

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5280862号
(P5280862)

(45) 発行日 平成25年9月4日 (2013.9.4)

(24) 登録日 平成25年5月31日 (2013.5.31)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006.01)
 C O 7 D 409/14 (2006.01)
 C O 7 D 417/14 (2006.01)
 C O 7 D 471/04 (2006.01)
 C O 7 D 491/048 (2006.01)

C O 7 D 401/14 C S P
 C O 7 D 409/14
 C O 7 D 417/14
 C O 7 D 471/04 1 O 4 Z
 C O 7 D 471/04 1 O 6 C

請求項の数 19 (全 156 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-551471 (P2008-551471)
 (86) (22) 出願日 平成19年1月22日 (2007.1.22)
 (65) 公表番号 特表2009-528268 (P2009-528268A)
 (43) 公表日 平成21年8月6日 (2009.8.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/001714
 (87) 国際公開番号 W02007/087276
 (87) 国際公開日 平成19年8月2日 (2007.8.2)
 審査請求日 平成22年1月14日 (2010.1.14)
 (31) 優先権主張番号 60/761, 675
 (32) 優先日 平成18年1月23日 (2006.1.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 11/655, 642
 (32) 優先日 平成19年1月18日 (2007.1.18)
 (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

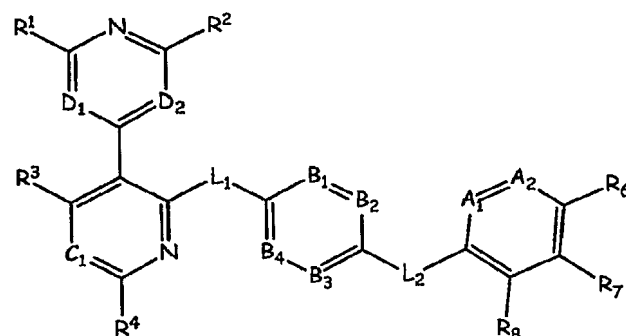
(54) 【発明の名称】 オーロラキナーゼ調節剤および使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 I I の化合物または該化合物の立体異性体、互変異体、溶媒和物もしくは製薬上許容される塩。

【化1】



II

〔式中、

A¹ および A² のそれぞれは独立に N であり；

B¹、B²、B³ および B⁴ のそれぞれは独立に N または C R⁵ であり、ただし B¹、B²、B³ および B⁴ のうちで N であるものは 2 個以下であり；

C^1 は N または CR^{10} であり ;

D^1 は N または CR^{11} であり ;

D^2 は N または CR^{12} であり ;

L^1 は O であり ;

L^2 は NR^3 であり ;

R^1 は、 OR^{14} 、 SR^{14} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $(CHR^{15})_nR^{14}$ 、 $(CHR^{15})_nR^{15}$ または R^{15} であり ; あるいは R^1 および R^{11} は、これらが結合している炭素原子と一体となって、O、N および S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでいても良い部分もしくは完全不飽和の炭素原子の 5 員もしくは 6 員環を形成しており、前記環は独立にオキソ、 R^{15} 、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ または $NR^{15}R^{15}$ の 1-3 個の置換基で置換されていても良く ;

R^2 は、H、ハロ、 NO_2 、CN、 C_{1-10} アルキルまたは C_{1-10} アルコキシであり ;

R^3 および R^4 のそれぞれは独立に、H、ハロ、ハロアルキル、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、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、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、またはジイソプロピルアミンであり ;

各 R^5 は独立に、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ または R^{15} であり ;

R^6 は、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、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、チエニル、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、ベンズイミダゾリル、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-ベンゾジオキサソリル、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、シクロヘブチルまたはピラニルであり、これらのそれぞれは独立に R^{15} の 1-5 個の置換基で置換されていても良く ;

R^7 および R^8 のそれぞれは独立に、 R^{13} 、 R^{14} または R^{15} であり ; あるいは

R^7 および R^8 は、これらが結合している炭素原子と一体となって、O、N または S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでいても良い完全飽和または部分もしくは完全不飽和の炭素原子の 5 員もしくは 6 員環を形成しており、前記環は独立に R^{13} 、 R^{14} または R^{15} の 1-4 個の置換基で置換されていても良く ;

R^{10} 、 R^{11} および R^{12} のそれぞれは独立に、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ または R^{15} であり ;

R^{13} は、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $OC(O)R^{14}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $COOR^{14}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $C(O)C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}(COOR^{14})$ 、 $NR^{15}(COOR^{15})$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}$

R^{15} 、 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ または $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$ であり；

R^{14} は、部分もしくは完全飽和または完全不飽和の 5-8 員単環式、6-12 員二環式または 7-14 員三環式環系であり、前記環系は単環式の場合は 1-3 個のヘテロ原子、二環式の場合は 1-6 個のヘテロ原子または三環式の場合は 1-9 個のヘテロ原子を含んでいても良い炭素原子から形成されており、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、各環の 0、1、2 もしくは 3 個の原子が独立に R^{15} の 1-5 個の置換基で置換されていても良く；

各 R^{15} 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} -チオアルコキシルまたは飽和または部分もしくは完全不飽和の 5-8 員単環式、6-12 員二環式または 7-14 員三環式環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1-3 個のヘテロ原子、二環式の場合は 1-6 個のヘテロ原子または三環式の場合は 1-9 個のヘテロ原子を含んでいても良い炭素原子から形成されており、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、前記 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} -チオアルコキシルおよび前記環系の環のそれぞれは独立にハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、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、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、ベンジルまたはフェニルの 1-5 個の置換基で置換されていても良く；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、 D^1 および D^2 のうちで N であるのは 1 以下である。]

【請求項 2】

A^1 および A^2 のそれぞれが独立に N であり；

B^1 、 B^2 、 B^3 および B^4 のそれぞれが独立に N または CR^5 であり、ただし B^1 、 B^2 、 B^3 および B^4 のうちで N であるのは 1 個以下であり；

C^1 が CR^{10} であり；

D^1 が N または CR^{11} であり；

D^2 が N または CR^{12} であり；

L^1 が O であり；

L^2 が NH であり；

R^1 が、H、ハロ、ハロアルキル、 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_{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、 NHR^{14} 、 NHR^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} または CH_2R^{15} であり；

R^2 が、H、ハロ、 NO_2 、CN、 C_{1-10} -アルキルまたは C_{1-10} -アルコキシルであり；

R^3 および R^4 のそれぞれが独立に、H であり；

各 R^5 が独立に、H、F、Cl、Br、 CH_3 、 C_2H_5 、 CF_3 、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $C(O)CH_3$ または $NHCH_3$ であり；

R^7 および R^8 のそれぞれが独立に、 R^{15} であり；

あるいは、 R^7 および R^8 は、これらが結合している炭素原子と一体となってフェニル

10

20

30

40

50

、ピリジルまたはピリミジニル環を形成しており、前記環は独立に R^{13} または R^{15} の1-4個の置換基で置換されていても良く；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} のそれぞれが独立に R^{15} である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が NH_2 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $(CHR^{15})_nR^{14}$ 、 $(CHR^{15})_nR^{15}$ または R^{15} であり；あるいは R^1 および R^{11} が、これらが結合している炭素原子と一体となって、O、NおよびSから選択される1-3個のヘテロ原子を含んでいても良い部分もしくは完全不飽和の炭素原子の5員もしくは6員環を形成しており、前記環は独立に R^{15} の1-3個の置換基で置換されていても良く；

R^2 が、H、ハロ、ハロアルキル、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、ブチル、イソブチルまたはtert-ブチルであり；

R^3 および R^4 のそれぞれが独立に、H、ハロ、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、メチル、メトキシ、エチルまたはエトキシであり；

各 R^5 が独立に、H、F、 CF_3 、CN、 NO_2 、 NH_2 、OHまたはメチルであり；

R^7 および R^8 のそれぞれが独立に、 R^{15} であり；

あるいは、 R^7 および R^8 は、これらが結合している炭素原子と一体となって、O、NまたはSから選択される1-3個のヘテロ原子を含んでいても良い部分もしくは完全不飽和の炭素原子の5または6員環を形成しており、前記環は独立に R^{13} 、 R^{14} または R^{15} の1-4個の置換基で置換されていても良く；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} のそれぞれが独立に、H、ハロ、ハロアルキル、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、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、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、ジプロピルアミンまたはジイソプロピルアミンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

A^1 および A^2 のそれぞれが独立にNであり；

R^7 および R^8 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、フェニル、ピリジルおよびピリミジニルから選択される環を形成しており、前記環は独立に R^{13} 、 R^{14} または R^{15} の1-4個の置換基で置換されていても良い、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

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、ピラジニル、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、チエニル、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、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリジニル、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、シクロヘプチルまたはピラニルであり、これらのそれぞれが独立に R^{15} の1-5個の置換基で置換されていても良い、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

C^1 がCHであり；

D^1 が N であり；
 D^2 が CR^{12} 、 R^{12} が H、ハロ、 NO_2 、CN、 C_{1-10} アルキルまたは C_{1-10} アルコキシルであり；
 L^1 が O であり；
 L^2 が NH であり；
 R^1 が、H、ハロ、ハロアルキル、アセチル、 C_{1-10} アルキル、 NH_2 または NHR^{15} であり；
 R^2 、 R^3 および R^4 のそれぞれが独立に、H、ハロ、 C_{1-10} アルキルまたは C_{1-10} アルコキシルであり；
 R^6 が、 CH_3 、 CF_3 、F、OH、 NH_2 の 1～3 個の置換基で置換されていても良い チエニルであり；
 R^7 および R^8 がこれらが、結合している炭素原子と一体となって、フェニルを形成しており、前記フェニル環は独立に R^{15} の 1～4 個の置換基で置換されていても良い、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 7】

2-(4-(4-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)アミノ)-1-フタラジニル)フェニル)エタノール；
 N-(5-(3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-2-ピリジニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン；
 N-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-フェニルフロ[2, 3-d]ピリダジン-7-アミン；
 N-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(3-メチル-5-イソチアゾリル)-1-フタラジンアミン；
 N-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(2, 6-ビス(メチルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン；
 (1R)-1-(4-(4-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)アミノ)-1-フタラジニル)フェニル)エタノール；
 N-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-6-(4-メチル-2-チエニル)-3-ピリダジンアミン；
4-フェニル-N-(6-(3-(2-(3-(1-ピペリジニル)プロピル)アミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)-1-フタラジンアミン；
 N-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)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；
 N-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-シクロヘキシル-1-フタラジンアミン；
 N-(4-(3-(2-(3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル)アミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)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；
 4-(6-メチル-2-ピリジニル)-N-(4-(3-(2-(3-(1-ピペラジニル)プロピル)アミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン；
 N-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(3-フルオロ-1-ピペリジニル)-1-フタラジンアミン；
 4-(2-(4-(4-フェニル-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-3-ピリジニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-オン；
 4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-N-(4-(3-(5, 6,

20

30

40

50

7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-2-ピリジニル) オキシ) フェニル)-1-フタラジンアミン;

N-(4-(3-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-2-ピリジニル) オキシ) フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン;

N-(6-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル) オキシ)-3-ピリジニル)-4-(5-メチル-2-ピリジニル)-1-フタラジンアミン;

N-(4-(3-(5-フルオロ-2-((3-(4-メチル-1-ピペラジニル) プロピル) アミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル) オキシ) フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン;

N-(4-(3-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ピリジニル) 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;

N-(4-(3-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ピリジニル) オキシ) フェニル)-4-(フェニルメチル)-1-フタラジンアミン;

N-(4-(3-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ピリジニル) 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;

N-(4-(3-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ピリジニル) オキシ)-3-フルオロフェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン;

N-(6-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル) オキシ)-3-ピリジニル)-4-(3-(メチルスルホニル) フェニル)-1-フタラジンアミン;

N-(4-(3-(2-((3-(2S, 5S)-2, 5-ジメチル-4-モルホリニル) プロピル) アミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル) オキシ) フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン;

N-(6-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル) オキシ)-3-ピリジニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン;

1-(4-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ)-1-フタラジニル)-3-ピペリジノール;

2-(4-(6-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル) オキシ)-3-ピリジニル) アミノ)-1-フタラジニル) フェノール;

N-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル) 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;

N-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル) 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;

2-(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)-3, 4'-ビピリジン-2'-アミン;

2-(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)-3, 4'-ビピリジン-2'-アミン;

2-(4-(4-メチル-6-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-3-ピリダジニル) アミノ) フェニル) オキシ)-3, 4'-ビピリジン-2'-アミン;

2-(4-(4-(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)-3, 4'-ビピリジン-2'-アミン;

N-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル) 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; および

N-(4-(2-(メチルオキシ)-6-(4-ピリジニル) フェニル) オキシ) フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン

から選択される請求項1に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項8】

有効用量の請求項1から7のうちのいずれか1項に記載の化合物および製薬上許容される担体を含む医薬品。

10

20

30

40

50

【請求項 9】

被験者での癌の治療用である請求項 8 に記載の医薬品。

【請求項 10】

被験者での固形腫瘍の大きさ減少または血液腫瘍の治療用である請求項 8 に記載の医薬品。

【請求項 11】

被験者での細胞増殖障害の治療用であるにおける請求項 8 に記載の医薬品。

【請求項 12】

2 - (4 - (4 - (4 - (3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) - 1 - フタラジニル) フェニル) エタノール; 10

N - (4 - (3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) フェニル) - 4 - (3 - メチル - 5 - イソチアゾリル) - 1 - フタラジンアミン;

N - (4 - (3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) フェニル) - 4 - (2, 6 - ビス (メチルオキシ) フェニル) - 1 - フタラジンアミン;

4 - フェニル - N - (6 - (3 - (2 - (3 - (1 - ピペリジニル) プロピル) アミノ) - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) - 3 - ピリジニル) - 1 - フタラジンアミン;

N - (4 - (3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) 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;

N - (4 - (3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) フェニル) - 4 - シクロヘキシル - 1 - フタラジンアミン; 20

N - (4 - (3 - (2 - (3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル) アミノ) - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) 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; および

4 - (6 - メチル - 2 - ピリジニル) - N - (4 - (3 - (2 - (3 - (1 - ピペラジニル) プロピル) アミノ) - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) フェニル) - 1 - フタラジンアミン;

から選択される化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項 13】

N - (4 - (3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) フェニル) - 4 - (3 - フルオロ - 1 - ピペリジニル) - 1 - フタラジンアミン; 30

N - (4 - (3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2 - ピリジニル) オキシ) フェニル) - 4 - フェニル - 1 - フタラジンアミン;

N - (6 - (3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) - 3 - ピリジニル) - 4 - (5 - メチル - 2 - ピリジニル) - 1 - フタラジンアミン;

N - (4 - (3 - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル) アミノ) - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) フェニル) - 4 - フェニル - 1 - フタラジンアミン;

N - (6 - (3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) - 3 - ピリジニル) - 4 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 - フタラジンアミン; 40

N - (6 - (3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) - 3 - ピリジニル) - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル) - 1 - フタラジンアミン;

N - (4 - (3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) 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;

N - (4 - (3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) 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;

N - (4 - (3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) 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; および

N - (4 - (2 - (メチルオキシ) - 6 - (4 - ピリジニル) フェニル) オキシ) フ 50

エニル) - 4 - フェニル - 1 - フタラジンアミン

から選択される化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項 1 4】

N - (4 - ((3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) フェニル) - 4 - (3 - メチル - 5 - イソチアゾリル) - 1 - フタラジンアミン ;

N - (4 - ((3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) フェニル) - 4 - (2 , 6 - ビス (メチルオキシ) フェニル) - 1 - フタラジンアミン ;

N - (4 - ((3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) 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 ;

N - (4 - ((3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) フェニル) - 4 - シクロヘキシル - 1 - フタラジンアミン ; 10

N - (4 - ((3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) フェニル) - 4 - (3 - フルオロ - 1 - ピペリジニル) - 1 - フタラジンアミン ;

N - (6 - (3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) - 3 - ピリジニル) - 4 - (5 - メチル - 2 - ピリジニル) - 1 - フタラジンアミン ;

N - (6 - ((3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) - 3 - ピリジニル) - 4 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 - フタラジンアミン ;

N - (6 - ((3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) - 3 - ピリジニル) - 4 - (4 - メチル - 2 - チエニル) - 1 - フタラジンアミン ; 20

N - (4 - ((3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) 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 ; および

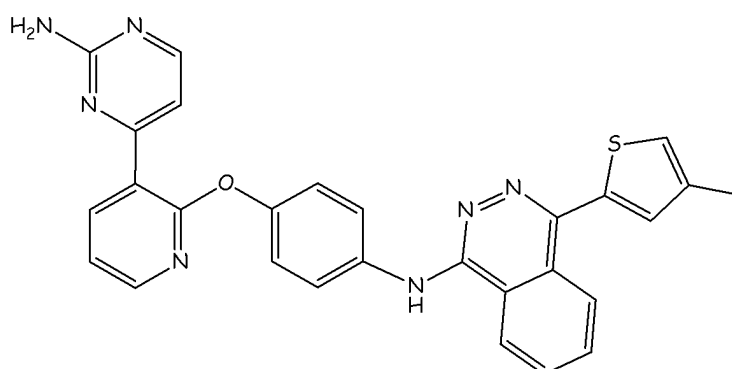
N - (4 - ((3 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - ピリジニル) オキシ) フェニル) - 4 - (5 - メチル - 2 - ピリジニル) - 1 - フタラジンアミン ;

から選択される化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項 1 5】

式

【化 2】



で表される化合物または該化合物の製薬上許容される塩。

【請求項 1 6】

請求項 1 2 ~ 1 5 のいずれか 1 つに記載の化合物の製薬上許容される酸付加塩。

【請求項 1 7】

請求項 1 2 ~ 1 5 のいずれか 1 つに記載の化合物の製薬上許容されるスルホン酸塩。

【請求項 1 8】

請求項 1 2 ~ 1 7 のいずれか 1 つに記載の化合物または製薬上許容される塩および製薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 9】

膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌、非小細胞肺癌、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、子宮頸癌、甲状腺癌、前立腺癌および皮膚癌のうちの 1 以上の治療に 50

おける請求項 18 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品の分野に関するものであり、より具体的には、オーロラキナーゼを調節する上で有用な化合物および組成物ならびに細胞増殖の管理および癌の治療を行う上で使用および方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

癌は、人類を苦しめる最も蔓延する疾患の一つであり、世界的に主要な死亡原因である。多くの異なる種類の癌の 1 以上の効果的な治療または治療法を見出そうとして、過去 20 年間にわたり、多くのグループが膨大な時間、努力および財源を投じてきた。しかしながら現在のところ、使用可能な癌の治療および療法のうち、かなりの程度で奏功するものはごく少数である。

10

【0003】

癌は多くの場合、未制御の細胞増殖を特徴とする。代表的には、細胞周期を介した増殖の進行を制御する細胞経路を担当する 1 以上の遺伝子に対する損傷が、細胞増殖の正常は調節を失わせる。これらの遺伝子は、細胞周期進行および細胞増殖を生じるタンパク質リン酸化などの一連の事象に関与する各種タンパク質をコードする。細胞周期化カスケード、特にタンパク質リン酸化で役割を果たす各種キナーゼタンパク質が特定されている。

20

【0004】

細胞周期、従って細胞増殖で役割を果たすことが認められたある種類のタンパク質が、オーロラキナーゼファミリーのタンパク質である。オーロラキナーゼ類は、セリン／トレオニンキナーゼファミリーのタンパク質の酵素であり、細胞周期の分裂中期時のタンパク質リン酸化において重要な役割を果たす。、オーロラ A、オーロラ B およびオーロラ C という 3 つの公知のオーロラキナーゼファミリーの構成員があり、これらは一般にそれぞれオーロラ 2、オーロラ 1 およびオーロラ 3 と称される。

【0005】

哺乳動物細胞周期における各オーロラキナーゼの具体的な機能について研究が行われている。オーロラ A は、静止期中に中心体に局在し、中心体の成熟においておよび紡錘体集合時の分離を維持する上で重要である。オーロラ B は分裂中期までの細胞周期の G2 相で動原体に局在し、分裂後期後に中心体に移る。オーロラ C は、減数分裂においてのみ機能すると考えられていたが、さらに最近では、オーロラ B との関係がより密接であることが認められ、減数分裂においていくつか重なる機能および類似の局在パターンを示す。各オーロラキナーゼは、高度に保存された触媒ドメインおよび大きさに変動がある非常に短い N 末端ドメインなどの共通の構造を共有するように思われる (R. Giet and C. Prigent, J. Cell. Sci., 112:3591-3601 (1999) 参照)。

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

40

オーロラキナーゼは、癌治療における可能性のある標的であるように思われる。オーロラキナーゼ類は、結腸癌、乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、膀胱癌、頭部癌、頸部癌、頸癌および卵巣癌などの各種癌において過剰に発現される。オーロラ A 遺伝子は、乳房、結腸、卵巣、肝臓、胃および膵臓の腫瘍の小集合で認められるアンプリコンの一部である。オーロラ B は、ほとんどの主要な種類の腫瘍で過剰発現されることも認められている。齧歯類線維芽細胞でのオーロラ B の過剰発現は形質転換を誘発し、それはオーロラ B が発癌性であることを示唆している。さらに最近では、オーロラ B mRNA 発現が、ヒト乳癌における染色体不安定性に関連付けられている (Y. Miyoshi et al., Int. J. Cancer, 92:370-373 (2001))。

【0007】

50

さらに、いくつかのグループによる 1 以上のオーロラキナーゼの阻害が、細胞増殖を阻害し、いくつかの腫瘍細胞系におけるアポトーシスを誘発することを示している。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たプログラム細胞死を促進することが認められている。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関心が集まっている。

【0008】

従って、オーロラキナーゼの阻害は、新規な抗癌剤開発のための有望なアプローチと見なされるようになった。例えば WO 04 / 039774 には、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類が記載されており、WO 04 / 037814 には、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類が記載されており、WO 04 / 016612 には、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-置換プリン誘導体が記載されており、WO 04 / 000833 には、オーロラ介在疾患の治療において有用なトリおよびテトラ置換ピリミジン化合物が記載されており、WO 04 / 092607 には、オーロラキナーゼの作働薬または拮抗薬としての化合物をスクリーニング、設計および評価する上で有用な結晶が記載されており、米国特許第 6919338 号および WO 03 / 055491 のそれぞれには、オーロラ 2 キナーゼの阻害薬としての置換キナゾリン誘導体が記載されている。

【課題を解決するための手段】

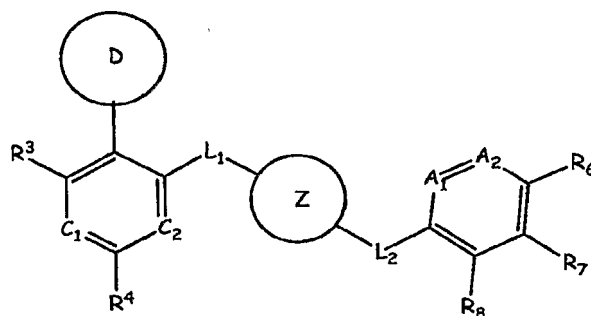
【0009】

本発明の簡潔な説明

本発明は、オーロラキナーゼ酵素類の 1 以上を調節し、癌などのオーロラキナーゼ介在の状態および／または疾患を治療する上で有用な新たな種類の化合物を提供する。本発明の 1 実施形態において、製薬上許容される塩を含む化合物は下記式 I によって定義される。

【0010】

【化 10】



I

[式中、A¹、A²、C¹、C²、D、L¹、L²、Z および R³ - ⁸ は本明細書で定義されている。]

【0011】

別の実施形態において本発明は、上記式 I と構造的に類似している式 II および III の化合物を提供する。

【0012】

本発明はまた、式 I - III の化合物の製造方法ならびにそのような方法で有用な中間体を提供する。

【0013】

本発明によって提供される化合物は、キナーゼ調節活性、特にオーロラキナーゼ阻害活性など（これに限定されるものではない。）の阻害活性を有する。

【0014】

これに関して本発明はさらに、癌の治療、予防、急性もしくは慢性処置用の医薬の調製および製造におけるこれら化合物ならびにこれらの製薬上許容される塩の使用を提供する

。従って、これらの化合物は、抗癌医薬の製造において有用である。詳細には、これらの化合物は、オーロラキナーゼ活性の阻害を介して障害の減弱または予防を行うための医薬の製造において有用である。例えば、1実施形態において本発明は、少なくとも一つの製薬上許容される担体、補助剤または希釈剤と組み合わせた治療上有効量の式 I、I I または I I I の化合物を含む医薬組成物（本明細書において医薬とも称される。）を提供する。

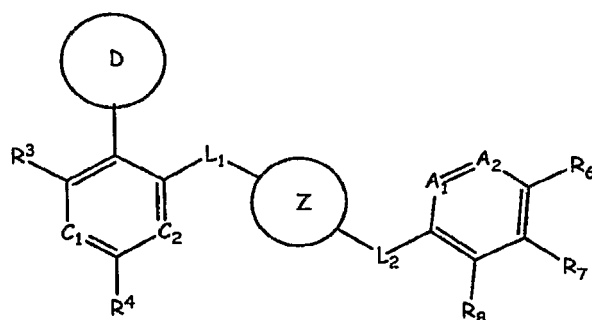
【0015】

発明の詳細な説明

本発明の1実施形態において、癌および炎症などのオーロラキナーゼ障害および関連障害の治療に有用な化合物は、下記式 I によって定義されるまたはこれの立体異性体、互変異体、溶媒和物、製薬上許容される塩、誘導体もしくはプロドラッグである。

【0016】

【化11】



I

[式中、

A^1 および A^2 のそれぞれは独立に N または CR^9 であり、ただし A^1 および A^2 のうちの少なくとも一方は N であり；

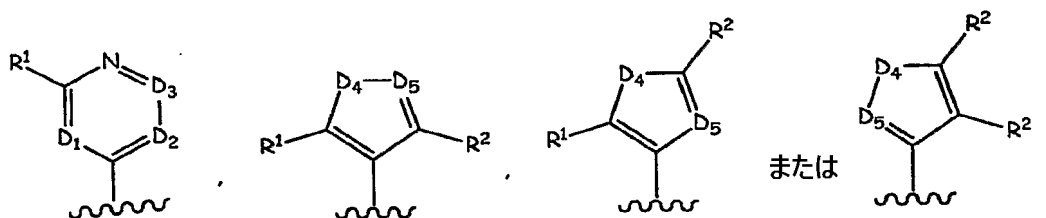
C^1 は N または CR^{10} であり；

C^2 は N または CH であり；

D は

【0017】

【化12】



であり、

D^1 は N または CR^{11} であり；

D^2 は N または CR^{12} であり；

D^3 は N または CR^2 であり；

D^4 は NR^{1a} 、O、S または CR^{12} であり；

D^5 は N または CR^2 であり；

R^1 は、H、 OR^{14} 、 SR^{14} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $(CHR^{15})_nR^{14}$ 、 $(CHR^{15})_nR^{15}$ または R^{15} であり；

R^{1a} は、H、CN または C_{1-10} アルキルであり；

あるいは R^1 は、 R^{11} および R^{1a} のいずれかおよびこれらが結合している炭素原子もしくは窒素原子と一体となって、O、N および S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでも良い部分もしくは完全不飽和の炭素原子の 5 員もしくは 6 員環を形成しており、この環は独立にオキソ、 R^{15} 、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、OC

(O) R^{15} 、COOR ^{15} 、C(O) R^{15} 、C(O) NR ^{15} R^{15} 、NR ^{14} R^{15} または NR ^{15} R^{15} の 1-3 個の置換基で置換されていても良く；

R^2 は、SR ^{14} 、OR ^{14} 、SR ^{15} 、OR ^{15} 、NR ^{14} R^{15} 、NR ^{15} R^{15} 、C(O) R^{14} 、C(O) R^{15} 、COOR ^{15} 、OC(O) R^{15} 、C(O) C(O) R^{15} 、C(O) NR ^{14} R^{15} 、C(O) NR ^{15} R^{15} 、NR ^{15} C(O) R^{14} 、NR ^{15} C(O) R^{15} 、NR ^{15} C(O) NR ^{14} R^{15} 、NR ^{15} C(O) NR ^{15} R^{15} 、NR ^{15} C(O) C(O) R^{15} 、NR ^{15} (COOR ^{15})、OC(O) NR ^{15} R^{15} 、S(O) $_2$ R^{14} 、S(O) $_2$ R^{15} 、S(O) $_2$ NR ^{14} R^{15} 、S(O) $_2$ NR ^{15} R^{15} 、NR ^{15} S(O) $_2$ NR ^{14} R^{15} 、NR ^{15} S(O) $_2$ NR ^{15} R^{15} 、NR ^{15} S(O) $_2$ R^{14} 、NR ^{15} S(O) $_2$ R^{15} または R^{15} であり；

L^1 は、NR ^{3} 、O、S、C(O)、S(O)、SO $_2$ または CR ^{3} R^3 であり；

L^2 は、NR ^{3} 、O、S、C(O)、S(O)、SO $_2$ または CR ^{3} R^3 であり；

Z は、完全不飽和の 5 から 6 員の第 1 の単環式環であり、前記第 1 の環は、(1) O、N または S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでも良い炭素原子から形成され、(2) O、N または S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでも良い炭素原子から形成される部分もしくは完全飽和または完全不飽和の 5 から 6 員の第 2 の単環式環に縮合していても良く、(3) 前記第 1 および第 2 の環のそれぞれの 0、1、2 または 3 個の原子は、独立に R^5 の 1-3 個の置換基で置換されていても良く；

R^3 および R^4 のそれぞれは独立に、SR ^{14} 、OR ^{14} 、SR ^{15} 、OR ^{15} 、NR ^{14} R^{15} 、NR ^{15} R^{15} 、C(O) R^{14} 、C(O) R^{15} 、COOR ^{15} 、OC(O) R^{15} 、C(O) C(O) R^{15} 、C(O) NR ^{14} R^{15} 、C(O) NR ^{15} R^{15} 、NR ^{15} C(O) R^{14} 、NR ^{15} C(O) R^{15} 、NR ^{15} C(O) NR ^{14} R^{15} 、NR ^{15} C(O) NR ^{15} R^{15} 、NR ^{15} C(O) C(O) R^{15} 、NR ^{15} (COOR ^{15})、OC(O) NR ^{15} R^{15} 、S(O) $_2$ R^{14} 、S(O) $_2$ R^{15} 、S(O) $_2$ NR ^{14} R^{15} 、S(O) $_2$ NR ^{15} R^{15} 、NR ^{15} S(O) $_2$ NR ^{15} R^{15} 、NR ^{15} S(O) $_2$ R^{14} 、NR ^{15} S(O) $_2$ R^{15} 、NR ^{15} S(O) $_2$ NR ^{14} R^{15} 、NR ^{15} C(O) C(O) NR ^{14} R^{15} 、NR ^{15} C(O) C(O) NR ^{15} R^{15} または R^{15} であり；

あるいは、 R^3 または R^4 のいずれかは、独立に R^{10} およびこれらが結合している炭素原子と一体となって、O、N または S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでも良い部分もしくは完全不飽和の炭素原子の 5 員もしくは 6 員環を形成しており、この環は独立に R^{13} 、 R^{14} または R^{15} の 1-3 個の置換基で置換されていても良く；

各 R^5 は独立に、SR ^{14} 、OR ^{14} 、SR ^{15} 、OR ^{15} 、NR ^{14} R^{15} 、NR ^{15} R^{15} 、C(O) R^{14} 、C(O) R^{15} 、COOR ^{15} 、OC(O) R^{15} 、C(O) C(O) R^{15} 、C(O) NR ^{14} R^{15} 、C(O) NR ^{15} R^{15} 、NR ^{15} C(O) R^{14} 、NR ^{15} C(O) R^{15} 、NR ^{15} C(O) NR ^{14} R^{15} 、NR ^{15} C(O) NR ^{15} R^{15} 、NR ^{15} C(O) C(O) R^{15} 、NR ^{15} (COOR ^{15})、OC(O) NR ^{15} R^{15} 、S(O) $_2$ R^{14} 、S(O) $_2$ R^{15} 、S(O) $_2$ NR ^{14} R^{15} 、S(O) $_2$ NR ^{15} R^{15} 、NR ^{15} S(O) $_2$ NR ^{15} R^{15} 、NR ^{15} S(O) $_2$ R^{14} 、NR ^{15} S(O) $_2$ R^{15} 、NR ^{15} S(O) $_2$ NR ^{14} R^{15} 、NR ^{15} C(O) C(O) NR ^{14} R^{15} 、NR ^{15} C(O) C(O) NR ^{15} R^{15} または R^{15} であり；

R^6 、 R^7 および R^8 のそれぞれは独立に、 R^{13} 、 R^{14} または R^{15} であり；

あるいは、 R^6 または R^8 のいずれかは、独立に R^7 およびこれらが結合している炭素原子と一体となって、O、N または S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでも良い完全飽和または部分もしくは完全不飽和の炭素原子の 5 員もしくは 6 員環を形成しており、その環は独立に R^{13} 、 R^{14} または R^{15} の 1-4 個の置換基で置換されていても良く；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} のそれぞれは独立に、SR ^{14} 、OR ^{14} 、SR ^{15} 、OR ^{15} 、NR ^{14} R^{15} 、NR ^{15} R^{15} 、C(O) R^{14} 、C(O) R^{15} 、C

10

20

30

40

50

OOR^{15} 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}(\text{COOR}^{15})$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ または R^{15} であり；

R^{13} は、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 COOR^{14} 、 COOR^{15} 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}(\text{COOR}^{14})$ 、 $\text{NR}^{15}(\text{COOR}^{15})$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ または $\text{NR}^{15}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ であり；

R^{14} は、部分もしくは完全飽和または完全不飽和の 5－8 員単環式、6－12 員二環式または 7－14 員三環式環系であり、この環系は単環式の場合は 1－3 個のヘテロ原子、二環式の場合は 1－6 個のヘテロ原子または三環式の場合は 1－9 個のヘテロ原子を含んでいても良い炭素原子から形成されており、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、各環の 0、1、2 もしくは 3 個の原子が独立に R^{15} の 1－5 個の置換基で置換されていても良く；

R^{15} 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_{3-10} －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} －チオアルコキシルまたは飽和または部分もしくは完全不飽和の 5－8 員単環式、6－12 員二環式または 7－14 員三環式環系であり、前記環系は単環式の場合は 1－3 個のヘテロ原子、二環式の場合は 1－6 個のヘテロ原子または三環式の場合は 1－9 個のヘテロ原子を含んでいても良い炭素原子から形成されており、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、前記の 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_{3-10} －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} －チオアルコキシルおよび前記環系の環のそれぞれは、独立にハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、メチル、メトキシル、エチル、エトキシル、プロピル、プロボキシル、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、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、ベンジルまたはフェニルの 1－5 個の置換基で置換されていても良く；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、(1) D^1 および D^2 のうちの 1 個以下が N であり、(2) L^1 および L^2 のそれぞれは独立に Z の第 1 の環に結合している。]

【0018】

従って、本発明の上記実施形態は、ピリジンおよびピリミジン D 環化合物を含んでおり、トリアジン D 環化合物 (D^1 および D^2 のいずれもそれぞれ N である。) は含まない。トリアジン D 環化合物 (式 III) については、本明細書で下記にて別の実施形態で記載されている。さらに、上記実施形態には、 L^1 および L^2 連結基のいずれも第 1 の Z 環に結合し、 L^1 および L^2 のうちの一方が第 1 の環上で置換されておらず、 L^1 および L^2

10

20

30

40

50

のうちの他方がZの第2の環上で置換されている化合物がある（Zは、例えば縮合環系である）。

【0019】

別の実施形態において、式Iには、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 A^1 および A^2 のそれぞれが独立にNまたは CR^9 であり、ただし A^1 および A^2 の少なくとも一方がNである化合物が含まれる。

【0020】

別の実施形態において、式Iには、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 A^1 がNである化合物が含まれる。

【0021】

別の実施形態において、式Iには、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 A^1 が CR^9 である化合物が含まれる。

【0022】

別の実施形態において、式Iには、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 A^2 がNである化合物が含まれる。

【0023】

別の実施形態において、式Iには、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 A^1 および A^2 のそれぞれが独立にNである化合物が含まれる。

【0024】

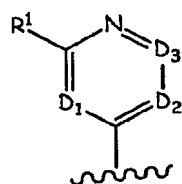
別の実施形態において、式Iには、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 A^2 が CR^9 である化合物が含まれる。

【0025】

別の実施形態において、式Iには、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、Dが

【0026】

【化13】



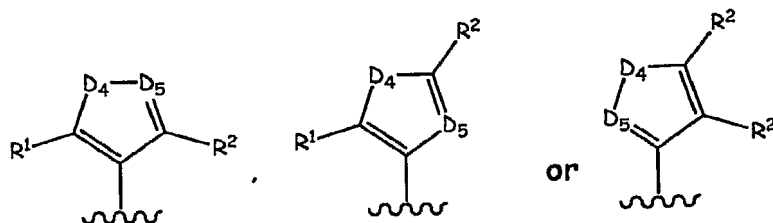
である化合物が含まれる。

【0027】

別の実施形態において、式Iには、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、Dが

【0028】

【化14】



である化合物が含まれる。

【0029】

別の実施形態において、式Iには、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 D^1 がNであり、 D^2 が CR^{12} である化合物が含まれる。

【0030】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 D^2 が N であり、 D^1 が CR^{11} である化合物が含まれる。

【0031】

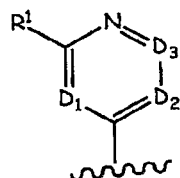
別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 D^1 が CR^{11} であり、 D^2 が CR^{12} である化合物が含まれる。

【0032】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、D が

【0033】

【化15】



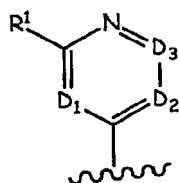
であり、 D^1 が N であり、 D^2 が CR^{12} であり、 D^3 が CH である化合物が含まれる。

【0034】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、D が

【0035】

【化16】



であり、 D^1 が CR^{11} であり、 D^2 が N であり、 D^3 が CH である化合物が含まれる。

【0036】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 C^1 が N または CR^{10} である化合物が含まれる。

【0037】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 C^1 が CR^{10} である化合物が含まれる。

【0038】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 C^2 が N または CH である化合物が含まれる。

【0039】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 C^2 が N である化合物が含まれる。

【0040】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 C^1 が CR^{10} であり、 C^2 が N であり、 R^2 が H、ハロ、 NO_2 、CN、 C_{1-10} アルキルまたは C_{1-10} アルコキシル化合物が含まれる。

【0041】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて C^1 が CR^{10} であり、 R^{10} 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 、アセチル、 C_{1-10} アルキルまたは C_{1-10} アルコキシルであり、

10

20

30

40

50

C^2 が N であり、 R^2 が H、ハロ、 NO_2 、CN、 C_{1-10} アルキルまたは C_{1-10} アルコキシルである化合物が含まれる。

【0042】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 L^1 が、 NR^3 、O、S、C(O)、S(O)、 SO_2 または CR^3R^3 である化合物が含まれる。

【0043】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 L^1 が O または S である化合物が含まれる。

【0044】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 L^1 が NR^3 である化合物が含まれる。

【0045】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 L^1 が NR^{15} である化合物が含まれる。

【0046】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 L^1 が NH である化合物が含まれる。

【0047】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 L^1 が C(O)、S(O) または SO_2 である化合物が含まれる。

【0048】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 L^1 が CR^3R^3 である化合物が含まれる。

【0049】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 L^2 が NR^3 、O、S、C(O)、S(O)、 SO_2 または CR^3R^3 である化合物が含まれる。

【0050】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 L^2 が O または S である化合物が含まれる。

【0051】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 L^2 が NR^3 である化合物が含まれる。

【0052】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 L^2 が NR^{15} である化合物が含まれる。

【0053】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 L^2 が NH である化合物が含まれる。

【0054】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 L^2 が C(O)、S(O) または SO_2 である化合物が含まれる。

【0055】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、L が CR^3R^3 である化合物が含まれる。

【0056】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 L^1 が NR^{13} 、O、 CHR^{13} 、S、C(O)、S(O) または SO_2 であり、 R^2 が H、ハロ、 NO_2 、CN、 C_{1-10} アルキルまたは C_{1-10} アルコキシル化合物

10

20

30

40

50

が含まれる。

【0057】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、Z の第 1 の単環式がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、チエニル、フリル、ピロリル、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、イソオキサゾリルまたはイソチアゾリルである化合物が含まれる。

【0058】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、Z の第 1 の単環式環が完全不飽和 6 員環であり、 L^1 および L^2 が Z の第 1 の単環式環上で互いにパラ配置である化合物が含まれる。

10

【0059】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 L^2 が NR^{15} 、O または S であり； R^3 、 R^4 および R^9 がそれぞれ独立に H であり； C^1 が CR^{10} であり；Z が、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、チエニル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、チエノピラゾリル、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、イソオキサゾリルまたはイソチアゾリルであり、 L^1 および L^2 がともに、環 Z 上で互いにパラ配置であり、環 Z が R^{15} のうちの 1-5 個の置換基で置換されていても良い化合物が含まれる。

20

【0060】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 L^1 および L^2 のそれぞれが独立に CHR^{15} 、 NR^{15} 、O、S または C (O) であり、 R^2 が H、ハロ、 NO_2 、CN、 C_{1-10} アルキルまたは C_{1-10} アルコキシルであり、 R^3 、 R^4 および R^9 がそれぞれ独立に H であり、 C^1 が CR^{10} である化合物が含まれる。

【0061】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^1 が H、 OR^{14} 、 SR^{14} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $(CHR^{15})_nR^{14}$ 、 $(CHR^{15})_nR^{15}$ または R^{15} である化合物が含まれる。

30

【0062】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^1 が H である化合物が含まれる。

【0063】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^1 が OR^{14} 、 SR^{14} 、 OR^{15} または SR^{15} である化合物が含まれる。

【0064】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^1 が $NR^{14}R^{15}$ または $NR^{15}R^{15}$ である化合物が含まれる。

40

【0065】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^1 が R^{15} である化合物が含まれる。

【0066】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^1 が C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシル、 C_{1-10} アルキル-アミノ-、アリール-アミノ-、アリール、ヘテロアリール、複素環、ヘテロアリール-アミノ-、アリール-アルキル-アミノ-、複素環-アルキル-アミノ-またはヘテロアリール-アルキル-アミノ-である化合物が含まれる。

【0067】

50

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^1 および R^{11} がそれらが結合している炭素原子と一体となって、O、N および S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでも良い部分もしくは完全不飽和の炭素原子の 5 員もしくは 6 員環を形成しており、前記環は独立に R^{15} 、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ または $NR^{15}R^{15}$ の 1-3 個の置換基で置換されていても良い化合物が含まれる。

【0068】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^2 が SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $C(O)C(O)R^{15}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}(COOR^{15})$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ または R^{15} である化合物が含まれる。

10

【0069】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^2 が H である化合物が含まれる。

20

【0070】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^2 が OR^{14} 、 SR^{14} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $C(O)R^{14}$ または $C(O)R^{15}$ である化合物が含まれる。

【0071】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^2 が $NR^{14}R^{15}$ または $NR^{15}R^{15}$ である化合物が含まれる。

【0072】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^2 が C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシル、 C_{1-10} アルキルアミノ、アリールアミノ、アリール、ヘテロアリール、複素環、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキルアミノ、複素環アルキルアミノまたはヘテロアリールアルキルアミノである化合物が含まれる。

30

【0073】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^3 および R^4 のそれぞれが独立に、であり SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $C(O)C(O)R^{15}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}(COOR^{15})$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$ または R^{15} である化合物が含まれる。

40

【0074】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^3 および R^4 独立にのそれぞれが H である化合物が含まれる。

【0075】

50

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^3 および R^4 のそれぞれが独立に R^{15} である化合物が含まれる。

【0076】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^3 および R^4 のそれぞれが独立に、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシル、 C_{1-10} アルキルアミノ、アリールアミノ、アリール、ヘテロアリール、複素環、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキルアミノ、複素環アルキルアミノまたはヘテロアリールアルキルアミノである化合物が含まれる。

【0077】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^3 または R^4 のいずれかが独立に、 R^{10} およびこれらが結合している炭素原子と一体となって、O、NまたはSから選択される1-3個のヘテロ原子を含んでいても良い炭素原子の部分もしくは完全不飽和の5員もしくは6員環を形成しており、前記環は独立に R^{13} 、 R^{14} または R^{15} の1-3個の置換基で置換されていても良い化合物が含まれる。

10

【0078】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、各 R^5 が独立に、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $C(O)C(O)R^{15}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}(COOR^{15})$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$ または R^{15} である化合物が含まれる。

20

【0079】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、各 R^5 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} アルコキシルまたは C_{1-10} チオアルコキシルである化合物が含まれる。

30

【0080】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、各 R^5 が独立に、H、ハロ、ハロアルキル、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、アセチル、 C_{1-10} アルキル、 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} アルコキシルまたは C_{1-10} チオアルコキシルである化合物が含まれる。

40

【0081】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、各 R^5 が独立に、H、Cl、Br、F、I、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 NO_2 、CN、アセチル、オキソ、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} アルキルアミノ、ベンジルまたはフェニルである化合物が含まれる。

【0082】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^6 が R^{13} である化合物が含まれる。

【0083】

50

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^6 が R^{1-4} である化合物が含まれる。

【0084】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 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、ピラジニル、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、チエニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、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、ベンズイミダゾリル、イミダゾ-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-ベンゾジオキサソリル、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、シクロヘプチルまたはピラニルであり、これらのそれぞれは独立に R^{1-5} の 1-5 個の置換基で置換されていても良い化合物が含まれる。

10

【0085】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^6 が R^{1-5} である化合物が含まれる。

20

【0086】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^7 が R^{1-3} である化合物が含まれる。

【0087】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^7 が R^{1-4} である化合物が含まれる。

【0088】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^7 が R^{1-5} である化合物が含まれる。

30

【0089】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^7 が H、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、NO₂、NH₂、SH、アセチル、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、C₄₋₁₀-シクロアルケニル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ-、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ-、C₁₋₁₀-アルコキシルまたは C₁₋₁₀-チオアルコキシルである化合物が含まれる。

【0090】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^7 が H、ハロ、ハロアルキル、C₁₋₁₀-アルキル、C₁₋₁₀-アルキルアミノ-、C₁₋₁₀-ジアルキルアミノ-または C₁₋₁₀-アルコキシルである化合物が含まれる。

40

【0091】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^8 が R^{1-3} である化合物が含まれる。

【0092】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^8 が R^{1-4} である化合物が含まれる。

【0093】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて

50

て、 R^8 が R^{15} である化合物が含まれる。

【0094】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^8 がH、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシル、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、SH、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} -アルコキシルまたは C_{1-10} -チオアルコキシルである化合物が含まれる。

【0095】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^8 がH、ハロ、ハロアルキル、 C_{1-10} -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-または C_{1-10} -アルコキシルである化合物が含まれる。

10

【0096】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^6 または R^8 のいずれかが、独立に R^7 およびこれらが結合している炭素原子と一体となって、O、NまたはSから選択される1-4個のヘテロ原子を含んでも良い完全飽和または部分もしくは完全不飽和の炭素原子の5員もしくは6員環を形成しており、この環は独立に R^{13} 、 R^{14} または R^{15} の1-3個の置換基で置換されていても良い化合物が含まれる。

20

【0097】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^7 および R^8 がこれらが、結合している炭素原子と一体となって、O、NまたはSから選択される1-3個のヘテロ原子を含んでも良い完全飽和または部分もしくは完全不飽和の炭素原子の5員もしくは6員環を形成しており、その環が独立に R^{13} 、 R^{14} または R^{15} の1-4個の置換基で置換されていても良い化合物が含まれる。

【0098】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^7 および R^8 がこれらが、結合している炭素原子と一体となってフェニル、ピリジンまたはピリミジン環を形成しており、この環は独立に R^{13} 、 R^{14} または R^{15} の1-4個の置換基で置換されていても良い化合物が含まれる。

30

【0099】

さらに別の実施形態において、直前の実施形態は、 A^1 および A^2 のそれぞれが独立にNであり、 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、ピラジニル、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、チエニル、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、ベンズイミダゾリル、イミダゾ-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、ペリジニル、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-ベンゾジオキサソリル、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、シクロヘプチルまたはピラニルであり、これらのそれぞれは独立に R^{15} の1-5個の置換基で置換されていても良い式 I の化合物を含む。

40

【0100】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて

50

て、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} のそれぞれが独立に、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $C(O)C(O)R^{15}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}(COOR^{15})$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$ または R^{15} である化合物が含まれる。

10

【0101】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} のそれぞれが独立に、でありH、ハロ、ハロアルキル、CN、OH、SH、 NO_2 、 NH_2 、アセチル、 C_{1-10} -アルキル、 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} -アルコキシルまたは C_{1-10} -チオアルコキシルである化合物が含まれる。

【0102】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} のそれぞれが独立にHである化合物が含まれる。

20

【0103】

別の実施形態において、式 I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 R^{14} がフェニル、ピリジル、ピリミジニル、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、チエニル、フリル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、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、ベンズイミダゾリル、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-ベンゾジオキサソリル、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、ピラニルまたはナフチルであり、これらのそれぞれは独立に R^{15} の1-3個の置換基で置換されていても良いである化合物が含まれる。

30

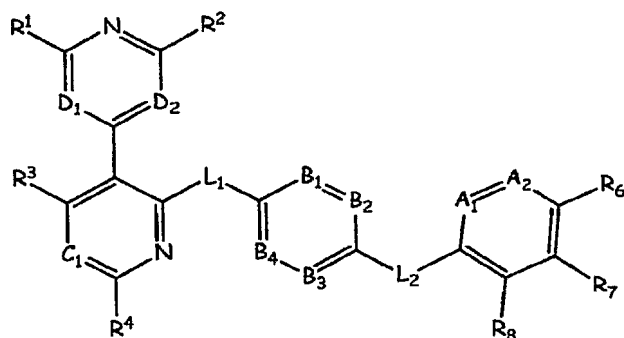
【0104】

さらに別の実施形態において本発明は、下記式 I I によって定義される化合物またはこれの立体異性体、互変異体、溶媒和物、製薬上許容される塩、誘導体もしくはプロドラッグを提供する。

40

【0105】

【化 17】



II

10

〔式中、

A^1 および A^2 のそれぞれは独立に N または CR^9 であり、ただし A^1 および A^2 のうちの少なくとも一つは N であり；

B^1 、 B^2 、 B^3 および B^4 のそれぞれは独立に N または CR^5 であり、ただし B^1 、 B^2 、 B^3 および B^4 のうちで N であるものは 2 個以下であり；

C^1 は N または CR^{10} であり；

D^1 は N または CR^{11} であり；

D^2 は N または CR^{12} であり；

20

L^1 は NR^3 、O、S または CR^3R^3 であり；

L^2 は NR^3 、O、S または CR^3R^3 であり；

R^1 は、 OR^{14} 、 SR^{14} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $(CHR^{15})_nR^{14}$ 、 $(CHR^{15})_nR^{15}$ または R^{15} であり；あるいは R^1 および R^{11} は、これらが結合している炭素原子と一体となって、O、N および S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでも良い部分もしくは完全不飽和の炭素原子の 5 員もしくは 6 員環を形成しており、前記環は独立にオキソ、 R^{15} 、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ または $NR^{15}R^{15}$ の 1-3 個の置換基で置換されていても良く；

30

R^2 は、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $C(O)C(O)R^{15}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}(COOR^{15})$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ または R^{15} であり；

R^3 および R^4 のそれぞれは独立に、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ または R^{15} であり；あるいは、 R^3 または R^4 のいずれかは、独立に R^{10} およびこれらが結合している炭素原子と一体となって、O、N または S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでも良い部分もしくは完全不飽和の炭素原子の 5 員もしくは 6 員環を形成しており、前記の環は独立に R^{13} 、 R^{14} または R^{15} の 1-3 個の置換基で置換されていても良く；

40

各 R^5 は独立に、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $C(O)C(O)R^{15}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}(COOR^{15})$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$

50

^{5} 、 $S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$ または R^{15} であり；

R^6 は R^{13} または R^{14} であり；

R^7 および R^8 のそれぞれは独立に、 R^{13} 、 R^{14} または R^{15} であり；あるいは

R^7 および R^8 のいずれかは、これらが結合している炭素原子と一体となって、O、N または S から選択される 1－4 個のヘテロ原子を含んでいても良い完全飽和または部分もしくは完全不飽和の炭素原子の 5 員もしくは 6 員環を形成しており、前記環は独立に R^{13} 、 R^{14} または R^{15} の 1－3 個の置換基で置換されていても良く；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} のそれぞれは独立に、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ または R^{15} であり；

R^{13} は、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $OC(O)R^{14}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $COOR^{14}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $C(O)C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}(COOR^{14})$ 、 $NR^{15}(COOR^{15})$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ または $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$ であり；

R^{14} は、部分もしくは完全飽和または完全不飽和の 5－8 員単環式、6－12 員二環式または 7－14 員三環式環系であり、前記環系は単環式の場合は 1－3 個のヘテロ原子、二環式の場合は 1－6 個のヘテロ原子または三環式の場合は 1－9 個のヘテロ原子を含んでいても良い炭素原子から形成されており、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、各環の 0、1、2 もしくは 3 個の原子が独立に R^{15} の 1－5 個の置換基で置換されていても良く；

R^{15} 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} －チオアルコキシルまたは飽和または部分もしくは完全不飽和の 5－8 員単環式、6－12 員二環式または 7－14 員三環式環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1－3 個のヘテロ原子、二環式の場合は 1－6 個のヘテロ原子または三環式の場合は 1－9 個のヘテロ原子を含んでいても良い炭素原子から形成されており、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、前記 C_{1-10} －アルキル、 C_{2-10} －アルケニル、 C_{2-10} －アルキニル、 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} －チオアルコキシルおよび前記環系の環のそれぞれは独立にハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、オキソ、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、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、ベンジルまたはフェニルの 1－5 個の置換基で置換されていても良く；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、 D^1 および D^2 のうちで N であるのは 1 以下である。]

【0106】

別の実施形態において、式 I I には、

10

20

30

40

50

- A^1 および A^2 のそれぞれが独立に N であり；
 B^1 、 B^2 、 B^3 および B^4 のそれぞれが独立に N または CR^5 であり、ただし B^1 、 B^2 、 B^3 および B^4 のうちで N であるのは 1 個以下であり；
 C^1 が CR^{10} であり；
 D^1 が N または CR^{11} であり；
 D^2 が N または CR^{12} であり；
 L^1 が NH、O または S であり；
 L^2 が NH、O または S であり；
 R^1 が、H、ハロ、ハロアルキル、 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_{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、 NHR^{14} 、 NHR^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} または CH_2R^{15} であり；
 R^2 が、H、ハロ、 NO_2 、CN、 C_{1-10} -アルキルまたは C_{1-10} -アルコキシルであり；
 R^3 および R^4 のそれぞれが独立に、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ または R^{15} であり；
各 R^5 が独立に、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}(COOR^{15})$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$ または R^{15} であり；
 R^6 が R^{14} であり；
 R^7 および R^8 のそれぞれが独立に、 R^{15} であり；
あるいは、 R^7 および R^8 のいずれかが、これらが結合している炭素原子と一体となって O、N または S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでいても良い完全飽和または部分もしくは完全不飽和の炭素原子の 5 員もしくは 6 員環を形成しており、前記環は独立に R^{13} または R^{15} の 1-4 個の置換基で置換されていても良く；
 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} のそれぞれが独立に R^{15} である化合物などがある。

【0107】

- 別の実施形態において、式 II には、 R^1 が $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $(CHR^{15})_nR^{14}$ 、 $(CHR^{15})_nR^{15}$ または R^{15} であり；あるいは R^1 および R^{11} が、これらが結合している炭素原子と一体となって、O、N および S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでいても良い部分もしくは完全不飽和の炭素原子の 5 員もしくは 6 員環を形成しており、前記環は独立に R^{15} の 1-3 個の置換基で置換されていても良く；
 R^2 が、H、ハロ、ハロアルキル、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、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、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、ベンジルまたはフェニルであり；
 R^3 および R^4 のそれぞれが独立に、H、ハロ、ハロアルキル、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、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、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、ベンジルまたはフェニルであり；
各 R^5 が独立に、H、ハロ、ハロアルキル、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、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、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、ジプロピルアミンまたはジイソプロピルアミンであり；

R^6 が R^{13} または R^{14} であり；

R^7 および R^8 のそれぞれが独立に、 R^{15} であり；

あるいは、 R^7 および R^8 のいずれかが、これらが結合している炭素原子と一体となって、O、NまたはSから選択される1－3個のヘテロ原子を含んでいても良い完全飽和または部分もしくは完全不飽和の炭素原子の5または6員環を形成しており、前記環は独立に R^{13} 、 R^{14} または R^{15} の1－4個の置換基で置換されていても良く；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} のそれぞれが独立に、H、ハロ、ハロアルキル、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、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、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、ジプロピルアミンまたはジイソプロピルアミンである化合物などがある。

【0108】

別の実施形態において、式 I I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 A^1 および A^2 のそれぞれが独立にNであり；

R^7 および R^8 がそれらが、結合している炭素原子と一体となって、O、NまたはSから選択される1－3個のヘテロ原子を含んでいても良い完全不飽和の炭素原子の5員もしくは6員環を形成しており、前記環は独立に R^{13} 、 R^{14} または R^{15} の1－3個の置換基で置換されていても良い化合物などがある。

【0109】

別の実施形態において、式 I I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 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、ピラジニル、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、チエニル、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、ベンゾチオフエニル、ベンズイミダゾリル、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-ベンゾジオキサソリル、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、シクロヘプチルまたはピラニルであり、これらのそれぞれが独立に R^{15} の1－5個の置換基で置換されていても良い化合物などがある。

【0110】

別の実施形態において、式 I I には、上記または下記の実施形態のいずれかと組み合わせて、 C^1 がCHであり；

D^1 がNであり；

D^2 が CR^{12} 、 R^{12} がH、ハロ、 NO_2 、CN、 C_{1-10} アルキルまたは C_{1-10} アルコキシルであり；

L^1 がNH、OまたはSであり；

L^2 がNHであり；

R^1 が、H、ハロ、ハロアルキル、アセチル、 C_{1-10} -アルキルまたは NHR^{15} であり；

R^2 、 R^3 および R^4 のそれぞれが独立に、H、ハロ、 C_{1-10} アルキルまたは C_{1-10} アルコキシルであり；

R^6 が R^{14} であり；

R^7 および R^8 がこれらが、結合している炭素原子と一体となって、O、NまたはSから選択される1-3個のヘテロ原子を含んでも良い部分もしくは完全不飽和の炭素原子の5員もしくは6員環を形成しており、前記環は独立に R^{13} または R^{15} の1-4個の置換基で置換されていても良い化合物などがある。

【0111】

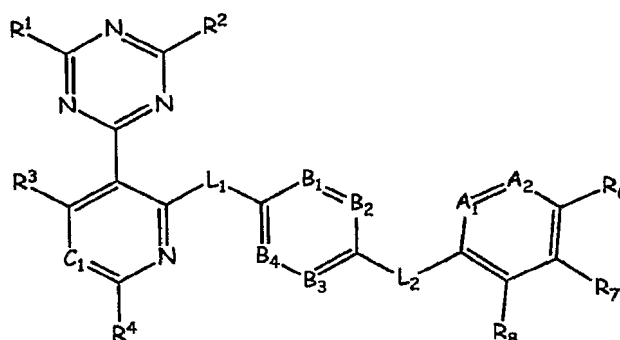
当業者には明らかなように、式Iの化合物に関して本明細書で上記にて記載の各種要素についての実施形態が、適宜に式IIの化合物にも適用される。

【0112】

別の実施形態において本発明は、下記式IIIによって定義される化合物またはこの化合物の立体異性体、互変異体、溶媒和物、製薬上許容される塩、誘導体またはプロドラッグを提供する。

【0113】

【化18】



III

[式中、

A^1 および A^2 のそれぞれは独立に、Nまたは CR^9 であり、ただし A^1 および A^2 のうちの少なくとも一つはNであり；

B^1 、 B^2 、 B^3 および B^4 のそれぞれは独立にNまたは CR^5 であり、ただし B^1 、 B^2 、 B^3 および B^4 のうちでNであるものは2個以下であり；

C^1 はNまたは CR^{10} であり；

L^1 は NR^3 、O、Sまたは CR^3R^3 であり；

L^2 は NR^3 、O、Sまたは CR^3R^3 であり；

R^1 は、 OR^{14} 、 SR^{14} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $(CHR^{15})_nR^{14}$ 、 $(CHR^{15})_nR^{15}$ または R^{15} であり；あるいは R^1 および R^{11} は、これらが結合している炭素原子と一体となって、O、NおよびSから選択される1-3個のヘテロ原子を含んでも良い部分もしくは完全不飽和の炭素原子の5員もしくは6員環を形成しており、前記環は独立に、 R^{15} 、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{14}R^{15}$ または $NR^{15}R^{15}$ の1-3個の置換基で置換されていても良く；

R^2 は、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $C(O)C(O)R^{15}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}(COOR^{15})$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ または R^{15} であり；

R^3 および R^4 のそれぞれは独立に、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ または R^{15} であり；あ

るいは、 R^3 または R^4 のいずれかは、独立に R^{10} およびそれらが結合している炭素原子と一体となって、O、N または S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでいても良い部分もしくは完全不飽和の炭素原子の 5 員もしくは 6 員環を形成しており、前記の環は独立に R^{13} 、 R^{14} または R^{15} の 1-3 個の置換基で置換されていても良く；

各 R^5 は独立に、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $C(O)C(O)R^{15}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}(COOR^{15})$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$ または R^{15} であり；

R^6 は R^{13} または R^{14} であり；

R^7 および R^8 のそれぞれは独立に、 R^{13} 、 R^{14} または R^{15} であり；あるいは

R^7 および R^8 のいずれかは、これらが結合している炭素原子と一体となって、O、N または S から選択される 1-4 個のヘテロ原子を含んでいても良い完全飽和または部分もしくは完全不飽和の炭素原子の 5 員もしくは 6 員環を形成しており、前記環は独立に R^{13} 、 R^{14} または R^{15} の 1-3 個の置換基で置換されていても良く；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} のそれぞれは独立に、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ または R^{15} であり；

R^{13} は、 SR^{14} 、 OR^{14} 、 SR^{15} 、 OR^{15} 、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 $C(O)R^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $OC(O)R^{14}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $COOR^{14}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $C(O)C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}(COOR^{14})$ 、 $NR^{15}(COOR^{15})$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{14}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ または $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$ であり；

R^{14} は、部分もしくは完全飽和または完全不飽和の 5-8 員単環式、6-12 員二環式または 7-14 員三環式環系であり、前記環系は単環式の場合は 1-3 個のヘテロ原子、二環式の場合は 1-6 個のヘテロ原子または三環式の場合は 1-9 個のヘテロ原子を含んでいても良い炭素原子から形成されており、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、各環の 0、1、2 もしくは 3 個の原子が独立に R^{15} の 1-5 個の置換基で置換されていても良く；

R^{15} 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} -チオアルコキシルまたは飽和または部分もしくは完全不飽和の 5-8 員単環式、6-12 員二環式または 7-14 員三環式環系であり、前記環系は、単環式の場合は 1-3 個のヘテロ原子、二環式の場合は 1-6 個のヘテロ原子または三環式の場合は 1-9 個のヘテロ原子を含んでいても良い炭素原子から形成されており、前記ヘテロ原子は O、N または S から選択され、前記 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 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} -チオアルコキシルおよび前記環系の環のそ

10

20

30

40

50

れぞれが独立にハロ、ハロアルキル、CN、NO₂、NH₂、OH、オキソ、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、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、ベンジルまたはフェニルの1-5個の置換基で置換されていても良く；

nは0、1、2、3または4である。]

【0114】

当業者には明らかなように、式Iの化合物に関して本明細書で上記にて記載の各種要素についての実施形態が、適宜に式IIIの化合物にも適用される。

10

【0115】

さらに別の実施形態では、式I、IIおよびIIIには、前記例示の化合物ならびに誘導体、プロドラッグ、溶媒和物、互変異体およびこれらの製薬上許容される塩、これらに關係する中間体などがあり、これらは本明細書において実施例に記載されている。

【0116】

定義

下記の定義は、本明細書に記載の本発明およびその範囲を理解する上でさらに役立つはずである。

【0117】

本明細書で使用される場合、「癌」および「癌性」という用語は、代表的には制御されない細胞増殖を特徴とする哺乳動物での生理的狀態を指すかそれを説明するものである。癌の例としては、癌腫、リンパ腫、肉腫、芽細胞腫および白血病などがあるが、これらに限定されるものではない。そのような癌のより特定の例としては、扁平上皮癌、肺癌、膵臓癌、子宮頸癌、膀胱癌、肝臓癌、乳癌、結腸癌ならびに頭部癌および頸部癌などがある。本明細書で使用される場合に「癌」という用語はいずれか具体的な形の疾患に限定されるものではないが、本発明の方法は、哺乳動物での制御されないレベルのオーロラキナーゼ（類）を伴うことが認められる癌に特に有効であると考えられている。

20

【0118】

本明細書で使用される場合、「治療」、「治療する」および「加療」という用語は、治癒的療法、予防的療法および防止的療法など（これらに限定されるものではない。）の療法を指す。予防処置は通常、全ての障害の発症を防止すること、または個体における障害の前臨床段階の発症を遅延させることである。

30

【0119】

本明細書で使用される場合、「哺乳動物」という用語は、ヒト、ウシ、ウマ、イヌおよびネコなどの哺乳類に分類される哺乳動物を指す。本発明の1実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【0120】

「製薬上許容される誘導体」とは、本発明の化合物の塩（「製薬上許容される塩」とも称される）、リン酸塩などのプロドラッグもしくはエステル、または患者に投与した時に、本発明の化合物を（直接もしくは間接に）提供することができる他の化合物、またはオーロラキナーゼを阻害する能力を特徴とするその代謝物もしくは残留物を指す。

40

【0121】

「治療上有効な」という表現は、各薬剤自体の投与期間にわたって、代替療法に通常関連する有害な副作用を回避しながら、障害の重度および発生頻度における改善目標を達成する各薬剤の量を限定するものである。

【0122】

「環」および「環系」という用語は、代表的には互いに縮合した1以上の環であって、複数の環が指定された数の原子を有し、前記原子が炭素であるか指定されている場合は窒素、酸素もしくは硫黄などのヘテロ原子であるものを指す。その環自体ならびにそれが有する置換基は、安定な化合物を形成することができる位置で結合していることができる。

50

「非芳香族」環もしくは環系という用語は、二環式もしくは三環式環系中の少なくとも1個（ただし、必ずしも全てとは限らない）の環が完全不飽和ではないことを指す。

【0123】

「脱離基」とは、求核剤によって置き換えることができる基を指す。そのような脱離基は当業界では公知である。脱離基の例には、ハライド（例：I、Br、F、Cl）、スルホン酸エステル（例：メシレート、トシレート）、スルフィド（例：SCH₃）、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどがあるが、これらに限定されるものではない。求核剤は、脱離基の結合箇所でも分子を攻撃して、その脱離基の置き換えを引き起こすことができる化学種である。求核剤は当業界では公知である。求核剤の例としては、アミン類、チオール類、アルコール類、グリニャル試薬、アニオン種（例：アルコキシド類、アミド類、カルバニオン類）などがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0124】

「H」という用語は、単一の水素原子を示す。この基は、例えば酸素原子に結合して、ヒドロキシル基を形成することができる。

【0125】

単独または「ハロアルキル」および「アルキルアミノ」などの他の用語内で「アルキル」という用語を用いる場合、それは好ましくは α - β 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐の基を包含するものである。例えばC₁-C₁₀アルキルは、1-10個の炭素原子を有するアルキルである。そのような基の例としては、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、ヘキシルなどがある。アルキル基が、指定されている場合には各種置換基で置換されていても良いことは、本明細書において想定されるものである。

20

【0126】

単独もしくは組み合わせでの「アルケニル」という用語は、炭素原子数2個以上の少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分岐の基を包含するものである。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、アリル、プロペニル、ブテニルおよび4-メチルブテニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。当業者には明らかなように、「アルケニル」という用語は、「シス」および「トランス」配置、あるいは別の呼称で「E」および「Z」配置を有する基を包含するものである。アルケニル基が、指定されている場合には各種置換基で置換されていても良いことは、本明細書において想定されるものである。

30

【0127】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有し、炭素原子数2個以上の直鎖または分岐の基を示す。アルキニル基の例には、エチニル、プロピニル（プロパルギル）、ブチニルなどがある。アルキニル基が、指定されている場合には各種置換基で置換されていても良いことは、本明細書において想定されるものである。

【0128】

単独もしくは組み合わせでの「ハロ」という用語は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などのハロゲンを意味する。

40

【0129】

単独もしくは組み合わせでの「ハロアルキル」という用語は、1以上のアルキル炭素原子が上記で定義のハロで置換された基を包含するものである。例えばこの用語には、モノハロアルキル、ジハロアルキルおよびパーハロアルキルを含むポリハロアルキル基が含まれる。例としてモノハロアルキル基は、その基内にヨウ素原子、臭素原子、塩素原子またはフッ素原子を有することができる。ジハロおよびポリハロアルキル基は、2以上の同一ハロ原子または異なるハロ基の組み合わせを有することができる。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

50

クロロエチルおよびジクロロプロピルなどがある。本明細書で使用される「パーフルオロアルキル」とは、全ての水素原子がフッ素原子で置き換わったアルキル基を指す。例としては、トリフルオロメチルおよびペンタフルオロエチルなどがある。

【0130】

単独もしくは組み合わせでの「ヒドロキシアルキル」という用語は、いずれかの炭素原子が1以上のヒドロキシル基で置換されていても良い炭素原子数1以上の直鎖もしくは分岐アルキル基を包含するものである。そのような基の例にはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシヘキシルなどがある。

【0131】

単独もしくは組み合わせでの「アルコキシ」という用語は、炭素原子数 $\alpha - \beta$ のアルキル部分をそれぞれが有する直鎖もしくは分岐のオキシ含有基を包含する。例えば、C1-10アルコキシ基は、酸素原子に結合し、直鎖もしくは分岐の形態で配列された1-10個の炭素原子を有するアルコキシドを指す。そのような基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびtert-ブトキシなどがある。アルコキシ基はさらに、フッ素、塩素または臭素などの1以上のハロ原子で置換されていることで、「ハロアルコキシ」基を提供することができる。そ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、フルオロエトキシおよびフルオロプロポキシなどがある。

【0132】

本明細書で使用される場合、「部分的もしくは完全飽和」という用語は、当業者には明らかなように、原子-原子二重結合もしくは三重結合を持たない（完全飽和）または1以上の原子-原子二重もしくは三重結合を有し、そして構造部分が環状で、その環が完全飽和ではない（芳香族性ではない）ように配置された1以上の原子-原子二重結合もしくは三重結合を有する、直鎖、分岐もしくは環状の部分の指す。

【0133】

本明細書で使用される場合、「完全不飽和」という用語は、当業者には明らかなように、構造が性質上芳香族性となるように配置された二重結合もしくは三重結合を有する部分を指す。

【0134】

単独または組み合わせでの「アリール」という用語は、1個、2個または3個の環を有し、そのような環が縮合的に結合していても良い炭素環式芳香族部分を意味する。従って「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチル、アントラセニルおよびインダニルなどの芳香族基を包含するものである。前記の「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、アルコキシおよび低級アルキルアミノなどの1以上の置換基を有することができる。-O-CH₂-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している。本明細書で使用されるアリールは、完全不飽和環を示唆するものである。

【0135】

単独もしくは組み合わせでの「複素環」もしくは「複素環基」という用語は、飽和、部分飽和および部分不飽和のヘテロ原子含有環基であって、ヘテロ原子が窒素、硫黄および酸素から選択することができるものを包含する。この用語は、-O-O-、-O-S-または-S-S-部分を有する環を含むものではない。前記の「複素環」は、ヒドロキシル、Boc、ハロ、ハロアルキル、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、アミノおよび低級アルキルアミノなどの1以上の置換基を有することができる。

【0136】

飽和複素環基の例には、窒素原子1-4個を有する飽和で3-6員の単環式複素環基 [例：ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピペラジニル]；酸素原子1-2個および窒素原子1-3個を有する飽和で3-6員の単環式複素環基 [例：モルホリニル]；硫黄原子1-2個および窒素原子1-3個を有する飽和で3-6員の単

10

20

30

40

50

環式複素環基〔例：チアゾリジニル〕などがある。部分飽和（または部分不飽和）複素環基の例には、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリルおよびジヒドロチアゾリルなどがある。

【0137】

単独もしくは組み合わせでの「ヘテロアリール」基という用語は、完全不飽和ヘテロ原子含有環基を包含するものであり、この場合にヘテロ原子は窒素、硫黄および酸素から選択することができる。ヘテロアリール基の例には、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：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〕などの窒素原子1-4個を有する不飽和で5-6員の単環式複素環基；例えばピラニル、2-フリル、3-フリルなどの酸素原子を有する不飽和で5-6員の単環式複素環基；例えば2-チエニル、3-チエニルなどの硫黄原子を有する不飽和で5-6員の単環式複素環基；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：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〕などの酸素原子1-2個および窒素原子1-3個を有する不飽和で5-6員の単環式複素環基；例えば、チアゾリル、チアジアゾリル〔例：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〕などの硫黄原子1-2個および窒素原子1-3個を有する不飽和で5-6員の単環式複素環基などがある。

【0138】

「複素環」および「ヘテロアリール」という用語には、アリール基と縮合している基：例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、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：テトラゾロ〔1, 5-b〕ピリダジニル〕などの窒素原子1-5個を有する不飽和縮合複素環基；酸素原子1-2個および窒素原子1-3個を有する不飽和縮合複素環基〔例：ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル〕；硫黄原子1-2個および窒素原子1-3個を有する不飽和縮合複素環基〔例：ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル〕；ならびに酸素もしくは硫黄原子1-2個を有する飽和、部分不飽和および不飽和の縮合複素環基〔例：ベンゾフリル、ベンゾチエニル、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシニルおよびジヒドロベンゾフリル〕も包含される。複素環基の例には、5-10員の縮合または非縮合基が含まれる。ヘテロアリール基の別の例には、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、フリルおよびピラジニルなどがある。ヘテロアリール基の他の例は、硫黄、窒素および酸素から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有する5員または6員のヘテロアリールであり、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、ピペリジニルおよびピラジニル基なども包含される。

【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あるが、これらに限定されるものではない。

【0140】

部分飽和および完全飽和複素環の例には、ピロリジニル、イミダゾリジニル、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〕ジオキシニル、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〔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、ジヒドロフリルおよびジヒドロチアゾリルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0141】

単独で使用される場合またはアルキルスルホニルなどの他の用語に連結されている場合のいずれにおいても、「スルホニル」という用語は、それぞれ二価の基-SO₂-を示す。

【0142】

単独で使用される場合または「アミノカルボニル」などのように他の用語とともに使用される場合のいずれにおいても、「カルボニル」という用語は、-(C=O)-を指す。

10

【0143】

「アルキルチオ」という用語は、2価の硫黄原子に結合した炭素原子数1-10の直鎖もしくは分岐アルキル基を有する基を包含する。「アルキルチオ」の例はメチルチオ、(CH₃S-)である。

【0144】

「アミノアルキル」および「ジアミノアルキル」という用語はそれぞれ、アミノ基がそれぞれ1個のアルキル基および2個のアルキル基で独立に置換されている「N-アルキルアミノ」および「N, N-ジアルキルアミノ」を包含する。アルキルアミノ基の例には、窒素原子に結合した炭素数1-6の1個もしくは2個のアルキル基を有する「低級アルキルアミノ」基が含まれる。好適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もしくはジアルキルアミノであることができる。

20

【0145】

「C₁₋₁₀アルキル-アミノ-」という用語は、N-メチルアミノなどの1個もしくは2個のアルキル基で置換されているアミノ基を指す。アルキルアミノ基は、その基のアルキル部分でさらに置換されていても良い。

【0146】

「アリール-アルキル-アミノ-」もしくは「アラルキルアミノ」という用語は、ベンジル-アミノのような1個もしくは2個のアリール-置換-アルキル基で置換されているアミノ基を指す。アラルキル-アミノ基は、その基のアリール部分もしくはアルキル部分でさらに置換されていても良い。

30

【0147】

「複素環-アルキル-アミノ-」という用語は、ピペリジル-メチル-アミノのような1個もしくは2個の複素環-置換-アルキル基で置換されているアミノ基を指す。複素環-アルキル-アミノ基は、その基の複素環部分もしくはアルキル部分でさらに置換されていても良い。

【0148】

と「ヘテロアリール-アルキル-アミノ-」もしくは「ヘテロアラルキルアミノ」という用語は、ピリミジル-アミノなどの1個もしくは2個のヘテロアリール-置換-アルキル基で置換されているアミノ基を指す。ヘテロアラルキル-アミノ基は、その基のヘテロアリール部分もしくはアルキル部分でさらに置換されていても良い。

40

【0149】

「アリールアミノ」という用語は、N-フェニルアミノのように1個または2個のアリール基で置換されているアミノ基を指す。アリールアミノ基は、その基のアリール環部分でさらに置換されていても良い。

【0150】

「ヘテロアリールアミノ」という用語は、N-チエニルアミノのように、1個または2個のヘテロアリール基で置換されているアミノ基を指す。「ヘテロアリールアミノ」基は、その基のヘテロアリール環部分でさらに置換されていても良い。

【0151】

50

「シクロアルキル」という用語は、飽和炭素環基を含むものである。シクロアルキル基の例には、シクロペンチル、シクロプロピルおよびシクロヘキシルなどの化合物のような $C_3 - C_6$ 環などがある。

【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」化合物のように、1以上の炭素-炭素二重結合を有する炭素環基を含む。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、シクロヘキセニルおよびシクロヘプタジエニルなど（これらに限定されるものではない）の化合物のような $C_3 - C_6$ 環などがある。

【0153】

「含む」という用語は、示された構成要素を含むが他の要素を排除するものではない、制限のないものを意味する。

【0154】

「式 I」、「式 I I」、「式 I I I」という表現は、あらゆる下位式を含むものである。

【0155】

本発明は、式 I および I I の化合物の製造方法を含むものである。

【0156】

式 I - I I I の化合物の群には、これらの製薬上許容される塩も含まれる。「製薬上許容される塩」という用語は、遊離酸または遊離塩基のアルカリ金属塩を形成したり、付加塩を形成するのに一般的に用いられる塩を包含する。この塩の性質は、それが製薬上許容されるのであれば、あまり重要ではない。式 I - I I I の化合物の好適な製薬上許容される酸付加塩は、無機酸または有機酸から製造することができる。このような無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸などがあるが、これらに限定されるものではない。好適な有機酸の例には、脂肪族、脂環式、芳香族、アリール脂肪族、複素環式、カルボン酸およびスルホン酸類の有機酸から選択することができ、この例にはギ酸、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、エンボン酸 (embonic) (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、樟脳酸、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、ヘキサノ酸、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、パーム酸 (palmoic)、ペクチン酸、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、アルギン酸、 β -ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸およびガラクトツロン酸などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0157】

式 I - I I I の化合物の好適な製薬上許容される塩基付加塩には、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、ナトリウムおよび亜鉛から形成される塩などの金属塩、または1級、2級、3級アミン類および環状アミンを含む置換アミン類、例えばカフェイン、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、イソプロピルアミン、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有機塩基から形成される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。本発明において想到される塩はいずれも、例えば式 I - I I I の化合物と適切な酸または塩基を反応させることで、相当する本発明の化合物から、従来の手段によって製造することができる。同一分子中に塩基性基および酸性基が存在する場合、式 I - I I I の化合物は、内部塩を形成することもできる。

【0158】

一般的合成手順

本発明の化合物は、下記の図式1－8の手順に従って合成することができ、これらの図式において、別段の記載がある場合を除いて置換基は上記の式I－IIIで定義の通りである。下記の合成方法は単に例示的なものであり、本発明の化合物は、当業者が理解している別途経路によって合成することが可能である。

【0159】

本明細書を通じて使用した略称の下記リストは、下記のものを表す。

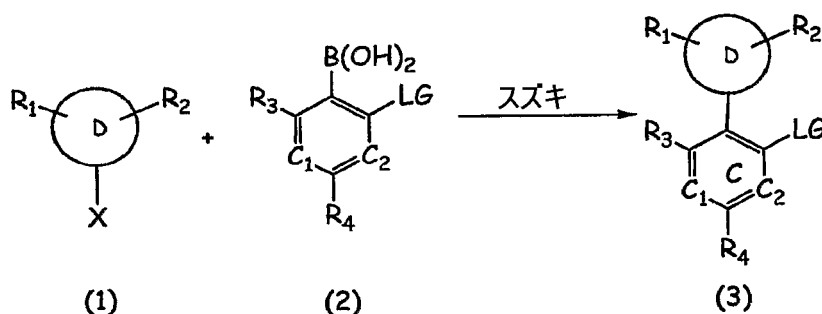
【0160】

ACN、AcCN、MeCN－アセトニトリル	10
BSA－ウシ血清アルブミン	
CS ₂ CO ₃ －炭酸セシウム	
CHCl ₃ －クロロホルム	
CH ₂ Cl ₂ 、DCM－ジクロロメタン、塩化メチレン	
DIBAL－水素化ジイソブチルアルミニウム	
DEA、(iPr ₂ 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	20
dppa－ジフェニルホスホリルアジド	
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塩酸塩	
Et ₂ O－ジエチルエーテル	
EtOAc－酢酸エチル	
FBS－ウシ胎仔血清	
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	30
H ₂ －水素	
H ₂ O ₂ －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'－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HPLC－高速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 ₂ CO ₃ －炭酸カリウム	
MCPBA－メタクロロ過安息香酸	
MgSO ₄ －硫酸マグネシウム	
MeOH－メタノール	40
N ₂ －窒素	
NaHCO ₃ －重炭酸ナトリウム	
NaOH－水酸化ナトリウム	
NaH－水素化ナトリウム	
Na ₂ SO ₄ －硫酸ナトリウム	
NH ₄ Cl－塩化アンモニウム	
NH ₄ OH－塩化アンモニウム	
NMP－N－メチルピロリジノン	
P(tbu) ₃ －トリ(tert－ブチル)ホスフィン	
PBS－リン酸緩衝生理食塩水	50

Pd/C-パラジウム/炭素
 Pd(PPh₃)₄-パラジウム(O)トリフェニルホスフィンテトラキス
 Pd(PhCN)₂Cl₂-パラジウムジシアノフェニルジクロライド
 Pd(OAc)₂-酢酸パラジウム
 Pd₂(dba)₃-ビス(ジベンジリデンアセトン)
 PyBop-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
 ヘキサフルオロホスフェート
 RT、rt-室温
 RBF-丸底フラスコ
 rac-BINAP-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィン)-1, 1'-ビナフチル
 TBTU-O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート
 TEA、Et₃N-トリエチルアミン
 TFA-トリフルオロ酢酸
 THF-テトラヒドロフラン。
 【0161】
 【化19】

10

図式1



20

【0162】

30

式I-I-Iの化合物のC-D環部分と本明細書において称される置換または未置換ピリジル-ピリジン類(環CおよびDはいずれもピリジンである。)、ピリジル-ピリミジン類(環CおよびDのうち的一方がピリジンであり、他方がピリミジンである。)、ピリジルトリアジン類(Dはトリアジンである。)、ピリミジル-ピリミジン類およびピリミジルトリアジン類(環Dはトリアジンである。)および5員D環-C環類などのピアリアル環系(3)は、図式1に記載の方法に従って製造することができる。示したように、DMEなどの極性溶媒中、Pd(PPh₃)₄などのパラジウムおよびNa₂CO₃、K₂CO₃またはNaHCO₃などの弱塩基の存在下に、アリールハライド(1)(Xはヨウ素、臭素および塩素などのハライドである。)とアリールボリナート(2)を使用するスズキカップリング法を用いて、化合物(3)を合成することができる。LGは、F、Br、IまたはClなどの公知の脱離基である。同様に、スタンナン類、亜鉛酸類および銅カップリング法の使用などの他の公知のアリールカップリング法も、化合物(3)を製造する上で好適である。

40

【0163】

同様にして、式I-I-Iの化合物のフェニル-ピリジン、フェニル-ピリミジンおよびフェニルトリアジンC-D環も、スズキその他の金属化化学法に従って製造することができ、その場合にアリールボリナート(2)は、図式1に記載のように望ましく置換されたフェニルボリナートである。

【0164】

あるいは、アミノ-置換ピリジルピリミジンC-D環系(8)は、図式2に示した方法

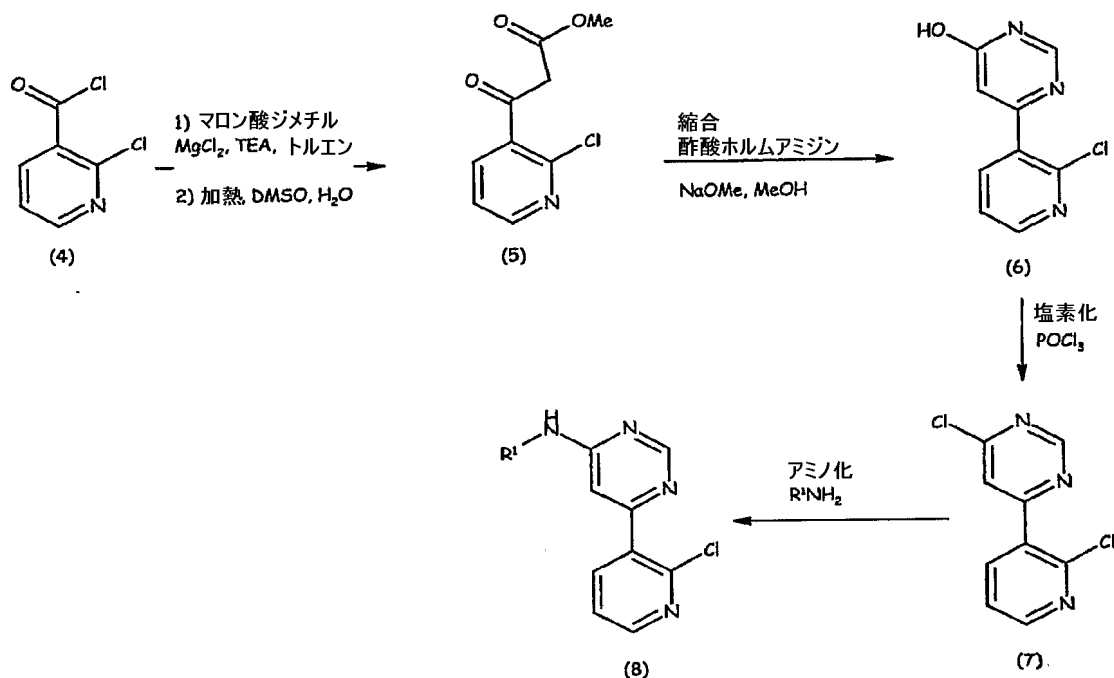
50

に従って製造することができる。

【0165】

【化20】

図式2



【0166】

クロロニコチン酸クロライド (4) を、好適な塩基および $MgCl$ の存在下にマロン酸ジメチルで処理することで、中間体 (5) を形成することができる。好適な塩基および酢酸ホルムアミジンの存在下に化合物 (5) を環化させることで、ヒドロキシル置換ピリミジルーピリジン化合物 (6) を形成することができる。化合物 (6) のピリジルクロライドを置き換えるのに必要な条件より温和な条件下での加熱を行いながら、化合物 (7) を所望の置換を有する 1 級もしくは 2 級アミンで単に処理することで、望ましいアミノ R^1 基を 4, 6-ピリミジン D 環の 3 位に導入することができる。さらに、化合物 (6) を p-トルエンスルホニルクロライドまたは他の同様の活性化試薬で処理することで、ピリミジンヒドロキシル基をアミン、硫黄および酸素求核剤などの所望の十分に反応性の求核剤による置き換えに好適な脱離基 (LG) とすることができる。さらに、化合物 (6) を、ヒドロキシルプロトン脱プロトンするのに十分強い塩基で処理することで、ヒドロキシル基をアルキル化し、それによってエーテル、アルコキシ部分などを形成することができる。さらに、当業界で公知の反応を用いて、化合物 (6) を相当するチオールに変換することができる。次にこのチオール (不図示) を、相当するチオ連結 R^1 基に変換することができる。さらに、化合物 (7) をアンモニアで処理してアミノ付加物を得て、それについて次にアルキル化、アシル化または所望の基による別の形態での置換を行うことができる。そのような方法は、当業者には公知であり、マーチの著作 (Jerry March's Advanced Organic Chemistry, 4th edition (1992)) (参照によってその全体が本明細書に組み込まれるものとする。) に記載されている。

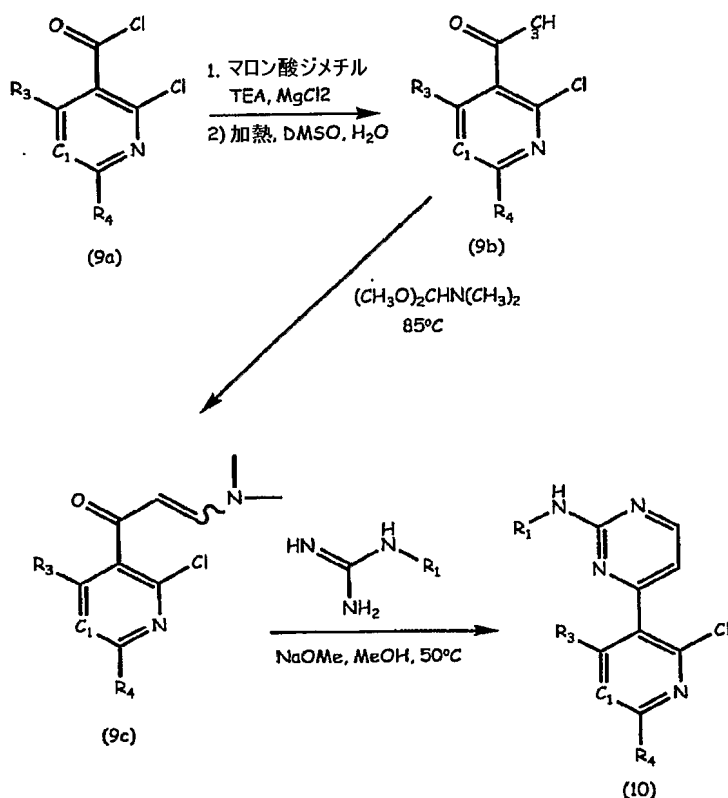
【0167】

上記ピリジルーピリミジンの 2, 4-位置異性体は、下記図式 3 を用いても製造することができる。

【0168】

【化 2 1】

図式3



10

20

【0169】

化合物(10)は、化合物(9a)(環C)の酸塩化物を処理し、それを相当するメチルケトン(9b)に変換してから、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールで処理することで相当するエナミノン(9c)を得ることによって製造することができる。次に、置換グアニジン・HClを、ナトリウムメトキシなどの好適な塩基で十分な時間にわたって処理してから、グアニジン混合物をエナミノン(9c)に曝露することで、ピリジルピリミジン(10)を形成することができる。この方法によって、所望の R^1 基を導入してから、閉環することができる。当業者には明らかなように、この方法では R^1 基を、中間体9a-9cの形成および閉環による化合物(10)の形成時に妨害や反応をしないものに制限するよう注意を払う必要がある。

30

【0170】

あるいは、化合物(9c)をイソプロパノール中NaOHの存在下にグアニジン・HClで処理することで、相当する3-アミノピリミジンD環(不図示; R^1 は NH_2 である。)を得ることができる。この中間体の R^1 の位置は、相当するアルデヒドを用いる還元的アルキル化、アシル化法および当業者には明らかな方法による他の基を用いて変えることで、式I-I I Iの化合物のD環上のこの位置に所望の基を導入することができる。あるいは、3-アミノピリミジンは、硝酸t-ブチルおよびHF・ピリジンを用いて3-フルオロピリミジンに変換することができ、次にそのフルオリドを NH_2R 、ORおよびSRなどの所望の R^1 基で置き換えることができる。この後者の技術は、アミノトリアジンを相当するフルオロトリアジンに変換するのにも用いることができる。

40

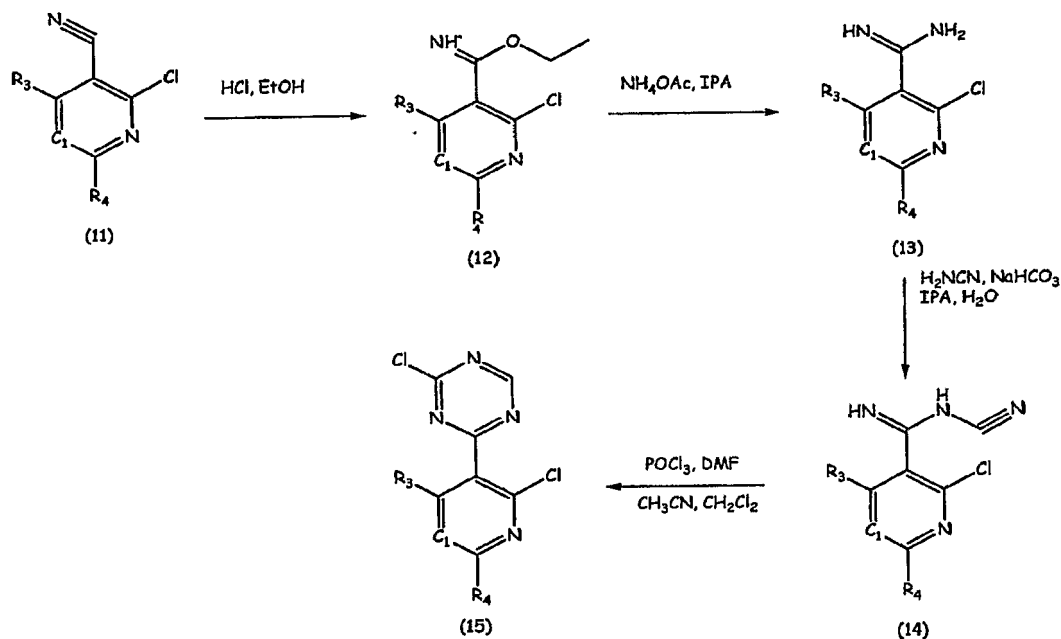
【0171】

同様に、ピリジルトリアジンC-Dビアリアル環系を、図式4の方法を用いて製造することができる。

【0172】

【化 2 2】

図式4



【0173】

図式2に図示および記載の方法と同様にして、化合物(15)のピリジルクロライドを置き換えるのに必要な条件より温和な条件下で加熱しながら、所望の置換を有する1級および2級アミンで化合物(15)を処理することで、トリアジンD環の3位に所望のアミノ-R¹基を導入することができる。

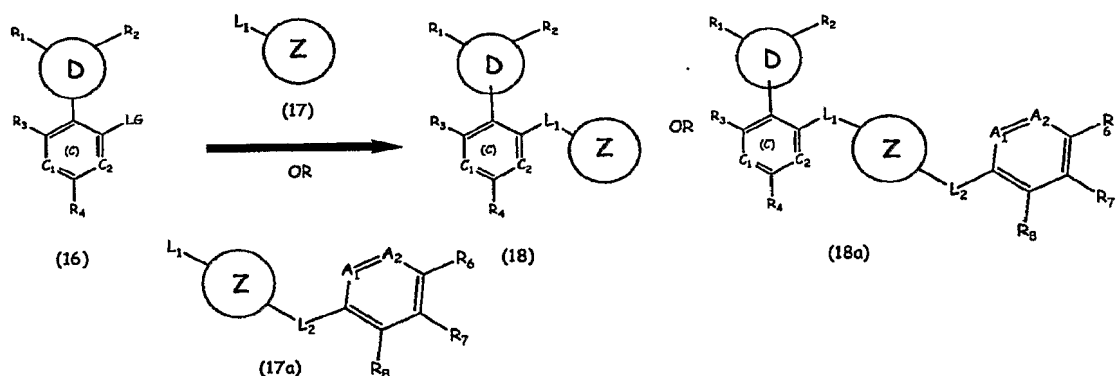
【0174】

式I-I I Iの化合物のC-D環部分を、マーチ(March)に開示のような当業界で公知の多くの従来の方法によって、化合物(17-下記の図式5参照)のB環に結合させることができる。好適な方法を、下記の図式5および6に示してある。

【0175】

【化 2 3】

図式5



【0176】

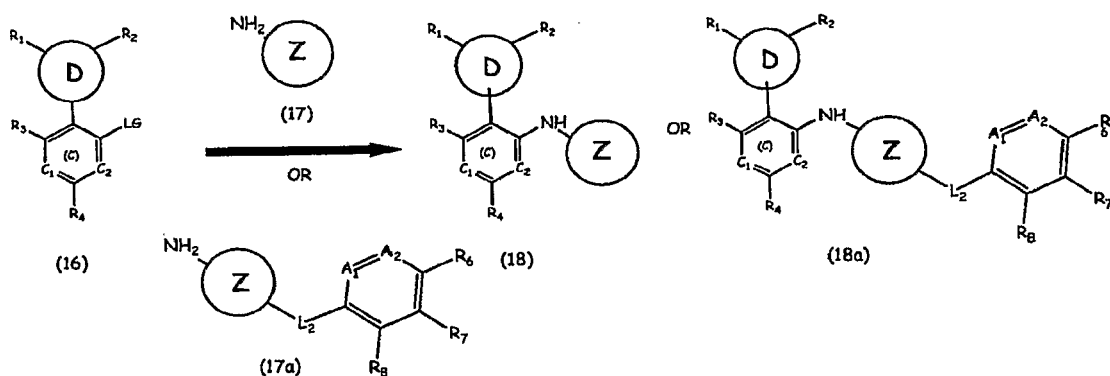
図式5に示したように、ビアリアルエーテルおよびチオール(それぞれ、 $\text{L}^1 = \text{O}$ および S)を含む化合物(18または18a)は、化合物(16)(LG は、塩素もしくは臭素のようなハライドなどの脱離基である。)を求核性フェニル化合物(17)(L^1 は、化合物(16)の環Cからクロライドを置き換える上で十分な NHR または NH_2 (図式6)、 OH 、 SH または炭素求核剤などの好適な求核剤である。)を反応させることで製

造することができる。例えば、フェノール ($L^1 = O$) およびチオール ($L^1 = S$) を、約 70°C から約 130°C の範囲などの高温で、DMSO中、TEAなどの弱塩基または Cs_2CO_3 などの無機塩基を用いて活性化アリールクロライドとカップリングさせて、ビアリールエーテルおよびチオール (化合物 18) を形成することができる。同様に、この変換は、マイクロ波装置中約 200°C でNMP中で行うこともできる。

【0177】

【化24】

図式6



10

20

【0178】

加熱を行う必要がある場合もない場合もある好適な条件下で、Pd触媒作用または $\text{NEt}_3 \cdot \text{TFA}$ を用いて、アニリン類 (化合物 17 または 17a) を、活性化アリールクロライド (化合物 16) とカップリングさせて、ビアリールアニリン (化合物 18 または 18a) を形成することができる。

【0179】

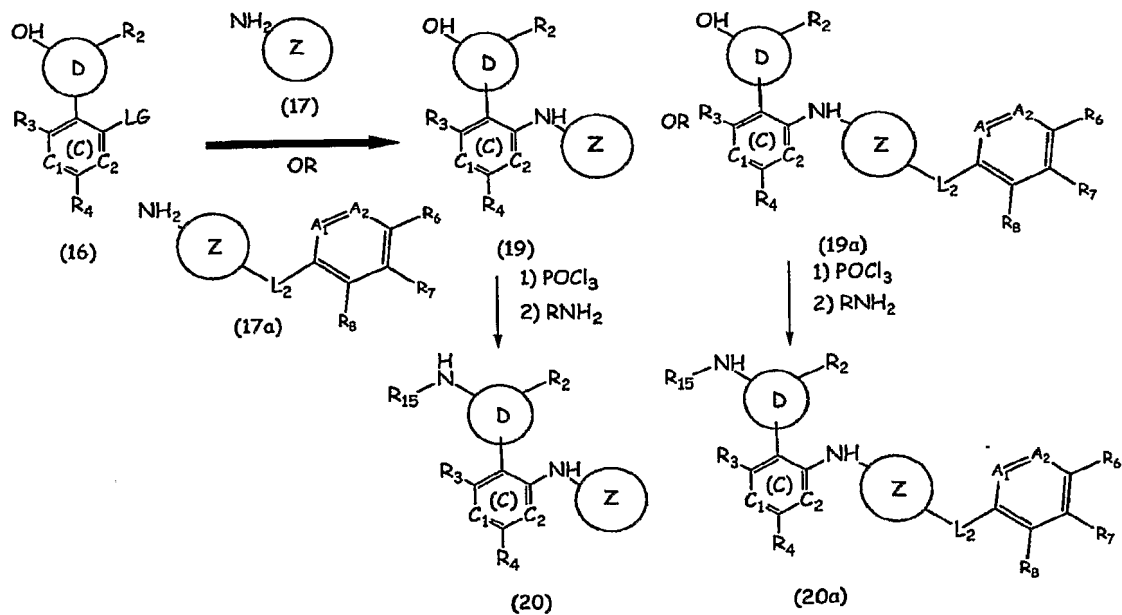
あるいは、そして図式2を参照して、ある種の R^1 および/または R^2 基が、上記で記載の求核置換法を介して環Cを環Bにカップリングさせる能力を妨害または制限する場合、そのB-C環カップリングは、図式7で下記のように図式2での中間体化合物(6)から行うことができる。

30

【0180】

【化 2 5】

図式7



10

20

【0181】

示したように、化合物(16)を最初に所望のB環求核種と反応させてから、D環ヒドロキシル基を相当するクロライドに変換して、次にアミンその他の所望のR¹⁻⁵基で置き換えることができる。

【0182】

DがR¹⁻²である本発明の化合物(式I-I I I)は、図式8に示した一般法によって製造することができる。

【0183】

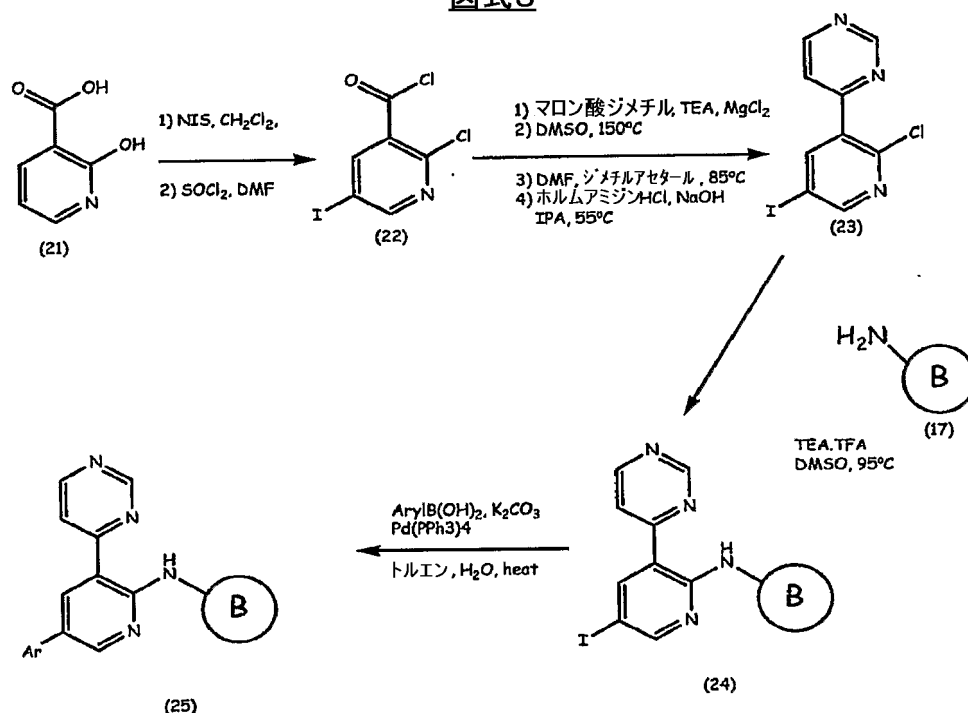
C¹がCR¹⁻⁰である本発明の化合物(式I-I I I)は、図式8に示した一般法によって製造することができる。

【0184】

30

【化 2 6】

図式8



【0185】

示したように、市販の2-ヒドロキシニコチン酸を、文献(Elworthy et al., J. Med. Chem, 40(17): 2674-2687 (1997)) (この開示内容は、参照によって全体が本明細書に組み込まれるものとする。)に開示の手順に従って、ヨウ素化し、塩化チオニルで処理することができる。ヨウ素化中間体(化合物22)の相当するピリミジン(化合物23)への変換を、図式2で前記の方法に従って進行させる。ピリジルクロライド(化合物23)をアニリン(化合物17)で置き換えて化合物(24)を形成した後、トルエン中にて炭酸もしくは重炭酸ナトリウムもしくはカリウムなどの温和な塩基の存在下に、ボロン酸アリールとのPd(0)介在カップリングを行うことで、化合物(25)であるアリールピリジルピリミジンを得ることができる。化合物(25)は、当業界で公知の相当するスタンナンまたは亜鉛酸化合物を用いて製造することもできる。あるいは、所望のR¹⁰基を、当業者には明らかなように、従来(不図示)を用いてヨウ化物を介してC環上に導入することができる。

【0186】

あるいは、所望のアリール基を、式I-I-I-Iの化合物のD-C環部分を構築する前に環C(化合物20)上に導入することができる。例えば、チャーチら(Church)は、報告(J. Org. Chem., 60: 3750-3758 (1995)) (その内容は全体が参照によって本明細書に組み込まれる)で、フェニル酢酸類からの5-アリール-2-クロロピリジン類の合成について記載している。

【0187】

以下に記載の実施例は、式I-I-I-Iの所望の化合物、中間体および例としてのA環、B環、A-B環、C-D環、B-C-D環およびそれらの断片などのそれらの出発構成要素の合成または製造方法の例を代表するものである。理解すべき点として、これらの方法は単に代表的な例であるに過ぎず、他の従来(公知または最新の別法)を用いることも可能である。やはり理解すべき点として、例示化合物は単に説明を目的としたものであって、いかなる形でも本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

【0188】

分析方法

別段の断りがない限り、HPLC分析はいずれも、流量約1.50 mL/分にて30°C

10

20

30

40

50

で動作するアギレント・テクノロジーズ (Agilent Technologies) のゾルボックス (Zorbax) S B-C₈ (5 μ) 逆相カラム (4.6 × 150 mm; 部品番号 883975-906) を用いるアギレント (Agilent) 1100 型システムで行った。移動相には、5% から 100% A c C N への 11 分間の勾配を用いる溶媒 A (H₂O / 0.1% T F A) および溶媒 B (A c C N / 0.1% T F A) を用いた。その勾配の後には、2 分間で 5% A c C N に戻し、約 2.5 分の再平衡化 (フラッシュ) を行った。

【0189】

LC-MS 方法

サンプルを、30℃でのアギレント・テクノロジーズの X D B-C₈ (3.5 μ) 逆相カラム (4.6 × 75 mm) を用いるアギレント 1100 型 LC-MSD システムで調べた。流量は一定とし、約 0.75 mL / 分から約 1.0 mL / 分の範囲とした。

10

【0190】

移動相には、10% から 90% 溶媒 B の勾配を 9 分間かけて行う溶媒 A (H₂O / 0% から 1% H O A c) および溶媒 B (A c C N / 0.1% H O A c) の混合物を用いた。その勾配の後には、0.5 分間かけて 10% 溶媒 B に戻し、2.5 分間の 10% 溶媒 B によるカラムの再平衡化 (フラッシュ) を行った。

【0191】

分取 H P L C 方法

指定されている場合、20 mL / 分で 20 × 50 mm カラムを有するギルソン (Gilson) ワークステーションを用いる逆相 H P L C によって、対象化合物を精製した。移動相には、5% から 100% 溶媒 B の 10 分間の勾配を用いる溶媒 A (H₂O / 0.1% T F A) および溶媒 B (A c C N / 0.1% T F A) の混合物を用いた。その勾配後には、2 分間で 5% A c C N に戻す。

20

【0192】

プロトン NMR スペクトラム

別段の断りがない限り、¹H NMR スペクトラムはいずれも、バリアン (Varian) シリーズ・マーキュリー (Mercury) 300 MHz もしくはブルカー (Bruker) 400 MHz 装置で得た。そのように特性決定したら、全ての観察されたプロトンを、指定の適切な溶媒中でのテトラメチルシラン (T M S) その他の内部基準からの低磁場側の百万分率 (p p m) 値として報告する。

30

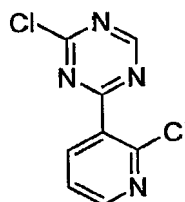
【実施例】

【0193】

(実施例 1)

【0194】

【化 27】



40

2-クロロ-4-(2-クロロピリジン-3-イル)-[1,3,5]トリアジンの合成

段階 1: 2-クロロニコチンアミジンの製造

2-クロロ-3-シアノピリジン (5.0 g, 36 mmol) を、0℃で脱水 E t O H (100 mL) に溶かした。H C l を混合物に 3 時間吹き込み、混合物を密閉し、終夜にわたって冷蔵した (約 8℃)。濃縮後、残留物を酢酸アンモニウム (5.5 g) とともに I p O H (100 mL) 中で攪拌した。12 時間後、濃 N H₄ O H 溶液を用いて p H を (4 から) 9 に調節し、攪拌をさらに 2 日間続けた。混合物を濃縮し、フラッシュクロマト

50

グラフィーによって精製した（10：1：0.1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH）。熱tBuOMe/IPOH中での磨砕によって、少量の残留アミド副生成物を除去して、標題化合物を白色固体として得た。

【0195】

段階2：アミノ（2-クロロピリジン-3-イル）-メチルシアナミドの製造

2-クロロニコチンアミジンを、固体シアナミド500mgとともにIPOH10mLに懸濁させ、5%NaHCO₃水溶液（30mL）を加えることで、その攪拌固体を溶解させた。2日間攪拌後、水系反応混合物のEtOAc抽出と、次に95：5：0.5 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OHを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって、アミノ（2-クロロピリジン-3-イル）-メチルシアナミドを単離した。MSm/z = 181 [M+H]⁺。C₇H₆N₄Clの計算値：181.03。

10

【0196】

段階3：2-クロロ-4-（2-クロロピリジン-3-イル）-[1,3,5]トリアジンの製造

POCl₃（2.3mL、25mmol）およびDMF（1.9mL、25mmol）のAcCN（100mL）溶液を0℃で攪拌しながら、それにアミノ（2-クロロピリジン-3-イル）-メチルシアナミド（3.5g）を固体として加えた。透明溶液を室温で1時間攪拌した。トルエン（40mL）を加え、混合物を濃縮した。残留物を直ちに200gのシリカ層で濾過した（10：1 CH₂Cl₂/IPOHで乗せ、10：1から4：1ヘキサン/t-BuOMeで溶離）。濃縮によって、2-クロロ-4-（2-クロロピリジン-3-イル）-[1,3,5]トリアジンを白色固体として得た。MSm/z = 227 [M+H]⁺。C₈H₄Cl₂N₄の計算値：225.98。

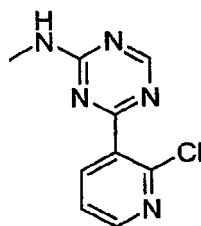
20

【0197】

（実施例2）

【0198】

【化28】



30

[4-（2-クロロピリジン-3-イル）-[1,3,5]トリアジン-2-イル]-メチルアミンの合成

2-クロロ-4-（2-クロロピリジン-3-イル）-[1,3,5]トリアジン（10.0g、44.0mmol）の塩化メチレン（55mL）溶液に、メチルアミン（45mL、88.0mmol）を、2.0M THF溶液として0℃で加えた。室温で18時間攪拌後、混合物をアセトンで希釈し、シリカゲル層で濾過し、濃縮して、所望の生成物を得た。MSm/z = 222 [M+H]⁺。C₉H₈ClN₅の計算値：221.65。

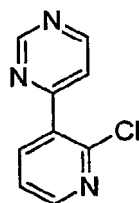
40

【0199】

（実施例3）

【0200】

【化 2 9】



4-(2-クロロピリジン-3-イル)-ピリミジンの合成

段階 1：1-(2-クロロピリジン-3-イル)-3-ジメチルアミノプロペノンの製造

10

1-(2-クロロピリジン-3-イル)-エタノン (21.7 g、139 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタール (42 g、350 mmol) (46 mL) 溶液を、乾燥管下に 85℃ で 1.5 時間加熱し、濃縮した。残留物を吸引濾過クロマトグラフィー (ブフナー漏斗でシリカ 150 g を使用し、10:1 と次に 5:1 CH₂Cl₂/iPrOH で溶離を行って急速に分画を回収する。) によって精製して、黄色固体生成物を得た。MS m/z = 211 [M+H]⁺。C₁₀H₁₁ClN₂O の計算値：210.66。

【0201】

段階 2：4-(2-クロロピリジン-3-イル)-ピリミジンの製造

20

ヒート・シンクとしての室温の 500 mL iPrOH 浴を用い、N₂ 下に室温で脱水メタノール 400 mL に小さいナトリウム金属塊複数個 (合計で 8.3 g、360 mmol) を間欠的に加えることで、1.5 時間かけてナトリウムメトキシドを発生させた。酢酸ホルムアミジン (42.7 g、410 mmol) を加え、10 分後にエタノン (30.6 g、146 mmol) を加えた。反応液を N₂ を充填した風船下に、内部温度 40℃ で終夜攪拌した。20 時間後、混合物を 48℃ で 4 時間攪拌した。追加の酢酸ホルムアミジン (7.0 g) を加え、混合物を 44℃ で終夜攪拌した。混合物をロータリーエバポレータによって濃縮し、酢酸エチルに取り、飽和 NaHCO₃ 水溶液で抽出した。水層を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機層 (1.2 リットル) を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、3:1 から 2:1 ヘキサン/EtOAc でのフラッシュ真空濾過クロマトグラフィー (シリカ 300 g) によって精製して、固体白色生成物を得た。MS m/z = 192 [M+H]⁺。C₉H₆ClN₃ の計算値：191.62。

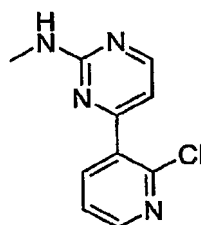
30

【0202】

(実施例 4)

【0203】

【化 3 0】



40

4-(2-クロロピリジン-3-イル)-N-メチルピリミジン-2-アミンの合成

段階 1：1-(2-クロロピリジン-3-イル)-3-ジメチルアミノプロペノンの製造

実施例 3 段階 1 における手順に従って、標題化合物を製造した。

【0204】

段階 2：4-(2-クロロピリジン-3-イル)-N-メチルピリミジン-2-アミンの製造

金属ナトリウム (3.40 g、148 mmol) を約 10 分間かけて、MeOH 180

50

mLに室温に加え、さらに30分間攪拌して、ナトリウムメトキシドを発生させた。メチルグアニジンHCl (20.0 g、182 mmol) を加え、得られた混合物を30分間攪拌してから、1-(2-クロロピリジン-3-イル)-3-ジメチルアミノプロパン (12.0 g、57 mmol) を加えた。空気冷却管を取り付け、混合物を加熱して50℃として23時間経過させた。MeOHの一部ロータリーエバポレータによって除去し、得られた固体を濾過し、飽和重炭酸ナトリウムおよび水で洗浄した。乾燥後に、所望の生成物を綿毛状白色固体として得た。MS m/z = 221 [M+H]⁺。C₁₀H₉ClN₄の計算値：220.66。

【0205】

(実施例5)

4-(2,5-ジクロロピリジン-3-イル)-N-メチルピリミジン-2-アミン

実施例4に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS m/z = 255、257 [M+H]⁺；C₁₀H₈Cl₂N₄の計算値：255.11。

【0206】

(実施例6)

4-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-フルオロ-N-メチルピリミジン-2-アミン

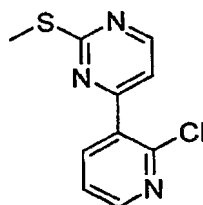
実施例4に記載の方法と同様にして、標題化合物を製造した。MS m/z = 238 [M+H]⁺。C₁₀H₈ClFN₄の計算値：238.65。

【0207】

(実施例7)

【0208】

【化31】



4-(2-クロロピリジン-3-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジンの合成

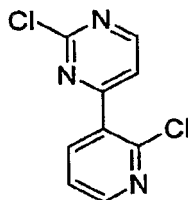
5リットルのリアクターをアルゴンでパージし、それに4-クロロ-2-メチルチオピリミジン (111 mL、953 mmol) および2-クロロピリジン-3-ボロン酸 (100 g、635 mmol) を入れた。リアクターを減圧下とし、アルゴンを充填した。これをさらに2回繰り返した。エチレングリコールジメチルエーテル (500 mL) を混合物に加え、次にPd(PPh₃)₄ (58.7 g、50.8 mmol) を加えた。リアクターを減圧下とし、アルゴンを充填した。これをさらに2回繰り返し、追加のエチレングリコールジメチルエーテル (1500 mL) を加えた。攪拌した反応混合物に、重炭酸ナトリウム溶液 (1M溶液、1300 mL) を加えた。わずかな発熱が認められた。反応混合物を2.75時間攪拌還流してから、徐々に冷却して25℃とした。混合物を酢酸エチル (1500 mL) で希釈し、高攪拌した。層を分離し、水相を除去した。有機相を水 (1000 mL)、次にブライン (1000 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を明黄色固体として得た。粗生成物を、エタノールおよびジクロロメタンの混合物を用いるカラムクロマトグラフィーによって分離した。生成物を白色固体として得て、酢酸エチル中でスラリーとして、痕跡量の不純物を除去した。標題化合物を、白色綿毛状固体として得た。MS m/z = 238 [M+H]⁺。C₁₀H₈ClN₃Sの計算値：237.71。

【0209】

(実施例8)

【0210】

【化 3 2】



2-クロロ-4-(2-クロロピリジン-3-イル)ピリミジンの合成

2, 4-ジクロロピリミジン (2. 00 g、13. 4 mmol)、2-クロロピリジン-3-ボロン酸 (3. 16 g、20. 1 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (1. 55 g、1. 30 mmol) に、DME (30. 0 mL) および 1M NaHCO₃ (13. 0 mL) を加えた。得られた混合物を加熱して 90 °C として 17 時間経過させ、EtOAc で希釈し、飽和炭酸ナトリウム、水およびブラインで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。得られた固体をエーテルで磨砕し、乾燥させて、所望の生成物を得た。MS m/z = 226 [M+H]⁺。C₉H₅Cl₂N₄ の計算値：225. 12。

10

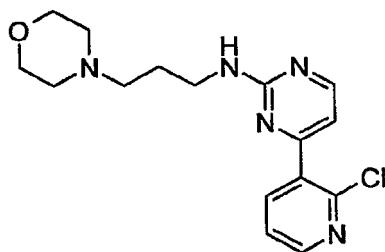
【0211】

(実施例 9)

【0212】

20

【化 3 3】



4-(2-クロロピリジン-3-イル)-N-(3-モルホリノプロピル)ピリミジン-2-アミンの合成

2-クロロ-4-(2-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン (100 mg、0. 44 mmol) および炭酸カリウム (122 mg、0. 88 mmol) に、DMSO (1. 0 mL) および 3-モルホリノプロパン-1-アミン (77 mg、0. 53 mmol) を加えた。得られた混合物を 80 °C で 15 時間加熱した。冷却した反応液を EtOAc で希釈し、水で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、所望の生成物を黄色油状物として得た。MS m/z = 334 [M+H]⁺。C₁₆H₂₀ClN₅O の計算値：333. 84。

30

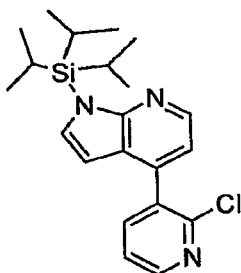
【0213】

(実施例 10)

【0214】

40

【化 3 4】



4-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピ

50

ロロ [2, 3-b] ピリジンの合成

段階1：4-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジンの製造

水素化ナトリウム (880 mg、22 mmol、1.1 当量、鉱油中 60% 品) を、アルゴン雰囲気下で脱水ヘキサン 15 mL で洗浄した。ヘキサンを除去し、THF 40 mL で置き換えた。水素化ナトリウム懸濁液に、4-クロロ-7-アザインドールを少量ずつ加えた。ガス発生が停止するまで、懸濁液を攪拌した。トリイソプロピルクロロシラン (3 g、20 mmol、1 当量) を注射器で加えた。反応液を、80 °C で予め加熱した油浴に入れ、LC-MS および TLC によってモニタリングした。3 時間後、反応液を冷却して室温とした。飽和 NH₄Cl でゆっくり反応停止した。生成物をヘキサンおよび Et₂O で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、ヘキサンを用いてシリカゲル層を通過させて、基底線スポットを除去した。濾液を濃縮して、4-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジンを粘稠無色油状物として得た。¹H NMR (バリアン、300 MHz、CDCl₃) ppm: 8.14 (d、J = 5 Hz、1H)、7.32 (d、J = 3.6 Hz、1H)、7.05 (dd、J = 5、0.8 Hz、1H)、6.64 (dd、J = 3.5、0.8 Hz、1H)、1.87 (7 重線、J = 7.3 Hz、3H)、1.10 (d、J = 7.3 Hz、18H)。

【0215】

段階2：4-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジンの製造

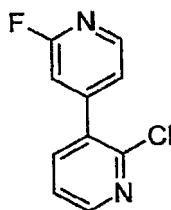
4-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン (5.03 g、16.3 mmol、1 当量)、2-クロロピリジン-3-ボロン酸 (4.36 g、27.7 mmol、1.7 当量)、酢酸パラジウム (183 mg、0.815 mmol、5 mol%)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル (571 mg、1.63 mmol、10 mol%) および微粉碎無水 K₃PO₄ (10.4 g、48.9 mmol、3 当量) を、封管に加えた。管をアルゴンで 5 分間パージした。陽圧アルゴン流下にてジオキサン (30 mL) を注射器で加えた。管を密閉し、反応液を室温で 5 分間攪拌した。管を、予め 110 °C に加熱した油浴に入れて 2 時間経過させた。反応液を冷却して室温とした。内容物を、ジエチルエーテルを用いてセライト層で濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。生成物を、95:5 ヘキサン:Et₂O 混合液を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物である 4-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジンを、明黄色固体として得た。¹H NMR (バリアン、300 MHz、CDCl₃): 8.35 (d、J = 4.7 Hz、1H)、8.30-8.28 (m、1H)、8.10-8.03 (m、1H)、7.40-7.30 (m、2H)、7.15 (dd、J = 4.3、1.7 Hz、1H)、6.54 (dd、J = 3.6、1.9 Hz、1H)、1.89 (7 重線、J = 7.4 Hz、3H)、1.15 (d、J = 7.4 Hz、18H)。

【0216】

(実施例 11)

【0217】

【化 35】



2-クロロ-2'-フルオロ-[3,4']ビピリジニルの合成

2-フルオロ-4-ヨードピリジン (9.45 g、42.4 mmol)、2-クロロピ

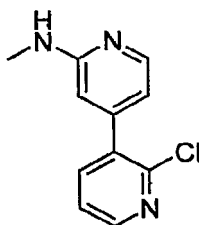
リジン-3-ボロン酸 (10.0 g、63.5 mmol)、 Na_2CO_3 (13.5 g、127 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (480 mg、2.12 mmol) および $\text{P}(\text{tBu})_3 \cdot \text{HBF}_4$ (1.23 g、4.24 mmol) に、ジオキサン (125 mL) および水 (45 mL) を加えた。混合物を、封管中にて 100 °C で終夜加熱した。得られた混合物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた固体を *n*-ヘキサンで磨砕し、乾燥させて、2-クロロ-2'-フルオロ-[3, 4'] ビピリジニルを得た。MS $m/z = 209$ $[\text{M}+1]^+$ 。 $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClFN}_2$ の計算値：208.62。

【0218】

(実施例 12)

【0219】

【化36】



(2-クロロ-[3, 4'] ビピリジニル-2'-イル) -メチルーアミンの合成

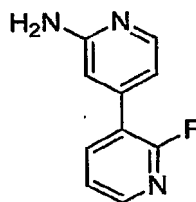
2-クロロ-2'-フルオロ-[3, 4'] ビピリジニル (5.30 g、25.4 mmol)、メチルアミン塩酸塩 (9.00 g、133 mmol) および K_2CO_3 (28.1 g、203 mmol) に、DMSO (70 mL) を加えた。混合物を、封管中にて 80 °C で終夜加熱した。冷却した混合物を水 (300 mL) で希釈し、得られた固体を濾過し、水で洗浄し、脱水して、(2-クロロ-[3, 4'] ビピリジニル-2'-イル) -メチルーアミンを得た。MS $m/z = 220$ $[\text{M}+1]^+$ 。 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$ の計算値：219.68。

【0220】

(実施例 13)

【0221】

【化37】



4-(2-フルオロピリジン-3-イル) ピリジン-2-アミンの合成

圧力容器に、水 6.35 mL を入れ、窒素で 0.5 時間脱気した。この容器に、酢酸カリウム (2.31 g、23.5 mmol)、2-フルオロピリジン-3-ボロン酸 (2.48 g、17.6 mmol)、4-クロロピリジン-2-アミン (1.51 g、11.7 mmol)、ジクロロビス(ジ-tert-ブチルフェニルホスフィノ) $\text{Pd}(\text{II})$ (0.146 g、0.235 mmol) および CH_3CN 58.5 mL を加えた。混合物を窒素下にさらに数分間パージし、圧力瓶を密閉した。反応混合物を加熱して 85 °C として 15 時間経過させた。冷却してから層を分離し、有機部分を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。得られた固体を酢酸エチル/ジエチルエーテルで磨砕して、4-(2-フルオロピリジン-3-イル) ピリジン-2-アミンを黄褐色固体として得た。MS $m/z = 190$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FN}_3$ の計算値：189.19。

【0222】

10

20

30

40

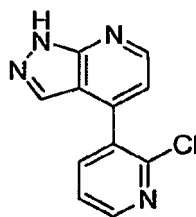
50

(実施例 14)

4-(2-クロロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンの合成

【0223】

【化38】



10

段階1：4-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンの製造

2-フルオロ-4-ヨードニコチンアルデヒド (11.33 g、45.1 mmol) の THF (200 mL) 溶液に、ヒドラジン (5.67 mL、181 mmol) を滴下した。得られた混合物を室温で窒素雰囲気下に5時間攪拌した。反応液を濃縮し、10:1 アセトン/MeOHで希釈し、シリカゲル層で濾過した。ほとんどの溶媒を減圧下に除去し、少量のヘキサンで希釈し、得られた固体を濾過した。乾燥して、4-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンをオフホワイト固体として得た。MSm/z = 246 [M+1]⁺。C₆H₄IN₃の計算値：245.02。

20

【0224】

段階2：4-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの製造

4-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (1.110 g、4.53 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.09 g、4.98 mmol) およびN,N-ジメチルピリジン-4-アミン (0.277 g、2.27 mmol) に、塩化メチレン (15 mL) を加えた。得られた混合物を室温で窒素雰囲気下に15時間攪拌し、塩化メチレンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、1:1 EtOAc/CH₂Cl₂を用いてシリカゲル層で濾過し、濃縮して、4-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを明黄色固体として得た。¹H NMR (ブーカー、400 MHz、DMSO-d₆) ppm: 8.42 (m, 2H)、7.98 (m, 1H)、1.72 (s, 9H)。

30

【0225】

段階3：4-(2-クロロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンの製造

4-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.00 g、2.90 mmol)、2-クロロピリジン-3-イルボロン酸 (1.14 g、7.24 mmol) および炭酸ナトリウム (1.23 g、11.6 mmol) に、ジオキサン (10 mL) および水 (4 mL) を加えた。混合物を室温で5分間攪拌し、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (0.084 g、0.290 mmol) および酢酸パラジウム(II) (0.033 g、0.145 mmol) を加え、混合物封管中を加熱して100℃として23時間経過させた。反応液をEtOAcで希釈し、1N重炭酸ナトリウムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗取得物を、ISCOシリカゲルクロマトグラフィー (10-90% EtOAc/ヘキサン; 80 g カラム) によって精製し、生成物分画を濃縮して、4-(2-クロロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンを白色固体として得た。MSm/z = 231 [M+1]⁺。C₁₁H₇ClN₄の計算値：230.66。

40

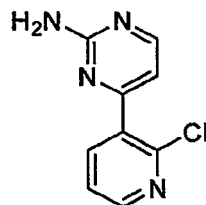
【0226】

(実施例 15)

【0227】

50

【化 3 9】



段階 1：4-(2-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミンの合成

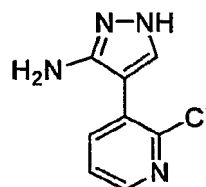
イソプロパノール浴に入れたアルゴンパージした 500 mL 丸底フラスコで、金属ナトリウム (3.40 g、148 mmol) をメタノール (180 mL) にゆっくり加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した。これに、グアニジン塩酸塩 (12.0 mL、182 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌してから、(E)-1-(2-クロロピリジン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロプ-2-エン-1-オン (12.0 g、57.0 mmol) を加え、空気冷却管を取り付け、反応液を油浴に移し、それを加熱して約 50℃ として 24 時間経過させた。減圧下にメタノールの約半量を留去し、固体を減圧下に濾過し、飽和 NaHCO₃ および H₂O で洗浄し、風乾して、4-(2-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミンをオフホワイト固体として得た。MS m/z = 207 [M+1]⁺。C₉H₇ClN₄ の計算値：206.63。

【0228】

(実施例 16)

【0229】

【化 40】



4-(2-クロロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-アミンの合成

段階 1：(2-クロロピリジン-3-イル)メタノールの製造

2-クロロニコチン酸 (8.00 g、51.0 mmol) の THF (120 mL) 溶液を攪拌しながら、それに 0℃ で窒素下にて、テトラヒドロアルミン酸リチウム (51 mL、51 mmol) を 5 分間かけてゆっくり加えた。反応液を 2 時間かけて昇温させて室温とし、TLC によってモニタリングした。少量の水と次に水を加えることで反応停止した。生成物を EtOAc に抽出し、H₂O で 2 回、NaCl で 1 回洗浄し、MgSO₄ で脱水し、フリット漏斗で濾過し、溶液を濃縮して、(2-クロロピリジン-3-イル)メタノールを橙赤色油状物として得た。それ以上精製せずに用いた。

【0230】

段階 2：3-(ブロモメチル)-2-クロロピリジンの製造

250 mL 丸底フラスコ中、(2-クロロピリジン-3-イル)メタノール (6.7 g、47 mmol) を CH₂Cl₂ (100 mL) に溶かした。反応液を冷却して 0℃ とし、それにトリブロモホスフィン (4.8 mL、51 mmol) をゆっくり加え、終夜で昇温させて室温とした。氷を加えることで反応停止し、CH₂Cl₂ に抽出し、NaHCO₃ で 1 回、H₂O で 2 回洗浄し、MgSO₄ で脱水し、フリット漏斗で濾過し、濾液を濃縮した。粗取得物を、15-45% EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物の分画を濃縮して、3-(ブロモメチル)-2-クロロピリジンをオフホワイト固体として得た。MS m/z = 206、208 [M+1]⁺。C₆H₅BrClN の計算値：206.47。

【0231】

段階 3：2-(2-クロロピリジン-3-イル)アセトニトリルの製造

250 mL 丸底フラスコ中、3-(ブロモメチル)-2-クロロピリジン(7.2 g、35 mmol)をMeOH(70 mL)に溶かした。その溶液にシアン化ナトリウム(3.4 g、70 mmol)を加え、還流冷却器を取り付け、混合物を80℃で攪拌し、その間に反応をLCMSによってモニタリングした。約1.5時間後、反応液を冷却して室温とし、濃縮し、EtOAcで希釈したところ、白色固体が出現した。固体を濾過し、EtOAcでリンスした。有機濾液を濃縮して粗赤様褐色固体を得た。その固体をEtOAcに溶かし、40-70% EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物分画を濃縮して、2-(2-クロロピリジン-3-イル)アセトニトリルをオフホワイト固体として得た。MSm/z = 153 [M+1]⁺。C₇H₅ClN₂の計算値：152.58。

10

【0232】

段階4：2-(2-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソプロパンニトリルの製造
2-(2-クロロピリジン-3-イル)アセトニトリル(2.0 g、13 mmol)のTHF(5 mL)溶液を、THF(10 mL)中の60% 鉱油中水素化ナトリウム懸濁物(1.31 g、33.0 mmol)に0℃でゆっくり加えた。混合物を15分間攪拌し、ギ酸エチル(1.1 mL、13 mmol)をゆっくり加えた。混合物を室温で攪拌し、LCMSによってモニタリングした。完了後、反応液をEtOAcに抽出し、有機層をH₂Oで2回洗浄し、MgSO₄で脱水し、フリット漏斗で濾過し、凍結乾燥して、2-(2-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソプロパンニトリルを赤色様褐色固体として得た。粗取得物をそれ以上精製せずに用いた。MSm/z = 181 [M+1]⁺。C₈H₅ClN₂Oの計算値：180.59。

20

【0233】

段階5：4-(2-クロロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-アミンの製造

150 mL 封管中、2-(2-クロロピリジン-3-イル)-3-オキソプロパンニトリル(2.5 g、14 mmol)、水(2.0 mL、14 mmol)、酢酸(14 mL、14 mmol)、エタノール(28 mL、14 mmol)、1,4-ジオキサン(14 mL)および無水ヒドラジン(0.40 mL、14 mmol)を加えた。混合物を70℃で20分間攪拌した。反応液を冷却して室温とし、濃縮した。濃縮物をEtOAcに抽出し、NaHCO₃で1回、H₂Oで1回洗浄し、MgSO₄で脱水し、フリット漏斗で濾過し、濃縮した。粗取得物を、逆相クロマトグラフィーを用いて精製した。生成物をCH₂Cl₂に抽出し、NaHCO₃で1回、H₂Oで1回洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、フリット漏斗で濾過し、濃縮して、4-(2-クロロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-アミンを黄褐色固体として得た。MSm/z = 195 [M+1]⁺。C₈H₇ClN₄の計算値：194.62。

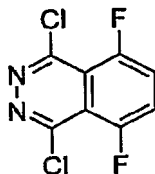
30

【0234】

(実施例17)

【0235】

【化41】



40

1,4-ジクロロ-5,8-ジフルオロフタラジンの合成

段階1：5,8-ジフルオロ-2,3-ジヒドロフタラジン-1,4-ジオンの製造

4,7-ジフルオロイソベンゾフラン-1,3-ジオン(1.00 g、5.43 mmol)および酢酸ナトリウム(0.535 g、6.52 mmol)に、水(14 mL)、酢酸(7.15 mL、125 mmol)およびヒドラジン(0.205 mL、6.52 mmol)を加えた。混合物を70℃で20分間攪拌した。反応液を冷却して室温とし、濃縮した。濃縮物をEtOAcに抽出し、NaHCO₃で1回、H₂Oで1回洗浄し、MgSO₄で脱水し、フリット漏斗で濾過し、濃縮して、5,8-ジフルオロ-2,3-ジヒドロフタラジン-1,4-ジオンを黄褐色固体として得た。MSm/z = 219 [M+1]⁺。C₁₀H₅F₂N₂O₂の計算値：218.40。

50

o 1) (ゆっくり)を加えた。水冷却管を取り付け、混合物を20時間加熱還流した。冷却して室温とし、得られた固体を濾過した。水で洗浄し、乾燥させて、5, 8-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロフタラジン-1, 4-ジオンを白色固体として得た。MSm/z = 199 [M+1]⁺。C₈H₄F₂N₂O₂の計算値: 198.13。

【0236】

段階2: 1, 4-ジクロロ-5, 8-ジフルオロフタラジンの製造

5, 8-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロフタラジン-1, 4-ジオン (0.860 g、4.34 mmol) に、オキシ塩化リン (4.05 mL、43.4 mmol) を加えた。水冷却管を取り付け、得られた混合物を15.5時間加熱還流した。反応液を冷却し、減圧下に濃縮した。反応液を塩化メチレンおよび氷水で希釈し、pHが塩基性となるまでの固体重炭酸ナトリウムで反応停止した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、1, 4-ジクロロ-5, 8-ジフルオロフタラジンを明黄色固体として得た。MSm/z = 235、237 [M+1]⁺。C₈H₂Cl₂F₂N₂の計算値: 235.02。

【0237】

上記実施例17に記載の方法と同様の方法によって、下記の間体を製造した。

【0238】

実施例18: 1, 4-ジクロロ-6, 7-ジフルオロフタラジン

MSm/z = 235、237 [M+1]⁺。C₈H₂Cl₂F₂N₂の計算値: 235.02。

【0239】

実施例19: 5, 8-ジクロロピリド [3, 2-d] ピリダジン

MSm/z = 200、202 [M+1]⁺。C₇H₃Cl₂N₃の計算値: 200.03。

【0240】

実施例20: 1, 4-ジクロロ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリダジン

MSm/z = 189、191 [M+1]⁺。C₇H₆Cl₂N₂の計算値: 189.05。

【0241】

実施例21: 1, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン

MSm/z = 203、205 [M+1]⁺。C₈H₈Cl₂N₂の計算値: 203.07。

【0242】

実施例22: 3, 6-ジクロロ-4, 5-ジメチルピリダジン

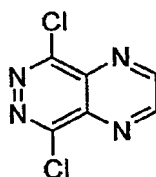
MSm/z = 177、179 [M+1]⁺。C₆H₆Cl₂N₂の計算値: 177.03。

【0243】

(実施例23)

【0244】

【化42】



5, 8-ジクロロピラジノ [2, 3-d] ピリダジンの合成

段階1: 6, 7-ジヒドロピラジノ [2, 3-d] ピリダジン-5, 8-ジオンの製造

標題化合物を、文献の手順 (Paul, D. B. Aust. J. Chem., 1974, 27, 1331) に従って製造した。その文献に記載のように、2, 3-ピラジンジカルボン酸無水物 (5.00 g

、33.3 mmol)、ヒドラジン水和物(2.8 g、56 mmol)および酢酸(40.4 mL、33.3 mmol)を室温で混合した。白色沈澱が析出した。反応液を還流下に約20分間加熱した。反応液を冷却して室温とし、固体を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥した。生成物である6,7-ジヒドロピラジノ[2,3-d]ピリダジン-5,8-ジオンを、白色固体として得た。¹H NMR(ブルカー、400 MHz、D₂O) ppm: 8.87(s, 2H)。

【0245】

段階2: 5, 8-ジクロロピラジノ[2,3-d]ピリダジンの製造

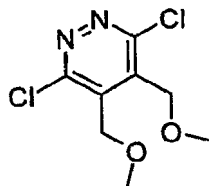
標題化合物を、文献の手順(Patel, N. R.; Castle, R. N. J. Heterocyclic Chem. 1966, 3, 512)に従って製造した。6,7-ジヒドロピラジノ[2,3-d]ピリダジン-5,8-ジオン(2.50 g、15.2 mmol)、五塩化リン(6.98 g、33.5 mmol)およびオキシ塩化リン(39.8 mL、42.7 mmol)の混合物を、磁気攪拌子を入れた丸底フラスコに加えた。乾燥管を冷却管の頂部に取り付けた。反応液を8時間加熱還流した。橙赤色懸濁液が生成した。反応液を冷却して室温とした。溶媒を減圧下に共沸(トルエン)除去して、過剰のPOCl₃を除去した。得られた黒色残留物を水で処理し、固体Na₂CO₃でゆっくり塩基性とした。水溶液をクロロホルムで数回抽出し、合わせた抽出液をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、生成物である5,8-ジクロロピラジノ[2,3-d]ピリダジンを得た。¹H NMR(ブルカー、400 MHz、CDCl₃) ppm: 9.24(s, 2H)。

【0246】

(実施例24)

【0247】

【化43】



3,6-ジクロロ-4,5-ビス(メトキシメチル)ピリダジンの合成

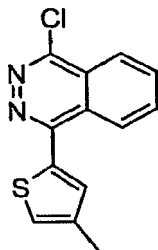
参考文献(Samaritoni, J G, Org. Prep. Proced. Int. 20, 117-121, 1988)に従って標題化合物を製造した。メトキシ酢酸(3.6 mL、47 mmol)、硝酸銀(0.57 g、3.4 mmol)、3,6-ジクロロピリダジン(2.0 g、13 mmol)、濃硫酸(1.7 mL、20 mmol)の水(30 mL)中の若干不均一な混合物に70℃で、過硫酸アンモニウム(7.7 g、34 mmol)の水(15 mL)溶液を約10分間かけて滴下した。その不均一混合物を30分間攪拌し、その時点で氷の上に注いだ。ガム状灰色固体が存在した。水系材料を濾過し、その冷濾液を濃水酸化アンモニウムで塩基性とした。pH10で、溶液は暗黄色となった。水系材料をジクロロメタン3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた黄色油状物を、シリカゲルクロマトグラフィー(0-40% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、3,6-ジクロロ-4,5-ビス(メトキシメチル)ピリダジンを白色固体として得た。MS m/z = 237 [M+H]⁺。C₈H₁₀Cl₂N₂O₂の計算値: 237.1。

【0248】

(実施例25)

【0249】

【化 4 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

10

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) および PdCl₂(DPPF) (721 mg、985 μmol) を封管に入れた。管をアルゴンでパージした。次に、炭酸ナトリウム (2.0 M 水溶液) (7.74 mL、15.5 mmol) および 1, 4-ジオキサン (35.2 mL、7.03 mmol) を加えた。管を密閉し、それを 5 分間攪拌し、110℃ に予熱した油浴に入れた。1 時間後、LC-MS は、生成物および副生成物 (二重カップリング) および原料のジクロロフタラジンを示していた。反応液を冷却して室温とし、EtOAc を用いてセライト層で濾過し、濃縮し、カラムに乗せた。生成物を、ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、最も上のスポットを除去し、次に 80:20 ヘキサン:EtOAc によって生成物を回収した。生成物である 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、生成物が少量の原料ジクロロフタラジンおよび二重カップリング副生成物を不純物として含むことを示していた。MS m/z = 261 [M+1]⁺。C₁₃H₉ClN₂S の計算値: 260.12。

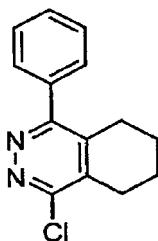
20

【0250】

(実施例 26)

【0251】

【化 4 5】



30

1-クロロ-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジンの合成

1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウムジクロライド (0.270 g、0.369 mmol)、フェニルボロン酸 (0.900 g、7.38 mmol) および 1, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン (2.25 g、11.1 mmol) を、アルゴン下に 150 mL 封止可能容器中で合わせた。ジオキサン 15 mL および 2.0 M 炭酸ナトリウム水溶液 (7.38 mL、14.8 mmol) を加えた。容器を密閉し、加熱して 80℃ として、均一な褐色反応液を得た。30 分後、反応液を冷却して室温とし、EtOAc、水およびブラインで希釈した。層を分離し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、赤色固体を得た。これをジクロロメタンに取り、シリカゲルクロマトグラフィー (0-60% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、1-クロロ-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジンをオフホワイト固体として得た。MS m/z = 245 [M+H]⁺。C₁₄H₁₃ClN₂ の計算値: 244.7。

40

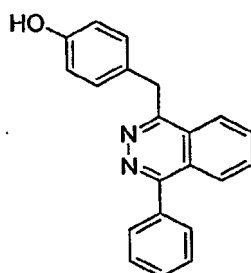
【0252】

(実施例 27)

50

【0253】

【化46】



10

4-((4-フェニルフタラジン-1-イル)メチル)フェノールの合成

段階1：2-((2-(4-メトキシフェニル)アセチル)-N-メチルベンズアミド)の製造

0℃で、(4-メトキシベンジル)マグネシウムクロライド(0.25M THF溶液)(37mL、9.3mmol)を、2-メチルイソインドリン-1,3-ジオン(1.00g、6.2mmol)のTHF(3.0mL)溶液に加えた(参考文献：Synthetic Comm. 2004, 34(7), 1301-1308)。混合物を0℃で5分間攪拌し、水10mLで反応停止した。反応液を昇温させて室温とし、濃縮して、2-((2-(4-メトキシフェニル)アセチル)-N-メチルベンズアミド)を白色固体として得た(粗取得物)。取得物を、それ以上精製せずに次の段階に用いた。MSm/z = 284 [M+1]⁺。C₁₇H₁₇NO₃の計算値：283.33。

20

【0254】

段階2：4-((4-メトキシベンジル)フタラジン-1(2H)-オンの製造

2-((2-(4-メトキシフェニル)アセチル)-N-メチルベンズアミド)(1.76g、6.20mmol)のEtOH(20mL)溶液に、ヒドラジン(3.50mL、112mmol)を加えた。水冷却管を取り付け、混合物を窒素雰囲気下に5日間加熱還流した。濃縮後、反応液をEtOAcで希釈し、水で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、濾過することで、粗取得物を精製して、4-((4-メトキシベンジル)フタラジン-1(2H)-オン)を白色固体として得た。MSm/z = 267 [M+1]⁺。C₁₆H₁₄N₂O₂の計算値：266.3。

30

【0255】

段階3：1-((4-メトキシベンジル)-4-クロロフタラジンの製造

4-((4-メトキシベンジル)フタラジン-1(2H)-オン(1.18g、4.43mmol)に、オキシ塩化リン(4.13mL、44.3mmol)を加えた。水冷却管を取り付け、混合物を窒素雰囲気下に15時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、塩化メチレンおよび氷水で希釈し、pHが塩基性となり、ガス発生が停止するまで固体重炭酸ナトリウムで反応停止した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、EtOAcを用いてシリカゲル層で濾過し、濃縮して、1-((4-メトキシベンジル)-4-クロロフタラジン)を明橙赤色固体として得た。MSm/z = 285 [M+1]⁺。C₁₆H₁₃ClN₂Oの計算値：284.75。

40

【0256】

段階4：1-((4-メトキシベンジル)-4-フェニルフタラジンの製造

1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウムジクロライド(0.046g、0.063mmol)、1-((4-メトキシベンジル)-4-クロロフタラジン(0.360g、1.3mmol)およびフェニルボロン酸(0.39g、3.2mmol)に、ジオキサン(4.0mL)および炭酸ナトリウム(2.0M、水溶液)(1.9mL、3.8mmol)を加えた。得られた混合物を、封管中加熱して100℃として1時間経過させた。反応液をEtOAcで希釈し、水およびブラインで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮し、粗取得物をISCOシリカゲルクロマトグ

50

ラフィー（10-100% EtOAc／ヘキサン、40gカラム）によって精製した。生成物分画を濃縮して、1-（4-メトキシベンジル）-4-フェニルフタラジンを明黄色固体として得た。MSm/e = 327 [M+1]⁺。C₂₂H₁₈N₂Oの計算値：326.40。

【0257】

段階5：4-（（4-フェニルフタラジン-1-イル）メチル）フェノールの製造

1-（4-メトキシベンジル）-4-フェニルフタラジン（0.240g、0.735mmol）に、酢酸（1.5mL）と次に臭化水素酸48%（1.50mL、27.6mmol）を加え。水冷却管を取り付け、混合物を3時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、6N NaOHでpH約6まで中和した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、4-（（4-フェニルフタラジン-1-イル）メチル）フェノールをオフホワイト固体として得た。MSm/z = 313 [M+1]⁺。C₂₁H₁₆N₂Oの計算値：312.37。

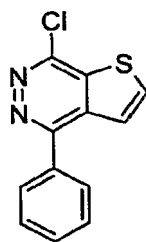
10

【0258】

（実施例28）

【0259】

【化47】



20

7-クロロ-4-フェニルチエノ[3,2-d]ピリダジンの合成

段階1：4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリダジン-7(6H)-オンの製造

3-ベンゾイルチオフェン-2-カルボン酸（1.00g、4.31mmol）およびEtOH（15mL）に、ヒドラジン（1.35mL、43.1mmol）を加えた。水冷却管を反応フラスコに取り付け、混合物を窒素下に3.5時間加熱還流した。反応液を冷却して室温とし、得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリダジン-7(6H)-オンを白色固体として得た。MSm/z = 229 [M+1]⁺。C₁₂H₈N₂OSの計算値：228.27。

30

【0260】

段階2：7-クロロ-4-フェニルチエノ[3,2-d]ピリダジンの製造

4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリダジン-7(6H)-オン（0.714g、3.13mmol）に、POCl₃（2.92mL、31.3mmol）を加えた。水冷却管を反応フラスコに取り付け、混合物を15.5時間加熱還流した。反応液を濃縮し、CH₂Cl₂および氷水で希釈した。混合物を固体重炭酸ナトリウムで塩基性とした。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで脱水した。濃縮後の残留粗取得物に、50% EtOAcを加え、溶液をシリカゲル層で濾過した。生成物の分画を濃縮して、7-クロロ-4-フェニルチエノ[3,2-d]ピリダジンを明黄色固体として得た。MSm/z = 247 [M+1]⁺。C₁₂H₇N₂Sの計算値：246.71。

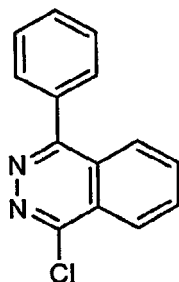
40

【0261】

（実施例29）

【0262】

【化 4 8】

1-クロロ-4-フェニルフタラジンの合成

10

三塩化リン（28.4 mL、310 mmol）および4-フェニルフタラジン-1（2H）-オン（13.8 g、62.0 mmol）の混合物を、還流冷却器および乾燥管を用いて130℃浴で終夜加熱した。明橙赤色の均一溶液を冷却して室温とし、数日間放置した。反応液を攪拌した水に注意深く投入した。水を加えながら温度を制御しつつ、6N NaOHを注意深く加えることで、得られた混合物をpH8とした。得られたオフホワイト固体を濾過によって回収し、風乾し、真空乾燥して、1-クロロ-4-フェニルフタラジンを明黄色固体として得た。MS m/z = 241 [M+H]⁺。C₁₄H₉ClN₂の計算値：240.7。

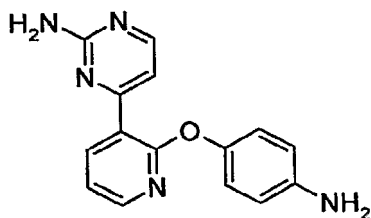
【0263】

（実施例30）

20

【0264】

【化 4 9】

4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミンの合成

30

再封止可能な管に、4-アミノフェノール（1.3 g、12 mmol）、炭酸セシウム（7.8 g、24 mmol）およびDMSO（16 mL、0.75 M）を加えた。混合物を加熱して100℃として5分間経過させ、4-(2-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミン（2.5 g、12 mmol）を加え、反応混合物を終夜130℃で加熱した。LCMSによって判断して完了した時点で、反応混合物を放冷して室温とし、水で希釈した。得られた沈澱を濾過し、固体を水およびジエチルエーテルで洗浄した。固体を9:1 CH₂Cl₂:MeOHに取り、9:1 CH₂Cl₂:MeOHを溶離液として用いてシリカゲル層を通過させた。溶媒を減圧下に濃縮して、所望の生成物である4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミンを得た。MS m/z = 280 [M+1]⁺。C₁₅H₁₃N₅Oの計算値：279.30。

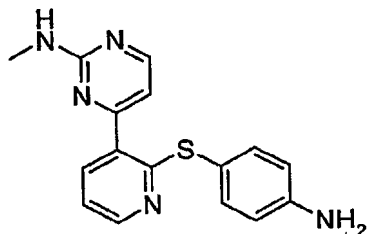
40

【0265】

（実施例31）

【0266】

【化50】



4-(2-((4-アミノフェニルスルファニル)-3-ピリジニル)-N-メチル-2-ピリミジンアミンの合成

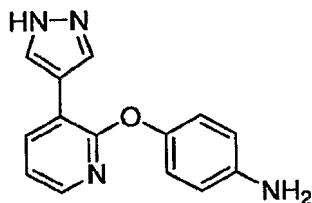
4-アミノチオフェノール (1.70 g, 13.6 mmol) および Cs_2CO_3 (8.90 g, 27.2 mmol) に、DMSO (18 mL) を加えた。混合物を5分間100℃で攪拌してから、4-(2-クロロピリジン-3-イル)-N-メチルピリミジン-2-アミン (3.00 g, 13.6 mmol) を加えた。得られた混合物を130℃で16時間攪拌し、水で希釈し、得られた固体を濾過した。固体を水および Et_2O で洗浄した後、それを真空乾燥して、所望の生成物を黄褐色固体として得た。MS $m/z = 310$ $[\text{M}+1]^+$ 。 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$ の計算値：309.40。

【0267】

(実施例32)

【0268】

【化51】



4-(3-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ベンゼンアミンの合成

段階1：4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾールの製造

75 mL 封管中、4-ブロモピラゾール (1.0 g, 6.8 mmol)、ピリジン (21.0 mL, 258 mmol)、トリフェニルメチルクロライド (2.1 g, 7.5 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (0.17 g, 1.4 mmol) を加えた。混合物を80℃で24時間攪拌した。混合物を水で希釈し、析出した固体を濾過し、水で洗い、風乾して、4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾールを白色固体として得た。

【0269】

段階2：2-クロロ-3-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジンの製造

アルゴンパージした48 mL 密閉圧力容器に、1,4-ジオキサン (2.6 mL)、4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール (1.00 g, 2.60 mmol)、フッ化カリウム (0.492 g, 8.48 mmol)、2-クロロピリジン-3-ボロン酸 (0.808 g, 5.14 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0.176 g, 0.193 mmol) およびトリ-*t*-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (0.168 g, 0.578 mmol) を加えた。容器をアルゴンでパージし、加熱して100℃として5時間経過させた。混合物を冷却して室温とし、 EtOAc を用いてシリカゲル層で濾過し、濃縮した。粗取得物を、15-70% EtOAc /ヘキサンで溶離を行う順相シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。生成物分画を濃縮して、2-クロロ-3-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジンをオフホワイト固体として得た。MS $m/z = 422$ $[\text{M}+1]^+$ 。 $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{ClN}_3$ の計算値：421.92。

【0270】

段階3：4-（3-（1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピリジン-2-イルオキシ）ベンゼンアミンの製造

4個の別個のマイクロ波容器中、等量ずつの下記の物質（4個の合計）を加え、4-アミノフェノール（0.054g、0.498mmol）の1-メチル-2-ピロリジノン（4.7mL）溶液に溶かし、炭酸セシウム（0.309g、0.948mmol）を加えた。各混合物を20℃で5分間攪拌し、その後に2-クロロ-3-（1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピリジン（0.200g、0.474mmol）を加え、マイクロ波中にて200℃で6分間加熱した。溶液を合わせ、EtOAcに抽出し、H₂Oで1回、NaClで1回洗浄し、Mg₂SO₄で脱水し、フリット漏斗で濾過し、濃縮した。粗残留物を、25-70% EtOAc／ヘキサン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た。生成物の分画を濃縮して、4-（3-（1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピリジン-2-イルオキシ）ベンゼンアミンを褐色油状物として得た。MSm/z = 495 [M+1]⁺。C₃₃H₂₆N₄Oの計算値：494.59

10

段階4：4-（3-（1H-ピラゾール-4-イル）ピリジン-2-イルオキシ）ベンゼンアミンの製造

25mL封管中、4-（3-（1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピリジン-2-イルオキシ）ベンゼンアミン（0.150g、0.303mmol）、トリフルオロ酢酸（0.23mL、3.0mmol）およびメタノール（1.0mL）を加えた。混合物を80℃で36時間攪拌した。混合物を濃縮した。残留物をEtOAcに抽出し、NaHCO₃で1回、NaClで1回洗浄し、有機層を合わせ、MgSO₄で脱水し、フリット漏斗で濾過し、濃縮して、4-（3-（1H-ピラゾール-4-イル）ピリジン-2-イルオキシ）ベンゼンアミンを暗褐色ロウ状固体として得た。MSm/z = 253 [M+1]⁺。C₁₄H₁₂N₄O：252.27の計算値。

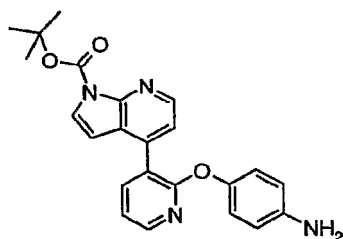
20

【0271】

（実施例33）

【0272】

【化52】



30

4-（2-（4-アミノフェノキシ）ピリジン-3-イル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成段階1：4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（3.00g、19.7mmol）、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン（1.20g、9.83mmol）、ジクロロメタン（67.8mL）の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート（4.72g、21.6mmol）を加えた。得られた混合物を窒素下に室温で攪拌した。18時間後、LC-MSは生成物のみを示した（m/z = 527、[M+Na]⁺）。反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、ブラインで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗取得物を、90：10ヘキサン：EtOAcで溶離を行うシリカゲルでのISCOカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。生成物分画を回収し、濃縮し、油状物を終夜真空乾燥機に入れて、EtOAcを除去した。減圧下に、白色固体の4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルがゆっくり生成した。MSm/z = 527 [二量体+Na]⁺。C

40

50

$_{12}H_{13}ClN_2O_2$ の計算値：252.07。

【0273】

段階2：4-(3-ブロモピリジン-2-イルオキシ)ベンゼンアミンの製造

3-ブロモ-2-クロロピリジン (10.3 g、53.4 mmol)、4-アミノフェノール (7.00 g、64.1 mmol)、炭酸セシウム (34.8 g、107 mmol) および DMSO (53 mL、53.4 mmol) を封管に入れた。管にキャップを施し、130℃で予熱しておいた油浴に入れた。16時間後、LC-MSでは主として生成物が示された。反応混合物を攪拌しつつ氷水で冷却しながら、水を加えて生成物の溶液からの沈澱を誘発した。灰色固体が得られ、水で洗浄し、室温で真空乾燥した。MSm/z = 265 [M+1]⁺。C₁₁H₉BrN₂O の計算値：263.99。

10

【0274】

段階3：4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ベンゼンアミンの製造

封管に、4-(3-ブロモピリジン-2-イルオキシ)ベンゼンアミン (5.38 g、20.0 mmol)、1,4-ジオキサン (101 mL、20.0 mmol) および酢酸カリウム (6.00 g、61.0 mmol) を入れた。管をアルゴンでパージした。次に、PdCl₂(DPPF) (0.700 g、1.00 mmol) および 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 (13.0 g、53.0 mmol) を加えた。反応混合物を深褐色溶液が生成するまで室温で0.5時間攪拌した。反応管を85℃に予熱しておいた油浴に入れた。18時間後、LC-MSによって、反応が完結していることが確認された。反応液を冷却して室温とし、EtOAcで溶離を行うセライト層を通過させて、黒色不純物を除去した。濾液を濃縮して褐色油状物を得て、それを週末にかけて減圧下に置いた。油状物は固体生成物 4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ベンゼンアミンとなった。MSm/z = 313 [M+1]⁺。C₁₇H₂₁BN₂O₃ の計算値：312.16。

20

【0275】

段階4：4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの製造

アルゴンパージした封管中、4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.77 g、11.0 mmol)、4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ベンゼンアミン (5.14 g、16.5 mmol)、炭酸ナトリウム (3.49 g、32.9 mmol)、1,4-ジオキサン (32.3 mL)、水 (31.7 mL) を加えた。反応液を室温で5分間攪拌した。次に、酢酸パラジウム (0.246 g、1.10 mmol) および トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (0.637 g、2.19 mmol) を加えた。管を密閉し、加熱して100℃とした。1時間45分後、反応をモニタリングしたところ、完了していることが認められた。反応混合物を冷却して室温とし、セライト層を通過させ、EtOAcで洗浄した。濾液をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を、DCMおよび95:05 DCM:(90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH)を用いる120 g シリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、非極性のスポットを流し出し、次に80:20 DCM:(90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH)によってBoc-生成物を回収した。粘稠褐色油状物を得た。油状物を室温で数時間置いた後、少量の結晶性コロニーが生成した。油状物を冷却して0℃とし、少量のヘキサンおよびごく少量のエーテルを加えてさらにスパーテルでフラスコ壁を擦ると、明黄色固体が析出した。明黄色固体を濾過し、冷ヘキサンで洗浄し、真空乾燥した。この固体、4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た。MSm/z = 403 [M+1]⁺。C₂₃H₂₂N₄O₃ の計算値：402.1

30

40

50

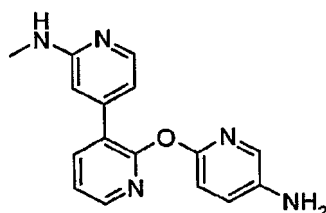
7。

【0276】

(実施例34)

【0277】

【化53】



10

4-(2-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-N-メチルピリジン-2-アミンの合成

マイクロ波バイアル中、5-アミノピリジン-2-オール(125mg、1.14mmol)をDMSO(0.910mL、0.228mmol)に溶かし、炭酸セシウム(445mg、1.37mmol)を加えた。バイアルにセプタムでキャップを施し、反応液をペーストが形成されるまで室温で25分間攪拌した。次に、4-(2-クロロピリジン-3-イル)-N-メチルピリジン-2-アミン(50mg、0.23mmol)を加え、バイアルを密閉し、パーソナル・ケミストリー(Personal Chemistry)マイクロ波装置中180℃で15分間加熱した。混合物をEtOAcで抽出し、有機層をで洗浄しブライン、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。生成物を、60:40DCM:(90:10:1DCM=MeOH:NH₄OH)を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、一番上のスポットを流し出し、次に50:50DCM:(90:10:1DCM:MeOH:NH₄OH)で生成物を回収した。緑色固体である4-(2-(5-アミノピリジン-2-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-N-メチルピリジン-2-アミンを得た。MSm/z=294[M+1]⁺。C₁₆H₁₅N₅Oの計算値:293.13。

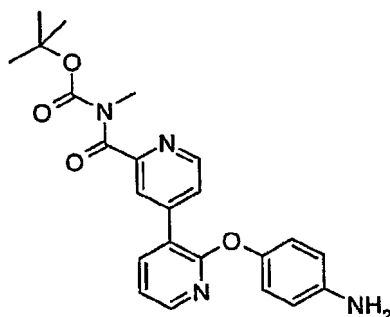
20

【0278】

(実施例35)

【0279】

【化54】



40

tert-ブチル4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)ピコリニル(メチル)カーバメートの合成

段階1: tert-ブチル4-クロロピコリニル(メチル)カーバメートの製造

文献[(a) Marino, J. P.; Rubio, M. B.; Cao, G.; de Dios, A. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13398; (b) Diaz, D. D.; Finn, M. G. Org. Lett. 2004, 6, 43; (c) Padwa, A.; Brodney, M. A.; Lynch, S. M.; Rashatasakhon, P.; Wang, Q.; Zhang, H. J. Org. Chem. 2004, 69, 3735]に開示の手順に従って、標題化合物を製造した。記載の方法により、4-クロロ-N-メチルピコリンアミド(1.00g、5.86mmol)のTHF(11.7mL、5.86mmol)溶液を冷却して-78℃とした。次に、n-BuLi(2.36mL、5.86mmol)のTHF溶液を-78℃で滴下した。得

50

られた粘稠黄色懸濁液を -78°C で30分間攪拌し、昇温させて 0°C とし、この温度で10分間攪拌し、再度冷却して -78°C とした。ジ-tert-ブチルジカーボネート(2.30mg、0.06mmol)のTHF(5mL)溶液を滴下した。反応液を -78°C で0.5時間、 0°C で20分間攪拌し、昇温させて室温として10分間経過させた。2日後、LC-MSで、1:1生成物:原料が示された。反応液をEtOAcで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。生成物を、80:20ヘキサン:EtOAcで溶離を行うシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製した。tert-ブチル4-クロロピコリニル(メチル)カーバメートを明黄色固体として回収した。 $\text{MSm/z} = 563$ [二量体+Na] $^{+}$ 。 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$ の計算値:270.08。

10

【0280】

段階2: tert-ブチル4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)ピコリノイル(メチル)カーバメートの製造

アルゴンパージした封管中、tert-ブチル4-クロロピコリニル(メチル)カーバメート(50mg、0.19mmol)、4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ベンゼンアミン(173mg、0.554mmol)、炭酸ナトリウム(59mg、0.55mmol)、酢酸パラジウム(4.0mg、0.018mmol)およびトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(11mg、0.037mmol)を加え、次に1,4-ジオキサン(0.543mL、0.185mmol)および水(0.196mL、0.185mmol)を加えた。混合物をそれで5分間攪拌し、管を密閉し、 100°C に予熱しておいた油浴に入れた。2.5時間後、生成物をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濃縮した。粗生成物を、80:20DCM:(90:10:1DCM:MeOH:NH₄OH)で溶離を行うISCOカラムでのシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。褐色油状物を得たが、それは主として生成物であるtert-ブチル4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)ピコリニル(メチル)カーバメートであった。 $\text{MSm/z} = 421$ [M+1] $^{+}$ 。 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ の計算値:420.18。

20

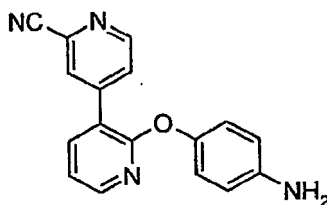
【0281】

(実施例36)

30

【0282】

【化55】



4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)ピコリノニトリルの合成

アルゴンパージした封管中、4-ブロモピコリノニトリル(500mg、2.73mmol)、4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ベンゼンアミン(2.56g、8.20mmol)、炭酸ナトリウム(869mg、8.20mmol)、酢酸パラジウム(61mg、273μmol)およびトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(159mg、546μmol)を加え、次に1,4-ジオキサン(8.04mL、2.73mmol)および水(2.90mL、2.73mmol)を加えた。反応液を室温で5分間攪拌した。管を密閉し、 100°C で予熱しておいた油浴に入れた。2時間後、LC-MSは1.321分で生成物を示した。生成物をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濃縮した。標題化合物を、80:20DCM:(90:10:1DCM:MeOH:NH₄OH)で溶離を行うISCOカラムでのシリカゲルクロマトグラフィー

40

50

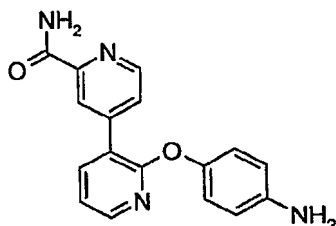
によって精製して、オフホワイト固体を得た。MS m/z = 289 [M+1]⁺。C₁₇H₁₂N₄Oの計算値：288.10。

【0283】

(実施例37)

【0284】

【化56】



10

4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)ピコリンアミドの合成

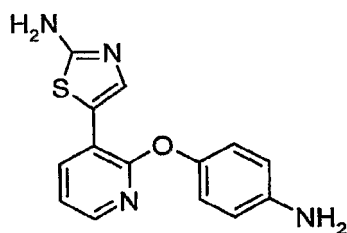
標題化合物を、文献(Katritzky, A. R.; Pilarski, B.; Urogdi, L. Synthesis 1989, 949)に従って製造した。記載の方法に従い、4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)ピコリノニトリル(764mg、2.65mmol)のDMSO(0.883mL、2.65mmol)溶液を冷却して0℃とした。30%過酸化水素水2.7mLを加え、次に炭酸カリウム(37mg、0.27mmol)を加えた。溶液は粘稠なミルク状白色懸濁液となった。混合物を昇温させて室温とした。10分後、H₂O₂ 1mLおよびK₂CO₃ 20mgを加えた。20分後、LC-MSから、反応が完結していることが示された。白色固体を濾去し、水で洗浄した。生成物を真空乾燥して、4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)ピコリンアミドを得た。MS m/z = 307 [M+1]⁺。C₁₇H₁₄N₄O₂の計算値：306.11

20

(実施例38)

【0285】

【化57】



30

5-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)チアゾール-2-アミンの合成

20mL封管中、ジオキササン(1.0mL)を加え、溶媒を窒素で5分間パージし、管を密閉した。4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ベンゼンアミン(0.144g、0.462mmol)、5-ブロモチアゾール-2-アミン臭化水素酸塩(0.100g、0.385mmol)、2.0M炭酸ナトリウム水溶液(0.385mL)を加え、管を窒素でパージし、再度密閉した。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.026g、0.029mmol)、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(0.025g、0.087mmol)を加え、管を窒素でパージし、密閉し、攪拌しながら100℃で5時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、シリカ層を通過させ、90:10:1(CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH)で洗浄した。溶離液を濃縮し、生成物を、0-100%CH₂Cl₂:MeOH(90:10)/CH₂Cl₂で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物分画を濃縮して、5-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)チアゾール-2-アミンを黄褐色固体として得た。MS m/z = 285 [M+1]⁺。C₁₄H₁₂N₄OSの計算値：284.3

40

50

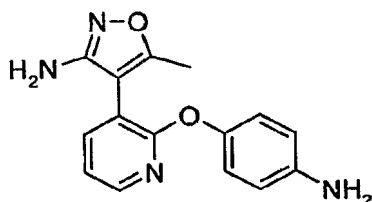
4。

【0286】

(実施例39)

【0287】

【化58】



10

4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)-5-メチルイソオキサゾール-3-アミンの合成

20 mL封管中、ジオキササン(1.0 mL)を加え、それを窒素で5分間パージし、管を密閉した。これに、3-アミノ-4-ブロモ-5-メチルイソオキサゾール(0.100 g、0.565 mmol)、4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ベンゼンアミン(0.265 g、0.847 mmol)、2.0 M炭酸ナトリウム水溶液(0.565 mL、1.13 mmol)を加え、管を窒素でパージし、密閉した。その混合物に、トリ-*t*-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(0.037 g、0.13 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.039 g、0.042 mmol)を加え、管を窒素でパージし、密閉し、攪拌しながら100℃で5時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、シリカ層を通過させ、それを100%CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH(90:10:1)/CH₂Cl₂で洗浄した。溶離液を濃縮し、ギルソン逆相クロマトグラフィー系で精製した。生成物分画をCH₂Cl₂に抽出し、飽和NaHCO₃で1回、H₂Oで1回洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、フリット漏斗で濾過し、濃縮して、4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)-5-メチルイソオキサゾール-3-アミンを明黄色固体として得た。MSm/z=283[M+1]⁺。C₁₅H₁₄N₄O₂の計算値:282.30。

20

【0288】

30

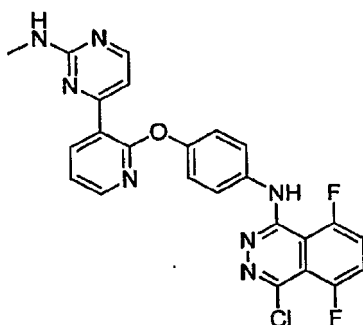
下記の間体および化合物を、上記の実施例に記載の方法によって製造した間体を用いて製造した。

【0289】

(実施例40)

【0290】

【化59】



40

4-クロロ-5,8-ジフルオロ-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンの合成

4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)-N-メチルピリミジン-2-アミン(0.100 g、0.34 mmol)および1,4-ジクロロ-5,8-ジフルオロフタラジン(0.096 g、0.41 mmol)に、*t*BuOH(1.0 mL)を

50

加えた。得られた混合物を封管中にて加熱して100℃として45分間経過させた。反応液をジエチルエーテルで希釈し、得られた固体を濾過し、EtOAcで磨砕した。固体を乾燥させて、4-クロロ-5, 8-ジフルオロ-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンを暗灰色固体として得た。MSm/z=492 [M+H]⁺。C₂₄H₁₆ClF₂N₇Oの計算値：491.89。

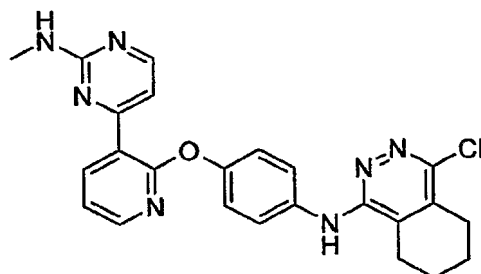
【0291】

(実施例41)

【0292】

【化60】

10



4-クロロ-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1-アミンの合成

20

1, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン(1.66g、8.18mmol)および4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)-N-メチルピリミジン-2-アミン(2.00g、6.82mmol)の2-BuOH(14mL)中スラリーを、密閉圧力容器中にて加熱して110℃とした。反応液は粘稠塊となり、それは最終的に約30分間かけて攪拌懸濁液となった。4時間後、反応液を冷却して室温とし、取得物を2N NaOHとEtOAcとの間で分配した。水層をEtOAcで1回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、褐色固体を得た。この固体をMeOH/MCに溶かし、シリカゲル10gに吸着させ、乾燥させ、クロマトグラフィー(0-100%EtOAc/DCM)によって精製して、4-クロロ-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1-アミンをオフホワイト固体として得た。MSm/z=460 [M+H]⁺。C₂₄H₂₂ClN₇Oの計算値：459.9。

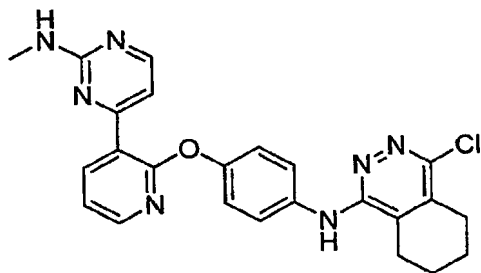
30

【0293】

(実施例41-A)

【0294】

【化61】



40

4-クロロ-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン-1-アミンの合成

再密閉可能な反応管に、1, 4-ジクロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン

50

(0.050 g、0.246 mmol)、4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)-N-メチルピリミジン-2-アミン(0.072 g、0.246 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.011 g、0.012 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシー-1,1'-ビフェニル(0.020 g、0.049 mmol)およびナトリウムtert-ブトキシド(0.033 g、0.345 mmol)を入れた。バイアルを窒素で数分間パージし、次にトルエン0.50 mLを加えた。バイアルにキャップを施し、加熱して150℃として16時間経過させた。反応混合物を放冷し、セライト層で濾過して、ジクロロメタンで洗った。濾液を濃縮し、粗取得物を逆相クロマトグラフィー、ギルソン、14分間かけて5-95%アセトニトリル/H₂O/0.1%TFAによって精製した。生成物を含む分画を合わせ、2M Na₂CO₃を加えることで塩基性pHとし、ジクロロメタンで抽出した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、4-クロロ-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロフタラジン-1-アミンを明褐色固体として得た。MS m/z = 460 [M+H]⁺。C₂₄H₂₂ClN₇Oの計算値：459.93。

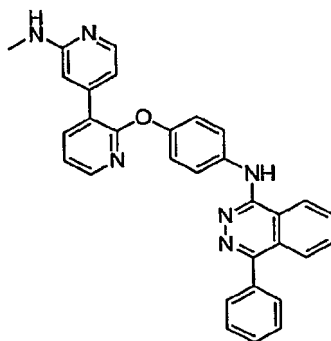
10

【0295】

(実施例方法A1)

【0296】

【化62】



20

N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)ピリジン-2-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

30

4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)-N-メチルピリミジン-2-アミン(0.070 g、0.24 mmol)および1-クロロ-4-フェニルフタラジン(0.048 g、0.20 mmol)に、tBuOH(1.0 mL)を加えた。得られた混合物を、封管中にて100℃で16時間加熱した。反応液をジエチルエーテルおよび飽和炭酸ナトリウムで希釈し、激しく振盪した。得られた固体を濾過し、水、ジエチルエーテルで洗浄し、風乾して、N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンをオフホワイト固体として得た。MS m/z = 497 [M+H]⁺。C₃₁H₂₄N₆Oの計算値：496.58。

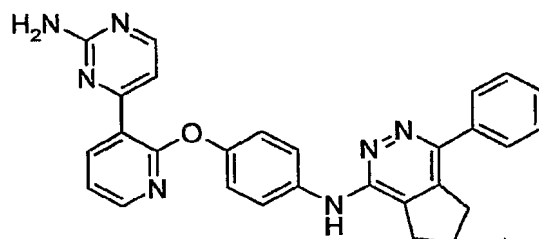
40

【0297】

(実施例方法A2)

【0298】

【化 6 3】



N-(4-(3-(2-アミノピリミジン-4-イル)ピリジン-2-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-アミンの合成

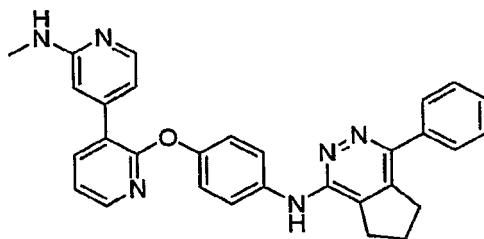
4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミン(0.15g、0.54mmol)、1-クロロ-4-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン(0.113g、0.49mmol)、2,2,2-トリフルオロ酢酸(0.11mL、1.5mmol)の2-BuOH(2mL)中スラリーを封管中にて加熱して110℃とした。反応液は粘稠橙赤色混合物となった。2-3時間後、反応液を冷却し、EtOAcと2N NaOHとの間で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。固体を、MeOH/DCMからシリカゲルに吸着させ、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィー(0-80%90/10[DCM/MeOH]/DCM)によって精製して、純度の低い取得物80mgを得た。これをさらに、逆相HPLC(ACN/H₂O+0.1%TFA)によって精製して、N-(4-(3-(2-アミノピリミジン-4-イル)ピリジン-2-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-アミンを白色固体として得た。MSm/z=474[M+H]⁺。C₂₈H₂₃N₇Oの計算値：473.5。

【0299】

(実施例方法A3)

【0300】

【化 6 4】



N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)ピリジン-2-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-アミンの合成

再密閉可能な反応管に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.012g、0.013mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル(0.021g、0.051mmol)、4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)-N-メチルピリジン-2-アミン(0.075g、0.257mmol)、1-クロロ-4-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン(0.059g、0.257mmol)およびナトリウムtert-ブトキシド(0.035g、0.359mmol)を入れた。この混合物を窒素で数分間パージし、次にトルエン0.780mLを加えた。バイアルにキャップを施し、100℃で1.5時間加熱した。冷却してから、酢酸エチルを加えたところ、沈澱が生成した。濾過およびEtOAcでの洗浄後、粗取得物をISCOシリカゲルクロマトグラフィー(90/10/1DCM/MeOH/NH₄OH、12gカラム)によって精製し

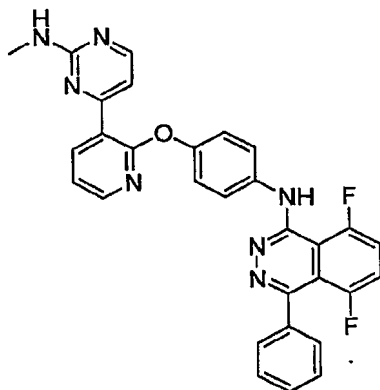
て、N-（4-（3-（2-（メチルアミノ）ピリジン-4-イル）ピリジン-2-イルオキシ）フェニル）-4-フェニル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-アミンを黄褐色固体として得た。MS m/z = 487 [M+H]⁺。C₃₀H₂₆N₆Oの計算値：486.57。

【0301】

（実施例方法B1）

【0302】

【化65】



10

5,8-ジフルオロ-N-（4-（3-（2-（メチルアミノ）ピリミジン-4-イル）ピリジン-2-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

20

フェニルボロン酸（0.030 g、0.24 mmol）、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウムジクロライド（0.0060 g、0.0081 mmol）および4-クロロ-5,8-ジフルオロ-N-（4-（3-（2-（メチルアミノ）ピリミジン-4-イル）ピリジン-2-イルオキシ）フェニル）フタラジン-1-アミン（0.080 g、0.16 mmol）に、ジオキサン（0.35 mL）および炭酸ナトリウム（2.0 M、水溶液）（0.16 mL、0.33 mmol）を加えた。得られた混合物を封管中加熱して85℃として60分間経過させた。反応液をEtOAcおよび水で希釈し、層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗取得物を、ISCOシリカゲルクロマトグラフィー（20-100% EtOAc/ヘキサン；40 g カラム）によって精製した。生成物分画を濃縮して、5,8-ジフルオロ-N-（4-（3-（2-（メチルアミノ）ピリミジン-4-イル）ピリジン-2-イルオキシ）フェニル）-4-フェニルフタラジン-1-アミンをオフホワイト固体として得た。MS m/z = 534 [M+H]⁺。C₃₀H₂₁F₂N₇Oの計算値：533.54。

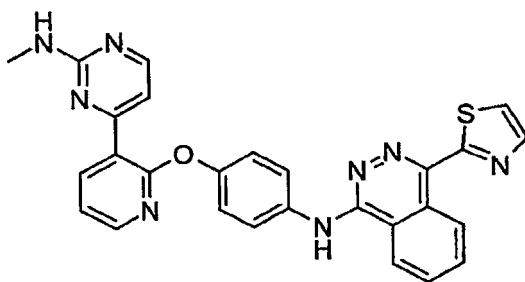
30

【0303】

（実施例方法B2）

【0304】

【化66】



40

N-（4-（3-（2-（メチルアミノ）ピリミジン-4-イル）ピリジン-2-イルオキシ）フェニル）-4-（チアゾール-2-イル）フタラジン-1-アミンの合成

アルゴンでパージした再密閉可能な圧力管に、4-クロロ-N-（4-（3-（2-（メチルアミノ）ピリミジン-4-イル）ピリジン-2-イルオキシ）フェニル）フタラジ

50

ン-1-アミン (150 mg、0.329 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (38 mg、0.033 mmol) および 2- (トリブチルスタンニル) チアゾール (0.207 mL、0.658 mmol) を入れた。この混合物をアルゴンで10分間パージし、次にトルエン (1.6 mL、0.2 M) を加えた。管を密閉し、混合物を終夜加熱して110℃とした。翌日、LC/MSは反応完結を示している。反応を停止し、冷却して室温とし、減圧下に濃縮して褐色残留物を得た。この残留物をギルソン逆相クロマトグラフィー (10%から90% CH₃CN/H₂O/0.1% TFA) によって精製した。生成物を含む分画を合わせ、NaHCO₃ 水溶液を加えることで塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機部分をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、純粋なN- (4- (3- (2- (メチルアミノ) ピリミジン-4-イル) ピリジン-2-イルオキシ) フェニル) -4- (チアゾール-2-イル) フタラジン-1-アミンを黄色固体として得た。MS m/z = 505 [M+H]⁺。C₂₇H₂₀N₈O Sの計算値: 504.57。

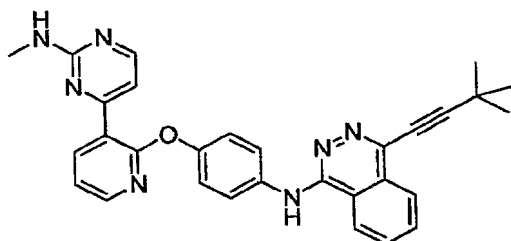
10

【0305】

(実施例方法B3)

【0306】

【化67】



20

4- (3, 3-ジメチルブト-1-インイル) -N- (4- (3- (2- (メチルアミノ) ピリミジン-4-イル) ピリジン-2-イルオキシ) フェニル) フタラジン-1-アミンの合成

アルゴンでパージした再密閉可能な圧力管に、4-クロロ-N- (4- (3- (2- (メチルアミノ) ピリミジン-4-イル) ピリジン-2-イルオキシ) フェニル) フタラジン-1-アミン (150 mg、0.329 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (14 mg、0.020 mmol)、ヨウ化銅 (I) (3.8 mg、0.020 mmol) および 3, 3-ジメチル-1-ブチン (0.101 mL、0.823 mmol) を入れた。この混合物をアルゴンで10分間パージし、次にアセトニトリル (3.3 mL、0.1 M) を加えた。圧力管を密閉し、内部の混合物を加熱して90℃として16時間経過させた。翌日、反応を停止し、冷却して室温とし、ジクロロメタンで希釈し、セライト層で濾過した。濾液を濃縮して褐色残留物を得て、それをギルソン逆相クロマトグラフィー (10%から90% CH₃CN/H₂O/0.1% TFA) によって精製した。生成物を含む分画を合わせ、NaHCO₃ 水溶液を加えることで塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機部分をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、純粋な4- (3, 3-ジメチルブト-1-インイル) -N- (4- (3- (2- (メチルアミノ) ピリミジン-4-イル) ピリジン-2-イルオキシ) フェニル) フタラジン-1-アミンを黄色固体として得た。MS m/z = 502 [M+H]⁺。C₃₀H₂₇N₇Oの計算値: 501.58。

30

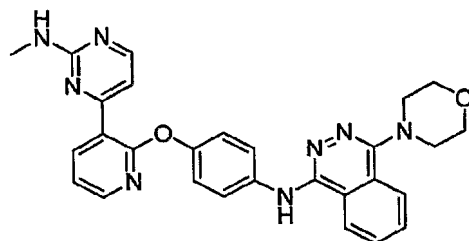
40

【0307】

(実施例方法B4)

【0308】

【化 6 8】



N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-モルホリノフタラジン-1-アミンの合成

10

再封止可能な管に、4-クロロ-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミン (120 mg、0.263 mmol) および DMSO (0.526 mL、0.5 M) を加えた。この溶液に、モルホリン (0.689 mL、7.89 mmol) および TEA (0.037 mL、0.26 mmol) を加え、反応混合物を 100 °C で 48 時間加熱した。反応液を冷却し、減圧下に濃縮した。粗残留物をジクロロメタンに溶かし、シリカゲルでのバイオテージカラムクロマトグラフィー (1%–5% MeOH/ジクロロメタン) によって精製し、それによって純粋な N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-モルホリノフタラジン-1-アミンを黄色固体として得た。MS m/z = 507 [M+H]⁺。C₂₈H₂₆N₈O₂ の計算値：506.56。

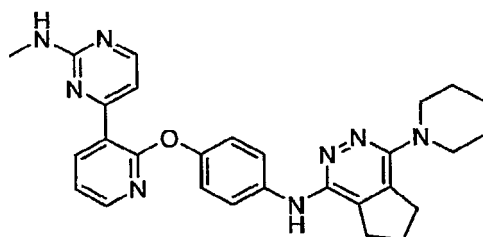
20

【0309】

(実施例方法 B5)

【0310】

【化 6 9】



30

N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-(ピペリジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-アミンの合成

4-クロロ-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)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 (0.200 g、0.449 mmol) およびピペリジン (0.310 mL、3.14 mmol) の 2-ブタノール (2 mL) 中混合物に、TFA (0.173 mL、2.24 mmol) を加えた。反応液は若干均一となり、次に固化した。固体を加熱して 125 °C として 24 時間経過させたところ、変換が少量であることがわかった。反応液を加熱して 135 °C として 3 日間経過させた。得られた褐色の均一反応を放冷し、2 N NaOH、水および EtOAc で希釈した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。得られた固体をシリカゲル 2 g に吸着させ、クロマトグラフィー (0–100% 90/10 [DCM/MeOH]/DCM) によって精製して、N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-(ピペリジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-アミン オフホワイトを固体として得た。MS m/z = 495 [M+H]⁺。C₂₈H₃₀N₈O の計算値：494.6。

40

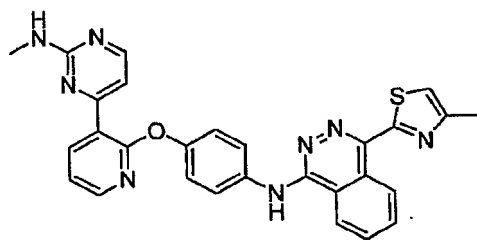
【0311】

50

(実施例方法 B 6)

【0312】

【化70】



10

N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)フタラジン-1-アミンの合成

乾燥 25 mL 丸底フラスコに窒素下にて、2.5 M nBuLi ヘキサン溶液 (0.420 mL、1.06 mmol) を入れ、それを THF (1 mL) で希釈した。これを冷却して -78 °C とし、THF 2 mL に溶かした 4-メチルチアゾール (100 mg、1.01 mmol) を加え注射器でゆっくり加えた。これを -78 °C で 2 時間攪拌し、ゆっくり昇温させて -10 °C とし、この温度で 0.5 時間攪拌した。反応液を再度冷却して -78 °C とし、0.5 M 塩化亜鉛 (II) の THF 溶液を (3.03 mL、1.51 mmol) 注射器によって加えた。反応液を -78 °C で 0.5 時間、次に室温で 1 時間攪拌した。この時点で、4-クロロ-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミン (115 mg、0.250 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (58 mg、0.05 mmol) を加え、反応液を窒素下に 65 °C で 48 時間攪拌した。反応を停止し、冷却して室温とし、EDTA/NaHCO₃ 水溶液で希釈した。これを酢酸エチルで抽出した。有機部分を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、明褐色残留物を得た。これを、ギルソン逆相クロマトグラフィー (10% から 90% CH₃CN/H₂O/0.1% TFA) によって精製した。生成物を含む分画を合わせ、NaHCO₃ 水溶液を加えることで塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機部分を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、純粋な N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)フタラジン-1-アミンを黄色固体として得た。MS m/z = 519 [M+H]⁺。C₂₈H₂₂N₈O の計算値: 518.59。

20

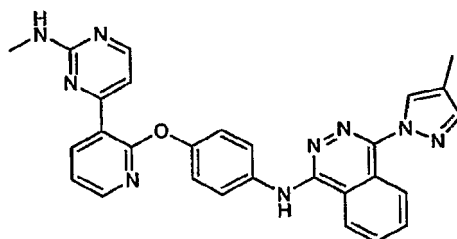
30

【0313】

(実施例方法 B 7)

【0314】

【化71】



40

4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンの合成

窒素下にて、乾燥した再密閉可能な圧力瓶に、4-メチルピラゾール (0.086 mL、1.05 mmol) を入れた。これに、THF (1.3 mL、0.2 M) を加え、反応混合物を冷却して 0 °C とした。60 重量% 水素化ナトリウム/鉱油 (44.0 mg、1.

50

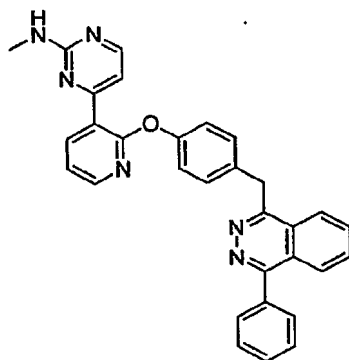
10 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を 0℃ で 15 分間攪拌し、4-クロロ-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミン (120 mg、0.260 mmol) をゆっくり加えた。反応液を 0℃ に 10 分間維持し、ゆっくり昇温させて室温とし、油浴に入れた。反応液を加熱して 65℃ とし、この温度で終夜攪拌した。反応混合物を冷却して 0℃ とし、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を回収し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮して橙赤色残留物を得て、それをギルソン逆相クロマトグラフィー (10% から 90% CH₃CN/H₂O/0.1% TFA) によって精製した。生成物を含む分画を合わせ、NaHCO₃ 水溶液を加えることで塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機部分を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、純粋な 4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンを黄色固体として得た。MS m/z = 502 [M+H]⁺。C₂₈H₂₃N₉O の計算値: 501.54。

【0315】

(実施例方法 C)

【0316】

【化 72】



N-メチル-4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イル)メチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミンの合成

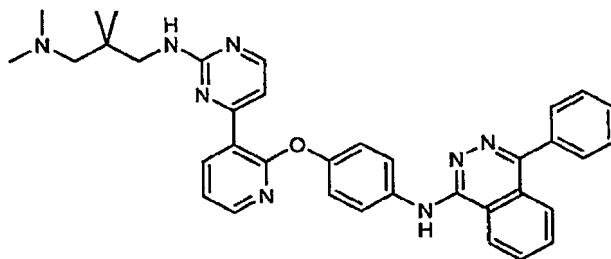
4-(2-クロロピリジン-3-イル)-N-メチルピリミジン-2-アミン (0.0500 g、0.23 mmol)、4-(4-フェニルフタラジン-1-イル)メチルフェノール (0.071 g、0.23 mmol) および炭酸セシウム (0.15 g、0.45 mmol) の混合物に、DMSO (0.5 mL) を加えた。得られた混合物を封管中にて加熱して 130℃ とし、15 時間経過させ、EtOAc で希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗濃縮物をギルソン逆相 HPLC (0.1% TFA/ACN/水; 15-95% ACN; 40 mL/分) によって精製した。生成物を DCM で希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。濃縮物を凍結乾燥して、N-メチル-4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イル)メチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミンを白色固体として得た。MS m/z = 497 [M+H]⁺。C₃₁H₂₄N₆O の計算値: 496.58。

【0317】

(実施例方法 D)

【0318】

【化 7 3】



N-(4-(3-(2-(3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-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

10

段階1：4-(3-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ベンゼンアミンの製造

再密閉可能な圧力瓶に、4-(2-クロロピリジン-3-イル)-2-(メチルチオ)ピリミジン (6.00 g、25.2 mmol)、4-アミノフェノール (2.89 g、26.5 mmol) および炭酸セシウム (16.4 g、50.5 mmol) を入れた。これらの試薬を DMSO (50.5 mL、0.50 M) に懸濁させた。容器を密閉し、加熱して 130℃ として 48 時間経過させた。反応混合物を放冷して室温とし、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を回収し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、明褐色残留物を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO、10% から 50% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、透明取得物を明黄色固体として得た。MS m/z = 311 [M+H]⁺。C₁₆H₁₄N₄OS の計算値：310.37。

20

【0319】

段階2：N-(4-(3-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンの製造

再密閉可能な圧力瓶に、4-(3-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ベンゼンアミン (1.78 g、5.74 mmol)、1-クロロ-4-フェニルフタラジン (1.38 g、5.74 mmol) を入れ、窒素下にブタン-2-オール (28.7 mL、0.20 M) に懸濁させた。容器を密閉し、加熱して 100℃ として 6 時間経過させた。反応混合物を放冷して室温としたところ、沈澱が生成した。沈澱を濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、回収し、高真空下に乾燥させて、N-(4-(3-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンの HCl 塩を明黄色固体として得た。MS m/z = 515 [M+H]⁺。の計算値 C₃₀H₂₂N₆OS：514.60。

30

【0320】

段階3：N-(4-(3-(2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンの製造

100 mL 乾燥丸底フラスコに、N-(4-(3-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン塩酸塩 (1.25 g、2.27 mmol) を入れ、メタノール (20.6 mL、0.11 M) 中で 20 分間超音波処理した。これに、オキソン (4.18 g、6.81 mmol) を加え、混合物を室温で 2 日間攪拌した。混合物を冷却して 0℃ とし、NaHCO₃ 水溶液で塩基性とした。固体を濾過し、水で洗浄し、高真空下に乾燥させて、N-(4-(3-(2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンを明黄色固体として得た。MS m/z = 547 [M+H]⁺。C₃₀H₂₂N₆O₃S の計算値：546.60。

40

【0321】

段階4：N-(4-(3-(2-(3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニ

50

ルフタラジン-1-アミンの製造

再密閉可能な圧力バイアルに、N-(4-(3-(2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン(100mg、0.180mmol)およびN1, N1, 2, 2-テトラメチルプロパン-1, 3-ジアミン(0.12mL、0.73mmol)およびDMSO(1.2mL、0.15M)を入れた。反応容器を密閉し、混合物を70℃で16時間攪拌した。反応液を冷却して室温とし、DMSO 3mLで希釈した。溶液を、ギルソン逆相クロマトグラフィー(10%から90%CH₃CN/H₂O/0.1%TFA)によって精製した。生成物を含む分画を合わせ、NaHCO₃水溶液を加えることで塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機部分をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、純粋なN-(4-(3-(2-(3-(ジメチルアミノ)-2, 2-ジメチルプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンを黄色固体として得た。MS m/z = 597 [M+H]⁺。C₃₆H₃₆N₈Oの計算値：596.72。

【0322】

表Iの下記の化合物(実施例42-240)を、表Iに示したように、上記の方法例A1、A2、A3、B1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、CまたはDのいずれかによって製造した。MSデータは、その例について認められた質量(M+H⁺)を表す。

【0323】

【表 1】

表 1

実施例番号	名称	式	MS データ	方法
42	N-メチル-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-フタラジンアミン	$C_{31}H_{25}N_7O$	512	A1
43	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(2-ピリジニル)-フタラジンアミン	$C_{29}H_{22}N_6O$	499	A1
44	N-(6-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)-4-(2-ピリジニル)-1-フタラジンアミン	$C_{27}H_{19}N_6O$	486	A1
45	N-(4-(3, 4'-ビピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{21}N_5O$	468	A1
46	N-(3-メチル-4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-イソキノリンアミン	$C_{28}H_{22}N_6O$	435	A1
47	N-(3-メチル-4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-2-キノリンアミン	$C_{28}H_{22}N_6O$	435	A1
48	4-(3, 5-ジメチル-m-ピラゾール-1-イル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{29}H_{25}N_6O$	516	A1
49	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(2-チエニル)-フタラジンアミン	$C_{28}H_{21}N_7OS$	504	A1
50	4-フェニル-N-(4-((3-(4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{20}N_6O$	469	A1
51	N-(4-((3-(5-フルオロ-2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(2-チエニル)-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{17}FN_6O$	523	A1
52	2-((4-((4-(4-フルオロフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-N-メチル-3, 4'-ビピリジン-2'-アミン	$C_{31}H_{23}FN_6O$	515	A1
53	4-(4-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-フタラジンアミン	$C_{32}H_{21}FN_6O$	525	A1

10

20

30

40

54	4-(4-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-フタラジンアミン	C ₃₁ H ₂₆ FN ₇ O	526	A1
55	N-(4-((3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(2-チエニル)-フタラジンアミン	C ₂₈ H ₁₉ N ₇ OS	514	A1
56	4-フェニル-N-(4-((3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	C ₃₁ H ₂₁ N ₇ O	508	A1
57	4-(4-メチル-2-チエニル)-N-(4-((3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	C ₃₀ H ₂₁ N ₇ OS	528	A1
58	4-(1-ピペリジニル)-N-(4-((3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	C ₃₀ H ₂₆ N ₆ O	515	A1
59	N-(4-(3-(2-アミノピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルチエノ[3,2-d]ピリダジン-7-アミン	C ₂₇ H ₁₉ N ₇ OS	490	A1
60	2-((5-((4-(4-フルオロフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)-2-ピリジニル)オキシ)-N-メチル-3,4'-ビピリジン-2'-アミン	C ₃₀ H ₂₂ FN ₇ O	516	A1
61	4-フェニル-N-(4-((3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	C ₃₂ H ₂₁ N ₆ O	527	A1
62	N-(シクロプロピルメチル)-2-((4-((4-フェニル-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-3,4'-ビピリジン-2'-アミン	C ₃₄ H ₂₈ N ₆ O	557	A1
63	4-(4-メチル-2-チエニル)-N-(4-((3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	C ₃₁ H ₂₂ N ₆ OS	527	A1
64	4-(3-クロロフェニル)-N-(4-((3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	C ₃₂ H ₂₁ ClN ₆ O	541	A1
65	N-メチル-2-((4-((4-フェニル-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-3,4'-ビピリジン-2'-カルボキサミド	C ₃₂ H ₂₄ N ₆ O ₂	525	A1
66	4-(2-(4-(4-フェニル-1-フタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピコリンアミド	C ₃₁ H ₂₂ N ₆ O ₂	511	A1
67	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(1-ピペリジニル)-1-フタラジンアミン	C ₂₈ H ₂₅ N ₆ O	491	A1

10

20

30

40

68	N-(6-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ビリミジニル-2-ビリジニル)オキシ)-3-ビリジニル)-4-(1-ピペリジニル)-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{27}N_9O$	506	A1
69	N-メチル-2-((4-((4-(1-ピペリジニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-3,4'-ビピリジン-2'-アミン	$C_{30}H_{29}N_7O$	504	A1
70	N-メチル-2-((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)-3,4'-ビピリジン-2'-アミン	$C_{32}H_{29}N_7O$	511	A1
71	N-(3-フルオロ-4-((3-(2-メチルアミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-4-(1-ピペリジニル)-1-フタラジンアミン	$C_{29}H_{27}FN_9O$	523	A1
72	N-(6-((3-(2-アミノ-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)-3-ビリジニル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{19}FN_9O$	503	A1
73	N-(6-((3-(2-アミノ-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)-3-ビリジニル)-4-(2-チエニル)-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{19}N_9OS$	491	A1
74	2-((2-フルオロ-4-((4-(4-フルオロフェニル)-1-フタラジニル)-アミノ)フェニル)オキシ)-N-メチル-3,4'-ビピリジン-2'-アミン	$C_{31}H_{27}F_2N_7O$	533	A1
75	N-(4-((3-(4-(メチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチルフェニル)-フタラジンアミン	$C_{30}H_{24}N_8O$	513	A1
76	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{19}FN_9O$	502	A1
77	4-(4-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(4-(メチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-フタラジンアミン	$C_{28}H_{21}FN_9O$	517	A1
78	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-フタラジンアミン	$C_{28}H_{19}F_2N_9O$	520	A1
79	N-(4-((5-クロロ-3-(2-(メチルアミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{21}ClFN_9O$	550	A1
80	N-(4-((3-(4-(メチルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-4-(2-チエニル)-フタラジンアミン	$C_{27}H_{20}N_8OS$	505	A1

10

20

30

40

81	N-(6-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{20}N_6O$	485	A1
82	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン	$C_{29}H_{21}N_7O$	484	A1
83	4-(4-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{29}H_{19}FN_6O$	487	A1
84	4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((3-(4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{29}H_{19}ClN_6O$	503	A1
85	N-(4-((3-(3-アミノ-5-メチル-4-イソオキサゾリル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン	$C_{29}H_{22}N_6O_2$	487	A1
86	N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルチオ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{23}N_7S$	514	A1
87	4-(3,4-ジメチルフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{32}H_{27}N_7O$	526	A1
88	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(1-ピペリジニル)-1-フタラジンアミン	$C_{29}H_{28}N_8O$	505	A1
89	4-クロロ-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{24}H_{19}ClN_7O$	456	A1
90	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(3-チエニル)-1-フタラジンアミン	$C_{27}H_{19}N_7OS$	490	A1
91	N-メチル-2-((4-((4-(3-チエニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-3,4'-ビピリジン-2'-アミン	$C_{29}H_{22}N_6OS$	503	A1
92	N-(6-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)-4-(3-チエニル)-1-フタラジンアミン	$C_{27}H_{20}N_8OS$	505	A1
93	N-(4-((3-(4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(3-チエニル)-1-フタラジンアミン	$C_{27}H_{18}N_6OS$	475	A1
94	N-(3-フルオロ-4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{22}FN_7O$	516	A1
95	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)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	$C_{28}H_{21}N_7OS$	504	A1

10

20

30

40

96	N-(4-(3-(4-アミノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-フタラジンアミン	$C_{28}H_{19}FN_6O$	503	A1
97	N-(4-(3-(4-アミノ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{20}N_6O$	485	A1
98	N-(4-(3-(2-アミノ-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)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	$C_{27}H_{20}N_6OS$	505	A1
99	N-(4-(3-(2-アミノビリジン-4-イル)ビリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジン-1-アミン	$C_{30}H_{22}N_6O$	483	A1
100	2-(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)-3, 4'-ビビリジン-2'-アミン	$C_{28}H_{22}N_6OS$	503	A1
101	2-(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)-3, 4'-ビビリジン-2'-アミン	$C_{28}H_{22}N_6OS$	503	A1
102	N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-6-フェニル-3-ピリダジンアミン	$C_{28}H_{21}N_7O$	448	A2
103	5-メチル-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-6-フェニル-3-ピリダジンアミン	$C_{27}H_{23}N_7O$	462	A2
104	N-メチル-2-(4-(4-(4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-3, 4'-ビビリジン-2'-アミン	$C_{31}H_{28}N_6O$	501	A2
105	N-(6-(3-(2-(メチルアミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)-3-ビリジニル)-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{29}H_{26}N_6O$	503	A2
106	6-エチル-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-5-フェニル-3-ピリダジンアミン	$C_{28}H_{25}N_7O$	476	A2
107	N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-6-フェニル-4, 5-ジアザトリシクロ[6.2.2.0~2,7~]ドデカ-2, 4, 6-トリエン-3-アミン	$C_{32}H_{28}N_7O$	528	A2
108	N-(6-(3-(2-(メチルアミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)-3-ビリジニル)-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	$C_{28}H_{24}N_6O$	489	A2

10

20

30

40

109	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-6-(1-ピペリジニル)-3-ピリダジンアミン	$C_{25}H_{28}N_8O$	455	A2
110	6-(1-アゼパニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-3-ピリダジンアミン	$C_{25}H_{28}N_8O$	469	A2
111	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{25}H_{25}N_7O$	488	A2
112	N-(3-フルオロ-4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{26}FN_7O$	520	A2
113	N-(6-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{25}H_{24}N_8O$	489	A2
114	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{29}H_{24}FN_7O$	506	A2
115	N-(6-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)-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	$C_{27}H_{22}N_8O$	475	A2
116	2-((4-((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-イル)アミノ)フェニル)オキシ)-3, 4'-ビピリジン-2'-アミン	$C_{28}H_{24}N_6O$	473	A2
117	2-((4-((4-(4-メチル-2-チエニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-イル)アミノ)フェニル)オキシ)-3, 4'-ビピリジン-2'-アミン	$C_{28}H_{24}N_6OS$	493	A2
118	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-5-メチル-6-フェニル-3-ピリダジンアミン	$C_{28}H_{27}N_7O$	448	A2
119	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-メチル-6-フェニル-3-ピリダジンアミン	$C_{28}H_{27}N_7O$	448	A2
120	N-メチル-2-((5-((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-イル)アミノ)-2-ピリジニル)オキシ)-3, 4'-ビピリジン-2'-アミン	$C_{29}H_{25}N_7O$	488	A3

10

20

30

40

121	N-メチル-4-(2-(4-(2-ピリジニルアミノ)フェニル)オキシ)-3-ピリジニル)-2-ピリミジンアミン	$C_{21}H_{18}N_6O$	371	A3
122	N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリダジン-1-アミン	$C_{28}H_{25}N_7OS$	508	A3
123	N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{27}N_7O$	502	B1
124	N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4,5-ビス(メチルオキシ)メチル)-6-フェニル-3-ピリダジンアミン	$C_{30}H_{29}N_7O_3$	536	B1
125	N-(4-(3,4'-ビピリジン-2-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	$C_{29}H_{21}N_5OS$	488	B1
126	N-(4-(3,4'-ビピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-(5-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン	$C_{29}H_{21}N_5OS$	488	B1
127	N-(4-(3,4'-ビピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-(5-クロロ-2-チエニル)-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{18}ClN_5OS$	508	B1
128	N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-イソキノリンアミン	$C_{31}H_{24}N_6O$	497	B1
129	4-(4-フルオロフェニル)-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-イソキノリンアミン	$C_{31}H_{23}FN_6O$	515	B1
130	N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(2-チエニル)-1-イソキノリンアミン	$C_{29}H_{22}N_6OS$	503	B1
131	N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(3-チエニル)-1-イソキノリンアミン	$C_{29}H_{22}N_6OS$	503	B1
132	4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-イソキノリンアミン	$C_{31}H_{23}FN_6O$	515	B1
133	4-(3,4-ジメチルフェニル)-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-イソキノリンアミン	$C_{33}H_{28}N_6O$	525	B1

10

20

30

40

134	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)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	$C_{29}H_{23}N_7OS$	518	B1
135	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(5-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン	$C_{29}H_{23}N_7OS$	518	B1
136	4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{21}ClFN_7O$	550	B1
137	4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{25}ClFN_7O$	554	B1
138	4-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{32}H_{21}F_9N_7O$	634	B1
139	4-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{32}H_{25}F_9N_7O$	638	B1
140	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{31}H_{22}F_3N_7O$	566	B1
141	N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{31}H_{26}F_3N_7O$	570	B1
142	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)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	$C_{31}H_{22}F_3N_7O$	566	B1
143	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{31}H_{26}F_3N_7O$	570	B1
144	4-シクロプロピル-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-イソキノリンアミン	$C_{28}H_{24}N_6O$	461	B1

10

20

30

40

145	4-(3-クロロフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-イソキノリンアミン	$C_{31}H_{23}ClN_6O$	531	B1
146	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(3-ピリジニル)-1-イソキノリンアミン	$C_{29}H_{23}N_7O$	498	B1
147	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-6-(4-メチル-2-チエニル)-3-ピリダジンアミン	$C_{28}H_{23}N_7OS$	482	B1
148	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-6-フェニル-3-ピリダジンアミン	$C_{27}H_{23}N_7O$	462	B1
149	N-(3-フルオロ-4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-イソキノリンアミン	$C_{31}H_{23}FN_6O$	515	B1
150	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-イソキノリンアミン	$C_{30}H_{23}N_6O$	483	B1
151	4-(4-メチル-2-チエニル)-N-(4-((3-(4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{23}N_6OS$	489	B1
152	4-(5-メチル-2-チエニル)-N-(4-((3-(4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{23}N_6OS$	489	B1
153	4-(4-メチル-2-チエニル)-N-(4-((3-(4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{23}N_6OS$	489	B1
154	4-(5-メチル-2-チエニル)-N-(4-((3-(4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{23}N_6OS$	489	B1
155	5-(4-クロロフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)ピリド[2,3-d]ピリダジン-8-アミン	$C_{29}H_{21}ClN_6O$	533	B1
156	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-3-ピリダジンアミン	$C_{27}H_{23}FN_7O$	480	B1
157	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-6-(2-メチルフェニル)-3-ピリダジンアミン	$C_{27}H_{23}N_7O$	462	B1
158	N-メチル-2-((5-((4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジニル)アミノ)-2-ピリジニル)オキシ)-3,4'-ビピリジン-2'-アミン	$C_{29}H_{23}N_7OS$	518	B1

10

20

30

40

159	2-((5-((4-(3-クロロフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)-2-ビリジニル)オキシ)-N-メチル-3,4'-ビビリジン-2'-アミン	$C_{30}H_{22}ClN_7O$	532	B1
160	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-8-(4-メチル-2-チエニル)ピラジノ[2,3-d]ピリダジン-5-アミン	$C_{27}H_{21}N_9OS$	520	B1
161	N-メチル-2-((5-((4-(5-メチル-2-チエニル)-1-フタラジニル)アミノ)-2-ビリジニル)オキシ)-3,4'-ビビリジン-2'-アミン	$C_{29}H_{23}N_7OS$	518	B1
162	4-(5-メチル-2-チエニル)-N-(4-((3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{31}H_{22}N_6OS$	527	B1
163	2-((5-((4-(5-クロロ-2-チエニル)-1-フタラジニル)アミノ)-2-ビリジニル)オキシ)-N-メチル-3,4'-ビビリジン-2'-アミン	$C_{29}H_{20}ClN_7OS$	538	B1
164	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-6,7-ジフルオロ-4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{18}F_2N_7OS$	540	B1
165	4-(4-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-フタラジンアミン	$C_{30}H_{22}FN_7O$	516	B1
166	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{23}N_7O$	498	B1
167	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-4-(3-チエニル)-フタラジンアミン	$C_{28}H_{21}N_7OS$	504	B1
168	4-(2-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{22}FN_7O$	516	B1
169	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-4-(2-トリフルオロメチル)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{31}H_{22}F_3N_7O$	566	B1
170	4-(2-クロロフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-フタラジンアミン	$C_{30}H_{22}ClN_7O$	532	B1
171	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ビリジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-4-(3-ビリジニル)-フタラジンアミン	$C_{28}H_{22}N_8O$	499	B1

10

20

30

40

172	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(4-ピリジニル)-フタラジンアミン	$C_{29}H_{22}N_8O$	499	B1
173	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(3-(メチルオキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{31}H_{26}N_7O_2$	532	B1
174	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(4-(メチルオキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{31}H_{26}N_7O_2$	532	B1
175	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(3-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{31}H_{26}N_7O$	516	B1
176	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{31}H_{26}N_7O$	516	B1
177	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(3-チエニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{20}N_7OS$	508	B1
178	4-(3,4-ジメチルフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{32}H_{31}N_7O$	530	B1
179	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)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	$C_{31}H_{25}N_7O$	512	B1
180	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)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	$C_{31}H_{25}N_7O$	512	B1
181	4-(3,4-ジメチルフェニル)-N-(3-フルオロ-4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{32}H_{26}FN_7O$	544	B1
182	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)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	$C_{29}H_{25}N_7O$	488	B1

10

20

30

40

183	4-(3,5-ジメチルフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-フタラジンアミン	$C_{32}H_{27}N_7O$	526	B1
184	4-(3,5-ジメチルフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{32}H_{31}N_7O$	530	B1
185	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(5-メチル-2-チエニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{29}H_{27}N_7OS$	522	B1
186	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(2-(メチルオキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{31}H_{29}N_7O_2$	532	B1
187	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(2-チエニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{29}H_{25}N_7OS$	508	B1
188	3-(4-((4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジニル)ベンゾニトリル	$C_{31}H_{28}N_8O$	527	B1
189	4-(4-((4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)アミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジニル)ベンゾニトリル	$C_{31}H_{28}N_8O$	527	B1
190	4-(4-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{26}FN_7O$	520	B1
191	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(2-メチルフェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{31}H_{28}N_7O$	512	B1
192	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(2-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{31}H_{28}N_7O$	516	B1

10

20

30

40

193	4-(3-クロロフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{28}ClN_7O$	536	B1
194	4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{26}ClN_7O$	536	B1
195	4-(3-クロロフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{22}ClN_7O$	532	B1
196	4-(4-クロロフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{22}ClN_7O$	532	B1
197	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{29}H_{27}N_7OS$	522	B1
198	4-(4-フルオロ-1-ピペリジニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{27}FN_6O$	523	B1
199	4-(3-フルオロフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{22}FN_7O$	516	B1
200	4-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{21}F_2N_7O$	534	B1
201	4-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{21}Cl_2N_7O$	566	B1
202	2-((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-メチル-3,4-ビピリジン-2'-アミン	$C_{31}H_{25}ClN_6O$	531	B1
203	2-((4-((4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-フタラジニル)アミノ)フェニル)オキシ)-N-メチル-3,4'-ビピリジン-2'-アミン	$C_{31}H_{22}ClFN_6O$	549	B1
204	4-(3-クロロフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)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	$C_{29}H_{24}ClN_7O$	522	B1
205	2-((4-((4-(3-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-メチル-3,4'-ビピリジン-2'-アミン	$C_{31}H_{23}ClN_6O$	531	B1

10

20

30

40

206	4-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{25}Cl_2N_7O$	570	B1
207	N-メチル-2-((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)-3,4'-ビピリジン-2'-アミン	$C_{30}H_{24}N_6OS$	517	B1
208	N-メチル-2-((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)-3,4'-ビピリジン-2'-アミン	$C_{30}H_{24}N_6OS$	517	B1
209	4-(5-クロロ-2-チエニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{20}ClN_7OS$	538	B1
210	4-(5-クロロ-2-チエニル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{20}ClN_7OS$	542	B1
211	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(3-ピリジニル)-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{20}N_8O$	485	B1
212	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(2-チエニル)-1-フタラジンアミン	$C_{27}H_{19}N_7OS$	490	B1
213	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(5-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{21}N_7OS$	504	B1
214	N-(6-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-1-フタラジンアミン	$C_{27}H_{20}N_8OS$	505	B1
215	N-(4-((3-(2-((3-(4-メチル-1-ビペラジニル)プロピル)アミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチル-2-チエニル)-フタラジンアミン	$C_{36}H_{37}N_9OS$	644	B1
216	4-(1-ベンゾチエン-3-イル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{32}H_{23}N_7OS$	554	B1
217	4-(1-ベンゾチエン-2-イル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{32}H_{23}N_7OS$	554	B1
218	4-(1H-インドール-5-イル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{32}H_{24}N_8O$	537	B1

10

20

30

40

2 1 9	4- (1-ベンゾチエン-3-イル) -N- (4- ((3- (2- (メチルアミノ) 4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{32}H_{27}N_7OS$	558	B1
2 2 0	4- (1-ベンゾチエン-2-イル) -N- (4- ((3- (2- (メチルアミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{32}H_{27}N_7OS$	558	B1
2 2 1	4- (4-クロロフェニル) -N- (4- ((3- (2- (メチルアミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) 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	$C_{29}H_{24}ClN_7O$	522	B1
2 2 2	N- (4- ((3- (2- (メチルアミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (2-ピリジニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{29}H_{26}N_9O$	503	B2
2 2 3	4- (シクロプロピルエチニル) -N- (4- ((3- (2- (メチルアミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン	$C_{29}H_{24}N_7O$	486	B3
2 2 4	N- (4- ((3- (2- (メチルアミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) 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	$C_{29}H_{28}N_9O$	520	B4
2 2 5	N- (4- ((3- (2- (メチルアミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (1-ピロリジニル) -フタラジンアミン	$C_{28}H_{26}N_9O$	491	B4
2 2 6	4- (1-アゼパニル) -N- (4- ((3- (2- (メチルアミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{30}N_8O$	519	B4
2 2 7	N- (4- ((3- (2- (メチルアミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (3-メチル-1-ピペラジニル) -1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{30}N_8O$	519	B4
2 2 8	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) 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	$C_{28}H_{27}N_9O$	506	B4
2 2 9	4- (4-エチル-1-ピペラジニル) -N- (4- ((3- (2- (メチルアミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン	$C_{30}H_{31}N_9O$	534	B4
2 3 0	N- (4- ((3- (2- (メチルアミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (4- (1-メチルエチル) -1-ピペラジニル) -1-フタラジンアミン	$C_{31}H_{33}N_9O$	548	B4

10

20

30

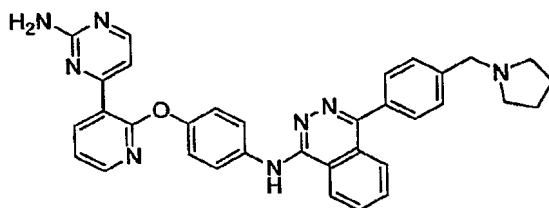
40

231	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(1-ピペリジニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{32}N_6O$	509	B5
232	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)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	$C_{28}H_{22}N_6OS$	519	B6
233	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)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	$C_{27}H_{20}N_6OS$	505	B6
234	4-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	$C_{27}H_{21}N_9O$	488	B7
235	N-(4-((3-(2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(1H-ピラゾール-1-イル)-1-フタラジンアミン	$C_{27}H_{21}N_9O$	488	B7
236	N-(4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-1-フタラジンアミン	$C_{27}H_{21}N_9O$	488	B7
237	N-メチル-2-((4-((4-フェニル-1-フタラジニル)メチル)フェニル)オキシ)-3,4'-ビピリジン-2'-アミン	$C_{32}H_{25}N_5O$	496	C
238	N-(4-((3-(5-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン	$C_{28}H_{21}N_7O$	472	C
239	N-(4-(3-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン	$C_{33}H_{30}N_6O$	555	D
240	N-(4-(3-(2-(3-(ジエチルアミノ)プロピルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン	$C_{36}H_{36}N_6O$	597	D

(実施例方法E)

【0324】

【化74】



N-(4-(3-(2-アミノピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)フタラジン-1-アミンの合成

25 mL RBFに窒素下にて、4-(4-(4-(3-(2-アミノピリミジン-4-

10

20

30

40

50

イル) ピリジン-2-イルオキシ) フェニルアミノ) フタラジン-1-イル) ベンズアルデヒド (90 mg、0.18 mmol)、ピロリジン (125 mg、1.8 mmol) および MeOH (3.5 mL、0.05 M) を入れた。HOAc を加え (0.02 mL、0.36 mmol)、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を冷却して0℃とし、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (186 mg、0.90 mmol) を少量ずつ加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、冷却して0℃とし、重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性とし、生成物をDCMに抽出した。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、褐色残留物を得た。粗残留物を、ギルソン逆相液体クロマトグラフィー (5%–85% CH₃CN/H₂O+0.1% TFA) によって精製した。生成物を含む分画を合わせ、重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性とした。これをEtOAcで抽出し、硫酸ナ

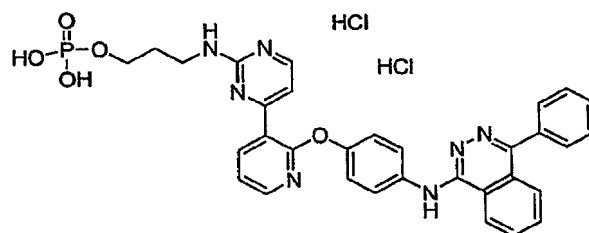
10

【0325】

(実施例方法F)

【0326】

【化75】



20

リン酸2水素3-(4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロピル2塩酸塩の合成
 段階1：リン酸ジ-tert-ブチル3-(4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロピル)の製造

30

15 mL RBFに窒素下にて、3-(4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-1-オール (130 mg、0.24 mmol) のDMA (1.2 mL、0.24 mmol) 溶液を入れた。これに、ジ-tert-ブチルジエチルホスホリタミダイト (0.14 mL、0.57 mmol) および1H-テトラゾール (1.1 mL、0.49 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、冷却して-5℃とし、過酸化水素-30重量%水溶液 (0.05 mL、0.51 mmol) を注射器でゆっくり加えた。反応液を消音させて室温とし、2時間攪拌した。反応液を再度冷却して-5℃とし、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で反応停止した。生成物をEtOAcに抽出し、有機層を回収し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粗黄色残留物を得た。残留物をISCOシリカゲルクロマトグラフィー (2-5% MeOH/DCM) によって精製し、精製分画をさらに、系 (15%–85% CH₃CN/H₂O/0.1% TFA) でのギルソンRPLCによって精製して、リン酸ジ-tert-ブチル3-(4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロピルを得た。MSm/z = 734 [M+H]⁺。C₄₀H₄₄N₇O₅Pの計算値：733.8。

40

【0327】

段階2：リン酸2水素3-(4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロピル2塩酸

50

塩の製造

リン酸ジ-tert-ブチル3-(4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロピル(95mg、0.13mmol)の1,4-ジオキサン(3.7mL、0.04M)溶液に窒素下で、4M HCl/ジオキサン(0.23mL、0.91mmol)を加えた。反応液を室温で18時間攪拌した。混合物は不均一に見え、固体を濾過し、ジオキサンおよびエーテルで洗浄し、真空乾燥して、リン酸2水素3-(4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロピル2塩酸塩を黄色固体として得た。標題化合物塊を、遊離塩基として得た。MSm/z=622 [M+H]⁺。C₃₂H₃₀Cl₂N₇O₅Pの計算値：621.6

10

【0328】

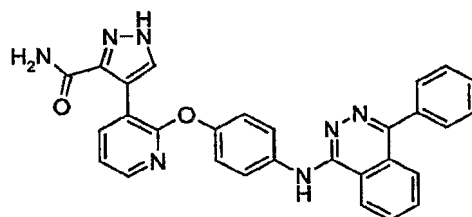
下記の別の例示化合物は、本発明の範囲を理解する上でさらに役立つはずである。

【0329】

(実施例241)

【0330】

【化76】



20

4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの合成

段階1：4-ブロモ-3-シアノ-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチルの製造

20mL封管中、4-ブロモ-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(1.0g、5.8mmol)をTHF(10mL)に溶かした。混合物を冷却して0℃とし、それからNaH(鉱油中60%品；0.42g、12mmol)を加え、5分間攪拌した。その混合物に、ジ-tert-ブチルジカーボネート(2.5g、12mmol)を加え、混合物を0℃で3時間攪拌し、水で反応停止し、EtOAcに抽出し、有機層をH₂Oで1回、飽和NaClで1回洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、フリット漏斗で濾過し、濃縮した。粗取得物を、10-100%EtOAc/ヘキサンを用いる順相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物を濃縮して、4-ブロモ-3-シアノ-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチルを明黄色固体として得た。

30

【0331】

段階2：4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリルの製造

20mL封管にジオキサン(2.0mL)を加えた。管を窒素で5分間パージした。これに、4-ブロモ-3-シアノ-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル(0.100g、0.368mmol)、4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ベンゼンアミン(0.229g、0.735mmol)および炭酸ナトリウム(2.0M水溶液)(0.667mL)を加えた。酢酸パラジウム(II)(0.008g、0.037mmol)およびトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(0.021g、0.074mmol)を加え、管を窒素でパージし、密閉し、加熱して100℃として17時間経過させた。反応液を冷却して室温とし、濃縮し、90:10:1(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)を用いてシリカ層を通過させた。溶離液を濃縮して、4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリルを明褐

40

50

色固体として得た。MSm/z = 278 [M+1]⁺。C₁₅H₁₁N₅Oの計算値：277.28。

【0332】

段階3：4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリルの製造

20 mL封管中、4-(2-(4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (0.120 g、0.433 mmol) を t-BuOH (1.0 mL) に溶かした。次に、1-クロロ-4-フェニルフタラジン (0.104 g、0.433 mmol) を加え、混合物を100℃で3日間攪拌した。反応液を冷却して室温とし、濃縮し、ギルソン逆相クロマトグラフィー系で精製した。標題化合物をCH₂Cl₂に抽出し、飽和NaHCO₃で1回、H₂Oで1回洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、フリット漏斗で濾過し、濃縮した。標題化合物をさらに、10-100% EtOAc/ヘキサン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、4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリルを明黄色固体として得た。MSm/z = 482 [M+1]⁺。C₂₉H₁₉N₇Oの計算値：481.51。

【0333】

段階4：4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの製造

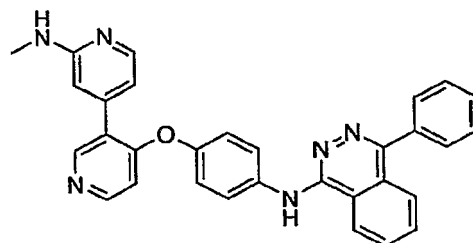
20 mL封管中、4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (0.070 g、0.145 mmol) を DMSO (1.0 mL) に溶かした。これに、炭酸カリウム (0.024 g、0.174 mmol) および過酸化水素 (0.445 mL、14.5 mmol) を加え、混合物を20℃で3日間攪拌し、水で反応停止した。生成物をEtOAcに抽出し、飽和NaHCO₃で1回、H₂Oで1回洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、フリット漏斗で濾過し、濃縮した。標題化合物を、ギルソン逆相液体クロマトグラフィー系を用いて精製した。生成物分画をCH₂Cl₂に抽出した。有機層を飽和NaHCO₃で1回、H₂Oで1回洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、フリット漏斗で濾過し、濃縮して、4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを明黄色固体として得た。MSm/z = 500 [M+1]⁺。C₂₉H₂₁N₇O₂の計算値：499.52。

【0334】

(実施例242)

【0335】

【化77】



N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)ピリジン-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

段階1：4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノールの製造

圧力瓶に、4-アミノフェノール (0.453 g、0.416 mmol)、1-クロロ-4-フェニルフタラジン (1.00 g、0.416 mmol) およびベンゼン16.8 mLを入れた。瓶を密閉し、加熱して100℃としとして25時間経過させた。反応混合物を濃縮した。粗取得物をメタノールに溶かし、14分間かけて5-75% ACN/H₂O/0.1% TFAでのギルソン逆相液体クロマトグラフィーによって精製した。生成物

を含む分画を合わせ、1 M NaHCO_3 を加えることで塩基性 pH とし、ジクロロメタンで抽出した。有機部分を MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、4-（4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ）フェノールを黄色固体として得た。MS $m/z = 314$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。C₂₀H₁₅N₃O の計算値：313.35。

【0336】

段階2：N-（4-（3-ブロモピリジン-4-イルオキシ）フェニル）-4-フェニルフタラジン-1-アミンの製造

再密閉可能な反応管に、炭酸セシウム（0.873 g、0.268 mmol）、3-ブロモ-4-クロロピリジン塩酸塩（0.205 g、0.894 mmol）および4-（4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ）フェノール（0.280 g、0.894 mmol）を入れ、窒素で数分間パージした。DMSO 1.8 mL を加え、管を密閉し、反応混合物を加熱して130℃として3時間経過させた。冷却してから、混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。水層部分をEtOAcで抽出し、合わせた有機部分を MgSO_4 で脱水し、濃縮した。N-（4-（3-ブロモピリジン-4-イルオキシ）フェニル）-4-フェニルフタラジン-1-アミンを橙赤色固体として単離した。MS $m/z = 470$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。C₂₅H₁₇BrN₄O の計算値：469.33。

【0337】

段階3：N-（4-（3-（2-フルオロピリジン-4-イル）-ピリジン-4-イルオキシ）フェニル）-4-フェニルフタラジン-1-アミンの製造

再密閉可能な反応管にトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート（0.024 g、0.082 mmol）、酢酸パラジウム（II）（0.009 g、0.041 mmol）、2-フルオロピリジン-4-ボロン酸（0.086 g、0.614 mmol）およびN-（4-（3-ブロモピリジン-4-イルオキシ）フェニル）-4-フェニルフタラジン-1-アミン（0.192 mg、0.409 mmol）を入れ、窒素で数分間パージした。ジオキサン 1.2 mL および2.0 M 炭酸ナトリウム水溶液（0.614 mL、0.123 mmol）を加え、管を密閉し、反応混合物を加熱して100℃として48時間経過させた。混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機部分を MgSO_4 で脱水し、濃縮した。ギルソン逆相液体クロマトグラフィー（14分間かけて5-70% ACN/水/0.1% TFA）による精製によって、N-（4-（3-（2-フルオロピリジン-4-イル）ピリジン-4-イルオキシ）フェニル）-4-フェニルフタラジン-1-アミンを、N-（4-（3-ブロモピリジン-4-イルオキシ）フェニル）-4-フェニルフタラジン-1-アミンのヒドロ脱ハロゲン化生成物との混合物として得た。

【0338】

段階4：N-（4-（3-（2-（メチルアミノ）ピリジン-4-イル）ピリジン-4-イルオキシ）フェニル）-4-フェニルフタラジン-1-アミンの製造

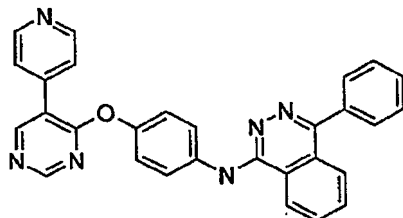
高圧スチールボンベに、N-（4-（3-（2-フルオロピリジン-4-イル）ピリジン-4-イルオキシ）フェニル）-4-フェニルフタラジン-1-アミン（0.115 g、0.237 mmol）、炭酸カリウム（0.049 g、0.355 mmol）およびTHF 3.0 mL を入れた。ボンベを密閉し、冷却して0℃とし、メチルアミンガスで加圧した。反応混合物を昇温させて室温とし、80℃で45時間加熱した。冷却してから、反応混合物をフリット漏斗で濾過し、MeOHで洗浄し、濃縮した。この混合物を、シリカゲルクロマトグラフィー、（ISCO、40 g カラム 0-10% MeOH/ジクロロメタン）によって精製して、N-（4-（3-（2-（メチルアミノ）ピリジン-4-イル）ピリジン-4-イルオキシ）フェニル）-4-フェニルフタラジン-1-アミンを明黄色固体として得た。MS $m/z = 497$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。C₃₁H₂₄N₆O の計算値：496.56。

【0339】

（実施例243）

【0340】

【化 78】



4-フェニル-N-(4-(5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンの合成

10

段階1：5-ヨードピリミジン-4-オールの製造

標題化合物を、参考文献 (Chem. Pharm. Bull. 1986, 34, 2719-2714) に従って製造した。そこに記載の方法に従って、ピリミジン-4-オール (10.0 g、104 mmol) の水素化ナトリウム 6.0 M (23.1 mL、139 mmol) および水 (77 mL) 中の明黄色溶液に、ヨウ素 (26.4 g、104 mmol) を加えた。混合物を、空冷冷却管を取り付けて加熱して 80 °C としたところ、5 分後に非常に粘稠となった。30 分後、混合物は攪拌が容易になり、赤/紫様色となった。反応液を終夜加熱し、冷却し、少量の AcOH によって中和した。沈澱を濾過によって回収し、水 100 mL で洗い、真空乾燥して、5-ヨードピリミジン-4-オールを黄褐色固体として得た。MS m/z = 223 [M+H]⁺。C₄H₃IN₂O の計算値：222.0。

20

【0341】

段階2：4-クロロ-5-ヨードピリミジンの製造

乾燥管を取り付けた水冷還流冷却器を用いて、5-ヨードピリミジン-4-オール (14.9 g、67.1 mmol) のオキシ塩化リン (25.0 mL、268 mmol) 中混合物を 135 °C 浴で 3 時間加熱還流した。紫色溶液を暖かい程度となるまで冷却し、攪拌しながら氷に投入した。氷を加えて低温を維持しながら、氷冷混合物を 6 N NaOH で塩基性とした。得られた褐色沈澱を濾過によって回収し、水で洗い、真空乾燥して、4-クロロ-5-ヨードピリミジンを橙赤色固体として得た。MS m/z = 241 [M+H]⁺。C₄H₂IClN₂ の計算値：240.4。

【0342】

30

段階3：N-(4-(5-ヨードピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンの製造

炭酸セシウム (2.79 g、8.58 mmol) および 4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノール塩酸塩 (1.00 g、2.86 mmol) の DMSO (10 mL) 中褐色混合物に、4-クロロ-5-ヨードピリミジン (0.687 g、2.86 mmol) を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を加熱し、70 °C に終夜維持した。反応液を冷却し、水で希釈した。固体を濾過し、真空乾燥して、N-(4-(5-ヨードピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンを灰色固体として得た。MS m/z = 518 [M+H]⁺。C₂₄H₁₆IN₅O の計算値：517.3。

40

【0343】

段階4：4-フェニル-N-(4-(5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンの製造

4-ピリジルボロン酸 (0.0950 g、0.773 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウムジクロライド (0.0141 g、0.0193 mmol) および N-(4-(5-ヨードピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン (2.00 g、0.387 mmol) および 2.0 M 炭酸ナトリウム/H₂O (0.387 mL、0.773 mmol) のジオキサン (1.5 mL) 中スラリーに窒素を流し、密閉し、加熱して 80 °C とした。反応液は暗くなり、1 時間に固体は溶解した。3 時間後、反応は完了したと判断した。反応液を冷却し、D

50

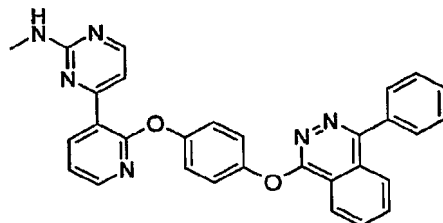
CMおよび水で希釈した。得られた水系乳濁液をDCMで4回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。取得物を、MeOH/DCMから1.8gシリカゲルに吸着させ、乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー（0-60-100% [90/10DCM/MeOH] /DCM）によって精製して、4-フェニル-N-（4-（5-（ピリジン-4-イル）ピリミジン-4-イルオキシ）フェニル）フタラジン-1-アミンを黄褐色固体として得た。MSm/z = 469 [M+H]⁺。C₂₉H₂₀N₆Oの計算値：468.5。

【0344】

（実施例244）

【0345】

【化79】



N-メチル-4-（2-（4-（4-フェニルフタラジン-1-イルオキシ）フェノキシ）ピリジン-3-イル）ピリミジン-2-アミンの合成

段階1：N-メチル-4-（2-（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）フェノキシ）ピリジン-3-イル）ピリミジン-2-アミンの製造

1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウムジクロライド（0.0453g、0.0618mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（0.330g、1.30mmol）、4-（2-（4-ヨードフェノキシ）ピリジン-3-イル）-N-メチルピリミジン-2-アミン（0.500g、1.24mmol）および酢酸カリウム（0.243g、2.47mmol）を、封管中にて窒素下に合わせた。ジオキサン5mLを加え、橙赤色混合物を密閉し、加熱して、75℃に維持した。5時間後、痕跡量の所望の生成物がLCMSによって明らかになった。反応液を、加熱して100℃として終夜経過させた。温度を上昇させて120℃とした。16時間後、反応液をセライトで濾過し、EtOAcで洗い、減圧下に濃縮して暗油状物を得て、それをシリカゲルクロマトグラフィー（50-100% EtOAc/ヘキサン）によって精製して、N-メチル-4-（2-（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）フェノキシ）ピリジン-3-イル）ピリミジン-2-アミンを得た。MSm/z 405 [M+H]⁺。C₂₂H₂₅BN₄O₃の計算値：404.3。

【0346】

段階2：4-（3-（2-（メチルアミノ）ピリミジン-4-イル）-ピリジン-2-イルオキシ）フェノールの製造

N-メチル-4-（2-（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）フェノキシ）ピリジン-3-イル）ピリミジン-2-アミン（0.414g、1.02mmol）のEtOH（2mL）溶液に0℃で、過酸化水素30重量%水溶液（0.984mL、10.2mmol）を加えた。反応液を昇温させて室温とした。1時間後、反応液をDCMで希釈し、層を分離した。水層を5%MeOH/DCMで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc/ヘキサン）によって精製して、4-（3-（2-（メチルアミノ）ピリミジン-4-イル）ピリジン-2-イルオキシ）フェノールを白色固体として得た。MSm/z = 295 [M+H]⁺。C₁₆H₁₄N₄O₂の計算値：294.3。

【0347】

10

20

30

40

50

段階 3：N-メチル-4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルオキシ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミンの製造

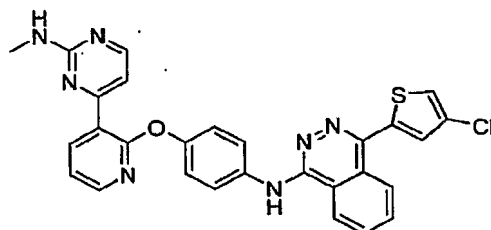
1-クロロ-4-フェニルフタラジン (0.0900 g、0.374 mmol)、4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェノール (0.110 g、0.374 mmol) および炭酸カリウム (0.129 g、0.934 mmol) の DMSO (1 mL) 中混合物を、封管中 1 時間加熱した。冷却後に、白色沈澱が生成した。取得物を水と DCM との間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粗固体を得て、それを MeOH に懸濁させ、超音波処理し、濾過し、乾燥させて、N-メチル-4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルオキシ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミンを白色固体として得た。MS m/z = 499 [M+H]⁺。C₃₀H₂₂N₆O₂ の計算値：498.5。

【0348】

(実施例 245)

【0349】

【化 80】



4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンの合成

段階 1：(3-クロロチオフェン-2-イル)トリメチルシランの製造

WO 9412505 に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。3-クロロチオフェン (7.00 g、59.0 mmol) の脱水 THF (60 mL) 溶液に窒素下で、n-ブチルリチウムの 2.5 M ヘキサン溶液 (23.6 mL、59.0 mmol) を、プラスチック製注射器で 15 分間かけて滴下した。反応液は白色沈澱を含んで濁った。反応液を 40 分間攪拌し、その時点でトリメチルシリルクロライド (8.24 mL、64.9 mmol) を注射器で 5 分間かけて滴下した。混合物を 10 分間攪拌し、昇温させて 0℃ とし、10 分間経過させ、水 7 mL およびブライン 35 mL を加えた。混合物を EtOAc で希釈し、層を分離した。水層を EtOAc で 1 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、(3-クロロチオフェン-2-イル)トリメチルシランを黄色油状物として得た。

【0350】

段階 2：4-クロロ-5-(トリメチルシリル)チオフェン-2-イルボロン酸の製造

0℃ のジイソプロピルアミン (1.8 mL、13 mmol) の脱水 THF (50 mL) 溶液に窒素下で、ブチルリチウムの 2.5 M ヘキサン溶液 (4.6 mL、12 mmol) を加えた。溶液を 5 分間攪拌し、冷却して -78℃ とした。(3-クロロチオフェン-2-イル)トリメチルシラン (2.0 g、10 mmol) の THF (5 mL) 溶液を室温でカニューレを介して、約 10 分間かけてゆっくり滴下した。得られた溶液を 30 分間攪拌し、その時点でトリメチルボレート (2.4 mL、21 mmol) を滴下した。溶液を 1 時間攪拌し、昇温させて 0℃ とし、2 N HCl 25 mL を加えることで反応停止し、攪拌しながら昇温させて室温とした。混合物を DCM で 3 回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、半固体を得た。シリカゲルクロマトグラフィー、(0-40% EtOAc/ヘキサン) による精製によって、4-クロロ

ー5ー(トリメチルシリル)チオフェン-2-イルボロン酸をオフホワイト固体として得た。

【0351】

段階3：4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンの製造

1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウムジクロライド(0.0401g、0.0548mmol)、4-クロロ-5-(トリメチルシリル)チオフェン-2-イルボロン酸(0.161g、0.685mmol)、4-クロロ-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミン(0.250g、0.548mmol)、炭酸ナトリウムの2M H₂O溶液(0.548mL、1.10mmol)のジオキサン(3mL)溶液を、封管中で加熱して90℃とした。3時間後、0.75当量のボロン酸を加え、反応液を16時間加熱した。反応液を冷却して室温とし、EtOAcと1N NaOHとの間で分配した。水層をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた油状物を、シリカゲルクロマトグラフィー(0-100% EtOAc/DCM)によって精製して、4-(4-クロロ-5-(トリメチルシリル)チオフェン-2-イル)-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンおよび4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンの混合物を黄色油状物として得た。この取得物を、THF 2.5mLに取り、水(0.061mL、3.4mmol)を加え、次にテトラブチルアンモニウムフルオリドの1.0M THF溶液(0.45mL、0.45mmol)を加えた。反応液を16時間攪拌し、EtOAc/ブラインで希釈した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、黄色油状物を得た。MeOH 4mLを加えたところ黄色溶液が得られ、これを、粘稠沈澱が生成するまで数分間超音波処理した。追加のメタノールを加え、混合物を濾過した。沈澱をMeOHで2回洗い、真空乾燥して、4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-N-(4-(3-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)フタラジン-1-アミンを黄色固体として得た。MS m/z = 538 [M+H]⁺。C₂₈H₂₀ClN₇O₅の計算値：538.0。

【0352】

表IIの下記の化合物(実施例246-460)を、表IIに示したように、上記の方法例A1、A2、A3、B1、B2、B3、B4、B5、B6、B7、CまたはDのいずれかによって製造した。MSデータは、その例について認められた質量(M+H⁺)を表す。

【0353】

【表 2】

表 11

実施例 番号	名称	AurA/TPX2 _IC50_IP(平均)	AurB_IC5 0_IP(平 均)	pHH3EC 50_IP(平 均)	MS デ ータ	方法
246	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジン)-2- -ピリジン) オキシ) フェニル) -4, 6-ジフェニル- 3-ピリダジンアミン	+	+++	+	510	A2
247	2- (4- (4- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ピリ ミジン) -2-ピリジン) オキシ) フェニル) アミノ) -1-フタラジン) フェニル) エタノール	0.0198	0.0042	0.3348	528	A4
248	N- (5- ((3- (2- (メチルアミノ) -4-ピリミジ ン) -2-ピリジン) オキシ) -2-ピリジン) -4 -フェニル-1-フタラジンアミン	0.1488	0.0110	0.4647	499	A1
249	(4- (4- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジ ン) -2-ピリジン) オキシ) フェニル) アミノ) -1 -フタラジン) フェニル) メタノール	+++	+++	++	514	A2
250	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジン)-2 -ピリジン) オキシ) フェニル) -4-フェニルプロ [2, 3-d] ピリダジン-7-アミン	0.0303	0.0199	0.175	474	A1
251	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジン)-2 -ピリジン) オキシ) フェニル) -4- (3-メチル-5 -イソチアゾリル) -1-フタラジンアミン	0.0160	0.0004		505	A1
252	4-フェニル-N- (4- ((2- (4-ピリジン) フェ ニル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン	0.1663	0.6600		467	A1
253	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジン)-2 -ピリジン) オキシ) フェニル) -4- (2, 6-ビス (メ チルオキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン	2.3246	0.4724		544	A1
254	N- (4- ((2- (2-アミノ-4-ピリミジン) フェ ニル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1-フタラジンア ミン	+++	+++		483	A1

10

20

30

40

255	N- (3- (6- (メチルアミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) -N'-(4-フェニル-1-フタラジニル) -1, 4-ベンゼンジアミン	++	+++		497	C
256	(1R) -1- (4- (4- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) -1-フタラジニル) フェニル) エタノール	0.1493	0.0018		528	A2
257	(1S) -1- <4- <4- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) -1-フタラジニル) フェニル) エタノール	+++	+++		528	A2
258	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- ((1S, 4S) -5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル) -1-フタラジンアミン	+	+++		518	A2
259	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4, 5-ジメチル-6- (4-メチル-2-チエニル) -3-ピリダジンアミン	0.0059	0.0028	0.0417	482	B1
260	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1-イソキノリンアミン	0.0330	0.0148	0.2281	483	B1
261	4-フェニル-N- (4- ((3- (4-ピリジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン	++	++	+	469	A1
262	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (4-メチル-2-チエニル) -1-イソキノリンアミン	0.0348	0.0158	0.3339	503	B1
263	3- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) -6-フェニル-4-ピリダジノール	+	+	+	450	A2
264	N- (4- (3, 4'-ピリピジン-2-イルオキシ) フェニル) -5-プロモ-3-メチル-2-ピリジンアミン		+	+	434	A2

10

20

30

40

265	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (4-クロロフェ ニル) 1-イソキノリンアミン	+++	+++		517	B1
266	N- (6- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) -4-フェニル -1-イソキノリンアミン	+++	+++		484	B1
267	4-フェニル-N- {6- ((3- (2- ((3- (1-ピ ベリジニル) プロピル) アミノ) -4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) -1-フタラジ ンアミン	0.0964	0.0104		610	D
268	N- (4- ((3- (1H-イミダゾール-1-イル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1-フ タラジンアミン	+	+		457	A1
269	N- (6- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) -4- (1-メ チルエチル) -1-フタラジンアミン	++	+++		451	A1
270	N- (6- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) 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	+++	+++		500	A1
271	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) 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	0.0243	0.0010		499	A1
272	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 ピリジニル) オキシ) フェニル) -4-シクロヘキシル-1 -フタラジンアミン	0.0197	0.0055		490	A1
273	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (1-メチルエチ ル) -1-フタラジンアミン	++	+++		450	A1
274	N- (6- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) -4-シクロヘ キシル-1-フタラジンアミン	+++	+++	+++	491	A1

10

20

30

40

275	N- (4- ((3- (2- ((3- (4-メチル-1-ピペラジニル) プロピル) アミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) 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	0.0949	0.0134		639	D
276	4- (6-メチル-2-ピリジニル) -N- (4- ((3- (2- ((3- (1-ピペラジニル) プロピル) アミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン	++	+++		624	D
277	4- (6-メチル-2-ピリジニル) -N- (4- ((3- (2- ((3- (1-ピペラジニル) プロピル) アミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン	0.1258	0.0027		625	D
278	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (3-フルオロ-1-ピペラジニル) -1-フタラジンアミン	0.0299	0.0074	0.2822	509	B4
279	N- (3- (4-メチル-1-ピペラジニル) プロピル) -2- ((4- ((4-フェニル-1-フタラジニル) アミノ) フェニル) オキシ) -3, 4'-ピリジン-2'-アミン	+++	+++	++	624	A1
280	4-メチル-N- (6- ((3- (2- ((3- (4-メチル-1-ピペラジニル) プロピル) アミノ) -4-ピリミジニル) 2-ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) -6-フェニル-3-ピリダジンアミン	++	+++	++	590	D
281	4- (2- ((4- ((4-フェニル-1-フタラジニル) アミノ) フェニル) オキシ) -3-ピリジニル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オン	0.0204	0.0061	0.1704	523	A1
282	4- (2- ((4- ((4-メチル-6-フェニル-3-ピリダジニル) アミノ) フェニル) オキシ) -3-ピリジニル) -1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2-オン	+++	+++	++	487	A2

10

20

30

40

283	4-フェニル-N-(4-(3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	+	++		523	A1
284	4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-N-(4-(3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	0.1670	0.1906		544	A1
285	4-メチル-6-フェニル-N-(4-(3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-3-ピリダジンアミン	+	++		487	A2
286	4-メチル-6-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-N-(4-(3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-3-ピリダジンアミン		+		508	A2
287	N-(4-(3-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン	0.0833	0.0103		509	A1
288	N-(4-(3-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-2-ピリジニル)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	+++	+		530	A2
289	N-(6-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)-4-(5-メチル-2-ピリジニル)-1-フタラジンアミン	0.0241	0.0019		500	A1
290	N-(2-(2-(2-(4-(メチルオキシ)フェニル)メチル)アミノ)-4-ピリジニル)フェニル)オキシ)-5-ピリミジニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン		+		604	D

10

20

30

40

291	N- (4- ((3- (5-フルオロ-2- ((3- (4-メチル-1-ピペラジニル) プロピル) アミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1-フタラジンアミン	0.0157	0.0030		642	D
292	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) 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	+++	+++		515	A1
293	N- (6- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) -4- (6- (メチルオキシ) -2-ピリジニル) -1-フタラジンアミン	+++	+++		516	A1
294	N- (4- ((3- (2- (1-アゼチジニル) -4-ピリミジニル) 2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1-フタラジンアミン		+++		524	D
295	N- (4- ((3- (2- ((3- (1-アゼチジニル) プロピル) アミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1-フタラジンアミン	++	+++		581	D
296	酢酸 (6- (4- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) 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	+++	+++		557	A1
297	(6- (4- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) 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	+++	+++		515	A1
298	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (6- (メチルオキシ) メチル) -2-ピリジニル) -1-フタラジンアミン	+++	+++		530	A1
299	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (3- (ジメチルアミノ) メチル) フェニル) -1-フタラジンアミン	++	+++	+	541	A2

10

20

30

40

300	N- (4- ((3- (3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -2-ビリジニル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1-フタラジンアミン	++	++	++	471	A1
301	N- (4- ((3- (3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル) -2-ビリジニル) 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	0.0055	0.0031	0.1664	486	A1
302	N- (4- ((3- (3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル) -2-ビリジニル) オキシ) フェニル) -4-メチル-6-フェニル-3-ピリダジンアミン	+++	+++	+	436	A2
303	N- (4- ((3- (3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル) -2-ビリジニル) オキシ) フェニル) -4- (フェニルメチル) -1-フタラジンアミン	0.0032	0.0166	0.7287	486	A1
304	N- (4- ((3- (3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル) -2-ビリジニル) 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	0.0164	0.0687	0.7884	478	A1
305	(3- (4- ((4- ((3- (3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル) -2-ビリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) -1-フタラジニル) フェニル) メタノール	+++	+++	+	502	A1
306	N- (4- ((3- (3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル) -2-ビリジニル) 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	+++	+++	++	506	A1
307	N- (4- ((3- (3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル) -2-ビリジニル) 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	A1
308	N- (4- ((3- (3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル) -2-ビリジニル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-フタラジンアミン	+++	+++	+	476	A2
309	N- (4- ((3- (3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル) -2-ビリジニル) 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	A1

10

20

30

40

310	N- (4- ((3- (2- (ヒドロキシアミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1-フタラジンアミン	+++	+++		500	A1
311	N- (5- (3, 4' -ピビリジン-2-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	+	+		470	A1
312	N- (4- ((3- (3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル) -2-ピリジニル) オキシ) -3-フルオロフェニル) -4- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-フタラジンアミン	+++	+++		511	A1
313	N- (6- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) -4-フェニルチエノ [2, 3-d] ピリダジン-7-アミン	+++	+++		491	A1
314	N- (4- ((3- (3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル) -2-ピリジニル) オキシ) -3-フルオロフェニル) -4-フェニル-1-フタラジンアミン	0.0045	0.0024		490	A1
315	N- (6- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) -4- (4-クロロフェニル) -1-フタラジンアミン	+++	+++		519	A1
316	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (3- (メチルスルホニル) フェニル) -1-フタラジンアミン	+++	+++		562	A1
317	N- (4- ((3- (3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (3- (メチルオキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン	+++	+++		502	A1
318	N- (6- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) -4- (3- (メチルスルホニル) フェニル) -1-フタラジンアミン	0.0238	0.0056		563	A1
319	N- (6- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) -4- (4- (メチルオキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン	+++	+++		515	A1

10

20

30

40

320	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) 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	+++	+++		514	A1
321	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (4- (エチルオ キシ) フェニル) -1-フタラジンアミン	+++	+++		528	A1
322	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (2- (エチルオ キシ) フェニル) -1-フタラジンアミン	+++	+++		528	A1
323	N- (4- ((3- (2- ((3- (4-メチル-1-ピペ ラジニル) プロピル) アミノ) -4-ピリミジニル) -2- ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (2-ピリジニル) -1-フタラジンアミン	++	+++		625	D
324	N- (4- ((3- (2- ((3- (3- (ジメチルアミノ) -1-ピロリジニル) プロピル) アミノ) -4-ピリミジニ ル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4-フェニル -1-フタラジンアミン	+++	+++		638	D
325	4- (2- ((4- ((4-フェニル-1-フタラジニル) アミノ) フェニル) オキシ) -3-ピリジニル) -2-ピリ ミジノール	+			485	D
326	N- (4- ((3- (2- ((3- (2, 6-ジメチル-4 -モルホリニル) プロピル) アミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1 -フタラジンアミン	+++	+++		639	D
327	N- (4- (2- ((4- ((4-フェニル-1-フタラジ ニル) アミノ) フェニル) オキシ) -3-ピリジニル) -2 -ピリミジニル) -β-アラニン	++	+		556	D
328	N- (4- ((3- (2- ((3- ((2S, 5S) -2, 5-ジメチル-4-モルホリニル) プロピル) アミノ) -4 -ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) - 4-フェニル-1-フタラジンアミン	0.0650	0.0043		639	D

10

20

30

40

329	1- (3- (4- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ビリ ミジニル) -2-ビリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) -1-フタラジニル) フェニル) エタノール				526	A1
330	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ビリミジニル) -2 -ビリジニル) 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	+++	+++	+++	505	A1
331	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ビリミジニル) -2 -ビリジニル) 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	+++	+++	+++	504	A1
332	N- (6- ((3- (2-アミノ-4-ビリミジニル) -2 -ビリジニル) オキシ) -3-ビリジニル) -4- (4-メ チル-2-チエニル) -1-フタラジンアミン	0.0052	0.0016	0.0033	505	B1
333	N- (4- ((3- (2- ((3- (4-メチル-1-ビペ ラジニル) プロピル) アミノ) -4-ビリミジニル) -2- ビリジニル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1-フタ ラジンアミン	+++	+++	+++	624	D
334	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ビリミジニル) -2 -ビリジニル) オキシ) フェニル) -4-メチル-6- (1 -ビペリジニル) -3-ビリダジンアミン	++	+++	+	455	A2
335	4-フェニル-N- (4- ((3- (2- ((4-ビペリジ ニルメチル) アミノ) -4-ビリミジニル) -2-ビリジニ ル) オキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン	+	++	+	581	D
336	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ビリミジニル) -2 -ビリジニル) オキシ) フェニル) -4- (4- (ジメチ ルアミノ) メチル) フェニル) -1-フタラジンアミン	+	++	+	541	E
337	3- ((4- (2- ((4- ((4-フェニル-1-フタラ ジニル) アミノ) フェニル) オキシ) -3-ビリジニル) - 2-ビリミジニル) アミノ) -1, 2-プロパンジオール	+++	+++	++	558	D

10

20

30

40

338	N, N-ジメチル-N' - (4- (2- ((4- ((4-フェニル-1-フタラジニル) アミノ) フェニル) オキシ) - 3-ピリジニル) - 2-ピリミジニル) - 1, 4-ブタンジ アミン	+++	+++	+++	583	D
339	3- ((4- (2- ((4- ((4-フェニル-1-フタラ ジニル) アミノ) フェニル) オキシ) - 3-ピリジニル) - 2-ピリミジニル) アミノ) - 1-プロパノール	+++	+++	++	542	D
340	4-フェニル-N- (4- ((3- (2- ((3- (1-ピ ペラジニル) プロピル) アミノ) - 4-ピリミジニル) - 2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) - 1-フタラジンアミン	+++	+++	++	610	D
341	2, 2' - ((3- ((4- (2- ((4- ((4-フェニ ル-1-フタラジニル) アミノ) フェニル) オキシ) - 3- ピリジニル) - 2-ピリミジニル) アミノ) プロピル) イミ ノ) ジェタノール	++	+++	++	629	D
342	(3- (4- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジ ニル) - 2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) - 1 -フタラジニル) フェニル) メタノール	+++	+++	++	514	A1
343	3- (4- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジ ニル) - 2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) - 1- フタラジニル) フェノール	+++	+++	+++	500	A1
344	3- (3- (4- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ピリ ミジニル) - 2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) - 1-フタラジニル) フェニル) - 1-プロパノール	+++	+++	+++	542	A1
345	2- ((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) - 3, 4' - ビピリジン-2' - アミン	+++	+++	++	504	A1
346	1- (3- (4- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ピリ ミジニル) - 2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) - 1-フタラジニル) フェニル) エタノール	+++	+++	++	528	A1

10

20

30

40

347	2- (エチル (4- ((4- (2- ((4- ((4-フェニ ル-1-フタラジニル) アミノ) フェニル) オキシ) -3- ピリジニル) -2-ピリミジニル) アミノ) プチル) アミノ) エタノール	+++	+++	+++	627	D
348	2- (エチル (4- ((4- (2- ((4- ((4-メチル -6-フェニル3-ピリダジニル)・アミノ) フェニル) オキ シ) -3-ピリジニル) -2-ピリミジニル) アミノ) プチ ル) アミノ) エタノール	+++	+++	++	591	D
349	2- (エチル (3- ((4- (2- (4- ((4-フェニル -1-フタラジニル) アミノ) フェニル) オキシ) -3-ピ リジニル) -2-ピリミジニル) アミノ) プロピル) アミノ) エタノール	++	+++	++	613	D
350	2- (エチル (3- ((4- (2- ((4- ((4-メチル -6-フェニル-3-ピリダジニル) アミノ) フェニル) オ キシ) -3-ピリジニル) -2-ピリミジニル) アミノ) プ ロピル) アミノ) エタノール	+++	+++	++	577	D
351	リン酸2水素 (3- (4- ((4- ((3- (2-アミノ- 4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) -1-フタラジニル) フェニル) メチル	++	+++		594	F
352	(1- (4- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジ ニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) -1 -フタラジニル) -3-ピペリジニル) メタノール	+++	+++		521	A2
353	(1- (4- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジ ニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) -1 -フタラジニル) -4-ピペリジニル) メタノール		+++		521	A2
354	1- (4- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジ ニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) -1-フ タラジニル) -3-ピペリジニル) メタノール	0.0874	0.0259		507	A2
355	2- (3- (4- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ピリ ミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) -1-フタラジニル) フェニル) エタノール	+++	+++		528	A1

10

20

30

40

356	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2- -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (2-ピリジニル) -1-フタラジニル アミン	+++	+++		485	A1
357	2- (3- (4- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ピリ ミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) -1-フタラジニル) フェニル) -2-プロパノール	+++	+++		542	A1
358	1- (4- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニ ル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) -1- フタラジニル) -4-ピペリジノール	+	+++		507	A1
359	3- ((4- (2- ((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) -3-ピリジニル) -2-ピリミジニル) アミノ) -1-プロパノール	+++	+++		563	A1
360	(1 S) -1- (3- (4- ((4- ((3- (2-アミノ -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) -1-フタラジニル) フェニル) エタノール	+++	+++		528	A2
361	(1 R) -1- (3- (4- ((4- ((3- (2-アミノ -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) -1-フタラジニル) フェニル) エタノール	+++	+++		528	A1
362	リン酸2水素3- (3- (4- ((4- ((3- (2-アミ ノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニ ル) アミノ) -1-フタラジニル) フェニル) プロピル	+++	+++		622	F
363	3- (4- ((6- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニ ル) -2-ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) アミノ) -1-フタラジニル) フェノール	+++	+++		501	A1
364	2- (4- ((4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニ ル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) -1- フタラジニル) フェノール	++	+++		500	A1
365	2- (4- ((6- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニ ル) -2-ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) アミノ) -1-フタラジニル) フェノール	0.0276	0.0113		501	A1

10

20

30

40

366	リン酸2水素3-(4-(4-(3-(2-アミノ-4- -ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)ア ミノ)-1-フタラジニル)フェニル	++	++		580	F
367	3-(4-(2-(5-(4-フェニル-1-フタラ ジニル)アミノ)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジ ニル)-2-ピリミジニル)アミノ)-1-プロパノール	+++	+++		543	A1
368	リン酸2水素2-(4-(4-(3-(2-アミノ-4- -ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)ア ミノ)-1-フタラジニル)フェニル	+	+		580	F
369	(1S)-1-(3-(4-(6-(3-(2-アミノ -4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピ リジニル)アミノ)-1-フタラジニル)フェニル)エタノ ール	+++	+++		529	A2
370	(3-(6-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジ ニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)アミノ)-5 -メチル-3-ピリダジニル)フェニル)メタノール	+++	+++		478	A2
371	2-(4-(4-(2'-アミノ-3,4'-ビビリジ ン-2-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-1-フタラジ ニル)フェノール	++	+++		499	A1
372	N-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2 -ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(2-フルオロー 5-(メチルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	+++	+++		532	A1
373	3-(4-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニ ル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)アミノ)-1- フタラジニル)-4-フルオロフェノール	+++	+++		518	A1
374	N-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2 -ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(3-(3-(ジ メチルアミノ)プロピル)オキシ)フェニル)-1-フタラ ジンアミン	+++	+++		585	A2

10

20

30

40

375	(3-(4-(6-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)アミノ)-1-フタラジニル フェニル) メタノール	+++	+++		515	A1
376	N-(6-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)-4-(2-フルオロ-5-(メチルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	+++	+++		533	A1
377	N-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(3-(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	+++	+++		568	A1
378	N-(6-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)-4-(3-(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	+++	+++		569	A1
379	3-(4-(6-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)アミノ)-1-フタラジニル)-4-フルオロフェノール	+++	+++		519	A1
380	N-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	+++	+++		532	A1
381	N-(6-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)-4-(5-フルオロ-2-(メチルオキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	++	+++		533	A1
382	N-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-(2-(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	++	+++		568	A1
383	N-(6-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)-4-(2-(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	+	+++		569	A1

10

20

30

40

384	(2-(4-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジ ニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)アミノ)-1 -フタラジニル)フェニル)メタノール	+++	+++		514	A1
385	(2-(4-(6-(3-(2-アミノ-4-ピリミジ ニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)アミ ノ)-1-フタラジニル)フェニル)メタノール	++	+++		515	A1
386	2-(4-(4-(3-(2-アミノ-4-ピリミジ ニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)アミノ)-1- フタラジニル)-4-フルオロフェノール	+++	+++		518	A1
387	2-(4-(6-(3-(2-アミノ-4-ピリミジ ニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)アミノ)-1-フタラジニル)-4-フルオロフェノール	+++	+++		519	A1
388	N-(6-(3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2 -ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)-4-(3-(3 -(ジメチルアミノ)プロピル)オキシ)フェニル)-1- フタラジンアミン	++	+++		586	A2
389	N-(6-(3-(2-(3-(4-メチル-1-ピペ ラジニル)プロピル)アミノ)-4-ピリミジニル)-2- ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)-4-フェニル- 1-フタラジンアミン	+++	+++		625	D
390	4-フェニル-N-(6-(3-(2-(3-(1-ピ ペラジニル)プロピル)アミノ)-4-ピリミジニル)-2 -ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)-1-フタラジ ンアミン	+++	+++		611	D
391	リン酸2水素2-(4-(6-(3-(2-アミノ-4 -ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジ ニル)アミノ)-1-フタラジニル)フェニル	1.5953	0.6409		581	F
392	リン酸2水素3-(4-(6-(3-(2-アミノ-4 -ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジ ニル)アミノ)-1-フタラジニル)フェニル	+	+		581	F

10

20

30

40

393	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (1-ピペラジニ ル) -1-フタラジンアミン	+	++		492	B4
394	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (ヘキサヒドロピ ロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) -1-フ タラジンアミン	+++	+++		532	B4
395	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (3, 4-ジメチ ル-1-ピペラジニル) -1-フタラジンアミン	+++	+++		520	A1
396	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) 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	0.0047	0.0008		499	B4
397	N- (6- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) -4 (ヘキサヒ ドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) - 1-フタラジンアミン	+++	+++		533	B4
398	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- ((3S) -3- メチル-1-ピペラジニル) -1-フタラジンアミン		++		506	B4
399	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- ((3R) -3- メチル-1-ピペラジニル) -1-フタラジンアミン	+	++		506	D
400	N- (4- ((3- (5-フルオロ-2- ((3- (1-ピ ペラジニル) プロピル) アミノ) -4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1-フ タラジンアミン	++	+++		628	B4

10

20

30

40

401	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- ((8 a S) -ヘ キサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イ ル) -1-フタラジンアミン	+++	+++		532	B4
402	N- (6- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) -4- ((8 a S) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1 H) -イル) -1-フタラジンアミン	+++	+++		533	D
403	N- (4- ((3- (5-フルオロ-2- ((3- (1-ピ ベリジニル) プロピル) アミノ) -4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1-フ タラジンアミン	+++	+++		627	A1
404	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) 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	++	+++		499	A1
405	N- (6- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) -4- (4-メ チル-2-ピリジニル) -1-フタラジンアミン	++	+++		500	D
406	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (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	+++	+++		546	B4
407	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (5-メチル-1 H-ピラゾール-1-イル) -1-フタラジンアミン	+++	+++		488	B7
408	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (3-メチル-1 H-ピラゾール-1-イル) -1-フタラジンアミン	+++	+++		488	B7

10

20

30

40

409	N-(4-((3-(2-((3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル)アミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)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	++	+++		639	D
410	4-(6-(メトキシ)-2-ピリジニル)-N-(4-((3-(2-((3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル)アミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	+++	+++		655	D
411	N-(4-((3-(2-((3-((3S)-3-メチル-1-ピペラジニル)プロピル)アミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン	+++	+++		624	D
412	4-(4-メチル-2-ピリジニル)-N-(4-((3-(2-((3-(4-モルホリニル)プロピル)アミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	++	+++		626	D
413	2-((3-(4-((4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)アミノ)-1-フタラジニル)フェニル)メチル)アミノ)エタノール		+++		557	A2
414	N-(6-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)-4-(3-メチル-5-イソチアゾリル)-1-フタラジンアミン				506	A1
415	N-(6-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)-3-ピリジニル)-4-フェニル-1-フタラジンアミン	+++	+++	+++	486	A1
416	2-((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)-3,4'-ピリジン-2'-アミン	0.0541	0.0145	0.1338	504	A1

10

20

30

40

417	N-(4-(3, 4'-ビピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-メチル-6-フェニル-3-ピリダジンアミン	+++	+++	+	432	A2
418	2-(4-(4-メチル-6-フェニル-3-ピリダジン-2-イル)アミノ)フェニルオキシ)-3, 4'-ビピリジン-2'-アミン	+++	+++	++	448	A2
419	2-(4-(4-メチル-6-(4-メチル-2-チエニル)-3-ピリダジン)アミノ)フェニルオキシ)-3, 4'-ビピリジン-2'-アミン	+++	+++	++	468	A2
420	2-(4-(4-エチル-6-フェニル-3-ピリダジン-2-イル)アミノ)フェニルオキシ)-3, 4'-ビピリジン-2'-アミン	0.0568	0.0071	0.3140	462	A2
421	3-(4-(2-(4-(4-フェニル-1-フタラジニル)アミノ)フェニルオキシ)-3-ピリジニル)-2-ピリミジニル)アミノ)-1-プロパンスルホン酸	++	++	+	607	D
422	4-メチル-N-(4-(3-(2-(3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル)アミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-6-フェニル-3-ピリダジンアミン	+++	+++	++	589	D
423	N, N'-ジメチル-N'-(4-(2-(4-(4-メチル-6-フェニル-3-ピリダジン)アミノ)フェニル)オキシ)-3-ピリジニル)-2-ピリミジニル)-1, 4-ブタンジアミン	+++	+++	++	548	D
424	4-メチル-6-フェニル-N-(4-(3-(2-(3-(1-ピペラジニル)プロピル)アミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-3-ピリダジンアミン	+++	+++	++	574	D
425	4-メチル-6-フェニル-N-(4-(3-(2-(3-(1-ピロリジニル)プロピル)アミノ)-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)-3-ピリダジンアミン	+++	+++	++	560	D

10

20

30

40

426	N, N-ジエチル-N' - (4 - (2 - ((4 - (4-メチル-6-フェニル-3-ピリダジニル) アミノ) フェニル) オキシ) -3-ピリジニル) -2-ピリミジニル) -1, 3-プロパンジアミン	+++	+++	++	562	D
427	4 - ((4 - (2 - (4 - ((4-フェニル-1-フタラジニル) アミノ) フェニル) オキシ) -3-ピリジニル) -2-ピリミジニル) アミノ) ブタン酸	+++	+++	+	571	D
428	N - (4 - (3, 4' -ビピリジン) -2-イルオキシ) フェニル) -4-メチル-6 - (4-メチル-2-チエニル) -3-ピリダジンアミン	+++	+++	+	453	A2
429	3 - ((4 - (2 - ((4 - ((4-メチル-6-フェニル-3-ピリダジニル) アミノ) フェニル) オキシ) -3-ピリジニル) -2-ピリミジニル) アミノ) -1-プロパノール	+++	+++	++	507	D
430	4 - ((4 - (2 - ((4 - ((4-メチル-6-フェニル-3-ピリダジニル) アミノ) フェニル) オキシ) -3-ピリジニル) -2-ピリミジニル) アミノ) ブタン酸	+++	+++	+	535	D
431	2 - ((5 - ((4-フェニル-1-フタラジニル) アミノ) -2-ピリジニル) オキシ) -3, 4' -ビピリジン-2' -アミン	+++	+++	+++	485	A1
432	2 - ((4 - ((4-フェニル-1-フタラジニル) アミノ) フェニル) オキシ) -3, 4' -ビピリジン-2' (1' II) -オン		+	+	485	A1
433	3 - ((4 - ((3 - (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) アミノ) -6-フェニル-4-ピリダジンカルボン酸	+	+	+	478	A1
434	2 - ((4 - ((4-メチル-6 - (4-メチル-1, 3-チアゾール) -2-イル) -3-ピリダジニル) アミノ) フェニル) オキシ) -3, 4' -ビピリジン-2' -アミン	0.0986	0.0095	1.000	469	A2

10

20

30

40

435	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2- -ピリジニル) 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	+++	+++		463	C
436	2- ((4- ((4-フェニル-1-フタラジニル) アミノ) フェニル) オキシ) -3- (4-ピリジニル) ベンゾニトリ ル	++	+++		493	A1
437	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (2- (メチルオ キシ) フェニル) -1-フタラジンアミン	+++	+++		515	A1
438	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- (3- (メチルオ キシ) フェニル) -1-フタラジンアミン	+++	+++		515	A1
439	N- (6- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) -4-エチル- 6-フェニル-3-ピリダジンアミン	+++	+++		464	C
440	N- (6- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) -4- (2- (メ チルオキシ) フェニル) -1-フタラジンアミン	+++	+++		516	A1
441	2- ((4- ((4- (3- (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) -3, 4' -ビピリジン-2'-アミン	++	++		514	A1
442	2- ((4- ((4- (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) -3, 4' -ビピリジン-2'-アミン	0.3748	0.0330		514	A1
443	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2 -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4-メチル) -6- (3 - (メチルオキシ) フェニル) -3-ピリダジンアミン	+++	+++		479	A2
444	2- ((5- ((4-エチル-6-フェニル-3-ピリダジ ニル) アミノ) -2-ピリジニル) オキシ) -3, 4'-ビ ピリジン-2'-アミン	++	+++		463	C

10

20

30

40

445	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2- -ピリジニル) オキシ) フェニル) -6-フェニル-4-ブ ロピル-3-ピリダジンアミン	0.0235	0.0031		477	A2
446	N- (4- ((3- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2- -ピリジニル) オキシ) フェニル) -4- ((メチルオキシ) メチル) -6-フェニル-3-ピリダジンアミン	+++	+++		479	A2
447	2- ((4- ((4-フェニル-1-フタラジニル) アミノ) フェニル) オキシ) -3- (4-ピリジニル) フェノール		+		484	A1
448	N- (4- ((2- (メチルオキシ) -6- (4-ピリジニ ル) フェニル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1-フ タラジンアミン	0.1101	0.0096		498	A1
449	4-エチル-N- (6- ((3- (2- ((3- (4-メチ ル-1-ピペラジニル) プロピル) アミノ) -4-ピリミジ ニル) -2-ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) -6 -フェニル-3-ピリダジンアミン	+++	+++		604	D
450	4-エチル-6-フェニル-N- (6- ((3- (2- ((3 - (1-ピペラジニル) プロピル) アミノ) -4-ピリミジ ニル) 2-ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) -3- ピリダジンアミン	+	+++		589	D
451	4-エチル-6-フェニル-N- (6- ((3- (2- ((3 - (1-ピペラジニル) プロピル) アミノ) -4-ピリミジ ニル) -2-ピリジニル) オキシ) -3-ピリジニル) -3 -ピリダジンアミン	++	+++		590	D
452	N- (4- ((3- (2- ((3- (3-フルオロ-1-ピ ペラジニル) プロピル) アミノ) -4-ピリミジニル) - 2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1- フタラジンアミン	+++	+++		628	D
453	N- (4- ((3- (2- ((3- (3, 3-ジフルオロ- 1-ピペラジニル) プロピル) アミノ) -4-ピリミジニル) -2-ピリジニル) オキシ) フェニル) -4-フェニル-1 -フタラジンアミン	+++	+++		646	D

10

20

30

40

454	4-(6-(メチルオキシ)-2-ビリジニル)-N-(4-(3-(2-(3-(1-ピペラジニル)プロピル)アミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	+++	+++		641	D
455	4-(6-(メチルオキシ)-2-ビリジニル)-N-(4-(3-(2-(3-(1-ピロリジニル)プロピル)アミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	+++	+++		627	D
456	4-エチル-N-(4-(3-(2-(3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル)アミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-6-フェニル-3-ピリダジンアミン	+++	+++		603	D
457	4-エチル-6-フェニル-N-(4-(3-(2-(3-(1-ピペラジニル)プロピル)アミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-3-ピリダジンアミン	+++	+++		589	D
458	4-エチル-6-フェニル-N-(4-(3-(2-(3-(1-ピペラジニル)プロピル)アミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-3-ピリダジンアミン	+++	+++		588	D
459	4-エチル-6-フェニル-N-(4-(3-(2-(3-(1-ピロリジニル)プロピル)アミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-3-ピリダジンアミン	++	+++		574	D
460	4-(6-(メチルオキシ)-2-ビリジニル)-N-(4-(3-(2-(3-(1-ピペラジニル)プロピル)アミノ)-4-ビリミジニル)-2-ビリジニル)オキシ)フェニル)-1-フタラジンアミン	+++	+++		642	D

10

20

30

40

【0354】

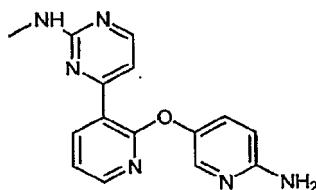
下記の別の中間体および式 I-I-I-I の化合物の製造は、本発明の範囲を理解する上でさらに役立つはずである。

【0355】

(実施例 461)

【0356】

【化 8 1】



4-(2-(6-アミノピリジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-N-メチルピリミジン-2-アミンの合成

段階 1: 4-(2-(6-ブロモピリジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-N-メチルピリミジン-2-アミンの合成

炭酸セシウム (8.9 g、27 mmol) および 6-ブロモピリジン-3-オール (2.6 g、15 mmol) のスラリーに、4-(2-クロロピリジン-3-イル)-N-メチルピリミジン-2-アミン (3.0 g、14 mmol) を加えた。反応混合物を密閉し、加熱して 125℃ として 16 時間経過させた。混合物を冷却し、水で希釈し、水溶液を DCM で抽出した (75 mL で 3 回)。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して褐色油状物を得て、それを少量の DCM に取り、0-100% EtOAc/DCM の勾配で溶離を行う ISCO 120 g カラムで精製して、4-(2-(6-ブロモピリジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-N-メチルピリミジン-2-アミンをオフホワイト固体として得た。MSm/z = 295 [M+H]⁺。C₁₅H₁₂BrN₅O の計算値: 358.2。

【0357】

段階 2: 4-(2-(6-アミノピリジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-N-メチルピリミジン-2-アミン

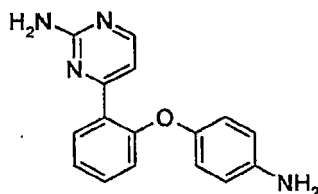
標題化合物を、文献 (Tet. Let. 2001, 42, 3251-3254) に記載の手順に従って製造した。攪拌バーを入れた 25 mL ステンレス製圧力容器中の 4-(2-(6-ブロモピリジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-N-メチルピリミジン-2-アミン (2.42 g、6.76 mmol) および酸化銅 (I) (0.145 g、1.01 mmol) の (35 mL) エチレングリコール中スラリーを冷却して 0℃ とし、無水アンモニアを 15 分間吹き込んだ。得られた不均一赤色様混合物を密閉し、油浴で 100℃ にて終夜加熱した。反応液を冷却して室温とし、換気した。反応液を水と DCM との間で分配した。水層を DCM で 4 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、明黄色固体 2 g を得た。これをさらに、MeOH/MC からシリカゲル 10 g に吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィー、ISCO、120 g、40 分間の操作、0-70% [90/10 MC/MeOH]/MC による精製によって精製して、4-(2-(6-アミノピリジン-3-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-N-メチルピリミジン-2-アミンを白色固体として得た。MSm/z = 295 [M+H]⁺。C₁₅H₁₄N₆O の計算値: 294.3。

【0358】

(実施例 462)

【0359】

【化 8 2】



4-(2-(4-アミノフェノキシ)フェニル)ピリミジン-2-アミンの合成

段階 1: 4, 4', 5, 5'-テトラメチル-2-(2-(4-ニトロフェノキシ)フェニル)

ル) - 1, 3, 2-ジオキサボロランの製造

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)フェノール (2.00 g, 9.09 mmol) の DMF 溶液に、炭酸カリウム (2.51 g, 18.2 mmol) および 1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (0.964 mL, 9.09 mmol) を加えた。反応混合物に窒素を流し、密閉し、加熱して 120°C とした。18 時間後、水を加え、混合物を EtOAc で 2 回抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、粗取得物を 0-15% EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(2-(4-ニトロフェノキシ)フェニル)-1, 3, 2-ジオキサボロランを白色固体として得た。MS m/z = 342 [M+1]⁺。C₁₈H₂₀BN₂O₅ の計算値: 341.17。

【0360】

段階 2: 4-(2-(4-ニトロフェノキシ)フェニル)ピリミジン-2-アミンの製造

段階 1 の化合物 (0.034 g, 0.054 mmol)、酢酸カリウム (0.26 g, 2.7 mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(2-(4-ニトロフェノキシ)フェニル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (0.460 g, 1.3 mmol) および 4-クロロピリミジン-2-アミン (0.17 g, 1.3 mmol) を封管中で窒素下に合わせ、それに ACN 7 mL および水 (0.73 mL, 40 mmol) を加えた。反応液を密閉し、85°C で終夜加熱した。反応液を DCM および水で希釈し、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。取得物を、シリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM) によって精製して、4-(2-(4-ニトロフェノキシ)フェニル)ピリミジン-2-アミンを白色固体として得た。MS m/z = 309 [M+H]⁺。C₁₆H₁₂N₄O₃ の計算値: 308.3。

【0361】

段階 3: 4-(2-(4-アミノフェノキシ)フェニル)ピリミジン-2-アミンの製造

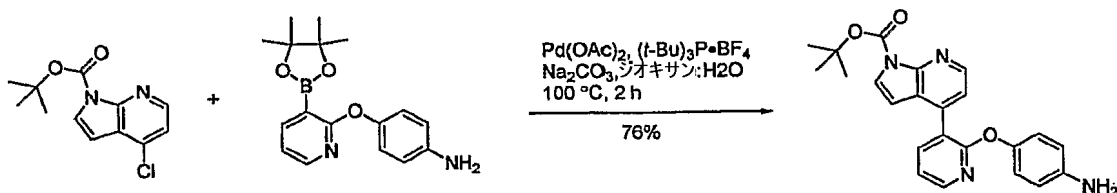
4-(2-(4-ニトロフェノキシ)フェニル)ピリミジン-2-アミン (0.280 g, 0.908 mmol) およびパラジウム、10 重量% (乾燥重基準)/活性炭 50% 含水 (0.193 g, 0.182 mmol) を窒素下に合わせ、MeOH 5 mL で希釈した。雰囲気水を水素で置換し、混合物を終夜高攪拌した。反応液に窒素を流し、セライトで濾過し、MeOH で洗った。減圧下に濃縮することで、4-(2-(4-アミノフェノキシ)フェニル)ピリミジン-2-アミンを得た。MS m/z = 279 [M+H]⁺。C₁₆H₁₄N₄O の計算値: 278.3。

【0362】

(実施例 463)

【0363】

【化 83】



4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成

アルゴンパージした封管中、4-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.77 g, 11.0 mmol)、4-(3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)

オキシ) ベンゼンアミン (5.14 g、16.5 mmol)、炭酸ナトリウム (3.49 g、32.9 mmol)、1,4-ジオキサン (32.3 mL、11.0 mmol) および水 (11.7 mL、11.0 mmol) を加えた。管を密閉し、反応液を室温で5分間攪拌した。酢酸パラジウム (0.246 g、1.10 mmol) およびトリ-*t*-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート (0.637 g、2.19 mmol) を加え、管を密閉し、加熱して100℃とした。約105分後、加熱を停止し、反応混合物を冷却して室温とし、EtOAcを用いてセライト層を通過させた。濾液をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を、DCMおよび95:05 DCM:(90:10:1 DCM:MeOH:NH₄OH)を用いる120 g シリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、非極性スポットを流し出し、次に80:20 DCM:(90:10:1 DCM:MeOH:NH₄OH)によってBoc-生成物を回収した。粘稠褐色油状物を得た。油状物を室温で数時間放置した後、結晶を生成した。油状物を冷却して0℃とし、少量のヘキサンとごく少量のエーテルを加えた後に明黄色固体を沈澱させて、スパーテルでフラスコの壁を掻いた。明黄色固体を濾過し、冷ヘキサンの洗淨し、真空乾燥した。この固体4-(2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルは、¹H NMRによれば主として生成物であった。MS C₂₃H₂₂N₄O₃ の計算値: [M]⁺ = 402。実測値: [M+H]⁺ = 403。

【0364】

(実施例464)

3-(4-クロロフタラジン-1-イル)-N,N-ジメチルプロプ-2-イン-1-アミンの合成

再密閉可能な圧力瓶に、ジクロロビス(トリフェニル-ホスフィン)パラジウム(II) (106 mg、0.15 mmol)、N,N-ジメチルプロプ-2-イン-1-アミン (0.13 mL、1.5 mmol)、1,4-ジクロロフタラジン (300 mg、1.5 mmol)、ヨウ化銅(I) (29 mg、0.15 mmol)、TEA (4.2 mL、30.1 mmol) およびACN (15.0 mL、0.1 M) を入れた。容器を密閉し、混合物を90℃で終夜攪拌した。翌日、反応液を冷却して室温とし、セライトで濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、褐色残留物を得て、それをISCOシリカゲルクロマトグラフィー (5%-7%の90/10/1 DCM/MeOH/NH₄OH) によって精製して、3-(4-クロロフタラジン-1-イル)-N,N-ジメチルプロプ-2-イン-1-アミンを得た。MS *m/z* = 246 [M+1]⁺。C₁₃H₁₂ClN₃ の計算値: 245.7。

【0365】

(実施例465)

1-(4-クロロフタラジン-1-イル)ピペリジン-3-オールの合成

再密閉可能な圧力瓶に、炭酸カリウム (273 mg、2.0 mmol)、1,4-ジクロロフタラジン (590 mg、3.0 mmol)、ピペリジン-3-オール (200 mg、2.0 mmol) およびメチルスルフィニルメタン (10 mL、0.2 M) を入れた。容器を密閉し、混合物を90℃で24時間攪拌した。翌日、反応液を冷却して室温とし、DMSO 5 mLで希釈した。溶液を、ギルソン逆相液体クロマトグラフィー (10%から90% CH₃CN/H₂O/0.1% TFA) によって精製して、1-(4-クロロフタラジン-1-イル)ピペリジン-3-オールを得た。MS *m/z* = 264 [M+1]⁺。C₁₃H₁₄ClN₃O の計算値: 263.7。

【0366】

(実施例466)

1-クロロ-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)フタラジンの合成

段階1: 2-(4-メチルチアゾール-2-カルボニル)安息香酸の製造

乾燥した250 mL RBFに窒素下で、THF (35.3 mL、0.4 M) を入れ、ドライアイス/アセトン浴によって冷却して-78℃とした。n-ブチルリチウム (6.3

10

20

30

40

50

mL、15.8 mmol)を注射器で加えた。反応混合物を -78°C に維持しながら、4-メチルチアゾール(1.4 g、15.1 mmol)のTHF(40 mL)溶液を滴下漏斗によって15分間かけて加えた。反応混合物を -78°C で2時間攪拌し、半時間かけて昇温させて 0°C とし、再度冷却して -78°C とし、イソベンゾフラン-1,3-ジオン(3.4 g、22.7 mmol)のTHF(25 mL)を急速に加えた。反応液を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。反応混合物を濃縮して30 mLとし、水60 mLで希釈し、冷却して 0°C とし、6N HClでpH4の酸性とし、DCMで抽出した(100 mLで3回)。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮乾固させた。得られた残留物をDCMで磨砕して、2-(4-メチルチアゾール-2-カルボニル)安息香酸を得た。 $\text{MSm/z} = 248 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ の計算値: 247.3。

10

【0367】

段階2: 4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-フタラジン-1(2H)-オンの製造

攪拌バーおよび還流冷却管を取り付けたRBFに、窒素雰囲気下に維持しながら、2-(4-メチルチアゾール-2-カルボニル)安息香酸(1.9 g、7.7 mmol)、ヒドラジン(1.3 mL、226.9 mmol)およびエタノール(40 mL、0.2 M)を入れた。反応混合物を還流下に終夜攪拌し、冷却して室温とした。得られた沈澱を濾過し、DCMで洗浄して、4-(4-メチルチアゾール-2-イル)フタラジン-1(2H)-オンを得た。 $\text{MSm/z} = 244 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$ の計算値: 243.2。

20

【0368】

段階3: 1-クロロ-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1-フタラジンの製造

攪拌バーおよび還流冷却管を取り付けた乾燥した50 mL RBFに、4-(4-メチルチアゾール-2-イル)フタラジン-1(2H)-オン(1.6 g、6.6 mmol)およびオキシ塩化リン(7.4 mL、78.9 mmol)を入れた。混合物を還流下に18時間攪拌し、高攪拌しながら氷に投入した。氷冷混合物に、 $\text{pH} = 9$ となるまで6N NaOHを加えた。固体が生成するまで高攪拌を続けた。固体を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥機で乾燥して、1-クロロ-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)フタラジンを得た。 $\text{MSm/z} = 262 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{S}$ の計算値: 261.7。

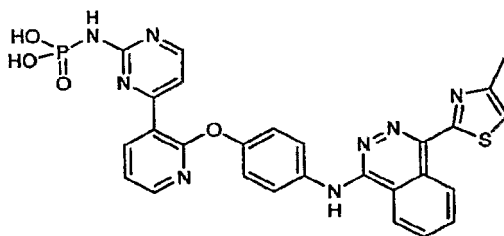
30

【0369】

(実施例467)

【0370】

【化84】



40

4-(2-(4-(4-(4-メチルチアゾール-2-イル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルホスホルアミド酸・2ヨウ化水素酸塩の合成

段階1: N-(4-(3-(2-アミノピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)フタラジン-1-アミン(.335 g、0.664 mmol)およびピロリン酸テトラベンジル(0.501 g、0.930 mmol)のTHF(6.6 mL)中黄色スラリーに窒素下で 0°C にて、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドの1M THF溶液(2.32 mL、2.32 mmol)を3分間かけて滴下し、深赤色溶液を得た。飽和NaHCO₃水溶液で反応停止し

50

、EtOAcで希釈した。有機層を、飽和NaHCO₃水溶液で3回、ブラインで1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。取得物を、シリカゲルクロマトグラフィー、ISCO、40g、50分操作、0-60%90/10 [DCM/MeOH] / DCMによって精製して、ジベンジル4-(2-(4-(4-(4-メチルチアゾール-2-イル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルホスホルアミデートを黄色固体として得た。MS m/z = 765 [M+H]⁺。C₄₁H₃₃N₈O₄PSの計算値：764.8。

【0371】

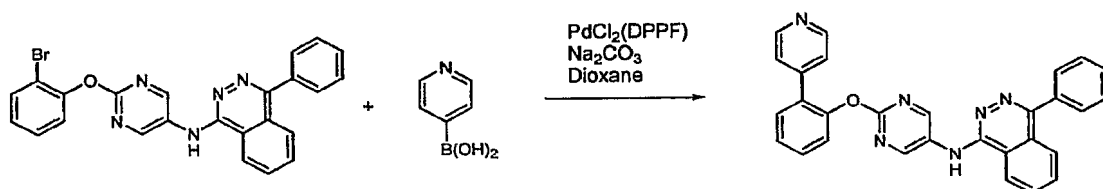
段階2：わずかに濁ったジベンジル4-(2-(4-(4-(4-メチルチアゾール-2-イル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルホスホルアミデート (0.86g、0.11mmol) の5:1ACN/DCM (3mL) 中混合物に、注射器で室温にて窒素下でヨードトリメチルシラン (0.16mL、1.1mmol) を滴下した。5分後、MeOH 0.6mLを加え、攪拌バーを取り出した。反応液を減圧下に濃縮し、DCMに懸濁させ、濾過した。得られた橙赤色固体を回収し、真空乾燥して、4-(2-(4-(4-(4-メチルチアゾール-2-イル)フタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルホスホルアミド酸・2ヨウ化水素酸塩を橙赤色固体として得た。MS m/z = 585 [M+H]⁺。C₂₇H₂₁N₈O₄PSの計算値：584.6。

【0372】

(実施例468)

【0373】

【化85】



段階1：2-(2-ブロモフェノキシ)-5-ニトロピリミジン

KH (6.29g、47.0mmol、30%鉱油中) を、アルゴン雰囲気下にヘキサンで洗浄した。ヘキサンをTHF (62.7mL、18.8mmol) に置き換えた。溶液を冷却して0℃とした。2-ブロモフェノール (2.00mL、18.8mmol) を、0℃で少量ずつゆっくり加えた。反応を昇温させて室温としたところ、白色懸濁液が生成した。15分後、吹き込みを停止し、2-クロロ-5-ニトロピリミジン (3.00g、18.8mmol) を室温で少量ずつ加えたところ、褐色混合物が生成した。15分後、TLCでは、反応が完了して、新たな極性生成物が生成していることが示された。反応後処理の際には、水および/またはアルコール系溶媒は最少量で用いた。粗反応取得物をセライト層に通過させ、窒素カバー下にTHFで洗浄した。

KHが引火性であり、火災の原因となる発火を起こし得ることから、セライト層を乾燥させないように注意を払う必要がある。濡れたセライトケーキを直ちに、THFの入ったRBFに移し入れた。過剰のKHを、アルゴン雰囲気下に水でゆっくり反応停止した。濾液を濃縮して、黄色固体を得た。¹H NMRは、主として生成物である2-(2-ブロモフェノキシ)-5-ニトロピリミジンを示した。MSC₁₀H₆BrN₃O₃の計算値：[M]⁺ = 295；実測値：[M+H]⁺ = 296、[M+2H]⁺ = 297。

【0374】

段階2：2-(2-ブロモフェノキシ)ピリミジン-5-アミン

2-(2-ブロモフェノキシ)-5-ニトロピリミジン (5.30g、17.9mmol) のDMF (35.8mL、17.9mmol) 溶液に、塩化スズ (II) (17.0g、89.5mmol) および水 (4.48mL、17.9mmol) を加えた。反応液を15分間超音波処理したところ、深赤色となり、発熱した。反応液を室温で攪拌した。

4時間後、反応液をEtOAcで希釈し、冷却して0℃とし、10%NaOHで中和した。スズ残留物が溶液から沈澱した。反応液をEtOAcで希釈した。懸濁液を沈降させた。有機層を傾斜法で取り、フリット漏斗を通過させた。この手順をさらに2回繰り返して、生成物を有機層に抽出した。生成物を含む有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。生成物を、90:10DCM:(90:10:1DCM:MeOH:NH₄OH)を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物分画を濃縮してから、得られた褐色固体をDCMに溶解/懸濁させ、水で洗浄してDMFを除去し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。黄色固体である2-(2-ブロモフェノキシ)ピリミジン-5-アミンを得た。MSC₁₀H₈BrN₃Oの計算値:[M]⁺=265。実測値:[M+H]⁺=266、[M+2H]⁺=267。

10

【0375】

段階3:N-(2-(2-ブロモフェノキシ)ピリミジン-5-イル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン

2-(2-ブロモフェノキシ)ピリミジン-5-アミン(3.01g、11.3mmol)、1-クロロ-4-フェニルフタラジン(2.72g、11.3mmol)およびブタン-2-オール(56.6mL、11.3mmol)を封管中に入れた。反応容器を密閉し、混合物を加熱して120℃とした。1.5時間後、LCMSでは、主として[M+H]⁺=470としての生成物と少量のブロモ原料が示された。フタラジン200mgを加えた。さらに3.5時間後、反応液を冷却して室温とした。ヘキサンを加えて黄色固体を沈澱させた。黄色固体を濾過し、DCMおよびヘキサンで再結晶させた。得られた暗褐色固体を終夜真空乾燥して、生成物であるN-(2-(2-ブロモフェノキシ)ピリミジン-5-イル)-4-フェニルフタラジン-1-アミンを得た。

20

【0376】

濾液を濃縮し、得られた残留物を90:10DCM:(90:10:1DCM:MeOH:NH₄OH)を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物分画を濃縮して、第2の塊の標題化合物を褐色固体として得た。MSC₂₄H₁₆BrN₅Oの計算値:[M]⁺=469;実測値:[M+H]⁺=470、[M+2H]⁺=471。

【0377】

段階4:4-フェニル-N-(2-(2-(ピリジン-4-イル)-フェノキシ)ピリミジン-5-イル)フタラジン-1-アミン

アルゴンパージした封管中、N-(2-(2-ブロモフェノキシ)ピリミジン-5-イル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン(150mg、319μmol)、ピリジン-4-イルボロン酸(157mg、1.27μmol)、Pd(DPPF)Cl₂(47mg、64μmol)、炭酸ナトリウム(239μL、478μmol)および1,4-ジオキサン(1.60mL、319μmol)を加えた。反応液を室温で5分間攪拌した。管を密閉し、加熱して100℃として18時間経過させた。16時間後、反応液を冷却して室温とし、EtOAcおよび水10mLで希釈した。生成物をEtOAcに抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。生成物を、60:40DCM:(90:10:1DCM:MeOH:NH₄OH)を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。得られた明褐色固体をDCM15mLに溶かし、溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を明褐色固体として得た。MSC₂₉H₂₀N₆Oの計算値:[M]⁺=468。実測値:[M+H]⁺=469。

40

【0378】

(実施例469)

N-(4-(3-(2-アミノ-5-フルオロピリミジン-4-イル)ピリジン-2-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

段階1:N-(4-(3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン

50

ネジキャップ式試験管中にてアルゴン雰囲気下に、2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (390 mg, 2.34 mmol) および 2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イルボロン酸 (1.01 g, 2.34 mmol) を 1, 2-ジメトキシエタン (15.6 mL, 2.34 mmol) に溶かした。炭酸ナトリウム (4.67 mL, 9.34 mmol) を加え、次に Pd(PPh₃)₄ (0.270 g, 0.234 mmol) を加えた。管をアルゴンでパージし、密閉し、加熱して 85℃ とした。3 時間後、LCMS では、ほとんどが生成物で、少量の原料が残っていることが示された。ジクロロフルオロピリミジン 100 mg を加え、反応液を終夜攪拌した。22 時間後、LCMS では生成物への完全な変換が示された。水を加えた。生成物を DCM で抽出した。有機相を MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。ヘキサンを残留物に加えた。黄褐色固体が沈澱し、それをヘキサンを用いて濾過した。生成物を、80 : 20 DCM : (90 : 10 : 1 DCM : MeOH : NH₄OH) で溶離を行うシリカゲルでの ISCO カラムクロマトグラフィーを用いて生成し、黄色固体として、N-(4-(3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン (1.13 g, 収率 93%) を得た。MSC₂₉H₁₈ClFN₆O の計算値 : [M]⁺ = 520。実測値 : [M+1]⁺ = 521。

【0379】

段階 2 : tert-ブチル 5-フルオロ-4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルカーバメート

文献 (Gamier, E.; Andoux, J.; Pasquinet, E.; Suzenet, F.; Poullain, D.; Lebreton, B.; Guillaumet, G. J. Org. Chem. 2004, 69, 7809) に記載の順に従って標題化合物を製造した。キサントホス (281 mg, 486 μmol) および 1, 4-ジオキサソ (12151 μL, 2430 μmol) を封管に入れた。管をアルゴンでパージし、酢酸パラジウム (II) (55.0 mg, 243 μmol) を加えた。混合物をアルゴン下に 10 分間攪拌した。別の封管中、N-(4-(3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン (1.27 mg, 2.43 mmol)、tert-ブチルカーバメート (712 mg, 6.08 mmol)、炭酸カリウム (10.1 g, 72.9 mmol) および 1, 4-ジオキサソ (12.2 mL, 2.43 mmol) を加えた。次に、Pd(OAc)₂/キサントホス溶液を、注射器によって加えた。得られた混合物を、アルゴン下に高攪拌しながら、加熱して 110℃ とした。3.5 時間後、LCMS では、主として 1.793 分に [M+H]⁺ = 602 としたの生成物と 1.602 分に [M+H]⁺ = 502 としたの脱 Boc 生成物が示された。反応液を冷却して室温とし、DCM で希釈し、DCM および少量の MeOH を用いてセライト層およびシリカゲル (各厚さ 1 cm) を通過させた。濾液を濃縮して、tert-ブチル 5-フルオロ-4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルカーバメートを得て、それをそれ以上精製せずに用いた。MSC₃₄H₂₈FN₇O₃ の計算値 : [M]⁺ = 601。実測値 : [M+1]⁺ = 602。

【0380】

段階 3 : N-(4-(3-(2-アミノ-5-フルオロピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフタラジン-1-アミン

RBF 中、tert-ブチル 5-フルオロ-4-(2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルカーバメート (1.46 g, 2.43 mmol) を DCM (4.86 mL, 2.43 mmol) に溶かした。TFA (749 μL, 9.72 mmol) を室温で加えた。反応液を室温で攪拌した。20 分後、LCMS では主として原料が示された。TFA 1 mL を加え、反応液を室温で終夜攪拌した。16 時間後、反応液を濃縮し、残留物を DCM に溶かした。溶液を冷却して 0℃ とし、2N NaOH で中和した。pH = 5-7 で、生成物は白色固体と

10

20

30

40

50

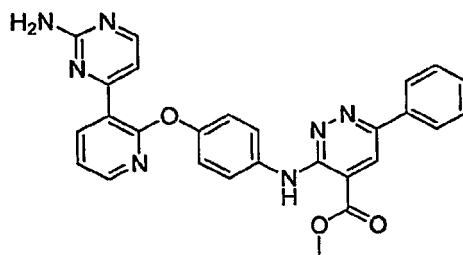
して沈澱した。pH > 7で、生成物はDCMに溶ける。沈澱をDCMを用いて濾過した。固体生成物をそのままにしておいて、濾液を濃縮した。残留物を少量のDCMで希釈した。水を加えた。エーテルを加え、溶液全体を磨砕して、追加の生成物を沈澱させた。固体をEt₂Oを用いて濾過した。この取得塊を第1の固体塊と合わせた。生成物を、70 : 30 DCM : (90 : 10 : 1 DCM : MeOH : NH₄OH)を用いる120 g シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含む分画を合わせ、濃縮してオフホワイト固体を得て、それをEt₂O中で磨砕した。得られた黄色固体を、Et₂Oを用いて濾過した、風乾した。固体を、酸性ギルソンでのRPLCでさらに精製した。生成物を含む分画のみを合わせ、DCMで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、N-(4-(3-(2-アミノ-5-フルオロピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-フェニルフラジン-1-アミンを得た。MSC₂₉H₂₀FN₇Oの計算値：[M]⁺ = 501。実測値：[M+1]⁺ = 502。

【0381】

(実施例470)

【0382】

【化86】



3-((4-((3-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-ピリジニル)オキシ)フェニル)アミノ)-6-フェニル-4-ピリダジンカルボン酸メチルの合成

RBFに、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(5.4 mg、44 μmol)、3-(4-(3-(2-アミノピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニルアミノ)-6-フェニルピリダジン-4-カルボン酸(210 mg、440 μmol)、メタノール(53 μL、1319 μmol)およびDCM 1.3 mLを入れた。混合物を冷却して0℃とし、DCM(1.3 mL)に溶かした1, 3-ジクロヘキシルカルボジイミド(100 mg、484 μmol)を加えた。不均一混合物を昇温させて室温とし、4時間攪拌した。DMF 1.3 mLを加え、反応液を室温で72時間攪拌した。混合物をセライト層で濾過し、DCMで洗浄した。濾液をトルエンから2回濃縮して、過剰のDMFを除去した。粗取得物を、シリカゲルクロマトグラフィー、0-10% MeOH/d DCMによって精製した。逆相クロマトグラフィー、ギルソン、14分間かけての5-75%アセトニトリル/0.1% TFAによって、さらなる精製を行って、3-(4-(3-(2-アミノピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニルアミノ)-6-フェニルピリダジン-4-カルボン酸メチルを純粋に明黄色固体として得た。MS m/z = 492 [M+H]⁺。C₂₇H₂₁N₇O₃の計算値：491.50。

【0383】

(実施例471)

3-クロロ-4-メトキシ-6-フェニルピリダジンの合成

3, 4-ジクロロ-6-フェニルピリダジンを、□-オキソベンゼンブタン酸および1-(フェニルメチル)ヒドラジンから、シルカーの報告(Sircar, I. J. Hel. Chem. 1983, 20, 1473-1476)による手順に従って2段階で合成した。再封止可能な管中にて、3, 4-ジクロロ-6-フェニルピリダジン(100 mg 50.44 mmol)をナトリウムメトキシド(0.50 Mメタノール溶液1.1 mL、0.55 mmol、1.25当量)およびメタノール(296 μL、1.5 M)と合わせ、加熱して65℃として1時間経過させた。メタノールを減圧下に溶媒留去し、残留物に水を加えた。混合物をDCMで抽出

し、 K_2CO_3 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、3, 4-ジメトキシ-6-フェニルピリダジンおよび3-メトキシ-4-クロロ-6-フェニルピリダジン（標題化合物）を固体として得た。

【0384】

（実施例472）

7-クロロ-4-フェニルフロ[3, 2-d]ピリダジンの合成

段階1：N-tert-ブチルフラン-2-カルボキサミド

フラン-2-カルボン酸（10.0g、89mmol）のDCM（100mL）中スラリーに0℃で窒素下にて、DMF（0.069mL、0.89mmol）およびオキサリクロライド（9.9mL、112mmol）を、5分間かけて少量ずつゆっくり加えた。反応液を昇温させて室温とした。3時間後、透明溶液を減圧下に濃縮し、得られた油状物をTHF 75mL溶かし、冷却して0℃とした。tert-ブチルアミン（28mL、268mmol）のTHF（25mL）溶液を1時間かけて滴下した。浴の電源を切ったままとし、スラリーを週末にかけて攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、1N NaOHとDCMとの間で分配した。水層をDCMで2回抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮して、N-tert-ブチルフラン-2-カルボキサミドを白色固体として得た。MS $m/z = 168$ $[M+H]^+$ 。C₉H₁₃NO₂の計算値：167.2。

【0385】

段階2：3-ベンゾイル-N-tert-ブチルフラン-2-カルボキサミド

N-tert-ブチルフラン-2-カルボキサミド（1.8mL、12mmol）のDME（100mL）溶液をアルゴン下に-78℃で攪拌しながら、それにtert-ブチルリチウム、1.7Mペンタン溶液（14mL、24mmol）を5分間かけてゆっくり滴下した。不均一反応混合物を1時間攪拌し、その時点でN-tert-ブチルフラン-2-カルボキサミド（1.8mL、12mmol）のDME（10mL）溶液を5分間かけて滴下した。15分後、浴を外し、反応液を昇温させて室温とした。飽和塩化アンモニウム水溶液、水およびEtOAcを加えることで反応停止した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。取得物を、シリカゲルクロマトグラフィー、ISCO、80g、33分かけて0-40% EtOAc/ヘキサンによって精製して半固体を得た。この取得物をヘキサンで3回磨砕して、3-ベンゾイル-N-tert-ブチルフラン-2-カルボキサミドを白色結晶として得た。MS $m/z = 272$ $[M+H]^+$ 。C₁₆H₁₇NO₃の計算値：271.3。

【0386】

段階3：3-ベンゾイルフラン-2-カルボン酸

3-ベンゾイル-N-tert-ブチルフラン-2-カルボキサミド（.863g、3.18mmol）のジオキサン（4mL）および水（3mL）中スラリーに、硫酸（1.02mL、19.1mmol）を加えた。混合物を密閉し、加熱して120℃として合計で48時間経過させた。追加の3.0当量のH₂SO₄を加え、反応液を8時間加熱した。反応液を冷却し、水とDCMとの間で分配した。水層をDCMで抽出し（4回）、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、3-ベンゾイルフラン-2-カルボン酸を褐色半固体として得た。この取得物をそれ以上精製せずに次に用いた。MS $m/z = 217$ $[M+H]^+$ 。C₁₂H₈O₄の計算値：216.2。

【0387】

段階4：4-フェニルフロ[3, 2-d]ピリダジン-7-オール

3-ベンゾイルフラン-2-カルボン酸（.770g、3.56mmol）および脱水ヒドラジン（0.568mL、17.8mmol）の褐色溶液を、封管中100℃で約72時間加熱した。反応液を冷却し、飽和NH₄Cl水溶液およびEtOAcで希釈した。有機層を飽和NH₄Cl水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、4-フェニルフロ[3, 2-d]ピリダジン-7-オールを得て、それをそれ以上精製せずに用いた。MS $m/z = 213$ $[M+H]^+$ 。C₁₂H₈N₂O₂の計算値：212.2。

【0388】

段階5：クロロ-4-フェニルフロ[3, 2-d]ピリダジン

4-フェニルフロ[3, 2-d]ピリダジン-7-オール (3.27 g、15 mmol) およびピリジン (0.38 mL、4.6 mmol) の POCl_3 (5 mL) 中スラリーを、乾燥管を取り付けた水冷還流冷却器を用いて加熱して 130°C として3時間経過させた。褐色溶液を冷却したところ、反応はLCMSによって完了したと判断された。反応液を、攪拌しながら氷に投入した。溶液を6N NaOH で中和し、水で温度を制御した。得られた混合物をDCMに抽出した(3回)。合わせた有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。固体をDCM/MeOHからシリカゲル2 gに吸着させ、乾燥させた。取得物を、0-20% EtOAc/DCMで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、7-クロロ-4-フェニルフロ[3, 2-d]ピリダジンをオフホワイト固体として得た。MS $m/z = 231$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$ の計算値：230.7。

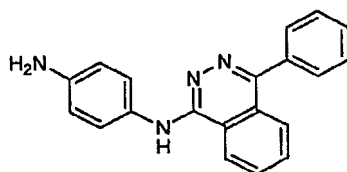
10

【0389】

(実施例473)

【0390】

【化87】



20

N1-(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

ベンゼン-1, 4-ジアミン (0.337 g、3.12 mmol) および1-クロロ-4-フェニルフタラジン (0.500 g、2.08 mmol) を封管中にて2-BuOH 7.5 mLで処理し、 110°C 加熱してとした。反応液は直ちに固体の黄色塊となった。数時間後、反応液を冷却し、水で希釈した。スラリーをDCMと1N NaOH との間で分配した。水層をDCMに抽出した(2回)。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。取得物を、シリカゲルクロマトグラフィー、ISCO、40 g、0-10% MeOH/MCによって精製して、N1-(4-フェニルフタラジン-1-イル)ベンゼン-1, 4-ジアミンを橙赤色-褐色固体として得た。MS $m/z = 313$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4$ の計算値：312.4。

30

【0391】

(実施例474)

4-(3-ブロモピリジン-2-イルオキシ)ベンゼンアミンの合成

3-ブロモ-2-クロロピリジン (10.3 g、53.4 mmol)、4-アミノフェノール (7.00 g、64.1 mmol)、炭酸セシウム (34.8 g、107 mmol) およびDMSO (53 mL、53.4 mmol) を圧力管に入れた。管にキャップを施し、 130°C に予熱しておいた油浴に入れた。16時間後、反応混合物を攪拌し、氷水で冷却した。水を混合物にゆっくり加えたところ、生成物が灰色固体として沈澱した。固体を水で洗浄し、室温で真空乾燥して、4-(3-ブロモピリジン-2-イルオキシ)ベンゼンアミンを得た。MS $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$ の計算値： $[\text{M}]^+ = 26$ 。実測値： $[\text{M}+\text{H}]^+ = 265$ 。

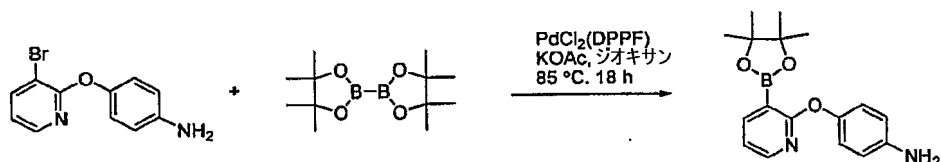
40

【0392】

(実施例475)

【0393】

【化 8 8】



4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ベンゼンアミンの合成

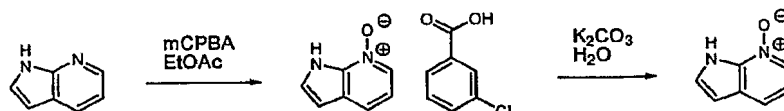
封管に、4-(3-ブロモピリジン-2-イルオキシ)ベンゼンアミン(5.38g、20.0mmol)、1,4-ジオキサン(101mL、20.0mmol)および酢酸カリウム(6.00g、61.0mmol)を加えた。管をアルゴンでパージした。次に、PdCl₂(DPPF)(0.700g、1.00mmol)および4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(13.0g、53.0mmol)を加えた。反応混合物を、深褐色溶液が生成するまで室温で0.5時間攪拌した。反応管を85℃に予熱しておいた油浴に入れた。18時間後、反応液を冷却して室温とし、EtOAcを用いてセライト層を通過させて、黒色不純物を除去した。濾液を濃縮して、褐色油状物を得た。油状物を週末にかけて減圧下に置いたところ、4-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イルオキシ)ベンゼンアミンの固体となった。MSの計算値C₁₇H₂₁BN₂O₃:[M]⁺=312。実測値:[M+H]⁺=313。

【0394】

(実施例476)

【0395】

【化 8 9】



1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの合成

WO2003082289A1に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(10.0g、84.6mmol)のEtOAc(846mL、84.6mmol)溶液を冷却して0℃とした。その冷溶液に、mCPBA(103mmol、23.1g、77%純度)のEtOAc(53mL)溶液を1.5時間かけて加えた。追加のEtOAc100mLを加えて反応液を希釈した。追加量のEtOAc(25mL)によって、残ったmCPBAを洗浄して、反応混合物に入れた。多くの固体が溶液から析出した。得られた溶液を昇温させて室温とし、室温で3時間攪拌した。反応混合物を冷却して0℃とし、得られたスラリーを濾過して、N-オキサイドをメタクロロ安息香酸塩として回収した。固体を追加のEtOAcで洗浄し、真空乾燥した。生成物であるmCBAの1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン1-オキサイド塩を明黄色固体として得た。重水素化MeOH中での¹H-NMRでは、N-オキサイドのmCBA塩が支配的であることが示された。

【0396】

mCBA塩を塩基水溶液で処理してN-オキサイドを遊離させた。N-オキサイドのmCBA塩(35.5g、265mmol)の脱イオン水(149mL)中スラリーを15℃で、30重量%の炭酸カリウム(11.0g、79.4mmol)を含む十分な量の水溶液で処理して、スラリーのpHを9.5から10.5に上げた。温度を15℃から室温に2時間維持ながら、追加の水(74mL)を混合物に加えた。スラリーを冷却して0℃として5時間経過させ、濾過して沈澱を回収した。沈澱を水で洗浄し、乾燥させて、白色

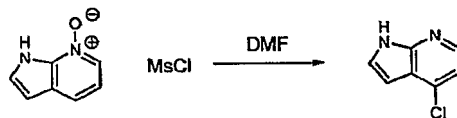
のN-オキサイド生成物である1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン1-オキサイドを得た。¹H NMR (ブルカー、400 MHz、CD₃OD) δ : 8.23 (d、J = 6.3 Hz、1H)、7.94 (d、J = 8.1 Hz、1H)、7.52 (d、J = 3.3 Hz、1H)、7.22 (m、1H)、6.71 (d、J = 3.3 Hz、1H)。

【0397】

(実施例477)

【0398】

【化90】



10

4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの合成

WO2003082289A1に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。アザインドールN-オキサイド(6.82 g、51.0 mmol)のDMF(36.0 mL、470 mmol)溶液を加熱して50℃とした。メタンスルホニルクロライド(11.0 mL、137 mmol)を、反応温度が65から75℃に維持されるような速度で加熱溶液に加えた。得られた混合物を、反応がRPLCによって完了していると判断されるまで68-77℃で加熱した。総反応時間は4時間であった。反応液を冷却して室温とし、水(10 mL)で反応停止した。混合物を冷却して5℃とした。10N NaOH溶液を加えて溶液のpHを7まで上昇させた。得られたスラリーを昇温させて室温とし、1時間攪拌し、濾過して生成物を回収した。生成物を追加の水で洗浄し、真空乾燥した。赤茶色固体の4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを回収した。¹H NMR (ブルカー、400 MHz、DMSO-d₆) δ : 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)。

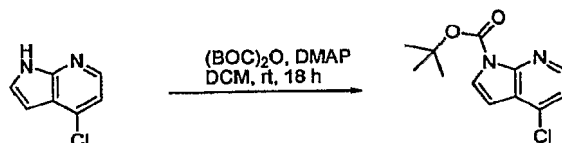
20

【0399】

(実施例478)

【0400】

【化91】



30

4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成

4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(3.00 g、19.7 mmol)、N,N-ジメチルピリジン-4-アミン(1.20 g、9.83 mmol)、ジクロロメタン(67.8 mL、19.7 mmol)の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート(4.72 g、21.6 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で窒素下に攪拌した。18時間後、反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、ブラインで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。90:10ヘキサン:EtOAcを用いるシリカゲルでのISCOカラムクロマトグラフィーを行って、生成物を無色油状物として得た。油状物を真空乾燥機に終夜入れて、EtOAcを除去した。白色固体の4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルが減圧下にゆっくり生成した。MSC₁₂H₁₃ClN₂O₂の計算値:[M]⁺ = 252。実測値:[2M+Na]⁺ = 527。

40

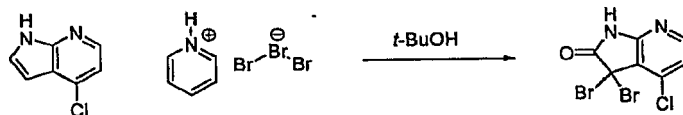
【0401】

(実施例479)

【0402】

50

【化 9 2】



3, 3-ジブロモ-4-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2(3H)-オンの合成

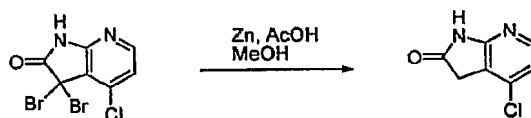
WO2001046196A1に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。4-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン(2.00g、13.1mmol)のt-BuOH(131mL、13.1mmol)懸濁液を攪拌しながら、それに三臭化ピリジニウム(14.1g、44.2mmol)を少量ずつ加えた。溶液を室温で2時間攪拌した。3時間後、LCMSでは、生成物とモノ臭素化生成物が示された。三臭化ピリジニウム5.00gを加えた。1.5時間後、LCMSでは主として生成物と過剰の三臭化ピリジニウムが示された。さらに0.5時間後、水を加え、全ての固体が溶解するまで、全体をEtOAcで希釈した。生成物をEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物をヘキサンで磨砕することで、橙赤色固体を得た。¹H NMRで、生成物の3, 3-ジブロモ-4-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2(3H)-オン(4.07g、収率95%)が確認された。生成物はDCMおよびCHCl₃には不溶であった。MSC₇H₃Br₂ClN₂Oの計算値：[M]⁺=324。実測値：[M+H]⁺=325、[M+3H]⁺=327。

【0403】

(実施例480)

【0404】

【化 9 3】



4-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2(3H)-オンの合成

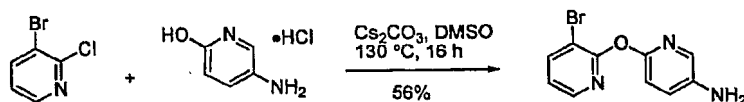
WO2001046196A1に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。3, 3-ジブロモ-4-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2(3H)-オン(4.07g、12.5mmol)、亜鉛末(8.15g、125mmol)、AcOH(54.2mL、12.5mmol)およびMeOH(54.2mL、12.5mmol)の混合物を室温で攪拌した。3時間後、反応混合物を、EtOAcを用いてセライト層を通過させた。濾液をブラインで希釈した。全体をEtOAcで抽出した。有機層をさらにブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。生成物を、70:30DCM:(90:10:1DCM:MeOH:NH₄OH)を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含む分画を濃縮した。白色の綿状固体である4-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2(3H)-オンを得た。MSC₇H₅ClN₂Oの計算値：[M]⁺=168。実測値：[M+H]⁺=169。

【0405】

(実施例481)

【0406】

【化 9 4】



6-(3-ブロモピリジン-2-イルオキシ)ピリジン-3-アミンの合成

3-ブロモ-2-クロロピリジン(7.27g、37.8mmol)、5-アミノピリ

10

20

30

40

50

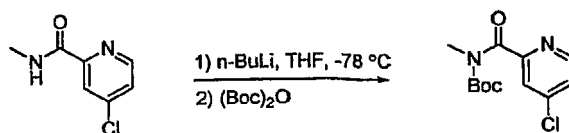
ジン-2-オール (4.99 g、45.3 mmol)、粉碎したばかりの炭酸セシウム (36.9 g、113 mmol) および DMSO (37.8 mL、37.8 mmol) を、攪拌バーを入れたガラス製丸底圧力容器に入れた。容器を密閉し、130℃に予熱しておいた油浴に入れた。18時間後、反応液を EtOAc で希釈し (250 mL で4回)、溶液全体を超音波処理した。固体を沈降させた後、上層の溶液をセライト層およびシリカゲル (各層は1 cm) を通して傾斜法で取った。この手順を、フラスコに残った塩残留物について繰り返して、生成物および DMSO を塩から取り出した。濾液を濃縮して油状物を得て、それには生成物および DMSO が含まれていた。生成物を EtOAc (300 mL で3回) および DCM (100 mL で1回) で抽出した。EtOAc および DCM 層を別個に最小量のブラインで洗浄した。有機相を別個に最小量の MgSO₄ で脱水した。MgSO₄ を濾去し、濾液を合わせ、濃縮した。湿った明緑色固体を得た。固体をヘキサンで磨砕した。固体を濾過し、回収し、真空乾燥した。生成物である 6-(3-ブロモピリジン-2-イルオキシ)ピリジン-3-アミンを黄褐色固体として回収した。濾液から第2のバッチを得た。濾液を濃縮して、油状物を得た。油状物を、90:10 DCM:(90:10:1 DCM:MeOH:NH₄OH) を用いる ISCO カラムクロマトグラフィーによって精製した。明黄色固体を得て、真空乾燥し、サンプル ID を得た。濡れた緑色固体を得て、真空乾燥した。MS C₁₀H₈BrN₃O の計算値: [M]⁺ = 265。実測値 [M+1]⁺ = 266。

【0407】

(実施例 482)

【0408】

【化95】



tert-ブチル4-クロロピコリニル(メチル)カーバメートの合成

文献 (Marino, J. P.; Rubio, M. B.; Cao, G.; de Dios, A. J, Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13398. (b) Diaz, D. D.; Finn, M. G. Og. Lett. 2004, 6, 43. (c) Padwa, A.; Brodney, M. A.; Lynch, S. M.; Rashatasakhon, P.; Wang, Q.; Zhang, H. J. Og. Chem. 2004, 69, 3735) に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。4-クロロ-N-メチルピコリンアミド (1.00 g、5.86 mmol) の THF (11.7 mL、5.86 mmol) 溶液を冷却して-78℃とした。次に n-BuLi (2345 μL、5862 μmol) の THF 溶液を-78℃で滴下した。粘稠黄色懸濁液が5分以内に生成した。懸濁液を-78℃で30分間攪拌し、昇温させて0℃とし、この温度で10分間攪拌し、再度冷却して-78℃とした。ジ-tert-ブチルジカーボネート (2.30 mg、10.6 mmol) の THF (5 mL) 溶液を滴下した。反応液を-78℃で0.5時間、0℃で20分間攪拌し、昇温させて室温として10分経過させた。LCMSでは、2.231分に [M]⁺、[M+Na]⁺、[2M+Na]⁺ からなる生成物と1.631分に原料が1:3の比率で示された。20分後、LCMSでは、より多くの生成物が生成していることが示された。反応液を室温で2日間攪拌した。2日後、LCMSで、1:1生成物:原料が示された。反応を停止させた。全体を EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。生成物を、80:20ヘキサン:EtOAc を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行うことで精製した。¹H NMR は主として生成物を示した。生成物である tert-ブチル4-クロロピコリニル(メチル)カーバメート (849 mg、収率54%) を、明黄色固体として回収した。MS C₁₂H₁₅ClN₂O₃ の計算値: [M]⁺ = 270。実測値: [2M+Na]⁺ = 563。

【0409】

(実施例 483)

10

20

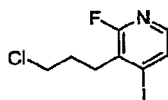
30

40

50

【0410】

【化96】



3-(3-クロロプロピル)-2-フルオロ-4-ヨードピリジンの合成

2-フルオロ-3-ヨードピリジン (186 mg、834 μmol) のテトラヒドロフラン (4171 μL 、834 μmol) 溶液を -78°C とし、それに 2 M LDA (500 μL 、1.00 mmol) のヘプタン/THF 溶液を -78°C で加えた。 -78°C で1時間後、1-クロロ-3-ヨードプロパン (512 mg、2.50 mmol) の THF (0.5 mL) 溶液を、前記アニオン溶液に -78°C でゆっくり加えた。 -78°C で30分後、反応液を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。反応液を DCM で希釈し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、95:5 ヘキサン:EtOAc を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行うことで精製した。生成物を含む分画を濃縮した。 ^1H NMR は、生成物である 3-(3-クロロプロピル)-2-フルオロ-4-ヨードピリジンを示した。明黄色液体/固体混合物を回収した。MS $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClFIN}$ の計算値: $[\text{M}]^+ = 299$ 。実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 300$ 。HRMS $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClFIN}$ の計算値: $[\text{M}]^+ = 298.9447$ 。実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 299.9752$ 。融点 = $24-25^\circ\text{C}$ 。

10

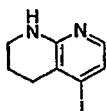
20

【0411】

(実施例 484)

【0412】

【化97】



5-ヨード-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジンの合成

3-(3-クロロプロピル)-2-フルオロ-4-ヨードピリジン (3.31 g、11 mmol)、水酸化アンモニウム (71 mL、20 mL、553 mmol、28.0-30.0%)、酢酸アンモニウム (12 g、155 mmol)、ヨウ化カリウム (3.9 g、23 mmol)、炭酸カリウム (7.6 g、55 mmol) および DMF (22 mL、11 mmol) を封管に入れた。管を密閉し、 60°C の油浴に入れた。7時間後、反応液を冷却した。無色結晶が生成した。反応液を EtOAc で希釈した。有機層を EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。生成物を、ヘキサンおよび 70:30 ヘキサン:EtOAc を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。懸濁液を得た。この懸濁液を DCM で希釈し、水で洗浄して DMF を除去し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。オフホワイト固体を得た。 ^1H NMR では、主として生成物である 5-ヨード-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジンが示された。この取得物を次の段階で用いた。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 7.46 (d、 $J = 5.3$ Hz、1H)、7.01 (d、 $J = 5.3$ Hz、1H)、4.90 (br s、1H)、3.39。融点 = $117-118^\circ\text{C}$ 。

30

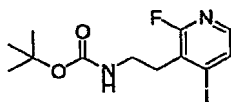
40

【0413】

(実施例 485)

【0414】

【化 9 8】



tert-ブチル 2-(2-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-イル)エチルカーバメートの合成

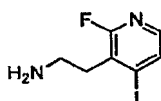
2-フルオロ-3-ヨードピリジン (7.61 g、34.1 mmol) のテトラヒドロフラン (171 mL、34.1 mmol) 溶液を -78°C とし、それに 2M LDA (20.5 mL、41.0 mmol) のヘプタン/THF 溶液を -78°C で加えた。 -78°C で 1 時間 20 分後、スルファミデート (9.90 g、44.4 mmol) の THF (80 mL) 溶液を、前記アニオン溶液に -78°C で 10 分間かけてゆっくり加えた。30 分後、反応液を昇温させて室温とし、反応液を終夜攪拌した。溶媒を留去し、残留物を水 70 mL で希釈し、 $\text{pH}=1$ となるまで 6N HCl で処理した。1.5 時間後、少量サンプルを除去し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 で中和した。有機層の LCMS で、 $[\text{M}+\text{H}]^+=367$ として 2.250 分に tert-ブチル 2-(2-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-イル)エチルカーバメートが示された。2 時間後、反応液を冷却して 0°C とし、DCM 100 mL を加え、全体を飽和 NaHCO_3 および固体 NaHCO_3 でゆっくり中和して $\text{pH}=7$ とした。生成物を DCM で抽出した (100 mL で 3 回)。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、80 : 20 ヘキサン : EtOAc を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して生成物を回収した。粘稠黄色油状物は明黄褐色固体となった。 ^1H NMR では、主として生成物である tert-ブチル 2-(2-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-イル)エチルカーバメートが示された。MSC₁₂H₁₆FIN₂O₂ の計算値： $[\text{M}]^+=366$ 。実測値： $[\text{M}+\text{H}]^+=367$ 。HRMSC₁₂H₁₆FIN₂O₂ の計算値： $[\text{M}]^+=366.0313$ 。実測値： $[\text{M}+\text{H}]^+=367.0324$ 。

【0415】

(実施例 486)

【0416】

【化 9 9】



2-(2-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-イル)エタンアミンの合成

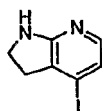
TFA (0.677 mL、8.79 mmol) を、tert-ブチル 2-(2-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-イル)エチルカーバメート (1.61 g、4.40 mmol) の DCM (6.28 mL、4.40 mmol) 溶液に加えた。4 時間後、LCMS で主として原料が示された。TFA 1 mL を加えた。16 時間後、反応液を DCM で希釈し、飽和 NaHCO_3 で中和した。生成物を DCM で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濃縮してクリーム色の固体である 2-(2-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-イル)エタンアミンを得た。MSC₇H₈FIN₂ の計算値： $[\text{M}]^+=266$ 。実測値： $[\text{M}+\text{H}]^+=267$ 。HRMSC₇H₈FIN₂ の計算値： $[\text{M}+\text{H}]^+=266.9789$ 。実測値： $[\text{M}+\text{H}]^+=266.9802$ 。

【0417】

(実施例 487)

【0418】

【化100】



4-ヨード-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの合成

2-(2-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-イル)エタンアミン(666mg、2503 μ mol)、炭酸カリウム(727mg、5.26mmol)およびDMF(5.00mL、2.50mmol)を封管に入れた。管を密閉し、60℃とした油浴に入れた。23時間後、反応液をDCMで希釈し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をDCM50mLに溶かし、水で洗浄して(30mLで3回)、DMFを除去した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。暗橙赤色固体(半液体)を得た。¹H NMRは主として所望の環化生成物である4-ヨード-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを示した。MSc₇H₇IN₂の計算値:[M]⁺=246。実測値:[M+H]⁺=247。

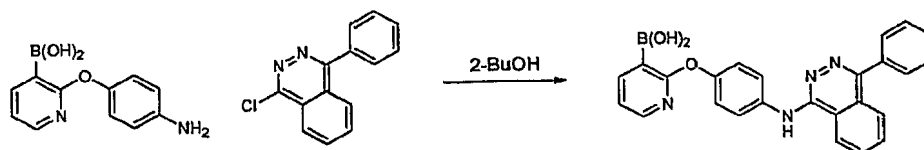
10

【0419】

(実施例488)

【0420】

【化101】



20

2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イルボロン酸の合成

2-(4-アミノフェノキシ)ピリジン-3-イルボロン酸(478mg、2.08mmol)、1-クロロ-4-フェニルフタラジン(500mg、2.08mmol)およびブタン-2-オール(4.16mL、2.08mmol)を封管に入れた。反応容器を密閉し、混合物を加熱して100℃とした。1時間45分後、反応液を冷却して室温とした。ヘキサンを加え、沈澱した黄褐色固体をヘキサンで濾過した。固体のLCMSでは、生成物である2-(4-(4-フェニルフタラジン-1-イルアミノ)フェノキシ)ピリジン-3-イルボロン酸が示された。MSc₂₅H₁₉BN₄Oの計算値:[M]⁺=434。実測値:[M+1]⁺=435。

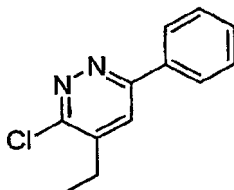
30

【0421】

(実施例489)

【0422】

【化102】



40

3-クロロ-4-エチル-6-フェニルピリダジンの合成

RBFに、窒素下にて3-クロロ-4-メチル-6-フェニルピリダジン(5.0g、24mmol)およびTHF120mLを入れ、溶液を冷却して-78℃とした。リチウムジイソプロピルアミド、2.0Mヘキサン/THF/エチルベンゼン溶液(15mL、29mmol)を加え、混合物を-78℃で5分間、次に室温で1時間攪拌した。混合物を冷却して-78℃とし、使用前に塩基性アルミナ層に通過させておいたヨウ化メチル(

50

1. 8 mL、2.9 mmol) を滴下した。−78℃で5分間攪拌後、反応液を室温で0.5時間攪拌した。水を加えて反応停止し、混合物を濃縮し、ジクロロメタンと水との間で分配した。層を分離し、水層部分を追加のDCMで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗取得物を、シリカゲルクロマトグラフィー(100% DCMから95/5 DCM/MeOH)によって精製して、3-クロロ-4-エチル-6-フェニルピリダジンを黄褐色固体として得た。MS m/z = 219 [M+H]⁺。C₁₂H₁₁ClN₂の計算値: 218.68。

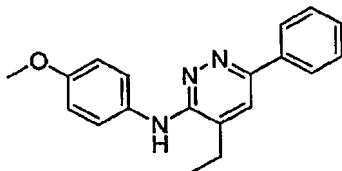
【0423】

(実施例490)

【0424】

【化103】

10



4-エチル-N-(4-メトキシフェニル)-6-フェニルピリダジン-3-アミンの合成

圧力瓶に、3-クロロ-4-エチル-6-フェニルピリダジン(1.00 g、4.57 mmol)、1,4-アニシジン(0.526 mL、4.57 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.105 g、0.114 mmol)、S-Phos(0.188 g、0.457 mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(0.615 g、6.40 mmol)およびトルエン13.8 mLを入れた。瓶を密閉し、反応混合物を100℃で1時間加熱した。冷却してから、混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機部分をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗取得物を、5% MeOH/DCM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、4-エチル-N-(4-メトキシフェニル)-6-フェニルピリダジン-3-アミンを黄褐色固体として得た。MS m/z = 306 [M+H]⁺。C₁₉H₁₉N₃Oの計算値: 305.37。

【0425】

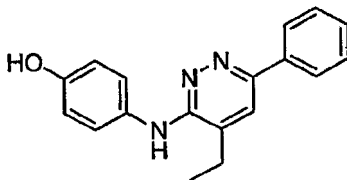
(実施例491)

【0426】

【化104】

20

30



4-(4-エチル-6-フェニルピリダジン-3-イルアミノ)フェノールの合成

RBFBに、1:1 AcOH:HBr 13.9 mLおよび4-エチル-N-(4-メトキシフェニル)-6-フェニルピリダジン-3-アミン(1.27 g、4.16 mmol)を入れた。フラスコに還流冷却器を取り付け、140℃で4時間加熱した。冷却後、反応混合物を氷水に投入し、2M Na₂CO₃水溶液を注意深く加えることで中性pHとした。得られた沈澱を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥して、4-(4-エチル-6-フェニルピリダジン-3-イルアミノ)フェノールを黄褐色固体として得た。MS m/z = 292 [M+H]⁺。C₁₈H₁₇N₃Oの計算値: 291.35。

【0427】

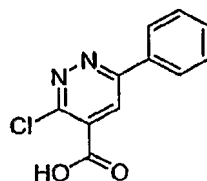
(実施例492)

【0428】

40

50

【化 1 0 5】



3-クロロ-6-フェニルピリダジン-4-カルボン酸の合成

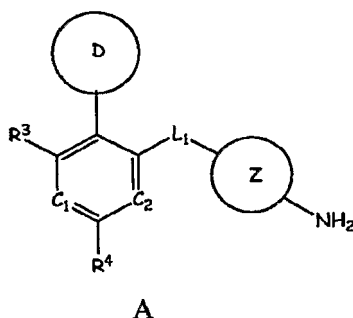
250 mL RBF に、脱水 THF 56 mL を入れ、冷却して -78°C とし、窒素雰囲気下に維持した。ブチルリチウム (2.5 M、5770 μL 、14426 μmol) を加え、次に 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (2656 μL 、15737 μmol) を加えた。混合物を昇温させて 0°C とし、その温度で 0.5 時間攪拌し、再度冷却して -78°C とした。3-クロロ-6-フェニルピリダジン (2.5 g、13114 μmol) を、別のポット中にて、温 THF (約 20 mL) に溶かし、注射器で少量ずつ加えることで沈澱を回避した。添加すると、混合物は暗赤色となり、 -78°C で 0.5 時間攪拌した。乾燥管を取り付けた別のポットに二酸化炭素を入れ、添加管を介して反応混合物に連結した。二酸化炭素 (ガス) への曝露後に、反応混合物を -78°C で 10 分間攪拌した。25% 濃 HCl / THF 25 mL を加えることで反応停止し、昇温させて室温とした。混合物を DCM で希釈し、水で洗浄した。有機部分を 1 M NaHCO₃ で 2 回洗浄した。水層部分を濃 HCl で注意深く酸性としたところ、その時点で生成物が沈澱した。固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、3-クロロ-6-フェニルピリダジン-4-カルボン酸を得た。MS $m/z = 235$ [M+H]⁺。C₁₁H₇ClN₂O₂ の計算値：234.64。

【0 4 2 9】

本発明はさらに、式 I-I I の化合物の製造方法を提供する。例えば、そして 1 実施形態において、下記式 A の化合物：

【0 4 3 0】

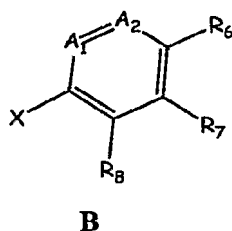
【化 1 0 6】



を下記式 B の化合物：

【0 4 3 1】

【化 1 0 7】



【0 4 3 2】

(式 A の化合物の C¹、C²、D、L¹、Z および R³⁻⁴ ならびに式 B の化合物の A¹、A² および R⁶⁻⁸ は本明細書で定義の通りであり、X はハロゲンである。) と反応さ

せて式 I の化合物を製造する段階を有する、式 I の化合物の製造方法が提供される。この方法を用いて、式 I I および I I I の化合物を製造することも可能である。

【0433】

上記の実施例は式 I - I I I の化合物の合成方法を提供するものであるが、そのような化合物を製造するのに他の方法を利用することも可能である。本明細書に記載の手順では、段階を別の順序で行うことができ、必要に応じて追加の保護／脱保護段階を先行させたり、後で行うことができる。

【0434】

保護基の使用が関与する方法を用いることができる。特に、例えばカルボキシ、ヒドロキシ、アミノもしくはメルカプト基などの 1 以上の官能基があるか、本発明の化合物を製造する上で保護する必要がある場合、それらが特定の反応もしくは化学的変換に関与しないようにするため、各種公知の従来の保護基を用いることができる。例えば、複数の反応性中心、キラル中心および反応試薬および／または条件に感受性である可能性がある他の部位を有するペプチド、核酸、それらの誘導体および糖類などの天然および合成化合物の合成で通常利用される保護基を用いることができる。

10

【0435】

保護基は前駆体にすでに存在することができ、アシル化、エーテル化、エステル化、酸化、溶媒分解および同様の反応などの望ましくない副反応に対して関与する官能基を保護するものでなければならない。容易に、すなわち望ましくない副反応を起こすことなく、代表的には溶媒分解、還元、光分解または生理的条件に類似の条件下での酵素活性などによる他の脱離方法によって行われる脱離を受けることが保護基の特徴である。やはり理解すべき点として、保護基は最終生成物に存在してはならない。当業者であれば、どの保護基が本明細書に記載の反応において好適であるかは明らかであるか、容易に確認することができる。

20

【0436】

保護基による官能基の保護、保護基自体およびそれらの脱離反応（一般には「脱保護」と称される。）については、標準的な参考文献に記載がある（例：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, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974), in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, *Aminosäuren, Peptide, Proteine (Amino Acids, Peptides, 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))。

30

【0437】

それらの手順ではさらに、不活性溶媒、塩基（例：LDA、DIEA、ピリジン、K₂CO₃ など）、触媒および上記のものの塩型などの追加の試薬を含めた適切な反応条件を用いることができる。中間体は、単離することができるか、または精製してもしくは精製せずにインサイツで行うことができる。精製方法は当業界で公知であり、例えば、結晶化、クロマトグラフィー（液相および気相など）、抽出、蒸留、磨砕、逆相 HPLC などがあるが、それらの多くは上記実施例で利用したものである。温度、期間、圧力および雰囲気（不活性ガス、周囲）などの反応条件は、当業界では公知であり、反応に応じて適宜に調節することができる。

40

【0438】

本明細書に記載のいずれの合成手順も、溶媒もしくは希釈剤の非存在下または存在下（通常の場合）に行うことができる。当業者には明らかなように、溶媒は原料および使用される他の試薬に関して不活性であるべきであり、同様にそれらを溶解できるものでなければ

50

ばならない。溶媒は、触媒、縮合剤もしくは中和剤、例えばイオン交換剤、代表的には例えば H^+ 型でのカチオン交換剤の非存在下もしくは存在下に反応物を部分的もしくは完全に溶解させることができるものでなければならない。溶媒が反応の進行もしくは速度を可能としたり、ないしはそれらに影響を与える能力は、溶媒の種類および特性、温度、圧力、周囲条件（例えば、アルゴン下もしくは窒素下の不活性雰囲気など）および濃度などの反応条件、そして反応物自体の種類および特性によって決まる。

【0439】

本発明の化合物を合成する反応を実行する上で好適な溶媒には、水；低級アルカン酸低級アルキル（例：EtOAc）などのエステル類；脂肪族エーテル（例：Et₂Oおよびエチレングリコールジメチルエーテル）もしくは環状エーテル（例：THF）などのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよ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-およびt-ブタノールなどのアルコール類；CH₃CNなどのニトリル類；CH₂Cl₂、CHCl₃およびCCl₄などのハロゲン化炭化水素；DMFなどの酸アミド類；DMSOなどのスルホキシド類；複素環窒素塩基（例：ピリジン）などの塩基類；低級アルカンカルボキシ類（例：AcOH）などのカルボキシ酸類；HCl、HBr、HF、H₂SO₄などの無機酸類；低級アルカン酸無水物（例：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、直鎖もしくは分岐の炭化水素；ならびに純粋に有機の組み合わせ溶媒または水溶液などの含水組み合わせ溶媒などのこれら溶媒の混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。これらの溶媒および溶媒混合物は、反応の「後処理」ならびに反応液の処理および／またはクロマトグラフィーでの場合のように反応生成物の単離で用いることもできる。

【0440】

本発明はさらに、式I、IIおよびIIIの化合物の塩型をも含む。塩形成性基を有する本発明の化合物の塩を、従来法または当業者に公知の方法で製造することができる。例えば、酸または好適なアニオン交換試薬で処理することで、本発明の化合物の酸付加塩を得ることができる。2個の酸分子を有する塩（例えば、ジハロゲニド）を、化合物当たり1個の酸分子を有する塩（例えば、モノハロゲニド）に変換することもできる。それは、加熱または溶融によって、または例えば高温、例えば50℃-170℃で高真空下にて固体として加熱することで行うことができ、化合物1分子当たり、酸1分子が放出される。

【0441】

通常は、例えば好適な塩基性薬剤、例えば炭酸アルカリ金属、炭酸水素アルカリ金属または水酸化アルカリ金属、代表的には炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウムで塩を処理することで、酸塩を遊離の塩基化合物に変換することができる。好適な酸および塩基付加塩についてはさらに、本明細書の定義のセクションに記載されている。

【0442】

本発明はさらに、式I、IIおよびIIIの化合物のプロドラッグも包含する。例えば、リン酸基はアルコール基またはアミン基のプロドラッグ誘導体であることができ、エステルはカルボン酸官能基のプロドラッグであることができる。リン酸基の製造については、本明細書における実施例476を参照する。所望の式I、IIおよびIIIの化合物にリン酸基を組み込んで、その化合物のイン・ビトロでの生物学的利用能および／または他の薬物動態特性もしくは薬力学特性を改善することができる。

【0443】

本発明はさらに、最終的に所望の化合物を得る前に、単離または未単離のいずれかで、記載の合成手順から製造される構造を含む「中間体」化合物をも包含する。過渡的な原料から段階を実行することで得られる構造、いずれかの段階での記載の方法からの逸脱によって得られる構造、ならびに反応条件下で原料を形成する構造はいずれも、本発明に含まれる「中間体」である。さらに、反応性の誘導体もしくは塩の形で原料を用いることで製造される構造および本発明による方法によって得ることができる化合物によって製造される構造、ならびにインサイツで本発明の化合物を処理することで得られる構造も、本発

明の範囲に包含される。

【0444】

本発明の原料は、公知であるか、市販されているか、または当業界で公知の方法と同様にして、またはその方法に従って合成することができる。多くの原料が公知の方法に従って製造可能であり、特に、実施例に記載の方法を用いて製造することができる。原料の合成においては、必要な場合には、官能基を好適な保護基で保護することができる。保護基、それらの導入および脱離については、上記で説明している。

【0445】

本発明の化合物は通常、1以上の不斉炭素原子を有する場合があることから、光学異性体の形ならびにそれらのラセミ混合物もしくは非ラセミ混合物の形で存在し得る。光学異性体は、例えばジアステレオマー塩の形成、光学活性な酸もしくは塩基による処理などの従来の方法に従ったラセミ混合物の分割によって得ることができる。適切な酸の例には、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およびカンファースルホン酸があり、次にジアステレオマーの混合物を結晶化によって分離し、次にその塩から光学活性塩基を遊離させる。光学異性体の異なる分離方法では、エナンチオマーの分離を最大とするよう至適に選択されるキラルクロマトグラフィーカラムを使用する。さらに別の利用可能な方法では、活性化型の光学的に純粋な酸または光学的に純粋なイソシアネートなどのキラル試薬と本発明の化合物の反応による共役ジアステレオマー異性体分子の合成を行う。合成されたジアステレオマーを、クロマトグラフィー、蒸留、結晶化または昇華などの従来の手段によって分離し、加水分解してエナンチオマー的に純粋な化合物を得ることができる。光学活性な本発明の化合物も同様に、光学活性な原料を用いて得ることができる。その異性体は、遊離酸、遊離塩基、エステルまたは塩の形であることができる。

【0446】

本発明の化合物は、複数の互変位形で表される場合もある。本発明は明らかに、本明細書に記載の化合物の全ての互変異形を包含するものである。

【0447】

これらの化合物は、シスーもしくはトランスーまたはEもしくはZー二重結合異性体で得られる場合もある。そのような化合物のそのような異性体形はいずれも、明らかに本発明に包含される。本明細書に記載の化合物の全ての結晶形が、明らかに本発明に包含される。

【0448】

環部分における置換基（例：フェニル、チエニルなど）を特定の原子に結合させることでその原子に固定することができたり、または特定の原子に結合しない形で描くことで、H（水素）以外の原子によってはまだ置換されていないいずれか利用可能な原子で結合するようにすることができる。

【0449】

上記のそして本明細書に記載の阻害薬化合物を合成する上で有用な合成化学的変換ならびに保護基手法（保護および脱保護）は当業界では公知であり、例えば多くの文献に記載のものなどがある（R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd 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, 2nd edition (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky: The practice of Peptide Synthesis Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1984; J. Seyden-Penne: Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis, 2nd edition, Wiley-VCH, 1997; and L. Paquette, editor, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995))。

【0450】

適切な官能基を加えることで本発明の化合物を修飾して、特定の生理特性を高めること

ができる。そのような修飾は当業界で公知であり、所定の生体区画への生理的浸透（例：血液、リンパ系、中枢神経系）を増加させ、経口利用能を増加させ、溶解度を上昇させて注射による投与を可能とし、代謝を変え、排泄速度を変えるものなどがある。例を挙げると、細胞壁などの疎水性膜の化合物による通過を促進することを目的として、本発明の化合物を修飾して、疎水性基または「脂肪系」部分を組み込むことが可能である。

【0451】

生理的評価

本発明の化合物（式Ⅰ－ⅠⅠⅠ）の薬理特性は構造の変化に伴って変動するが、式Ⅰ－ⅠⅠⅠの化合物が有する活性は、インビトロならびにインビボの両方で示すことができる。下記で例示する薬理アッセイを、本発明による化合物を用いて行った。すなわち、本発明の代表的化合物は、オーロラキナーゼの活性を、25 μM未満の用量で選択的または非選択的に阻害することが認められた。この活性は、本明細書に記載の癌などの細胞増殖障害の予防および治療における前記化合物の有用性を示すものである。

10

【0452】

オーロラキナーゼHTRFアッセイ

オーロラA－TPX2－均質時間分解蛍光（HTRF）キナーゼアッセイ

オーロラA HTRFアッセイは、ビオチン処理ペプチドPLKをリン酸化するATPの存在下でオーロラAを用いて開始する。反応液を約120分間インキュベートする。検出試薬を加えて、反応を停止する。これらの薬剤は、酵素を希釈し、EDTAが存在するために金属をキレートすることで反応を停止する。添加後、アッセイ液を終夜インキュベートして、検出試薬を平衡状態とする。

20

【0453】

オーロラA HTRFアッセイ液は、化合物の100% DMSO溶液1 μL、ATPおよびビオチン化PLK 20 μL、ならびにオーロラA－TPX2 KDGST 20 μLからなり、最終容量41 μLとする。PLKの最終濃度は約1 μMである。ATPの最終濃度は約1 μM（ $K_m(\text{app}) = 1 \mu\text{M} \pm 0.1$ ）であり、オーロラAの最終濃度は約5 nMである。緩衝液条件は、60 mM HEPES（pH 7.5）、25 mM NaCl、10 mM MgCl、2 mM DTT、0.05% BSAである。

【0454】

検出試薬160 μLでアッセイを停止する。検出試薬は、50 mM Tris（pH 7.5）、100 mM NaCl、3 mM EDTA、0.05% BSA、0.1% Tween 20から調製された緩衝液である。読み取り前に、この緩衝液に、アッセイでの最終濃度0.0005 mg/mLでのストレプトアビジンアロフィコシアニン（SA-APC）および最終濃度0.02 nMのユーロピウム標識抗ホスホPLK Ab（Eu-抗-PLK）を加える。

30

【0455】

アッセイプレート、ディスカバリーもしくはルビースターのいずれかで読み取る。Eu-抗-PLKは320 nmで励起され、615 nmで放射してSA-APCを励起し、それが次に655 nmで放射する。655 nmでのSA-APC（ペプチドのリン酸化のためにEu-抗-PLKに近接したために励起される。）の615 nmでの遊離Eu-抗-PLKに対する比率が、基質リン酸化値を与える。

40

【0456】

次の例示化合物42-45、48-58、60-64、67、68、70-84、87-152、155-162、164-214および216-238は、オーロラキナーゼA HTRFアッセイで10 μM未満（ IC_{50} ）の平均阻害活性を示した。次の例示化合物43-45、48-52、54-58、60、61、63-64、67、68、70-84、87-90、92-108、110-120、122-123、125143、145-152、155-156、158-162、164-191、193-214、216-229、231-233および235-238は、オーロラキナーゼA HTRFアッセイにおいて500 nM未満（ IC_{50} ）の平均阻害活性を示した。これら実施例

50

の多くが、オーロラキナーゼA HTRFアッセイで100 nM未満 (IC_{50}) の平均阻害活性を示した。実施例方法F、242-244、468および469はそれぞれ、100 nM以下のオーロラキナーゼA HTRFアッセイでの平均活性を示した。方法E、実施例241、245および470は、1.0 μ M以下のオーロラキナーゼA HTRFアッセイでの平均活性を示した。特定の実施例246-460は、オーロラキナーゼA HTRFアッセイにおいて次のような平均活性を示した。

【0457】

「+」は、2.5 μ M-500 nMの範囲の活性 (IC_{50}) を表す。

【0458】

「++」は、500 nM-100 nMの範囲の活性 (IC_{50}) を表す。

10

【0459】

「+++」は、100 nM以下の活性 (IC_{50}) を表す。

【0460】

オーロラB-均質時間分解蛍光 (HTRF) キナーゼアッセイ

オーロラBHTRFアッセイは、ビオチン処理ペプチドヒストンH3をリン酸化するATPの存在下でオーロラAを用いて開始する。反応液を約90分間インキュベートする。検出試薬を加えて、反応を停止し、それら試薬は、酵素を希釈し、EDTAが存在するために金属をキレートすることで反応を停止する。添加後、アッセイ液を約60分間インキュベートして、検出試薬を平衡状態とする。

【0461】

20

オーロラBHTRFアッセイ液は、化合物の100% DMSO溶液1 μ L、ATPおよびビオチン化ヒストンH3 20 μ L、ならびにオーロラB-FLHis 20 μ Lからなり、最終容量41 μ Lとする。ヒストンH3の最終濃度は0.1 μ Mである。ATPの最終濃度は23 μ M ($K_m(app) = 23 \mu M \pm 2.6$) であり、オーロラBの最終濃度は400 pMである。緩衝液条件は、50 mM HEPES (pH 7.5)、5 mM NaCl、0.5 mM MgCl、0.5 mM MnCl、2 mM DTT、0.05% BSAである。

【0462】

検出試薬160 μ Lでアッセイを停止する。検出試薬は、50 mM Tris (pH 7.5)、100 mM NaCl、3 mM EDTA、0.05% BSA、0.1% Tween 20から調製された緩衝液である。読み取り前に、この緩衝液に、アッセイでの最終濃度0.001 mg/mLでのストレプトアビジンアロフィコシアニン (SA-APC) および最終濃度0.064 nMのユーロピウム標識抗ホスホヒストンH3 Ab (Eu-抗-HisH3) を加える。

30

【0463】

アッセイプレートと、ディスカバリーもしくはルビースターのいずれかで読み取る。Eu-抗-HisH3は320 nmで励起され、615 nmで放射してSA-APCを励起し、それが次に655 nmで放射する。655 nmでのSA-APC (ペプチドのリン酸化のためにEu-抗-HisH3に近接したために励起される。) の615 nmでの遊離Eu-抗-HisH3に対する比率が、基質リン酸化値を与える。

40

【0464】

次の例示化合物42-58、60-65、67-84 87-152、155-162、164-214および216-238は、オーロラキナーゼB HTRFアッセイで10 μ M未満 (K_i) の平均阻害活性を示した。次の例示化合物42-52、54-58、60-61、63-65、67-84、87-152、155-162、164-214、216-236および238は、オーロラキナーゼB HTRFアッセイにおいて500 nM未満 (IC_{50}) の平均阻害活性を示した。これら実施例のうちの大多数が、オーロラキナーゼB HTRFアッセイで200 nM未満 (IC_{50}) の平均阻害活性を示した。実施例方法F、242-244、468および469はそれぞれ、100 nM以下のオーロラキナーゼB HTRFアッセイでの平均活性を示した。方法E、実施例241、

50

245および470は、 $1.0\ \mu\text{M}$ 以下のオーロラキナーゼB HTRFアッセイでの平均活性を示した。特定の実施例246-460は、オーロラキナーゼB HTRFアッセイにおいて次のような平均活性を示した。

【0465】

「+」は、 $2.5\ \mu\text{M}$ - $500\ \text{nM}$ の範囲の活性 (IC_{50}) を表す。

【0466】

「++」は、 $500\ \text{nM}$ - $100\ \text{nM}$ の範囲の活性 (IC_{50}) を表す。

【0467】

「+++」は、 $100\ \text{nM}$ 以下の活性 (IC_{50}) を表す。

【0468】

オーロラキナーゼ細胞に基づくアッセイ

HeLa細胞1時間ホスホーヒストンアッセイ

本アッセイの目的は、細胞の文脈でのヒストンH3のリン酸化に関するオーロラ化合物の阻害効果を調べることにある。HeLa細胞 (9×10^4 個/ウェル) を、黒色96ウェル平底組織培養プレートで平板培養し、40時間インキュベートしてから、化合物を加える。化合物をDMSOで順次希釈し、次に $10\ \text{mM}$ HEPESを含むMEMで希釈する。 $10\ \mu\text{L}$ /ウェルの希釈化合物を細胞に加える (最終的に 0.5% DMSO)。細胞を、 $5\% \text{CO}_2$ 中 37°C で1時間インキュベートする。細胞を 3.7% ホルムアルデヒドで10分間固定し、洗浄緩衝液 (1% ヤギ血清および 0.1% Tween 20のPBS溶液) で洗浄し、 0.5% Triton XのPBS溶液で15分間透過処理する。洗浄緩衝液で洗浄した後、細胞を $10\ \mu\text{g}/\text{mL}$ の一次抗体 (アプステート#06-507抗ホスフィノーヒストン (Ser10) 抗体 (pHH3)) とともに1時間インキュベートする。洗浄緩衝液で2回洗浄した後、細胞を $1\ \mu\text{g}/\text{mL}$ の2次抗体 (モレキュラー・プローブス (Molecular Probes) #A11034ヤギ抗ウサギAlexa-488) + $1\ \mu\text{g}/\text{mL}$ のヘキスト (Hoechst) 33342核色素 (モレキュラー・プローブス) とともに1時間インキュベートする。細胞を洗浄緩衝液で2回洗浄し、緩衝液をPBSに交換する。プレートをセロミクス・アレイ・スキャン (Cellomics Array Scan) (6視野、細胞約2000個/ウェル) で走査し、pHH3陽性の細胞をセロミクス・アルゴリズムで計算した。次の例示化合物42-45、48-52、54-58、60-65、67-76、78-84、87-108、111-120、122、123、125-137、140-143、145-148、150-156、158-162、164-168、170-214、216-233および235-238は、ホスホーヒストンH3アッセイで $10\ \mu\text{M}$ 未満 (EC_{50}) の阻害活性を示した。次の例示化合物42-45、49-52、54-58、60-61、63-64、67-68、70-76、78-84、87-88、90、92、94-101、105、107、108、111-117、119、120、122、123、125-128、130-132、134-137、140-143、147-148、150-151、153-156、158-159、161-162、164-168、170-171、173-176、178-188、190-191、193-214、216-228、232-233、235-236および238は、ホスホーヒストンH3アッセイにおいて $500\ \text{nM}$ 未満 (EC_{50}) の阻害活性を示した。これら実施例のうちの多くが、ホスホーヒストンH3アッセイで $500\ \text{nM}$ 未満 (EC_{50}) の阻害活性を示した。特定の実施例246-460は、ホスホーヒストンH3アッセイにおいて次のような平均活性を示した。

【0469】

「+」は、 $2.5\ \mu\text{M}$ - $500\ \text{nM}$ の範囲の活性 (IC_{50}) を表す。

【0470】

「++」は、 $500\ \text{nM}$ - $100\ \text{nM}$ の範囲の活性 (IC_{50}) を表す。

【0471】

「+++」は、 $100\ \text{nM}$ 以下の活性 (IC_{50}) を表す。

【0472】

10

20

30

40

50

適応症

本発明の化合物は、概してオーロラキナーゼ 調節活性を有し、特に阻害活性を有する。本発明の 1 実施形態においては、有効な用量の式 I - I I I の化合物を被験者に投与する段階を有する、被験者における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、未制御の細胞増殖および異常な細胞周期調節などの細胞増殖障害を治療するのに用いることができる。それら化合物は、腫瘍を持たない組織および転移組織など（これらに限定されるものではない）の正常組織における細胞の過剰増殖に係る障害を治療する上でも有用である。例えば、一つの用途には、化学療法誘発の脱毛症から正常な毛嚢を保護することがあり得る。

【0473】

さらに、本発明の化合物は、癌および他のオーロラキナーゼが介在する疾患または障害の予防または治療（これらに限定されるものではない）にも有用である。例えば、本発明の化合物は、膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌（小細胞肺癌など）、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、子宮頸癌、甲状腺癌、前立腺癌および皮膚癌（扁平上皮細胞癌など）など（これらに限定されるものではない）の癌；リンパ系の造血系腫瘍（白血病、急性リンパ球性白血病、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、毛様細胞リンパ腫およびバーキットリンパ腫など）；骨髓細胞系列の造血系腫瘍（急性および慢性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群および前骨髓球性白血病など）；間葉起源の腫瘍（線維肉腫および横紋筋肉腫ならびに軟組織および骨などの他の肉腫など）；中枢および末梢神経系の腫瘍（星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫およびシュワン細胞腫など）；および他の腫瘍（メラノーマ、精上皮腫、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症（*xenoderoma pigmentosum*）、角化棘細胞腫（*kera toctanthoma*）、甲状腺濾胞腺癌およびカポジ肉腫など）のような各種の固形および血液由来の腫瘍の治療においても有用であると考えられる。

【0474】

本発明の化合物は、固形腫瘍、肉腫（特に、ユーイング肉腫および骨肉腫）、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、造血器悪性腫瘍（白血病およびリンパ腫など）、腫瘍誘発の胸水または心外膜液および悪性腹水などの癌関連の適応症の治療においても有用である。

【0475】

本発明の化合物は、巨核球成熟の速度を高めることで血小板数を高めることから、化学療法誘発血小板減少症を治療するのに用いることもできる。

【0476】

前記化合物は、角膜移植片拒絶、眼球新血管新生、怪我もしくは感染後の新血管新生を含む網膜新血管新生、糖尿病網膜症、水晶体後線維増殖症および血管新生緑内障などの眼科的状态；網膜虚血；硝子体出血；胃潰瘍などの潰瘍性疾患；小児性血管腫などの血管腫、上咽頭の血管線維腫および骨の虚血壊死などの悪性ではないが病的な状態；ならびに子宮内膜症などの女性生殖器系の障害の治療においても有用であると考えられる。これら化合物は、浮腫および血管透過性増大状態の治療においても有用である。

【0477】

本発明の化合物は、単純疱疹、帯状疱疹、A I D S、カポジ肉腫、外傷、放射線照射、卒中後の原虫感染症およびトキソプラズマ症、子宮内膜症、卵巣過剰刺激症候群、全身性狼瘡、サルコイドーシス、滑膜炎、クローン病、鎌状赤血球貧血、ライム病、類天疱瘡、ページット病、過粘稠度症候群、オスラー-ウェーバー-ランジュ病、慢性炎症、慢性閉塞性肺疾患、喘息および炎症性リウマトイドもしくはリウマチ疾患などの望ましくない血管新生、浮腫もしくは間質沈着がウィルス感染で起こる状態の治療においても有用である。これら化合物は、皮下脂肪の減少および肥満治療においても有用である。本発明の化合物は、網膜症および黄斑変性以外に眼球および黄斑浮腫、眼球新血管疾患、強膜炎、放射状角膜切除術、ブドウ膜炎、硝子体炎、近視、視窩、慢性網膜剥離、レーザー後合併症、緑内障、結膜炎、シュタルガルト病およびイールズ病などの眼球状態の治療においても

10

20

30

40

50

有用である。

【0478】

本発明の化合物は、アテローム性動脈硬化、再狭窄、動脈硬化、血管閉塞および頸動脈閉塞疾患などの心血管状態の治療においても有用である。

【0479】

血管新生に影響を与えるキナーゼを調節する能力に基づき、本発明の化合物は、増殖性疾患の治療および療法においても有用である。特にこれら化合物は、炎症性リウマトイドもしくはリウマチ性疾患、特に各種炎症性リウマトイド疾患などの運動器官での症状、特に関節リウマチ、若年性関節炎もしくは乾癬性関節障害などの慢性多発性関節炎；腫瘍随伴症候群もしくは腫瘍誘発炎症疾患、濁り浸出液、全身エリテマトーデス、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性強皮症もしくは混合膠原病などの膠原病；感染後関節炎（身体の罹患部分またはその部分内では、生存する病原体が認められない。）、強直性脊椎炎などの血清反応陰性脊椎関節炎；血管炎、サルコイドーシスもしくは関節症；またはこれらの別の組み合わせの治療で用いることができる。

10

【0480】

本発明の化合物は、関節炎、アテローム性動脈硬化、乾癬、血管腫、心筋血管新生、冠動脈および脳側副動脈、虚血肢血管新生、創傷治癒、消化性潰瘍ヘリコバクター関連疾患、骨折、ねこひっかき熱、ルペオーシス、血管新生緑内障および糖尿病性網膜症もしくは黄斑変性に関連するものなどの網膜症のような疾患状態に対する活性薬剤として用いることもできる。さらに、これら化合物の中には、増殖および／または転移に血管細胞の増殖を必要とする疾患であることから、固形腫瘍、悪性腹水、造血器癌および甲状腺過形成（特に、グレーブス病）などの過剰増殖性障害ならびに嚢腫（多嚢胞性卵巢症候群（スタイン・レーベンタール症候群）に特徴的な卵巢支質の血管過剰増生など）に対する活性薬剤として使用できるものもある。

20

【0481】

本発明の化合物は、火傷、慢性肺疾患、卒中、ポリープ、アナフィラキシー、慢性およびアレルギー性炎症、卵巢過剰刺激症候群、脳腫瘍関連脳浮腫、高高度誘発、外傷誘発もしくは低酸素誘発性の脳もしくは肺浮腫、眼球および黄斑浮腫、腹水症および血管透過性亢進、浸出、浸出液、タンパク質血管外遊走もしくは浮腫が疾患の発現である他の疾患に対する活性薬剤として使用することもできる。それら化合物は、タンパク質血管外遊走によって、フィブリンおよび細胞外基質の沈着、間質増殖の促進（例：線維症、肝硬変および手根管症候群）を生じる障害を治療する上でも有用である。

30

【0482】

ヒトの治療において有用であるだけでなく、これらの化合物は、哺乳動物、齧歯類などのコンパニオン・アニマル、外来動物および家畜の獣医的治療において有用である。例えば、ウマ、イヌおよびネコなどの動物を、本発明によって提供される化合物で治療することができる。

【0483】

製剤

本発明には、1以上の無毒性で製薬上許容される担体および／または希釈剤および／または補助剤（本明細書では、総称して「担体」材料と称する）、そして所望に応じて他の有効成分とともに式I-I I Iの活性化合物を含む医薬組成物類（医薬品とも称される）も含まれる。本発明の医薬活性化合物は、従来の製薬法に従って処理して、ヒトおよび他の哺乳動物などの患者への投与向けの医薬を製造することができる。

40

【0484】

本発明の化合物は、いずれか好適な経路によって、好ましくはそのような経路に適合させた医薬組成物の形態で、所期の処置に有効な用量で被験者に投与することができる。本発明の化合物および組成物は例えば、経口投与、粘膜投与、局所投与、直腸投与、肺投与（吸入噴霧などによって）または血管内投与、静脈投与、腹腔内投与、皮下投与、筋肉投与、胸骨内投与および注入法などの非経口投与によって、従来の製薬上許容される担体、

50

補助剤および媒体を含む単位製剤で投与することができる。

【0485】

経口投与の場合、医薬組成物は例えば、錠剤、カプセル、懸濁液または液剤の形態であることができる。その医薬組成物は好ましくは、特定量の有効成分を含む単位製剤の形態で製造する。そのような単位製剤の実施例は錠剤またはカプセルである。例えばそれは、約1-2000mg、代表的には約1-500mgの量の有効成分を含むことができる。ヒトその他の哺乳動物における好適な1日用量は、患者の状態および他の要素などに応じて広く変動し得るものであるが、やはり通常の方法および実務を用いて決定することができる。

【0486】

投与される化合物の量および本発明の化合物および／または組成物を用いた疾患状態の治療のための投与方法は、被験者の年齢、体重、性別および医学的状态、疾患の種類、疾患の重度、投与の経路および回数、ならびに用いられる特定の化合物などの各種要素によって決まる。そこで、投与法は非常に大きく変動し得るものであるが、標準的な方法を用いて常法により決定することができる。約0.01-500mg/kg、有利には約0.1-約50mg/kg、より有利には約0.1-約30mg/kgの1日用量が適切であると考えられる。その1日用量は、1日1-4回で投与することができる。

【0487】

治療目的の場合に、本発明の活性化合物は通常、指定の投与経路に適した1以上の補助剤または「賦形剤」と組み合わせる。用量当たりで投与する場合、その化合物は乳糖、ショ糖、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル類、セルロースアルキルエステル類、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、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンおよび／またはポリビニルアルコールと混合して、最終製剤を形成することができる。例えば、活性化合物および賦形剤を、公知であって簡便な投与向けに公知であって許容されている方法によって打錠もしくはカプセル封入することができる。好適な製剤には例、丸薬、錠剤、軟および硬鞘のゲルカプセル、トローチ、経口で溶解可能な形態ならびにこれらの遅延もしくは徐放製剤などがあるが、これらに限定されるものではない。特に、カプセルもしくは錠剤製剤は、活性化合物との分散剤として、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの1以上の徐放剤を含むことができる。

【0488】

乾癬および他の皮膚状態の場合、1日2-4回、患部領域に本発明の化合物の局所製剤を塗布することが好ましい場合がある。

【0489】

局所投与に好適な製剤には、皮膚浸透に好適な液体もしくは半液体製剤（例：擦剤、ローション、軟膏、クリーム、ペーストまたは懸濁液など）ならびに眼球、耳または鼻への投与に好適な滴剤などがある。本発明の化合物の有効成分の好適な局所用量は、1日1-4回投与で、好ましくは1日1回もしくは2回投与で0.1mg-150mgである。局所投与の場合、有効成分は製剤の0.001重量%-10重量%、例えば1重量%-2重量%含有されていることができる。ただしそれは10重量%という大きい量で含有されていても良いが、好ましくは5重量%以下であり、より好ましくは製剤の0.1%-1%である。

【0490】

軟膏で製剤する場合、パラフィン系または水混和性軟膏基剤とともに有効成分を用いることができる。別の形態として、有効成分を水中油型クリーム基剤で製剤することができる。所望に応じて、クリーム基剤の水相は例えば、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マニトール、ソルビトール、グリセリン、ポリエチレングリコールおよびそれらの混合物などの多価アルコールを少なくとも30重量%含むことができる。その局所製剤は望ましくは、皮膚その他の罹患領域への有効成分の吸収または浸透を促進する化合物を含むことができる。そのような皮膚浸透促進剤の例には、DMSOおよび関連類縁

10

20

30

40

50

体などがある。

【0491】

本発明の化合物は、経皮機器によって投与することもできる。好ましくは経皮投与は、貯留部および多孔性膜型または固体基材型のいずれかの貼付剤を用いて行う。いずれの場合も活性薬剤は、貯留部またはマイクロカプセルから連続的に膜を通して、被投与者の皮膚もしくは粘膜と接触している活性薬剤透過性接着剤中に送られる。活性薬剤が皮膚を通して吸収される場合、制御された所定流量の活性薬剤が被投与者に投与される。マイクロカプセルの場合、封入剤も膜として機能し得る。

【0492】

本発明の乳濁液の油相は、公知の方法で公知の成分から構成することができる。その相は乳化剤のみを含有することができるが、少なくとも1種類の乳化剤と脂肪もしくは油または脂肪および油の両方との混合物を含むことができる。好ましくは親水性乳化剤を、安定剤として作用する親水性乳化剤とともに含有させる。油と脂肪の両方を含有させることも好ましい。そして、安定剤を含むもしくは含まない乳濁液はいわゆる乳化ロウを構成し、油および脂肪と混合されたロウはクリーム製剤の油状分散相を形成するいわゆる乳化軟膏を構成する。本発明の製剤に好適な乳化剤および乳濁液安定剤には、例えばTwee n 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリル単独もしくはロウとの混合、または当業界で公知の他の材料などがある。

【0493】

医薬乳濁液製剤で使用されると考えられるほとんどの油での活性化合物の溶解度が非常に低いことから、製剤に好適な油または脂肪の選択は、所望の見た目が得られるか否かに基づいたものとする。従ってクリームは、好ましくは非グリース状で汚れがなく洗浄可能な製品であって、チューブその他の容器からの漏出を回避する上で好適な粘稠度を有するものでなければならない。ジイソアジピン酸エステル、ステアリン酸イソセチル、ココナッ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-エチルヘキシルまたは分岐エステルの混合物などの直鎖もしくは分岐の1塩基または2塩基アルキルエステルを用いることができる。これらは、必要とされる特性に応じて、単独または組み合わせ使用することができる。別法として、白色軟パラフィンおよび／または液体パラフィンその他の鉱油などの高融点液を用いることができる。

【0494】

目への局所投与に好適な製剤には、有効成分を好適な担体、特に有効成分用の水系溶媒に溶解もしくは懸濁させた点眼液などもある。有効成分は好ましくは、0.5-20重量%、有利には0.5-10重量%、特に約1.5重量%の濃度でそのような製剤に存在させる。

【0495】

非経口投与用の製剤は、水系または非水系の等張性無菌注射溶液もしくは懸濁液の形態とすることができる。その溶液および懸濁液は、経口投与用の製剤での使用について前述した1以上の担体もしくは希釈剤を用いて、または他の好適な分散剤もしくは湿展剤および懸濁剤を用いることで、無菌の粉剤もしくは粒剤から調製することができる。その化合物は、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、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントガムおよび／または各種緩衝液に溶かすことができる。他の補助剤および投与形態は、製薬業界で広く公知である。有効成分は、生理食塩水、ブドウ糖もしくは水、またはシクロデキストリン（すなわち、カプチゾル（Captisol））、共溶媒可溶化（すなわち、プロピレングリコール）またはその他の可溶化（すなわち、Twee n 80）などの好適な担体との組成物として、注射によって投与することもできる。

【0496】

無菌注射製剤は、無毒性で非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒中の無菌注射溶液

または懸濁液であることもでき、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液とする。使用可能な許容される媒体および溶媒には、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液などがある。さらに、無菌の固定油を溶媒もしくは懸濁媒体として従来のように用いることができる。それに関しては、いずれの銘柄の固定油も使用可能であり、それには合成モノもしくはジグリセリドなどがある。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を注射製剤で用いることができる。

【0497】

肺投与の場合、医薬組成物はエアロゾルの形態で、または乾燥粉末エアロゾルのように吸入器を用いて投与することができる。

【0498】

薬剤の直腸投与用の坐剤は、常温では固体であるが直腸温度では液体であることから、直腸で融解して薬剤を放出するカカオバターおよびポリエチレングリコール類などの好適な非刺激性賦形剤と薬剤とを混合することで調製することができる。

【0499】

医薬組成物については、滅菌などの従来の製薬操作を行うことができ、ないしは保存剤、安定剤、湿展剤、乳化剤、緩衝剤などの従来の補助剤を含有させることができる。錠剤および丸薬はさらに、腸溶コーティングを行って製剤することができる。そのような組成物は、湿展剤、甘味剤、香味剤および芳香剤などの補助剤を含有することもできる。

【0500】

併用

本発明の化合物は単独の活性医薬として投与することが可能であるが、1以上の本発明の化合物と組み合わせてまたは他の薬剤との併用で使用することも可能である。併用で投与する場合、治療剤は同時に投与されるか異なる時間に順次投与される別個の組成物として製剤することができるか、あるいは治療剤を単一の組成物として提供することができる。

【0501】

本発明の化合物および別の医薬の使用を定義する際において「併用療法」（または「組み合わせ療法」という表現は、薬剤併用の有用な効果を提供する投与法で順次にて各薬剤を投与することを包含するものであり、さらには一定比率でのそれらの活性薬剤を含む単一のカプセル中あるいは各薬剤の複数の別個のカプセルなどで、実質的に同時にそれら薬剤の併用投与を行うことをも包含するものである。

【0502】

具体的には、本発明の化合物の投与は、放射線療法または新生物剤もしくは細胞毒剤など、癌の予防または治療において当業者には公知の別の治療法と併用することができる。

【0503】

固定用量で投与する場合、そのような組み合わせ剤では、許容される用量範囲内で本発明の化合物を用いる。式I-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、公知の抗癌剤または細胞毒剤と順次で投与することもできる。本発明は、投与順序において限定されるものではない。本発明の化合物は、公知の抗癌剤または細胞毒剤の投与前、それと同時にまたは投与後に投与することができる。

【0504】

併用の薬物化学療法によって腫瘍の治療に選択されると考えられる、商業的使用、臨床評価および前臨床開発で入手可能な抗腫瘍薬が非常に多くある。そのような抗腫瘍薬はいくつかの腫瘍なカテゴリーに入る。すなわちそれは、抗生物質型薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫剤、インターフェロン型薬剤およびその他薬剤のカテゴリーである。

【0505】

別の形態として本発明の化合物は、VEGFR阻害薬、p38阻害薬およびCDK阻害薬などの血管形成剤のような他のキナーゼ阻害薬、TNF阻害薬、金属基質プロテアーゼ阻害薬(MMP)、セレコキシブ(celecoxib)、ロフェコキシブ(rofecoxib)、パレコ

10

20

30

40

50

キシブ (parecoxib)、バルデコキシブ (valdecoxib) およびエトリコキシブ (etoricoxib) のような COX-2 阻害薬、NSAID 類、SOD 模倣薬または $\alpha_v \beta_3$ 阻害薬などの他の抗腫瘍薬との併用療法で用いることもできる。

【0506】

以上の説明は単に本発明を説明するものであって、本発明を開示の化合物に限定するものではない。当業者には明白である改変および変更は、添付の特許請求の範囲で定義される本発明の範囲および性質に含まれるものである。前述の文献、特許、特許出願および刊行物はいずれも、あたかもそれらが本明細書に記載されているように、参照によって本明細書にその全内容が組み込まれるものとする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
<i>C 0 7 D</i> 495/04	(2006.01)	<i>C 0 7 D</i> 471/04	1 1 4 A
<i>A 6 1 K</i> 31/502	(2006.01)	<i>C 0 7 D</i> 491/048	
<i>A 6 1 K</i> 31/5025	(2006.01)	<i>C 0 7 D</i> 495/04	1 0 5 Z
<i>A 6 1 K</i> 31/506	(2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/502	
<i>A 6 1 K</i> 31/5377	(2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/5025	
<i>A 6 1 K</i> 31/675	(2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/506	
<i>A 6 1 K</i> 31/69	(2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/5377	
<i>A 6 1 P</i> 35/00	(2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/675	
<i>A 6 1 P</i> 35/02	(2006.01)	<i>A 6 1 K</i> 31/69	
<i>A 6 1 P</i> 43/00	(2006.01)	<i>A 6 1 P</i> 35/00	
		<i>A 6 1 P</i> 35/02	
		<i>A 6 1 P</i> 43/00	1 1 1
		<i>A 6 1 P</i> 43/00	1 2 3

- (72)発明者 シー, ビクター・ジエイ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 0 4 8、メドフォード、ノース・メイン・ストリート・4 1、ナンバー・2
- (72)発明者 デイク, 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 デュ, ビングフアン
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 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 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、ケンブリッジ、ブルツクライン・ストリート・1 1 3
- (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・0 2 4 7 4、アーリントン、ブラツトル・ストリート・1 8 5
- (72)発明者 オリビエリ, ファリツプ・アール
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、セイラム・ストリート・3 2 0、アパートメント・3 5
- (72)発明者 パテル, ビノツド・エフ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 7 2 0、アクトン、モツシー・レイン・3
- (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・0 2 1 4 0、ケンブリッジ、コグスウェル・アベニュー・1 1、アパートメント・9
- (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・0 2 1 1 4、ボストン、ロングフェロー・プレイス・4、アパートメント・3 1 0 6

審査官 春日 淳一

- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 5 / 1 1 3 4 9 4 (WO, A 2)
国際公開第2 0 0 5 / 0 6 3 7 3 8 (WO, A 1)
特表2 0 0 3 - 5 1 1 3 7 8 (JP, A)

国際公開第2002/083654 (WO, A1)
特表2005-521659 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D, A61K, A61P

CAplus, REGISTRY (STN)