

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5536982号
(P5536982)

(45) 発行日 平成26年7月2日 (2014.7.2)

(24) 登録日 平成26年5月9日 (2014.5.9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 237/30	(2006.01)	C O 7 D 237/30	C S P
C O 7 D 401/04	(2006.01)	C O 7 D 401/04	
C O 7 D 403/04	(2006.01)	C O 7 D 403/04	
C O 7 D 403/10	(2006.01)	C O 7 D 403/10	
C O 7 D 403/12	(2006.01)	C O 7 D 403/12	

請求項の数 9 (全 175 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-558261 (P2007-558261)	(73) 特許権者	500049716
(86) (22) 出願日	平成18年3月3日 (2006.3.3)		アムジェン・インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2008-531723 (P2008-531723A)		アメリカ合衆国 シーエー 91320,
(43) 公表日	平成20年8月14日 (2008.8.14)		サウザンド オークス, ワン アムジェン
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/007583		センター ドライブ
(87) 国際公開番号	W02006/094187	(74) 代理人	100103920
(87) 国際公開日	平成18年9月8日 (2006.9.8)		弁理士 大崎 勝真
審査請求日	平成21年3月2日 (2009.3.2)	(74) 代理人	100114188
(31) 優先権主張番号	60/659,003		弁理士 小野 誠
(32) 優先日	平成17年3月3日 (2005.3.3)	(74) 代理人	100140523
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 渡邊 千尋
(31) 優先権主張番号	11/367,123	(74) 代理人	100119253
(32) 優先日	平成18年3月2日 (2006.3.2)		弁理士 金山 賢教
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100124855
			弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

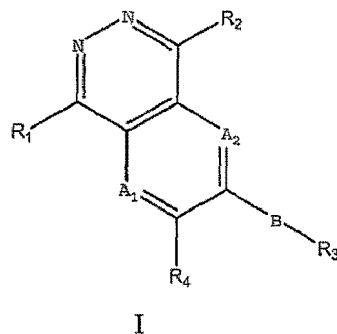
(54) 【発明の名称】 フタラジン、アザ及びジアザフタラジン化合物並びに使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和化合物又は薬剤として許容される塩。

【化 1】



(式中、

A¹ が C R⁵ 又は N であり、A² が C R⁵ であり、

B が直接の結合であり、

R¹ が、N R⁷ R⁷、N R⁷ R⁸、O R⁷、S R⁷、O R⁸、S R⁸、C (O) R⁷、

$C(O)R^8$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $C(S)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7C(S)R^7$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(S)NR^7R^7$ 、 $NR^7(COOR^7)$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $C(S)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $NR^7C(S)R^8$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(S)NR^7R^8$ 、 $NR^7(COOR^8)$ 、 $S(O)_2NR^7R^7$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^7$ 、 $NR^7S(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2R^8$ 、又はフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル(dioxozinyl)、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルから選択される環構造であって、前記環構造は、 R^7 、 R^8 、 R^9 、オキソ、 OR^7 、 SR^7 、 $C(O)R^7$ 、 NR^7R^7 、 NR^7R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $C(O)R^8$ 、 $COOR^7$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $COOR^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 $S(O)_2NR^7R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^7$ 又は $NR^7S(O)_2NR^7R^8$ の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

10

20

R^2 がH又は C_{1-10} -アルキルであり、

R^3 が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル又はベンゾイミダゾリルであって、前記 R^3 は、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 又は $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ の1個の置換基及び R^{16} の0-3個の置換基で置換され、

30

R^4 がH又は C_{1-10} -アルキルであり、

R^5 がH又は C_{1-10} -アルキルであり、

R^7 が、H、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル又は C_{3-10} -シクロアルキルであって、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル及び C_{3-10} -シクロアルキルの各々は、N、O及びSから選択される1-4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 NR^8R^9 、 NR^9R^9 、 OR^8 、 SR^8 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $COOR^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9(COOR^8)$ 、 $NR^9(COOR^9)$ 、 $OC(O)NR^8R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 、 R^8 又は R^9 の1-3個の置換基で置換されていてもよく、

40

R^8 が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イ

50

ソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルであって、その各々は R^9 、オキソ、 NR^9R^9 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 、又は部分的若しくは完全に飽和若しくは不飽和の5-6員の炭素環（O、N又はSから選択される1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^9 の1-3個の置換基で独立に置換されていていてもよい）の1-3個の置換基で独立に置換されていていてもよく、

或いは、 R^7 と R^8 が一緒になって、飽和、部分不飽和又は完全不飽和の5-6員の単環式又は7-10員の二環式の窒素含有複素環（O、N又はSから選択される1-3個のヘテロ原子をさらに含んでいてもよく、 R^9 の1-3個の置換基で独立に置換されていていてもよい）を形成し、

R^9 が、H、ハロ、ハロアルキル、CN、OH、 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} -チオアルコキシル又は飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和の5-8員の単環式、6-12員の二環式若しくは7-14員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子、三環式の場合には1-9個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシル及び前記環構造の環の各々は、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、ベンジル又はフェニルの1-3個の置換基で独立に置換されていていてもよく、

R^{10} が、H、ハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル又は C_{3-10} -シクロアルキルであって、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル及び C_{3-10} -シクロアルキルの各々は、N、O及びSから選択される1-4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^{11} 、 R^{12} 又は R^{16} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}R^{12}$ 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}(COOR^{11})$ 、 $NR^{12}(COOR^{12})$ 、 $OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $OC(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{11}$ 又は $NR^{12}S(O)_2R^{12}$ の1-3個の置換基で置換されていていてもよく、

R^{11} が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチア

10

20

30

40

50

ゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルであって、その各々は、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 又は R^{16} の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

或いは、 R^{10} と R^{11} が一緒になって、部分若しくは完全飽和又は完全不飽和の5-6員の窒素含有複素環（O、N又はSから選択される1-3個のヘテロ原子をさらに含んでいてもよく、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 又は R^{16} の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよい）を形成し、

R^{12} が、H、 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} -アルコキシル又は C_{1-10} -チオアルキルであって、その各々は R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 又は R^{16} の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R^{13} が、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 OR^{14} 、 SR^{14} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $C(O)R^{14}$ 、 $OC(O)R^{14}$ 、 $COOR^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}(COOR^{14})$ 、 $NR^{15}(COOR^{15})$ 、 $OC(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{14}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{14}$ 又は $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ であり、

R^{14} が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルであって、その各々は、 R^{15} 又は R^{16} の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R^{15} が、H又は 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} -アルコキシル又は C_{1-10} -チオアルコキシルであって、その各々は R^{16} の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R^{16} が、H、ハロ、ハロアルキル、CN、OH、 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、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、オキソ、アセチル、ベンジル、シクロプロピル、シクロブチル又は部分的若しくは完全に飽和若しくは不飽和の5-8員の単環式若しくは6-12員の二環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、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、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、ベンジル又はフェニルの1-5個の置換基で独立に置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

但し、Bが直接の結合であり、 R^3 が置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよい5若しくは6員のヘテロアリールであり、 R^1 が NR^7R^8 （式中、 R^7 はH又は C_{1-10} -アルキルである。）であるときには、 R^8 は、置換されていてもよいフェニルでも、置換されていてもよい5若しくは6員のヘテロアリールでもない。）

【請求項2】

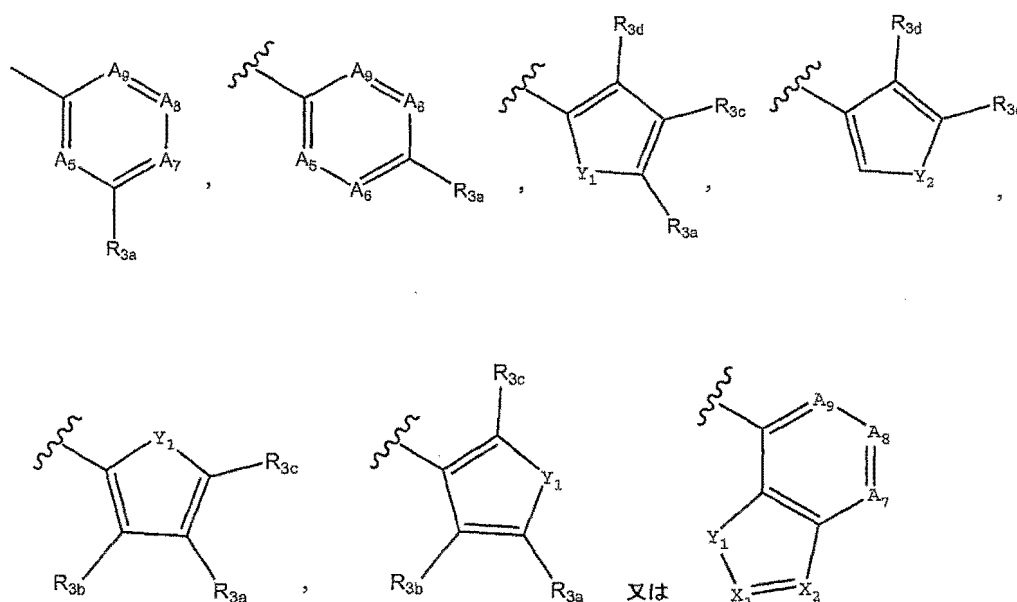
A^1 が CR^5 であり、

R^1 が、 NR^7R^7 、 NR^7R^8 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $S(O)_2NR^7R^7$ 、 $NR^7S(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2R^8$ 又はフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルから選択される環構造であって、該環構造は、 R^7 、 R^8 、 R^9 、オキソ、 OR^7 、 SR^7 、 $C(O)R^7$ 、 NR^7R^7 、 NR^7R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $C(O)R^8$ 、 $COOR^7$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $COOR^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 $S(O)_2NR^7R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^7$ 又は $NR^7S(O)_2NR^7R^8$ の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R^2 がHであり、

R^3 が

【化2】



であり

（式中、

A^5 、 A^6 及び A^7 の各々は独立に CR^{3b} 又はNであり、

A^8 は CR^{3c} 又はNであり、

A^9 は CR^{3d} 又はNであり、

X^1 は CR^{3b} 又はNであり、

X^2 は CR^{3a} であり、

10

20

30

40

50

Y^1 は O 又は S であり、
 Y^2 は NR^{3a} であり、
 R^{3a} は、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 又は $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ であり、
 R^{3b} は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、又は NH_2 であり、
 R^{3c} は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、又は NH_2 であり
 R^{3d} は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、又は NH_2 である。)、
 R^4 が H であり、
 R^5 が H であり、
 R^7 が、H、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル又は C_{3-6} -シクロアルキルであって、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル及び C_{3-6} -シクロアルキルの各々は NR^8R^9 、 NR^9R^9 、 OR^8 、 SR^8 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $COOR^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9(COOR^8)$ 、 $NR^9(COOR^9)$ 、 $OC(O)NR^8R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 、 R^8 又は R^9 の 1-3 個の置換基で置換されていてもよく、
 R^8 が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルであって、その各々が R^9 、オキソ、 NR^9R^9 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 又は部分的若しくは完全に飽和若しくは不飽和の 5-6 員の炭素環 (O、N 又は S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^9 の 1-3 個の置換基で独立に置換されていてもよい) の 1-3 個の置換基で独立に置換されていてもよく、
 或いは、 R^7 と R^8 が一緒になって、飽和、部分不飽和又は完全不飽和の 5-6 員の単環式又は 7-10 員の二環式の窒素含有複素環 (O、N 又は S から選択される 1-3 個のヘテロ原子をさらに含んでいてもよく、 R^9 の 1-3 個の置換基で独立に置換されていてもよい) を形成し、
 R^9 が、H、ハロ、ハロアルキル、CN、OH、 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} -チオアルコキシル又は飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和の 5-8 員の単環式、6-12 員の二環式若しくは 7-14 員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には 1-3 個のヘテロ原子、二環式の場合には 1-6 個のヘテロ原子、三環式の場合には 1-9 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子は O、N 又は S から選択され、
 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキ

10

20

30

40

50

シル及び前記環構造の環の各々は、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、ベンジル又はフェニルの1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R¹⁰が、H、ハロ、ハロアルキル、CN、NO₂、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル又はC₃₋₁₀-シクロアルキルであって、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル及びC₃₋₁₀-シクロアルキルの各々は、R¹¹、R¹²、R¹⁶、NR¹¹R¹²、NR¹²R¹²、OR¹¹、SR¹¹、OR¹²、SR¹²、C(O)R¹¹、OC(O)R¹¹、COOR¹¹、C(O)R¹²、OC(O)R¹²、COOR¹²、C(O)NR¹¹R¹²、NR¹²C(O)R¹¹、C(O)NR¹²R¹²、NR¹²C(O)R¹²、NR¹²C(O)NR¹¹R¹²、NR¹²C(O)NR¹²R¹²、NR¹²(COOR¹¹)、NR¹²(COOR¹²)、OC(O)NR¹¹R¹²、OC(O)NR¹²R¹²、S(O)₂R¹¹、S(O)₂R¹²、S(O)₂NR¹¹R¹²、S(O)₂NR¹²R¹²、NR¹²S(O)₂NR¹¹R¹²、NR¹²S(O)₂NR¹²R¹²、NR¹²S(O)₂R¹¹、NR¹²S(O)₂R¹²、NR¹²S(O)₂R¹¹又はNR¹²S(O)₂R¹²の1-3個の置換基で置換されていてもよく、

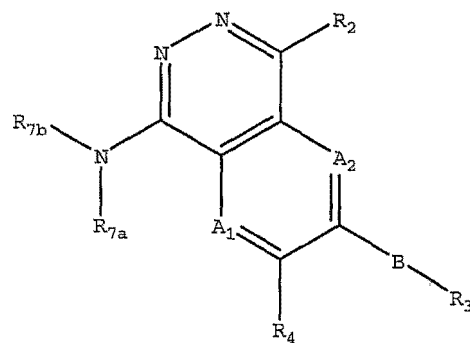
R¹¹が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルであって、その各々は、R¹²、R¹³又はR¹⁶の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよい、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式IIの化合物又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和化合物又は薬剤として許容される塩

【化3】



II

(式中、

A¹及びA²の各々は独立にCR⁵又はNであり、

Bは、直接の結合、-N(R⁶)-又は-O-であり、

R²は、H又はC₁₋₁₀-アルキルであり、

R³は、部分若しくは完全飽和又は完全不飽和の5-8員の単環式、6-12員の二環

式又は7-14員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子、三環式の場合には1-9個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、前記環構造は、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{16} 、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $C(S)R^{10}$ 、 $C(NCN)R^{10}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(S)R^{11}$ 、 $C(NCN)R^{11}$ 、 $C(O)C(O)R^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)SR^{10}$ 、 $C(O)C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)SR^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}(COOR^{10})$ 、 $NR^{10}(COOR^{11})$ 、 $NR^{10}C(O)C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 又は $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ の1個以上の置換基で独立に置換され、但し、 R^3 上の少なくとも1個の置換基は、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)SR^{10}$ 、 $C(O)SR^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}(COOR^{10})$ 、 $NR^{10}(COOR^{11})$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 又は $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ であり、

R^4 は、H又は C_{1-10} -アルキルであり、

R^5 は、H又は C_{1-10} -アルキルであり、

R^6 は、H又は C_{1-10} -アルキルであり、

R^{7a} は、H、 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} -シクロアルケニル又は部分的若しくは完全に飽和若しくは不飽和の5-8員の単環式若しくは6-12員の二環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル及び部分的又は完全に飽和の5-6員の複素環の各々は、 NR^8R^9 、 NR^9R^9 、 OR^8 、 SR^8 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $COOR^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9(COOR^8)$ 、 $NR^9(COOR^9)$ 、 $OC(O)NR^8R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 、 R^8 又は R^9 の1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^{7b} はH又は C_{1-10} -アルキルであり、

或いは、 R^{7a} と R^{7b} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、飽和、部分不飽和又は完全不飽和の5-6員の単環式又は7-10員の二環式の複素環(O、N又はSから選択される1-3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^8 又は R^9 の1-5個の置換基で独立に置換されていてもよい)を形成し、

R^8 は、部分若しくは完全飽和又は完全不飽和の 5－8 員の単環式、6－12 員の二環式又は 7－14 員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には 1－3 個のヘテロ原子、二環式の場合には 1－6 個のヘテロ原子、三環式の場合には 1－9 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子は O、N 又は S から選択され、前記環構造の各環は、 R^9 、オキソ、 NR^9R^9 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 又は部分的若しくは完全に飽和若しくは不飽和の 5－6 員の炭素環（O、N 又は S から選択される 1－3 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^9 の 1－3 個の置換基で独立に置換されていていてもよい）の 1－5 個の置換基で独立に置換されていていてもよく、

10

R^9 は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、オキソ、アセチル、 C_{1-10} －アルキル、 C_{2-10} －アルケニル、 C_{2-10} －アルキニル、 C_{3-10} －シクロアルキル、 C_{4-10} －シクロアルケニル、 C_{1-10} －アルキルアミノ、 C_{1-10} －ジアルキルアミノ、 C_{1-10} －アルコキシル、 C_{1-10} －チオアルコキシル又は飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和の 5－8 員の単環式、6－12 員の二環式若しくは 7－14 員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には 1－3 個のヘテロ原子、二環式の場合には 1－6 個のヘテロ原子、三環式の場合には 1－9 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子は O、N 又は S から選択され、 C_{1-10} －アルキル、 C_{2-10} －アルケニル、 C_{2-10} －アルキニル、 C_{3-10} －シクロアルキル、 C_{4-10} －シクロアルケニル、 C_{1-10} －アルキルアミノ、 C_{1-10} －ジアルキルアミノ、 C_{1-10} －アルコキシル、 C_{1-10} －チオアルコキシル及び前記環構造の環の各々は、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、ベンジル又はフェニルの 1－5 個の置換基で独立に置換されていていてもよく、

20

R^{10} は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、 C_{1-10} －アルキル、 C_{2-10} －アルケニル、 C_{2-10} －アルキニル、 C_{3-10} －シクロアルキル又は C_{4-10} －シクロアルケニルであって、 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} －シクロアルキル及び C_{4-10} －シクロアルケニルの各々は、N、O 及び S から選択される 1－4 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^{11} 、 R^{12} 又は R^{16} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}R^{12}$ 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}(COOR^{11})$ 、 $NR^{12}(COOR^{12})$ 、 $OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $OC(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{11}$ 又は $NR^{12}S(O)_2R^{12}$ の 1 個以上の置換基で置換されていていてもよく、

30

40

R^{11} は、部分若しくは完全飽和又は完全不飽和の 5－8 員の単環式、6－12 員の二環式又は 7－14 員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には 1－3 個のヘテロ原子、二環式の場合には 1－6 個のヘテロ原子、三環式の場合には 1－9 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子は O、N 又は S から選択され、前記環構造の各環は、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 又は R^{16} の 1－5 個の置換基で独立に置換されていていてもよく、

或いは、 R^{10} と R^{11} は一緒になって、部分若しくは完全飽和又は完全不飽和の 5－6 員の窒素含有複素環（O、N 又は S から選択される 1－3 個のヘテロ原子をさらに含ん

50

でいてもよく、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 又は R^{16} の1-5個の置換基で独立に置換されていてもよい)を形成し、

R^{12} は、H、 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} -アルコキシル又は C_{1-10} -チオアルキルであって、その各々は R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 又は R^{16} の1-5個の置換基で独立に置換されていてもよく、

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

R^{14} は、部分的若しくは完全に飽和若しくは不飽和の5-8員又は飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和の5-8員の単環式、6-12員の二環式、又は7-14員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子、三環式の場合には1-9個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、前記環構造の各環は、 R^{15} 又は R^{16} の1-5個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R^{15} は、H又は 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} -アルコキシル又は C_{1-10} -チオアルコキシルであって、その各々は R^{16} の1-5個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R^{16} は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、OH、 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、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、オキソ、アセチル、ベンジル、シクロプロピル、シクロブチル又は部分的若しくは完全に飽和若しくは不飽和の5-8員の単環式若しくは6-12員の二環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、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、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、ベンジル又はフェニルの1-5個の置換基で独立に置換されていてもよく、

但し、Bが直接の結合であり、 R^3 が、置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよい5若しくは6員のヘテロアリールであり、 R^{7b} がH又は C_{1-10} -アルキルであるときには、 R^{7a} は、置換されていてもよいフェニルでも、置換されていてもよい5若しくは6員のヘテロアリールでもなく、

さらに、2-(3-トリフルオロメチル-2-ピリジニル)ピリド[2, 3-d]ピリダジン-5-アミンは除く。)

【請求項4】

Bが直接の結合である、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R^{7a} と R^{7b} が、これらが結合している窒素と一緒にあって、飽和、部分不飽和又は完全不飽和の5-6員の単環式又は7-10員の二環式の複素環(O、N又はSから選択

10

20

30

40

50

される 1 - 3 個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^8 又は R^9 の 1 - 5 個の置換基で独立に置換されていてもよい) を形成している、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

A^1 が CR^5 又は N であり、

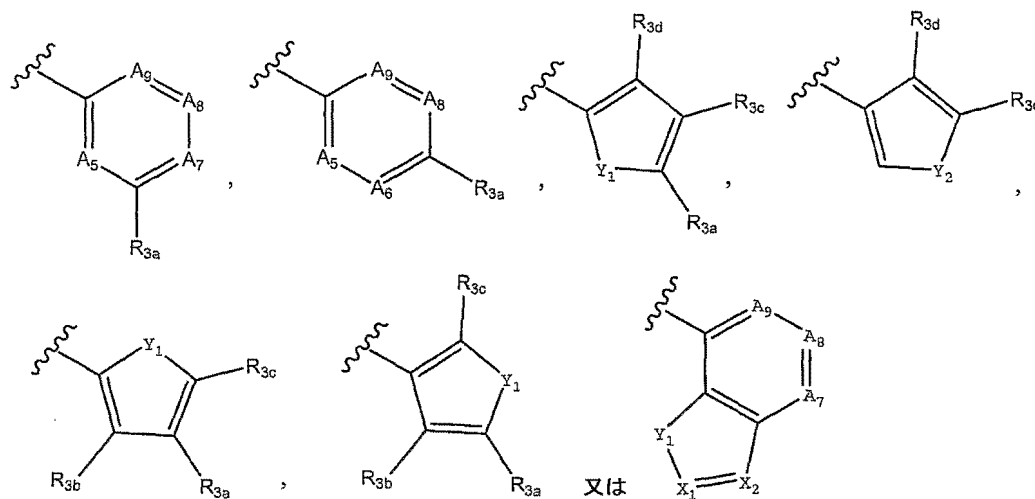
A^2 が CR^5 であり、

B が直接の結合であり、

R^2 が H 又は C_{1-10} -アルキルであり、

R^3 が

【化 4】



であり、

(式中、

A^5 、 A^6 及び A^7 の各々は独立に CR^{3b} 又は N であり、

A^8 は CR^{3c} 又は N であり、

A^9 は CR^{3d} 又は N であり、

X^1 は CR^{3b} 又は N であり、

X^2 は CR^{3a} であり、

Y^1 は O 又は S であり、

Y^2 は NR^{3a} であり、

R^{3a} は、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 又は $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ であり、

R^{3b} は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル又は C_{3-10} -シクロアルキルであり、

R^{3c} は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル又は C_{3-10} -シクロアルキルであり、

R^{3d} は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル又は C_{3-10} -シクロアルキルであり、

或いは、 R^{3c} と R^{3d} は、これらが結合している原子と一緒に、ハロ、ハロア

10

20

30

40

50

ルキル、CN、NO₂、NH₂、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル又はC₃₋₁₀-シクロアルキルの1-3個の置換基で置換されていてもよい、フェニル又はテトラヒドロフラニル環構造を形成する)、

R⁴がH又はC₁₋₁₀-アルキルであり、

R⁵がH又はC₁₋₁₀-アルキルであり、

R⁶がHであり、

R^{7a}が、H、C₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル又は部分的若しくは完全に飽和の5-6員の複素環であり、C₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル及び部分的又は完全に飽和の5-6員の複素環の各々は、NR⁸R⁹、NR⁹R⁹、OR⁸、SR⁸、OR⁹、SR⁹、C(O)R⁸、OC(O)R⁸、COOR⁸、C(O)R⁹、OC(O)R⁹、COOR⁹、C(O)NR⁸R⁹、C(O)NR⁹R⁹、NR⁹C(O)R⁸、NR⁹C(O)R⁹、NR⁹C(O)NR⁸R⁹、NR⁹C(O)NR⁹R⁹、NR⁹(COOR⁸)、NR⁹(COOR⁹)、OC(O)NR⁸R⁹、OC(O)NR⁹R⁹、S(O)₂R⁸、S(O)₂NR⁸R⁹、S(O)₂R⁹、S(O)₂NR⁹R⁹、NR⁹S(O)₂NR⁸R⁹、NR⁹S(O)₂NR⁹R⁹、NR⁹S(O)₂R⁸、NR⁹S(O)₂R⁹、R⁸又はR⁹の1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^{7b}がH又はC₁₋₁₀-アルキルであり、

或いは、R^{7a}とR^{7b}が、これらが結合している窒素と一緒にあって、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される複素環を形成し、前記環はR⁸又はR⁹の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R⁸が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルであって、その各々がR⁹、オキソ、NR⁹R⁹、OR⁹、SR⁹、C(O)R⁹、COOR⁹、C(O)NR⁹R⁹、NR⁹C(O)R⁹、NR⁹C(O)NR⁹R⁹、OC(O)NR⁹R⁹、S(O)₂R⁹、S(O)₂NR⁹R⁹、NR⁹S(O)₂R⁹又は部分的若しくは完全に飽和若しくは不飽和の5-6員の炭素環(O、N又はSから選択される1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、R⁹の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよい)の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R⁹が、H、ハロ、ハロアルキル、CN、OH、NO₂、NH₂、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、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、C₁₋₁₀-チオアルコキシル、又はフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル及びジオキソジニルから選択される環構造であって、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、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、C₁₋₁₀-チオアルコキシル及び環構造の各々は、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

10

20

30

40

50

、イソブチル、tert-ブチル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、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、ベンジル又はフェニルの1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R^{10} が、H、ハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル又は C_{3-10} -シクロアルキルであって、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル及び C_{3-10} -シクロアルキルの各々は、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{16} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}R^{12}$ 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}(COOR^{11})$ 、 $NR^{12}(COOR^{12})$ 、 $OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $OC(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{11}$ 又は $NR^{12}S(O)_2R^{12}$ の1-3個の置換基で置換されていてもよく、

10

R^{11} が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルであって、その各々は、 R^{12} 、 R^{13} 又は R^{16} の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

20

或いは、 R^{10} と R^{11} が一緒になって、部分若しくは完全飽和又は完全不飽和の5-6員の窒素含有複素環(O、N又はSから選択される1-3個のヘテロ原子をさらに含んでいてもよく、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 又は R^{16} の1-5個の置換基で独立に置換されていてもよい)を形成し、

R^{12} が、H、 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} -アルコキシル又は C_{1-10} -チオアルキルであって、その各々は R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 又は R^{16} の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

30

R^{13} が、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 OR^{14} 、 SR^{14} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $C(O)R^{14}$ 、 $OC(O)R^{14}$ 、 $COOR^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}(COOR^{14})$ 、 $NR^{15}(COOR^{15})$ 、 $OC(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{14}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{14}$ 又は $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ であり、

40

R^{14} が、部分的若しくは完全に飽和若しくは不飽和の5-8員又は飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和の5-8員の単環式、6-12員の二環式、又は7-14員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子、三環式の場合には1-9個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、前記環構造の各環は、 R^{15} 又は R^{16} の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R^{15} が、H又は C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アル

50

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} -アルコキシル又は C_{1-10} -チオアルコキシルであって、その各々は R^{16} の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R^{16} が、H、ハロ、ハロアルキル、CN、OH、 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、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、オキソ、アセチル、ベンジル、又はフェニル、ピリジル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフリル、ピロリル、ピラゾリル、チエノーピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、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、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、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、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選択される環構造であって、前記環構造は、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、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、ベンジル又はフェニルの1-3個の置換基で独立に置換されていてもよい、

請求項3に記載の化合物。

【請求項7】

N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2R) -2-メチルピペラジン-1-イル] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2-モルホリン-4-イルエチル) アミノ] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、

N-シクロプロピル-3-{1-[(2R, 5S) -2, 5-ジメチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-{1-[(2R, 5R) -2, 5-ジメチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル} -5-メチルピリジン-2-カルボキサミド、

1-(6-{5-[(シクロプロピルアミノ) カルボニル] -2-メチルフェニル} フタラジン-1-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド、

4-メチル-3-{1-[(1S, 4S) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター-5-イル] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、

4-メチル-3-[1-(3-オキソピペラジン-1-イル) フタラジン-6-イル] ベンズアミド、

N-エチル-3-[1-(イソプロピルアミノ) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3-(1-メトキシフタラジン-6-イル) -4-メチルベンズアミド、

3-{1-[(2S, 5S) -2, 5-ジメチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(1S, 4S) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター-5-イル] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、

N-シクロプロピル-3-(1-メシチルフタラジン-6-イル) -4-メチルベンズアミド、

3-{1-[(2S, 5R) -2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-3-{1-[(2S, 5S) -2, 5-ジメチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

4-(6-{5-[(シクロプロピルアミノ) カルボニル] -2-メチルフェニル} フ

10

20

30

40

50

- タラジン-1-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド、
 N-シクロプロピル-3-{1-[(1 S, 4 S)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド、
 tert-ブチル (1 S, 4 S)-5-(6-{5-[(シクロプロピルアミノ) カルボニル]-2-メチルフェニル} フタラジン-1-イル)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-2-カルボキシラート、
 3-[1-(1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド、
 4-メチル-3-(1-チオモルホリン-4-イル) フタラジン-6-イル) ベンズアミド、
 4-(6-{5-[(シクロプロピルアミノ) カルボニル]-2-メチルフェニル} フタラジン-1-イル)-N-エチルピペラジン-1-カルボキサミド、
 N-シクロプロピル-3-{1-[(2 R)-2-エチルピペリジン-1-イル] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(4-メチルフェニル) フタラジン-6-イル] ベンズアミド、
 (3 R)-1-(6-{5-[(シクロプロピルアミノ) カルボニル]-2-メチルフェニル} フタラジン-1-イル) ピペリジン-3-カルボキサミド、
 N-シクロプロピル-3-[1-(1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-チオモルホリン-4-イル) フタラジン-6-イル) ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-5-{1-[(2 R, 5 R)-2, 5-ジメチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル}-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド、
 3-{1-[(4 a R, 8 a R)-オクタヒドロイソキノリン-2 (1 H)-イル] フタラジン-6-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、
 6-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-1-モルホリン-4-イル) フタラジン、
 エチル 3-[1-(イソプロピルアミノ) フタラジン-6-イル]-4-メチルベンゾアート、
 4-(6-{5-[(シクロプロピルアミノ) カルボニル]-2-メチルフェニル} フタラジン-1-イル)-N-(4-フルオロベンジル) ピペラジン-1-カルボキサミド、
 N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(3 R)-3-メチルピペラジン-1-イル] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、
 3-(1-アミノフタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、
 N-シクロプロピル-3-{1-[(2 R, 6 S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド、
 4-メチル-3-{1-[(2 R)-2-メチルピペラジン-1-イル] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-3-{1-[(1 S, 4 S)-5-イソプロピル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド、
 4-メチル-3-{1-[(2 S)-2-メチルピペラジン-1-イル] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-3-{1-[(2 S, 5 R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド、
 N-シクロプロピル-3-{1-[(3 R, 5 S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(3 S)-3-メチルピペラジン-1

－イル] フタラジン－6－イル} ベンズアミド、

N－シクロプロピル－4－メチル－3－[1－(1－メチルピペリジン－4－イル) フタラジン－6－イル] ベンズアミド、

N－シクロプロピル－3－{1－[(2S)－2－(ヒドロキシメチル) ピロリジン－1－イル] フタラジン－6－イル}－4－メチルベンズアミド、

N－シクロプロピル－3－[1－(4－ヒドロキシ－4－メチルピペリジン－1－イル) フタラジン－6－イル]－4－メチルベンズアミド、

tert－ブチル4－(6－{5－[(シクロプロピルアミノ) カルボニル]－2－メチルフェニル} フタラジン－1－イル)－3, 6－ジヒドロピリジン－1 (2H)－カルボキシラート、

3－{1－[(4aS, 8aS)－オクタヒドロキノリン－1 (2H)－イル] フタラジン－6－イル}－N－シクロプロピル－4－メチルベンズアミド、

3－(1－イソプロポキシフタラジン－6－イル)－4－メチルベンズアミド、

3－[1－(2－クロロフェニル) フタラジン－6－イル]－4－メチルベンズアミド

、
3－[1－(4－アセチルピペラジン－1－イル) フタラジン－6－イル]－N－シクロプロピル－4－メチルベンズアミド、

3－[1－(シクロヘキシルアミノ) フタラジン－6－イル]－N－シクロプロピル－4－メチルベンズアミド、

N－シクロプロピル－4－メチル－3－(1－ピペリジン－1－イルフタラジン－6－イル) ベンズアミド、

N－シクロプロピル－3－{1－[(2R)－2－(ヒドロキシメチル) モルホリン－4－イル] フタラジン－6－イル}－4－メチルベンズアミド、

N－シクロプロピル－3－{1－[4－(2, 6－ジメチルフェニル) ピペラジン－1－イル] フタラジン－6－イル}－4－メチルベンズアミド、

N－シクロプロピル－4－メチル－3－[1－(3－オキソピペラジン－1－イル) フタラジン－6－イル] ベンズアミド、

N－シクロプロピル－4－メチル－3－(1－ピペラジン－1－イルフタラジン－6－イル) ベンズアミド、

N－シクロプロピル－3－{1－[(3R)－3－ヒドロキシピロリジン－1－イル] フタラジン－6－イル}－4－メチルベンズアミド、

N－シクロプロピル－3－[1－(1, 4－ジオキサ－8－アザスピロ [4. 5] デカ－8－イル) フタラジン－6－イル]－4－メチルベンズアミド、

N－シクロプロピル－3－(1－イソプロポキシフタラジン－6－イル)－4－メチルベンズアミド、

N－シクロプロピル－3－(1－メトキシフタラジン－6－イル)－4－メチルベンズアミド、

3－[1－(2－クロロフェニル) フタラジン－6－イル]－N－シクロプロピル－4－メチルベンズアミド、

3－{1－[(2R, 5R)－2, 5－ジメチルモルホリン－4－イル] フタラジン－6－イル}－4－メチルベンズアミド、

N－シクロプロピル－3－[1－(イソプロピルアミノ) フタラジン－6－イル]－4－メチルベンズアミド、

N－シクロプロピル－3－{1－[(2S, 5R)－2, 5－ジメチルモルホリン－4－イル] フタラジン－6－イル}－4－メチルベンズアミド、

N－シクロプロピル－3－{1－[(2R, 5R)－2, 5－ジメチルモルホリン－4－イル] フタラジン－6－イル}－4－メチルベンズアミド、

4－メチル－3－(1－モルホリン－4－イルフタラジン－6－イル) ベンズアミド、

4－メチル－3－[1－(2－メチルフェニル) フタラジン－6－イル] ベンズアミド

、

10

20

30

40

50

4-フルオロ-3-(1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル)ベンズアミド
 、
 N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル}ベンズアミド、
 3-[1-(イソプロピルアミノ)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド
 、
 N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2R) -2-メチルピペリジン-1-イル] フタラジン-6-イル}ベンズアミド、
 N, 4-ジメチル-3-(1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル)ベンズアミド、
 4-メチル-3-{1-[(2R) -2-メチルピペリジン-1-イル] フタラジン-6-イル}ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-3-(1-{ [2-(ジメチルアミノ)エチル] アミノ} フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド、
 4-メチル-3-{1-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル}ベンズアミド、
 3-(1-{ [(1R) -2-ヒドロキシ-1-メチルエチル] アミノ} フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド、
 N-シクロプロピル-3-(1-{ [2-(ジエチルアミノ)エチル] アミノ} フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド、
 N-シクロプロピル-3-[1-(ジメチルアミノ)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド、
 N-シクロプロピル-3-{1-[(2-メトキシエチル) (メチル) アミノ] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド、
 3-{1-[(2-メトキシエチル) アミノ] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド、
 3-(1-{ [(1S) -2-メトキシ-1-メチルエチル] アミノ} フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド、
 tert-ブチルN-(6-{5-[(シクロプロピルアミノ) カルボニル] -2-メチルフェニル} フタラジン-1-イル)-L-アラニナート、
 N-シクロプロピル-3-(1-{ [(1S) -2-メトキシ-1-メチルエチル] アミノ} フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{ [(1R) -1-フェニルエチル] アミノ} フタラジン-6-イル)ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-3-{1-[(2-メトキシエチル) アミノ] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド、
 6-[2-メチル-5-(メチルスルホニル)フェニル]-1-モルホリン-4-イルフタラジン、
 3-[1-(4-メトキシピリミジン-5-イル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド、
 N-シクロプロピル-3-{1-[2-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド、
 3-[1-(2, 3-ジメトキシフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド、
 3-{1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド、
 3-{1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] フタラジン-6-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、
 N-シクロプロピル-3-[1-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド、

10

20

30

40

50

3- [1- (4-メトキシ-2-メチルフェニル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

4-メチル-3- {1- [4- (モルホリン-4-イルメチル) フェニル] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、

3- [1- (2-メトキシ-3-メチルフェニル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

2- [4- (6- {5- [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] -2-メチルフェニル} フタラジン-1-イル) フェニル] -2-メチルプロパン酸、

N-シクロプロピル-3- {1- [2-メトキシ-6- (メチルアミノ) ピリジン-3-イル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-3- [1- (6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3- [1- (4'-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル) フタラジン-6-イル] -N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、

3- [1- (4-クロロフェニル) フタラジン-6-イル] -N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、

3- {1- [4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル] フタラジン-6-イル} -N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、

3- [1- (2-クロロ-6-メチルピリジン-3-イル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3- [1- (2-クロロ-6-メチルピリジン-3-イル) フタラジン-6-イル] -N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、

3- [1- (4-フルオロ-2-メトキシフェニル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

4-メチル-3- {1- [4- (メチルスルホニル) フェニル] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、

4-メチル-3- (1-ピリミジン-5-イルフタラジン-6-イル) ベンズアミド、

3- [1- (1H-インドール-2-イル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3- [1- (4-フルオロ-2-メチルフェニル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3- {1- [4- (アミノスルホニル) -2-メチルフェニル] フタラジン-6-イル} -N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、

3- {1- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] フタラジン-6-イル} -N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、

4-メチル-3- {1- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、

3- [1- (2-クロロ-4-メチルフェニル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3- [1- (2-クロロ-4-フルオロフェニル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3- [1- (2, 4-ジクロロフェニル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3- [1- (4-クロロ-2-メトキシフェニル) フタラジン-6-イル] -N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、

3- [1- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3- [1- (2, 4-ジメトキシフェニル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3- [1- (4-イソプロポキシ-2-メチルフェニル) フタラジン-6-イル] -4

10

20

30

40

50

ーメチルベンズアミド、

3- [1- (2-メトキシピリジン-3-イル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3- [1- (2-クロロ-4-メトキシフェニル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-3- [1- (2-メトキシピリジン-3-イル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3- [1- (2-クロロ-4-エトキシフェニル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3- [1- (4-クロロ-2-メチルフェニル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、 10

3- [1- (2-クロロピリジン-3-イル) フタラジン-6-イル] -N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-3- [1- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3- [1- (2-クロロ-4-メチルフェニル) フタラジン-6-イル] -N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、

3- {1- [4- (アミノスルホニル) -2-メチルフェニル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

3- {1- [4-メトキシ-2- (トリフルオロメチル) フェニル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、 20

3- [1- (4-クロロ-2-エトキシフェニル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-3- [1- (4-フルオロフェニル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

[4- (6- {5- [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] -2-メチルフェニル} フタラジン-1-イル) フェニル] 酢酸、

N-シクロプロピル-4-メチル-3- [1- (2-メチルピリジン-3-イル) フタラジン-6-イル] ベンズアミド、

N-シクロプロピル-3- [1- (4-メトキシ-2-メチルフェニル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、 30

4-メチル-3- {1- [2-メチル-4- (メチルスルフィニル) フェニル] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3- (1-チエン-2-イルフタラジン-6-イル) ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3- {1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、

N-シクロプロピル-3- [1- (2-フルオロフェニル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

N, 6-ジメチル-7- [1- (2-メチルピリジン-3-イル) フタラジン-6-イル] -1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン、 40

N-シクロプロピル-3- [1- (3-フルオロ-2-メトキシフェニル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3- {1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3- (1-フェニルフタラジン-6-イル) ベンズアミド、

N-シクロプロピル-3- [1- (2-エチルフェニル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3- [1- (2-メトキシ-5-メチルピリジン-4-イル) フタラジン-6-イル] 50

- 4-メチルベンズアミド、
 3-[1-(4-tert-ブチルフェニル)フタラジン-6-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド、
 4-メチル-3-[1-(2-メチルピリジン-3-イル)フタラジン-6-イル]ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[2-メチル-4-(メチルスルホニル)フェニル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド、
 3-[1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、
 N-シクロプロピル-3-{1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド、
 3-[1-(2-フルオロ-5-メチルピリジン-4-イル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド、
 4-メチル-3-{1-[2-メチル-4-(メチルスルファニル)フェニル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[2-メチル-4-(メチルスルファニル)フェニル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-3-[1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(3-メチルピリジン-4-イル)フタラジン-6-イル]ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-3-[1-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド、
 N, N, 4-トリメチル-3-(1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル)ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(1, 4-オキサゼパン-4-イル)フタラジン-6-イル]ベンズアミド、
 3-{1-[(8aR) -6-オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル]フタラジン-6-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2R) -2-メチル-3-オキソペラジン-1-イル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド、
 3-{1-[(8aS) -3-オキソテトラヒドロ [1, 3] オキサゾロ [3, 4-a] ピラジン-7 (1H) -イル]フタラジン-6-イル}-N-シクロブチル-4-メチルベンズアミド、
 4-メチル-3-[1-(1, 4-オキサゼパン-4-イル)フタラジン-6-イル]ベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2S) -2-メチル-3-オキソペラジン-1-イル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド、
 3-{1-[(8aS) -6-オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル]フタラジン-6-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2S) -2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド、
 3-{1-[(8aS) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル]フタラジン-6-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、
 N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(5-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル)フタラジン-6-イル]ベンズアミド、

10

20

30

40

50

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(8-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピラジン-3-イル) ベンズアミド、

4-メチル-3-[1-(5-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) フタラジン-6-イル] ベンズアミド、

N-メトキシ-4-メチル-3-(1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル) ベンズアミド、

3-[1-(イソプロピルアミノ) フタラジン-6-イル]-N-メトキシ-4-メチルベンズアミド、

3-{1-[(8 a S) -3-オキソテトラヒドロ [1, 3] オキサゾロ [3, 4-a] ピラジン-7 (1H) -イル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

10

3-[1-(ジメチルアミノ) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3-{1-[(8 a S) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

N-シクロブチル-3-[1-(ジメチルアミノ) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3-{1-[(8 a R) -3-オキソテトラヒドロ [1, 3] オキサゾロ [3, 4-a] ピラジン-7 (1H) -イル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

3-{1-[(8 a S) -6-オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-3-[1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

20

N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) フタラジン-6-イル] ベンズアミド、

N-シクロプロピル-3-(1-ヒドロキシフタラジン-6-イル) -4-メチルベンズアミド、

3-{1-[シクロヘキシル (メチル) アミノ] フタラジン-6-イル} -N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-3-{1-[イソプロピル (メチル) アミノ] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

3-{1-[シクロヘキシル (メチル) アミノ] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

30

3-{1-[イソプロピル (メチル) アミノ] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-3-{1-[(2 S) -2-イソプロピルピロリジン-1-イル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

4-メチル-3-{1-[3-(トリフルオロメチル) -5, 6-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-7 (8H) -イル] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2 S) -2-メチルピロリジン-1-イル] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、

40

N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2 R) -2-メチルピロリジン-1-イル] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{ [(2 R) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミノ} フタラジン-6-イル) ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{ [(1 S) -1-メチルプロピル] アミノ} フタラジン-6-イル) ベンズアミド、

4-メチル-3-[1-(2-メチルフェノキシ) フタラジン-6-イル] ベンズアミド、

4-メチル-3-{1-[(2-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、

50

3- [1- (4-フルオロフェノキシ) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3- (1- { [(1S) -1-メチルプロピル] オキシ} フタラジン-6-イル) ベンズアミド、

4-メチル-3- (1- { [(1S) -1-メチルプロピル] アミノ} フタラジン-6-イル) ベンズアミド、

3- [1- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-3- [1- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3- [1- (2-メトキシフェノキシ) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3- [1- (3-クロロフェノキシ) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3- {1- [(2-メチルピリジン-3-イル) オキシ] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3- (1- { [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イルメチル] アミノ} フタラジン-6-イル) ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3- (1- { [3- (2-オキソピロリジン-1-イル) プロピル] アミノ} フタラジン-6-イル) ベンズアミド、

3- [1- (シクロヘキシルオキシ) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-3- {1- [(4-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-3- (1- { [(1S) -2-メトキシ-1-メチルエチル] アミノ} フタラジン-6-イル) -4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3- (1- { [(1R) -1-メチルプロピル] アミノ} フタラジン-6-イル) ベンズアミド、

4-メチル-3- [1- (ネオペンチルオキシ) フタラジン-6-イル] ベンズアミド、

4-メチル-3- {1- [(1-メチルピペリジン-3-イル) オキシ] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3- {1- [(1-メチルピペリジン-3-イル) オキシ] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、

N-シクロプロピル-6-メチル-7- [1- (2-メチルフェノキシ) フタラジン-6-イル] -1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン、

N-シクロプロピル-4-メチル-3- {1- [(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] フタラジン-6-イル} ベンズアミド、

3- [1- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

3- [1- (2, 4-ジメチルフェノキシ) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

4-メチル-3- (1- { [(1S) -1-メチルプロピル] オキシ} フタラジン-6-イル) ベンズアミド、

3- [1- (シクロペンチルアミノ) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

4-メチル-3- (1- { [(1R) -1-メチルプロピル] オキシ} フタラジン-6-イル) ベンズアミド、

3- [1- (シクロペンチルアミノ) フタラジン-6-イル] -N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、

10

20

30

40

50

N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(ネオペンチルオキシ)フタラジン-6-イル]ベンズアミド、

3-[1-(tert-ブチルアミノ)フタラジン-6-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{[(1R)-1-メチルプロピル]オキシ}フタラジン-6-イル)ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)フタラジン-6-イル]ベンズアミド、

N, 6-ジメチル-7-(1-((1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)-6-フタラジニル)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン、

N, 6-ジメチル-7-(1-((1-メチルエチル)オキシ)-6-フタラジニル)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン、

6-(4-メチルフェノキシ)-1-(2-メチルフェニル)フタラジン、

6-(4-フルオロフェノキシ)-1-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]フタラジン、

1-(2-メトキシフェニル)-6-(4-メチルフェノキシ)フタラジン、

6-(4-フルオロフェノキシ)-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]フタラジン、

6-(4-フルオロフェノキシ)-1-モルホリン-4-イルフタラジン、

6-(4-フルオロフェノキシ)-1-チエン-3-イルフタラジン、

6-(3-クロロフェノキシ)-1-(2-メチルフェニル)フタラジン、

6-(4-フルオロフェノキシ)-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン、

6-(4-フルオロフェノキシ)-1-(2-メチルフェニル)フタラジン、

1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-(4-フルオロフェノキシ)フタラジン、

メチル 2-{[1-(2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]オキシ}ベンゾアート、

N-シクロプロピル-2-{[1-(2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]オキシ}ベンズアミド、

6-(4-フルオロフェノキシ)-1-(1H-ピラゾール-4-イル)フタラジン、

6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-(2-メチルフェニル)フタラジン、

1-(2-クロロフェニル)-6-(4-メチルフェノキシ)フタラジン、

1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-フェノキシフタラジン、

{4-[6-(4-フルオロフェノキシ)フタラジン-1-イル]フェニル}酢酸、

6-(4-フルオロフェノキシ)-1-(2-メトキシピリジン-3-イル)フタラジン、

(1S, 4S)-5-[6-(4-フルオロフェノキシ)フタラジン-1-イル]-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、

6-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピリミジン-5-イルフタラジン、

N-シクロプロピル-3-{[1-(2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]オキシ}ベンズアミド、

6-(4-フルオロフェノキシ)-1-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]フタラジン、

3-{[1-(2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]オキシ}安息香酸、

6-(3-フルオロフェノキシ)-1-(2-メチルフェニル)フタラジン、

6-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-1-モルホリン-4-イルフタラジン、

3-[1-(イソプロピルアミノ)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド、

3-[1-(イソプロピルアミノ)フタラジン-6-イル]-N, 4-ジメチルベンゼ

10

20

30

40

50

ンスルホンアミド、

N-シクロプロピル-3-[1-(イソプロピルアミノ)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル)ベンゼンスルホンアミド、

N-エチル-3-(1-イソブチルフタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド、

エチル3-(1-イソプロピルフタラジン-6-イル)-4-メチルベンゾアート、

N-エチル-3-(1-イソプロピルフタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド、

4-[6-(4-フルオロフェノキシ)フタラジン-1-イル]-3-メチルベンゼンスルホンアミド、

6-[6-メチル-3-(メチルアミノ)-1,2-ベンゾイソオキサゾール-7-イル]-N-[(1S)-1-メチルプロピル]フタラジン-1-アミン、

6-[6-メチル-3-(メチルアミノ)-1,2-ベンゾイソオキサゾール-7-イル]-N-[(1R)-1-メチルプロピル]フタラジン-1-アミン、

6-メチル-7-{1-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]フタラジン-6-イル}-1,2-ベンゾイソチアゾール-3-アミン、

3-{1-[(2R,5S)-2,5-ジメチル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(1-ピリジン-2-イルエチル)アミノ]フタラジン-6-イル}ベンズアミド、

6-[3-(シクロプロピルアミノ)-6-メチル-1,2-ベンゾイソオキサゾール-7-イル]-N-イソプロピルフタラジン-1-アミン、

3-{1-[(2S)-4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル]フタラジン-6-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、

N-イソプロピル-6-[6-メチル-3-(メチルアミノ)-1,2-ベンゾイソオキサゾール-7-イル]フタラジン-1-アミン、

N,6-ジメチル-7-{1-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]フタラジン-6-イル}-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン、

N-シクロプロピル-6-メチル-7-[1-(2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン、

1,6-ビス(2-メトキシピリジン-3-イル)フタラジン、

N-シクロプロピル-3-{1-[(2R,5S)-2,5-ジメチル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-7-[1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]-6-メチル-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン、

N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-メチル-3-[1-(2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]ベンゼンカルボキシミドアミド、

エチル(3S)-4-(6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-2-メチルフェニル}フタラジン-1-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシラート、

4-メチル-N-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-3-(1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル)ベンズアミド、

N-(tert-ブチル)-6-メチル-7-{1-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]フタラジン-6-イル}-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン、

4-クロロ-N-シクロプロピル-7-[1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]-1,2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン、

10

20

30

40

50

3- {1- [(2S)-4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

N-エチル-6-メチル-7- {1- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル} -1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン、

6- (3-アミノ-6-メチル-1, 2-ベンゾイソオキサゾール-7-イル) -N-イソプロピルフタラジン-1-アミン、

1, 6-ビス (2-メチルフェニル) フタラジン、

6-メチル-7- {1- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル} -1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン、

N-シクロプロピル-6-メチル-7- (1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル) -1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン、

6- [3- (エチルアミノ) -6-メチル-1, 2-ベンゾイソオキサゾール-7-イル] -N-イソプロピルフタラジン-1-アミン、

7- {1- [(2S)-4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル] フタラジン-6-イル} -N-シクロプロピル-6-メチル-1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン、

6-メチル-7- {1- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル} -1H-インダゾル-3-アミン、

N-シクロプロピル-3- {1- [(2R, 5S)-2, 5-ジメチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペラジン-1-イル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-3- {1- [(2S, 5R)-2, 5-ジメチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペラジン-1-イル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

3- {1- [(2R, 5R)-2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-3- {1- [(2R, 5R)-2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド、

N, 6-ジメチル-7- [1- (2-メチルフェニル) フタラジン-6-イル] -1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン、

N, 6-ジメチル-7- (1- ((S)-3-メチルモルホリン) フタラジン-6-イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール-3-アミン、

1- [3- (4-フルオロフェニル) モルホリン-4-イル] -6- (2-メチルフェニル) フタラジン、

N- [(1S)-2-メトキシ-1-メチルエチル] -6- [6-メチル-3- (メチルアミノ) -1, 2-ベンゾイソオキサゾール-7-イル] フタラジン-1-アミン、

6-クロロ-7- {1- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル} -N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン、

6-クロロ-N-シクロプロピル-7- {1- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル} -1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン、

6-クロロ-N-イソプロピル-7- {1- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル} -1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-アミン、

N- (6-メチル-7- {1- [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル} -1, 2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル) アセトアミド、

N-イソプロピル-3- [1- (イソプロピルアミノ) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズアミド、

N-イソプロピル-4-メチル-3- (1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル) ベンズアミド、

4-メチル-3- (1-フェノキシフタラジン-6-イル) ベンズアミド、

10

20

30

40

50

3- {1- [(2-ヒドロキシエチル) アミノ] フタラジン-6-イル} -4-メチル
ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(2-(4-モルホリニル) エチル)
アミノ)-6-フタラジニル) ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(4-モルホリニル)-6-フタラジニ
ル) ベンズアミド、

N-シクロプロピル-3-(1-(2-(ジエチルアミノ) エチル) アミノ)-6-
フタラジニル)-4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-3-(1-(2-(ジメチルアミノ) エチル) アミノ)-6-
フタラジニル)-4-メチルベンズアミド、

10

3-(1-(シクロヘキシルアミノ)-6-フタラジニル)-N-シクロプロピル-4-
メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(1-ピペラジニル)-6-フタラジニ
ル) ベンズアミド、

N-シクロプロピル-3-(1-(S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) フ
タラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-3-(1-(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) フ
タラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(4-メチル-1-ピペラジニル)-6-
フタラジニル) ベンズアミド、

20

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(ピペリジン-1-イル) フタラジン-
6-イル) ベンズアミド、

(1S, 4S)-tert-ブチル-5-(6-(5-(シクロプロピルカルバモイル)
-2-メチルフェニル) フタラジン-1-イル)-2, 5-ジアザ-ビシクロ [2. 2.
1] ヘプタン-2-カルボキシラート、

4-メチル-3-(1-モルホリノフタラジン-6-イル) ベンズアミド、

(2R, 5R)-1-(6-(5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェ
ニル) フタラジン-1-イル)-N-イソプロピル-5-メチルピロリジン-2-カルボ
キサミド、

(2R, 5S)-1-(6-(5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェ
ニル) フタラジン-1-イル)-N-イソプロピル-5-メチルピロリジン-2-カルボ
キサミド、

30

3-(1-(1S, 4S)-2, 5-ジアザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-
イル) フタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、

4-メチル-5-(1-(4-モルホリニル)-6-フタラジニル)-2-チオフェン
カルボン酸、

エチル-4-メチル-5-(1-(4-モルホリニル)-6-フタラジニル)-2-チオ
フェンカルボキシラート、

N, 4-ジメチル-3-(1-(4-モルホリニル)-6-フタラジニル) ベンズアミ
ド、

40

N-エチル-4-メチル-3-(1-(4-モルホリニル)-6-フタラジニル) ベン
ズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(1-メチル-4-ピペリジニル)-6-
フタラジニル) ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-5-(1-モルホリノフタラジン-6-イル) チオ
フェン-2-カルボキサミド、

N-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル)-4-メチル-3-(1-
モルホリノフタラジン-6-イル) ベンズアミド、

3-(1-(2-クロロフェニル) フタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-
メチルベンズアミド、

50

N-シクロプロピル-3-(1-((1S, 4S)-5-イソプロピル-2, 5-ジアザ-ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド、

3-(1-((1S, 4S)-5-オキサ-2-アザ-ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)フタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド、

1-(6-(5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)フタラジン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-((4aR, 8aS)-オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-((4aR, 8aR)-オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-((4aS, 8aS)-オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-((4aS, 8aR)-オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-p-トリルフタラジン-6-イル)ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-o-トリルフタラジン-6-イル)ベンズアミド、

6-(4-メチルピリジン-3-イル)-1-モルホリノフタラジン、

(3S)-1-(6-(5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)フタラジン-1-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド、

(3R)-1-(6-(5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)フタラジン-1-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド、

N-sec-ブチル-4-クロロ-3-(1-モルホリノフタラジン-6-イル)ベンズアミド、

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(3-オキソピペラジン-1-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミド、

4-メチル-3-(1-(3-オキソピペラジン-1-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミド、

N-シクロプロピル-3-(1-メシチルフタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド

から選択される化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【請求項8】

化合物7

【化5】

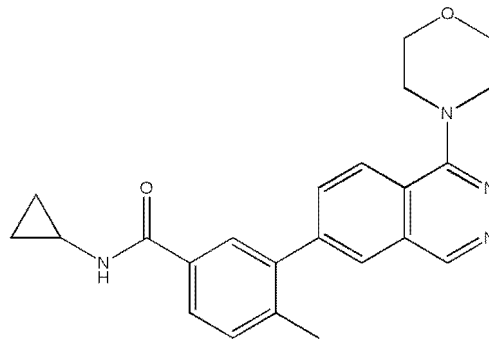


7

(式中、A¹、A²、R¹及びR²は請求項1に定義された通りであり、Xはハロゲンである。)を一般式(RO)₂B-R³(式中、R³は請求項1に定義された通りであり、RはHであり、又は環式ボロラン試薬を形成する、置換されていてもよいエチル基である。)のボロン酸と反応させて、請求項1に記載の化合物を製造する段階を含む、請求項1に記載の化合物を製造する方法。

【請求項9】

下記式：
【化 6】



10

を有する、請求項 7 に記載の化合物又は薬剤として許容されるその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、薬剤分野に関し、より具体的には、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 及び／又は IL-8 媒介性疾患及び炎症、とう痛などの他の疾病を含めて、種々の障害を治療するための、薬剤的に活性な化合物、薬剤組成物及びその使用方法に関する。本発明は、かかる化合物の調製に有用である中間体及び方法にも関する。

20

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼは、目的タンパク質基質のリン酸化を触媒する、大きな酵素ファミリーである。リン酸化は、通常、 ATP からタンパク質基質へのリン酸基の転移反応である。リン酸基がタンパク質基質に結合する一般的な部位は、例えば、チロシン、セリン又はトレオニン残基である。例えば、タンパク質チロシンキナーゼ (PTK) は、細胞タンパク質中の特定のチロシン残基のリン酸化を触媒する酵素である。プロテインキナーゼファミリー中のキナーゼの例としては、 abl 、 Akt 、 bcra 、 Bcr 、 Bcr 、 Btk 、 ckit 、 cMet 、 csrc 、 cfms 、 CDK1 、 CDK2 、 CDK3 、 CDK4 、 CDK5 、 CDK6 、 CDK7 、 CDK8 、 CDK9 、 CDK10 、 cRaf1 、 CSF1R 、 CSK 、 EGFR 、 ErbB2 、 ErbB3 、 ErbB4 、 Erk 、 Fak 、 fes 、 FGFR1 、 FGFR2 、 FGFR3 、 FGFR4 、 FGFR5 、 Fgr 、 flt-1 、 Fps 、 Frk 、 Fyn 、 Hck 、 IGF-1R 、 INSR 、 Jak 、 KDR 、 Lck 、 Lyn 、 MEK 、 p38 、 PDGFR 、 PIK 、 PKC 、 PYK2 、 ros 、 tie 、 tie2 、 TRK 、 Yes 及び Zap70 が挙げられるが、これらだけに限定されない。プロテインキナーゼは、多数の細胞プロセスにおいて活性を有するので、重要な治療標的となっている。

30

【0003】

プロテインキナーゼは、多種多様な細胞プロセス及び細胞機能の調節及び維持において中心的な役割を果たす。例えば、キナーゼ活性は、種々の経路を介して炎症性サイトカインの産生を調節する分子スイッチとして作用する。抑制されない、又は過剰なサイトカイン産生は、多数の病態、特に炎症に関係する病態において認められる。

40

【0004】

p38 プロテインキナーゼは、炎症性サイトカインの調節に関与することが報告された。インターロイキン-1 (IL-1) 及び腫瘍壊死因子 α ($\text{TNF-}\alpha$) は、多数の炎症性刺激 (例えば、リポ多糖- LPS) 又は細胞外ストレス (例えば、浸透圧衝撃及び過氧化物) に応答して、単球及びマクロファージを含めて、種々の細胞によって分泌される炎症誘発性サイトカインである。

【0005】

50

基礎レベルよりも高いTNF- α レベルは、リウマチ様関節炎、骨関節炎、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、炎症性腸疾患、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、乾せん、クローン病、アレルギー性鼻炎、潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー、接触性皮膚炎、ぜん息、筋肉変性、悪液質、ライター症候群、II型糖尿病、骨吸収疾患、移植片対宿主反応、虚血再かん流傷害、アテローム性動脈硬化症、脳損傷、多発性硬化症、脳マラリア、敗血症、敗血症ショック、毒素性ショック症候群、熱、及び感染による筋痛を含めて、幾つかの病態の媒介又は増悪に関係している。HIV-1、HTV-2、HIV-3、サイトメガロウイルス（CMV）、インフルエンザ、アデノウイルス、（HSV-1、HSV-2を含めた）ヘルペスウイルス及び帯状ほう疹もTNF- α によって悪化する。

【0006】

TNF- α は、頭部外傷、発作及び虚血にある役割を果たすことが報告された。例えば、頭部外傷の動物モデル（ラット）において、TNF- α レベルは、挫傷した半球において増加した（Shohami et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 14:615 (1994)）。中大脳動脈が閉塞した虚血ラットモデルにおいて、TNF- α のTNF- α mRNAレベルが増加した（Feurstein et al., Neurosci. Lett. 164:125 (1993)）。ラットの皮質にTNF- α を投与すると、好中球が毛細管中でかなり蓄積し、微小血管中で付着することが報告された。TNF- α は、他のサイトカイン（IL-1 β 、IL-6）及びケモカインの浸潤を促進し、サイトカイン及びケモカインは梗塞領域への好中球の浸潤を促進する（Feurstein, Stroke 25:1481 (1994)）。

【0007】

TNF- α は、ある種のウイルスの生活環及びそれに関連する病態にある役割を果たすと考えられる。例えば、単球によって分泌されるTNF- α は、慢性感染したT細胞クローンにおいてHIV発現レベルを上昇させた（Clouse et al., J. Immunol. 142:431 (1989)）。Lahdevirta等（Am. J. Med. 85:289 (1988)）は、HIVに付随する、悪液質及び筋肉劣化の状態におけるTNF- α の役割を考察した。

【0008】

TNF- α は、炎症のサイトカインカスケードの上流にある。その結果、高レベルのTNF- α は、IL-1、IL-6、IL-8などの他の炎症性及び炎症誘発性サイトカインを高レベルでもたらし得る。基礎レベルよりも高いIL-1レベルは、リウマチ様関節炎、骨関節炎、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、炎症性腸疾患、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、乾せん、クローン病、潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー、筋肉変性、悪液質、ライター症候群、II型糖尿病、骨吸収疾患、虚血再かん流傷害、アテローム性動脈硬化症、脳損傷、多発性硬化症、敗血症、敗血症ショック及び毒素性ショック症候群を含めて、幾つかの病態の媒介又は増悪に関係している。TNF- α の阻害に敏感なウイルス、例えば、HIV-1、HTV-2、HIV-3は、IL-1の影響も受ける。

【0009】

TNF- α の拮抗作用は、ブドウ膜炎（Reiff et al, A&R 44:141-145 (2001)）；敗血症（Abraham, Lancet, 351:929 (1998)）；全身性エリテマトーデス（Erythrematosis）（SLE）（Aringer, A&R, 50:3161 (2004)）；移植片対宿主病（Couriel, Curr. Opinion Oncology, 12:582 (2000)）；多発性筋炎及び皮膚筋炎（Labiache, Rheumatology, 43:531 (2004)）；II型糖尿病（Ruan, Cytokine GF Review, 14:447 (2003)）；シェーグレン病（Marriette, A&R, 50:1270 (2004)）、サルコイドーシス（Roberts, Chest, 124:2028 (2003)）；ウェゲナー肉芽腫症（WGNET, New England J. Med., 352:351 (2005)）及び心筋梗

10

20

30

40

50

塞後の心機能不全 (Sugano et al, Mol. Cell Bioch., 266:127 (2004)) の治療に有益であることが報告された。また、TNF- α は、SAPHO、周期熱、再発性多発性軟骨炎 (polychondritis)、多中心性細網組織球症、マクロファージ活性化症候群、高IgD症候群、家族性Hibernian熱、壊そ性膿皮症、蝸牛前庭障害、はん痕性類天ほうそう、椎間板ヘルニア、アミロイド症、CINCA症候群、骨髄異形成症候群、アルコール性肝炎及び子宮内膜症にある役割を果たすことが報告された。最後に、血しょう中のTNF- α レベル及び／又は他の炎症誘発性サイトカインを調節する薬剤に既に認可された適応症としては、炎症性腸疾患 (IBD)、乾せん性 (psoriasis) 関節炎、強直性脊椎炎、若年性RAなどが挙げられるが、これらだけに限定されない。

10

【0010】

TNF- α 及びIL-1は、すい臓 β 細胞破壊及び糖尿病にある役割を果たすと考えられる。すい臓 β 細胞は、血糖恒常性の媒介を助けるインスリンを産生する。すい臓 β 細胞の変質は、I型糖尿病に付随することが多い。すい臓 β 細胞機能異常は、II型糖尿病患者で起こり得る。II型糖尿病は、機能のインスリンに対する抵抗性を特徴とする。また、II型糖尿病は、血しょうグルカゴンレベルの上昇及び肝臓グルコース産生速度の増加を伴うことも多い。グルカゴンは、インスリンによる肝臓の糖新生抑制を弱める調節性ホルモンである。グルカゴン受容体は、肝臓、腎臓及び脂肪組織中に見出された。したがって、グルカゴン拮抗物質は、血しょうグルコースレベルの低下に有用である (参照によりその全体を本明細書に援用する国際公開第97/16442号)。グルカゴン受容体に拮抗することによって、肝臓におけるインスリン応答性が改善され、それによって糖新生が抑制され、肝臓グルコース産生速度が低下すると考えられる。

20

【0011】

リウマチ様関節炎動物モデルにおいて、IL-1を関節内に複数回注射すると、急性の破壊的な関節炎が起きた (Chandrasekhar et al., Clinical Immunol Immunopathol., 55:382 (1990))。培養したリウマチ様滑膜細胞を用いた研究では、IL-1は、TNF- α よりも強力なストロメライシン誘導物質である (Firestein, Am. J. Pathol., 140:1309 (1992))。局所注射部位では、好中球、リンパ球及び単球の遊出が認められた。遊出は、ケモカイン (例えば、IL-8) の誘導及び接着分子の上方制御に起因する (Dinarello, Eur. Cytokine Netw., 5:517-531 (1994))。

30

【0012】

IL-1は、ある種のウイルスの生活環の促進にもある役割を果たすと考えられる。例えば、慢性感染したマクロファージ系においてHIV発現がサイトカインによって増加することは、同時に起こるIL-1産生の選択的増加と関連がある (Folks et al., J. Immunol., 136:40 (1986))。Beutler等 (J. Immunol., 135:3969 (1985)) は、悪液質におけるIL-1の役割を考察した。Baracos等 (New Eng. J. Med., 308:553 (1983)) は、筋肉変性におけるIL-1の役割を考察した。

40

【0013】

リウマチ様関節炎では、IL-1とTNF- α の両方が、滑膜細胞及び軟骨細胞にコラゲナーゼ及び中性プロテアーゼの産生を誘発させ、コラゲナーゼ及び中性プロテアーゼは、関節炎に罹患した関節内で組織の破壊をもたらす。関節炎モデル (ラット及びマウスにおいてコラーゲンによって誘導された関節炎 (CIA)) においては、CIA誘発前又は誘発後にTNF- α を関節内投与すると、関節炎の発症が早まり、疾患の経過がより厳しくなった (Brahn et al., Lymphokine Cytokine Res. 11:253 (1992) 及びCooper, Clin. Exp. Immunol., 898:244 (1992))。

【0014】

50

IL-8は、炎症部位又は傷害（例えば、虚血）部位への多量の好中球浸潤がIL-8の走化性によって媒介される、ぜん息、炎症性腸疾患、乾せん、成人呼吸窮迫症候群、心臓及び腎臓の再かん流傷害、血栓症及び糸球体腎炎を含めて、但しこれらだけに限定されない、多数の病態の増悪及び／又は発症に関係している。好中球に対する走化性効果に加えて、IL-8は好中球を活性化する能力も有する。したがって、IL-8レベルが低下すると、好中球浸潤が減少し得る。

【0015】

TNF- α の効果を遮断するために幾つかの手法が採用された。1つの手法は、可溶性TNF- α 受容体（例えば、TNFR-55又はTNFR-75）を使用するものであり、TNF- α によって媒介される病態の動物モデルにおいて効力が実証された。TNF- α に特異的なモノクローナル抗体cA2を用いてTNF- α を中和する第2の手法によって、リウマチ様関節炎の第二相臨床試験における関節腫脹の数値が改善された（Feldmann et al., Immunological Reviews, pp. 195-223 (1995)）。これらの手法は、タンパク質隔離又は受容体拮抗作用によってTNF- α 及びIL-1の効果を遮断するものである。

【0016】

TNF- α の効果を遮断するさらに別の手法は、p38キナーゼ酵素の活性を調節することであった。例えば、2004年2月5日に公開された国際公開第04/010995号は、I. A. リウマチ様関節炎の治療においてp38キナーゼ阻害剤として使用される融合ヘテロアリアル誘導体を記載している。2005年2月3日に公開された国際公開第2005/009937号は、5員の複素環系p38キナーゼ阻害剤を記載している。2003年10月21日に発行された米国特許第6,635,644号は、p38キナーゼ阻害剤として融合含窒素二環式環構造を記載している。2004年9月21日に発行された米国特許第6,794,380号は、p38キナーゼ阻害剤としてアミド誘導体を記載している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

本発明は、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6及び／又はIL-8媒介性疾患、とう痛、糖尿病などの他の疾病などの疾患の予防及び治療に有用である新しいクラスの化合物を提供する。特に、本発明の化合物は、炎症を含む疾患又は症状の予防及び治療に有用である。したがって、本発明は、前記化合物を含む薬剤組成物、本発明の化合物及び組成物を用いて、炎症性疾患、とう痛、糖尿病疾患などのTNF- α 、IL-1 β 、IL-6及び／又はIL-8媒介性疾患を予防及び治療する方法、並びに本発明の化合物の調製に有用である中間体及び方法も含む。

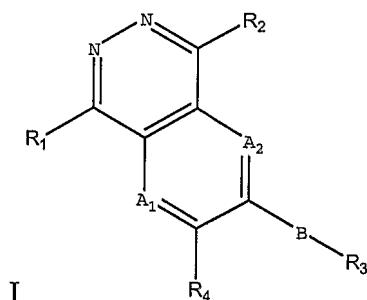
【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明の化合物は、その立体異性体、互変異性体、溶媒和化合物、薬剤として許容される塩、誘導体又はプロドラッグを含めて、一般式Iで定義される。

【0019】

【化9】



式中、 A^1 、 A^2 、 B 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は以下に示す通りである。本発明は、式 I の化合物の製造手順、及びかかる手順に有用である中間体も提供する。

【0020】

本発明の化合物は、種々のキナーゼ活性を調節することができる。例えば、一実施形態においては、本化合物は、p38 キナーゼ酵素を調節することができる。この目的で、本発明は、さらに、本明細書に記載の疾患など、キナーゼ媒介性疾患の治療、予防、急性期及び／又は慢性期治療のための本化合物の使用も規定する。例えば、本化合物は、炎症を含む疾患又は症状の予防及び治療に有用である。

【0021】

本発明は、さらに、かかるキナーゼ酵素を阻害することによって、障害を軽減し、緩和し、治療するのに有用である本化合物の1種類以上を含む医薬品の調製も提供する。例えば、一実施形態においては、本発明は、薬剤として許容される少なくとも1種類の担体に付随して、式 I の化合物の有効投与量を含む、薬剤組成物を提供する。

10

【0022】

上記は、本発明のある態様を単に要約したものであって、本発明を決して限定するものではなく、限定するものと解釈すべきでもない。本明細書に列挙するすべての特許及び他の刊行物を参照によりその全体を本明細書に援用する。

【発明を実施するための最良の形態】

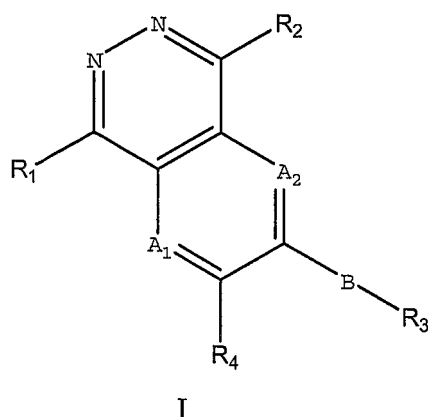
【0023】

本発明の一実施形態においては、本化合物は、その立体異性体、互変異性体、溶媒和化合物、薬剤として許容される塩、誘導体又はプロドラッグを含めて、一般式 I で定義される。

20

【0024】

【化10】



30

式中、

A^1 及び A^2 の各々は独立に CR^5 又は N であり、

B は、直接の結合、 $-(CR^5R^6)_m-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-O-$ 又は $-S(=O)_m-$ であり（式中、 m は 0、1 又は 2 である。）

40

R^1 は $-(CR^7R^7)_nX$ 又は $-(CR^7R^8)_nX$ であり（式中、 n は 0、1 又は 2 であり、 X は NR^7R^7 、 NR^7R^8 、 OR^7 、 SR^7 、 OR^8 、 SR^8 、 $C(O)R^7$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $COOR^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $COOR^8$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $C(S)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7C(S)R^7$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(S)NR^7R^7$ 、 $NR^7(COOR^7)$ 、 $OC(O)NR^7R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $C(S)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $NR^7C(S)R^8$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(S)NR^7R^8$ 、 $NR^7(COOR^8)$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 $S(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^7$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^7$ 、 $NR^7S(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2R^8$ 又は 5-8 員の単環式若しくは 6-12 員の

50

二環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、前記環構造は、 R^5 、 R^8 又は R^9 の1個以上の置換基で独立に置換されていてもよい。）、

R^2 は、H、ハロ、ハロアルキル、 NO_2 、CN、 OR^7 、 SR^7 、 NR^7R^8 、 $C(O)R^7$ 、 $COOR^7$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 $S(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2R^7$ 、 $NR^7S(O)_2R^8$ 、 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} -シクロアルキル又は C_{4-10} -シクロアルケニルであって、 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} -シクロアルキル及び C_{4-10} -シクロアルケニルの各々は、N、O及びSから選択される1-4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^8 又は R^9 の1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^3 は、部分若しくは完全飽和又は完全不飽和の5-8員の単環式、6-12員の二環式又は7-14員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子、三環式の場合には1-9個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、前記環構造は、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{16} 、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $C(S)R^{10}$ 、 $C(NCN)R^{10}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(S)R^{11}$ 、 $C(NCN)R^{11}$ 、 $C(O)C(O)R^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)SR^{10}$ 、 $C(O)C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)SR^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}(COOR^{10})$ 、 $NR^{10}(COOR^{11})$ 、 $NR^{10}C(O)C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 又は $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ の1個以上の置換基で独立に置換され、

R^4 は、H、ハロ、ハロアルキル、 NO_2 、CN、 NR^7R^7 、 NR^7R^8 、 OR^7 、 SR^7 、 $C(O)R^7$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $COOR^7$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7(COOR^7)$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 $S(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2R^7$ 、 $NR^7S(O)_2R^8$ 、 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} -シクロアルキル又は C_{4-10} -シクロアルケニルであって、 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} -シクロアルキル及び C_{4-10} -シクロアルケニルの各々は、N、O及びSから選択される1-4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^8 又は R^9 の1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^5 は、H、ハロ、ハロアルキル、 NO_2 、CN、 SR^7 、 OR^7 、 $C(O)R^7$ 、 $COOR^7$ 、 $OC(O)R^7$ 、 NR^7R^7 、 NR^7R^8 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^8$ 、 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} -シクロアルキル又は C_{4-10} -シクロアルケニルであって、 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} -シクロアルキル及び C_{4-10} -シクロアルケニルの各々は、N、O及びSから選択される1-4

10

20

30

40

50

個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^8 又は R^9 の 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^6 は、H、CN 又は 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} - シクロアルキル又は C_{4-10} - シクロアルケニルであって、 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} - シクロアルキル及び C_{4-10} - シクロアルケニルの各々は、N、O 及び S から選択される 1-4 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^8 又は R^9 の 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^7 は、H、 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} - シクロアルキル又は C_{4-10} - シクロアルケニルであって、 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} - シクロアルキル及び C_{4-10} - シクロアルケニルの各々は、N、O 及び S から選択される 1-4 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 NR^8R^9 、 NR^9R^9 、 OR^8 、 SR^8 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $COOR^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9(COOR^8)$ 、 $NR^9(COOR^9)$ 、 $OC(O)NR^8R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 、 R^8 又は R^9 の 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^8 は、部分若しくは完全飽和又は完全不飽和の 5-8 員の単環式、6-12 員の二環式又は 7-14 員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には 1-3 個のヘテロ原子、二環式の場合には 1-6 個のヘテロ原子、三環式の場合には 1-9 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子は O、N 又は S から選択され、前記環構造の各環は、 R^9 、オキソ、 NR^9R^9 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 又は部分的若しくは完全に飽和若しくは不飽和の 5-6 員の (O、N 又は S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^9 の 1-3 個の置換基で独立に置換されていてもよい) 炭素環の 1-5 個の置換基で独立に置換されていてもよく、

或いは、 R^7 と R^8 は一緒になって、飽和、部分不飽和又は完全不飽和の 5-6 員の単環式又は 7-10 員の二環式の炭素環 (O、N 又は S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^9 の 1-5 個の置換基で独立に置換されていてもよい) を形成し、

R^9 は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、アセチル、オキソ、 C_{1-10} - アルキル、 C_{2-10} - アルケニル、 C_{2-10} - アルキニル、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{4-10} - シクロアルケニル、 C_{1-10} - アルキルアミノ、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ、 C_{1-10} - アルコキシル、 C_{1-10} - チオアルコキシル又は飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和の 5-8 員の単環式、6-12 員の二環式若しくは 7-14 員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には 1-3 個のヘテロ原子、二環式の場合には 1-6 個のヘテロ原子、三環式の場合には 1-9 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子は O、N 又は S から選択され、 C_{1-10} - アルキル、 C_{2-10} - アルケニル、 C_{2-10} - アルキニル、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{4-10} - シクロアルケニル、 C_{1-10} - アルキルアミノ、 C_{1-10} - ジアルキルアミノ、 C_{1-10} - アルコキシル、 C_{1-10} - チオアルコキシル及び前記環構造の各環の各々は、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、ベンジル又はフェニルの 1-3 個の置

10

20

30

40

50

換基で独立に置換されていてもよく、

R^{10} は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、 C_{1-10} －アルキル、 C_{2-10} －アルケニル、 C_{2-10} －アルキニル、 C_{3-10} －シクロアルキル又は C_{4-10} －シクロアルケニルであって、 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} －シクロアルキル及び C_{4-10} －シクロアルケニルの各々は、N、O及びSから選択される1－4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^{11} 、 R^{12} 又は R^{16} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}R^{12}$ 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}(COOR^{11})$ 、 $NR^{12}(COOR^{12})$ 、 $OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $OC(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{11}$ 又は $NR^{12}S(O)_2R^{12}$ の1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^{11} は、部分若しくは完全飽和又は完全不飽和の5－8員の単環式、6－12員の二環式又は7－14員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1－3個のヘテロ原子、二環式の場合には1－6個のヘテロ原子、三環式の場合には1－9個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、前記環構造の各環は、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 又は R^{16} の1－5個の置換基で独立に置換されていてもよく、

或いは、 R^{10} と R^{11} は一緒になって、部分若しくは完全飽和又は完全不飽和の5－6員の炭素環（O、N又はSから選択される1－3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 又は R^{16} の1－5個の置換基で独立に置換されていてもよい）を形成し、

R^{12} は、H、 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} －アルコキシル又は C_{1-10} －チオアルキルであって、その各々は R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 又は R^{16} の1－5個の置換基で独立に置換されていてもよく、

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

R^{14} は、部分若しくは完全飽和又は完全不飽和の5－8員の単環式、6－12員の二環式又は7－14員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1－3個のヘテロ原子、二環式の場合には1－6個のヘテロ原子、三環式の場合には1－9個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、前記環構造の各環は、 R^{15} 又は R^{16} の1－5個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R^{15} は、H又は 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} －アルコキシル又は C_{1-10} －チオアルコキシルであって、その各々は R^{16} の1－5個の置換基で独立に置換

10

20

30

40

50

されていてもよく、

R^{16} は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、OH、 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、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、オキソ、アセチル、ベンジル、シクロプロピル、シクロブチル又は部分的若しくは完全に飽和若しくは不飽和の5-8員の単環式若しくは6-12員の二環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、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、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、ベンジル又はフェニルの1-5個の置換基で独立に置換されていてもよく、

10

但し、Bが直接の結合であり、 R^3 が、置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよい5若しくは6員のヘテロアリールであり、Xが NR^7R^8 （式中、 R^7 はH又は C_{1-10} -アルキルである。）であるときには、 R^8 は、置換されていてもよいフェニルでも、置換されていてもよい5若しくは6員のヘテロアリールでもない。

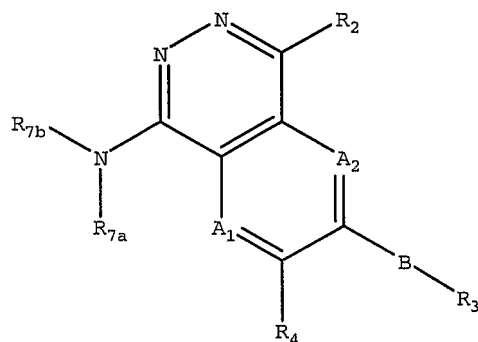
【0025】

別の実施形態においては、本明細書において提供される化合物又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和化合物、薬剤として許容される塩、誘導体若しくはプロドラッグは、式IIによって一般に定義される。

20

【0026】

【化11】



II

30

式中、

A^1 及び A^2 の各々は独立に CR^5 又は N であり、

B は、直接の結合、 $-(CR^5R^6)_m-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-O-$ 又は $-S(=O)_m-$ であり（式中、m は 0、1 又は 2 である。）

R^2 は、H、ハロ、ハロアルキル、 NO_2 、CN、 OR^{7a} 、 SR^{7a} 、 $NR^{7a}R^{7a}$ 、 $C(O)R^{7a}$ 、 $COOR^{7a}$ 、 $C(O)NR^{7a}R^{7a}$ 、 $C(O)NR^{7a}R^{7b}$ 、 $NR^{7a}C(O)R^{7a}$ 、 $NR^{7a}C(O)R^{7b}$ 、 $NR^{7a}C(O)NR^{7a}R^{7a}$ 、 $NR^{7a}C(O)NR^{7a}R^{7b}$ 、 $OC(O)NR^{7a}R^{7b}$ 、 $S(O)_2R^{7a}$ 、 $S(O)_2NR^{7a}R^{7a}$ 、 $S(O)_2NR^{7a}R^{7b}$ 、 $NR^{7a}S(O)_2R^{7a}$ 、 $NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$ 、 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} -シクロアルキル又は C_{4-10} -シクロアルケニルであって、 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} -シクロアルキル及び C_{4-10} -シクロアルケニルの各々は、N、O 及び S から選択される1-4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^{7a} 又は R^9 の1個以上の置換基で置換されていてもよく、

40

R^3 は、部分若しくは完全飽和又は完全不飽和の5-8員の単環式、6-12員の二環

50

式又は7-14員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子、三環式の場合には1-9個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、前記環構造は、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{16} 、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $C(S)R^{10}$ 、 $C(NCN)R^{10}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(S)R^{11}$ 、 $C(NCN)R^{11}$ 、 $C(O)C(O)R^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)SR^{10}$ 、 $C(O)C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)SR^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}(COOR^{10})$ 、 $NR^{10}(COOR^{11})$ 、 $NR^{10}C(O)C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 又は $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ の1個以上の置換基で独立に置換され、但し、 R^3 上の少なくとも1個の置換基は、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)SR^{10}$ 、 $C(O)SR^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}(COOR^{10})$ 、 $NR^{10}(COOR^{11})$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 又は $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ であり、

R^4 は、H、ハロ、ハロアルキル、 NO_2 、CN、 NR^7R^7 、 NR^7R^8 、 OR^7 、 SR^7 、 $C(O)R^7$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $COOR^7$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7(COOR^7)$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 $S(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2R^7$ 、 $NR^7S(O)_2R^8$ 、 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} -シクロアルキル又は C_{4-10} -シクロアルケニルであって、 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} -シクロアルキル及び C_{4-10} -シクロアルケニルの各々は、N、O及びSから選択される1-4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^8 又は R^9 の1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^5 は、H、ハロ、ハロアルキル、 NO_2 、CN、 SR^{7a} 、 OR^{7a} 、 $C(O)R^{7a}$ 、 $COOR^{7a}$ 、 $OC(O)R^{7a}$ 、 $NR^{7a}R^{7a}$ 、 $NR^{7a}R^{7b}$ 、 $C(O)NR^{7a}R^{7a}$ 、 $C(O)NR^{7a}R^{7b}$ 、 $NR^{7a}C(O)R^{7a}$ 、 $NR^{7a}C(O)R^8$ 、 $NR^7C(O)NR^{7a}R^8$ 、 $S(O)NR^{7a}R^{7b}$ 、 $S(O)_2NR^{7a}R^{7b}$ 、 $NR^{7a}S(O)NR^{7a}R^{7b}$ 、 $NR^{7a}S(O)_2NR^{7a}R^{7b}$ 、 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} -シクロアルキル又は C_{4-10} -シクロアルケニルであって、 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} -シクロアルキル及び C_{4-10} -シクロアルケニルの各々は、N、O及びSから選択される1-4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^8 又は R^9 の1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^6 は、H、CN又は 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} -シクロアルキル又は C_{4-10} -シクロアルケニルであって、 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} -シクロアルキル又は C_{4-10} -シクロアルケニルであって、

10

20

30

40

50

ーシクロアルキル及び C_{4-10} ーシクロアルケニルの各々は、N、O及びSから選択される1-4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^8 又は R^9 の1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^{7a} は、H、 C_{1-10} ーアルキル、 C_{2-10} ーアルケニル、 C_{2-10} ーアルキニル、 C_{3-10} ーシクロアルキル、 C_{4-10} ーシクロアルケニル又は部分的若しくは完全に飽和若しくは不飽和の5-8員の単環式若しくは6-12員の二環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 C_{1-10} ーアルキル、 C_{2-10} ーアルケニル、 C_{2-10} ーアルキニル、 C_{3-10} ーシクロアルキル、 C_{4-10} ーシクロアルケニル及び部分的又は完全に飽和の5-6員の複素環の各々は、 NR^8R^9 、 NR^9R^9 、 OR^8 、 SR^8 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $COOR^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9(COOR^8)$ 、 $NR^9(COOR^9)$ 、 $OC(O)NR^8R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 、 R^8 又は R^9 の1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^{7b} はH又は C_{1-10} ーアルキルであり、

或いは、 R^{7a} と R^{7b} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、飽和、部分不飽和又は完全不飽和の5-6員の単環式又は7-10員の二環式の複素環（O、N又はSから選択される1-3個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^8 又は R^9 の1-5個の置換基で独立に置換されていてもよい）を形成し、

R^8 は、部分若しくは完全飽和又は完全不飽和の5-8員の単環式、6-12員の二環式又は7-14員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子、三環式の場合には1-9個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、前記環構造の各環は、 R^9 、オキソ、 NR^9R^9 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 又は部分的若しくは完全に飽和若しくは不飽和の5-6員の炭素環（O、N又はSから選択される1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^9 の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよい）の1-5個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R^9 は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、オキソ、アセチル、 C_{1-10} ーアルキル、 C_{2-10} ーアルケニル、 C_{2-10} ーアルキニル、 C_{3-10} ーシクロアルキル、 C_{4-10} ーシクロアルケニル、 C_{1-10} ーアルキルアミノ、 C_{1-10} ージアルキルアミノ、 C_{1-10} ーアルコキシル、 C_{1-10} ーチオアルコキシル又は飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和の5-8員の単環式、6-12員の二環式若しくは7-14員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子、三環式の場合には1-9個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 C_{1-10} ーアルキル、 C_{2-10} ーアルケニル、 C_{2-10} ーアルキニル、 C_{3-10} ーシクロアルキル、 C_{4-10} ーシクロアルケニル、 C_{1-10} ーアルキルアミノ、 C_{1-10} ージアルキルアミノ、 C_{1-10} ーアルコキシル、 C_{1-10} ーチオアルコキシル及び前記環構造の環の各々は、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、ベンジル又はフェニルの1-5個の置換基で独立に置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

R^{10} は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル又は C_{4-10} -シクロアルケニルであって、 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} -シクロアルキル及び C_{4-10} -シクロアルケニルの各々は、N、O及びSから選択される1-4個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^{11} 、 R^{12} 又は R^{16} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}R^{12}$ 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}(COOR^{11})$ 、 $NR^{12}(COOR^{12})$ 、 $OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $OC(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{11}$ 又は $NR^{12}S(O)_2R^{12}$ の1個以上の置換基で置換されていてもよく、

10

R^{11} は、部分若しくは完全飽和又は完全不飽和の5-8員の単環式、6-12員の二環式又は7-14員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子、三環式の場合には1-9個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、前記環構造の各環は、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 又は R^{16} の1-5個の置換基で独立に置換されていてもよく、

20

或いは、 R^{10} と R^{11} は一緒になって、部分若しくは完全飽和又は完全不飽和の5-6員の炭素環(O、N又はSから選択される1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 又は R^{16} の1-5個の置換基で独立に置換されていてもよい)を形成し、

R^{12} は、H、 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} -アルコキシル又は C_{1-10} -チオアルキルであって、その各々は R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 又は R^{16} の1-5個の置換基で独立に置換されていてもよく、

30

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

R^{14} は、部分的若しくは完全に飽和若しくは不飽和の5-8員又は飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和の5-8員の単環式、6-12員の二環式、又は7-14員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子、三環式の場合には1-9個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、前記環構造の各環は、 R^{15} 又は R^{16} の1-5個の置換基で独立に置換されていてもよく、

40

R^{15} は、H又は 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} -アルコキシル又は C_{1-10} -チオアルコキシルであって、その各々は R^{16} の1-5個の置換基で独立に置換されていてもよく、

50

R^{16} は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、OH、 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、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、オキソ、アセチル、ベンジル、シクロプロピル、シクロブチル又は部分的若しくは完全に飽和若しくは不飽和の5-8員の単環式若しくは6-12員の二環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、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、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、ベンジル又はフェニルの1-5個の置換基で独立に置換されていてもよく、

10

但し、Bが直接の結合であり、 R^3 が、置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよい5若しくは6員のヘテロアリールであり、 R^{7b} がH又は C_{1-10} -アルキルであるときには、 R^{7a} は、置換されていてもよいフェニルでも、置換されていてもよい5若しくは6員のヘテロアリールでもない。

【0027】

したがって、本発明は、(1) Bが直接の結合であり、(2) R^3 が、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5員のヘテロアリール（特に、O、N及びSから選択される1-4個のヘテロ原子を含み、最高1個はO又はSである、ヘテロアリール）又は置換されていてもよい6員のヘテロアリール（特に、1-3個の窒素原子を含むヘテロアリール）であり、かつ(3) Xが、 NR^7R^8 であり（式中、 R^7 はH又は C_{1-10} -アルキルであり、 R^8 は、置換されていてもよいフェニル又は置換されていてもよい5員のヘテロアリール（特に、O、N及びSから選択される1-4個のヘテロ原子を含み、最高1個はO又はSである、ヘテロアリール）又は置換されていてもよい6員のヘテロアリール（特に、1-3個の窒素原子を含むヘテロアリール）である、式Iの化合物も式IIの化合物も含まない。

20

【0028】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式I又はIIの化合物は A^1 としてNを含む。

30

【0029】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式I又はIIの化合物は A^2 としてNを含む。

【0030】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式I又はIIの化合物は、 A^1 と A^2 の一方がNである化合物を含む。

【0031】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式I又はIIの化合物は、独立に、 A^1 と A^2 の両方としてNを含む。

【0032】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式I又はIIの化合物は、Bを直接の結合として含む。

40

【0033】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式I又はIIの化合物は、Bとして $-(CR^5R^6)_m-$ （式中、mは0、1又は2である。）を含む。

【0034】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式I又はIIの化合物は、Bとして $-C(=O)-$ を含む。

【0035】

50

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式 I 又は I I の化合物は、Bとして $-N(R^6)-$ を含む。

【0036】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式 I 又は I I の化合物は、Bとして $-O-$ を含む。

【0037】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式 I 又は I I の化合物は、Bとして $-S(=O)_m-$ (式中、mは0、1又は2である。)を含む。

【0038】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式 I の化合物は、 R^1 として $-C(R^7R^7)_nX$ 又は $-C(R^7R^8)_nX$ を含む。式中、nは0、1又は2であり、Xは、 NR^7R^7 、 NR^7R^8 、 OR^7 、 SR^7 、 OR^8 、 SR^8 、 $C(O)R^7$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $COOR^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $COOR^8$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $C(S)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7C(S)R^7$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(S)NR^7R^7$ 、 $NR^7(COOR^7)$ 、 $OC(O)NR^7R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $C(S)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $NR^7C(S)R^8$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(S)NR^7R^8$ 、 $NR^7(COOR^8)$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 $S(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^7$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^7$ 、 $NR^7S(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2R^8$ である。

10

20

【0039】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式 I の化合物は、 R^1 として5-8員の単環式又は6-12員の二環式環構造を含む。前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子を含んでもよく、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子を含んでもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、前記環構造は、 R^5 、 R^8 又は R^9 の1個以上の置換基で独立に置換されていてもよい。

【0040】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式 I 又は I I の化合物は、 R^2 としてH、ハロ、ハロアルキル、 NO_2 、CN、 OR^7 、 SR^7 、 NR^7R^8 、 $C(O)R^7$ 、 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} -シクロアルキル又は C_{4-10} -シクロアルケニルを含む。

30

【0041】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式 I 又は I I の化合物は、 R^2 として $COOR^7$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 $S(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2R^7$ 又は $NR^7S(O)_2R^8$ を含む。

【0042】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式 I 又は I I の化合物は、 R^2 としてH又は C_{1-10} -アルキルを含む。

40

【0043】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式 I の化合物は、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{16} 、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $C(S)R^{10}$ 、 $C(NCN)R^{10}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(S)R^{11}$ 、 $C(NCN)R^{11}$ 、 $C(O)C(O)R^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)SR^{10}$ 、 $C(O)C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)SR^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)$

50

) R^{11} 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}(COOR^{10})$ 、 $NR^{10}(COOR^{11})$ 、 $NR^{10}C(O)C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 又は $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ の1個以上の置換基を R^3 上に含んでいてもよい。

【0044】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式IIの化合物は、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 又は $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ の少なくとも1個の置換基を R^3 上に含む。

【0045】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式I又はIIの化合物は、2個の置換基、すなわち、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 又は $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ の第1の置換基と R^{16} の第2の置換基とを R^3 上に含む。

【0046】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式I又はIIの化合物は、 R^3 としてフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル又はベンゾイミダゾリルを含む。これらの各々は、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)R^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)SR^{10}$ 、 $C(O)SR^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}(COOR^{10})$ 、 $NR^{11}(COOR^{11})$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 又は $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ の1個の置換基と、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{16} 、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $C(S)R^{10}$ 、 $C(NCN)R^{10}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(S)R^{11}$ 、 $C(NCN)R^{11}$ 、 $C(O)C(O)R^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 、 $C(O)SR^{10}$ 、 $C(O)C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)SR^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 NR

10

20

30

40

50

$^{10}C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}(COOR^{10})$ 、 $NR^{10}(COOR^{11})$ 、 $NR^{10}C(O)C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 又は $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ の1-3個の必須でない置換基とを有する。

【0047】

別の実施形態においては、式I又はIIの化合物は、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 又は $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ の1個の置換基と R^{16} の0-3個の置換基とを R^3 上に含む。

10

【0048】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式I又はIIの化合物は、 R^4 としてH、ハロ、ハロアルキル、 NO_2 、CN、 NR^7R^7 、 NR^7R^8 、 OR^7 、 SR^7 、 $C(O)R^7$ 、 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} -シクロアルキル又は C_{4-10} -シクロアルケニルを含む。

20

【0049】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式I又はIIの化合物は、 R^4 として $OC(O)R^7$ 、 $COOR^7$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $NR^8C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7(COOR^7)$ 、 $OC(O)NR^7R^8$ 、 $S(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2R^7$ 、 $NR^7S(O)_2R^7$ を含む。

【0050】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式I又はIIの化合物は、 R^4 としてH又は C_{1-10} -アルキルを含む。

30

【0051】

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式I又はIIの化合物は、 A^1 としてN又は CR^5 を含み、 A^2 として CR^5 を含み、 R^3 としてフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアゾリル又はベンゾイミダゾリルを含む。

【0052】

40

別の実施形態においては、上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式Iの化合物は、 NR^7R^7 、 NR^7R^8 、 OR^7 、 SR^7 、 OR^8 、 SR^8 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $C(S)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7C(S)R^7$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(S)NR^7R^7$ 、 $NR^7(COOR^7)$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $C(S)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $NR^7C(S)R^8$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(S)NR^7R^8$ 、 $NR^7(COOR^8)$ 、 $S(O)_2NR^7R^7$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^7$ 、 $NR^7S(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2R^8$ 、又はフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ト

50

10

別の実施形態においては、

A^2 が CR^5 であり、

Bが直接の結合であり、

20

R^2 が H 又は C_{1-10} -アルキルであり、

40

50

$^0\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 又は $\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ の 1 個の置換基及び R^{16} の 0-3 個の置換基で置換され、

R^4 が H 又は C_{1-10} -アルキルであり、

R^5 が H 又は C_{1-10} -アルキルであり、

R^6 が H 又は C_{1-10} -アルキルであり、

R^7 が、H、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル又は C_{3-10} -シクロアルキルであって、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル及び C_{3-10} -シクロアルキルの各々は、N、O 及び S から選択される 1-4 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 NR^8R^9 、 NR^9R^9 、 OR^8 、 SR^8 、 OR^9 、 SR^9 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 COOR^8 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 COOR^9 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9(\text{COOR}^8)$ 、 $\text{NR}^9(\text{COOR}^9)$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 R^8 又は R^9 の 1-3 個の置換基で置換されていてもよく、

R^8 が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルであって、その各々は R^9 、オキソ、 NR^9R^9 、 OR^9 、 SR^9 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 COOR^9 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、又は部分的若しくは完全に飽和若しくは不飽和の 5-6 員の炭素環（O、N 又は S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^9 の 1-3 個の置換基で独立に置換されていてもよい）の 1-5 個の置換基で独立に置換されていてもよく、

或いは、 R^7 と R^8 が一緒になって、飽和、部分不飽和又は完全不飽和の 5-6 員の単環式又は 7-10 員の二環式の炭素環（O、N 又は S から選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^9 の 1-5 個の置換基で独立に置換されていてもよい）を形成し、

R^9 が、H、ハロ、ハロアルキル、CN、OH、 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} -チオアルコキシル又は飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和の 5-8 員の単環式、6-12 員の二環式若しくは 7-14 員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には 1-3 個のヘテロ原子、二環式の場合には 1-6 個のヘテロ原子、三環式の場合には 1-9 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子は O、N 又は S から選択され、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシル及び前記環構造の環の各々は、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、ジブ

10

20

30

40

50

ロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ベンジル又はフェニルの 1-5 個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R^{10} が、H、ハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル又は C_{3-10} -シクロアルキルであって、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル及び C_{3-10} -シクロアルキルの各々は、N、O及びSから選択される 1-4 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^{11} 、 R^{12} 又は R^{16} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}R^{12}$ 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}(COOR^{11})$ 、 $NR^{12}(COOR^{12})$ 、 $OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $OC(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{11}$ 又は $NR^{12}S(O)_2R^{12}$ の 1-3 個の置換基で置換されていてもよく、

10

R^{11} が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルであって、その各々は、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 又は R^{16} の 1-5 個の置換基で独立に置換されていてもよく、

20

或いは、 R^{10} と R^{11} が一緒になって、部分若しくは完全飽和又は完全不飽和の 5-6 員の炭素環 (O、N又はSから選択される 1-3 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 又は R^{16} の 1-5 個の置換基で独立に置換されていてもよい) を形成し、

R^{12} が、H、 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} -アルコキシ又は C_{1-10} -チオアルキルであって、その各々は R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 又は R^{16} の 1-3 個の置換基で独立に置換されていてもよく、

30

R^{13} が、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{15}$ 、 OR^{14} 、 SR^{14} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $C(O)R^{14}$ 、 $OC(O)R^{14}$ 、 $COOR^{14}$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{15}(COOR^{14})$ 、 $NR^{15}(COOR^{15})$ 、 $OC(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{15}$ 、 $S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{14}S(O)_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{15}S(O)_2NR^{15}R^{15}$ 、 $NR^{14}S(O)_2R^{14}$ 又は $NR^{15}S(O)_2R^{15}$ であり、

40

R^{14} が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル

50

及びシクロヘプチルであって、その各々は、 R^{15} 又は R^{16} の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R^{15} が、H又は 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} -アルコキシ又は C_{1-10} -チオアルコキシであって、その各々は R^{16} の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R^{16} が、H、ハロ、ハロアルキル、CN、OH、 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、tert-ブチル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、オキソ、アセチル、ベンジル、シクロプロピル、シクロブチル又は部分的若しくは完全に飽和又は不飽和の5-8員の単環式若しくは6-12員の二環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、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、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、ベンジル又はフェニルの1-5個の置換基で独立に置換されていてもよい、

式Iの化合物を提供する。

【0054】

別の実施形態においては、本化合物は、

A^1 が CR^5 であり、

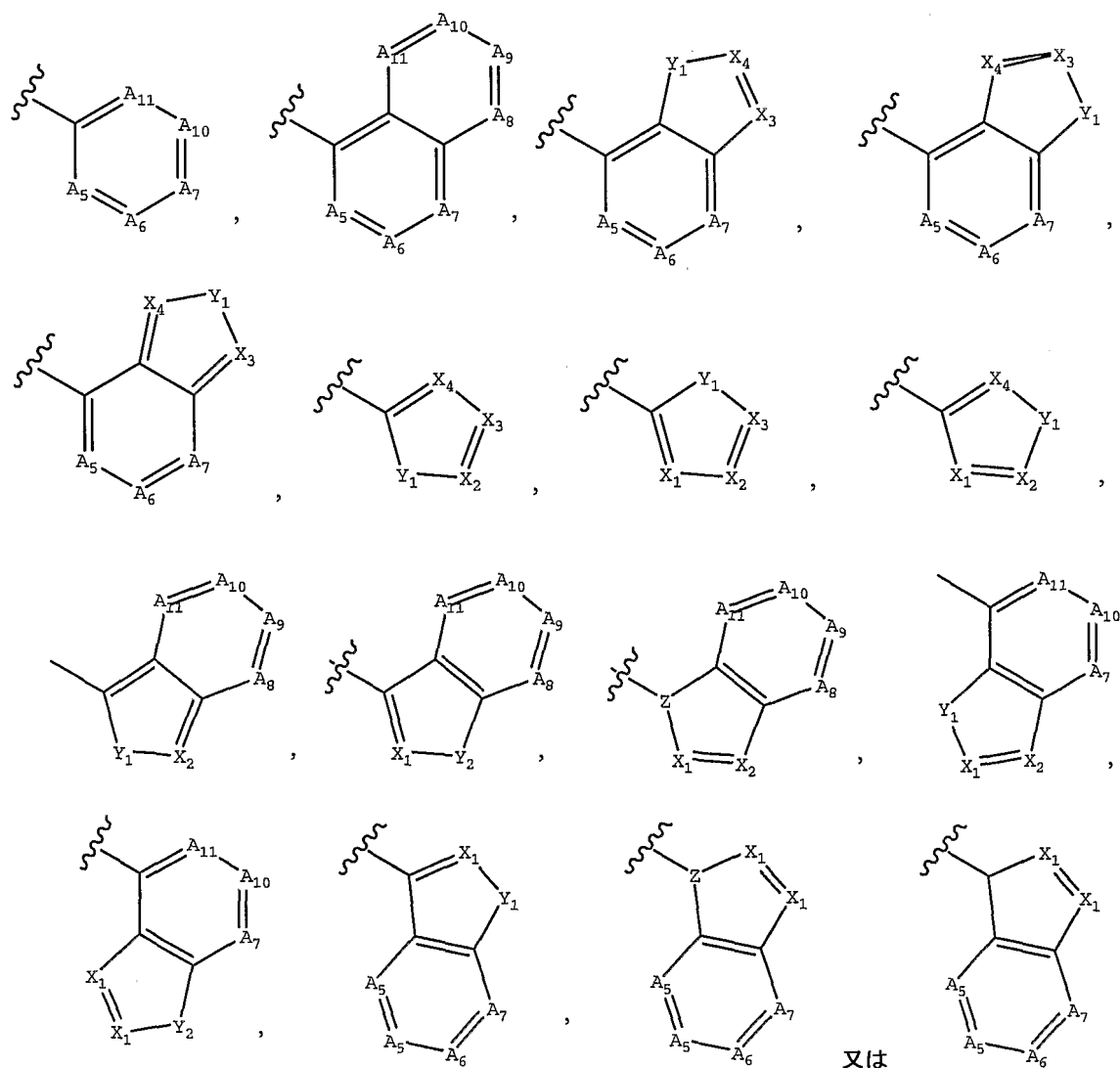
R^1 が、 NR^7R^7 、 NR^7R^8 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $S(O)_2NR^7R^7$ 、 $NR^7S(O)_2R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2R^8$ 又はフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルから選択される環構造であって、該環構造は、 R^7 、 R^8 、 R^9 、オキソ、 OR^7 、 SR^7 、 $C(O)R^7$ 、 NR^7R^7 、 NR^7R^8 、 OR^8 、 SR^8 、 $C(O)R^8$ 、 $COOR^7$ 、 $OC(O)R^7$ 、 $COOR^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $C(O)NR^7R^7$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^7$ 、 $NR^7C(O)NR^7R^8$ 、 $S(O)_2NR^7R^7$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^7S(O)_2NR^7R^7$ 又は $NR^7S(O)_2NR^7R^8$ の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R^2 がHであり、

R^3 が

【0055】

【化 1 2】



であり（式中、

A^6 と A^7 の一方は CR^{3a} であり、 A^6 と A^7 の他方は CR^{3b} 又はNであり、

A^5 、 A^8 、 A^9 、 A^{10} 及び A^{11} の各々は独立に CR^{3b} 又はNであり、

X^2 は CR^{3a} であり、

X^1 、 X^3 及び X^4 の各々は独立に CR^{3b} 又はNであり、

Y^1 は $CR^{3b}R^{3c}$ 、 NR^{3c} 、O又はSであり、

Y^2 は $CR^{3a}R^{3b}$ 又は NR^{3a} であり、

ZはCH又はNであり、

R^{3a} は、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 又は $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ であり、

R^{3b} は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル又は C_{3-10} -シクロアルキルであり、

R^{3c} はH、CN又は C_{1-10} -アルキルである。）

R^4 がHであり、

R^5 がHであり、

R^6 がHであり、

10

20

30

40

50

R^7 が、H、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル又は C_{3-6} -シクロアルキルであって、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル及び C_{3-6} -シクロアルキルの各々は NR^8R^9 、 NR^9R^9 、 OR^8 、 SR^8 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $COOR^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9(COOR^8)$ 、 $NR^9(COOR^9)$ 、 $OC(O)NR^8R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 、 R^8 又は R^9 の1-3個の置換基で置換されていてもよく、

10

R^8 が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルであって、その各々が R^9 、オキソ、 NR^9R^9 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 又は部分的若しくは完全に飽和若しくは不飽和の5-6員の炭素環（O、N又はSから選択される1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^9 の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよい）の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

20

或いは、 R^7 と R^8 が一緒になって、飽和、部分不飽和又は完全不飽和の5-6員の単環式又は7-10員の二環式の炭素環（O、N又はSから選択される1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^9 の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよい）を形成し、

R^9 が、H、ハロ、ハロアルキル、CN、OH、 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} -チオアルコキシル又は飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和の5-8員の単環式、6-12員の二環式若しくは7-14員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子、三環式の場合には1-9個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{4-10} -シクロアルケニル、 C_{1-10} -アルキルアミノ、 C_{1-10} -ジアルキルアミノ、 C_{1-10} -アルコキシル、 C_{1-10} -チオアルコキシル及び前記環構造の環の各々は、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、ベンジル又はフェニルの1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

30

40

R^{10} が、H、ハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル又は C_{3-10} -シクロアルキルであって、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル及び C_{3-10} -シクロアルキルの各々は、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{16} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}R^{12}$ 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{12}$

50

、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{12}(\text{COOR}^{11})$ 、 $\text{NR}^{12}(\text{COOR}^{12})$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 又は $\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ の1-3個の置換基で置換されているとしてもよく、

R^{11} が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルであって、その各々は、 R^{12} 、 R^{13} 又は R^{16} の1-3個の置換基で独立に置換されているとしてもよい、

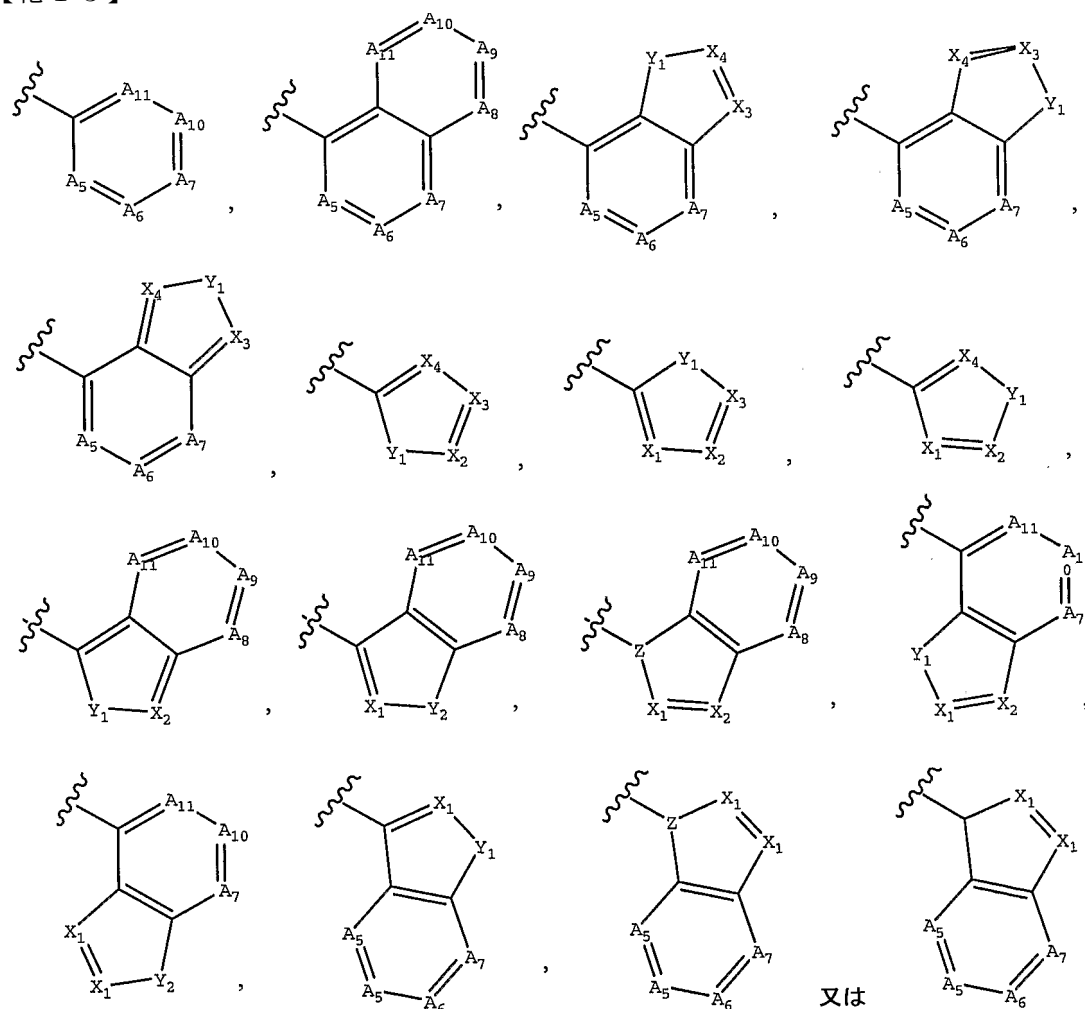
直前の式 I の実施形態によって一般に定義される。

【0056】

別の実施形態においては、式 I I の化合物の上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、本化合物は、 R^3 が、

【0057】

【化13】



である、上記式 I 又は I I によって一般に定義される。式中、

10

20

30

40

50

A^6 と A^7 の一方は CR^{3a} であり、 A^6 と A^7 の他方は CR^{3b} 又は N であり、
 A^5 、 A^8 、 A^9 、 A^{10} 及び A^{11} の各々は独立に CR^{3b} 又は N であり、
 X^2 は CR^{3a} であり、
 X^1 、 X^3 及び X^4 の各々は独立に CR^{3b} 又は N であり、
 Y^1 は $CR^{3b}R^{3c}$ 、 NR^{3c} 、 O 又は S であり、
 Y^2 は $CR^{3a}R^{3b}$ 又は NR^{3a} であり、
 Z は CH 又は N であり、
 R^{3a} は、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 又は $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ であり、
 R^{3b} は、 H 、ハロ、ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル又は C_{3-10} -シクロアルキルであり、
 R^{3c} は H 、 CN 又は C_{1-10} -アルキルである。

10

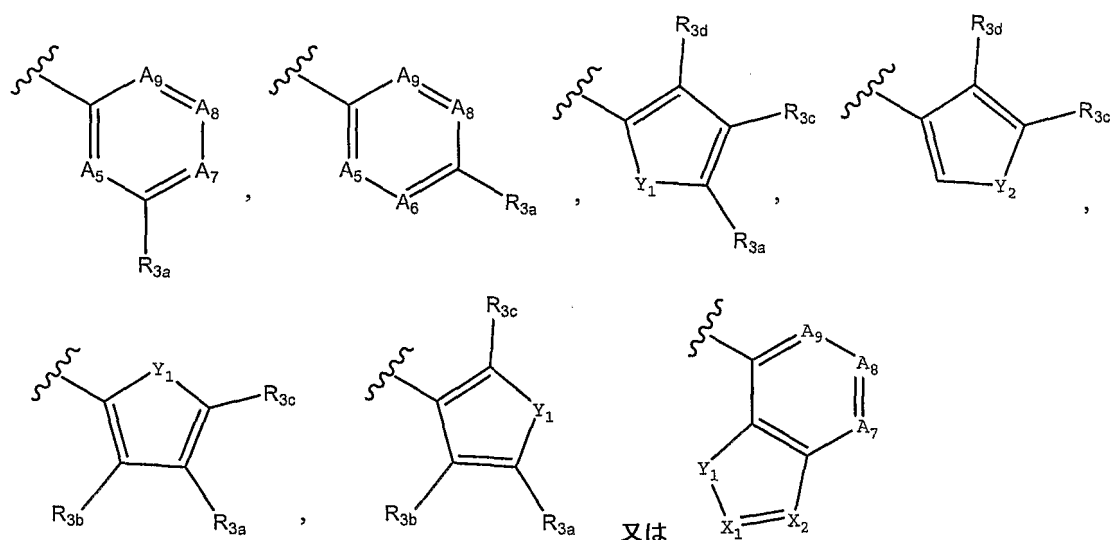
【0058】

別の実施形態においては、式 I I の化合物の上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、本化合物は、 R^3 が、

【0059】

20

【化14】



30

である、上記式 I 又は I I によって一般に定義される。式中、

A^5 、 A^6 及び A^7 の各々は独立に CR^{3b} 又は N であり、
 A^8 は CR^{3c} 又は N であり、
 A^9 は CR^{3d} 又は N であり、
 Y^1 は O 又は S であり、
 Y^2 は NR^{3a} であり、
 R^{3a} は、 $NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}S(O)_2R^{10}$ 又は $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ であり、
 R^{3b} は、 H 、ハロ、ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル又は C_{3-10} -シクロアルキルであり、

40

50

R^{3c} は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル又は C_{3-10} -シクロアルキルであり、

R^{3d} は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル又は C_{3-10} -シクロアルキルであり、

或いは、 R^{3c} と R^{3d} は、これらが結合している原子と一緒に、ハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、 NH_2 、 C_{1-10} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル又は C_{3-10} -シクロアルキルの1-3個の置換基で置換されていてもよい、フェニル又はテトラヒドロフラニル環構造を形成する。

10

【0060】

別の実施形態においては、式 I I の化合物の上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式 I I の化合物は、 R^{7a} と R^{7b} が結合している窒素と一緒にあって、飽和、部分不飽和又は完全不飽和の5-6員の単環式又は7-10員の二環式の複素環（O、N又はSから選択される1-3個の追加のヘテロ原子を含んでもよく、 R^8 又は R^9 の1-5個の置換基で独立に置換されていてもよい）を形成している R^{7a} と R^{7b} を含む。

【0061】

別の実施形態においては、式 I I の化合物の上記又は下記実施形態のいずれかに関連して、式 I I の化合物は、 R^{7a} と R^{7b} が結合している窒素と一緒にあって、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される複素環を形成している R^{7a} と R^{7b} を含む。前記環は R^8 又は R^9 の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよい。

20

【0062】

別の実施形態においては、本化合物は、

A^1 が CR^5 又はNであり、

A^2 が CR^5 であり、

Bが直接の結合であり、

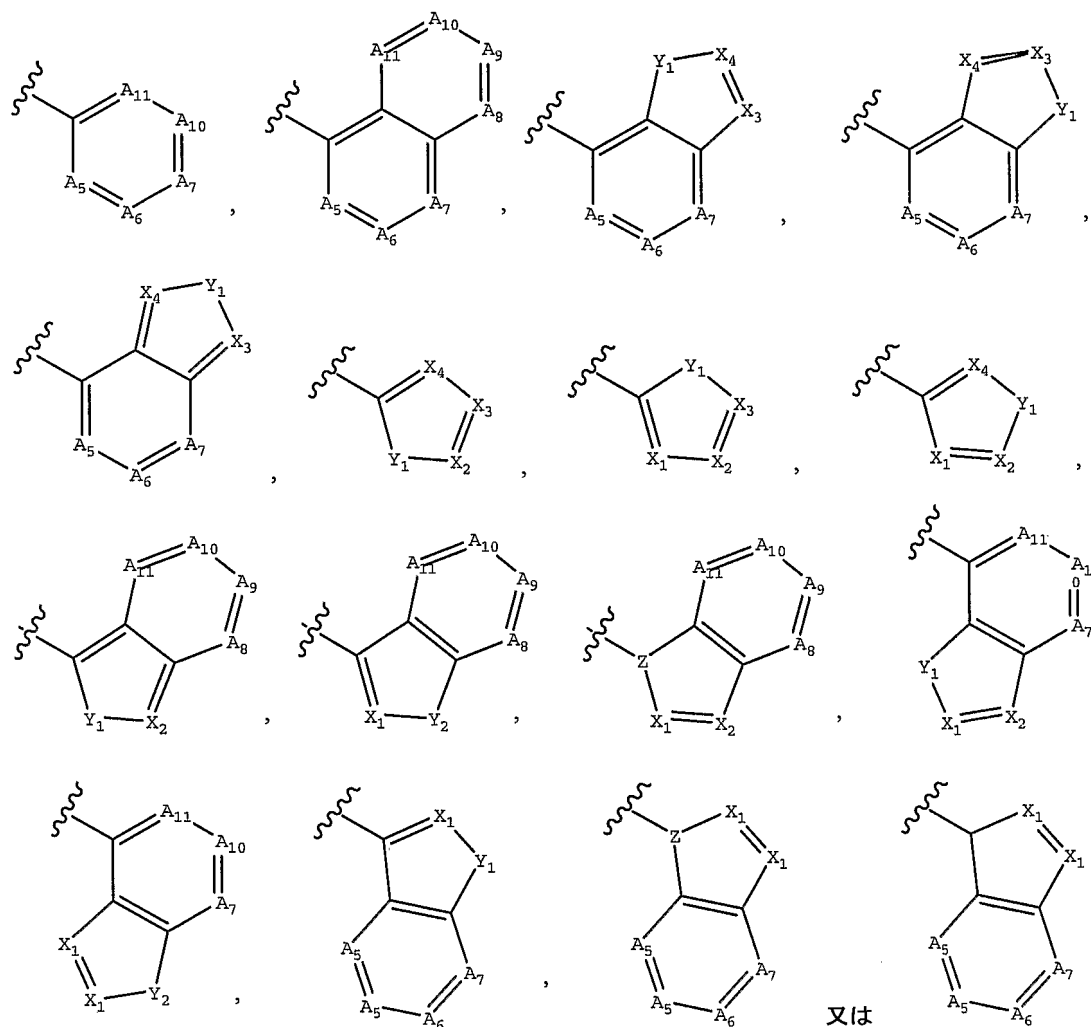
R^2 がH又は C_{1-10} -アルキルであり、

R^3 が

【0063】

30

【化 15】



であり（式中、

A⁶とA⁷の一方はCR^{3a}であり、A⁶とA⁷の他方はCR^{3b}又はNであり、
 A⁵、A⁸、A⁹、A¹⁰及びA¹¹の各々は独立にCR^{3b}又はNであり、
 X²はCR^{3a}であり、
 X¹、X³及びX⁴の各々は独立にCR^{3b}又はNであり、
 Y¹はCR^{3b}R^{3c}、NR^{3c}、O又はSであり、
 Y²はCR^{3a}R^{3b}又はNR^{3a}であり、
 ZはCH又はNであり、
 R^{3a}は、NR¹⁰R¹⁰、NR¹⁰R¹¹、C(O)NR¹⁰R¹⁰、C(O)NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰C(O)R¹⁰、NR¹⁰C(O)R¹¹、NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰、NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹¹、S(O)₂NR¹⁰R¹⁰、S(O)₂NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰S(O)₂NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰S(O)₂R¹⁰又はNR¹⁰S(O)₂R¹¹であり、

R^{3b}は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、NO₂、NH₂、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル又はC₃₋₁₀-シクロアルキルであり、

R^{3c}は、H、ハロ、ハロアルキル、CN、NO₂、NH₂、C₁₋₁₀-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル又はC₃₋₁₀-シクロアルキルである。）、

R⁴がH又はC₁₋₁₀-アルキルであり、

R⁵がH又はC₁₋₁₀-アルキルであり、

R^6 が H であり、

R^{7a} が、H、 C_{1-10} －アルキル、 C_{3-6} －シクロアルキル又は部分的若しくは完全に飽和の 5－6 員の複素環であり、 C_{1-10} －アルキル、 C_{3-6} －シクロアルキル及び部分的又は完全に飽和の 5－6 員の複素環の各々は、 NR^8R^9 、 NR^9R^9 、 OR^8 、 SR^8 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^8$ 、 $OC(O)R^8$ 、 $COOR^8$ 、 $C(O)R^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^8$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^8R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9(COOR^8)$ 、 $NR^9(COOR^9)$ 、 $OC(O)NR^8R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)_2NR^8R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^8R^9$ 、 $NR^9S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^8$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 、 R^8 又は R^9 の 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

10

R^{7b} が H 又は C_{1-10} －アルキルであり、

或いは、 R^{7a} と R^{7b} が、これらが結合している窒素と一緒にあって、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル及びピペラジニルから選択される複素環を形成し、前記環は R^8 又は R^9 の 1－3 個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R^8 が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルであって、その各々が R^9 、オキソ、 NR^9R^9 、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $COOR^9$ 、 $C(O)NR^9R^9$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9R^9$ 、 $OC(O)NR^9R^9$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)_2NR^9R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 又は部分的若しくは完全に飽和又は不飽和の 5－6 員の炭素環（O、N 又は S から選択される 1－3 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^9 の 1－3 個の置換基で独立に置換されていてもよい）の 1－3 個の置換基で独立に置換されていてもよく、

20

30

R^9 が、H、ハロ、ハロアルキル、CN、OH、 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、又はフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル及びジオキソジニルから選択される環構造であって、 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} －チオアルコキシル及び環構造の各々は、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、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、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、ベンジル又はフェニルの 1－3 個の置換基で独立に置換されていてもよく、

40

R^{10} が、H、ハロ、ハロアルキル、CN、 NO_2 、 C_{1-10} －アルキル、 C_{2-10} －アルケニル又は C_{3-10} －シクロアルキルであって、 C_{1-10} －アルキル、 C_{2-10}

50

-10 -アルケニル及び C_{3-10} -シクロアルキルの各々は、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{16} 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}R^{12}$ 、 OR^{11} 、 SR^{11} 、 OR^{12} 、 SR^{12} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $COOR^{11}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $COOR^{12}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}(COOR^{11})$ 、 $NR^{12}(COOR^{12})$ 、 $OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $OC(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)_2R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{11}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{11}$ 又は $NR^{12}S(O)_2R^{12}$ の1-3個の置換基で置換されていてもよく、

10

R^{11} が、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、ジオキソジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルであって、その各々は、 R^{12} 、 R^{13} 又は R^{16} の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよい、

20

或いは、 R^{10} と R^{11} が一緒になって、部分若しくは完全飽和又は完全不飽和の5-6員の炭素環(O、N又はSから選択される1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 又は R^{16} の1-5個の置換基で独立に置換されていてもよい)を形成し、

R^{12} が、H、 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} -アルコキシ又は C_{1-10} -チオアルキルであって、その各々は R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 又は R^{16} の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

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

30

R^{14} が、部分的若しくは完全に飽和若しくは不飽和の5-8員又は飽和、部分不飽和若しくは完全不飽和の5-8員の単環式、6-12員の二環式、又は7-14員の三環式環構造であって、前記環構造は炭素原子で形成され、単環式の場合には1-3個のヘテロ原子、二環式の場合には1-6個のヘテロ原子、三環式の場合には1-9個のヘテロ原子を含んでいてもよく、前記ヘテロ原子はO、N又はSから選択され、前記環構造の各環は、 R^{15} 又は R^{16} の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

40

R^{15} が、H又は 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} -アルコキシ又は C_{1-10} -チオアルコキシであって、その各々は R^{16} の1-3個の置換基で独立に置換されていてもよく、

R^{16} が、H、ハロ、ハロアルキル、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、OH、メチル、メ

50

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、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、オキソ、アセチル、ベンジル、又はフェニル、ピリジル、チオフェニル、フリル、テトラヒドロフリル、ピロリル、ピラゾリル、チエノーピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、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、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、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、シクロプロピル、シクロブチル、アゼチジニル、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選択される環構造であって、前記環構造は、ハロ、ハロアルキル、CN、NO₂、NH₂、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、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、ベンジル又はフェニルの1-3個の置換基で独立に置換されていてもよい、式I Iによって一般に定義される。

10

【0064】

さらに別の実施形態においては、式Iの化合物は、以下に記載する実施例を含む。

【0065】

定義

20

以下の定義は、本明細書に記載する発明を理解する一助となるはずである。

【0066】

本明細書において使用する「作動物質」及び「作動物質の」という用語は、Tie-2及びLckを含めて、酵素、受容体などの生体分子の生物活性を、直接的又は間接的に、実質的に誘導、促進又は増強することができる分子を指し、又は記述する。

【0067】

「含む」という用語は、範囲が限定的ではなく、指定の成分を含むが、他の要素も除外されないことを意味する。

【0068】

「H」という用語は単一の水素原子を表す。この基は、例えば、酸素原子と結合してヒドロキシル基を形成し得る。

30

【0069】

「C_{α-β}アルキル」という用語は、単独で、又は「ハロアルキル」、「アルキルアミノ」などの他の用語内で用いるときには、(C₁-C₁₀など) αからβ個の炭素原子を有する直鎖基又は分枝基を包含する。「アルキル」基という用語は、1から約6個の炭素原子を有する「低級アルキル」基を含む。かかる基の例としては、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、ヘキシルなどが挙げられる。「アルキレニル」という用語は、メチレニル、エチレニルなどの二価架橋アルキル基を包含する。

【0070】

40

「アルケニル」という用語は、単独で、又は組み合わせて用いたときに、2から10個の炭素原子を含む部分中に少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖基又は分枝基を包含する。アルケニル基には、2から約6個の炭素原子を有する「低級アルケニル」基、例えば、2から約4個の炭素原子を有する「低級アルケニル」基が含まれる。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、ブテニル及び4-メチルブテニルが挙げられるが、これらだけに限定されない。「アルケニル」及び「低級アルケニル」という用語は、当業者には理解されるように、「シス」及び「トランス」配向又は「E」及び「Z」配向を有する基を包含する。

【0071】

「アルキニル」という用語は、単独で、又は組み合わせて用いたときに、少なくとも1

50

個の炭素－炭素三重結合と2から10個の炭素原子とを有する直鎖基又は分枝基を表す。アルキニル基の例としては、2から約6個の炭素原子を有する「低級アルキニル」基、例えば、2から約4個の炭素原子を有する低級アルキニル基が挙げられる。かかる基の例としては、エチニル、プロピニル（プロパルギル）、ブチニルなどが挙げられるが、これらだけに限定されない。

【0072】

「アルコキシ」又は「アルコキシル」という用語は、単独で、又は組み合わせて用いたときに、1個以上の炭素原子のアルキル部分を各々有する直鎖又は分枝含酸素基を包含する。アルコキシ基という用語は、1から6個の炭素原子を有する「低級アルコキシ」基を含む。かかる基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ及びtert-ブトキシが挙げられる。アルコキシ基は、フルオロ、クロロ、ブロモなどの1個以上のハロ原子でさらに置換して「ハロアルコキシ」基となり得る。かかる基の例としては、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ及びフルオロプロポキシが挙げられる。

【0073】

単独で、又は組み合わせて用いたときに、「アリール」という用語は、1個、2個、さらには3個の、融合していてもよい環を含む炭素環式芳香族部分を意味する。「アリール」環構造のすべての環が芳香族である必要はなく、芳香環と融合した環は、部分不飽和でも完全不飽和でもよく、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子を含み得る。したがって、「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、ジヒドロベンザフラニル、アントラセニル、インダニル、ベンゾジオキサジニルなどの芳香族基を包含する。別段の記載がない限り、「アリール」基は、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アルコキシ及び低級アルキルアミノなどを含めて、1から5個の置換基などで置換されていてもよい。－O－CH₂－O－又は－O－CH₂－CH₂－O－で置換されたフェニルは、アリールベンゾジオキサリル置換基を形成する。

【0074】

本明細書では「シクロアルキル」とも称する「炭素環式」という用語は、単独で、又は組み合わせて用いたときに、1個（「単環式」）、2個（「二環式」）、さらには3個（「三環式」）の融合していてもよい環を含み、炭素原子で形成された、部分飽和又は完全飽和の環部分を意味する。飽和炭素環式基の例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンなどの3から6員の飽和単環式基、及びシクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエンなどの部分飽和単環式基が挙げられる。部分飽和基は、下記「シクロアルケニル」という用語にも包含される。

【0075】

「環」及び「環構造」という用語は、示した数の原子を含む環を指し、該原子は、炭素であり、指定する場合には、窒素、酸素、硫黄などのヘテロ原子である。「単環式環構造」、「二環式環構造」など、原子数を指定しない場合には、原子数は、単環式では5－8個、二環式環では6－12個である。環自体、及び環上の任意の置換基は、安定な化合物を形成することができる任意の原子と結合し得る。「非芳香族」環又は環構造という用語は、二環式又は三環式環構造中の、全部である必要はないが、少なくとも1個の環が非芳香族であることを表す。

【0076】

各個々の環に関して「部分若しくは完全飽和又は完全不飽和」及び「飽和、部分不飽和又は完全不飽和」という用語は、完全に芳香族（完全不飽和）、部分的に芳香族（すなわち、部分飽和）又は（その中に二重結合も三重結合も含まない）完全飽和である環を指す。かかる指定のない場合には、（二環式又は三環式の場合には）環構造中の各環（単環）が、完全に芳香族でも、部分的に芳香族でも、完全飽和でもよく、最高5個の置換基で置換されていてもよいことが企図される。

【0077】

「シクロアルケニル」という用語は、単独で、又は組み合わせて用いたときに、構造中に少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する、構造中に1個、2個、さらには3個の環を含む部分飽和又は完全飽和のシクロアルキルを意味する。シクロアルケニル基の例としては、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン及びシクロヘキセンを含めて、但しこれらだけに限定されない化合物などの C_3-C_6 環が挙げられる。この用語は、「シクロアルキルジエニル」化合物など、2個以上の炭素-炭素二重結合を有する炭素環式基も含む。シクロアルキルジエニル基の例としては、シクロペンタジエン及びシクロヘプタジエンが挙げられるが、これらだけに限定されない。

【0078】

「ハロ」という用語は、単独で、又は組み合わせて用いたときに、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子などのハロゲンを意味する。

【0079】

「ハロアルキル」という用語は、単独で、又は組み合わせて用いたときに、アルキル炭素原子のいずれか1個以上が上記ハロで置換された基を包含する。例えば、この用語は、モノハロアルキル基、ジハロアルキル基、及びパーハロアルキルなどのポリハロアルキル基を含む。モノハロアルキル基は、例えば、ヨード、ブロモ、クロロ又はフルオロ原子を基内に含み得る。ジハロ及びポリハロアルキル基は、同じハロ原子の2個以上又は異なるハロ基の組合せを含み得る。「低級ハロアルキル」は、1-6個の炭素原子を有する基を包含し、例えば、1から3個の炭素原子を有する低級ハロアルキル基を包含する。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが挙げられる。本明細書では「パーフルオロアルキル」は、全水素原子がフルオロ原子で置換されたアルキル基を指す。例としては、トリフルオロメチル及びペンタフルオロエチルが挙げられる。

【0080】

本明細書では「ヘテロアリール」という用語は、単独で、又は組み合わせて、炭素原子で形成され、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子を有する完全不飽和（芳香族）環部分を意味する。この環部分又は環構造は、1個（「単環式」）、2個（「二環式」）、さらには3個（「三環式」）の融合していてもよい環を含み得る。「ヘテロアリール」環構造のすべての環が芳香族である必要はなく、それと（芳香族複素環と）融合した環は、部分飽和でも完全飽和でもよく、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子を含んでいてもよい。「ヘテロアリール」という用語は、 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ 又は $-S-S-$ の環構成成分を有する環を含まない。

【0081】

不飽和ヘテロアリール基の例としては、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、プリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル [例えば、4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル] 及びテトラゾールを含めて、1から4個の窒素原子を含む5及び6員の不飽和ヘテロモノシクリル基；例えば、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、アザ-キナゾリニルなどを含めて、1から4個の窒素原子を含む7から10員の不飽和ヘテロビシクリル基；酸素原子を含む5及び6員の不飽和複素単環式基、例えば、ピラニル、2-フリル、3-フリル、ベンゾフリルなど；硫黄原子を含む5から6員の不飽和複素単環式基、例えば、2-チエニル、3-チエニル、ベンゾチエニルなど；1から2個の酸素原子と1から3個の窒素原子とを含む5及び6員の不飽和複素単環式基、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル [例えば、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル]；1から2個の硫黄原子と1から3個の窒素原子とを含む5から6員の不飽和複素単環式基、例えば、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル [例えば、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チア

ジアゾリル] が挙げられる。

【0082】

「複素環式」という用語は、単独で、又は組み合わせて用いたときに、1個、2個、さらには3個の融合していてもよい環を含み、炭素原子で形成され、N、O又はSから選択される1個以上のヘテロ原子を含む、部分飽和又は完全飽和の環部分を意味する。飽和複素環式基の例としては、1から4個の窒素原子を含む3から6員の飽和複素単環式基〔例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピペラジニル〕、1から2個の酸素原子と1から3個の窒素原子とを含む3から6員の飽和複素単環式基〔例えば、モルホリニル〕、1から2個の硫黄原子と1から3個の窒素原子とを含む3から6員の飽和複素単環式基〔例えば、チアゾリジニル〕が挙げられる。部分飽和ヘテロシク
10
ロチアゾリルが挙げられる。

【0083】

「ヘテロアリール」という用語は、5若しくは6員のヘテロアリール基がアリール基と融合／縮合した二環式基、又は1から5個の窒素原子を含む不飽和縮合複素環式基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル〔例えば、テトラゾロ〔1, 5-b〕ピリダジニル〕；1から2個の酸素原子と1から3個の窒素原子とを含む不飽和縮合複素環式基〔例えばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル〕；1から2個の硫黄原子と1から3個の窒素原子とを含む不飽和縮合複素環式基〔例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル〕並びに1から2個の酸素又は硫黄原子を含む飽和、部分不飽和及び不飽和縮合複素環式基〔例えばベンゾフリル、ベンゾチエニル、2, 3-ジヒドロベンゾ〔1, 4〕ジオキシニル及びジヒドロベンゾフリル〕も包含する。複素環式基の例としては、5から10員の融合基又は非融合基が挙げられる。
20

【0084】

部分飽和及び飽和のヘテロシクリルの例としては、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〕ジオキサニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフリル、イソクロマニル、クロマニル、1, 2-ジヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-3-アザ-フルオレニル、5, 6, 7-トリヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ〔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〕イソチアゾル-6-イル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル、ジヒドロチアゾリルなどが挙げられるが、これらだけに限定されない。
30

【0085】

「アルキルアミノ」という用語は、アミノ基が1個のアルキル基で独立に置換された「N-アルキルアミノ」を含む。好ましいアルキルアミノ基は、1から6個の炭素原子を有する「低級アルキルアミノ」基である。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有する低級アルキルアミノ基である。かかる低級アルキルアミノ基の例としては、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-プロピルアミノ、N-イソプロピルアミノなどが挙げられる。
40

【0086】

「ジアルキルアミノ」という用語は、アミノ基が2個のアルキル基で独立に置換された「N, N-ジアルキルアミノ」を含む。好ましいアルキルアミノ基は、1から6個の炭素原子を有する「低級アルキルアミノ」基である。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有する低級アルキルアミノ基である。かかる低級アルキルアミノ基の例としては、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノなどが挙げられる。

【0087】

10

20

30

40

50

「カルボキシ」又は「カルボキシル」という用語は、単独で使用しても、「カルボキシアルキル」など他の用語と一緒に使用しても、 $\text{-CO}_2\text{H}$ を表す。

【0088】

「カルボニル」という用語は、単独で使用しても、「アミノカルボニル」など他の用語と一緒に使用しても、 -(C=O)- を表す。

【0089】

「アミノカルボニル」という用語は、式 -C(=O)NH_2 のアミド基を表す。

【0090】

「アルキルチオ」及び「チオアルコキシル」という用語は、二価の硫黄原子に結合した、1から10個の炭素原子の直鎖状又は分枝状のアルキル基を含む基を包含する。「アルキルチオ」の例はメチルチオ($\text{CH}_3\text{S-}$)である。

10

【0091】

「ハロアルキルチオ」という用語は、二価の硫黄原子に結合した、1から10個の炭素原子のハロアルキル基を含む基を包含する。「ハロアルキルチオ」の例はトリフルオロメチルチオである。

【0092】

「アミノアルキル」という用語は、そのいずれか1個が1個以上のアミノ基で置換され得る1から約10個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状のアルキル基を包含する。アミノアルキル基の例としては、1から6個の炭素原子と1個以上のアミノ基とを有する「低級アミノアルキル」基が挙げられる。かかる基の例としては、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル及びアミノヘキシルが挙げられる。さらにより好ましいのは、1から3個の炭素原子を有する低級アミノアルキル基である。

20

【0093】

「アルキルアミノアルキル」という用語は、アルキルアミノ基で置換されたアルキル基を包含する。アルキルアミノアルキル基の例としては、1から6個の炭素原子のアルキル基を有する「低級アルキルアミノアルキル」基が挙げられる。適切なアルキルアミノアルキル基は、N-メチルアミノメチル、N, N-ジメチル-アミノエチル、N, N-ジエチルアミノメチルなど、モノ又はジアルキル置換され得る。

【0094】

「アルキルアミノアルコキシ」という用語は、アルキルアミノ基で置換されたアルコキシ基を包含する。アルキルアミノアルコキシ基の例としては、1から6個の炭素原子のアルコキシ基を有する「低級アルキルアミノアルコキシ」基が挙げられる。適切なアルキルアミノアルコキシ基は、N-メチルアミノエトキシ、N, N-ジメチルアミノエトキシ、N, N-ジエチルアミノエトキシなど、モノ又はジアルキル置換され得る。

30

【0095】

「式I」という用語は、式IIなどのあらゆる下位式(sub formula)を含む。同様に、「式II」という用語はあらゆる下位式を含む。

【0096】

「薬剤として許容される」という用語は、式I又はIIの化合物に関連して使用するときには、安全に投与される化合物の形態を指すものとする。例えば、経口摂取又は任意の他の投与経路を介したほ乳動物への使用が、米国食品医薬品局(FDA)などの管理団体又は規制機関によって認可されている、式I又は式IIの化合物の遊離塩基、塩、溶媒和化合物、水和物、プロドラッグ又は誘導体は、薬剤として許容される。

40

【0097】

式I及びIIの化合物に含まれるのは、薬剤として許容される、遊離塩基化合物の塩である。「薬剤として許容される塩」という用語は、アルカリ金属塩の形成又は遊離酸若しくは遊離塩基の付加塩の形成に通常使用される、規制機関によって認可されている塩を包含する。当業者には理解されるように、塩は、イオン会合、電荷-電荷相互作用、共有結合、錯体形成、配位などから形成され得る。塩は、薬剤として許容される限り、その性質は重要ではない。

50

【0098】

薬剤として許容される、式 I 及び I I の化合物の適切な酸付加塩は、無機酸又は有機酸から調製することができる。かかる無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、硝酸、炭酸、スルホン酸、硫酸及びリン酸である。適切な有機酸は、有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、アリール脂肪族、複素環式、カルボキシル及びスルホン酸の各クラスから選択することができ、その例としては、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 (mesyllic)、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボニック (embonic) 酸 (パモン酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、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、パルモイック (palmoic) 酸、ペクチン酸、過硫酸、2-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸 プロピオン酸、コハク酸、チオシアン酸、ウンデカン酸、ステアリン酸、アルギン (algenic) 酸、 β -ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸及びガラクトuron酸が挙げられるが、これらだけに限定されない。薬剤として許容される、式 I 及び I I の化合物の適切な塩基付加塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から調製された塩などの金属塩、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、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、ジイソプロピルエチルアミン、トリメチルアミンなどの第一級、第二級及び第三級アミン、環式アミンを含めた置換アミンを含めて、但しこれらだけに限定されない有機塩基から調製された塩などが挙げられる。これらの塩はすべて、例えば、適切な酸又は塩基を式 I 又は I I の化合物と反応させることによって、対応する本発明の化合物から従来の手段によって調製することができる。

【0099】

また、塩基性窒素含有基は、メチル、エチル、プロピル及びブチルの塩化物、臭化物、ヨウ化物などの低級ハロゲン化アルキル；ジメチル、ジエチル、ジブチル及びジアミルの硫酸塩のようなジアルキル硫酸塩；デシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルの塩化物、臭化物、ヨウ化物などの長鎖ハロゲン化物、臭化ベンジル及び臭化フェネチルのようなハロゲン化アルキルなどの試薬を用いて第四級化することができる。それによって水溶性、油溶性又は分散性の生成物が得られる。

【0100】

薬剤として許容される酸付加塩の形成に使用することができる酸の例としては、塩酸 (HCl)、臭化水素酸 (HBr)、クエン酸、硫酸、リン酸などの無機酸、シュウ酸、ステアリン酸、サリチル酸、パモン酸、グルコン酸、エタンスルホン酸、メタンスルホン酸 (MSA)、ベンゼンスルホン酸 (BSA)、トルエンスルホン酸、酒石酸、フマル酸、メドロン酸 (medronic acid)、ナプシル酸 (napsylic acid)、マレイン酸、コハク酸、クエン酸などの有機酸が挙げられる。他の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属との塩、又は有機塩基との塩が挙げられる。

【0101】

かかる塩の追加の例は、Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1 (1977) に見ることができる。従来の方法を使用して塩を形成することができる。例えば、本発明の化合物のリン酸塩は、所望の溶媒又は溶媒の組合せ中の所望の化合物の遊離塩基を、所望の化学量論量のリン酸と、所望の温度、典型的には (溶媒

の沸点によって決まる)加熱下で、化合させることによって調製することができる。当業者には理解されるように、塩は、(徐々に、又は急速に)冷却して沈殿させることができ、結晶化させることができる(すなわち、本質的に結晶性である場合)。また、本発明の化合物の半(hemi)、モノ、ジ、トリ及びポリ塩も本明細書では企図される。同様に、本化合物、その塩及び誘導体の半、モノ、ジ、トリ及びポリ水和物も本明細書では企図される。

【0102】

「誘導体」という用語は、本明細書では広義に解釈され、本発明の化合物のあらゆる塩、本発明の化合物のあらゆるエステル、或いは患者に投与すると、本発明の化合物又はその代謝産物若しくは残渣を(直接的又は間接的に)生成し得る、キナーゼ酵素の調節能力を特徴とする任意の他の化合物を包含するものとする。

10

【0103】

本明細書では「薬剤として許容される誘導体」という用語は、薬剤的に許容される誘導体を表す。

【0104】

本明細書では「プロドラッグ」という用語は、対象又は患者に投与した後に(直接的又は間接的に)本発明の化合物を生成することができる化合物を表す。プロドラッグの例としては、エステル基又はヒドロキシル基が腸などのインビボで開裂して、式Iの化合物を生成するエステル化合物又はヒドロキシル化合物が挙げられる。本明細書では「薬剤として許容されるプロドラッグ」という用語は、薬剤的に許容されるプロドラッグを表す。薬剤として許容される、式Iの化合物の改変形態は、当業者には容易に理解される。

20

【0105】

式I又はIIの化合物は、該化合物を薬剤組成物として投与することによって、対象の治療に使用することができる。この目的で、本化合物を1種類以上の担体、希釈剤又はアジュバントと組み合わせて、より詳細に本明細書に記述する適切な組成物を形成することができる。

【0106】

本明細書では「担体」という用語は、薬剤として許容される任意の添加剤、賦形剤、アジュバントを表し、処方及び/又は投与目的で典型的に含まれる活性薬剤成分(API)以外の他の適切な成分を表す。「希釈剤」及び「アジュバント」を以下に定義する。

30

【0107】

本明細書では「治療する」、「治療すること」、「治療」及び「療法」という用語は、治療法、予防(prophylactic)療法及び防止(preventative)療法を含めて、但しこれらだけに限定されない療法を指す。予防処置は、一般に、個体において障害の発症を完全に予防すること、又は前臨床的に明らかな障害段階の発生を遅延させることである。

【0108】

「有効投与量」という句は、代替療法に典型的には付随する副作用を回避しつつ、各薬剤単独の治療よりも、障害の重症度及び発生頻度における改善目標が達成される各薬剤の量を表すものとする。

40

【0109】

(「LG」とも表される)「脱離基」という用語は、一般に、求核種によって置換し得る基を指す。かかる脱離基は当分野で公知である。脱離基の例としては、ハロゲン化物(例えば、I、Br、F、Cl)、スルホナート(例えば、メシラート、トシラート)、スルフィド(例えば、SCH₃)、N-ヒドロキシスクシンイミド(hydroxysuccinimide)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどが挙げられるが、これらだけに限定されない。求核種は、脱離基の結合点における分子を攻撃して、脱離基の置換を引き起こすことが可能な種である。求核種は当分野で公知である。求核基の例としては、アミン、チオール、アルコール、グリニャール試薬、陰イオン種(例えば、アルコキシド、アミド、カルボアニオン)などが挙げられるが、これらだけに限定されない。

50

【0110】

一般的合成手順

本発明は、さらに、式 I 及び I I の化合物の調製手順を含む。

【0111】

式 I 及び I I の化合物は、以下のスキーム 1-4 に記載の手順に従って合成することができる。ここで、置換基は、特段の記載がない限り、上記式 I 及び I I に対して定義した通りである。下記合成方法は単なる例示であって、本発明の化合物は、当業者に理解される代替経路によっても合成することができる。

【0112】

本明細書を通して使用する略語の以下のリストは、以下の通りであり、本発明の理解に役立つはずである。

【0113】

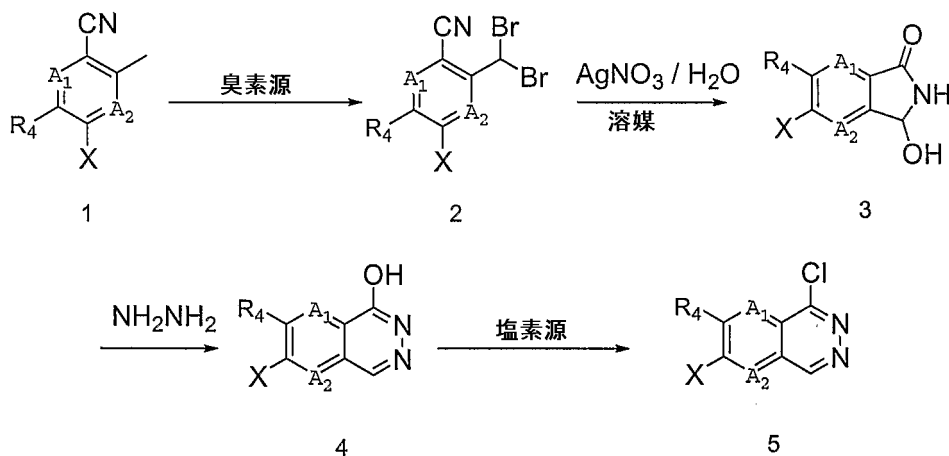
ACN、MeCN	—	アセトニトリル	
AgNO ₃	—	硝酸銀	
BSA	—	ウシ血清アルブミン	
BOP	—	ベンゾトリアゾルー 1-イル-オキシヘキサフルオロホスファート	
CDI	—	カルボニルジイミダゾール	
CS ₂ CO ₃	—	炭酸セシウム	
CHCl ₃	—	クロロホルム	20
CH ₂ Cl ₂ 、DCM	—	ジクロロメタン、塩化メチレン	
DCC	—	ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DIC	—	1, 3-ジイソプロピルカルボジイミド	
DEA、(iPr) ₂ NEt	—	ジイソプロピルエチルアミン	
DME	—	ジメトキシエタン	
DMF	—	ジメチルホルムアミド	
DMAp	—	4-ジメチルアミノピリジン	
DMSO	—	ジメチルスルホキシド	
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	30
Et ₂ O	—	ジエチルエーテル	
EtOAc	—	酢酸エチル	
FBS	—	ウシ胎児血清	
G、gm	—	グラム	
h、hr	—	時間	
H ₂	—	水素	
H ₂ O	—	水	
HATU	—	O-(7-アザベンゾトリアゾルー 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ァート	40
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	
HOAc	—	酢酸	
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	
KI	—	ヨウ化カリウム	
LG	—	脱離基	
MgSO ₄	—	硫酸マグネシウム	
MS	—	質量スペクトル	50

MeOH	—	メタノール	
N ₂	—	窒素	
NaCNBH ₃	—	シアノ水素化ホウ素ナトリウム	
Na ₂ CO ₃	—	炭酸ナトリウム	
NaHCO ₃	—	炭酸水素ナトリウム	
NaH	—	水素化ナトリウム	
NaOCH ₃	—	ナトリウムメトキシド	
NaOH	—	水酸化ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	—	硫酸ナトリウム	
NBS	—	N-ブロモスクシンイミド	10
NH ₄ Cl	—	塩化アンモニウム	
NH ₄ OH	—	水酸化アンモニウム	
NMP	—	N-メチルピロリジノン	
P(t-bu) ₃	—	トリ(tert-ブチル)ホスフィン	
PBS	—	リン酸(phosphate)緩衝食塩水	
Pd/C	—	炭素担持パラジウム	
Pd(PPh ₃) ₄	—	パラジウム(0)トリフェニルホスフィンテトラキス	
Pd(dppf)Cl ₂	—	パラジウム(1, 1-ビスジフェニルホスフィノフェロ	
セン)II塩化物			
Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	—	パラジウムジシアノフェニル二塩化物	20
Pd(OAc) ₂	—	酢酸パラジウム	
Pd ₂ (dba) ₃	—	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム	
PyBop	—	ベンゾトリアゾルー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ァート			
RT	—	室温	
TBTU	—	O-ベンゾトリアゾルー1-イル-N, N, N', N'-	
テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート			
TEA, Et ₃ N	—	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	30
UV	—	紫外線	

【0114】

【化16】

スキーム1



【0115】

1-クロロ-6-ハロ(X=Br、I、Cl又はFなどのハロゲン)置換フタラジン5 50

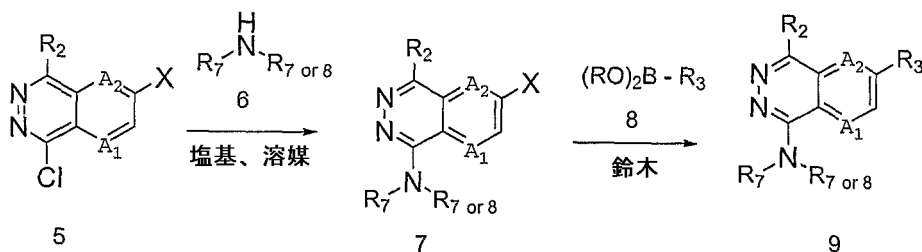
(式中、 A_1 及び A_2 は各々炭素である。)、アザーフタラジン 5 (式中、 A_1 と A_2 の一方は窒素である。) 又はジアザーフタラジン 5 (式中、 A_1 及び A_2 は各々窒素である。) 並びに本明細書では一般に式 I 及び I I の化合物の C-D 環部分と記述されるものは、一般にスキーム 1 に記載の方法によって調製することができる。示したように、4-ハロー-2-メチルシアノベンゼン 1 は、UV 光の存在下での (NBS と一般に記述される) N-ブロモスクシンイミドなど、適切な条件下で臭素源によって一定時間処理して、2,2-ジブロモメチル付加体 2 を形成することができる。

4-シアノ-3-ジ-ジブロモメチルフェニル中間体 2 は、アセトニトリルなどの適切な溶媒の存在下で硝酸銀と反応して、6-ハロー-ヒドロキシベンゼンスクシンイミド化合物 3 を形成することができる。化合物 3 の形成は、当業者には理解されるように、具体的溶媒及び濃度によって決まる還流温度以下に加熱する必要がある。次いで、化合物 3 をヒドラジンで処理して、対応する 6-ハロー-1-ヒドロキシフタラジン 4 を形成することができる。この反応は、一般に、約 24 時間などの長時間反応させると、妥当な収率の生成物 4 を室温で生成する。次いで、4-ヒドロキシフタラジン 4 は、オキシ塩化リンなどの適切な塩化物源と適切な溶媒の存在下で反応して、2-ヒドロキシ基を対応する 1-塩化物フタラジン 5 に転化し得る。6-ハロ置換フタラジン 5 は、式 I 及び I I に示すように、「B」リンカーを用いて、又は用いないで、 R^3 環構造をカップリングするのに有用な中間体である。

【0116】

【化17】

スキーム 2



【0117】

式 I 又は I I の化合物 9 は、一般にスキーム 2 に記述する方法に従って調製することができる。示したように、6-ハロ置換フタラジン 5 (上記スキーム 1 参照) を、適切な溶媒 (塩基を添加しない場合には高沸点溶媒が好ましい。) と場合によっては塩基の存在下で、示したアミノ- R^1 化合物 6 ($R^1 = -NR^7R^7$ 又は R^8) など、適切な求核種を有する R^1 基で処理して、所望の 4-アミノフタラジン 7 を得ることができる。或いは、当業者には理解されるように、求核種 (R^1) は、フタラジンの塩化物を適切な塩基の存在下で従来法によって置換することができる酸素又は硫黄求核種 ($R^1 = -OR^7$ 又は R^8 又は $-SR^7$ 又は R^8) であり得る。関与する特定の基質に応じて変化させるのに熱が必要な場合も、不要な場合もある。

【0118】

所望の 1-アミノ置換-6-ハローフタラジン 7 を所望の R^3 置換ボロン酸 8 と鈴木型又は Buchwald 型カップリング反応によって反応させて、所望の 1-アミノ-6- R^3 置換フタラジン (phthlazine) 9 を得ることができる。鈴木法は、(下記スキーム 3 ではボラン B-A 中間体 8 とともに記述される) ジオキサボロラン中間体 8 などのボラン試薬と 6-X-フタラジン 5 (X は脱離基「LG」であり、I 又は Br であり得る。) などの適切な脱離基含有試薬とを用いた反応である。当業者には理解されるように、鈴木反応は、パラジウム触媒も利用する。適切なパラジウム触媒としては、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ などが挙げられる。LG がハロゲン化物である場合には、ハロゲン化物は、ヨウ化物、臭化物、さらには塩化物であり得る (

クロローピリジル又はクロローピコリニルB環はPd(OAc)₂の存在下で鈴木反応を起こす。)。他のLGも適切である。例えば、鈴木カップリングは、脱離基としてトリフルオロメタンスルホナートなどのスルホナートを用いて起こることが知られている。

【0119】

鈴木反応条件は変わり得る。例えば、鈴木反応は、一般に、炭酸塩基、炭酸水素塩基、酢酸塩基などの適切な塩基の存在下で、トルエン、アセトニトリル、DMF、水系溶媒と有機溶媒の組合せ、二相系溶媒などの適切な溶媒中で実施される。また、鈴木反応は、当業者には理解されるように、具体的フタラジン7及び／又はボロン酸8に応じて加熱が必要な場合もある。また、R³がフェニルなどの芳香族部分である場合には、鈴木反応は加熱して短時間で終了することができる。

10

【0120】

また、ボロン酸8は、式I及びIIにおいて定義されるように、一般式(RO)₂B-R³(式中、「B」は直接の結合である。)又は(RO)₂B-「B」-R³(式中、「B」は-(CR⁵R⁶)₀₋₂、-C(=O)-、-N(R⁶)-、-O-又は-S(=O)₀₋₂などのスペーサーである。)の任意の適切な所望のボロン酸であり得る。ボロン酸は、環式ボロナート(図示せず)でもあり得る。こうして、アミノR¹基などの所望のR¹基、及びアリール又はヘテロアリールR³基などのR³基をフタラジン核7中に導入することができる。所望のボロン酸化合物8は、一般に、下記スキーム3に示すように調製し得る。

【0121】

20

所望のフタラジン環上にボロナートを導入する方法については実施例5及び6も参照されたい。Stille、熊田、根岸カップリング方法など他の公知の金属カップリング化学反応を使用して、フタラジン5又は7を所望の環式R³置換部分とカップリングさせることができる。

【0122】

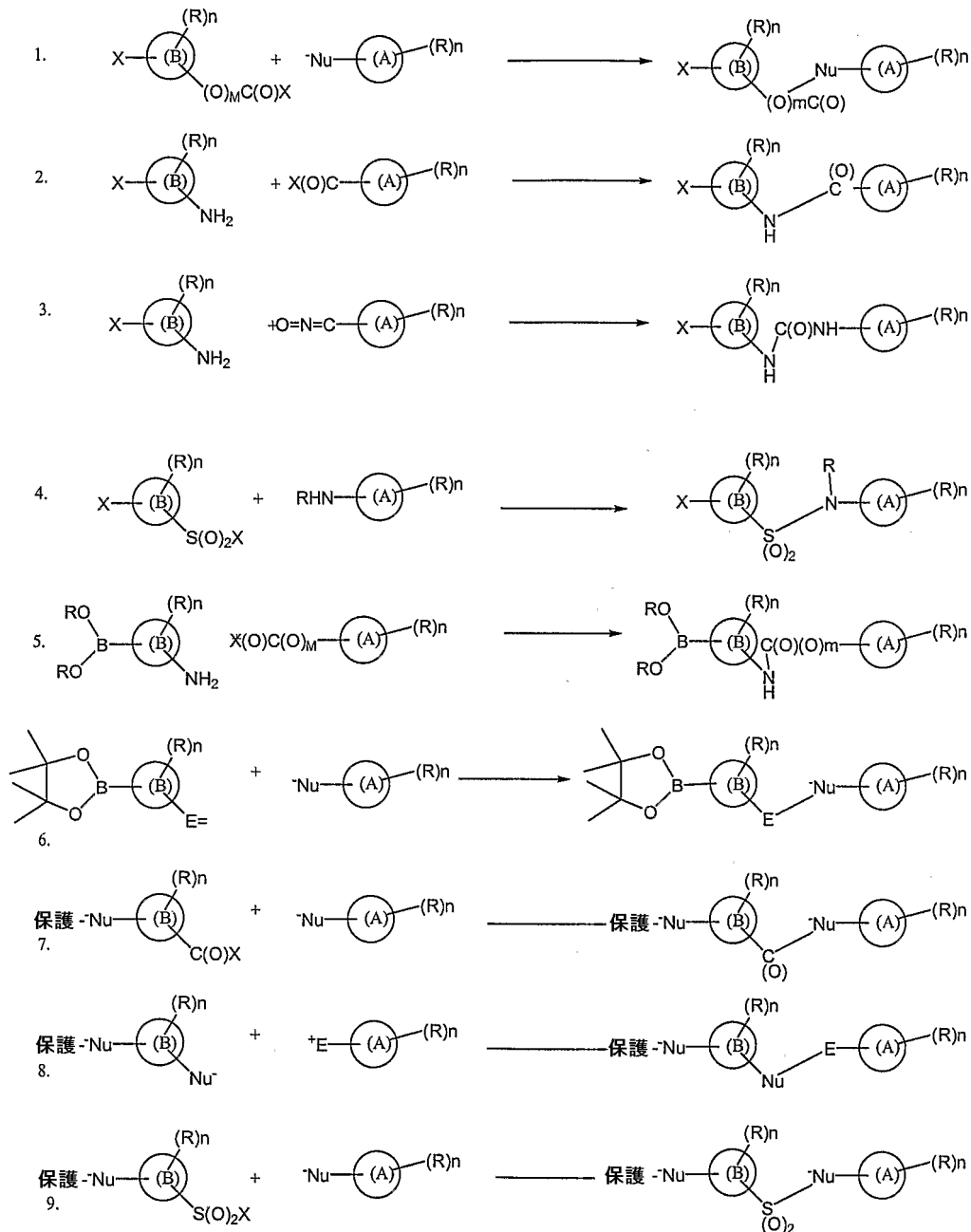
或いは、スキーム2に記載のカップリング方法を用いてC-D環(フタラジン)を、A環(又はR¹⁰若しくはR¹¹置換基(substitution))を所定の位置に持たずに、B環などの所望のR¹基とカップリングさせることもできる(下記スキーム3及び実施例2参照)。ハロ置換-NH₂-B環を鈴木反応によってジオキサボロランフタラジン5又は7とカップリングさせることができる。次いで、A環(又はR¹⁰若しくはR¹¹置換基)を所望のリンカーを介してカップリングさせるために、アミン基をイソシアナート又は、例えば、任意の他の所望の基に転化することができる。

30

【0123】

【化 18】

スキーム 3



10

20

30

【0124】

スキーム 3 において、また、本明細書を通して、「B 環」と一般に命名され、称される R³ 環構造は、本明細書に明示する種々の置換基で置換され得る。例えば、置換基は、（スキーム 3 において、また、本明細書を通して、「A」基又は「A」環と一般に命名され、称される）R¹⁰ 基及び R¹¹ 環構造を含めて、種々の置換基を R³ 環（「B 環」）と連結する、式 I 及び II において本明細書に定義するアミノ、カルボキシル、スルホニル、アミド、尿素リンカーなどのリンカーであり得る。このリンカーは、スキーム 3 に記述する種々のカップリング方法によって連結することができる。上で 1-9 と付番された 9 個の下記サブスキームの各々は、(R)_n、X、Nu⁻、E⁺ 及び m について以下の意味で利用される。(R)_n は、R¹⁰、R¹¹ 及び R¹⁶ 置換基の n 数であって、n は 0-9 の整数である。X は、一般に、ハロゲン化物（臭素、塩素、ヨウ素又はフッ素）、アルキルスルホナート、他の公知の基（本明細書の定義も参照されたい。）などの「脱離基」である。Nu⁻ は、一般に、第一級又は第二級アミン、酸素、硫黄、陰イオン性炭素種な

40

50

どの求核種である。求核種の例としては、アミン、水酸化物、アルコキシドなどが挙げられるが、これらだけに限定されない。E⁺は、一般に、求核攻撃されやすい、又は容易に脱離する、カルボニル炭素原子などの求電子種である。適切な求電子性カルボニル種の例としては、酸ハロゲン化物、混合無水物、アルデヒド、塩化カルバモイル、塩化スルホニル、TBTU、HBTU、HATU、HOBT、BOP、PyBOPなどの活性化試薬によって活性化された酸、カルボジイミド(DCC、EDC、CDIなど)、及びハロゲン化物、イソシアナート、ジアゾニウム(diazonium)イオンなどを含めた他の求電子種が挙げられるが、これらだけに限定されない。mは0又は1である。

【0125】

サブスキーム1-9における生成物として示される環BとAのカップリングは、環BとAを連結する種々の従来法によって起こすことができる。例えば、サブスキーム2及び4並びにNu-がアミンである7及び9にそれぞれ示すアミド又はスルホンアミドは、B又はA基上のアミンと、B又はA基のもう一方の上の酸塩化物又は塩化スルホニルとを利用して、連結することができる。反応は、一般に、適切な溶媒及び/又は塩基の存在下で進行する。適切な溶媒としては、一般に、トルエン、CH₂Cl₂、THF、DMF、DMSO、N,N-ジメチルアセトアミドなどの非求核性無水溶媒、これらの溶媒の組合せなどが挙げられるが、これらだけに限定されない。溶媒は、当業者には理解されるように、極性が様々である。適切な塩基としては、例えば、DIEA、TEAなどの第三級アミン塩基、Na₂CO₃、K₂CO₃、CS₂CO₃などの炭酸塩基、NaH、KH、ホウ化水素、シアノ水素化ホウ素などの水素化物、NaOCH₃などのアルコキシドが挙げられる。塩基自体が溶媒としても働き得る。反応を純粋に、すなわち、塩基及び/又は溶媒なしで、実施してもよい。これらのカップリング反応は一般に速く、転化は典型的には環境条件で起こる。しかし、当業者には理解されるように、具体的基質に応じて、かかる反応は加熱する必要がある場合もある。

【0126】

同様に、サブスキーム5及び1に示す、Nu-がアミンであるカルバマート、サブスキーム1に示す、Nu-が酸素である無水物、一般にサブスキーム8に示す、Nu-がアミンであり、E⁺が酸塩化物である逆アミド、サブスキーム3に示す尿素、それぞれのカルボニル酸素が硫黄であるチオアミド及びチオ尿素、それぞれのカルボニル酸素及び/又はカルバマート酸素が硫黄であるチオカルバマートなど。上記方法について述べたが、上記方法は網羅的なものではなく、当業者には理解されるように、基AとBを連結する他の方法を利用することもできる。

【0127】

サブスキーム1-9は、A基又はB環の当該基質に直接結合した、サブスキーム2に示すアミノ基、酸塩化物基など、求核性及び求電子性カップリング基を有するように図示されているが、本発明はこれだけに限定されない。これらの求核性及び/又は求電子性カップリング基はそれぞれの環から繋がれ得ることも本明細書では企図される。例えば、サブスキーム2に示すB環上のアミン基及び/又はA基若しくは環上の酸ハロゲン化物基は、メチレン、エチレンスパーサーなどの1個以上の原子のスパーサーによって、環との直接結合から移すこともできる。当業者には理解されるように、かかるスパーサーは、上記カップリング反応に影響を及ぼしても、及ぼさなくてもよく、したがって、所望の変化を起こすのにかかる反応条件を変更する必要があるとあり得る。

【0128】

スキーム3のサブスキーム1-9に記載のカップリング方法は、所望のA基又は環を、置換フタラジン安息香酸(実施例2)、置換アザ又はジアザフタラジン安息香酸(図示せず)などの所望のDC-B中間体とカップリングさせて、式I及びIIの所望の化合物を合成するのにも適用可能である。例えば、所望の通りに置換されたフタラジン安息香酸を、NHR¹⁰R¹⁰又はNHR¹⁰R¹¹基などの所望の通りに置換された第一級又は第二級アミンと、適切な溶媒及びTBTU、HATU、CDIなどの公知のカップリング試薬の存在下で反応させて、所望のA-BCDアミド結合及び式I又はIIの最終化合物を

調製することができる。

【0129】

B-A部分はリンカー「L」を介して結合していることに留意されたい。「L」は、式I及びIIにおいてR³置換基によって一般に定義される任意のリンカーとすることができる。特に、リンカーとしては、上記スキーム3に記載のように、環BとLの間及び／又は環若しくは基AとLの間のスペーサー原子を可能にする、アミド、尿素、チオ尿素、チオアミド、カルバマート、無水物、スルホンアミドなどが挙げられるが、これらだけに限定されない。

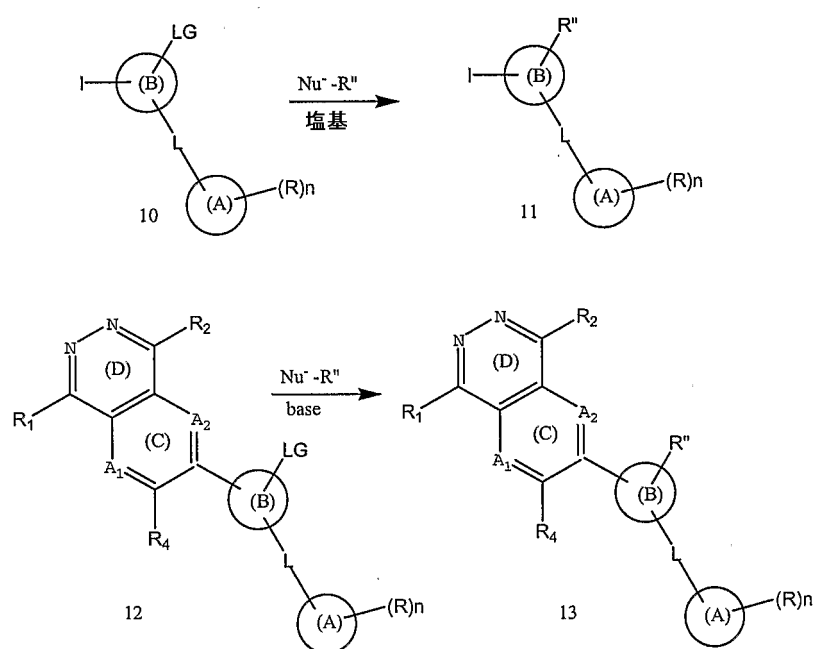
【0130】

また、アミンをBOC-ONなどで保護することができ（図示せず）、B環をA環若しくはA基にカップリングさせて所望のR³基を形成する前に、又はその後で、さらなる置換基をB環にカップリングさせる。

【0131】

【化19】

スキーム4



【0132】

スキーム4に記載のように、（化合物11及び13においてR''基と総称される）種々のR¹⁰、R¹¹及びR¹⁶置換基を、C-D環構造を有する、又は持たない、式I及びIIのB環上に導入することができる。例えば、化合物11及び13を、スキーム4に記載の方法によって調製することができる。示したように、ヨウ素化アリールB環化合物10及び化合物12は、フッ化物などの適切な脱離基を所望の置換位置に含むことができる。これらの中間体（化合物10及び12）は、アルコキシド、アミンなどの望ましい求核性R''基（R¹⁰、R¹¹及びR¹⁶置換基）と、水素化物、ホウ化水素などの適切な塩基の存在下で反応して、R''基をB環に共有結合させることができる。或いは、B環は、水酸化物、アミンなどの求核種を有し得る。求核種は、当業者には理解されるように、標準化学方法によって、所望の通りにさらに官能性を持たせることができる。

【0133】

本発明の理解及び認識を増すために、以下に具体例（出発試薬、中間体並びに式I及びIIの化合物）を示す。上記一般的方法及び下記具体例は、単なる説明のためのものであって、本発明の範囲を限定するものと決して解釈すべきではないことを理解されたい。以下の分析法を用いて、下記実施例に記載の化合物及び中間体を精製し、及び／又は特徴づ

けた。

【0134】

分析法：

別段の記載がない限り、全HPLC分析を、Agilent Technologies Zorbax SB-C₈ (5 μ) 逆相カラム (4.6 × 150 mm; 部品番号 883975-906) を備えた Agilent Model 1100 システムによって 30 °C で約 1.50 mL/min の流量で実施した。移動相は、溶媒 A (H₂O / 0.1 % TFA) と溶媒 B (ACN / 0.1 % TFA) を 5 % から 100 % ACN まで 11 分間の勾配で使用した。勾配に続いて、5 % ACN に 2 分間戻し、約 2.5 分間再平衡にした (フラッシュ)。

10

【0135】

LC-MS 法：

試料を Agilent Technologies XDB-C₈ (3.5 μ) 逆相カラム (4.6 × 75 mm) を備えた Agilent モデル-1100 LC-MSD システムに 30 °C で流した。流量を約 0.75 mL/min から約 1.0 mL/min の範囲で一定にした。

【0136】

移動相は、溶媒 A (H₂O / 0.1 % HOAc) と溶媒 B (ACN / 0.1 % HOAc) の混合物を 10 % から 90 % 溶媒 B まで 9 分間の勾配で使用した。勾配に続いて、10 % 溶媒 B に 0.5 分間戻し、カラムを 10 % 溶媒 B で 2.5 分間再平衡にした (フラッシュ)。

20

【0137】

分取HPLC法：

指定する場合には、目的化合物を、Gilson ワークステーションを用い、以下の 2 つのカラム及び方法の一方を利用して、逆相HPLCによって精製した：(A) 50 × 100 mm カラム (Waters、Exterra、C18、5 ミクロン) を 50 mL/min で用いた。用いた移動相は、溶媒 A (H₂O / 10 mM 炭酸アンモニウム、濃 NH₄ OH で pH 約 10 に調節) と溶媒 B (85 : 15 ACN / 水、10 mM 炭酸アンモニウム、濃 NH₄ OH で pH 約 10 に調節) の混合物であった。各精製は、40 % から 100 % 溶媒 B まで 10 分間の勾配を用い、続いて 100 % 溶媒 B を 5 分間流した。勾配に続いて 40 % 溶媒 B に 2 分間戻した。(B) 20 × 50 mm カラムを 20 mL/min で用いた。用いた移動相は、溶媒 A (H₂O / 0.1 % TFA) と溶媒 B (ACN / 0.1 % TFA) の混合物であり、5 % から 100 % 溶媒 B まで 10 分間の勾配であった。勾配に続いて 5 % ACN に 2 分間戻した。

30

【0138】

プロトンNMRスペクトル：

別段の記載がない限り、全 ¹H NMR スペクトルを Varian シリーズ Mercury 300 MHz 装置又は Bruker シリーズ 400 MHz 装置で測定した。かくして特徴づける場合には、観測した全プロトン、適切な指定溶媒中のテトラメチルシラン (TMS) 又は他の内部基準の低磁場側の百万分率 (ppm) として記録する。

40

【0139】

質量スペクトル (MS)

別段の記載がない限り、出発物質、中間体及び／又は例示的化合物の全質量スペクトルデータを、(M + H⁺) 分子イオンを有する質量／電荷 (m/z) として記録する。報告する分子イオンは、エレクトロスプレー検出法によって得られた。臭素など同位体原子を有する化合物は、当業者には理解されるように、検出した同位体パターンに従って報告する。

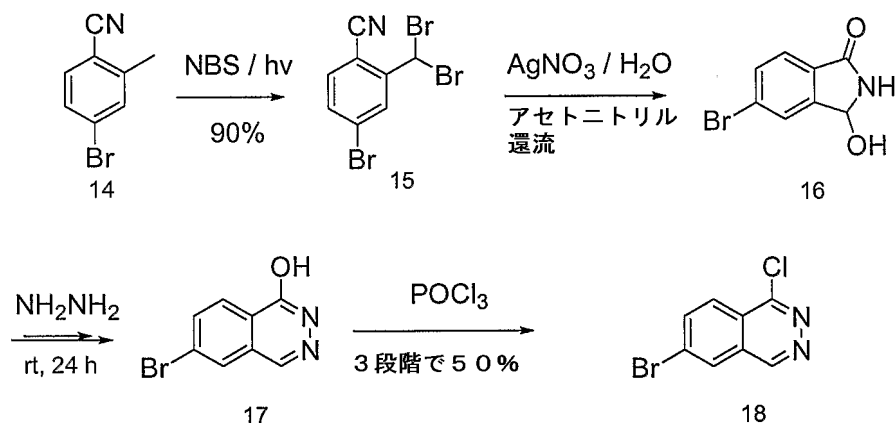
【0140】

(実施例 1)

【0141】

50

【化 20】



10

【0142】

6-ブロモ-1-クロロフタラジン (18) の合成

段階A：4-ブロモ-2-メチルベンゾニトリル (14、2.2 g、11.2 mmol)、過酸化ベンゾイル (2.7 g、11 mmol) の混合物の四塩化炭素 400 mL 溶液を n-ブロモスクシミド (bromosuccinimide) (21 mL、24.7 mmol) で室温で処理し、次いで 90℃ に加温し、15 時間攪拌した。15 時間反応後、NBS 2.0 g をさらに添加し、反応物を 90℃ でさらに 10 時間攪拌した。薄層クロマトグラフィー (TLC) によって、全出発物質が消費されたことがわかった。反応物を室温に冷却し、ろ過し、ヘキサン (100 mL) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) にかけて、4/1 ヘキサン/EtOAc から 2/1 ヘキサン/EtOAc の勾配で溶出させて精製して、白色固体として 4-ブロモ-2-(ジブロモメチル)ベンゾニトリル 15、29.6 g を得た。実測 MS (ES⁺): 354 (M+H)⁺。

20

【0143】

段階B：窒素下で還流させた硝酸銀 (AgNO₃、6.86 mL、17.6 mmol) 水 (200 mL) 溶液に 4-ブロモ-2-(ジブロモメチル)ベンゾニトリル (15、29.6 g、83.7 mmol) のアセトニトリル 750 mL 溶液を滴下漏斗から 1 時間徐々に添加した。生成した混合物を窒素下で還流させ、続いて MS によって定期的に 15 時間追跡した (M+1 = 226、228)。反応物の TLC によって幾らかの出発物質が残留していることが判明したので、AgNO₃ 1.0 g 及び H₂O 50 mL を添加し、反応物を 96 時間還流させ、その後、全出発物質が消費された。混合物を室温に冷却し、ろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチル 100 mL で洗浄した。ろ液を濃縮し、1 N NaOH で pH 約 7 に中和した。混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。混合有機層を、塩水 50 mL で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) にかけて、4/1 ヘキサン/EtOAc から 1/1 ヘキサン/EtOAc の勾配及び 10% メタノールで溶出させて精製して、白色固体 5-ブロモ-3-ヒドロキシイソインドリン-1-オン 16、17.6 g を得た。実測 MS (ES⁺): 228、330 (M+H)⁺。

30

40

【0144】

段階C：5-ブロモ-3-ヒドロキシイソインドリン-1-オン (16、17.0 g、75 mmol) とヒドラジン、一水和物 (60 mL、119.3 mmol) の混合物を室温で 15 時間攪拌すると、白色固体が沈殿した (M+1 = 225、227)。混合物を H₂O 100 mL で希釈し、濃 HCl で pH 約 7 に中和した。沈殿をろ液し、H₂O 100 mL で洗浄した。固体を収集し、トルエン (3 × 50 mL) と共沸脱水し、真空乾燥機で 45℃ で 15 時間さらに乾燥させて、6-ブロモフタラジン-1-オール 17 (16.1 g) を得た。実測 MS (ES⁺): 225、227 (M+H)⁺。

【0145】

50

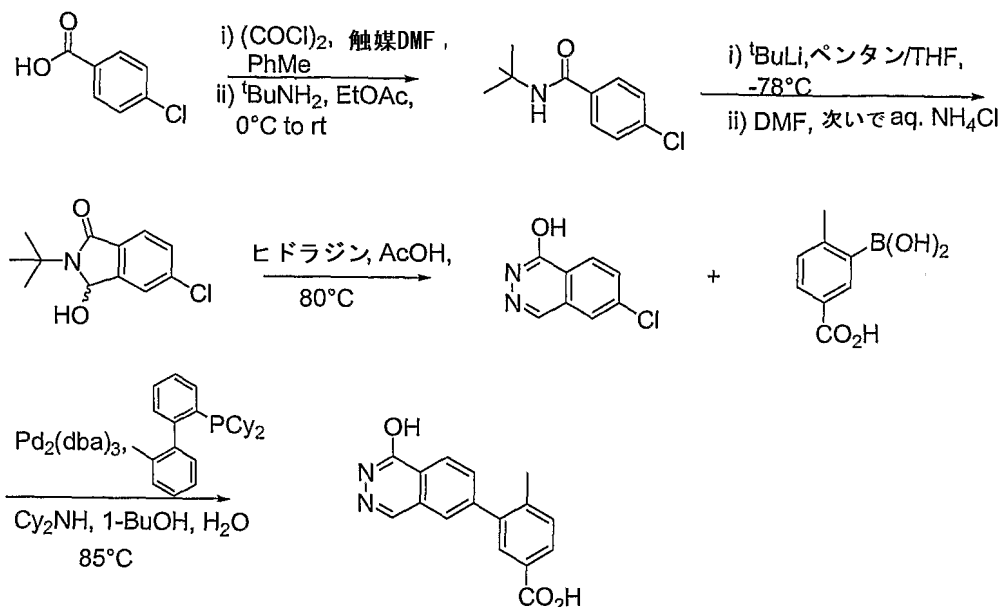
段階D：6-ブロモフタラジン-1(2H)-オン(17、2.6g、12mmol)のオキシ塩化リン(11mL、116mmol)混合物をジイソプロピルエチルアミン(2.0mL、12mmol)で処理した。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで温度約95-100℃に加温し、窒素下で攪拌した。懸濁液(反応物)は約30分で濃褐色溶液になり、次いで黄色固体が沈殿した。約3時間後、TLCで見て、出発物質全部が生成物(M+1=243、245)に転化した。混合物を室温に冷却した後、CHCl₃ 50mLで希釈し、0℃に冷却した。沈殿をろ過し、氷冷CHCl₃ 10mLで洗浄し、収集し、減圧乾燥して、6-ブロモ-1-クロロフタラジン18 1.96gを黄色固体として得た。実測MS(ES⁺): 243、245(M+H)⁺。

【0146】

(実施例2)

【0147】

【化21】



【0148】

3-(1-ヒドロキシフタラジン-6-イル)-4-メチル安息香酸の合成

段階A：4-クロロ安息香酸(31.3g、200mmol)のトルエン(200mL)攪拌懸濁液に塩化オキサリル(30mL、350mmol)、続いてDMF(0.1mL)を添加した。生成した懸濁液を、全固体が溶解するまで加熱還流させた。溶媒をロータリーエバポレーターによって減圧除去した。生成した半固体残渣を酢酸エチル(200mL)に溶解させ、氷浴中、窒素下で機械攪拌しながら冷却した。tert-ブチルアミン(53mL、500mmol)の酢酸エチル(50mL)溶液を、内部温度を10℃未満に維持しながら、混合物に慎重に滴下した。添加中、初期に透明だった溶液は、濃厚な無色のスラリーになった。酢酸エチル(50mL)、続いてNaHCO₃飽和水溶液(300mL)を添加し、生成した混合物を2層の透明層が生成するまで攪拌した。二相混合物を分液漏斗に移し、有機層を分離させた。次いで、有機層を水(100mL)、塩水(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水した。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させて、N-tert-ブチル-4-クロロベンズアミド(35.5g、収率84%)を無色針状物(mp 136-137℃)として得た。

【0149】

段階B：N-tert-ブチル-4-クロロベンズアミド(1.06g、5.00mmol)の無水THF(20mL)溶液を窒素下で-78℃に冷却した。攪拌溶液にtert-ブチルリチウムのペンタン溶液(1.7M、7.3mL、12.5mmol)を、内部温度が-70℃未満のままであるように滴下した。生成した懸濁液は、淡黄色から明黄

10

20

30

40

50

色に徐々に変化した。混合物を -78°C でさらに1時間攪拌した。DMF (1.5 mL、19.5 mmol) を -70°C 未満でスラリーに滴下すると、透明淡黄色溶液が生成した。溶液を -20°C に加熱し(無色になった。)、 NH_4Cl 飽和水溶液(10 mL)でクエンチし、室温に加熱した。二相混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、層分離させた。有機層を水(20 mL)、塩水(20 mL)で洗浄し、無水 MgSO_4 で脱水した。有機溶媒を減圧除去して、2-tert-ブチル-5-クロロ-3-ヒドロキシインドリン-1-オン(1.18 g、収率98%)を無色固体として得た。

【0150】

段階C：2-tert-ブチル-5-クロロ-3-ヒドロキシインドリン-1-オン(5.26 g、21.9 mmol)の水酢酸(32 mL)懸濁液を、混合物が透明溶液になるまで攪拌しながら加熱した。無水ヒドラジン(1.0 mL、22 mmol)を滴下し、得られた溶液を還流させながら終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。水を混合物に添加し、その後、溶液から固体物質が沈殿した。固体をろ過によって収集し、水で徹底的にリンスし、続いて空気乾燥させて、6-クロロフタラジン-1-オール(3.9 g、収率98%)をオフホワイト粉末($\text{mp } 271-273^{\circ}\text{C}$)として得た。

【0151】

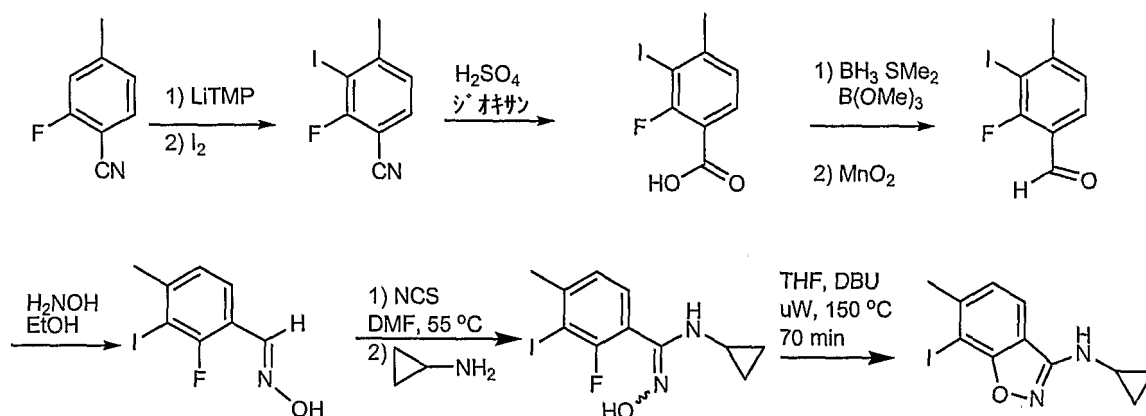
段階D：10 mL丸底フラスコに6-クロロフタラジン-1-オール(0.35 g、1.94 mmol)、3-ボロノ-4-メチル安息香酸(0.42 g、2.3 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg、9.8 μmol)及び2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-メチルビフェニル(9 mg、25 μmol)を充填した。フラスコを排気し、窒素を充填した。脱酸素溶媒、1-ブタノール(2.0 mL)、水(0.5 mL)及びジシクロヘキシルアミン(1.5 mL、7.8 mmol)を逐次添加した。次いで、反応混合物を、効率的に終夜攪拌しながら、窒素下で 85°C で加熱した。6 N NaOH 水溶液(2 mL、12 mmol)を添加し、反応混合物を全固体が溶解するまで攪拌した。反応混合物を室温に加熱し、水(10 mL)を添加した。反応混合物を分液漏斗に移し、各層を別々に収集した。水層をDCM($2 \times 10 \text{ mL}$)で抽出した。全有機溶液を廃棄した。水層を5 N HCl でpH約6に調節した。生成した微細沈殿をろ過によって収集し、水で徹底的にリンスし、風乾させた。固体を乾燥機で乾燥させて3-(1-ヒドロキシフタラジン-6-イル)-4-メチル安息香酸をオフホワイト微粉として得た。

【0152】

(実施例3)

【0153】

【化22】



【0154】

N-シクロプロピル-7-ヨード-6-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3-アミンの合成

段階1：2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンズニトリル

2, 2, 6, 6-テトラメチル-4-ピペリジン(TMP)(45 mL、267 mmol)

10

20

30

40

50

1) のTHF (400 mL) 溶液を窒素雰囲気下で -78°C に冷却した。温度を -70°C 未満に維持しながら、*n*-ブチルリチウム (2.5 Mヘキサン溶液、110 mL、275 mmol) を徐々に添加した。添加後、反応混合物を -50°C に加熱し、30分間撹拌した。透明溶液が濁り、塩が形成されたことを示した。反応混合物を -80°C に冷却し、2-フルオロ-4-メチルベンズニトリル (32.4 g、240 mmol) のTHF (150 mL) 溶液を、温度を -70°C 未満に維持しながら、徐々に添加した。次いで、混合物を -50°C に加熱し、30分間撹拌した。混合物を -70°C に再冷却し、温度を -70°C に維持しながら、ヨウ素 (67 g、264 mmol) のTHF (150 mL) 飽和溶液を徐々に添加した。添加後、混合物を周囲温度に加熱した。反応混合物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (水1.5 L中160 g) に注ぎ、1時間撹拌した。有機層を分離させ、水層を酢酸エチルで抽出した。各有機層を混合し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 を用いて脱水し、ろ過した。揮発性物質を減圧蒸発させた。粗生成物を約 60°C で減圧蒸留に供し、過剰のTMPを約 100°C で除去し、出発化合物2-フルオロ-4-メチルベンズニトリル及び少量の2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンズニトリルを除去し、最後に 115°C で、純粋な2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンズニトリルをオフホワイトアモルファス固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 261.9 ($M+1$)。

【0155】

段階2: 2-フルオロ-3-ヨード-4-メチル安息香酸

2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンズニトリル (5.0 g、19 mmol) のジオキサン (10 mL) 溶液と60% H_2SO_4 (10 mL) の混合物を油浴中で 115°C で18時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却した後、氷30 g上に注いだ。生成した黄褐色固体をろ過し、水 (2×5 mL)、続いて酢酸エチル (2×30 mL) で洗浄し、収集し、乾燥させて、2-フルオロ-3-ヨード-4-メチル安息香酸を黄褐色結晶性固体として得た。ろ液を分液漏斗に移した。酢酸エチル層を分離させ、塩水 (2×5 mL) で洗浄し、脱水し、濃縮して、追加の2-フルオロ-3-ヨード-4-メチル安息香酸を黄褐色固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 280.9 ($M+1$)。

【0156】

段階3: 2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンズアルデヒド

2-フルオロ-3-ヨード-4-メチル安息香酸 (2.00 g、7.1 mmol) の無水THF (10 mL) 溶液にホウ酸トリメチル (0.80 mL、7.1 mmol) を室温で添加した。生成した混合物を15分間撹拌し、次いで氷浴中で冷却し、ボラン-硫化ジメチル (2.0 M THF溶液6.4 mL、12.8 mmol) で徐々に処理した。反応混合物を室温で4時間撹拌した。メタノール (0.5 mL) を室温で滴下した。30分間撹拌後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、続いて塩水で洗浄した。次いで、生成した有機溶液を硫酸マグネシウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルフェニル) メタノールをオフホワイトアモルファス固体として得た。これをさらに精製せずに使用した。

【0157】

段階4: 2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンズアルデヒド

周囲温度の (2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルフェニル) メタノール (1.69 g、6.35 mmol) のDCM (50 mL) 溶液を MnO_2 (5.57 g、63.5 mmol) で処理し、生成した混合物を終夜撹拌した。混合物をセライト (登録商標) パッドを通してDCMで溶出させてろ過した。ろ液を濃縮し、残渣をISCOカラム (40 g、15-35%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出) に充填して、2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンズアルデヒドをオフホワイト固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 264.9 ($M+1$)。

【0158】

段階5: (E)-2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンズアルデヒドオキシム

室温の2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンズアルデヒド (1.26 g、4.7

7 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液をヒドロキシルアミン (5 mL) (50% wt, 水溶液) で処理し、反応物を 3 時間攪拌した。揮発性物質を除去し、残渣を水 (5 mL) で処理し、酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。混合酢酸エチル層を脱水し、濃縮した。40 g ISCO カラム (10–50% 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出) で精製して、標記化合物をオフホワイト結晶性固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 280.0 (M+1)。

【0159】

段階 6: N-シクロプロピル-2-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-ヨード-4-メチルベンズアミジン

2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンズアルデヒドオキシム (0.48 g, 1.7 mmol) の DMF (0.5 mL) 溶液に N-クロロスクシンイミド (83 mg, 0.62 mmol) を添加し、混合物を 55°C で 5 分間加熱した。混合物を < 50°C に冷却し、追加の N-クロロスクシンイミド (166 mg, 1.24 mmol) を添加し、次いで 55°C で 10 分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 (5 mL) で処理し、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。混合酢酸エチル層を塩水で洗浄し、脱水し、濃縮して、中間体、2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンゾイルクロリドオキシムを淡黄色アモルファス固体として得た。これをさらに精製せずに使用した。MS (ESI, pos. ion) m/z : 314.3 (M+1)。シクロプロピルアミン (0.60 mL, 8.6 mmol) を上で得られた 2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンゾイルクロリドオキシムの無水 THF (2 mL) 氷冷溶液に滴下した。反応混合物を周囲温度で 3 時間攪拌した。揮発性物質を減圧除去し、残渣を 40 g ISCO カラム (25–60% 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出) によって精製して、標記化合物をアモルファスオフホワイト固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 335.0 (M+1)。

【0160】

段階 7: N-シクロプロピル-7-ヨード-6-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-3-アミン

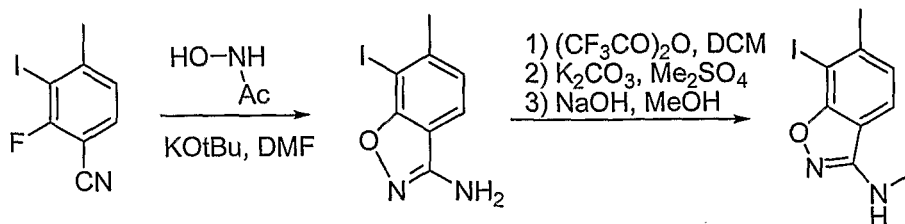
1, 8-ジアザビシクロ (5.4.0)-7-ウンデセン (0.25 mL, 1.65 mmol) を N-シクロプロピル-2-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-ヨード-4-メチルベンズアミジン (500 mg, 1.5 mmol) の無水 THF (2.0 mL) 溶液に添加し、次いで 150°C で 70 分間マイクロ波加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を ISCO カラム (40 g, 25–75% 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出) に充填して、標記化合物をオフホワイト結晶性固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 315.0 (M+1)。

【0161】

(実施例 4)

【0162】

【化 23】



【0163】

N-Me-7-ヨード-6-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-3-アミンの合成
段階 1: 7-ヨード-6-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-3-アミン

機械攪拌機を備えた 250 mL 三口丸底フラスコに窒素下で無水 DMF (100 mL) 及びアセトヒドロキサム酸 (4.65 g, 62 mmol) を添加した。透明溶液を得た後、カリウム tert-ブトキシド (6.94 g, 62 mmol) を添加した。白濁混合物

を30分間攪拌した。2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンズニトリル (8.0 g、31 mmol) を添加し、反応混合物を室温で6時間攪拌した。追加のアセトヒドロキサム酸 (1.16 g、15.5 mmol) 及びカリウム *tert*-ブトキシド (1.74 g、15.5 mmol) を添加し、攪拌を12時間続けた。反応混合物を減圧蒸留してDMFの大部分を除去し、残渣を酢酸エチル (250 mL) と塩化アンモニウム飽和水溶液 (50 mL) に分配した。水層を酢酸エチル (2×100 mL) で洗浄した。混合有機層を塩水 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ を用いて脱水し、次いで減圧濃縮した。粗生成物をISCOカラム (330 g、20–70% 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出) に充填して、標記化合物をオフホワイト結晶性固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 275.0 (M+1)。

10

【0164】

段階2a: 7-ヨード-N, 6-ジメチルベンズ [d] イソオキサゾール-3-アミン無水トリフルオロ酢酸 (0.63 mL、4.45 mmol) を7-ヨード-6-メチルベンズ [d] イソオキサゾール-3-アミン (1.11 g、4.05 mmol) のDCM 10 mL 溶液に添加した。混合物を6時間攪拌した。揮発性物質を減圧除去して、2, 2, 2-トリフルオロ-N-(7-ヨード-6-メチルベンズ [d] イソオキサゾール-3-イル) アセトアミドをオフホワイト固体として得た。これをさらに精製せずに使用した。MS (ESI, pos. ion) m/z : 370.9 (M+1)。

【0165】

段階2b: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(7-ヨード-6-メチルベンズ [d] イソオキサゾール-3-イル) アセトアミドのアセトン (5.0 mL) 溶液に硫酸ジメチル (766 mg、6.07 mmol) 及び炭酸カリウム (1.40 g、10.12 mmol) を室温で添加した。混合物を油浴中で50℃で5時間加熱し、次いで室温に冷却し、セライトパッドによってろ過し、追加のアセトン (2×5 mL) でリンスした。ろ液を濃縮乾固させて、2, 2, 2-トリフルオロ-N-(7-ヨード-6-メチルベンズ [d] イソオキサゾール-3-イル) -N-メチルアセトアミドを得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 385.0 (M+1)。

20

【0166】

段階2c: 2, 2, 2-トリフルオロ-N-(7-ヨード-6-メチルベンズ [d] イソオキサゾール-3-イル) -N-メチルアセトアミドをメタノール (10 mL) に溶解させ、1 N水酸化ナトリウム (10 mL) で処理した。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで溶媒を減圧除去した。残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) で処理し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。混合有機層をNa₂SO₄ を用いて脱水し、濃縮した。残渣をISCO (40 gカラム、25–65% 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出) によって精製して、標記化合物をオフホワイト結晶性固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 289.0 (M+1)。

30

【0167】

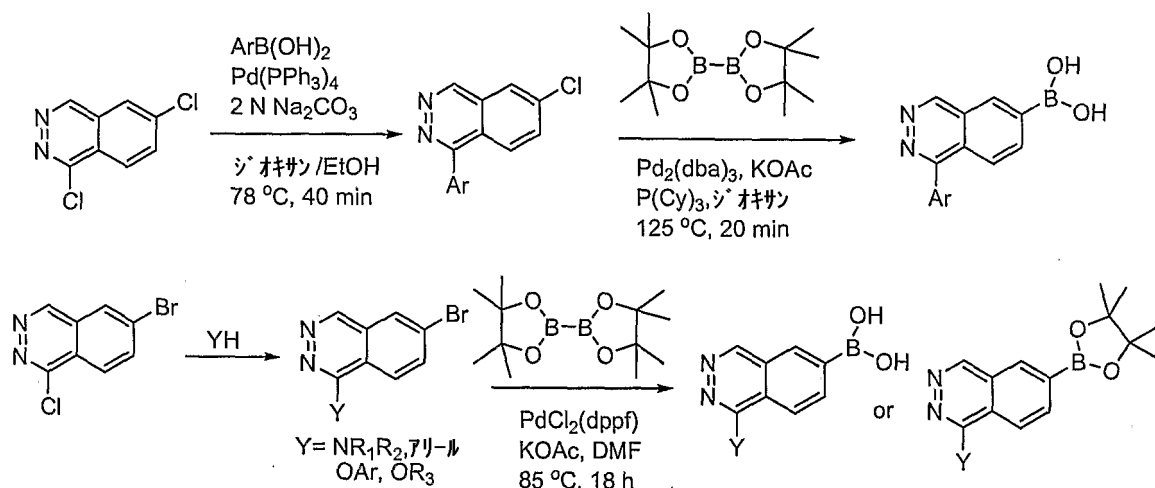
(実施例5)

有用なフタラジンボロン酸/エステル中間体の一般的合成 (スキームのみ)

【0168】

40

【化 2 4】



10

【0169】

(実施例6)

(S)-1-(3-メチルモルホリノ)フタラジン-6-イルボロン酸の合成

段階1: (S)-6-ブロモ-1-(3-メチルモルホリノ)フタラジン (1.60 g、5.2 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (2.0 g、7.8 mmol) 及び酢酸カリウム (2.5 g、26 mmol) の混合物の DMF (25 mL) 溶液を N₂ によって 20 分間脱気した。次いで、これを 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウムジクロリド (0.38 g、0.52 mmol) で処理した。反応混合物を窒素下で 85 °C で 18 時間攪拌した。周囲温度に冷却後、反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、セライト (登録商標) パッドによってろ過し、追加の酢酸エチル (2 × 10 mL) でリンスした。ろ液を濃縮した。残渣をジエチルエーテル (50 mL) 及び 1 N HCl 水溶液 (50 mL) で処理し、次いでセライトパッドに通してろ過した。ろ液を分液漏斗に移し、水相を分離させ、減圧濃縮し、褐色残渣を逆相 HPLC ([0.1 % TFA 水溶液] 中の 5-90 % [0.1 % TFA のアセトニトリル溶液]) によって精製して、(S)-1-(3-メチルモルホリノ)フタラジン-6-イルボロン酸を淡黄色アモルファス固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z: 274.0 (M+1)。

20

30

【0170】

(実施例7)

1-オートリルフタラジン-6-イルボロン酸の合成

段階1: 2 N 炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) 中の 1, 6-ジクロロフタラジン (1.04 g、5.21 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (palladium) (0.30 g、0.26 mmol)、オートリルボロン酸 (0.57 g、4.2 mmol)、1, 4-ジオキサン (5 mL) 及びエタノール (2.5 mL) の混合物を Personal Chemistry マイクロ波装置中で 78 °C で 45 分間加熱した。混合物を 1 N 水酸化ナトリウム (10 mL) で処理し、酢酸エチル (2 × 35 mL) で抽出した。混合酢酸エチル層を脱水し、濃縮した。ISCO カラム (40 g、30-75 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出) によって精製して、6-クロロ-1-オートリルフタラジンを褐色アモルファス固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z: 255 (M+1)。

40

【0171】

段階2: 密封ガラス管中の 6-クロロ-1-オートリルフタラジン (127 mg、0.50 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (146 mg、0.57 mmol)、酢酸カリウム (98 mg、1.0 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (18 mg、20 μmol) 及びトリシクロヘキシルホスフィン (11 mg、40 μmol) の混合物を N₂ によって 20 分間脱気した。次いで、これを 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウムジクロリド (0.38 g、0.52 mmol) で処理した。反応混合物を窒素下で 85 °C で 18 時間攪拌した。周囲温度に冷却後、反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、セライト (登録商標) パッドによってろ過し、追加の酢酸エチル (2 × 10 mL) でリンスした。ろ液を濃縮した。残渣をジエチルエーテル (50 mL) 及び 1 N HCl 水溶液 (50 mL) で処理し、次いでセライトパッドに通してろ過した。ろ液を分液漏斗に移し、水相を分離させ、減圧濃縮し、褐色残渣を逆相 HPLC ([0.1 % TFA 水溶液] 中の 5-90 % [0.1 % TFA のアセトニトリル溶液]) によって精製して、(S)-1-(3-メチルモルホリノ)フタラジン-6-イルボロン酸を淡黄色アモルファス固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z: 274.0 (M+1)。

50

mol) の混合物の 1, 4-ジオキサン (2 mL) 溶液を Personal Chemistry マイクロ波装置中で 125 °C で 30 分間加熱した。反応混合物をセライトパッドによってろ過し、酢酸エチル (5 mL) でリンスした。ろ液を濃縮し、次いで 2 N HCl 水溶液 (2 mL) で処理し、ヘキサン (5 mL) で抽出した。酸性層を DMSO 1 mL で希釈し、逆相 HPLC ([0.1 % TFA 水溶液] 中の 5-90 % [0.1 % TFA のアセトニトリル溶液]) に充填して、1-オトリルフタラジン-6-イルボロン酸を白色綿毛状固体として得た。MS (ESI, pos. ion.) m/z : 255 (M+1)。

【0172】

(実施例 8)

(方法 A)

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(4-メチルピペラジン-1-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

段階 A : 6-ブロモ-1-クロロフタラジン (0.12 g, 0.5 mmol)、1-メチルピペラジン (0.11 mL, 1.0 mmol) 及び炭酸カリウム (0.07 g, 0.5 mmol) の混合物の ACN (5 mL) 溶液をガラスマイクロ波反応器に添加した。反応混合物を攪拌し、Smith Synthesizer (登録商標) マイクロ波反応器 (Personal Chemistry, Inc., Uppsala, Sweden) 中で 180 °C で 20 分間加熱した。混合物を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) にかけて、2 % 2 M アンモニアのメタノール/ジクロロメタン溶液から 6 % 2 M アンモニアの MeOH/DCM 溶液によって溶出させて精製して、6-ブロモ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)フタラジンを黄色固体として得た。MS (ES+) : 307, 309 (M+H)⁺。

【0173】

段階 B : 6-ブロモ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)フタラジン (0.13 g, 0.42 mmol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド (0.13 g, 0.42 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (24 mg, 0.021 mmol) 及び 2 M 炭酸カリウム水溶液 (0.7 mL, 1.4 mmol) の混合物の DME/EtOH (4 : 1) (5 mL) 溶液を 90 °C で 2 時間攪拌した。混合物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) にかけて、2 % 2 M アンモニアのメタノール/ジクロロメタン溶液から 10 % 2 M アンモニアの MeOH/DCM 溶液で溶出させて精製して、標記化合物 0.15 g を黄色固体として得た。MS (ES+) : 402 (M+H)⁺。

【0174】

(実施例 8 A)

(方法 A 2)

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(8-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリダジン-3-イル)ベンズアミドの合成

段階 1 : 5-ブロモ-3-メチルピコリノニトリル

2, 5-ジブロモ-3-メチルピリジン (20.17 g, 80.4 mmol) とシアン化銅 (I) (7.24 g, 80.8 mmol) の混合物の DMF 200 mL 溶液を 115 °C に終夜加熱した。反応混合物を 25 °C に冷却し、H₂O 600 mL に注いだ。固体をろ過し、多量の H₂O で洗浄した。ろ液を EtOAc (4 ×) で抽出し、混合有機層を H₂O で洗浄し、Na₂SO₄ を用いて脱水した。溶液をろ過し、シリカゲル上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけて EtOAc : ヘキサン (0 : 1 → 1 : 9) で溶出させて精製して、標記化合物を白色固体として得た。MS m/z : 197.0 [M+1]。

【0175】

段階 2 : メチル 5-ブロモ-3-メチルピコリナート

5-ブロモ-3-メチルピコリノニトリル (2.55 g、12.9 mmol) の MeOH 100 mL 溶液にガス状 HCl を 25℃ で通気した。1 時間後、通気を停止し、反応物を約 64℃ で終夜加熱した。反応物を室温に冷却し、ガス状 HCl を反応物にさらに 1 時間通気し、混合物を 64℃ で再加熱した。反応を LCMS によってモニターし、完結後、溶媒を減圧除去し、残渣を H₂O に溶解させた。溶液を飽和 NaHCO₃ によって塩基性にし、EtOAc (4×) で抽出した。混合有機層をシリカゲル上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけて EtOAc : ヘキサン (0 : 1 → 1 : 9) で溶出させて精製して、標記化合物を白色アモルファス固体として得た。MS m/z : 230.0 [M+1]。

【0176】

段階 3 : 3-ブロモピリド [2, 3-d] ピリダジン-8 (7H) -オン

メチル 5-ブロモ-3-メチルピコリナート (1.785 g、7.76 mmol) の CCl₄ 30 mL 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (4.23 g、23.8 mmol) 及び過酸化ベンゾイル (0.199 g、0.822 mmol) を添加した。反応物を 77℃ で 6 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、セライトパッドによってろ過し、CCl₄ で洗浄した。ろ液を減圧濃縮して黄色オイルを得た。このオイルを MeOH 40 mL に溶解させ、無水ヒドラジン (3.00 mL、95.6 mmol) を 25℃ で滴下した。添加終了後、反応混合物を 78℃ で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、固体をろ過し、MeOH 及び CHCl₃ で洗浄し、吸引乾燥させた。ろ液をシリカゲル上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけて 2 M NH₃ の MeOH : CHCl₃ (0 : 1 → 3 : 47) 溶液で溶出させて精製して、標記化合物を淡黄色アモルファス固体として得た。MS m/z : 225.9、227.9 [M+1]。

【0177】

段階 4 : 3-ブロモ-8-モルホリノピリド [2, 3-d] ピリダジン

3-ブロモピリド [2, 3-d] ピリダジン-8 (7H) -オン (0.206 g、0.91 mmol) とオキシ塩化リン (5.00 mL、55 mmol) の混合物を 95℃ で加熱した。2 時間後、反応物を 25℃ に冷却し、CHCl₃ 30 mL で希釈した。溶液を 0℃ に冷却し、固体をろ過し、CHCl₃ で洗浄した。ろ液を濃縮乾固させ、トルエンと共沸させた (2×)。残渣を CH₃CN に溶解させ、モルホリン (0.079 mL、0.91 mmol) と一緒に 190℃ で 15 分間マイクロ波加熱した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、2 M NH₃ の MeOH : CH₂Cl₂ (0 : 1 → 1 : 24) 溶液で溶出させて精製して、標記化合物をオレンジアモルファス固体として得た。MS m/z : 295.0 [M+1]

段階 5 : N-シクロプロピル-4-メチル-3- (8-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリダジン-3-イル) ベンズアミド

3-ブロモ-8-モルホリノピリド [2, 3-d] ピリダジン (0.033 g、0.11 mmol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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) ベンズアミド (0.048 g、0.16 mmol)、炭酸ナトリウム (0.049 g、0.46 mmol) 及びトランス-ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.011 g、0.016 mmol) の混合物の DME (2.1 mL) / H₂O (0.9 mL) / EtOH (0.6 mL) 溶液を 80℃ で加熱した。この混合物を室温に冷却し、シリカゲル上で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにかけて 2 M NH₃ の MeOH : CH₂Cl₂ (0 : 1 → 1 : 19) 溶液で溶出させて精製して、標記化合物を黄褐色アモルファス固体として得た。MS m/z : 390.2 [M+1]。

【0178】

(実施例 9)

(方法 B)

3- (1-クロロフタラジン-6-イル) -N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成

10

20

30

40

50

段階A：6-ブロモ-1-クロロフタラジン（0.11g、0.5mmol）、N-シクロプロピル-4-メチル-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）ベンズアミド（0.1g、0.5mmol）及びジクロロ[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロリドパラジウム（II）ジクロロメタン付加体（0.02g、0.02mmol）の混合物のトルエン（5mL）溶液を2M炭酸カリウム水溶液（0.7mL、1mmol）で処理した。混合物を90℃で撹拌した。約15時間後、混合物を室温に冷却し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）にかけ、1/1ヘキサン/酢酸エチルから6%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液で溶出させて精製して、標記化合物を黄色固体として得た。MS（ES⁺）：338（M+H）⁺。

10

【0179】

段階B：（下記方法Cによって得た）3-（1-クロロフタラジン-6-イル）-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド（63mg、212μmol）、2-クロロフェニルボロン酸（40mg、254μmol）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（12mg、11μmol）の混合物のDME/エタノール（4：1）（5mL）溶液を2M炭酸カリウム水溶液（317μL、635μmol）で処理した。混合物を85℃に加熱し、3時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）にかけ、2%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液から6%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液で溶出させて精製して、N-シクロプロピル-4-メチル-3-（1-オトリルフタラジン-6-イル）ベンズアミドを得た。MS（ES⁺）：394（M+H）⁺。

20

【0180】

（実施例10）

（方法C）

3-（1-（イソプロピルアミノ）フタラジン-6-イル）-N,4-ジメチルベンズアミドの合成

段階A：無水エタノール（50mL）を含む250mL乾燥フラスコに0℃で撹拌しながら塩化オキサリル（54mmol）を滴下した。5分後、3-（1-ヒドロキシフタラジン-6-イル）-4-メチル安息香酸（18mmol）を一括添加し、懸濁液を加熱して還流させ、3時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を室温で約2時間減圧乾燥させて、エチル3-（1-ヒドロキシフタラジン-6-イル）-4-メチルベンゾアート5.5gをオフホワイト固体として得た。

30

【0181】

段階B：エチル3-（1-ヒドロキシフタラジン-6-イル）-4-メチルベンゾアート（5.5g）をアセトニトリル（50mL）に懸濁させ、オキシ塩化リン（3mL、36mmol）で処理した。混合物を90℃で4時間撹拌した。混合物を濃縮して全溶媒を除去し、酢酸エチル（200mL）に再溶解させた。有機溶液を水（3×20mL）、塩水（20mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄を用いて脱水し、減圧濃縮して、エチル3-（1-クロロフタラジン-6-イル）-4-メチルベンゾアートを淡黄色固体として得た。

40

【0182】

段階C：エチル3-（1-クロロフタラジン-6-イル）-4-メチルベンゾアート（1.4g）のアセトニトリル（10mL）溶液をイソプロピルアミン（8mL、89mmol）で処理した。混合物を140℃（封管）で15時間撹拌した。混合物をジクロロメタン100mLに溶解させ、水（20mL）、塩水（20mL）で洗浄し、次いで無水Na₂SO₄で脱水し、減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィーにかけ、50%酢酸エチル/DCMで溶出させて精製して、エチル3-（1-（イソプロピルアミノ）フタラジン-6-イル）-4-メチルベンゾアートを白色固体として得た。

【0183】

段階D：室温の（下記方法Dで得られた）エチル3-（1-（イソプロピルアミノ）フ

50

タラジン-6-イル)-4-メチルベンゾアート (4 g、11 mmol) のエタノール/水 (4:1) (50 mL) 攪拌溶液を水酸化カリウム (1 g、23 mmol) で処理した。混合物を加温して還流させ、2時間攪拌した (M+1=322)。混合物を室温に冷却し、次いで濃縮して有機溶媒を除去した。混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) で希釈し、エーテル (2×50 mL) で抽出した。混合エーテル抽出物を1N水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) で洗浄した。混合水層を濃HClでpH7に中和した。白色沈殿を収集し、水 (20 mL) で洗浄し、トルエンと共に沸脱水し、高真空下に置いて、3-(1-(イソプロピルアミノ)フタラジン-6-イル)-4-メチル安息香酸を淡黄色固体として得た。

【0184】

10

段階E: 室温の3-(1-(イソプロピルアミノ)フタラジン-6-イル)-4-メチル安息香酸 (0.22 g、0.7 mmol) のDMF (2 mL) 溶液を2Mメチルアミン溶液 (2 mL、3 mmol) 及びHATU (0.4 g、1 mmol) で処理した。混合物を室温で15時間攪拌した。混合物を、DCM 100 mLで希釈し、飽和NaHCO₃ 20 mLで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧濃縮し、カラムにかけて2-3% 2MアンモニアMeOH/DCMで溶出させて精製して、標記化合物を得た。MS (ES⁺): 335 (M+H)⁺。

【0185】

(実施例11)

(方法D)

20

3-(1-(2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)フタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成

段階A: 3-(1-ヒドロキシフタラジン-6-イル)-4-メチル安息香酸 (1.0 g、3.6 mmol) のオキシ塩化リン懸濁液 (4.9 mL、54 mmol) を80℃で1時間加熱した。溶液を冷却し、濃縮した。トルエン (10 mL) を添加し、減圧除去した。褐色シロップをDCM (20 mL) に再懸濁させ、0℃に冷却した。ジイソプロピルエチルアミン (3.1 mL、18 mmol)、続いてシクロプロピルアミン (3.0 mL、43 mmol) を添加し、混合物を室温に加温し、1時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (50-100% EtOAcのヘキサン溶液) によって精製して、3-(1-クロロフタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド 610 mgをオフホワイト固体として得た。MS (ES⁺) = 338.1 (M+H)

30

段階B: マイクロ波管に、3-(1-クロロフタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド (0.097 g、0.29 mmol)、2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンボロン酸 (0.074 g、0.29 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.033 g、0.029 mmol) 及び2M炭酸カリウム (0.43 mL、0.86 mmol) のDME/EtOH (4/1) 1.5 mL溶液を充填した。混合物を120℃で20分間マイクロ波加熱した。冷却後、水を添加し、混合物をDCMで抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、濃縮した。粗生成物をHPLCによって精製して、3-(1-(2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)フタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドをオフホワイト固体として得た。MS (ES⁺) = 516.2 (M+H)。

40

【0186】

(実施例12)

(方法E)

1-(2-クロロフェニル)-6-(4-フルオロフェノキシ)フタラジンの合成

段階A: 6-(4-フルオロフェノキシ)フタラジン-1-オール

アルゴン下の100 mL丸底フラスコに6-ブロモフタラジン-1-オール (0.5 g、2 mmol)、4-フルオロフェノール (0.4 mL、4 mmol)、2,2,6,6

50

ーテトラメチルー3, 5-ヘプタンジオン (0.04 mL、0.2 mmol)、炭酸セシウム (1 g、4 mmol) 及び1-メチルー2-ピロリジノン (4 mL)、続いて塩化銅 (I) (0.1 g、1 mmol) を充填した。反応混合物を120℃で20時間加熱した。反応混合物を冷却し、ジクロロメタンで希釈し、水洗した。水層のpHをNaHCO₃飽和水溶液で約7に調節し、DCM (2×) で抽出した。混合有機抽出物を脱水し (MgSO₄)、ろ過し、減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにかけ、1%、2%、3%及び5% MeOH/CHCl₃ で溶出させて、標記化合物を得た。MS (ES+) : 257.1 (M+H)⁺。

【0187】

段階B. 1-クロロ-6-(4-フルオロフェノキシ) フタラジン

10

6-(4-フルオロフェノキシ) フタラジン-1-オール (61.00 mg、0.24 mmol) のオキシ塩化リン (1.1 mL、12 mmol) 溶液を80℃で4時間加熱した。反応混合物を冷却し、減圧濃縮した。生成したオイルをクロロホルムにとり、氷冷NaHCO₃飽和水溶液で慎重にクエンチし、次いで脱水した (MgSO₄)。フラッシュクロマトグラフィーにかけ、1%、2%、3%及び5% MeOH/CHCl₃ で溶出させて、標記化合物を淡褐色ガラス状発泡体として得た。MS (ES+) : 275.0 (M+H)⁺。

【0188】

段階C. 1-(2-クロロフェニル)-6-(4-フルオロフェノキシ) フタラジン

20

アルゴン下の10 mL 丸底フラスコに、1-クロロ-6-(4-フルオロフェノキシ) フタラジン (42.90 mg、0.15 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (9 mg、0.008 mmol)、2-クロロフェニルボロン酸 (37 mg、0.23 mmol)、エチレングリコールジメチルエーテル (1.6 mL) 及びエタノール (0.4 mL)、続いて2 M炭酸ナトリウム水溶液 (0.23 mL、0.45 mmol) を充填した。反応物を90℃で3時間攪拌した。冷却した反応混合物を、DCMで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液及び塩水で洗浄し、次いで脱水した (MgSO₄)。フラッシュクロマトグラフィーにかけ、25:10:65、40:10:50、50:10:40、60:10:30及び70:10:20 酢酸エチル-ジクロロメタン-ヘキサンの勾配で溶出させて、標記化合物を黄褐色アモルファス固体として得た。MS (ES+) : 351.1 (M+H)⁺。

30

【0189】

(実施例13)

(方法F)

N-シクロプロピル-3-(1-イソプロピルフタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミドの合成

段階A. エチル3-(1-イソプロピルフタラジン-6-イル)-4-メチルベンゾアート

アルゴン下の50 mL 丸底フラスコに、エチル3-(1-クロロフタラジン-6-イル)-4-メチルベンゾアート (106 mg、0.32 mmol)、鉄(III)アセチルアセトナート (5.7 mg、0.032 mmol)、テトラヒドロフラン (2.2 mL) 及び1-メチルー2-ピロリジノン (0.22 mL) を充填した。生成した赤色溶液に塩化イソプロピルマグネシウム (0.24 mL、0.49 mmol) をシリンジによって添加すると、すぐに褐色に、次いで最後に暗褐色に変色した。生成した混合物を10分間攪拌し、反応物を酢酸エチルで希釈し、10% HCl 溶液で慎重にクエンチした。混合物をNaHCO₃飽和水溶液で洗浄し、有機層を脱水し (MgSO₄)、減圧濃縮した。Combiflash精製 (20%から50% 酢酸エチルのヘキサン溶液) して、標記化合物をクリーム色のアモルファス固体として得た。MS (ES+) : 335.2 (M+H)⁺。

40

【0190】

段階B. 3-(1-イソプロピルフタラジン-6-イル)-4-メチル安息香酸

50

エチル 3- (1-イソプロピルフタラジン-6-イル) -4-メチルベンゾアート (37.5 mg、0.11 mmol) のテトラヒドロフラン (0.3 mL) とメタノール (0.15 mL) の溶液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.28 mL、0.28 mmol) で処理し、室温で 18 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水にとった。pH を 10% HCl 溶液で約 7 に調節した。生成した沈殿をろ過によって収集し、高真空下で乾燥させて、標記化合物をトウモロコシ色の固体として得た。MS (ESI): 307.2 (M+H)⁺。

【0191】

段階 C. N-シクロプロピル-3- (1-イソプロピルフタラジン-6-イル) -4-メチルベンズアミド

10 mL 丸底フラスコに、3- (1-イソプロピルフタラジン-6-イル) -4-メチル安息香酸 (32 mg、0.10 mmol)、HATU (60 mg、0.157 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL)、続いてシクロプロピルアミン (0.03 mL、0.52 mmol) を充填した。生成した山吹色の混合物を室温で 18 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び塩水で洗浄し、次いで脱水し (MgSO₄)、減圧濃縮した。CombiFlash 精製 (20% から 70% 酢酸エチルのヘキサン溶液) して、標記化合物をオフホワイトアモルファス固体として得た。MS (ESI): 346.2 (M+H)⁺。

【0192】

(実施例 14)

(方法 G)

N-シクロプロピル-6-メチル-7- (1- ((S)-3-メチルモルホリノ) フタラジン-6-イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール-3-アミンの合成

密封ガラス管中の (S)-1- (3-メチルモルホリノ) フタラジン-6-イルボロン酸 (0.11 g、0.41 mmol)、N-シクロプロピル-7-ヨード-6-メチルベンゾ [d] イソオキサゾール-3-アミン (0.100 g、0.32 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (18 mg、0.016 mmol) の 1, 4-ジオキサン (2.0 mL) 溶液及び 2 N 炭酸ナトリウム水溶液 (0.2 mL、0.4 mmol) の混合物を、Personal Chemistry マイクロ波装置によって 130°C で 20 分間加熱した。混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液及び塩水で洗浄した。次いで、生成した有機溶液を硫酸マグネシウムを用いて脱水し、減圧濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル: クロロホルム 80:20) によって、標記化合物を黄色固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z: 416.1 (M+1)。

【0193】

(実施例 15)

(方法 H)

6-クロロ-N-メチル-7- (1- ((S)-3-メチルモルホリノ) フタラジン-6-イル) ベンゾ [d] イソオキサゾール-3-アミンの合成

段階 1: (4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン

(4-クロロ-2-フルオロフェニル) メタノール (4.60 g、28.6 mmol) の THF (100 mL) 撹拌溶液に 1H-イミダゾール (1.95 g、28.6 mmol) 及び tert-ブチルクロロジメチルシラン (4.32 g、28.6 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 12 時間撹拌した。白色沈殿をろ過し、ろ液を 0.1 N HCl 水溶液で洗浄した。分離した水相をジエチルエーテル (2×40 mL) で抽出した。混合有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液及び塩水で洗浄した。生成した有機溶液を硫酸マグネシウムを用いて脱水し、減圧濃縮した。シリカフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン) によって (4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ) (tert-ブチル) ジメチルシランを無色オイルとして得た。¹H NMR (300 MHz、クロロホル

50

μ-d) δ ppm 7.31 (1H, t, J=8.1 Hz)、7.01 (1H, d, J=8.3 Hz)、6.91 (1H, dd, J=9.9、1.8 Hz)、4.64 (2H, s)、0.73-0.86 (9H, m)、-0.06 (6H, s)

段階2：(4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードベンジルオキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン

ジイソプロピルアミン (3.09 mL、21.8 mmol) の THF (60 mL) 攪拌溶液に N₂ 下で 0℃ で n-ブチルリチウム (6.83 mL、20.0 mmol) を 5 分間滴下した。10 分後、反応混合物を -78℃ に冷却し、(4-クロロ-2-フルオロベンジルオキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (5.00 g、18.2 mmol) の THF (15 mL) 溶液を 5 分間徐々に添加した。-78℃ で 2 時間後、ヨウ素 (5.54 g、21.8 mmol) の THF (25 mL) 溶液を 10 分間添加した。-78℃ でさらに 20 分後、反応混合物を室温に加温し、チオ硫酸ナトリウム、続いて水 (100 mL) でクエンチした。分離した水溶液をジエチルエーテル (2×60 mL) で抽出した。混合有機相を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液及び塩水で洗浄した。次いで、生成した有機溶液を硫酸マグネシウムを用いて脱水し、減圧濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン：ヘキサン=10：90) によって、(4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードベンジルオキシ) (tert-ブチル) ジメチルシランを無色オイルとして得た。1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.30 (1H, t, J=7.5 Hz)、7.17 (1H, d, J=7.1 Hz)、4.65 (2H, s)、0.75-0.85 (9H, m)、0.01 (6H, s)

段階3：(4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードフェニル) メタノール

(4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードベンジルオキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (6.64 g、16.6 mmol) の THF (60 mL) 溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム、1.0 M THF 溶液 (19.9 mL、19.9 mmol) を添加した。反応溶液を室温で 1 時間攪拌した。揮発性溶媒を減圧除去した。残渣をジエチルエーテル (150 mL) で希釈し、次いで炭酸水素ナトリウム飽和水溶液及び塩水で洗浄した。次いで、生成した有機溶液を硫酸マグネシウムを用いて脱水し、減圧濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン) によって (4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードフェニル) メタノールを無色オイルとして得た。1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.16-7.32 (2H, m)、4.66 (2H, d, J=5.7 Hz)、1.90 (1H, t, J=6.0 Hz)

段階4：4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードベンズアルデヒド

(4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードフェニル) メタノール (4.00 g、14.0 mmol) の DCM (50 mL) 溶液に酸化マンガン (18.2 g、209 mmol) を添加した。反応混合物を 10 時間還流させ、次いでセライト (登録商標) パッドに通してろ過した。ろ液を減圧濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン：ヘキサン=20：80) によって 4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードベンズアルデヒドを白色固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 286.2 (M+1)

段階5：4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードベンズアルデヒドオキシム

室温の 4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードベンズアルデヒド (4.60 g、16 mmol) のエタノール (25 mL) 溶液をヒドロキシルアミン (4.5 mL、162 mmol) で処理し、反応物を 12 時間攪拌した。揮発性物質を除去し、残渣を水 (25 mL) で処理し、酢酸エチル (3×25 mL) で抽出した。混合酢酸エチル層を硫酸マグネシウムを用いて脱水し、濃縮して、オフホワイト固体の 4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードベンズアルデヒドオキシムを得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 299.9 (M+1)

段階6：4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードベンゾイルクロリドオキシム

4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードベンズアルデヒドオキシム (0.860 g、2.87 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に室温で N-クロロスクシンイミド (140 m

10

20

30

40

50

g) を添加した。混合物を 55℃ で 5 分間加熱した。混合物を 50℃ 未満に冷却し、追加の N-クロロスクシンイミド (282 mg) を添加し、55℃ で 20 分間加熱し続けた。生成した反応混合物を室温に冷却し、水 (20 mL) で処理し、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。混合酢酸エチル層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて脱水し、濃縮して、4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードベンゾイルクロリドオキシムを淡黄色アモルファス固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 335 (M+1)

段階 7 : 4-クロロ-2-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-ヨード-N-メチルベンズアミジン

メチルアミン (33% wt 無水エタノール溶液、1.9 mL、18 mmol) を 4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードベンゾイルクロリドオキシム (0.600 g、1.8 mmol) の無水 THF (10 mL) 溶液に 0℃ で滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。揮発性溶媒を減圧蒸発させた。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン : ヘキサン 25 : 75) によって 4-クロロ-2-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-ヨード-N-メチルベンズアミジンをアモルファス白色固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 330.9 (M+1)

段階 8 : 6-クロロ-7-ヨード-N-メチルベンゾ [d] イソオキサゾール-3-アミン

1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー-7-エン (0.102 g、0.670 mmol) を、密封マイクロ波管中の 4-クロロ-2-フルオロ-N'-ヒドロキシ-3-ヨード-N-メチルベンズアミジン (0.200 g、0.609 mmol) の THF (2 mL) 溶液に添加した。反応混合物を 165℃ で 80 分間マイクロ波加熱した。生成した混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン : ヘキサン 10 : 90) によって精製して、6-クロロ-7-ヨード-N-メチルベンゾ [d] イソオキサゾール-3-アミンをオフホワイト固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 308.9 (M+1)

段階 9 : 6-クロロ-N-メチル-7-(1-((S)-3-メチルモルホリノ)フタラジン-6-イル)ベンゾ [d] イソオキサゾール-3-アミン

標記化合物を上記実施例 14、方法 G に記載の手順に従って調製した。MS (ESI, pos. ion) m/z : 410.2 (M+1)

(実施例 16)

(方法 I)

N-tert-ブチル-7-(1-((S)-3-メチルモルホリノ)フタラジン-6-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾ [d] イソオキサゾール-3-アミンの合成

段階 1 : 3-ブロモ-2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド
ジイソプロピルアミン (2.01 mL、14.2 mmol) の THF (20 mL) 溶液に n-ブチルリチウム (4.42 mL、13.0 mmol) を 0℃ で徐々に添加した。10 分後、反応溶液を -78℃ に冷却し、2-ブロモ-3-フルオロベンゾトリフルオリド (3.00 g、12.3 mmol) の THF (10 mL) 溶液を 5 分間滴下した。-78℃ で 1 時間後、無水ジメチルホルムアミド (1.14 mL、14.8 mmol) を 5 分間滴下した。-78℃ でさらに 30 分後、酢酸 (4 mL) を素早く添加し、続いてすぐに水 (50 mL) を添加して、反応混合物をクエンチした。冷たい溶液をジエチルエーテル (3 × 50 mL) で素早く抽出し、混合有機抽出物を希 HCl (0.2 M、40 mL)、水 (50 mL)、塩水 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ を用いて脱水した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン : ヘキサン 10 : 90) によって、3-ブロモ-2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (3.22 g、11.9 mmol、収率 96.2%) をオフホワイト固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 271.0 (M+1)

段階 2 : 3-ブロモ-2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドオ

キシム

標記化合物を、4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードベンズアルデヒドオキシムに対する実施例15の段階5に記載の手順に従って調製した。MS (ESI, pos. ion) m/z : 287.9 (M+1)

段階3: 3-ブロモ-2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドオキシム

標記化合物を実施例15の段階6に記載の手順に従って調製した。MS (ESI, pos. ion) m/z : 321 (M+1)

段階4: 3-ブロモ-N-tert-ブチル-2-フルオロ-N'-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミジン

標記化合物を実施例15の段階7に記載の手順に従って調製した。MS (ESI, pos. ion) m/z : 358.1 (M+1)

段階5: 7-ブロモ-N-tert-ブチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-アミン

標記化合物を実施例15の段階8に記載の手順に従って調製した。MS (ESI, pos. ion) m/z : 338.0 (M+1)

段階6: N-tert-ブチル-7-(1-((S)-3-メチルモルホリノ)フタラジン-6-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-アミン

標記化合物を上記実施例14、方法Gに記載の手順に従って調製した。MS (ESI, pos. ion) m/z : 487.2 (M+1)

(実施例17)

(方法J)

1-(3-(4-クロロフェニル)モルホリノ)-6-オトリルフタラジンの合成

段階1: N, N-ジイソプロピル4-(2-メチルフェニル)ベンズアミド

4-(2-メチルフェニル)安息香酸(4.00g、18.8mmol)のDCM(150mL)懸濁液に塩化オキサリル(10.00g、78.8mmol)、続いてDMF 5滴を添加した。反応混合物を透明溶液が生成するまで室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧除去した。残渣をDCM(100mL)によって溶解させ、炭酸カリウム水溶液(3.41mL、56.5mmol)で処理した。反応混合物を0℃に冷却し、ジイソプロピルアミン(5.33mL、37.7mmol)のDCM(50mL)溶液を滴下した。生成した混合物を室温で12時間攪拌した。生成した混合物を、Na₂CO₃飽和水溶液(100mL)を徐々に添加してクエンチした。有機相を分離させ、水相をジクロロメタン(3×60mL)で抽出した。混合有機相を塩水で洗浄した。次いで、生成した有機溶液を硫酸マグネシウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、N, N-ジイソプロピル4-(2-メチルフェニル)ベンズアミドをオフホワイト固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 296 (M+1)

段階2: N, N-ジイソプロピル[2-ホルミル-4-(2-メチルフェニル)ベンズアミド

N, N-ジイソプロピル[4-(2-メチルフェニル)ベンズアミド(5.50g、19mmol)の無水THF(50mL)冷却溶液に-70℃でtert-ブチルリチウム、1.7Mペンタン溶液(13mL、22mmol)を滴下した。黄色混合物を-78℃で30分間攪拌し、その後、ジメチルホルムアミド(5.7mL、74mmol)を、内部温度を-70℃に維持するように滴下した。得られた混合物をこの温度で15分間攪拌し、次いで室温に加温し、40分間静置した。内部温度を0℃未満に維持しながら、NH₄Cl飽和水溶液(100mL)を徐々に添加して、褐色溶液をクエンチした。生成した混合物を、ジエチルエーテル(100mL)で希釈し、室温で10分間攪拌した。有機相を分離させ、水相をジエチルエーテル(3×60mL)で抽出した。混合有機相を塩水で洗浄した。次いで、生成した有機溶液を硫酸マグネシウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、N, N-ジイソプロピル2-ホルミル-4-(2-メチルフェニル)ベンズアミドを黄

10

20

30

40

50

色固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 324.2 (M+1)

段階3: 6-オートリルフタラジン-1-オール

N, N-ジイソプロピル2-ホルミル-4-(2-メチルフェニル)ベンズアミド (5.45 g, 12 mmol) の酢酸 (15 mL) 溶液に無水ヒドラジン (0.56 mL, 18 mmol) を添加した。次いで、生成した溶液を110℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、揮発性物質を減圧除去した。残渣を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、次いで炭酸水素ナトリウム飽和水溶液及び塩水で洗浄した。次いで、生成した有機溶液を硫酸マグネシウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、6-オートリルフタラジン-1-オールを黄色固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 237.2 (M+1)

10

段階4: 1-クロロ-6-オートリルフタラジン

6-オートリルフタラジン-1-オール (3.65 g, 15 mmol) とオキシ塩化リン (15 mL, 161 mmol) の混合物を110℃で16時間攪拌した。室温に冷却後、オキシ塩化リンを減圧除去した。残渣を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、 Na_2CO_3 飽和水溶液及び塩水で洗浄した。有機溶液を硫酸マグネシウムを用いて脱水し、減圧濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン 60: 40) によって、1-クロロ-6-オートリルフタラジンを黄色固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 255.0 (M+1)

段階5: 1-(3-(4-クロロフェニル)モルホリノ)-6-オートリルフタラジン

1-クロロ-6-オートリルフタラジン (0.100 g, 0.393 mmol) のNMP (2 mL) 溶液を、3-(4-クロロフェニル)モルホリン (0.155 g, 0.785 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.219 mL, 1.26 mmol) で処理した。反応溶液を封管中で120℃で16時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を Na_2CO_3 飽和水溶液 (50 mL) で処理した。混合物を酢酸エチル (3×60 mL) で抽出し、混合有機相を塩水で洗浄した。有機溶液を硫酸マグネシウムを用いて脱水し、減圧濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル) によって、1-(3-(4-クロロフェニル)モルホリノ)-6-オートリルフタラジンを黄色固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 416.1 (M+1)。

20

【0194】

(実施例18)

30

(方法K)

N-シクロプロピル-3-[1-(2, 4-ジメチルフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミドの合成

段階1: 1, 6-ジクロロフタラジン

6-クロロフタラジン-1(2H)-オン (10.0 g, 55.4 mmol) と三塩化ホスホリル (50.0 mL, 538 mmol, Aldrich) の混合物を105℃に8時間加熱した。室温に冷却後、混合物を濃縮し、 CH_2Cl_2 に再溶解させ、 NaHCO_3 飽和水溶液中で中和した。3時間攪拌後、有機層を収集し、水層を CH_2Cl_2 (3×) で抽出した。混合有機層を Na_2SO_4 を用いて脱水し、 SiO_2 によってろ過し、EtOAcで溶出させ、濃縮して、標記化合物を黄褐色固体として得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 199 (M+1)。

40

【0195】

段階2: 6-クロロ-1-(2, 4-ジメチルフェニル)フタラジン

1, 6-ジクロロフタラジン (300 mg, 1507 μmol)、2, 4-ジメチルフェニルボロン酸 (249 mg, 1658 μmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (52.9 mg, 75.4 μmol , Strem) 及び炭酸ナトリウム (479 mg, 4522 μmol) の混合物のDME: EtOH: H_2O = 7: 2: 3 (5 mL) 溶液をEmrys Optimizerマイクロ波装置中で130℃に5分間加熱した。混合物をMeOH及び H_2O で希釈し、 SiO_2 を用いて濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (MeOH/ CH_2Cl_2 = 0→2%) によって精製して標記化合物を得た。MS (ESI

50

I, pos. ion) m/z : 269 ($M+1$)。

【0196】

段階3: N-シクロプロピル-3-(1-(2,4-ジメチルフェニル)フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド

6-クロロ-1-(2,4-ジメチルフェニル)フタラジン (150 mg、558 μ mol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド (437 mg、1450 μ mol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-メチルビフェニル (18.3 mg、50.2 μ mol、Strem)、Pd₂(dba)₃ (15.3 mg、16.7 μ mol、Strem) 及び炭酸カリウム (231 mg、1674 μ mol) の混合物のジオキサン : H₂O = 4 : 1 (5 mL) 溶液を 80℃ に 18 時間加熱した。室温に冷却後、混合物を MeOH で希釈し、SiO₂ を用いて濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (MeOH/CH₂Cl₂ = 0→4%) によって精製した。残渣を逆相クロマトグラフィー (Phenomenex Synergi 4m Max RP 80 A カラム、150×21 mm、20 mL/min、10-95% CH₃CN/H₂O、0.1% TFA、10.5 分勾配) によって精製した。収率: 113 mg (50%)。MS (ESI, pos. ion) m/z : 408 ($M+1$)。

10

【0197】

(実施例 19)

3-(1-(シクロヘキシルアミノ)フタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成

20

段階A: 6-ブロモ-1-クロロフタラジン (実施例 1、0.245 g、1 mmol)、シクロヘキサンアミン (0.22 g、2 mmol) 及び炭酸カリウム (0.14 g、1 mmol) の混合物のアセトニトリル 5 mL 溶液をガラスマイクロ波反応器に添加した。反応混合物を攪拌し、Smith Synthesizer (登録商標) マイクロ波反応器 (Personal Chemistry, Inc., Uppsala, Sweden) 中で 180℃ で 20 分間加熱した。20 分後、全出発物質が生成物に転化した ($M+1=306$ 、 308)。混合物を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) にかけて、2% 2 M アンモニアの MeOH/DCM 溶液から 6% 2 M アンモニアの MeOH/DCM 溶液の勾配で溶出させて精製して、6-ブロモ-N-シクロヘキシルフタラジン-1-アミン (0.21 g) を黄色固体として得た。実測 MS (ES+) : 306、308 ($M+H$)⁺。

30

【0198】

段階B: 6-ブロモ-N-シクロヘキシルフタラジン-1-アミン (0.2 g、0.65 mmol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド (0.2 g、0.65 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (38 mg、0.0325 mmol) 及び 2 M 炭酸カリウム (1 mL、1.95 mmol) の混合物の DME/EtOH (4:1) 5 mL 溶液を 90℃ で 2 時間攪拌した。(生成物 MS は $M+1=401$ であった)。混合物をカラムにそのまま移し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) にかけて、2% 2 M アンモニアの MeOH/DCM 溶液から 10% 2 M アンモニアの MeOH/DCM 溶液の勾配で溶出させて精製して、標記化合物 (0.17 g) を黄色固体として得た。実測 MS (ES+) : 401 ($M+H$)⁺。

40

【0199】

(実施例 20)

3-(1-(2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成

段階A: 6-ブロモ-1-クロロフタラジン (実施例 1、0.245 g、1 mmol)、(s,s)-tert-ブチル 2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート (0.22 g、1.1 mmol) 及び炭酸カリウム (0.14 g、1 m

50

mol)の混合物のアセトニトリル5mL溶液をガラスマイクロ波反応器に添加した。反応混合物を攪拌し、Smith Synthesizer (登録商標)マイクロ波反応器(Personal Chemistry, Inc., Uppsala, Sweden)中で180℃で20分間加熱した。約20分後、全出発物質が生成物に転化した(M+1=405、407)。混合物を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、1:1ヘキサン/酢酸エチルで溶出させて精製して、tert-ブチル5-(6-ブロモフタラジン-1-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート(0.18g)を黄色固体として得た。実測MS(ES+):405、407(M+H)⁺。

【0200】

段階B:tert-ブチル5-(6-ブロモフタラジン-1-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート(0.18g、0.44mmol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド(0.14g、0.44mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(25mg、0.022mmol)及び2M炭酸カリウム(0.66mL、1.32mmol)の混合物のDME/EtOH(4:1)5mL溶液を90℃で2時間攪拌した。混合物をカラムにそのまま移し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、2%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液から10%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、tert-ブチル5-(6-(5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)フタラジン-1-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート(0.20g)を黄色固体として得た。実測MS(ES+):500(M+H)⁺。

【0201】

段階C:0℃で窒素下で攪拌したtert-ブチル5-(6-(5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)フタラジン-1-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート(0.18g、360μmol)のメタノール10mL混合物を4MHClのジオキサン溶液1mLで処理した。混合物を約0-22℃の温度で約2時間攪拌した。22℃で2時間反応後、MS及びTLCによれば、全SMが生成物に転化した(M+1=400)。混合物を減圧濃縮し、DCM100mLで希釈し、飽和NaHCO₃50mLで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。カラムクロマトグラフィー(5-15%2Mアンモニアのメタノール溶液からDCMの溶媒勾配で溶出)によって精製後、標記化合物を淡黄色固体として得た(46mg)。実測MS(ES+):400(M+H)⁺。

【0202】

(実施例21)

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(ピペラジン-1-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

段階A:6-ブロモ-1-クロロフタラジン(実施例1、0.146g、0.6mmol)、ピペラジン(0.1g、1.2mmol)及び炭酸カリウム(0.08g、0.6mmol)の混合物のアセトニトリル5mL溶液をガラスマイクロ波反応器に添加した。反応混合物を攪拌し、Smith Synthesizer (登録商標)マイクロ波反応器(Personal Chemistry, Inc., Uppsala, Sweden)中で180℃で20分間加熱した。約20分後、全出発物質が生成物に転化した(M+1=293、295)。混合物を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、2%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液から6%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、6-ブロモ-1-(ピペラジン-1-イル)フタラジン(0.13g)を黄色固体として得た。実測MS(ES+):293、295(M+H)⁺。

【0203】

段階B：6-ブロモ-1-(ピペラジン-1-イル)フタラジン(0.12g、0.41mmol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド(0.12g、0.41mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(24mg、0.0205mmol)及び2M炭酸カリウム(0.7mL、1.4mmol)の混合物のDME/EtOH(4:1)5mL溶液を90℃で2時間攪拌した。混合物をそのままフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、2%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液から10%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で精製して、標記化合物(0.14g)を黄色固体として得た。実測MS(ES+)：388(M+H)⁺。

【0204】

10

(実施例22)

3-(1-クロロフタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成

6-ブロモ-1-クロロフタラジン(実施例1、0.11g、0.5mmol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド(0.1g、0.5mmol)及びジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロリドパラジウム(ii)ジクロロメタン付加体(0.02g、0.02mmol)の混合物のトルエン5mL溶液を2M炭酸カリウム(0.7mL、1mmol)で処理した。混合物を90℃で攪拌し、MS(生成物M+1=338)によって15時間追跡した。混合物を室温に冷却し、そのままフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、1/1ヘキサン/EtOAcから6%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、標記化合物(0.12g)を黄色固体として得た。実測MS(ES+)：338(M+H)⁺。

20

【0205】

(実施例23)

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(4-メチルピペラジン-1-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

段階A：6-ブロモ-1-クロロフタラジン(実施例1、0.12g、0.5mmol)、1-メチルピペラジン(0.11mL、1.0mmol)及び炭酸カリウム(0.07g、0.5mmol)の混合物のアセトニトリル5mL溶液をガラスマイクロ波反応器に添加した。反応混合物を攪拌し、Smith Synthesizer(登録商標)マイクロ波反応器(Personal Chemistry, Inc., Uppsala, Sweden)中で180℃で約20分間加熱した。約20分後、全出発物質が生成物に転化した(M+1=307、309)。混合物を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、2%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液から6%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、6-ブロモ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)フタラジン(0.14g)を黄色固体として得た。実測MS(ES+)：307、309(M+H)⁺。

30

【0206】

段階B：6-ブロモ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)フタラジン(0.13g、0.42mmol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド(0.13g、0.42mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(24mg、0.021mmol)及び2M炭酸カリウム(0.7mL、1.4mmol)の混合物のDME/EtOH(4:1)5mL溶液を90℃で2時間攪拌した。混合物をそのままフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、2%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液から10%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、標記化合物(0.15g)を黄色固体として得た。実測MS(ES+)：402(M+H)⁺。

40

【0207】

50

(実施例 24)

N-シクロプロピル-3-(1-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミドの合成

段階A: 6-ブロモ-1-クロロフタラジン(実施例1、0.12g、0.5mmol)、ピロリジン-3-オール(0.08mL、1.0mmol)及び炭酸カリウム(0.07g、0.5mmol)の混合物のアセトニトリル5mL溶液をガラスマイクロ波反応器に添加した。反応混合物を攪拌し、Smith Synthesizer(登録商標)マイクロ波反応器(Personal Chemistry, Inc., Uppsala, Sweden)中で180℃で20分間加熱した。約20分後、全出発物質が生成物に転化した(M+1=294、296)。混合物を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、2%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液から6%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、1-(6-ブロモフタラジン-1-イル)ピロリジン-3-オール0.13を黄色固体として得た。実測MS(ES⁺): 294、296(M+H)⁺。

【0208】

段階B: 1-(6-ブロモフタラジン-1-イル)ピロリジン-3-オール(0.11g、0.37mmol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド(0.11g、0.37mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(22mg、0.019mmol)及び2M炭酸カリウム(0.6mL、1.2mmol)の混合物のDME/EtOH(4:1)5mL溶液を90℃で2時間攪拌した。混合物をそのままフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、2%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液(0.13g)で溶出させて精製して、標記化合物を黄色固体として得た。実測MS(ES⁺): 389(M+H)⁺。

【0209】

(実施例 25)

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(ピペリジン-1-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

段階A: 6-ブロモ-1-クロロフタラジン(実施例1、0.1g、0.41mmol)、ピペリジン(0.081mL、0.82mmol)及び炭酸カリウム(0.056g、0.41mmol)の混合物のアセトニトリル5mL溶液をガラスマイクロ波反応器に添加した。反応混合物を攪拌し、Smith Synthesizer(登録商標)マイクロ波反応器(Personal Chemistry, Inc., Uppsala, Sweden)中で180℃で20分間加熱した。約20分後、全出発物質が生成物に転化した(M+1=292、294)。混合物を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、2%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液から6%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、6-ブロモ-1-(ピペリジン-1-イル)フタラジン(0.13g)を黄色固体として得た。実測MS(ES⁺): 292、294(M+H)⁺。

【0210】

段階B: 6-ブロモ-1-(ピペリジン-1-イル)フタラジン(0.12g、0.40mmol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド(0.12g、0.4mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(24mg、0.02mmol)及び2M炭酸カリウム(0.6mL、1.2mmol)の混合物のDME/EtOH(4:1)5mL溶液を90℃で2時間攪拌した。混合物をそのままシリカゲルに移し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、2%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液から10%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、標記化合物(0.13g)を黄色固体として得た。実測MS(ES⁺): 387(M+H)⁺。

【0211】

(実施例26)

N-シクロプロピル-3-(1-(5-イソプロピル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミドの合成

段階A: 6-ブロモ-1-クロロフタラジン(実施例1、90mg、370 μ mol)、2-イソプロピル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン二塩酸塩(95mg、444 μ mol)及び炭酸カリウム(153mg、1109 μ mol)の混合物のアセトニトリル10mL溶液を封管中で130℃で撹拌した。混合物は約5分で赤色に変化した。反応をMSによってモニターした。130℃で約1時間後、MS及びTLCによれば、全出発物質が生成物に転化した(M+1=347、349)。混合物を室温に冷却し、Rotavaporatorによって濃縮した。カラム(2-10%2Mアンモニアのメタノール溶液からDCMの勾配で溶出)によって精製後、2-(6-ブロモフタラジン-1-イル)-5-イソプロピル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン(60mg)を黄色固体として得た。実測MS(ES+): 347、349(M+H)⁺。

10

【0212】

段階B: 2-(6-ブロモフタラジン-1-イル)-5-イソプロピル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン(60mg、173 μ mol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド(52mg、173 μ mol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10mg、9 μ mol)の混合物のDME/EtOH(4:1)5mL溶液を、窒素下、2M炭酸カリウム(0.5mL、1mmol)で22℃で処理した。混合物を90℃に加熱し、1時間撹拌した。反応をMSによってモニターした。90℃で約1時間後、MSによれば、全出発物質が生成物に転化した(M+1=442)。混合物を室温(22℃)に冷却した。混合物をそのままシリカゲルに移し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、2%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液から6%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、標記化合物(60mg)を得た。実測MS(ES+): 442(M+H)⁺。

20

【0213】

(実施例27)

3-(1-(5-オキサ-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)フタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成

2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン塩酸塩(223mg、1643 μ mol)のメタノール10mL混合物をMP-カルボナート(1g、3.2mmol)で22℃で1時間処理した。混合物をろ過し、濃縮した。残渣、6-ブロモ-1-クロロフタラジン(実施例1、100mg、411 μ mol)、炭酸カリウム(57mg、411 μ mol)及びアセトニトリル5mLをガラスマイクロ波反応器に添加した。反応混合物を撹拌し、Smith Synthesizer(登録商標)マイクロ波反応器(Personal Chemistry, Inc., Uppsala, Sweden)中で190℃で20分間加熱した。混合物を減圧濃縮し、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド(124mg、411 μ mol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(475mg、411 μ mol)、DME/EtOH(4:1)5mL及びH₂O 0.6mLを添加した。混合物を90℃で1時間撹拌し、次いでシリカゲルにそのまま移し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、2%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液から10%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、標記化合物(0.21g)を黄色固体として得た。実測MS(ES+): 401(M+H)⁺。

30

40

【0214】

50

(実施例 28)

1-(6-(5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)フタラジン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

段階A: イソニペコトアミド (71 mg、554 μmol)、6-ブロモ-1-クロロフタラジン (実施例 1、90 mg、370 μmol) 及び炭酸カリウム (51 mg、370 μmol) の混合物のアセトニトリル 5 mL 溶液をガラスマイクロ波反応器に添加した。反応混合物を攪拌し、Smith Synthesizer (登録商標) マイクロ波反応器 (Personal Chemistry, Inc., Uppsala, Sweden) 中で 190 °C で 20 分間加熱した。この時点で、TLC によれば、出発物質は消費されて生成物となった ($M+1=335$ 、337)。混合物を濃縮し、カラムにかけて、2% 2M アンモニアの MeOH/DCM 溶液から 10% 2M アンモニアの MeOH/DCM 溶液の勾配で溶出させて精製して、1-(6-ブロモフタラジン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド (0.115 g) を淡黄色固体として得た。実測 MS (ES+) : 335、337 ($M+H$)⁺。

【0215】

段階B: 1-(6-ブロモフタラジン-1-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド (111 mg、370 μmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (21 mg、18 μmol) 及び 2M K_2CO_3 0.5 mL の混合物の DME/EtOH (4:1) 5 mL 溶液を 90 °C で 1 時間攪拌した。TLC によれば、全出発物質が生成物に転化した ($M+1=430$)。混合物を室温に冷却し、シリカゲルにそのまま移し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) にかけて、2% 2M アンモニアの MeOH/DCM 溶液から 10% 2M アンモニアの MeOH/DCM 溶液の勾配で溶出させて精製して、標記化合物 (0.11 g) を淡黄色固体として得た。実測 MS (ES+) : 430 ($M+H$)⁺。

【0216】

(実施例 29)

1-(6-(5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)フタラジン-1-イル)ピペリジン-3-カルボキサミドの合成

段階A: ガラスマイクロ波反応器に、ニペコトアミド (0.17 g、1.4 mmol)、6-ブロモ-1-クロロフタラジン (0.110 g、0.45 mmol)、炭酸カリウム (0.062 g、0.45 mmol) 及びアセトニトリル 3 mL を充填した。反応混合物を攪拌し、Smith Synthesizer (登録商標) マイクロ波反応器 (Personal Chemistry, Inc., Uppsala, Sweden) 中で 190 °C で 20 分間加熱した (ワット、Powermax 機能オン、ランプ (ramp) 時間 1 分)。混合物をそのままフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) にかけて、4/1 ヘキサン/EtOAc から 4/1 ヘキサン/EtOAc で溶出させて精製して、1-(6-ブロモフタラジン-1-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド (0.15 g) を白色固体として得た。実測 MS (ES+) : 335、337 ($M+H$)⁺。

【0217】

段階B: 1-(6-ブロモフタラジン-1-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド (0.12 g、0.4 mmol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド (0.1 g、0.4 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.02 g、0.02 mmol) の混合物の DME/EtOH (4:1) 5 mL 溶液を 2M 炭酸カリウム (0.5 mL、1 mmol) で処理した。生成した混合物を 90 °C に加温し、窒素下で 1 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) にかけて、4% 2M アンモニアの MeOH/DCM 溶液から 6% 2M アンモニアの MeOH/DCM 溶液の勾配で溶出させて精製して、標記化合物 (0.11 g) を淡黄色固体として得た。実測 MS (ES+) : 430 ($M+H$)⁺。

【0218】

(実施例30)

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

段階A: 6-ブロモ-1-クロロフタラジン(実施例1、0.1g、411 μ mol)、デカヒドロイソキノリン(114mg、821 μ mol)、炭酸カリウム(57mg、411 μ mol)及びアセトニトリル5mLの混合物をガラスマイクロ波反応器に添加した。反応混合物を攪拌し、Smith Synthesizer(登録商標)マイクロ波反応器(Personal Chemistry, Inc., Uppsala, Sweden)中で180℃で20分間加熱した。混合物を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、2%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液から6%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、6-ブロモ-1-(オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)フタラジン(0.15g)を黄色固体として得た。実測MS(ES⁺): 346、348(M+H)⁺。

10

【0219】

段階B: 6-ブロモ-1-(オクタヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)フタラジン0.15g、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド(124mg、411 μ mol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(24mg、21 μ mol)及び2M炭酸カリウム(616 μ l、1232 μ mol)の混合物のDME/EtOH(4:1)5mL溶液を90℃で2時間攪拌した。混合物をそのままシリカゲルに移し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、2%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液から10%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、標記化合物(0.20g)を黄色固体として得た。実測MS(ES⁺): 441(M+H)⁺。

20

【0220】

(実施例31)

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(3-オキソピペラジン-1-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

段階A: ガラスマイクロ波反応器に、6-ブロモ-1-クロロフタラジン(実施例1、0.11g、0.45mmol)、ピペラジン-2-オン(0.090g、0.90mmol)、炭酸カリウム(0.062g、0.45mmol)及びアセトニトリル5mLを充填した。反応混合物を攪拌し、Smith Synthesizer(登録商標)マイクロ波反応器(Personal Chemistry, Inc., Uppsala, Sweden)中で190℃で約12分間加熱した(ワット、Powermax機能オン、ランプ時間1分)。混合物をそのままフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、5%2Mアンモニアメタノール/DCM溶液で溶出させて精製して、4-(6-ブロモフタラジン-1-イル)ピペラジン-2-オン(0.115g)を淡黄色固体として得た。実測MS(ES⁺): 307、309(M+H)⁺。

30

【0221】

段階B: 4-(6-ブロモフタラジン-1-イル)ピペラジン-2-オン(0.10g、326 μ mol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド(98mg、326 μ mol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(19mg、16 μ mol)の混合物のDME/EtOH(4:1)5mL溶液を2M炭酸カリウム(488 μ l、977 μ mol)で処理した。生成した混合物を90℃に加熱し、窒素下で1時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、4%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液から6%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、標記化合物(0.11g)を淡黄色固体として得た。実測MS(ES⁺): 402(M+H)⁺。

40

50

【0222】

(実施例32)

4-メチル-3-(1-(3-オキソピペラジン-1-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

4-(6-ブROMOFタラジン-1-イル)ピペラジン-2-オン(0.1g、0.3mmol)、4-メチル-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)ベンズアミド(0.09g、0.3mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.02g、0.02mmol)の混合物のDME/EtOH(4:1)5mL溶液を2M炭酸カリウム(0.5mL、1.0mmol)で処理した。生成した混合物を90℃に加熱し、窒素下で1時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、4%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液から6%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、標記化合物(60mg)を淡黄色固体として得た。実測MS(ES+):362(M+H)⁺。

10

【0223】

(実施例33)

3-(1-(2-クロロフェニル)フタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成

3-(1-クロロフタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド(0.11g、0.327mmol)、2-クロロフェニルボロン酸(51mg、329μmol)、DME/EtOH(4:1)5mL、2MK₂CO₃0.5mL及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(20mg)の混合物を90℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、2%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液から6%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液によって精製して、粗製化合物(120mg)を黄色固体として得た。粗生成物をメタノールに溶解させ(約20mg/mL)、約0.500mL/注入の流量でGilson分取HPLCに注入することによって、化合物をHPLCによってさらに精製した。純粋な生成物画分を収集し、混合し、炭酸水素ナトリウム(飽和、水溶液)で塩基性にし、CH₂Cl₂で抽出し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ロータリーエバポレーターによって濃縮して、純粋な標記化合物(28.8mg)を白色固体として得た。実測MS(ES+):414(M+H)⁺。

20

30

【0224】

(実施例34)

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-オートルルフタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

3-(1-クロロフタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド(100mg、296μmol)、オートルルボロン酸(40mg、296μmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(17mg、15μmol)の混合物のDME/EtOH(4:1)5mL溶液を2M炭酸カリウム(444μl、888μmol)で処理した。混合物を90℃で2時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、処理せずにそのままフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、2%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液から6%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、標記化合物(65mg)を淡黄色固体として得た。実測MS(ES+):394(M+H)⁺。

40

【0225】

(実施例35)

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-p-ートルルフタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

3-(1-クロロフタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド(0.1g、296μmol)、p-ートルルボロン酸(40mg、296μmol)

50

及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（17 mg、15 μmol ）の混合物のDME/EtOH（4：1）5 mL溶液を2 M炭酸カリウム（444 μl 、888 μmol ）で処理した。混合物を90℃で2時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）にかけ、2% 2 MアンモニアのMeOH/DCM溶液から6% 2 MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、標記化合物（95 mg）を淡黄色固体として得た。実測MS（ES⁺）：394（M+H）⁺。

【0226】

（実施例36）

N-シクロプロピル-3-（1-メチルフタラジン-6-イル）-4-メチルベンズ
アミドの合成

10

3-（1-クロロフタラジン-6-イル）-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド（0.110 g、326 μmol ）、2, 4, 6-トリメチルベンゼンボロン酸（53 mg、326 μmol ）及びジクロロ[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロリドパラジウム（ii）ジクロロメタン付加体（12 mg、16 μmol ）の混合物のトルエン/エタノール（4：1）5 mL溶液を2 M炭酸カリウム（488 μl 、977 μmol ）で処理した。混合物を窒素下、100℃で撹拌し、続いてMSによって約15時間追跡した。（生成物MS=422（M+1））。混合物を減圧濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）にかけ、2% 2 MアンモニアのMeOH/DCM溶液から6% 2 MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、標記化合物（80 mg）を得た。実測MS（ES⁺）：422（M+H）⁺。

20

【0227】

（実施例37）

N-シクロプロピル-4-メチル-3-（1-（1-メチルピペリジン-4-イル）フタラジン-6-イル）ベンズアミドの合成

段階A：LHMDS 15 mLのTHF 30 mL混合物に1-メチルピペリジン-4-オン溶液（1.22 mL、10 mmol）を-78℃で撹拌しながら窒素下で添加した。混合物を撹拌し、約-78℃から約-20℃に約2時間かけて昇温した。次いで、混合物を-78℃に再冷却し、PhNTf₂（4.2 g、12 mmol）で処理した。混合物を-78℃から室温に2時間撹拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl 50 mLでクエンチし、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。混合有機層を無水Na₂SO₄を用いて脱水し、Rotavaporatorによって濃縮した。粗生成物をカラムにかけ、1：1ヘキサン/酢酸エチルで溶出させて精製して、1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イルトリフルオロメタンスルホナート（2.2 g）を淡黄色オイルとして得た。実測MS（ES⁺）：246（M+H）⁺。

30

【0228】

段階B：1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イルトリフルオロメタンスルホナート（1.1 g、4.47 mmol）、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（1.24 g、4.9 mmol）、酢酸カリウム（1.7 mL、17 mmol）、PdCl₂（dppf）（0.13 g、0.15 mmol）及びdppf（83 mg、0.15 mmol）の混合物のジオキサン50 mL溶液を、窒素のフラッシュと排気を3回繰り返して脱気した。混合物を窒素下で80℃で15時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル100 mLで希釈し、H₂O（2×25 mL）及び塩水（20 mL）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄を用いて脱水し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）にかけ、5/1ヘキサン/EtOAcから4/1ヘキサン/EtOAcの勾配で溶出させて精製して、1-メチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを淡黄色固体（1.1 g）として得た。実測MS（ES⁺）：224（M+H）⁺。

40

50

【0229】

段階C：3-(1-クロロフタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド(0.1g、0.3mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(70mg、0.3mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.03g、0.03mmol)の混合物のDME/EtOH(4:1)10mL溶液を2M炭酸カリウム(0.6mL、1.2mmol)で処理した。混合物を90℃で2時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、DCM 100mLで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)にかけ、2%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液から6%2MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミド(0.10g)を淡黄色固体として得た。実測MS(ES⁺):399(M+H)⁺。

10

【0230】

段階D：N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミド(20mg、50μmol)、活性炭担持10%パラジウム20mgの混合物を酢酸エチル20mL中で水素50psi(0.3MPa)下、22℃で撹拌した。2時間反応後、生成物(MS=401)と出発物質(MS=399)について反応をモニターした。反応混合物を水素50psi(0.3MPa)下、22℃でさらに2時間撹拌した。MSによれば、全出発物質が生成物に転化した。混合物をろ過し、メタノール50mLで洗浄した。ろ液を濃縮後、残渣をPTLCによって精製して、標記化合物(10mg)を淡黄色固体として得た。実測MS(ES⁺):401(M+H)⁺。

20

【0231】

(実施例38)

4-クロロ-N-シクロプロピル-3-(1-モルホリノフタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

4-クロロ-N-シクロプロピル-3-ヨードベンズアミド(190mg、591μmol)、酢酸カリウム(174mg、1773μmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(165mg、650μmol)及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウムジクロリド(43mg、59μmol)をジオキサン(3.9mL)に懸濁させ、マイクロ波装置中に180℃で10分間置き、その後、6-ブロモ-1-モルホリノフタラジン(120mg、408μmol)、炭酸ナトリウム-2M水溶液(1.2mL、2.4mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(68mg、59μmol)及びエチルアルコール(3.9mL)の混合物に添加した。混合物を180℃で10分間マイクロ波加熱した。反応混合物を、EtOAc 20mLで希釈し、添加漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム(飽和、水溶液)によって分配した。各有機層を混合し、炭酸水素ナトリウム(飽和、水溶液)20mLで3回洗浄し、分離させ、混合し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、rotovapによって濃縮して、粗生成物を得た。クロマトグラフィーによって精製後、標記化合物を得た。実測MS(ES⁺):409(M+H)⁺。

30

40

【0232】

(実施例39)

4-クロロ-N-シクロプロピル-3-ヨードベンズアミドの合成

4-クロロ-3-ヨード安息香酸(9.00g、31.9mmol)を塩化チオニル(15mL)中で75℃に4時間加熱した。反応混合物は均一になった。反応混合物を濃縮し、トルエンと共沸脱水した。混合物を1,4-ジオキサン(10mL)、ジイソプロピルエチルアミン(11mL、64mmol)及びシクロプロピルアミン(2.45mL、35mmol)に溶解させ、周囲温度で約2時間撹拌した。反応物を、EtOAc 50

50

mLで希釈し、添加漏斗に添加し、3N HCl（水溶液）によって分配した。各有機層を混合し、3N HCl（水溶液）50mLで2回、炭酸水素ナトリウム50mLで2回洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、rotovapによって濃縮して、標記化合物を得た。実測MS（ES⁺）：322（M+H）⁺。

【0233】

（実施例40）

N，4-ジメチル-3-（1-モルホリノフタラジン-6-イル）ベンズアミドの合成
4-メチル-3-（1-モルホリノフタラジン-6-イル）安息香酸（100mg、286μmol）を塩化チオニル（5.7mL）に溶解させ、65℃に1時間加熱した。次いで、反応物を減圧濃縮し、テトラヒドロフラン99.9%（5.7mL）に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン（150μL、859μmol）及びメチルアミン、2.0m THF溶液（0.7mL）を添加した。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc 50mLで希釈し、添加漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）によって分配した。各有機層を、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）50mLで3回洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、rotovapによって濃縮して、粗生成物を得た。クロマトグラフィーによって精製後、標記化合物を得た。実測MS（ES⁺）：363（M+H）⁺。

10

【0234】

（実施例41）

N-エチル-4-メチル-3-（1-モルホリノフタラジン-6-イル）ベンズアミドの合成

20

4-メチル-3-（1-モルホリノフタラジン-6-イル）安息香酸（100mg、286μmol）を塩化チオニル（5.7mL）に溶解させ、65℃に1時間加熱し、rotovapによって濃縮した。粗製反応物をテトラヒドロフラン99.9%（5.7mL）に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン（150μL、859μmol）及びエチルアミン-2M THF溶液（0.71mL）を0℃で添加した。反応混合物を周囲温度に加熱し、3時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc 50mLで希釈し、添加漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）によって分配した。各有機層を、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）50mLで3回洗浄し、混合し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、rotovapによって濃縮して、粗生成物を得た。クロマトグラフィーによって精製後、標記化合物を得た。実測MS（ES⁺）：377（M+H）⁺。

30

【0235】

（実施例42）

4-メチル-3-（1-モルホリノフタラジン-6-イル）ベンズアミドの合成

4-メチル-3-（1-モルホリノフタラジン-6-イル）安息香酸（86mg、0.25mmol）を塩化チオニル（3.6mL）に溶解させ、70℃に2時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、アンモニア、0.5M 1，4-ジオキサン溶液（10mL、4.9mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（0.2mL、1.2mmol）を添加した。反応混合物を50℃に5時間加熱し、室温で終夜攪拌した。反応物を、EtOAc 100mLで希釈し、添加漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）によって分配した。各有機層を、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）75mLで3回洗浄し、混合し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、rotovapによって濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して標記化合物を得た。実測MS（ES⁺）：349（M+H）⁺。

40

【0236】

（実施例43）

N-（2-メトキシ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）-4-メチル-3-（1-モルホリノフタラジン-6-イル）ベンズアミドの合成

3-ヨード-N-（2-メトキシ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）-4-メチルベンズアミド（205mg、471μmol）、1，1'-ビス（ジフェニルホスフィ

50

ノ) フェロセン-パラジウムジクロリド (34 mg、47 μmol)、ビス (ピナコラー ト) ジボロン (179 mg、707 μmol) 及び酢酸カリウム (118 μL 、1884 μmol) をジメチルホルムアミド (2.4 mL) に溶解/懸濁させ、マイクロ波装置中に160℃で10分間置いた。次いで、反応混合物を、6-ブロモ-1-モルホリノフタラジン (125 mg、424 μmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (54 mg、47 μmol)、炭酸カリウム-2 M水溶液 (942 μL 、1884 μmol) 及びエタノール (2.4 mL) を含む別のバイアルに移した。混合物をマイクロ波加熱炉中で160℃で10分間反応させた。反応混合物を、EtOAc 50 mLで希釈し、添加漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) によって分配した。有機層を、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) 50 mLで3回洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、rotovapによって濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して標記化合物を得た。実測MS (ES+) : 523 (M+H)⁺。

10

【0237】

(実施例44)

4-メチル-3-(1-モルホリノフタラジン-6-イル)安息香酸の合成

6-ブロモ-1-モルホリノフタラジン (191 mg、649 μmol)、4-メチル-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)安息香酸 (170 mg、649 μmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (75 mg、65 μmol) をマイクロ波バイアルに添加し、炭酸ナトリウム-2 N水溶液 (1.9 mL、3892 μmol) 及びエタノール (3.2 mL) を添加した。反応混合物をマイクロ波加熱炉中で160℃で10分間反応させた。反応物を冷却し、EtOAc 50 mLで希釈し、添加漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) によって分配した。有機層を炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) 50 mLで2回洗浄し、分離させた。水層を、濃HClでpH5に酸性化し、クロロホルム50 mLで4回抽出した。各有機層を混合し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、rotovapによって濃縮して、標記化合物を得た。実測MS (ES+) : 350 (M+H)⁺。

20

【0238】

(実施例45)

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-モルホリノフタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

段階1: 6-ブロモ-1-クロロフタラジン (実施例1、0.1 g、411 μmol)、モルホリン (72 mg、821 μmol) 及び炭酸カリウム (57 mg、411 μmol) の混合物のアセトニトリル5 mL溶液をガラスマイクロ波反応器に添加した。反応混合物を攪拌し、Smith Synthesizer (登録商標) マイクロ波反応器 (Personal Chemistry, Inc., Uppsala, Sweden) 中で180℃で20分間加熱した。全出発物質が生成物に転化した (M+1 = 296、298)。混合物を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) にかけて、2% 2 MアンモニアのMeOH/DCM溶液から6% 2 MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、6-ブロモ-1-モルホリノフタラジンを黄色固体として得た。実測MS (ES+) : 296、298 (M+H)⁺。

30

40

【0239】

段階2: 6-ブロモ-1-モルホリノフタラジン (0.11 g、0.37 mmol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド (0.11 g、0.37 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (17 mg、0.017 mmol) 及び2 M炭酸カリウム (0.66 mL、1.32 mmol) の混合物のDME/EtOH (4:1) 5 mL溶液を90℃で2時間攪拌した。混合物をそのままカラムに移し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) にかけて、2% 2 MアンモニアのMeOH/DCM溶液から10% 2 MアンモニアのMeOH/DCM溶液の勾配で溶出させて精製して、標記化合

50

物を黄色固体として得た。実測MS (ES+) : 389 (M+H)⁺。

【0240】

(実施例46)

N-シクロプロピル-4-メチル-5-(1-モルホリノフタラジン-6-イル)チオフェン-2-カルボキサミドの合成

4-メチル-5-(1-モルホリノフタラジン-6-イル)チオフェン-2-カルボン酸(140mg、309μmol)を塩化チオニル(3.1mL)に懸濁させ、65℃に1時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、トルエンと共沸脱水し、テトラヒドロフラン99.9%(3.1mL)、ジイソプロピルエチルアミン(216μl、1238μmol)及びシクロプロピルアミン(71μl、1238μmol)に溶解/懸濁させた。反応物を室温で2時間攪拌し、EtOAc 50mLで希釈し、添加漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム(飽和、水溶液)によって分配した。有機層を、炭酸水素ナトリウム(飽和、水溶液)50mLで2回洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、rotovapによって濃縮して、黄色粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して標記化合物を得た。実測MS (ES+) : 395 (M+H)⁺。

【0241】

(実施例47)

4-メチル-5-(1-モルホリノフタラジン-6-イル)チオフェン-2-カルボン酸の合成

6-ブロモ-1-モルホリノフタラジン(405mg、1377μmol)、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(524mg、2065μmol)、酢酸カリウム(541mg、5507μmol)及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウムジクロリド(101mg、138μmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4.6mL)に溶解させ、マイクロ波装置中に160℃で10分間置いた。反応混合物を、メチル5-ブロモ-4-メチルチオフェン-2-カルボキシレート(388mg、1652μmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(159mg、138μmol)、炭酸カリウム-2M水溶液(2754μl、5507μmol)及びエタノール(4590μl、1377μmol)を含むバイアルに添加した。バイアルをマイクロ波装置中に160℃で10分間置き、冷却し、EtOAc 75mLで希釈し、添加漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム(飽和、水溶液)によって分配した。有機層を炭酸水素ナトリウム(飽和、水溶液)50mLで3回洗浄し、分離させた。水層を、濃HClでpH4に酸性化し、クロロホルム50mLで3回抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウムを用いて脱水し、rotovapによって濃縮して、粗生成物を得た。これをクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物をTFA塩として得た。実測MS (ES+) : 356 (M+H)⁺。

【0242】

(実施例48)

N-シクロプロピル-3-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミドの合成

6-ブロモ-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)フタラジン-1-アミン(115mg、390μmol)、酢酸カリウム(53mg、550μmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(139mg、550μmol)及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウムジクロリド(29mg、40μmol)をジオキサン(4mL)中で懸濁させ、マイクロ波装置中に160℃で10分間置いた。反応物に3-ブロモ-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド(99mg、390μmol)、炭酸ナトリウム-2M水溶液(0.29mL、0.58mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(45mg、40μmol)及びエチルアルコール(5mL)の混合物を添加した。反応物を160℃で10分間マイクロ波加熱した。反応混合物を、EtOAc 20mLで希釈し、添加漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム(飽和、水溶液

）によって分配した。有機層を、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）20 mLで3回洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、rotovapによって濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して標記化合物を得た。実測MS（ES⁺）：390（M+H）⁺。

【0243】

（実施例49）

N-シクロプロピル-3-（1-（2-（ジエチルアミノ）エチルアミノ）フタラジン-6-イル）-4-メチルベンズアミドの合成

6-ブロモ-N-（2-（ジエチルアミノ）エチル）フタラジン-1-アミン（140 mg、430 μmol）、酢酸カリウム（60 mg、610 μmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（150 mg、610 μmol）及び1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウムジクロリド（32 mg、40 μmol）をジオキサン（4 mL）中で懸濁させ、160℃で10分間マイクロ波加熱した。反応物を3-ブロモ-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド（110 mg、430 μmol）、炭酸ナトリウム-2M水溶液（0.33 mL、0.65 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（50 mg、40 μmol）及びエチルアルコール（5 mL）の混合物に添加し、その化合物を160℃で10分間マイクロ波加熱した。反応混合物を、EtOAc 20 mLで希釈し、添加漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）によって分配した。有機層を、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）20 mLで3回洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、rotovapによって濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して標記化合物を得た。実測MS（ES⁺）：418（M+H）⁺。

【0244】

（実施例50）

3-ブロモ-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成

3-ブロモ-4-メチル安息香酸（8.35 g、33 mmol）、1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾル-1-オール（4.44 g、33 mmol）、N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩（6.31 g、33 mmol）及びシクロプロピルアミン（2.5 mL、36 mmol）をジクロロメタン（20 mL）に溶解させ、室温で16時間攪拌した。反応物を、ジクロロメタン（100 mL）で希釈し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）50 mLで3回、3N HCl（水溶液）50 mLで2回洗浄した。有機層を分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、rotovapによって濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して標記化合物を得た。実測MS（ES⁺）：254（M+H）⁺。

【0245】

（実施例51）

6-ブロモ-N-（2-（ジメチルアミノ）エチル）フタラジン-1-アミンの合成

6-ブロモ-1-クロロフタラジン（0.22 g、0.91 mmol）をN, N-ジメチルホルムアミド（3 mL）に溶解させ、炭酸カリウム（0.25 g、1.81 mmol）及びN1, N1-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン（0.20 mL、1.81 mmol）を添加した。反応混合物を80℃に5時間加熱し、周囲温度に冷却し、16時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc 20 mLで希釈し、添加漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）によって分配した。有機層を、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）20 mLで3回、塩水で1回洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、rotovapによって濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して標記化合物を得た。実測MS（ES⁺）：295（M+H）⁺。

【0246】

（実施例52）

6-ブロモ-N-（2-（ジエチルアミノ）エチル）フタラジン-1-アミンの合成

6-ブロモ-1-クロロフタラジン（0.22 g、0.91 mmol）をN, N-ジメ

チルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (0.25 g、1.81 mmol) 及び N1, N1-ジエチルエタン-1, 2-ジアミン (0.25 mL、1.81 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C に 5 時間加熱し、周囲温度に冷却し、16 時間撹拌した。反応混合物を、EtOAc 20 mL で希釈し、添加漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) によって分配した。有機層を、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) 20 mL で 3 回、塩水で 1 回洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、rotovap によって濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して標記化合物を得た。実測 MS (ES+) : 323 (M+H)⁺。

【0247】

(実施例 53)

(2R)-1-(6-(5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)フタラジン-1-イル)-N-イソプロピル-5-メチルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド (64 mg、212 μmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (18 mg、16 μmol) 及び (R)-1-(6-ブロモフタラジン-1-イル)-N-イソプロピル-5-メチルピロリジン-2-カルボキサミド (40 mg、106 μmol) をエタノール (2120 μl、106 μmol) 中で溶解／懸濁させ、バイアルに入れ、炭酸カリウム-1 M 水溶液 (424 μl、424 μmol) を添加した。次いで、バイアルを 160 °C で 10 分間マイクロ波加熱した。反応混合物を、EtOAc 75 mL で希釈し、添加漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) によって分配した。有機層を、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) 50 mL で 3 回洗浄し、分離させ、混合し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、rotovap によって濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して標記化合物を得た。実測 MS (ES+) : 472 (M+H)⁺。

【0248】

(実施例 54)

(R)-1-(6-ブロモフタラジン-1-イル)-N-イソプロピル-5-メチルピロリジン-2-カルボキサミド

段階 A : (R)-1-アリル-2-エチル-5-ヒドロキシ-5-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート

(R)-1-アリル-2-エチル-5-オキソピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (9.1 g、38 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶解させ、0 °C に冷却し、トリメチルアルミニウム-2 M トルエン溶液 (94 mL、190 mmol) を添加した。反応物を周囲温度で 16 時間撹拌した。反応混合物を最少量の塩化アンモニウム (飽和、水溶液) でクエンチすると、白色固体が生成した。これをろ過して、粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して標記化合物を得た。実測 MS (ES+) : 258 (M+H)⁺。

【0249】

段階 B : (R)-1-(アリルオキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-カルボン酸

(R)-1-アリル-2-エチル-5-ヒドロキシ-5-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシラート (3.0 g、12 mmol) をトリフルオロ酢酸 (20 mL) に溶解させ、0 °C に冷却し、ボラン-ピリジン錯体 (2.9 mL、23 mmol) を添加した。反応混合物を 90 °C に 3 時間加熱し、次いで減圧濃縮し、NaOH-約 5 N (30 mL) を添加した。混合物を 60 °C で 2 時間撹拌し、次いで冷却し、EtOAc (30 mL) で洗浄し、濃 HCl で pH 約 5 に酸性化した。混合物をジクロロメタンで抽出し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、rotovap によって濃縮して、標記化合物を得た。実測 MS (ES+) : 214 (M+H)⁺。

【0250】

段階C：(R)-アリル2-(イソプロピルカルバモイル)-5-メチルピロリジン-1-カルボキシラート

(R)-1-(アリルオキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-カルボン酸(0.92g、4.3mmol)、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾル-1-オール(0.70g、5.2mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.0g、5.2mmol)及びイソプロピルアミン(0.44mL、5.2mmol)をジクロロメタン(2mL)に溶解させ、周囲温度で16時間攪拌した。反応物を、ジクロロメタン(100mL)で希釈し、炭酸水素ナトリウム(飽和、水溶液)50mLで3回洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、rotovapによって濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して標記化合物を得た。実測MS(ES+)：255(M+H)⁺。

10

【0251】

段階D：(R)-N-イソプロピル-5-メチルピロリジン-2-カルボキサミド

(R)-アリル2-(イソプロピルカルバモイル)-5-メチルピロリジン-1-カルボキシラート(450mg、1769μmol)をアセトニトリル(13mL)に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(268mg、7078μmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(102mg、88μmol)を周囲温度で添加した。反応混合物を50℃に4時間加熱し、次いでシリカゲルパッドによってろ過し、クロロホルムで洗浄して不純物を除去した。シリカをメタノールで再度洗浄して、標記化合物をジアステレオマー混合物(約60：40)として得た。実測MS(ES+)：171(M+H)⁺。

20

【0252】

段階E：6-ブロモ-1-クロロフタラジン(215mg、881μmol)、(R)-N-イソプロピル-5-メチルピロリジン-2-カルボキサミド(150mg、881μmol)及び炭酸セシウム(1435mg、4405μmol)をアセトニトリル(4.4mL)に添加し、マイクロ波加熱炉中で200℃で80分間加熱した。反応物を、EtOAc 75mLで希釈し、添加漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム(飽和、水溶液)によって分配した。有機層を、炭酸水素ナトリウム(飽和、水溶液)50mLで3回洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、rotovapによって濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィーによって精製して標記化合物を得た。実測MS(ES+)：377(M+H)⁺。

30

【0253】

(実施例55)

N-シクロプロピル-3-(1-(エチルチオ)フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミドの合成

段階A：6-ブロモ-1-クロロフタラジン(0.22g、0.9mmol)のアセトニトリル(5mL)溶液に、周囲で攪拌し、ナトリウムエタンチオラート(0.2g、2mmol)を添加し、混合物を1時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、飽和NH₄Clで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ、1-5%2Mアンモニアメタノール/ジクロロメタン溶液で溶出させて精製して、6-ブロモ-1-(エチルチオ)フタラジンを淡黄色固体として得た。

40

【0254】

段階B：6-ブロモ-1-(エチルチオ)フタラジン(1.87g)、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド(0.3g、0.9mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.05g、0.05mmol)の混合物のDME/EtOH(4：1)(5mL)溶液を2M炭酸カリウム水溶液(1mL、3mmol)で処理した。混合物を90℃で1時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチル(100mL)で希釈し、水(3×20mL)、塩水20mLで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、

50

減圧濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにかけ、1-5% 2 Mアンモニアメタノール/ジクロロメタン溶液で溶出させて精製して、標記化合物を淡黄色固体として得た。実測MS (ES+) : 364 (M+H)⁺。

【0255】

(実施例56)

(2R, 5S)-2, 5-ジメチルモルホリンの合成

段階A: (S)-2-アミノプロパン-1-オール (0.2 mmol) の攪拌水溶液 (200 mL) に (R)-2-メチルオキシラン (0.2 mmol) を0℃でシリンジポンプによって3時間滴下した。混合物を0℃-室温で4時間攪拌した。混合物を濃縮して、脱水した。混合物を減圧蒸留して (110℃油浴、55-60℃画分を収集。)、未反応アラニノールを除去し、次いで110-115℃画分を収集して、ジオール生成物を淡黄色オイルとして得た。

10

【0256】

段階B: (S)-2-((R)-2-ヒドロキシプロピルアミノ)プロパン-1-オール (9.9 g, 74 mmol)、N, N-ジメチル-4-アミノピリジン (0.91 g, 7.4 mmol) 及びピリジン (18 g, 223 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 0℃攪拌溶液を、5分割した塩化4-メチルベンゼン-1-スルホン (30 g, 156 mmol) で処理した。混合物を0℃で19時間、次いで周囲で2時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl (50 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3×50 mL) で抽出した。混合有機層を塩水 (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮し、クロマトグラフィーにかけ、30-70%酢酸エチル/ヘキサンで溶出させて精製して、(S)-2-(N-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-4-メチルフェニルスルホンアミド)プロピル4-メチルベンゼンスルホナートを無色オイルとして得た。

20

【0257】

段階C: 0℃で攪拌した、(S)-2-(N-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-4-メチルフェニルスルホンアミド)プロピル4-メチルベンゼンスルホナート (6.7 g, 15 mmol) のTHF (50 mL) 溶液を0.5 Mカリウムビス(トリメチルシリル)アミド (30 mL, 15 mmol) のトルエン溶液で処理した。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで飽和NH₄Cl 20 mLでクエンチし、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。混合有機層を、無水Na₂SO₄を用いて脱水し、濃縮し、カラムにかけ、10-30%酢酸エチル/ヘキサンで溶出させて精製して、(2R, 5S)-2, 5-ジメチル-4-トシルモルホリンを無色オイルとして得た。

30

【0258】

段階D: (2R, 5S)-2, 5-ジメチル-4-トシルモルホリン (3.55 g, 13 mmol) のTHF (50 mL) 混合物に、22℃で攪拌しながら、ナフタレン (2.5 g, 20 mmol) 及びナトリウム (0.61 g, 26 mmol) を添加した。混合物を22℃で3時間攪拌し、その後、出発物質の大部分が消費されることが判明した。混合物を、H₂O 20 mLでクエンチし、濃HClでpH約1に酸性化し、エーテル (3×50 mL) で抽出した。混合エーテル層を2N HCl 10 mLで洗浄した。混合水相を固体NaOHによってpH=14に塩基性化し、次いでエーテル (4×20 mL) で抽出した。混合有機層を、飽和塩水20 mLで洗浄し、固体KOHで脱水し、氷浴を用いて慎重に濃縮した。標記化合物 (2R, 5S)-2, 5-ジメチルモルホリンを淡い無色のオイルとして得た。

40

【0259】

(実施例57)

(2R, 5R)-2, 5-ジメチルモルホリンの合成

段階A: (R)-2-アミノプロパン-1-オール (15 g, 200 mmol) の水200 mL混合物に (R)-2-メチルオキシラン (13 g, 220 mmol) を0℃で攪拌しながら、シリンジポンプによって3時間滴下した。混合物を0℃-室温で4時間攪拌した。混合物を減圧濃縮して脱水した。混合物を減圧蒸留して、未反応アラニノールをま

50

ず除去し（60℃画分）、次いで110–115℃画分を収集して、（R）–2–（（R）–2–ヒドロキシプロピルアミノ）プロパン–1–オールを粘着性淡黄色オイルとして得た。

【0260】

段階B：（R）–2–（（R）–2–ヒドロキシプロピルアミノ）プロパン–1–オール（11g、83mmol）のジクロロメタン200mL混合物に0℃で攪拌しながら炭酸水素ナトリウム飽和溶液（8.3g、99mmol）を添加し、次いでクロロギ酸ベンジル（15g、91mmol）を滴下した。混合物を0℃から室温に加温しながら4時間攪拌した。混合物をジクロロメタン（3×100mL）で抽出した。混合有機層を塩水で洗淨し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧濃縮し、カラムにかけ、20–70%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出させて精製して、ベンジル（R）–1–ヒドロキシプロパン–2–イル（（R）–2–ヒドロキシプロピル）カルバマートを無色オイルとして得た。

10

【0261】

段階C：ベンジル（R）–1–ヒドロキシプロパン–2–イル（（R）–2–ヒドロキシプロピル）カルバマート（15.5g、58mmol）のTHF 150mL混合物に0℃で攪拌しながらトリフェニルホスフィン（15mL、64mmol）を添加し、30分間攪拌した。混合物を、さらに、アゾジカルボン酸ジエチル（10mL、64mmol）で滴下処理した。混合物を0℃–室温で15時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、次いで4：1ヘキサン／エーテル300mLで処理して、トリフェニルホスフィンオキシドを沈殿させた。混合物をろ過し、4：1ヘキサン／エーテル100mLで洗淨した。液体を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにかけ、20%酢酸エチル／ヘキサンで溶出させて精製して、（2R, 5R）–ベンジル2, 5–ジメチルモルホリン–4–カルボキシラートを無色オイルとして得た。

20

【0262】

段階D：エーテル200mL中の（2R, 5R）–ベンジル2, 5–ジメチルモルホリン–4–カルボキシラート（10.8g、43.3mmol）と炭素担持10%パラジウム（1.38g、1.30mmol）の混合物を水素1atm下で3時間攪拌した。混合物をろ過し、エーテル20mLで洗淨した。混合物を無水KOH、次いでNaで脱水し、2時間還流させた。混合物を130–140℃で蒸留して、（2R, 5R）2, 5–ジメチルモルホリンを無色オイルとして得た。

30

【0263】

（実施例58）

N–シクロプロピル–4–メチル–3–[1–（4–オキソピペリジン–1–イル）フタラジン–6–イル] ベンズアミドの合成

N–シクロプロピル–3–（1–（4–エチレンケタールピペリジン–1–イル）フタラジン–6–イル）–4–メチルベンズアミド（0.65g、1mmol）のジクロロメタン100mL混合物に0℃で攪拌しながら濃HCl（3mL、29mmol）を添加した。混合物を0℃から室温に加温しながら15時間攪拌した。混合物を10%Na₂CO₃でpH=7に中和し、ジクロロメタン（3×50mL）で抽出した。混合有機層を塩水で洗淨し、無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮し、カラムにかけ、10–50%2Mアンモニアメタノール／ジクロロメタン溶液で溶出させて精製して、標記化合物を淡黄色固体として得た。実測MS（ES⁺）：401（M+H）⁺。

40

【0264】

（実施例59）

4–（6–（5–（シクロプロピルカルバモイル）–2–メチルフェニル）フタラジン–1–イル）ピペラジン–1–カルボキサミドの合成

N–シクロプロピル–4–メチル–3–（1–（ピペラジン–1–イル）フタラジン–6–イル）ベンズアミド（方法A、0.1g、0.3mmol）とトリエチルアミン（0.05g、0.5mmol）の混合物のジクロロメタン5mL溶液に攪拌しながら室温でトリメチルシリルイソシアナート（0.06mL、0.5mmol）を添加した。混合物

50

を室温で15時間攪拌すると、白色固体が沈殿した。混合物をそのままシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、5-10% 2 Mアンモニアメタノール/ジクロロメタン溶液で溶出させて精製して、標記生成物を白色固体として得た。実測MS (ES+) : 431 (M+H)⁺。

【0265】

(実施例60)

4-メチル-3-[1-(1-オキシドチオモルホリン-4-イル)フタラジン-6-イル]ベンズアミドの合成

4-メチル-3-[1-(チオモルホリン-4-イル)フタラジン-6-イル]ベンズアミド (0.6 mmol) (方法A) のメタノール/H₂O (8:2) 10 mL 混合物を室温で攪拌し、oxone (登録商標) モノパーサルフェート化合物 (1 mmol) で処理した。混合物を0℃-50℃で1時間攪拌した。混合物を飽和Na₂SO₃ 20 mLでクエンチし、ジクロロメタン (3×50 mL) で抽出した。混合有機層を、無水Na₂SO₄を用いて脱水し、減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにかけ、1-5% 2 Mアンモニアメタノールのジクロロメタン溶液で溶出させて精製して、標記化合物を得た。実測MS (ES+) : 381 (M+H)⁺。

【0266】

(実施例61)

N-シクロプロピル-3-(1-(4-ヒドロキシ-4-イソプロピルピペリジン-1-イル)フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミドの合成

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(4-オキソピペリジン-1-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミド (100 mg, 250 μmol) (方法A、ケタールの脱保護が続く。) のTHF 5 mL 混合物を-78℃で攪拌し、塩化イソプロピルマグネシウム (250 μl, 499 μmol) で処理した。混合物を-78℃から室温に加熱しながら4時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl 5 mLでクエンチし、ジクロロメタン (3×50 mL) で抽出した。混合有機層を、無水Na₂SO₄を用いて脱水し、減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにかけ、1-5% 2 Mアンモニアメタノール/ジクロロメタン溶液で溶出させて精製して、標記化合物を得た。実測MS (ES+) : 445 (M+H)⁺。

【0267】

(実施例62)

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

tert-ブチル4-(6-(5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)フタラジン-1-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (100 mg, 206 μmol) (方法B) のメタノール2 mL 混合物を室温で攪拌し、48% HBr 水溶液1 mLで処理した。混合物を0℃から室温で2時間攪拌した。混合物をジクロロメタン20 mLで希釈し、1 N NaOHでpH 11に洗浄した。混合物をジクロロメタン (3×20 mL) で抽出した。混合有機層を、塩水20 mLで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにかけ、10% 2 Mアンモニアメタノール/ジクロロメタン溶液で溶出させて精製して、標記化合物を淡黄色固体として得た。実測MS (ES+) : 385 (M+H)⁺。

【0268】

(実施例63)

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

((3S)-tert-ブチル4-(6-(5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)フタラジン-1-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (0.2, 0.4 mmol) (方法A) をMeOH 10 mLに溶解させ、4 M HCl 溶液 (1 mL, 4 mmol) で室温で処理し、1時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、

ジクロロメタン100mLで希釈し、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧濃縮した。混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、2Mアンモニア MeOH ／ジクロロメタン溶液で溶出させて精製して、標記化合物を得た。実測 $\text{MS}(\text{ES}^+)$: 402 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0269】

(実施例64)

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(ピペリジン-4-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

段階A: EtOH ／ジクロロメタン(5:1)20mL中のtert-ブチル4-(6-(5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)フタラジン-1-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(1651 μmol 、方法B)と活性炭担持10wt.%パラジウム(825 μmol)の混合物を50psi(0.3MPa)水素雰囲気室温で2時間攪拌した。混合物をろ過し、メタノール20mLで洗浄し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにかけ、5%2Mアンモニア MeOH ／ジクロロメタン溶液で溶出させて精製して、淡黄色固体0.69gを標記化合物の混合物及びover-reduced生成物として得た。

10

【0270】

段階B: 段階Aの生成物を $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1)30mLに溶解させ、 KMnO_4 0.207gで処理し、20分間攪拌した。混合物を飽和 Na_2SO_3 10mLでクエンチし、ジクロロメタン(3×20mL)で抽出した。混合有機層を、無水 Na_2SO_4 を用いて脱水し、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、5%2Mアンモニアメタノールのジクロロメタン溶液で溶出させて精製して、tert-ブチル4-(6-(5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)フタラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート0.42gを得た。

20

【0271】

段階C: tert-ブチル4-(6-(5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)フタラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート0.42gをメタノール2mLに溶解させ、48% HBr 1mLで室温で処理し、1時間攪拌した。混合物を10% Na_2CO_3 20mLでクエンチし、ジクロロメタン(3×50mL)で抽出した。混合有機層を、無水 Na_2SO_4 を用いて脱水し、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、10%-20%2Mアンモニアメタノール／ジクロロメタン溶液で溶出させて精製して、標記生成物を淡黄色固体として得た。実測 $\text{MS}(\text{ES}^+)$: 387 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

30

【0272】

(実施例65)

7-(1-(2R,5R)-2,5-ジメチルモルホリノ)フタラジン-6-イル)-N,6-ジメチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3-アミンの合成

段階A: 6-ブロモ-1-(2R,5R)-2,5-ジメチルモルホリノ)フタラジン(310 μmol)(方法A-段階A)、ビス(ピナコラート)ジボロン(310 μmol)、酢酸カリウム(6931 μmol)及びジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加体(16 μmol)の混合物のジオキサン15mL溶液を100℃で2時間攪拌した。混合物は暗赤色に変色した。混合物を室温に冷却し、1N NaOH 20mLでクエンチし、従来の塩基-酸方法によって処理して、ボロン酸(0.15g)を黄色固体として得た。

40

【0273】

段階B: ボロン酸(段階A)、7-ヨード-N-6-ジメチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3-アミン(310 μmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(16 μmol)の DME/EtOH (4:1)5mL混合物を2M炭酸カリウム溶液(466 μl , 931 μmol)で処理した。混合物を90℃に加温し、30分間攪拌し、次いで室温に冷却し、ジクロロメタン100mLで希釈し、 H_2O 3×20

50

mL、塩水20mLで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、5%2Mアンモニアメタノール/ジクロロメタン溶液で溶出させて精製して、標記化合物を得た。実測MS (ES+) : 404 (M+H)⁺。

【0274】

(実施例66)

N-アセチル-3-(1-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成

0℃で攪拌した、N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(ピペラジン-1-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミド(235μmol)、トリエチルアミン(470μmol)のジクロロメタン5mL混合物を、塩化アセチル(235μmol)で滴下処理した。混合物を0-22℃で1時間攪拌し、次いでジクロロメタン50mLで希釈し、飽和 NH_4Cl 20mLで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにかけ、50%酢酸エチル/ジクロロメタンで溶出させて精製して、標記化合物を得た。実測MS (ES+) : 472 (M+H)⁺。

【0275】

(実施例67)

3-(1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)フタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(ピペリジン-4-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミドN-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(ピペリジン-4-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミド(29μmol)のエタノール2mL混合物を室温で攪拌し、2-トリフルオロメチルアニリンジアセタート(142μmol)で処理した。混合物を室温で4時間攪拌し、次いでそのままシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、5%2Mアンモニアメタノール/ジクロロメタン溶液で溶出させて精製して、標記化合物を得た。実測MS (ES+) : 429 (M+H)⁺。

【0276】

(実施例68)

(2R)-1-(6-(5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)フタラジン-1-イル)-N-イソプロピル-5-メチルピロリジン-2-カルボキサミドの合成

段階A: (R)-1-アリル2-エチル5-ヒドロキシ-5-メチルピロリジン-1,2-ジカルボキシラート

(R)-1-アリル2-エチル5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシラート(9.1g、38mmol)をジクロロメタン(100mL)に溶解させ、0℃に冷却し、トリメチルアルミニウム-2Mトルエン溶液(94mL、190mmol)を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を最少量の塩化アンモニウム(飽和、水溶液)でクエンチすると、白色固体が生成した。これをろ過して、粗生成物を得た。クロマトグラフィーによって精製後、標記化合物を得た。MS (ES+) : 258 (M+H)⁺。

【0277】

段階B: (R)-1-(アリルオキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-カルボン酸

(R)-1-アリル2-エチル5-ヒドロキシ-5-メチルピロリジン-1,2-ジカルボキシラート(3.0g、12mmol)をトリフルオロ酢酸(20mL)に溶解させ、0℃に冷却し、ボラン-ピリジン錯体(2.9mL、23mmol)を添加した。反応混合物を90℃に3時間加熱し、減圧濃縮し、 NaOH -5N(30mL)を添加した。混合物を60℃で2時間攪拌し、次いで冷却し、酢酸エチル(30mL)で洗浄し、濃 HCl で約pH5に酸性化し、ジクロロメタンで抽出し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、標記化合物を得た。MS (ES+) : 214 (M+H)⁺。

【0278】

段階C：(R)-アリル2-(イソプロピルカルバモイル)-5-メチルピロリジン-1-カルボキシラート

(R)-1-(アリルオキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-カルボン酸(0.92g、4.3mmol)、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾル-1-オール(0.70g、5.2mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.0g、5.2mmol)及びイソプロピルアミン(0.44mL、5.2mmol)をジクロロメタン(2mL)に溶解させ、周囲で16時間攪拌し、ジクロロメタン(100mL)で希釈し、炭酸水素ナトリウム(飽和、水溶液)50mLで3回洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮した。残渣をクロマトグラフィーによって精製して標記化合物を得た。MS(ES+)：255(M+H)⁺。

10

【0279】

段階D：(R)-N-イソプロピル-5-メチルピロリジン-2-カルボキサミド

(R)-アリル2-(イソプロピルカルバモイル)-5-メチルピロリジン-1-カルボキシラート(450mg、1769μmol)をアセトニトリル(13mL)に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(268mg、7078μmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(102mg、88μmol)を周囲で添加した。反応混合物を50℃に4時間加熱し、次いでシリカゲルパッドによってろ過し、クロロホルムで洗浄して不純物を除去した。シリカをメタノールで再度洗浄して、標記化合物をジアステレオマー混合物(約60：40)として得た。MS(ES+)：171(M+H)⁺。

20

【0280】

段階E：(R)-1-(6-ブロモフタラジン-1-イル)-N-イソプロピル-5-メチルピロリジン-2-カルボキサミド

6-ブロモ-1-クロロフタラジン(215mg、881μmol)、(R)-N-イソプロピル-5-メチルピロリジン-2-カルボキサミド(150mg、881μmol)及び炭酸セシウム(1435mg、4405μmol)をアセトニトリル(4.4mL)に添加し、マイクロ波装置中に200℃で80分間置き、酢酸エチル75mLで希釈し、分離漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム(飽和、水溶液)によって分配し、炭酸水素ナトリウム(飽和、水溶液)50mLで3回洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、粗生成物を得た。クロマトグラフィーによって精製後、標記化合物を得た。MS(ES+)：377(M+H)⁺。

30

【0281】

段階F：N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド(64mg、212μmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(18mg、16μmol)及び(R)-1-(6-ブロモフタラジン-1-イル)-N-イソプロピル-5-メチルピロリジン-2-カルボキサミド(40mg、106μmol)をエタノール(2120μl、106μmol)に溶解／懸濁させ、炭酸カリウム-1M水溶液(424μl、424μmol)をバイアルに添加し、次いでバイアルをマイクロ波装置中に160℃で10分間置いた。反応混合物を、酢酸エチル75mLで希釈し、分離漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム(飽和、水溶液)によって分配し、炭酸水素ナトリウム(飽和、水溶液)50mLで3回洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、粗生成物を得た。クロマトグラフィーによって精製後、標記化合物を得た。MS(ES+)：472(M+H)⁺。

40

【0282】

(実施例69)

N-シクロプロピル-3-(1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

段階A：N-シクロプロピル-3-ヨードベンズアミド

50

3-ヨード安息香酸 (4.79 g、19.3 mmol) を塩化チオニル (19.3 mL) に懸濁させ、70℃で1時間攪拌し、濃縮し、トルエンと共沸脱水した。反応混合物をジオキサン (19.3 mL) に溶解させ、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (13.5 mL、77.3 mmol) 及びシクロプロピルアミン (6.77 mL、96.6 mmol) を添加し、周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル 75 mL で希釈し、分離漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) によって分配し、3N HCl (水溶液) 50 mL で2回洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、標記化合物を得た。MS (ES⁺): 288 (M+H)⁺。

【0283】

段階B: 6-ブロモ-1-モルホリノフタラジン (95 mg、323 μmol)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウムジクロリド (24 mg、32 μmol)、酢酸カリウム (95 mg、969 μmol) 及び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 (90 mg、355 μmol) に1, 4-ジオキサン (3.23 mL) を添加し、80℃に2.5時間加熱した。この反応混合物をN-シクロプロピル-3-ヨードベンズアミド (111 mg、388 μmol) 及びトリフェニルホスフィン)パラジウム (37 mg、32 μmol) のエタノール (3.23 mL) 溶液及び炭酸カリウム-1.5M水溶液 (861 μl、1292 μmol) の混合物に添加し、80℃で2時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル 75 mL で希釈し、分離漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) によって分配し、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) 50 mL で2回洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮し、HPLCによって精製して、標記化合物を得た。MS (ES⁺): 375 (M+H)⁺。

【0284】

(実施例70)

6-{5-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]-2-メチルフェニル}-N-イソプロピルフタラジン-1-カルボキサミドの合成

3-(1-シアノフタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド (115 mg、350 μmol) 及び水酸化カリウム (39 mg、700 μmol) をエタノール/水 (1:1) (3.50 mL) に溶解させ、マイクロ波装置中に120℃で10分間置いた。反応混合物を濃縮し、ジメチルホルムアミド (700 μl) に溶解させ、HATU (266 mg、700 μmol) 及びイソプロピルアミン (150 μl、1751 μmol) を添加した。これを室温で16時間攪拌し、さらにHATUを添加し、反応混合物を室温で7時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル 100 mL で希釈し、分液漏斗に添加し、水によって分配し、水 50 mL で2回洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮し、HPLCによって精製して、標記化合物を得た。MS (ES⁺): 389 (M+H)⁺。

【0285】

(実施例71)

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

段階A: 1-(メチルスルホニル)ピペラジン

ベンジル1-ピペラジincarボキシラート (2.03 g、9.22 mmol) をピリジン (23.0 mL、9.22 mmol) に溶解させ、0℃に冷却し、塩化メタンスルホニル (2.85 mL、36.9 mmol) を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、室温に2時間加温した。反応混合物を、酢酸エチル 75 mL で希釈し、分離漏斗に添加し、3N HCl (水溶液) によって分配し、3N HCl (水溶液) 50 mL で3回洗浄し、分離させ、水層をクロロホルム/イソプロパノールで3回抽出し、次いで硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、標記化合物を得た。ベンジル4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (2.80 g、9.4 mmol) をエタノール

(0.43 g、9.4 mmol) に溶解させ、活性炭担持 10 wt. % パラジウム (2.0 g) を添加し、水素風船を装着した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、セライト (登録商標) パッドによってろ過し、メタノールで洗浄し、減圧濃縮して、標記化合物を得た。MS (ES+) : 165 (M+H)⁺。

【0286】

段階 B : 6-ブロモ-1-(4-(メチルスルホニル)ピペラジニン-1-イル)フタラジン

6-ブロモ-1-クロロフタラジン (18 mg、74 μmol) 及び 1-(メチルスルホニル)ピペラジン (91 mg、554 μmol) をジクロロメタン/メタノールに溶解させ、反応混合物を窒素ライン下での蒸発によって濃縮した。濃縮物を 120 °C に 6 時間加熱して、標記化合物を得た。MS (ES+) : 373 (M+H)⁺。

10

【0287】

段階 C : 6-ブロモ-1-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フタラジン (122 mg、329 μmol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド (119 mg、394 μmol) 及び テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (38 mg、33 μmol) にエタノール (3.29 mL) 及び炭酸カリウム-1.5 M 水溶液 (876 μl、1314 μmol) を添加し、80 °C に 1.5 時間加熱した。反応混合物を、酢酸エチル 50 mL で希釈し、分離漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) によって分配し、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) 20 mL で 2 回洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を得た。MS (ES+) : 466 (M+H)⁺。

20

【0288】

(実施例 72)

N-シクロプロピル-4-フルオロ-3-(1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

4-フルオロ-3-(1-モルホリノフタラジン-6-イル)安息香酸 (200 mg、566 μmol) に塩化チオニル (2.83 mL) を添加し、65 °C に 1 時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、トルエンと共沸脱水した。ジオキサン (2.83 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (493 μl、2830 μmol) 及びシクロプロピルアミン (323 μl、5660 μmol) を添加し、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル 50 mL で希釈し、分離漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) によって分配し、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) 20 mL で 2 回洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮し、HPLC によって精製して、標記化合物を得た。MS (ES+) : 393 (M+H)⁺。

30

【0289】

(実施例 73)

4-クロロ-3-(1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

段階 A : 4-クロロ-3-ヨードベンズアミド

40

4-クロロ-3-ヨード安息香酸 (2.09 g、7.40 mmol) を塩化チオニル (0.540 mL、7.40 mmol) 中に懸濁させ、70 °C に 3 時間加熱し、濃縮し、トルエンと共沸脱水した。濃縮物をアンモニア、0.5 M 1, 4-ジオキサン溶液 (92.5 mL、37.0 mmol) に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン (6.44 mL、37.0 mmol) を添加し、室温で 3 時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル 100 mL で希釈し、分離漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) によって分配し、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) 50 mL で 4 回洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、標記化合物を得た。MS (ES+) : 282 (M+H)⁺。

【0290】

50

段階B：6-ブロモ-1-モルホリノフタラジン（0.20g、680 μ mol）、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウムジクロリド（50mg、68 μ mol）、酢酸カリウム（200mg、2040 μ mol）及び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（207mg、816 μ mol）に1, 4-ジオキサン（6.80mL）を添加し、混合物を80℃に2時間加熱した。混合物を、4-クロロ-3-ヨードベンズアミド（230mg、816 μ mol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（79mg、68 μ mol）、炭酸カリウム-1.5M水溶液（1.81 μ l、2.72mmol）及びエタノール（6.80mL）を含む封管に添加し、110℃に2時間加熱した。冷却後、反応混合物を、酢酸エチル75mLで希釈し、分離漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）によって分配し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）50mLで3回洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮し、HPLCによって精製して、標記化合物を得た。MS（ES⁺）：369（M+H）⁺。

【0291】

（実施例74）

N-エチル-4-メチル-3-（1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル）ベンズアミドの合成

4-メチル-3-（1-モルホリノフタラジン-6-イル）安息香酸（100mg、286 μ mol）を塩化チオニル（5.7mL）に溶解させ、65℃に1時間加熱し、減圧濃縮した。濃縮物をTHF（5.7mL）に溶解させ、DIPEA（150 μ L、859 μ mol）及びエチルアミン-2M THF溶液（0.71mL）を0℃で添加した。反応混合物を室温に加熱し、3時間攪拌し、次いで酢酸エチル50mLで希釈し、分離漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）によって分配し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）50mLで3回洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、残渣を得た。これをクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を得た。MS（ES⁺）：377（M+H）⁺。

【0292】

（実施例75）

N-シクロプロピル-4-メチル-3-〔1-〔（3R）-3-メチルモルホリン-4-イル〕フタラジン-6-イル〕ベンズアミドの合成

段階A：（R）-2-（ベンジルアミノ）プロパン-1-オール

（R）-2-アミノプロパン-1-オール（20.00g、266.3mmol）をベンゼン（266mL）に溶解させ、ベンズアルデヒド（26.91mL、266.3mmol）を添加し、反応物をDean-Starkトラップ下で1.5時間還流させ、水4.2mLを回収した。反応混合物を氷浴で冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（10.07g、266.3mmol）を添加した。混合物を室温に加熱し、終夜攪拌した。氷浴中で、メタノールを反応混合物に添加して水素化物をクエンチし、次いで反応物を濃縮し、ろ過し、ジクロロメタンで洗浄し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を得た。MS（ES⁺）：166（M+H）⁺。

【0293】

段階B：（R）-N-ベンジル-2-クロロ-N-（1-ヒドロキシプロパン-2-イル）アセトアミド

（R）-2-（ベンジルアミノ）プロパン-1-オール（16.58g、100mmol）をジクロロメタン（125mL）及びTEA（18.1mL、130mmol）に溶解させ、メタノール／氷浴で-10℃に冷却した。クロロ酢酸クロリド（8.78mL、110mmol）を滴下し、混合物を-10℃で1.5時間攪拌した。次いで、少量の水を添加して、アミンを除去した。反応混合物を分液漏斗に注ぎ、ジクロロメタン2×50mLで洗浄し、分離させ、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を得た。MS（ES⁺）：242（M+H）⁺。

H) +。

【0294】

段階C：(R)－4－ベンジル－5－メチルモルホリン－3－オン

(R)－N－ベンジル－2－クロロ－N－(1－ヒドロキシプロパン－2－イル)アセトアミド(9.49 g、39.3 mmol)をTHF(78.5 mL)に溶解させ、NaH－オイル中60%(1.73 g、43.2 mmol)を添加し、混合物を還流させながら4時間攪拌した。反応物を数滴の水でクエンチし、濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、ろ過し、濃縮して、標記化合物を得た。MS(ES+)：206(M+H) +。

【0295】

段階D：(R)－4－ベンジル－3－メチルモルホリン

(R)－4－ベンジル－5－メチルモルホリン－3－オン(5.05 g、24.6 mmol)をTHF(12.3 mL)に溶解させ、水素化アルミニウムリチウム(1.87 g、49.2 mmol)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルでクエンチし、数滴の塩化アンモニウムを添加した。無色オイルをろ過し、ジクロロメタンで洗浄し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を得た。MS(ES+)：192(M+H) +。

【0296】

段階E：(R)－3－メチルモルホリン

(R)－4－ベンジル－3－メチルモルホリン(3.16 g、16521 μmol)をエタノール(33.0 mL)に溶解させ、炭素担持10%パラジウム(1758 mg、16521 μmol)を添加した。反応混合物を水素50 psi(0.3 MPa)下で終夜攪拌し、次いでろ過し、ジクロロメタンで洗浄した。反応混合物を蒸留して溶媒を除去し、25 mL フラスコに移し、短行程蒸留塔によって窒素雰囲気下で蒸留して、標記化合物を得た。MS(ES+)：102(M+H) +。

【0297】

段階F：(R)－3－メチルモルホリン(93 mg、919 μmol)をp－キシレン(0.460 mL)に溶解させ、6－ブロモ－1－クロロフタラジン(112 mg、460 μmol)を添加した。反応混合物を165℃に1.5時間加熱し、次いでエチルアルコール(4.61 mL)で希釈し、N－シクロプロピル－4－メチル－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)ベンズアミド(153 mg、507 μmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(27 mg、23 μmol)及び炭酸カリウム－1.5 M水溶液(1229 μL、1843 μmol)を添加した。混合物を90℃に1時間加熱し、酢酸エチル50 mLで希釈し、分液漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム(飽和、水溶液)によって分配し、炭酸水素ナトリウム(飽和、水溶液)20 mLで2回洗浄し、分離させた。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を得た。MS(ES+)：403(M+H) +。

【0298】

(実施例76)

N－[2－メトキシ－5－(トリフルオロメチル)フェニル]－4－メチル－3－(1－モルホリン－4－イルフタラジン－6－イル)ベンズアミドの合成

3－ヨード－N－(2－メトキシ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)－4－メチルベンズアミド(205 mg、471 μmol)、1, 1'－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン－パラジウムジクロリド(34 mg、47 μmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(179 mg、707 μmol)及び酢酸カリウム(118 μL、1884 μmol)をDMF(2.4 mL)に溶解／懸濁させ、160℃で10分間マイクロ波加熱した。反応混合物を、6－ブロモ－1－モルホリノフタラジン(125 mg、424 μmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(54 mg、47 μmol)、炭酸カリウム－2 M水溶液(942 μL、1884 μmol)及びエタノール(2.4 mL)を含む別のバイアルに移し、160℃で10分間マイクロ波加熱した。反

10

20

30

40

50

応混合物を、酢酸エチル 50 mL で希釈し、分離漏斗に添加し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）によって分配し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液） 50 mL で 3 回洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、粗生成物を得た。これを、クロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を得た。MS (ES+) : 523 (M+H)⁺。

【0299】

（実施例 77）

6-[2-メチル-5-(1H-テトラアゾル-5-イル)フェニル]-1-モルホリン-4-イルフタラジンの合成

段階 A : 5-(4-メチル-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)フェニル)-1H-テトラゾール

4-メチル-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)ベンズアミド (0.27 g, 1.0 mmol) 及びアジ化ナトリウム (0.20 g, 3.1 mmol) をジオキサン (5.2 mL, 1.0 mmol) に添加し、四塩化ケイ素 (0.12 mL, 1.0 mmol) を添加した。反応混合物を 85 °C に 7 時間加熱すると、tlc によって 2 個のスポットが観察された。反応混合物を 60 °C で終夜撹拌した。反応混合物をクロロホルム 50 mL で希釈し、塩水（飽和、水溶液）によって分配し、クロロホルム 50 mL で 2 回洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、標記化合物を得た。MS (ES+) : 287 (M+H)⁺。

【0300】

段階 B : 6-クロロ-1-モルホリノフタラジン (160 mg, 641 µmol)、5-(4-メチル-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)フェニル)-1H-テトラゾール (220 mg, 769 µmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (74 mg, 64 µmol) をエタノール (6408 µL, 641 µmol) 及び炭酸カリウム-2M 水溶液 (1282 µL, 2563 µmol) に溶解させ、80 °C に 4 時間加熱した。反応混合物を、酢酸エチル 20 mL で希釈し、塩化アンモニウム（飽和、水溶液）によって分配し、有機層を塩化アンモニウム（飽和、水溶液） 50 mL で 2 回洗浄して、水層中に生成物を得た。これを約 3N HCl で pH 5 に酸性化した。水層をクロロホルムで抽出し、有機層を分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮し、HPLC によって精製して、標記化合物を得た。MS (ES+) : 374 (M+H)⁺。

【0301】

（実施例 78）

メチル 3-(1-シアノフタラジン-6-イル)-4-メチルベンゾアートの合成

段階 A : メチル 3-(1-ヒドロキシフタラジン-6-イル)-4-メチルベンゾアート

3-(1-ヒドロキシフタラジン-6-イル)-4-メチル安息香酸 (2.71 g, 9.67 mmol) をメタノール (96.7 mL) に懸濁させ、塩化チオニル (2.12 mL, 29.0 mmol) を添加し、混合物を 50 °C で 1.5 時間、室温で終夜撹拌した。混合物を濃縮して、標記化合物を得た。MS (ES+) : 295 (M+H)⁺。

【0302】

段階 B : メチル 3-(1-クロロフタラジン-6-イル)-4-メチルベンゾアート

メチル 3-(1-ヒドロキシフタラジン-6-イル)-4-メチルベンゾアート (2.85 g, 9.68 mmol) をアセトニトリル (19.4 mL) に懸濁させ、0 °C に冷却し、オキシ塩化リン (1.81 mL, 19.4 mmol) を滴下した。反応混合物を 80 °C に 2.5 時間加熱し、次いで濃縮し、酢酸エチル 150 mL で希釈し、分液漏斗に添加し、水によって分配した。有機層を水 2 × 50 mL で洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、標記化合物を得た。MS (ES+) : 313 (M+H)⁺。

【0303】

段階C：メチル3-（1-クロロフタラジン-6-イル）-4-メチルベンゾアート（2.49 g、7.96 mmol）及びシアン化亜鉛（1.87 g、15.9 mmol）にDMF（39.8 mL）を添加した。混合物に窒素を15分間注入し、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）クロホルム付加体（0.330 g、0.318 mmol）及び1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（0.177 g、0.318 mmol）を添加した。反応物を100℃に30分間加熱した。反応混合物を、酢酸エチル100 mLで希釈し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）によって分配し、有機層を炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）3×50 mLで洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を得た。MS（ES⁺）：304（M+H）⁺。

10

【0304】

（実施例79）

3-（1-シアノフタラジン-6-イル）-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成

メチル3-（1-シアノフタラジン-6-イル）-4-メチルベンゾアート（0.800 g、2.6 mmol）に6N HCl（10.6 mL）を添加し、反応物をマイクロ波加熱炉中で120℃で25分間加熱した。反応物を濃縮し、減圧乾燥させ、DMF（5.3 mL）及びシクロプロピルアミン（0.92 mL、13 mmol）を添加した。HATU（2.0 g、5.3 mmol）を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで酢酸エチル75 mLで希釈し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）によって分配し、有機層を炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）2×20 mLで洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮し、HPLCによって精製して、標記化合物を得た。MS（ES⁺）：329（M+H）⁺。

20

【0305】

（実施例80）

N-シクロプロピル-5-メチル-4-（1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル）チオフェン-2-カルボキサミドの合成

段階A：4-ブロモ-N-シクロプロピル-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド

4-ブロモ-5-メチルチオフェン-2-カルボン酸（1.05 g、4.75 mmol）を塩化チオニル（4.75 mL）に懸濁させ、70℃に1.5時間加熱した。混合物を濃縮し、トルエンと共沸脱水した。反応混合物をジオキサン（11.9 mL）に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン（4.14 mL、23.7 mmol）及びシクロプロピルアミン（1.36 mL、23.7 mmol）を添加し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル50 mLで希釈し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）によって分配し、有機層を炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）2×50 mLで洗浄し、3N HClで洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、標記化合物を得た。MS（ES⁺）：262（M+H）⁺。

30

【0306】

段階B：N-シクロプロピル-5-メチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）チオフェン-2-カルボキサミド

40

4-ブロモ-N-シクロプロピル-5-メチルチオフェン-2-カルボキサミド（235 mg、903 μmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（252 mg、994 μmol）、酢酸カリウム（266 mg、2710 μmol）及び1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウムジクロリド（66.1 mg、90.3 μmol）をEtOH/DME（1：4）（4.52 mL）に溶解させ、90℃に1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル50 mLで希釈し、塩水（飽和、水溶液）によって分配し、有機層を塩水（飽和、水溶液）3×20 mLで洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を得た。MS（ES⁺）：308（M+H）⁺。

50

【0307】

段階C：6-クロロ-1-モルホリノフタラジン（200mg、801 μ mol）、N-シクロプロピル-5-メチル-4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）チオフェン-2-カルボキサミド（205mg、667 μ mol）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（116mg、100 μ mol）の混合物をエタノール（6.67mL）及び炭酸カリウム-2M水溶液（1335 μ l、2669 μ mol）に充填した。反応混合物を80℃に3時間加熱し、次いで酢酸エチル50mLで希釈し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）によって分配し、有機層を炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）3×20mLで洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮し、HPLCによって精製して、標記化合物を得た。MS（ES⁺）：395（M+H）⁺。

10

【0308】

（実施例81）

N-シクロプロピル-4-メチル-5-（1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル）チオフェン-2-カルボキサミドの合成

段階A：4-メチル-5-（1-モルホリノフタラジン-6-イル）チオフェン-2-カルボン酸

6-ブロモ-1-モルホリノフタラジン（405mg、1377 μ mol）、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（524mg、2065 μ mol）、酢酸カリウム（541mg、5507 μ mol）及び1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウムジクロリド（101mg、138 μ mol）をN，N-ジメチルホルムアミド（4.6mL）に溶解させ、マイクロ波加熱炉中で160℃で10分間加熱した。反応混合物に、メチル5-ブロモ-4-メチルチオフェン-2-カルボキシレート（388mg、1652 μ mol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（159mg、138 μ mol）、炭酸カリウム-2M水溶液（2754 μ l、5507 μ mol）及びエタノール（4590 μ l、1377 μ mol）の混合物（を含むバイアル）を添加した。反応物を160℃で10分間マイクロ波加熱し、次いで酢酸エチル75mLで希釈し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）によって分配した。有機層を炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）3×50mLで洗浄し、分離し、水層を濃HClでpH4に酸性化し、クロロホルム3×50mLで抽出した。各有機層を混合し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、粗生成物を得た。これをクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物をTFA塩として得た。MS（ES⁺）：356（M+H）⁺。

20

30

【0309】

段階B：4-メチル-5-（1-モルホリノフタラジン-6-イル）チオフェン-2-カルボン酸（140mg、309 μ mol）を塩化チオニル（3.1mL）に懸濁させ、混合物を65℃に1時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、トルエンと共沸脱水し、次いでTHF99.9%（3.1mL）に溶解／懸濁させ、DIPEA（216 μ l、1238 μ mol）及びシクロプロピルアミン（71 μ l、1238 μ mol）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで酢酸エチル50mLで希釈し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）によって分配した。有機層を炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）2×50mLで洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、黄色粗生成物を得た。これをクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を得た。MS（ES⁺）：395（M+H）⁺。

40

【0310】

（実施例82）

4-メチル-3-〔1-〔（3R）-3-メチルモルホリン-4-イル〕フタラジン-6-イル〕ベンズアミドの合成

（R）-3-メチルモルホリン（108mg、1068 μ mol）及び6-ブロモ-1

50

ークロロフタラジン（130mg、534 μ mol）にp-キシレン（534 μ l）を添加し、混合物を165℃に1.5時間加熱した。反応混合物を4-メチル-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）ベンズアミド（154mg、589 μ mol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（31mg、27 μ mol）、エタノール（5.35mL）及び炭酸カリウム-1.5M水溶液（1428 μ l、2142 μ mol）に添加し、90℃に1時間加熱した。それを室温に冷却し、酢酸エチル50mLで希釈し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）によって分配し、有機層を炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）2 $\times$ 20mLで洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮し、HPLCによって精製して、標記化合物を得た。MS（ES⁺）：363（M+H）⁺。

10

【0311】

（実施例83）

6-〔5-〔（シクロプロピルアミノ）カルボニル〕-2-メチルフェニル〕フタラジン-1-カルボキサミドの合成

メチル3-（1-シアノフタラジン-6-イル）-4-メチルベンゾアート（120mg、396 μ mol）をTHF／水（4：1）（3.96mL）に溶解させ、LiOH（19mg、791 μ mol）を添加した。反応混合物を50℃で5.5時間攪拌し、濃縮し、減圧室（house vacuum）で凍結乾燥させた。反応混合物をDMF（791 μ l）に溶解させ、HATU（301mg、791 μ mol）及びシクロプロピルアミン（277 μ l、3956 μ mol）を添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル100mLで希釈し、炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）によって分配した。有機層を炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）3 $\times$ 20mLで洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮し、HPLCによって精製して、標記化合物を得た。MS（ES⁺）：347（M+H）⁺。

20

【0312】

（実施例84）

3-（1-アセチル-4-メチルフタラジン-6-イル）-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成

段階A：3-（1-アセチル-4-メチル-3, 4-ジヒドロフタラジン-6-イル）-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド

30

3-（1-シアノフタラジン-6-イル）-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド（177mg、539 μ mol）をTHF（5.39mL）に溶解させ、0℃に冷却した。臭化メチルマグネシウム、1.4Mトルエン／THF（75：25）溶液（1925 μ l、2695 μ mol）を添加し、反応混合物を0℃で攪拌し、次いで室温に徐々に加温し、1時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル75mLで希釈し、水によって分配し、有機層を炭酸水素ナトリウム（飽和、水溶液）2 $\times$ 20mLで洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮し、HPLCによって精製して、標記化合物を得た。MS（ES⁺）：362（M+H）⁺。

【0313】

段階B：3-（1-アセチル-4-メチル-3, 4-ジヒドロフタラジン-6-イル）-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド（24mg、66 μ mol）をEtOH／水（2：1）（664 μ l）に溶解させ、過マンガン酸カリウム（10mg、66 μ mol）を添加した。混合物を室温で40分間攪拌し、チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液でクエンチし、クロロホルム50mLで希釈した。分液漏斗中で、混合物をチオ硫酸ナトリウム2 $\times$ 20mLで洗浄し、有機層を分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮し、HPLCによって精製して、標記化合物を得た。MS（ES⁺）：360（M+H）⁺。

40

【0314】

（実施例85）

N-シクロプロピル-4-メチル-3-〔1-（モルホリン-4-イルカルボニル）フ

50

タラジン-6-イル] ベンズアミドの合成

3-(1-シアノフタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド (115 mg、350 μ mol) を水酸化カリウム (39 mg、700 μ mol) と一緒に EtOH/水 (1:1) (3.50 mL) に溶解させ、マイクロ波加熱炉中で 120 °C で 15 分間加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、DMF (700 μ l) 及びモルホリン (152 μ l、1751 μ mol) に溶解させ、HATU (399 mg、1051 μ mol) を添加した。反応物を室温で 16 時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、ろ過し、酢酸エチル 50 mL で希釈し、炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) によって分配した。有機層を炭酸水素ナトリウム (飽和、水溶液) 2 $\times$ 20 mL で洗浄し、分離させ、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を得た。MS (ES⁺): 417 (M+H)⁺。

10

【0315】

(実施例 86)

2-メチル-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)フェニル)プロパン酸の合成

段階 1: 250 mL 丸底フラスコにエチル 2-(4-ブロモフェニル)アセタート (5.000 g、20.6 mmol) の THF 100 mL 溶液を充填した。水素化ナトリウム (95%、1.48 g、61.7 mmol) を 23 °C で添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌し、次いでヨードメタン (3.21 mL、51.4 mmol) を添加し、反応物を室温で 2 時間攪拌し、次いで 0 °C に冷却し、EtOH でクエンチした。混合物を酸性化し、ジクロロメタン (3 $\times$ 100 mL) で抽出して、黄色オイルを得た。これをカラムクロマトグラフィー (4/1 Hex/酢酸エチル) によって精製して、エチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノアート 3.97 g を淡黄色オイルとして得た。

20

【0316】

段階 2: 100 mL 丸底フラスコにエチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノアート (0.670 g、2.47 mmol) の MeOH 2.5 mL 溶液を充填した。水酸化カリウム (2.0 M、2.47 mL、4.94 mmol) を 0 °C で添加した。反応物を 2 時間加熱還流させた。冷却後、反応物を酢酸エチルで抽出した。水層を 2 M HCl で酸性化し、ジクロロメタンで抽出した (3 $\times$)。混合有機層を硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、濃縮して、2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパン酸 464 mg を白色固体として得た。

30

【0317】

段階 3: 100 mL 丸底フラスコに 2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパン酸 (0.48 g、2.0 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.75 g、3.0 mmol)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロリドパラジウム(ii)ジクロロメタン付加体 (0.14 g、0.20 mmol) 及び酢酸カリウム (0.62 mL、9.9 mmol) のジオキサン 10 mL 溶液を充填した。混合物を 80 °C に 18 時間加熱し、次いで冷却し、濃縮した。残渣を酢酸エチル及び 2 M HCl に溶解させ、ろ過した。水層を酢酸エチルで抽出した (2 $\times$)。混合有機層を、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、濃縮して、赤色固体 1.34 g を得た。粗製物をカラムクロマトグラフィー (1/1 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、2-メチル-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)フェニル)プロパン酸 525 mg をオフホワイト固体として得た。ES⁺ = 291.2 (M+H)。

40

【0318】

(実施例 87)

4-メトキシピリミジン-5-イルボロン酸の合成

段階 1: 臭素 (2.68 mL、52.0 mmol) を 4(3H)-ピリミジノン (5.00 g、52.0 mmol) 及び酢酸カリウム (15.3 g、156 mmol) の酢酸 50 mL 溶液に添加した。混合物を 80 °C に 2 時間加熱し、次いで冷却し、濃縮した。水を

50

濃縮物に添加し、反応物を酢酸エチルで抽出した(3×)。混合有機層を、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、濃縮して、5-ブロモピリミジン-4(1H)-オン2.13 gをオフホワイト固体として得た。水層をジクロロメタンで抽出して(3×)、追加の5-ブロモピリミジン-4(1H)-オン1.22 gを白色固体として得た。ES⁺ = 175.0 (M+H)

段階2: 50 mL丸底フラスコに5-ブロモピリミジン-4(1H)-オン(0.882 g、5.04 mmol)のオキシ塩化リン(4.61 mL、50.4 mmol)溶液を充填した。反応物を80℃に2時間加熱し、次いで冷却し、濃縮した。残渣をジクロロメタン(10 mL)に再溶解させ、0℃に冷却し、MeOH(5 mL)を添加した。反応物を室温に加温し、1時間攪拌した。反応物を濃縮し、水及びヘキサンを添加し、層分離させた。ヘキサン層を硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、濃縮して、5-ブロモ-4-メトキシピリミジン711 mgを淡黄色固体として得た。ES⁺ = 189.0 (M+H)

10

段階3: 5-ブロモ-4-メトキシピリミジン(0.460 g、2.43 mmol)とトリイソプロピルボラート(0.671 mL、2.92 mmol)のTHF 12 mL溶液に-70℃でブチルリチウム(1.6 mヘキサン溶液、1.83 mL、2.92 mmol)を滴下した。15分間添加すると、反応物は淡黄色に変色した。反応物を-70℃で30分間攪拌し、次いで-20℃に加温した。反応物を塩化アンモニウム(飽和)でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。水層を濃縮し、NaCl(飽和)を添加した。水層を3/2クロロホルム/iPrOHで抽出した(3×)。混合有機層を、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、濃縮して、4-メトキシピリミジン-5-イルボロン酸166 mgを淡黄色固体として得た。ES⁺ = 155.2 (M+H)

20

(実施例88)

2-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イルボロン酸の合成

段階1: 5-ブロモ-2,4-ジクロロピリミジン(1.000 mL、7.82 mmol)のMeOH溶液に0℃でナトリウムメトキシド(1.45 mL、7.82 mmol)を添加した。反応物を23℃に加温し、終夜攪拌した。水を添加し、混合物をジクロロメタンで抽出した。混合有機層を、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、濃縮して、5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシピリミジン1.73 gを白色固体として得た。ES⁺ = 224.9 (M+H)

30

段階2: ジメチルアミン(2.0 M THF溶液、17.2 mL、34.5 mmol)溶液を5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシピリミジン(1.540 g、6.89 mmol)に室温で添加した。反応物を45℃に30分間加熱し、次いで冷却し、濃縮した。残渣を洗浄し、ジエチルエーテルを用いてろ過して、5-ブロモ-4-メトキシ-N,N-ジメチルピリミジン-2-アミン1.57 gを淡黄色固体として得た。ES⁺ = 232.0 (M+H)

段階3: 5-ブロモ-4-メトキシ-N,N-ジメチルピリミジン-2-アミン(0.300 g、1.29 mmol)とトリイソプロピルボラート(0.416 mL、1.81 mmol)のTHF 7 mL溶液に-70℃でブチルリチウム(1.6 mヘキサン溶液、1.13 mL、1.81 mmol)を滴下した。反応物を-70℃で30分間攪拌し、加温した。-20℃で塩化アンモニウム(飽和)を添加した。混合物を酢酸エチルで抽出した(3×)。混合有機層を、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、濃縮して、粗製物250 mgを得た。これをカラムクロマトグラフィー(5% MeOHのジクロロメタン溶液)によって精製して、2-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イルボロン酸157 mgを白色固体として得た。ES⁺ = 198.1 (M+H)。

40

【0319】

(実施例89)

2-メトキシ-3-メチルフェニルボロン酸の合成

2-ブロモ-6-メチルフェノール(0.520 g、2.78 mmol)のアセトン15 mL溶液にヨードメタン(0.338 mL、5.42 mmol)及び炭酸カリウム(0

50

． 768 g、5.56 mmol) を添加した。反応物を加熱還流させ、終夜攪拌した。塩化アンモニウム (飽和) を添加し、混合物をジエチルエーテルで抽出した。混合有機層を、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、濃縮して、1-ブロモ-2-メトキシ-3-メチルベンゼン 456 mg を透明オイルとして得た。1-ブロモ-2-メトキシ-3-メチルベンゼン (0.123 g、0.61 mmol) の THF 3 mL 溶液に -70 °C で n-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液、0.46 mL、0.73 mmol) を滴下した。反応物を -70 °C で 30 分間攪拌し、次いで -20 °C に加温した。塩化アンモニウム (飽和) を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過して、粗製物 96 mg を得た。粗製物をカラムクロマトグラフィー (3/1 ヘキサン/酢酸エチル) によって精製して、2-メトキシ-3-メチルフェニルボロン酸 40 mg を白色固体として得た。MS (ES+) : 167.0 (M+H)。

10

【0320】

(実施例 90)

6-(ジメチルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イルボロン酸の合成

マイクロ波管に 2, 6-ジフルオロピリジン (0.500 mL、5.47 mmol)、ジメチルアミン、(2.0 M THF 溶液、4.11 mL、8.21 mmol) を充填した。混合物を 150 °C で 20 分間加熱した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した (3×)。混合有機層を、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、濃縮して、粗製黄色オイル 536 mg を得た。これをカラムクロマトグラフィー (3/1 Hex/酢酸エチル) によって精製して、6-フルオロ-N, N-ジメチルピリジン-2-アミン 500 mg を淡黄色オイルとして得た。ジイソプロピルアミン (0.15 mL、1.1 mmol) の THF 2 mL 溶液に 0 °C でブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液、0.69 mL、1.1 mmol) を添加した。反応物を 30 分間攪拌し、次いで 60 °C に冷却し、6-フルオロ-N, N-ジメチルピリジン-2-アミン (0.124 g、0.88 mmol) の THF 1 mL 溶液を添加した。反応物を -60 °C で 45 分間攪拌した。次いで、トリイソプロピルボラート (0.25 mL、1.1 mmol) を添加し、反応物を 23 °C で 1 時間攪拌した。塩化アンモニウム (飽和) を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した (3×)。混合有機層を、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、濃縮して、褐色オイル 136 mg を得た。これをカラムクロマトグラフィー (3/1 ヘキサン/酢酸エチルから 1/1 EtOAc/ヘキサン) によって精製して、白色固体 46 mg を得た。ES+ = 185.1 (M+H)

20

30

(実施例 91)

6-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-2-フルオロピリジン-3-イルボロン酸の合成

マイクロ波管に 2, 6-ジフルオロピリジン (0.183 mL、2.00 mmol) 及び (4-メトキシフェニル)-N-メチルメタナミン (0.604 g、4.00 mmol) の水 2 mL 溶液を充填した。混合物を 150 °C で 20 分間加熱した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した (3×)。混合有機層を、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、濃縮して、粗製黄色オイル 470 mg を得た。これをカラムクロマトグラフィー (3/1 ヘキサン/酢酸エチル) によって精製して、N-((4-メトキシベンジル)-6-フルオロ-N-メチルピリジン-2-アミン 400 mg を透明無色オイルとして得た。ジイソプロピルアミン (1.92 mL、13.6 mmol) の THF 25 mL 溶液に 0 °C でブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液、8.93 mL、14.3 mmol) を添加した。混合物を 30 分間攪拌し、次いで -60 °C に冷却し、N-((4-メトキシベンジル)-6-フルオロ-N-メチルピリジン-2-アミン (1.760 g、7.15 mmol) の THF 10 mL 溶液を滴下した。反応物を -60 °C で 1 時間攪拌し、次いでトリイソプロピルボラート (2.88 mL、12.5 mmol) を添加し、反応物を室温に加温し、1 時間攪拌した。塩化アンモニウム (飽和) を添加し、反応物を酢酸エチルで抽出した (3×)。混合有機層を、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、濃縮して、粗製黄色発泡体 2.13 g を得た。これをカラムクロマトグラフィー (3/1 ヘキサン/

40

50

酢酸エチルから1／1酢酸エチル／ヘキサン)によって精製して、オフホワイト固体750mgを得た。ES⁺=291.2 (M+H)

(実施例92)

2-メチルピリジン-3-イルボロン酸の合成

3-ブロモ-2-メチルピリジン(4.00g、23mmol)、トリイソプロピルボラート(6.40mL、28mmol)の4／1トルエン／THF(4／1、50mL)50mL溶液に-78℃でブチルリチウム(17mL、28mmol)を滴下した。混合物を-70℃LCMSで30分間、次いで20℃に加温した。HCl(2M)を添加して、溶液をpH1にした。次いで、水(20mL)を添加し、混合物をトルエンで抽出した。水層を1M NaOHで中和し、ジクロロメタンで抽出した。水層を濃縮乾固させ、白色固体をジクロロメタンで洗浄した。混合有機層を、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、濃縮して、2-メチルピリジン-3-イルボロン酸2.10gを黄色オイルとして得た。ES⁺=138.2 (M+H)

(実施例93)

4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(2-メチル-5-(メチルスルホニル)フェニル)-1, 3, 2-ジオキサボロランの合成

段階1：鉄粉(0.0669g、1.20mmol)の臭素(2.05mL、39.9mmol)懸濁液に0℃でメチルp-トリルスルホン(0.340g、2.00mmol)を添加した。反応物を室温に加温し、2時間攪拌した。混合物を、チオ硫酸ナトリウムと酢酸エチルの氷冷1M溶液に注いだ。層分離させ、水層を酢酸エチルで抽出した(3×)。混合有機層を、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、濃縮して、粗製物545mgを得た。粗製物をカラムクロマトグラフィー(3／1Hex／酢酸エチルから1／1酢酸エチル／ヘキサン)によって精製して、2-ブロモ-1-メチル-4-(メチルスルホニル)ベンゼン374mgを白色固体として得た。ES⁺=251.0 (M+H)

段階2：窒素下のフラスコに、2-ブロモ-1-メチル-4-(メチルスルホニル)ベンゼン(0.163g、0.654mmol)、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(0.249g、0.981mmol)、ジクロロメタン(0.0479g、0.0654mmol)との1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロリドパラジウム(II)錯体及び酢酸カリウム(0.321g、3.27mmol)のDMF 4mL溶液を充填した。反応物を80℃に加熱し、終夜攪拌した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル及び2M HClにとり、セライト(登録商標)に通してろ過した。有機層を分離させ、水相を酢酸エチルで抽出した(2×)。混合有機層を、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、濃縮して、粗製褐色オイル415mgを得た。これをカラムクロマトグラフィー(3／1ヘキサン／酢酸エチル)によって精製して、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(2-メチル-5-(メチルスルホニル)フェニル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン125mgを白色固体として得た。ES⁺=297.1 (M+H)

(実施例94)

4-メチル-3-(1-(2-オキソピロリジン-1-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

マイクロ波管に、3-(1-クロロフタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド(0.150g、0.50mmol)、ヨウ化銅(I)(0.0048g、0.025mmol)、(1R, 2R)-N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン(0.014g、0.10mmol)、炭酸セシウム(0.34g、1.1mmol)及びピロリジン-2-オン(0.077mL、1.0mmol)のDMF 2mL溶液を充填した。混合物を150°-200℃で20分間マイクロ波加熱した。冷却後、反応物をセライト(登録商標)に通してろ過した。水をろ液に添加し、混合物をジクロロメタンで抽出した(3×)。有機層を濃縮し、粗製物をHPLCによって精製して、4-メチル-3-(1-(2-オキソピロリジン-1-イル)フタラジン-6-イル)ベンズアミドを白

10

20

30

40

50

色固体として得た。実測MS (ES⁺) = 347 (M+H⁺)

(実施例95)

N-シクロプロピル-3-(1-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミドの合成

マイクロ波管に、N-シクロプロピル-3-(1-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド (0.060 g、0.15 mmol、方法D)、ナトリウムメトキシド (25 wt %メタノール溶液、0.15 mL、0.70 mmol) 及びNMP 1.5 mLを充填した。混合物を120℃で2分間加熱した。粗製物をHPLCによって精製して、N-シクロプロピル-3-(1-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミドをオフホワイト固体として得た。実測MS (ES⁺) = 425 (M+H⁺)

10

(実施例96)

4-メチル-3-(1-(2-メチル-4-(メチルスルホニル)フェニル)フタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

0℃の4-メチル-3-(1-(2-メチル-4-(メチルチオ)フェニル)フタラジン-6-イル)ベンズアミド (170 mg、0.43 mmol、方法D) の10/1メタノール/H₂O 2 mL溶液をoxone (262 mg、0.43 mmol) で処理した。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで室温に1時間加温した。反応物を、亜硫酸ナトリウム (飽和) 20 mLでクエンチし、10% MeOHのジクロロメタン溶液で抽出した。混合有機層を、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水し、ろ過し、濃縮した。粗製物をHPLCによって精製して、4-メチル-3-(1-(2-メチル-4-(メチルスルホニル)フェニル)フタラジン-6-イル)ベンズアミドを白色固体として得た。実測MS (ES⁺) = 432.1 (M+H⁺)。

20

【0321】

(実施例97)

N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2S)-2-メチルピペリジン-1-イル] フタラジン-6-イル} ベンズアミドの合成

段階1: (S)-6-ブロモ-1-(2-メチルピペリジン-1-イル)フタラジン

1, 6-ジクロロフタラジン (0.809 g、4.06 mmol)、(S)-2-メチルピペリジン (0.581 g、5.86 mmol) 及びN, N-DIPEA (2.00 mL、11.5 mmol) の混合物のNMP 4 mL溶液を130℃で加熱した。20時間後、反応物を室温に冷却し、シリカゲルを用いて濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにかけ、2M NH₃のMeOH:CH₂Cl₂ (0:1→3:97) 溶液で溶出させて精製して、褐色液体を得た。MS m/z: 262.1 [M+1]。

30

【0322】

段階2: N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2S)-2-メチルピペリジン-1-イル] フタラジン-6-イル} ベンズアミド

(S)-6-クロロ-1-(2-メチルピペリジン-1-イル)フタラジン (0.200 g、0.76 mmol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド (0.474 g、1.6 mmol)、炭酸カリウム (0.340 g、2.5 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-メチルビフェニル (0.054 g、0.15 mmol) 及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.045 g、0.049 mmol) の混合物の80%脱気ジオキサン水溶液5 mLを80℃で15時間加熱した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチル/塩水に分配させた。水層を酢酸エチルで抽出し(3×)、混合有機層をシリカゲルを用いて濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけ、2M NH₃のMeOH:CH₂Cl₂ (0:1→1:24) 溶液で溶出させて精製して、褐色オイルを得た。褐色オイルを、0.1%ギ酸/H₂O:0.1%ギ酸/CH₃CN (3:7→7:3)を用いた逆相HPLC (Prodigy 5u ODS (3), 100 A, 250×21.2)によってさらに精製して、白色アモルファス固体を得た。実測M

40

50

S m/z : 401.2 [M+1]。

【0323】

(実施例98)

3-(1-(2-(アミノカルボニル)フェニル)-6-フタラジニル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成

標記化合物を、3-(1-クロロフタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド(0.111g、0.33mmol)、2-シアノフェニル硼酸(0.211g、1.4mmol)、炭酸カリウム(0.400g、2.9mmol)及びトランス-ジクロロビス(トリフェニル-ホスフィン)パラジウム(II)(0.017g、0.024mmol)の混合物の1.4mL DME/0.6mL H₂O/0.4mL EtOH溶液を用い、この溶液を120℃で15分間加熱して、実施例11(方法D)に記載の方法と類似の方法によって調製した。混合物を酢酸エチル/塩水に分配し、水層を酢酸エチルで抽出した(3×)。混合有機層を、シリカゲルを用いて濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけ、2M NH₃のMeOH:CH₂Cl₂(0:1→7:93)溶液で溶出させて精製して、標記化合物をアモルファス白色固体として得た。実測MS m/z : 423 [M+1]。

【0324】

(実施例99)

3-{1-[(8aR)-3-オキソテトラヒドロ[1,3]オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-7(1H)-イル]フタラジン-6-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成

段階1: (R)-tert-ブチル3-オキソテトラヒドロ-1H-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-7(3H)-カルボキシレート

NaOEt溶液をNaH(60%鉱油分散液)(0.723g、19mmol)及び20mL EtOHから調製した。この溶液に、炭酸ジエチル(8.50mL、70mmol)を添加し、混合物を(R)-4-N-BOC-2-ヒドロキシメチル-ピペラジン(1.523g、7.0mmol)のEtOH 80mL溶液に移し、78℃で加熱した。6.5時間後、反応物を室温に冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮乾固させてオフホワイトアモルファス固体を得た。

【0325】

段階2: (R)-テトラヒドロ-1H-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3(5H)-オン

(R)-tert-ブチル3-オキソテトラヒドロ-1H-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-7(3H)-カルボキシレート(3.01g、12mmol)のCH₂Cl₂ 100mL冷却(0℃)溶液にTFA(75mL、973mmol)を滴下した。2時間後、反応混合物を濃縮乾固させて、褐色半結晶性固体を得た。これを、シリカゲルの詰め物に通し、ヘキサン、Et₂O、CH₂Cl₂及び10%2M NH₃のMeOH/CH₂Cl₂溶液によって首尾良く溶出させて精製し、オレンジ色のオイル2.29gを得た。MS m/z : 143.1 [M+1]。

【0326】

段階3: (R)-7-(6-クロロフタラジン-1-イル)-テトラヒドロ-1H-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3(5H)-オン

標記化合物を実施例8(方法A)に記載の方法と類似の方法によって調製した。(R)-テトラヒドロ-1H-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3(5H)-オン(0.800g、5.63mmol)、1,6-ジクロロフタラジン(0.516g、2.59mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.40mL、8.04mmol)の混合物の1-メチル-2-ピロリドン3mL溶液を140℃で加熱した。4.5時間後、反応物を室温に冷却し、H₂Oでクエンチし、酢酸エチルで抽出した(3×)。混合有機層をNa₂SO₄を用いて脱水し、ろ過し、シリカゲルを用いて濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけ、2M NH₃のMeOH/CH₂Cl₂(0:1→1:39)

10

20

30

40

50

溶液で溶出させて精製して、褐色液体 1.18 g を得た。MS m/z : 305.1 [M+1]。

【0327】

段階4: 3- {1- [(8aR)-3-オキソテトラヒドロ [1, 3] オキサゾロ [3, 4-a] ピラジン-7 (1H)-イル] フタラジン-6-イル} -N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド

(R)-7- (6-クロロフタラジン-1-イル) -テトラヒドロ-1H-オキサゾロ [3, 4-a] ピラジン-3 (5H)-オン 1.18 g を n-BuOH 10 mL に溶解させてクロロフタラジンの原液を調製した。この原液の 5 mL に H₂O 1.25 mL を添加し、溶液にアルゴンを 20 分間通気した。この溶液に N-シクロプロピル-4-メチル-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) ベンズアミド (0.494 g, 1.6 mmol)、炭酸カリウム (0.354 g, 2.6 mmol)、2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) -2'-メチルビフェニル (0.053 g, 0.15 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.047 g, 0.051 mmol) を添加した。混合物を 80 °C で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、MeOH で希釈し、シリカゲルを用いて濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけ、2M NH₃ の MeOH/CH₂Cl₂ (0:1→1:39) 溶液で溶出させて精製して、赤褐色タール 152 mg を得た。赤褐色タールを逆相 HPLC (10→80% CH₃CN/H₂O) によってさらに精製して、標記化合物を黄色タールとして得た。実測 MS m/z : 444.2 [M+1]。

【0328】

(実施例 100)

N-シクロプロピル-4-メチル-3- {1- [(2R)-2-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル] フタラジン-6-イル) ベンズアミドの合成

段階1: 3-メチルピペラジン-2-オン

エチレンジアミン (32 mL, 479 mmol) の無水 MeOH 300 mL 溶液に室温で 2-ブロモプロピオン酸メチル (13 mL, 120 mmol) の無水 MeOH 100 mL 溶液を 4 時間添加した。2 時間後、溶媒を減圧除去した。油状残渣を MeOH 200 mL で希釈し、60 °C で加熱した。5 時間後、反応物を 25 °C に冷却し、溶媒を減圧除去した。残渣に CHCl₃ を添加し、得られた沈殿をろ過した。ろ液をシリカゲルを用いて濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにかけ、NH₄OH:MeOH:CHCl₃ (0:0:1→1:9:90) で溶出させて精製して、淡黄色アモルファス固体を得た。MS m/z : 113.1 [M-1]。

【0329】

段階2: 4- (6-ブロモフタラジン-1-イル) -3-メチルピペラジン-2-オン
3 個の別々の封管に、6-ブロモ-1-クロロフタラジン (0.250 g, 1.03 mmol)、3-メチルピペラジン-2-オン (0.239 g, 2.09 mmol)、K₂CO₃ (0.155 g, 1.12 mmol) 及び CH₃CN 5 mL の混合物を充填した。3 つの反応物をマイクロ波加熱炉中で 190 °C で 15 分間加熱した。反応混合物を混合し、シリカゲルを用いて濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにかけ、2M NH₃ の MeOH/CH₂Cl₂ (0:1→1:19) 溶液で溶出させて精製して、オレンジ色のオイル 200 mg (60%) を得た。

【0330】

段階3: N-シクロプロピル-4-メチル-3- (1- (2-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル) フタラジン-6-イル) ベンズアミド

この化合物を実施例 8 (方法 A) に記載の方法と類似の方法によって調製した。4- (6-ブロモフタラジン-1-イル) -3-メチルピペラジン-2-オン (0.200 g, 0.62 mmol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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) ベンズアミド (0.245 g, 0.81 mmol)、炭酸ナトリウム (0.270 g, 2.5 mmol) 及びトランス-ジク

ロロビス（トリフェニルーホスフィン）パラジウム（I I）（0.040 g、0.050 mmol）の混合物のDME（7 mL）／H₂O（3 mL）／EtOH（2 mL）溶液を90℃で加熱した。反応物をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、2 M NH₃のMeOH／CH₂Cl₂（0：1→1：19）で溶出させて精製して、褐色アモルファス固体126 mgを得た。この固体を逆相HPLC（10→100% CH₃CN [0.1% TFA]）によってさらに精製して、標記化合物を淡黄色アモルファス固体として得た。実測MS m/z：416.2 [M+1]。

【0331】

（実施例101）

3- {1- [(8aS)-3-オキソテトラヒドロ [1, 3] オキサゾロ [3, 4-a] ピラジン-7 (1H)-イル] フタラジン-6-イル} -N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成

10

段階1：(S)-tert-ブチル3-オキソ-テトラヒドロ-1H-オキサゾロ [3, 4-a] ピラジン-7 (3H)-カルボキシラート

水素化ナトリウム（60% 鉱油分散液）（0.990 g、26 mmol）とEtOH 100 mLから調製したNaOEt溶液、炭酸ジエチル（9.00 mL、74 mmol）及び(S)-4-N-BOC-2-ヒドロキシメチル-ピペラジン（2.17 g、10 mmol）を80℃で加熱した。反応物を室温に冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮乾固させてオフホワイトアモルファス固体を得た。

【0332】

20

段階2：(S)-テトラヒドロ-1H-オキサゾロ [3, 4-a] ピラジン-3 (5H)-オン

(S)-tert-ブチル3-オキソ-テトラヒドロ-1H-オキサゾロ [3, 4-a] ピラジン-7 (3H)-カルボキシラート（2.42 g、10.000 mmol）のCH₂Cl₂ 100 mLとTFA（60.000 mL、779 mmol）の溶液を実施例31に記載の方法と類似の方法に用いて、標記化合物を黄褐色オイルとして得た。

【0333】

段階3：(S)-7-(6-クロロフタラジン-1-イル)-テトラヒドロ-1H-オキサゾロ [3, 4-a] ピラジン-3 (5H)-オン

(S)-テトラヒドロ-1H-オキサゾロ [3, 4-a] ピラジン-3 (5H)-オン（1.42 g、10.000 mmol）、1, 6-ジクロロフタラジン（1.47 g、7.39 mmol）及びN,N-DIPEA（5.00 mL、30.0 mmol）の混合物のDMF 12 mL溶液を135℃で加熱した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、2 M NH₃のMeOH／CH₂Cl₂（0：1→3：97）溶液で溶出させて精製して、褐色オイル1.85 gを得た。MS m/z：305.1、307.1 [M+1]。

30

【0334】

段階4：3- {1- [(8aS)-3-オキソテトラヒドロ [1, 3] オキサゾロ [3, 4-a] ピラジン-7 (1H)-イル] フタラジン-6-イル} -N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド

40

(S)-7-(6-クロロフタラジン-1-イル)-テトラヒドロ-1H-オキサゾロ [3, 4-a] ピラジン-3 (5H)-オン（0.600 g、1.97 mmol）、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド（1.110 g、3.69 mmol）、炭酸カリウム（0.875 g、6.33 mmol）、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-メチルビフェニル（0.136 g、0.373 mmol）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（0.107 g、0.117 mmol）の混合物の脱気80% 1, 4-ジオキサン水溶液12 mLを80℃で加熱した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、2 M NH₃のMeOH／CH₂Cl₂（0：1→3：97）溶液で溶出させて精製して、オレンジ色の液体1.26 gを得た。この液体を逆相HPLC（

50

Phenomenex Synergi 4u MAX-RP 80、150×21.2 mm) にか、0.1%ギ酸-CH₃CN:0.1%ギ酸-H₂O (1:9→9:1) で溶出させてさらに精製して、標記化合物を白色アモルファス固体として得た。実測MS m/z: 444.2 [M+1]。

【0335】

(実施例102)

3-{1-[(8aS)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル]フタラジン-6-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミドの合成

段階1: 2-(6-クロロフタラジン-1-イル)-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(1H, 2H, 7H)-オン 10

テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(1H, 2H, 7H)-オン (Med. Chem. Res., 7:301 (1997); 0.983 g、7.01 mmol)、1,6-ジクロロフタラジン (1.36 g、6.83 mmol) 及び TEA (2.00 mL、14.3 mmol) の混合物の CH₃CN 18 mL 溶液をマイクロ波加熱炉中で 135℃ で 30 分間加熱した。反応混合物をシリカゲルを用いて濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにか、2M NH₃ の MeOH:CH₂Cl₂ (0:1→3:97) 溶液で溶出させて精製して、オレンジ色の発泡体/アモルファス固体 404 mg (20%) を得た。MS m/z: 303.1 [M+1]。

【0336】

段階2: 3-{1-[(8aS)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル]フタラジン-6-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド

標記化合物を、K₂CO₃ (0.271 g、2.0 mmol)、2-(6-クロロフタラジン-1-イル)-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(1H, 2H, 7H)-オン (0.185 g、0.61 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.020 g、0.022 mmol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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)ベンズアミド (0.447 g、1.5 mmol) 及び 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-メチルビフェニル (0.020 g、0.055 mmol) を用いて、実施例 (方法A) に記載の方法と類似の方法によって調製した。標記化合物をフラッシュクロマトグラフィーにか、2M NH₃ の MeOH:CH₂Cl₂ (0:1→1:19) 溶液で溶出させて精製し、オフホワイトアモルファス固体として得た。実測MS m/z: 442.1 [M+1]。

【0337】

(実施例103)

N-シクロプロピル-3-(1-(3-ヒドロキシ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-イル)フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミドの合成

段階1: 6-ベンジル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-オール 40

エチル1-ベンジル-3-オキソピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩 (10.0 g、34 mmol、Aldrich) とヒドラジン (30 mL、824 mmol、Aldrich) の混合物を室温で 48 時間攪拌した。揮発性溶媒を減圧除去し、残渣を MeOH (1×) と共沸させ、次いで MeOH から再結晶化させて、標記化合物を得た。

MS (ESI, pos. ion) m/z: 230 (M+1)。

【0338】

段階2: 4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-オール

MeOH (100 mL) 中の 6-ベンジル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピ 50

ラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-オール (2.00 g、8.72 mmol) と炭素担持パラジウム (0.200 g、1.88 mmol、Aldrich) の混合物を H_2 雰囲気下で 48 時間攪拌した。混合物をセライト (登録商標) に通してろ過し、ろ過ケーキを MeOH で洗浄した。混合物を減圧濃縮した。ろ過ケーキを水で洗浄し、ろ液を減圧濃縮した。どちらの画分も標記化合物を含んだ。MS (ESI, pos. ion) m/z : 140 ($M+1$)。

【0339】

段階 3: N-シクロプロピル-3-(1-(3-ヒドロキシ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6(7H)-イル) フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド

3-(1-クロロフタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド (300 mg、888 μ mol)、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3-オール (247 mg、1776 μ mol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (310 μ l、1776 μ mol) の混合物の NMP (3 mL) 溶液を 160°C に 18 時間加熱した。室温に冷却後、混合物を H_2O で希釈し、25% i-PrOH/ $CHCl_3$ で抽出した (3×)。混合有機層を Na_2SO_4 を用いて脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー (Phenomenex Synergi 4m Max RP 80 A カラム、150×21 mm、20 mL/min、10-95% CH_3CN/H_2O 、0.1% TFA、10.5 分勾配) によって精製して、標記化合物を得た。MS (ESI, pos. ion) m/z : 441 ($M+1$)。

【0340】

(実施例 104)

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-7(8H)-イル) フタラジン-6-イル) ベンズアミドの合成

段階 1: 6-クロロ-1-(3-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-7(8H)-イル) フタラジン

標記化合物を、1, 6-ジクロロフタラジン (400 mg、2010 μ mol)、3-(トリフルオロメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン塩酸塩 (Balsells, et. al. Org. Lett., 7:1039-1042 (2005)、689 mg、3015 μ mol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (702 μ l、4019 μ mol) の NMP (5 mL) 溶液を用いて、実施例 19 に記載の方法に従って調製した。MS (ESI, pos. ion) m/z : 355 ($M+1$)。

【0341】

段階 2: N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-7(8H)-イル) フタラジン-6-イル) ベンズアミド

標記化合物を、6-クロロ-1-(3-(トリフルオロメチル)-5, 6-ジヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-7(8H)-イル) フタラジン (350 mg、987 μ mol)、N-シクロプロピル-4-メチル-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) ベンズアミド (594 mg、1973 μ mol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-メチルビフェニル (32 mg、89 μ mol)、 $Pd_2(dba)_3$ (27 mg、30 μ mol、Strem) 及び炭酸カリウム (409 mg、2960 μ mol) のジオキサン: H_2O =4:1 (5 mL) 溶液を用いて、実施例 8 (方法 A) に記載の方法に従って調製した。実測 MS (ES+) m/z : 494 ($M+1$)。

【0342】

(実施例 105)

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-(2-メチルピロリジン-1-イル) フ

タラジン-6-イル) ベンズアミドの合成

段階1: 3-(1-クロロフタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド

3-(1-ヒドロキシフタラジン-6-イル)-4-メチル安息香酸(1.08g、3.85mmol)とオキシ塩化リン(25.0mL、268mmol)の混合物を105℃に3時間加熱した。室温に冷却後、溶媒を減圧除去した。残渣をCH₂Cl₂に再溶解させ、シクロプロピルアミン(1.36mL、19.3mmol)によって室温で慎重に処理した。混合物をNaHCO₃飽和水溶液及びH₂Oで希釈し、CH₂Cl₂で抽出した(4×)。混合有機層をNa₂SO₄を用いて脱水し、ろ過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(MeOH/CH₂Cl₂=0→3%)によって精製した。実測MS(E SI、pos. ion) m/z: 338(M+1)。

10

【0343】

段階2: 3-(1-クロロフタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド(300mg、888μmol)と2-メチルピロリジン(272μL、2664μmol、Aldrich)の混合物のNMP(3mL)溶液を160℃に18時間加熱した。溶液を逆相クロマトグラフィー(Phenomenex Synergi 4m Max RP 80 Aカラム、150×21mm、20mL/min、10-95%CH₃CN/H₂O、0.1%TFA、10.5分勾配)によって精製して、標記化合物を得た。実測MS(E SI、pos. ion) m/z: 387(M+1)。

【0344】

20

(実施例106)

4-メチル-3-(1-モルホリノフタラジン-6-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

段階1. 3-ブロモ-4-メチルベンゼンスルホンアミド

p-トルエンスルホンアミド(2g、1.16mmol)と鉄(0.41g、7.36mmol)の混合物に臭素(6mL、116mmol)を徐々に添加した。生成した赤褐色溶液を室温で1時間攪拌した。反応物を氷冷1M Na₂S₂O₃水溶液に慎重に注ぎ、CH₂Cl₂で抽出した(2×)。有機抽出物を混合し、塩水で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、ろ過し、減圧濃縮した。Combiflash精製(1%から10%MeOH/CH₂Cl₂)によって標記化合物を白色固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz): δ 7.98(s、1H)、7.71(d、J=8Hz、1H)、7.55(d、J=8Hz、1H)、7.54(br s、2H)、2.41(s、3H)。

30

【0345】

段階2. 4-メチル-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)ベンゼンスルホンアミド

アルゴン下の100mLフラスコに、3-ブロモ-4-メチルベンゼンスルホンアミド(900mg、3.6mmol)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加体(263mg、0.36mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(1.371g、5.4mmol)及び1,4-ジオキサン(18mL)、続いて酢酸カリウム(1.77g、18mmol)を添加した。反応物を80℃で4時間加熱した。冷却反応物を、CH₂Cl₂で希釈し、NaHCO₃飽和水溶液及び塩水で洗浄し、脱水した(MgSO₄)。セライト(登録商標)パッドによってろ過した後、ろ液を減圧濃縮し、Combiflash(25%から50%酢酸エチルのヘキサン溶液)によって精製して、標記化合物を白色固体として得た。実測MS(E S+): 298.1(M+H)⁺。

40

【0346】

段階3. 4-メチル-3-(1-モルホリノフタラジン-6-イル)ベンゼンスルホンアミド

アルゴン下の50mLフラスコに、6-ブロモ-1-モルホリノフタラジン(150m

50

g、0.51 mmol)、4-メチル-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)ベンゼンスルホンアミド(227 mg、0.76 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(29 mg、0.025 mmol)、エチルアルコール(1 mL)及び1,2-ジメトキシエタン(4 mL)、続いて2 M炭酸カリウム水溶液(0.77 mL、1.53 mmol)を添加した。反応物を90℃で2時間加熱した。冷却反応物を、CH₂Cl₂で希釈し、NaHCO₃飽和水溶液及び塩水で洗浄し、脱水し(MgSO₄)、減圧濃縮した。生成した粗製固体をCH₂Cl₂ですり潰して、純粋なバッチの標記化合物を白色固体として得た。実測MS(ESI): 385.1 (M+H)⁺。

【0347】

10

(実施例107)

7-ヨード-6-メチルベンゾ[d]イソチアゾール-3-アミンの合成

2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンズニトリル(130 mg、0.50 mmol)、硫黄(16 mg、0.50 mmol)、水酸化アンモニウム(28-30%、0.25 mL)の混合物の2-メトキシエタノール(1.5 mL)溶液を油浴中で135℃で12時間加熱した。揮発性溶媒を減圧除去し、残渣をISCO 12 gカラム(25-50%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出)によって精製して標記化合物を黄色結晶性固体として得た。MS(ESI, pos. ion) m/z: 291.0 (M+1)。

【0348】

20

(実施例108)

N-(イソオキサゾール-3-イル)-4-メチル-3-(1-モルホリノフタラジン-6-イル)ベンズアミドの合成

4-メチル-3-(1-モルホリノフタラジン-6-イル)安息香酸(実施例8、160 mg、0.45 mmol)の塩化チオニル(1.0 mL、1.37 mmol)溶液を室温で1時間攪拌した。過剰のSOCl₂を減圧除去し、残渣をトルエン1 mLで処理し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン(3 mL)に溶解させ、イソオキサゾール-3-アミン(58 mg、0.69 mmol)、続いてピリジン(72 mg、0.92 mmol)を添加した。生成した混合物を1時間還流させた後、室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、1 N NaOHで洗浄した。ジクロロメタン層を脱水し、濃縮し、ISCO 12 gカラム(5-15% MeOHの酢酸エチル溶液で溶出)によって精製して、N-(イソオキサゾール-3-イル)-4-メチル-3-(1-モルホリノフタラジン-6-イル)ベンズアミドをアモルファスオフホワイト固体として得た。実測MS(ESI, pos. ion) m/z: 416 (M+1)。

30

【0349】

(実施例109)

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-モルホリノフタラジン-6-イル)ベンゾチオアミドの合成

N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-モルホリノフタラジン-6-イル)ベンズアミド(85 mg、0.22 mmol)とローソン試薬(97 mg、0.24 mmol)の混合物のTHF 1 mL溶液をマイクロ波加熱炉中で150℃で10分間加熱した。揮発性溶媒を減圧除去し、褐色残渣をISCOカラム(12 g、1-10% MeOHの酢酸エチル溶液で溶出)によって精製して、N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-モルホリノフタラジン-6-イル)ベンゾチオアミドを黄色固体として得た。実測MS(ESI⁺) m/z: 405.3 (M+1)。

40

【0350】

以下の実施例は、本発明の理解をさらに助けるものである。しかし、以下の化合物リストは、本発明の範囲を限定するものでは決してない。各化合物は、ISISソフトウェアに付随したACD命名法によって命名された。質量スペクトルデータは、記録されたM+H⁺である。M+H⁺は、エレクトロスプレーイオン化法によって測定された陽イオンである

50

表 1
【0351】
【表 1】

実施 例 番 号	名称	MS (M+H +)	方 法
110	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2R)-2-メチルピペラジン-1-イル] フタラジン-6-イル}ベンズアミド	402	A
111	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2-モルホリン-4-イルエチル) アミノ] フタラジン-6-イル}ベンズアミド	432	A
112	N-シクロプロピル-3-{1-[(2R, 5S)- 2, 5-ジメチルモルホリン-4-イル] フタラ ジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	417	A
113	N-シクロプロピル-4-{1-[(2R, 5R)- 2, 5-ジメチルモルホリン-4-イル] フタ ラジン-6-イル}-5-メチルピリジン-2- カルボキサミド	418	A
114	1-(6-{5-[(シクロプロピルアミノ) カ ルボニル]-2-メチルフェニル}フタラジン- 1-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド	430	A
115	4-メチル-3-{1-[(1S, 4S)-2-オキ サ-5-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプト-5 -イル] フタラジン-6-イル}ベンズアミド	361	A
116	4-メチル-3-[1-(3-オキシピペラジン -1-イル) フタラジン-6-イル] ベンズアミ ド	362	A
117	N-エチル-3-[1-(イソプロピルアミノ) フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミ ド	349	C
118	3-(1-メトキシフタラジン-6-イル)-4 -メチルベンズアミド	294	A
119	3-{1-[(2S, 5S)-2, 5-ジメチルモル ホリン-4-イル] フタラジン-6-イル}-4 -メチルベンズアミド	377	A
120	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプト-5-イル] フタラジン -6-イル}ベンズアミド	401	A
121	N-シクロプロピル-3-(1-メチルフタラ ジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド	422	B
122	3-{1-[(2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペ ラジン-1-イル] フタラジン-6-イル}-4 -メチルベンズアミド	376	A

10

20

30

40

123	N-シクロプロピル-3-{1-[(2 S, 5 S) -2, 5-ジメチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	417	A
124	4-(6-{5-[(シクロプロピルアミノ) カルボニル]-2-メチルフェニル} フタラジン-1-イル)-N-フェニルピペラジン-1-カルボキサミド	507	A
125	N-シクロプロピル-3-{1-[(1 S, 4 S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	400	A
126	(1 S, 4 S) -5-(6-{5-[(シクロプロピルアミノ) カルボニル]-2-メチルフェニル} フタラジン-1-イル)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボン酸 t e r t -ブチル	500	A
127	3-[1-(1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	397	A
128	4-メチル-3-(1-チオモルホリン-4-イルフタラジン-6-イル) ベンズアミド	365	A
129	4-(6-{5-[(シクロプロピルアミノ) カルボニル]-2-メチルフェニル} フタラジン-1-イル)-N-エチルピペラジン-1-カルボキサミド	459	A
130	N-シクロプロピル-3-{1-[(2 R) -2-エチルピペリジン-1-イル] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	415	A
131	N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(4-メチルフェニル) フタラジン-6-イル] ベンズアミド	394	B
132	(3 R) -1-(6-{5-[(シクロプロピルアミノ) カルボニル]-2-メチルフェニル} フタラジン-1-イル) ピペリジン-3-カルボキサミド	430	A
133	N-シクロプロピル-3-[1-(1, 1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル) フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	437	A
134	N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-チオモルホリン-4-イルフタラジン-6-イル) ベンズアミド	405	A
135	N-シクロプロピル-5-{1-(2 R, 5 R) -2, 5-ジメチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル}-2-フルオロ-4-メチルベンズアミド	435	A

10

20

30

40

136	3- { 1- [(4 a R, 8 a R) オクタヒドロイソキノリン- 2 (1 H) -イル] フタラジン- 6 -イル} -N-シクロプロピル- 4 -メチルベンズアミド	441	A
137	6- (2-メチル- 5-ニトロフェニル) - 1-モルホリン- 4-イルフタラジン	351	A
138	3- [1- (イソプロピルアミノ) フタラジン- 6-イル] - 4-メチル安息香酸エチル	350	C
139	4- (6- { 5- [(シクロプロピルアミノ) カルボニル] - 2-メチルフェニル} フタラジン- 1-イル) -N- (4-フルオロベンジル) ピペラジン- 1-カルボキサミド	539	A
140	N-シクロプロピル- 4-メチル- 3- { 1- [(3 R) - 3-メチルピペラジン- 1-イル] フタラジン- 6-イル} ベンズアミド	402	A
141	3- (1-アミノフタラジン- 6-イル) -N-シクロプロピル- 4-メチルベンズアミド	319	A
142	N-シクロプロピル- 3- { 1- [(2 R, 6 S) - 2, 6-ジメチルモルホリン- 4-イル] フタラジン- 6-イル} - 4-メチルベンズアミド	417	A
143	4-メチル- 3 { 1- [(2 R) - 2-メチルピペラジン- 1-イル] フタラジン- 6-イル} ベンズアミド	362	A
144	N-シクロプロピル- 3- { 1- [(1 S, 4 S) - 5-イソプロピル- 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプト- 2-イル] フタラジン- 6-イル} - 4-メチルベンズアミド	442	A
145	3- (1-クロロフタラジン- 6-イル) - 4-メチルベンズアミド	298	B
146	4-メチル- 3- { 1- [(2 S) - 2-メチルピペラジン- 1-イル] フタラジン- 6-イル} ベンズアミド	362	A
147	N-シクロプロピル- 3- { 1- [(2 S, 5 R) - 2, 5-ジメチルピペラジン- 1-イル] フタラジン- 6-イル} - 4-メチルベンズアミド	416	A
148	N-シクロプロピル- 3- { 1- [(3 R, 5 S) - 3, 5-ジメチルピペラジン- 1-イル] フタラジン- 6-イル} - 4-メチルベンズアミド	416	A
149	N-シクロプロピル- 4-メチル- 3- { 1- [(3 S) - 3-メチルピペラジン- 1-イル] フタラジン- 6-イル} ベンズアミド	402	A
150	N-シクロプロピル-メチル- 3- [1- (1-メチルピペラジン- 4-イル) フタラジン- 6-イル] ベンズアミド	401	A

10

20

30

40

151	N-シクロプロピル-3-{1-[(2S) -2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	403	A
152	N-シクロプロピル-3-[1-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	417	A
153	4-(6-{5-[(シクロプロピルアミノ) カルボニル]-2-メチルフェニル} フタラジン-1-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -カルボン酸 <i>tert</i> -ブチル	485	B
154	3-{1-[(4aS, 8aS) -オクタヒドロキノリン-1 (2H) -イル] フタラジン-6-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	441	A
155	3-(1-イソプロポキシフタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド	322	A
156	3-[1-(2-クロロフェニル) フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	374	B
157	3-[1-(4-アセチルピペラジン-1-イル) フタラジン-6-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	430	A
158	3-[1-(シクロヘキシルアミノ) フタラジン-6-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	401	A
159	N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-ピペリジン-1-イルフタラジン-6-イル) ベンズアミド	387	A
160	N-シクロプロピル-3-{1-[(2R) -2-(ヒドロキシメチル) モルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	419	A
161	N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(2-メチル-5-N-シクロプロピルアミノフェニル) フタラジン-6-イル] ベンズアミド	477	B
162	N-シクロプロピル-3-{1-[4-(2, 6-ジメチルフェニル) ピペラジン-1-イル] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	492	A
163	N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(3-オキソピペラジン-1-イル) フタラジン-6-イル] ベンズアミド	402	A
164	3-(1-クロロフタラジン-6-イル)-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	338	B
165	N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-ピペラジン-1-イルフタラジン-6-イル) ベンズアミド	388	A

10

20

30

40

166	N-シクロプロピル-3-{1-[(3R) -3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	389	A
167	N-シクロプロピル-3-[1-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デシ-8-イル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	445	A
168	N-シクロプロピル-3-(1-イソプロポキシフタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド	362	A
169	N-シクロプロピル-3-(1-メトキシフタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド	334	A
170	3-[1-(2-クロロフェニル)フタラジン-6-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	414	B
171	3-{1-[(2R, 5R) -2,5-ジメチルモルホリン-4-イル]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	377	A
172	N-シクロプロピル-3-[1-(イソプロピルアミノ)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	361	C
173	N-シクロプロピル-3-{1-[(2R, 5R) -2,5-ジメチルモルホリン-4-イル]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	417	A
174	N-シクロプロピル-3-{1-[(2R, 5R) -2,5-ジメチルモルホリン-4-イル]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	417	A
175	4-メチル-3-(1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル)ベンズアミド	349	A
176	4-メチル-3-[1-(2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]ベンズアミド	354	B
177	4-フルオロ-3-(1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル)ベンズアミド	353	A
178	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	403	A
179	3-[1-(イソプロピルアミノ)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	321	A
180	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2R) -2-メチルピペリジン-1-イル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	401	A
181	N,4-ジメチル-3-(1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル)ベンズアミド	362	C

10

20

30

40

182	4-メチル-3-{1-[(2R) -2-メチル ピペリジン-1-イル] フタラジン-6-イル} ベンズアミド	361	A
183	N-シクロプロピル-3-(1-{2-(ジメチ ルアミノ) エチル} アミノ} フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド	390	A
184	4-メチル-3-{1-[(3S) -3-メチル モルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル} ベンズアミド	363	A
185	3-(1-{ (1R) -2-ヒドロキシ-1-メ チルエチル} アミノ} フタラジン-6-イル) - 4-メチルベンズアミド	337	A
186	N-シクロプロピル-3-(1-{2-(ジエチ ルアミノ) エチル} アミノ} フタラジン-6-イル)-4-メチルベンザミド	418	A
187	N-シクロプロピル-3-[1-(ジメチルアミ ノ) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズ アミド	347	A
188	N-シクロプロピル-3-{1-[(2-メトキシ エチル) (メチル) アミノ] フタラジン-6-イ ル} -4-メチルベンズアミド	391	A
189	3-(1-[(2-メトキシエチル) アミノ] フ タラジン-6-イル) -4-メチルベンズアミド	337.2	A
190	3-(1-{ (1S) -2-メトキシ-1-メチ ルエチル} アミノ} フタラジン-6-イル) -4 -メチルベンズアミド	351.2	A
191	N-(6-{5-[(シクロプロピルアミノ) カ ルボニル] -2-メチルフェニル} フタラジン- 1-イル) -L-アラニン酸tert-ブチル	447.3	A
192	N-シクロプロピル-3-(1-{ (1S) -2 -メトキシ-1-メチルエチル} アミノ} フタラ ジン-6-イル) -4-メチルベンズアミド	391.2	A
193	N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1- { (1R) -1-フェニルエチル} アミノ} フタ ラジン-6-イル) ベンズアミド	423.2	A
194	N-シクロプロピル-3-{1-[(2-メトキシ エチル) アミノ] フタラジン-6-イル} -4 -メチルベンズアミド	277.2	A
195	6-[2-メチル-5-(メチルスルホニル) フ ェニル] -1-モルホリン-4-イルフタラジン	384.1	A
196	3-[1-(4-メトキシピリミジン-5-イ ル) フタラジン-6-イル] -4-メチルベンズ アミド	372.2	D

10

20

30

40

197	N-シクロプロピル-3-{1-[2-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピリミジン-5-イル]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	455.2	D
198	3-[1-(2, 3-ジメトキシフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	400.2	D
199	3-{1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	442.1	D
200	3-{1-[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-6-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	516.2	D
201	N-シクロプロピル-3-[1-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	424.2	D
202	3-[1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	384.2	D
203	4-メチル-3-{1-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	439.2	D
204	3-[1-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	384.2	D
205	2-[4-(6-{5-[シクロプロピルアミノ]カルボニル}-2-メチルフェニル)フタラジン-1-イル)フェニル]-2-メチルプロパン酸	466.2	D
206	N-シクロプロピル-3-{1-[2-メトキシ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	440.2	D
207	N-シクロプロピル-3-[1-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	425.2	D
208	3-[1-(4'-クロロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)フタラジン-6-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	490.2	D
209	3-[1-(4-クロロフェニル)フタラジン-6-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	414.2	D
210	3-{1-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-6-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	482.2	D
211	3-[1-(2-クロロ-6-メチルピリジン-3-イル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	389.1	D

10

20

30

40

212	3-[1-(2-クロロ-6-メチルピリジン-3-イル)フタラジン-6-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	429.2	D
213	3-[1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	388.2	D
214	4-メチル-3-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	418.2	D
215	4-メチル-3-(1-ピリミジン-5-イルフタラジン-6-イル)ベンズアミド	342.2	D
216	3-[1-(1H-インドール-2-イル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	379.2	D
217	3-[1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	372.2	D
218	3-{1-[4-(アミノスルホニル)-2-メチルフェニル]フタラジン-6-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	473.2	D
219	3-{1-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-6-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	482.1	D
220	4-メチル-3-{1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	408.1	D
221	3-[1-(2-クロロ-4-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	388.1	D
222	3-[1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	392.1	D
223	3-[1-(2,4-ジクロロフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	408.1	D
224	3-[1-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)フタラジン-6-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	444.2	D
225	3-[1-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	402.2	D
226	3-[1-(2,4-ジメトキシフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	400.2	D
227	3-[1-(4-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	412.2	D
228	3-[1-(2-メトキシピリジン-3-イル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	371.2	D

10

20

30

40

229	3-[1-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	404	D
230	N-シクロプロピル-3-[1-(2-メトキシピリジン-3-イル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	411.2	D
231	3-[1-(2-クロロ-4-エトキシフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	418.1	D
232	3-[1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	388.1	D
233	3-[1-(2-クロロピリジン-3-イル)フタラジン-6-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	415.2	D
234	N-シクロプロピル-3-[1-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	442.2	D
235	3-[1-(2-クロロ-4-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	428.2	D
236	3-{1-[4-(アミノスルホニル)-2-メチルフェニル]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	433.1	D
237	3-{1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	438.2	D
238	3-[1-(4-クロロ-2-エトキシフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	418	D
239	N-シクロプロピル-3-[1-(4-フルオロフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	398.2	D
240	[4-(6-{5-[シクロプロピルアミノ)カルボニル]-2-メチルフェニル}フタラジン-1-イル)フェニル]酢酸	438.2	D
241	N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(2-メチルピリジン-3-イル)フタラジン-6-イル]ベンズアミド	395.2	D
242	N-シクロプロピル-3-[1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	424.2	D
243	4-メチル-3-{1-[2-メチル-4-(メチルスルフィニル)フェニル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	416.2	D

10

20

30

40

244	N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-チエン-2-イルフタラジン-6-イル)ベンズアミド	386.1	D
245	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	464.2	D
246	N-シクロプロピル-3-[1-(2-フルオロフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	398.2	D
247	N, 6-ジメチル-7-[1-(2-メチルピリジン-3-イル)フタラジン-6-イル]-1, 2-ベンズイソオキサゾール-3-アミン	382.2	G
248	N-シクロプロピル-3-[1-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	428.2	D
249	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	448.2	D
250	N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-フェニルフタラジン-6-イル)ベンズアミド	380.2	D
251	N-シクロプロピル-3-[1-(2-エチルフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	408.2	D
252	3-[1-(2-メトキシ-5-メチルピリジン-4-イル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	385.2	D
253	3-[1-(4-tert-ブチルフェニル)フタラジン-6-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	436.2	D
254	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	448.2	D
255	4-メチル-3-[1-(2-メチルピリジン-3-イル)フタラジン-6-イル]ベンズアミド	255.2	D
256	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[2-メチル-4-(メチルスルホニル)フェニル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	472.2	D
257	3-[1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	428.2	D
258	N-シクロプロピル-3-{1-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	478.2	D
259	3-[1-(2-フルオロ-5-メチルピリジン-4-イル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	373.1	D

10

20

30

40

260	4-メチル-3-{1-[2-メチル-4-(メチルスルファニル)フェニル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	400.1	D
261	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[2-メチル-4-(メチルスルファニル)フェニル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	440.1	D
262	N-シクロプロピル-3-[1-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	428.2	D
263	N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(3-メチルピリジン-4-イル)フタラジン-6-イル]ベンズアミド	395.2	D
264	N-シクロプロピル-3-[1-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	412.2	D
265	N, N, 4-トリメチル-3-(1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル)ベンズアミド	377.1	A
266	N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(1, 4-オキサゼパン-4-イル)フタラジン-6-イル]ベンズアミド	403.2	A
267	3-{1-[(8 a R) -6-オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル]フタラジン-6-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	442.3	A
268	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2 R) -2-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	416.2	A
269	3-{1-[(8 a S) -3-オキソテトラヒドロ [1, 3] オキサゾロ [3, 4-a] ピラジン-7 (1H) -イル]フタラジン-6-イル}-N-シクロブチル-4-メチルベンズアミド	458.2	A
270	4-メチル-3-[1-(1, 4-オキサゼパン-4-イル)フタラジン-6-イル]ベンズアミド	363.1	A
271	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2 S) -2-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	416.1	A
272	3-{1-[(8 a S) -6-オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル]フタラジン-6-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	442.3	A
273	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2 S) -2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	441.2	A

10

20

30

40

274	3- { 1- [(8 a S) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン-2 (1H) -イル]フ タラジン-6 -イル} -N-シクロプロピル-4 -メチルベンズアミド	428.3	A
275	N-シクロプロピル-4-メチル-3- [1- (5-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) フタラジン-6 -イル] ベンズアミド	416.1	A
276	N-シクロプロピル-4-メチル-3- (8-モ ルホリン-4-イルピリド [2, 3-d]ピリダ ジン-3-イル) ベンズアミド	390.2	A2
277	4-メチル-3- [1- (5-オキソ-1, 4- ジアゼパン-1-イル) フタラジン-6 -イル] ベンズアミド	376.1	A
278	N-メトキシ-4-メチル-3- (1-モルホリ ン-4-イルフタラジン-6 -イル) ベンズアミ ド	379.2	A
279	3- [1- (イソプロピルアミノ) フタラジン- 6 -イル] -N-メトキシ-4-メチルベンズア ミド	351.2	A
280	3- { 1- [(8 a S) -3-オキソテトラヒド ロ [1, 3]オキサゾロ [3, 4-a]ピラジン -7 (1H) -イル] フタラジン-6 -イル} - 4-メチルベンズアミド	404.2	A
281	3- [1- (ジメチルアミノ) フタラジン-6 - イル] -4-メチルベンズアミド	307.2	A
282	3- { 1- [(8 a S) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a]ピラジン-2 (1H) -イル] フ タラジン-6 -イル} -4-メチルベンズアミド	388.1	A
283	N-シクロブチル-3- [1- (ジメチルアミ ノ) フタラジン-6 -イル] -4-メチルベンズ アミド	361.2	A
284	3- { 1- [(8 a R) -3-オキソテトラヒド ロ [1, 3-オキサゾロ [3, 4-a]ピラジン -7 (1H) -イル] フタラジン-6 -イル} - 4-メチルベンズアミド	404.1	A
285	3- { 1- [(8 a S) -6-オキソヘキサヒド ロピロロ [1, 2-a]ピラジン-2 (1H) - イル] フタラジン-6 -イル} -4-メチルベン ズアミド	402.1	A
286	N-シクロプロピル-3- [1- (4-フルオロ -2-メチルフェニル) フタラジン-6 -イル] -4-メチルベンズアミド	412	K
287	N-シクロプロピル-4-メチル-3- [1- (4-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピ リジン-3-イル) フタラジン-6 -イル] ベン ズアミド	411	K

10

20

30

40

288	N-シクロプロピル-3-(1-ヒドロキシフタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド	320	K
289	3-{1-[シクロヘキシル(メチル)アミノ]フタラジン-6-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	415	A
290	N-シクロプロピル-3-{1-[イソプロピル(メチル)アミノ]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	375	A
291	3-{1-[シクロヘキシル(メチル)アミノ]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	375	A
292	3-{1-[イソプロピル(メチル)アミノ]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	335	A
293	N-シクロプロピル-3-{1-[(2S)-2-イソプロピルピロリジン-1-イル]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	415	A
294	4-メチル-3-{1-[3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	454	A
295	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	387	D
296	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	387	D
297	N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{ (2R)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル}アミノ)フタラジン-6-イル)ベンズアミド	403.2	A
298	N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{ (1S)-1-メチルプロピル}アミノ)フタラジン-6-イル)ベンズアミド	375.2	A
299	4-メチル-3-[1-(2-メチルフェノキシ)フタラジン-6-イル]ベンズアミド	370.1	A
300	4-メチル-3-{1-[(2-メチルピリジン-3-イル)オキシ]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	371.1	A
301	3-[1-(4-フルオロフェノキシ)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	374.1	A
302	N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{ (1S)-1-メチルプロピル}オキシ)フタラジン-6-イル)ベンズアミド	376.2	A
303	4-メチル-3-(1-{ (1S)-1-メチルプロピル}アミノ)フタラジン-6-イル)ベンズアミド	335.2	A

10

20

30

40

304	3-[1-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	392.1	A
305	N-シクロプロピル-3-[1-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	428.2	A
306	3-[1-(2-メトキシフェノキシ)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	386.1	A
307	3-[1-(3-クロロフェノキシ)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	390.1	A
308	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(2-メチルピリジン-3-イル) オキシ]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	411.2	A
309	N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{ (2S)-テトラヒドロフラン-2-イルメチル}アミノ}フタラジン-6-イル)ベンズアミド	403.3	A
310	N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{ (3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル}アミノ}フタラジン-6-イル)ベンズアミド	444.2	A
311	3-[1-(シクロヘキシルオキシ)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	362.1	A
312	N-シクロプロピル-3-{1-[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	417.2	A
313	N-シクロプロピル-3-(1-{ (1S)-2-メトキシ-1-メチルエチル}アミノ}フタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド	391.2	A
314	N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{ (1R)-1-メチルプロピル}アミノ}フタラジン-6-イル)ベンズアミド	375.2	A
315	4-メチル-3-[1-(ネオペンチルオキシ)フタラジン-6-イル]ベンズアミド	350.1	A
316	4-メチル-3-{1-[(1-メチルピペリジン-3-イル) オキシ]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	377.1	A
317	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(1-メチルピペリジン-3-イル) オキシ]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	417.2	A
318	N-シクロプロピル-6-メチル-7-[1-(2-メチルフェノキシ)フタラジン-6-イル]-1,2-ベンズイソキサゾール-3-アミン	423.2	A
319	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	417.2	A

10

20

30

40

320	3-[1-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	388.1	A
321	3-[1-(2,4-ジメチルフェノキシ)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	384.1	A
322	4-メチル-3-(1-{(1S)-1-メチルプロピル}オキシ}フタラジン-6-イル)ベンズアミド	336.1	A
323	3-[1-(シクロペンチルアミノ)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンズアミド	347.1	A
324	4-メチル-3-(1-{(1R)-1-メチルプロピル}オキシ}フタラジン-6-イル)ベンズアミド	336.1	A
325	3-[1-(シクロペンチルアミノ)フタラジン-6-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	387.2	A
326	N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(ネオペンチルオキシ)フタラジン-6-イル]ベンズアミド	390.2	A
327	3-[1-(tert-ブチルアミノ)フタラジン-6-イル]-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	375.2	A
328	N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-{(1R)-1-メチルプロピル}オキシ}フタラジン-6-イル)ベンズアミド	376.2	A
329	N-シクロプロピル-4-メチル-3-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)フタラジン-6-イル]ベンズアミド	403.3	A
330	N,6-ジメチル-7-(1-((1S)-1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル)オキシ)-6-フタラジニル)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-アミン	379.1	A
331	N,6-ジメチル-7-(1-((1-メチルエチル)オキシ)-6-フタラジニル)-1,2-ベンズイソキサゾール-3-アミン	349.2	A
332	6-(4-メチルフェノキシ)-1-(2-メチルフェニル)フタラジン	327.1	E
333	6-(4-フルオロフェノキシ)-1-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]フタラジン	416.2	E
334	1-(2-メトキシフェニル)-6-(4-メチルフェノキシ)フタラジン	343.1	E
335	6-(4-フルオロフェノキシ)-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]フタラジン	395	E
336	6-(4-フルオロフェノキシ)-1-モルホリン-4-イルフタラジン	326.1	E

10

20

30

40

337	6-(4-フルオロフェノキシ)-1-チエン-3-イルフタラジン	323	E
338	6-(3-クロロフェノキシ)-1-(2-メチルフェニル)フタラジン	347	E
339	6-(4-フルオロフェノキシ)-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]フタラジン	385	E
340	6-(4-フルオロフェノキシ)-1-(2-メチルフェニル)フタラジン	331.1	E
341	1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-(4-フルオロフェノキシ)フタラジン	349	E
342	2-[[1-(2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]オキシ}安息香酸メチル	371.1	E
343	N-シクロプロピル-2-[[1-(2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]オキシ}ベンズアミド	396.1	E
344	6-(4-フルオロフェノキシ)-1-(1H-ピラゾール-4-イル)フタラジン	307.1	E
345	6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-(2-メチルフェニル)フタラジン	349.1	E
346	1-(2-クロロフェニル)-6-(4-メチルフェノキシ)フタラジン	347.1	E
347	1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-フェノキシフタラジン	331	E
348	{4-[6-(4-フルオロフェノキシ)フタラジン-1-イル]フェニル}酢酸	375	E
349	6-(4-フルオロフェノキシ)-1-(2-メトキシピリジン-3-イル)フタラジン	348.1	E
350	(1S, 4S)-5-[6-(4-フルオロフェノキシ)フタラジン-1-イル]-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン	338.1	E
351	6-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピリミジン-5-イルフタラジン	319.1	E
352	N-シクロプロピル-3-[[1-(2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]オキシ}ベンズアミド	396.1	E
353	6-(4-フルオロフェノキシ)-1-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]フタラジン	403.1	E
354	3-[[1-(2-メチルフェニル)フタラジン-6-イル]オキシ}安息香酸	357.1	E
355	6-(3-フルオロフェノキシ)-1-(2-メチルフェニル)フタラジン	331.1	E
356	6-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1-モルホリン-4-イルフタラジン	344.1	E
357	3-[1-(イソプロピルアミノ)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド	357.2	A

10

20

30

40

358	3-[1-(イソプロピルアミノ)フタラジン-6-イル]-N, 4-ジメチルベンゼンスルホンアミド	371	A
359	N-シクロプロピル-3-[1-(イソプロピルアミノ)フタラジン-6-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド	397.2	A
360	N-シクロプロピル-4-メチル-3-(1-モルホリン-4-イルフタラジン-6-イル)ベンゼンスルホンアミド	425.2	A
361	N-エチル-3-(1-イソブチルフタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド	348.2	F
362	3-(1-イソプロピルフタラジン-6-イル)-4-メチル安息香酸エチル	335.2	F
363	N-エチル-3-(1-イソプロピルフタラジン-6-イル)-4-メチルベンズアミド	334.2	F
364	4-[6-(4-フルオロフェノキシ)フタラジン-1-イル]-3-メチルベンゼンスルホンアミド	410.1	E
365	6-[6-メチル-3-(メチルアミノ)-1,2-ベンズイソキサゾール-7-イル]-N-[(1S)-1-メチルプロピル]フタラジン-1-アミン	362.2	G
366	6-[6-メチル-3-(メチルアミノ)-1,2-ベンズイソキサゾール-7-イル]-N-[(1R)-1-メチルプロピル]フタラジン-1-アミン	362.2	G
367	6-メチル-7-{1-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]フタラジン-6-イル}-1,2-ベンズイソチアゾール-3-アミン	392.2	G
368	3-{1-[(2R, 5S)-2,5-ジメチル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル]フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	458.2	A
369	N-シクロプロピル-4-メチル-3-{1-[(1-ピリジン-2-イルエチル)アミノ]フタラジン-6-イル}ベンズアミド	424.3	A
370	6-[3-(シクロプロピルアミノ)-6-メチル-1,2-ベンズイソキサゾール-7-イル]-N-イソプロピルフタラジン-1-アミン	374.2	G
371	3-{1-[(2S)-4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル]フタラジン-6-イル}-N-シクロプロピル-4-メチルベンズアミド	444.3	A
372	N-イソプロピル-6-[6-メチル-3-(メチルアミノ)-1,2-ベンズイソキサゾール-7-イル]フタラジン-1-アミン	348.2	G

10

20

30

40

373	N, 6-ジメチル-7-{1-[(3R) -3-メチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル}-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-アミン	390.2	G
374	N-シクロプロピル-6-メチル-7-[1-(2-メチルフェニル) フタラジン-6-イル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-アミン	407.2	G
375	1, 6-ビス (2-メトキシピリジン-3-イル) フタラジン	345.1	K
376	N-シクロプロピル-3-{1-[(2R, 5S) -2, 5-ジメチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペラジン-1-イル] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	498.3	A
377	N-シクロプロピル-7-[1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル) フタラジン-6-イル]-6-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-アミン	425.2	G
378	N-シクロプロピル-2-ヒドロキシ-4-メチル-3-[1-(2-メチルフェニル) フタラジン-6-イル] ベンゼンカルボキシミドアミド	409.3	G
379	(3S) -4-(6-{5-[(シクロプロピルアミノ) カルボニル] -2-メチルフェニル} フタラジン-1-イル) -3-メチルピペラジン-1-カルボン酸エチル	474.3	A
380	4-メチル-N-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-3-(1-モルホリン-4-イル) フタラジン-6-イル) ベンズアミド	430.2	A
381	N-(tert-ブチル)-6-メチル-7-{1-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル}-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-アミン	432.3	G
382	4-クロロ-N-シクロプロピル-7-[1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル) フタラジン-6-イル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-アミン	445.7	G
383	3-{1-[(2S) -4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミド	404.2	A
384	N-エチル-6-メチル-7-{1-[(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル}-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-アミン	404.2	G
385	6-(3-アミノ-6-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-7-イル)-N-イソプロピル フタラジン-1-アミン	334.2	G

10

20

30

40

386	1, 6-ビス (2-メチルフェニル) フタラジン	311.2	K
387	6-メチル-7-{1-[(3S) -3-メチル モルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル} -1, 2-ベンズイソキサゾール-3-アミン	376.2	G
388	N-シクロプロピル-6-メチル-7-(1-モ ルホリン-4-イル) フタラジン-6-イル - 1, 2-ベンズイソキサゾール-3-アミン	401.2	G
389	6-[3-(エチルアミノ) -6-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-7-イル] -N-イ ソプロピルフタラジン-1-アミン	362.2	G
390	7-{1-[(2S) -4-アセチル-2-メチ ルピペラジン-1-イル] フタラジン-6-イ ル} -N-シクロプロピル-6-メチル-1, 2 -ベンズイソキサゾール-3-アミン	457.3	G
391	6-メチル-7-{1-[(3S) -3-メチル モルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル} -1H-インダゾール-3-アミン	375.2	G
392	N-シクロプロピル-3-{1-[(2R, 5 S) -2, 5-ジメチル-4-(2, 2, 2-トリ フルオロエチル) ピペラジン-1-イル] フタ ラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド	498.2	A
393	N-シクロプロピル-3-{1-[(2R, 5 S) -2, 5-ジメチル-4-(2, 2, 2-トリ フルオロエチル) ピペラジン-1-イル] フタ ラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド	498.2	A
394	3-{1-[(2R, 5R) -2, 5-ジメチル ピロリジン-1-イル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミド	361.2	A
395	N-シクロプロピル-3-{1-[(2R, 5 R) -2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル] フタラジン-6-イル} -4-メチルベンズアミ ド	401.2	A
396	N, 6-ジメチル-7-[1-(2-メチルフェ ニル) フタラジン-6-イル] -1, 2-ベンズ イソキサゾール-3-アミン	381.2	G
397	N, 6-ジメチル-7-(1-((S) -3-メ チルモルホリン) フタラジン-6-イル) ベンゾ [d] イソキサゾール-3-アミン	390.2	G
398	1-[3-(4-フルオロフェニル) モルホリン -4-イル] -6-(2-メチルフェニル) フタ ラジン	400.5	J
399	N-[(1S) -2-メトキシ-1-メチルエチ ル] -6-[6-メチル-3-(メチルアミノ) -1, 2-ベンズイソキサゾール-7-イル] フ タラジン-1-アミン	378	G

10

20

30

40

400	6-クロロ-7-{1-[(3S) -3-メチル モルホリン-4-イル]フタラジン-6-イル} -N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)- 1, 2-ベンズイソキサゾール-3-アミン	479	H
401	6-クロロ-N-シクロプロピル-7-{1- [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル}-1, 2-ベンズイソキ サゾール-3-アミン	437	H
402	6-クロロ-N-イソプロピル-7-{1- [(3S) -3-メチルモルホリン-4-イル] フタラジン-6-イル}-1, 2-ベンズイソキ サゾール-3-アミン	439.2	H
403	N-(6-メチル-7-{1-[(3S) -3- メチルモルホリン-4-イル]フタラジン-6- イル}-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル アセトアミド	418.5	G
404	N-イソプロピル-3-[1-(イソプロピルア ミノ)フタラジン-6-イル]-4-メチルベン ズアミド	363	D
405	N-イソプロピル-4-メチル-3-(1-モル ホリン-4-イルフタラジン-6-イル)ベンズ アミド	391	D
406	4-メチル-3-(1-フェノキシフタラジン- 6-イル)ベンズアミド	356	A
407	3-{1-[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] フタラジン-6-イル}-4-メチルベンズアミ ド	323	A

10

20

【0352】

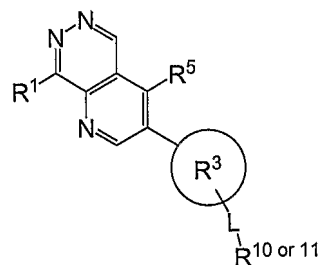
表2及び3の以下の化合物は、本発明によって提供される式Iの追加の代表例である。

【0353】

【表2】

30

表2



40

実施例 番号	R ¹	R ³	R ⁵	L	R ¹⁰ 又は R ¹¹
408	1-モルホリニル	2-CH ₃ - フェニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
409	1-ピペラジニル	4-CH ₃ - フェニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
410	1-ピペリジニル	フェニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
411	シクロヘキシル- N-	6-CH ₃ - フェニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
412	モルホリン- (CH ₂) ₂ -N -	2-OCH ₃ - フェニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
413	(CH ₃) ₂ N- (CH ₂) ₂ -N -	4-OCH ₃ - フェニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
414	(C ₂ H ₅) ₂ N- (CH ₂) ₂ - N-	フェニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
415	3-OH-1-ピ ロリジニル	6-OCH ₃ - フェニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
416	3-アミド-1- ピロリジニル	6-OCH ₃ - フェニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
417	4-アミド-1- ピペリジニル	2-F-フェ ニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
418	3-アミド-1- ピペリジニル	2-F-フェ ニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル

10

20

30

40

419	4 N - C H ₃ - 1 - ピペリジニル	4 - F - フェ ニル	H	m·C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
420	2 - c l - フェニ ル	フェニル	H	m·C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
421	2 - C H ₃ - フェ ニル	6 - F - フェ ニル	H	m·C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
422	4 - C H ₃ - フェ ニル	2 - チオフェ ン	H	m·C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
423	4 - c l - フェニ ル	3 - チオフェ ン	H	m·C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
424	3 - c l - フェニ ル	2 - ピリジン	H	m·C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
425	3 - C H ₃ - フェ ニル	3 - ピリジン	H	m·C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
426	2 - チオフェン	2 - C H ₃ - フェニル	H	m·C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
427	3 - チオフェン	4 - C H ₃ - フェニル	H	m·C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
428	2 - ピリジン	フェニル	H	m·C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
429	1 - モルホリニル	2 - C H ₃ - フェニル	H	m·C(O)NH·	エチル
430	1 - ピペラジニル	4 - C H ₃ - フェニル	H	m·C(O)NH·	エチル
431	1 - ピペリジニル	フェニル	H	m·C(O)NH·	エチル
432	シクロヘキシルー N -	6 - C H ₃ - フェニル	H	m·C(O)NH·	エチル
433	モルホリン - (C H ₂) ₂ - N -	2 - O C H ₃ - フェニル	H	m·C(O)NH·	エチル
434	(C H ₃) ₂ N - (C H ₂) ₂ - N -	4 - O C H ₃ - フェニル	H	m·C(O)NH·	エチル
435	(C ₂ H ₅) ₂ N - (C H ₂) ₂ - N -	フェニル	H	m·C(O)NH·	エチル

10

20

30

40

436	3-OH-1- ピロリジニル	6-OCH ₃ - フェニル	H	m·C(O)NH·	エチル
437	3-アミド-1- ピロジニル	6-OCH ₃ - フェニル	H	m·C(O)NH·	エチル
438	3-アミド-1- ピペリジニル	2-F-フェ ニル	H	m·C(O)NH·	エチル
439	4-アミド-1- ピペリジニル	2-F-フェ ニル	H	m·C(O)NH·	エチル
440	4N-CH ₃ -1- ピペリジニル	4-F-フェ ニル	H	m·C(O)NH·	エチル
441	2-cl-フェニ ル	フェニル	H	m·C(O)NH·	エチル
442	2-CH ₃ -フェ ニル	6-F-フェ ニル	H	m·C(O)NH·	エチル
443	4-CH ₃ -フェ ニル	2-チオフ ェン	H	m·C(O)NH·	エチル
444	4-cl-フェニ ル	3-チオフ ェン	H	m·C(O)NH·	エチル
445	3-cl-フェニ ル	2-ピリジ ン	H	m·C(O)NH·	エチル
446	3-CH ₃ -フェ ニル	3-ピリジ ン	H	m·C(O)NH·	エチル
447	2-チオフ ェン	2-CH ₃ - フェニル	H	m·C(O)NH·	エチル
448	3-チオフ ェン	4-CH ₃ - フェニル	H	m·C(O)NH·	エチル
449	2-ピリジ ン	フェニル	H	m·C(O)NH·	エチル
450	1-モルホ リニル	2-CH ₃ - フェニル	H	m·C(O)NH·	プロピル
451	1-ピペラ ジニル	4-CH ₃ - フェニル	H	m·C(O)NH·	プロピル
452	1-ピペリ ジニル	フェニル	H	m·C(O)NH·	プロピル
453	シクロヘ キシル-N-	6-CH ₃ - フェニル	H	m·C(O)NH·	プロピル
454	モルホリ ン-(CH ₂) ₂ -N-	2-OCH ₃ - フェニル	H	m·C(O)NH·	プロピル
455	(CH ₃) ₂ N- (CH ₂) ₂ -N- -	4-OCH ₃ - フェニル	H	m·C(O)NH·	プロピル
456	(C ₂ H ₅) ₂ N- (CH ₂) ₂ - N	フェニル	H	m·C(O)NH·	プロピル
457	3-OH-1- ピロリジ ニル	6-OCH ₃ - フェニル	H	m·C(O)NH·	プロピル

10

20

30

40

458	3-アミド-1- ピロリジニル	6-OCH ₃ - フェニル	H	m-C(O)NH-	プロピル
459	3-アミド-1- ピペリジニル	2-F-フェ ニル	H	m-C(O)NH-	プロピル
460	4-アミド-1- ピペリジニル	2-F-フェ ニル	H	m-C(O)NH-	プロピル
461	4-N-CH ₃ -1- ピペリジニル	4-F-フェ ニル	H	m-C(O)NH-	プロピル
462	2-cl-フェニ ル	フェニル	H	m-C(O)NH-	プロピル
463	2-CH ₃ -フェ ニル	6-F-フェ ニル	H	m-C(O)NH-	プロピル
464	4-CH ₃ -フェ ニル	2-チオフエ ン	H	m-C(O)NH-	プロピル
465	4-cl-フェニ ル	3-チオフエ ン	H	m-C(O)NH-	プロピル
466	3-cl-フェニ ル	2-ピリジン	H	m-C(O)NH-	プロピル
467	3-CH ₃ -フェ ニル	3-ピリジン	H	m-C(O)NH-	プロピル
468	2-チオフエン	2-CH ₃ - フェニル	H	m-C(O)NH-	プロピル
469	3-チオフエン	4-CH ₃ - フェニル	H	m-C(O)NH-	プロピル
470	2-ピリジン	フェニル	H	m-C(O)NH-	プロピル
471	4-F-フェニル	H	CH ₃	m-C(O)NH-	シクロプロ ピル

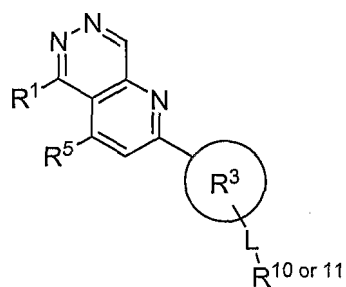
10

20

【0354】

【表3】

表3



30

実施例 番号	R ¹	R ³	R ⁵	L	R ¹⁰ 又は R ¹¹
472	1-モルホリ ニル	2-CH ₃ - フェニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
473	1-ピペラジ ニル	4-CH ₃ - フェニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
474	1-ピペリジ ニル	フェニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
475	シクロヘキシ ル-N-	6-CH ₃ - フェニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
476	モルホリン- (CH ₂) ₂ -N-	2-OCH ₃ - フェニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
477	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	4-OCH ₃ - フェニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
478	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	フェニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
479	3-OH-1- ピロリジニル	6-OCH ₃ - フェニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
480	3-アミド- 1-ピロリジ ニル	6-OCH ₃ - フェニル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル
481	4-アミド- 1-ピペリジ ニル	2-F-フェニ ル	H	m-C(O)NH-	メチル又は シクロプロ ピル

10

20

30

40

482	3-アミド- 1-ピペリジ ニル	2-F-フェニ ル	H	m-C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
483	4N-CH ₃ - 1-ピペリ ジニル	4-F-フェニ ル	H	m-C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
484	2-cl-フ ェニル	フェニル	H	m-C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
485	2-CH ₃ - フェニル	6-F-フェニ ル	H	m-C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
486	4-CH ₃ - フェニル	2-チオフェン	H	m-C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
487	4-cl-フ ェニル	3-チオフェン	H	m-C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
488	3-cl-フ ェニル	2-ピリジン	H	m-C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
489	3-CH ₃ - フェニル	3-ピリジン	H	m-C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
490	2-チオフェ ン	2-CH ₃ -フ ェニル	H	m-C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
491	3-チオフェ ン	4-CH ₃ -フ ェニル	H	m-C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
492	2-ピリジン	フェニル	H	m-C(O)NH·	メチル又は シクロプロ ピル
493	1-モルホリ ニル	2-CH ₃ -フ ェニル	H	m-C(O)NH·	エチル
494	1-ピペラジ ニル	4-CH ₃ -フ ェニル	H	m-C(O)NH·	エチル
495	1-ピペリジ ニル	フェニル	H	m-C(O)NH·	エチル

10

20

30

40

496	シクロヘキシル-N-	6-CH ₃ -フェニル	H	m-C(O)NH·	エチル
497	モルホリン-(CH ₂) ₂ -N-	2-OCH ₃ -フェニル	H	m-C(O)NH·	エチル
498	(CH ₃) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	4-OCH ₃ -フェニル	H	m-C(O)NH·	エチル
499	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂ -N-	フェニル	H	m-C(O)NH·	エチル
500	3-OH-1-ピロリジニル	6-OCH ₃ -フェニル	H	m-C(O)NH·	エチル
501	3-アミド-1-ピロリジニル	6-OCH ₃ -フェニル	H	m-C(O)NH·	エチル
502	3-アミド-1-ピペリジニル	2-F-フェニル	H	m-C(O)NH·	エチル
503	4-アミド-1-ピペリジニル	2-F-フェニル	H	m-C(O)NH·	エチル
504	4N-CH ₃ -1-ピペリジニル	4-F-フェニル	H	m-C(O)NH·	エチル
505	2-cl-フェニル	フェニル	H	m-C(O)NH·	エチル
506	2-CH ₃ -フェニル	6-F-フェニル	H	m-C(O)NH·	エチル
507	4-CH ₃ -フェニル	2-チオフェン	H	m-C(O)NH·	エチル
508	4-cl-フェニル	3-チオフェン	H	m-C(O)NH·	エチル

10

20

30

40

509	3- c1 -フェニル	2-ピリジン	H	m-C(O)NH-	エチル
510	3- CH_3 -フェニル	3-ピリジン	H	m-C(O)NH-	エチル
511	2-チオフェン	2- CH_3 -フェニル	H	m-C(O)NH-	エチル
512	3-チオフェン	4- CH_3 -フェニル	H	m-C(O)NH-	エチル
513	2-ピリジン	フェニル	H	m-C(O)NH-	エチル
514	1-モルホリニル	2- CH_3 -フェニル	H	m-C(O)NH-	プロピル
515	1-ピペラジニル	4- CH_3 -フェニル	H	m-C(O)NH-	プロピル
516	1-ピペリジニル	フェニル	H	m-C(O)NH-	プロピル
517	シタロヘキシル-N-	6- CH_3 -フェニル	H	m-C(O)NH-	プロピル
518	モルホリン-(CH_2) ₂ -N-	2-O CH_3 -フェニル	H	m-C(O)NH-	プロピル
519	(CH_3) ₂ N-(CH_2) ₂ -N-	4-O CH_3 -フェニル	H	m-C(O)NH-	プロピル
520	(C_2H_5) ₂ N-(CH_2) ₂ -N-	フェニル	H	m-C(O)NH-	プロピル
521	3-OH-1-ピロリジニル	6-O CH_3 -フェニル	H	m-C(O)NH-	プロピル
522	3-アミド-1-ピロリジニル	6-O CH_3 -フェニル	H	m-C(O)NH-	プロピル

10

20

30

40

523	3-アミド- 1-ピペリジ ニル	2-F-フェニ ル	H	m-C(O)NH·	プロピル
524	4-アミド- 1-ピペリジ ニル	2-F-フェニ ル	H	m-C(O)NH·	プロピル
525	4N-CH ₃ - 1-ピペリ ジニル	4-F-フェニ ル	H	m-C(O)NH·	プロピル
526	2-cl-フ ェニル	フェニル	H	m-C(O)NH·	プロピル
527	2-CH ₃ - フェニル	6-F-フェニ ル	H	m-C(O)NH·	プロピル
528	4-CH ₃ - フェニル	2-チオフェン	H	m-C(O)NH·	プロピル
529	4-cl-フ ェニル	3-チオフェン	H	m-C(O)NH·	プロピル
530	3-cl-フ ェニル	2-ピリジン	H	m-C(O)NH·	プロピル
531	3-CH ₃ - フェニル	3-ピリジン	H	m-C(O)NH·	プロピル
532	2-チオフェ ン	2-CH ₃ -フ ェニル	H	m-C(O)NH·	プロピル
533	3-チオフェ ン	4-CH ₃ -フ ェニル	H	m-C(O)NH·	プロピル
534	2-ピリジン	フェニル	H	m-C(O)NH·	プロピル
535	4-F-フェ ニル	H	CH ₃	m-C(O)NH·	シクロプロ ピル

【0355】

上記実施例は、式I及びIIの化合物を合成する方法を提供するものであるが、他の方法を利用してかかる化合物を調製し得ることを理解されたい。保護基の使用を含む方法を用いることもできる。特に、1個以上の官能基、例えばカルボキシ、ヒドロキシ、アミノ又はメルカプト基を、本発明の化合物の調製において保護し、又は保護する必要がある場合には、それらの官能基は特定の反応又は化学転換に関与しないことになっているので、種々の公知の従来の保護基を使用することができる。例えば、複数の反応中心、キラル中心並びに反応試薬及び／又は条件に感応し得る他の部位を有する、ペプチド、核酸、その誘導体及び糖を含めて、天然及び合成化合物の合成に典型的に利用される保護基を使用することができる。

【0356】

保護基は、前駆体中に既に存在する場合もあり、アシル化、エーテル化、エステル化、

10

20

30

40

50

酸化、加溶媒分解、類似の反応などの望ましくない二次的反応から当該官能基を保護すべきである。容易に、すなわち望ましくない二次的反応なしに、除去されるのが保護基の特徴であり、典型的には加溶媒分解、還元、光分解又は生理条件に類似した条件下での酵素活性などの他の除去方法によって成される。保護基は最終生成物中に存在すべきでないことも理解されたい。専門家は、本明細書に記載の反応に適切である保護基を承知しており、又は容易に確定することができる。

【0357】

保護基による官能基の保護、保護基自体及び（「脱保護」と一般に記述される）その除去反応は、例えば、J. F. W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, London and New York (1973)、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York (1981)、*The Peptides*, Volume 3, E. Gross and J. Meienhofer editors, Academic Press, London and New York (1981)、*Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)*, Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)、H. -D. Jakubke and H. Jescheit, *Aminosäuren, Peptide, Protein* (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel (1982) 及び Jochen Lehmann, *Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate* (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974) などの標準的参考資料に記載されている。

【0358】

塩形成基を有する、本発明の化合物の塩は、従来の方法又は当業者に公知の方法によって調製することができる。例えば、本発明の化合物の酸付加塩は、酸又は適切な陰イオン交換試薬で処理することによって得られ得る。2個の酸分子との塩（例えば、ジハロゲン化物）は、化合物1分子当たり1個の酸分子との塩（例えば、モノハロゲン化物）に転化することもできる。これは、加熱溶融することによって、又は例えば固体として高真空中で高温、例えば50℃から170℃で加熱することによって、実施することができ、化合物1分子当たり酸1分子が放出される。

【0359】

酸の塩は、通常、例えば、適切な塩基性試薬、例えば、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩又はアルカリ金属水酸化物、一般に炭酸カリウム又は水酸化ナトリウムで塩を処理することによって、遊離塩基化合物に転化し得る。例示的な塩及びその調製物は、本願の定義の項に記載されている。

【0360】

本明細書に記載の全合成手順は、公知の反応条件下で、有利には本明細書に記載の反応条件下で、溶媒又は希釈剤の非存在下で、又は存在下で（通常）、実施することができる。当業者には理解されるように、溶媒は、使用した出発物質及び他の試薬に対して不活性であるべきであり、また、使用した出発物質及び他の試薬を溶解することができるべきである。溶媒は、触媒、縮合剤又は中和剤、例えばイオン交換体、典型的には、例えばH⁺型の、陽イオン交換体の非存在下で、又は存在下で、反応物を部分的に、又は完全に可溶化することができるべきである。反応を可能にする、及び／又は反応の進行若しくは速度に影響を及ぼす、溶媒の能力は、一般に、溶媒のタイプ及び諸性質、温度、圧力、アルゴ

ン又は窒素下の不活性雰囲気などの雰囲気条件を含めた反応条件、濃度並びに反応物自体に依存する。

【0361】

本発明の化合物を合成する反応を実施するのに適切な溶媒としては、水；低級アルキル－低級アルカノート、例えば、酢酸エチルを含めたエステル；脂肪族エーテル、例えば、Et₂O及びエチレングリコールジメチルエーテル又は環式エーテル、例えば、THFを含めたエーテル；ベンゼン、トルエン及びキシレンを含めた液体芳香族炭化水素；MeOH、EtOH、1-プロパノール、i-PrOH、n-及びt-ブタノールを含めたアルコール；CH₃CNを含めたニトリル；CH₂Cl₂、CHCl₃及びCCl₄を含めたハロゲン化炭化水素；DMFを含めた酸アミド；DMSOを含めたスルホキシド；複素環式窒素塩基、例えばピリジンを含めた塩基；低級アルカンカルボン酸、例えば、AcOHを含めたカルボン酸；HCl、HBr、HF、H₂SO₄などを含めた無機酸；低級アルカン酸無水物、例えば、無水酢酸を含めたカルボン酸無水物；シクロヘキサン、ヘキサン、ペンタン、イソペンタンなどを含めた環式、直鎖又は分枝炭化水素、並びに純粋な有機溶媒の組合せ、含水溶媒の組合せ、例えば、水溶液などのこれらの溶媒の混合物が挙げられるが、これらだけに限定されない。これらの溶媒及び溶媒混合物は、反応物の「処理（working-up）」並びに反応物の加工及び／又はクロマトグラフィーなどの反応生成物の単離にも使用することができる。

10

【0362】

本発明は、さらに、最終的に所望の化合物を得る前の、単離されていても、いなくとも、記載の合成手順から製造される構造を含めて、「中間体」化合物を包含する。過渡的な出発物質からの段階を実施して生成する構造、任意の段階において記載の方法から逸脱して生成する構造、及び反応条件下において出発物質を形成する構造はすべて本発明に含まれる「中間体」である。また、反応性誘導体若しくは塩の形の出発物質を用いて製造される構造、又は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、及び本発明の化合物をin situで加工して得られる構造も本発明の範囲内である。

20

【0363】

新しい出発物質及び／又は中間体並びにその調製方法も同様に本発明の主題である。選ばれた実施形態においては、かかる出発物質が使用され、反応条件は、所望の化合物を得るように選択される。

30

【0364】

本発明の出発物質は、公知であり、市販されており、又は当分野で公知の方法と同様に、若しくは当分野で公知の方法によって、合成することができる。多数の出発物質を公知の方法によって調製することができ、特に、実施例に記載の方法によって調製することができる。出発物質の合成においては、必要に応じて、官能基を適切な保護基で保護することができる。保護基、その導入及び除去は上述の通りである。

【0365】

所望の手順による式I及びIIの化合物の合成においては、本明細書に記載の手順を含めて、化合物の調製に適切な順序で、又は本明細書に記載の段階に代わる順序で、各段階を実施することができ、必要に応じて、追加の保護／脱保護段階が先行しても、又は後に続いてもよい。手順は、さらに、不活性溶媒、塩基（例えば、LDA、DIEA、ピリジン、K₂CO₃など）、触媒、上記塩などの追加の試薬を含めて、適切な反応条件を用いることができる。中間体は、精製し、又は精製せずに、単離することができ、又はin situで続行することができる。精製方法は当分野で公知であり、例えば、結晶化、クロマトグラフィー（液相、気相など）、抽出、蒸留、粉碎、逆相HPLCなどが挙げられる。温度、期間、圧力、（不活性ガス、周囲）雰囲気などの反応条件は、当分野で公知であり、反応に対して適宜調節することができる。本明細書に記載する阻害化合物の合成に有用である合成化学転換及び保護基方法（保護及び脱保護）は、当分野で公知であり、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Tran

40

50

s formations, 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 Aluminos- and Borohydrides in Organic Synthesis, 2nd edition, Wiley-VCH (1997) 及び L. Paquette, editor, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) などに記載のものが挙げられる。

10

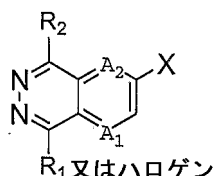
【0366】

一実施形態においては、本発明は、式 I 又は II の化合物を製造する方法を提供する。この方法は、化合物 7 を一般式 $(RO)_2B-R^3$ (式中、 R^3 は本明細書に定義されており、R は H であり、又は環式ボロラン試薬を形成する、置換されていてもよいエチル基である。) のボロン酸と反応させて、請求項 1 に記載の化合物を製造する段階を含む。

20

【0367】

【化 25】



7

30

式中、 A^1 、 A^2 、 R^1 及び R^2 は、式 I 又は II において本明細書に定義した通りであり、X はハロゲンである。

【0368】

本発明の化合物は、一般に、1 個以上の不斉炭素原子を有し得、したがって、ラセミ体及びラセミ混合物、鏡像異性体の不均一混合物 (scalemic mixture)、単一の鏡像異性体、個々のジアステレオマー及びジアステレオマー混合物を含めて、但しこれらだけに限定されない、光学異性体の形で存在し得る。これらの化合物のかかる全異性体は、本発明に明確に含まれる。光学異性体は、従来の方法に従って、例えば、ジアステレオ異性体の塩の形成によって、光学活性な酸又は塩基を用いた処理によって、ラセミ混合物を分割して得ることができる。適切な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸及びカンファースルホン酸であり、次いで、結晶化によってジアステレオ異性体混合物を分離し、続いてこれらの塩から光学活性な塩基を遊離させる。光学異性体を分離する別の方法は、鏡像異性体の分離を最大にするように最適に選択されるキラルクロマトグラフィーカラムを使用するものである。さらに別の利用可能な方法は、本発明の化合物を光学的に純粋な活性型の酸又は光学的に純粋なイソシアナートと反応させることによって共有結合性ジアステレオ異性体分子を合成するものである。合成したジアステレオ異性体は、クロマトグラフィー、蒸留、結晶化、昇華などの従来の手段によって分離することができ、次いで加水分解して鏡像異性的に純粋な化合物を得ることができる。本発明の光学活性化合物は、光学活性出発物質を用いることによっても

40

50

同様に得ることができる。これらの異性体は、遊離酸、遊離塩基、エステル又は塩の形とすることができる。

【0369】

本発明の化合物は、複数の互変異性型でも表され得る。本発明は、本明細書に記載する化合物の全互変異性型を明確に含む。

【0370】

これらの化合物は、シス若しくはトランス又はE若しくはZ二重結合異性体としても存在し得る。かかる化合物のかかる全異性体は本発明に明確に含まれる。本明細書に記載する化合物の全結晶形は、本発明に明確に含まれる。

【0371】

環部分（例えば、フェニル、チエニルなど）の置換基は特定の原子に結合し、それによって置換基がその原子に固定され得る。或いは、置換基は特定の原子に結合しておらず、H（水素）以外の原子でまだ置換されていない任意の利用可能な原子において結合し得る。

【0372】

本発明の化合物は、別の環構造に結合した複素環構造を含み得る。かかる複素環構造は、環構造中の炭素原子又はヘテロ原子を介して結合し得る。

【0373】

本発明の化合物は、適切な官能基を付加して、選択された生物学的諸特性を向上させることによって改変することができる。かかる改変は当分野で公知であり、所与の生物学的区画（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透を増大させる改変、経口利用能を増大させる改変、溶解性を増大させて注射投与を可能にする改変、代謝を変える改変、排出速度を変える改変などが挙げられる。例として、本発明の化合物は、細胞壁などの疎水性膜を通る化合物の通過を向上させようとして、疎水性基又は「脂肪性」部分を組み込むように改変することができる。

【0374】

これらの詳細な説明は、本発明の範囲内にあり、本発明の一部を成す上記一般的合成手順を例示するものである。これらの詳細な説明は、単なる説明のためのものに過ぎず、本発明の範囲を限定するものではない。

【0375】

一般に、本発明の化合物（式I及びII）の薬理的諸特性は構造変化とともに変わるが、式I及びIIの化合物が有する活性はインビトロ及びインビボで実証することができる。特に、本発明の化合物の薬理的諸特性は、幾つかの薬理的インビトロアッセイによって確認することができる。以下の例示的な薬理的アッセイは、本発明による化合物を用いて実施された。本発明の化合物は、p38受容体キナーゼを含めて、但しこれだけに限定されない種々のキナーゼ酵素の活性を25 μM未満の用量で阻害することが判明した。

【0376】

生物学的評価

以下のアッセイによって、TNF-α並びにIL-1、IL-1-β、IL-6及びIL-8を含めたインターロイキンサイトカインの産生を阻害する、本発明の化合物の能力を調べた。第2のアッセイによって、マウスにおける試験化合物の経口投与後のTNF-α及び／又はIL-1-βの阻害を測定することができる。第3のアッセイであるグルカゴン結合阻害インビトロアッセイによって、グルカゴン結合を阻害する、本発明の化合物の能力を調べることができる。第4のアッセイであるシクロオキシゲナーゼ酵素（COX-1及びCOX-2）阻害活性インビトロアッセイによって、COX-1及び／又はCOX-2を阻害する、本発明の化合物の能力を調べることができる。

【0377】

リポ多糖によって活性化された単球のTNF産生アッセイ
単球の単離

10

20

30

40

50

試験化合物を、細菌性リポ多糖 (LPS) によって活性化された単球のTNF産生阻害能力についてインビトロで評価した。残渣源 (residual source) の新しい白血球 (血小板フェレーシスの副生物) を地域の血液銀行から入手し、末梢血単核球 (PBMC) をFicol-Paque Plus (Pharmacia) を用いて密度勾配遠心法によって単離した。2% FCS、10mM、0.3mg/mLグルタミン酸、100U/mLペニシリンG及び100mg/mL硫酸ストレプトマイシンを含むように補充されたDMEM (完全培地) 中にPBMCを 2×10^6 /mLで懸濁させた。細胞をFalcon平底96ウェル培養プレートに蒔き (200 μ L/ウェル)、37℃及び6%CO₂で終夜培養した。新しい培地200 μ L/ウェルで洗浄することによって非接着細胞を除去した。接着細胞 (約70%単球) を含むウェルに新しい培地100 μ Lを補充した。

10

【0378】

試験化合物原液の調製

試験化合物をDMZに溶解させた。化合物原液を初濃度10–50 μ Mに調製した。原液を最初に完全培地で20–200 μ Mに希釈した。次いで、各化合物の9つの2倍段階希釈物を完全培地を用いて調製した。

【0379】

試験化合物による細胞の処理及びリポ多糖によるTNF産生の活性化

各試験化合物希釈物100マイクロリットルを、接着性単球及び完全培地100 μ Lを含むマイクロタイターウェルに添加した。単球を試験化合物と一緒に60分間培養し、E. コリ (E. coli) K532由来のリポ多糖30ng/mLを含む完全培地25 μ Lを各ウェルに添加した。細胞をさらに4時間培養した。次いで、培養上清を取り出し、上清中に存在するTNFをELISAによって定量した。

20

【0380】

TNF ELISA

平底96ウェルCorning High Binding ELISAプレートに、3 μ g/mLネズミ抗ヒトTNF- α MAb (R&D Systems #MAB210) 150 μ L/ウェルを終夜 (4℃) 塗布した。次いで、ウェルを、BSA (標準ELISA緩衝剤: 20mM、150mM NaCl、2mM CaCl₂、0.15mMチメロサル、pH7.4) 20mg/mLを含むように補充された、CaCl₂を含まないELISA緩衝剤200 μ L/ウェルで室温で1時間ブロックした。プレートを洗浄し、試験上清 (1:3希釈) 又は標準100 μ Lを補充した。標準は、1ng/mL組み換えヒトTNFの原液 (R&D Systems) から得られた11の1.5倍段階希釈物からなった。プレートをオービタルシェーカー (300rpm) 上で室温で1時間インキュベートし、洗浄し、4:1の比でビオチン化された0.5 μ g/mLヤギ抗ヒトTNF- α (R&D Systems #AB-210-NA) 100 μ L/ウェルを補充した。プレートを40分間インキュベートし、洗浄し、0.02 μ g/mLアルカリホスファターゼ複合ストレプトアビジン (Jackson ImmunoResearch #016-050-084) 100 μ L/ウェルを補充した。プレートを30分間インキュベートし、洗浄し、1mg/mL p-ニトロフェニルホスファート200 μ L/ウェルを補充した。30分後、プレートをV_{max} プレートリーダーによって405nmにおいて読み取った。

30

40

【0381】

データ解析

検量線データを二次多項式にあてはめ、この式を濃度について解くことによってODから未知のTNF- α 濃度を求めた。次いで、TNF濃度を、二次多項式を利用して、試験化合物濃度に対してプロットした。次いで、この式を用いて、TNF産生を50%減少させる試験化合物濃度を計算した。実施例8-38、40-43、45-49、55、58-77、79-85、94-106及び108-407の化合物は、全血単球アッセイにおいて活性を示し (LPSがTNF放出を誘起した。)、IC₅₀値は5 μ M未満であっ

50

た。

【0382】

本発明の化合物は、IL-1 β 、IL-6及び／又はIL-8の濃度を当業者に周知の方法によって測定することによって、LPSによって誘導される、単球からのIL-1 β 、IL-6及び／又はIL-8の放出を阻害することも示すことができる。LPSによって誘導される、単球からのTNF- α 放出を含む上記アッセイと同様に、本発明の化合物は、IL-1 β 、IL-6及び／又はIL-8の濃度を当業者に周知の方法によって測定することによって、LPSによって誘導される、単球からのIL-1 β 、IL-6及び／又はIL-8の放出を阻害することも示すことができる。したがって、本発明の化合物は、TNF- α 、IL-1、IL-6及びIL-8レベルの高レベルを低下させ得る。これらの炎症性サイトカインを基礎レベル以下に低下させることは、多数の病態の管理、進行の遅延、及び緩和に好都合である。本発明の化合物はすべて、本明細書に記載のTNF- α 媒介性疾患の定義全般にわたって、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6及びIL-8がある役割を果たす病態の治療方法に有用である。

【0383】

リポ多糖によって活性化されたTHP1細胞のTNF産生アッセイ

THP1細胞を新しいTHP1培地(RPMI 1640、10%熱不活性化FBS、1XPGS、1XNEAA+30 μ M β ME)に1E6/mLの濃度で再懸濁させる。細胞100マイクロリットル/ウェルをポリスチレン96ウェル組織培養物に蒔く。細菌性LPS 1マイクログラム/mLをTHP1培地中で調製し、ウェルに移す。試験化合物を100%DMSOに溶解させ、ポリプロピレン96ウェルマイクロタイタープレート(薬物プレート)中で3倍段階希釈する。HI対照及びLO対照ウェルはDMSOのみを含む。薬物プレートから試験化合物1マイクロリットル、続いてLPS 10 μ Lを細胞プレートに移す。処置した細胞に、37 $^{\circ}$ Cで3時間、TNF- α を合成させ、分泌させる。馴化培地40マイクロリットルを、0.44nM MAB610モノクローナルAb(R&D Systems)、0.34nMルテニウム標識AF210NAポリクローナルAb(R&D Systems)及び44 μ g/mLヒツジ抗マウスM280 Dynabeads(Dyna1)を補充したECL緩衝剤(50mM Tris-HCl pH 8.0、100mM NaCl、0.05% Tween 20、0.05% NaN₃及び1% FBS)110 μ Lを含む96ウェルポリプロピレンプレートに移す。振とうしながら室温で2時間インキュベーション後、反応物をECL M8 Instrument(IGEN Inc.)によって読み取る。低電位をルテニウム標識TNF- α 免疫複合体にかけると、TPA(Origlo中の有効成分)の存在下で、620nmにおいて発光する周期的(cyclical)レドックス反応が起こる。DMSOビヒクル単体(HI対照)の存在下での分泌TNF- α 量と比較した、化合物の存在下での分泌TNF- α 量は、%対照(POC)=(cpd-平均LO)/(平均HI-平均LO) $\times$ 100の式によって計算される。(POC及び阻害剤濃度 μ Mからなる)データを、Levenburg-Marquardt非線形回帰アルゴリズムを用いて、4パラメータの式($y=A+(B-A)/(1+(x/C)^D$)、式中、Aは最小y(POC)値であり、Bは最大y(POC)であり、Cは変曲点におけるx(cpd濃度)であり、Dは傾き係数である。)にあてはめる。

【0384】

マウスにおける、LPSによって誘導されたTNF- α 産生の阻害

オスのDBA/1LACJマウスにビヒクル又はビヒクル中の試験化合物(0.5%トラガカントの0.03N HCl溶液からなるビヒクル)を、リポ多糖(2mg/Kg、I.V.)注射の30分前に投与する。LPS注射の90分後に採血し、血清のTNF- α レベルをELISAによって分析する。

【0385】

本発明の化合物は、カラゲニン足浮腫モデル(C. A. Winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111:544 (19

10

20

30

40

50

62) ; K. F. Swingle, in R. A. Scherrer and M. W. Whitehouse, Eds., *Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology*, 13 (I I) : 33, Academic, New York (1974)、コラーゲン誘発関節炎 (D. E. Trentham et al., *J. Exp. Med.*, 146 : 857 (1977) ; J. S. Courtenay, *Nature (New Biol.)*, 283 : 666 (1980)) などのカラゲニン足浮腫、コラーゲン誘発関節炎及びアジュバント関節炎を含めた炎症の動物モデルにおいて抗炎症性を有することを示すことができる。

【0386】

CHO/hGLUR細胞を用いた¹²⁵I-グルカゴン結合スクリーニング

このアッセイは、参照によりその全体を本明細書に援用する国際公開第97/16442号に記載されている。

【0387】

試薬

試薬は、以下の通り調製することができる。(a) 新しい1M o-フェナントロリン (Aldrich) (198.2 mg/mL エタノール) を調製する。(b) 新しい0.5M DTT (Sigma) を調製する。(c) プロテアーゼ阻害剤混合物 (1000×) : ロイペプチン 5 mg、ベンズアミジン 10 mg、バシトラシン 40 mg 及びダイズトリプシンインヒビター 5 mg/mL DMSO。一定分量を-20℃で保存する。(d) 250 μM ヒトグルカゴン (Peninsula) : 0.5 mg バイアルを0.1 N 酢酸 575 μl に可溶化し (1 μL は、非特異的結合アッセイにおいて最終濃度 1 μM となる。)、一定分量を-20℃で保存する。(e) アッセイ緩衝剤 : 20 mM Tris (pH 7.8)、1 mM DTT 及び 3 mM o-フェナントロリン。(f) 0.1% BSA を含むアッセイ緩衝剤 (標識のみの希釈 ; アッセイでは最終 0.01%) : 10% (熱失活した) BSA 10 μL 及びアッセイ緩衝剤 990 μL。(g) ¹²⁵I-グルカゴン (NEN、受容体グレード、2200 Ci/mmol) : BSA を含むアッセイ緩衝剤で 50,000 cpm/25 μL に希釈する (アッセイでは最終濃度約 50 pM)。

【0388】

アッセイ用 CHO/hGLUR 細胞の収集

1. コンフルエントなフラスコから培地を取り出し、次いで PBS (Ca、Mg 非含有) 及び Enzyme-free Dissociation Fluid (Specialty Media, Inc.) で各 1 回リンスする。

【0389】

2. Enzyme-free Dissoc. Fluid 10 mL を添加し、37℃で約 4 分間維持する。

【0390】

3. 細胞を静かにたたき (Gently tap cells free)、すり潰し、計数用に一定分量を取り、残りを 1000 rpm で 5 分間遠心分離する。

【0391】

4. ペレットを Assay Buffer に 75000 細胞/100 μL で再懸濁させる。

【0392】

CHO/hGLUR 細胞の膜標本を、ホールセルの代わりに同じアッセイ体積で使うことができる。膜標本の最終タンパク質濃度をバッチごとに求める。

【0393】

アッセイ

グルカゴン結合の阻害は、式 I の化合物の存在下で ¹²⁵I-グルカゴン結合の減少を測定することによって求めることができる。試薬を以下の通り組み合わせる。

【0394】

【表 4】

	化合物／ 賦形剤	250 μ M グルカゴン	¹²⁵ I－ グルカゴン	CHO／ hGLUR 細胞
全結合 ＋化合物	‐／5 μ l 5 μ l／‐	‐ ‐	25 μ L 25 μ L	100 μ L 100 μ L
非特異的 結合	‐／5 μ l	1 μ l	25 μ L	100 μ L

10

【0395】

混合物を振とう機上で275rpmで22℃で60分間インキュベートする。混合物を、Innotech Harvester又はTomtec Harvesterを用いて、予浸した(0.5%ポリエチルイミン(PEI))GF/Cフィルターマット(filtermat)によってろ過し、氷冷20mM Tris緩衝剤(pH7.8)で4回洗浄する。フィルター中の放射能をガンマシンチレーションカウンターによって測定する。

【0396】

したがって、本発明の化合物は、グルカゴンとグルカゴン受容体の結合を阻害することも示すことができる。

20

【0397】

シクロオキシゲナーゼ酵素活性アッセイ

ホルボールエステルに暴露することによって分化したヒト単球性白血病細胞系THP-1は、COX-1のみを発現する。ヒト骨肉腫細胞系143Bは、主にCOX-2を発現する。THP-1細胞を、10%FBSを補充したRPMI完全培地中で常法に従って培養する。ヒト骨肉腫細胞(HOSC)を、10%ウシ胎児血清を補充した最小必須培地(MEM-10%FBS)中で培養する。すべての細胞インキュベーションは、5%CO₂を含む加湿環境中で37℃である。

【0398】

COX-1アッセイ

30

COX-1アッセイのための調製においては、THP-1細胞をコンフルエント(confluent)になるまで増殖させ、2%FBS及び10mMホルボール12-ミリストート13-アセタート(TPA)を含むRPMI中に1:3で分割し、結合するのを防止するために振とう機上で48時間インキュベートする。細胞をペレット化し、ハンス緩衝食塩水(HBS)に2.5×10⁶細胞/mLの濃度で再懸濁させ、96ウェル培養プレートに5×10⁵細胞/mLの密度で蒔く。試験化合物をHBSで希釈し、所望の最終濃度まで添加し、細胞をさらに4時間インキュベートする。アラキドン酸を最終濃度30mMまで添加し、細胞を37℃で20分間インキュベートし、酵素活性を以下に示すように求める。

【0399】

40

COX-2アッセイ

COX-2アッセイの場合、コンフルエント以下(subconfluent)のHOSCをトリプシン処理し、ヒトIL-1b 1ng/mLを含むMEM-FBSに3×10⁶細胞/mLで再懸濁させ、96ウェル組織培養プレートに3×10⁴細胞/ウェルの密度で蒔き、振とう機上で1時間インキュベートして、細胞を均一に分布させ、続いて静止状態でさらに2時間インキュベートして結合させる。次いで、2%FBSを含むMEM(MEM-2%FBS)及びヒトIL-1b 1ng/mLで培地を置換し、細胞を18-22時間インキュベートする。培地をMEM 190mLで置換後、HBSで希釈した試験化合物10mLを添加して所望の濃度にし、細胞を4時間インキュベートする。上清を除去し、30mMアラキドン酸を含むMEMで置換し、細胞を37℃で20分間インキ

50

ュベートし、酵素活性を以下に示すように測定する。

【0400】

測定されたCOX活性

アラキドン酸と一緒にインキュベーション後、1N HClを添加して反応を停止し、続いて1N NaOHで中和し、遠心分離して細胞片をペレットにする。HOSCとTHP-1の両方の細胞上清におけるシクロオキシゲナーゼ酵素活性を、市販ELISA (Neogen #404110)を用いてPGE₂の濃度を測定することによって求める。PGE₂の検量線を較正に用い、市販COX-1及びCOX-2阻害剤を標準対照として含める。本発明の種々の化合物はCOX-1及び/又はCOX-2活性を阻害することを示し得る。

10

【0401】

適応症

したがって、本発明の化合物は、炎症、TNF、IL-1、IL-2、IL-6及び/又はIL-8を含めて、但しこれらだけに限定されない炎症誘発性サイトカインレベル、及びそれに付随する疾患の予防又は治療に、これらだけに限定されないが、有用である。本発明の化合物は、一般にキナーゼ調節活性を有し、特にp38キナーゼ調節活性を有する。本発明の一実施形態においては、対象におけるp38酵素の活性に関係する障害を治療する方法を提供する。この方法は、式I又はIIの化合物の有効投与量を対象に投与することを含む。

【0402】

20

したがって、本発明の化合物は、炎症治療における抗炎症薬として療法に有用であり、又はp38の有害作用を最小化するのに有用である。本発明の化合物は、炎症誘発性サイトカイン産生を調節する能力に基づいて、サイトカイン媒介性疾患の治療及び療法にも有用である。特に、これらの化合物は、対象における、リウマチ様関節炎、パジエット病、骨粗しょう症、多発性骨髄腫、ブドウ膜炎、急性又は慢性骨髄性白血病、すい臓β細胞破壊、骨関節炎、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、炎症性腸疾患、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、乾せん、クローン病、アレルギー性鼻炎、潰瘍性大腸炎、アナフィラキシー、接触性皮膚炎、ぜん息、筋肉変性、悪液質、ライター症候群、I型糖尿病、II型糖尿病、骨吸収疾患、移植片対宿主反応、アルツハイマー病、発作、心筋梗塞、虚血再かん流傷害、アテローム性動脈硬化症、脳損傷、多発性硬化症、脳マラリア、敗血症、敗血症ショック、毒素性ショック症候群、熱、HIV-1、HIV-2、HIV-3、サイトメガロウイルス (CMV)、インフルエンザ、アデノウイルス、ヘルペスウイルス若しくは帯状ほう疹感染による筋痛、又はこれらの任意の組合せの治療に使用することができる。

30

【0403】

炎症関連障害の例は、結晶性でない限り、滑膜の炎症、例えば、滑膜炎の個々の形態のいずれかを含めた滑膜炎、特に滑液嚢滑膜炎及び化膿性滑膜炎である。かかる滑膜の炎症は、例えば、疾患、例えば、関節炎、例えば、骨関節炎、リウマチ様関節炎又は変形性関節炎の結果又はそれに付随して起こり得る。本発明は、さらに、腱画 (tendon insertion) 及び腱鞘の領域における関節又は移動装置の炎症、例えば、炎症性疾患又は症状の全身的治療に適用可能である。かかる炎症は、特に付着点内因症 (insertion endopathy)、筋筋膜症候群、腱筋炎 (tendomyosis) などの症状を含めて、例えば、疾患の結果又は疾患に付随して、さらに (本発明の広義には) 外科的介入に付随して起こり得る。本発明は、さらに、皮膚筋炎及び筋炎を含めた結合組織の炎症、例えば、炎症性疾患又は症状の治療にも適用可能である。

40

【0404】

本発明の化合物は、関節炎、アテローム性動脈硬化症、乾せん、血管腫、心筋の血管形成、冠血管及び大脳の側枝、虚血性肢血管形成 (limb angiogenesis)、創傷治癒、消化性潰瘍ヘリコバクター関連疾患、骨折、ネコひっかき熱、ルベオシス、血管新生緑内障、糖尿病性網膜症又は黄斑変性症に付随する網膜症などの網膜症などの病態に対する活性薬剤としても使用することができる。

50

【0405】

本発明の化合物は、糖尿病性網膜症、微小血管障害などの糖尿病性症状の治療にも有用である。

【0406】

本発明の化合物は、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患、炎症性とう痛、潰瘍性大腸炎、ぜん息、慢性閉塞性肺疾患、骨髄異形成症候群、内毒素ショック、慢性C型肝炎又はこれらの組合せの治療にも有用である。

【0407】

本発明は、タンパク質チロシンキナーゼ関連障害の治療を必要とする対象に、式I又は式IIの少なくとも1個の化合物を有効な量で投与する段階を含む、タンパク質チロシンキナーゼ関連障害を治療する方法も提供する。下記治療薬などの他の治療薬を、本方法において、本発明の化合物と併用することができる。本発明の方法においては、かかる他の治療薬は、本発明の化合物の投与前に、投与と同時に、又は投与後に、投与することができる。

10

【0408】

タンパク質チロシンキナーゼ関連障害の治療における本発明の化合物の使用は、これらだけに限定されないが、などのある範囲の障害の治療によって例示される。

【0409】

本発明は、タンパク質チロシンキナーゼの阻害剤である本発明の化合物の治療有効量を患者に投与することによって、かかる治療を必要としてもしなくても、アトピー性皮膚炎などの上記障害を治療する方法も提供する。

20

【0410】

さらに別の実施形態においては、本発明の化合物は、対象、一般には乳動物、典型的にはヒトにおけるTNF- α 、IL-1 β 、IL-6及びIL-8の1種類以上のレベルの減少、又は血しょう中濃度の低下に有用である。

【0411】

さらに別の実施形態においては、本発明の化合物は、式I又はIIの化合物の有効投与量を、典型的にはヒトである対象に投与することによって、対象におけるとう痛障害を治療するのに有用である。

【0412】

30

さらに別の実施形態においては、本発明の化合物は、式I又はIIの化合物の有効投与量を、典型的にはヒトである対象に投与して、グルカゴン拮抗物質効果をもたらすことによって、対象における糖尿病を治療するのに有用である。

【0413】

さらに別の実施形態においては、本発明の化合物は、式I又はIIの化合物の有効投与量を、典型的にはヒトである対象に投与することによって、対象におけるプロスタグランジン産生を減少させるのに有用である。

【0414】

さらに別の実施形態においては、本発明の化合物は、式I又はIIの化合物の有効量を、典型的にはヒトである対象に投与することによって、対象におけるシクロオキシゲナーゼ酵素活性を低下させるのに有用である。

40

【0415】

さらに別の実施形態においては、シクロオキシゲナーゼ酵素はCOX-2である。

【0416】

本発明の化合物は、ヒトの治療に有用であるのに加えて、ほ乳動物、げっ歯類などを含めた伴侶動物、外来動物及び家畜の獣医学的治療にも有用である。例えば、ウマ、イヌ及びネコを含めた動物を本発明の化合物を用いて治療することができる。

【0417】

処方及び使用方法

本明細書における疾患及び障害の治療は、例えば、とう痛、炎症などの予防治療を必要

50

とし得る対象（すなわち、動物、好ましくはほ乳動物、最も好ましくはヒト）に対する、本発明の化合物若しくはその薬剤塩又はどちらかの薬剤組成物の治療投与も含むものとする。治療は、対象（すなわち、動物、好ましくはほ乳動物、最も好ましくはヒト）に対する本発明の化合物若しくはその薬剤塩又はどちらかの薬剤組成物の予防的投与も包含する。一般に、対象は、免許を受けた医師及び／又は公認の開業医によって最初に診断され、本発明の化合物又は組成物の投与による予防処置及び／又は治療処置の投薬計画が示唆され、推奨され、又は処方される。

【0418】

投与する化合物の量並びに本発明の化合物及び／又は組成物を用いてTNF- α 、IL-1、IL-6及びIL-8媒介性疾患、癌及び／又は高血糖を治療する投与計画は、対象の年齢、体重、性別及び健康状態、疾患のタイプ、疾患の重症度、投与経路及び頻度並びに使用する個々の化合物を含めて種々の要因に応じて決まる。したがって、投与計画は、広範に変わり得るが、常法に従い標準方法によって決定することができる。約0.01から500mg/kg、有利には約0.01から約50mg/kg、より有利には約0.01から約30mg/kg、さらに有利には約0.1から約10mg/kg、さらに有利には約0.25から約1mg/kg体重の1日量が適切であり得、本明細書に開示するすべての使用方法に有用であるはずである。1日量は1日当たり1回から4回投与することができる。

10

【0419】

記載の方法においては、本発明の化合物のみを投与することも可能であるが、通常投与される化合物は、薬剤組成物中の活性成分として存在する。したがって、本発明の別の実施形態においては、薬剤として許容される担体と組み合わせた本発明の化合物を含む薬剤組成物を提供する。薬剤として許容される担体としては、本明細書に記載の希釈剤、賦形剤、アジュバントなど（本明細書では「担体」材料と総称する。）及び、必要に応じて、他の活性成分が挙げられる。本発明の薬剤組成物は、本発明の化合物の有効量又は本発明の化合物の有効投与量を含み得る。本発明の化合物の有効投与量は、化合物の有効量未満の量、有効量と等量、有効量を超える量、例えば、錠剤、カプセル剤などの2種類以上の単位製剤（unit dosage）が化合物の有効量の投与に必要とされる薬剤組成物、又は組成物の一部を投与することによって化合物の有効量が投与される、散剤、液剤などの複数回投与薬剤組成物を含む。

20

30

【0420】

本発明の化合物は、任意の適切な経路によって、好ましくはかかる経路に適合した薬剤組成物の形で、かつ意図する治療に有効な用量で、投与することができる。本発明の化合物及び組成物は、例えば、薬剤として許容される従来の担体、アジュバント及びビヒクルを含む単位用量製剤として、経口、粘膜、局所、直腸投与することができ、吸入スプレーなどによって肺投与することができ、又は血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、胸骨内を含めて親らしく（parentally）投与することができ、注入技術によって投与することができる。

【0421】

経口投与の場合には、本薬剤組成物を、例えば、錠剤、カプセル剤、懸濁液剤又は液剤とすることができる。本薬剤組成物は、活性成分の特定量を含む単位用量の形で好ましくは調製される。かかる単位用量の例は錠剤又はカプセル剤である。例えば、錠剤又はカプセル剤は、約1から2000mg、有利には約1から500mg、典型的には約5から150mgの活性成分を含み得る。ヒト又は他のほ乳動物に適切な1日量は、患者の症状や他の要因に応じて広範に変わり得るが、やはり常法及び慣行によって決定することができる。

40

【0422】

治療のために、本発明の活性化合物を、通常は、指定の投与経路に適切な1種類以上のアジュバント又は「賦形剤」と組み合わせる。投与回数基準（per dose basis）で経口投与する場合には、本化合物を、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、

50

アルカンカルボン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸及び硫酸のナトリウム及びカルシウム塩、ゼラチン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン及び／又はポリビニルアルコールと混合して、最終製剤を形成することができる。例えば、活性化化合物及び賦形剤は、簡便な投与用に、公知の一般に容認された方法によって錠剤化又は封入することができる。適切な剤形の例としては、丸剤、錠剤、軟及び硬ゲルカプセル剤、トローチ剤、経口可溶性剤形、その遅延又は制御放出剤形が挙げられる。特に、カプセル剤又は錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの1種類以上の制御放出剤を、活性化化合物との分散系 (dispersion) として含むことができる。

【0423】

10

乾せんや他の皮膚症状の場合には、本発明の化合物の局所用製剤を患部に1日2回から4回塗布することが好ましいことがある。局所投与に適切な剤形としては、皮膚への浸透に適切な液体又は半液体製剤（例えば、リニメント剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム剤、ペースト剤、懸濁液剤など）、眼、耳又は鼻への投与に適切な滴薬などが挙げられる。本発明の化合物の活性成分の適切な局所投与量は0.1mgから150mgであり、1日1回から4回、好ましくは1回又は2回投与される。局所投与の場合、活性成分は、製剤の0.001%から10%w/w、例えば1重量%から2重量%とすることができる。活性成分は、10%w/wとすることもできるが、好ましくは製剤の5%w/w以下であり、より好ましくは0.1%から1%である。

【0424】

20

活性成分は、軟膏剤として処方するときには、パラフィン又は水溶性軟膏基剤と併用し得る。或いは、活性成分は、水中油型クリーム基剤と一緒にクリーム剤として処方することができる。必要に応じて、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、マンニトール、ソルビトール、グリセリン、ポリエチレングリコール、これらの混合物などの多価アルコールの少なくとも30%w/wを含み得る。局所製剤は、望ましくは、活性成分を皮膚又は他の患部を通して吸収又は浸透しやすくする化合物を含むことができる。かかる皮膚浸透促進剤の例としては、DMSO及び関係する類似体が挙げられる。

【0425】

本発明の化合物は、経皮装置によって投与することもできる。経皮投与は、貯蔵・多孔質膜タイプ又は固体マトリックスタイプのパッチを用いて実施することが好ましい。どちらの場合も、活性剤は、貯蔵部又はマイクロカプセルから膜を経由して、レシピエントの皮膚又は粘膜に接触している活性剤浸透性接着剤中に連続して送達される。活性剤が皮膚を通して吸収される場合には、制御された所定流量の活性剤がレシピエントに投与される。マイクロカプセルの場合には、封入剤は膜としても機能し得る。

30

【0426】

本発明のエマルジョン剤の油相は、公知成分から公知の方法によって構成し得る。油相は単に乳化剤しか含まなくてもよいが、少なくとも1種類の乳化剤と、脂肪、油又は脂肪と油の両方との混合物を含むこともできる。親水性乳化剤は、安定剤として作用する親油性乳化剤と一緒に含まれることが好ましい。油と脂肪の両方を含むことも好ましい。全体として、安定剤を含む乳化剤も安定剤を含まない乳化剤もいわゆる乳化ロウを形成し、このロウは油及び脂肪と一緒に、クリーム製剤の油分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を構成する。本発明の製剤に使用するのに適切な乳化剤及びエマルジョン安定剤としては、例えば、Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリンの単体又はワックスとの組合せ、当分野で周知の他の材料などが挙げられる。

40

【0427】

薬剤エマルジョン製剤に使用される可能性がある大部分の油に対する本活性化化合物の溶解性は極めて低いので、本製剤に適切な油又は脂肪は、所望の表面特性が得られるかどうかに基づいて選択される。すなわち、クリーム剤は、好ましくは、チューブ又は他の容器

50

から漏れないように適切な粘ちゅう性を有し、脂じみておらず、非汚染性であり、洗浄可能な製品とすべきである。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、分枝鎖エステルの混合物など、直鎖又は分枝鎖の一塩基性又は二塩基性のアルキルエステルを使用することができる。これらのアルキルエステルは、必要な諸特性に応じて、単独で、又は組み合わせて、使用することができる。或いは、白色軟質パラフィン及び／又は流動パラフィン又は他の鉱物油などの高融点脂質を使用することができる。

【0428】

非経口投与製剤は、水性又は非水性の等張性無菌注射液剤又は懸濁液剤であり得る。これらの溶液及び懸濁液は、経口投与製剤用に挙げた担体若しくは希釈剤の1種類以上を用いて、又は他の適切な分散剤若しくは湿潤剤及び懸濁剤を用いて、無菌粉末若しくは顆粒から調製することができる。本化合物は、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、コーン油、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、トラガカントゴム及び／又は種々の緩衝剤に溶解し得る。他のアジュバント及び投与形態も薬剤分野では周知である。活性成分は、食塩水、デキストロース若しくは水を含めた適切な担体と一緒に、又はシクロデキストリン（すなわち、Captisol）、共溶媒可溶化（すなわち、プロピレングリコール）若しくはミセル可溶化（すなわち、Tween 80）と一緒に組成物として注射投与することもできる。

【0429】

無菌注射用製剤は、無毒の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒の無菌注射液又は懸濁液、例えば1, 3-ブタンジオール溶液とすることもできる。使用可能な許容されるビヒクル及び溶媒は、水、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液である。また、無菌不揮発性油は、溶媒又は懸濁媒体として従来使用されている。この目的で、合成モノ又はジグリセリドを含めて、あらゆる無刺激性不揮発性油を使用することができる。また、オレイン酸などの脂肪酸も注射用製剤に使用することができる。

【0430】

活性成分は、食塩水、デキストロース又は水を含めて、適切な担体を含む組成物として注射投与することもできる。1日当たりの非経口投与計画は、約0.1から約30mg/kg全体重、好ましくは約0.1から約10mg/kg、より好ましくは約0.25mg/kgから1mg/kgである。

【0431】

肺投与の場合には、薬剤組成物は、乾燥粉末エアゾール剤を含めて、エアゾール剤の形で、又は吸入器を用いて、投与することができる。

【0432】

薬物の直腸投与用坐剤は、常温では固体であるが、直腸温度では液体であり、したがって直腸内で溶融して薬物を放出する、カカオ脂、ポリエチレングリコールなどの適切な非刺激性賦形剤と薬物を混合することによって調製することができる。

【0433】

本薬剤組成物は、滅菌などの従来の製薬操作に供することができ、及び／又は防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤などの従来のアジュバントを含むことができる。さらに、錠剤及び丸剤は、腸溶コーティングによって調製することもできる。かかる組成物は、湿潤剤、甘味剤、香味料、芳香剤などのアジュバントを含むこともできる。

【0434】

したがって、本発明のさらに別の実施形態においては、ある量の式I又はIIの化合物と、薬剤として許容される担体とを組み合わせて、医薬品を製造することを含む、医薬品の製造方法を提供する。

【0435】

さらに別の実施形態においては、ある量の式I又はIIの化合物と、薬剤として許容される担体とを組み合わせて、医薬品を製造することを含む、炎症治療用医薬品の製造方法

10

20

30

40

50

を提供する。

【0436】

併用

本発明の化合物は、単独の活性薬剤として服用又は投与することができるが、本発明の1種類以上の化合物又は他の薬剤と併用することもできる。治療薬は、組合せとして投与するときには、同時に投与される、若しくは異なる時間で逐次投与される、別個の組成物として処方することができ、又は単一組成物として投与することができる。

【0437】

本発明の化合物と別の薬剤の使用を規定する際の「併用療法」という句は、これらの活性薬剤を一定の比で含む単一カプセル剤、各薬剤に対する複数の別個のカプセル剤など、薬物組合せの有益な効果をもたらす投薬計画における各薬剤の逐次投与を包含し、これらの薬剤の実質的な同時投与も同様に包含するものとする。

10

【0438】

具体的には、本発明の化合物の投与は、TNF- α 、IL-1、IL-6及びIL-8媒介性疾患、癌及び／又は高血糖の予防又は治療において、当業者に公知のさらに別の療法と併用することができる。

【0439】

一定用量として処方する場合には、かかる組合せ生成物は、本発明の化合物を許容される投与量範囲内で使用する。式I及びIIの化合物は、組合せ処方が不适当であるときには、公知の抗炎症薬と逐次的に投与することもできる。本発明は、投与順序を限定しない。すなわち、本発明の化合物は、公知の抗炎症薬の投与前に、投与と同時に、又は投与後に投与することができる。

20

【0440】

本発明の化合物は、CDK阻害剤を含めた他のキナーゼ阻害剤、TNF阻害剤、メタロマトリックス (metallo matrix) プロテアーゼ阻害剤 (MMP)、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ及びエトリコキシブを含めたCOX-2阻害剤、NSAID、SOD模倣物、 $\alpha_v\beta_3$ 阻害剤などの抗腫瘍薬との併用療法に使用することもできる。

【0441】

上記は、本発明の単なる説明に過ぎず、開示した化合物、組成物及び方法に本発明を限定するものではない。当業者に明白である変形形態及び変更形態も、添付した特許請求の範囲に規定される本発明の範囲及び本質に包含されるものとする。当業者は、本発明の基本的特徴を上記説明から容易に確認することができ、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、本発明を種々変更及び改変して多様な用途及び条件に適合させることができる。本明細書に列挙するすべての特許及び他の刊行物を参照によりその全体を本明細書に援用する。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 409/04 (2006.01)
 C 0 7 D 413/04 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 487/08 (2006.01)
 C 0 7 D 491/08 (2006.01)
 C 0 7 D 491/113 (2006.01)
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/502 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5386 (2006.01)
 A 6 1 K 31/541 (2006.01)
 A 6 1 K 31/551 (2006.01)
 A 6 1 K 31/553 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/02 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 19/06 (2006.01)
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 31/14 (2006.01)
 A 6 1 P 33/02 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 409/04
 C 0 7 D 413/04
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 471/04 1 0 1
 C 0 7 D 471/04 1 0 2
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 Z
 C 0 7 D 471/04 1 1 9
 C 0 7 D 487/08
 C 0 7 D 491/08
 C 0 7 D 491/113
 C 0 7 D 498/04 1 0 5
 A 6 1 K 31/502
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/5386
 A 6 1 K 31/541
 A 6 1 K 31/551
 A 6 1 K 31/553
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/02
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 19/06
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 31/00
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/14
 A 6 1 P 33/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 タスカー, アンドリユー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 3 0 6 5、シミ・バレー、グラニット・ヒルズ・ストリート
 ・5 6 1

- (72)発明者 チヤン, タワイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・91362、サウザンド・オークス、ブレイジング・スター・
ドライブ・3030
- (72)発明者 ツアオ, クォー・チヤン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・91320、サウザンド・オークス、ピア・リオ・4235
- (72)発明者 チヤクラバルチ, パーサ・プラティム
アメリカ合衆国、カリフォルニア・91320、ニューベリー・パーク、ピア・パシフィカ・120
- (72)発明者 フオルシー, ジエイムズ・リチャード
アメリカ合衆国、カリフォルニア・93021、ムーアパーク、ホリーグレン・コート・4943
- (72)発明者 ハーバリツチ, ブラッドリー・ジエイ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・91320、ニューベリー・パーク、ラモナ・ドライブ・1197
- (72)発明者 ハンゲート, ランダル・ダブリュー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・93010、カマリロ、ウエスト・ハイランド・ドライブ・640
- (72)発明者 ペタス, リビング・エイチ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・91360、サウザンド・オークス、ビツグ・クラウド・サークル・3309
- (72)発明者 リード, アンソニー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・93035、オックスナード、ペニンシュラ・ロード・3101、ナンバー・304
- (72)発明者 ルザサ, ロバート・エム
アメリカ合衆国、カリフォルニア・93003、ベンチュラ、ケネディー・アベニュー・160
- (72)発明者 シヤム, ケルビン・ケイ・シー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・91362、サウザンド・オークス、ラ・カサ・コート・3111
- (72)発明者 テーマン, マヤ・シー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・93001、ベンチュラ、ボーリ・177
- (72)発明者 シュイ, シミン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・93117、ゴレタ、ウイロー・スプリングス・レイン・84、ナンバー・201

審査官 鳥居 福代

- (56)参考文献 国際公開第2004/099177 (WO, A1)
特開平06-228108 (JP, A)
特開昭60-255777 (JP, A)
国際公開第2005/012241 (WO, A1)
特開平10-330377 (JP, A)
特表2001-526270 (JP, A)
特開2000-191659 (JP, A)
特開平10-007572 (JP, A)
国際公開第2002/009681 (WO, A1)
特開2000-204080 (JP, A)
特開平08-225541 (JP, A)
OKA, Y. et al., Syntheses of N-heterocyclic compounds. XXV. Syntheses of pyrido[3,4-d]pyridazine derivatives. 2, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1975年, Vol.23, No.10, p.2239-2250
C.G.WERMUTH 編, 長瀬博 監訳, 最新 創薬化学 上巻, 株式会社 テクノミック, 1998年,

p.243

YAKABE,T. et al., HPLC determination of catecholamines based on precolumn derivatization with 6-aminomethylphthalhydrazide followed by chemiluminescence detection, Analytical Sciences, 2002年, Vol.18, No.12, p.1375-1378

YOSHIDA,S. et al., Synthesis of All-Aromatic Phthalazinone-Containing Polymers by a Novel N-C Coupling Reaction, Macromolecules, 1997年, Vol.30, No.8, p.2254-2261

ZHANG,Y. et al., Tetranuclear, Hexanuclear, and Octanuclear Copper(II) Complexes of a Series of Novel Dendritic Poly(phthalazine) Ligands, Inorganic Chemistry, 1995年, Vol.34, No.23, p.5870-5877

TSUDA,T. et al., Synthesis of pyrazino[2,3-d]pyridazines and their bioactivities, 日本農薬学会誌, 1989年, 第14巻第1号, p.75-77

NISHIKAWA,K. et al., Structure-activity relations of the diuretic activity of triaza- and tetraazaphthalene compounds, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1976年, Vol.24, No.9, p.2057-2077

SASAMOTO,K. et al., A new chemiluminogenic substrate for N-acetyl- β -D-glucosaminidase, 4'-(6'-diethylaminobenzofuranyl)phthalylhydrazido-N-acetyl- β -D-glucosaminide, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1991年, Vol.39, No.2, p.411-416

MIYAKE,A. et al., Syntheses of N-heterocyclic compounds. XXIV. Oxidation of dihydrotetraazaphthalene derivatives, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1975年, Vol.23, No.7, p.1505-1510

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

Caplus/REGISTRY (STN)