

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5516397号

(P5516397)

(45) 発行日 平成26年6月11日 (2014. 6. 11)

(24) 登録日 平成26年4月11日 (2014. 4. 11)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12 C S P

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 3

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

A 6 1 K 31/502

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 25 (全 222 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-502144 (P2010-502144)  
 (86) (22) 出願日 平成20年4月3日 (2008. 4. 3)  
 (65) 公表番号 特表2010-523568 (P2010-523568A)  
 (43) 公表日 平成22年7月15日 (2010. 7. 15)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/004432  
 (87) 国際公開番号 W02008/124083  
 (87) 国際公開日 平成20年10月16日 (2008. 10. 16)  
 審査請求日 平成23年1月24日 (2011. 1. 24)  
 (31) 優先権主張番号 60/922, 205  
 (32) 優先日 平成19年4月5日 (2007. 4. 5)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500049716  
 アムジェン・インコーポレーテッド  
 アメリカ合衆国 シーエー 91320,  
 サウザンド オークス, ワン アムジェン  
 センター ドライブ  
 (74) 代理人 100103920  
 弁理士 大崎 勝真  
 (74) 代理人 100114188  
 弁理士 小野 誠  
 (74) 代理人 100140523  
 弁理士 渡邊 千尋  
 (74) 代理人 100119253  
 弁理士 金山 賢教  
 (74) 代理人 100124855  
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

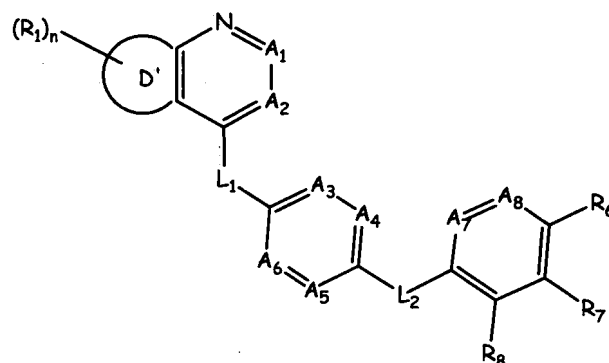
(54) 【発明の名称】 オーロラキナーゼ調節物質及び使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物又は医薬として許容されるその塩

【化 1】



I

(A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> の各々は、独立に、N 又は CR<sup>2</sup> であり (但し、A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> の 1 つ以下が N である。)) ;

A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup> 及び A<sup>6</sup> の各々は、独立に、N 又は CR<sup>3</sup> であり (但し、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup> 及び A<sup>6</sup> の 2 つ以下が N である。)) ;

L<sup>1</sup> は、-O-、-NR<sup>4</sup>-、-S-、-C(O)-、-S(O)-、-SO<sub>2</sub>-又は

— $\text{CR}^4\text{R}^4$ であり（各 $\text{R}^4$ は、独立に、H、ハロ、OH、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシル、 $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{CN}-$ 又は $\text{C}_{1-6}$ アルキルである。）；

$\text{L}^2$ は $-\text{NR}^4-$ であり（ $\text{R}^4$ はH、CN又は $\text{C}_{1-6}$ アルキルである。）

$\text{A}^7$ 及び $\text{A}^8$ の各々は、独立に、Nであり；

$\text{D}'$ は炭素原子の5員又は6員環であり、O、N及びSから選択される1から3個のヘテロ原子を任意に含み、ならびに前記環は、 $\text{R}^1$ の置換基のn個で独立に、任意に置換されており；

各 $\text{R}^1$ は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、アセチル、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $\text{C}_{2-10}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-10}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{4-10}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_{1-10}$ アルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ ジアルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ アルコキシル、 $\text{C}_{1-10}$ チオアルコキシル、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^9$ 又は $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ であり；

各 $\text{R}^2$ は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $\text{C}_{2-10}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-10}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{4-10}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_{1-10}$ アルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ ジアルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ アルコキシル、 $\text{C}_{1-10}$ チオアルコキシル又は $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ であり；

各 $\text{R}^3$ は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $\text{C}_{2-10}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-10}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{4-10}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_{1-10}$ アルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ ジアルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ アルコキシル、 $\text{C}_{1-10}$ チオアルコキシル又は $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ であり；

$\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 及び $\text{R}^8$ の各々は、独立に、 $\text{R}^9$ であり；

あるいは、 $\text{R}^6$ 又は $\text{R}^8$ の何れかは、独立に、 $\text{R}^7$ 及びそれらが結合している炭素原子と一緒に、O、N又はSから選択される1から3個のヘテロ原子を任意に含む、完全に飽和の又は部分的若しくは完全に不飽和の炭素原子の5員又は6員環を形成し、並びに該環は $\text{R}^9$ の1から4個の置換基で独立に、任意に置換されており；

各 $\text{R}^9$ は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、アセチル、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $\text{C}_{2-10}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-10}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{4-10}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_{1-10}$ アルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ ジアルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ アルコキシル、 $\text{C}_{1-10}$ チオアルコキシル、 $\text{SR}^{10}$ 、 $\text{OR}^{10}$ 、 $\text{NR}^4\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{COOR}^{10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^4(\text{COOR}^{10})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^{10}$ 又は完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式又は6から12員の二環式環系であり、前記環系は炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $\text{C}_{2-10}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-10}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{4-10}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_{1-10}$ アルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ ジアルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ アルコキシル、 $\text{C}_{1-10}$ チオアルコキシル及び前記環系の環の各々は $\text{R}^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、OH、オキソ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシル、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{1-10}$ アルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ ジアルキルアミノ、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；

$\text{R}^{10}$ は、H、アセチル、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $\text{C}_{2-10}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-10}$ アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{4-10}$ シクロアルケニル、 $\text{C}_{1-10}$ アルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ ジアルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ アルコキシル、 $\text{C}_{1-10}$ チオアルコキシル又は完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の

10

20

30

40

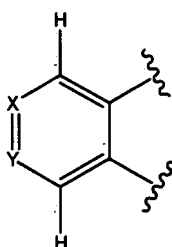
50

3員から8員の単環式又は6から12員の二環式環系であり、前記環系は炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル及び前記環系の環の各々は、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；並びに

nは、0、1、2、3又は4であり；

但し、(1)  $D'$  がフェニル環であり、 $A^1$  がCHであり、及び $A^2$  が $CR^2$ である場合には、 $R^2$  はCNでなく、又は(2)  $A^1$  がCHであり、 $A^2$  がNであり、及び $L^1$  が $-NR^4$ である場合には、 $D'$  は、

【化2】



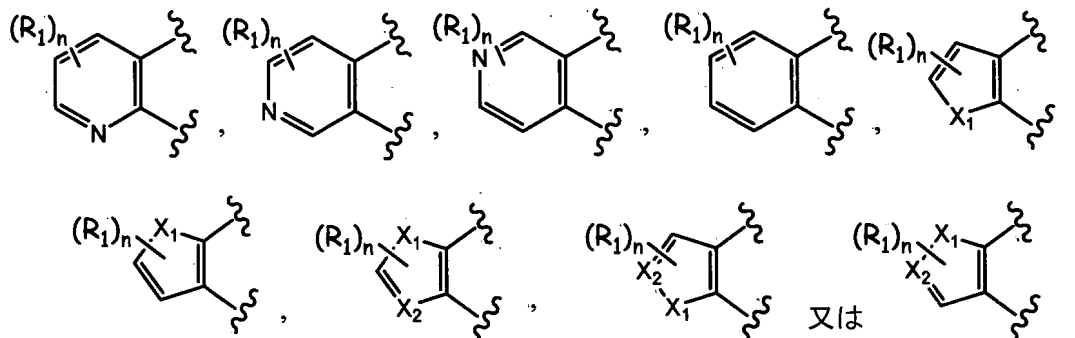
(X及びYの一方はNであり、並びにX及びYの他方は任意に置換された炭素原子である。)

ではない。)

【請求項2】

$D'$  が

【化3】



( $X^1$  はO、S又は $NR^1$ であり、 $X^2$  は $CR^1$ 又はNであり、並びに $R^1$ 及びnは請求項1で定義されているとおりである。)

である、請求項1の化合物又は医薬として許容されるその塩。

【請求項3】

$L^1$  が $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^4-$ であり、 $L^2$  が $-NR^4-$ であり、及び各 $R^4$ が独立に請求項1に定義されているとおりである、請求項1の化合物又は医薬として許容されるその塩。

【請求項4】

$R^6$  が完全に飽和の又は部分的若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式又は6員から12員の二環式環系であり、前記環系は炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニ

ル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル及び前記環系の環の各々が $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ ジアルキルアミノ-、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換されており；並びに

$R^7$  及び  $R^8$  が、これらが結合している炭素原子と一緒に、O、N又はSから選択される1から3個のヘテロ原子を任意に含む、完全に飽和の又は部分的若しくは完全に不飽和の炭素原子の5員又は6員環を形成し、及び該環が $R^9$ の1から4個の置換基で独立に、

10

請求項1の化合物又は医薬として許容されるその塩。

【請求項5】

$A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$  及び  $A^6$  の少なくとも1つが独立にNである、請求項1の化合物又は医薬として許容されるその塩。

【請求項6】

$A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$  及び  $A^6$  の各々が独立にCHである、請求項1の化合物又は医薬として許容されるその塩。

【請求項7】

$A^1$  及び  $A^2$  の各々が、独立に $CR^2$ であり；

20

$L^1$  が、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^4-$ であり；

$L^2$  が、 $-NR^4-$ であり；及び

$R^6$  が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノーピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2,3-ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾーピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジニル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキソリル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はピラニルであり、これらの各々が、 $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ ジアルキルアミノ-、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換されている、

30

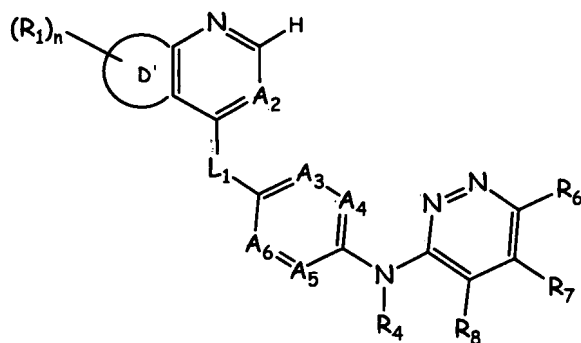
請求項1の化合物又は医薬として許容されるその塩。

40

【請求項8】

式IIを有する請求項1の化合物又は医薬として許容されるその塩

## 【化 4】



## II

(A<sup>2</sup> は、N又はCR<sup>2</sup>であり；

A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>及びA<sup>6</sup>の各々は、独立に、N又はCR<sup>3</sup>であり（但し、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>及びA<sup>6</sup>の2つ以下がNである。）；

L<sup>1</sup> は、-O-、-S-又は-NR<sup>4</sup>-であり；

D' は、O、N及びSから選択される1から3個のヘテロ原子を任意に含む、炭素原子の5員又は6員環であり、並びに該環はR<sup>1</sup>の置換基のn個で独立に、任意に置換されており；

各R<sup>1</sup> は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、S  
H、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、アセチル、C<sub>1-10</sub>-アルキル、C<sub>2-10</sub>-アルケニル、C<sub>2-10</sub>-アルキニル、C<sub>3-10</sub>-シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>-シクロアルケニル、C<sub>1-10</sub>-アルキルアミノ-、C<sub>1-10</sub>-ジアルキルアミノ-、C<sub>1-10</sub>-アルコキシル、C<sub>1-10</sub>-チオアルコキシル、-SR<sup>9</sup>、-OR<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>又は-C(O)R<sup>9</sup>であり；

R<sup>2</sup> は、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、OH、SH、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、  
C<sub>1-10</sub>-アルキル、C<sub>2-10</sub>-アルケニル、C<sub>2-10</sub>-アルキニル、C<sub>3-10</sub>-  
シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>-シクロアルケニル、C<sub>1-10</sub>-アルキルアミノ-、C<sub>1-10</sub>-  
ジアルキルアミノ-、C<sub>1-10</sub>-アルコキシル、C<sub>1-10</sub>-チオアルコキシル又は-C(O)R<sup>9</sup>であり；

各R<sup>3</sup> は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、  
NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>-アルキル、C<sub>2-10</sub>-アルケニル、C<sub>2-10</sub>-アルキニル、C<sub>3-10</sub>-  
シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>-シクロアルケニル、C<sub>1-10</sub>-アルキルアミノ-、C<sub>1-10</sub>-  
ジアルキルアミノ-、C<sub>1-10</sub>-アルコキシル、C<sub>1-10</sub>-  
チオアルコキシル又は-C(O)R<sup>9</sup>であり；

R<sup>4</sup> はH又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup> は、完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式又は  
6から12員の二環式環系であり、前記環系は、炭素原子から形成され、単環式の場合に  
は1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、  
前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、C<sub>1-10</sub>-アルキル、C<sub>2-10</sub>-アル  
ケニル、C<sub>2-10</sub>-アルキニル、C<sub>3-10</sub>-シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>-シクロア  
ルケニル、C<sub>1-10</sub>-アルキルアミノ-、C<sub>1-10</sub>-ジアルキルアミノ-、C<sub>1-10</sub>-  
アルコキシル、C<sub>1-10</sub>-チオアルコキシル及び前記環系の環の各々はR<sup>10</sup>、ハ  
ロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、OH、オキソ、C<sub>1-6</sub>  
アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-10</sub>-アルキルアミ  
ノ-、C<sub>1-10</sub>-ジアルキルアミノ-、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で  
独立に、任意に置換され；

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>の各々は、独立に、R<sup>9</sup>であり；

あるいは、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、独立に、これらが結合している炭素原子と一緒に、O、N  
又はSから選択される1から3個のヘテロ原子を任意に含む、完全に飽和の又は部分的若

10

20

30

40

50

しくは完全に不飽和の炭素原子の5員又は6員環を形成し、及び該環は $R^9$ の1から4個の置換基で独立に、任意に置換されており；

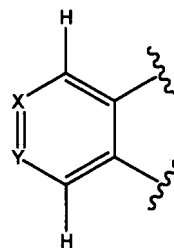
各 $R^9$ は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、アセチル、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル、 $SR^{10}$ 、 $OR^{10}$ 、 $NR^4R^{10}$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4C(O)R^{10}$ 、 $NR^4C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4(COOR^{10})$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^4R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ 又は完全に飽和の若しくは部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式若しくは6から12員の二環式環系であり、前記環系は、炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル及び前記環系の環の各々は $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；

$R^{10}$ は、H、アセチル、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル又は完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式又は6から12員の二環式環系であり、前記環系は、炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル及び前記環系の環の各々は、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；並びに

$n$ は、0、1、2、3又は4であり；

但し、(1)  $A^2$ がNであり、及び $L^1$ が $-NR^4-$ である場合には、 $D'$ は、

【化5】



(X及びYの一方はNであり、並びにX及びYの他方は任意に置換された炭素原子である。)

ではない。)

【請求項9】

$D'$ が、

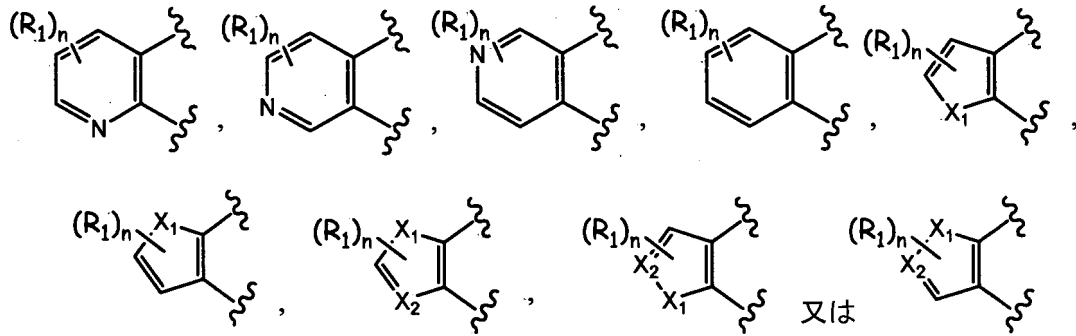
10

20

30

40

## 【化 6】



10

(XはO、S又はNR<sup>1</sup>であり、並びにR<sup>1</sup>及びnは請求項8で定義されているとおりである。)

であり；及び

L<sup>1</sup>が、-O-又は-S-である、  
請求項8の化合物又は医薬として許容されるその塩。

## 【請求項10】

R<sup>6</sup>が、完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式又は6から12員の二環式環系であり、前記環系は炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、C<sub>1-10</sub>-アルキル、C<sub>2-10</sub>-アルケニル、C<sub>2-10</sub>-アルキニル、C<sub>3-10</sub>-シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>-シクロアルケニル、C<sub>1-10</sub>-アルキルアミノ-、C<sub>1-10</sub>-ジアルキルアミノ-、C<sub>1-10</sub>-アルコキシル、C<sub>1-10</sub>-チオアルコキシル及び前記環系の環の各々はR<sup>10</sup>、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、OH、オキソ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、C<sub>1-10</sub>-アルキルアミノ-、C<sub>1-10</sub>-ジアルキルアミノ-、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；並びに

20

R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、これらが結合している炭素原子と一緒に、O、N又はSから選択される1から3個のヘテロ原子を任意に含む、完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の炭素原子の5員又は6員環を形成し、及び該環はR<sup>9</sup>の1から4個の置換基で独立に、任意に置換されている、

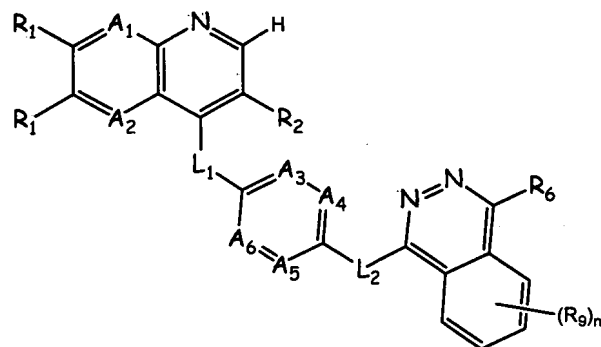
30

請求項9の化合物又は医薬として許容されるその塩。

## 【請求項11】

式IIIを有する請求項1の化合物又は医薬として許容されるその塩

## 【化 7】



40

## III

(A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>の一方はNであり、並びにA<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>の1つの他方はCR<sup>2</sup>であり；A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>及びA<sup>6</sup>の各々は、独立に、N又はCR<sup>3</sup>であり(但し、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>及びA<sup>6</sup>の2つ以下がNである。))；

L<sup>1</sup>は、-O-、-NR<sup>4</sup>-、-S-、-C(O)-、-S(O)-、-SO<sub>2</sub>-又は

50

— $CR^4R^4$ であり（各 $R^4$ は、独立に、H又は $C_{1-6}$ アルキルである。）；

$L^2$ は— $NR^4$ —であり（ $R^4$ はH又は $C_{1-6}$ アルキルである。）；

各 $R^1$ は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、アセチル、 $C_{1-10}$ —アルキル、 $C_{2-10}$ —アルケニル、 $C_{2-10}$ —アルキニル、 $C_{3-10}$ —シクロアルキル、 $C_{4-10}$ —シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ —アルキルアミノ—、 $C_{1-10}$ —ジアルキルアミノ—、 $C_{1-10}$ —アルコキシル、 $C_{1-10}$ —チオアルコキシル、— $SR^9$ 、— $OR^9$ 、— $NR^9R^9$ 又は— $C(O)R^9$ であり；

$R^2$ は、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-10}$ —アルキル、 $C_{2-10}$ —アルケニル、 $C_{2-10}$ —アルキニル、 $C_{3-10}$ —シクロアルキル、 $C_{4-10}$ —シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ —アルキルアミノ—、 $C_{1-10}$ —ジアルキルアミノ—、 $C_{1-10}$ —アルコキシル、 $C_{1-10}$ —チオアルコキシル又は— $C(O)R^9$ であり；

各 $R^3$ は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-10}$ —アルキル、 $C_{2-10}$ —アルケニル、 $C_{2-10}$ —アルキニル、 $C_{3-10}$ —シクロアルキル、 $C_{4-10}$ —シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ —アルキルアミノ—、 $C_{1-10}$ —ジアルキルアミノ—、 $C_{1-10}$ —アルコキシル、 $C_{1-10}$ —チオアルコキシル又は— $C(O)R^9$ であり；

$R^6$ は、 $R^9$ であり；

各 $R^9$ は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、アセチル、 $C_{1-10}$ —アルキル、 $C_{2-10}$ —アルケニル、 $C_{2-10}$ —アルキニル、 $C_{3-10}$ —シクロアルキル、 $C_{4-10}$ —シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ —アルキルアミノ—、 $C_{1-10}$ —ジアルキルアミノ—、 $C_{1-10}$ —アルコキシル、 $C_{1-10}$ —チオアルコキシル、 $SR^{10}$ 、 $OR^{10}$ 、 $NR^4R^{10}$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4C(O)R^{10}$ 、 $NR^4C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4(COOR^{10})$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^4R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ 又は完全に飽和の若しくは部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式若しくは6から12員の二環式環系であり、前記環系は炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ —アルキル、 $C_{2-10}$ —アルケニル、 $C_{2-10}$ —アルキニル、 $C_{3-10}$ —シクロアルキル、 $C_{4-10}$ —シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ —アルキルアミノ—、 $C_{1-10}$ —ジアルキルアミノ—、 $C_{1-10}$ —アルコキシル、 $C_{1-10}$ —チオアルコキシル及び前記環系の環の各々は $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ —アルキルアミノ—、 $C_{1-10}$ —ジアルキルアミノ—、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；

$R^{10}$ は、H、アセチル、 $C_{1-10}$ —アルキル、 $C_{2-10}$ —アルケニル、 $C_{2-10}$ —アルキニル、 $C_{3-10}$ —シクロアルキル、 $C_{4-10}$ —シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ —アルキルアミノ—、 $C_{1-10}$ —ジアルキルアミノ—、 $C_{1-10}$ —アルコキシル、 $C_{1-10}$ —チオアルコキシル又は完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式又は6から12員の二環式環系であり、前記環系は、炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ —アルキル、 $C_{2-10}$ —アルケニル、 $C_{2-10}$ —アルキニル、 $C_{3-10}$ —シクロアルキル、 $C_{4-10}$ —シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ —アルキルアミノ—、 $C_{1-10}$ —ジアルキルアミノ—、 $C_{1-10}$ —アルコキシル、 $C_{1-10}$ —チオアルコキシル及び前記環系の環の各々は、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ —アルキルアミノ—、 $C_{1-10}$ —ジアルキルアミノ—、ベンジル又はフェニルの1

10

20

30

40

50

から5個の置換基で独立に、任意に置換され；並びに  
nは、0、1、2、3又は4である。）。

【請求項12】

A<sup>1</sup>がCR<sup>2</sup>であり、及びA<sup>2</sup>がNであり；

A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>及びA<sup>6</sup>の各々が、独立に、CR<sup>3</sup>であり；

L<sup>1</sup>が、-O-、-NR<sup>4</sup>-又は-S-であり；

L<sup>2</sup>が、-NR<sup>4</sup>-であり；

各R<sup>1</sup>が、独立に、H、ハロ、CF<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、アセチル、メチル、メトキシル、エチル、エトキシル、プロピル、プロポキシル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン又は-C(O)R<sup>9</sup>であり；

R<sup>2</sup>が、H、ハロ、CF<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、OH、メチル、メトキシル、エチル、エトキシル、プロピル、プロポキシル、イソプロピル、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン又はイソプロピルアミンであり；

各R<sup>3</sup>が、独立に、H、ハロ、CF<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、OH、メチル、メトキシル、エチル、エトキシル、プロピル、プロポキシル、イソプロピル、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン又はイソプロピルアミンであり；

各R<sup>4</sup>が、独立に、H又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；及び

R<sup>6</sup>が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノーピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2,3-ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾーピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジニル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキソリル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はピラニルであり、これらの各々が、R<sup>10</sup>、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、OH、オキソ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-10</sub>-アルキルアミノ-、C<sub>1-10</sub>ジアルキルアミノ-、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換されている、

請求項11の化合物又は医薬として許容されるその塩。

【請求項13】

A<sup>1</sup>がCR<sup>2</sup>であり、及びA<sup>2</sup>がNであり；

A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>及びA<sup>6</sup>の1つがNであり、並びにA<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup>及びA<sup>6</sup>の残りがそれぞれCR<sup>3</sup>であり；

L<sup>1</sup>が、-O-、-NR<sup>4</sup>-又は-S-であり；

L<sup>2</sup>が、-NR<sup>4</sup>-であり；

各R<sup>1</sup>が、独立に、H、ハロ、CF<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、アセチル、メチル、メトキシル、エチル、エトキシル、プロピル、プロポキシル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、メチルアミン

、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン又は  $-C(O)R^9$  であり；

$R^2$  が、H、ハロ、 $CF_3$ 、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、メチル、メトキシ、エチル、エトキシ、プロピル、プロポキシ、イソプロピル、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン又はイソプロピルアミンであり；

各  $R^3$  が、独立に、H、ハロ、 $CF_3$ 、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、メチル、メトキシ、エチル、エトキシ、プロピル、プロポキシ、イソプロピル、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン又はイソプロピルアミンであり；

各  $R^4$  が、独立に、H又は  $C_{1-6}$  アルキルであり；及び

$R^6$  が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノーピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2, 3-ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾーピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジニル、1, 3-ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキソリル、ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はピラニルであり、これらの各々が、 $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$  ジアルキルアミノ、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換されている、

請求項11の化合物又は医薬として許容されるその塩。

#### 【請求項14】

$N-(4-((7-(メチルオキシ))-1, 5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン；$

$N-(4-((7-(メチルオキシ))-1, 5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-フタラジンアミン；$

$4-エチル-N-(6-((7-(メチルオキシ))-1, 5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-3-ピリジニル)-6-フェニル-3-ピリダジンアミン；$

$4-((4-((4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボニトリル；$

$N-(3-フルオロ-4-((7-(メチルオキシ))-1, 5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン；$

$N-(4-((7-(メチルオキシ))-1, 6-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン；$

$N-(4-((6, 7-ビス(メチルオキシ))-4-キナゾリニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン；$

$N-(4-((7-(メチルオキシ))-1, 5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチル-2-ピリジニル)-1-フタラジンアミン；$

$N-(7-(メチルオキシ))-1, 6-ナフチリジン-4-イル)-N'-(4-フェニル-1-フタラジニル)-1, 4-ベンゼンジアミン；$

$N-3-(メチルオキシ)-8-((4-((4-(4-メチルフェニル)-1-フタ$

10

20

30

40

50

ラジニル) メチル) フェニル) オキシ-1, 5-ナフチリジン;

N-(6-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ)-3-ピリジニル)-4-(6-メチル-2-ピリジニル)-1-フタラジンアミン;

4-(5-クロロ-2-チエニル)-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-1-フタラジンアミン;

4-(4-(4-(4-(4-(メチルオキシ) フェニル-1-フタラジニル) アミノ) フェニル) オキシ)-7-キノリンカルボニトリル;

4-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-1-フタラジンアミン;

N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル) フェニル)-1-フタラジンアミン;

4-(4-(4-(4-(4-(トリフルオロメチル) フェニル-1-フタラジニル) アミノ) フェニル) オキシ)-7-キノリンカルボニトリル;

4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-1-フタラジンアミン;

4-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-1-フタラジンアミン;

4-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-1-フタラジンアミン;

4-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル)-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-1-フタラジンアミン;

4-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-1-フタラジンアミン;

4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-1-フタラジンアミン;

4-(2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル)-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-1-フタラジンアミン;

4-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-1-フタラジンアミン。

N-(4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) オキシ) フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン;

4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-1-フタラジンアミン;

4-エチル-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-6-(5-メチル-2-チエニル)-3-ピリダジンアミン;

4-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-1-フタラジンアミン;

N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-4-(5-ピリミジニル)-1-フタラジンアミン;

N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-4-フェニルチエノ [2, 3-d] ピリダジン-7-アミン;

4-(4-フルオロフェニル)-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-1-フタラジンアミン。

4-(4-クロロフェニル)-N-(6-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ)-3-ピリジニル)-1-フタラジンアミン;

4-(5-クロロ-2-ピリジニル)-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル)-1-フタラジンアミン;

10

20

30

40

50

4－（6－クロロ－3－ピリジニル）－N－（4－（（7－（メチルオキシ）－1，5－ナフチリジン－4－イル）オキシ）フェニル）－1－フタラジンアミン；

4－（4－フルオロ－3－メチルフェニル）－N－（4－（（7－（メチルオキシ）－1，5－ナフチリジン－4－イル）オキシ）フェニル）－1－フタラジンアミン；

4－（（4－（（4－（4－クロロフェニル）－1－フタラジニル）アミノ）フェニル）チオ）－7－キノリンカルボニトリル；

4－（4－クロロフェニル）－N－（4－（チエノ〔3，2－b〕ピリジン－7－イルオキシ）フェニル）－1－フタラジンアミン。

8－（（4－（（4－（4－（クロロフェニル）－1－フタラジニル）アミノ）フェニル）オキシ）－1，5－ナフチリジン－3－カルボニトリル；

N－（4－（（7－（メチルオキシ）－1，5－ナフチリジン－4－イル）チオ）フェニル）－4－フェニル－1－フタラジンアミン；

N－（4－（7－メトキシ－1，5－ナフチリジン－4－イルチオ）フェニル）－4－（4－メチルチオフェン－2－イル）フタラジン－1－アミン；

4－エチル－N－（4－（7－メトキシ－1，5－ナフチリジン－4－イルチオ）フェニル）－6－フェニルピリダジン－3－アミン；

6－（4－クロロフェニル）－4－エチル－N－（6－（7－メトキシ－1，5－ナフチリジン－4－イルオキシ）ピリジン－3－イル）ピリダジン－3－アミン；

6－（4－クロロフェニル）－4－エチル－N－（6－（7－メトキシ－1，5－ナフチリジン－4－イルオキシ）ピリジン－3－イル）ピリダジン－3－アミン；

N－（4－（（6－（メチルオキシ）－4－キノリニル）チオ）フェニル）－4－フェニル－1－フタラジンアミン；

N－（4－（（2－（3－メチル－1，2，4，－オキサジアゾール－5－イル）チエノ〔3，2－b〕ピリジン－7－イル）チオ）フェニル）－4－フェニル－1－フタラジンアミン；及び

4－（5－クロロ－2－ピリジニル）－N－（4－（（7－（メチルオキシ）－1，5－ナフチリジン－4－イル）チオ）フェニル）－1－フタラジンアミン

から選択される化合物又は医薬として許容されるその塩。

#### 【請求項15】

医薬として許容される賦形剤及び請求項1から14の何れかに記載の化合物の有効量を含む、医薬組成物。

#### 【請求項16】

癌の治療用の医薬の製造のための、請求項1から14の何れかに記載の化合物の使用。

#### 【請求項17】

固形腫瘍のサイズを縮小させるための医薬の製造のための、請求項1から14の何れかに記載の化合物の使用。

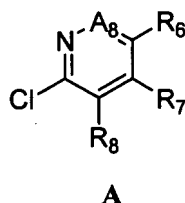
#### 【請求項18】

膀胱、乳房、大腸、腎臓、肝臓、肺小細胞肺癌、食道、胆嚢、卵巣、膵臓、胃、頸部、甲状腺、前立腺及び皮膚の癌、白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫及びバーキットリンパ腫から選択されるリンパ系の造血性腫瘍、急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び前骨髄球性白血病から選択される骨髄系の造血性腫瘍、繊維肉腫及び横紋筋肉腫から選択される間葉起源の腫瘍、星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫及びシュワン細胞腫から選択される中枢及び末梢神経系の腫瘍、若しくは悪性黒色腫、精上皮腫、奇形腫、骨肉種、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞癌及びカボジ肉腫又はこれらの組み合わせから選択される固形腫瘍又は血液由来の腫瘍から選択される細胞増殖疾患の治療用医薬の製造のための、請求項1から14の何れかに記載の化合物の使用。

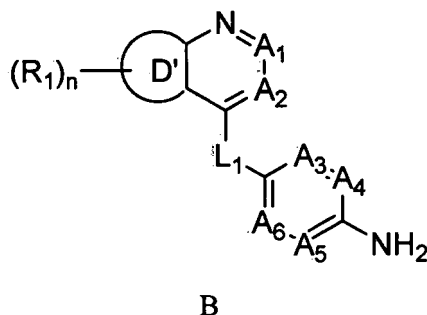
#### 【請求項19】

請求項1から14の何れかに記載の化合物を調製する方法であって、

式 I の化合物を作製するために、式 A の化合物  
【化 8】



を式 B の化合物  
【化 9】



(式 A の化合物の A<sup>8</sup> 及び R<sup>6</sup> - <sup>8</sup> 並びに式 B の化合物の A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、D'、L<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、A<sup>3</sup> - <sup>6</sup> 及び n は、請求項 1 に定義されているとおりである。) 20  
と反応させる工程を含む、方法。

【請求項 20】

N - (4 - ((7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - フェニル - 1 - フタラジンアミン;

N - (4 - ((7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - (4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 - フタラジンアミン;  
;

N - (3 - フルオロ - 4 - ((7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - フェニル - 1 - フタラジンアミン;

N - (4 - ((7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - (4 - メチル - 2 - ピリジニル) - 1 - フタラジンアミン;

N - (6 - ((7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) - 3 - ピリジニル) - 4 - (6 - メチル - 2 - ピリジニル) - 1 - フタラジンアミン;

4 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) - N - (4 - ((7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 1 - フタラジンアミン;

N - (4 - ((7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 - フタラジンアミン;

4 - (4 - クロロフェニル) - N - (4 - ((7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 1 - フタラジンアミン;

4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - N - (4 - ((7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 1 - フタラジンアミン;

4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - N - (4 - ((7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 1 - フタラジンアミン;

4 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - (4 - ((7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 1 - フタラジンアミン;

4 - (4 - フルオロフェニル) - N - (4 - ((7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 1 - フタラジンアミン;

4 - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - N - (4 - ((7 - (メチルオキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 1 - フタラジンアミン;

10

20

30

40

50

N－（４－（（７－（メチルオキシ）－１，５－ナフチリジン－４－イル）チオ）フェニル）－４－フェニル－１－フタラジンアミン；及び

４－（５－クロロ－２－ピリジニル）－N－（４－（（７－（メチルオキシ）－１，５－ナフチリジン－４－イル）チオ）フェニル）－１－フタラジンアミン

から選択される化合物又は医薬として許容されるその塩。

【請求項 2 1】

４－（１，３－ベンゾジオキソール－５－イル）－N－（４－（（７－（メチルオキシ）－１，５－ナフチリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－１－フタラジンアミンである請求項 2 0 の化合物又は医薬として許容されるその塩。

【請求項 2 2】

４－（４－クロロフェニル）－N－（４－（（７－（メチルオキシ）－１，５－ナフチリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－１－フタラジンアミンである請求項 2 0 の化合物又は医薬として許容されるその塩。

【請求項 2 3】

N－（４－（（７－（メチルオキシ）－１，５－ナフチリジン－４－イル）チオ）フェニル）－４－フェニル－１－フタラジンアミンである請求項 2 0 の化合物又は医薬として許容されるその塩。

【請求項 2 4】

医薬として許容される賦形剤及び請求項 2 0 から 2 3 の何れかに記載の化合物の有効量を含む、医薬組成物。

【請求項 2 5】

膀胱、乳房、大腸、腎臓、肝臓、肺小細胞肺癌、食道、胆嚢、卵巣、膵臓、胃、頸部、甲状腺、前立腺及び皮膚の癌、白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫及びバーキットリンパ腫から選択されるリンパ系の造血性腫瘍、急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び前骨髄球性白血病から選択される骨髄系の造血性腫瘍、繊維肉腫及び横紋筋肉腫から選択される間葉起源の腫瘍、星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫及びシュワン細胞腫から選択される中枢及び末梢神経系の腫瘍、若しくは悪性黒色腫、精上皮腫、奇形腫、骨肉種、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞癌及びカボジ肉腫又はこれらの組み合わせから選択される固形腫瘍又は血液由来の腫瘍から選択される細胞増殖疾患の治療用医薬の製造のための、請求項 2 0 から 2 3 の何れかに記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2007年4月5日に出願された米国仮出願60/922,205号（参照により、その全体が本明細書に組み込まれる。）の利益を主張する。

【0002】

発明の分野

本発明は、薬剤の分野に関し、より具体的には、オーロラキナーゼを調節するのに有用な化合物及び組成物、並びに細胞増殖を管理し、及び癌を治療するための使用及び方法に関する。

【背景技術】

【0003】

癌は、人類を冒す最も一般的な病気の1つであり、世界中で主要な死因となっている。ここ20年にわたって、多くの異なる癌の1つ又はそれ以上に対する効果的な処置又は治療を見出す試みの中で、多くのグループが莫大な時間、努力及び金銭をつぎ込んできた。しかしながら、今日まで、利用可能な癌の治療及び療法のうち、何らかの大きな成功を収めているものは僅かである。

【0004】

10

20

30

40

50

癌は、しばしば、制御されない細胞増殖によって特徴付けられる。細胞周期を通じて増殖の進行を調節する、細胞経路にとって必要な1つ又はそれ以上の遺伝子に対する損傷は、通例、細胞増殖の正常な制御の喪失を引き起こす。これらの遺伝子は、タンパク質のリン酸化など、細胞周期の進行及び細胞増殖をもたらす一連の現象に参与する様々なタンパク質をコードしている。細胞周期のカスケード、及び特にタンパク質のリン酸化において役割を果たす様々なキナーゼタンパク質が同定されている。

#### 【0005】

細胞周期、従って、細胞増殖において役割を果たすことが見出されたタンパク質の1つのクラスは、タンパク質のオーロラキナーゼファミリーである。オーロラキナーゼは、細胞周期の有糸分裂期の間、タンパク質のリン酸化において重要な役割を果たすタンパク質のセリン/スレオニンキナーゼファミリーの酵素である。オーロラA、オーロラB及びオーロラC（それぞれ、一般的にオーロラ2、オーロラ1及びオーロラ3とも称される。）というオーロラキナーゼファミリーの3つの公知のメンバーが存在する。

#### 【0006】

各オーロラキナーゼのメンバーの哺乳動物細胞周期での具体的な機能が研究されてきた。オーロラAは、中間期の間、中心体に局在化されており、中心体の成熟にとって重要であり、紡錘糸の集合の間に分離を維持する。オーロラBは、中期まで、細胞周期のG2期において動原体に局在化しており、後期後に中心体に移転する。オーロラCは、減数分裂中のみ機能すると考えられていたが、より最近になって、オーロラBとより密接に関連することが見出され、有糸分裂において幾つかの重複する機能及び類似の局在化パターンを示す。各オーロラキナーゼは、高度に保存された触媒ドメイン及びサイズが変動する極めて短いN末端ドメインを含む共通の構造を共有しているようである。（R. Giet and C. Prigent, J. Cell. Sci., 112:3591-3601 (1999)を参照されたい。）

#### 【0007】

オーロラキナーゼは、癌の治療に対する実行可能な標的であると思われる。オーロラキナーゼは、大腸、乳房、肺、膵臓、前立腺、膀胱、頭部、頸部、子宮頸部及び卵巣の癌など、癌の様々な種類において過剰発現されている。オーロラA遺伝子は、乳房、大腸、卵巣、肝臓、胃及び膵臓癌の一部で見出されるアンプリコンの一部である。オーロラBは、多くの主要な腫瘍の種類においても過剰発現されていることが見出されている。げっ歯類の繊維芽細胞中でのオーロラBの過剰発現は形質転換を誘導し、オーロラBが発癌性であることを示唆している。より最近になって、オーロラBのmRNA発現が、ヒト乳癌での染色体の不安定性と関連付けられた。（Y. Miyoshi et al., Int. J. Cancer, 92:370-373 (2001)）。

#### 【0008】

さらに、複数のグループによって、オーロラキナーゼの1つ又はそれ以上の阻害が、複数の腫瘍細胞株において細胞増殖を阻害し、アポトーシスを誘発することが示された。特に、オーロラの阻害は、細胞周期を停止させ、アポトーシスを介して、プログラム化された細胞死を促進することが見出された。従って、オーロラキナーゼタンパク質の阻害剤を見出すことには大きな関心が存在する。

#### 【0009】

従って、オーロラキナーゼの阻害は、新しい抗癌剤の開発のための有望なアプローチと認められてきた。例えば、WO04/039774はオーロラキナーゼの阻害を介して癌を治療するためのアザーキナゾリノンに記載し、WO04/037814はオーロラ2キナーゼの阻害を介して癌を治療するためのインダゾリノンに記載し、WO04/016612はオーロラキナーゼの阻害を介して癌を治療するための2, 6, 9-置換されたプリン誘導体を記載し、WO04/000833はオーロラによって媒介される疾病を治療するのに有用な三及び四置換されたピリミジン化合物を記載し、WO04/092607はオーロラキナーゼのアゴニスト又はアンタゴニストとして化合物をスクリーニングし、設計し、評価するのに有用な結晶を記載し、米国特許第6, 919, 338号及びWO0

3／055491号は、それぞれ、オーロラキナーゼの阻害剤として、置換されたキナゾリン誘導体を記載している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】国際特許公報WO04／039774号

【特許文献2】国際特許公報WO04／037814号

【特許文献3】国際特許公報WO04／016612号

【特許文献4】国際特許公報WO04／000833号

【特許文献5】国際特許公報WO04／092607号

【特許文献6】米国特許第6,919,338号明細書

【特許文献7】国際特許公報WO03／055491号

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】R. Giet and C. Prigent, J. Cell. Sci., 112, 1999年, pp. 3591-3601

【非特許文献2】Y. Miyoshi et al., Int. J. Cancer, 92, 2001年, pp. 370-373

【発明の概要】

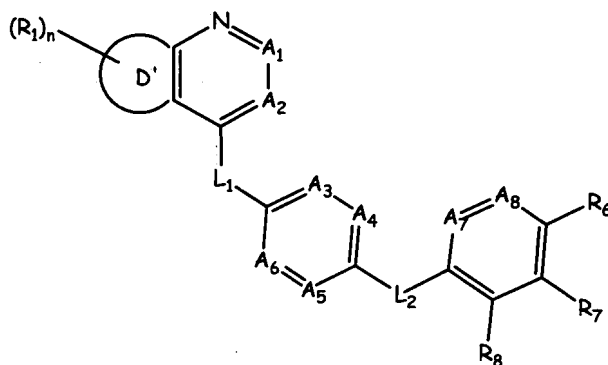
【0012】

発明の簡単な説明

本発明は、オーロラキナーゼ酵素の1つ又はそれ以上を調節するのに有用な、並びに癌を含むオーロラキナーゼによって媒介される症状及び／又は疾病を治療するのに有用な化合物の新規クラスを提供する。本発明の一実施形態において、化合物（医薬として許容されるその塩を含む。）は、式Iによって一般的に定義される。

【0013】

【化1】



I

(A<sup>1-8</sup>、D'、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>6-8</sup>及びnは、本明細書に定義されている。)

【0014】

別の実施形態において、本発明は、上記式Iと構造が類似する式II、III及びIVの化合物を提供する。

【0015】

本発明は、式IからIVの化合物を作製する方法及びこのような方法において有用な中間体も提供する。

【0016】

本発明によって提供される化合物は、オーロラキナーゼ調節活性、特に、オーロラキナーゼ阻害活性を有する。この目的のために、本発明は、オーロラキナーゼによって媒介される疾病及び疾患（癌を含むが、これに限定されない。）の治療的、予防的、短期的又は

10

20

30

40

50

長期的治療のための医薬組成物又は医薬の調製及び製造における、これらの化合物及び医薬として許容されるその塩の使用も提供する。従って、本発明の化合物は、抗癌薬の製造において有用である。例えば、一実施形態において、本発明は、医薬として許容される少なくとも1つの担体、佐剤又は希釈剤とともに、式 I、I I、I I I 又は I V の化合物の治療的有効量を含む医薬組成物（本明細書では、医薬とも称される。）を提供する。

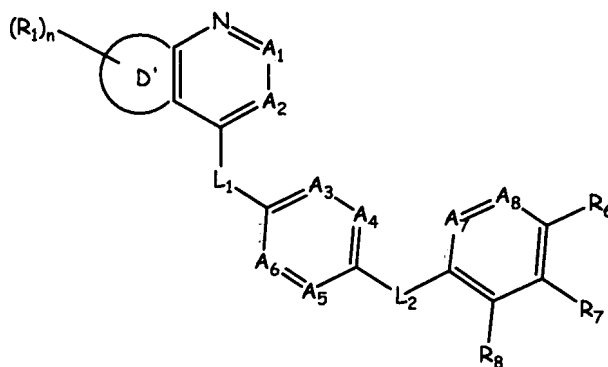
【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明の一実施形態において、オーロラキナーゼ並びに癌及び炎症を含む関連疾患を治療するのに有用な化合物は、式 I 又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、医薬として許容される塩若しくはプロドラッグによって定義される。

【0018】

【化2】



I

(A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> の各々は、独立に、N 又は CR<sup>2</sup> であり（但し、A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> の1つ以下はNである。）；

A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup> 及び A<sup>6</sup> の各々は、独立に、N 又は CR<sup>3</sup> であり（但し、A<sup>3</sup>、A<sup>4</sup>、A<sup>5</sup> 及び A<sup>6</sup> の2つ以下はNである。）；

L<sup>1</sup> 及び L<sup>2</sup> の各々は、独立に、-O-、-NR<sup>4</sup>-、-S-、-C(O)-、-S(O)-、-SO<sub>2</sub>- 又は -CR<sup>4</sup>R<sup>4</sup> であり（各R<sup>4</sup>は、独立に、H、ハロ、OH、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルコキシル、NH-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキル、CN- 又は C<sub>1</sub>-<sub>6</sub> アルキルである。）；

A<sup>7</sup> 及び A<sup>8</sup> の各々は、独立に、N 又は CR<sup>5</sup> である（但し、A<sup>7</sup> 及び A<sup>8</sup> の少なくとも1つはNである。）；

D' は炭素原子の5員又は6員環であり、O、N 及び S から選択される1から3個のヘテロ原子を任意に含み、前記環は、R<sup>1</sup> の置換基のn個で独立に、任意に置換されており；

各R<sup>1</sup>は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、アセチル、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-<sub>10</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>10</sub>-アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>-シクロアルキル、C<sub>4</sub>-<sub>10</sub>-シクロアルケニル、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>-ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>-アルコキシル、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>-チオアルコキシル、-SR<sup>9</sup>、-OR<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>、-C(O)R<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-OC(O)R<sup>9</sup>、-C(O)C(O)R<sup>9</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>(COOR<sup>9</sup>)、-C(O)ONR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> 又は完全に飽和の又は部分的若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式、6員から12員の二環式又は7員から14員の三環式環系であり、前記環系は炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子、二環式の場合には1から6個のヘテロ原子又は三環式の場合には1から9個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N 又は S から選択され、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-<sub>10</sub>-アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>10</sub>-アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>-シクロ

アルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル及び前記環系の環は $R^9$ の1から5個の置換基で独立に任意に置換され；

各 $R^2$ は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル又は $-C(O)R^9$ であり；

各 $R^3$ は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル又は $-C(O)R^9$ であり；

$R^5$ は、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル又は $-C(O)R^9$ であり；

$R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ の各々は、独立に、 $R^9$ であり；

あるいは、 $R^6$ 又は $R^8$ の何れかは、独立に、 $R^7$ 及びそれらが結合している炭素原子と一緒に、O、N又はSから選択される1から3個のヘテロ原子を任意に含む、完全に飽和の又は部分的若しくは完全に不飽和の炭素原子の5員又は6員環を形成し、並びに該環は $R^9$ の1から4個の置換基で独立に、任意に置換されており；

$R^9$ は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、アセチル、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル、 $SR^{10}$ 、 $OR^{10}$ 、 $NR^4R^{10}$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4C(O)R^{10}$ 、 $NR^4C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4(COOR^{10})$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^4R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ 又は完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式又は6から12員の二環式環系であり、前記環系は炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含む、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシルの各々及び前記環系の環は $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；

$R^{10}$ は、H、アセチル、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル又は完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式又は6から12員の二環式環系であり、前記環系は炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含む、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアル

10

20

30

40

50

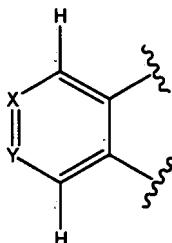
キルアミノー、 $C_{1-10}$ −アルコキシル、 $C_{1-10}$ −チオアルコキシルの各々及び前記環系の環は、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ −アルキルアミノー、 $C_{1-10}$ −ジアルキルアミノー、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；並びに

nは、0、1、2、3又は4であり；

但し、(1)上式(I)中において、 $D'$ がフェニル環であり、 $A^1$ がCHであり、及び $A^2$ が $CR^2$ である場合には、 $R^2$ はCNでなく、又は(2) $A^1$ がCHであり、 $A^2$ がNであり、及び $L^1$ が $-NR^4$ である場合には、 $D'$ は、

【0019】

【化3】



(X及びYの一方はNであり、並びにX及びYの他方は任意に置換された炭素原子である。)

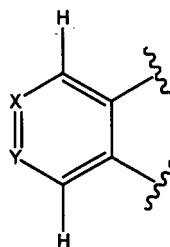
ではない。)

【0020】

従って、上記実施形態は、キノリンD環化合物を含むが、本発明は、 $A^1$ 又は $A^2$ の何れかが独立に $CR^2$ である場合に、 $R^2$ がシアノ基である式Iの化合物を包含しない。さらに、本発明は、D環が、 $A^1$ をCHとして有し及び $A^2$ をNとして有するピリミジン環であるが、 $D'$ 環が

【0021】

【化4】



(X及びYの一方はNであり、並びにX及びYの他方は任意に置換された炭素原子である。)

である式Iの化合物を含まない。

【0022】

別の実施形態において、式Iは、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $A^1$ がNであり、及び $A^2$ が $CR^2$ である化合物を含む。

【0023】

別の実施形態において、式Iは、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $A^1$ が $CR^2$ であり、及び $A^2$ がNである化合物を含む。

【0024】

別の実施形態において、式Iは、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $A^1$ 及び $A^2$ の各々が独立に $CR^2$ である化合物を含む。

【0025】

別の実施形態において、式Iは、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $A^1$ 及び $A^2$ の各々が独立に $CR^2$  ( $R^2$ はH又はハロゲンの何れかである。)である化合

10

20

30

40

50

物を含む。

【0026】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、D' が炭素原子の 5 員環であり、O、N 及び S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を任意に含み、並びに前記環が R<sup>1</sup> の置換基の n 個で独立に、任意に置換されている化合物を含む。

【0027】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、D' が炭素原子の 6 員環であり、O、N 及び S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を任意に含み、並びに前記環が R<sup>1</sup> の置換基の n 個で独立に、任意に置換されている化合物を含む。

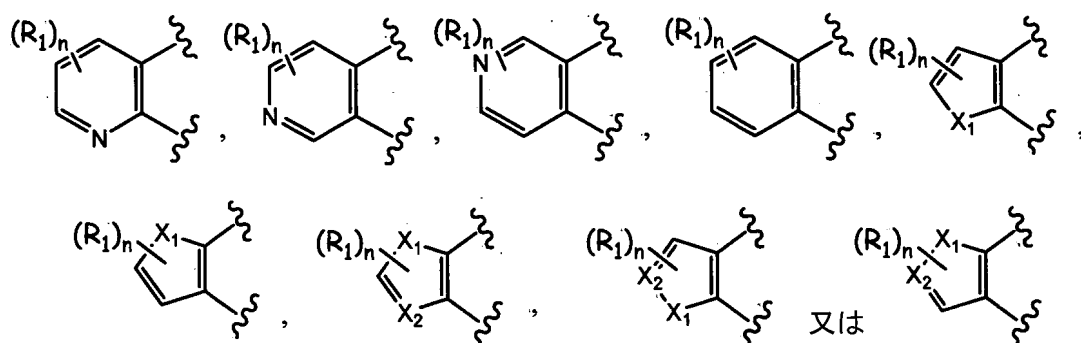
10

【0028】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、D' が

【0029】

【化 5】



20

(X<sup>1</sup> は O、S 又は NR<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> は CR<sup>1</sup> 又は N であり、並びに R<sup>1</sup> 及び n は式 I において定義されているとおりである。)

である化合物を含む。

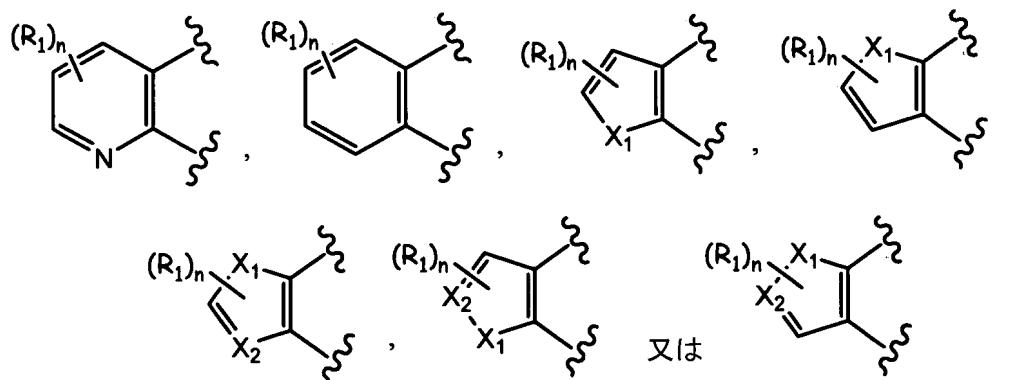
【0030】

30

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、D' が

【0031】

【化 6】



40

(X<sup>1</sup> は O、S 又は NR<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> は CR<sup>1</sup> 又は N であり、並びに R<sup>1</sup> 及び n は式 I において定義されているとおりである。)

である化合物を含む。

【0032】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、A

50

<sup>3</sup>、<sup>4</sup>、<sup>5</sup> 及び <sup>6</sup> の各々が  $CR^3$  である化合物を含む。

【0033】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、<sup>3</sup>、<sup>4</sup>、<sup>5</sup> 及び <sup>6</sup> の 3 つが CH であり、並びに <sup>3</sup>、<sup>4</sup>、<sup>5</sup> 及び <sup>6</sup> の 1 つが  $CR^3$  である化合物を含む。

【0034】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、<sup>3</sup>、<sup>4</sup>、<sup>5</sup> 及び <sup>6</sup> の各々が CH である化合物を含む。

【0035】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、<sup>3</sup> が N であり、並びに <sup>4</sup>、<sup>5</sup> 及び <sup>6</sup> の各々が  $CR^3$  である化合物を含む。 10

【0036】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、<sup>4</sup> が N であり、並びに <sup>3</sup>、<sup>5</sup> 及び <sup>6</sup> の各々が  $CR^3$  である化合物を含む。

【0037】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、<sup>5</sup> が N であり、並びに <sup>3</sup>、<sup>4</sup> 及び <sup>6</sup> の各々が  $CR^3$  である化合物を含む。

【0038】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、<sup>6</sup> が N であり、並びに <sup>3</sup>、<sup>4</sup> 及び <sup>4</sup> の各々が  $CR^3$  である化合物を含む。 20

【0039】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、<sup>3</sup> 及び <sup>6</sup> の各々が N であり、並びに <sup>4</sup> 及び <sup>5</sup> の各々が  $CR^3$  である化合物を含む。

【0040】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、<sup>4</sup> 及び <sup>5</sup> の各々が N であり、並びに <sup>3</sup> 及び <sup>6</sup> の各々が  $CR^3$  である化合物を含む。

【0041】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、<sup>3</sup> 及び <sup>4</sup> の各々が N であり、並びに <sup>5</sup> 及び <sup>6</sup> の各々が  $CR^3$  である化合物を含む。

【0042】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、<sup>7</sup> が N であり、及び <sup>8</sup> が  $CR^5$  である化合物を含む。 30

【0043】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、<sup>8</sup> が N であり、及び <sup>7</sup> が  $CR^5$  である化合物を含む。

【0044】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、<sup>7</sup> 及び <sup>8</sup> の各々が N である化合物を含む。

【0045】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、<sup>1</sup> が  $-O-$  である化合物を含む。 40

【0046】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、<sup>1</sup> が  $-NR^4-$  である化合物を含む。

【0047】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、<sup>1</sup> が  $-NH-$  である化合物を含む。

【0048】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、<sup>1</sup> が  $-S-$  である化合物を含む。 50

## 【0049】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $L^1$  が  $-C(O)-$  である化合物を含む。

## 【0050】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $L^1$  が  $-S(O)-$  である化合物を含む。

## 【0051】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $L^1$  が  $-SO_2-$  である化合物を含む。

## 【0052】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $L^1$  が  $-CR^4R^4-$  である化合物を含む。

## 【0053】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $L^1$  が  $-O-$ 、 $-NR^4-$  又は  $-S-$  である化合物を含む。

## 【0054】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $L^1$  が  $-O-$  又は  $-S-$  である化合物を含む。

## 【0055】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $L^2$  が  $-O-$  である化合物を含む。

## 【0056】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $L^2$  が  $-NR^4-$  である化合物を含む。

## 【0057】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $L^2$  が  $-NH-$  である化合物を含む。

## 【0058】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $L^2$  が  $-S-$  である化合物を含む。

## 【0059】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $L^2$  が  $-C(O)-$  である化合物を含む。

## 【0060】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $L^2$  が  $-S(O)-$  である化合物を含む。

## 【0061】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $L^2$  が  $-SO_2-$  である化合物を含む。

## 【0062】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $L^2$  が  $-CR^4R^4-$  である化合物を含む。

## 【0063】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $R^1$  が ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、 $CN$ 、 $OH$ 、 $SH$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、アセチル、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^9$  又は  $-C(O)R^9$  である化合物を含む。

10

20

30

40

50

## 【0064】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $R^1$  が  $COOR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9(COOR^9)$ 、 $-C(O)ONR^9R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2NR^9R^9$  又は  $-NR^9S(O)_2R^9$  である化合物を含む。

## 【0065】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $R^1$  が完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の 3 員から 8 員の単環式、6 員から 12 員の二環式又は 7 員から 14 員の三環式環系であり、前記環系が、単環式の場合には 1 から 3 個のヘテロ原子、二環式の場合には 1 から 6 個のヘテロ原子又は三環式の場合には 1 から 9 個のヘテロ原子を任意に含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子が O、N 又は S から選択され、 $C_{1-10}$ −アルキル、 $C_{2-10}$ −アルケニル、 $C_{2-10}$ −アルキニル、 $C_{3-10}$ −シクロアルキル、 $C_{4-10}$ −シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ −アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ −ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ −アルコキシル、 $C_{1-10}$ −チオアルコキシルの各々及び前記環系の環が  $R^9$  の 1 から 5 個の置換基で独立に任意に置換されている化合物を含む。

## 【0066】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、各  $R^2$  が、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、 $C_{1-10}$ −アルキル、 $C_{2-10}$ −アルケニル、 $C_{2-10}$ −アルキニル、 $C_{3-10}$ −シクロアルキル、 $C_{4-10}$ −シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ −アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ −ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ −アルコキシル、 $C_{1-10}$ −チオアルコキシル又は  $-C(O)R^9$  である化合物を含む。

## 【0067】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、各  $R^2$  が、独立に、H、ハロ、CF<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、OH、メチル、メトキシル、エチル、エトキシル、プロピル、プロポキシル、イソプロピル、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン又はイソプロピルアミンである化合物を含む。

## 【0068】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、各  $R^2$  が、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、OH、SH、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、 $C_{1-6}$ −アルキル、 $C_{2-6}$ −アルケニル、 $C_{2-6}$ −アルキニル、 $C_{1-6}$ −アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ −アルコキシル、 $C_{1-6}$ −チオアルコキシル又は  $-C(O)R^9$  である化合物を含む。

## 【0069】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、各  $R^3$  が、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、 $C_{1-10}$ −アルキル、 $C_{2-10}$ −アルケニル、 $C_{2-10}$ −アルキニル、 $C_{3-10}$ −シクロアルキル、 $C_{4-10}$ −シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ −アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ −ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ −アルコキシル、 $C_{1-10}$ −チオアルコキシル又は  $-C(O)R^9$  である化合物を含む。

## 【0070】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、各  $R^3$  が、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、OH、SH、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、 $C_{1-6}$ −アルキル、 $C_{2-6}$ −アルケニル、 $C_{2-6}$ −アルキニル、 $C_{1-6}$ −アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ −アルコキシル、 $C_{1-6}$ −チオアルコキシル又は  $-C(O)R^9$  である化合物を含む。

## 【0071】

10

20

30

40

50

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、各  $R^3$  が、独立に、H、ハロ、 $CF_3$ 、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、メチル、メトキシル、エチル、エトキシル、プロピル、プロポキシル、イソプロピル、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン又はイソプロピルアミンである化合物を含む。

#### 【0072】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、各  $R^4$  が、独立に、H、ハロ、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシル、 $NH-C_{1-6}$  アルキル、CN 又は  $C_{1-6}$  アルキルである化合物を含む。

#### 【0073】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、各  $R^4$  が、独立に、H、CN 又は  $C_{1-6}$  アルキルである化合物を含む。

#### 【0074】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、各  $R^4$  が、独立に、H 又は  $C_{1-6}$  アルキルである化合物を含む。

#### 【0075】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $R^5$  が、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{4-10}$  シクロアルケニル、 $C_{1-10}$  アルキルアミノ、 $C_{1-10}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$  アルコキシル、 $C_{1-10}$  チオアルコキシル又は  $-C(O)R^9$  である化合物を含む。

#### 【0076】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $R^5$  が、H、ハロ、 $CF_3$ 、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、メチル、メトキシル、エチル、エトキシル、プロピル、プロポキシル、イソプロピル、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン又はイソプロピルアミンである化合物を含む。

#### 【0077】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $R^6$  が完全に飽和の又は部分的若しくは完全に不飽和の 3 員から 8 員の単環式又は 6 員から 12 員の二環式環系であり、前記環系は炭素原子から形成され、単環式の場合には 1 から 3 個のヘテロ原子又は二環式の場合には 1 から 6 個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子は O、N 又は S から選択され、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{4-10}$  シクロアルケニル、 $C_{1-10}$  アルキルアミノ、 $C_{1-10}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$  アルコキシル、 $C_{1-10}$  チオアルコキシルの各々及び前記環系の環が  $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-10}$  アルキルアミノ、 $C_{1-10}$  ジアルキルアミノ、ベンジル又はフェニルの 1 から 5 個の置換基で独立に、任意に置換されている、化合物を含む。

#### 【0078】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $R^6$  がフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノーピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2, 3-ジヒド

10

20

30

40

50

ロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾーピリジニル、プリニル、ベンゾチラゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジニル、1, 3-ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキソリル、ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はピラニルであり、これらの各々が、 $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ ジアルキルアミノ、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換されている化合物を含む。

10

## 【0079】

別の実施形態において、式Iは、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $R^7$ 及び $R^8$ の各々が、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、アセチル、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{4-10}$ シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ アルコキシル、 $C_{1-10}$ チオアルコキシル、 $SR^{10}$ 、 $OR^{10}$ 、 $NR^4R^{10}$ 、 $C(O)R^{10}$ である化合物を含む。

## 【0080】

20

別の実施形態において、式Iは、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $R^7$ 及び $R^8$ の各々が、独立に、完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式又は6から12員の二環式環系であり、前記環系は、炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子がO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{4-10}$ シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ アルコキシル、 $C_{1-10}$ チオアルコキシルの各々及び前記環系の環が $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ ジアルキルアミノ、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換されている化合物を含む。

30

## 【0081】

別の実施形態において、式Iは、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $R^8$ が、 $R^7$ 及びこれらが結合している炭素原子と一緒に、O、N又はSから選択される1から3個のヘテロ原子を任意に含む、完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の炭素原子の5員又は6員環を形成し、並びに該環は $R^9$ の1から4個の置換基で独立に、任意に置換されている化合物を含む。

## 【0082】

別の実施形態において、式Iは、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $R^8$ が、 $R^7$ 及びこれらが結合している炭素原子と一緒に、フェニル、シクロヘキシル、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジル及びシクロペンニル(cyclopentyl)から選択される環を形成し、該環が $R^9$ の1から4個の置換基で独立に、任意に置換されている化合物を含む。

40

## 【0083】

別の実施形態において、式Iは、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $R^8$ が、 $R^7$ 及びこれらが結合している炭素原子と一緒に、フェニル、ピリジル及びピリミジルから選択される環を形成し、該環が $R^9$ の1から4個の置換基で独立に、任意に置換されている化合物を含む。

## 【0084】

50

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $R^8$  が、 $R^7$  及びこれらが結合している炭素原子と一緒に、 $R^9$  の 1 から 4 個の置換基で独立に、任意に置換されているフェニル環を形成する化合物を含む。

#### 【0085】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $R^6$  が完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の 3 員から 8 員の単環式又は 6 から 12 員の二環式環系であり、前記環系が炭素原子から形成され、単環式の場合には 1 から 3 個のヘテロ原子又は二環式の場合には 1 から 6 個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子が O、N 又は S から選択され、 $C_{1-10}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  - アルケニル、 $C_{2-10}$  - アルキニル、 $C_{3-10}$  - シクロアルキル、 $C_{4-10}$  - シクロアルケニル、 $C_{1-10}$  - アルキルアミノ、 $C_{1-10}$  - ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$  - アルコキシル、 $C_{1-10}$  - チオアルコキシルの各々及び前記環系の環が  $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-10}$  - アルキルアミノ、 $C_{1-10}$  - ジアルキルアミノ、ベンジル又はフェニルの 1 から 5 個の置換基で独立に、任意に置換されており；並びに

$R^7$  及び  $R^8$  が、これらが結合している炭素原子と一緒に、O、N 又は S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を任意に含む、完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の炭素原子の 5 員又は 6 員環を形成し、及び該環が  $R^9$  の 1 から 4 個の置換基で独立に、任意に置換されている化合物を含む。

#### 【0086】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、 $R^6$  が完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の 3 員から 8 員の単環式又は 6 から 12 員の二環式環系であり、前記環系が炭素原子から形成され、単環式の場合には 1 から 3 個のヘテロ原子又は二環式の場合には 1 から 6 個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子が O、N 又は S から選択され、 $C_{1-10}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  - アルケニル、 $C_{2-10}$  - アルキニル、 $C_{3-10}$  - シクロアルキル、 $C_{4-10}$  - シクロアルケニル、 $C_{1-10}$  - アルキルアミノ、 $C_{1-10}$  - ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$  - アルコキシル、 $C_{1-10}$  - チオアルコキシルの各々及び前記環系の環が  $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-10}$  - アルキルアミノ、 $C_{1-10}$  - ジアルキルアミノ、ベンジル又はフェニルの 1 から 5 個の置換基で独立に、任意に置換されており；並びに

$R^7$  及び  $R^8$  が、これらが結合している炭素原子と一緒に、O、N 又は S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を任意に含むフェニル環を形成し、及び該環が  $R^9$  の 1 から 4 個の置換基で独立に、任意に置換されている化合物を含む。

#### 【0087】

別の実施形態において、式 I は、上記又は下記実施形態の何れかと組み合わせられた、

$A^1$  及び  $A^2$  の各々が、独立に  $CR^2$  であり；

$L^1$  が、 $-O-$ 、 $-S-$  又は  $-NR^4-$  であり；

$L^2$  が、 $-NR^4-$  であり；及び

$R^6$  が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノーピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2, 3-ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾーピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オ

キサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキサジニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジニル、1,3-ベンゾジオキサリル、ベンゾジオキサリル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はピラニルであり、これらの各々が、 $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ ジアルキルアミノ-、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換されている、化合物を含む。

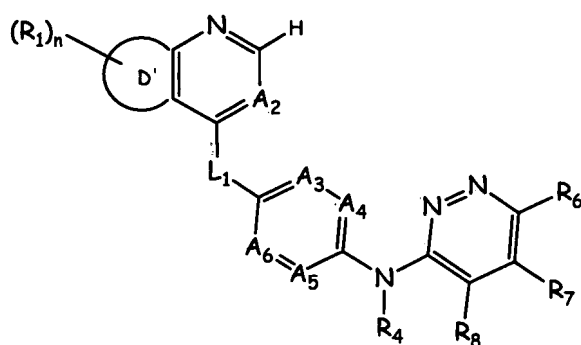
10

## 【0088】

別の実施形態において、本発明の化合物は、式IIの化合物又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、医薬として許容される塩若しくはプロドラッグを含む。

## 【0089】

## 【化7】



## II

20

( $A^2$  は、N又は $CR^2$ であり；

$A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及び $A^6$ の各々は、独立に、N又は $CR^3$ であり（但し、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及び $A^6$ の2つ以下はNである。）；

$L^1$  は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^4-$ であり；

30

$D'$  は、O、N及びSから選択される1から3個のヘテロ原子を任意に含む、炭素原子の5員又は6員環であり、並びに該環は $R^1$ の置換基のn個で独立に、任意に置換されており；

各 $R^1$ は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、アセチル、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9(COOR^9)$ 、 $-C(O)ONR^9R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2R^9$ 又は完全に飽和の又は部分的若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式、6員から12員の二環式又は7員から14員の三環式環系であり、前記環系は、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子、二環式の場合には1から6個のヘテロ原子又は三環式の場合には1から9個のヘテロ原子を任意に含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル及び前記環系の環は $R^9$ の1から5個の置換基で独立に任意に置換され；

40

50

$R^2$  は、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル又は $-C(O)R^9$ であり；

各 $R^3$  は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル又は $-C(O)R^9$ であり；

各 $R^4$  は、独立に、H又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^6$  は、完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式又は6から12員の二環式環系であり、前記環系は、炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシルの各々及び前記環系の環は $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；

$R^7$  及び $R^8$  の各々は、独立に、 $R^9$  であり；

あるいは、 $R^7$  及び $R^8$  は、これらが結合している炭素原子と一緒に、O、N又はSから選択される1から3個のヘテロ原子を任意に含む、完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の炭素原子の5員又は6員環であり、及び該環は $R^9$  の1から4個の置換基で独立に、任意に置換されており；

各 $R^9$  は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、アセチル、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル、 $SR^{10}$ 、 $OR^{10}$ 、 $NR^4R^{10}$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4C(O)R^{10}$ 、 $NR^4C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4(COOR^{10})$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^4R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ 又は完全に飽和の若しくは部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式若しくは6から12員の二環式環系であり、前記環系は、炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシルの各々及び前記環系の環は $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；

$R^{10}$  は、H、アセチル、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル又は完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式又は6から12員の二環式環系であり、前記環系は、炭素原子から

10

20

30

40

50

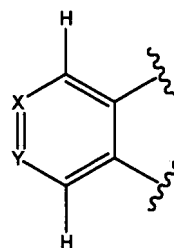
形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシルの各々及び前記環系の環は、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；並びに

$n$ は、0、1、2、3又は4であり；

但し、(1)  $A^2$ がNであり、及び $L^1$ が $-NR^4-$ である場合には、 $D'$ は、

【0090】

【化8】



(X及びYの一方はNであり、並びにX及びYの他方は任意に置換された炭素原子である。)

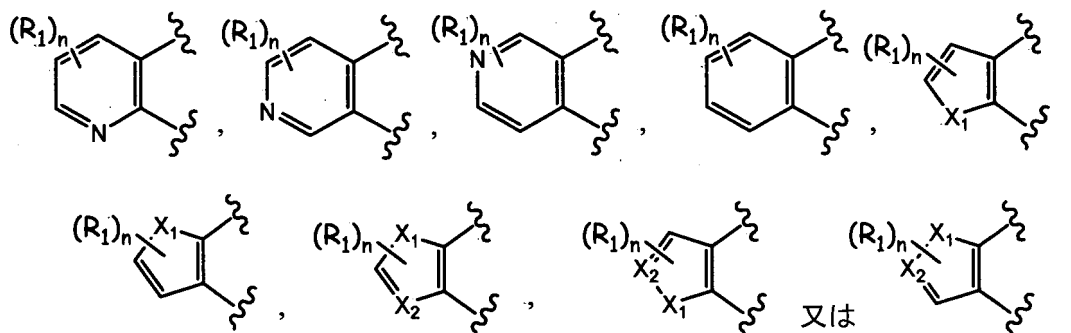
ではない。)

【0091】

別の実施形態において、式IIは、上記又は以下の実施形態の何れかと組み合わせられた、 $D'$ が、

【0092】

【化9】



(XはO、S又は $NR^1$ であり、並びに $R^1$ 及び $n$ は直前の実施形態中で定義されているとおりである。)

であり；及び

$L^1$ が、 $-O-$ 又は $-S-$ である、化合物を含む。

【0093】

別の実施形態において、式IIは、 $R^6$ が、上記又は下記の実施形態と組み合わせられた、完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式又は6から12員の二環式環系であり、前記環系は炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシルの各々及び前記環系の環は $R^{10}$ 、ハロ、ハロア

ルキル、ハロアルコキシル、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、OH、オキソ、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシル、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、C<sub>1</sub> - 10 - アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - 10 - ジアルキルアミノ、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；並びに

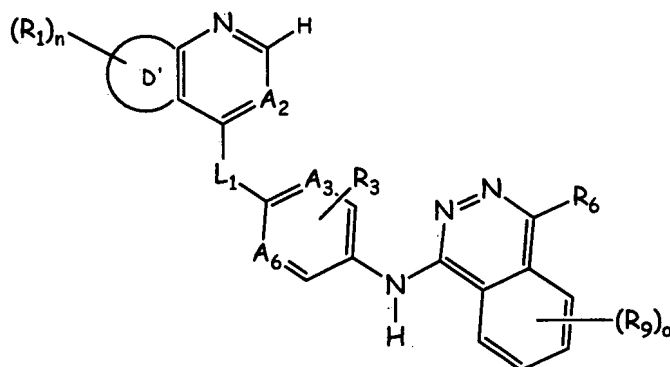
R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は、これらが結合している炭素原子と一緒に、O、N又はSから選択される1から3個のヘテロ原子を任意に含む、完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の炭素原子の5員又は6員環であり、及び該環はR<sup>9</sup> の1から4個の置換基で独立に、任意に置換されている化合物を含む。

#### 【0094】

別の実施形態において、本発明の化合物は、式 II-A の化合物又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、医薬として許容される塩若しくはプロドラッグを含む。

#### 【0095】

#### 【化10】



II-A

(A<sup>2</sup> は、N又はCR<sup>2</sup>であり；

A<sup>3</sup> 及び A<sup>6</sup> の各々は、独立に、N又はCR<sup>3</sup>であり（但し、A<sup>3</sup> 及び A<sup>6</sup> の1つ以下はNである。）；

L<sup>1</sup> は、-O-、-S-又は-NR<sup>4</sup>-であり；

D' は、O、N及びSから選択される1から3個のヘテロ原子を任意に含む、炭素原子の5員又は6員環であり、並びに該環はR<sup>1</sup> の置換基のn個で独立に、任意に置換されており；

各R<sup>1</sup> は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、アセチル、C<sub>1</sub> - 10 - アルキル、C<sub>2</sub> - 10 - アルケニル、C<sub>2</sub> - 10 - アルキニル、C<sub>3</sub> - 10 - シクロアルキル、C<sub>4</sub> - 10 - シクロアルケニル、C<sub>1</sub> - 10 - アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - 10 - ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - 10 - アルコキシル、C<sub>1</sub> - 10 - チオアルコキシル、-SR<sup>9</sup>、-OR<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>、-C(O)R<sup>9</sup>、-COOR<sup>9</sup>、-OC(O)R<sup>9</sup>、-C(O)C(O)R<sup>9</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>(COOR<sup>9</sup>)、-C(O)ONR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>又は完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式、6員から12員の二環式又は7員から14員の三環式環系であり、前記環系は、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子、二環式の場合には1から6個のヘテロ原子又は三環式の場合には1から9個のヘテロ原子を任意に含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、C<sub>1</sub> - 10 - アルキル、C<sub>2</sub> - 10 - アルケニル、C<sub>2</sub> - 10 - アルキニル、C<sub>3</sub> - 10 - シクロアルキル、C<sub>4</sub> - 10 - シクロアルケニル、C<sub>1</sub> - 10 - アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - 10 - ジアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - 10 - アルコキシル、C<sub>1</sub> - 10 - チオアルコキシル及び前記環系の環はR<sup>9</sup> の1から5個の置換基で独立に任意に置換され；

R<sup>2</sup> は、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、OH、SH、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、

$C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ -アルコキシル、 $C_{1-6}$ -チオアルコキシル又は $-C(O)R^9$ であり；

各 $R^3$ は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-5}$ -アルケニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ -アルコキシル、 $C_{1-6}$ -チオアルコキシル又は $-C(O)R^9$ であり；

$R^4$ は、H又は $C_{1-6}$ -アルキルであり；

$R^6$ は、 $R^9$ であり；

各 $R^9$ は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、アセチル、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル、 $SR^{10}$ 、 $OR^{10}$ 、 $NR^4R^{10}$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4C(O)R^{10}$ 、 $NR^4C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4(COOR^{10})$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^4R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ 又は完全に飽和の若しくは部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式若しくは6から12員の二環式環系であり、前記環系は、炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシルの各々及び前記環系の環は $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；

$R^{10}$ は、H、アセチル、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル又は完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式又は6から12員の二環式環系であり、前記環系は、炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシルの各々及び前記環系の環は、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；

nは、0、1、2、3又は4であり；及び

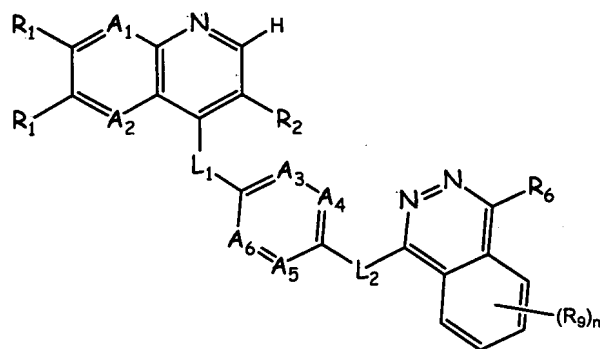
oは、0、1、2、3又は4である。）

#### 【0096】

別の実施形態において、本発明の化合物は、式 I I I の化合物又は立体異性体、互変異性体、溶媒和物、医薬として許容される塩若しくはプロドラッグを含む。

#### 【0097】

## 【化 1 1】



## III

( $A^1$  及び  $A^2$  の一方は N であり、並びに  $A^1$  及び  $A^2$  の 1 つの他方は  $CR^2$  であり；  
 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$  及び  $A^6$  の各々は、独立に、N 又は  $CR^3$  であり（但し、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$  及び  $A^6$  の 2 つ以下は N である。）；

$L^1$  及び  $L^2$  の各々は、独立に、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$  又は  $-CR^4R^4$  であり（各  $R^4$  は、独立に、H 又は  $C_{1-6}$  アルキルである。）；

各  $R^1$  は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、  
 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、アセチル、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{4-10}$  シクロアルケニル、 $C_{1-10}$  アルキルアミノ、 $C_{1-10}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$  アルコキシル、 $C_{1-10}$  チオアルコキシル、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9(COOR^9)$ 、 $-C(O)ONR^9R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2NR^9R^9$  又は完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の 3 員から 8 員の単環式、6 員から 12 員の二環式又は 7 員から 14 員の三環式環系であり、前記環系は、単環式の場合には 1 から 3 個のヘテロ原子、二環式の場合には 1 から 6 個のヘテロ原子又は三環式の場合には 1 から 9 個のヘテロ原子を任意に含む炭素原子から形成され、前記ヘテロ原子は O、N 又は S から選択され、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{4-10}$  シクロアルケニル、 $C_{1-10}$  アルキルアミノ、 $C_{1-10}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$  アルコキシル、 $C_{1-10}$  チオアルコキシルの各々及び前記環系の環は  $R^9$  の 1 から 5 個の置換基で独立に任意に置換され；

$R^2$  は、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{4-10}$  シクロアルケニル、 $C_{1-10}$  アルキルアミノ、 $C_{1-10}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$  アルコキシル、 $C_{1-10}$  チオアルコキシル又は  $-C(O)R^9$  であり；

各  $R^3$  は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{4-10}$  シクロアルケニル、 $C_{1-10}$  アルキルアミノ、 $C_{1-10}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$  アルコキシル、 $C_{1-10}$  チオアルコキシル又は  $-C(O)R^9$  であり；

$R^6$  は、 $R^9$  であり；

各  $R^9$  は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、アセチル、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{4-10}$  シクロアルケニル、 $C_{1-10}$  アルキルアミノ、 $C_{1-10}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$  アル

10

20

30

40

50

コキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル、 $SR^{10}$ 、 $OR^{10}$ 、 $NR^4R^{10}$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4C(O)R^{10}$ 、 $NR^4C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4(COOR^{10})$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^4R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$ 又は完全に飽和の若しくは部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式若しくは6から12員の二環式環系であり、前記環系は炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシルの各々及び前記環系の環は $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；

$R^{10}$ は、H、アセチル、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル又は完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式又は6から12員の二環式環系であり、前記環系は、炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシルの各々及び前記環系の環は、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；

nは、0、1、2、3又は4である。）

#### 【0098】

別の実施形態において、式IIIの化合物は、上記又は下記の実施形態の何れかと組み合わせられて、

$A^1$ が $CR^2$ であり、及び $A^2$ がNであり；

$A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及び $A^6$ の各々が、独立に、 $CR^3$ であり；

$L^1$ が、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 又は $-S-$ であり；

$L^2$ が、 $-NR^4-$ であり；

各 $R^1$ が、独立に、H、ハロ、 $CF_3$ 、 $C_2F_5$ 、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、アセチル、メチル、メトキシル、エチル、エトキシル、プロピル、プロポキシル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、 $-C(O)R^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-C(O)NHR^9$ 、 $-NHC(O)R^9$ 、 $-NHC(O)NHR^9$ 、 $-NH(COOR^9)$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2NHR^9$ 、 $-NHS(O)_2NHR^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 又はフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノーピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、シクロプロ

ピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はピラニルから選択される環であり、前記環は $R^9$ の1から5個の置換基で独立に任意に置換され；

$R^2$ が、H、ハロ、 $CF_3$ 、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、メチル、メトキシル、エチル、エトキシル、プロピル、プロポキシル、イソプロピル、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン又はイソプロピルアミンであり；

各 $R^3$ が、独立に、H、ハロ、 $CF_3$ 、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、メチル、メトキシル、エチル、エトキシル、プロピル、プロポキシル、イソプロピル、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン又はイソプロピルアミンであり；

各 $R^4$ が、独立に、H又は $C_{1-6}$ アルキルであり；及び

$R^6$ が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノーピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2, 3-ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾーピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサジニル、1, 3-ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキソリル、ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はピラニルであり、これらの各々が、 $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ ジアルキルアミノ-、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換されている化合物を含む。

#### 【0099】

別の実施形態において、式 I I I の化合物は、

$A^1$ が $CR^2$ であり、及び $A^2$ がNであり；

$A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及び $A^6$ の1つがNであり、並びに $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 及び $A^6$ の残りがそれぞれ $CR^3$ であり；

$L^1$ が、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 又は $-S-$ であり；

$L^2$ が、 $-NR^4-$ であり；

各 $R^1$ が、独立に、H、ハロ、 $CF_3$ 、 $C_2F_5$ 、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、アセチル、メチル、メトキシル、エチル、エトキシル、プロピル、プロポキシル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、 $-C(O)R^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-C(O)NHR^9$ 、 $-NHC(O)R^9$ 、 $-NHC(O)NHR^9$ 、 $-NH(COOR^9)$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2NHR^9$ 、 $-NHS(O)_2NHR^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 又はフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノーピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、シクロプロ

10

20

30

40

50

ピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はピラニルから選択される環であり、前記環は $R^9$ の1から5個の置換基で独立に任意に置換され；

$R^2$ が、H、ハロ、 $CF_3$ 、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、メチル、メトキシル、エチル、エトキシル、プロピル、プロポキシル、イソプロピル、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン又はイソプロピルアミンであり；

各 $R^3$ が、独立に、H、ハロ、 $CF_3$ 、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、メチル、メトキシル、エチル、エトキシル、プロピル、プロポキシル、イソプロピル、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピルアミン又はイソプロピルアミンであり；

各 $R^4$ が、独立に、H又は $C_{1-6}$ アルキルであり；及び

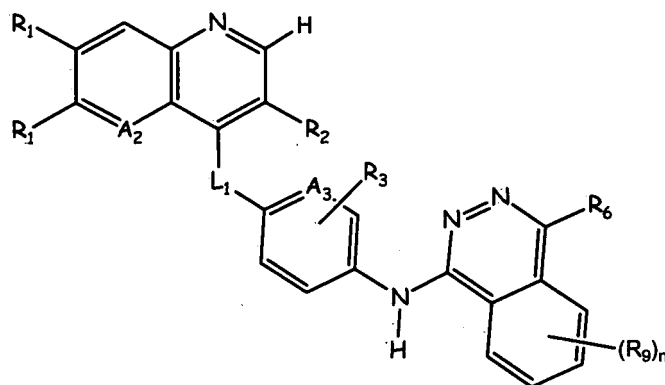
$R^6$ が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノーピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、アザインドリル、2,3-ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾーピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジニル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキソリル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はピラニルであり、これらの各々が、 $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ ジアルキルアミノ-、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換されている化合物を含む。

#### 【0100】

別の実施形態において、本発明の化合物は、式III-Aの化合物又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、医薬として許容される塩又はプロドラッグが含まれる。

#### 【0101】

#### 【化12】



III-A

( $A^2$ は、 $CR^2$ 又はNであり；

$A^3$ は、N又は $CR^3$ であり；

$L^1$ は、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO^2-$ 又は $-CR^4R^4-$ （各 $R^4$ は、独立に、H又は $C_{1-6}$ アルキルである。）であり；

各  $R^1$  は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、アセチル、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9(COOR^9)$ 、 $-OC(O)NR^9R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2R^9$  又は完全に飽和の又は部分的若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式、6員から12員の二環式又は7員から14員の三環式環系であり、前記環系は、炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子、二環式の場合には1から6個のヘテロ原子又は三環式の場合には1から9個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル及び前記環系の環は  $R^9$  の1から5個の置換基で独立に任意に置換され；

10

各  $R^2$  は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル又は  $-C(O)R^9$  であり；

20

各  $R^3$  は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル又は  $-C(O)R^9$  であり；

$R^6$  は、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、アセチル、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル、 $SR^{10}$ 、 $OR^{10}$ 、 $NR^4R^{10}$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4C(O)R^{10}$ 、 $NR^4C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4(COOR^{10})$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^4R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$  又は完全に飽和の若しくは部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式若しくは6から12員の二環式環系であり、前記環系は、炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシルの各々及び前記環系の環は  $R^9$  の1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；

30

40

各  $R^9$  は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、アセチル、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ-、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル、 $SR^{10}$ 、 $OR^{10}$ 、 $NR^4R^{10}$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4C(O)R^{10}$ 、 $NR^4C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4(COOR^{10})$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^4R^{10}$

50

、 $\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^{10}$ 又は完全に飽和の若しくは部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式若しくは6から12員の二環式環系であり、前記環系は、炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $\text{C}_{1-10}$ -アルキル、 $\text{C}_{2-10}$ -アルケニル、 $\text{C}_{2-10}$ -アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ -シクロアルキル、 $\text{C}_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $\text{C}_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ -アルコキシル、 $\text{C}_{1-10}$ -チオアルコキシルの各々及び前記環系の環は $\text{R}^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、OH、オキソ、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ -アルコキシル、 $\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキル、 $\text{C}_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；

$\text{R}^{10}$ は、H、アセチル、 $\text{C}_{1-10}$ -アルキル、 $\text{C}_{2-10}$ -アルケニル、 $\text{C}_{2-10}$ -アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ -シクロアルキル、 $\text{C}_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $\text{C}_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ -アルコキシル、 $\text{C}_{1-10}$ -チオアルコキシル又は完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式又は6から12員の二環式環系であり、前記環系は炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $\text{C}_{1-10}$ -アルキル、 $\text{C}_{2-10}$ -アルケニル、 $\text{C}_{2-10}$ -アルキニル、 $\text{C}_{3-10}$ -シクロアルキル、 $\text{C}_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $\text{C}_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ -アルコキシル、 $\text{C}_{1-10}$ -チオアルコキシルの各々及び前記環系の環は、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、OH、オキソ、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ -アルコキシル、 $\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキル、 $\text{C}_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $\text{C}_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；並びに

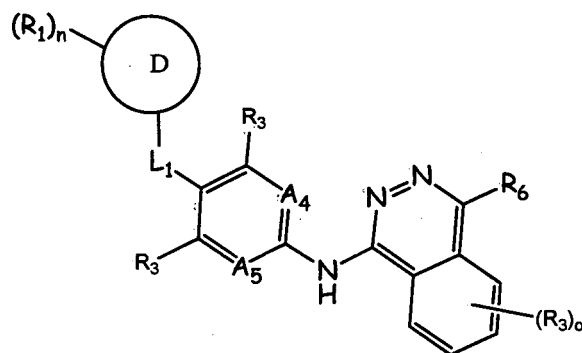
$n$ は、0、1、2、3又は4である。）

#### 【0102】

さらに別の実施形態において、本発明は、式IVによって一般的に定義される化合物又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、医薬として許容される塩又はプロドラッグである。

#### 【0103】

#### 【化13】



IV

( $\text{A}^4$ 及び $\text{A}^5$ の各々は、独立に、N又は $\text{CR}^3$ であり；

$\text{L}^1$ は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 又は $-\text{CR}^4\text{R}^4-$ (各 $\text{R}^4$ は、独立に、H、ハロ、OH、 $\text{C}_{1-6}$ -アルコキシル、 $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、CN又は $\text{C}_{1-6}$ -アルキルである。)であり；

Dは、完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の8から12員の二環式環系であり、前記環系は炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はS

から選択され、及び前記環は  $R^1$  の置換基の  $n$  個で独立に、任意に置換されており；

各  $R^1$  は、独立に、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、アセチル、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $-NR^9(COOR^9)$ 、 $-OC(O)NR^9R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $-NR^9S(O)_2R^9$  又は完全に飽和の又は部分的若しくは完全に不飽和の 3 員から 8 員の単環式、6 員から 12 員の二環式又は 7 員から 14 員の三環式環系であり、前記環系は、炭素原子から形成され、単環式の場合には 1 から 3 個のヘテロ原子、二環式の場合には 1 から 6 個のヘテロ原子又は三環式の場合には 1 から 9 個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子は O、N 又は S から選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシルの各々及び前記環系の環は  $R^9$  の 1 から 5 個の置換基で独立に任意に置換され；

各  $R^3$  は、独立に、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル又は  $-C(O)C_{1-10}$ -アルキルであり；

$R^5$  は、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル又は  $-C(O)R^9$  であり；

$R^6$  は、 $R^9$  であり；

$R^9$  は、H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、オキソ、CN、OH、SH、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、アセチル、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシル、 $SR^{10}$ 、 $OR^{10}$ 、 $NR^4R^{10}$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4C(O)NR^4R^{10}$ 、 $NR^4(COOR^{10})$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^4R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2R^{10}$ 、 $NR^4S(O)_2NR^4R^{10}$  又は完全に飽和の若しくは部分的に若しくは完全に不飽和の 3 員から 8 員の単環式若しくは 6 から 12 員の二環式環系であり、前記環系は炭素原子から形成され、単環式の場合には 1 から 3 個のヘテロ原子又は二環式の場合には 1 から 6 個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子は O、N 又は S から選択され、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル、 $C_{1-10}$ -チオアルコキシルの各々及び前記環系の環は  $R^{10}$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-6}$ -アルコキシル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、ベンジル又はフェニルの 1 から 5 個の置換基で独立に、任意に置換され；

$R^{10}$  は、H、アセチル、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ -アルケニル、 $C_{2-10}$ -アルキニル、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{4-10}$ -シクロアルケニル、 $C_{1-10}$ -アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -ジアルキルアミノ、 $C_{1-10}$ -アルコキシル

10

20

30

40

50

、 $C_{1-10}$ ーチオアルコキシル又は完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式又は6から12員の二環式環系であり、前記環系は、炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ ーアルキル、 $C_{2-10}$ ーアルケニル、 $C_{2-10}$ ーアルキニル、 $C_{3-10}$ ーシクロアルキル、 $C_{4-10}$ ーシクロアルケニル、 $C_{1-10}$ ーアルキルアミノー、 $C_{1-10}$ ージアルキルアミノー、 $C_{1-10}$ ーアルコキシル、 $C_{1-10}$ ーチオアルコキシルの各々及び前記環系の環は、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ ーアルキルアミノー、 $C_{1-10}$ ージアルキルアミノー、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換され；並びに

nは、0、1、2、3又は4であり；並びに

oは、0、1、2、3又は4である。）

#### 【0104】

別の実施形態において、式IVの化合物は、上記又は以下の実施形態の何れかと組み合わせられた、A<sup>4</sup>及びA<sup>5</sup>の各々が、独立に、CR<sup>3</sup>である化合物を含む。

#### 【0105】

別の実施形態において、式IVの化合物は、R<sup>6</sup>が上記又は下記の実施形態と組み合わせられた、完全に飽和の又は部分的に若しくは完全に不飽和の3員から8員の単環式又は6から12員の二環式環系であり、前記環系は、炭素原子から形成され、単環式の場合には1から3個のヘテロ原子又は二環式の場合には1から6個のヘテロ原子を任意に含み、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 $C_{1-10}$ ーアルキル、 $C_{2-10}$ ーアルケニル、 $C_{2-10}$ ーアルキニル、 $C_{3-10}$ ーシクロアルキル、 $C_{4-10}$ ーシクロアルケニル、 $C_{1-10}$ ーアルキルアミノー、 $C_{1-10}$ ージアルキルアミノー、 $C_{1-10}$ ーアルコキシル、 $C_{1-10}$ ーチオアルコキシルの各々及び前記環系の環はR<sup>10</sup>、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ ーアルキルアミノー、 $C_{1-10}$ ージアルキルアミノー、ベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に、任意に置換されている化合物を含む。

#### 【0106】

別の実施形態において、上記又は下記実施形態と組み合わせて、式IVの化合物は、R<sup>6</sup>がフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピアジニル、トリアジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、フタラジニル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、ピラゾリル、チエノーピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、イソオキサゾリル、インドリル、アザインドザル、2,3-ジヒドロインドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾーピリジニル、プリニル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジニル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキソリル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はピラニルであり、これらの各々が、R<sup>10</sup>、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、OH、オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-10}$ アルキルアミノ、 $C_{1-10}$ ージアルキルアミノーベンジル又はフェニルの1から5個の置換基で独立に任意に置換されている化合物を含む。

#### 【0107】

別の実施形態において、式 I V の化合物は、上記又は下記の実施形態と組み合わせて、環 D が O、N 及び S から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を任意に含む炭素原子の 8 員、9 員又は 10 員の縮合二環式環であり、並びに環が R<sup>1</sup> の置換基の n 個で独立に、任意に置換されている環である化合物を含む。

#### 【0108】

式 I の化合物に関して本明細書中で上記され及び定義されている様々な元素、化学的部分又は R 若しくは L 基に対する多くの異なる実施形態も、当業者によって理解されるように、適宜、式 I I、I I-A、I I I、I I I-A 及び I V の化合物に対して当てはまり、本明細書に含まれる。

#### 【0109】

さらに別の実施形態において、式 I、I I、I I-A、I I I、I I I-A 及び I V は、典型的な化合物及び誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体及び医薬として許容されるこれらの塩形態、これらに関連する中間体を含み、これらの例は、本明細書中の実施例に記載されている。例えば、別の実施形態において、本発明は、以下から選択される以下の化合物及び医薬として許容されるこれらの塩形態を提供する。

#### 【0110】

’ N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1-フタラジンアミン；

’ N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -4- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-フタラジンアミン；

’ 4-エチル-N- (6- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) -3-ピリジニル) -6-フェニル-3-ピリダジンアミン；

’ 4- ( (4- ( (4- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-フタラジニル) アミノ) フェニル) オキシ) -7-キノリンカルボニトリル；

’ N- (3-フルオロ-4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1-フタラジンアミン；

’ N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 6-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1-フタラジンアミン；

’ N- (4- ( (6, 7-ビス (メチルオキシ) -4-キナゾリニル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1-フタラジンアミン；

’ N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -4- (4-メチル-2-ピリジニル) -1-フタラジンアミン；

’ N- (7- (メチルオキシ) -1, 6-ナフチリジン-4-イル) -N’ - (4-フェニル-1-フタラジニル) -1, 4-ベンゼンジアミン；

’ N-3- (メチルオキシ) -8- ( (4- ( (4- (4-メチルフェニル) -1-フタラジニル) メチル) フェニル) オキシ-1, 5-ナフチリジン；

’ N- (6- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) -3-ピリジニル) -4- (6-メチル-2-ピリジニル) -1-フタラジンアミン；

’ 4- (5-クロロ-2-チエニル) -N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン；

’ 4- ( (4- ( (4- (4- (メチルオキシ) フェニル-1-フタラジニル) アミノ) フェニル) オキシ) -7-キノリンカルボニトリル；

’ 4- (1-メチル-1H-インドール-2-イル) -N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン；

’ N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -4- (4-トリフルオロメチル) フェニル) -1-フタラジンアミン；

’ 4- ( (4- ( (4- (4- (トリフルオロメチル) フェニル-1-フタラジニル) アミノ) フェニル) オキシ) -7-キノリンカルボニトリル；及び

10

20

30

40

50

’ 4- (4-クロロフェニル) -N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン。

【0111】

別の実施形態において、本発明は、以下から選択される以下の化合物及び医薬として許容されるその塩形態を提供する。

【0112】

’ 4- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン；

’ 4- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン；

10

’ 4- (3-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル) -N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン；

’ 4- (6-フルオロ-3-ピリジニル) -N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン；

’ 4- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン；

’ 4- (2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル) -N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン；

20

’ 4- (3, 4-ジクロロフェニル) -N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン。

【0113】

’ N- (4- ( (2- (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1-フタラジンアミン；

’ 4- (1-メチル-1H-インドール-5-イル) -N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン；

30

’ 4-エチル-N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -6- (5-メチル-2-チエニル) -3-ピリダジンアミン；及び

’ 4- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン。

【0114】

別の実施形態において、本発明は、以下から選択される以下の化合物及び医薬として許容されるその塩形態を提供する。

【0115】

’ N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -4- (5-ピリミジニル) -1-フタラジンアミン；

’ N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -4-フェニルチエノ [2, 3-d] ピリダジン-7-アミン；

’ 4- (4-フルオロフェニル) -N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン。

40

【0116】

’ 4- (4-クロロフェニル) -N- (6- ( (7- (メチルオキシ) -1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) -3-ピリジニル) -1-フタラジンアミン；

’ 4- (5-クロロ-2-ピリジニル) -N- (4- ( (7- (メチルオキシ) -1,

50

5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン;  
 ' 4-(6-クロロ-3-ピリジニル)-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1,  
 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン;  
 ' 4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-(4-(7-(メチルオキシ)-  
 1, 5-ナフチリジン-4-イル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン;  
 ' 4-(4-(4-(4-クロロフェニル)-1-フタラジニル) アミノ) フェニ  
 ル) チオ)-7-キノリンカルボニトリル;  
 ' 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イ  
 ルオキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン。

## 【0117】

10

' 8-(4-(4-(4-(クロロフェニル)-1-フタラジニル) アミノ) フェ  
 ニル) オキシ)-1, 5-ナフチリジン-3-カルボニトリル;  
 ' N-(4-(7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イル) チオ) フェ  
 ニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン;  
 N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルチオ) フェニル)-4-  
 (4-チオフェン-2-イル) フタラジン-1-アミン;  
 4-エチル-N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルチオ) フェ  
 ニル)-6-フェニルピリダジン-3-アミン;  
 6-(4-クロロフェニル)-4-エチル-N-(6-(7-メトキシ-1, 5-ナフ  
 チリジン-4-イルオキシ) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-アミン;  
 6-(4-クロロフェニル)-4-エチル-N-(6-(7-メトキシ-1, 5-ナフ  
 チリジン-4-イルオキシ) ピリジン-3-イル) ピリダジン-3-アミン;  
 ' N-(4-(6-(メチルオキシ)-4-キノリニル) チオ) フェニル)-4-フ  
 ェニル-1-フタラジンアミン;  
 ' N-(4-(2-(3-メチル-1, 2, 4, -オキサジアゾール-5-イル) チ  
 エノ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) チオ) フェニル)-4-フェニル-1-フタラ  
 ジンアミン; 及び  
 ' 4-(5-クロロ-2-ピリジニル)-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1,  
 5-ナフチリジン-4-イル) チオ) フェニル)-1-フタラジンアミン。

20

## 【0118】

30

## 定義

以下の定義は、本明細書中に記載されている本発明の範囲を理解する上でさらなる補助  
 を与えるはずである。

## 【0119】

本明細書において使用される場合、「癌」又は「癌性」という用語は、制御されない細胞増殖によって典型的に特徴付けられる哺乳動物中の生理的状态を表し、又は記載する。癌の例には、癌腫、リンパ腫、肉腫、芽腫及び白血病が含まれるが、これらに限定されない。このような癌のより具体的な例には、扁平上皮細胞癌、肺癌、膵臓癌、子宮頸癌、膀胱癌、肝臓癌、乳癌、大腸癌並びに頭部及頸部癌が含まれる。本明細書において使用される「癌」という用語は、疾病のいかなる1つの特定の形態にも限定されないが、本発明の方法は、哺乳動物中においてオーロラキナーゼの制御されないレベルを伴うことが見出されている癌に対して特に有効であると思われる。

40

## 【0120】

本明細書において使用される「治療する」、「治療している」及び「治療」という用語は、治癒的療法、予防的療法及び防止的療法などの（これらに限定されない。）治療法を表す。予防的治療は、疾患全体の発症を防止すること、又は個体中の疾患の前臨床的に明白な段階の発症を遅延させることの何れかから一般に構成される。

## 【0121】

本明細書において使用される「哺乳動物」という用語は、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ及びネコを含む、哺乳動物として分類されるあらゆる哺乳動物を表す。本発明の一実施形態に

50

において、哺乳動物はヒトである。

#### 【0122】

「医薬として許容される誘導体」は、オーロラキナーゼを阻害する能力によって特徴付けられる、あらゆる塩（「医薬として許容される塩」とも称される。）、本発明の化合物のホスファート又はエステルなどのあらゆるプロドラッグ、又は患者に投与した際に、本発明の化合物を（直接又は間接に）与えることができるあらゆる他の化合物又はこれらの代謝物又は残留物を表す。

#### 【0123】

「治療的に有効な」という用語は、別の治療法に通例伴う有害な副作用を回避しながら、各剤のみの治療にわたって、疾患の重度及び発症の頻度の改善という最終目標を達成する各剤の量を定量することを意図する。

10

#### 【0124】

「環」及び「環系」という用語は、典型的には、原子の表記された数を含む2以上の環が一緒に縮合している1つ又はそれ以上の環を表し、前記原子は炭素であり、又は表記されている場合には、窒素、酸素若しくは硫黄などのヘテロ原子である。環自体及びその上の全ての置換基は、安定な化合物の形成を可能とするあらゆる原子に付着され得る。「非芳香」環又は環系という用語は、二環式又は三環式の環系中の少なくとも1つの（但し、必ずしも全てではない。）環が完全には不飽和ではないという事実を表す。

#### 【0125】

「脱離基」は、求核試薬によって置換可能な基を一般に表す。このような脱離基は、本分野において公知である。脱離基の例には、ハロゲン化物（例えば、I、Br、F、Cl）、スルホナート（例えば、メシラート、トシラート）、スルフィド（例えば、SCH<sub>3</sub>）、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどが含まれるが、これらに限定されない。求核試薬は、脱離基の付着点において分子を攻撃することができ、脱離基の脱離を引き起こす種である。求核試薬は、本分野において公知である。求核基の例には、アミン、チオール、アルコール、グリニャール試薬、陰イオン性の種（例えば、アルコキシド、アミド、カルバニオン）などが含まれるが、これらに限定されない。

20

#### 【0126】

単独で、又は「ハロアルキル」及び「アルキルアミノ」のような他の用語内で使用される場合、「アルキル」という用語は、炭素原子のαからβ個を好ましく有する直鎖又は分岐の基を含む。例えば、C<sub>1</sub>—C<sub>10</sub>アルキルは、1から10個の炭素原子を含むアルキルである。このような基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシルなどが含まれる。本明細書において、アルキル基は、表記されている場合、さまざまな置換基で任意に置換され得ることが想定される。

30

#### 【0127】

単独又は組み合わせでの、「アルケニル」という用語には、少なくとも1つの炭素—炭素二重結合を有し、及び2つ又はそれ以上の炭素原子を有する直鎖又は分岐の基が含まれる。アルケニル基の例には、エテニル、プロベニル、アリル、プロベニル、ブテニル及び4-メチルブテニルが含まれるが、これらに限定されない。当業者によって理解されるように、「アルケニル」という用語には、「シス」及び「トランス」配向性、あるいは「E」及び「Z」配向性を有する基が含まれる。本明細書において、アルケニル基は、表記されている場合、さまざまな置換基で任意に置換され得ることが想定される。

40

#### 【0128】

単独又は組み合わせでの、「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素—炭素三重結合を有し、及び2つ又はそれ以上の炭素原子を有する直鎖又は分岐の基を表す。アルキニル基の例には、エチニル、プロピニル（プロバルギル）、ブチニルなどが含まれるが、これらに限定されない。本明細書において、アルキニル基は、表記されている場合、さまざまな置換基で任意に置換され得ることが想定される。

50

## 【0129】

「ハロ」は、単独で又は組み合わせで、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子などのハロゲンを意味する。

## 【0130】

「ハロアルキル」という用語は、単独で又は組み合わせで、アルキル炭素原子の何れかの1つ又はそれ以上が上記定義のハロで置換されている基を含む。例えば、この用語は、モノハロアルキル、ジハロアルキル及びペルハロアルキルなどのポリハロアルキル基を含む。モノハロアルキル基は、例えば、基内にヨウ素、臭素、塩素又はフッ素原子の何れかを有し得る。ジハロ及びポリハロアルキル基は、同じハロ原子の2つ若しくはそれ以上又は異なるハロ基の組み合わせを有し得る。ハロアルキル基の例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが含まれる。本明細書において使用される「ペルフルオロアルキル」とは、全ての水素原子がフルオロ原子で置換されたアルキル基を表す。例には、トリフルオロメチル及びペンタフルオロエチルが含まれる。

10

## 【0131】

「アルコキシ」という用語は、単独で又は組み合わせで、炭素原子の $\alpha$ から $\beta$ 個のアルキル部分をそれぞれ有する直鎖又は分岐のオキシ含有基を含む。例えば、 $C_{1-10}$ アルコキシ基は、直鎖又は分岐の様式で配置された、酸素原子に付着された1から10個の炭素原子を有するアルコキシドを表す。このような基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ及びtert-ブトキシが含まれる。アルコキシ基は、フルオロ、クロロ又はブロモなどの1つ又はそれ以上のハロ原子でさらに置換されて、「ハロアルコキシ」基を与え得る。このような基の例には、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ及びフルオロプロポキシが含まれる。

20

## 【0132】

本明細書において使用される「部分的に又は完全に飽和」という用語は、原子-原子二重結合若しくは三重結合（完全飽和）を有さず、又は当業者に理解されるように、構造的部分が環状である場合には、環は完全不飽和（非芳香族）でないように配置されている1つ若しくはそれ以上の原子-原子二重結合若しくは三重結合を有する直鎖、分岐又は環状の部分を表す。

30

## 【0133】

本明細書において使用される「完全に不飽和」という用語は、当業者によって理解されるように、構造の性質が芳香族であるように配置された二重結合又は三重結合を有する部分を表す。

## 【0134】

「アリール」という用語は、単独で又は組み合わせで、1、2個又は3個の環を含有する炭素環式芳香族部分を意味し、このような環は、縮合された様式で一緒に結合され得る。従って、「アリール」という用語には、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチル、アントラセニル及びインダニルなどの芳香族基が含まれる。前記「アリール」基は、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アルコキシ及び低級アルキルアミノなどの1又はそれ以上の置換基を有し得る。 $-O-CH_2-O-$ で置換されたフェニルは、アリールベンゾジオキソリル置換基を形成する。本明細書において使用されるアリールは、完全に不飽和の環を示唆する。

40

## 【0135】

「複素環」又は「複素環式の基」という用語は、単独で又は組み合わせで、飽和の、部分的に飽和の及び部分的に不飽和のヘテロ原子含有環基を包含し、ヘテロ原子は窒素、硫黄及び酸素から選択され得る。この用語は、 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ 又は $-S-S-$ 部分を含有する環を含まない。前記「複素環」は、ヒドロキシル、Boc、ハロ、ハロアルキ

50

ル、シアノ、低級アルキル、低級アラルキル、オキソ、低級アルコキシ、アミノ及び低級アルキルアミノなどの1つ又はそれ以上の置換基を有し得る。

#### 【0136】

飽和複素環基の例には、1から4個の窒素原子を含有する3員から6員の飽和複素単環式基〔例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル〕；1から2個の酸素原子及び1から3個の窒素原子を含有する3員から6員の飽和複素単環式基〔例えば、モルホリニル〕；1から2個の硫黄原子及び1から3個の窒素原子を含有する3員から6員の飽和複素単環式基〔例えば、チアゾリジニル〕が含まれる。部分飽和の（又は部分不飽和の）ヘテロシクリル基の例には、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル及びジヒドロチアゾリルが含まれる。

10

#### 【0137】

「ヘテロアリール」基という用語は、単独で又は組み合わされて、完全に不飽和のヘテロ原子含有環基を包含し、ヘテロ原子は窒素、硫黄及び酸素から選択され得る。ヘテロアリール基の例には、1から4個の窒素原子を含有する5員から6員の不飽和複素単環式基、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル〔例えば、4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル〕；酸素原子を含有する5員から6員の不飽和複素単環式基、例えば、ピラニル、2-フリル、3-フリルなど；硫黄原子を含有する5員から6員の不飽和複素単環式基、例えば、2-チエニル、3-チエニルなど；1から2個の酸素原子及び1から3個の窒素原子を含有する5員から6員の不飽和複素単環式基、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル〔例えば、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル〕；1から2個の硫黄原子及び1から3個の窒素原子を含有する5員から6員の不飽和複素単環式基、例えば、チアゾリル、チアジアゾリル〔例えば、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル〕が含まれる。

20

#### 【0138】

「複素環」及び「ヘテロアリール」という用語には、アリール基と融合／縮合されている基、すなわち、1から5個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環又はヘテロアリール基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル〔例えば、テトラゾロ〔1, 5-b〕ピリダジニル〕；1から2個の酸素原子及び1から3個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環基〔例えば、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル〕；1から2個の硫黄原子及び1から3個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環基〔例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル〕；並びに1から2個の酸素又は硫黄原子を含有する飽和、部分不飽和及び不飽和の縮合複素環基〔例えば、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシニル及びジヒドロベンゾフリル〕も含まれる。複素環基の例には、5から10員の縮合又は非縮合基が含まれる。ヘテロアリール基のさらなる例には、キノリル、イソキノリル、イミダゾリル、ピリジル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、フリル及びピラジニルが含まれる。ヘテロアリールの別の例は、チエニル、フリル、ピロリル、インダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピペリジニル及びピラジニル基など、硫黄、窒素及び酸素から選択される1つ又は2つのヘテロ原子を含有する5員又は6員のヘテロアリールである。

30

40

#### 【0139】

非窒素含有ヘテロアリールの例には、ピラニル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0140】

部分飽和及び完全飽和ヘテロシクリルの具体例には、ピロリジニル、イミダゾリジニル

50

、ピペリジニル、ピロリニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、ジヒドロチエニル、2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキサニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフリル、イソクロマニル、クロマニル、1, 2-ジヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-3-アザ-フルオレニル、5, 6, 7-トリヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロー [3, 4-a] イソキノリル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジニル、ベンゾ [1, 4] ジオキサニル、2, 3-ジヒドロ-1H-1λ'-ベンゾ [d] イソチアゾール-6-イル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル及びジヒドロチアゾリルなどが含まれるが、これらに限定されない。

10

## 【0141】

「スルホニル」という用語は、単独で又はアルキルスルホニルのように他の用語に連結されて使用されるかどうかを問わず、それぞれ、二価の基  $-SO_2-$  を表す。

## 【0142】

「カルボニル」という用語は、単独で又は「アミノカルボニル」のように他の用語とともに使用されるかどうかを問わず、 $-(C=O)-$  を表す。

## 【0143】

「アルキルチオ」又は「チオアルキル」という用語は、二価の硫黄原子に結合された1から10個の炭素原子の直鎖又は分岐のアルキル基を含有する基を表す。「アルキルチオ」の例は、メチルチオ ( $CH_3S-$ ) である。

20

## 【0144】

「アミノアルキル」及び「ジアミノアルキル」という用語には、それぞれ、アミノ基が、1個のアルキル基で及び2個のアルキル基で独立に置換された、それぞれ「N-アルキルアミノ」及び「N, N-ジアルキルアミノ」が含まれる。アルキルアミノ基の例には、窒素原子に結合された1から6個の炭素原子のアルキル基を1つ又は2つ有する「低級アルキルアミノ基」が含まれる。適切なアルキルアミノ基は、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノなどのモノアルキルアミノ又はジアルキルアミノであり得る。

## 【0145】

「 $C_{1-10}$  アルキル-アミノ-」という用語は、N-メチルアミノなど、1つ又は2つのアルキル基で置換されたアミノ基を表す。アルキルアミノ基は、基のアルキル部分上でさらに置換され得る。

30

## 【0146】

「アリール-アルキル-アミノ-」又は「アラルキルアミノ」という用語は、ベンジル-アミノなど、1つ又は2つのアリールで置換されたアルキル基で置換されたアミノ基を表す。アラルキル-アミノ基は、基のアリール又はアルキル部分上でさらに置換され得る。

## 【0147】

「ヘテロシクリル-アルキル-アミノ-」という用語は、ピペリジル-メチル-アミノなど、1つ又は2つのヘテロシクリルで置換されたアルキル基で置換されたアミノ基を表す。ヘテロシクリル-アルキル-アミノ基は、基の複素環又はアルキル部分上でさらに置換され得る。

40

## 【0148】

「ヘテロアリール-アルキル-アミノ-」又は「ヘテロアラルキルアミノ」という用語は、ピリミジル-メチル-アミノなど、1つ又は2つのヘテロアリールで置換されたアルキル基で置換されたアミノ基を表す。ヘテロアラルキル-アミノ基は、基のヘテロアリール又はアルキル部分上でさらに置換され得る。

## 【0149】

「アリールアミノ」という用語は、N-フェニルアミノなど、1つ又は2つのアリール基で置換されたアミノ基を表す。アリールアミノ基は、基のアリール環部分上でさらに置

50

換され得る。

【0150】

「ヘテロアリールアミノ」という用語は、N-チエニルアミノなど、1つ又は2つのヘテロアリール基で置換されたアミノ基を表す。「ヘテロアリールアミノ」基は、基のヘテロアリール環部分上でさらに置換され得る。

【0151】

「シクロアルキル」という用語は、飽和炭素環式基を含む。シクロアルキル基の例には、シクロペンチル、シクロプロピル及びシクロヘキシルを含む化合物など、 $C_3-C_6$ 環が含まれる。

【0152】

「シクロアルケニル」という用語は、「シクロアルキルジエニル」化合物を含む、1つ又はそれ以上の炭素-炭素二重結合を有する炭素環式基を含む。シクロアルケニル基の例には、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル及びシクロヘプタジエニルを含む（これらに限定されない。）化合物など、 $C_3-C_6$ 環を含む。

【0153】

「含む」という用語は、表記成分を含むが、他の要素を除外しないオープンエンドであることを意味する。

【0154】

「式I」、「式II」、「式III」及び「式IV」という用語は、あらゆる亜式を含む。

【0155】

本発明は、式I、II、III及びIVの化合物を調製するための方法を含む。

【0156】

式IからIVの化合物のファミリーには、医薬として許容されるそれらの塩も含まれる。「医薬として許容される塩」という用語は、アルカリ金属塩を形成するために、及び遊離の酸若しくは遊離の塩基の付加塩を形成するために一般的に使用される塩を含む。医薬として許容される限り、塩の性質は重要でない。医薬として許容される適切な、式IからIVの化合物の酸付加塩は、無機酸又は有機酸から調製され得る。このような無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸及びリン酸であるが、これらに限定されない。適切な有機酸の例には、有機酸の脂肪族、環状脂肪族、芳香族、アリール脂肪族、複素環式、カルボン酸及びスルホン酸クラスが含まれるが、これらに限定されるものではなく、これらの例には、ギ酸、酢酸、アジピン酸、酪酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン（パモ）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、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ショウノウ酸、カンファースルホン酸、ジグルコン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ドデシルスルホン酸、グルコヘプタン酸、グリセロホスホン酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ニコチン酸、2-ナフタレンスルホン酸、シュウ酸、パルモン（palmoic）酸、ペクチン酸、ペル過硫酸、2-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバリン酸、プロピオン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、メシル酸、ウンデカン酸、ステアリン酸、アルゲン（algenic）酸、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸及びガラクトuron酸が含まれるが、これらに限定されない。

【0157】

式IからIVの化合物の医薬として許容される適切な塩基付加塩には、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から作製された塩などの金属塩又は一級、二級及び三級アミン、及びカフェイン、アルギニン、ジエチルアミン、N-エチルピペリジン、ヒスチジン（histidine）、グルカミン、イソブ

10

20

30

40

50

ロピルアミン、リジン、モルホリン、N-エチルモルホリン、ピペラジン、ピペリジン、トリエチルアミン、トリメチルアミンなどの環状アミンを含む置換されたアミンなどの有機塩基から作製された塩が含まれるが、これらに限定されない。本明細書において想定される塩の全ては、例えば、適切な酸又は塩基を、式 I から I V の化合物と反応させることによって、対応する化合物から、慣用の手段によって調製され得る。塩基性基及び酸性基が同じ分子中に存在する場合、式 I から I V の化合物は内部塩も形成し得る。

#### 【0158】

一般的な合成の手順

本発明の化合物は、スキーム 1 から 8 の以下の手順に従って合成することが可能であり、さらなる特記がなされている場合を除き、置換基は式 I - I V に対して定義されているとおりである。下記の合成方法は例示的なものにすぎず、本発明の化合物は、当業者に理解されるように、代替的な経路によって合成され得る。

10

#### 【0159】

本明細書を通じて使用される以下の略号一覧は、以下のものを表す。

#### 【0160】

ACN、AcCN、MeCN    —アセトニトリル

BSA    —ウシ血清アルブミン

CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>    —炭酸セシウム

CHCl<sub>3</sub>    —クロロホルム

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、DCM    —ジクロロメタン、塩化メチレン

20

DIBAL    —水素化ジイソブチルアルミニウム

DEA、(iPr<sub>2</sub>Net)    —ジイソプロピルエチルアミン

DME    —ジメトキシエタン

DMF    —ジメチルホルムアミド

DMAp    —4-ジメチルアミノピリジン

DMSO    —ジメチルスルホキシド

dppa    —アジ化ジフェニルホスホリル

EDC    —1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

Et<sub>2</sub>O    —ジエチルエーテル

EtOAc    —酢酸エチル

30

FBS    —ウシ胎児血清

G、gm    —グラム

h、hr    —時間

HBr    —臭化水素酸

HCl    —塩酸

HOBT    —1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

H<sub>2</sub>    —水素

H<sub>2</sub>O    —水

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>    —過酸化水素

HATU    —O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)N,N,N',N'-テ

40

トラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

HPLC    —高圧液体クロマトグラフィー

IPA, iPrOH    —イソプロピルアルコール

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>    —炭酸カリウム

MCPBA    —m-クロロ過安息香酸

MgSO<sub>4</sub>    —硫酸マグネシウム

MeOH    —メタノール

N<sub>2</sub>    —窒素

NaHCO<sub>3</sub>    —炭酸水素ナトリウム

NaOH    —水酸化ナトリウム

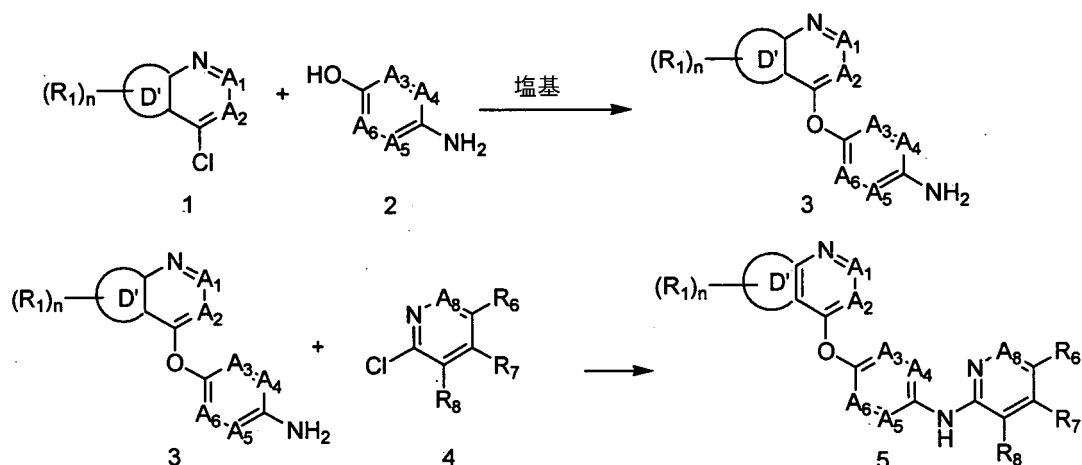
50

NaH ー水素化ナトリウム  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ー硫酸ナトリウム  
 NH<sub>4</sub>Cl ー塩化アンモニウム  
 NH<sub>4</sub>OH ー水酸化アンモニウム  
 P(t-bu)<sub>3</sub> ートリ(tert-ブチル)ホスフィン  
 PBS ーリン酸塩緩衝剤食塩水  
 Pd/C ーパラジウム担持炭素  
 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ーパラジウム(0)トリフェニルホスフィンテトラキス  
 Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ーパラジウムジシアノフェニルジクロリド  
 Pd(OAc)<sub>2</sub> ー酢酸パラジウム  
 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ートリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム  
 PyBop ーベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノーホスホニウム  
 ムヘキサフルオロホスファート  
 RT、rt ー室温  
 RBF、rbf ー丸底フラスコ  
 rac-BINAP ー2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィン)-1, 1'-ビナフチル  
 TBTU ーO-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート  
 TEA、Et<sub>3</sub>N ートリエチルアミン  
 TFA ートリフルオロ酢酸  
 THF ーテトラヒドロフラン

【0161】

【化14】

スキーム1



【0162】

式IからIVの化合物5 (L<sup>1</sup>がOであり、及びL<sup>2</sup>がNHである。)は、スキーム1に一般的に記載されている方法に従って調製することができる。図示されているように、ハロゲン化アリール1 (図示されているハロゲン化物は塩化物であり、D'は任意に置換された5員又は6員の芳香環であり得る。)の化合物2による、塩基によって補助された求核置換は、一般に、アミノ中間体3を与えるはずである。出発化合物1は市販されており、又は実施例に記載されている方法又は本分野で公知の技術を用いて調製され得る。アルコール2は、適切な条件下で、一般に十分に求核性であり、化合物1の塩化物を置換する。化合物2は、当業者によって理解されるように、チオール、一級若しくは二級アミン又は化合物3への転化を実施するための求核性炭素種 (これらの全てが図示されているわけではない。)でもあり得る。化合物2上のアミン基は、当業者によって理解されるよう

に、必要に応じて保護され得、又は保護されないまま放置され得る。化合物 3 を与えるための適切な塩基には、炭酸セシウム ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ )、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  などのカーボナート塩基が含まれるが、これらに限定されず、一般に、その特性は、出発材料の溶解度、極性及び本分野において容易に理解される他の因子に依存する。アミン 3 は、保護されている場合、一般に、最初に脱保護され得、次いで、任意に置換された、クロロピリジン、クロロピリダジン ( $\text{A}^8$  が N である。)、クロロフタラジン ( $\text{R}^7$  及び  $\text{R}^8$  が両者でフェニル環を形成する。) などと、塩基性条件 (方法 B 4)、酸性条件 (方法 B 1 (TFA) 又は方法 B 2 ( $\text{pTsOH}$  及び  $\text{HCl}$ ) 及び加熱された条件 (方法 B 3) などの (これらに限定されない。) 適切な条件下で、適切な溶媒又は溶媒の組み合わせ中において反応させて、式 I の化合物 5 を与える。化合物は、本明細書中に記載されている式 I I

10

## 【0163】

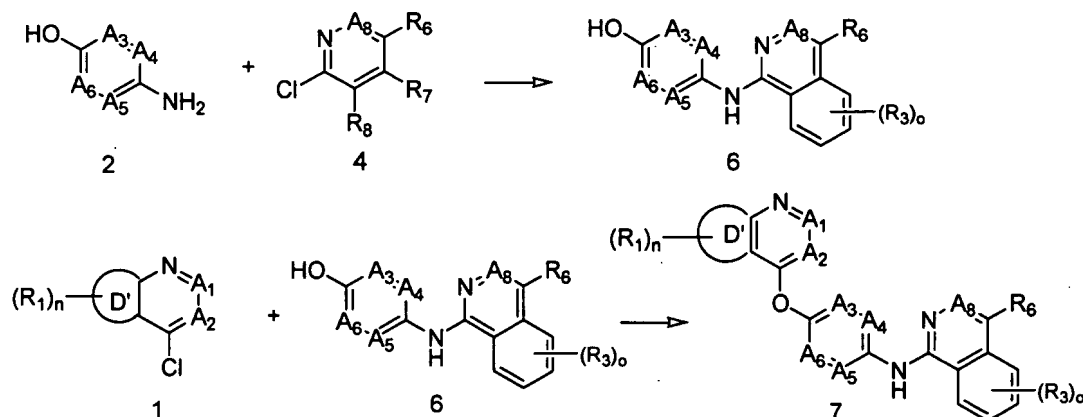
化合物を 5 を調製するための戦略は、スキーム 1 に例示されているように、2 つの主要な連結結合 (すなわち、 $\text{L}^1$  及び  $\text{L}^2$  の両者の接続) を構築及び/又は破壊することによって、一般にアプローチされ得る。従って、化合物 7 (化合物 5 と同様であるが、本明細書中の式 I V のように、 $\text{R}^7$  及び  $\text{R}^8$  がフェニル環を形成する。) は、あるいは、以下のスキーム 2 に示されている方法に従って調製され得る。

## 【0164】

## 【化 15】

20

スキーム 2



30

## 【0165】

式 I から I V の化合物 7 ( $\text{L}^1$  が O であり、及び  $\text{L}^2$  が NH である。) は、スキーム 2 に一般的に記載されている方法に従って調製することができる。図示されているように、ハロゲン化アリール 4 (図示されているハロゲン化物は、塩化物である。) の化合物 2 による求核置換反応は、一般に、ヒドロキシ中間体 6 を与えるはずである。このような反応は、任意に酸の存在下で実施され得、化合物 6 を与える。出発材料は、上記スキーム 1 又は本明細書中の実施例に記載されている (方法 C 1 - C 7) 条件などの適切な条件下でアルコール 7 と反応させることができ、化合物 7 を与える。スキーム 1 において言及されているように、化合物 2 は、当業者によって理解されるように、チオール、一級若しくは二級アミン又は化合物 7 への転化を実施するための求核性炭素種 (これらの全てが図示されているわけではない。) でもあり得る。化合物 2 がチオールである場合には、反応は、酸性又は塩基性条件の必要なしに達成され得、当業者によって理解されたとおり、室温でも達成され得る。このような反応の代表的な例が、以下にさらに記載されている。適切な転化反応は当業者に公知であり、「Jerry March's Advanced Organic Chemistry, 4<sup>th</sup> edition (1992)」(その開示全体が、参照によって、本明細書に組み込まれる。) 中に一般的に記載されている。

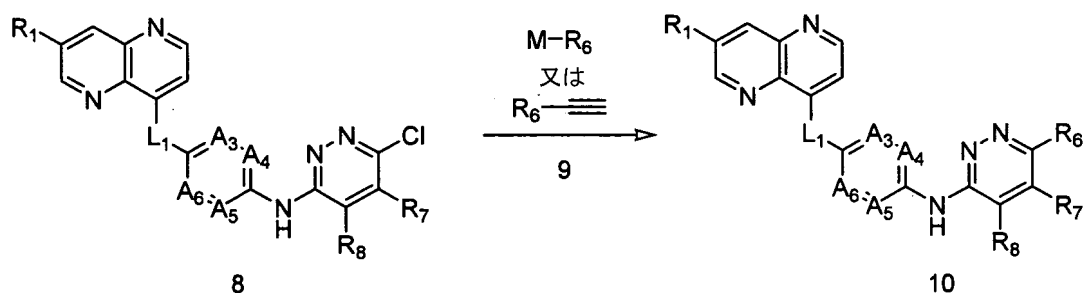
40

## 【0166】

50

## 【化16】

## スキーム3 (方法A1からA3)



10

## 【0167】

化合物10は、化合物8 ( $L^1$ は、本明細書中に定義されているとおりである。)を、各反応に適した条件下で、Suzuki (方法A1)、Stille (方法A2) 又はSonogashira (方法A3) 型の反応で、試薬9の何れかで処理することによって作製することができる。このような反応は、 $R^6$ が芳香族基である場合に良好に機能する。各反応方法は本分野において公知であり、当業者によって一般に理解される。このような反応の例は、本明細書中において、以下でさらに詳しく記載されている。さらに、Sonogashira反応のための方法は、「Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5993-5996」に見出し得る。エーテル結合された $R^6$ 基は、照射な

20

どの適切な光条件下で、炭酸セシウム (方法A4) などの塩基を用いて、クロロフタラジン8上に取り付けることもでき、化合物10を与える。

アミン連結された $R^6$ 基も、ピペリジンなどの適切なアミンの存在下で、熱 (方法A5) を用いてフタラジン8上に与えることができ、化合物10を提供する。

## 【0168】

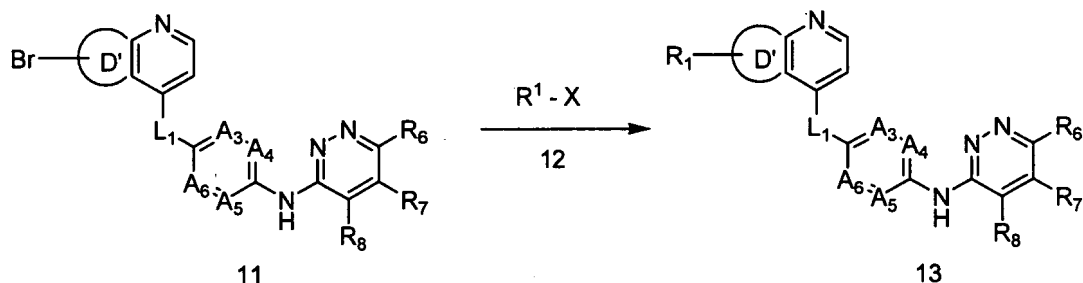
スキーム3の方法は、所望の $R^6$ 基を化合物10の合成の最終工程とすることができる。当業者によって理解されるように、化合物10を与えるための適切な反応法及び/又は条件下で妨害又は反応しない基に、本方法における $R^1$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ を限定するように注意を払わなければならない。

## 【0169】

30

## 【化17】

## スキーム4 (方法D1からD3)



40

## 【0170】

化合物13は、ブロモ置換された化合物11と求核試薬又は他の適切な基で適切に置換された所望の $R^1$ 基との間での化合物13を調製するための単一の反応によって調製され得る。このような転化は、当業者によって理解されるように、異なる様々な方法を用いて達成され得る。例えば、所望のアミノ- $R^1$ 基は、適切なパラジウム種及び適切な $R^1$ -ハロゲン化物、 $R^1$ -アミン又は他の所望の $R^1$ -試薬の存在下で、適切な条件下において、臭化物11を処理することによって、 $D'$ 環上の適切な位置に取り付けることが可能である。例えば、トルエン中、炭酸又は重炭酸ナトリウム又はカリウムなどの穏やかな塩基の存在下で、Pd(O)によって媒介されるアリールボロナートとのカップリングの使

50

用を含む改変されたSuzuki条件も化合物13を与え得る。化合物13は、本分野において公知であるように、対応するスタンナン又は亜鉛酸塩を使用することも可能である。あるいは、当業者によって理解されるように、慣用の方法を用いて、所望のR<sup>1</sup>基をD'環上に取り付け得る（図示せず）。

#### 【0171】

本明細書の下記に記載されている実施例は、式I-IVの所望の化合物、中間体及び様々な出発材料及び／又はこれらの構築ブロックを合成する典型的な方法に相当する。これらの方法は単なる代表的な例であり、他の慣用的な、高知の又は開発された別の方法も使用し得ることを理解すべきである。典型的な化合物は例示を目的とするものに過ぎず、いかなる意味においても、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきでないことも理解すべきである。

10

#### 【実施例】

#### 【0172】

##### 分析方法

別段の記載がなければ、全てのHPLC分析は、30℃で、約1.50mL／分の流速で実行され、Agilent Technologies Zorbax SB-C8（5μ）逆相カラム（4.6×150mm；Part no. 883975-906）を用いるAgilent Moedl 1100上で実施した。移動相は、5％から100％AcCNへの11分のグラジエントを用いる、溶媒A（H<sub>2</sub>O／0.1％TFA）及び溶媒B（AcCN／0.1％TFA）を使用した。グラジエントの後には、5％AcCNへの2分の復帰、及び約2.5分の再平衡化（流し）が続いた。

20

#### 【0173】

##### LC-MS法：

Agilent Technologies XDB-C<sub>8</sub>（3.5μ）逆相カラム（4.6×75mm）を有するAgilent モデル-1100 LC-MSDシステム上で、30℃で走行させた。流速は一定であり、約0.75mL／分から約1.0mL／分の範囲であった。

#### 【0174】

移動相は、9分の期間で、10％から90％溶媒Bへのグラジエントのために、溶媒A（H<sub>2</sub>O／0.1％HOAc）及び溶媒B（AcCN／0.1％HOAc）の混合物を使用した。グラジエントの後には、10％Bへの0.5分間の復帰、2.5分の10％溶媒Bのカラムの再平衡化（フラッシュ）が続いた。

30

#### 【0175】

##### 調製用HPLC法：

その旨の記載がある場合、目的の化合物は、40mL／分で、30×50mmカラムを用いるGilsonワークステーションを使用して、逆相HPLCを介して精製された。移動相は、5％から95％溶媒Bへの15分のグラジエントを用いる、溶媒A（H<sub>2</sub>O／0.1％TFA）及び溶媒B（AcCN／0.1％TFA）の混合物を使用した。グラジエントの後には、10％AcCNへの2分の復帰が続く。

#### 【0176】

##### プロトンNMRスペクトル：

別段の記載がない限り、全ての<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、Brukerシリーズ300 MHz装置又はBrukerシリーズ400 MHz装置で行った。このように特性決定された場合、観察された全てのプロトンは、テトラメチルシラン（TMS）又は表記適切な溶媒中の他の内部標準からの100万分の1（ppm）のダウンフィールドとして報告される。

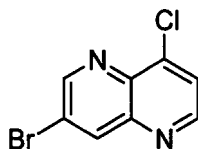
40

#### 【0177】

##### （実施例1）

#### 【0178】

## 【化 18】



## 【0179】

3-ブロモ-8-クロロ-1, 5-ナフチリジンの合成

工程1：ジエチル2-((5-ブロモピリジン-3-イルアミノ)メチレン)マロナート

5-ブロモピリジン-3-アミン(60.0g、347mmol)を含有する500mLの丸底フラスコに、ジエチル2-(エトキシメチレン)マロナート(71.0mL、354mmol)及びトルエン121mLを添加した。反応混合物を3時間還流加熱した。反応混合物を室温まで一晩冷却し、生じた沈殿をろ過によって集め、乾燥させて、白色の結晶固体として所望の生成物を得た。

## 【0180】

工程2：エチル7-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 5-ナフチリジン-3-カルボキシラート

還流濃縮装置が取り付けられた丸底フラスコ中で、ジエチル2-((5-ブロモピリジン-3-イルアミノ)メチレン)マロナート(1g、3mmol)及び1-フェノキシベンゼン(10mL、63mmol)の混合物を1時間還流加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、CH<sub>3</sub>CNを添加した。生じた固体をろ過し、乾燥させて、薄茶色の固体として所望の生成物を得た。

## 【0181】

工程3：7-ブロモ-4-ヒドロキシ-1, 5-ナフチリジン-3-カルボン酸

還流濃縮装置が取り付けられた丸底フラスコ中で、エチル7-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 5-ナフチリジン-3-カルボキシラート(1g、3mmol)及び2.5M NaOH(10mL)を1時間還流した。熱い不均一な混合物を沸騰水で希釈し、この時点で、褐色の沈殿が溶解した。木炭を溶液に添加し、これを2分間かき混ぜ、次いで、混合物をろ過した。氷酢酸をろ液に添加し、白色の沈殿が形成し始めた(pHを4に調整)。冷却したら、沈殿をろ別し、水で洗浄し、乾燥させて、白色の固体として所望の生成物を得た。

## 【0182】

工程4：7-ブロモ-1, 5-ナフチリジン-4-オール

還流濃縮装置が取り付けられた丸底フラスコ中で、10分間にわたって、攪拌された還流しているキノリン(50mL)へ、7-ブロモ-4-ヒドロキシ-1, 5-ナフチリジン-3-カルボン酸(1g、4mmol)を少しずつ添加し、生じた混合物を1時間還流した。混合物を冷却し、アセトンで希釈した。沈殿をろ過し、水で洗浄し、乾燥させて、灰色-茶色の粉末0.8gを得た。氷酢酸を加えたNaOH水から生成物を再沈殿させて、白色固体を得た。

## 【0183】

工程5：3-ブロモ-8-クロロ-1, 5-ナフチリジン

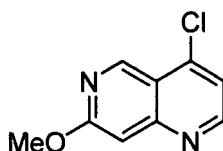
7-ブロモ-1, 5-ナフチリジン-4-オール(7.0g)及び塩化ホスホリル(200mL)を、還流濃縮装置が取り付けられた丸底フラスコ中で5時間還流した。減圧下で、過剰なPOCl<sub>3</sub>を留去し、残留物を氷上に注いだ。アンモニア水で、この冷たい混合物を注意深く中和し、これは発熱反応を引き起こした。生じた固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥させた。生成物をn-ヘプタンから再結晶して、3-ブロモ-8-クロロ-1, 5-ナフチリジンの白い針状物を得た。

## 【0184】

(実施例2)

【0185】

【化19】



【0186】

7-メトキシ-1H-[1,6]ナフチリジン-4-オンの合成

工程1：4-アミノ-3-ブロモ-2-クロロピリジン

10

氷酢酸（500 mL）中に、4-アミノ-2-クロロピリジン（50 g、388 mmol）を溶解した。室温で少しずつ、この溶液にNBS（75 g、426 mmol）を添加した（発熱性を調節するために、水槽冷却を与えた。）。室温で1時間、反応混合物を攪拌し、この時点で、反応が完了したことが明らかとなった（TLCによってモニターした。）。減圧下で溶媒を除去した後、エタノールとともに共沸蒸留した。酢酸エチルヘキサン混合物を用いて溶出するシリカゲル（230から400メッシュ）上でのカラムクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製した。

【0187】

工程2：4-アミノ-3-ブロモ-2-メトキシピリジン

ガードチューブ及び隔壁を備えた二股丸底フラスコ中にメタノール（350 mL）を加え、0℃まで冷却した。ナトリウム金属（23 g）をゆっくり少しずつ添加した。全てのナトリウム金属が溶解した後、4-アミノ-3-ブロモ-2-クロロピリジン（23 g、178 mmol）を添加し、圧力容器中において、180℃で5から6時間、溶液を加熱した。次いで、反応混合物を0℃まで冷却し、濃HClの添加によって、pH8になるように調整した。減圧下で溶媒を除去し、残留物を酢酸エチル中に懸濁した。溶解していない不純物をろ過によって除去し、減圧下でろ液を濃縮して、純粋な生成物を得た。

20

【0188】

工程3：5-[(3-ブロモ-2-メトキシピリジン-4-イルアミノ)メチレン]-2,2-ジメチル- [1,3]ジオキサン-4,6-ジオン

還流濃縮装置が取り付けられた二股丸底フラスコに、メルドラムの酸（15.6 g、108 mmol）及びオルトギ酸トリメチル（143 mL）を加えた。反応混合物を100℃で2時間加熱した。4-アミノ-3-ブロモ-2-メトキシピリジン（22 g、108 mmol）を添加し、100℃でさらに4時間、加熱を継続した。反応混合物を室温まで冷却し、ヘキサンで希釈し、ろ過して、黄色固体として生成物を得た。

30

【0189】

工程4：8-ブロモ-7-メトキシ-1H-[1,6]ナフチリジン-4-オン

空気濃縮装置が取り付けられた二股丸底フラスコに、5-[(3-ブロモ-2-メトキシピリジン-4-イルアミノ)メチレン]-2,2-ジメチル- [1,3]ジオキサン-4,6-ジオン（23 g、64 mmol）及びジフェニルエーテル（230 mL）を加えた。窒素雰囲気下において、250℃で30分間、反応混合物を加熱し、その後、室温まで冷却し、ヘキサンで希釈し、ろ過して、黒っぽい固体を得た。ヘキサン中で、粗生成物を30分間還流し、ろ過して、茶色の固体として、8-ブロモ-7-メトキシ-1H-[1,6]ナフチリジン-4-オンを得た。

40

【0190】

工程5：7-メトキシ-1H-[1,6]ナフチリジン-4-オン

無水メタノール（240 mL）中に、8-ブロモ-7-メトキシ-1H-[1,6]ナフチリジン-4-オン（12 g、33.5 mmol）を溶解し、10%乾燥Pd/C（2.4 g）を注意深く少しずつ添加した。この後、ギ酸アンモニウム（24 g）を少しずつ添加し、これは発熱反応を引き起こした。反応混合物を1時間還流加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、Celiteを通してろ過し、熱いMeOHで洗浄した。ろ液を濃縮

50

し、酢酸エチルメタノールを用いて溶出するシリカゲル（230から400メッシュ）上でのカラムクロマトグラフィーによって、残留物を精製した。

【0191】

工程6：4-クロロ-7-メトキシ-[1, 6]ナフチリジン

CaCl<sub>2</sub> ガードチューブが装着された二股丸底フラスコに、7-メトキシ-1H-[1, 6]ナフチリジン-4-オン（28 g、159 mmol）及びPOCl<sub>3</sub>（280 mL）を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、固体の炭酸ナトリウムで、8になるようにpHを注意深く調整した（高度に発熱性の反応）。生成物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。酢酸エチルヘキサン混合物を用いて溶出するシリカゲル（230から400メッシュ）上でのカラムクロマトグラフィーによって、粗生成物を精製した。

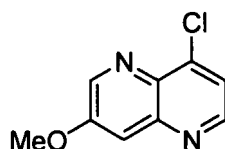
10

【0192】

（実施例3）

【0193】

【化20】



20

【0194】

8-クロロ-3-メトキシ-1, 5-ナフチリジンの合成

工程1：3-ブロモ-5-メトキシピリジン

冷却しながら、ナトリウム（12 g）をメタノール（150 mL）中に溶解し、減圧下で過剰のMeOHを除去して、NaOMeを得、これをトルエン（2×100 mL）と共沸させた。DMSO（500 mL）中の3, 5-ジブロモピリジン（100 g）の溶液をナトリウムメトキシドに添加し、90℃で2時間、混合物を攪拌した。室温まで冷却した後、NaOH水溶液（3M、300 mL）を添加し、混合物をEt<sub>2</sub>Oで抽出した。塩水でエーテル層を洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。濃縮後、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc 85：15）によって、得られた粗生成物を精製して、純粋な生成物3-ブロモ-5-メトキシピリジンを得た。

30

【0195】

工程2：3-アミノ-5-メトキシピリジン

3-ブロモ-5-メトキシピリジン（15 g）を圧力容器に添加し、CuSO<sub>4</sub>（3.9 g）及び25%アンモニア水（150 mL）を添加した。反応混合物を135℃で4時間攪拌し、次いで、室温まで冷却し、NaOH水溶液で塩基性にし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。揮発性物質を蒸発させた後、3-アミノ-5-メトキシピリジンを黄色固体として得た。

【0196】

工程3：5-[(5-メトキシピリジン-3-イルアミノ)-メチレン]-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサン-4, 6-ジオン

40

還流濃縮装置が取り付けられた二股丸底フラスコに、メルドラムの酸（14.4 g、100 mmol）及びオルトギ酸トリメチル（100 mL）を加えた。反応混合物を100から105℃で2時間加熱した。反応混合物に5-アミノ-3-メトキシピリジン（12.5 g、100 mmol）を添加し、同じ温度で、さらに4時間、加熱を継続した。反応混合物を室温まで冷却し、ヘキサンで希釈し、ろ過して、淡黄色固体として生成物を得た。

【0197】

工程4：-メトキシ-1H-[1, 5]ナフチリジン-4-オン

空気濃縮装置が取り付けられた二股丸底フラスコに、5-[(5-メトキシピリジン

50

ー 3-イルアミノ)ーメチレン]ー 2, 2-ジメチルー [1, 3] ジオキサンー 4, 6-ジオン (18 g) 及びジフェニルエーテル (180 mL) を加えた。N<sub>2</sub> 雰囲気下において、240 から 250 °C で 5 分間、反応混合物を加熱し、その後、室温まで冷却し、ヘキサンで希釈し、ろ過して、黒っぽい固体を得た。ヘキサン中で 30 分間、粗生成物を還流し、ろ過して、茶色の固体として生成物を得た。

#### 【0198】

工程 5：8-クロロ-3-メトキシ- [1, 5] ナフチリジン

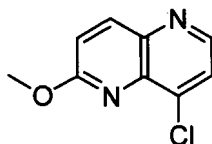
(CaCl<sub>2</sub> ガードチューブで保護された) 空気濃縮装置が取り付けられた二股丸底フラスコに、7-メトキシ-1H- [1, 5] ナフチリジン-4-オン (13 g) 及び POCl<sub>3</sub> (65 mL) を加えた。反応混合物を 120 °C で 12 時間還流させた。真空中で POC<sub>3</sub> を除去し、トルエンとともに 2 回共沸させた。EtOAc (75 mL) を添加し、50 から 60 °C で 15 から 20 分間、反応混合物を攪拌した。容器を傾けて上清を取り出すことによって、EtOAc を分離除去した。有機層を合わせ、濃縮した。得られた粗生成物を EtOAc (50 mL) 中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で有機層を乾燥させ、濃縮した。生じた固体をヘキサン中に懸濁し、15 分間攪拌し、ろ過し、真空下で乾燥させた。

#### 【0199】

(実施例 4)

#### 【0200】

#### 【化 21】



#### 【0201】

8-クロロ-2-メトキシ-1, 5-ナフチリジンの合成

工程 1：5- ((6-メトキシピリジン-3-イルアミノ) メチレン) -2, 2-ジメチルー 1, 3-ジオキサンー 4, 6-ジオン

メルドラムの酸 (34.8 g、0.242 mol) 及びオルトギ酸トリメチル (285 mL、2.05 mol) の混合物を、105 °C まで 2 時間加熱した。この溶液に、6-メトキシピリジン-3-アミン (30 g、0.242 mol) を添加し、同じ温度で一晩、攪拌を継続した。混合物を室温まで冷却し、ヘキサンで希釈した。沈殿した固体をろ過し、ヘキサンで洗浄して、5- ((6-メトキシピリジン-3-イルアミノ) メチレン) -2, 2-ジメチルー 1, 3-ジオキサンー 4, 6-ジオンを淡黄色固体として得た。

#### 【0202】

工程 2：6-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4 (1H) -オン

ジフェニルエーテル (1275 mL) 中の 5- ((6-メトキシピリジン-3-イルアミノ) メチレン) -2, 2-ジメチルー 1, 3-ジオキサンー 4, 6-ジオン (51.3 g、0.185 mmol) の懸濁液を、窒素雰囲気下で 20 分間、250 °C まで加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ヘキサンで希釈した。次いで、ヘキサンを用いてガム状の固体を倍散して、薄茶色の固体として 6-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4 (1H) -オンを得た。

#### 【0203】

工程 3：8-クロロ-2-メトキシ-1, 5-ナフチリジン

この中間体 6-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4 (1H) -オン (15.0 g、0.085 mol) に、窒素雰囲気下において、室温で、POCl<sub>3</sub> (300 mL) を滴加した。絶えず攪拌しながら、反応混合物を 110 °C まで加熱した。12 時間後、混合物を真空中で濃縮し、トルエンとともに共沸した (2 × 100 mL)。氷水 (100 mL) 中に残留物を溶解し、10% NaHCO<sub>3</sub> 溶液を用いて、溶液の pH を 7 に調整し、EtO

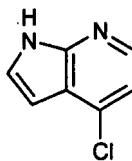
Acで抽出した(4×100mL)。合わせた有機抽出物を水(2×100mL)、飽和NaCl溶液(100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、真空中で濃縮した。

【0204】

(実施例5)

【0205】

【化22】



10

【0206】

4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの合成

工程1: 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

WO2003082289A1に記載されている手順に従って、表題の化合物を調製した。酢酸エチル(846mL、84.6mmol)中の1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(10.0g、84.6mmol)の溶液を0℃まで冷却した。この冷溶液に、1.5時間の期間にわたって、EtOAc53mL中のmCPBA(103mmol、23.1g、77%純粋)の溶液を添加した。反応の途中、濃厚な混合物の攪拌を容易にするために、EtOAc100mLを反応に添加した。さらなるEtOAc(25mL)によって、残存するmCPBAを反応混合物中に洗浄した。固体が溶液から沈殿し、生じた混合物を室温まで加温し、HPLCによって判断したときに最初のアザインドールが消費されるまで、この温度で攪拌した。室温で3時間後、反応が完了した。再び、反応混合物を0℃まで冷却した。m-クロロ安息香酸塩としてN-オキシドを集めるために、生じたスラリーをろ過した。さらなるEtOAcで固体を洗浄し、真空下で乾燥させた。生成物、mCBAの1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン1-オキシド塩が淡黄色の固体として得られた。

20

【0207】

N-オキシドを解離させるために、水性塩基でmCBA塩を処理した。スラリーのpHを9.5から10.5の間に上昇させるために、炭酸カリウム30重量%(11.0g、79.4mmol)を含有する水溶液の十分量で、15℃にて、脱イオン水149mL中のN-オキシドmCBA塩(35.5g、265mmol)のスラリーを処理した。15℃から室温の間に、温度を2時間維持しながら、さらなる水(74mL)を混合物に添加した。スラリーを0℃まで5時間冷却し、次いで、沈殿を回収するためにろ過した。沈殿を水で洗浄し、乾燥させて、白色のN-オキシド生成物1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン1-オキシドを得た。<sup>1</sup>H NMR(Bruker, 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.0(b r s, 1H), 8.19(d, J=5.4Hz, 1H), 7.60(t, J=3.0Hz, 1H), 7.20(d, J=5.0Hz, 1H), 6.52(d, J=3.0Hz, 1H)。

30

40

【0208】

工程2: 4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

WO03/082289A1に記載されている手順に従って、表題の化合物を調製した。DMF(36.0mL、470mmol)中のアザインドールN-オキシド(6.82g、51.0mmol)の溶液を50℃まで加熱した。反応温度を65から75℃に維持する速度で、塩化メタンスルホン(11.0mL、137mmol)を加熱された溶液に添加した。RPLCによって、反応が完了したと判断されるまで、生じた混合物を68から77℃で加熱した。総反応時間は、4時間であった。反応を室温まで冷却し、水(10mL)で反応を停止させた。混合物を5℃まで冷却した。溶液のpHを7まで上昇させるために、10NNaOH溶液を添加した。生じたスラリーを室温まで加温し、1時間攪

50

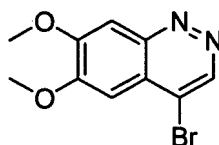
拌し、次いで、ろ過して生成物を集めた。さらなる水で生成物を洗浄し、真空下で乾燥させた。さび色の固体 4-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンを集めた。<sup>1</sup>H NMR (Bruker, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.0 (br s, 1H), 8.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 3.0 Hz, 1H)。

【0209】

(実施例 6)

【0210】

【化 23】



10

【0211】

4-ブロモ-6, 7-ジメトキシシンノリンの合成

工程 1: 6, 7-ジメトキシシンノリン-4-オール

室温で、濃 HCl (2000 mL、20 mol) 中に、1-(2-アミノ-4, 5-ジメトキシフェニル) エタノン (105 g、0.538 mol) を溶解した。次いで、溶液を 0 から 4℃ まで冷却し、45 分間にわたって、水 (200 mL) 中の溶液として、重硝酸ナトリウム (37.5 g、0.543 mol) を滴加した。反応混合物を 0 から 4℃ で 1 時間攪拌し、その間、反応混合物はこげ茶色に変化し、均一になった。次いで、60 から 70℃ まで、反応混合物を 4 時間加熱し、黄色固体が形成された。反応混合物を 10℃ まで冷却した後、固体をろ過によって集めた。水 1500 mL 中に、湿潤した固体を懸濁し、4 N NaOH で pH を 12 になるように調整して、茶色の溶液を得た後、濃塩酸 (78 mL) を用いて、pH を 7 になるように調整した。灰白色の固体として、6, 7-ジメトキシシンノリン-4-オールが沈殿し、これをろ過し、水で洗浄し (3 × 300 mL)、真空中で一晩、50℃ で乾燥させた。

20

【0212】

工程 2: 4-ブロモ-6, 7-ジメトキシシンノリン

オキシ臭化リン (125 g、0.436 mol) を、クロロホルム (550 mL、6.9 mol) 中の 6, 7-ジメトキシシンノリン-4-オール (65 g、0.32 mol) の懸濁液に添加した。65℃ で 18 時間、反応混合物を攪拌した。細かい黄色固体の形成が観察された。砕かれた氷 (200 g) 上に反応混合物を注ぎ、酢酸ナトリウム (285 g) 及び飽和 NaHCO<sub>3</sub> で、6 から 7 になるように pH を調整した。有機層を分離し、ジクロロメタン (2 × 200 mL) で水性層を抽出した。合わせた有機抽出物を塩水 (2 × 100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮し、淡褐色の油を得た。DCM (40 mL) 及びヘキサン (250 mL) を添加し、生じた固体をろ過して、灰白色の固体として、4-ブロモ-6, 7-ジメトキシシンノリンを得た。

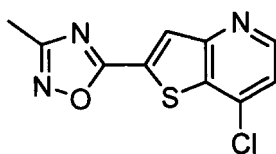
30

【0213】

(実施例 7)

【0214】

【化 24】



40

【0215】

7-クロロ-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) チエノ [

50

## 3, 2-b] ピリジンの合成

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL) 中の、リチウム7-クロロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキシラート (2.125 g、9.7 mmol) 及び DMF (20 滴) の混合物に、二塩化オキサリル (1.3 mL、15 mmol) を滴加した。混合物を室温で 2.5 時間攪拌した後、濃縮して黄色の固体を得た。得られた未精製の酸塩化物及び (Z)-N'-ヒドロキシアセトアミジン (1.4 g、19 mmol) を、キシレン/ピリジン (6/1、35 mL) 中で 1 時間、140 °C で加熱した。混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、その後、水で、次いで、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及び塩水で洗浄した。シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (Redi Sep 120 g カラム、ヘキサン中の 0 から 50 % EtOAc を用いたグラジエント溶出) を介して、粗生成物を精製して、白色固体として、7-クロロ-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジンを得た。

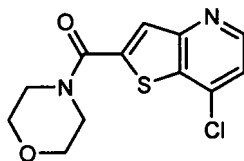
10

【0216】

(実施例 8)

【0217】

【化25】



20

【0218】

(7-クロロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) (モルホリノ) メタノンの合成

DMF 1 滴を加えた CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 中に、[リチウム7-クロロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキシラート (100 mg、455 μmol) を溶解し、塩化オキサリル (2 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、濃縮し、高い真空下で乾燥した。次いで、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (238 μL、1366 μmol) との混合物に、モルホリン (60 μL、683 μmol) を添加し、混合物を 20 時間攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、0 から 100 % への 90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中水酸化アンモニウムを用いて精製して、(7-クロロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-イル) (モルホリノ) メタノンを得た。

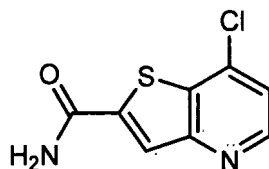
30

【0219】

(実施例 9)

【0220】

【化26】



40

【0221】

7-クロロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミドの合成

窒素下で、250 mL フラスコにリチウム7-クロロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキシラート (3.00 g、13.7 mmol) 及び CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) を加えた。DMF (触媒) (0.100 mL) 及び二塩化オキサリル (1.49 mL、17.1 mmol) を滴加し、反応混合物を 3 時間攪拌し、真空中で濃縮した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) 中に、茶色の固体を再溶解し、反応混合物にアンモニア (気体) (0.233 g、13.7 mmol) を 5 分間穏やかに通気した。次いで、フラスコに蓋をし

50

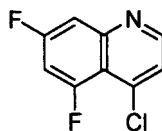
、閉鎖された雰囲気下にて、室温で一晩攪拌した。茶色の懸濁液を真空中で濃縮し、（出発材料を溶解するために）生じた固体を水の中に採取し、ろ過によって集めて、7-クロロチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミドを得た。MS  $m/z = 213$  [M+H]<sup>+</sup>。C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Sに対する計算値：212.66。

【0222】

（実施例10）

【0223】

【化27】



10

【0224】

4-クロロ-6, 8-ジフルオロキノリンの合成

工程1：5-[(3, 5-ジフルオロフェニルアミノ)-メチレン]-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン

還流濃縮装置が取り付けられたオープン乾燥された二股丸底フラスコ及び不活性雰囲気中において、メルドラムの酸（30 g、0.208 mol）をオルトギ酸トリエチル（185 g、1.25 mol）中に溶解し、100℃で、窒素下にて1時間、反応混合物を還流した。出発材料の完全な消費後すぐに（t l c）、3, 5-ジフルオロアニリン（26.8 g、0.208 mol）を添加し、加熱を4時間継続した。反応の完了後（t l c）、反応混合物を室温にし、黄色固体が沈殿したときに、ヘキサン（300 mL）で希釈した。固体をろ過し、ヘキサンで完全に洗浄し、乾燥させて生成物を得た。

20

【0225】

工程2：4-ヒドロキシ-6, 8-ジフルオロキノリン

（5-[(3, 5-ジフルオロフェニルアミノ)-メチレン]-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン（52 g、0.1837 mol）をジフェニルエーテル中に溶解し、200℃で20分間還流した。出発材料の完全な消費後直ちに（t l c）、反応混合物を冷却し、ヘキサンによって希釈した。得られた固体をろ過し、ヘキサンの十分量で洗浄して、生成物を得た。質量：182.09（M+1）。

30

【0226】

工程3：4-クロロ-6, 8-ジフルオロキノリン

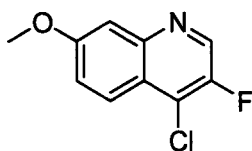
（4-ヒドロキシ-6, 8-ジフルオロキノリン、29.1 g、0.160 mol）をPOCl<sub>3</sub>（183 mL）中に溶解し、還流しながら12時間加熱した。出発材料の完全な消費後直ちに（t l c）、内容物を室温にし、減圧下で、過剰のPOCl<sub>3</sub>を除去した。未精製の塊をトルエンとともに共沸させ、酢酸エチルで生成物を希釈し、炭酸水素ナトリウムで有機物質を洗浄し、減圧下で溶媒を除去した。0から2% EtOAc-ヘキサン中、100から200メッシュサイズのシリカで、カラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製した。質量：199.99.09（M+1）。

【0227】

（実施例11）

【0228】

【化28】



【0229】

「Preparation of quinoxazolines and rela

50

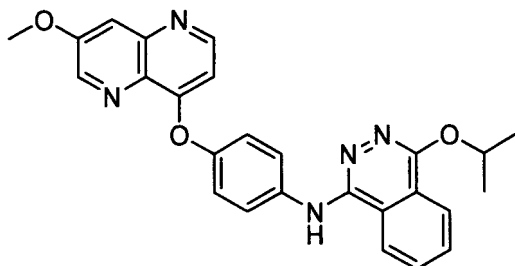
ted derivatives vanilloid-1 receptor antagonists for treating pain」という表題のPCT特許公開WO2005047279号に記載されている手順に従って、表題化合物を調製した。

【0230】

実施例(12-a)(方法A4)

【0231】

【化29】



10

【0232】

4-イソプロポキシ-N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミン

密封された5mLチューブ中において、iPrOH(0.500mL)中の4-クロロ-N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン(0.100g、0.224mmol)を溶解した。炭酸セシウム(0.110g、0.336mmol)をこれに添加し、マイクロ波中、140℃で30分間、混合物を照射した。LC/MSによって反応の完了が決定された時点で、濃縮した。0から100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(90:10)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)を用いたIscoシリカゲルクロマトグラフィー後に、逆相クロマトグラフィー(Gilson、15分にわたって、10から90%への水中TFA/アセトニトリル)を用いて、混合物濃縮物を精製した。DCM中に、生成物を含む画分を抽出し、1×炭酸ナトリウム、1×H<sub>2</sub>Oで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、フリット付き漏斗を通してろ過し、濃縮して、淡黄色の固体として4-イソプロポキシ-N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミンを得た。MS[M+H]<sup>+</sup>=470.0; C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Sに対する計算値=469.6。

20

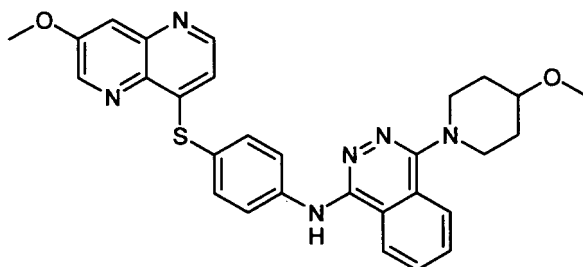
30

【0233】

実施例(12-b)(方法A5)

【0234】

【化30】



40

【0235】

N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フタラジン-1-アミン

密封された15mLの圧力チューブに、DMSO0.3mL中の、4-クロロ-N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン(120mg、0.269mmol)及び4-メトキシピペリジン(620mg、5.382mmol)を溶解した。100℃で予め加熱された油槽中に、密封されたチ

50

ューブを配置し、16時間撹拌した。反応を室温まで冷却し、MeOH 2 mLで希釈し、G i l s o n 逆相H P L Cを用いて溶液を精製した。所望の生成物を含有する画分を飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、DCM 10 mL (3×)で抽出した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で有機物を乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空中で濃縮して、黄色固体として、N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フタラジン-1-アミンを得た。MS [M+H]<sup>+</sup> = 525。

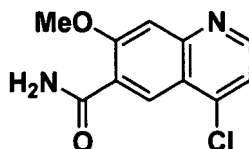
【0236】

(実施例13)

【0237】

【化31】

10



【0238】

WO 00/050405、出願番号WO 2000-GB 579号に記載された方法によって、表題化合物4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミドを調製した。

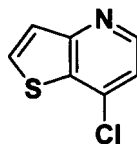
【0239】

(実施例14)

20

【0240】

【化32】



【0241】

「Ragan, J. A.; Raggon, J. W.; Hill, P. D.; Jones, B. P.; McDermott, R. E.; Munchhof, M. J.; Marx, M. A.; Casavant, J. M.; Cooper, B. A.; Doty, J. L.; Lu, Y. Org. Process Res. Dev. 2003, 7, 676-683」及びその中に引用されている関連の参考文献中に記載されている方法によって、表題化合物7-クロロエノ[3,2-b]ピリジンを調製した。

30

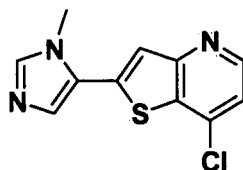
【0242】

(実施例15)

【0243】

【化33】

40



【0244】

「Ragan, J. A.; Raggon, J. W.; Hill, P. D.; Jones, B. P.; McDermott, R. E.; Munchhof, M. J.; Marx, M. A.; Casavant, J. M.; Cooper, B. A.; Doty, J. L.; Lu, Y. Org. Process Res. Dev. 2003, 7, 676-683」に記載されている

50

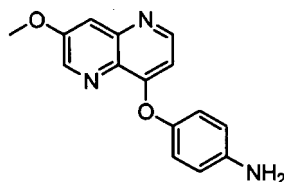
方法によって、表題化合物 7-クロロ- (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジンを調製した。

【0245】

(実施例 16)

【0246】

【化34】



10

【0247】

4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ) ベンゼンアミンの合成  
5つの20mLマイクロ波バイアルの各々に、DMF 6.0mL中の、4-アミノフェノール (0.700mg、3.3mmol) 及び炭酸セシウムの3当量を加えた。混合物を室温で10分間攪拌した。8-クロロ-3-メトキシ-1, 5-ナフチリジン (1g、2.6mmol) の添加後、反応容器に蓋をし、マイクロ波中にて、150℃で15分間照射し、この時、LCMSによって反応の完了を測定した。混合物を室温まで冷却し、5つの容器から得た材料を合わせた。水の添加により、濃い茶色の固体が碎けた。固体をろ過し、水で洗浄し、真空オーブン中で一晩乾燥させ、茶色の固体として4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ) ベンゼンアミンを得た。

20

【0248】

あるいは、以下の方法によって、表題化合物を調製し得る。窒素を吹き付けた密封された圧力容器中において、DMF (0.030L) 中の4-アミノフェノール (0.617g、5.65mmol) を溶解した。炭酸セシウム (3.68g、11.3mmol) を添加し、混合物を室温で5分間攪拌した。8-クロロ-3-メトキシ-1, 5-ナフチリジン (1.00g、5.14mmol) を添加し、90℃まで加熱し、17時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。粗製物質をメタノールで倍散し、ろ過し、メタノール、続いて水で洗浄し、風乾して4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ) ベンゼンアミンを茶色の固体として得た。MS [M+H] = 268.1; C<sub>15</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> に対する計算値 267.3。

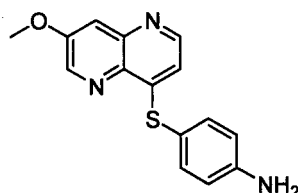
30

【0249】

(実施例 17)

【0250】

【化35】



40

【0251】

4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルチオ) ベンゼンアミンの合成  
丸底フラスコに4-アミノチオフェノール (161mg、1.285mmol)、8-クロロ-3-メトキシ-1, 5-ナフチリジン (250mg、1.285mmol) 及びDMF 5.2mLを加え、混合物を室温で45分間攪拌した。オレンジ色の不均一な混合物をEtOAcで希釈し、1N NaHCO<sub>3</sub>で洗浄した。EtOAcでさらに2回、水性部分を抽出し、合わせた有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。DMFを除去するために、未精製油をトルエンから2回抽出し、生じた固体を高真空下で乾燥させて

50

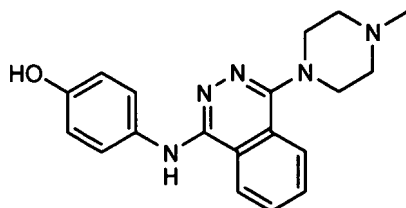
、褐色の固体として4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)ベンゼンアミンを得た。MS  $m/z = 284$   $[M+H]^+$ 。C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sに対する計算値：283.35。

【0252】

(実施例18)

【0253】

【化36】



10

【0254】

4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノールの合成

4-アミノフェノール(42mg、0.38mmol)、1-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フタラジン(100mg、0.381mmol)及びTFA(29μL、0.38mmol)の混合物を、密封されたチューブ中の2-ブタノール(3mL)中にて、90℃で一晩加熱した。翌日、LC/MSは反応の完了を示す。反応を冷却し、DCMで希釈した。水性炭酸水素ナトリウムを添加し、有機層を集めた。1NHClで水層を中和し、DCMで生成物を抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、固体の茶色の物質として、4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノールを得た。MS  $[M+H] = 336.2$ 。C<sub>9</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>Oに対する計算値：335.4。

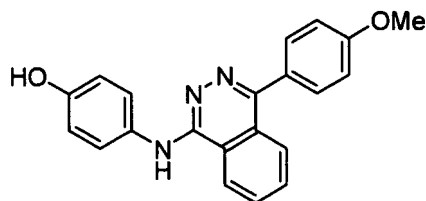
20

【0255】

(実施例19)

【0256】

【化37】



30

【0257】

4-(4-(4-メトキシフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノール塩酸塩の合成

4-アミノフェノール(340mg、3.1mmol)、1-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)フタラジン(837mg、3.1mmol)及びsec-ブタノール(12mL、3.1mmol)を再密封可能なチューブ中に合わせて、100℃になるように一晩加熱した。反応の進行をLCMSによってモニターし、完了した時点で、オレンジ色の反応を冷却し、ジエチルエーテルで希釈した。生じた沈殿をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、固体を真空中で乾燥させて、4-(4-(4-メトキシフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノール塩酸塩(1.17g、100%収率)をオレンジ色の固体として得た。MS  $[M+H] = 344.0$ 。C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>Oに対する計算値：343.13。

40

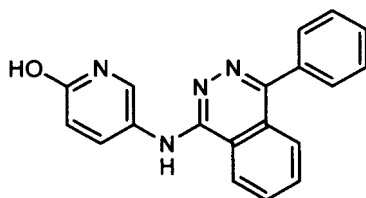
【0258】

(実施例20)

【0259】

50

【化 3 8】



【0 2 6 0】

5-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)ピリジン-2-オール

工程 1: 6-メトキシピリジン-3-アミン (155 mg, 1.25 mmol)、1-クロロ-4-フェニルフタラジン (300 mg, 1.25 mmol) 及び 2-ブタノール (4 mL) を丸底フラスコに加えた。容器を密封し、混合物を 90 °C で一晩攪拌した。LC/MS は反応の完了を示す。反応を室温まで冷却し、シリカゲルクロマトグラフィー (1 から 5 % MeOH / DCM) によって精製して、N-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンを褐色の固体として得た。MS [M+H] = 329.1。C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O に対する計算値: 328.4。

10

【0 2 6 1】

工程 2: 25 丸底フラスコ中に、N-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン (290 mg, 0.88 mmol)、臭化水素酸 (2.4 mL, 44.2 mmol) 及び酢酸 (2.5 mL, 43.3 mmol) を加え、空気に対して開放された還流濃縮装置を取り付け、攪拌しながら、丸底フラスコを 130 °C まで 2 時間加熱した。反応を室温まで冷却し、6 N NaOH で混合物を中和すると、黄色の固体が砕けた。黄色固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥するために 30 °C の真空オーブン中に配置し、淡黄色固体として、5-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)ピリジン-2-オールを得た。MS [M+H] = 315.2。C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O に対する計算値: 314.3。

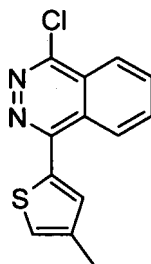
20

【0 2 6 2】

(実施例 21)

【0 2 6 3】

【化 3 9】



30

【0 2 6 4】

1-クロロ-4-(4-メチルチオフェン-2-イル)フタラジンの合成

40

1,4-ジクロロフタラジン (1.40 g, 7.03 mmol)、4-メチルチオフェン-2-イルボロン酸 (999 mg, 7.03 mmol) 及び PdCl<sub>2</sub> (DPPF) (721 mg, 985 µmol) を密封されたチューブ中に添加した。チューブにアルゴンを吹き付けた。次いで、炭酸ナトリウム (水中、2.0 M) (7.74 mL, 15.5 mmol) 及び 1,4-ジオキサン (35.2 mL, 7.03 mmol) を加えた。チューブを密封し、室温で 5 分間攪拌し、予め加熱された 110 °C の油槽中に配置した。1 時間後、LC-MS は産物及び副産物 (二重結合) 及び SM ジクロロフタラジンを示した。反応を室温まで冷却し、EtOAc の補助を得て、celite のパッドを通してろ過し、濃縮し、カラム上に搭載した。上部のスポットを除去するために、Hex を使用し、次いで、80:20 の Hex:EtOAc を使用するカラムクロマトグラフィーによって生成物

50

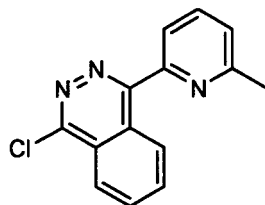
を精製して、生成物を集めた。生成物 1-クロロ-4-(4-メチルチオフェン-2-イル)フタラジンを黄色固体として得た。LC-MSは、生成物に、SMジクロロフタラジン及びビスカップリング副産物の少量がきょう雑していることを示した。MSm/z = 261 [M+1]<sup>+</sup>。C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>Sに対する計算値：：260.12。

【0265】

(実施例22)

【0266】

【化40】



10

【0267】

1-クロロ-4-(6-メチルピリジン-2-イル)フタラジンの合成

工程1：2-(ジメチルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

以下の論文に記載されている方法に従って、表題化合物を調製した。(a) Deniau, E.; Enders, D.; Couture, A.; Grandclaudon, P. *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 2253. (b) Saito, Y.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *Synthesis* 2001, 221. (c) Deniau, E.; Enders, D. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 2347. 丸底フラスコ中のトルエン(75mL、34mmol)中の、イソベンゾフラン-1,3-ジオン(5.00g、34mmol)及びN,N-ジメチルヒドラジン(2.9mL、37mmol)の溶液に、p-TsOH・H<sub>2</sub>O(0.32g、1.7mmol)を添加した。Dean-Stark装置及び濃縮装置を丸底フラスコに取り付けた。混合物を還流した。4時間後、LCMSは主生成物を示した。反応を室温まで冷却した。トルエンを減圧下で除去し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に粗製物を溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、水及び塩水で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>上で有機物質を乾燥させ、ろ過し、濃縮した。淡黄色固体が得られた。<sup>1</sup>H NMRは、主生成物、2-(ジメチルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオンを示した。C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>に対する質量の計算値：[M]<sup>+</sup> = 190。実測値：[M+H]<sup>+</sup> = 191。

20

30

【0268】

工程2：2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-3-(6-メチルピリジン-2-イル)イソインドリン-1-オン

乾燥した丸底フラスコ中に、2-ブロモ-6-メチルピリジン(66μL、581μmol)及びTHF(1211μL、581μmol)を添加した。反応にアルゴンを吹き付け、-78℃まで冷却した。注射器を介して、BuLi(244μL、610μmol)を添加した。30分後、-78℃の冷たい槽中に2分間予め沈めたTHF 2mL中の2-(ジメチルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(166mg、872μmol)の溶液中に、陰イオンを挿管した(出発材料は、低温で溶液から沈殿した。)。-78℃で15分後、温度を-30℃まで加温した。1時間後、LCMSは、1.535分で主生成物を示した。飽和NH<sub>4</sub>Clで、反応をゆっくり停止させた。生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、黄色の油を得た。85:15CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:(90:10:1CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH)を用いて、生成物を精製した。粘性の黄色の油が得られた。<sup>1</sup>H NMRは、主生成物、2-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-3-(6-メチルピリジン-2-イル)イソインドリン-1-オンを示した。C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>に対する質量の計算値：[M]<sup>+</sup> = 283。実測値：[M+H]<sup>+</sup> = 284。

40

50

## 【0269】

工程3：4-（6-メチルピリジン-2-イル）フタラジン-1（2H）-オン

「Saito, Y.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *Synthesis* 2001, 2, 221」に記載されている方法に従って、表題化合物を調製した。還流濃縮装置が取り付けられた丸底フラスコ中に、2-（ジメチルアミノ）-3-ヒドロキシ-3-（6-メチルピリジン-2-イル）イソインドリン-1-オン（3.18g、11.0mmol）、EtOH（11.0mL、11.0mmol）及びヒドラジン（5.30mL、168mmol）を添加した。濃縮装置の上部に窒素風船を取り付けた。反応を一晩還流した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応を室温まで冷却した。灰白色の固体が、溶液から沈殿した。水を添加し、混合物を0℃まで冷却した。水の補助を得て固体をろ別し、真空下で乾燥させた。白い固体が得られた。固体のLCMSは、生成物4-（6-メチルピリジン-2-イル）フタラジン-1（2H）-オンを示した。 $C_{14}H_{11}N_3O$ に対する質量の計算値： $[M]^+ = 237$ 。実測値： $[M+H]^+ = 238$ 。

10

## 【0270】

工程4：1-クロロ-4-（6-メチルピリジン-2-イル）フタラジン

攪拌棒及び還流濃縮装置がセットされた乾燥した丸底フラスコに、4-（6-メチルピリジン-2-イル）フタラジン-1（2H）-オン（780mg、3.29mmol）及びPOCl<sub>3</sub>（10.7mL、115mmol）を加えた。これを還流下で18時間攪拌した。トルエンの補助で、過剰のPOCl<sub>3</sub>を真空下で除去した。残留物を0℃まで冷却し、pH=9まで、冷6N NaOHで塩基性にした。混合物を冷たく保って加水分解を抑制するために、時々、氷を添加した。攪拌、揺動及び音波処理によって、最終的に、塩基性pHで固体材料が得られた。固体をろ過し、水の十分量で洗浄し、真空下で乾燥させて白色固体を得た。 $C_{14}H_{10}ClN_3$ に対する質量の計算値： $[M]^+ = 255$ 。実測値： $[M+H]^+ = 256$ 。

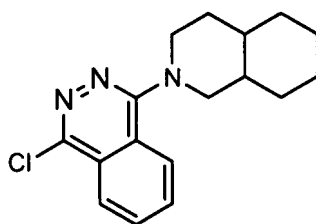
20

## 【0271】

（実施例23）

## 【0272】

## 【化41】



30

## 【0273】

1-クロロ-4-（オクタヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）フタラジンの合成  
再密封可能な圧力瓶に、1,4-ジクロロフタラジン（1258mg、6.28mmol）、デカヒドロイソキノリン（588μL、3.95mmol）、炭酸カリウム（546mg、3.95mmol）及びDMSO（20mL、0.2M）を加えた。80℃で16時間、反応を攪拌し、次いで、室温まで冷却し、DMSO 5mLで希釈した。Gilson HPLC（10%から90%へのCH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/0.1% TFA）によって溶液を精製して、1-クロロ-4-（オクタヒドロイソキノリン-2（1H）-イル）フタラジンを得た。MS  $[M+H] = 302.1$ 。 $C_{11}H_{20}ClN_3$ に対する計算値： $301.8$ 。

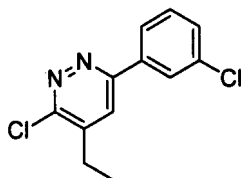
40

## 【0274】

（実施例24）

## 【0275】

## 【化 4 2】



## 【0276】

3-クロロ-6-(3-クロロフェニル)-4-エチルピリダジンの合成

工程1：4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-2-ヒドロキシ-4-オキシ酪酸  
2-オキシ酪酸(2.50g、24.5mmol)及び水3.2mLを丸底フラスコに  
加え、混合物を0℃まで冷却した。20% KOH水をゆっくり添加することによって、酸  
を中和した。3'-クロロアセトフェノン(3.79g、24.5mmol)を添加した  
後、MeOH中のKOHの1.3M溶液(2.20g、39.2mmol)を添加した。  
0℃で48時間、反応混合物を攪拌した。濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を滴加することによって、混合物  
をpH2にした。MeOHを真空中で除去し、水25mLを添加した。Celiteを通  
して、不均一な混合物をろ過し、ろ過ケーキを水及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で洗浄した。ろ液の層  
を分離し、さらなるCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で水性部分を抽出した。合わせた有機物をMgSO<sub>4</sub>で  
乾燥し、ろ過し、約25mLの容量まで濃縮した。混合物が雲状になるまでヘキサンを添  
加し、静置すると、白色の結晶固体が形成された。容器を傾けて母液を除去し、固体をヘ  
キサンで洗浄し、乾燥させて、白色結晶固体として、4-(3-クロロフェニル)-2-  
エチル-2-ヒドロキシ-4-オキシ酪酸を得た。MSm/z=279 [M+Na]<sup>+</sup>。  
C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>4</sub>に対する計算値：256.69。

10

20

## 【0277】

工程2：6-(3-クロロフェニル)-4-エチルピリダジン-3(2H)-オン  
4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-2-ヒドロキシ-4-オキシ酪酸(2.7  
8g、10.8mmol)、ヒドラジン(0.510mL、16.2mmol)およびn-  
BuOH11mLを丸底フラスコに加えた。還流濃縮装置が取り付けられたディーン・  
スターク装置を取り付け、窒素下にて、130℃で15時間、混合物を加熱した。冷却す  
ると、沈殿が形成され、これをろ過し、冷EtOHで洗浄し、乾燥した。6-(3-クロ  
ロフェニル)-4-エチルピリダジン-3(2H)-オンを白色固体として単離した。MS  
m/z=235 [M+H]<sup>+</sup>。C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>Oに対する計算値：234.68  
。

30

## 【0278】

工程3：3-クロロ-6-(3-クロロフェニル)-4-エチルピリダジン  
6-(3-クロロフェニル)-4-エチルピリダジン-3(2H)-オン(1.50g  
、6.4mmol)及びオキシ塩化リン(6.0mL、64mmol)を丸底フラスコに  
加えた。ヒューニッヒ塩基(1.2mL、7.0mmol)を混合物に滴加した(僅かに  
発熱性)。フラスコに還流濃縮装置及び窒素導入口を取り付け、110℃で3時間、混  
合物を加熱した。冷却して、反応混合物を氷上に注いだ。氷を徐々に添加することによ  
って、混合物を冷たく保ちながら、pH9まで、6N NaOHを滴加した。固体をろ過し、水  
で洗浄し、桃色の固体として、3-クロロ-6-(3-クロロフェニル)-4-エチルピ  
リダジンを得た。MSm/z=253 [M]<sup>+</sup>。C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>に対する計算値  
：253.13。

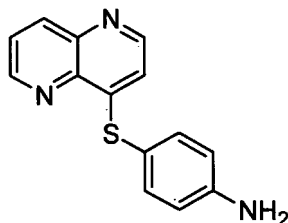
40

## 【0279】

(実施例25)

## 【0280】

【化 4 3】



【0281】

4-(1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)ベンゼンアミンの合成

10

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(188mg、163 $\mu$ mol)及びナトリウムメトキシド(176mg、3251 $\mu$ mol)の混合物に、DMF(2mL)中の4-(7-ブロモ-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)ベンゼンアミン(540mg、1625 $\mu$ mol)の溶液を添加した。再密封可能なチューブにアルゴンを吹き付け、混合物を100℃まで1.5時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、塩水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。1から10%のMeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>w/1%NH<sub>4</sub>OHを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、4-(1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)ベンゼンアミンを得た。MSm/z = 254 [M]<sup>+</sup>。C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>Sに対する計算値: 253.32。

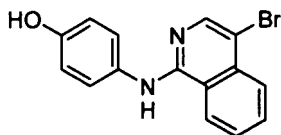
【0282】

20

(実施例26)

【0283】

【化 4 4】



【0284】

4-(4-ブロモイソキノリン-1-イルアミノ)フェノール塩酸塩の合成

30

密封されたチューブ中のsec-ブタノール(15mL)中で、4-アミノフェノール(225mg、2062 $\mu$ mol)及び4-ブロモ-1-クロロイソキノリン(500mg、2062 $\mu$ mol)の混合物を100℃で2時間加熱した。TFA(477 $\mu$ L、6186 $\mu$ mol)を添加し、反応混合物を100℃で一晩攪拌した。LCMS分析は、4-(4-ブロモイソキノリン-1-イルアミノ)フェノール塩酸塩への転化を示した。暗赤色の反応混合物を冷却し、ジエチルエーテルを添加した。生じた沈殿をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、固体を真空中で乾燥させて、4-(4-ブロモイソキノリン-1-イルアミノ)フェノール塩酸塩を紫色の固体として得た。

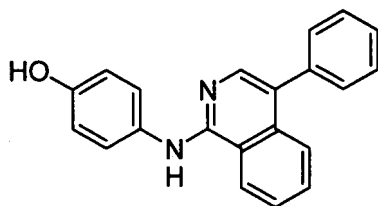
【0285】

(実施例27)

【0286】

40

【化 4 5】



【0287】

4-(4-フェニルイソキノリン-1-イルアミノ)フェノールの合成

トルエン(10480 $\mu$ L、1834 $\mu$ mol)及びエタノール(2620 $\mu$ L、18

50

34  $\mu\text{mol}$ ) 中の、4-(4-ブロモイソキノリン-1-イルアミノ)フェノール(578 mg、1834  $\mu\text{mol}$ )、フェニル硼酸(335 mg、2751  $\mu\text{mol}$ )及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(212 mg、183  $\mu\text{mol}$ )の溶液に、水中の炭酸ナトリウム(6281  $\mu\text{L}$ 、12563  $\mu\text{mol}$ )(2M)を添加した。反応混合物を100℃まで一晩加熱した。LCMSによって反応の進行をモニターし、4-(4-フェニルイソキノリン-1-イルアミノ)フェノールへの転化を示した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン:EtOAc 0から50%)によって生成物を精製して、4-(4-フェニルイソキノリン-1-イルアミノ)フェノールを得た。

**【0288】**

10

## (実施例28)

N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-(クロロ)フタラジン-1-アミンの合成

150 mLの圧力チューブ中に、tBuOH(75 mL)中の4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)ベンゼンアミン(6.1 g、23 mmol)を溶解した。この溶液に、1,4-ジクロロフタラジン(10.0 g、50 mmol)を添加し、予め加熱された100℃の油槽中に混合物を配置した。20分後に、濃厚な粘土がチューブの底に形成された。チューブの底の固体に対するLCMSは、出発材料の微量を伴い、主として所望の生成物であることを示した。この固体材料を溶解し、熱い90/10/1( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH/水酸化アンモニウム)を用いて、フラスコに移し、乾燥状態になるまで蒸発させた。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中に未精製物を溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで、濃縮した。次いで、約30/70 MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中に混合物を溶解し、シリカを添加し、乾燥状態になるまで混合物を濃縮した。0から100%への90/10/1( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH/水酸化アンモニウム)を用いて、シリカが予め吸収されたこの材料を精製して、表題化合物を得た。MS実測値:  $[M+H] = 430.0$ 。 $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_2$ に対する計算値: 429.9。

20

**【0289】**

## (実施例29)(方法A1)

3-(4-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニルアミノ)フタラジン-1-イル)ベンズニトリルの合成

30

窒素が吹き付けられた密封チューブ中に、1,4-ジオキサン(1.4 mL)を添加し、チューブに窒素を5分間吹き付け、密封した。3-シアノフェニル硼酸(0.056 g、0.384 mmol)、4-クロロ-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミン(0.150 g、0.349 mmol)及び2.0M炭酸ナトリウム(0.349 mL、0.698 mmol)をチューブに添加した後、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム・ジクロリド(0.013 g、0.017 mmol)を添加した。チューブに窒素を吹き付け、密封し、混合物を100℃まで17時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。0から100%への $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH(90:10)/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーによって粗製物質を精製した。粗製物質をメタノールで希釈することによって、残りの不純物を除去し、淡黄色の固体を沈殿させ、これをろ過し、風乾して、3-(4-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニルアミノ)フタラジン-1-イル)ベンズニトリルを得た。MS  $[M+H] = 497.0$ ;  $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ に対する計算値 496.5。

40

**【0290】**

## (実施例30)(方法A2)

N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フタラジン-1-アミンの合成

窒素が吹き付けられた密封チューブ中に、1,4-ジオキサン(1.35 mL)を添加

50

し、溶液に窒素を5分間吹き付けた後、密封した。1-メチル-2-(トリブチルスチルニル)-1H-イミダゾール(0.311g、0.837mmol)、4-クロロ-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミン(0.120g、0.279mmol)をチューブに添加し、次いで、窒素を吹き付け、密封した。このチューブに、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム・ジクロリド(0.102mg、0.140mmol)を添加し、チューブに窒素を吹き付け、密封し、反応を17時間攪拌しながら、100℃まで加熱した。反応を室温まで冷却し、濃縮した。逆相クロマトグラフィーを用いて濃縮物を精製し、生成物画分を濃縮し、DCM中に抽出し、炭酸ナトリウムで1回及び水で1回洗浄し、この時点で、表題化合物が沈殿した。固体をろ過し、水で洗浄し、風乾して、N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フタラジン-1-アミン(0.039g)を淡黄色の固体として得た。MS [M+H] = 476.0; C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>に対する計算値 475.5。

#### 【0291】

(実施例31)(方法A3)

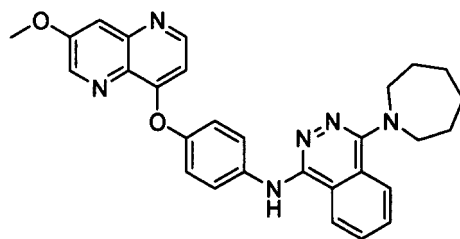
4-(3,3-ジメチルブト-1-イニル)-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンの合成

アルゴンが吹き付けられた再密封可能な圧力瓶に、4-クロロ-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミン(120mg、0.28mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(ii)クロリド(24mg、0.03mmol)、ヨウ化銅(I)(6.4mg、0.03mmol)、3,3-ジメチル-1-ブチン(86μL、0.70mmol)及びACN(2.8mL、0.1M)を加えた。混合物に、TEA(0.785mL、5.6mmol)を添加した。反応容器を密封し、混合物を90℃まで16時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、DCMで希釈し、Celite上でろ過した。減圧下でろ液を濃縮して、茶色の残留物を得、20分にわたって、Gilson HPLC(5から65% H<sub>2</sub>O中(C H<sub>3</sub> CN中の0.1% TFA))によってこれを精製した。生成物含有画分を合わせ、NaHCO<sub>3</sub>水溶液の添加によって塩基性にし、DCMで抽出した。有機性部分をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、濃縮して、純粋な4-(3,3-ジメチルブト-1-イニル)-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンを得た。MS [M+H] = 476.1 C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>に対する計算値: 475.5。

実施例32(方法B1)

#### 【0292】

#### 【化46】



#### 【0293】

4-(アゼパン-1-イル)-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンの合成

パイレックス(登録商標)(登録商標)の反応チューブに、4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)ベンゼンアミン(128mg、0.478mmol)、1-(アゼパン-1-イル)-4-クロロフタラジン(125mg、0.478mmol)、TFA(0.029mL、0.382mmol)及び2-BuOH 2.4mLを

加えた。チューブを密封し、反応混合物を100℃で1.5時間加熱した。冷却して、EtOAcを添加し、生じた沈殿をろ過し、EtOAcで洗浄した。固体を90/10/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH中に溶解し、90/10/1のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OHを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。逆相クロマトグラフィー(Gilson、15分にわたって5から95%ACN)によって、この物質をさらに精製して、4-(アゼパン-1-イル)-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンを褐色の固体として得た。MS m/z = 493 [M+H]<sup>+</sup>。C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>に対する計算値492.57。

## 【0294】

10

(実施例33)(方法B2)

N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-アミンの合成

1-クロロ-4-(4-クロロフェニル)フタラジン(30mg、109μmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(10mg、55μmol)及び4-(1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)ベンゼンアミン(33mg、131μmol)を密封されたチューブ中のt-ブタノール中で合わせ、反応混合物を100℃で2時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のシリカゲルクロマトグラフィー(0から100%への90/10/1のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH)によって粗製物質を精製した。この物質をシリカゲルクロマトグラフィー(0から100%へのEtOAc/ヘキサン)によってさらに精製して、N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-アミンを得た。MS [M+H] = 492; C<sub>28</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>Sに対する計算値491.99。

20

## 【0295】

(実施例34)(方法B3)

4-(4,5-ジメチルチオフェン-2-イル)-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンの合成

窒素が吹き付けられた密封チューブ中において、1-クロロ-4-(4,5-ジメチルチオフェン-2-イル)フタラジン(0.040g、0.146mmol)をtert-ブタノール(1.00mL)中に溶解した。4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)ベンゼンアミン(0.039g、0.146mmol)を添加し、チューブ中の反応混合物を100℃で3時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、0から100%へのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(90:10)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーによって粗製物質を精製した。生成物含有画分を濃縮して、4-(4,5-ジメチルチオフェン-2-イル)-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンを淡黄色の固体として得た。MS [M+H] = 506.0; C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Sに対する計算値505.6。

30

## 【0296】

(実施例35)(方法B4)

4-エチル-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-6-p-トリルピリダジン-3-アミンの合成

40

トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(20mg、0.021mmol)、4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)ベンゼンアミン(122mg、0.430mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(99mg、1.031mmol)、S-Phos(35mg、0.086mmol)及び3-クロロ-4-エチル-6-p-トリルピリダジン(100mg、0.430mmol)をパイレックス(登録商標)(登録商標)の反応チューブに加えた。反応チューブに窒素を吹き付けた。トルエン1.3mLを添加し、チューブを密封した。100℃で3時間、反応混合物を加熱した。冷却した時点で、5% iPrOH/EtOAcで混合物を希釈し、水で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で有機部分を乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(90

50

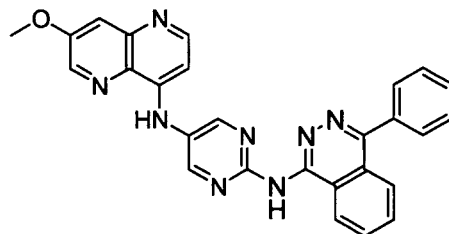
／10／1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>／MeOH／NH<sub>4</sub>OH) 及び逆相クロマトグラフィー (G i l s o n、15分にわたって10－95%CH<sub>3</sub>CN) によって粗製物質を精製して、4－エチル－N－(4－(7－メトキシ－1, 5－ナフチリジン－4－イルチオ)－6－p－トリルピリダジン－3－アミンを淡黄色の固体として得た。MSm/z＝480 [M+H]<sup>+</sup>。C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>に対する計算値：479.60。

【0297】

(実施例36) (方法B5)

【0298】

【化47】



10

【0299】

N<sup>5</sup>－(7－メトキシ－1, 5－ナフチリジン－4－イル)－N<sup>2</sup>－(4－フェニルフタラジン－1－イル)ピリミジン－2, 5－ジアミンの合成

N<sup>5</sup>－(7－メトキシ－1, 5－ナフチリジン－4－イル)ピリミジン－2, 5－ジアミン (90mg、335μmol)、1－クロロ－4－フェニルフタラジン (97mg、403μmol)、THF (1677μL、335μmol) 及びLiHMDS (1006μL、1006μmol) を圧力チューブ中に添加した。混合物を10分間室温で攪拌した。赤い溶液が形成された。予め加熱された100℃の油槽中にチューブを配置した。1時間後、LCMSはSMの生成物への完全な転化を示した。反応を室温まで冷却した。反応混合物からの生成物の沈殿を誘導するためにヘキサンを添加した。ヘキサンの補助を得て、生じた赤い固体をろ過した。LCMSは、固体が生成物であることを確認した。60:40のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: (90:10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーを実施することによって、生成物を精製した。黄色固体が得られた。LCMSは生成物を確認した。HPLCは96%純粋であることを示した。<sup>1</sup>HNMRは回転異性体を示した。注：この化合物は、室温でDMSO中に僅かに溶解した。C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>Oに対する質量の計算値：[M]<sup>+</sup>＝472。実測値：[M+H]<sup>+</sup>＝473。

20

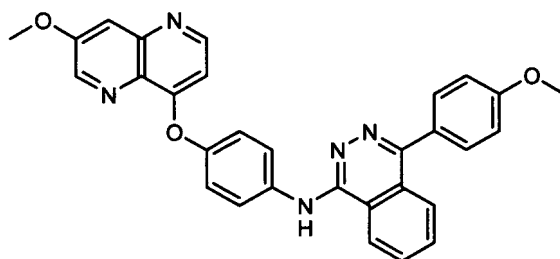
30

【0300】

(実施例37) (方法C1)

【0301】

【化48】



40

【0302】

N－(4－(7－メトキシ－1, 5－ナフチリジン－4－イルオキシ)フェニル)－4－(4－メトキシフェニル)フタラジン－1－アミンの合成

DMF 1.8mL中の、4－(4－(4－メトキシフェニル)フタラジン－1－イルアミノ)フェノール及び炭酸セシウム (342mg、1.048mmol) の3当量を5m

50

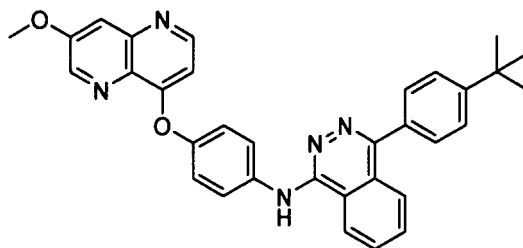
Lのマイクロ波チューブに加えた。混合物を10分間室温で攪拌した。8-クロロ-3-メトキシ-1, 5-ナフチリジン(88mg、0.454mmol)の添加後、容器に蓋をし、マイクロ波中にて、150℃で15分間照射し、この時、LC/MSによって反応の完了が決定された。混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。固体をろ過し、水で洗浄した。固体をメタノールで倍散し、ろ過して、残存する不純物を除去し、さらなるメタノールで洗浄し、真空下で乾燥して、薄いオレンジ色の固体として、N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-(4-メトキシフェニル)フタラジン-1-アミンを得た。MS [M+H] = 502; C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>に対する計算値501.54。

【0303】

(実施例38)(方法C2)

【0304】

【化49】



【0305】

4-(4-tert-butylphenyl)-N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンの合成

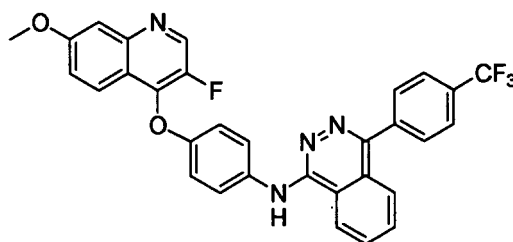
窒素を吹き付けた密封チューブ中において、DMF(2.00mL)中に8-クロロ-3-メトキシ-1, 5-ナフチリジン(0.0553g、0.271mmol)を溶解した。4-(4-(4-tert-butylphenyl)フタラジン-1-イルアミノ)フェノール(0.100g、0.271mmol)及び炭酸セシウム(0.176g、0.541mol)を添加し、チューブ中の混合物を90℃で17時間攪拌した。室温まで冷却した時点で、混合物を真空中で濃縮し、0から100%のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(90:10)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、灰白色の固体として、4-(4-tert-butylphenyl)-N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンを得た。MS [M+H] = 528.1; C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>に対する計算値527.6。

【0306】

(実施例39)(方法C3)

【0307】

【化50】



【0308】

N-(4-(3-フルオロ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)フタラジン-1-アミンの合成

ラセミの2-(ジ-tert-butylホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(84mg、210μmol)、4-クロロ-3-フルオロ-7-メトキシキノリン(67mg、315μmol)、4-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)フタラジン-1-イルア

10

20

30

40

50

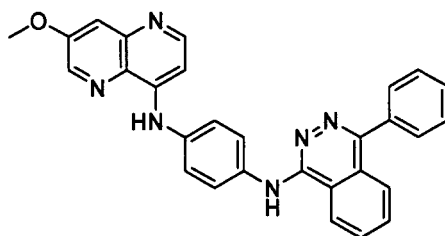
ミノ) フェノール (80 mg、210  $\mu\text{mol}$ )、炭酸セシウム (137 mg、420  $\mu\text{mol}$ ) 及び  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (96 mg、105  $\mu\text{mol}$ ) を再密封可能なチューブの中で合わせ、チューブに窒素を吹き付けた。トルエン (1049  $\mu\text{L}$ 、210  $\mu\text{mol}$ ) を添加し、チューブを密封し、100℃まで一晩加熱した。LCMSによる分析は、生成物への不完全な転化を示した。反応混合物を水及びDCMで希釈し、水層を分離し、まずDCMで、続いて、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。黒っぽい残留物をDCM及びヘキサン中に採取し、沈殿が形成した。固体をろ過し、調製用HPLCによって精製した。未精製反応混合物を最小限のDMSO及びメタノール中に採取し、Gilson上で精製した(20分にわたって、 $\text{H}_2\text{O}$ 中15から85% ( $\text{CH}_3\text{CN}$ 中の0.1% TFA))。きれいな生成物含有画分を合わせ、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、褐色の固体としてN-(4-(3-フルオロ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)フタラジン-1-アミンを得た。シリカゲルクロマトグラフィー(90:10  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH)によって、さらなる精製を行った。N-(4-(3-フルオロ-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)フタラジン-1-アミンが褐色の固体として得られた。MS [M+H] = 557.0。C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>Oに対する計算値: 556.15。

【0309】

(実施例40) (方法C4)

【0310】

【化51】



【0311】

N<sup>1</sup>-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-N<sup>4</sup>-(4-フェニルフタラジン-1-イル)ベンゼン-1,4-ジアミンの合成

20 mLの密封されたチューブ中に、DMF (2.00 mL)中の8-クロロ-3-メトキシ-1,5-ナフチリジン (70 mg、360  $\mu\text{mol}$ )を溶解した。これに、N<sup>1</sup>-(4-フェニルフタラジン-1-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン (124 mg、396  $\mu\text{mol}$ )を添加し、反応混合物を70℃で17時間攪拌した。室温まで冷却して、混合物をDMF中に溶解し、Gilson逆相クロマトグラフィーを用いて精製した。生成物画分を合わせ、濃縮し、生じた未精製物をDCM中に抽出し、1×炭酸ナトリウム、1× $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、フリット付き漏斗を通してろ過し、濃縮して、淡黄色の固体としてN<sup>1</sup>-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-N<sup>4</sup>-(4-フェニルフタラジン-1-イル)ベンゼン-1,4-ジアミンを得た。MS [M+H] = 471.0; C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>Oに対する計算値 470.5。

【0312】

(実施例41) (方法C5)

N-(6-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンの合成

パイレックス(登録商標)の反応チューブに、8-クロロ-3-メトキシ-1,5-ナフチリジン (50 mg、0.26 mmol)、5-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)ピリジン-2-オール (80 mg、0.26 mmol)、炭酸セシウム (249 mg、0.76 mmol) 及びDMSO (2 mL)を添加した。チューブを密封し、13

0℃まで反応混合物を加熱した。3.5時間後、LCMSによって分取試料を分析し、所望の精製物が主ピークであることが決定された。反応混合物をDMSOで希釈し、Gilson HPLCによって精製した(20分にわたって、H<sub>2</sub>O中5から65% (CH<sub>3</sub>CN中の0.1% TFA))。精製物含有画分を合わせ、NaHCO<sub>3</sub>水溶液の添加によって塩基性とし、DCMで抽出した。有機部分をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー90/10/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OHによってさらに精製された物質を与えた。これによって、N-(6-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンが純粋な物質として得られた。1.48分にMS [M+H]<sup>+</sup>=473.0。C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>に対する計算値: 472.5。

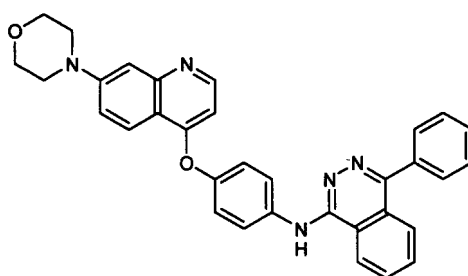
10

## 【0313】

(実施例42) (方法D1a)

## 【0314】

## 【化52】



20

## 【0315】

N-(4-(7-モルホリノキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンの合成

「Ali, M. H.; Buchwald, S. L. J. Org. Chem. 2001, 66, 2560」に記載されている方法に従って、表題化合物が調製された。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (21mg、23μmol)、DavePhos (18mg、46μmol) 及びナトリウムtert-ブトキシド (110mg、1141μmol) を、攪拌棒を備えたスクリュキャップ付きのチューブ中に添加した。チューブにアルゴン  
30  
を吹き付けた。N-(4-(7-ブロモキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン (237mg、456μmol) を前記吹き付けたチューブに添加し、続いてモルホリン (159μL、1825μmol)、1,4-ジオキサン (2074μL、456μmol) 及びtert-ブタノール (1037μL、456μmol) を添加した。チューブを密封し、油槽中で1時間、100℃まで加熱した。反応を室温まで冷却し、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> の22mg、DavePhos 20mg 及びNaOt-Bu 80mg を添加した。チューブを再度密封し、100℃の予め加熱された油槽中に配置した。さらに3.5時間後、LCMSは、[M+H]<sup>+</sup>=526として、1.434分に主生成物を示した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の補助を得て、celiteのパッドを通し  
40  
て混合物を通過させた。ろ液を濃縮した。70:30で溶出するシリカ上でのカラムクロマトグラフィーによって生成物を精製して、上部スポットを得た後、60:40CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: (90:10:1CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) で洗浄して、生成物を集めた。生成物含有画分を濃縮した。黄色固体が得られ、真空オーブン中で乾燥した。酸性Gilsonワークステーション上でのRPLCによって、黄色固体をさらに精製した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で生成物含有画分を希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>で中和した。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。黄色固体が得られた。HPLCは100%純粋であることを示した。LCMSは生成物を確認した。C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>に対する質量の計算値: [M]<sup>+</sup>=525。実測値: [M+H]<sup>+</sup>=526。

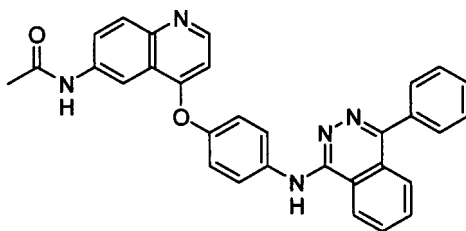
## 【0316】

(実施例43) (方法D1b)

50

【0317】

【化53】



【0318】

10

N-(4-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)キノリン-6-イル)アセトアミドの合成。

【0319】

「Garnier, E.; Andoux, J.; Pasquinet, E.; Suzenet, F.; Poullain, D.; Lebre, B.; Guillaumet, G. J. Org. Chem. 2004, 69, 7809」に記載されている方法に従って、表題化合物を調製した。キサントホス(22 mg、39  $\mu\text{mol}$ )及び1,4-ジオキサン(963  $\mu\text{L}$ 、193  $\mu\text{mol}$ )を密封されたチューブ中に添加した。チューブにアルゴンを吹き付け、酢酸パラジウム(II)(4 mg、19  $\mu\text{mol}$ )を添加し、アルゴン下で10分間、混合物を攪拌した。別個の密封されたチューブ中に、N-(4-(6-ブロモキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン(100 mg、193  $\mu\text{mol}$ )、アセトアミド(57 mg、963  $\mu\text{mol}$ )、炭酸カリウム(798 mg、5776  $\mu\text{mol}$ )及び1,4-ジオキサン(963  $\mu\text{L}$ 、193  $\mu\text{mol}$ )を添加した。次いで、注射器を介して、第一のチューブから得られたPd(OAc)<sub>2</sub>/キサントホス溶液を第二のチューブへ添加した。ハロゲン化物が消失するまで、アルゴン雰囲気下で、激しく攪拌しながら、生じた混合物を110℃まで加熱した。16時間後、LCMSは、[M+H]<sup>+</sup>=498として、1.324に生成物を示した。反応を室温まで冷却し、水で反応停止させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機部分を合わせ、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。酸性Gilsonワークステーション上でのRPLCによって、生成物を精製した。N-(4-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)キノリン-6-イル)アセトアミドを得た。C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>に対する質量の計算値：[M]<sup>+</sup>=497。実測値：[M+H]<sup>+</sup>=498。

20

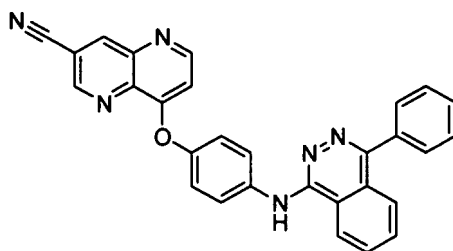
30

【0320】

(実施例44)(方法D2)

【0321】

【化54】



40

【0322】

8-(4-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリルの合成。

【0323】

パイレックス(登録商標)の反応チューブに、N-(4-(7-ブromo-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン(200

50

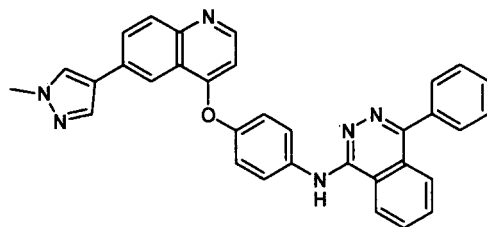
mg、0.384 mmol)、 $\text{ZnCN}_2$  (54.5 mg、0.461 mmol) 及びパラジウムテトラキス (22.2 mg、0.019 mmol) を加え、窒素を吹き付けた。DMF 1.2 mL を添加し、チューブに数分間窒素を吹き付け、次いで、密封した。85 °C で4時間、反応混合物を加熱した。冷却した時点で、混合物を水の中に注ぎ、固体をろ過し、水で洗浄した。MeOH 及び DMSO の混合物中に粗製物質を溶解して、逆相クロマトグラフィー (Gilsen、15 分にわたって 10 から 95 % ACN) によって精製し、淡黄色の固体として N-(4-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル) を得た。MS m/z = 467 [M+H]<sup>+</sup>。C<sub>29</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O に対する計算値：466.49。

【0324】

(実施例 45) (方法 D3)

【0325】

【化 55】



【0326】

N-(4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンの合成

アルゴン雰囲気下で、N-(4-(6-ブロモキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン (110 mg、212 μmol)、炭酸ナトリウム (2.0 M 水溶液) (424 μl、847 μmol) 及び 1,4-ジオキサン (1059 μl、212 μmol) を密封された容器に加えた。5 分間攪拌した後、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (75 mg、360 μmol) 及び 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム・ジクロリド (15 mg、21 μmol) を添加し、チューブを密封し、100 °C まで加熱した。2 時間後、LCMS は主生成物を示した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で生成物を抽出し、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。酸性 Gilsen ワークステーション上での RPLC によって、粗製残留物を精製した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で生成物含有画分を希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> で中和した。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。黄色固体が得られた。N-(4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン。C<sub>33</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O に対する質量の計算値：[M]<sup>+</sup> = 520。実測値：[M+H]<sup>+</sup> = 521。

【0327】

(実施例 46)

【0328】

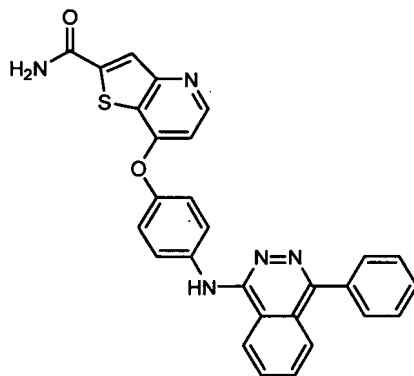
10

20

30

40

【化 5 6】



10

【0 3 2 9】

7-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミドの合成

5 mLのマイクロ波チューブに、tert-ブタノール2.0 mL中の、7-(4-アミノフェノキシ)チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド(85 mg、0.300 mmol)及び1-クロロ-4-フェニルフタラジン(60 mg、0.250 mmol)を加えた。容器に蓋をし、140℃で15分間、マイクロ波中で照射した。LCMSによる粗製混合物の分取試料の分析は、出発材料の残存及び所望の生成物への約20%の転化を示した。150℃でさらに20分間照射し、この時点で、LCMS分析によって、反応の完了が推定された。室温まで冷却し、メタノールで反応混合物を希釈した。固体をろ過し、さらなるメタノールで洗浄し、真空中で濃縮して、7-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミドを得た。MS m/z = 490 [M+H]<sup>+</sup>。C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Sに対する計算値：489.55。

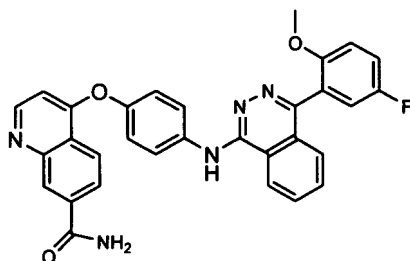
20

【0 3 3 0】

(実施例 47)

【0 3 3 1】

【化 5 7】



30

【0 3 3 2】

4-(4-(4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)キノリン-7-カルボキサミドの合成

無水の濃硫酸(3 mL)中の4-(4-(4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)キノリン-7-カルボニトリル(150 mg、0.529 mmol)を密封されたチューブに加えた。チューブを密封し、80℃で1時間、予め加熱された油槽中に配置し、この時点で、LCMSによって、反応の完了が決定された。反応を室温まで冷却し、水槽中の飽和炭酸水素ナトリウムに滴加した。2 N NaOHを用いて、7のpHになるように混合物を中和し、酢酸エチル(3×)で中和した。硫酸マグネシウム上で有機層を乾燥させ、ろ過し、濃縮した。DCM中の90:10:1(DCM:メタノール:水酸化アンモニウム)の遅いグラジエントを使用するゲルクロマトグラフィーを介して、粗製物を精製した。所望の物質を含有する画分をプールし、

40

50

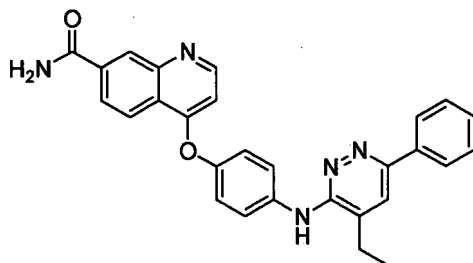
真空中で濃縮して、褐色の固体として、4-(4-(4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)キノリン-7-カルボキサミドを得た。MS m/z = 532 [M+H]<sup>+</sup>。C<sub>31</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>に対する計算値：531.54。

【0333】

(実施例48)

【0334】

【化58】



10

【0335】

4-(4-(4-エチル-6-フェニルピリダジン-3-イルアミノ)フェノキシ)キノリン-7-カルボキサミドの合成

マイクロ波反応容器に、4-クロロキノリン-7-カルボニトリル (97.1 mg、0.515 mmol)、4-(4-エチル-6-フェニルピリダジン-3-イルアミノ)フェノール (150 mg、0.515 mmol)、炭酸ナトリウム (252 mg、0.772 mmol) 及び DMSO 2.6 mL を加えた。容器を密封し、マイクロ波装置中にて、150℃で15分間、反応混合物を照射した。冷却した時点で、混合物を水の中に注ぎ、生じた固体をろ過し、水で洗浄した。90/10/1のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH中に未精製の固体を溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー (25分にわたる5から100%への90/10/1:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製して、褐色の固体として、4-(4-(4-エチル-6-フェニルピリダジン-3-イルアミノ)フェノキシ)キノリン-7-カルボキサミドを得た。MS m/z = 462 [M+H]<sup>+</sup>。C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>に対する計算値：461.52。

20

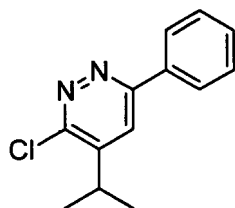
30

【0336】

(実施例49)

【0337】

【化59】



40

【0338】

3-クロロ-4-イソプロピル-6-フェニルピリダジンの合成

3-クロロ-エチル-6-フェニルピリダジン (250 mg、1.143 mmol) 及び THF 5.7 mL を丸底フラスコに加え、窒素下で、混合物を-78℃まで冷却した。ジイソプロピルアミドリチウム (ヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン (0.686 mL、1.372 mmol) 中の2.0M溶液) を添加し、-78℃で5分間、続いて室温で1時間、混合物を攪拌した。混合物を再度-78℃まで冷却し、使用前に塩基性のアルミナのプラグを通されたヨウ化メチル (195 mg、1.372 mmol) を滴加した。この温度で5分間、続いて、室温で0.5時間、反応を攪拌した。水で反応を停止させた後、溶液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、層を分離した。さらなるCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で水性

50

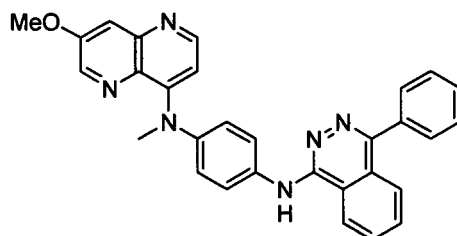
部分を抽出し、合わせた有機物を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - 10%  $\text{MeOH}$  /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) によって、粗製物質を精製して、無色の油として 3-クロロ-4-イソプロピル-6-フェニルピリダジンを得、これは静置すると結晶化した。  $\text{MSm/z} = 233$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$  に対する計算値：232.71。

【0339】

(実施例50)

【0340】

【化60】



【0341】

N1-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-N1-メチル-N4-(4-フェニルフタラジン-1-イル)ベンゼン-1,4-ジアミンの合成

工程1：7-メトキシ-N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)-1,5-ナフチリジン-4-アミン

再密封可能な圧力容器に、n-メチル-4-ニトロアニリン (0.911 mL、7.19 mmol)、ピリジニウム p-トルエンスルホナート (1.81 g、7.19 mmol)、8-クロロ-3-メトキシ-1,5-ナフチリジン (1.00 g、5.14 mmol) 及び n-BuOH (15 mL) を添加した。容器を密封し、100℃まで加熱した。4時間後、混合物を室温まで冷却し、1N NaOH で希釈し、EtOAc で抽出した。  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で有機画分を乾燥し、真空中で濃縮し、50から100%のヘキサン：EtOAc を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、7-メトキシ-N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)-1,5-ナフチリジン-4-アミンを黄色の固体として得た。1.51分で  $\text{MH}^+ = 311.2$ 。

【0342】

工程2：N1-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-N1-メチルベンゼン-1,4-ジアミン

室温の  $\text{MeOH}$  (10 mL) 中の7-メトキシ-N-メチル-N-(4-ニトロフェニル)-1,5-ナフチリジン-4-アミン (0.233 g、0.751 mmol) の混合物に、EtOAc (10 mL) 中の10%パラジウム炭素 (0.0799 g、0.751 mmol) の懸濁液を添加した。混合物を水素の雰囲気 (風船) に曝露した。4時間後、celite上で混合物をろ過し、真空中で濃縮した。さらなる精製なしに、未精製の黄色発泡N1-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-N1-メチルベンゼン-1,4-ジアミンを以降で使用した。1.21分で  $\text{MH}^+ = 281.2$ 。

【0343】

工程3：N1-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-N1-メチル-N4-(4-フェニルフタラジン-1-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン

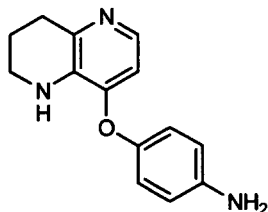
N1-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-N1-メチルベンゼン-1,4-ジアミン (0.061 g、0.22 mmol) 及び1-クロロ-4-フェニルフタラジン (0.052 g、0.22 mmol) の混合物を100℃で48時間加熱した。真空中で溶媒を除去し、1%  $\text{NH}_4\text{OH}$  を含有する1から10%の  $\text{MeOH}$  :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製し、黄色の固体としてN1-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)-N1-メチル-N4-(4-フェニルフタラジン-1-イル)ベンゼン-1,4-ジアミンを得た。

【0344】

(実施例51)

【0345】

【化61】



10

【0346】

4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphthylidene-4-yl)phenylamineの合成

室温のMeOH(7mL)中の4-(7-bromo-1,5-naphthylidene-4-yl)phenylamine(0.150g、0.474mmol)の溶液に、EtOAc(2mL)中の10%パラジウム炭素の懸濁液(0.0505g、0.474mmol)を添加した。混合物を水素の雰囲気(風船)に供して、一晚攪拌した。18時間後、celite上で混合物をろ過し、真空中で濃縮した。生じた褐色の発泡、未精製の4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphthylidene-4-yl)phenylamineは、さらなる精製なしに、以降使用した。0.49分でMH+=242.2。

20

【0347】

(実施例52)

N-(4-(1,5-naphthylidene-4-yl)phenyl)-4-phenylpiperazine-1-amineの合成

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(9mg、0.0079μmol)及びナトリウムメトキシド(9mg、0.16mol)の混合物に、DMF(2mL)中のN-(4-(7-bromo-1,5-naphthylidene-4-yl)phenyl)-4-phenylpiperazine-1-amine(0.041g、0.079mmol)の溶液を添加した。アルゴンを吹き付けた再密封可能なチューブ中で、混合物を100℃まで加熱した。3時間後、真空中で溶媒を除去し、1%NH<sub>4</sub>OHを含有する1から10%のMeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製し、褐色の固体としてN-(4-(1,5-naphthylidene-4-yl)phenyl)-4-phenylpiperazine-1-amineを得た。1.51分でMH+=442.1。

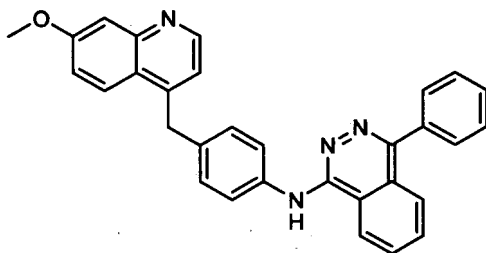
30

【0348】

(実施例53)

【0349】

【化62】



40

【0350】

N-(4-(7-methoxy-1,5-naphthylidene-4-yl)phenyl)-4-phenylpiperazine-1-amineの合成

工程1: 7-methoxy-4-(phenylthio)quinoline

N<sub>2</sub>下にある再密封可能なチューブに、4-chloro-7-methoxyquinoline(1.00

50

g、5.16 mmol)、チオフェノール(0.528 mL、5.16 mmol)、炭酸セシウム(2.52 g、7.75 mmol)及びDMSO(5 mL)を加えた。混合物を100℃で2時間加熱した。0から10%のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOHを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、未精製反応混合物を直接精製して、灰白色の固体として7-メトキシ-4-(フェニルチオ)キノリンを得た。MH<sup>+</sup>=268.0。

#### 【0351】

工程2: 7-メトキシ-4-(フェニルスルフィニル)キノリン

-78℃のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 mL)中の7-メトキシ-4-(フェニルチオ)キノリン(1.38 g、5.16 mmol)に、m-CPBA(77%)(1.25 g、7.23 mmol)を少しずつ添加した。混合物を室温までゆっくり加温した(3時間)。反応混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、次いで、NaHCO<sub>3</sub>(飽和)で中和した。水相をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で3回抽出し、次いで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で有機層を乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。0から10%のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOHを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、未精製混合物を精製して、灰白色の発泡として7-メトキシ-4-(フェニルスルフィニル)キノリン(1.37 g、94%の収率)を得た。MH<sup>+</sup>=284.0。

#### 【0352】

工程3: (7-メトキシキノリン-4-イル)(4-ニトロフェニル)メタノール

-78℃のTHF(6 mL)中の7-メトキシ-4-(フェニルスルフィニル)キノリン(0.232 g、0.819 mmol)の溶液に、フェニル塩化マグネシウム(THF中2.0 M)(0.819 mL、1.64 mmol)を添加した。5分後、溶液を室温まで15分間加温した。次いで、溶液を-78℃まで冷却し、4-ニトロベンゾアルデヒド(0.371 g、2.46 mmol)を一度に添加した。5分後、溶液を室温まで加温した。室温で1時間後、飽和NH<sub>4</sub>Clで反応を停止した。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、水及び塩水で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で有機画分を乾燥させ、真空中で濃縮した。20から100%のヘキサン:EtOAcを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、黄色の残留物を精製して、白色固体として(7-メトキシキノリン-4-イル)(4-ニトロフェニル)メタノールを得た。1.44分でMH<sup>+</sup>=311.2。

#### 【0353】

工程4: ((7-メトキシキノリン-4-イル)メチル)ベンゼンアミン

MeOH(10 mL)中の、(7-メトキシキノリン-4-イル)(4-ニトロフェニル)メタノール(0.187 g、0.603 mmol)及び塩化スズ(II)二水和物(0.823 g、3.62 mmol)の混合物を60℃まで加熱した。1時間後、塩化スズ(II)二水和物のさらなる5当量を添加した。3時間後、混合物を真空中で濃縮し、EtOAc及び水で希釈した。水層が塩基性になるまで、飽和NaHCO<sub>3</sub>を添加した。生じた懸濁液をろ過し、EtOAcで固体を洗浄した。有機画分を水及び塩水で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮した後、未精製の黄色固体4-((7-メトキシキノリン-4-イル)メチル)ベンゼンアミンをさらに精製せずに以降で使用した。0.99分でMH<sup>+</sup>=265.1。

#### 【0354】

工程5: N-(4-((7-メトキシキノリン-4-イル)メチル)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン

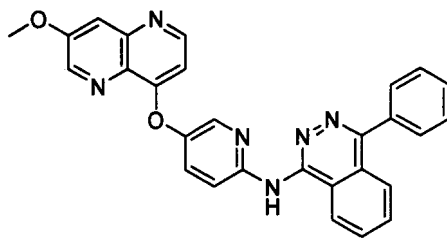
tBuOH(2.5 mL)中の、1-クロロ-4-フェニルフタラジン(0.082 g、0.34 mmol)及び4-((7-メトキシキノリン-4-イル)メチル)ベンゼンアミン(0.090 g、0.34 mmol)の混合物を、再密封可能なチューブ中で105℃まで加熱した。3時間後、混合物を室温まで冷却し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>及び塩水で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で有機画分を乾燥し、真空中で濃縮し、50から100%のヘキサン:EtOAcを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、N-(4-((7-メトキシキノリン-4-イル)メチル)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンを淡黄色の固体として得た。1.47分でMH<sup>+</sup>=469.2。

【0355】

(実施例54)

【0356】

【化63】



10

【0357】

N-(5-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンの合成

工程1. N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン

窒素が吹き付けられた75 mLの密封されたチューブ中で、tBuOH (15 mL) 中の、2,4-ジメトキシベンジルアミン塩酸塩 (2.54 g, 12.5 mmol)、炭酸セシウム (4.06 g, 12.5 mmol) を溶解した。1-クロロ-4-フェニルフタラジン (2.0 g, 8.31 mmol) を添加し、100℃で17時間、チューブを撹拌した。チューブを室温まで冷却し、混合物を真空中で濃縮した。DCM中に粗製物質を溶解し、溶液をろ過して炭酸セシウムを除去した。0から100%のEtOAc/Hexを使用するシリカゲルクロマトグラフィーを行い、濃縮して、オレンジ色の油としてN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンを得た。MS [M+H] = 372; C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> に対する計算値 371.4。

20

【0358】

工程2. 4-フェニルフタラジン-1-アミン

150 mLの密封されたチューブ中において、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン (3.00 g, 8.1 mmol) を酢酸 (40 mL) 中に溶解した。臭化水素酸 (48% 水性) (2.6 mL, 24 mmol) を添加し、90℃で3時間、チューブを撹拌した。溶液を室温まで冷却し、水の中にゆっくり注ぎ、これにより、桃色の固体が崩壊した。固体をろ過し、水で濯いだ。生成物を含有するろ液を飽和炭酸ナトリウム中にゆっくり注いだ。DCMで水相を抽出し、水で2回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、フリット付きの漏斗を通じてろ過し、濃縮して、淡黄色の固体として4-フェニルフタラジン-1-アミンを得た。MS [M+H] = 222; C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> に対する計算値 221.3。

30

【0359】

工程3. N-(5-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン

窒素が吹き付けられた密封チューブ中に、トルエン (1.5 mL) を添加し、溶媒に窒素を5分間吹き付け、チューブを密封した。8-(6-ブロモピリジン-3-イルオキシ)-3-メトキシ-1,5-ナフチリジン (0.100 g, 0.301 mmol)、4-フェニルフタラジン-1-アミン (0.080 g, 0.361 mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド (0.072 g, 0.753 mmol) をチューブに添加し、チューブに再び窒素を吹き付け、密封した。tBuX-phos (0.013 g, 0.030 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(o) (0.007 g, 0.008 mmol) を添加し、反応物に窒素を吹き付け、密封し、100℃までチューブを加熱し、24時間撹拌した。反応を室温まで冷却し、シリカゲルのパッドを通してろ過し、100%のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (90:10)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で洗浄し、濃縮した。逆相クロマトグラフィーを用いて、粗製物を精製し、濃縮された生成物画分をDCM中に抽出し、炭酸ナトリウムで1回、H<sub>2</sub>Oで1回、有機層を洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥

40

50

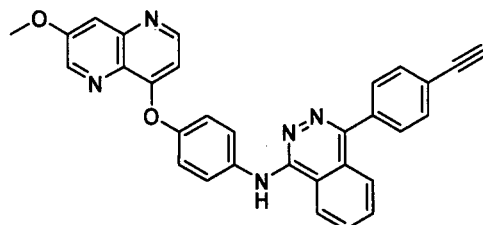
させ、フリット付きの漏斗を通して溶液をろ過し、ろ液を濃縮して、淡黄色の固体として N-(5-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンを得た。MS [M+H] = 473; C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> に対する計算値 472.5。

【0360】

(実施例 55)

【0361】

【化 64】



【0362】

4-(4-エチニルフェニル)-N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンの合成

工程 1. N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-(4-(2-(トリエチルシリル)エチニル)フェニル)フタラジン-1-アミン

アルゴンを吹き付けた密封された圧力容器中に、4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミン (0.120 g, 0.237 mmol)、炭酸セシウム (0.201 g, 0.617 mmol)、X-phos (0.017 g, 0.0356 mmol)、ジクロロパラジウムビスアセトニトリル (0.003 mg, 0.011 mmol) 及びアセトニトリル (0.50 mL) を添加した。出発材料はアセトニトリル中に溶解しなかったため、1, 4-ジオキサソラン 0.5 mL を添加した。反応にアルゴンを吹き付け、次いで、(トリエチルシリル)アセチレン (0.055 mL, 0.308 mmol) を添加し、再度容器にアルゴンを吹き付け、密封し、90℃まで加熱した。反応を 1 時間攪拌した。LC/MS によって反応が完了。反応を室温まで冷却し、シリカゲルのパッドを通し、100%の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (90:10)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で洗浄し、有機物を濃縮した。0 から 100% への CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (90:10)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって粗製物質を精製した。生成物画分を濃縮して、淡黄色の固体として N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-(4-(2-(トリエチルシリル)エチニル)フェニル)フタラジン-1-アミンを得た。MS [M+H] = 610.2; C<sub>37</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Si に対する計算値 609.8。

【0363】

工程 2. 4-(4-エチニルフェニル)-N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミン

窒素を吹き付けた密封されたチューブ中において、MeOH (2.00 mL) 中に N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-(4-(2-(トリエチルシリル)エチニル)フェニル)フタラジン-1-アミン (0.100 g, 0.164 mmol) を溶解した。炭酸カリウム (0.068 g, 0.492 mmol) を添加し、20℃で 24 時間、反応を攪拌し、次いで、濃縮した。粗製物を DCM 中に抽出し、水で 1 回、塩水で 1 回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、フリット付き漏斗を通してろ過し、濃縮した。0 から 100% の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (90:10)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって、生じた粗製物質を精製した。生成物画分を濃縮して、4-(4-エチニルフェニル)-N-(4-(7-メト

10

20

30

40

50

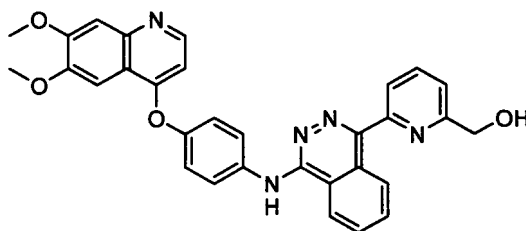
キシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ) フェニル) フタラジン-1-アミンを淡黄色の固体として得た。MS  $[M+H]^+ = 496$ ;  $C_{31}H_{21}N_5O_2$  に対する計算値 495.5。

【0364】

(実施例56)

【0365】

【化65】



10

【0366】

6-(4-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルアミノ)フタラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノールの合成

(6-(4-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルアミノ)フタラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノールアセタート (45 mg、78  $\mu\text{mol}$ ) を、スクリュキャップ付きのチューブ中の THF : MeOH :  $H_2O$  (3 : 1 : 1) 0.5 mL 中に鹼化した。水酸化リチウム水和物 (26 mg、620  $\mu\text{mol}$ ) を添加した。室温で1時間後、LCMSは、 $[M+H]^+ = 532$  として、1.237分

に主生成物を示した。 $CH_2Cl_2$  で生成物を抽出し、塩水で洗浄し、 $MgSO_4$  上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。40 : 60の  $CH_2Cl_2$  : (90 : 10 : 1  $CH_2Cl_2$  : MeOH :  $NH_4OH$ ) を用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーを実施することによって、生成物を精製した。黄色のガラスが得られ、真空オーブン中で一晩乾燥した。黄色固体が得られた。LCMSによって、生成物6-(4-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルアミノ)フタラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メタノールが確認された。 $C_{31}H_{25}N_5O_4$  に対する質量の計算値： $[M]^+ = 531$ 。実測値： $[M+H]^+ = 532$ 。

20

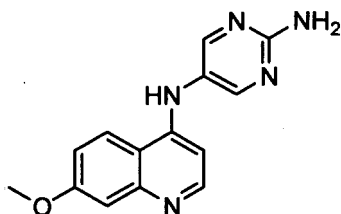
30

【0367】

(実施例57)

【0368】

【化66】



40

【0369】

$N^5$ -(7-メトキシキノリン-4-イル)ピリミジン-2,5-ジアミンの合成

工程1： $N$ -(5-(7-メトキシキノリン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)ベンゾアミド

スクリュキャップ付きの試験管中に、ブタン-2-オール (2623  $\mu\text{L}$ 、1312  $\mu\text{mol}$ ) 中の、8-クロロ-3-メトキシ-1,5-ナフチリジン (281 mg、1443  $\mu\text{mol}$ )、 $N$ -(5-アミノピリミジン-2-イル)ベンゾアミド (281 mg、1312  $\mu\text{mol}$ ) 及びピリジニウム  $p$ -トルエンスルホナート (494 mg、1968  $\mu\text{mol}$ ) を溶解し、次いで、100°Cで加熱した。反応は、1分で黒色に変化した。1

50

時間後、LCMSに従って、反応混合物は生成物へ完全に転化したことを示した。反応混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で希釈し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ で中和した。エマルジョンが形成されたが、最終的に、2つの層は分離した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で水相を3回抽出し、塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で蒸発させ、褐色の固体を与えた。ヘキサンで固体を倍散し、ろ過し、真空下で乾燥させた。茶色の固体を集めた。LCMSは、生成物N-(5-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)ベンゾアミドの存在を確認した。 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$ に対する質量の計算値： $[\text{M}]^+ = 372$ 。実測値： $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373$ 。

#### 【0370】

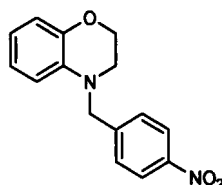
工程2：N<sup>5</sup>-(7-メトキシキノリン-4-イル)ピリミジン-2,5-ジアミン  
25mLの密封されたチューブ中において、MeOH6mL中にN-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)ベンゾアミド(400mg、1077 $\mu\text{mol}$ )を添加した後、HCl(濃)2mLを添加した。反応を80℃で加熱した。1.5時間後、LCMSに基づいて、反応混合物は、所望の生成物への完全な転化を示した。0.8分での $[\text{M}+\text{H}]^+ + 1 = 269$ -プロトン化された形態。反応を0℃まで冷却し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 50mLを添加し、混合物を6N NaOHで中和した。水層中の溶液から、固体が沈殿した。減圧下で、混合物全体を濃縮した。水の補助を得て固体をろ別して、粘着性の固体を得た。MeOHの補助を得て、固体をフラスコ中に移した。減圧下で溶媒を蒸発させて、N5-(7-メトキシキノリン-4-イル)ピリミジン-2,5-ジアミンを灰色の固体として得た。

#### 【0371】

(実施例58)

#### 【0372】

#### 【化67】



#### 【0373】

4-(4-ニトロベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンの合成

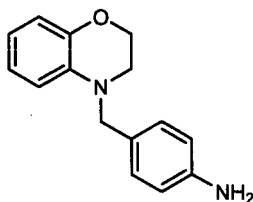
アセトン(25mL)中の、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン(0.500g、3.70mmol)及び炭酸カリウム(2.56g、18.5mmol)の混合物に、1-(ブロモメチル)-4-ニトロベンゼン(0.959g、4.44mmol)を添加した。混合物を還流加熱し、一晩攪拌した。16時間後、混合物を真空中で濃縮し、EtOAcで希釈し、水及び塩水で洗浄した。有機画分を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、真空中で濃縮し、100%ヘキサンから30%ヘキサン：EtOAcを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって粗製残留物を精製して、オレンジ色の油として、4-(4-ニトロベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを得た。MS実測値： $[\text{M}+\text{H}]^+ = 271.1$ 。

#### 【0374】

(実施例59)

#### 【0375】

## 【化 6 8】



## 【0376】

4-((2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサジン-4-イル)メチル)ベンゼンアミンの合成

10

MeOH (10 mL) 中の、4-(4-ニトロベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4] オキサジン (0.432 g、1.6 mmol) 及び塩化スズ (II) 二水和物 (1.8 g、8.0 mmol) の混合物を 50℃ まで加熱した。3 時間後に、混合物を真空中で濃縮し、EtOAc 中に残留物を採取した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> を添加し、混合物をろ過した。ろ液を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮し、20 から 100% のヘキサン : EtOAc を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、4-((2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサジン-4-イル)メチル)ベンゼンアミンをオレンジ色の油として得た。MS 実測値 : [M+H]<sup>+</sup> = 241.1。

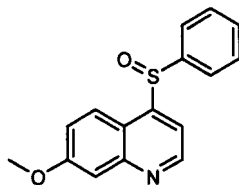
## 【0377】

20

(実施例 60)

## 【0378】

## 【化 6 9】



## 【0379】

30

7-メトキシ-4-(フェニルスルフィニル)キノリンの合成

-78℃ の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 中の 7-メトキシ-4-(フェニルチオ)キノリン (1.38 g、5.16 mmol) の混合物に、m-CrBA (77%) (1.25 g、7.23 mmol) を添加し、混合物をゆっくり室温まで加温した (約 1 時間)。混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で有機層を乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH 100 : 0 から 90 : 10 を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、未精製混合物を精製して、灰白色の固体として 7-メトキシ-4-(フェニルスルフィニル)キノリンを得た。MS 実測値 : M+H<sup>+</sup> = 284.0。

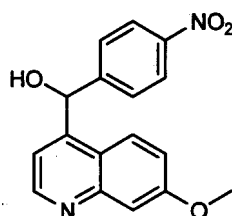
## 【0380】

40

(実施例 61)

## 【0381】

## 【化 7 0】



50

## 【0382】

(7-メトキシキノリン-4-イル) (4-ニトロフェニル) メタノールの合成  
 -78℃のTHF (6 mL) 中の7-メトキシ-4-(フェニルスルフィニル) キノリン (0.232 g, 0.819 mmol) の溶液に、フェニル塩化マグネシウム (THF 中2.0 M) (0.819 mL, 1.64 mmol) を添加した。5分後、溶液を室温まで15分間加温した。溶液を-78℃まで冷却し、4-ニトロベンズアルデヒド (0.371 g, 2.46 mmol) で処理した。5分後、溶液を室温まで加温した。1時間後、飽和NH<sub>4</sub>Clで反応を停止した。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、水及び塩水で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で有機画分を乾燥させ、真空中で濃縮した。20から100%のヘキサン：EtOAcを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、黄色の残留物を精製して、白色固体として(7-メトキシキノリン-4-イル) (4-ニトロフェニル) メタノールを得た。MS実測値：M+H<sup>+</sup> = 311.2。

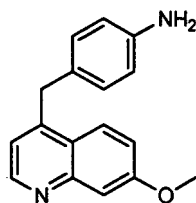
10

## 【0383】

(実施例62)

## 【0384】

## 【化71】



20

## 【0385】

4-(7-メトキシキノリン-4-イル) メチル) ベンゼンアミンの合成

MeOH (10 mL) 中の、(7-メトキシキノリン-4-イル) (4-ニトロフェニル) メタノール (0.187 g, 0.603 mmol) 及び塩化スズ (II) 二水和物 (0.823 g, 3.62 mmol) の混合物を60℃まで加熱した。1時間後、塩化スズ (II) 二水和物のさらなる5当量を添加した。3時間後、混合物を真空中で濃縮し、EtOAc及び水で希釈した。水層が塩基性になるまで、飽和NaHCO<sub>3</sub>を添加した。生じた懸濁液をろ過し、EtOAcで固体を洗浄した。有機画分を水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。真空中で濃縮した後、未精製の黄色固体4-(7-メトキシキノリン-4-イル) メチル) ベンゼンアミンをさらに精製せずに以降で使用した。MS実測値：M+H<sup>+</sup> = 265.1。

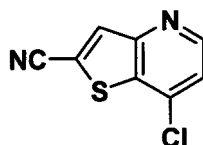
30

## 【0386】

(実施例63)

## 【0387】

## 【化72】



40

## 【0388】

7-クロロチエノ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボニトリルの合成

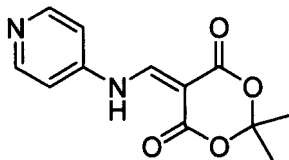
WO01/94353号に記載されている手順に従って、4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキサミドを調製した。

## 【0389】

(実施例64)

## 【0390】

## 【化 7 3】



## 【0 3 9 1】

2, 2-ジメチル-5-((ピリジン-4-イルアミノ)メチレン)-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンの合成

還流濃縮装置が搭載された乾燥した二股丸底フラスコ及び不活性雰囲気中において、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン (2. 33 g、16 mmol) をオルトギ酸トリエチル (16 mL、97 mmol) 中に溶解し、100℃で、窒素下において、1. 5時間、混合物を撹拌した。出発材料の完全な消費後すぐに (t l c)、ピリジン-4-アミン (1. 5 g、16 mmol) を添加し、加熱を4. 5時間継続した。反応混合物を室温まで冷却し、ヘキサン (50 mL) 中に注いだ。固体をろ別し、ヘキサンで洗浄して、2, 2-ジメチル-5-((ピリジン-4-イルアミノ)メチレン)-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンをオレンジ色の固体として得た。

10

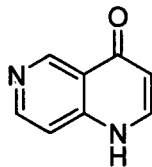
## 【0 3 9 2】

(実施例 6 5)

## 【0 3 9 3】

20

## 【化 7 4】



## 【0 3 9 4】

1, 6-ナフチリジン-4-オール合成

ジフェニルエーテル中の2, 2-ジメチル-5-((ピリジン-4-イルアミノ)メチレン)-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン (1. 149 g、4. 63 mmol) の溶液を200℃で20分間加熱し、次いで、室温まで冷却した。ヘキサンを添加し、混合物を室温で30分間撹拌した。固体をろ別し、ヘキサンで洗浄して、薄茶色の固体として1, 6-ナフチリジン-4-オールを得た。

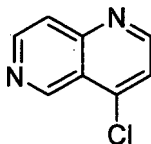
30

## 【0 3 9 5】

(実施例 6 6)

## 【0 3 9 6】

## 【化 7 5】



40

## 【0 3 9 7】

4-クロロ-1, 6-ナフチリジンの合成

1, 6-ナフチリジン-4-オール (0. 530 g、3. 63 mmol) をオキシ塩化リン (4. 06 mL、43. 5 mmol) 中に溶解し、14時間還流加熱した。過剰の  $\text{POCl}_3$  を減圧下で除去し、混合物をトルエンと共沸させた。気体が発生しなくなるまで、生じたゴムを飽和  $\text{NaHCO}_3$  で処理した。混合物を  $\text{EtOAc}$  で抽出し、合わせた抽出物を炭酸水素ナトリウムで洗浄し、減圧下で溶媒を除去した。シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (Red i Sep 40 g カラム、0 から 90% の  $\text{EtOAc}/\text{DCM}$

50

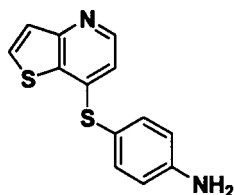
でグラジエント溶出)を介して粗製生成物を精製して、白色固体として4-クロロ-1,6-ナフチリジンを得た。

【0398】

(実施例67)

【0399】

【化76】



10

【0400】

4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルチオ)アニリンの合成

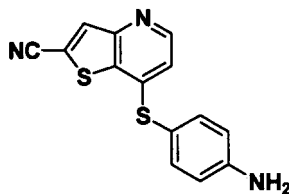
実施例17に記載されている手順を用いて、4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルチオ)アニリンを調製した。MS m/z = 259 [M+H]<sup>+</sup>。C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>に対する計算値: 258.36。

【0401】

(実施例68)

【0402】

【化77】



20

【0403】

7-(4-アミノフェニルチオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボニトリルの合成

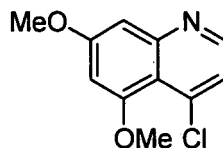
実施例17に記載されている手順を用いて、7-(4-アミノフェニルチオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-を調製した。MS m/z = 284 [M+H]<sup>+</sup>。C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>に対する計算値: 283.37。

【0404】

(実施例69)

【0405】

【化78】



40

【0406】

4-クロロ-5,7-ジメトキシキノリンの合成

工程1: 5-((3,5-ジメトキシフェニルアミノ)メチレン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサ-4,6-ジオン

還流濃縮装置が搭載された乾燥した二股丸底フラスコ及び不活性雰囲気中において、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサ-4,6-ジオン(5.3g、37mmol)をオルトギ酸トリエチル(37mL、221mmol)中に溶解し、100℃で、窒素下において、1.5時間、混合物を攪拌した。3,5-ジメトキシベンゼンアミン(5.6g、

50

37 mmol) を添加し、4.5 時間加熱を継続した。反応混合物を室温まで冷却し、ヘキサン (50 mL) 中に注いだ。固体をろ別し、ヘキサンで洗浄して、5-((3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)メチレン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンを淡黄色の固体として得た。MS 実測値  $m/z = [M+H]^+$ 。308.1  $C_{15}H_{17}NO_6$  に対する計算値：307.3。

#### 【0407】

工程2：5, 7-ジメトキシキノリン-4-オール

ジフェニルエーテル中の5-((3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)メチレン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン (9.23 g、30.0 mmol) の溶液を200℃で20分間加熱し、次いで、室温まで冷却した。ヘキサンを添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を除去して、薄茶色の固体として5, 7-ジメトキシキノリン-4-オールを得て、さらなる精製なしに次の工程のために使用した。MS 実測値  $m/z = [M+H]^+$ 。206.2  $C_{11}H_{11}NO_3$  に対する計算値：205.2。

#### 【0408】

工程3：4-クロロ-5, 7-ジメトキシキノリン

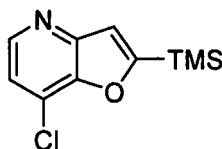
トルエン中の、粗製5, 7-ジメトキシキノリン-4-オール (5.36 g、26 mmol) 及びヒューニツヒの塩基 (9.1 mL、52 mmol) の混合物に、 $POCl_3$  (29 mL、313 mmol) を添加した。混合物を5時間還流した。過剰の  $POCl_3$  を減圧下で除去し、トルエンと共沸させた。気体が発生しなくなるまで、生じたゴムを飽和  $NaHCO_3$  で処理した。混合物を  $EtOAc$  で抽出し、有機抽出物を合わせ、炭酸水素ナトリウムで洗浄し、減圧下で溶媒を除去した。シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (Redi Sep 120 g カラム、0 から 50% の  $EtOAc/DCM$  でグラジエント溶出) を介して粗製生成物を精製して、黄色固体として4-クロロ-5, 7-ジメトキシキノリンを得た。MS 実測値  $m/z = [M+H]^+$ 。224.2  $C_{11}H_{10}ClN$  に対する計算値：223.7。

#### 【0409】

(実施例70)

#### 【0410】

#### 【化79】



#### 【0411】

7-クロロ-2-(トリメチルシリル)フロ[3, 2-b]ピリジンの合成

工程1：2-(トリメチルシリル)フロ[3, 2-b]ピリジン

密封された圧力フラスコに、2-ブロモピリジン-3-オール (10.0 g、57.5 mmol)、エチニルトリメチルシラン (15.9 mL、115 mmol)、ヨウ化銅 (I) (1.09 g、5.75 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (2.02 g、2.87 mmol) 及びジオキサン7.5 mLを加えた。エチニルトリメチルシラン (15.9 mL、115 mmol) 及びTEA (40.0 mL、287 mmol) を添加し、容器に窒素を流し、50℃で18時間、反応を攪拌した。反応を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出0から40%  $EtOAc:Hex$ ) を介して精製し、茶色の油として、2-(トリメチルシリル)フロ[3, 2-b]ピリジンを得た。MS 実測値： $[M+H]^+ = 192.3$ 。

#### 【0412】

工程2：2-(トリメチルシリル)フロ[3, 2-b]ピリジンN-オキシド

2-(トリメチルシリル)フロ[3, 2-b]ピリジン (14.68 g、76.7 mmol) をDCM 80 mL中に溶解し、0℃まで冷却した。m-CPBA (331. g、1

9.2 mmol) を DCM 160 mL 中に溶解し、反応容器へゆっくり添加した。完全に添加した時点で、反応を室温まで加温し、3 時間攪拌した。反応を DCM で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で 2 回洗浄した。カーボナートスカベンジャービーズ 30 g (約 30 mmol) を有機層に添加し、溶液を 30 分間攪拌した。反応をろ過し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出 0 から 10 % の MeOH : DCM) を介して、この物質を精製して、高真空下で固化する薄茶色の油として、2-(トリメチルシリル)フロ[3, 2-b]ピリジン N-オキシドを得た。MS [M+H] = 208.2。

#### 【0413】

工程 3: 7-クロロ-2-(トリメチルシリル)フロ[3, 2-b]ピリジン

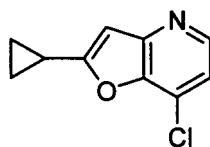
密封されたフラスコ中の POCl<sub>3</sub> (47.3 mL, 507 mmol) 中に、2-(トリメチルシリル)フロ[3, 2-b]ピリジン N-オキシド (10.51 g, 50.7 mmol) を溶解し、100 °C で 1 時間加熱した。反応を室温まで冷却し、ビーカー中に注ぎ、最小限の DCM で洗浄し、塩水槽中で冷却した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を極めてゆっくり添加し、次いで、溶液が約 pH = 8 になるまで、固体の炭酸水素ナトリウムを少しずつ添加した。溶液を DCM で 2 回抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、5 から 40 % への EtOAc : Hex) を介して、この物質を精製して、淡黄色の油として、7-クロロ-2-(トリメチルシリル)フロ[3, 2-b]ピリジンを得た。MS [M+H]<sup>+</sup> = 226.2。

#### 【0414】

(実施例 71)

#### 【0415】

#### 【化 80】



#### 【0416】

7-クロロ-2-(シクロプロピル)フロ[3, 2-b]ピリジンの合成

工程 1: 7-クロロ-2-ヨードフロ[3, 2-b]ピリジン

7-クロロ-2-(トリメチルシリル)フロ[3, 2-b]ピリジン 0.250 g、1.11 mmol) 及び NIS (2.49 g、11.1 mmol) を ACN 3 mL 中に溶解し、5 分間攪拌した。フッ化カリウム (0.0708 g、1.22 mmol) を添加し、反応を 50 °C で 1 時間攪拌した。反応を濃縮し、酢酸エチル中に再溶解し、飽和チオ硫酸ナトリウム、水及び塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、0 から 100 % への EtOAc : Hex) を介して、粗製物質を精製して、白色の固体として、7-クロロ-2-ヨードフロ[3, 2-b]ピリジンを得た。MS [M+H]<sup>+</sup> = 280.2。

#### 【0417】

工程 2: 7-クロロ-2-シクロプロピルフロ[3, 2-b]ピリジン

トルエン 3 mL 及び水 1 mL 中に、7-クロロ-2-ヨードフロ[3, 2-b]ピリジン (0.130 g、0.47 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (0.080 g、0.93 mmol) 及びトリシクロヘキシルホスフィン (0.026 g、0.093 mmol) を溶解した。リン酸カリウム (0.30 g、1.4 mmol)、pDOAc 2 (0.010 g、0.047 mmol) を添加し、反応にアルゴンを流し、100 °C で 48 時間、反応を攪拌した。反応を室温まで冷却し、DCM と水の間に分配した。層を分離し、水層を DCM で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、0 から 50 % への EtOAc : Hex) を

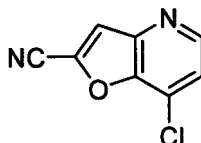
介して、粗製物質を精製して、オレンジ色の固体として、7-クロロ-2-シクロプロピルフロ[3, 2-b]ピリジンを得た。MS [M+H]<sup>+</sup> = 194.4。

【0418】

(実施例72)

【0419】

【化81】



10

【0420】

7-クロロフロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボニトリルの合成

密封されたチューブ中において、7-クロロ-2-ヨードフロ[3, 2-b]ピリジン (200 g、0.72 mmol)、KCN (0.093 g、1.4 mmol) 及びヨウ化銅(I) (0.014 g、0.072 mmol) をDMF 2 mL中に溶解した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.041 g、0.036 mmol) を添加し、管に窒素を流し、管中の反応を100℃で一晩撹拌した。反応を室温まで冷却し、DCMで希釈し、水で洗浄した。水層をDCMで抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、0から50%へのEtOAc:Hex) を介して、粗製物質を精製して、白色の固体として、7-クロロフロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボニトリルを得た。MS [M+H]<sup>+</sup> = 179.4。

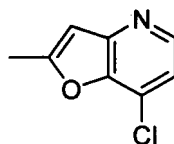
20

【0421】

(実施例73)

【0422】

【化82】



30

【0423】

7-クロロ-2-メチルフロ[3, 2-b]ピリジンの合成

オーブンで乾燥させた丸底フラスコ中において、THF 3 mL中に7-クロロ-2-ヨードフロ[3, 2-b]ピリジン (200 g、0.72 mmol) を溶解した。nBuLi (0.43 mL、1.1 mmol) をゆっくり添加し、反応を1時間撹拌した。一方、バイアルをMeIで満たし、室温まで加温した。硫酸マグネシウムを添加し、混合物を5分間撹拌し、別の容器中にろ過した。この容器から直ちに、MeI (0.11 mL、1.8 mmol) を反応に添加し、これを-78℃で3時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液で反応を停止し、室温まで加温した。DCMを添加し、層を分離し、水層をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、0から50%へのEtOAc:Hex) を介して、物質を精製して、薄茶色の油として、7-クロロ-2-メチルフロ[3, 2-b]ピリジンを得た。MS [M+H]<sup>+</sup> = 168.3。

40

【0424】

表I中に開示されている実施例は、本発明のさらなる代表的な例である。これらの例は表I中に示されている方法によって作製され、本明細書中の方法A1-3、B1-5、C1-5並びにD1a、D1b、D2及びD3と全般的に相関する。MSデータは、実施例に対して実測されたM+tTイオンの値である。表I中に例示されている化合物の大半に対して、生物学的データが提供されている。本明細書中に提示されているように、化合物

50

例 3 9、1 7 4、2 3 0、2 4 8、2 8 2、3 1 1、3 1 8、3 2 3、3 3 3、3 4 0 から 3 4 1、3 4 7、3 6 0 及び 3 6 9 に対するデータは、試料の乏しい溶解性又は他のあり得る溶液関連の問題のために、完全には正確でない場合があり得、計算された活性の低下をもたらし得ることを、当業者は理解すべきである。これらの実施例は、本明細書中に記録されているより高い活性を示すはずであると考えられる。

【 0 4 2 5 】

【表 1】

表 1

| 実施<br>例<br>番<br>号 | 名称                                                                                              | MS<br>データ | 方法 | AurA<br>IC 50 IP<br>( $\mu$ MAvg) | AurB<br>IC 50 IP<br>( $\mu$ MAvg) | 24 時間 4N<br>倍数性<br>EC50 IP<br>( $\mu$ M Avg) |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|
| 74                | N-(4-((6,7-ビス(メチル<br>オキシ)-4-(キノリニル)<br>オキシ)フェニ<br>ル)-4-(3,4-ジメチルフ<br>ェニル)-1-フタラジンア<br>ミン        | 529       | B3 | 0.014                             | 0.032                             | 0.018                                        |
| 75                | N-(4-((6,7-ビス(メチル<br>オキシ)-4-(キノリニル)<br>オキシ)フェニル)-4-(1-<br>ピペリジニル)-1-フタラ<br>ジンアミン                | 508       | B3 | 0.023                             | 0.042                             | 0.025                                        |
| 76                | N-(4-((6,7-ビス(メチル<br>オキシ)-4-(キノリニル)<br>オキシ)フェニル)-3-(フ<br>ルオロフェニル)-4-(2-<br>チエニル)-1-フタラジン<br>アミン | 525.1     | B3 | 0.034                             | 0.106                             | 0.060                                        |
| 77                | N-(4-((6,7-ビス(メチル<br>オキシ)-4-(キノリニル)<br>オキシ)-3-(3,5-ジメチ<br>ル-1H-ピラゾール-1-イ<br>ル)-1-フタラジンアミン       | 537.1     | B3 | 0.701                             | 0.079                             | 3.087                                        |
| 78                | 7-((2-フルオロ-4-((4-<br>フェニル-1-フタラジニ<br>ル)アミノ)フェニル)オ<br>キシ)チエノ[3,2-b]ピリ<br>ジン-2-カルボキサミド            | 508       | B3 | 0.022                             | 0.004                             | 0.031                                        |

10

20

30

40

|    |                                                                                  |     |    |       |       |       |
|----|----------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 79 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                    | 472 | B3 | 0.028 | 0.008 | 0.041 |
| 40 | N-(7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-N'-(4-フェニル-1-フタラジニル)-1,4-ベンゼンジアミン                 | 471 | C4 | 0.044 | 0.007 | 0.070 |
| 80 | 4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)フェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 520 | B3 | 0.414 | 0.041 | 0.487 |
| 81 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチルフェニル)-1-フタラジンアミン             | 486 | B3 | 0.012 | 0.006 | 0.008 |
| 82 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-フタラジンアミン  | 493 | B3 | 0.013 | 0.006 | 0.061 |
| 83 | 4-エチル-N-(6-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-3-ピリジニル)-6-フェニル-3-ピリダジンアミン          | 451 | C2 | 0.080 | 0.010 | 0.349 |

10

20

30

40

|    |                                                                           |     |    |       |       |       |
|----|---------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 84 | N-(5-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-2-ピリミジニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン        | 474 | 特有 | 0.160 | 0.002 | 0.485 |
| 46 | 7-((4-((4-フェニル-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド             | 490 | 特有 | 0.015 | 0.001 | 0.171 |
| 85 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-フタラジンアミン | 494 | B1 | 0.066 | 0.004 | 0.085 |
| 86 | 4-((4-((4-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボニトリル     | 487 | B3 | 0.031 | 0.014 | 0.097 |
| 87 | 4-((4-((4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)フェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボニトリル    | 514 | B3 | 0.142 | 0.013 |       |
| 88 | 4-((4-((4-(4-メチルフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボニトリル                | 480 | B3 | 0.006 | 0.003 | 0.006 |

10

20

30

40

|    |                                                                                           |       |    |       |       |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 89 | N-(3-フルオロ-4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                      | 490.1 | B3 | 0.012 | 0.007 | 0.052 |
| 90 | N-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                                 | 501   | B3 | 0.019 | 0.025 | 0.013 |
| 36 | N-5-(7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-N~2~-(4-フェニル-1-フタラジニル)-2,5-ピリミジンジアミン                     | 473   | B5 | 0.038 | 0.004 | 0.326 |
| 91 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                                     | 471   | B3 | 0.054 | 0.012 | 0.030 |
| 92 | 4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-(1H)-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 520   | B1 | 0.007 | 0.003 | 0.054 |
| 93 | 4-((4-((4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボニトリル                              | 482   | B3 | 0.008 | 0.001 | 0.025 |

10

20

30

40

|    |                                                                                                                     |       |            |        |       |       |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------|--------|-------|-------|
| 94 | 4-((4-((4-(4-メチル-1-<br>ピペラジニル)-1-フタラ<br>ジニル)アミノ)フェニ<br>ル)オキシ)-7-キノリン<br>カルボニトリル                                     | 488   | B1         | 0.027  | 0.001 | 0.090 |
| 95 | 4-((4-((4-(4-メチル<br>-1,3-チアゾール-2-イ<br>ル)-1-フタラジニル)ア<br>ミノ)フェニル)オキ<br>シ)-7-キノリンカルボキ<br>サミド                           | 505   | 実施<br>例 47 | 0.027  | 0.002 | 0.167 |
| 47 | 4-((4-((4-(5-フルオロ<br>-2-(メチルオキシ)フェ<br>ニル)-1-フタラジニル)<br>アミノ)フェニル)オキ<br>シ)-7-キノリンカルボキ<br>サミド                          | 532   | 特有         | 5.000  | 0.138 | 1.200 |
| 96 | N-(4-((7-(メチルオキ<br>シ)-1,6-ナフチリジン<br>-4-イル)オキシ)フェニ<br>ル)-4-フェニル-1-フタ<br>ラジンアミン                                       | 472.1 | C1         | 0.0326 | 0.005 | 0.063 |
| 97 | 4-((8aS)-ヘキサヒドロ<br>ピロロ[1,2-a]ピラジン<br>-2-(1H)-イル)-N-(4-((7-(メチルオ<br>キシ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル)オキシ)フェニ<br>ル)-1-フタラジンアミン | 520   | B1         | 0.010  | 0.002 | 0.026 |
| 98 | N-(4-((6,7-ビス(エチル<br>オキシ)-4-キナゾリニ<br>ル)オキシ)フェニル-4-<br>フェニル-1-フタラジン<br>アミン                                           | 502.1 | C1         | 0.016  | 0.007 | 0.019 |

10

20

30

40

|     |                                                                               |     |    |       |       |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 99  | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(6-(メチルオキシ)-2-ピリジニル)-1-フタラジンアミン | 503 | C2 | 0.010 | 0.002 | 0.023 |
| 100 | 4-(6-(メチルオキシ)-2-ピリジニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン         | 502 | C2 | 0.038 | 0.006 | 0.020 |
| 101 | N-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-4-(6-(メチルオキシ)-2-ピリジニル)-1-フタラジンアミン     | 532 | B3 | 0.010 | 0.010 | 0.009 |
| 102 | 4-((4-((4-(6-(メチルオキシ)-2-ピリジニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボニトリル           | 497 | B3 | 0.028 | 0.003 | 0.028 |
| 103 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(5-メチル-2-ピリジニル)-1-フタラジンアミン      | 487 | C2 | 0.035 | 0.004 | 0.030 |
| 104 | N-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)チオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                      | 517 | B3 | 0.036 | 0.042 | 0.020 |

10

20

30

40

|     |                                                                                |     |    |       |        |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|--------|-------|
| 105 | 4-((4-((4-フェニル-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボニトリル                            | 466 | C1 | 0.039 | 0.003  | 0.036 |
| 106 | N-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-4-(4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)-1-フタラジンアミン     | 557 | B3 | 0.010 | 0.038  | 0.033 |
| 38  | 4-(4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 528 | C2 | 0.023 | 0.0017 | 0.080 |
| 107 | 4-メチル-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-6-フェニル-3-ピリダジンアミン            | 436 | C2 | 0.018 | 0.005  | 0.390 |
| 108 | 4-エチル-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-6-フェニル-3-ピリダジンアミン            | 450 | C2 | 0.016 | 0.004  | 0.083 |
| 109 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-フタラジンアミン      | 494 | C2 | 0.060 | 0.001  | 0.297 |

10

20

30

40

|     |                                                                             |       |           |       |       |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|-------|-------|-------|
| 110 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(6-メチル-2-ピリジニル)-1-フタラジンアミン    | 487.1 | C2        | 0.043 | 0.002 | 0.124 |
| 111 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(6-メチル-2-ピリジニル)-1-フタラジンアミン    | 487.1 | C2        | 0.040 | 0.005 | 0.109 |
| 112 | (6-(4-((4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)アミノ)-1-フタラジニル)-2-ピリジニル)メタノール    | 532   | B3の後、加水分解 | 0.015 | 0.003 | 0.020 |
| 113 | (6-(4-((4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)アミノ)-1-フタラジニル)-2-ピリジニル)メチルアセタート | 573   | B3        | 0.014 | 0.011 | 0.048 |
| 114 | 6-(4-((4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-1-フタラジニル)-2-ピリジニル)メタノール | 503   | B3の後、加水分解 | 0.036 | 0.005 | 0.390 |
| 115 | N-(3-フルオロ-4-(4-キノリニルオキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                             | 459   | B3        | 0.163 | 0.006 | 0.116 |

10

20

30

40

|     |                                                                                              |       |    |       |       |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 122 | 4-((4-((4-(5-(メチル<br>-2-ピリジニル)-1-フタ<br>ラジニル)アミノ)フェニ<br>ル)オキシ)-7-キノリン<br>カルボニトリル              | 481   | B3 | 0.022 | 0.003 | 0.053 |
| 123 | N-(4-((6,7-ビス(メチル<br>オキシ)-4-(キナゾリニ<br>ル)オキシ)フェニ<br>ル)-4-(4-メチル-2-ピリ<br>ジニル)-1-フタラジンア<br>ミン   | 517   | G2 | 0.132 | 0.015 | 0.077 |
| 124 | N-(7-(メチルオキシ)-1,6-ナフチリジン<br>-4-イル)-N'-(4-フェニ<br>ル-1-フタラジニ<br>ル)-1,4-ベンゼンジアミ<br>ン             | 471   |    | 0.042 | 0.002 | 0.025 |
| 125 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル)オキシ)フェニ<br>ル)-4-(5-メチル-2-ピリ<br>ジニル)-1-フタラジンア<br>ミン     | 487   | B3 | 0.018 | 0.003 | 0.059 |
| 126 | 3-(メチルオキシ)-8-((4-((4-メチ<br>ルフェニル)-1-フタラジ<br>ニル)メチル)フェニル)<br>オキシ)-1,5-ナフチリジ<br>ン              | 485   | G2 | 0.388 | 0.017 | 1.200 |
| 127 | N-(6-((7-(メチルオキシ)-1,6-ナフチリジン<br>-4-イル)オキシ)-3-ピリ<br>ジニル)-4-(6-メチル-2-<br>ピリジニル)-1-フタラジ<br>ンアミン | 488.1 | G2 | 0.241 | 0.009 | 1.200 |

10

20

30

40

|     |                                                                                                                     |         |    |       |       |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----|-------|-------|-------|
| 134 | N-(4-((6-ブromo-4 キノ<br>リニル) オキシ) フェニ<br>ル)-4-フェニル-1-フタ<br>ラジンアミン                                                    | 519.521 | C2 | 0.176 | 0.024 | 0.091 |
| 135 | N-(5-((7-(メチルオキ<br>シ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル) オキシ)-2-ピリ<br>ジニル)-4-フェニル-1-<br>フタラジンアミン                                  | 473     |    | 0.063 | 0.012 | 0.449 |
| 136 | 4-(2,2-ジメチル-2,3-ジ<br>ヒドロ-1-ベンゾフラン<br>-5-イル)-N-(4-((7-(メ<br>チルオキシ)-1,5-ナフチ<br>リジン-4-イル) オキシ)<br>フェニル)-1-フタラジン<br>アミン | 542     | A1 | 0.037 | 0.016 | 0.099 |
| 137 | 4-(4-((1-メチルエチル)<br>オキシ) フェニ<br>ル)-N-(4-((7-(メチルオ<br>キシ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル) オキシ) フェニ<br>ル)-1-フタラジンアミン             | 530     | A1 | 0.091 | 0.018 | 0.850 |
| 138 | N-(4-((7-(メチルオキ<br>シ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル) オキシ) フェニ<br>ル)-4-(5-メチル-2-チエ<br>ニル)-1-フタラジンアミ<br>ン                       | 492     | B3 | 0.018 | 0.013 | 0.030 |
| 139 | N-(4-((7-(メチルオキ<br>シ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル) オキシ) フェニ<br>ル)-4-(3-(メチルオキ<br>シ) フェニル)-1-フタラ<br>ジンアミン                    | 502     | A1 | 0.018 | 0.006 | 0.057 |

10

20

30

40

|     |                                                                                |       |    |       |       |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 140 | 4-(5-クロロ-2-チエニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン        | 512   | A1 | 0.022 | 0.008 | 0.022 |
| 141 | 4-((4-((4-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボニトリル                | 496   | C1 | 0.019 | 0.004 | 0.025 |
| 142 | 4-(1-ベンゾチエン-5-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン       | 528   | A1 | 0.008 | 0.007 | 0.007 |
| 143 | 4-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 525   | A1 | 0.012 | 0.009 | 0.094 |
| 144 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-イソキノリンアミン                 | 471.1 | C1 | 0.061 | 0.020 | 0.155 |
| 145 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,6-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-イソキノリンアミン                 | 471.1 | C1 | 0.326 | 0.096 | 1.200 |

10

20

30

40

|     |                                                                              |       |    |       |       |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 146 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-フタラジンアミン | 540.1 | C1 | 0.026 | 0.008 | 0.057 |
| 147 | 4-((4-((4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボニトリル           | 534.2 | C1 | 0.025 | 0.011 | 0.020 |
| 148 | N-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キナゾリニル)オキシ)フェニル)-4-エチル-6-フェニル-3-ピリダジンアミン             | 480   | C1 | 0.062 | 0.016 | 0.039 |
| 29  | 3-(4-((4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-1-フタラジニル)ベンゾニトリル         | 497   | A1 | 0.139 | 0.018 | 0.442 |
| 149 | 4-((4-((4-エチル-6-フェニル-3-ピリダジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボニトリル                    | 444   | C1 | 0.146 | 0.014 | 0.420 |
| 150 | N-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-4-(6-メチル-2-ピリジニル)-1-フタラジンアミン         | 516.2 | B3 | 0.014 | 0.007 | 0.017 |

10

20

30

40

|     |                                                                             |     |    |       |       |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 37  | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-(メチルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン   | 502 | C1 | 0.020 | 0.004 | 0.052 |
| 151 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(1-ピペリジニル)-1-フタラジンアミン         | 479 | B1 | 0.022 | 0.005 | 0.128 |
| 152 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン     | 492 | C2 | 0.006 | 0.006 | 0.009 |
| 153 | N-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キナゾリニル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン        | 522 | C2 | 0.009 | 0.012 | 0.001 |
| 154 | 2-クロロ-5-(4-((4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-1-フタラジニル)ベンゾニトリル  | 531 | A1 | 0.018 | 0.004 | 0.061 |
| 155 | 4-(4-(1-メチルエチル)フェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 514 | B1 | 0.029 | 0.011 | 0.068 |

10

20

30

40

|     |                                                                                                |       |    |       |       |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 49  | 4-((4-((4-エチル-6-フェニル-3-ピリダジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボキサミド                                      | 462   | 特有 | 0.021 | 0.001 | 0.028 |
| 156 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-6-フェニル-4-プロピル-3-ピリダジンアミン                           | 464   | C2 | 0.047 | 0.005 | 0.061 |
| 32  | 4-(1-アゼパニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                             | 493   | B1 | 0.016 | 0.009 | 0.036 |
| 157 | 4-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 543.1 | A1 | 0.012 | 0.005 | 0.028 |
| 158 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル)-1-フタラジンアミン                  | 503   | A1 | 0.037 | 0.005 | 0.075 |
| 159 | 4-(1-ベンゾフラン-5-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                       | 512   | A1 | 0.010 | 0.007 | 0.007 |

10

20

30

40

|     |                                                                                       |       |    |       |       |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 160 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                  | 506   | A1 | 0.007 | 0.003 | 0.005 |
| 161 | N-(3-フルオロ-4-(4-キノリニルオキシ)フェニル)-4-(4-メチルフェニル)-1-フタラジンアミン                                | 473   | B3 | 0.027 | 0.005 | 0.010 |
| 162 | 4-((4-((4-(5-メチル-2-チエニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボニトリル                         | 486   | B3 | 0.012 | 0.004 | 0.004 |
| 163 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-((トリフルオロメチル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン     | 556   | A1 | 0.072 | 0.009 | 1.200 |
| 164 | N-4-((3-フルオロ-7-(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                           | 489.1 | C1 | 0.040 | 0.003 | 0.076 |
| 165 | 4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン         | 516.1 | A1 | 0.009 | 0.007 | 0.006 |
| 166 | 4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 530   | A1 | 0.023 | 0.006 | 0.087 |

10

20

30

40

|     |                                                                                    |     |    |       |       |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 167 | 4-(1H-インドール-5-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン           | 511 | A1 | 0.013 | 0.004 | 0.027 |
| 168 | 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン  | 514 | A1 | 0.008 | 0.005 | 0.007 |
| 169 | 4-(1-ベンゾチエン-3-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン           | 528 | A1 | 0.010 | 0.009 | 0.027 |
| 170 | 4-((4-((4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボニトリル                      | 486 | B3 | 0.016 | 0.009 | 0.007 |
| 171 | 4-(1-ベンゾチエン-2-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン           | 528 | A1 | 0.013 | 0.015 | 0.004 |
| 172 | 4-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 574 | A1 | 0.039 | 0.017 | 0.034 |

10

20

30

40

|     |                                                                                            |       |    |        |       |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|--------|-------|-------|
| 41  | N-(6-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-3-ピリジニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                          | 473   | C5 | 0.079  | 0.009 | 0.195 |
| 173 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-((4aR, 8aR)-オクタヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)-1-フタラジンアミン | 533   | C2 | 0.019  | 0.019 | 0.006 |
| 174 | 4-(5-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)ピリジン-2-イルオキシ)キノリン-7-カルボニトリル                                      | 467   | C5 | 25.000 | 5.000 | 1.200 |
| 175 | 4-(2-(エチルオキシ)-1,3-チアゾール-4-イル-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン        | 523   | A2 | 0.013  | 0.003 | 0.059 |
| 176 | 4-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                   | 512.2 | A1 | 0.007  | 0.002 | 0.008 |
| 177 | 4-(4-((4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-1-フタラジニル)ベンゾアミド                        | 515.2 | A1 | 0.206  | 0.014 | 0.420 |

10

20

30

40

|     |                                                                                                      |       |    |       |       |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 178 | 4-(2-フルオロ-6-メチル<br>-3-ピリジニ<br>ル)-N-(4-((7-(メチルオ<br>キシ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル)オキシ)フェニ<br>ル)-1-フタラジンアミン  | 505.1 | A1 | 0.035 | 0.002 | 0.027 |
| 179 | N-(4-((2-フルオロ<br>-4-((4-フェニル-1-フタ<br>ラジニル)アミノ)フェニ<br>ル)オキシ)-2-ピリジニ<br>ル)-4-モルホリンカルボ<br>キサミド          | 537   | 特有 | 0.180 | 0.043 | 0.226 |
| 180 | 4-(4-フルオロ-3-(メチ<br>ルオキシ)フェニ<br>ル)-N-(4-((7-(メチルオ<br>キシ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル)オキシ)フェニ<br>ル)-1-フタラジンアミン | 520   | A1 | 0.027 | 0.004 | 0.025 |
| 181 | 4-(4-((4-((7-(メチルオ<br>キシ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル)オキシ)フェニ<br>ル)アミノ)-1-フタラジ<br>ニル)ベンゾニトリル                 | 497   | A1 | 0.171 | 0.007 | 0.104 |
| 182 | N-(4-((7-(メチルオキ<br>シ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル)オキシ)フェニ<br>ル)-4-(3-キノリニ<br>ル)-1-フタラジンアミン                   | 532   | A1 | 0.023 | 0.002 | 0.032 |
| 183 | 4-(1H-インドール-4-イ<br>ル)-N-(4-((7-(メチルオ<br>キシ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル)オキシ)フェニ<br>ル)-1-フタラジンアミン             | 511   | A1 | 0.033 | 0.003 | 0.052 |

10

20

30

40

|     |                                                                             |     |    |       |       |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 184 | 4-((4-((4-(3-メチル-2-チエニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボニトリル               | 486 | B3 | 0.201 | 0.003 | 0.130 |
| 185 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(3-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン     | 492 | C2 | 0.231 | 0.006 | 0.241 |
| 186 | N-(3-フルオロ-4-(4-キノリニルオキシ)フェニル)-4-(6-(メチルオキシ)-2-ピリジニル)-1-フタラジンアミン             | 490 | B3 | 0.059 | 0.002 | 0.031 |
| 187 | N-(3-フルオロ-4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチルフェニル)-1-フタラジンアミン | 504 | B3 | 0.006 | 0.004 | 0.006 |
| 39  | N-(4-((3-フルオロ-7-(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-フタラジンアミン | 557 | C3 | 5.000 | 1.000 | 1.200 |
| 42  | N-(4-((7-(4-モルホリニル)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                     | 526 | D1 | 0.011 | 0.002 | 0.007 |

10

20

30

40

|     |                                                                                 |       |    |       |       |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 188 | 4-(3,5-ジメチルフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン         | 500   | A1 | 0.017 | 0.006 | 0.051 |
| 189 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-フタラジンアミン | 493   | A2 | 0.022 | 0.009 | 0.191 |
| 190 | 4-(6-フルオロ-3-ピリジニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン       | 491.1 | A1 | 0.052 | 0.005 | 0.129 |
| 191 | 4-(2-フルオロ-3-ピリジニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン       | 491.1 | A1 | 0.104 | 0.009 | 1.200 |
| 192 | 4-(3,4-ジメチルフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン         | 500.1 | A1 | 0.005 | 0.005 | 0.005 |

10

20

30

|     |                                                                                    |       |    |       |       |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 193 | 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン        | 524.1 | A1 | 0.023 | 0.005 | 0.027 |
| 194 | 4-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン         | 515   | A1 | 0.023 | 0.010 | 0.033 |
| 195 | 4-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 543   | A1 | 0.088 | 0.005 | 0.197 |
| 196 | 4-((4-((6-フェニル-4-プロピル-3-ピリダジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボニトリル                         | 458   | C1 | 0.672 | 0.006 | 0.342 |
| 197 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(3-(1-ピペリジニル)フェニル)-1-フタラジンアミン        | 555   | A1 | 0.034 |       | 0.021 |
| 198 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-(1-ピペリジニル)フェニル)-1-フタラジンアミン        | 555   | A1 | 0.128 | 0.004 | 0.399 |

10

20

30

40

|     |                                                                                       |       |    |       |       |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 199 | 4-エチル-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-6-(4-メチルフェニル)-3-ピリダジンアミン            | 464   | B4 | 0.027 | 0.002 | 0.018 |
| 200 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(1,3-オキサゾール-2-イル)-1-フタラジンアミン            | 463   | A2 | 0.087 | 0.003 | 0.314 |
| 201 | 4-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン               | 540   | A1 | 0.035 | 0.006 | 0.022 |
| 202 | N-(4-((2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン        | 527   | B3 | 0.020 | 0.002 | 0.011 |
| 203 | N-(4-((2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチルフェニル)-1-フタラジンアミン | 541.2 | B3 | 0.008 | 0.002 | 0.002 |
| 204 | 4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン        | 525   | A1 | 0.026 | 0.003 | 0.021 |

10

20

30

40

|     |                                                                                 |     |    |       |       |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 205 | 4-エチル-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-6-(5-メチル-2-チエニル)-3-ピリダジンアミン   | 470 | B4 | 0.060 | 0.004 | 0.074 |
| 30  | 4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 476 | A2 | 1.387 |       | 1.200 |
| 206 | 4-(1H-インドール-6-イル)-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミン              | 511 | A1 | 0.017 | 0.003 | 0.002 |
| 207 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                    | 488 | B3 | 0.060 | 0.009 | 0.005 |
| 208 | 4-((4-((4-フェニル-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)チオ)-7-キノリンカルボニトリル                              | 482 | B3 | 0.180 | 0.007 | 0.023 |
| 209 | 4-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン      | 500 | A1 | 0.012 | 0.001 | 0.004 |

10

20

30

40

|     |                                                                                 |       |    |       |       |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 210 | 4-エチル-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-6-(4-メチル-2-チエニル)-3-ピリダジンアミン   | 470   | B4 | 0.031 | 0.002 | 0.056 |
| 211 | 7-(メチルオキシ)-4-((4-((4-(4-メチルフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-6-キノリンカルボキサミド           | 528.1 | B3 | 0.006 | 0.001 | 0.002 |
| 212 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-フタラジンアミン        | 462   | A1 | 0.478 | 0.018 | 0.501 |
| 213 | 4-(3-メチル-4-(メチルオキシ)フェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 516   | A1 | 0.079 | 0.011 | 0.044 |
| 214 | 4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン        | 508   | A1 | 0.085 | 0.007 | 0.033 |
| 215 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(5-ピリミジニル)-1-フタラジンアミン             | 474   | A1 | 0.743 | 0.024 | 1.200 |

10

20

30

40

|     |                                                                                |       |     |       |       |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|-------|-------|-------|
| 216 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-フタラジンアミン | 476   | CA1 | 0.160 | 0.006 | 0.074 |
| 217 | 4-((4-((4-(4-シアノフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボニトリル                     | 491   | A1  | 0.454 | 0.016 | 0.369 |
| 218 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリダジン-7-アミン        | 478   | B4  | 0.027 | 0.003 | 0.061 |
| 219 | 4-(3-クロロフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン           | 506.1 | A1  | 0.051 | 0.010 | 0.031 |
| 220 | 4-(4-フルオロフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン          | 490.1 | A1  | 0.047 | 0.004 | 0.036 |
| 221 | 4-(4-エチルフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン           | 500.1 | A1  | 0.026 | 0.007 | 0.015 |

10

20

30

40

|     |                                                                                  |       |    |       |       |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 222 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(6-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-3-ピリジニル-1-フタラジンアミン          | 507   | C5 | 0.047 | 0.006 | 0.026 |
| 223 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1-フタラジンアミン   | 476   | A1 | 1.327 | 0.039 | 1.200 |
| 224 | 4-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン       | 520   | A1 | 0.034 | 0.011 | 0.007 |
| 225 | 7-(メチルオキシ)-4-((4-((4-フェニル-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-6-キノリンカルボキサミド                   | 513.5 | B3 | 0.023 | 0.004 | 0.004 |
| 226 | N,N-ジメチル-3-(4-((4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-1-フタリジニル)ベンゾアミド     | 543   | A1 | 0.187 | 0.014 | 1.200 |
| 227 | 4-(3-フルオロ-4-(メチルオキシ)フェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 520   | A1 | 0.051 | 0.003 | 0.061 |

10

20

30

40

|     |                                                                            |       |    |       |       |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 228 | 4-(5-クロロ-2-ピリジニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン   | 507   | B3 | 0.034 | 0.004 | 0.035 |
| 229 | 4-(5-エチル-2-チエニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン    | 506   | B3 | 0.024 | 0.007 | 0.026 |
| 230 | 4-フェニル-N-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン            | 446.2 | B3 | 5.000 | 0.031 |       |
| 231 | 4-((4-((4-(4-クロロ-3-シアノフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボニトリル           | 525   | A1 | 0.379 | 0.032 | 0.067 |
| 232 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン        | 522   | B3 | 0.036 | 0.015 | 0.004 |
| 233 | 4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 520   | A1 | 0.845 | 0.021 | 0.600 |

10

20

30

40

|     |                                                                                                |       |    |       |       |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 234 | 4-(1-メチルエチル)-<br>N-(4-((7-(メチルオキ<br>シ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル)オキシ)フェニ<br>ル)-6-フェニル-3-ピリ<br>ダジンアミン | 464   | B4 | 0.173 | 0.006 | 0.196 |
| 235 | 4-(6-クロロ-3-ピリジニ<br>ル)-N-(4-((7-(メチルオ<br>キシ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル)オキシ)フェニ<br>ル)-1-フタラジンアミン       | 507.2 | A1 | 0.123 | 0.003 | 0.058 |
| 236 | 4-(4-クロロ-3-メチルフ<br>ェニル)-N-(4-((7-(メチ<br>ルオキシ)-1,5-ナフチリ<br>ジン-4-イル)オキシ)フ<br>ェニル)-1-フタラジンア<br>ミン | 520.1 | A1 | 0.027 | 0.008 | 0.011 |
| 237 | N-(4-((7-(メチルオキ<br>シ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル)オキシ)フェニ<br>ル)-4-(4-(メチルチオ)<br>フェニル)-1-フタラジン<br>アミン   | 518   | A1 | 0.038 | 0.005 | 0.030 |
| 238 | N-(4-((6-(メチルオキ<br>シ)-4-キノリニル)オキ<br>シ)フェニル)-4-フェニ<br>ル-1-フタラジンアミン                              | 471   | B3 | 0.265 | 0.005 | 0.053 |
| 239 | 4-(4-クロロフェニル)-<br>N-(4-((6-(メチルオキ<br>シ)-4-キノリニル)オキ<br>シ)フェニル)-1-フタラ<br>ジンアミン                   | 505   | B3 | 0.120 | 0.008 | 0.001 |

10

20

30

40

|     |                                                                                                |     |    |       |       |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 31  | 4-(3,3-ジメチル-1-ブチン-1-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                 | 476 | A3 | 0.033 | 0.008 | 0.045 |
| 240 | N-(4-((2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-4-(6-(メチルオキシ)-2-ピリジニル)-1-フタラジンアミン | 558 | B3 | 0.006 | 0.001 | 0.010 |
| 241 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                                 | 464 | B3 | 0.089 | 0.001 | 0.101 |
| 242 | 4-((4-((4-(4-クロロフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボキサミド                                     | 500 | A1 | 0.173 | 0.022 | 0.019 |
| 243 | 4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                    | 504 | A1 | 0.014 | 0.005 | 0.006 |
| 244 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(4-キノリニルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                                         | 492 | B3 | 0.048 | 0.003 | 0.040 |

10

20

30

40

|     |                                                                             |       |        |        |        |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------|-------|--------|--------|--------|-------|
| 245 | N-(4-((7-ブromo-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                  | 522.1 | B3     | 0.153  | 0.006  | 0.381 |
| 51  | N-メチル-N-(7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-N'-(4-フェニル-1-フタラジニル)-1,4-ベンゼンジアミン      | 485.2 | 特有     | 0.860  | 0.023  | 0.372 |
| 246 | 4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 504   | A1     | 0.032  | 0.008  | 0.030 |
| 247 | N-メチル-N-(7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-N'-(4-メチル-2-チエニル)-1,4-ベンゼンジアミン         | 505.1 | 実施例 51 | 0.219  | 0.032  | 0.112 |
| 53  | N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                            | 442.1 | 特有     | 0.153  | 0.003  | 0.105 |
| 248 | 4-((4-((4-(4-クロロフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)チオ)-7-キノリンカルボキサミド                   | 517   | B3     | 25.000 | 25.000 | 0.022 |

10

20

30

|     |                                                                                                            |       |    |       |       |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 249 | 4-(4-クロロフェニル)-<br>N-(4-((2-(1-メチル-1H-<br>イミダゾール-5-イル)チ<br>エノ [3,2-b]ピリジン-7-<br>イル)オキシ)フェニ<br>ル)-1-フタラジンアミン | 561   | B3 | 0.004 | 0.001 | 0.008 |
| 250 | 4-(4-クロロフェニ<br>ル)-N-(4-(チエノ<br>[3,2-b]ピリジン-7-イル<br>オキシ)フェニル)-1-フ<br>タラジンアミン                                | 481   | B3 | 0.094 | 0.003 | 0.031 |
| 251 | 4-フェニル-N-(4-(チエ<br>ノ [3,2-b]ピリジン-7-イ<br>ルオキシ)フェニル)-1-<br>フタラジンアミン                                          | 447.1 | B3 | 0.376 | 0.004 | 0.227 |
| 252 | 4-(4-メチルフェニ<br>ル)-N-(4-(チエノ<br>[3,2-b]ピリジン-7-イル<br>オキシ)フェニル)-1-フ<br>タラジンアミン                                | 461   | B3 | 0.077 | 0.005 | 0.027 |
| 253 | 4-(4-クロロ-2-(メチル<br>オキシ)フェニ<br>ル)-N-(4-(7-(メチルオ<br>キシ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル)オキシ)フェニ<br>ル)-1-フタラジンアミン         | 536   | A1 | 0.173 | 0.009 | 0.835 |
| 44  | 8-((4-((4-フェニル-1-<br>フタラジニル)アミノ)<br>フェノキシ)オキシ)<br>-1,5-ナフチリジン-3-カ<br>ルボニトリルド                               | 467   | D2 | 0.332 | 0.015 | 1.200 |

10

20

30

40

|     |                                                                                           |       |    |       |       |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 254 | N-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-シンノリニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                                | 502.1 | C1 | 1.641 | 0.253 | 1.200 |
| 255 | N-(4-((2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-4-(5-メチル-2-ピリジニル)-1-フタラジンアミン | 542   | B3 | 0.005 | 0.000 | 0.014 |
| 256 | 6-(4-クロロフェニル)-4-エチル-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-3-ピリダジンアミン                | 484   | C1 | 0.012 | 0.003 | 0.049 |
| 257 | 4-フェニル-N-(4-(7H-プリン-6-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                                              | 432   | B3 | 0.868 | 0.129 | 1.200 |
| 258 | 4-(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                | 515   | A1 | 0.005 | 0.002 | 0.004 |
| 259 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((2-(4-ホルホルニルカルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン            | 594   | C1 | 0.023 | 0.006 | 0.051 |

10

20

30

40

|     |                                                                                                          |       |    |       |       |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 34  | 4-(4,5-ジメチル-1,3-チ<br>アゾール-2-イル)-N-(4-((7-(メチルオ<br>キシ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル)オキシ)フェニ<br>ル)-1-フタラジンアミン       | 507   | B3 | 0.013 | 0.010 | 0.062 |
| 260 | 4-(4,5-ジメチル-2-チエ<br>ニル)-N-(4-((7-(メチル<br>オキシ)-1,5-ナフチリジ<br>ン-4-イル)オキシ)フェ<br>ニル)-1-フタラジンアミ<br>ン           | 506   | B3 | 0.008 | 0.009 | 0.002 |
| 261 | N-(4-((7-(メチルオキ<br>シ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル)オキシ)フェニ<br>ル)-4-(1,3,5-トリメチ<br>ル-1H-ピラゾール-4-イ<br>ル)-1-フタラジンアミン | 504   | A1 | 1.605 | 0.156 | 1.200 |
| 262 | N-(4-((7-(メチルオキ<br>シ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル)オキシ)フェニ<br>ル)-4-(4-(メチルスルフ<br>イニル)フェニル)-1-フ<br>タラジンアミン         | 534.2 | A1 | 0.102 | 0.006 | 1.200 |
| 263 | N-(4-((7-(メチルオキ<br>シ)-1,5-ナフチリジン<br>-4-イル)オキシ)フェニ<br>ル)-4-(4-(メチルスルホ<br>ニル)フェニル)-1-フタ<br>ラジンアミン          | 550   | A1 | 0.036 | 0.002 | 0.138 |
| 264 | N-(4-((6-(4-モルホリニ<br>ル)-4-キノリニル)オキ<br>シ)フェニル)-4-フェニ<br>ル-1-フタラジンアミン                                      | 526   | D1 | 0.139 | 0.016 | 0.387 |

10

20

30

40

|     |                                                                                           |     |    |       |       |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 265 | 8-((4-((4-クロロフェニル)-1-フタラジニル) アミノ) フェノキシ) オキシ-1,5-ナフチリジン-3-カルボニトリル                         | 501 | D2 | 0.113 | 0.009 | 0.056 |
| 266 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(9H-プリン-6-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                                       | 466 | B3 | 0.679 | 0.045 | 1.200 |
| 267 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(6-((2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)-3-ピリジニル)-1-フタラジンアミン | 562 | C5 | 0.011 | 0.000 | 0.013 |
| 268 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(6-メチル-3-ピリジニル)-1-フタラジンアミン                  | 487 | A1 | 0.064 | 0.003 | 0.066 |
| 269 | N-(4-((6-(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン                           | 491 | B3 | 0.049 | 0.06  | 0.016 |
| 270 | 7-((4-((4-(4-クロロフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-N,N-ジエチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド             | 580 | C1 | 0.084 | 0.010 | 0.082 |

10

20

30

40

|     |                                                                           |       |    |       |       |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 271 | N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-(4-メチルチオフェン-2-イル)フタラジン-1-アミン       | 508   | B3 | 0.066 | 0.024 | 0.004 |
| 272 | 4-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-N-(4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)フタラジンアミン-1-アミン  | 489.1 | A1 | 0.033 | 0.001 | 0.006 |
| 273 | N-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン                  | 431   | B3 | 1.660 | 0.039 | 1.200 |
| 274 | 4-エチル-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-6-フェニルピリダジン-3-アミン              | 466   | B4 | 0.066 | 0.004 | 0.029 |
| 275 | 6-(4-クロロフェニル)-4-エチル-N-(6-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)ピリダジン-3-アミン | 485   | C1 | 0.156 | 0.011 | 0.161 |
| 276 | N-(4-(5,7-ジフルオロキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン                       | 477.1 | B3 | 0.670 | 0.018 | 0.054 |
| 277 | 4-((4-((4-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリンカルボニトリル  | 501   | B3 | 0.065 | 0.007 | 0.035 |

10

20

30

40

|     |                                                                                  |       |    |        |       |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------|-------|----|--------|-------|-------|
| 278 | 4-(5-クロロ-2-ピリジニル)-N-(4-(6-(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                  | 506   | B3 | 0.082  | 0.004 | 0.011 |
| 279 | 4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(4-チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン              | 491   | A1 | 0.078  | 0.001 | 0.011 |
| 280 | N-(4-(7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-フタラジンアミン | 512.2 | A1 | 0.062  | 0.002 | 0.080 |
| 281 | 4,5-ジメチル-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-6-フェニル-3-ピリダジンアミン            | 450   | C2 | 0.696  | 0.019 | 0.378 |
| 33  | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン                           | 492   | B2 | 0.022  | 0.003 | 0.002 |
| 282 | N-(4-(6,7-ビス(メチルオキシ)-4-シンノリニル)オキシ)フェニル)-4-(4-クロロフェニル)-1-フタラジンアミン                 | 536   | C1 | 25.000 | 0.189 | 1.200 |

10

20

30

40

|     |                                                                                            |       |    |       |       |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 283 | 4-(2-クロロ-4-ピリジニル-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                    | 507.2 | A1 | 0.100 | 0.010 | 0.343 |
| 284 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                | 524   | B3 | 0.019 | 0.007 | 0.011 |
| 285 | N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                                            | 458   | B2 | 0.029 | 0.002 | 0.009 |
| 286 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 563   | B3 | 0.087 | 0.022 | 0.088 |
| 287 | 4-(4-エチニルフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                      | 496   |    | 0.061 | 0.013 | 0.060 |
| 288 | N-(4-((2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン        | 529   | B3 | 0.302 | 0.039 | 0.828 |

10

20

30

40

|     |                                                                                        |     |    |       |       |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 289 | 4-(4-メチル-2-チエニル)-N-(4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                         | 467 | B3 | 0.068 | 0.011 | 0.073 |
| 290 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                        | 465 | B3 | 0.350 | 0.009 | 0.397 |
| 291 | 4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-N-(4-(7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 552 | A1 | 0.031 | 0.010 | 0.045 |
| 292 | N-(4-(6-(メチルオキシ)-4-キノリニル)チオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                                    | 487 | B3 | 0.144 | 0.011 | 0.012 |
| 293 | 4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-N-(4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン         | 527 | A1 | 0.266 | 0.006 | 0.045 |
| 45  | N-(4-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                      | 521 | D3 | 0.079 | 0.030 | 0.056 |

10

20

30

40

|     |                                                                               |     |    |        |       |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------|-----|----|--------|-------|-------|
| 43  | N-(4-((4-((4-フェニル-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-6-キノリニル)アセトアミド                       | 498 | D1 | 0.112  | 0.008 | 0.025 |
| 294 | 4-フェニル-N-(4-(4-キノリニルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン                                       | 457 | B3 | +++    | +++   | +++   |
| 295 | N-(4-((5,7-ジフルオロ-4-キノリニ)チオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                            | 493 | B2 | 25.000 | +++   | +++   |
| 296 | 7-(4-(4-(4-メチルチオフェン-2-イル)フタラジン-1-イルアミノ)フェニルチオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(モルホリノ)メタノン | 594 | C1 | +++    | +++   | +++   |
| 297 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(6-メトキシキノリン-4-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン                        | 522 | B3 | 0.036  | 0.031 | 0.014 |
| 298 | 4-(4-クロロ-2-チエニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン       | 513 | B3 | 0.014  | 0.023 | 0.027 |
| 299 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1-フタラジンアミン          | 486 | B3 | 0.018  | 0.015 | 0.033 |

10

20

30

40

|     |                                                                                                 |     |    |        |       |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|--------|-------|-------|
| 54  | N-(4-((7-(メチルオキシ)-4-キノリニル)メチル)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                                           | 469 |    | 0.176  | 0.020 | 0.028 |
| 300 | 4-エチル-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-6-((4aR,8aS)-オクタヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)-3-ピリダジンアミン | 511 | B4 | 0.112  | 0.067 | 0.120 |
| 301 | N-(4-((7-ブromo-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-(4-クロロフェニル)-1-フタラジンアミン                                | 570 | B3 | 0.035  | 0.063 | 0.029 |
| 302 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン       | 580 | B3 |        |       |       |
| 303 | N-(4-((2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)チオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン              | 545 | B3 | 25.000 | 0.070 | 0.259 |
| 304 | 4-(5-クロロ-2-ピリジニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン                         | 523 | B3 | 0.013  | 0.019 | 0.008 |

10

20

30

40

|     |                                                                               |       |    |        |       |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------|-------|----|--------|-------|-------|
| 305 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチルフェニル)-1-フタラジンアミン          | 486   | B3 |        |       |       |
| 306 | 4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 516.1 | A1 | 0.011  | 0.030 | 0.006 |
| 307 | 4-エチル-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-6-(4-メチルフェニル)-3-ピリダジンアミン    | 464   | C1 | 0.022  | 0.006 | 0.023 |
| 308 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン                        | 492   | B3 | 0.029  | 0.004 | 0.006 |
| 309 | N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                               | 458   | B3 | 0.054  | 0.003 | 0.021 |
| 310 | 4-フェニル-N-(4-(4-キノリニルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン                                       | 457   | B3 | 0.209  | 0.017 | 0.011 |
| 311 | N-(4-((5,7-ジフルオロ-4-キノリニ)チオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                            | 493   | B2 | 25.000 | 0.093 | 0.055 |

10

20

30

40

|     |                                                                               |     |    |       |       |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 312 | 7-(4-(4-(4-メチルチオフェン-2-イル)フタラジン-1-イルアミノ)フェニルチオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(モルホリノ)メタノン | 596 | B3 | 0.022 | 0.030 | 0.032 |
| 313 | モルホリノ(7-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェニルチオ)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メタノン               | 576 | B3 | 0.091 | 0.056 | 0.076 |
| 314 | 7-(4-(4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェニルチオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(モルホリノ)メタノン       | 610 | B3 | 0.058 | 0.057 | 0.030 |
| 315 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(6-メトキシキノリン-4-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン                        | 521 | B3 | 0.036 | 0.031 | 0.014 |
| 316 | 4-(4-クロロ-2-チエニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン       | 512 | B3 | 0.014 | 0.023 | 0.027 |
| 317 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1-フタラジンアミン          | 486 | A1 | 0.018 | 0.015 | 0.033 |

10

20

30

40

|     |                                                                                                 |       |    |        |       |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|--------|-------|-------|
| 318 | N-(4-((2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)チオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン              | 545   | B3 | 25.000 | 0.070 | 0.250 |
| 319 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-4-キノリニル)メチル)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                                           | 469.2 | 特有 | 0.176  | 0.020 | 0.028 |
| 320 | 4-エチル-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-6-((4aR,8aS)-オクタヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)-3-ピリダジンアミン | 511   | B4 | 0.112  | 0.067 | 0.120 |
| 321 | 4-エチル-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-6-(1-ピペリジニル)-3-ピリダジンアミン                       | 457   | B4 | 0.304  | 0.051 | 1.200 |
| 322 | 4-エチル-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-6-(4-メチルフェニル)-3-ピリダジンアミン                       | 480   | B4 | 0.033  | 0.032 | 0.017 |

10

20

30

|     |                                                                                           |       |    |        |        |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|--------|--------|-------|
| 323 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 579.1 | B3 | 25.000 | 25.000 | 0.131 |
| 324 | N-(4-((7-ブromo-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-(4-クロロフェニル)-1-フタラジンアミン                          | 570   | B3 | 0.035  | 0.063  | 0.029 |
| 325 | 4-(5-クロロ-2-ピリジニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン                   | 523   | B3 | 0.013  | 0.019  | 0.008 |
| 326 | N-(4-((6-(メチルオキシ)-7-((フェニルメチル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                    | 577   | C2 | 0.026  | 0.039  | 0.060 |
| 327 | 4-(6-(メチルオキシ)-2-ピリジニル)-N-(4-(4-キノリニルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン                                   | 488   | B3 | 0.118  | 0.014  | 0.017 |
| 328 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-4-キノリニル)メチル)フェニル)-1-フタラジンアミン                              | 503.2 | 特有 | 0.047  | 0.032  | 0.006 |

10

20

30

40

|     |                                                                      |     |    |        |       |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------|-----|----|--------|-------|-------|
| 329 | 4-フェニル-N-(4-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン                | 446 | B3 | 0.114  | 0.009 | 0.057 |
| 330 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン         | 480 | B3 | 0.038  | 0.009 | 0.016 |
| 331 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-4-キノリニル)チオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                 | 487 | B3 | 0.192  | 0.155 | 0.021 |
| 332 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン           | 497 | B3 | 0.016  | 0.003 | 0.001 |
| 333 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(キノリン-4-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン                     | 491 | B3 | 25.000 | 0.036 | 1.200 |
| 334 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン               | 521 | B3 | 0.049  | 0.067 | 0.018 |
| 335 | 6-(3-クロロフェニル)-4-エチル-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミン | 484 | C1 | 0.062  | 0.021 | 0.191 |

10

20

30

40

|     |                                                                   |       |    |        |        |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------|-------|----|--------|--------|-------|
| 336 | N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-(4-メチルチオフェン-2-イル)フタラジン-1-アミン      | 478   | B2 | 0.019  | 0.010  | 0.001 |
| 337 | N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-チオモルホリノフタラジン-1-アミン        | 497.1 | B3 | 0.076  | 0.015  | 0.229 |
| 338 | N-(4-(7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン | 5212  | D3 | 0.005  | 0.009  | 0.005 |
| 339 | 4-フェニル-N-(4-(7-(チオフェン-3-イル)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミン          | 523.1 | D3 | 0.021  | 0.028  | 0.027 |
| 340 | N-(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン           | 428   | B3 | 25.000 | 25.000 | 1.200 |
| 341 | N-(4-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)フェニル)-4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-アミン    | 462   | B3 | 25.000 | 25.000 | 1.200 |
| 342 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(5,7-ジフルオロキノリン-4-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン         | 527   | B2 | 0.189  | 0.045  | 0.044 |

10

20

30

40

|     |                                                                       |       |    |        |       |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------|-------|----|--------|-------|-------|
| 343 | N-(4-(7-(フラン-3-イル)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン                | 507.2 | D3 | 0.024  | 0.008 | 0.025 |
| 344 | N-(4-(7-(5-メチルフラン-2-イル)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン           | 521.2 | D3 | 0.057  | 0.022 | 0.044 |
| 345 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミン               | 505   | B2 | 0.040  | 0.024 | 0.013 |
| 346 | N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-(ピペリジン-1-イル)フタラジン-1-アミン        | 495   | B1 | 0.044  | 0.024 | 0.016 |
| 347 | N-(4-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン               | 472   | G2 | 0.067  | 0.010 | 0.039 |
| 348 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン         | 522   | B2 | 0.057  | 0.023 | 0.012 |
| 349 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)メチル)フェニルフタラジン-1-アミン | 479.2 |    | 25.000 | 0.045 | 1.200 |

10

20

30

40

|     |                                                                        |                 |    |       |       |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------|-----------------|----|-------|-------|-------|
| 350 | N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)フタラジン-1-アミン | 477             | A2 | 0.040 | 0.007 | 0.077 |
| 351 | 7-(4-(4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェニルチオ)チエノ [3,2-b]ピリジン-2-カルボニトリル      | 522.0,<br>524.0 | B3 | 0.008 | 0.003 | 0.053 |
| 352 | N-(4-((1H-ピラゾロ [3,4-b]ピリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-フェニル)フタラジン-1-アミン             | 447.1           | B3 | 0.074 | 0.001 | 0.055 |
| 353 | N-(4-(7-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-フェニル)フタラジン-1-アミン                | 488             | B3 | 0.058 | 0.008 | 0.007 |
| 354 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(7-メトキシ-1,6-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン          | 522             | B3 | 0.025 | 0.009 | 0.007 |
| 355 | 4-フェニル-N-(4-チエノ [3,2-b]ピリジン-7-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン                    | 463             | B3 | 0.241 | 0.006 | 0.015 |
| 356 | 4-(4-フルオロフェニル)-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン         | 506             | A1 | 0.036 | 0.012 | 0.007 |

10

20

30

40

|     |                                                                |       |    |        |       |       |
|-----|----------------------------------------------------------------|-------|----|--------|-------|-------|
| 357 | N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-(4-メトキシフェニル)フタラジン-1-アミン | 518   | A1 | 0.029  | 0.012 | 0.007 |
| 358 | N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-エチル-6-p-トリルピリダジン-3-アミン         | 450   | B4 | 0.049  | 0.006 | 0.035 |
| 359 | N-(4-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-アミン | 481.1 | B3 | 0.012  | 0.017 | 0.013 |
| 360 | 4-(4-(4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェニルチオ)-N-メチルピコリンアミド          | 498.1 | B3 | 25.000 | 0.345 | 0.413 |
| 361 | 4-(4-(4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)-N-メチルピコリンアミド           | 482   | B3 | 0.245  | 0.173 | 0.220 |
| 362 | N-(4-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イルチオ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン        | 447   | B3 | 0.066  | 0.092 | 0.150 |
| 363 | N-(4-(3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イルチオ)フェニル)-4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-アミン | 481   | B3 | 0.019  | 0.036 | 0.032 |

10

20

30

40

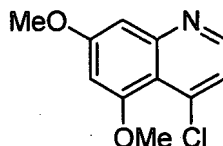
|     |                                                                              |       |    |        |       |           |
|-----|------------------------------------------------------------------------------|-------|----|--------|-------|-----------|
| 364 | 4-(5-クロロピリジン-2-イル)-N-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン                  | 522   | B3 | 0.036  | 0.073 | 0.005     |
| 365 | 4-(5-クロロピリジン-2-イル)-N-(4-キノリン-4-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン                         | 492   | B3 | 0.016  | 0.011 | .003      |
| 366 | 4-(4-メチルチオフェン-2-イル)-N-(4-チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン              | 483   | B3 | 0.037  | 0.051 | 0.002     |
| 367 | N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-アミン | 462.1 | C1 | 0.028  | 0.057 | 0.039     |
| 368 | N-(4-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-アミン       | 461.2 | C1 | 0.040  | 0.063 | 0.021     |
| 369 | N-(4-(6-ブロモシンノリン-4-イルオキシ)フェニル)-4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-アミン                      | 556   | C1 | 25.000 | 3.003 | >1.200000 |
| 370 | 4-フェニル-N-(4-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミン                        | 431.2 | B3 | 0.505  | 0.594 | 0.757     |

【0426】

(実施例371)

【0427】

【化 8 3】



【0 4 2 8】

4-クロロ-5, 7-ジメトキシキノリンの合成

工程 1 : 5-((3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)メチレン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン

還流濃縮装置が搭載された乾燥した二股丸底フラスコ及び不活性雰囲気中において、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン (5.3 g、37 mmol) をオルトギ酸トリエチル (37 mL、221 mmol) を溶解し、100℃で、窒素下において、1.5時間、混合物を撹拌した。3, 5-ジメトキシベンゼンアミン (5.6 g、37 mmol) を添加し、4.5時間加熱を継続した。反応混合物を室温まで冷却し、ヘキサン (50 mL) 中に注いだ。固体をろ過し、ヘキサンで洗浄して、5-((3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)メチレン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンを淡黄色固体として得た。MS : 実測値  $m/z = [M+H]^+$ 。308.1 C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub> に対する計算値 : 307.3。

【0 4 2 9】

工程 2 : 5, 7-ジメトキシキノリン-4-オール

ジフェニルエーテル中の 5-((3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)メチレン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン (9.23 g、30.0 mmol) の溶液を 200℃で 20 分間加熱した。これを室温まで冷却した。ヘキサンを添加し、混合物を室温で 30 分間撹拌した。溶媒を除去して、薄茶色の固体として 5, 7, 7-ジメトキシキノリン-4-オールを得て、さらなる精製なしに次の工程で使用した。MS : 実測値  $m/z = [M+H]^+$ 。206.2 C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> に対する計算値 : 205.2。

【0 4 3 0】

工程 3 : 4-クロロ-5, 7-ジメトキシキノリン

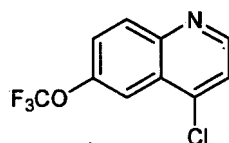
トルエン中の、粗製 5, 7-ジメトキシキノリン-4-オール (5.36 g、26 mmol) 及びヒューニッヒの塩基 (9.1 mL、52 mmol) の混合物に、POCl<sub>3</sub> (29 mL、313 mmol) を添加した。反応を 5 時間還流した。過剰の POCl<sub>3</sub> を減圧下で除去し、混合物をトルエンと共沸させた。気体が発生しなくなるまで、生じたゴムを飽和 NaHCO<sub>3</sub> で処理した。混合物を EtOAc で抽出し、有機抽出物を合わせ、炭酸水素ナトリウムで洗浄し、減圧下で溶媒を除去した。シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (Redi Sep 120 g カラム、0 から 50% の EtOAc / DCM でグラジエント溶出) を介して粗製生成物を精製して、黄色固体として 4-クロロ-5, 7-ジメトキシキノリンを得た。MS : 実測値  $m/z = [M+H]^+$ 。22.4 C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClN に対する計算値 : 223.7。

【0 4 3 1】

(実施例 372)

【0 4 3 2】

【化 8 4】



【0 4 3 3】

4-クロロ-6-(トリフルオロメトキシ)キノリンの合成

工程1: 2, 2-ジメチル-5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ)メチレン)-1, 3-ジオキサソ-4, 6-ジオンの合成

48 mLの密封された管中において、オルトギ酸(5.6 mL)中のトリメチル2, 2, -ジメチル-1, 3-ジオキサソ-4, 6-ジオン(0.81 g、5.6 mmol)を溶解した。混合物を100℃まで加熱し、2時間攪拌した。混合物に、4-(トリフルオロメトキシ)アニリン(0.76 mL、5.6 mmol)を添加し、100℃で3時間、攪拌した。反応を室温まで冷却し、ヘキサンで希釈し、ろ過し、ろ過された固体を風乾して、淡黄色の固体として、2, 2-ジメチル-5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ)メチレン)-1, 3-ジオキサソ-4, 6-ジオンを得た。MS [M+H] = 332.0; C<sub>4</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>に対する計算値331.2。

10

【0434】

工程2: 6-(トリフルオロメトキシ)キノリン-4(1H)-オン

還流濃縮装置が取り付けられた50 mLの丸底フラスコ中において、Ph<sub>2</sub>O(8.6 mL、0.35 M)中の2, 2-ジメチル-5-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ)メチレン)-1, 3-ジオキサソ-4, 6-ジオン(1.00 g、3.02 mmol)を溶解した。加熱マントル中で、混合物を250℃まで加熱した。約180℃で、反応は、淡黄色及び均一からオレンジ色に、次いで、濃い茶色に変化して、まずゆっくり、次いで、より激しく気泡を発生し始めた。反応の内部温度は230℃まで上昇したが、加熱は180℃で止まった。攪拌を継続しながら、250℃で5分間加熱し、反応を室温まで冷却し、ヘキサンで希釈し、沈殿をろ過して、未精製の茶色の固体として、6-(トリフルオロメトキシ)キノリン-4(1H)-オンを得た。

20

MS [M+H] = 230.1; C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>に対する計算値229.2。

【0435】

工程3: 4-クロロ-6-(トリフルオロメトキシ)キノリン

25 mLの丸底フラスコ中において、POCl<sub>3</sub>(3.05 mL)中に6-(トリフルオロメトキシ)キノリン-4(1H)-オン(0.50 g、2.18 mmol)を得た。還流濃縮装置を取り付け、130℃で3時間、反応混合物を攪拌した。反応は濃い茶色に変化し、均一になった。反応を室温まで冷却し、攪拌しながら、ゆっくり氷槽中に注いだ。濃いゴムが得られ、6 N NaOHでこれを塩基性にして、濃い茶色の溶液を得た。溶液を酢酸エチル中に抽出し、水で1回、NaClで1回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、フリット付き漏斗を通してろ過し、濃縮した。0から100%のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(90:10)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の溶媒グラジエントで溶出するISCOシリカゲルクロマトグラフィーシステムを用いて、粗製物質を精製した。生成物画分を濃縮して、オレンジ色の油として、4-クロロ-6-(トリフルオロメトキシ)キノリンを得た。MS [M+H] = 248.0; C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>ClF<sub>3</sub>NOに対する計算値247.6。

30

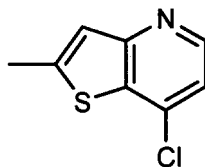
【0436】

(実施例373)

【0437】

【化85】

40



【0438】

7-クロロ-2-メチルチエノ[3, 2-b]ピリジンの合成

THF(20.0 mL)中のn-ブチルリチウム(0.71 mL、1.77 mmol)の溶液を-78℃まで冷却し、7-クロロチエノ[3, 2-b]ピリジン(200 mg、1.18 mmol)を滴加した。混合物を-78℃で1時間攪拌して、黄色の懸濁液を得

50

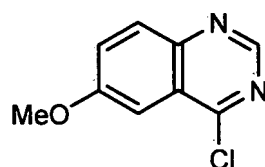
た。注射器を介して、THF (1.0 mL) 中のヨードメタン (0.22 mL、3.54 mmol) を滴加し、混合物を -78℃ で3時間攪拌した。LCMSは、反応の完了を示した。水で反応を停止させて、室温まで加温した。層を分離し、水相をDCMで抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して褐色の固体を得た。カラムクロマトグラフィー (Redi Sep 40 g カラム、10から50%の酢酸エチル-ヘキサンでのグラジエント溶出) を精製して、7-クロロ-2-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジンを白色固体として得た。MS [M+H] = 184.1; C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>5</sub> に対する計算値 183.7。

【0439】

(実施例 374)

【0440】

【化86】



【0441】

4-クロロ-6-メトキシキナゾリンの合成

室温で、メトキシエタノール (40 mL) 中の2-アミノ-5-メトキシ安息香酸 (2.0 g、11.96 mmol) の攪拌された溶液に、酢酸ホルムアミジン (12.5 g、11.96 mmol) を添加した。反応混合物を140℃ (油槽中) で約17時間攪拌した。LC/MSは反応の完了を示した。反応を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液を濃縮物に添加し、沈殿した固体を (水で濯いで) ろ過して、6-メトキシキナゾリン-4 (3H) -オンを灰白色の固体として得た。MS [M+H] = 177.1。計算値

工程2: 4-クロロ-6-メトキシキナゾリン

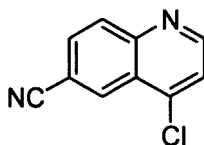
耐圧瓶に6-メトキシキナゾリン-4 (3H) -オン (1.0 g、5.68 mmol) 及び POCl<sub>3</sub> (17.5 mL、187.3 mmol) を加えた。105℃ で18時間、生じた混合物を加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、激しく攪拌しながら氷スラリー上に注いだ。6N NaOHで溶液を素早く中和し、DCMで生成物を抽出した。有機層を集め、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、褐色の固体として4-クロロ-6-メトキシキナゾリンを得た。MS [M+H] = 194.9; C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O に対する計算値 194.6。

【0442】

(実施例 375)

【0443】

【化87】



【0444】

4-クロロキノリン-6-カルボニトリルの合成

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (200 mg、173 μmol)、4-クロロ-6-ヨードキノリン (1.00 g、3454 μmol)、シアン化亜鉛 (406 mg、3454 μmol) 及び DMF をパイレックス (登録商標) の反応チューブに加えた。チューブにアルゴンを吹き付け、密封し、均一な混合物を50℃まで17時間攪拌した。混合物を水の中に注ぎ、生じた固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー、0から

10

20

30

40

50

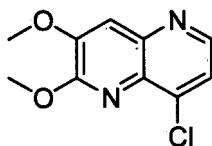
5%のMeOH/DCMによって粗製物質を精製して、白色の固体として4-クロロキノリン-6-カルボニトリルを得た。MS [M+H] = 189。

【0445】

(実施例376)

【0446】

【化88】



10

【0447】

6-クロロ-2,3-ジメトキシ-1,5-ナフチリジンの合成

工程1: 2,3-ジメトキシキノリン-5-ニトロピリジン

窒素下で、丸底フラスコにメタノールを加えた。切断直後のナトリウム (91 mg、3977  $\mu\text{mol}$ ) を添加し、ナトリウムが溶解するまで、窒素下にて、室温で混合物を撹拌した。2-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロピリジン (500 mg、2652  $\mu\text{mol}$ ) を添加し、反応混合物を窒素下において、室温で撹拌した。15分後、混合物は不均一で、濃厚になり、0.5時間の時点で採取した試料のGC/MS分析は、所望の生成物への完全な転化を示した。混合物をDCM及び水で希釈し、層を分離した。さらなるDCMで水性部分を抽出し、合わせた有機物を乾燥させ、ろ過し、濃縮した。5% MeOH/DCMを用いて、シリカのプラグに未精製の固体を通した。ろ液を濃縮して、淡黄色の固体として2,3-ジメトキシ-5-ニトロピリジンを濃縮した。MS [M+H] = 185。

20

【0448】

工程2: 2,3-ジメトキシ-5-ニトロピリジン

ステンレス鋼のボンベに、2,3-ジメトキシ-5-ニトロピリジン (430 mg、2335  $\mu\text{mol}$ )、10% Pd/C (124 mg、1168  $\mu\text{mol}$ ) 及びEtOAc 4.7 mLを加えた。容器を密封し、2 atmの圧力で水素を充填する前に、水素を1回吹き付けた。50°Cで3時間、反応混合物を加熱した。冷却した時点で、EtOAcで濯いだCeliteのパッドを通して混合物をろ過した。5% MeOH/DCMを用いて、シリカのプラグにろ液を濃縮した。ろ液を濃縮して、桃色の油として5,6-ジメトキシピリジン-3-アミンを得て、これは静置すると結晶化した。GC/MSは、正確な質量が [M+H] = 155であることを確認した。

30

【0449】

工程3: (E)-5-((5,6-ジメトキシピリジン-3-イルアミノ)メチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソ-4,6-ジオン  
丸底フラスコに、2-メトキシアセトアルデヒドジメチルアセタール (2076  $\mu\text{L}$ 、2076  $\mu\text{mol}$ ) 及び2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソ-4,6-ジオン (299 mg、2076  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。フラスコに還流濃縮装置を取り付け、100°Cで2時間、混合物を加熱した。5,6-ジメトキシピリジン-3-アミン (320 mg、2076  $\mu\text{mol}$ ) を添加し、1分以内に、固体が溶液から沈殿した。不均一な混合物を100°Cで10分間加熱した。混合物を室温まで冷却し、固体をろ過し、ヘキサンで洗浄した。(E)-5-((5,6-ジメトキシピリジン-3-イルイミノ)メチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソ-4,6-ジオンを黄色/オレンジ色の固体として単離した。MS [M+H] = 309。

40

【0450】

工程4: 6,7-ジメトキシ-1,5-ナフチリジン-4(1H)-オン

(E)-5-((5,6-ジメトキシピリジン-3-イルイミノ)メチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソ-4,6-ジオン (450 mg、1460  $\mu\text{mol}$ ) 及びジ

50

フェニルエーテル 4. 2 mL を丸底フラスコに加えた。還流濃縮装置を取り付け、溶液を 200℃ で 0.5 時間加熱した。冷却したら、ヘキサンを添加し、固体をろ過し、ヘキサンで洗浄した。6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4 (1H)-オンを褐色の固体として単離した。MS [M+H] = 207。

#### 【0451】

工程 5: 8-クロロ-2, 3-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン

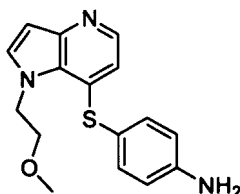
6, 7-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジン-4 (1H)-オン (1.80 g、8.729 μmol) 及びオキシ塩化リン (8137 μL、87295 μmol) をパイレックス (登録商標) の反応管に加えた。管を密封し、混合物を 110℃ で 2 時間加熱した。冷却したら、混合物を氷上に注ぎ、6N NaOH の滴加により、pH 10 とした。EtOAc で水性部分を 3 回抽出した。抽出物を合わせ、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。固体をヘキサン中に倍散し、ろ過し、乾燥させて、白色固体として、8-クロロ-2, 3-ジメトキシ-1, 5-ナフチリジンを得た。MS [M+H] = 225。

#### 【0452】

(実施例 377)

#### 【0453】

#### 【化 89】



#### 【0454】

4-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-7-イルチオ)ベンゼンアミン

工程 1: 1-(2-メトキシエチル)-7-(4-ニトロフェニルチオ)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン

密封された容器に水酸化カリウム (0.124 g、2.21 mmol) 及び DMSO (5 mL) を加えた。7-(4-ニトロフェニルチオ)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン (1.50 g、0.553 mmol) を添加し、反応を 45 分間攪拌した。1-ブロモ-2-メトキシエタン (0.104 mL、1.11 mmol) を添加し、系にアルゴンを通じ、反応を室温で 2 時間攪拌した。LC-MS は、出発材料が残存していることを示していたので、1 当量のブロモエーテルを添加し、さらに 2 時間反応を攪拌した。水で反応を希釈し、DCM で 4 回及び酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出 0 から 5% の MeOH: DCM) を介して、この物質を精製して、高真空下で固化するオレンジ色の油として、1-(2-メトキシエチル)-7-(4-ニトロフェニルチオ)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジンを得た。MS [M+H] = 330.1。

#### 【0455】

工程 2: 4-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-7-イルチオ)ベンゼンアミン

密封された容器に、1-(2-メトキシエチル)-7-(4-ニトロフェニルチオ)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン (1.47 g、0.446 mmol) 及びメタノール (5 mL) を加えた。塩化スズ (II) 二水和物 (0.504 g、2.23 mmol) を添加し、反応を 50℃ で 3 時間攪拌した。反応を濃縮し、DCM 中に溶解した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液でこの溶液を洗浄し、DCM で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出 0 から 10% の DCM: MeOH) を介して、この物質を精製して、高真空下で固化するオレンジ色の油として、4-(1-(2-メトキシエチル)-

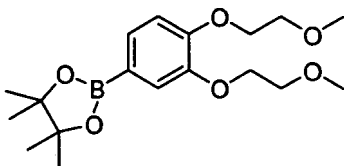
1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-7-イルチオ)ベンゼナミンを得た。MS [M+H]<sup>+</sup> = 300. 1。

【0456】

(実施例378)

【0457】

【化90】



10

【0458】

2-(3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)フェニル-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン)の合成

工程1: 4-ブロモ-1, 2-ビス(2-メトキシエトキシ)ベンゼン

水酸化カリウム(4.45 g、79.4 mmol)をDMSO(40 mL)中に溶解し、5分間攪拌した。4-ブロモベンゼン-1, 2-ジオール(3.00 g、15.9 mmol)を添加し、反応を45分間攪拌した。1-ブロモ-2-メトキシエタン(5.97 mL、63.5 mmol)を添加し、室温で18時間、反応を攪拌した。反応を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(グラジエント溶出0から50%のEtOAc/Hex)を介してこの物質を精製して、透明な油として、4-ブロモ-1, 2-ビス(2-メトキシエトキシ)ベンゼンを得た。MS [M+H]<sup>+</sup> = 305. 1。

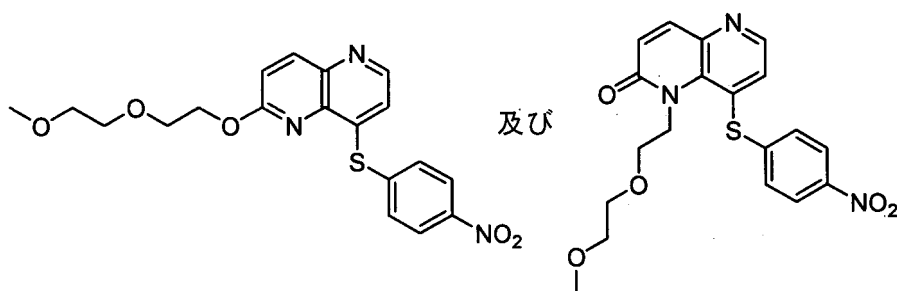
20

【0459】

(実施例379)

【0460】

【化91】



30

【0461】

2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)-8-(4-ニトロフェニルチオ)-1, 5-ナフチリジン及び1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-8-(4-ニトロフェニルチオ)-1, 5-ナフチリジン-2(1H)-オンの合成

8-(4-ニトロフェニルチオ)-1, 5-ナフチリジン-2(1H)-オン(0.99 g、0.33 mmol)及び炭酸カリウム(0.091 g、0.66 mmol)をACN(5 mL)中に溶解し、5分間攪拌した。1-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)エタン(0.18 mL、1.3 mmol)を添加し、反応を60℃で一晩攪拌した。反応を室温まで冷却し、ろ過し、濃縮し、酢酸エチル中に溶解し、飽和炭酸水素溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、濃い茶色の油として、2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)-8-(4-ニトロフェニルチオ)-1, 5-ナフチリジン及び1-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-8-(4-ニトロフェニルチオ)-1, 5-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。MS [M+H]<sup>+</sup> = 402. 2。

40

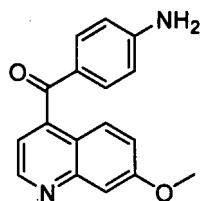
【0462】

50

(実施例 380)

【0463】

【化92】



10

【0464】

4-アミノフェニル (7-メトキシキノリン-4-イル) メタノンの合成

工程1: 7-メトキシ-4-(フェニルチオ)キノリン

N<sub>2</sub> 下にある再密封可能なチューブに、4-クロロ-7-メトキシキノリン (1.0 g、5.16 mmol)、チオフェノール (0.528 ml、5.16 mmol)、炭酸セシウム (2.52 g、7.75 mmol) 及び DMSO (5 mL) を加えた。混合物を 100℃ で 2 時間加熱した。0 から 10% の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、未精製反応混合物を直接精製して、灰白色の固体として 7-メトキシ-4-(フェニルチオ)キノリンを得た。MS [M+H]<sup>+</sup> = 268.0。

20

工程2: 7-メトキシ-4-(フェニルスルフィニル)キノリン  
-78℃ の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 中の 7-メトキシ-4-(フェニルチオ)キノリン (1.38 g、5.16 mmol) に、mCPBA (77%) (1.25 g、7.23 mmol) を少しずつ添加した。混合物を室温までゆっくり加温した (3 時間)。反応混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> (飽和) で中和した。水相を DCM で 3 回抽出し、次いで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で有機層を乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。0 から 10% の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、未精製混合物を精製して、灰白色の発泡として 7-メトキシ-4-(フェニルスルフィニル)キノリンを得た。MS [M+H]<sup>+</sup> = 284.0。

【0465】

工程3: (7-メトキシキノリン-4-イル) (4-ニトロフェニル) メタノール

-78℃ の THF (6 mL) 中の 7-メトキシ-4-(フェニルスルフィニル)キノリン (0.232 g、0.819 mmol) の溶液に、フェニル塩化マグネシウム (THF 中 2.0 M) (0.819 mL、1.64 mmol) を添加した。5 分後、溶液を室温まで 15 分間加温した。次いで、溶液を -78℃ まで冷却し、4-ニトロベンゾアルデヒド (0.371 g、2.46 mmol) を一度に添加した。5 分後、溶液を室温まで加温した。室温で 1 時間後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl で反応を停止した。混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、水及び塩水で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で有機画分を乾燥させ、真空中で濃縮した。20 から 100% のヘキサン : EtOAc を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、黄色の残留物を精製して、白色固体として (7-メトキシキノリン-4-イル) (4-ニトロフェニル) メタノールを得た。MS [M+H]<sup>+</sup> = 311.2。

30

40

【0466】

工程4: (7-メトキシキノリン-4-イル) (4-ニトロフェニル) メタノン

CHCl<sub>3</sub> (20 mL) 中の、(7-メトキシキノリン-4-イル) (4-ニトロフェニル) メタノール (220 mg、0.709 mmol) 及び二酸化マンガン (274 mg、2.84 mmol) の混合物を 50℃ まで加熱した。3 時間後、混合物を室温まで冷却し、シリカのプラグ上でろ過して、(7-メトキシキノリン-4-イル) (4-ニトロフェニル) メタノンを黄色の固体として、以降、さらなる精製なしに使用した。MS [M+H]<sup>+</sup> = 309.1。

【0467】

工程5: (4-アミノフェニル) (7-メトキシキノリン-4-イル) メタノン

50

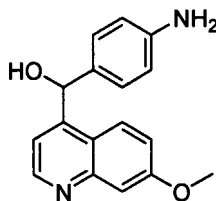
室温のEtOAc (5 mL) 及びMeOH (0.5 mL) 中の(7-メトキシキノリン-4-イル)(4-ニトロフェニル)メタノン(55 mg, 0.18 mmol) 及び炭素上のパラジウム、10% (57 mg, 0.54 mmol) の混合物を水素の雰囲気(風船)に曝露した。2時間後、未精製のLCMSは、対応するアルコールの微量を伴い、(4-アミノフェニル)(7-メトキシキノリン-4-イル)へ完全に転化したことを示した。celiteのプラグを通して、この物質をろ過し、真空中で濃縮し、さらなる精製を行わずに、その後使用した。MS [M+H]<sup>+</sup> = 279.1。

【0468】

(実施例381)

【0469】

【化93】



【0470】

(4-アミノフェニル)(7-メトキシキノリン-4-イル)メタノールの合成

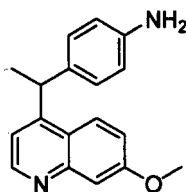
室温のEtOAc (6 mL) 及びMeOH (2 mL) 中の、(7-メトキシキノリン-4-イル)(4-ニトロフェニル)メタノン(96 mg, 0.31 mmol) 及びパラジウム炭素、10% (99 mg, 0.93 mmol) を水素の雰囲気(風船)に曝露した。8時間後に、未精製LCMSは、対応するケトアニリンの微量を伴い、(4-アミノフェニル)(7-メトキシキノリン-4-イル)へ完全に転化したことを示した。celiteのプラグを通して、この物質をろ過し、真空中で濃縮し、白色の発泡として、(4-アミノフェニル)(7-メトキシキノリン-4-イル)メタノールを得て、さらなる精製を行わずに、その後使用した。MS: M+H<sup>+</sup> = 281.1。

【0471】

(実施例382)

【0472】

【化94】



【0473】

4-(1-(7-メトキシキノリン-4-イル)エチルベンゼンアミンの合成

工程1: 7-メトキシ-4-(1-(4-ニトロフェニル)ビニル)キノリンの合成  
-78°CのTHF (10 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムクロリド(0.54 g, 1.7 mmol) の混合物に、t-ブチルリチウム、ヘキサン中2.5 M (0.80 mL, 2.0 mmol) を添加した。20分後、THF (5 mL) 中の(7-メトキシキノリン-4-イル)(4-ニトロフェニル)メタノン(0.177 g, 0.57 mmol) の混合物を添加した。

10分後、混合物を室温まで加温した。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液で反応を停止させた。混合物をEtOAcで希釈し、水及び塩水で、洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で有機画分を乾燥させた後、溶媒を真空中で除去し、シリカゲルクロマトグラフィーusing 40から100%のヘキサン: EtOAcを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、黄色の発泡として、7-メトキシ-4-(1-(4-ニトロフェニル)ビニル)

キノリンを得た。

【0474】

MS:  $M+H^+ = 307.1$ 。

【0475】

工程2: 4-(1-(7-メトキシキノリン-4-イル)エチル)ベンゼンアミン

室温のEtOAc (10 mL) 及びMeOH (1 mL) 中の、7-メトキシキノリン-4-(1-(4-ニトロフェニル)ビニル)キノリン (0.146 g、0.477 mmol) 及びパラジウム炭素、10% (0.152 g、1.43 mmol) を水素の雰囲気 (風船) に曝露した。3時間後に、

未精製LCMSは、対応するケトアニリンの微量を伴い、(4-アミノフェニル)(7-メトキシキノリン-4-イル)へ完全に転化したことを示した。celiteのプラグを通して、この物質をろ過し、真空中で濃縮し、白色の発泡として、(4-アミノフェニル)(7-メトキシキノリン-4-イル)メタノールを得て、さらなる精製を行わずに、その後使用した。

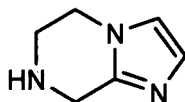
After 3 hrs, celiteを通して混合物をろ過し、真空中で濃縮して、白色の発泡として、4-(1-(7-メトキシキノリン-4-イル)エチル)ベンゼンアミンを得た。 $MH^+ = 279.1$ 。

【0476】

(実施例383)

【0477】

【化95】



【0478】

5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ

Synthesis of 5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン

工程1: イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

還流濃縮装置が取り付けられた丸底に、ピラジン-2-アミン (1000 mg、10.52 mmol)、2-クロロアセトアルデヒド (約50重量%) (2.03 mL、31.55 mmol) 及びEtOH (23 mL) を加え、一晩、還流加熱した。翌日、LC/MSは、完了を示した。混合物を濃縮し、シリカのプラグを通過させて (使用した溶媒: 1% MeOH/DCM)、灰白色の固体として、イミダゾ [1, 2-a] ピラジンを得た。MS [ $M+H$ ] = 120.1;  $C_6H_5N_3$  に対する計算値: 119.1。

Step 2: 5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン

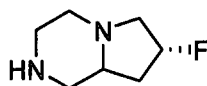
耐圧瓶の中に イミダゾ [1, 2-a] ピラジン (250 mg、2.1 mmol) 及びパラジウム炭素 (10%) (55.8 mg、0.53 mmol) を配置し、窒素で、0.5 M HCl/EtOH 中に懸濁した。45 psi の  $H_2$  下で、16時間、混合物を攪拌した。LC/MSは、完了を示した。翌日、celiteのケーキに反応混合物を通過させた。減圧下でろ液を濃縮して、褐色の固体を得た。さらなる精製なしに、これを直接使用した。MS: [ $M+H$ ] = 124.2;  $C_6H_9N_3$  に対する計算値: 123.2。

【0479】

(実施例384)

【0480】

【化96】



【0481】

(7R)－7－フルオロ－オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジンの合成

工程1：(2S, 4R)－及び(2R, 4R) 4－フルオロピロリジン－2－メチルエステル

丸底フラスコに、(2S, 4R)－4－フルオロピロリジン－2－カルボン酸(300 mg、2254  $\mu\text{mol}$ )及びMeOH 22 mLを加えた。不均一な混合物を窒素下で0℃まで冷却し、塩化チオニル(181  $\mu\text{L}$ 、2479  $\mu\text{mol}$ )を滴加した。反応混合物を室温までゆっくり加温し、65℃で一晩、攪拌を継続した。高真空下で混合物を濃縮して、(2S, 4R)及び(2R, 4R)のジアステレオマーの混合物として、メチル 4－フルオロピロリジン－2－カルボキシラート塩酸塩を得て、 $^1\text{H}$ 及び $^{13}\text{C}$  NMRによって確認した。

10

#### 【0482】

工程2：(2S, 4R), (2R, 4R)－メチル1－(2－((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)アセチル)－4－フルオロピロリジン－2－カルボキシラート

パイレックス(登録商標)の反応管に、(2S, 4R)及び(2R, 4R)のジアステレオマーの混合物として、メチル 4－フルオロピロリジン－2－カルボキシラート 塩酸塩(350 mg、1906  $\mu\text{mol}$ )、1H－ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール－1－オール(309 mg、2287  $\mu\text{mol}$ )、2－((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)酢酸(567 mg、1906  $\mu\text{mol}$ )、N－エチル－N－イソプロピルプロパン－2－アミン(996  $\mu\text{L}$ 、5719  $\mu\text{mol}$ )及びDMF 7.6 mLを加えた。混合物を室温で5分間攪拌し、ベンゾトリアゾール－1－イル－オキシトリスー(ジメチルアミノ)－ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(1012 mg、2287  $\mu\text{mol}$ )を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機部分をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、次いで、トルエンから2回濃縮してDMFを除去した。DCMから5%MeOH/DCMへのシリカゲルクロマトグラフィーによって粗製油を精製して、蠟状の固体として、(2S, 4R), (2R, 4R)－メチル1－(2－((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)アセチル)－4－フルオロピロリジン－2－カルボキシラートを得た。MS [M+H] = 427。

20

#### 【0483】

工程3：(7R)－7－フルオロ－ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン－1, 4－ジオン

シンチレーション容器に、(2S, 4R), (2R, 4R)－メチル1－(2－((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)アセチル)－4－フルオロピロリジン－2－カルボキシラート(815 mg、1911  $\mu\text{mol}$ )、MeOH 19 mL及びピペリジン(946  $\mu\text{L}$ 、9556  $\mu\text{mol}$ )を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、DCM/MeOH中に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(50から100%へのDCM中90・10・1 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH)によって精製した。(7R)－7－フルオロ－ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン－1, 4－ジオンを白色固体として単離し、 $^1\text{H}$ －NMRによって確認した。

40

#### 【0484】

工程4：(7R)－7－フルオロ－オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン  
圧力瓶に、(7R)－7－フルオロ－ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン－1, 4－ジオン(200 mg、1162  $\mu\text{mol}$ )及びTHF 4.6 mLを加え、瓶に窒素を吹き付け、0℃まで冷却した。水素化アルミニウムリチウム(2323  $\mu\text{L}$ 、2323  $\mu\text{mol}$ )を添加した。混合物を室温まで加温し、次いで、還流しながら4時間加熱した。反応を0℃まで冷却し、水1 mLを注意深く添加した後、6 N NaOH 1 mLを添加した。混合物を15分間攪拌し、Celiteのパッドを通してろ過し、EtOAcで洗浄した。ろ液を濃縮し、 $^1\text{H}$ －NMR及びGC/MS：「M+H」= 145によって分析した。

50



L、12375  $\mu\text{mol}$ ) を添加し、室温で一晩、混合物を攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (90/10 DCM/MeOH 中の DCM) によって精製して、白色の固体として、(S)-7, 7-ジフルオロヘキサヒドロピロロ [1, 2-b] ピラジン-1, 4-ジオンを得た。GC/MS  $[M+H] = 191$ 。

#### 【0491】

工程 5: 7, 7-ジフルオロオクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン

(S)-7, 7-ジフルオロヘキサヒドロピロロ [1, 2-b] ピラジン-1, 4-ジオン (350 mg、1841  $\mu\text{mol}$ ) 及び THF を窒素下で圧力瓶に加え、溶液を窒素下で 0℃ まで冷却した。水素化リチウムアルミニウム (3681  $\mu\text{L}$ 、3681  $\mu\text{mol}$ ) を添加し、混合物を室温まで加温した後、3 時間、還流しながら加熱した。水 2 mL、その後、6 N NaOH 2 mL を注意深く添加した。10 分間攪拌した後、Celite を通して混合物をろ過し、EtOAc で洗浄した。ろ液を濃縮した。GC/MS  $[M+H] = 163$ 。

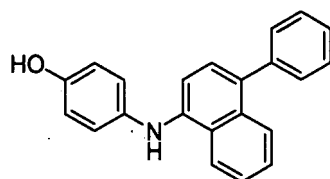
10

#### 【0492】

(実施例 386)

#### 【0493】

#### 【化 98】



20

#### 【0494】

4-(4-フェニルナフタレン-1-イルアミノ)フェノールの合成

工程 1: 4-フェニルナフタレン-1-アミン

4-ブロモナフタレン-1-アミン (500 mg、2251  $\mu\text{mol}$ )、フェニルボロン酸 (357 mg、2927  $\mu\text{mol}$ )、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 付加物 (91.9 mg、113  $\mu\text{mol}$ )、2.0 M 炭酸ナトリウム (2251  $\mu\text{L}$ 、4503  $\mu\text{mol}$ ) 及びジオキサン 9.0 mL を丸底フラスコに加えた。管を密封し、混合物を 85℃ で 2 時間加熱した。LCMS は、所望の生成物を主要成分として示した。混合物を DCM で希釈し、水で洗浄した。有機部分を乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM から 2% MeOH/DCM) 粗製物質を精製して、4-フェニルナフタレン-1-アミンを得た。MS  $[M+H] = 220$ 。

30

#### 【0495】

工程 2: N-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルナフタジン-1-アミン

ナトリウム tert-ブトキシド (239 mg、2490  $\mu\text{mol}$ )、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (81.4 mg、88.9  $\mu\text{mol}$ )、S-Phos (146 mg、356  $\mu\text{mol}$ )、1-ブロモ-4-メトキシベンゼン (33 mg、1779  $\mu\text{mol}$ )、4-フェニルナフタレン-1-アミン (390 mg、1779  $\mu\text{mol}$ ) 及びジオキサンをパイレックス (登録商標) の反応管に加えた。管を密封し、混合物を 100℃ で 2 時間攪拌した。LCMS は、生成物への完全な転化を示した。混合物を DCM で希釈し、水で洗浄した。有機部分を乾燥させ、ろ過し、濃縮した。50% EtOAc/hex を使用して、シリカゲルのプラグを通して粗製物質を通過させ、ろ液を濃縮して所望の生成物を得た。MS  $[M+H] = 326$ 。

40

#### 【0496】

工程 3: 4-(4-フェニルナフタレン-1-イルアミノ)フェノール

N-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルナフタレン-1-アミン (600 mg、1844  $\mu\text{mol}$ ) 及び 1:1 の HBr (100  $\mu\text{L}$ 、1844  $\mu\text{mol}$ ) 及び HOAc (106  $\mu\text{L}$ 、1844  $\mu\text{mol}$ ) 6 mL を丸底フラスコに加えた。フラスコに還流濃縮

50

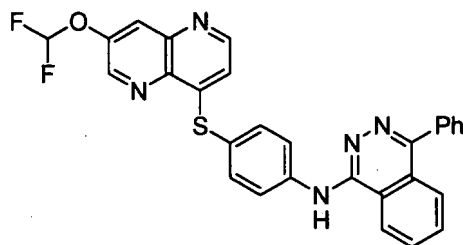
装置を取り付け、混合物を140℃で加熱した。1時間後、LCMSは所望の生成物への約50%の転化を示した。加熱をさらに5時間継続した。冷却した時点で、6NNaOHの添加によって、混合物を中性のpHとし、DCMで抽出した。有機部分を乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0から50%EtOAc／ヘキサン）によって粗製物質を精製して、4-（4-フェニルナフタレン-1-イルアミノ）フェノールを得た。MS [M+H] = 312。

【0497】

（実施例387）

【0498】

【化99】



【0499】

N-（4-（7-（ジフルオロメトキシ）-1，5-ナフチリジン-4-イルオキシ）フェニル）-4-フェニルフタラジン-1-アミンの合成

工程1：8-（4-（4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ）フェニルチオ）-1，5-ナフチリジン-3-オール

N-（4-（7-メトキシ-1，5-ナフチリジン-4-イルチオ）フェニル）-4-フェニルフタラジン-1-アミン（40mg、82μmol）、HBr（891μL、16408μmol）及び酢酸（939μL、16408μmol）を反応容器に加えた。容器を密封し、反応混合物を85℃で2時間攪拌した。冷却すると、LC/MS分析は、N-（4-（7-メトキシ-1，5-ナフチリジン-4-イルチオ）フェニル）-4-フェニルフタラジン-1-アミン（40mg、82μmol）に対応する質量イオンピークを示した。炭酸水素ナトリウムの氷冷された水溶液中に反応混合物を注いだ。DCMを用いて生成物の抽出を試みた。しかしながら、生成物はDCM中には不溶性であるように見受けられ、水性層と有機層の両方に存在するので、全ての液体を真空中で除去した。生じた白色固体を水の中に採取し、ろ過した。ろ液を水で数回洗浄し、生じた黄色固体をLCMSによって分析した。LSMCは、きれいな8-（4-（4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ）フェニルチオ）-1，5-ナフチリジン-3-オールを示した。以降では、粗製物質を使用した。

【0500】

工程2：N-（4-（7-（ジフルオロメトキシ）-1，5-ナフチリジン-4-イルオキシ）フェニル）-4-フェニルフタラジン-1-アミン

再密封可能な管中において、炭酸セシウム（39mg、118μmol）、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム（30mg、194μmol）及び8-（4-（4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ）フェニルチオ）-1，5-ナフチリジン-3-オール（40mg、84μmol）の混合物へ、DMF（338μL、84μmol）及び（68μL、84μmol）を添加した。管を密封し、100℃まで約1.5時間加熱し、次いで、LCMSによって反応の進行をチェックした。N-（4-（7-（ジフルオロメトキシ）-1，5-ナフチリジン-4-イルチオ）フェニル）-4-フェニルフタラジン-1-アミンへの転化は少なかったので、反応混合物をさらに20時間、100℃まで加熱し、LCMSによって再度チェックした。LCMS分析は、N-（4-（7-（ジフルオロメトキシ）-1，5-ナフチリジン-4-イルチオ）フェニル）-4-フェニルフタラジン-1-アミンに対応する質量ピークを主要なピークとして示した。反応混合物を水で希釈した。薄い褐色の沈殿が形成され、0.45μMの膜フィルターを通してろ過

10

20

30

40

50

した。沈殿を最小限のDMSO及びメタノール中に採取し、調製用HPLC (G i l s o n ; ( 2 0 分にわたって、H<sub>2</sub>O中15から85% (CH<sub>3</sub>CN中の0.1% TFA) ) によって精製した。きれいな画分を合わせ、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で中和し、次いで、酢酸エチルで抽出し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、乾燥状態になるまで真空中で濃縮して、白色固体として純粋なN-(4-(7-(ジフルオロメトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンを得た。

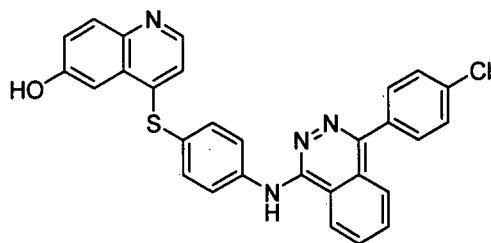
【0501】

(実施例388)

【0502】

【化100】

10



【0503】

4-(4-(4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェニルチオ)キノリン-6-オール

20

の合成  
4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(6-メトキシキノリン-4-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン (0.325 g, 0.624 mmol)、AcOH (5.71 mL, 99.8 mmol) 及びHBr (5.42 mL, 99.8 mmol) をフラスコに加えた。混合物を85℃で2時間攪拌し、次いで、室温まで冷却し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で反応停止させ、固体を沈殿させた。固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥させて、淡黄色固体として、4-(4-(4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェニルチオ)キノリン-6-オールを得た。MS: 実測値m/z = [M+H]<sup>+</sup>。508.0 C<sub>29</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>に対する計算値: 507.0。

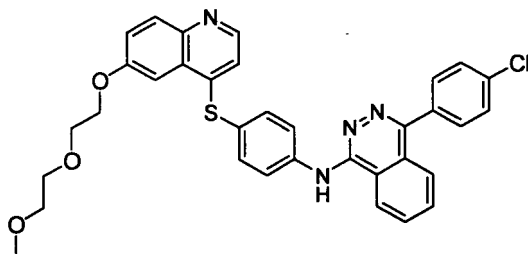
【0504】

(実施例389)

30

【0505】

【化101】



【0506】

40

4-(4-エチニルフェニル)-N-(4-(6-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンの合成

DMF中の、4-(4-(4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェニルチオ)キノリン-6-オール (0.054 g, 0.11 mmol) 及び炭酸カリウム (0.059 g, 0.43 mmol) の混合物に、1-ブromo-2-(2-メトキシエトキシ)エタン (0.057 mL, 0.43 mmol) を添加し、生じた混合物を80℃で1時間攪拌した。シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (Redi Spe 40 g カラム, 0から60%の (EtOAc-DCM) でのグラジエント溶出) を介して粗製生成物を精製して、淡黄色の固体として、4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(6-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)キノリン-4-イルチオ)フェニル)フタ

50



． 29 mL、0.29 mmol) を添加した。混合物を 60℃で一晩撹拌した。反応を濃縮し、Gilson HPLC (グラジエント溶出 10 から 90 %の MeCN/H<sub>2</sub>O) を介して精製した。DCM と飽和炭酸水素ナトリウム溶液の間にきれいな画分を分配し、層を分離した。水性の層を DCM で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、黄色の固体として、4-(5-クロロピリジン-2-イル)-N-(4-フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミンを得た。MS [M+H]<sup>+</sup> = 482.1。

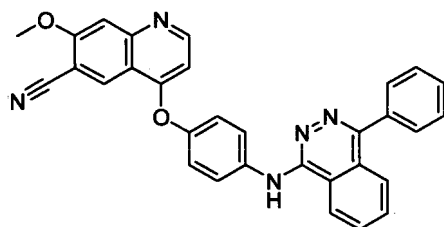
## 【0513】

(実施例 392)

10

## 【0514】

【化104】



## 【0515】

20

7-メトキシ-4-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)キノリン-6-カルボニトリルの合成

7-メトキシ-4-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)キノリン-6-カルボキサミド (125 mg、243 μmol) 及び塩化チオニル (10 mL、24341 μmol) を合わせ、80℃まで3時間加熱した。次いで、真空下で塩化チオニルを除去した。次いで、飽和炭酸水素ナトリウムで混合物を塩基性にし、DCM で抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。DCM 中の 90/10/1 (DCM/メタノール/水酸化アンモニウム) の 0 から 70 % へのグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーを介して、生成物を精製した。MS [M+H]<sup>+</sup> = 496。

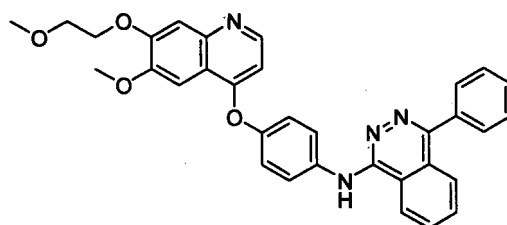
30

## 【0516】

(実施例 393)

## 【0517】

【化105】



40

## 【0518】

N-(4-(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンの合成

6-メトキシ-4-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)キノリン-7-オール (45 mg、92 μmol) 及び炭酸セシウム (33 mg、102 μmol) を DMF (2 mL) 中に合わせ、5 分間撹拌した。1-ブロモ-2-メトキシエタン (9, 6 μL、204 μmol) を添加し、室温で 12 時間、混合物を撹拌した。次いで、真空下で一晩、DMF を除去した。ヘキサン中の 0 から 100 % への酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって粗製物質を精製して、表題生成物を得

50

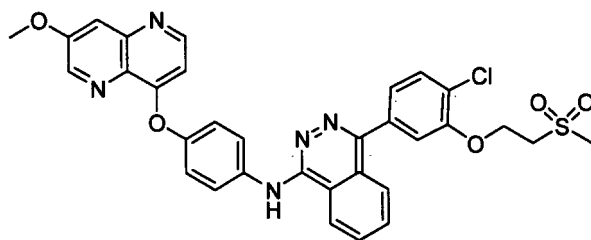
た。MS  $[M+H]^+ = 545$ 。

【0519】

(実施例394)

【0520】

【化106】



10

【0521】

4-(4-クロロ-3-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)フェニル)-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンの合成

工程1: (2-(5-ブロモ-2-クロロフェノキシ)エチル(メチルスルファン)

5-ブロモ-2-クロロフェノール(500mg、2410  $\mu\text{mol}$ )及び(2-クロロエチル)(メチル)スルファン(262  $\mu\text{L}$ 、2651  $\mu\text{mol}$ )を、DMF中で炭酸セシウム(942mg、2892  $\mu\text{mol}$ )と合わせ、100℃まで2時間加熱した。次いで、混合物をろ過し、逆相クロマトグラフィーを用いて精製した。この精製された物質を次の工程に用いた。

20

【0522】

工程2: 2-(4-クロロ-3-(2-(メチルチオ)エトキシ)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,2,3-ジオキサボロラン

4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(79mg、313  $\mu\text{mol}$ )、(2-(5-ブロモ-2-クロロフェノキシ)エチル)(メチル)スルファン(80mg、284  $\mu\text{mol}$ )、酢酸カリウム(84mg、852  $\mu\text{mol}$ )及びPd(DPPF)をジオキサン中で合わせ、100℃で4時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、濃縮し、0から40%のヘキサン中酢酸エチルを使用してシリカ上で精製した。MS:  $[M+Na]^+ = 351$ 。

30

【0523】

工程3: 4-(4-クロロ-3-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)フェニル)-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミン

4-(4-クロロ-3-(2-(メチルチオ)エトキシ)フェニル)-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミン(150mg、252  $\mu\text{mol}$ )及びオキソン(464mg、755  $\mu\text{mol}$ )を3:1のMeOH/水(20ml)中で合わせ、3時間攪拌した。次いで、混合物を濃縮してメタノールを除去し、次いで、DCMで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。次いで、0から100%へのDCM中90:10:1を使用するクロマトグラフィーによって、その後、逆相クロマトグラフィーによって、粗製物質を精製して、表題化合物を得た。MS  $[M+H]^+ = 628$ 。

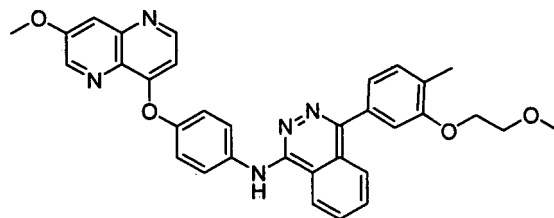
40

【0524】

(実施例395)

【0525】

## 【化107】



## 【0526】

N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-(3-(2-メトキシエトキシ)-4-メチルフェニル)フタラジン-1-アミンの合成

10

5-(4-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニルアミノ)フタラジン-1-イル-2-メチルフェノール(120mg、239  $\mu\text{mol}$ )及び炭酸セシウム(234mg、718  $\mu\text{mol}$ )をDMF中で合わせ、5分間攪拌した。1-ブロモ-2-メトキシエタン(66.5mg、479  $\mu\text{mol}$ )を添加し、混合物を1時間攪拌した。次いで、混合物をろ過し、逆相クロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物を得た。MS [M+H]<sup>+</sup> = 560。

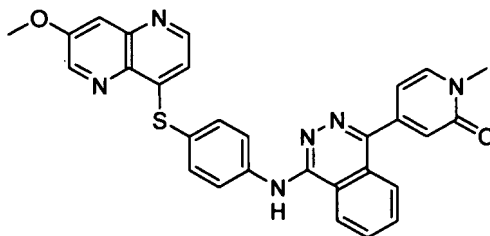
## 【0527】

(実施例396)

20

## 【0528】

## 【化108】



## 【0529】

4-(4-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニルアミノ)フタラジン-1-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オンの合成

30

工程1: 1-メチル-4-(トリメチルスタンニル)ピリジン-2(1H)-オン

4-ヨード-1-メチルピリジン-2(1H)(110mg、468  $\mu\text{mol}$ )、1,1,1,2,2,2-ヘキサメチルジスタンナン(126  $\mu\text{L}$ 、608  $\mu\text{mol}$ )及びPd触媒をトルエンに添加し、100℃まで2時間加熱した。混合物を濃縮し、酢酸エチル中の0から30% MeOHを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって、混合物を精製した。

## 【0530】

工程2: 4-(4-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニルアミノ)フタラジン-1-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

40

4-クロロ-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン(148g、331  $\mu\text{mol}$ )、1-メチル-4-(トリメチルスタンニル)ピリジン-2(1H)-オン(90mg、331  $\mu\text{mol}$ )及びPd触媒をトルエンに添加し、100℃まで2時間加熱した。混合物を濃縮し、酢酸エチル中の0から30% MeOHを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。MS [M+H]<sup>+</sup> = 519。

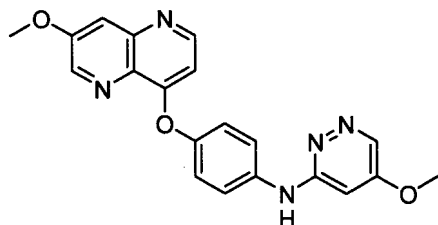
## 【0531】

(実施例397)

## 【0532】

50

【化109】



【0533】

5-メトキシ-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-3-アミンの合成

10

パイレックス（登録商標）の反応管に、リン酸カリウム（88mg、415 μmol）、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>（16mg、17mmol）、Xantphos（22mg、38mmol）、4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)ベンゼンアミン（92mg、346 μmol）、3-クロロ-5-メトキシピリダジン（50mg、346 μmol）及びトルエン（1mL）を加えた。チューブにアルゴンを吹き付け、密封し、混合物を100℃まで4時間加熱した。LCMSは、所望の生成物への完全な転化を示した。次いで、混合物を濃縮し、DCM中の0から60%（90/10/1 DCM/MeOH/水酸化アンモニウム）を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。MS [M+H]<sup>+</sup> = 376。

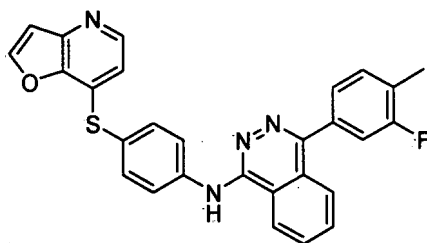
20

【0534】

（実施例398）

【0535】

【化110】



30

【0536】

4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-(4-フロ[3,2-b]ピリジン-7-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミンの合成

マイクロ波バイアルに、3-フルオロ-4-メチルフェニルボロン酸（0.058g、0.38mmol）、4-クロロ-N-(4-(2-(トリメチルシリル)フロ[3,2-b]ピリジン-7-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン（0.090g、0.19mmol）及び炭酸ナトリウム（H<sub>2</sub>O中、2.0M）（0.38mL、0.75mmol）を加え、トルエン（1.5mL）及び水（.2mL）中に溶解した。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>（0.011g、0.0094mmol）を添加し、200℃で30分間、反応をマイクロ波処理した。水とDCMの間に反応を分配した。層を分離し、水層をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。物質をTHF 2mL中に再度溶解し、TBAF（0.23mL、0.23mmol）を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を濃縮し、Gilson HPLC（10から90%のACN:H<sub>2</sub>O）を介して精製した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液とDCMの間にきれいな画分を分配し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、淡黄色の固体として、4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-(4-フロ[3,2-b]ピリジン-7-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミンを得た。MS [M+H]<sup>+</sup> = 479.1。

40

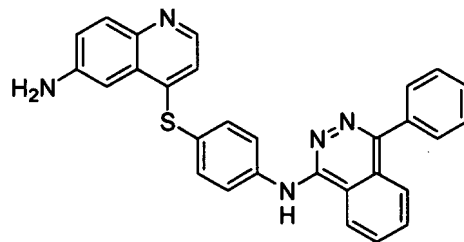
50

【0537】

(実施例399)

【0538】

【化111】



10

【0539】

N-(4-(6-アミノキノリン-4-イルチオ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンの合成

DMF 1 mL中のN-(4-(6-ニトロキノリン-4-イルチオ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン (228 mg、455  $\mu\text{mol}$ ) の溶液に、塩化スズ (II) (431 mg、2273  $\mu\text{mol}$ ) 及び水115  $\mu\text{L}$ を添加した。音波処理の15分後、反応を室温で撹拌した。2日後、ベンゼンとの共沸的に、真空下で水を除去した。DCMを懸濁液に添加した。黄色の固体が溶液から沈殿し、DCMでろ別した。ろ液を濃縮し、酸性Gilsonカラム系上でのRPLCによって精製した。生成物を含有する画分を飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄した。生成物をDCMで抽出した。塩水で有機物を洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。60:40DCM:(90:10:1DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH)を使用するカラムクロマトグラフィーを実行することによって、生成物をさらに精製した。黄色の固体、N-(4-(6-アミノキノリン-4-イルチオ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンが得られた。

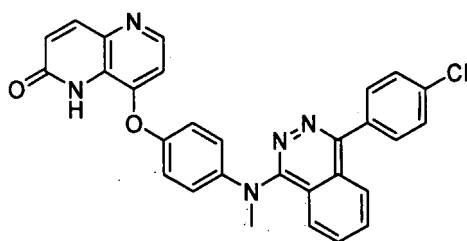
20

【0540】

(実施例400)

【0541】

【化112】



30

【0542】

8-(4-((4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-イル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オンの合成

工程1: 8-(4-((4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

40

48 mLの密封された圧力容器中に、4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(6-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミン (0.280 g、0.0533 mmol)、HBr (6.01 mL、11.1 mmol) 及び酢酸 (6.34 mL、11.1 mmol) を添加した。85℃で1時間、混合物を撹拌した。LC/MSによって反応をモニターし、完了が認められた。反応混合物を室温まで冷却し、6N NaOHで注意深く塩基性にした。淡黄色の固体が砕け、これをろ過し、水で漱ぎ、真空オーブン中で乾燥させて、8-(4-((4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。さらなる精製なしに、生成物を使用した。MS [M+H] = 492.1; C<sub>28</sub>H

50

$C_{18}H_{18}ClN_5O_2$  に対する計算値 491.9。

【0543】

工程2：8-((4-((4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-イル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

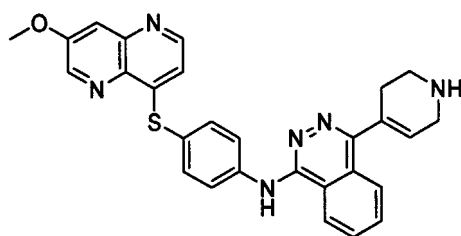
20 mL の密封されたチューブ中において、8-((4-((4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン (0.25 g、0.508 mmol) を THF (2.2 mL) 中に溶解し、混合物を 0℃ まで冷却した。水素化ナトリウム (鉱物油中 60% (0.045 g、1.12 mmol) を添加し、0℃ で 1 時間、混合物を撹拌した。ヨードメタン (0.070 mL、1.12 mmol) を添加し、混合物を 60℃ まで加温し、3 時間撹拌した。生成物の混合物が LC/MS によって明らかとなった。混合物を室温まで冷却し、水で反応を停止し、酢酸エチル中に抽出し、水で 1 回、NaCl で 1 回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、フリット付き漏斗を通してろ過し、ろ液を濃縮した。逆相クロマトグラフィーによって、未精製の濃縮物を精製した。生成物を含有する画分を DCM 中に抽出し、炭酸ナトリウムで 1 回、H<sub>2</sub>O で 1 回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> で乾燥させ、フリット付きの漏斗を通してろ過し、ろ液を濃縮して、2 つのメチル化された生成物を含有する淡黄色の固体を得た。メタノール中に固体を懸濁し、ろ過し、メタノールで漱ぎ、風乾させて、8-((4-((4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-イル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。MS [M+H] = 506.0; C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>C<sub>1</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> に対する計算値 505.9。

【0544】

(実施例 401)

【0545】

【化 113】



【0546】

N-((4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-(1-3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フタラジン-1-アミンの合成

工程1：tert-ブチル 4-((4-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニルアミノ)フタラジン-1-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)カルボキシラート

20 mL の密封チューブ中に、1,4-ジオキサン (1.08 mL) を添加し、溶媒に窒素を 5 分間吹き付け、チューブを密封した。4-クロロ-N-((4-(7-メチル-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン (0.150 g、0.336 mmol)、tert-ブチル 4-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート (0.125 g、0.404 mmol) 及び炭酸ナトリウム (2.0 M 水溶液) (0.336 mL、0.673 mmol) をチューブに添加した。混合物に窒素を吹き付け、密封し、次いで、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.012 g、0.017 mmol) を添加した。混合物に再度窒素を吹き付け、密封し、3 時間撹拌しながら、100℃ まで加熱した。反応を室温まで冷却し、濃縮した。0 から 100% への CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (90:10)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いて、Isco シリカゲルクロマトグラフィーによって未精製材料を精製した。生成物を含有する画分を濃縮して、淡黄色の固体として、tert-ブチル 4-((4-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イ

ルチオ) フェニルアミノ) フタラジン-1-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) カルボキシレートMS  $[M+H] = 593.0$ ;  $C_{33}H_{32}N_6O_3S$  に対する計算値592.7。

【0547】

工程2: N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルチオ) フェニル-4-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) フタラジン-1-アミン

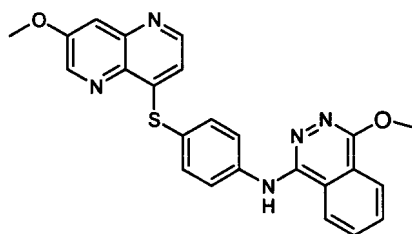
20mLの密封されたチューブ中において、DCM (1.00mL) 中にtert-ブチル4-(4-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルチオ) フェニルアミノ) フタラジン-1-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) カルボキシレートを溶解した。混合物にTFA (0.130mL, 1.69mmol) を添加した。混合物を50℃で3時間攪拌した後、室温まで冷却し、濃縮した。0から100%へのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH (90:10:1) /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いて、Iscoシリカゲルクロマトグラフィー上で粗製物質を精製した。生成物画分を濃縮して、淡黄色の固体としてN-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルチオ) フェニル-4-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) フタラジン-1-アミンを得た。MS  $[M+H] = 493.0$ ;  $C_{28}H_{24}N_6O_2$  に対する計算値492.6。

【0548】

(実施例402)

【0549】

【化114】



【0550】

4-メトキシ-N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルチオ) フェニル) フタラジン-1-アミン

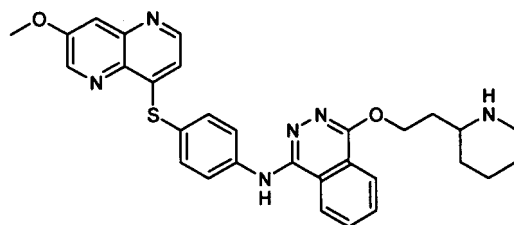
100mLの丸底フラスコ中において、MeOH中のナトリウムメトキシドの溶液に、4-クロロ-N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルチオ) フェニル) フタラジン-1-アミン (158mg, 0.354mmol) を添加した。水濃縮装置を取り付けて、混合物を還流加熱した。溶液を16時間攪拌した。白い固体が沈殿した。混合物を0℃まで冷却し、過剰のメトキシド、続いて飽和NH<sub>4</sub>Clで反応を停止させ、生じた固体をろ過し、水で洗浄した。0.1%TFAを加えた水中のACNの15から70%グラジエントで溶出するGilson逆相HPLCによって、未精製の固体を精製した。生成物画分を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、塩化メチレン (3×) 15mLで抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で有機物を乾燥させ、ろ過し、真空中でろ液を濃縮して、灰白色の固体として、4-メトキシ-N-(4-(7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルチオ) フェニル) フタラジン-1-アミンを得た。MS  $[M+H] = 442$ 。

【0551】

(実施例403)

【0552】

## 【化 1 1 5】



## 【0 5 5 3】

N-(4-(7-methoxy-1,5-naphthylidene-4-ylthio)phenyl)-4-(2-(piperidin-2-yl)ethoxy)phthalazine-1-amineの合成

10

水素化ナトリウム (11 mg、449  $\mu\text{mol}$ )、2-(piperidin-2-yl)エタノール (58 mg、449  $\mu\text{mol}$ ) 及びベンゼン (2243  $\mu\text{L}$ 、449  $\mu\text{mol}$ ) を隔壁で蓋された密封可能なチューブ中にて合わせ、40℃まで30分間加熱した。4-クロロ-N-(4-(7-methoxy-1,5-naphthylidene-4-ylthio)phenyl)phthalazine-1-amine (200 mg、449  $\mu\text{mol}$ ) を添加し、反応混合物を80℃で18時間撹拌させた。混合物を真空中で濃縮し、塩化メチレンと水の間に粗製物質を分配した。有機層を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濃縮した。DCM中の90:10:1 (DCM; MeOH:  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) の20から100% ISCO、12 g RediSepカラムを介して、粗製物質を精製した。生成物画分を合わせ、真空中で濃縮してN-(4-(7-methoxy-1,5-naphthylidene-4-ylthio)phenyl)-4-(2-(piperidin-2-yl)ethoxy)phthalazine-1-amineを得た。MS  $[M+H] = 539$ 。

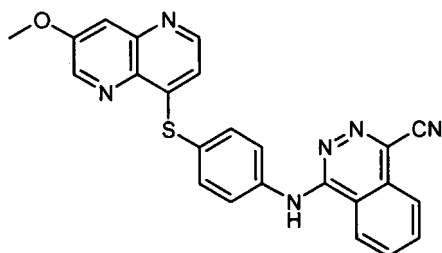
20

## 【0 5 5 4】

(実施例 4 0 4)

## 【0 5 5 5】

## 【化 1 1 6】



30

## 【0 5 5 6】

4-(4-(7-methoxy-1,5-naphthylidene-4-ylthio)phenylamino)phthalazine-1-carbonitrile

密封された15 mL圧力チューブ中において、DMSO 0.8 mL中の4-クロロ-N-(4-(7-methoxy-1,5-naphthylidene-4-ylthio)phenyl)phthalazine-1-amine (150 mg、490  $\mu\text{mol}$ ) を溶解した。シアン化ナトリウム (72 mg、1469  $\mu\text{mol}$ ) を添加し、反応に蓋をし、130℃で3時間撹拌した。反応を室温まで冷却し、0.1% TFAを加えた水中のACNの12から75%へのグラジエントで溶出するGilson逆相HPLCを介して精製した。

40

飽和炭酸水素ナトリウムで生成物画分を塩基性にし、DCM中に抽出した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上でDCM層を乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、4-(4-(7-methoxy-1,5-naphthylidene-4-ylthio)phenylamino)phthalazine-1-carbonitrileを得た。MS  $[M+H] = 437$ 。

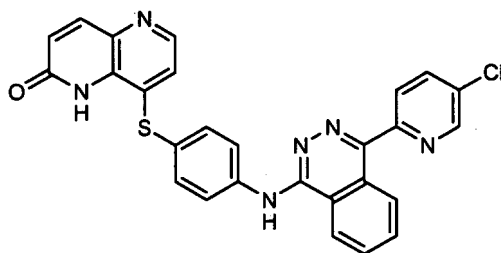
## 【0 5 5 7】

(実施例 4 0 5)

## 【0 5 5 8】

50

【化 1 1 7】



【0 5 5 9】

8-(4-(4-(5-chloropyridin-2-yl)fthalazin-1-ylamino)phenylthio)-1,5-naphthylpyridin-2(1H)-oneの合成 10

小さな反応容器中に、4-(5-chloropyridin-2-yl)-N-(4-(6-methoxy-1,5-naphthylpyridin-4-ylthio)phenyl)fthalazin-1-amine (50 mg、0.096 mmol)、HBr (1.04 mL、19.12 mmol) 及び酢酸 (1.1 mL、19.12 mmol) を加えた。85℃で2時間、混合物を攪拌した。LC/MSは反応の完了を示した。炭酸水素ナトリウム水溶液水槽上に反応混合物を注ぎ、DCMで生成物を抽出した。硫酸ナトリウム上で有機層を乾燥させ、黄色の固体として、8-(4-(4-(5-chloropyridin-2-yl)fthalazin-1-ylamino)phenylthio)-1,5-naphthylpyridin-2(1H)-oneを得た。MS [M+H] = 509.1; C<sub>27</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> に対する計算値 509.

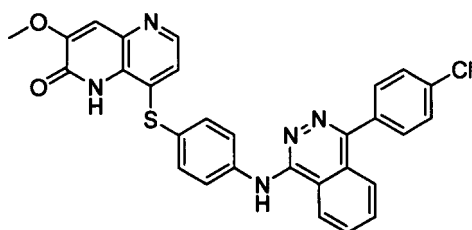
20

【0 5 6 0】

(実施例 4 0 6)

【0 5 6 1】

【化 1 1 8】



30

【0 5 6 2】

8-(4-(4-(4-chlorophenyl)fthalazin-1-ylamino)phenylthio)-1,5-naphthylpyridin-2(1H)-oneの合成

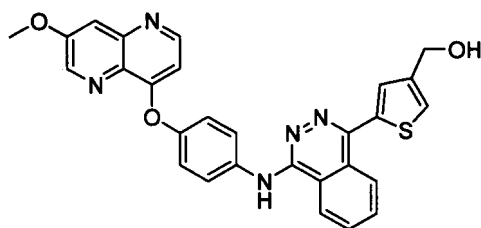
1:1のHBAcOH 2 mLとともに、4-(4-chlorophenyl)-N-(4-(6,7-dimethoxy-1,5-naphthylpyridin-4-ylthio)phenyl)fthalazin-1-amine (40 mg、72 μmol) をパイレックス (登録商標) の反応チューブに添加した。管を密封し、混合物を85℃で1.5時間加熱した。冷却した時点で、混合物を水で希釈し、6N NaOHの滴加により、塩基性pHとした。固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー (10から50%へのDCM中の90:10・1 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) によって粗製物質を精製して、淡黄色の固体として、8-(4-(4-(4-chlorophenyl)fthalazin-1-ylamino)phenylthio)-1,5-naphthylpyridin-2(1H)-oneを得た。MS: [M+H] = 539.

40

(実施例 4 0 7)

【0 5 6 3】

## 【化 1 1 9】



## 【0 5 6 4】

5- (4- (4- (7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ) フェニル アミノ) フタラジン-1-イル) チオフェン-3-イル) メタノールの合成 10

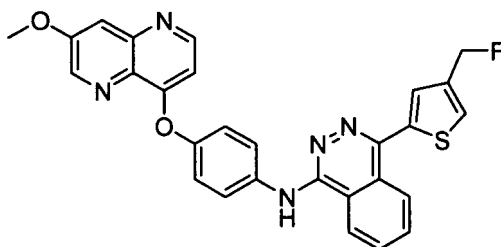
シンチレーションバイアルに、5- (4- (4- (7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ) フェニルアミノ) フタラジン-1-イル) チオフェン-3-イル) メチルアセタート (137mg、249  $\mu\text{mol}$ )、3:1:1のTFH:MeOH:水 10mL及び水酸化リチウム (47.8mg、1994  $\mu\text{mol}$ )を加えた。均一な混合物を2時間室温で攪拌した。混合物に水を添加し、沈殿した固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥させた。逆相クロマトグラフィー、Gils on、10から90%の水中0.1% TFA/ACNによって未精製の固体を精製して、5- (4- (4- (7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ) フェニルアミノ) フタラジン-1-イル) チオフェン-3-イル) メタノールを得た。MS [M+H] = 508。 20

## 【0 5 6 5】

(実施例408)

## 【0 5 6 6】

## 【化 1 2 0】



## 【0 5 6 7】

4- (4- (フルオロメチル) チオフェン-2-イル) -N- (4- (7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ) フェニル) フタラジン-1-アミンの合成

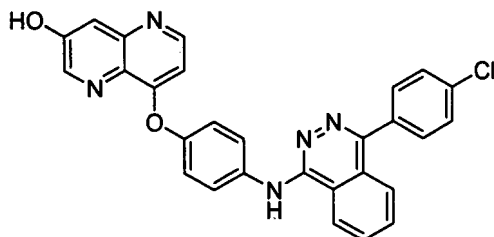
丸底フラスコに、(5- (4- (4- (7-メトキシ-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ) フェニルアミノ) フタラジン-1-イル) チオフェン-3-イル) メチルアセタート (71mg、140  $\mu\text{mol}$ )及びDCM 2.8mLを加え、窒素下で0℃まで混合物を冷却した。(ジエチルアミノ) トリフルオロ硫黄 (55  $\mu\text{L}$ 、420  $\mu\text{mol}$ )を添加し、混合物を0℃で20分間攪拌し、次いで、室温まで加温した。さらに0.5時間後、飽和NaHCO<sub>3</sub>を添加し、混合物を10分間攪拌した。固体をろ過し、シリカゲルクロマトグラフィー (90/10/1のDCM中DCM/MeOH/ NH<sub>4</sub>LiOH)、続いて、逆相クロマトグラフィー (Gils on、10から90%の水中0.1% TFA/ACN)によって粗製物質を精製して、表題の化合物を得た。MS [M+H] = 510。 40

## 【0 5 6 8】

(実施例409)

## 【0 5 6 9】

## 【化 1 2 1】



## 【0 5 7 0】

8-(4-(4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)-1, 5-ナフチリジン-3-オール 10

工程 1: 8-クロロ-1, 5-ナフチリジン-3-オール

耐圧バイアルに、8-クロロ-3-メトキシ-1, 5-ナフチリジン (120 mg、616.6  $\mu\text{mol}$ )、三臭化ホウ素 (641.2  $\mu\text{L}$ 、6782.5  $\mu\text{mol}$ ) 及びジクロロエタン (1027.7  $\mu\text{L}$ 、616.6  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。容器を密封し、混合物を 60℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を DCM で注意深く希釈し、固体をろ過した。40 から 70% (90:10:1 の DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH、DCM 中) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって、粗製物質を精製して、8-クロロ-1, 5-ナフチリジン-3-オールを得た。MS [M+H] = 181。

## 【0 5 7 1】

20

工程 2: 3-(ベンジルオキシ)-8-1, 5-ナフチリジン (220 mg、813  $\mu\text{mol}$ )

パイレックス (登録商標) の反応チューブに、8-クロロ-1, 5-ナフチリジン-3-オール (165 mg、91.4  $\mu\text{mol}$ )、炭酸カリウム (631 mg、456.8  $\mu\text{mol}$ )、1-(クロロメチル)ベンゼン (376  $\mu\text{L}$ 、456.8  $\mu\text{mol}$ ) 及び DMF 3.7 mL を加えた。管を密封し、混合物を 65℃ で 3 時間加熱した。反応を DCM で希釈し、水で洗浄した。有機部分を乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 から 25% の DCM 中 EtOAc によって粗製物質を精製して、白色の固体として生成物を得た。MS [M+H] = 271。

## 【0 5 7 2】

30

工程 3: N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-アミン

パイレックス (登録商標) 反応チューブに、4-(4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノール塩酸塩 (344 mg、89.4  $\mu\text{mol}$ )、3-(ベンジルオキシ)-8-クロロ-1, 5-ナフチリジン (220 mg、81.3  $\mu\text{mol}$ )、炭酸セシウム (662 mg、203.2  $\mu\text{mol}$ ) 及び DMSO 4.1 mL を加えた。管を密封し、混合物を 100℃ で 4 時間加熱した。水を添加し、生じた沈殿をろ過し、水で洗浄し、乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー (90/10/1 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH、DCM 中) によって粗製物質を精製して、N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-アミンを得た。MS [M+H] = 583。 40

## 【0 5 7 3】

工程 4: 8-(4-(4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)-1, 5-ナフチリジン-3-オール

N-(4-(7-(ベンジルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-アミン (400 mg、68.7  $\mu\text{mol}$ )、10% Pd/C (73.1 mg、68.7  $\mu\text{mol}$ ) 及び MeOH 3.4 mL を丸底フラスコに加えた。フラスコに水素を充填した風船を取り付け、混合物を一晩攪拌した。混合物を DCM で希釈し、Celite を通してろ過した。ろ液を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (Gilson、10 から 90% の 0.1% TFA/ACN、水中) によって 50

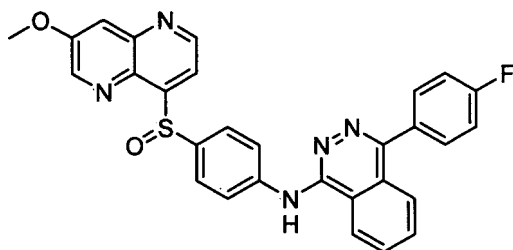
、粗製物質を15分にわたって精製して、淡黄色の固体として、8-(4-(4-(4-クロロフェニル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)-1,5-ナフチリジン-3-オールを得た。MS [M+H] = 492。

【0574】

(実施例410)

【0575】

【化122】



10

【0576】

4-(4-フルオロフェニル)-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルスルフィニル)フェニル)フタラジン-1-アミンの合成  
-78℃のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 及びCHCl<sub>3</sub> (3 mL) 中の4-(4-フルオロフェニル)-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)フタラジン-1-アミン (29 mg, 0.057 mmol) の溶液に、mCPBA、77% (14 mg, 0.080 mmol) を一度に添加した。1時間後に、混合物を0℃までゆっくり加温し、さらに15分間攪拌した。溶液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 及び飽和NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で有機画分を乾燥させた後、真空中で溶媒を除去し、100%のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> からNH<sub>4</sub>OHを加えた8% MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、淡黄色の固体として、4-(4-フルオロフェニル)-N-(4-(7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イルスルフィニル)フェニル)フタラジン-1-アミン (18 mg, 60%収率) を得た。MS [M+H]<sup>+</sup> = 522.1。

20

【0577】

表2中に開示されている実施例は、本発明のさらなる代表的な例である。これらの例は表1中に示されている方法によって作製され、本明細書中の実施例12-A、12-B及び29-45の方法A1-5、B1-5、C1-5並びにD1a、D1b、D2及びD3と全般的に相関する。MSデータは、実施例に対して実測されたM+H<sup>+</sup>イオンの値である。表2中に例示されている化合物の大半に対して、生物学的データが提供されている。特定の実施例に対してデータが存在しない場合、そのデータは入手不能であったことが、当業者に理解されるべきである。また、ある種の実施例に対するデータは、おそらくは試料の溶解度が乏しいため、又は他の考えられる溶液関連の問題のために完全に正確でなく、計算上の活性の減少を引き起こし得る。これらの実施例は、本明細書中に記録されているより高い活性を示し得ると考えられる。

30

【0578】

40

【表 2】

表 2

| 実施<br>例<br>番<br>号 | 名 称                                                                                                                              | MS<br>デ－タ | 方<br>法 | AurA<br>IC 50 IP<br>( $\mu$ MAvg) | AurB<br>IC 50 IP<br>( $\mu$ MAvg) | 24 時間<br>4N 倍数性<br>EC50 IP<br>( $\mu$ M Avg) |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|
| 411               | 4-(4- ク ロ ロ フ ェ ニ<br>ル)-N-(4-((7-(メチルオキ<br>シ)-1,5-ナフチリジン-4-<br>イル) オ キ シ) フ ェ ニ<br>ル)-6,7-ジヒドロ-5H-シク<br>ロペンタ [d] ピリダジン-1-<br>アミン | 496.1     | C1     | >25.000000                        | >25.000000                        | >1.200000                                    |
| 412               | 4-(4- ク ロ ロ フ ェ ニ<br>ル)-N-(4-((7-(メチルオキ<br>シ)-4-キノリニル) オキシ)<br>フェニル) -6,7-ジヒドロ<br>-5H-シクロペンタ [d] ピリ<br>ダジン-1-アミン                 | 494.6     | C1     | >25.000000                        | >25.000000                        | >1.20000                                     |
| 413               | N-(6-((7-(メチルオキ<br>シ)-1,5-ナフチリジン-4-<br>イル) チオ)-3-ピリジニ<br>ル)-4-フェニル-1-フタラ<br>ジンアミン                                                | 489.1     | B3     | 0.090                             | 0.031                             | 0.041                                        |
| 414               | 4-(4- ク ロ ロ フ ェ ニ<br>ル)-N-(6-((7-(メチルオキ<br>シ)-1,5-ナフチリジン-4-<br>イル) チオ)-3-ピリジニ<br>ル)-1-フタラジンアミン                                   | 522.5     | B3     | 0.023                             | 0.026                             | 0.011                                        |

10

20

30

|     |                                                                         |       |    |       |       |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 415 | 8-(4-(4-フェニル-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)チオ)-1,5-ナフチリジン-3-オール                     | 474   | 特有 | 0.043 | 0.012 | 0.015 |
| 387 | N-(4-((7-(ジフルオロメチル)オキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン      | 524   | 特有 | 0.135 | 0.048 | 0.120 |
| 416 | 4-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン           | 471.2 | C2 | 0.098 | 0.003 | 0.008 |
| 417 | 4-フェニル-N-(4-((7-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン            | 507.2 | D3 | 0.009 | 0.002 | 0.001 |
| 418 | N-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-4-キナゾリニル)チオ)フェニル)-4-(4-クロロフェニル)-1-フタラジンアミン        | 552   | B3 | 0.028 | 0.012 | 0.004 |
| 419 | N-(4-((6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-(6-メチル-2-ピリジニル)-1-フタラジンアミン | 502.8 | B3 | 0.309 | 0.026 | 0.124 |
| 420 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-(6-メチル-2-ピリジニル)-1-フタラジンアミン | 503.1 | B3 | 0.072 | 0.015 | 0.029 |

10

20

30

40

|     |                                                                  |       |    |       |       |       |
|-----|------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 421 | 4-(6-メチル-2-ピリジニル)-N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン       | 473.1 | B3 | 0.142 | 0.008 | 0.051 |
| 422 | 6-(メチルオキシ)-4-((4-(4-フェニル-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-7-キノリノール         | 487   | C1 | 0.029 | 0.013 | 0.010 |
| 423 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(1,6-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン          | 476.2 | B3 | 0.047 | 0.003 | 0.031 |
| 424 | 4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(4-(1,6-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 486.2 | B3 | 0.055 | 0.004 | 0.024 |
| 425 | N-(4-(1,6-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                  | 458.2 | B3 | 0.171 | 0.003 | 0.024 |
| 426 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(1,6-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン    | 492.1 | B3 | 0.100 | 0.008 | 0.008 |
| 427 | 4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(4-(1,6-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン  | 502.1 | B3 | 0.055 | 0.007 | 0.002 |

10

20

30

|     |                                                                       |       |    |       |       |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-------|
| 428 | 4-(4-メチル-2-チエニル)-N-(4-(1,6-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン             | 478.1 | B3 | 0.032 | 0.013 | 0.016 |
| 429 | 4-(4-メチル-2-チエニル)-N-(4-(1,6-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン            | 462.1 | B3 | 0.046 | 0.012 | 0.034 |
| 430 | 4-(5-クロロ-2-ピリジニル)-N-(4-(1,6-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン            | 493.1 | B3 | 0.084 | 0.007 | 0.007 |
| 431 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((7-((2-メチルオキシ)エチル)オキシ)-4-キノリニル)チオ)フェニル-1-フタラジンアミン | 565.1 | B3 | 0.012 | 0.018 | 0.010 |
| 432 | 4-(5-メチル-2-ピリジニル)-N-(4-(1,6-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン           | 457.1 | B3 | 0.122 | 0.012 | 0.109 |
| 433 | 4-(5-メチル-2-ピリジニル)-N-(4-(1,6-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン            | 473.2 | B3 | 0.056 | 0.004 | 0.017 |
| 434 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((6-((2-メチルオキシ)エチル)オキシ)-4-キノリニル)チオ)フェニル-1-フタラジンアミン | 565.2 | B3 | 0.109 | 0.109 | 0.027 |
| 388 | 4-((4-((4-クロロフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)チオ)-6-キノリノール                     | 508   | 特有 | 0.020 | 0.003 | 0.013 |

10

20

30

40

|     |                                                                                  |     |    |             |             |           |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------------|-------------|-----------|
| 389 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((6-((2-(2-メチルオキシ)エチル)オキシ)エチル)オキシ)-4-キノリニル)チオ)フェニル-1-フタラジンアミン | 610 | C6 | 0.021       | 0.022       | 0.055     |
| 390 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((6-((2-(メチルスルホニル)エチル)オキシ)-4-キノリニル)チオ)フェニル-1-フタラジンアミン         | 614 | C7 | >125.000000 | >125.000000 | >1.200000 |
| 435 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((5,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ)フェニル-1-フタラジンアミン                       | 535 | B3 | 0.038       | 0.121       | 0.009     |
| 436 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((5,7-ジメトキシ-4-キノリニル)スルファニル)フェニル-1-フタラジンアミン                    | 551 | B1 | 0.401       | 0.675       | 0.049     |
| 437 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((7-フルオロ-5-メトキシ-4-キノリニル)オキシ)フェニル-1-フタラジンアミン                   | 523 | B3 | 0.042       | 0.035       | 0.005     |
| 438 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((7-フルオロ-5-メトキシ-4-キノリニル)スルファニル)フェニル-1-フタラジンアミン                | 539 | B1 | 0.112       | 0.051       | 0.016     |

10

20

30

|     |                                                                           |       |    |       |       |           |
|-----|---------------------------------------------------------------------------|-------|----|-------|-------|-----------|
| 439 | N-(4-((5,7-ジメトキシ-4-キノリニル)スルファニル)フェニル-4-(4-メチル-2-チオフェニル)-1-フタラジンアミン        | 537.1 | B1 | 1.662 | 3.195 | 0.113     |
| 440 | N-(4-((7-フルオロ-5-メトキシ-4-キノリニル)スルファニル)フェニル-4-(4-メチル-2-チオフェニル)-1-フタラジンアミン    | 525   | B1 | 0.585 | 0.596 | 0.029     |
| 441 | N-(4-((5,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチル-2-チオフェニル)-1-フタラジンアミン          | 521.2 | B3 | 0.456 | 0.135 | 0.008     |
| 442 | N-(4-((7-フルオロ-5-メトキシ-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチル-2-チオフェニル)-1-フタラジンアミン      | 509.1 | B3 | 0.157 | 0.017 | <0.002300 |
| 443 | 4-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン           | 502   | B2 | 0.012 | 0.002 | 0.007     |
| 444 | 4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 539   | A1 | 0.128 | 0.022 | 0.024     |
| 445 | 4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン       | 500   | A1 | 0.030 | 0.013 | 0.001     |

10

20

30

40

|     |                                                                                               |     |    |       |       |           |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-----------|
| 446 | 4-(1-ベンゾフラン-5-イル)-N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン                                    | 498 | A1 | 0.035 | 0.011 | 0.000     |
| 392 | 7-(メチルオキシ)-4-((4-((4-フェニル-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-6-キノリンカルボニトリル                                | 496 | 特有 | 0.159 | 0.260 | 0.085     |
| 447 | 4-(4-メチル-2-チエニル)-N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                                    | 462 | B3 | 0.027 | 0.013 | 0.012     |
| 448 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                                       | 476 | B3 | 0.039 | 0.011 | 0.016     |
| 393 | N-(4-((6-(メチルオキシ)-7-((2-メチルオキシ)エチル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                   | 545 | 特有 | 0.013 | 0.017 | 0.001     |
| 394 | 4-(4-クロロ-3-((2-(メチルスルホニル)エチル)オキシ)フェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 628 | 特有 | 0.015 | 0.009 | 0.045     |
| 449 | 5-(4-((4-((7-メトキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-1-フタラジニル)-2-メチルフェノール                         | 502 | A1 | 0.026 | 0.006 | <0.002300 |

10

20

30

40

|     |                                                                                    |     |    |       |             |           |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------------|-----------|
| 395 | 4-(3-(2-メトキシエトキシ)-4-メチルフェニル)-N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン    | 560 | 特有 | 0.047 | 0.012       | 0.023     |
| 450 | 4-(4-クロロ-3-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-1-フタラジンアミン | 596 | 特有 | 0.101 | 0.054       | 0.008     |
| 451 | 5-(4-((4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)アミノ)-1-フタラジニル)-2-メチルフェノール            | 516 | A1 | 0.078 | 0.033       | <0.002300 |
| 452 | 2-クロロ-5-(4-((4-1,5-ナフチリジン-4-イルスルファニル)フェニル)アミノ)-1-フタラジニル)フェノール                      | 508 | A1 | 0.058 | 0.003       | <0.002300 |
| 453 | 4-(1H-インダゾール-6-イル)-N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-1-フタラジンアミン           | 528 | A1 | 0.028 | 0.032       | <0.002300 |
| 396 | 4-(4-((4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)アミノ)-1-フタラジニル)-1-メチル-2(1H)-ピリジノン     | 519 | 特有 | 0.050 | >125.000000 | 0.008     |

10

20

30

40

|     |                                                                              |     |    |             |       |           |
|-----|------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------------|-------|-----------|
| 454 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(3,5-ジフルオロ-4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン   | 542 | B3 | 0.050       | 0.010 | 0.008     |
| 455 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((7-フルオロ-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                     | 493 | C1 | >125.000000 | 0.013 | 0.008     |
| 456 | 5-メトキシ-N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-3-ピリダジンアミン                    | 376 | 特有 | 1.003       | 0.058 | >1.200000 |
| 457 | 7-((4-((4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)チオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボニトリル | 532 | B3 | 0.062       | 0.015 | 0.021     |
| 458 | 7-((4-((4-フェニル-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)チオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボニトリル                 | 488 | B3 | >25.000000  | 0.097 | 0.148     |
| 459 | 7-((4-((4-フェニル-2-チエニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)チオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボニトリル         | 508 | B3 | 0.210       | 0.150 | 0.048     |
| 460 | 7-((4-((4-(5-クロロ-2-ピリジニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)チオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボニトリル      | 523 | B3 | 0.045       | 0.015 | 0.041     |

10

20

30

40

|     |                                                                        |     |    |       |       |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 461 | 7-((4-((4-(6-メチル-3-ピリジニル-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)チオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボニトリル | 503 | B3 | 0.044 | 0.009 | 0.019 |
| 462 | 4-フェニル-N-(4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン                 | 446 | B1 | 0.557 | 0.010 | 0.043 |
| 463 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン          | 480 | B2 | 0.146 | 0.008 | 0.010 |
| 464 | 4-(4-メチル-2-チエニル)-N-(4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン       | 466 | B3 | 0.088 | 0.006 | 0.001 |
| 465 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(フロ[3,2-b]ピリジン-7-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン              | 481 | 特有 | 0.093 | 0.012 | 0.020 |
| 466 | N-(4-(フロ[3,2-b]ピリジン-7-イルチオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                     | 447 | B3 | 0.431 | 0.013 | 0.086 |
| 467 | 4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(4-(フロ[3,2-b]ピリジン-7-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン     | 491 | 特有 | 0.095 | 0.010 | 0.016 |

10

20

30

|     |                                                                                          |     |    |       |       |           |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-----------|
| 468 | N-(4-(フロ[3,2-b]ピリジン-7-イルチオ)フェニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン                             | 467 | 特有 | 0.129 | 0.029 | 0.014     |
| 469 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((1-(2-(メチルオキシ)エチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン        | 538 | B3 | 0.110 | 0.053 | 0.003     |
| 470 | N-(4-((1-(2-(メチルオキシ)エチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)チオ)フェニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン     | 524 | B2 | 0.041 | 0.051 | <0.002300 |
| 471 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((1-(1-(メチルエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン            | 522 | B2 | 0.090 | 0.049 | 0.006     |
| 472 | N-(4-((1-(1-(メチルエチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)チオ)フェニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン         | 508 | B2 | 0.064 | 0.099 | 0.007     |
| 473 | 4-(3,4-ビス((2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)フェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 636 | A1 | 0.073 | 0.011 | 0.100     |

10

20

30

|     |                                                                                               |     |    |             |             |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------------|-------------|-------|
| 474 | 4-(4-((2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)フェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン          | 562 | A1 | 0.051       | 0.016       | 0.024 |
| 475 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((6-((2-(2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)エチル)オキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン    | 610 | B3 | 0.035       | 0.026       | 0.017 |
| 476 | 8-((4-((4-(4-メチルフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)チオ)-1-(2-((2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)エチル)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン | 610 | B3 | 0.746       | 0.293       | 0.140 |
| 477 | 4-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン                     | 517 | A1 | 0.009       | 0.026       | 0.001 |
| 478 | N-(4-(フロ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-4-(4-(メチルオキシ)-1-ピペリジニル)-1-フタラジンアミン                          | 468 | B3 | 2.026       | 0.074       | 0.381 |
| 479 | 4-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-N-(4-(フロ[3,2-b]ピリジン-7-イルスルファニル)フェニル)-1-フタラジンアミン                           | 476 | B3 | >125.000000 | >125.000000 | 0.009 |

10

20

30

40

|     |                                                                     |     |    |             |       |           |
|-----|---------------------------------------------------------------------|-----|----|-------------|-------|-----------|
| 480 | 4-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-N-(4-(フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン   | 460 | B3 | 0.162       | 0.013 | 0.112     |
| 481 | N-(4-(フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イルスルファニル)フェニル)-4-(6-メチル-3-ピリジニル)-1-フタラジンアミン  | 462 | B3 | 0.341       | 0.002 | 0.032     |
| 482 | N-(4-(フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イルスルファニル)フェニル)-4-(5-メチル-2-ピリジニル)-1-フタラジンアミン  | 462 | B3 | 0.415       | 0.004 | 0.036     |
| 483 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン         | 465 | B3 | 0.583       | 0.013 | 0.102     |
| 391 | 4-(5-クロロ-2-ピリジニル)-N-(4-(フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イルスルファニル)フェニル)-1-フタラジンアミン  | 482 | 特有 | 0.601       | 0.018 | 0.032     |
| 484 | 4-クロロ-N-(4-(2-(トリメチルシリル)フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イル)スルファニル)フェニル)-1-フタラジンアミン | 477 | B3 | >125,000000 | 0.107 | >1.200000 |
| 485 | N-(4-(フロ[3, 2-b]ピリジン-7-イルスルファニル)フェニル)-4-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-1-フタラジンアミン | 478 | 特有 | 0.479       | 0.005 | 0.069     |

10

20

30

40

|     |                                                                                                     |     |        |       |       |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-------|-------|-------|
| 398 | 4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-(4-(フロ<br>[3, 2-b]ピリジン-7-イルス<br>ルファニル)フェニル)-1-<br>フタラジンアミン                   | 479 | 特<br>有 | 1.729 | 0.059 | 0.009 |
| 486 | 4-(4-クロロフェニ<br>ル)-N-(4-((2-シクロプロ<br>ピルフロ[3, 2-b]ピリジン<br>-7-イル)スルファニル)フ<br>ェニル)-1-フタラジンアミ<br>ン       | 521 | B3     | 0.141 | 0.018 | 0.002 |
| 487 | 4-(3-アミノ-4-メチルフェ<br>ニル)-N-(4-((2-シクロプロ<br>ピルフロ[3, 2-b]ピリジン<br>-7-イル)スルファニル)<br>フェニル)-1-フタラジンア<br>ミン | 516 | B3     |       |       | 0.006 |
| 488 | N-(4-(フロ[3, 2-b]ピリジ<br>ン-7-イルスルファニル)フ<br>ェニル)-4-(6-メチル-2-ピ<br>リジニル)-1-フタラジンア<br>ミン                  | 462 | B3     | 1.295 | 0.015 | 0.241 |
| 489 | 7-((4-((4-(4-クロロフェ<br>ニル-1-フタラジニル)アミ<br>ノ)フェニル)スルファニ<br>ル)フロ[3, 2-b]ピリジン<br>-2-カルボニトリル              | 506 | B3     | 0.090 | 0.019 | 0.017 |
| 490 | 7-((4-((4-(3-アミノ-4-メ<br>チルフェニル)-1-フタラジ<br>ニル)アミノ)フェニル)ス<br>ルファニル)フロ[3, 2-b]ピ<br>リジン-2-カルボニトリル       | 501 | B3     | 0.090 | 0.013 | 0.009 |

10

20

30

|     |                                                                                              |     |        |       |       |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-------|-------|-------|
| 491 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((2-メチルフロ<br>[3, 2-b]ピリジン-7-イル)<br>スルファニル)フェニ<br>ル)-1-フタラジンアミン            | 495 | B3     | 0.150 | 0.039 | 0.037 |
| 492 | 4-(3-アミノ-4-メチルフェ<br>ニル)-N-(4-((2-メチルフ<br>ロ [3, 2-b]ピリジン-7-イ<br>ル)スルファニル)フェニ<br>ル)-1-フタラジンアミン | 490 | B3     | 0.142 | 0.046 | 0.021 |
| 493 | 4-(5-クロロ-2-ピリジニル<br>-N-(4-(1, 5-ナフチリジン<br>-4-イルチオ)フェニル)-1-<br>フタラジナミン                        | 493 | B3     | 0.020 | 0.002 | 0.016 |
| 494 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1, 6-ナフチリジン-4-<br>イル)チオ)フェニ<br>ル)-4-(4-メチル-2-チエニ<br>ル)-1-フタラジンアミン          | 508 | B3     | 0.026 | 0.017 | 0.009 |
| 495 | 4-(2-フルオロフェニ<br>ル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1, 5-ナフチリジン-4-<br>イル)チオ)フェニル)-1-フ<br>タラジンアミン            | 506 | A1     | 0.150 | 0.026 | 0.024 |
| 399 | N-(4-((6-アミノ-4-キノリ<br>ニル)チオ)フェニル)-4-フ<br>エニル-1-フタラジンアミ<br>ン                                  | 472 | 特<br>有 | 0.286 | 0.025 | 0.019 |
| 496 | 4-フェニル-N-(4-((7-((トリフルオロメチル)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                                | 525 | C2     | 1.037 | 0.374 | 0.397 |

10

20

30

40

|     |                                                                                |     |    |            |       |           |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------|-----|----|------------|-------|-----------|
| 497 | 4-フェニル-N-(4-((7-((トリフルオロメチル)オキシ)-4-キノリニル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン                   | 541 | B3 | >25.000000 | 0.333 | 0.079     |
| 498 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((7-((トリフルオロメチル)オキシ)-4-キノリニル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン            | 559 | B3 | 0.183      | 0.165 | 0.078     |
| 499 | 4-(4-メチル-2-チエニル)-N-(4-((7-((トリフルオロメチル)オキシ)-4-キノリニル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン         | 561 | B3 | 0.277      | 0.363 | 0.052     |
| 500 | 8-((4-((4-(4-クロロフェニル)-1-フタラジニル)(メチル)アミノ)フェニル)オキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン          | 506 | 特有 | >25.000000 | 4.170 | >1.200000 |
| 501 | 4-(1-ベンゾフラン-5-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン        | 528 | A1 | 0.029      | 0.058 | 0.014     |
| 502 | 4-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 542 | A1 | 0.027      | 0.009 | 0.006     |

10

20

30

|     |                                                                                     |     |    |       |       |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 503 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-フタラジンアミン            | 510 | A5 | 0.020 | 0.007 | 0.014 |
| 504 | 4-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン    | 530 | A1 | 0.017 | 0.032 | 0.006 |
| 505 | 4-(2-(エチルオキシ)-1,3-チアゾール-4-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 539 | A2 | 0.016 | 0.014 | 0.022 |
| 506 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-(1,3-チアゾール-4-イル)-1-フタラジンアミン            | 495 | A2 | 0.748 | 0.089 | 0.067 |
| 507 | 4-(4-(2,2-ジフルオロエチル)-1-ピペラジニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 560 | A5 | 0.152 | 0.042 | 0.018 |
| 508 | N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-N'-(3-(メチルスルファニル)プロピル)-1,4-フタラジンジアミン     | 515 | A5 | 0.082 | 0.009 | 0.072 |

10

20

30

40

|     |                                                                                  |     |    |       |       |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 509 | 4-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルスルファニル)フェニル)-1-フタラジンアミン                  | 489 | A1 | 0.317 | 0.013 | 0.008 |
| 510 | 6,7-ジフルオロ-4-(4-メチル-2-チオフェニル)-N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン           | 498 | A1 | 0.320 | 0.050 | 0.017 |
| 401 | N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-4-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジニル)-1-フタラジンアミン | 493 | 特有 | 0.847 | 0.052 | 0.187 |
| 511 | N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-4-(1-メチルエトキシ)-1-フタラジンアミン              | 470 | A4 | 0.585 | 0.069 | 0.094 |
| 512 | 4-エトキシ-N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-4-(1-メチルエトキシ)-1-フタラジンアミン       | 456 | A4 | 0.501 | 0.120 | 0.033 |
| 513 | N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1-フタラジンアミン       | 510 | A4 | 0.231 | 0.030 | 0.059 |

10

20

30

|     |                                                                               |     |    |       |       |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 514 | N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-4-(メチルスルファニル)-1-フタラジンアミン           | 458 | A4 | 0.189 | 0.010 | 0.020 |
| 515 | 4-(2-メトキシエトキシ)-N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-1-フタラジンアミン          | 486 | A4 | 0.072 | 0.012 | 0.018 |
| 516 | 4-(3-クロロフェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン           | 522 | B3 | 0.088 | 0.068 | 0.025 |
| 517 | 4-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-N-(4-(4-キノリニルチオ)フェニル)-1-フタラジナミン                        | 501 | B3 | 0.150 | 0.017 | 0.011 |
| 518 | 4-(3-クロロフェニル)-N-(4-チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルチオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン              | 497 | A1 | 0.218 | 0.010 | 0.016 |
| 519 | N-(3-フルオロ-4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン           | 506 | B3 | 0.083 | 0.053 | 0.009 |
| 520 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-(4-(メチルオキシ)-1-ピペリジニル)-1-フタラジンアミン | 524 | A5 | 0.027 | 0.017 | 0.004 |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |     |    |       |       |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 521 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-(1-ピロリジニル)-1-フタラジンアミン                  | 481 | A5 | 0.112 | 0.025 | 0.021 |
| 522 | 4-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-N-(3-フルオロ-4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 550 | B3 | 0.009 | 0.022 | 0.001 |
| 523 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)-1-ピペリジニル)-1-フタラジンアミン    | 563 | A5 | 0.036 | 0.144 | 0.006 |
| 524 | N-メチル-N'-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-N-プロピル-1,4-フタラジンジアミン              | 482 | A5 | 0.098 | 0.099 |       |
| 525 | 4-(4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン     | 516 | A1 | 0.013 | 0.028 |       |
| 526 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-(4-モルホリニル)-1-フタラジンアミン                  | 496 | A5 | 0.294 | 0.032 | 0.025 |

10

20

30

40

|     |                                                                                      |     |    |       |       |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 527 | 4-(4-クロロ-1-ピペリジニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン             | 530 | A5 | 0.036 | 0.138 | 0.004 |
| 528 | N-(3-フルオロ-4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン        | 526 | B3 | 0.064 | 0.293 | 0.009 |
| 529 | 4-(4-メチル-3-(メチルオキシ)フェニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン       | 532 | B3 | 0.020 | 0.037 | 0.006 |
| 530 | 4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン         | 532 | B3 | 0.014 | 0.014 | 0.001 |
| 531 | 4-(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン         | 531 | A5 | 0.089 | 0.024 | 0.049 |
| 532 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-((3R)-3-(3-メチルオキシ)-1-ピペリジニル)-1-フタラジンアミン | 525 | A5 | 0.061 | 0.019 | 0.020 |

10

20

30

|     |                                                                                  |     |    |       |       |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 533 | N-(2-(メチルオキシ)エチル)-N'-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1,4-フタラジンアミン       | 485 | A5 | 0.045 | 0.030 | 0.062 |
| 534 | 4-((4-((4-(4-(メチルオキシ)-1-ピペリジニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)チオ)-7-キノリンカルボニトリル              | 519 | A5 | 0.035 | 0.020 | 0.006 |
| 535 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-N'-(3-(メチルオキシ)プロピル)-1,4-フタラジンジアミン     | 499 | A5 | 0.022 | 0.020 | 0.026 |
| 536 | 4-クロロ-N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-1-フタラジンアミン                      | 446 | B3 | 0.812 | 0.031 | 0.031 |
| 537 | N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-N'-(2-(2-ピリジニル)エチル)-1,4-フタラジンジアミン     | 532 | A5 | 0.198 | 0.111 | 0.002 |
| 538 | N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-4-(4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル)-1-フタラジンジアミン | 564 | A5 | 3.432 | 0.045 | 0.178 |

10

20

30

|     |                                                                                |     |    |       |       |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 539 | 4-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン           | 508 | A1 | 0.133 | 0.020 | 0.081 |
| 540 | N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-4-((3R)-3-メトキシ-1-ピロリジニル)-1-フタラジンアミン | 511 | A5 |       |       | 0.013 |
| 402 | 4-メトキシ-N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-1-フタラジンアミン                   | 442 | 特有 | 0.167 | 0.015 | 0.066 |
| 403 | N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-4-(2-(2-ピペリジニル)エトキシ)-1-フタラジンアミン     | 539 | 特有 | 0.239 | 0.005 | 0.037 |
| 541 | 4-シクロプロピル-N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-1-フタラジンアミン                | 452 | B3 | 0.393 | 0.025 | 0.038 |
| 542 | N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                             | 396 | B3 | 0.319 | 0.041 | 0.382 |
| 543 | 4-シクロプロピル-N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                   | 436 | B3 | 0.581 | 0.044 | 0.281 |

10

20

30

40

|     |                                                                                  |     |    |       |       |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 404 | 4-((4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)アミノ)-1-フタラジンカルボニトリル                   | 437 | 特有 | 0.447 | 0.009 | 0.063 |
| 544 | 4-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-N-(4-(4-キノリニルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                            | 470 | B3 | 0.126 | 0.012 | 0.008 |
| 544 | 4-(4-クロロフェニル)-6,7-ジフルオロ-N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン       | 542 | A1 | 0.116 | 0.031 | 0.041 |
| 545 | 4-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-6,7-ジフルオロ-N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 537 | A1 | 0.085 | 0.020 | 0.012 |
| 546 | 4-(2-クロロフェニル)-N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                 | 507 | A1 | 0.723 | 0.135 |       |
| 547 | N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-1-フタラジンアミン                            | 412 | B3 | 0.335 | 0.020 |       |
| 548 | N-(4-((6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-(1-ピペリジニル)-1-フタラジンアミン               | 495 | B3 | 0.270 | 0.031 | 0.036 |

10

20

30

40

|     |                                                                               |     |    |       |       |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 549 | N-(4-((6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン        | 508 | B3 | 0.098 | 0.064 | 0.009 |
| 550 | 4-(5-クロロ-2-ピリジニル)-N-(4-((6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン       | 523 | B3 | 0.107 | 0.022 | 0.016 |
| 551 | 4-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-N-(4-((6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 516 | B3 | 0.096 | 0.017 | 0.002 |
| 552 | N-(4-((6-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン       | 492 | B3 | 0.056 | 0.036 | 0.010 |
| 553 | 4-(6-メチル-3-ピリジニル)-N-(4-(1,5-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン                    | 473 | A1 | 0.042 | 0.005 | 0.001 |
| 554 | N-(4-((6-(メチルオキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-4-(5-メチル-2-ピリジニル)-1-フタラジンアミン              | 486 | B3 | 0.172 | 0.011 | 0.108 |
| 555 | 4-(3,3-ジメチル-1-ピペリジニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン   | 523 | A5 | 0.102 | 0.105 | 0.064 |

10

20

30

40

|     |                                                                             |     |    |            |           |           |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------|-----|----|------------|-----------|-----------|
| 556 | 4-(3,5-ジメチル-1-ピペリジニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 523 | A5 | 0.116      | 0.159     | 0.026     |
| 557 | 4-(4-フルオロ-1-ピペリジニル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン   | 513 | A5 | 0.161      | 0.059     | 0.026     |
| 558 | 4-(1-メチルエチル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン          | 454 | B3 | 0.378      | 0.041     | 0.100     |
| 559 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((2-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン          | 511 | B3 | 0.168      | 0.098     | 0.018     |
| 560 | 4-(5-クロロ-2-ピリジニル)-N-(4-((2-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン       | 512 | B3 | 0.416      | 0.081     | 0.023     |
| 561 | 4-フェニル-N-(4-(4-キナゾリニルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン                                    | 458 | B3 | >25.000000 | >5.000000 | >1.200000 |
| 562 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(4-キナゾリニルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                            | 476 | C2 | 0.107      | 0.006     | 0.026     |

10

20

30

|     |                                                                                                |     |    |            |       |           |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|------------|-------|-----------|
| 563 | 4-((8aS)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-(1H)-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 536 | A5 | 0.023      | 0.009 | <0.002300 |
| 405 | 8-((4-((4-(5-クロロ-2-ピリジニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)チオ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン                            | 509 | 特有 | 0.042      | 0.007 | 0.036     |
| 564 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((6-(メチルオキシ)-4-キナゾリニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                                  | 506 | C2 | >25.000000 | 0.129 | 0.043     |
| 565 | N-(4-((6-(メチルオキシ)-4-キナゾリニル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン                               | 492 | C2 | 0.686      | 0.108 | 0.030     |
| 566 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(3-(メチルオキシ)-4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                | 536 | B3 | 0.093      | 0.043 | 0.191     |
| 567 | N-(3-(メチルオキシ)-4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン             | 522 | B3 | 0.092      | 0.041 | 0.227     |

10

20

30

40

|     |                                                                         |     |    |            |            |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------|-----|----|------------|------------|-------|
| 568 | 4-(4-メチル-2-チエニル)-N-(4-(4-キナゾリニルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                     | 462 | C2 | 0.233      | 0.011      | 0.034 |
| 569 | 8-((4-((4-(4-クロロフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン        | 492 | 特有 | 0.128      | 0.013      | 0.115 |
| 570 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン   | 496 | B3 | 0.050      | 0.008      | 0.008 |
| 571 | 4-フェニル-N-(4-((6-((トリフルオロメトキシ)オキシ)-4-キノリニル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン           | 541 | B3 | >25.000000 | >25.000000 | 0.060 |
| 572 | 4-(4-メチル-2-チエニル)-N-(4-((6-((トリフルオロメトキシ)オキシ)-4-キノリニル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 561 | B3 | >25.000000 | 0.114      | 0.055 |
| 573 | N-(4-((5,7-ビス(メチルオキシ)-4-キナゾリニル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン    | 522 | C2 | 0.042      | 0.365      | 0.011 |
| 574 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((6-((トリフルオロメトキシ)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン   | 559 | B3 | 0.752      | 0.810      | 0.119 |

10

20

30

40

|     |                                                                                                    |     |    |       |       |       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 575 | 4-(4-メチル-2-チエニル)-N-(4-((6-((トリフルオロメトキシ)オキシ)-4-キノリニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                           | 545 | B3 | 0.226 | 0.026 | 0.112 |
| 576 | 4-(5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン         | 533 | A5 | 0.077 | 0.021 | 0.013 |
| 577 | 4-フェニル-N-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-4-イルチオ)フェニル)-1-フタラジンアミン                                     | 462 | B3 | 0.428 | 0.081 | 0.025 |
| 578 | 4-(6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン          | 549 | A5 | 0.033 | 0.032 | 0.007 |
| 579 | 4-(5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 534 | A5 | 0.228 | 0.005 | 0.054 |

10

20

30

|     |                                                                                               |     |    |       |       |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-------|-------|-------|
| 580 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-((9aR)-オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)-1-フタラジンアミン | 550 | A5 | 0.023 | 0.236 | 0.005 |
| 581 | N-(4-(5,7-ビス(メチルオキシ)-4-キナゾリニル)チオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                                      | 518 | B1 | 1.131 | 0.006 | 0.036 |
| 582 | 4-((8aR)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 536 | A5 | 0.029 | 0.008 | 0.006 |
| 583 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-(6-(メチルオキシ)-3-ピリジニル)-1-フタラジンアミン                  | 519 | A1 | 0.028 | 0.005 | 0.005 |
| 584 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-((9aR)-オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)-1-フタラジンアミン | 550 | A5 | 0.009 | 0.006 | 0.005 |

10

20

30

|     |                                                                                               |         |    |       |       |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----|-------|-------|-------|
| 585 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-((9aS)-オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル)-1-フタラジンアミン | 550     | A5 | 0.036 | 0.42  | 0.018 |
| 586 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-((4aR, 8aS)-オクタヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)-1-フタラジンアミン    | 533     | C2 | 0.124 | 0.033 | 0.028 |
| 587 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-((4aS, 8aR)-オクタヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)-1-フタラジンアミン    | 533     | C2 | 0.217 | 0.017 | 0.140 |
| 588 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-(6-メチル-3-ピリジニル)-1-フタラジンアミン                       | 503     | A1 | 0.051 | 0.008 | 0.004 |
| 589 | 8-((4-((4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)チオ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン                            | 494     | 特有 | 0.019 | 0.020 | 0.007 |
| 590 | N-(4-((5,7-ビス(メチルオキシ)-4-キナゾリニル)オキシ)フェニル)-4-(4-クロロフェニル)-1-フタラジンアミン                             | 536.538 | B3 | 0.027 | 0.005 | 0.004 |

10

20

30

40

|     |                                                                                     |          |    |       |       |           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|----|-------|-------|-----------|
| 591 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(チエノ[3,2-b]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン                        | 482, 484 | C1 | 0.250 | 0.022 | 0.115     |
| 592 | 4-((4-((4-フェニル-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-6-キノリンカルボニトリル                                 | 466      | C1 | 0.338 | 0.082 | 0.147     |
| 593 | 4-((メチルオキシ)メチル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-6-フェニル-3-フタラジンアミン       | 466      | B4 | 0.526 | 0.051 | >1.200000 |
| 594 | 6-(1,3-ベンゾジオキサール-5-イル)-4-エチル-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-3-フタラジンアミン | 494      | B4 | 0.094 | 0.023 | 0.202     |
| 595 | N-(4-エチル-6-(4-メチルフェニル)-3-ピリダジニル-N'-(7-メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1,4-ベンゼンジアミン         | 463      | C4 | 0.102 | 0.058 | 0.083     |
| 596 | 4-((4-((4-エチル-6-(4-メチルフェニル)-ピリダジニル)アミノ)フェニル)アミノ)-7-キノリンカルボニトリル                      | 457      | C4 | 0.160 | 0.681 | 0.084     |

10

20

30

|     |                                                                                                         |          |    |       |       |           |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|----|-------|-------|-----------|
| 597 | N-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                                        | 518      | B1 | 0.246 | 0.595 | 0.061     |
| 598 | N-(4-((6,7-ビス(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-(4-クロロフェニル)-1-フタラジンアミン                                 | 552, 554 | B3 | 0.135 | 0.256 | 0.028     |
| 599 | N-(4-((7-ブロモピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                                            | 521, 532 | G2 | 0.794 | 0.186 | >1,200000 |
| 406 | 8-((4-((4-(4-クロロフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)チオ)-3-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン                              | 538, 540 | 特有 | 0.034 | 0.010 | <0.002300 |
| 600 | 4-((7R, 8aS)-7-フルオロヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-1-フタラジンアミン | 554      | A5 | 0.014 | 0.004 | 0.007     |
| 407 | 5-(4-((4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-1-フタラジニル)-3-チエニル)メタノール                              | 508      | 特有 | 0.016 | 0.012 | 0.012     |

10

20

30

|     |                                                                                                                                 |     |        |       |       |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-------|-------|-------|
| 601 | 4-((8aS)-7,7-ジフルオロ<br>ヘキサヒドロピロロ<br>[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イ<br>ル)-N-(4-((7-(メチルオキ<br>シ)-1,5-ナフチリジン-4-<br>イル)チオ)フェニル)-1-フ<br>タラジンアミン  | 572 | A5     | 0.021 | 0.009 | 0.005 |
| 408 | 4-(4-(フルオロメチル)-2-<br>チエニル)-N-(4-((7-(メチ<br>ルオキシ)-1,5-ナフチリジ<br>ン-4-イル)オキシ)フェニ<br>ル)-1-フタラジンアミン                                   | 510 | 特<br>有 | 0.024 | 0.013 | 0.025 |
| 602 | 4-((8aR)-7,7-ジフルオロ<br>ヘキサヒドロピロロ<br>[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イ<br>ル)-N-(4-((7-(メチルオキ<br>シ)-1,5-ナフチリジン-4-<br>イル)オキシ)フェニル)-1-<br>フタラジンアミン | 556 | B2     | 0.018 | 0.005 | 0.051 |
| 602 | N-(4-((7-(メチルオキ<br>シ)-1,5-ナフチリジン-4-<br>イル)チオ)フェニ<br>ル)-4-((10aR)-オクタヒド<br>ロピラジノ[1,2-a]アゼピ<br>ン-2(1H)-イル)-1-フタラ<br>ジンアミン         | 564 | A5     | 0.017 | 0.013 | 0.012 |
| 604 | N-(4-((7-(メチルオキ<br>シ)-1,5-ナフチリジン-4-<br>イル)オキシ)フェニ<br>ル)-4-((10aR)-オクタヒド<br>ロピラジノ[1,2-a]アゼピ<br>ン-2(1H)-イル)-1-フタラ<br>ジンアミン        | 548 | B2     | 0.027 | 0.083 | 0.087 |

10

20

30

40

|     |                                                                                 |             |    |            |       |       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------|-------------|----|------------|-------|-------|
| 605 | N-(4-((7-(メチルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)チオ)フェニル)-4-(4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル)-1-フタラジンアミン | 574         | A5 | 0.803      | 0.035 | 0.018 |
| 606 | N-(6-((5,7-ビス(メチルオキシ)-4-キナゾリニル)オキシ)-3-ピリジニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン                  | 503         | B4 | >25.000000 | 0.324 | 0.292 |
| 607 | N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル)-1-フタラジンアミン    | 558         | B2 | 2.822      | 0.022 | 0.482 |
| 608 | 4-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-1-フタラジンアミン       | 538         | A5 | 0.352      | 0.020 | 0.016 |
| 609 | 4-エチル-N-(4-((7-メトキシ-1,5-ナフチリジン-4-イル)スルファニル)フェニル)-6-(2-メトキシフェニル)-3-ピリダジンアミン      | 496         | B4 | 0.123      | 0.005 | 0.055 |
| 409 | 8-((4-((4-(4-クロロフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェノキシ)-1,5-ナフチリジン-3-オール                      | 492,<br>494 | 特有 | 0.020      | 0.033 | 0.032 |
| 610 | N-(4-((7-(ベンジルオキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-クロロフェニル)-1-フタラジンアミン           | 582,<br>584 | C2 | 0.047      |       | 0.014 |

10

20

30

40

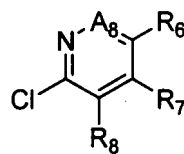
|     |                                                                |       |    |            |       |           |
|-----|----------------------------------------------------------------|-------|----|------------|-------|-----------|
| 611 |                                                                | 470   | A1 | >125.000   | 0.671 | >1.2000   |
| 612 |                                                                | 471   | G1 | 0.684      | 0.023 |           |
| 410 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(1-(7-(メチルオキシ)-4-キノリニル)エチル)フェニル)-1-フタラジンアミン | 522.1 | 特有 | 0.532      | 0.645 | 0.260     |
| 613 | 4-(4-クロロフェニル)-N-(4-(1-(7-(メチルオキシ)-4-キノリニル)エチル)フェニル)-1-フタラジンアミン | 517.2 | B3 | >25.000000 | 0.243 | >1.200000 |
| 614 | 4-((4-(4-クロロフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル(7-(メチルオキシ)-4-キノリニル)メタノール   | 519.1 | B3 | 0.223      | 0.046 | 0.053     |
| 615 | 4-((4-(4-クロロフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル(7-(メチルオキシ)-4-キノリニル)メタノン    | 517.2 | B3 | 0.300      | 0.039 | 0.150     |

【0579】

さらに、本発明は、式 I から I V の化合物を作製するための方法を提供する。例えば、一実施形態において、式 1 の化合物を作製する方法が提供され、この方法は、式 I の化合物を作製するために、式 A の化合物

【0580】

【化123】



A

を式 B の化合物

【0581】

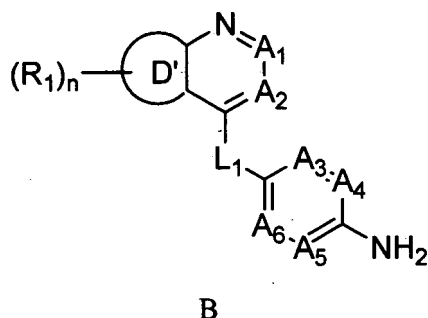
10

20

30

40

【化 1 2 4】



10

(式 A の化合物の A<sup>8</sup> 及び R<sup>6-8</sup> 並びに式 B の化合物の A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、D'、L<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、A<sup>3-6</sup> 及び n は、本明細書中に定義されているとおりである。) と反応させる工程を含む。この方法は、式 I I、I I I および I V の化合物を作製するためにも使用し得る。

【0 5 8 2】

上記実施例は式 I から I V の化合物を合成するための方法を提供するが、このような化合物を調製するために他の方法を使用し得る。本明細書中に記載されている手順において、工程は別の順序で実施することができ、必要であれば、さらなる保護／脱保護工程を前置又は後置し得る。

【0 5 8 3】

20

保護基の使用を伴う方法を使用し得る。特に、本発明の化合物を調製する際に、1 つ又はそれ以上の官能基（例えば、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ又はメルカプト基）が保護され、又は保護されることが必要であれば、それらは特異的な反応又は化学的な転化に関与しないことが予定されているので、様々な公知の慣用の保護基を使用し得る。例えば、複数の反応中心、キラル中心並びに反応試薬及び／又は条件に対して感受性を示す可能性を秘めた他の部位を有する、ペプチド、核酸、これらの誘導体及び糖など、天然及び合成化合物の合成において典型的に使用される保護基を使用し得る。

【0 5 8 4】

保護基は、前駆体中に既に存在し得、アシル化、エーテル化、エステル化、酸化、加溶媒分解及び類似の反応など、望ましくない二次反応に対して、関与する官能基を保護すべきである。容易に、すなわち、望ましくない副次的反応なしに除去（典型的には、加溶媒分解、還元、光分解又は生理的条件下に類似した条件下での酵素活性などの除去の他の方法によって達成される。）されることが保護基の特徴である。保護基は、最終産物中に存在すべきでないことも理解すべきである。当業者は、何れの保護基が本明細書に記載されている反応に適切であるかを知悉し、又は容易に確定することができる。

30

【0 5 8 5】

保護基による官能基の保護、保護基そのもの及び保護基の除去反応（一般に、「脱保護」と称される。）は、例えば、「J. F. W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, London and New York (1973), in T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York (1981), in The Peptides, Volume 3, E. Gross and J. Meienhofer editors, Academic Press, London and New York (1981), in Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4<sup>th</sup> edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974), in H.-D. Jakubke and H. Jescheit, Aminosäuren, Peptide, Proteine (Amino Acids, Pe

40

50

ptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel (1982), and in Jochen Lehmann, Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)」などの標準的な参考文献中に記載されている。

#### 【0586】

前記手順は、不活性溶媒、塩基（例えば、LDA、DIEA、ピリジン、 $K_2CO_3$  など）などのさらなる試薬、触媒及び上記のものの塩形態など、適切な反応条件をさらに使用し得る。中間体は、精製して若しくは精製せずに、単離され又は原位置で続行され得る。精製方法は本分野において公知であり、例えば、結晶化、クロマトグラフィー（液相及び気相など）、抽出、蒸留、倍散、逆相HPLCなどが含まれ、これらの多くは上記実施例において使用された。温度、時間、圧力及び雰囲気（不活性気体、周囲）などの反応条件は本分野において公知であり、適宜、反応に対して調整し得る。

10

#### 【0587】

本明細書に記載されている全ての合成操作は、溶媒又は希釈剤の不存在下又は（通常）存在下で実施することが可能である。当業者によって理解されるように、溶媒は、使用される出発材料及び他の試薬に関して不活性であるべきであり、使用される出発材料及び他の試薬を溶解すべきである。溶媒は、触媒、濃縮剤又は中和剤、例えば、イオン交換体、典型的には、例えば、 $H^+$ 形態の陽イオン交換体の不存在下又は存在下で、部分的に又は完全に、反応物質を可溶化することが可能であるべきである。反応の進行若しくは速度を許容し、及び／又は反応の進行若しくは速度に影響を与える溶媒の能力は、一般に、溶媒の種類及び特性、温度、圧力、アルゴン又は窒素下での不活性雰囲気などの大気条件及び濃度、並びに反応物そのものなどの反応条件に依存する。

20

#### 【0588】

本発明の化合物を合成するために反応を実施するのに適した溶媒には、水；エステル（低級アルキル-低級アルカノアート、例えば、EtOAcを含む。）；脂肪族エーテル、例えば、 $Et_2O$ 及びエチレングリコールジメチルエーテル又は環状エーテル、例えば、THFなどのエーテル；ベンゼン、トルエン及びキシレンなどの液体芳香族炭化水素；MeOH、EtOH、1-プロパノール、i-PrOH、n-及びt-ブタノールなどのアルコール； $CH_3CN$ などのニトリル； $CH_2Cl_2$ 、 $CHCl_3$ 及び $CCl_4$ などのハロゲン化された炭化水素；DMFなどの酸アミド；DMSOなどのスルホキシド；複素環式窒素塩基、例えば、ピリジンなどの塩基；低級アルカンカルボン酸、例えば、AcOHなどのカルボン酸；HCl、HBr、HF、 $H_2SO_4$ などの無機酸；低級アルカン酸無水物、例えば、無水酢酸などのカルボン酸無水物；シクロヘキサン、ヘキサン、ペンタン、イソペンタンなどの環状、直鎖又は分岐炭化水素、及び純粋に有機溶媒の組み合わせ又は水を含む溶媒の組み合わせ、例えば、水溶液など、これらの溶媒の混合物が含まれるが、これらに限定されない。これらの溶媒及び溶媒混合物は、反応の「実行（working-up）」において、並びに反応の処理において、及び／又はクロマトグラフィーなど、反応産物の単離においても使用され得る。

30

40

#### 【0589】

本発明は、式I、II、III及びIVの化合物の塩形態をさらに含む。塩形成基を有する本発明の化合物の塩は、慣用の様式で、又は当業者に公知の様式で調製され得る。例えば、本発明の化合物の酸付加塩は、酸での処理、又は適切な陰イオン交換試薬での処理によって取得され得る。2つの酸分子を有する塩（例えば、二ハロゲン化物）も、化合物当たり1つの酸分子を有する塩（例えば、一ハロゲン化物）へと転化され得る。これは、融解するまで加熱することによって、又は、例えば、固体として、高真空下、高温、例えば、 $50^\circ C$ から $170^\circ C$ で加熱することによって行われ得、化合物の1分子当たり酸の1分子が追い出される。

50

## 【0590】

酸塩は、通常、例えば、適切な塩基性因子で、例えば、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩又はアルカリ金属水酸化物、典型的には、炭酸カリウム又は水酸化ナトリウムで塩を処理することによって、遊離塩基化合物へ転化することができる。適切な酸及び塩基付加塩は、本明細書中の定義の部にさらに記載されている。

## 【0591】

本発明は、さらに、式 I、I I、I I I 及び I V の化合物のプロドラッグを包含する。例えば、ホスファート基は、アルコール基若しくはアミン基のプロドラッグ誘導体であり得、又はエステルはカルボン酸官能基のプロドラッグであり得る。化合物のインビボにおける生物学的利用性及び／又は他の薬物速度論的特性又は薬物動態学的特性を改善するために、式 I、I I、I I I 及び I V の所望の化合物中へ、ホスファート基を取り込ませ得る。

10

## 【0592】

本発明は、さらに、最終的に所望される化合物を取得する前に、記載されている合成手順から生成された構造などの「中間」化合物（単離されているかどうかを問わない。）を包含する。一過性の出発材料から工程を実施することによって得られる構造、何れかの段階で記載されている方法から分岐することによって得られる構造及び反応条件下で出発材料を形成する構造は全て、本発明において、「中間体」に含まれる。さらに、反応性誘導体又は塩の形態の出発材料を使用することによって作製された構造又は本発明に係る方法を用いて取得可能な化合物によって作製された構造及び本発明の化合物をインサイチュで加工することによって得られる構造も、本発明の範囲に属する。

20

## 【0593】

本発明の出発材料は、公知であり、市販されており、又は本分野において公知である方法を類推して、若しくは本分野において公知である方法に従って合成することが可能である。多くの出発材料が、公知の方法に従って調製され得、特に、実施例に記載されている方法を用いて調製することが可能である。出発材料を合成する際には、必要な場合、官能基は、適切な保護基で保護され得る。保護基、それらの導入及び除去は、上記されている。

## 【0594】

本発明の化合物は、一般に、1つ又はそれ以上の不斉炭素原子を有することができ、したがって、光学異性体の形態及びそのラセミ又は非ラセミ混合物の形態で存在することができる。光学異性体は、例えば、ジアステレオ異性体塩の形成によって、光学活性な酸又は塩基を用いた処理によって、慣用の工程に従って、ラセミ混合物を分割することによって取得することが可能である。適切な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸及びカンファースルホン酸であり、次いで、結晶化によってジアステレオ異性体の混合物が分離され、続いてこれらの塩から光学活性な塩基が遊離する。別の光学異性体の分離法は、鏡像異性体の分離を最大にするように最適に選択されたキラルクロマトグラフィーカラムを使用するものである。さらに別の利用可能な方法は、活性化された形態の光学的に純粋な酸又は光学的に純粋なイソシアナートなどのキラル試薬と、本発明の化合物を反応させることによって、共有ジアステレオ異性体分子を合成する。合成されたジアステレオ異性体は、クロマトグラフィー、蒸留、結晶化又は昇華などの慣用手段によって分離し、次いで、鏡像異性体的に純粋な化合物を与えるために加水分解することができる。本発明の光学的に活性な化合物は、同様に、光学的に活性な出発材料を使用することによって取得することができる。これらの異性体は、遊離酸、遊離塩基、エステル又は塩の形態であり得る。

30

40

## 【0595】

本発明の化合物は、複数の互変異性形態でも表され得る。本発明は、本明細書中に記載されている全ての互変異性形態を明示的に含む。

## 【0596】

化合物は、シス若しくはトランス又は E 若しくは Z 二重結合異性体形態でも生じ得る。

50

このような化合物のこのような全ての異性体形態が、本発明に明示的に含まれる。本明細書に記載されている化合物の全ての結晶形態が、本発明に明示的に含まれる。

#### 【0597】

環部分（例えば、フェニル、チエニルなど）上の置換基は、特定の原子に結合させることができ、これにより、これらは、その原子に固定されることが予定され、又は、環部分（例えば、フェニル、チエニルなど）上の置換基は、特定の原子へ結合しないように描くことができ、これにより、これらは、H（水素）以外の原子によって未だ置換されていないあらゆる利用可能な原子に結合されることが予定される。

#### 【0598】

上記されており、本明細書中に記載されている阻害剤化合物を合成する上で有用な合成的化学的転化及び保護基の方法（保護及び脱保護）は本分野において公知であり、例えば、「R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky and A. Pozharski, Handbook of Heterocyclic Chemistry, 2<sup>nd</sup> edition (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne, Reductions by the Aluminum- and Borohydrides in Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> edition, Wiley-VCH, (1997); and L. Paquette, editor, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)」中に記載されているものが含まれる。

#### 【0599】

本発明の化合物は、選択的な生物学的特性を強化するために、適切な官能性を付加することによって修飾され得る。このような修飾は、本分野において公知であり、所定の生物学的区画（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）内への生物学的透過を増加させ、経口使用可能性を増加させ、注射による投与を可能にするために溶解度を増加させ、代謝を変化させ、及び排出速度を変化させる修飾が含まれる。例として、細胞壁などの疎水性の膜を通じた化合物の通過を増強させるために、本発明の化合物は、疎水性の基又は「脂状の」部分を取り込むように修飾され得る。

#### 【0600】

##### 生物学的評価

本発明の化合物（式 I から III）の薬理学的特性は、構造的な変化とともに変動するが、一般に、式 I から III の化合物によって保持される活性は、インビトロ及びインビボの両方で示され得る。以下に例示されている薬理学的アッセイは、本発明の化合物を用いて実施された。要約すれば、本発明の代表的な化合物は、25  $\mu$ M 未満の用量で、選択的に又は非選択的に、オーロラキナーゼの活性を阻害することが見出された。この活性は、本明細書中に記載されている癌を含む細胞増殖性疾患の予防及び治療における化合物の有用性を示す。

#### 【0601】

##### オーロラキナーゼ HTRF アッセイ

##### オーロラ A-TPX2-均一時間分解蛍光 (HTRF) キナーゼアッセイ

ビオチン化されたペプチド PLK をリン酸化する ATP の存在下でオーロラ A を用い

10

20

30

40

50

て、オーロラA H T R Fアッセイを開始する。反応を約120分間温置する。反応を停止するために、検出試薬を添加する。これらの薬剤は、酵素を希釈し、EDTAの存在によって金属をキレートすることによって反応を停止させる。添加後、検出試薬を平衡化させるために、アッセイを一晩温置する。

#### 【0602】

オーロラA H T R Fアッセイは、約41  $\mu$ Lの最終容量に対して、100% DMSO中の化合物1  $\mu$ L、ATP 20  $\mu$ L及びビオチン化されたPLK及びオーロラA-T P X 2 K D G S T 20  $\mu$ Lを含む。PLKの最終濃度は約1  $\mu$ Mである。ATPの最終濃度は、約1  $\mu$ M ( $K_m$  (a p p) = 1  $\mu$ M + / - 0.1) であり、オーロラAの最終濃度は約5 nmである。緩衝液の条件は、以下のとおりである：60 mM H E P E S p H 7.5、25 mM N a C l、10 mM M g C l、2 mM D T T、0.05% B S A。

10

#### 【0603】

検出試薬160  $\mu$ Lで、アッセイをクエンチし、停止させる。検出試薬は以下のとおりである。50 mM T r i s、p H 7.5、100 mM N a C l、3 mM E D T A、0.05% B S A、0.1% T w e e n 20から作製された緩衝液。読み取りの前に、0.0005 mg/mLのアッセイ中最終濃度のストレプトアビジン・アロフィコシアニン (S A - A P C) 及び0.02 nMの最終濃度のユーロピウム化された抗ホスホPLK抗体 (E u - 抗 P L K) をこれに添加する。

#### 【0604】

アッセイプレートは、D i s c o v e r y又はR u b y S t a r中の何れかで読み取る。e u 抗 P L Kは320 nmで励起し、615 nmで発光して、S A - A P Cを励起し、次いで、655 nmで発光する。615 nmでの遊離のE u - 抗 P L Kに対する655 nmでのS A - A P (ペプチドのリン酸化のためにE u - 抗 P L Kに近接することによって励起される。)の比は、基質のリン酸化を与える。

20

#### 【0605】

本明細書中に記載されている実施例の多くが検査され、活性化化合物であることが見出された。表Iは、以下の活性指標を用いて解釈され得る関連する生物データを含んでいる。選択された実施例29-45及び74-370は、オーロラキナーゼA H T R Fアッセイ中で、以下のように平均活性を示した。

「+」は、2.5  $\mu$ M - 500 nMの範囲の活性 ( $I C_{50}$ ) を表す。

30

「++」は、500 - 100 nMの範囲の活性 ( $I C_{50}$ ) を表す。

「+++」は、100 nM未満の活性 ( $I C_{50}$ ) を表す。

#### 【0606】

オーロラB-均一時間分解蛍光 (H T R F) キナーゼアッセイ

ビオチン化されたペプチドヒストンH3をリン酸化するATPの存在下でオーロラBを用いて、オーロラB H T R Fアッセイを開始する。反応を約90分間温置する。酵素を希釈し、EDTAの存在のために金属をキレートすることによって反応を停止させる検出試薬の添加によって、反応を消光する。添加後、検出試薬を平衡化させるために、アッセイを約60分間温置する。

#### 【0607】

40

オーロラB H T R Fアッセイは、41  $\mu$ Lの最終容積に対して、100% DMSO中の化合物1  $\mu$ L、ATP及びビオチン化されたH3 20  $\mu$ L及びオーロラB-F L H i s 20  $\mu$ Lを含む。ヒストンH3の最終濃度は0.1  $\mu$ Mである。ATPの最終濃度は、23  $\mu$ M ( $K_m$  (a p p) = 23  $\mu$ M + / - 2.6) であり、オーロラAの最終濃度は400 pMである。

緩衝液の条件は、以下のとおりである。50 mM H E P E S p H 7.5、5 mM N a C l、0.5 mM M g C l、0.5 mM M n C l、2 mM D T T、0.05% B S A。

#### 【0608】

検出試薬160  $\mu$ Lで、アッセイをクエンチし、停止させる。検出試薬は以下のとおりである。50 mM T r i s、p H 7.5、100 mM N a C l、3 mM E D T A、0.0

50

5 % B S A、0 . 1 % T w e e n 2 0 から作製された緩衝液。読み取りの前に、0 . 0 0 1 m g / m L のアッセイ中最終濃度のストレプトアビジン・アロフィコシアニン ( S A - A P C ) 及び 0 . 0 6 4 n M の最終濃度のユーロピウム化された抗ホスホヒストン H 3 抗体 ( E u - 抗 H 3 ) をこれに添加する。

#### 【0609】

アッセイプレートは、D i s c o v e r y 又は R u b y S t a r 中の何れかで読み取る。e u 抗 H i s H 3 は 3 2 0 n m で励起し、6 1 5 n m で発光して、S A - A P C を励起し、次いで、6 5 5 n m で発光する。6 1 5 n m での遊離の E u - 抗 H i s H 3 に対する 6 5 5 n m での S A - A P ( ペプチドのリン酸化のために E u - 抗 H i s H 3 に近接することによって励起される。 ) の比は、基質のリン酸化を与える。

10

#### 【0610】

本明細書中に記載されている実施例の多くが検査され、活性化化合物であることが見出された。表 I は、以下の活性指標を用いて解釈され得る関連する生物データを含んでいる。選択された実施例 2 9 - 4 5 及び 7 4 - 3 7 0 は、オーロラキナーゼ B H T R F アッセイ中で、以下のように平均活性を示した。

「+」は、2 . 5  $\mu$  M - 5 0 0 n M の範囲の活性 ( I C <sub>50</sub> ) を表す。

「++」は、5 0 0 - 1 0 0 n M の範囲の活性 ( I C <sub>50</sub> ) を表す。

「+++」は、1 0 0 n M 未満の活性 ( I C <sub>50</sub> ) を表す。

#### 【0611】

オーロラキナーゼ細胞ベースアッセイ

20

H e l a 細胞 2 4 時間倍数性プロトコール

このアッセイの目的は、細胞分裂の失敗を通じて、選択された個別の化合物が細胞中にデオキシリボ核酸 ( D N A ) 含量 ( 倍数性 ) を誘発する能力を評価することである。細胞周期分析は、ある細胞の D N A 含量の状態 ( 倍数性 ) を評価するための迅速で、効率的な方法である。培地 ( M E M + 1 0 % F B S ) 1 0 0  $\mu$  L 中の ( H e L a 細胞 ( 1  $\times$  1 0 <sup>4</sup> の H e L a 細胞 / ウェル ) を 9 6 ウェルプレート ( P a c k a r d V i e w ) 中に播種し、2 4 時間 3 7  $^{\circ}$  C で培養し、5 % C O <sub>2</sub> 雰囲気中に維持された。翌日、阻害剤化合物 ( 1 0 p t . 0 . 0 0 2 4 - 1 . 2 5  $\mu$  m o l / L の範囲の用量 ) で細胞を 2 4 時間処理した。化合物を D M S O 中に系列希釈した ( 0 . 2 5 % 最終濃度 ) 。核染色に備えて、細胞を固定し ( 3 . 7 % ホルムアルデヒド及び 1 % グルタルアルデヒド ) 、透過処理した ( 1 % B S A 及び 0 . 2 % T r i t o n X - 1 0 0 を加えた 1  $\times$  P B S ) 。0 . 5  $\mu$  g / m L の H o e c h e s t 3 3 3 4 2 核染色 ( 1 0 m g / m l の原液、I n v i t r o g e n 、 C A 、カタログ番号 H 3 5 7 0 ) を用いて、暗所で、室温にて 4 5 分間、ウェルプレートを染色した。吸引によって核染色を除去し、洗浄緩衝液で細胞を洗浄した。C e l l C y c l e バイオアプリケーションを用いて、細胞の D N A 倍数性データを獲得するために、C e l l o m i c s A r r a y S c a n V t i プレートリーダーを使用した。A c t i v i t y B a s e 5 . 1 c a ソフトウェアの補助を得て、「有効細胞数 / ウェル」、「4 N 細胞の % 」及び「> 4 N 細胞の % 」のそれぞれの数を計算し、X L F i t ソフトウェアを用いて用量曲線を作製した。X L F i t を用いて、最終 E C <sub>50</sub> I P 及び E C <sub>50</sub> 透過値 ( t r a n s i t v a l u e ) 並びに最大及び最小を各曲線に対して計算した。

30

40

#### 【0612】

アッセイが行われた化合物のうち、本明細書中の表中に提供されているように、2 4 時間細胞倍数性含量アッセイにおいて、多数の化合物が活性を示した。選択された実施例は、以下のように、D N A 倍数性アッセイにおいて平均活性を示した。

「+」は、2 . 5  $\mu$  M - 5 0 0 n M の範囲の活性 ( E C <sub>50</sub> ) を表す。

「++」は、5 0 0 - 1 0 0 n M の範囲の活性 ( E C <sub>50</sub> ) を表す。

「+++」は、1 0 0 n M 未満の活性 ( E C <sub>50</sub> ) を表す。

#### 【0613】

H C T 1 1 6 異種移植モデル

H C T 1 1 6 異種移植 ( ヒト大腸癌モデル ) 中で、本発明の化合物を評価した。オーロ

50

ラ阻害に応答して、細胞中で倍数性の顕著な増加を示したインビトロデータに基づいて、腫瘍モデル中で式 I - I V の化合物を評価するために、HCT 116 細胞を選択した。雌 HSD (Harlan Sprague Dawley) 無胸腺ヌードマウス中の皮下異種移植として、これらの細胞を増殖させた。0 日目に、matrigel 中の  $2 \times 10^6$  細胞をマウスの皮下に植え付けた。週当たり連続 2 日 (断続的スケジュール、2 日処理 - 5 日非処理など) 又は週 7 日間 (連続的スケジュール)、選択された週数に対して、表記の用量の本発明の化合物での経口処理を 10 日目に開始した。例えば、ある研究では、15、7.5 及び 3.75 mg/kg で 4 週間 (4 回の投薬サイクル)、週当たり 2 日処理、次いで 5 日日処理という断続的な投薬の枠組みで、選択された化合物試料を 1 日 2 回動物に投薬した。研究を通じて腫瘍増殖の阻害及び体重を測定し、ビヒクル対照群と比較した。体重を維持するために、研究を通じて、栄養補助食品を毎日全てのグループに与えた。最終好中球数をこの研究の終わりに計測した。ANOVA の後、Stat View ソフトウェア v 5.0.1 を用いる Scheffé 後知恵検定によって測定を行った。

10

#### 【0614】

##### 材料

組織培養；腫瘍細胞の植え付けのために、合計  $7.68 \times 10^8$  個の HCT 116 腫瘍細胞を含有する 10 のフラスコを採取した。無血清 McCoy's 5A 培地 + 50% matrigel 中、約  $2 \times 10^7$  細胞/mL の濃度になるように、HCT 116 細胞を再懸濁した。細胞の生存性は、約 99.3% であると測定された。

#### 【0615】

20

動物：約 14 週齢の雌無胸腺ヌードマウス (Harlan Sprague Dawley) を実験のために使用した。12 時間の明暗周期で、環境制御された部屋の中で (温度  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相対湿度  $50 \pm 20\%$ )、無菌飼育下のフィルターで蓋されたケージ当たり 5 匹のマウスを飼育した。動物には、市販のげっ歯類用の餌を与え、フィルターで精製された水道水を随意に与えた。食事のカルシウム及びリン含量は、それぞれ、1.2% 及び 1.0% であった。研究の少なくとも 1 週前に植え込まれたマイクロチップ (Biomedic Data Systems, Inc - Seaforth, DE) によって、マウスを個体ごとに同定した。第 0 日目に、マウスのわき腹の皮下に、 $2 \times 10^6$  の細胞 ( $100 \mu\text{L}$ ) を植え付けた。9 日目に、腫瘍を有するマウスを測定し、5 つのグループ ( $n = 10$ ) に無作為に割り振った。10 日目に、様々な化合物用量でのマウスの処理を開始した。研究の投薬期の長さは、一般に 4 週であった。投薬期間の間、マウスの腫瘍容積をデジタルカリパスで測定し、週に 2 回体重を測定した。腫瘍容積は以下のようにして計算した。腫瘍容積 ( $\text{mm}^3$ ) =  $[(W^2 \times L) / 2]$  (幅 (W) は 2 回の測定のうち小さい方として定義され、長さ (L) は 2 回の測定のうち大きい方として定義される。) 以下の実施例が、116 HCT 腫瘍異種移植モデルでの腫瘍増殖の阻害を示した。160 (3.75 mg/kg、1 日 2 回、2 日投薬スケジュールで -86% 阻害)；165 (2.5 mg/kg、1 日 2 回、2 日投薬スケジュールで -63% 阻害) 及び 2-7 (5.0 mg/kg、2 日投薬スケジュール QD で、-67% 阻害)。

30

#### 【0616】

##### 適応症

40

本発明の化合物は、オーロラキナーゼ調節活性、特に、阻害活性を有する。本発明の一実施形態において、式 I から I V の化合物の化合物の有効量を対象に投与することを含む、対象中のオーロラキナーゼ酵素を調節する方法が提供される。従って、本発明の化合物は、調節されない細胞増殖及び異常な細胞周期制御を含む細胞増殖疾患を治療するために使用し得る。化合物は、非腫瘍含有及び転移性組織など (これらに限定されない。) の正常な組織中での細胞の過剰増殖に関連する疾患を治療するためにも有用である。例えば、1 つの使用は、化学療法によって誘導された脱毛から毛包を保護することであり得る。

#### 【0617】

さらに、本発明の化合物は、癌及び他のオーロラキナーゼ媒介性の疾病又は疾患の予防又は治療に有用であるが、これらに限定されるものではない。例えば、本発明の化合物は

50

、膀胱、乳房、大腸、腎臓、肝臓、肺（小細胞肺癌を含む。）、食道、胆嚢、卵巣、膵臓、胃、頸部、甲状腺、前立腺及び皮膚（扁平上皮細胞癌を含む。）の癌を含む（これらに限定されない。）癌腫；リンパ系の造血性腫瘍（白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫及びバーキットリンパ腫）；骨髄系の造血性腫瘍（急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び前骨髄球性白血病）；間葉起源の腫瘍（繊維肉腫及び横紋菌肉腫、及び他の肉腫、例えば、軟組織及び骨）；中枢及び末梢神経系の腫瘍（星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫及びシュワン細胞腫など）；並びに他の腫瘍（悪性黒色腫、精上皮腫、奇形腫、骨肉種、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞癌及びカポジ肉腫）など、様々な固形及び血液由来の腫瘍の治療に有用である。

10

**【0618】**

本発明の化合物は、固形腫瘍、肉腫（特に、ユーイング肉腫及び骨肉腫）、網膜芽腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫瘍、造血性悪性腫瘍（白血病及びリンパ腫を含む。）、腫瘍によって誘導された肋膜又は心臓周囲の浸出物及び悪性の腹水の治療においても有用である。

**【0619】**

本発明の化合物は血小板を増加させ、巨核球の成熟速度を増加させ得るので、化学療法によって誘導された血小板減少症状を治療するためにも使用され得る。

**【0620】**

化合物は、角膜移植拒絶、眼の新血管新生、網膜の新血管新生（傷害又は感染後の新血管新生を含む。）、糖尿病性網膜症、水晶体後方繊維増殖症；網膜虚血；硝子体出血などの眼科的症状；胃潰瘍などの潰瘍性疾患；幼児性血管腫、咽頭鼻部の血管繊維腫及び骨の虚血壊死を含む血管腫などの病的であるが、悪性でない症状；並びに子宮内膜症などの雌性生殖系の疾患の治療のためにも有用である。化合物は、浮腫及び血管透過性亢進の症状の治療にも有用である。

20

**【0621】**

本発明の化合物は、外傷、放射線照射、子宮内膜症、卵巣過刺激症候群、全身性狼瘡、サルコイドーシス、滑膜炎、クローン病、鎌形赤血球貧血症、ライム病、類天疱瘡、ページェット病、過粘稠度症候群、オスラー・ウェーバー・レンデュ病（Osler-Weber-Rendu disease）、慢性炎症、慢性閉塞性肺疾患、喘息及び炎症性リウマチ又はリウマチ疾患後に、単純ヘルペス、帯状疱疹、AIDS、カポジ肉腫、原虫感染及びトキソプラズマ症発作などのウイルス感染症において望ましくない血管新生、浮腫又は間質沈着が起こる症状の治療においても有用である。化合物は、皮下脂肪の低下及び肥満の治療において

30

本発明の化合物は、網膜症及び黄斑変性の他に、眼及び黄斑浮腫、眼の新生血管疾患、強膜炎、放射性角膜切除術、ブドウ膜炎、ガラス体炎（vitritis）、近視、視窩、慢性網膜剥離、レーザー後の合併症、緑内障、結膜炎、スタルガルト病及びイールズ病などの眼の症状の治療においても有用である。

**【0622】**

本発明の化合物は、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、動脈硬化、血管閉塞及び頸動脈閉塞性疾患などの心血管症状の治療においても有用である。

40

**【0623】**

血管新生に影響を及ぼすキナーゼを調節する能力に基づいて、本発明の化合物は、増殖性疾患の治療及び療法においても有用である。特に、これらの化合物は、様々な炎症性リウマチ疾患、特に、関節リウマチ、若年性関節炎又は乾癬関節症を含む慢性多発性関節炎；腫瘍随伴症候群若しくは腫瘍誘発性炎症性疾患、混濁物質の浸出、全身性紅斑性狼瘡、多発性筋炎、筋炎、全身性強皮症又は混合型膠原繊維症などの膠原繊維症；感染後関節炎（身体の罹患部分に若しくは罹患部分中に、生きた病原生物を認めることができない。）強直性脊椎炎などの血清陰性脊椎関節炎；血管炎、サルコイドーシス若しくは関節症；又はこれらのさらなるあらゆる組み合わせなどの炎症性リウマチ又はリウマチ性、特に運

50

動器官における兆候の治療のために使用することができる。

【0624】

本発明の化合物は、アテローム性動脈硬化症、乾癬、血管腫、心筋血管新生、冠状動脈及び脳の側副、虚血性四肢血管新生、創傷治癒、消化性潰瘍、ヘリコバクター関連疾患、骨折、猫ひっかき熱、ルベオシス、血管新生緑内障及び糖尿病性網膜症又は黄斑変性などの網膜症のような病状に対する活性因子としても使用することができる。さらに、固形腫瘍、悪性腹水、造血性の癌及び甲状腺過形成（特に、グレーブス病）及び嚢胞（多嚢胞性卵巣症候群（スタイン・レーベンタール症候群）に特徴的な卵巣間質の血管過剰増生など）のような疾病は、増殖及び／又は転移のために血管細胞の増殖を必要とするので、これらの化合物の幾つかは、このような疾病に対する活性因子として使用することができる。

10

【0625】

本発明の化合物は、やけど、慢性肺疾患、発作、ポリープ、アナフィラキシー、慢性及びアレルギー性炎症、卵巣過剰刺激症候群、脳腫瘍関連脳浮腫、高地、外傷又は低酸素によって誘導された脳又は肺の浮腫、眼及び黄斑の浮腫、腹水、血管の透過性亢進、浸出、滲出、タンパク質の溢出又は浮腫が疾病の兆候である他の疾病に対する活性因子としても使用することができる。化合物は、タンパク質の溢出がフィブリン及び細胞外マトリックスの沈着をもたらし、間質の増殖を促進する疾患（例えば、繊維症、肝硬変及び毛根管症候群）を治療する上でも有用である。

【0626】

20

ヒトの治療に有用であるだけでなく、これらの化合物は、哺乳動物、げっ歯類などを含むペット、外来動物（*exotic animal*）及び家畜の獣医学的治療にも有用である。例えば、ウマ、イヌ及びネコなどの動物が、本発明によって提供される化合物で治療され得る。

【0627】

製剤

同じく本発明に含まれるのは、医薬として許容される1つ又はそれ以上の無毒の賦形剤及び／又は担体、希釈剤及び／又は佐剤（本明細書では、「賦形剤」物質と総称される。）とともに、並びに所望であれば、他の活性成分とともに、式IからIIIの活性化合物を含む医薬組成物（医薬とも称される。）のクラスである。本発明の医薬的に活性な化合物は、ヒト及び他の哺乳動物を含む患者に投与するための薬剤を作製するための慣用的な薬学の方法に従って加工され得る。

30

【0628】

本発明の化合物は、あらゆる適切な経路によって、好ましくは、このような経路に対して適合された医薬組成物の形態で、及び所期の治療に対して有効な用量で対象に投与され得る。本発明の化合物及び組成物は、例えば、経口、粘膜、局所、直腸、吸入スプレーなどの経肺的に、又は血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、胸骨内及び注入技術など、非経口的に、医薬として許容される慣用の担体、佐剤及びビヒクルなどの賦形剤を含有する投薬単位製剤で投与され得る。

【0629】

40

経口投与の場合、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、懸濁液又は液体の形態であり得る。医薬組成物は、好ましくは、活性成分の特定量を含有する投薬単位の形態で作製される。このような投薬単位の例は、錠剤又はカプセルである。例えば、これらは、約1から2000mg、典型的には約1から500mgまでの活性成分の量を含有し得る。ヒト又はその他の哺乳動物に対する適切な一日用量は、患者の症状及びその他の因子に応じて、幅広く変動し得るが、同じく、定型的な方法及び慣行を用いて決定することが可能である。

【0630】

投与される化合物の量、並びに本発明の化合物及び／又は組成物を用いた、病状を治療するための投薬治療計画は、対象の年齢、体重、性別及び医学的症状、疾病の種類、症状

50

の重度、投与の経路及び頻度並びに使用される具体的な化合物など、様々な要因に依存する。従って、投薬計画は幅広く変動し得るが、標準的な方法を用いて、定常的に決定することが可能である。約0.01から500mg/kg、有利には、約0.01と約50mg/kgの間、より有利には、約0.01と約30mg/kg体重の間の一日用量が適切であり得る。一日用量は、1日当たり1から4回の投薬で投与することができる。

#### 【0631】

治療目的の場合、本発明の活性化合物は、通常、表記投与経路に適した1つ又はそれ以上の「賦形剤」と組み合わされる。投薬をベースとして投与される場合には、最終製剤を形成するために、化合物は、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸及び硫酸のナトリウム塩及びカルシウム塩、ゼラチン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン及び／又はポリビニルアルコールとともに混合され得る。例えば、活性化合物及び賦形剤は、便利な投与のために、一般に認められた公知の方法によって、錠剤化され又はカプセル化され得る。適切な製剤の例には、丸薬、錠剤、軟及び硬殻ゲルカプセル、トローチ、経口溶解可能な形態及びこれらの遅延放出又は持続放出製剤が含まれるが、これらに限定されない。特に、カプセル又は錠剤製剤は、活性化合物との分散物として、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの1つ又はそれ以上の徐放剤を含有し得る。

10

#### 【0632】

乾癬及び他の皮膚症状の場合には、罹患部へ1日2回から4回、本発明の化合物の局所調製物を適用することが好ましい場合があり得る。

20

#### 【0633】

局所投与に適した製剤には、皮膚を通じての浸透に適した液体又は半液体調製物（例えば、リニメント剤、ローション、軟膏、クリーム、ペースト、懸濁液など）及び眼、耳又は鼻への投与に適した液滴が含まれる。本発明の化合物の活性成分の適切な局所用量は、1日1ないし4回、好ましくは1又は2回投与される0.1mgないし150mgである。局所投与の場合、活性成分は、製剤の0.001%ないし10%（w/w）、例えば1重量ないし2重量%を含み得るが、最大、製剤の10%w/wを含んでもよく、好ましくは5%w/w以下、より好ましくは0.1%ないし1%を含み得る。

#### 【0634】

軟膏中で製剤化される場合には、活性成分は、パラフィン軟膏基剤又は水混和性軟膏基剤の何れかとともに使用され得る。あるいは、活性成分は、水中油クリーム基剤中に製剤化され得る。所望であれば、クリームベースの水相には、例えば、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、ポリエチレングリコール及びこれらの混合物などの多価アルコールの少なくとも30%w/wが含まれ得る。局所製剤は、望ましくは、皮膚又は他の患部を通じて活性成分の吸収又は浸透を亢進させる化合物を含み得る。このような皮膚浸透亢進剤の例には、DMSO及び関連類縁体が含まれる。

30

#### 【0635】

本発明の化合物は、経皮装置によっても投与されることが可能である。好ましくは、経皮投与は、貯蔵器及び多孔性膜の種類又は固体マトリクスの種類の一つのパッチを使用して達成される。何れの場合も、活性因子が貯蔵器又はマイクロカプセルから膜を通じて、レシピエントの皮膚又は粘膜と接触している活性因子透過性接着剤へと継続的に送達される。活性因子が皮膚を通じて吸収される場合には、活性因子の調節された所定の流量がレシピエントに投与される。マイクロカプセルの場合には、被包薬は、膜としても機能し得る。

40

#### 【0636】

本発明の乳剤の油相は、公知の様式で公知の成分から構成され得る。前記相は単に乳化剤を含み得るが、少なくとも1つの乳化剤と脂肪若しくは油との又は脂肪及び油の両者との混合物を含み得る。好ましくは、親水性乳化剤は、安定化剤として作用する親油性乳

50

剤とともに包含される。また、前記乳化剤は、油及び脂肪の両者を包含することが好ましい。一緒に、安定化剤を有し又は有さない乳化剤は、いわゆる乳化ワックスを作製し、前記ワックスは油及び脂肪とともに、クリーム製剤の油性の分散相を形成するいわゆる乳化軟膏ベースを構成する。本発明の製剤における使用に適した乳化剤及び乳剤安定化剤には、単独で又はワックス若しくは本分野で周知の他の材料とともに、例えば、トウイーン60、スパン80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリルが含まれる。

#### 【0637】

医薬乳剤製剤に使用され得る多くの油中での活性化合物の溶解性は極めて低いので、製剤に適した油又は脂肪の選択は、望ましい化粧品特性を達成することを基礎としている。従って、チューブ又は他の容器からの漏出を回避するために、クリームは、好ましくは、適切な稠度を有する、脂肪分が多くない、非染色性の洗い流し可能な製品であるべきである。ジオソアジピン酸塩、ステアリン酸イソセチル、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシルなどの直鎖若しくは分岐鎖の一塩基性若しくは二塩基性アルキルエステル又は分岐鎖エステルの混和物が使用され得る。これらは、必要とされる特性に応じて、単独で又は組み合わせで使用され得る。あるいは、白色軟質パラフィン及び／又は流動パラフィン又は他の鉱油などの高融点脂質が使用できる。

#### 【0638】

眼への局所投与に適した製剤には、活性成分が適切な賦形剤、特に前記活性成分のための水性溶媒中に溶解又は懸濁される点眼薬も含まれる。活性成分は好ましくは、0.5ないし20%、有利には0.5ないし10%、特に約1.5% w/wの濃度でこのような製剤中に存在する。

#### 【0639】

非経口投与のための製剤は、水性又は非水性等張性滅菌注射溶液又は懸濁液の形態であり得る。これらの溶液又は懸濁液は、経口投与用の製剤中で使用するために挙げられている賦形剤、担体若しくは希釈剤の1つ若しくはそれ以上を使用して、又は他の適切な分散剤若しくは湿潤剤及び懸濁剤を使用することによって、滅菌粉末又は顆粒から調製され得る。化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガントゴム及び／又は多様な緩衝液中に溶解され得る。他の佐剤及び投与の様式は、薬学の分野において、広く周知である。また、活性成分は、生理的食塩水、デキストロース若しくは水を含む適切な担体を有する組成物として、又はシクロデキストリン（すなわち、カプチゾール（Captisol））、共溶媒可溶化（すなわち、プロピレングリコール）若しくはミセル可溶化（すなわち、トウイーン80）を有する組成物として、注射によっても投与され得る。

#### 【0640】

注射可能な無菌調製物は、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液としての、非経口的に許容される無毒の希釈剤又は溶媒中の注射可能な無菌溶液又は懸濁液でもあり得る。使用され得る許容される媒体及び溶媒としては、水、リンゲル液、及び等張性塩化ナトリウム溶液が挙げられる。さらに、無菌の不揮発性油は、溶媒又は懸濁培地として、慣用的に使用される。この目的のため、全ての無刺激性の不揮発性油が使用され得、合成モノグリセリド又はジグリセリドが含まれる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸によって、注射可能物の調製における使用が見出される。

#### 【0641】

経肺投与の場合、医薬組成物は、エアロゾルの形態で又は乾燥粉末エアロゾルを包含する吸入剤とともに投与され得る。

#### 【0642】

薬物の直腸投与のための坐薬は、通常温度では固体であるが、直腸温では液体であり、

10

20

30

40

50

従って直腸中で融解して薬物を放出するココアバター及びポリエチレングリコールなどの適切な非刺激性賦形剤と薬物を混合することによって調製することができる。

【0643】

医薬組成物は、滅菌などの慣用の医薬的操作へ供され得、及び／又は保存料、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝液等の慣用の佐剤を含有し得る。錠剤及び丸薬は、さらに、腸溶コーティングとともに調製されることが可能である。このような組成物は、湿潤剤、甘味料、香料及び芳香剤などの佐剤も含み得る。

【0644】

組み合わせ

本発明の化合物は、唯一の活性な薬剤として投薬又は投与することが可能であるが、1つ又はそれ以上の本発明の化合物と組み合わせる又はその他の因子と一緒に使用することも可能である。組み合わせとして投与される場合、治療剤は、同時に、若しくは異なる時点で順次に投与される別個の組成物として調合することが可能であり、又は治療剤は、単一の組成物として与えることが可能である。

10

【0645】

本発明の化合物及び別の薬剤の使用を定義する上での「同時療法」（又は「組み合わせ療法」という用語は、薬物の組み合わせの有益な効果を与える治療計画において、順次に、各薬剤を投与することを含むものとし、及びこれらの活性剤の固定された比を有する単一のカプセル中又は各薬剤に対する複数の別個のカプセル中のように、実質的に同時にこれらの薬剤を同時投与することも含むものとする。

20

【0646】

具体的には、本発明の化合物の投与は、放射線療法又は新生物若しくは細胞毒性剤などとともに、癌の予防又は治療において、当業者に公知のさらなる療法と組み合わせられ得る。

【0647】

固定された用量として調合される場合には、このような組み合わせ産物は、一般に認められた投薬量範囲内で本発明の化合物を使用する。また、式 I から I I I の化合物は、組み合わせ製剤が不適切である場合には、公知の抗癌又は細胞毒性剤とともに、順次に投与され得る。本発明は、投与の順序において限定されるものではなく、本発明の化合物は、公知の抗癌又は細胞毒性剤の投与前、投与と同時又は投与後の何れにおいても投与され得る。

30

【0648】

商業的使用、臨床的評価及び前臨床開発において利用可能な多数の抗新生物剤が存在し、組み合わせ薬物化学療法による新生物の治療のために選択される。このような抗新生物剤は、幾つかの主要なカテゴリー、すなわち、抗生物質型薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫学的薬剤、インターフェロン型薬剤及び分類不能な薬剤のカテゴリーに属する。

【0649】

あるいは、本発明の化合物は、VEGFR阻害剤、p38阻害剤及びCDK阻害剤、TNF阻害剤、メタロマトリックスプロテアーゼ阻害剤(MMP)、セレコキシブ、ロフェ

40

コキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ及びエトリコキシブを含むCOX-2阻害剤、NSAID、SOD模倣物質又は $\alpha$ v $\beta$ 3阻害剤を含む他のキナーゼ阻害剤などの、他の抗新生物剤との同時療法においても使用され得る。

【0650】

先の記述は、本発明の例示に過ぎず、本発明を、開示された化合物に限定することを意図するものではない。当業者に自明の変形及び変更は、添付の特許請求の範囲で定義されている本発明の範囲及び性質に属することが意図されている。挙げられている全ての参考文献、特許、出願及び公報は、参照により、本明細書中に記載されているのと同様に、その全体が本明細書中に組み込まれる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

|                 |           |                 |         |
|-----------------|-----------|-----------------|---------|
| C 0 7 D 401/14  | (2006.01) | C 0 7 D 401/14  |         |
| C 0 7 D 495/04  | (2006.01) | C 0 7 D 495/04  | 1 0 5 A |
| C 0 7 D 491/048 | (2006.01) | C 0 7 D 471/04  | 1 0 4 Z |
| A 6 1 K 31/519  | (2006.01) | C 0 7 D 491/048 |         |
| A 6 1 K 31/551  | (2006.01) | C 0 7 D 471/04  | 1 1 8 Z |
| A 6 1 P 43/00   | (2006.01) | A 6 1 K 31/519  |         |
| A 6 1 P 35/00   | (2006.01) | A 6 1 K 31/551  |         |
| A 6 1 P 35/02   | (2006.01) | A 6 1 P 43/00   | 1 1 1   |
| A 6 1 P 7/04    | (2006.01) | A 6 1 P 35/00   |         |
| A 6 1 P 9/00    | (2006.01) | A 6 1 P 35/02   |         |
| A 6 1 P 27/02   | (2006.01) | A 6 1 P 7/04    |         |
| A 6 1 P 1/04    | (2006.01) | A 6 1 P 9/00    |         |
| A 6 1 P 9/10    | (2006.01) | A 6 1 P 27/02   |         |
| A 6 1 P 7/06    | (2006.01) | A 6 1 P 1/04    |         |
| A 6 1 P 29/00   | (2006.01) | A 6 1 P 9/10    |         |
| A 6 1 P 11/08   | (2006.01) | A 6 1 P 7/06    |         |
| A 6 1 P 11/06   | (2006.01) | A 6 1 P 29/00   |         |
| A 6 1 P 17/02   | (2006.01) | A 6 1 P 11/08   |         |
| A 6 1 P 31/22   | (2006.01) | A 6 1 P 11/06   |         |
| A 6 1 P 31/18   | (2006.01) | A 6 1 P 17/02   |         |
| A 6 1 P 33/02   | (2006.01) | A 6 1 P 31/22   |         |
| A 6 1 P 27/06   | (2006.01) | A 6 1 P 31/18   |         |
| A 6 1 P 19/02   | (2006.01) | A 6 1 P 33/02   |         |
| A 6 1 P 21/00   | (2006.01) | A 6 1 P 27/06   |         |
| A 6 1 P 11/00   | (2006.01) | A 6 1 P 9/10    | 1 0 1   |
| A 6 1 P 17/06   | (2006.01) | A 6 1 P 19/02   |         |
| A 6 1 P 19/08   | (2006.01) | A 6 1 P 21/00   |         |
| C 0 7 D 519/00  | (2006.01) | A 6 1 P 11/00   |         |
|                 |           | A 6 1 P 17/06   |         |
|                 |           | A 6 1 P 29/00   | 1 0 1   |
|                 |           | A 6 1 P 19/08   |         |
|                 |           | C 0 7 D 519/00  | 3 1 1   |

- (72)発明者 シー, ピクター・ジエイ  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 2、サウザンド・オークス、カペラ・ウェイ・2 8 8  
1
- (72)発明者 デイーク, ホリー・エル  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 4 4 6、ブルツクライン、パーク・ストリート・1 2 4  
、アパートメント・3
- (72)発明者 ゲونسーマイヤー, ステファニー・デイー  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 5 5、メドフォード、ホイットニー・ロード・5 4
- (72)発明者 デュ, ビングフアン  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 3 9、ケンブリッジ、スプリングフィールド・ストリ  
ート・1 8
- (72)発明者 ホドウス, ブライアン・エル  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 3 9、ケンブリッジ、オールストン・ストリート・1  
6 3、ナンバー・3

- (72)発明者 マーテイン, マシユー・ダブリュ  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02474、アーリントン、フォレスト・ストリート・98
- (72)発明者 グエン, ハン・ニョ  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02474、アーリントン、ブラツトル・ストリート・185
- (72)発明者 オリビエリ, フィリップ・アール  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02129、チャールズタウン、パーカー・ストリート・27・ユニット・1
- (72)発明者 パンター, キヤスリーン  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02140、ケンブリッジ、ポーター・ロード・80、アパートメント・44
- (72)発明者 ロメロ, カリーナ  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02138、ケンブリッジ、ラモント・アベニュー・2
- (72)発明者 シエンケル, ローリー  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02114、ボストン、ロングフェロー・プレイス・4、アパートメント・3106
- (72)発明者 ホワイト, ライアン  
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02144、サマービル、ウイロー・アベニュー・34、ユニット・1

審査官 水島 英一郎

- (56)参考文献 特表2003-509500 (JP, A)  
国際公開第2005/118572 (WO, A1)  
特表2005-515176 (JP, A)  
国際公開第2005/118588 (WO, A1)  
国際公開第2005/095419 (WO, A1)  
特表2007-501854 (JP, A)  
特表平08-511787 (JP, A)  
特表2009-539878 (JP, A)  
特表2009-529047 (JP, A)  
特表2009-526761 (JP, A)  
特表2009-510113 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
CAplus (STN)  
REGISTRY (STN)