

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4500161号  
(P4500161)

(45) 発行日 平成22年7月14日 (2010. 7. 14)

(24) 登録日 平成22年4月23日 (2010. 4. 23)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/10 (2006. 01)

C O 7 D 401/10 C S P

A 6 1 K 31/502 (2006. 01)

A 6 1 K 31/502

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/00 (2006. 01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10 (2006. 01)

A 6 1 P 9/10

請求項の数 21 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-501400 (P2004-501400)  
 (86) (22) 出願日 平成15年4月29日 (2003. 4. 29)  
 (65) 公表番号 特表2006-509719 (P2006-509719A)  
 (43) 公表日 平成18年3月23日 (2006. 3. 23)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2003/001817  
 (87) 国際公開番号 W02003/093261  
 (87) 国際公開日 平成15年11月13日 (2003. 11. 13)  
 審査請求日 平成18年1月18日 (2006. 1. 18)  
 (31) 優先権主張番号 60/376, 497  
 (32) 優先日 平成14年4月30日 (2002. 4. 30)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 503160629  
 クドス ファーマシューティカルズ リミ  
 テッド  
 イギリス国グレーター・ロンドン ダブリ  
 ュー1ケイ・1エルエヌ, ロンドン, スタ  
 ンホープ・ゲート 15  
 (73) 特許権者 503406022  
 メイブリッジ リミテッド  
 イギリス国 ピーエル34 Oエイチダブ  
 リュ コーンウォール, ティンタゲル, ト  
 レヴィレット  
 (74) 代理人 100091096  
 弁理士 平木 祐輔  
 (74) 代理人 100096183  
 弁理士 石井 貞次

最終頁に続く

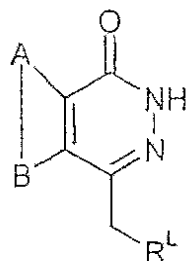
(54) 【発明の名称】 フタラジノン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式：

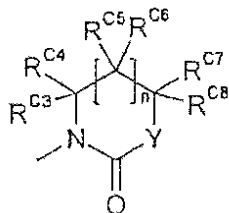
【化1】



[ 式中、A 及び B は一緒になって縮合ベンゼン環を示し、  
 $R^L$  は基  $R^2$  でメタ位で置換されるフェニル基であり、場合によりハロ及び  $C_{1-4}$  アルコキシか  
 ら選択される基によってパラ位で置換され、ここで  $R^2$  は、

a )

## 【化 2】



( 式中、

nは0または1であり、

YはNR<sup>N1</sup>及びCR<sup>C1</sup>R<sup>C2</sup>から選択され、R<sup>N1</sup>はH、及び、場合によりC<sub>5-7</sub>アリールによって置換されるC<sub>1-4</sub>アルキルから選択され、

R<sup>C1</sup>、R<sup>C2</sup>、R<sup>C3</sup>、R<sup>C4</sup>、R<sup>C5</sup>、R<sup>C6</sup>、R<sup>C7</sup>及びR<sup>C8</sup>は独立してH、R、SR及びNHC(=O)OR (Rは場合によりC<sub>5-6</sub>アリールによって置換されるC<sub>1-10</sub>アルキルであるか、または場合によりC<sub>1-4</sub>アルキルによって置換されるC<sub>5-6</sub>アリールである) から選択され、

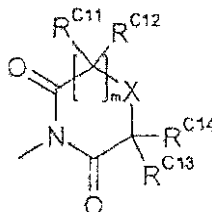
R<sup>C4</sup>及びR<sup>C6</sup>、R<sup>C6</sup>及びR<sup>C8</sup>またはR<sup>C8</sup>及びR<sup>C2</sup>は共に二重結合を形成してもよく、

R<sup>C1</sup>及びR<sup>C2</sup>、R<sup>C5</sup>及びR<sup>C6</sup>またはR<sup>C7</sup>及びR<sup>C8</sup>はそれらが結合する炭素原子と共にスピロ縮合C<sub>5-7</sub>炭素環または複素環を形成してもよく、そして

R<sup>C5</sup>及びR<sup>C7</sup>またはR<sup>C7</sup>及びR<sup>C1</sup>はそれらが結合する炭素原子と共にニトロ、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>5-6</sub>アリール基で場合により置換される環系を形成する。) 20

b )

## 【化 3】



( 式中、

mは0または1であり、

XはNR<sup>N2</sup>及びCR<sup>C9</sup>R<sup>C10</sup>から選択され、R<sup>N2</sup>はH、及び、場合によりC<sub>5-7</sub>アリールによって置換されるC<sub>1-4</sub>アルキルから選択され、

R<sup>C9</sup>、R<sup>C10</sup>、R<sup>C11</sup>、R<sup>C12</sup>、R<sup>C13</sup>及びR<sup>C14</sup>は独立してH、R、SR及びNHC(=O)OR (Rは先に定義した通りである) から選択され、

R<sup>C12</sup>及びR<sup>C10</sup>またはR<sup>C10</sup>及びR<sup>C14</sup>は場合により共に二重結合を形成してもよく、

R<sup>C11</sup>及びR<sup>C12</sup>、R<sup>C9</sup>及びR<sup>C10</sup>またはR<sup>C13</sup>及びR<sup>C14</sup>はそれらが結合する炭素原子と共に場合によりスピロ縮合C<sub>5-7</sub>炭素環または複素環を形成してもよく、そして 40

R<sup>C11</sup>及びR<sup>C9</sup>またはR<sup>C9</sup>及びR<sup>C13</sup>はそれらが結合する炭素原子と共にニトロ、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>5-6</sub>アリール基で場合により置換される環系を形成する。) 20

から選択される。]

の化合物、またはその異性体、塩、若しくは溶媒和物。

## 【請求項 2】

R<sup>2</sup>がa)である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 3】

nが0である、請求項 2 記載の化合物。

## 【請求項 4】

YがCR<sup>C1</sup>R<sup>C2</sup>である、請求項 2 または 3 記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 5】

$R^{C1}$  及び  $R^{C2}$  が独立して H 及び R から選択される、請求項 4 記載の化合物。

## 【請求項 6】

$R^{C1}$  及び  $R^{C2}$  が共に H である、請求項 5 記載の化合物。

## 【請求項 7】

$R^{C2}$ 、 $R^{C4}$ 、 $R^{C6}$  及び  $R^{C8}$  のいずれも二重結合を形成せず、スピロ-縮合環がなく、そして  $R^{C5}$  及び  $R^{C7}$ 、及び  $R^{C7}$  及び  $R^{C1}$  が環系を形成しない、請求項 2 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R^{C3}$ 、 $R^{C4}$ 、 $R^{C5}$ 、 $R^{C6}$ 、 $R^{C7}$  及び  $R^{C8}$  が独立して H 及び R から選択される、請求項 2 ~ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。 10

## 【請求項 9】

$R^{C3}$ 、 $R^{C4}$ 、 $R^{C5}$ 、 $R^{C6}$ 、 $R^{C7}$  及び  $R^{C8}$  が全て H である、請求項 8 記載の化合物。

## 【請求項 10】

$R^2$  が b) である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 11】

m が 0 である、請求項 10 記載の化合物。

## 【請求項 12】

$R^{N2}$  が H 及び非置換  $C_{1-4}$  アルキルから選択される、請求項 10 または 11 記載の化合物。 20

## 【請求項 13】

X が  $CR^{C9}R^{C10}$  である、請求項 10 または 11 記載の化合物。

## 【請求項 14】

$R^{C9}$  及び  $R^{C10}$  が独立して H 及び R から選択される、請求項 13 記載の化合物。

## 【請求項 15】

$R^{C9}$  及び  $R^{C10}$  が共に H である、請求項 14 記載の化合物。

## 【請求項 16】

$R^{C10}$ 、 $R^{C12}$  及び  $R^{C14}$  のいずれも二重結合を形成せず、スピロ縮合環がなく、そして  $R^{C11}$  及び  $R^{C9}$ 、及び  $R^{C9}$  及び  $R^{C13}$  が環系を形成しない、請求項 10 ~ 15 のいずれか 1 項記載の化合物。 30

## 【請求項 17】

$R^{C11}$ 、 $R^{C12}$ 、 $R^{C13}$  及び  $R^{C14}$  が独立して H 及び R から選択される、請求項 10 ~ 16 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 18】

$R^{C11}$ 、 $R^{C12}$ 、 $R^{C13}$  及び  $R^{C14}$  が独立して H、場合により  $C_{5-6}$  アリールによって置換される  $C_{1-4}$  アルキル及びフェニルから選択される、請求項 17 記載の化合物。

## 【請求項 19】

$R^{C11}$ 、 $R^{C12}$ 、 $R^{C13}$  及び  $R^{C14}$  の少なくとも 2 つが H である、請求項 10 ~ 17 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 20】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の化合物、及び薬学的に許容される担体または希釈剤を含有する医薬組成物。 40

## 【請求項 21】

ヒトまたは動物の治療方法において使用するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明はフトラジノン誘導体およびその医薬としての使用に関する。特に本発明は、酵素ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(ポリ(ADP-リボース)合成酵素およびポリADP-リボシルトランスフェラーゼとしても知られ、一般にPARPと呼ばれる)の活性を阻害するた 50

めのこれらの化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

哺乳動物酵素PARP (113-kDaのマルチドメインタンパク質) は、DNA 1本鎖または2本鎖の切断を認識し、これに迅速に結合する能力によってDNA損傷のシグナリングに関係するとされている (D'Amoursら, 1999, *Biochem. J.* 342: 249-268)。

【0003】

いくつかの知見により、PARPが種々のDNA関連機能 (例えば遺伝子増幅、細胞分裂、分化、アポトーシス、DNA塩基切り出し修復) に関与し、またテロメア長およびクロモソームの安定性に影響を与えるという結論が導かれている (d'Adda di Fagagnaら, 1999, *Nature Gen.*, 23(1): 76-80)。

10

【0004】

PARPがDNA修復および他の過程を調節する機構に関する研究により、細胞核中でのポリ (ADP-リボース) 鎖の生成におけるその重要性が確認されている (Althaus, F.R. および Richter, C., 1987, 「タンパク質のADP-リボシル化: 酵素学及び生物学的重要性 (ADP-Ribosylation of Proteins: Enzymology and Biological Significance)」 Springer-Verlag, Berlin)。DNAに結合した活性化型PARPはNADを利用して種々の標的核タンパク質 (トポイソメラーゼ、ヒストン、およびPARPそのものを含む) 上でポリ (ADP-リボース) を合成する (Rhun, ら, 1998, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 245: 1-10)。

【0005】

20

ポリ (ADP-リボシル) 化は悪性形質転換とも関係づけられている。例えば、PARP活性はSV40-形質転換した繊維芽細胞の単離された核中ではより高いが、白血病細胞および大腸癌細胞は共に、相当する正常な白血球および大腸粘膜より高い酵素活性を示す (Miwaら, 1977, *Arch. Biochem. Biophys.* 181: 313-321; Burzioら, 1975, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 149: 933-938; およびHiraiら, 1983, *Cancer Res.* 43: 3441-3446)。

【0006】

多くの低分子量PARP阻害剤がDNA修復におけるポリ (ADP-リボシル) 化の機能的役割を解明するために使用されてきた。アルキル化剤で処理した細胞では、PARPの阻害によってDNA鎖の切断および細胞の死滅が著しく上昇する (Durkaczら, 1980, *Nature* 283: 593-596; Berger, N.A., 1985, *Radiation Research*, 101: 4-14)。

30

【0007】

その後、それらの阻害剤は、潜在性致死損傷の修復を抑制することによって放射線反応の影響を向上することが明かとなった (Ben-Hurら, 1984, *British Journal of Cancer*, 49 (Suppl. VI): 34-42; Schlickerら, 1999, *Int. J. Radiat. Biol.*, 75: 91-100)。PARP阻害剤は低酸素腫瘍細胞の放射線増感に有効であることが報告されている (米国特許第5,032,617号、米国特許第5,215,738号、および米国特許第5,041,653号)。

【0008】

更にまた、PARPノックアウト (PARP <sup>-/-</sup>) 動物はアルキル化剤および 線照射に応答してゲノム不安定性を示す (Wangら, 1995, *Genes Dev.*, 9: 509-520; Menissier de Murciaら, 1997, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 7303-7307)。

40

【0009】

ある種の血管性疾患、敗血症性ショック、虚血性損傷、および神経毒性におけるPARPの役割も明らかにされている (Cantoniら, 1989, *Biochim. Biophys. Acta*, 1014: 1-7; Szaboら, 1997, *J. Clin. Invest.*, 100: 723-735)。酸素ラジカルDNA損傷によってDNA鎖の切断が起こり、その後この切断はPARPで認識されるが、PARP阻害剤の研究によって明らかになったところによれば、これがそれらの疾病状態に対する主な要因である (Cosiら, 1994, *J. Neurosci. Res.*, 39: 38-46; Saidら, 1996, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 93: 4688-4692)。更に最近、PARPは出血性ショックの病因において役割を果たすことが明らかになった (Liudetら, 2000, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97(3): 10203-10208)。これらの疾患の多くはPARP活性化による塊状細胞の喪失 (massive cell loss) およ

50

び組織損傷に起因する。

【 0 0 1 0 】

また、哺乳動物細胞の効率的レトロウイルス感染がPARP活性の阻害によって阻止されることも確認されている。それらの組換えレトロウイルスベクター感染の阻害は、種々の異なる細胞型において起こることが明らかになっている (Gakenら, 1996, J. Virology, 70 (6): 3992-4000)。このようにPARPの阻害剤は抗ウイルス療法および癌治療における使用のために開発されてきた (WO91/18591)。

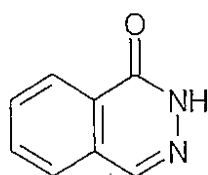
【 0 0 1 1 】

更に、PARP阻害によってヒト線維芽細胞における加齢特性 (aging characteristics) の兆候が遅延されると推測されている (RattanおよびClark, 1994, Biochem. Biophys. Res. Comm., 201 (2): 665-672)。これはテロメアの機能制御においてPARPが果たす役割に関係しうる (d'Adda di Fagagnaら, 1999, Nature Gen., 23(1): 76-80)。

【 0 0 1 2 】

米国特許第5,874,444号は多くのPARP阻害剤、特に1(2H)-フタラジノン (100) を開示している：

【 化 1 】



(100)

【 発明の開示 】

【 0 0 1 3 】

本発明者等を含む研究チームはこれまでに、ある種の1(2H)-フタラジノン誘導体および関連化合物がPARPの活性を阻害することを発見しているが、これらの化合物はPCT/GB01/04729号 (2001年10月25日出願) および米国特許第10/021,506号 (2001年10月30日出願) に記載されており、これらは参照により本明細書に組み込まれる。

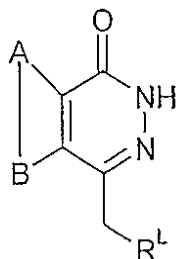
【 0 0 1 4 】

更なる研究の後、本発明者は以下の分類の1(2H)-フタラジノン誘導体および関連化合物もPARPの活性阻害を示すことを発見した。

【 0 0 1 5 】

本発明の第1の態様は、以下の式の化合物：

【 化 2 】



【 0 0 1 6 】

またはその異性体、塩、溶媒和物、化学的に保護された形態、若しくはプロドラッグを提供する。

【 0 0 1 7 】

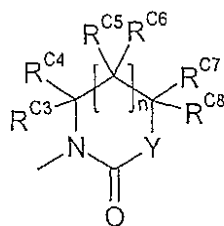
[ 式中：

AおよびBは一緒になって場合により置換される縮合芳香環を示し；

$R^L$ はメタ位が $R^2$ 基で置換され、場合により更に置換される $C_{5-7}$ アリール基であり；式中 $R^2$ は以下から選択される：

a )

【化 3】



10

【 0 0 1 8 】

( 式中：

$n$ は0または1であり；

$Y$ は $NR^{N1}$ および $CR^{C1}R^{C2}$ から選択され；

$R^{N1}$ はH、場合により置換される $C_{1-10}$ アルキル、場合により置換される $C_{5-6}$ アリール、および場合により置換される $C_{1-10}$ アルキルアシルから選択され；

$R^{C1}$ 、 $R^{C2}$ 、 $R^{C3}$ 、 $R^{C4}$ 、 $R^{C5}$ 、 $R^{C6}$ 、 $R^{C7}$ 、および $R^{C8}$ は独立してH、R、SR、および $NHC(=O)OR$ から選択され、式中、Rは場合により置換される $C_{1-10}$ アルキルまたは場合により置換される $C_{5-6}$ アリールであり；

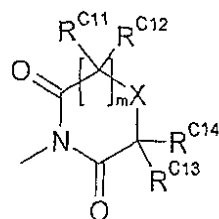
20

$R^{C4}$ および $R^{C6}$ 、 $R^{C6}$ および $R^{C8}$ 、または $R^{C8}$ および $R^{C2}$ は場合により合して二重結合を形成してもよく；

$R^{C1}$ および $R^{C2}$ 、 $R^{C5}$ および $R^{C6}$ 、または $R^{C7}$ および $R^{C8}$ は、場合により、それらが結合する炭素原子と共に $C_{5-7}$ のスピロ縮合炭素環またはヘテロ環を形成してもよく；そして $R^{C5}$ および $R^{C7}$ または $R^{C7}$ および $R^{C1}$ は、それらが結合する炭素原子と共に場合により置換される環系を形成してもよい)；

b )

【化 4】



30

【 0 0 1 9 】

( 式中、

$m$ は0または1であり；

$X$ は $NR^{N2}$ および $CR^{C9}R^{C10}$ から選択され；

40

$R^{N2}$ はH、場合により置換される $C_{1-10}$ アルキル、場合により置換される $C_{5-6}$ アリール、および場合により置換される $C_{1-10}$ アルキルアシルから選択され；

$R^{C9}$ 、 $R^{C10}$ 、 $R^{C11}$ 、 $R^{C12}$ 、 $R^{C13}$ 、および $R^{C14}$ は独立してH、R、SR、および $NHC(=O)OR$ から選択され、式中、Rは上記に定義するとおりであり；

$R^{C12}$ および $R^{C10}$ または $R^{C10}$ および $R^{C14}$ は場合により合して二重結合を形成してもよく；

$R^{C11}$ および $R^{C12}$ 、 $R^{C9}$ および $R^{C10}$ 、または $R^{C13}$ および $R^{C14}$ は、場合により、それらが結合する炭素原子と共に $C_{5-7}$ のスピロ縮合炭素環またはヘテロ環を形成してもよく；そして

$R^{C11}$ および $R^{C9}$ または $R^{C9}$ および $R^{C13}$ は、それらが結合する炭素原子と共に場合により置換される環系を形成してもよい。) ]

$n$ が0または1であり $Y$ が $NR^{N1}$ または $CR^{C1}R^{C2}$ である場合の上記 a ) の $R^2$ の構造は場合によ

50

り以下であってもよい：

【表 1】

	n=0	n=1
Y= NR <sup>N1</sup>		
Y= CR <sup>C1</sup> R <sup>C2</sup>		

10

【 0 0 2 0 】

mが0または1でありXがNR<sup>N2</sup>またはCR<sup>C9</sup>R<sup>C10</sup>である場合の上記 b ) のR<sup>2</sup>の構造は場合により以下であってもよい：

20

【表 2】

	m=0	m=1
X= NR <sup>N2</sup>		
X=CR <sup>C9</sup> R <sup>C10</sup>		

30

【 0 0 2 1 】

本発明の第 2 の態様は、第 1 の態様の化合物および製薬上許容される担体または希釈剤を含有する医薬組成物に関する。

40

【 0 0 2 2 】

本発明の第 3 の態様は、ヒトまたは動物の身体の治療方法における第 1 の態様の化合物の使用に関する。

【 0 0 2 3 】

本発明の第 4 の態様は、以下のための医薬の調製における第 1 の態様の化合物の使用に関する：

( a ) 好ましくはDNA修復阻害を最大にするための、PARP ( PARP-1およびPARP-2 ) の活性の阻害；

( b ) 以下の治療：血管系疾患；敗血症性ショック；出血性ショック；虚血性損傷（脳および心血管の双方）；再灌流傷害（脳および心血管神経毒性の双方。発作およびパーキン

50

ソン病の急性および慢性治療を含む)；炎症性疾患(例えば関節炎)；多発性硬化症；糖尿病の二次作用；並びに、心血管手術後の細胞傷害またはPARPの活性の阻害によって軽減される疾患の緊急治療；

(c) 癌治療における補助として、またはイオン化放射線若しくは化学療法剤を用いる治療のための腫瘍細胞の強化のための使用。

#### 【0024】

特に、本発明の第1の態様で定義した化合物を複合抗癌療法に(または補助剤として)、アルキル化剤、例えばメチルメタンスルホネート(MMS)、テモゾロミド(temozolomide)、およびダカルバジン(DTIC)と共に、また、トポイソメラーゼ-I阻害剤、例えばイリノテカン、ルビテカン(Rubitecan)、エクサテカン(Exatecan)、ラートテカン(Lurtotecan)、ギメテカン(Gimetecan)、ジフロモテカン(Diflomotecan)(ホモカンプトテシン)；並びに7-置換型非シラテカン(silatecans)；7-シリルカンプトテシン(camptothecins)、BNP 1350；および非カンプトテシントポイソメラーゼ-I阻害剤(例えばインドロカルバゾール)、更に二元(dual)トポイソメラーゼ-IおよびII阻害剤、例えばベンゾフェナジン(benzophenazines)、XR 11576/MLN 576、およびベンゾピリドインドール(benzopyridoindoles)と共に使用できる。その組み合わせたものを、特定の薬剤に好ましい投与法に基づいて、例えば注射用製剤として、または経口で投与することができる。

10

#### 【0025】

本発明の第5の態様はPARPによって仲介されるヒトまたは動物の疾患の治療方法であって、それらの被験体に治療的有効量の本発明の第1の態様にかかる化合物を投与することを含む、該方法を提供する。

20

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0026】

#### 定義

ここで使用する「縮合環系」という用語は、既に式で定義した環に加えて1つ以上の芳香環または1つ以上の脂肪族環を含む系のいずれにも関する。

#### 【0027】

「芳香環」という用語は、ここでは慣例的な意味で芳香環構造、すなわち非局在化電子軌道を有する環構造を指して使用する。

30

#### 【0028】

コア環に縮合した芳香環、すなわち-A-B-、 $R^{C5}$ および $R^{C7}$ 、 $R^{C7}$ および $R^{C1}$ 、 $R^{C11}$ および $R^{C9}$ 、そして $R^{C9}$ および $R^{C13}$ で形成されたものは、更なる縮合芳香環を有してもよい(これは例えばナフチルまたはアントラセニル基となる)。芳香環(単数または複数)は炭素原子だけを有するか、または炭素原子と1つ以上のヘテロ原子(限定されるわけではないが、窒素、酸素、および硫黄原子がある)を含んでもよい。芳香環(単数または複数)は好ましくは5または6員環である。

#### 【0029】

芳香環(単数または複数)は場合により置換されてもよい。置換基自体がアリール基を含む場合、このアリール基はそれが結合するアリール基の一部とはみなさない。例えばビフェニル基は、ここではフェニル基で置換されたフェニル基(1個の芳香環を含むアリール基)とみなす。同様に、ベンジルフェニル基はベンジル基で置換されたフェニル基(1個の芳香環を含むアリール基)とみなす。

40

#### 【0030】

ある好ましい実施形態の群では、芳香族基は5または6員の芳香環を1個含有し、環構成原子(ring atoms)は炭素、窒素、酸素、および硫黄から選択され、環は場合により置換される。これらの基の例にはベンゼン、ピラジン、ピロール、チアゾール、イソキサゾール、およびオキサゾールがある。2-ピロンも芳香環であるとみなすことができるが、あまり好ましくない。

#### 【0031】

50



芳香環が6員環である場合、好ましくは環構成原子の少なくとも4個、または5個若しくは全てが炭素である。他の環構成原子は窒素、酸素、および硫黄から選択されるが、窒素および酸素が好ましい。好適な基には以下を有する環がある：ヘテロ原子を含まない（ベンゼン）；1個の環構成窒素原子（ピリジン）；2個の環構成窒素原子（ピラジン、ピリミジン、およびピリダジン）；1個の酸素原子（ピロン）；そして、1個の環構成酸素原子および1個の環構成窒素原子（オキサジン）。

#### 【0032】

芳香環が5員環である場合、好ましくは環構成原子の少なくとも3個、または4個若しくは全てが炭素である。他の環構成原子は窒素、酸素、および硫黄から選択される。好適な環には以下を有する環がある：1個の環構成窒素原子（ピロール）；2個の環構成窒素原子（イミダゾール、ピラゾール）；1個の環構成酸素原子（フラン）；1個の環構成硫黄原子（チオフェン）；1個の窒素および1個の硫黄環構成原子（イソチアゾールおよびチアゾール）；1個の窒素および1個の酸素環構成原子（イソキサゾールおよびオキサゾール）；2個の窒素および1個の酸素（オキサジアゾール）；および4個の窒素（テトラゾール）。

#### 【0033】

芳香環は1個以上の置換基を環の可能な位置のいずれかに有してもよい。これらの置換基はハロ、窒素、ヒドロキシ、エーテル、チオール、チオエーテル、アミノ、 $C_{1-10}$ （好ましくは $C_{1-7}$ ）アルキル、 $C_{3-20}$ ヘテロ環、および $C_{5-20}$ アリールから選択される。また芳香環は、1つ以上の置換基を含有し、それらが合わさって環を形成してもよい。特にそれらは式 $-(CH_2)_q-$ または $-O-(CH_2)_r-O-$ （式中、 $q$ は2、3、4、または5であり、 $r$ は1、2、または3である）のものであってもよい。

#### 【0034】

「脂肪族環」という用語は、ここでは慣例的な意味で脂肪族環構造、すなわち芳香環ではない環構造を指して使用する。

#### 【0035】

コア環に縮合した脂肪族環、すなわち $R^{C5}$ および $R^{C7}$ 、 $R^{C7}$ および $R^{C1}$ 、 $R^{C11}$ および $R^{C9}$ 、そして $R^{C9}$ および $R^{C13}$ で形成されたものは、更なる縮合環を有してもよい。

#### 【0036】

脂肪族環（単数または複数）は炭素原子だけを有するか（炭素環）、または炭素原子と1つ以上のヘテロ原子（限定されるわけではないが、窒素、酸素、および硫黄原子がある）を含んでもよい。脂肪族環（単数または複数）は好ましくは5から7員環であるが、これより多い、または少ない原子で構成される環であってもよい。

#### 【0037】

脂肪族環（単数または複数）は場合により置換されてもよく、好ましくは置換基はハロ、窒素、ヒドロキシ、エーテル、チオール、チオエーテル、アミノ、 $C_{1-10}$ （好ましくは $C_{1-7}$ ）アルキル、 $C_{3-20}$ ヘテロ環、および $C_{5-20}$ アリールから選択される。ある好ましい実施形態の群では、脂肪族基は5または6員の脂肪族環を1個含有し、環構成原子は炭素、窒素、酸素、および硫黄から選択され、環は場合により置換される。これらの基の例にはシクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロペンタンがある。以下に、 $C_{3-7}$ ヘテロ環が由来する群に関して更なる例を記載する。

#### 【0038】

スピロ縮合環：ここで使用する「スピロ縮合環」という用語は、分子の他の部分に1個の炭素原子で縮合した炭素環またはヘテロ環に関する。環自体は炭素原子のみを含有してもよく（すなわち炭素環である）、または1個以上のヘテロ原子を含有してもよい（すなわちヘテロ環である）。 $C_{5-7}$ 炭素環およびヘテロ環の例をここに示す。

#### 【0039】

アルキル：ここで使用する「アルキル」という用語は、特定の数の炭素原子を有する炭化水素化合物から水素を1個除去して得られる1価の部分に関し、これは脂肪族若しくは脂肪族環、またはそれらの組み合わせであってもよく、また飽和、部分的未飽和、または

10

20

30

40

50

完全不飽和であってもよい。

【 0 0 4 0 】

アルキル基に関して、接頭辞（例えば $C_{1-4}$ 、 $C_{1-7}$ 、 $C_{1-20}$ 、 $C_{2-7}$ 、 $C_{3-7}$ など）は炭素原子数、または炭素原子数の範囲を表す。例えば、ここで使用する「 $C_{1-4}$ アルキル」という用語は、1から4個の炭素原子を有するアルキル基に関する。アルキル基の群の例には $C_{1-4}$ アルキル（「低級アルキル」）、 $C_{1-7}$ アルキル、および $C_{1-20}$ アルキルがある。最初の接頭辞は他の制限に従って変化しうることに留意されたい；例えば不飽和アルキル基では最初の接頭辞は少なくとも2でなければならない；環状アルキル基では、最初の接頭辞は少なくとも3でなければならない；など。

【 0 0 4 1 】

飽和直鎖 $C_{1-7}$ アルキル基の例には、限定されるわけではないがメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、およびn-ペンチル（アミル）がある。

【 0 0 4 2 】

飽和分枝鎖 $C_{1-7}$ アルキル基の例には、限定されるわけではないがイソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、およびneo-ペンチルがある。

【 0 0 4 3 】

飽和脂環式（脂肪族環） $C_{1-7}$ アルキル基（「 $C_{3-7}$ シクロアルキル」基とも呼ばれる）の例には、限定されるわけではないが以下がある：置換されていない基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル、並びに置換された基（例えばそれらの基を含む基）、例えばメチルシクロプロピル、ジメチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、ジメチルシクロブチル、メチルシクロペンチル、ジメチルシクロペンチル、メチルシクロヘキシル、シクロプロピルメチル、およびシクロヘキシルメチル。

【 0 0 4 4 】

1個以上の炭素-炭素二重結合を有する不飽和 $C_{1-7}$ アルキル基（「 $C_{2-7}$ アルケニル」基とも呼ばれる）の例には、限定されるわけではないがエテニル（ビニル、 $-CH=CH_2$ ）、2-プロペニル（アリル、 $-CH_2-CH=CH_2$ ）、イソプロペニル（ $-C(CH_3)=CH_2$ ）、ブテニル、ペンテニル、およびヘキセニルがある。

【 0 0 4 5 】

1個以上の炭素-炭素三重結合を有する不飽和 $C_{1-7}$ アルキル基（「 $C_{2-7}$ アルキニル」基とも呼ばれる）の例には、限定されるわけではないがエチニルおよび2-プロピニル（プロパルギル）がある。

【 0 0 4 6 】

1個以上の炭素-炭素二重結合を有する不飽和脂環式（脂肪族環） $C_{1-7}$ アルキル基（「 $C_{3-7}$ シクロアルケニル」基とも呼ばれる）の例には、限定されるわけではないが置換されていない基、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、およびシクロヘキセニル、並びに置換された基（例えばそれらの基を含有する基）、例えばシクロプロペニルメチルおよびシクロヘキセニルメチルがある。

【 0 0 4 7 】

$C_{3-20}$ ヘテロシクリル：ここで使用する「 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル」という用語は、非芳香族 $C_{3-20}$ ヘテロ環化合物の環構成原子から水素原子を1個除去して得られる1価の部分に関し、該化合物は1個の環、または2個以上の環（例えばスピロ、縮合、架橋）を有し、3から20個の環構成原子を含有し、そのうち1から10個はヘテロ原子であり、該環（単数または複数）の少なくとも1個はヘテロ環である。好ましくは、各環は3から7個の環構成原子を有し、そのうち1から4個はヘテロ原子である。「 $C_{3-20}$ 」は環構成原子（炭素原子またはヘテロ原子）を表す。

【 0 0 4 8 】

1個の環構成窒素原子を含有する $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基の例には、限定されるわけではないが以下から誘導されるものがある：アジリジン、アゼチジン、アゼチン、ピロリジン、ピロリン、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、およびジヒドロピロール（アゾリン）。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 9 】

1 個の環構成酸素原子を含有する $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基の例には、限定されるわけではないが以下から誘導されるものがある：オキシラン、オキセタン、オキソラン（テトラヒドロフラン）、オキソール（ジヒドロフラン）、オキサン（テトラヒドロピラン）、ジヒドロピラン、およびピラン。置換された $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基の例には環状の糖、例えばフラノースおよびピラノース（例えばリボース、リキソース、キシロース、ガラクトース、スクロース、フラクトース、およびアラビノース）がある。

## 【 0 0 5 0 】

1 個の環構成硫黄原子を含有する $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基の例には、限定されるわけではないがチオラン（テトラヒドロチオフエン、チアン）およびテトラヒドロチオピランから誘導されるものがある。

10

## 【 0 0 5 1 】

2 個の環構成酸素原子を含有する $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基の例には、限定されるわけではないがジオキサン（例えば1,3-ジオキサンおよび1,4-ジオキサン）から誘導されるものがある。

## 【 0 0 5 2 】

2 個の環構成窒素原子を含有する $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基の例には、限定されるわけではないがジアゾリジン（ピラゾリジン）、ピラゾリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、およびピペラジンから誘導されるものがある。

20

## 【 0 0 5 3 】

1 個の環構成窒素原子および 1 個の環構成酸素原子を含有する $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基の例には、限定されるわけではないがテトラヒドロオキサゾール、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、モルホリン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジン、およびオキサジンから誘導されるものがある。

## 【 0 0 5 4 】

1 個の環構成酸素原子および 1 個の環構成硫黄原子を含有する $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基の例には、限定されるわけではないがオキサチオランおよびオキサチアンから誘導されるものがある。

## 【 0 0 5 5 】

1 個の環構成窒素原子および 1 個の環構成硫黄原子を含有する $C_{3-20}$ ヘテロ環基の例には、限定されるわけではないがチアゾリン、チアゾリジン、およびチオモルホリンから誘導されるものがある。

30

## 【 0 0 5 6 】

$C_{3-20}$ ヘテロシクリル基の他の例には、限定されるわけではないがオキサジアジンがある。

## 【 0 0 5 7 】

$C_{3-20}$ ヘテロシクリルが置換されている場合、置換基は炭素または窒素（存在する場合）原子上にある。

## 【 0 0 5 8 】

窒素含有 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル：ここで使用する「窒素含有 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル」という用語は、少なくとも 1 個の環構成窒素原子を含有する上記 $C_{3-20}$ ヘテロシクリルに関する。

40

## 【 0 0 5 9 】

$C_{5-20}$ アリール：ここで使用する「 $C_{5-20}$ アリール」という用語は、 $C_{5-20}$ 芳香族化合物の芳香環原子から 1 個の水素原子を除去することによって得られる 1 価の部分に関し、該化合物は 1 個の環、または 2 個以上の環（例えば縮合）を有し、5 から 20 個の環構成原子を含有し、該環（単数または複数）の少なくとも 1 個は芳香環である。好ましくは各環は 5 から 7 個の環構成原子を有する。

## 【 0 0 6 0 】

環構成原子は「カルボアリール基」のように全てが炭素原子であってもよく、この場合

50

、同基を便宜上、「 $C_{5-20}$ カルボアリール」基と呼んでもよい。

【0061】

環構成ヘテロ原子を有さない $C_{5-20}$ アリール基（すなわち $C_{5-20}$ カルボアリール基）の例には、限定されるわけではないが以下から誘導されるものがある：ベンゼン（すなわちフェニル）（ $C_6$ ）、ナフタレン（ $C_{10}$ ）、アントラセン（ $C_{14}$ ）、フェナントレン（ $C_{14}$ ）、およびピレン（ $C_{16}$ ）。

【0062】

あるいはまた、環構成原子は「ヘテロアリール基」のように1個以上のヘテロ原子（限定されるわけではないが酸素、窒素、および硫黄がある）を含有してもよい。この場合、同基を便宜上、「 $C_{5-20}$ ヘテロアリール」基と呼んでもよく、「 $C_{5-20}$ 」は環構成原子（炭素原子またはヘテロ原子）を表す。好ましくは各環は5から7個の環構成原子を有し、そのうち0から4個は環構成ヘテロ原子である。

10

【0063】

$C_{5-20}$ ヘテロアリールの例には、限定されるわけではないが以下がある：フラン（オキサゾール）、チオフェン（チオール）、ピロール（アゾール）、イミダゾール（1,3-ジアゾール）、ピラゾール（1,2-ジアゾール）、トリアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾール、およびテトラゾールから誘導される $C_5$ ヘテロアリール基；そしてイソキサジン、ピリジン（アジン）、ピリダジン（1,2-ジアジン）、ピリミジン（1,3-ジアジン；例えばシトシン、チアミン、ウラシル）、ピラジン（1,4-ジアジン）、およびトリアジンから誘導される $C_6$ ヘテロアリール基。

20

【0064】

ヘテロアリール基は環を構成する炭素または窒素原子を介して結合してもよい。

【0065】

縮合環を含む $C_{5-20}$ ヘテロアリール基の例には、限定されるわけではないが以下がある：ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、イソインドールから誘導される $C_9$ ヘテロアリール基；キノリン、イソキノリン、ベンゾジアジン、ピリドピリジンから誘導される $C_{10}$ ヘテロアリール基；アクリジンおよびキサンテンから誘導される $C_{14}$ ヘテロアリール基。

【0066】

$C_{5-7}$ アリール：ここで使用する「 $C_{5-7}$ アリール」という用語は、5から7個の環構成原子を有する1個の $C_{5-7}$ 芳香環の芳香環原子から1個の水素原子を除去することによって得られる1価の部分に関する。

30

【0067】

環構成原子が全て炭素の場合、 $C_{5-7}$ アリール基はベンゼンから誘導される（すなわちフェニル）。あるいはまた、環構成原子は「ヘテロアリール基」のように1個以上のヘテロ原子（限定されるわけではないが酸素、窒素、および硫黄）を含んでもよい。この場合、同基を便宜上、「 $C_{5-7}$ ヘテロアリール」基と呼んでもよく、「 $C_{5-7}$ 」は環構成原子（炭素原子またはヘテロ原子）を表す。4個までの環構成原子はヘテロ原子であってもよい。

【0068】

$C_{5-7}$ ヘテロアリール基の例には、限定されるわけではないが以下がある：フラン（オキサゾール）、チオフェン（チオール）、ピロール（アゾール）、イミダゾール（1,3-ジアゾール）、ピラゾール（1,2-ジアゾール）、トリアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾール、およびテトラゾールから誘導される $C_5$ ヘテロアリール基；そして、イソキサジン、ピリジン（アジン）、ピリダジン（1,2-ジアジン）、ピリミジン（1,3-ジアジン；例えばシトシン、チミン、ウラシル）、ピラジン（1,4-ジアジン）、およびトリアジンから誘導される $C_6$ ヘテロアリール基。

40

【0069】

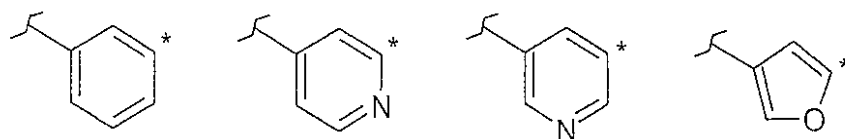
ヘテロアリール基は環を構成する炭素または窒素原子を介して結合してもよい。

50

## 【 0 0 7 0 】

メタ位が置換された：ここで使用する「メタ位が置換された」という用語は、基が中心部分に結合する位置から2原子離れた位置における、 $C_{5-7}$ アリアル基の $-CH_2-$ での置換に関する。以下の基は単に例として挙げるだけであるが、星印を使用してこの位置を示す。

## 【化5】



10

## 【 0 0 7 1 】

$C_{1-6}$ アルキレン：ここで使用する「 $C_{1-6}$ アルキレン」という用語は、1から6個の炭素原子を含有する脂肪族（すなわち非環式）炭化水素化合物の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することによって得られる二座（bidentate）の部分に関し、これは飽和、部分的な不飽和、または完全不飽和であってもよい。従って、「アルキレン」という用語はサブクラス、アルケニレンおよびアルキニレンを含む。これらの基の例は上記のアルキル基の例から誘導されてもよく、従って以下がある：飽和アルキレン基（例えばメチレン（ $C_1$ ）、プロピレン（ $C_3$ ））；飽和直鎖アルキレン基（例えばメチレン（ $C_1$ ）、*n*-プロピレン（ $C_3$ ））；飽和分枝鎖アルキレン基（例えばイソプロピレン（ $C_3$ ）、*tert*-ブチレン（ $C_4$ ））；不飽和アルケニレン基（例えばエテニレン（ $-CH=CH-$ ）、イソプロペニレン（ $-C(CH_3)=CH-$ ））；不飽和アルキニレン基（例えばエチニレン（ $-C \equiv C-$ ）、2-プロピニレン（ $-C \equiv C-CH_2-$ ））。

20

## 【 0 0 7 2 】

上記の $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル、窒素含有 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル、 $C_{5-20}$ アリアル、および $C_{5-7}$ アリアル基（単独または別の置換基の一部）は場合により、それ自体（特に記載しない限り）および以下に挙げる更なる置換基から選択される1個以上の1価の基でそれ自体が置換されてもよい。

## 【 0 0 7 3 】

ハロ：-F、-Cl、-Br、および-I。

30

## 【 0 0 7 4 】

ヒドロキシ：-OH。

## 【 0 0 7 5 】

エーテル：-OR。式中、Rはエーテル置換基、例えば $C_{1-7}$ アルキル基（ $C_{1-7}$ アルコキシ基とも呼ばれる）、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基（ $C_{3-20}$ ヘテロシクリルオキシ基とも呼ばれる）、または $C_{5-20}$ アリアル基（ $C_{5-20}$ アリアルオキシ基とも呼ばれる）、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。

## 【 0 0 7 6 】

ニトロ：-NO<sub>2</sub>。

40

## 【 0 0 7 7 】

シアノ（ニトリル、カーボニトリル）：-CN。

## 【 0 0 7 8 】

アシル（ケト）：-C(=O)R。式中、Rはアシル置換基、例えば $C_{1-7}$ アルキル基（ $C_{1-7}$ アルキルアシルまたは $C_{1-7}$ アルカノイルとも呼ばれる）、 $C_{3-20}$ ヘテロシクリル基（ $C_{3-20}$ ヘテロシクリルアシルとも呼ばれる）、または $C_{5-20}$ アリアル基（ $C_{5-20}$ アリアルアシルとも呼ばれる）、好ましくは $C_{1-7}$ アルキル基である。アシル基の例には、限定されるわけではないが-C(=O)CH<sub>3</sub>（アセチル）、-C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>（プロピオニル）、-C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>（ブチリル）、および-C(=O)Ph（ベンゾイル、フェノン）がある。

## 【 0 0 7 9 】

50

カルボキシ（カルボン酸）：-COOH。

【 0 0 8 0 】

エステル（カルボキシレート、カルボン酸エステル、オキシカルボニル）：-C(=O)OR。式中、Rはエステル置換基、例えばC<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、またはC<sub>5-20</sub>アリール基、好ましくはC<sub>1-7</sub>アルキル基である。エステル基の例には、限定されるわけではないが-C(=O)OCH<sub>3</sub>、-C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、および-C(=O)OPhがある。

【 0 0 8 1 】

アミド（カルバモイル、カルバミル、アミノカルボニル、カルボキシアミド）：-C(=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>。式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、アミノ基に関して定義したようなアミノ置換基である。アミド基の例には、限定されるわけではないが以下がある：-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NHCH<sub>3</sub>、-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、および-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、並びに、例えばピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、およびピペラジニルカルボニルのようにR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が、それらが結合する窒素原子と共にヘテロ環構造を成すアミド基。

【 0 0 8 2 】

アミノ：-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>。式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立してアミノ置換基であり、これは例えば水素、C<sub>1-7</sub>アルキル基（C<sub>1-7</sub>アルキルアミノまたはジ-C<sub>1-7</sub>アルキルアミノとも呼ばれる）、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、若しくはC<sub>5-20</sub>アリール基、好ましくはH若しくはC<sub>1-7</sub>アルキル基であるか、または「環状」アミノ基の場合、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に4から8員ヘテロ環を成す。アミノ基の例には、限定されるわけではないが-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>3-20</sub>H<sub>3</sub>、-NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、および-NHPhがある。環状アミノ基の例には、限定されるわけではないがアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ペルヒドロジアゼピニル、モルホリノ、およびチオモルホリノがある。環状（cyclic）アミノ基は、その環上がここに定義する置換基（例えばカルボキシ、カルボキシレート、およびアミド）のいずれかで置換されてもよい。特定の型のアミノ基ではR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の1つがスルホン（-S(=O)<sub>2</sub>R）であり、Rはスルホン置換基であり、この基はスルホンアミド基と呼ぶことができる。スルホンアミド基の例には、限定されるわけではないが-NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHS(=O)<sub>2</sub>Ph、および-NHS(=O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Fがある。

【 0 0 8 3 】

アシルアミド（アシルアミノ）：-NR<sup>1</sup>C(=O)R<sup>2</sup>。式中、R<sup>1</sup>はアミド置換基、例えば水素、C<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、またはC<sub>5-20</sub>アリール基、好ましくはHまたはC<sub>1-7</sub>アルキル基、最も好ましくはHであり、そしてR<sup>2</sup>はアシル置換基、例えばC<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、またはC<sub>5-20</sub>アリール基、好ましくはC<sub>1-7</sub>アルキル基である。アシルアミド基の例には、限定されるわけではないが-NHC(=O)CH<sub>3</sub>、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、および-NHC(=O)Phがある。特定の型のアシルアミド基ではR<sup>2</sup>がアミノ基（-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>）（式中、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は独立してアミノ置換基である）であり、このためこの基をウレイド基と呼ぶことができる。ウレイド基の例には、限定されるわけではないが-NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>、-NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、および-NHC(=O)NHPhがある。

【 0 0 8 4 】

アシルオキシ（逆エステル（reverse ester））：-OC(=O)R。式中、Rはアシルオキシ置換基、例えばC<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、またはC<sub>5-20</sub>アリール基、好ましくはC<sub>1-7</sub>アルキル基である。アシルオキシ基の例には、限定されるわけではないが-OC(=O)CH<sub>3</sub>（アセトキシ）、-OC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-OC(=O)Ph、-OC(=O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F、および-OC(=O)CH<sub>2</sub>Phがある。

【 0 0 8 5 】

チオール：-SH。

【 0 0 8 6 】

チオエーテル（スルフィド）：-SR。式中、Rはチオエーテル置換基、例えばC<sub>1-7</sub>アルキル基（C<sub>1-7</sub>アルキルチオ基とも呼ばれる）、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、またはC<sub>5-20</sub>アリール基、好ましくはC<sub>1-7</sub>アルキル基である。C<sub>1-7</sub>アルキルチオ基の例には、限定される

10

20

30

40

50

わけではないが-SCH<sub>3</sub>および-SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>がある。

【0087】

スルホキシド（スルフィニル）：-S(=O)R。式中、Rはスルホキシド置換基、例えばC<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、またはC<sub>5-20</sub>アリール基、好ましくはC<sub>1-7</sub>アルキル基である。スルホキシド基の例には、限定されるわけではないが-S(=O)CH<sub>3</sub>および-S(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>がある。

【0088】

スルホン（スルホニル）：-S(=O)<sub>2</sub>R。式中、Rはスルホン置換基、例えばC<sub>1-7</sub>アルキル基、C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリル基、またはC<sub>5-20</sub>アリール基、好ましくはC<sub>1-7</sub>アルキル基である。スルホン基の例には、限定されるわけではないが-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>（メタンスルホニル、メシル）、-S(=O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、および4-メチルフェニルスルホニル（トシル）がある。

10

【0089】

多くの場合、置換基はそれ自体が置換されている。例えばC<sub>1-7</sub>アルキル基は、例えばヒドロキシ（ヒドロキシC<sub>1-7</sub>アルキル基とも呼ばれる）（例えば-CH<sub>2</sub>OH）、アルコキシ（アルコキシC<sub>1-7</sub>アルキル基とも呼ばれる）（例えば-CH<sub>2</sub>OMe）、アミノ（アミノ-C<sub>1-7</sub>アルキル基とも呼ばれる）（例えば-CH<sub>2</sub>NHMe）、ハロ（ハロ-C<sub>1-7</sub>アルキル基とも呼ばれる）（例えば-CF<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>）、アシルオキシ（アシルオキシ-C<sub>1-7</sub>アルキル基とも呼ばれる）、アシルアミド（アシルアミド-C<sub>1-7</sub>アルキル基とも呼ばれる）、およびチオエーテル（チオエーテル-C<sub>1-7</sub>アルキル基とも呼ばれる）で置換されてもよい。

20

【0090】

更なる好ましい例

以下の好ましい例は、適用可能な場合には本発明の各態様に適用できる。

【0091】

本発明では、-A-B-で表される縮合芳香環（単数または複数）は好ましくは環構成炭素原子のみから成り、従ってベンゼン、ナフタレンであってもよく、より好ましくはベンゼンである。上記のように、これらの環は置換されてもよいが、実施形態によっては置換されないのが好ましい。置換基が存在する場合、5-位にあるが好ましい。

【0092】

R<sup>1</sup>は好ましくはフェニル基であり、好ましくは上記R<sup>2</sup>で定義する置換基に加えて1個までの更なる置換基を有する。

30

【0093】

この置換基は好ましくはハロおよびエーテル（より好ましくはC<sub>1-4</sub>アルコキシ）から選択される。ハロ基はより好ましく、フルオロが最も好ましい。この更なる置換基はパラ位、すなわちR<sup>2</sup>の隣で、基が中心部分に-CH<sub>2</sub>-で結合している位置から3原子離れた位置にあるのが好ましい。

【0094】

R<sup>2</sup>は好ましくは式b)である。

【0095】

R<sup>2</sup> = a) の場合

Yは好ましくはCR<sup>C1</sup>R<sup>C2</sup>である。

40

【0096】

nは好ましくは0である。

【0097】

R<sup>N1</sup>は好ましくはHおよび場合により置換されるC<sub>1-10</sub>アルキル、より好ましくはHおよび場合により置換されるC<sub>1-4</sub>アルキル、そして最も好ましくはHおよび未置換のC<sub>1-4</sub>アルキルから選択される。

【0098】

R<sup>C1</sup>およびR<sup>C2</sup>は好ましくはHおよびR（更に場合により置換されるC<sub>1-10</sub>アルキル）、より好ましくはHおよび場合により置換されるC<sub>1-4</sub>アルキルから独立して選択され、最も好

50

ましくはHである。

【0099】

$R^{C2}$ 、 $R^{C4}$ 、 $R^{C6}$ 、および $R^{C8}$ はいずれも二重結合を形成せず、スピロ縮合環が存在しないのが好ましい。

【0100】

また、 $R^{C5}$ および $R^{C7}$ 、そして $R^{C7}$ および $R^{C1}$ は、場合により置換される環系を形成しないのが好ましい。場合により置換される環系が存在する場合、非芳香族および炭素環であるのが好ましい。

【0101】

$R^{C3}$ 、 $R^{C4}$ 、 $R^{C5}$ 、 $R^{C6}$ 、 $R^{C7}$ 、および $R^{C8}$ は好ましくはHおよびR（より好ましくは場合により置換される $C_{1-10}$ アルキル）、より好ましくはHおよび場合により置換される $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され、最も好ましくはHである。

10

【0102】

$R^2 = b$ ) の場合

Xは好ましくは $CR^{C9}R^{C10}$ である。

【0103】

mは好ましくは0である。

【0104】

$R^{N2}$ は好ましくはHおよび場合により置換される $C_{1-10}$ アルキル、より好ましくは場合により置換される $C_{1-4}$ アルキル、そして最も好ましくはHおよび未置換の $C_{1-4}$ アルキルから

20

選択される。

【0105】

$R^{C9}$ および $R^{C10}$ は好ましくはHおよびR（更に場合により置換される $C_{1-10}$ アルキル）、より好ましくはHおよび場合により置換される $C_{1-4}$ アルキルから独立して選択され、最も好ましくはHである。

【0106】

$R^{C10}$ 、 $R^{C12}$ 、および $R^{C14}$ はいずれも二重結合を形成せず、スピロ縮合環が存在しないのが好ましい。二重結合が存在する場合、好ましくは $R^{C10}$ および $R^{C14}$ で形成される。スピロ縮合環が存在する場合、好ましくは炭素環であり、好ましくは $R^{C9}$ および $R^{C10}$ で形成される。

30

【0107】

$R^{C11}$ および $R^9$ 、そして $R^{C9}$ および $R^{C13}$ は、場合により置換される環系を形成しないのが好ましい。場合により置換される環系が存在する場合、非芳香族および炭素環であるのが好ましく、 $R^{C9}$ および $R^{C13}$ で形成されるのが好ましい。

【0108】

$R^{C11}$ 、 $R^{C12}$ 、 $R^{C13}$ 、および $R^{C14}$ は好ましくはHおよびR（より好ましくは場合により置換される $C_{1-10}$ アルキルおよび場合により置換される $C_{5-7}$ アリール）、より好ましくはH、場合により置換される $C_{1-4}$ アルキル、およびフェニルから独立して選択されるのが好ましい。

【0109】

好ましくは $R^{C11}$ 、 $R^{C12}$ 、 $R^{C13}$ 、および $R^{C14}$ のうちの少なくとも2つはHであり、より好ましくはそれらのうちの3つまたは4つがHである。

40

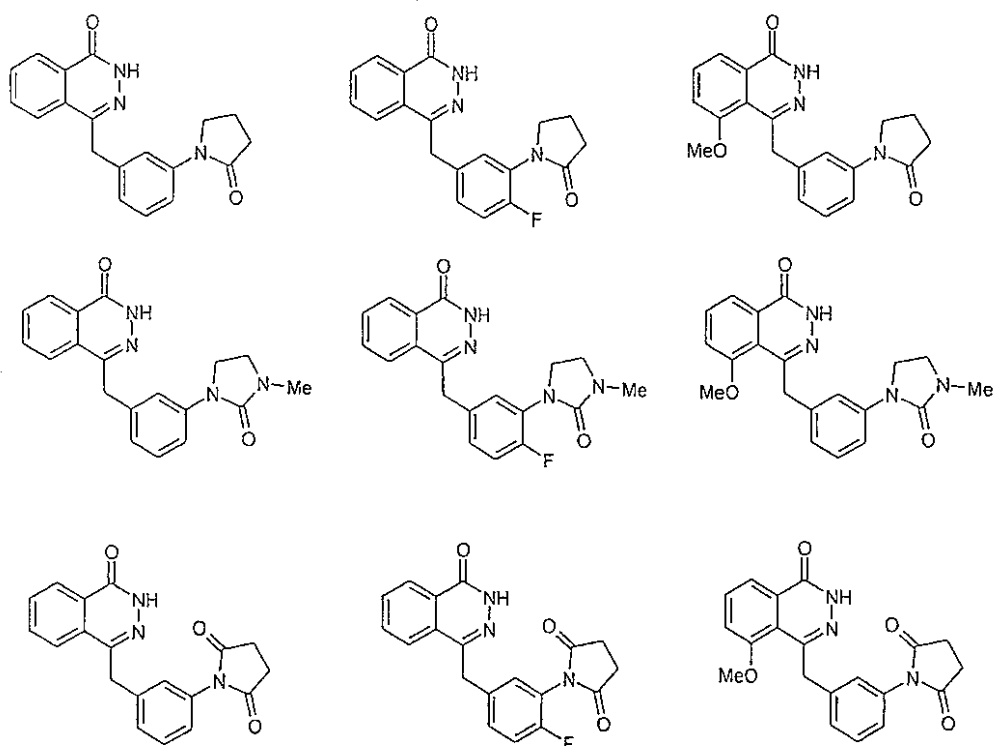
【0110】

化合物

好ましい化合物には、限定されるわけではないが以下がある：



## 【化 6】



10

20

## 【0111】

更に好ましい化合物を以下に例証する。

## 【0112】

場合により、上記の好ましい例を互いに組み合わせてもよい。

## 【0113】

## 他の形態

これらの置換基の周知のイオン体、塩、溶媒和物、および保護された形態のものも上記に含まれる。例えばカルボン酸 ( $-\text{COOH}$ ) に関する記述にはそのアニオン (カルボキシレート) 型 ( $-\text{COO}^-$ )、塩、または溶媒和物、並びに慣例的な保護形態も含まれる。同様に、アミノ基に関する記述にはアミノ基のプロトン化型 ( $-\text{N}^+\text{HR}^1\text{R}^2$ )、塩、または溶媒和物、例えば塩酸塩、並びに慣例的な保護形態のアミノ基が含まれる。同様に、ヒドロキシル基に関する記述にはそのアニオン化型 ( $-\text{O}^-$ )、塩、または溶媒和物、並びに慣例的な保護形態のヒドロキシル基も含まれる。

30

## 【0114】

## 異性体、塩、溶媒和物、保護形態、およびプロドラッグ

ある種の化合物は1つ以上の特定の幾何異性体、光学異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、エピマー、立体異性、互換異性、配座異性体、またはアノマーとして存在してもよく、それらには、限定されるわけではないが以下がある：シス-およびトランス型；E-およびZ-型；c-、t-、および -型；エンド-およびエキソ型；R-、S-、およびメソ型；D-およびL-型；d-およびl-型；(+)および(-)型；ケト-、エノール-、およびエノレート型；シン-およびアンチ型；シンクリナル-およびアンチクリナル型； -および -型アキシアル-およびエクアトリアル型；舟型、イス型、ねじれ型、エンベロープ型、および半イス (halfchair) 型；そしてそれらを組み合わせたもの。以下、これらを集合的に「異性体」(または「異性体型」)と呼ぶ。

40

## 【0115】

化合物が結晶形である場合、多くの異なる多形で存在してもよい。

## 【0116】

以下に記載する互変異性体を除いては、ここで使用する「異性体」という用語からは構

50

造 (structural または constitutional) 異性体 (すなわち単なる原子の空間的な位置ではなく、原子間の結合が異なる異性体) は除外されることに留意されたい。例えばメトキシ基 ( $-\text{OCH}_3$ ) に関する記述はその構造異性体、ヒドロキシメチル基 ( $-\text{CH}_2\text{OH}$ ) に関する記述とは解釈されない。同様に、オルト-クロロフェニルに関する記述はその構造異性体、メタ-クロロフェニルに関する記述とは解釈されない。しかしながら、ある分類の構造に関する記述は、その分類内に含まれる構造異性体を十分含みうる (例えば  $\text{C}_{1-7}$  アルキルは *n*-プロピルおよびイソプロピルを含む; プチルは *n*-、イソ-、*sec*-、および *tert*-プチルを含む; メトキシフェニルはオルト-、メタ-、およびパラ-メトキシフェニルを含む)。

#### 【0117】

上記の除外は互変異性体、例えば以下のような互変異性体対におけるような、例えばケト-、エノール-、およびエノレート型には適合しない: ケト/エノール、イミン/エナミン、アミド/イミノアルコール、アミジン/アミジン、ニトロソ/オキシム、チオケトン/エネチオール、*N*-ニトロソ/ヒドロキシアゾ、およびニトロ/*aci*-ニトロ。

#### 【0118】

本発明に特に関係するのは、以下に例証するような  $\text{R}_\text{N}$  が H の場合に存在する互変異性体対である。

#### 【化7】



#### 【0119】

1つ以上の同位体置換を有する化合物は「異性体」という用語に明らかに含まれることに留意されたい。例えば、Hは $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$  (D)、および $^3\text{H}$  (T) を含むいずれの同位体であってもよい; Cは $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、および $^{14}\text{C}$ を含むいずれの同位体であってもよい; Oは $^{16}\text{O}$ および $^{18}\text{O}$ を含むいずれの同位体であってもよい; など。

#### 【0120】

特に記載しない限り、特定の化合物に関する記述はそれらの全ての異性体 (それらの (完全または部分的) ラセミ混合物および他の混合物を含む) を含む。それらの異性体の調製 (例えば不斉合成) および分離 (例えば分別結晶およびクロマトグラフ法) の方法は当業者に周知であるか、またはここに記載する方法若しくは既知の方法を既知の様式で適合させることによって容易に得られる。

#### 【0121】

特に記載しない限り、特定の化合物に関する記述は、例えば以下に記載するような、イオン体、溶媒和物、および保護された形態、並びにその種々の多形も含まれる。

#### 【0122】

活性化合物の相当する塩、例えば製薬上許容される塩を調製、精製、および/または処理するのが便宜であるか、または所望されうる。製薬上許容される塩の例はBergeら, 1977, 「製薬上許容される塩 (Pharmaceutically Acceptable Salts)」 *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19に記載されている。

#### 【0123】

例えば、化合物がアニオンであるか、またはアニオンになりうる官能基 (例えば  $-\text{COOH}$  は  $-\text{COO}^-$  になりうる) を有する場合、好適なカチオンを用いて塩を生成してもよい。好適な無機カチオンの例には、限定されるわけではないがアルカリ金属イオン (例えば  $\text{Na}^+$  および  $\text{K}^+$ )、アルカリ土類金属カチオン (例えば  $\text{Ca}^{2+}$  および  $\text{Mg}^{2+}$ )、および他のカチオン (例えば  $\text{Al}^{3+}$ ) がある。好適な有機カチオンの例には、限定されるわけではないがア

10

20

30

40

50

ンモニウムイオン（すなわち $\text{NH}_4^+$ ）および置換型のアンモニウムイオン（例えば $\text{NH}_3\text{R}^+$ 、 $\text{N}\text{H}_2\text{R}_2^+$ 、 $\text{NHR}_3^+$ 、 $\text{NR}_4^+$ ）がある。好適な置換型アンモニウムイオンの例は以下から誘導されたもの：エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、およびトロメタミンから誘導されたもの、並びにアミノ酸、例えばリジンおよびアルギニンである。一般的な4級アンモニウムイオンの一例は $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ である。

#### 【0124】

化合物がカチオンであるか、またはカチオンになりうる官能基（例えば $-\text{NH}_2$ は $-\text{NH}_3^+$ になりうる）を有する場合、好適なアニオンを用いて塩を生成してもよい。好適な無機アニオンの例には、限定されるわけではないが以下の無機酸から誘導されるものがある：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、および亜リン酸。好適な有機アニオンの例には、限定されるわけではないが以下の有機酸から誘導されるものがある：酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸（glycolic）、ステアリン酸、パルミチン酸、乳酸、リンゴ酸、パモ酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、安息香酸、ケイ皮酸、ピルビン酸、サリチル酸（salicylic）、スルファニル酸、2-アセチルオキシ安息香酸（acetyoxybenzoic）、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、吉草酸、およびグルコン酸。好適な高分子アニオンの例には、限定されるわけではないが以下の高分子酸から誘導されるものがある：タンニン酸、カルボキシメチルセルロース。

#### 【0125】

活性化化合物の相当する溶媒和物を調製、精製、および/または処理するのが便宜であるか、または所望されうる。「溶媒和物」という用語は、ここでは慣例的な意味で溶質（例えば活性化化合物、活性化化合物の塩）と溶媒との複合体を指して使用される。溶媒が水である場合、溶媒物は便宜に水和物、例えば1水和物、2水和物、3水和物を指しうる、など。

#### 【0126】

化学的に保護された形態の活性化化合物を調製、精製、および/または処理するのが便宜であるか、または所望されうる。ここで使用される「化学的に保護された形態」という用語は、一つ以上の反応性官能基が望ましくない化学反応から保護された、すなわち保護された基または保護基（マスキングされた基若しくはマスキング基、またはブロッキングされた基若しくはブロッキング基としても知られる）の形態である化合物に関する。反応性官能基を保護することによって、他の保護されていない反応性官能基に関係する反応を、保護された基に影響を与えずに行うことができる；保護基は通常、次の段階で分子の残部に実質的に影響を与えずに除去してもよい。例えば「有機合成における保護基（Protective Groups in Organic Synthesis）」（T. GreenおよびP. Wuts, Wiley, 1991）を参照されたい。

#### 【0127】

例えばヒドロキシ基は、例えば以下のようなエーテル（ $-\text{OR}$ ）またはエステル（ $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ）として保護してもよい：t-ブチルエーテル；ベンジル、ベンズヒドリル（ジフェニルメチル）、若しくはトリチル（トリフェニルメチル）エーテル；トリメチルシリル若しくはt-ブチルジメチルシリルエーテル；またはアセチルエステル（ $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OAc}$ ）。

#### 【0128】

例えば、アルデヒドまたはケトン基はそれぞれアセタールまたはケタールとして保護してもよく、その場合カルボニル基（ $>\text{C}=\text{O}$ ）を、例えば第1級アルコールとの反応によって、ジエーテル（ $>\text{C}(\text{OR})_2$ ）に変換する。アルデヒドまたはケトン基は、酸の存在下で過剰量の水を用いた加水分解によって容易に再生される。

#### 【0129】

例えばアミン基は、例えば以下のようなアミドまたはウレタンとして保護してもよい：

メチルアミド (  $-\text{NHCO}-\text{CH}_3$  ) ; ベンジルオキシアミド (  $-\text{NHCO}-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{Cbz}$  ) ; t-ブトキシアミド (  $-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{NH}-\text{Boc}$  ) ; 2-ピフェニル-2-プロポキシアミド (  $-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{Bpoc}$  )、9-フルオレニルメトキシアミド (  $-\text{NH}-\text{Fmoc}$  )、6-ニトロベラトリルオキシアミド (  $-\text{NH}-\text{Nvoc}$ 、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド (  $-\text{NH}-\text{Teoc}$  )、2,2,2-トリクロロエチルオキシアミド (  $-\text{NH}-\text{Troc}$  )、アリルオキシアミド (  $-\text{NH}-\text{Allo c}$  )、2 ( -フェニルスルホニル ) エチルオキシアミド (  $-\text{NH}-\text{Psec}$  ) ; または、好適な場合には、N-オキシド (  $>\text{NO}$  )。

#### 【 0 1 3 0 】

例えばカルボン酸基は、例えば以下のようなエステル： $\text{C}_{1-7}$ アルキルエステル（例えばメチルエステル；t-ブチルエステル）； $\text{C}_{1-7}$ ハロアルキルエステル（例えば $\text{C}_{1-7}$ トリハロアルキルエステル）；トリ $\text{C}_{1-7}$ アルキルシリル- $\text{C}_{1-7}$ アルキルエステル；若しくは $\text{C}_{5-20}$ アリール- $\text{C}_{1-7}$ アルキルエステル（例えばベンジルエステル；ニトロベンジルエステル）；またはメチルアミドのようなアミドとして保護してもよい。

10

#### 【 0 1 3 1 】

例えばチオール基は、例えば以下のようなチオエーテル (  $-\text{SR}$  ) として保護してもよい：ベンジルチオエーテル；アセトアミドメチルエーテル (  $-\text{S}-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$  )。

#### 【 0 1 3 2 】

プロドラッグの形態の活性化合物を調製、精製、および/または処理するのが便宜であるか、または所望されうる。ここで使用する「プロドラッグ」という用語は、（例えばin vivoで）代謝されると所望の活性化合物を生成する化合物に関する。一般にプロドラッグは不活性であるか、または活性化合物より活性が低い、有益な操作、投与、または代謝特性を提供しうる。

20

#### 【 0 1 3 3 】

例えば、プロドラッグには活性化合物のエステル（例えば生理学的に許容される、代謝的に不安定なエステル）がある。代謝の際、エステル基 (  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$  ) は開裂されて活性薬剤を生成する。それらのエステルは、（例えば親化合物中のカルボン酸基 (  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$  ) のいずれかとの）エステル化によって生成してもよいが、場合により、親化合物中に存在する他の反応性基をあらかじめ保護し、その後場合により脱保護する。それらの代謝的に不安定なエステルの例にはRが以下のものがある： $\text{C}_{1-7}$ アルキル（例えば-Me、-Et）； $\text{C}_{1-7}$ アミノアルキル（例えばアミノエチル；2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル；2-(4-モルホリノ)エチル）；およびアシルオキシ- $\text{C}_{1-7}$ アルキル（例えばアシルオキシメチル；アシルオキシエチル；例えばピバロイルオキシメチル；アセトキシメチル；1-アセトキシエチル；1-(1-メトキシ-1-メチル)エチル-カルボニルオキシエチル (  $\text{carbonxyloxyethyl}$  ) ；1-(ベンゾイルオキシ)エチル；イソプロポキシ-カルボニルオキシメチル；1-イソプロポキシ-カルボニルオキシエチル；シクロヘキシル-カルボニルオキシメチル；1-シクロヘキシル-カルボニルオキシエチル；シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシメチル；1-シクロヘキシルオキシ-カルボニルオキシエチル；(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシメチル；1-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)カルボニルオキシエチル；(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシメチル；および1-(4-テトラヒドロピラニル)カルボニルオキシエチル）。

30

40

#### 【 0 1 3 4 】

更なる好適なプロドラッグ型にはホスホネートおよびグリコール酸塩がある。特に水酸基 (  $-\text{OH}$  ) は、クロロジベンジルホスファイトと反応させた後に水素化してホスホネート基 (  $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$  ) を生成することによってホスホネートプロドラッグにすることができる。それらの基は代謝の際にホスファターゼ酵素で開裂され、水酸基を有する活性薬剤を生成することができる。

#### 【 0 1 3 5 】

また、プロドラッグの中には酵素的に活性化されて活性化合物、または更なる化学反応の際に活性化合物を生成する化合物を生成するものがある。例えばプロドラッグは糖誘導体若しくは他のグリコシド結合体であるか、またはアミノ酸エステル誘導体であってもよ

50

い。

【 0 1 3 6 】

頭字語

便宜上、多くの化学部分を周知の略語を使用して表すが、それらには、限定されるわけではないが以下がある：メチル (Me)、エチル (Et)、n-プロピル (nPr)、イソプロピル (iPr)、n-ブチル (nBu)、tert-ブチル (tBu)、n-ヘキシル (nHex)、シクロヘキシル (cHex)、フェニル (Ph)、ビフェニル (biPh)、ベンジル (Bn)、ナフチル (naph)、メトキシ (MeO)、エトキシ (EtO)、ベンゾイル (Bz)、およびアセチル (Ac)。

【 0 1 3 7 】

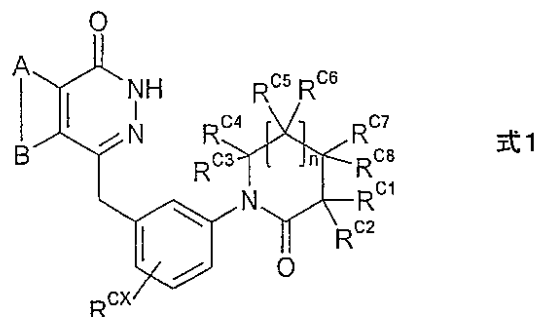
便宜上、多くの化合物を周知の略語を使用して表すが、それらには、限定されるわけではないが以下がある：メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、イソプロパノール (i-PrOH)、メチルエチルケトン (MEK)、エーテルまたはジエチルエーテル (Et<sub>2</sub>O)、酢酸 (AcOH)、ジクロロメタン (塩化メチレン、DCM)、トリフルオロ酢酸 (TFA)、ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン (THF)、およびジメチルスルホキシド (DMSO)。

【 0 1 3 8 】

合成

R<sub>L</sub> がメタ位がR<sup>2</sup>基で置換され、場合により更に置換されるC<sub>5-7</sub>アリール基であり、式中、R<sup>2</sup>が基 (a) であり、YがCR<sup>C1</sup>R<sup>C2</sup>であり、従って以下の式 1 で表される本発明の化合物

【 化 8 】



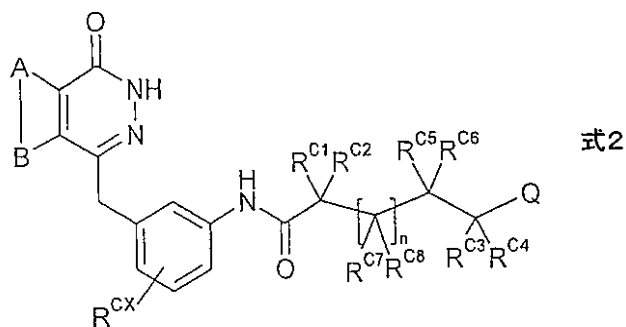
式1

【 0 1 3 9 】

[ 式中、R<sup>C1</sup>、R<sup>C2</sup>、R<sup>C3</sup>、R<sup>C4</sup>、R<sup>C5</sup>、R<sup>C6</sup>、R<sup>C7</sup>、R<sup>C8</sup>、A、B、およびnは上記で定義する通りであり、R<sup>CX</sup>は必要に応じた置換基、例えばフッ素のようなハロゲンである。]

の合成は、式 2 の化合物：

【 化 9 】



式2

【 0 1 4 0 】

[ 式中、R<sup>C1</sup>、R<sup>C2</sup>、R<sup>C3</sup>、R<sup>C4</sup>、R<sup>C5</sup>、R<sup>C6</sup>、R<sup>C7</sup>、R<sup>C8</sup>、R<sup>CX</sup>、A、B、およびnは上記で定義する通りであり、Qは脱離基 (例えば塩素のようなハロゲン) である。]

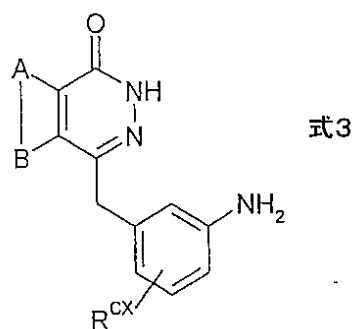
を、塩基 (例えばナトリウムエトキシド) と、溶媒 (例えばエタノール) 中、0 から使

用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

【0141】

式2の化合物の合成は、式3の化合物：

【化10】



10

【0142】

[式中、 $R^{CX}$ 、A、およびBは上記で定義する通りである。]

を市販の、または容易に入手できる式 $QCR^{C3}R^{C4}CR^{C5}R^{C6}(CR^{C7}R^{C8})_nCR^{C1}R^{C2}COZ$ の化合物（式中、 $R^{C1}$ 、 $R^{C2}$ 、 $R^{C3}$ 、 $R^{C4}$ 、 $R^{C5}$ 、 $R^{C6}$ 、 $R^{C7}$ 、 $R^{C8}$ 、およびQは上記で定義する通りであり、Zは脱離基（例えば塩素のようなハロゲン）である）と、場合により塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下で、溶媒（例えばジクロロメタンまたはジオキサン）の存在下、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させて行ってもよい。

20

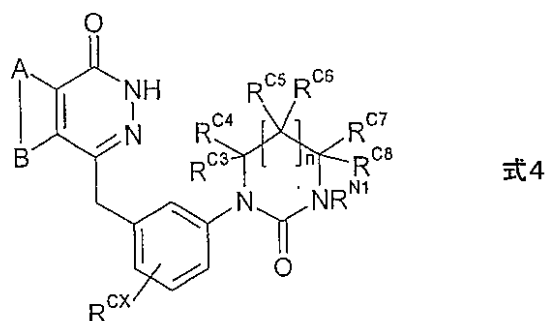
【0143】

式2の化合物の合成は式3の化合物を市販の、または容易に入手できる式 $QCR^{C3}R^{C4}CR^{C5}R^{C6}(CR^{C7}R^{C8})_nCR^{C1}R^{C2}CO_2H$ の化合物と、カップリング試薬系（例えば塩酸（ジメチルアミノプロピル）エチルカルボジイミド/ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは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テトラフルオロボレート）の存在下、溶媒（例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、またはジメチルアセトアミド）の存在下、塩基（例えばジイソプロピルエチルアミン）の存在下、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

【0144】

$R_L$ がメタ位が $R^2$ 基で置換され、場合により更に置換される $C_{5-7}$ アリール基であり、式中、 $R^2$ が基(a)であり、Yが $NR^{N1}$ であり、従って以下の式4で表される本発明の化合物：

【化11】



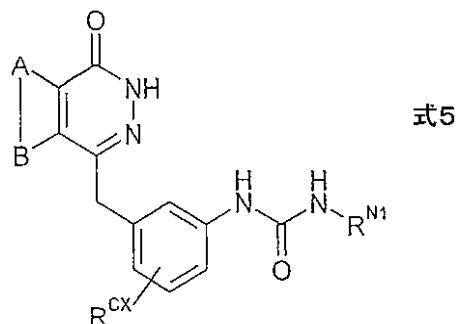
40

【0145】

[式中、 $R^{C3}$ 、 $R^{C4}$ 、 $R^{C5}$ 、 $R^{C6}$ 、 $R^{C7}$ 、 $R^{C8}$ 、 $R^{N1}$ 、 $R^{CX}$ 、A、B、およびnは上記で定義する通りである。]

の合成は、式5の化合物：

## 【化 1 2】



10

## 【 0 1 4 6】

[ 式中、 $R^{N1}$ 、 $R^{CX}$ 、A、およびBは上記で定義する通りである。 ]  
 を、式 $QCR^{C7}R^{C8}(CR^{C5}R^{C6})_nCR^{C3}R^{C4}Z$ の化合物（式中、 $R^{C3}$ 、 $R^{C4}$ 、 $R^{C5}$ 、 $R^{C6}$ 、 $R^{C7}$ 、 $R^{C8}$ 、およびnは上記の定義の通りであり、QおよびZは脱離基（例えば臭素のようなハロゲン）である）と、塩基（例えば水素化ナトリウム）と共に、溶媒（例えばテトラヒドロフラン）中、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

## 【 0 1 4 7】

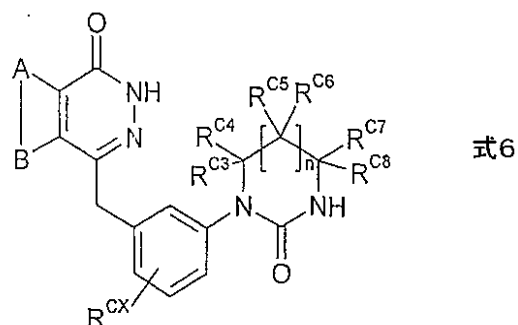
$R^{N1}$ が場合により置換される $C_{1-10}$ アルキルであるか、または場合により置換される $C_{5-7}$ アリール基である式 5 の化合物の合成は、式 3 の化合物を式 $R^{N1}NCO$ の化合物と、溶媒（例えばジオキサン）中、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

20

## 【 0 1 4 8】

$R^{N1}$ が場合により置換される $C_{1-10}$ アルキルであるか、または場合により置換される $C_{5-7}$ アリール基である式 4 の化合物の合成は、式 6 の化合物：

## 【化 1 3】



30

## 【 0 1 4 9】

[ 式中、 $R^{C3}$ 、 $R^{C4}$ 、 $R^{C5}$ 、 $R^{C6}$ 、 $R^{C7}$ 、 $R^{C8}$ 、 $R^{CX}$ 、A、B、およびnは上記で定義する通りである。 ]

40

を式 $R^{N1}X$ の化合物（式中、Xは脱離基（例えばヨウ素のようなハロゲン）である）と、塩基（例えば水素化ナトリウムまたは炭酸カリウム）と共に、溶媒（例えばテトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミド）中、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。 $R^{N1}$ が場合により置換される $C_{1-10}$ アルキルアシル基である式 4 の化合物の合成は、式 6 の化合物を式 $R^{N1}Q$ の化合物（式中、Qは脱離基（例えばアルコキシ基または塩素のようなハロゲン）である）と、場合により溶媒（例えばジオキサン）の存在下、場合により塩基（例えばトリエチルアミンまたはピリジン）の存在下、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。それらの合成は、式 6 の化合物を式 $R^{N1}OH$ の化合物と、カップリング試薬系（例えば（塩酸ジメチルアミノプロピル）エチルカルボジイミド/ヒドロキシベンゾトリアゾール

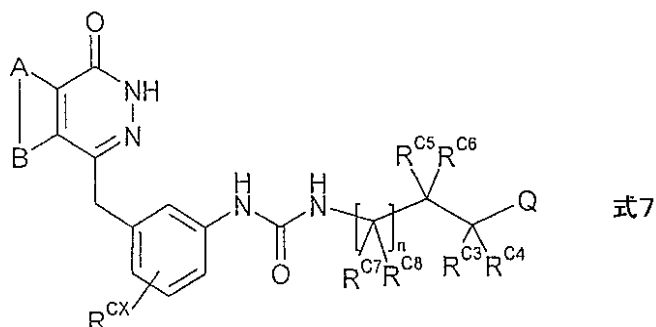
50

または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テトラフルオロボレート)の存在下、溶媒(例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、またはジメチルアセトアミド)の存在下、塩基(例えばジイソプロピルエチルアミン)の存在下、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

【0150】

式6の化合物の合成は、式7の化合物：

【化14】



10

【0151】

[式中、 $R^{C3}$ 、 $R^{C4}$ 、 $R^{C5}$ 、 $R^{C6}$ 、 $R^{C7}$ 、 $R^{C8}$ 、 $R^{CX}$ 、A、B、およびnは上記で定義する通りであり、Qは脱離基(例えば塩素のようなハロゲン)である。]

20

を、塩基(例えば水素化ナトリウム)と、溶媒(例えばテトラヒドロフラン)中、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

【0152】

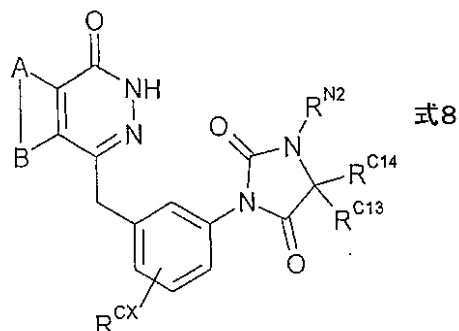
式7の化合物の合成は、式3の化合物を市販の、または容易に入手できる式 $QCR^{C3}R^{C4}CR^{C5}R^{C6}(CR^{C7}R^{C8})_nNCO$ の化合物(式中、 $R^{C3}$ 、 $R^{C4}$ 、 $R^{C5}$ 、 $R^{C6}$ 、 $R^{C7}$ 、 $R^{C8}$ 、n、およびQは上記で定義する通りである)と、溶媒(例えばジオキサン)中、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

【0153】

$R_L$ がメタ位が $R^2$ 基で置換され、場合により更に置換される $C_{5-7}$ アリール基であり、式中、 $R^2$ が基(b)であり、mが0であり、Xが $NR^{N2}$ であり、従って以下の式8で表される本発明の化合物：

30

【化15】



40

【0154】

[式中、 $R^{C13}$ 、 $R^{C14}$ 、 $R^{CX}$ 、A、およびBは上記で定義する通りであり、 $R^{N2}$ は場合により置換される $C_{1-10}$ アルキルまたは場合により置換される $C_{5-7}$ アリールである。]

の合成は、式8の化合物(式中、 $R^{N2}$ はHである)を、式 $R^{N2}Q$ のアルキル化剤(式中、Qは脱離基(例えば臭素のようなハロゲン)である)と、塩基(例えば水素化ナトリウム)の存在下、溶媒(例えばテトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミド)中、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

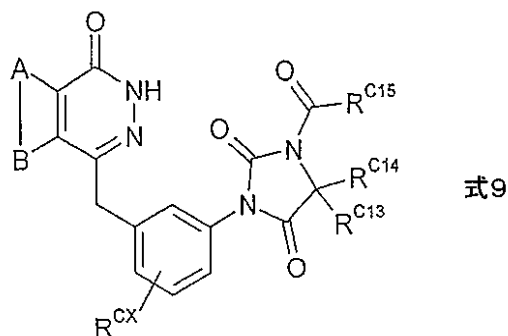
【0155】

50



$R^{CX}$ 、 $R^{C13}$ 、 $R^{C14}$ 、A、およびBが上記で定義する通りであり、 $R^{N2}$ が $C_{1-10}$ アルキルアシル基であり、従って以下の式9で表される式8の化合物：

【化16】



10

【0156】

[式中、 $R^{CX}$ 、 $R^{C13}$ 、 $R^{C14}$ 、A、およびBは上記で定義する通りであり、 $R^{C15}$ は場合により置換される $C_{1-10}$ アルキル基である。]

の合成は、式8の化合物（式中、 $R^{N2}$ はHである）を式 $R^{C15}COQ$ の化合物（式中、Qは脱離基（例えばアルコキシ基または塩素のようなハロゲン）である）と、場合により溶媒（例えばジオキサン）の存在下、場合により塩基（例えばトリエチルアミンまたはピリジン）の存在下、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

20

【0157】

式9の化合物の合成は、式8の化合物（式中、 $R^{N2}$ はHである）を式 $R^{C15}CO_2H$ の化合物と、カップリング試薬系（例えば塩酸（ジメチルアミノプロピル）エチルカルボジイミド/ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは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テトラフルオロボレート）の存在下、溶媒（例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、またはジメチルアセトアミド）の存在下、塩基（例えばジイソプロピルエチルアミン）の存在下、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

【0158】

式8の化合物（式中、 $R^{N2}$ はHである）の合成は、式3の化合物を市販の、または容易に入手できる式 $EtO_2C.NH.CR^{C13}R^{C14}.CO_2Et$ の化合物（式中、 $R^{C13}$ および $R^{C14}$ は上記で定義する通りである）と、場合により溶媒（例えばキシレン）中、0-200 の範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

30

【0159】

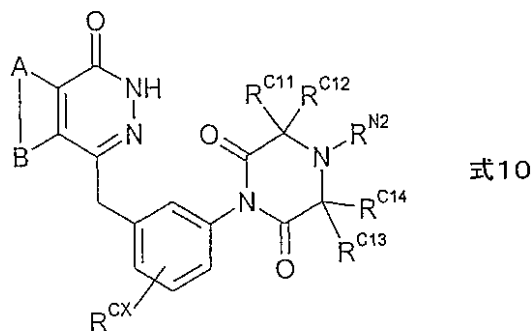
式8の化合物（式中、 $R^{N2}$ はHである）の合成は、式3の化合物を市販の、または容易に入手できる式 $OCN.CR^{C13}R^{C14}.CO_2Et$ の化合物（式中、 $R^{C13}$ および $R^{C14}$ は上記で定義する通りである）と、場合により溶媒（例えばキシレン）中、0-200 の範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

【0160】

$R_L$ がメタ位が $R^2$ 基で置換され、場合により更に置換される $C_{5-7}$ アリール基であり、式中、 $R^2$ が基(b)であり、mが1であり、Xが $NR^{N2}$ であり、従って以下の式10で表される本発明の化合物：

40

## 【化 17】



10

## 【0161】

[ 式中、 $R^{CX}$ 、 $R^{C11}$ 、 $R^{C12}$ 、 $R^{C13}$ 、 $R^{C14}$ 、A、およびBは上記で定義する通りであり、 $R^{N2}$ は場合により置換される $C_{1-10}$ アルキル置換基または場合により置換される $C_{5-7}$ アリール基である。]

の合成は、式10の化合物（式中、 $R^{N2}$ はHである）を式 $R^{N2}Q$ のアルキル化剤（式中、Qは脱離基（例えば臭素のようなハロゲン）である）と、塩基（例えば水素化ナトリウム）の存在下、溶媒（例えばテトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミド）中、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。ある種の $C_{5-7}$ アリール基の場合、変換させるためにパラジウム触媒（Buchwald chemistry）が必要とされうる。

20

## 【0162】

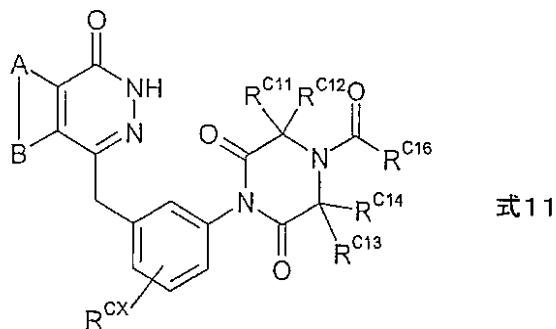
式10の化合物（式中、 $R^{CX}$ 、 $R^{C11}$ 、 $R^{C12}$ 、 $R^{C13}$ 、 $R^{C14}$ 、A、およびBは上記で定義する通りであり、 $R^{N2}$ は場合により置換される式 $-CHR^{C20}R^{C21}$ の $C_{1-10}$ アルキル基である）の合成は、式10の化合物（式中、 $R^{N2}$ はHである）を式 $R^{C20}R^{C21}CO$ のアルデヒドまたはケトン（式中、 $R^{C20}$ および $R^{C21}$ はH、 $C_{1-9}$ アルキル若しくは $C_{5-9}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール若しくはアリールアルキル基であるか、またはそれらが結合する原子と共に、場合により更に置換される $C_{5-10}$ シクロアルキル若しくはヘテロシクリル環を形成する）で、還元剤（例えばナトリウムシアノボロハイドライドまたはナトリウムトリアセトキシボロハイドライド）の存在下、溶媒（例えばメタノールまたは1,2-ジクロロエタン）中、場合により酸性触媒（acidic catalyst）（例えば酢酸）の存在下、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で、還元的アルキル化することによって行ってもよい。

30

## 【0163】

$R^{CX}$ 、 $R^{C11}$ 、 $R^{C12}$ 、 $R^{C13}$ 、 $R^{C14}$ 、A、およびBが上記で定義する通りであり、 $R^{N2}$ が場合により置換される $C_{1-10}$ アルキルアシル基であり、従って以下の式11で表される式10の化合物：

## 【化 18】



40

## 【0164】

[ 式中、 $R^{CX}$ 、 $R^{C11}$ 、 $R^{C12}$ 、 $R^{C13}$ 、 $R^{C14}$ 、A、およびBは上記で定義する通りであり、 $R^{C16}$

50

は場合により置換される $C_{1-10}$ アルキル基である。]

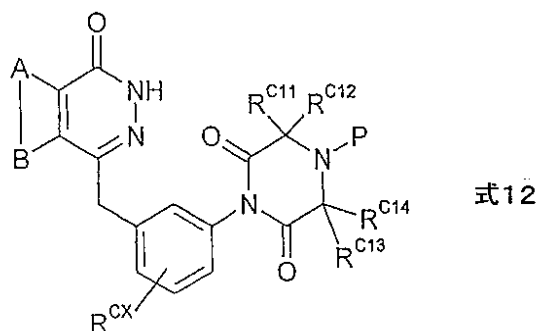
の合成は、式10の化合物(式中、 $R^{N2}$ はHである)を式 $R^{C16}COQ$ の化合物(式中、Qは脱離基(例えばアルコキシ基または塩素のようなハロゲン)である)と、場合により溶媒(例えばジオキサン)の存在下、場合により塩基(例えばトリエチルアミンまたはピリジン)の存在下、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。それらの合成は、式10の化合物(式中、 $R^{N2}$ はHである)を式 $R^{C16}CO_2H$ の化合物と、カップリング試薬系(例えば塩酸(ジメチルアミノプロピル)エチルカルボジミド/ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは0-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テトラフルオロボレート)の存在下、溶媒(例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、またはジメチルアセトアミド)の存在下、塩基(例えばジイソプロピルエチルアミン)の存在下、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

10

【0165】

$R^{C8}$ がHである式10の化合物の合成は、以下の式12の化合物の脱保護によって行ってもよく：

【化19】



20

【0166】

[ 式中、 $R^{C11}$ 、 $R^{C12}$ 、 $R^{C13}$ 、 $R^{C14}$ 、 $R^{CX}$ 、A、およびBは上記で定義する通りであり、Pはアミン保護基(例えばベンジルまたはtert-ブトキシカルボニル基)である。]

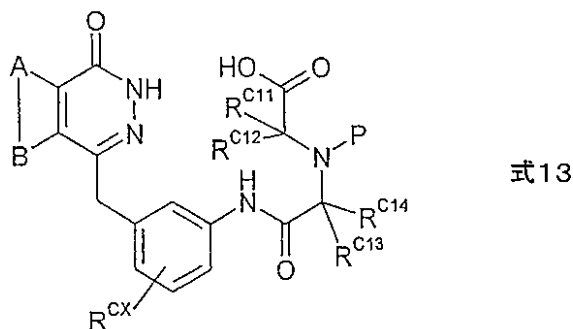
反応は保護基の除去に適した反応条件下で、例えば水素ガス若しくはin situの水素源、例えばギ酸アンモニウム、および触媒、例えば炭素担持したパラジウム、またはトリフルオロ酢酸のような酸を使用する触媒水素化分解反応で行ってもよい。

30

【0167】

式12の化合物の合成は、式13の化合物：

【化20】

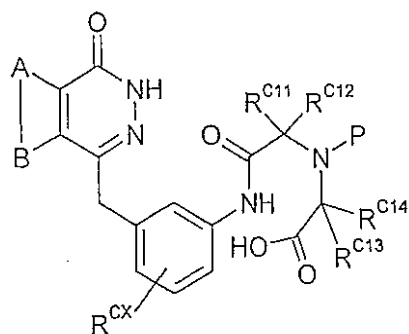


40

【0168】

若しくは式14の化合物：

## 【化 2 1】



式14

10

## 【 0 1 6 9】

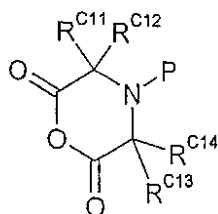
[ 式中、 $R^{C11}$ 、 $R^{C12}$ 、 $R^{C13}$ 、 $R^{C14}$ 、 $R^{CX}$ 、A、およびBは上記で定義する通りである。 ]  
 またはそれらの混合物をカップリング試薬系（例えば（塩酸ジメチルアミノプロピル）エチルカルボジイミド/ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート）と、溶媒（例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、またはジメチルアセトアミド）の存在下、塩基（例えばジイソプロピルエチルアミン）の存在下、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

## 【 0 1 7 0】

20

式 1 3、1 4 の化合物、またはそれらの混合物の合成は、式 3 の化合物を市販の、または容易に入手できる式 1 5 の化合物：

## 【化 2 2】



式15

30

## 【 0 1 7 1】

[ 式中、 $R^{C11}$ 、 $R^{C12}$ 、 $R^{C13}$ 、 $R^{C14}$ 、およびPは上記で定義する通りである。 ]  
 と、溶媒（例えばトルエンまたはアセトニトリル）の存在下、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

## 【 0 1 7 2】

式 1 2 の化合物の合成は、式 3 の化合物を式 1 5 の化合物と、溶媒（例えば酢酸）の存在下、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって直接行ってもよい。

## 【 0 1 7 3】

40

式 1 2 の化合物の合成は、式 3 の化合物を市販の、または容易に入手できる式  $HO_2C.CR^{C11}R^{C12}.NP.CR^{C13}R^{C14}.CO_2H$  の化合物（式中、 $R^{C11}$ 、 $R^{C12}$ 、 $R^{C13}$ 、 $R^{C14}$ 、およびPは上記で定義する通りである）と、場合によりカップリング試薬系（例えば塩酸（ジメチルアミノプロピル）エチルカルボジイミド/ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは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テトラフルオロボレート）の存在下、場合により溶媒（例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、またはジメチルアセトアミド）の存在下、場合により塩基（例えばジイソプロピルエチルアミン）の存在下、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で、または、溶媒の非存在下、0 から250 の範囲の温度で反応させることによって直接行ってもよい。

## 【 0 1 7 4】

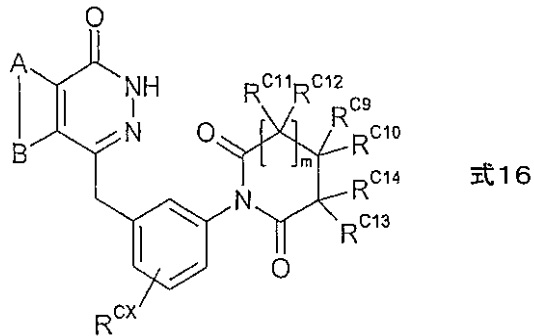
50

置換基が選択する方法論と適合する場合、式 1 0 および 1 1 の化合物の合成は、上で式 1 2 の化合物の合成に関して記載した方法論を使用して行ってもよい。

【 0 1 7 5 】

$R_L$  がメタ位が  $R^2$  基で置換され、場合により更に置換される  $C_{5-7}$  アリール基であり、式中、 $R^2$  が基 (b) であり、X が  $CR^{C9}R^{C10}$  であり、従って以下の式 1 6 で表される本発明の化合物：

【化 2 3】

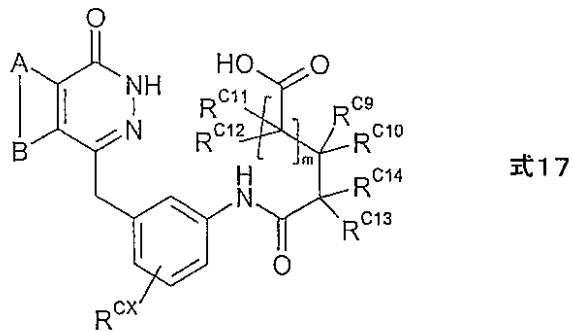


【 0 1 7 6 】

[ 式中、 $R^{C9}$ ,  $R^{C10}$ ,  $R^{C11}$ ,  $R^{C12}$ ,  $R^{C13}$ ,  $R^{C14}$ ,  $R^{CX}$ , A, B, および m は上記で定義する通りである。]

の合成は、式 1 7 の化合物：

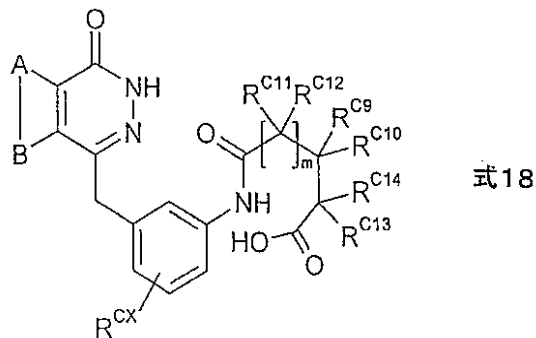
【化 2 4】



【 0 1 7 7 】

若しくは式 1 8 の化合物：

【化 2 5】



【 0 1 7 8 】

[ 式中、 $R^{C9}$ ,  $R^{C10}$ ,  $R^{C11}$ ,  $R^{C12}$ ,  $R^{C13}$ ,  $R^{C14}$ ,  $R^{CX}$ , A, B, および m は上記で定義する通りである。]

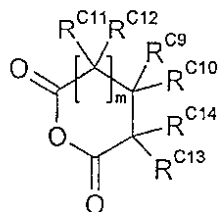
またはそれらの混合物をカップリング試薬系（例えば塩酸（ジメチルアミノプロピル）エチルカルボジイミド／ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは O-ベンゾトリアゾール-1-イ

ル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)と、溶媒(例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、またはジメチルアセトアミド)の存在下、塩基(例えばジイソプロピルエチルアミン)の存在下、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

【0179】

式17、18の化合物、またはそれらの混合物の合成は、式3の化合物を市販の、または容易に入手できる式19の化合物：

【化26】



式19

10

【0180】

[式中、 $R^{C9}$ 、 $R^{C10}$ 、 $R^{C11}$ 、 $R^{C12}$ 、 $R^{C13}$ 、 $R^{C14}$ 、 $R^{CX}$ 、A、B、およびmは上記で定義する通りである。]

と、溶媒(例えばトルエン)中で、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

20

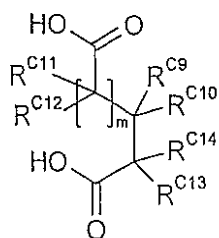
【0181】

式16の化合物の合成は、式3の化合物を式19の化合物と、溶媒(例えば酢酸)の存在下、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

【0182】

式16の化合物の合成は、式3の化合物を市販の、または容易に入手できる式20の化合物：

【化27】



式20

30

【0183】

[式中、 $R^{C9}$ 、 $R^{C10}$ 、 $R^{C11}$ 、 $R^{C12}$ 、 $R^{C13}$ 、 $R^{C14}$ 、およびmは上記で定義する通りである。]

と、カップリング試薬系(例えば塩酸(ジメチルアミノプロピル)エチルカルボジイミド/ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは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テトラフルオロボレート)の存在下、場合により溶媒(例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、またはジメチルアセトアミド)の存在下、場合により塩基(例えばジイソプロピルエチルアミン)の存在下、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で、または、溶媒の非存在下、0 から250 の範囲の温度で反応させることによって直接行ってもよい。

40

【0184】

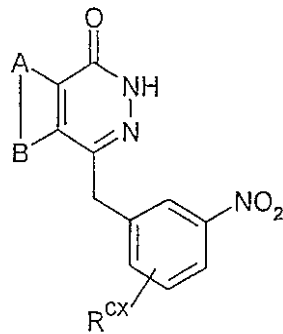
式17または18の化合物の合成は上記の方法論を使用して行ってもよいが、式20の化合物の単一保護(monoprotected)類似体(例えばモノエステル)を使用し、その後、得られた中間体アミドエステルを脱保護する。

50

【 0 1 8 5 】

式 3 の化合物の合成は、式 2 1 の化合物：

【 化 2 8 】



式21

10

【 0 1 8 6 】

[ 式中、 $R^{CX}$ 、A、およびBは上記で定義する通りである。 ]

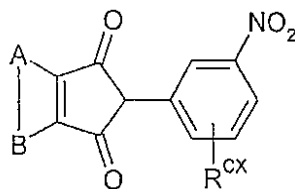
を還元剤（例えば塩化第一スズ、三塩化チタン、鉄粉／塩化アンモニウム、または水素）と、好適な水素化触媒（例えば炭素担持したパラジウム）の存在下、溶媒（例えばエタノールおよび／または水）の存在下、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で、場合により1気圧より高い圧力で、反応させることによって行ってもよい。

20

【 0 1 8 7 】

置換基 $R^{CX}$ の性質が使用する方法論と適合する場合には、式 2 1 の化合物の合成は式 2 2 の化合物：

【 化 2 9 】



式22

30

【 0 1 8 8 】

[ 式中、 $R^{CX}$ 、A、およびBは上記で定義する通りである。 ]

をヒドラジン水和物と、場合により溶媒（例えばエタノール）の存在下、0 から使用する溶媒または試薬の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

【 0 1 8 9 】

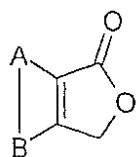
置換基 $R^{CX}$ の性質が使用する方法論と適合する場合には、式 3 の化合物の合成は式 2 2 の化合物をヒドラジン水和物と、場合により溶媒（例えばエタノール）の存在下、0 から使用する溶媒または試薬の沸点までの範囲の温度で反応させることによって直接行ってもよい。

40

【 0 1 9 0 】

式 2 2 の化合物の合成は、式 2 3 の化合物：

【 化 3 0 】

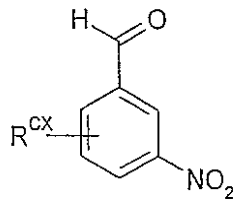


式23

【 0 1 9 1 】

50

[ 式中、AおよびBは上記で定義する通りである。 ]  
 を市販の、または容易に入手できる化合物 2 4 :  
 【化 3 1】



式24

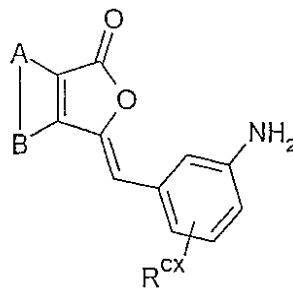
10

【 0 1 9 2 】  
 と、塩基（例えばナトリウムメトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド、またはトリエチルアミン）の存在下、溶媒（例えばメタノールまたはテトラヒドロフラン）の存在下、-80 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

【 0 1 9 3 】

式 3 の化合物の合成は、式 2 5 の化合物：

【化 3 2】



式25

20

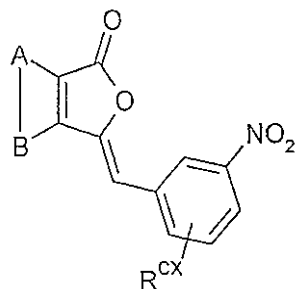
【 0 1 9 4 】

[ 式中、R<sup>CX</sup>、A、およびBは上記で定義する通りである。 ]  
 をヒドラジン水和物と、場合により溶媒（例えばエタノール）の存在下、0 から使用する溶媒または試薬の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

【 0 1 9 5 】

式 2 5 の化合物の合成は、式 2 6 の化合物：

【化 3 3】



式26

40

【 0 1 9 6 】

[ 式中、R<sup>CX</sup>、A、およびBは上記で定義する通りである。 ]  
 を還元剤（例えば塩化第一スズ、三塩化チタン、鉄粉/塩化アンモニウム、または水素）と、好適な水素化触媒（例えば炭素担持したパラジウム）の存在下、溶媒（例えばエタノールおよび/または水）の存在下、0 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で、場合により 1 気圧より高い圧力下で、反応させることによって行ってもよい。

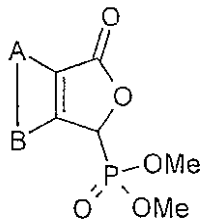
50



## 【 0 1 9 7 】

式 2 6 の化合物の合成は、式 2 7 の化合物：

## 【 化 3 4 】



式27

10

## 【 0 1 9 8 】

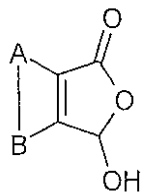
[ 式中、AおよびBは上記で定義する通りである。 ]

を式 2 4 の化合物と、塩基（例えばナトリウムメトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド（hexamethyldisilazide）、またはトリエチルアミン）の存在下、溶媒（例えばメタノールまたはテトラヒドロフラン）の存在下、-80 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させることによって行ってもよい。

## 【 0 1 9 9 】

式 2 7 の化合物の合成は、市販の、または容易に入手できる式 2 8 の化合物：

## 【 化 3 5 】



式28

20

## 【 0 2 0 0 】

[ 式中、AおよびBは上記で定義する通りである。 ]

をジメチルホスファイトおよび塩基（例えばナトリウムメトキシド）と、溶媒（例えばメタノール）の存在下、-10 から使用する溶媒の沸点までの範囲の温度で反応させること

30

によって行ってもよい。

## 【 0 2 0 1 】

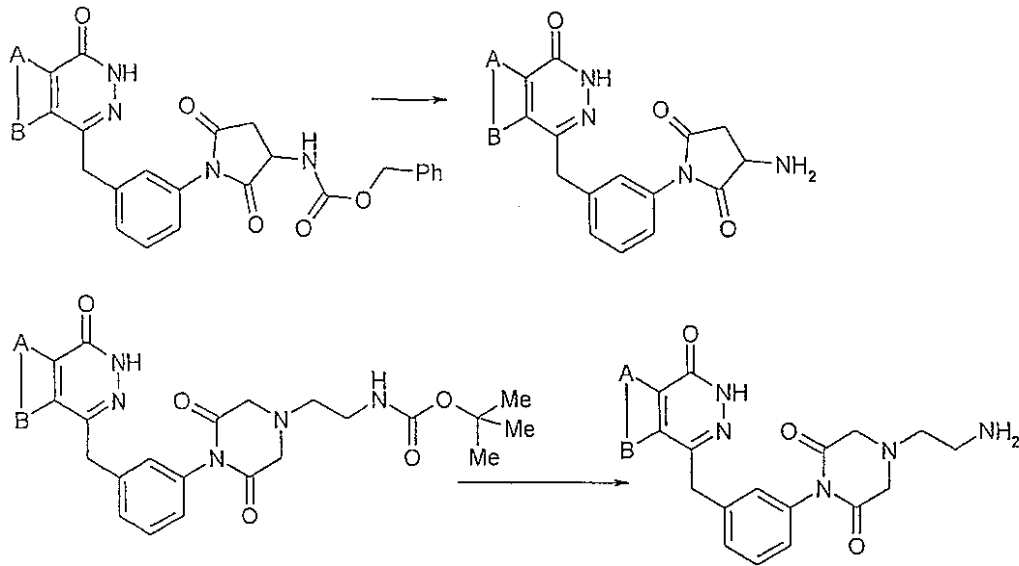
$R_L$  が更なる置換基を有するフェニル基であるか、またはフェニル環がヘテロ芳香族部分で置換された本発明の化合物の合成は、上記と同様の方法により、好適な代替の出発物質を使用することによって行ってもよい。

## 【 0 2 0 2 】

更に、本発明の化合物が一般に使用される「官能基相互変換」化学に適した官能基を含有する場合、本発明はそのような化学の生成物も請求する。関連する例を以下のスキーム 1 に示す：

40

## 【化 3 6】



10

スキーム1

## 【 0 2 0 3 】

20

## 使用

本発明は、特にPARPの活性の阻害に活性な、活性化合物を提供する。

## 【 0 2 0 4 】

ここで使用する「活性な」という用語はPARP活性を阻害する能力のある化合物に関し、特に本質的に活性を有する化合物（薬剤）並びにそれらの化合物のプロドラッグ（プロドラッグはそれ自体、本質的な活性をほとんど、または全く示さなくてもよい）の両方を含む。

## 【 0 2 0 5 】

特定の化合物によって提供されるPARP阻害を評価するために便宜に使用してもよいアッセイについて以下の例で記載する。

30

## 【 0 2 0 6 】

本発明は更に細胞内でのPARP活性の阻害方法を提供し、方法は該細胞を有効量の（好ましくは製薬上許容される組成物の形態の）活性化合物に接触させることを含む。それらの方法はin vitroまたはin vivoで行ってもよい。

## 【 0 2 0 7 】

例えば、細胞サンプルをin vitroで増殖させ、活性化合物を該細胞と接触させ、それらの細胞に対する化合物の影響を観察してもよい。「影響」の例として、一定時間で起こるDNA修復の量を測定してもよい。活性化合物が細胞に影響を及ぼすことが発見された場合、同じ細胞型の細胞を有する患者を治療する方法において、化合物の有効性の予後または診断マーカーとしてこれを使用してもよい。

40

## 【 0 2 0 8 】

ここで症状の治療に関連して使用する「治療」という用語は一般に、所望の治療効果が得られる（例えば症状の進行の阻害）ヒトまたは動物（例えば獣医学における適用で）の治療および療法に関し、これには進行速度の低下、進行速度の停止、症状の軽減、および症状の治癒が含まれる。予防的手段としての治療（すなわち予防）も含まれる。

## 【 0 2 0 9 】

ここで使用する「補助」という用語は、既知の治療方法と合わせた活性化合物の使用に関する。それらの方法には、種々の型の癌の治療に使用される薬剤および/またはイオン化放射線の細胞傷害性治療計画がある。

## 【 0 2 1 0 】

50

活性化合物を細胞培養液添加剤として使用してPARPを阻害し、例えばin vitroにおける既知の化学療法またはイオン化放射線治療に対して細胞を放射線感作してもよい。

【0211】

活性化合物をin vitroアッセイの一部として使用し、例えば候補となるホストが問題の化合物での治療で利益を得ると考えられるかどうかを確認してもよい。

【0212】

投与

活性化合物または活性化合物を含む医薬組成物は任意の便宜な経路で、全身性/末梢性または所望の作用部位でのいずれかで被験体に投与してもよく、それらの投与経路には、限定されるわけではないが以下がある：経口（例えば経口摂取）；局所（例えば経皮、経鼻、眼、頬側、および舌下）；肺（例えば、例えばエアロゾルを使用し、例えば口または鼻を通じる、吸入または通気療法によって）；直腸；経膣；腸管外（例えば注射（例えば皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、鞘内（intrathecal）、髄腔内、嚢内、被膜下、眼窩内、腹膜内、気管内、表皮下、関節内、クモ膜下、および胸骨内））；デポ剤の（例えば皮下または筋肉内への）インプラント。

【0213】

被験体は真核生物、動物、脊椎動物、哺乳動物、げっ歯動物（例えばモルモット、ハムスター、ラット、マウス）、ネズミ科動物（例えばマウス）、イヌ科動物（例えばイヌ）、ネコ科動物（例えばネコ）、ウマ科動物（例えばウマ）、霊長類、サル（例えば有尾猿または無尾猿）、有鼻猿（例えばマーモセット、ヒヒ）、無尾猿（例えばゴリラ、チンパンジー、オランウータン、デナガザル）、またはヒトであってもよい。

【0214】

製剤

活性化合物を単独で投与することも可能であるが、上記の活性化合物の少なくとも1つを、1つ以上の製薬上許容される担体、補助剤、添加剤、希釈剤、充填剤、バッファー、安定化剤、保存剤、潤滑剤、または当業者に周知の他の物質、および場合により他の治療または予防のための物質と共に含む医薬組成物（例えば製剤）とするのが好ましい。

【0215】

従って本発明は更に、上記の医薬組成物および医薬組成物の生成法を提供し、方法は上記の活性化合物の少なくとも1つを、ここに記載する1つ以上の製薬上許容される担体、添加剤、バッファー、補助剤、安定化剤、または他の物質と混合することを含む。

【0216】

ここで使用する「製薬上許容される」という用語は、正当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題若しくは合併症を伴わず、合理的な利益/リスク比で、被験体（例えばヒト）の組織との接触に使用するのに好適な化合物、物質、組成物、および/または投与形態に関する。各担体、添加剤なども、製剤の他の成分と相容性がある（compatible）という意味で「許容され」なければならない。

【0217】

好適な担体、添加剤などは標準的な薬学の教本、例えばレミントンの薬学（Remington's Pharmaceutical Sciences）第18版（Mack Publishing社，Easton, Pa., 1990）で見

いだすことができる。

【0218】

製剤は便宜に単位投与形態であってもよく、また薬学の分野で周知のいずれの方法によって調製してもよい。それらの方法は、1つ以上の補助成分を構成する担体と活性化合物を合一する段階を含む。一般に、製剤の調製は、活性化合物を液体担体若しくは微細に粉碎した（divided）固体担体、またはその両方と均質かつ十分に混合させ、その後場合により生成物を成型して行う。

【0219】

製剤は以下の形態であってもよい：液体、溶液、懸濁液、エマルジョン、エリキシル、シロップ、錠剤、ロゼンジ、顆粒、粉末、カプセル、カシェ、ピル、アンプル、坐剤、ペ

ッサリー、軟膏、ジェル、ペースト、クリーム、スプレー、ミスト、フォーム、ローション、オイル、ポーラス、舐剤、またはエアロゾル。

【0220】

経口投与（例えば経口摂取）に適した製剤はカプセル、カシェ、または錠剤のような個別の単位であってもよく、それぞれは既定の量の活性化化合物を以下として含有する：粉末若しくは顆粒；水性若しくは非水性液体中の溶液若しくは懸濁液；または水中油型液体エマルジョン若しくは油中水型液体エマルジョン；ポーラス；舐剤；またはペースト。

【0221】

錠剤は便宜な方法、例えば圧縮または鋳型成型により、場合により1つ以上の補助成分と共に生成してもよい。圧縮錠剤の調製は、粉末または顆粒のような流動性の形態の活性化化合物を、場合により以下の1つ以上と混合して、好適な機械で圧縮して行ってもよい：結合剤（例えばポビドン、ゼラチン、アカシアガム、ソルビトール、トラガカントガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤または希釈剤（例えばラクトース、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム）；潤滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ）；崩壊剤（例えばデンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）；表面活性剤または分散剤または湿潤剤（例えばラウリル硫酸ナトリウム）；および保存剤（例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸）。成型錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末化合物の混合物を好適な機械で成型して生成してもよい。場合により、錠剤をコーティングするか、または刻み目を入れてもよく、また、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを種々の割合で使用して所望の放出プロファイルを提供し、活性化化合物の緩慢な、または制御された放出を行ってもよい。場合により、錠剤を腸溶性コーティングして胃以外の腸管部分で放出させるようにしてもよい。

【0222】

局所投与（例えば経皮、経鼻、眼、バツカル、および舌下）に適した製剤は軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、パウダー、溶液、泥膏（past）、ジェル、スプレー、エアロゾル、またはオイルとして調製してもよい。あるいはまた、製剤は、パッチまたは包帯剤（dressing）、例えば包帯（bandage）または絆創膏に活性化化合物および場合により1つ以上の添加剤または希釈剤を浸潤させたものを含んでもよい。

【0223】

口内の局所投与に適した製剤には以下がある：風味をつけた基剤（通常、スクロースおよびアカシアガムまたはトラガカントガム）中の活性化化合物を含有するロゼンジ；不活性な基剤（例えばゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア）中の活性化化合物を含有する香錠；および好適な液体担体中の活性化化合物を含有するマウスウォッシュ。

【0224】

眼への局所投与に適した製剤には点眼液があり、これは活性化化合物を好適な担体（特に活性化化合物のための水性溶媒）に溶解または懸濁したものである。

【0225】

担体が固体である経鼻投与に適した製剤には例えば約20から約500ミクロンの範囲の粒子サイズの粗末があり、鼻に近づけて保持した粉末の容器から鼻で吸う、すなわち鼻孔を通した迅速な吸収によってこれを投与する。例えば経鼻スプレー、点鼻液のような投与、またはネブライザーによるエアロゾル投与のための、担体が液体である好適な製剤には、活性化化合物の水性または油性溶液がある。

【0226】

吸入による投与に適した製剤には、好適な噴射剤（例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の好適な気体）を使用する、圧縮バックからのエアロゾルスプレーとして提供されるものがある。

【0227】

皮膚を介する局所投与に適した製剤には軟膏、クリーム、およびエマルジョンがある。軟膏として調製する場合、場合により活性化合物をパラフィン性または水混和性軟膏基剤と共に使用してもよい。あるいはまた、活性化合物を水中油型クリーム基剤と共に調製してクリームとしてもよい。場合により、クリーム基剤の水相は、例えば少なくとも約30% w/wの多価アルコール、すなわち2つ以上の水酸基を有するアルコール、例えばプロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、およびポリエチレングリコール、そしてそれらの混合物を含有してもよい。局所用製剤は、場合により皮膚または他の患部を通した活性化合物の吸収または浸透を促進する化合物を含有してもよい。それらの皮膚浸透促進剤の例にはジメチルスルホキシドおよび関連する類似体がある。

10

#### 【0228】

局所用エマルジョンとして調製する場合、油相は場合により乳化剤(emulsifier; 乳化剤(emulgent)としても知られる)のみを含有するか、あるいは、少なくとも1つの乳化剤と脂肪若しくは油、または脂肪および油の両方との混合物を含有してもよい。好ましくは疎水性乳化剤は安定化剤として作用する親油性乳化剤と共に含有される。脂肪および油の両方が含有されるのも好ましい。安定化剤(単数または複数)を含有する、または含有しない乳化剤(単数または複数)は合していわゆる乳化ワックスを構成し、同ワックスは油および/または脂肪と合していわゆる乳化軟膏基剤を構成し、これはクリーム製剤の油性分散相を成す。

#### 【0229】

20

好適な乳化剤および乳化安定化剤にはTween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリン、および라우リル硫酸ナトリウムがある。エマルジョン医薬製剤に使用されると考えられるほとんどの油への活性化合物の溶解度は非常に低い可能性があるので、製剤に適した油または脂肪の選択は、所望の美容特性を得ることに基づいて行う。従ってクリームは好ましくはべとつかず、しみにならず、洗い流すことができる製品であり、チューブまたは他の容器からの漏出を避けるために好適な粘度を有するものである。直鎖若しくは分枝鎖の1若しくは2塩基アルキルエステル、例えばココナツ脂肪酸のジイソアジピン酸エステル、イソセチルステアリン酸エステル、プロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、またはCrodamol CAPとして知られる分枝鎖エステルの混合物を使用してもよく、最後の3つが好ましいエステルである。必要とされる特性に基づいてこれらを単独で、または組み合わせ使用してもよい。あるいはまた、高融点脂質、例えば白色軟質パラフィンおよび/若しくは液体パラフィン、または他の鉱油を使用することもできる。

30

#### 【0230】

直腸投与に適した製剤は、例えばココア脂またはサリチル酸エステル(salicylate)を含む好適な基剤と共に坐薬として提供してもよい。

#### 【0231】

腔投与に適した製剤は、活性化合物に加えて当業界で好適であると知られている担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、フォーム、またはスプレー製剤として提供してもよい。

40

#### 【0232】

非経口(例えば注射(皮膚、皮下、筋肉内、静脈内、および皮内を含む)による)投与に適した製剤は以下を含む:発熱物質を含有しない水性および非水性等張注射用液(これは抗酸化剤、バッファー、保存剤、安定化剤、静菌剤、および製剤を意図する受容者の血液と等張にする溶質を含有してもよい);および、水性および非水性無菌懸濁液(これは懸濁剤および増粘剤、および化合物が血液成分または1つ以上の臓器に標的化されるように設計したりポソームまたは他の微粒子系を含有してもよい)。それらの製剤に使用する好適な等張賦形剤の例には生理食塩注射液、リンガー溶液、または乳酸加リンガー液がある。一般に、溶液中の活性化合物の濃度は約1ng/mlから約10μg/ml、例えば約10ng/mlか

50

ら約1  $\mu\text{g/ml}$ である。製剤は密封容器（例えばアンプルおよびバイアル）内に入れた単位投与量または複数投与量として提供されてもよく、凍結乾燥された状態で保存してもよい（使用の直前に無菌の液体担体、例えば水を添加するだけでよい）。即時の注射用溶液および懸濁液は無菌の粉末、顆粒、および錠剤から調製してもよい。製剤は、活性化化合物が血液成分または1つ以上の臓器に標的化されるように設計されたりボソームまたは他の微粒子系の形態であってもよい。

#### 【0233】

##### 投与量

認識されるように、活性化化合物および活性化化合物を含有する組成物の好適な投与量は患者によって変化しうる。最適な投与量の決定は、一般に本発明の治療のリスクまたは有毒な副作用と治療的利益のレベルの兼ね合いに関係する。選択される投与量レベルは種々の因子に依存するが、それらには、限定されるわけではないが以下がある：特定の化合物の活性、投与経路、投与時間、化合物の排出速度、治療期間、併用する他の薬剤、化合物、および/または物質、そして患者の年齢、性別、体重、症状、全身の健康状態、および既往歴。化合物の量および投与経路は最終的には医師の裁量で選択されるが、一般に、投与量は実質的に有害な、または有毒な副作用を起こすことなく所望の効果が得られるような作用部位での局所的濃度となる量である。

#### 【0234】

*in vivo*での投与は、治療過程にわたって1回投与で、連続的に、または断続的に（例えば分割した量を好適な間隔で）行うことができる。最も有効な投与方法および投与量を決定する方法は当業者に周知であり、治療に使用する製剤、治療目的、治療する標的細胞、および治療する被験体によって変化する。1回または複数回の投与は、治療する医師が選択する投与レベルおよびパターンで行うことができる。

#### 【0235】

一般に、活性化化合物の好適な投与量は約100  $\mu\text{g}$ から約250mg / 被験体体重kg / 日の範囲である。活性化化合物が塩、エステル、プロドラッグなどの場合、投与される量は親化合物の基準に基づいて算出し、そのため、使用される実測重量は比例して増加する。

#### 【0236】

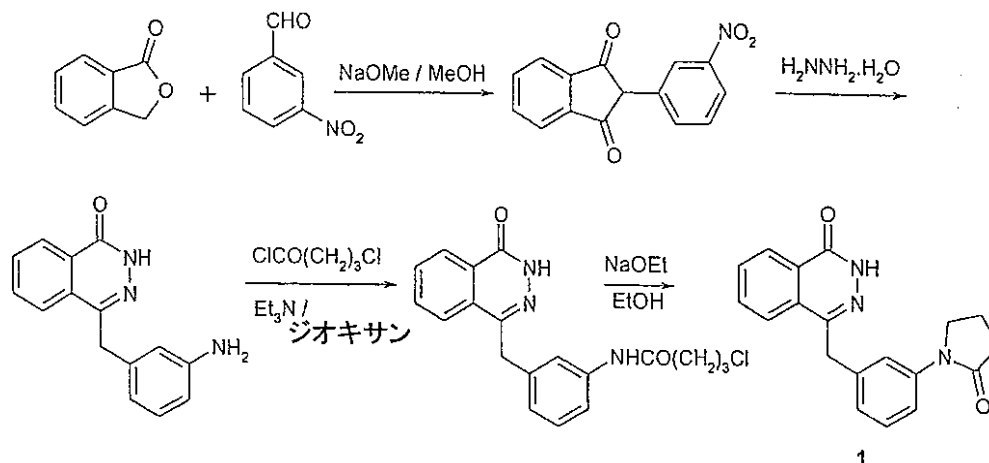
##### 実施例

<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、Bruker Avance 250分光計を使用して記録した。化学シフトは内部標準のテトラメチルシランに対するスケールに基づき、百万分率（ppm）で記載する。分析用LC-MSはMicromass Platform LC-MSで以下のように実施した：Phenomenex Luna C 18 5mm - 50 x 2.1 mmカラムを使用。移動相 - （3分間にわたって）10-90% アセトニトリル / 水（0.4% ギ酸含有）、2分間保持、1分間にわたって再び10% アセトニトリルとし、4分間にわたって再び平衡化。ダイオードアレイ（220-350nm）で検出。コーン電圧は30Vに調整。スキャン範囲は1.5秒にわたって-スキャン間遅延（interscan delay）0.3秒で100-750ダルトン。検出 - 正及び負スペクトルを+/-切替え捕捉（switching capturing positive and negative spectra）。

#### 【実施例1】

#### 【0237】

## 【化 37】



10

## 【0238】

ナトリウムメトキシド溶液（メタノール中27%、400g、2mol）をフタリド（67g、0.5mol）、3-ニトロベンズアルデヒド（75.5g、0.5mol）、プロピオン酸エチル（250ml）、およびメタノール（150ml）の攪拌混合液に、20-30℃で40分間にわたって添加した。混合液を室温で15分間攪拌した後、2.5時間加熱還流し、室温まで冷却して水（2300ml）に注入した。混合水溶液をエーテル（5x500ml）で洗浄した後、酢酸（60ml）を添加した。得られた固体を濾過によって回収し、水（200ml）で洗浄し、減圧乾燥して2-(3-ニトロフェニル)インダン-1,3-ジオン（87.92g）の暗赤茶色固体を得た。融点：216-226℃。これを更なる精製を行わずに使用した。

20

## 【0239】

2-(3-ニトロフェニル)インダン-1,3-ジオン（85g、0.318mol）およびヒドラジン水和物（450ml）の攪拌混合液を2時間加熱還流した後、0℃まで冷却した。得られた固体を濾過によって回収し、水（500ml）で洗浄し、粉碎して微粉末とし、十分量の冷エタノールと混合して濃稠なペーストを得、濾過によって回収し、55℃で減圧乾燥した。次いで粗製の固体をエタノールから再結晶させ、4-(3-アミノベンジル)-2H-フタラジン-1-オン（32.6g）の薄茶色固体を得た。融点：175-177℃。

30

## 【0240】

4-クロロブチリルクロリド（5.42g、38.4mmol）を、4-(3-アミノベンジル)-2H-フタラジン-1-オン（8g、32mmol；上記と同様に調製）、トリエチルアミン（5.35ml、38.4mmol）、および1,4-ジオキサン（40ml）の攪拌混合液に室温で滴下添加し、混合液を室温で1時間攪拌した後、氷水（100ml）に注入した。得られた固体を濾過によって回収し、水（30ml）で洗浄し、減圧乾燥して4-クロロ-N-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]ブチルアミド（12.34g）のオフホワイト色固体を得た。融点：180-184℃。

## 【0241】

4-クロロ-N-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]ブチルアミド（1g、2.8mmol）を、ナトリウムエトキシド（ナトリウムから（0.15g、6.7mmol））をエタノール（10ml）に混合した攪拌溶液に0℃で数回に分けて添加した後、混合液を3時間加熱還流し、室温まで冷却して氷水（50ml）に添加した。得られた固体を濾過によって回収し、水（10ml）で洗浄し、減圧乾燥して4-[3-(2-オキソピロリドン-1-イル)ベンジル]-2H-フタラジン-1-オン（0.77g）のオフホワイト色固体を得た。融点：206-207℃。

40

## 【0242】

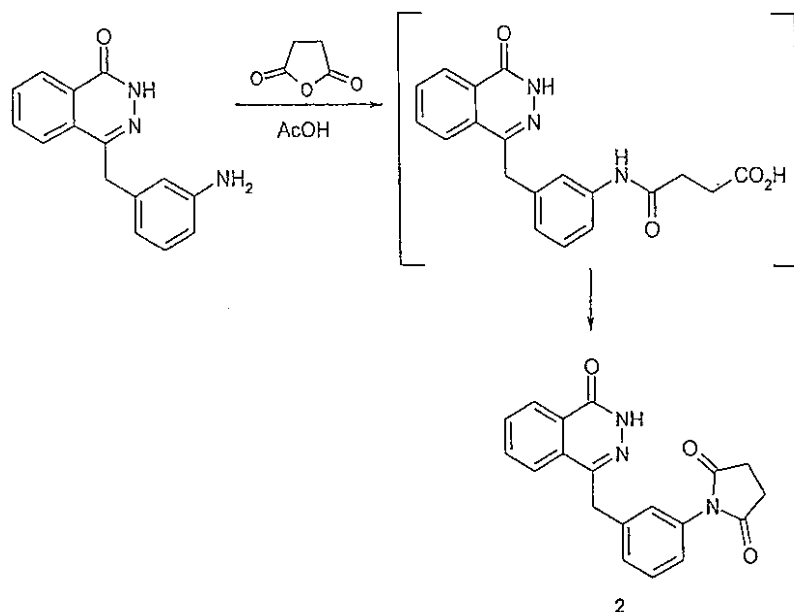
250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 2.00 (m, 2H) ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 2.55 (m, -DMSOのピークによって一部不明瞭, 2H) ( $-\text{NCH}_2-$ ), 3.75 (t, 2H) ( $-\text{COCH}_2-$ ), 4.3 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2-$ ), 7.05 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7.25 (t, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7.5 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7.7 (s, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7.75-8.0 (m, 3H) ( $3 \times \text{ArH}$ ), 8.25 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  320, 純度100%。

50

## 【実施例 2】

【0243】

【化38】



【0244】

4-(3-アミノベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (2g、8mmol；実施例1の記載と同様の方法で調製) を酢酸 (15ml) に混合した溶液を、無水コハク酸 (0.96g、9.6mmol) を酢酸 (15ml) に混合した攪拌溶液に添加し、混合液を4時間加熱還流した後、室温で65時間放置した。反応混液のLC-MS分析を行ったところ、所望の生成物および環化していないアミド酸の混合物を含有していた。攪拌混合液を更に9.25時間加熱還流し、室温で一晩放置した。得られた固体を濾過によって回収し、水 (60ml) およびヘキサン (20ml) で洗浄し、減圧乾燥して1-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]ピロリジン-2,5-ジオン (1.142g) のオフホワイト色固体を得た。

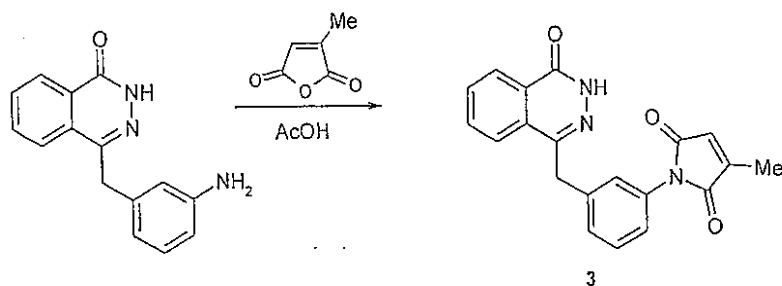
【0245】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 2.75 (s, 4H) ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 4.4 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2-$ ), 7.15 (t, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7.25 (s, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7.5 (d, 2H) ( $2 \times \text{ArH}$ ), 7.8-8.05 (m, 3H) ( $3 \times \text{ArH}$ ), 8.3 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 12.7 (s, 1H) ( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  334, 純度100%。

## 【実施例 3】

【0246】

【化39】



【0247】

4-(3-アミノベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (0.1g、0.4mmol；実施例1の記載と同様の方法で調製)、3-メチルフラン-2,5-ジオン (0.045g、0.4mmol)、および酢酸 (4ml) の攪拌混合液を8.25時間加熱還流し、室温で65時間放置した後、水 (10ml) で希釈した。得られた固体を濾過によって回収し、水 (10ml) で洗浄し、減圧乾燥して3-メチル-1-[3-



(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]ピロール-2,5-ジオン (0.068g) のオフホワイト色固体を得た。

【0248】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 1.95 (s, 3H)( $\text{CH}_3$ ), 4.3 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2$ -), 6.7 (s, 1H)(-COCH=CMeCO-), 7.15 (d, 1H)( $\text{ArH}$ ), 7.2 (s, 1H)( $\text{ArH}$ ), 7.25-7.35 (m, 2H)(2 x  $\text{ArH}$ ), 7.7-7.9 (m, 3H)(3 x  $\text{ArH}$ ), 8.2 (d, 1H)( $\text{ArH}$ ), 12.55 (s, 1H)(CONH);  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  346, 純度100%。

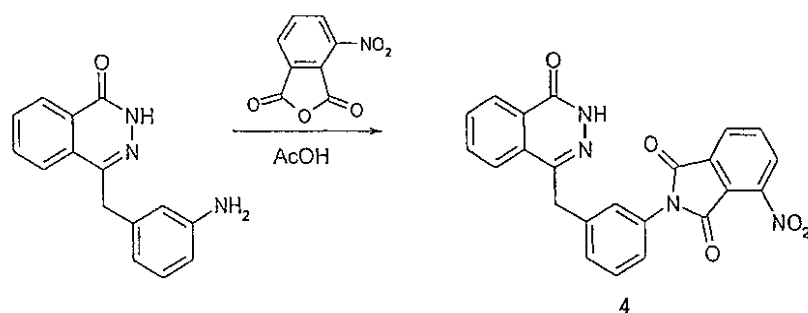
【0249】

以下の実施例3-14は、実施例4の記載と同様の方法で合成した。合成には好適な出発物質を使用し、TLCによって反応が非環式アミド酸段階を経て所望の環化生成物まで進行したことが確認されるまで加熱還流を行った(2から60時間必要)。方法の実質的な変更点を以下に記載する。

【実施例4】

【0250】

【化40】



【0251】

固体生成物をジクロロメタン(20ml)を用いて粉碎し、濾過によって回収し、減圧乾燥して4-ニトロ-2-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]イソインドール-1,3-ジオン(0.025g)の薄黄色固体を得た。

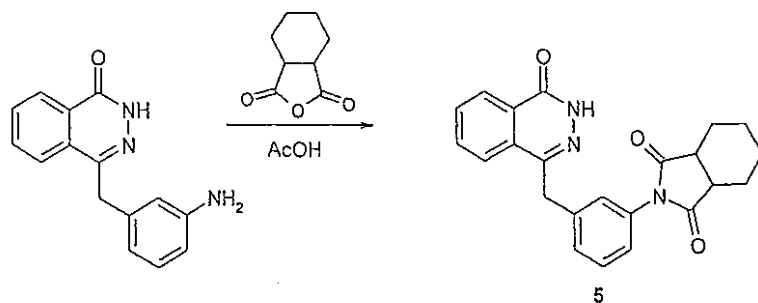
【0252】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 4.45 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2$ -), 7.35 (t, 1H)( $\text{ArH}$ ), 7.45 (s, 1H)( $\text{ArH}$ ), 7.55 (d, 2H)(2 x  $\text{ArH}$ ), 7.8-8.4 (m, 7H)(7 x  $\text{ArH}$ ), 12.7 (s, 1H)(CONH);  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  427, 純度100%。

【実施例5】

【0253】

【化41】



【0254】

生成物は2-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロイソインドール-1,3-ジオン(0.076g)のオフホワイト色固体であった。

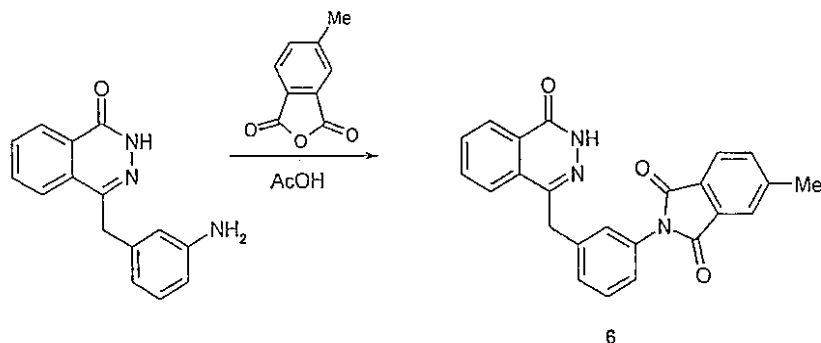
## 【 0 2 5 5 】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 1.3-1.55 (m, 4H) (2 x 環の $\text{CH}_2$ ), 1.65-1.9 (m, 4H) (2 x 環の $\text{CH}_2$ ), 3.05-3.15 (m, 2H) (2 x 環の $\text{CH}$ ), 4.4 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2$ -), 7.2 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7.3 (s, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7.4-7.5 (m, 2H) (2 x  $\text{ArH}$ ), 7.8-8.05 (m, 3H) (3 x  $\text{ArH}$ ), 8.3 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 12.7 (s, 1H) ( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$  388, 純度94.7%。

## 【 実施例 6 】

## 【 0 2 5 6 】

## 【 化 4 2 】



10

## 【 0 2 5 7 】

生成物をジクロロメタン (30ml) に溶解し、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) および水 (10ml) で洗浄した後、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧乾燥して溶媒を除去し、5-メチル-2-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]イソインドール-1,3-ジオン (0.055g) のオフホワイト色固体を得た。

20

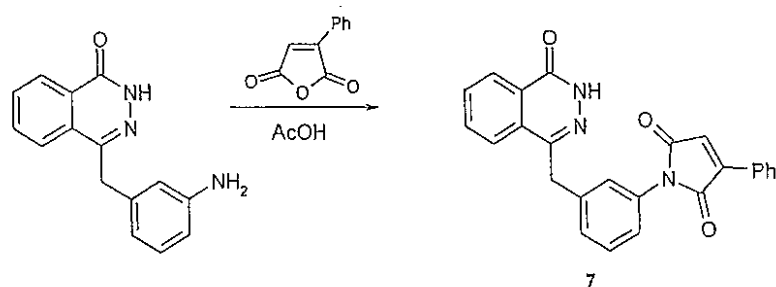
## 【 0 2 5 8 】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 2.5 (s -DMSOのピークによって一部不明瞭, 3H) ( $\text{CH}_3$ ), 4.4 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2$ -), 7.3 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7.4-7.5 (m, 3H) (3 x  $\text{ArH}$ ), 7.7-8.05 (m, 6H) (6 x  $\text{ArH}$ ), 8.3 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 12.65 (s, 1H) ( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$  396, 純度97.1%。

## 【 実施例 7 】

## 【 0 2 5 9 】

## 【 化 4 3 】



30

40

## 【 0 2 6 0 】

生成物は1-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]-3-フェニルピロール-2,5-ジオン (0.074g) の黄褐色固体であった。

## 【 0 2 6 1 】

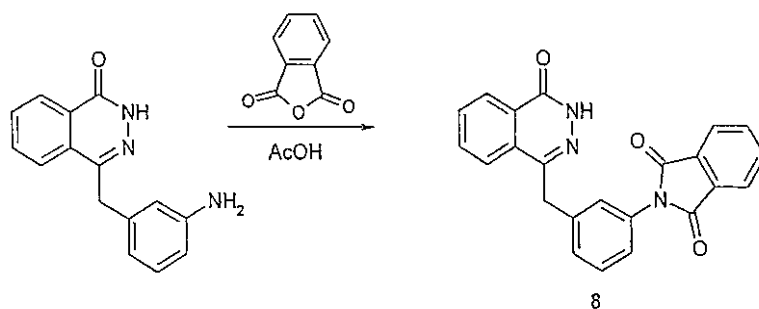
250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 4.4 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2$ -), 7.3 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7.4-7.7 (m, 7H) (6 x  $\text{ArH}$  +  $-\text{COCH}=\text{CPhCO}-$ ), 7.85-8.15 (m, 5H) (5 x  $\text{ArH}$ ), 8.35 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 12.7 (s, 1H) ( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$  408, 純度100%。

## 【 実施例 8 】

## 【 0 2 6 2 】

50

## 【化 4 4】



10

## 【 0 2 6 3】

生成物をジクロロメタン (20ml) に溶解し、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) および水 (10ml) で洗浄した後、デカントして不溶性物質から分離し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧乾燥して溶媒を除去し、2-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]イソインドール-1,3-ジオン (0.03g) の黄色固体を得た。

## 【 0 2 6 4】

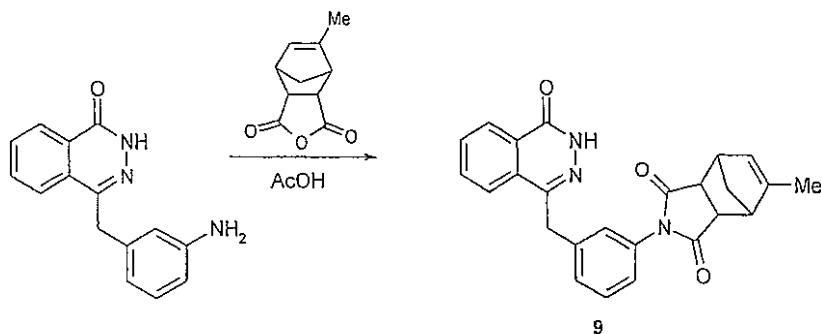
250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 4.45 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2$ -), 7.35 (m, 1H)( $\text{ArH}$ ), 7.4-7.55 (m, 3H)(3 x  $\text{ArH}$ ), 7.8-8.05 (m, 7H)(7 x  $\text{ArH}$ ), 8.3 (dd, 1H)( $\text{ArH}$ ), 12.7 (s, 1H)(CONH);  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$  382, 純度94.1%。

20

## 【実施例 9】

## 【 0 2 6 5】

## 【化 4 5】



30

## 【 0 2 6 6】

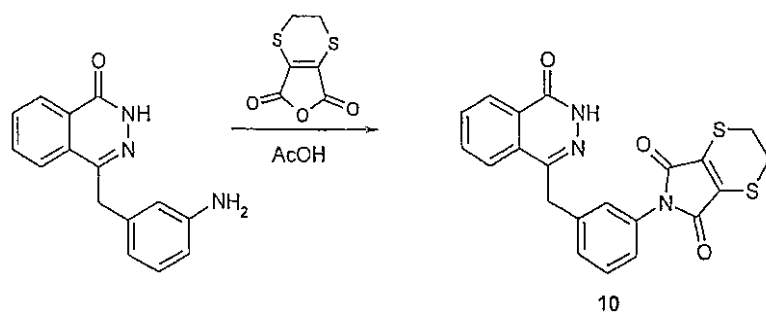
生成物を高速シリカゲルクロマトグラフィーで精製した (溶出液として酢酸エチルおよびヘキサン の85:15混合液を使用)。好適な画分を合一し、減圧乾燥して溶媒を除去し、8-メチル-4-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]-4-アザトリシクロ[5.2.1.0 $^{2,6}$ ]デカ-8-エン-3,5-ジオン (0.012g) のベージュ色固体を得た。 $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$  412, 純度91.5%。

## 【実施例 10】

40

## 【 0 2 6 7】

## 【化 4 6】



10

## 【 0 2 6 8】

生成物をジクロロメタン (30ml) に溶解し、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) および水 (10ml) で洗浄した後、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧乾燥して溶媒を除去し、6-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ[1,4]ジチイノ (dithiino) [2,3-c]ピロール-5,7-ジオン (0.054g) の黄色固体を得た。

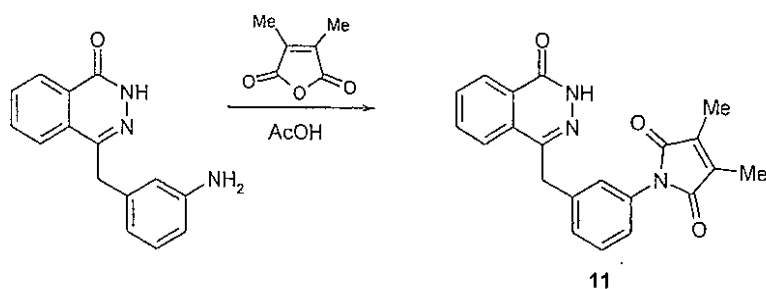
## 【 0 2 6 9】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 3.6 (s, 4H) ( $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ ), 4.5 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2-$ ), 7.35 (m, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7.45-7.6 (m, 3H) ( $3 \times \text{ArH}$ ), 7.9-8.15 (m, 3H) ( $3 \times \text{ArH}$ ), 8.4 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 12.8 (s, 1H) ( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  422, 純度100%。

## 【実施例 1 1】

## 【 0 2 7 0】

## 【化 4 7】



30

## 【 0 2 7 1】

生成物は3,4-ジメチル-1-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]ピロール-2,5-ジオン (0.045g) のベージュ色固体であった。

## 【 0 2 7 2】

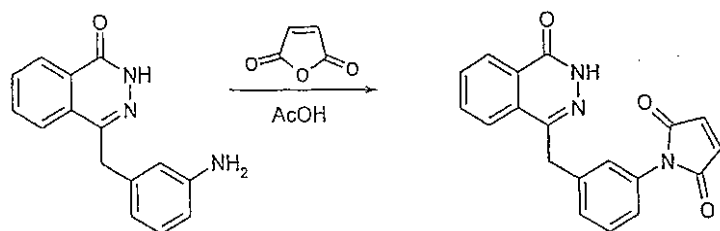
250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 2.0 (s, 6H) ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 4.4 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2-$ ), 7.25 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7.35 (s, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7.4-7.55 (m, 2H) ( $2 \times \text{ArH}$ ), 7.8-8.05 (m, 3H) ( $3 \times \text{ArH}$ ), 8.3 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 12.7 (s, 1H) ( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  360, 純度90.3%。

## 【実施例 1 2】

## 【 0 2 7 3】

40

## 【化 4 8】



12

10

## 【 0 2 7 4】

生成物は1-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]ピロール-2,5-ジオン (0.026g) の茶色固体であった。

## 【 0 2 7 5】

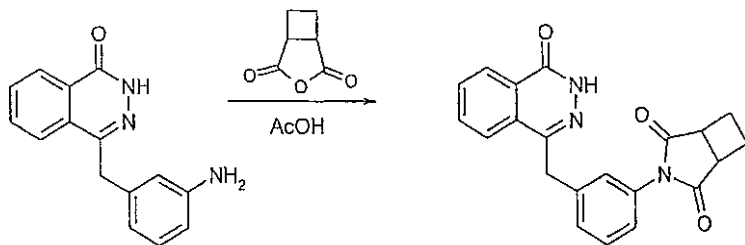
250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 4.3 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2$ -), 7.05 (s, 2H)( $-\text{COCH}=\text{CHCO}-$ ), 7.1 (d, 1H)( $\text{ArH}$ ), 7.2 (s, 1H)( $\text{ArH}$ ), 7.25-7.4 (m, 2H)(2 x  $\text{ArH}$ ), 7.75-7.9 (m, 3H)(3 x  $\text{ArH}$ ), 8.2 (d, 1H)( $\text{ArH}$ ), 12.55 (s, 1H)( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  332, 純度88%。

## 【実施例 1 3】

## 【 0 2 7 6】

## 【化 4 9】

20



13

## 【 0 2 7 7】

30

生成物は3-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]-3-aアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2,4-ジオン (0.071g) のベージュ色固体であった。

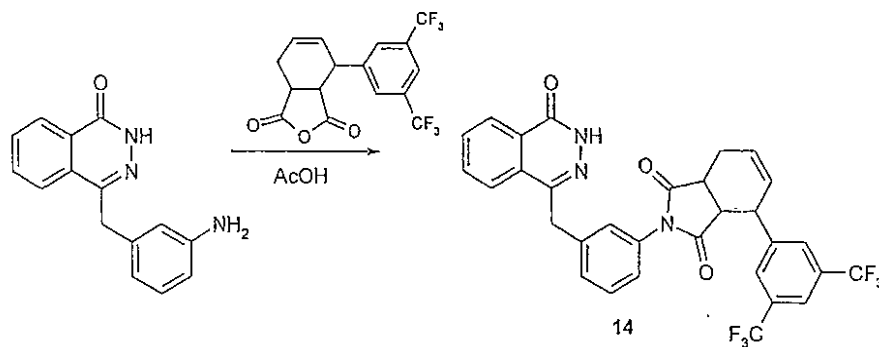
## 【 0 2 7 8】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 2.2 (m, 2H)(2 x 環の $\text{CH}$ ), 2.65 (m, 2H)(2 x 環の $\text{CH}$ ), 3.4 (m - 水のピークで不明瞭, 2H)(2 x 環の $\text{COCH}$ ), 4.4 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2$ -), 7.25 (d, 1H)( $\text{ArH}$ ), 7.35 (s, 1H)( $\text{ArH}$ ), 7.45-7.55 (m, 2H)(2 x  $\text{ArH}$ ), 7.85-8.05 (m, 3H)(3 x  $\text{ArH}$ ), 8.35 (d, 1H)( $\text{ArH}$ ), 12.65 (s, 1H)( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  360, 純度96.3%。

## 【実施例 1 4】

## 【 0 2 7 9】

## 【化50】



10

## 【0280】

生成物をジクロロメタン (20ml) に溶解し、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) および水 (10ml) で洗浄し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧乾燥して溶媒を除去し、4-[3,5-ビス-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]-3a,4,7,7a-テトラヒドロイソインドール-1,3-ジオン (0.073g) の茶色固体を得た。

## 【0281】

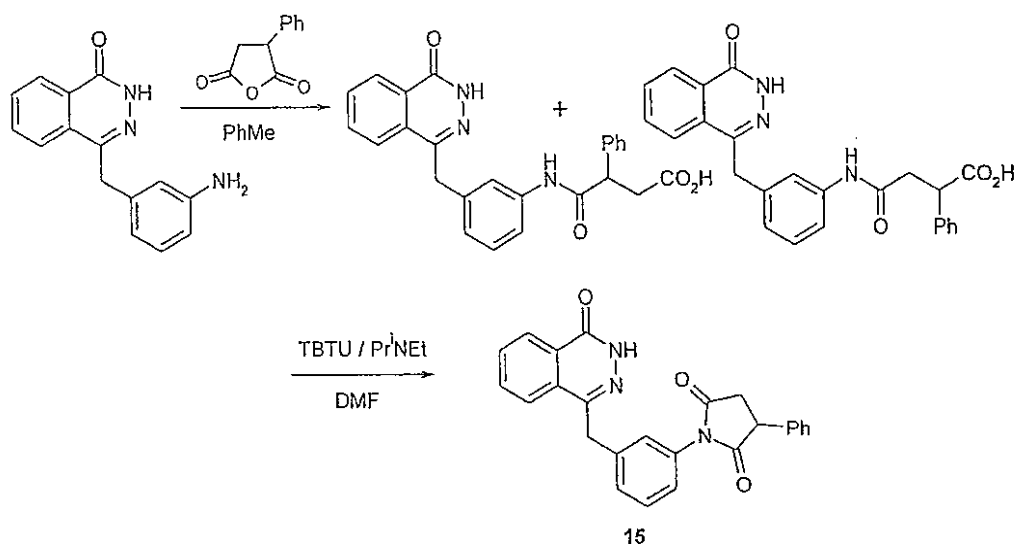
$m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 598, 純度79%。

20

## 【実施例15】

## 【0282】

## 【化51】



30

## 【0283】

4-(3-アミノベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (0.126g、0.5mmol; 実施例1の記載と同様の方法で調製)、3-フェニルジヒドロフラン-2,5-ジオン (0.088g、0.5mmol)、およびトルエン (8ml) の攪拌混合液を3時間加熱還流した後、室温まで冷却した。得られた固体を濾過によって回収し、ヘキサン (20ml) で洗浄し、減圧乾燥してN-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]-2-フェニルスクシンアミド酸およびN-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]-3-フェニルスクシンアミド酸の混合物 (0.142g) のベージュ色固体を得、これを更なる精製を行わずに使用した。

## 【0284】

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テトラフルオロボレート (0.139g、0.429mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.095g、0.726mmol) を

40

50

、上記のN-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]-2-フェニルスクシンアミド酸およびN-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]-3-フェニルスクシンアミド酸の混合物(0.142g、0.33mmol)をジメチルホルムアミド(2ml)に混合した攪拌溶液に室温で連続的に添加し、混合液を室温で3.25時間攪拌し、室温で18時間放置した後、水(10ml)に滴下添加した。混合液を室温で30分間攪拌した後、得られた固体を濾過によって回収し、水(5ml)およびヘキサン(10ml)で洗浄し、減圧乾燥して1-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]-3-フェニルピロリジン-2,5-ジオン(0.097g)のオフホワイト色固体を得た。

【0285】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 3.0 (m, 1H)(環のCH), 3.4 (m 水のピークで一部不明瞭, 1H)(環のCH), 4.4-4.55 (m, 3H)( $\text{ArCH}_2$ - + 環のCH), 7.25-7.65 (m, 9H)(9 x ArH), 7.9-8.15 (m, 3H)(3 x ArH), 8.4 (d, 1H)(ArH), 12.8 (s, 1H)(CONH); m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  410, 純度94.2%。

10

【0286】

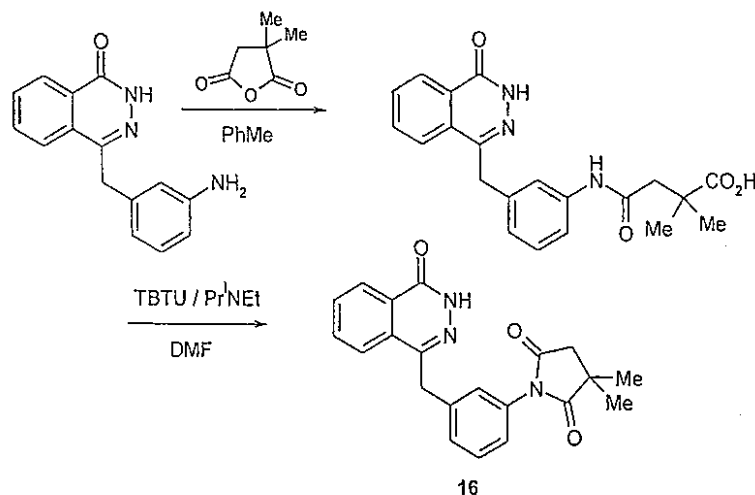
以下の実施例16-20は、実施例15の記載と同様の方法で合成した。合成には好適な出発物質を使用し、TLCによって出発物質が消費されたことが確認されるまで、両反応段階を行った。方法の実質的な変更点を以下に記載する。

【実施例16】

【0287】

【化52】

20



30

【0288】

生成物は3,3-ジメチル-1-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]ピロリジン-2,5-ジオン(0.066g)のオフホワイト色固体であった。

【0289】

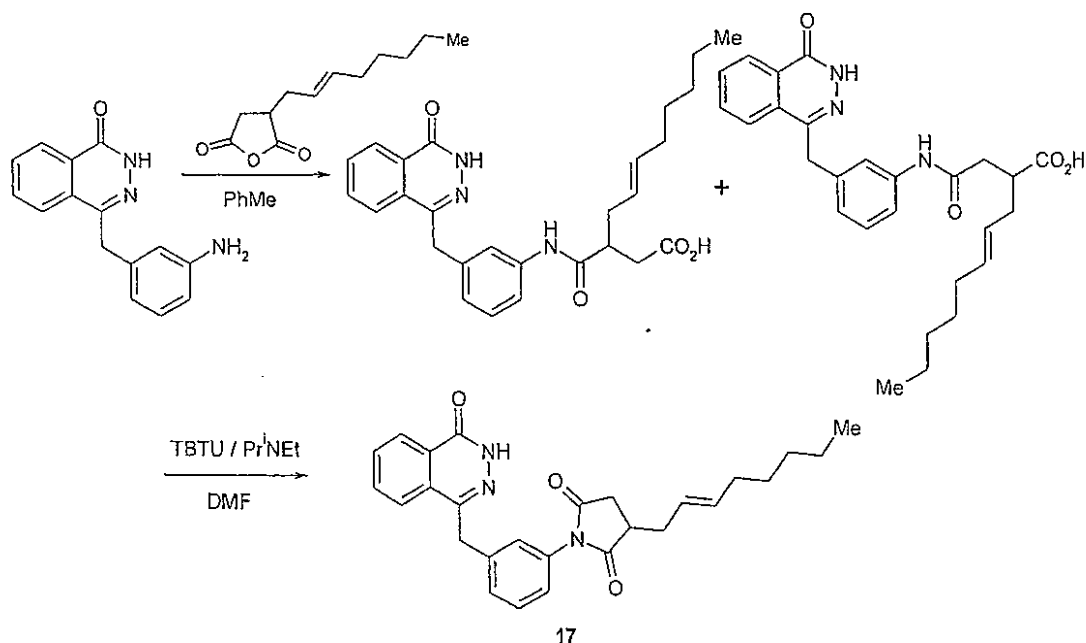
250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 1.55 (s, 6H)(2 x  $\text{CH}_3$ ), 3.45 (s, 2H)(環の $\text{CH}_2$ ), 4.4 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2$ -), 7.15 (d, 1H)(ArH), 7.3 (s, 1H)(ArH), 7.5 (m, 2H)(2 x ArH), 7.8-8.05 (m, 3H)(3 x ArH), 8.3 (d, 1H)(ArH), 12.65 (s, 1H)(CONH); m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  362, 純度97.4%。

40

【実施例17】

【0290】

## 【化53】



10

## 【0291】

20

閉環反応混合物を水（10ml）に添加し、室温で6時間攪拌し、室温で18時間放置した。得られた固体を濾過によって回収し、水（5ml）およびヘキサン（10ml）で洗浄し、減圧乾燥して3-オクト-2-エニル-1-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]ピロリジン-2,5-ジオン（0.056g）の茶色固体を得た。

## 【0292】

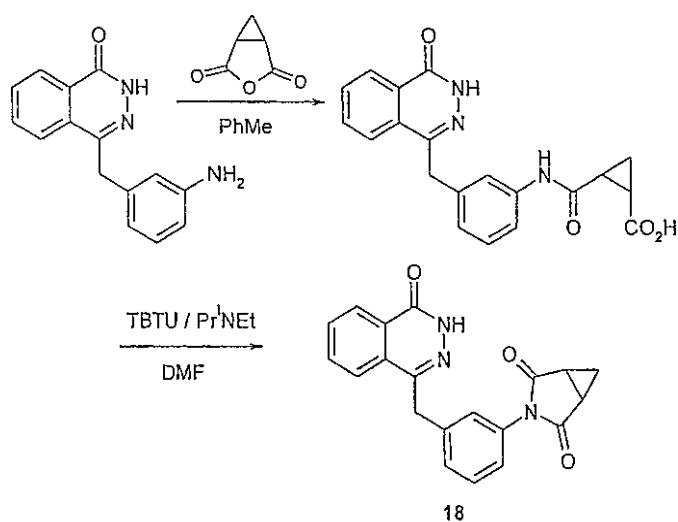
250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 0.9 (m, 3H)( $\text{CH}_3$ ), 1.15-1.35 (m, 6H)(3 x  $\text{CH}_2$ ), 1.9-2.1 (m, 2H)( $\text{CH}_2$ ), 2.25-2.6 (m DMSOのピークにより一部不明瞭, 3H)( $\text{CH}_2$  + 環のCH), 2.8-3.2 (m, 2H)(2 環のCH), 4.45 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2$ -), 5.35-5.7 (m, 2H)(-CH=CH-), 7.15-7.35 (m, 2H)(2 x  $\text{ArH}$ ), 7.5 (m, 2H)(2 x  $\text{ArH}$ ), 7.8-8.05 (m, 3H)(3 x  $\text{ArH}$ ), 8.3 (d, 1H)( $\text{ArH}$ ), 12.7 (s, 1H)(CONH); m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$  444, 純度98.0%。

30

## 【実施例18】

## 【0293】

## 【化54】



40

## 【0294】

生成物は3-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]-3-アザビ

50



シクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4-ジオン (0.053g) のベージュ色固体であった。

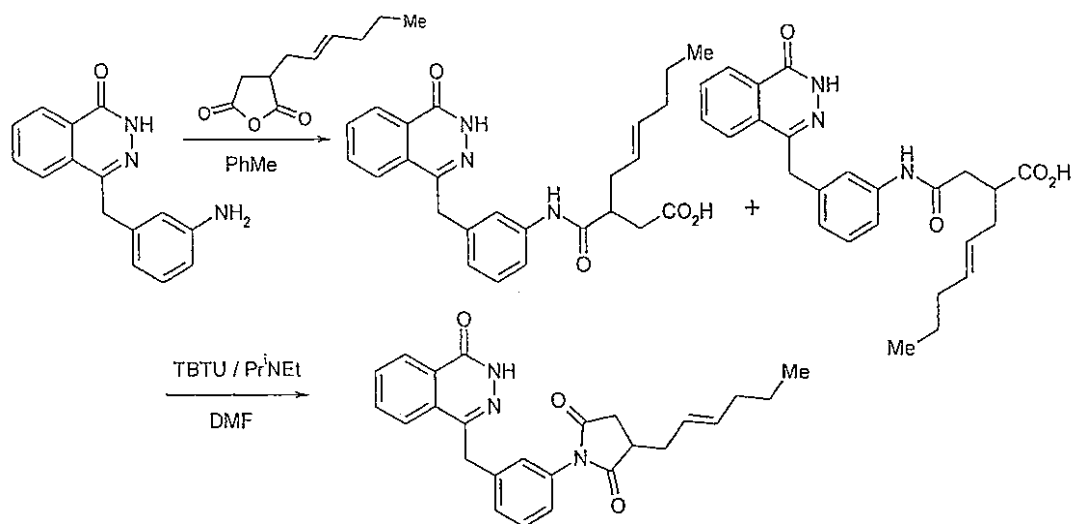
【 0 2 9 5 】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 1.65 (m, 1H)(環のCH), 1.85 (m, 1H)(環のCH), 2.75 (m, 2H)(2 x 環のCH), 4.4 (s, 2H)(ArCH<sub>2</sub>-), 7.15 (m, 1H)(ArH), 7.25 (s, 1H)(ArH), 7.4 (m, 2H)(2 x ArH), 7.85-8.05 (m, 3H)(3 x ArH), 8.3 (d, 1H)(ArH), 12.65 (s, 1H)(CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup> 346, 純度95.4%。

【実施例 1 9】

【 0 2 9 6 】

【化 5 5】



19

【 0 2 9 7 】

閉環生成物をジクロロメタン (10ml) に溶解し、シリカゲルショートカラム (溶出液としてジクロロメタンを使用) を通して濾過した。好適な画分を合一し、減圧乾燥して溶媒を除去し、3-ヘキシ-2-エニル-1-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]ピロリジン-2,5-ジオン (0.04g) の薄茶色固体を得た。

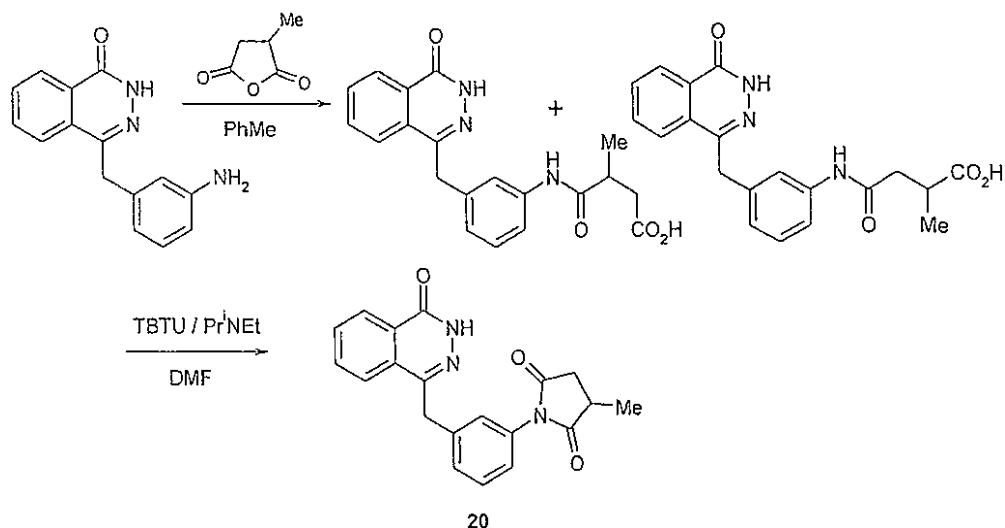
【 0 2 9 8 】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 0.9 (t, 3H)(CH<sub>3</sub>), 1.3-1.45 (m, 2H)(CH<sub>2</sub>), 1.95-2.05 (m, 2H)(CH<sub>2</sub>), 2.35-2.6 (m DMSOのピークにより一部不明瞭, 2H)(CH<sub>2</sub>), 2.85-3.2 (m, 3H)(3 x 環のCH), 4.4 (s, 2H)(ArCH<sub>2</sub>-), 5.35-5.7 (m, 2H)(-CH=CH-), 7.1-7.3 (m, 2H)(2 x ArH), 7.5 (m, 2H)(2 x ArH), 7.85-8.05 (m, 3H)(3 x ArH), 8.35 (d, 1H)(ArH), 12.7 (s, 1H)(CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup> 416, 純度89.1%。

【実施例 2 0】

【 0 2 9 9 】

## 【化 5 6】



10

## 【 0 3 0 0 】

生成物は3-メチル-1-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]ピロリジン-2,5-ジオン (0.086g) の茶色固体であった。

20

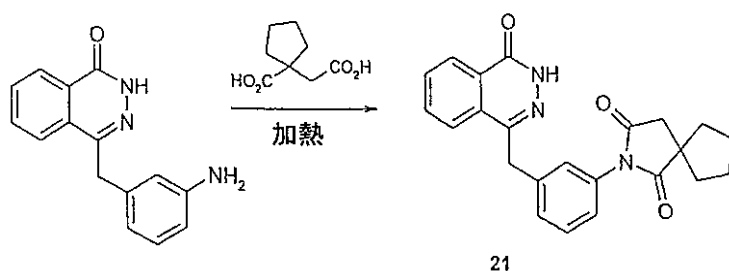
## 【 0 3 0 1 】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 1.2 (d, 3H) ( $\text{CH}_3$ ), 2.35-2.5 (m DMSOのピークにより一部不明瞭, 1H) (環のCH), 2.8-3.0 (m, 2H) (2 x 環のCH), 4.3 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2$ -), 7.05 (m, 2H) (2 x  $\text{ArH}$ ), 7.15 (s, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7.35 (m, 2H) (2 x  $\text{ArH}$ ), 7.75-7.95 (m, 3H) (3 x  $\text{ArH}$ ), 8.2 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 12.6 (s, 1H) ( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . 348, 純度100%。

## 【実施例 2 1】

## 【 0 3 0 2 】

## 【化 5 7】



30

## 【 0 3 0 3 】

4-(3-アミノベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (0.1g、0.4mmol ; 実施例 1 の記載と同様の方法で調製) および1-(カルボキシメチル)シクロペンタンカルボン酸 (0.0685g、0.4mmol) の攪拌混合物を200 で2.5時間加熱した後、室温まで冷却した。メタノール (1ml) を添加し、混合液を5分間加熱還流した。固体は沈殿しなかったので、混合液を減圧濃縮し、残渣を水 (5ml) を用いて粉碎した。得られた固体を濾過によって回収し、減圧乾燥して2-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]-2-アザスピロ[4.4]ノナン-1,3-ジオン (0.108g) の茶色固体を得た。

40

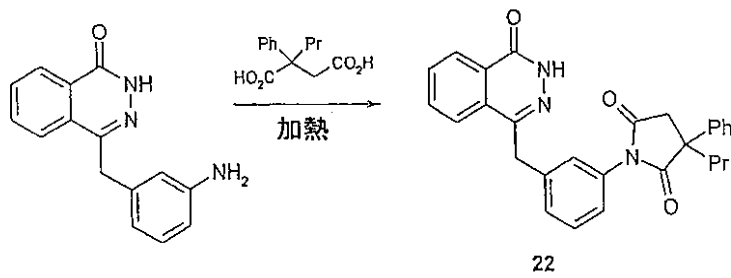
## 【 0 3 0 4 】

$m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . 388, 純度89.1%。

## 【実施例 2 2】

## 【 0 3 0 5 】

## 【化 5 8】



10

## 【 0 3 0 6 】

4-(3-アミノベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (0.1g、0.4mmol；実施例 1 の記載と同様の方法で調製) および 2-フェニル-2-プロピルコハク酸 (0.094g、0.4mmol) の攪拌混合液を 200 で 1.5 時間加熱した後、室温で 18 時間放置した。メタノール (1ml) を添加し、混合液を 5 分間加熱還流した後、濾過し、回収した固体を熱メタノール (3ml) で洗浄した。合一した濾液および洗浄液を減圧濃縮し、残渣を水 (5ml) を用いて粉碎した。得られた固体を濾過によって回収し、減圧乾燥して 1-[3-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]-3-フェニル-3-プロピルピロリジン-2,5-ジオン (0.061g) のベージュ色固体を得た。

## 【 0 3 0 7 】

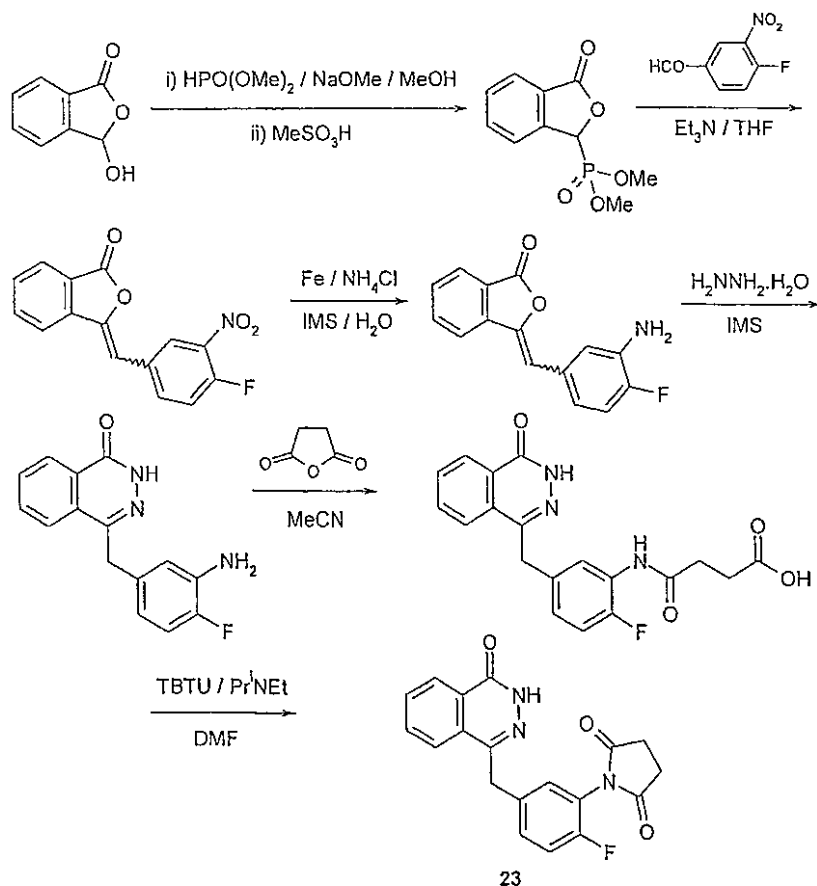
20

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 0.95 (t, 3H)( $\text{CH}_3$ ), 1.25 (m, 2H)( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.1 (m, 2H)( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.3 (d, 2H)(環の  $\text{CH}_2$ ), 4.4 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2-$ ), 7.2 (d, 1H)( $\text{ArH}$ ), 7.3-7.65 (m, 8H)(8 x  $\text{ArH}$ ), 7.85-8.1 (m, 3H)(3 x  $\text{ArH}$ ), 8.35 (d, 1H)( $\text{ArH}$ ), 12.7 (s, 1H)( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$ : 452, 純度 93.6%。

## 【実施例 2 3】

## 【 0 3 0 8 】

## 【化 5 9】



## 【 0 3 0 9 】

ジメチルホスファイト (100 g、0.909mol) を、ナトリウムメトキシド (ナトリウムから (20.9g、0.909グラム原子)) をメタノール (730ml) に混合した攪拌溶液に、窒素雰囲気下、0℃で滴下添加し、混合液を5分間攪拌し、2-カルボキシベンズアルデヒド (95.4g、0.64mol) を数回に分けて添加した。攪拌混合液を室温となるまで放置した後、30分間攪拌して氷上で冷却した。メタンスルホン酸 (96g、1mol) を5-10℃で数回に分けて添加した後、減圧濃縮して溶媒を除去した。残渣をジクロロメタン (1800ml) および水 (450ml) 間で分配し、有機相を分離し、水 (2x450ml) で洗浄し、乾燥した (MgSO<sub>4</sub>)。減圧濃縮して溶媒を除去し、エーテル (150ml) を用いて残渣を粉砕し、得られた固体を濾過によって回収し、エーテル (30ml) で洗浄し、減圧乾燥してジメチル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 (139.94g) の白色結晶性固体を得た。融点：95-96.5

250 MHz <sup>1</sup>H-nmr (d<sub>6</sub>-DMSO) (ppm): 3.65 (d, 3H)(-OCH<sub>3</sub>), 3.85 (d, 3H)(-OCH<sub>3</sub>), 6.4 (d, 1H)(-CH-P), 7.75 (m, 2H)(2 x ArH), 7.85-8.05 (m, 2H)(2 x ArH); m/z (M+H)<sup>+</sup>. 243, 純度100%。

## 【 0 3 1 0 】

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 (20g、0.083mol) および4-フルオロ-3-ニトロベンズアルデヒド (13.97g、0.083mol) をテトラヒドロフラン (120ml) に混合した攪拌溶液を15℃まで冷却し、トリエチルアミン (11.5ml、0.083mol) を<25℃で滴下添加した。混合液はこの時点で濃稠であったため、更にテトラヒドロフラン (50ml) を添加して攪拌を容易にした。混合液を室温で65時間攪拌し、得られた固体を濾過によって回収した。濾液を減圧濃縮し、水 (30ml) を用いて残渣を粉砕し、得られた固体を濾過によって回収した。2回にわたって得られた固体を合一し、水 (120ml) に懸濁した。混合液を室温で30分間攪拌し、得られた固体を濾過によって回収し、24時間減圧乾燥して粗製の3-(4-フルオロ-3-ニトロベンジリデン)-3H-イソベンゾフラン-1-オ

10

20

30

40

50

ンを得た。これはまだわずかに水で湿っていたが、直接、次の段階に使用した。

【 0 3 1 1 】

上記の粗製3-(4-フルオロ-3-ニトロベンジリデン)-3H-イソベンゾフラン-1-オン (23.5 g)、工業用変性アルコール (400ml)、水 (300ml)、および塩化アンモニウム (8.81g、0.165mol) の攪拌混合液を70℃まで加熱し、鉄粉 (46.0g、0.824グラム原子) を数回に分けて添加した。添加が完了した時点で攪拌混合液を70℃で更に2時間加熱した後、熱いうちにセライトを通じて濾過した。回収した無機固体を熱工業用変性アルコール (6×200ml) で洗浄した後、濾液および洗浄液を合一し、減圧濃縮して溶媒を除去した。水 (300ml) を用いて残渣を粉碎し、得られた固体を濾過によって回収し、24時間減圧乾燥して粗製の3-(3-アミノ-4-フルオロベンジリデン)-3H-イソベンゾフラン-1-オンの黄色固体を得た。m/z (M+H)<sup>+</sup>. 256, 純度100%。これを直接、次の段階に使用した。

10

【 0 3 1 2 】

上記粗製3-(3-アミノ-4-フルオロベンジリデン)-3H-イソベンゾフラン-1-オン (21 g)、工業用変性アルコール (250ml)、およびヒドラジン 1 水和物 (4ml、0.082mol) の攪拌混合液を1時間加熱還流した後、0℃まで冷却した。得られた固体を濾過によって回収し、水 (2×50ml) および工業用変性アルコール (30ml) で洗浄し、減圧乾燥して薄茶色固体を得た。濾液を減圧濃縮し、残渣を最少量の熱工業用変性アルコールに溶解した後、固体が沈殿するまで水を添加した。得られた固体を濾過によって回収し、減圧乾燥した。4-(3-アミノ-4-フルオロベンジル)-2H-フタラジン-1-オンの総収量は14.5gであった。融点: 189-191℃。

20

【 0 3 1 3 】

250 MHz <sup>1</sup>H-nmr (d<sub>6</sub>-DMSO) (ppm): 4.2 (s, 2H)(ArCH<sub>2</sub>-), 5.2 (s, 2H)(-NH<sub>2</sub>), 6.5-6.6 (m, 1H)(ArH), 6.65-6.75 (m, 1H)(ArH), 6.9-7.05 (m, 1H)(ArH), 7.85-8.0 (m, 3H)(3 x ArH), 8.3-8.4 (m, 1H)(ArH), 12.7 (s, 1H)(CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>. 270, 純度100%。

【 0 3 1 4 】

4-(3-アミノ-4-フルオロベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (1.62g、6mmol) をアセトニトリル (40ml) に混合した溶液を濾過し、痕跡量の不溶性物質を除去した。無水コハク酸 (0.7g、7mmol) をアセトニトリル (10ml) に混合した溶液を濾過して痕跡量のコハク酸不純物を除去し、2つの濾過を合一した。攪拌混合液を4時間加熱還流し、室温で18時間放置し、更に2時間加熱還流した。得られた固体を濾過によって熱混合液から回収し、アセトニトリル (10ml) で洗浄し、減圧乾燥した。固体をジクロロメタン (60ml) に懸濁し、混合液を2時間加熱還流した後、得られた固体を濾過によって熱混合液から回収し、ジクロロメタン (20ml) で洗浄し、減圧乾燥してN-[2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン (phalazin) -1-イルメチル)フェニル]スクシンアミド酸 (1.73g) のオフホワイト色固体を得た。融点: 210-213℃。

30

【 0 3 1 5 】

250 MHz <sup>1</sup>H-nmr (d<sub>6</sub>-DMSO) (ppm): 2.4-2.7 (m, 4H)(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) 4.4 (s, 2H)(ArCH<sub>2</sub>-), 7.0-7.25 (m, 2H)(2 x ArH), 7.7-8.0 (m, 4H)(4 x ArH), 8.2-8.3 (m, 1H)(ArH), 9.7 (s, 1H)(鎖のCONH), 12.15 (br s, 1H)(-CO<sub>2</sub>H), 12.65 (s, 1H)(環のCONH); m/z (M+H)<sup>+</sup>. 370, 純度96%。

40

【 0 3 1 6 】

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テトラフルオロボレート (0.834g、2.6mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.569g、4.4mmol) を、N-[2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン (phalazin) -1-イルメチル)フェニル]スクシンアミド酸 (0.703g、2mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) に混合した攪拌溶液に室温で連続的に添加し、混合液を室温で100時間攪拌した。TLCで出発物質が残存していることが確認されたので、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テトラフルオロボレート (0.3g) を添加し、24時間攪拌を継続した。得られた懸濁液を水 (40ml) に滴下添加し、混合液を室温で1時間攪拌し、得られた固体を濾過によって回収し、水 (20ml) およびヘキサン (20ml) で洗浄し、減圧乾燥して1-[2-フルオロ-5-

50

(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン( phalazin ) -1-イルメチル)フェニル]ピロリジン-2,5-ジオン (0.476g) のオフホワイト色固体を得た。258-262 。

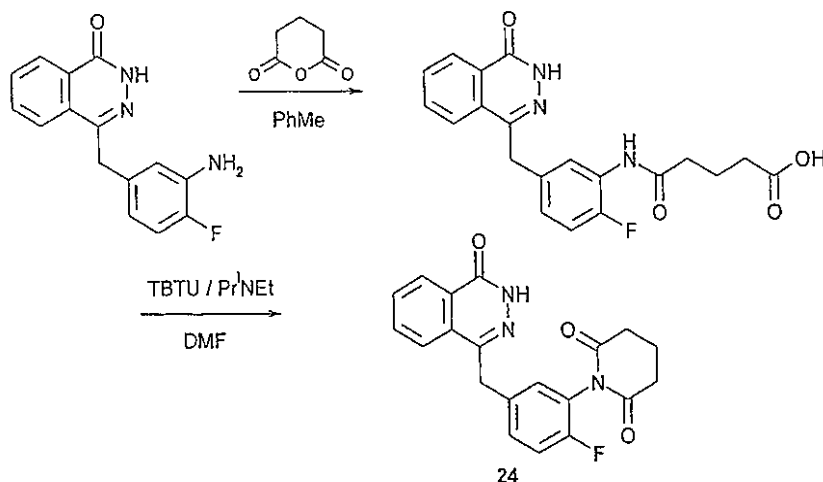
【 0 3 1 7 】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 2.75-2.9 (m, 4H)( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 4.25 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2-$ ), 7.25 (m, 1H)( $\text{ArH}$ ), 7.35 (t, 1H)( $\text{ArH}$ ), 7.5-7.6 (m, 1H)( $\text{ArH}$ ), 7.8-8.05 (m, 3H)(3 x  $\text{ArH}$ ), 8.25 (d, 1H)( $\text{ArH}$ ), 12.65 (s, 1H)( $\text{CONH}$ )。

【 実施例 2 4 】

【 0 3 1 8 】

【 化 6 0 】



【 0 3 1 9 】

4-(3-アミノ-4-フルオロベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (0.1g、0.37mmol ; 実施例 2 3 の記載と同様の方法で調製)、無水グルタル酸 (0.042g、0.37mmol)、およびトルエン (10ml) の攪拌混合液を、出発物質が消費されるまで (反応後、TLCを行った (溶出液として酢酸エチルおよびエタノールの3:1混合液を使用)) 加熱還流し、その後室温まで冷却させた。得られた固体を濾過によって回収し、エタノールから再結晶させて4-[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)フェニルカルバモイル]酪酸 (0.08g) の白色固体を得た。融点190-194 。

【 0 3 2 0 】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 1.5-1.65 (m, 2H)( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 2.0-2.25 (m, 4H)( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 4.1 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2-$ ), 6.8-7.0 (m, 2H)(2 x  $\text{ArH}$ ), 7.5-7.8 (m, 4H)(4 x  $\text{ArH}$ ), 8.05 (d, 1H)( $\text{ArH}$ ), 9.45 (s, 1H)(鎖の $\text{CONH}$ ), 12.85 (br s, 1H)( $-\text{CO}_2\text{H}$ ), 12.4 (s, 1H)(環の $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  382, 純度100%。

【 0 3 2 1 】

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テトラフルオロボレート (0.087g、0.27mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.079ml、0.46mmol) を、4-[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)フェニルカルバモイル]酪酸 (0.08g、0.21mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) に混合した攪拌溶液に室温で連続的に添加し、混合液を室温で50時間攪拌した後、氷冷水 (10ml) に滴下添加した。得られた固体を濾過によって回収し、減圧乾燥して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)フェニル]ピペリジン-2,6-ジオン (0.05g) の白色固体を得た。融点: 259-263 。

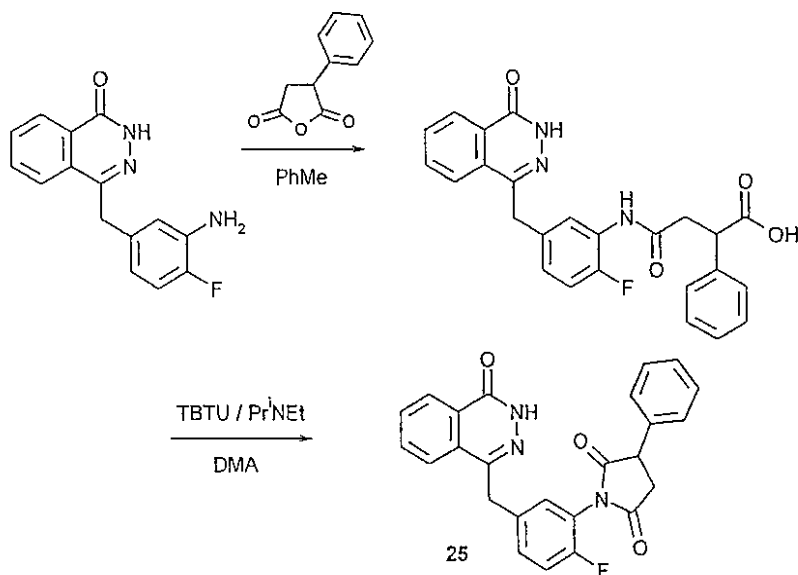
【 0 3 2 2 】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 1.8-2.1 (m, 2H)( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 2.7-2.9 (m, 4H)( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 4.35 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2-$ ), 7.1-7.35 (m, 2H)(2 x  $\text{ArH}$ ), 7.4-7.5 (m, 1H)( $\text{ArH}$ ), 7.8-8.05 (m, 3H)(3 x  $\text{ArH}$ ), 8.3 (d, 1H)( $\text{ArH}$ ), 12.65 (s, 1H)( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  366, 純度100%。

## 【実施例 25】

## 【0323】

## 【化61】



10

20

## 【0324】

4-(3-アミノ-4-フルオロベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (0.7g、2.6mmol；実施例 23 の記載と同様の方法で調製)、3-フェニルジヒドロフラン-2,5-ジオン (0.458g、2.6mmol)、およびトルエン (35ml) の攪拌混合液を2時間加熱還流した後、室温まで冷却させた。得られた固体を濾過によって回収し、酢酸エチル (3ml) で洗浄し、減圧乾燥してN-[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)フェニル]-2-フェニルスクシンアミド酸 (0.775g) のオフホワイト色固体を得た。融点：180-183。

## 【0325】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 2.7-2.9 (m, 1H)(-CH $\text{H}$ CHPh-), 3.1-3.3 (m, 1H)(-CH $\text{H}$ CHPh-), 4.0-4.1 (m, 1H)(-CHPh-) 4.3 (s, 2H)(ArCH $_2$ -), 7.1-7.3 (m, 2H)(2 x ArH), 7.3-7.5 (m, 5H)(5 x ArH), 7.8-8.0 (m, 4H)(4 x ArH), 8.3 (d, 1H)(ArH), 9.75 (s, 1H)(鎖のCONH), 12.5 (br s, 1H)(-CO $_2$ H), 12.65 (s, 1H)(環のCONH); m/z (M+H) $^{+}$  446, 純度100%。

30

## 【0326】

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テトラフルオロボレート (0.726g、2.26mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.494g、3.8mmol) を、N-[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)フェニル]-2-フェニルスクシンアミド酸 (0.775g、1.7mmol) をジメチルアセトアミド (4ml) に混合した攪拌溶液に室温で連続的に添加し、混合液を室温で65時間攪拌した後、氷冷水 (40ml) に滴下添加した。得られた固体を濾過によって回収し、水 (3ml) で洗浄し、減圧乾燥した。粗生成物を熱メタノール (8ml) に溶解し、溶液を脱脂綿の小栓を通して濾過した後、濾液を水 (30ml) に添加した。得られた固体を濾過によって回収し、減圧乾燥して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)フェニル]-3-フェニルピロリジン-2,5-ジオン (0.555g) のオフホワイト色固体を得た。融点：114-120。

40

## 【0327】

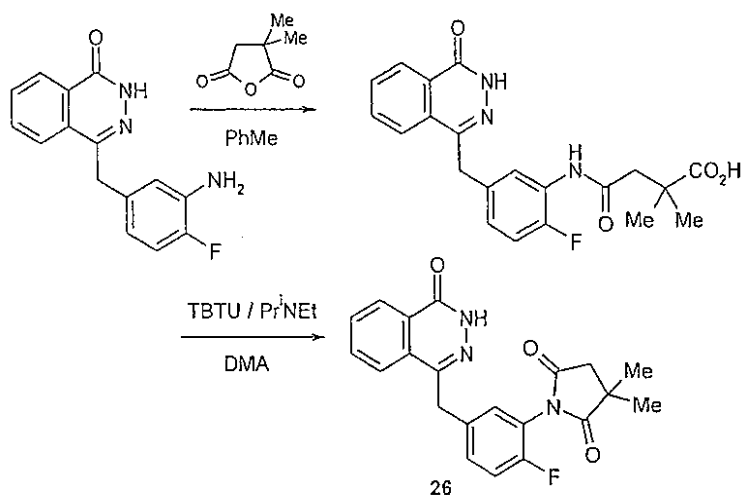
250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 2.8-3.0 (m, 1H)(-CH $\text{H}$ CHPh), 3.2-3.4 (m, 1H)(-CH $\text{H}$ CHPh), 4.1-4.3 (m, 1H + 2H)(-CHPh- および ArCH $_2$ -), 7.0-7.4 (m, 8H)(8 x ArH), 7.6-7.8 (m, 3H)(3 x ArH), 8.4 (d, 1H)(ArH), 10.65 (s, 1H)(CONH); m/z (M+H) $^{+}$  428, 純度92.1%。

## 【実施例 26】

50

【 0 3 2 8 】

【 化 6 2 】



10

【 0 3 2 9 】

4-(3-アミノ-4-フルオロベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (0.808g、3mmol ; 実施例 2  
3 で記載したのと同様の方法で調製)、3,3-ジメチルジヒドロフラン-2,5-ジオン (0.384  
g、3mmol)、およびトルエン (50ml) の攪拌混合液を8時間加熱還流した後、得られた固  
体を濾過によって熱混合液から回収し、トルエン (20ml) で洗浄し、減圧乾燥してN-[2-  
フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン (phalazin)-1-イルメチル)フェニル]-2,  
2-ジメチルスクシニアミド酸 (0.893g) のオフホワイト色固体を得た。154-159 。

20

【 0 3 3 0 】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 1.25 (s, 6H) ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 2.65 (s, 2H) ( $-\text{CMe}_2\text{CH}_2-$ ), 4.3 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2-$ ), 7.1-7.25 (m, 2H) ( $2 \times \text{ArH}$ ), 7.8-8.0 (m, 4H) ( $4 \times \text{ArH}$ ), 8.3 (m, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 9.65 (s, 1H) (鎖のCONH), 12.1 (br s, 1H) ( $-\text{CO}_2\text{H}$ ), 12.65 (s, 1H) (環のCONH);  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$  398, 純度100%。

【 0 3 3 1 】

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テトラフルオロボレ  
ート (0.942g、2.9mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.641g、5mmol) を、N-[2-  
フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン (phalazin)-1-イルメチル)フェニル]-  
2,2-ジメチルスクシニアミド酸 (0.896g、2.3mmol) をジメチルアセトアミド (5ml) に混  
合した攪拌溶液に室温で連続的に添加し、混合液を室温で2時間攪拌した後、氷冷水 (50m  
l) に滴下添加した。得られた固体を濾過によって回収し、水 (3ml) で洗浄し、減圧乾燥  
した。生成物を工業用変性アルコールから結晶化させ、1-[2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-  
ジヒドロフタラジン (phalazin)-1-イルメチル)フェニル]-3,3-ジメチルピロリジン-2,5-  
ジオン (0.4g) のオフホワイト色固体を得た。融点: 228-231 。

30

【 0 3 3 2 】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 1.2 (s, 6H) ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 2.7 (s, 2H) ( $-\text{CMe}_2\text{CH}_2-$ ),  
4.3 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2-$ ), 7.25-7.35 (m, 2H) ( $2 \times \text{ArH}$ ), 7.4-7.7.5 (m, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 7.7-7.9  
5 (m, 3H) ( $3 \times \text{ArH}$ ), 8.2 (m, 1H) ( $\text{ArH}$ ), 12.55 (s, 1H) (CONH);  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$  380, 純度  
100%。

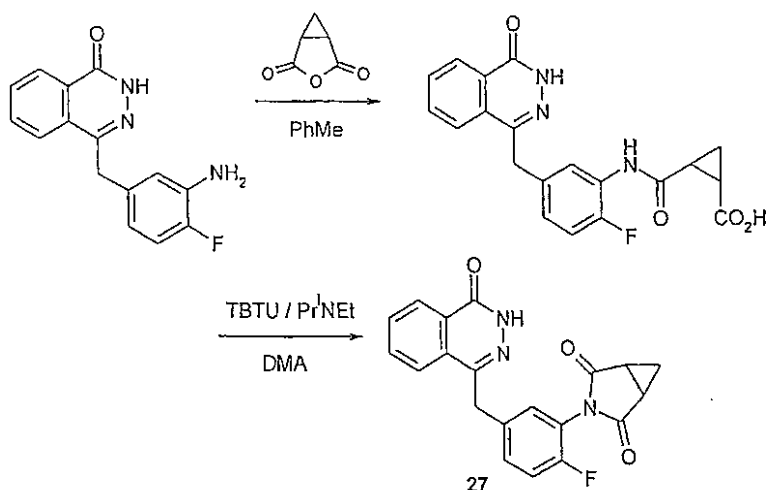
40

【 実施例 2 7 】

【 0 3 3 3 】



## 【化 6 3】



10

## 【 0 3 3 4 】

4-(3-アミノ-4-フルオロベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (1g、3.7mmol ; 実施例 2 3 の記載と同様の方法で調製)、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4-ジオン (0.416g、3.7mmol)、およびトルエン (50ml) の攪拌混合液を1.5時間加熱還流した後、得られた固体を濾過によって熱混合液から回収し、酢酸エチル (3ml) で洗浄し、減圧乾燥して2-[2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン (phalazin) -1-イルメチル)フェニルカルバモイル]シクロプロパンカルボン酸 (1.3g) のオフホワイト色固体を得た。融点: 219-221。

20

## 【 0 3 3 5 】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 1.1-1.25 (m, 1H)(シクロプロパン  $\text{CH}$ ), 1.35-1.45 (m, 1H)(シクロプロパン  $\text{CH}$ ), 1.95-2.1 (m, 1H)(シクロプロパン  $\text{CH}$ ), 2.25-2.35 (m, 1H)(シクロプロパン  $\text{CH}$ ), 4.3 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2$ -), 7.05-7.2 (m, 2H)(2 x  $\text{ArH}$ ), 7.75-8.0 (m, 4H)(4 x  $\text{ArH}$ ), 8.25 (m, 1H)( $\text{ArH}$ ), 9.95 (s, 1H)(鎖のCONH), 12.15 (br s, 1H)( $-\text{CO}_2\text{H}$ ), 12.65 (s, 1H)(環のCONH);  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  382, 純度100%。

30

## 【 0 3 3 6 】

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テトラフルオロボレート (1.419g、4.4mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.965g、7.5mmol) を、2-[2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン (phalazin) -1-イルメチル)フェニルカルバモイル]シクロプロパンカルボン酸 (1.3g、3.4mmol) をジメチルアセトアミド (7ml) に混合した攪拌溶液に室温で連続的に添加し、混合液を室温で2時間攪拌した後、氷冷水 (70ml) に滴下添加した。得られた固体を濾過によって回収し、水 (3ml) で洗浄し、減圧乾燥して3-[2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン (phalazin) -1-イルメチル)フェニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4-ジオン (1.209g) のオフホワイト色固体を得た。融点: 228-231。

40

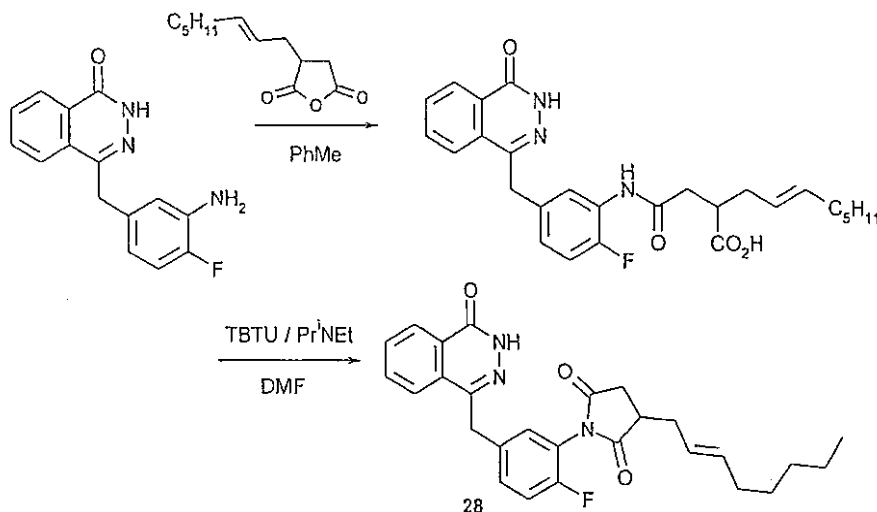
## 【 0 3 3 7 】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 1.4-1.55 + 1.9-2.05 (2 x br m, 1H)(シクロプロパン  $\text{CH}$ ), 1.6-1.75 (m, 1H)(シクロプロパン  $\text{CH}$ ), 2.7-2.85 (m, 2H)(シクロプロパン  $\text{CH}$ ), 4.35 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2$ -), 7.25-7.35 (m, 2H)(2 x  $\text{ArH}$ ), 7.4-7.5 (m, 1H)( $\text{ArH}$ ), 7.75-8.0 (m, 3H)(3 x  $\text{ArH}$ ), 8.3 (m, 1H)( $\text{ArH}$ ), 12.65 (s, 1H)(CONH);  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  364, 純度100%。

## 【実施例 2 8】

## 【 0 3 3 8 】

## 【化 6 4】



10

## 【 0 3 3 9】

4-(3-アミノ-4-フルオロベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (0.1g、0.37mmol ; 実施例 23 の記載と同様の方法で調製)、3-オクト-2-エニルジヒドロフラン-2,5-ジオン (0.078g、0.37mmol)、およびトルエン (10ml) の攪拌混合液を20時間加熱還流した後、減圧濃縮して溶媒を除去し、粗製の2-{[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)フェニルカルバモイル]メチル}デカ-4-エン酸 (0.133g) のオイルを得、これを更なる精製を行わずに使用した。

20

## 【 0 3 4 0】

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テトラフルオロボレート (0.107g、0.33mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.098ml、0.56mmol) を、2-{[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)フェニルカルバモイル]メチル}-デカ-4-エン酸 (0.123g、0.26mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) に混合した攪拌溶液に室温で連続的に添加し、混合液を室温で48時間攪拌した後、氷冷水 (10ml) に滴下添加した。生成物を酢酸エチル (2x5ml) で抽出し、抽出液を合一し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮して溶媒を除去した。残渣をヘキサン (3ml) を用いて粉碎し、得られた固体を濾過によって回収し、減圧乾燥して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)フェニル]-3-オクト-2-エニルピロリジン-2,5-ジオン (0.055g) のオフホワイト色固体を得た。融点：138-141 。

30

## 【 0 3 4 1】

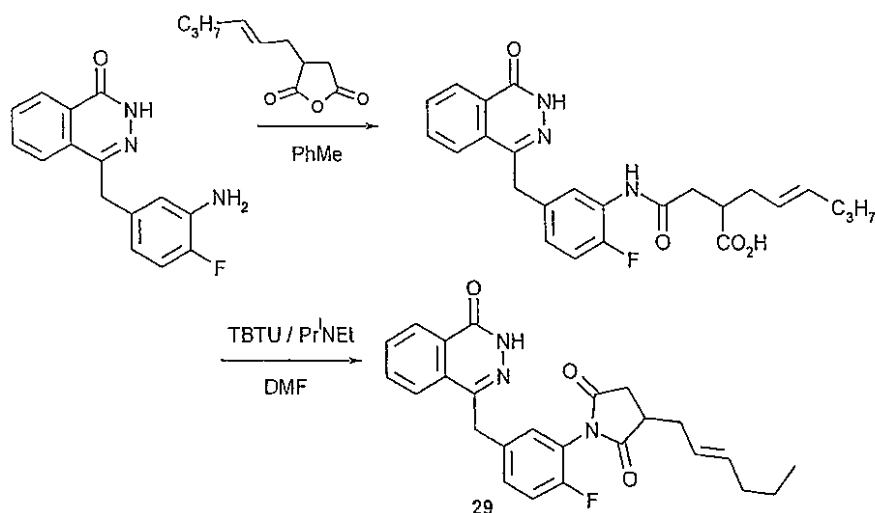
250 MHz <sup>1</sup>H-nmr (d<sub>6</sub>-DMSO) (ppm): 0.7-0.9 (m, 3H)(CH<sub>3</sub>), 1.1-1.4 (m, 6H)(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.9-2.1 (m, 2H)(-CH<sub>2</sub>-<sup>n</sup>Bu), 2.3-2.6 (m, 1H + 2H)(-CHCH<sub>2</sub>CH=CH-), 2.8-3.2 (m, 2H)(環の CH<sub>2</sub>), 4.4 (s, 2H)(ArCH<sub>2</sub>-), 5.25-5.45 および 5.45-5.7 (2 x m, 2 x 1H)(-CH=CH-) 7.2-7.3 (m, 1H)(ArH), 7.3-7.5 (m, 1H)(ArH), 7.5-7.6 (m, 1H)(ArH), 7.8-8.05 (m, 3H)(3 x ArH), 8.3 (d, 1H)(ArH), 12.65 (s, 1H)(CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup> 462, 純度90%。

40

## 【実施例 2 9】

## 【 0 3 4 2】

## 【化 6 5】



10

## 【 0 3 4 3 】

4-(3-アミノ-4-フルオロベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (0.1g、0.37mmol ; 実施例 23 の記載と同様の方法で調製)、3-ヘキサ-2-エニルジヒドロフラン-2,5-ジオン (0.068g、0.37mmol)、およびトルエン (10ml) の攪拌混合液を20時間加熱還流した後、得られた固体を濾過によって熱混合液から回収し、酢酸エチル (3ml) で洗浄し、減圧乾燥して2-[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)フェニルカルバモイル]メチル}オクト-4-エン酸 (0.061g) のオフホワイト色固体を得た。融点：179-181。

20

## 【 0 3 4 4 】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 0.7-0.9 (t, 3H)( $\text{CH}_3$ )、1.1-1.35 (m, 2H)( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、1.75-2.0 (m, 2H)( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、2.0-2.3 (m, 2H)( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ )、2.3-2.8 (2 x m DMSOのシグナルによって不明瞭, 2H + 1H)( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2-$ )、4.2 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2-$ )、5.15-5.5 (m, 2H)( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ) 6.9-7.2 (m, 2H)(2 x  $\text{ArH}$ )、7.65-8.0 (m, 4H)(4 x  $\text{ArH}$ )、8.2 (d, 1H)( $\text{ArH}$ )、12.1 (br s, 1H)( $\text{CO}_2\text{H}$ )、12.6 (s, 1H)( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$  452, 純度93.7%。

30

## 【 0 3 4 5 】

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テトラフルオロボレート (0.047g、0.15mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.043g、0.25mmol) を、2-[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)フェニルカルバモイル]メチル}オクト-4-エン酸 (0.051g、0.11mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) に混合した攪拌溶液に室温で連続的に添加し、混合液を室温で48時間攪拌した後、氷冷水 (10 ml) に滴下添加した。得られた固体を濾過によって回収し、減圧乾燥して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)フェニル]-3-ヘキサ-2-エニルピロリジン-2,5-ジオン (0.029g) のオフホワイト色固体を得た。融点：146-149。

40

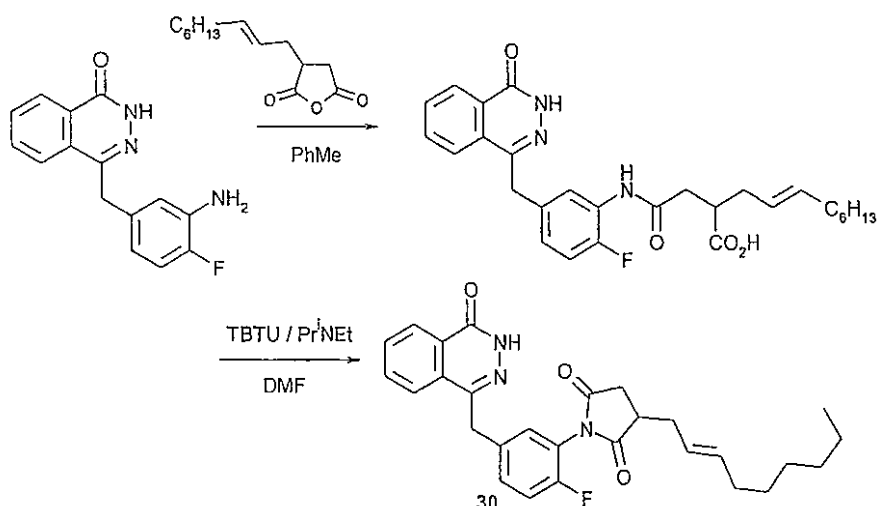
## 【 0 3 4 6 】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 0.8-1.0 (m, 3H)( $\text{CH}_3$ )、1.2-1.4 (m, 2H)( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、1.9-2.1 (m, 2H)( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、2.3-2.5 (m, 2H)( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ )、2.5-2.6 (m, 1H)(環の $\text{CH}$ )、2.8-3.0 および 3.0-3.2 (2 x m, 2H)(環の $\text{CH}_2$ )、4.4 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2-$ )、5.25-5.45 および 5.45-5.7 (2 x m, 2 x 1H)( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ) 7.2-7.3 (m, 1H)( $\text{ArH}$ )、7.3-7.5 (m, 1H)( $\text{ArH}$ )、7.5-7.6 (m, 1H)( $\text{ArH}$ )、7.8-8.05 (m, 3H)(3 x  $\text{ArH}$ )、8.3 (d, 1H)( $\text{ArH}$ )、12.65 (s, 1H)( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$  434, 純度95.8%。

## 【実施例 3 0】

## 【 0 3 4 7 】

## 【化 6 6】



10

## 【 0 3 4 8】

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)フェニル]-3-ノン-2-エニルピロリジン-2,5-ジオン (0.041g) を実施例 28 の記載と同様の方法で合成した。オフホワイト色固体として単離した。融点：146-149 。

20

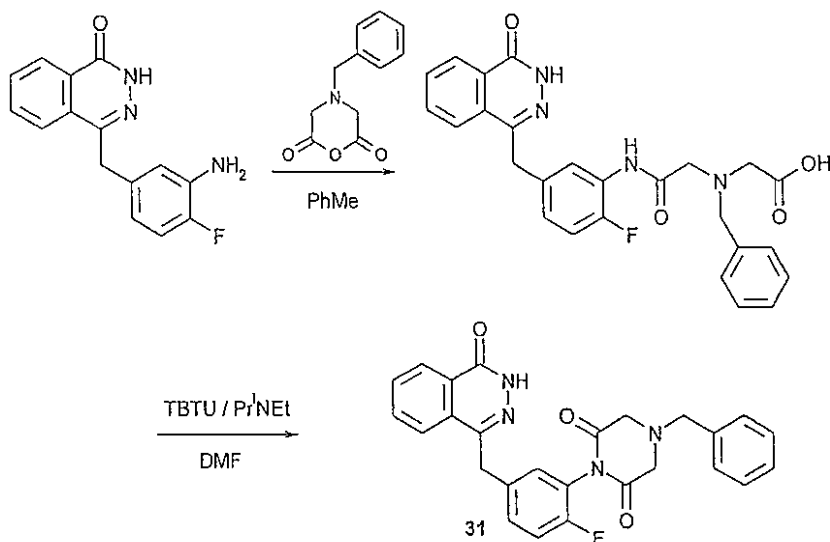
## 【 0 3 4 9】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 0.7-0.9 (m, 3H) ( $\text{CH}_3$ )、1.1-1.4 (m, 8H) ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、1.9-2.1 (m, 2H) ( $-\text{CH}_2-\text{n}$ ペンチル)、2.3-2.5 (m, 2H) ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ )、2.5-2.6 (m, 1H) (環のCH)、2.8-3.0 および 3.0-3.2 (2 x m, 2H) (環のCH<sub>2</sub>)、4.4 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2-$ )、5.25-5.45 および 5.45-5.7 (2 x m, 2 x 1H) ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ) 7.2-7.3 (m, 1H) ( $\text{ArH}$ )、7.3-7.5 (m, 1H) ( $\text{ArH}$ )、7.5-7.6 (m, 1H) ( $\text{ArH}$ )、7.8-8.05 (m, 3H) (3 x  $\text{ArH}$ )、8.3 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ )、12.65 (s, 1H) ( $\text{CONH}$ )。

## 【実施例 3 1】

## 【 0 3 5 0】

## 【化 6 7】



40

## 【 0 3 5 1】

4-(3-アミノ-4-フルオロベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (2.51g、9.3mmol；実施例 23 の記載と同様の方法で調製)、4-ベンジルモルホリン-2,6-ジオン (2.3g、11.2mmol)、およびトルエン (15ml) の攪拌混合液を20時間加熱還流した後、減圧濃縮して溶媒を除

50

去した。残渣をジメチルアセトアミド (15ml) に溶解し、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テトラフルオロボレート (3g、9.3mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.63ml、9.3mmol) を連続的に添加した。混合液を室温で2時間攪拌した後、攪拌氷冷水 (300ml) に滴下添加した。得られた固体を濾過によって回収し、減圧乾燥して4-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)フェニル]ピペラジン-2,6-ジオン (4.01g) のオフホワイト色固体を得た。

【0352】

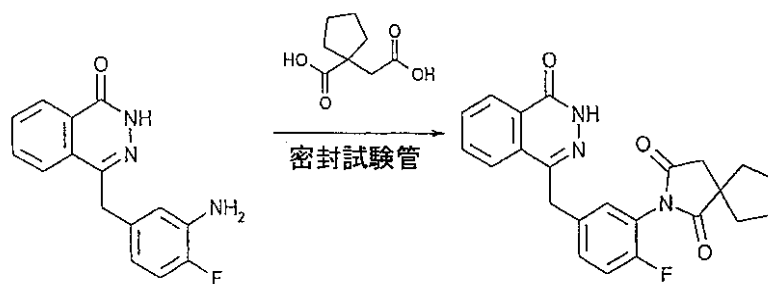
250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 3.6 (s, 4H) (2 x 環の $\text{CH}_2$ ) 3.75 (s, 2H) ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ )、4.35 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2-$ )、7.17-7.5 (m, 8H) (8 x  $\text{ArH}$ )、7.75-8.0 (m, 3H) (3 x  $\text{ArH}$ )、8.25 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ )、12.6 (s, 1H) ( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  457, 純度100%。

10

【実施例32】

【0353】

【化68】



32

20

【0354】

4-(3-アミノ-4-フルオロベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (0.1g、0.37mmol; 実施例23の記載と同様の方法で調製) および1-(カルボキシメチル)シクロペンタン-1-カルボン酸 (0.064g、0.37mmol) の攪拌混合液を密封試験管内で、出発物質が消費されるまで200で加熱した (反応後、TLCを行った (溶出液として酢酸エチルおよびヘキサン) の1:1混合液を使用)。温混合液を氷/水混合液 (10ml) に注入し、得られた固体を濾過によって回収した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させ (熱溶液を濾過して痕跡量の未溶解固体を除去する必要があった)、2-[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)フェニル]-2-アザスピロ[4.4]ノナン-1,3-ジオン (0.03g) のオフホワイト色固体を得た。融点: 215-220。

30

【0355】

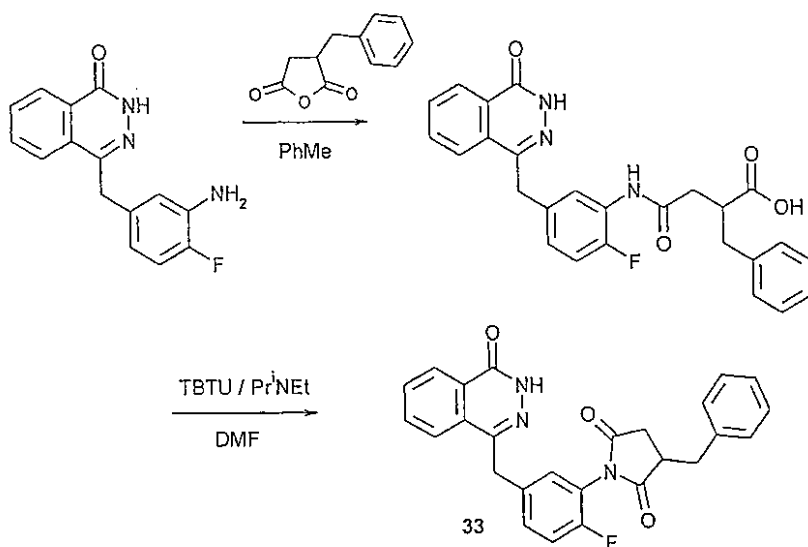
250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 1.7-2.2 (m, 8H) (4 x シクロペンチル $\text{CH}_2$ )、2.9 (s, 2H) ( $-\text{COCH}_2-$ )、4.35 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2-$ )、7.3-7.45 (m, 2H) (2 x  $\text{ArH}$ )、7.5-7.6 (m, 1H) ( $\text{ArH}$ )、7.8-8.1 (m, 3H) (3 x  $\text{ArH}$ )、8.3 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ )、12.7 (s, 1H) ( $\text{CONH}$ );  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  406, 純度91.4%。

【実施例33】

40

【0356】

## 【化 6 9】



10

## 【 0 3 5 7 】

4-(3-アミノ-4-フルオロベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (0.135g、0.5mmol；実施例 23 の記載と同様の方法で調製)、3-ベンジルジヒドロフラン-2,5-ジオン (0.095g、0.5 mmol)、およびトルエン (8ml) の攪拌混合液を1時間加熱還流し、室温で一晩放置した後、更に6.5時間加熱還流して室温まで冷却させた。得られた固体を濾過によって回収し、ヘキサン (10ml) で洗浄し、減圧乾燥して2-ベンジル-N-[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)フェニル]スクシンアミド酸 (0.156g) のオフホワイト色固体を得た。

20

## 【 0 3 5 8 】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 2.2-2.95 (m 5H) ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{Ph}$ )、4.2 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2-$ )、6.9-7.25 (m, 7H) ( $7 \times \text{ArH}$ )、7.6-7.9 (m, 4H) ( $4 \times \text{ArH}$ )、8.15 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ )、9.65 (s, 1H) (鎖のCONH)、12.2 (s, 1H) ( $-\text{CO}_2\text{H}$ )、12.5 (s, 1H) (環のCONH)

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テトラフルオロボレート (0.14g、0.44mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.097g、0.44mmol) を、2-ベンジル-N-[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)フェニル]スクシンアミド酸 (0.156g、0.34mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) に混合した攪拌溶液に室温で連続的に添加し、混合液を室温で3時間攪拌した後、氷冷水 (10ml) に滴下添加した。混合液を30分間攪拌した後、得られた固体を濾過によって回収し、水 (5ml) で洗浄し、減圧乾燥して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)フェニル]ピロリジン-2,5-ジオン (0.120g) の白色固体を得た。

30

## 【 0 3 5 9 】

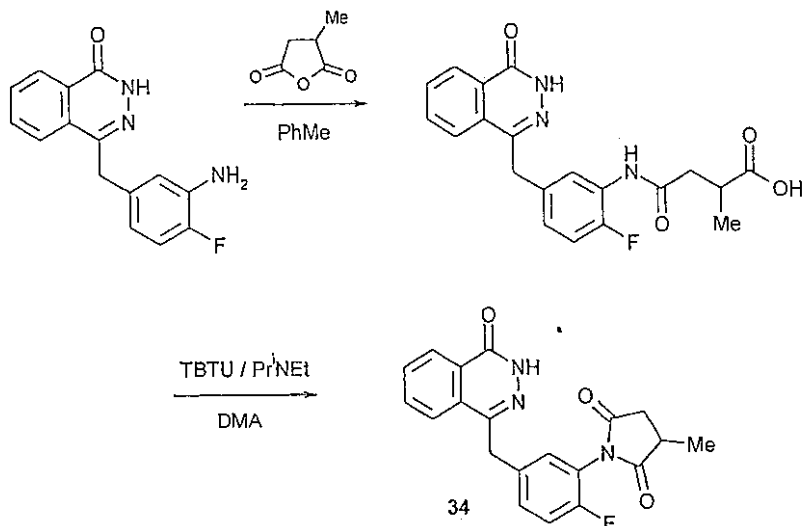
250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 2.6-3.4 (m 5H) ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{Ph}$ )、4.5 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2-$ )、7.3-7.6 (m, 7H) ( $7 \times \text{ArH}$ )、7.6-7.7 (m, 1H) ( $\text{ArH}$ )、7.9-8.2 (m, 3H) ( $3 \times \text{ArH}$ )、8.4 (m, 1H) ( $\text{ArH}$ )、12.8 (br s, 1H) (CONH);  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  442, 純度96.8%。

40

## 【実施例 34】

## 【 0 3 6 0 】

## 【化 70】



10

## 【 0 3 6 1 】

4-(3-アミノ-4-フルオロベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (2.02g、7.5mmol；実施例 23 の記載と同様の方法で調製)、3-メチルジヒドロフラン-2,5-ジオン (0.856g、7.5mmol)、およびトルエン (100ml) の攪拌混合液を 2.5 時間加熱還流した (最初の 30 分間は混合液中の痕跡量の水を共沸蒸留で除去した)。得られた固体を濾過によって熱混合液から回収し、トルエン (20ml) で洗浄し、減圧乾燥して N-[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)フェニル]-2-メチルスクシンアミド酸 (1.91g) のオフホワイト色固体を得た。融点：140-144 。

20

## 【 0 3 6 2 】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 0.95 (d, 3H) ( $\text{CH}_3$ )、2.2-2.6 (m, 3H) ( $-\text{CH}_2\text{CHMe}-$ )、4.1 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2-$ )、6.9-7.2 (m, 2H) ( $2 \times \text{ArH}$ )、7.6-7.9 (m, 4H) ( $4 \times \text{ArH}$ )、8.1 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ )、9.55 (s, 1H) (鎖の CONH)、12.0 (br s, 1H) ( $\text{CO}_2\text{H}$ )、12.5 (s, 1H) (環の CONH)； $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  384、純度 100%。

30

## 【 0 3 6 3 】

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テトラフルオロボレート (1.09g、3.4mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.98g、5.7mmol) を、N-[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)フェニル]-2-メチルスクシンアミド酸 (1g、2.6mmol) をジメチルアセトアミド (5ml) に混合した攪拌溶液に連続的に添加し、混合液を室温で 15 分間攪拌した後、水 (50ml) に注入し、室温で 20 時間放置した。得られた固体を濾過によって回収し、ヘキサン (20ml) で洗浄し、減圧乾燥して 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)フェニル]-3-メチルピロリジン-2,5-ジオン (0.654g) のベージュ色固体を得た。融点：171-172 。

## 【 0 3 6 4 】

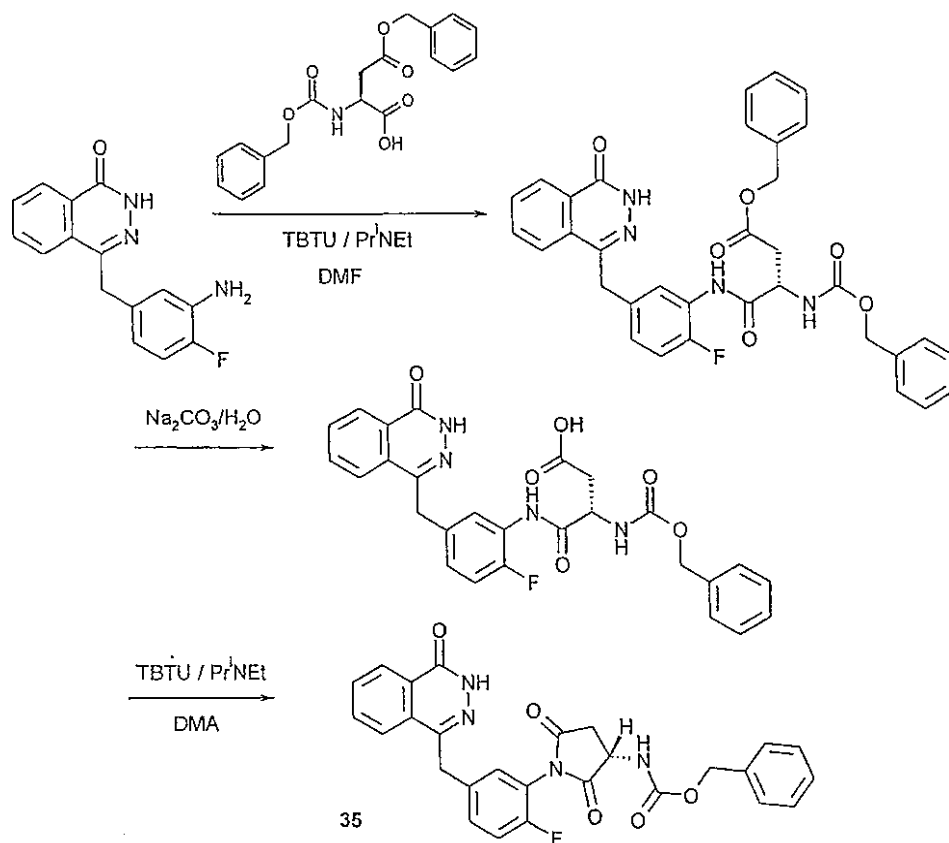
250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 1.4 (d, 3H) ( $\text{CH}_3$ )、2.6-2.7 (m, DMSO のシグナルで不明瞭, 1H) ( $-\text{CHMe}-$ )、3.05-3.3 (m, 2H) ( $-\text{CH}_2\text{CHMe}-$ )、4.5 (s, 2H) ( $\text{ArCH}_2-$ )、7.3-7.55 (m, 2H) ( $2 \times \text{ArH}$ )、7.6-7.7 (m, 1H) ( $\text{ArH}$ )、7.9-8.2 (m, 3H) ( $3 \times \text{ArH}$ )、8.4 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ )、12.8 (s, 1H) (CONH)； $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  366、純度 98%。

40

## 【実施例 35】

## 【 0 3 6 5 】

## 【化 7 1】



10

20

## 【 0 3 6 6 】

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テトラフルオロボレート (0.417g、1.3mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.284g、2.2mmol)、および4-(3-アミノ-4-フルオロベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (0.269g、1mmol；実施例 23 の記載と同様の方法で調製) を、N- $\beta$ -CBZ-L-アスパラギン酸-ベンジルエステル (0.357g、1mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) に混合した攪拌溶液に連続的に添加し、混合液を室温で50時間攪拌した後、氷冷水 (20ml) に注入した。得られた固体を濾過によって回収し、減圧乾燥して(S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-[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)フェニル]スクシニアミド酸ベンジルエステル (0.57g) のベージュ色固体を得た。融点76-80。m/z (M+H)<sup>+</sup> 607。純度82%。これを更なる精製を行わずに使用した。

30

## 【 0 3 6 7 】

上記の粗(S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-[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)フェニル]スクシニアミド酸ベンジルエステル (0.57g) および飽和炭酸ナトリウム水溶液 (pH9；10ml) の混合液を室温で72時間攪拌した。更に飽和炭酸ナトリウム水溶液を添加して混合液のpHを10に調整した後、混合液を、溶液が透明になるまで70℃で4時間攪拌した。冷却した溶液を酢酸エチル (2×5ml) で洗浄し、水相に10%塩酸を添加して酸性化した。得られた固体を濾過によって回収し、減圧乾燥して(S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-[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)フェニル]スクシニアミド酸 (0.35g) のオフホワイト色固体を得た。融点：188-190。これを更なる精製を行わずに使用した。

40

## 【 0 3 6 8 】

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テトラフルオロボレート (0.289g、0.9mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.193g、1.5mmol) を、(S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-N-[2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラ

50



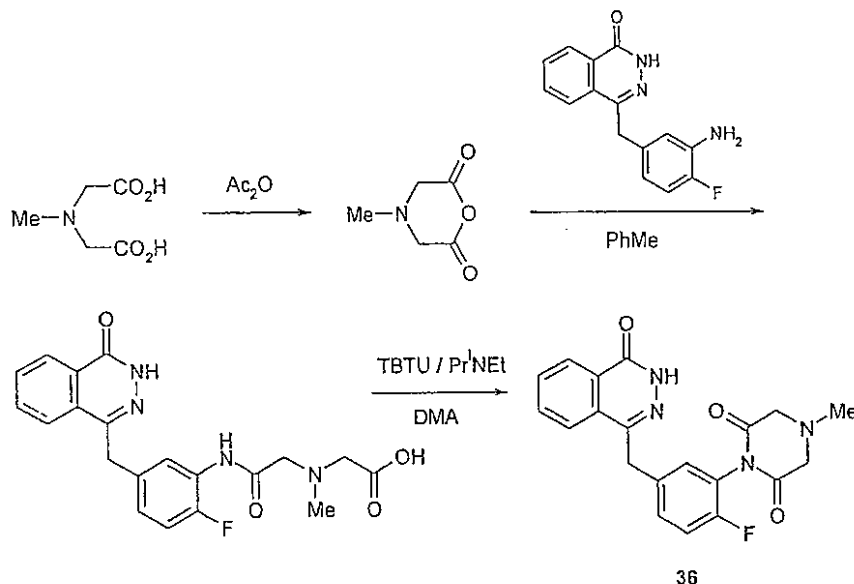
ジン-1-イルメチル)フェニル]スクシンアミド酸 (0.35g、0.68mmol) をジメチルアセトアミド (3ml) に混合した攪拌溶液に連続的に添加し、混合液を室温で24時間攪拌した後、攪拌氷冷水 (30ml) に滴下添加した。混合液を1時間攪拌した後、得られた固体を濾過によって回収し、減圧乾燥して(S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-[2-フルオロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]ピロリジン-2,5-ジオン (0.238g) のオフホワイト色固体を得た。融点: 121-127 (102 で軟化)。m/z (M+H)<sup>+</sup> 501。純度96%。

【実施例 36】

【0369】

【化72】

10



20

【0370】

N-メチルイミノ 2 酢酸 (0.06g、0.4mmol) および無水酢酸 (1ml) の攪拌混合液を、溶液が透明になるまで窒素下で20分間加熱還流した。過剰の無水酢酸および反応で生成した酢酸を減圧下で除去し、残留した4-メチルモルホリン-2,6-ジオンをトルエン (7ml) に溶解し、精製せずに使用した。

30

【0371】

4-(3-アミノ-4-フルオロベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (0.108g、0.4mmol; 実施例 23 の記載と同様の方法で調製) を上記のトルエン溶液に添加し、攪拌混合液を2時間加熱還流し、室温で20時間放置した後、得られた固体を濾過によって回収し、減圧乾燥してN-[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)フェニルカルバモイルメチル]-N-メチルグリシン (0.125g) のベージュ色固体を得た。融点: 194-198。m/z (M+H)<sup>+</sup> 399。純度92.6%。これを更なる精製を行わずに使用した。

【0372】

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テトラフルオロボレート (0.108g、0.34mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.074g、0.57mmol) を、N-[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)フェニルカルバモイルメチル]-N-メチルグリシン (0.103g、0.26mmol) をジメチルアセトアミド (1ml) に混合した攪拌溶液に室温で連続的に添加し、室温で1時間攪拌した後、水 (10ml) で希釈した。塩化ナトリウム (1g) を添加し、混合液を室温で30分間攪拌した後、得られた固体を濾過によって回収し、水 (1ml) で洗浄し、減圧乾燥して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)フェニル]-4-メチルピペラジン-2,6-ジオン (0.071g) のベージュ色固体を得た。融点: 205-208。

40

【0373】

250 MHz <sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 2.4 (s, 3H)(CH<sub>3</sub>)、3.5 (q, 4H)(2 x CH<sub>2</sub>)、4.25

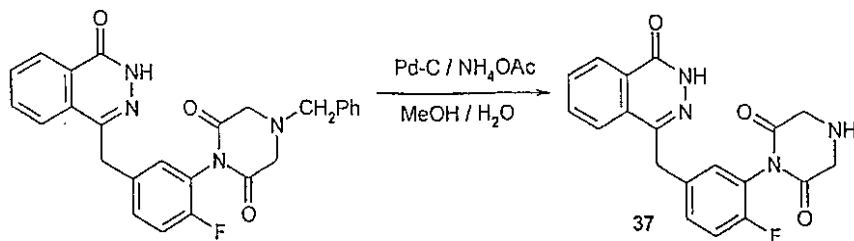
50

(s, 2H)(ArCH<sub>2</sub>-)、7.1 (m, 2H)(2 x ArH)、7.25 (m, 1H)(ArH)、7.7-7.85 (m, 3H)(3 x ArH)、8.4 (m, 1H)(ArH)、10.35 (s, 1H)(CONH); m/z (M+H)<sup>+</sup> 381, 純度100%。

【実施例 3 7】

【0 3 7 4】

【化 7 3】



10

【0 3 7 5】

ギ酸アンモニウム (0.55g、8.8mmol) を水 (5ml) に混合した溶液を、4-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)フェニル]ピペラジン-2,6-ジオン (1g、2.2mmol; 実施例 3 1 の記載と同様の方法で調製)、10%炭素担持パラジウム触媒 (0.33g)、およびメタノール (15ml) の攪拌混合液に添加し、混合液を1時間加熱還流した後、室温まで冷却し、セライト層 (濾過助剤) を通して濾過した。濾過層をメタノール (50ml) で洗浄した後、合一した濾液および洗浄液を減圧濃縮した。残渣を水 (20ml) で希釈し、生成物を酢酸エチル (4x20ml) で抽出し、合一した抽出液を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮して溶媒を除去し、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)フェニル]ピペラジン-2,6-ジオン (0.8g) の薄茶色固体を得た。

20

【0 3 7 6】

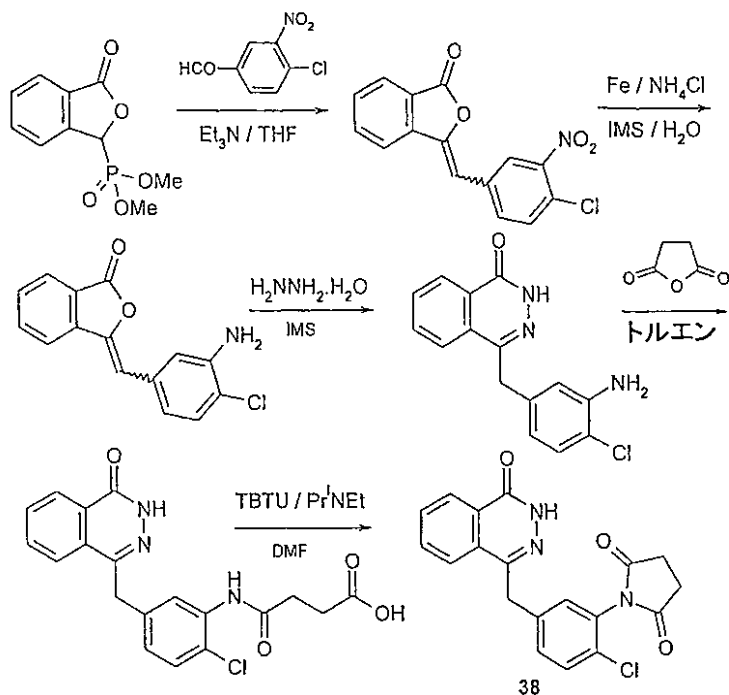
250 MHz <sup>1</sup>H-nmr (d<sub>6</sub>-DMSO) (ppm): 3.3 (2 x 重複 d, 4H)(2 x 環のCH<sub>2</sub>)、4.25 (s, 2H)(ArCH<sub>2</sub>-)、6.95-7.2 (m, 2H)(2 x ArH)、7.7-7.9 (m, 3H)(3 x ArH)、7.95 (d, 1H)(ArH)、8.2 (d, 1H)(ArH)、9.7 (s, 1H)(ピペラジンNH)、12.6 (s, 1H)(CONH)

【実施例 3 8】

【0 3 7 7】

30

## 【化 7 4】



10

20

## 【 0 3 7 8 】

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 (4.84g、0.02mol；実施例 23 の記載と同様の方法で調製) および 4-クロロ-3-ニトロベンズアルデヒド (3.71g、0.02mol) をテトラヒドロフラン (30ml) に混合した攪拌溶液を 15℃ に冷却し、トリエチルアミン (2.02g、0.02mol) をテトラヒドロフラン (3ml) に混合した溶液を <25℃ で滴下添加した。混合液を室温で 1 時間攪拌し、更に 16 時間この温度で保持し、得られた固体を濾過によって回収した。濾液を減圧濃縮し、残渣を水 (5ml) を用いて粉碎し、得られた固体を濾過によって回収した。2 回にわたって得られた固体を合一し水 (30ml) に懸濁した。混合液を室温で 30 分間攪拌し、得られた固体を濾過によって回収し、24 時間減圧濃縮して粗 3-(4-クロロ-3-ニトロベンジリデン)-3H-イソベンゾフラン-1-オンの薄黄色固体を得た。融点 198-204℃。これはまだわずかに水で湿っていたが、直接、次の段階に使用した。

30

## 【 0 3 7 9 】

上記の粗 3-(4-クロロ-3-ニトロベンジリデン)-3H-イソベンゾフラン-1-オン (6.2g)、工業用変性アルコール (80ml)、水 (60ml)、および塩化アンモニウム (2.14g、0.04mol) の攪拌混合液を 70℃ に加熱し、鉄粉 (11.2g、0.2 グラム原子) を数回に分けて添加した。添加が完了した時点で攪拌混合液を更に 2 時間加熱還流した後、熱いうちにセライトを通じて濾過した。回収した無機固体を熱工業用変性アルコール (3 × 150ml) で洗浄した後、濾液および洗浄液を合一し、減圧濃縮して溶媒を除去した。水 (60ml) を用いて残渣を粉碎し、得られた粘性固体を濾過によって回収し、工業用変性アルコール (80ml) を用いて粉碎した。得られた固体を濾過によって回収し、工業用変性アルコール (2 × 1ml) で洗浄し、24 時間減圧乾燥して 3-(3-アミノ-4-クロロベンジリデン)-3H-イソベンゾフラン-1-オン (3.58g) の黄色固体を得た。融点：148-153℃。m/z (M+H)<sup>+</sup> 272/274。純度 100%。これを直接、次の段階に使用した。

40

## 【 0 3 8 0 】

上記の 3-(3-アミノ-4-クロロベンジリデン)-3H-イソベンゾフラン-1-オン (0.815g、3mmol)、工業用変性アルコール (10ml)、およびヒドラジン 1 水和物 (0.15g、3mmol) の攪拌混合液を 1 時間加熱還流した後、室温まで冷却した。得られた固体を濾過によって回収し、工業用変性アルコール (5ml) および水 (5ml) で洗浄し、減圧乾燥して薄灰色固体

50

を得た。粗製物をアセトニトリル (140ml) から再結晶させ、得られた固体を濾過によって回収し、減圧乾燥して4-(3-アミノ-4-クロロベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (0.607g) のオフホワイト色固体を得た。融点: 227-228。

【0381】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 4.05 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2$ -)、5.2 (s, 2H)( $-\text{NH}_2$ )、6.4-6.5 (m, 1H)( $\text{ArH}$ )、6.6-6.7 (m, 1H)( $\text{ArH}$ )、6.95-7.05 (m, 1H)( $\text{ArH}$ )、7.65-7.85 (m, 3H)(3 x  $\text{ArH}$ )、8.1-8.2 (m, 1H)( $\text{ArH}$ )、12.5 (s, 1H)(CONH);  $m/z$  ( $M+H$ ) $^{+}$  286/288, 純度100%。

【0382】

4-(3-アミノ-4-クロロベンジル)-2H-フタラジン-1-オン (0.171g、0.6mmol)、無水コハク酸 (0.06g、0.6mmol)、およびトルエン (60ml) の攪拌混合液を2時間加熱還流した後、室温まで冷却した。沈殿した固体を濾過によって回収し、工業用変性アルコール (20ml) から再結晶させた。得られた固体を濾過によって回収し、減圧乾燥してN-[2-クロロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン (phalazin)-1-イルメチル)フェニル]スクシンアミド酸 (0.149g) のオフホワイト色固体を得た。融点: 215-217。  $m/z$  ( $M+H$ ) $^{+}$  不検出。純度100%。この物質を更なる精製を行わずに使用した。

【0383】

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テトラフルオロボレート (0.150g、0.47mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.102g、0.8mmol) を、N-[2-クロロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン (phalazin)-1-イルメチル)フェニル]スクシンアミド酸 (0.139g、0.36mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) に混合した攪拌溶液に室温で連続的に添加し、混合液を室温で20時間攪拌した。TLCによって出発物質が残存していることが確認されたため、攪拌混合液を100 で1時間加熱した後、室温まで冷却させた。得られた混合液を水 (20ml) に滴下添加し、混合液を室温で1時間攪拌し、得られた固体を濾過によって回収し、工業用変性アルコール (1ml) および酢酸エチル (2ml) の混合液を用いて粉碎し、濾過によって回収し、減圧乾燥して1-[2-クロロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロphalazin-1-イルメチル)フェニル]ピロリジン-2,5-ジオン (0.07g) のオフホワイト色固体を得た。融点: 260-263。

【0384】

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 2.75-2.95 (m, 4H)( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 4.4 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2-$ )、7.3 (s, 1H)( $\text{ArH}$ )、7.5-7.65 (m, 2H)(2 x  $\text{ArH}$ )、7.8-8.05 (m, 3H)(3 x  $\text{ArH}$ )、8.3 (d, 1H)( $\text{ArH}$ )、12.65 (s, 1H)(CONH);  $m/z$  ( $M+H$ ) $^{+}$  368/370, 純度93.1%。

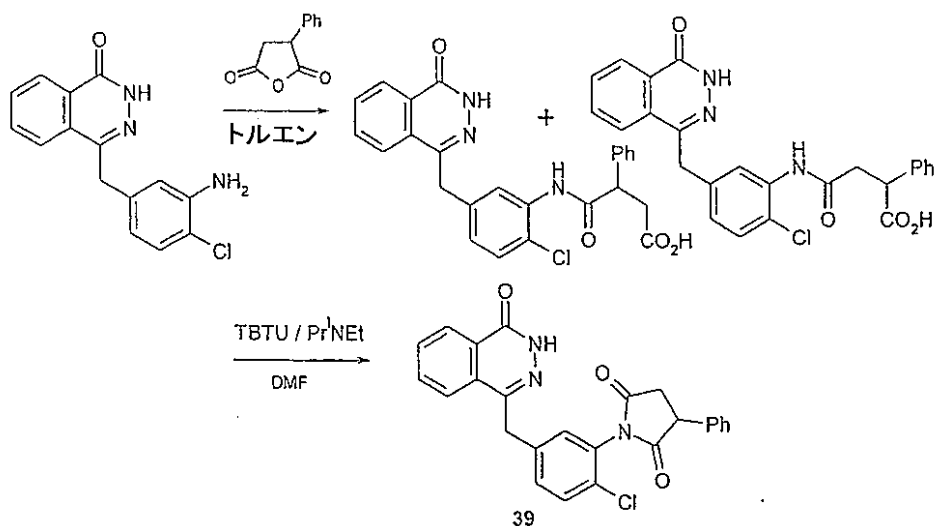
【0385】

以下の実施例39-42は、実施例38に記載した最後の2段階と同様の方法で合成した。合成には好適な出発物質を使用し、その後TLCによって出発物質が消費されたことが確認されるまで両反応段階を行った。方法の実質的な変更点を以下に記載する。

【実施例39】

【0386】

## 【化 7 5】



10

## 【 0 3 8 7】

開環中間体はN-[2-クロロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン (phalazin) -1-イルメチル)フェニル]-2-フェニルスクシニアミド酸およびN-[2-クロロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン (phalazin) -1-イルメチル)フェニル]-3-フェニルスクシニアミド酸の混合物のオフホワイト色固体であった。融点：195-197 。

20

## 【 0 3 8 8】

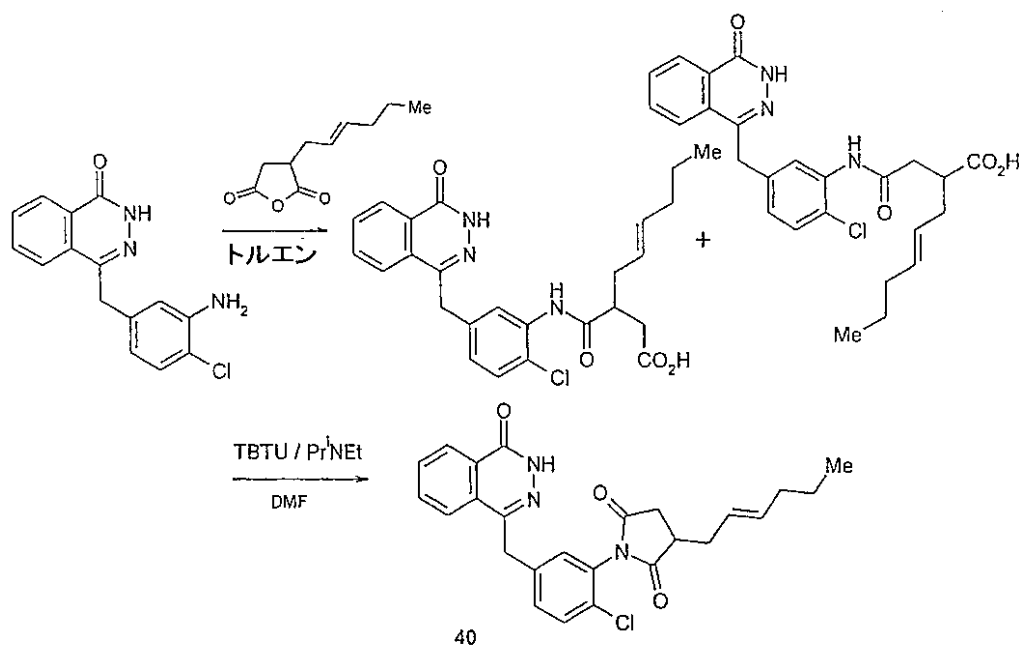
閉環反応混合液を室温で2時間撹拌した後、反応終了 (work-up) まで更に16時間、更には加熱せずに放置して1-[2-クロロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン (phalazin) -1-イルメチル)フェニル]-3-フェニルピロリジン-2,5-ジオン (0.073g) の白色粉末を得た。融点：131-135 。 $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 444/446, 純度91.3%。

## 【実施例 4 0】

## 【 0 3 8 9】

## 【化 7 6】

30



40

## 【 0 3 9 0】

開環中間体は、0.75M炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) に懸濁し、ジクロロメタン (2 x10ml) で洗浄して精製する必要があった。水相に5M塩酸を添加して再度酸性化し、得ら

50

れた固体を濾過によって回収し、減圧乾燥してN-[2-クロロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン( phalazin )-1-イルメチル)フェニル]-2-ヘキセン-2-イルスクシンアミド酸およびN-[2-クロロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン( phalazin )-1-イルメチル)フェニル]-3-ヘキセン-2-イルスクシンアミド酸( 0.089g )の混合物のベージュ色固体を得た。 $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 468/470, 純度93.3%。

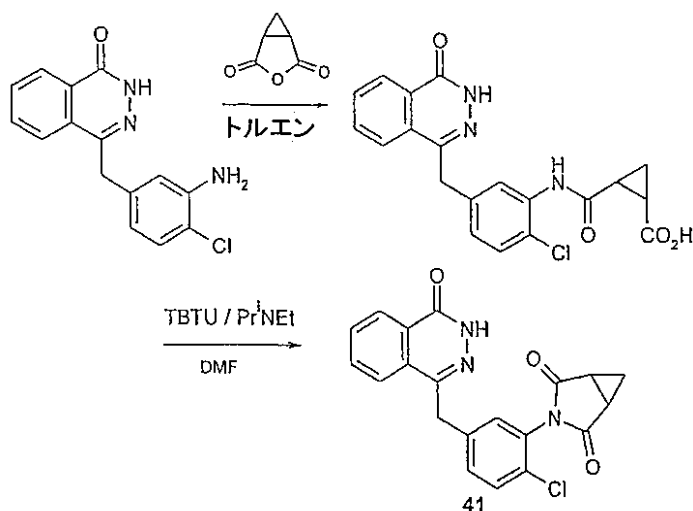
【 0 3 9 1 】

閉環反応混合液を室温で反応終了( work-up )まで48時間攪拌し、粘性固体を得た。固体を熱トルエン( 3ml )に溶解し、透明な溶液を不溶性残渣からデカントした後、ヘキサン( 20ml )で希釈した。得られた固体を濾過によって回収し、減圧乾燥して1-[2-クロロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン( phalazin )-1-イルメチル)フェニル]-3-ヘキセン-2-イルピロリジン-2,5-ジオン( 0.034g )のベージュ色固体を得た。 $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 450/452。純度96.2%。

【 実施例 4 1 】

【 0 3 9 2 】

【 化 7 7 】



【 0 3 9 3 】

開環中間体は2-[2-クロロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニルカルバモイル]シクロプロパンカルボン酸( 0.125g )のベージュ色固体であった。 $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 398/400。純度97.3%。

【 0 3 9 4 】

閉環反応生成物は3-[2-クロロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4-ジオン( 0.088g )のオフホワイト色固体であった。融点: 229-230 。 $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 380/382, 純度97.7%。

【 実施例 4 2 】

【 0 3 9 5 】

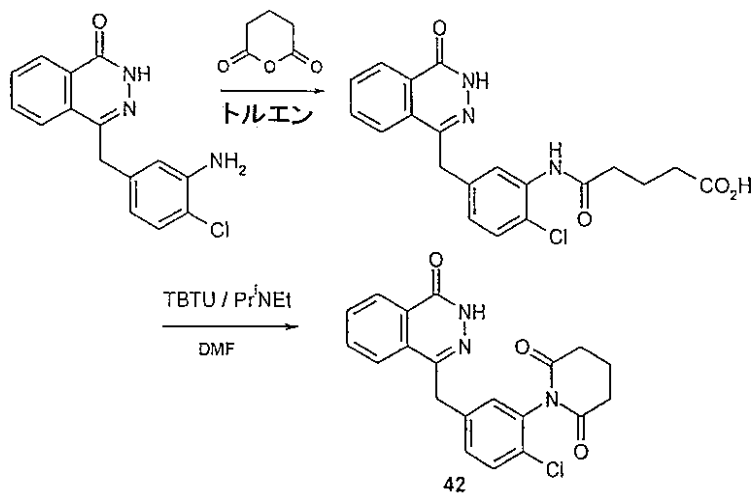
10

20

30

40

## 【化 7 8】



10

## 【 0 3 9 6 】

開環中間体は4-[2-クロロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イルメチル)フェニルカルバモイル]酪酸 (0.115g) の白色粉末であった。融点：238-241 。

## 【 0 3 9 7 】

20

250 MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $\text{d}_6$ -DMSO) (ppm): 1.7-1.9 (m, 2H) ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、2.25-2.5 (m, 4H) ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、4.4 (s, 1H) ( $\text{ArCH}_2-$ )、7.15-7.2 (m, 1H) ( $\text{ArH}$ )、7.4-7.50 (m, 1H) ( $\text{ArH}$ )、7.65-7.7 (s, 1H) ( $\text{ArH}$ )、7.8-8.05 (m, 3H) ( $3 \times \text{ArH}$ )、8.3 (d, 1H) ( $\text{ArH}$ )、9.5 (s, 1H) (鎖のCONH)、12.2 (s, 1H) ( $-\text{CO}_2\text{H}$ )、12.7 (s, 1H) (環のCONH);  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  400/402, 純度100%。

## 【 0 3 9 8 】

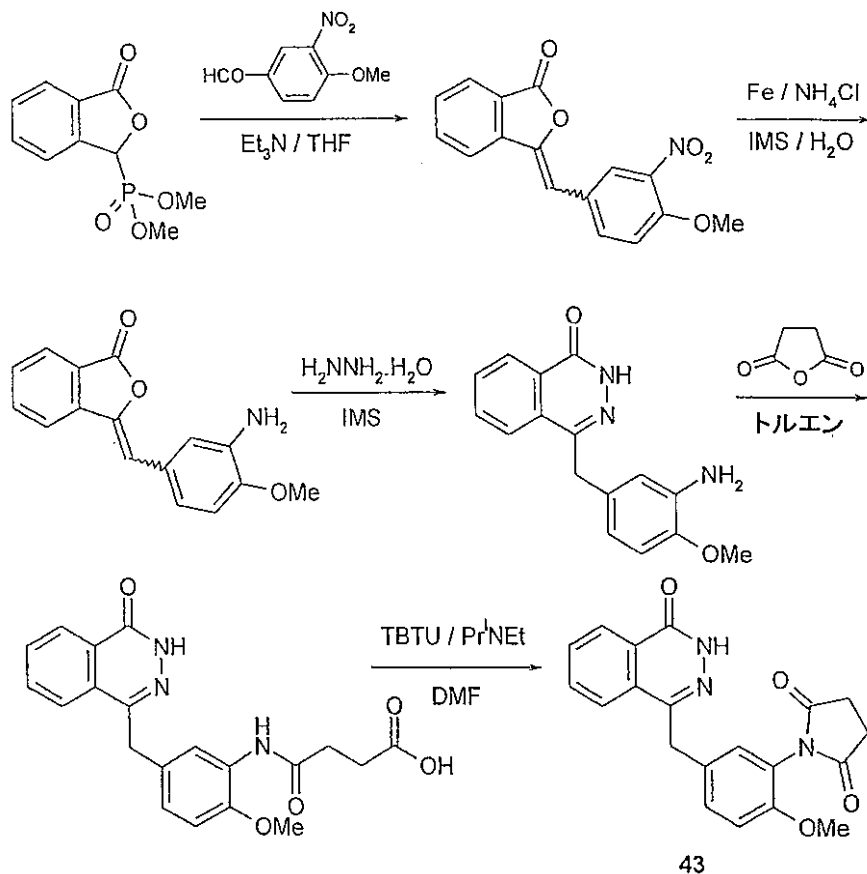
閉環反応混合液を反応終了 (work-up) まで室温で3時間、更には加熱せずに攪拌し、1-[2-クロロ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン (phalazin)-1-イルメチル)フェニル]ピペリジン-2,5-ジオン (0.017g) のオフホワイト色粉末を得た。 $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  382/384。純度98.0%。

30

## 【実施例 4 3】

## 【 0 3 9 9 】

## 【化 7 9】



## 【 0 4 0 0】

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 (2.42g、0.01mol；実施例23の記載と同様の方法で調製) および4-メトキシ-3-ニトロベンズアルデヒド (1.81g、0.01mol) をテトラヒドロフラン (15ml) に混合した攪拌溶液を15℃まで冷却し、トリエチルアミン (1.01g、0.01mol) をテトラヒドロフラン (1.5ml) に混合した溶液を <25℃で滴下添加した。混合液を室温で4時間攪拌し、この温度で更に16時間放置し、得られた混合液を減圧濃縮した。水 (50ml) を用いて残渣を粉砕し、室温で2時間攪拌した後、得られた固体を濾過によって回収し、24時間減圧乾燥して粗3-(4-メトキシ-3-ニトロベンジリデン)-3H-イソベンゾフラン-1-オン (2.53g) の黄色固体を得た。融点173-181℃。これを直接次の段階に使用した。

30

## 【 0 4 0 1】

上記の粗3-(4-メトキシ-3-ニトロベンジリデン)-3H-イソベンゾフラン-1-オン (2.5g、0.0085mol)、工業用変性アルコール (40ml)、水 (30ml)、および塩化アンモニウム (0.91g、0.017mol) の攪拌混合液を70℃に加熱し、鉄粉 (4.76g、0.085グラム原子) を数回に分けて添加した。添加が完了した時点で攪拌混合液を更に2時間加熱還流した後、熱いうちにセライトを通して濾過した。回収した無機固体を熱工業用変性アルコール (3x80ml) で洗浄した後、濾液および洗浄液を合一し、減圧濃縮して溶媒を除去した。水 (50ml) を用いて残渣を粉砕し、得られた固体を濾過によって回収し、酢酸エチル (300ml) に溶解した。溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、工業用変性アルコール (10ml) を用いて残渣を粉砕した。得られた固体を濾過によって回収し、24時間減圧乾燥して3-(3-(4-(4-メトキシ-3-ニトロベンジリデン)-5-メトキシフェニル)-3H-イソベンゾフラン-1-yl)-N-methyl-L-proline (1.49g) の黄色固体を得た。融点：148-153℃。m/z (M+H)+. 268。純度100%。

40

## 【 0 4 0 2】

上記の3-(3-(4-(4-メトキシ-3-ニトロベンジリデン)-5-メトキシフェニル)-3H-イソベンゾフラン-1-yl)-N-methyl-L-proline (1.336g、0.005mol)、工業用変性アルコール (20ml)、およびヒドラジン1水和物 (0.25g、0.005mol) を攪拌混合液を70℃に加熱し、鉄粉 (4.76g、0.085グラム原子) を数回に分けて添加した。添加が完了した時点で攪拌混合液を更に2時間加熱還流した後、熱いうちにセライトを通して濾過した。回収した無機固体を熱工業用変性アルコール (3x80ml) で洗浄した後、濾液および洗浄液を合一し、減圧濃縮して溶媒を除去した。水 (50ml) を用いて残渣を粉砕し、得られた固体を濾過によって回収し、酢酸エチル (300ml) に溶解した。溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、工業用変性アルコール (10ml) を用いて残渣を粉砕した。得られた固体を濾過によって回収し、24時間減圧乾燥して3-(3-(4-(4-メトキシ-3-ニトロベンジリデン)-5-メトキシフェニル)-3H-イソベンゾフラン-1-yl)-N-methyl-L-proline (1.49g) の黄色固体を得た。融点：148-153℃。m/z (M+H)+. 268。純度100%。

50



mol) の攪拌混合液を1.5時間加熱還流した後、室温まで冷却した。得られた固体を濾過によって回収し、水(5ml)で洗浄し、減圧乾燥して4-(3-アミノ-4-メトキシベンジル)-2H-フタラジン-1-オン(1.15g)のベージュ色固体を得た。融点: 211.5-214.5。

【0403】

250MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 3.75 (s, 3H)( $-\text{OCH}_3$ ), 4.15 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2-$ ), 4.75 (s, 2H)( $-\text{NH}_2$ ) 6.5-6.6 (m, 2H)(2 x  $\text{ArH}$ ), 6.7-6.75 (m, 1H)( $\text{ArH}$ ) 7.8-8.0 (m, 3H)(3 x  $\text{ArH}$ ), 8.3 (d, 1H)( $\text{ArH}$ ), 12.65 (s, 1H)(CONH); m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 282, 純度100%。

【0404】

4-(3-アミノ-4-メトキシベンジル)-2H-フタラジン-1-オン(0.281g、1mmol)、無水コハク酸(0.1g、1mmol)、およびトルエン(20ml)の攪拌混合液を10時間加熱還流した後、室温まで冷却した。減圧濃縮して溶媒を除去し、残渣を水(30ml)で希釈し、混合液を30分間加熱還流した。得られた固体を濾過によって熱混合液から回収し、氷酢酸(20ml)から再結晶させてN-[2-メトキシ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン(phalazin)-1-イルメチル)フェニル]スクシンアミド酸(0.244g)のオフホワイト色固体を得た。融点: 247-251。

【0405】

250MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 2.45-2.55 (m, 2H)( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 2.6-2.7 (m, 2H)( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 3.8 (s, 3H)( $-\text{OCH}_3$ ), 4.25 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2-$ ), 6.9-7.1 (m, 2H)(2 x  $\text{ArH}$ ), 7.8-8.05 (m, 4H)(4 x  $\text{ArH}$ ), 8.3 (d, 1H)( $\text{ArH}$ ), 9.1 (s, 1H)(鎖のCONH), 12.15 (br. s, 1H)( $-\text{COOH}$ ), 12.65 (s, 1H)(環のCONH); m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 382, 純度100%。

【0406】

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テトラフルオロボレート(0.217g、0.68mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.148g、1.14mmol)を、N-[2-メトキシ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン(phalazin)-1-イルメチル)フェニル]スクシンアミド酸(0.2g、0.52mmol)をジメチルアセトアミド(1ml)に混合した攪拌溶液に室温で連続的に添加し、混合液を室温で3時間攪拌した後、室温で16時間放置した。混合液を水(10ml)に滴下添加し、室温で1時間攪拌した。得られた固体を濾過によって回収し、水(2x1ml)で洗浄し、減圧乾燥して1-[2-メトキシ-5-(4-オキソ-3,4-ジヒドロphalazin-1-イルメチル)フェニル]ピロリジン-2,5-ジオン(0.15g)のオフホワイト色固体を得た。融点: 224-228。

【0407】

250MHz  $^1\text{H}$ -nmr ( $d_6$ -DMSO) (ppm): 2.7-2.9 (m, 4H)( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 3.7 (s, 3H)( $-\text{OCH}_3$ ), 4.3 (s, 2H)( $\text{ArCH}_2-$ ), 7.05-7.2 (m, 2H)(2 x  $\text{ArH}$ ), 7.4-7.5 (d, 1H)( $\text{ArH}$ ), 7.8-8.05 (m, 3H)(3 x  $\text{ArH}$ ), 8.3 (d, 1H)( $\text{ArH}$ ), 12.65 (s, 1H)(CONH); m/z ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 364, 純度100%。

【0408】

生物学的試験

化合物の阻害作用を評価するために、以下のアッセイを用いて $\text{IC}_{50}$ 値を測定した。

【0409】

哺乳動物PARP (HeLa細胞の核抽出物から単離)を96ウェルFlashPlates (登録商標) (NE N, UK) 中でZ-バッファー(25mM Hepes (Sigma); 12.5mM  $\text{MgCl}_2$  (Sigma); 50mM KCl (Sigma); 1mM DTT (Sigma); 10%グリセロール (Sigma) 0.001% NP-40 (Sigma); pH 7.4)と共に、種々の濃度の該阻害剤を添加してインキュベートした。全ての化合物はDMSOで希釈して最終アッセイ濃度を10から0.01  $\mu\text{M}$ とし、DMSOはウェル当たり1%の最終濃度とした。ウェル当たりの総アッセイ容量は40  $\mu\text{l}$ であった。

【0410】

30 で10分間インキュベートした後、NAD (5  $\mu\text{M}$ )、 $^3\text{H}$ -NAD、および30量体2本鎖DNA-オリゴを含有する反応混液10mlを添加して反応を開始させた。指定するポジティブおよびネガティブ反応ウェルを化合物ウェル(未知)と合わせて行い、酵素活性%を算出した。その後プレートを2分間攪拌し、30 で45分間インキュベートした。

10

20

30

40

50

## 【 0 4 1 1 】

インキュベーションに次いで、50  $\mu$ lの30%酢酸を各ウェルに添加して反応をクエンチングした。その後プレートを室温で1時間撹拌した。

## 【 0 4 1 2 】

シンチレーション計数のためにプレートをTopCount NXT (登録商標) (Packard, UK) に移した。記録される値は、各ウェルの30秒間の計数後の分毎の計数 (cpm) である。

## 【 0 4 1 3 】

その後、各化合物の酵素活性%を以下の式を使用して算出する：

$$\text{阻害 (\%)} = 100 - \left( 100 \times \frac{\text{未知物質のcpm} - \text{陰性対照平均cpm}}{\text{陽性対照平均cpm} - \text{陰性対照平均cpm}} \right)$$

10

## 【 0 4 1 4 】

IC<sub>50</sub> 値 (酵素活性の50%が阻害される濃度) を算出したが、これは種々の濃度範囲 (通常、10  $\mu$ M から 0.01  $\mu$ M) にわたって測定する。それらの IC<sub>50</sub> 値を比較値として使用して高い効力の化合物を同定する。

## 【 0 4 1 5 】

比較のため、100 (1(2H)-フタラジノン) の IC<sub>50</sub> を上記試験を用いて測定したところ 7.2  $\mu$ M であった。

20

## 【 0 4 1 6 】

実施例の全ての化合物で IC<sub>50</sub> 値は 0.30  $\mu$ M 未満であり、以下の化合物の IC<sub>50</sub> 値は 0.03  $\mu$ M 未満であった：2、3、5、7、11-13、15、18-20、23-39、および 41-43。

## 【 0 4 1 7 】

化合物の相乗因子 (PF<sub>50</sub>) を算出するために、対照細胞増殖の IC<sub>50</sub> を細胞増殖+PARP阻害剤の IC<sub>50</sub> で除した。対照および化合物処理細胞の増殖阻害曲線はアルキル化剤、メチルメタンスルホネート (MMS) の存在下のものである。試験化合物は 200nM の固定濃度で使用した。MMS の濃度は 0 から 10  $\mu$ g/ml の範囲にわたった。

30

## 【 0 4 1 8 】

スルホロダミン B (SRB) アッセイ (Skehan, P. ら, (1990) New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. J. Natl. Cancer Inst. 82, 1107-1112) を使用して細胞増殖を評価した。2,000 HeLa 細胞を平底 96 ウェルマイクロタイタープレートの各ウェルに 100  $\mu$ l の容量で播種し、37 °C で 6 時間インキュベートした。細胞を培地のみ、または PARP 阻害剤を 200nM の最終濃度で含有する培地のいずれかで置換した。細胞を更に 1 時間増殖させた後、MMS を一定の濃度範囲 (一般に 0、1、2、3、5、7、および 10  $\mu$ g/ml) で未処理細胞または PARP 阻害剤処理細胞のいずれかに添加した。PARP 阻害剤のみで処理した細胞を使用して、PARP 阻害剤による増殖阻害を評価した。

## 【 0 4 1 9 】

40

細胞を更に 16 時間放置した後、培地を置換し、37 °C で更に 72 時間細胞を増殖させた。その後培地を除去し、100  $\mu$ l の氷冷 10% (w/v) トリクロロ酢酸で細胞を固定した。プレートを 4 °C で 20 分間インキュベートした後、水で 4 回洗浄した。次いで各ウェルの細胞を 100  $\mu$ l の 0.4% (w/v) SRB / 1% 酢酸で 20 分間染色した後、1% 酢酸で 4 回洗浄した。その後プレートを室温で 2 時間乾燥した。染色された細胞からの色素を可溶化するために、100  $\mu$ l の 10mM トリス塩基を各ウェルに添加した。プレートを静かに撹拌し、室温に 30 分間放置した後、564nm での光学密度を Microquant マイクロタイタープレート測定器で測定した。

## 【 0 4 2 0 】

以下の化合物の PF<sub>50</sub> を測定し、200nM で試験した場合、1 以上であることが確認された：2、5、11、13、および 15-43。

50

## 【 0 4 2 1 】

化合物の安定性の評価を、in vitro（ミクロソームおよびhepatocyte標品）およびin vivo（動物モデル）で行った。選択した化合物について試験し、有益な薬理学的プロファイルを示した。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 403/10	(2006.01)	C 0 7 D 403/10	

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74)代理人 100112346

弁理士 内藤 由美

(72)発明者 マーティン, ニアル, モリソン, パール

イギリス国 シービー4 0ダブリュジー ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリッジ サイエンス パーク 3 2 7, クドス ファーマシューティカルズ リミテッド

(72)発明者 スミス, グレーム, キャメロン, マーレイ

イギリス国 シービー4 0ダブリュジー ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, ミルトン ロード, ケンブリッジ サイエンス パーク 3 2 7, クドス ファーマシューティカルズ リミテッド

(72)発明者 エヴァズレー, ペニー, ジェーン

イギリス国 ピーエル1 5 9エルエー コーンウォール, ローンセストン, ケンジー ヴュー 1 1

(72)発明者 コッククロフト, シャオ - リン, ファン

イギリス国 アールエイチ1 3 5ピーエックス サセックス, ホーシャム, ファウンドリー レーン, ケムオベーション リミテッド

(72)発明者 ケリガン, フランク

イギリス国 ピーエル3 4 0エイチダブリュ コーンウォール, ティンタゲル, トレヴィレット, メイブリッジ パブリック リミテッド カンパニー

(72)発明者 ホアレ, ジャネット

イギリス国 ピーエル3 4 0エイチダブリュ コーンウォール, ティンタゲル, トレヴィレット, メイブリッジ パブリック リミテッド カンパニー

(72)発明者 ディクソン, レスリー

イギリス国 ピーエル3 4 0エイチダブリュ コーンウォール, ティンタゲル, トレヴィレット, メイブリッジ パブリック リミテッド カンパニー

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 国際公開第9 8 / 0 4 3 4 7 7 (WO, A 1)

国際公開第0 0 / 0 6 7 7 3 4 (WO, A 1)

国際公開第0 0 / 0 4 4 7 2 6 (WO, A 1)

特開平0 2 - 1 2 4 8 7 4 (JP, A)

特表2 0 0 2 - 5 0 8 7 4 5 (JP, A)

国際公開第0 2 / 0 3 6 5 7 6 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 401/10

C07D 403/10

A61K 31/502  
CA/REGISTRY(STN)