

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-510056

(P2011-510056A)

(43) 公表日 平成23年3月31日(2011.3.31)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 401/10 (2006.01)	C07D 401/10	C S P	4C050
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14		4C063
A61K 31/502 (2006.01)	A61K 31/502		4C086
C07D 491/107 (2006.01)	C07D 491/107		
C07D 405/14 (2006.01)	C07D 405/14		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 118 頁) 最終頁に続く

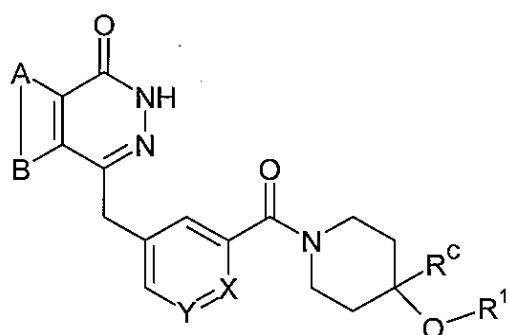
(21) 出願番号	特願2010-543563 (P2010-543563)	(71) 出願人	300022641 アストラゼネカ アクチボラグ スウェーデン国 151 85 セーデル テルイエ (無番地)
(86) (22) 出願日	平成21年1月23日 (2009.1.23)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(85) 翻訳文提出日	平成22年8月26日 (2010.8.26)	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(86) 國際出願番号	PCT/GB2009/000181	(74) 代理人	100122389 弁理士 新井 栄一
(87) 國際公開番号	W02009/093032	(74) 代理人	100111741 弁理士 田中 夏夫
(87) 國際公開日	平成21年7月30日 (2009.7.30)		
(31) 優先権主張番号	61/022, 900		
(32) 優先日	平成20年1月23日 (2008.1.23)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/142, 413		
(32) 優先日	平成21年1月5日 (2009.1.5)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】フタラジノン誘導体

(57) 【要約】

式(I)

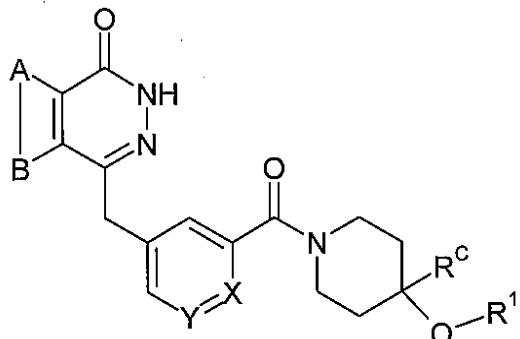


【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：

【化1】



10

20

30

40

50

[式中、

AおよびBは、一緒になって、場合により置換された縮合芳香族環を表し；

XおよびYは、それぞれCHおよびCH₂、CFおよびCH、CHおよびCFならびにNおよびCHより選択され；R^cは、H、C₁₋₄アルキルより選択され；かつR¹は、C₁₋₇アルキル、C₃₋₂₀ヘテロシクリルおよびC₅₋₂₀アリールより選択され、ここでこれらの基は場合により置換されているか；またはR^cおよびR¹は、それらが結合する炭素原子および酸素原子と一緒にになって、スピロ-C₅₋₇含酸素複素環基を形成し、ここで、前記複素環基は場合により置換されているか、またはC₅₋₇芳香族環に縮合している]

の化合物。

【請求項2】

-A-B-が、炭素環原子のみからなる、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

-A-B-がベンゼン環を形成する、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

ベンゼン環が置換されていない、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

ベンゼン環が、ハロ、NH₂およびC₁₋₄アルコキシからなる群より選択される1または2個の置換基を有する、請求項3に記載の化合物。

【請求項6】

YがCHである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

XがCHまたはCFである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

XがNである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R¹がHである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

R¹が置換されたC₁₋₇アルキル基である、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

R¹がメチルまたはエチルである、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

R¹がC₆アリール基である、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

C₆アリール基が、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニル

より選択される、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

請求項1～13のいずれか1項に記載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む医薬組成物。

【請求項15】

人体または動物体の治療の方法に使用するための、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

PARPの活性を阻害するための医薬の調製における、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項17】

血管疾患；敗血症性ショック；虚血性傷害；神経毒性；出血性ショック；ウイルス感染；またはPARPの活性の阻害により改善される疾患の治療のための医薬の調製における、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項18】

癌治療における補助剤として使用するための、または電離放射線もしくは化学療法剤による治療効果に対して腫瘍細胞を増強するための医薬の調製における、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項19】

個体における癌の治療に使用するための医薬の製造における請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物の使用であって、該癌が、HR依存性DNA DSB修復経路が欠損しているものである、前記使用。

【請求項20】

該癌が、正常な細胞と比較して、HRによるDNA DSBを修復する能力が減少しているかまたは抑止されている1個以上の癌細胞を含む、請求項19に記載の使用。

【請求項21】

該癌細胞が、BRCA1またはBRCA2欠損表現型を有する、請求項20に記載の使用。

【請求項22】

該癌細胞が、BRCA1またはBRCA2欠損である、請求項21に記載の使用。

【請求項23】

該個体が、HR依存性DNA DSB修復経路の構成要素をコードする遺伝子における突然変異に関してヘテロ接合である、請求項19～22のいずれか1項に記載の使用。

【請求項24】

該個体が、BRCA1および/またはBRCA2における突然変異に関してヘテロ接合である、請求項23に記載の使用。

【請求項25】

該癌が、乳癌、卵巣癌、膵臓癌または前立腺癌である、請求項19～24のいずれか1項に記載の使用。

【請求項26】

該治療がさらに電離放射線または化学療法剤の投与を含む、請求項19～25のいずれか1項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、フタラジノン誘導体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-1の活性を阻害するためのこれらの化合物の使用に関する。この酵素は、ポリ(ADP-リボース)シンターゼおよびポリADP-リボシリルトランスフェラーゼとしても知られ、一般にPARP-1と呼ばれる。

【背景技術】

【0002】

10

20

30

40

50

哺乳類の酵素PARP-1(113 kDaのマルチドメインタンパク質)は、DNAの一本鎖切断または二本鎖切断を認識してそれらに迅速に結合する能力により、DNA損傷のシグナル伝達に関与している(D'Amoursら, Biochem. J., 第342巻, p. 249-268 (1999))。

【0003】

ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼのファミリーには、現在約18種のタンパク質が含まれ、それらはすべてその触媒ドメインに一定のレベルの相同性を示すが、それらの細胞機能が異なっている(Ameら, Bioessays., 第26(8)巻, p. 882-893 (2004))。このファミリーのうち、これまでのところ、その触媒活性がDNA鎖切断の出現により刺激される酵素はPARP-1(最初のメンバー)およびPARP-2のみであり、そのため、それらはファミリーの中で独特的な存在である。10

【0004】

現在、PARP-1は、遺伝子増幅、細胞分裂、分化、アポトーシス、DNA塩基除去修復ならびにテロメア長さおよび染色体安定性に対する作用を含むさまざまなDNA関連機能に関与することが知られている(d'Adda di Fagagnaら, Nature Gen., 第23(1)巻, p. 76-80 (1999))。

【0005】

PARP-1がDNA修復および他の過程をモジュレートするメカニズムに関する研究により、細胞核内でのポリ(ADP-リボース)鎖の形成におけるその重要性が確認された(Althaus, F.R. および Richter, C., "ADP-Ribosylation of Proteins: Enzymology and Biological Significance", Springer-Verlag, Berlin (1987))。DNAに結合した活性型PARP-1は、NAD⁺を利用してさまざまな核標的タンパク質(例えば、トポイソメラーゼ、ヒストンおよびPARP自身)上でポリ(ADP-リボース)を合成する(Rhunら, Biochem. Biophys. Res. Commun., 第245巻, p. 1-10 (1998))。20

【0006】

ポリ(ADP-リボシル)化は、悪性トランスフォーメーションにも関係している。例えば、PARP-1活性は、SV40-トランスフォーム纖維芽細胞の単離核中で相対的に高く、一方、白血病細胞および結腸癌細胞はいずれも、対応する正常な白血球および結腸粘膜よりも高い酵素活性を示す(Miwaら, Arch. Biochem. Biophys., 第181巻, p. 313-321 (1977); Burzioら, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 第149巻, p. 933-938 (1975); およびHiraiら, Cancer Res., 第43巻, p. 3441-3446 (1983))。さらに最近になって、悪性前立腺腫瘍において、良性の前立腺細胞と比較して有意に増加したレベルの活性PARP(大部分がPARP-1)が、遺伝的不安定性のレベルの上昇と関連して確認された(McNealyら, Anticancer Res., 第23巻, p. 1473-1478 (2003))。30

【0007】

多くの低分子量PARP-1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た。アルキル化剤により処理された細胞では、PARPの阻害によってDNA鎖切断および細胞死の顕著な増加が生じる(Durkaczら, Nature, 第283巻, p. 593-596 (1980); Berger, N.A., Radiation Research, 第101巻, p. 4-14 (1985))。

【0008】

その後、そのような阻害剤が、潜在性致死損傷の修復を抑制することにより、放射線応答の効果を増大させることができた(Ben-Hurら, British Journal of Cancer, 第49 (Suppl. VI)巻, p. 34-42 (1984); Schlickerら, Int. J. Radiat. Biol., 第75巻, p. 91-100 (1999))。PARP阻害剤が、低酸素腫瘍細胞の放射線増感において有効であることが報告された(US 5,032,617; US 5,215,738およびUS 5,041,653)。ある種の腫瘍細胞系において、PARP-1(およびPARP-2)活性の化学的阻害は、非常に低線量の放射線に対する著しい増感にも関係している(Chalmers, Clin. Oncol., 16(1), 29-39 (2004))。40

【0009】

さらに、PARP-1ノックアウト(PARP -/-)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, Genes Dev., 第9巻, p. 509-520 (1995); Menissier de Murciaら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第94巻, p. 7303-7307 (1997))。より最近の50

データは、PARP-1およびPARP-2が、どちらもゲノム安定性の維持において重複および非重複機能を有することを示しており、そのため、それらはどちらも興味深い標的である(Menissier de Murciaら, EMBO. J., 第22(9)巻, p. 2255-2263 (2003))。

【0010】

最近、PARPの阻害が抗血管新生効果を有することも報告された。VEGFの用量依存性の減少および塩基性纖維芽細胞成長因子(bFGF)誘導性増殖、HUVECSにおける遊走および管形成が報告された(Rajeshら, Biochem. Biophys. Res. Comm., 第350巻, p. 1056-1062 (2006))。

【0011】

PARP-1に関する役割は、ある種の血管疾患、敗血症性ショック、虚血性傷害および神経毒性においても実証された(Cantoniら, Biochim. Biophys. Acta, 第1014巻, p. 1-7 (1989); Szaboら, J. Clin. Invest., 第100巻, p. 723-735 (1997))。酸素ラジカルによるDNA損傷（これはDNAの鎖切断を引き起こし、この鎖切断は、続いてPARP-1により認識される）は、PARP-1阻害剤の研究により示された通り、このような疾患状態に対する主要な寄与因子である(Cosiら, J. Neurosci. Res., 第39巻, p. 38-46 (1994); Saidら, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 第93巻, p. 4688-4692 (1996))。より最近になって、PARPは、出血性ショックの病因において役割を果たしていることが示された(Liaudetら, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 第97(3)巻, p. 10203-10208 (2000))。

【0012】

哺乳類細胞の効率的レトロウイルス感染が、PARP-1活性の阻害により遮断されることも示された。組換えレトロウイルスベクター感染のそのような阻害は、多種多様な細胞型で起こることが示された(Gakenら, J. Virology, 第70(6)巻, p. 3992-4000 (1996))。そこで、抗ウイルス治療および癌治療に使用するために、PARP-1の阻害剤が開発してきた(WO 91/18591)。

【0013】

さらに、PARP-1阻害は、ヒト纖維芽細胞における老化特性の開始を遅延させると推定された(RattanおよびClark, Biochem. Biophys. Res. Comm., 第201(2)巻, p. 665-672 (1994))。これは、テロメア機能の制御においてPARPが果たす役割に関係する可能性がある(d'Adda di Fagagnaら, Nature Gen., 第23(1)巻, p. 76-80 (1999))。

【0014】

PARP阻害剤は、また、炎症性腸疾患(Szabo C., “Role of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Activation in the Pathogenesis of Shock and Inflammation, In PARP as a Therapeutic Target”; J. Zhang編, 2002年, CRC Press; p. 169-204)、潰瘍性大腸炎(Zingarelli, Bら, Immunology, 第113(4)巻, p. 509-517 (2004))、およびクローン病(Jijon, H. B.ら, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 第279巻, p. G641-G651 (2000))の治療に関連性があると考えられている。

【0015】

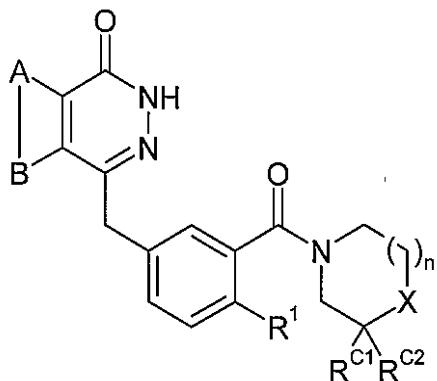
本発明者らの一部は、先にPARP阻害剤として作用する一群の1(2H)-フタラジノン化合物について報告した(WO 2004/080976)。該化合物は、一般式：

10

20

30

【化1】



10

【0016】

[式中、

AおよびBは、一緒になって、場合により置換された縮合芳香族環を表し；

Xは、NR^XまたはCR^XR^Yであり；X = NR^Xの場合には、nは1または2であり、X = CR^XR^Yの場合には、nは1であり；R^Xは、H、場合により置換されたC₁₋₂₀アルキル、C₅₋₂₀アリール、C₃₋₂₀ヘテロシクリル、アミド、チオアミド、スルホンアミノ、エステル、アシル、およびスルホニル基からなる群より選択され；

20

R^Yは、H、ヒドロキシ、アミノより選択され；またはR^XおよびR^Yは、一緒になって、スピロ-C₃₋₇シクロアルキルまたはヘテロシクリル基を形成してもよく；R^{C1}およびR^{C2}は、どちらも水素であり、またはXがCR^XR^Yである場合、R^{C1}、R^{C2}、R^XおよびR^Yは、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、場合により置換された縮合芳香族環を形成してもよく；かつR¹は、Hおよびハロより選択される]

を有する。

【先行技術文献】

【特許文献】

30

【0017】

【特許文献1】米国特許第5,032,617号明細書

【特許文献2】米国特許第5,215,738号明細書

【特許文献3】米国特許第5,041,653号明細書

【特許文献4】国際公開第91/18591号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2004/080976号パンフレット

【非特許文献】

【0018】

【非特許文献1】D'Amoursら, Biochem. J., 第342巻, p. 249-268 (1999)

【非特許文献2】Ameら, Bioessays., 第26(8)巻, p. 882-893 (2004)

40

【非特許文献3】d'Adda di Fagagnaら, Nature Gen., 第23(1)巻, p. 76-80 (1999)

【非特許文献4】Althaus, F.R.およびRichter, C., "ADP-Ribosylation of Proteins: Enzymology and Biological Significance", Springer-Verlag, Berlin (1987)

【非特許文献5】Rhunら, Biochem. Biophys. Res. Commun., 第245巻, p. 1-10 (1998)

【非特許文献6】Miwaら, Arch. Biochem. Biophys., 第181巻, p. 313-321 (1977)

【非特許文献7】Burzioら, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 第149巻, p. 933-938 (1975)

【非特許文献8】Hiraiら, Cancer Res., 第43巻, p. 3441-3446 (1983)

【非特許文献9】McNealyら, Anticancer Res., 第23巻, p. 1473-1478 (2003)

【非特許文献10】Durkaczら, Nature, 第283巻, p. 593-596 (1980)

【非特許文献11】Berger, N.A., Radiation Research, 第101巻, p. 4-14 (1985)

50

【非特許文献 1 2】Ben-Hurら, British Journal of Cancer, 第49 (Suppl. VI)巻, p. 3
4-42 (1984)

【非特許文献 1 3】Schlickerら, Int. J. Radiat. Biol., 第75巻, p. 91-100 (1999)

【非特許文献 1 4】Chalmers, Clin. Oncol., 第16(1)巻, p. 29-39 (2004)

【非特許文献 1 5】Wangら, Genes Dev., 第9巻, p. 509-520 (1995)

【非特許文献 1 6】Menissier de Murciaら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第94巻, p.
7303-7307 (1997)

【非特許文献 1 7】Menissier de Murciaら, EMBO. J., 第22(9)巻, p. 2255-2263 (2003)
)

【非特許文献 1 8】Rajeshら, Biochem. Biophys. Res. Comm., 第350巻, p. 1056-1062
(2006) 10

【非特許文献 1 9】Cantoniら, Biochim. Biophys. Acta, 第1014巻, p. 1-7 (1989)

【非特許文献 2 0】Szaboら, J. Clin. Invest., 第100巻, p. 723-735 (1997)

【非特許文献 2 1】Cosìら, J. Neurosci. Res., 第39巻, p. 38-46 (1994)

【非特許文献 2 2】Saidら, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 第93巻, p. 4688-4692 (1
996)

【非特許文献 2 3】Liaudetら, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 第97(3)巻, p. 10203-
10208 (2000)

【非特許文献 2 4】Gakenら, J. Virology, 第70(6)巻, p. 3992-4000 (1996)

【非特許文献 2 5】Rattanおよび Clark, Biochem. Biophys. Res. Comm., 第201(2)巻,
p. 665-672 (1994) 20

【非特許文献 2 6】d'Adda di Fagagnaら, Nature Gen., 第23(1)巻, p. 76-80 (1999)

【非特許文献 2 7】Szabo C., "Role of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Activation in
the Pathogenesis of Shock and Inflammation, In PARP as a Therapeutic Target"; J.
. Zhang編, 2002年, CRC Press; p. 169-204

【非特許文献 2 8】Zingarelli, Bら, Immunology, 第113(4)巻, p. 509-517 (2004)

【非特許文献 2 9】Jijon, H.B.ら, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.,
第279巻, p. G641-G651 (2000)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

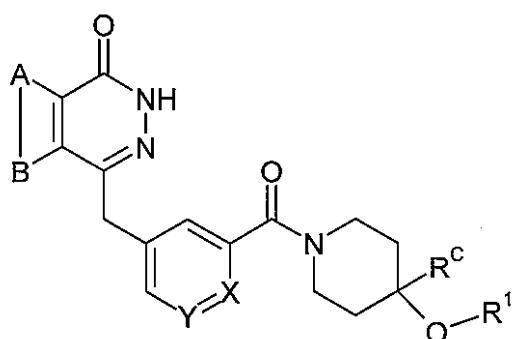
【0 0 1 9】

今回、本発明者らは、XがCHR^Xであり、R^Xがエーテル基である化合物が、PARP活性の阻害のレベルおよび/または放射線療法および種々の化学療法に対する腫瘍細胞の増強(potentiation)のレベルの驚くべき向上を示すことを発見した。これらの化合物は、溶解度の改善をも示し、また、細胞からの排出の影響を受けにくい可能性があり、これによりバイオアベイラビリティーが増大する。

【0 0 2 0】

したがって、本発明の第1の態様は、式(I):

【化 2】



【0 0 2 1】

「式中、

AおよびBは、一緒にになって、場合により置換された縮合芳香族環を表す。

XおよびYは、それぞれCHおよびCH、CFおよびCH、CHおよびCFならびにNおよびCHより選択され：

R^C は、H、 C_{1-4} アルキルより選択され；かつ

R¹は、C₁₋₇アルキル、C₃₋₂₀ヘテロシクリルおよびC₅₋₂₀アリールより選択され、ここでこれらの基は場合により置換されているか；または

R^C および R^1 は、それらが結合する炭素原子および酸素原子と一緒にになって、スピロ- $C_5\text{-}C_5$ 含酸素複素環基を形成し、ここで、前記複素環基は場合により置換されているか、または $C_5\text{-}$ 芳香族環に縮合している।

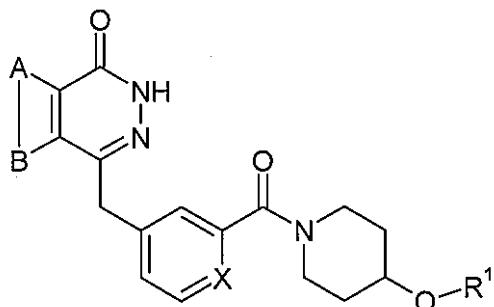
10

の化合物を提供する。

[0 0 2 2]

そこで、 R^C がHであり、YがCHである場合、化合物は、式(1a)：

【化 3】



20

【 0 0 2 3 】

を有する。

【 0 0 2 4 】

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む医薬組成物を提供する。

【 0 0 2 5 】

本発明の第3の態様は、人体または動物体の治療方法における第1の態様の化合物の使用を提供する。

〔 0 0 2 6 〕

本発明の第4の態様は、

- (a) 細胞性PARP（PARP-1および／またはPARP-2）の活性の阻害によるポリ(ADP-リボース)鎖の形成の防止；
 - (b) 血管疾患；敗血性ショック；虚血性傷害（脳および循環器の両方）；再かん流傷害（脳および循環器の両方）；神経毒性（脳卒中およびパーキンソン病の急性および慢性治療を含む）；出血性ショック；炎症性疾患（例えば、関節炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎およびクローン病）；多発性硬化症；糖尿病の二次的影響の治療；ならびに循環器の手術後の細胞毒性またはPARPの活性の阻害により改善される疾患の急性治療；
 - (c) 癌治療における補助剤としての使用または電離放射線もしくは化学療法剤による治療効果に対して腫瘍細胞を増強するための使用

のための医薬の調製における本発明の第1の態様で定義される化合物の使用を提供する。

〔 0 0 2 7 〕

特に、本発明の第1の態様で定義される化合物は、抗癌併用療法において（または補助剤として）、メチルメタンスルホネート(MMS)、テモゾロミドおよびダカルバジン(DTIC)などのアルキル化剤と共に、また、トポテカン(Topotecan)、イリノテカン(Irinotecan)、ルビテカン(Rubitecan)、エキサテカン(Exatecan)、ルルトテカン(Lurtotecan)、ギメテカン(Gimetecan)、ジフロモテカン(Diflomotecan)（ホモカンプトテシン類）のようなトポイソメラーゼ-1阻害剤；ならびに7-置換型非シラテカン類；7-シリルカンプトテシン

50

類、BNP 1350；およびインドロカルバゾール類などの非カンプトテシントポイソメラーゼ-I阻害剤、ならびにベンゾフェナジン類、XR 11576/MLN 576およびベンゾピリドインドル類のような二重トポイソメラーゼ-IおよびII阻害剤と共に使用することができる。このような組合せは、特定の薬剤の好ましい投与法に依存して、例えば、静脈内投与製剤として、または経口投与により与えることができる。

【0028】

本発明の他のさらなる態様は、治療上有効量の第1の態様で定義される化合物を、好ましくは医薬組成物の形態で治療を必要とする被験体に投与することを含む、PARPの阻害により改善される病気の治療を提供し、また、治療上有効量の第1の態様で定義される化合物を、好ましくは医薬組成物の形態で、放射線療法（電離放射線）または化学療法剤とともにまたは連続的に組み合わせて治療を必要とする被験体に投与することを含む癌の治療を提供する。10

【0029】

本発明のさらなる態様において、本発明の化合物は、相同意組換え(HR)依存性DNA二本鎖切斷(DSB)修復活性が欠損した癌を治療するための医薬の調製において、またはHR依存性DNA DSB修復活性が欠損した癌を有する患者に治療上有効量の化合物を投与することを含む前記患者の治療において、使用することができる。

【0030】

HR依存性DNA DSB修復経路は、連続DNAらせんを再形成する相同意メカニズムを介してDNAにおける二本鎖切斷(DSB)を修復する(K.K. KhannaおよびS.P. Jackson, Nat. Genet. 第27(3)巻: p. 247-254 (2001))。HR依存性DNA DSB修復経路の構成要素としては、ATM(NM_00051)、RAD51(NM_002875)、RAD51L1(NM_002877)、RAD51C(NM_002876)、RAD51L3(NM_002878)、DMC1(NM_007068)、XRCC2(NM_005431)、XRCC3(NM_005432)、RAD52(NM_002879)、RAD54L(NM_003579)、RAD54B(NM_012415)、BRCA1(NM_007295)、BRCA2(NM_000059)、RAD50(NM_005732)、MRE11A(NM_005590)およびNBS1(NM_002485)が挙げられるが、これらに限定されない。HR依存性DNA DSB修復経路に関与する他のタンパク質としては、EMSYなどの調節因子が挙げられる(Hughes-Daviesら, Cell, 第115巻, pp523-535)。HR構成要素は、Woodら, Science, 第291巻, p. 1284-1289 (2001)にも記載されている。20

【0031】

HR依存性DNA DSB修復が欠損した癌は、正常な細胞と比較して、その経路を介してDNA DSBを修復する能力が減少したまたは抑止された1種以上の癌細胞を含むか、またはそのような癌細胞からなる可能性がある。すなわち、HR依存性DNA DSB修復経路の活性は、そのような1種以上の癌細胞において減少または消失している可能性がある。30

【0032】

HR依存性DNA DSB修復経路の1種以上の構成要素の活性が、HR依存性DNA DSB修復が欠損した癌を有する個体の1種以上の癌細胞において消失している可能性がある。HR依存性DNA DSB修復経路の構成要素は、当技術分野において十分に特徴付けられており（例えば、Woodら, Science, 第291巻, p. 1284-1289 (2001)を参照されたい）、上に挙げた構成要素を含む。

【0033】

いくつかの好ましい実施形態において、癌細胞は、BRCA1および/またはBRCA2欠損表現型を有する可能性がある。すなわち、癌細胞においてBRCA1および/またはBRCA2活性が減少または消失している。この表現型を有する癌細胞は、BRCA1および/またはBRCA2が欠損している可能性がある。すなわち、BRCA1および/またはBRCA2の発現および/または活性が、例えば、コードする核酸の突然変異もしくは多型により、または調節因子をコードする遺伝子、例えばBRCA2調節因子をコードするEMSY遺伝子における増幅、突然変異もしくは多型により(Hughes-Daviesら, Cell, 第115巻, p. 523-535)、または遺伝子プロモーターのメチル化などのエピジェネティックなメカニズムにより、癌細胞において減少または消失している可能性がある。40

【0034】

BRCA1およびBRCA2は、ヘテロ接合保因者の腫瘍中でその野生型対立遺伝子が高頻度で失われている公知の腫瘍サプレッサーである(Jasin M., *Oncogene*, 第21(58)巻, p. 8981-93 (2002); Tuttら, *Trends Mol Med.*, 第8(12)巻, p. 571-6, (2002))。BRCA1および/またはBRCA2の突然変異と乳癌との関連は、当技術分野において十分に特徴付けられている(Radice, P.J., *Exp. Clin. Cancer Res.*, 第21(3 Suppl)巻, p. 9-12 (2002))。BRCA2結合因子をコードするEMSY遺伝子の増幅も、乳癌および卵巣癌に関係していることが知られている。

【0035】

BRCA1および/またはBRCA2の突然変異の保因者は、卵巣癌、前立腺癌および膵臓癌のリスクも高い。10

【0036】

いくつかの好ましい実施形態において、個体は、BRCA1および/もしくはBRCA2またはその調節因子における突然変異ならびに多型などの1つ以上の変異に関してヘテロ接合である。BRCA1およびBRCA2における変異の検出は当業者に公知であり、例えば、EP 699 754、EP 705 903、Neuhausen, S.L.およびOstrander, E.A., *Genet. Test*, 第1巻, p. 75-83 (1992); Janatova M.ら, *Neoplasma*, 第50(4)巻, p. 246-50 (2003)に記載されている。BRCA2結合因子EMSYの増幅の測定については、Hughes-Daviesら, *Cell*, 第115巻, p. 523-535に記載されている。

【0037】

癌に関する突然変異および多型は、変異核酸配列の存在を検出することにより核酸レベルで、または変異（すなわち、突然変異もしくは対立遺伝子変異）ポリペプチドの存在を検出することによりタンパク質レベルで、検出することができる。20

【図面の簡単な説明】

【0038】

【図1】図1は、本発明の化合物の結晶形態の粉末XRDパターンを示す図である。

【図2】図2は、図1に示す化合物の形態のDSCトレースを示す図である。

【図3】図3は、図1に示す化合物の別の結晶形態の粉末XRDパターンを示す図である。

【図4】図4は、図3に示す化合物の形態のDSCトレースを示す図である。

【図5】図5は、本発明の別の化合物の結晶形態の粉末XRDパターンを示す図である。

【図6】図6は、図5に示す化合物の形態のDSCトレースを示す図である。30

【発明を実施するための形態】

【0039】

定義

本明細書において、用語「芳香族環」は、通常の意味で使用され、環状芳香族構造、すなわち非局在化電子軌道を有する環状構造を指す。

【0040】

主骨格に縮合した芳香族環、すなわち、-A-B-により形成される芳香族環は、さらに縮合した芳香族環を有し得る（その結果、例えば、ナフチルまたはアントラセニル基となる）。芳香族環は、炭素原子のみを含んでもよいし、炭素原子および1個以上のヘテロ原子（窒素、酸素、および硫黄原子を含むがこれらに限定されない）を含んでもよい。芳香族環は、好ましくは5または6個の環原子を有する。40

【0041】

芳香族環は、場合により置換されていてもよい。置換基自体がアリール基を含む場合には、このアリール基はそれが結合しているアリール基の一部であるとは見なされない。例えば、ビフェニル基は、本明細書ではフェニル基により置換されたフェニル基（1個の芳香族環を含むアリール基）であると見なされる。同様に、ベンジルフェニル基は、ベンジル基により置換されたフェニル基（1個の芳香族環を含むアリール基）であると見なされる。

【0042】

一つの群の好ましい実施形態において、芳香族基は一個の芳香族環を含み、該芳香族環

は5または6個の環原子を有し、該環原子は炭素、窒素、酸素、および硫黄より選択され、該環は場合により置換されている。これらの基の例としては、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挙げられるが、これらに限定されない。2-ピロンも芳香族環であると見なすことができるが、あまり好ましくはない。

【0043】

芳香族環が6個の原子を有する場合、好ましくは、少なくとも4個、さらには5個またはすべての環原子が炭素である。他の環原子は、窒素、酸素および硫黄より選択され、窒素および酸素が好ましい。好適な基としては、ヘテロ原子を含まない環（ベンゼン）；1個の窒素環原子を含む環（ピリジン）；2個の窒素環原子を含む環（ピラジン、ピリミジンおよびピリダジン）；1個の酸素環原子を含む環（ピロン）、ならびに1個の酸素および1個の窒素環原子を含む環（オキサジン）が挙げられる。10

【0044】

芳香族環が5個の環原子を有する場合、好ましくは、環原子の少なくとも3個が炭素である。残りの環原子は、窒素、酸素および硫黄より選択される。好適な環としては、1個の窒素環原子を含む環（ピロール）；2個の窒素環原子を含む環（イミダゾール、ピラゾール）；1個の酸素環原子を含む環（フラン）；1個の硫黄環原子を含む環（チオフェン）；1個の窒素および1個の硫黄環原子を含む環（イソチアゾール、チアゾール）；ならびに1個の窒素および1個の酸素環原子を含む環（イソキサゾールまたはオキサゾール）が挙げられる。

【0045】

芳香族環は、環の任意の置換可能な位置に1個以上の置換基を有し得る。これらの置換基は、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、エーテル、チオール、チオエーテル、アミノ、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリルおよび C_{5-20} アリールより選択される。芳香族環は、一緒になって環を形成する1個以上の置換基を有してもよい。特に、これらの置換基は、式-(CH_2)_m-または-0-(CH_2)_p-0- [式中、mは、2、3、4または5であり、pは、1、2または3である]であってよい。20

【0046】

アルキル：本明細書において使用される用語「アルキル」は、脂肪族であっても脂環式であってもよく、飽和であっても不飽和（例えば、部分的不飽和、完全な不飽和）であってもよい1~20個の炭素原子（他に特定しない限り）を有する炭化水素化合物の炭素原子から水素原子を除去することにより得られる1価の基を意味する。したがって、用語「アルキル」は、下で論じるサブクラスのアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル等を含む。30

【0047】

アルキル基に関する接頭辞（例えば、 C_{1-4} 、 C_{1-7} 、 C_{1-20} 、 C_{2-7} 、 C_{3-7} 等）は、炭素原子の数、または炭素原子の数の範囲を表す。例えば、本明細書において使用される用語「 C_{1-4} アルキル」は、1~4個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。アルキル基の群の例としては、 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} アルキルが挙げられる。最初の接頭辞は他の制約に従って変化し得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でなければならず、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等である。40

【0048】

（無置換）飽和アルキル基の例としては、メチル(C_1)、エチル(C_2)、プロピル(C_3)、ブチル(C_4)、ペンチル(C_5)、ヘキシリ(C_6)、ヘプチル(C_7)、オクチル(C_8)、ノニル(C_9)、デシル(C_{10})、ウンデシル(C_{11})、ドデシル(C_{12})、トリデシル(C_{13})、テトラデシル(C_{14})、ペントデシル(C_{15})、およびエイコデシル(C_{20})が挙げられるが、これらに限定されない。

【0049】

（無置換）飽和直鎖アルキル基の例としては、メチル(C_1)、エチル(C_2)、n-プロピル(C_3)、n-ブチル(C_4)、n-ペンチル(アミル)(C_5)、n-ヘキシリ(C_6)、およびn-ヘプチル(C_7)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0050】

(無置換)飽和分枝鎖アルキル基の例としては、イソプロピル(C_3)、イソブチル(C_4)、sec-ブチル(C_4)、tert-ブチル(C_4)、イソペンチル(C_5)、およびネオペンチル(C_5)が挙げられる。

【0051】

アルケニル：本明細書において使用される用語「アルケニル」は、1個以上の炭素-炭素二重結合を有するアルキル基を意味する。アルケニル基の群の例としては、 $C_{2\sim 4}$ アルケニル、 $C_{2\sim 7}$ アルケニル、 $C_{2\sim 20}$ アルケニルが挙げられる。

【0052】

(無置換)不飽和アルケニル基の例としては、エテニル(ビニル、 $-CH=CH_2$)、1-プロペニル($-CH=CH-CH_3$)、2-プロペニル(アリル、 $-CH-CH=CH_2$)、イソプロペニル(1-メチルビニル、 $-C(CH_3)=CH_2$)、ブテニル(C_4)、ペンテニル(C_5)、およびヘキセニル(C_6)が挙げられるがこれらに限定されない。

【0053】

アルキニル：本明細書において使用される用語「アルキニル」は、1個以上の炭素-炭素三重結合を有するアルキル基を意味する。アルキニル基の群の例としては、 $C_{2\sim 4}$ アルキニル、 $C_{2\sim 7}$ アルキニル、 $C_{2\sim 20}$ アルキニルが挙げられる。

【0054】

(無置換)不飽和アルキニル基の例としては、エチニル($-C\equiv CH$)および2-プロピニル(プロパルギル、 $-CH_2-C\equiv CH$)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0055】

シクロアルキル：本明細書において使用される用語「シクロアルキル」は、シクリル基でもあるアルキル基、すなわち、炭素環化合物の炭素環の脂環式環原子から水素原子を除去することにより得られる1価の基を意味する。ここで、この炭素環は飽和であっても不飽和(例えば、部分的不飽和、完全な不飽和)であってもよく、この基は3~20個の環原子を含む3~20個の炭素原子(他に特定されない限り)を有する。したがって、用語「シクロアルキル」には、サブクラスのシクロアルケニルおよびシクロアルキニルが含まれる。好ましくは、それぞれの環は3~7個の環原子を有する。シクロアルキル基の群の例としては、 $C_{3\sim 20}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 15}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルが挙げられる。

【0056】

シクロアルキル基の例としては、以下の化合物から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0057】

飽和単環式炭化水素化合物：シクロプロパン(C_3)、シクロブタン(C_4)、シクロペンタン(C_5)、シクロヘキサン(C_6)、シクロヘプタン(C_7)、メチルシクロプロパン(C_4)、ジメチルシクロプロパン(C_5)、メチルシクロブタン(C_5)、ジメチルシクロブタン(C_6)、メチルシクロペンタン(C_6)、ジメチルシクロペンタン(C_7)、メチルシクロヘキサン(C_7)、ジメチルシクロヘキサン(C_8)、メンタン(C_{10})；

不飽和単環式炭化水素化合物：シクロプロペン(C_3)、シクロブテン(C_4)、シクロペンテン(C_5)、シクロヘキセン(C_6)、メチルシクロプロペン(C_4)、ジメチルシクロプロペン(C_5)、メチルシクロブテン(C_5)、ジメチルシクロブテン(C_6)、メチルシクロペンテン(C_6)、ジメチルシクロペンテン(C_7)、メチルシクロヘキセン(C_7)、ジメチルシクロヘキセン(C_8)；

飽和多環式炭化水素化合物：ツジャン(C_{10})、カラントン(C_{10})、ピナントン(C_{10})、ボルナントン(C_{10})、ノルカラントン(C_7)、ノルピナントン(C_7)、ノルボルナントン(C_7)、アダマンタントン(C_{10})、デカリントン(デカヒドロナフタレン)(C_{10})；

不飽和多環式炭化水素化合物：カンフェン(C_{10})、リモネン(C_{10})、ピネン(C_{10})；

芳香族環を有する多環式炭化水素化合物：インデン(C_9)、インダン(例えば、2,3-ジヒドロ-1H-インデン)(C_9)、テトラリン(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン)(C_{10})、アセナフトエン(C_{12})、フルオレン(C_{13})、フェナレン(C_{13})、アセフェナントレン(C_{15})、アセアント

10

20

30

40

50

レン(C_{16})、コラントレン(C_{20})。

【0058】

ヘテロシクリル：本明細書において使用される用語「ヘテロシクリル」は、複素環化合物の環原子から水素原子を除去することにより得られる1価の基を意味する。ここで、この基は3~20個の環原子（他に特定されない限り）を有し、そのうち1~10個は環ヘテロ原子である。好ましくは、それぞれの環は3~7個の環原子を有し、そのうち1~4個は環ヘテロ原子である。

【0059】

これに関連して、接頭辞（例えば、 C_{3-20} 、 C_{3-7} 、 C_{5-6} 等）は、炭素原子であるかヘテロ原子であるかを問わず、環原子の数または環原子の数の範囲を表す。例えば、本明細書において使用される用語「 C_{5-6} ヘテロシクリル」は、5または6個の環原子を有するヘテロシクリル基を意味する。ヘテロシクリル基の群の例としては、 C_{3-20} ヘテロシクリル、 C_{5-20} ヘテロシクリル、 C_{3-15} ヘテロシクリル、 C_{5-15} ヘテロシクリル、 C_{3-12} ヘテロシクリル、 C_{5-12} ヘテロシクリル、 C_{3-10} ヘテロシクリル、 C_{5-10} ヘテロシクリル、 C_{3-7} ヘテロシクリル、 C_{5-7} ヘテロシクリル、および C_{5-6} ヘテロシクリルが挙げられる。

10

【0060】

単環式ヘテロシクリル基の例としては、以下の化合物から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0061】

N_1 ：アジリジン(C_3)、アゼチジン(C_4)、ピロリジン（テトラヒドロピロール）(C_5)、ピロリン（例えば、3-ピロリン、2,5-ジヒドロピロール）(C_5)、2H-ピロールまたは3H-ピロール（イソピロール、イソアゾール）(C_5)、ピペリジン(C_6)、ジヒドロピリジン(C_6)、テトラヒドロピリジン(C_6)、アゼピン(C_7)；

20

O_1 ：オキシラン(C_3)、オキセタン(C_4)、オキソラン（テトラヒドロフラン）(C_5)、オキソール（ジヒドロフラン）(C_5)、オキサン（テトラヒドロピラン）(C_6)、ジヒドロピラン(C_6)、ピラン(C_6)、オキセピン(C_7)；

S_1 ：チイラン(C_3)、チエタン(C_4)、チオラン（テトラヒドロチオフェン）(C_5)、チアン（テトラヒドロチオピラン）(C_6)、チエパン(C_7)；

O_2 ：ジオキソラン(C_5)、ジオキサン(C_6)、およびジオキセパン(C_7)；

O_3 ：トリオキサン(C_6)；

30

N_2 ：イミダゾリジン(C_5)、ピラゾリジン（ジアゾリジン）(C_5)、イミダゾリン(C_5)、ピラゾリン（ジヒドロピラゾール）(C_5)、ピペラジン(C_6)；

N_1O_1 ：テトラヒドロオキサゾール(C_5)、ジヒドロオキサゾール(C_5)、テトラヒドロイソキサゾール(C_5)、ジヒドロイソキサゾール(C_5)、モルホリン(C_6)、テトラヒドロオキサジン(C_6)、ジヒドロオキサジン(C_6)、オキサジン(C_6)；

N_1S_1 ：チアゾリン(C_5)、チアゾリジン(C_5)、チオモルホリン(C_6)；

N_2O_1 ：オキサジアジン(C_6)；

O_1S_1 ：オキサチオール(C_5)およびオキサチアン（チオキサン）(C_6)；および、

$N_1O_1S_1$ ：オキサチアジン(C_6)。

30

【0062】

置換された（非芳香族）単環式ヘテロシクリル基の例としては、環状のサッカリド類、例えば、アラビノフラノース、リキソフラノース、リボフラノース、およびキシロフラノースなどのフラノース類(C_5)、ならびにアロピラノース、アルトロピラノース、グルコピラノース、マンノピラノース、グロピラノース、イドピラノース、ガラクトピラノース、およびタロピラノースなどのピラノース類(C_6)から誘導されるものが挙げられる。

40

【0063】

スピロ- C_{3-7} シクロアルキルまたはヘテロシクリル：本明細書において使用される用語「スピロ- C_{3-7} シクロアルキルまたはヘテロシクリル」は、両方の環に共通の1個の原子によりもう一方の環と連結された C_{3-7} シクロアルキルまたは C_{3-7} ヘテロシクリル環を指す。

【0064】

50

スピロ-酸素含有C₅₋₇ヘテロシクリル：本明細書において使用される用語「スピロ-酸素含有C₅₋₇ヘテロシクリル」は、環原子の一つが酸素であるスピロ-C₅₋₇ヘテロシクリルを指す。

【0065】

C₅₋₂₀アリール：本明細書において使用される用語「C₅₋₂₀アリール」は、C₅₋₂₀芳香族化合物の芳香族環原子から水素原子を除去することにより得られる1価の基を意味する。ここで、該化合物は1個の環、または2個以上の環（例えば縮合環）を有し、かつ5~20個の環原子を有し、また、ここで、該環のうちの少なくとも1個は芳香族環である。好ましくは、それぞれの環は5~7個の環原子を有する。

【0066】

環原子は、「カルボアリール基」の場合のように、すべて炭素原子であってもよく、その場合、この基を、適宜、「C₅₋₂₀カルボアリール」基と呼ぶことができる。

【0067】

環ヘテロ原子を有しないC₅₋₂₀アリール基（すなわち、C₅₋₂₀カルボアリール基）の例としては、ベンゼン（すなわち、フェニル）(C₆)、ナフタレン(C₁₀)、アントラセン(C₁₄)、フェナントレン(C₁₄)、およびピレン(C₁₆)から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0068】

あるいは、環原子は、「ヘテロアリール基」の場合のように、酸素、窒素、および硫黄を含むがこれらに限定されない1個以上のヘテロ原子を含んでもよい。この場合、この基は、適宜、「C₅₋₂₀ヘテロアリール」基と呼ぶことができ、ここで、「C₅₋₂₀」は、炭素原子であるかヘテロ原子であるかを問わず、環原子を表す。好ましくはそれぞれの環は5~7個の環原子を有し、そのうちの0~4個は環ヘテロ原子である。

【0069】

C₅₋₂₀ヘテロアリール基の例としては、フラン（オキソール）、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、テトラゾールおよびオキサトリアゾールから誘導されるC₅ヘテロアリール基；ならびにイソキサジン、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C₅ヘテロアリール基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0070】

ヘテロアリール基は炭素環原子またはヘテロ環原子を介して結合し得る。

【0071】

縮合環を含むC₅₋₂₀ヘテロアリール基の例としては、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C₉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C₁₀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C₁₄ヘテロアリール基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0072】

上記のアルキル、ヘテロシクリル、およびアリール基は、単独であるか別の置換基の一部であるかを問わず、それら自体が、場合により、それら自体および以下に挙げる追加の置換基より選択される1個以上の基により置換されていてもよい。

【0073】

ハロ：-F、-Cl、-Br、および-I。

【0074】

ヒドロキシ：-OH。

【0075】

エーテル：-OR、ここで、Rは、エーテル置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基（C₁₋₇アルコ

10

20

30

40

50

キシ基とも呼ばれる)、 $C_{3\sim20}$ ヘテロシクリル基($C_{3\sim20}$ ヘテロシクリルオキシ基とも呼ばれる)、または $C_{5\sim20}$ アリール基($C_{5\sim20}$ アリールオキシ基とも呼ばれる)、好ましくは、 $C_{1\sim7}$ アルキル基である。

【0076】

ニトロ： $-NO_2$ 。

【0077】

シアノ(ニトリル、カルボニトリル)： $-CN$ 。

【0078】

アシル(ケト)： $-C(=O)R$ 、ここで、Rは、アシル置換基、例えば、H、 $C_{1\sim7}$ アルキル基($C_{1\sim7}$ アルキルアシルまたは $C_{1\sim7}$ アルカノイルとも呼ばれる)、 $C_{3\sim20}$ ヘテロシクリル基($C_{3\sim20}$ ヘテロシクリルアシルとも呼ばれる)、または $C_{5\sim20}$ アリール基($C_{5\sim20}$ アリールアシルとも呼ばれる)、好ましくは $C_{1\sim7}$ アルキル基である。アシル基の例としては、 $-C(=O)CH_3$ (アセチル)、 $-C(=O)CH_2CH_3$ (プロピオニル)、 $-C(=O)C(CH_3)_3$ (ブチリル)、および $-C(=O)Ph$ (ベンゾイル、フェノン)が挙げられるが、これらに限定されない。10

【0079】

カルボキシ(カルボン酸)： $-COOH$ 。

【0080】

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)： $-C(=O)OR$ 、ここで、Rは、エステル置換基、例えば、 $C_{1\sim7}$ アルキル基、 $C_{3\sim20}$ ヘテロシクリル基、または $C_{5\sim20}$ アリール基、好ましくは $C_{1\sim7}$ アルキル基である。エステル基の例としては、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、および $-C(=O)OPh$ が挙げられるが、これらに限定されない。20

【0081】

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)： $-C(=O)NR^1R^2$ 、ここで、R¹およびR²は、独立して、アミノ基に関して定義される通りのアミノ置換基である。アミド基の例としては、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NHC_2H_5$ 、および $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 、ならびに、R¹およびR²が、それらが結合する窒素原子と一緒にになって複素環構造を形成するアミド基、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が挙げられるが、これらに限定されない。30

【0082】

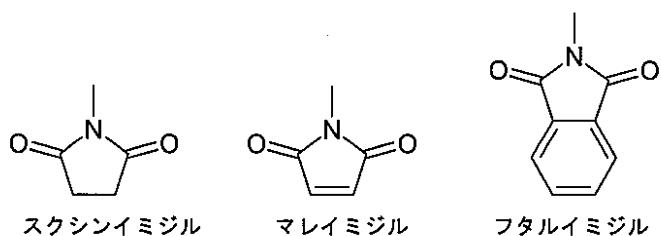
アミノ： $-NR^1R^2$ 、ここで、R¹およびR²は、独立して、アミノ置換基、例えば、水素、 $C_{1\sim7}$ アルキル基($C_{1\sim7}$ アルキルアミノまたはジ- $C_{1\sim7}$ アルキルアミノとも呼ばれる)、 $C_{3\sim20}$ ヘテロシクリル基、または $C_{5\sim20}$ アリール基、好ましくは、Hまたは $C_{1\sim7}$ アルキル基であり、または、「環状」アミノ基の場合、R¹およびR²は、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、4~8個の環原子を有する複素環を形成する。アミノ基の例としては、 $-NH_2$ 、 $-NHC_2H_5$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、および $-NPh$ が挙げられるが、これらに限定されない。環状アミノ基の例としては、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、ペルヒドロジアゼビニル、モルホリノ、およびチオモルホリノが挙げられるが、これらに限定されない。環状アミノ基は、その環上において、本明細書に定義される置換基のいずれか、例えば、カルボキシ、カルボキシレートおよびアミドにより置換されていてもよい。40

【0083】

アシルアミド(アシルアミノ)： $-NR^1C(=O)R^2$ 、ここで、R¹は、アミド置換基、例えば、水素、 $C_{1\sim7}$ アルキル基、 $C_{3\sim20}$ ヘテロシクリル基、または $C_{5\sim20}$ アリール基、好ましくはHまたは $C_{1\sim7}$ アルキル基、最も好ましくはHであり、R²は、アシル置換基、例えば、 $C_{1\sim7}$ アルキル基、 $C_{3\sim20}$ ヘテロシクリル基、または $C_{5\sim20}$ アリール基、好ましくは、 $C_{1\sim7}$ アルキル基である。アシルアミド基の例としては、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_2CH_3$ 、および $-NHC(=O)Ph$ が挙げられるが、これらに限定されない。R¹およびR²は、例えば、スクシンイミジル、マレイイミジル、およびフタルイミジルの場合のように、一緒にになって環状構造を形成し50

てもよい。

【化4】



10

【0084】

ウレイド : $-N(R^1)CONR^2R^3$ 、ここで、 R^2 および R^3 は、独立して、アミノ基に関して定義される通りのアミノ置換基であり、 R^1 はウレイド置換基、例えば、水素、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基、またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくは、水素またはC₁₋₇アルキル基である。ウレイド基の例としては、-NHCONH₂、-NHCONHMe、-NHCONHEt、-NHCONMe₂、-NHCONEt₂、-NMeCONH₂、-NMeCONHMe、-NMeCONHEt、-NMeCONMe₂、-NMeCONEt₂および-NHC(=O)NPhが挙げられるが、これらに限定されない。

【0085】

アシリオキシ(逆エステル) : -OC(=O)R、ここで、Rは、アシリオキシ置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基、またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくは、C₁₋₇アルキル基である。アシリオキシ基の例としては、-OC(=O)CH₃(アセトキシ)、-OC(=O)CH₂CH₃、-OC(=O)C(CH₃)₃、-OC(=O)Ph、-OC(=O)C₆H₄F、および-OC(=O)CH₂Phが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0086】

チオール : -SH。

【0087】

チオエーテル(スルフィド) : -SR、ここで、Rは、チオエーテル置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基(C₁₋₇アルキルチオ基とも呼ばれる)、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基、またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくは、C₁₋₇アルキル基である。C₁₋₇アルキルチオ基の例としては、-SCH₃および-SCH₂CH₃が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0088】

スルホキシド(スルフィニル) : -S(=O)R、ここで、Rは、スルホキシド置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基、またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくは、C₁₋₇アルキル基である。スルホキシド基の例としては、-S(=O)CH₃および-S(=O)CH₂CH₃が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0089】

スルホニル(スルホン) : -S(=O)₂R、ここで、Rは、スルホン置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基、またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくは、C₁₋₇アルキル基である。スルホン基の例としては、-S(=O)₂CH₃(メタンスルホニル、メシル)、-S(=O)₂CF₃、-S(=O)₂CH₂CH₃、および4-メチルフェニルスルホニル(トシリル)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0090】

チオアミド(チオカルバミル) : -C(=S)NR¹R²、ここで、R¹およびR²は、独立して、アミノ基に関して定義する通りのアミノ置換基である。アミド基の例としては、-C(=S)NH₂、-C(=S)NHCH₃、-C(=S)N(CH₃)₂、および-C(=S)NHCH₂CH₃が挙げられるが、これらに限定されない。

【0091】

スルホンアミノ : -NR¹S(=O)₂R、ここで、R¹は、アミノ基に関して定義する通りのアミノ置換基であり、Rは、スルホンアミノ置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基、またはC₅₋₂₀アリール基、好ましくは、C₁₋₇アルキル基である。スルホンアミ

50

ノ基の例としては、 $-NHS(=O)_2CH_3$ 、 $-NHS(=O)_2Ph$ および $-N(CH_3)S(=O)_2C_6H_5$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0092】

上記の通り、上に挙げられた置換基を形成する基、例えば、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリルおよび C_{5-20} アリールはそれ自体が置換されていてもよい。したがって、上の定義は、置換されている置換基を包含する。

【0093】

他の実施形態

以下の実施形態は、適用可能な本発明の各態様に適用することができる。

【0094】

ある実施形態において、 R^C はHであり、かつYはCHである。これらの実施形態において、化合物は式(Ia)を有する。

【0095】

R^C が C_{1-4} アルキルである実施形態において、それはメチルであってよい。

【0096】

R^C および R^1 が、それらが結合する炭素原子および酸素原子と一緒にになってスピロ- C_{5-7} 酸素含有複素環基を形成する場合、これらはテトラヒドロフラン（ベンゼン環と縮合して1,3-ジヒドロ-イソベンゾフランを形成してもよい）であってよい。

【0097】

ある実施形態において、YはCHであり、その結果、Xは、CH、CFおよびNより選択され得る。

【0098】

別の実施形態において、Yは、CFであり、その結果、XはCHである。

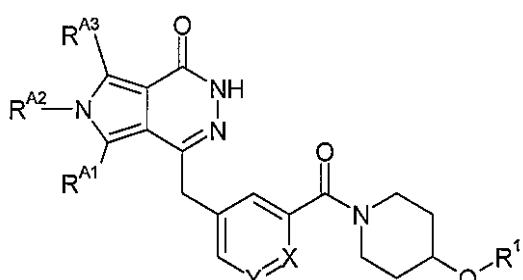
【0099】

本発明において、-A-B-で表される縮合芳香族環は炭素環原子のみからなってよく、その場合、ベンゼン、ナフタレン、特にベンゼンであってよい。上記の通り、これらの環は置換されていてもよいが、ある実施形態において、無置換である。

【0100】

別の実施形態において、-A-B-で表される縮合芳香族環は窒素環原子を含んでよく、その場合、例えばピロールであってよい。その結果、本発明の化合物は、式：

【化5】



【0101】

の化合物であってよい。ここで、 R^{A1} 、 R^{A2} および R^{A3} は、Hおよび C_{1-4} アルキル（例えば、メチル）より独立して選択することができる。ある実施形態において、 R^{A1} および R^{A3} の少なくとも一方は、 C_{1-4} アルキル（例えば、メチル）である。別の実施形態において、

(a) R^{A1} および R^{A3} はメチルであり、 R^{A2} は水素である；

(b) R^{A1} 、 R^{A2} および R^{A3} はメチルである；

(c) R^{A1} はメチルであり、 R^{A2} および R^{A3} は水素である。

【0102】

-A-B-で表される縮合芳香族環が1個以上の置換基を有する場合、それは2個の置換基または1個の2価の置換基を有し得る。該置換基が結合する原子は、それ自体が中心環の炭素原子に対して - 位で中心環に結合するものであり得る。したがって、縮合芳香族環がベ

10

20

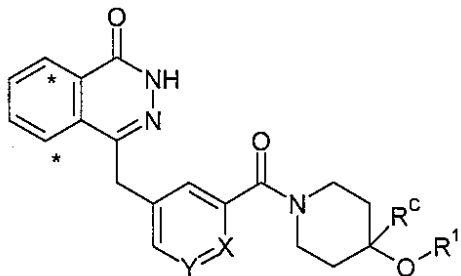
30

40

50

ンゼン環である場合、ある実施形態における置換の位置は、下記の式において、⁺により示される。

【化6】



10

【0103】

これらの置換基はハロ基、特にFであってよい。これらの実施形態において、XはCHであってよい。ハロ基はクロロであってもよい。

【0104】

別の実施形態において、ベンゼン環は、1個以上の、例えば2個のNH₂基により置換されている。これらは上の式に示された位置に存在してよく、1または2個の置換基が存在し得る。ある実施形態において、NH₂はベンジル基に最も近い位置に存在する。

【0105】

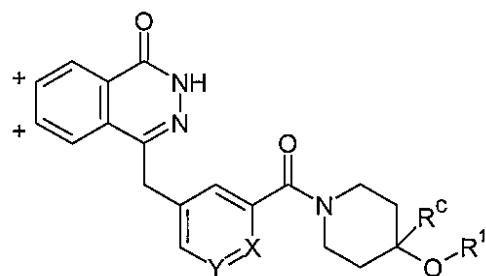
別の実施形態において、ベンゼン環は、1個以上の、例えば2個のC₁₋₄アルコキシ（例えば、メトキシ）基により置換されている。これらは上の式に示された位置に存在してよく、1または2個の置換基が存在し得る。ある実施形態において、アルコキシ基はベンジル基に最も近い位置に存在する。

20

【0106】

別の実施形態において、ベンゼン環は、下記の式中に⁺により示した位置の1または2箇所において置換されていてよい。

【化7】



30

【0107】

これらの置換基は、ハロ基、特にクロロもしくはプロモ、またはNH₂であってよい。これらの実施形態のいくつかにおいて、1個の置換基が存在する。これらの実施形態の別ものにおいて、2個のこれらの置換基が存在する。

【0108】

ある実施形態において、XはCHまたはCFであってよい。特に、XはCFであってよい。

40

【0109】

別の実施形態において、XはNであってよい。

【0110】

R¹がC₁₋₇アルキルである場合、それは、飽和C₁₋₇アルキル基、例えばメチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピルメチルであってよい。別の例としては、プロピル、ブチル、シクロブチルおよびシクロペンチルが挙げられる。それは、例えばプロペニルのように不飽和であってもよい。C₁₋₇アルキル基が置換されている場合、置換基は上に挙げたものから選択することができ、または、より特定的には、C₅₋₇アリール（例えば、フラニル、ベンジル、ビリジル）、C₃₋₇ヘテロシクリル（例えば、テトラヒドロフラニル、ピロリル

50

、モルホリノ、チオモルホリノ)、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₇アルキルオキシおよびNH₂であってよい。別の置換基としては、C₁₋₄アルコキシ(例えば、メトキシ)、カルボキシおよびアミド(ここで、アミノ置換基はメチルであり、または、アミノ置換基は、それらが結合する窒素原子と一緒にになって複素環基、例えばモルホリノ、3,3-ジフルオロ-アゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニルを形成する)が挙げられる。ある実施形態において、置換されたC₁₋₇アルキル基はメチルまたはエチルである。

【0111】

R¹がC₅₋₂₀アリールである場合、それはC₅₋₇アリールであってよい。アリール基は、フェニルまたはピリジルなどのC₆アリールであってよい。別の可能なC₆アリール基の例としては、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルが挙げられる。アリール基は無置換であっても置換されていてもよい。アリール基が置換されている場合、置換基は上に挙げたものから選択することができ、または、より特定的には、C₁₋₄アルキル(例えば、メチル)、C₅₋₇アリール(例えば、フラニル、ベンジル、ピリジル)、C₃₋₇ヘテロシクリル(例えば、テトラヒドロフラニル、ピロリル、モルホリノ、チオモルホリノ)、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₇アルキルオキシおよびNH₂であってよい。別の可能な置換基としてはシアノが挙げられる。置換基は、ハロ(例えば、F、Cl)、ヒドロキシおよびNH₂、特にハロ(例えば、F、Cl)より選択され得る。別の実施形態において、置換基は、ハロ、C₁₋₄アルコキシ(例えば、メトキシ)、シアノおよびC₁₋₄アルキル(例えば、メチル)より選択され得る。

10

【0112】

R¹がC₃₋₂₀ヘテロシクリルである場合、それはC₅₋₇ヘテロシクリルであってよい。ヘテロシクリル基は、例えば、ピロリル、ピペリジル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピペラジニル、モルホリニルおよびチオモルホリニルであってよい。ヘテロシクリル基は無置換であっても置換されていてもよい。ヘテロシクリル基が置換されている場合、置換基は上に挙げたものから選択することができ、または、より特定的には、C₅₋₇アリール(例えば、フラニル、ベンジル、ピリジル)、C₃₋₇ヘテロシクリル(例えば、テトラヒドロフラニル、ピロリル、モルホリノ、チオモルホリノ)、ハロ、ヒドロキシ、C₁₋₇アルキルオキシおよびNH₂であってよい。

20

【0113】

本発明の特定の実施形態において、R¹はメチルまたはエチルであってよい。

30

【0114】

本発明の特定の実施形態において、R¹はメチルまたはエチルであってよく、R^CはHである。

【0115】

本発明の特定の実施形態において、R¹はメチルまたはエチルであってよく、YはCHであり、R^CはHである。

【0116】

本発明の別の態様は、下記の実施例の化合物である。

【0117】

適切な場合には、上記の好適な例は、互いに組み合わせて採用し得る。

40

【0118】

包含される他の形態

上記には、これらの置換基の周知のイオン、塩、溶媒和物、および保護形態が含まれる。例えば、カルボン酸(-COOH)に言及する場合、そこにはそのアニオン(カルボキシレート)型(-COO⁻)、塩または溶媒和物、ならびに通常の保護形態も含まれる。同様に、アミノ基に言及する場合、そこにはアミノ基のプロトン化された形態(-N⁺HR¹R²)、塩または溶媒和物、例えば、塩酸塩、ならびにアミノ基の通常の保護形態が含まれる。同様に、ヒドロキシル基に言及する場合、そこにはそのアニオン型(-O⁻)、塩または溶媒和物、ならびにヒドロキシル基の通常の保護形態も含まれる。

【0119】

50

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、シスおよびトランス型；EおよびZ型；c、t、およびr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カトリアル型；船、椅子、ねじれ、封筒、および半椅子型；ならびにそれらの組合せを含むがこれらに限定されない一種以上の特定の幾何異性体、光学異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、エピマー、立体異性体、互変異性体、配座異性体、またはアノマー型として存在し得る。これ以後、これらを集合的に「異性体」（または「異性体型」）と呼ぶ。

【0120】

10

化合物が結晶の形態である場合、それはいくつかの異なる多形相として存在し得る。

【0121】

20

下記に互変異性体に関して論じるもの除去して、本明細書において使用される用語「異性体」から特に除外されるのは、構造(structuralまたはconstitutional)異性体（すなわち、単に空間における原子の位置によってではなく、原子間の結合において異なる異性体）であることに留意されたい。例えば、メトキシ基(-OCH₃)に言及する場合、その構造異性体であるヒドロキシメチル基(-CH₂OH)にも言及するものと解釈されるべきでない。同様に、オルト-クロロフェニルに言及する場合、その構造異性体であるメタ-クロロフェニルに言及するものと解釈されるべきでない。しかしながら、構造のクラスに言及する場合には、そこには当然そのクラスに属する構造異性体が含まれ得る（例えば、C₁₋₇アルキルは、n-プロピルおよびイソプロピルを含み；ブチルは、n-、イソ-、sec-、およびtert-ブチルを含み、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）。

【0122】

20

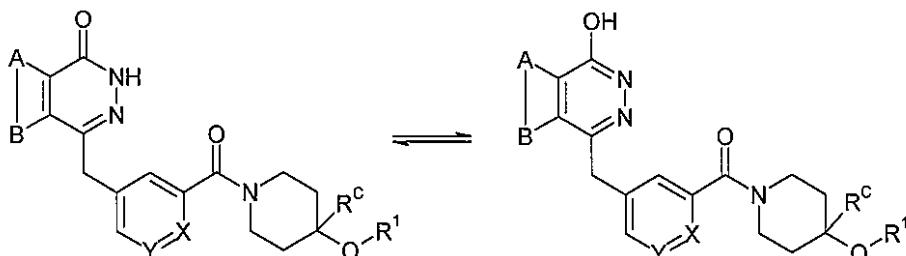
上記の除外は、例えば、下記の互変異性体の対：ケト／エノール、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオール、N-ニトロソ／ヒドロキシアゾ、およびニトロ／アシニトロの場合のような互変異性体の形態、例えば、ケト、エノールおよびエノレート型には適用されない。

【0123】

30

本発明に特に関連があるのは、下に示す互変異性体の対：

【化8】



【0124】

40

である。

【0125】

用語「異性体」には、1種以上の同位体による置換を有する化合物が特に含まれることに留意されたい。例えば、Hは、¹H、²H(D)、および³H(T)を含む任意の同位体型であってよく；Cは、¹²C、¹³C、および¹⁴Cを含む任意の同位体型であってよく；Oは、¹⁶Oおよび¹⁸Oを含む任意の同位体型であってよく、他も同様である。

【0126】

50

他に特定しない限り、特定の化合物に言及する場合、そこには前記のような異性体のすべてが含まれ、その（完全なまたは部分的）ラセミ混合物および他の混合物も含まれる。そのような異性体の形態の調製（例えば不斉合成）および分離（例えば分別結晶およびク

ロマトグラフィー手段)の方法は当業者に公知であるか、または本明細書に教示される方法もしくは公知の方法を、公知のやり方で適合させることにより容易に得られる。

【0127】

他に特定しない限り、特定の化合物に言及する場合、そこには例えば下で論じるようなそのイオンおよび塩の形態も含まれる。

【0128】

他に特定しない限り、特定の化合物に言及する場合、そこには例えば下で論じるようなその溶媒和物も含まれる。

【0129】

他に特定しない限り、特定の化合物に言及する場合、そこには例えば下で論じるようなその保護形態も含まれる。

【0130】

他に特定しない限り、特定の化合物に言及する場合、そこには例えば下で論じるようなその保護形態も含まれる。

【0131】

他に特定しない限り、特定の化合物に言及する場合、そこには例えば下で論じるようなその異なる多形相も含まれる。

【0132】

活性化合物の対応する塩、例えば製薬上許容される塩を調製し、精製し、および／または取り扱うことが好都合であるか、または望ましい場合がある。製薬上許容される塩の例については、Bergeら、"Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., 第66巻, p. 1-19 (1977)に論じられている。

【0133】

例えば、化合物がアニオン性である場合、またはアニオン性になり得る官能基(例えば、 $-COOH$ は、 $-COO^-$ になり得る)を有する場合、好適なカチオンと共に塩が形成され得る。好適な無機カチオンの例としては、 Na^+ および K^+ などのアルカリ金属イオン、 Ca^{2+} および Mg^{2+} などのアルカリ土類金属カチオン、および Al^{3+} などの他のカチオンが挙げられるが、これらに限定されない。好適な有機カチオンの例としては、アンモニウムイオン(すなわち、 NH_4^+)、および置換アンモニウムイオン(例えば、 NH_3R^+ 、 $NH_2R_2^+$ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの好適な置換アンモニウムイオンの例は、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、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、ならびにリシンおよびアルギニンなどのアミノ酸から誘導されるものである。一般的な第4級アンモニウムイオンの一例は、 $N(CH_3)_4^+$ である。

【0134】

化合物がカチオン性である場合、またはカチオン性になり得る官能基(例えば、 $-NH_2$ は、 $-NH_3^+$ になり得る)を有する場合、好適なアニオンと共に塩が形成され得る。好適な無機アニオンの例としては、以下の無機酸：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から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。好適な有機アニオンの例としては、以下の有機酸：酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール(glycolic)酸、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、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、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、およびグルコン酸から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。好適な高分子アニオンの例としては、以下の高分子酸：タンニン酸、カルボキシメチセルロースから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0135】

10

20

30

40

50

活性化合物の対応する溶媒和物を調製し、精製し、および／または取り扱うことが好都合であるか、または望ましい場合がある。本明細書において、用語「溶媒和物」は、通常の意味で使用され、溶質（例えば、活性化合物、活性化合物の塩）と溶媒との複合体を指す。溶媒が水である場合、溶媒和物は、適宜、水和物、例えば、一水和物、二水和物、三水和物等のように呼ぶことができる。

【0136】

化学的に保護された形態の活性化合物を調製し、精製し、および／または取り扱うことが好都合であるか、または望ましい場合がある。本明細書において使用される用語「化学的に保護された形態」は、1個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ている化合物、すなわち、1個以上の反応性官能基が保護基または保護化基（マスクされた基もしくはマスキング基またはロックされた基も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を意味する。反応性官能基を保護することにより、保護された基に影響を与えることなく、他の保護されていない反応性官能基が関与する反応をおこなうことができる。保護基は通常次の段階で、実質的に分子の他の部分に影響を与えることなく除去し得る。例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis” (T. GreenおよびP. Wuts; 第3版; John Wiley and Sons, 1999年) を参照されたい。10

【0137】

例えば、ヒドロキシル基は、エーテル(-OR)またはエステル(-OC(=O)R)として、例えば、t-ブチルエーテル；ベンジルエーテル、ベンズヒドリル（ジフェニルメチル）エーテル、もしくはトリチル（トリフェニルメチル）エーテル；トリメチルシリルエーテルもしくは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(-OC(=O)CH₃、-OAc)として保護することができる。20

【0138】

例えば、アルデヒド基またはケトン基は、それぞれアセタールまたはケタールとして保護することができる。この場合、カルボニル基(>C=O)は、例えば第1級アルコールとの反応により、ジエーテル(>C(OR)₂)に変換される。アルデヒド基またはケトン基は、酸の存在下で大過剰の水を用いる加水分解により容易に再生成される。

【0139】

例えば、アミン基は、例えばアミドまたはウレタンとして、例えば、メチルアミド(-NHCO-CH₃)；ベンジルオキシアミド(-NHCO-OCH₂C₆H₅、-NH-Cbz)；t-ブトキシアミド(-NHCO-O(CH₃)₃、-H-Boc)；2-ビフェニル-2-プロポキシアミド(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅、-NH-Bpoc)、9-フルオレニルメトキシアミド(-NH-Fmoc)、6-ニトロベラトリルオキシアミド(-NH-Nvoc)、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド(-NH-Teoc)、2,2,2-トリクロロエチルオキシアミド(-NH-Troc)、アリルオキシアミド(-NH-Alloc)、2-(フェニルスルホニル)エチルオキシアミド(-NH-Psec)として；または、適切な場合には、N-オキシド(>NO⁺)として、保護することができる。30

【0140】

例えば、カルボン酸基は、エステルとして、例えば、C₁₋₇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）；C₁₋₇ハロアルキルエステル（例えば、C₁₋₇トリハロアルキルエステル）；トリC₁₋₇アルキルシリル-C₁₋₇アルキルエステル；もしくはC₅₋₂₀アリール-C₁₋₇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）として；または、アミドとして、例えば、メチルアミドとして、保護することができる。40

【0141】

例えば、チオール基は、チオエーテル(-SR)として、例えば、ベンジルチオエーテル；アセトアミドメチルエーテル(-S-CH₂NHC(=O)CH₃)として、保護することができる。

【0142】

活性化合物を、プロドラッグの形態で調製し、精製し、および／または取り扱うことが好都合であるか、または望ましい場合がある。本明細書において使用される用語「プロドラッグ」は、代謝された場合に（例えば、in vivoで）、所望の活性化合物を生成する化50

合物を意味する。典型的には、プロドラッグは不活性であるか、または活性化合物よりも活性が低いが、有利な取り扱い、投与、または代謝特性を提供し得る。

【0143】

例えば、いくつかのプロドラッグは、活性化合物のエステル（例えば、生理的に許容される代謝活性エステル）である。代謝の間に、エステル基(-C(=O)OR)が開裂して活性薬物を生成する。このようなエステルは、例えば、親化合物中のカルボン酸基(-C(=O)OH)のいずれかをエステル化することにより形成することができる。その際、適切な場合には、親化合物中に存在する任意の他の反応性の基をあらかじめ保護した後に、エステル化をおこない、次いで必要に応じて脱保護することができる。このような代謝活性エステルの例としては、RがC₁₋₂₀アルキル（例えば、-Me、-Et）；C₁₋₇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-C₁₋₇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；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；シクロヘキシリ-カルボニルオキシメチル；1-シクロヘキシリ-カルボニルオキシエチル；シクロヘキシリオキシ-カルボニルオキシメチル；1-シクロヘキシリオキシ-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）であるものが挙げられる。10

【0144】

さらなる好適なプロドラッグの形態としては、ホスホン酸塩およびグリコール酸塩が挙げられる。特に、ヒドロキシ基(-OH)は、亜リン酸クロロジベンジルと反応させた後、水素化して、ホスホネート基-O-P(=O)(OH)₂を形成させることにより、ホスホネートプロドラッグとすることができます。このような基は、代謝中にホスホターゼ酵素により除去されてヒドロキシ基を有する活性薬物を生成することができる。20

【0145】

また、一部のプロドラッグは、酵素的に活性化されて活性化合物を生成するか、またはさらに化学反応して活性化合物となる化合物を生成する。例えば、プロドラッグは糖誘導体もしくは他のグリコシドコンジュゲートであってよく、またはアミノ酸エステル誘導体であってよい。30

【0146】

頭字語

便宜上、多くの化学基を、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-ヘキシリ(nHex)、シクロヘキシリ(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)を含むがこれらに限定されない周知の略号を用いて表す。

【0147】

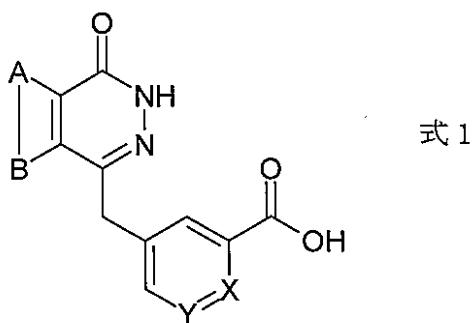
便宜上、多くの化学化合物を、メタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、イソプロパノール(i-PrOH)、メチルエチルケトン(MEK)、エーテルまたはジエチルエーテル(Et₂O)、酢酸(AcOH)、ジクロロメタン(塩化メチレン、DCM)、トリフルオロ酢酸(TFA)、ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)、およびジメチルスルホキシド(DMSO)を含むがこれらに限定されない周知の略号を用いて表す。40

【0148】

合成

本発明の化合物は、式1：

【化9】



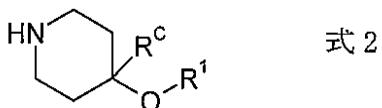
10

【0149】

[式中、A、BおよびXは先に定義した通りである]

の化合物を、式2：

【化10】



20

【0150】

[式中、R^1は先に定義した通りである]

の化合物と、カップリング試薬系、例えば、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートまたは(ジメチルアミノプロピル)エチルカルボジイミド塩酸塩／ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下、塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミンの存在下、溶媒、例えばジメチルアセトアミドまたはジクロロメタン中で、0～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り合成し得る。

【0151】

あるいは、本発明の化合物は、式1の化合物を、周知の方法論を用いて、活性化された種、例えば酸塩化物またはN-ヒドロキシスクシンイミドエステルなどの活性化工ステルに変換し、活性化された種と式2の化合物とを反応させることにより合成し得る。

30

【0152】

YがCHであり、XがCHまたはCFである式1の化合物の合成は、WO 2004/080976（その記載を参照により本明細書に組み入れる）に記載されている。YがCHであり、XがNである式1の化合物の合成は、WO 2006/021801（その記載を参照により本明細書に組み入れる）に記載されている。

40

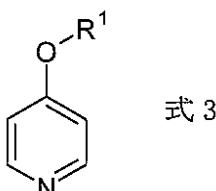
【0153】

式2の化合物は、市販されているか、化学文献に報告された方法により合成し得る。

【0154】

R^CがHである式2の化合物は、式3：

【化11】



【0155】

[式中、R^1は先に定義された通りである]

の化合物を、好適な触媒、例えば5%ロジウム-アルミナの存在下、好適な溶媒、例えばエ

50

タノール中で水素化することにより合成することもできる。

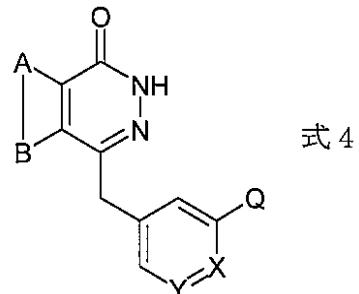
【0156】

式3の化合物は市販されているか、化学文献に報告された方法により合成し得る。

【0157】

式1の化合物は、式4：

【化12】



10

【0158】

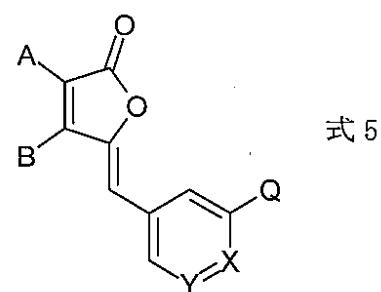
[式中、A、BおよびXは先に定義した通りであり、Qは好適な脱離基、例えば、臭素である]の化合物を、一酸化炭素および好適な触媒、例えば、トランス-ジ-ミュードアセテートビス[2-(ジ-o-トリルホスフィノ)ベンジル]ジパラジウム(II)の存在下で反応させることにより合成することもできる。

20

【0159】

式4の化合物は、WO 2004/080976およびWO 2006/021801において先に参照した方法により合成し得る。または、式4の化合物は、式5：

【化13】

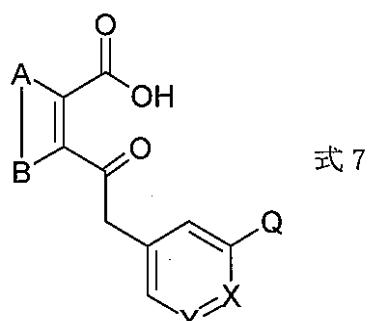
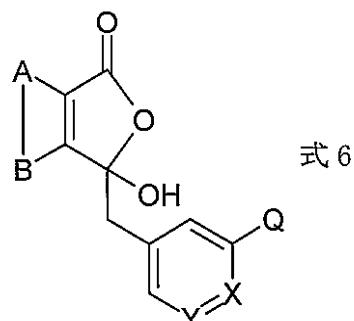


30

【0160】

[式中、A、B、X、YおよびQは先に定義した通りである]の化合物、または式6（および／またはその関連する開環型である式7）：

【化14】



40

【0161】

[式中、A、B、X、YおよびQは先に定義した通りである]の化合物、または式5、6および7の化合物の混合物を、ヒドラジンの供給源、例えば、ヒ

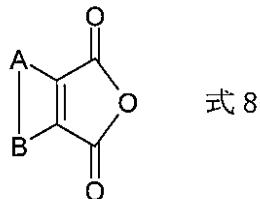
50

ドラジン水和物またはヒドラジン-水和物と、場合により塩基、例えばトリエチルアミン、または酸、例えば酢酸の存在下、場合により溶媒、例えば水、DMFまたはTHFの存在下で反応させることにより合成し得る。

【0162】

式5の化合物は、WO 2004/080976およびWO 2006/021801に記載されるものと同様の方法により合成し得る。または、式5の化合物は、式8：

【化15】



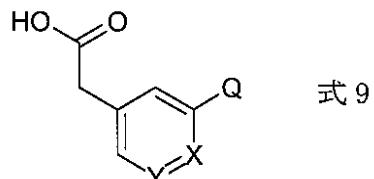
10

【0163】

[式中、AおよびBは先に定義した通りである]

の化合物を、式9：

【化16】



20

【0164】

[式中、X、YおよびQは先に定義した通りである]

の化合物と、塩基、例えば酢酸ナトリウムの存在下で、使用する化合物の融点よりも高い温度で反応させることにより合成し得る。

【0165】

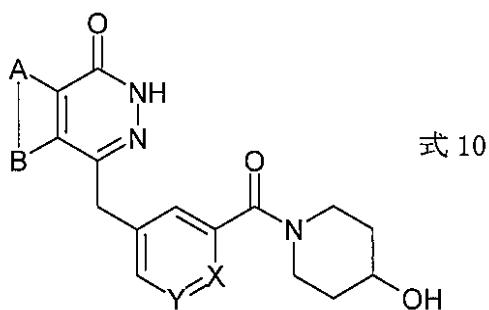
式8の化合物および式9の化合物は市販されているか、化学文献に報告された方法により合成し得る。

30

【0166】

別の実施形態において、本発明の化合物は、式10：

【化17】



40

【0167】

[式中、A、B、XおよびYは先に定義した通りである]

の化合物（これ自体が本発明の化合物である）を、式11：



[式中、R¹は先に定義した通りであり、典型的には、場合により置換されたC₆-ヘテロアリールであり、Tは脱離基、例えばフッ素または塩素である]

の化合物と、好適な塩基、例えば水素化ナトリウムまたはナトリウムtert-ブトキシドの

50

存在下で反応させることにより合成し得る。

【0168】

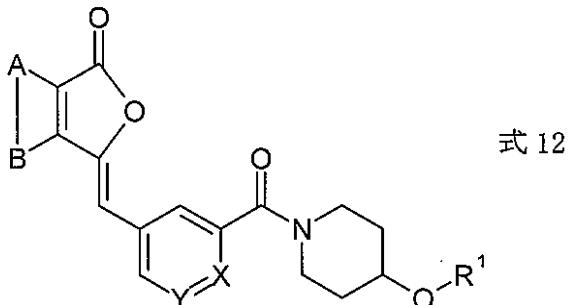
さらに、本発明の化合物は、式10 [式中、A、B、XおよびYは先に定義した通りである]の化合物を、例えばトリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートを使用するアリール化反応により、式11 [式中、R¹は先に定義した通りであり、典型的には、場合により置換されたC₆-アリールであり、Yはヒドロキシルである]の化合物と反応させることにより合成し得る。

【0169】

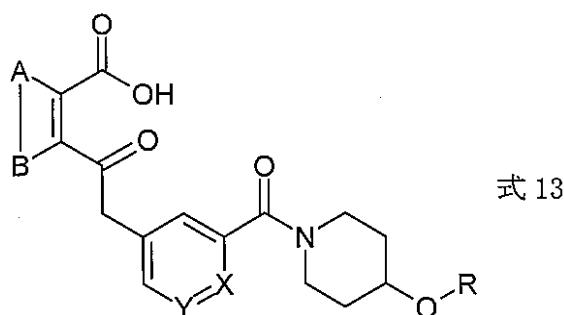
別の実施形態において、本発明の化合物は、式12の化合物または式13の化合物：

【化18】

10



20



30

【0170】

[式中、A、B、XおよびYは先に定義した通りである]

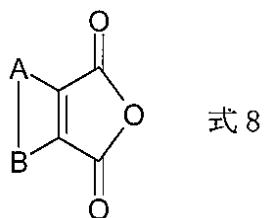
(これらは本発明の化合物であり、カルボン酸官能基は、場合により、例えばメチルエステルとしてエステル化されていてもよい)を、ヒドラジンの供給源、例えばヒドラジン水和物またはヒドラジン-水和物と、場合により、塩基、例えばトリエチルアミン、または酸、例えば酢酸の存在下、場合により、溶媒、例えば水、DMFまたはTHFの存在下で反応させることにより合成し得る。

【0171】

式12の化合物は、式8：

【化19】

40

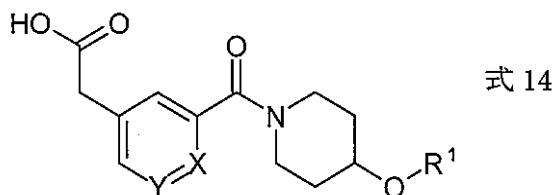


【0172】

[式中、AおよびBは先に定義した通りである]

の化合物を、式14：

【化20】



【0173】

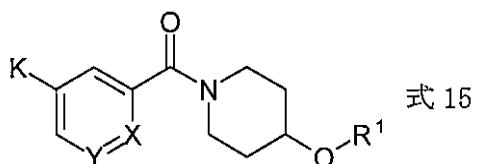
[式中、X、YおよびR¹は先に定義した通りである]

の化合物と、塩基、例えば酢酸ナトリウムの存在下で、使用する化合物の融点より高い温度で反応させることにより合成し得る。 10

【0174】

式14の化合物は、式15：

【化21】



20

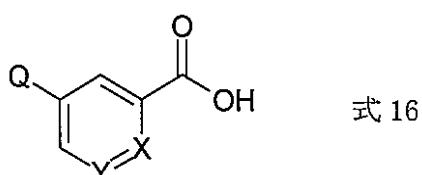
【0175】

[式中、X、YおよびR¹は先に定義した通りであり、Kは脱離基、典型的にはヨウ素である] の化合物を、マロン酸ジエチルと、好適な触媒、例えばヨウ化銅(I)および好適な塩基、例えば炭酸セシウムの存在下で反応させた後、例えば、水酸化リチウムなどの塩基を用いて、好適な溶媒混合物、例えばTHF/水中で、脱炭酸およびエステル加水分解をおこなうことにより合成し得る。

【0176】

式15の化合物は、式16：

【化22】



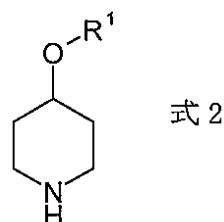
30

【0177】

[式中、X、YおよびQは先に定義した通りである]

の化合物を、式2：

【化23】



40

【0178】

[式中、R¹は先に定義した通りである]

の化合物と、カップリング試薬系、例えば、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-

50

1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートまたは(ジメチルアミノプロピル)エチルカルボジイミド塩酸塩/ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下、塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミンの存在下、溶媒、例えばジメチルアセトアミドまたはジクロロメタン中、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り合成し得る。

【0179】

あるいは、本発明の化合物は、式1の化合物を、周知の方法を用いて活性化された種、例えば酸塩化物またはN-ヒドロキシスクシンイミドエステルなどの活性化工エステルに変換し、活性化された種を式2の化合物と反応させることにより合成し得る。

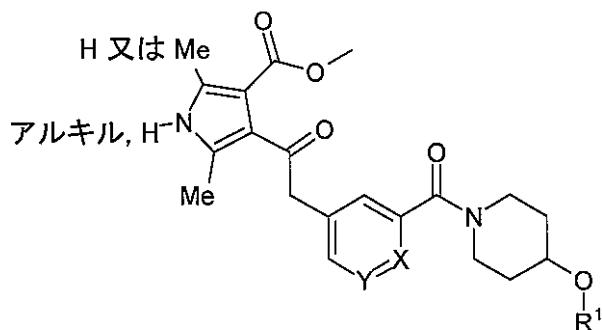
【0180】

式8の化合物および式16の化合物は市販されているか、化学文献に報告された方法により合成し得る。

【0181】

式13の化合物、特にAおよびBが、

【化24】



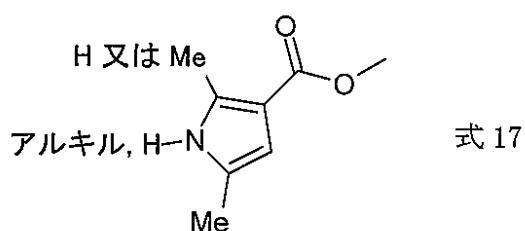
10

20

【0182】

を形成し、かつ、X、YおよびR¹が先に定義した通りであるものは、式17：

【化25】

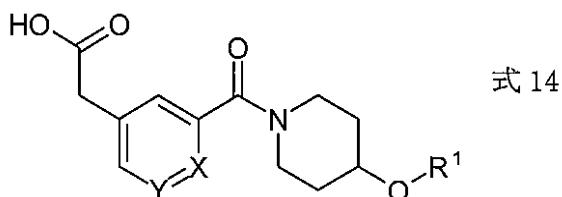


30

【0183】

の化合物を、式14：

【化26】



40

【0184】

[式中、X、YおよびR¹は先に定義した通りである]

の化合物を用いてアシリル化することにより合成し得る。その際、まず式14の化合物を活性化された種、例えば酸塩化物に変換した後に、ルイス酸、例えば三塩化アルミニウムの存在下で反応をおこなう。

【0185】

50

式17の化合物は市販されているか、化学文献に報告された方法により合成し得る。

【0186】

使用

本発明は、活性化合物、特にPARPの活性を阻害する活性を有する化合物を提供する。

【0187】

本明細書において使用される用語「活性」は、PARP活性を阻害することができる化合物を意味し、特に、固有活性を有する化合物（薬物）ならびにそのような化合物のプロドラッグ（プロドラッグは、それ自体ではほとんどまたは全く固有活性を示さない）の両方を含む。

【0188】

特定の化合物により提供されるPARP阻害を評価するために好都合に使用し得る1つのアッセイを下記の実施例に記載する。

【0189】

本発明はさらに、有効量の活性化合物を、好ましくは製薬上許容される組成物の形態で細胞に接触させることを含む、細胞においてPARPの活性を阻害する方法を提供する。このような方法はin vitroまたはin vivoで実施し得る。

【0190】

例えば、細胞のサンプルをin vitroで増殖させ、活性化合物を前記細胞と接触させ、これらの細胞に対する化合物の効果を観察することができる。「効果」の例として、特定の時間内におこなわれるDNA修復の量を測定し得る。活性化合物が細胞に影響を及ぼすことが見出される場合、これは、同じ細胞型の細胞を有する患者を治療する方法における化合物の効力の予後マーカーまたは診断マーカーとして使用し得る。

【0191】

本明細書において病態の治療に関連して使用される用語「治療」は、一般にヒトを対象とするか動物（例えば、獣医学への適用）を対象とするかを問わず、何らかの望まれる治療効果、例えば病態の進行の阻害が達成される治療および療法を意味する。治療効果には、進行速度の減少、進行速度の停止、病態の改善、および病態の治癒が含まれる。予防手段としての治療（すなわち、予防）も含まれる。

【0192】

本明細書において使用される用語「補助剤」は、公知の治療手段と組み合わせて活性化合物を使用することに関する。このような手段としては、さまざまな癌のタイプの治療に使用される薬物および／または電離放射線の細胞毒性療法が挙げられる。特に、活性化合物は、癌の治療に使用されるトポイソメラーゼ系の毒物（例えば、トポテカン、イリノテカン、ルビテカン）、公知のアルキル化剤の大部分（例えば、DTIC、テモゾラミド）および白金系薬物（例えば、カルボプラチニン、シスプラチニン）を含む多くの癌化学療法治療剤の作用を増強することがわかっている。

【0193】

活性化合物は、例えば、in vitroにおいて公知の化学療法剤または電離放射線治療に対して細胞を増感することを目的として、PARPを阻害する細胞培養添加剤として使用してもよい。

【0194】

活性化合物はまた、例えば、候補の宿主が問題の化合物による治療により効果を得るかどうかを決定するためのin vitroアッセイの一部として使用してもよい。

【0195】

投与

活性化合物または活性化合物を含む医薬組成物は、全身／末梢であるか、望まれる作用の部位であるかを問わず、任意の好都合な投与経路により、被験体に投与することができる。投与経路としては、経口（例えば、摂取による）；局所（例えば、経皮、鼻内、眼内、口腔内、および舌下を含む）；肺（例えばエアロゾルを用いる、例えば口または鼻を介する吸入または送気治療による）；直腸；腔内；非経口（例えば、皮下、皮内、筋肉内、

10

20

30

40

50

静脈内、動脈内、心臓内、鞘内、髄腔内、囊内、被膜下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、および胸骨内を含む注射による) ; デポ製剤の埋め込み(例えば皮下または筋肉内に)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0196】

被験体は、真核生物、動物、脊椎動物、哺乳類動物、齧歯類動物(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)、靈長類動物、サル(simian)(例えば、サル(monkey)または類人猿)、サル(monkey)(例えば、マーモセット、ヒヒ)、類人猿(例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル)、またはヒトであり得る。

10

【0197】

製剤

活性化合物を単独で投与することも可能であるが、活性化合物を、少なくとも1種の上に定義した通りの活性化合物と1種以上の製薬上許容される担体、補助剤、賦形剤、希釈剤、充填剤、緩衝剤、安定剤、保存剤、滑沢剤、または当業者に公知の他の材料、および場合により他の治療薬または予防薬とを共に含む医薬組成物(例えば、製剤)として提供することが好ましい。

【0198】

したがって、本発明はさらに、上に定義された通りの医薬組成物を提供し、また、少なくとも1種の上に定義された通りの活性化合物を、1種以上の製薬上許容される担体、賦形剤、緩衝剤、補助剤、安定剤、または本明細書に記載される通りの他の材料と混合することを含む医薬組成物を製造する方法を提供する。

20

【0199】

本明細書において使用される用語「製薬上許容される」は、健全な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/危険比に相応する、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、もしくは他の問題、または合併症を起こさない、被験体(例えば、ヒト)の組織と接触させて使用するに適した化合物、材料、組成物、および/または剤形を意味する。それぞれの担体、賦形剤等は、製剤の他の成分と共存可能であるという意味でも「許容される」ものでなければならない。

30

【0200】

好適な担体、希釈剤、賦形剤等は、標準的な薬学の教科書に記載されている。例えば、“Handbook of Pharmaceutical Additives”, 第2版(M. AshおよびI. Ash編), 2001年(Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA), “Remington's Pharmaceutical Sciences”, 第20版, Lippincott, Williams & Wilkins出版, 2000年;および“Handbook of Pharmaceutical Excipients”, 第2版, 1994年を参照されたい。

【0201】

製剤は、単位投薬形態として適宜提供することができ、製薬技術分野において周知の任意の方法により調製し得る。このような方法は、活性化合物と1種以上の副成分を構成する担体とを混合する工程を含む。一般的には、製剤は、活性化合物と液体の担体もしくは微細に粉碎された固体の担体またはその両方とを均一かつ緊密に混合し、次いで必要な場合には生成物を成形することにより調製される。

40

【0202】

製剤は、液剤、溶液剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、錠剤、ロゼンジ剤、顆粒剤、粉剤、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、アンプル剤、坐剤、腔坐剤、軟膏剤、ゲル剤、ペースト剤、クリーム剤、スプレー剤、ミスト剤、フォーム剤、ローション剤、油剤、ボーラス剤、舐剤、またはエアロゾル剤の形態であり得る。

【0203】

経口投与(例えば、摂取による)に好適な製剤は、それぞれ所定量の活性化合物を含有するカプセル剤、カシェ剤もしくは錠剤などの個別単位として; 粉剤もしくは顆粒剤として; 水性もしくは非水性液体中の溶液剤もしくは懸濁剤として; または水中油型液体乳剤

50

もしくは油中水型液体乳剤として；ボーラス剤として；舐剤として、またはペースト剤として提供し得る。

【0204】

錠剤は、場合により1種以上の副成分を加えて、通常の手段、例えば圧縮または成形により製造することができる。圧縮錠剤は、粉末または顆粒などの流動性の形態の活性化合物を、場合により1種以上の結合剤（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、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）；滑沢剤（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、デンブ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）；界面活性剤もしく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）と混合して、好適な機械で圧縮することにより調製し得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤により湿らせた粉末状の化合物の混合物を好適な機械で成形することにより製造し得る。錠剤は、場合によりコーティングまたは切込みを施してもよく、また、例えば、所望の放出特性を与える種々の割合のヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いて、中に含まれる活性化合物の徐放または制御放出を提供するように製剤してもよい。錠剤は、場合により、胃以外の消化管の部分で放出されるように、腸溶コーティングを施してもよい。

10

【0205】

局所投与（例えば、経皮、鼻腔内、眼内、口腔内、および舌下）に好適な製剤は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤、ローション剤、粉剤、溶液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアロゾル剤、または油剤として製剤し得る。あるいは、製剤は、活性化合物および場合により1種以上の賦形剤または希釈剤を含浸させたバンデージまたは絆創膏などの貼付剤または包帯を含む。

20

【0206】

口内局所投与に好適な製剤としては、香味を付けた基剤、通常はスクロースおよびアカシアガムまたはトラガカント中に活性化合物を含むロゼンジ剤；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ガムなどの不活性基剤中に活性化合物を含むトローチ剤；および好適な液体担体中に活性化合物を含む洗口剤が挙げられる。

30

【0207】

また、眼への局所投与に好適な製剤としては、活性化合物が好適な担体、特に活性化合物用の水性溶媒中に溶解または懸濁している点眼剤が挙げられる。

【0208】

担体が固体である経鼻投与に好適な製剤としては、例えば約20～約500ミクロンの範囲の粒径を有する粗粉末が挙げられる。これは嗅ぎタバコを吸う方法で、すなわち、鼻の近くに持ち上げた粉末の容器から鼻腔を通して素早く吸入することにより投与される。担体が液体であり、例えば鼻腔用スプレー、点鼻薬としての投与、またはネブライザーによるエアロゾル投与に好適な製剤としては、活性化合物の水性または油性の溶液剤が挙げられる。

40

【0209】

吸入による投与に好適な製剤としては、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用いて加圧パックからエアロゾルスプレーとして提供されるものが挙げられる。

【0210】

皮膚を介する局所投与に好適な製剤としては、軟膏剤、クリーム剤、および乳剤が挙げられる。軟膏剤として製剤する場合、活性化合物は、場合によりパラフィン系または水混和性軟膏基剤のいずれかと共に使用し得る。あるいは、活性化合物は、水中油型クリーム基剤を用いてクリーム剤として製剤してもよい。所望により、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、プロピレングリコール、ブタ

50

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ならびにそれらの混合物などの2個以上のヒドロキシル基を有するアルコールを含んでもよい。局所製剤は、望ましくは、皮膚または他の患部を介する活性化合物の吸収または浸透を促進する化合物を含み得る。このような皮膚浸透促進剤の例としては、ジメチルスルホキシドおよび関連する類似物が挙げられる。

【0211】

局所用乳剤として製剤する場合、油相は場合により乳化剤（他にエマルジェントとしても知られる）のみを含んでもよく、または少なくとも1種の乳化剤と脂肪もしくは油、または脂肪および油の両方との混合物を含んでもよい。好ましくは、安定剤として作用する親油性乳化剤と共に親水性乳化剤を含む。また、油および脂肪の両方を含むことが好ましい。一緒になって、安定剤（1種または複数種）を加えたかまたは加えていない乳化剤（1種または複数種）は、いわゆる乳化ワックスを作り、そのワックスは油および／または脂肪と共に、いわゆる乳化軟膏基剤を構成し、これがクリーム製剤の油性分散相を形成する。

10

【0212】

好適なエマルジェントおよび乳化安定剤としては、Tween60、Span80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアレートおよびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。医薬乳化製剤に使用され得る大部分の油に対する活性化合物の溶解度は非常に低い可能性があるので、製剤に好適な油または脂肪の選択は、所望の化粧品特性を達成することを基本とする。そこで、クリーム剤は、好ましくは、油っぽくなく、汚れにくく、洗浄可能な製品であって、チューブまたは他の容器からの漏れを防ぐために適度な粘稠度を有するものでなければならない。ジイソアジペート、イソセチルステアレート、ココナツ脂肪酸のプロピレンジオールジエステル、イソプロピルミリステート、デシルオレエート、イソプロピルパルミテート、ブチルステアレート、2-エチルヘキルパルミテート、またはクロダモルCAP(Crodamol CAP)として知られる分枝鎖エステルの混合物などの直鎖または分枝鎖の一または二塩基性アルキルエステルを使用することができ、最後の3つが好ましいエステルである。これらは、要求される特性に応じて、単独でまたは組合せて使用し得る。あるいは、白色軟パラフィンおよび／もしくは液体パラフィンまたは他の鉱油などの高融点脂質を使用することもできる。

20

【0213】

直腸投与に好適な製剤は、例えばココアバターまたはサリチレートを含む好適な基剤を用いて坐剤として提供し得る。

30

【0214】

腔内投与に好適な製剤は、活性化合物に加えて当技術分野で適切であることが知られている担体を含有する腔坐剤、タンポン剤、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤またはスプレー製剤として提供し得る。

【0215】

非経口投与（例えば、皮膚、皮下、筋肉内、静脈内および皮内などへの注射による）に好適な製剤としては、抗酸化剤、緩衝剤、保存剤、安定剤、静菌剤、および対象とする受容者の血液と製剤を等張にする溶質を含有してもよい水性および非水性の、等張の、発熱物質を含まない、無菌注射溶液剤；ならびに、懸濁化剤および増粘剤、ならびに血液成分もしくは1つ以上の器官に化合物をターゲッティングするように設計されたリポソームまたは他の微粒子系を含んでもよい水性および非水性の無菌懸濁剤が挙げられる。このような製剤に使用するのに好適な等張媒体の例としては、塩化ナトリウム注射液(Sodium Chloride Injection)、リンゲル液(Ringer's Solution)、または乳酸加リンゲル注射液(Lactated Ringer's Injection)が挙げられる。典型的には、溶液中の活性化合物の濃度は、約1 ng/ml～約10 µg/ml、例えば、約10 ng/ml～約1 µg/mlである。製剤は、1回投与量または複数回投与量の密閉容器、例えば、アンプルおよびバイアルに入れて提供することができ、また、使用の直前に無菌液体担体、例えば注射用水の添加のみを必要とする、凍結乾燥状態で保存することができる。その場で調製する注射用の溶液剤および懸濁剤は、無

40

50

菌の粉剤、顆粒剤、および錠剤から調製し得る。製剤は、血液成分または1つ以上の器官に活性化合物をターゲッティングするように設計されたリポソームまたは他の微粒子系の形態であってもよい。

【0216】

投与量

活性化合物および活性化合物を含む組成物の適切な投与量は、患者により異なることが理解されるであろう。最適な投与量の決定には、一般に、本発明の治療による何らかのリスクまたは有害な副作用と治療効果のレベルとのバランスが関与する。選択される投与レベルは、特定の化合物の活性、投与経路、投与の時間、化合物の排出速度、治療の継続期間、組み合わせて使用される他の薬物、化合物、および／または材料、ならびに患者の年齢、性別、体重、病態、全般的健康状態、および既往歴を含むがこれらに限定されない種々の因子に依存する。化合物の量および投与経路は、最終的には医師の裁量に任されるが、一般に、投与量は、実質的に有害な副作用を起こさずに所望の効果を達成する局所濃度を作用の部位において達成するものである。

10

【0217】

in vivo投与は、全治療過程を通して、一回の投与で、連続的に、または断続的に（例えば、適切な間隔をあけて分割投与で）おこなうことができる。最も効果的な投与手段および投与量を決定する方法は当業者に公知であり、治療に使用する製剤、治療の目的、治療される標的細胞、および治療される被験体により異なるであろう。1回または複数回の投与は治療する医師により選択される用量レベルおよびパターンで実施することができる。

20

【0218】

一般に、活性化合物の好適な用量は、被験体の体重kgあたり1日約100 μg～約250 mgの範囲である。活性化合物が塩、エステル、プロドラッグ等である場合には、投与量は親化合物を基準にして計算されるので、使用される実際の重量は比例して増加する。

【0219】

多形

以下の多形は、下記の実施例47において調製されるものである。

30

【0220】

化合物2b 多形A（無水物）

化合物2b（多形A無水物）は、CuK α 線を用いて測定した下記の2θ値：19.9°および4.9°のうちの少なくとも一つを与えることを特徴とする。化合物2b（多形A無水物）は、実質的に図1に示される通りの粉末X線回折パターンを与えることを特徴とする。10本の最高いピークを表1に示す。

【0221】

表1

化合物2b 多形A無水物の10本の最も高い粉末X線回折ピーク

【表1】

角度 2-シータ (2θ)	強度%	相対強度
4.9	60	vs
9.9	17	s
13.2	13	s
14.9	15	s
15.5	19	s
17.4	40	vs
17.8	13	s
19.9	100	vs
24.4	12	s
24.9	10	s

10

【0222】

vs = 非常に強い

s = 強い

したがって、本発明の別の態様によれば、およそ $2\theta = 19.9^\circ$ に少なくとも1本の明確なピーカーを有する粉末X線回折パターンを有する、化合物2bの結晶形、多形A無水物が提供される。

20

【0223】

本発明の別の態様によれば、およそ $2\theta = 4.9^\circ$ に少なくとも1本の明確なピーカーを有する粉末X線回折パターンを有する、化合物2bの結晶形、多形A無水物が提供される。

【0224】

本発明の別の態様によれば、およそ $2\theta = 19.9^\circ$ および 4.9° に少なくとも2本の明確なピーカーを有する粉末X線回折パターンを有する、化合物2bの結晶形、多形A無水物が提供される。

30

【0225】

本発明の別の態様によれば、およそ $2\theta = 4.9^\circ$ 、 9.9° 、 13.2° 、 14.9° 、 15.5° 、 17.4° 、 17.8° 、 19.9° 、 24.4° および 24.9° に明確なピーカーを有する粉末X線回折パターンを有する、化合物2bの結晶形、多形A無水物が提供される。

【0226】

本発明の別の態様によれば、図1に示される粉末X線回折パターンと実質的に同じ粉末X線回折パターンを有する結晶形、化合物2b 多形A無水物が提供される。

【0227】

DSC分析により、化合物2b、多形A無水物が、10 /分の昇温速度で加熱する場合、134の融解開始および143 のピーカーを有する(図2)高融点の固体であることが示される。

40

【0228】

本発明の態様が化合物2bの結晶形に関するものである場合、結晶化度は、好都合には約60%よりも大きく、より好都合には約80%よりも大きく、好ましくは約90%よりも大きく、より好ましくは約95%よりも大きい。最も好ましくは、結晶化度は約98%よりも大きい。

【0229】

化合物2b 多形A無水物は、図1に示される粉末X線回折パターンと実質的に同じ粉末X線回折パターンを与える、実質的に表1に示される10本の最も高いピーカー(角度 2θ 値)を有する。粉末X線回折パターンの 2θ 値は、機械またはサンプルによりわずかに変化し得るので、示された値が絶対的であると解釈されるべきではないことが理解されよう。

【0230】

粉末X線回折パターンは、測定条件(例えば、使用する装置または機械)に依存して1つ

50

以上の測定誤差を有するものが得られる可能性があることが知られている。特に、粉末X線回折パターンの強度は、測定条件に依存して変動し得ることが一般に知られている。したがって、本発明の2b 多形Aは、図1に示される粉末X線回折パターンと同一の粉末X線回折パターンを与える結晶に限定されず、図1に示されるものと実質的に同じ粉末X線回折パターンを与えるすべての結晶が本発明の範囲に含まれることを理解すべきである。粉末X線回折の技術分野の当業者は、粉末X線回折パターンの実質的な同一性を判定することが可能である。

【0231】

化合物2b 多形B(水和物)

化合物2b(多形B水和物)は、CuK λ 線を用いて測定した下記の2 θ 値: 21.7°および16.5°のうちの少なくとも一つを与えることを特徴とする。2b(多形B水和物)は、実質的に図3に示される粉末X線回折パターンを与えることを特徴とする。10本の最も高いピークを表2に示す。

【0232】

表2

化合物2b 多形B水和物の10本の最も高い粉末X線回折ピーク

【表2】

角度 2-シータ (2 θ)	強度%	相対強度
9.2	27	vs
11.9	68	vs
16.5	82	vs
18.2	29	vs
19.7	47	vs
21.4	46	vs
21.7	100	vs
22.1	23	s
23.9	42	vs
28.4	25	vs

【0233】

vs = 非常に強い

s = 強い

したがって、本発明の別の態様によれば、およそ2 θ = 21.7°に少なくとも1本の明確なピークを有する粉末X線回折パターンを有する、化合物2bの結晶形、多形B水和物が提供される。

【0234】

本発明の別の態様によれば、およそ2 θ = 16.5°に少なくとも1本の明確なピークを有する粉末X線回折パターンを有する、化合物2bの結晶形、多形B水和物が提供される。

【0235】

本発明の別の態様によれば、およそ2 θ = 21.7°および16.5°に少なくとも2本の明確なピークを有する粉末X線回折パターンを有する、化合物2bの結晶形、多形B水和物が提供される。

【0236】

本発明の別の態様によれば、およそ2 θ = 9.2°、11.9°、16.5°、18.2°、19.7°、21.4°、21.7°、22.1°、23.9°および28.4°に明確なピークを有する粉末X線回折パターンを有する、化合物2bの結晶形、多形B水和物が提供される。

【0237】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様によれば、図3に示される粉末X線回折パターンと実質的に同じ粉末X線回折パターンを有する化合物2bの結晶形、多形B水和物が提供される。

【0238】

DSC分析により、化合物2b、多形B水和物が、10 /分の昇温速度で加熱する場合に、31で開始する吸熱脱水および105で開始する第2の吸熱転移を有する固体であることが示される。

【0239】

本発明が化合物2bの結晶形、多形B水和物に関するものである場合、結晶化度は、好都合には約60%よりも大きく、より好都合には約80%よりも大きく、好ましくは約90%よりも大きく、より好ましくは約95%よりも大きい。最も好ましくは、結晶化度は約98%よりも大きい。

10

【0240】

化合物2b 多形B水和物は、図3に示される粉末X線回折パターンと実質的に同じ粉末X線回折パターンを与える、実質的に表2に示される10本の最も高いピーク(角度2θ値)を有する。粉末X線回折パターンの2θ値は、機械またはサンプルによりわずかに変化し得るので、示された値が絶対的であると解釈されるべきではないことが理解されよう。

20

【0241】

粉末X線回折パターンは、測定条件(例えば、使用する装置または機械)に依存して1つ以上の測定誤差を有するものが得られる可能性があることが知られている。特に、粉末X線回折パターンの強度は、測定条件に依存して変動し得ることが一般に知られている。したがって、本発明の化合物2b、多形B水和物は、図3に示される粉末X線回折パターンと同一の粉末X線回折パターンを与える結晶に限定されず、図3に示されるものと実質的に同じ粉末X線回折パターンを与えるすべての結晶が本発明の範囲に含まれることを理解すべきである。粉末X線回折の技術分野の当業者は、粉末X線回折パターンの実質的な同一性を判定することが可能である。

20

【0242】

化合物2f 多形A(無水物)

化合物2f(多形A)は、CuK α 線を用いて測定した下記の2θ値: 19.9°および4.9°のうちの少なくとも一つを与えることを特徴とする。化合物2f(多形A)は、実質的に図5に示される粉末X線回折パターンを与えることを特徴とする。10本の最も高いピークを表3に示す。

30

【0243】

表3

化合物2f 多形Aの10本の最も高い粉末X線回折ピーク

【表3】

角度 2-シータ (2θ)	強度%	相対強度
19.9	100.0	vs
4.9	64.5	vs
17.4	41.8	vs
15.5	20.4	s
9.9	17.5	s
14.9	15.3	s
13.2	14.2	s
17.8	13.8	s
24.4	12.7	s
24.9	10.5	s

40

50

【0244】

vs = 非常に強い
 s = 強い
 m = 中程度
 w = 弱い

したがって、本発明の別の態様によれば、およそ $2\theta = 19.9^\circ$ に少なくとも1本の明確なピークを有する粉末X線回折パターンを有する、化合物2fの結晶形、多形Aが提供される。

【0245】

本発明の別の態様によれば、およそ $2\theta = 4.9^\circ$ に少なくとも1本の明確なピークを有する粉末X線回折パターンを有する結晶形、化合物2f、多形Aが提供される。 10

【0246】

本発明の別の態様によれば、およそ $2\theta = 19.9^\circ$ および 4.9° に少なくとも2本の明確なピークを有する粉末X線回折パターンを有する結晶形、化合物2f、多形Aが提供される。

【0247】

本発明の別の態様によれば、およそ $2\theta = 4.9^\circ$ 、 9.9° 、 13.2° 、 14.9° 、 15.5° 、 17.4° 、 17.8° 、 19.9° 、 24.4° および 24.9° に明確なピークを有する粉末X線回折パターンを有する結晶形、化合物2f、多形Aが提供される。

【0248】

本発明の別の態様によれば、図5に示される粉末X線回折パターンと実質的に同じ粉末X線回折パターンを有する結晶形、化合物2f、多形Aが提供される。 20

【0249】

DSC分析により、化合物2f、多形Aが、10 /分の昇温速度で加熱する場合に、116 の融解開始（図6）を有する高融点の固体であることが示される。

【0250】

本発明が化合物2fの結晶形に関するものである場合、結晶化度は、好都合には約60%よりも大きく、より好都合には約80%よりも大きく、好ましくは約90%よりも大きく、より好ましくは約95%よりも大きい。最も好ましくは、結晶化度は約98%よりも大きい。

【0251】

化合物2f 多形Aは、図5に示される粉末X線回折パターンと実質的に同じ粉末X線回折パターンを与える、実質的に表3に示される10本の最も高いピーク（角度 2θ 値）を有する。粉末X線回折パターンの 2θ 値は、機械またはサンプルによりわずかに変化し得るので、示された値が絶対的であると解釈されるべきではないことが理解されよう。 30

【0252】

粉末X線回折パターンは、測定条件（例えば、使用する装置または機械）に依存して1つ以上の測定誤差を有するものが得られる可能性があることが知られている。特に、粉末X線回折パターンの強度は、測定条件に依存して変動し得ることが一般に知られている。したがって、本発明の化合物2f 多形Aは、図5に示される粉末X線回折パターンと同一の粉末X線回折パターンを与える結晶に限定されず、図5に示されるものと実質的に同じ粉末X線回折パターンを与えるすべての結晶が本発明の範囲に含まれることを理解すべきである。粉末X線回折の技術分野の当業者は、粉末X線回折パターンの実質的な同一性を判定することが可能である。 40

【0253】

粉末X線回折の技術分野の当業者は、ピークの相対強度が、例えば、粒径30ミクロンより大きい粒子および統一されていないアスペクト比により影響を受ける可能性があり、これがサンプルの分析に影響を与えることを理解するであろう。また、当業者は、反射の位置も、回折計中でサンプルが位置する正確な高さおよび回折計のゼロ較正により影響を受ける可能性があることを理解するであろう。サンプルの表面平面性もわずかな影響を与える可能性がある。したがって、提供される回折パターンデータは、絶対的な値であると解釈すべきではない(Jenkins, RおよびSnyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffraction' John Wiley & Sons, 1996年; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallo 50

graphy, Clarendon Press, London; Klug, H. P. およびAlexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures)。

【0254】

一般に、粉末X線回折における回折角の測定誤差は、プラスまたはマイナス 0.1° であり、この程度の測定誤差は、図1、3および5における粉末X線回折パターンを見る場合ならびに表1、2および3を読む場合に考慮すべきである。さらに、強度は実験条件およびサンプル調製(好ましい配向)に依存して変動し得ることを理解すべきである。

【0255】

使用した技術の詳細

粉末X線回折

10

表4

【表4】

%相対強度*	定義
25 - 100	vs (非常に強い)
10 - 25	s (強い)
3 - 10	m (中程度)
1 - 3	w (弱い)

【0256】

*相対強度は固定したスリットにより測定した回折図から得られる

分析装置 : PANalytical Cubix PRO

粉末X線回折スペクトルは、結晶性塩のサンプルを単結晶シリコンウエハ・マウント(ゼロバックグラウンド・ホルダー)上に載せ、サンプルを薄層に広げることにより測定した。計数統計を改善するためにサンプルを回転させ、銅ロングファインフォーカス管(copper long-fine focus tube)により、45kV、40mAで操作して発生させた1.5418オングストロームの波長を有するX線を照射した。平行X線源を、V20の自動可変発散スリットセットに通し、反射される放射線を、2mm散乱線除去スリットおよび0.2mm検出器スリットに通した。サンプルは、シータ-シータモードで2度から40度の2シータ範囲にわたって0.02度の2シータ増分あたり100秒間暴露した(連続スキャンモード)。粉末X線回折の技術分野の当業者は、ピークの相対強度が、例えば、粒径30ミクロンより大きい粒子および統一されていないアスペクト比により影響を受ける可能性があり、これがサンプルの分析に影響を与えることを理解するであろう。また、当業者は、反射の位置も、回折計中でサンプルが位置する正確な高さおよび回折計のゼロ較正により影響を受ける可能性があることを理解するであろう。サンプルの表面平面性もわずかな影響を与える可能性がある。したがって、提供される回折パターンデータは、絶対的な値であると解釈すべきではない。

20

30

【0257】

示差走査熱量分析

分析装置 : TA Instruments Q1000

典型的には、穴を開けた蓋を取り付けた40 μlのアルミニウムパンに入れた5mg未満の物質を、10 /分の一定の昇温速度で25 ~ 300 /25 ~ 180 の温度範囲に渡って加熱した。バージガスとして、流速50ml /分の窒素を使用した。

40

【実施例】

【0258】

実施例1~3の一般的実験方法

分取HPLC

装置 : Waters ZMD LC-MSシステムNo. LD352(エレクトロスプレーイオン化モードで操作した)。

【0259】

移動相A : 0.1%ギ酸水溶液

50

移動相B : 0.1%ギ酸アセトニトリル溶液

カラム : Genesis C18 4 μm 50 × 4.6 mm

勾配 :

【表5】

時間(分)	%B
0	5
7	95
9	95
9.5	5
13	5

10

【0260】

流速 : 1.0ml / 分

PDAスキャン範囲 : 210 ~ 400nm

長時間法 (long method)

装置 : Waters ZQ LC-MS system No. LAA 254 (エレクトロスプレーイオン化モードで操作した)。

【0261】

移動相A : 0.1%ギ酸水溶液

20

移動相B : 0.1%ギ酸アセトニトリル溶液

カラム : Genesis C18 4 μm 50 × 4.6 mm

勾配 :

【表6】

時間(分)	%B
0	5
20	95
23	95
24	5
25	5

30

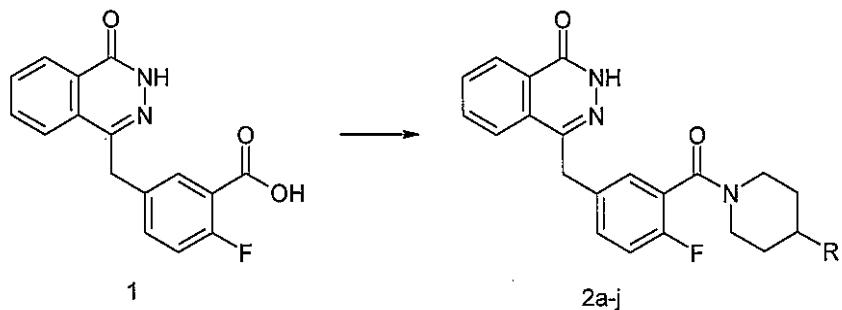
【0262】

流速 : 2.0ml / 分

PDAスキャン範囲 : 210 ~ 400nm

実施例1

【化27】



40

【0263】

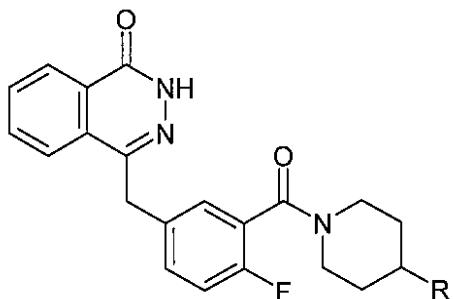
(a) ライブライマー合成 (2a-j)

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)-安息香酸(1)(29mg、0.1mmol)のDMA(0.5ml)溶液に、DIPEA(0.02 μL、0.11mmol)、HBTU(42mg、0.10mmol)を加

50

えた後、適切なピペリジン誘導体(0.10mmol)を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。
次に、粗サンプルを分取HPLCにより精製した。

【化28】



10

【表7】

	R	純度	RT(分)	M+H
2a	*OH	89%	6.79*	382.3
2b	*OCH ₃	96%	8.21*	396.3
2c	*O-C ₆ H ₄ -F	97%	5.34	476.3
2d	*O-C ₆ H ₄ -Cl	97%	5.34	476.3
2e	*O-C ₆ H ₅	99%	5.64	492.3
2f	*OCH ₂ CH ₃	90%	4.53	410.2
2g	*OCH ₂ Cyclopropyl	99%	10.21*	436.2
2h	*OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	98%	5.37	438.3
2i	*O-C ₆ H ₄ -N=C=O	100	9.92	459.2
2j	*O-C ₆ H ₄ -N=C=O	99%	3.58	459.1

20

30

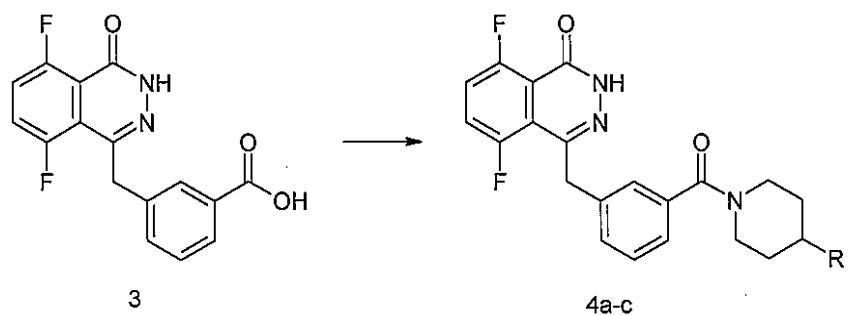
40

* = 長時間法

【0264】

実施例2

【化29】



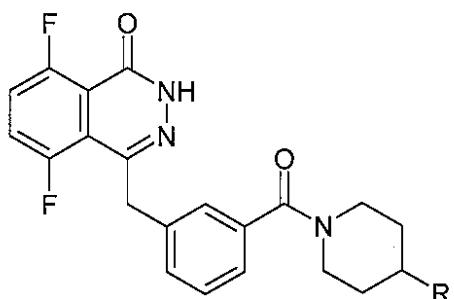
10

【0265】

(a) ライブライマー合成(4a-c)

3-(5,8-ジフルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1H-ピラジン-1-イルメチル)-安息香酸(3)(3.2 mg、0.1 mmol)のDMA(0.5ml)溶液に、DIPEA(0.02 μL、0.11mmol)、HBTU(42mg、0.10mmol)を加えた後、適切なピペリジン誘導体(0.10mmol)を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。次に、粗サンプルを分取HPLCにより精製した。

【化30】



20

【表8】

	R	純度	RT(分)	M+H
4a	*-O-CH ₂ -C ₃ H ₅	99%	4.88	454.3
4b	*-O-C ₆ H ₄ -N ₃	100%	4.84	477.2
4c	*-O-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	98%	5.43	456.3

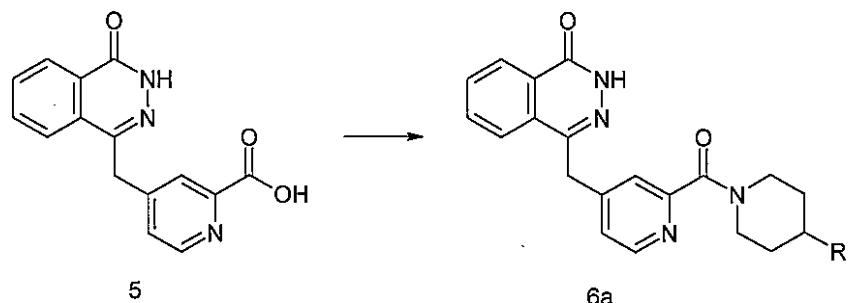
30

【0266】

実施例3

40

【化31】



10

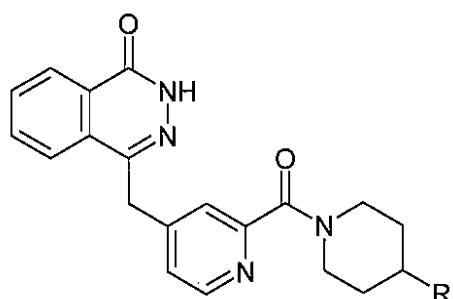
【0267】

(a) ライブライマー合成(6a-c)

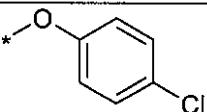
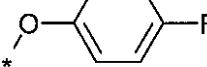
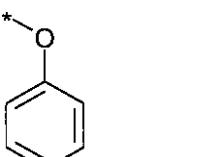
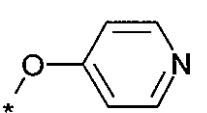
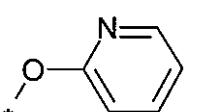
4-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-フタラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-カルボン酸(5)(28 mg、0.1 mmol)のDMA(0.5ml)溶液に、DIPEA(0.02 μL、0.11mmol)、HBTU(42mg、0.10mmol)を加えた後、適切なピペリジン誘導体(0.10mmol)を加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。次に、粗サンプルを分取HPLCにより精製した。

【化32】

20



【表9】

	R	純度	RT(分)	M+H
6a		99%	10.81*	475.2
6b		100%	2.71 ⁺	459.1
6c		100%	1.87 ⁺	379.1
6d		100%	2.67 ⁺	441.1
6e		97%	3.34	442.1
6f		100%	2.42 ⁺	442.1

* = 長時間法

⁺ = 下記の分析用 LC-MS 法

10

20

30

40

50

【0268】

実施例4~45の一般的実験法

分析用LC-MS

LC-MSデータは、下記のシステムにより得た。HPLC構成装置は、一般にAgilent 1100、Waters Alliance HT(2790 & 2795)装置またはHP1100ポンプのいずれかおよびダイオードアレイならびにCTCオートサンプラーを含み、Phenomenex Gemini C18 5mm、50×2 mmカラム（または同様のもの）を用いて、酸性溶離液（例えば、5%の1%ギ酸(50:50水：アセトニトリル(v/v)混合物中)を含む、0~95%水／アセトニトリルの間の勾配(4分間)；またはアセトニトリルの代わりにメタノールを用いた同等の溶媒系を用いて）、または塩基性溶離液（例えば、5%の0.1% 880アンモニア（アセトニトリル混合物中）を含む、0~95%水／アセトニトリルの間の勾配(4分間)を用いて）により溶離した。また、MS構成装置は、一般に適切な質量範囲をスキャンするWaters ZQ質量分析計を含むものであった。エレクトロスプレー(ESI)ポジティブおよびネガティブベースピーク強度のクロマトグラム、および220~300nmのUV全吸収クロマトグラムを計測し、m/zの値を得る。一般に、親質量を示すイオンのみを報告し、特に言及しない限り、引用した値は、ポジティブイオンモードの場合には(M+H)⁺であり、ネガティブイオンモードの場合には(M-H)⁻である。

【0269】

NMRスペクトル

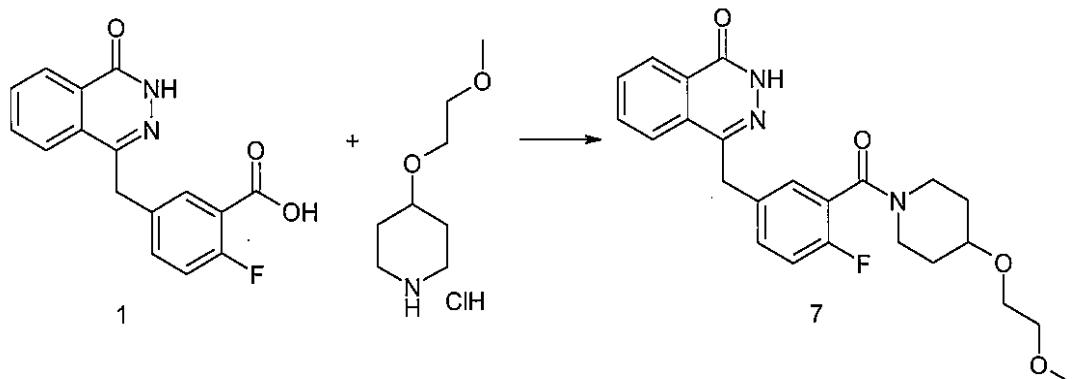
記載される場合には、NMRデータは、例えばBruker DPX-400分光計を用いて400 MHzで測定したものであり、主要な特徴的プロトンに対するデルタ値の形態であり、100万分の1(ppm)で示す。使用した溶媒は、他に示さない限り、CDCl₃（内部標準としてテトラメチルシ

ラン(TMS)を加える)またはDMSO-d₆であった。以下の略語:s、一重線;d、二重線;t、三重線:q、四重線;m、多重線;br、幅広を使用した。

【0270】

実施例4

【化33】



【0271】

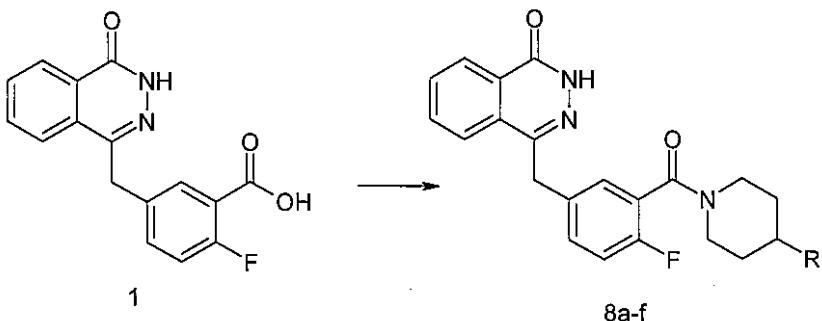
4-(4-フルオロ-3-(4-(2-メトキシエトキシ)ピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(7)

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)安息香酸(1)(150 m g、0.50 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(4 mL)溶液を、4-(2-メトキシエトキシ)ピペリジン塩酸塩(103 mg、0.53 mmol)およびトリエチルアミン(0.210 mL、1.51 mmol)により処理した。0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(253 mg、0.67 mmol)を加えて、得られた溶液を室温で4.5時間攪拌した。粗反応混合物を濾過した後、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させ、凍結乾燥して、ガムを得た。これを少量のジエチルエーテルおよびジクロロメタンに溶かし、蒸発させた後、55 °Cで2時間減圧乾燥させて、目的の化合物を白色の固体として得た(151 mg、収率68.3 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.28 - 1.36 (1H, m), 1.40 - 1.49 (1H, m), 1.68 - 1.75 (1H, m), 1.82 - 1.90 (1H, m), 2.99 - 3.06 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.26 - 3.32 (2H, m), 3.44 (2H, t), 3.53 - 3.58 (3H, m), 3.90 - 3.98 (1H, m), 4.33 (2H, s), 7.21 (1H, t), 7.33 - 7.35 (1H, m), 7.39 - 7.43 (1H, m), 7.81 - 7.91 (2H, m), 7.97 (1H, d), 8.27 (1H, dd), 12.56 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.65 (M+H 440.6)。

【0272】

実施例5

【化34】



【0273】

マルチパラレル合成(8a-f)

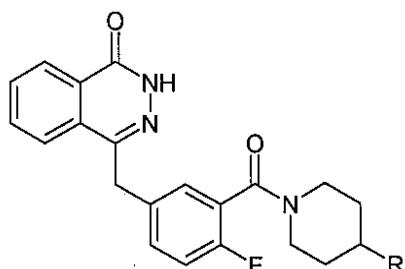
2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)安息香酸(1)(120 m

50

g、0.40 mmol)、トリエチルアミン(144 μ L、1.03 mmol)およびO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(200 mg、0.53 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(3 mL)溶液を適切なピペリジン(0.50 mmol)に加えて、混合物を室温で一晩攪拌した。次に、反応混合物を0.45 μ mのシリカガルフィルターにより濾過して、濾液を直接、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μ シリカ、直徑19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、蒸発乾固させ、凍結乾燥して最終生成物を得た。これを数滴のジクロロメタンおよびジエチルエーテル(1~2 mL)に溶解した。溶媒を蒸発させた後、残渣を60 °Cで3時間減圧乾燥させて、目的の化合物を得た。

10

【化35】



【表10】

20

	R	純度	RT(分)	M+H
8a		99%	2.28	488.6
8b		99%	2.27	488.6
8c		100%	2.09	424.6
8d		100%	2.23	488.6
8e		100%	2.32	472.6
8f		100%	2.17	497.6

30

【0274】

8a:- 4-[[4-フルオロ-3-[4-(3-メトキシフェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン; ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.46 - 1.67 (2H, m), 1.80 - 1.87 (1H, m), 1.95 - 2.03 (1H, m), 3.13 - 3.20 (1H, m), 3.33 - 3.50 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.92 - 4.01 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.60 - 4.66 (1H, m), 6.51 - 6.58 (3H, m), 7.16 - 7.25 (2H, m), 7.36 - 7.44 (2H, m), 7.80 - 7.90 (2H, m), 7.98 (1H, d), 8.26 (1H, dd), 12.57 (1H, s)。

40

【0275】

8b:- 4-[[4-フルオロ-3-[4-(4-メトキシフェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン; ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.44 - 1.65 (2H, m)

50

), 1.76 - 1.84 (1H, m), 1.91 - 1.99 (1H, m), 3.10 - 3.17 (1H, m), 3.32 - 3.49 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.92 - 3.99 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.45 - 4.51 (1H, m), 6.83 - 6.94 (4H, m), 7.22 (1H, t), 7.35 - 7.44 (2H, m), 7.80 - 7.90 (2H, m), 7.97 (1H, d), 8.26 (1H, dd), 12.57 (1H, s)。

【0276】

8c:- 4-[4-フルオロ-3-(4-プロポキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン ; ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 0.87 (3H, t), 1.27 - 1.36 (1H, m), 1.39 - 1.55 (3H, m), 1.66 - 1.74 (1H, m), 1.82 - 1.89 (1H, m), 2.99 - 3.07 (1H, m), 3.24 - 3.29 (2H, m), 3.36 (2H, td), 3.48 - 3.54 (1H, m), 3.89 - 3.98 (1H, m), 4.33 (2H, s), 7.21 (1H, t), 7.33 - 7.35 (1H, m), 7.39 - 7.43 (1H, m), 7.81 - 7.91 (2H, m), 7.97 (1H, d), 8.27 (1H, dd), 12.56 (1H, s)。 10

【0277】

8d:- 4-[4-フルオロ-3-[4-(2-メトキシフェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン ; ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.49 - 1.68 (2H, m), 1.76 - 1.84 (1H, m), 1.91 - 1.99 (1H, m), 3.10 - 3.17 (1H, m), 3.35 - 3.50 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.93 - 4.00 (1H, m), 4.34 (2H, s), 4.47 - 4.53 (1H, m), 6.85 - 7.05 (4H, m), 7.22 (1H, t), 7.36 - 7.43 (2H, m), 7.80 - 7.90 (2H, m), 7.98 (1H, d), 8.26 (1H, dd), 12.57 (1H, s)。

【0278】

8e:- 4-[4-フルオロ-3-(4-フェニルメトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン ; ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.37 - 1.59 (2H, m), 1.72 - 1.79 (1H, m), 1.88 - 1.94 (1H, m), 3.01 - 3.08 (1H, m), 3.27 - 3.38 (2H, m), 3.63 - 3.68 (1H, m), 3.90 - 3.98 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.52 (2H, s), 7.21 (1H, t), 7.26 - 7.31 (1H, m), 7.33 - 7.38 (5H, m), 7.39 - 7.43 (1H, m), 7.81 - 7.91 (2H, m), 7.97 (1H, d), 8.27 (1H, dd), 12.56 (1H, s)。 20

【0279】

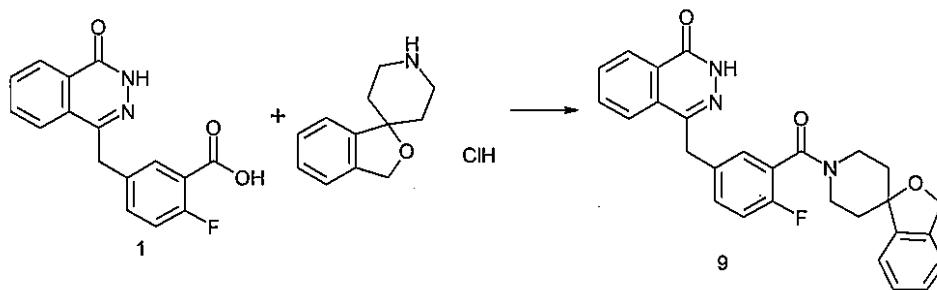
8f:- 2-[4-[1-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]ピペリジン-4-イル]オキシフェニル]アセトニトリル ; ¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) 1.47 - 1.68 (2H, m), 1.81 - 1.88 (1H, m), 1.96 - 2.04 (1H, m), 3.13 - 3.21 (1H, m), 3.32 - 3.40 (1H, m), 3.43 - 3.51 (1H, m), 3.92 - 4.03 (3H, m), 4.34 (2H, s), 4.62 - 4.68 (1H, m), 7.00 - 7.03 (2H, m), 7.21 - 7.28 (3H, m), 7.37 - 7.44 (2H, m), 7.80 - 7.90 (2H, m), 7.98 (1H, d), 8.27 (1H, dd), 12.58 (1H, s)。 30

【0280】

[出発物質のピペリジン :- CAS 1000516-48-2]

実施例 6

【化36】



【0281】

4-(4-フルオロ-3-(3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(9)

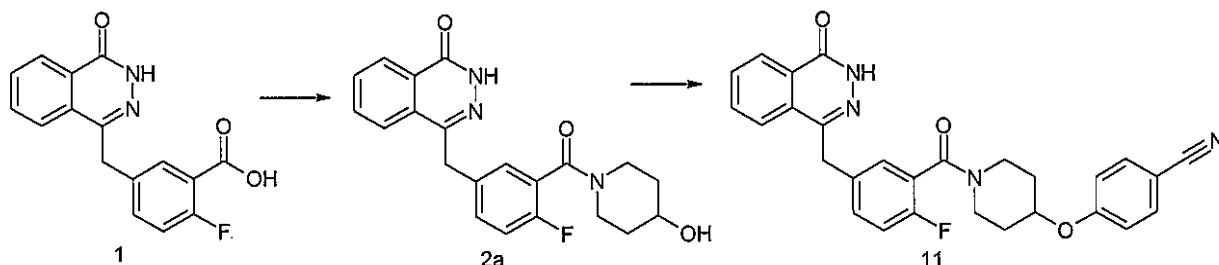
2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)安息香酸(1)(144 mg、0.48 mmol)および3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]塩酸塩(109 mg、0.4

8 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(2 mL)溶液を、トリエチルアミン(0.168 mL、1.21 mol)およびO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(256 mg、0.68 mmol)により処理した。得られた混合物を室温で5時間攪拌した後、濾過して、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(0.1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させ、凍結乾燥して、目的の化合物を白色の固体として得た(118 mg、収率52.1 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.53 - 1.62 (2H, m), 1.73 - 1.83 (3H, m), 1.91 - 1.99 (1H, m), 3.10 - 3.18 (1H, m), 4.40 (2H, s), 4.54 - 4.60 (1H, m), 5.03 - 5.11 (2H, m), 7.26 - 7.37 (5H, m), 7.45 - 7.50 (2H, m), 7.83 - 7.93 (2H, m), 8.02 (1H, d), 8.30 (1H, d), 12.13 - 12.59 (1H, br s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.14 (M+H 470.9) 10。

【0282】

実施例7

【化37】



【0283】

(a) 4-(4-フルオロ-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(2a)

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)安息香酸(1)(1 g、3.35 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(30 mL)溶液を、4-ヒドロキシピペリジン(396 mg、3.92 mmol)およびトリエチルアミン(1 mL、7.17 mmol)により処理した。O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(1.77 g、4.67 mmol)を加え、得られた溶液を室温で17時間攪拌した。次に、反応混合物を水(300 mL)中に注ぎ、ジクロロメタン(2×200 mL)により抽出した。有機抽出物を合わせて、食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。これをフラッシュシリカクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン中0~20% MeOHの勾配で溶離して精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を淡黄色のガムとして得た(1.24 g、収率97 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.42 - 1.54 (1H, m), 1.55 - 1.67 (2H, m), 1.76 - 1.84 (1H, m), 1.92 - 2.01 (1H, m), 3.05 - 3.15 (1H, m), 3.38 - 3.55 (2H, m), 3.94 - 3.99 (1H, m), 4.14 - 4.22 (1H, m), 4.27 (2H, s), 7.02 (1H, t), 7.26 - 7.32 (2H, m), 7.70 - 7.79 (3H, m), 8.44 - 8.48 (1H, m), 10.07 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.44 (M+H 382.1)。 30

【0284】

(b) 4-[1-[2-フルオロ-5-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]ピペリジン-4-イル]オキシベンゾニトリル(10)

4-ヒドロキシベンゾニトリル(48 mg、0.40 mmol)および4-(4-フルオロ-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(2a)(150 mg、0.39 mmol)のジクロロメタン(5 mL)溶液を、ポリマー支持トリフェニルホスフィン(ex-Biotage、742 mg、1.37 mmol)およびジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート(300 mg、1.30 mmol)により処理した。反応混合物を室温で4~5時間攪拌した。次に、混合物を濾過して樹脂を除去し、フィルター-ケーキをメタノールにより洗浄した。濾液を蒸発させて、ろう状の黄色の固体を得た。これを、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径1 40 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(0.1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させ、凍結乾燥して、目的の化合物を白色の固体として得た(118 mg、収率52.1 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.53 - 1.62 (2H, m), 1.73 - 1.83 (3H, m), 1.91 - 1.99 (1H, m), 3.10 - 3.18 (1H, m), 4.40 (2H, s), 4.54 - 4.60 (1H, m), 5.03 - 5.11 (2H, m), 7.26 - 7.37 (5H, m), 7.45 - 7.50 (2H, m), 7.83 - 7.93 (2H, m), 8.02 (1H, d), 8.30 (1H, d), 12.13 - 12.59 (1H, br s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.14 (M+H 470.9) 50。

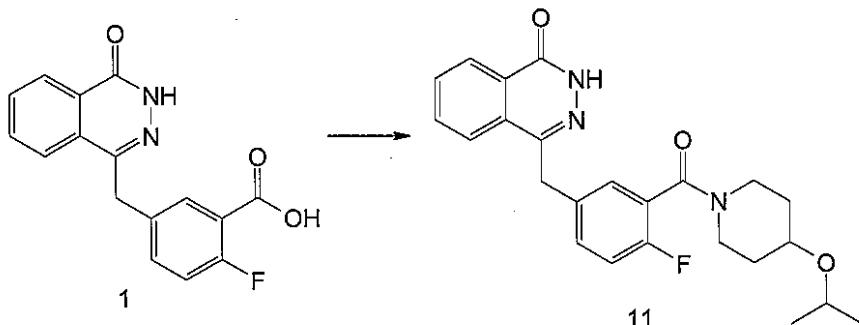
9 mm、長さ100 mm)により、まず、溶離液として次第に極性が低くなる水(0.1% TFAを含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製し、次いで再び分取HPLC(Waters Sunfire Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1%アンモニアを含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させ、凍結乾燥して、目的の生成物を得た(17 mg、収率8%)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.49 - 1.69 (2H, m), 1.83 - 1.91 (1H, m), 1.99 - 2.06 (1H, m), 3.14 - 3.22 (1H, m), 3.32 - 3.51 (2H, m), 3.94 - 4.04 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.78 - 4.84 (1H, m), 7.15 - 7.18 (2H, m), 7.23 (1H, t), 7.36 - 7.44 (2H, m), 7.75 - 7.78 (2H, m), 7.80 - 7.90 (2H, m), 7.97 (1H, d), 8.26 (1H, d), 12.56 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.20 (M+H 483.6)。

10

【0285】

実施例8

【化38】



20

【0286】

4-(4-フルオロ-3-(4-イソプロポキシペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(11)

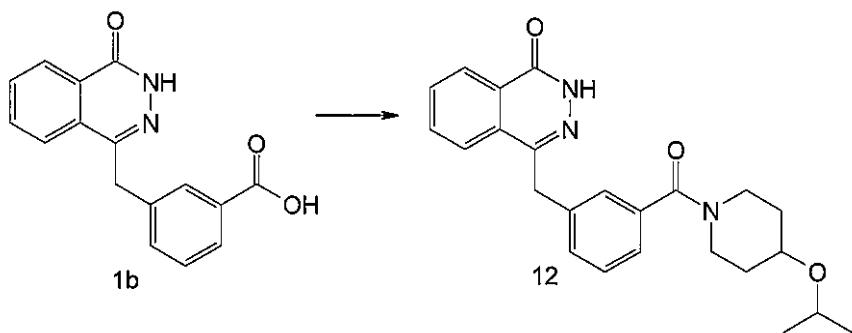
4-イソプロポキシペリジン塩酸塩(120 mg、0.67 mmol)およびトリエチルアミン(0.20 6 mL、1.48 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液を、攪拌した2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)安息香酸(1)(200 mg、0.67 mmol)、トリエチルアミン(0.206 mL、1.48 mmol)および0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(381 mg、1.01 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液に25 ℃で一度に加えた。得られた溶液を25 ℃で4時間攪拌した。粗生成物を、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径30 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を得た(172 mg、収率60.6 %)。¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) 1.06 - 1.11 (6 H, m), 1.21 - 1.46 (2H, m), 1.61 - 1.87 (2H, m), 3.04 (1H, t), 3.62 (2H, td), 3.70 (1H, 五重線), 3.92 - 4.01 (1H, m), 4.07 (1H, q), 4.33 (2H, s), 7.19 - 7.25 (1 H, m), 7.32 - 7.37 (1H, m), 7.38 - 7.44 (1H, m), 7.81 - 7.92 (2H, m), 7.96 - 8.00 (1H, m), 8.26 - 8.29 (1H, m), 12.58 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.98 (M+H 424.6)。

30

【0287】

実施例9

【化39】



【0288】

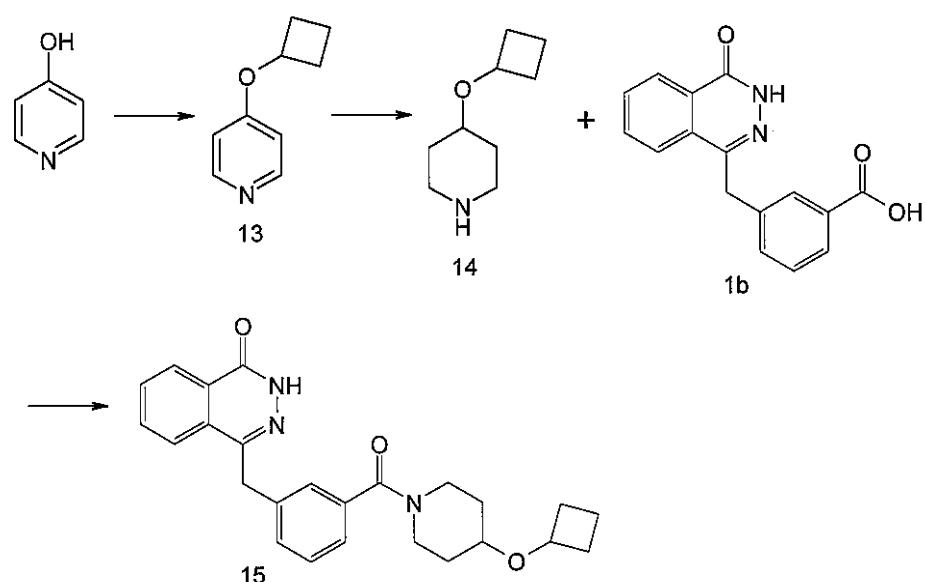
4-イソプロポキシピペリジン塩酸塩(128 mg、0.71 mmol)およびトリエチルアミン(0.219 mL、1.57 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液を、攪拌した3-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)安息香酸(1b)(200 mg、0.71 mmol)、トリエチルアミン(0.219 mL、1.57 mmol)およびO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロスフェート(406 mg、1.07 mmol)のDMF(2 mL)溶液に25℃で一度に加えた。得られた溶液を25℃で4時間攪拌した。粗生成物を、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径30 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を得た(172 mg、収率59.4%)。¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.06 - 1.10 (6H, m), 1.21 - 1.46 (2H, m), 1.57 - 1.90 (2H, m), 3.00 - 3.13 (2H, m), 3.55 - 3.64 (2H, m), 3.64 - 3.75 (1H, m), 3.88 - 4.02 (1H, m), 4.33 - 4.38 (2H, m), 7.21 (1H, dt), 7.31 - 7.42 (3H, m), 7.85 (2H, m), 7.96 (1H, m), 8.27 (1H, m), 12.59 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.89 (M+H 406.6)。

20

【0289】

実施例10

【化40】



【0290】

(a) 4-シクロブトキシピリジン(13)

ピリジン-4-オール(6.0 g、63.09 mmol)、シクロブタノール(5.00 g、69.40 mmol)およびトリフェニルホスフィン(18.20 g、69.40 mmol)をTHF(250 mL)に加えて、10分間攪拌した。これにジイソプロピルアゾジカルボキシレート(13.49 mL、69.40 mmol)をゆっくりと

50

加えた。添加が完了した後、反応液を50 °Cで1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗残渣をジエチルエーテルに溶解した。これに少量のトリフェニルホスフィンオキシドを加えて、反応液を30分間攪拌して固体を得た。これを濾過して捨てた。溶媒を蒸発させ、淡黄色のガムに2.0M HClを加えて酸性化し、ジエチルエーテル(1×75 mL)により抽出した後、水相に固体の水酸化カリウムを加えて塩基性とした。次に、これをジエチルエーテル(3×75 mL)により抽出し、有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて黄色のガムを得た。これを0.60 mBarで蒸留することにより精製し、80 °Cで留出した留分を集めて、目的の化合物を無色のオイルとして得た(4.70 g、49.9 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.78 - 1.66 (1H, m), 1.95 - 1.86 (1H, m), 2.24 - 2.14 (2H, m), 2.51 - 2.43 (2H, m), 4.69 (1H, 五重線), 6.70 (2H, d), 8.40 (2H, d); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.76 (M+H 150)。

【0291】

(b) 4-シクロブトキシピペリジン(14)

4-シクロブトキシピリジン(13)(3.8 g、25.47 mmol)および5%ロジウム-アルミナ(0.38 g、0.05 mmol)をEtOH(50 mL)中に入れ、5 barの水素雰囲気下、25 °Cで16時間攪拌した。GCMS分析により反応が起こっていないことが示されたので、混合物を60 °Cに5時間加熱したが、分析によれば依然として痕跡程度の生成物形成が示されたのみであった。酸化白金(0.2 g)触媒を加え、60 °C、5 barで一晩攪拌したが、依然としてそれ以上の生成物形成はなかった。反応混合物を高圧オートクレープに移し、80 °C、50 barで一晩加熱したが、それ以上の生成物形成は観察されなかった。そこで、温度を100 °Cに、圧力を80barに上げて一晩放置したが、分析によれば、今回もそれ以上の生成物の形成は示されなかった。そこで、5%ルテニウム-炭素(0.2g)を加えて、120 °Cおよび100 barで一晩加熱した。分析によれば出発物質は残っていなかった。反応液を冷却し、濾過し、溶媒を蒸発させて黄色のオイルを得た。粗生成物を0.55 mBarで蒸留することにより精製し、55 °Cで留出した留分を集めて、生成物を無色のオイルとして得た。これをさらに精製することなく、次の段階に使用した。

【0292】

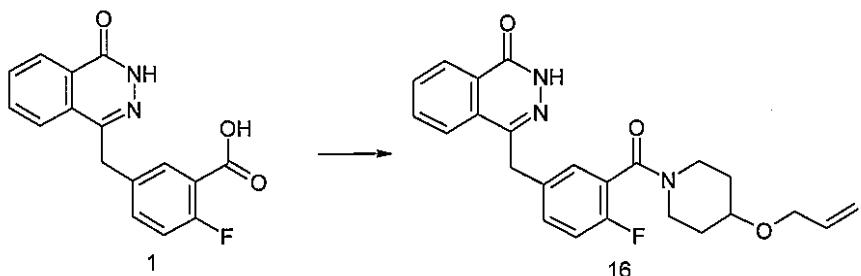
(c) 4-(3-(4-シクロブトキシピペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(15)

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)安息香酸(1b)(0.20 g、0.67 mmol)および0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(0.381 g、1.01 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)に加え、これにN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.179 mL、1.01 mmol)を加え、次いで4-シクロブトキシピペリジン(14)(0.104 g、0.67 mmol)を加えた。反応液を2時間攪拌した後、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直徑21 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を白色の固体として得た(0.017 g、5.82 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.56 - 1.44 (2H, m), 1.72 - 1.64 (2H, m), 2.00 - 1.84 (4H, m), 2.23 - 2.14 (2H, m), 3.14 - 3.04 (1H, m), 3.48 - 3.41 (2H, m), 3.58 - 3.52 (1H, m), 4.00 (1H, 五重線), 4.10 - 4.03 (1H, m), 4.26 (2H, s), 7.01 (1H, t), 7.31 - 7.24 (2H, m), 7.77 - 7.70 (3H, m), 8.47 - 8.44 (1H, m), 9.90 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.15 (M+H 436)。

【0293】

実施例 1 1

【化 4 1】



[0 2 9 4]

10

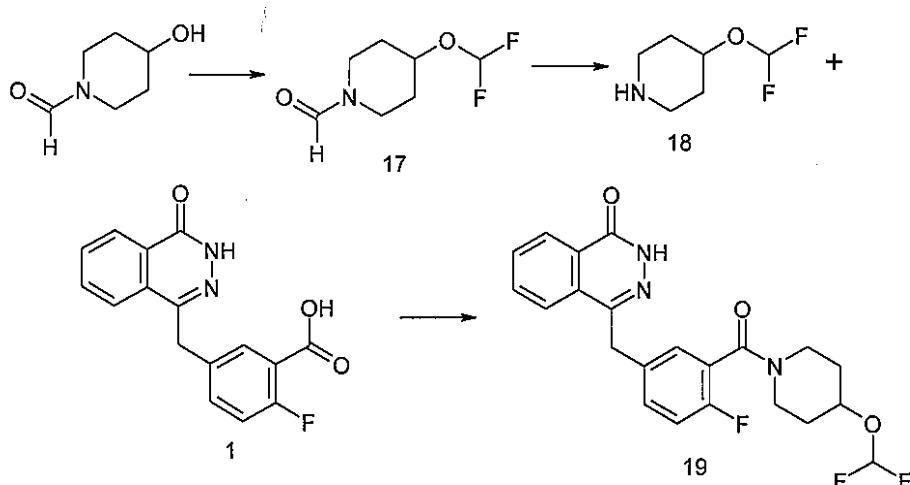
2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフララジン-1-イル)メチル)安息香酸(1)(0.2 g、0.67 mmol)、4-(アリルオキシ)ピペリジン(0.095 g、0.67 mmol)およびO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(0.381 g、1.01 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)に加えた。これに、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.179 mL、1.01 mmol)を加えて、反応液を2時間攪拌した後、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径21 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を白色の固体として得た(0.225 g、80 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.37 - 1.31 (1H, m), 1.51 - 1.42 (1H, m), 1.74 - 1.70 (1H, m), 1.90 - 1.86 (1H, m), 3.07 - 3.00 (1H, m), 3.35 - 3.26 (2H, m), 3.60 - 3.54 (1H, m), 3.94 - 3.90 (1H, m), 3.98 (2H, d), 4.33 (2H, s), 5.13 (1H, dq), 5.26 (1H, dq), 5.94 - 5.85 (1H, m), 7.21 (1H, t), 7.35 - 7.33 (1H, m), 7.43 - 7.39 (1H, m), 7.83 (1H, t), 7.89 (1H, t), 7.97 (1H, d), 8.27 (1H, d), 12.58 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.93 (M+H 422)。

20

【 0 2 9 5 】

実施例 1 2

【化 4 2】



30

40

【 0 2 9 6 】

(a) 4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-カルバルデヒド(17)

4-ヒドロキシピペリジン-1-カルバルデヒド(10.8 g、83.62 mmol)をテトラヒドロフラン(150 mL)に溶解した。これに、水素化ナトリウム(5.22 g、108.70 mmol)を加えて、反応液を30分間攪拌した。15-クラウン-5(9.21 g、41.81 mmol)を加えて、反応液をさらに30分間攪拌した後、クロロジフルオロメタン(8.68 g、100.34 mmol)をゆっくりと加えた。添加の後、反応液を30分間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水(75 mL)を加えて反応を止め、ジエチルエーテル(3 × 100 mL)により抽出し、有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、黄色の液体を得た。粗生成物を0.8 mBarで蒸留することにより精製し、80

50

で留出した留分を集めて、目的の物質を無色の液体として得た(2.70 g, 18.02 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.93 - 1.70 (4H, m), 3.32 - 3.26 (1H, m), 3.60 - 3.47 (2H, m), 3.74 - 3.67 (1H, m), 4.50 (1H, 七重線), 6.28 (1H, t), 8.03 (1H, s)。

[0 2 9 7]

(b) 4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン(18)

4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-カルバルデヒド(17)(2.7 g, 15.07 mmol)および水酸化カリウム(2.96 g, 52.74 mmol)を水(40 mL)に溶解し、3時間激しく攪拌した。反応液をジエチルエーテル(3 × 75 mL)により抽出し、有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、橙色の液体を得た。粗生成物を0.70 mBarで蒸留することにより精製し、25

で留出した留分を集めて、目的の物質を無色のオイルとして得た(1.100 g, 48.3 %)。¹
¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (1H, s), 1.66 - 1.57 (2H, m), 1.95 - 1.89 (2H, m), 2.70 - 2.64 (2H, m), 3.09 (2H, dt), 4.25 - 4.19 (1H, m), 6.24 (1H, t)。

【 0 2 9 8 】

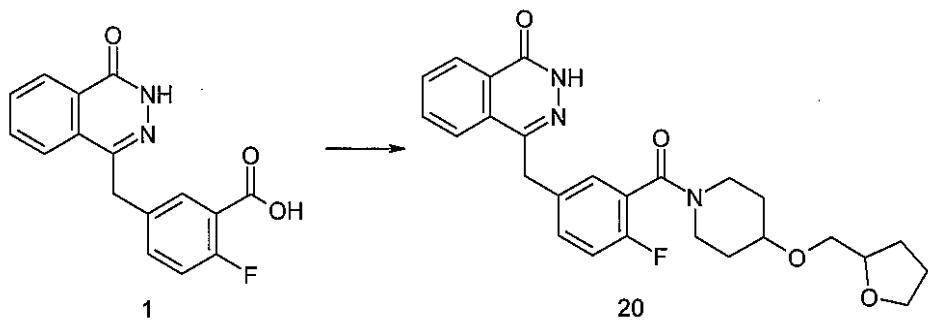
(c) 4-(3-(4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(19)

2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフラジン-1-イル)メチル)安息香酸(1)(0.2 g、0.67 mmol)、4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン(18)(0.101 g、0.67 mmol)および0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロホスフエート(0.381 g、1.01 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)に加えた。これに、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.179 mL、1.01 mmol)を加えて、反応液を2時間攪拌した後、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直徑21 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を白色の固体として得た(0.266 g、92 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.53 - 1.45 (1H, m), 1.65 - 1.56 (1H, m), 1.83 - 1.74 (1H, m), 1.98 - 1.92 (1H, m), 3.15 - 3.09 (1H, m), 3.40 - 3.26 (2H, m), 4.01 - 3.91 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.41 - 4.35 (1H, m), 6.75 (1H, t), 7.22 (1H, t), 7.38 - 7.36 (1H, m), 7.44 - 7.40 (1H, m), 7.83 (1H, t), 7.88 (1H, t), 7.97 (1H, d), 8.27 (1H, d), 12.58 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.98 (M+H 432)。

[0 2 9 9]

実施例 1 3

【化 4 3】



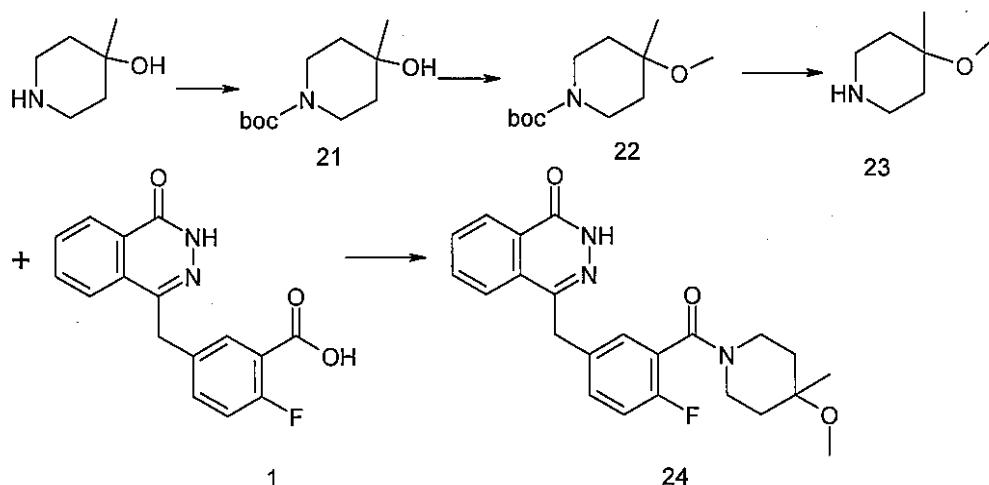
【 0 3 0 0 】

4-[[4-フルオロ-3-[4-(オキソラン-2-イルメトキシ)ピペリジン-1-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン(20)

0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(509 mg、1.34 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(2.5 mL)中の2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフラジン-1-イル)メチル)安息香酸(200 mg、0.67 mmol)およびトリエチルアミン(0.206 mL、1.48 mmol)に、空気雰囲気中、25 °Cで一度に加えた。得られた溶液を25 °Cで10分間攪拌した。次に、4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)ピペリジン塩酸塩(164 mg、0.74 mmol)およびトリエチルアミン(0.206 mL、1.48 mmol)

のN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液を滴下して、得られた溶液を25℃で10時間攪拌した。粗混合物を分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径30 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を固体として得た(238 mg、76 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.01 (2H, d, t), 1.31 - 1.37 (1H, m), 1.43 - 1.50 (1H, m), 1.51 - 1.58 (1H, m), 1.68 - 1.73 (1H, m), 1.74 - 1.93 (4H, m), 3.00 - 3.07 (1H, m), 3.17 - 3.18 (1H, m), 3.39 (2H, d), 3.53 - 3.59 (1H, m), 3.70 - 3.75 (1H, m), 3.90 (2H, ddd), 4.33 (2H, s), 7.21 (1H, t), 7.33 - 7.35 (1H, m), 7.39 - 7.43 (1H, m), 7.83 (1H, td), 7.89 (1H, td), 7.97 (1H, d), 8.27 (1H, dd), 12.56 (1H, s) m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.71 (M+H 466.5)。

【0301】

実施例 14
【化44】

10

20

30

40

【0302】

(a) tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(21)

水素化ナトリウム(鉱油中60%分散物)(158 mg、3.96 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(8 mL)中の4-メチルピペリジン-4-オール塩酸塩(500 mg、3.30 mmol)およびトリエチルアミン(0.506 mL、3.63 mmol)に、25℃、空気雰囲気下で1分間かけて少しづつ加えた。得られた懸濁液を25℃で20分間攪拌した。次に、DMF(2 mL)中のジ-tert-ブチルジカルボネート(1.668 mL、7.25 mmol)を一度に加えて、得られた懸濁液を25℃で18時間攪拌した。反応混合物を水(125 mL)および飽和食塩水(25 mL)により希釈した後、ジクロロメタン(3 × 50 mL)により連続して洗浄した。有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、粗目的生成物を得た。これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 1.51 - 1.56 (7H, m), 3.21 - 3.28 (2H, m), 3.65 - 3.73 (2H, m)。

【0303】

(b) tert-ブチル4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(22)

水素化ナトリウム(鉱油中60%分散物)(198 mg、4.95 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(12 mL)中のtert-ブチル4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(21)(7.10 mg、3.30 mmol)に、空気雰囲気下、室温で30秒間かけて少しづつ加えた。得られた懸濁液を25℃で20分間攪拌した。次にヨウ化メチル(0.411 mL、6.60 mmol)を加えて、得られた懸濁液を25℃で18時間攪拌した。反応混合物を水(150 mL)および飽和食塩水(25 mL)により希釈した後、ジクロロメタン(3 × 100 mL)により連続して洗浄した。有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。これを次の段階に直接使用した。

【0304】

50

(c) 4-メトキシ-4-メチルピペリジン(23)

トリフルオロ酢酸(2.54 mL、32.97 mmol)を、ジクロロメタン(10 mL)中のtert-ブチル4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(22)(756 mg、3.30 mmol)に、空気雰囲気下、25 ℃で滴下した。得られた溶液を25 ℃で15時間攪拌した。粗生成物をイオン交換クロマトグラフィーにより、SCXカラムを用いて精製した。7M NH₃/MeOHを使用して目的の生成物をカラムから溶離し、純粋なフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物をオイルとして得た(235 mg、55.2 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (3H, s), 1.41 - 1.49 (2H, m), 1.68 - 1.74 (2H, m), 2.76 (2H, dt), 2.93 (2H, dt), 3.19 (3H, s), 3.49 (1H, s)。

【0305】

10

(d) 4-[[4-フルオロ-3-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン(24)

O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(0.597 g、1.57 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中の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)安息香酸(1)(0.188 g、0.63 mmol)およびトリエチルアミン(0.193 mL、1.39 mmol)に、空気雰囲気下、室温で一度に加えた。得られた溶液を25 ℃で15分間攪拌した。4-メトキシ-4-メチルピペリジン(23)(89.5 mg、0.69 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液を滴下して、得られた溶液を25 ℃で4時間攪拌した。粗混合物を、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径21 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を固体として得た(0.110 g、42.7 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.11 (3H, s), 1.25 - 1.34 (1H, m), 1.42 (1H, td), 1.56 (1H, d), 1.75 (1H, dd), 3.10 - 3.18 (4H, m), 4.09 (3H, q), 4.32 (2H, s), 7.21 (1H, t), 7.31 (1H, dd), 7.39 - 7.43 (1H, m), 7.83 (1H, td), 7.88 (1H, td), 7.96 (1H, dd), 8.27 (1H, dd), 12.57 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.79 (M+H 409)。

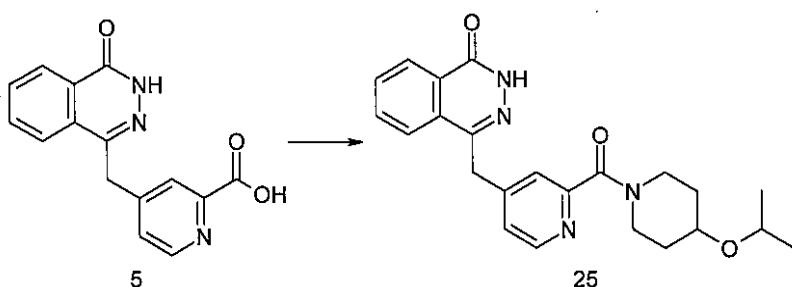
20

【0306】

実施例 15

【化45】

30



【0307】

40

4-[[2-(4-プロパン-2-イルオキシピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン(25)

4-イソプロポキシピペリジン塩酸塩(192 mg、1.07 mmol)およびトリエチルアミン(0.327 mL、2.35 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)溶液を、攪拌した4-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ピコリン酸(5)(300 mg、1.07 mmol)、トリエチルアミン(0.327 mL、2.35 mmol)およびO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(607 mg、1.60 mmol)のDMF(3 mL)溶液に、25 ℃で一度に加えた。得られた溶液を25 ℃で4時間攪拌した。粗混合物を、分取HPLC(Waters X Bridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径30 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固し、凍結乾燥して、目的の化合物を固体として得た(257 mg、59.3 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.08 (6H, dd), 1.28 - 1.46 (2H,

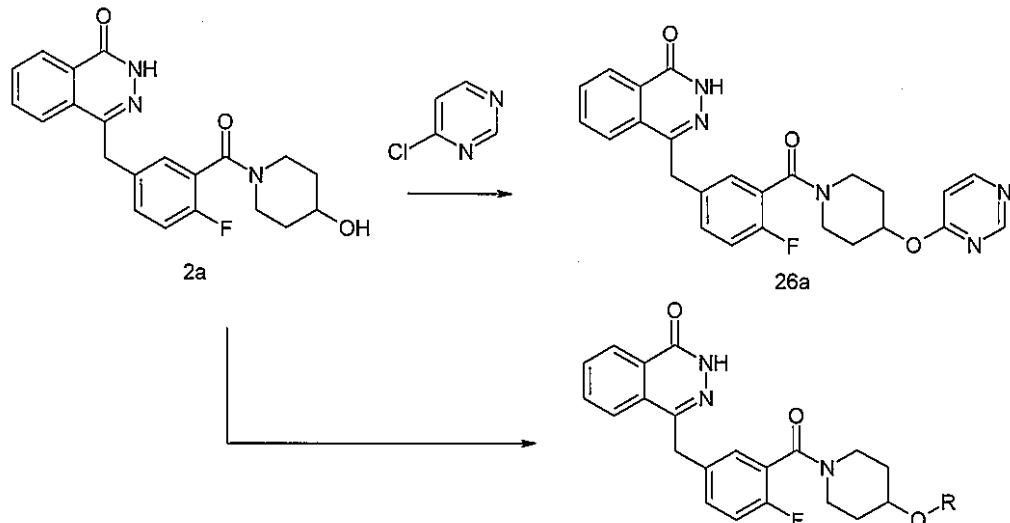
50

m), 1.65 - 1.74 (1H, m), 1.78 - 1.87 (1H, m), 3.12 (1H, ddd), 3.23 - 3.31 (1H, m), 3.42 - 3.51 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.69 (1H, 五重線), 3.91 - 4.00 (1H, m), 4.40 (2H, s), 7.39 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.83 - 7.97 (3H, m), 8.28 (1H, dd), 8.46 - 8.49 (1H, m), 12.60 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.54 (M+H 407)。

【0308】

実施例 16

【化46】



10

20

JME26b-m

【0309】

(a) 4-(4-フルオロ-3-(4-(ピリミジン-4-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (26a)

ナトリウムtert-ブトキシド(125 mg、1.30 mmol)を、テトラヒドロフラン(2 ml)中の4-(4-フルオロ-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(2a)(150 mg、0.39 mmol)に20 ℃で一度に加えた。得られた懸濁液を20 ℃で10分間攪拌した。4-クロロピリミジン塩酸塩(49.5 mg、0.43 mmol)を一度に加えて、得られた混合物を50 ℃で2時間攪拌した。ナトリウムtert-ブトキシド(41mg、0.43mmol)を一度に加えた後、4-クロロピリミジン塩酸塩(65mg、0.43mmol)を加え、混合物を50 ℃に2時間加熱した後、室温で一晩攪拌した。粗生成物をイオン交換クロマトグラフィーにより、SCXカラムを用いて精製した。目的の化合物を、2M NH₃/MeOHを用いてカラムから溶離し、純粋なフラクションを蒸発乾固させて、粗生成物を得た。これを分取HPLC(Sunfireカラム、5 μシリカ、直徑19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(0.1% TFAを含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を固体として得た(91 mg、50.4 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.53 - 1.61 (1H, m), 1.66 - 1.73 (1H, m), 1.88 - 1.94 (1H, m), 2.02 - 2.09 (1H, m), 3.14 - 3.25 (1H, m), 3.32 - 3.48 (2H, m), 3.98 - 4.07 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.33 - 5.39 (1H, m), 6.95 (1H, d), 7.21 - 7.25 (1H, m), 7.37 - 7.44 (2H, m), 7.80 - 7.84 (1H, m), 7.87 - 7.90 (1H, m), 7.97 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.79 (1H, s), 12.56 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.69 (M+H 460.6)。

30

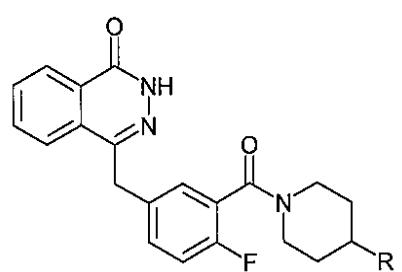
40

【0310】

(b) マルチパラレル合成(26b-m)

4-(4-フルオロ-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(2a)(150 mg、0.39 mmol)を、上に記載した方法に従って適切なクロロ複素環と反応させて、目的の化合物を得た。

【化47】



【表 1 1】

	R	純度	RT(分)	M+H	
26b		96.9%	1.76	474.5	
26c		97.5%	2.10	484.5	10
26d		90.8%	1.82	460.6	
26e		97.3%	1.71	460.6	
26f		100%	2.16	484.0	20
26g		97.2%	1.65	501.9	
26h		100%	1.92	474.0	30
26i		100%	2.02	488.0	
26j		100%	2.10	488.0	
26k		100%	2.11	489.0	40
26l		100%	2.01	485.6	
26m		100%	2.09	493.2	

【0 3 1 1】

26b:- ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.55 - 1.64 (1H, m), 1.68 - 1.78 (1H, m), 1.91 - 1.99 (1H, m), 2.07 - 2.13 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.18 - 3.26 (1H, m), 3.34 - 3.42 (1H, m), 3.45 - 3.53 (1H, m), 3.97 - 4.06 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.36 - 5.42 (1H, m), 7.21 - 7.28 (2H, m), 7.36 - 7.39 (1H, m), 7.40 - 7.44 (1H, m), 7.65 (1H, d), 7.80 - 7.83 (1H, m), 7.86 - 7.90 (1H, m), 7.98 (1H, d), 8.26 (1H, d), 12.56 (1H, s).

【 0 3 1 2 】

26c:- ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.51 - 1.62 (1H, m), 1.64 - 1.73 (1H, m), 1.87 - 1.93 (1H, m), 2.02 - 2.09 (1H, m), 3.17 - 3.24 (1H, m), 3.32 - 3.49 (2H, m), 3.99 - 4.06 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.31 - 5.37 (1H, m), 7.00 (1H, d), 7.20 - 7.25 (1H, m), 7.36 - 7.38 (1H, m), 7.40 - 7.44 (1H, m), 7.80 - 7.84 (1H, m), 7.86 - 7.90 (1H, m), 7.97 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.69 (1H, s), 12.56 (1H, s). 10

【 0 3 1 3 】

26d:- ^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) 1.79 - 2.16 (4H, m), 3.29 - 3.37 (1H, m), 3.52 - 3.63 (1H, m), 3.74 - 3.87 (1H, m), 3.97 - 4.07 (1H, m), 4.33 (2H, s), 5.32 - 5.39 (1H, m), 7.04 - 7.08 (1H, m), 7.29 - 7.33 (1H, m), 7.35 - 7.37 (1H, m), 7.79 - 7.87 (3H, m), 8.14 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.48 (1H, d), 11.30 (1H, s). 20

【 0 3 1 4 】

26e:- ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.55 - 1.74 (2H, m), 1.89 - 1.94 (1H, m), 2.04 - 2.10 (1H, m), 3.18 - 3.24 (1H, m), 3.34 - 3.48 (2H, m), 3.99 - 4.06 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.19 - 5.25 (1H, m), 7.12 - 7.15 (1H, m), 7.21 - 7.25 (1H, m), 7.39 - 7.43 (2H, m), 7.80 - 7.83 (1H, m), 7.86 - 7.90 (1H, m), 7.98 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.61 (2H, d), 12.57 (1H, s).

【 0 3 1 5 】

26f:- ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.51 - 1.59 (1H, m), 1.64 - 1.73 (1H, m), 1.86 - 1.93 (1H, m), 2.02 - 2.08 (1H, m), 3.17 - 3.22 (1H, m), 3.34 - 3.47 (2H, m), 3.98 - 4.07 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.26 - 5.32 (1H, m), 7.21 - 7.25 (1H, m), 7.36 - 7.44 (4H, m), 7.80 - 7.84 (1H, m), 7.86 - 7.90 (1H, m), 7.97 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.40 (1H, d), 12.57 (1H, s). 30

【 0 3 1 6 】

26g:- ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.51 - 1.60 (1H, m), 1.64 - 1.72 (1H, m), 1.87 - 1.93 (1H, m), 2.02 - 2.09 (1H, m), 3.19 - 3.24 (1H, m), 3.34 - 3.49 (2H, m), 3.99 - 4.07 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.26 - 5.31 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.21 - 7.25 (1H, m), 7.34 - 7.44 (3H, m), 7.64 (1H, s), 7.80 - 7.83 (1H, m), 7.87 - 7.90 (1H, m), 7.98 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.25 - 8.27 (2H, m), 12.56 (1H, s).

【 0 3 1 7 】

26h:- ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.57 - 1.63 (1H, m), 1.71 - 1.77 (1H, m), 1.83 - 1.90 (1H, m), 2.00 - 2.06 (1H, m), 2.40 (3H, s), 3.23 - 3.28 (1H, m), 3.34 - 3.41 (1H, m), 3.59 - 3.64 (1H, m), 3.85 - 3.91 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.27 - 5.31 (1H, m), 7.21 - 7.25 (1H, m), 7.36 - 7.38 (1H, m), 7.41 - 7.44 (1H, m), 7.79 - 7.83 (1H, m), 7.86 - 7.90 (1H, m), 7.96 - 8.01 (2H, m), 8.05 (1H, d), 8.25 (1H, d), 12.56 (1H, s). 40

【 0 3 1 8 】

26i:- ^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) 1.61 - 1.67 (1H, m), 1.72 - 1.80 (1H, m), 1.88 - 1.95 (1H, m), 2.03 - 2.10 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.25 - 3.32 (1H, m), 3.47 - 3.55 (1H, m), 3.76 - 3.99 (2H, m), 4.29 (2H, s), 5.26 - 5.31 (1H, m), 7.01 - 7.05 (1H, m), 7.27 - 7.31 (1H, m), 7.33 - 7.35 (1H, m), 7.71 - 7.79 (4H, m), 8.46 (1H, d), 10.45 (1H, s). 50

【0319】

26j:- ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.55 - 1.63 (1H, m), 1.69 - 1.77 (1H, m), 1.81 - 1.89 (1H, m), 1.97 - 2.05 (1H, m), 2.35 (6H, s), 3.20 - 3.25 (1H, m), 3.34 - 3.39 (1H, m), 3.60 - 3.69 (1H, m), 3.80 - 3.88 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.27 - 5.32 (1H, m), 7.21 - 7.25 (1H, m), 7.37 (1H, d), 7.41 - 7.45 (1H, m), 7.79 - 7.83 (1H, m), 7.87 - 7.90 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.97 (1H, d), 8.25 (1H, d), 12.56 (1H, s)。

【0320】

26k:- ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.46 - 1.56 (1H, m), 1.60 - 1.68 (1H, m), 1.82 - 1.91 (1H, m), 1.98 - 2.06 (1H, m), 3.13 - 3.22 (1H, m), 3.32 - 3.45 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.99 - 4.07 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.22 - 5.26 (1H, m), 6.33 (1H, s), 6.57 - 6.59 (1H, m), 7.20 - 7.24 (1H, m), 7.36 - 7.44 (2H, m), 7.80 - 7.84 (1H, m), 7.86 - 7.91 (1H, m), 7.94 - 7.99 (2H, m), 8.26 (1H, d), 12.56 (1H, s)。

【0321】

26l:- ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.66 - 1.72 (1H, m), 1.77 - 1.83 (1H, m), 1.89 - 1.96 (1H, m), 2.05 - 2.12 (1H, m), 3.21 - 3.42 (2H, m), 3.55 - 3.65 (1H, m), 3.88 - 3.97 (1H, m), 4.34 (2H, s), 5.40 - 5.44 (1H, m), 7.21 - 7.25 (1H, m), 7.40 - 7.43 (2H, m), 7.80 - 7.84 (1H, m), 7.87 - 7.91 (1H, m), 7.99 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.58 (1H, d), 12.56 (1H, s)。

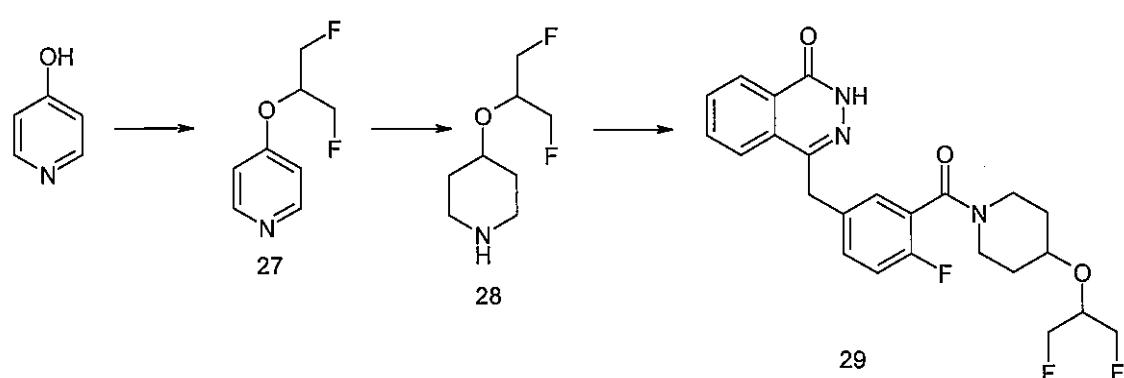
【0322】

26m:- ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.48 - 1.55 (1H, m), 1.60 - 1.66 (1H, m), 1.81 - 1.88 (1H, m), 1.98 - 2.03 (1H, m), 3.11 - 3.20 (1H, m), 3.33 - 3.48 (2H, m), 3.93 - 4.02 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.70 - 4.76 (1H, m), 7.20 - 7.25 (1H, m), 7.36 - 7.45 (3H, m), 7.54 - 7.57 (1H, m), 7.80 - 7.84 (1H, m), 7.87 - 7.90 (1H, m), 7.97 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.26 (1H, d), 12.57 (1H, s)。

【0323】

実施例 17

【化48】



【0324】

(a) 4-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イルオキシ)ピリジン(27)

ジ-*tert*-ブチルアゾジカルボキシレート(719 mg、3.12 mmol)を、ジクロロメタン(10 mL)中のピリジン-4-オール(YY)(297 mg、3.12 mmol)、1,3-ジフルオロプロパン-2-オール(100 mg、1.04 mmol)およびポリマー支持トリフェニルホスフィン(1.89 mmol/g; 1016 mg、3.12 mmol)に、空気中、20 °C で一度に加えた。得られた懸濁液を20 °C で4時間攪拌した。混合物を濾過し、溶媒を蒸発させて、黄色のオイルを得た。反応混合物をジクロロメタン(25 mL)により希釈し、2M NaOH(2×10 mL)および飽和食塩水(10 mL)により順に洗浄した。有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。これをジクロロメタン(25 mL)に再溶解し、2M HCl(10 mL)により洗浄した。水層に2M NaOHを加えて塩基性

40

50

にして、ジクロロメタン(×3)により抽出した。有機層を合わせてMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、目的の化合物を粘性のオイルとして得た(90mg、50%)。¹H NMR (400.1 MHz, CDCl₃) 4.60 - 4.67 (2H, m), 4.71 - 4.76 (2H, m), 4.78 - 4.90 (1H, m), 6.92 (2H, d), 8.48 (2H, d); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.53 (M+H 174)。

【0325】

(b) 4-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イルオキシ)ピペリジン(28)

4-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イルオキシ)ピリジン(27)(0.098 mg、0.57 μmol)および5%ロジウム-アルミナ(0.02 g、2.56 μmol)を、MeOH(50 mL)中、水素雰囲気下、5 barおよび25 °Cで16時間攪拌した。触媒を濾過し、MeOHにより洗浄し、溶媒を蒸発させて、目的の化合物をガムとして得た(0.082g、81%)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.43 - 1.48 (1H, m), 1.60 - 1.71 (1H, m), 1.82 - 2.15 (3H, m), 2.42 (1H, s), 2.84 - 2.92 (1H, m), 3.09 - 3.14 (1H, m), 3.25 - 3.30 (1H, m), 3.82 - 3.95 (1H, m), 4.35 - 4.44 (2H, m), 4.47 - 4.56 (2H, m)。 10

【0326】

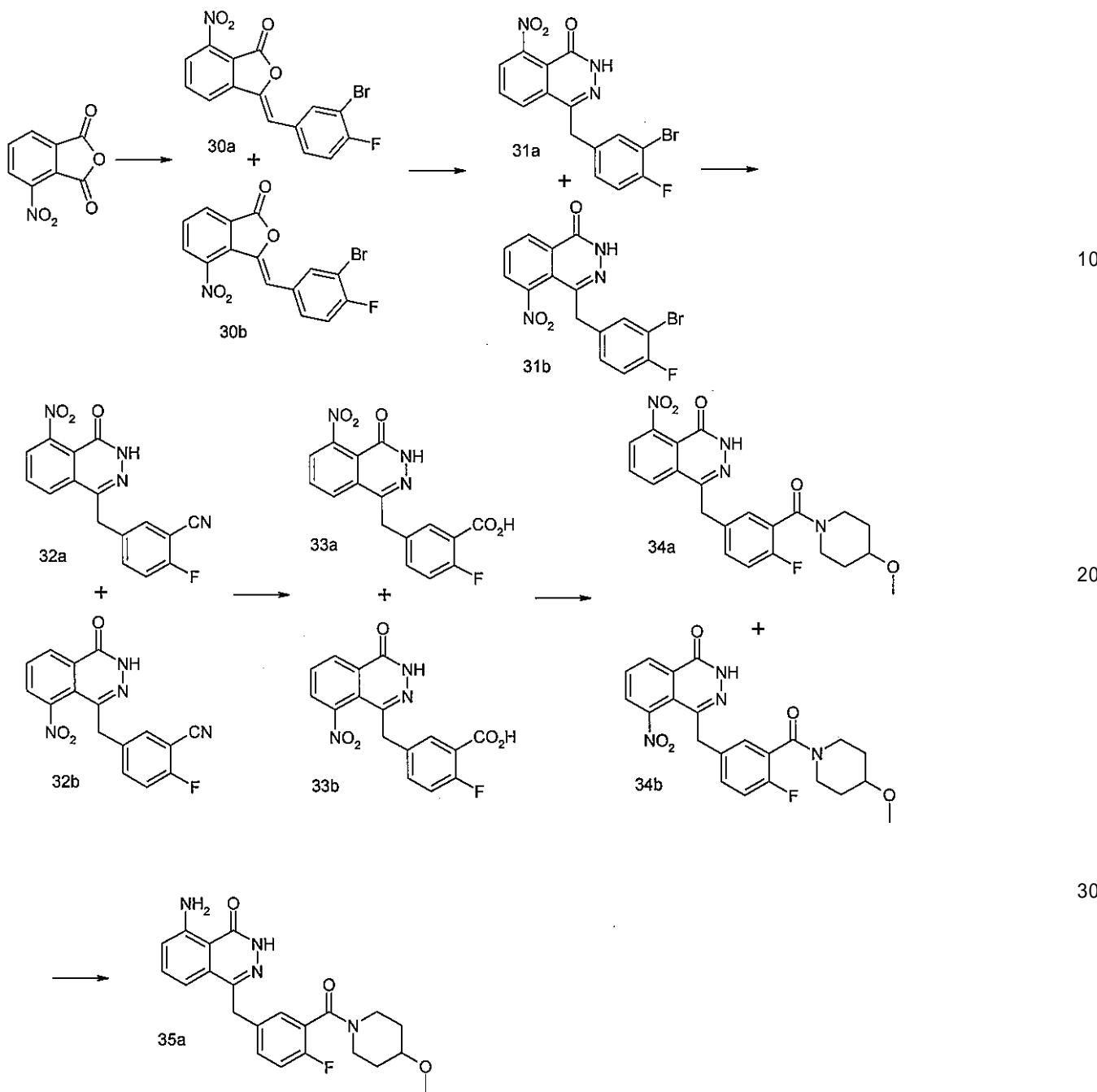
(c) 4-(3-(4-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(29)

0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(0.227 g、0.60 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中の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)安息香酸(1)(0.137 g、0.46 mmol)、4-(1,3-ジフルオロプロパン-2-イルオキシ)ピペリジン(28)(0.082 g、0.46 mmol)およびトリエチルアミン(0.194 mL、1.38 mmol)に、空気中、20 °Cで一度に加えた。得られた溶液を20 °Cで24時間攪拌した。粗混合物を、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(0.1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を無色のガムとして得た(34mg、15.90 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.10 - 1.19 (1H, m), 1.21 - 1.30 (1H, m), 1.46 - 1.55 (2H, m), 1.62 - 1.70 (2H, m), 2.78 - 2.86 (1H, m), 3.54 - 3.60 (1H, m), 3.69 - 3.79 (2H, m), 4.11 (2H, s), 4.15 - 4.20 (1H, m), 4.22 - 4.32 (2H, m), 4.34 - 4.39 (1H, m), 6.97 - 7.02 (1H, m), 7.13 - 7.20 (2H, m), 7.59 - 7.69 (2H, m), 7.76 (1H, d), 8.05 (1H, d), 12.34 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.99 (M+H 460)。 20 30

【0327】

実施例18

【化49】



【0328】

(a) (Z)-3-(3-ブロモ-4-フルオロベンジリデン)-7-ニトロイソベンゾフラン-1(3H)-オン(30a)および(Z)-3-(3-ブロモ-4-フルオロベンジリデン)-4-ニトロイソベンゾフラン-1(3H)-オン(30b)

酢酸ナトリウム(0.018 g、0.21 mmol)を、空気中で4-ニトロイソベンゾフラン-1,3-ジオン(1.409 g、7.30 mmol)および2-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)酢酸(1 g、4.29 mmol)に加えた。得られた混合物を240 ℃で30分間攪拌した。混合物を冷却し、エタノールを加えて摩碎し、濾過し、乾燥して、目的の化合物の混合物を黄色の固体として得た(0.111 g、3.55 %)。m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.92 (78.7%)および3.02 (21.3%)。これをさらに精製することなく、次の段階に使用した。

【0329】

濾過により得られたエタノール溶液を蒸発させて、暗褐色の残渣ガムを得た。これを、シリカを用いたクロマトグラフィーにより、0~100% EtOAc/イソヘキサンで溶離して精製

し、(Z)-3-(3-プロモ-4-フルオロベンジリデン)-4-ニトロイソベンゾフラン-1(3H)-オン(JME3a') (45 mg、2.9% ; ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 7.16 (1H, s), 7.51 - 7.56 (1H, m), 7.84 - 7.89 (1H, m), 8.10 - 8.14 (2H, m), 8.21 (1H, d), 8.40 (1H, d); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.97 (M+H検出されず))、および(Z)-3-(3-プロモ-4-フルオロベンジリデン)-7-ニトロイソベンゾフラン-1(3H)-オン(JME3a) (4 mg、0.3% ; ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 7.12 (1H, s), 7.50 - 7.54 (1H, m), 7.90 - 7.95 (2H, m), 8.21 - 8.23 (1H, m), 8.37 (1H, d), 8.53 (1H, d); m/z (LC-MS, ESI+), RT=3.07 (M+H検出されず)を得た。

【0330】

(b) 4-(3-プロモ-4-フルオロベンジル)-5-ニトロフタラジン-1(2H)-オン化合物(31b)および4-(3-プロモ-4-フルオロベンジル)-8-ニトロフタラジン-1(2H)-オン(31a)

ヒドラジン水和物(0.215 mL、4.43 mmol)を、水(10 mL)中の(Z)-3-(3-プロモ-4-フルオロベンジリデン)-4-ニトロイソベンゾフラン-1(3H)-オン(30b)と(Z)-3-(3-プロモ-4-フルオロベンジリデン)-7-ニトロイソベンゾフラン-1(3H)-オン(30a)の混合物(4:1)(403mg、0.55 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.214 mL、2.77 mmol)に、空気中、20 で加えた。得られた混合物を100 で18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタン/MeOHに溶解した。溶媒の体積を減少させて、4-(3-プロモ-4-フルオロベンジル)-5-ニトロフタラジン-1(2H)-オンと4-(3-プロモ-4-フルオロベンジル)-8-ニトロフタラジン-1(2H)-オンの混合物を暗褐色の固体として得た(429 mg、103 %)。これをさらに精製することなく使用した ; ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 4.37 および 4.05 (2H, 2 × s), 7.20 - 7.39 (2H, m), 7.53 - 7.72 (1H, m), 7.92 - 8.40 (3H, m), 9.04 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.38 (M+H 380)。

【0331】

(c) 2-フルオロ-5-((5-ニトロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル(32b)および2-フルオロ-5-((8-ニトロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル(32a)

シアノ化銅(I)(71.7 mg、0.80 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)中の4-(3-プロモ-4-フルオロベンジル)-5-ニトロフタラジン-1(2H)-オン(31b)と4-(3-プロモ-4-フルオロベンジル)-8-ニトロフタラジン-1(2H)-オン(31a)の混合物(429 mg、0.57 mmol)に、空気中、20 で加えた。得られた褐色の溶液を160 で17時間攪拌した。シアノ化銅(I)(1 1mg、0.12mmol)を加えて、さらに5時間反応を続けた。混合物を冷却して、酢酸エチル(50 mL)により希釈し、飽和食塩水(2 × 25 mL)により洗浄した。有機溶液をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、褐色のガムを得た(150 mg、収率40.8 %)。これをさらに精製することなく使用した。m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.05 (M-H 323)。

【0332】

(d) 2-フルオロ-5-((5-ニトロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)安息香酸(33b)および2-フルオロ-5-((8-ニトロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)安息香酸(33a)

水酸化カリウム(14 mg、0.25 mmol)の水(1mL)溶液を、エタノール(4 mL)中の2-フルオロ-5-((5-ニトロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル(32a)と2-フルオロ-5-((8-ニトロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル(32b)の混合物(162 mg、0.25 mmol)に、空気中、20 で加えた。得られた溶液を室温で2時間、次いで50 で2時間攪拌した。次に、さらに水酸化カリウム(93mg、1.66mmol、7当量)を加えて、溶液を90 に16時間加熱した。反応混合物を冷却し、水(10 mL)により希釈し、ジエチルエーテル(2 × 10 mL)により抽出した。水溶液に1Mクエン酸を加えて酸性化し、固体生成物を濾過し、60 で減圧乾燥して、目的の混合物を得た(26 mg、収率15 %)。残った水溶液をEtOAcにより抽出し、抽出液を合わせて硫酸マグネシウムにより乾燥し、濾過し、蒸発させて、さらに目的の混合物をガムとして得た(27mg、収率15%)。m/z (LC-MS, ESI+), RT=0.84 (M+H 344)。2つのバッチを合わせて、さらに精製することなく使用した。

10

20

30

30

40

50

【0333】

(e) 4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)-5-ニトロフタラジン-1(2H)-オン(34b)および4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)-8-ニトロフタラジン-1(2H)-オン(34a)

0-ベンゾトリニアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(38.1 mg、0.10 mmol)を、DMF(2 mL)中の2-フルオロ-5-((5-ニトロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)安息香酸(33b)と2-フルオロ-5-((8-ニトロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)安息香酸(33a)の混合物(53mg、0.08 mmol)、4-メトキシピペリジン(17.8mg、0.15mmol)およびトリエチルアミン(0.033 mL、0.24 mmol)に、空気中、20 °Cで一度に加えた。得られた溶液を、20 °Cで24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにより希釈し、水(×2)により洗浄した。有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、目的の混合物をガムとして得た(8.50 mg、収率12.50 %)。これをさらに精製することなく使用した。m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.76 (M+H 441.3)。

10

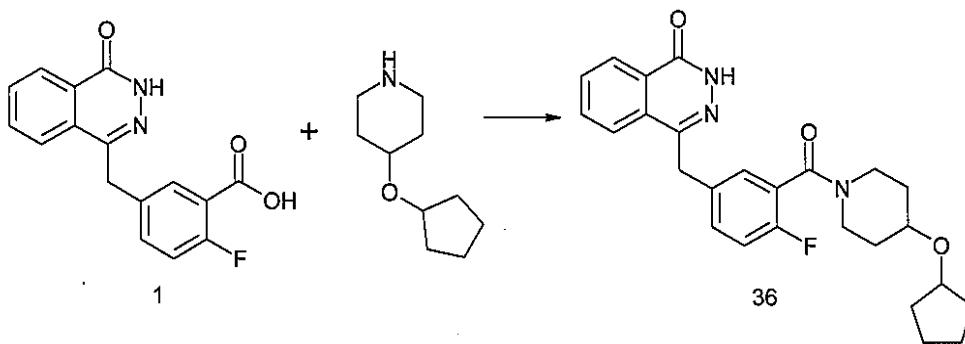
【0334】

(f) 8-アミノ-4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(35a)

エタノール(2mL)中の4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)-5-ニトロフタラジン-1(2H)-オン(34b)と4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)-8-ニトロフタラジン-1(2H)-オン(34a)の混合物(6mg、6.81 μmol)を、エタノール(5 mL)中の5%パラジウム炭素(2 mg、0.94 μmol)に20 °Cで加えて、得られた混合物を、水素雰囲気下、20 °Cで5時間攪拌した。触媒を濾過し、エタノールにより洗浄して、溶媒を蒸発させて泡状物質を得た。さらにエタノールおよび5%パラジウム炭素(10 mg)を加えて、混合物を水素雰囲気下でさらに5時間攪拌した。触媒を濾過し、エタノールにより洗浄した。蒸発させるとガムが得られ、これを分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直徑19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を無色のガムとして得た(1.700 mg、60.8 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.25 - 1.31 (1H, m), 1.51 - 1.82 (2H, m), 1.89 - 1.98 (1H, m), 3.09 - 3.17 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.46 - 3.51 (2H, m), 3.55 - 3.63 (1H, m), 3.98 - 4.05 (1H, m), 4.16 (2H, s), 6.43 (2H, s), 6.79 (1H, d), 6.85 (1H, d), 7.00 - 7.04 (1H, m), 7.25 - 7.31 (2H, m), 7.41 - 7.45 (1H, m), 9.56 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.71 (M+H 411.5)。

20

【0335】

実施例 19
【化50】

40

【0336】

4-(3-(4-(シクロペンチルオキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(36)

トリエチルアミン(0.280 mL、2.01 mmol)を、DMA(2mL)中の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)安息香酸(1)(200 mg、0.67 mmol)、4-(シクロペ

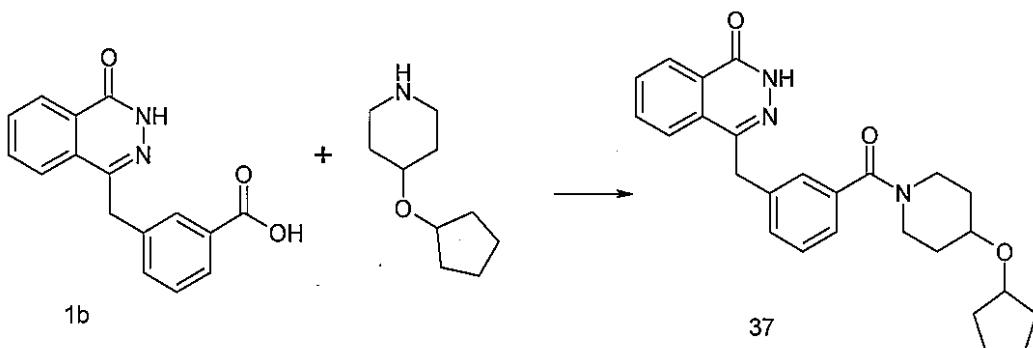
50

ンチルオキシ)ピペリジン塩酸塩(113 mg、0.67 mmol)および0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(331 mg、0.87 mmol)に、空気中、20 で一度に加えた。得られた混合物を20 で3日間攪拌した。粗生成物を分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を白色の固体として得た(112 mg、収率37.2 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.23 - 1.72 (1H, m), 1.81 - 1.87 (1H, m), 3.00 - 3.06 (1H, m), 3.22 - 3.27 (2H, m), 3.52 - 3.59 (1H, m), 3.96 - 4.04 (2H, m), 4.33 (2H, s), 7.18 - 7.23 (1H, m), 7.34 (1H, d), 7.38 - 7.42 (1H, m), 7.81 - 7.91 (2H, m), 7.97 (1H, d), 8.26 (1H, d), 12.56 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.30 (M+H 450.1)。

【0337】

実施例20

【化51】



【0338】

4-(3-(4-(シクロペンチルオキシ)ピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(37)

トリエチルアミン(0.298 mL、2.14 mmol)を、DMA(2mL)中の3-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)安息香酸(1b)(200mg、0.71 mmol)、4-(シクロペンチルオキシ)ピペリジン塩酸塩(121 mg、0.71 mmol)および0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(352 mg、0.93 mmol)に、空気中、20 で一度に加えた。得られた混合物を20 で3日間攪拌した。粗生成物を分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を白色の固体として得た(120 mg、収率39 %); ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.22 - 1.86 (11H, m), 3.00 - 3.20 (2H, m), 3.25 - 3.43 (2H, m), 3.52 - 3.56 (1H, m), 3.91 - 4.05 (2H, m), 4.35 (2H, s), 7.20 (1H, d), 7.31 (1H, s), 7.34 - 7.40 (2H, m), 7.80 - 7.89 (2H, m), 7.96 (1H, d), 8.26 (1H, d), 12.57 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.18 (M+H 432.1)。

【0339】

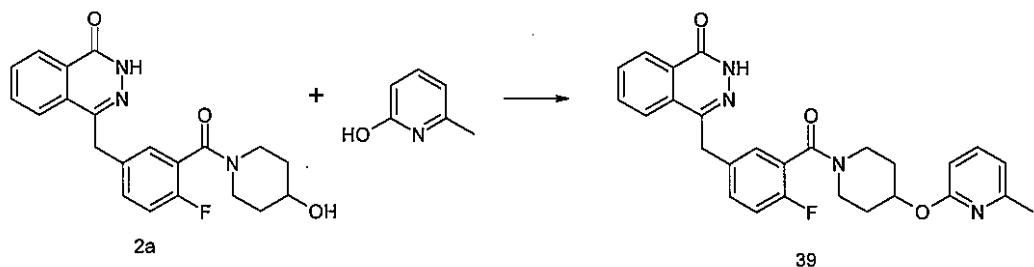
実施例21

20

30

40

【化52】



【0340】

10

4-(4-フルオロ-3-(4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(39)

6-メチルピリジン-2-オール(95 mg、0.87 mmol)を、DCM(5 ml)中のポリマー支持トリフェニルホスフィン(1.89mmol/g ; 460mg、0.87mmol)に一度に加えた。DCM(1 ml)中のジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート(201 mg、0.87 mmol)および4-(4-フルオロ-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(2a)(111 mg、0.29 mmol)を加えて、得られた混合物を20 °Cで4時間攪拌した。反応混合物をDCMにより希釈し、水(×2)により洗浄した。有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物を、分取HPLC(Waters XTerra C18カラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1%ギ酸を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を白色の固体として得た(10 mg、収率7.3 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.70 - 1.80 (1H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.02 - 2.08 (1H, m), 2.41 (3H, s), 3.22 - 3.28 (1H, m), 3.51 - 3.57 (1H, m), 3.74 - 3.83 (1H, m), 3.95 - 4.03 (1H, m), 4.28 (2H, s), 5.32 - 5.35 (1H, m), 6.50 (1H, d), 6.69 (1H, d), 7.02 (1H, t), 7.26 - 7.29 (1H, m), 7.33 - 7.35 (1H, m), 7.44 (1H, t), 7.71 - 7.79 (3H, m), 8.45 - 8.48 (1H, m), 10.33 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.26 (M+H 473.6)。

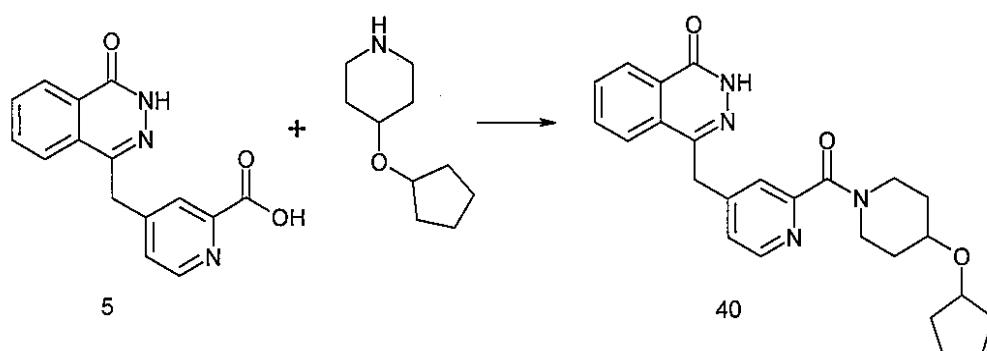
20

【0341】

実施例22

30

【化53】



40

【0342】

4-((2-(4-(シクロペンチルオキシ)ピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)メチル)フタラジン-1(2H)-オン(40)

トリエチルアミン(0.452 mL、3.24 mmol)を、DMA(3 ml)中の4-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ピコリン酸(5)(304 mg、1.08 mmol)、4-(シクロペンチルオキシ)ピペリジン塩酸塩(183 mg、1.08 mmol)およびO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロスルホネート(533 mg、1.41 mmol)に、空気中、20 °Cで一度に加えた。得られた混合物を20 °Cで3日間攪拌した。粗生成物を分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製し

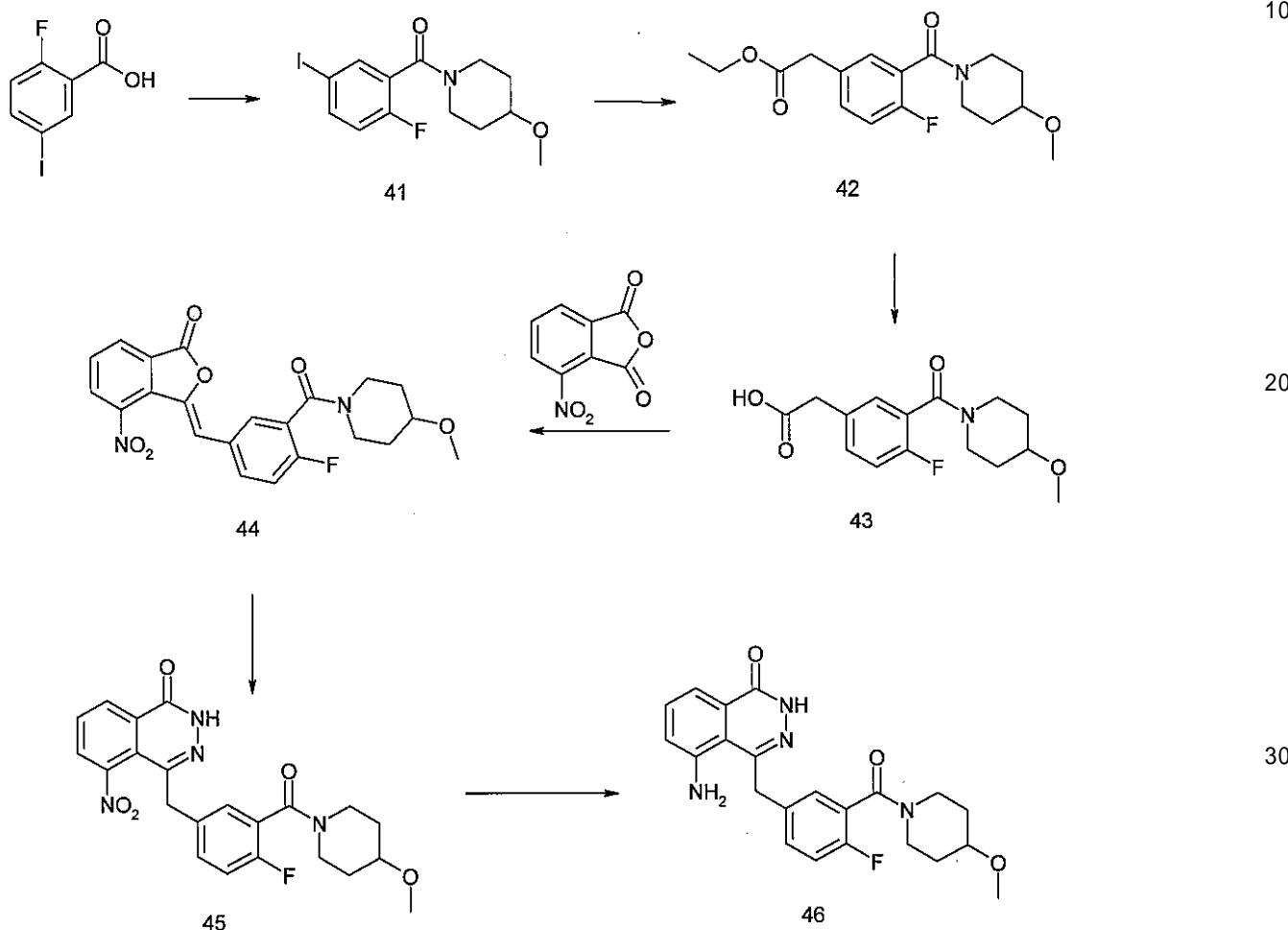
50

た。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を白色の固体として得た(39 mg、収率8.3 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.28 - 1.74 (1H, m), 1.82 - 1.88 (1H, m), 3.08 - 3.14 (1H, m), 3.20 - 3.27 (1H, m), 3.44 - 3.49 (1H, m), 3.53 - 3.59 (1H, m), 3.96 - 4.05 (2H, m), 4.40 (2H, s), 7.39 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.83 - 7.96 (3H, m), 8.28 (1H, d), 8.47 (1H, d), 12.60 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.88 (M+H 433.1)。

【0343】

実施例23

【化54】



【0344】

(a) (2-フルオロ-5-ヨードフェニル)(4-メトキシピペリジン-1-イル)メタノン(41)

2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロスフェート(V)(5.99 g、15.79 mmol)を、DMF(40 mL)中の2-フルオロ-5-ヨード安息香酸(3.000 g、11.28 mmol)、4-メトキシピペリジン(1.364 g、11.84 mmol)およびトリエチルアミン(3.93 mL、28.19 mmol)に少しづつ加えた。得られた溶液を室温で7時間攪拌した。反応混合物を水(350 mL)中に注ぎ、Et₂O(2 × 200 mL)により抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水(100 mL)により洗浄し、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、暗橙色のガムを得た。粗生成物をフラッショナリカラムトグラフィーにより、イソヘキサン中0~50% EtOAcの勾配で溶離して精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を無色のガムとして得た(0.348 g、収率67 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.57 - 1.99 (4H, m), 3.18 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.50 (2H, m), 3.63 (1H, m), 3.98 (1H, m), 6.89 (1H, t), 7.69 (2H, m); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.05 (M+H 364.0)。

【0345】

10

20

30

40

50

(b) エチル2-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アセテート
(42)

炭酸セシウム(2.308g、7.08 mmol)を、THF(10 mL)中の(2-フルオロ-5-ヨードフェニル)(4-メトキシピペリジン-1-イル)メタノン(41)(1.06 g、2.92 mmol)、マロン酸ジエチル(1.329 mL、8.76 mmol)、2-フェニルフェノール(0.099 g、0.58 mmol)およびヨウ化銅(I)(0.056 g、0.29 mmol)に、窒素雰囲気下、25 °C で一度に加えた。得られた混合物を、マイクロ波反応装置中、160 °C で90分間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、Et₂O(200 mL)により再溶解し、水(100 mL)および飽和食塩水(50 mL)により順次洗浄した。有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィーにより、イソヘキサン中0~50%酢酸エチルの勾配で溶離して精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を無色のガムとして得た(2.03 g、収率72 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.25 (3H, t), 1.53 - 1.61 (1H, m), 1.67 - 1.74 (1H, m), 1.77 - 1.84 (1H, m), 1.89 - 1.97 (1H, m), 3.12 - 3.20 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.44 - 3.62 (3H, m), 3.59 (2H, s), 3.96 - 4.05 (1H, m), 4.15 (2H, q), 7.02 - 7.06 (1H, m), 7.26 - 7.33 (2H, m); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.08 (M+H 324.3)。

【0346】

(c) 2-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)酢酸(43)

水酸化リチウム(0.752 g、31.39 mmol)を、THF(20 mL)および水(20mL)中のエチル2-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アセテート(42)(2.03g、6.28 mmol)に、空気中、25 °C で一度に加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。THFを蒸発させて、混合物を水(30mL)により希釈した。水溶液に2N HClを加えて酸性化し、生成物をEtOAc(3 × 30mL)により抽出した。抽出物を合わせて乾燥し(MgSO₄)、濾過し、蒸発させて、目的の物質を白色の固体として得た(1.580 g、収率85 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.54 - 1.84 (3H, m), 1.89 - 1.96 (1H, m), 3.12 - 3.20 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.45 - 3.53 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.60 - 3.66 (1H, m), 3.93 - 4.02 (1H, m), 7.01 - 7.06 (1H, m), 7.28 - 7.32 (2H, m); m/z (LC-MS, ESI+), RT=0.78 (M+H 296.3)。

【0347】

(d) (Z)-3-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジリデン)-4-ニトロイソベンゾフラン-1(3H)-オン(44)

酢酸ナトリウム(6.97 mg、0.08 mmol)を、4-ニトロイソベンゾフラン-1,3-ジオン(558 mg、2.89 mmol)および2-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)酢酸(43)(502mg、1.70 mmol)に、空気中で加えた。得られた混合物を240 °C で30分間攪拌した。混合物を冷却して、フラッシュシリカクロマトグラフィーにより、イソヘキサン中0~100%酢酸エチルの勾配で溶離して精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を黄色のガムとして得た(50 mg、収率6.90 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.59 - 2.00 (4H, m), 3.10 - 3.26 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.43 - 3.57 (2H, m), 3.61 - 3.71 (1H, m), 3.88 - 4.05 (1H, m), 7.16 - 7.20 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.70 - 7.76 (1H, m), 7.86 - 7.88 (1H, m), 7.97 - 8.01 (1H, m), 8.27 (1H, d), 8.39 (1H, d); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.29 (M+H 427.3)。

【0348】

(e) 4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)-5-ニトロフタラジン-1(2H)-オン(45)

ヒドラジン水和物(0.046 mL、0.94 mmol)を、水(2 mL)中の(Z)-3-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジリデン)-4-ニトロイソベンゾフラン-1(3H)-オン(44)(50mg、0.12 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.045 mL、0.59 mmol)に、空気中、25 °C で一度に加えた。得られた混合物を100 °C で18時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させて、粗目的生成物を淡褐色の固体として得た(40.0 mg、収率77 %)。¹H NMR: (400.132 MHz, DMSO) 1.23 - 1.33 (1H, m), 1.36 - 1.50 (1H, m), 1.65 - 1.72 (1H, m), 1.79 - 1.92 (1H, m), 3.25 - 3.27 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.82 - 3.

10

20

30

40

50

97 (1H, m), 4.10 (2H, s), 7.10 - 7.21 (3H, m), 7.99 - 8.03 (1H, m), 8.27 (1H, d), 8.59 (1H, d); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.85 (M+H 441.3)。

【0349】

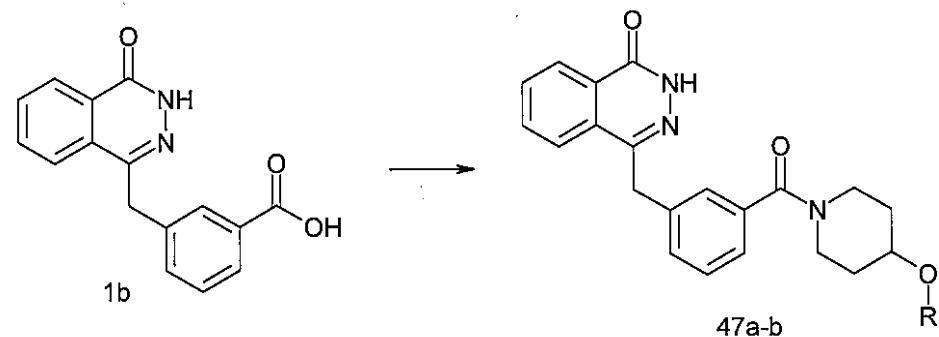
(f) 5-アミノ-4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (46)

4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)-5-ニトロフタラジン-1(2H)-オン (45) (40mg、0.09 mmol)を、エタノール(7ml)中の5%パラジウム炭素(4mg、0.04 mmol)に、空気中、25℃で加えた。得られた混合物を25℃で22時間水素化した。触媒を濾過し、エタノールにより洗浄し、溶媒を蒸発させて、淡褐色のガムを得た。粗生成物を、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質をベージュ色の固体として得た(11 mg、収率29.5 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.66 - 1.81 (2H, m), 1.86 - 1.96 (2H, m), 3.10 - 3.19 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.44 - 3.50 (2H, m), 3.55 - 3.64 (1H, m), 3.91 - 3.99 (1H, m), 4.08 (2H, s), 4.44 (2H, s), 6.99 (1H, d), 7.05 - 7.10 (1H, m), 7.23 - 7.28 (2H, m), 7.50 - 7.54 (1H, m), 7.94 (1H, d), 9.95 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.50 (M+H 411.3)。

【0350】

実施例24

【化55】



20

30

【表12】

	R
47a	*-O-CH ₂ -CH ₃
47b	*-O-CH ₃

【0351】

(a) 4-(3-(4-エトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (47a)

2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(0.379 g、1.00 mmol)を、DMF(3 mL)中の3-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)安息香酸(1b)(0.200 g、0.71 mmol)、4-エトキシピペリジン(0.101 g、0.78 mmol)およびトリエチルアミン(0.249 mL、1.78 mmol)に加えた。得られた溶液を室温で3日間攪拌した。粗生成物を、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を得た(0.175 g、収率62.6 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.11 (3H, t), 1.20 - 1.93 (4H, m), 2.98 - 3.27 (2H, m), 3.33 - 3.41 (1H, m), 3.42 - 3.54 (3H, m), 3.93 (1H, s), 4.35 (2H, s), 7.21 (1H, m)

40

50

, 7.31 (1H, s), 7.33 - 7.42 (2H, m), 7.79 - 7.90 (2H, m), 7.95 (1H, m), 8.26 (1H, m), 12.58 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.81分 (M+H = 392.13)。

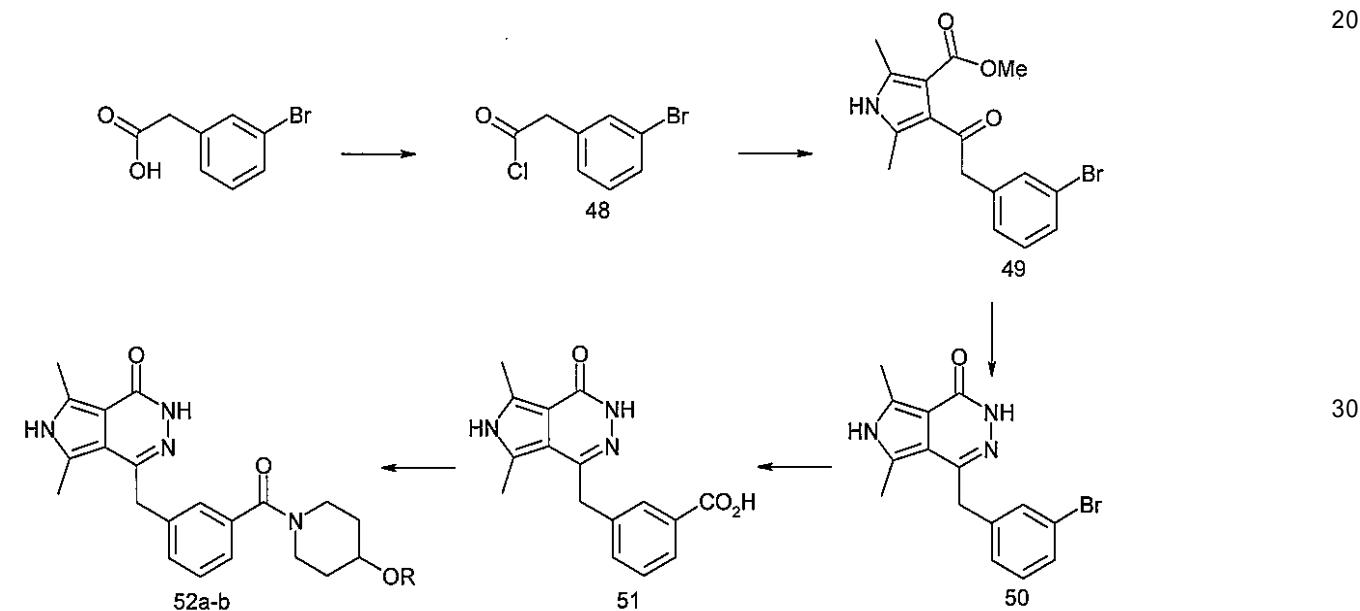
【0352】

(b) 4-(3-(4-メトキシペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン (47b)
2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム
ヘキサフルオロホスフェート(V)(0.379 g、1.00 mmol)を、DMF(3 mL)中の3-((4-オキソ-3,
4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)安息香酸(1b)(0.200 g、0.71 mmol)、4-メトキシ
ペリジン(0.090 g、0.78 mmol)およびトリエチルアミン(0.249 mL、1.78 mmol)に加え
た。得られた溶液を室温で16時間攪拌した。粗生成物を、分取HPLC(Waters XBridge Prep
C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性
が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を
含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を得た(0.211 g、収率78 %)。¹H NMR
(400.132 MHz, DMSO) 1.24 - 1.49 (2H, m), 1.63 - 1.93 (2H, m), 2.94 - 3.14 (2H,
m), 3.30 (3H, s), 3.34 - 3.44 (2H, m), 3.88 (1H, s), 4.35 (2H, s), 7.21 (1H, m),
7.30 - 7.43 (3H, m), 7.80 - 7.90 (2H, m), 7.96 (1H, d), 8.27 (1H, m), 12.58 (1
H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.57分 (M+H = 378.20)。

【0353】

実施例25

【化56】



【表13】

	R
52a	*—O—
52b	*—O—

【0354】

(a) 2-(3-ブロモフェニル)アセチルクロリド(48)

塩化チオニル(2.035 mL、27.90 mmol)を、DCM(30 mL)中の2-(3-ブロモフェニル)酢酸(1.500 g、6.98 mmol)に加えた。得られた溶液を室温で18時間攪拌した。得られた混合物を蒸発乾固させ、残渣をトルエンと共に沸させて、粗生成物(1.570 g、収率96 %)を得た。これをさらに精製することなく使用した。

10

20

30

40

50

【0355】

(b) メチル4-(2-(3-プロモフェニル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(49)

メチル2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(0.295 g、1.93 mmol)の無水DCM(5 mL)溶液を、攪拌した三塩化アルミニウム(0.714 g、5.35 mmol)の無水DCM(10 mL)中の懸濁液に、窒素雰囲気下、0°で滴下した。得られた懸濁液を0°で10分間攪拌した。2-(3-プロモフェニル)アセチルクロリド(48)(0.500 g、2.14 mmol)の無水DCM(5 mL)溶液を、攪拌した懸濁液に0°で滴下した。得られた懸濁液を室温に温めた後、室温でさらに18時間攪拌した。反応混合物を氷(50 mL)および濃HCl(2 mL)上に注いだ。層を分離して、水層をDCM(2 × 50 mL)により抽出した。有機層を合わせて、2M HCl(2 × 75 mL)、水(50 mL)および飽和NaHCO₃(50 mL)により順に洗浄した。有機層をNa₂SO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。これを次の段階に直接使用した。m/z (LC-MS, ESI-)、RT= 2.46分(M-H = 350.00)。

【0356】

(c) 4-(3-プロモベンジル)-5,7-ジメチル-2,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン(50)

ヒドラジン水和物(0.110 mL、1.48 mmol)を、酢酸(20 mL)中のメチル4-(2-(3-プロモフェニル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(49)(0.470 g、1.34 mmol)に加えた。得られた溶液を室温で2日間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、EtOAc(200 mL)に再溶解し、2M NaOH(100 mL)および飽和食塩水(50 mL)により順に洗浄した。有機層をNa₂SO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーにより、イソヘキサン中0~100%酢酸エチルの勾配で溶離して精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質をベージュ色の固体として得た(0.253 g、収率56.7 %)。¹H NMR (400.132 MHz, MeOD) 2.18 (3H, s), 2.50 (3H, s), 4.03 (2H, s), 7.04 - 7.11 (2H, m), 7.25 (2H, m); m/z (LC-MS, ESI+), RT= 1.84分(M+H = 333.97)。

【0357】

(d) 3-((5,7-ジメチル-1-オキソ-2,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)メチル)安息香酸(51)

4-(3-プロモベンジル)-5,7-ジメチル-2,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン(50)(0.188 g、0.57 mmol)、ヘキサカルボニルモリブデン(0.224 g、0.85 mmol)、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン(0.138 g、1.13 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.197 mL、1.13 mmol)およびアセトキシ(2-(ジ-o-トリルホスフィノ)ベンジル)パラジウム(0.027 g、0.03 mmol)を、ジオキサン(2.0 mL)および水(2.0 mL)の混合物に懸濁し、マイクロ波用チューブの中に密封した。反応液を、マイクロ波反応装置中で150°に30分間加熱し、室温に冷却した。反応混合物を水(50 mL)およびEtOAc(50 mL)により希釈した。混合物をセライトにより濾過した。層を分離して、水層に2M HClを加えてpH2に調節した。得られた沈殿を濾過により集めて、水(50 mL)、Et₂O(50 mL)により洗浄し、減圧乾燥して、目的の物質を褐色の固体として得た(0.200 g、収率>100 %)。これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 2.26 (3H, s), 2.51 (3H, s), 4.13 (2H, s), 7.39 - 7.48 (2H, m), 7.78 (2H, m), 11.08 (1H, s), 11.93 (1H, s), 12.86 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT= 1.41分(M+H = 298.08)。

【0358】

(e) 4-(3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)-5,7-ジメチル-2,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン(52a)

2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(0.179 g、0.47 mmol)を、DMF(2 mL)中の3-((5,7-ジメチル-1-オキソ-2,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)メチル)安息香酸(51)(0.100 g、0.34 mmol)、4-メトキシピペリジン(0.043 g、0.37 mmol)およびトリエチルアミン(0.117 mL、0.84 mmol)に加えた。得られた溶液を室温で5時間攪拌した。粗生成物を分

10

20

30

40

50

取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、 5μ シリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を得た(0.054 g、収率40.9 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.18 - 1.93 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.02 - 3.19 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.40 (2H, m), 3.76 - 3.97 (1H, m), 4.09 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.36 (1H, t), 1.08 (1H, s), 11.92 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT= 1.38分(M+H = 395.09)。

【0359】

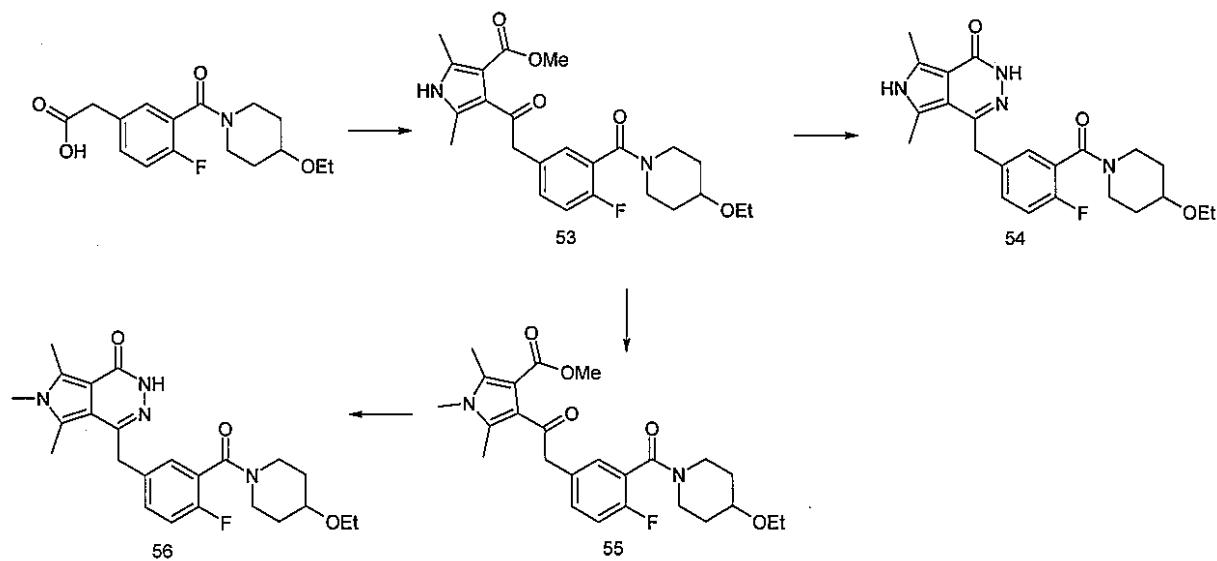
(f) 4-(3-(4-エトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)-5,7-ジメチル-2,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン(52b)

2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロスフェート(V)(0.163 g、0.43 mmol)を、DMF(2 mL)中の3-((5,7-ジメチル-1-オキソ-2,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-4-イル)メチル)安息香酸(51)(0.091 g、0.31 mmol)、4-エトキシピペリジン(0.044 g、0.34 mmol)およびトリエチルアミン(0.107 mL、0.77 mmol)に加えた。得られた溶液を室温で16時間攪拌した。粗生成物を、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、 5μ シリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を得た(0.028 g、収率22.5 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.11 (3H, t), 1.16 - 1.95 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.99 - 3.26 (2H, m), 3.33 - 3.54 (4H, m), 3.85 - 4.01 (1H, m), 4.09 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.35 (1H, t), 11.08 (1H, s), 11.92 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT= 1.53分(M+H = 409.13)。

【0360】

実施例26

【化57】



【0361】

(a) メチル4-(2-(3-(4-エトキシピペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロフェニル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(53)

メチル2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(0.545 g、3.56 mmol)の無水DCM(10 mL)溶液を、攪拌した三塩化アルミニウム(1.078 g、8.08 mmol)の無水DCM(20 mL)中の懸濁液に、窒素雰囲気下、0 °Cで滴下した。得られた懸濁液を0 °Cで10分間攪拌した。必要な酸塩化物の溶液(1-クロロ-N,N,2-トリメチルプロブ-1-エン-1-アミン(0.428 mL、3.23 mmol)を2-(3-(4-エトキシピペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロフェニル)酢酸(1.000 g、3.23 mmol)の無水DCM(10 mL)溶液に0 °Cで加え、2時間攪拌することにより、あらかじめ

10

20

30

40

50

め調製しておく)を、攪拌した前記懸濁液に0で滴下した。得られた懸濁液を室温に温めた後、室温でさらに18時間攪拌した。反応は不完全であり、さらに三塩化アルミニウム(1.078 g、8.08 mmol)を加えて、溶液を室温でさらに1時間攪拌した。反応混合物を氷(100 mL)および濃HCl(5 mL)上に注いだ。層を分離して、水層をDCM(2×100 mL)により抽出した。有機層を合わせて、2M HCl(2×150 mL)、水(100 mL)、および飽和NaHCO₃(100 mL)により順に洗浄した。有機層をNa₂SO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーにより、イソヘキサン中0~100%酢酸エチルの勾配で溶離して精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質をベージュ色の固体として得た(1.241 g、収率86 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.14 (3H, t), 1.42 - 1.66 (2H, m), 1.71 (1H, m), 1.85 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.06 (1H, m), 3.39 - 3.52 (5H, m), 3.75 (3H, s), 3.93 - 4.02 (3H, m), 6.92 (1H, t), 7.07 (1H, m), 7.17 (1H, m), 8.43 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT= 2.02分(M+H = 445.24)。

【0362】

(b) 4-(3-(4-エトキシペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)-5,7-ジメチル-2,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン(54)

ヒドラジン水和物(0.037 mL、0.49 mmol)を、酢酸(8 mL)中のメチル4-(2-(3-(4-エトキシペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロフェニル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(53)(0.200 g、0.45 mmol)に加えた。得られた溶液を室温で2日間攪拌した。得られた混合物を蒸発乾固させ、残渣をトルエンと共に沸させて、粗ガムを得た。これにNMP、DMSOおよび水の混合物を加えて摩碎して固体を得た。これを濾過により収集し、エーテルにより洗浄し、減圧乾燥して、目的の化合物を白色の固体として得た(0.112 g、収率58.4 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.11 (3H, t), 1.29 (1H, m), 1.42 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.86 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.04 (1H, m), 3.24 - 3.39 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.52 (1H, m), 3.97 (1H, s), 4.07 (2H, s), 7.13 - 7.30 (3H, m), 11.07 (1H, s), 11.94 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT= 1.62分(M+H = 427.12)。

【0363】

(c) メチル4-(2-(3-(4-エトキシペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロフェニル)アセチル)-1,2,5-トリメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(55)

ヨードメタン(0.056 mL、0.90 mmol)を、DMF(10 mL)中のメチル4-(2-(3-(4-エトキシペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロフェニル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(53)(0.200 g、0.45 mmol)および炭酸カリウム(0.249 g、1.80 mmol)に加えた。得られた懸濁液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水(75 mL)中に注ぎ、EtOA_c(3×50 mL)により抽出した。有機層を合わせて、水(50 mL)および飽和食塩水(50 mL)により洗浄した。有機層をNa₂SO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィーにより、イソヘキサン中0~100%酢酸エチルの勾配で溶離して精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を黄色のガムとして得た(0.158 g、収率77 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.14 (3H, t), 1.43 - 1.65 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.85 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.06 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.45 (5H, m), 3.74 (3H, s), 3.91 (2H, s), 3.99 (1H, m), 6.93 (1H, t), 7.08 (1H, m), 7.17 (1H, m); m/z (LC-MS, ESI+), RT= 2.15分(M+H = 459.36)。

【0364】

(d) 4-(3-(4-エトキシペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)-5,6,7-トリメチル-2,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン(56)

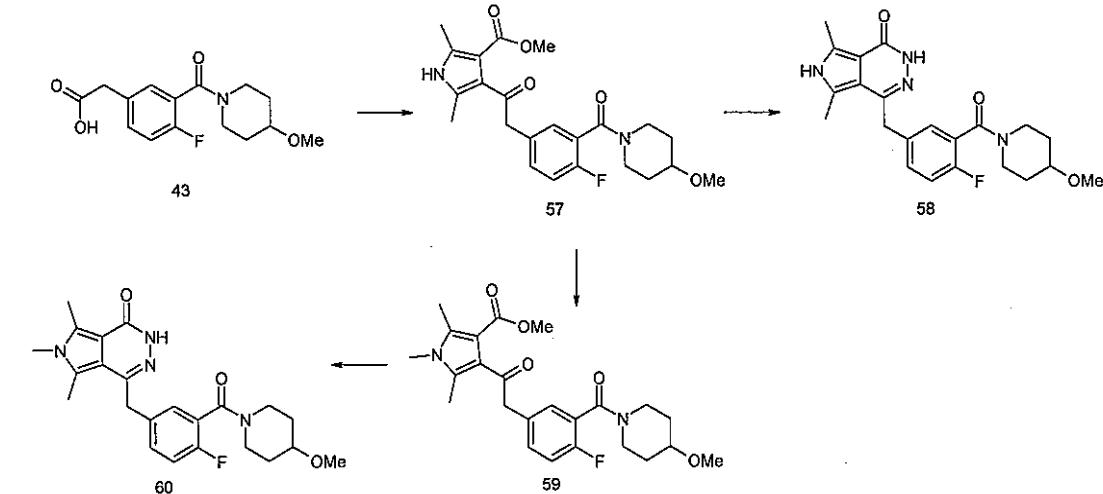
ヒドラジン水和物(0.028 mL、0.38 mmol)を、酢酸(4 mL)中のメチル4-(2-(3-(4-エトキシペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロフェニル)アセチル)-1,2,5-トリメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(55)(0.158 g、0.34 mmol)に加えた。得られた溶液を室温で2日間攪拌した。得られた混合物を蒸発乾固させ、残渣をトルエンと共に沸させて粗生成物を得

た。これを、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、 5μ シリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を得た(0.049 g、収率32.3 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.11 (3H, t), 1.29 (1H, m), 1.41 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.86 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.46 (2H, m), 3.53 (3H, s), 3.96 (1H, m), 4.12 (2H, s), 7.16 - 7.28 (3H, m), 11.17 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT= 1.78分(M+H = 441.11)。

【0365】

実施例27

【化58】



【0366】

(a) メチル4-(2-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(57)

メチル2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(0.114 g、0.74 mmol)の無水DCM(5 mL)溶液を、攪拌した三塩化アルミニウム(0.226 g、1.69 mmol)の無水DCM(10 mL)中の懸濁液に、窒素雰囲気下、0°で滴下した。得られた懸濁液を0°で10分間攪拌した。必要な酸塩化物の溶液(1-クロロ-N,N,2-トリメチルプロブ-1-エン-1-アミン(0.090 mL、0.68 mmol)を2-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)酢酸(43)(0.200 g、0.68 mmol)の無水DCM(5 mL)溶液に0°で加えて2時間攪拌することにより、あらかじめ調製しておく)を、前記懸濁液に0°で攪拌しながら滴下した。得られた懸濁液を室温に温めた後、室温でさらに18時間攪拌した。反応は不完全であったので、さらに三塩化アルミニウム(0.226 g、1.69 mmol)を加えて、溶液を室温でさらに1時間攪拌した。反応混合物を氷(50 mL)および濃HCl(2 mL)上に注いだ。層を分離して、水層をDCM(2 × 50 mL)により抽出した。有機層を合わせて2M HCl(2 × 75 mL)、水(50 mL)、および飽和NaHCO₃(50 mL)により順に洗浄した。有機層をNa₂SO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物を、フランシュシリカクロマトグラフィーにより、イソヘキサン中0~100% EtOAcの勾配で溶離して精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させて、メチル4-(2-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレートをクリーム色の固体として得た(0.223 g、収率76 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.57 - 1.90 (4H, m), 1.98 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.07 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.36 - 3.55 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.92 (1H, m), 3.97 (2H, s), 6.93 (1H, t), 7.07 (1H, m), 7.17 (1H, m), 8.50 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT= 1.89分(M+H = 431.19)。

【0367】

(b) 4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)-5,7-ジメチル-2,

6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン(58)

ヒドラジン水和物(0.021 mL、0.28 mmol)を、酢酸(4 mL)中のメチル4-(2-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(57)(0.108 g、0.25 mmol)に加えた。得られた溶液を室温で2日間攪拌した。得られた混合物を蒸発乾固させ、残渣をトルエンと共に沸させて粗生成物を得た。これを、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を得た(0.033 g、収率31.9 %)。¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) 1.30 (1H, m), 1.44 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.87 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.32 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.92 (1H, m), 4.08 (2H, s), 7.14 - 7.30 (3H, m), 11.08 (1H, s), 11.94 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT= 1.44分(M+H = 413.36)。

【0368】

(c) メチル4-(2-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アセチル)-1,2,5-トリメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(59)

ヨードメタン(0.029 mL、0.46 mmol)を、DMF(5 mL)中のメチル4-(2-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アセチル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(57)(0.100 g、0.23 mmol)および炭酸カリウム(0.048 g、0.35 mmol)に加えた。得られた懸濁液を室温で16時間攪拌した。反応は不完全であったので、さらにヨードメタン(0.029 mL、0.46 mmol)を加えて、懸濁液を室温でさらに4時間攪拌した。反応は不完全であったので、温度を50℃に上げて、反応混合物をさらに3時間攪拌した。反応混合物を水(75 mL)中に注ぎ、EtOAc(3 × 50 mL)により抽出し、有機層を合わせて、水(50 mL)および飽和食塩水(50 mL)により洗浄した。有機層をNa₂SO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーにより、イソヘキサン中0~100%酢酸エチルの勾配で溶離して精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を無色のガムとして得た(0.082 g、収率79 %)。m/z (LC-MS, ESI+), RT= 2.06分(M+H = 445.30)。

【0369】

(d) 4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)-5,6,7-トリメチル-2,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン(60)

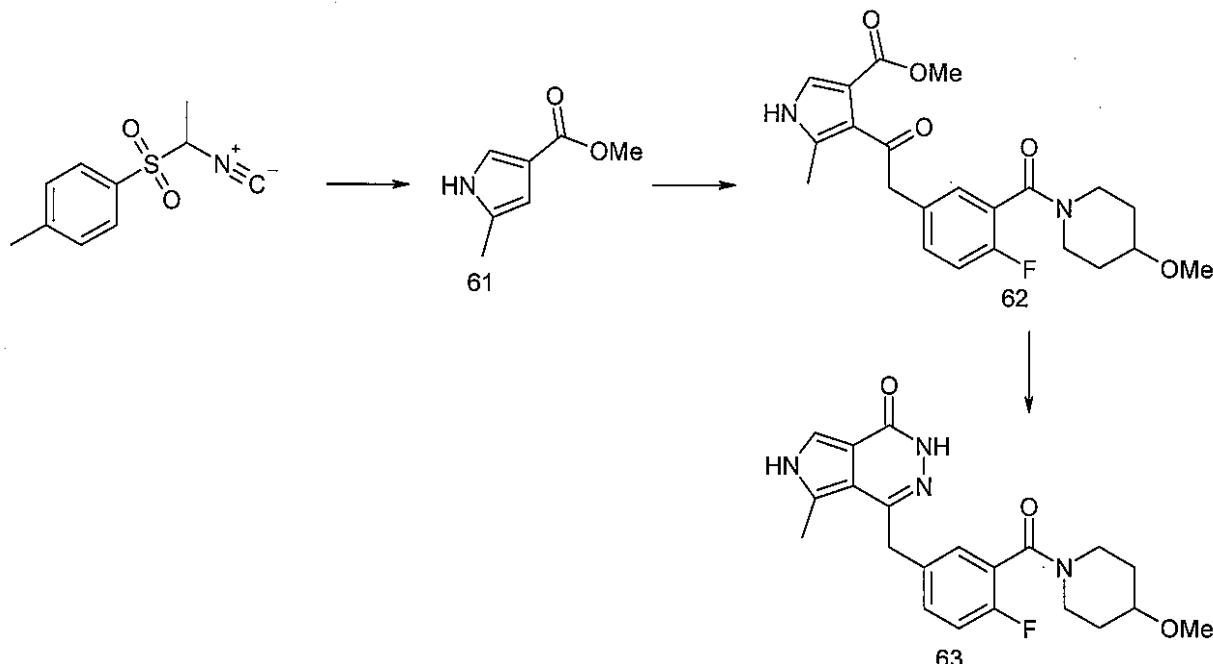
ヒドラジン水和物(0.014 mL、0.19 mmol)を、酢酸(4 mL)中のメチル4-(2-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アセチル)-1,2,5-トリメチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(59)(0.076 g、0.17 mmol)に加えた。得られた溶液を室温で2日間攪拌した。得られた混合物を蒸発乾固させ、残渣をトルエンと共に沸させて、粗生成物を得た。これを、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を得た(4.00 mg、収率5.49 %)。m/z (LC-MS, ESI+), RT= 1.60分(M+H = 427.11)。

。

【0370】

実施例28

【化59】



【0371】

20

(a) メチル5-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(61)

アクリル酸メチル(0.523 mL、5.81 mmol)および1-(1-イソシアノエチルスルホニル)-4-メチルベンゼン(1.215 g、5.81 mmol)のジエチルエーテル(16.5 mL)およびDMSO(8.5 mL)溶液を、攪拌した水素化ナトリウム(60%分散物)(0.372 g、9.29 mmol)のジエチルエーテル(25 mL)中の懸濁液に、窒素雰囲気下で滴下した。得られた懸濁液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を2%塩化ナトリウム溶液(200 mL)中に注ぎ、層を分離して、水層をEt₂O(4 × 50 mL)により抽出し、有機層を合わせて、水(50 mL)により洗浄し、Na₂SO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させてベージュ色の固体を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィーにより、イソヘキサン中0~40%酢酸エチルの勾配で溶離して精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を白色の固体として得た(0.527 g、収率65.2 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 2.19 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.23 (1H, m), 7.21 (1H, m), 8.09 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT= 1.30分(質量イオンは検出されず)。

30

【0372】

(b) メチル4-(2-(4-フルオロ-3-(4-メトキシペリジン-1-カルボニル)フェニル)アセチル)-5-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(62)

メチル5-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(61)(0.104 g、0.74 mmol)の無水DCM(5 mL)溶液を、攪拌した三塩化アルミニウム(0.226 g、1.69 mmol)の無水DCM(10 mL)中の懸濁液に、窒素雰囲気下、0°で滴下した。得られた懸濁液を0°で10分間攪拌した。必要な酸塩化物の溶液(1-クロロ-N,N,2-トリメチルプロブ-1-エン-1-アミン(0.090 mL、0.68 mmol)を2-(4-フルオロ-3-(4-メトキシペリジン-1-カルボニル)フェニル)酢酸(0.200 g、0.68 mmol)の無水DCM(5 mL)溶液に0°で加えて2時間攪拌することにより、あらかじめ調製しておく)を、0°で攪拌した前記懸濁液に滴下した。得られた懸濁液を室温に温めた後、室温でさらに18時間攪拌した。反応は不完全であったので、さらに三塩化アルミニウム(0.226 g、1.69 mmol)を加えて、溶液を室温でさらに1時間攪拌した。反応混合物を氷(50 mL)および濃HCl(2 mL)上に注いだ。層を分離して、水層をDCM(2 × 50 mL)により抽出した。有機層を合わせて、2M HCl(2 × 75 mL)、水(50 mL)、および飽和NaHCO₃(50 mL)により順に洗浄した。有機層をNa₂SO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィーにより、イソヘキサン中0~100%酢酸エチルの勾配で溶離して精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を得た。

40

50

無色のガムとして得た(0.117 g、収率41.5 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.44 - 1.77 (3H, m), 1.85 (1H, m), 2.10 (3H, s), 3.08 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.36 - 3.55 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.92 (1H, m), 4.16 (2H, m), 6.93 (1H, t), 7.07 - 7.12 (2H, m), 7.21 (1H, m), 8.82 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT= 1.72分(M+H = 417.20)。

【0373】

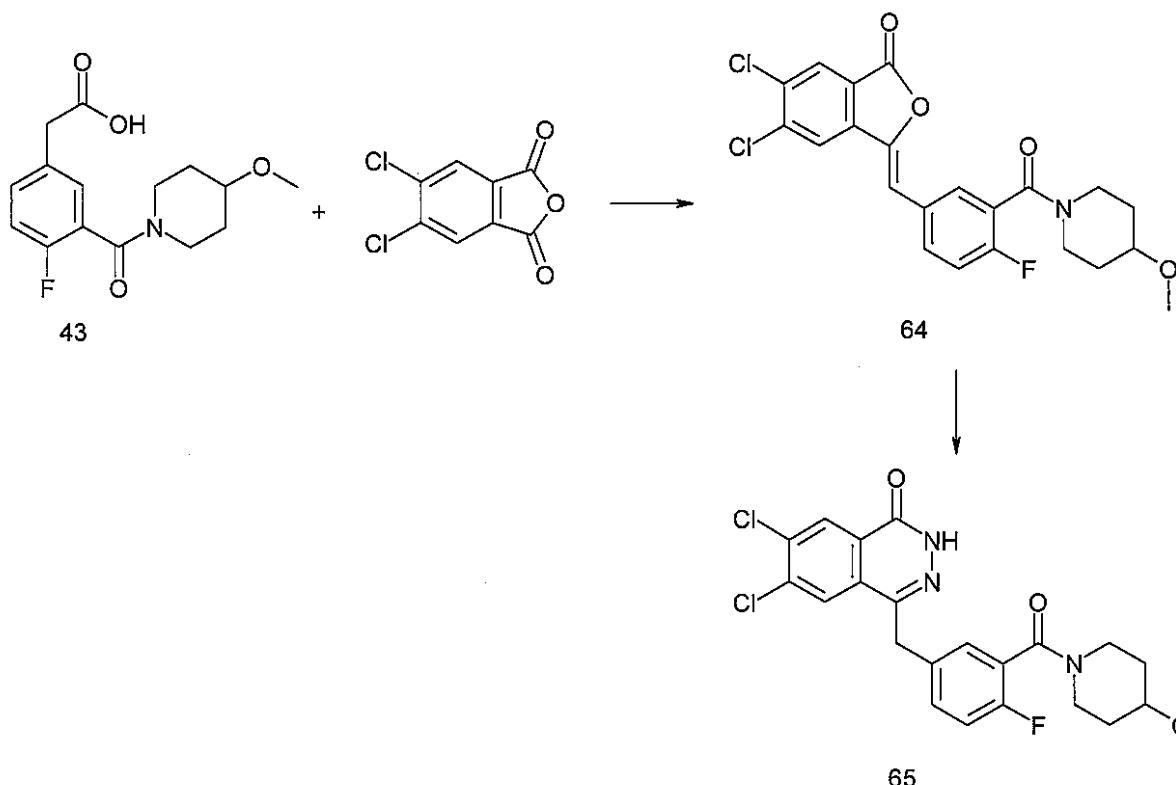
(c) 4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)-5-メチル-2,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリダジン-1-オン(63)

ヒドラジン水和物(0.023 mL、0.31 mmol)を、酢酸(4 mL)中のメチル4-(2-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アセチル)-5-メチル-1H-ピロール-3-カルボキシレート(62)(0.117 g、0.28 mmol)に加えた。得られた溶液を室温で2日間攪拌した。得られた混合物を蒸発乾固させて、残渣をトルエンと共に沸させて、粗生成物を得た。これを、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直徑19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を得た(0.022 g、収率19.65 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.21 (1H, m), 1.34 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.77 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.96 (1H, m), 3.15 - 3.36 (6H, m), 3.82 (1H, s), 4.05 (2H, s), 7.07 - 7.15 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.33 (1H, s), 11.22 (1H, s), 12.15 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT= 1.39分(M+H = 399.15)。

【0374】

実施例29

【化60】



【0375】

(a) (Z)-5,6-ジクロロ-3-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジリデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オン(64)

5,6-ジクロロイソベンゾフラン-1,3-ジオン(370 mg、1.71 mmol)、2-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)酢酸(43)(496 mg、1.68 mmol)および酢酸ナトリウム(34 mg、0.41 mmol)を入れたフラスコを、あらかじめ210 °Cに加熱したアルミニウムブロックの中に入れた。得られた混合物をさらに加熱し、240 °Cで1時間攪拌した後

10

20

30

40

50

、冷却した。残渣にエタノール(～25 mL)を加えて、音波処理しながら摩碎し、固体を吸引濾過により集めて、粗生成物を得た(128 mg、16.92 %)。これをさらに精製することなく直接使用した。*m/z* (LC-MS, ESI+), RT=2.79 (M+H 450.1および452.0)。

【0376】

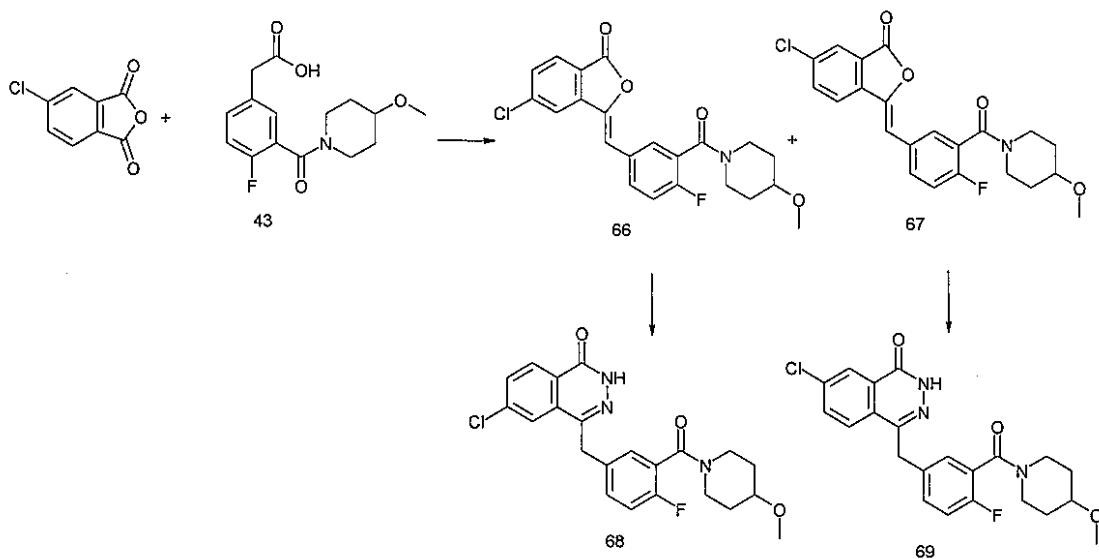
(b) 6,7-ジクロロ-4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(65)

(Z)-5,6-ジクロロ-3-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジリデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オン(64)(127 mg、0.28 mmol)を水(2 mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.500 mL)中に入れた。得られた混合物をヒドラジン水和物(0.080 mL、1.65 mmol)により処理して、反応液を攪拌しながら105℃に90分間加熱した。反応混合物を冷却し、水(～10 mL)により希釈し、固体を吸引濾過により集めて粗生成物を得た。これをフラッショナリカラムグラフィーにより、純粋な酢酸エチルで溶離して精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させ、残渣にジエチルエーテルを加えて摩碎し、減圧乾燥して、目的の物質を白色の固体として得た(46.0 mg、收率35 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.30 - 1.40 (1H, m), 1.44 - 1.53 (1H, m), 1.72 - 1.79 (1H, m), 1.87 - 1.94 (1H, m), 3.04 - 3.11 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.30 - 3.40 (2H, m), 3.44 - 3.49 (1H, m), 3.92 - 4.00 (1H, m), 4.37 (2H, s), 7.26 (1H, t), 7.38 - 7.45 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.40 (1H, s), 12.83 (1H, s); *m/z* (LC-MS, ESI+), RT=2.13 (M+H 464および465.9)。

【0377】

実施例 30

【化61】



【0378】

(a) (Z)-6-クロロ-3-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジリデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オン(67)および(Z)-5-クロロ-3-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジリデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オン(66)

5-クロロイソベンゾフラン-1,3-ジオン(313 mg、1.71 mmol)、2-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)酢酸(43)(496 mg、1.68 mmol)および酢酸ナトリウム(37 mg、0.45 mmol)を入れたフラスコを、あらかじめ210℃に加熱したアルミニウムブロックの中に入れた。得られた混合物をさらに加熱し、240℃で45分間攪拌した後、冷却した。残渣をエタノール(～10 mL)を取り、ジエチルエーテルを加えた(～40 mL)。得られた固体を吸引濾過により集めた。濾液を蒸発させ、残渣をフラッショナリカラムグラフィーにより、イソヘキサン中50～100% EtOAcの勾配で溶離して精製した。必要な化合物のフラクションを蒸発乾固させて、2つの位置異性体、67をベージュ色の固体(27.0 mg、3.87 %; ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.38 - 1.55 (2H, m), 1.79 - 1.86 (1H, m)

10

20

30

40

50

, 1.89 - 1.96 (1H, m), 3.12 - 3.19 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.36 - 3.43 (2H, m), 3.45 - 3.51 (1H, m), 3.96 - 4.03 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.45 (1H, t), 7.80 (1H, d d), 7.88 - 7.92 (1H, m), 7.98 (1H, dd), 8.07 (1H, d), 8.12 (1H, d); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.65 (M+H 416.1および417.9))として、ならびに66をベージュ色の固体(55.0 mg、7.87 %; ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.38 - 1.54 (2H, m), 1.79 - 1.85 (1H, m), 1.89 - 1.96 (1H, m), 3.11 - 3.19 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.35 - 3.43 (2H, m), 3.44 - 3.50 (1H, m), 3.95 - 4.02 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.44 (1H, t), 7.73 (1H, dd), 7.77 (1H, dd), 7.85 - 7.89 (1H, m), 7.99 (1H, d), 8.28 (1H, d); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.63 (M+H 416.1および417.9))として得た。これを次の段階に直接使用した。

10

【0379】

(b) 6-クロロ-4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(68)

(Z)-5-クロロ-3-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジリデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オン(66)(53 mg、0.13 mmol)を水(1.5 mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中に懸濁し、ヒドラジン-水和物(35 μL、0.72 mmol)により処理した。得られた混合物を105 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を冷却し、水(~5 mL)により希釈し、混合物をDCM(2 × 5 mL)により抽出した。有機層を合わせて蒸発乾固させ、粗生成物を得た。これを分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直徑19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびアセトニトリルの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させ、目的の物質を白色の固体として得た(13 mg、収率24 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.28 - 1.38 (1H, m), 1.40 - 1.50 (1H, m), 1.49 - 1.76 (1H, m), 1.83 - 1.91 (1H, m), 3.01 - 3.09 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.26 - 3.37 (2H, m), 3.40 - 3.46 (1H, m), 3.88 - 3.96 (1H, m), 4.34 (2H, s), 7.22 (1H, t), 7.35 - 7.42 (2H, m), 7.87 (1H, dd), 8.02 (1H, d), 8.26 (1H, d), 12.68 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.24 (M+H 430.6)。

20

【0380】

(c) 7-クロロ-4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(69)

30

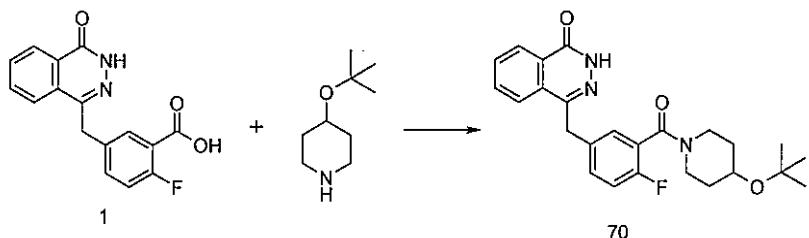
(Z)-6-クロロ-3-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジリデン)イソベンゾフラン-1(3H)-オン(67)(25 mg、0.06 mmol)を水(1 mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)に入れ、ヒドラジン-水和物(20 μL、0.41 mmol)により処理した。得られた混合物を105 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を冷却し、水(~5 mL)により希釈し、混合物をDCM(2 × 5 mL)により抽出した。有機層を合わせて蒸発乾固させ、粗生成物を得た。これを分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直徑19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびアセトニトリルの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を白色の泡状物質として得た(10 mg、収率39 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 1.26 - 1.35 (1H, m), 1.40 - 1.49 (1H, m), 1.67 - 1.74 (1H, m), 1.83 - 1.90 (1H, m), 2.99 - 3.06 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.26 - 3.36 (2H, m), 3.39 - 3.45 (1H, m), 3.88 - 3.95 (1H, m), 4.33 (2H, s), 7.22 (1H, t), 7.31 (1H, dd), 7.38 - 7.42 (1H, m), 7.94 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 8.21 (1H, d), 12.72 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.23 (M+H 430.7)。

40

【0381】

実施例 3-1

【化 6 2】



【 0 3 8 2 】

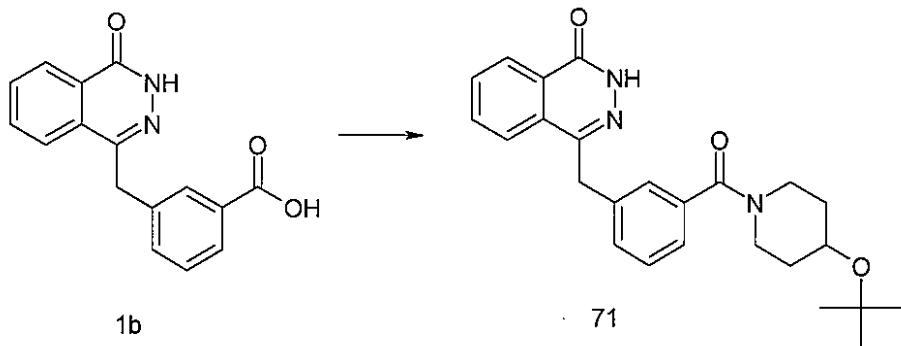
(a) 4-(3-(4-*tert*-ブトキシピペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(70)

2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフララジン-1-イル)メチル)安息香酸(1)(650 mg、2.18 mmol)および4-tert-ブトキシピペリジン(350 mg、2.23 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(11 mL)溶液を、トリエチルアミン(0.750 mL、5.38 mmol)および0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(1.15 g、3.03 mmol)により処理した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水(~200 mL)上に注ぎ、得られた固体を吸引濾過により集め、乾燥して粗生成物を得た。これをフラッショナルクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン中2~10%メタノールの勾配で溶離して精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させ、減圧乾燥して、目的の物質を白色の固体として得た(460 mg、収率48.2 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.14 (9H, s), 1.19 - 1.38 (2H, m), 1.53 - 1.60 (1H, m), 1.70 - 1.77 (1H, m), 3.02 - 3.10 (1H, m), 3.16 - 3.28 (2H, m), 3.70 - 3.77 (1H, m), 4.02 - 4.10 (1H, m), 4.33 (2H, s), 7.20 (1H, t), 7.31 - 7.35 (1H, m), 7.38 - 7.42 (1H, m), 7.81 - 7.90 (2H, m), 7.97 (1H, d), 8.27 (1H, dd), 12.56 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.13 (M+H 438.2)。

【 0 3 8 3 】

実施例 3 2

【化 6 3】



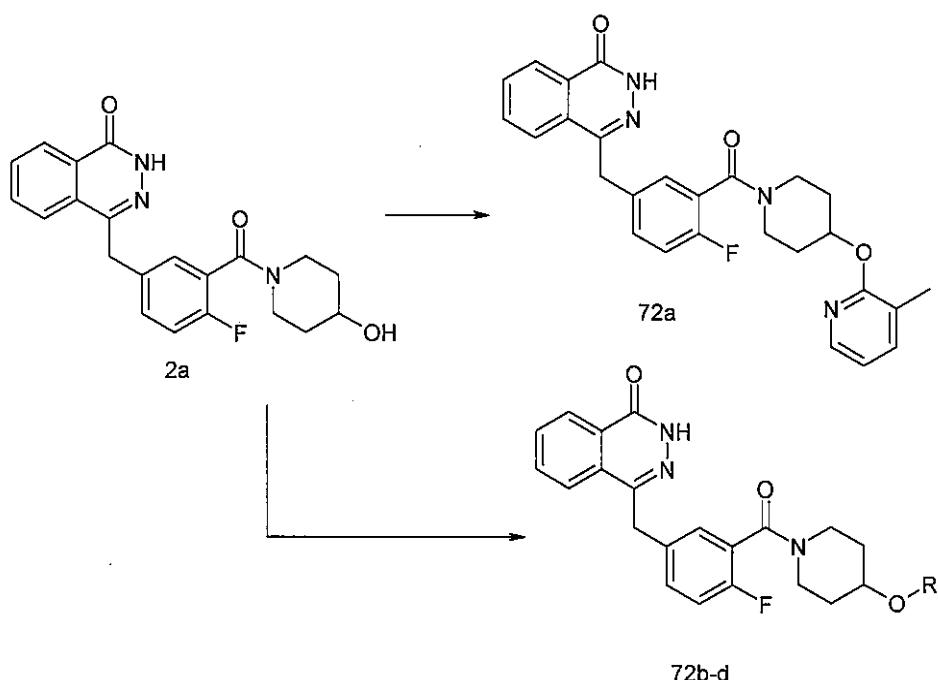
【 0 3 8 4 】

(a) 4-[[3-[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン(71)

20mLのバイアルに3-[(4-オキソ-3H-フタラジン-1-イル)メチル]安息香酸(1b)(50 mg、0.178 mmol)を加えた。これに、N,N-ジメチルアセトアミド(2 mL)およびトリエチルアミン(70 μL、0.445 mmol)を加えた。この混合物を5分間攪拌した後、0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを加えて、この溶液をさらに5分間攪拌した。次に、4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシ]ピペリジン塩酸塩(35 mg、0.178 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(1 mL)溶液およびトリエチルアミン(25 μL、0.179 mmol)を加えて、反応液を室温で2時間攪拌した後、分取HPLCにより精製して、目的の化合物を得た。*m/z* (LC-MS, ES⁺)、RT=1.74 (M+H 420.4)。

【 0 3 8 5 】

実施例 3 3
【化 6 4】



【0386】

(a) 4-[[4-フルオロ-3-[4-(3-メチルピリジン-2-イル)オキシピペリジン-1-カルボニル]フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン(72a)

粗4-[[4-フルオロ-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オン(2a)(50mg、0.131 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(1 mL)溶液を水素化ナトリウム(鉱油中60%；3.8 mg、0.157 mmol)により処理し、発泡が止まるまで反応液を室温で攪拌した。次に、2-フルオロ-3-メチルピリジン(16 mg、0.144 mmol)を加えて、反応混合物をマイクロ波用チューブに密封し、170 に加熱して、その温度を250秒間維持した後、室温に冷却した。次に、混合物を分取HPLCにより精製して、目的の物質を得た。

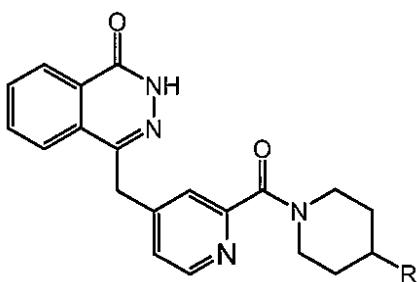
m/z (LC-MS, ESI+) , RT=4.22 (M+H 473.2)。

【0387】

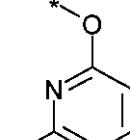
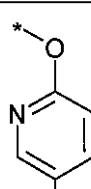
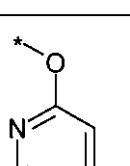
(b) 類似の実施例

72aに関して記載したものと同様の方法を用いて、4-[[4-フルオロ-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル]メチル]-2H-フタラジン-1-オンを適切なフルオロピリジンと、170 で10分間反応させ、分取HPLCにより精製して、目的の化合物を得た。

【化 6 5】



【表 1 4】

	R	純度	RT(分)	M+H
72b		98	1.49	477.3
72c		98	1.44	473.3
72d		96	1.43	473.3

10

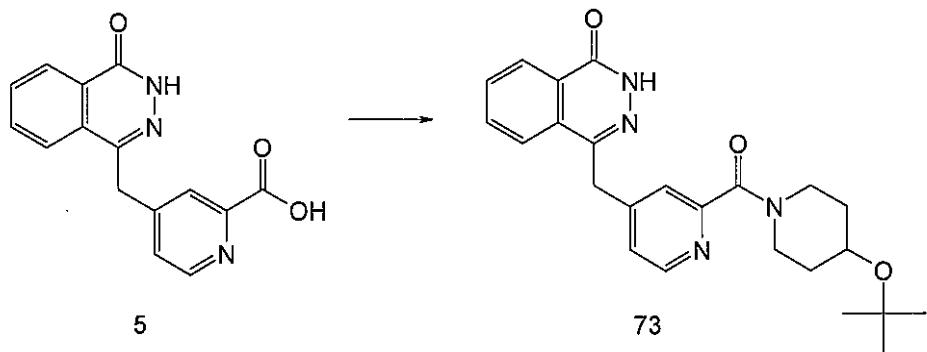
20

30

【 0 3 8 8 】

実施例 3 4

【化 6 6】



[0 3 8 9]

(a) 4-((2-(4-*tert*-ブトキシペリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)メチル)フタラジン-1(2H)-オン(73)

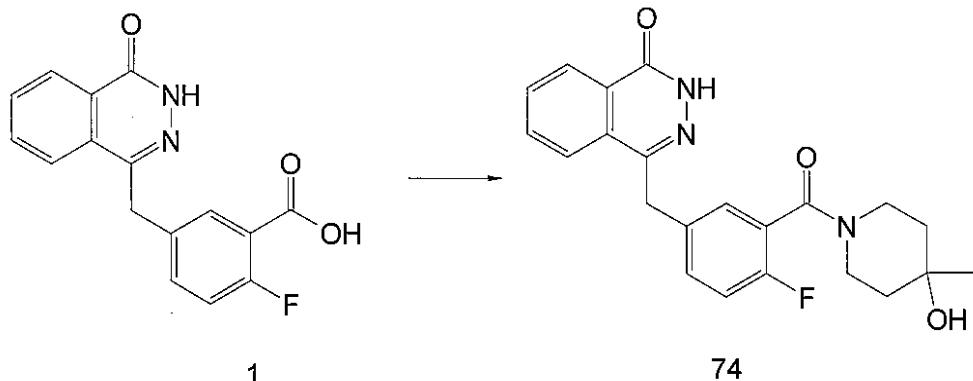
4-tert-ブトキシピペリジン塩酸塩(227 mg、1.17 mmol)およびトリエチルアミン(0.327 mL、2.35 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)溶液を、攪拌した4-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ピコリン酸(5)(300 mg、1.07 mmol)、トリエチルアミン(0.327 mL、2.35 mmol)およびO-ベンゾトリシアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(607 mg、1.60 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)溶液に、25 °Cで一度に加えた。得られた溶液を25 °Cで4時間攪拌した後、粗混合物を分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径30 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させ、凍結乾燥して、目的の化合物を固体として得た(250 mg、収率55.7 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.15 (9H, s), 1.25 - 1.40 (2H, m), 1.56 - 1.63 (1H, m), 1.71 - 1.79 (1H, m), 3.08 - 3.23 (2H, m), 3.44 - 3.50 (1H, m), 3.71 - 3.78 (1H, m), 4.01 - 4.08 (1H, m), 4.40 (2H, s), 7.39 (1H, dd), 7.48 - 7.49 (1H, m), 7.83 - 7.87 (1H, m), 7.90 (1H, td), 7.94 - 7.97 (1H, m), 8.28 (1H, dd), 8.46 - 8.48 (1H, m), 12.60 (1H, s); m/z

z (LC-MS, ESI+), RT=1.67 (M+H 421.5).

(0 3 9 0)

実施例 3 5

【化 6 7】



【 0 3 9 1 】

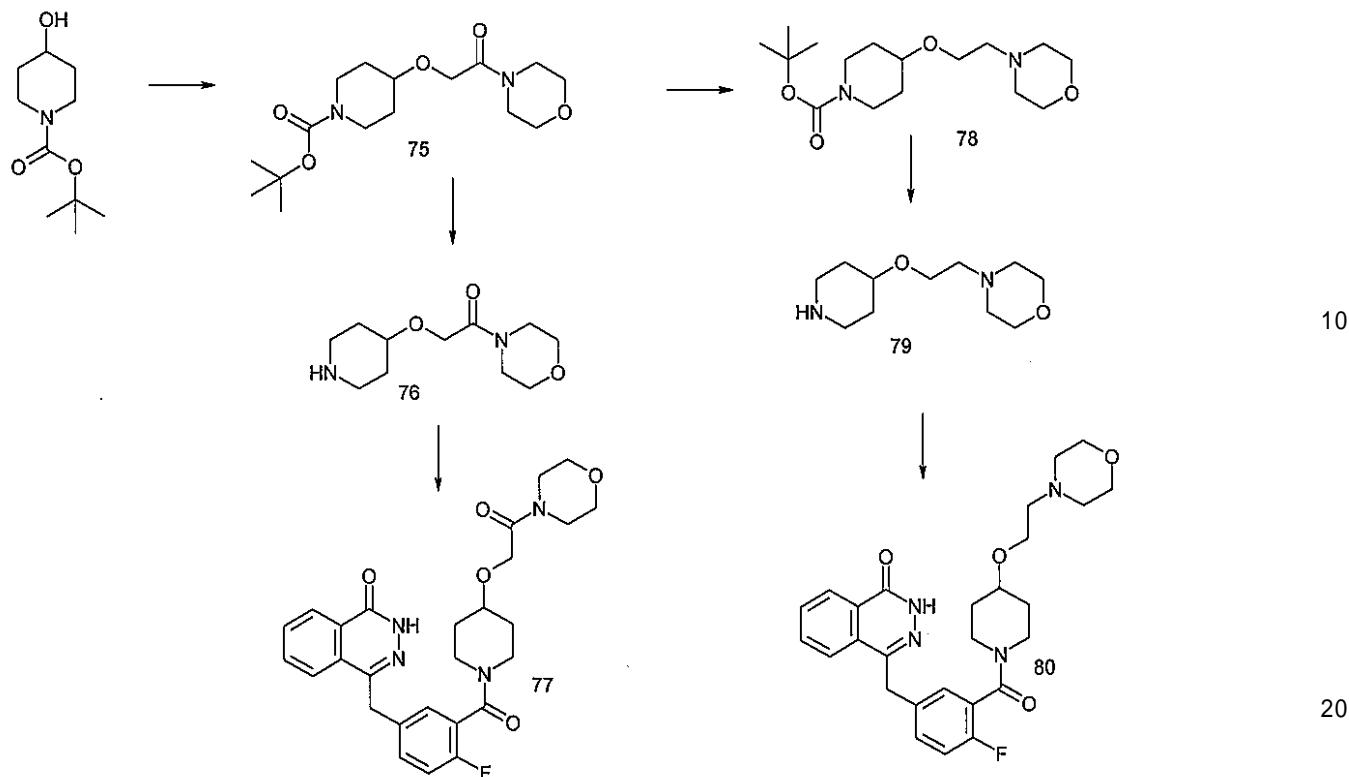
(a) 4-(4-フルオロ-3-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(74)

0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(572 mg、1.51 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中の2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフラグリジン-1-イル)メチル)安息香酸(1)(300 mg、1.01 mmol)およびトリエチルアミン(0.308 mL、2.21 mmol)に、空気雰囲気下、25 °Cで一度に加えた。得られた溶液を25 °Cで10分間攪拌した。4-メチルピペリジン-4-オール塩酸塩(154 mg、1.02 mmol)およびトリエチルアミン(0.308 mL、2.21 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液を滴下して、得られた溶液を25 °Cで2時間攪拌した。反応混合物をDCM(100 mL)により希釈し、水(3 × 50 mL)および飽和食塩水(20 mL)により順に洗浄した。有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。これを、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直徑19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質をガムとして得た(94 mg、収率23.63 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.13 (3H, s), 1.29 - 1.47 (4H, m), 3.20 - 3.28 (4H, m), 4.32 (2H, s), 4.41 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.31 (1H, dd), 7.38 - 7.42 (1H, m), 7.83 (1H, td), 7.88 (1H, td), 7.96 (1H, d), 8.27 (1H, dd), 12.56 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.45 (M+H 396.4)。

〔 0 3 9 2 〕

实施例 3 6

【化68】



【0393】

(a) Tert-ブチル4-(2-モルホリノ-2-オキソエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(75)

Tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(10 g、49.69 mmol)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(0.844 g、2.48 mmol)および2-クロロ-1-モルホリノエタノン(8.13 g、49.69 mmol)をトルエン(75 mL)に加え、これにNaOH(40 g、400.03 mmol)の水(45 mL)溶液を加えて、反応液を25 ℃で一晩攪拌した。反応混合物を水(100 mL)により反応停止させ、Et₂O(3 × 75 mL)により抽出し、有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて白色の固体を得た。これをDCMに再溶解し、注意深く蒸発させて、黄色のガムを得た。ジエチルエーテルを加え、次いでイソヘキサンを溶液の濁りが観察されるまで加えた。系を攪拌して固体を得た。これを濾過により集めて減圧乾燥し、目的の化合物を白色の固体として得た(15.30 g、収率94 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 1.58 - 1.49 (0H, m), 1.72 - 1.61 (2H, m), 1.89 - 1.82 (2H, m), 3.12 - 3.06 (2H, m), 3.61 - 3.54 (6H, m), 3.68 - 3.67 (4H, m), 3.80 - 3.72 (1H, m), 4.18 (2H, s)。

【0394】

(b) 1-モルホリノ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エタノン(76)

Tert-ブチル4-(2-モルホリノ-2-オキソエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(75)(5 g、15.23 mmol)を6.0 HClのプロパン-2-オール溶液(30 mL、180.00 mmol)に加えて、反応液を25 ℃で2時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、粗物質をイオン交換クロマトグラフィーにより、SCXカラムを用いて精製した。7M NH₃/MeOHを用いて目的の生成物をカラムから溶離し、フラクションを蒸発乾固させて、黄色のガムを得た。粗生成物を0.72 mBarで蒸留することにより精製し、155 ℃で留出した留分を集めて、目的の物質を無色のガムとして得た(1.950 g、収率56.1 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.50 - 1.41 (2H, m), 1.96 - 1.89 (2H, m), 2.64 - 2.58 (2H, m), 3.10 - 3.04 (2H, m), 3.50 - 3.43 (1H, m), 3.63 - 3.56 (4H, m), 3.70 - 3.67 (4H, m), 4.17 (2H, s); NHプロトンは消失。

【0395】

(c) 4-(4-フルオロ-3-(4-(2-モルホリノ-2-オキソエトキシ)ピペリジン-1-カルボニル)ベ

30

40

50

ンジル)フタラジン-1(2H)-オン(77)

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)安息香酸(1)(0.2 g、0.67 mmol)、1-モルホリノ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エタノン(76)(0.153 g、0.67 mmol)および2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート(0.215 g、0.67 mmol)をDMF(10 mL)に溶解し、これにDIPEA(0.117 mL、0.67 mmol)を加えて、反応液を1時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、ガムをアセトニトリル(4 mL)に溶解した。粗生成物を分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を白色の泡状物質として得た(0.214 g、62.8 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.64 - 1.53 (1H, m), 1.75 - 1.67 (2H, m), 1.86 - 1.75 (1H, m), 1.98 - 1.93 (1H, m), 3.16 - 3.07 (1H, m), 3.57 - 3.39 (3H, m), 3.64 - 3.58 (2H, m), 3.72 - 3.66 (5H, m), 4.11 - 3.99 (1H, m), 4.19 (2H, q), 4.27 (2H, s), 7.02 (1H, t), 7.32 - 7.26 (2H, m), 7.77 - 7.69 (3H, m), 8.49 - 8.44 (1H, m), 10.51 (1H, s); 回転異性体のため、非常に幅広いピーク；m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.48 (M+H 509)。

【0396】

(d) tert-ブチル4-(2-モルホリノエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(78)

tert-ブチル4-(2-モルホリノ-2-オキソエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(75)(8.84 g、26.92 mmol)を無水THF(50 mL)に溶解した。これに、ボラン-硫化メチル錯体(20.19 mL、40.38 mmol)を加えて、反応液を40 °Cで3時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。ガム性の混合物を蒸発させ、2.0 N炭酸ナトリウム(50 mL)により反応停止させ、EtOAc(3 × 75 mL)により抽出し、有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、目的の物質を無色の液体として得た(6.50 g、収率77 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.45 (9H, s), 1.54 - 1.45 (2H, m), 1.84 - 1.79 (2H, m), 2.90 - 2.84 (2H, m), 3.16 - 3.03 (6H, m), 3.79 - 3.67 (5H, m), 3.97 (2H, t), 4.15 - 4.10 (2H, m)。

【0397】

(e) 4-(2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エチル)モルホリン(79)

Tert-ブチル4-(2-モルホリノエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(78)(7.0 g、22.26 mmol)を6.0 HClのプロパン-2-オール溶液(30 mL、180.00 mmol)に加えて、反応液を25 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、メタノール(75 mL)および水(7 mL)に再溶解し、これに固体の水酸化ナトリウムを加えて1時間攪拌することにより塩基性にした。反応液を濾過し、蒸発させてガム状の固体を得た。これを酢酸エチル(75 mL)と共に20分間攪拌し、濾過し、蒸発させて、透明な液体を得た。粗生成物を1.2 mBarで蒸留することにより精製し、120 °Cで留出した留分を集めて、目的の物質を無色のオイルとして得た(3.10 g、65.0 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.47 - 1.38 (2H, m), 1.93 - 1.89 (2H, m), 2.53 - 2.51 (4H, m), 2.63 - 2.56 (4H, m), 3.08 (2H, dt), 3.38 - 3.31 (1H, m), 3.61 (2H, t), 3.71 (4H, dd)。

【0398】

(f) 4-(4-フルオロ-3-(4-(2-モルホリノエトキシ)ピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(80)

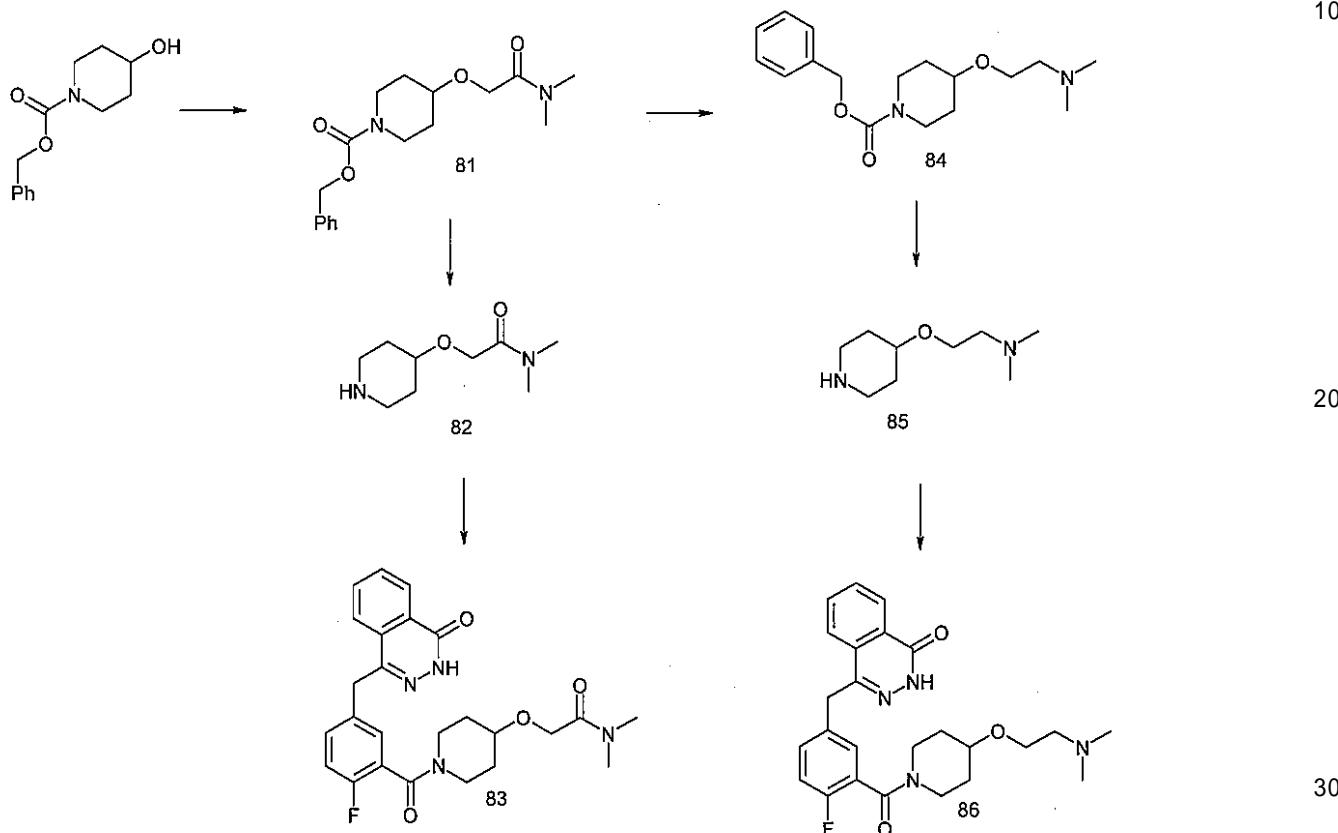
2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)安息香酸(1)(0.2 g、0.67 mmol)、4-(2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エチル)モルホリン(79)(0.144 g、0.67 mmol)および2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート(0.215 g、0.67 mmol)をDMF(10 mL)に溶解し、これにDIPEA(0.117 mL、0.67 mmol)を加えて、反応液を1時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させて、ガムをアセトニトリル(4 mL)に溶解した。粗生成物を、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を白色の泡状物質として得た(0.055 g、収率50%)。

率16.6 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.60 - 1.48 (1H, m), 1.83 - 1.64 (2H, m), 1.94 - 1.88 (1H, m), 2.59 - 2.57 (4H, m), 2.64 (2H, t), 3.14 - 3.05 (1H, m), 3.49 - 3.37 (1H, m), 3.58 - 3.51 (1H, m), 3.66 - 3.60 (3H, m), 3.74 - 3.72 (4H, m), 4.06 - 3.94 (1H, m), 4.28 (2H, s), 7.01 (1H, t), 7.32 - 7.26 (2H, m), 7.77 - 7.70 (3H, m), 8.48 - 8.44 (1H, m), 10.77 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.57 (M +H 495)。

【0399】

実施例37

【化69】



【0400】

(a) ベンジル4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(81)

ベンジル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(5 g、21.25 mmol)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(0.361 g、1.06 mmol)および2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(4.13 g、27.63 mmol)をトルエン(50 mL)に加え、これに水酸化ナトリウム(21 g、210.02 mmol)の水(30 mL)溶液を加えた。反応液を25 °Cで一晩攪拌した。反応混合物を水(100 mL)により反応停止させ、Et₂O(3 × 75 mL)により抽出し、有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて目的の化合物を橙色の液体として得た(6.00 g、収率88 %)。¹H NMR(400.132 MHz, CDCl₃) 1.65 - 1.55 (2H, m), 1.93 - 1.86 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.25 - 3.18 (2H, m), 3.63 - 3.57 (1H, m), 3.85 - 3.79 (2H, m), 4.17 (2H, s), 5.12 (2H, s), 7.38 - 7.30 (5H, m)。

【0401】

(b) N,N-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)アセトアミド(82)

ベンジル4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(81)(3.0 g、9.36 mmol)およびパラジウム炭素(0.100 g、0.94 mmol)をエタノール(40 mL)に加えた。これを水素雰囲気下で3時間攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を蒸発させて粘性の透明なオイルを得た。粗生成物を0.5 mBarで蒸留することにより精製し、90 °Cで留出

した留分を集めて目的の物質を無色のオイルとして得た(1.000 g、収率57.3 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.51 - 1.42 (2H, m), 1.98 - 1.92 (2H, m), 2.63 - 2.57 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.10 - 3.05 (5H, m), 3.51 - 3.44 (1H, m), 4.17 (2H, s) NHプロトンは消失。

【0402】

(c) 2-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド(83)

2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフラジン-1-イル)メチル)安息香酸(1)(0.2 g、0.67 mmol)、N,N-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)アセトアミド(82)(0.125 g、0.67 mmol)および2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート(0.215 g、0.67 mmol)をDMF(10 mL)に溶解し、これにDIPEA(0.117 mL、0.67 mmol)を加えて、反応液を1時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、ガムをアセトニトリル(4 mL)に溶解した。粗生成物を、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質をクリーム色の固体として得た(0.191 g、収率61.1 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.98 - 1.55 (4H, m), 2.96 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.17 - 3.06 (1H, m), 3.60 - 3.43 (2H, m), 3.72 - 3.67 (1H, m), 4.08 - 3.99 (1H, m), 4.19 (2H, q), 4.28 (2H, s), 7.01 (1H, t), 7.32 - 7.26 (2H, m), 7.78 - 7.70 (3H, m), 8.48 - 8.46 (1H, m), 10.89 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), R T=1.55 (M+H 467)。 10

【0403】

(d) ベンジル4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(84)

ベンジル4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(81)(4.5 g、14.05 mmol)を無水THF(50 mL)に溶解し、これにボラン-硫化メチル錯体(10.53 mL、21.07 mmol)を加え、反応液を40 °Cで3時間、次いで室温で一晩攪拌した。ガム状の混合物を蒸発させ、2.0 N Na₂CO₃(50 mL)により反応停止させ、EtOAc(3 × 75 mL)により抽出し、有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、目的の物質を無色の液体として得た(4.00 g、収率93 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.60 - 1.51 (2H, m), 1.88 - 1.78 (2H, m), 2.65 (6H, s), 2.97 (2H, t), 3.29 - 3.22 (2H, m), 3.54 - 3.48 (1H, m), 3.79 - 3.73 (2H, m), 3.85 (2H, t), 5.12 (2H, s), 7.36 - 7.28 (5H, m)。 30

【0404】

(e) N,N-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エタンアミン(85)

EtOH(50 mL)中のベンジル4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(84)(4.5 g、14.69 mmol)およびパラジウム炭素5%(JM Type87L; 0.9 g、0.21 mmol)を、水素雰囲気下、5 bar、50 °Cで3時間攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を蒸発させて黄色のガムを得た。これをジエチルエーテル(50 mL)に溶解し、濾過した。溶媒を除去して橙色のオイルを得た。これを1.0 mBarで蒸留することにより精製し、70 °Cで留出する留分を集めて、目的の物質を無色の液体として得た(1.100 g、55.9 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.47 - 1.38 (2H, m), 1.61 (1H, s), 1.93 - 1.89 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.50 (2H, t), 2.63 - 2.56 (2H, m), 3.11 - 3.05 (2H, m), 3.38 - 3.31 (1H, m), 3.56 (2H, t)。 40

【0405】

(f) 4-(3-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(86)

2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフラジン-1-イル)メチル)安息香酸(1)(0.2 g、0.67 mmol)、N,N-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エタンアミン(85)(0.116 g、0.67 mmol)および2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート(0.215 g、0.67 mmol)をDMF(10 mL)に溶解し、これにDIPEA(0.117 mL、0.67 mmol)を加えて、反応液を1時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固さ 50

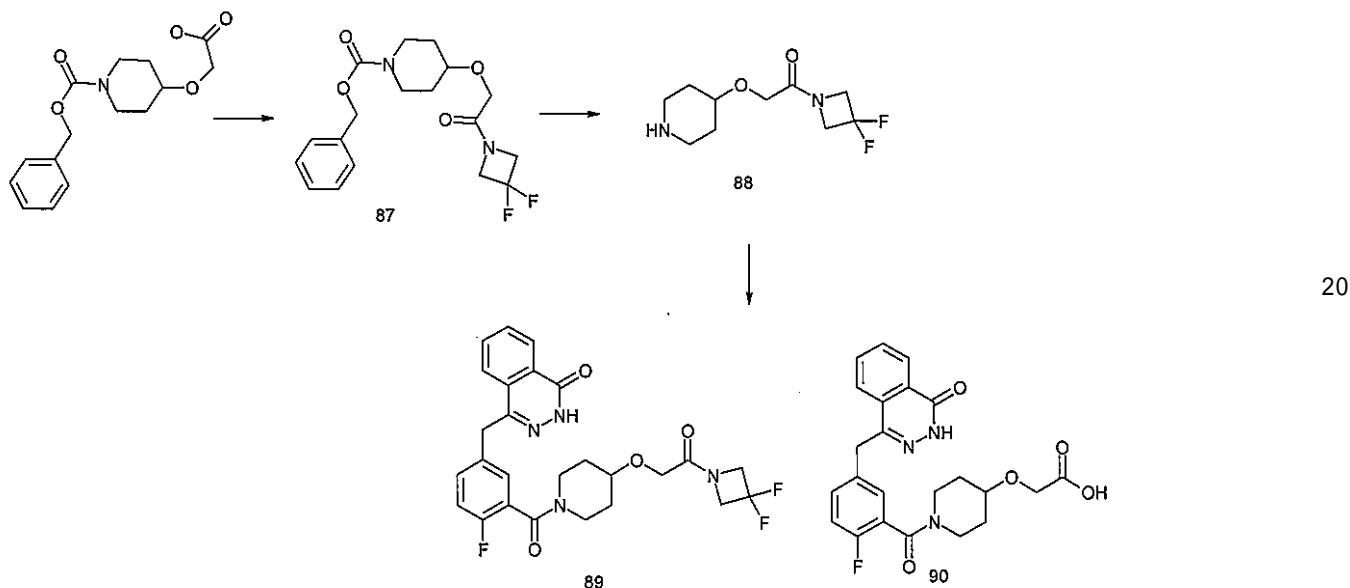
せ、ガムをアセトニトリル(4 mL)に溶解した。粗生成物を分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を白色の固体として得た(0.087 g、収率28.7 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.62 - 1.51 (1H, m), 1.84 - 1.66 (3H, m), 1.95 - 1.89 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.52 (2H, t), 3.15 - 3.01 (1H, m), 3.48 - 3.40 (1H, m), 3.62 - 3.51 (3H, m), 4.07 - 3.98 (1H, m), 4.27 (2H, s), 7.01 (1H, t), 7.32 - 7.25 (2H, m), 7.77 - 7.70 (3H, m), 8.47 - 8.45 (1H, m), 10.62 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.67 (M+H 452)。

【0406】

10

実施例38

【化70】



【0407】

30

(a) ベンジル4-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(87)

2-(1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルオキシ)酢酸(4.12 g、14.05 mmol)、3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩(1.4 g、10.81 mmol)および2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート(3.47 g、10.81 mmol)をDMF(50 mL)に溶解し、これにDIPEA(4.91 mL、28.10 mmol)を加えて、反応液を一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、反応混合物を2M NaOH(50 mL)により反応停止させ、Et₂O(3 × 50 mL)により抽出し、有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、目的の物質を黄色のガムとして得た(2.59 g、収率65.1 %)；¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.67 - 1.49 (2H, m), 1.90 - 1.81 (2H, m), 3.26 - 3.19 (2H, m), 3.58 - 3.51 (1H, m), 3.84 - 3.78 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.60 (2H, t), 5.12 (2H, s), 7.40 - 7.29 (5H, m)。

40

【0408】

(b) 1-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エタノン(88)

ベンジル4-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(87)(2.59 g、7.03 mmol)およびパラジウム炭素(0.075 g、0.70 mmol)をエタノール(40 mL)に加えた。これをH₂(1.417 g、703.09 mmol)雰囲気下で3時間攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を蒸発させて、粘性の透明なオイルを得た。粗生成物を0.5 mLで蒸留することにより精製し、90 mLで留出する留分を集めて、目的の物質を無色のオイルとして得た(0.540 g、収率32.8 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.49 - 1.40 (2H, m), 1.94 - 1.89 (2H, m), 2.65 - 2.59 (2H, m), 3.10 - 3.05 (2H, m), 3.44 - 3.38

50

(1H, m), 4.13 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.64 (2H, t); NH消失。

[0 4 0 9]

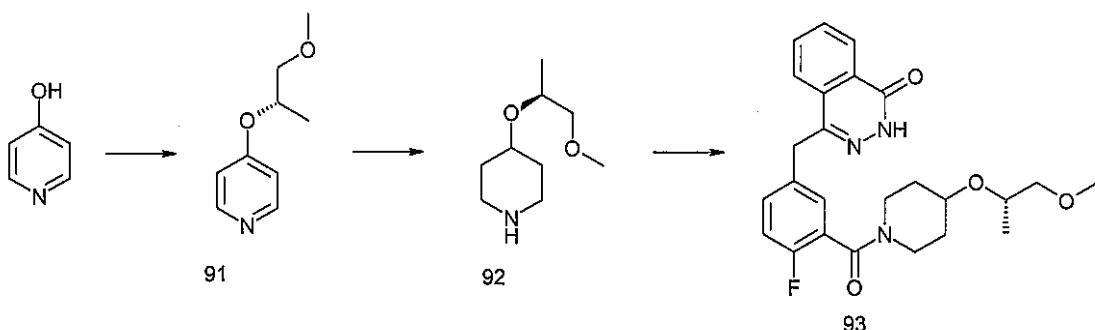
(c) 4-(3-(4-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(89)および2-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イルオキシ)酢酸(90)

2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフラグナジン-1-イル)メチル)安息香酸(1)(0.2 g、0.67 mmol)、1-(3,3-ジフルオロアセチジン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エタノン(88)および2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート(0.215 g、0.67 mmol)をDMF(10 mL)に溶解し、これにDIPEA(0.117 mL、0.67 mmol)を加えて、反応液を1時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、ガムをアセトニトリル(4 mL)に溶解した。粗生成物を、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、4-(3-(4-(2-(3,3-ジフルオロアセチジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フラグナジン-1(2H)-オノン(89)を白色の固体(0.061 g、収率17.7 %; ¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.67 - 1.48 (2H, m), 1.86 - 1.75 (1H, m), 2.01 - 1.89 (1H, m), 3.19 - 3.06 (1H, m), 3.56 - 3.39 (2H, m), 3.66 - 3.57 (1H, m), 4.17 - 3.95 (3H, m), 4.28 (2H, s), 4.39 - 4.33 (2H, m), 4.62 - 4.57 (2H, m), 7.02 (1H, t), 7.31 - 7.26 (2H, m), 7.79 - 7.70 (3H, m), 8.48 - 8.46 (1H, m), 10.53 (1H, s) m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.83 (M+H 515))として、および2-(1-(2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフラグナジン-1-イル)メチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イルオキシ)酢酸(90)を白色の固体(0.016 g、5.50 %; ¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.68 - 1.60 (1H, m), 1.84 - 1.71 (2H, m), 2.05 - 1.96 (1H, m), 3.16 - 3.04 (1H, m), 3.53 - 3.45 (2H, m), 3.78 - 3.68 (1H, m), 4.23 - 4.04 (3H, m), 4.32 - 4.28 (2H, m), 7.07 - 7.02 (1H, m), 7.30 - 7.24 (2H, m), 7.86 - 7.74 (3H, m), 8.47 - 8.42 (1H, m), 11.12 (1H, s) COOH消失; m/z (LC-MS, ESI+), RT=0.91 (M+H 440))として得た。

[0 4 1 0]

实施例 3 9

【化 7.1】



[0 4 1 1]

(a) (S)-4-(1-メトキシプロパン-2-イルオキシ)ピリジン(91)

ピリジン-4-オール(10 g、105.15 mmol)、(R)-1-メトキシプロパン-2-オール(9.48 g、105.15 mmol)およびトリフェニルホスフィン(30.3 g、115.67 mmol)をTHF(250 mL)に加えて10分間攪拌した。これに、DIAD(22.49 mL、115.67 mmol)をゆっくりと加え、反応液を25度で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、ジエチルエーテル(100 mL)を加えた。これに少量のトリフェニルホスフィンオキシドを加えて、反応液を20分間攪拌し、得られた固体を捨てた。溶媒を蒸発させ、淡黄色のガムに2.0 HClを加えて酸性化し、Et₂O(1×75 mL)により抽出した後、水層に固体のKOHを加えて塩基性にした。次に、これをEt₂O(3×75 mL)に

より抽出し、有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて黄色のガムを得た。これを0.43 mBarで蒸留することにより精製し、80 °Cで留出する留分を集めて、目的の物質を無色のオイルとして得た(15.30 g、収率87 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, d), 3.40 (3H, s), 3.50 (1H, dd), 3.58 (1H, dd), 4.68 - 4.60 (1H, m), 6.82 (2H, d), 8.40 (2H, d); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.28 (M+H 168)。

【0412】

(b) (S)-4-(1-メトキシプロパン-2-イルオキシ)ピペリジン(92)

MeOH(50 mL)中の(S)-4-(1-メトキシプロパン-2-イルオキシ)ピリジン(91)(15 g、89.71 mmol)および酸化白金(IV)を50 barの水素雰囲気下、80 °Cで16時間攪拌した。分析により反応が起こっていないことが示されたので、20mLの酢酸を加えて、温度を100 °Cに、圧力を80barに上げてさらに18時間攪拌したが、依然としてごくわずかの反応しか観察されなかった。

一定分量の5%ロジウム-アルミナを加えて、混合物を100 °C、80barで一晩加熱した。GCMS-2により生成物の形成が増加したことが示され、不純物のピークが増加していないように見えるので、反応液を再度100 °Cに戻した。GCMS-3により生成物の形成が増加したことが示され、不純物のピークが増加していないように見えるので、反応液を再度100 °Cに48時間戻した。GCMS-4により生成物の形成が増加したことが示され、不純物のピークが増加していないように見えるので、反応液を再度100 °Cに48時間戻した。GCMS-5により

、主なピークが生成物であり、痕跡程度の出発物質(SM)およびわずかに増加した不純物の存在が示された。反応液を濾過し、溶媒を蒸発させ、2M NaOH(75 mL)により反応停止させ、EtOAc(3 × 75 mL)により抽出し、有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて黄色の液体を得た。粗生成物を0.89 mBarで蒸留することにより精製し、70 °Cで留出する留分を集めて、目的の化合物を無色の液体として得た(2.500 g、収率16.08 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.14 (3H, d), 1.47 - 1.37 (2H, m), 1.94 - 1.83 (2H, m), 2.62 - 2.56 (2H, m), 3.10 - 3.06 (2H, m), 3.30 - 3.26 (1H, m), 3.40 - 3.36 (4H, m), 3.50 - 3.44 (1H, m), 3.75 - 3.66 (1H, m); NH消失。

【0413】

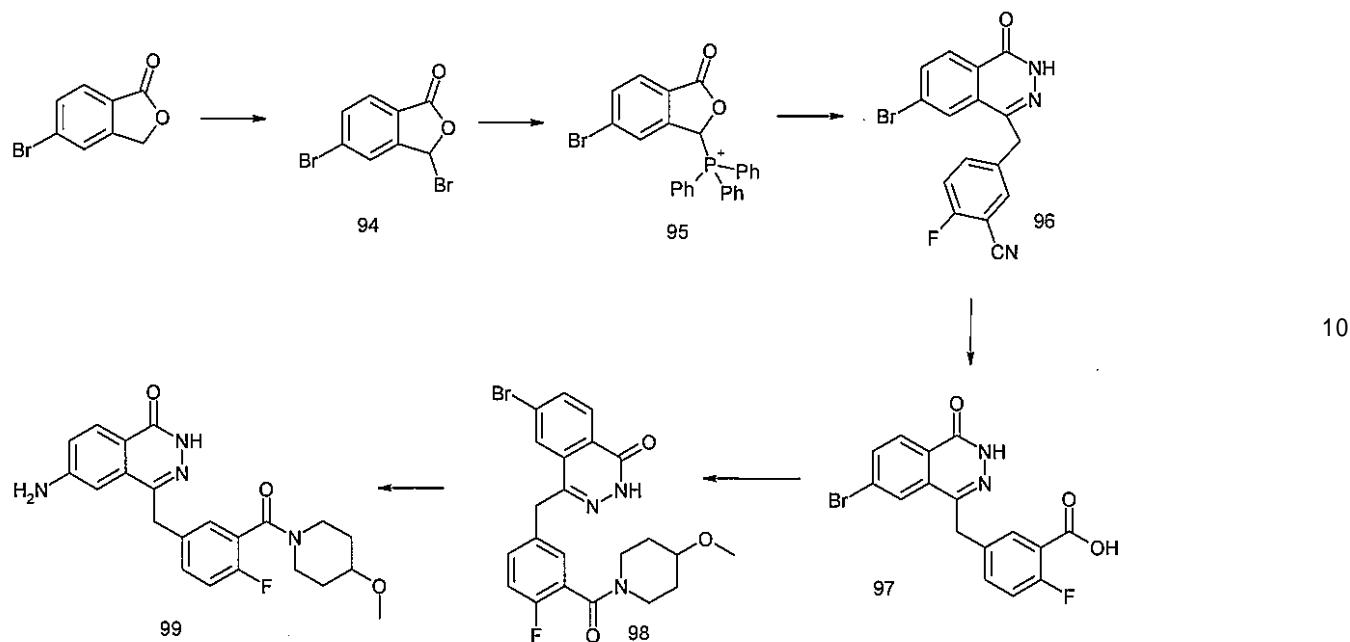
(c) (S)-4-(4-フルオロ-3-(4-(1-メトキシプロパン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(93)

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)安息香酸(1)(0.2 g、0.67 mmol)、(S)-4-(1-メトキシプロパン-2-イルオキシ)ピペリジン(92)(0.151 g、0.87 mmol)および2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート(0.280 g、0.87 mmol)をDMF(10 mL)に溶解し、これにDIPEA(0.152 mL、0.87 mmol)を加えて、反応液を1時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、ガムをアセトニトリル(4 mL)に溶解し、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を白色の泡状物質として得た(0.215 g、収率70.7 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.13 (3H, t), 1.61 - 1.49 (1H, m), 1.78 - 1.65 (2H, m), 1.91 - 1.87 (1H, m), 3.17 - 3.01 (1H, m), 3.31 - 3.27 (1H, m), 3.39 - 3.35 (4H, m), 3.57 - 3.45 (2H, m), 3.72 - 3.67 (2H, m), 4.06 - 3.97 (1H, m), 4.27 (2H, s), 7.01 (1H, t), 7.31 - 7.26 (2H, m), 7.79 - 7.70 (3H, m), 8.49 - 8.45 (1H, m), 10.50 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.81 (M+H 454)。

【0414】

実施例40

【化72】



【0415】

(a) 3,5-ジブロモイソベンゾフラン-1(3H)-オン(94)

5-ブロモイソベンゾフラン-1(3H)-オン(E)-2,2'-(ジアゼン-1,2-ジイル)ビス(2-メチルプロパンニトリル)(0.540 g、3.29 mmol)および1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン(5.85 g、32.86 mmol)をCCl₄に溶解し、2時間加熱還流した。反応液を冷却して濾過し、濾液を蒸発させて目的の物質を黄色の固体として得た(6.05 g、収率63.1 %)。これを次の段階に直接使用した。

【0416】

(b) (6-ブロモ-3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)トリフェニルホスホニアムブロミド(95)

3,5-ジブロモイソベンゾフラン-1(3H)-オン(94)(6.2 g、21.24 mmol)およびトリフェニルホスフィン(5.57 g、21.24 mmol)をテトラヒドロフラン(100 mL)中で一晩加熱還流した。反応液を冷却して濾過し、目的の物質を白色の固体として得た(7.20 g、収率71.5 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 7.23 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.72 - 7.67 (7H, m), 7.92 - 7.84 (9H, m), 10.20 (1H, s)。

【0417】

(c) 5-((7-ブロモ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフラジン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゾニトリル(96)

(6-ブロモ-3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)トリフェニルホスホニアムブロミド(95)(9.0 g、16.24 mmol)および2-フルオロ-5-ホルミルベンゾニトリル(2.91 g、19.49 mmol)をDCM(60 mL)に溶解し、これにトリエチルアミン(2.94 mL、21.11 mmol)を加えて、反応液を一晩攪拌した。反応混合物に水(50 mL)を加えて反応を止め、DCM(2 × 75 mL)により抽出し、有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて橙色のガムを得た。これをシリカのプラグに通し、酢酸エチルにより溶離して黄色のガムを得た。これに水(40 mL)、EtOH(40 mL)およびDMF(4 mL)を加えた。ヒドラジン水和物(8.13 g、162.39 mmol)を加えて、反応液を一晩加熱還流した。反応液を冷却し、沈殿を濾過により収集して、EtOH(25 mL)により洗浄し、空気乾燥して、目的の化合物を白色の固体として得た(2.41 g、収率41.4 %)。これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 4.38 (2H, s), 7.48 (1H, t), 7.75 - 7.71 (1H, m), 7.89 (1H, dd), 8.02 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.22 (1H, s), 12.64 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI-), RT=2.18 (M-H 358)。

【0418】

10

20

30

40

50

(d) 5-((7-ブロモ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフラジン-1-イル)メチル)-2-フルオロ安息香酸(97)

5-((7-ブロモ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフラジン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゾニトリル(96)(2.4 g、6.70 mmol)および水酸化カリウム(3.76 g、67.01 mmol)をエタノール(20 mL)および水(80 mL)に加えて、100 °Cで5時間加熱した。エタノールを蒸発させて除去し、水相を酢酸エチル(1 × 75mL)により抽出した。次に、水相に濃HClを加えてpH1に酸性化して、得られた固体を濾過し、水により洗浄し、乾燥して目的の物質をベージュ色の固体として得た(2.000 g、収率79 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 4.37 (2H, s), 7.26 (1H, t), 7.61 - 7.57 (1H, m), 7.83 - 7.82 (1H, m), 8.01 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.22 (1H, s), 12.67 (1H, s), 13.19 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=0.88 (M+H 376) 10 °。

【0419】

(e) 6-ブロモ-4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フラジン-1(2H)-オン(98)

5-((7-ブロモ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフラジン-1-イル)メチル)-2-フルオロ安息香酸(97)(1.0 g、2.65 mmol)、4-メトキシピペリジン(0.336 g、2.92 mmol)および2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート(0.936 g、2.92 mmol)をDMF(40 mL)に溶解し、これにDIPEA(0.509 mL、2.92 mmol)を加えて、反応液を1時間攪拌した。DMFを蒸発させて、粗ガムを2M NaOH(75 mL)により反応停止させ、EtOAc(3 × 75 mL)により抽出し、有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて褐色のガムを得た。ガムをシリカのプラグに通し、酢酸エチルにより溶離して白色の固体を得た。これの大部分をさらに精製することなく使用した。サンプル(100 mg)を分取HPLC(Waters XTerra C18カラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を白色の固体として得た(66 mg)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.62 - 1.48 (1H, m), 1.85 - 1.68 (2H, m), 1.94 - 1.89 (1H, m), 3.18 - 3.07 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.47 - 3.40 (2H, m), 3.67 - 3.53 (1H, m), 4.06 - 3.89 (1H, m), 4.23 (2H, s), 7.04 (1H, t), 7.31 - 7.26 (2H, m), 7.86 - 7.84 (2H, m), 8.33 - 8.31 (1H, m), 10.55 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.94 (M+H 476) 20 30

【0420】

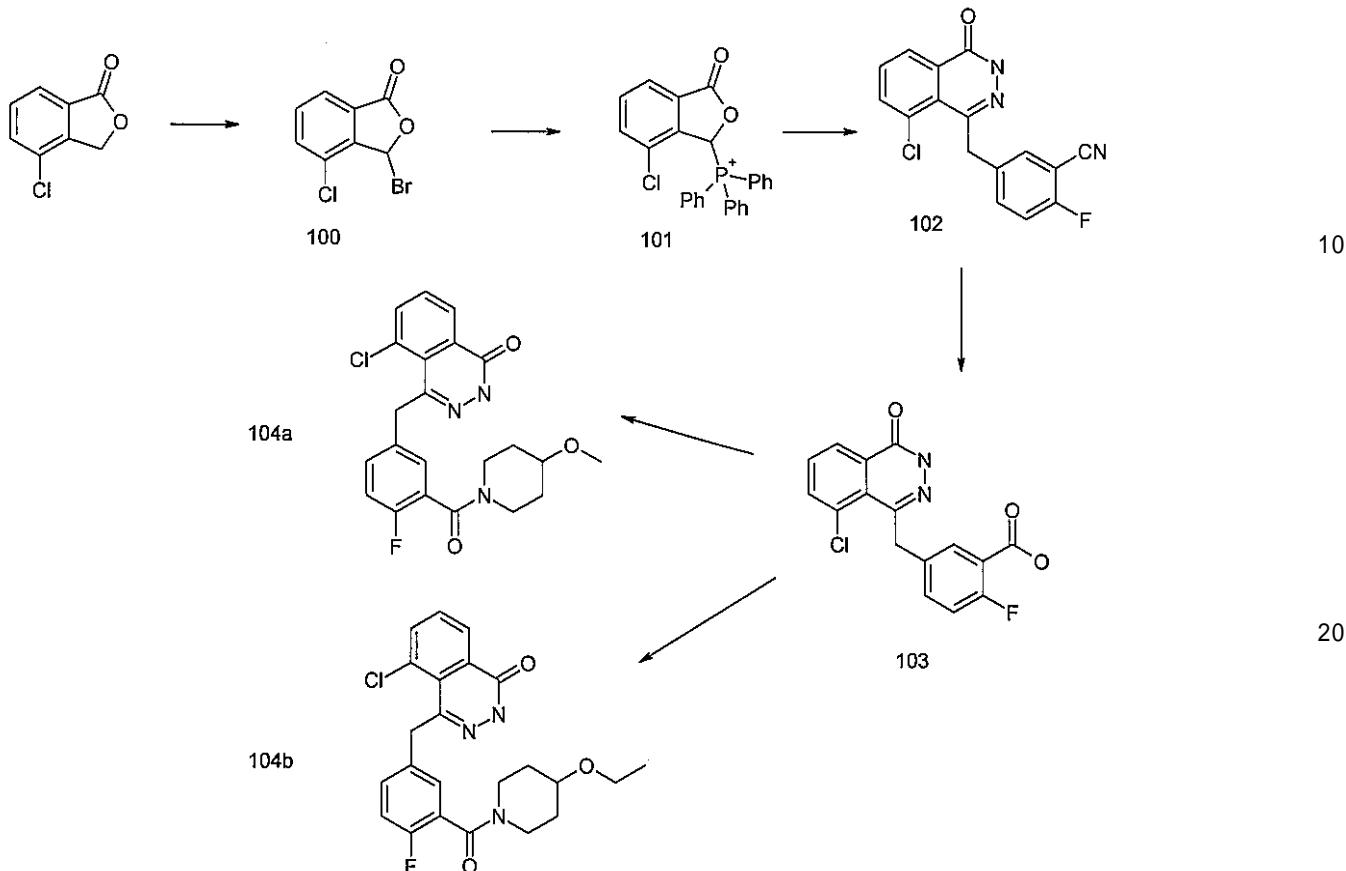
(f) 6-アミノ-4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フラジン-1(2H)-オン(99)

6-ブロモ-4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フラジン-1(2H)-オン(98)(0.2 g、0.42 mmol)、ジフェニルメタンイミン(0.076 g、0.42 mmol)および炭酸セシウム(0.275 g、0.84 mmol)をジオキサン(15 mL)に加え、窒素を用いて系を脱ガスした。これに、ジアセトキシパラジウム(0.019 g、0.08 mmol)および(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン)(0.073 g、0.13 mmol)を加え、反応液を95 °Cに2時間加熱した。反応混合物に水(50 mL)を加えて反応を止め、EtOAc(3 × 50 mL)により抽出し、有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて褐色のガムを得た。これに2.0N HCl(5.0 mL)を加えて1時間攪拌し、反応混合物に2M NaOH(10 mL)を加えて反応を止め、EtOAc(3 × 15 mL)により抽出し、有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて褐色のガムを得た。粗生成物を分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNを用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を白色の固体として得た(0.024 g、13.87 %)。¹H NMR (500.133 MHz, DMSO) δ 1.47 - 1.38 (2H, m), 1.82 - 1.73 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.23 - 3.16 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.46 - 3.41 (1H, m), 4.13 (2H, s), 5.78 (2H, s), 6.87 (1H, d), 7.00 (1H, dd), 7.14 (1H, t), 7.22 (1H, dd), 7.38 - 7.34 (1H, m), 7.93 (1H, d), 11.60 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.56 (M+H 411) 40 50

【0421】

実施例41

【化73】



【0422】

(a) 3-プロモ-4-クロロイソベンゾフラン-1(3H)-オン(100)

4-クロロイソベンゾフラン-1(3H)-オン(10 g、59.32 mmol)、(E)-2,2'-(ジアゼン-1,2-ジイル)ビス(2-メチルプロパンニトリル)(0.974 g、5.93 mmol)および1-プロモピロリジン-2,5-ジオン(11.61 g、65.25 mmol)を CCl_4 (100 mL)に溶解して2時間加熱還流した。反応液を冷却して濾過し、濾液を蒸発させて、目的の化合物を黄色のガムとして得た(14.20 g、収率97 %)。 ^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) 7.32 (1H, s), 7.61 (1H, t), 7.73 (1H, d), 7.88 (1H, d); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.28 ($\text{M}+\text{H}$ は検出されず)。

【0423】

(b) (7-クロロ-3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)トリフェニルホスホニウムプロミド(101)

3-プロモ-4-クロロイソベンゾフラン-1(3H)-オン(100)(14 g、56.57 mmol)およびトリフェニルホスフィン(14.84 g、56.57 mmol)をTHF(200 mL)に溶解して、2時間加熱還流した。反応液を冷却して濾過し、濾液を蒸発させて目的の化合物を黄色のガムとして得た(2.5 g、収率78 %)。 ^1H NMR (400.132 MHz, CDCl_3) 7.54 - 7.51 (2H, m), 7.65 - 7.59 (7H, m), 7.79 - 7.74 (3H, m), 8.07 - 8.02 (6H, m), 10.41 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.09 ($\text{M}+\text{H}$ は検出されず)。

【0424】

(c) 5-((8-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフララジン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゾニトリル(102)

(7-クロロ-3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)トリフェニルホスホニウムプロミド(101)(9.3 g、21.64 mmol)および2-フルオロ-5-ホルミルベンゾニトリル(3.55 g、23.80 mmol)をDCM(60 mL)に溶解し、これにトリエチルアミン(3.92 mL、28.13 mmol)を加えて、反応液を一晩攪拌した。反応混合物を蒸発させて、褐色の固体を得た。これに

30

40

50

水(40 mL)、EtOH(40 mL)およびDMF(4 mL)を加えた。ヒドラジン水和物(10.83 g、216.35 mmol)を加えて、反応液を一晩加熱還流した。反応液を冷却して、沈殿を濾過により収集し、EtOH(25 mL)により洗浄し、空気乾燥して、目的の化合物を黄色の固体として得た(6.10 g、90 %)。これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 4.64 (2H, s), 7.44 (1H, t), 7.63 - 7.59 (1H, m), 7.78 (1H, dd), 7.81 (1H, t), 7.98 (1H, dd), 8.33 (1H, dd); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.17 (M+H 312)。

【0425】

(d) 5-((8-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフララジン-1-イル)メチル)-2-フルオロ安息香酸(103)

5-((8-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフララジン-1-イル)メチル)-2-フルオロベンゾニトリル(102)(6.1 g、19.44 mmol)および水酸化カリウム(10.91 g、194.44 mmol)をエタノール(30 mL)および水(70 mL)に加えて、100 °C に5時間加熱した。エタノールを蒸発させて除去し、水相を酢酸エチル(1 × 75mL)により抽出した。次に、水相に濃HClを加えてpH1の酸性として固体を得た。これを濾過し、水により洗浄し、乾燥して目的の化合物をベージュ色の固体として得た(5.73 g、89 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 4.63 (2H, s), 7.21 (1H, dd), 7.44 - 7.40 (1H, m), 7.64 (1H, dd), 7.82 (1H, t), 7.98 (1H, dd), 8.34 (1H, dd), 12.87 (1H, s), 13.12 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=0.87 (M+H 333)。

【0426】

(e) 5-クロロ-4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フララジン-1(2H)-オン(104a)

5-((8-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフララジン-1-イル)メチル)-2-フルオロ安息香酸(103)(0.2 g、0.60 mmol)、4-メトキシピペリジン(0.069 g、0.60 mmol)および2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート(0.251 g、0.78 mmol)をDMF(10 mL)に溶解し、これにDIPEA(0.136 mL、0.78 mmol)を加えて、反応液を1時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、ガムをアセトニトリル(4 mL)に溶解し、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を白色の泡状物質として得た(0.100 g、38.7 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃)

1.60 - 1.49 (1H, m), 1.83 - 1.64 (2H, m), 1.94 - 1.89 (1H, m), 3.17 - 3.05 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.48 - 3.44 (2H, m), 3.61 - 3.48 (1H, m), 4.03 - 3.93 (1H, m), 4.65 (2H, s), 7.00 (1H, t), 7.17 - 7.14 (2H, m), 7.66 (1H, t), 7.80 (1H, dd), 8.49 (1H, dd) NH消失; m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.89 (M+H 430)。

【0427】

(f) 5-クロロ-4-(3-(4-エトキシピペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フララジン-1(2H)-オン(104b)

5-((8-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフララジン-1-イル)メチル)-2-フルオロ安息香酸(103)(0.2 g、0.60 mmol)、4-エトキシピペリジン(0.078 g、0.60 mmol)および2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート(0.251 g、0.78 mmol)をDMF(10 mL)に溶解し、これにDIPEA(0.136 mL、0.78 mmol)を加えて、反応液を1時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、ガムをアセトニトリル(4 mL)に溶解し、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を白色の泡状物質として得た(0.052 g、19.49 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.20 (3H, t), 1.59 - 1.48 (1H, m), 1.81 - 1.63 (2H, m), 1.94 - 1.89 (1H, m), 3.16 - 3.07 (1H, m), 3.57 - 3.45 (4H, m), 4.09 - 4.00 (1H, m), 4.65 (2H, s), 6.99 (1H, t), 7.17 - 7.13 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.66 (1H, t), 7.80 (1H, dd), 8.49 (1H, dd); NH消失; m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.08 (M+H 444)。

10

20

30

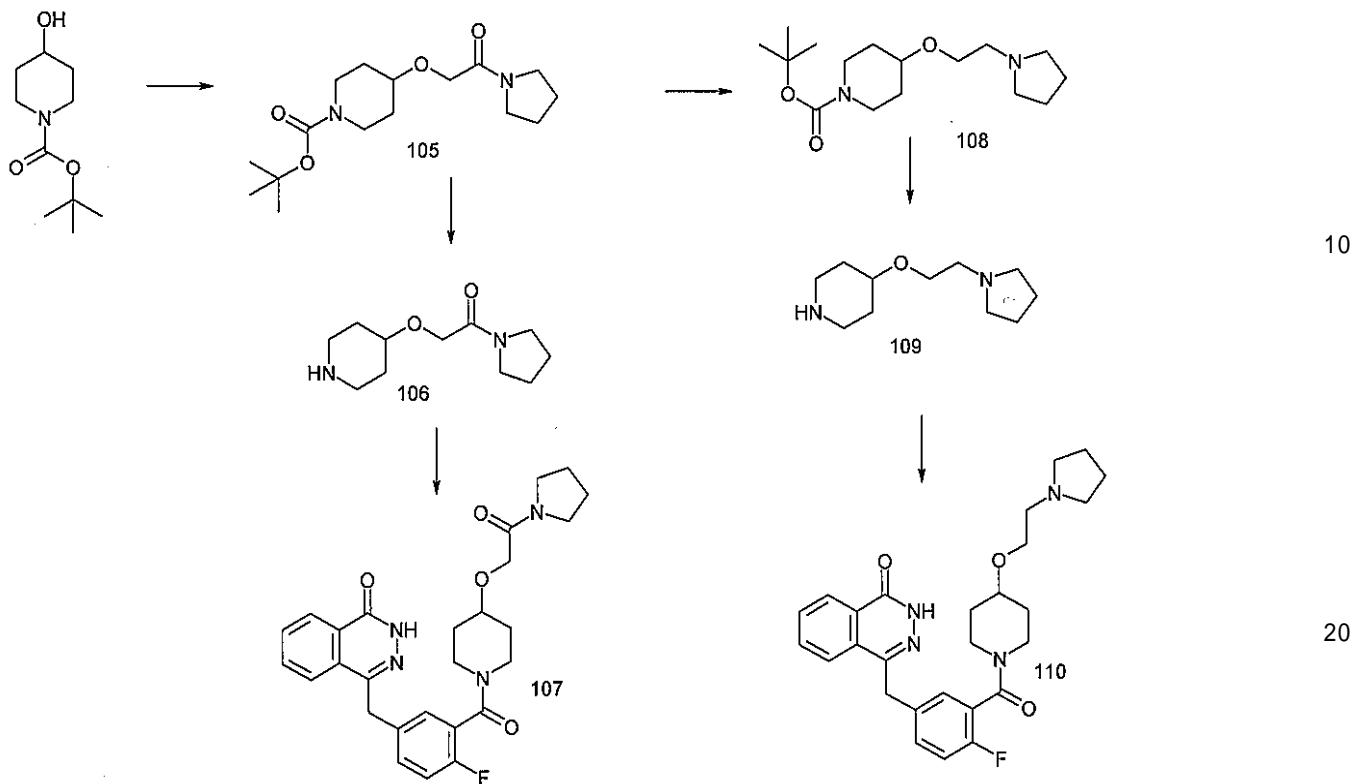
40

50

【0428】

実施例42

【化74】



【0429】

(a) *Tert*-ブチル4-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(105)

Tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(4 g、19.87 mmol)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(0.337 g、0.99 mmol)および2-クロロ-1-ピロリジン-1-イル-エタノン(3.87 g、25.84 mmol)をトルエン(50 mL)に加え、これにNaOH(19.87 g、198.75 mmol)の水(20mL)溶液を加えて、反応液を25℃で一晩攪拌した。反応混合物を水(100 mL)により反応停止させ、Et₂O(3 × 75 mL)により抽出し、有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、目的の物質を橙色の液体として得た(7.20 g、収率>100 %)。¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.40 (9H, s), 1.86 (8H, m), 3.02 (4H, s), 3.38 (2H, t), 3.54 (1H, m), 3.60 (2H, m), 4.07 (2H, s)。

【0430】

(b) 2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン(106)

4 N HClジオキサン溶液(3 mL、12 mmol)を*tert*-ブチル4-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(105)(3.5g、11.20 mmol)のメタノール(3 mL)溶液に加え、反応混合物を室温で6時間攪拌した。溶媒を除去して目的の物質をその塩酸塩として得た。この塩をメタノール(50mL)に溶解し、MP-カーボネート(14.88 g、33.61 mmol)を加えた。得られた混合物を濾過し、溶媒を除去して目的の物質を得た(1.700 g、収率71.5 %)。¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.34 (2H, m), 1.73 (2H, q), 1.86 (4H, q), 2.43 (2H, m), 2.94 (2H, m), 3.39 (4H, t), 4.04 (2H, s)。

【0431】

(c) 4-(4-フルオロ-3-(4-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(107)

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)安息香酸(1)(0.20 g、0.67 mmol)およびHBTU(0.381 g、1.01 mmol)をDMA(4 mL)に加えて、これにN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.179 mL、1.01 mmol)を加え、次いで2-(ピペリジン-4-

30

40

50

-イルオキシ)-1-(ピロリジン-1-イル)エタノン(106)(0.142 g、0.67 mmol)を加えた。反応液を2時間攪拌した後、蒸発乾固させ、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径21 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を白色の固体として得た(0.168 g、50.9 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.90 - 1.56 (m, 6H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 1 H), 3.57 - 3.42 (m, 6H), 3.72 (七重線, J = 3.6 Hz, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 4.12 (q, J = 11.9 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.79 - 7.70 (m, 3H), 8.47 - 8.44 (m, 1H), 10.01 - 9.97 (m, 1H); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.66 (M+H 493)。

10

【0432】

(d) tert-ブチル4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(108)

tert-ブチル4-(2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(105)(3.5 g、11.20 mmol)を無水THF(50 mL)に溶解し、これにボラン-硫化メチル錯体(8.40 mL、16.81 mmol)を加えて、反応液を40 °Cで3時間、次いで室温で一晩攪拌した。ガム状の混合物を蒸発させ、2.0 N炭酸ナトリウム(50 mL)により反応停止させ、EtOAc(3 × 75 mL)により抽出し、有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、目的の物質を無色の液体として得た。これを次の段階に直接使用した。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.38 - 1.58 (m, 9H), 1.73 - 1.86 (m, 4H), 1.86 - 1.97 (m, 2H), 2.09 - 2.21 (m, 2H), 2.79 - 2.91 (m, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.06 - 3.17 (m, 2H), 3.18 - 3.27 (m, 2H), 3.49 (七重線, 2H), 3.65 - 3.76 (m, 2H), 3.92 (t, 1H)。

20

【0433】

(e) 1-(2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エチル)ピペリジン(109)

4 N HClジオキサン溶液(6 mL)をMeOH(16 mL)中のtert-ブチル4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(108)(6.5 g、20.80 mmol)に加えて、反応混合物を室温で6時間攪拌した。溶媒を除去して目的の化合物をその塩酸塩として得た。この塩をメタノール(50mL)に溶解し、MP-カーボネート(14.88 g、33.61 mmol)を加えた。得られた混合物を濾過し、溶媒を除去して目的の物質を透明な液体として得た。これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.33 - 1.47 (2H, m), 1.50 - 1.71 (3H, m), 1.86 - 1.96 (4H, m), 2.50 - 2.67 (6H, m), 3.00 - 3.14 (4H, m), 3.34 (1H, 七重線), 3.55 (2H, t), 3.60 (2H, t)。

30

【0434】

(f) 4-(4-フルオロ-3-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(110)

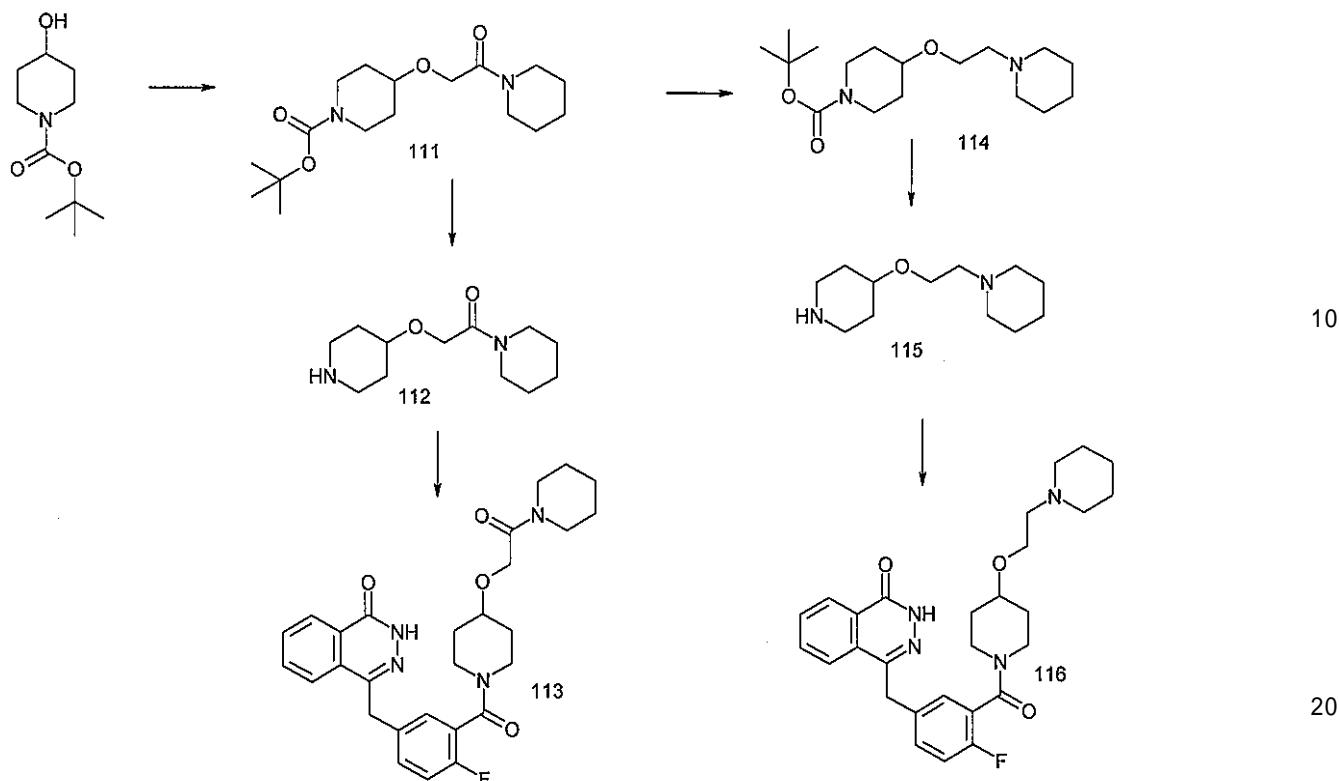
2-フルオロ-5-((4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)安息香酸(1)(0.20 g、0.67 mmol)およびHBTU(0.381 g、1.01 mmol)をDMF(4 mL)に加え、これにN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.179 mL、1.01 mmol)を加え、次いで4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン(109)(0.133 g、0.67 mmol)を加えた。反応液を2時間攪拌した後、蒸発乾固させ、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を白色の固体として得た(0.287 g、収率89 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.65 - 1.81 (6H, m), 1.87 - 1.96 (3H, m), 2.53 - 2.61 (3H, m), 2.65 - 2.72 (2H, m), 3.04 - 3.14 (1H, m), 3.38 - 3.57 (3H, m), 3.61 (2H, t), 3.97 - 4.06 (1H, m), 4.28 (2H, s), 7.01 (1H, t), 7.21 - 7.33 (2H, m), 7.68 - 7.80 (3H, m), 8.43 - 8.48 (1H, m), 9.85 - 9.95 (1H, m); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.88 (M+H 479.5)。

40

【0435】

実施例43

【化75】



【0436】

(a) tert-ブチル4-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(111)

tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(10 g、49.69 mmol)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(0.844 g、2.48 mmol)および2-クロロ-1-(ピペリジン-1-イル)エタノン(8.08 g、49.69 mmol)をトルエン(75 mL)に加え、これに、水酸化ナトリウム(49.7 g、496.86 mmol)の水(20mL)溶液を加えて、反応液を25℃で一晩攪拌した。反応混合物を水(100 mL)により反応停止させ、Et₂O(3×75 mL)により抽出し、有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、粗生成物を橙色の液体として得た(15.60 g、収率96 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.49 (9H, s), 1.51 - 1.60 (2H, m), 1.61 - 1.68 (2H, m), 1.81 - 1.90 (3H, m), 3.05 - 3.13 (2H, m), 3.35 - 3.47 (2H, m), 3.50 - 3.62 (4H, m), 3.71 - 3.79 (2H, m), 3.80 - 3.89 (2H, m), 4.13 - 4.19 (2H, m)。

【0437】

(b) 1-(ピペリジン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エタノン(112)

4 N HClジオキサン溶液(6 mL)を、tert-ブチル4-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(111)(7.5 g、22.98 mmol)のMeOH(20 mL)溶液に加えて、反応混合物を室温で6時間攪拌した。溶媒を除去して、1-(ピペリジン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エタノンをその塩酸塩として得た(2.300 g、44.2 %)。次に、この塩をメタノール(50mL)に溶解し、MP-カーボネート(14.88 g、33.61 mmol)を加えた。得られた混合物を濾過し、溶媒を除去して、目的の化合物を得た(2.300 g、44.2 %)。これをさらに精製することなく使用した。

【0438】

(c) 4-(4-フルオロ-3-(4-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(113)

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)安息香酸(1)(0.20 g、0.67 mmol)およびHBTU(0.381 g、1.01 mmol)をDMA(4 mL)に加え、これにN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.179 mL、1.01 mmol)を加え、次いで、1-(ピペリジン-1-イル)-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エタノン(112)(0.152 g、0.67 mmol)を加えた。反

30

40

50

応液を2時間攪拌した後、蒸発乾固させ、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、 5μ シリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を得た(0.303 g、収率89 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.07 - 1.39 (8H, m), 1.46 - 1.56 (1H, m), 1.61 - 1.71 (1H, m), 2.76 - 2.85 (1H, m), 3.02 - 3.09 (2H, m), 3.10 - 3.20 (4H, m), 3.34 - 3.41 (1H, m), 3.66 - 3.75 (1H, m), 3.90 - 3.93 (2H, m), 4.08 - 4.12 (2H, m), 6.99 (1H, t), 7.09 - 7.21 (2H, m), 7.57 - 7.69 (1H, m), 7.72 - 7.76 (1H, m), 8.02 - 8.06 (2H, m), 12.34 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.76 (M+H 507.5)。

【0439】

10

(d) tert-ブチル4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(114)

tert-ブチル4-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(111)(7.5 g、22.98 mmol)を無水THF(100 mL)に溶解し、これにボラン-硫化メチル錯体(17.23 mL、34.46 mmol)を加えて、反応液を40 °Cで3時間、次いで室温で一晩攪拌した。ガム状の混合物を蒸発させ、2.0 N炭酸ナトリウム(50 mL)により反応停止させ、EtOAc(3 × 75 mL)により抽出し、有機層をMgSO₄により乾燥し、濾過し、蒸発させて、tert-ブチル4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(7.3 g、収率95 %)を無色の液体として得た。これをさらに精製することなく使用した。

【0440】

20

(e) 1-(2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エチル)ピペリジン(115)

4 N HClジオキサン溶液(6 mL)をtert-ブチル4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(114)(6.5 g、20.80 mmol)のMeOH(16 mL)溶液に加えて、反応混合物を室温で6時間攪拌した。溶媒を除去して、1-(2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エチル)ピペリジンをその塩酸塩として得た(0.540 g、12.22 %)。次に、この塩をメタノール(50mL)に溶解し、MP-カーボネート(14.88 g、33.61 mmol)を加えた。得られた混合物を濾過し、溶媒を除去して目的の物質を無色の液体として得た。これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.33 - 1.47 (2H, m), 1.50 - 1.71 (3H, m), 1.86 - 1.96 (4H, m), 2.50 - 2.67 (6H, m), 3.00 - 3.14 (4H, m), 3.34 (1H, 七重線), 3.55 (2H, t), 3.60 (2H, t)。

30

【0441】

(f) 4-(4-フルオロ-3-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)ピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(116)

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)安息香酸(1)(0.20 g、0.67 mmol)およびHBTU(0.381 g、1.01 mmol)をDMA(4 mL)に加え、これにN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.179 mL、1.01 mmol)を加え、次いで1-(2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エチル)ピペリジン(115)(0.214 g、1.01 mmol)を加えた。反応液を2時間攪拌した後、蒸発乾固させ、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、 5μ シリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を得た(0.069 g、収率20.74 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃)

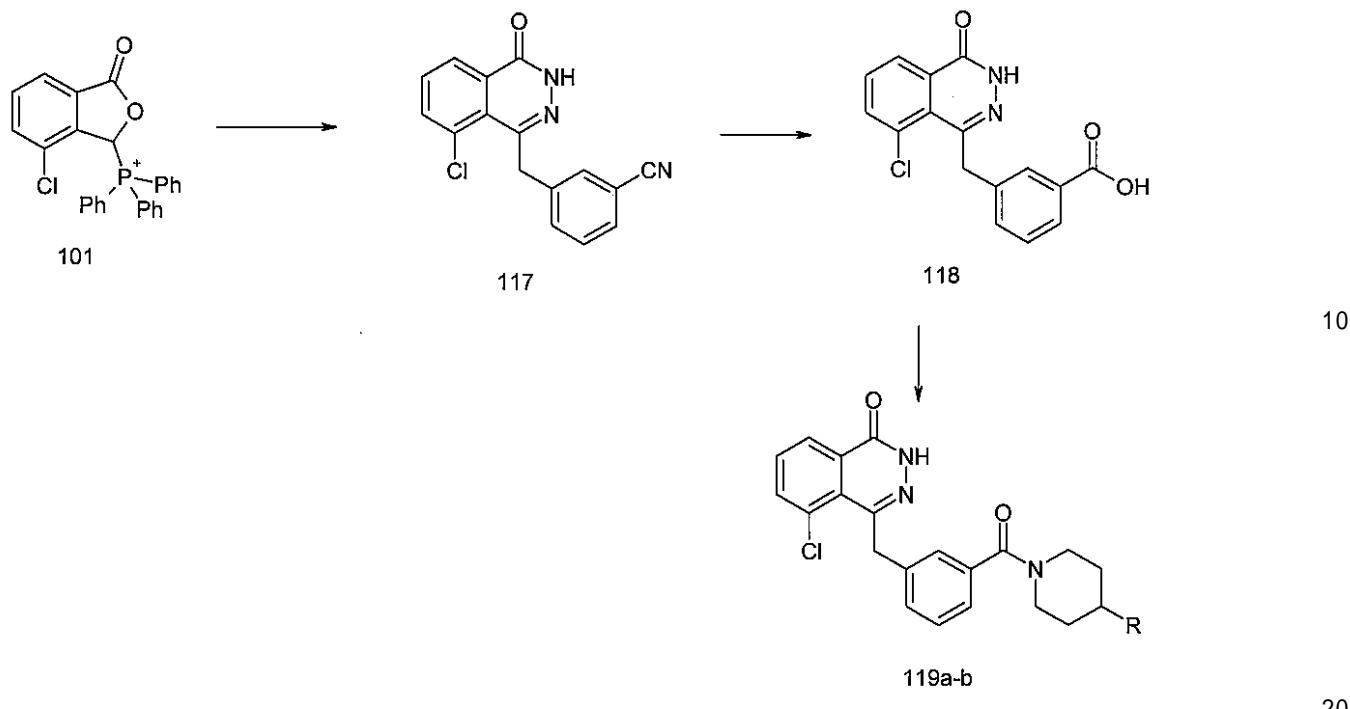
40

1.36 - 1.45 (2H, m), 1.64 - 1.94 (8H, m), 2.37 - 2.50 (4H, m), 2.55 (2H, t), 3.03 - 3.15 (1H, m), 3.37 - 3.49 (1H, m), 3.50 - 3.65 (4H, m), 3.92 - 4.04 (1H, m), 4.30 (2H, s), 7.00 (1H, t), 7.21 - 7.32 (2H, m), 7.68 - 7.79 (3H, m), 8.43 - 8.49 (1H, m), 10.49 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.01 (M+H 493.5)。

【0442】

実施例44

【化 7 6】



【表 1-5】

	R
119a	*O__
119b	*O___

[0 4 4 3]

(a) 3-((8-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフララジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル(11-7)

(7-クロロ-3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)トリフェニルホスホニウムプロミド(101)(10 g、23.26 mmol)および3-ホルミルベンゾニトリル(3.20 g、24.43 mmol)をDCM(60 mL)に溶解し、これにトリエチルアミン(4.22 mL、30.24 mmol)を加えて、反応液を一晩攪拌した。反応混合物を濾過して白色の固体を得た。これに、水(40 mL)、EtOH(40 mL)およびDMF(4 mL)を加えた。ヒドラジン水和物(11.65 g、232.64 mmol)を加えて、反応液を一晩加熱還流した。反応液を冷却し、沈殿を濾過により収集し、EtOH(25 mL)により洗浄し、空気乾燥して、目的の物質を白色の固体として得た(3.75 g、収率54.5 %)。これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 4.66 (2H, s), 7.53 - 7.47 (2H, m), 7.68 - 7.66 (2H, m), 7.81 (1H, t), 7.97 (1H, d), 8.33 (1H, d), 12.55 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI-) , RT=2.04 (M-H 294)。

[0 4 4 4]

(b) 3-((8-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフララジン-1-イル)メチル)安息香酸(118)

3-((8-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフララジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル(117)(3.75 g、12.68 mmol)および水酸化カリウム(7.11 g、126.81 mmol)をエタノール(30 mL)および水(70 mL)に加えて、100 ℃に5時間加熱した。エタノールを蒸発させて除去し、水相を酢酸エチル(1 × 75mL)により抽出した。水相に濃HClを加えてpH1に酸性化して、固体を得た。これを濾過し、水により洗浄し、乾燥して、目的の物質をベージュ色の固体として得た(3.81 g、95 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 4.67 (2H, s), 7.42 - 7.41 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.79 - 7.76 (1H, m), 7.81 (1H, t), 7.97 (1H, dd), 8.34 (1H, 50

dd), 12.88 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=0.92 (M+H 315)。

【0445】

(c) 5-クロロ-4-(3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(119a)

3-((8-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)安息香酸(118)(200 mg、0.64 mmol)および4-メトキシピペリジン(73.2 mg、0.64 mmol)をDMF(5 mL)に加え、これにN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.170 mL、0.95 mmol)を加え、次いでHBTU(362 mg、0.95 mmol)を加えた。反応混合物を0 °Cで4時間攪拌した。粗混合物を、分取LCMS(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径30 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を白色の結晶性固体として得た(62.2 mg、収率23.76 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.62 - 2.00 (3H, m), 3.02 - 3.29 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.37 - 3.65 (3H, m), 3.87 - 4.08 (1H, m), 4.69 (2H, s), 7.15 - 7.24 (3H, m), 7.29 - 7.34 (1H, m), 7.65 (1H, t), 7.77 - 7.81 (1H, m), 8.48 (1H, m), 9.85 - 10.01 (1H, m); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.80 (M+H 412.1)。

10

【0446】

(d) 5-クロロ-4-(3-(4-エトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(119bd)

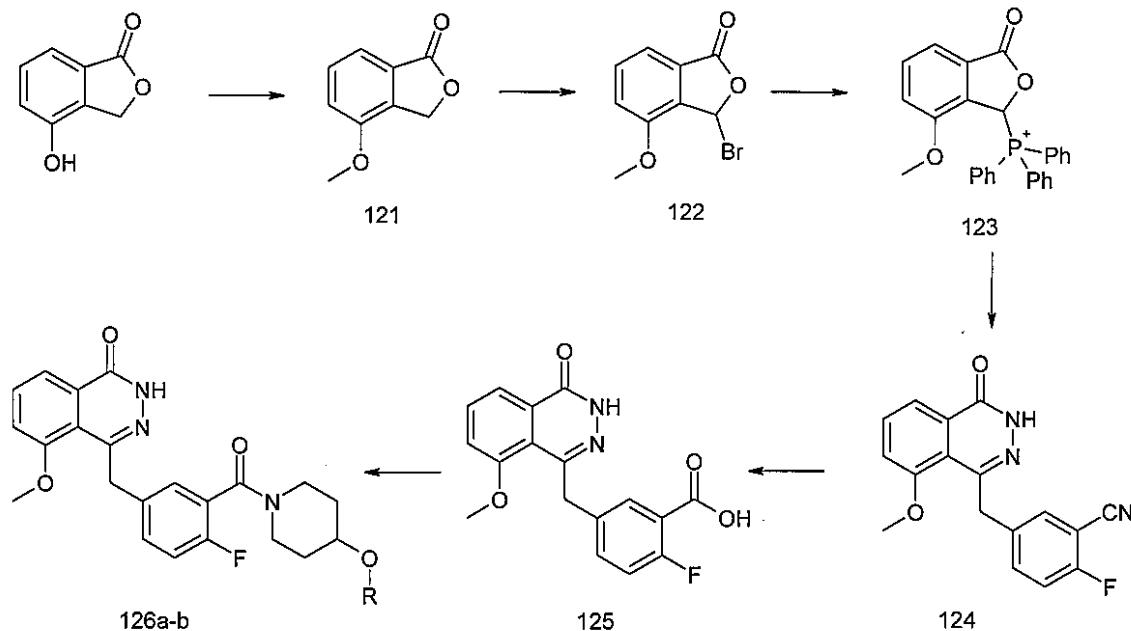
3-((8-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)メチル)安息香酸(118)(200 mg、0.64 mmol)および4-エトキシピペリジンをDMF(5 mL)に加え、これにN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.170 mL、0.95 mmol)を加え、次いでHBTU(362 mg、0.95 mmol)を加えた。溶媒を除去して、粗生成物をアセトニトリルに溶解し、分取HPLC(Waters X Bridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直径19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の物質を白色の固体として得た(111 mg、収率41.0 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.11 (3H, t), 1.17 - 1.46 (2H, m), 1.58 - 1.92 (2H, m), 2.97 - 3.42 (4H, m), 3.42 - 3.55 (3H, m), 4.68 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.21 (2H, t), 7.35 (1H, t), 7.81 (1H, t), 7.94 - 7.99 (1H, m), 8.32 - 8.36 (1H, m), 12.91 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.96 (M+H 426.7)。

20

【0447】

実施例45

【化77】



30

40

50

【0448】

(a) 4-メトキシイソベンゾフラン-1(3H)-オン(121)

ヨードメタン(1.313 mL、20.78 mmol)をDMF(50 mL)中の4-ヒドロキシイソベンゾフラン-1(3H)-オン(3.12 g、20.78 mmol)および炭酸カリウム(5.74 g、41.56 mmol)に、空気中、21°で加えた。得られた溶液を一晩攪拌した。溶媒を除去して黄色の固体を得た後、これを炭酸カリウム(70 mL)により反応停止させた。混合物を酢酸エチル(3×75mL)により抽出した。抽出物を合わせて蒸発させ、目的の物質を黄色の固体として得た(3.18 g、収率93%)。これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 3.30 (2H, s), 5.37 (2H, s), 7.31 - 7.42 (2H, m), 7.51 - 7.61 (1H, m)。

【0449】

(b) 3-ブロモ-4-メトキシイソベンゾフラン-1(3H)-オン(122)

4-メトキシイソベンゾフラン-1(3H)-オン(121)(3.18 g、19.37 mmol)および1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン(3.62 g、20.34 mmol)を四塩化炭素(40 mL)に溶解し、加熱還流した。(E)-2,2'-(ジアゼン-1,2-ジイル)ビス(2-メチルプロパンニトリル)(0.318 g、1.94 mmol)を加えて、反応液を80°で一晩攪拌した。反応液を放置して冷却し、濾過した。溶媒を除去して目的の物質を橙色の固体として得た(3.15 g、66.9%)。これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 3.91 (3H, s), 6.66 (1H, s), 7.35 - 7.40 (2H, m), 7.57 - 7.65 (1H, m)。

【0450】

(c) (7-メトキシ-3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)トリフェニルホスホニウムプロミド(123)

3-ブロモ-4-メトキシイソベンゾフラン-1(3H)-オン(122)(3.15 g、12.96 mmol)およびトリフェニルホスフィン(3.40 g、12.96 mmol)をTHF(50 mL)に溶解し、週末の間加熱還流した。反応液を冷却し、濾過して、目的の物質を白色の固体として得た(3.50 g、53.4%)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 3.42 (3H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 - 7.28 (1H, m), 7.47 - 7.53 (1H, m), 7.59 - 7.65 (6H, m), 7.74 - 7.80 (3H, m), 7.91 - 8.00 (6H, m), 9.80 (1H, s)。

【0451】

(d) 2-フルオロ-5-((8-メトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフララジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル(124)

(7-メトキシ-3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)トリフェニルホスホニウムプロミド(123)(3.5 g、6.93 mmol)および2-フルオロ-5-ホルミルベンゾニトリル(1.033 g、6.93 mmol)をDCM(30 mL)に溶解し、これにトリエチルアミン(1.255 mL、9.00 mmol)を加えて、反応液を一晩攪拌した。溶媒を除去して白色の固体を得た。これに水(20 mL)、EtOH(20 mL)およびDMF(2 mL)を加えた。ヒドラジン水和物(3.36 mL、69.26 mmol)を加えて、反応液を一晩加熱還流した。反応液を冷却し、沈殿を濾過により収集し、EtOH(25 mL)により洗浄し、空気乾燥して、目的の物質を白色の固体として得た(2.70 g、>100%)。これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 3.79 (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.31 - 7.39 (1H, m), 7.47 - 7.59 (2H, m), 7.66 - 7.73 (2H, m), 7.78 - 7.82 (1H, m), 12.40 - 12.62 (1H, m)。

【0452】

(e) 2-フルオロ-5-((8-メトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフララジン-1-イル)メチル)安息香酸(125)

2-フルオロ-5-((8-メトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフララジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル(124)(2.7 g、8.73 mmol)および水酸化カリウム(4.90 g、87.30 mmol)をエタノール(20 mL)および水(50 mL)に加えて100°に5時間加熱した。エタノールを蒸発させて除去し、水相を酢酸エチル(1×75mL)により抽出した。次に、水相に濃HClを加えてpH1に酸性化して固体を得た。これを濾過し、水により洗浄し、乾燥して目的の物質を白色の固体として得た(2.370 g、83%)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 3.82 (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.16 - 7.23 (1H, m), 7.40 - 7.46 (2H, m), 7.64 - 7.68 (1H, m), 7.76 (1H, t),

10

20

30

40

50

7.84 - 7.88 (1H, m), 12.96 - 13.28 (1H, m), 12.59 - 12.63 (1H, m)。

【0453】

(f) 4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)-5-メトキシフラジン-1(2H)-オン(126a)

2-フルオロ-5-((8-メトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフラジン-1-イル)メチル)安息香酸(125)および4-メトキシピペリジンをDMF(5 mL)に加え、これにN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.163 mL, 0.91 mmol)を加え、次いでHBTU(347 mg, 0.91 mmol)を加えた。溶媒を除去して、残渣をアセトニトリルに溶解した。沈殿した白色の固体を濾過し、乾燥して、目的の物質を白色の結晶性固体として得た(140 mg、収率54.0 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.49 - 1.60 (1H, m), 1.62 - 1.83 (2H, m), 1.86 - 1.96 (1H, m), 3.07 - 3.19 (1H, m), 3.32 - 3.36 (3H, m), 3.41 - 3.62 (3H, m), 3.78 - 3.82 (3H, m), 3.94 - 4.04 (1H, m), 4.36 - 4.46 (2H, m), 6.93 - 7.00 (1H, m), 7.10 - 7.30 (3H, m), 7.64 - 7.72 (1H, m), 8.00 - 8.12 (1H, m), 9.98 - 10.07 (1H, m); m/z (ES+) (M+H)⁺ = 426.4; HPLC RT= 1.71分。

10

【0454】

(g) 4-(3-(4-エトキシピペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)-5-メトキシフラジン-1(2H)-オン(126b)

2-フルオロ-5-((8-メトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフラジン-1-イル)メチル)安息香酸(125)(200 mg, 0.61 mmol)および4-エトキシピペリジン(79 mg, 0.61 mmol)をDMF(5 mL)に加え、これにN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.163 mL, 0.91 mmol)を加え、次いでHBTU(347 mg, 0.91 mmol)を加えた。次に、溶媒を除去し、得られた褐色の固体をアセトニトリルに溶解した。沈殿した白色の固体を濾過し、乾燥させて、目的の物質を白色の結晶性固体として得た(200 mg、収率74.7 %)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.20 (3H, t), 1.46 - 1.62 (1H, m), 1.63 - 1.82 (2H, m), 1.87 - 1.96 (1H, m), 3.07 - 3.18 (1H, m), 3.43 - 3.59 (5H, m), 3.77 - 3.82 (3H, m), 3.99 - 4.11 (1H, m), 4.45 (2H, s), 6.91 - 7.02 (1H, m), 7.11 - 7.28 (3H, m), 7.62 - 7.71 (1H, m), 8.03 - 8.08 (1H, m), 10.29 (1H, s); m/z (ES+) (M+H)⁺ = 440.41; HPLC RT= 1.87分。

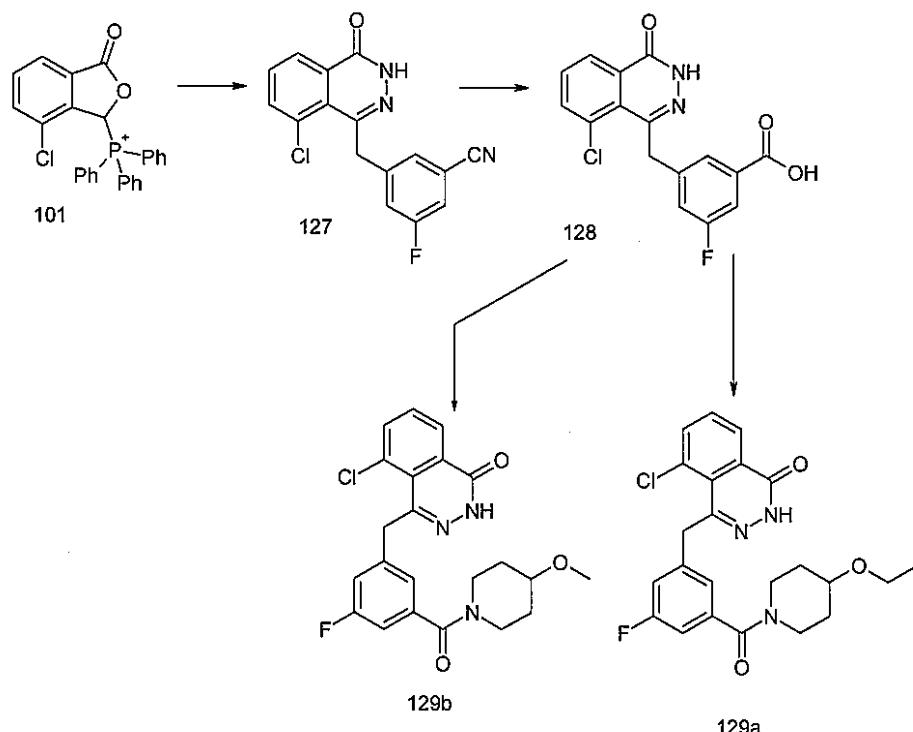
20

【0455】

実施例46

【化78】

30



40

50

【0456】

(a) 3-((8-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフララジン-1-イル)メチル)-5-フルオロベンゾニトリル(127)

(7-クロロ-3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)トリフェニルホスホニウムプロミド(101)(2.88 g、6.71 mmol)および3-フルオロ-5-ホルミルベンゾニトリル(1.0 g、6.71 mmol)をDCM(60 mL)に溶解し、これにトリエチルアミン(1.215 mL、8.72 mmol)を加えて、反応液を一晩攪拌した。反応混合物を蒸発させて褐色の固体を得た。これに、水(40 mL)、EtOH(40 mL)およびDMF(4 mL)を加えた。ヒドラジン水和物(3.36 g、67.06 mmol)を加えて、反応液を一晩加熱還流した。反応液を冷却して、沈殿を濾過により収集し、EtOH(25 mL)により洗浄し、空気乾燥して、目的の物質を黄色の固体として得た(1.260 g、收率59.9 %)。これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 4.68 (2H, s), 7.49 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.82 (1H, t), 7.99 (1H, dd), 8.34 (1H, dd), 12.82 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI-), RT=2.21 (M-H 312)。

【0457】

(b) 3-((8-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフララジン-1-イル)メチル)-5-フルオロ安息香酸(128)

3-((8-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフララジン-1-イル)メチル)-5-フルオロベンゾニトリル(127)(1.26 g、4.02 mmol)および水酸化カリウム(2.253 g、40.16 mmol)をエタノール(30 mL)および水(70 mL)に加えて、100℃に5時間加熱した。エタノールを蒸発させて除去し、水相を酢酸エチル(1×75mL)により抽出した。次に、水相に濃HClを加えてpH1に酸性化して固体を得た。これを濾過して、水により洗浄し、乾燥して目的の化合物をベージュ色の固体として得た(1.280 g、收率96 %)。¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 4.69 (2H, s), 7.35 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.82 (1H, t), 7.99 (1H, d), 8.34 (1H, d), 12.87 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=0.99 (M+H 333)。

【0458】

(c) 5-クロロ-4-(3-(4-エトキシペリジン-1-カルボニル)-5-フルオロベンジル)フララジン-1(2H)-オン(129a)

3-((8-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフララジン-1-イル)メチル)-5-フルオロ安息香酸(128)、4-エトキシペリジンおよび2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレートをDMF(10 mL)に溶解し、これにDIPEAを加えて、反応液を1時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、ガムをアセトニトリル(4 mL)に溶解して、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直徑19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を白色の泡状物質として得た(130 mg)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.20 (3H, t), 2.00 - 1.38 (4H, m), 3.29 - 3.05 (1H, m), 3.57 - 3.34 (5H, m), 4.08 - 3.91 (1H, m), 4.68 (2H, s), 6.90 (1H, d), 6.97 - 6.94 (2H, m), 7.67 (1H, t), 7.80 (1H, d), 8.50 (1H, dd); NH消失; m/z (LC-MS, ESI+), RT=2.06 (M+H 444)。

【0459】

(d) 5-クロロ-4-(3-フルオロ-5-(4-メトキシペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フララジン-1(2H)-オン(129b)

3-((8-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロフララジン-1-イル)メチル)-5-フルオロ安息香酸(128)、4-メトキシペリジンおよび2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレートをDMF(10 mL)に溶解し、これにDIPEAを加えて、反応液を1時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させて、ガムをアセトニトリル(4 mL)に溶解し、分取HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μシリカ、直徑19 mm、長さ100 mm)により、溶離液として次第に極性が低くなる水(1% NH₃を含有する)およびMeCNの混合物を用いて精製した。目的の化合物を含むフラクションを蒸発乾固させて、目的の化合物を白色の泡状物質として得た(67.0 mg)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) 1.89 - 1.40 (4H, m), 3.17 - 3.06 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.58 - 3.42 (3H, m), 4.00 -

10

20

30

40

50

3.84 (1H, m), 4.67 (2H, s), 6.97 - 6.89 (3H, m), 7.67 (1H, t), 7.81 (1H, d), 8.49 (1H, d), 10.29 (1H, s); m/z (LC-MS, ESI+), RT=1.93 (M+H 430)。

【0460】

実施例47

a) 2bの再合成

0-ベンゾトリアゾール-1-イル-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(4.55 g, 119.86 mmol)を、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)安息香酸(1)(27.5 g, 92.20 mmol)、4-メトキシピペリジン(11.68 g, 101.42 mmol)およびトリエチルアミン(30.8 mL, 221.28 mmol)のDMA(450 mL)溶液に、窒素雰囲気下、20で少しづつ加えた。得られた溶液を20で21時間攪拌した。溶液を水(2.5 L)中に注ぎ、EtOAc(×3)により抽出し、抽出物を合わせて食塩水(×3)により洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、蒸発させてガムを得た。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィーにより、イソヘキサン中0~100% EtOAcの勾配で溶離して精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させ、EtOAcを加えてスラリー化して、濾過および減圧乾燥した後、4-(4-フルオロ-3-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(2b)を白色の固体として得た(22.45 g, 61.6 %)。

10

【0461】

b) 水和物を製造するための2bのスラリー化

段階a)において合成した2bの懸濁液を水中に~25 mg/mlの濃度で調製し、20~50の間の一定温度で約48時間攪拌した。次に、目的の水和物を濾過により水から分離した。

20

【0462】

c) 2fの再合成

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)安息香酸(1)(27.07 g, 90.76 mmol)および4-エトキシピペリジン(12.11 g, 93.73 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(422 mL)溶液をトリエチルアミン(31.6 mL, 226.89 mmol)により処理して、5分間攪拌した後、0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(48.6 g, 128.15 mmol)を、10分間かけて少しづつ加えた。得られた溶液を、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した後、水(2.5 L)上に注いだ。混合物を2つのバッチに分け、それぞれのバッチを酢酸エチル(2×~750 mL)により抽出した。抽出物を合わせて、食塩水(バッチあたり~500mL)により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、濾過し、蒸発させて琥珀色のガムを得た(54 g)。これを、フラッシュシリカクロマトグラフィーにより、純粋なEtOAcによる単一組成溶離を用いて精製した。純粋なフラクションを蒸発乾固させて、粘性の泡状物質を得た。これを少量(~50 mL)のEtOAcに穏やかに加熱しながら溶解した。次に、この溶液をロータリーエバポレーターにより少し濃縮して静置した。得られた固体を酢酸エチル中に~7時間スラリー化した後、一晩静置した。次に、固体を吸引濾過により収集し、55で数時間減圧乾燥して、生成物を白色の固体として得た(20.1g)。この物質はさらに精製を必要としたので、物質をジエチルエーテル(~75~100 mL)中に入れて、2時間攪拌した。次に、固体を再び吸引濾過により収集し、乾燥した後、別に保存してあった物質と合わせて、酢酸エチル(~60 mL)中に数時間スラリー化した。混合物を週末の間静置した後、吸引濾過により固体を収集し、少量の追加の酢酸エチルにより洗浄し、55で一定の重量になるまで減圧乾燥して、4-(3-(4-エトキシピペリジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(2f)を白色の固体として得た(21.70 g, 58.4 %)。

30

【0463】

実施例48

阻害作用

化合物の阻害作用を評価するために、以下のアッセイを使用してIC₅₀値を決定した。

【0464】

HeLa細胞核抽出物から単離された哺乳類PARPを、96ウェルFlashPlates(商標)(NEN, UK)の中で、Z-緩衝液(25mM Hepes(Sigma); 12.5 mM MgCl₂(Sigma); 50mM KCl(Sigma); 1 m

40

50

M DTT(Sigma) ; 10%グリセロール(Sigma) ; 0.001% NP-40(Sigma) ; pH 7.4)と共にインキュベートし、さまざまな濃度の前記阻害剤を加えた。すべての化合物はDMSOにより希釈して、最終アッセイ濃度が10~0.01 μMの間となるようにした。そこにおいて、DMSOは各ウェルで1%の最終濃度となるようにした。ウェルあたりの総アッセイ体積は40 μlであった。

【0465】

30℃で10分間インキュベートした後、NAD(5 μM)、³H-NADおよび30mer二本鎖DNA-オリゴを含有する10 μlの反応混合物を加えることにより反応を開始した。酵素活性%を計算するために、化合物ウェル(未知試料)と組み合わせて、指定された正および負の対照の反応ウェルを測定した。次に、プレートを2分間振とうして、30℃で45分間インキュベートした。

10

【0466】

インキュベーションの後、各ウェルに50 μlの30%酢酸を加えて反応を止めた。次に、プレートを室温で1時間振とうした。

【0467】

プレートをTopCount NXT(商標)(Packard, UK)に移してシンチレーション計数をおこなった。記録された値は、各ウェルの30秒計数した後のカウント毎分(cpm)である。

【0468】

次に、各化合物の酵素活性%を下記の等式を用いて計算する。

【数1】

20

$$\text{阻害\%} = 100 - \left[100 \times \frac{(\text{未知試料の cpm} - \text{負の対照の平均 cpm})}{(\text{正の対照の平均 cpm} - \text{負の対照の平均 cpm})} \right]$$

【0469】

IC₅₀値(酵素活性の50%が阻害される濃度)を計算した。これは、通常10 μMから0.001 μMまでの異なる濃度範囲に渡って決定される。このようなIC₅₀値は、増大した化合物の効力を確認するための比較値として使用される。

【表 16】

	IC_{50} (nM)
2a	7
2b	5
2c	4
2d	4
2e	4
2f	3
2g	4
2h	4
2i	4
2j	5
4a	13
4b	5
4c	16
6a	4
6b	7
6c	16
6d	7
6e	10
6f	8
7	8
8a	3
8b	2
8c	5
8d	4
8e	5
8f	2
9	7
10	3
11	4
12	7
15	10
16	6
19	5

10

20

30

40

20	5
24	6
25	7
26a	4
26b	10
26c	3
26d	6
26e	6
26f	5
26g	7
26h	3
26i	2
26j	5
26k	1
26l	5
26m	7
29	3
35a	479
36	4
37	5
39	5
40	6
46	11
47a	10
47b	30
52a	152
52b	55
54	18
56	14
58	19
60	26
63	69
65	40
68	24
69	8
70	6
71	9

10

20

30

40

72a	664
72b	677
72c	1739
72d	1028
73	5
74	8
77	8
80	11
83	14
86	18
89	7
90	9
93	8
98	135
99	11
104a	9
104b	7
107	9
110	22
113	8
116	46
119a	21
119b	13
126a	6
126b	6
129a	4
129b	23

10

20

30

40

50

【0472】

増強率(Potentiation Factor)

化合物の増強因子(PF_{50})を、対照の細胞増殖の IC_{50} を、PARP阻害剤を加えた細胞増殖の IC_{50} で割った比として計算する。対照細胞および化合物処理細胞の増殖阻害曲線はどちらもアルキル化剤メチルメタンスルホネート(MMS)の存在下で試験したものである。試験化合物は、 $0.2 \mu M$ の一定濃度で使用した。MMSの濃度は、 $0 \sim 10 \mu g/ml$ の範囲であった。

【0473】

細胞増殖は、スルホローダミンB(SRB)アッセイ(Skehan, P.ら, (1990) "New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening." J. Natl. Cancer Inst., 第82巻, p. 1107-1112.)を用いて評価した。2,000個の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 $100 \mu l$ の体積で播種し、37℃で6時間インキュベートした。細胞を、培地単独または 30 nM もしくは 200 nM の最終濃度でPARP阻害剤を含有する培

地のいずれかにより交換した。細胞をさらに1時間増殖させた後、種々の濃度（典型的には0、1、2、3、5、7および10 µg/ml）のMMSを、未処理の細胞またはPARP阻害剤により処理された細胞に加えた。PARP阻害剤による増殖阻害を評価するためにPARP阻害剤のみにより処理された細胞を使用した。

【0474】

細胞をさらに16時間放置した後、培地を交換して、細胞を37℃でさらに72時間増殖させた。次に、培地を除去して、100 µlの氷冷10%(w/v)トリクロロ酢酸により細胞を固定した。プレートを4℃で20分間インキュベートした後、水により4回洗浄した。次に、細胞の入った各ウェルを、100 µlの0.4%(w/v)SRB（1%酢酸中）により20分間染色した後、1%酢酸により4回洗浄した。次に、プレートを室温で2時間乾燥した。各ウェルに100 µlの10mM Tris塩基を加えることにより、染色細胞から染料を可溶化した。プレートを穏やかに振とうし、室温に30分間放置した後、Microquantマイクロタイタープレートリーダーにより564nmの光学濃度を測定した。10

【表17】

特許品	$\text{PF}_{50} (30\text{nM})$
2b	3.0
2c	1.9
2d	2.1
2e	1.6
2f	14.1
2g	4.3
2h	2.9
2i	16.7
2j	3.0
4a	1.2
4b	2.2
4c	1.2
6a	1.7
6b	1.5
6c	1.2
6d	1.4
6e	1.5
6f	1.8
7	4.0
8a	1.6
8b	23.6
8c	12.2
8d	1.2
8e	1.4
8f	4.1
9	1.3
10	3.1
11	33.6
12	2.1
15	4.4
16	3.4
19	2.5
20	2.0
24	1.5
25	2.1

10

20

30

40

26a	3.7
26b	1.5
26c	32.4
26d	4.0
26e	2.7
26f	4.4
26g	1.6
26h	12.7
26i	8.0
26j	1.2
26k	26.8
26l	1.2
26m	2.4
29	25.9
36	14.5
37	1.7
39	1.4
40	2.2
46	20.1
47a	1.8
54	1.3
58	1.0
60	1.0
63	1.0
69	1.7
70	32.1
71	4.0
73	6.2
74	1.5
77	3.1
80	1.5
83	1.7
89	1.9
90	1.1
93	2.8
99	1.0
104a	1.3

10

20

30

40

104b	2.2
107	1.7
113	5.8
119a	1.0
119b	1.2
126a	11.0
126b	7.4
129a	1.0

10

20

30

40

【表18】

	PF ₅₀ (200nM)
2a	3
2b	15
2c	7
2d	11
2e	8
2f	25
6a	4.2
6b	3.5
6c	1.5
6d	3.5
6e	1.9
6f	5.0
36	24.3
37	10.6
40	19.8
46	3.24
70	19.5
71	8.9
73	27.8
113	23.1

50

【0477】

実施例49

P-糖タンパク質(MDR1aおよびMDR1bとしても知られるABC1aおよびABC1bトランスポーター糖タンパク質)を高発現するKBA1として知られるHeLa細胞系由来の細胞ならびに対応するKB31として知られる非P-糖タンパク質発現系を、 1.00×10^4 細胞/mlで80 μl/ウェル = 8

00細胞/ウェル[DMEM, 10% FBS, PSG]で、96ウェル組織培養プレートに播種して、4時間接着させた。インキュベーション時間の後、公知のP-gp阻害剤である200 μMベラパミル(Verapamil) (20 μMの最終濃度とする)または媒体培地(vehicle media)を細胞プレートの種々のウェルに10 μl/ウェルの量で加えた。96ウェルプレートをインキュベーター中に1時間入れた後、10 μlの試験化合物(もしくは対照として公知の基質エトポシド(Etoposide))または10 μl PBS/1% DMSO媒体(対照ウェル)を、ベラパミル含有または培地対照ウェルのいずれかに加えた。試験化合物を、通常100 μM~0.3 μMまでのさまざまな濃度範囲に渡って試験した。

【0478】

次に、細胞プレートを5日間インキュベートした後、前記のスルホローダミンB(SRB)アッセイを用いて細胞増殖を測定した。ベラパミルが存在する場合および存在しない場合(対照ウェル)におけるKBA1に対する試験化合物の細胞増殖活性を用いて、それぞれの化合物についてP-gp基質活性を計算した。用量変更比(Dose Modification Ratio)(DMR)をKBA1から計算した。ここで、それぞれの試験化合物について、比はベラパミルが存在しない場合の化合物のIC₅₀をベラパミルが存在する場合の細胞増殖のIC₅₀で割ったものである。P-gpの基質でない化合物は、<1.5のDMRを有するのに対して、P-gpにより活性に排出される化合物は、一般に>1.5のDMR、より典型的には2よりも大きいDMRを示す。

【0479】

化合物2bは1.3のDMRを有し、化合物2fは1.0のDMRを有する。

【0480】

実施例50

試験化合物の溶解度を、Leach, A.ら, J Med Chem (2006), 第49(23)巻, p. 6672-6682に記載された方法に従って測定した。

【0481】

溶解度の値は、pH 7.4の0.1 Mリン酸緩衝液中、25 ℃で、化合物を24時間攪拌することにより測定する。二回の遠心分離により溶解していない物質から上清を分離した後、質量分析によるピークの同定と組み合わせた一般的なHPLC-UV法を用いて、DMSO中の既知の濃度を標準として、分析および定量化をおこなう。

【0482】

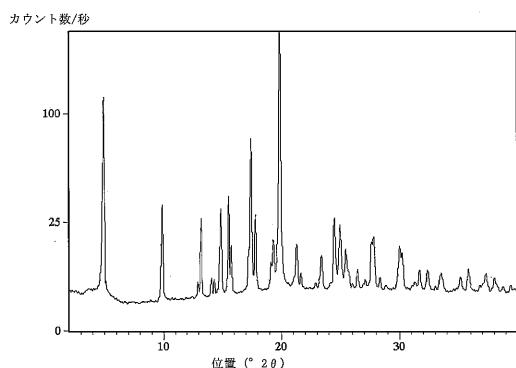
化合物2bは、1070 μMの溶解度を有し、化合物2fは、211 μMの溶解度を有する。

10

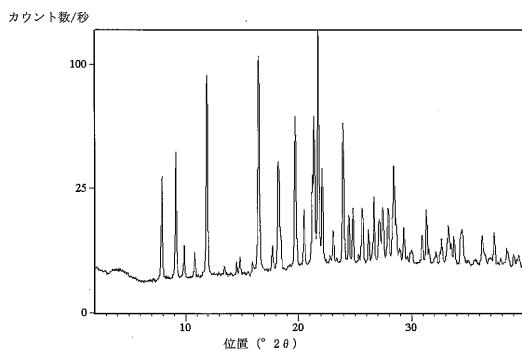
20

30

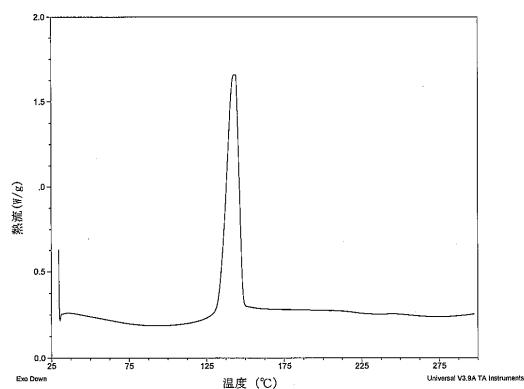
【図1】



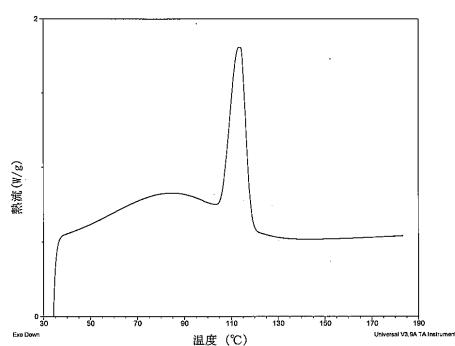
【図3】



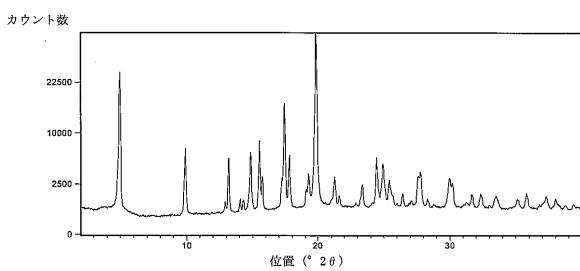
【図2】



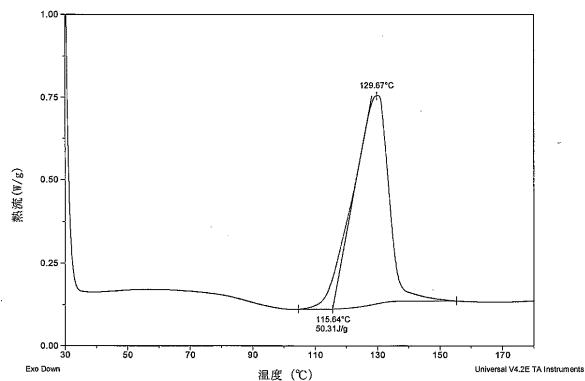
【図4】



【図5】



【図6】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2009/000181									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/10 C07D401/14 C07D405/14 C07D487/04 C07D491/10 A61K31/502 A61K31/5025 A61P35/00											
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched											
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2004/080976 A (KUDOS PHARM LTD [GB]; MAYBRIDGE LTD [GB]) 23 September 2004 (2004-09-23) cited in the application claims 1,9-21 page 54; compound 20 page 26; compounds 25,26</td> <td style="padding: 2px;">1-26</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2006/021801 A (KUDOS PHARM LTD [GB]; JAVAID MUHAMMAD HASHIM [GB]; SMITH GRAEME CAMERO) 2 March 2006 (2006-03-02) cited in the application claims 1,11-23</td> <td style="padding: 2px;">1-26</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2004/080976 A (KUDOS PHARM LTD [GB]; MAYBRIDGE LTD [GB]) 23 September 2004 (2004-09-23) cited in the application claims 1,9-21 page 54; compound 20 page 26; compounds 25,26	1-26	X	WO 2006/021801 A (KUDOS PHARM LTD [GB]; JAVAID MUHAMMAD HASHIM [GB]; SMITH GRAEME CAMERO) 2 March 2006 (2006-03-02) cited in the application claims 1,11-23	1-26
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	WO 2004/080976 A (KUDOS PHARM LTD [GB]; MAYBRIDGE LTD [GB]) 23 September 2004 (2004-09-23) cited in the application claims 1,9-21 page 54; compound 20 page 26; compounds 25,26	1-26									
X	WO 2006/021801 A (KUDOS PHARM LTD [GB]; JAVAID MUHAMMAD HASHIM [GB]; SMITH GRAEME CAMERO) 2 March 2006 (2006-03-02) cited in the application claims 1,11-23	1-26									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.									
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed											
Date of the actual completion of the International search 8 April 2009		Date of mailing of the International search report 06/05/2009									
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Seitner, Irmgard									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2009/000181

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004080976 A	23-09-2004	AU	2004220321 A1	23-09-2004
		BR	PI0408284 A	07-03-2006
		CA	2517629 A1	23-09-2004
		EC	SP056094 A	01-03-2006
		EP	1633724 A1	15-03-2006
		GB	2415430 A	28-12-2005
		HK	1079530 A1	20-10-2006
		HR	20050895 A2	31-12-2005
		IS	8052 A	28-09-2005
		JP	4027406 B2	26-12-2007
		JP	2006519827 T	31-08-2006
		JP	2008001718 A	10-01-2008
		KR	20060054172 A	22-05-2006
		MA	27758 A1	01-02-2006
		MX	PA05009661 A	08-03-2006
		NZ	542680 A	29-08-2008
-----	-----	-----	-----	-----
WO 2006021801 A	02-03-2006	AU	2005276229 A1	02-03-2006
		BR	PI0514632 A	17-06-2008
		CA	2577191 A1	02-03-2006
		EP	1791827 A1	06-06-2007
		JP	2008510783 T	10-04-2008
		KR	20070057859 A	07-06-2007

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
A 6 1 K 31/5025 (2006.01)	A 6 1 K 31/5025	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
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	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,K,E,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

- (72) 発明者 メナー , キース , アラン
 イギリス国 シービー 4 0 ピーイー 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 , 4 1 0 クドス ファーマシューティカルズ リミテッド
- (72) 発明者 ジャバイド , ムハマド , ハシム
 イギリス国 シービー 4 0 ピーイー 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 4 1 0 , クドス ファーマシューティカルズ リミテッド
- (72) 発明者 ゴメス , シルヴィー
 イギリス国 シービー 4 0 ピーイー 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 4 1 0 , クドス ファーマシューティカルズ リミテッド
- (72) 発明者 ヒュマーソーン , マーク , ジェフリー
 イギリス国 シービー 4 0 ピーイー 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 4 1 0 , クドス ファーマシューティカルズ リミテッド
- (72) 発明者 レンス , カルロス , フェナンデス
 イギリス国 シービー 4 0 ダブリュイー 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 4 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 マーティン , ニオール , モリソン , バー
 イギリス国 シービー 4 0 ピーイー 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 , 4 1 0 クドス ファーマシューティカルズ リミテッド
- (72) 発明者 ラッジ , デビッド , アラン
 イギリス国 エスケー 1 0 4 ティージー チェシャー , マックレスフィールド , オルダーレイ
 パーク , メレサイド , アストラゼネカ ピーエルシー
- (72) 発明者 ロバーツ , クレイグ , アンソニー
 イギリス国 エスケー 1 0 4 ティージー チェシャー , マックレスフィールド , オルダーレイ
 パーク , メレサイド , アストラゼネカ ピーエルシー
- (72) 発明者 ブレーズ , ケビン
 イギリス国 エスケー 1 0 4 ティージー チェシャー , マックレスフィールド , オルダーレイ
 パーク , メレサイド , アストラゼネカ ピーエルシー

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA04 AA07 BB04 BB07 CC08 CC16 EE01 EE03 FF01
FF02 FF05 GG01 GG03 HH04
4C063 AA01 AA03 AA05 BB03 BB06 BB08 CC28 CC29 CC34 CC73
DD10 DD12
4C086 AA01 AA02 AA03 BC41 BC42 BC48 BC73 CB05 GA02 GA07
GA08 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA36 ZA40 ZB26 ZB33
ZB35 ZC20

【要約の続き】

C_{5-7} 含酸素複素環基を形成し、ここで、前記複素環基は場合により置換されているか、または C_{5-7} 芳香族環に縮合している]の化合物。これらの化合物は、血管疾患；敗血症性ショック；虚血性傷害；神経毒性；出血性ショック；ウイルス感染の治療に用いるPARPの活性を阻害するための医薬の調製に有用であり、あるいは癌治療における補助剤としての使用、または電離放射線もしくは化学療法剤による治療効果に対する腫瘍細胞の増強に有用である。

【選択図】なし