30

40

50

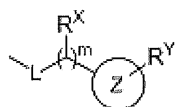
【化 2】



であり、

上記Rが

【化 3】



10

である場合、

mは0、1又は2であり、

Lは、酸素、メチレン、カルボニル、 CONHCH_2 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{CH}_2$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{CO}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}$ 、 $\text{CONR}^{\text{c}4}$ 又は $\text{CH}_2\text{NR}^{\text{c}5}$ であり、ここで $\text{R}^{\text{c}1}$ 、 $\text{R}^{\text{c}2}$ 、 $\text{R}^{\text{c}3}$ 、 $\text{R}^{\text{c}4}$ 及び $\text{R}^{\text{c}5}$ は、それぞれ独立に水素、 C_{1-4} アルキルアミン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル又は3～8員のヘテロシクロであり、

20

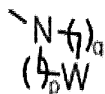
R^{x} は、水素、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-8} シクロアルキルであり、

R^{y} は、水素、アミド、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ハロゲン原子、エステル、 C_{1-4} アルキルアミン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} メトキシアルキル又は C_{2-6} アルキニルであり、

Zは、非置換、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} メトキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{6-10} 芳香族シクロ又は窒素原子を環内に1～3個を含んでいる3～8員のヘテロシクロであり、

上記Rが

【化 4】

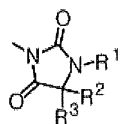


30

である場合、p及びqは、それぞれ独立に1～3であり、Wは、 $\text{CR}^{\text{d}1}\text{R}^{\text{d}2}$ 又は、 $\text{NR}^{\text{d}3}$ （ここで $\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{R}^{\text{d}2}$ 及び $\text{R}^{\text{d}3}$ は、それぞれ独立に水素、フルオロ又は、 C_{1-6} アルキル）であり、

上記Rが

【化 5】



40

である場合、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立に水素又は C_{1-6} アルキルを表す。

【0014】

本発明は、上記の化学式Iの化合物、このラセミ体、光学異性体、ジアステレオマー、又はその薬剤学的に許容される塩を有効成分として含む癌治療用薬剤学的造成物を提供する。

【0015】

本発明は、上記の化学式Iの化合物、このラセミ体、光学異性体、ジアステレオマー

50

、又はその薬剤学的に許容される塩の製造方法を提供する。

【発明の効果】

【0016】

本発明による化合物は、PARP活性阻害能が優れているので、これを含有する薬剤学的造成物は、PARP活性の抑制によって改善される疾患の治療に利用されうだけでなく、BRCA1、BRCA2、ERG fusion geneが変形された癌や抗癌化学療法、又は放射線療法と併用する癌治療用として有効に利用されることと期待される。

【発明を実施するための具体的な内容】

【0017】

以下、本発明を詳細に説明する。

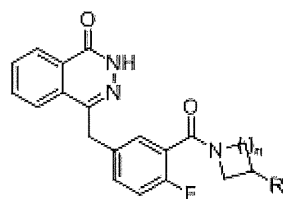
10

【0018】

本発明は、化学式Iの化合物、このラセミ体、光学異性体、ジアステレオマー又はその薬剤学的に許容される塩を提供する。

[化学式I]

【化6】



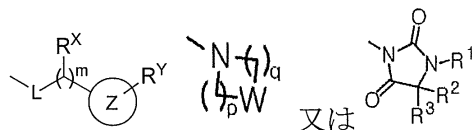
20

上記の化学式Iで、

nは1又は2であり、

Rは

【化7】

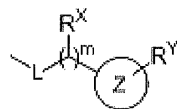


30

であり、

上記Rが

【化8】



である場合、

40

mは0、1又は2であり、

Lは、酸素、メチレン、カルボニル、CONHCH₂、NR^{c1}CH₂、NR^{c2}CO、NR^{c3}、CONR^{c4}又はCH₂NR^{c5}であり、ここでR^{c1}、R^{c2}、R^{c3}、R^{c4}及びR^{c5}は、それぞれ独立に水素、C₁₋₄アルキルアミン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル又は3~8員のヘテロシクロであり、

R^Xは、水素、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、C₁₋₆アルキル又はC₃₋₈シクロアルキルであり、

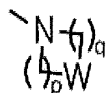
R^Yは、水素、アミド、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ハロゲン原子、エステル、C₁₋₄アルキルアミン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆メトキシアルキル又はC₂₋₆アルキニルであり、

50

Zは、非置換、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} メトキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{6-10} 芳香族シクロ又は窒素原子を環内に1～3個を含んでいる3～8員のヘテロシクロであり、

上記Rが

【化9】



である場合、

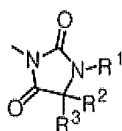
10

p及びqは、それぞれ独立に1～3であり、

Wは、 $CR^{d1}R^{d2}$ 又は、 NR^{d3} 、ここで R^{d1} 、 R^{d2} 及び R^{d3} は、それぞれ独立に水素、フルオロ又は、 C_{1-6} アルキルであり、

上記Rが

【化10】



20

である場合、

R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立に水素又は C_{1-6} アルキルを表す。

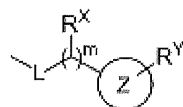
【0019】

上記の本発明による化学式Iの化合物のうち、よい化合物は、下記のi)～vii)に記載された化合物である。

【0020】

i)Rが

【化11】



30

である場合、Lは、メチレン、カルボニル、 $CONHCH_2$ 、 $NR^{c1}CH_2$ 、 $NR^{c2}CO$ 、 NR^{c3} 、 $CONR^{c4}$ 又は CH_2NR^{c5} （ここで R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 及び R^{c5} は、それぞれ独立に水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル又は C_{3-8} シクロアルキル）であり、

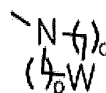
R^X は、水素、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、メチル、エチル又はシクロプロピルであり、 R^Y は、水素、ジメチルアミド、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ハロゲン原子、エチルエステル、ジメチルアミン、メチル、メトキシメチル又はプロパルギルであり、Zは、非置換、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} メトキシアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} 芳香族シクロ又は窒素原子を環内に1～3個を含んでいる3～8員のヘテロシクロである化合物。

40

【0021】

ii) Rが

【化12】



である場合、p及びqはそれぞれ独立に1乃至2であり、Wは、 $CR^{d1}R^{d2}$ 又は NR^{d3} （ここで R^{d1}

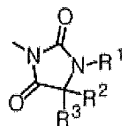
50

、 R^{d2} 及び R^{d3} は、それぞれ独立に水素、フルオロ又はメチル)である化合物。

【0022】

iii) R^g

【化13】

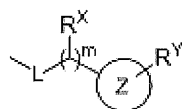


である場合、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立に水素、メチル又はエチルである化合物。

10

iv) R^g

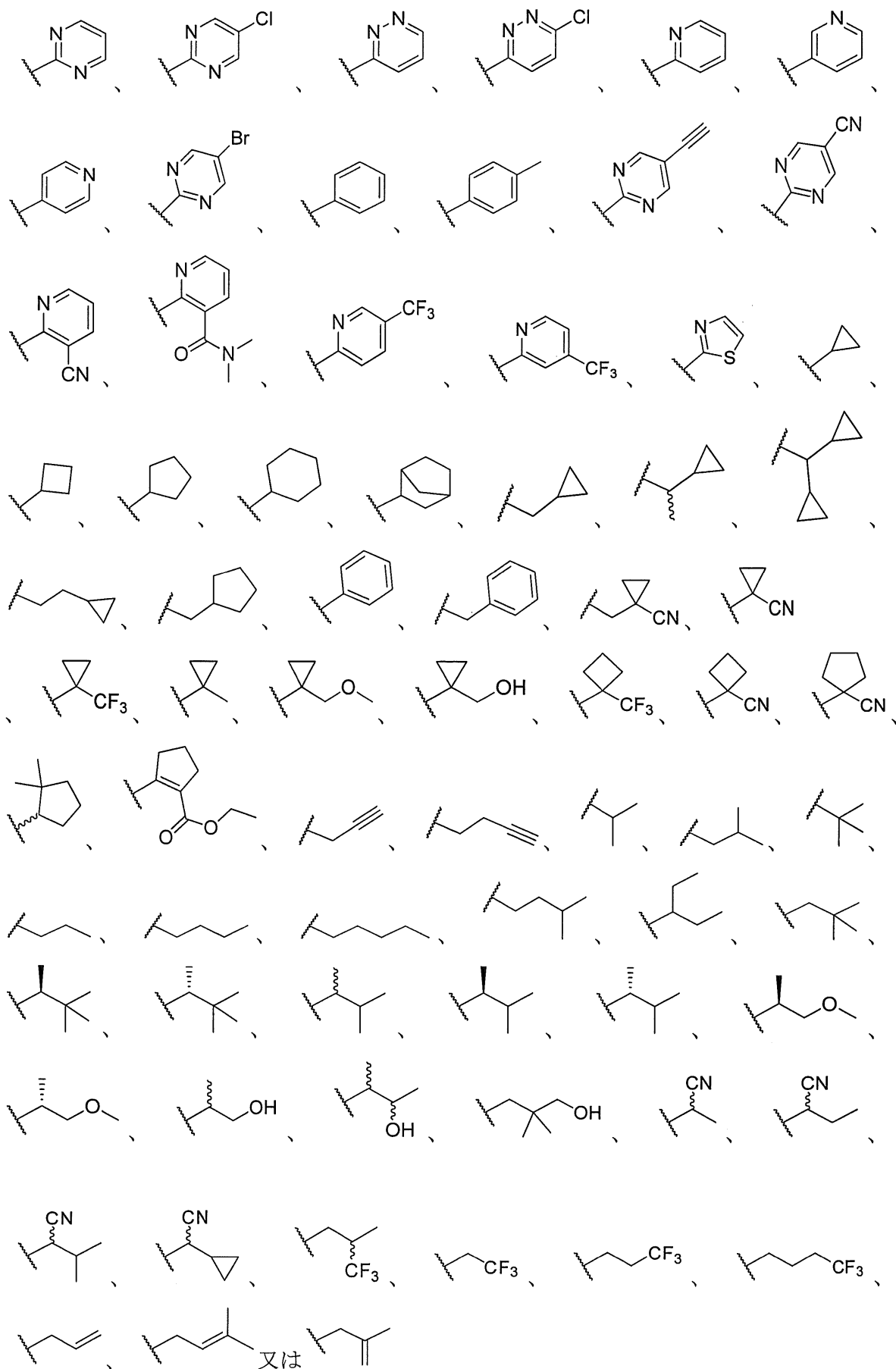
【化14】



である場合、 L は、 $NR^{c1}CH_2$ 、 $CONR^{c4}$ 又は CH_2NR^{c5} (ここで R^{c1} 、 R^{c3} 及び R^{c5} は、それぞれ独立に水素、メチル、エチル、プロピル、プロパルギル又はシクロプロピル)であり、
 Z は

20

【化 15】



10

20

30

40

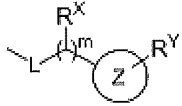
である化合物。

50

【 0 0 2 3 】

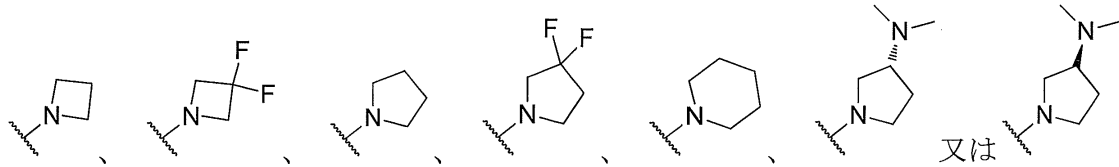
v) Rが

【化 1 6 】



である場合、Lはメチレン又はカルボニルであり、Zは

【化 1 7 】



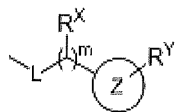
10

である化合物。

【 0 0 2 4 】

vi) Rが

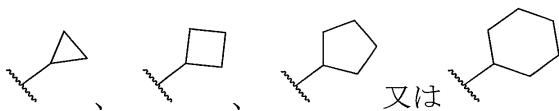
【化 1 8 】



20

である場合、LはCONHCH₂又はNR^{c2}CO(ここでR^{c2}は水素、メチル、エチル又はプロピル)であり、Zは

【化 1 9 】



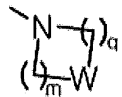
30

である化合物。

【 0 0 2 5 】

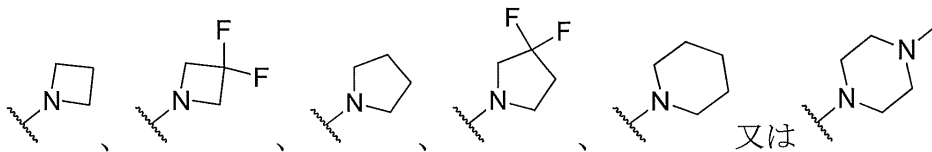
vii) Rが

【化 2 0 】



である場合、

【化 2 1 】



40

である化合物。

【 0 0 2 6 】

本発明による上記の化学式Iの化合物のうち、特によい例は下記の通りである。

【 0 0 2 7 】

50

(R)-4-(3-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-1)

(S)-4-(3-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-2)

4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-3)

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-4)

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-5)

4-(4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-6)

4-(4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-7)

(R)-N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド; (I-8)

N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド; (I-9)

(S)-N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド; (I-10)

(R)-N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド; (I-11)

N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド; (I-12)

(S)-N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド; (I-13)

3-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン; (I-14)

(R)-3-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン; (I-15)

(R)-1-エチル-3-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン; (I-16)

4-(4-フルオロ-3-(3-(4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-17)

4-(3-(3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-18)

4-(3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-19)

4-(3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-20)

(R)-N-(シクロプロピルメチル)-1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-カルボキサミド; (I-21)

4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-22)

(R)-4-(3-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-23)

(S)-4-(3-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-24)

4-(3-(3-(シクロブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-25)

10

20

30

40

50

4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-26)

4-(3-(3-(シクロペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-27)

4-(3-(3-(シクロヘキシルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-28)

(R)-4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-29)

(R)-4-(3-(3-(シクロブチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-30)

(R)-4-(3-(3-(シクロペンチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-31)

4-(4-フルオロ-3-(3-(イソプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-32)

4-(3-(3-((シクロプロピルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-33)

4-(3-(3-(ビス(シクロプロピルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-34)

4-(4-フルオロ-3-(3-(イソブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-35)

4-(4-フルオロ-3-(3-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-36)

4-(4-フルオロ-3-(3-(ネオペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-37)

4-(3-(3-((2,2-ジメチルシクロペンチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-38)

エチル2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)シクロペント-1-エンカルボン酸塩; (I-39)

4-(4-フルオロ-3-(3-(ペンタン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-40)

4-(4-フルオロ-3-(3-((3-メチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-41)

4-(3-(3-((1-シクロプロピルエチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-42)

4-(3-(3-(ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-43)

4-(3-(3-(sec-ブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-44)

4-(3-(3-((ジシクロプロピルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-45)

4-(4-フルオロ-3-(3-((4-メチルペンタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-46)

4-(4-フルオロ-3-(3-((3-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-47)

4-(4-フルオロ-3-(3-(ペンタン-2-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-48)

4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(1-メチルシクロプロピル)エチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-49)

4-(4-フルオロ-3-(3-((3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-50)

10

20

30

40

50

4-(3-(3-(アリルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-51)

4-(4-フルオロ-3-(3-(イソペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-52)

4-(3-(3-(ブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-53)

4-(4-フルオロ-3-(3-((3-メチルブト-2-エン-1-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-54)

4-(3-(3-((シクロペンチルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-55)

4-(4-フルオロ-3-(3-((4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-56)

4-(4-フルオロ-3-(3-(ペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-57)

4-(3-(3-((2-シクロプロピルエチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-58)

4-(4-フルオロ-3-(3-(プロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-59)

4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-60)

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-61)

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-62)

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-63)

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-64)

4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-65)

4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-66)

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-67)

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-68)

4-(3-(3-(シクロプロピル(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-69)

4-(3-(3-(シクロプロピル(エチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-70)

4-(3-(3-(シクロブチル(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-71)

4-(3-(3-(シクロペンチル(プロブ-2-イン-1-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-72)

4-(3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-73)

4-(4-フルオロ-3-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-74)

4-(3-([1,3'-ピアゼチジン]-1'-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-75)

10

20

30

40

50

4-(4-フルオロ-3-(3-ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-76)

4-(4-フルオロ-3-(3-(ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-77)

4-(4-フルオロ-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-78)

4-(4-フルオロ-3-(3-(フェニルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-79)

4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-80)

4-(4-フルオロ-3-(3-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-81)

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-((1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-82)

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-83)

4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-84)

4-(4-フルオロ-3-(3-((1-メチルシクロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-85)

(R)-4-(3-(3-((3,3-ジメチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-86)

(S)-4-(3-(3-((3,3-ジメチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-87)

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((3-メチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-88)

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-((3-メチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-89)

4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(メトキシメチル)シクロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-90)

4-(3-(3-(ブト-3-イン-1-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-91)

4-(4-フルオロ-3-(3-((2-メチルアルリル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-92)

4-(4-フルオロ-3-(3-((3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-93)

1-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル; (I-94)

4-(4-フルオロ-3-(3-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-95)

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-96)

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-97)

1-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)シクロペンタンカルボニトリル; (I-98)

1-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)シクロブタンカルボニトリル; (I-99)

2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)プロパンニトリル; (I-100)

10

20

30

40

50

2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)ブタンニトリル; (I-101)

2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)-3-メチルブタンニトリル; (I-102)

2-シクロプロピル-2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)アセトニトリル; (I-103)

4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-104)

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-105)

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-106)

4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-107)

4-(4-フルオロ-3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-108)

4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-109)

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-110)

(S)-4-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-111)

(S)-4-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-112)

(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-113)

4-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-114)

4-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-115)

4-(3-(3-(シクロブチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-116)

4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリダジン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-117)

(R)-4-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-118)

(R)-4-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-119)

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-120)

(R)-4-(3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-121)

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリダジン-3-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-122)

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-123)

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(チアゾール-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-124)

(R)-4-(3-(3-(5-エチルピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-125)

10

20

30

40

50

(R)-2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル; (I-126)

(R)-2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ニコチノニトリル; (I-127)

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-128)

(R)-2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルニコチンアミド; (I-129)

(R)-4-(3-(3-((5-プロモピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-130)

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-131)

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-132)

4-(3-(3-ベンジルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-133)

4-(4-フルオロ-3-(3-((3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-134)

(R)-4-(3-(3-(アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-135)

(R)-4-(3-(「1,3'-ピピロリジン」-1'-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-136)

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-137)

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(p-トリルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-138)

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(フェニルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-139)

4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-140)

4-(4-フルオロ-3-(3-(ピペリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-141)

4-(3-(3-(アゼチジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-142)

4-(3-(3-((シクロプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-143)

4-(4-フルオロ-3-(3-((イソプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-144)

4-(3-(3-((シクロプロピルメチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-145)

4-(4-フルオロ-3-(3-((イソブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-146)

4-(3-(3-((tert-ブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-147)

4-(3-(3-((シクロブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-148)

4-(4-フルオロ-3-(3-((プロブ-2-イン-1-イルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-149)

4-(4-フルオロ-3-(3-((フェニルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-150)

10

20

30

40

50

1-(((1-(2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル); (I-151)

1-(((1-(2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)シクロプロパンカルボニトリル; (I-152)

4-(3-(3-(シクロプロピル(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-153)

4-(3-(3-(シクロプロピル(メチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-154)

4-(3-(3-(シクロプロピル(エチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン; (I-155)

4-(3-(3-(シクロブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-156)

4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-157)

4-(3-(3-(シクロペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-158)

4-(4-フルオロ-3-(3-(イソプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-159)

4-(3-(3-(シクロプロピルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-160)

4-(4-フルオロ-3-(3-(イソブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-161)

4-(4-フルオロ-3-(3-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-162)

4-(3-(3-(ブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)フルオロ-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-163)

4-(3-(「1,3'-ピアゼチジン」-1'-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-164)

(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-165)

1-(((1-(2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)シクロブタンカルボニトリル塩酸塩; (I-166)

(R)-4-(3-(3-(アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-167)

4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-168)

4-(4-フルオロ-3-(3-(ピペリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-169)

4-(3-(3-(アゼチジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-170)

4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-171)

4-(4-フルオロ-3-(3-(イソプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-172)

4-(3-(3-(シクロプロピルメチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-173)

4-(4-フルオロ-3-(3-(イソブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-174)

4-(3-(3-(シクロブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジ

10

20

30

40

50

ル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩き; (I-175)及び

4-(4-フルオロ-3-(3-(プロプ-2-イン-1-イルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩; (I-176)。

【0028】

本発明で、「 C_{1-4} アルキルアミン」は線形であり、又は分岐した1個乃至4個の炭素原子を持つ飽和した炭化水素基に結合したアミンである。例えば、これに制限されるものではないが、メチルアミン基、エチルアミン基、プロピルアミン基、ブチルアミン基、1-メチルエチルアミン基、ジエチルアミン基又はジメチルアミン基である。

【0029】

本発明で、「 C_{1-6} アルキル」は線形であり、又は分岐した1個乃至6個の炭素原子を有する飽和した炭化水素基を意味する。例えば、これに制限されるものではないが、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1,1-ジメチルエチル基、1-メチルブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1-メチルペンチル基、又は1,1-ジメチルブチル基である。

【0030】

本発明で、「 C_{1-6} アルコキシ」は、Rが上記に定義したような C_{1-6} アルキル基であるOR基である。炭素数1個、乃至6個のアルコキシ基の例は、これに制限されるものではないが、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、1-メチルメトキシ基、1,1-ジメチルエトキシ基、1-メチルプロポキシ基、2-メチルプロポキシ基又はシクロプロピルメトキシ基である。

【0031】

本発明で、「ハロ C_{1-6} アルキル」は、1個以上の水素原子が1個のハロゲン原子又はハロゲン原子たちで代替された上記に定義したような C_{1-6} アルキル基である。例えば、これに制限されるものではないが、ジフルオロメチル基、又はトリフルオロメチル基である。

【0032】

本発明で、「ハロゲン原子」は臭素、フッ素又は塩素原子を意味する。

【0033】

本発明で、「 C_{2-6} アルケニル」は、炭素-炭素、二重結合を有する2個乃至6個の炭素原子の線形、又は分岐した炭化水素基を意味し、「シス」及び「トランス」の配向、又は別法では「E」及び「Z」の配向を有する二重結合を包含する。その例は、これに制限されるものではないが、クロチル($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$)又はビニル($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、アリル($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)である。

【0034】

本発明で、「 C_{2-6} アルキニル」は少なくとも1個の不飽和の部位、即ち炭素-炭素、三重結合を有する2個乃至6個の炭素原子の線形又は分岐した炭化水素基を意味する。例えば、これに制限されるものではないが、エチニル($-\text{C}\equiv\text{CH}$)又はプロパルギル($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)である。

【0035】

本発明で、「 C_{3-8} シクロアルキル」は、3個、乃至8個の炭素環の原子を有する飽和した炭化水素環を意味する。例えば、これに制限されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。

【0036】

本発明で、「 C_{3-8} アルシクロケニル」とは、炭素-炭素、二重結合を有し、3個乃至6個の炭素環の原子を有する不飽和の炭化水素環を意味し、「シス」及び「トランス」の配向、又は別法では「E」及び「Z」の配向を有する二重結合を包含する。その例は、これに制限されるものではないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、1,3-シクロヘキサジエン、1,4-シクロヘキサジエン、シクロヘプテニル、シクロオクテニル又は1,5-シクロオクタジエンである。

【0037】

本発明で、「 C_{6-10} 芳香族シクロ」とは、炭素数6個乃至10個の1環芳香族又は2環芳香族

10

20

30

40

50

の炭化水素基である。例えば、これに制限されるものではないが、フェニル基、又はナフチル基である。

【0038】

本発明で、「ヘテロシクロ」とは、環内に少なくとも1個以上の窒素を包含する1環、2環及び3環の飽和した、又は部分不飽和の炭化水素環である。ここで、5個、乃至6個の環の原子を有する1員環ヘテロシクロ基の例は、これに制限されるものではないが、ピロリジン基、ピペリジン基、ピロルリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジン基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、又はピラジニル及びトリアジニル基である。又、2員環ヘテロ芳香族シクロ基の例は、これに制限されるものではないが、

10

【0039】

本発明で、「薬剤学的に許容される」という用語は、過度な毒性、刺激、アレルギー反応及びその他の問題点又は合併症無しに利益/危険の比が合理的であり、対象体(例:人間)の組織に接触し使用するのに適合して、健全な医学的判断の範囲以内の化合物又は造成物を包含する。

【0040】

20

本発明で、「治療」とは、人間又は動物目的の治療効果、例えば疾病や疾患の進行の抑制又は中止、疾病や疾患の進行速度減少、症状の改善及び治療を包含し、又疾病や疾患発病が予防されるのを包含する。

【0041】

本発明で、「治療の有効量」とは、(i)特定疾患、状態及び障害の治療もしくは予防し、(ii)特定疾患、状態または障害の一つ以上の症状を弱化、好転、又は除去し、(iii)本院に記述された特定疾患、状態又は障害の一つ以上の症状の開始を予防、或いは遅延させる本発明の化合物の量を意味する。癌の場合、薬物の治療的有效量は、癌細胞数の減少;腫瘍の大きさの縮小;癌細胞の周辺臓器への浸潤抑制(即ち、ある程度速度を落とすこと、望ましくは停止させること);腫瘍転移の抑制(即ち、ある程度速度を落とすこと、望ましくは停止させること);腫瘍の成長をある程度抑制すること;又は癌に関連する一つ以上の症状をある程度軽減させる可能性もある。薬物が存在する癌細胞の成長を予防して、予防或いは死滅させるほどの細胞分裂抑制又は細胞毒性作用を有し得る。

30

【0042】

本発明による化合物は、非対称またはキラル中心を含むことがあって、異なる立体異性体の形で存在し得る。ジアステレオマー、光学異性体、ラセミ混合物のような本発明の化合物のすべての立体異性体の形は、本発明の一部を構成するものとみなされる。異性体たちの混合物を光学異性体混合物と言う。光学異性体の50:50混合物をラセミ混合物またはラセミ体と言う。

【0043】

40

本発明で、「ジアステレオマー」とは2個以上のキラル中心を持つ立体異性体であり、これらの分子が互いに鏡像ではないことを言う。ジアステレオマーは、例えば、融点、沸点、スペクトル特性及び反応性が異なる物理的特性を有する。ジアステレオマーの混合物は電気泳動及びクロマトグラフィーのような高解像度の分析工程を通じて分離され得る。

【0044】

本発明で、「光学異性体」とは互いに重ね合わせられない鏡像である化合物の2つの立体異性体を意味する。

【0045】

本発明で、「薬剤学的に許容される塩」とは、本発明による化合物の薬剤学的に許容される有機塩又は無機塩を言う。例示的な塩には、硫酸塩、枸橼酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩

50

、塩酸塩、臭素酸塩、沃素酸塩、硝酸塩、亜硫酸水素塩、燐酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サルチル酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩「メシル酸塩」、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩が含まれるが、これらに限定されない。「薬剤学的に許容される塩」は、酢酸塩イオン、コハク酸イオン又は他の対イオンのような他の分子が含まれることとの関連性があり得る。上記の対イオンは、親化合物の電荷を安定化させる任意の有機又は無機残基であり得る。更に、薬剤学的に許容される塩は、その構造中に1より多い荷電原子を有し得る。多重に荷電した原子が上記の薬剤学的に許容される塩の一部である場合は、複数の対イオンを有し得る。従って、薬剤学的に許容される塩は、1個以上の荷電されたイオン又は1個以上の対イオンを有し得る。

【0046】

本発明の化合物が塩基である場合、望ましい薬剤学的に許容される塩は、当該分野において利用可能である任意の適切な方法、例えば、上記の遊離塩基を無機酸（例：塩酸、臭素酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、リン酸等）又は有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸（例：グルクロン酸又はガラクトン酸）、-ヒドロキシ酸（例：枸橼酸又は酒石酸）、アミノ酸（例：アスパラギン酸又はグルタミン酸）、芳香族酸（例：安息香酸又はケイ皮酸）、スルホン酸（例：p-トルエンスルホン酸又はエタンスルホン酸）等の処理によって調製され得る。

【0047】

本発明の化合物が酸である場合、望ましい薬剤学的に許容される塩は、当該分野において利用可能である任意の適切な方法、例えば、上記の有機酸を無機塩基又は有機塩基、そのうちアミン、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物等の処理によって製造され得る。適切な塩の例としては、グリシン及びアルギニンのようなアミノ酸から誘導された有機塩、アンモニア、1次、2次、3次アミン及びピペリジン、モルホリン及びピペラジンのような環状アミンから誘導された有機塩並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムから誘導される無機塩が含まれるが、これらに限定されない。

【0048】

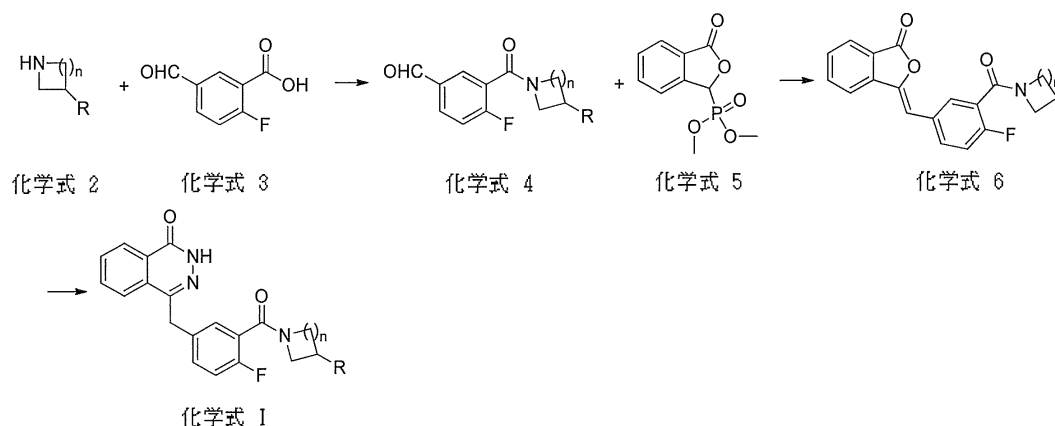
又、本発明は化学式 I によって表示される化合物、又はこれの薬学的に許容可能塩の製造方法を提供する。

【0049】

本発明による製造方法を下記の反応式1に示した。

[反応式1]

【化22】



10

20

30

40

50

【0050】

本発明の化学式1の化合物は、上記の反応式1に示した通り、化学式2の化合物から一連の工程によって製造され得る。

【0051】

上記の反応式1に図示された化学式1と、化学式2、乃至化学式6でnとRは、下記で定義した通りである。

【0052】

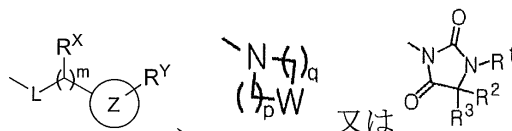
上記の式のうち

nは1又は2であり、

Rは

10

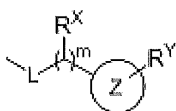
【化23】



であり、

上記のRが

【化24】



20

である場合、

mは0、1又は2であり、

Lは、酸素、メチレン、カルボニル、CONHCH₂、NR^{c1}CH₂、NR^{c2}CO、NR^{c3}、CONR^{c4}又はCH₂NR^{c5}であり、ここでR^{c1}、R^{c2}、R^{c3}、R^{c4}及びR^{c5}は、それぞれ独立に水素、C₁₋₄アルキルアミン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル又は3～8員のヘテロシクロであり、

30

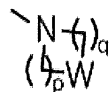
R^Xは、水素、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、C₁₋₆アルキル又はC₃₋₈シクロアルキルであり、

R^Yは、水素、アミド、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ハロゲン原子、エステル、C₁₋₄アルキルアミン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆メトキシアルキル又はC₂₋₆アルキニルであり、

Zは、非置換、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆メトキシアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルケニル、C₆₋₁₀芳香族シクロ又は窒素原子を環内に1～3個を含んでいる3～8員のヘテロシクロであり、

上記Rが

【化25】

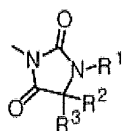


40

である場合、p及びqは、それぞれ独立に1乃至3であり、Wは、CR^{d1}R^{d2}又は、NR^{d3}（ここでR^{d1}、R^{d2}及びR^{d3}は、それぞれ独立に水素、フルオロ又は、C₁₋₆アルキル）であり、

上記Rが

【化 2 6】



である場合、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立的に水素又は C_{1-6} アルキルを表す。

【0053】

上記の本発明による化学式 I の化合物の製造方法は、

化学式2の化合物と化学式3の化合物をアミドカップリング反応させて化学式4の化合物を製造する段階(第1段階);

10

化学式4の化合物と化学式5の化合物をオレフィン化反応させて化学式6の化合物を製造する段階(第2段階);

化学式6の化合物をヒドラジン水和物と縮合反応させて化学式Iの化合物を製造する段階(第3段階)を含む。

【0054】

上記の反応式1の製造方法を各段階別により詳細に説明すれば下記の通りである。

【0055】

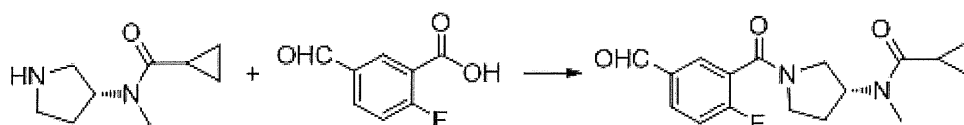
i) 第1段階では、化学式2の化合物をクロロホルム及びN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)のうち、一つ以上の溶媒の中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)と4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)又はO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロ-ホスフェート(HBTU)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)のうち、一つの条件下20~35℃で1~30時間、化学式3の化合物とカップリング反応させて化学式4の化合物を製造し得る。

20

【0056】

本発明の製造方法の中で第1段階の工程で化学式2と化学式3の化合物からアミドカップリング反応を利用した化学式4の化合物を製造すること、実施例を図示すれば、下記の反応式の通りである。

【化 2 7】



30

【0057】

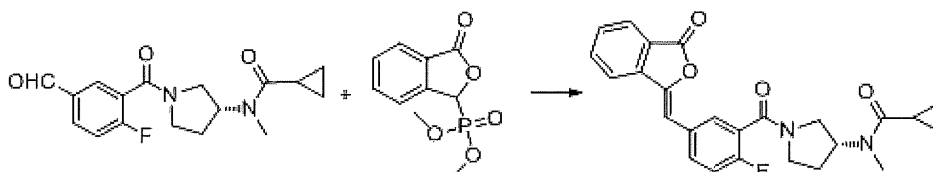
ii) 第2段階では、上記の第1段階で製造された化学式4の化合物をテトラヒドロフラン(THF)溶媒と塩基条件下0℃で1~5時間、化学式5の化合物とオレフィン化反応させて化学式6の化合物を製造し得る。

【0058】

本発明の製造方法の中で第2段階の工程で化学式4と化学式5の化合物からオレフィン化反応を利用して化学式6の化合物を製造すること、実施例を図示すれば、下記の反応式の通りである。

40

【化 2 8】



【0059】

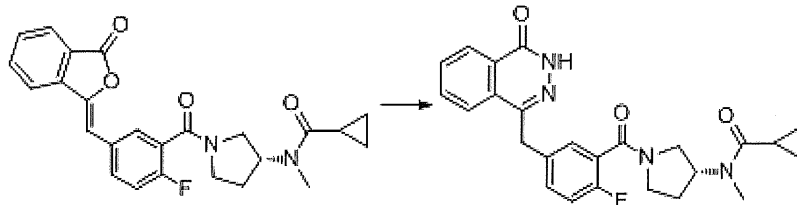
iii) 第3段階では、上記の第2段階で製造された化学式6の化合物を水溶媒の中で30~70℃で20時間ヒドラジン水和物と縮合反応させて化学式Iの化合物を製造し得る。

50

【0060】

本発明の製造方法の中で第3段階の工程で化学式6の化合物からヒドラジン水和物と縮合反応を利用して化学式Iの化合物を製造すること、実施例を図示すれば、下記の反応式の通りである。

【化29】



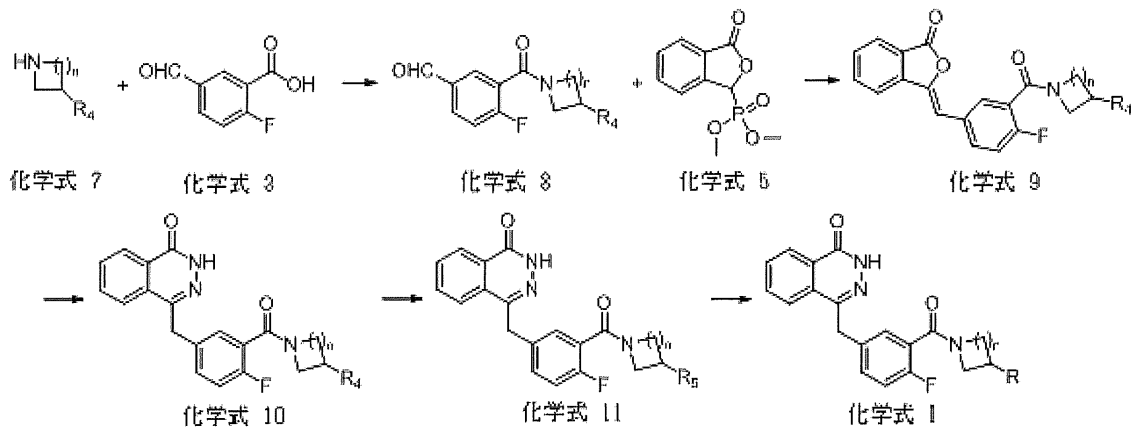
10

【0061】

又、上記の本発明による化学式Iの化合物の他の製造方法は、下記の反応式2に示した。

[反応式2]

【化30】



20

30

【0062】

上記の反応式2に図示された化学式Iと化学式7~11で、 n 、 R_4 そして R は、下記に定義した通りである。

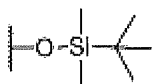
【0063】

上記の式の中で

n は1又は2であり、

R_4 と R_5 は、それぞれ独立にtert-ブチルジメチルシロキシ(

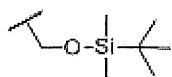
【化31】



40

)、tert-ブチルジメチルシロキシメチル(

【化32】

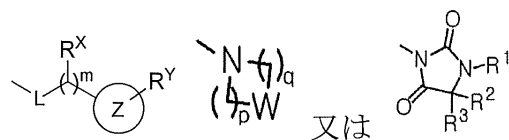


)、ベンジルカルバメイト、アミン、 CH_2OH 又はヒドロキシであり；

R は

50

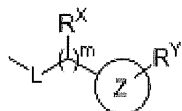
【化 3 3】



であり、

上記Rが

【化 3 4】



10

である場合、

mは0、1又は2であり、

Lは、酸素、メチレン、カルボニル、 CONHCH_2 、 $\text{NR}^{\text{c}1}\text{CH}_2$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{CO}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}3}$ 、 $\text{CONR}^{\text{c}4}$ 又は $\text{CH}_2\text{NR}^{\text{c}5}$ であり、ここで $\text{R}^{\text{c}1}$ 、 $\text{R}^{\text{c}2}$ 、 $\text{R}^{\text{c}3}$ 、 $\text{R}^{\text{c}4}$ 及び $\text{R}^{\text{c}5}$ は、それぞれ独立の水素、 C_{1-4} アルキルアミン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル又は3～8員のヘテロシクロであり、

20

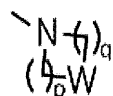
R^{X} は、水素、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-8} シクロアルキルであり、

R^{Y} は、水素、アミド、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ハロゲン原子、エステル、 C_{1-4} アルキルアミン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} メトキシアルキル又は C_{2-6} アルキニルであり、

Zは、非置換、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} メトキシアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{6-10} 芳香族シクロ又は窒素原子を環内に1～3個を含んでいる3～8員のヘテロシクロであり、

上記のRが

【化 3 5】

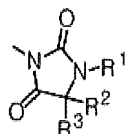


30

である場合、p及びqは、それぞれ独立的に1～3であり、Wは、 $\text{CR}^{\text{d}1}\text{R}^{\text{d}2}$ 又は、 $\text{NR}^{\text{d}3}$ （ここで $\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{R}^{\text{d}2}$ 及び $\text{R}^{\text{d}3}$ は、それぞれ独立に水素、フルオロ又は、 C_{1-6} アルキル）であり、

上記のRが

【化 3 6】



40

である場合、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立に水素又は C_{1-6} アルキルを表す。

【0064】

上記の本発明による他の化学式Iの化合物の製造方法は、

化学式7の化合物と化学式3の化合物をアミドカップリング反応させて化学式8の化合物を製造する段階(第1段階)；

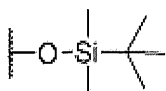
化学式8の化合物と化学式5の化合物をオレフィン化反応させて化学式9の化合物を製造する段階(第2段階)；

50

化学式9の化合物をヒドラジン水和物と縮合反応させて化学式10の化合物を製造する段階(第3段階)；

化学式10の化合物をカルボベンジルオキシ(Cbz)脱保護化反応又はtert-ブチルジメチルシロキシ(

【化37】



)脱保護化反応を通じて化学式11の化合物を製造する段階(第4段階)；

10

化学式11の化合物をカップリング反応、置換反応、添加反応、還元性アミノ酸反応又は酸化反応させて化学式Iの化合物を製造する段階(第5段階)を含む。

【0065】

上記の反応式2の製造方法を各段階別により詳細に説明すれば下記の通りである。

【0066】

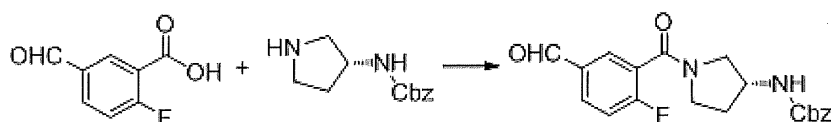
i) 第1段階では、化学式7の化合物をクロロホルム及びN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)のうち、一つ以上の溶媒の中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)と4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、又はO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロ-ホスフェートとN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)のうち、一つの条件下20～35℃で1～30時間、化学式3の化合物とカップリング反応させて化学式8の化合物を製造し得る。

20

【0067】

本発明の製造方法の中で第1段階の工程で化学式7と化学式3の化合物からアミドカップリング反応を利用して化学式8の化合物を製造すること、実施例を図示すれば、下記の反応式の通りである。

【化38】



30

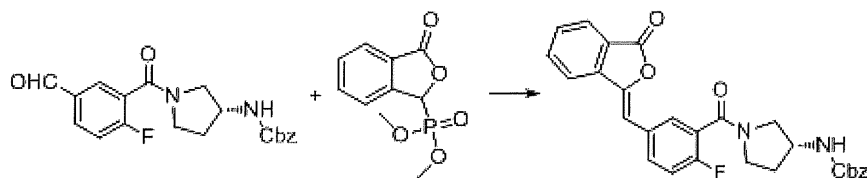
【0068】

ii) 第2段階では、上記の第1段階で製造された化学式8の化合物をテトラヒドロフラン(THF)溶媒と塩基条件下0℃で1～5時間、化学式5の化合物とオレフィン化反応させて化学式9の化合物を製造し得る。

【0069】

本発明の製造方法の中で第1段階の工程で化学式8と化学式5の化合物からオレフィン化反応を利用して化学式9の化合物を製造すること、実施例を図示すれば、下記の反応式の通りである。

【化39】



40

【0070】

iii) 第3段階では、上記の第2段階で製造された化学式9の化合物を水溶媒の中で30～70℃で20時間ヒドラジン水和物と縮合反応させて化学式10の化合物を製造し得る。

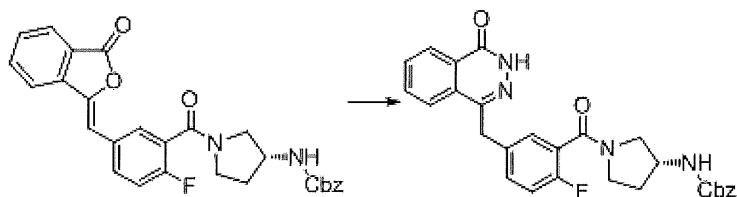
【0071】

本発明の製造方法の中で第3段階の工程で化学式9の化合物からヒドラジン水和物と縮合

50

反応を利用して化学式10の化合物を製造すること、実施例を図示すれば、下記の反応式の通りである。

【化40】

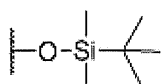


【0072】

10

iv) 第4段階では、上記の第3段階で製造された化学式10の化合物をテトラヒドロフラン (THF) 又はメタノールの一つ以上の溶媒を選択しPd/Cを利用して水素の支流でカルボベンジルオキシ (Cbz) 脱保護化反応又はフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (TBAF) を利用して tert-ブチルジメチルシロキシ (

【化41】



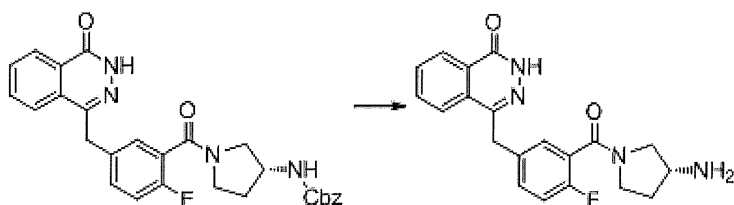
)脱保護化反応を通じて化学式11の化合物を製造し得る。

20

【0073】

本発明の製造方法の中で第3段階の工程で化学式10の化合物から脱保護化反応を利用して化学式11の化合物を製造すること、実施例を図示すれば、下記の反応式の通りである。

【化42】



30

【0074】

v) 第5段階では、上記の第4段階で製造された化学式11の化合物をRにおける置換基の種類によってアミドカップリング反応、置換反応、又は還元性アミノ化反応させて化学式Iの化合物を製造し得る。

【0075】

上記の反応式2の製造方法の中で第5段階をより詳細に説明すれば下記の通りである。

【0076】

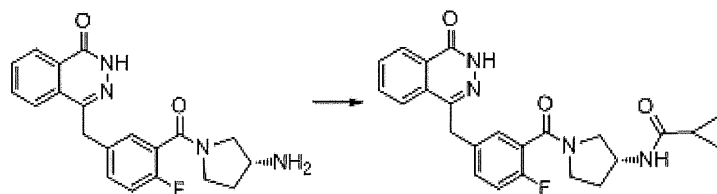
上記の第5段階で、化学式1の化合物はアミドカップリング反応、置換反応又は還元性アミノ化反応を利用して製造し得る。

【0077】

40

上記のアミドカップリング反応は、アミン化合物をクロロホルム及びN,N-ジメチルホルムアミド (DMF) のうち、一つ以上の溶媒の中でO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-hexafluoro-phosphate (HBTU) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) の存在下で、シクロアルキルカルボキシ酸と常温で一晩反応して化学式Iの化合物を製造し得る。例えば、下記の反応式の通りである。

【化43】



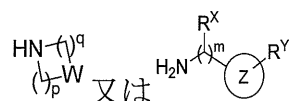
【0078】

また、第5段階で、化学式Iの化合物は置換反応を利用して製造し得る。

【0079】

上記の置換反応は、ジクロロメタン溶媒の中でアルコール化合物をメタンスルホニルクロリド(MsCl)を利用してメシル酸化合物を合成した後、

【化44】

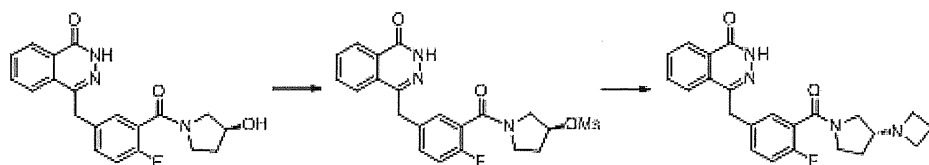


又は

(上記の化学式でp、q、m、W、Z、 R^X 及び R^Y は上記の化学式Iで定義された通りである)を導入して望ましい置換体を導入し得る。本発明で化学式8の化合物から置換反応を利用して化学式Iの化合物(炭酸カリウムと $R^{C6}-I$ の存在下で置換基を導入し得る)を製造し得る。これを図示すれば、下記の反応式の通りである。

【0080】

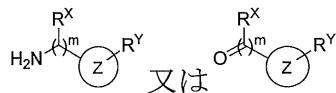
【化45】



【0081】

また、本発明で還元的アミノ化反応を利用して化学式I化合物を製造する方法はケトン化合物又はアミン化合物をジクロロメタン及び1,2-ジクロロエタンの一つ以上の溶媒中でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)及び酢酸存在下に、

【化46】

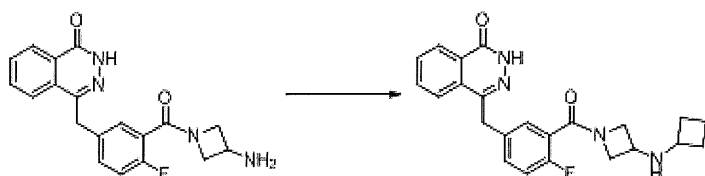


又は

(上記化学式でm、Z、 R^X および R^Y は、上記の化学式Iで定義されたものと同じである)と常温で一晩反応して化学式Iの化合物(N,N-ジメチルホルムアミド溶媒中で炭酸ナトリウムと $R^{C4}-I$ 存在下に置換機を導入することができる)を得られ、これを図示すれば、下記の反応式の通りである。

【0082】

【化47】



【0083】

10

20

30

40

50

本発明の他の様態において本発明は、上記の化学式Iの化合物、これのラセミ体、光学異性体、ジアステレオマー又はその薬剤学的に許容される塩を有効成分として含む癌治療用薬剤学的造成物を提供する。この場合、癌はPARPの活性により、又はBRCA1、BRCA2、及びERG fusion geneの遺伝的欠陥によって引き起こされることがあり、望ましくは乳房癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、肺癌、大腸癌、脳腫瘍、前立腺癌及びユーイング肉腫からなる群から選択可能であり、より望ましくは乳房癌又は卵巣癌が選択されることもある。又、本明細書で「遺伝的な欠陥」と言う遺伝子の突然変異、欠如又は遺伝子発現の欠陥によるものである可能性があるが、これに制限されるものではない。

【0084】

本発明の他の様態において本発明は、上記の薬剤学的造成物を個体に投与し癌を予防又は治療する方法を提供する。本発明による薬学的造成物は、薬剤学的に有効な量で投与され、上記の投与量は患者の状態や体重、疾病の程度、薬物の形態、投与経路や時間によって違うが、当業者によって適切に選択され得る。さらに、上記の個体には制限がなく、望ましくは人間を含んだ哺乳動物である。

【0085】

本発明による上記の薬剤学的造成物は、有効成分以外に薬剤学的に許容される賦形剤がさらに含まれ得り、本発明の化合物の適合した製薬造成物及びこれらの製造方法は当業者に簡単に明確になり得る。このような組成物及びこれらの製造方法は例えば、下記の文献で見ることができる。('Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition, Mack Publishing Company, 1995)。

【0086】

本発明の化合物はPARP阻害活性を示す。よって、本発明の化合物はPARP阻害が疾患の治療に必要な癌、例えば、肺癌、乳房癌、卵巣癌、胃腸管癌、前立腺癌、子宮癌等の治療、特に、乳房癌や卵巣癌の治療に使用され得る。又、本発明の化合物は上記の疾患に治療効果を示す他の公示された活性化合物と、又は2種以上の他の公示された薬理学的活性化合物と有効に調合され得る。本発明の化合物と調合し得る活性化合物の例は次の通りである：トラスツズマブ、ペルツズマブ、エルロチニブ(TARCEVA(R)、ジェネンテック/OSIファーマ)、ボルテゾミブ(VELCADE(R)、(ミレニウム ファーマ)、フルベストラント(FASLODEX(R)、アストラゼネカ)、スニチニブ(SUTENT(R)、ファイザー製薬/ジュゲン、レトロゾール(FEMARA(R)、ノバルティス)、メシル酸イマチニブ(GLEEVEC(R)、ノバルティス)、ピナスナート(VATALANIB(R)、ノバルティス)、オキサリプラチン(ELOXATIN(R)、サノフィ)、5-FU(5-フルオロウラシル)、ロイコボリン、ラパミューン(Sirolimus、RAPAMUNE(R)、ワイス)、ラパチニブ(TYKERB(R)、GSK572016、グラクソスミスクライン)、ロナファルニブ(SCH 66336)、ソラフェニブ(NEXAVAR、バイエルラボ)、及びゲフィチニブ(IRESSA(R)、アストラゼネカ)、AG1478、チオテパ及びCYTOXAN(R)シクロホスファミドのようなアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファンのようなアルキルスルホン酸；ベンゾドローパ、カルボコン、メツドローパ及びウレドローパのようなアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチロメラミンが含まれるエチレンイミン及びメチルアメラミン；アセトゲニン；カンプトテシン(合成類似体のトポテカンを含む)；プリオスタチン；カリスタチン；CC-1065(この合成類似体のアドゼレシン、カゼレシンを含む)；クリプトフィシン；ドラスタチン；ズオカルマイシン(合成類似体のKW-2189及びCB1-TM1を含む。)；エリユテロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンジスタチン；クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシドヒ塩酸塩、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、ブレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードのようなナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン及びラニムスチンのようなニトロソウレア；エンジン抗生剤(例：カリチアマイシン、特にカリチアマイシン II及びカリチアマイシンオメガIIのような抗生剤；ダイネマイシンAを含んだダイネマイシン；クロドロネートのようなビスホスホネート；エスペラマイシン；ネオカ

10

20

30

40

50

ルジノスタチン、クロモフォア及び関連クロモプロテイン、エンジン、抗生剤クロモフォア)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラピシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ADRIAMYCIN(R)(ドキシソルピシン)、モルホリノ - ドキシソルピシン、シアノモルホリノ - ドキシソルピシン、2 - ピロリノ - ドキシソルピシン及びデオキシドキシソルピシン)、エビルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシンCのようなマイトマイシン、マイコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン;メトトレキサート及び5-フルオロウラシル(5-FU)のような抗代謝剤;デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサートのような葉酸類似体;フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンのようなプリン類似体;アンシタピン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウリジンのようなピリミジン類似体;カルステロン、ドロスタノロンプロピオン酸、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンのようなアンドロゲン剤;アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンのような抗-アドレナル;フロリン酸のような葉酸補充剤;アセグラトン;アルドホスファミドグリコシド;アミノレブリン酸;エニルウラシル;アムサクリン;ベストラブシル;ビスアントレン;エダトラキセート;デフォファミン;デメコルシン;ジアジコン;エルフォルニチン;エリブチニウム酢酸;エボチロン;エトグルシド;ガリウム硝酸;水酸化尿素;レンチナン;ロニダミン;メイトンシン及びアンサミトシンのようなメイトンシノイド;ミトグアゾン;ミトキサントロン;モピダンモール;ニトラエリン;ペントスタチン;フェナメット;ピラルピシン;ロソキサントロン;ポドフィリン酸;2 - エチルヒドラジド;プロカルバジン;PSK(R)多糖類複合体;ラゾキサン;リゾキシン;シゾフィラン;スピロゲルマニウム;テニユアゾン酸;トリアジコン;トリコテセン;ウレタン;ビンデシン;ダカーバジン;マンノムスチン;ミトブロニトール;ミトラクトール;ピボプロマン;ガシトシン;アラビノシド;トキシソイド(例:TAXOL(R);パクリタキセル;プリストル・マイヤーズ スクイブ)、ABRAXANE™(クレモフォール-非含有)、パクリタキセルのアルブミン-操作されたナノ粒子、及びTAXOTERE(R)(ドセタキセル、ドキシセタキセル;サノフィ・アベンティス);クロランブシル;GEMZAR(R)(ゲムシタピン);6 - チオグアニン;メルカプトプリン;メトトレキサート;シスプラチン及びカルボプラチンのようなプラチナ類似体;ピンブラスチン;エトポシド;イホスファミド;ミトキサントロン;ピンクリスチン;NAVELBINE(R)(ビノレルビン);ノバントロン;テニボシド;ダウノマイシン;エダトレキセート;アミノプテリン;カペシタビン(XELODA(R));イバンドロナート;CP-11;トポイソメラーゼ抑制剤 RFS 2000;ジフルオロメチルローニチン(DFMO);レチノイン酸のようなレチノイド;及び上記のうち、いずれか一つの薬剤学的に許容される塩、酸及び誘導体。

【0087】

例えば、上記で定義された通りの、特に癌の化学式Iの化合物又はこれの薬剤学的に許容される塩は、上記癌の1種以上の治療薬剤と組み合わせ、同時に順次的に又は個別的に投与され得る。

【0088】

(経口投与)

本発明の化合物は、経口投与され得る。経口投与は、嚥下(swallowing)を伴う可能性があり、これによって化合物は胃腸管に進入するし、又は口腔及び舌下投与を選択することができるが、これによって化合物は口腔から直接血流に進入するようになる。

【0089】

経口投与に適合した剤型は、例えば、錠剤、微粒子、液体または粉末を含有するカプセル、含糖錠剤(液体-充填されたものを含む。)、チューイン剤(chew)、多重-及びナノ-微

10

20

30

40

50

粒子、ゲル、固溶体、リポソーム、フィルム(粘膜粘着剤を含む)、スプレーのような固体剤型及び液状剤型を含む。液状剤型は例えば、懸濁液、溶液、シロップやエリキシルを含む。このような剤型は、軟質又は更質カプセルの中の充填剤として使用され得り、典型的には担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース又は適合したオイル及び1種以上の乳化剤及び/又は懸濁溶剤を含む。液状剤型は、又、例えば、香袋から固形分の再構成によって製造され得る。本発明の化合物は又、文献[参照:Expert Opinion in Therapeutic Patents,11(6),981-986 by Liang and Chen(2001)]に記載されたものたちのような速溶性、速崩壊性剤型として使用され得る。

【0090】

錠剤剤型の場合、服用量によって、薬物は剤型の約1~80wt%、より典型的には投薬型の約5~60wt%を構成する。薬物の以外にも、錠剤は一般的に崩壊製を含有する。崩壊製の例は、ナトリウム澱粉グリコールレート、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルシウムカルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微晶質セルロース、低級アルキル-置換ヒドロキシプロピルセルロース、澱粉、前糊化(pregelatinized)澱粉やナトリウムアルジネートを含む。適合した結合剤は、微晶質セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然及び合成ガム、ポリビニルピロリドン、前糊化澱粉、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。錠剤は又希釈剤、例えば、ラクトース(一水和物、噴霧-乾燥一水和物、無水物等)、マンニトール、キシリトール、デキストロース、蔗糖、ソルビット、微晶質セルロース、澱粉や二塩基性リン酸カルシウム二水和物を含有し得る。

【0091】

錠剤は又ラウリル硫酸ナトリウムやポリソルベート80のような界面活性剤、及び二酸化シリコンやタルクのような滑沢剤を任意に含むことができる。存在する場合、界面活性剤は、錠剤の約0.2~5wt%を構成し得るし、滑沢剤は錠剤の約0.2~1wt%を構成し得る。

【0092】

錠剤は又、一般的にステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムの混合物のような潤滑剤を含有する。他の可能な成分としては抗酸化剤、着色剤、香味剤、保存剤及び矯味剤(taste-masking agent)が含まれる。

【0093】

錠剤混合物は直接又はローラーで打錠して錠剤し得る。その代わりに、錠剤混合物又は混合物の一部は打錠する前に湿式-乾式-或いは熔融-顆粒、熔融凝結、又は圧出され得る。最終剤型は一つ以上の層を含むことができ、コーティング又は非コーティングされ;さらにはカプセル化され得る。

【0094】

錠剤の剤型は、下記の文献に議論されている。("Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets, Vol.1", by H.Lieberman and L.Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980; ISBN 0-8247-6918-X)。

【0095】

経口投与用の固体剤型は、直ちに若しくは調節放出されるように調剤され得る。放出調節剤型は遅延-持続-パルス-制御-標的化及びプログラムの放出を含む。

【0096】

(非経口投与)

本発明の化合物は又血流、筋肉、及び内部臓器の中に直接投与され得る。非経口投与のための適合した手段は静脈内、動脈内、腹膜内、脊髄腔内、心室内、尿道内、intrastemal、頭蓋内、筋肉内及び皮下を含む。

【0097】

非経口投与用に適合した装置は、針(極微針を含む)注射器、針のない注射器及び注入技

10

20

30

40

50

術を含む。

【0098】

非経口剤型は典型的には、例えば、塩、炭水化物及び緩衝剤(望ましくは約3~9pHで)のような賦形剤を含有することがある水溶液であるが、一部の適用の場合、これらはさらに適合する為には滅菌非-水溶液としてまたは滅菌発熱性物質除去水のような適合した媒介体と共に使用される乾燥形態として調剤され得る。

【0099】

例えば、凍結乾燥によって滅菌条件下で非経口剤型の製造は当業者に公示された標準製薬技術を利用して容易に達成され得る。

【0100】

非経口溶液の製造に使用される化学式Iの化合物の溶解度は溶解度-増進剤の混入のような適当な剤型技術を利用して増加させ得る。

【0101】

非経口投与用の剤型は、直ちに及び/又は調節放出されるように調剤され得る。放出調節剤型は遅延-持続-パルス-制御-標的化、及びプログラムの放出を含む。したがって、本発明の化合物は固体、半-固体、又は活性化合物の調節放出を提供するインプラントデポ(implanted depot)として投与する為のチクソトロピー性の液体(thixotropic liquid)として調剤され得る。そうした剤型の例には、薬物-コーティングステント及びPLGA微細区を含む。

【0102】

(局所投与)

本発明の化合物は、又、皮膚及び粘膜に局所投与、すなわち皮膚投与または経皮投与し得る。このような目的のための典型的な剤型には、ゲル、ハイドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏、粉剤、ドレッシング、泡、フィルム、皮膚パッチ、ウエーハー、インプラント、スポンジ、繊維、包帯及び微小乳濁液を含む。リポソームも使用され得る。

【0103】

(服用量)

人間の患者に投与する場合、本発明の化合物の合計1日の投与量は、化合物の種類、投与経路、投与時間、併用される他の化合物の種類、患者の年齢、性別、体重、状態、以前の病歴等によって、変わり得る。従って、化合物の投与量は有害又は有害な深刻な副作用を引き起こさず、目的の治療効果が達成される範囲内で決まり得る。

【0104】

例えば、本発明の化合物は人に約0.05~1000mgの範囲/1日の範囲で投与され得る。合計1日の投与量は単一又は分割量で投与され得る。これらの用量は約65~70kg体重の平均人間を基準とする。医師は、体重が上記の範囲を外れる対象、例えば、幼児や老人に対する投与量を簡単に決定する。

【0105】

本発明は実施例及び実験の例を通じてより詳細に説明し得るが、これらは、本発明を例示しようとするだけで、本発明がこれに限るものではない。

【実施例】

【0106】

<実施例1> (R)-4-(3-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-1)

段階1: (R)-ベンジル(1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)ピロリジン-3-イル)カルバメイトの製造

(R)-ベンジルピロリジン-3-イルカルバメイト(200mg、0.91mmol)をジメチルホルムアミ

10

20

30

40

50

ド (5mL) に溶かして 2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸 (220mg、0.91mmol) と 0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU、384mg、1.01mmol) 及び N,N'-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA、0.52mL、2.98mmol) を添加した後、常温で 12 時間攪拌した。反応混合液を濃縮しジクロロメタンで希釈した後、塩化アンモニウム水溶液と蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、中間体化合物 (R)-ベンジル(1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)ピロリジン-3-イル)カルバメイト (229mg、68%) を得た。

【 0 1 0 7 】

段階2: (R,Z)-ベンジル(1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソベンゾフラン-1(3H)-イリデン)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)カルバメイトの製造

10

ジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート (229mg、0.62mmol) をテトラヒドロフラン (1.7mL) に溶かして 0℃ に冷却した後、上記の段階1で製造した中間体化合物 (236mg、0.62mmol)、トリエチルアミン (0.12mL、0.81mmol) を入れて 5 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し蒸留水を入れて 1 時間攪拌した後生成された固体をヘキサンとエーテル溶媒で洗って中間体化合物 (R,Z)-ベンジル(1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソベンゾフラン-1(3H)-イリデン)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)カルバメイト (164mg、59%) を得た。

20

【 0 1 0 8 】

段階3: (R)-ベンジル(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)カルバメイトの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物 (164mg、0.35mmol) をエタノール (1.5mL) に溶かしてヒドラジン水和物 (19uL、0.38mmol) を入れた後、40℃ で 2 時間攪拌した。反応混合液を濃縮してジクロロメタンで希釈した後、蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、中間体化合物 (R)-ベンジル(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)カルバメイト (100mg、47%) を得た。

30

【 0 1 0 9 】

段階4: (R)-4-(3-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階3で製造した中間体化合物 (100mg、0.20mmol) をメタノール (2mL) に溶かして 10wt.%Pd/C (10mg) を添加した後、水素気流下常温で 6 時間攪拌した。反応混合液を濾過、濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して上記目的化合物 (63mg、85%) を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.60 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.59-3.33 (m, 3H), 3.29-3.06 (m, 3H)

40

【 0 1 1 0 】

<実施例2> (S)-4-(3-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-2)

段階1: (S)-ベンジル(1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)ピロリジン-3-イル)カルバメイトの製造

50

(S)-ベンジルピロリジン-3-イルカルバメイト(150mg、0.68mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(114mg、0.68mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、335mg、0.88mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.24mL、1.36mmol)を実施例1の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-ベンジル(1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)ピロリジン-3-イル)カルバメイト(156mg、62%)を得た。

【 0 1 1 1 】

段階2: (S,Z)-ベンジル(1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソベンゾフラン-1(3H)-イリデン)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)カルバメイトの製造

10

上記の段階1で製造した中間体化合物(156mg、0.42mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(102mg、0.42mmol)、トリエチルアミン(88uL、0.63mmol)を実施例1の段階2と同じ方法で中間体化合物(S,Z)-ベンジル(1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソベンゾフラン-1(3H)-イリデン)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)カルバメイト(117mg、57%)を得た。

【 0 1 1 2 】

段階3: (S)-ベンジル(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)カルバメイトの製造

20

上記の段階2で製造した中間体化合物(117mg、0.24mmol)とヒドラジン水和物(24uL、0.48mmol)を実施例1の段階3と同じ方法で中間体化合物(S)-ベンジル(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)カルバメイト(58mg、48%)を得た。

【 0 1 1 3 】

段階4: (S)-4-(3-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

30

上記の段階3で製造した中間体化合物(58mg、0.12mmol)と10wt.%Pd/C(6mg)を利用して実施例1の段階4と同じ方法で上記目的化合物(39mg、88%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.60 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.59-3.33 (m, 3H), 3.29-3.06 (m, 3H)

【 0 1 1 4 】

<実施例3> 4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(1-3)

40

段階1: ベンジル(1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)カルバメイトの製造

ベンジリアゼチジン-3-イルカルバメイト(500mg、2.42mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(408mg、2.42mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、1.20g、3.15mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.84mL、4.85mmol)を実施例1の段階1と同じ方法で中間体化合物ベンジル(1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)カルバメイト(604mg、70%)を得た。

50

【 0 1 1 5 】

段階2: (Z)-ベンジル(1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソベンゾフラン-1(3H)-イリデン)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)カルバメイトの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(604mg、1.69mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(410mg、1.69mmol)、トリエチルアミン(0.35 mL、2.54mmol)を実施例1の段階2と同じ方法で中間体化合物(Z)-ベンジル(1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソベンゾフラン-1(3H)-イリデン)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)カルバメイト(497mg、62%)を得た。

10

【 0 1 1 6 】

段階3: ベンジル(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)カルバメイトの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(497mg、1.05mmol)とヒドラジン水和物(0.1mL、2.1mmol)を実施例1の段階3と同じ方法で中間体化合物ベンジル(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)カルバメイト(261mg、51%)を得た。

【 0 1 1 7 】

段階4: 4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

20

上記の段階3で製造した中間体化合物(261mg、0.54mmol)と10wt. %Pd/C(30mg)を利用して実施例1の段階4と同じ方法で上記目的化合物(174mg、91%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.91-7.81 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.66-3.59 (m, 3H)

【 0 1 1 8 】

<実施例4> (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-4)

30

段階1: (R)-3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンゾアルデヒドの製造

(R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン(300mg、1.49mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(250mg、1.49mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、734mg、1.93mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.52mL、2.97mmol)を実施例1の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンゾアルデヒド(377mg、72%)を得た。

40

【 0 1 1 9 】

段階2: (R,Z)-3-(3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジリデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オン

上記の段階1で製造した中間体化合物(377mg、1.07mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(260mg、1.07mmol)、トリエチルアミン(0.22 mL、1.61mmol)を実施例1の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-3-(3-(3-((tert-ブチル

50

ジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジリデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オン(300mg、60%)を得た。

【 0 1 2 0 】

段階3: (R)-4-(3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン

上記の段階2で製造した中間体化合物(300mg、0.64mmol)とヒドラジン水和物(63uL、1.28mmol)を実施例1の段階3と同じ方法で中間体化合物(R)-4-(3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(148mg、48%)を得た。

10

【 0 1 2 1 】

段階4: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン

上記の段階3で製造した中間体化合物(148mg、0.30mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶かした後0°Cに冷却した。同一温度で1Mのテトラ-n-ブチルアンモニウムフッ化物溶液(TBAF、0.60mL、0.60mmol)を添加して常温で3時間攪拌した。反応混合液を濃縮してジクロロメタンで希釈した後、塩化アンモニウムの水溶液と蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して上記目的化合物(101mg、92%)を得た。

20

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.59-3.28 (m, 5H)

【 0 1 2 2 】

<実施例5> (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-5)

30

段階1: (S)-3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンゾアルデヒドの製造

(S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン(300mg、1.49mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(250mg、1.49mmol)、0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、734mg、1.93mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.52mL、2.97mmol)を実施例1の段階1と同じ方法で中間体化合物(S)-3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンゾアルデヒド(377mg、72%)を得た。

40

【 0 1 2 3 】

段階2: (S,Z)-3-(3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジリデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オン

上記の段階1で製造した中間体化合物(377mg、1.07mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(260mg、1.07mmol)、トリエチルアミン(0.22mL、1.61mmol)を実施例1の段階2と同じ方法で中間体化合物(S,Z)-3-(3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジリデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オン(300mg、60%)を得た。

50

【 0 1 2 4 】

段階3: (S)-4-(3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン

上記の段階2で製造した中間体化合物(300mg、0.64mmol)とヒドラジン水和物(63uL、1.28mmol)を実施例1の段階3と同じ方法で中間体化合物(S)-4-(3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(148mg、48%)を得た。

【 0 1 2 5 】

段階4: (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン

上記の段階3で製造した中間体化合物(144mg、0.30mmol)を1Mのテトラ-n-ブチルアンモニウムフッ化物溶液(TBAF、0.60mL、0.60mmol)を実施例4の段階4と同じ方法で上記目的化合物(101mg、92%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.59-3.28 (m, 5H)

【 0 1 2 6 】

<実施例6>4-(4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-6)

段階1: 3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)アゼチジン(300mg、1.60mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(269mg、1.60mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、789mg、2.08mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.56mL、3.20mmol)を実施例1の段階1と同じ方法で中間体化合物3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(378mg、70%)を得た。

【 0 1 2 7 】

段階2: (Z)-3-(3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジリデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(378mg、1.12mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(271mg、1.12mmol)、トリエチルアミン(0.23mL、1.68mmol)を実施例1の段階2と同じ方法で中間体化合物(Z)-3-(3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジリデン)イソフラン-1(3H)-オン(284mg、56%)を得た。

【 0 1 2 8 】

段階3: 4-(3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(284mg、0.62mmol)とヒドラジン水和物(61uL、1.26mmol)を実施例1の段階3と同じ方法で中間体化合物4-(3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(149m

10

20

30

40

50

g、51%)を得た。

【 0 1 2 9 】

段階4: 4-(4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階3で製造した中間体化合物(149mg、0.32mmol)を1Mのテトラ-n-ブチルアンモニウムフッ化物溶液(TBAF、0.64mL、0.64mmol)を実施例4の段階4と同じ方法で上記の目的化合物(98mg、92%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.60 (s, 1H), 8.27-8.26 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.91-7.81 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.15-4.11 (m, 3H), 3.66-3.58 (m, 2H)

10

【 0 1 3 0 】

<実施例7>4-(4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-7)

段階1: 3-(3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

20

3-(3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)アゼチジン(300mg、1.60mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(269mg、1.60mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、789mg、2.08mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.56mL、3.20mmol)を実施例1の段階1と同じ方法で中間体化合物3-(3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(378mg、72%)を得た。

【 0 1 3 1 】

段階2: (Z)-3-(3-(3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

30

上記の段階1で製造した中間体化合物(378mg、1.12mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(271mg、1.12mmol)、トリエチルアミン(0.23 mL、1.68mmol)を実施例1の段階2と同じ方法で中間体化合物(Z)-3-(3-(3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(284mg、56%)を得た。

【 0 1 3 2 】

段階3: 4-(3-(3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

40

上記の段階2で製造した中間体化合物(284mg、0.63mmol)とヒドラジン水和物(61uL、1.25mmol)を実施例1の段階3と同じ方法で中間体化合物4-(3-(3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(149mg、51%)を得た。

【 0 1 3 3 】

段階4: 4-(4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

50

上記の段階3で製造した中間体化合物(149mg、0.32mmol)を1Mのテトラ-n-ブチルアンモニウムフッ化物溶液(TBAF、0.64mL、0.64mmol)を実施例4の段階4と同じ方法で上記の目的化合物(98mg、92%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.92-7.81 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.15-4.11 (m, 3H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.47 (m, 2H)

【 0 1 3 4 】

<実施例8>(R)-N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド (I-8)

10

段階1: (R)-N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミドの製造

実施例1である(R)-4-(3-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.28mmol)をジクロロメタンで(1.5mL)に溶かしてシクロプロパンカルボン酸(20μL、0.28mmol)と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI、66mg、0.42mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(DMAP、68mg、0.56mmol)を添加した後、常温で12時間攪拌した。反応混合液を濃縮してジクロロメタンで希釈した後、塩化アンモニウムの水溶液と蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して上記目的化合物(83mg、68%)を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.36 (d, 1H), 8.46 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.04 (q, 1H), 5.89 (m, 1H), 4.60 (q, 0.3H), 4.45 (q, 0.7H), 4.26 (d, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.74 (m, 2H)

【 0 1 3 5 】

<実施例9> N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド (I-9)

30

段階1: N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミドの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.28mmol)とシクロプロパンカルボン酸(20μL、0.28mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI、66mg、0.42mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP、68mg、0.56mmol)を実施例8の段階1と同じ方法で上記目的化合物(78mg、62%)を得た。

40

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.39 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.44-4.37 (m, 3H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.01-3.89 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 1H), 0.92-0.78 (m, 4H)

【 0 1 3 6 】

<実施例10> (S)-N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド (I-10)

段階1: (S)-N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミドの製造

50

実施例2である(S)-4-(3-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.28mmol)とシクロプロパンカルボン酸(20 μ L、0.28mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI、66mg、0.42mmol)、4-ジメチルアミノピロリジン(DMAP、68mg、0.56mmol)を実施例8の段階1と同じ方法で上記目的化合物(77mg、65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 9.55 (s, 0.6H), 9.52 (s, 0.6H), 8.46 (d, 1H), 7.82-7.71 (m, 3H), 7.38-7.26 (m, 2H), 7.04 (q, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.60 (m, 0.4H), 4.42 (m, 0.6H), 4.28 (s, 0.8H), 4.27 (s, 1.2H), 3.92-3.64 (m, 2.4H), 3.56-3.33 (m, 1H), 3.17 (dd, 0.6H), 2.33-2.16 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)

10

【0137】

<実施例11> (R)-N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド (I-11)

段階1: (R)-N-(1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミドの製造

(R)-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド(350mg、2.08mmol)をジメチルホルムアミド(5mL)に溶かして2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(350mg、2.08mmol)とO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、1.02mg、2.79mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.72mL、4.16mmol)を添加した後、常温で12時間攪拌した。反応混合液を濃縮してジクロロメタンで希釈した後、塩化アンモニウムの水溶液と蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して中間体化合物(R)-N-(1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド(470mg、72%)を得た。

20

【0138】

段階2: (R,Z)-N-(1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソベンゾフラン-1(3H)-イリデン)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミドの製造

30

ジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(357mg、1.48mmol)をテトラヒドロフラン(7mL)に溶かして0℃に冷却した後、上記の段階1で製造した中間体化合物(470mg、1.48mmol)、トリエチルアミン(0.38mL、2.21mmol)を入れて5時間攪拌した。反応混合液を濃縮し蒸留水を入れて1時間攪拌した後生成された固体をヘキサンとエーテル溶媒で洗って中間体化合物(R,Z)-N-(1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソベンゾフラン-1(3H)-イリデン)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド(398mg、62%)を得た。

40

【0139】

段階3: (R)-N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミドの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(398mg、0.92mmol)をエタノール(3mL)に溶かしてヒドラジン水和物(90 μ L、1.83mmol)を入れた後、40℃で2時間攪拌した。反応混合液を濃縮してジクロロメタンで希釈した後、蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して上記の目的化合物(184mg、45%)を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 5.35 (q, 0.7H), 4.78 (q, 0.3H), 3.65 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.74 (m, 2H)

【 0 1 4 0 】

<実施例12> N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド (I-12)

段階1: N-(1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミドの製造

10

N-(アゼチジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド(200mg、1.30mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(218mg、1.30mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホルフェート(HBTU、640mg、1.68mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.45mL、2.59mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物N-(1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)アゼチジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド(256mg、65%)を得た。

【 0 1 4 1 】

段階2: (Z)-N-(1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソフラン-1(3H)-イルイデン)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミドの製造

20

上記の段階1で製造した中間体化合物(256mg、0.84mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(204mg、0.84mmol)、トリエチルアミン(0.17mL、1.26mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(Z)-N-(1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソフラン-1(3H)-イルイデン)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド(202mg、57%)を得た。

【 0 1 4 2 】

段階3: N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミドの製造

30

上記の段階2で製造した中間体化合物(202mg、0.48mmol)とヒドラジン水和物(46uL、0.96mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記の目的化合物(106mg、51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz): 8.39 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.44-4.37 (m, 3H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.01-3.89 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.59-1.52 (m, 1H), 0.92-0.78 (m, 4H)

【 0 1 4 3 】

<実施例13> (S)-N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド (I-13)

40

段階1: (S)-N-(1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミドの製造

(S)-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド(350mg、2.08mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(349mg、2.08mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、1.02mg、2.70mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.72mL、4.16mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(S)-N-(1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)ピロリジン-3-イ

50

ル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド(470mg、71%)を得た。

【 0 1 4 4 】

段階2: (S,Z)-N-(1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソベンゾフラン-1(3H)-イリデン)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミドの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(470mg、1.48mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(357mg、1.48mmol)、トリエチルアミン(0.31uL、2.12mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(S,Z)-N-(1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソベンゾフラン-1(3H)-イリデン)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミドの(397mg、62%)を得た。

10

【 0 1 4 5 】

段階3: (S)-N-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンカルボキサミドの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(397mg、0.92mmol)、ヒドラジン水和物(90uL、1.83mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記の目的化合物(185mg、45%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.13 (s, 0.5H), 9.97 (s, 0.5H), 8.46 (s, 1H), 7.81-7.70 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.03 (q, 1H), 5.34 (m, 0.5H), 5.13 (m, 0.5H), 4.27 (d, 2H), 3.88 (m, 0.5H), 3.78 (m, 0.5H), 3.66-3.34 (m, 3H), 3.20-3.14 (m, 3.5H), 2.98-2.82 (m, 0.5H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.06-0.92 (m, 2H), 0.81 (m, 2H)

20

【 0 1 4 6 】

<実施例14> 3-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (I-14)

段階1: 3-(3-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

30

3-(アゼチジン-3-イル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(150mg、0.82mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(137mg、0.82mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、403mg、1.06mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.29mL、1.63mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物3-(3-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(152mg、56%)を得た。

【 0 1 4 7 】

段階2: (Z)-3-(1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソベンゾフラン-1(3H)-イリデン)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの製造

40

上記の段階1で製造した中間体化合物(152mg、0.45mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(111mg、0.45mmol)、トリエチルアミン(96uL、0.68mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(Z)-3-(1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソベンゾフラン-1(3H)-イリデン)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(89mg、43%)を得た。

【 0 1 4 8 】

段階3: 3-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベン

50

ゾイル)アゼチジン-3-イル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(89mg、0.19mmol)とヒドラジン水和物(20uL、0.39mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記の目的化合物(47mg、51%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.36-8.35 (m, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.94 (t, 1H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 1H), 1.32 (s, 6H)

【0149】

<実施例15> (R)-3-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(I-15)

10

段階1: (R)-3-(3-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

(R)-3-(ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(150mg、0.88mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(149mg、0.88mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、437mg、1.15mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.31mL、1.77mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-3-(3-(2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(158mg、56%)を得た。

20

【0150】

段階2: (R,Z)-3-(1-(1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソフラン-1(3H)-イルイデン)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(158mg、0.50mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(120mg、0.50mmol)、トリエチルアミン(58uL、0.42mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-3-(1-(1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソフラン-1(3H)-イルイデン)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(93mg、43%)を得た。

30

【0151】

段階3: (R)-3-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(93mg、0.21mmol)とヒドラジン水和物(21uL、0.43mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(54mg、56%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.35-8.32 (m, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.86-7.77 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 4.80-4.58 (m, 1H), 4.35 (d, 2H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 2H), 2.50-2.32 (m, 1H), 2.24-2.12 (m, 2H)

40

【0152】

<実施例16> (R)-1-エチル-3-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(I-16)

段階1: (R)-3-(3-(3-エチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

50

(R)-1-エチル-3-(ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(200mg、1.01mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(170mg、1.01mmol)、0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、500mg、1.31mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.35mL、2.02mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-3-(3-(3-エチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(197mg、56%)を得た。

【 0 1 5 3 】

段階2: (R,Z)-1-エチル-3-(1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソフラン-1(3H)-イルイデン)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオンの製造

10

上記の段階1で製造した中間体化合物(197mg、0.56mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(137mg、0.56mmol)、トリエチルアミン(0.12 mL、0.85mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-1-エチル-3-(1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソフラン-1(3H)-イルイデン)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(134mg、51%)を得た。

【 0 1 5 4 】

段階3: (R)-1-エチル-3-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオンの製造

20

上記の段階2で製造した中間体化合物(134mg、0.29mmol)とヒドラジン水和物(28uL、0.58mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(66mg、48%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.37-8.34 (m, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 4.78-4.59 (m, 1H), 4.37 (d, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.87 (d, 2H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 2H), 2.59-2.44 (m, 1H), 2.19 (d, 2H), 1.20-1.13 (m, 3H)

【 0 1 5 5 】

<実施例17> 4-(4-フルオロ-3-(3-(4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-17)

30

段階1: 4-フルオロ-3-(3-(4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造

アゼチジン-3-イル(4-フルオロピペリジン-1-イル)メタノン(200mg、1.07mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(180mg、1.07mmol)、0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、529mg、1.40mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.37mL、2.14mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物4-フルオロ-3-(3-(4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(216mg、60%)を得た。

40

【 0 1 5 6 】

段階2: (Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジリデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造された中間体化合物(261mg、0.64mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(156mg、0.64mmol)、トリエチルアミン(0.13mL、0.96mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(

50

4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジリデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オン(140mg、48%)を得た。

【 0 1 5 7 】

段階3: 4-(4-フルオロ-3-(3-(4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(140mg、0.31mmol)とヒドラジン水和物(30uL、0.62mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(76mg、53%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.36 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.79-7.90 (m, 2H), 7.45-7.60 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.15-4.27 (m, 3H), 3.70-3.88 (m, 2H), 3.41-3.62 (m, 2H), 3.27-3.36 (m, 2H), 1.76-1.94 (m, 4H)

10

【 0 1 5 8 】

<実施例18> 4-(3-(3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-18)

段階1: 3-(3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

20

【 0 1 5 9 】

アゼチジン-3-イル(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メタノン(200mg、1.14mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(190mg、1.14mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、560mg、1.47mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.41mL、2.27mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物3-(3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(222mg、60%)を得た。

【 0 1 6 0 】

段階2: (Z)-3-(3-(3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジリデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

30

上記の段階1で製造した中間体化合物(222mg、0.68mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(164mg、0.68mmol)、トリエチルアミン(0.14mL、1.02mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(Z)-3-(3-(3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジリデン)イソフラン-1(3H)-オン(145mg、48%)を得た。

【 0 1 6 1 】

段階3: 4-(3-(3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

40

上記の段階2で製造した中間体化合物(145mg、0.33mmol)とヒドラジン水和物(31uL、0.65mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記の目的化合物(79mg、53%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.36 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.79-7.89 (m, 2H), 7.46-7.58 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 4.46-4.64 (m, 2H), 4.25-4.40 (m, 5H), 4.05-4.23 (m, 3H), 3.51-3.59 (m, 1H)

【 0 1 6 2 】

<実施例19> 4-(3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

50

ル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-19)段階1: 3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

アゼチジン-3-イル(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メタノン(200mg、1.05mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(176mg、1.05mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、518mg、1.05mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.37mL、1.37mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(214mg、60%)を得た。

10

【0163】

段階2: (Z)-3-(3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(214mg、0.63mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(152mg、0.63mmol)、トリエチルアミン(0.13mL、0.94mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(Z)-3-(3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(138mg、48%)を得た。

20

【0164】

段階3: 4-(3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(138mg、0.31mmol)とヒドラジン水和物(30uL、0.62mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(75mg、53%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.36 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80-7.90 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.29-4.36 (m, 2H), 4.16-4.28 (m, 3H), 3.58-3.85 (m, 4H), 2.36-2.51 (m, 2H)

30

【0165】

<実施例20> 4-(3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-20)段階1: 3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)(ピロリジン-3-イル)メタノン(210mg、1.03mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(172mg、1.03mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、507mg、1.33mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.36mL、2.05mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(218mg、60%)を得た。

40

【0166】

段階2: (Z)-3-(3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

50

上記の段階1で製造した中間体化合物(218mg、0.62mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(149mg、0.62mmol)、トリエチルアミン(0.13 mL、0.93mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(Z)-3-(3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(139mg、48%)を得た。

【0167】

段階3: 4-(3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

10

上記の段階2で製造した中間体化合物(139mg、0.30mmol)とヒドラジン水和物(29uL、0.59mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(76mg、53%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.60 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 2H), 3.64-3.42 (m, 3H), 3.32-3.16 (m, 2H), 2.49-2.32 (m, 2H), 2.23-2.04 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.18 (t, 1H)

【0168】

<実施例21> (R)-N-(シクロプロピルメチル)-1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-カルボキサミド(1-21)

20

段階1: (R)-N-(シクロプロピルメチル)-1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)ピロリジン-3-カルボキサミドの製造

(R)-N-(シクロプロピルメチル)ピロリジン-3-カルボキサミド(300mg、1.78mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(299mg、1.78mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、879mg、2.32mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.63mL、3.57mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-N-(シクロプロピルメチル)-1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)ピロリジン-3-カルボキサミド(266mg、47%)を得た。

30

【0169】

段階2: (R,Z)-N-(シクロプロピルメチル)-1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソフラン-1(3H)-イリデン)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-カルボキサミドの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(266mg、0.84mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(203mg、0.84mmol)、トリエチルアミン(0.18 uL、1.26mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-N-(シクロプロピルメチル)-1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソフラン-1(3H)-イリデン)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-カルボキサミド(186mg、51%)を得た。

40

【0170】

段階3: (R)-N-(シクロプロピルメチル)-1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-カルボキサミドの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(186mg、0.43mmol)とヒドラジン水和物(42uL、0.85mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記の目的化合物(84mg、44%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.36-8.34 (m, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.82-3.53 (m, 2H), 3.49-3.33 (m, 2H), 3.12-2.96 (m, 3H), 2.22-1.96 (m, 2H), 0.99-0.88 (m, 1H), 0.52-0.44 (m, 2H), 0

50

.24-0.02 (m, 2H)

【 0 1 7 1 】

<実施例22> 4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-22)

段階1: 4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造

アゼチジン-3-イル(ピロリジン-1-イル)メタノン(200mg、1.30mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(218mg、1.30mmol)、0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、639mg、1.69mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.45mL、2.59mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(244mg、62%)を得た。

10

【 0 1 7 2 】

段階2: (Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(244mg、0.80mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(194mg、0.80mmol)、トリエチルアミン(0.17mL、1.21mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(172mg、51%)を得た。

20

【 0 1 7 3 】

段階3: 4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(172mg、0.42mmol)とヒドラジン水和物(40uL、0.82mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記の目的化合物(97mg、55%)を得た。

¹H-NMR(DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.80-7.90 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.32 (t, 1H), 4.22 (m, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.30-3.44 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 4H)

30

【 0 1 7 4 】

<実施例23> (R)-4-(3-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-23)

段階1: (R)-3-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

(R)-アゼチジン-3-イル(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン(200mg、1.05mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(176mg、2.05mmol)、0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、515mg、1.36mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.52mL、2.98mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-3-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(150mg、42%)を得た。

40

50

【 0 1 7 5 】

段階2: (R,Z)-3-(3-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(150mg、0.44mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(106mg、0.44mmol)、トリエチルアミン(92μL、0.65mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-3-(3-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(102mg、51%)を得た。

10

【 0 1 7 6 】

段階3: (R)-4-(3-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(102mg、0.22mmol)とヒドラジン水和物(21μL、0.45mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(53mg、50%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.36 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.56-7.39 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.20-4.03 (m, 2H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.44 (t, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.82-1.80 (m, 2H)

20

【 0 1 7 7 】

<実施例24> (S)-4-(3-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-24)

段階1: (S)-3-(3-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

【 0 1 7 8 】

(S)-アゼチジン-3-イル(3-(3-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン(200mg、1.05mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(176mg、2.05mmol)、0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、515mg、1.36mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.52mL、2.98mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(S)-3-(3-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(150mg、42%)を得た。

30

【 0 1 7 9 】

段階2: (S,Z)-3-(3-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

40

上記の段階1で製造した中間体化合物(150mg、0.44mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(106mg、0.44mmol)、トリエチルアミン(92μL、0.65mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(S,Z)-3-(3-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(102mg、51%)を得た。

【 0 1 8 0 】

段階3: (S)-4-(3-(3-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

50

上記の段階2で製造した中間体化合物(102mg、0.22mmol)とヒドラジン水和物(21μL、0.45mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(53mg、50%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.36 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.56-7.39 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.20-4.03 (m, 2H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.44 (t, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.82-1.80 (m, 2H)

【 0 1 8 1 】

<実施例25>4-(3-(3-(シクロブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-25)

10

段階1: 4-(3-(3-(シクロブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.28mmol)を1,2-ジクロロエタン(2mL)に溶かしてシクロブタノン(42μL、0.57mmol)を添加した後、0℃に冷却した。酢酸(32μL、0.56mmol)と水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(118mg、0.56mmol)を添加した後、常温で12時間攪拌した。反応混合液を濃縮してジクロロメタンで希釈した後、水酸化ナトリウムの水溶液と蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して上記目的化合物(82mg、72%)を得た。

20

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.50-7.21 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.10 (t, 1H), 3.97 (t, 1H), 3.67-3.51 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 1.99 (t, 2H), 1.69-1.46(m, 4H)

【 0 1 8 2 】

<実施例26>4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-26)

30

段階1: 4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)と(1-エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン(51μL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(248mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(152mg、68%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.36 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.79-7.89 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 4.00-4.05 (m, 2H), 3.75-3.80 (m, 2H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.12 (s, 2H), 1.32-1.36 (m, 1H), 0.64-0.72 (m, 2H), 0.41-0.46 (m, 2H)

40

【 0 1 8 3 】

<実施例27>4-(3-(3-(シクロペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-27)

段階1: 4-(3-(3-(シクロペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラ

50

ジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)とシクロペンタノン(51uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(248mg、1.178mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記の目的化合物(240mg、66%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.60(s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.13 (t, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.54-3.70 (m, 3H), 2.82-2.91 (m, 1H), 1.52-1.67 (m, 4H), 1.43 (brs, 2H), 1.10-1.27 (m, 2H)

【 0 1 8 4 】

<実施例28>4-(3-(3-(シクロヘキシルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-28)

10

段階1: 4-(3-(3-(シクロヘキシルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)とシクロヘキサノン(59uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(203mg、82%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.91-7.81 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.16-3.98 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 4H), 1.52 (d, 1H), 1.23-1.06 (m, 3H), 1.00-0.90 (m, 2H)

20

【 0 1 8 5 】

<実施例29> (R)-4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-29)

段階1: (R)-4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

30

実施例1である(R)-4-(3-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.54mmol)と(1-エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン(49uL、0.54mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(142mg、65%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.60 (s, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.15-2.99 (m, 1H), 2.06-1.73 (m, 3H), 1.24 (s, 1H), 0.39-0.13 (m, 4H)

【 0 1 8 6 】

<実施例30> (R)-4-(3-(3-(シクロブチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-30)

40

段階1: (R)-4-(3-(3-(シクロブチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例1である(R)-4-(3-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.54mmol)とシクロブタノン(41uL、0.54mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(163mg、72%)を得た。

50

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.60 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.59-3.33 (m, 3H), 3.29-3.06 (m, 3H), 2.76 (m, 1H), 1.99 (t, 2H), 1.69-1.46(m, 4H)

【 0 1 8 7 】

<実施例31> (R)-4-(3-(3-(シクロペンチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-31)

段階1: (R)-4-(3-(3-(シクロペンチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

10

実施例1である(R)-4-(3-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.54mmol)とシクロペンタノン(48uL、0.54mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(190mg、81%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.60 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.59-3.33 (m, 3H), 3.29-3.06 (m, 3H), 2.82-2.91 (m, 1H), 1.52-1.67 (m, 4H), 1.43 (brs, 2H), 1.10-1.27 (m, 2H)

20

【 0 1 8 8 】

<実施例32>4-(4-フルオロ-3-(3-(イソプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-32)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-(イソプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)とアセトン(42uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(123mg、55%)を得た。

30

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.91-7.81 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.66-3.59 (m, 3H), 3.17 (d, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 0.92-0.83 (m, 6H)

【 0 1 8 9 】

<実施例33>4-(3-(3-((シクロプロピルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-33)

40

段階1: 4-(3-(3-((シクロプロピルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)とシクロプロパンカルバアルデヒド(42uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(153mg、66%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 8.28-7.97 (m, 2H), 7.91-7.81 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.70-3.56 (m, 3H)

50

), 2.29 (m, 2H), 0.83-0.72 (m, 1H), 0.37-0.32 (m, 2H), 0.06 (m, 2H)

【 0 1 9 0 】

<実施例34>4-(3-(3-(ビス(シクロプロピルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-34)

段階1: 4-(3-(3-(ビス(シクロプロピルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)とシクロプロパンカルバルデヒド(84uL、1.14mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(116mg、43%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.57 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.97-7.77 (m, 3H), 7.47-7.36 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.88-3.58 (m, 4H), 2.38-2.31 (m, 4H), 0.77 (m, 2H), 0.38 (s, 2H), 0.36 (s, 2H), 0.01 (s, 4H)

10

【 0 1 9 1 】

<実施例35>4-(4-フルオロ-3-(3-(イソブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-35)

20

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-(イソブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)とイソブチルアルデヒド(52uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(194mg、83%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.38-8.35 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.28-4.26 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 1H), 2.31-2.28 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H), 0.91 (dd, 6H)

30

【 0 1 9 2 】

<実施例36>4-(4-フルオロ-3-(3-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-36)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

40

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)と1-ヒドロキシプロパン-2-オン(39uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(82mg、35%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.36-8.34 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 3H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.02 (q, 3H)

【 0 1 9 3 】

50

<実施例37>4-(4-フルオロ-3-(3-(ネオペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(1-37)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-(ネオペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)とピバルアルデヒド(62uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(185mg、77%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.34 (m, 1H), 7.92-7.78 (m, 3H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.29-4.10 (m, 2H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 0.91 (s, 9H)

【 0 1 9 4 】

<実施例38>4-(3-(3-((2,2-ジメチルシクロペンチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(1-38)

段階1: 4-(3-(3-((2,2-ジメチルシクロペンチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)と2,2-ジメチルシクロペンタノン(72uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(99mg、39%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.35 (m, 1H), 7.93-7.79 (m, 3H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 4.36(s, 2H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.90-3.68 (m, 3H), 2.43 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.68-1.28 (m, 5H), 1.01 (d, 3H), 0.84 (s, 3H)

【 0 1 9 5 】

<実施例39>エチル2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)シクロペント-1-エンカルボン酸塩(1-39)

段階1: エチル2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)シクロペント-1-エンカルボン酸塩の製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)とエチル2-オキソシクロペンタンカルボン酸塩(85uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(64mg、23%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 11.44 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.39-4.27 (m, 4H), 4.15 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 2.52-2.38 (m, 4H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.28 (t, 3H)

【 0 1 9 6 】

<実施例40>4-(4-フルオロ-3-(3-(ペンタン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(1-40)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-(ペンタン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベン

10

20

30

40

50

ジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)とペンタン-3-オン(48uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(46mg、19%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 11.32 (br, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.77-7.72 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.06 (br, 1H), 1.38 (m, 4H), 0.87 (dd, 6H)

10

【 0 1 9 7 】

<実施例41>4-(4-フルオロ-3-(3-((3-メチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-41)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-((3-メチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)と3-メチルブタン-2-オン(61uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(125mg、52%)を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 11.22 (s, 1H), 8.50-8.45 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 9H)

【 0 1 9 8 】

<実施例42>4-(3-(3-((1-シクロプロピルエチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-42)

30

段階1: 4-(3-(3-((1-シクロプロピルエチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)と1-シクロプロピルエタノン(56uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(239mg、43%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 11.18 (s, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 3H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.79 (m, 1H), 1.93 (br, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.14 (m, 3H), 0.70-0.40 (m, 3H), 0.15-0.04 (m, 2H)

40

【 0 1 9 9 】

<実施例43> 4-(3-(3-(ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-43)

段階1: 4-(3-(3-(ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラ

50

ジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)とノルカンファー(62mg、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(48mg、19%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.37 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.28-4.37 (m, 1H), 4.09-4.26 (m, 1H), 3.70-3.91 (m, 2H), 3.61-3.69 (m, 1H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 2H), 1.73-1.94 (m, 2H), 1.48-1.71 (m, 2H), 1.22-1.40 (m, 4H)

【 0 2 0 0 】

<実施例44> 4-(3-(3-(sec-ブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-44)

10

段階1: 4-(3-(3-(sec-ブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)とブタン-2-オン(51uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(74mg、32%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.58 (s, 1H), 8.49-8.45 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.52-7.49 (dd, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.86-3.73 (m, 3H), 2.59-2.52 (m, 1H), 1.48-1.24 (m, 3H), 1.02-0.98 (m, 3H), 0.91-0.86 (m, 3H)

20

【 0 2 0 1 】

<実施例45> 4-(3-(3-((ジシクロプロピルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-45)

段階1: 4-(3-(3-((ジシクロプロピルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

30

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)とジシクロプロピルメタノン(43uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(28mg、11%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.63 (s, 1H), 8.50-8.45 (m, 1H), 7.87-7.71 (m, 3H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.89-3.76 (m, 2H), 1.74 (br, 1H), 1.08 (t, 1H), 0.85-0.77 (m, 2H), 0.54-0.42 (m, 4H), 0.24-0.18 (m, 2H), 0.08-0.04 (m, 2H)

40

【 0 2 0 2 】

<実施例46> 4-(4-フルオロ-3-(3-((4-メチルペンタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-46)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-((4-メチルペンタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)と4-メチルペンタン-2-オン(57mg、0.57mmol)、水素

50

化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(104mg、42%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.37-8.35 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.16 (q, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.84-3.82 (m, 3H), 2.78-2.76 (m, 1H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.32-1.27 (m, 2H), 1.03-0.99 (m, 3H), 0.92-0.86 (m, 6H)

【 0 2 0 3 】

<実施例47>4-(4-フルオロ-3-(3-((3-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-47)

10

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-((3-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)と3-ヒドロキシブタン-2-オン(49uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(60mg、25%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.38-8.36 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.35-4.32 (m, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 3H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 3H), 0.12-0.95 (m, 3H)

20

【 0 2 0 4 】

<実施例48>4-(4-フルオロ-3-(3-(ペンタン-2-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-48)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-(ペンタン-2-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

30

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)とペンタン-2-オン(49mg、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(113mg、51%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.55 (s, 1H), 8.49-8.45 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 3H), 2.66-2.59 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 5H), 1.02-0.98 (m, 3H), 0.92-0.88 (m, 3H)

【 0 2 0 5 】

<実施例49>4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(1-メチルシクロプロピル)エチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-49)

40

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(1-メチルシクロプロピル)エチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)と1-(1-メチルシクロプロピル)エタンオン(63uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(37mg、16%)を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 10.22 (s, 1H), 8.48-8.45 (m, 1H), 7.78-7.71 (m, 3H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.15 (t, 1H), 3.84-3.73 (m, 3H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.41 (br, 1H), 1.10-1.07 (dd, 3H), 0.97-0.95 (d, 3H)

【 0 2 0 6 】

<実施例50> 4-(4-フルオロ-3-(3-((3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-50)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-((3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

10

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)と3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロパノール(0.1uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(137mg、52%)を得た。

【 0 2 0 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz): 8.26 (d, 1H), 7.72-7.84 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.04 (t, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.18 (t, 1H), 4.02-4.05 (m, 1H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.54-3.58 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 1H), 2.32-2.38 (m, 2H), 1.05 -1.07 (m, 3H)

20

【 0 2 0 8 】

<実施例51> 4-(3-(3-(アリルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-51)

段階1: 4-(3-(3-(アリルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)とアクリルアルデヒド(38uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(147mg、66%)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 10.02 (s, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 3H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 5.13-5.03 (m, 2H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.14 (d, 2H)

【 0 2 0 9 】

<実施例52> 4-(4-フルオロ-3-(3-(イソペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-52)

40

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-(イソペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)と3-メチルブタノール(61uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(190mg、79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 10.14 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H),

50

7.50 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.36 (t, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.18 (t, 1H), 3.88-3.68 (m, 3H), 2.56 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.51 (br, 1H), 1.38-1.35 (m, 2H), 0.90-0.88 (dd, 6H)

【 0 2 1 0 】

<実施例53>4-(3-(3-(ブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-53)

段階1: 4-(3-(3-(ブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

10

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)とブチルアルデヒド(51uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(198mg、85%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.28 (s, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.40-1.37 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 2H), 0.86-0.80 (m, 5H)

20

【 0 2 1 1 】

<実施例54>4-(4-フルオロ-3-(3-((3-メチルブト-2-エン-1-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-54)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-((3-メチルブト-2-エン-1-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)と3-メチル-2-ブテン-1-アミン(55uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(146mg、61%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.36 (d, 1H), 7.79-7.94 (m, 3H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 5.19 (brs, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.26 (t, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.83-3.87 (m, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.63-3.66 (m, 1H), 3.11 (d, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)

30

【 0 2 1 2 】

<実施例55>4-(3-(3-((シクロペンチルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-55)

40

段階1: 4-(3-(3-((シクロペンチルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)とシクロペンタンカルボアルデヒド(61uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(178mg、72%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.38-8.36 (m, 1H), 7.94-7.93 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.29-4.28 (m, 1H), 4.15-4

50

.13 (m, 1H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.81-1.79 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 4H), 1.18-1.16 (m, 2H)

【 0 2 1 3 】

<実施例56>4-(4-フルオロ-3-(3-((4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-56)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-((4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

10

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)と4,4,4-トリフルオロブタナル(72mg、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(111mg、42%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.38-8.35 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.68-3.66 (m, 1H), 2.58-2.55 (m, 2H), 2.24-2.17 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H)

20

【 0 2 1 4 】

<実施例57>4-(4-フルオロ-3-(3-(ペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(I-57)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-(ペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)とペンタナール(61uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(200mg、83%)を得た。

30

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.38-8.35 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 1H), 2.53-2.49 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.35-1.29 (m, 4H), 0.91 (t, 3H)

【 0 2 1 5 】

<実施例58>4-(3-(3-((2-シクロプロピルエチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(I-58)

40

段階1: 4-(3-(3-((2-シクロプロピルエチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)と2-シクロプロピルアセトアルデヒド(48mg、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(240mg、69%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.38-8.36 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.30-4.29 (m, 1H), 4.15-4.14 (m, 1H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.78-3.77 (m, 1H), 3.68-3.66 (

50

m, 1H), 2.60-2.56 (m, 2H), 1.39-1.34 (m, 2H), 0.72-0.71 (m, 1H), 0.46-0.42 (m, 2H), 0.06-0.04 (m, 2H)

【 0 2 1 6 】

<実施例59>4-(4-フルオロ-3-(3-(プロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(I-59)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-(プロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

10

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)とプロピオンアルデヒド(42uL、0.57mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(247mg、1.17mmol)を実施例25の段階1と同じ方法で上記目的化合物(191mg、85%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 10.39 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.80-7.72 (m, 3H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.71-3.70 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 2H), 0.94-0.91 (m, 3H)

【 0 2 1 7 】

20

<実施例60> 4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-60)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.28mmol)をジクロロメタン(1.1mL)とメタノール(1.1mL)に溶かしてイソニコチンアルデヒド(26uL、0.28mmol)を添加した後、0 に冷却した。酢酸(31uL、0.54mmol)と水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(114mg、0.54mmol)を添加した後、常温で12時間攪拌した。反応混合液を濃縮して、ジクロロメタンで希釈した後水酸化ナトリウム水溶液と蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(108mg、87%)を得た。

30

【 0 2 1 8 】

段階2: 4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

40

上記の段階1で製造した中間体化合物(108mg、0.24mmol)をジメチルホルムアミド(1.5mL)に溶かして炭酸カリウム(K₂CO₃、51mg、0.48mmol)とヨードメタン(33uL、0.48mmol)を添加した後、常温で3時間攪拌した。反応混合液を濃縮してジクロロメタンで希釈した後、塩化アンモニウムの水溶液と蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、上記目的化合物(99mg、91%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.47 (d, 2H), 8.36 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.78-7.91 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H), 7.15 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.18-4.25 (m, 1H), 3.97-4.14 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 3H), 2.08 (s, 3H)

【 0 2 1 9 】

50

<実施例61> (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(I-61)

段階1: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例1である(R)-4-(3-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.28mmol)とイソニコチンアルデヒド(26uL、0.28mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(114mg、0.54mmol)を実施例60の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(106mg、83%)を得た。

10

【 0 2 2 0 】

段階2: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(106mg、0.23mmol)と炭酸カリウム(K_2CO_3 、51mg、0.48mmol)とヨードメタン(33uL、0.48mmol)を実施例60の段階2と同じ方法で上記の目的化合物(98mg、91%)を得た。

1H -NMR (DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 8.51-8.47 (m, 2H), 8.26 (t, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.92-7.78 (m, 2H), 7.45-7.33 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.51 (m, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.08 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.19 (m, 1H)

20

【 0 2 2 1 】

<実施例62> (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-62)

段階1: (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

30

実施例2である(S)-4-(3-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.23mmol)とイソニコチンアルデヒド(33uL、0.23mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(114mg、0.54mmol)を実施例60の段階1と同じ方法で中間体化合物(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(106mg、83%)を得た。

【 0 2 2 2 】

段階2: (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

40

上記の段階1で製造した中間体化合物(106mg、0.24mmol)と炭酸カリウム(K_2CO_3 、51mg、0.48mmol)とヨードメタン(33uL、0.48mmol)を実施例60の段階2と同じ方法で上記目的化合物(98mg、91%)を得た。

1H -NMR (DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 8.51-8.47 (m, 2H), 8.26 (t, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.92-7.78 (m, 2H), 7.45-7.33 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.51 (m, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.08 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.19 (m, 1H)

【 0 2 2 3 】

50

<実施例63> (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-63)

段階1: (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例2である(S)-4-(3-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.23mmol)とピコリンアルデヒド(33uL、0.23mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(114mg、0.54mmol)を実施例60の段階1と同じ方法で中間体化合物(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(85mg、81%)を得た。

10

【 0 2 2 4 】

段階2: (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(85mg、0.19mmol)と炭酸カリウム(K_2CO_3 、51mg、0.37mmol)とヨードメタン(23uL、0.37mmol)を実施例60の段階2と同じ方法で上記目的化合物(79mg、88%)を得た。

1H -NMR (MeOD, 400MHz): 10.82 (s, 0.4H), 10.40 (s, 0.6H), 8.62 (dd, 1H), 8.46 (m, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.21 (s, 2H), 1.93 (m, 3H)

20

【 0 2 2 5 】

<実施例64> (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-64)

段階1: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

30

実施例1である(R)-4-(3-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.23mmol)とピコリルアルデヒド(33uL、0.23mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(114mg、0.54mmol)を実施例60の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(85mg、81%)を得た。

【 0 2 2 6 】

段階2: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

40

上記の段階1で製造した中間体化合物(85mg、0.19mmol)と炭酸カリウム(K_2CO_3 、51mg、0.37mmol)とヨードメタン(23uL、0.37mmol)を実施例60の段階2と同じ方法で上記目的化合物(79mg、88%)を得た。

1H -NMR (MeOD, 400MHz): 10.82 (s, 0.4H), 10.40 (s, 0.6H), 8.62 (dd, 1H), 8.46 (m, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.21 (s, 2H), 1.93 (m, 3H)

【 0 2 2 7 】

50

<実施例65>4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(1-65)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.28mmol)とピコリンアルデヒド(26 μ L、0.28mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(114mg、0.54mmol)を実施例60の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(108mg、87%)を得た。

10

【0228】

段階2: 4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(108mg、0.24mmol)と炭酸カリウム(K_2CO_3 、51mg、0.48mmol)とヨードメタン(33 μ L、0.48mmol)を実施例60の段階2と同じ方法で上記目的化合物(99mg、91%)を得た。

1H -NMR (MeOD, 400MHz): 8.47 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.78-7.89 (m, 3H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.17-4.22 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.18 (s, 3H)

20

【0229】

<実施例66>4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(1-66)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

30

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.28mmol)とニコチンアルデヒド(26 μ L、0.28mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(114mg、0.54mmol)を実施例60の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(108mg、87%)を得た。

【0230】

段階2: 4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

40

上記の段階1で製造した中間体化合物(108mg、0.24mmol)と炭酸カリウム(K_2CO_3 、51mg、0.48mmol)とヨードメタン(33 μ L、0.48mmol)を実施例60の段階2と同じ方法で上記目的化合物(99mg、91%)を得た。

1H -NMR (MeOD, 400MHz): 8.43-8.51 (m, 2H), 8.36 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.79-7.90 (m, 3H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.18-4.25 (m, 1H), 3.96-4.10 (m, 2H), 3.89-3.96 (m, 1H), 3.39-3.56 (m, 2H), 2.06 (s, 3H)

50

【 0 2 3 1 】

<実施例67> (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-67)

段階1: (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例2である(S)-4-(3-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.23mmol)とニコチンアルデヒド(26uL、0.23mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(114mg、0.54mmol)を実施例60の段階1と同じ方法で中間体化合物(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(86mg、82%)を得た。

10

【 0 2 3 2 】

段階2: (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(86mg、0.19mmol)と炭酸カリウム(K_2CO_3 、52mg、0.38mmol)とヨードメタン(24uL、0.38mmol)を実施例60の段階2と同じ方法で上記目的化合物(98mg、91%)を得た。

20

1H -NMR (MeOD, 400MHz): 10.36 (s, 0.4H), 10.01 (s, 0.6H), 8.46 (m, 3H), 7.73 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.67 (m, 3H), 3.47 (m, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.13 (m, 5H), 1.87 (m, 1H)

【 0 2 3 3 】

<実施例68> (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-68)

段階1: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

30

実施例1である(R)-4-(3-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.23mmol)とニコチンアルデヒド(26uL、0.23mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(114mg、0.54mmol)を実施例60の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(86mg、82%)を得た。

【 0 2 3 4 】

段階2: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

40

上記の段階1で製造した中間体化合物(86mg、0.19mmol)と炭酸カリウム(K_2CO_3 、52mg、0.38mmol)、ヨードメタン(24uL、0.38mmol)を実施例60の段階2と同じ方法で上記目的化合物(98mg、91%)を得た。

1H -NMR (MeOD, 400MHz): 10.36 (s, 0.4H), 10.01 (s, 0.6H), 8.46 (m, 3H), 7.73 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.67 (m, 3H), 3.47 (m, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.13 (m, 3H), 1.87 (m, 1H)

【 0 2 3 5 】

<実施例69> 4-(3-(3-(シクロプロピル(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-

50

フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-69)

段階 1: 4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.23mmol)と(1-エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン(46uL、0.23mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(114mg、0.54mmol)を実施例60の段階 1 と同じ方法で中間体化合物4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(58mg、71%)を得た。

10

【 0 2 3 6 】

段階2: 4-(3-(3-(シクロプロピル(メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階 1 で製造した中間体化合物(58mg、0.16mmol)と炭酸カリウム(K_2CO_3 、44mg、0.32mmol)、ヨードメタン(33uL、0.32mmol)を実施例60の段階 2 と同じ方法で上記目的化合物(62mg、95%)を得た。

1H -NMR (MeOD, 400MHz): 8.32-8.39 (d, 1H), 7.89-7.95 (d, 1H), 7.78-7.88 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.14-4.22 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 2H), 3.98-4.03 (m, 2H), 3.54-3.63 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 0.34-0.56 (m, 4H)

20

【 0 2 3 7 】

<実施例70> 4-(3-(3-(シクロプロピル(エチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-70)

段階1: 4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

30

実施例60の段階 1 と同じ方法で中間体化合物4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(58mg、71%)を得た。

【 0 2 3 8 】

段階2: 4-(3-(3-(シクロプロピル(エチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階 1 で製造した中間体化合物(58mg、0.16mmol)と炭酸カリウム(K_2CO_3 、44mg、0.32mmol)、ヨードエタン(33uL、0.32mmol)を実施例60の段階 2 と同じ方法で上記目的化合物(58mg、91%)を得た。

40

1H -NMR (MeOD, 400MHz): 8.32-8.40 (m, 1H), 7.90-7.95 (m, 1H), 7.77-7.89 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 1H), 7.30-7.45 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.95-4.24 (m, 4H), 3.73-3.84 (m, 1H), 2.60-2.71 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 1H), 1.19-1.26 (m, 1H), 1.01-1.10 (m, 3H), 0.35-0.58 (m, 4H)

【 0 2 3 9 】

<実施例71> 4-(3-(3-(シクロブチル(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-71)

段階1: 4-(3-(3-(シクロブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル

50

)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.23mmol)とシクロブタノン(17uL、0.23mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(114mg、0.54mmol)を実施例60の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(3-(3-(シクロブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(84mg、90%)を得た。

【0240】

段階2：4-(3-(3-(シクロブチル(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

10

上記の段階1で製造した中間体化合物(84mg、0.21mmol)と炭酸カリウム(K_2CO_3 、57mg、0.41mmol)、ヨードメタン(25uL、0.41mmol)を実施例60の段階2と同じ方法で上記目的化合物(82mg、93%)を得た。

1H -NMR (MeOD, 400MHz): 8.36 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.79-7.89 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.08-4.18 (m, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 3.89-3.99 (m, 2H), 3.35-3.43 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.81-1.97 (m, 4H), 1.59-1.72 (m, 2H)

20

【0241】

<実施例72> 4-(3-(3-(シクロペンチル(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-72)

段階1：4-(3-(3-(シクロペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.23mmol)とシクロペンタノンと(20uL、0.23mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(114mg、0.54mmol)を実施例60の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(3-(3-(シクロペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(74mg、77%)を得た。

30

【0242】

段階2：4-(3-(3-(シクロブチル(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(74mg、0.18mmol)と炭酸カリウム(K_2CO_3 、49mg、0.35mmol)と1Mプロパルギルプロミド溶液(0.35mL、0.35mmol)を実施例60の段階2と同じ方法で上記目的化合物(67mg、81%)を得た。

40

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 10.32 (s, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.29-4.25 (m, 3H), 4.12-3.99 (m, 3H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.52-3.39 (m, 2H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.83-1.51 (m, 6H), 1.41-1.30 (m, 2H)

【0243】

<実施例73> 4-(3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-73)

段階1：4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(

50

2H)-オンの製造

実施例 6 である 4-(4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、0.57mmol)をジクロロメタン(2.5mL)と 1,4-ジオキサン(1mL)に溶かして 0℃ に冷却した後、デス・マーチン・ペルヨージナン(DMP、484mg、1.14mmol)を添加した。反応混合液を常温で 12 時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈した後、水酸化ナトリウム水溶液と蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、中間体化合物 4-(4-フルオロ-3-(3-(オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

10

【 0 2 4 4 】

段階 2: 4-(3-(3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階 1 で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)をジクロロメタン(2mL)とメタノール(1mL)に溶かし、3,3-ジフルオロピロリジン(43μL、0.46mmol)を添加した後、0℃ に冷却した。酢酸(31μL、0.54mmol)と水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を添加し、常温で 12 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、ジクロロメタンで希釈後、水酸化ナトリウム水溶液と蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、これをシリカゲルクロマトグラフィーで上記目的化合物(134mg、66%)を得た。

20

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.62 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.07-0.03 (m, 1H), 3.96 (t, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 2H)

【 0 2 4 5 】

<実施例 74> 4-(4-フルオロ-3-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-74)

段階 1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

30

実施例 73 の段階 1 と同じ方法で中間体化合物 4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

【 0 2 4 6 】

段階 2: 4-(4-フルオロ-3-(3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階 1 で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)と 4-フルオロピペリジン(43μL、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例 73 の段階 2 と同じ方法で上記目的化合物(145mg、72%)を得た。

40

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 4.78-4.60 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.91 (t, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H)

【 0 2 4 7 】

<実施例 75> 4-(3-([1,3'-ピアゼチジン]-1'-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-75)

50

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

【 0 2 4 8 】

段階 2: 4-(3-([1,3'-ピアゼチジン]-1'-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

10

上記の段階 1 で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)とアゼチジン(28uL、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例73の段階 2 と同じ方法で上記目的化合物(113mg、74%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.97 (t, 1H), 3.87 (t, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.60 (t, 1H), 3.10 (m, 4H), 1.95 (t, 2H)

【 0 2 4 9 】

<実施例76> 4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-76)

20

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階 1 と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

【 0 2 5 0 】

段階 2: 4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

30

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)とピロリジン(38uL、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例73の段階 2 と同じ方法で上記目的化合物(159mg、85%)を得た。

¹H-NMR(MeOD, 400MHz): 8.37-8.35 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.94 (t, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 2.38 (d, 4H), 1.69 (s, 4H)

40

【 0 2 5 1 】

<実施例77> 4-(4-フルオロ-3-(3-(ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-77)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階 1 と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

50

【 0 2 5 2 】

段階 2 : 4-(4-フルオロ-3-(3-(ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)とピペリジン(43uL、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例73の段階 2 と同じ方法で上記目的化合物(162mg、85%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.62 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.95 (t, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 2.42 (t, 4H), 1.55-1.49 (m, 6H)

10

【 0 2 5 3 】

<実施例 78> 4-(4-フルオロ-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-78)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階 1 と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

20

【 0 2 5 4 】

段階 2 : 4-(4-フルオロ-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階 1 で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)と1-メチルピペラジン(50uL、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例73の段階 2 と同じ方法で上記目的化合物(90mg、45%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.37-8.35 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.57-7.40 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.21-4.02 (m, 2H), 3.97-3.82 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 6H), 2.59 (s, 3H)

30

【 0 2 5 5 】

<実施例79> 4-(4-フルオロ-3-(3-(フェニルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-79)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

40

実施例73の段階 1 と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

【 0 2 5 6 】

段階 2 : 4-(4-フルオロ-3-(3-(フェニルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階 1 で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)とアニリン(42uL、0.46mmol)、チタン(IV)エトキシド(Ti[OCH₂(CH₃)₄], 96mL、46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.0 mmol)を実施例73の段階 2 と同じ方法で上記目的化合物(43mg、22

50

%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.60 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.06 (t, 2H), 6.59 (d, 2H), 6.51 (t, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.28-4.19 (m, 2H), 3.80 (dd, 1H), 3.70 (m, 1H)

【 0 2 5 7 】

<実施例80> 4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-80)

10

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

【 0 2 5 8 】

段階2: 4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

20

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)と1-(トリフルオロメチル)シクロプロピルアミン(74mg、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例73の段階2と同じ方法で、上記目的化合物(51mg、24%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.25 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.20-4.26 (m, 1H), 4.01-4.06 (m, 1H), 3.66-3.80 (m, 3H), 0.97-0.99 (m, 2H), 0.81-0.83 (m, 2H)

【 0 2 5 9 】

<実施例81> 4-(4-フルオロ-3-(3-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-81)

30

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

【 0 2 6 0 】

段階2: 4-(4-フルオロ-3-(3-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

40

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)とプロパルギルアミン(29μL、0.46mmol)水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例73の段階2と同じ方法で上記目的化合物(134mg、66%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.40 (s, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.23-4.20 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.42 (q, 2H), 2.21 (m, 1H)

【 0 2 6 1 】

50

<実施例82> (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-((1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-82)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

【 0 2 6 2 】

10

段階 2 : (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-((1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)と(S)-1-メトキシプロパン-2-アミン(48uL、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例73の段階2と同じ方法で、上記目的化合物(125mg、64%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.38-8.35 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.12-4.10 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 3H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.00 (t, 3H)

20

【 0 2 6 3 】

<実施例 83> (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-83)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

30

【 0 2 6 4 】

段階 2 : (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)と(R)-1-メトキシプロパン-2-アミン(48uL、0.4mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例73の段階2と同じ方法で上記目的化合物(125mg、64%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.38-8.35 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.12-4.10 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 3H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.00 (t, 3H)

40

【 0 2 6 5 】

<実施例84> 4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-84)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

50

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

【0266】

段階2：4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)と(1-アミノシクロプロピル)メタノール(40mg、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例73の段階2と同じ方法で上記目的化合物(84mg、43%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.35-8.34 (m, 1H), 7.95-7.82 (m, 3H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 4.37-4.33 (m, 3H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 3H), 1.29-1.27 (m, 1H), 0.57-0.54 (m, 2H), 0.52-0.50 (m, 2H)

【0267】

<実施例85> 4-(4-フルオロ-3-(3-((1-メチルシクロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-85)

段階1：4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

【0268】

段階2：4-(4-フルオロ-3-(3-((1-メチルシクロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)と1-メチルシクロプロパンアミン(43μL、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例73の段階2と同じ方法で上記目的化合物(35mg、19%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.36 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 4.32-4.37 (m, 3H), 4.16 (t, 1H), 3.78-3.88 (m, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.51-0.57 (m, 2H), 0.33-0.39 (m, 2H)

【0269】

<実施例86> (R)-4-(3-(3-((3,3-ジメチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-86)

段階1：4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

【0270】

段階2：(R)-4-(3-(3-((3,3-ジメチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

10

20

30

40

50

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)と(R)-3,3-ジメチルブタン-2-アミン(55uL、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例73の段階2と同じ方法で、上記目的化合物(110mg、55%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.39 (d, 1H), 7.87-8.38 (m, 3H), 7.43-7.53 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.28-4.40 (m, 1H), 4.09-4.18 (m, 1H), 3.71-3.90 (m, 3H), 2.17-2.27 (m, 1H), 0.94-0.98 (m, 12H)

【 0 2 7 1 】

<実施例87> (S)-4-(3-(3-((3,3-ジメチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-87)

10

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

【 0 2 7 2 】

段階2: (S)-4-(3-(3-((3,3-ジメチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

20

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)と(S)-3,3-ジメチルブタン-2-アミン(55uL、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例73の段階2と同じ方法で上記目的化合物(110mg、55%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.28 (d, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 7.79-7.70 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.21-4.09 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 3H), 2.26-2.14 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 3H), 0.88-0.86 (dd, 9H)

【 0 2 7 3 】

<実施例88> (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((3-メチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-88)

30

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

【 0 2 7 4 】

段階2: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((3-メチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

40

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)と(R)-3-メチルブタン-2-アミン(53uL、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例73の段階2と同じ方法で上記目的化合物(113mg、58%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.39 (d, 1H), 7.83-8.38 (m, 3H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 4.63 (brs, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.76-3.86 (m, 3H), 2.44-2.46 (m, 1H), 1.64-1.67 (m, 1H), 0.86-0.96 (m, 9H)

50

【 0 2 7 5 】

<実施例89> (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-((3-メチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-89)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキシアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキシアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

10

【 0 2 7 6 】

段階2: (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-((3-メチルブタン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)と(S)-3-メチルブタン-2-アミン(53μL、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例73の段階2と同じ方法で上記目的化合物(113mg、58%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.61 (s, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.84-3.71 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 0.94-0.83 (m, 9H)

20

【 0 2 7 7 】

<実施例90> 4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(メトキシメチル)シクロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-90)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキシアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキシアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

30

【 0 2 7 8 】

段階2: 4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(メトキシメチル)シクロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)と1-(メトキシメチル)シクロプロパンアミン(46mg、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例73の段階2と同じ方法で上記目的化合物(78mg、39%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.37-8.35 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.29 (br, 2H), 0.60-0.59 (m, 2H), 0.53-0.51 (m, 2H)

40

【 0 2 7 9 】

<実施例91> 4-(3-(3-(ブト-3-イン-1-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-91)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキシアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

50

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

【0280】

段階2：4-(3-(3-(ブト-3-イン-1-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)とブト-3-イン-1-アミン(38uL、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例73の段階2と同じ方法で上記目的化合物(145mg、78%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.38-8.35 (m, 1H), 7.94-7.82 (m, 3H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.88-3.69 (m, 3H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.34-2.31 (m, 3H)

【0281】

<実施例92> 4-(4-フルオロ-3-(3-((2-メチルアリル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-92)

段階1：4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

【0282】

段階2：4-(4-フルオロ-3-(3-((2-メチルアリル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)と2-メチルプロプ-2-エン-1-アミン(35uL、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227 mg、1.07 mmol)を実施例73の段階2と同じ方法で上記目的化合物(83mg、45%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.38 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.81-7.95 (m, 2H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 4.38 (brs, 2H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.11-4.13 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.76-3.78 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.25 (s, 3H)

【0283】

<実施例93> 4-(4-フルオロ-3-(3-((3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-93)

段階1：4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

【0284】

段階2：4-(4-フルオロ-3-(3-((3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

10

20

30

40

50

上記の段階1で製造した中間体化合物(162 mg、0.46 mmol)と3-アミノ-2,2-ジメチルプロパン-1-オール(47mg、0.46 mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227 mg、1.07 mmol)を実施例73の段階2と同じ方法で上記目的化合物(24mg、12%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 11.53 (br, 1H), 8.46 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 3H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.36-4.32 (m, 3H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 5H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)

【 0 2 8 5 】

<実施例94> 1-(((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル (I-94)

10

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

【 0 2 8 6 】

20

段階2 : 1-(((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)メチル)シクロプロパンカルボニトリルの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)と1-(アミノメチル)シクロプロパンカルボニトリル(44mg、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例73の段階2と同じ方法で上記目的化合物(91mg、46%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.38 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.83-7.92 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.28-4.36 (m, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 3H), 1.35 (s, 4H)

30

【 0 2 8 7 】

<実施例95> 4-(4-フルオロ-3-(3-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-95)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

40

【 0 2 8 8 】

段階2 : 4-(4-フルオロ-3-(3-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)と2,2,2-トリフルオロエタナミン(36uL、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(227mg、1.07mmol)を実施例73の段階2と同じ方法で上記目的化合物(200mg、60%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.38-8.35 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.68-3.66 (

50

m, 1H), 2.90-2.83 (m, 2H)

【 0 2 8 9 】

<実施例96> (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-96)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

10

【 0 2 9 0 】

段階2: (R)-tert-ブチル 3-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸塩の製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)をジクロロメタン(3mL)とメタノール(1mL)に溶かし(R)-tert-ブチル-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸塩(25uL、0.46mmol)を添加した後、0 に冷却した。酢酸(36uL、0.69mmol)と水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(144mg、0.69mmol)を添加した後、常温で12時間攪拌した。反応混合液を濃縮しジクロロメタンで希釈した後、水酸化ナトリウム水溶液と蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、中間体化合物である(R)-tert-ブチル 3-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸塩(122mg、43%)を得た。

20

【 0 2 9 1 】

段階3: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

30

上記の段階2で製造した中間体化合物(122mg、0.20mmol)をジクロロメタン(4mL)に溶かし0 に冷却して1N塩酸溶液(0.40mL、0.40mmol)を添加した後、常温で3時間攪拌した。反応混合液を濃縮しジクロロメタンで希釈した後、水酸化ナトリウム水溶液と蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、上記目的化合物(76mg、90%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.38-8.36 (m, 1H), 7.95-7.83 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.78-3.77 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.36-3.21 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.28 (s, 1H)

40

【 0 2 9 2 】

<実施例97> (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-97)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例73の段階1と同じ方法で中間体化合物4-(4-フルオロ-3-(3-オキソアゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(162mg、81%)を得た。

50

【 0 2 9 3 】

段階 2: (S)-tert-ブチル 3-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸塩の製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(162mg、0.46mmol)と(S)-tert-ブチル-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸塩(25uL、0.46mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(144mg、0.69mmol)を実施例96の段階2と同じ方法で中間体化合物(S)-tert-ブチル3-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸塩(122mg、43%)を得た。

10

【 0 2 9 4 】

段階 3: (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(122mg、0.20mmol)と1N塩酸溶液(0.40mL、0.40mmol)を実施例96の段階3と同じ方法で上記目的化合物(76mg、90%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.38-8.36 (m, 1H), 7.95-7.83 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.78-3.77 (m, 1H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.36-3.21 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.28 (s, 1H)

20

【 0 2 9 5 】

<実施例98> 1-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)シクロペンタンカルボニトリル (I-98)

段階1: 1-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)シクロペンタンカルボニトリルの製造

30

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、1.17mmol)を1,2-ジクロロエタン(6mL)に溶かしシクロペンタノン(79uL、1.17mmol)と酢酸(67uL、1.17mmol)を添加した後、常温で3時間攪拌した。反応混合液を0℃に冷却させ、トリメチルシリルシアニド(0.30mL、2.34mmol)を添加した後、常温で12時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、ジクロロメタンで希釈した後水酸化ナトリウム水溶液と蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、上記目的化合物(328mg、63%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.36 (m, 1H), 7.93-7.79 (m, 3H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 3H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 6H)

40

【 0 2 9 6 】

<実施例 99> 1-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)シクロブタンカルボニトリル (I-99)

段階1: 1-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)シクロペンタンカルボニトリルの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、1.17mmol)とシクロブタノン(87uL、1.17mmol)、トリメチルシリ

50

ルシアニド(0.30mL、2.34mmol)を実施例98の段階1と同じ方法で上記目的化合物(293mg、58%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.35 (m, 1H), 7.92-7.78 (m, 3H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 2H)

【 0 2 9 7 】

<実施例100> 1-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)プロパンニトリル (I-100)

段階1: 1-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)プロパンニトリルの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、1.17mmol)とアセトアルデヒド(70uL、1.17mmol)、トリメチルシリルシアニド(0.30mL、2.34mmol)を実施例98の段階1と同じ方法で上記目的化合物(336mg、71%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.36 (m, 1H), 7.94-7.79 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 4.41-4.17 (m, 4H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.89-3.66 (m, 3H), 1.42 (d, 3H)

【 0 2 9 8 】

<実施例101> 2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)ブタンニトリル (I-101)

段階1: 2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)ブタンニトリルの製造

実施例3の4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、1.17mmol)とフロピオンアルデヒド(84uL、1.17mmol)、トリメチルシリルシアニド(0.30mL、2.34mmol)を実施例98の段階1と同じ方法で上記目的化合物(294mg、60%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.35 (m, 1H), 7.94-7.80 (m, 3H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 4.40-4.16 (m, 4H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 3H)

【 0 2 9 9 】

<実施例102> 2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)-3-メチルブタンニトリル (I-102)

段階1: 2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)-3-メチルブタンニトリルの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、1.17mmol)とイソブチルアルデヒド(0.1mL、1.17mmol)、トリメチルシリルシアニド(0.30mL、2.34mmol)を実施例98の段階1と同じ方法で上記目的化合物(294mg、58%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.34 (m, 1H), 7.92-7.78 (m, 3H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 4.39-4.15 (m, 4H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.46-3.39 (d, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.04-0.87 (m, 6H)

【 0 3 0 0 】

<実施例103> 2-シクロプロピル-2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)アセトニトリル (I-103)

段階1: 2-シクロプロピル-2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)アセトニトリルの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、1.17mmol)とシクロプロパンカルボアルデヒド(79 μ L、1.17mmol)、トリメチルシリルシアニド(0.30mL、2.34mmol)を実施例98の段階1と同じ方法で上記目的化合物(409mg、81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz): 8.35 (m, 1H), 7.93-7.78 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 4.40-4.17 (m, 4H), 4.01-3.79 (m, 3H), 3.42-3.37 (dd, 1H), 1.17 (m, 1H), 0.65-0.42 (m, 4H)

【0301】

<実施例104> 4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-104)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-((1-(トリフルオロメチル)シクロブチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(200mg、1.17mmol)とシクロブタノン(79 μ L、1.17mmol)、トリフルオロメチルトリメチルシラン(0.30mL、2.34mmol)を実施例98の段階1と同じ方法で上記目的化合物(328mg、63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD, 400MHz): 8.26 (d, 1H), 7.72-7.84 (m, 3H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.20-4.26 (m, 1H), 4.01-4.06 (m, 1H), 3.66-3.80 (m, 3H), 0.97-0.99 (m, 2H), 0.81-0.83 (m, 2H)

【0302】

<実施例105> (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-105)

段階1: (S)-4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造

(S)-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミン(200mg、1.12mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(188mg、1.12mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、553mg、1.46mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.40mL、2.24mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(S)-4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(154mg、43%)を得た。

【0303】

段階2: (S,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(154mg、0.47mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(114mg、0.47mmol)、トリエチルアミン(98 μ L

10

20

30

40

50

、0.47mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(S,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジリデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オン(107mg、51%)を得た。

【0304】

段階3：(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(107mg、0.24mmol)とヒドラジン水和物(23uL、0.48mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(55mg、50%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 9.96 (d, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.43 (dd, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.52 (q, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.10 (s, 1.3H), 3.04 (s, 1.7H), 2.21 (m, 1H), 2.06 (m, 1H)

【0305】

<実施例106> (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-106)

段階1：(S)-4-フルオロ-3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造

(S)-N-エチル-N-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミン(200mg、1.04mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(175mg、1.04mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、512mg、1.35mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.36mL、2.08mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(S)-4-フルオロ-3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(149mg、42%)を得た。

【0306】

段階2：(S,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジリデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(149mg、0.43mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(105mg、0.43mmol)、トリエチルアミン(92uL、0.66mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(S,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジリデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オン(102mg、51%)を得た。

【0307】

段階3：(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(102mg、0.22mmol)とヒドラジン水和物(21uL、0.45mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(53mg、50%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.63 (d, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.32 (dd, 2H), 7.73 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.13 (dt, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.93 (dt, 3H)

10

20

30

40

50

【 0 3 0 8 】

<実施例107> 4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-107)

段階 1: 4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造

N-(アゼチジン-3-イル)-N-メチルピリミジン-2-アミン(200mg、1.22mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(204mg、1.22mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、600mg、1.58mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.42mL、2.44mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で、中間体化合物4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(202mg、53%)を得た。

10

【 0 3 0 9 】

段階 2: (Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(202mg、0.65mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(156mg、0.65mmol)、トリエチルアミン(0.13 mL、0.96mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(169mg、61%)を得た。

20

【 0 3 1 0 】

段階 3: 4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(169mg、0.39mmol)とヒドラジン水和物(38uL、0.79mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(89mg、51%)を得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.53 (dd, 1H), 8.31 (d, 2H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.54 (dd, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.55 (t, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.39-4.27 (m, 4H), 4.23-4.12 (m, 1H), 3.21 (s, 3H)

【 0 3 1 1 】

<実施例108> 4-(4-フルオロ-3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-108)

段階 1: 4-フルオロ-3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造

40

N-(アゼチジン-3-イル)-N-エチルピリミジン-2-アミン(200mg、1.12mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(188mg、1.12mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、553mg、1.45mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.39mL、2.24mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物4-フルオロ-3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(195mg、53%)を得た。

【 0 3 1 2 】

段階 2: (Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-

50

カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(195mg、0.59mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(144mg、0.59mmol)、トリエチルアミン(0.12 mL、0.89mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(161mg、61%)を得た。

【 0 3 1 3 】

段階 3 : 4-(4-フルオロ-3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

10

上記の段階2で製造した中間体化合物(161mg、0.36mmol)とヒドラジン水和物(36uL、0.73mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(84mg、51%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.53 (dd, 1H), 8.31 (d, 2H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.54 (dd, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.55 (t, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 4.44-4.28 (m, 4H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.82-3.63 (m, 2H), 1.18 (t, 3H)

【 0 3 1 4 】

20

<実施例 109> 4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-109)

段階 1 : 4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造

N-(アゼチジン-3-イル)ピリミジン-2-アミン(220mg、1.46mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(246mg、1.46mmol)、0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、722mg、1.90mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.51mL、2.93mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(233mg、53%)を得た。

30

【 0 3 1 5 】

段階 2 : (Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(233mg、0.78mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(188mg、0.78mmol)、トリエチルアミン(0.16 mL、1.16mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(197mg、61%)を得た。

40

【 0 3 1 6 】

段階 3 : 4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(197mg、0.47mmol)とヒドラジン水和物(46uL、0.95mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(104mg、51%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 7.45 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.06-6.96 (m

50

, 3H), 6.63-6.62 (m, 2H), 6.40-6.35 (m, 1H), 5.80 (t, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 1H)

【 0 3 1 7 】

<実施例 110> (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-110)

段階 1: (S)-4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造

10

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミン(300mg、1.82mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(307mg、0.1.82mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、900mg、2.38mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.64mL、3.65mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(S)-4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(252mg、44%)を得た。

【 0 3 1 8 】

段階 2: (S,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

20

上記の段階1で製造した中間体化合物(252mg、0.80mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(195mg、0.80mmol)、トリエチルアミン(0.17 mL、1.20mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(S,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(138mg、40%)を得た。

【 0 3 1 9 】

段階 3: (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

30

上記の段階2で製造した中間体化合物(138mg、0.32mmol)とヒドラジン水和物(32uL、0.65mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(73mg、51%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.74 (d, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.32 (dd, 2H), 7.73 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.01 (q, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.27 (d, 2H), 4.03 (dd, 0.4H), 3.84 (m, 0.6H), 3.73 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.95 (m, 1H)

【 0 3 2 0 】

<実施例111> (S)-4-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-111)

40

段階 1: (S)-3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

(S)-6-クロロ-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミン(120mg、0.71mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(118mg、0.71mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、348mg、0.91mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.25mL、1.41mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(S)-3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピロリジ

50

ン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(115mg、45%)を得た。

【 0 3 2 1 】

段階 2 : (S,Z)-3-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン) イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(115mg、0.31mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(77mg、0.31mmol)、トリエチルアミン(66uL、0.48mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(S,Z)-3-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(85mg、56%)を得た。

10

【 0 3 2 2 】

段階 3 : (S)-4-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(85mg、0.18mmol)とヒドラジン水和物(17uL、0.36mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(46mg、52%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.68 (d, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.05 (q, 1H), 6.83 (q, 1H), 5.57 (m, 0.4H), 5.39 (m, 0.6H), 4.29 (d, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.91 (s, 1.5H), 2.96 (s, 1.5H), 2.24 (m, 2H)

20

【 0 3 2 3 】

<実施例 112> (S)-4-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-112)

段階 1 : (S)-3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

30

(S)-6-クロロ-N-(ピロリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミン(200mg、1.01mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(169mg、1.01mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、496mg、1.31mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.35mL、2.01mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(S)-3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(158mg、45%)を得た。

【 0 3 2 4 】

段階 2 : (S,Z)-3-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン) イソフラン-1(3H)-オンの製造

40

上記の段階1で製造した中間体化合物(158mg、0.45mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(109mg、0.45mmol)、トリエチルアミン(95uL、0.68mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(S,Z)-3-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(117mg、56%)を得た。

【 0 3 2 5 】

段階 3 : (S)-4-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

50

上記の段階2で製造した中間体化合物(117mg、0.25mmol)とヒドラジン水和物(25uL、0.50mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(64mg、52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 10.83 (d, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.27 (dd, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.02 (m, 1H)

【 0 3 2 6 】

<実施例113> (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-113)

10

段階 1: (S)-4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造

(S)-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミン(200mg、1.22mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(204mg、1.22mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、600mg、1.58mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.42mL、2.43mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(S)-4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(172mg、45%)を得た。

20

【 0 3 2 7 】

段階 2: (S,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(172mg、0.55mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(132mg、0.55mmol)、トリエチルアミン(0.12mL、0.55mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(S,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(132mg、56%)を得た。

30

【 0 3 2 8 】

段階 3: (S)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(132mg、0.31mmol)とヒドラジン水和物(30uL、0.61mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(71mg、52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 10.68 (d, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.67 (dd, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.27 (d, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.02 (m, 1H)

40

【 0 3 2 9 】

<実施例114> 4-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-114)

段階 1: 3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

N-(アゼチジン-3-イル)-6-クロロピリダジン-3-アミン(200mg、1.08mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(182mg、1.08mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テ

50

トラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、534mg、1.40mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.38mL、2.17mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(184mg、51%)を得た。

【 0 3 3 0 】

段階 2 : (Z)-3-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(184mg、0.55mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(133mg、0.55mmol)、トリエチルアミン(0.12 mL、0.83mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(Z)-3-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(146mg、59%)を得た。

10

【 0 3 3 1 】

段階 3 : 4-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(146mg、0.33mmol)とヒドラジン水和物(32uL、0.66mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(82mg、54%)を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.16 (s, 1H), 8.47-8.42 (m, 1H), 7.79-7.67 (m, 4H), 7.47 (dd, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.87-4.73 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 3H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H)

【 0 3 3 2 】

<実施例 115> 4-(3-(3-((6-クロロピラダジン-3-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-115)

30

段階 1 : 3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

N-(アゼチジン-3-イル)-6-クロロ-N-メチルピリダジン-3-アミン(200mg、1.00mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(169mg、1.00mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、496mg、1.31mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.35mL、2.01mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(179mg、51%)を得た。

40

【 0 3 3 3 】

段階 2 : (Z)-3-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(179mg、0.51mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(124mg、0.51mmol)、トリエチルアミン(0.11 mL、0.77mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(Z)-3-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(140mg、59%)を得た。

50

【 0 3 3 4 】

段階 3 : 4-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(140mg、0.30mmol)とヒドラジン水和物(30uL、0.60mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(78mg、54%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.16 (s, 1H), 8.47-8.42 (m, 1H), 7.79-7.67 (m, 4H), 7.47 (dd, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.21-5.15 (m, 1H), 4.87-4.73 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 3H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.06 (s, 3H)

10

【 0 3 3 5 】

<実施例 116> 4-(3-(3-(シクロブチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-116)

段階 1 : 3-(3-(シクロブチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

N-(アゼチジン-3-イル)-N-シクロブチルピリミジン-2-アミン(500mg、2.44mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(411mg、2.44mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、1.2g、3.18mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.86mL、4.89mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物3-(3-(シクロブチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(442mg、51%)を得た。

20

【 0 3 3 6 】

段階 2 : (Z)-3-(3-(3-(シクロブチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(442mg、1.24mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(302mg、1.24mmol)、トリエチルアミン(0.26mL、1.87mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(Z)-3-(3-(3-(シクロブチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(288mg、49%)を得た。

30

【 0 3 3 7 】

段階 3 : 4-(3-(3-(シクロブチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(288mg、0.62mmol)とヒドラジン水和物(60uL、1.22mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(124mg、42%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.46-8.44 (m, 1H), 8.28 (d, 2H), 7.75-7.72 (m, 3H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.55 (t, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 3H), 4.17-4.13 (m, 1H), 2.25-2.01 (m, 5H)

40

【 0 3 3 8 】

<実施例117> 4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリダジン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-117)

50

段階 1: 4-フルオロ-3-(3-(ピリダジン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造

N-(アゼチジン-3-イル)ピリダジン-3-アミン(200mg、1.33mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(224mg、1.33mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、656mg、1.73mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.46mL、2.66mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物4-フルオロ-3-(3-(ピリダジン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(203mg、51%)を得た。

10

【0339】

段階 2: (Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(ピリダジン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(203mg、0.68mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(164mg、0.68mmol)、トリエチルアミン(0.14 mL、1.02mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(ピリダジン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(172mg、61%)を得た。

20

【0340】

段階 3: 4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリダジン-3-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(172mg、0.41mmol)とヒドラジン水和物(40uL、0.8 2mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(93mg、52%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.86 (s, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.78-7.69 (m, 3H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.68 (brs, 1H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.61-4.42 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H)

30

【0341】

<実施例118> (R)-4-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-118)

段階 1: (R)-3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

(R)-6-クロロ-N-(ピロリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミン(200mg、1.00mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(169mg、1.00mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、496mg、1.31mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.35mL、2.01mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(179mg、51%)を得た。

40

【0342】

段階 2: (R,Z)-3-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(179mg、0.51mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒ

50

ドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(124mg、0.51mmol)、トリエチルアミン(0.1mL、0.77mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-3-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(146mg、61%)を得た。

【0343】

段階3：(R)-4-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(146mg、0.31mmol)とヒドラジン水和物(30uL、0.31mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(78mg、52%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.85 (s, 0.6H), 10.61 (s, 0.4H), 8.43 (m, 1H), 7.79-7.66 (m, 3.5H), 7.32 (m, 1.5H), 7.15-6.98 (m, 2H), 6.69 (d, 0.4H), 6.58 (d, 0.6H), 5.37 (t, 1H), 4.65 (m, 0.4H), 4.58 (m, 0.6H), 4.26 (d, 2H), 3.99-3.83 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 2H), 3.43 (m, 0.5H), 3.25 (dd, 0.5H), 2.32 (m, 1H), 2.04 (m, 1H)

【0344】

<実施例119> (R)-4-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-119)

段階1：(R)-3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

(R)-6-クロロ-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミン(200mg、0.94mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(158mg、0.94mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、463mg、1.22mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.33mL、1.88mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(174mg、51%)を得た。

【0345】

段階2：(R,Z)-3-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(174mg、0.48mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(116mg、0.48mmol)、トリエチルアミン(0.1mL、0.72mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-3-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(140mg、61%)を得た。

【0346】

段階3：(R)-4-(3-(3-((6-クロロピリダジン-3-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(140mg、0.29mmol)とヒドラジン水和物(29uL、0.59mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(74mg、52%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.42 (s, 0.6H), 10.29 (s, 0.4H), 8.46 (m, 1H), 7.81-7.70 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.82 (dd, 1H), 5.58 (m, 0.5H), 5.41 (m, 0.5H), 4.29 (s, 0.8H), 4.28 (s, 1.2H), 3.92 (m, 1H), 3.74-3.61 (m, 2H), 3.44 (m, 0.5H), 3.26 (dd, 0.5H), 2.99 (s, 1.2H), 2.94

(s, 1.8H), 2.32-2.04 (m, 2H)

【 0 3 4 7 】

<実施例120> (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-120)

段階 1: (R)-4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造

(R)-N-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミン(200mg、1.22mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(205mg、1.22mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、600mg、1.58mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.42mL、2.44mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(195mg、51%)を得た。

10

【 0 3 4 8 】

段階 2: (R,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(195mg、0.62mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(150mg、0.62mmol)、トリエチルアミン(0.13 mL、0.94mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(163mg、61%)を得た。

20

【 0 3 4 9 】

段階 3: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(163mg、0.38mmol)とヒドラジン水和物(37uL、0.76mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(88mg、52%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.73 (s, 0.6H), 10.51 (s, 0.4H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (dd, 2H), 7.78-7.68 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.03 (q, 1H), 6.59 (m, 1H), 5.57 (dd, 1H), 4.63 (m, 0.4H), 4.53 (m, 0.6H), 4.27(s, 0.8H), 4.26 (s, 1.2H), 4.02 (dd, 0.4H), 3.88-3.68 (m, 1.6H), 3.62 (dd, 0.4H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.26 (d, 0.6H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H)

30

【 0 3 5 0 】

<実施例121> (R)-4-(3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-121)

40

段階 1: (R)-3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

(R)-N-エチル-N-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミン(220mg、1.14mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(192mg、1.14mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、564mg、1.49mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.40mL、2.29mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)

50

-4-フルオロベンズアルデヒド (200mg、51%) を得た。

【 0 3 5 1 】

段階 2 : (R,Z)-3-(3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(200mg、0.58mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(141mg、0.58mmol)、トリエチルアミン(0.12 mL、0.87mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-3-(3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)オン(163mg、61%)を得た。

10

【 0 3 5 2 】

段階 3 : (R)-4-(3-(3-(エチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(163mg、0.36mmol)とヒドラジン水和物(34uL、0.72mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(87mg、52%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.43 (s, 0.5H), 10.38 (s, 0.5H), 8.47 (m, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.81-7.68 (m, 3H), 7.39 (dd, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 5.37-5.18 (m, 1H), 4.29 (s, 0.8H), 4.27 (s, 1.2H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.52-3.37 (m, 2.5H), 3.27 (t, 0.5H), 2.22 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.22 (t, 1.5H), 1.16 (t, 1.5H)

20

【 0 3 5 3 】

<実施例122> (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリダジン-3-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-122)

段階 1 : (R)-4-フルオロ-3-(3-(ピリダジン-3-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造

30

(R)-N-(ピロリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミン(200mg、1.34mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(225mg、1.34mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、660mg、1.74mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.47mL、2.68mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-4-フルオロ-3-(3-(ピリダジン-3-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(214mg、51%)を得た。

【 0 3 5 4 】

段階 2 : (R,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(ピリダジン-3-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

40

上記の段階1で製造した中間体化合物(214mg、0.68mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(165mg、0.68mmol)、トリエチルアミン(0.14 mL、1.02mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(ピリダジン-3-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(179mg、61%)を得た。

【 0 3 5 5 】

段階 3 : (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリダジン-3-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)

50

ル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(179mg、0.42mmol)とヒドラジン水和物(41uL、0.84mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(97mg、52%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.88 (s, 0.6H), 10.49 (s, 0.4H), 8.58 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.39-7.25 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.71 (d, 0.4H), 6.63 (d, 0.6H), 5.30 (m, 0.4H), 5.00 (m, 0.6H), 4.28 (s, 0.8H), 4.26 (s, 1.2H), 4.02 (m, 0.6H), 3.87 (m, 1.4H), 3.79-3.64 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 0.5H), 3.25 (m, 0.5H), 2.43-2.26 (m, 1H), 2.07 (m, 1H)

10

【0356】

<実施例123>(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(I-123)

段階1: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造

(R)-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミン(200mg、1.12mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(188mg、1.12mmol)、0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、553mg、1.46mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.39mL、2.24mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(187mg、51%)を得た。

20

【0357】

段階2: (R,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジリデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(187mg、0.57mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(138mg、0.57mmol)、トリエチルアミン(0.12mL、0.86mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジリデン)イソフラン-1(3H)-オン(155mg、61%)を得た。

30

【0358】

段階3: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(メチル(ピリダジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(155mg、0.35mmol)とヒドラジン水和物(34uL、0.70mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(83mg、52%)を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.70 (s, 0.6H), 10.25 (s, 0.4H), 8.61 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 7.81-7.70 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.08-6.97 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 5.74 (m, 0.4H), 5.52 (m, 0.6H), 4.29 (s, 0.8H), 4.27 (s, 1.2H), 3.92 (m, 1H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.52-3.39 (m, 0.4H), 3.24 (dd, 0.6H), 2.99 (s, 1.2H), 2.94 (s, 1.8H), 2.25 (m, 1H), 2.08 (m, 1H)

【0359】

<実施例124> (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(チアゾール-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-124)

50

段階1: (R)-4-フルオロ-3-(3-(チアゾール-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造

(R)-N-(ピロリジン-3-イル)チアゾール-2-アミン(200mg、1.18mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(198mg、1.18mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、582mg、1.54mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.42mL、2.36mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-4-フルオロ-3-(3-(チアゾール-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(170mg、45%)を得た。

10

【0360】

段階2: (R,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(チアゾール-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(170mg、0.53mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(128mg、0.53mmol)、トリエチルアミン(0.11 mL、0.80mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(チアゾール-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(125mg、54%)を得た。

20

【0361】

段階3: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(チアゾール-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(125mg、0.29mmol)とヒドラジン水和物(28uL、0.57mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(67mg、52%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400 MHz): 8.36 (m, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.71 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.04 (m, 1H)

30

【0362】

<実施例125> (R)-4-(3-(3-((5-エチニルピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-125)

段階1: (R)-3-(3-((5-エチニルピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

(R)-5-エチニル-N-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミン(230mg、1.22mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(205mg、1.22mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、602mg、1.59mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.43mL、2.44mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-3-(3-((5-エチニルピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(210mg、51%)を得た。

40

【0363】

段階2: (R,Z)-3-(3-(3-((5-エチニルピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(210mg、0.62mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(150mg、0.62mmol)、トリエチルアミン(0.13

50

mL、0.93mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-3-(3-(3-(5-エチルピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)オン(164mg、58%)を得た。

【0364】

段階3: (R)-4-(3-(3-((5-エチルピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(164mg、0.36mmol)とヒドラジン水和物(36uL、0.72mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(103mg、61%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.10-10.93 (dd, 1H), 8.41-8.38 (m, 3H), 7.78-7.68 (m, 3H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 5.48-5.44 (m, 1H), 4.66-4.51 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.03 (m, 0.5H), 3.85-3.39 (m, 3H), 3.28-3.26 (m, 0.5H), 3.19 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 1H), 2.17-1.93 (m, 1H)

【0365】

<実施例126> (R)-2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (I-126)

段階1: (R)-2-((1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリルの製造

(R)-2-(ピロリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(230mg、1.22mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(205mg、1.22mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、602mg、1.56mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.43mL、2.44mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-2-((1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(210mg、51%)を得た。

【0366】

段階2: (R,Z)-2-((1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソフラン-1(3H)-イルイデン)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリルの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(210mg、0.63mol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(150mg、0.63mmol)、トリエチルアミン(0.13mL、0.93mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-2-((1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソフラン-1(3H)-イルイデン)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(164mg、58%)を得た。

【0367】

段階3: (R)-2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリルの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(164mg、0.36mmol)とヒドラジン水和物(36uL、0.72mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(103mg、61%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 9.93-9.81 (m, 1H), 8.50-8.43 (m, 2H), 7.79-7.62 (m, 3H), 7.41-7.27 (m, 3H), 7.07-6.99 (m, 1H), 5.83-5.76 (m, 1H), 4.71-4.55 (m, 1H), 4.27 (d, 2H), 4.05-4.00 (m, 0.5H), 3.88-3.62 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 0.5H), 2.42-2.28 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 1H)

10

20

30

40

50

【 0 3 6 8 】

<実施例127> (R)-2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ニコチノニトリルの製造 (I-127)

段階1: (R)-2-((1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ニコチノニトリルの製造

(R)-2-(ピロリジン-3-イルアミノ)ニコチノニトリル(300mg、1.59mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(268mg、1.59mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、785mg、2.07mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.55mL、3.18mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-2-((1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ニコチノニトリル(275mg、51%)を得た。

10

【 0 3 6 9 】

段階2: (R,Z)-2-((1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソフラン-1(3H)-イリデン)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ニコチノニトリルの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(275mg、0.81mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(196mg、0.81mmol)、トリエチルアミン(1.7mL、1.22mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-2-((1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソフラン-1(3H)-イリデン)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ニコチノニトリル(155mg、42%)を得た。

20

【 0 3 7 0 】

段階3: (R)-2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ニコチノニトリルの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(155mg、0.34mmol)とヒドラジン水和物(34uL、0.68mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(78 mg、49%)を得た。

30

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): 12.59 (d, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.85 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.32 (d, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.10 (m, 2H)

【 0 3 7 1 】

<実施例128> (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-128)

段階1: (R)-4-フルオロ-3-(3-(ピリジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造

40

(R)-N-(ピロリジン-3-イル)ピリジン-2-アミン(250mg、0.92mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(154mg、0.92mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、453mg、1.19mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.32mL、1.83mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-4-フルオロ-3-(3-(ピリジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(178mg、62%)を得た。

【 0 3 7 2 】

段階2: (R,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(ピリジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル

50

)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(178mg、0.57mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(138mg、0.57mmol)、トリエチルアミン(0.12 mL、0.85mmol)を実施11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(ピリジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(144mg、59%)を得た。

【0373】

段階3: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピリジン-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

10

上記の段階2で製造した中間体化合物(144mg、0.34mmol)とヒドラジン水和物(33uL、0.67mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(91mg、61%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.35-8.31 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 4.67-4.30 (m, 1H), 4.38-4.31 (d, 2H), 3.98-3.12 (m, 5H), 2.35-2.19 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 1H)

【0374】

20

<実施例129> (R)-2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルニコチンアミド (I-129)

段階1: (R)-2-((1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルニコチンアミドの製造

(R)-N,N-ジメチル-2-(ピロリジン-3-イルアミノ)ニコチンアミド(320mg、1.36mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(300mg、1.36mmol)、0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、673mg、1.77mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.48mL、2.73mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-2-((1-(2-フルオロ-5-ホルミルベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルニコチンアミド(220mg、42%)を得た。

30

【0375】

段階2: (R,Z)-2-((1-(2-フルオロ-5-((3-オキソイソフラン-1(3H)-イリデン)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルニコチンアミドの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(220mg、0.57mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(139mg、0.57mmol)、トリエチルアミン(0.2mL、0.86mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-2-((1-(2-フルオロ-5-(3-オキソイソフラン-1(3H)-イリデン)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルニコチンアミド(109mg、38%)を得た。

40

【0376】

段階3: (R)-2-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルニコチンアミドの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(109mg、0.22mmol)とヒドラジン水和物(22uL、0.44mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(39mg、35%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400 MHz): 8.36 (m, 1H), 7.88 (m, 4H), 7.44 (m, 3H), 7.13 (m, 1H)

50

), 6.69 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.36 (d, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.02 (s, 6H), 2.30 (m, 1H), 2.07 (m, 1H)

【 0 3 7 7 】

<実施例130> (R)-4-(3-(3-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-130)

段階1: (R)-3-(3-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒドの製造

(R)-5-ブロモ-N-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミン(320mg、1.32mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(221mg、1.32mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、649mg、1.71mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.46mL、2.63mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-3-(3-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンズアルデヒド(274mg、53%)を得た。

【 0 3 7 8 】

段階2: (R,Z)-3-(3-(3-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(274mg、0.70mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(169mg、0.70mmol)、トリエチルアミン(0.15 mL、1.04mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-3-(3-(3-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(217mg、61%)を得た。

【 0 3 7 9 】

段階3: (R)-4-(3-(3-((5-ブロモピリミジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(217mg、0.43mmol)とヒドラジン水和物(45uL、0.86mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(131mg、59%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 9.93-9.81 (m, 1H), 8.50-8.43 (m, 2H), 7.79-7.62 (m, 3H), 7.41-7.27 (m, 3H), 7.07-6.99 (m, 1H), 5.83-5.76 (m, 1H), 4.71-4.55 (m, 1H), 4.27 (d, 2H), 4.05-4.00 (m, 0.5H), 3.88-3.62 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 0.5H), 2.42-2.28 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 1H)

【 0 3 8 0 】

<実施例131> (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-131)

段階1: (R)-4-フルオロ-3-(3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造

(R)-N-(ピロリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(200mg、0.86mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(145mg、0.86mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、426mg、1.12mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.31mL、1.72mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-4-フルオロ-3-(3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-

10

20

30

40

50

イル)アミノピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(174mg、53%)を得た。

【0381】

段階2: (R,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(174mg、0.46mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(111mg、0.46mmol)、トリエチルアミン(96μL、0.69mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(139mg、61%)を得た。

10

【0382】

段階3: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(139mg、0.28mmol)とヒドラジン水和物(28μL、0.56mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(85mg、59%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): 12.59 (d, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.85 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.32 (d, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.92 (m, 1H)

20

【0383】

<実施例132> (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-132)

段階1: (R)-4-フルオロ-3-(3-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造

(R)-N-(ピロリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(200mg、0.86mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(145mg、0.86mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、426mg、1.12mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.31mL、1.73mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-4-フルオロ-3-(3-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(174mg、53%)を得た。

30

【0384】

段階2: (R,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オンの製造

40

上記の段階1で製造した中間体化合物(174mg、0.46mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(111mg、0.46mmol)、トリエチルアミン(96μL、0.69mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジルイデン)イソフラン-1(3H)-オン(139mg、61%)を得た。

【0385】

段階3: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

50

上記の段階2で製造した中間体化合物(139mg、0.28mmol)とヒドラジン水和物(28uL、0.56mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(85mg、59%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): 12.59 (d, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.85 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.32 (d, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.92 (m, 1H)

【 0 3 8 6 】

<実施例133> 4-(3-(3-ベンジルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-133)

10

段階1: 4-(3-(3-ベンジルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(150mg、0.43mmol)をジメチルホルムアミド(8mL)に溶かしてベンジルブロマミド(0.10mL、0.86mmol)と炭酸カリウム(K₂CO₃、119mg、0.86mmol)を添加した後、80で8時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、ジクロロメタンで希釈した後炭酸水素ナトリウム水溶液と蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、上記目的化合物(86mg、45%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.17 (s, 1H), 8.47-8.46 (m, 1H), 7.82-7.72 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 5H), 7.06-7.01 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.89-3.73 (m, 5H)

20

【 0 3 8 7 】

<実施例134> 4-(4-フルオロ-3-(3-((3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-134)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-((3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

30

実施例3である4-(3-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(150mg、0.43 mmol)と3-ブromo-1,1,1-トリフルオロプロパン(0.25mL、0.86 mmol)、炭酸カリウム(K₂CO₃、119mg、0.86 mmol)を実施例133の段階1と同じ方法で上記目的化合物(98mg、51%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.38-8.35 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.68-3.66 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H)

【 0 3 8 8 】

<実施例135> (R)-4-(3-(3-(アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-135)

40

段階1: (S)-1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イルメタンスルホン酸の製造

実施例5である(S)-4-(4-フルオロ-3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(539mg、1.25mmol)をジクロロメタン(7mL)に溶かしてメチルスルホニルクロリド(MsCl、0.11mL、1.38mmol)とトリエチルアミン(0.1mL、1.50mmol)を0で添加した後、常温で3時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、ジクロロメタンで希釈した

50

後炭酸水素ナトリウム水溶液と蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮し中間体化合物(S)-1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イルメタンスルホン酸を(434mg、78%)を得た。

【0389】

段階2: (R)-4-(3-(3-(アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(434mg、0.97mmol)をジメチルホルムアミドに(5mL)に溶かしてアゼチジン(0.20mL、2.93mmol)と炭酸リチウム(Li₂CO₃、216mg、2.93mmol)を添加した後80°Cで16時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、ジクロロメタンで希釈した後塩化アンモニウム水溶液と蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、上記目的化合物(117mg、45%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 7.91-7.80 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.73-3.58 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.98 (t, 1H), 2.86 (d, 1H), 2.77-2.61 (m, 1H), 2.16 (t, 2H), 2.03 (t, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H)

【0390】

<実施例136> (R)-4-(3-([1,3'-ビピロリジン]-1'-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-136)

段階1: (S)-1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イルメタンスルホン酸の製造

実施例135の段階1と同じ方法で中間体化合物(S)-1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イルメタンスルホン酸(434mg、78%)を得た。

【0391】

段階2: (R)-4-(3-([1,3'-ビピロリジン]-1'-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(434mg、0.97mmol)とピロリジン(0.22mL、2.93mmol)、炭酸リチウム(Li₂CO₃、216mg、2.93mmol)を実施例135の段階2と同じ方法で上記目的化合物(130mg、32%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.35 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.90-7.79 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.85-3.74 (m, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.40 (t, 1H), 2.23-2.07 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)

【0392】

<実施例137> (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-137)

段階1: (S)-1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イルメタンスルホン酸の製造

実施例135の段階1と同じ方法で中間体化合物(S)-1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-3-イルメタンスルホン酸(434mg、78%)を得た。

g、78%)を得た。

【 0 3 9 3 】

段階2: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(434mg、0.97mmol)とピペリジン(0.10mL、2.93mmol)、炭酸リチウム(Li₂CO₃、216mg、2.93mmol)を実施例135の段階2と同じ方法で上記目的化合物(88mg、21%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.91-7.80 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.75-3.59 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 0.5H), 3.29-3.12 (m, 2H), 2.97 (t, 0.5H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 3H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.51-1.29 (m, 6H) 10

【 0 3 9 4 】

<実施例138> (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(p-トリルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-138)

段階1: (R)-4-フルオロ-3-(3-(p-トリルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造 20

(R)-N-(p-トリル)ピロリジン-3-アミン(200mg、1.13mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(190mg、1.13mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、559mg、1.48mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.40mL、2.27mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-4-フルオロ-3-(3-(p-トリルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(230mg、62%)を得た。

【 0 3 9 5 】

段階2: (R,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(p-トリルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジリデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オンの製造 30

上記の段階1で製造した中間体化合物(230mg、0.70mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(170mg、0.70mmol)、トリエチルアミン(0.15 mL、1.10mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(p-トリルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジリデン)イソベンゾフラン-1-(3H)-オン(190mg、61%)を得た。

【 0 3 9 6 】

段階3: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(p-トリルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造 40

上記の段階2で製造した中間体化合物(190mg、0.43mmol)とヒドラジン水和物(42uL、0.86mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(129mg、66%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): 12.59 (d, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.88 (dd, 2H), 6.48 (dd, 2H), 5.60 (m, 1H), 4.32 (d, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.90 (m, 1H) 50

【 0 3 9 7 】

<実施例139> (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(フェニルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-139)

段階1: (R)-4-フルオロ-3-(3-(フェニルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒドの製造

(R)-N-フェニルピロリジン-3-アミン(200mg、1.23mmol)と2-フルオロ-5-ホルミル安息香酸(207mg、1.23mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU、607mg、1.60mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、0.43mL、2.46mmol)を実施例11の段階1と同じ方法で中間体化合物(R)-4-フルオロ-3-(3-(フェニルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアルデヒド(238mg、62%)を得た。

10

【 0 3 9 8 】

段階2: (R,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(フェニルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジリデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(238mg、0.76mmol)とジメチル(3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)ホスホネート(185mg、0.76mmol)、トリエチアミン(0.16mL、1.14mmol)を実施例11の段階2と同じ方法で中間体化合物(R,Z)-3-(4-フルオロ-3-(3-(フェニルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジリデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オン(200mg、61%)を得た。

20

【 0 3 9 9 】

段階3: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-(フェニルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階2で製造した中間体化合物(200mg、0.47mmol)とヒドラジン水和物(46uL、0.94mmol)を実施例11の段階3と同じ方法で上記目的化合物(136mg、66%)を得た。

30

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.39-8.34 (m, 1H), 7.97-7.70 (m, 3H), 7.50-7.33 (m, 2H), 7.19-7.07 (m, 3H), 6.70-6.57 (m, 3H), 4.40 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.17-4.05 (m, 1H), 3.95-3.79 (m, 1H), 3.72-3.47 (m, 2H), 3.41-3.16 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 1H)

【 0 4 0 0 】

<実施例140> 4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-140)

段階1: (1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸の製造

40

実施例7である4-(4-フルオロ-3-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(460mg、1.25mmol)をジクロロメタン(7mL)に溶かしてメチルスルホニルクロリド(MsCl、0.11mL、1.38mmol)とトリエチルアミン(0.1mL、1.50mmol)を0 で添加した後、常温で3時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、ジクロロメタンで希釈した後炭酸水素ナトリウム水溶液と蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、中間体化合物(1-(2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸(417 mg、75%)を得た。

50

【 0 4 0 1 】

段階2: 4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(417mg、0.94mmol)を1,4-ジオキサン(5mL)に溶かして、ピロリジン(0.27mL、4.00mmol)を添加した後80°Cで16時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、ジクロロメタンで希釈した後塩化アンモニウム水溶液と蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、上記目的化合物(138mg、35%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 9.85 (s, 1H), 8.46-8.44 (m, 1H), 7.78-7.7.70 (m, 3H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 4.29-4.24 (m, 3H), 4.14-4.10 (t, 1H), 3.85-3.77 (m, 2H), 2.91-2.64 (m, 3H), 2.48 (s, 4H), 1.77 (s, 4H)

10

【 0 4 0 2 】

<実施例141> 4-(4-フルオロ-3-(3-(ピペリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-141)

段階1: (1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸の製造

20

実施例140の段階1と同じ方法で中間体化合物(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸(417mg、75%)を得た。

【 0 4 0 3 】

段階2: 4-(4-フルオロ-3-(3-(ピペリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記段階1で製造した中間体化合物(417mg、0.94mmol)とピペリジン(0.44mL、4.00mmol)を実施例140の段階2と同じ方法で上記目的化合物(138mg、35%)を得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.94 (s, 1H), 8.46 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.27-4.23 (t, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.13-4.09 (t, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.32 (s, 4H), 1.54 (s, 4H), 1.42 (s, 2H)

【 0 4 0 4 】

<実施例142> 4-(3-(3-(アゼチジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-142)

段階1: (1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸の製造

40

実施例140の段階1と同じ方法で中間体化合物(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸(417mg、75%)を得た。

【 0 4 0 5 】

段階2: 4-(3-(3-(アゼチジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

50

上記の段階1で製造した中間体化合物(417mg、0.94mmol)とアゼチジン(0.28mL、4.00mmol)を実施例140の段階2と同じ方法で上記目的化合物(154mg、41%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400 MHz): 8.36 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.19 (t, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.69 (m, 3H), 2.14 (t, 2H)

【0406】

<実施例143> 4-(3-(3-((シクロプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-143)

10

段階1: (1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸の製造

実施例140の段階1と同じ方法で中間体化合物(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸(417mg、75%)を得た。

【0407】

段階2: 4-(3-(3-((シクロプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

20

上記の段階1で製造した中間体化合物(417mg、0.94mmol)とシクロプロピルアミン(0.28mL、4.00mmol)を実施例140の段階2と同じ方法で上記目的化合物(206mg、54%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.03 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.10 (t, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.57 (br, 1H), 0.45-0.41 (m, 2H), 0.29-0.26 (m, 2H)

【0408】

<実施例144> 4-(4-フルオロ-3-(3-((イソプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-144)

30

段階1: (1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸の製造

実施例140の段階1と同じ方法で中間体化合物(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸(417mg、75%)を得た。

【0409】

段階2: 4-(4-フルオロ-3-(3-((イソプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

40

上記の段階1で製造した中間体化合物(417mg、0.94mmol)とイソプロピルアミン(0.34mL、4.00mmol)を実施例140の段階2と同じ方法で上記目的化合物(234mg、61%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.20 (br, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.51-7.49 (dd, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.12 (t, 1H), 3.84-3.81 (dd, 1H), 3.75-3.71 (dd, 1H), 2.88-2.69 (m, 4H), 1.05-1.03 (dd, 6H)

50

【 0 4 1 0 】

<実施例145> 4-(3-(3-(((シクロプロピルメチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-145)

段階1: (1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸の製造

実施例140の段階1と同じ方法で中間体化合物(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸(417mg、75%)を得た。

10

【 0 4 1 1 】

段階2: 4-(3-(3-(((シクロプロピルメチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(417mg、0.94mmol)とシクロプロピルメチルアミン(0.34mL、4.00mmol)を実施例140の段階2と同じ方法で上記目的化合物(189mg、48%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.36 (br, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.27-4.24 (m, 3H), 4.13 (t, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 2.94-2.75 (m, 3H), 2.48-2.46 (dd, 2H), 1.61 (br, 1H), 0.95-0.91 (m, 1H), 0.51-0.46 (m, 2H), 0.12-0.09 (m, 2H)

20

【 0 4 1 2 】

<実施例146> 4-(4-フルオロ-3-(3-((イソブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-146)

段階1: (1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸の製造

30

実施例140の段階1と同じ方法で中間体化合物である(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸(417mg、75%)を得た。

【 0 4 1 3 】

段階2: 4-(4-フルオロ-3-(3-((イソブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(417mg、0.94mmol)と2-メチルプロパン-1-アミン(0.40mL、4.00mmol)を実施例140の段階2と同じ方法で上記目的化合物(207mg、52%)を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.69 (br, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 4.27-4.23 (m, 3H), 4.14 (t, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 2.93-2.78 (m, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)

【 0 4 1 4 】

<実施例147> 4-(3-(3-((tert-ブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-147)

50

段階1: (1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸の製造

実施例140の段階1と同じ方法で中間体化合物(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸(417mg、75%)を得た。

【 0 4 1 5 】

段階2: 4-(3-(3-((tert-ブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

10

上記の段階1で製造した中間体化合物(417mg、0.94mmol)と2-メチルプロパン-2-アミン(0.42mL、4.00mmol)を実施例140の段階2と同じ方法で上記目的化合物(71mg、18%)を得た。
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.49 (br, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.80-7.72 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.27-4.22 (m, 3H), 4.14 (t, 1H), 2.90-2.75 (m, 3H), 1.14 (s, 9H)

【 0 4 1 6 】

<実施例148> 4-(3-(3-((シクロブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-148)

20

段階1: (1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸の製造

実施例140の段階1と同じ方法で中間体化合物(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸(417mg、75%)を得た。

【 0 4 1 7 】

段階2: 4-(3-(3-((シクロブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

30

上記の段階1で製造した中間体化合物(417mg、0.94mmol)とシクロブチルアミン(0.43mL、4.00mmol)を実施例140の段階2と同じ方法で上記目的化合物(138mg、35%)を得た。
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.33 (br, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 4.27-4.22 (m, 3H), 4.11 (t, 1H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 3H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 5H)

【 0 4 1 8 】

40

<実施例149> 4-(4-フルオロ-3-(3-((プロピ-2-イン-1-イルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-149)

段階1: (1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸の製造

実施例140の段階1と同じ方法で中間体化合物(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸(417mg、75%)を得た。

50

【 0 4 1 9 】

段階2: 4-(4-フルオロ-3-(3-((プロパ-2-イン-1-イルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(417mg、0.94mmol)とプロパルギルアミン(0.27mL、4.00mmol)を実施例140の段階2と同じ方法で上記目的化合物(163mg、43%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.61 (s, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.28-4.24 (m, 3H), 4.12 (t, 1H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 1.45 (br, 1H)

10

【 0 4 2 0 】

<実施例150> 4-(4-フルオロ-3-(3-((フェニルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-150)

段階1: (1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸の製造

実施例140の段階1と同じ方法で中間体化合物(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸(417mg、75%)を得た。

20

【 0 4 2 1 】

段階2: 4-(4-フルオロ-3-(3-((フェニルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(417mg、0.94mmol)とアニリン(0.36mL、4.00mmol)を実施例140の段階2と同じ方法で上記目的化合物(45mg、11%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 11.25 (s, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 3H), 7.51-7.49 (dd, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.17 (t, 2H), 7.00 (t, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.59 (m, 2H), 4.31-4.27 (m, 3H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.39-3.78 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H)

30

【 0 4 2 2 】

<実施例151> 1-(((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)シクロプロパンカルボニトリル (I-151)

段階1: (1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸の製造

40

実施例140の段階1と同じ方法で中間体化合物(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸(417mg、75%)を得た。

【 0 4 2 3 】

段階2: 1-(((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)シクロプロパンカルボニトリルの製造

50

上記の段階1で製造した中間体化合物(417mg、0.94mmol)と1-(アミノメチル)シクロプロパンカルボニトリル(384mg、4.00mmol)を実施例140の段階2と同じ方法で上記目的化合物(121mg、29%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.36 (d, 1H), 7.82-7.95 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.21 (t, 1H), 4.10 (t, 1H), 3.74-3.85 (m, 2H), 2.80-2.87 (m, 3H), 2.68-2.70 (m, 2H), 1.20 (s, 2H), 0.95 (s, 2H)

【 0 4 2 4 】

<実施例152> 1-(((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)シクロプロパンカルボニトリル (I-152)

10

段階1: 1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸の製造

実施例140の段階1と同じ方法で中間体化合物(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホン酸(417mg、75%)を得た。

【 0 4 2 5 】

20

段階2: 1-(((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)メチル)アミノ)シクロプロパンカルボニトリルの製造

上記の段階1で製造した中間体化合物(417mg、0.94mmol)と1-アミノシクロプロパンカルボニトリル(474mg、4.00mmol)を実施例140の段階2と同じ方法で上記目的化合物(44mg、11%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.39 (s, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 7.77-7.72 (m, 3H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.27-4.09 (m, 2H), 3.86-3.69 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.64 (s, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)

30

【 0 4 2 6 】

<実施例153> 4-(3-(3-((シクロプロピル(プロブ-2-イン-1-イル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-153)

段階1: 4-(3-(3-((シクロプロピル(プロブ-2-イン-1-イル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例143である4-(3-(3-((シクロプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(126mg、0.52mmol)をジメチルホルムアミド(3mL)に溶かして炭酸ナトリウム(Na₂CO₃、63mg、1.56mmol)と3-プロモプロブ-1-イン(0.16mL、2.60mmol)を添加した後、常温で3時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、ジクロロメタンで希釈した後塩化アンモニウム水溶液と蒸留水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した後、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、上記目的化合物(190mg、82%)を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 11.08 (s, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.26-4.05 (m, 2H), 3.83-3.68 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 0.53-0.48 (m, 2H), 0.34-0.31 (m, 2H)

50

【 0 4 2 7 】

<実施例154> 4-(3-(3-((シクロプロピル(メチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-154)

段階1: 4-(3-(3-((シクロプロピル(メチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例143である4-(3-(3-((シクロプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(150mg、0.34mmol)と炭酸ナトリウム(Na_2CO_3 、78mg、0.74mmol)、ヨードメチル(46 μL 、0.74mmol)を実施例153の段階1と同じ方法で上記目的化合物(121mg、85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 10.91 (s, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.26-4.04 (m, 2H), 3.81-3.66 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 3H), 1.03 (m, 1H), 0.49-0.41 (m, 2H), 0.34-0.26 (m, 2H)

10

【 0 4 2 8 】

<実施例155> 4-(3-(3-((シクロプロピル(エチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (I-155)

段階1: 4-(3-(3-((シクロプロピル(エチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

実施例143である4-(3-(3-((シクロプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(150mg、0.34mmol)と炭酸ナトリウム(Na_2CO_3 、78mg、0.74mmol)、ヨードエチル(49 μL 、0.74mmol)を実施例153の段階1と同じ方法で上記目的化合物(113mg、77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 10.60 (s, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.26-4.04 (m, 2H), 3.81-3.66 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.49-0.41 (m, 2H), 0.34-0.26 (m, 2H)

20

30

【 0 4 2 9 】

<実施例156> 4-(3-(3-(シクロブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (I-156)

段階1: 4-(3-(3-(シクロブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩

実施例25である4-(3-(3-(シクロブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.25mmol)をジクロロメタン(3mL)に溶かして0に冷却した後1N塩酸溶液(0.50mL、0.50mmol)を添加した。反応混合液を常温で1時間攪拌し濃縮して上記目的化合物(102mg、93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO , 400MHz): 12.61 (s, 1H), 9.23 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.50-7.21 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.10 (t, 1H), 3.97 (t, 1H), 3.67-3.51 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 1.99 (t, 2H), 1.69-1.46 (m, 4H)

40

【 0 4 3 0 】

<実施例157> 4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロ

50

ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(I-157)

段階1: 4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩の製造

実施例26である4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.25mmol)と1N塩酸溶液(0.50mL、0.50mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(97mg、91%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.36 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.79-7.89 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 4.00-4.05 (m, 2H), 3.75-3.80 (m, 2H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.12 (s, 2H), 1.32-1.36 (m, 1H), 0.64-0.72 (m, 2H), 0.41-0.46 (m, 2H)

10

【0431】

<実施例158> 4-(3-(3-(シクロペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (I-158)

段階1: 4-(3-(3-(シクロペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩の製造

20

実施例27である4-(3-(3-(シクロペンチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(117mg、0.24mmol)と1N塩酸溶液(0.48mL、0.48mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(99mg、90%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.60 (s, 1H), 9.23 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.13 (t, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.54-3.70 (m, 3H), 2.82-2.91 (m, 1H), 1.52-1.67 (m, 4H), 1.43 (brs, 2H), 1.10-1.27 (m, 2H)

【0432】

<実施例159> 4-(4-フルオロ-3-(3-(イソプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (I-159)

30

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-(イソプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩の製造

実施例32である4-(4-フルオロ-3-(3-(イソプロピルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.25mmol)と1N塩酸溶液(0.50mL、0.50mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(102mg、95%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 9.23 (d, 2H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.91-7.81 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.66-3.59 (m, 3H), 3.17 (d, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 0.92-0.83 (m, 6H)

40

【0433】

<実施例160> 4-(3-(3-((シクロプロピルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(I-160)

段階1: 4-(3-(3-((シクロプロピルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩の製造

50

実施例33である4-(3-(3-(シクロプロピルメチル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.25mmol)と1N塩酸溶液(0.50mL、0.50mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(98mg、89%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 9.23 (d, 2H), 8.28-7.97 (m, 2H), 7.91-7.81 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.70-3.56 (m, 3H), 2.29 (m, 2H), 0.83-0.72 (m, 1H), 0.37-0.32 (m, 2H), 0.06 (m, 2H)

【 0 4 3 4 】

<実施例161> 4-(4-フルオロ-3-(3-(イソブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (I-161)

10

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-(イソブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩の製造

実施例35である4-(4-フルオロ-3-(3-(イソブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.24mmol)と1N塩酸溶液(0.48mL、0.48mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(101mg、95%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.38-8.35 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.28-4.26 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 1H), 2.31-2.28 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H), 0.91 (dd, 6H)

20

【 0 4 3 5 】

<実施例162> 4-(4-フルオロ-3-(3-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(I-162)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩の製造

30

実施例36である4-(4-フルオロ-3-(3-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.24mmol)と1N塩酸溶液(0.48mL、0.48mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(91mg、85%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.36-8.34 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 3H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.02 (q, 3H)

【 0 4 3 6 】

<実施例163> 4-(3-(3-(ブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (I-163)

40

段階1: 4-(3-(3-(ブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩の製造

実施例53である4-(3-(3-(ブチルアミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.24mmol)と1N塩酸溶液(0.48mL、0.48mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(104mg、98%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.28 (s, 1H), 9.19 (d, 2H), 8.40-8.38 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 4.30-4.27

50

(m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.40-1.37 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 2H), 0.86-0.80 (m, 5H)

【 0 4 3 7 】

<実施例164> 4-(3-([1,3'-ピアゼチジン]-1'-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (I-164)

段階1: 4-(3-([1,3'-ピアゼチジン]-1'-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩の製造

10

実施例75である4-(3-([1,3'-ピアゼチジン]-1'-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.25mmol)と1N塩酸溶液(0.50mL、0.50mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(88mg、82%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 9.23 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.97 (t, 1H), 3.87 (t, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.60 (t, 1H), 3.10 (m, 4H), 1.95 (t, 2H)

【 0 4 3 8 】

20

<実施例165> (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (I-165)

段階1: (R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩の製造

実施例83である(R)-4-(4-フルオロ-3-(3-((1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(117mg、0.23mmol)と1N塩酸溶液(0.46mL、0.46mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(93mg、88%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.38-8.35 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.12-4.10 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 3H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.00 (t, 3H)

30

【 0 4 3 9 】

<実施例166> 1-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)シクロブタンカルボニトリル塩酸塩 (I-166)

段階1: 1-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)シクロブタンカルボニトリル塩酸塩の製造

40

実施例99である1-((1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)アゼチジン-3-イル)アミノ)シクロブタンカルボニトリル(100mg、0.23mmol)と1N塩酸溶液(0.46mL、0.46mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(86mg、79%)を得た。

¹H-NMR (MeOD, 400MHz): 8.35 (m, 1H), 7.92-7.78 (m, 3H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 2H)

【 0 4 4 0 】

50

<実施例167> (R)-4-(3-(3-(アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(I-167)

段階1: (R)-4-(3-(3-(アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩の製造

実施例135である(R)-4-(3-(3-(アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.24mmol)と1N塩酸溶液(0.48mL、0.48mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(99mg、93%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): 12.61 (s, 1H), 9.23 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 7.91-7.80(m, 2H), 7.46-7.35 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.73-3.58 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.98 (t, 1H), 2.86 (d, 1H), 2.77-2.61 (m, 1H), 2.16 (t, 2H), 2.03 (t, 2H), 1.77-1.62 (m, 2H)

10

【 0 4 4 1 】

<実施例168> 4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (I-168)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩の製造

20

実施例140である4-(4-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩(100mg、0.23mmol)と1N塩酸溶液(0.46mL、0.46mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(96mg、91%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 9.85 (s, 1H), 9.19 (d, 2H), 8.46-8.44 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 4.29-4.24 (m, 3H), 4.14-4.10 (t, 1H), 3.85-3.77 (m, 2H), 2.91-2.64 (m, 3H), 2.48 (s, 4H), 1.77 (s, 4H)

30

【 0 4 4 2 】

<実施例169> 4-(4-フルオロ-3-(3-(ピペリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (I-169)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-(ピペリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩の製造

実施例141である4-(4-フルオロ-3-(3-(ピペリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.23mmol)と1N塩酸溶液(0.46mL、0.46mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(105mg、97%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.94 (s, 1H), 9.19 (d, 2H), 8.46 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.27-4.23 (t, 1H), 4.26 (s, 2H), 7.13-4.09 (t, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.32 (s, 4H), 1.54 (s, 4H), 1.42 (s, 2H)

40

【 0 4 4 3 】

<実施例170> 4-(3-(3-(アゼチジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (I-170)

段階 1: 4-(3-(3-(アゼチジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベ

50

ンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩の製造

実施例142である4-(3-(3-(アゼチジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.24mmol)と1N塩酸溶液(0.48mL、0.48mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(101mg、95%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): 8.36 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.19 (t, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.69 (m, 3H), 2.14 (t, 2H)

【 0 4 4 4 】

10

<実施例171> 4-(3-(3-((シクロプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (I-171)

段階1: 4-(3-(3-((シクロプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩

実施例143である4-(3-(3-((シクロプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.25mmol)と1N塩酸溶液(0.50mL、0.50mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(99mg、91%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.03 (s, 1H), 9.18 (d, 2H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.10 (t, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.57 (br, 1H), 0.45-0.41 (m, 2H), 0.29-0.26 (m, 2H)

20

【 0 4 4 5 】

<実施例172> 4-(4-フルオロ-3-(3-((イソプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (I-172)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-((イソプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩の製造

30

実施例144である4-(4-フルオロ-3-(3-((イソプロピルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.24mmol)と1N塩酸溶液(0.48mL、0.48mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(95mg、89%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.20 (br, 1H), 9.19 (d, 2H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.51-7.49 (dd, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.12 (t, 1H), 3.84-3.81 (dd, 1H), 3.75-3.71 (dd, 1H), 2.88-2.69 (m, 4H), 1.05-1.03 (dd, 6H)

40

【 0 4 4 6 】

<実施例173> 4-(3-(3-(((シクロプロピルメチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (I-173)

段階1: 4-(3-(3-(((シクロプロピルメチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩の製造

実施例145である4-(3-(3-(((シクロプロピルメチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.23mmol)と1N塩酸溶液(0.46mL、0.46mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(94mg、90%)を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 10.36 (br, 1H), 9.18 (d, 2H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.27-4.24 (m, 3H), 4.13 (t, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 2.94-2.75 (m, 3H), 2.48-2.46 (dd, 2H), 1.61 (br, 1H), 0.95-0.91 (m, 1H), 0.51-0.46 (m, 2H), 0.12-0.09 (m, 2H)

【 0 4 4 7 】

<実施例174> 4-(4-フルオロ-3-(3-((イソブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (I-174)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-((イソブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩の製造

10

実施例146である4-(4-フルオロ-3-(3-((イソブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.23mmol)と1N塩酸溶液(0.46mL、0.46mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(101mg、93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 10.69 (br, 1H), 9.20 (d, 2H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 4.27-4.23 (m, 3H), 4.14 (t, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 2.93-2.78 (m, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)

20

【 0 4 4 8 】

<実施例175> 4-(3-(3-((シクロブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (I-175)

段階1: 4-(3-(3-((シクロブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩の製造

実施例148である4-(3-(3-((シクロブチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.24mmol)と1N塩酸溶液(0.48mL、0.48mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(99mg、91%)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 10.33 (br, 1H), 9.19 (d, 2H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.00 (t, 1H), 4.27-4.22 (m, 3H), 4.11 (t, 1H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 3H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 5H)

【 0 4 4 9 】

<実施例176> 4-(4-フルオロ-3-(3-((プロプ-2-イン-1-イルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩 (I-176)

段階1: 4-(4-フルオロ-3-(3-((プロプ-2-イン-1-イルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン塩酸塩の製造

40

実施例149である4-(4-フルオロ-3-(3-((プロプ-2-イン-1-イルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(100mg、0.25mmol)と1N塩酸溶液(0.50mL、0.50mmol)を実施例156の段階1と同じ方法で上記目的化合物(96mg、88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 10.61 (s, 1H), 9.19 (d, 2H), 8.48-8.46 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.28-4.24 (m, 3H), 4.12 (t, 1H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 1.45 (br, 1H)

50

【 0 4 5 0 】

<実験例1> 試験管内抗癌活性の測定

上記により製造された実施例 1 ~ 155(I-1~I-155)の化合物について、下記に記載した方法で試験管内抗癌活性を測定し、その結果を下表1、2、3、4及び5に示した。

【 0 4 5 1 】

1 . 細胞内PAR発現量の測定

本発明による化合物の細胞内PARP阻害活性を測定するために、細胞のPAR assayを行なった。10%FBS(Fetal Bovine Serum)を含有するMEM EBSS(Minimal Essential Medium Eagles with Earle ' s Balanced Salts)培地(Hyclone)で培養したHela細胞を96ウェルプレートに分取した後、37℃、5% CO₂で一日インキュベートした。DMSOに様々な濃度で溶かした本発明による化合物を上記96ウェルプレートに処理した後、過酸化水素処理した。以後、上記の96ウェルプレートにPAR抗体と検出試薬を処理し、細胞内PAR発現量を測定してEC₅₀を算出した。

10

【 0 4 5 2 】

【表 1】

化合物	試験名	化合物	試験名	化合物	試験名
	Cellular PAR [EC ₅₀ , nM]		Cellular PAR [EC ₅₀ , nM]		Cellular PAR [EC ₅₀ , nM]
WO2004080976A1 化合物168	A	I-56	A	I-106	C
I-8	B	I-57	A	I-107	A
I-9	B	I-58	A	I-108	B
I-10	A	I-59	A	I-109	A
I-11	B	I-60	B	I-110	A
I-12	A	I-61	A	I-111	B
I-13	A	I-62	A	I-112	B
I-14	B	I-63	B	I-113	B
I-15	C	I-64	B	I-114	B
I-16	C	I-65	B	I-115	B
I-17	A	I-66	A	I-116	B
I-18	A	I-67	B	I-118	B
I-19	A	I-68	B	I-119	C
I-20	B	I-69	A	I-120	A
I-21	B	I-70	A	I-121	C
I-22	A	I-71	A	I-122	B
I-23	C	I-72	C	I-123	B
I-24	C	I-73	A	I-124	B
I-25	A	I-74	A	I-125	B
I-26	A	I-75	A	I-126	A
I-27	A	I-76	A	I-127	C
I-28	A	I-77	A	I-128	A
I-29	B	I-78	B	I-129	D
I-30	B	I-79	A	I-130	A
I-31	A	I-80	A	I-131	B
I-32	A	I-81	A	I-132	A
I-33	A	I-82	A	I-133	B
I-34	C	I-83	A	I-134	B
I-35	A	I-84	B	I-135	A
I-36	B	I-85	A	I-136	A
I-37	A	I-86	A	I-137	B
I-38	A	I-87	B	I-138	B
I-39	B	I-88	A	I-139	B
I-40	A	I-89	A	I-140	A
I-41	A	I-90	A	I-141	A
I-42	A	I-91	A	I-142	A
I-43	A	I-92	A	I-143	A
I-44	A	I-93	B	I-144	A
I-45	A	I-94	B	I-145	A
I-46	A	I-95	A	I-146	A
I-47	B	I-96	C	I-147	B
I-48	A	I-97	C	I-148	A
I-49	A	I-98	A	I-149	A
I-50	A	I-99	A	I-150	B
I-51	A	I-100	A	I-151	B
I-52	A	I-101	A	I-152	D
I-53	A	I-102	A	I-153	B
I-54	A	I-103	B	I-154	A
I-55	A	I-104	A	I-155	A
		I-105	A		

範囲A: EC₅₀ 5nM

範囲B: 5nM < EC₅₀ 50nM

範囲C: 50nM < EC₅₀ 300nM

範囲D: 300nM < EC₅₀ 1000nM

範囲E: EC₅₀ > 1000nM

【 0 4 5 3 】

上記表 1 から明らかなように、本発明による化合物は細胞内PAR発現量測定の評価で、

優秀な細胞内PARP阻害活性を見せた。

【 0 4 5 4 】

2 . 細胞毒性の測定(MDA-MB-436)

本発明による化合物の細胞毒性を測定するために、MDA-MB-436細胞株を利用し、実験を行なった。乳癌細胞株であるMDA-MB-436を10%FBS(Hyclone)含有DMEM/F12(Gibco)培地を使って96ウェルプレートに分取した後、5% CO₂、37℃で一日インキュベートした。約24時間後、DMSOに様々な濃度範囲で溶かした本発明による化合物を細胞に処理した後、3日ごとに新しい培地に交換した。6日間細胞を培養した後、蛍光試薬を利用し、細胞毒性を測定してIC₅₀を算出した。

【 0 4 5 5 】

【表 2】

化合物	試験名	試験名	試験名	化合物	試験名
	MDA-MB-436 [IC ₅₀ , nM]		MDA-MB-436 [IC ₅₀ , nM]		MDA-MB-436 [IC ₅₀ , nM]
WO2004080976A1 実施例168	B	I-59	B	I-111	D
I-14	C	I-61	C	I-112	D
I-19	C	I-66	C	I-113	D
I-22	C	I-69	C	I-114	D
I-24	D	I-70	C	I-115	D
I-25	B	I-71	C	I-116	D
I-26	B	I-73	C	I-118	D
I-27	A	I-74	B	I-120	A
I-28	B	I-75	B	I-121	D
I-29	D	I-76	B	I-124	C
I-30	C	I-77	C	I-125	A
I-31	B	I-78	D	I-126	B
I-32	A	I-79	C	I-128	B
I-33	A	I-80	A	I-129	D
I-34	D	I-81	C	I-130	A
I-35	A	I-82	B	I-131	C
I-36	B	I-83	B	I-132	A
I-37	B	I-84	C	I-133	C
I-38	B	I-85	A	I-134	C
I-39	D	I-86	B	I-135	B
I-40	B	I-87	D	I-136	B
I-41	A	I-88	A	I-137	C
I-42	A	I-89	B	I-138	D
I-43	B	I-90	C	I-140	A
I-44	A	I-91	C	I-141	B
I-45	B	I-92	B	I-142	B
I-46	B	I-93	C	I-143	A
I-48	A	I-94	D	I-144	A
I-49	B	I-95	C	I-145	B
I-50	C	I-96	D	I-146	B
I-51	B	I-98	D	I-147	D
I-52	A	I-99	B	I-148	A
I-53	A	I-100	D	I-149	A
I-54	B	I-101	D	I-150	C
I-55	B	I-102	D	I-151	D
I-56	D	I-103	D	I-153	D
I-57	B	I-104	D	I-154	D
I-58	B	I-109	D	I-155	C
		I-110	D		

範囲A: IC₅₀ 5nM

範囲B: 5nM < IC₅₀ 50nM

範囲C: 50nM < IC₅₀ 300nM

範囲D: 300nM < IC₅₀ 1000nM

範囲E: IC₅₀ > 1000nM

【 0 4 5 6 】

上記表 2 から明らかなように、本発明の化合物は、MDA-MB-436乳癌細胞株を使った細胞毒性の評価で優秀な腫瘍細胞増殖抑制活性を見せた。

【 0 4 5 7 】

3 . 細胞毒性の測定 (Capan-1)

本発明による化合物の細胞毒性を測定するために、capan-1細胞株を利用して実験を行った。膵臓癌細胞株であるcapan-1を10%FBS(Hyclone) 含有IMDM(Sigma)の培地を使って、96ウェルプレートに分取した後、5% CO₂、37℃でインキュベートした。約24時間後、DMSOに様々な濃度範囲で溶かした本発明による化合物を細胞に処理7日後、新しい培地に交換した。細胞に化合物を処理し、10日間培養した後、蛍光試薬を利用し、細胞毒性を測定してIC₅₀を算出した。

【 0 4 5 8 】

【表 3】

化合物	試験名	化合物	試験名	化合物	試験名
	Capan-1 [IC ₅₀ , nM]		Capan-1 [IC ₅₀ , nM]		Capan-1 [IC ₅₀ , nM]
WO2004080976A1 実施例168	D	I-40	D	I-132	B
		I-36	D	I-140	D
I-25	D	I-41	D	I-141	D
I-26	D	I-42	D	I-142	D
I-27	C	I-43	D	I-143	C
I-28	D	I-44	D	I-146	D
I-31	C	I-53	D	I-149	D
I-32	C	I-80	C	I-99	D
I-33	D	I-82	D	I-100	D
I-35	D	I-83	D		

範囲A: IC₅₀ 5nM

範囲B: 5nM < IC₅₀ 50nM

範囲C: 50nM < IC₅₀ 300nM

範囲D: 300nM < IC₅₀ 1000nM

範囲E: IC₅₀ > 1000nM

【 0 4 5 9 】

上記表 3 から明らかなように、本発明による化合物はCapan-1膵臓癌細胞を使った細胞毒性評価で優秀な腫瘍細胞増殖抑制活性を見せた。

【 0 4 6 0 】

4 . 細胞毒性の測定 (LNCaP)

本発明による化合物の細胞毒性を測定するために、LNCaP細胞株を利用して実験を行った。前立腺癌細胞株であるLNCaPを10%FBS(Hyclone) 含有RPMI-1640(Hyclone) の培地を使って、96ウェルプレートに分取した後、5% CO₂、37℃でインキュベートした。約24時間後、DMSOに様々な濃度範囲で溶かした本発明による化合物を細胞に処理した後、3～4日ごとに新しい培地に交換した。11日間細胞を培養した後、蛍光試薬を利用し、細胞毒性を測定してIC₅₀を算出した。

【 0 4 6 1 】

【表 4】

化合物	試験名
	LNCap [IC ₅₀ , nM]
WO2004080976A1 実施例168	E
I-27	C
I-32	C
I-33	D
I-35	E
I-53	E
I-80	C
I-83	E
I-99	D
I-114	B
I-131	B
I-146	E
I-149	E

範囲A: IC₅₀ 5nM

範囲B: 5nM < IC₅₀ 50nM

範囲C: 50nM < IC₅₀ 300nM

範囲D: 300nM < IC₅₀ 1000nM

範囲E: IC₅₀ > 1000nM

【 0 4 6 2 】

上記表4から明らかなように、本発明による化合物は、LNCaP前立腺癌細胞株を使った細胞毒性評価で優秀な腫瘍細胞増殖抑制活性を見せた。

【 0 4 6 3 】

5 . 酵素阻害活性の測定 (Tankyrase-1)

本発明による化合物のTankyrase-1阻害活性を測定するために実験を行なった。酵素反応をみるために、96ウェルプレートにTankyrase-1の基質を付着させた後、残余物を除いた。Tankyrase-1を活性化させる反応液の中にTankyrase-1とDMSOに様々な濃度範囲で溶かした本発明による化合物を添加した後、常温で1時間反応させた。反応完了後、残余物を除いて30分間streptavidin-HRPを反応させた後、基質を処理し化学発光信号によるIC₅₀を算出した。

【 0 4 6 4 】

10

20

30

40

【表 5】

化合物	試験名
	Tankyrase-1 [IC ₅₀ , nM]
WO2004080976A1 実施例168	E
I-27	E
I-32	E
I-33	E
I-99	D
I-114	E
I-130	C
I-147	E
I-150	E

範囲A: IC₅₀ 5nM

範囲B: 5nM < IC₅₀ 50nM

範囲C: 50nM < IC₅₀ 300nM

範囲D: 300nM < IC₅₀ 1000nM

範囲E: IC₅₀ > 1000nM

【0465】

上記表5から明らかなように、本発明による化合物は、Tankyrase-1に対して優秀な酵素阻害活性を示した。

【0466】

<実験例2> 生体内抗癌活性の測定試験

上記により製造された実施例80～171(I-80～I-171)の化合物について、下記に記載された方法で試験管内抗癌活性を測定し、その結果を下記の表に示した。

【0467】

脾臓癌細胞株を 8×10^6 の濃度でBalb/c雌ヌードマウスの皮下に異種移植した後、適当な大きさ(160-250mm³)の腫瘍を持っているマウスを試験動物として選択した(n=6/試験群)。製造された化合物は、DWに溶解し調製したし、30～200mg/kg濃度で経口投与した。対照群には基剤自体だけ経口投与した。投与の日程は、3週間、一日に一度5日連続(月曜日から金曜日まで)であった。

【0468】

週に二回試験動物の体重および腫瘍のサイズを測定した。特に、腫瘍のサイズはデジタルカリパスを使って腫瘍の長軸(l)及び短軸(w)を測定し、 $[l \times w^2]/2(\text{mm}^3)$ 式で計算した。各群の平均腫瘍の大きさを計算した後、試験群のサイズ変化数値から対照群のサイズ変化数値を割り100を掛けた後、100%から引いて、腫瘍の成長抑制率を求めた。

【0469】

10

20

30

40

【表 6】

化合物	投与容量	日程	%TGI
WO2004080976A1 実施例168	200mg/kg	po qd x 5	53.5
I-80	100mg/kg	po qd x 5	75.9
	200mg/kg		103.9
I-159	100mg/kg	po qd x 5	59.4
	200mg/kg		69.4
I-158	100mg/kg	po qd x 5	44.9
	200mg/kg		80.9
I-160	100mg/kg	po qd x 5	55.8
	200mg/kg		88.2
I-171	30mg/kg	po qd x 5	42.1
	60mg/kg		69.7

10

20

【0470】

上記の表 6 から明らかなように、本発明による化合物は、有意性のある腫瘍成長抑制率を見せた。

【0471】

<実験例 3> マウスでの薬物動態試験

上記により製造された実施例25～171(I-25～I-171)の化合物について、下記に記載された方法で薬物動態試験を行なった。血液サンプルは、投与時間を基準にして投与した後、15、30、60、120、240、480、1140分に採血した。こうして得た血液は遠心分離して、上層液(血漿)を分離して分析する前まで冷凍保管した。定量分析は、選択された化合物に特化された条件下、LC-MS/MS方法を通じて実施した。薬物動態学的パラメータは、WinNonLin non-compartmental 分析ソフトウェアを通じて求めた。

30

【0472】

【表 7】

化合物	AUC[min*ng/mL]	化合物	AUC[min*ng/mL]
WO2004080976A1 実施例168	39、927	I-135	9、175
I-25	49、858	I-140	17、724
I-26	200、772	I-141	11、588
I-27	28、302	I-142	5、325
I-30	31、280	I-143	40、367
I-33	61、268	I-146	65、532
I-35	135、283	I-148	28、290
I-53	74、937	I-149	10、138
I-75	28、516	I-159	28、302
I-80	121、308	I-160	135、283
I-83	34、044	I-161	61、268
I-99	35、139	I-171	40、367
I-120	30、582		

10

20

【0473】

上記表7から明らかなように、本発明の化合物は、Balb/c雄マウスを使った薬物動態試験で生体内に優秀な分布を見せた。

30

【0474】

<実験例4> 溶解度の測定

上記により製造された実施例159、161及び171(I-159、I-161及びI-171)の化合物について、記載された方法で溶解度測定実験を行なった。25℃、1気圧で製造した化合物1mgを蒸留水溶媒1mL、10mL、100mLにして溶質を溶かした。

【0475】

【表 8】

化合物	溶質1gを溶かす時、必要な溶媒量	
WO2004080976A1 実施例168	1000mL以上~10000mL以下	とても溶けにくい。
I-159	30mL以上~100mL以下	少し溶ける。
I-161	30mL以上~100mL以下	少し溶ける。
I-171	30mL以上~100mL以下	少し溶ける。

40

【0476】

上記表8から明らかなように、本発明による化合物は、優秀な溶解度物性を見せた。

【0477】

前述した本発明の説明は、例示する為のことであり、本発明の属する技術分野における

50

通常の知識を有する者は、本発明の技術的思想や必須的な特徴を変更することなく、他の具体的な形態に容易に変形が可能だということが理解できるだろう。したがって、今まで記述した実施例及び実験例は、すべての面で、例示的なものであり、限定されるものではないということを理解すべきである。

フロントページの続き

- (72)発明者 イ、ホン - ソブ
大韓民国 キョンギ - ド 446 - 736、ヨンイン - シ、キフン - グ、クカル - ロ 28ボン -
ギル、ハニャン アパートメント、108 - 1402
- (72)発明者 イ、ユン - ソク
大韓民国 キョンギ - ド 445 - 725、ファソン - シ、トンタンチソン - ロ、42、225 -
1503
- (72)発明者 パク、チュン - テ
大韓民国 キョンギ - ド 449 - 743、ヨンイン - シ、チョイン - グ、ハント - ロ 152ボン -
ギル、イエジンマウル、207 - 602
- (72)発明者 アン、キョン - ミ
大韓民国 キョンギ - ド 447 - 320、オサン - シ、ナンブ - テロ、430 - 12、111 -
804
- (72)発明者 チョン、チン - ア
大韓民国 ソウル 136 - 815、ソンブク - グ、トルゴジ - ロ 8ナ - ギル、13
- (72)発明者 キム、キョン - ソン
大韓民国 キョンギ - ド 443 - 300、スウォン - シ、ヨントン - グ、ヨントン - ロ 174
ボン - ギル、68、204
- (72)発明者 キム、チョン - クン
大韓民国 キョンギ - ド 441 - 400、スウォン - シ、クオンソン - グ、コクソン - ロ 49
ボン - ギル、32 - 11、304
- (72)発明者 ホン、チャン - ヒ
大韓民国 ソウル 157 - 862、カンソ - グ、カンハン - テロ 71 - ギル、54、101 -
706
- (72)発明者 パク、ソン - ヨン
大韓民国 キョンギ - ド 445 - 170、ファソン - シ、サムスンチョンジャ - ロ、16、ブン
サンリチャン オフィステル、1114
- (72)発明者 ソン、トン - クン
大韓民国 キョンギ - ド 445 - 170、ファソン - シ、サムスンチョンジャ - ロ、16、ブン
サンリチャン オフィステル、602
- (72)発明者 ユン、ヨン - トン
大韓民国 キョンギ - ド 445 - 160、ファソン - シ、トンタンコンウォン - ロ 1 - ギル、
22 - 21、203

審査官 井上 千弥子

- (56)参考文献 特表2010 - 514785 (JP, A)
特表2009 - 538897 (JP, A)
特表2009 - 538896 (JP, A)
特表2006 - 519827 (JP, A)
国際公開第2012 / 019426 (WO, A1)
国際公開第2012 / 071684 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D
A61K
A61P
CAplus / REGISTRY (STN)

(54) 【発明の名称】新規フタラジノン誘導体及びその製造方法「A novel phthalazinone derivatives and manufacturing process thereof」