

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5511680号  
(P5511680)

(45) 発行日 平成26年6月4日(2014.6.4)

(24) 登録日 平成26年4月4日(2014.4.4)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07D 471/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 471/04	120
<b>A61K 31/4985</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/4985	
<b>A61K 31/5377</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 31/5377	
<b>A61P 1/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 1/04	
<b>A61P 17/02</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 17/02	

請求項の数 45 (全 253 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-538900 (P2010-538900)  
 (86) (22) 出願日 平成20年12月19日(2008.12.19)  
 (65) 公表番号 特表2011-506591 (P2011-506591A)  
 (43) 公表日 平成23年3月3日(2011.3.3)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2008/004208  
 (87) 国際公開番号 W02009/077766  
 (87) 国際公開日 平成21年6月25日(2009.6.25)  
 審査請求日 平成23年11月14日(2011.11.14)  
 (31) 優先権主張番号 61/015,019  
 (32) 優先日 平成19年12月19日(2007.12.19)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 598176569  
 キャンサー・リサーチ・テクノロジー・リ  
 ミテッド  
 CANCER RESEARCH TEC  
 HNOLOGY LIMITED  
 英国イーシー1ブイ・4エイティ、ロンド  
 ン、セント・ジョン・ストリート407番  
 (73) 特許権者 504052958  
 ザ インスティテュート オブ キャンサ  
 ー リサーチ, ロイヤル キャンサー ホ  
 スピタル  
 イギリス国 エスタブリユ7 3アールピ  
 ー グレーター ロンドン, ロンドン, オ  
 ールド ブロンプトン ロード 123

最終頁に続く

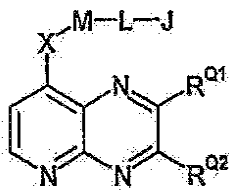
(54) 【発明の名称】 ピリド [2, 3-B] ピラジン-8-置換化合物及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の式

【化1】



[式中、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1X</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>1</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>R A</sup> R<sup>R B</sup> であり；

それぞれの - R<sup>1</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 6 アルキルであって、置換されていないか又は - OH、- OR<sup>11</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>11</sup>、及び - NR<sup>11</sup><sub>2</sub> から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換されており、それぞれの - R<sup>11</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 3 アルキルであり；

それぞれの - R<sup>1X</sup> は、独立して、- F、- Cl、- Br、及び - I から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；及び

-  $\text{NR}^{\text{R}^{\text{A}}}\text{R}^{\text{R}^{\text{B}}}$  は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、飽和脂肪族  $\text{C}_{1-4}$  アルキルから選択される 1 個又はそれ以上の基で場合により置換されており；

-  $\text{R}^{\text{Q}^2}$  は、独立して、- H、-  $\text{R}^2$ 、-  $\text{R}^{2\text{X}}$ 、- Cl、- OH、-  $\text{OR}^2$ 、-  $\text{OR}^{2\text{X}}$ 、- SH、-  $\text{SR}^2$ 、-  $\text{NH}_2$ 、-  $\text{NHR}^2$ 、-  $\text{NR}^{2_2}$ 、又は -  $\text{NR}^{\text{R}^{\text{C}}}\text{R}^{\text{R}^{\text{D}}}$  であり；

それぞれの -  $\text{R}^2$  は、独立して、飽和脂肪族  $\text{C}_{1-6}$  アルキルであって、置換されていないか又は - OH、-  $\text{OR}^{2_2}$ 、-  $\text{NH}_2$ 、-  $\text{NHR}^{2_2}$ 、及び -  $\text{NR}^{2_2}$  から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換されており、それぞれの -  $\text{R}^{2_2}$  は、独立して、飽和脂肪族  $\text{C}_{1-3}$  アルキルであり；

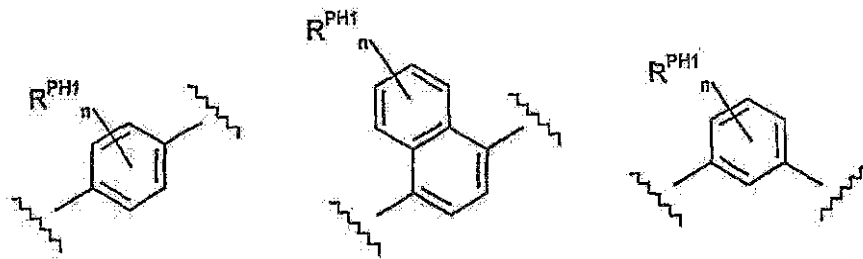
それぞれの -  $\text{R}^{2\text{X}}$  は、独立して、- F、- Cl、- Br、及び - I から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり；及び

-  $\text{NR}^{\text{R}^{\text{C}}}\text{R}^{\text{R}^{\text{D}}}$  は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、飽和脂肪族  $\text{C}_{1-4}$  アルキルから選択される 1 個又はそれ以上の基で場合により置換されており；

- X - は、独立して、- O -、- S -、- S(=O) -、又は - S(=O)<sub>2</sub> - であり；

- M - は、独立して、

【化 2】



[ 式中、

それぞれの n は、独立して、0、1 又は 2 であり；及び

それぞれの  $\text{R}^{\text{PH}1}$  は、独立して、- F、- Cl、- Br、- I、-  $\text{R}^3$ 、-  $\text{R}^{3\text{Y}}$ 、-  $\text{CF}_3$ 、- OH、-  $\text{OR}^3$ 、-  $\text{OCF}_3$ 、-  $\text{NH}_2$ 、-  $\text{NHR}^3$ 、-  $\text{NR}^{3_2}$ 、- CN、- SH、又は -  $\text{SR}^3$  であり；

それぞれの -  $\text{R}^3$  は、独立して、飽和脂肪族  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであって、それぞれの -  $\text{R}^{3\text{Y}}$  は、独立して、脂肪族  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル又は脂肪族  $\text{C}_{2-6}$  アルキニルである ] から選択され；

J - L - は、独立して、

J -  $\text{NR}^{\text{N}^1}$  - C(=Y) -  $\text{NR}^{\text{N}^1}$  -、

J -  $\text{NR}^{\text{N}^1}$  - C(=Y) -、及び

J - C(=Y) -  $\text{NR}^{\text{N}^1}$  -、

から選択され；

それぞれの -  $\text{R}^{\text{N}^1}$  は、独立して、- H 又は飽和脂肪族  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり；及び

それぞれの = Y は、独立して、= O 又は = S であり；及び

- J は、独立して、フェニル又は  $\text{C}_{5-6}$  ヘテロアリールであって、

- F、- Cl、- Br、- I、-  $\text{CF}_3$ 、-  $\text{OCF}_3$ 、

-  $\text{R}^4$ 、-  $\text{R}^{4\text{S}}$ 、-  $\text{R}^{4\text{A}}$ 、-  $\text{R}^{4\text{B}}$ 、-  $\text{R}^{4\text{C}}$ 、-  $\text{L}^4$  -  $\text{R}^{4\text{C}}$ 、- Ar、-  $\text{L}^4$

- Ar、

- OH、-  $\text{OR}^4$ 、-  $\text{L}^4$  - OH、-  $\text{L}^4$  -  $\text{OR}^4$ 、- O -  $\text{L}^4$  - OH、- O -  $\text{L}^4$  -  $\text{OR}^4$ 、

-  $\text{OR}^{4\text{C}}$ 、- O -  $\text{L}^4$  -  $\text{R}^{4\text{C}}$ 、- OAr、- O -  $\text{L}^4$  - Ar、

- SH、-  $\text{SR}^4$ 、- CN、-  $\text{NO}_2$ 、

10

20

30

40

50

- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>4 S S</sup>、- R<sup>N</sup>、  
 - L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- L<sup>4</sup>-NHR<sup>4 S S</sup>、- L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>、  
 - O-L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- O-L<sup>4</sup>-NHR<sup>4 S S</sup>、- O-L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>、  
 - NH-L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- NH-L<sup>4</sup>-NHR<sup>4 S S</sup>、- NH-L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>、  
 - NR<sup>4</sup>-L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- NR<sup>4</sup>-L<sup>4</sup>-NHR<sup>4 S S</sup>、及び- NR<sup>4</sup>-L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>

から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されており；

それぞれの - R<sup>4</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

それぞれの - R<sup>4 S S</sup> は、独立して、- OH、- OR<sup>4 S S</sup>、- C(=O)OH、- C(=O)OR<sup>4 S S</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>4 S S</sup>、- N(R<sup>4 S S</sup>)<sub>2</sub>、- R<sup>N</sup>、- C(=O)NH<sub>2</sub>、- C(=O)NHR<sup>4 S S</sup>、- C(=O)N(R<sup>4 S S</sup>)<sub>2</sub>、及び - C(=O)R<sup>N</sup> から選択される1個又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

それぞれの - R<sup>4 A</sup> は、独立して、脂肪族 C<sub>2-6</sub> アルケニルであり；

それぞれの - R<sup>4 B</sup> は、独立して、脂肪族 C<sub>2-6</sub> アルキニルであり；

それぞれの - R<sup>4 C</sup> は、独立して、- F、- R<sup>5</sup>、- OH、- OR<sup>5</sup>、- CF<sub>3</sub>、及び - OCF<sub>3</sub> から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換された飽和 C<sub>3-6</sub> シクロアルキルであり；

それぞれの - L<sup>4</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1-4</sub> アルキレンであり；

それぞれの - Ar は、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>5</sup>、- OH、- OR<sup>5</sup>、- C F<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、及び - S(=O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup> から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されたフェニル又は C<sub>5-6</sub> ヘテロアリールであり；

それぞれの - R<sup>4 S S</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1-4</sub> アルキルであり；

それぞれの - R<sup>N</sup> は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、飽和脂肪族 C<sub>1-4</sub> アルキルから選択される1個又はそれ以上の基で場合により置換されており；及び

それぞれの - R<sup>5</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1-4</sub> アルキルである]

で表される化合物群から選択される化合物並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物。

#### 【請求項2】

- R<sup>Q 1</sup> が、独立して、- H、- OH、- Me、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>Br、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、- NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、ピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノであり

- R<sup>Q 2</sup> が、独立して、- H、- OH、- Me、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>Br、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、- NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、ピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項3】

- R<sup>Q 1</sup> が、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1 X</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1 X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>1 2</sup>、又は - NR<sup>R A</sup>R<sup>R B</sup> であり；及び

- R<sup>Q 2</sup> が、独立して、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2 X</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2 X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>2 2</sup>、又は - NR<sup>R C</sup>R<sup>R D</sup> であるか

；  
又は

- R<sup>Q 1</sup> が、独立して、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1 X</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1 X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>1 2</sup>、又は - NR<sup>R A</sup>R<sup>R B</sup> であり；

及び

- R<sup>Q 2</sup> が、独立して、- H、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2 X</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2 X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>2 2</sup>、又は - NR<sup>R C</sup>R<sup>R D</sup> である、

10

20

30

40

50

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

- R<sup>Q1</sup> が、- OH であり；及び  
 - R<sup>Q2</sup> が、独立して、- H、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、ピペラジノ、又は N - メチル - ピペラジノであるか；  
 又は

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、- H、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、ピペラジノ、又は N - メチル - ピペラジノであり；及び  
 - R<sup>Q2</sup> が、- OH である、

請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 5】

- R<sup>Q1</sup> が、- Me 又は - NH<sub>2</sub> であり；及び  
 - R<sup>Q2</sup> が、- OH であるか；  
 又は

- R<sup>Q1</sup> が、- OH であり；及び  
 - R<sup>Q2</sup> が、- Me 又は - NH<sub>2</sub> である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

- R<sup>Q1</sup> が、- OH であり、及び  
 - R<sup>Q2</sup> が、- H である、

請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 7】

- R<sup>Q1</sup> が、- H であり、及び  
 - R<sup>Q2</sup> が、- OH である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

- R<sup>Q1</sup> が、- OH であり、及び  
- R<sup>Q2</sup> が、- OH である、

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、- H、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、ピペラジノ、又は N - メチル - ピペラジノであり；及び  
 - R<sup>Q2</sup> が、独立して、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、ピペラジノ、又は N - メチル - ピペラジノであるか；

又は

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、ピペラジノ、又は N - メチル - ピペラジノであり；及び  
 - R<sup>Q2</sup> が、独立して、- H、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、ピペラジノ、又は N - メチル - ピペラジノである、

請求項 1 に記載の化合物。

40

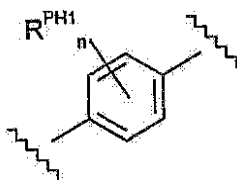
【請求項 10】

- X - が、独立して、- O - である、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

- M - が、独立して、

【化 3】



50

[ 式中、

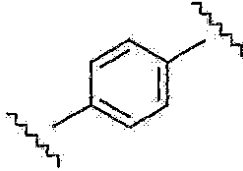
それぞれの - R<sup>P H 1</sup> が、独立して、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>3</sup>、- OH、- OR<sup>3</sup>、- SH、又は - SR<sup>3</sup> であり；それぞれの - R<sup>3</sup> が、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルである ]

である、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 2】

- M - が、独立して、

【化 4】



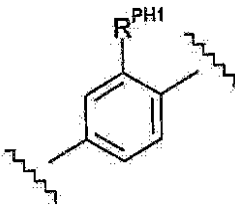
10

である、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 3】

- M - が、独立して、

【化 5】



20

[ 式中、

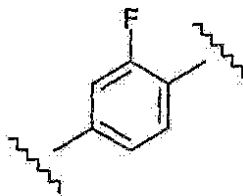
それぞれの - R<sup>P H 1</sup> が、独立して、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>3</sup>、- OH、- OR<sup>3</sup>、- SH、又は - SR<sup>3</sup> であり；それぞれの - R<sup>3</sup> が、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルである ]

である、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 4】

- M - が、独立して、

【化 6】



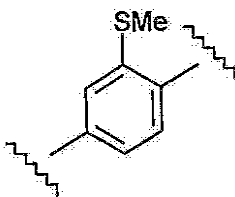
30

である、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 5】

- M - が、独立して、

【化 7】



40

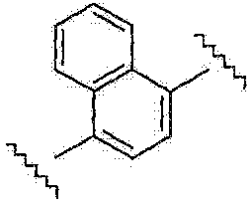
である、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 6】

- M - が、独立して、

50

## 【化 8】



である、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 17】

- J - L - が、独立して、
- J - NH - C(=O) - NH、
- J - NH - C(=O) - 、及び
- J - C(=O) - NH -

10

から選択される、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 18】

J - L - が、独立して、J - NH - C(=O) - NH - である、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 19】

- J が、独立して、フェニルであり、さらには場合により置換されている、請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の化合物。

20

## 【請求項 20】

- J が、独立して、ピラゾリルであり、さらには場合により置換されている、請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 21】

- J が、独立して、1H - ピラゾール - 5 - イルであり、さらには場合により置換されている、請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 22】

- J が、独立して、ピリジルであり、さらには場合により置換されている、請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 23】

- J が、独立して、ピリド - 3 - イルであり、さらには場合により置換されている、請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の化合物。

30

## 【請求項 24】

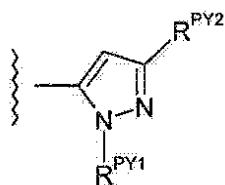
- J が、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>4</sup>、- OH、- OR<sup>4</sup>、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、及び - Ph から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、それぞれの - R<sup>4</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；及びそれぞれの - Ph は、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>5</sup>、- OH、- OR<sup>5</sup>、- CF<sub>3</sub>、及び - OCF<sub>3</sub> から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されたフェニルを表わし、それぞれの - R<sup>5</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 4 アルキルである、請求項 1 ~ 23 のいずれかに記載の化合物。

40

## 【請求項 25】

- J が、独立して、

## 【化 9】



[ 式中、

50

- R<sup>PY1</sup> は、独立して、フェニル又はピリジルであり、さらには - F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>5</sup>、- OH、- OR<sup>5</sup>、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub> から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、それぞれの - R<sup>5</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；

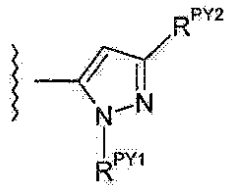
- R<sup>PY2</sup> は、独立して、- R<sup>4</sup> である]

である、請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 26】

- J が、独立して、

【化 10】



10

[ 式中、

- R<sup>PY1</sup> は、独立して、フェニルであり、さらには - F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>5</sup>、- OH、- OR<sup>5</sup>、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub> から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、それぞれの - R<sup>5</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；

- R<sup>PY2</sup> は、独立して、- R<sup>4</sup> である]

である、請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 27】

- R<sup>PY1</sup> が、独立して、フェニルであり、さらには - F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>5</sup>、- OH、及び - OR<sup>5</sup> から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換され、- R<sup>5</sup> が、- Me である請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

- R<sup>PY1</sup> が、独立して、フェニルであり、さらには - R<sup>5</sup> (ここで、- R<sup>5</sup> は - Me である) から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている、請求項 26 に記載の化合物。

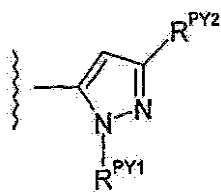
【請求項 29】

- R<sup>PY2</sup> が、独立して、- tBu である、請求項 25 ~ 28 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 30】

- J が、独立して、

【化 11】



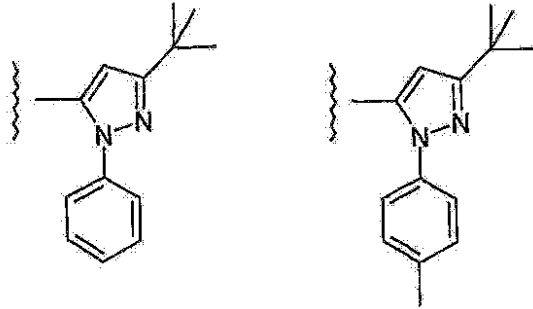
40

である、請求項 25 ~ 29 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 31】

- J が、独立して、

## 【化12】



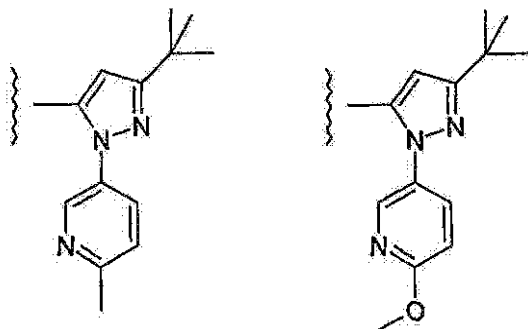
10

から選択される、請求項1～18のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項32】

- J が、独立して、

## 【化13】



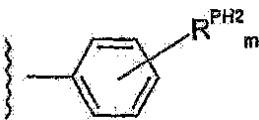
20

から選択される、請求項1～18のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項33】

- J が、独立して、

## 【化14】



30

[ 式中、

m は、独立して、0、1、又は2であり；

それぞれの  $-R^{PH2}$  は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^4$ 、 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-CF_3$ 、又は  $OCF_3$  であり、それぞれの  $-R^4$  は、独立して、飽和脂肪族  $C_{1-4}$  アルキルである ]

である、請求項1～18のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項34】

それぞれの  $-R^{PH2}$  が、存在している場合は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-tBu$ 、 $-CF_3$ 、又は  $OCF_3$  である、請求項33に記載の化合物。

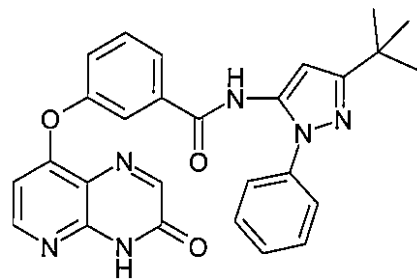
40

## 【請求項35】

以下の化合物群、並びにそれらの薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される、請求項1に記載の化合物。

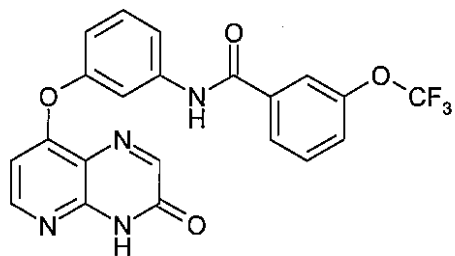


## 【化 1 5】



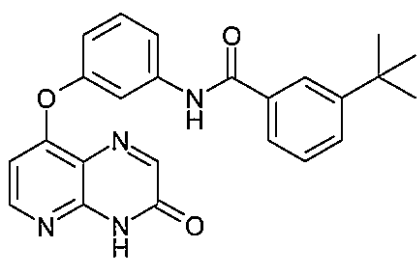
(AA-001),

10



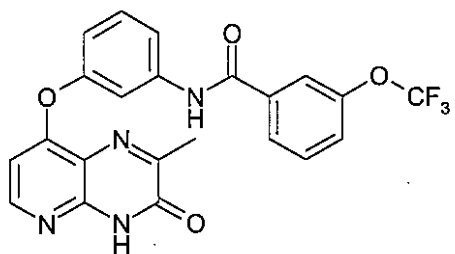
(AA-002),

20



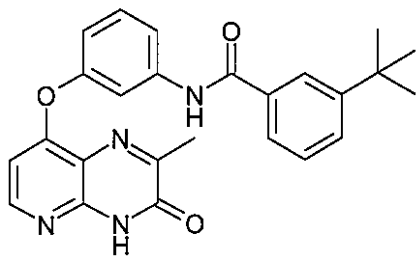
(AA-003),

30

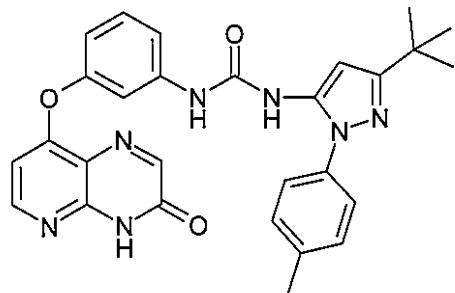


(AA-004),

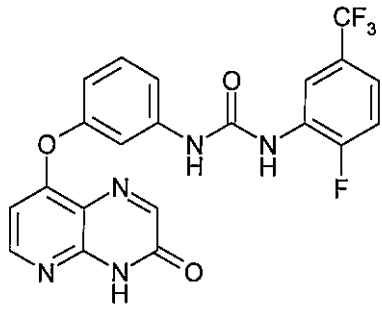
40



(AA-005),

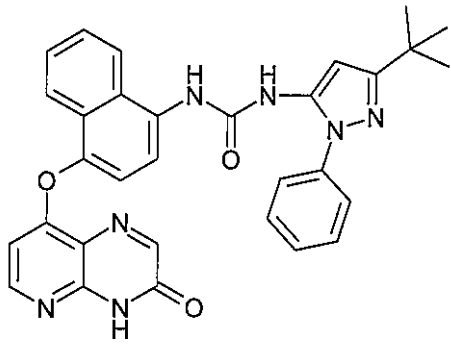


(AA-006),



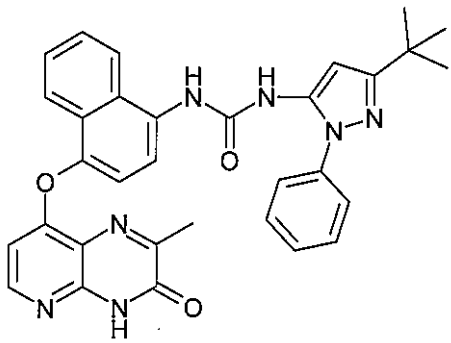
(AA-007),

10



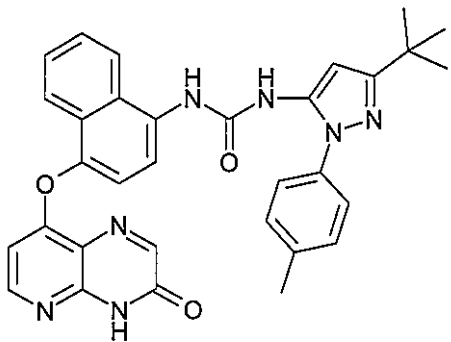
(AA-008),

20



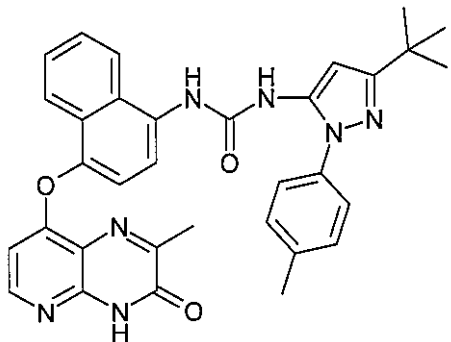
(AA-009),

30

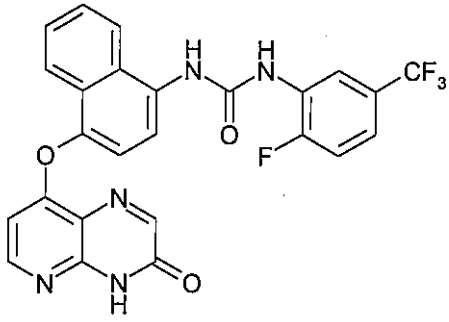


(AA-010),

40

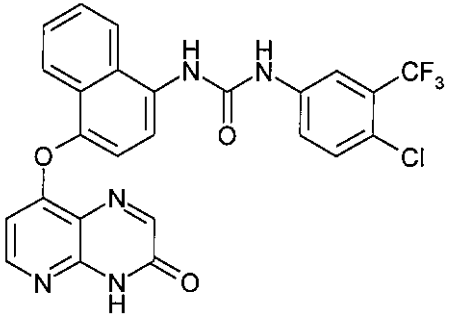


(AA-011),



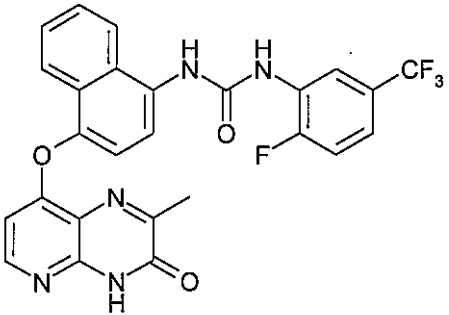
(AA-012),

10



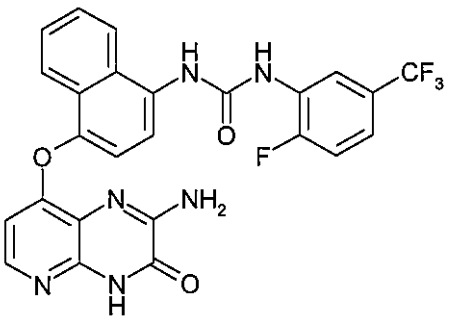
(AA-013),

20



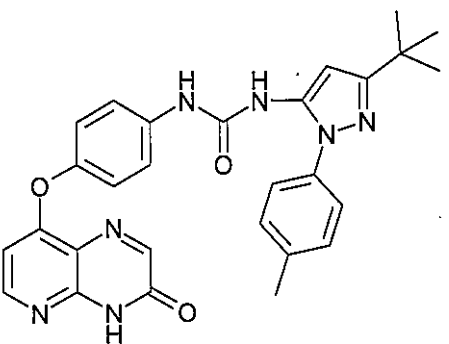
(AA-014),

30

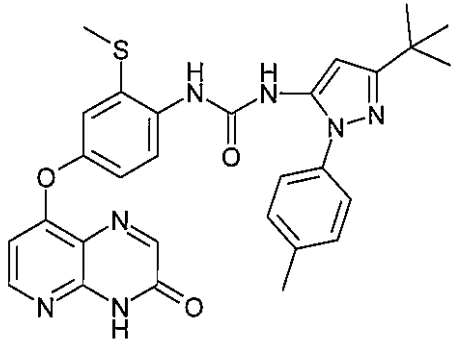


(AA-015),

40

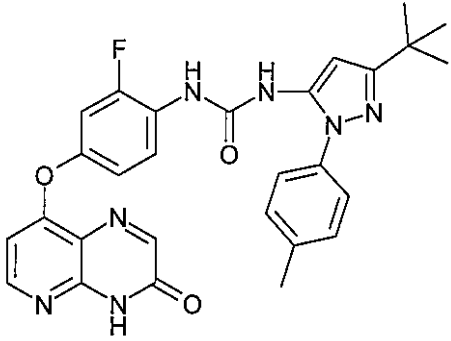


(AA-016),



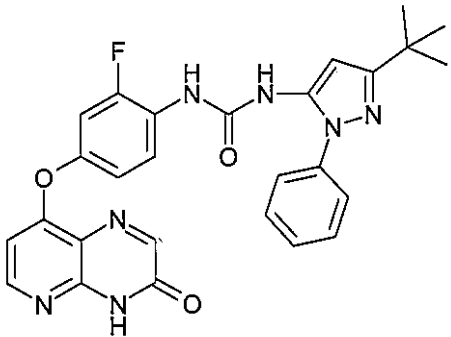
(AA-017),

10



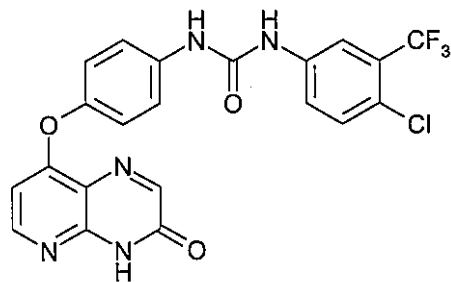
(AA-018),

20



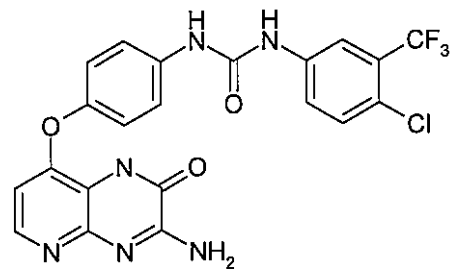
(AA-019),

30

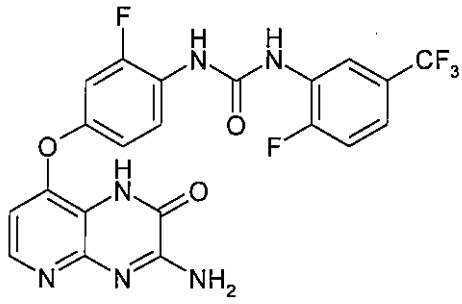


(AA-020),

40

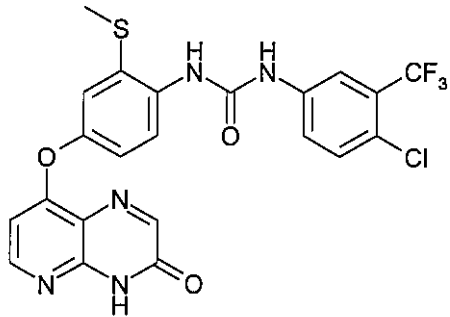


(AA-021),



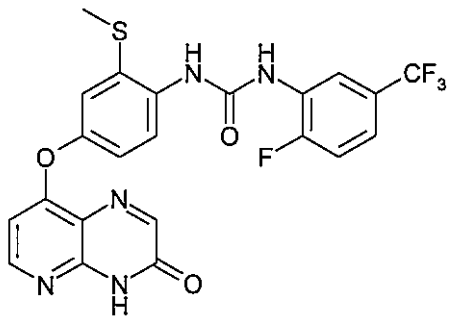
(AA-022),

10



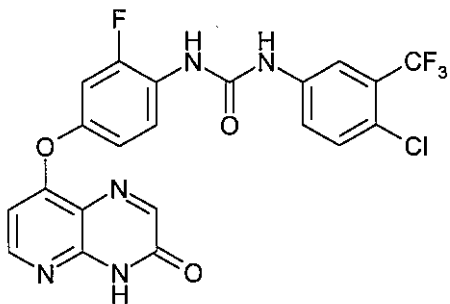
(AA-023),

20



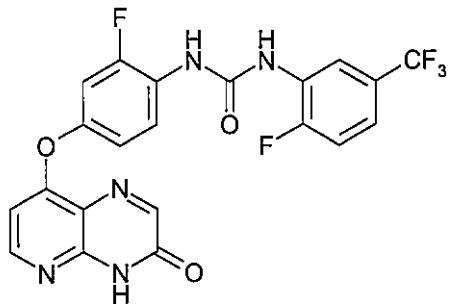
(AA-024),

30

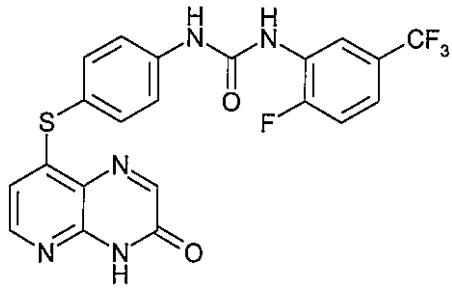


(AA-025),

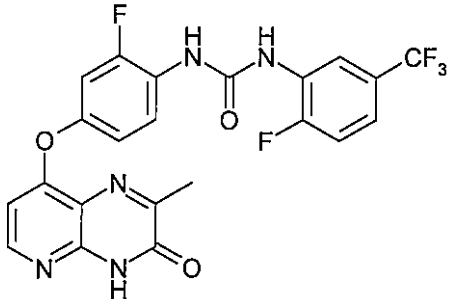
40



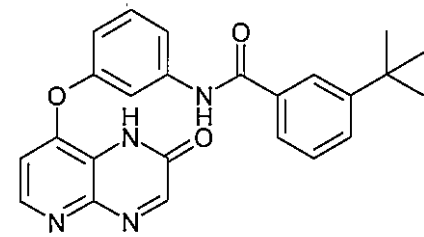
(AA-026),



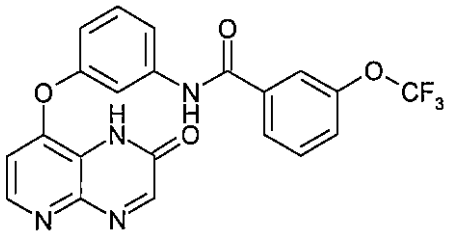
(AA-027),



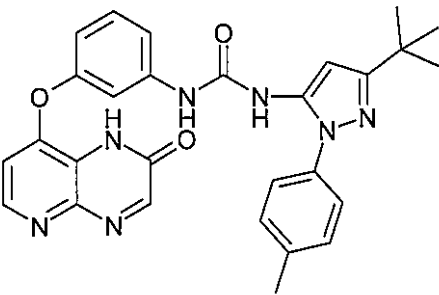
(AA-028),



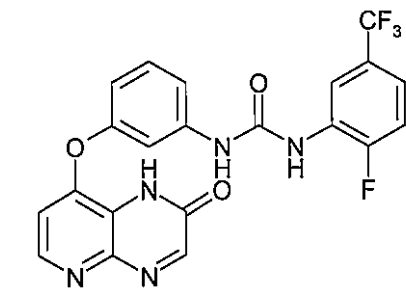
(AA-029),



(AA-030),



(AA-031),



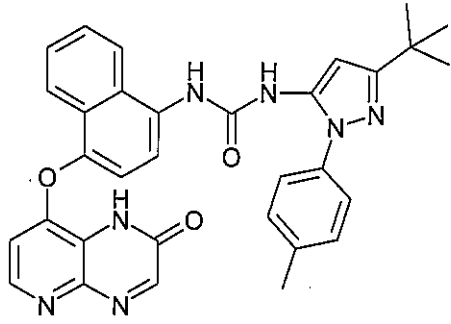
(AA-032),

10

20

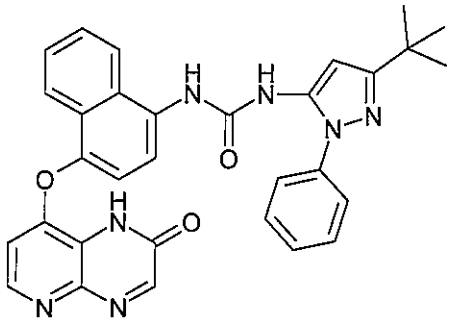
30

40



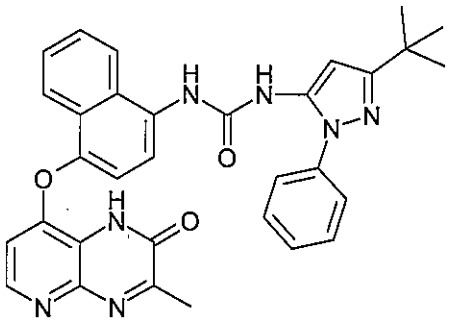
(AA-033),

10



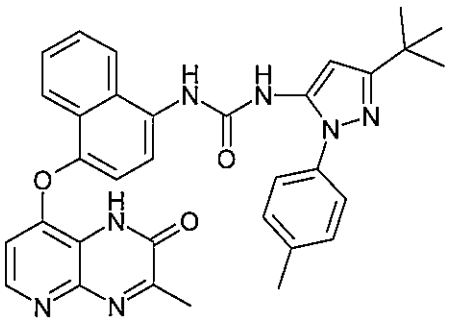
(AA-034),

20



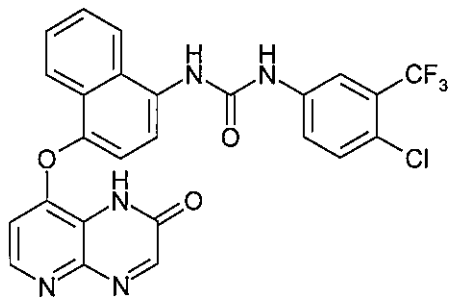
(AA-035),

30

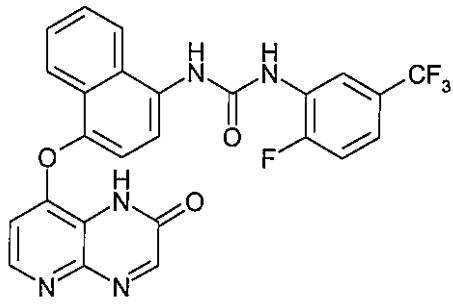


(AA-036),

40

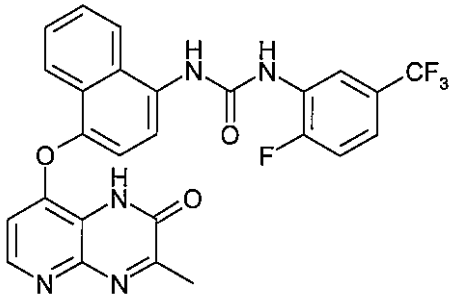


(AA-037),

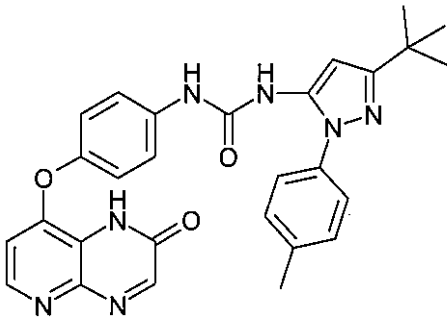


(AA-038),

10

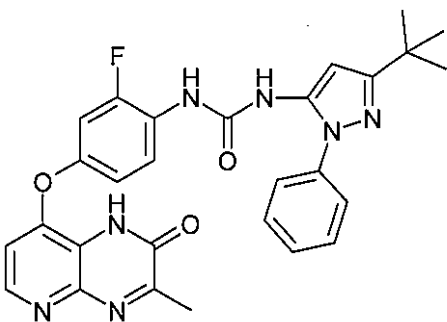


(AA-039),



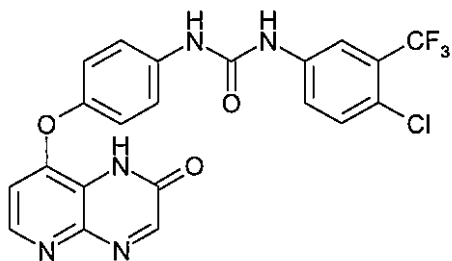
(AA-040),

20



(AA-041),

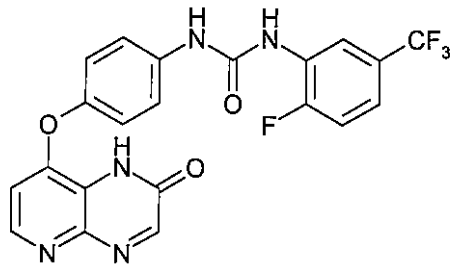
30



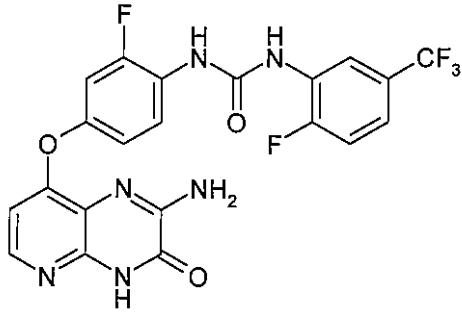
(AA-042),

40



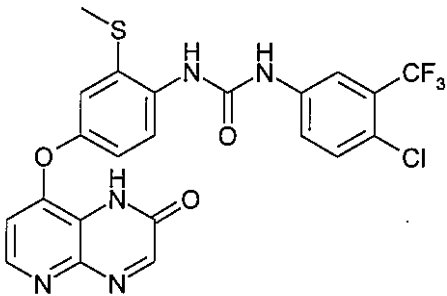


(AA-043),



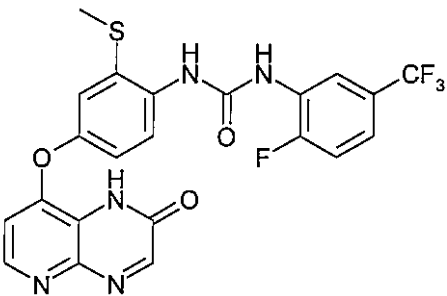
(AA-044),

10



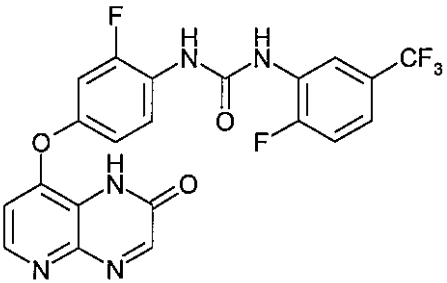
(AA-045),

20



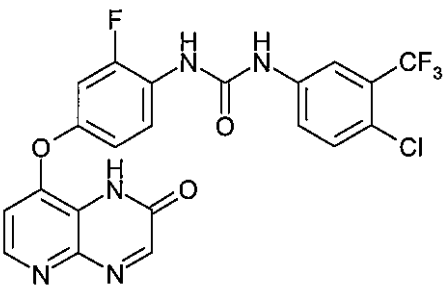
(AA-046),

30

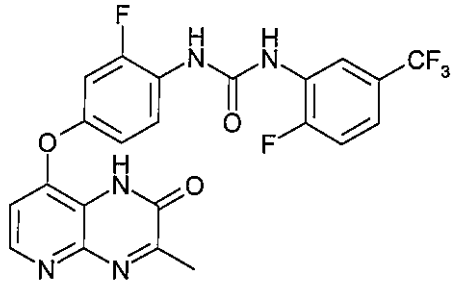


(AA-047),

40

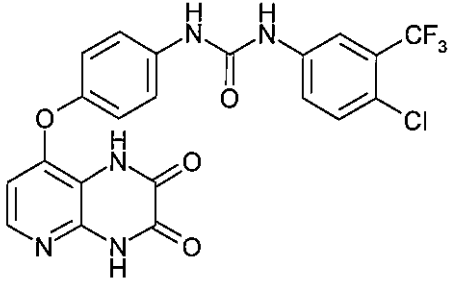


(AA-048),

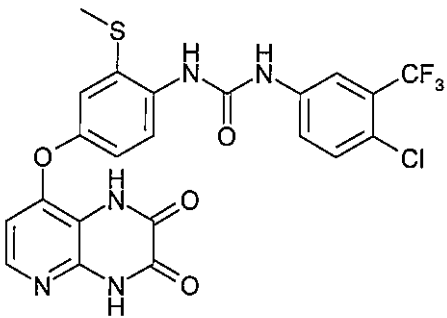


(AA-049),

10

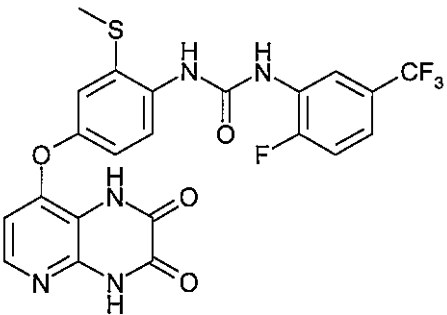


(AA-050),



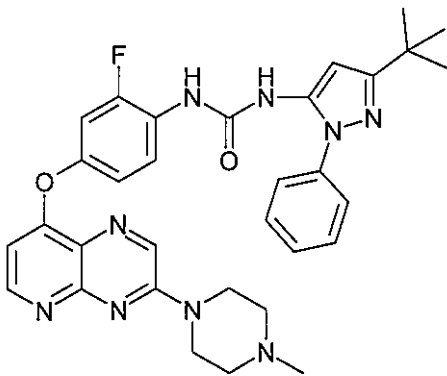
(AA-051),

20



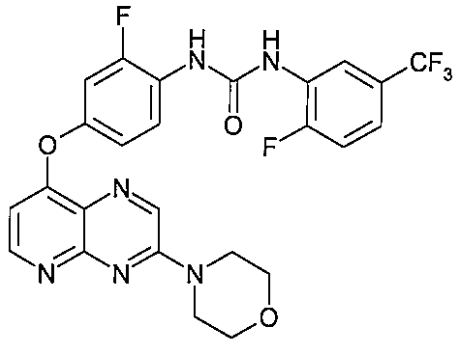
(AA-052),

30



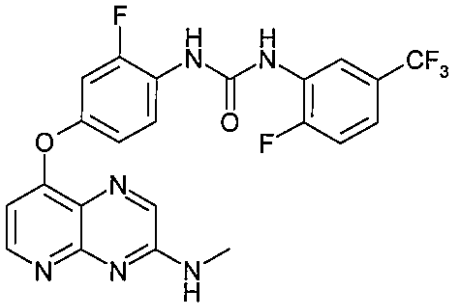
(AA-053),

40



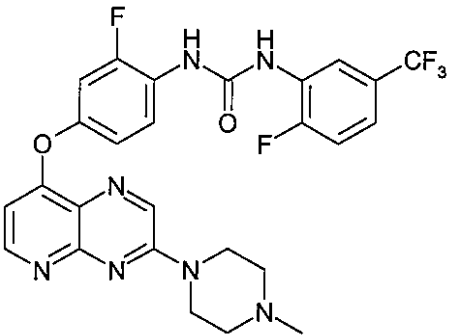
(AA-054),

10



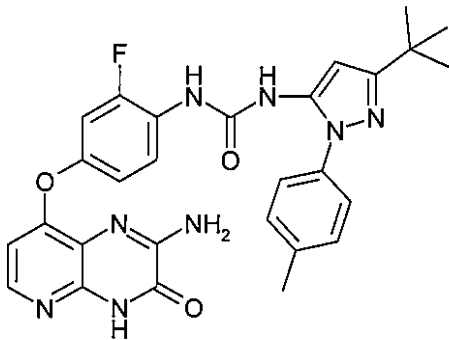
(AA-055),

20



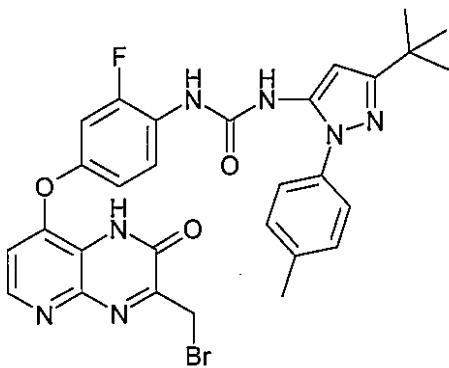
(AA-056),

30

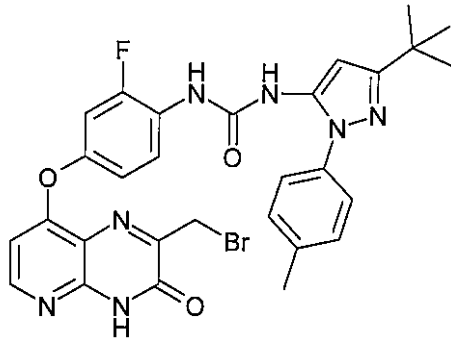


(AA-057),

40

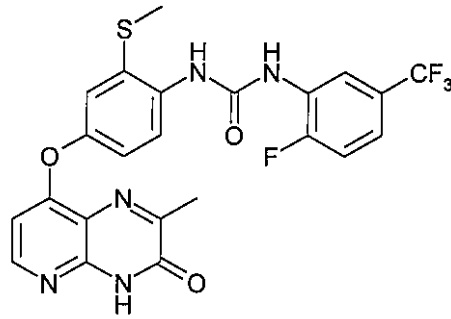


(AA-058),



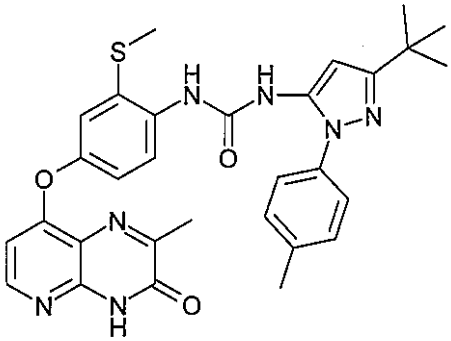
(AA-059),

10



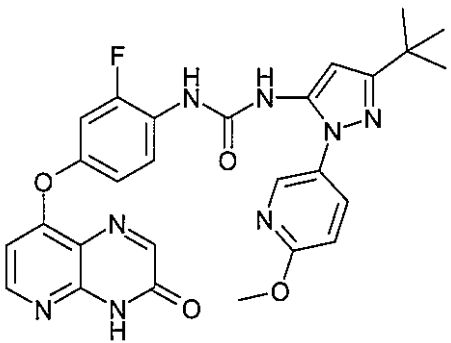
(AA-060),

20



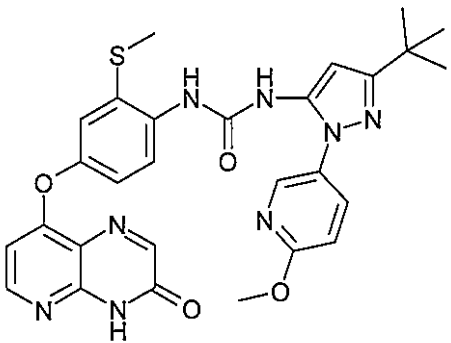
(AA-061),

30

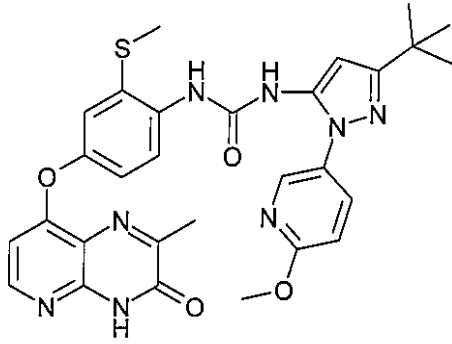


(AA-062),

40

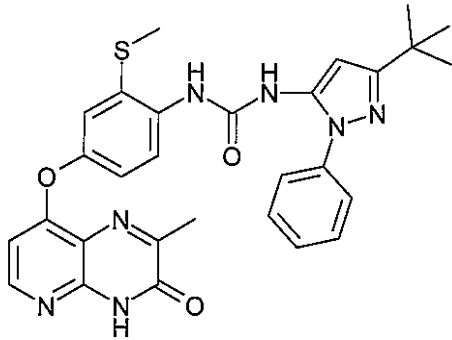


(AA-063),



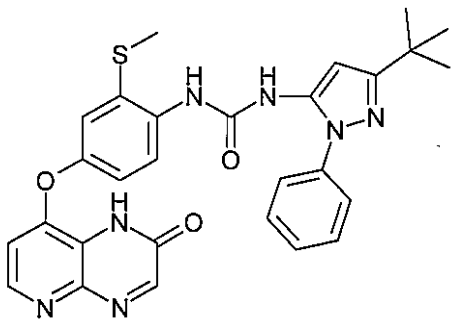
(AA-064),

10



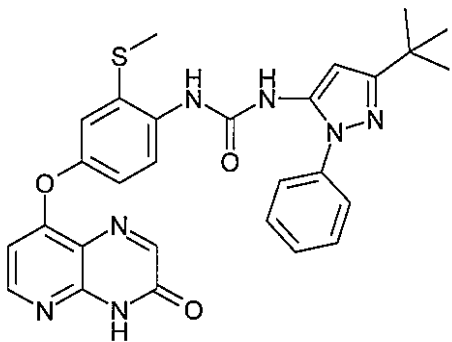
(AA-065),

20



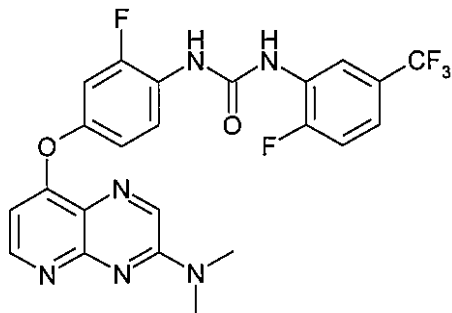
(AA-066),

30

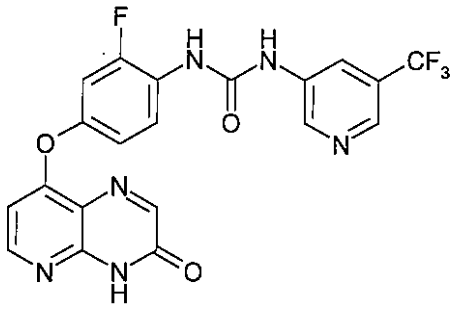


(AA-067),

40

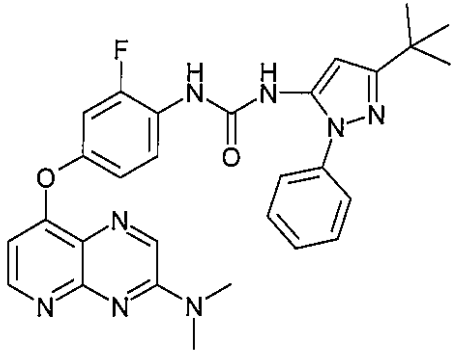


(AA-068),



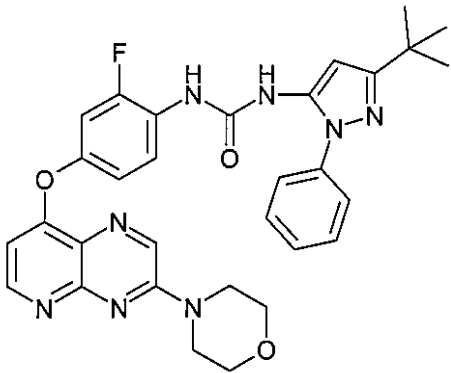
(AA-069),

10



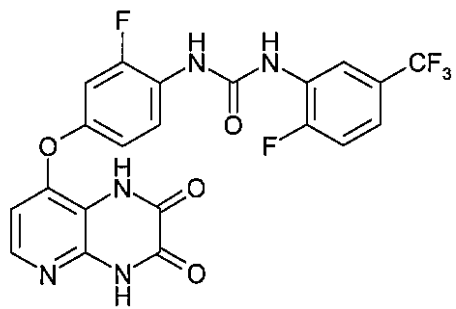
(AA-070),

20



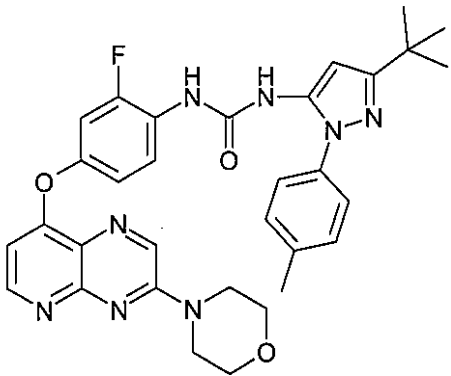
(AA-071),

30

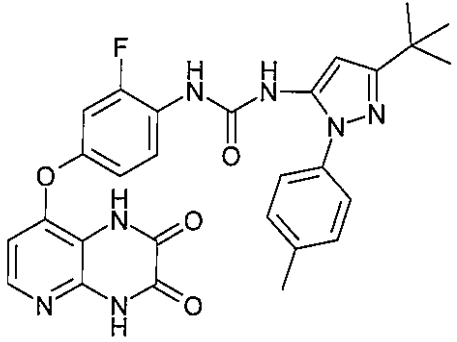


(AA-072),

40

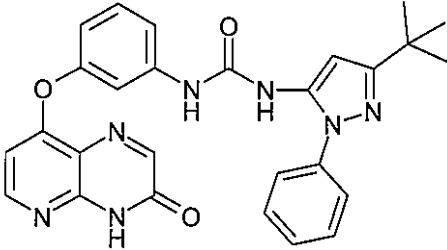


(AA-073),



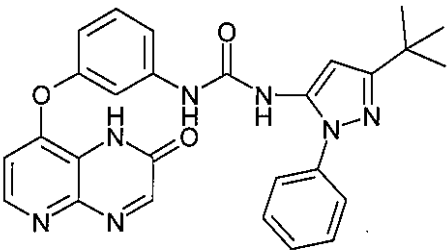
(AA-074),

10



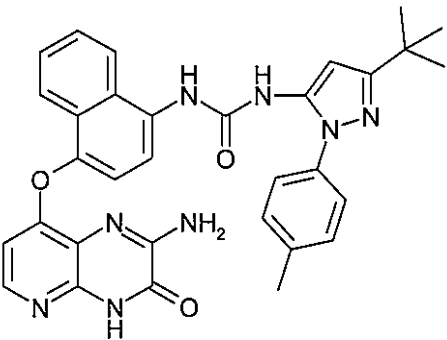
(AA-075),

20



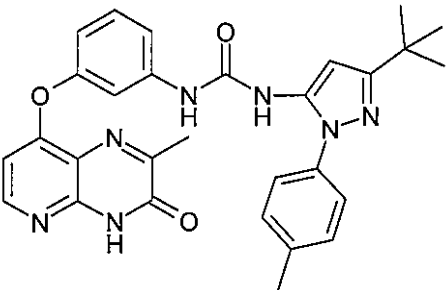
(AA-076),

30

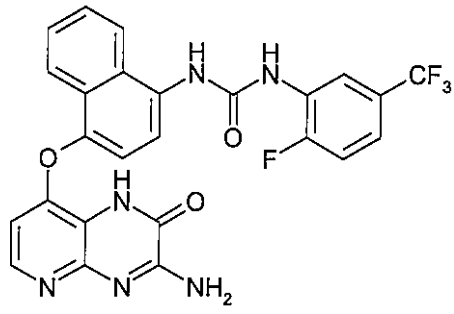


(AA-077),

40

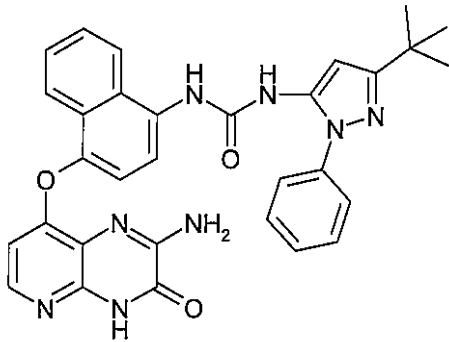


(AA-078),



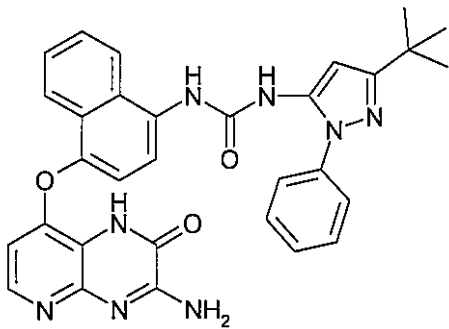
(AA-079),

10



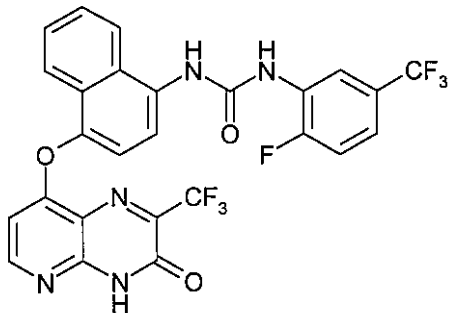
(AA-080),

20



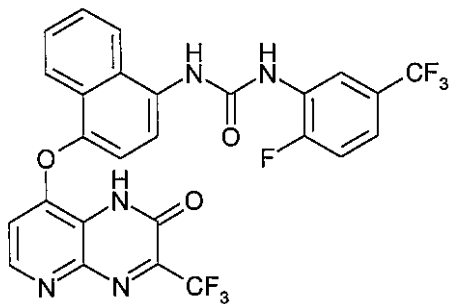
(AA-081),

30



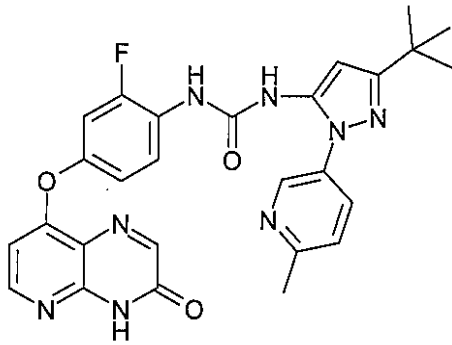
(AA-082),

40



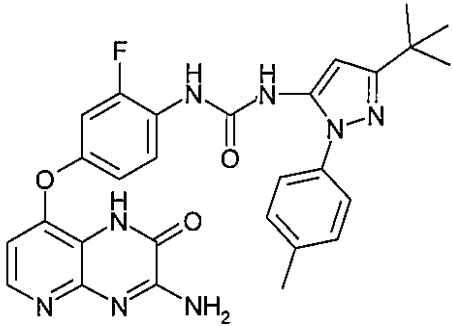
(AA-083),





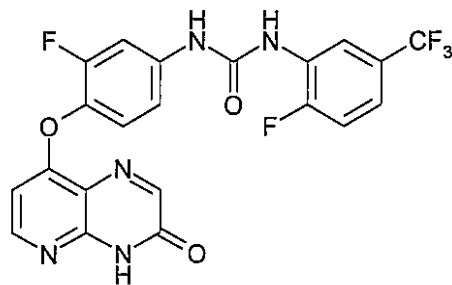
(AA-084),

10

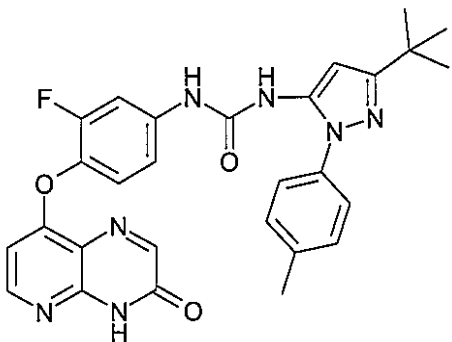


(AA-085),

20

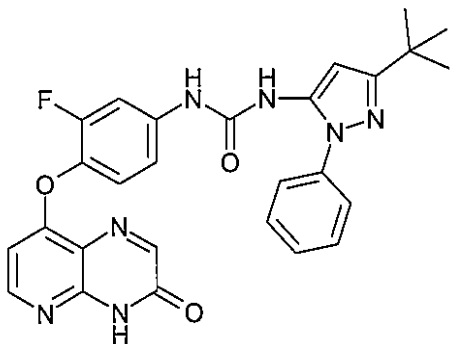


(AA-086),



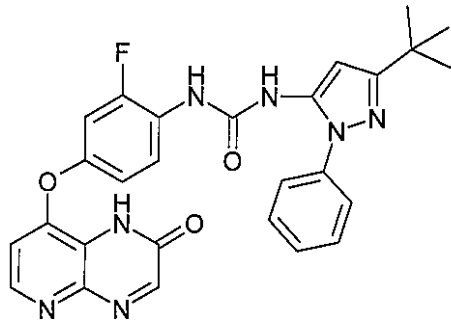
(AA-087),

30



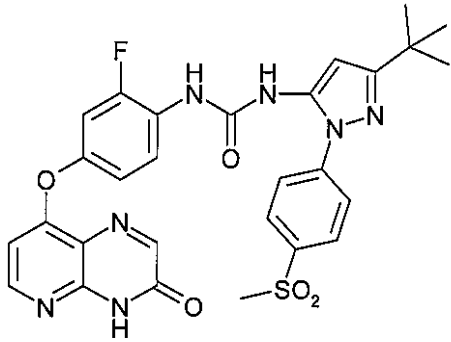
(AA-088),

40



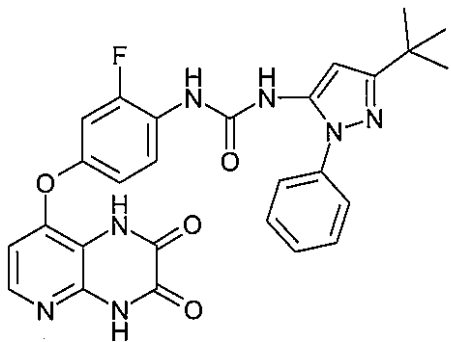
(AA-089),

10



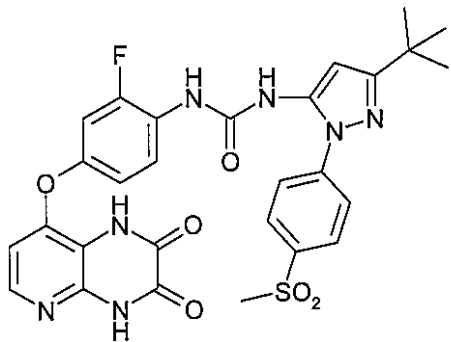
(AA-090),

20



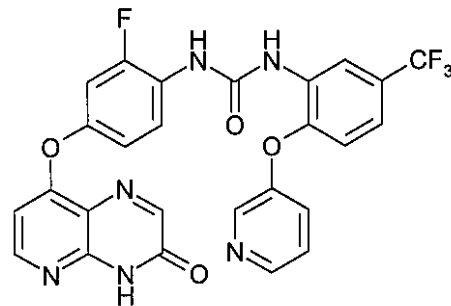
(AA-091),

30

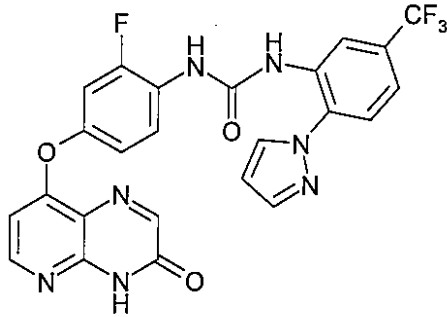


(AA-092),

40



(AA-093), 及び



(AA-094).

10

## 【請求項 3 6】

請求項 1 ~ 3 5 のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される担体又は希釈剤とを含んでいる、医薬組成物。

## 【請求項 3 7】

ヒト又は動物身体を治療する方法において使用するための、請求項 3 6 のいずれかに記載の組成物。

## 【請求項 3 8】

増殖性障害を治療する方法で使用するための、請求項 3 6 に記載の組成物。

20

## 【請求項 3 9】

ガンを治療する方法で使用するための、請求項 3 6 に記載の組成物。

## 【請求項 4 0】

黒色腫を治療する方法で使用するための、請求項 3 6 に記載の組成物。

## 【請求項 4 1】

結腸直腸ガンを治療する方法で使用するための、請求項 3 6 に記載の組成物。

## 【請求項 4 2】

増殖性障害を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 3 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

## 【請求項 4 3】

ガンを治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 3 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

30

## 【請求項 4 4】

黒色腫を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 3 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

## 【請求項 4 5】

結腸直腸ガンを治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 3 5 のいずれかに記載の化合物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

40

## 【0001】

本発明は、全体としては、増殖性障害、ガン、他を治療するための治療薬化合物の分野に関し、そしてより詳細には、特に、RAF（例えば B - RAF）活性を阻害する、本明細書に記載されているある種のピリド[2,3-b]ピラジン-8-置換化合物に関する。本発明は、そのような化合物を含んでいる医薬組成物、及び、RAF（例えば BRAF）活性を阻害するための、受容体チロシンキナーゼ（TRK）活性を阻害するための、細胞増殖を阻害するための、並びに RAF、RTK、他を阻害することによって改善される疾患及び障害、ガン（例えば、結腸直腸ガン、黒色腫）のような増殖性障害、他の治療における、そのような化合物及び組成物の、インビトロ並びにインビボでの、使用にも関する。

50

## 【背景技術】

## 【0002】

本明細書では、本発明並びに本発明が関係する技術の現状をより十分に説明及び開示するために、多くの特許及び刊行物が引用されている。本明細書では、そのような文献のそれぞれは、参照によりその全体が、あたかもそれぞれの個々の文献が参照により組み込まれると具体的にまた個々に記されているのと同じ程度に本開示に組み込まれる。

## 【0003】

本明細書（後にある特許請求の範囲も含めて）をとおして、文脈がそうでないことを必要としない限り、言葉「含む」、及び「含んでなる」及び「含んでいる」のような変形体は、記載されている単体もしくは工程又は単体もしくは工程の群の包含を意味するものであって、いかなる他の単体もしくは工程又は単体もしくは工程の群の排除を意味するものでないとして理解する。

10

## 【0004】

注意すべきこととして、本明細書及び添付の特許請求の範囲で使われているように、単数形には、文脈がそうでないことを明確に示していない限り、複数の言及も含まれる。つまり、例えば、「医薬単体」への言及には、2種以上のそのような担体の混合物も含まれる、などである。

## 【0005】

本明細書では、範囲は、多くの場合、「約」1つの特定値から、及び/又は「約」もう1つの特定値までとして表されている。そのような範囲が表されている場合、もう1つの実施形態には、その1つの特定値から及び/又はそのもう1つの特定値までが含まれる。同様に、先行詞「約」を使って値が近似として表されている場合は、その特定値はもう1つの実施形態を形成することは理解されるだろう。

20

## 【0006】

本開示には、本発明を理解するうえで有用であり得る情報が含まれているが、本明細書に提供されている情報が先行技術であるということ又は特許請求されている本発明に関連しているということをも認めるものではなく、また具体的に又は暗示的に言及されている刊行物が先行技術であるということも認めるものではない。

## 【0007】

R A F、増殖性障害、及びガン

30

細胞の増殖及び分化を直接的又は間接的に制御する遺伝子での突然変異がガンの主な原因であると一般には考えられている。悪性腫瘍は一連の段階的、進行的な変化を通して成長するものであり、これは、ガン細胞の特徴である増殖性制御の喪失（すなわち、停止することのない制御されていない増殖）、周囲組織を侵襲する能力、及び別の器官部位に転移する能力をもたらす。注意深く管理されたインビトロ研究は、正常細胞及び新生物細胞の増殖を特色づける因子を確定するのに役に立っており、細胞の増殖及び分化を制御する特異的なタンパク質を同定するに至っている。

## 【0008】

R A Fは *r a s* G T P a s e にとってのキーとなる下流標的であり、*r a f* - M E K - E R K から構成されている M A P キナーゼカスケードの活性化を仲介する。活性化された E R K は、そのあと、特に、この経路の増殖、生存及び転写機能を仲介する役割を担っている数多くのタンパク質を標的にするキナーゼである。そのようなものとしては、転写因子 E L K 1、C - J U N、E t s ファミリー（E t s 1、2、及び7が、挙げられる）、及び F O S ファミリーが挙げられる。*r a s* - *r a f* - M E K - E R K シグナル伝達経路は、E G F、P D G F、K G F 他のような増殖因子を含めた多くの細胞刺激因子に反応して活性化される。この経路は、増殖因子作用にとっての主要標的であるので、*r a f* - M E K - E R K の活性は、多くの因子依存腫瘍では、上方調節されていることが見出されている。全腫瘍の約20%はその *r a s* タンパク質の1つに活性化突然変異を受けているという観察は、この経路は、腫瘍形成では、より広範に重要であることを示している。この経路の他の構成要素における活性化突然変異はヒト腫瘍でも起こるといった証拠が増加し

40

50

つつある。このことはRAFにも言えることである。

【0009】

RAFガン遺伝子ファミリーとしては、A-RAF、B-RAF及びC-RAF(Raf-1とも呼ばれる)と呼ばれる3種の高度保存遺伝子が挙げられる。RAF遺伝子は、細胞増殖を調節するシグナル伝達プロセスで重要な調節の役割を演じていると考えられているタンパク質キナーゼをコードしている。RAF遺伝子は高度保存セリン-スレオニン-特異的タンパク質キナーゼをコードしており、これは、Ras小グアニン-ヌクレオチド結合性タンパク質に直接結合したあと形質膜にリクルートされる(これがRAF活性化の開始事象である)。RAFタンパク質は、受容体チロシンキナーゼ、p21Ras、RAFタンパク質キナーゼ、MeK1(ERKアクチベーター又はMAPKK)キナーゼ及びERK(MAPK)キナーゼから構成されていると考えられるシグナル伝達経路の一部であり、これは、最終的には、転写因子も含めたいくつかの細胞基質をリン酸化する。この経路を通るシグナル伝達は、分化、増殖又はガン遺伝子変換をさまざまな細胞状況で仲介し得る。つまり、RAFキナーゼは、正常細胞のシグナル伝達経路では、多数の増殖因子をそれらの最終の効果である細胞増殖に結びつけるという基本的な役割を演じていると考えられる。RAFタンパク質はrasタンパク質機能の直接下流エフェクターであるので、RAFキナーゼに対して向けられた治療薬は、ras-依存腫瘍の治療で有用であると考えられる。

10

【0010】

RAFキナーゼは、特質的に調節され、発現される。すなわち、C-RAFは、もっとも十分に特性評価されており、調べられたことのあるすべての器官及びすべての細胞系で発現されている。A-RAF及びB-RAFも、どこにでもあるように思われるが、尿生殖器組織及び脳組織で、それぞれ、最も高度に発現されている。B-RAFは神経組織で高度に発現されているので、かつてはそのような組織に限定されていたが、その後、より広く発現されていることが見出されている。すべてのRAFタンパク質は活性Rasに結合し得るが、B-rafが、腫瘍形成性Rasによって最も強く活性化されるので、変換された細胞では腫瘍形成性Rasの第一標的であり得る。

20

【0011】

最近の証拠は、突然変異によるB-RAFの活性化は、悪性黒色腫の65%超、結腸直腸ガンの10%超(非特許文献1;非特許文献2)、卵巣ガン(非特許文献3)及び甲状腺乳頭ガン(非特許文献4;非特許文献5)を含めて、多くのさまざまな腫瘍で見られることを示している。多岐にわたるB-RAF突然変異がさまざまな腫瘍で明らかにされているが、最も共通的なのが、いわゆるキナーゼドメインの活性化ループ内にあるV600E突然変異である(非特許文献6)。

30

【0012】

ヒトガンと関連していることが見出されているB-RAFの他の突然変異は、必ずしも、直接B-RAFを活性化することはないかも知れないが、まだ十分には理解されていないがA-RAFのような他のRAFイソフォームとのクロストークが関連していると思われるメカニズムによって、ras-raf-MEK-ERK経路の活性を、たしかに、上方調節する(非特許文献7)。そのようなケースでは、RAF活性の阻害は、依然としてガン治療における有効な目標となるだろう。

40

【0013】

B-RAFとある種のガンとの関連に加えて、RAF活性のより広い阻害は、抗腫瘍治療として有効であり得るということを示すかなりの量の証拠がある。B-RAFのレベルでのこの経路の遮断は、腫瘍形成性ras突然変異によって引き起こされるこの経路の上方調節並びにこの経路を介して増殖因子作用に反応している腫瘍における上方調節に反対作用するのに効果があるだろう。ショウジョウバエ及び線虫での遺伝学的証拠は、分化に対するras依存作用にはRAF相同体が必須であることを示している(非特許文献8)。NIH3T3細胞への構造活性MEKの導入は変換作用を有し得るが他方ではドミナントネガティブ型MEKタンパク質の発現がras変換細胞系の腫瘍形成性を抑制し得る(

50

非特許文献 9 ; 非特許文献 10 )。ドミナントネガティブ型 *raf* タンパク質の発現は、アンチセンスオリゴヌクレオチド構築物を用いた *raf* 発現の抑制と同じように *ras* 依存シグナル伝達を阻害することも見出されている ( 非特許文献 11 ; 非特許文献 12 )。

【 0014 】

この証拠及び他の証拠は、RAF ( 例えば B - RAF ) 活性の阻害はガンの治療で有効であること、及び RAF ( 例えば B - RAF ) 活性の阻害は、構造的活性化 B - raf 突然変異を含有しているガンで特に有効であり得ることを示唆するものである。

【 0015 】

*raf* - MEK - ERK 経路は、多くの受容体及び刺激因子の下流で機能しており、これは、細胞機能の調節での広い役割を意味するものである。この理由から、RAF の阻害物質は、この経路を介したシグナル伝達の上流調節と関連している他の疾患病態で用途を見出し得る。*raf* - MEK - ERK 経路は、増殖因子作用に対する非変換細胞の正常反応の重要な構成要素でもある。したがって、RAF の阻害物質は、正常組織の不適切又は過剰な増殖がある疾患で有用であり得る。そのようなものとしては、限定するものではないが、糸球体腎炎及び乾癬が挙げられる。RAF がその一部である細胞シグナル伝達経路は、組織移植片拒絶、エンドトキシンショック、さらには糸球体腎炎のような、T - 細胞増殖 ( T - 細胞活性化及び増殖 ) によって特徴づけられる炎症性障害でも関連していることが示されている。

【 0016 】

RAF ( 例えば B - RAF ) は、ガンなどの過剰増殖障害の有効な治療標的であることが明らかにされた。RAF ( 例えば B - RAF ) の活性化された変形体は哺乳動物細胞を変換させることができ、それらにガン細胞の特徴を取らせ、そのような細胞の増殖は、突然変異 RAF ( 例えば B - RAF ) タンパク質によって決まるようになる。RAF ( 例えば B - RAF ) の突然変異形態を発現しているヒトガン細胞系内の RAF ( 例えば B - RAF ) 活性の阻害は、そのような細胞の増殖を遮断し、最終的にはその死を引き起こす。

【 0017 】

#### 新血管形成

慢性増殖性疾患には多くの場合深刻な新血管形成が伴うものであり、これは炎症性及び / 又は増殖性状態を引き起こすもとなり得るか、あるいはそのような状態を維持させるか、又は血管の侵襲性増殖によって組織破壊をもたらす。( 非特許文献 13 ; 非特許文献 14 ; 非特許文献 15 )。

【 0018 】

新血管形成は一般には新規な又は置き換えの血管の成長 ( つまり新生血管形成 ) をいうのに使われている。これは必要な及び生理上の正常なプロセスであり、これによって胚では血管構造が確立される。一般には、新血管形成は、たいていの正常成体組織では起こらないものであり、例外は、排卵の部位、月経及び創傷治癒である。しかしながら、多くの疾患は、持続的な及び調節されていない新血管形成によって特徴づけられる。例えば、関節炎では、新規な毛細血管が関節を侵襲し、軟骨を破壊する ( 非特許文献 16 )。糖尿病では ( 及び多くのさまざまな眼疾患では )、新規な管が斑 [ macula ] 又は網膜あるいは他の眼構造体を侵襲し、そうして失明を引き起こし得る ( 非特許文献 17 )。アテローム硬化のプロセスは新血管形成に関連づけられている ( 非特許文献 18 )。腫瘍の成長及び転移は新血管形成 - 依存性であることが見出されている ( 非特許文献 19 ; 非特許文献 20 ; 非特許文献 21 )。

【 0019 】

主要疾患で新血管形成が関与していることが認識されたことに伴って、新血管形成の阻害物質を明らかにし、それを開発しようとする研究が行われた。そのような阻害物質は、新血管形成カスケードの個別標的、例えば新血管形成シグナルによる内皮細胞の活性化 ; 分解酵素の合成及び放出 ; 内皮細胞移動 ; 内皮細胞の増殖 ; 及び毛細小管の形成 ; に応じて、一般には、分類されている。したがって、新血管形成は多くの段階で起こるものであり、そのようなさまざまな段階において新血管形成を遮断するよう働く化合物を発見し、

10

20

30

40

50

開発しようとする試みが進行中である。

【 0 0 2 0 】

さまざまなメカニズムによって働く、新血管形成の阻害物質が、ガン及び転移（非特許文献 2 2 ; 非特許文献 2 3 ）、眼疾患（非特許文献 2 4 ）、関節炎（非特許文献 2 5 ; 非特許文献 2 6 ）及び血管腫（非特許文献 2 7 ）のような疾患で有効であることを教示している刊行物がある。

【 0 0 2 1 】

R T K

受容体チロシンキナーゼ（R T K）は、細胞の形質膜を貫通しての生化学シグナルの伝達で重要である。そのような膜横断分子は、特徴として、形質膜中にあるセグメントを通じて細胞内チロシンキナーゼドメインに接続されている細胞外リガンド結合ドメインから構成されている。受容体にリガンドが結合すると、結果として、受容体 - 関与チロシンキナーゼ活性の刺激を生じ、これは、受容体上と他の細胞内タンパク質上とにあるチロシン残基のリン酸化をもたらす、さまざまな細胞反応を引き起こす。今日までに、アミノ酸配列相同性によって確定される、少なくとも 1 9 の個別の R T K サブファミリーが明らかにされている。

10

【 0 0 2 2 】

F G F R

シグナル伝達ポリペプチドの線維芽細胞増殖因子（F G F）ファミリーは、有糸分裂誘発、創傷治癒、細胞分化及び新血管形成を含めた多岐にわたる生理機能、及び成長を調節している。正常細胞及び悪性細胞増殖並びに分化はいずれも、オートクライン因子としてと同時にパラクリン因子としても作用するそのような細胞外シグナル伝達分子の局所濃度の変化によって影響を受ける。オートクライン F G F シグナル伝達は、ステロイドホルモン - 依存ガンの進行で、及び、ホルモン非依存状態に、特に重要であり得る（非特許文献 2 8 ）。

20

【 0 0 2 3 】

F G F 及びその受容体はいくつかの組織及び細胞系では増大されたレベルで発現されており、過剰発現は悪性表現型の原因になっていると考えられている。さらに、多くのガン遺伝子は、増殖因子受容体をコードしている遺伝子の相同体であるので、ヒト臓器ガンには F G F - 依存シグナル伝達の異常活性化の可能性がある（非特許文献 2 9 ）。

30

【 0 0 2 4 】

2 つの原型構成要素が酸性線維芽細胞増殖因子（a F G F 又は F G F 1 ）と塩基性線維芽細胞増殖因子（b F G F 又は F G F 2 ）であり、そして今日までに、少なくとも 2 0 の別個の F G F ファミリー構成要素が明らかにされている。F G F に対する細胞反応は、4 つの型の高親和性膜横断チロシン - キナーゼ線維芽細胞増殖因子受容体番号 1 ~ 4 （F G F R - 1 ~ F G F R - 4 ）を経て伝達される。リガンドが結合すると、受容体は二量体化し、特定の細胞質チロシン残基を自己 - 又は交換 - リン酸化して、細胞内シグナルを伝達し、このシグナルが最終的に核内転写因子エフェクターに到達する。

【 0 0 2 5 】

F G F R - 1 経路の攪乱は、このキナーゼは増殖性内皮細胞に加えて多くの腫瘍型でも活性化されていることから腫瘍細胞増殖に影響するはずである。腫瘍 - 関与血管構造体での F G F R - 1 の過剰発現及び活性化は、そのような分子の腫瘍新血管形成での役割を示唆したことがある。

40

【 0 0 2 6 】

F G F R - 2 は、ケラチン産生細胞増殖因子リガンドと同じくらいに、酸性及び / 又は塩基性線維芽細胞増殖因子に対して高い親和性を有している。F G F R - 2 は、骨芽細胞増殖及び分化の間に F G F の強力な骨形成効果も伝播する。複雑な機能改変をもたらす、F G F R - 2 の突然変異は、頭蓋縫合（頭蓋骨癒合）の異常骨形成を引き起こすことが明らかにされたが、これは、F G F R シグナル伝達は膜内性骨形成で主な役割を演じていることを意味するものである。例えば、早期頭蓋縫合骨形成によって特徴づけられるアペー

50

ル ( A P ) 症候群では、多くのケースは、機能の獲得を生み出す F G F R - 2 の点突然変異が関連している ( 非特許文献 3 0 ) 。

【 0 0 2 7 】

アペール症候群、クルゾン症候群、ジャクソン - ワイス症候群、ベーレ - スティープンソン脳回状頭皮症候群、及びプファイファー症候群を含めた、ヒト骨格成長におけるいくつかの深刻な異常は、F G F R - 2 の突然変異の発生が関連している。プファイファー症候群 ( P S ) の、全てでないにしても、多くのケースも、F G F R - 2 遺伝子のデノボの ( 新規の ) 突然変異によって引き起こされ ( 非特許文献 3 1 ; 非特許文献 3 2 ) 、そして F G F R - 2 の突然変異は、リガンド特異性を支配している基本法則のうちの 1 つを破っていることが、最近になって、明らかにされた。すなわち、線維芽細胞増殖因子受容体の 2 つの突然変異プライス形態 ( F G F R 2 c 及び F G F R 2 b ) が、非定型 F G F R リガンドに結合しまたそれによって活性化されるという能力を獲得していたのである。このリガンド特異性の喪失は異常シグナル伝達をもたらすものであり、そのような疾患症候群の深刻な表現型は F G F R - 2 の異所性リガンド依存活性化から生じることを示唆するものである ( 非特許文献 3 3 ) 。

10

【 0 0 2 8 】

染色体転座又は点突然変異のような F G F R - 3 受容体チロシンキナーゼの活性化突然変異は、多くの黒色腫並びに膀胱及び頸部癌に關与するとされてきた、脱調節された、構造的活性、F G F R - 3 受容体を生じる ( 非特許文献 3 4 ) 。したがって、F G F R - 3 阻害は、多くの黒色腫、膀胱癌及び頸部癌の治療で有用であるだろう。

20

【 0 0 2 9 】

V E G F R

血管内皮増殖因子 ( V E G F ) ( ポリペプチド ) は、インビトロでは内皮細胞に対して有糸分裂誘発性であり、インビボでは新血管形成反応を刺激する。V E G F は、不適切新血管形成にも關与しているとされてきた ( 非特許文献 3 5 ) 。V E G F R は、タンパク質チロシンキナーゼ ( P T K ) である。P T K は、細胞増殖及び分化の調節に關与しているタンパク質の特定のチロシン残基のリン酸化を触媒する。 ( 非特許文献 3 6 ; 非特許文献 3 7 ; 非特許文献 3 8 ; 非特許文献 3 9 ; 非特許文献 4 0 ) 。

【 0 0 3 0 】

V E G F に対する 3 つの P T K 受容体が明らかにされている、すなわち V E G F R - 1 ( F l t - 1 ) 、 V E G F R - 2 ( F l k - 1 又は K D R ) 、及び V E G F R - 3 ( F l t - 4 ) である。これらの受容体は、新血管形成に關与しており、シグナル伝達に参加している ( 非特許文献 4 1 ) 。

30

【 0 0 3 1 】

特に対象となるのは V E G F R - 2 であり、これは、主に内皮細胞に発現されている膜横断受容体 P T K である。V E G F による V E G F R - 2 の活性化は、シグナル伝達経路の決定的な段階であり、これが腫瘍新血管形成を開始させる。V E G F 発現は、腫瘍細胞に対しては構造的であり得、ある種の刺激に反応して上方調節もされ得る。1 つのそのような刺激は低酸素症であり、ここでは V E G F 発現は腫瘍組織及び関連の宿主組織のいずれにおいても上方調節されている。V E G F リガンドは、V E G F R - 2 の細胞外 V E G F 結合部位と結合することによって V E G F R - 2 を活性化する。これは、V E G F R 受容体二量体化及び V E G F R - 2 細胞内キナーゼドメインにあるチロシン残基の自己リン酸化をもたらす。このキナーゼドメインはリン酸塩を A T P からチロシン残基に移動させるよう働く、つまり V E G F R - 2 の下流にあるシグナル伝達タンパク質に結合部位を提供し、最終的には新血管形成の開始をもたらす ( 非特許文献 4 2 ) 。

40

【 0 0 3 2 】

V E G F R - 2 のキナーゼドメイン結合部位での阻害はチロシン残基のリン酸化を遮断し、新血管形成の開始を攪乱するのに役立つであろう。

【 0 0 3 3 】

T I E

50



内皮 - 特異的受容体チロシンキナーゼ T I E - 2 のためのリガンドである、アンジオボイエテン 1 ( A n g 1 ) は、新規な新血管形成性因子である ( 非特許文献 4 3 ; 非特許文献 4 4 ; 特許文献 2 ; 特許文献 3 ; 特許文献 4 ; 及び特許文献 5 ) 。頭字語 T I E は、「チロシンキナーゼ含 I g 及び E G F 相同ドメイン [ tyrosine kinase containing I g and E G F homology domains ] 」を表す。T I E は、血管内皮細胞及び早期造血細胞にもっぱら発現されている、受容体チロシンキナーゼの群を識別するために使われている。典型的には、T I E 受容体キナーゼは、鎖内ジスルフィド結合によって安定化されている細胞外折り畳みユニットから構成されている、E G F - 様ドメイン及び免疫グロブリン ( I G ) 様ドメインの存在を特徴としている ( 非特許文献 4 5 ) 。血管成長の早期段階の間に機能する V E G F とは違って、A n g 1 及びその受容体 T I E - 2 は、血管成長の後期段階で、すなわち、血管リモデリング ( リモデリングとは血管腔形成のことをいう ) と成熟の間に機能する ( 非特許文献 4 6 ; 非特許文献 4 7 ; 非特許文献 4 8 ) 。

10

【 0 0 3 4 】

したがって、T I E - 2 の障害は、新血管形成によって開始される新血管のリモデリング及び成熟を攪乱し、それによって新血管形成プロセスを攪乱するのに役立つことが期待されるだろう。

【 0 0 3 5 】

### E p h

受容体チロシンキナーゼ ( R T K ) の最も大きいサブファミリー ( E p h ファミリー ) 及びそのリガンド ( エフェリン ) は、生理性及び病理性血管プロセスで重要な役割を演じている。E p h ( 受容体 ) 及びエフェリン ( リガンド ) のいずれもは、2 つの群、A サブファミリーと B サブファミリーとに分類されている ( E p h 命名委員会、1 9 9 7 年 ) 。E p h 受容体へのエフェリンリガンドの結合は、細胞 - 細胞相互作用に依存的である。エフェリンと E p h との相互作用は、双方向シグナル伝達を介して機能していることが、最近になって、明らかにされた。E p h 受容体にエフェリンが結合すると、E p h 受容体の細胞質ドメインにある特定のチロシン残基のところをリン酸化を開始させる。E p h 受容体結合に反応して、エフェリンリガンドも、チロシンリン酸化、いわゆる「逆」シグナル伝達を受ける ( 非特許文献 4 9 ; 非特許文献 5 0 ) 。

20

【 0 0 3 6 】

E p h R T K 及びそのエフェリンリガンドは、胚血管成長で重要な役割を演じている。特定の E p h 受容体及びリガンド ( エフェリン - B 2 を含めて ) の攪乱は、欠陥ある血管リモデリング、組織化、及び成長をもたらし、結果として胚の死をもたらす ( 非特許文献 5 1 ; 非特許文献 5 2 ; 非特許文献 5 3 ; 非特許文献 5 4 ) 。E p h / エフェリン系の協調された発現は、胚血管構造の表現型を決定する。すなわち、エフェリン - B 2 は、動脈内皮細胞 ( E C ) 上に存在しており、E p h B 4 は静脈 E C 上に存在している ( 非特許文献 5 5 ; 非特許文献 5 6 ) 。最近のこととして、特定の E p h 及びエフェリンが腫瘍増殖及び新血管形成に関与していることが示された。

30

【 0 0 3 7 】

E p h 及びエフェリンは、多くのヒト腫瘍で過剰発現されていることが見出されている。特に、E p h B 2 の役割が、小細胞肺癌で ( 非特許文献 5 7 ) 、ヒト神経芽細胞腫で ( 非特許文献 5 8 ) 、及び結腸直腸ガンで ( 非特許文献 5 9 ) 明らかにされており、さらには E p h 及びエフェリン ( E p h B 2 も含めた ) のより高い発現レベルは、より侵襲性及び転移性の腫瘍と相関していることが見出されている ( 非特許文献 6 0 ) 。

40

【 0 0 3 8 】

したがって、E p h B 2 の障害は、新血管形成を攪乱するのに、そして特に過剰発現が起こっている一部の腫瘍で攪乱するのに役立つことが期待されるだろう。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 3 9 】

【 特許文献 1 】 米国仮特許出願第 6 1 / 0 1 5 , 0 1 9 号 ( 2 0 0 7 年 1 2 月 1 9 日出願

50

)

- 【特許文献2】米国特許第5,521,073号明細書
- 【特許文献3】米国特許第5,879,672号明細書
- 【特許文献4】米国特許第5,877,020号明細書
- 【特許文献5】米国特許第6,030,831号明細書
- 【非特許文献】
- 【0040】
- 【非特許文献1】Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954
- 【非特許文献2】Rajagopalan, H. et al., 2002, Nature. Vol. 418, p. 934
- 【非特許文献3】Singer, G., et al., 2003, J. Natl. Cancer Inst, Vol. 95, pp. 484-486 10
- 【非特許文献4】Brose, M., et al., 2002, Cancer Res.. Vol. 62, pp. 6997-7000
- 【非特許文献5】Cohen, Y., et al., 2003, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Vol. 44, pp. 2876-2878
- 【非特許文献6】Davies, H., et al., 2002, Nature. Vol. 417, pp. 949-954
- 【非特許文献7】Wan, P., et al., 2004, Cell, Vol. 116, pp. 855-867
- 【非特許文献8】Dickson, B., et al., 1993, Nature, Vol. 360, pp. 600-603
- 【非特許文献9】Mansour, S.J., et al., 1994, Science, Vol. 265, pp. 966-970
- 【非特許文献10】Cowley, S., et al., 1994, Cell, Vol. 77, pp. 841-852
- 【非特許文献11】Koch, W., et al., 1991, Nature, Vol. 349, pp. 426-428 20
- 【非特許文献12】Bruder, T.T., et al., 1992, Genes and Development, Vol. 6, pp. 545-556
- 【非特許文献13】Folkman, 1997, EXS, Vol. 79, pp. 1-81
- 【非特許文献14】Folkman, 1995, Nature Medicine, Vol. 1, pp. 27-31
- 【非特許文献15】Folkman and Shing, 1992, J. Biol. Chem., Vol. 267, p. 10931
- 【非特許文献16】Colville-Nash and Scott, 1992, Ann. Rhum. Dis., Vol. 51, p. 919
- 【非特許文献17】Brooks et al., 1994, Cell, Vol. 79, p. 1157
- 【非特許文献18】Kahlon et al., 1992, Can. J. Cardiol., Vol. 8, p. 60
- 【非特許文献19】Folkman, 1992, Cancer Biol., Vol. 3, p. 65 30
- 【非特許文献20】Denekamp, 1993, Br. J. Rad., Vol. 66, p. 181
- 【非特許文献21】Fidler and Ellis, 1994, Cell, Vol. 79, p. 185
- 【非特許文献22】O'Reilly et al., 1994, Cell, Vol. 79, p. 315
- 【非特許文献23】Ingber et al., 1990, Nature, Vol. 348, p. 555
- 【非特許文献24】Friedlander et al., 1995, Science, Vol. 270, p. 1500
- 【非特許文献25】Peacock et al., 1992, J. Exp. Med., Vol. 175, p. 1135
- 【非特許文献26】Peacock et al., 1995, Cell. Immun., Vol. 160, p. 178
- 【非特許文献27】Taraboletti et al., 1995, J. Natl. Cancer Inst., Vol. 87, p. 293
- 【非特許文献28】Powers et al., 2000, Endocr. Relat. Cancer, Vol. 7, pp. 165-197 40
- 【非特許文献29】Ozawa et al., 2001, Teratog. Carcinog. Mutagen., Vol. 21, pp. 27-44
- 【非特許文献30】Lemonnier et al., 2001, J. Bone Miner. Res., Vol. 16, pp. 832-845
- 【非特許文献31】Meyers et al., 1996, Am. J. Hum. Genet., Vol. 58, pp. 491-498
- 【非特許文献32】Plomp et al., 1998, Am. J. Med. Genet., Vol. 75, 245-251
- 【非特許文献33】Yu et al., 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., Vol. 97, pp. 14536-14541
- 【非特許文献34】Powers, C.J., et al., 2000, Endocr. Rel. Cancer, Vol. 7, p. 16 50

5

- 【非特許文献 3 5】Pinedo, H.M., et al., 2000, *The Oncologist*, Vol. 5 (90001), pp. 1-2
- 【非特許文献 3 6】Wilks, A.F., 1990, *Progress in Growth Factor Research*, Vol. 2, pp. 97-111
- 【非特許文献 3 7】Courtneidge, S.A., 1993, *Dev. Suppl.*, pp. 57-64
- 【非特許文献 3 8】Cooper, J.A., 1994, *Semin. Cell Biol.*, Vol. 5(6), pp. 377-387
- 【非特許文献 3 9】Paulson, R.F., 1995, *Semin. Immunol.*, Vol. 7(4), pp. 267-277
- 【非特許文献 4 0】Chan, A.C., 1996, *Curr. Opin. Immunol.*, Vol. 8(3), pp. 394-401
- 【非特許文献 4 1】Mustonen, T., et al., 1995, *J. Cell Biol.*, Vol. 129, pp. 895-898 10
- 【非特許文献 4 2】McMahon, G., 2000, *The Oncologist*, Vol. 5(90001), pp. 3-10
- 【非特許文献 4 3】Davis et al., 1996, *Cell*, Vol. 87, pp. 1161-1169
- 【非特許文献 4 4】Partanen et al., 1992, *Mol. Cell Biol.*, Vol. 12, pp. 1698-1707
- 【非特許文献 4 5】Partanen et al., 1999, *Curr. Topics Microbiol. Immunol.*, Vol. 237, pp. 159-172
- 【非特許文献 4 6】Yancopoulos et al., 1998, *Cell*, Vol. 93, pp. 661-664
- 【非特許文献 4 7】Peters, K. G., 1998, *Circ. Res.*, Vol. 83(3), pp. 342-343
- 【非特許文献 4 8】Suri et al., 1996, *Cell*, Vol. 87, pp. 1171-1180
- 【非特許文献 4 9】Holland, S.J., et al., 1996, *Nature*, Vol. 383, pp. 722-725 20
- 【非特許文献 5 0】Bruckner et al., 1997, *Science*, Vol. 275, pp. 1640-1643
- 【非特許文献 5 1】Wang, H.U., et al., 1998, *Cell*, Vol. 93, pp. 741-753
- 【非特許文献 5 2】Adams, R.H., et al., 1999, *Genes Dev*, Vol. 13, pp. 295-306
- 【非特許文献 5 3】Gale and Yancopoulos, 1999, *Genes Dev*, Vol. 13, pp. 1055-1066
- 【非特許文献 5 4】Helbling, P.M., et al., 2000, *Development*, Vol. 127, pp. 269-278
- 【非特許文献 5 5】Gale and Yancopoulos, 1999, *Genes Dev*, Vol. 13, pp. 1055-1066
- 【非特許文献 5 6】Shin, D., et al., 2001, *Dev Biol*, Vol. 230, pp. 139-150
- 【非特許文献 5 7】Tang, X.X., et al., 1999, *Clin Cancer Res*, Vol. 5, pp. 455-460
- 【非特許文献 5 8】Tang, X.X., et al., 1999, *Clin Cancer Res*, Vol. 5, pp. 1491-1496 30
- 【非特許文献 5 9】Liu, W., et al., 2004, *Brit. J. Canc.*, Vol. 90, pp. 1620-1626
- 【非特許文献 6 0】Nakamoto, M. and Bergemann, A.D., 2002, *Microsc. Res Tech*, Vol. 59, pp. 58-67

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0041】

本発明者は、例えば、RAF（例えばB-RAF）活性を阻害する、及び/又は、例えば、増殖性障害、ガン他の治療で有用である、化合物を見出した。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0042】

## 発明の要旨

本発明の1つの態様は、本明細書に記載されている、ある種のピリド[2,3-b]ピラジン-8-置換化合物（本明細書では「PDP8化合物」と呼ぶ）に関する。

## 【0043】

本発明のもう1つの態様は、本明細書に記載されているPDP8化合物と、薬学的に許容される担体又は希釈剤とを含んでいる組成物（例えば医薬組成物）に関する。

## 【0044】

本発明のもう1つの態様は、本明細書に記載されているPDP8化合物と薬学的に許容される担体又は希釈剤を混合する工程を含む、組成物（例えば医薬組成物）の調製方法に

50

関する。

【0045】

本発明のもう1つの態様は、本明細書に記載されているPDP8化合物の有効量と細胞を接触させることを含む、細胞内のRAF（例えばB-RAF）活性のインビトロ又はインビボ阻害方法に関する。

【0046】

本発明のもう1つの態様は、本明細書に記載されているPDP8化合物の有効量と細胞を接触させることを含む、細胞内の、例えばFGFR、Tie、VEGFRのような受容体チロシンキナーゼ（RTK）活性、及び/又はEph活性（例えば、FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、Tie2、VEGFR-2）、及び/又はEphB2活性のインビトロ又はインビボ阻害方法に関する。

10

【0047】

本発明のもう1つの態様は、本明細書に記載されているPDP8化合物の有効量と細胞を接触させることを含む、細胞増殖（例えば細胞が増殖すること）の調節（例えば阻害）方法、細胞周期進行の阻害方法、アポトーシスの促進方法、又はこれらの1つ又は複数を組み合わせた方法に関する。

【0048】

本発明のもう1つの態様は、治療を必要としている対象に、本明細書に記載されているPDP8化合物の治療有効量を、好ましくは医薬組成物の形態で投与することを含む、治療方法に関する。

20

【0049】

本発明のもう1つの態様は、治療薬によるヒト又は動物身体の治療方法で使用するための、本明細書に記載されているPDP8化合物に関する。

【0050】

本発明のもう1つの態様は、治療薬によるヒト又は動物身体の治療方法で使用するための、そのような化合物が、医薬として活性な他の物質との組み合わせで用いられる、本明細書に記載されているPDP8化合物に関する。

【0051】

本発明のもう1つの態様は、治療で使用するための医薬の製造における、本明細書に記載されているPDP8化合物の使用に関する。

30

【0052】

一実施形態では、治療は、RAF（例えばB-RAF）の上方調節及び/又は活性化を特徴としている、及び/又はRAF（例えばB-RAF）の阻害によって改善される、疾患又は障害（例えばガン）の治療である。

【0053】

一実施形態では、治療は、受容体チロシンキナーゼ（RTK）の上方調節及び/又は活性化を特徴としている、及び/又は受容体チロシンキナーゼ（RTK）の阻害によって改善される、疾患又は障害（例えばガン）の治療である。RTKの例としては、FGFR、Tie、VEGFR及び/又はEph、例えば、FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、Tie2、VEGFR-2及び/又はEphB2が挙げられる。

40

【0054】

一実施形態では、治療は、不適切な、過剰な、及び/又は望ましくない新血管形成を特徴としている疾患又は障害の治療である。

【0055】

一実施形態では、治療は、増殖性障害の治療である。

【0056】

一実施形態では、治療は、ガンの治療である。

【0057】

一実施形態では、治療は、黒色腫の治療である。

【0058】

50

－実施形態では、治療は、結腸直腸ガンの治療である。

【0059】

本発明のもう一つの態様は、(a)本明細書に記載されている、好ましくは医薬組成物としてまた適する収容器に入れられて及び/又は適する包装をされて提供されるPDP8化合物；及びいかにして化合物を投与するかについての使用説明書（例えば書面による説明書）；を含んでいるキットに関する。

【0060】

本発明のもう一つの態様は、本明細書に記載されている合成方法、又は本明細書に記載されている合成方法を含む方法により得ることが可能なPDP8化合物に関する。

【0061】

本発明のもう一つの態様は、本明細書に記載されている合成方法、又は本明細書に記載されている合成方法を含む方法により得られたPDP8化合物に関する。

【0062】

本発明のもう一つの態様は、本明細書に記載されている合成方法で使用するのに適している、本明細書に記載されている、新規な中間体に関する。

【0063】

本発明のもう一つの態様は、本明細書に記載されている合成方法における、本明細書に記載されているそのような新規な中間体の使用に関する。

【0064】

当業者なら分かるように、本発明の1つの態様の特徵要件及び好ましい実施形態は、本発明の他の態様にも関する。

【図面の簡単な説明】

【0065】

【図1】インビボ研究1(AA-018)(非-確立)(5mg/kg/day)(腹腔内)における接種からの日数の函数としての相対腫瘍体積を示すグラフである。

【図2】インビボ研究2(AA-018)(非-確立)(10mg/kg/day)(腹腔内)における接種からの日数の函数としての相対腫瘍体積を示すグラフである。

【図3】インビボ研究3(AA-019)(非-確立)(5mg/kg/day)(腹腔内)における接種からの日数の函数としての相対腫瘍体積を示すグラフである。

【図4】インビボ研究4(AA-019)(非-確立)(10mg/kg/day)(腹腔内)における接種からの日数の函数としての相対腫瘍体積を示すグラフである。

【図5】インビボ研究5(AA-019)(非-確立)(15mg/kg/day)(経口)における接種からの日数の函数としての相対腫瘍体積を示すグラフである。

【図6】インビボ研究6(AA-019)(確立)(10/5mg/kg/day)(腹腔内)における接種からの日数の函数としての相対腫瘍体積を示すグラフである。

【図7】インビボ研究7(AA-019)(確立)(15mg/kg/day)(経口)における接種からの日数の函数としての相対腫瘍体積を示すグラフである。

【図8】インビボ研究8(AA-062)(確立)(50mg/kg/day)(経口)における接種からの日数の函数としての相対腫瘍体積を示すグラフである。

【図9】インビボ研究9(AA-067)(確立)(10mg/kg/day)(経口)における接種からの日数の函数としての相対腫瘍体積を示すグラフである。

【図10】インビボ研究10(AA-017)(確立)(20mg/kg/day)(経口)における接種からの日数の函数としての相対腫瘍体積を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0066】

化合物

本発明の1つの態様は、次の式

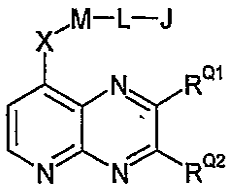
10

20

30

40

## 【化1】



## 【0067】

[式中、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1X</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>12</sup>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup> であり；

10

それぞれの - R<sup>1</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1-6</sub> アルキルであって、置換されていないか又は例えば - OH、- OR<sup>11</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>11</sup>、及び - NR<sup>112</sup> から選択される1個又はそれ以上の基で置換されており、それぞれの - R<sup>11</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1-3</sub> アルキルであり；

それぞれの - R<sup>1X</sup> は、独立して、- F、- Cl、- Br、及び - I から選択される1個又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 C<sub>1-4</sub> アルキルであり；及び

- NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup> は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、飽和脂肪族 C<sub>1-4</sub> アルキルから選択される1個又はそれ以上の基で場合により置換されており；

20

- R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2X</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>22</sup>、又は - NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup> であり；

それぞれの - R<sup>2</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1-6</sub> アルキルであって、置換されていないか又は例えば - OH、- OR<sup>22</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>22</sup>、及び - NR<sup>222</sup> から選択される1個又はそれ以上の基で置換されており、それぞれの - R<sup>22</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1-3</sub> アルキルであり；

それぞれの - R<sup>2X</sup> は、独立して、- F、- Cl、- Br、及び - I から選択される1個又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 C<sub>1-4</sub> アルキルであり；及び

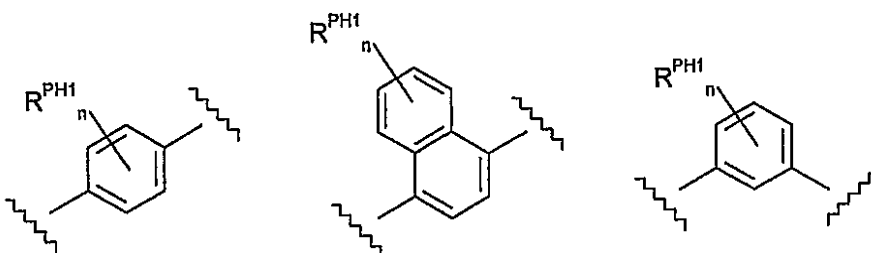
- NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup> は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、飽和脂肪族 C<sub>1-4</sub> アルキルから選択される1個又はそれ以上の基で場合により置換されており；

30

- X - は、独立して、- O -、- S -、- S(=O) -、又は - S(=O)<sub>2</sub> - であり；

- M - は、独立して、

## 【化2】



40

## 【0068】

[式中、

それぞれの n は、独立して、0、1又は2であり；及び

それぞれの R<sup>PH1</sup> は、独立して、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>3</sup>、- R<sup>3Y</sup>、- CF<sub>3</sub>、- OH、- OR<sup>3</sup>、- OCF<sub>3</sub>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>3</sup>、- NR<sup>32</sup>、- CN、- SH、又は - SR<sup>3</sup> であり；

それぞれの - R<sup>3</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1-4</sub> アルキルであって、それぞれの - R

50

<sup>3</sup> Y は、独立して、脂肪族 C<sub>2</sub> - <sub>6</sub> アルケニル又は脂肪族 C<sub>2</sub> - <sub>6</sub> アルキニルである ] から選択され；

J - L - は、独立して、

J - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - 、

J - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - CH<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - CH<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - 、

J - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - CH<sub>2</sub> - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - C(=Y) - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - C(=Y) - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - 、

J - C(=Y) - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - CH<sub>2</sub> - C(=Y) - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - C(=Y) - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - C(=Y) - CH<sub>2</sub> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - C(=Y) - 、

J - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - C(=Y) - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - 、

J - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - CH<sub>2</sub> - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 、

J - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、及び

J - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

から選択され；

10

20

30

40

50

それぞれの - R<sup>N1</sup> は、独立して、- H又は飽和脂肪族 C<sub>1-4</sub> アルキルであり；及び  
それぞれの = Yは、独立して、= O又は= Sであり；及び

- Jは、独立して、フェニル又は C<sub>5-6</sub> ヘテロアリールであって、例えば、
- F、- Cl、- Br、- I、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、
- R<sup>4</sup>、- R<sup>4S</sup>、- R<sup>4A</sup>、- R<sup>4B</sup>、- R<sup>4C</sup>、- L<sup>4</sup> - R<sup>4C</sup>、- Ar、- L<sup>4</sup> - Ar、
- OH、- OR<sup>4</sup>、- L<sup>4</sup> - OH、- L<sup>4</sup> - OR<sup>4</sup>、- O - L<sup>4</sup> - OH、- O - L<sup>4</sup> - OR<sup>4</sup>、
- OR<sup>4C</sup>、- O - L<sup>4</sup> - R<sup>4C</sup>、- OAr、- O - L<sup>4</sup> - Ar、
- SH、- SR<sup>4</sup>、- CN、- NO<sub>2</sub>、
- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>4SS</sup>、- R<sup>N</sup>、
- L<sup>4</sup> - NH<sub>2</sub>、- L<sup>4</sup> - NHR<sup>4SS</sup>、- L<sup>4</sup> - R<sup>N</sup>、
- O - L<sup>4</sup> - NH<sub>2</sub>、- O - L<sup>4</sup> - NHR<sup>4SS</sup>、- O - L<sup>4</sup> - R<sup>N</sup>、
- NH - L<sup>4</sup> - NH<sub>2</sub>、- NH - L<sup>4</sup> - NHR<sup>4SS</sup>、- NH - L<sup>4</sup> - R<sup>N</sup>、
- NR<sup>4</sup> - L<sup>4</sup> - NH<sub>2</sub>、- NR<sup>4</sup> - L<sup>4</sup> - NHR<sup>4SS</sup>、- NR<sup>4</sup> - L<sup>4</sup> - R<sup>N</sup>、

10

から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されており；

それぞれの - R<sup>4</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

それぞれの - R<sup>4S</sup> は、独立して、- OH、- OR<sup>4SS</sup>、- C(=O)OH、- C(=O)OR<sup>4SS</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>4SS</sup>、- N(R<sup>4SS</sup>)<sub>2</sub>、- R<sup>N</sup>、- C(=O)NH<sub>2</sub>、- C(=O)NHR<sup>4SS</sup>、- C(=O)N(R<sup>4SS</sup>)<sub>2</sub>、及び - C(=O)R<sup>N</sup> から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 C<sub>1-6</sub> アルキルであり；

20

それぞれの - R<sup>4A</sup> は、独立して、脂肪族 C<sub>2-6</sub> アルケニルであり；

それぞれの - R<sup>4B</sup> は、独立して、脂肪族 C<sub>2-6</sub> アルキニルであり；

それぞれの - R<sup>4C</sup> は、独立して、場合により置換された飽和 C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、例えば、- F、- R<sup>5</sup>、- OH、- OR<sup>5</sup>、- CF<sub>3</sub>、及び - OCF<sub>3</sub> から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換された飽和 C<sub>3-6</sub> シクロアルキルであり；

それぞれの - L<sup>4</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1-4</sub> アルキレンであり；

それぞれの - Ar は、場合により置換されたフェニル又は C<sub>5-6</sub> ヘテロアリール、例えば、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>5</sup>、- OH、- OR<sup>5</sup>、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、及び - S(=O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup> から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されたフェニル又は C<sub>5-6</sub> ヘテロアリールであり；

30

それぞれの - R<sup>4SS</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1-4</sub> アルキルであり；

それぞれの - R<sup>N</sup> は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、飽和脂肪族 C<sub>1-4</sub> アルキルから選択される 1 個又はそれ以上の基で場合により置換されており；及び

それぞれの - R<sup>5</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1-4</sub> アルキルである ]

で表される化合物並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される化合物（便宜上、本明細書では「ピリド[2,3-b]ピラジン-8-置換化合物」及び「PDP8化合物」と集合的に呼ばれる）に関する。

40

【0069】

－実施形態においては、化合物は、次の式

【化3】



【0070】

[式中、

50



- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>1</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>1</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>R A</sup> R<sup>R B</sup> であり；

それぞれの - R<sup>1</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 6 アルキルであって、置換されていないか又は例えば - OH、- OR<sup>11</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>11</sup>、及び - NR<sup>11</sup><sub>2</sub> から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換されており、それぞれの - R<sup>11</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 3 アルキルであり；及び

- NR<sup>R A</sup> R<sup>R B</sup> は、独立して、ピペリジノ、ピペラジノ、又はモルホリノであって、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 4 アルキルから選択される 1 個又はそれ以上の基で場合により置換されており；

- R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- R<sup>2</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>2</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>R C</sup> R<sup>R D</sup> であり；

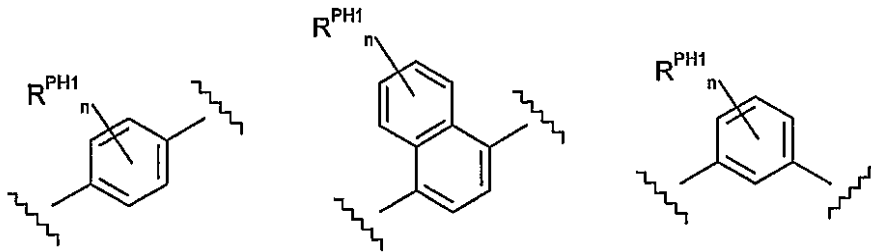
それぞれの - R<sup>2</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 6 アルキルであって、置換されていないか又は例えば - OH、- OR<sup>22</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>22</sup>、及び - NR<sup>22</sup><sub>2</sub> から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換されており、それぞれの - R<sup>22</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 3 アルキルであり；及び

- NR<sup>R C</sup> R<sup>R D</sup> は、独立して、ピペリジノ、ピペラジノ、又はモルホリノであって、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 4 アルキルから選択される 1 個又はそれ以上の基で場合により置換されており；

- X - は、独立して、- O - 又は - S - であり；

- M - は、独立して、

【化 4】



【0071】

[式中、

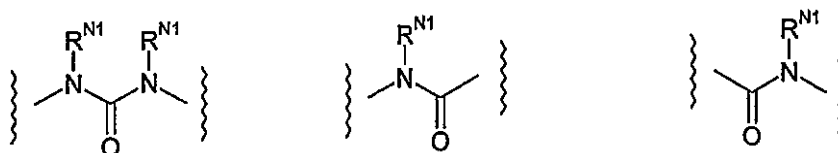
それぞれの n は、独立して、0、1 又は 2 であり；及び

それぞれの R<sup>PH1</sup> は、独立して、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>3</sup>、- OH、- OR<sup>3</sup>、- SH、又は - SR<sup>3</sup> であり；

それぞれの - R<sup>3</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 4 アルキルである ] から選択され；

- L - は、独立して、

【化 5】



【0072】

[式中、

それぞれの - R<sup>N1</sup> は、独立して、- H 又は飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 4 アルキルである ] から選択され；及び

- J は、独立して、フェニル又は C<sub>5</sub> - 6 ヘテロアリアルであって、例えば - F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>4</sup>、- OH、- OR<sup>4</sup>、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、及び - Ph から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、それぞれの - R<sup>4</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；及びそれぞれの - Ph は、場合により

10

20

30

40

50

置換されたフェニル、例えば、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$  から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されたフェニルを表し、それぞれの  $-R^5$  は、独立して、飽和脂肪族  $C_{1-4}$  アルキルである]

で表される化合物並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される。

【0073】

基 -  $R^{Q1}$

—実施形態においては、 $-R^{Q1}$  は、独立して、 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^{12}$ 、又は  $-NR^A R^B$  である。

10

【0074】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}$  は、独立して、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^{12}$ 、又は  $-NR^A R^B$  である。

【0075】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}$  は、独立して、 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^{12}$ 、又は  $-NR^A R^B$  である。

【0076】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}$  は、独立して、 $-R^1$ 、 $-R^{1X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-OR^{1X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^{12}$ 、又は  $-NR^A R^B$  である。

20

【0077】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}$  は、独立して、 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^{12}$ 、又は  $-NR^A R^B$  である。

【0078】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}$  は、独立して、 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^{12}$ 、又は  $-NR^A R^B$  である。

30

【0079】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}$  は、独立して、 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^{12}$ 、又は  $-NR^A R^B$  である。

【0080】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}$  は、独立して、 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^{12}$ 、又は  $-NR^A R^B$  である。

【0081】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}$  は、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又は N-メチル-ピペラジノである。

40

【0082】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}$  は、独立して、 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又は N-メチル-ピペラジノである。

【0083】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}$  は、独立して、 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又は N-メチル-ピペラジノである。

【0084】

—実施形態においては、 $-R^{Q1}$  は、独立して、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、-

50

$\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである。

【0085】

一実施形態においては、 $-\text{R}^{\text{Q}1}$ は、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである。

【0086】

一実施形態においては、 $-\text{R}^{\text{Q}1}$ は、独立して、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである。

【0087】

一実施形態においては、 $-\text{R}^{\text{Q}1}$ は、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである。 10

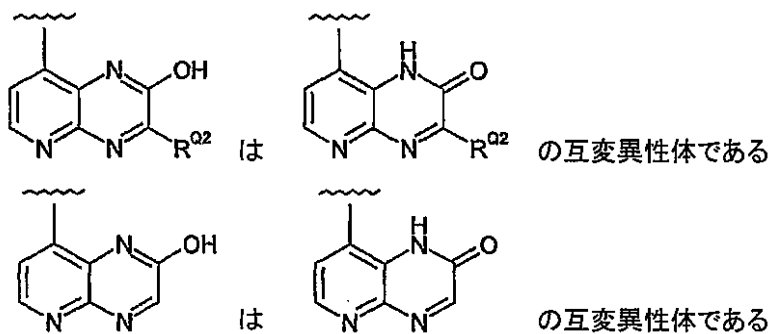
【0088】

一実施形態においては、 $-\text{R}^{\text{Q}1}$ は、独立して、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである。

【0089】

一実施形態においては、 $-\text{R}^{\text{Q}1}$ は、 $-\text{OH}$ である。このケースでは、互変異性があり得るので、2つの等価互変異性体を以下に示す。

【化6】



20

【0090】

基  $-\text{R}^{\text{Q}2}$

一実施形態においては、 $-\text{R}^{\text{Q}2}$ は、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{R}^{2\text{X}}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{OR}^{2\text{X}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^2$ 、 $-\text{NR}^2_2$ 、又は  $-\text{NR}^{\text{R}^{\text{C}}}\text{R}^{\text{R}^{\text{D}}}$  である。 30

【0091】

一実施形態においては、 $-\text{R}^{\text{Q}2}$ は、独立して、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{R}^{2\text{X}}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{OR}^{2\text{X}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^2$ 、 $-\text{NR}^2_2$ 、又は  $-\text{NR}^{\text{R}^{\text{C}}}\text{R}^{\text{R}^{\text{D}}}$  である。

【0092】

一実施形態においては、 $-\text{R}^{\text{Q}2}$ は、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{R}^{2\text{X}}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{OR}^{2\text{X}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^2$ 、 $-\text{NR}^2_2$ 、又は  $-\text{NR}^{\text{R}^{\text{C}}}\text{R}^{\text{R}^{\text{D}}}$  である。 40

【0093】

一実施形態においては、 $-\text{R}^{\text{Q}2}$ は、独立して、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{R}^{2\text{X}}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{OR}^{2\text{X}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^2$ 、 $-\text{NR}^2_2$ 、又は  $-\text{NR}^{\text{R}^{\text{C}}}\text{R}^{\text{R}^{\text{D}}}$  である。

【0094】

一実施形態においては、 $-\text{R}^{\text{Q}2}$ は、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^2$ 、 $-\text{NR}^2_2$ 、又は  $-\text{NR}^{\text{R}^{\text{C}}}\text{R}^{\text{R}^{\text{D}}}$  である。

【0095】

一実施形態においては、 $-\text{R}^{\text{Q}2}$ は、独立して、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 50

-SH、-SR<sup>2</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、又は-NR<sup>R<sup>C</sup>R<sup>R<sup>D</sup></sup></sup>である。

【0096】

一実施形態においては、-R<sup>Q<sup>2</sup></sup>は、独立して、-H、-R<sup>2</sup>、-Cl、-OR<sup>2</sup>、-SH、-SR<sup>2</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、又は-NR<sup>R<sup>C</sup>R<sup>R<sup>D</sup></sup></sup>である。

【0097】

一実施形態においては、-R<sup>Q<sup>2</sup></sup>は、独立して、-R<sup>2</sup>、-Cl、-OR<sup>2</sup>、-SH、-SR<sup>2</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、又は-NR<sup>R<sup>C</sup>R<sup>R<sup>D</sup></sup></sup>である。

【0098】

一実施形態においては、-R<sup>Q<sup>2</sup></sup>は、独立して、-H、-OH、-Me、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>Br、-NH<sub>2</sub>、-NHMe、-NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである。

10

【0099】

一実施形態においては、-R<sup>Q<sup>2</sup></sup>は、独立して、-OH、-Me、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>Br、-NH<sub>2</sub>、-NHMe、-NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである。

【0100】

一実施形態においては、-R<sup>Q<sup>2</sup></sup>は、独立して、-H、-Me、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>Br、-NH<sub>2</sub>、-NHMe、-NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである。

【0101】

一実施形態においては、-R<sup>Q<sup>2</sup></sup>は、独立して、-Me、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>Br、-NH<sub>2</sub>、-NHMe、-NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである。

20

【0102】

一実施形態においては、-R<sup>Q<sup>2</sup></sup>は、独立して、-H、-OH、-Me、-NH<sub>2</sub>、-NHMe、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである。

【0103】

一実施形態においては、-R<sup>Q<sup>2</sup></sup>は、独立して、-OH、-Me、-NH<sub>2</sub>、-NHMe、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである。

【0104】

一実施形態においては、-R<sup>Q<sup>2</sup></sup>は、独立して、-H、-Me、-NH<sub>2</sub>、-NHMe、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである。

30

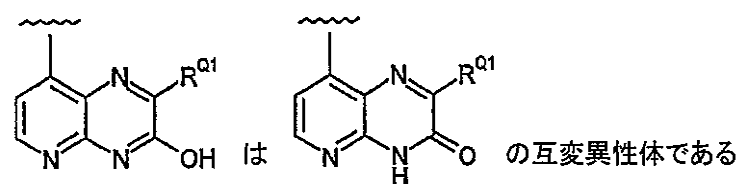
【0105】

一実施形態においては、-R<sup>Q<sup>2</sup></sup>は、独立して、-Me、-NH<sub>2</sub>、-NHMe、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである。

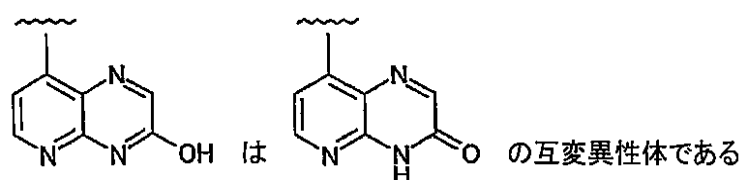
【0106】

一実施形態においては、-R<sup>Q<sup>2</sup></sup>は、-OHである。このケースでは、互変異性があり得るので、2つの等価互変異性体を以下に示す。

【化7】



40



【0107】

50

基 - R<sup>Q1</sup> と基 - R<sup>Q2</sup> のいくつかの組み合わせ：いずれも - Hではない

－実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1X</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>1</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び

- R<sup>Q2</sup> は、独立して、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2X</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup>であるか；又は

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1X</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>1</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び

10

- R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2X</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup>である。

**【0108】**

－実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- OH、- Me、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>Br、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、- NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノであり；及び

- R<sup>Q2</sup> は、独立して、- OH、- Me、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>Br、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、- NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノであるか；又は

20

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- OH、- Me、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>Br、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、- NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノであり；及び

- R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- OH、- Me、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>Br、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、- NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである。

**【0109】**基 - R<sup>Q1</sup> と基 - R<sup>Q2</sup> のいくつかの組み合わせ：ちょうど一方が - OHである

30

－実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- OHであり；及び

- R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2X</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup>であるか；

又は

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1X</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>1</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び

- R<sup>Q2</sup> は、独立して、- OHである。

**【0110】**

－実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- OHであり；及び

- R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2X</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup>である。

40

**【0111】**

－実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1X</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>1</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び

- R<sup>Q2</sup> は、独立して、- OHである。

**【0112】**

－実施形態においては、

50

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- OHであり；及び  
 - R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- Me、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>Br、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、  
 - NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノであるか；  
 又は

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- Me、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>Br、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、  
 - NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノであり；及び  
 - R<sup>Q2</sup> は、独立して、- OHである。

## 【0113】

—実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- OHであり；及び 10  
 - R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- Me、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>Br、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、  
 - NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである。

## 【0114】

—実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- Me、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>Br、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、  
 - NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノであり；及び  
 - R<sup>Q2</sup> は、独立して、- OHである。

## 【0115】

—実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、- OHであり、及び 20  
 - R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、又はピペラ  
 ジノ、又はN-メチル-ピペラジノであるか、  
 又は

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、又はピペラ  
 ジノ、又はN-メチル-ピペラジノであり、及び  
 - R<sup>Q2</sup> は、- OHである。

## 【0116】

—実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、- OHであり、及び  
 - R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、又はピペラ 30  
 ジノ、又はN-メチル-ピペラジノである。

## 【0117】

—実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、又はピペラ  
 ジノ、又はN-メチル-ピペラジノであり、及び  
 - R<sup>Q2</sup> は、- OHである。

## 【0118】

—実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、- Me又は- NH<sub>2</sub>であり、及び  
 - R<sup>Q2</sup> は、- OHであるか； 40

又は

- R<sup>Q1</sup> は、- OHであり、及び  
 - R<sup>Q2</sup> は、- Me又は- NH<sub>2</sub>である。

## 【0119】

—実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、- Me又は- NH<sub>2</sub>であり、及び  
 - R<sup>Q2</sup> は、- OHである。

## 【0120】

—実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、- OHであり、及び 50

- R<sup>Q2</sup> は、- Me 又は - NH<sub>2</sub> である。

【0121】

一実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、- OH であり、及び

- R<sup>Q2</sup> は、- H であるか；

又は

- R<sup>Q1</sup> は、- H であり、及び

- R<sup>Q2</sup> は、- OH である。

【0122】

一実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、- OH であり、及び

- R<sup>Q2</sup> は、- H である。

【0123】

一実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、- H であり、及び

- R<sup>Q2</sup> は、- OH である。

【0124】

基 - R<sup>Q1</sup> と基 - R<sup>Q2</sup> のいくつかの組み合わせ：いずれもが - OH である

一実施形態においては、

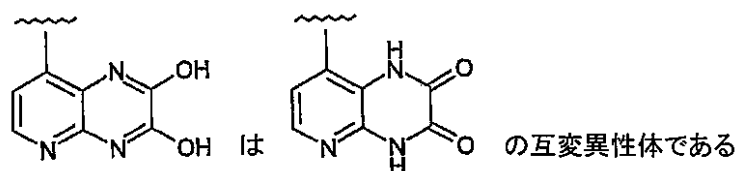
- R<sup>Q1</sup> は、- OH であり、

- R<sup>Q2</sup> も、- OH である。

【0125】

このケースでは、互変異性があり得るので、2つの等価互変異性体を以下に示す。

【化8】



【0126】

基 - R<sup>Q1</sup> と基 - R<sup>Q2</sup> のいくつかの組み合わせ：いずれもが - OH でない

一実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1X</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>1</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup> であり；及び

- R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2X</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup> である。

【0127】

一実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>1</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup> であり；及び

- R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- R<sup>2</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup> である。

【0128】

一実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、又はピペラジノ、又は N-メチル-ピペラジノであり；及び

- R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、又はピペラジノ、又は N-メチル-ピペラジノである。

【0129】

一実施形態においては、

10

20

30

40

50

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- Hであり；及び  
 - R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN - メチル - ピペラジノである。

## 【0130】

基 - R<sup>Q1</sup> と基 - R<sup>Q2</sup> のいくつかの組み合わせ：いずれもが - OHでなく、いずれもが - Hでもない

—実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1X</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>12</sup>、又は- NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び  
 - R<sup>Q2</sup> は、独立して、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2X</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>22</sup>、又は- NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup>であるか；

10

又は

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1X</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>12</sup>、又は- NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び  
 - R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2X</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>22</sup>、又は- NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup>である。

## 【0131】

—実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1X</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>12</sup>、又は- NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び  
 - R<sup>Q2</sup> は、独立して、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2X</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>22</sup>、又は- NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup>である。

20

## 【0132】

—実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1X</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>12</sup>、又は- NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び  
 - R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2X</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>22</sup>、又は- NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup>である。

## 【0133】

—実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>12</sup>、又は- NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び  
 - R<sup>Q2</sup> は、独立して、- R<sup>2</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>22</sup>、又は- NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup>であるか；

30

又は

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- R<sup>1</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>12</sup>、又は- NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び  
 - R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- R<sup>2</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>22</sup>、又は- NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup>である。

## 【0134】

—実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>12</sup>、又は- NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び  
 - R<sup>Q2</sup> は、独立して、- R<sup>2</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>22</sup>、又は- NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup>である。

40

## 【0135】

—実施形態においては、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- R<sup>1</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>12</sup>、又は- NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び  
 - R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- R<sup>2</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>

50



、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 、又は $-NR^{RC}R^D$ である。

【0136】

一実施形態においては、

$-R^{Q1}$ は、独立して、 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノであり；及び

$-R^{Q2}$ は、独立して、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノであるか；

又は

$-R^{Q1}$ は、独立して、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノであり；及び

$-R^{Q2}$ は、独立して、 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである。

【0137】

基 $-R^1$ 及び基 $-R^2$

一実施形態においては、それぞれの $-R^1$ は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1-6}$ アルキルであって、置換されていないか又は例えば $-OH$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{11}$ 、及び $-NR^{11}_2$ から選択される1個又はそれ以上の基で置換されており、それぞれの $-R^{11}$ は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1-3}$ アルキルである。

【0138】

一実施形態においては、それぞれの $-R^{11}$ は、存在している場合は、独立して、 $-Me$ 又は $-Et$ である。

【0139】

一実施形態においては、それぞれの $-R^1$ は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1-6}$ アルキルであって、置換されていない。

【0140】

一実施形態においては、それぞれの $-R^1$ は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1-4}$ アルキルであって、置換されていない。

【0141】

一実施形態においては、それぞれの $-R^2$ は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1-6}$ アルキルであって、置換されていないか又は例えば $-OH$ 、 $-OR^{22}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{22}$ 、及び $-NR^{22}_2$ から選択される1個又はそれ以上の基で置換されており、それぞれの $-R^{22}$ は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1-3}$ アルキルである。

【0142】

一実施形態においては、それぞれの $-R^{22}$ は、存在している場合は、独立して、 $-Me$ 又は $-Et$ である。

【0143】

一実施形態においては、それぞれの $-R^2$ は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1-6}$ アルキルであって、置換されていない。

【0144】

一実施形態においては、それぞれの $-R^2$ は、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1-4}$ アルキルであって、置換されていない。

【0145】

基 $-R^{1X}$ 及び基 $-R^{2X}$

一実施形態においては、それぞれの $-R^{1X}$ は、存在している場合は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、及び $-I$ から選択される1個又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 $C_{1-4}$ アルキルである。

【0146】

一実施形態においては、それぞれの $-R^{1X}$ は、存在している場合は、独立して、 $-F$ 又は $-Cl$ から選択される1個又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 $C_{1-4}$ アルキルである。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 4 7 】

－実施形態においては、それぞれの  $-R^1 X$  は、存在している場合は、独立して、 $-CF_3$  又は  $-CH_2Br$  である。

## 【 0 1 4 8 】

－実施形態においては、それぞれの  $-R^1 X$  は、存在している場合は、独立して、 $-CF_3$  である。

## 【 0 1 4 9 】

－実施形態においては、それぞれの  $-R^2 X$  は、存在している場合は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、及び  $-I$  から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族  $C_{1-4}$  アルキルである。

10

## 【 0 1 5 0 】

－実施形態においては、それぞれの  $-R^2 X$  は、存在している場合は、独立して、 $-F$  又は  $-Cl$  から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族  $C_{1-4}$  アルキルである。

## 【 0 1 5 1 】

－実施形態においては、それぞれの  $-R^2 X$  は、存在している場合は、独立して、 $-CF_3$  又は  $-CH_2Br$  である。

## 【 0 1 5 2 】

－実施形態においては、それぞれの  $-R^2 X$  は、存在している場合は、独立して、 $-CF_3$  である。

20

## 【 0 1 5 3 】

基  $-NR^A R^B$  及び基  $-NR^C R^D$

－実施形態においては、  
 $-NR^A R^B$  は、存在している場合は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、飽和脂肪族  $C_{1-4}$  アルキルから選択される 1 個又はそれ以上の基で場合により置換されており；及び  
 $-NR^C R^D$  は、存在している場合は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、飽和脂肪族  $C_{1-4}$  アルキルから選択される 1 個又はそれ以上の基で場合により置換されている。

30

## 【 0 1 5 4 】

－実施形態においては、  
 $-NR^A R^B$  は、存在している場合は、独立して、ピペリジノ、ピペラジノ、又はモルホリノであって、飽和脂肪族  $C_{1-4}$  アルキルから選択される 1 個又はそれ以上の基で場合により置換されており；及び  
 $-NR^C R^D$  は、存在している場合は、独立して、ピペリジノ、ピペラジノ、又はモルホリノであって、飽和脂肪族  $C_{1-4}$  アルキルから選択される 1 個又はそれ以上の基で場合により置換されている。

## 【 0 1 5 5 】

基  $-X-$

－実施形態においては、 $-X-$  は、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、又は  $-S(=O)_2-$  である。

40

## 【 0 1 5 6 】

－実施形態においては、 $-X-$  は、独立して、 $-O-$  又は  $-S-$  である。

## 【 0 1 5 7 】

－実施形態においては、 $-X-$  は、独立して、 $-O-$  である。

## 【 0 1 5 8 】

－実施形態においては、 $-X-$  は、独立して、 $-S-$  である。

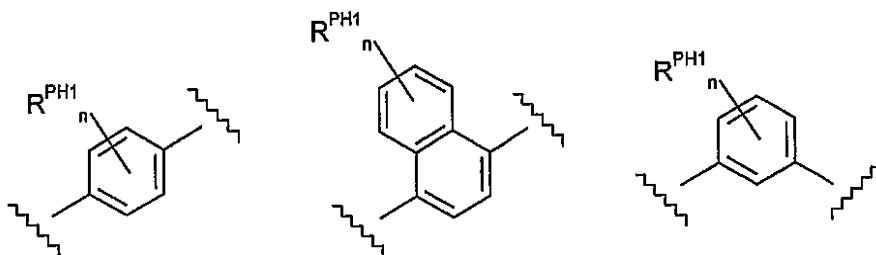
## 【 0 1 5 9 】

基  $-M-$

－実施形態においては、 $-M-$  は、独立して、

50

【化9】



【0160】

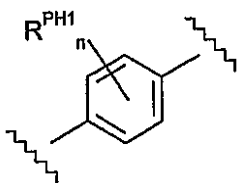
から選択される。

10

【0161】

—実施形態においては、-M-は、独立して、

【化10】



【0162】

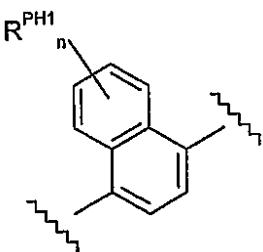
である。

20

【0163】

—実施形態においては、-M-は、独立して、

【化11】



30

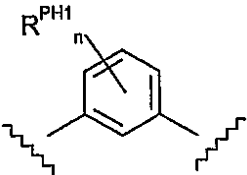
【0164】

である。

【0165】

—実施形態においては、-M-は、独立して、

【化12】



40

【0166】

である。

【0167】

—実施形態においては、nは、独立して、0、1又は2である。

【0168】

—実施形態においては、nは、独立して、0又は1である。

【0169】

—実施形態においては、nは、独立して、0である。

【0170】

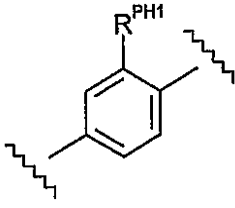
—実施形態においては、nは、独立して、1である。

50

【0171】

一実施形態においては、-M-は、独立して、

【化13】



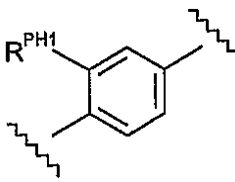
【0172】

である。

【0173】

一実施形態においては、-M-は、独立して、

【化14】



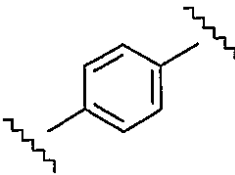
【0174】

である。

【0175】

一実施形態においては、-M-は、独立して、

【化15】



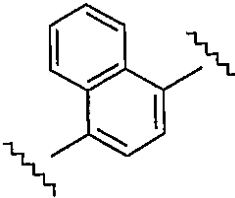
【0176】

である。

【0177】

一実施形態においては、-M-は、独立して、

【化16】



【0178】

である。

【0179】

一実施形態においては、それぞれの -R<sup>PH1</sup> は、存在している場合は、独立して、-F、-Cl、-Br、-I、-R<sup>3</sup>、-R<sup>3Y</sup>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sup>3</sup>、-OCF<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup><sub>2</sub>、-CN、-SH、又は-SR<sup>3</sup>であり；それぞれの -R<sup>3</sup> は、独立して、飽和脂肪族C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルであって、それぞれの -R<sup>3Y</sup> は、独立して、脂肪族C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルケニル又は脂肪族C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルキニルである。

【0180】

一実施形態においては、それぞれの -R<sup>PH1</sup> は、存在している場合は、独立して、-

10

20

30

40

50

F、-Cl、-Br、-I、-R<sup>3</sup>、-OH、-OR<sup>3</sup>、-SH、又は-SR<sup>3</sup>であり；  
それぞれの-R<sup>3</sup>は、独立して、飽和脂肪族C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである。

【0181】

一実施形態においては、それぞれの-R<sup>PH1</sup>は、存在している場合は、独立して、  
F又は-SR<sup>3</sup>である。

【0182】

一実施形態においては、それぞれの-R<sup>PH1</sup>は、存在している場合は、独立して、  
F又は-SMeである。

【0183】

一実施形態においては、それぞれの-R<sup>PH1</sup>は、存在している場合は、独立して、  
Fである。 10

【0184】

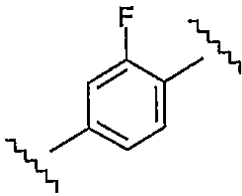
一実施形態においては、それぞれの-R<sup>PH1</sup>は、存在している場合は、独立して、  
SR<sup>3</sup>である。

【0185】

一実施形態においては、それぞれの-R<sup>PH1</sup>は、存在している場合は、独立して、  
SMeである。

【0186】

一実施形態においては、-M-は、独立して、  
【化17】 20



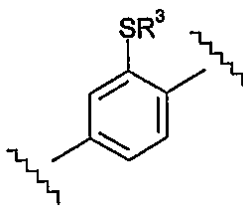
【0187】

である。

【0188】

一実施形態においては、-M-は、独立して、 30

【化18】



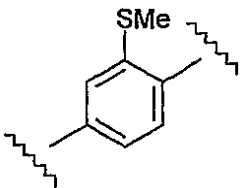
【0189】

である。

【0190】 40

一実施形態においては、-M-は、独立して、

【化19】



【0191】

である。

【0192】 50

## 基 - L -

—実施形態においては、J - L - は、独立して、  
 $J - NR^{N1} - C(=Y) - NR^{N1} -$ 、  
 $J - NR^{N1} - C(=Y) -$ 、及び  
 $J - C(=Y) - NR^{N1} -$   
 から選択される。

【0193】

—実施形態においては、 $= Y$  は、独立して、 $= O$  である。

【0194】

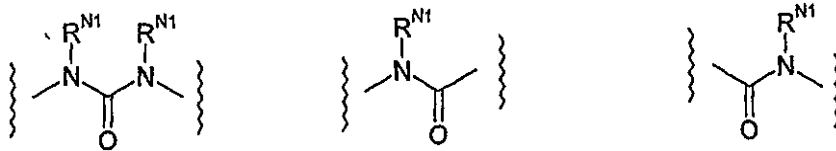
—実施形態においては、 $= Y$  は、独立して、 $= S$  である。

10

【0195】

—実施形態においては、- L - は、独立して、

【化20】



【0196】

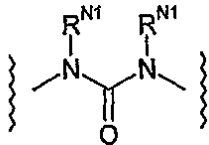
から選択される。

20

【0197】

—実施形態においては、- L - は、独立して、

【化21】



【0198】

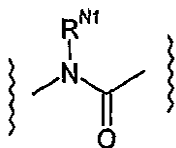
である。

【0199】

—実施形態においては、- L - は、独立して、

30

【化22】



【0200】

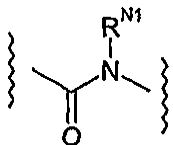
である。

【0201】

—実施形態においては、- L - は、独立して、

40

【化23】



【0202】

である。

【0203】

—実施形態においては、それぞれの  $- R^{N1}$  は、存在している場合は、独立して、- H 50

又は飽和脂肪族  $C_{1-4}$  アルキルである。

【0204】

－実施形態においては、それぞれの  $-R^{N1}$  は、存在している場合は、独立して、 $-H$  である。

【0205】

基 - J

－実施形態においては、 $-J$  は、独立して、フェニル又は  $C_{5-6}$  ヘテロアールであって、場合により置換されている。

【0206】

－実施形態においては、 $-J$  は、独立して、フェニル、ピラゾリル、又はピリジルであって、場合により置換されている。

10

【0207】

－実施形態においては、 $-J$  は、独立して、フェニル又はピラゾリルであって、場合により置換されている。

【0208】

－実施形態においては、 $-J$  は、独立して、フェニルであって、場合により置換されている。

【0209】

－実施形態においては、 $-J$  は、独立して、ピラゾリルであって、場合により置換されている。

20

【0210】

－実施形態においては、 $-J$  は、独立して、1H-ピラゾール-5-イルであって、場合により置換されている。

【0211】

－実施形態においては、 $-J$  は、独立して、ピリジルであって、場合により置換されている。

【0212】

－実施形態においては、 $-J$  は、独立して、ピリド-3-イルであって、場合により置換されている。

【0213】

基 - J：場合による置換基

－実施形態においては、 $-J$  は、

$-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、  
 $-R^4$ 、 $-R^{4S}$ 、 $-R^{4A}$ 、 $-R^{4B}$ 、 $-R^{4C}$ 、 $-L^4-R^{4C}$ 、 $-Ar$ 、 $-L^4-Ar$ 、  
 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-L^4-OH$ 、 $-L^4-OR^4$ 、 $-O-L^4-OH$ 、 $-O-L^4-OR^4$ 、  
 $-OR^{4C}$ 、 $-O-L^4-R^{4C}$ 、 $-OAr$ 、 $-O-L^4-Ar$ 、  
 $-SH$ 、 $-SR^4$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、  
 $-NH_2$ 、 $-NHR^{4SS}$ 、 $-R^N$ 、  
 $-L^4-NH_2$ 、 $-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-L^4-R^N$ 、  
 $-O-L^4-NH_2$ 、 $-O-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-O-L^4-R^N$ 、  
 $-NH-L^4-NH_2$ 、 $-NH-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-NH-L^4-R^N$ 、  
 $-NR^4-L^4-NH_2$ 、 $-NR^4-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-NR^4-L^4-R^N$ 、  
 から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている。

40

【0214】

－実施形態においては、 $-J$  は、

$-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、  
 $-R^4$ 、 $-R^{4S}$ 、 $-R^{4A}$ 、 $-R^{4B}$ 、 $-R^{4C}$ 、 $-L^4-R^{4C}$ 、 $-Ar$ 、 $-L^4-Ar$ 、

50

- OH、- OR<sup>4</sup>、- L<sup>4</sup>- OH、- L<sup>4</sup>- OR<sup>4</sup>、- O- L<sup>4</sup>- OH、- O- L<sup>4</sup>- OR<sup>4</sup>、  
 - OR<sup>4C</sup>、- O- L<sup>4</sup>- R<sup>4C</sup>、- OAr、- O- L<sup>4</sup>- Ar、  
 - NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>4SS</sup>、- R<sup>N</sup>、  
 - L<sup>4</sup>- NH<sub>2</sub>、- L<sup>4</sup>- NHR<sup>4SS</sup>、- L<sup>4</sup>- R<sup>N</sup>、  
 - O- L<sup>4</sup>- NH<sub>2</sub>、- O- L<sup>4</sup>- NHR<sup>4SS</sup>、- O- L<sup>4</sup>- R<sup>N</sup>、  
 - NH- L<sup>4</sup>- NH<sub>2</sub>、- NH- L<sup>4</sup>- NHR<sup>4SS</sup>、- NH- L<sup>4</sup>- R<sup>N</sup>、  
 - NR<sup>4</sup>- L<sup>4</sup>- NH<sub>2</sub>、- NR<sup>4</sup>- L<sup>4</sup>- NHR<sup>4SS</sup>、及び- NR<sup>4</sup>- L<sup>4</sup>- R<sup>N</sup>  
 から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている。

## 【0215】

一実施形態においては、- Jは、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>4</sup>、- Ar、- L<sup>4</sup>- Ar、- OH、- OR<sup>4</sup>、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、- OAr、- O- L<sup>4</sup>- Arから選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている。

## 【0216】

一実施形態においては、それぞれの- Arは、存在している場合は、独立して、場合により置換されたフェニル又はピリジル、例えば、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>5</sup>、- OH、- OR<sup>5</sup>、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、及び- S(=O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されたフェニル又はピリジルである。

## 【0217】

一実施形態においては、- Jは、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>4</sup>、- OH、- OR<sup>4</sup>、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、及び- Phから選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、それぞれの- R<sup>4</sup>は、独立して、飽和脂肪族C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルであり；及びそれぞれの- Phは、場合により置換されたフェニル、例えば、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>5</sup>、- OH、- OR<sup>5</sup>、- CF<sub>3</sub>、及び- OCF<sub>3</sub>から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されたフェニルであり、それぞれの- R<sup>5</sup>は、独立して、飽和脂肪族C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキルである。

## 【0218】

基 - J : 置換されたピラゾリル

一実施形態においては、- Jは、独立して、ピラゾリルであって、場合により置換されている。

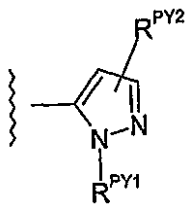
## 【0219】

一実施形態においては、- Jは、独立して、1H-ピラゾール-5-イルであって、場合により置換されている。

## 【0220】

一実施形態においては、- Jは、独立して、

## 【化24】



## 【0221】

[式中、

- R<sup>PY1</sup>は、独立して、- R<sup>4</sup>、- R<sup>4S</sup>、- R<sup>4A</sup>、- R<sup>4B</sup>、- R<sup>4C</sup>、- L<sup>4</sup>- R<sup>4C</sup>、- Ar、及び- L<sup>4</sup>- Arから選択され；及び

- R<sup>PY2</sup>は、独立して、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>4</sup>、- OH、- OR<sup>4</sup>、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、及び- Arである]

である。

## 【0222】

10

20

30

40

50



－実施形態においては、 $-R^{PY1}$  は、独立して、 $-Ar$  である。

【0223】

－実施形態においては、 $-R^{PY1}$  は、独立して、フェニル又は $C_{5-6}$ ヘテロアリアルであって、例えば $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、及び $-S(=O)_2R^5$ から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている。

【0224】

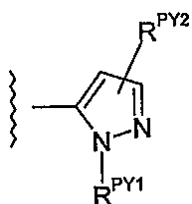
－実施形態においては、 $-R^{PY1}$  は、独立して、フェニル又はピリジルであって、例えば $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、及び $-S(=O)_2R^5$ から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている。

10

【0225】

－実施形態においては、 $-J$  は、独立して、

【化25】



20

【0226】

[式中、

$-R^{PY1}$  は、独立して、フェニル又は $C_{5-6}$ ヘテロアリアルであって、例えば $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、それぞれの $-R^5$ は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1-4}$ アルキルであり；

$-R^{PY2}$  は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^4$ 、 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、及び $-Ph$ であり、それぞれの $-R^4$ は、独立して、飽和脂肪族 $C_{1-4}$ アルキルである]

である。

30

【0227】

－実施形態においては、 $-R^{PY1}$  は、独立して、フェニル又はピリジルであって、例えば $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている。

【0228】

－実施形態においては、 $-R^{PY1}$  は、独立して、フェニルであって、例えば $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている。

【0229】

－実施形態においては、 $-R^{PY1}$  は、独立して、フェニルであって、例えば $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている。

40

【0230】

－実施形態においては、 $-R^{PY1}$  は、独立して、フェニルであって、例えば $-R^5$ から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている。

【0231】

－実施形態においては、 $-R^{PY1}$  は、独立して、ピリジルであって、例えば $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている。

【0232】

50

一実施形態においては、 $-R^{PY1}$  は、独立して、ピリジルであって、例えば  $-OH$  及び  $-OR^5$  から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている。

【0233】

一実施形態においては、それぞれの  $-R^5$  は、存在している場合、 $-Me$  である。

【0234】

一実施形態においては、 $-R^{PY2}$  は、独立して、 $-R^4$  である。

【0235】

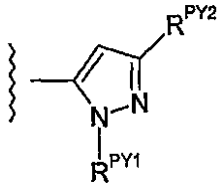
一実施形態においては、 $-R^{PY2}$  は、独立して、 $-tBu$  である。

【0236】

一実施形態においては、 $-J$  は、独立して、

10

【化26】



【0237】

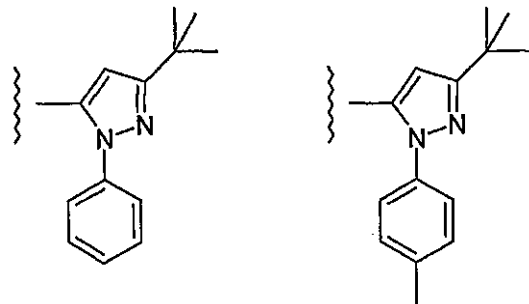
である。

【0238】

一実施形態においては、 $-J$  は、独立して、

20

【化27】



【0239】

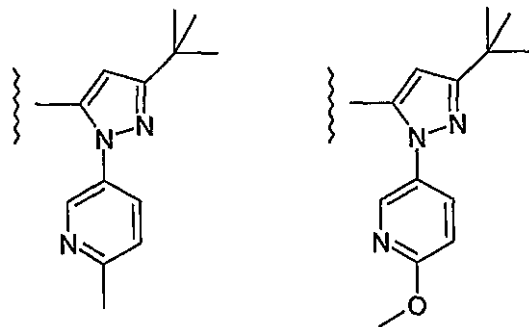
から選択される。

30

【0240】

一実施形態においては、 $-J$  は、独立して、

【化28】



40

【0241】

から選択される。

【0242】

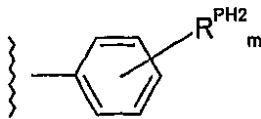
基 - J : フェニル及び置換されたフェニル

一実施形態においては、 $-J$  は、独立して、フェニルであって、場合により置換されている。

【0243】

50

—実施形態においては、 $-J$ は、独立して、  
【化29】



【0244】

[式中、

$m$ は、独立して、0、1、2、又は3であり；

それぞれの $-R^{PH2}$ は、独立して、

- F、- Cl、- Br、- I、-  $CF_3$ 、-  $OCF_3$ 、  
-  $R^4$ 、-  $R^{4S}$ 、-  $R^{4A}$ 、-  $R^{4B}$ 、-  $R^{4C}$ 、-  $L^4 - R^{4C}$ 、- Ar、-  $L^4 -$

Ar、  
- OH、-  $OR^4$ 、-  $L^4 - OH$ 、-  $L^4 - OR^4$ 、-  $O - L^4 - OH$ 、-  $O - L^4 - O$

$R^4$ 、  
-  $OR^{4C}$ 、-  $O - L^4 - R^{4C}$ 、- OAr、-  $O - L^4 - Ar$ 、

- SH、-  $SR^4$ 、- CN、-  $NO_2$ 、

-  $NH_2$ 、-  $NHR^{4SS}$ 、-  $R^N$ 、

-  $L^4 - NH_2$ 、-  $L^4 - NHR^{4SS}$ 、-  $L^4 - R^N$ 、

-  $O - L^4 - NH_2$ 、-  $O - L^4 - NHR^{4SS}$ 、-  $O - L^4 - R^N$ 、

-  $NH - L^4 - NH_2$ 、-  $NH - L^4 - NHR^{4SS}$ 、-  $NH - L^4 - R^N$ 、

-  $NR^4 - L^4 - NH_2$ 、-  $NR^4 - L^4 - NHR^{4SS}$ 、及び-  $NR^4 - L^4 - R^N$

から選択される]

である。

【0245】

—実施形態においては、それぞれの $-R^{PH2}$ は、存在している場合は、独立して、

- F、- Cl、- Br、- I、-  $CF_3$ 、-  $OCF_3$ 、  
-  $R^4$ 、-  $R^{4S}$ 、-  $R^{4A}$ 、-  $R^{4B}$ 、-  $R^{4C}$ 、-  $L^4 - R^{4C}$ 、- Ar、-  $L^4 -$

Ar、  
- OH、-  $OR^4$ 、-  $L^4 - OH$ 、-  $L^4 - OR^4$ 、-  $O - L^4 - OH$ 、-  $O - L^4 - O$

$R^4$ 、  
-  $OR^{4C}$ 、-  $O - L^4 - R^{4C}$ 、- OAr、-  $O - L^4 - Ar$ 、

-  $NH_2$ 、-  $NHR^{4SS}$ 、-  $R^N$ 、

-  $L^4 - NH_2$ 、-  $L^4 - NHR^{4SS}$ 、-  $L^4 - R^N$ 、

-  $O - L^4 - NH_2$ 、-  $O - L^4 - NHR^{4SS}$ 、-  $O - L^4 - R^N$ 、

-  $NH - L^4 - NH_2$ 、-  $NH - L^4 - NHR^{4SS}$ 、-  $NH - L^4 - R^N$ 、

-  $NR^4 - L^4 - NH_2$ 、-  $NR^4 - L^4 - NHR^{4SS}$ 、及び-  $NR^4 - L^4 - R^N$

から選択される。

【0246】

—実施形態においては、それぞれの $-R^{PH2}$ は、存在している場合は、独立して、

- F、- Cl、- Br、- I、-  $CF_3$ 、-  $OCF_3$ 、

-  $R^4$ 、-  $R^{4S}$ 、- Ar、-  $L^4 - Ar$ 、

- OH、-  $OR^4$ 、- OAr、-  $O - L^4 - Ar$ 、-  $L^4 - OH$ 、-  $L^4 - OR^4$ 、-  $O$

-  $L^4 - OH$ 、-  $O - L^4 - OR^4$ 、

-  $NH_2$ 、-  $NHR^{4SS}$ 、-  $R^N$ 、

-  $L^4 - NH_2$ 、-  $L^4 - NHR^{4SS}$ 、-  $L^4 - R^N$ 、

-  $O - L^4 - NH_2$ 、-  $O - L^4 - NHR^{4SS}$ 、-  $O - L^4 - R^N$ 、

-  $NH - L^4 - NH_2$ 、-  $NH - L^4 - NHR^{4SS}$ 、-  $NH - L^4 - R^N$ 、

-  $NR^4 - L^4 - NH_2$ 、-  $NR^4 - L^4 - NHR^{4SS}$ 、及び-  $NR^4 - L^4 - R^N$

から選択される。

10

20

30

40

50

## 【0247】

－実施形態においては、それぞれの  $-R^{PH2}$  は、存在している場合は、独立して、  
 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、  
 $-R^4$ 、 $-R^{4S}$ 、 $-Ar$ 、 $-L^4-Ar$ 、  
 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-OAr$ 、 $-O-L^4-Ar$ 、  
 $-NH_2$ 、 $-NHR^{4SS}$ 、及び  $-R^N$   
 から選択される。

## 【0248】

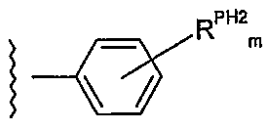
－実施形態においては、それぞれの  $-R^{PH2}$  は、存在している場合は、独立して、  
 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、  
 $-R^4$ 、 $-R^{4S}$ 、  
 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、  
 $-NH_2$ 、 $-NHR^{4SS}$ 、及び  $-R^N$   
 から選択される。

10

## 【0249】

－実施形態においては、 $-J$  は、独立して、

## 【化30】



20

## 【0250】

[式中、  
 $m$  は、独立して、0、1、2、又は3であり；  
 それぞれの  $-R^{PH2}$  は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^4$ 、 $-OH$ 、  
 $-OR^4$ 、 $-CF_3$ 、又は  $-OCF_3$  であり、それぞれの  $-R^4$  は、独立して、飽和脂肪族  
 $C_{1-4}$  アルキルである]  
 である。

## 【0251】

－実施形態においては、 $m$  は、独立して、0、1、又は2である。

30

## 【0252】

－実施形態においては、 $m$  は、独立して、1又は2である。

## 【0253】

－実施形態においては、 $m$  は、独立して、1である。

## 【0254】

－実施形態においては、 $m$  は、独立して、2である。

## 【0255】

－実施形態においては、それぞれの  $-R^{PH2}$  は、存在している場合は、独立して、  
 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-tBu$ 、 $-CF_3$ 、又は  $-OCF_3$  である。

## 【0256】

組み合わせ

上記で述べた各実施形態の一つ一つの適合し得る組み合わせは、あたかも一つ一つの組み合わせが個々に且つ明確に記載されているがごとくに本明細書に明確に開示されている。

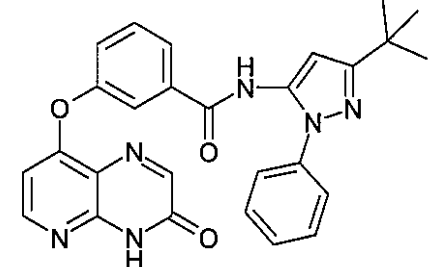
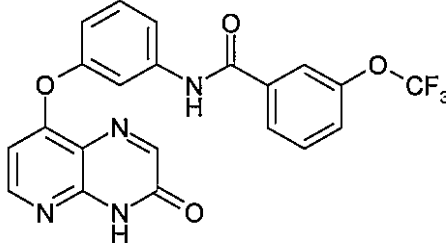
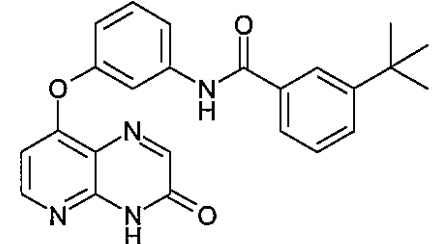
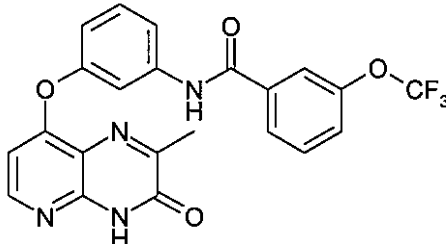
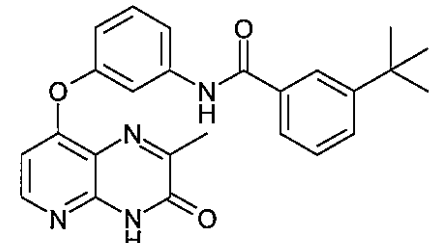
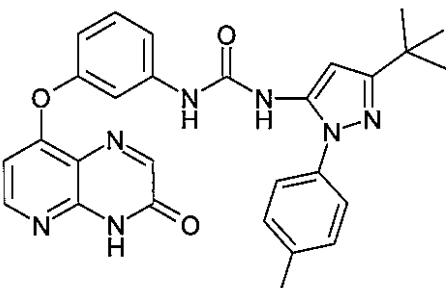
40

## 【0257】

具体的な実施形態の例

－実施形態においては、化合物は、以下の式群で表される化合物群並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される：

【表 1】

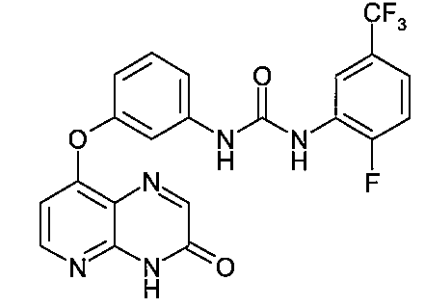
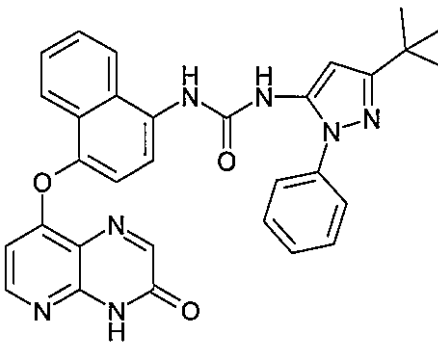
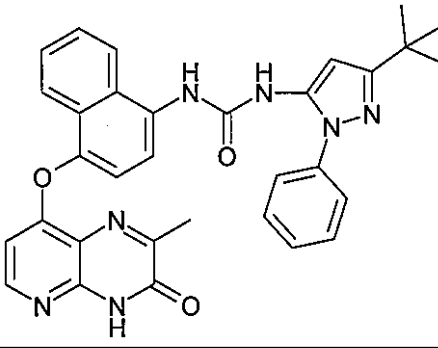
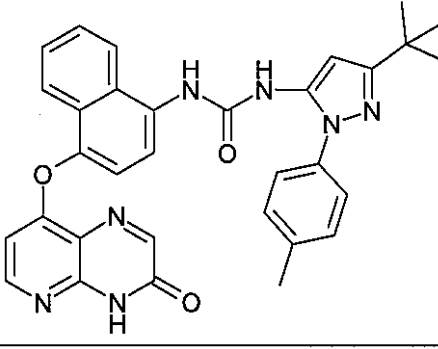
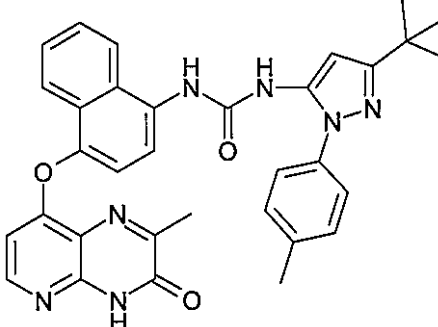
化合物	構造
AA-001	
AA-002	
AA-003	
AA-004	
AA-005	
AA-006	

10

20

30

40

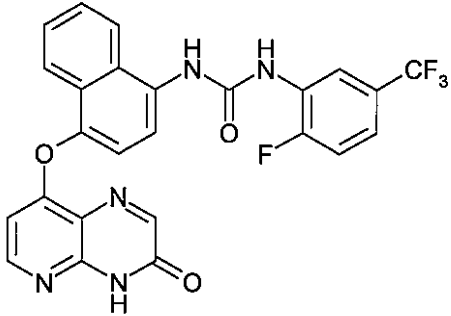
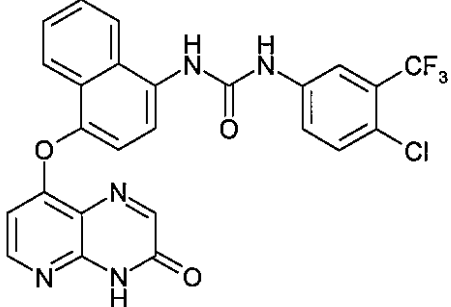
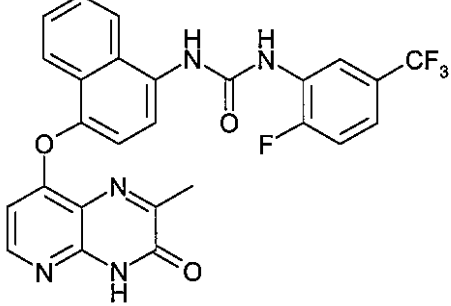
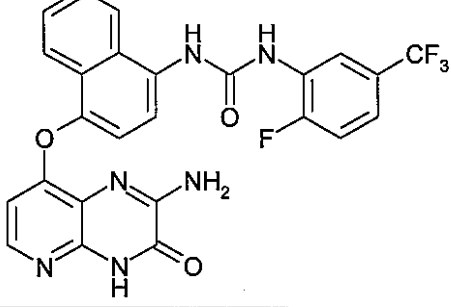
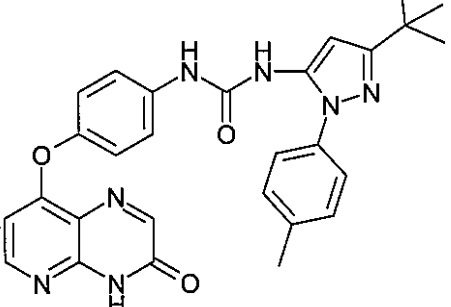
化合物	構造
AA-007	
AA-008	
AA-009	
AA-010	
AA-011	

10

20

30

40

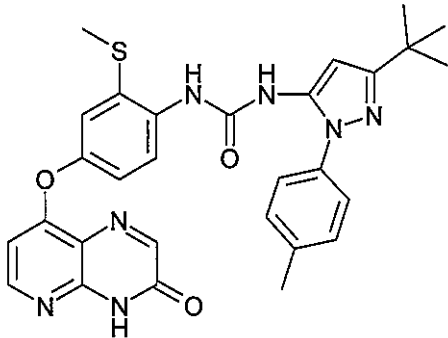
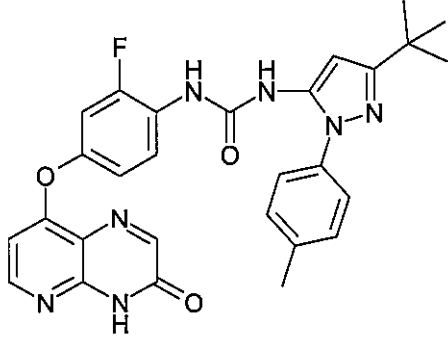
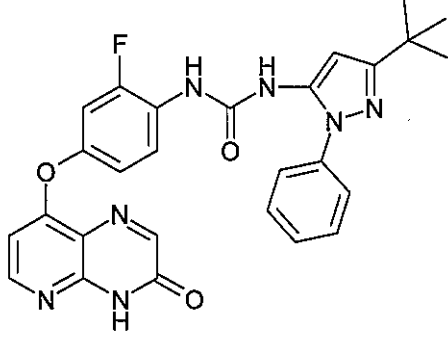
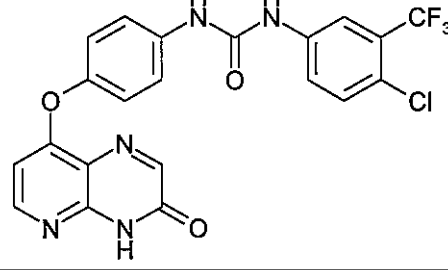
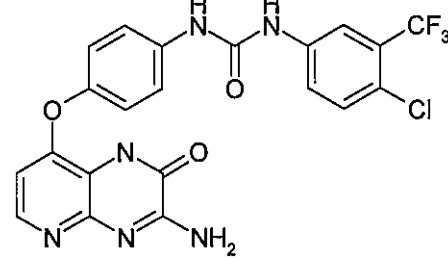
化合物	構造
AA-012	
AA-013	
AA-014	
AA-015	
AA-016	

10

20

30

40

化合物	構造
AA-017	
AA-018	
AA-019	
AA-020	
AA-021	

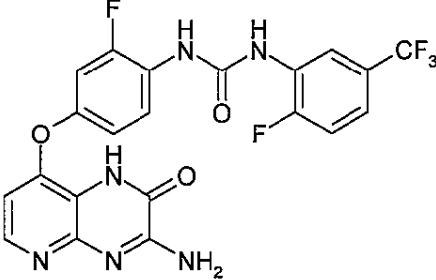
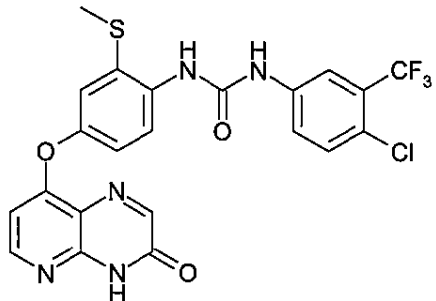
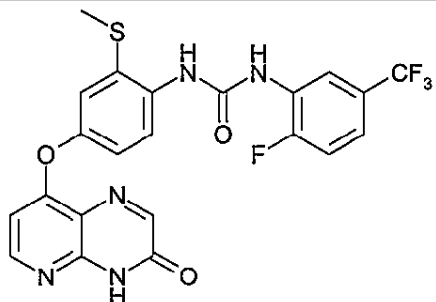
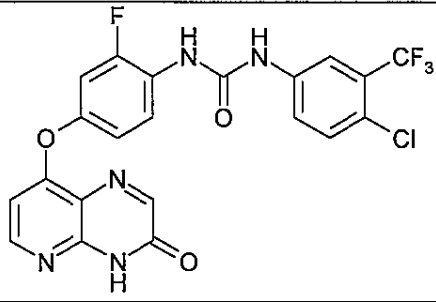
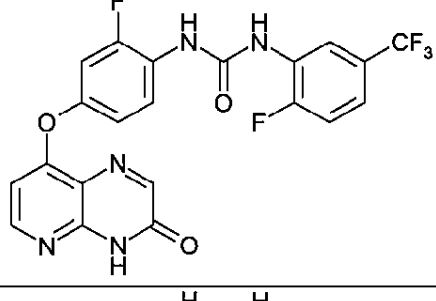
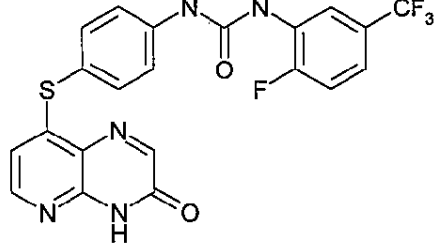
10

20

30

40



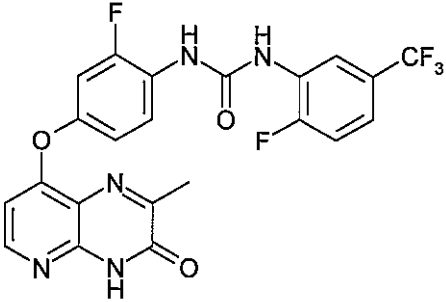
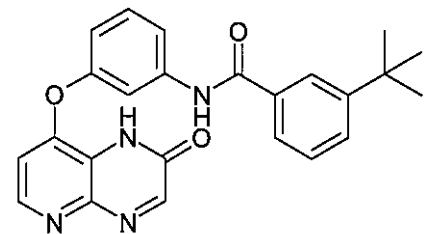
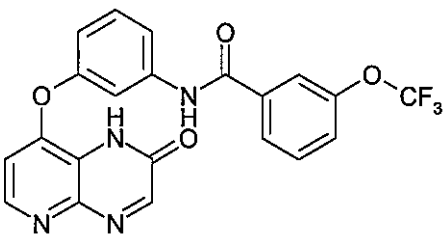
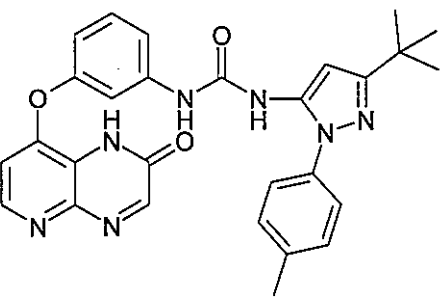
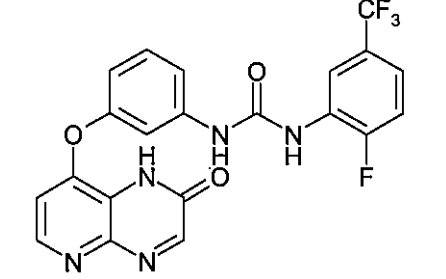
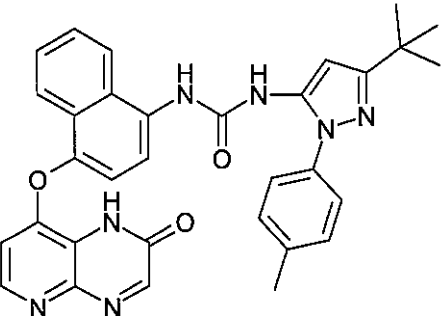
化合物	構造
AA-022	
AA-023	
AA-024	
AA-025	
AA-026	
AA-027	

10

20

30

40

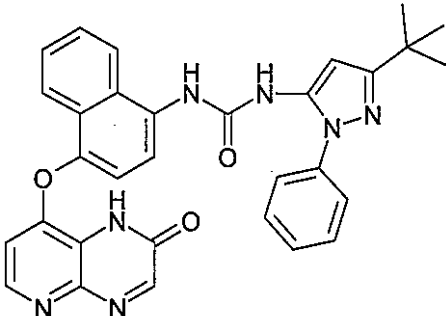
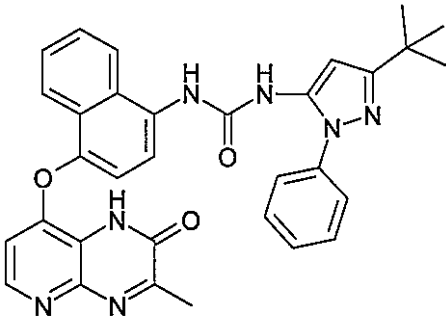
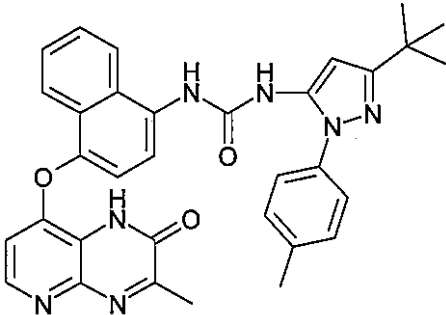
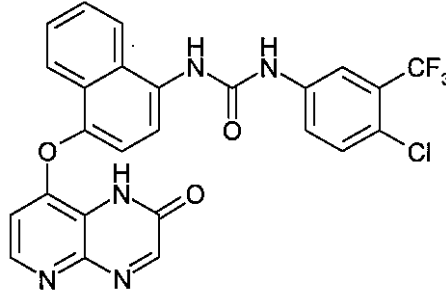
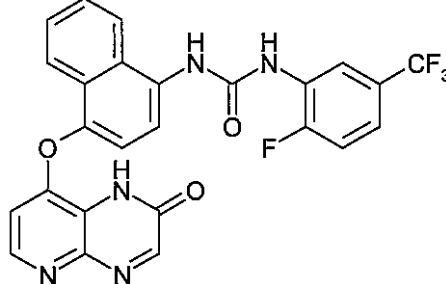
化合物	構造
AA-028	
AA-029	
AA-030	
AA-031	
AA-032	
AA-033	

10

20

30

40

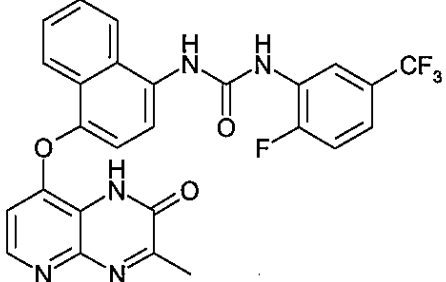
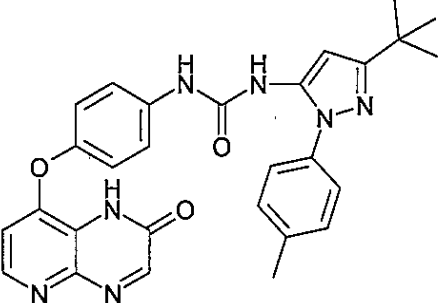
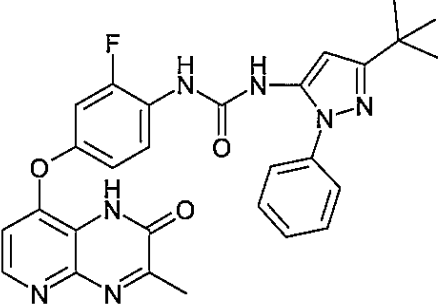
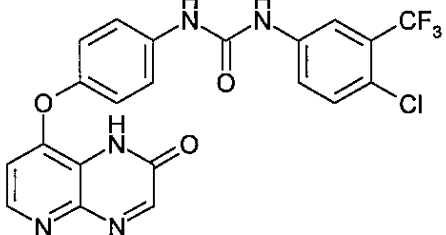
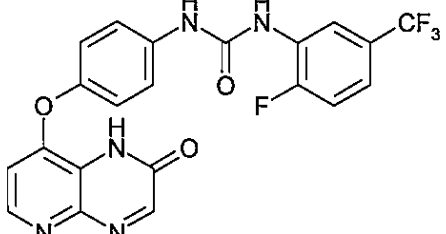
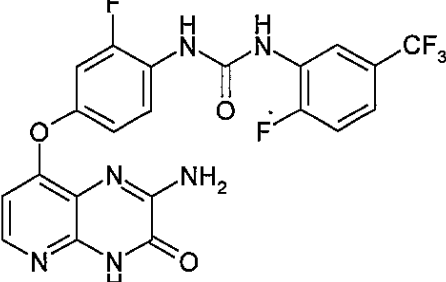
化合物	構造
AA-034	
AA-035	
AA-036	
AA-037	
AA-038	

10

20

30

40

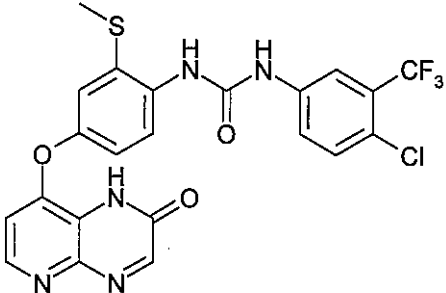
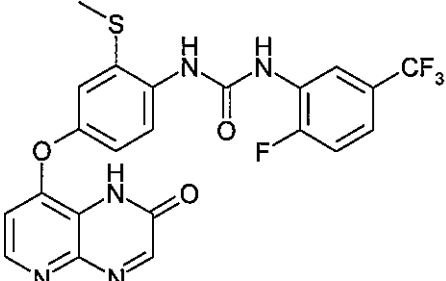
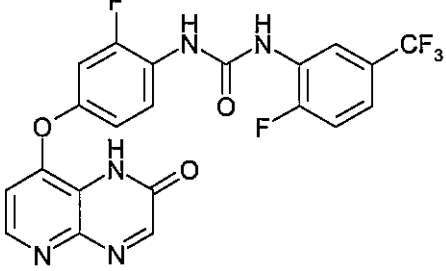
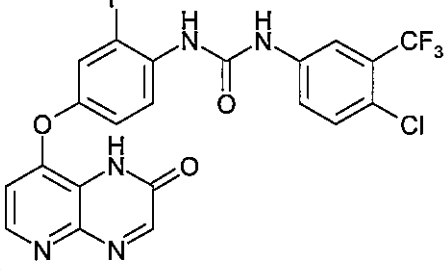
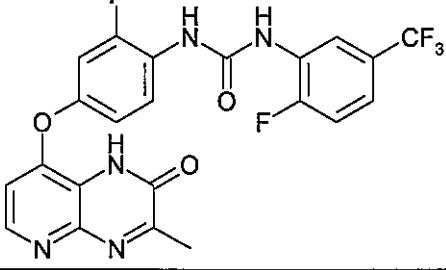
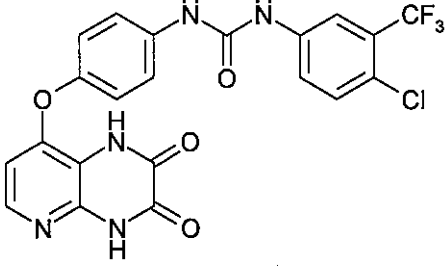
化合物	構造
AA-039	
AA-040	
AA-041	
AA-042	
AA-043	
AA-044	

10

20

30

40

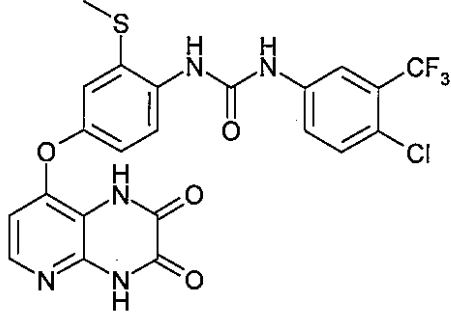
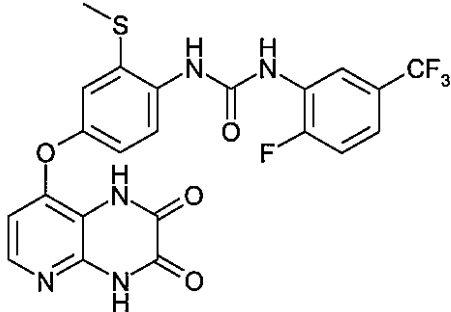
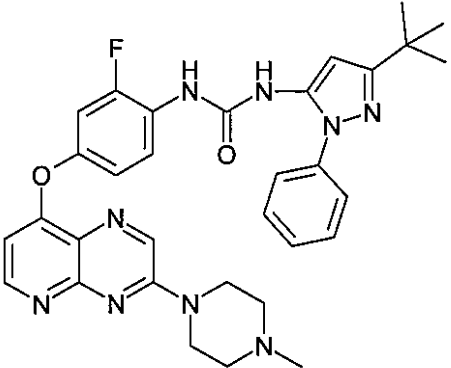
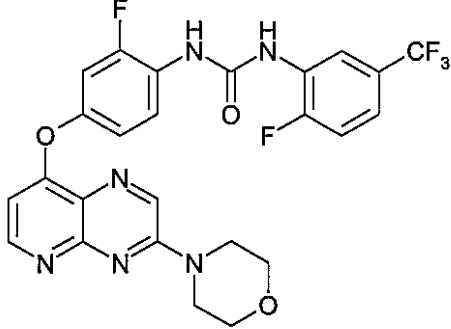
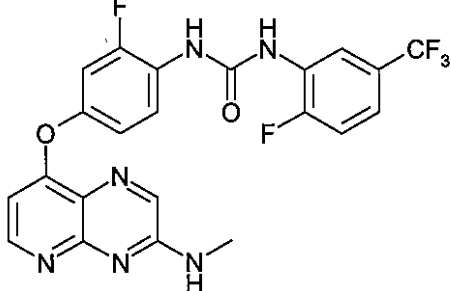
化合物	構造
AA-045	
AA-046	
AA-047	
AA-048	
AA-049	
AA-050	

10

20

30

40

化合物	構造
AA-051	
AA-052	
AA-053	
AA-054	
AA-055	

10

20

30

40

化合物	構造
AA-056	
AA-057	
AA-058	
AA-059	
AA-060	

10

20

30

40

化合物	構造
AA-061	
AA-062	
AA-063	
AA-064	
AA-065	

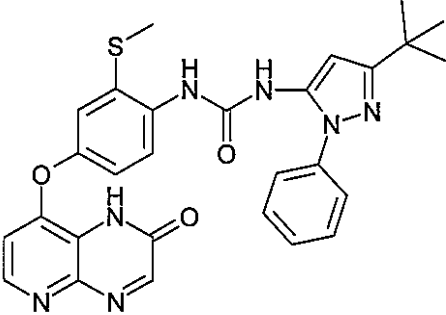
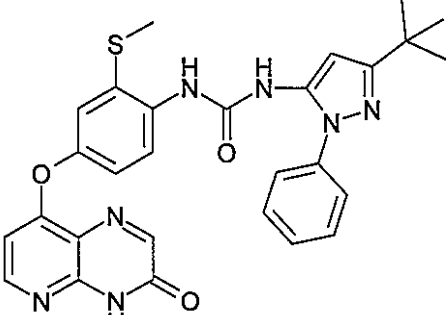
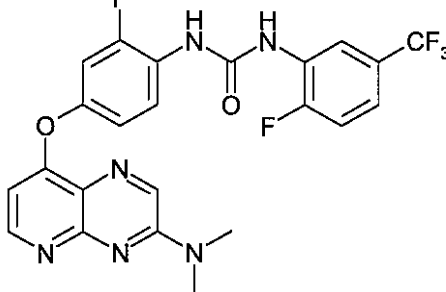
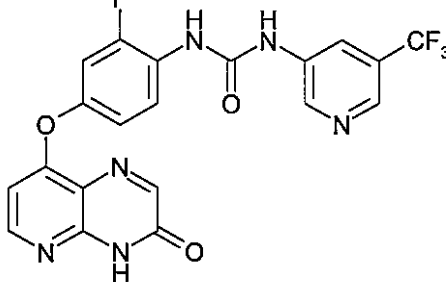
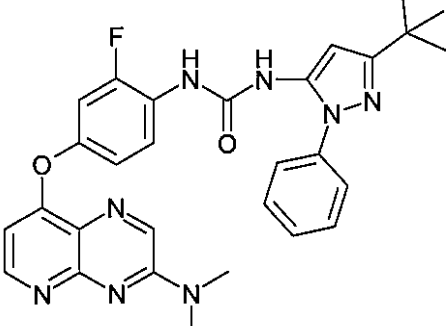
10

20

30

40



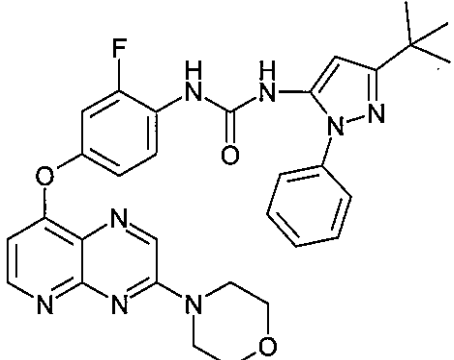
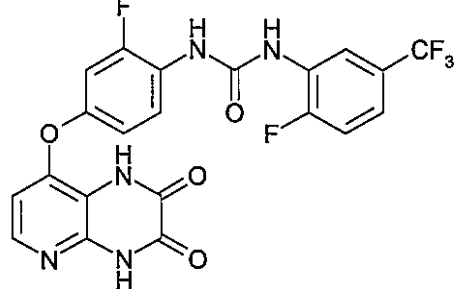
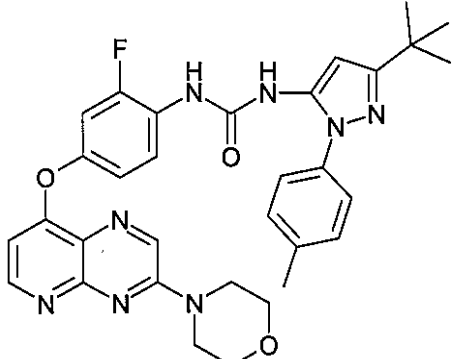
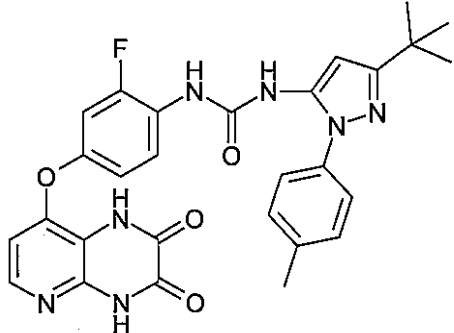
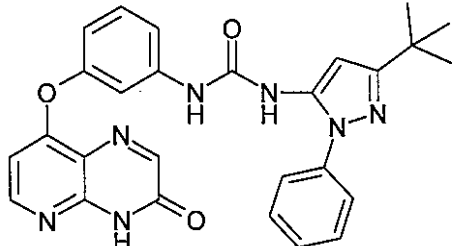
化合物	構造
AA-066	
AA-067	
AA-068	
AA-069	
AA-070	

10

20

30

40

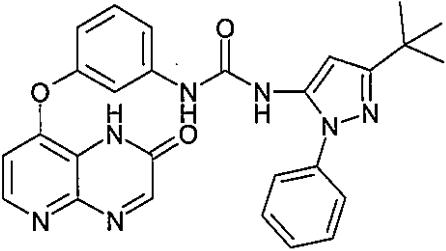
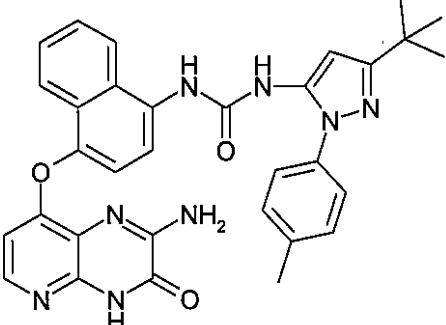
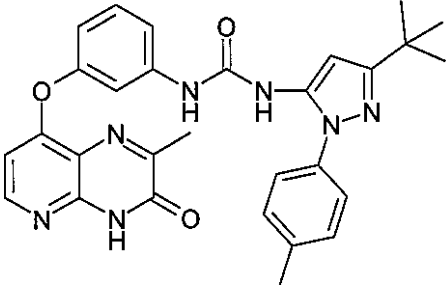
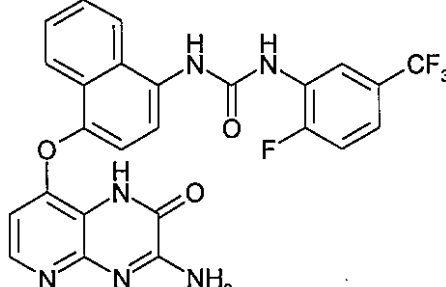
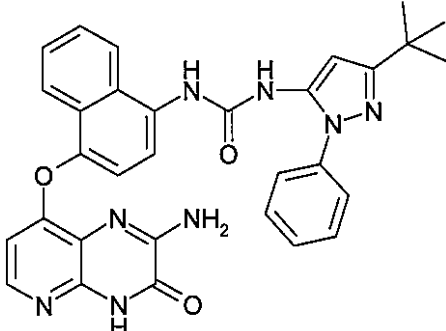
化合物	構造
AA-071	
AA-072	
AA-073	
AA-074	
AA-075	

10

20

30

40

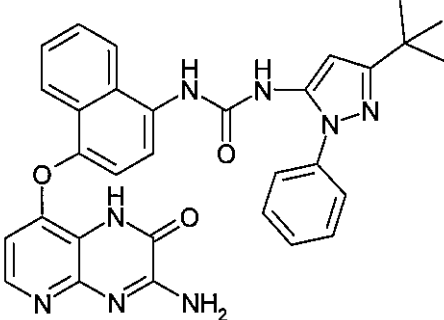
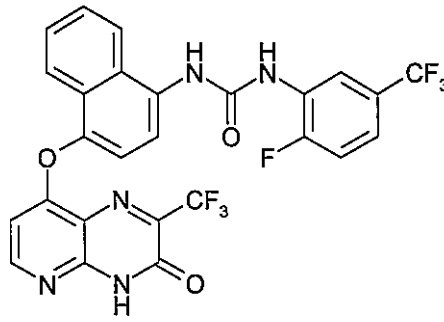
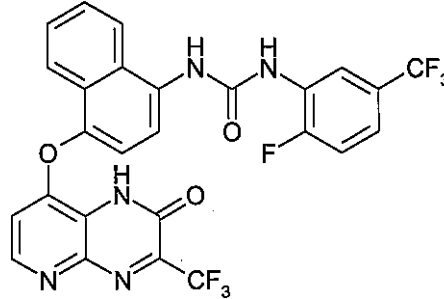
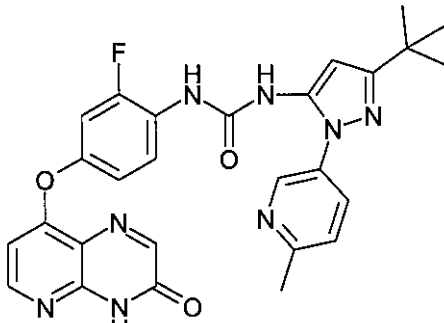
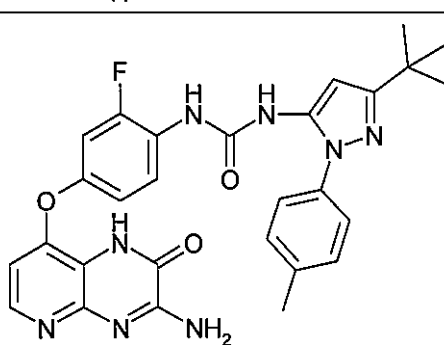
化合物	構造
AA-076	
AA-077	
AA-078	
AA-079	
AA-080	

10

20

30

40

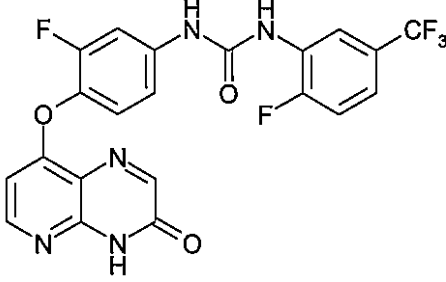
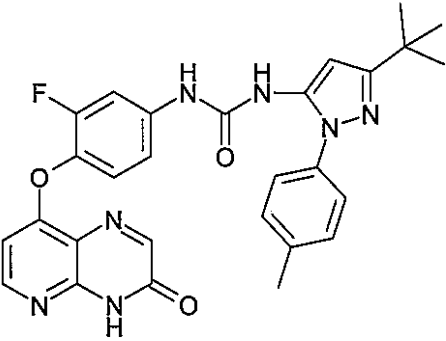
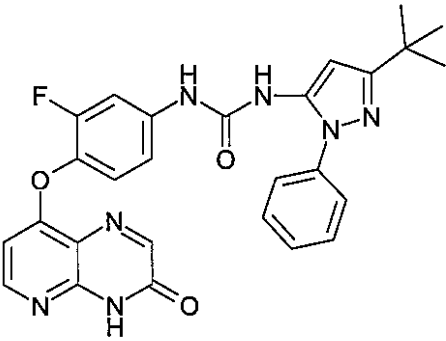
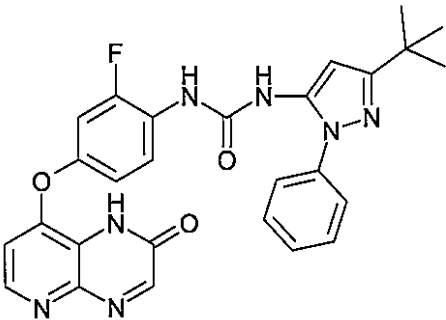
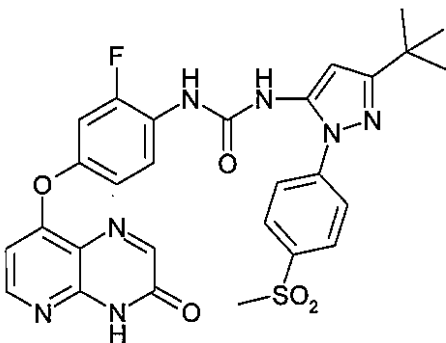
化合物	構造
AA-081	
AA-082	
AA-083	
AA-084	
AA-085	

10

20

30

40

化合物	構造
AA-086	
AA-087	
AA-088	
AA-089	
AA-090	

10

20

30

40

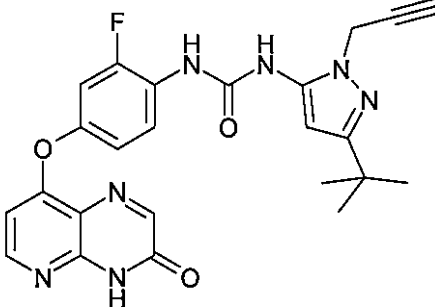
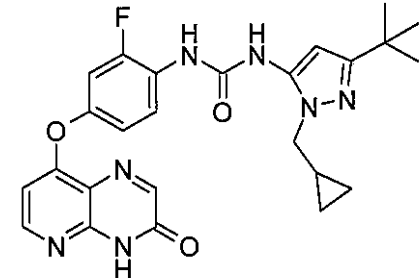
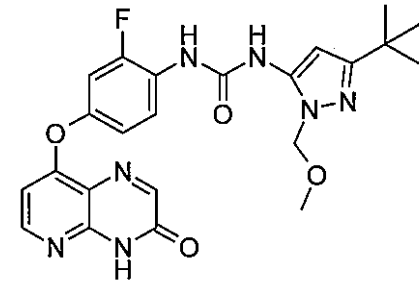
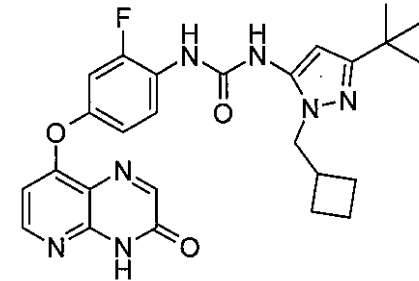
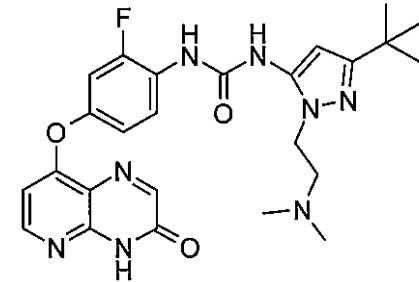
化合物	構造
AA-091	
AA-092	
AA-093	
AA-094	
AA-095	

10

20

30

40

化合物	構造
AA-096	
AA-097	
AA-098	
AA-099	
AA-100	

10

20

30

40

## 【 0 2 7 6 】

## 実質的に精製された形態

本発明の1つの態様は、実質的に精製された形態にある及び/又は実質的に不純物を含まない形態にある、本明細書に記載されているPDP8化合物に関する。

## 【 0 2 7 7 】

一実施形態においては、この実質的に精製された形態は、少なくとも50重量%、例えば少なくとも60重量%、例えば少なくとも70重量%、例えば少なくとも80重量%、例えば少なくとも90重量%、例えば少なくとも95重量%、例えば少なくとも97重量

50

%、例えば少なくとも98重量%、例えば少なくとも99重量%である。

【0278】

特に指定しない限り、実質的に精製された形態とは、任意の立体異性又は鏡像異性形態にある化合物のことをいう。例えば、一実施形態においては、実質的に精製された形態とは、立体異性体の混合物のことを、すなわち、他の化合物に関して純粋にされた立体異性体の混合物のことをいう。一実施形態においては、実質的に精製された形態とは、1立体異性体のこと、例えば、光学的に純粋な立体異性体のことをいう。一実施形態においては、実質的に精製された形態とは、鏡像異性体の混合物のことをいう。一実施形態においては、実質的に精製された形態とは、鏡像異性体の等モル混合物のことをいう（すなわち、ラセミ混合物、ラセミ体）。一実施形態においては、実質的に精製された形態とは、1鏡像異性体のこと、例えば、光学的に純粋な鏡像異性体のことをいう。

10

【0279】

一実施形態においては、不純物は、50重量%以下、例えば40重量%以下、例えば30重量%以下、例えば20重量%以下、例えば10重量%以下、例えば5重量%以下、例えば3重量%以下、例えば2重量%以下、例えば1重量%以下を占めている。

【0280】

特に指定しない限り、不純物とは、他の化合物のことを、すなわち、立体異性体又は鏡像異性体以外の化合物のことをいう。一実施形態においては、不純物とは、他の化合物及び他の立体異性体のことをいう。一実施形態においては、不純物とは、他の化合物及び他の鏡像異性体のことをいう。

20

【0281】

一実施形態においては、実質的に精製された形態は、少なくとも60%光学的に純粋（すなわち、モルベースで、60%の化合物が、所望の立体異性体又は鏡像異性体であり、そして40%が、望まれていない立体異性体又は鏡像異性体である）、例えば少なくとも70%光学的に純粋、例えば少なくとも80%光学的に純粋、例えば少なくとも90%光学的に純粋、例えば少なくとも95%光学的に純粋、例えば少なくとも97%光学的に純粋、例えば少なくとも98%光学的に純粋、例えば少なくとも99%光学的に純粋である。

【0282】

異性体

一部の化合物は、限定するものではないが、シス - 及びトランス - 形；E - 及びZ - 形；c - 、t - 、及びr - 形；エンド - 及びエキソ - 形；R - 、S - 、及びメソ - 形；D - 及びL - 形；d - 及びl - 形；(+)及び(-)形；ケト - 、エノール - 、及びエノラート - 形；シン - 及びアンチ - 形；向斜 - 及び背斜 - 形； - 及び - 形；軸方向 - 及び赤道方向 - 形；ポート - 、チェアー - 、ツイスト - 、エンベロープ - 、さらにはハーフチェアー - 形；及びこれらの組み合わせ；を含めた、1つ又はそれ以上の特定の位置形態、光学形態、鏡像形態、ジアステレオマー形態、エピマー形態、アトロピン形態、立体異性形態、互変異性形態、構造形態、又はアノマー形態にあり得、以下、集合して、「異性体」（又は「異性体形態」）と呼ぶ。

30

【0283】

注記すべきこととして、以下に説明される互変異性形態を除いて、本明細書で使われている用語「異性体」から特別に除外されるのは、構造（又は構成）異性体である（すなわち、単に配置空間における原子の位置が異なっているのではなく原子と原子との接続が異なっている異性体）。例えば、メトキシ基（-OCH<sub>3</sub>）への言及は、その構造異性体であるヒドロキシメチル（-CH<sub>2</sub>OH）への言及と解釈すべきでない。同様に、オルト - クロロフェニルへの言及は、その構造異性体であるメタ - クロロフェニルへの言及と解釈すべきでない。しかしながら、構造の群への言及には、その群の範囲内に入る構造異性形態が当然含まれ得る（例えば、C<sub>1</sub>-<sub>7</sub>アルキルには、n - プロピル及びイソ - プロピルが含まれ；ブチルには、n - 、iso - 、sec - 、及びtert - ブチルが含まれ；メトキシフェニルには、オルト - 、メタ - 、及びパラ - メトキシフェニルが含まれる）。

40

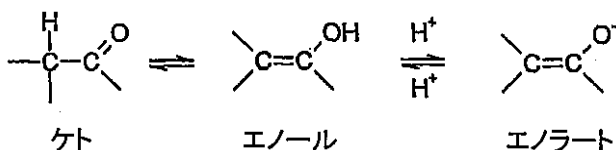
50



## 【0284】

上記除外は、例えば、以下の互変異性対：ケト/エノール（以下に図示）、イミン/エナミン、アミド/イミノアルコール、アミジン/アミジン、ニトロソ/オキシム、チオケトン/エンチオール、N-ニトロソ/ヒドロキシアゾ、及びニトロ/アシ-ニトロにおける同じように、互変異性形態（例えば、ケト-形、エノール-形、及びエノラート-形）には関係しない。

## 【化31】



10

## 【0285】

注記すべきこととして、用語「異性体」に特別に含まれるのは、1つ又はそれ以上の同位体置換がある化合物である。例えば、Hは、 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$  (D)、及び $^3\text{H}$  (T)を含めて、任意の同位体形にあり得；Cは、 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、及び $^{14}\text{C}$ を含めて、任意の同位体形にあり得；Oは、 $^{16}\text{O}$ 及び $^{18}\text{O}$ を含めて、任意の同位体形にあり得る；などである。

## 【0286】

特に指定しない限り、特定の化合物への言及には、そのような異性形態のすべてが、これらの混合物（例えばラセミ混合物）も含めて、含まれる。そのような異性形態の調製方法（例えば不斉合成）及び分離方法（例えば分別晶出及びクロマトグラフィー手法）は当技術分野では知られており、そうでなければそのようなものは、本明細書に教示されている方法又は公知の方法を、公知の手法で、適応することによって、容易に得られる。

20

## 【0287】

## 塩

化合物の対応する塩（例えば薬学的に許容される塩）を調製、精製、及び/又は取り扱いはるのが都合のよい又は望ましいことであり得る。薬学的に許容される塩の例は、Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19、に説明されている。

30

## 【0288】

例えば、化合物が陰イオン性である、あるいは陰イオン性であり得る官能性基（例えば、 $-\text{COOH}$ は、 $-\text{COO}^-$ であり得る）を有している場合は、適する陽イオンで塩が形成され得る。適する無機陽イオンの例としては、限定するものではないが、アルカリ金属イオン例えば $\text{Na}^+$ 及び $\text{K}^+$ 、アルカリ土類陽イオン例えば $\text{Ca}^{2+}$ 及び $\text{Mg}^{2+}$ 、及び他の陽イオン例えば $\text{Al}^{3+}$ が挙げられる。適する有機陽イオンの例としては、限定するものではないが、アンモニウムイオン（すなわち $\text{NH}_4^+$ ）及び置換されたアンモニウムイオン（例えば、 $\text{NH}_3\text{R}^+$ 、 $\text{NH}_2\text{R}_2^+$ 、 $\text{NHR}_3^+$ 、 $\text{NR}_4^+$ ）が挙げられる。いくつかの適する置換されたアンモニウムイオンの例は、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、及びトロメタミン、並びにアミノ酸、例えばリシン及びアルギニン、から誘導されるアンモニウムイオンである。汎用四級アンモニウムイオンの例は、 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ である。

40

## 【0289】

化合物が陽イオン性である、あるいは陽イオン性であり得る官能性基（例えば、 $-\text{NH}_2$ は、 $-\text{NH}_3^+$ であり得る）を有している場合は、適する陰イオンで塩が形成され得る。適する無機陰イオンの例としては、限定するものではないが、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、及び亜リン酸が挙げられる。

## 【0290】

50

適する有機陰イオンの例としては、限定するものではないが、以下の有機酸：2 - アセチオキシ安息香酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、ケイ皮酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルケプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフタレンカルボン酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、粘液酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、フェニルスルホン酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、及び吉草酸から誘導される陰イオンが挙げられる。適する高分子有機陰イオンの例としては、限定するものではないが、以下の高分子酸：タンニン酸；カルボキシメチルセルロース；から誘導される陰イオンが挙げられる。

10

## 【0291】

特に指定しない限り、特定の化合物への言及には、その塩形も含まれる。

## 【0292】

溶媒和物及び水和物

化合物の対応する溶媒和物を調製、精製、及び/又は取り扱いするのが都合がよい又は望ましいことであり得る。本明細書では、用語「溶媒和物」は、溶質（例えば、化合物、化合物の塩）と溶媒の複合体をいうのに一般的な意味で使われている。溶媒が水である場合は、溶媒和物は、簡便に水和物（例えば、一 - 水和物、二 - 水和物、三 - 水和物他）と呼ばれる。

20

## 【0293】

特に指定しない限り、特定の化合物への言及には、その溶媒和物及び水和物も含まれる。

## 【0294】

化学的保護形態

化合物を化学的保護形態で調製、精製、及び/又は取り扱いするのが都合よい又は望ましいことであり得る。本明細書では、用語「化学的保護形態」は、通常の化学的な意味で使われており、1つ又はそれ以上の反応性の官能性基が特定の条件下での（例えば、pH、温度、放射線、溶媒など）望ましくない化学反応から保護されている化合物、に関する。実際のところは、周知化学的手法が、そうしないと反応性であろう官能性基を、特定の条件下では可逆的に非反応性にするために、用いられる。化学的保護形態では、1つ又はそれ以上の反応性の官能性基が保護もしくは保護基の形態にある（マスクされた状態もしくはマスク基又はブロックされた状態もしくはブロック基とも呼ばれる）。反応性の官能性基を保護することによって、他の保護されていない反応性の官能性基が関連する反応が、保護基に影響を及ぼすことなく行われ得；保護基は、普通次の段階で、その分子の残りの部分に実質的に影響を及ぼすことなく、除去され得る。例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)、を参照されたい。

30

## 【0295】

さまざまなそのような「保護」方法、「ブロック」方法、又は「マスク」方法が広く用いられており、有機合成ではよく知られている。例えば、2つの非等価に反応性の官能性基を有している化合物であって、その2つのいずれもが特定の条件下では反応性であろう化合物を、誘導体化し、その官能性基のうち一方を、「保護状態」にする、すなわち、したがって、その特定の条件下では非反応性にすることができ；そのように保護された、その化合物は、實際上、1つだけの反応性の官能性基を有している反応体として用いられ得る。（他方の官能性基が関与する）所望の反応が完結した後、保護基を「脱保護」し、その基をその元の官能基に戻すことができる。

40

## 【0296】

例えば、ヒドロキシ基は、エーテル（-OR）又はエステル（-OC(=O)R）として、例えば、t - ブチルエーテル；ベンジル、ベンズヒドリル（ジフェニルメチル）、又

50

はトリチル(トリフェニルメチル)エーテル; トリメチルシリルもしくはt-ブチルジメチルシリルエーテル; 又はアセチルエステル(-OC(=O)CH<sub>3</sub>、-OAc); として保護され得る。

【0297】

例えば、アルデヒド又はケトン基は、それぞれ、アセタール(R-CH(OR)<sub>2</sub>)又はケタール(R<sub>2</sub>C(OR)<sub>2</sub>)として保護され得、ここではカルボニル基(>C=O)が、例えば、一級アルコールとの反応によって、ジエーテル(>C(OR)<sub>2</sub>)に変換される。アルデヒド又はケトン基は、酸の存在下にある大過剰の水を用いた加水分解によって容易に再生される。

【0298】

例えば、アミン基は、例えば、アミド(-NRCO-R)又はウレタン(-NRCO-OR)として、例えば、メチルアミド(-NHCO-CH<sub>3</sub>); ベンジルオキシアミド(-NHCO-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-NH-Cbz); として、t-ブトキシアミド(-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-NH-Boc); 2-ピフェニル-2-プロポキシアミド(-NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-NH-Bpoc); として、9-フルオレニルメトキシアミド(-NH-Fmoc)として、6-ニトロベラトリルオキシアミド(-NH-Nvoc)として、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド(-NH-Teoc)として、2,2,2-トリクロロエチルオキシアミド(-NH-Troc)として、アリルオキシアミド(-NH-Alloc)として、2-(フェニルスルホニル)エチルオキシアミド(-NH-Psec)として、保護され得; あるいは、適するケース(例えば環状アミン)では、ニトロキシドラジカル(>N-O·)として、保護され得る。

【0299】

例えば、カルボン酸基はエステルとして保護され得、例えば、C<sub>1</sub>-<sub>7</sub>アルキルエステル(例えば、メチルエステル; t-ブチルエステル); C<sub>1</sub>-<sub>7</sub>ハロアルキルエステル(例えばC<sub>1</sub>-<sub>7</sub>トリハロアルキルエステル); トル酸1-7アルキルシリル-C<sub>1</sub>-<sub>7</sub>アルキルエステル; 又はC<sub>5</sub>-<sub>20</sub>アリール-C<sub>1</sub>-<sub>7</sub>アルキルエステル(例えば、ベンジルエステル、ニトロベンジルエステル); として、保護され得、あるいはアミドとしても、例えば、メチルアミドとしても、保護され得る。

【0300】

例えば、チオール基はチオエーテル(-SR)として保護され得、例えば、ベンジルチオエーテル; アセトアミドメチルエーテル(-S-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>3</sub>); として、保護され得る。

【0301】

プロドラッグ

化合物をプロドラッグの形態で調製、精製、及び/又は取り扱ひするのが都合よい又は望ましいことであり得る。本明細書で使われている用語「プロドラッグ」は、代謝された場合に(例えばインビボで)、所望の活性化合物を生じる化合物に関する。典型的には、プロドラッグは、非活性である、又は所望活性化合物よりも活性がより低い、有利な取り扱ひ、投与、又は代謝特性を提供し得るものである。

【0302】

例えば、一部のプロドラッグは、活性化合物のエステル(例えば、生理的に許容され、代謝的に不安定なエステル)である。代謝の間に、エステル基(-C(=O)OR)は開裂されて、活性薬物を生じる。そのようなエステルは、例えば、親化合物中にある任意のカルボン酸基(-C(=O)OH)を、適切な場合は、親化合物中に存在するその他の反応性基を事前に保護してから、エステル化し、そのあと必要なら脱保護することによって生成され得る。

【0303】

また、一部のプロドラッグは、酵素的に活性化されて、その活性化合物、又は、さらなる化学反応を受けるとその活性化合物を生じる化合物(例えば、ADEPT、GDEPT

10

20

30

40

50

、L I D E P T 他におけるように)を生じる。例えば、プロドラッグは、糖誘導体又は他のグリコシドコンジュゲートであり得、あるいはアミノ酸エステル誘導体であり得る。

【0304】

#### 化学合成

本発明のP D P 8化合物を化学合成するためのいくつかの方法が本明細書に記載されている。そのような及び/又は他のよく知られた方法は、本発明の範囲内にあるさらなる化合物の合成を容易にするために、公知の手法で、改変及び/又は適応され得る。

【0305】

#### 組成物

本発明の1つの態様は、本明細書に記載されているP D P 8化合物と、薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤とを含んでいる組成物(例えば医薬組成物)に関する。

10

【0306】

本発明のもう1つの態様は、本明細書に記載されているP D P 8化合物と、薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤とを混合することを含む、組成物(例えば医薬組成物)の調製方法に関する。

【0307】

#### 使用

本明細書に記載されている化合物は、例えば、例えば増殖性障害、ガン他のような、R A F (例えばB - R A F)の阻害によって改善される疾患及び障害の治療で、有用である。

20

【0308】

#### R A F (例えばB - R A F) 阻害方法での使用

本発明の1つの態様は、本明細書に記載されているP D P 8化合物の有効量とR A F (例えばB - R A F)を接触させることを含む、R A F (例えばB - R A F)機能のインビトロ又はインビボ阻害方法に関する。

【0309】

本発明の1つの態様は、本明細書に記載されているP D P 8化合物の有効量と細胞を接触させることを含む、細胞内のR A F (例えばB - R A F)機能のインビトロ又はインビボ阻害方法に関する。

【0310】

一実施形態においては、この方法は、インビトロで行われる。

30

【0311】

一実施形態においては、この方法は、インビボで行われる。

【0312】

当業者は、候補化合物がR A F (例えばB - R A F)機能を阻害するかどうか、及び/又は阻害する程度を、容易に測定することができる。R A F (例えばB - R A F)機能阻害を測定するのに適しているアッセイは、本明細書に記載されている及び/又は当技術分野では知られている。

【0313】

B - R A F アッセイ:

40

B - r a f キナーゼ活性は、Marais R., et al., 1997, J. Biol. Chem., Vol. 272, p p. 4378-4383、によって報告されている4 - 段カスケード酵素アッセイと同じようなアッセイを用いて測定される。V 6 0 0 E 突然変異 (Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954) 及びN - 末端M D R G S H 6 タグ含有B - R a f をS F 9 昆虫細胞中に発現させる。この細胞からの洗剤可溶抽出物を、8 0 0 μ M A T P 及び適切な濃度の阻害物質又は対照としての希釈物質を含有している緩衝液中にG S T - M E K - H 6 ( 6 . 5 μ g / m l ) 及びG S T - E R K - H 6 ( 1 0 0 μ g / m l ) を含有しているアッセイ混合液に、1 : 1 0 0 に希釈する。この混合液を3 0 で1 0 分間までインキュベートし、そのE R K をB - R a f 依存式にそのカスケード内で活性化させる。反応をこのあと2 0 m M E D T A を加えることによって停止させる。G S T - E R K の活性化の程

50

度をこのあとのクエンチされた反応混合物の一部を、MBP及び100 μM ATP / gamma [ <sup>32</sup>P ] ATP含有のさらなる反応混合物に加えることによって測定する。30 で12分のインキュベーションの後、B - r a f 活性の尺度としてのMBP基質への [ <sup>32</sup>P ] の組み込みを、リン酸による沈殿及びp81ホスホセルロースペーパー上への濾過による単離により測定する。B - r a f キナーゼ活性の%阻害を計算し、B - r a f キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要とされる試験化合物の濃度 ( I C <sub>50</sub> ) を決定するためにプロットする。

#### 【0314】

別法としては、B - r a f キナーゼ活性を、別の4 - 段カスケード酵素アッセイを用いて測定する。V600E突然変異 (Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954) 及びN - 末端MDRGS H6タグ含有のB - R a fをSF9昆虫細胞中に発現させる。この細胞からの洗剤可溶抽出物を、適切な濃度の阻害物質又は対照としての希釈物質を含有している緩衝液中にGST - MEK - H6 (25 μg / ml)、GST - ERK - H6 (281.25 μg / ml) 及びMBPを含有しているアッセイ混合液に、1 : 250に、希釈する。0.03 μL (100 μM) ATPを加え、この混合液を30 で10分間までインキュベートし、そのERKをB - R a f 依存式にそのカスケード内で活性化させる。GST - ERKの活性化の程度をこのあと0.033 μL (100 μM) H O T <sup>32</sup>P を加えることによって測定する。30 で10分のインキュベートの後、反応混合物の一部をp81ホスホセルロースペーパー上に単離し、このペーパーを0.4%オルトリン酸中に浸漬することによって反応を停止させる。B - r a f 活性の尺度としてのMBP基質への [ <sup>32</sup>P ] の組み込みを、Packard Cernekovカウンターを用いて、測定する。B - r a f キナーゼ活性の%阻害を計算し、B - r a f キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要とされる試験化合物の濃度 ( I C <sub>50</sub> ) を決定するためにプロットする。

#### 【0315】

C - R A Fアッセイ:

C - r a f (ヒト)を、50 mM Tris pH7.5、0.1 mM EGTA、0.1 mM バナジウム酸ナトリウム、0.1% -メルカプトエタノール、1 mg / ml BSA中に、10×作業ストックに、希釈する。1分間当たり1ユニットは、1分間当たり1 nmolリン酸塩のミエリン塩基性タンパク質への組み込みに等しい。25 μlの最終反応体積量中で、c - r a f (5 ~ 10 mU)を、25 mM Tris pH7.5、0.02 mM EGTA、0.66 mg / ml ミエリン塩基性タンパク質、10 mM 酢酸Mg、[ - <sup>33</sup>P - ATP ] (比活性度およそ500 cpm / pmol、必要とされる濃度) 及び適切な濃度の阻害物質又は対照としての希釈物質と、インキュベートする。反応を、Mg<sup>2+</sup> [ - <sup>33</sup>P - ATP ]を加えることによって、開始させる。室温で40分間インキュベートした後、反応を、5 μlの3%リン酸溶液を加えることによって停止させる。反応液の10 μlをP30フィルターマット上にスポットし、75 mMリン酸中で5分間3回洗浄し、もう一度メタノール中で洗浄してから乾燥させ、カウンターにかけてC - r a f 活性を測定する。C - r a f キナーゼ活性の%阻害を計算し、C - r a f キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要とされる試験化合物の濃度 ( I C <sub>50</sub> ) を決定するためにプロットする。

#### 【0316】

選択性:

一実施形態においては、PDP8化合物は、1つのRAF (例えばB - R A F)を、少なくとも1つの他のRAF (例えばA - R A F及び/又はC - R A F)以上に、選択的に阻害する。

#### 【0317】

例えば、一実施形態においては、B - R A Fに対するI C <sub>50</sub> 値対他のRAF (例えばA - R A F及び/又はC - R A F)に対するI C <sub>50</sub> 値の比が、少なくとも10 (より好ましくは少なくとも100、最も好ましくは少なくとも1000)である。

10

20

30

40

50

## 【0318】

細胞増殖他を阻害する方法での使用

本明細書に記載されているPDP8化合物は、例えば、(a)細胞増殖を調節(例えば阻害)する；(b)細胞周期進行を阻害する；(c)アポトーシスを促進する；又は(d)これらの1つ又はそれ以上の組み合わせをする。

## 【0319】

本発明の1つの態様は、本明細書に記載されているPDP8化合物の有効量と細胞を接触させることを含む、インビトロ又はインビボでの細胞増殖(例えば細胞が増殖すること)の調節(例えば阻害)方法、細胞周期進行の阻害方法、アポトーシスの促進方法、又はこれらの1つ又はそれ以上を組み合わせた方法に関する。

10

## 【0320】

一実施形態では、この方法は、本明細書に記載されているPDP8化合物の有効量と細胞を接触させることを含む、インビトロ又はインビボでの細胞増殖(例えば細胞が増殖すること)の調節(例えば阻害)方法である。

## 【0321】

一実施形態では、この方法は、インビトロで行われる。

## 【0322】

一実施形態では、この方法は、インビボで行われる。

## 【0323】

一実施形態では、PDP8化合物は、薬学的に許容される組成物の形態で提供される。

20

## 【0324】

限定するものではないが、肺、胃腸管(例えば、腸、結腸、を含めて)、乳(乳房)、卵巣、前立腺、肝臓(肝)、腎臓(腎)、膀胱、膵臓、脳、及び皮膚を含めて、いずれの型の細胞も処理され得る。

## 【0325】

当業者は、候補化合物が細胞増殖他を調節(例えば阻害)するかどうかを容易に確定することができる。例えば、特定の化合物によってもたらされる活性を評価するのに都合よく用いられ得るアッセイが本明細書に記載されている。

## 【0326】

例えば、細胞(例えば腫瘍からの)のサンプルがインビトロで増殖され、化合物がその細胞と接触され、そしてそのような細胞に対する化合物の効果が観測され得る。「効果」の例としては、細胞の形態状態(例えば、生きているか死んでいるか、他)が確定され得る。化合物が、細胞に対して影響を及ぼすことが見出された場合、これは、同じ細胞型の細胞をもっている患者を治療する方法で、化合物の有効性についての徴候又は診断マーカーとして用いられ得る。

30

## 【0327】

治療薬による方法での使用

本発明のもう1つの態様は、治療薬によりヒト又は動物身体を治療する方法で使用するための、本明細書に記載されているPDP8化合物に関する。

## 【0328】

医薬の製造における使用

本発明のもう1つの態様は、治療で使用するための医薬の製造における、本明細書に記載されているPDP8化合物の使用に関する。

40

## 【0329】

一実施形態では、医薬は、PDP8化合物を含んでいる。

## 【0330】

治療の方法

本発明のもう1つの態様は、治療を必要としている患者に、好ましくは医薬組成物の形態にある、本明細書に記載されているPDP8化合物の治療有効量を投与することを含む、治療方法に関する。

50

## 【0331】

治療される病態 - R A F の阻害によって改善される病態

一実施形態では（例えば、治療薬による方法での使用の、医薬の製造における使用の、治療の方法の）、治療は、R A F（例えば B - R A F）の上方調節及び／又は活性化を特徴としている疾患又は障害、及び／又は R A F（例えば B - R A F）の阻害によって改善される疾患又は障害の治療である。

## 【0332】

一実施形態では、治療は、R A F（例えば B - R A F）の上方調節及び／又は活性化を特徴としているガン、及び／又は R A F（例えば B - R A F）の阻害によって改善されるガンの治療である。

10

## 【0333】

治療される病態 - R T K の阻害によって改善される病態

一実施形態では（例えば、治療薬による方法での使用の、医薬の製造における使用の、治療の方法の）、治療は、受容体チロシンキナーゼ（R T K）の上方調節及び／又は活性化を特徴としている疾患又は障害、及び／又は受容体チロシンキナーゼ（R T K）の阻害によって改善される疾患又は障害の治療である。R T K の例としては、F G F R、T i e、V E G F R 及び／又は E p h、例えば、F G F R - 1、F G F R - 2、F G F R - 3、T i e 2、V E G F R - 2 及び／又は E p h B 2 が挙げられる。

## 【0334】

一実施形態では、治療は、受容体チロシンキナーゼ（R T K）の上方調節及び／又は活性化を特徴としているガン、及び／又は受容体チロシンキナーゼ（R T K）の阻害によって改善されるガンの治療である。

20

## 【0335】

治療される病態 - 新血管形成を特徴としている病態

一実施形態では（例えば、治療薬による方法での使用の、医薬の製造における使用の、治療の方法の）、治療は、不適切、過剰、及び／又は望ましくない新血管形成を特徴としている疾患又は障害の治療である（「抗新血管形成剤」としての）。そのような障害の例は本明細書に説明されている。

## 【0336】

治療される病態 - 増殖性障害及びガン

P D P 8 化合物は、増殖性障害の治療で（「抗増殖剤」として）、ガン他の治療で（「抗ガン剤」として）、有用である。

30

## 【0337】

一実施形態では（例えば、治療薬による方法での使用の、医薬の製造における使用の、治療の方法の）、治療は、増殖性障害の治療である。

## 【0338】

本明細書で使われている用語「増殖性障害」は、腫瘍性又は過形成増殖のような、望まれていない、過剰又は異常細胞の望ましくない又は制御されていない細胞増殖に関する。

## 【0339】

一実施形態では、治療は、限定するものではないが、新生物、過形成、並びに腫瘍（例えば、組織球細胞腫、神経膠腫、星状細胞腫、骨腫）、ガン（下記を参照されたい）、乾癬、骨疾患、線維性増殖障害（例えば結合組織の）、肺線維症、アテローム硬化症、血管内平滑筋細胞増殖（例えば血管形成術後の狭窄又は再狭窄）を含めた、良性、悪性前、又は悪性の細胞増殖によって特徴づけられる増殖性障害、の治療である。

40

## 【0340】

一実施形態では、治療は、ガン、の治療である。

## 【0341】

一実施形態では、治療は、肺ガン、小細胞肺ガン、非小細胞肺ガン、胃腸ガン、胃ガン、腸ガン、大腸ガン、直腸ガン、結腸直腸ガン、甲状腺ガン、乳ガン、卵巣ガン、子宮内膜ガン、前立腺ガン、精巣ガン、肝臓ガン、腎臓ガン、腎臓細胞ガン、膀胱ガン、膵ガン

50

、脳腫瘍、神経膠腫、肉腫、骨肉腫、骨ガン、皮膚ガン、扁平上皮ガン、カポージ肉腫、黒色腫、悪性黒色腫、リンパ腫、又は白血病、の治療である。

【 0 3 4 2 】

一実施形態では、治療は、  
 癌、例えば膀胱、乳房、結腸（例えば、結腸腺癌及び結腸腺腫のような結腸の癌）、腎臓、表皮、肝臓、肺臓（例えば、腺癌、小細胞肺ガン及び非小細胞肺ガン）、食道、胆嚢、卵巣、膵臓（例えば外分泌膵臓癌）、胃、頸部、甲状腺、前立腺、皮膚（例えば扁平上皮癌）の癌；  
 リンパ系の造血性腫瘍、例えば白血病、急性リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫、又はバーケットリンパ腫；  
 骨髄系の造血性腫瘍、例えば急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、又は前骨髄球性白血病；  
 間葉起源の腫瘍、例えば線維肉腫又は横紋筋肉腫；  
 中枢又は末梢神経系の腫瘍、例えば星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫又は神経鞘腫；  
 黒色腫；精上皮腫；奇形癌；骨肉腫；色素異形成癌 [ xenoderoma pigmentoum ]；角化棘細胞腫 [ keratocanthoma ]；甲状腺小胞ガン；又はカポージ肉腫；  
 の治療である。

10

【 0 3 4 3 】

一実施形態では、治療は、固形腫瘍ガンの治療である。

20

【 0 3 4 4 】

一実施形態では、治療は、黒色腫又は悪性黒色腫の治療である。

【 0 3 4 5 】

一実施形態では、治療は、結腸直腸ガンの治療である。

【 0 3 4 6 】

抗ガン作用は、限定するものではないが、細胞増殖の調節、細胞周期進行の阻害、新血管形成（新規な血管が生成すること）の阻害、転移（腫瘍がその原点から広がること）の阻害、侵襲（腫瘍細胞が近傍の正常組織に広がること）の阻害、又はアポトーシス（プログラムされた細胞の死）の促進を含めた、1つ又はそれ以上のメカニズムを通して、生じ得る。本発明のPDP8化合物は、本明細書に説明されているメカニズムとは関係なく、本明細書に記載されているガンの治療で、使用され得る。

30

【 0 3 4 7 】

治療される病態 - 増殖性障害及びRAF関連ガン

例えば、ras、raf及びEGFRの突然変異活性化、又は、イソフォームも含めたras、raf及びEGFRの過剰発現を有するガンは、RAF（例えばB-RAF）活性の阻害物質に対しては特に感受性であり得る。RAF（例えばB-RAF）の突然変異活性化を有する患者も、RAF（例えばB-RAF）活性の阻害物質による治療を特に有効であると見出し得る。上方調節されたraf-MEK-ERK経路シグナルをもたらす他の異常を有するガンも、RAF（例えばB-RAF）活性の阻害物質による治療に対しては特に感受性であり得る。そのような異常の例としては、増殖因子受容体の構成的活性化 [ constitutive activation ]；1つ又は複数の増殖因子受容体の過剰発現；及び1つ又は複数の増殖因子の過剰発現；が挙げられる。

40

【 0 3 4 8 】

一実施形態では（例えば、治療薬による方法での使用の、医薬の製造における使用の、治療の方法の）、治療は、先に記載した増殖性障害、例えば、

- (a) ras又はrafの突然変異活性化；
  - (b) ras又はrafの上方調節；
  - (c) 上方調節されたraf-MEK-ERK経路シグナル；
  - (d) ERBB2及びEGFRなどの増殖因子受容体の上方調節；
- によって特徴づけられるガン、の治療である。

50



## 【0349】

一実施形態では、増殖性障害は、RAF（例えばB-RAF）を過剰発現している又は突然変異raf（例えばB-RAF）を発現又は過剰発現している細胞によって特徴づけられる。一実施形態では、増殖性障害は、raf（例えばB-RAF）を過剰発現している細胞によって特徴づけられる。一実施形態では、増殖性障害は、突然変異raf（例えばB-RAF）を発現又は過剰発現している細胞によって特徴づけられる。一実施形態では、増殖性障害は、対応する正常細胞に比較して、RAF（例えばB-RAF）を過剰発現している、又は突然変異RAF（例えばB-RAF）を過剰発現している細胞によって特徴づけられる。一実施形態では、過剰発現は、1.5、2、3、5、10、又は20の倍数でのものである。

10

## 【0350】

一実施形態では（例えば、治療薬による方法での使用の、医薬の製造における使用の、治療の方法の）、治療は、例えば、Wan, P., et al., 2004, Cell, Vol. 116, pp. 855-867、及び、公開された国際特許出願の公開番号WO03/056036号、に記載されている突然変異のようなRAF（例えばB-RAF）の突然変異形態が関連している疾患又は障害の治療である。

## 【0351】

治療される病態 - 炎症他

PD8化合物は、炎症、他が関連している障害の治療で有用である（「抗炎症剤」として）。

20

## 【0352】

炎症細胞の機能は多くの因子によって調節されているが、因子の作用は、さまざまなシグナル伝達経路によって仲介されている。一部のキーとなる向-炎症作用はp38 MAPキナーゼによって仲介されているが（例えばTNF放出）、他は、他の経路によって仲介されている。多くの炎症細胞では、特に、raf-MEK-ERK経路が、重要な活性化及び増殖化のシグナルである。特に、Bリンパ球及びTリンパ球は、クローン性増殖及びエフェクター母集団作出のためのraf-MEK-ERK経路の活性化を必要とする（例えば、Cantrell, D.A., 2003, Immunol Rev., Vol. 192, pp. 122-130; Genot, E. and Cantrell, D.A., 2000, Curr. Opin. Immunol., Vol. 12(3), pp. 289-294; を参照されたい）。

30

## 【0353】

一実施形態では、治療は、関節リウマチ、骨関節炎、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、外傷性関節炎、風疹関節炎、乾癬性関節炎、及び他の関節炎様病態のような炎症性疾患；アルツハイマー病；毒素性ショック症候群、エンドトキシン又は炎症性腸疾患によって誘発される炎症反応；結核；アテローム硬化症；筋肉退化；ライター症候群；痛風；急性関節滑膜炎；敗血症；敗血性ショック；エンドトキシンショック；グラム陰性敗血症；成人呼吸窮迫症候群；脳マラリア；慢性肺炎症性疾患；珪肺症；肺類肉腫症；骨吸収疾患；再灌流障害；移植片対宿主反応；同種移植拒絶；インフルエンザ、悪液質（特に、感染又は悪性疾患に続発性の悪液質、後天性免疫不全症候群（AIDS）に続発性の悪液質）などの感染症による熱と筋肉痛；AIDS（エイズ）；ARC（エイズ関連複合病）；ケロイド形成；癒痕組織形成；クローン病；潰瘍性大腸炎；全身不全麻痺；慢性閉塞性肺疾患（COPD）；急性呼吸障害症候群（ARDS）；喘息；肺線維症；細菌性肺炎；の治療である。

40

## 【0354】

好ましい一実施形態では、治療は、関節リウマチ及びリウマチ様脊椎炎を含めた、関節炎病態；クローン病及び潰瘍性大腸炎を含めた、炎症性腸疾患；及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）；の治療である。

## 【0355】

好ましい一実施形態では、治療は、T-細胞増殖（T-細胞の活性化と増殖）によって特徴づけられる炎症性の障害、例えば、組織移植片拒絶、エンドトキシンショック、及び

50

糸球体腎炎、の治療である。

【0356】

### スクリーニング

治療に先立って、患者は、患者が病んでいる又は病んでいると思われる疾患又は障害が、RAF（例えばB-RAF）活性を阻害する又はRTK（例えば、FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、VEGFR-2、Tie2、EphB2）に対して活性を有している化合物による治療を受け入れることができるものであるかどうかを決定するために、スクリーニングされ得る。

【0357】

例えば、患者から採取された生物サンプルは、患者が病んでいる又は病んでいると思われる疾患又は障害（例えばガン）が、RAF（例えばB-RAF）（又はRTK（例えば、FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、VEGFR-2、Tie2、EphB2））の発現又は活性化の増大を特徴としているものであるかどうか、あるいは突然変異活性化の結果であるかどうかを決定するために、分析され得る。つまり、患者は、RAF（例えばB-RAF）又はRTK（例えば、FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、VEGFR-2、Tie2、EphB2）の過剰-発現又は活性化（又はそれらの突然変異）の特性マーカーを検出するための診断試験に付され得る。

10

【0358】

本明細書で使われている、用語「マーカー」としては、遺伝子マーカー（例えば、raf、ras、MEK、ERKあるいはERBB2又はEGFRのような増殖因子の突然変異を確認するためにDNA組成を測定するものを含めて）、及び、raf、ras、MEK、ERK、増殖因子受容体（例えばERBB2又はEGFR）の、酵素活性、酵素濃度、酵素状態（例えばリン酸化されているか否か）及び前記したタンパク質のmRNA濃度も含めた、上方調節の特性を示すマーカー、が挙げられる。突然変異の確認及び分析方法は周知である。例えば、Anticancer Research, 1999, Vol. 19(4A), pp. 2481-2483; Clin. Chem., 2002, Vol. 48, p. 428; Cancer Research, 2003, Vol. 63(14), pp. 3955-3957; を参照されたい。

20

【0359】

用語「マーカー」としては、さらに、例えば、RTK（例えば、FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、VEGFR-2、Tie2、及びEphB2）の突然変異を確認するためにDNA組成を測定するものを含めた遺伝子マーカー、が挙げられる。用語「マーカー」としては、RTKの、酵素活性、酵素濃度、酵素状態（例えばリン酸化されているか否か）及び前記したタンパク質のmRNA濃度も含めた、上方-調節の特性を示すマーカーも挙げられる。

30

【0360】

上方調節としては、遺伝子増幅（すなわち、遺伝子多複製）、転写作用による発現の増大、高活性、さらには活性化（突然変異による活性化を含めて）を含めた、発現の増大又は過剰発現が挙げられる。

【0361】

raf-MEK-ERK経路シグナルが上方調節されている他の腫瘍も、RAF（例えばB-RAF）活性の阻害物質に対しては特に感受性であり得る。raf-MEK-ERK経路において上方調節を呈している腫瘍を確認することができるアッセイが、Chemicon Internationalから市販されているMEK1/2（MAPK Kinase）アッセイを含めて、数多く存在する。上方調節は、ERBB2及びEGFRなどの増殖因子受容体の過剰発現又は活性化、又は突然変異ras又はrafタンパク質、から生じ得る。

40

【0362】

過剰発現、上方調節又は突然変異をスクリーニングするための代表的な方法としては、限定するものではないが、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）又は原位置ハイブリッド形成法のような標準的な方法が挙げられる。

50

## 【0363】

RT-PCRによるスクリーニングでは、腫瘍中の前記したタンパク質のmRNAの濃度は、そのmRNAのcDNAコピーを作製し、続いてそのcDNAをPCRにより増幅することによって、審査される。PCR増幅の方法、プライマーのセレクション、及び増幅のための条件は、当業者には知られている。核酸操作及びPCRは、例えば、Ausubel, F.M. et al., eds., Current Protocols in Molecular Biology, 2004 (John Wiley & Sons Inc.); Innis, M.A. et al., eds., PCR Protocols: A Guide to Methods及びApplications, 1990 (Academic Press); に記載されている、標準的な方法で行われる。核酸手技を伴う反応及び操作は、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd edition, 2001 (Cold Spring Harbor Laboratory Press)、にも記載されている。あるいは、RT-PCRの市販キット(例えばRoche Molecular Biochemicals)が用いられ得、また米国特許第4,666,828号明細書;第4,683,202号明細書;第4,801,531号明細書;第5,192,659号明細書、5,272,057号明細書、5,882,864号明細書、及び6,218,529号明細書;に開陳されている方法も用いられ得る。

10

## 【0364】

原位置ハイブリッド形成法の1例は、蛍光in situハイブリッド形成(FISH)であるだろう(例えば、Angerer, 1987, Meth. Enzymol., Vol. 152, p. 649、を参照されたい)。一般には、in situハイブリッド形成には、以下の主工程:(1)分析されることになる組織の固定;(2)標的核酸のアクセスし易さを増大させるための、また非特異的結合を減らすための、サンプルの事前ハイブリッド形成処理;(3)生物構造体又は組織中の核酸への核酸混合物のハイブリッド形成;(4)ハイブリッド形成で結合されなかった核酸フラグメントを除去するための、ハイブリッド形成後洗浄;及び(5)ハイブリッド形成された核酸フラグメントの検出;が含まれる。そのような用途で用いられているプローブは、典型的には、例えば、放射性同位体又は蛍光性のレポーターで、標識化されている。好ましいプローブは、緊縮条件下での標的核酸との特異的ハイブリッド形成ができるよう、例えば、約50、100、又は200ヌクレオチドから約1000又はそれ以上のヌクレオチドまでと、十分に長いものである。FISHを行う標準的な方法は、例えば、Ausubel, F.M. et al., eds., Current Protocols in Molecular Biology, 2004 (John Wiley & Sons Inc.); Bartlett, John M. S., "Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview," in: Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed. (Series: Methods in Molecular Medicine), March 2004, pp. 77-88 (ISBN: 1-59259-760-2); に記載されている。

20

30

## 【0365】

あるいは、mRNAから発現されたタンパク質生成物は、腫瘍部の免疫組織化学法、マイクロタイタープレートを用いての固相免疫アッセイ、ウエスタンブロッティング、2次元SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法、ELISA、及び特異的タンパク質を検出する技術分野で知られている他の方法、によりアッセイされ得る。検出方法には、ホスホraf、ホスホERK、ホスホMEK、又はホスホチロシンのような、部位特異的抗体を用いることが含まれるだろう。腫瘍生検に加えて、利用され得る他のサンプルとしては、胸膜液、腹腔液、尿、便生検物、痰、血液(流出腫瘍細胞の単離と濃縮)が挙げられる。

40

## 【0366】

加えて、raf、EGFR又はrasの突然変異形態は、例えば、PCRを用いた腫瘍生検体の直接配列決定により、及び、例えば、本明細書に記載されている方法を用いて、PCR生成物を直接配列決定する方法により、確認され得る。過剰発現、活性化、又は突然変異を検出するためのこのような、及び、他の、周知の手法が用いられ得る。

## 【0367】

また、raf、ras及びEGFRなどのタンパク質の異常濃度は、標準的な酵素アッセイを用いて測定され得、例えばrafについては本明細書に記載されているアッセイを

50

用いて測定され得る。

【0368】

FGFR、Tie、VEGFR又はEphキナーゼ（特にはイソフォームも含めたVEGFR）の過剰発現又は活性化を測定するための代替の方法には、微小血管密度を測定することが含まれる。これは、例えば、Orre and Rogers, 1999, Int. J. Cancer, Vol. 84(2), pp. 101-108、によって報告されている方法を用いて、測定され得る。アッセイ方法には、マーカーを用いることも含まれ；例えば、VEGFRのケースでは、マーカーとしては、CD31、CD34及びCD105が挙げられる（Mineo et al., 2004, J. Clin. Pathol., Vol. 57(6), pp. 591-597）。

【0369】

#### 治療

疾患又は障害を治療するという文脈で本明細書中に使われている、用語「治療」は、一般には、ヒトのものであれ動物のものであれ（例えば家畜動物用途での）、いくらかの所望治療効果が達成されている（例えば疾患又は障害の進行が阻害されている）、治療及び治療薬に関し、それには、進行の速度における低下、進行の速度の停止、疾患又は障害の症状の軽減、疾患又は障害の改善、及び疾患又は障害の治癒が含まれる。予防的な措置としての治療（すなわち、予防薬）も含まれる。例えば、疾患又は障害にまだ罹っていないが、疾患又は障害に罹るリスク状態にある患者による使用は、用語「治療」に含まれる。

【0370】

例えば、治療には、ガンを予防すること、ガンの発生確率を低下させること、ガンの症状を軽減させること他が含まれる。

【0371】

本明細書で使われている、用語「治療有効量」は、所望治療計画に従って投与された場合、合理的な効果/リスク比と釣り合った、いくらかの所望治療効果を生じさせるのに効果がある、化合物（又は物質）、化合物を含んでいる組成物又は投与形態物、の量に関する。

【0372】

#### 組み合わせ治療薬

用語「治療」には、2つ又はそれ以上の治療又は治療薬が、例えば、順次に又は同時に組み合わせられる、組み合わせ治療及び治療薬が含まれる。例えば、本明細書に記載されている化合物は、例えば、他の薬剤、例えば、細胞傷害剤、抗ガン剤他と一緒に、組み合わせ治療薬中にも用いられ得る。治療及び治療薬の例としては、限定するものではないが、化学療法（例えば、薬物、抗体（例えば免疫療法においてのような）、プロドラッグ（例えば、光力学治療、GDEPT、ADEPT他においてのような）を含めた、活性薬剤を、投与すること）；手術；放射線治療；光力学治療；遺伝子治療；及び管理された食事療法；が挙げられる。

【0373】

例えば、細胞増殖又は生存あるいは分化を異なるメカニズムを経て調節する1種又はそれ以上の他の（例えば、1、2、3、4種の）薬剤又は治療薬による治療と、本明細書に記載されている化合物による治療を組み合わせる、つまりガン成長のいくつかの特性的な特徴を治療するのが、効果的であり得る。

【0374】

本発明の1つの態様は、以下に記載される、1種又はそれ以上のさらなる治療剤との組み合わせにある、本明細書に記載されている化合物に関する。

【0375】

本明細書に記載されている化合物と一緒に（並行してであれ又は異なる時間間隔であれ）投与され得るさらなる治療剤の例としては、

- (a) トポイソメラーゼI阻害薬；
- (b) 代謝拮抗薬；
- (c) チューブリン標的剤；

10

20

30

40

50

- ( d ) DNA 結着剤及びトポイソメラーゼ II 阻害薬 ;
- ( e ) アルキル化剤 ;
- ( f ) モノクローナル抗体 ;
- ( g ) 抗 - ホルモン剤 ;
- ( h ) シグナル伝達阻害薬 ;
- ( i ) プロテアソーム阻害薬 ;
- ( j ) DNA メチルトランスフェラーゼ ;
- ( k ) サイトカイン及びレチノイド ;

が挙げられる。

#### 【 0 3 7 6 】

その特定の組み合わせは医師の判断するところであるだろうし、医師は、彼の広い一般知識及び当該医療従事者には知られている投薬計画を用いて、用量を選択するだろう。

#### 【 0 3 7 7 】

各薬剤（すなわち、本明細書に記載されている化合物、プラス、1種又はそれ以上の他の薬剤）は、同時に又は順次に投与され得るし、また、個々に異なる投与スケジュールで且つさまざまな経路を介して投与され得る。例えば、順次に投与される場合、各薬剤は、短い時間を置いた間隔で（例えば5～10分の時間で）又はより長い間隔で（例えば、1、2、3、4又はそれ以上の時間を離して、あるいは、必要な場合は、さらにより長い時間を離して）投与され得、その精確な投薬計画は、その治療剤の特性と釣り合ったものにする。

#### 【 0 3 7 8 】

各薬剤（すなわち、本明細書に記載されている化合物、プラス、1種又はそれ以上の他の薬剤）は、一緒にして、単一の投薬形態に製剤され得るし、あるいは別の形態としては、個々の薬剤は、別々に製剤され、場合によっては薬剤の使用についての説明書が入ったキットの形態で、一緒にして、提供され得る。

#### 【 0 3 7 9 】

#### 他の使用

本明細書に記載されている P D P 8 化合物は、細胞増殖他を阻害するための、R A F（例えば B - R A F）機能を阻害する細胞培養添加物としても用いられ得る。

#### 【 0 3 8 0 】

本明細書に記載されている P D P 8 化合物は、例えば、候補宿主が当該の化合物による治療から恩恵を受けそうであるかどうかを確定するために、インビトロアッセイの一部としても用いられ得る。

#### 【 0 3 8 1 】

本明細書に記載されている P D P 8 化合物は、例えば、アッセイで、他の化合物、他の R A F（例えば B - R A F）機能阻害剤、他の抗増殖剤、他の抗 - ガン剤他を同定するために、標準物質としても用いられ得る。

#### 【 0 3 8 2 】

#### キット

本発明の1つの態様は、( a ) 例えば、好ましくは適する収容器に入れて及び/又は適する包装がされて提供される、本明細書に記載されている P D P 8 化合物（又は本明細書に記載されている P D P 8 化合物を含んでいる組成物）；及び ( b ) 使用についての説明書、例えば、化合物又は組成物をどのようにして投与するかについての書面による説明書；を含んでいるキットに関する。

#### 【 0 3 8 3 】

書面による説明書は、その活性成分が適する措置である適応症、のリストも含み得る。

#### 【 0 3 8 4 】

#### 投与の経路

P D P 8 化合物又は P D P 8 化合物を含んでいる医薬組成物は、全身的/周皮的であれ局所的（すなわち、所望作用部位のところ）であれ、いずれの都合のよい投与の経路に

10

20

30

40

50

よっても対象に投与され得る。

【0385】

投与の経路としては、限定するものではないが、経口（例えば摂食により）；経類；舌下；経皮（例えば、パッチ、プラスター、他によるものも含めて）；経粘膜（例えば、パッチ、プラスター、他によるものも含めて）；鼻内（例えば鼻内スプレーによるもの）；眼内（例えば点眼液によるもの）；肺内（例えば、（例えばエアロゾル、を介した、例えば口又は鼻、を通した）吸入又は吹き込み療法によるもの）；直腸（例えば坐剤又は浣腸によるもの）；腔内（例えばペッサリーによるもの）；非経口、例えば、注射によるもので、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、鞘内、髄内、包膜内、包膜下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、及び胸骨内が挙げられ；デポー又はレザバーの埋め込みによるもので、例えば、皮下的又は筋肉内的；が挙げられる。

10

【0386】

対象/患者

対象/患者は、脊索動物、脊椎動物、哺乳動物、有胎盤哺乳動物、有袋動物（例えばカンガルー、ウォンバット）、齧歯類動物（例えばモルモット、ハムスター、ネズミ、マウス）、ネズミ類動物（例えばマウス）、兎目動物（例えばウサギ）、鳥類動物（例えば鳥）、イヌ類動物（例えば犬）、ネコ科動物（例えば猫）、ウマ科動物（例えば馬）、ブタ科動物（例えば豚）、ヒツジ科動物（例えば羊）、ウシ科動物（例えば牛）、霊長類動物、サル科動物（例えば猿又は類人猿）、猿（例えばマーモセット、ヒヒ）、類人猿（例えばゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル）、又は人間であり得る。

20

【0387】

さらに、対象/患者は、その発達のいずれの形態にあってもよい（例えば胎児）。

【0388】

好ましい一実施形態では、対象/患者は、ヒトである。

【0389】

製剤

PDP8化合物が単独で投与されるということもあり得るが、限定するものではないが、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、補佐剤、増量剤、緩衝剤、防腐剤、酸化防止剤、潤滑剤、安定化剤、可溶化剤、界面活性剤（例えば湿潤剤）、マスキング剤、着色剤、香味剤、及び甘味剤を含めた、当業者には周知の1種又はそれ以上の他の薬学的に許容される成分と一緒に、本明細書に記載されている、少なくとも1種のPDP8化合物、を含んでいる医薬製剤（例えば、組成物、調製物、医薬）としてそれを提供するのが好ましい。製剤は、さらに、他の活性薬剤（例えば他の治療用薬剤又は予防用薬剤）を含み得る。

30

【0390】

つまり、本発明は、先に定義した医薬組成物、及び、本明細書に記載されている、少なくとも1種のPDP8化合物を、当業者には周知の1種又はそれ以上の他の薬学的に許容される成分、例えば、担体、希釈剤、賦形剤、他と一緒に混合することを含む、医薬組成物の製造方法、をさらに提供する。個別の単位体（例えば、タブレット、他）として製剤される場合は、各単位体は、化合物の所定量（用量）を含有している。

40

【0391】

本明細書で使われている、用語「薬学的に許容される」は、妥当な医学的判断の範囲内で、合理的な効果/リスク比と釣り合って、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、あるいは他の問題又は合併症なしに、当該の対象（例えばヒト）の組織と接触して用いられるのに適している、化合物、成分、材料、組成物、投薬形態物、他に関する。それぞれの担体、希釈剤、賦形剤、他も、その製剤の他の成分と適合するものであるという意味で、「許容される」ものでなければならない。

【0392】

適する担体、希釈剤、賦形剤、他は、標準的な薬学の教科書、例えば、RemingtonのPharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990；

50

及びHandbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, 2005 ;に見出され得る。

【0393】

製剤は、製薬の技術分野でよく知られているいずれの方法によっても調製され得る。そのような方法には、化合物と、1種又はそれ以上の補助的な成分から構成されている担体とを会合をもって行く工程が含まれる。一般には、製剤は、化合物と担体（例えば、液体担体、微細粉碎固体担体、他）とを均一、緊密に組み合わせ、次いで、必要であれば、その製造物を成形することによって調製される。

【0394】

製剤は、急速又は遅速放出；瞬時、遅延、定期、又は持続放出；あるいはこれらの組み合わせ；を提供するよう、調製され得る。

10

【0395】

製剤は、好適には、液体、溶液（例えば、水性、非水性）、懸濁液（例えば、水性、非水性）、エマルジョン（例えば、水中油型、油中水型）、エリキリル、シロップ、舐剤、マウスウォッシュ、トローチ、タブレット（例えば、コートされたタブレットを含めて）、顆粒、粉末、ロゼンジ、ドロップ、カプセル（例えばハードゼラチンカプセル及びソフトゼラチンカプセルを含めて）、カシェ、ピル、アンプル、ポーラス、坐剤、ペッサリー、チンキ、ジェル、ペースト、軟膏、クリーム、ローション、オイル、フォーム、スプレー、ミスト、又はエアロゾルの形態にあり得る。

【0396】

製剤は、好適には、1種又はそれ以上の化合物、及び、場合により、例えば、浸透促進剤、透過促進剤、及び吸収促進剤を含めた、1種又はそれ以上の他の薬学的に許容される成分が含浸された、パッチ、接着性プラスター、絆創膏、ドレッシングなどとして提供され得る。製剤は、また、デポー又はレザバーの形態でも好適に提供され得る。

20

【0397】

本化合物は、1種又はそれ以上の他の薬学的に許容される成分に溶解、懸濁、又はそれと混和され得る。本化合物は、例えば、血液成分あるいは1つ又はそれ以上の器官に化合物を標的するよう設計されたりポソーム又は他の微粒子状物質中に入れて、提供され得る。

【0398】

経口投与（例えば摂食による）に適している製剤としては、液剤、溶液剤（例えば、水性、非水性）、懸濁液剤（例えば、水性、非水性）、エマルジョン剤（例えば、水中油型、油中水型）、エリキリル剤、シロップ剤、舐剤、タブレット剤、顆粒剤、粉末剤、カプセル剤、カシェ剤、ピル剤、アンプル剤、ポーラス剤が挙げられる。

30

【0399】

経類投与に適している製剤としては、マウスウォッシュ剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、並びにパッチ、接着性プラスター、デポー、及びレザバーが挙げられる。ロゼンジ剤は、典型的には、本化合物を、香味が付けられた基剤（通常は、スクロース、アカシア又はトラガカント）中に含んでいる。トローチ剤は、典型的には、本化合物を、不活性マトリックス（例えば、ゼラチン、グリセリン、あるいはスクロース及びアカシア）中に含んでいる。マウスウォッシュ剤は、典型的には、本化合物を、適する液体担体中に含んでいる。

40

【0400】

舌下投与に適している製剤としては、タブレット剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、カプセル剤、及びピル剤が挙げられる。

【0401】

経口経粘膜投与に適している製剤としては、液剤、溶液剤（例えば、水性、非水性）、懸濁液剤（例えば、水性、非水性）、エマルジョン剤（例えば、水中油型、油中水型）、マウスウォッシュ剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、並びにパッチ、接着性プラスター、デポー、及びレザバー、が挙げられる。

【0402】

非経口経粘膜投与に適している製剤としては、液剤、溶液剤（例えば、水性、非水性）

50

、懸濁液剤（例えば、水性、非水性）、エマルジョン剤（例えば、水中油型、油中水型）、坐剤、ペッサリー剤、ジェル剤、ペースト剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、オイル剤、並びにパッチ、接着性プラスター、デポー、及びレザバー、が挙げられる。

【0403】

経皮投与に適している製剤としては、ジェル剤、ペースト剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、及びオイル剤、並びにパッチ、接着性プラスター、絆創膏、ドレッシング、デポー、及びレザバー、が挙げられる。

【0404】

タブレットは、通常の方法で、例えば、場合により1種又はそれ以上の補助的な成分と一緒に、圧縮又は成型することで製造され得る。圧縮タブレットは、粉末又は顆粒のような易流動性の形態にある本化合物を、場合により1種又はそれ以上の結着剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、アカシア、ソルビトール、トラガカント、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）；増量剤又は希釈剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム）；滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ）；崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋されたポビドン、架橋されたナトリウムカルボキシメチルセルロース）；表面活性又は分散又は湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）；防腐剤（例えば、メチルp-ヒドロキシベンゾアート、プロピルp-ヒドロキシベンゾアート、ソルビン酸）；香味剤、香味増強剤、及び甘味剤；と混合して、適する機械で、圧縮することによって調製され得る。成型タブレットは、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末にされた本化合物の混合物を適する機械で成型することで製造され得る。タブレットは、場合によっては、コートされ得る又は刻み目を入れられ得、例えば、所望の放出プロファイルをもたらすように、さまざまな割合にあるヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いて、タブレット中の化合物の遅延又は制御放出をもたらすように、製剤され得る。タブレットには、場合によっては、例えば、放出に影響を与えるためのコーティング、例えば、胃以外の消化管の部分で放出をもたらすための腸溶性コーティングが、施され得る。

【0405】

軟膏剤は、典型的には、本化合物と、パラフィン系又は水混和性の軟膏基剤とから調製される。

【0406】

クリーム剤は、典型的には、本化合物と、水中油型クリーム基剤とから調製される。望ましいなら、クリーム基剤の水相には、例えば少なくとも約30% w/wの多価アルコール、すなわち、2個又はそれ以上のヒドロキシル基を有しているアルコール、例えば、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセリン、及びポリエチレングリコール、並びにこれらの混合物、が含まれ得る。この局所用製剤には、望ましくは、皮膚又は他の冒された部分を通っての化合物の吸収又は浸透を促進させる化合物が含まれ得る。そのような皮膚浸透促進剤の例としては、ジメチルスルホキシド並びに関連の類似化合物が挙げられる。

【0407】

エマルジョン剤は、典型的には、本化合物と、油性相とから調製されるが、この油性相には、場合によっては、乳化剤（又はemulgentとも呼ばれる）が含まれ得るか、又は、この油性相は、少なくとも1種の乳化剤と、脂又は油もしくは脂及び油の両者との混合物を含み得る。好ましくは、親水性乳化剤は、安定化剤として働く脂肪親和性乳化剤と一緒に含まれている。また、油及び脂のいずれもが含まれているのが好ましい。一緒だと、安定化剤の有無に拘らず乳化剤は、いわゆる乳化性ワックスを作り出し、そしてこの乳化性ワックスは、油及び/又は脂と一緒に、いわゆる乳化性軟膏基剤を作り出し、これが、クリーム製剤の油性分散相を形成する。

【0408】

適するemulgent及びエマルジョン安定化剤としては、Tween 60、Span 80、セトステアリアルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステア

10

20

30

40

50



ラート及びラウリル硫酸ナトリウム、が挙げられる。医薬エマルジョン製剤中に用いられている可能性が高いたいの油中における本化合物の溶解度は非常に低くあり得るので、製剤に適している油又は脂の選択は、所望の化粧品特性が達成されるかどうかに基づいたものとなる。つまり、クリーム剤は、好ましくは、チューブ又は他の収容器からの漏れを避けるために適する粘稠度を有した、グリース様でない、汚れを付けない、洗うことができる製品とすべきである。直鎖又は分枝鎖、モノ又はジ塩基性のアルキルエステル、例えば、ジ-イソアジパート、イソセチルステアラート、ココナッツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、イソプロピルミリスタート、デシルオレアート、イソプロピルパルミタート、ブチルステアラート、2-エチルヘキシルパルミタート、又は、Crodamol CAPとして知られる分枝鎖エステル同士のブレンドが用いられ得、最後の3つが、好ましいエステルである。これらは、必要とされる特性に応じて、単独でか又は組み合わせで用いられ得る。別の形態としては、高融点脂質、例えば、ワセリン及びノ又は液状パラフィンあるいは他のミネラルオイル類が、用いられ得る。

10

## 【0409】

鼻内投与に適している、担体が液体である製剤としては、例えば、鼻内スプレー剤、点鼻剤、が挙げられ、また、ネブライザーによるエアロゾル投与では、化合物の水性又は油性溶液剤が挙げられる。

## 【0410】

鼻内投与に適している、担体が固体である製剤としては、例えば、鼻で吸い込みが行われる方式で投与される、すなわち、鼻の下近くに保持された粉末の収容器から鼻腔を通して急速に吸入することによって投与される、粒子サイズが、例えば、約20~約500ミクロンの範囲内にある粗い粉末として提供されているものが、挙げられる。

20

## 【0411】

肺内投与（例えば吸入又は吹き入れ療法による）に適している製剤としては、適する推進剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロ-テトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は、他の適するガスを用いた、加圧パックから放出されるエアロゾルスプレー剤として提供されているものが挙げられる。

## 【0412】

眼内投与に適している製剤としては、本化合物が、適する担体（特には本化合物の水性溶媒）に溶解又は懸濁されている点眼剤が挙げられる。

30

## 【0413】

直腸投与に適している製剤は、例えば、天然又は硬化油、ワックス、脂、半液体又は液体ポリオールを含んでいる、例えば、カカオ脂又はサリチラートを含んでいる適する基剤での坐剤として；あるいは浣腸による措置用の溶液剤又は懸濁液剤として；提供され得る。

## 【0414】

腔内投与に適している製剤は、本化合物に加えて、当技術分野で適切であると知られている担体含有している、ペッサリー剤、タンポン剤、クリーム剤、ジェル剤、ペースト剤、フォーム剤又はスプレー製剤として、提供され得る。

## 【0415】

40

非経口投与（例えば注射による）に適している製剤としては、本化合物が、溶解、懸濁、又はそうでなければ包含（例えばリポソーム又は他の微粒子状物質中に）されている、水性又は非水性、等張性、パイロジェンを含まない、滅菌の、液剤（例えば、溶液剤、懸濁液剤）が挙げられる。そのような液剤は、さらに、他の薬学的に許容される成分、例えば抗酸化剤、緩衝剤、防腐剤、安定化剤、静菌剤、懸濁化剤、増粘剤、及び、製剤を対象の受容者の血液（又は他の適切な体液）と等張にする溶質、を含有し得る。賦形剤の例としては、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などが挙げられる。等張性の製剤中に用いるのに適している等張性の担体の例としては、Sodium Chloride Injection、Ringer's Solution（リンゲル液）、又はLactated Ringer's Injection、が挙げられる。

50

典型的には、液剤中の本化合物の濃度は、約  $1 \text{ ng/ml}$  ~ 約  $10 \text{ }\mu\text{g/ml}$  (例えば約  $10 \text{ ng/ml}$  ~ 約  $1 \text{ }\mu\text{g/ml}$ ) である。製剤は、単位 - 用量又は複数 - 用量の密封容器、例えば、アンプル、バイアル、中に入れて提供され得、そして、使用直前に、滅菌液体担体 (例えば注射用の水) を加えることのみを必要とする、凍結乾燥された (lyophilised) 状態で、保存され得る。即席の注射溶液剤及び懸濁液剤は、滅菌の粉末剤、顆粒剤、及びタブレット剤から、調製され得る。

#### 【0416】

##### 用量

当業者なら、PDP8化合物、またPDP8化合物を含んでいる組成物、の適切な用量は、患者から患者で、変わり得るものであることは解るだろう。最適な用量を決定することには、一般には、あらゆるリスク又は有害な副作用に対して、治療薬の効果のレベルをバランスさせることが含まれるものである。選択される用量レベルは、限定するものではないが、その特定のPDP8化合物の活性、投与の経路、投与の回数、PDP8化合物の排泄の速度、治療の期間、組み合わせで用いられている他の薬物、化合物、及び/又は材料、疾患又は障害の重症度、並びに患者の種、性、年齢、体重、状態、一般健康、及びこれまでの病歴を含めたさまざまな要因に左右されるものである。PDP8化合物の量及び投与の経路は、最終的には、医師、獣医、又は臨床医の判断するところであるが、一般には、用量は、所望の効果を、実質的に危険な又は有害な副作用を引き起こすことなしに達成する、作用の部位での局所濃度、を達成するように選択されるものである。

#### 【0417】

投与は、治療の過程を通して、1投与量で、連続的に又は間欠的に (例えば適切な間隔で分割された投与量で) 行われ得る。投与の最も効果的な方法及び投与の用量を決定する方法は当業者には周知であり、治療に用いられる製剤、治療の目的、治療されている標的細胞、さらには治療されている対象により、変わるものである。1回投与また複数回投与も、治療を行っている医師、獣医、又は臨床医によって選択される投与量濃度及び方式で行われ得る。

#### 【0418】

一般には、PDP8化合物の1日当たりの適する投与量は、対象の体重1キログラム当たり約  $100 \text{ }\mu\text{g}$  ~ 約  $250 \text{ mg}$  (より典型的には約  $100 \text{ }\mu\text{g}$  ~ 約  $25 \text{ mg}$ ) の範囲内にある。化合物が塩、エステル、アミド、プロドラッグなどである場合は、投与される量は、親化合物を基準にして計算されるので、用いられるべき実際の量は、比例して、増大する。

#### 【実施例】

#### 【0419】

以下の実施例は、本発明を説明するためだけに提供されるものであって、本明細書に記載されている、発明の範囲を、限定しようとするものではない。

#### 【0420】

##### 化学合成

本発明の化合物の化学合成についてのいくつかの方法が本明細書に記載されている。これらの及び/又は他の公知の方法は、本発明の範囲内にあるさらなる化合物の合成を容易にするために、公知の手法で、改変及び/又は適応され得る。

#### 【0421】

本明細書に記載されている化合物の調製に有用な、一般実験方法と手順についての説明は、Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th Edition, 1989, (Editors: Furniss, B. S., Hannaford, A. J., Smith, P. W. G., Tatchell, A. R.) (published by Longmann, UK)、に提供されている。

#### 【0422】

特に、ピリジン化合物の合成方法は、Heterocyclic Chemistry, 3rd Edition, 1998, Joule, J.A, Mills, R. and Smith, G.F. (published by Chapman & Hall, UK)、に記載されている。

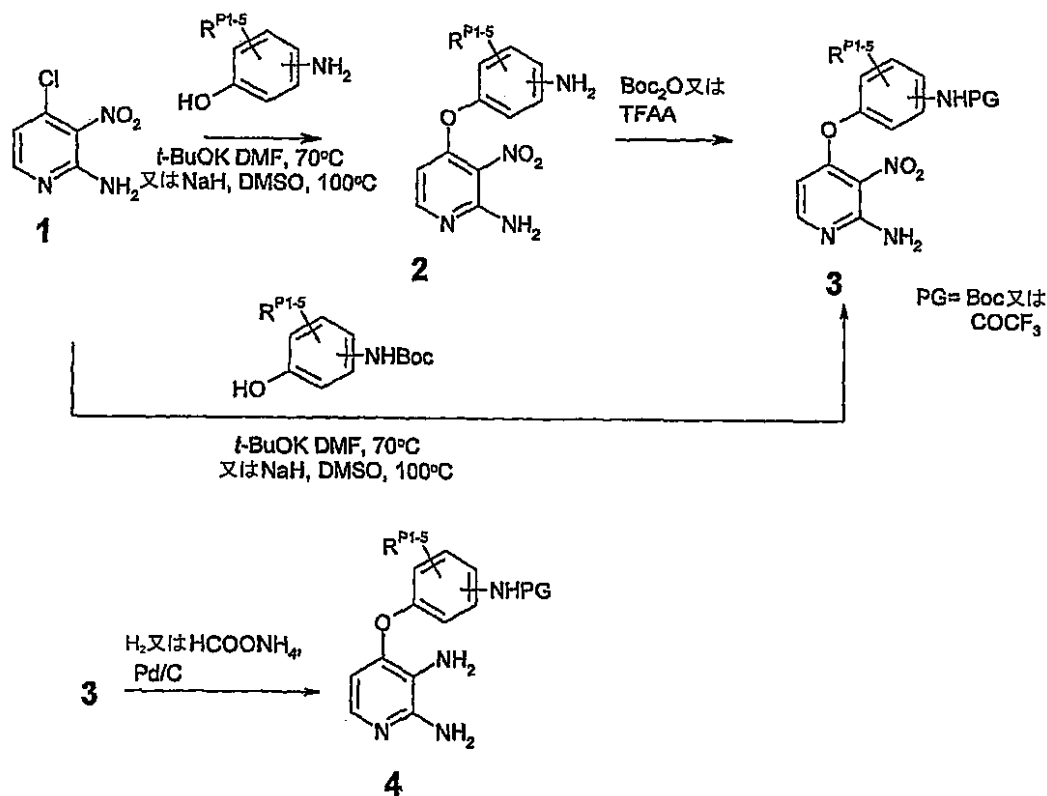
## 【 0 4 2 3 】

本明細書に記載されている化合物の多くは、芳香族環が都合よく置換されたキーとなる中間体(2)を経て調製され得る。この中間体は、市販の出発物質、4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-アミン、(1)、及び置換されたアミノ-フェノールから調製され得る。化合物2はこのあとアミノ基のところで選択的に保護されて(例えばBocカルバマート又はトリフルオロアセトアミドとして)、中間体、(3)、を生じる。中間体、(3)、は、直接、4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-アミン、(1)、及びN-Boc-保護アミノ-フェノールからも得られ得る。保護された中間体、(3)、のニトロ基は、Pd/C及びギ酸アンモニウム又は水素でアミノ基に還元されて、もう1つのキーとなるジアミノ中間体(4)になる。以下のスキーム1にそのような方法の例が図説されている。

10

## 【 0 4 2 4 】

スキーム1  
【化32】



20

30

## 【 0 4 2 5 】

注記すべきこととして、本明細書では、置換された又は置換されていないフェニル基を有する化合物が合成され、それらが記載されている。以下のスキームは、置換されていないフェニル又は限定的に置換されたフェニルを用いて図説されているが、そのような方法は、置換された(又は異なって置換された)フェニル環を有する化合物の調製にも適していることを理解すべきである。

40

## 【 0 4 2 6 】

ピリドピラジノン9は、中間体4から、エチルグリオキサレート、エチルピルバート又は類似の-ケトエステルと反応させることにより、得られ得る。異性体5と6は、4とエチルグリオキサラートを反応させることにより、得られ得る。同様に、2つの異性体(7と8)は、4とエチルピルバート(R = -Me)、エチルトリフルオロピルバート(R = -CF<sub>3</sub>)、エチル3-プロモ-2-オキソプロパノアート(R = -CH<sub>2</sub>Br)、又は他の置換されていてもよいアルキル2-オキソエステルを反応させることにより、得られ得る。アミノ-ピリドピラジノン9及び10は、中間体4から、エチル2-エトキシ-2-イミノアセタートと反応させることにより、得られ得る。2つの異性体の比は、選択し

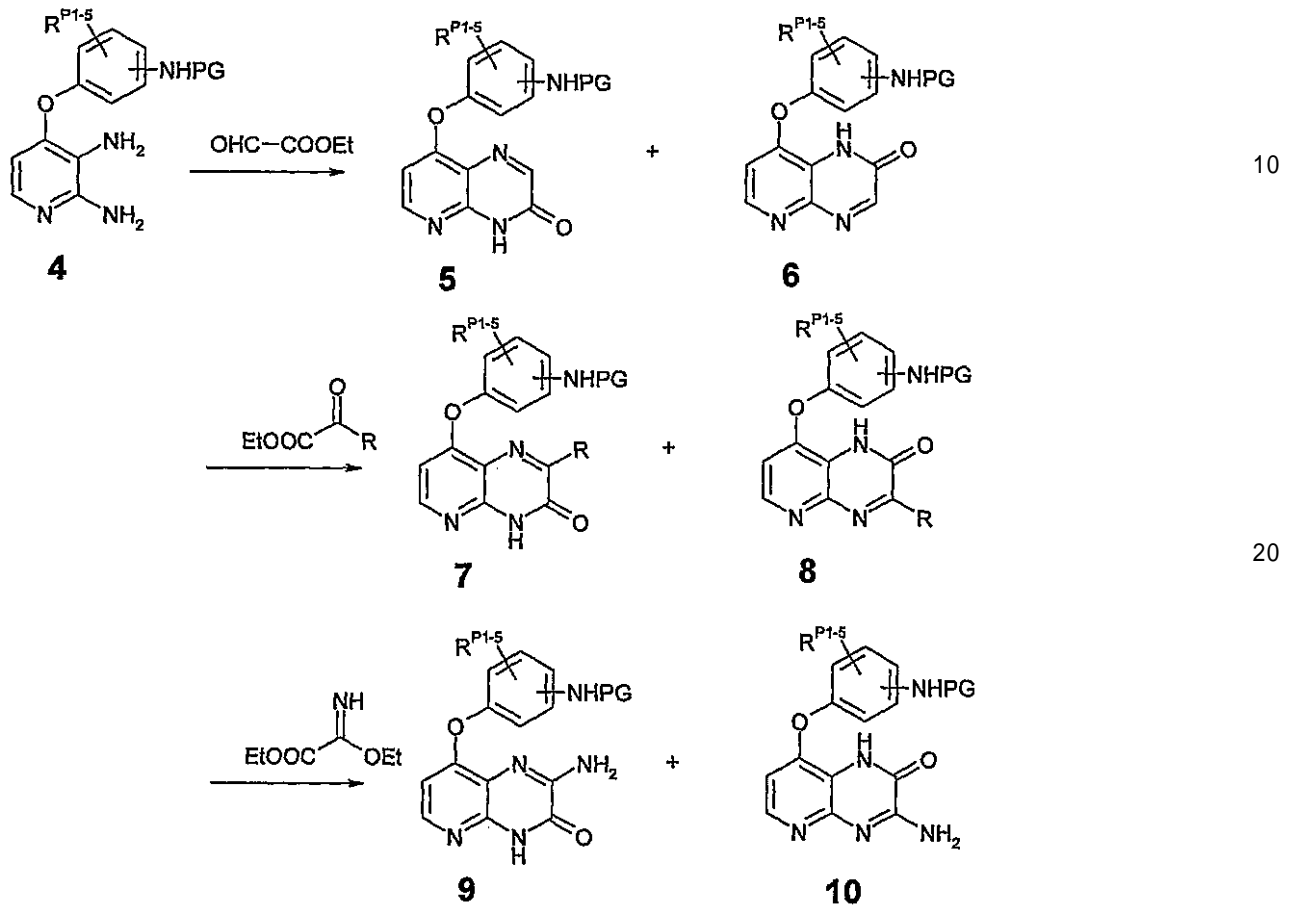
50

た溶媒によって影響され得るので、結果として、一方が優先的に得られる（スキーム 2）。

【 0 4 2 7 】

スキーム 2

【 化 3 3 】



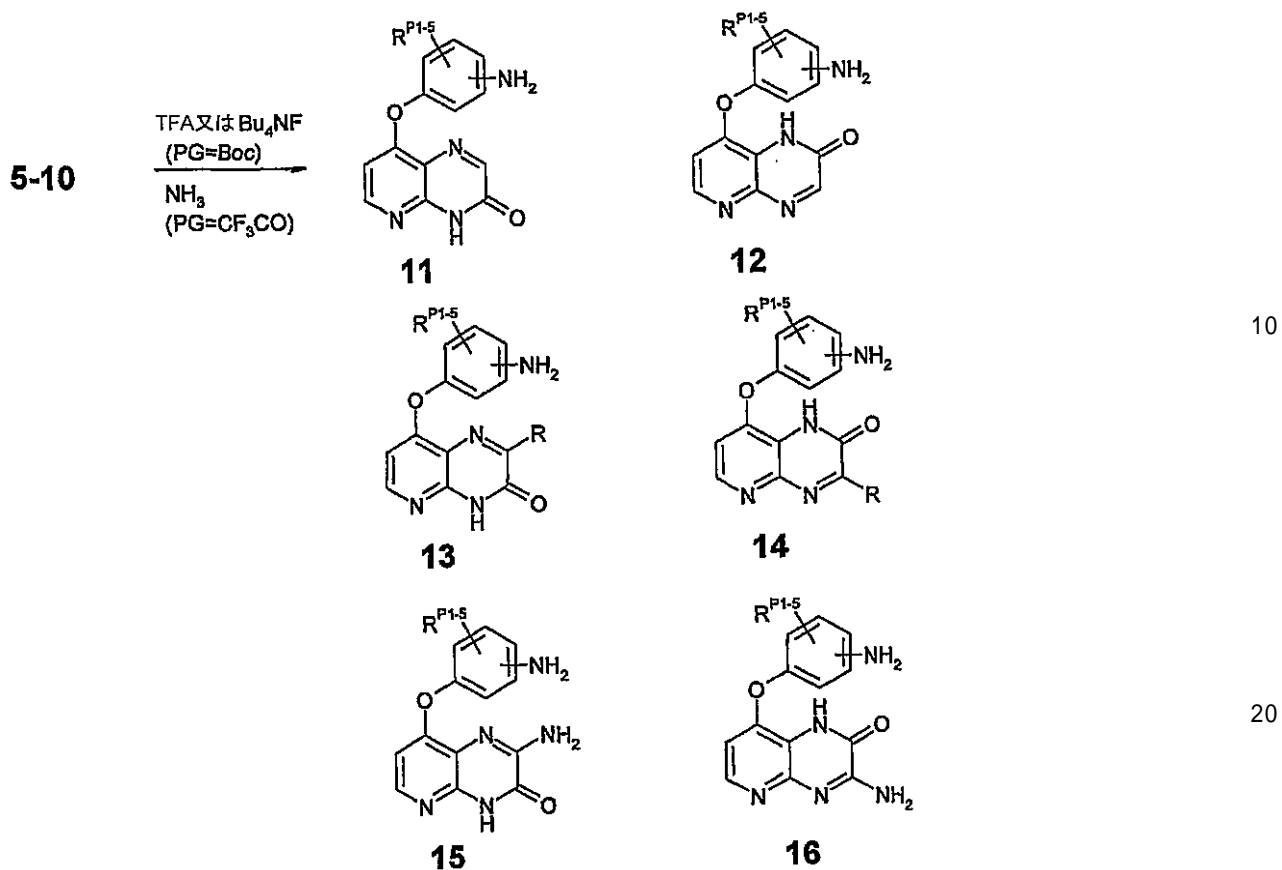
【 0 4 2 8 】

TFA又はテトラブチルアンモニウムフルオリド（Boc保護基に対して）又はアンモニア（トリフルオロアセトアミドに対して）による保護基（PG）の脱保護により共通中間体 11 ~ 16 が生成される（スキーム 3）。

【 0 4 2 9 】

スキーム 3

## 【化34】



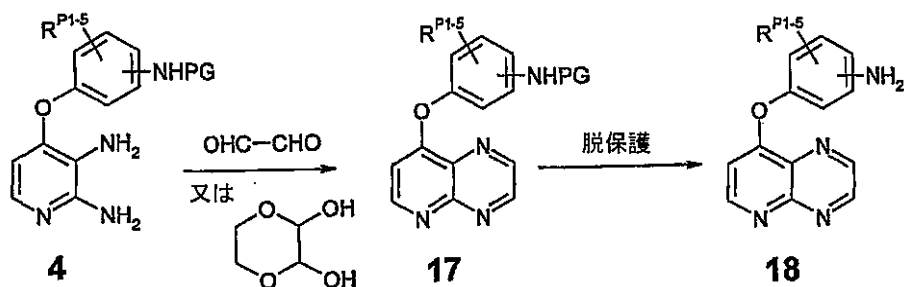
## 【0430】

ピリドピラジン 18 は、中間体 4 から、グリオキサール又は 1,4-ジオキサソリン-2,3-ジオールと反応させ、そのあと脱保護することにより、得られ得る(スキーム4)。

## 【0431】

## スキーム4

## 【化35】



## 【0432】

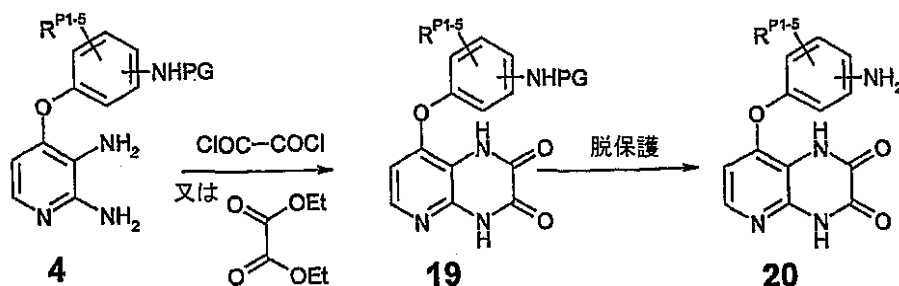
ピリドピラジン-ジオン 20 は、中間体 4 から、ジエチルオキサレート又はオキサリルクロリドと反応させ、そのあと脱保護することにより、得られ得る(スキーム5)。

## 【0433】

## スキーム5

40

## 【化36】



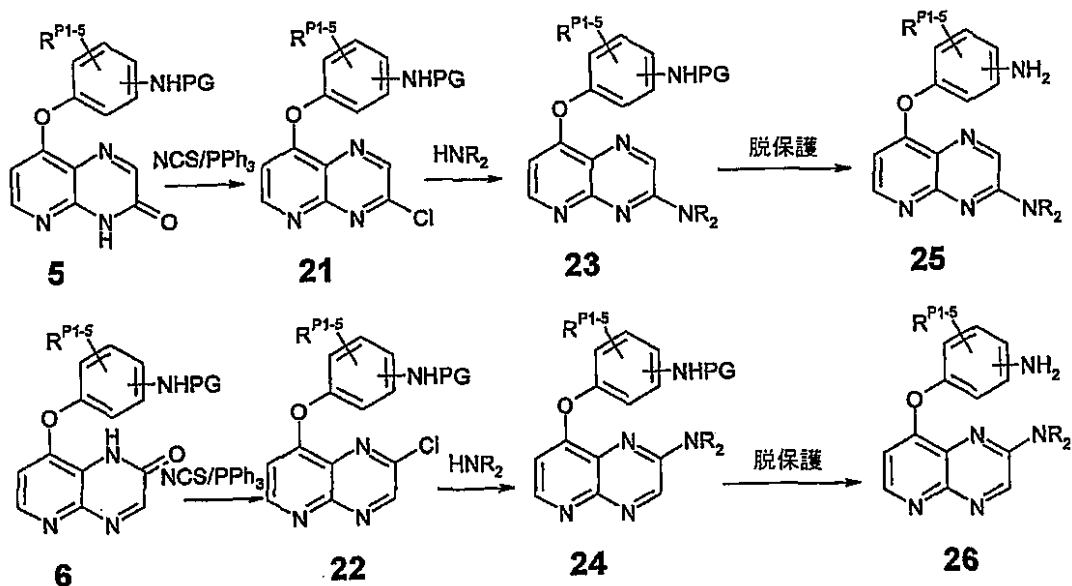
## 【0434】

アミノ・ピロピラジン 25 及び 26 は、中間体 5 及び 6 から得られ得る。ピラジノンのカルボニル基は、クロロピラジン中間体 21 又は 22 に、 $\text{POCl}_3$  又は  $\text{NCS}/\text{PPh}_3$  で変換され得、そのあとアンモニア又は一級もしくは二級アミンを用いてアミノピラジン 23 又は 24 に変換され得る。脱保護により共通中間体 25 又は 26 が得られる（スキーム 6）。

## 【0435】

## スキーム 6

## 【化37】



## 【0436】

これらの共通中間体（11～16、18、20、25、26）は、さまざまなリンカー基（L）及びさまざまな末端基（A）を有するさまざまな化合物を調製するのに用いられ得る。例えば、キー中間体 11 は、活性化されたカルボン酸又は酸クロリドと反応させられてアミド（ $\text{NHCO}$ ）を生じ、またイソシアナートと又は活性化されたカルバマートと反応させられて尿素（ $\text{NHCONH}$ ）を生じる。イソシアナートは、カルボン酸を、例えば  $\text{DPPA}$ （ジフェニルホスホリルアジド）と反応させ、その対応するアジドを加熱してクルチウス [Curtius] 転位させることによって、インシチューで生成され得る。キー中間体 11 はイソチオシアナートと反応してチオ尿素（ $\text{NHCSNH}$ ）を生じることもでき、またスルホニルクロリドと反応してスルホンアミド（ $\text{SO}_2\text{NH}$ ）を生じる。以下のスキーム（スキーム 7）にそのような方法の例が図説されている。

## 【0437】

## スキーム 7

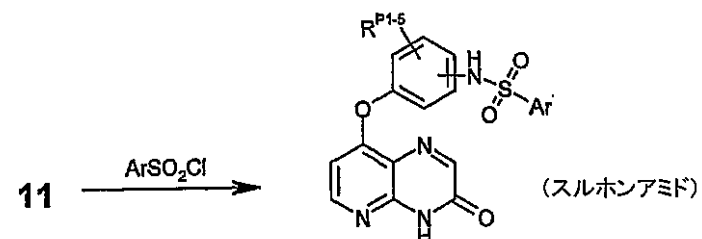
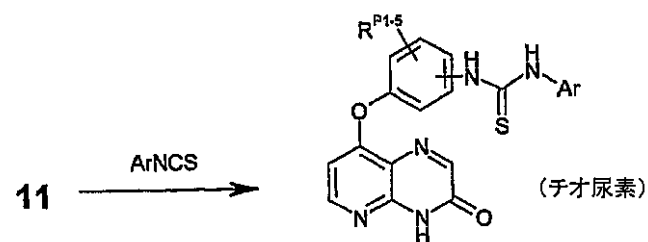
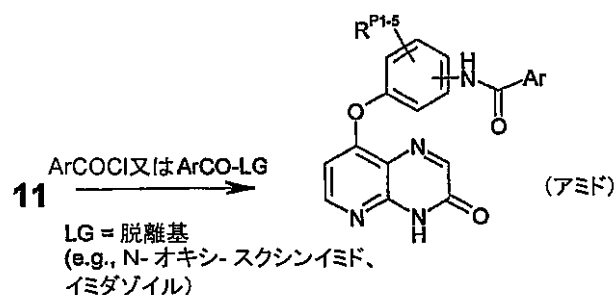
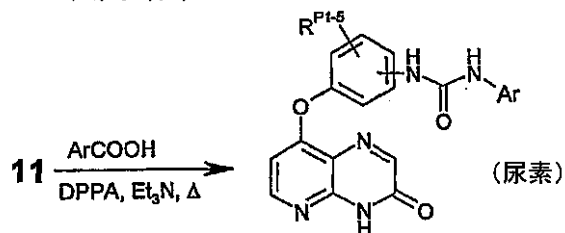
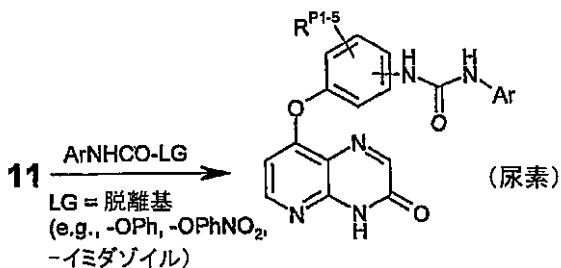
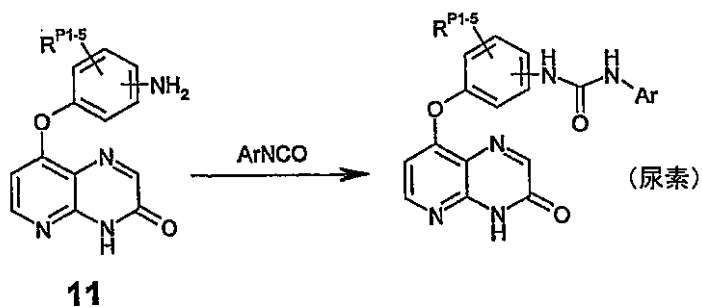
10

20

30

40

## 【化38】



## 【0438】

別法としては、共通中間体11のアミノ位置は、例えば、フェニルクロロホルマートと反応させることにより、活性化され得る。このようにして生成された、活性化されたカルバマートは、このあと、芳香族アミンと反応して、スキーム8に図説されているように、対応する尿素を生じることができる。

## 【0439】

10

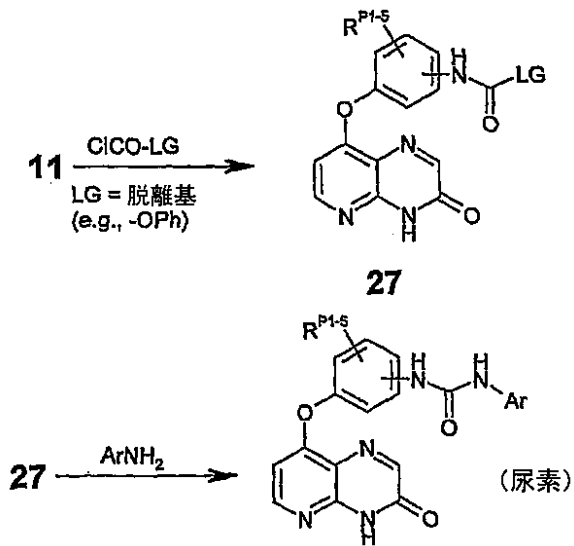
20

30

40

50

スキーム 8  
【化 3 9】



10

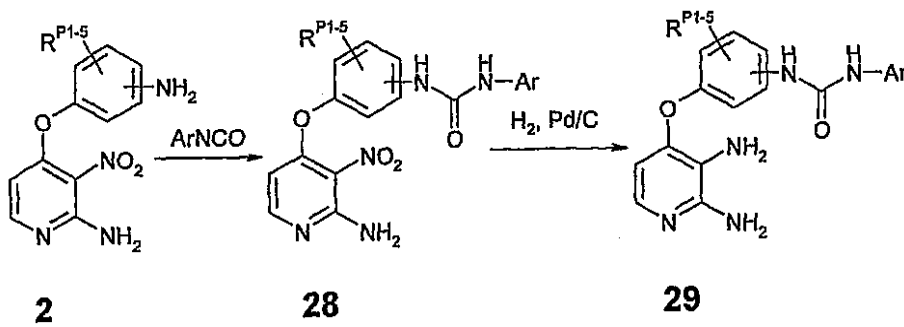
## 【0440】

別の方法は、環化の前にスキーム 7 及び 8 に記載されている反応（尿素又はアミドの生成）をニトロ - アミノ中間体 2 に行う方法である。同じようにして、アミノフェノールはイソシアナートと反応させられて中間体 30 を生じることができ、これは、このあと、1 とカップリングされて、28 を生じることができる。そのような方法が、尿素リンカーに対して、スキーム 9 に例示されている。他のリンカーを有する化合物に対しても同様の方法が用いられ得る。

20

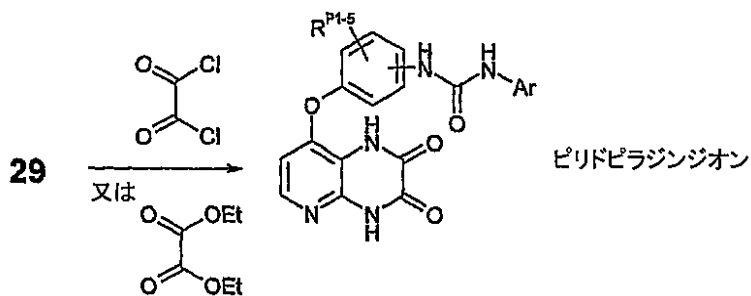
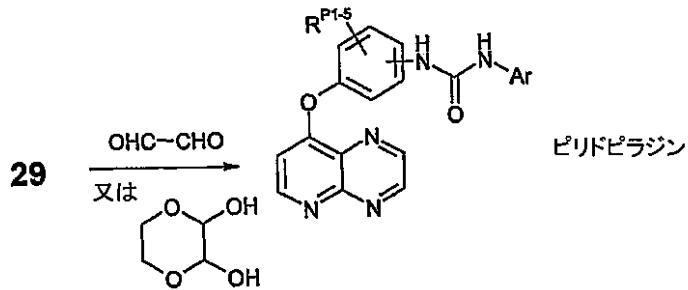
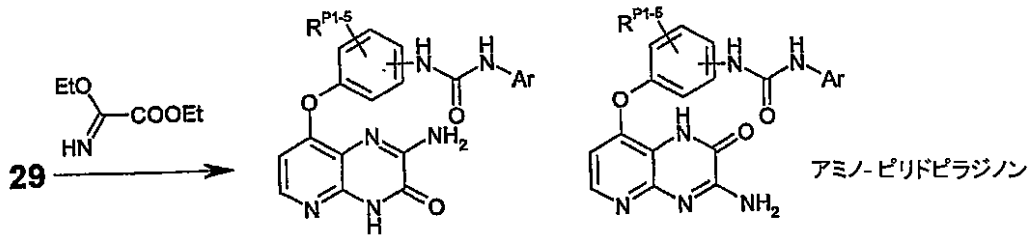
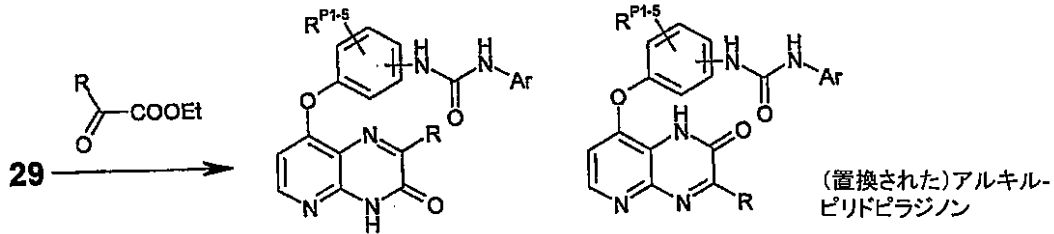
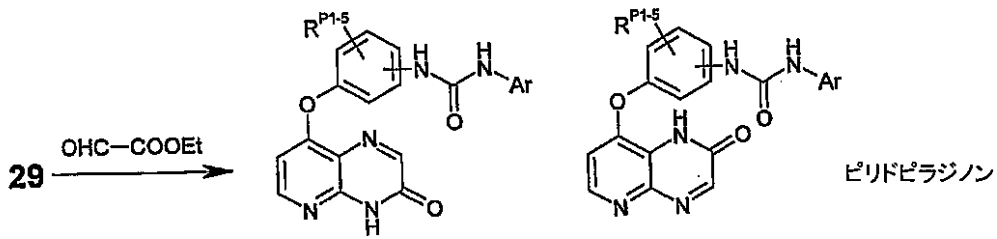
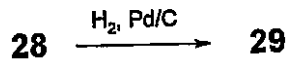
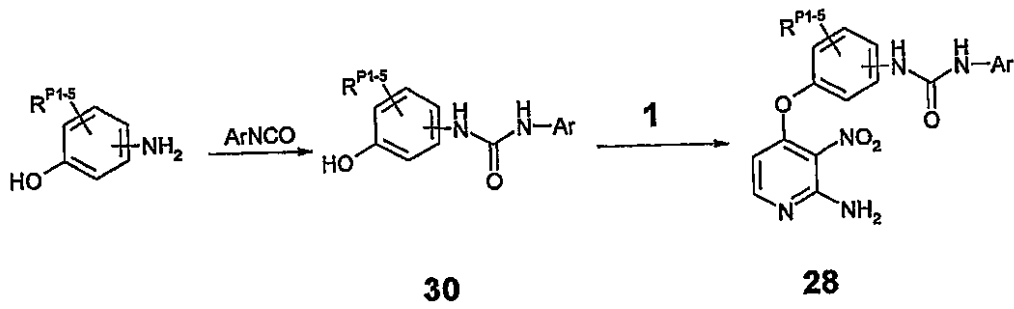
## 【0441】

スキーム 9  
【化 4 0】



30



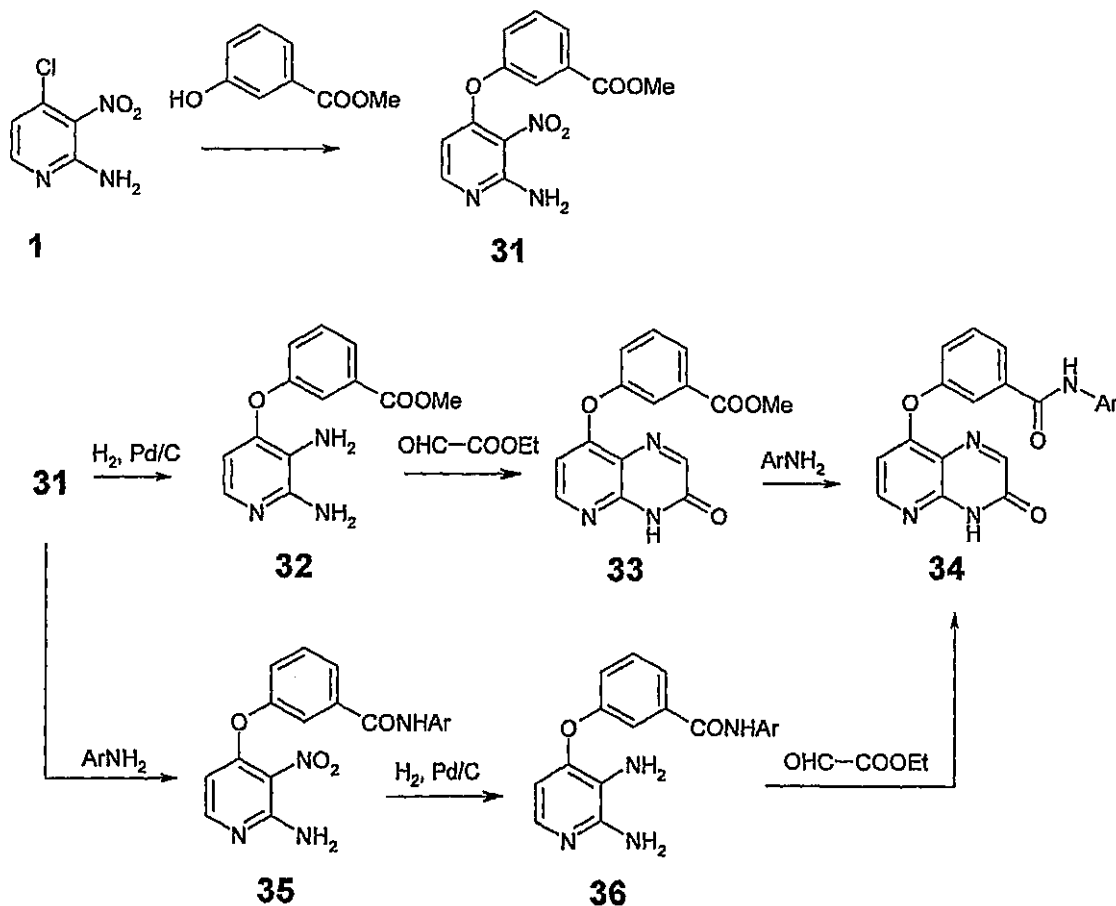


逆アミドリンカーを有する化合物は、出発物質 1 とヒドロキシル - 安息香酸を反応させることによって、得られ得る。例えば、1 は、メチル 3 - ヒドロキシベンゾアートと反応して中間体 3 1 を生じることが出来る。この中間体はジアミノ中間体 3 2 に還元され、スキーム 2、4 ~ 6 に記載されている各骨格構造のうちの一つに環化され、そのあとアリアル又はヘテロアリアルアミンと反応してその最終生成物を生じる。適例は、中間体エステル 3 3 を経たピリドピラジノン 3 4 の生成である。別法としては、中間体 3 1 は、アリアルアミンと反応して 3 5 を生じ、ジアミン 3 6 に還元され、同じ生成物 3 4 に環化され得る (スキーム 1 0)。

【 0 4 4 3 】

スキーム 1 0

【 化 4 1 】



【 0 4 4 4 】

ヒンジ - 結合二環系と中間環との間に他のリンカーを有する化合物は、出発物質 1 を、スキーム 1 1 に例示されているように、例えばメルカプトアニリン、アミノアニリン又はメルカプト安息香酸エステルと反応させることにより、得られ得る。このようにして得られた中間体は、スキーム 1 ~ 1 0 にある方法と同じような方法を用いて、O - リンカー化合物に対して記載されている骨格構造と同じ骨格構造を含有している阻害物質に、さらに、変換され得る。

【 0 4 4 5 】

スキーム 1 1

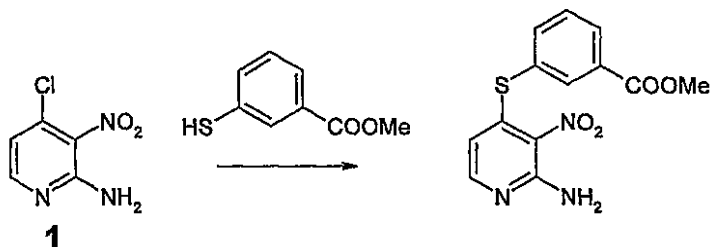
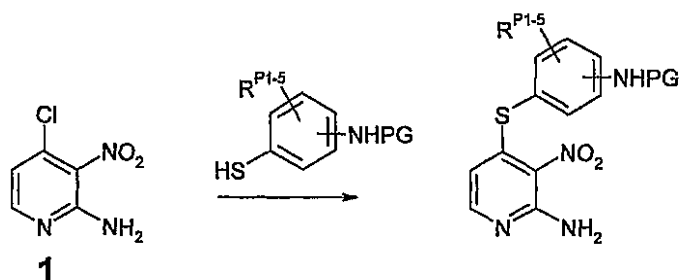
10

20

30

40

## 【化42】



10

## 【0446】

## 化学合成

## 【0447】

反応の出発物質、試薬及び溶媒は、すべて、試薬等級であり、購入されたときと同じで用いられた。クロマトグラフィー溶媒は、HPLC等級であり、さらに精製することなく用いられた。反応は、Merckシリカゲル60 F-254薄層プレートを用いた薄層クロマトグラフィー(TLC)分析により、追跡した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Merckシリカゲル60(0.015~0.040mm)上で、又は、使い捨て式Isolute Flash Si及びSi IIシリカゲルカラム中で行われた。分取TLCは、Macherey-Nagel[809 023]プレコート済みTLCプレートSIL G-25 UV<sub>254</sub>でか、Analttech[2015]プレコート済み分取TLCプレートで行われた(UV<sub>254</sub>で2000µm)。LCMS分析は、Supelco製Discovery 5µm、C18、50mm×4.6mm内径カラムが装着されたMicromass LCT/Water's Alliance 2795 HPLC装置で1mL/minの流動速度にある次の溶媒系：溶媒A：メタノール；溶媒B：0.1%ギ酸/水；を用いて22の温度で行われた。勾配は、0~0.5分は10%A/90%Bで開始し、そのあと0.5分~6.5分は10%A/90%B 90%A/10%B、10分までは90%A/10%Bで続ける。10~10.5分は勾配を元の10%A/90%Bに戻し、この濃度を12分まで続ける。UV検出は254nmであり、イオン化はポジティブ又はネガティブ・イオン・エレクトロスプレーであった。分子量走査範囲は50~1000である。サンプルはDMSO又はメタノール中1mg/mLとして供給され、3µLがパーシャル・ループ・フィル(partial loop fill：サンプル計量機構)で注入された。NMRスペクトルは、DMSO-d<sub>6</sub>中、Bruker Advance 500MHz分光計で記録された。

20

30

40

## 【0448】

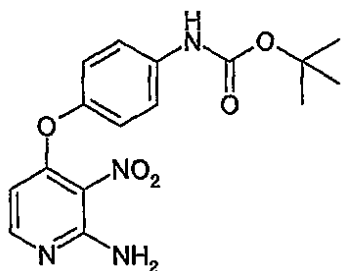
(I) 2-アミノ-3-ニトロ-4-クロロピリジンとフェノールとのカップリング

## 【0449】

## (合成1)

tert-ブチル4-(2-アミノ-3-ニトロピリジン-4-イルオキシ)フェニルカルバマート

## 【化43】



## 【0450】

10

方法A1: tert-ブチル4-ヒドロキシフェニルカルバマート(3.63g、17.4mmol)を乾燥DMF(150mL)に溶解させた。カリウムtert-ブトキシド(2.62g、23.4mmol)を加え、攪拌を室温にて30分間続けた。4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(3.0g、17.3mmol)を固体として1回で加え、この反応混合物をこのあと4時間85で加熱した。反応混合物を冷却させ、酢酸エチル(800mL)で希釈し、水(1×800mL)及びブライン(2×800mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。この粗生成物をシリカ(溶離液: 酢酸エチル: シクロヘキサンが1:2)でのクロマトグラフィーにかけて、4.0g(63%収率)のtert-ブチル4-(2-アミノ-3-ニトロピリジン-4-イルオキシ)フェニルカルバマートを得た。

20

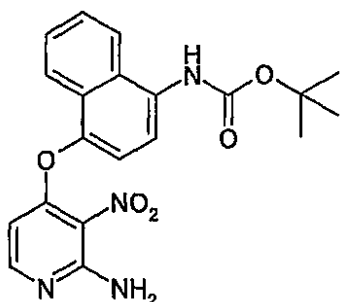
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm), J (Hz):  $^1\text{H-NMR}$ , (ppm), J (Hz): 1.54 (9H), 6.04 (d, 1H, J=7.4 Hz), 6.15 (bs, 2H), 7.06 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.44 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.96 (d, 1H, J=7.4 Hz)。LC-MS (m/z): 347 (M+H, 100)。

## 【0451】

(合成2)

tert-ブチル4-(2-アミノ-3-ニトロピリジン-4-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート

## 【化44】



30

## 【0452】

方法A1をtert-ブチル4-ヒドロキシナフタレン-1-イルカルバマート(3.9g、15mmol)で利用し、ジクロロメタンから再結晶させて、tert-ブチル4-(2-アミノ-3-ニトロピリジン-4-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート(5.4g、90%収率)を得た。

40

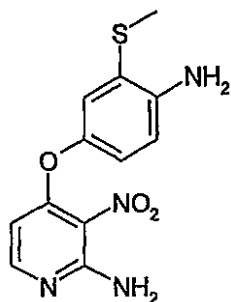
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm), J (Hz): 1.58 (s, 9H), 5.92 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 6.21 (s, 1H), 7.25 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.56 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.62 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 8.3 Hz), LC-MS: m/z 397 (M+H, 100)。

## 【0453】

(合成3)

4-(4-アミノ-3-(メチルチオ)フェノキシ)-3-ニトロピリジン-2-アミン

## 【化45】



## 【0454】

方法A2：水素化ナトリウム（148mg）を乾燥DMSO（5.5mL）に加え、この混合物を20分間Ar雰囲気下にあるRTで撹拌した。4-アミノ-3-(メチルチオ)フェノール（573mg、3.7mmol）をこれに加え、この混合物を10分間撹拌した。次に、4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン（3.7mmol）を加え、この混合物を100℃まで加熱し、3時間撹拌した。冷却させてから、水を加え、そうしてこの混合物を3回EtOAcで抽出した。合わせた有機層を最初に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でそのあと水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発させ、それをシリカゲル（EtOAc-DCM、1:1）でのクロマトグラフィーにより精製して、表題の化合物（657mg、61%）を赤茶色の固形物として得た（Rf 0.56、EtOAc-DCM、1:1）。

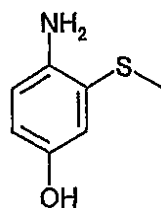
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.18 (s, 2H, NH<sub>2</sub>, Ph), 5.92 (d, 1H, H<sub>Py</sub> J=5.8 Hz), 6.75 (dd, 1H, H<sub>Ph</sub> J= 8.6 Hz and J=2.1 Hz), 6.81 (dd, 1H, H<sub>Ph</sub> J= 8.7 and J=2.6 Hz), 6.98 (d, 1H, H<sub>Ph</sub> J=2.6 Hz), 7.07 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>, Py), 7.95 (d, 1H, H<sub>Py</sub> J=5.7 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 15.6, 99.8, 114.7, 119.7, 120.7, 121.4, 121.5, 143.2, 145.1, 152.8, 153.6, 159.9. LC-MS (m/z): 293 (M+H, 100), rt=5.87min.

## 【0455】

(合成4)

4-アミノ-3-(メチルチオ)フェノール

## 【化46】



## 【0456】

方法C4：鉄粉末（220mg、4mmol）、NH<sub>4</sub>Cl（310mg、5.8mmol）のEtOH/H<sub>2</sub>O（4mL/1.2mL）混合液中懸濁液を10分間還流に加熱した。3-(メチルチオ)-4-ニトロフェノール（185mg、1mmol）を加え、この混合物を5時間撹拌した。RTに冷却させた後、この暗色スラリーをセライトで濾過し、MeOHで洗浄した。溶媒を除去した後、EtOAcを加え、この混合物をもう一度濾過した。濾液を水とブラインで続けて洗浄し、そうしてそのあとMgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を真空下で除去して、表題の化合物を緑～灰色の粉末（80mg、53%収率）として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 2.29 (s, 3H, H<sub>Me</sub>), 4.48 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.44 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.5Hz), 6.54 (d, 1H, H<sub>arom</sub> J=8.5Hz), 6.61 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.58 (bs, 1H, OH).

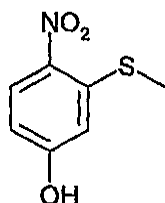
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 15.9, 114.7, 115.4, 116.5, 120.1, 139.5, 148.7. GC-MS (m/z): 155.09.

## 【 0 4 5 7 】

(合成5)

3 - (メチルチオ) - 4 - ニトロフェノール

## 【化47】



10

## 【 0 4 5 8 】

3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノール (2 g、12.7 mmol) の乾燥 DMF (67 mL) 中溶液にアリコートで2当量のナトリウムチオメトキシド (1.78 g、25.5 mmol)、続いて3当量の炭酸カリウム (5.27 g、38.2 mmol) を加えた。この混合物を23時間 RT で攪拌し、そのあと水 (100 mL) を加えた。この混合物を EtOAc で抽出し、そうして合わせた有機層を水 (60 mL) 及びブライン (60 mL) で続けて洗浄し、そのあと MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を真空下で蒸発させて、表題の化合物 (2.12 g、90%) を黄色の粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 2.44 (s, 3H, H<sub>Me</sub>), 6.72 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=9.0 Hz), 6.79 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.19 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=9.1 Hz), 11.20 (bs, 1H, OH)。<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 15.2, 111.3, 112.0, 128.7, 136.7, 142.0, 162.9。

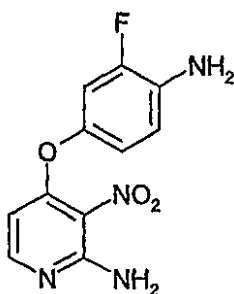
20

## 【 0 4 5 9 】

(合成6)

4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

## 【化48】



30

## 【 0 4 6 0 】

方法 A 2 を 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノール (1.00 g、7.9 mmol) で利用し、1.8 g (86% 収率) の 4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミンを暗色の固形物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 5.17 (bs, 2H), 5.94 (d, 1H, J=5.7 Hz), 6.75-6.84 (m, 2H), 6.97 (d, 1H, J=11.7 Hz) 7.09 (bs, 1H), 7.96 (d, 1H, J=5.7 Hz)。LC-MS (m/z): 235 (M+H, 100)。

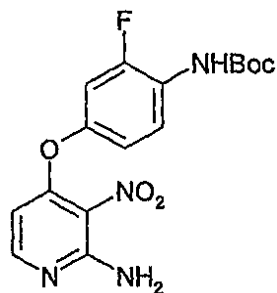
40

## 【 0 4 6 1 】

(合成7)

4 - (4 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 3 - ニトロ - 2 - アミノ - ピリジン

## 【化49】



## 【0462】

方法A1を4-N-Boc-アミノ-3-フルオロフェノール(1.2g、5.4mmol)で利用して表題の化合物をガラス様黄色の固形物(1.9g、96%)として得た。

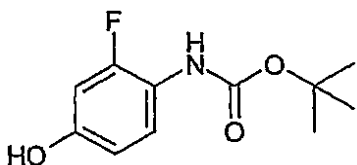
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, tert-Bu), 6.08 (d, 1H,  $J=5.5$ ,  $H_{Py}$ ), 7.01 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.18 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.22 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.67 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.04 (d, 1H,  $J=5.5$ ,  $H_{Py}$ ), 9.03 (s, 1H,  $\text{NH}_{Boc}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 28.0, 79.5, 100.7, 108.8 (d,  $J_{FC}=23.1$ ), 116.2 (d,  $J_{FC}=3.1$ ), 121.7, 124.3 (d,  $J_{FC}=12.2$ ), 125.4, 149.4 (d,  $J_{FC}=10.1$ ), 153.0, 153.3, 153.9, 154.1 (d,  $J_{FC}=249$ ), 158.6;  $^{19}\text{F-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm): 120.7; LC-MS (m/z): 365.0 (M+H, 100)。

## 【0463】

(合成8)

tert-ブチル2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニルカルバマート

## 【化50】



## 【0464】

方法B: 4-アミノ-3-フルオロフェノール(10.61g、83.5mmol)を35の $\text{Boc}_2\text{O}$ (18.29g、83.8mmol)と $\text{InCl}_3$ (188mg、0.85mmol)との熔融混合物に加えた。この黒色の混合物を2時間35で攪拌した。この間にこれは粘稠な黒色の油状物に変わった。この混合物をこのあとEtOAc(200mL)及び $\text{H}_2\text{O}$ (200mL)で希釈し、攪拌を10分間続けた。層を分離させ、有機層を $\text{H}_2\text{O}$ ( $3 \times 200\text{mL}$ )で洗浄し、乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、乾固まで濃縮した。得られた黒色の油状物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mL)に溶解させ、シリカゲルカラムに加え入れた。5-7% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶離して、表題の化合物を薄黄色の、結晶質固形物として得た。

収量: 16.7g(90%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, tert-Bu), 6.08 (d, 1H,  $J=5.5$ ,  $H_{Py}$ ), 7.01 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.18 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.22 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.67 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.04 (d, 1H,  $J=5.5$ ,  $H_{Py}$ ), 9.03 (s, 1H,  $\text{NH}_{Boc}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 28.0, 78.6, 102.7 (d,  $J_{FC}=22.2$ ), 110.8 (d,  $J_{FC}=2.7$ ), 117.1 (d,  $J_{FC}=12.6$ ), 127.2, 153.7, 155.5 (d,  $J_{FC}=11.3$ ), 156.1 (d,  $J_{FC}=246$ );  $^{19}\text{F-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm): -121.6; LC-MS (m/z): 172.0 (M+H, 100)。

## 【0465】

(合成9)

tert-ブチル-4-ヒドロキシ-3-フルオロフェニルカルバマート

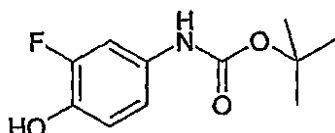
10

20

30

40

## 【化51】



## 【0466】

4 - アミノ - 2 - フルオロフェノール ( 1 . 6 g 、 1 2 . 7 m m o l ) で方法 B を利用して、表題の化合物 ( 1 . 2 6 g 、 4 4 % ) を 1 時間後に得、そして B i o t a g e ( E t O A c - D C M : 1 - 1 ) を用いて精製して、淡桃色の粉末を得た。 ( R f 0 . 8 6 、 E t O A c - D C M 、 1 - 1 ) 。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, tert-Bu); 6.82 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J=9.2 Hz), 6.99 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J=8.1 Hz), 7.29 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J=13.5 Hz), 9.18 (s, 1H, OH), 9.36 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{carbamate}}$ )。  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 28.9, 79.9, 107.9, 115.4, 118.5, 132.6, 140.3, 150.4, 152.3。  $^{19}\text{F-NMR}$  ( , ppm, DMSO- $d_6$ ): -134.62。

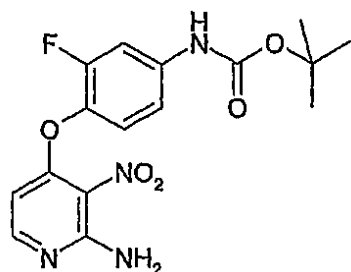
10

## 【0467】

(合成10)

tert - ブチル 4 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 3 - フルオロフェニルカルバマート

## 【化52】



20

## 【0468】

tert - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - フルオロフェニルカルバマート ( 1 . 2 6 g 、 5 . 5 m m o l ) で方法 A 1 を用いて、1 時間攪拌した後、表題の化合物 ( 1 . 9 9 g 、 9 9 % ) を黄色の粉末として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.52 (s, 9H, tert-Bu); 5.98 (d, 1H,  $H_{\text{py}}$  J=5.7 Hz), 7.21 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.32 (m, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.63 (m, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 8.02 (d, 1H,  $H_{\text{py}}$  J=5.4Hz), 9.74 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{carbamate}}$ )。  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 28.0, 79.7, 99.0, 106.3, 114.6, 121.0, 123.5, 133.7, 139.0, 152.6, 153.2, 153.7, 154.0, 158.7。  $^{19}\text{F-NMR}$  ( , ppm, DMSO- $d_6$ ): -128.76。 LC-MS (m/z): 365 (M+H, 100) , rt=2.58min。

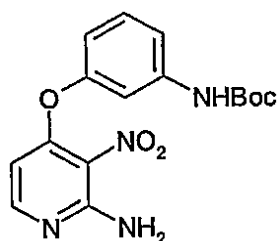
## 【0469】

(合成11)

4 - ( 3 - N - ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 3 - ニトロ - 2 - アミノ - ピリジン

40

## 【化53】



50



## 【0470】

方法A1を3-N-Boc-アミノ-フェノール(1.2g、5.4mmol)で利用して表題の化合物をガラス様黄色の固形物(1.7g、90%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO), (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 5.36 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.00 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{pyr}}$ , J=5.7), 6.77 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=6.9), 7.32-7.36 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.01 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{pyr}}$ ), 9.56 (s, 1H, NH); LC-MS (m/z): 346.1 (M+H, 100), rt=7.10 min.

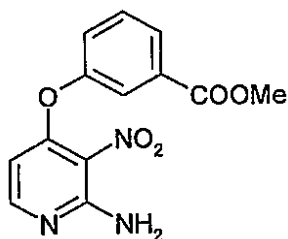
## 【0471】

(合成12)

メチル3-(2-アミノ-3-ニトロピリジン-4-イルオキシ)ベンゾアート

## 【化54】

10



## 【0472】

方法A1をメチル3-ヒドロキシベンゾアート(800mg、4.7mmol)で利用し、表題の化合物(760mg、53%収率)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO), (ppm), J (Hz): 3.86 (s, 3H, Me), 6.04 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{pyr}}$ , J=6.0 Hz), 7.23 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.52 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.0 Hz), 7.63-7.66 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.88 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.0 Hz), 8.04 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{pyr}}$ ); LC-MS (m/z): 290 (M+H, 100).

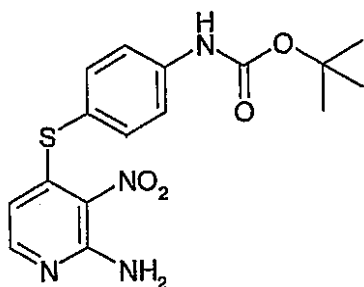
## 【0473】

(合成13)

tert-ブチル4-(2-アミノ-3-ニトロピリジン-4-イルチオ)フェニルカルバマート

## 【化55】

30



## 【0474】

方法A3: 乾燥DMSO(15mL)をAr下にある丸底フラスコ中のNaH(1.24gのミネラルオイル中60%ディスパーション、25.7mmol)に加えた。5分後、固体tert-ブチル4-メルカプトフェニルカルバマート(6.98g、31.0mmol)を3回に分けて加えた。これは、黄色の溶液の形成をもたらし、この間泡立ちも起こった。RTで15分攪拌した後、4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(5.38g、31.0mmol)を一度に加えた。この黄色/茶色の溶液を30分間攪拌し、EtOAc(150mL)及びH<sub>2</sub>O(400mL)をそのあと加えた。水層をEtOAc(3x100mL)で抽出し、合わせた有機層を一回飽和NaHCO<sub>3</sub>(150mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、乾固まで濃縮して、表題の化合物を鮮やかな黄色の固形物として得た。

40

収量: 11.2g (所定量)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.49 (s, 9H, tert-Bu), 5.83 (d, J=5.4, 1H,  $\text{H}_{\text{py}}$ ), 7.47 (d, J=8.7, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.64 (d, J=8.7, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.87-7.89 (m, 3H),

50

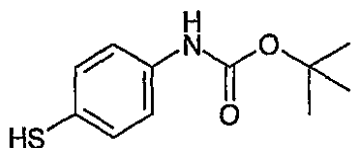
9.69 (s, 1H, NH<sub>Boc</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 28.0, 79.6, 110.3, 119.4, 121.5, 124.8, 136.4, 141.4, 152.3, 152.5, 153.6, 156.2; LC-MS: 364.0 (M+H, 100); HRMS: m/z C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H<sup>+</sup>]の計算: 363.11215; 実測: 363.11261。

【0475】

(合成14)

tert-ブチル4-メルカプトフェニルカルバマート

【化56】



10

【0476】

方法Bを4-アミノベンゼンチオール(8.08g、64.5mmol)で利用して表題の化合物を得た。収量: 14.5g(100%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, tert-Bu), 5.08 (s, 1H, SH), 7.17 (d, J=8.7, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.34 (d, J=8.7, 2H, H<sub>arom</sub>), 9.27 (s, 1H, NH<sub>Boc</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 28.1, 79.0, 118.9, 123.4, 129.6, 130.7, 137.2, 140.0, 152.7。

【0477】

20

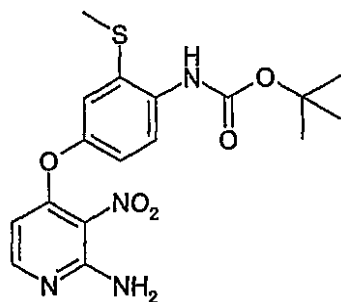
(II) アミンのBoc保護

【0478】

(合成15)

4-(4-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-チオメチル-フェノキシ)-3-ニトロ-2-アミノ-ピリジン

【化57】



30

【0479】

方法Bを4-(4-アミノ-3-(メチルチオ)フェノキシ)-3-ニトロピリジン-2-アミン(2g、6.8mmol)で利用した。表題の化合物(2.42g、90%)を、シリカゲル(EtOAc-DCM:1-1、そのあとEtOAc-MeOH:95-5)でのクロマトグラフィーによる精製の後、粉末として得た(Rf 0.33、EtOAc-MeOH、95:5)。

40

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, tert-Bu); 2.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6.07 (d, 1H, H<sub>py</sub> J=5.6 Hz), 7.19 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.35 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.53 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.8 Hz), 7.55 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.7 Hz), 8.01 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.05 (d, 1H, H<sub>py</sub> J=5.6 Hz), 9.32 (s, 1H, NH<sub>carbamate</sub>)。 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 14.8, 27.9, 78.8, 103.6, 115.9, 117.3, 121.7, 124.6, 127.5, 132.1, 137.1, 146.0, 148.5, 151.7, 153.4。 LC-MS (m/z): 393 (M+H, 100), rt=7.64min。

【0480】

(III) 共通中間体へ行く途中でのニトロ基の還元(スキーム1による)

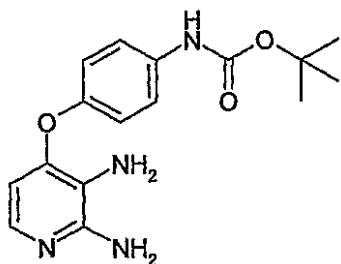
【0481】

(合成16)

50

tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) フェニルカルバマート

【化 5 8】



10

【 0 4 8 2】

方法 C 1 : 1 . 5 6 g ( 4 . 5 m m o l ) の tert - ブチル 4 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) フェニルカルバマートを 3 0 0 m l の 1 : 1 エタノール : 酢酸エチル混合物に溶解させる。この溶液を H<sub>2</sub> と混合し、H - cube 装置中に Pd / C が含有されているカートリッジを通過させ、そのあと蒸発させて、1 . 2 6 g ( 8 8 % 収率 ) の tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) フェニルカルバマートを白色の泡様固形物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm), J (Hz): 1.54 (9H, s), 2.90 (4H, bs), 6.60 (1H, bs), 6.17 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 5.8 Hz)。

20

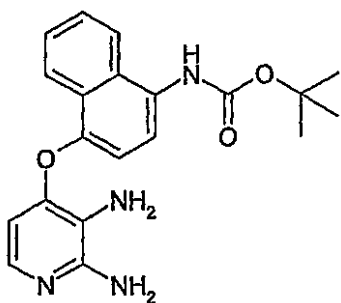
LC-MS (m/z): 317 (M+H, 100)。

【 0 4 8 3】

(合成 1 7)

tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) ナフタレン - 1 - イルカルバマート

【化 5 9】



30

【 0 4 8 4】

方法 C 1 を tert - ブチル 4 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) ナフタレン - 1 - イルカルバマート ( 3 . 0 g 、 7 . 6 m m o l ) で溶媒混合物 MeOH : THF を 1 : 1 にして利用して表題の化合物を所定収量 ( 2 . 4 g ) で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm), J (Hz): 1.56 (s, 9H), 6.03 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.04 (s, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.50 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 8.2 Hz), 7.77 (bs, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 8.2 Hz)。

40

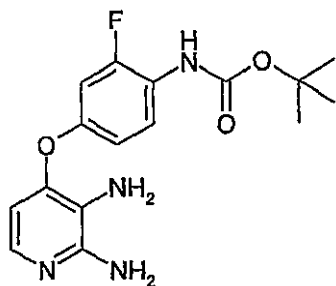
LC-MS (m/z): 367 (M+H, 100)。

【 0 4 8 5】

(合成 1 8)

4 - ( 4 - N - ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ ) - 2 , 3 - ジアミノ - ピリジン

## 【化60】



## 【0486】

10

方法C2: Pd/C (1.09 g) を 4-(4-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-3-ニトロ-2-アミノ-ピリジン (6.20 g、17.0 mmol) の EtOAc/EtOH (90/150 mL) 中黄色溶液に加え、この黒色混合物を5時間水素雰囲気下で攪拌し、Celiteで濾過した。この暗褐色の濾液を乾固まで濃縮して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) に溶解させ、シリカゲルカラムに加え入れた。生成物をEtOAcで溶離し、表題化合物を含有しているフラクションを混ぜ合わせ、乾固まで蒸発させた。このオレンジ色の油状物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解させ、同じ量のヘキサンを加えた。この溶液を乾固まで濃縮して、オレンジ色の泡状物を得た。収量: 4.30 g (76%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): =8.82 (br s, 1H, NH<sub>Boc</sub>), 7.47 (t, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.28 (d, 1H, J=5.5 Hz, H<sub>py</sub>), 6.87 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.76 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.09 (d, 1H, J=5.5 Hz, H<sub>py</sub>), 5.61 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.47 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.45 ppm (s, 9H, tert-Bu); <sup>19</sup>F NMR (470 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): =-120.7 ppm; LC-MS (m/z): 335.3 (M+H, 100), rt=2.69 min.

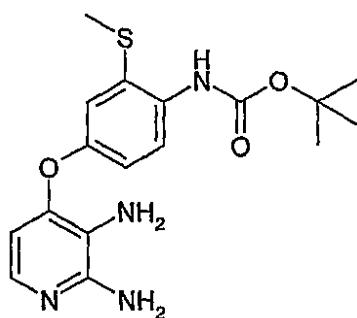
20

## 【0487】

(合成19)

tert-ブチル 4-(2,3-ジアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-(メチルチオ)フェニルカルバマート

## 【化61】



30

## 【0488】

4-(4-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-チオメチル-フェノキシ)-3-ニトロ-2-アミノ-ピリジン (12.5 g、31.8 mmol) で方法C4を利用し、シリカゲル (EtOAc、そのあとEtOAc-MeOH:95-5) でのクロマトグラフィーにより精製した後、表題の化合物 (2.07 g、18%) を粉末として得た (Rf 0.33, EtOAc-MeOH、95:5)。

40

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.44 (s, 9H, tert-Bu); 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.56 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>); 6.29 (d, 1H, H<sub>py</sub> J=6.9 Hz), 6.87 (dd, 1H, H<sub>arom</sub> J=8.6 Hz, J=2.7 Hz), 7.06 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.7 Hz), 7.31 (m, 2H, H<sub>py</sub> J=6.8 Hz + H<sub>arom</sub>), 7.56 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>, py), 8.44 (s, 1H, NH<sub>carbamate</sub>)。 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 14.8, 27.9, 78.8, 103.6, 115.9, 117.3, 121.7, 124.6, 127.5, 132.1, 137.1, 146.0, 148.5, 151.7, 153.4。

50

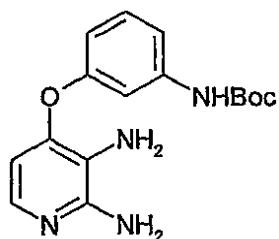
LC-MS (m/z) : 362 (M+H, 100), rt = 3.04 min.

【0489】

(合成20)

4 - (3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノフェノキシ) - 2 , 3 - ジアミノ - ピリジン

【化62】



10

【0490】

方法C2を4 - (3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノフェニルオキシ) - 2 - アミノ - 3 - ニトロ - ピリジン (2.5 g、7.2 mmol) で利用して表題の化合物を茶色のガラス様固形物 (2.17 g、95%) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO), (ppm), J (Hz): 1.45 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 4.39 (s, 2H, 5-NH<sub>2</sub>), 5.36 (s, 2H, 6-NH<sub>2</sub>), 6.02 (d, 1H, H<sub>Py</sub> J=5.6), 6.58 (d, 1H, H<sub>arom</sub>J=7.9), 7.19-7.21 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.25 (d, 1H, H<sub>Py</sub>), 9.41 (s, 1H, NH); LC-MS (m/z): 316.1 (M+H, 100), rt=4.03 min.

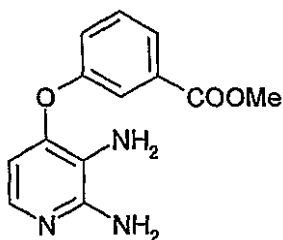
20

【0491】

(合成21)

メチル 3 - (2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ) ベンゾアート

【化63】



30

【0492】

方法C2をメチル 3 - (2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ) (760 mg、2.6 mmol)、エンゾアートで利用し、表題の化合物 (680 mg、100%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO), (ppm), J (Hz): 3.83 (s, 3H, Me), 4.54 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.68 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.12 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J=6.0 Hz), 7.27-7.32 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.43 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=1.5 Hz), 7.52 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.69 (d, 1H, H<sub>Py</sub>); LC-MS (m/z): 260 (M+H, 100).

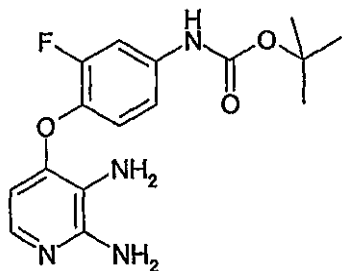
40

【0493】

(合成22)

tert - ブチル 4 - (2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニルカルバマート

## 【化64】



## 【0494】

10

tert-ブチル4-(2-アミノ-3-ニトロピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバマート(2.15g、5.9mmol)で方法C2を用いて、表題の化合物(1.75g、89%)を茶色の固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.52 (s, 9H, tert-Bu); 4.51 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.59 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.88 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},5}$ ,  $J=4.8$  Hz), 7.11 (t, 1H,  $J=8.8$  Hz), 7.22-7.27 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.56 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=12.2$  Hz  $J=1.6$  Hz), 9.61 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{carbamate}}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 29.1, 80.6, 102.2, 107.6, 115.4, 119.2, 123.6, 136.6, 137.3, 138.2, 149.2, 150.9, 153.7, 155.1.  $^{19}\text{F-NMR}$  ( , ppm, DMSO- $d_6$ ): -129.68. LC-MS (m/z): 335 (M+H, 100), rt=2.00min.

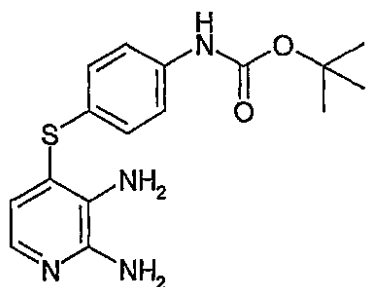
## 【0495】

20

(合成23)

tert-ブチル4-(2,3-ジアミノピリジン-4-イルチオ)フェニルカルバマート

## 【化65】



30

## 【0496】

方法C3: tert-ブチル4-(2-アミノ-3-ニトロピリジン-4-イルチオ)フェニルカルバマート(470mg、1.30mmol)をEtOAcとEtOHの混合物(80mL/40mL)に溶解させ、ラネーニッケル(スプーン一杯分)を加えた。この懸濁液を90分間 $\text{H}_2$ 雰囲気下で攪拌し、Celiteのパッドを通して濾過した。この無色の濾液を乾固まで濃縮して、表題の化合物を無色の油状物として得た。収量: 430mg(所定量)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, tert-Bu), 4.78 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.61 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.22 (d,  $J=5.3$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 7.19-7.22 (m, 3H), 7.44 (d,  $J=8.7$ , 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 9.43 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{Boc}}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 28.1, 79.2, 115.3, 119.0, 122.8, 125.1, 128.8, 131.7, 134.9, 139.1, 148.4, 152.5; LC-MS (m/z): 333.2 (M+H, 100), rt=3.06; HRMS (3.98 min): m/z  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  [M+H $^+$ ]の計算: 333.13797; 実測: 333.13812.

40

## 【0497】

(IV). 共通中間体への途中での環化

## 【0498】

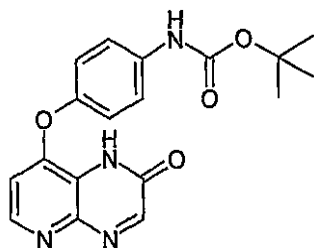
1. ピリドピラジン-3-オン及びピリドピラジン-2-オンへの環化

## 【0499】

50

(合成24)

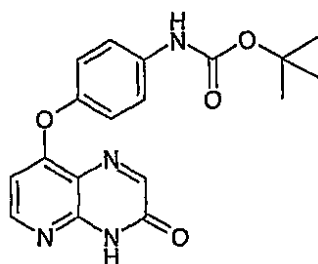
tert-ブチル4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート  
【化66】



10

【0500】

tert-ブチル4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート  
【化67】



20

【0501】

方法D1: tert-ブチル4-(2,3-ジアミノピリジン-4-イルオキシ)フェニルカルバマート(0.86g、2.71mmol)を15mlの乾燥エタノールに溶解させ;トルエン中エチルグリオキサレート50%溶液の0.8ml(4mmol)を加え、この溶液をアルゴン雰囲気下にある室温にて一晚攪拌した。溶媒を部分的に蒸発させて、アセトン(10ml)を加えることによりtert-ブチル4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート(0.430g、45%収率)を沈殿させ、濾別する。

30

【0502】

tert-ブチル4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート(0.200g、21%収率)をシリカゲル(溶離液ジクロロメタン:酢酸エチル1:1 Rf=0.3)でのカラムクロマトグラフィーにより単離する。

【0503】

tert-ブチル4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート:

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.49 (s, 9H), 6.76 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.15 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.57 (d, 2H, J=9.0 Hz), 8.32 (d, 1H, J=5.0 Hz), 8.40 (s, 1H), 9.44 (bs, 1H), 12.54 (bs, 1H)。LC-MS (m/z): 367 (M+H, 100)。

40

【0504】

tert-ブチル4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm), J (Hz): 1.54 (s, 9H), 6.55 (d, 1H, J=5.5 Hz), 6.67 (bs, 1H), 7.14 (d, 2H, J=8.5 Hz), 7.49 (d, 2H, J=8.5 Hz), 8.36 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J=5.5 Hz), 12.88 (bs, 1H)。LC-MS (m/z): 367 (M+H, 100)。

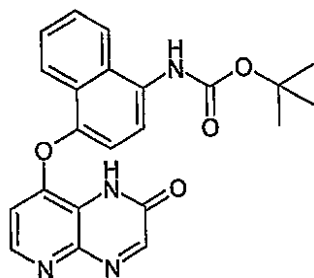
【0505】

(合成25)

50

*tert*-ブチル 4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート

【化68】

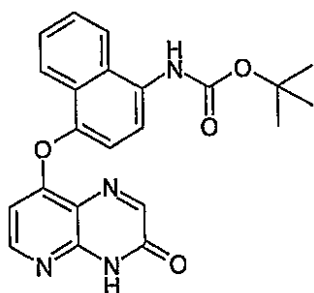


10

【0506】

*tert*-ブチル 4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート

【化69】



20

【0507】

方法D1を *tert*-ブチル 4-(2,3-ジアミノピリジン-4-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート (3.1 g) で利用し、表題の化合物 *tert*-ブチル 4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート (1.45 g、4.2% 収率) 及び *tert*-ブチル 4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート (.24 g、9% 収率) を得た。

30

【0508】

*tert*-ブチル 4-(2-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート:

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.51 (s, 9H), 6.63 (d, 1H, 5.6 Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.56 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.64 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 7.90 (d, 1H, 7.7 Hz), 8.14 (d, 1H, 7.7 Hz), 8.25 (d, 1H, J=5.6 Hz), 8.45 (s, 1H), 9.39 (bs, 1H), 12.86 (bs, 1H)。LC-MS (m/z): 405(M+H, 100)。

【0509】

*tert*-ブチル 4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート:

40

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.52 (s, 9H), 6.38 (d, 1H, 5.7 Hz), 6.64 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.37 (d, 1H, J=6.6 Hz), 7.51-7.64 (m, 2H), 7.83 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 8.14 (d, 1H, 6.6 Hz), 8.25 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J=5.7 Hz), 9.38 (bs, 1H), 13.00 (bs, 1H)。LC-MS: m/z: LC-MS (m/z): 405(M+H, 60), 349 (100)。

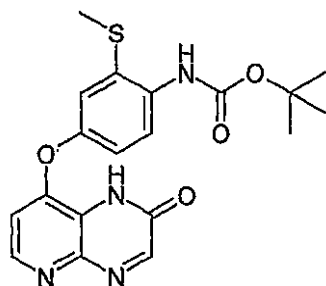
【0510】

(合成26)

*tert*-ブチル-2-(メチルチオ)-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート



## 【化70】

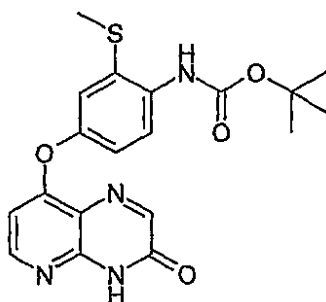


## 【0511】

tert-ブチル 2-(メチルチオ)-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート

10

## 【化71】



## 【0512】

tert-ブチル 4-(2,3-ジアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-(メチルチオ)フェニルカルバマート (780 mg、2.15 mmol) で方法 D1 を用いて、tert-ブチル-2-(メチルチオ)-4-(3-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート (134 mg、15% 収率) 及び tert-ブチル-2-(メチルチオ)-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート (427 mg、50% 収率) を得た。

20

## 【0513】

tert-ブチル-2-(メチルチオ)-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート：  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, tert-Bu); 2.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.87 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$  J=5.3 Hz), 7.01 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.6 Hz, J=2.6 Hz), 7.18 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=2.6 Hz), 7.37 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.6 Hz), 8.36 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$  J=5.3 Hz), 8.42 (s, 1H, NH or CH), 8.46 (s, 1H, NH or CH), 12.57 (s, 1H, NH)。  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 14.9, 27.9, 78.9, 110.1, 116.8, 118.0, 127.4, 132.6, 137.0, 151.3, 153.4。 LC-MS (m/z): 433 (M+H+MeOH, 100), rt=4.42min。

30

## 【0514】

tert-ブチル-2-(メチルチオ)-4-(3-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート：  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.45 (s, 9H, tert-Bu); 2.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.59 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$  J=5.6 Hz), 6.98 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.6 Hz, J=2.6 Hz), 7.16 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=2.6 Hz), 7.36 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.6 Hz), 8.17 (s, 1H, NH or CH), 8.36 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ , J=5.6 Hz), 8.44 (s, 1H, NH or CH), 12.89 (s, 1H, NH)。  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 14.8, 27.9, 78.9, 106.2, 116.7, 117.8, 118.2, 127.5, 132.5, 137.2, 145.4, 150.9, 151.5, 152.0, 153.4, 156.3, 160.5。 LC-MS (m/z): 401 (M+H, 100), rt=4.65min。

40

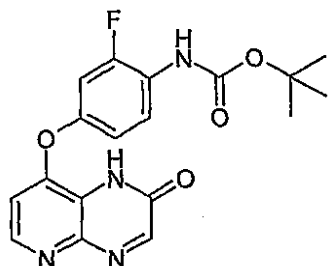
## 【0515】

(合成27)

50

tert - ブチル 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニルカルバマート

【化 7 2】

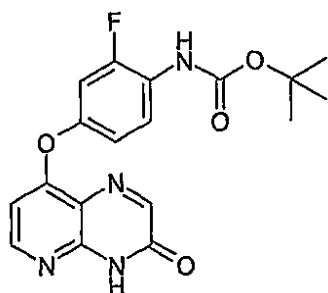


10

【 0 5 1 6 】

tert - ブチル 2 - フルオロ - 4 - ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 3 , 2 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニルカルバマート

【化 7 3】



20

【 0 5 1 7 】

tert - ブチル 4 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニルカルバマート ( 3 . 5 0 g 、 1 0 . 5 m m o l ) で方法 D 1 を用いて、tert - ブチル 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニルカルバマート ( 2 . 7 1 g 、 6 9 % ) 及び tert - ブチル 2 - フルオロ - 4 - ( 3 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニルカルバマート ( 0 . 9 6 g 、 2 5 % ) を得た。

30

【 0 5 1 8 】

tert - ブチル 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニルカルバマート :

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): =12.58 (br s, 1H, NHAr), 9.03 (br s, 1H, NH<sub>Boc</sub>), 8.41 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.37 (d, J=5.5 Hz, 1H, H<sub>py</sub>), 7.66 (vt, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.24 (d, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.06 (d, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.94 (d, J=5.5 Hz, 1H, H<sub>py</sub>), 1.47 ppm (s, 9H, tert-Bu);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ): =155.8 (br), 154.6, 154.5 (d, J<sub>FC</sub>=248 Hz), 153.1, 151.8 (br), 150.2 (d, J<sub>FC</sub>=10 Hz), 145.4, 144.3 (br), 125.7, 124.0 (d, J<sub>FC</sub>=12 Hz), 119.9 (br), 116.1 (d, J<sub>FC</sub>=3 Hz), 110.7, 108.7 (d, J<sub>FC</sub>=23 Hz), 79.4, 28.0 ppm;  $^{19}\text{F NMR}$  (470 MHz, DMSO- $d_6$ ): =-119.9 ppm; LC-MS (m/z): 373.4 (M+H, 100), rt=4.20 min; HRMS (5.15 min): m/z C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>] の計算: 373.13066; 実測: 373.13099.

40

【 0 5 1 9 】

tert - ブチル 2 - フルオロ - 4 - ( 3 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニルカルバマート :

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): =12.90 (br s, 1H, NHAr), 9.01 (br s, 1H, NH<sub>Boc</sub>), 8.38 (d, J=5.5 Hz, 1H, H<sub>py</sub>), 8.17 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.66 (vt, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.22 (d, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.01 (d, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.67 (d, J=5.5 Hz, 1H, H<sub>py</sub>), 1.47 ppm (s, 9H, tert-Bu);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ): =160.2, 156.4, 154.6 (d, J<sub>FC</sub>=249 Hz), 153.1, 152.2, 151.2, 150.5 (d, J<sub>FC</sub>=10 Hz), 145.6, 125.8, 123.9

50

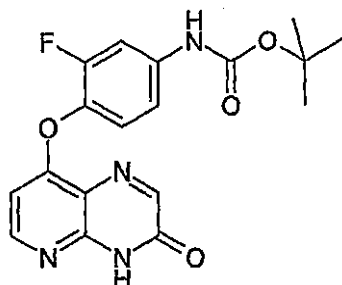
(d,  $J_{FC}=12$  Hz), 118.5, 116.0 (d,  $J_{FC}=3$  Hz), 108.5 (d,  $J_{FC}=23$  Hz), 106.8, 79.4, 28.0 ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = -119.8 ppm; LC-MS (m/z): 373.1 (M+H, 100), rt=4.40 min; HRMS (5.34 min): m/z  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_4$  [M+H $^+$ ]の計算: 373.13066; 実測: 373.13071.

## 【0520】

(合成28)

tert-ブチル-3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート

## 【化74】

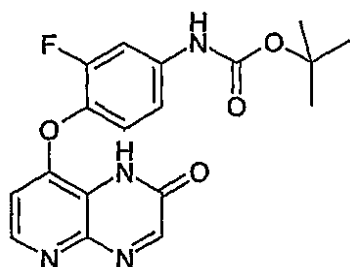


10

## 【0521】

tert-ブチル-3-フルオロ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート

## 【化75】



20

## 【0522】

tert-ブチル 4-(2,3-ジアミノピリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバマート (1 g、2.99 mmol) で方法 D1 を用いて、2 異性体の混合物 (1.01 g、90%) を比 53/47 で得た。この粗製の粉末を Biotage により精製して、tert-ブチル-3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート (185 mg、17% 収率) 及び tert-ブチル-3-フルオロ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート (370 mg、34% 収率) を白からはずれた色の粉末として得た。

30

## 【0523】

tert-ブチル-3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート:  
 $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.55 (s, 9H, tert-Bu); 6.56 (d, 1H,  $H_{\text{Py}}$  J=5.7 Hz), 7.37 (m, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.67 (m, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 8.22 (s, 1H, CH), 8.37 (d, 1H,  $H_{\text{Py}}$ , J=5.7 Hz), 9.75 (s, 1H, NH), 12.95 (s, 1H, NH)。  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 28.9, 80.6, 106.0, 107.4, 115.6, 118.7, 124.6, 135.4, 139.8, 146.4, 152.3, 153.2, 153.7, 155.1, 157.5, 161.5。  $^{19}\text{F}$ -NMR ( , ppm, DMSO- $d_6$ ): -128.42。 LC-MS (m/z): 373 (M+H, 100), rt=2.43min。

40

## 【0524】

tert-ブチル-3-フルオロ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート:

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.53 (s, 9H, tert-Bu); 6.83 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ,  $J=5.4$  Hz), 7.32-7.41 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.67 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.37 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ,  $J=5.4$  Hz), 8.45 (s, 1H, CH), 9.75 (s, 1H, NH), 12.65 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 28.9, 80.6, 107.4, 110.0, 115.6, 124.6, 135.4, 139.8, 146.4, 152.3, 153.0, 153.9, 155.4, 157.5, 161.5.  $^{19}\text{F-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ): -128.12。LC-MS (m/z): 373 (M+H, 100) , rt=2.33min。

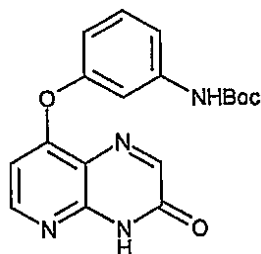
【 0 5 2 5 】

(合成 2 9 )

tert - ブチル 3 - ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニルカルバマート

10

【化 7 6】

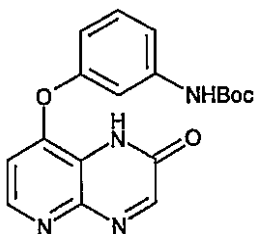


【 0 5 2 6 】

tert - ブチル 3 - ( 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニルカルバマート

20

【化 7 7】



【 0 5 2 7 】

4 - ( 3 - N - ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 2 , 3 - ジアミノ - ピリジン ( 1 . 0 0 g 、 3 . 1 6 m m o l ) で方法 D 1 を用いて tert - ブチル 3 - ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニルカルバマート ( 2 7 4 m g 、 2 4 % ) 及び tert - ブチル 3 - ( 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニルカルバマート ( 4 4 5 m g 、 1 . 2 6 m m o l 、 4 0 % ) を得た。

30

【 0 5 2 8 】

tert - ブチル 3 - ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニルカルバマート :

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, tert-Bu), 6.59 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ,  $J = 5.6$  Hz), 6.81-6.83 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.36-7.39 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.17 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.35 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ,  $J = 5.6$  Hz), 9.56 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{Boc}}$ ), 12.89 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{lactame}}$ )。LC-MS (m/z): 299 (M+H, 100)。

40

【 0 5 2 9 】

tert - ブチル 3 - ( 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニルカルバマート :

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, tert-Bu), 6.84 (ddd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 1.5$  Hz), 6.86 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ,  $J = 5.4$  Hz), 7.33-7.39 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.42 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.36 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ,  $J = 5.4$  Hz), 8.41 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 9.57 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{Boc}}$ ), 12.54 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{lactame}}$ )。LC-MS (m/z): 299 (M+H, 100)

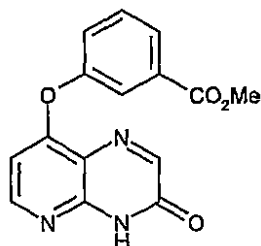
50

。【0530】

(合成30)

メチル3-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ベンゾアート

【化78】

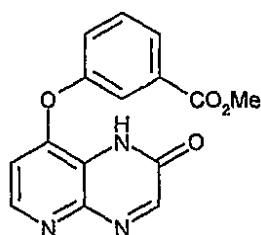


10

【0531】

メチル3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ベンゾアート

【化79】



20

【0532】

方法D1をメチル3-(2,3-ジアミノピリジン-4-イルオキシ)ベンゾアート(1.00g、3.86mmol)で利用し、メチル3-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ベンゾアート(402mg、35%)及びメチル3-(2-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ベンゾアート(750mg、2.52mmol、65%)を得た。

30

【0533】

メチル3-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ベンゾアート:

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 3.85 (s, 3H, OMe), 6.68 (d, 1H,  $H_{\text{Py}}$ , J = 5.6 Hz), 7.53 (ddd, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J = 8.2 Hz, J = 2.5 Hz, J = 1.0 Hz), 7.65 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J = 8.0 Hz), 7.68 (dd, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J = 2.3 Hz, J = 1.6 Hz) 7.88 (ddd, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J = 7.7 Hz, J = 2.5 Hz, J = 1.2 Hz), 8.17 (s 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 8.39 (d, 1H,  $H_{\text{Py}}$ , J = 5.6 Hz), 12.93 (s, 1H, NH)。LC-MS (m/z): 298 (M+H, 100)。

【0534】

メチル3-(2-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ベンゾアート:

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 3.86 (s, 3H, OMe), 6.97 (d, 1H,  $H_{\text{Py},5}$ , J = 5.3 Hz), 7.56 (ddd, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J = 8.1 Hz, J = 2.5 Hz, J = 0.8 Hz), 7.66 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J = 8.0 Hz), 7.74 (dd, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J = 2.1 Hz, J = 1.8 Hz) 7.89 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J = 7.8 Hz), 8.39 (d, 1H,  $H_{\text{Py},6}$ , J = 5.3 Hz), 8.43 (s 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 12.58 (s, 1H, NH)。LC-MS (m/z): 298 (M+H, 100)。

40

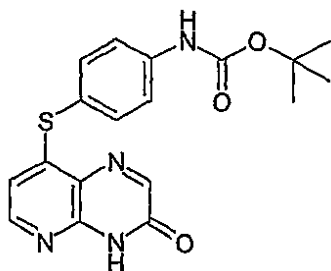
【0535】

(合成31)

tert-ブチル4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルチオ)フェニルカルバマート

50

## 【化80】



## 【0536】

10

方法D1をtert-ブチル4-(2,3-ジアミノピリジン-4-イルチオ)フェニルカルバマート(1.058g、3.18mmol)で利用して表題の化合物を黄色の固形物として得た。収量：640mg(54%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.50 (s, 9H, tert-Bu), 6.35 (d, J=5.4, 1H, H<sub>Py</sub>), 7.52 (d, J=8.7, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.67 (d, J=8.7, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.19 (d, J=5.4, 1H, H<sub>Py</sub>), 8.20 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 9.70 (s, 1H, NH<sub>Boc</sub>), 12.84 (br s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 28.1, 79.6, 114.6, 119.2, 119.5, 123.0, 136.7, 141.7, 143.3, 150.0, 150.9, 152.5, 152.6, 156.7; LC-MS (m/z): 371.1 (m+H, 100), rt=4.97 min)。

## 【0537】

20

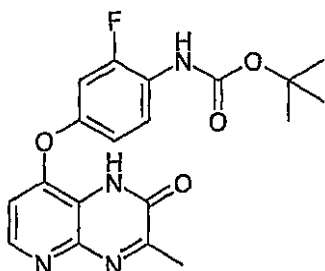
2-ピリドピラジン-2-メチル-3-オン及びピリドピラジン-3-メチル-2-オンへの環化

## 【0538】

(合成32)

tert-ブチル2-フルオロ-4-(3-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート

## 【化81】

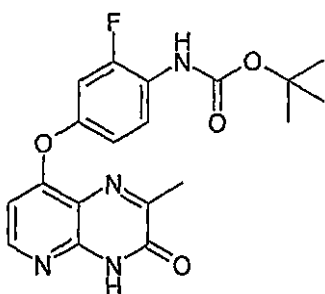


30

## 【0539】

tert-ブチル2-フルオロ-4-(2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート

## 【化82】



40

## 【0540】

方法D2: tert-ブチル4-(2,3-ジアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニルカルバマート(300mg、0.9mmol)を乾燥EtOH(5m

50

L) に溶解させ、エチルピルバート (1 mL、9 mmol) を 1 回で加えた。RT で 16 時間攪拌した後、その沈殿物を濾過し、2 異性体をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液として EtOAc) により分離させた。

## 【0541】

tert-ブチル 2-フルオロ-4-(3-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート: 200 mg (58%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.47 ppm (s, 9H, tert-Bu); 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.88 (d, 1H, J=5.5 Hz, H<sub>Py</sub>), 7.03 (d, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.22 (d, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.66 (vt, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.32 (d, J=5.3 Hz, H<sub>Py</sub>), 9.00 (br s, 1H, NH<sub>Boc</sub>), 12.41 (br s, 1H, NH<sub>Ar</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 28.0, 79.4, 106.8, 109.0, 116.0, 118.5, 123.9, 125.8, 145.6, 150.5, 151.2, 152.2, 153.1, 156.4, 160.3, ppm;

<sup>19</sup>F NMR (470 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): =-119.9 ppm; LC-MS (m/z): 331.1. (M+H-tert-Bu, 100), rt=4.36 min.

## 【0542】

tert-ブチル 2-フルオロ-4-(2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート: 130 mg (38%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.47 ppm (s, 9H, tert-Bu), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.60 (d, 1H, J=5.5 Hz, H<sub>Py</sub>), 7.03 (d, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.22 (d, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.66 (vt, 3J<sub>FH</sub>=8.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.30 (d, J=5.3 Hz, H<sub>Py</sub>), 9.00 (br s, 1H, NH<sub>Boc</sub>), 12.77 (br s, 1H, NH<sub>arom</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 28.0, 79.4, 106.8, 109.0, 116.0, 118.5, 123.9, 125.8, 145.6, 150.5, 151.2, 152.2, 153.1, 156.4, 160.3.

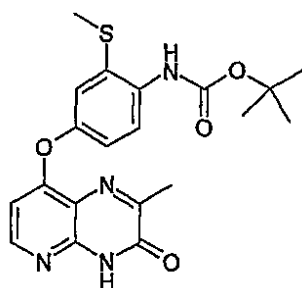
<sup>19</sup>F NMR (470 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): =-119.9 ppm; LC-MS (m/z): m/z 331.1 (M+H-tert-Bu, 100), rt=4.55 min.

## 【0543】

(合成33)

tert-ブチル 4-(2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)-2-(メチルチオ)フェニルカルバマート

## 【化83】



## 【0544】

tert-ブチル 4-(2,3-ジアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-(メチルチオ)フェニルカルバマート (570 mg、1.57 mmol) で方法 D2 を用いて、2 異性体の混合物を得た。冷却させてから、その粗生成物を濾過し、エタノールで洗浄し、乾燥させた。表題の化合物 (131 mg) を白色の粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.45 (s, 9H, tert-Bu); 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6.52 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J=5.6 Hz), 6.97 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.6 Hz, J=2.6 Hz), 7.15 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.6 Hz), 7.36 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.6 Hz), 8.27 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J=5.6 Hz), 8.44 (s, 1H, NH<sub>Boc</sub>), 12.75 (s, 1H, NH). LC-MS (m/z): 415 (M+H, 100), rt=4.78 min.

## 【0545】

10

20

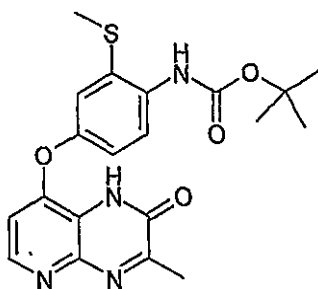
30

40

50

(合成34)

tert-ブチル4-(3-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)-2-(メチルチオ)フェニルカルバマート  
【化84】



10

【0546】

tert-ブチル4-(2,3-ジアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-(メチルチオ)フェニルカルバマート(570mg、1.57mmol)で方法D2を用いて、2異性体の混合物を得た。この粗生成物をシリカゲル(溶離液:純粋EtOAc)で精製し、表題の化合物(206mg)を淡黄色の粉末として得た。

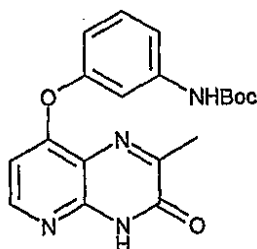
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.45 (s, 9H, tert-Bu); 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6.83 (d, 1H, H<sub>Py</sub> J=5.2 Hz), 6.98 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.6 Hz, J=2.6 Hz), 7.15 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.6 Hz), 7.35 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.6 Hz), 8.31 (d, 1H, H<sub>Py</sub> J=5.2 Hz), 8.45 (s, 1H, NH), 12.51 (bs, 1H, NH)。LC-MS (m/z): 531 (M+H+C5H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>, 100), rt=4.78min。

20

【0547】

(合成35)

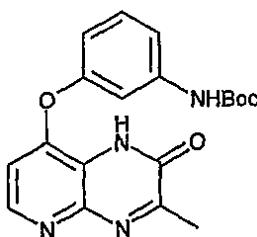
tert-ブチル3-(2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート  
【化85】



30

【0548】

tert-ブチル3-(3-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート  
【化86】



40

【0549】

方法D2を4-(3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノフェノキシ)-2,3-ジアミノ-ピリジンで利用し、2異性体の混合物を得た。この混合物をクロマトグラフィー(溶離液:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc:1/0 0/1)にかけて、最初にtert-ブチル3-(2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピ

50



ラジン - 8 - イルオキシ) フェニルカルバマートを黄色の固形物 (194 mg、0.527 mmol、11%) として、そのあと tert - ブチル 3 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) フェニルカルバマートを黄色の固形物 (841 mg、2.28 mmol、48%) として得た。

## 【0550】

tert - ブチル 3 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) フェニルカルバマート:

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, tert-Bu), 2.43 (s, 3H, Me), 6.53 (d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J = 5.6 Hz), 6.81-6.83 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.36-7.37 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 8.27 (d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J = 5.6 Hz), 9.56 (s, 1H, NH<sub>Boc</sub>), 12.75 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>)。LC-MS (m/z): 369 (M+H, 100)。

10

## 【0551】

tert - ブチル 3 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) フェニルカルバマート:

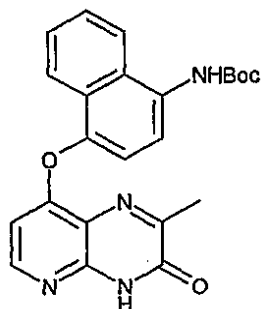
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.46 (s, 9H, tert-Bu), 2.48 (s, 3H, Me), 6.80-6.83 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.32-7.37 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.40 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.31 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J = 5.4 Hz), 9.55 (s, 1H, NH<sub>Boc</sub>), 12.38 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>)。LC-MS (m/z): 369 (M+H, 100)。

## 【0552】

(合成36)

tert - ブチル 4 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) ナフタレン - 1 - イルカルバマート

## 【化87】

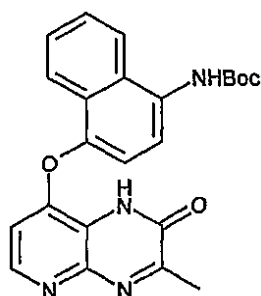


30

## 【0553】

tert - ブチル 4 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) ナフタレン - 1 - イルカルバマート

## 【化88】



40

## 【0554】

方法D2を tert - ブチル 4 - (2, 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ) ナフタレン - 1 - イルカルバマートで利用し、異性体の混合物を得た。この残留物をクロマトグラフィー (溶離液: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / EtOAc: 6 / 1 → 0 / 1) のあと EtOAc / MeOH: 95 / 5) にかけて、最初に tert - ブチル 4 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) ナフタレン - 1

50

- イルカルバマートを薄黄色の固形物 (401 mg、0.958 mmol、35%) として、そのあと tert-ブチル 4-(3-メチル-2-オキシ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマートを黄色の固形物 (607 mg、1.45 mmol、53%) として得た。

## 【0555】

tert-ブチル 4-(2-メチル-3-オキシ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート：  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.53 (s, 9H, tert-Bu), 2.01 (s, 3H, Me), 6.32 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J = 5.7 Hz), 7.38 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.2 Hz), 7.55-7.58 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.62-7.67 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.85 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.4 Hz), 8.17 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.6 Hz), 8.20 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J = 5.6 Hz), 9.35 (s, 1H, NH<sub>Boc</sub>), 12.82 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>)。 <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 20.50 (CH<sub>3</sub>), 28.05 (tert-Bu), 79.03 (tert-Bu), 105.56, 116.89, 117.37, 121.10, 121.13, 123.56, 126.26, 126.52, 126.79, 129.23, 132.08, 145.63, 146.03, 150.51, 153.98, 156.28, 159.14, 160.49。 LC-MS (m/z): 419 (M+H, 100)。

10

## 【0556】

tert-ブチル 4-(3-メチル-2-オキシ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート：  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.51 (s, 9H, tert-Bu), 2.52 (s, 3H, Me), 6.58 (d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J = 5.4 Hz), 7.37 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.2 Hz), 7.53-7.64 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.91 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.1 Hz), 8.14 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.5 Hz), 8.22 (d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J = 5.4 Hz), 9.32 (s, 1H, NH<sub>Boc</sub>), 12.66 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>)。 <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 20.93 (CH<sub>3</sub>), 28.05 (tert-Bu), 79.01 (tert-Bu), 108.55, 116.54, 118.89, 121.02, 121.48, 123.38, 126.23, 126.53, 126.59, 129.24, 132.03, 143.82, 144.89, 145.87, 152.08, 153.97, 154.52, 164.03。 LC-MS (m/z): 419 (M+H, 100)。

20

## 【0557】

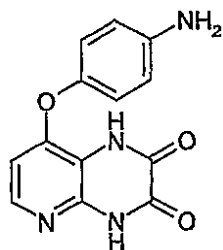
3. ピリドピラジン-2,3-ジオンへの環化

## 【0558】

(合成37)

8-(4-アミノフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-2,3(1H,4H)-ジオン

## 【化89】



40

## 【0559】

方法D3。 tert-ブチル 4-(2,3-ジアミノピリジン-4-イルオキシ)フェニルカルバマート (0.320 g、1.0 mmol) のジエチルオキサレート中溶液 (2 ml) をマイクロ波反応器 (180、150 W) 中で10分間2回反応させる。この溶液を冷却させ、その固形物を濾過し、冷エタノールで洗浄する。8-(4-アミノフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-2,3(1H,4H)-ジオン (70 mg、25% 収率) を灰色の固形物として得る。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.36 (d, 1H, J=5.7 Hz), 6.67 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.88 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.82 (d, 2H, J=5.7 Hz), 11.76 (bs, 1H), 12.28 (bs, 1H)。 LC-MS (m/z): 271 (M+H, 100)。

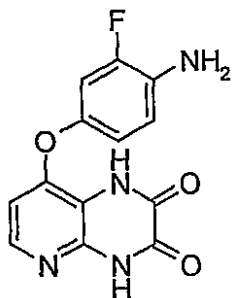
50

## 【0560】

(合成38)

8 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ)ピリド[3, 2 - b]ピラジン - 2, 3 (1H, 4H) - ジオン

【化90】



10

## 【0561】

tert - ブチル 4 - (2, 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニルカルバマート (1.03 g, 3.08 mmol) の溶液を乾燥 EtOH (10 mL) に溶解させ、ジエチルオキサレート (10 mL) を加え、この溶液を 96 時間還流に加熱し、RT まで冷却させ、濾過した。表題の化合物を白色の固形物として単離した。収量: 820 mg (92%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 5.20 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.44 (d, J=5.7, 1H, H<sub>Py</sub>), 6.79 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.85 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.98 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.91 (d, J=5.7, 1H, rH<sub>Py</sub>), 11.81 (s, 1H, NH), 12.34 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 107.4, 108.4 (d, J<sub>FC</sub>=21.9), 113.0, 116.2 (d, J<sub>FC</sub>=3.0), 121.9 (br), 123.0 (br), 140.7, 143.2, 149.6 (d, J<sub>FC</sub>=10.1), 151.2, 153.8 (d, J<sub>FC</sub>=240), 154.8, 155.9; <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): -123.5 ppm; LC-MS (m/z): 289.1 (M+H, 100)。

20

## 【0562】

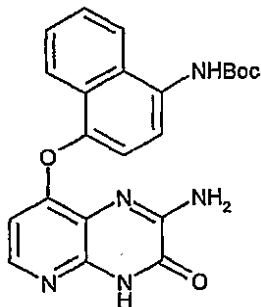
4 - 2 - アミノピリドピラジン - 3 - オンへの環化

## 【0563】

(合成39)

tert - ブチル 4 - (2 - アミノ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド[2, 3 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ)ナフタレン - 1 - イルカルバマート

【化91】



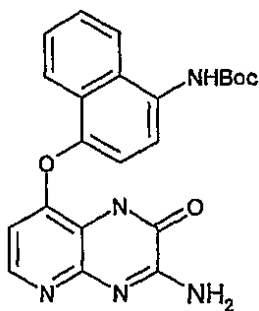
30

40

## 【0564】

tert - ブチル 4 - (3 - アミノ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリド[2, 3 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ)ナフタレン - 1 - イルカルバマート

## 【化92】



10

## 【0565】

方法D4。アルゴン下の15mLの無水エタノールに溶解されたtert-ブチル4-(2,3-ジアミノピリジン-4-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート(1.16g、3.17mmol)にエチルカルボエトキシホルムイミダートヒドロクロリド(1.72g、9.51mmol)を加えた。この反応混合物を48時間還流で撹拌した。RTにて冷却させておくと、沈殿物が生成した。これを集め、エーテルで濯ぎ洗った。第1の異性体を薄桃色の固形物(275mg、21%)として得た。溶媒を真空下で蒸発させ、その残留物をEtOAcに再取り込みした。有機相を、NaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液、そのあとブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空下で濃縮した。この残留物をクロマトグラフィー(溶離液:EtOAc/MeOH:1/0.9/1)にかけて、第2

20

## 【0566】

tert-ブチル4-(2-アミノ-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート:  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.51 (s, 9H, tert-Bu), 6.31 (d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J = 5.6 Hz), 7.20 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.2 Hz), 7.52-7.62 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.89-7.91 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.10 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.4 Hz), 9.26 (s, 1H, NH<sub>Boc</sub>), 12.61 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>)。 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 28.06 (C(CH<sub>3</sub>)), 78.91 (C(CH<sub>3</sub>)), 106.62, 115.63, 119.47, 121.28, 121.58, 123.43, 126.26, 126.42, 126.48, 129.44, 131.17, 142.99, 143.57, 147.15, 151.74, 152.72, 154.07, 156.97。 LC-MS (m/z): 420 (M+H, 100)。

30

## 【0567】

第2の異性体 tert-ブチル4-(3-アミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート:  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.51 (s, 9H, tert-Bu), 6.28 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J = 5.5 Hz), 7.30 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.2 Hz), 7.62-7.53 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.95 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.4 Hz), 8.00 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 5.5 Hz), 8.04 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.3 Hz), 8.12 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.7 Hz), 9.29 (s, 1H, NH<sub>Boc</sub>), 12.41 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>)。 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 28.17 (tert-Bu), 79.06 (tert-Bu), 104.81, 114.12, 116.17, 119.24, 121.27, 121.77, 123.40, 126.52, 126.57, 129.39, 131.69, 144.40, 146.51, 146.90, 151.12, 151.13, 154.13, 154.89。

40

## 【0568】

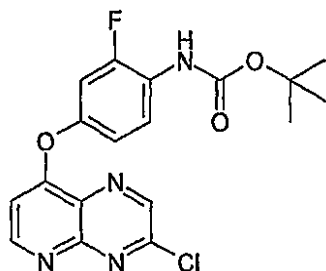
5.ピリドピラジン-2-オン及びピリドピラジン-3-オンの2-アミノ-ピリドピラジン及び3-アミノ-ピリドピラジンへの変換

## 【0569】

(合成40)

tert-ブチル4-(3-クロロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)-2-フルオロフェニルカルバマート

## 【化93】



## 【0570】

方法D5：N-クロロスクシンイミド（91mg、681 $\mu$ mol）をAr下にあるトリフェニルホスフィン（178mg、678 $\mu$ mol）の乾燥1,4-ジオキサン（4mL）中溶液に加えて、白色の懸濁液を得た。30分後、tert-ブチル2-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート（48mg、129 $\mu$ mol）を1回に加え、この混合物を1時間還流に加熱した。この黒色の混合物をRTまで冷却させ、Et<sub>3</sub>N（1mL）を加え、そうしてすべての揮発分を蒸発させた。この黒色の残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（3mL）に溶解させ、シリカゲルカラム（Et<sub>2</sub>Oで充填）に加え入れた。エーテルで溶離して表題の化合物を第1の、高速流下バンドとして得（Rf=0.83/Et<sub>2</sub>O）、これを乾固まで濃縮して、白色の固形物を得た。収量：34mg（68%）。

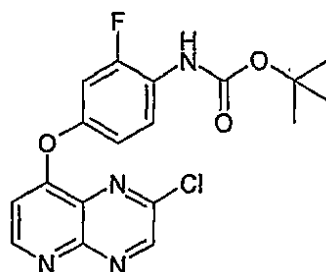
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.48 (s, 9H, tert-Bu), 7.09-7.13 (m, 2H), 7.32 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.71 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.98 (d, 1H, J=5.3, H<sub>py</sub>), 9.06 (s, 1H, N<sub>H<sub>Boc</sub></sub>), 9.12 (s, 1H, H<sub>arom</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 28.0, 79.5, 108.8 (d, J<sub>FC</sub>=23.1), 109.9, 116.2 (d, J<sub>FC</sub>=3.1), 124.3 (d, J<sub>FC</sub>=11.6), 125.8, 129.3, 145.3, 149.8, 150.2 (d, J<sub>FC</sub>=10.3), 150.8, 153.1, 154.6 (d, J<sub>FC</sub>=248), 156.1, 161.0; <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm): -119.6; LC-MS (m/z): 391.1 (M+H, 100), rt=4.40 min。

## 【0571】

(合成41)

tert-ブチル4-(2-クロロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)-2-フルオロフェニルカルバマート

## 【化94】



## 【0572】

方法D5をtert-ブチル2-フルオロ-4-(2-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマートで利用し、表題の生成物を白からはずれた色の結晶物として得た。収量：250mg（50%）。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.48 (s, 9H, tert-Bu), 7.09-7.14 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.34 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.73 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.97 (d, 1H, J=5.3, H<sub>py</sub>), 9.07 (s, 1H, N<sub>H<sub>Boc</sub></sub>), 9.23 (s, 1H, H<sub>arom</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 28.0, 79.5, 109.0 (d, J<sub>FC</sub>=23.1), 110.0, 116.4 (d, J<sub>FC</sub>=3.1), 124.5 (d, J<sub>FC</sub>=11.6), 125.7, 129.8, 146.6, 149.0, 149.8 (d, J<sub>FC</sub>=10.3), 150.7, 153.1, 154.6 (d, J<sub>FC</sub>=248), 155.0, 160.1; <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm): -119.6; LC-MS (m/z): 391.1 (M+H, 100), r

10

20

30

40

50

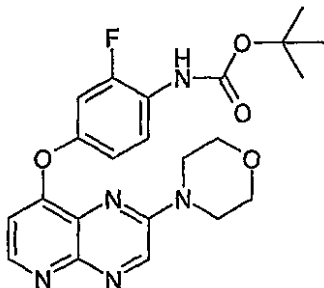
t=4.80 min.

【0573】

(合成42)

tert-ブチル 2-フルオロ-4-(2-モルホリノピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル-カルバマート

【化95】



10

【0574】

方法D6: モルホリン (500 μL、過剰) をアルゴン下にある tert-ブチル 4-(2-クロロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)-2-フルオロフェニルカルバマート (68 mg、174 μmol) に加え、この黄色の溶液を45分間RTにて攪拌した。次に、H<sub>2</sub>O (10 mL) を加え、沈殿した黄色の固形物を濾過して、表題の化合物を黄色の固形物として得た。収量: 69 mg (90%)。

20

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.47 (s, 9H, tert-Bu), 3.69 (br s, 8H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 6.96 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.04 (d, 1H, J=5.3, H<sub>py</sub>), 7.15 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.59 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.57 (d, 1H, J=5.3, H<sub>py</sub>), 8.96 (s, 1H, NH<sub>Boc</sub>), 8.98 (s, 1H, H<sub>arom</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 28.0, 44.5, 65.8, 79.3, 107.8 (d, J<sub>FC</sub>=23.1), 111.5, 115.3 (d, J<sub>FC</sub>=3.1), 122.9 (d, J<sub>FC</sub>=11.6), 125.8, 128.8, 139.5, 147.8, 147.9, 151.1, 152.3 (d, J<sub>FC</sub>=10.3), 153.2, 154.8 (d, J<sub>FC</sub>=248), 157.6; <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm): -120.3; LC-MS (m/z): 442.2 (M+H, 100) rt=4.70 min.

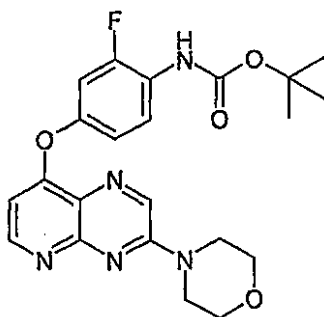
【0575】

(合成43)

tert-ブチル 2-フルオロ-4-(3-モルホリノピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル-カルバマート

30

【化96】



40

【0576】

方法D6をモルホリン及び tert-ブチル 4-(3-クロロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)-2-フルオロフェニルカルバマートで利用して表題の化合物を白色の固形物として得た。収量: 117 mg (89%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.48 (s, 9H, tert-Bu), 3.77 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3.84 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 6.72 (d, 1H, J=5.3, H<sub>py</sub>), 7.00 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.21 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.63 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.65 (d, 1H, J=5.3, H<sub>py</sub>), 8.85 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 9.00 (s, 1H, NH<sub>Boc</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 28.0, 44.4, 65.9, 79.4, 106.4, 108.2 (d, J<sub>FC</sub>=23.1), 115.7 (d, J<sub>FC</sub>=3.1), 122.6, 123.3 (d, J<sub>FC</sub>

50

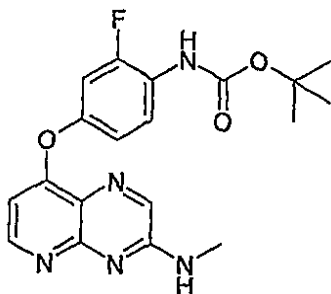
=11.6), 125.9, 136.4, 146.7, 151.4 (d,  $J_{FC}=10.3$ ), 152.2, 153.2, 153.8, 153.9, 154.7 (d,  $J_{FC}=248$ ), 160.0;  $^{19}F$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm): -120.0; LC-MS (m/z): 442.2 (M+H, 100),  $rt=3.48$  min.

## 【0577】

(合成44)

tert-ブチル 2-フルオロ-4-(3-(メチルアミノ)ピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート

## 【化97】



10

## 【0578】

方法D6をメチルアミン及びtert-ブチル 4-(3-クロロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)-2-フルオロフェニルカルバマートで利用して表題の化合物を白色の固形物として得た。収量: 80 mg (90%)。

20

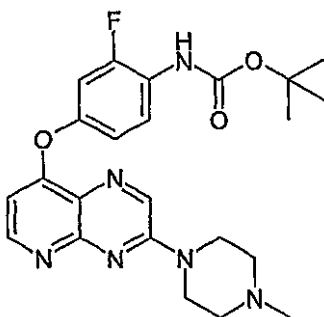
$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.47 (s, 9H, tert-Bu), 2.95 (d,  $J=4.7$ , 3H, NHCH<sub>3</sub>), 6.62 (d,  $J=5.4$ , 1H, H<sub>Py</sub>), 6.97 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.18 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.61 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.03 (br q,  $J=4.7$ , 1H, NHCH<sub>3</sub>), 8.30 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.55 (d,  $J=5.4$ , 1H, H<sub>Py</sub>), 8.97 (s, 1H, NH);  $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 27.1, 28.0, 79.4, 105.6, 108.3 (d,  $J_{FC}=23.0$ ), 115.8 (d,  $J_{FC}=2.9$ ), 122.3, 123.4 (d,  $J_{FC}=11.9$ ), 125.8 (br), 139.7 (br), 151.3 (d,  $J_{FC}=10.0$ ), 152.8, 153.2, 153.4, 154.7 (d,  $J_{FC}=248$ ), 155.3, 160.1;  $^{19}F$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm): -120.0; LC-MS (m/z): 386.1 (M+H, 100),  $rt=3.13$  min.

## 【0579】

(合成45)

tert-ブチル 2-フルオロ-4-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート

## 【化98】



40

## 【0580】

方法D6をN-メチルピペラジン及びtert-ブチル 4-(3-クロロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)-2-フルオロフェニルカルバマートで利用して表題の化合物を黄色の固形物として得た。収量: 142 mg (92%)。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.47 (s, 9H, tert-Bu), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.46 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe), 3.84 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe), 6.68 (d,  $J=5.3$ , 1H, H<sub>Py</sub>), 6.98 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.19 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.61 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.62 (d,  $J=5.3$ , 1H, H<sub>Py</sub>), 8.84 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.97 (s, 1H, NH);  $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm),

50

J (Hz): 28.0, 43.9, 45.6, 54.2, 79.4, 106.2, 108.2 (d,  $J_{FC}=22.8$ ), 115.7 (d,  $J_{FC}=3.1$ ), 122.4, 123.4 (d,  $J_{FC}=11.9$ ), 125.9, 136.4, 151.4 (d,  $J_{FC}=10.0$ ), 152.3, 153.2, 153.7, 154.7 (d,  $J_{FC}=248$ ), 160.1;

$^{19}F$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm): -120.0; LC-MS (m/z): 455.2 (M+H, 100), rt=2.43 min

。

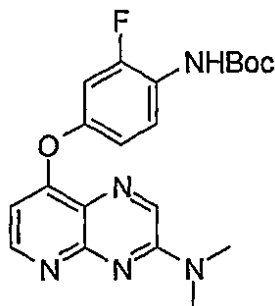
【0581】

(合成46)

tert-ブチル4-(3-(ジメチルアミノ)ピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)-2-フルオロフェニルカルバマート

【化99】

10



【0582】

20

方法D6をtert-ブチル4-(3-クロロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)-2-フルオロフェニルカルバマート(270mg、0.67mmol)及びジメチルアミンで利用し、その生成物を黄色の固形物として得た。収量: 233mg (91%)。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.47 (s, 9H, tert-Bu), 2.95 (d,  $J=4.7$ , 3H,  $NHCH_3$ ), 6.62 (d,  $J=5.4$ , 1H,  $H_{Py}$ ), 6.97 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.18 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.61 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.03 (br q,  $J=4.7$ , 1H,  $NHCH_3$ ), 8.30 (s, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.55 (d,  $J=5.4$ , 1H,  $H_{Py}$ ), 8.97 (s, 1H, NH);  $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 28.0, 37.4, 79.4, 105.8, 108.2 (d,  $J_{FC}=23.0$ ), 115.7 (d,  $J_{FC}=2.9$ ), 122.0, 123.4 (d,  $J_{FC}=11.9$ ), 125.9 (br), 136.1, 151.5 (d,  $J_{FC}=10.0$ ), 152.5, 153.2, 153.5, 154.7 (d,  $J_{FC}=248$ ), 160.1;  $^{19}F$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm): 120.0; LC-MS (m/z): 400.1 (M+H, 100), rt=1.97 min。

30

【0583】

6. 他の置換されたピリドピラジノンへの環化

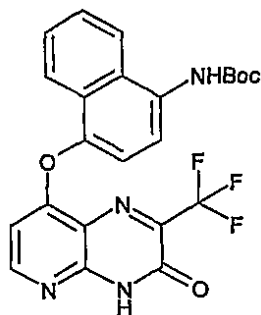
【0584】

(合成47)

tert-ブチル4-(3-オキソ-2-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート

【化100】

40



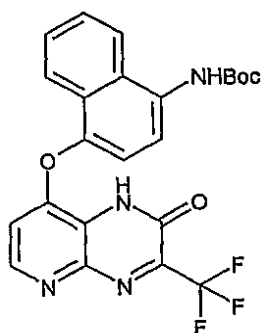
【0585】

tert-ブチル4-(2-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ

50



ピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート  
【化101】



10

【0586】

方法D7。アルゴン下及び還流にある20mLの無水エタノールに溶解されたtert-ブチル4-(2,3-ジアミノピリジン-4-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート(1.00g, 2.73mmol)にエチルトリフルオロビルバート(697mg, 0.50mL, 4.10mmol)を加えた。この反応混合物を3時間還流で撹拌した。RTで冷却させると、沈殿物が生成され、濾別し、Et<sub>2</sub>Oで濯ぎ洗いした。tert-ブチル4-(3-オキソ-2-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマートを白色の固形物(116mg, 0.246mmol, 9%)として得た。濾液を真空下で蒸発させた。この残留物をクロマトグラフィーにかけて(溶離液:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc:4/10/1)、第2の異性体を薄黄色の固形物(540mg, 1.14mmol, 42%)として得た。

20

【0587】

第1の異性体tert-ブチル4-(3-オキソ-2-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート:

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.52 (s, 9H, tert-Bu), 6.37 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J = 5.7 Hz), 7.45 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.2 Hz), 7.54-7.57 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.62-7.65 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.69 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.2 Hz), 7.80 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.4 Hz), 8.18 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.6 Hz), 8.37 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J = 5.7 Hz), 9.38 (s, 1H, NH<sub>Boc</sub>), 13.55 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>)。 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 28.04 (tert-Bu), 79.09 (tert-Bu), 105.71, 116.54, 117.35, 118.78, 120.84, 120.97, 123.62, 126.06, 126.58, 126.97, 129.09, 132.63, 143.17, 145.24, 146.71, 153.20, 153.90, 154.84, 162.26。 LC-MS (m/z): 473 (M+H, 100)。

30

【0588】

第2の異性体tert-ブチル4-(2-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート:

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.53 (s, 9H, tert-Bu), 6.76 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J = 5.3 Hz), 7.43 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.2 Hz), 7.55-7.58 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.63-7.69 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.92 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.4 Hz), 8.17 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.6 Hz), 8.39 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J = 5.3 Hz), 9.38 (s, 1H, NH<sub>Boc</sub>), 13.51 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>)。 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 28.06 (tert-Bu), 79.08 (tert-Bu), 90.66 (CF<sub>3</sub>), 110.72, 116.81, 118.62, 120.88, 120.97, 121.42, 123.17, 123.46, 125.47, 126.07, 126.68, 129.25, 132.38, 145.51, 146.71, 151.66, 153.97, 166.39。 LC-MS (m/z): 473 (M+H, 100)。

40

【0589】

(V) Bocの脱保護

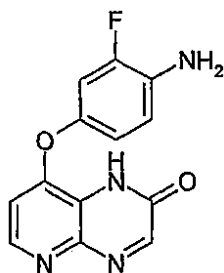
【0590】

50

(合成48)

8 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン - 2 (1H) - オン

【化102】



10

【0591】

方法E1: tert-ブチル 2-フルオロ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート (250 mg、671  $\mu\text{mol}$ ) を Ar 下にある丸底フラスコに加えた。TBAF (7 mL の 1 M 溶液 / THF、7 mmol) を加え、この溶液を 5 時間還流に加熱した。揮発分を蒸発させ、その油様残留物を H<sub>2</sub>O (80 mL) で希釈した。pH を 7 に調整し (NaHCO<sub>3</sub>)、RT にて 1 時間撹拌した後、その沈殿物を濾別し、トルエン (30 mL) で 2 回ストリッピングを行って、表題の化合物を黄色の固形物として得た。収量: 180 mg (98%)。

20

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 5.19 ppm (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.79 (d, J=5.4 Hz, 1H, H<sub>Py</sub>), 6.88-6.82 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.06 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.32 (d, J=5.4 Hz, 1H, H<sub>Py</sub>), 8.40 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 12.49 (br s, 1H, NHAr)。<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 108. (d, J<sub>FC</sub>=21 Hz), 109.3, 116.3 (d, J<sub>FC</sub>=6 Hz), 117.1 (d, J<sub>FC</sub>=3 Hz), 119.2 (br), 134.7 (d, J<sub>FC</sub>=13 Hz), 142.6 (d, J<sub>FC</sub>=9 Hz), 144.0 (br), 145.4, 150.1 (d, J<sub>FC</sub>=240 Hz), 153.2, 154.5, 155.6 (br); LC-MS (m/z): 273.1 (M+H, 100), rt=2.37 min。

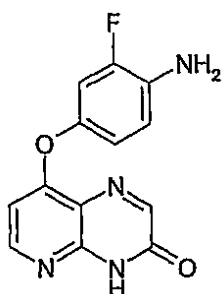
【0592】

(合成49)

8 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン - 3 (4H) - オン

30

【化103】



40

【0593】

方法E1を tert-ブチル 2-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマートで利用し表題の化合物を得た。収量: 191 mg (93%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 5.21 ppm (br s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6.52 (d, J=4.8 Hz, 1H, H<sub>Py</sub>), 6.89-6.82 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.05 (d, 3J<sub>FC</sub>=11.5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.17 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.32 (d, J=4.8 Hz, 1H, H<sub>Py</sub>), 12.86 (br s, 1H, NHAr); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 105.5, 108.8 (d, J<sub>FC</sub>=21 Hz), 116.4 (d, J<sub>FC</sub>=6 Hz), 117.0 (d, J<sub>FC</sub>=3 Hz), 118.0, 134.6 (d, J<sub>FC</sub>=13 Hz), 142.6 (d, J<sub>FC</sub>=9 Hz), 145.3, 150.8, 150.1 (d, J<sub>FC</sub>=241 Hz), 152.1, 156.5, 161.7;

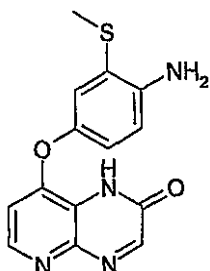
50

$^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $-131.2$  ppm; LC-MS (m/z): 273.1(M+H, 100),  $r_t=2.86$  min.

【0594】

(合成50)

8 - (4 - アミノ - 3 - (メチルチオ)フェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン - 2 (1H) - オン  
【化104】



10

【0595】

tert - ブチル - 2 - (メチルチオ) - 4 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン - 8 - イルオキシ)フェニルカルバマート (170 mg、0.4 mmol) で方法 E 1 を利用して、表題の化合物 (81 mg、63%) を淡茶色の粉末として得た。

20

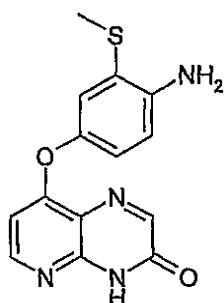
$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5.19 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.75 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$  J=5.3 Hz), 6.79 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.6 Hz), 6.90 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.6 Hz, J=2.5 Hz), 7.07 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=2.5 Hz), 8.31 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$  J=5.3 Hz), 8.39 (s, 1H, NH or CH), 12.48 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 15.7, 108.9, 114.8, 119.8, 120.7, 121.8, 143.6, 145.0, 145.3, 154.4. LC-MS (m/z): 301 (M+H, 100),  $r_t=2.90$ min.

【0596】

(合成51)

8 - (4 - アミノ - 3 - (メチルチオ)フェノキシ)ピリド[3,2-b]ピラジン - 3 (4H) - オン  
【化105】

30



【0597】

tert - ブチル 2 - (メチルチオ) - 4 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン - 8 - イルオキシ)フェニルカルバマート (110 mg、0.3 mmol) で方法 E 1 を利用して、表題の化合物 (63 mg、76%) を淡黄色の粉末として得た。

40

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5.18 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.48 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$  J=5.6 Hz), 6.79 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.6 Hz), 6.87 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.6 Hz, J=2.6 Hz), 7.04 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=2.6 Hz), 8.16 (s, 1H, NH or CH), 8.29 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$  J=5.6 Hz), 12.82 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 15.6, 105.2, 114.8, 117.8, 119.7, 120.8, 121.5, 143.7, 144.9, 145.1, 150.5, 151.9, 156.4, 161.8. LC-MS (m/z): 301 (M+H, 100),  $r_t=3.35$ min.

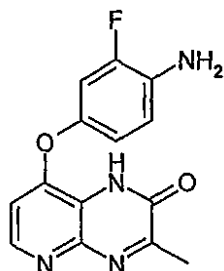
50

## 【 0 5 9 8 】

(合成 5 2)

8 - ( 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ ) - 3 - メチルピリド [ 3 , 2 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン

## 【 化 1 0 6 】



10

## 【 0 5 9 9 】

方法 E 1 を tert - ブチル 2 - フルオロ - 4 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニルカルバマートで利用した ; 収量 : 9 6 % 。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.48 ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.72 (d, 1H,  $J=5.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 6.84 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.03 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.27 (d,  $J=5.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 12.32 (br s, 1H,  $\text{NHAr}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 28.0, 79.4, 106.8, 109.0, 116.0, 118.5, 123.9, 125.8, 145.6, 150.5, 151.2, 152.2, 153.1, 156.4, 160.3;  $^{19}\text{F NMR}$  (470 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $=-131.3$  ppm; LC-MS (2.79 min): 287.1 (M+H, 100)

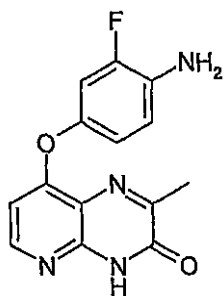
20

## 【 0 6 0 0 】

(合成 5 3)

8 - ( 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ ) - 2 - メチルピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン

## 【 化 1 0 7 】



30

## 【 0 6 0 1 】

方法 E 1 を tert - ブチル 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニルカルバマートで利用し表題の化合物を 9 7 % 収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.43 ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.18 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.46 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 6.81 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.02 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.23 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 12.70 (br s, 1H,  $\text{NHAr}$ );  $^{19}\text{F NMR}$  (470 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $=-131.2$  ppm; LC-MS (m/z): 287.1 (M+H, 100),  $\text{rt}=3.20$  min。

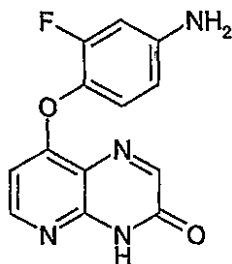
40

## 【 0 6 0 2 】

(合成 5 4)

8 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ ) ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン

## 【化108】



## 【0603】

tert-ブチル-3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート(335mg、0.9mmol)で方法E1を利用して、表題の化合物(164mg、67%)を茶色の粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 5.66 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>); 6.57 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J=5.4 Hz), 6.72 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.7 Hz and J=2.0 Hz), 6.84 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=12.6 Hz及びJ=2.5 Hz), 7.20 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.8 Hz), 8.21 (s, 1H, CH), 8.38 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J=5.7 Hz)。<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 105.1, 106.0, 114.0, 118.7, 124.8, 133.0, 145.0, 146.4, 152.1, 153.2, 155.8, 157.5, 161.9。<sup>19</sup>F-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): -129.18。LC-MS (m/z): 273 (M+H, 100), rt=1.45min。

10

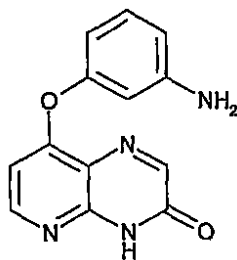
20

## 【0604】

(合成55)

8-(3-アミノフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン:

## 【化109】



## 【0605】

方法E1をtert-ブチル3-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート(226mg、0.638mmol)で利用して表題の化合物を薄黄色の固形物(132mg、0.519mmol、81%)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 5.37 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.30 (ddd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.9 Hz, J=2.3 Hz, J=0.7 Hz), 6.35 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.2 Hz), 6.50 (ddd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.1 Hz, J=2.0 Hz, J=0.8 Hz), 6.58 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J=5.6 Hz), 7.11 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 8.16 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.33 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J=5.6 Hz), 12.84 (s, 1H, NH)。<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 105.03, 106.21, 106.83, 111.13, 118.24, 130.33, 145.30, 150.75, 150.78, 151.89, 154.70, 156.36, 160.82。LC-MS (m/z): 255 (M+H, 100)。

30

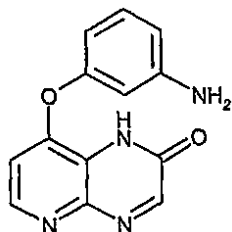
40

## 【0606】

(合成56)

8-(3-アミノフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン

## 【化110】



## 【0607】

方法E1をtert-ブチル3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート(635mg、1.8mmol)で利用して表題の化合物を薄黄色の固形物(123mg、0.484mmol、27%)として得た。

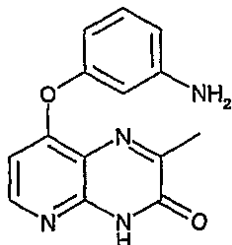
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 5.38 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.37 (ddd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=7.9 Hz, J=2.3 Hz, J=0.7 Hz), 6.35 (t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=2.2 Hz), 6.50 (ddd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.1 Hz, J=2.0 Hz, J=0.8 Hz), 6.85 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{py}}$ , J=5.6 Hz), 7.11 (t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.0 Hz), 8.16 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.35 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{py}}$ , J=5.3 Hz), 8.40 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 12.49 (s, 1H, NH). LC-MS (m/z): 255 (M+H, 100).

## 【0608】

(合成57)

8-(3-アミノフェノキシ)-2-メチルピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン:

## 【化111】



## 【0609】

方法E1をtert-ブチル3-(2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート(190mg、0.5mmol)で利用して表題の化合物を薄黄色の固形物(120mg、0.447mmol、90%)として得た。

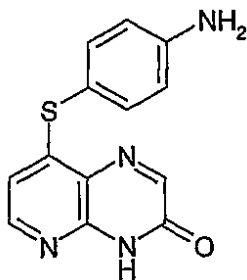
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.42 (s, 3H, Me), 5.37 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.31 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=7.9 Hz), 6.36 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.50 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.0 Hz), 6.53 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{py}}$ , J=5.7 Hz), 7.12 (t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.0 Hz), 8.26 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{py}}$ , J=5.7 Hz), 12.77 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 20.49 (Me), 105.26, 105.96, 107.06, 111.14, 117.72, 130.40, 145.96, 150.36, 150.84, 154.87, 156.61, 158.70, 160.10. LC-MS (m/z): 269 (M+H, 100).

## 【0610】

(合成58)

8-(4-アミノフェニルチオ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン

## 【化 1 1 2】



## 【0 6 1 1】

10

方法E1をtert-ブチル4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルチオ)フェニルカルバマート(438mg、1.18mmol)で利用して表題の化合物を黄色の固形物として得た。収量：160mg(50%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 5.68 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.39 (d, J=5.3, 1H,  $\text{H}_\text{Py}$ ), 6.71 (d, J=8.3, 2H,  $\text{H}_\text{arom}$ ), 7.22 (d, J=8.3, 2H,  $\text{H}_\text{arom}$ ), 8.17 (m, 2H,  $\text{H}_\text{Py}$ ), 12.78 (br s, 1H, NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 110.0, 114.5, 115.2, 123.0, 137.1, 143.2, 149.9, 150.7, 151.0, 154.1, 156.7; LC-MS (m/z): 271.0 (M+H, 100), rt=3.46 min.

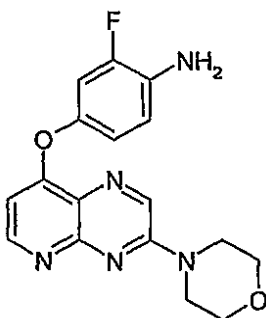
## 【0 6 1 2】

(合成59)

20

2-フルオロ-4-(3-モルホリノピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)アニリン

## 【化 1 1 3】



30

## 【0 6 1 3】

方法E1をtert-ブチル2-フルオロ-4-(3-モルホリノピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル-カルバマート(100mg、0.23mmol)で利用して表題の化合物を黄色の固形物として得た。収量：69mg(87%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 3.76 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 3.82 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 5.16 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.52 (d, 1H, J=5.3,  $\text{H}_\text{Py}$ ), 6.80-6.88 (m, 2H,  $\text{H}_\text{arom}$ ), 7.03 (m, 1H,  $\text{H}_\text{arom}$ ), 8.55 (d, 1H, J=5.3,  $\text{H}_\text{Py}$ ), 8.82 (s, 1H,  $\text{H}_\text{arom}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 44.4, 65.9, 104.5, 108.7 (d,  $\text{J}_\text{FC}=21.2$ ), 116.4 (d,  $\text{J}_\text{FC}=5.8$ ), 117.0 (d,  $\text{J}_\text{FC}=2.9$ ), 122.3, 134.4 (d,  $\text{J}_\text{FC}=12.9$ ), 135.9, 143.2 (d,  $\text{J}_\text{FC}=9.5$ ), 150.2 (d,  $\text{J}_\text{FC}=240$ ), 151.9, 153.2, 153.9, 161.6;  $^{19}\text{F-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm): -131.3; LC-MS (m/z): 342.1 (M+H, 100), rt=2.03 min.

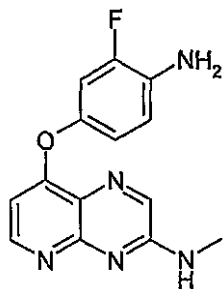
40

## 【0 6 1 4】

(合成60)

8-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-N-メチルピリド[3,2-b]ピラジン-3-アミン

## 【化 1 1 4】



## 【 0 6 1 5】

10

方法 E 1 を tert - ブチル 2 - フルオロ - 4 - ( 3 - ( メチルアミノ ) ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニルカルバマート ( 6 5 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) で利用し、 4 1 m g の表題の化合物 ( 8 5 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.95 (d, J=4.6, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 5.17 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.45 (d, J=5.4, 1H, H<sub>Py</sub>), 6.80-6.88 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.02 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.03 (br q, J=4.6, 1H, NHCH<sub>3</sub>), 8.31 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.48 (d, J=5.4, 1H, H<sub>Py</sub>);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 27.1, 104.0, 108.7 (d, J<sub>FC</sub>=21.2), 116.4 (d, J<sub>FC</sub>=5.6), 117.0 (d, J<sub>FC</sub>=21.2), 121.9, 134.3 (d, J<sub>FC</sub>=12.9), 139.2 (br), 143.2 (d, J<sub>FC</sub>=9.3), 150.2 (d, J<sub>FC</sub>=240), 152.7, 153.1, 155.3, 160.1;  $^{19}\text{F-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ),

(ppm): -131.3; LC-MS (m/z): 286.1 (M+H, 100), rt=1.87 min.

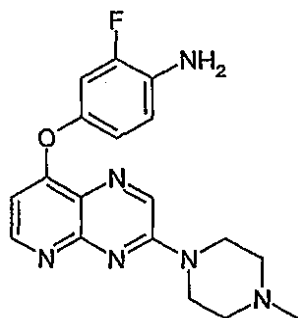
20

## 【 0 6 1 6】

(合成 6 1)

2 - フルオロ - 4 - ( 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ピリド [ 3 , 2 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) アニリン

## 【化 1 1 5】



30

## 【 0 6 1 7】

方法 E 1 を tert - ブチル 2 - フルオロ - 4 - ( 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ピリド [ 3 , 2 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニルカルバマート ( 1 2 5 m g 、 . 2 8 m m o l ) で利用して表題の化合物を黄色の固形物として得た。収量: 7 6 m g ( 7 5 % )。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.46 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe), 3.84 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe), 5.16 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.49 (d, J=5.3, 1H, H<sub>Py</sub>), 6.80 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.86 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.02 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.53 (d, J=5.3, 1H, H<sub>Py</sub>), 8.83 (s, 1H, H<sub>arom</sub>);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 43.9, 45.7, 54.2, 104.4, 108.7 (d, J<sub>FC</sub>=21.1), 116.4 (d, J<sub>FC</sub>=5.8), 117.0 (d, J<sub>FC</sub>=2.8), 122.1, 134.4 (d, J<sub>FC</sub>=12.8), 136.0, 143.2 (d, J<sub>FC</sub>=9.4), 150.2 (d, J<sub>FC</sub>=240), 152.0, 153.5, 153.8, 161.6;  $^{19}\text{F-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm): -131.3; LC-MS (0.67 min): m/z C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>6</sub>O [M+H<sup>+</sup>] の計算: 355.1; 実測: 355.1。

40

## 【 0 6 1 8】

(合成 6 2)

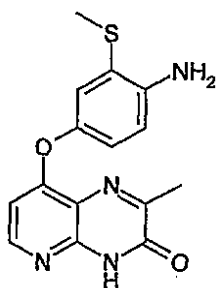
8 - ( 4 - アミノ - 3 - ( メチルチオ ) フェノキシ ) - 2 - メチルピリド [ 2 , 3 - b ]

50



## ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン

【化 1 1 6】



【 0 6 1 9 】

tert - ブチル 4 - ( 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) - 2 - ( メチルチオ ) フェニルカルバマート ( 1 3 1 m g 、 0 . 3 m m o l ) で方法 E 1 を利用して、表題の化合物 ( 9 7 m g 、 9 9 % ) を淡黄色の粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.17 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.43 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J=5.6 Hz), 6.79 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.6 Hz), 6.86 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.6 Hz, J=2.6 Hz), 7.04 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.6 Hz), 8.21 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J=5.6 Hz), 12.69 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 15.6, 20.3, 105.0, 114.8, 117.1, 119.7, 120.8, 121.6, 143.7, 144.8, 145.3, 150.4, 156.2, 158.4, 161.0. LC-MS (m/z): 315 (M+H, 100), rt=3.68min.

10

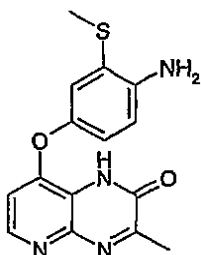
20

【 0 6 2 0 】

( 合成 6 3 )

8 - ( 4 - アミノ - 3 - ( メチルチオ ) フェノキシ ) - 3 - メチルピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン

【化 1 1 7】



【 0 6 2 1 】

tert - ブチル 4 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) - 2 - ( メチルチオ ) フェニルカルバマート ( 2 0 0 m g 、 0 . 4 8 m m o l ) で方法 E 1 を利用して、表題の化合物 ( 3 4 m g 、 2 3 % ) を淡黄色の粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.19 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.96 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J=5.5 Hz), 6.75 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.4 Hz), 6.88 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.5 Hz, J=2.6 Hz), 7.06 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.6 Hz), 8.28 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J=5.5 Hz), 12.33 (s, 1H, NH). LC-MS (m/z): 315 (M+H, 100), rt=1.86min.

30

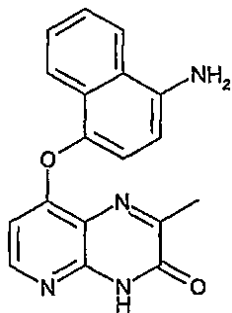
40

【 0 6 2 2 】

( 合成 6 4 )

8 - ( 4 - アミノナフタレン - 1 - イルオキシ ) - 2 - メチルピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン

## 【化 1 1 8】



10

## 【0 6 2 3】

方法 E 1 を tert - ブチル 4 - ( 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) ナフタレン - 1 - イルカルバマートで利用して表題の化合物を薄黄色の固形物 ( 3 0 9 m g 、 0 . 9 7 1 m m o l 、 所定量 ) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.49 (s, 3H, Me), 5.86 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.21 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J= 5.7 Hz), 6.72 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J= 8.2 Hz), 7.14 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J = 8.1 Hz), 7.40-7.46 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.59 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J = 7.8 Hz), 8.12 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{py}}$ , J=5.7 Hz), 8.17 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J = 8.2 Hz), 12.73 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 20.47 (Me), 104.90, 106.34, 117.05, 118.71, 120.74, 123.08, 123.33, 124.41, 126.39, 126.56, 138.40, 143.32, 145.42, 150.38, 156.29, 158.53, 161.56. LC-MS (m/z): 319 (M+H, 100).

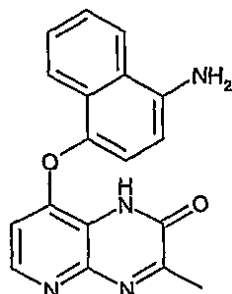
20

## 【0 6 2 4】

(合成 6 5)

8 - ( 4 - アミノナフタレン - 1 - イルオキシ ) - 3 - メチルピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン

## 【化 1 1 9】



30

## 【0 6 2 5】

方法 E 1 を tert - ブチル 4 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) ナフタレン - 1 - イルカルバマートで利用して表題の化合物を薄黄色の固形物 ( 3 5 4 m g 、 1 . 1 1 m m o l 、 6 6 % ) として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.50 (s, 3H, Me), 5.85 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.46 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{py}}$ , J= 5.4 Hz), 6.72 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J= 8.1 Hz), 7.17 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J = 8.1 Hz), 7.41-7.46 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.66 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J = 7.4 Hz), 8.15-8.17 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 12.55 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 20.93 (Me), 106.20, 107.66, 118.38, 118.76, 121.00, 122.97, 123.33, 124.45, 126.32, 126.52, 138.28, 143.37, 143.57, 144.89, 153.31, 154.48, 163.78. LC-MS (m/z): 319 (M+H, 100).

## 【0 6 2 6】

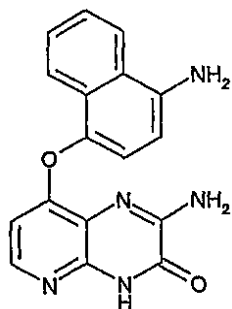
(合成 6 6)

2 - アミノ - 8 - ( 4 - アミノナフタレン - 1 - イルオキシ ) ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラ

50

ジン - 3 ( 4 H ) - オン

【化 1 2 0】



10

【 0 6 2 7 】

方法 E 1 を tert - ブチル 4 - ( 2 - アミノ - 3 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) ナフタレン - 1 - イルカルバマートで利用して表題の化合物を薄桃色の固形物 ( 2 0 7 m g 、 0 . 6 4 8 m m o l 、 7 5 % ) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 5.76 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.14 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 0.6 Hz), 6.70 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.1 Hz), 7.07 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.1 Hz), 7.39-7.44 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.62 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 7.5 Hz, J = 2.0 Hz), 7.80 (d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=5.6 Hz), 8.14 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 7.5 Hz), 12.50 (s, 1H, NH)。<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 105.15, 106.46, 118.43, 118.59, 120.93, 122.97, 123.42, 124.32, 126.15, 126.78, 139.07, 142.66, 142.84, 143.56, 151.49, 152.72, 158.57。LC-MS (m/z): 320 (M+H, 100)。

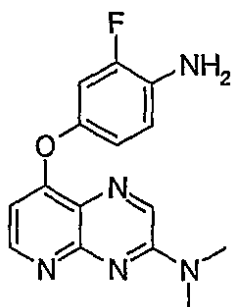
20

【 0 6 2 8 】

(合成 6 7)

8 - ( 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ ) - N , N - ジメチルピリド [ 3 , 2 - b ] ピラジン - 3 - アミン

【化 1 2 1】



30

【 0 6 2 9 】

方法 E 1 を tert - ブチル 4 - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) ピリド [ 3 , 2 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニルカルバマートで利用し、その粗製の生成物 ( 5 % T B A F ) をベージュ色の固形物として得、これをこのあとの工程で用いた。収量 : 1 2 8 m g ( 7 8 % ) 。

40

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 3.27 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.15 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.47 (d, J=5.2, 1H, H<sub>py</sub>), 6.80-6.88 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.01 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.52 (d, J=5.2, 1H, H<sub>py</sub>), 8.69 (s, 1H, H<sub>arom</sub>); <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm): -131.3; LC-MS (m/z): 300.1 (M+H, 100), rt=1.29 min。

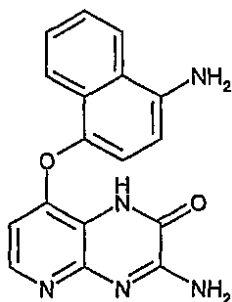
【 0 6 3 0 】

(合成 6 8)

3 - アミノ - 8 - ( 4 - アミノナフタレン - 1 - イルオキシ ) ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン :

50

## 【化 1 2 2】



## 【 0 6 3 1】

方法 E 1 を tert - ブチル 4 - ( 3 - アミノ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) ナフタレン - 1 - イルカルバマートで利用して表題の化合物を薄桃色の固形物 ( 198 mg、0.620 mmol、60% ) として得た。

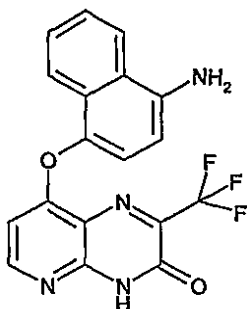
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 5.80 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.14 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 5.5 Hz), 6.70 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.2 Hz), 7.13 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.1 Hz), 7.42-7.44 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.68 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.2 Hz), 7.93 (d, 1H, H<sub>py</sub>, J=5.5 Hz), 8.15 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 7.2 Hz), 12.28 (s, 1H, NH)。 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 103.72, 106.23, 113.28, 118.67, 121.16, 122.88, 123.32, 124.38, 126.16, 126.78, 138.63, 143.06, 144.24, 146.42, 150.93, 152.39, 154.68。 LC-MS (m/z): 320 (M+H, 100)。

## 【 0 6 3 2】

(合成 6 9)

8 - ( 4 - アミノナフタレン - 1 - イルオキシ ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン :

## 【化 1 2 3】



## 【 0 6 3 3】

方法 E 1 を tert - ブチル 4 - ( 3 - オキソ - 2 - ( トリフルオロメチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) ナフタレン - 1 - イルカルバマートで利用して表題の化合物を薄黄色の固形物 ( 56 mg、0.150 mmol、66% ) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 5.91 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.30 (d, 1H, H<sub>py</sub>, J= 5.7 Hz), 6.73 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.2 Hz), 7.19 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.2 Hz), 7.41-7.48 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.59 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.5 Hz), 8.19 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.0 Hz), 8.32 (d, 1H, H<sub>py</sub>, J=5.7 Hz), 13.46 (s, 1H, NH)。 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 105.28, 106.21, 116.39, 118.80, 120.63, 121.09, 123.14, 123.28, 124.50, 126.31, 126.55, 137.91, 142.76 (CF<sub>3</sub>), 143.69, 146.74, 153.37, 154.68, 163.25。 LC-MS (m/z): 373 (M+H, 100)。

## 【 0 6 3 4】

(合成 6 9 A)

8 - ( 4 - アミノナフタレン - 1 - イルオキシ ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ピリド [ 50

10

20

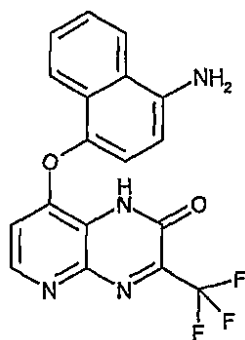
30

40

50

2, 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン :

【化 1 2 4】



10

【 0 6 3 5 】

方法 E 1 を tert - ブチル 4 - ( 2 - オキソ - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) ナフタレン - 1 - イルカルバマートで利用して表題の化合物を黄色の固形物 ( 2 2 2 m g 、 0 . 5 9 6 m m o l 、 5 3 % ) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 5.89 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.57 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 5.2 Hz), 6.73 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.1 Hz), 7.17 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.1 Hz), 7.41-7.47 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.67 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 7.8 Hz), 8.17 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 7.7 Hz), 6.26 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 5.2 Hz), 13.54 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 118.80, 119.18, 121.09, 121.38, 123.12, 123.47, 124.58, 126.43, 126.49, 131.55, 138.40, 141.98, 143.55, 146.04, 153.36, 155.01. LC-MS (m/z): 373 (M+H, 100).

20

【 0 6 3 6 】

( V I ) 共通中間体から得られる尿素

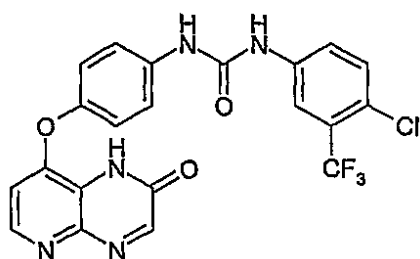
【 0 6 3 7 】

( 合成 7 0 )

1 - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( A - 0 4 2 )

30

【化 1 2 5】



【 0 6 3 8 】

方法 F 1 ( B o c のワンポット脱保護及びイソシアナートとのカップリング ) : tert - ブチル 4 - ( 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニルカルバマート ( 0 . 2 4 0 g 、 0 . 6 7 m m o l ) をトリフルオロ酢酸 ( 2 m l ) に溶解させ、この溶液を 2 時間アルゴン雰囲気下にある室温にて攪拌する。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られる暗色油状物を T H F ( 3 m l ) 及びトリエチルアミン ( 1 m l ) に溶解させる。1 - クロロ - 4 - イソシアナト - 2 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼン ( 0 . 1 8 0 g 、 0 . 8 0 m m o l ) を 1 回で加えて、この溶液を Ar 雰囲気下にある 4 5 ° で一晩攪拌した。溶液をこのあと冷却させ、蒸発させ、その粗生成物をジクロロメタン及びジエチルエーテルから結晶化させて、表題の化合物 ( 1 5 m g 、 5 % 収率 ) を茶色の固形物として得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.82 (d, 1H, J=5.5 Hz), 7.24 (d, 2H, J=8.9 Hz)

50

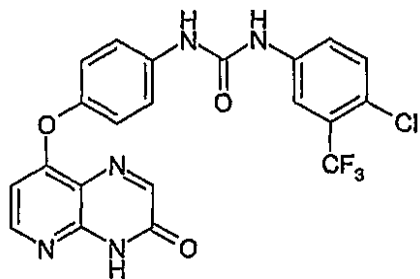
z), 7.62 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.66 (dd, 1H, J=9.0, 2.6 Hz), 7.71 (d, 2H, J=8.9 Hz), 8.12 (d, 1H, J=2.6 Hz), 8.34 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.41 (s, 1H), 8.98 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 12.54 (bs, 1H); LC MS (m/z): 476(M+H, 100)。

【0639】

(合成71)

1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (4 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド[2, 3 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ)フェニル)尿素 (AA - 020)

【化126】



10

【0640】

方法F1をtert-ブチル4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート及び4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで利用して表題の化合物(収率83%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.53 (d, 1H, J=5.6 Hz), 7.18 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.58-7.70 (m, 4H), 8.13 (d, 1H, 1.9 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, J=5.6 Hz), 9.14 (bs, 1H), 9.36 (bs, 1H), 12.88 (bs, 1H)。LC-MS (m/z): 476(M+H, 100)。

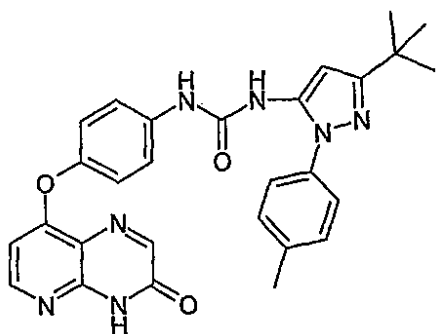
20

【0641】

(合成72)

1 - (3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル) - 3 - (4 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド[2, 3 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ)フェニル)尿素 (AA - 016)

【化127】



30

【0642】

方法F1をtert-ブチル4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート及び3-tert-ブチル-5-イソシアナート-1-p-トリル-1H-ピラゾールで利用して表題の化合物(収率55%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 9H), 6.35 (s, 1H), 6.52 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.17 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.32-7.43 (AB system, 4H), 7.51 (d, 2H, J=9.0 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, 5.4 Hz), 8.34 (bs, 1H), 9.12 (bs, 1H), 12.87 (bs, 1H); LC-MS (m/z): 510 (M+H, 100)。

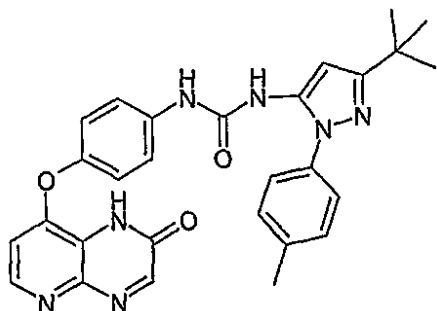
40

【0643】

(合成73)

50

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( AA - 0 4 0 )  
【化 1 2 8】



10

## 【 0 6 4 4 】

方法 F 1 を tert - ブチル 4 - ( 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニルカルバマート及び 3 - tert - ブチル - 5 - イソシアナト - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾールで利用して表題の化合物 ( 収率 6 4 % ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.27 (s, 3H), 1.29 (s, 9H), 5.41 (s, 1H), 6.07 (d, 1H, 5.8 Hz), 7.26 (d, 2H, 8.8 Hz), 7.32-7.41 (AB system, 4H), 7.45 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.54 (d, 1H, 5.8 Hz), 8.28 (s, 1H), 8.30 (bs, 1H), 9.0 (bs, 1H), 10.12 (bs, 1H)。LC-MS (m/z): 510 (M+H, 100)。

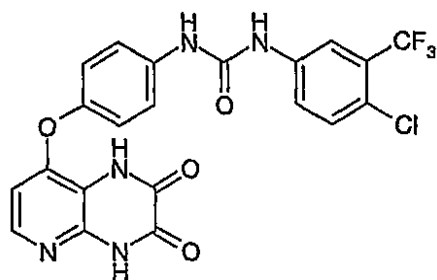
20

## 【 0 6 4 5 】

( 合成 7 4 )

1 - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( AA - 0 5 0 )

## 【化 1 2 9】



30

## 【 0 6 4 6 】

方法 F 2 を 8 - ( 4 - アミノフェノキシ ) ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 , 3 ( 1 H , 4 H ) - ジオン及び 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで利用して表題の化合物 ( 収率 3 8 % ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.62 (d, 1H, J= 5.3 Hz), 7.41 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.52 (d, 2H, J=8.6 Hz), 8.26 (d, 1H, J=5.3 Hz), 9.03 (bs, 1H), 9.41 (bs, 1H), 12.39 (bs, 1H), 12.98 (bs, 1H)。LC-MS (m/z): 492 (M+H, 100)。

40

## 【 0 6 4 7 】

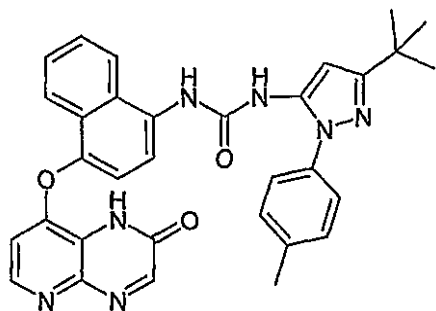
( 合成 7 5 )

1 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 4 - ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) ナフタレン - 1 - イル ) 尿素 ( AA - 0 1 2 )





## 【化132】



10

## 【0652】

方法F1をtert-ブチル4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート及び3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-p-トリル-1H-ピラゾールで利用して表題の化合物(収率40%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.4 (m, 2H) 7.35-7.66 (m, 4H), 7.87 (d, 1H, 8.5 Hz), 7.97 (d, 1H, 8.5 Hz), 8.12 (d, 1H, 8.7 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, 5.7 Hz), 8.80 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 12.83 (bs, 1H)。LC-MS (m/z): 560 (M+H, 100)。

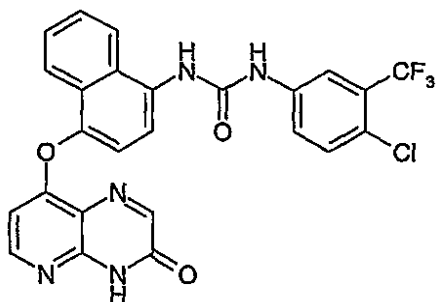
## 【0653】

20

(合成78)

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イル)尿素(AA-013)

## 【化133】



30

## 【0654】

方法F1をtert-ブチル4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イルカルバマート及び4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで利用して表題の化合物(収率91%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD), (ppm), J (Hz): 6.72 (d, 1H, J=5.7 Hz), 7.46 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.42-7.63 (m, 4H), 7.82 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.91 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J=3.0 Hz), 8.20 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.27 (d, 1H, J=5.7 Hz), 8.51 (bs, 1H)。LC-MS (m/z): 526 (M+H, 100)。

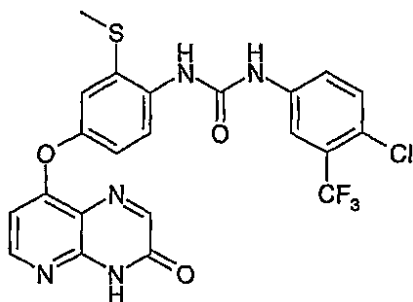
40

## 【0655】

(合成79)

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-(メチルチオ)-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素(AA-023)

## 【化134】



## 【0656】

8 - (4 - アミノ - 3 - (メチルチオ)フェノキシ)ピリド[3, 2 - b]ピラジン - 3 (4 H) - オン及び4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで方法 F 2 を利用して、表題の化合物 (48 mg、92%) を淡白色の粉末として得た。

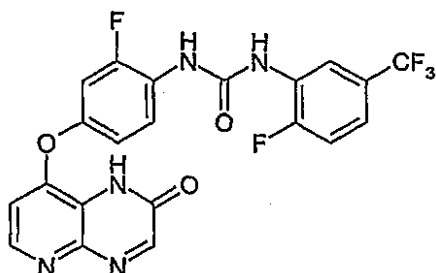
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.61 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ , J=5.6 Hz), 7.07 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.8 Hz, J=2.6 Hz), 7.26 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=2.6 Hz), 7.62 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.86 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.7 Hz), 8.11 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.18 (s, 1H, NH or CH), 8.21 (s, 1H, NH or CH), 8.36 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ , J=5.6 Hz), 9.75 (s, 1H, NH or CH), 12.89 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 15.6, 106.1, 116.4, 117.9, 118.2, 119.7, 121.6, 122.7, 123.4, 123.7, 124.2, 126.6, 131.9, 133.6, 139.2, 145.3, 150.0, 150.9, 152.0, 152.4, 156.4, 160.7. LC-MS (m/z): 522 (M+H, 100), rt=5.24min.

## 【0657】

(合成80)

1 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリド[2, 3 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ)フェニル)尿素 (AA - 023)

## 【化135】



## 【0658】

方法 F 2 : Ar 下にある 8 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ)ピリド[2, 3 - b]ピラジン - 2 (1 H) - オン (21.4 mg、78.6  $\mu\text{mol}$ ) の乾燥 DMSO (1 mL) 中溶液を 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロ - フェニルイソシアナート (11.5  $\mu\text{L}$ 、80  $\mu\text{mol}$ ) で処理し、この淡黄色溶液を RT にて攪拌した。3 時間後、この溶液を  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) で希釈し、その沈殿物を濾過により単離した。トルエン (3 x 20 mL) でストリッピングすることにより表題の化合物をベージュ色の粉末として得た。収量: 30 mg (81%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 6.94 ppm (d, 1H, J=5.5 Hz,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 7.09 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.32 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.40 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.50 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.23 (t, J=8.1 Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.37 (d, J=5.5 Hz,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 8.40 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.63 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 9.23 (s, 1H, NH), 9.38 (s, 1H, NH), 12.58 (br s, 1H, NHAr);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 108.5, 110.4, (d,  $J_{\text{FC}}=22,$ ) Hz 116.1 (d,  $J_{\text{FC}}=21$  Hz), 116.5 (m), 119.5 (br), 121.9, 122.8, 124.6 (d,  $J_{\text{FC}}=11$  Hz), 125.0, 125.4 (d,  $J_{\text{FC}}=30$  Hz), 128.5, 144.4 (br), 145.3, 148.7 (d,  $J_{\text{FC}}=10$  Hz), 151.4, 152.0, 152.3 (br),

10

20

30

40

50

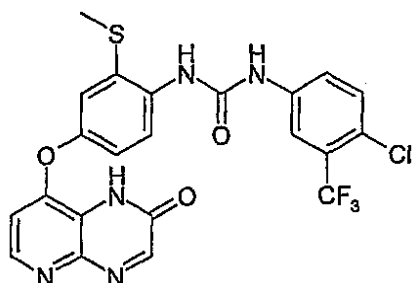
152.4 (d,  $J_{FC}=246$  Hz), 153.5 (d,  $J_{FC}=248$  Hz), 155.0, 155.4 (br);  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): =-60.7, -123.9, -125.2 ppm; LC-MS (m/z): 478.1 (M+H, 100), rt=4.89 min; HRMS (3.38 min): m/z  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$  [M+H<sup>+</sup>]の計算: 478.09331; 実測: 478.09355.

## 【0659】

(合成81)

1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (2 - (メチルチオ) - 4 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリド[2, 3 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ)フェニル)尿素 (AA - 045)

## 【化136】



10

## 【0660】

8 - (4 - アミノ - 3 - (メチルチオ)フェノキシ)ピリド[2, 3 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン及び4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで方法F2を利用して、表題の化合物 (15 mg、29%) を淡茶色の粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.90 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ , J=5.3 Hz), 7.10 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.8 Hz, J=2.4 Hz), 7.29 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=2.4 Hz), 7.63 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.87 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.8 Hz), 8.11 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.22 (s, 1H, NH or CH), 8.36 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 8.42 (s, 1H, NH or CH), 9.76 (s, 1H, NH or CH), 12.57 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 15.7, 110.0, 116.4, 118.0, 119.9, 122.2, 122.7, 123.4, 124.1, 126.7, 131.6, 131.9, 133.7, 138.8, 139.2, 149.8, 152.4. LC-MS (m/z): 522 (M+H, 100), rt=5.10min.

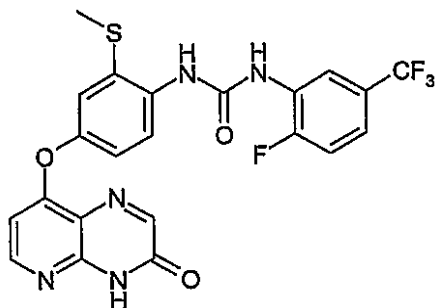
20

## 【0661】

(合成82)

1 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (2 - (メチルチオ) - 4 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド[3, 2 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ)フェニル)尿素 (AA - 024)

## 【化137】



30

40

## 【0662】

8 - (4 - アミノ - 3 - (メチルチオ)フェノキシ)ピリド[3, 2 - b]ピラジン - 3 (4H) - オン及び2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで方法F2を利用して、表題の化合物 (26 mg、62%) を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.61 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ , J=5.6 Hz), 7.06 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.6 Hz, J=2.3 Hz), 7.24 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=2.3 Hz),

50

7.39 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.49 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.85 (d, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=8.7$  Hz), 8.18 (s, 1H, NH or CH), 8.36 (d, 1H,  $H_{py,6}$ ,  $J=5.6$  Hz), 8.64 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.68 (s, 1H, NH or CH), 9.53 (s, 1H, NH or CH), 12.90 (s, 1H, NH).  $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm),  $J$  (Hz): 15.3, 106.1, 115.9, 116.1, 116.7, 117.6, 118.2, 119.2, 122.7, 125.1, 125.4, 128.6, 132.2, 133.2, 145.4, 150.1, 150.9, 152.0, 152.4, 154.4, 156.3, 160.7. LC-MS (m/z): 506 (M+H, 100),  $rt=4.85$ min.

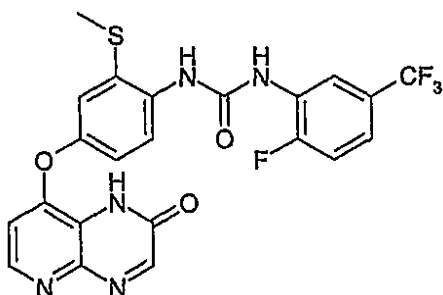
【0663】

(合成83)

1 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (2 - (メチルチオ) - 4 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリド[2, 3 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ)フェニル)尿素 (AA - 046)

10

【化138】



20

【0664】

8 - (4 - アミノ - 3 - (メチルチオ)フェノキシ)ピリド[2, 3 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン及び2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで方法F2を利用して、表題の化合物 (37 mg、73%) を粉末として得た。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm),  $J$  (Hz): 2.48 (s, 3H,  $CH_3$ ), 6.89 (d, 1H,  $H_{py,5}$ ,  $J=5.3$  Hz), 7.09 (dd, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=8.8$  Hz,  $J=2.5$  Hz), 7.26 (d, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=2.5$  Hz), 7.39 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.50 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.85 (d, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=8.8$  Hz), 8.36 (d, 1H,  $H_{py,6}$ ,  $J=5.2$  Hz), 8.42 (s, 1H, NH or CH), 8.64 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.69 (s, 1H, NH or CH), 9.54 (s, 1H, NH or CH), 12.60 (s, 1H, NH).  $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm),  $J$  (Hz): 15.4, 110.0, 115.9, 116.1, 116.7, 117.7, 119.1, 119.4, 122.7, 124.8, 125.1, 125.4, 128.5, 132.0, 133.3, 145.3, 149.9, 152.4, 154.5. LC-MS (m/z): 506 (M+H, 100),  $rt=5.00$ min.

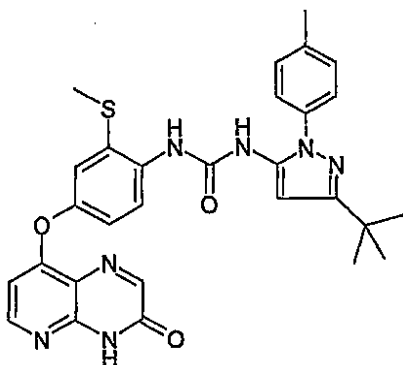
30

【0665】

(合成84)

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - (メチルチオ) - 4 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド[2, 3 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ)フェニル)尿素 (AA - 017)

【化139】



40

【0666】

8 - (4 - アミノ - 3 - (メチルチオ)フェノキシ)ピリド[3, 2 - b]ピラジン -

50

3 (4 H) - オン及び - tert - ブチル - 5 - イソシアナト - 1 - トリル - 1 H - ピラゾールで方法 F 2 を利用し、シリカゲル ( 溶離液 : D C M / E t O A c : 1 / 1、R f = 0 . 5 7 ) での精製の後、表題の化合物 ( 5 m g、8 % ) を白色の粉末として得た。

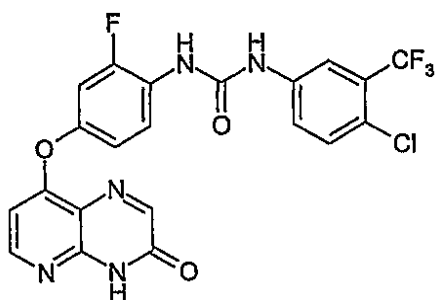
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), (ppm), J (Hz): 1.31 (s, 9H, tert-Bu), 2.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.31 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 6.30 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.49 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ , J=5.8 Hz), 7.02 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.9 Hz, J=2.7 Hz), 7.19 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.31 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.3 Hz), 7.81 (s, 1H, NH or CH), 8.16 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.9 Hz), 8.26 (s, 1H, NH or CH), 8.30 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ , J=5.8 Hz), 11.37 (s, 1H, NH)。LC-MS (m/z): 556 (M+H, 100)。

【 0 6 6 7 】

( 合成 8 5 )

1 - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( A A - 0 2 5 )

【 化 1 4 0 】



【 0 6 6 8 】

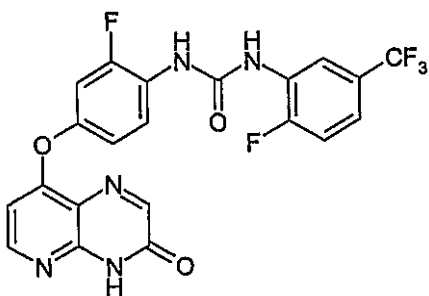
方法 F 2 を 8 - ( 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ ) ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン及び 3 - トリフルオロメチル - 4 - クロロ - フェニルイソシアナートで利用して表題の化合物を得た ( 収量 : 8 8 % )。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 6.67 ppm (d, 1H, J=5.5 Hz,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 7.06 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.30 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.66 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.12 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.17 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.38 (d, J=5.5 Hz,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 8.88 (s, 1H, NH), 9.92 (s, 1H, NH), 12.91 (br s, 1H, NHAr);  $^{19}\text{F NMR}$  (470 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): =-61.5, -124.2 ppm; LC-MS (m/z): 494.1 (M+H, 100), rt=5.24 min; HRMS (6.17 min): m/z  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_3$  [M+H $^+$ ] の計算 : 494.06376 ; 実測 : 494.06335。

【 0 6 6 9 】

( 合成 8 6 )

1 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( A A - 0 2 6 )

【 化 1 4 1 】



【 0 6 7 0 】

方法 F 2 を 8 - ( 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ ) ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン及び 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナ

10

20

30

40

50

ートで利用して表題の化合物を得た（収率 = 80%）。

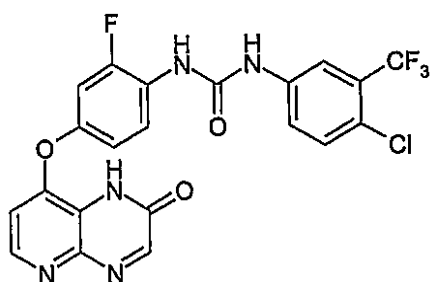
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.67 ppm (d, 1H, J=5.5 Hz, H<sub>Py</sub>), 7.08 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.34 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.40 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.51 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.17 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.23 (t, J=8.1 Hz, H<sub>arom</sub>) 8.38 (d, J=5.5 Hz, H<sub>Py</sub>), 8.64 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 9.20 (s, 1H, NH), 9.35 (s, 1H, NH), 12.91 (br s, 1H, NHAr); <sup>19</sup>F NMR (470 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): =-60.8, -124.0, 125.2 ppm; LC-MS (m/z): 478.1 (M+H, 100), rt=5.04 min; HRMS (3.38 min): m/z C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]の計算: 478.09331; 実測: 478.09355。

【0671】

(合成87)

1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリド[2, 3 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ)フェニル)尿素 (AA - 048)

【化142】



【0672】

方法F2を8 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ)ピリド[2, 3 - b]ピラジン - 2 (1H) - オン及び3 - トリフルオロメチル - 4 - クロロ - フェニルイソシアナートで利用して表題の化合物をベージュ色の粉末として得た。収量: 60 mg (79%)。

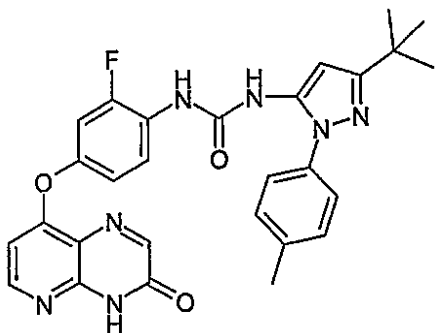
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.93 ppm (d, J=5.5 Hz, 1H, H<sub>Py</sub>), 7.08 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.30 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.64 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.12 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.37 (d, J=5.5 Hz, 1H, H<sub>Py</sub>), 8.41 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.78 (s, 1H, NH), 9.57 (s, 1H, NH), 12.58 (br s, 1H, NHAr); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 116.5, 108.6 110.4, ppm (d, J<sub>FC</sub>=23 Hz), 154.9 (br), 116.6 (d, J<sub>FC</sub>=6 Hz), 121.7, 122.6, 123.0, 123.5, 123.8, 124.6 (d, J<sub>FC</sub>=11 Hz), 125.3, 126.0, 126.8 (qu, J<sub>FC</sub>=30 Hz), 128.5, 132.1, 139.1, 144.4 (br), 145.3, 148.9 (d, J<sub>FC</sub>=10 Hz), 152.2, 152.8 (d, J<sub>FC</sub>=248 Hz); <sup>19</sup>F NMR (470 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): =-61.5, -125.0 ppm; LC-MS (m/z): 494.1 (M+H, 100), rt=4.89 min; HRMS (3.38 min): m/z C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]の計算: 478.09331; 実測: 478.09355。

【0673】

(合成88)

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド[3, 2 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ)フェニル)尿素 (AA - 018)

## 【化143】



## 【0674】

方法F2を8-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン及び3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-p-トリル-1H-ピラゾールで利用して表題の化合物を白からはずれた色の固形物として得た。収量：35mg(42%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.28 ppm (s, 9H, tert-Bu), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.39 (s, 1H, H<sub>Py</sub>), 6.66 (d, J=5.6 Hz, 1H, H<sub>Py</sub>rH), 7.41-7.29 (m, 5H, H<sub>arom</sub>), 7.06 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.21-8.17 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.38 (d, J=5.6 Hz, 1H, H<sub>Py</sub>), 8.79 (s, 1H, NH), 9.00 (s, 1H, NH), 12.93 (br s, 1H, NH<sub>arom</sub>); <sup>19</sup>F NMR (470 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : = -125.2 ppm;

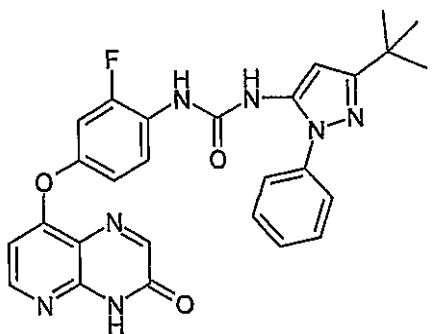
LC-MS (m/z): 528.1 (M+H, 100), rt=5.07 min; HRMS (6.12 min): m/z C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>7</sub>NaO<sub>3</sub> [M+Na<sup>+</sup>]の計算：514.09090; 実測：514.09051。

## 【0675】

(合成89)

1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素(AA-019)

## 【化144】



## 【0676】

方法F2を8-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン及び3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-フェニル-1H-ピラゾールで利用して表題の化合物を得た。

収量：50mg(60%)のクリーム色の固形物。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.28 ppm (s, 9H, tert-Bu), 6.40 (s, 1H, H<sub>pyr</sub>), 6.66 (d, J=5.6 Hz, 1H, H<sub>py</sub>), 7.04 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.29 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.42 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.55-7.53 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 8.17-8.16 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.37 (d, J=5.6 Hz, 1H, H<sub>py</sub>), 8.83 (s, 1H, NH), 8.98 (s, 1H, NH), 12.90 (br s, 1H, NHAr); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 30.2, 32.0, 95.1, 106.5, 108.5 (d, J<sub>FC</sub>=22 Hz), 116.4 (d, J<sub>FC</sub>=3 Hz), 118.4, 121.8, 124.4, 124.9 (d, J<sub>FC</sub>=12 Hz), 127.4, 129.3, 136.9, 138.4, 145.5, 148.6 (d, J<sub>FC</sub>=10 Hz), 151.2, 151.3, 152.2, 152.3 (d, J<sub>FC</sub>=24.5 Hz), 153.3, 156.4, 160.5, 160.8, 171.2; <sup>19</sup>F NMR (470 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): = -125.

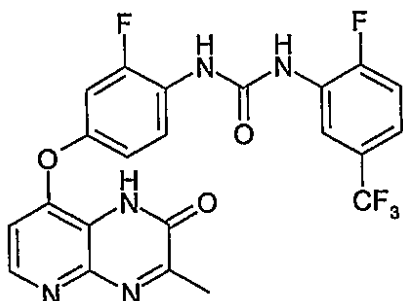
2 ppm; LC-MS (m/z): 514.2 (M+H, 100), rt=4.93 min; HRMS (5.95 min): m/z C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]の計算: 514.19974; 実測: 514.19964。

【0677】

(合成90)

1 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリド [3, 2 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (AA - 049)

【化145】



10

【0678】

方法F2を8 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 3 - メチルピリド [3, 2 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン及び2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで利用して表題の化合物を得た (収率 = 85%)。

20

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 2.49 ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 6.89 (d, 1H, J=5.6 Hz, H<sub>py</sub>), 7.08 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.32 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.41 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.53 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.23 (t, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.33 (d, J=5.6 Hz, 1H, H<sub>py</sub>), 8.64 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 9.19 (s, 1H, NH), 9.35 (s, 1H, NH), 12.42 (br s, 1H, NH<sub>arom</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 28.0, 79.4, 106.8, 109.0, 116.0, 118.5, 123.9, 125.8, 145.6, 150.5, 151.2, 152.2, 153.1, 156.4, 160.3; <sup>19</sup>F NMR (470 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): = -60.7, -124.0, -125.3 ppm; LC-MS (m/z): 492.1 (M+H, 100), rt=4.98 min; HRMS (6.04 min): m/z C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>3</sub> [M+Na<sup>+</sup>]の計算: 514.09090; 実測: 514.09051。

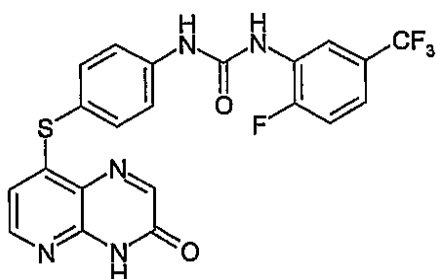
【0679】

(合成91)

1 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (4 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イルチオ) フェニル) 尿素 (AA - 027)

30

【化146】



40

【0680】

方法F2を8 - (4 - アミノフェニルチオ) ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3 (4H) - オン (36.7 mg, 136 μmol) 及び2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナート (22.5 μL, 156 μmol) で利用して表題の化合物を得た。収量: 53 mg (82%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.40 (d, J=5.3, 1H, H<sub>py</sub>), 7.43 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.52 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.60 (d, J=8.3, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.70 (d, J=8.3, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.20-8.22 (m, 2H, H<sub>py</sub>), 8.62 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 9.03 (d, <sup>4</sup>J<sub>FH</sub>=2.6, 1H, NH), 9.53 (s

50



, 1H, NH), 12.87 (br s, 1H, NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 114.6, 116.2 (d,  $J_{\text{FC}}=21.1$ ), 116.8 (m), 119.6, 119.7, 122.8, 123.0, 125.1 (d,  $J_{\text{FC}}=40$ ), 125.4 (m), 128.4 (d,  $J_{\text{FC}}=11.1$ ), 136.9, 141.2, 143.4, 150.0, 151.0, 152.0, 152.4, 153.6 (d,  $J_{\text{FC}}=21.1$ ), 156.8; LC-MS (m/z): 476.0 (M+H, 100), rt=5.42 min; HRMS (6.53 min): m/z  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  [M+H $^+$ ]の計算: 476.07988; 実測: 476.07980。

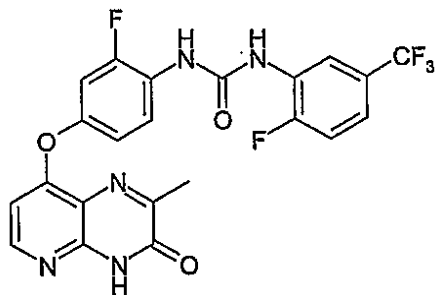
## 【0681】

(合成92)

1 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (AA - 028)

10

## 【化147】



## 【0682】

20

方法F2を2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナート及び8 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 2 - メチルピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3 (4H) - オンで利用して表題の化合物を得た (収率81%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.60 (d,  $J=5.4$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 7.07 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.33 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.41 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.51 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.24 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.29 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.64 (d,  $J=5.4$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 9.20 (s, 1H, NH), 9.35 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ ): =160.3, 156.4, 153.1, 152.2, 151.2, 150.5, 145.6, 125.8, 123.9, 118.5, 116.0, 109.0, 106.8, 79.4, 28.0 ppm;  $^{19}\text{F NMR}$  (470 MHz, DMSO- $d_6$ ): =-60.7, -124.0, -125.3 ppm; LC-MS (m/z): 492.1 (M+H, 100), 5.17 min; HRMS (7.15 min): m/z  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$  [M+H $^+$ ]の計算: 492.10896; 実測: 492.10843。

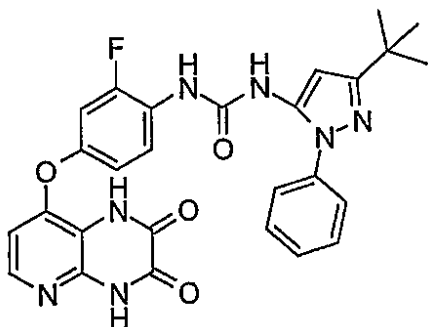
30

## 【0683】

(合成93)

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (2, 3 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [3, 2 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) 尿素 (AA - 091)

## 【化148】



40

## 【0684】

方法F2を8 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) ピリド [3, 2 - b] ピラジン - 2, 3 (1H, 4H) - ジオン (50 mg、173  $\mu\text{mol}$ ) 及び3 - tert - ブチル - 5 - イソシアナト - 1 - フェニル - 1H - ピラゾールの溶液 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中61

50

mM溶液の5.7 mL、347 μmol)で利用して表題の化合物を白色の固形物として得た。収量：65 mg (71%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, tert-Bu), 6.38 (s, 1H, pyrazole H), 6.57 (d, 1H, J=5.3, H<sub>py</sub>), 7.00 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.22 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.42 (m, 1H, J=8.3, H<sub>arom</sub>), 7.54 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 7.96 (d, 1H, J=5.3, H<sub>py</sub>), 8.11 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 9.05 (s, 1H, NH), 9.10 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 11.91 (br s, 1H, NH), 12.40 (br s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J(Hz): 30.2, 32.0, 95.7, 108.2 (d, J<sub>FC</sub>=2.4), 112.5, 116.1, 121.8, 124.3, 124.6 (d, J<sub>FC</sub>=10.7), 127.3, 129.2, 136.9, 138.5, 140.6, 143.2, 148.7 (d, J<sub>FC</sub>=9.8), 150.3, 151.6, 152.3 (d, J<sub>FC</sub>=245), 154.8, 156.0, 160.8; <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm): -124.4; LC-MS (m/z): 531.1 (M+H, 100), rt=2.54 min; HRMS (3.07 min): m/z C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]の計算：530.19466; 実測：530.19433。

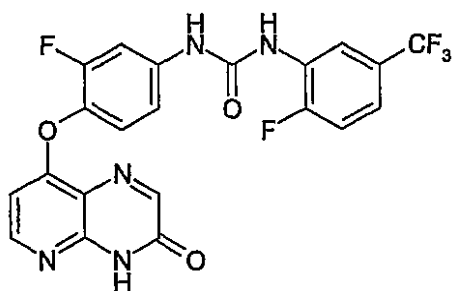
10

## 【0685】

(合成94)

1-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(AA-086)

## 【化149】



20

## 【0686】

8-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン(50 mg、0.18 mmol)で方法F2を利用して、表題の化合物(42 mg、49%)を茶色の粉末として得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.60 (d, 1H, H<sub>py</sub>, J=5.7 Hz), 7.27-7.30 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.44-7.49 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.53-7.57 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.81 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=12.9 Hz, J=2.3 Hz), 8.24 (s, 1H, NH or CH), 8.39 (d, 1H, H<sub>py</sub>, J=5.7 Hz), 8.63 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.4 Hz and J=2.0 Hz), 9.04 (s, 1H, NH or CH), 9.54 (s, 1H, NH or CH), 13.00 (s, 1H, NH)。

<sup>19</sup>F-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): -60.06, -123.20, -128.06。LC-MS (m/z): 478 (M+H, 100), rt=2.65min。HRMS (EI): m/z (M+H, 100) C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>の計算：478.0933; 実測：478.0929。

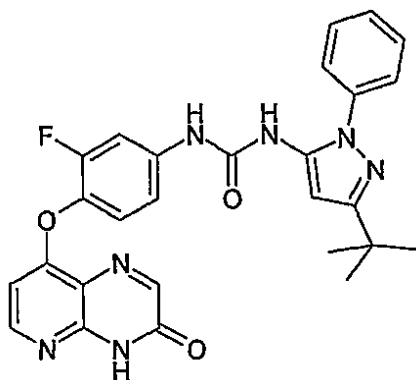
## 【0687】

(合成95)

1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素(AA-087)

40

## 【化150】



10

## 【0688】

8-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン(50mg、0.18mmol)で方法F2を利用して、表題の化合物(26mg、28%)を茶色の粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.32 (s, 9H, tert-Bu), 6.43 (s, 1H, CH), 6.58 (d, 1H,  $H_{\text{py}}$ , J=5.5 Hz), 7.21-7.25 (m, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.37 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J=9.0 Hz), 7.43-7.48 (m, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.56-7.59 (m, 4H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.74 (dd, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J=13.2 Hz, J=2.0 Hz), 8.23 (s, 1H, NH or CH), 8.38 (d, 1H,  $H_{\text{py}}$ , J=5.3 Hz), 8.57 (s, 1H, NH or CH), 9.41 (s, 1H, NH or CH), 12.99 (s, 1H, NH).  $^{19}\text{F-NMR}$  ( , ppm, DMSO- $d_6$ ): -128.21. LC-MS (m/z): 514 (M+H, 100), rt=2.61min. HRMS (EI): m/z (M+H, 100)  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}_3$  の計算: 514.1997; 実測: 514.2001.

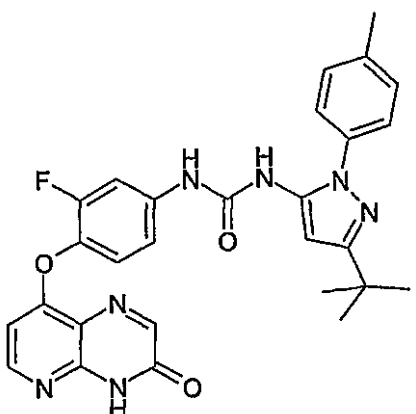
20

## 【0689】

(合成96)

1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素(AA-088)

## 【化151】



30

## 【0690】

8-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン(50mg、0.18mmol)で方法F2を利用して、表題の化合物(26mg、27%)を茶色の粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.32 (s, 9H, tert-Bu), 2.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.41 (s, 1H, CH), 6.58 (d, 1H,  $H_{\text{py}}$ , J=5.7 Hz), 7.21-7.24 (m, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.35-7.40 (m, 3H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.42-7.45 (m, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.74 (dd, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J=13.2 Hz, J=.2 Hz), 8.23 (s, 1H, NH or CH), 8.38 (d, 1H,  $H_{\text{py}}$ , J=5.7 Hz), 8.51 (s, 1H, NH or CH), 9.41 (s, 1H, NH or CH), 12.99 (s, 1H, NH).  $^{19}\text{F-NMR}$  ( , ppm, DMSO- $d_6$ ): -128.21. LC-MS (m/z): 528 (M+H, 100), rt=2.67min. HRMS (EI): m/z (M+H, 100)  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{O}_3$  の計算: 528.2153; 実測: 528.2156.

40

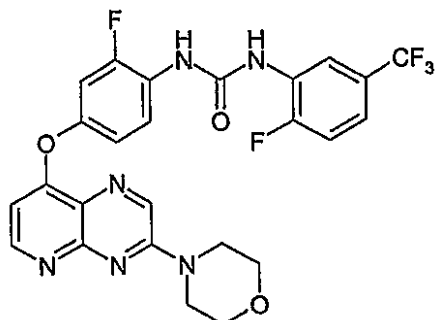
50

## 【 0 6 9 1 】

(合成 97)

1 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - モルホリノピリド [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (AA - 054)

## 【 化 1 5 2 】



10

## 【 0 6 9 2 】

方法 F3 : 2 - フルオロ - 4 - (3 - モルホリノピリド [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) アニリン (29 mg、85 μmol) を乾燥 THF (5 mL) に溶解させて、淡黄色の溶液を得た。2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナート (25 μL、170 μmol) をこの溶液に加え、3 時間後、すべての揮発分を蒸発させた。得られた黄色の油状物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解させ、シリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製した。EtOAc で溶離して、その生成物を黄色のバンドとして得た。収量 : 44 mg (96%)。

20

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 3.76 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3.84 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 6.70 (d, 1H, J=5.3, H<sub>Py</sub>), 7.04 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.30 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.41 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.51 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.21 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.62-8.65 (m, 2H, H<sub>arom</sub> + H<sub>Py</sub>), 8.84 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 9.18 (s, 1H, NH), 9.35 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 44.4, 65.9, 105.9, 108.3 (d, J<sub>FC</sub>=22.3), 116.1 (d, J<sub>FC</sub>=20.7), 116.3, 116.6, 119.5, 122.6, 122.8, 124.2 (d, J<sub>FC</sub>=10.7), 125.0, 125.4 (m), 128.5 (d, J<sub>FC</sub>=11.4), 136.3, 149.6 (d, J<sub>FC</sub>=10.4), 152.1 (d, J<sub>FC</sub>=16.4), 152.4 (d, J<sub>FC</sub>=245), 153.4 (d, J<sub>FC</sub>=248), 153.7, 153.9, 160.3; <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm): -60.7, -124.0, -125.3; LC-MS (m/z): 547.0 (M+H, 100), rt=4.35 min; HRMS (6.65 min): m/z C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>] の計算 : 547.15116; 実測 : 547.15163。

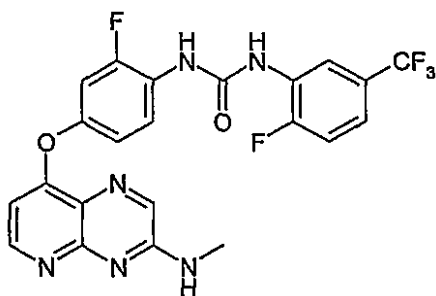
30

## 【 0 6 9 3 】

(合成 98)

1 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (メチルアミノ) ピリド [3, 2 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (AA - 055)

## 【 化 1 5 3 】



40

## 【 0 6 9 4 】

方法 F2 を 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアナート及び 8 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - N - メチルピリド [3, 2 - b] ピラジン

50

- 3 - アミンで利用して表題の化合物を白色の固形物として得た。収量：56 mg (80%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.95 (d, J=4.6, 3H,  $\text{NHCH}_3$ ), 6.61 (d, J=5.4, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 7.03 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.28 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.40 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.50 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.03 (br q, J=4.6, 1H,  $\text{NH}_{\text{Me}}$ ), 8.20 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.31 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.54 (d, J=5.4, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 8.64 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 9.17 (s, 1H, NH), 9.34 (s, 1H, NH);

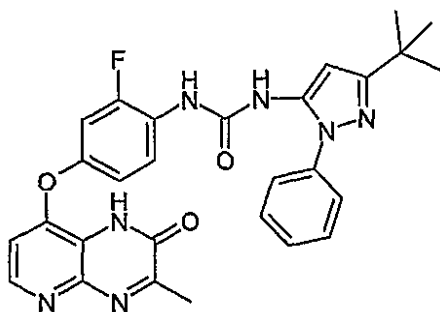
$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 27.1, 105.3, 108.3 (d,  $J_{\text{FC}}=22.3$ ), 116.1 (d,  $J_{\text{FC}}=20.5$ ), 116.3 (d,  $J_{\text{FC}}=2.6$ ), 116.6 (m), 119.4 (m), 122.0 (d,  $J_{\text{FC}}=2.3$ ), 122.8, 125.0, 125.4 (m), 128.5 (d,  $J_{\text{FC}}=11.4$ ), 139.6 (br), 149.6 (d,  $J_{\text{FC}}=10.3$ ), 152.0, 152.4 (d,  $J_{\text{FC}}=245$ ), 152.8, 153.4, 153.4 (d,  $J_{\text{FC}}=248$ ), 155.3, 160.4;  $^{19}\text{F-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm): -60.8, -124.0, -125.3; LC-MS (m/z): LC-MS: m/z 491.0 (M+H, 100), rt=1.87 min; HRMS (6.65 min): m/z  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3$  [M+H $^+$ ]の計算: 547.15116; 実測: 547.15163。

【0695】

(合成99)

1 - (3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) - 3 - (2-フルオロ-4-(3-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素 (AA-041)

【化154】



【0696】

方法F3を3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-フェニル-1H-ピラゾール及び8-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-3-メチルピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンで利用した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, tert-Bu), 2.49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.85 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 6.85 (d, 1H, J=5.6 Hz,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 7.04 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.27 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.43 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.54 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.15 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.31 (d, J=5.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 8.83 (s, 1H, NH), 8.99 (s, 1H, NH), 12.40 (br s, 1H, NHAr);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 21.0, 108.5 (d,  $J_{\text{FC}}=21$ ), 109.7, 116.1 (d,  $J_{\text{FC}}=6$ ), 116.6 (m), 119.5 (br), 121.8 (m), 122.8, 124.5 (d,  $J_{\text{FC}}=10.8$ ), 125.0, 125.4 (m), 128.1, 128.5 (d,  $J_{\text{FC}}=11.4$ ), 143.9, 145.0, 148.8 (d,  $J_{\text{FC}}=10.4$ ), 151.3, 152.0, 152.3 (d,  $J_{\text{FC}}=246$ ), 153.4 (d,  $J_{\text{FC}}=249$ ), 154.5;  $^{19}\text{F-NMR}$  (470 MHz, DMSO- $d_6$ ):

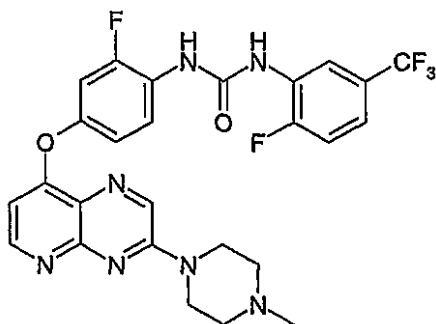
=-125.3 ppm LC-MS (m/z): 528.1 (M+H, 100), rt=4.97 min; HRMS (6.04 min): m/z  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_5\text{NaO}_3$  [M+Na $^+$ ]の計算: 514.09090; 実測: 514.09051。

【0697】

(合成100)

1 - (2-フルオロ-4-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル) - 3 - (2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (AA-056)

## 【化155】



10

## 【0698】

方法F3を2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアナート及び2-フルオロ-4-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)アニリンで利用して表題の化合物を黄色の固形物として得た。収量：30mg(64%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.48 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$ ), 3.86 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$ ), 6.68 (d,  $J=5.4$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 7.06 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.32 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.43 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.52 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.22 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.63 (d,  $J=5.4$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 8.66 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.86 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 9.19 (s, 1H, NH), 9.36 (s, 1H, NH);

20

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 43.9, 45.7, 54.2, 105.8, 108.3 (d,  $J_{\text{FC}}=22.3$ ), 116.1 (d,  $J_{\text{FC}}=21.4$ ), 116.3 (d,  $J_{\text{FC}}=2.6$ ), 116.6 (m), 119.5 (m), 122.0 (d,  $J_{\text{FC}}=2.3$ ), 122.3, 125.0, 125.4 (m), 128.5 (d,  $J_{\text{FC}}=11.4$ ), 136.4, 149.6, 149.7, 151.5, 152.4 (d,  $J_{\text{FC}}=245$ ), 153.4, 153.4 (d,  $J_{\text{FC}}=248$ ), 153.6, 153.8, 160.3;  $^{19}\text{F-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm): -60.8, -124.0, -125.3 ppm; LC-MS (m/z): 560.1 (M+H, 100), rt=3.18 min; HRMS (6.65 min): m/z  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3$  [M+H $^+$ ]の計算：547.15116; 実測：547.15163。

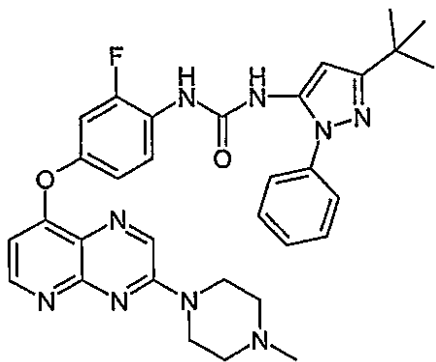
## 【0699】

(合成101)

1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素(AA-053)

30

## 【化156】



40

## 【0700】

方法F3を3-tert-ブチル-5-イソシアナート-1-フェニル-1H-ピラゾール及び2-フルオロ-4-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)アニリンで利用して表題の化合物をクリーム色をした固形物として得た。収量：44mg(77%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, tert-Bu), 2.31 (br, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.56 (br, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$ ), 3.88 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$ ), 6.41 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Pyz}}$ ), 6.

50

66 (d,  $J=5.3$ , 1H,  $H_{Py}$ ), 7.03 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.27 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.45 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.56 (m, 4H,  $H_{arom}$ ), 8.15 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.61 (d,  $J=5.3$ , 1H,  $H_{Py}$ ), 8.86 (m, 2H, NH +  $H_{arom}$ ), 9.00 (s, 1H, NH);  $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm),  $J$  (Hz): 30.2, 32.0, 43.7, 45.3, 54.0, 95.2, 105.8, 108.3 (d,  $J_{FC}=22.3$ ), 116.2 (d,  $J_{FC}=2.6$ ), 121.8 (d,  $J_{FC}=2.3$ ), 122.4, 124.4, 124.5 (d,  $J_{FC}=11.8$ ), 127.3, 129.3, 136.4, 137.0, 138.5, 149.3 (d,  $J_{FC}=10.6$ ), 151.4, 152.2, 152.4 (d,  $J_{FC}=245$ ), 153.6, 153.8, 160.3, 160.8;  $^{19}F$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm): -60.8, -124.0, -125.3 ppm; LC-MS ( $m/z$ ): 596.1 (M+H, 100),  $rt=3.10$  min; HRMS (6.65 min):  $m/z$   $C_{25}H_{19}F_5N_6O_3$  [M+H $^+$ ] の計算: 547.15116; 実測: 547.15163。

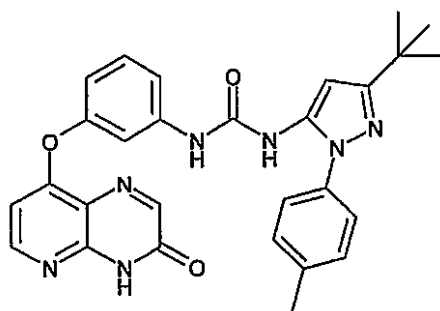
【0701】

10

(合成102)

1 - (3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル) - 3 - (3 - (3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素 (AA-006)

【化157】



20

【0702】

方法F2を8-(3-アミノフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン及び3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-p-トリル-1H-ピラゾールで利用して表題の化合物を白色の固形物(46mg、65%)として得た。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm),  $J$  (Hz): 1.26 (s, 9H, tert-Bu), 2.36 (s, 3H, Me), 6.32 (s, 1H,  $H_{arom}$ ), 6.58 (d, 1H,  $H_{Py}$ ,  $J=6.6$  Hz), 6.82 (d, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=6.8$  Hz), 7.21 (d, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=7.2$  Hz), 7.30 - 7.43 (m, 6H,  $H_{arom}$ ), 8.14 (s, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.35 (d, 1H,  $H_{Py}$ ,  $J=6.8$  Hz), 8.74 (s, 1H,  $NH_{urea}$ ), 9.30 (s, 1H,  $NH_{urea}$ ), 12.88 (s, 1H,  $NH_{lactame}$ ).  $^{13}C$ -NMR ( , ppm, DMSO- $d_6$ ): 20.55 ( $CH_3$ ), 30.17 (tert-Bu), 31.96 (tert-Bu), 95.84, 99.49, 106.47, 109.65, 113.47, 115.03, 118.50, 124.15 ( $2^\circ C$ ), 129.30, 129.57 ( $2^\circ C$ ), 130.48, 136.12, 136.59, 136.84, 141.56, 151.00, 151.72, 152.06, 154.39, 160.41, 160.50. HRMS (EI):  $m/z$  [M + H]  $C_{28}H_{27}N_7O_3$  の計算: 510.2248; 実測: 510.2253。

30

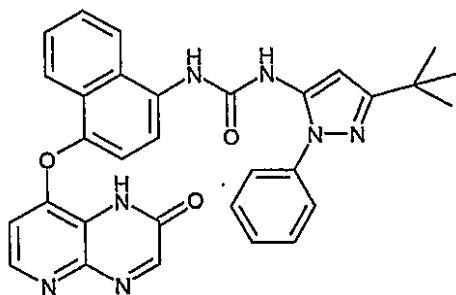
【0703】

(合成103)

1 - (3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) - 3 - (4 - (2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イル)尿素 (AA-034)

40

## 【化158】



## 【0704】

方法F2を8-(4-アミノナフタレン-1-イルオキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン及び3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-フェニル-1H-ピラゾールで利用して表題の化合物を白色の固形物(11mg、17%)として得た。

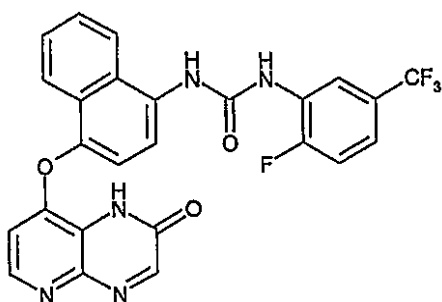
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.31 (s, 9H, tert-Bu), 6.44 (s, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 6.65 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 5.4 Hz), 7.41-7.47 (m, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.57-7.62 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.66-7.69 (m, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.93 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.4 Hz), 7.96 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.3 Hz), 8.11 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.5 Hz), 8.27 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 4.5 Hz), 8.47 (s, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 8.82 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 9.15 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 12.82 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{lactame}}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 30.17 (tert-Bu), 32.02 (tert-Bu), 95.74, 109.39, 111.11, 118.36, 121.83, 122.27, 124.24 ( $2^\circ\text{C}$ ), 126.33, 126.76, 127.24, 129.28 ( $2^\circ\text{C}$ ), 132.25, 137.19, 138.65, 144.91, 145.29, 152.31, 154.65, 160.81. HRMS (EI): m/z [M + H]  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$  の計算: 546.2248; 実測: 546.2248.

## 【0705】

(合成104)

1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(4-(2-オキシ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イル)尿素(AA-038)

## 【化159】



## 【0706】

方法F2を8-(4-アミノナフタレン-1-イルオキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン及び1-フルオロ-2-イソシアナト-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンで利用して表題の化合物を白色の固形物(65mg、98%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 6.64 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 5.3 Hz), 7.38-7.42 (m, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.53 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.9 Hz), 7.59 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 7.6 Hz), 7.70 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 7.7 Hz), 7.94 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.5 Hz), 8.07 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.4 Hz), 8.26 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 5.3 Hz), 8.28 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.6 Hz), 8.44 (s, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 8.68 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 7.2 Hz), 9.47 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 9.51 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 12.77 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{lactame}}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 109.22, 115.97, 116.14, 116.66, 116.89, 118.09, 119.27, 121.82, 122.07, 122.75, 123.01, 124.92, 125.18, 125.46, 126.29, 126.76, 126.81, 127.54, 128.70, 128.79, 1

10

20

30

40

50



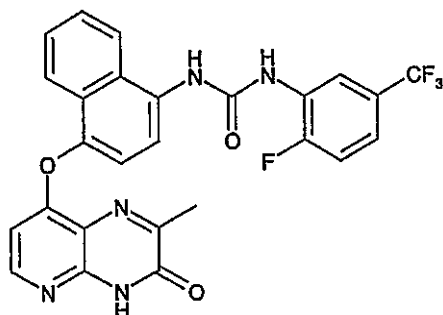
31.73. HRMS (EI):  $m/z$  [M + H]  $C_{25}H_{15}F_4N_5O_3$  の計算 : 510.1184 ; 実測 : 510.1180。

【 0 7 0 7 】

( 合成 1 0 5 )

1 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) ナフタレン - 1 - イル ) 尿素 ( A A - 0 1 4 )

【 化 1 6 0 】



10

【 0 7 0 8 】

方法 F 2 を 8 - ( 4 - アミノナフタレン - 1 - イルオキシ ) - 2 - メチルピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン及び 1 - フルオロ - 2 - イソシアナト - 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼンで利用して表題の化合物を薄桃色の固形物 ( 5 0 m g 、 6 1 % ) として得た。

20

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.54 (s, 3H, Me), 6.33 (d, 1H,  $H_{arom}$ , J= 5.7 Hz), 7.40-7.43 (m, 2H,  $H_{arom}$ ), 7.54 (t, 1H,  $H_{arom}$ , J= 8.8 Hz), 7.60 (t, 1H,  $H_{arom}$ , J= 7.5 Hz), 7.72 (t, 1H,  $H_{arom}$ , J= 8.2 Hz), 7.88 (d, 1H,  $H_{arom}$ , J= 8.4 Hz), 8.10 (d, 1H,  $H_{arom}$ , J= 8.3 Hz), 8.19 (d, 1H,  $H_{arom}$ , J= 5.3 Hz), 8.27 (d, 1H,  $H_{arom}$ , J= 8.7 Hz), 8.70 (dd, 1H,  $H_{arom}$ , J= 7.3 Hz, J= 2.0 Hz), 9.34 (s, 1H,  $NH_{urea}$ ), 9.40 (s, 1H,  $NH_{actame}$ ), 12.79 (s, 1H,  $NH_{actame}$ ).  $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 20.51 (Me), 105.50, 115.97, 116.50, 117.29, 117.98, 119.22, 121.50, 122.07, 122.72, 124.89, 125.29, 126.35, 126.87, 127.38, 128.69, 131.71, 145.11, 145.67, 150.51, 152.39, 152.55, 154.36, 156.33, 159.10, 160.59. HRMS (EI):  $m/z$  [M + H]  $C_{26}H_{17}F_4N_5O_3$  の計算 : 524.1340 ; 実測 : 524.1324。

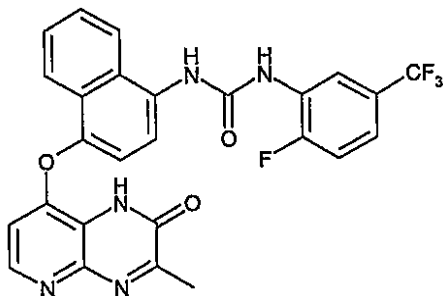
30

【 0 7 0 9 】

( 合成 1 0 6 )

1 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 4 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) ナフタレン - 1 - イル ) 尿素 ( A A - 0 3 9 )

【 化 1 6 1 】



40

【 0 7 1 0 】

方法 F 2 を 8 - ( 4 - アミノナフタレン - 1 - イルオキシ ) - 3 - メチルピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン及び 1 - フルオロ - 2 - イソシアナト - 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼンで利用して表題の化合物を薄黄色の固形物 ( 2 8 m g 、 4 2 % ) として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.52 (s, 3H, Me), 6.60 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J= 5.3 Hz), 7.39-7.41 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.51-7.54 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.60 (t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J = 7.7 Hz), 7.71 (t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J= 7.6 Hz), 7.95 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J= 8.4 Hz), 8.07 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J= 8.3 Hz), 8.22 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J= 5.3 Hz), 8.26 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J = 8.5 Hz), 8.68 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J= 6.6 Hz), 9.39 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 9.44 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 12.66 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{lactame}}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 20.97 (Me), 108.47, 115.95, 116.11, 116.58, 116.86, 117.98, 119.20, 121.86, 121.97, 122.73, 124.90, 125.32, 126.30, 126.72, 126.80, 127.06, 127.47, 128.68, 131.67, 143.93, 144.82, 145.02, 152.44, 152.61, 154.41. HRMS (EI): m/z [M + H]  $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$  の計算: 524.1340; 実測: 524.1341.

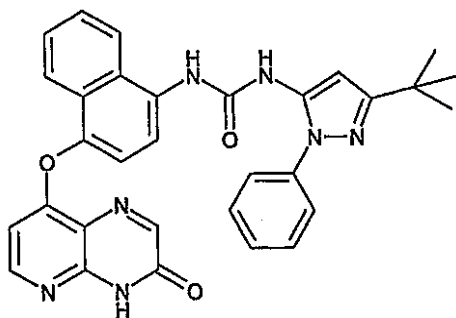
10

## 【0711】

(合成107)

1 - (3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) - 3 - (4 - (3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イル)尿素(AA-008)

## 【化162】



20

## 【0712】

方法F2を8-(4-アミノナフタレン-1-イルオキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン及び3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-フェニル-1H-ピラゾールで利用して表題の化合物を薄黄色の固形物(65mg、80%)として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.29 (s, 9H, tert-Bu), 6.39 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J= 5.7 Hz), 6.43 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.38 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J= 8.3 Hz), 7.44 (t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J= 7.0 Hz), 7.55-7.61 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.66 (t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J= 7.6 Hz), 7.85 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J= 8.4 Hz), 7.94 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J= 8.3 Hz), 8.10 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J = 8.6 Hz), 8.25 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.27 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J= 5.7 Hz), 8.80 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 9.13 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 12.94 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{lactame}}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 30.10 (tert-Bu), 31.95 (tert-Bu), 95.68, 105.78, 117.03, 118.05, 118.40, 121.32, 122.35, 124.16 ( $2^\circ\text{C}$ ), 126.22, 126.68, 126.92, 127.17, 127.71, 129.21 ( $2^\circ\text{C}$ ), 132.12, 137.12, 138.58, 145.13, 145.44, 151.12, 152.10, 152.24, 156.46, 160.74, 161.31. HRMS (EI): m/z [M + H]  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3$  の計算: 546.2248; 実測: 546.2250.

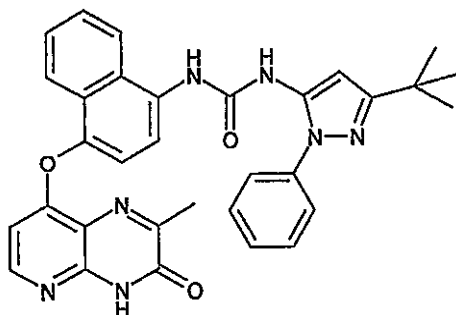
40

## 【0713】

(合成108)

1 - (3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) - 3 - (4 - (2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イル)尿素(AA-009)

## 【化163】



10

## 【0714】

方法F2を8-(4-アミノナフタレン-1-イルオキシ)-2-メチルピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン及び3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-フェニル-1H-ピラゾールで利用して表題の化合物を薄桃色の固形物(56mg、71%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.30 (s, 9H, tert-Bu), 2.48 (s, 3H, Me), 6.31 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 5.6 Hz), 6.43 (s, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.37 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.3 Hz), 7.43-7.46 (m, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.55-7.67 (m, 6H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.84 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.3 Hz), 7.95 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.3 Hz), 8.10 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.6 Hz), 8.18 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 5.6 Hz), 8.80 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 9.12 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 12.78 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{lactame}}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 20.58 ( $\text{CH}_3$ ), 30.13 (tert-Bu), 31.98 (tert-Bu), 95.63, 105.52, 117.30, 117.33, 118.37, 121.44, 122.36, 124.21 ( $2^\circ\text{C}$ ), 126.34, 126.68, 126.92, 127.21, 127.69, 129.26 ( $2^\circ\text{C}$ ), 132.14, 137.15, 138.58, 145.08, 145.64, 150.55, 152.23, 156.34, 159.15, 160.64, 160.75. HRMS (EI): m/z [M + H]  $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$ の計算: 560.2405; 実測: 560.2407.

20

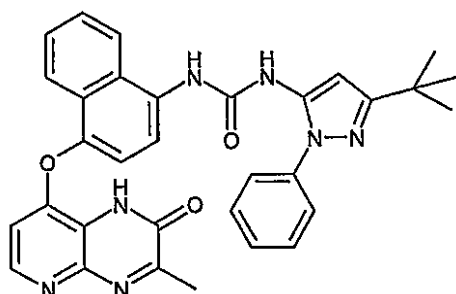
## 【0715】

(合成109)

1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(4-(3-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イル)尿素(AA-035)

30

## 【化164】



## 【0716】

方法F2を8-(4-アミノナフタレン-1-イルオキシ)-3-メチルピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン及び3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-フェニル-1H-ピラゾールで利用して表題の化合物を白色の固形物(50mg、41%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.29 (s, 9H, tert-Bu), 2.51 (3H, s, Me), 6.43 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 5.3 Hz), 6.59 (s, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.38 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.3 Hz), 7.44 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 7.3 Hz), 7.55-7.61 (m, 5H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.66 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 7.6 Hz), 7.91-7.95 (m, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ), 8.09 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.6 Hz), 8.21 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 5.4 Hz), 8.80 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 9.13 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 12.65 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{lactame}}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 20.95 ( $\text{CH}_3$ ), 30.09 (tert-Bu),

40

50

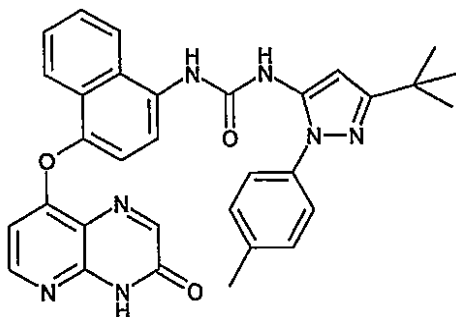
31.95 (tert-Bu), 95.66, 108.51, 116.89, 118.33, 118.81, 121.79, 122.17, 124.16 (2°C), 126.28, 126.66, 126.69, 127.17, 127.74, 129.21 (2°C), 132.04, 137.12, 138.58, 143.77, 144.88, 144.99, 152.15, 152.24, 154.54, 160.74, 164.12。HRMS (EI): m/z [M + H] C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>の計算: 560.2405; 実測: 560.2402。

【0717】

(合成110)

1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イル)尿素(AA-010)

【化165】



10

【0718】

方法F2を8-(4-アミノナフタレン-1-イルオキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン及び3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-トリル-1H-ピラゾールで利用して表題の化合物を薄黄色の固形物(80mg、70%)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.29 (s, 9H, tert-Bu), 2.40 (s, 3H, Me), 6.40 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 5.6 Hz), 6.41 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.37-7.39 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.47 (d, 2H, H<sub>arom</sub>, J= 8.1 Hz), 7.57 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.6 Hz), 7.66 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.6 Hz), 7.86 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.4 Hz), 7.97 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.3 Hz), 8.11 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.6 Hz), 8.25 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.26 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 5.7 Hz), 8.77 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.13 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 12.94 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>)。 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 20.51 (CH<sub>3</sub>), 30.11 (tert-Bu), 31.90 (tert-Bu), 95.01, 105.75, 117.02, 118.03, 118.17, 121.30, 122.30, 124.26 (2°C), 126.21, 126.62, 126.89, 127.61, 129.61 (2°C), 132.14, 136.05, 136.71, 137.09, 145.02, 145.44, 151.09, 152.08, 156.44, 160.46, 161.30。HRMS (EI): m/z [M + H] C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>の計算: 560.2405; 実測: 560.2403。

20

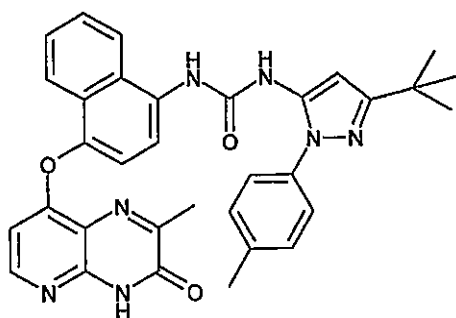
30

【0719】

(合成111)

1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(4-(2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イル)尿素(AA-011)

【化166】



40

50

## 【 0 7 2 0 】

方法 F 2 を 8 - ( 4 - アミノナフタレン - 1 - イルオキシ ) - 2 - メチルピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン及び 3 - tert - ブチル - 5 - イソシアナト - 1 - トリル - 1 H - ピラゾールで利用して表題の化合物を薄桃色の固形物 ( 6 7 m g 、 6 9 % ) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.29 (s, 9H, tert-Bu), 2.40 (s, 3H, Me), 2.48 (s, 3H, Me), 6.31 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 5.6 Hz), 6.41 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.37-7.38 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.47 (d, 2H, H<sub>arom</sub>, J= 8.3 Hz), 7.56 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.5 Hz), 7.66 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.4 Hz), 7.84 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.4 Hz), 7.97 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.3 Hz), 8.11 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.6 Hz), 8.18 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 5.6 Hz), 8.77 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.13 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 12.80 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 20.51 (2<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>), 30.11 (tert-Bu), 31.91 (tert-Bu), 95.03, 105.51, 117.21, 117.33, 118.21, 121.40, 122.30, 124.26 (2<sup>+</sup>C), 126.31, 126.60, 126.85, 127.60, 129.61 (2<sup>+</sup>C), 132.11, 136.05, 136.71, 137.09, 145.04, 145.61, 150.48, 152.09, 156.28, 159.09, 160.47, 160.60. HRMS (EI): m/z [M + H] C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> の計算 : 574.2561 ; 実測 : 574.2558.

10

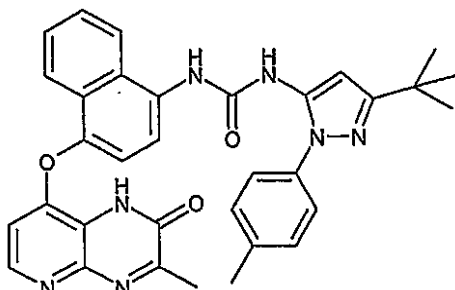
## 【 0 7 2 1 】

( 合成 1 1 2 )

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 4 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) ナフタレン - 1 - イル ) 尿素 ( A A - 0 3 6 )

20

## 【 化 1 6 7 】



30

## 【 0 7 2 2 】

方法 F 2 を 8 - ( 4 - アミノナフタレン - 1 - イルオキシ ) - 3 - メチルピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン及び 3 - tert - ブチル - 5 - イソシアナト - 1 - トリル - 1 H - ピラゾールで利用して表題の化合物を白色の固形物 ( 7 1 m g 、 4 9 % ) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.29 (s, 9H, tert-Bu), 2.40 (3H, s, Me), 2.52 (3H, s, Me), 6.41 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.59 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 5.4 Hz), 7.37-7.39 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.47 (d, 2H, H<sub>arom</sub>, J= 8.2 Hz), 7.57 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.6 Hz), 7.66 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.6 Hz), 7.92 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.4 Hz), 7.96 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.3 Hz), 8.09 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.6 Hz), 8.21 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 5.4 Hz), 8.76 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.12 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 12.65 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 20.51 (CH<sub>3</sub>), 20.93 (CH<sub>3</sub>), 30.11 (tert-Bu), 31.90 (tert-Bu), 95.00, 108.48, 116.88, 118.10, 118.75, 121.77, 122.13, 124.26 (2<sup>+</sup>C), 126.26, 126.61, 126.67, 127.61, 129.61 (2<sup>+</sup>C), 132.05, 136.04, 136.71, 137.09, 143.72, 144.88, 152.08, 154.51, 160.46, 164.11. HRMS (EI): m/z [M + H] C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> の計算 : 574.2561 ; 実測 : 574.2560.

40

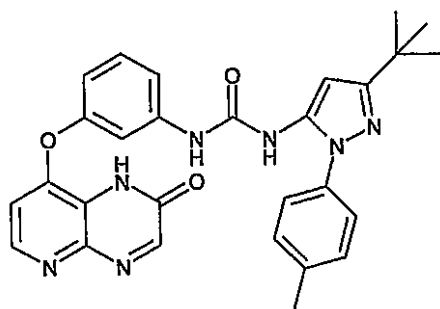
## 【 0 7 2 3 】

( 合成 1 1 3 )

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ )

50

フェニル)尿素(AA-031)  
【化168】



10

【0724】

方法F2を8-(3-アミノフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン及び3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-p-トリル-1H-ピラゾールで利用して表題の化合物を薄黄色の固形物(9mg、13%)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.26 (s, 9H, tert-Bu), 2.37 (s, 3H, Me), 6.32 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.85 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.1 Hz, J= 1.7 Hz), 6.89 (d, 1H, H<sub>py</sub>, J= 5.3 Hz), 7.19 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.2 Hz), 7.31-7.33 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.37-7.40 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.47 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.37-8.41 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 9.23 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 12.54 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 20.55 (CH<sub>3</sub>), 30.16 (tert-Bu), 31.95 (tert-Bu), 95.15, 109.72, 110.44, 113.64, 115.03, 124.32 (2°C), 129.63 (2°C), 130.46, 135.97, 136.78, 136.82, 141.30, 145.25, 151.41, 154.18, 154.65, 160.48. HRMS (EI): m/z [M + H] C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>の計算: 510.2248; 実測: 510.2250.

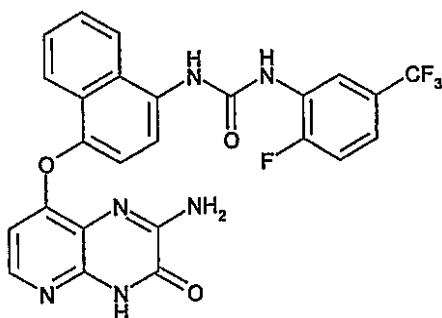
20

【0725】

(合成114)

1-(4-(2-アミノ-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(AA-015)

【化169】



30

【0726】

方法F2を2-アミノ-8-(4-アミノナフタレン-1-イルオキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン及び1-フルオロ-2-イソシアナト-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンで利用して表題の化合物を薄桃色の固形物(73mg、89%)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.32 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 5.5 Hz), 7.27 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.3 Hz), 7.40-7.42 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.54 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 9.8 Hz), 7.59 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.6 Hz), 7.70 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.1 Hz), 7.90 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 5.5 Hz), 7.93 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.3 Hz), 8.01 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.3 Hz), 8.22 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.6 Hz), 8.69 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.3 Hz, J= 1.9 Hz), 9.27 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.36 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 12.59 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d

40

50

6), (ppm), J (Hz): 106.41, 115.99, 116.14, 116.44, 118.47, 119.10, 119.36, 121.67, 121.90, 122.72, 124.89, 125.32, 126.38, 126.67, 127.61, 128.74, 130.87, 142.97, 143.57, 146.16, 151.73, 152.35, 152.68, 154.32, 157.17. HRMS (EI): m/z [M + H] C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> の計算: 525.1293; 実測: 525.1292.

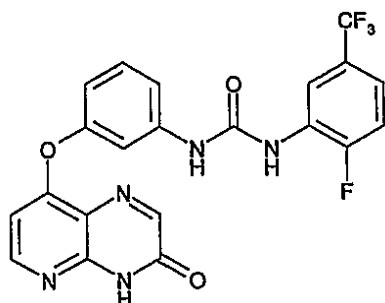
【0727】

(合成115)

1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素(AA-007)

【化170】

10



【0728】

方法F2を8-(3-アミノフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン及び1-フルオロ-2-イソシアナト-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンで利用して表題の化合物を白色の固形物(30mg、42%)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.61 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J= 5.6 Hz), 6.89 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.0 Hz, J= 1.9 Hz), 7.26 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.1 Hz), 7.39 - 7.53 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 8.18 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.37 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J= 5.6 Hz), 8.55 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.2 Hz), 8.99 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.44 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 12.94 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 106.41, 109.96, 113.96, 115.31, 116.00, 116.96, 118.50, 119.56, 122.74, 125.30, 128.43, 130.63, 141.05, 145.76, 151.01, 152.06, 152.68, 154.43, 154.66, 156.71, 160.53. HRMS (EI): m/z [M + H] C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> の計算: 460.1027; 実測: 460.1023.

20

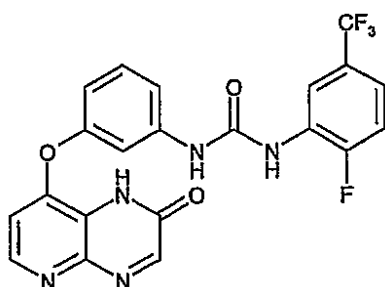
30

【0729】

(合成116)

1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素(AA-032)

【化171】



【0730】

方法F2を8-(3-アミノフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン及び1-フルオロ-2-イソシアナト-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンで利用して表題の化合物を白色の固形物(49mg、73%)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.87-6.88 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.26 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.9 Hz), 7.40 - 7.54 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 8.35 (d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J= 5.3 Hz), 8.40

40

50

(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.54 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.2 Hz), 9.05 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.52 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 12.62 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 109.88, 110.21, 113.78, 115.14, 115.92, 116.09, 116.85, 119.46, 122.66, 125.11, 128.36, 130.41, 140.91, 144.46, 145.05, 151.96, 152.32, 152.60, 154.22, 154.57, 155.06. HRMS (EI): m/z [M + H] C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>の計算: 460.1027; 実測: 460.1025.

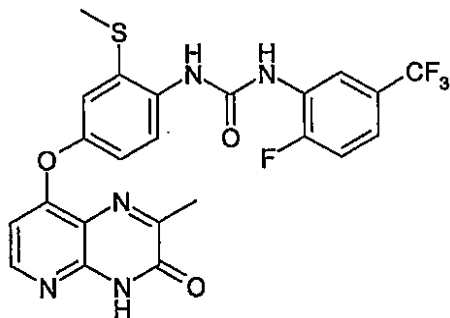
## 【0731】

(合成117)

1 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - (4 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド[2, 3 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ) - 2 - (メチルチオ)フェニル)尿素 (AA - 060)

10

## 【化172】



20

## 【0732】

方法F2を8 - (4 - アミノ - 3 - (メチルチオ)フェノキシ) - 2 - メチルピリド[2, 3 - b]ピラジン - 3(4H) - オン及び1 - フルオロ - 2 - イソシアナト - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼンで利用して、表題の化合物を白色の固形物(5 mg、12%)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): : 2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.66 (d, 1H, H<sub>py</sub>, J=5.6 Hz), 7.17 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.35 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.7 Hz), 7.42 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.17 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.8 Hz), 8.31 (m, 2H, H<sub>py</sub> + H<sub>arom</sub>), 8.83 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 9.01 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 11.59 (bs, 1H, NH). LC-MS (m/z): 520 (M+H, 100), rt=2.73min.

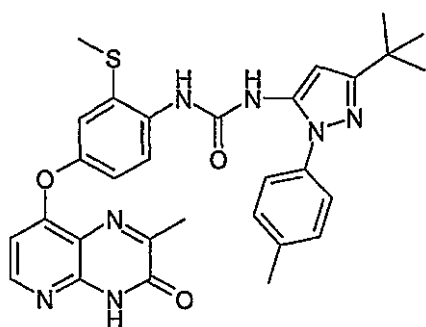
30

## 【0733】

(合成118)

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド[2, 3 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ) - 2 - (メチルチオ)フェニル)尿素 (AA - 061)

## 【化173】



40

## 【0734】

方法F2を8 - (4 - アミノ - 3 - (メチルチオ)フェノキシ) - 2 - メチルピリド[2, 3 - b]ピラジン - 3(4H) - オン及び3 - tert - ブチル - 5 - イソシアナト - 1 - トリル - 1H - ピラゾールで利用して、表題の化合物(9 mg、20%)を白色の固形物として得た。

50



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.29 (s, 9H, tert-Bu), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.44 (s, 1H, CH), 6.56 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$  J=5.6 Hz), 7.06 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.8 Hz and J=2.7 Hz), 7.23-7.27 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=2.7 Hz), 7.42 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.97 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.12 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.8 Hz), 8.22 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$  J=5.6 Hz), 8.32 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 11.28 (bs, 1H, NH). LC-MS (m/z): 570 (M+H, 100), rt=2.70min. HRMS (EI): m/z (M+H, 100)  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$  の計算: 570.2281; 実測: 570.2282。

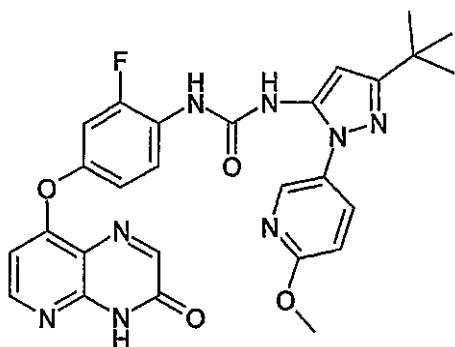
## 【0735】

(合成119)

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (AA - 062)

10

## 【化174】



20

## 【0736】

方法F2を8 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3 (4H) - オン及び5 - (3 - tert - ブチル - 5 - イソシアナト - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メトキシピリジンで利用し、表題の化合物 (6 mg, 7%) を白色の固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.77 (s, 9H, tert-Bu), 4.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.93 (s, 1H, CH), 7.15 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ , J=5.6 Hz), 7.36 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.8 Hz), 7.51 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.4 Hz), 7.59 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=11.7 Hz and J=2.6 Hz), 8.31 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.7 Hz and J=2.6 Hz), 8.58 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.68 (bs, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.75-8.82 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Py}}$  +  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 11.95 (bs, 1H, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 40.3, 42.6, 63.6, 106.0, 117.3, 118.5, 118.7, 121.4, 126.9, 129.4, 132.5, 132.6, 135.7, 140.5, 146.6, 147.8, 153.3, 156.2, 161.5, 161.7, 162.6, 166.5, 171.8, 172.2, 173.6.  $^{19}\text{F-NMR}$  (ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ): -126.99. LC-MS (m/z): 545 (M+H, 100), rt=2.58min.

30

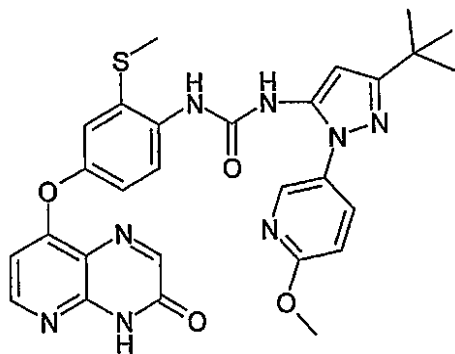
## 【0737】

(合成120)

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - (メチルチオ) - 4 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) フェニル) 尿素 (AA - 063)

40

## 【化175】



10

## 【0738】

方法F2を8-(4-アミノ-3-(メチルチオ)フェノキシ)ピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン及び5-(3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メトキシピリジンで利用し、表題の化合物(97mg、53%)を白色の粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.27 (s, 9H, tert-Bu), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 6.37 (s, 1H, CH), 6.59 (d, 1H, H<sub>py</sub>, J=5.6 Hz), 6.99 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.8 Hz), 7.03 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.8 Hz, J=2.6 Hz), 7.21 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.6 Hz), 7.74 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.8 Hz), 7.85 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.8 Hz, J=2.6 Hz), 8.18 (s, 1H, NH), 8.33 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.6 Hz), 8.35 (d, 1H, H<sub>py</sub>, J=5.6 Hz), 8.37 (s, 1H, CH), 8.98 (s, 1H, NH), 12.94 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 15.3, 30.0, 31.9, 53.5, 95.3, 106.1, 110.8, 117.7, 118.2, 119.3, 124.4, 129.6, 132.0, 133.6, 136.3, 136.6, 142.6, 145.3, 149.9, 150.9, 151.9, 152.0, 156.3, 160.7, 161.0, 162.4. LC-MS (m/z): 573 (M+H, 100), rt=2.56min.

20

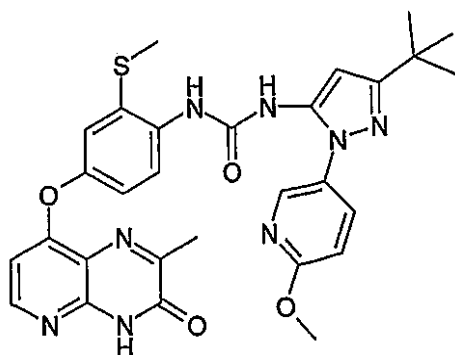
## 【0739】

(合成121)

1-(3-tert-ブチル-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(4-(2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)-2-(メチルチオ)フェニル)尿素(AA-064)

30

## 【化176】



40

## 【0740】

方法F2を8-(4-アミノ-3-(メチルチオ)フェノキシ)-2-メチルピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン及び5-(3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メトキシピリジンで利用し、表題の化合物(33mg、35%)を白色の粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.27 (s, 9H, tert-Bu), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 6.37 (s, 1H, CH), 6.53 (d, 1H, H<sub>py</sub>, J=5.6 Hz), 7.99 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.8 Hz), 7.03 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.8 Hz, J=2.6 Hz), 7.

50

21 (d, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=2.6$  Hz), 7.76 (d, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=8.8$  Hz), 7.85 (dd, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=8.8$  Hz,  $J=2.6$  Hz), 8.26 (d, 1H,  $H_{py}$ ,  $J=5.6$  Hz), 8.33 (d, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=2.6$  Hz), 8.35 (s, 1H, NH), 8.96 (s, 1H, NH), 12.76 (s, 1H, NH).  $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm),  $J$  (Hz): 15.3, 20.3, 30.0, 31.9, 53.5, 95.3, 105.8, 110.7, 117.5, 117.8, 119.4, 124.3, 129.5, 131.9, 133.5, 136.3, 137.6, 142.6, 145.5, 149.9, 150.4, 151.8, 156.2, 158.8, 159.9, 161.0, 162.3. LC-MS (m/z): 587 (M+H, 100),  $rt=2.63$ min. HRMS (EI): m/z (M+H, 100)  $C_{29}H_{30}N_8O_4S$ の計算: 587.2183; 実測: 587.2186。

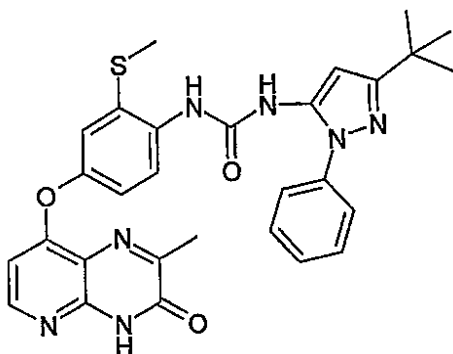
## 【 0 7 4 1 】

(合成 1 2 2)

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) - 2 - ( メチルチオ ) フェニル ) 尿素 ( A A - 0 6 5 )

10

## 【 化 1 7 7 】



20

## 【 0 7 4 2 】

方法 F 2 を 8 - ( 4 - アミノ - 3 - ( メチルチオ ) フェノキシ ) - 2 - メチルピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン及び 3 - tert - ブチル - 5 - イソシアナト - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾールで利用し、表題の化合物 ( 4 5 m g 、 5 1 % ) を白色の固形物として得た。

$^1H$ -NMR (アセトン- $d_6$ ), (ppm),  $J$  (Hz): 1.28 (s, 9H, tert-Bu), 2.43 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.44 (s, 3H,  $CH_3$ ), 6.37 (s, 1H, CH), 6.54 (d, 1H,  $H_{py}$ ,  $J=5.6$  Hz), 7.02 (dd, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=8.8$  Hz and  $J=2.6$  Hz), 7.21 (d, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=2.6$  Hz), 7.39-7.42 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.53-7.55 (m, 4H,  $H_{arom}$ ), 7.77 (d, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=8.8$  Hz), 8.27 (d, 1H,  $H_{py}$ ,  $J=5.6$  Hz), 8.37 (s, 1H, NH), 8.98 (s, 1H, NH), 12.75 (bs, 1H, NH).  $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm),  $J$  (Hz): 15.3, 20.3, 30.0, 31.9, 96.2, 105.8, 117.5, 117.8, 119.5, 123.9 (2), 124.2, 127.0, 129.1(2), 131.8, 133.6, 136.8, 138.6, 145.5, 149.8, 150.4, 152.0, 156.2, 158.8, 159.9, 160.7. LC-MS (m/z): 556 (M+H, 100),  $rt=2.66$ min. HRMS (EI): m/z (M+H, 100)  $C_{29}H_{29}N_7O_3S$ の計算: 556.2125; 実測: 556.2125。

30

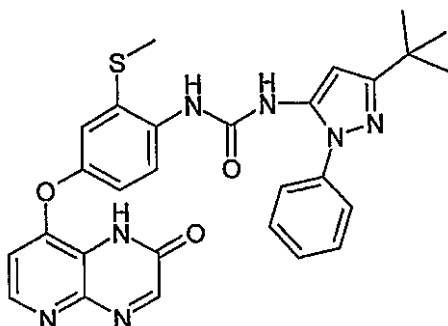
## 【 0 7 4 3 】

(合成 1 2 3)

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 2 - ( メチルチオ ) - 4 - ( 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( A A - 0 6 6 )

40

## 【化178】



## 【0744】

方法F2を8-(4-アミノ-3-(メチルチオ)フェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン及び3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-フェニル-1H-ピラゾールで利用し、表題の化合物(54mg、59%)を淡茶色の粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, tert-Bu), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.36 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, H<sub>py</sub>, J=5.3 Hz), 7.06 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.8 Hz, J=2.7 Hz), 7.24 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.7 Hz), 7.39-7.43 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.52-7.55 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 7.78 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.8 Hz), 8.36 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.38 (s, 1H, NH or CH), 8.41 (s, 1H, NH or CH), 8.98 (s, 1H, NH), 12.55 (bs, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

(ppm), J (Hz): 15.5, 30.0, 31.9, 96.2, 110.0, 117.8, 119.6, 123.9 (3), 124.1, 127.0, 129.1 (3), 131.6, 133.8, 136.8, 138.5, 144.0, 145.2, 149.7, 152.0, 154.4, 156.1, 160.7. LC-MS (m/z): 542 (M+H, 100), rt=2.52min.

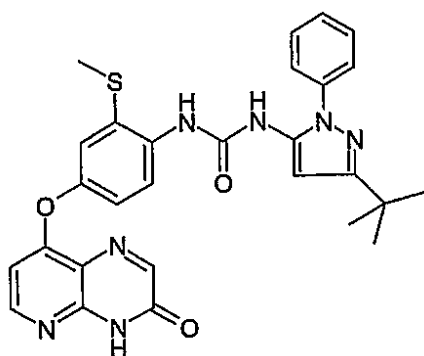
HRMS (EI): m/z (M+H, 100) C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>Sの計算: 542.1968; 実測: 542.1969.

## 【0745】

(合成124)

1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-(メチルチオ)-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素(AA-067)

## 【化179】



## 【0746】

方法F2を8-(4-アミノ-3-(メチルチオ)フェノキシ)ピリド[3,2-b]ピラジン-3(4H)-オン及び3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-フェニル-1H-ピラゾールで利用し、表題の化合物(175mg、97%)を白色の粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, tert-Bu), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.36 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=5.6 Hz), 7.03 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.8 Hz, J=2.7 Hz), 7.21 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.7 Hz), 7.39-7.43 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.53-7.54 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 7.77 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.8 Hz), 8.18 (s, 1H, NH or CH), 8.35 (d, 1H, H<sub>py</sub>, J=5.6 Hz), 8.37 (s, 1H, NH or CH), 8.98 (s, 1H, NH or CH), 12.89 (s, 1H, NH

10

20

30

40

50

。  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 15.3, 30.0(3), 31.9, 96.2, 106.1, 117.7, 118.2, 119.3, 123.9(2), 124.3, 127.0, 129.1(2), 131.8, 133.7, 136.8, 138.5, 145.3, 149.9, 150.8, 152.0(2), 156.3, 160.6, 160.7。

LC-MS (m/z): 542 (M+H, 100), rt=2.60min。 HRMS (EI): m/z (M+H, 100)  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$  の計算: 542.1968; 実測: 542.1968。

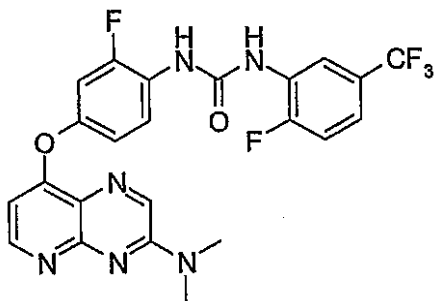
【0747】

(合成125)

1 - (4 - (3 - (ジメチルアミノ)ピリド[3, 2 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (AA - 068)

10

【化180】



【0748】

20

方法F2を8 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - N, N - ジメチルピリド[3, 2 - b]ピラジン - 3 - アミン及び1 - フルオロ - 2 - イソシアナト - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼンで利用して表題の化合物を白色の固形物として得た。収量: 40 mg (66%)。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 3.28 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.65 (d,  $J=5.3$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 7.05 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.30 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.41 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.51 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.22 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.60 (d,  $J=5.3$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 8.65 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.71 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 9.19 (s, 1H, NH), 9.36 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 27.1, 105.3, 108.3 (d,  $J_{\text{FC}}=22.3$ ), 116.1 (d,  $J_{\text{FC}}=20.5$ ), 116.3 (d,  $J_{\text{FC}}=2.6$ ), 116.6 (m), 119.4 (m), 122.0 (d,  $J_{\text{FC}}=2.3$ ), 122.8, 125.0, 125.4 (m), 128.5 (d,  $J_{\text{FC}}=11.4$ ), 139.6 (br), 149.6 (d,  $J_{\text{FC}}=10.3$ ), 152.0, 152.4 (d,  $J_{\text{FC}}=245$ ), 152.8, 153.4, 153.4 (d,  $J_{\text{FC}}=248$ ), 155.3, 160.4;  $^{19}\text{F}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm): -60.8, -124.0, -125.3; LC-MS (2.28 min): m/z 505.2 (M+H, 100); HRMS (2.80 min): m/z  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_2$  [M+H $^+$ ] の計算: 505.14059; 実測: 505.13996。

30

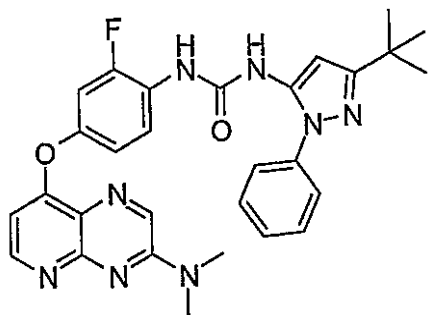
【0749】

(合成126)

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (3 - (ジメチルアミノ)ピリド[3, 2 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル)尿素 (AA - 070)

【化181】

40



【0750】

50

方法 F 2 を 8 - ( 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ ) - N , N - ジメチルピリド [ 3 , 2 - b ] ピラジン - 3 - アミン及び 3 - tert - ブチル - 5 - イソシアナト - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾールで利用し、その生成物を淡黄色の固形物として得た。収量 : 6 5 m g ( 9 0 % ) 。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.29 (s, 9H, tert-Bu), 3.28 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.41 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.62 (d, 1H,  $J=5.2$ ,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 7.02 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.26 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.44 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.55 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.14 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.59 (d, 1H,  $J=5.2$ ,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 8.71 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.87 (s, 1H, NH), 8.99 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 30.2, 32.0, 37.4, 95.2, 105.3, 108.3 (d,  $J_{\text{FC}}=22.3$ ), 116.2, 121.8, 121.9, 124.4 (d,  $J_{\text{FC}}=10.7$ ), 124.5, 127.4, 129.3, 136.0, 137.0, 138.5, 149.4 (d,  $J_{\text{FC}}=10.2$ ), 151.4, 152.4, 152.4 (d,  $J_{\text{FC}}=245$ ), 153.5, 154.2, 160.4, 160.8;  $^{19}\text{F-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm): -125.3; LC-MS (2.25 min): m/z 541.1 (M+H, 100); HRMS (2.85 min): m/z  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{FN}_8\text{NaO}_2$  [M+Na $^+$ ] の計算 : 563.22897 ; 実測 : 563.22865。

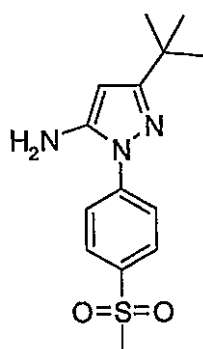
10

【 0 7 5 1 】

( 合成 1 2 7 )

3 - tert - ブチル - 1 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン

【 化 1 8 2 】



20

【 0 7 5 2 】

4 - ( メチルスルホニル ) フェニルヒドラジンヒドロクロリド ( 1 . 1 3 3 g 、 5 . 0 9 m m o l ) 及び 4 , 4 - ジメチル - 3 - オキソペンタンニトリル ( 0 . 6 9 7 g 、 5 . 5 7 m m o l ) を 1 0 0 m L R B F 中 に 秤 量 し た 。 0 . 2 M H C l / E t O H ( 4 2 m L ) を 加 え 、 こ の 懸 濁 液 を 2 7 時 間 還 流 に 加 熱 し た 。 こ の 間 に 、 す べ て の 固 形 物 は 徐 々 に 溶 解 し て 黄 色 の 溶 液 を 生 じ た 。 こ の 溶 液 を 1 M N a O H ( 水 溶 液 ) ( お よ そ 1 6 m L ) で 希 釈 し て p H 1 2 ~ 1 3 に し 、 E t O A c ( 7 0 m L ) を 加 え 、 こ の 二 相 系 を 5 分 間 激 し く 攪 拌 し た 。 有 機 層 を 単 離 し 、 乾 燥 さ せ ( M g S O  $_4$  ) 、 濾 過 し 、 濃 縮 し て 、 黄 色 の 結 晶 質 固 形 物 と し て 得 た 。 収 量 : 1 . 4 2 g ( 9 5 % ) 。

30

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.23 (s, 9H, tert-Bu), 3.22 (s, 3H, Me), 5.45 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.46 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ ), 7.90 (d, 2H,  $J=8.7$ ,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.98 (d, 2H,  $J=8.7$ ,  $\text{H}_{\text{arom}}$ );

40

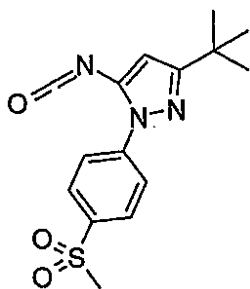
$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 30.0, 31.9, 43.7, 88.3, 121.6, 128.1, 136.7, 143.8, 148.0, 162.2; LC-MS (1.98 min): m/z 294.1 (M+H, 100)。

【 0 7 5 3 】

( 合成 1 2 8 )

3 - tert - ブチル - 5 - イソシアナト - 1 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾールの  $\text{C H}_2\text{C l}_2$  中 溶 液

## 【化183】



## 【0754】

3-tert-ブチル-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン(295mg、1.01mmol)を100mL RBF中に秤量し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)及び飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)を加えた。得られた二相系を撹拌し、0℃まで冷却させ、そうしてそのあと1.9Mホスゲン/トルエン(1.06mL、2.02mmol)で30秒かけて滴下で処理した。この混合物を10分間激しく撹拌し、その有機相を単離し、H<sub>2</sub>O(20mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、10mLまで濃縮して、表題化合物の100mM溶液を得た。IR(ν, cm<sup>-1</sup>): 2260(N=C=O)。

10

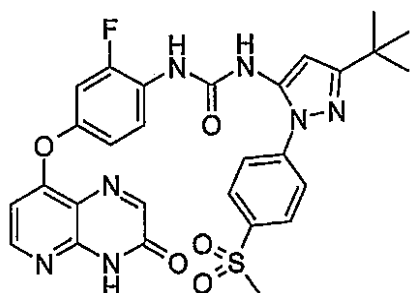
## 【0755】

(合成129)

1-(3-tert-ブチル-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素(AA-090)

20

## 【化184】



30

## 【0756】

方法F2を8-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン(56mg、0.206mmol)及び3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール0.1M CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5.8mL、0.58mmol)中溶液で利用した。Biota 25+Mカラムでのクロマトグラフィーの後、表題の化合物を、41%収率(50mg)で、黄色の固形物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.30 (s, 9H, tert-Bu), 3.27 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.46 (s, 1H, H<sub>Py</sub>), 6.65 (d, J=5.6, 1H, H<sub>PyZ</sub>), 7.05 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.30 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.85 (d, J=8.7, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.08 (d, J=8.7, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.12 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.17 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.37 (d, J=5.6, 1H, H<sub>Py</sub>), 8.97 (s, 1H, NH), 8.99 (s, 1H, NH), 12.90 (s, 1H, NH);

40

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 30.0, 32.1, 43.5, 97.0, 106.5, 108.5 (d, J<sub>FC</sub>=22.4), 116.4, 118.4, 122.0, 123.9, 124.7 (d, J<sub>FC</sub>=10.8), 128.3, 137.4, 138.7, 142.5, 145.6, 148.8 (d, J<sub>FC</sub>=10.5), 151.1, 151.5, 152.2, 152.5 (d, J<sub>FC</sub>=245), 156.6, 160.5, 162.1; <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm): -124.3; LC-MS (m/z): LC-MS 592.1 (M+H, 100), rt=2.44 min; HRMS (7.17 min): m/z C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S (M+H, 100)の計算: 461.09798; 実測: 461.09771。

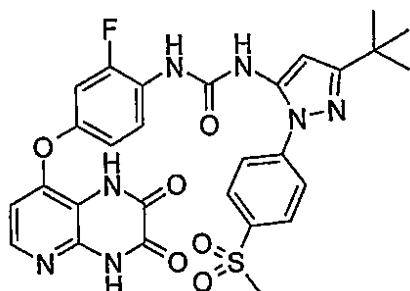
50

## 【0757】

(合成130)

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (2, 3 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [3, 2 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) 尿素 (AA - 092)

## 【化185】



10

## 【0758】

方法F2を8 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ)ピリド [3, 2 - b] ピラジン - 2, 3 (1H, 4H) - ジオン (58 mg、1.01 μmol) 及び 3 - tert - ブチル - 5 - イソシアナト - 1 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1H - ピラゾールの CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.8 mL、0.41 mmol) 中 0.06 M 溶液で利用した。表題の化合物を白色の固形物として得た。収量：30 mg (49%)。

20

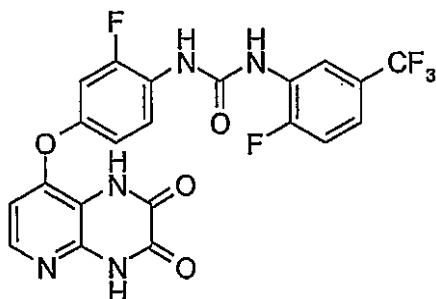
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.30 (s, 9H, tert-Bu), 3.27 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.45 (s, 1H, H<sub>Py</sub>), 6.57 (d, 1H, J=5.7, H<sub>Py</sub>), 7.00 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.22 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.85 (d, 2H, J=8.7, H<sub>arom</sub>), 7.95 (d, 1H, J=5.7, H<sub>Py</sub>), 8.07 (d, 2H, J=8.7, H<sub>arom</sub>), 8.09 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.94 (s, 1H, NH), 8.97 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 11.89 (s, 1H, NH), 12.38 (s, 1H, NH); <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm): -124.6; LC-MS (m/z): 608.1 (M+H, 100), rt=2.39 min; HRMS (3.07 min): m/z C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S [M+H<sup>+</sup>]の計算: 608.17221; 実測: 608.17142。

## 【0759】

(合成131)

1 - (4 - (2, 3 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [3, 2 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル) 尿素 (AA - 072)

## 【化186】



40

## 【0760】

方法F2を8 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ)ピリド [3, 2 - b] ピラジン - 2, 3 (1H, 4H) - ジオン及び 1 - フルオロ - 2 - イソシアナト - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼンで利用して表題の化合物をベージュ色の固形物として得た。収量：52 mg (51%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.60 (d, J=5.4, 1H, H<sub>Py</sub>), 7.04 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.27 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.41 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.52 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.98 (d, J=5.4, 1H, H<sub>Py</sub>), 8.22 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.64 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 9.19 (s, 1H, NH), 9.35 (

50



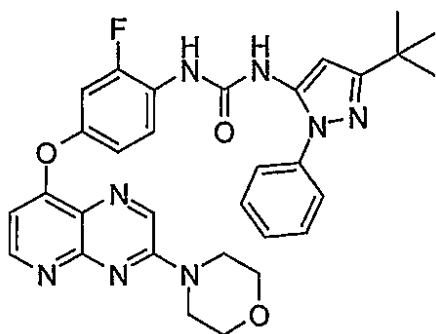
s, 1H, NH), 11.92 (s, 1H, NH), 12.40 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 106.6, 108.2 (d,  $J_{\text{FC}}=22.5$ ), 112.5, 116.0, 116.2, 116.6 (m), 119.5 (m), 120.6, 121.9 (d,  $J_{\text{FC}}=2.3$ ), 123.9 (qua,  $J_{\text{FC}}=270$ ), 124.3 (d,  $J_{\text{FC}}=10.6$ ), 125.4 (m), 128.5 (d,  $J_{\text{FC}}=11.4$ ), 140.6, 143.2, 149.0 (d,  $J_{\text{FC}}=10.4$ ), 150.2, 152.0, 152.3 (d,  $J_{\text{FC}}=245$ ), 153.4 (d,  $J_{\text{FC}}=249$ ), 154.7, 156.0;  $^{19}\text{F}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm): -60.2, -123.5, -124.9; LC-MS (m/z): 494.0 (M+H, 100), rt=2.57 min; HRMS (3.06 min): m/z  $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_5\text{NaO}_4$  [M+Na $^+$ ]の計算: 516.07017; 実測: 516.06998。

## 【0761】

(合成132)

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - モルホリノピリド[3, 2 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ)フェニル)尿素 (AA - 071)

## 【化187】



## 【0762】

2 - フルオロ - 4 - (3 - モルホリノピリド[2, 3 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ)アニリン (47 mg、138  $\mu\text{mol}$ ) の乾燥 THF (5 mL) 中溶液を 0 にある 3 - tert - ブチル - 5 - イソシアナト - 1 - フェニル - 1H - ピラゾールの溶液 (1.1 mL の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 0.25 M 溶液、275  $\mu\text{mol}$ ) で処理した。黄色の沈殿物が徐々に生成し始め、RT にて 1 時間後、ヘキサン (20 mL) を加え、その黄色の沈殿物を濾別した。これを MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 : 1) に溶解させ、シリカゲル上に蒸発させ、その生成物を 0% 20% MeOH / EtOAc の勾配で溶離して、その生成物を淡黄色の固形物として得た。

収量: 71 mg (89%)。

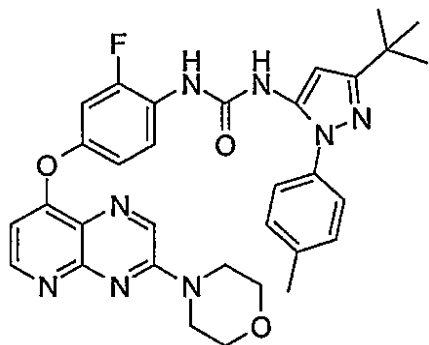
$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.30 (s, 9H, tert-Bu), 3.77 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 3.84 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 6.41 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.68 (d, 1H,  $J=5.2\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{py}}$ ), 7.02 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.27 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.44 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.55 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.15 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.63 (d, 1H,  $J=5.2$ ,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.84 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}} + \text{H}_{\text{urea}}$ ), 8.98 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{urea}}$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 30.2, 32.0, 44.4, 65.9, 95.1, 105.9, 108.3 (d,  $J_{\text{FH}}=22.3$ ), 116.3, 121.8, 122.5, 124.4 (d,  $J_{\text{FH}}=10.7$ ), 124.5, 127.4, 129.3, 136.3, 137.0, 138.3, 149.3 (d,  $J_{\text{FH}}=10.4$ ), 151.4, 152.1, 152.4 (d,  $J_{\text{FH}}=245$ ), 153.7, 153.9, 160.4, 160.8;  $^{19}\text{F}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm): -125.3; LC-MS (m/z): 583.1 (M+H, 100), rt=2.33 min; HRMS (2.88 min): m/z  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{FN}_8\text{O}_3$  [M+H $^+$ ]の計算: 583.25759; 実測: 583.25719。

## 【0763】

(合成133)

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - モルホリノピリド[3, 2 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ)フェニル)尿素 (AA - 073)

## 【化188】



10

## 【0764】

方法F2を2-フルオロ-4-(3-モルホリノピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)アニリン及び3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-フェニル-1H-ピラゾールで利用し、その生成物を淡黄色の固形物として得た。収量：97mg(90%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.29 (s, 9H, tert-Bu), 2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.77 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 3.84 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 6.40 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Pyz}}$ ), 6.67 (d, 1H,  $J=5.3$ ,  $\text{p}_{\text{y}}\text{rH}$ ), 7.03 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.27 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.35 (d, 2H,  $J=8.3$ ,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.41 (d, 2H,  $J=8.3$ ,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.17 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.62 (d, 1H,  $J=5.3$ ,  $\text{H}_{\text{p}}\text{y}$ ), 8.80 (s, 1H, NH), 8.84 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 9.00 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 20.6, 30.2, 32.0, 44.4, 65.9, 94.6, 105.8, 108.3 (d,  $J_{\text{FC}}=22.4$ ), 116.2, 121.7, 122.5, 124.5, 124.6 (d,  $J_{\text{FC}}=10.7$ ), 129.7, 135.9, 136.3, 136.9 (d,  $J_{\text{FC}}=5.7$ ), 149.2 (d,  $J_{\text{FC}}=10.4$ ), 151.3, 152.1, 152.3 (d,  $J_{\text{FC}}=245$ ), 153.7, 153.9, 160.4, 160.8;  $^{19}\text{F-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm): -124.8; LC-MS (m/z): 597.2 (M+H, 100),  $\text{rt}=2.43$  min; HRMS (3.01 min): m/z  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{FN}_8\text{O}_3$  [M+H $^+$ ]の計算：597.27324; 実測：597.27289。

20

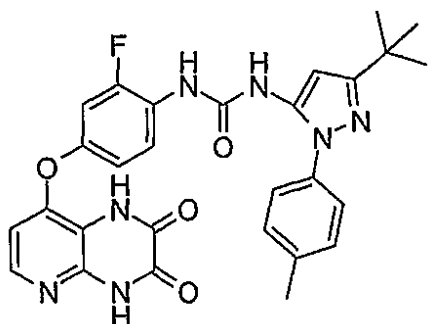
## 【0765】

(合成134)

1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(4-(2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)尿素(AA-074)

30

## 【化189】



40

## 【0766】

方法F2を8-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリド[3,2-b]ピラジン-2,3(1H,4H)-ジオン及び3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-p-トリル-1H-ピラゾールで利用して表題の化合物を白色の固形物として得た。収量：33mg(44%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, tert-Bu), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.37 (s, 1H,  $\text{p}_{\text{y}}\text{razoleH}$ ), 6.53 (d, 1H,  $J=5.3$ ,  $\text{H}_{\text{p}}\text{y}$ ), 6.91 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.08 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.29 (d, 2H,  $J=8.3$ ,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.38 (d, 2H,  $J=8.3$ ,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.90 (d, 1H,

50

J=5.3, H<sub>Py</sub>), 8.07 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 9.14 (br s, 1H, NH), 9.24 (br s, 1H, H<sub>arom</sub>), 12.00 (br s, 2H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 20.6, 30.2, 32.0, 94.8, 106.6, 107.8 (d, J<sub>FC</sub>=22.4), 115.8, 122.2, 124.3 (d, J<sub>FC</sub>=10.7), 129.5, 136.0, 136.7, 137.2, 141.1, 142.3 (br), 149.2 (d, J<sub>FC</sub>=9.8), 150.7, 151.5, 151.6, 152.3 (d, J<sub>FC</sub>=245), 153.5, 156.3 (br), 156.4, 160.5; <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm): -124.4; LC-MS (m/z): 544.0 (M+H, 100), rt=2.62 min;

HRMS (3.01 min): m/z C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]の計算: 544.21031; 実測: 544.21063。

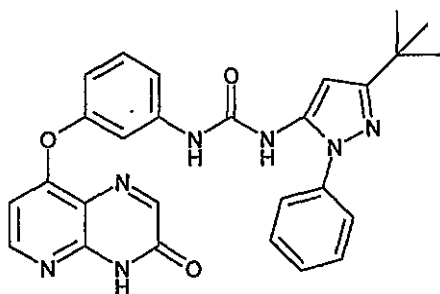
【0767】

(合成135)

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド[2, 3 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ)フェニル)尿素 (AA - 075)

10

【化190】



20

【0768】

方法F2を8 - (3 - アミノフェノキシ)ピリド[2, 3 - b]ピラジン - 3 (4H) - オン及び3 - tert - ブチル - 5 - イソシアナト - 1 - フェニル - 1H - ピラゾールで利用して表題の化合物を薄黄色の固形物 (97 mg, 62%) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.27 (s, 9H, tert-Bu), 6.35 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.61 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J= 5.6 Hz), 6.84 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 1.8 Hz, J= 8.0 Hz), 7.20 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 1.2 Hz, J= 8.1 Hz), 7.36 - 7.42 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.44 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 2.1 Hz), 7.52 - 7.53 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 8.18 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.36 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J= 5.6 Hz), 8.44 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.23 (s, 1H, NH<sub>actame</sub>), 12.89 (s, 1H, NH<sub>actame</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 30.04 (tert-Bu), 31.89 (tert-Bu), 95.63, 106.54, 109.58, 113.54, 114.96, 118.38, 124.14 (2°C), 127.13, 129.14 (2°C), 130.46, 136.76, 138.40, 141.25, 145.42, 151.05, 151.42, 152.01, 154.34, 156.35, 160.40, 160.65。

30

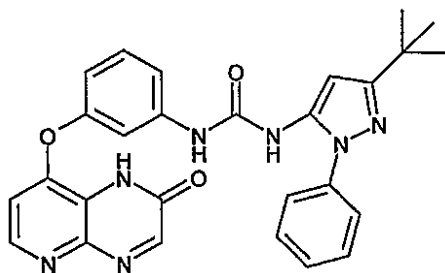
【0769】

(合成136)

1 - (3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリド[2, 3 - b]ピラジン - 8 - イルオキシ)フェニル)尿素 (AA - 076)

【化191】

40



【0770】

方法F2を8 - (3 - アミノフェノキシ)ピリド[2, 3 - b]ピラジン - 2 (1H)

50

-オン及び3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-フェニル-1H-ピラゾールで利用して表題の化合物を黄色の固形物(57mg、29%)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.27 (s, 9H, tert-Bu), 6.35 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.85 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.1 Hz, J= 1.9 Hz), 6.88 (d, 1H, H<sub>py</sub>, J= 5.3 Hz), 7.20 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.2 Hz, J= 1.2 Hz), 7.37-7.42 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.47 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 2.0 Hz), 7.52 - 7.53 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 8.35-8.43 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 9.23 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 12.54 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>)。 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 30.04 (tert-Bu), 31.90 (tert-Bu), 105.11, 106.87, 109.67, 110.38, 111.17, 113.58, 115.00, 119.52, 124.14 (2°C), 127.35, 129.14 (2°C), 130.38, 136.77, 138.41, 141.21, 145.22, 151.42, 154.09, 154.55, 155.88, 160.66。

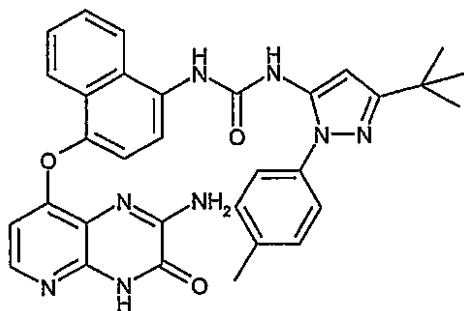
10

## 【0771】

(合成137)

1-(4-(2-アミノ-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イル)-3-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(AA-077)

## 【化192】



20

## 【0772】

方法F2を2-アミノ-8-(4-アミノナフタレン-1-イルオキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン及び3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-トリル-1H-ピラゾールで利用して表題の化合物をベージュ色の固形物(46mg、51%)として得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, tert-Bu), 2.40 (s, 3H, Me), 6.30 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 5.5 Hz), 6.39 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.22 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.3 Hz), 7.37 (d, 2H, H<sub>arom</sub>, J= 8.2 Hz), 7.46 (d, 2H, H<sub>arom</sub>, J= 8.3 Hz), 7.56 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.5 Hz), 7.63 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.0 Hz), 7.86-7.91 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 8.06 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.5 Hz), 8.72 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.05 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 12.58 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>)。 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 20.50 (CH<sub>3</sub>), 30.11 (tert-Bu), 31.90 (tert-Bu), 95.11, 106.44, 116.08, 118.75, 119.35, 121.56, 122.26, 124.22 (2°C), 126.33, 126.49, 126.55, 127.85, 129.58 (2°C), 131.26, 136.07, 136.67, 137.12, 142.95, 143.56, 146.12, 151.71, 152.21, 152.72, 157.14, 160.43。 HRMS (EI): m/z [M + H] C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>の計算: 575.2514; 実測: 575.2519。

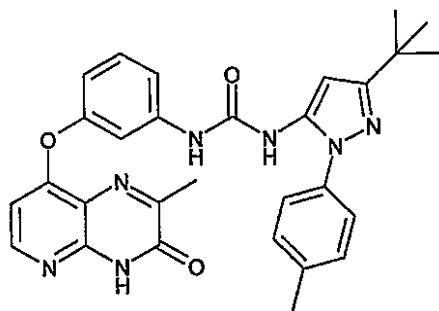
40

## 【0773】

(合成138)

1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素(AA-078)

## 【化193】



10

## 【0774】

方法F2を8-(3-アミノフェノキシ)-2-メチルピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン及び3-tert-ブチル-5-イソシアナト-1-p-トリル-1H-ピラゾールで利用して表題の化合物を白色の固形物(89mg、57%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.26 (s, 9H, tert-Bu), 2.36 (s, 3H, Me), 2.42 (s, 3H, Me), 6.32 (s, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 6.55 (d, 1H,  $H_{\text{Py}}$ , J= 6.6 Hz), 6.83 (dd, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 2.2 Hz, J= 8.1 Hz), 7.21 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 7.9 Hz), 7.31 (d, 2H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.3 Hz), 7.36 (s, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.37 (d, 2H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.3 Hz), 7.44 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 2.1 Hz), 8.27 (d, 1H,  $H_{\text{Py}}$ , J= 6.8 Hz), 8.48 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 9.30 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 12.75 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{lactame}}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 20.42 ( $\text{CH}_3$ ), 20.46 ( $\text{CH}_3$ ), 30.08 (tert-Bu), 31.87 (tert-Bu), 95.67, 106.19, 109.72, 113.56, 114.91, 117.74, 124.08 ( $2^\circ\text{C}$ ), 129.49 ( $2^\circ\text{C}$ ), 130.38, 136.03, 136.51, 136.76, 141.44, 145.71, 150.40, 151.61, 154.30, 156.32, 158.98, 159.67, 160.33。HRMS (EI): m/z [M + H]  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$  の計算: 524.2405; 実測: 524.2409。

20

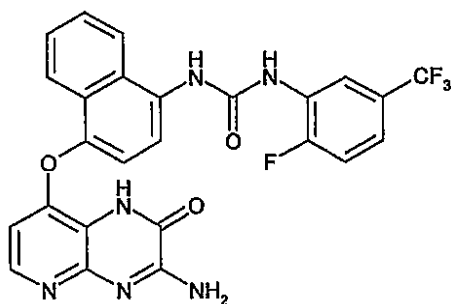
## 【0775】

(合成139)

1-(4-(3-アミノ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ナフタレン-1-イル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(AA-079)

30

## 【化194】



## 【0776】

方法F2を3-アミノ-8-(4-アミノナフタレン-1-イルオキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン及び1-フルオロ-2-イソシアナト-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンで利用して表題の化合物を黄色の/オレンジ色の固形物(31mg、38%)として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 6.30 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 5.5 Hz), 7.34 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.3 Hz), 7.41 (s, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.54 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.7 Hz), 7.60 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 7.4 Hz), 7.71 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 7.2 Hz), 7.99 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.8 Hz), 8.01 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 5.6 Hz), 8.04 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.3 Hz), 8.24 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.6 Hz), 8.69 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 7.2 Hz), 9.32 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 9.38 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 12.39 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{lactame}}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (

50

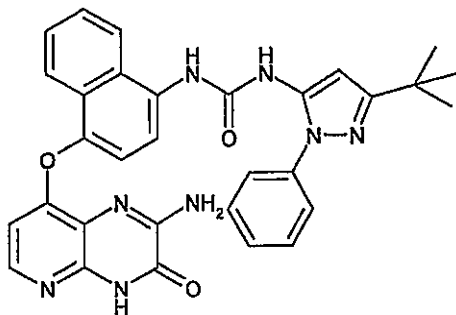
Hz): 104.61, 113.94, 116.00, 116.47, 118.03, 119.16, 121.96, 122.73, 124.89, 125.33, 126.53, 126.72, 127.44, 128.73, 131.24, 144.29, 145.44, 146.76, 151.08, 152.38, 152.60, 154.35, 154.77. HRMS (EI):  $m/z$  [M + H]  $C_{25}H_{16}F_4N_6O_3$  の計算: 525.1293; 実測: 525.1292.

## 【0777】

(合成140)

1 - (4 - (2 - アミノ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 3 - (3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素 (AA - 080)

## 【化195】



## 【0778】

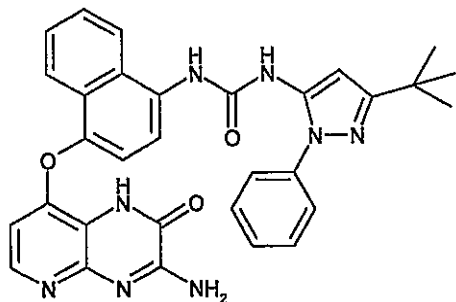
方法F2を2 - アミノ - 8 - (4 - アミノナフタレン - 1 - イルオキシ) ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3 (4H) - オン及び3 - tert - ブチル - 5 - イソシアナト - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾールで利用して表題の化合物を薄桃色の固形物 (70 mg、80%) として得た。 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.29 (s, 9H, tert-Bu), 6.31 (d, 1H,  $H_{arom}$ , J= 5.5 Hz), 6.41 (s, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.22 (d, 1H,  $H_{arom}$ , J= 8.3 Hz), 7.44 (t, 1H, J= 7.0 Hz), 7.54-7.65 (m, 6H,  $H_{arom}$ ), 7.85 (d, 1H,  $H_{arom}$ , J= 8.3 Hz), 7.88-7.91 (m, 2H,  $H_{arom}$ ), 8.06 (d, 1H,  $H_{arom}$ , J= 8.6 Hz), 8.76 (s, 1H,  $NH_{urea}$ ), 9.04 (s, 1H,  $NH_{urea}$ ), 12.58 (s, 1H,  $NH_{lactame}$ ).  $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 30.08 (tert-Bu), 31.92 (tert-Bu), 95.69, 106.46, 116.05, 118.94, 119.36, 121.56, 122.27, 124.12 (2°C), 126.32, 126.52, 126.55, 127.11, 127.97, 129.17 (2°C), 131.22, 137.15, 138.59, 142.95, 143.56, 146.22, 151.71, 152.33, 152.72, 157.12, 160.68. HRMS (EI):  $m/z$  [M + H]  $C_{31}H_{28}N_8O_3$  の計算: 561.2357; 実測: 561.2351.

## 【0779】

(合成141)

1 - (4 - (3 - アミノ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 3 - (3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素 (AA - 081)

## 【化196】



## 【0780】

方法F2を3 - アミノ - 8 - (4 - アミノナフタレン - 1 - イルオキシ) ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン及び3 - tert - ブチル - 5 - イソシアナト - 1

10

20

30

40

50

- フェニル - 1 H - ピラゾールで利用して表題の化合物を黄色の / オレンジ色の固形物 ( 4 6 m g 、 4 4 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) , (ppm), J (Hz): 1.30 (s, 9H, tert-Bu), 6.28 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 5.5 Hz), 6.42 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.31 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.3 Hz), 7.44 (t, 1H, J= 7.1 Hz), 7.55-7.66 (m, 6H, H<sub>arom</sub>), 7.89-7.96 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.99 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 5.5 Hz), 8.08 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.6 Hz), 8.82 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.11 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 12.38 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>)。 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) , (ppm), J (Hz): 30.08 (tert-Bu), 31.93 (tert-Bu), 95.78, 104.61, 113.91, 116.44, 118.37, 121.92, 122.14, 124.09 (2°C), 126.45, 126.47, 126.54, 127.09, 127.73, 129.15 (2°C), 131.63, 137.13, 138.59, 144.28, 145.43, 146.74, 151.01, 151.12, 152.33, 154.75, 160.69。 HRMS (EI): m/z [M + H] C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>の計算: 561.2357 ; 実測: 561.2350。

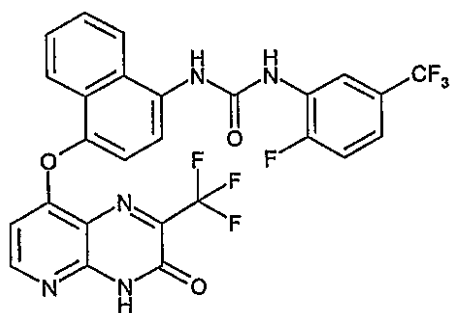
10

【 0 7 8 1 】

( 合成 1 4 2 )

1 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 4 - ( 3 - オキシ - 2 - ( トリフルオロメチル ) - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) ナフタレン - 1 - イル ) 尿素 ( A A - 0 8 2 )

【 化 1 9 7 】



20

【 0 7 8 2 】

方法 - F 2 を 8 - ( 4 - アミノナフタレン - 1 - イルオキシ ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン及び 1 - フルオロ - 2 - イソシアナト - 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼンで利用して表題の化合物を薄黄色の固形物 ( 3 1 m g 、 4 5 % ) として得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) , (ppm), J (Hz): 6.40 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 5.7 Hz), 7.41-7.42 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.49 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.3 Hz), 7.54 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 9.9 Hz), 7.60 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.6 Hz), 7.73 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.7 Hz), 7.85 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.4 Hz), 8.15 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.3 Hz), 8.29 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.6 Hz), 8.38 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 5.7 Hz), 8.71 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 6.0 Hz), 9.39 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.42 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 13.55 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>)。 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) , (ppm), J (Hz): 105.66, 116.02, 116.54, 117.64, 118.82, 119.29, 121.01, 121.40, 122.08, 122.72, 124.88, 125.35, 126.15, 126.86, 127.63, 128.65, 132.23, 143.10, 144.37, 146.85, 152.39, 152.48, 153.32, 154.36, 154.82, 162.35。 HRMS (EI): m/z [M + H] C<sub>26</sub>H<sub>14</sub>F<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>の計算: 578.1058 ; 実測: 578.1064。

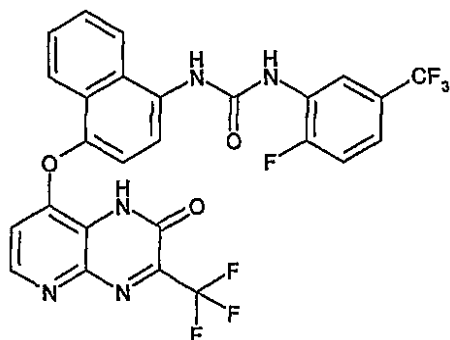
40

【 0 7 8 3 】

( 合成 1 4 3 )

1 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - オキシ - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) ナフタレン - 1 - イル ) 尿素 ( A A - 0 8 3 )

## 【化198】



## 【0784】

方法F2を8-(4-アミノナフタレン-1-イルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン及び1-フルオロ-2-イソシアナト-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンで利用し、表題の化合物を薄黄色の固形物(5mg、5%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 6.79 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 5.3 Hz), 7.42-7.43 (m, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.47 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.3 Hz), 7.55 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 9.8 Hz), 7.62 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 7.6 Hz), 7.74 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 7.9 Hz), 7.97 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.5 Hz), 8.14 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.3 Hz), 8.28 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.6 Hz), 8.40 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 5.2 Hz), 9.71 (dd, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 1.8, 7.2 Hz), 9.38 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 9.42 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 13.51 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{lactame}}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 110.67, 116.02, 116.48, 117.14, 117.76, 118.64, 119.21, 120.84, 121.88, 122.73, 123.05, 124.89, 125.40, 126.13, 126.87, 127.05, 127.37, 128.67, 131.99, 141.78, 144.58, 146.66, 151.64, 152.39, 152.53, 154.36. HRMS (EI): m/z [M + H]  $\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{F}_7\text{N}_5\text{O}_3$  の計算: 578.1058; 実測: 578.1051.

## 【0785】

## (VII) アミドの合成

## 【0786】

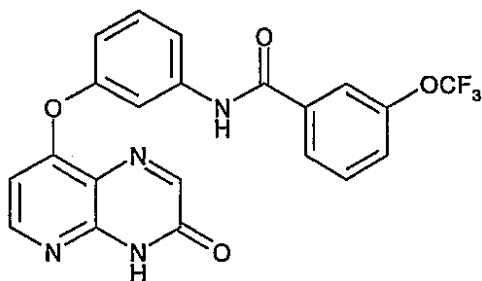
## 1. 共通中間体から得られるアミド

## 【0787】

(合成144)

N-(3-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド(AA-002)

## 【化199】



## 【0788】

方法G1: 8-(3-アミノフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン(43mg、0.169mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(44 $\mu\text{L}$ 、0.254mmol)を乾燥THF(5.0mL)中に混合し、3-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド(57mg、0.254mmol)を加えた。この混合物を17時間還流に加熱した。RTにて冷却させた後、溶媒を真空で除去した。得られた油様残留物をDCMに溶解させ、水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させた。DCMを蒸発させた後、その残留物を $\text{Et}_2\text{O}$ に再取り込みし、粉碎し、濾別して、表題の化合物を白色の固形物(

10

20

30

40

50



45 mg、60%)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.68 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, J= 5.6 Hz), 7.01 (ddd, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.1 Hz, J= 2.3 Hz, J= 0.7 Hz), 7.50 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.2 Hz), 7.62 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.3 Hz), 7.68 - 7.72 (m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.89 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.99 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.9 Hz), 8.19 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.39 (d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J= 5.6 Hz), 10.53 (s, 1H, NH amide), 12.91 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>)。 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 106.78, 111.77, 115.45, 117.10, 118.48, 120.08, 120.95, 124.07, 126.69, 130.39, 130.54, 136.68, 140.54, 145.47, 148.17, 151.16, 152.08, 154.21, 156.36, 160.28, 163.97。 HRMS (EI): m/z [M + H] C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>の計算: 443.0962; 実測: 443.0950。

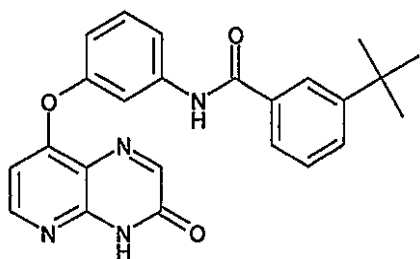
10

## 【0789】

(合成145)

3-tert-ブチル-N-(3-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)ベンズアミド(AA-003)

## 【化200】



20

## 【0790】

方法G1を8-(3-アミノフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン及び3-tert-ブチルベンゾイルクロリドで利用して表題の化合物を白色の固形物(29 mg、45%)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.33 (s, 9H, tert-Bu), 6.67 (d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J= 5.6 Hz), 6.98 (ddd, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.1 Hz, J= 2.4 Hz, J= 0.8 Hz), 7.46 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.7 Hz), 7.48 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.2 Hz), 7.63 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.9 Hz), 7.70 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.2 Hz), 7.74-7.77 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.90 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 1.7 Hz), 8.19 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.39 (d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J= 5.6 Hz), 10.36 (s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 12.91 (s, 1H, NH<sub>lactame</sub>)。 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 31.00 (tert-Bu), 34.56 (tert-Bu), 106.78, 111.84, 115.20, 117.18, 118.53, 124.30, 124.79, 128.11, 128.67, 130.37, 134.44, 141.05, 145.54, 150.95, 151.20, 152.16, 154.22, 156.45, 160.45, 166.45。 HRMS (EI): m/z [M + H] C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>の計算: 415.1765; 実測: 415.1770。

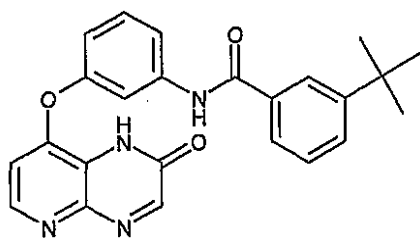
30

## 【0791】

(合成146)

3-tert-ブチル-N-(3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)ベンズアミド(AA-029)

## 【化201】



40

## 【0792】

方法G1を8-(3-アミノフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)

50

- オン及び 3 - テルトブチルベンゾイルクロリドで利用して表題の化合物を白色の固形物 ( 1 4 m g 、 2 2 % ) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.33 (s, 9H, tert-Bu), 6.94 (d, 1H,  $H_{\text{Py}}$ , J= 5.3 Hz), 7.00 (dd, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.1 Hz, J= 2.4 Hz), 7.46 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 7.7 Hz), 7.49 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.1 Hz), 7.63 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 1.7 Hz), 7.71 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.2 Hz), 7.75- 7.77 (m, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.91 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 7.9 Hz), 8.39 (d, 1H,  $H_{\text{Py}}$ , J= 5.3 Hz), 8.43 (s, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 10.37 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{amide}}$ ), 12.60 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{lactame}}$ )。  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 30.99 (tert-Bu), 34.55 (tert-Bu), 110.60, 111.94, 115.27, 117.23, 117.99, 124.29, 124.79, 128.11, 128.67, 130.27, 134.40, 134.96, 141.00, 150.94, 153.95, 154.77, 155.88, 166.10  
。 HRMS (EI): m/z [M + H]  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$  の計算 : 415.1765 ; 実測 : 415.1775。

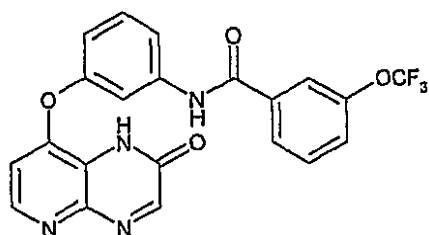
10

【 0 7 9 3 】

( 合成 1 4 7 )

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( A A - 0 3 0 )

【 化 2 0 2 】



20

【 0 7 9 4 】

方法 G 1 を 8 - ( 3 - アミノフェノキシ ) ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 ( 1 H ) - オン及び 3 - トリフルオロメトキシベンゾイルクロリドで利用して表題の化合物を白色の固形物 ( 3 5 m g 、 2 0 % ) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 6.94 (d, 1H,  $H_{\text{Py}}$ , J= 5.3 Hz), 7.03 (dd, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.1 Hz, J= 2.3 Hz), 7.50 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.2 Hz), 7.61-7.62 (m, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.68 - 7.71 (m, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.75 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 2.0 Hz), 7.90 (s, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 8.00 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 7.7 Hz), 8.39 (d, 1H,  $H_{\text{Py}}$ , J= 5.3 Hz), 8.43 (s, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 10.54 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{amide}}$ ), 12.61 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{lactame}}$ )。  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 110.64, 111.98, 115.65, 117.27, 119.00, 120.17, 121.04, 123.09, 124.18, 126.78, 130.40, 130.65, 136.75, 140.58, 145.36, 148.26, 154.01, 154.61, 164.05。 HRMS (EI): m/z [M + H]  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$  の計算 : 443.0962 ; 実測 : 443.0966。

30

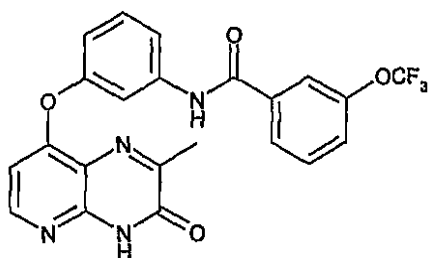
【 0 7 9 5 】

( 合成 1 4 8 )

N - ( 3 - ( 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( A A - 0 0 4 )

40

【 化 2 0 3 】



【 0 7 9 6 】

50

方法 G 1 を 8 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 2 - メチルピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン及び 3 - トリフルオロメトキシベンゾイルクロリドで利用して表題の化合物を薄黄色の固形物 ( 7 4 m g 、 8 7 % ) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.44 (s, 3H, Me), 6.62 (d, 1H,  $H_{\text{Py}}$ , J= 5.6 Hz), 7.01 (dd, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.1 Hz, J= 2.3 Hz), 7.50 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.2 Hz), 7.61 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.4 Hz), 7.67-7.71 (m, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.73 (t, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 2.1 Hz), 7.90 (s, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 8.01 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 7.9 Hz), 8.31 (d, 1H,  $H_{\text{Py}}$ , J= 5.6 Hz), 10.55 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{amide}}$ ), 12.77 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{lactame}}$ )。  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 20.52 (Me), 106.55, 112.11, 115.72, 117.24, 117.91, 120.03 ( $\text{OCF}_3$ ), 120.23, 124.16, 126.85, 130.44, 130.62, 136.75, 140.66, 145.76, 148.26, 150.58, 154.25, 156.32, 159.24, 159.65, 164.08。 HRMS (EI): m/z [M + H]  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$  の計算: 457.1124; 実測: 457.1118。

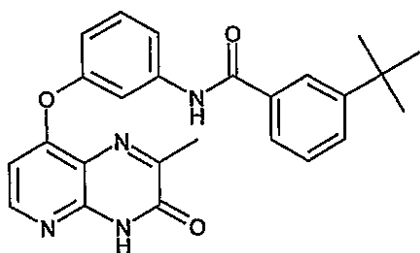
10

【 0 7 9 7 】

( 合成 1 4 9 )

3 - tert - ブチル - N - ( 3 - ( 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ) ベンズアミド ( A A - 0 0 5 )

【 化 2 0 4 】



20

【 0 7 9 8 】

方法 G 1 を 8 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 2 - メチルピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン及び 3 - tert - ブチルベンゾイルクロリドで利用して表題の化合物を薄黄色の固形物 ( 7 7 m g 、 9 7 % ) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.33 (s, 9H, tert-Bu), 2.44 (s, 3H, Me), 6.62 (d, 1H,  $H_{\text{Py}}$ , J= 5.6 Hz), 6.98 (dd, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.1 Hz, J= 2.4 Hz), 7.44-7.50 (m, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.63 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 7.9 Hz), 7.70 (d, 1H,  $H_{\text{arom}}$ , J= 8.2 Hz), 7.74- 7.77 (m, 2H,  $H_{\text{arom}}$ ), 7.91 (s, 1H,  $H_{\text{arom}}$ ), 8.30 (d, 1H,  $H_{\text{Py}}$ , J= 5.6 Hz), 10.37 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{amide}}$ ), 12.77 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{lactame}}$ )。  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 20.52 ( $\text{CH}_3$ ), 31.02 (tert-Bu), 34.57 (tert-Bu), 106.50, 112.06, 115.36, 117.20, 117.88, 124.36, 124.85, 128.11, 128.67, 130.34, 134.43, 141.07, 145.75, 150.58, 150.94, 154.19, 156.32, 159.20, 159.72, 166.14。 HRMS (EI): m/z [M + H]  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$  の計算: 429.1921; 実測: 429.1921。

30

【 0 7 9 9 】

( V I I I ) 逆アミドの合成

【 0 8 0 0 】

1 . 共通中間体から得られる逆アミド

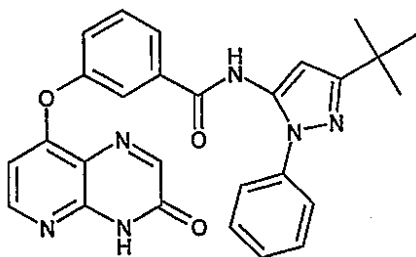
【 0 8 0 1 】

( 合成 1 5 0 )

N - ( 3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) ベンズアミド ( A A - 0 0 1 )

40

## 【化205】



## 【0802】

方法H1:  $\text{AlMe}_3$  の溶液 (トルエン中 2 M 溶液、0.85 mL、1.68 mmol) を 3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン (362 mg、1.68 mmol) の THF (5.0 mL) 中冷却 (0 ) 溶液に加えた。加え終わったら、この混合物を室温まで昇温させ、攪拌を 30 分間続けた。このあとメチル 3-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)ベンゾアート (100 mg、0.336 mmol) を加え、この混合物を 19 時間還流下で加熱した。混合物を室温まで冷却させ、5% HCl 水溶液 (3.0 mL) で注意してクエンチした。溶媒を蒸発させた後、その残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に再取り込みし、 $\text{NaHCO}_3$  の飽和溶液で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、真空下で蒸発させた。得られた残留物をクロマトグラフィー (溶離液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / EtOAc: 2/1 1/3) にかき、表題の化合物を薄黄色の固形物 (29 mg、18%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.31 (s, 9H, tert-Bu), 6.39 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Pyr}}$ ), 6.71 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ , J=5.6 Hz), 7.29 - 7.32 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.41 - 7.44 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.47 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.1 Hz, J=2.4 Hz), 7.50 - 7.52 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.61 - 7.64 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.78 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=7.7 Hz), 8.17 (s, 1H, H-arom), 8.42 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ , J=5.6 Hz), 10.35 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{amide}}$ ), 12.94 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{lactame}}$ )。  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 30.03 (tert-Bu), 32.00 (tert-Bu), 100.70, 107.39, 118.62, 118.67, 122.92, 122.98, 123.45, 124.39, 126.75, 128.87, 130.68, 135.32, 138.88, 145.58, 151.30, 152.17, 154.50, 156.35, 159.73, 160.71, 164.71。 HR MS (EI): m/z [M + H]  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3$  の計算: 481.1983; 実測: 481.1983。

## 【0803】

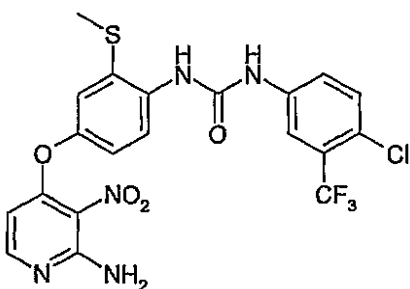
(IX) イソシアナート及びニトロ-アミノ-ピリジン中間体からの尿素の合成

## 【0804】

(合成151)

1-(4-(2-アミノ-3-ニトロピリジン-4-イルオキシ)-2-(メチルチオ)フェニル)-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素

## 【化206】



## 【0805】

4-(4-アミノ-3-(メチルチオ)フェノキシ)-3-ニトロピリジン-2-アミン (150 mg、0.5 mmol) 及び 4-クロロ-3-トリフルオロメチルイソシアナートで方法F2を利用して、表題の化合物 (247 mg、93%) をオレンジ色の粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.02 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ , J=5.7

H<sub>z</sub>), 7.04 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.8 Hz), 7.16 (s, 2H, NH<sub>2</sub>, Py), 7.21 (m, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.8 Hz), 7.62 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.85 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.01 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.8 Hz), 8.11 (d, 1H, H<sub>py</sub>, J=5.7 Hz), 8.20 (s, 1H, NH<sub>urea1</sub>), 9.75 (s, 1H, NH<sub>urea3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 15.6, 100.4, 116.5, 118.0, 119.8, 121.6, 122.7, 123.8, 124.0, 126.5, 126.8, 131.7, 132.0, 133.9, 139.2, 149.3, 152.4, 153.1, 153.7, 158.9. LC-MS (m/z): 514 (M+H, 100), rt=8.37min.

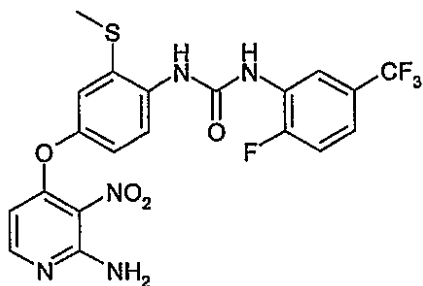
【0806】

(合成152)

1 - (4 - (2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (メチルチオ)フェニル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素

10

【化207】



【0807】

20

4 - (4 - アミノ - 3 - (メチルチオ)フェノキシ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン (1.04 g、3.57 mmol) 及び 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで方法 F 2 を利用して、表題の化合物 (664 mg、37%) を黄色の粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 2.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.02 (d, 1H, H<sub>py</sub>, J=5.7 Hz), 7.02 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.7 Hz, J=2.7 Hz), 7.39 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.50 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.83 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.8 Hz), 8.01 (d, 1H, H<sub>py</sub>, J=5.7 Hz), 8.62 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.1 Hz, J=1.6 Hz), 8.66 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 9.69 (s, 1H, NH<sub>urea1</sub>), 10.50 (s, 1H, NH<sub>urea3</sub>). LC-MS (m/z): 498 (M+H, 100), rt=5.54min.

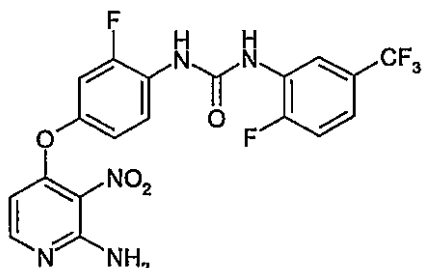
【0808】

30

(合成153)

1 - (4 - (2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素

【化208】



40

【0809】

4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン及び 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートで方法 F 2 を利用して、表題の化合物を得た (収率 85%)。

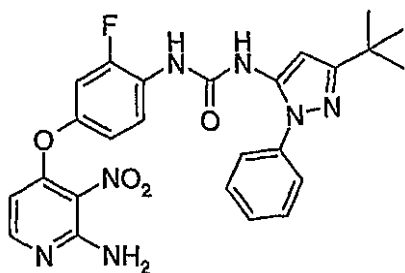
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.03 (d, 1H, J=5.7 Hz), 7.04 (dd, 1H, J=8.6, 2.2 Hz), 7.22 (bs, 2H), 7.33 (dd, 1H, J=8.6, 2.9 Hz), 8.60 (m, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.37 (s, 1H). LC-MS (m/z): 470 (M+H, 100).

【0810】

50

(合成154)

1 - (4 - (2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) 尿素  
【化209】



10

【0811】

3 - tert - ブチル - 5 - イソシアナト - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール (15 mL、4.05 mmol) 及び 4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン (893 mg、3.38 mmol) で方法 F<sub>3</sub> を利用し、5% 50% EtOAc / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> でのカラムクロマトグラフィーの後、表題の化合物を所定量 (1.71 g) で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, tert-Bu), 6.03 (d, 1H, J=5.7, H<sub>Py</sub>), 6.40 (s, 1H, H<sub>Pyz</sub>), 7.01 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.18 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.26 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.43 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.54 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 8.01 (d, 1H, J=5.7, H<sub>Py</sub>), 8.16 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.84 (s, 1H, NH), 8.98 (br s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 30.1, 32.0, 95.1, 100.6, 108.6 (d, J<sub>FC</sub>=22.6), 116.6, 124.4, 125.2 (d, J<sub>FC</sub>=10.8), 127.3, 129.3, 136.9, 138.4, 147.7 (d, J<sub>FC</sub>=10.4), 151.1, 152.1 (d, J<sub>FC</sub>=246), 153.2, 153.9, 158.8, 160.8, 170.3;

20

<sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm): -124.7; LC-MS (m/z): 506.1 (M+H, 100), rt=2.73 min

【0812】

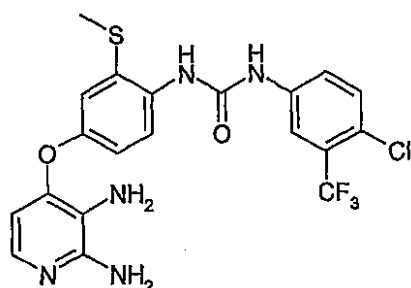
(X) カップリングされた中間体のニトロ基の還元 (スキーム 9 による)

【0813】

(合成155)

1 - (4 - (2, 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (メチルチオ)フェニル) - 3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) 尿素

【化210】



40

【0814】

方法 C<sub>4</sub>。鉄粉末 (4 当量、78 mg、1.4 mmol) + 塩化アンモニウム (5.8 当量、109 mg、2 mmol) のエタノール (400 μL) + 水 (438 μL) 中懸濁液を還流に加熱した。1 - (4 - (2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (メチルチオ)フェニル) - 3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) 尿素化合物 (180 mg、0.35 mmol) を少しずつ加え、この混合物を 24 時間還流にて攪拌した。RT にて冷却させた後、このスラリー混合物を濾過し、エタノールで洗浄した。溶媒を除去した後、この粗生成物粉末を EtOAc に溶解させ、濾過して

50

その沈殿物を除去し、そうして蒸発させて、表題の化合物 ( 1 0 0 m g 、 5 9 % ) を粘着性の暗色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.61 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ , Py), 6.06 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$  J=5.6 Hz), 6.79 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.7 Hz), 7.01 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.26 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ , J=5.6 Hz), 7.58-7.69 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.12 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ , Py), 8.27 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}1}$ ), 10.02 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}3}$ )。  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 15.6, 103.8, 115.6, 116.3, 117.6, 119.9, 122.5, 122.6, 124.9, 131.7, 131.9, 132.4, 134.7, 139.5, 139.6, 144.1, 147.0, 149.9, 152.3, 152.8。 LC-MS (m/z): 484 (M+H, 100), rt=5.81min。

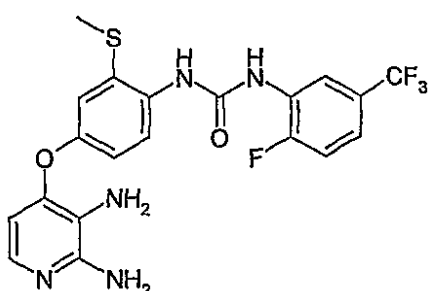
【 0 8 1 5 】

10

(合成 1 5 6 )

1 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - ( メチルチオ ) フェニル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素

【化 2 1 1】



20

【 0 8 1 6 】

1 - ( 4 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - ( メチルチオ ) フェニル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素 ( 6 6 4 m g 、 1 . 3 m m o l ) で方法 C 4 を利用し、シリカゲル ( E t O A c 、 そのあと E t O A c - M e O H : 9 5 - 5 ) でのクロマトグラフィーによる精製の後、表題の化合物 ( 1 2 0 m g 、 1 9 % ) を暗色の粉末として得た ( R f 0 . 3 3 、 E t O A c - M e O H 、 9 5 : 5 ) 。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.45 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ , Py), 5.57 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ , Py), 6.07 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ , J=5.6 Hz), 6.79 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.7 Hz, J=2.7 Hz), 7.01 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=2.7 Hz), 7.27 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ , J=5.6 Hz), 7.37 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.49 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.67 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.8 Hz), 8.57 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}1}$ ), 8.62 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=7.3 Hz, J=2.0 Hz), 9.43 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}3}$ )。  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 15.4, 103.8, 115.4, 115.9, 116.0, 116.6, 117.3, 119.0, 119.8, 124.9, 128.6, 128.7, 131.3, 131.9, 135.5, 146.8, 150.2, 152.4, 152.5, 154.3。 LC-MS (m/z): 468 (M+H, 100), rt=3.48min。

30

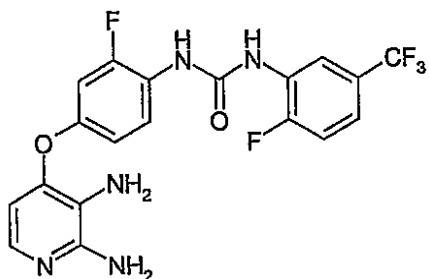
【 0 8 1 7 】

(合成 1 5 7 )

1 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素

40

【化 2 1 2】



50

## 【 0 8 1 8 】

方法 C 2 を 1 - ( 4 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素 ( 5 0 0 m g 、 1 . 0 8 m m o l ) で利用し、表題の化合物 ( 4 5 0 m g 、 9 5 % ) を黄色の固形物として得た。

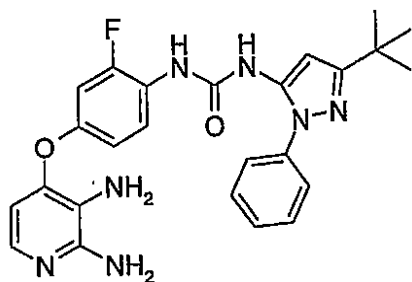
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 5.38 (bs, 2H), 6.05 (d, 1H, J=5.9 Hz), 6.75-6.86 (m, 2H), 7.21-7.33 (m, 4H) 8.07 (dd, 1H, J=18.0, 9.7 Hz), 8.94 (bs, 1H), 9.15 (bs, 1H)。LC MS (m/z): 440 (M+H, 100)。

## 【 0 8 1 9 】

(合成 1 5 8)

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) 尿素

## 【 化 2 1 3 】



## 【 0 8 2 0 】

方法 C 2 を 1 - ( 4 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) 尿素 ( 8 1 0 m g 、 1 . 6 0 m m o l ) で利用して表題の化合物を淡桃色の固形物 ( 7 5 0 m g 、 9 9 % 収率 ) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.28 (s, 9H, tert-Bu), 4.45 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.58 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.06 (d, 1H, J=5.6, H<sub>Py</sub>), 6.38 (s, 1H, H<sub>Pyz</sub>), 6.78 (m, 1H, H<sub>Arom</sub>), 6.92 (m, 1H, H<sub>Arom</sub>), 7.26 (d, 1H, J=5.6, H<sub>Py</sub>), 7.41 (m, 1H, H<sub>Arom</sub>), 7.52 (m, 4H, H<sub>Arom</sub>), 7.98 (m, 1H, H<sub>Arom</sub>), 8.74 (s, 1H, NH), 8.82 (br s, 1H, NH); LC-MS (2.19 min): m/z 476.2 (M+H, 100)。

## 【 0 8 2 1 】

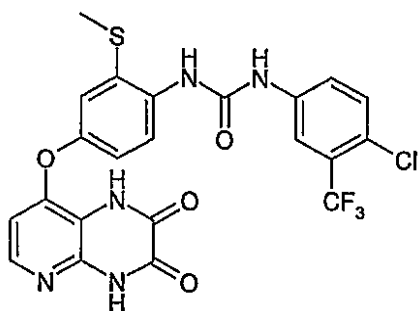
( X I ) カップリングされた中間体の環化

## 【 0 8 2 2 】

(合成 1 5 9)

1 - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) - 2 - ( メチルチオ ) フェニル ) 尿素 ( A A - 0 5 1 )

## 【 化 2 1 4 】



## 【 0 8 2 3 】

方法 D 3 を 1 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - ( メチル

10

20

30

40

50



チオ)フェニル) - 3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (65 mg、0.1 mmol) で利用して表題の化合物 (9 mg、12%) を淡白色の粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.55 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ , J=5.5 Hz), 7.03 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.7 Hz, J=2.5 Hz), 7.21 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=2.6 Hz), 7.62 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.83 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.7 Hz), 7.95 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ , J=5.0 Hz), 8.11 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.22 (s, 1H, NH or CH), 9.81 (s, 1H, NH or CH), 11.89 (s, 1H, NH or CH), 12.38 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 15.7, 106.2, 112.2, 116.5, 117.7, 119.6, 122.2, 122.7, 122.8, 124.1, 129.6, 131.6, 131.9, 133.4, 139.2, 140.4, 143.1, 150.1, 150.4, 152.4, 155.8. LC-MS (m/z): 538 (M+H, 100), rt=4.98min.

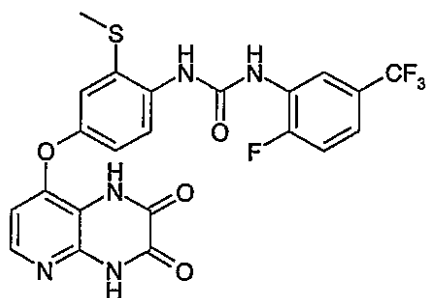
10

## 【0824】

(合成160)

1 - (4 - (2, 3 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) - 2 - (メチルチオ)フェニル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (AA - 052)

## 【化215】



20

## 【0825】

方法D3を1 - (4 - (2, 3 - ジアミノピラジン - 4 - イルオキシ) - 2 - (メチルチオ)フェニル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (87 mg、0.18 mmol) で利用して表題の化合物 (34 mg、35%) を粉末として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 2.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.56 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ , J=5.6 Hz), 7.02 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.7 Hz, J=1.7 Hz), 7.19 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=1.7 Hz), 7.39 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.50 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.82 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.7 Hz), 7.95 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=5.6 Hz, J=0.9 Hz), 8.63 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ , J=6.7 Hz), 8.67 (s, 1H, NH), 9.52 (s, 1H, NH), 11.90 (s, 1H, NH), 12.39 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 15.5, 106.2, 112.2, 115.9, 116.1, 116.7, 117.4, 119.2, 122.7, 124.6, 125.1, 128.6, 128.7, 131.9, 133.0, 140.4, 143.1, 150.3, 150.4, 152.4, 154.6, 155.8. LC-MS (m/z): 522 (M+H, 100), rt=4.82min.

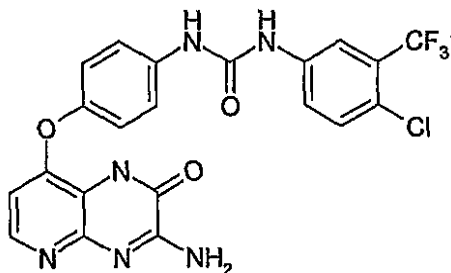
## 【0826】

(合成161)

1 - (4 - (2 - アミノ - 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ)フェニル) - 3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (AA - 021)

40

## 【化 2 1 6】



## 【 0 8 2 7】

10

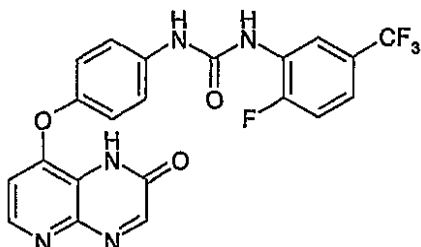
方法 D 4 を 1 - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 5 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) で利用し、表題の化合物 ( 1 0 m g 、 1 7 % 収率 ) を白色の固形物として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ), ( ppm ), J ( Hz ): 8.03 ( m , 2H ), 8.68-8.73 ( m , 4H ), 8.94 ( dd , 1H , J=8.8 , 2.6 Hz ), 9.58 ( m , 2H ), 10.86 ( bs , 1H ), 11.84 ( bs , 1H ) 。 LC-MS ( m/z ): 491.0 ( M+H , 100 ) 。

## 【 0 8 2 8】

( 合成 1 6 2 )

1 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 4 - ( 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( 20  
 A A - 0 4 3 )

## 【化 2 1 7】



## 【 0 8 2 9】

30

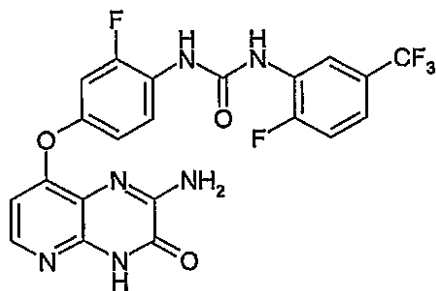
方法 D 1 を 1 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素で利用して表題の化合物 ( 収率 3 2 % ) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO-d}_6$  ), ( ppm ), J ( Hz ): 6.70 ( d , 1H , J=5.4 Hz ), 7.23 ( d , 2H , J=9.6 Hz ), 7.39 ( m , 1H ), 7.50 ( m , 1H ), 7.60 ( d , 2H , J=9.6 Hz ), 8.34 ( d , 1H , J= 5.4 ), 8.41 ( s , 1H ), 8.61 ( dd , 1H , J=7.4 , 1.6 Hz ), 12.52 ( bs , 1H ) 。 LC-MS ( m/z ): 492 ( M+H , 100 ) 。

## 【 0 8 3 0】

( 合成 1 6 3 )

1 - ( 4 - ( 2 - アミノ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素 ( A A - 0 4 4 ) 40

## 【化 2 1 8】



## 【 0 8 3 1】

10

方法 D 4 を 1 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素で利用し、40 mg ( 2 5 % ) の表題の化合物を白色の固形物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO), (ppm), J (Hz): 6.57 (d, 1H, 2H, J=5.6 Hz), 7.01 (dd, 1H, J=11.7, 2.8 Hz), 7.48-7.52 (m, 2H), 8.10 (d, 1H, J=5.6 Hz), 8.15 (d, 1H, 8.4 Hz), 8.60 (dd, 1H, J=8.4, 2.8 Hz), 9.34 (bs, 1H), 9.5 (bs, 1H)。LC-MS (m/z): 493 (M+H, 100)。

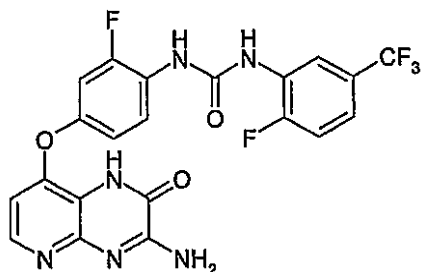
## 【 0 8 3 2】

(合成 1 6 4)

1 - ( 4 - ( 3 - アミノ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素 ( A A - 0 2 2 )

20

## 【化 2 1 9】



30

## 【 0 8 3 3】

方法 D 4 を 1 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素で利用し、表題の化合物 ( 収率 3 8 % ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.56 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.02 (dd, 1H, J= 9.2, 2.7 Hz), 7.24 (dd, 1H, J=11.3, 2.6 Hz), 7.47-7.52 (m, 2H), 8.10 (d, 1H, 5.4 Hz), 8.15 (m, 1H), 8.61 (dd, 1H, J= 7.3, 2.5 Hz), 9.35 (bs, 1H), 9.50 (bs, 1H)。LC-MS (m/z): 493 (M+H, 100)。

## 【 0 8 3 4】

40

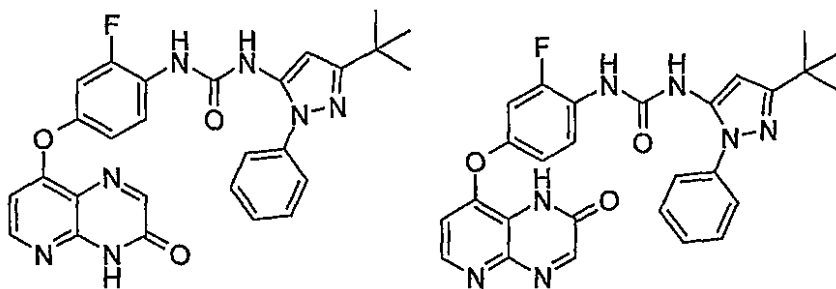
(合成 1 6 5)

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロド [ 3 , 2 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素

及び

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピロド [ 3 , 2 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( A A - 0 1 9 及び A A - 0 8 9 )

## 【化220】



## 【0835】

方法D1を1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(4-(2,3-ジアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)尿素(730mg、1.54mmol)で利用し、1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素を第1のフラクションとして(412mg、52%)、1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素を第2のフラクションとして(300mg、38%)得た。

## 【0836】

1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.30 (s, 9H, tert-Bu), 6.41 (s, 1H, H<sub>pyrazole</sub>), 6.92 (d, 1H, J=5.4, H<sub>py</sub>), 7.08 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.31 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.44 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.55 (m, 4H, H<sub>arom</sub>), 8.18 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.37 (d, 1H, J=5.4, H<sub>py</sub>), 8.43 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.85 (s, 1H, NH), 9.01 (br s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 30.2, 32.0, 95.1, 99.5, 108.6 (d, J<sub>FC</sub>=22.5), 116.5, 121.7, 124.4, 124.9 (d, J<sub>FC</sub>=10.8), 127.4, 129.3, 135.1, 136.9, 138.4, 139.5, 145.3 (br), 148.4 (d, J<sub>FC</sub>=10.4), 149.7, 151.4, 152.2 (d, J<sub>FC</sub>=24.8), 160.8; <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm): -124.7; LC-MS (m/z): 514.1(M+H, 100), rt =2.54 min; HRMS (3.10 min): m/z C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H, 100)+の計算: 514.19974; 実測: 514.19856。

## 【0837】

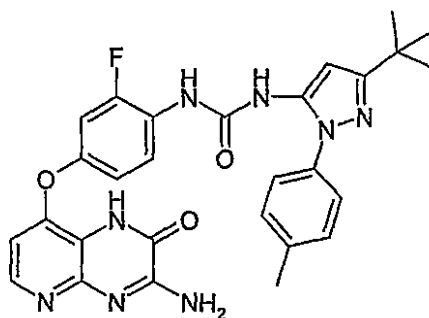
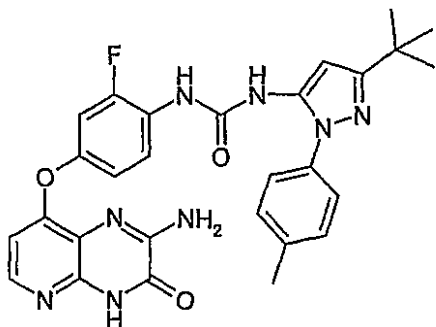
(合成166)

1-(4-(2-アミノ-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(AA-057)

及び

1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素(AA-085)

## 【化 2 2 1】



## 【0838】

方法D4を1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(4-(2,3-ジアミノピリジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)尿素(250mg、0.51mmol)で利用してクロマトグラフィーの後、1-(4-(2-アミノ-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(AA-057)(25mg、9%収率)及び1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素(AA-085)(15mg、6%収率)を得た。

## 【0839】

1-(4-(2-アミノ-3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(AA-057):  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), (ppm), J(Hz): 1.36 (s, 9H), 6.46 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, J=5.7 Hz), 6.97 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.04 (dd, 1H, J=9.0, 2.6 Hz), 7.41 (AB system, 4H) 8.05 (d, 1H, J=5.7 Hz), 8.11 (t, 1H, J=9.0 Hz), 8.79 (bs, 1H), 9.00 (bs, 1H), 11.24 (bs, 1H), 12.26 (bs, 1H)。LC-MS (m/z): 544(M+H, 100)。

## 【0840】

1-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素(AA-085):  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.31-1.28 (m, 9H), 3.33 (s, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 8.1, 2.0 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 11.8, 2.0 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.85 (dd, 1H, J = 8.0, 3.3 Hz), 8.15 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.62 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 8.90 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 12.93 (bs, 1H)。LC-MS: 544 (M+H, 100)。HRMS: m/z  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_8\text{O}$  (M+H, 100)の計算: 543.2263; 実測: 543.2262。

## 【0841】

(合成167)

1-(4-(3-(プロモメチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(AA-058)

及び

1-(4-(2-(プロモメチル)-3-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(AA-059)

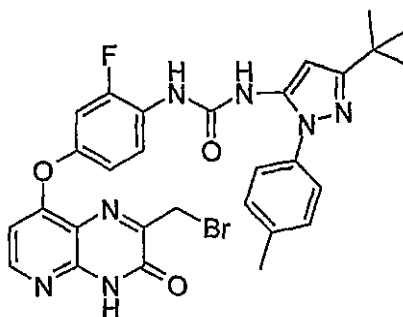
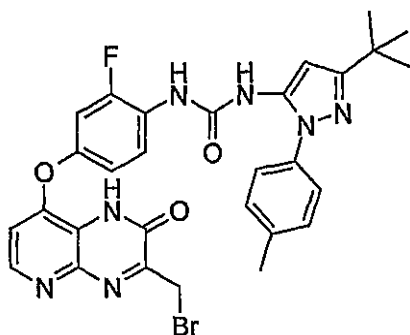
10

20

30

40

## 【化 2 2 2】



10

## 【0842】

方法 D 8 : 1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) 尿素 ( 300 g , 0 . 61 mol ) の乾燥エタノール ( 5 ml ) 中溶液にエチル 3 - プロモ - 2 - オキソプロパノアート ( 390 mg , 2 mmol ) を 1 回の操作で加えた。得られた懸濁液を 4 日間還流させた。溶媒をこのあと蒸発させ、Biotage 装置でのクロマトグラフィーにかけて、24 mg ( 6 % 収率 ) の 1 - ( 4 - ( 3 - ( プロモメチル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) 尿素及び 13 mg ( 4 % 収率 ) の 1 - ( 4 - ( 2 - ( プロモメチル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) 尿素を得た。

20

## 【0843】

1 - ( 4 - ( 3 - ( プロモメチル ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) 尿素 ( AA - 058 ) :  $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ), ( ppm ), J ( Hz ): 1.34 ( s , 9H ), 2.42 ( s , 3H ), 4.63 ( s , 2H ), 6.46 ( s , 1H ), 6.66 ( d , 1H , J=5.6 Hz ), 7.05 ( 1H , dd , J=9.0 , 2.5 Hz ), 7.13 ( 1H , dd , J=9.0 , 2.5 Hz ), 7.37-7.35 ( AB , 4H ), 8.16 ( t , 1H , J=9.0 ), 8.34 ( d , 1H , J=5.6 Hz ); LC-MS ( m/z ) : 622-620 ( M+H , 100 )。

30

## 【0844】

1 - ( 4 - ( 2 - ( プロモメチル ) - 3 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) - 3 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) 尿素 ( AA - 059 ) :  $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO-d}_6$  ), ( ppm ), J ( Hz ): 1.27 ( s , 9H ), 2.08 ( s , 3H ), 2.39 ( s , 2H ), 6.92-6.90 ( m , 2H ), 7.12 ( m , 1H ), 7.13 ( m , 1H ), 7.38-7.35 ( 4H , AB ), 7.92 ( 1H , d , J=5.7 Hz ), 8.09 ( 1H , dd , J=4.7 , 5.0 Hz ), 8.74 ( 1H , s ), 8.92 ( 1H , bs ); LC-MS ( m/z ) : 622-620 ( M+H , 100 )。

40

## 【0845】

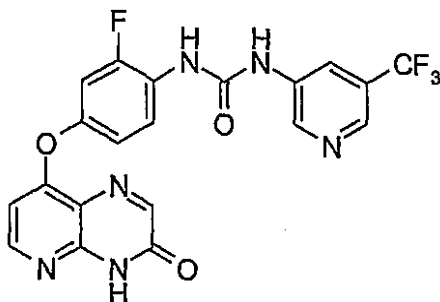
( X I I ) 活性化されたカルバマート及びアミノ中間体からの尿素の合成

## 【0846】

( 合成 168 )

1 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ) 尿素 ( AA - 069 )

## 【化223】



## 【0847】

方法F5。w 8 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ)ピリド[2, 3 - b]ピラジン - 3 (4H) - オン (26 mg、96  $\mu$ mol) 及びプロパ - 1 - エン - 2 - イル5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イルカルバマート (45.8 mg、186  $\mu$ mol) を10 mL RBF中に秤量し、Ar下に付し、乾燥THF (3 mL)を加えた。この混合物に、N - メチルピロリジン (1 滴)を加え、この混合物を48時間還流に加熱した。揮発分を蒸発させ、得られた混合物をMeOH (3 mL)に再溶解させ、シリカゲル上に蒸発させ、これをシリカゲルカラムに加え入れ、0 - 20% MeOH / EtOAc 勾配で精製した。収量: 5 mg (11%)。

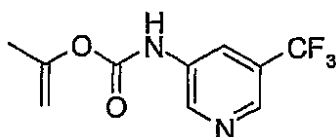
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 6.66 (d, J=5.6, 1H,  $H_{Py}$ ), 7.08 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.35 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.13 (m, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.18 (s, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.38 (d, J=5.6, 1H,  $H_{Py}$ ), 8.46 (s, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.59 (s, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.77 (s, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.96 (s, 1H, NH), 9.67 (s, 1H, NH), 12.95 (s, 1H, NH);  $^{19}\text{F-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm): -60.6, -123.7; LC-MS (m/z): LC-MS: 461.1(M+H, 100), rt=2.44 min; HRMS (7.17 min): m/z  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3$  [M+H $^+$ ]の計算: 461.09798; 実測: 461.09771。

## 【0848】

(合成169)

プロパ - 1 - エン - 2 - イル5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イルカルバマート

## 【化224】



## 【0849】

5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - アミン (883 mg、5.45 mmol) を乾燥THF (20 mL) + N - メチルピロリジン (680  $\mu$ L、6.54 mmol) 中に懸濁させて茶色の懸濁液を得た。この混合物を0 まで冷却し、イソプロペニルクロロホルマート (715  $\mu$ L、6.54 mmol) を15分かけて滴下で加えた。懸濁液をRTまで到達させ、4時間攪拌した。EtOAc (60 mL) 及び $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL)を加え、その有機層を単離し、50%ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、蒸発させると、茶色の油状物が残ったが、これは静置しておくで固化した (1.05 g)。この固形物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) 中に取り込み、EtOAc /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6% 40%) で溶離するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固形物を得た。収量: 600 mg (45%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.78 (m, 1H, CH), 4.80 (m, 1H, CH), 8.27 (br, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.62 (br, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.86 (d, J=5.5, 1H,  $H_{Py}$ ), 10.54 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 19.3, 102.1, 121.2, 123.5 (q,  $J_{FC}=272$ ), 125.1 (q,  $J_{FC}=31$ ), 135.8, 139.8 (q,  $J_{FC}=3.8$ ), 143.7, 151.3, 152.2;  $^{19}\text{F-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), (ppm): -61.2; LC-MS (m/z): m/z 247.0 (M+H, 100), rt=4.49 min。

10

20

30

40

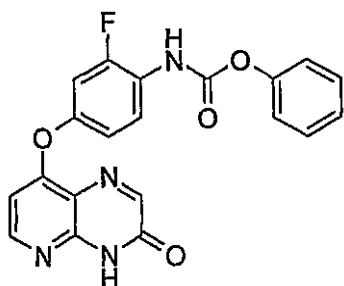
50

## 【0850】

(合成170)

フェニル2-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート

## 【化225】



10

## 【0851】

乾燥ピリジン(125  $\mu$ L、1.55 mmol)をAr下にある8-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン(307 mg、1.13 mmol)の乾燥THF(20 mL)中懸濁液に加え、この混合物を0 まで冷却させた。フェニルクロロホルマート(170  $\mu$ L、1.35 mmol)を滴下で5分かけて加え、その薄茶色混合物をさらに5分間0 にて攪拌し、このあとの混合物をRTまで昇温させ、150分間攪拌した。この茶色がかった混合物を乾固まで濃縮し、得られた残留物をEtOAc(60 mL)及びH<sub>2</sub>O(30 mL)で希釈した。その有機層を単離し、濾過し(80 mgの純粋でない生成物)、濾液をNaHCO<sub>3</sub>水溶液及びブラインで洗浄した。その有機層を乾固まで蒸発させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に再溶解させ、20% 100% EtOAc / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶離するBiota ge 25 + Mカラムでのクロマトグラフィーにかけて、表題の化合物を白色の固形物として得た。収量: 280 mg (81%)。

20

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.71 (d, J=5.6, 1H, H<sub>Py</sub>), 7.09 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.23 (d, J=7.9, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.26 (t, J=7.9, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.33 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.43 (d, J=7.9, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.75 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.18 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.39 (d, J=5.6, 1H, H<sub>Py</sub>), 10.06 (s, 1H, NH<sub>Boc</sub>), 12.97 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 107.1, 108.6 (d, J<sub>FC</sub>=22.9), 116.1 (d, J<sub>FC</sub>=3.3), 118.6, 121.8, 122.9 (d, J<sub>FC</sub>=12.0), 125.5, 125.6 (br), 129.4, 145.6, 150.6, 151.3, 151.4 (br), 152.3, 152.4, 154.8 (d, J<sub>FC</sub>=245), 156.4, 160.0; <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm): -119.2; LC-MS (m/z): 393.1 (M+H, 100), rt=2.44 min。

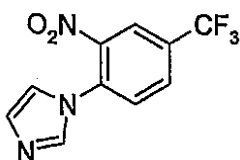
30

## 【0852】

(合成171)

1-(2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール

## 【化226】



40

## 【0853】

イミダゾール(0.997 g、14.65 mmol)とtert-BuOK(1.722 g、15.35 mmol)の混合物をAr下で100 mL中に入れ、乾燥DMSO(15 mL)に溶解させて、無色の溶液を得た。5分後、1-フルオロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(2.04 mL、14.58 mmol)を30秒以内で加えたが、直ちにそのrmが黒色に黒ずんだ。温度上昇も認められた。この黒色の溶液を20分間RTにて攪拌した。氷水(60 mL)及びEtOAc(50 mL)を加え、その有

50



機層を単離し、そうしてその水相を2回20 mL EtOAcで抽出した。有機層をH<sub>2</sub>O (2 × 30 mL)、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、蒸発させて、表題の化合物をオレンジ色の油状物として得た。収量：3.66 g (97%)。

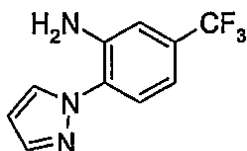
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 7.14 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.49 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.97 (d, J=8.4, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.99 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.28 (d, J=8.4, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.59 (s, 1H, H<sub>arom</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 120.4, 122.7 (d, J<sub>FC</sub>=274), 122.9, 129.5 (d, J<sub>FC</sub>=34), 129.9, 130.0, 130.9, 133.4, 137.4, 144.5; <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm): -60.8; LC-MS (m/z): 258.1 (M+H, 100), rt=1.37 min.

【0854】

(合成172)

2 - (1H-ピラゾール-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) アニリン

【化227】



【0855】

方法C3を1-(2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール (1.80 g, 7.00 mmol) / EtOH (40 mL) で利用し、ヘキサンから結晶化させた後、760 mg (48%) の表題の化合物を白色の結晶物として得た。

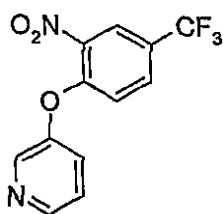
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.12 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.56 (vt, J=2.1, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.95 (dd, J=8.3, <sup>4</sup>J<sub>FH</sub>=1.7, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.24 (d, <sup>4</sup>J<sub>FH</sub>=1.7, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.48 (d, J=8.3, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.82 (d, J=1.8, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.23 (d, J=2.5, 1H, H<sub>arom</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 106.9, 112.1, 112.9, 124.1 (d, J<sub>FC</sub>=273), 124.2, 127.4, 128.3 (d, J<sub>FC</sub>=31.7), 130.6, 140.5, 142.1; <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm): -60.8。

【0856】

(合成173)

3 - (2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン

【化228】



【0857】

Ar下にある1-フルオロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (2.01 g, 9.61 mmol) + 3-ヒドロキシピリジン (0.923 g, 9.71 mmol) の乾燥DMF (15 mL) 中茶色の溶液を炭酸セシウム (3.28 g, 10.07 mmol) で一挙に処理し、この茶色の混合物を20時間RTにて攪拌した。H<sub>2</sub>O (50 mL) 及びEtOAc (50 mL) を加え、その有機層を単離した。その水層をEtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O (3 × 40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、乾固まで濃縮して、淡黄色の固形物を得た。収量：2.62 g (96%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 7.33 (d, J=8.7, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.53 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.71 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.04 (dd, J=8.9, <sup>4</sup>J<sub>FH</sub>=2.3, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.49 (d, <sup>4</sup>J<sub>FH</sub>=2.2, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.52 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.55 (d, J=2.9, 1H, H<sub>arom</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 120.7, 122.9 (d, J<sub>FC</sub>=274), 123.4, 124.3 (d, J<sub>FC</sub>=33.9), 125

10

20

30

40

50

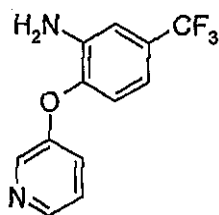
.0, 127.2, 131.7, 140.6, 141.6, 146.6, 151.3, 152.1;  $^{19}\text{F}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm): -60.4; LC-MS (m/z): 285.0 (M+H, 100), rt=2.40 min.

【0858】

(合成174)

2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) アニリン

【化229】



10

【0859】

方法C3を3 - (2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピリジン (594 mg、2.090 mmol) で利用して表題の化合物を白色の結晶質固形物として得た。収量: 501 mg (94%)。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 5.55 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.83 (d, J=8.2, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.94 (d, J=8.2, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.13 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.33 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.39 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.33 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.37 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 111.7, 112.5, 119.7, 124.3 (d,  $J_{\text{FC}}=274$ ), 124.4, 124.5, 125.8 (d,  $J_{\text{FC}}=33.9$ ), 140.2, 141.0, 144.0, 144.1, 153.0;  $^{19}\text{F}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm): -60.3; LC-MS m/z: 255.0 (M+H, 100), rt=2.26 min.

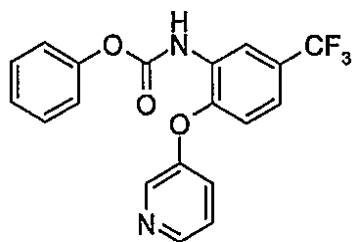
20

【0860】

(合成175)

フェニル 2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルカルバマート

【化230】



30

【0861】

2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) アニリン (263 mg、1.035 mmol) + ピリジン (108  $\mu\text{L}$ 、1.341 mmol) の乾燥 THF (8 mL) 中黄色の溶液を 0 における 5 分間にフェニルクロロホルマート (156  $\mu\text{L}$ 、1.242 mmol) で滴下で処理した。得られた黄色懸濁液をさらに 5 分間 0 にて攪拌し、そのあと室温まで昇温させ、3 時間攪拌した。この黄色懸濁液を木綿で濾過し、 $\text{Et}_2\text{O}$  で洗浄し、 $\text{EtOAc}$  で希釈した。この黄色溶液を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (30 mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) で洗浄し、乾燥させ、乾固まで濃縮して、黄色の油状物を得た。カラムで精製して褐色の固形物を得た。収量: 300 mg (77%)。

40

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 6.90 (d, J=8.5, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.23 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.30 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.42 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.76 (br s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.55 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.64 (br s, 1H, NH); LC-MS (m/z): 375.0 (M+H, 100), rt=2.62 min.

【0862】

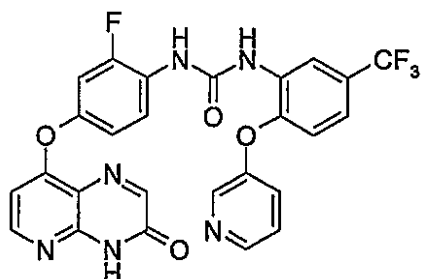
(合成176)

1 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [3, 2 - b] ピラジン - 8 - イルオキシ) フェニル) - 3 - (2 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 5 - (ト

50

リフルオロメチル)フェニル)尿素(AA-093)

【化231】



【0863】

方法F2を8-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン(30.6mg、0.112mmol)及びフェニル2-(ピリジン-3-イルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニルカルバマート(1.6ml、0.097mmol)60.6mM溶液で利用した。40時間後、この混合物をシリカゲル上に蒸発させ、Biotage 12+Mカラムに加え入れ、これを40%-100% EtOAc/DCMで溶離した。収量：4mg(7%)。

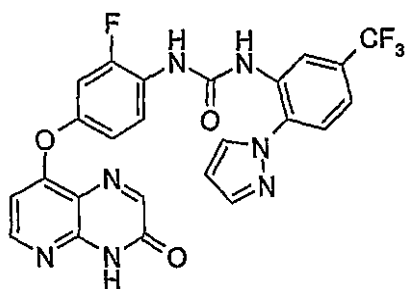
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.64 (d, J=5.6, 1H, H<sub>py</sub>), 7.02 (d, J=8.5, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.07 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.32 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.53 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.65 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.15 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.26 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.38 (d, J=5.6, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.50 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.58 (d, J=2.8, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.74 (d, J=2.8, 1H, H<sub>arom</sub>), 9.36 (s, 1H, NH), 9.39 (s, 1H, NH), 12.88 (s, 1H, NH); LC-MS (m/z): 553.1 (M+H, 100), rt=2.63 min; HRMS (3.22 min): m/z C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (M+H, 100)+の計算: 553.12419; 実測: 553.12312。

【0864】

(合成177)

1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素(AA-094)

【化232】



【0865】

方法F4: フェニル2-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート(36.3mg、0.093mmol)と2-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン(21.1mg、0.093mmol)の混合物を乾燥DMSO(250μL)に溶解させ、得られたオレンジ色の溶液を7時間60にて攪拌した。この溶液をH<sub>2</sub>Oで希釈し、EtOAcで抽出し、その有機層を乾燥させ、乾固まで蒸発させた。カラム(DCM/EtOAc)のあと得られた油状物をEtOAcで粉碎し、得られた白色の固形物を回収した。収量: 11mg(23%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 6.67 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.07 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.31 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.53 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.69 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.93 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.04 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.19 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.35 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.39 (m, 1H, H<sub>a</sub>

10

20

30

40

50

rom), 8.59 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 9.40 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 9.52 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 12.93 (s, 1H, H<sub>arom</sub>); <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm): -60.3, 122.1; LC-MS (m/z): 526.1 (M+H, 100), rt=2.54 min; HRMS (3.10 min): m/z C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H, 100)+の計算: 526.12453; 実測: 526.12498。

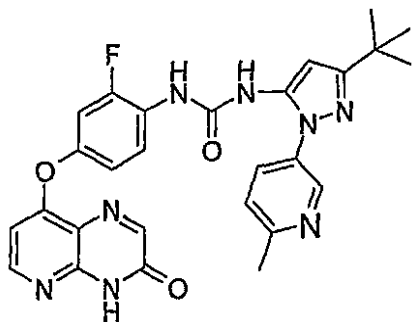
【0866】

(合成178)

1-(3-tert-ブチル-1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素(AA-084)

【化233】

10



【0867】

20

方法F4を65mg(0.17mmol)のフェニル2-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニルカルバマート及び45mg(0.2mmol)の3-tert-ブチル-1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-アミンで利用した(Regan, J. et al., J. Med. Chem. 2002, 45, 2994-3008)。表題の化合物15mg(17%収率)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD), (ppm), J(Hz): 1.31-1.28 (m, 9H), 3.33 (s, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 8.1, 2.0 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 11.8, 2.0 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.85 (dd, 1H, J = 8.0, 3.3 Hz), 8.15 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 8.62 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 8.90 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 12.93 (bs, 1H)。LC-MS (m/z): 529.12 (M+H, 100)。HR MS: m/z C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>8</sub>O (M+H, 100)の計算: 529.2106; 実測: 529.2095。

30

【0868】

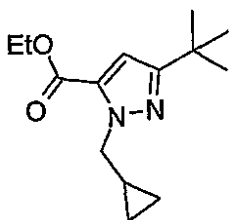
(XI)クルチウス転位を経た尿素生成

【0869】

(合成179)

エチル3-tert-ブチル-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート

【化234】



40

【0870】

方法I: Ar下にある3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート(993mg, 5.06mmol)+炭酸セシウム(2.71g, 8.32mmol)の乾燥DMF(10mL)中混合物を0にて15分かけてプロモメチルシクロプロパン(500μL, 5.16mmol)で滴下で処理した。この混合物をこのあとRTまで昇温させ、5時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ、Et<sub>2</sub>Oで抽出した。合わせた有機フ

50

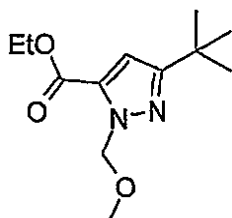
ラクシオンをH<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させて、残留物を得、これを続いてカラム溶離(40 100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘキサン)した。収量: 1.10g(87%)の無色の油状物。5時間の反応時間。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J(Hz): 0.32(m, 2H, Hcyclopropyl), 0.44(m, 2H, Hcyclopropyl), 1.25(m, 10H, tert-Bu + Hcyclopropyl), 1.29(t, J=7.1, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.28(m, 4H, NCH<sub>2</sub> + OCH<sub>2</sub>), 6.71(s, 1H, H<sub>arom</sub>); <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J(Hz): 3.2, 11.7, 14.0, 30.2, 31.6, 54.8, 60.6, 107.1, 131.4, 159.3, 159.4; LC-MS(m/z): 251.1(M+H, 100), rt=2.92 min。

## 【0871】

(合成180)

エチル3-tert-ブチル-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

## 【化235】



## 【0872】

方法Iをエチル3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1078mg、5.49mmol)、炭酸セシウム(2.89g、8.87mmol)及びクロロ(メトキシ)メタン(426μl、5.60mmol)で利用した。16時間の反応時間。カラム溶離液: 0 100%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。収量: 485mg(37%)の無色の油状物。

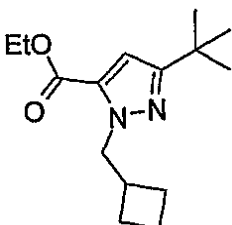
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J(Hz): 1.26(s, 9H, tert-Bu), 1.30(t, 3H, J=7.1, CH<sub>3</sub>), 3.22(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.29(q, 2H, J=7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.64(s, 2H, OCH<sub>2</sub>N), 6.69(s, 1H, H<sub>arom</sub>); <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J(Hz): 14.0, 30.0, 31.7, 56.0, 60.8, 80.0, 108.7, 132.7, 158.9, 160.5; LC-MS(m/z): 241.1(M+H, 100), rt=2.67 min。

## 【0873】

(合成181)

エチル3-tert-ブチル-1-(シクロブチルメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

## 【化236】



## 【0874】

方法I: をエチル3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1085mg、5.53mmol)、炭酸セシウム(2.89g、8.87mmol)及び(プロモメチル)シクロブタン(634μl、5.64mmol)で利用した。16時間の反応時間。カラム溶離液: 40 100%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘキサン。収量: 0.98g(67%)の無色の油状物。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J(Hz): 1.23(s, 9H, tert-Bu), 1.29(t, 3H, J=7.1, CH<sub>3</sub>), 1.76(m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.89(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.69(sept, 1H, J=7.1, CH), 4.27(q,

10

20

30

40

50

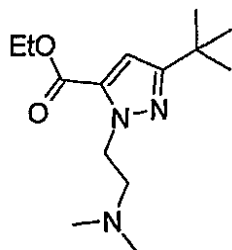
2H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.45 (d, 2H,  $J=7.1$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 6.69 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm),  $J$  (Hz): 14.0, 17.7, 24.9, 30.2, 31.6, 35.7, 54.9, 60.5, 106.9, 131.6, 159.3 (2つの一致するピーク); LC-MS ( $m/z$ ): 265.1 ( $\text{M}+\text{H}$ , 100),  $r_t=3.06$  min.

【0875】

(合成182)

エチル 3-tert-ブチル-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート

【化237】



10

【0876】

方法Iをエチル 3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート (124 mg、0.632 mmol)、炭酸セシウム (624 mg、1.915 mmol) 及び 2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミンヒドロクロリド (96.8 mg、0.672 mmol) で利用した。48時間の反応時間。カラム溶離液: 50/100% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、そのあと0/100% MeOH/EtOAc。収量: 103 mg (61%) の無色の油状物。

20

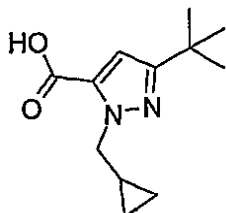
$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm),  $J$  (Hz): 1.25 (s, 9H, tert-Bu), 1.31 (t, 3H,  $J=7.1$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.15 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.60 (t, 2H,  $J=6.9$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ), 4.29 (q, 2H,  $J=7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.51 (t, 2H,  $J=6.9$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ), 6.70 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm),  $J$  (Hz): 14.1, 30.2, 31.6, 45.1, 48.8, 58.7, 60.6, 107.0, 132.1, 159.2, 159.6; LC-MS ( $m/z$ ): 268.2 ( $\text{M}+\text{H}$ , 100), 1.89 min.

【0877】

(合成183)

3-tert-ブチル-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

【化238】



【0878】

方法J: エチル 3-tert-ブチル-1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート (1.1 g、4.39 mmol) を THF/MeOH/H<sub>2</sub>O の 4:1:1 混合物 (全体 25 mL M) に溶解させ、水酸化リチウム一水和物 (200 mg、4.7 mmol) を加え、この無色の混合物を RT にて 16 時間攪拌した。揮発分をこのあと蒸発させ、得られた固形物を H<sub>2</sub>O に再溶解させ、溶液の pH を 10% HCl 水溶液で 1 に調整した。得られたミルク様混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機フラクションをブラインで洗浄し、乾燥させ、乾固まで濃縮して、白色の結晶質固形物を得た。収量: 0.82 g (84%)。

40

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm),  $J$  (Hz): 0.32 (m, 2H, Hcyclopropyl), 0.42 (m, 2H, Hcyclopropyl), 1.24 (m, 10H, tert-Bu + Hcyclopropyl), 4.29 (d, 2H,  $J=7.0$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 6.

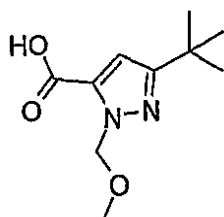
50

66 (s, 1H,  $H_{arom}$ ), 13.10 (br s, 1H, COOH);  $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 3.2, 11.8, 30.2, 31.6, 54.6, 107.1, 132.3, 159.2, 160.8; LC-MS (m/z): 223.1 (M+H, 100),  $rt=2.57$  min.

【0879】

(合成184)

3-tert-ブチル-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸  
【化239】



10

【0880】

方法Jを出発物質としてのエチル3-tert-ブチル-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(485mg、2.02mmol)で利用した。収量: 413mg (96%)の白色の、結晶質固形物。

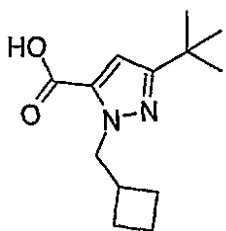
$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.25 (s, 9H, tert-Bu), 3.21 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 5.64 (s, 2H,  $OCH_2N$ ), 6.79 (s, 1H,  $H_{arom}$ ), 13.30 (br s, 1H, COOH);  $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 30.1, 31.6, 56.0, 79.7, 108.7, 133.8, 160.3, 160.4; LC-MS (m/z): 213.1(M+H, 100),  $rt=2.31$  min.

20

【0881】

(合成185)

3-tert-ブチル-1-(シクロブチルメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸  
【化240】



30

【0882】

方法Jを出発物質としてのエチル3-tert-ブチル-1-(シクロブチルメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(0.98g、3.71mmol)で利用した。収量: 842mg (95%)の白色の、結晶質固形物。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 1.23 (s, 9H, tert-Bu), 1.76 (m, 4H,  $CH_2$ ), 1.89 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.69 (sept, 1H,  $J=7.1$ , CH), 4.27 (q, 2H,  $J=7.1$ ,  $OCH_2CH_3$ ), 4.45 (d, 2H,  $J=7.1$ ,  $NCH_2$ ), 6.64 (s, 1H,  $H_{arom}$ ), 13.07 (br s, 1H, COOH);  $^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ), (ppm), J (Hz): 17.7, 24.9, 30.2, 31.5, 35.8, 54.7, 106.9, 132.6, 159.1, 160.8 LC-MS (m/z): 237.1 (M+H, 100),  $rt=2.74$  min.

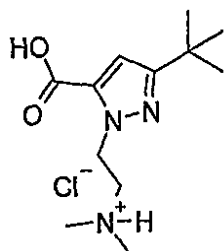
40

【0883】

(合成186)

2-(3-tert-ブチル-5-カルボキシ-1H-ピラゾール-1-イル)-N,N-ジメチルエタンアミニウムクロリド

## 【化241】



## 【0884】

エチル 3 - tert - ブチル - 1 - ( 2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート ( 98 mg、0.367 mmol ) を 6 M HCl 水溶液 ( 4 mL、24.00 mmol ) に溶解させ、この無色の溶液を 72 時間 80 に加熱した。揮発分を真空中で蒸発させ、得られた白色の固形物を Et<sub>2</sub>O ( 10 mL ) と共沸させて、表題の化合物を白色の固形物として得た。収量：100 mg ( 99% )。

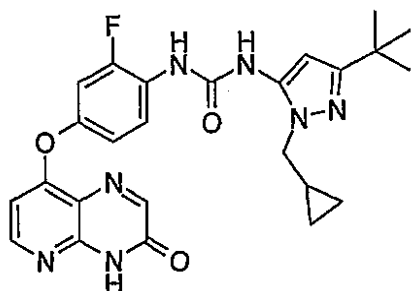
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.26 (s, 9H, tert-Bu), 2.78 (d, 6H, J=4.8, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N+H(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.50 (q, 2H, J=5.3, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 4.82 (t, 2H, J=6.6, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 6.78 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 10.66 (br s, 1H, COOH); LC-MS (m/z): 240.2 (M+H, 100), rt=1.56 min.

## 【0885】

(合成187)

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [ 3, 2 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ)フェニル)尿素 (AA - 097)

## 【化242】



## 【0886】

方法 F5: 3 - tert - ブチル - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 ( 51 mg、0.229 mmol ) を Ar 下に付し、乾燥トリエチルアミン ( 30 uL、0.23 mmol ) と乾燥 DMF ( 1 mL ) をそのあと加えた。この固形物を 0 まで冷却させ、DPPA ( 1 当量 ) を一挙に加え、この溶液をさらに 30 分間 0 にてそのあと 1 時間 RT にて攪拌した。次いで、8 - ( 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ)ピリド [ 2, 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4H ) - オン ( 31.9 mg、0.117 mmol ) を一挙に加え、この溶液を 45 分間 100 に加熱した。得られた黄色の溶液をこのあと RT まで冷却させ、EtOAc で希釈した。その有機層を H<sub>2</sub>O、0.1 M クエン酸、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ、乾固まで濃縮して、黄色の固形物を得た。Et<sub>2</sub>O を加え、この混合物を 10 分間超音波処理し、静置しておいた。沈殿物を濾別し、Et<sub>2</sub>O で洗浄して、所望の尿素を得た。収量：35 mg ( 62% ) の白色の固形物。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 0.35 (m, 2H, Hcyclopropyl), 0.47 (m, 2H, Hcyclopropyl), 1.24 (m, 10H, tert-Bu + Hcyclopropyl), 3.84 (d, 2H, J=6.7, NCH<sub>2</sub>), 6.12 (s, 1H, H<sub>pyrazole</sub>), 6.66 (d, J=5.6, 1H, H<sub>py</sub>), 7.07 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.34 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.20 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.38 (d, J=5.6, 1H, H<sub>py</sub>), 8.80 (br s, 1H, NH), 8.85 (br s, 1H, NH), 12.93 (br s, 1H, NH); <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm): -125.0; L

10

20

30

40

50



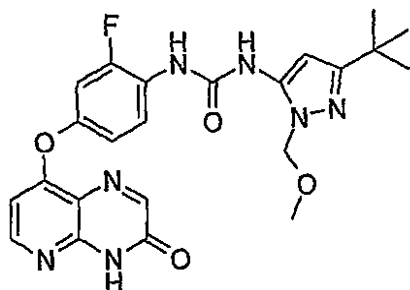
C-MS (m/z): 492.1 (M+H, 100), 2.54 min; HRMS (3.10 min): m/z C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H, 100)+の計算: 492.21539; 実測: 492.21664。

【0887】

(合成188)

1-(3-tert-ブチル-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素(AA-098)

【化243】



10

【0888】

3-tert-ブチル-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(49.5 mg、0.233 mmol)及び8-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン(31.9 mg、0.117 mmol)を使用して、方法F5を利用した。収量: 45 mg (80%)の白色の固形物。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.24 (s, 9H, tert-Bu), 3.25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.28 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>N), 6.26 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.67 (d, J=5.6, 1H, H<sub>py</sub>), 7.07 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.34 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.22 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.38 (d, J=5.6, 1H, H<sub>py</sub>), 9.01 (br s, 1H, NH), 9.11 (br s, 1H, NH), 12.93 (br s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 30.1, 31.8, 55.7, 77.5, 93.1, 106.5, 108.5 (d, J<sub>FC</sub>=22.9), 116.5 (d, J<sub>FC</sub>=3.3), 118.4, 121.5, 124.9 (d, J<sub>FC</sub>=12.0), 137.6, 145.5, 148.5 (d, J<sub>FC</sub>=10.4), 150.9, 151.2, 152.2, 152.3 (d, J<sub>FC</sub>=245), 156.5, 159.9, 160.5; LC-MS (m/z): 482.1 (M+H, 100), 2.48 min; HRMS (3.05 min): m/z C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>NaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>の計算: 504.17660; 実測: 504.17641。

20

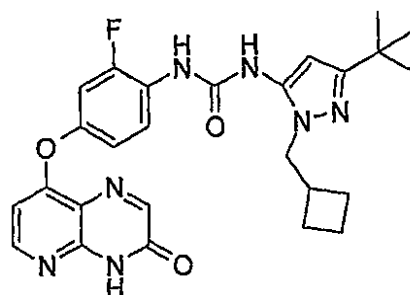
30

【0889】

(合成189)

1-(3-tert-ブチル-1-(シクロブチルメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-(3-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[3,2-b]ピラジン-8-イルオキシ)フェニル)尿素(AA-099)

【化244】



40

【0890】

3-tert-ブチル-1-(シクロブチルメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(78.5 mg、0.332 mmol)及び8-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-ピリド[2,3-b]ピラジン-3(4H)-オン(41 mg、0.151 mmol)を使用して、方法F5を利用した。収量: 50 mg (60%)の白色の固形物。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.22 (s, 9H, tert-Bu), 1.82 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.

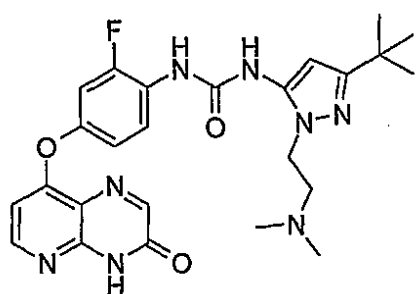
50

98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.72 (sept, 1H, J=7.1, CH), 3.96 (d, 2H, J=7.1, NCH<sub>2</sub>), 6.11 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.66 (d, J=5.6, 1H, H<sub>py</sub>), 7.07 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.33 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.21 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.38 (d, J=5.6, 1H, H<sub>py</sub>), 8.79 (br s, 1H, NH), 8.83 (br s, 1H, NH), 12.93 (br s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 16.4, 23.9, 29.0, 30.4, 33.7, 50.5, 91.7, 105.2, 107.1 (d, J<sub>FC</sub>=22.4), 115.2, 117.0, 120.2, 123.7 (d, J<sub>FC</sub>=10.7), 134.8, 144.2, 147.1 (d, J<sub>FC</sub>=10.3), 149.8, 150.0, 150.8, 150.9 (d, J<sub>FC</sub>=245), 155.1, 157.3, 159.2 LC-MS (m/z): 507.1 (M+H, 100), 2.65 min; HRMS (3.24 min): m/z C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>7</sub>NaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>の計算: 528.21299; 実測: 528.21311.

【 0 8 9 1 】

(合成 1 9 0)

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - ( 2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 3 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 3 , 2 - b ] ピラジン - 8 - イルオキシ) フェニル) 尿素 ( A A - 1 0 0 )  
【化 2 4 5】



【 0 8 9 2 】

3 - tert - ブチル - 1 - ( 2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸ヒドロクロリド ( 8 9 m g 、 0 . 3 2 3 m m o l ) 及び 8 - ( 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 3 ( 4 H ) - オン ( 4 1 m g 、 0 . 1 5 1 m m o l ) を使用して、方法 F 5 を利用した。2 当量のトリエチルアミンを用い、クエン酸洗浄は行わなかった。収量: 3 4 m g ( 4 1 % ) のオレンジ色の固形物。

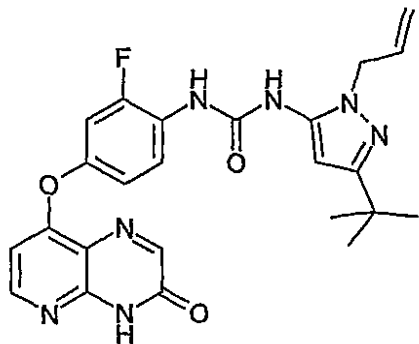
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 1.21 (s, 9H, tert-Bu), 2.24 (s, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.68 (t, 2H, J=6.8, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 4.04 (t, 2H, J=6.8, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 6.10 (s, 1H, PyzH), 6.64 (d, J=5.6, 1H, P<sub>yr</sub>H), 7.06 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.33 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.16 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.37 (d, J=5.6, 1H, P<sub>yr</sub>H), 8.89 (br s, 1H, NH), 9.05 (br s, 1H, NH), 12.92 (br s, 1H, NH); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 30.3, 31.8, 45.0, 45.5, 57.8, 93.7, 106.5, 108.5 (d, J<sub>FC</sub>=22.4), 116.4, 118.4, 122.1, 124.9 (d, J<sub>FC</sub>=10.7), 136.6, 145.5, 148.7 (d, J<sub>FC</sub>=10.3), 151.2, 151.6, 152.2, 152.5 (d, J<sub>FC</sub>=245), 156.5, 159.0, 160.5; <sup>19</sup>F-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm): -124.5; LC-MS (1.90 min): m/z 509.1 (M+H, 100); HRMS (3.24 min): m/z C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (M+H, 100)+ の計算: 509.24194; 実測: 509.24249.

【 0 8 9 3 】

(合成 1 9 1)

5 - [ ( 4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル - オキシ) カルボニルアミノ - 5 - ( 1 - N - アリル - 3 - tert - ブチル - イミダゾリル) ] - ピリジン - [ 2 , 3 ] - 3 - ピラジン - 2 - オン ( A A - 0 9 5 )

## 【化246】



10

## 【0894】

方法F2を34mg(0.13mmol)の5-(4-アミノ-2-フルオロフェニル-オキシ)-ピリジン-[2,3]-ピラジン-2-オンで利用して、0.26mmolの1-N-アリル-3-t-ブチル-イミダゾリル-5-イソシアナート(38mg(収率、42%))の所望生成物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 4.59 (d, 2H, J=2.5 Hz), 4.90 (d, 1H, J = 18.6 Hz), 5.15 (d, 1H, J = 10.3 Hz), 5.92-6.00 (m, 1H), 6.15 (s, 1Hpyz), 6.64 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 11.7 Hz), 8.18 (s, 1H<sub>pyrazine</sub>), 8.20 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 8.37 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.81 (s, 1H, N H), 8.86 (s, 1H, NH), 12.95 (s, 1H, NH)。LC-MS (m/z): m/z: 478.1 (M+H, 100)+, rt = 2.51 min; HRMS: (M+Na)<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>Naの計算: 500.1817, 実測: 500.1816。

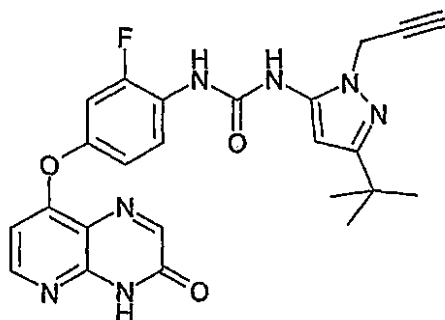
20

## 【0895】

(合成192)

5-[(4-アミノ-2-フルオロフェニル-オキシ)カルボニルアミノ-5-(1-N-プロパルギル-3-t-ブチル-イミダゾリル)]-ピリジン-[2,3]-3-ピラジン-2-オン(AA-096)

## 【化247】



30

## 【0896】

方法F2を35mg(0.13mmol)の5-(4-アミノ-2-フルオロフェニル-オキシ)-ピリジン-[2,3]-ピラジン-2-オンで利用して、0.2mmolの1-N-プロパルギル-3-t-ブチル-イミダゾリル-5-イソシアナート(49mg(収率、80%))の所望生成物を得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), (ppm), J (Hz): 4.82 (s, 2H), 6.15 (s, 1Hpyrazole), 6.65 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.35 (d, 2H, J = 11.7 Hz), 8.18 (s, 1Hピラジン), 8.20 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 8.37 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.91 (s, 1H, NH), 9.02 (s, 1H, NH), 12.95 (s, 1H, NH)。LC-MS (m/z): 476.1 (M+H, 100), rt = 2.41 min; HRMS: (M+H, 100)<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>の計算: 476.1841, 実測: 476.1844。

## 【0897】

生物学的方法

## 【0898】

50

生物学的方法 - DELFIA キナーゼアッセイ

化合物を、以下のプロトコルに従って行ったキナーゼアッセイにより評価した。

【0899】

以下の試薬を調製した：

DELFLIA Kinase Buffer (DKB)：

【表2】

試薬	ストック濃度	mL 当たりの量(μL)	10 mL プレート 当たりの量(μL)
20 mM MOPS pH 7.2	0.2 M	100	1000
0.5 M EGTA pH 8.0	0.5 M	10	100
10 mM MgCl <sub>2</sub>	1 M	10	100
0.1% β-メルカプトエタノール	-	1	10
25 mM β-グリセロホスファート	0.5 M	50	500
水	100%	829	8290

MOPS = 3-[N-モルホリノ] プロパンスルホン酸 (Sigma M3183).

EGTA = エチレングリコール-ビス(2-アミノエチルエテル)-N,N,N',N'-四酢酸 (Sigma E3889).

【0900】

DKB1 (B-RAF 及び MEK タンパク質を含む DKB)：

4950 μL の DKB と 50 μL の 2.5 mg/ml GST-MEK ストックを組み合わせる (40 μL あたり 1 mg の MEK を得る)。その後 22.5 μL の B-RAF を加え、40 μL あたりおよそ 0.2 μL の B-RAF を得る。

【0901】

DKB2 (MEK タンパク質を含む DKB)：

4950 μL の DKB と 50 μL の 2.5 mg/ml GST-MEK ストックを組み合わせる (40 μL あたり 1 mg の MEK を得る)。これの 500 μL をブローアウト (BO) 及びエンピティベクター (EV) の対照に使用する。

【0902】

ATP：

100 mM ストックを、500 μM に希釈し、100 μM のアッセイ最終濃度を得る。

【0903】

阻害物質 (試験化合物)：

100 mM ストックを、10、3、1、0.3、0.1、0.03、0.01、0.003、0.001、0.0003、0.0001 mM / DMSO に薬物プレートで希釈し、100、30、10、3、1、0.3、0.1、0.03、0.01、0.003、0.001 μM のアッセイ濃度を得る。

【0904】

一次抗体：

DELFLIA アッセイ緩衝液 (AB) に 1 : 1000 に希釈された Phospho-MEK1/2 CST #9121S。使用前に抗体を室温にて 30 分間 AB 中で事前インキュベートする。

【0905】

二次抗体：

DELFLIA アッセイ緩衝液 (AB) に 1 : 1000 に希釈された抗-ウサギ-Eur 標識二次 Perkin Elmer #AD0105。使用前に抗体を室温にて 30 分間 AB 中で事前インキュベートする。(一次抗体及び二次抗体は一緒にインキュベートされた)。

【0906】

Tween :

0.1% Tween 20 / 水。

【0907】

アッセイ緩衝液 :

DELFLIAアッセイ緩衝液 Perkin Elmer #4002-0010。

【0908】

増強用溶液 [Enhancement Solution] :

DELFLIA増強用溶液 Perkin Elmer #4001-0010。

【0909】

アッセイプレート :

96ウェルグルタチオン-コート黒色プレート Perbio #15340。

【0910】

手順 :

1. ウェルを5%牛乳/TBSで1時間事前ブロックする。
2. ウェルを200 $\mu$ L TBSで3 $\times$ 洗浄する。
3. すべての阻害物質(試験化合物)、DMSO対照、及び場合による他の対照化合物に40 $\mu$ LのDKB1をプレート出しする。
4. BOウェル及びEVウェルに40 $\mu$ LのDKB2をプレート出しする。
5. 所望プレートレイアウトに従って1ウェルあたり0.5 $\mu$ Lで阻害物質(試験化合物)を加える。
6. ピークル対照ウェルに0.5 $\mu$ L DMSOを加える。
7. BOウェル及びEVウェルに2 $\mu$ LのB-RAFを加える。
8. 震盪しながら室温にて10分間阻害物質(試験化合物)と共に事前インキュベートする。
9. 10 $\mu$ Lの500 $\mu$ M ATPストック(DKB中)を加え、100 $\mu$ Mアッセイ濃度を得る。
10. プレートをTop Sealで密封し、45分間震盪しながら室温でインキュベートする。
11. 200 $\mu$ L 0.1% Tween 20 / 水で3 $\times$ プレートを洗浄して反応を停止させる。
12. 1ウェルあたり50 $\mu$ Lの抗体ミックスを加え、震盪しながら室温にて1時間インキュベートする。
13. 200 $\mu$ L 0.1% Tween 20 / 水で3 $\times$ プレートを洗浄する。
14. 1ウェルあたり100 $\mu$ L DELFLIA増強用溶液を加え、ホイルでカバーし、そうして震盪しながら30分間室温でインキュベートする。
15. ユーロピウムプロトコルを用いてVictorで読み取る。

【0911】

ブランク(Empty Vector)の値をすべての値から差し引く。DMSO対照を100%活性として設定し、アッセイポイント(応答)をDMSO対照のパーセントとして計算する。Graphpad Prismソフトウェアを用いてデータをプロットし、可変スロープS字形用量-応答方程式[variable slope sigmoidal dose-response equation] ( $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$ ) (ここで、Xは、濃度の対数であり; Yは、応答である)を用いて非線型回帰線を計算する。この手順によって発生させられるIC50は、飽和状態と、ゼロ効果停滞状態との間の中ほどのパーセント抑制蛍光発光値を生じる薬物の濃度である。3つの独立したアッセイが通常行われ、その平均IC50が報告される。

【0912】

生物学的方法 - 細胞ベースのホスホ - ERKアッセイ

【0913】

化合物を、以下のプロトコルに従って行われた細胞-ベースのアッセイを用いて評価し

10

20

30

40

50

た。

【0914】

0日：

96 - ウェルプレートの99  $\mu$ L培地に16,000細胞/ウェルをプレート出しする。

【0915】

1日目：

1. 細胞に1  $\mu$ L阻害物質を加える(全体1  $\mu$ L溶液)。
2. 細胞を試験化合物と共に37 で6時間インキュベートする。
3. すべてのウェルから溶液を吸いだす。
4. 細胞を1ウェルあたり100  $\mu$ L 4%ホルムアルデヒド/0.25%Triton X-100 PBSで固定する。 10
5. プレートを4 で1時間インキュベートする。
6. 固定用溶液を吸出し、1ウェルあたり300  $\mu$ L TBSを加える。
7. プレートを4 で一晩そのままにしておく。

【0916】

2日目：

1. 1ウェルあたり200  $\mu$ L PBSで2 x プレートを洗浄する。
2. 100  $\mu$ L 5%粉ミルク/TBSでブロックする。
3. プレートを37 で20分間インキュベートする。
4. プレートを0.1% tween/H<sub>2</sub>Oで2 x 洗浄する。 20
5. 各ウェルに、5%粉ミルク/TBS中に希釈された、50  $\mu$ Lの3  $\mu$ g/mL一次抗体pERK(SigmM8159)を加える。
6. プレートを37 で2時間インキュベートする。
7. プレートを0.1% tween/H<sub>2</sub>Oで3 x 洗浄する。
8. 各ウェルに50  $\mu$ Lの0.45  $\mu$ g/mL二次ユーロピウム - 標識抗 - マウス抗体(Perkin Elmer)を加える。
9. プレートを37 で1時間インキュベートする。
10. プレートを0.1% tween/H<sub>2</sub>Oで3 x 洗浄する。
11. 各ウェルに100  $\mu$ L増強用溶液(Perkin Elmer)を加える。
12. プレートを室温におよそ10分間そのままにしておき、そのあと緩くプレートを震盪する。 30
13. Victor 2でEuropium Time Resolved Fluorescence(ユーロピウム時間分解蛍光発光)を読み取る。
14. プレートを0.1% tween/H<sub>2</sub>Oで2 x 洗浄する。
15. タンパク質濃度をBCA(Sigma)で1ウェルあたり200  $\mu$ Lの溶液を加えることによって測定する。
16. プレートを37 で30分間インキュベートする。
17. プレート読み取り機で570 nmでの吸光レベルを読み取る。

【0917】

ユーロピウムカウントはタンパク質濃度についてはカウントを吸光度で割ることによって正規化されていることに注意されたい。 40

【0918】

ブランク(細胞なし)の値をすべての値から差し引く。DMSO対照を100%活性として設定し、アッセイポイント(応答)をDMSO対照のパーセントとして計算する。Graphpad Prismソフトウェアを用いてデータをプロットし、可変スロープS字形用量-応答方程式[variable slope sigmoidal dose-response equation]( $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogEC50} - X) * \text{HillSlope}))}$ )(ここで、Xは、濃度の対数であり; Yは、応答である)を用いて非線型回帰線を計算する。この手順によって発生させられるIC50は、飽和状態と、ゼロ効果停滞状態との間の中ほどのパーセント抑制蛍光発光値を生じる薬物の濃度である。 3 50

つの独立したアッセイが通常行われ、その平均IC<sub>50</sub>が報告される。

【0919】

生物学的方法 - SRB細胞増殖アッセイ (SRB GI<sub>50</sub>)

【0920】

WM266.4黒色腫細胞の培養液を、37℃の、5%CO<sub>2</sub>水飽和雰囲気中にあるDMEM/10%ウシ胎仔血清中で、通常行われるとおりに、培養する。コンフルーエントとなるまで培養液を継代培養することによって指数増殖期に維持する(3~5日の間隔)。5mL市販トリプシンEDTAで80cm<sup>2</sup>組織培養フラスコを収穫することによって単一細胞懸濁液を調製する。5分後、脱付着された細胞を5mL完全補完培養培地と混合し、遠心的にペレット化する(1000rpm 7分間)。上澄みを吸い出した後、この細胞ペレットを10mL新鮮培地に再懸濁させ、その全体量を19-gageニードルの中を5回上/下に抜き通すことによって細胞を完全にバラバラにする。血球計算器(1/10希釈)を用いて細胞の濃度を測定する。この細胞懸濁液を10,000/mLに希釈することによって、行われている試験の数の少なくとも2倍過剰を扱うのに適している量(典型的には100~200mL)を調製し、そうしてプログラマブル8-チャンネル蠕動ポンプを用いて100μL/ウェルを、カラム12はブランクに残して(空)、96ウェルプレートに分注し、1000細胞/ウェルを得る。プレートをインキュベーターに24時間戻して細胞を再付着させる。

10

【0921】

試験されている化合物を20mM/ジメチルスルホキシドに調製する。アリコート(200μL)を20mL培養培地に希釈して200μMを得、そうして3xの10連続希釈を5mL~10mLを移すことによって行う。8-チャンネルピペッターを用いて、それぞれの希釈のアリコート(100μL)を各ウェルに加える、つまり最終のさらなる2x希釈を行い、そうして100μM~0.005μMの範囲にある用量を得る。カラム11には何も入っていない培養培地のみが加えられる。それぞれの化合物を4反復で試験し、各反復は4ウェルの平均であるので、1化合物あたり2プレートである。

20

【0922】

さらに6日増殖させた後、プレートを空にし、そうしてその細胞を氷上にある10%トリクロ酢酸中で10分間固定する。流下水道水で十分濯ぎ洗いした後、プレートを乾燥させ、そうして1%酢酸中0.1%スルホローダミン-B溶液の50μLを加えることによって、室温で10分間染色する。染色液を注ぎ出し、プレートを1%酢酸の流れ下で十分濯ぎ洗いを、つまり未結合株を除去し、そうして乾燥させる。150μL Tris緩衝液pH8を加えることにより溶液中に結合株を取り込み、続いて10分間プレートシェーカー(およそ500rpm)上に。プレート読み取り機を用いてそれぞれのウェルの540nmでの吸収(存在している細胞の数に比例する)を測定する。

30

【0923】

行A~D及びE~Hの結果を平均した後、ブランク値(行12)を差し引き、そうして結果を非処理値(行11)のパーセントとして表す。そのようにして導き出された(4反復で)10個の値を薬物濃度の対数に対してプロットし、そうして非線型回帰により、検査が推奨する場合は制約を設定して、4パラメーター対数方程式に対して解析する。この手順によって発生させられたGI<sub>50</sub>は、飽和状態と、ゼロ効果停滞状態との間の中ほどのパーセント抑制A<sub>540</sub>を生じる薬物の濃度である。

40

【0924】

生物学的结果

以下の化合物を上記で述べた「DELFI Aキナーゼアッセイ」で試験した:

AA-001~AA-056。

【0925】

以下の化合物は1.0μM未満のIC<sub>50</sub> BRAFを有する:

AA-001、AA-002、AA-003、AA-004、AA-005、AA-006、AA-007、AA-008、AA-009、AA-010、AA-011、AA-

50

012、AA-013、AA-014、AA-015、AA-016、AA-017、AA-018、AA-019、AA-020、AA-021、AA-022、AA-023、AA-024、AA-025、AA-026、AA-027、AA-028、AA-029、AA-030、AA-031、AA-032、AA-034、AA-037、AA-038、AA-039、AA-042、AA-044、AA-045、AA-046、AA-047、AA-048、AA-049、AA-050、AA-051、AA-052、AA-053、AA-054、AA-055、AA-056。

**【0926】**

さらに、以下の化合物を上記で述べた「DELFIキナーゼアッセイ」で試験した：AA-001~AA-098。

10

**【0927】**

以下の化合物は0.1 μM未満のIC50 BRAFを有する：

AA-002、AA-003、AA-004、AA-005、AA-006、AA-007、AA-008、AA-009、AA-010、AA-011、AA-014、AA-015、AA-017、AA-018、AA-019、AA-020、AA-021、AA-023、AA-024、AA-025、AA-026、AA-027、AA-028、AA-029、AA-032、AA-044、AA-045、AA-047、AA-048、AA-050、AA-051、AA-052、AA-054、AA-060、AA-061、AA-062、AA-063、AA-064、AA-065、AA-067、AA-069、AA-072、AA-074、AA-075、AA-079、AA-080、AA-086、AA-087、AA-088、AA-093、AA-094、AA-095、AA-096、AA-097、AA-098。

20

**【0928】**

以下の化合物は0.1 μM~1.0 μMのIC50 BRAFを有する：

AA-001、AA-012、AA-013、AA-016、AA-022、AA-030、AA-031、AA-033、AA-034、AA-035、AA-037、AA-038、AA-039、AA-040、AA-041、AA-042、AA-043、AA-046、AA-049、AA-053、AA-055、AA-056、AA-057、AA-058、AA-059、AA-066、AA-068、AA-071、AA-076、AA-077、AA-078、AA-081、AA-082、AA-083、AA-084、AA-085、AA-089、AA-090、AA-091、AA-092。

30

**【0929】**

1つの化合物(化合物AA-016)は、0.252 μMのIC50 BRAFを有する。

**【0930】**

以下の化合物を上記で述べた「細胞ベースのホスホ-Erkアッセイ」で試験した：AA-001~AA-056。

**【0931】**

以下の化合物は1.0 μM未満のIC50 pErkを有する：

AA-001、AA-002、AA-003、AA-004、AA-005、AA-006、AA-007、AA-008、AA-009、AA-010、AA-011、AA-013、AA-014、AA-015、AA-016、AA-017、AA-018、AA-019、AA-020、AA-021、AA-022、AA-023、AA-024、AA-025、AA-026、AA-027、AA-028、AA-029、AA-031、AA-033、AA-034、AA-035、AA-036、AA-037、AA-038、AA-039、AA-040、AA-041、AA-043、AA-044、AA-045、AA-046、AA-050、AA-051、AA-052、AA-053、AA-054。

40

**【0932】**

さらに、以下の化合物を上記で述べた「細胞ベースのホスホ-Erkアッセイ」で試験

50



した：

AA - 001 ~ AA - 099。

【0933】

以下の化合物は1.0  $\mu$ M未満のIC50 pERKを有する：

AA - 003、AA - 006、AA - 008、AA - 009、AA - 010、AA - 011、AA - 014、AA - 015、AA - 016、AA - 017、AA - 018、AA - 019、AA - 023、AA - 024、AA - 025、AA - 026、AA - 028、AA - 031、AA - 033、AA - 034、AA - 035、AA - 036、AA - 040、AA - 041、AA - 051、AA - 052、AA - 053、AA - 057、AA - 059、AA - 060、AA - 061、AA - 062、AA - 063、AA - 064、AA - 065、AA - 066、AA - 067、AA - 071、AA - 072、AA - 073、AA - 074、AA - 075、AA - 077、AA - 078、AA - 079、AA - 080、AA - 081、AA - 084、AA - 085、AA - 087、AA - 088、AA - 089、AA - 090、AA - 091、AA - 093、AA - 094、AA - 095、AA - 096、AA - 097、AA - 099。

10

【0934】

以下の化合物は1.0  $\mu$ M ~ 10  $\mu$ MのIC50 pERKを有する：

AA - 001、AA - 002、AA - 004、AA - 005、AA - 007、AA - 013、AA - 020、AA - 021、AA - 022、AA - 027、AA - 029、AA - 037、AA - 038、AA - 039、AA - 043、AA - 044、AA - 045、AA - 046、AA - 050、AA - 054、AA - 058、AA - 069、AA - 070、AA - 076、AA - 083、AA - 086、AA - 092、AA - 098。

20

【0935】

1つの化合物(化合物AA - 016)は、0.096  $\mu$ MのIC50 pERKを有する。

【0936】

以下の化合物を上記で述べた「SRB細胞増殖アッセイ」で試験した：AA - 001 ~ AA - 036及びAA - 038 ~ AA - 056。

【0937】

以下の化合物は10  $\mu$ M未満のGI50 SRBを有する：

AA - 001、AA - 002、AA - 003、AA - 004、AA - 005、AA - 006、AA - 008、AA - 009、AA - 010、AA - 011、AA - 013、AA - 014、AA - 015、AA - 016、AA - 017、AA - 018、AA - 019、AA - 020、AA - 021、AA - 022、AA - 023、AA - 024、AA - 025、AA - 026、AA - 027、AA - 028、AA - 029、AA - 030、AA - 031、AA - 032、AA - 033、AA - 034、AA - 035、AA - 036、AA - 037、AA - 038、AA - 039、AA - 040、AA - 041、AA - 042、AA - 043、AA - 044、AA - 045、AA - 046、AA - 047、AA - 048、AA - 049、AA - 050、AA - 051、AA - 052、AA - 053、AA - 054、AA - 056。

30

40

【0938】

さらに、以下の化合物を上記で述べた「SRB細胞増殖アッセイ」で試験した：AA - 001 ~ AA - 036及びAA - 038 ~ AA - 099。

【0939】

以下の化合物は1.0  $\mu$ M未満のGI50 SRBを有する：

AA - 005、AA - 006、AA - 008、AA - 009、AA - 010、AA - 011、AA - 014、AA - 015、AA - 016、AA - 017、AA - 018、AA - 019、AA - 023、AA - 024、AA - 027、AA - 028、AA - 031、AA - 033、AA - 034、AA - 035、AA - 038、AA - 040、AA - 041、AA - 051、AA - 052、AA - 053、AA - 056、AA - 057、AA - 0

50

59、AA-060、AA-061、AA-062、AA-063、AA-064、AA-065、AA-066、AA-067、AA-071、AA-073、AA-074、AA-075、AA-077、AA-078、AA-079、AA-080、AA-081、AA-084、AA-085、AA-087、AA-088、AA-089、AA-090、AA-091。

【0940】

以下の化合物は1.0 μM ~ 10 μMのGI50 SRBを有する：

AA-001、AA-002、AA-003、AA-004、AA-007、AA-012、AA-013、AA-020、AA-021、AA-022、AA-025、AA-026、AA-029、AA-030、AA-032、AA-036、AA-039、AA-042、AA-043、AA-044、AA-045、AA-046、AA-047、AA-048、AA-049、AA-050、AA-054、AA-055、AA-058、AA-068、AA-069、AA-070、AA-072、AA-076、AA-083、AA-086、AA-092、AA-093、AA-094、AA-095、AA-096、AA-097、AA-098、AA-099。

10

【0941】

1つの化合物(化合物AA-016)は、0.062 μMのGI50 SRBを有する。

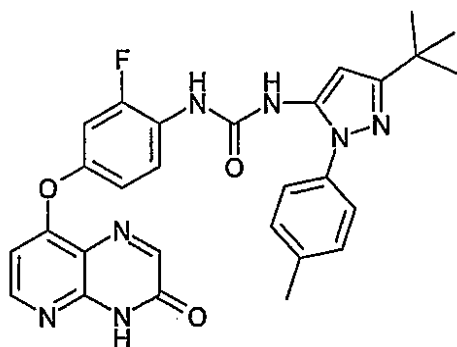
【0942】

(インビボ研究1)

AA-018 非-確立 5mg/kg/day 腹腔内

20

【化248】



30

【0943】

10<sup>7</sup>個A375Mヒト黒色腫細胞を雌Cr1:CD1-Foxn1nu胸腺欠失マウスの右側復部に0.2 mL懸濁液で皮下的に接種した。次の日、試験化合物による治療を開始した。試験化合物の注射用DMSO:食塩水1:19(v:v)中懸濁液を10 mL/kg体重で腹腔内的に注入した。治療を、毎日、24用量続けた。結果を図1に示す。

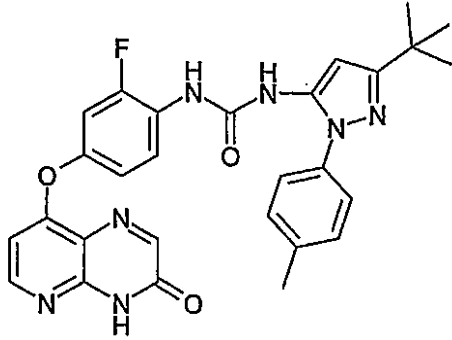
【0944】

(インビボ研究2)

AA-018 非-確立 10mg/kg/day 腹腔内

40

## 【化249】



10

## 【0945】

10<sup>7</sup>個A375Mヒト黒色腫細胞を雌Crl:CD1-Foxn1nu胸腺欠失マウスの右側復部に0.2mL懸濁液で皮下的に接種した。次の日、試験化合物による治療を開始した。注射用DMSO:食塩水1:19(v:v)中懸濁液を10mL/kg体重で腹腔内に注入した。治療を、毎日、18用量続けた。治療終了後、マウスをその後観察した。結果を図2に示す。

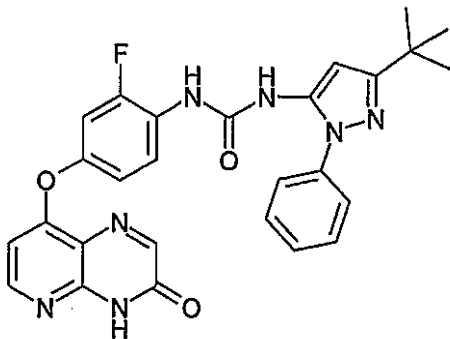
## 【0946】

(インビボ研究3)

AA-019 非-確立 5mg/kg/day 腹腔内

20

## 【化250】



30

## 【0947】

10<sup>7</sup>個A375Mヒト黒色腫細胞を雌Crl:CD1-Foxn1nu胸腺欠失マウスの右側復部に0.2mL懸濁液で皮下的に接種した。次の日、試験化合物による治療を開始した。注射用DMSO:食塩水1:19(v:v)中懸濁液を10mL/kg体重で腹腔内に注入した。治療を、毎日、24用量続けた。結果を図3に示す。

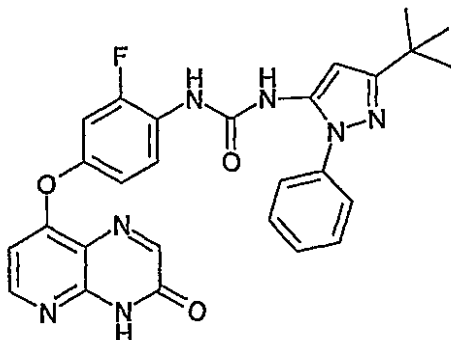
## 【0948】

(インビボ研究4)

AA-019 非-確立 10mg/kg/day 腹腔内

40

## 【化251】



50

## 【0949】

10<sup>7</sup>個A375Mヒト黒色腫細胞を雌Cr1:CD1-Foxn1nu胸腺欠失マウスの右側復部に0.2mL懸濁液で皮下的に接種した。次の日、試験化合物による治療を開始した。注射用DMSO:食塩水1:19(v:v)中懸濁液を10mL/kg体重で腹腔内的に注入した。治療を、毎日、18用量続けた。治療終了後、マウスをそのあと観察した。結果を図4に示す。

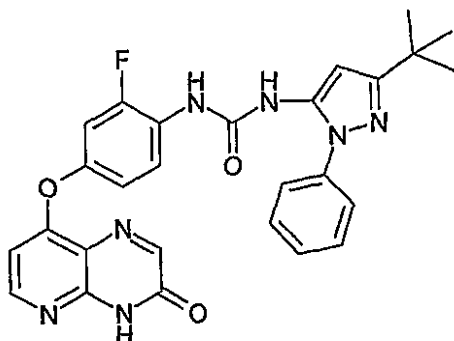
## 【0950】

(インビボ研究5)

AA-019 非-確立 15mg/kg/day 経口

## 【化252】

10



20

## 【0951】

10<sup>7</sup>個A375Mヒト黒色腫細胞を雌Cr1:CD1-Foxn1nu胸腺欠失マウスの右側復部に0.2mL懸濁液で皮下的に接種した。次の日、試験化合物による治療を開始した。DMSO:水1:19(v:v)中懸濁液を強制飼養により10mL/kg体重で投与した。治療を、毎日、24用量続けた。結果を図5に示す。

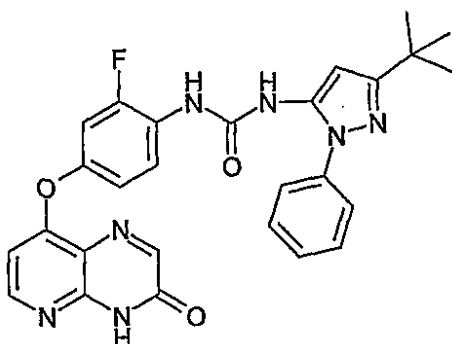
## 【0952】

(インビボ研究6)

AA-019 確立 10/5mg/kg/day 腹腔内

## 【化253】

30



40

## 【0953】

10<sup>7</sup>個A375Mヒト黒色腫細胞を雌Cr1:CD1-Foxn1nu胸腺欠失マウスの右側復部に0.2mL懸濁液で皮下的に接種した。腫瘍サイズが中間範囲にある8匹の群を腫瘍体積への層化割当[ stratified allocation ]による治療に課した。10mg/kgでの試験化合物による治療を細胞を接種してから数えた日12に開始した。注射用DMSO:食塩水1:19(v:v)中懸濁液を10mL/kg体重で腹腔内的に注入した。10用量後、投与量を5mg/kg/dayに減少させた。治療は、毎日、全部で24用量であった。結果を図6に示す。

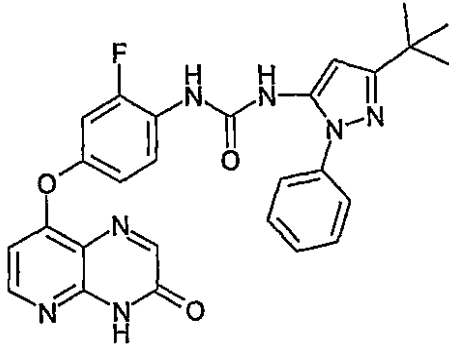
## 【0954】

(インビボ研究7)

AA-019 確立 15mg/kg/day 経口

50

## 【化254】



10

## 【0955】

10<sup>7</sup>個A375Mヒト黒色腫細胞を雌Cr1:CD1-Foxn1nu胸腺欠失マウスの右側復部に0.2mL懸濁液で皮下的に接種した。腫瘍サイズが中間範囲にある8匹の群を腫瘍体積への層化割当[*stratified allocation*]による治療に課した。試験化合物による治療を細胞を接種してから数えた日12に開始した。DMSO:水1:19(v:v)中懸濁液を10mL/kg体重で強制飼養により投与した。治療を、毎日で、24用量続けた。結果を図7に示す。

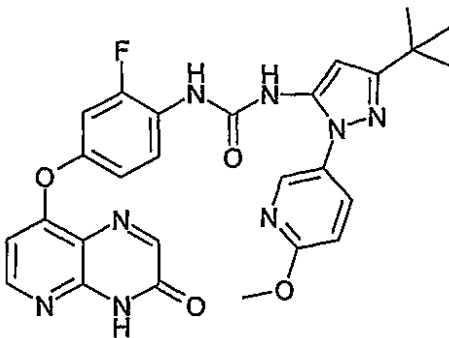
## 【0956】

(インビボ研究8)

AA-062 確立 50mg/kg/day 経口

20

## 【化255】



30

## 【0957】

10<sup>7</sup>個A375Mヒト黒色腫細胞を雌Cr1:CD1-Foxn1nu胸腺欠失マウスの右側復部に0.2mL懸濁液で皮下的に接種した。腫瘍サイズが中間範囲にある8匹の群を腫瘍体積への層化割当[*stratified allocation*]による治療に課した。試験化合物による治療を細胞を接種してから数えた日13に開始した。DMSO:水1:19(v:v)中懸濁液を10mL/kg体重で強制飼養により投与した。治療を、毎日で、24用量続けた。結果を図8に示す。

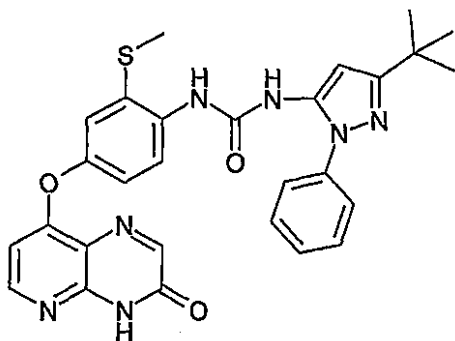
## 【0958】

(インビボ研究9)

AA-067 確立 10mg/kg/day 経口

40

## 【化256】



10

## 【0959】

10<sup>7</sup>個A375Mヒト黒色腫細胞を雌Cr1:CD1-Foxn1nu胸腺欠失マウスの右側復部に0.2mL懸濁液で皮下的に接種した。腫瘍サイズが中間範囲にある8匹の群を腫瘍体積への層化割当[*stratified allocation*]による治療に課した。試験化合物による治療を細胞を接種してから数えた日14に開始した。DMSO:水1:19(v:v)中懸濁液を10mL/kg体重で強制飼養により投与した。治療を、毎日で、24用量続けた。結果を図9に示す。

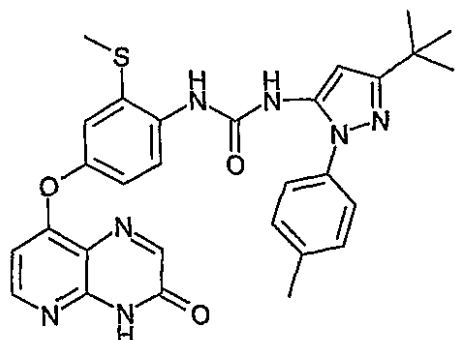
## 【0960】

(インビボ研究10)

AA-017 確立 20mg/kg/day 経口

20

## 【化257】



30

## 【0961】

10<sup>7</sup>個A375Mヒト黒色腫細胞を雌Cr1:CD1-Foxn1nu胸腺欠失マウスの右側復部に0.2mL懸濁液で皮下的に接種した。腫瘍サイズが中間範囲にある8匹の群を腫瘍体積への層化割当[*stratified allocation*]による治療に課した。試験化合物による治療を細胞を接種してから数えた日14に開始した。DMSO:水1:19(v:v)中懸濁液を10mL/kg体重で強制飼養により投与した。治療を、毎日で、24用量続けた(最初の16日間のデータが提供されている)。結果を図10に示す。

## 【0962】

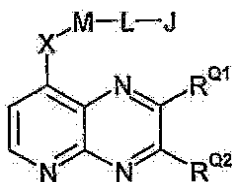
40

ここまで本発明の原理、好ましい実施形態、及び操作の方式を説明してきた。しかしながら、本発明は、考察した特定の実施形態に限定されると取るべきでない。そうではなく、上記で説明した実施形態は、限定するものというよりむしろ説明するものとみなされるべきであって、そのような実施形態においては当業者なら本発明の範囲から逸脱することなく変形態を作成し得ることを理解すべきである。

(請求項1)

次の式

## 【化258】



[式中、

- R<sup>Q1</sup> は、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1X</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>1</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup> であり；

それぞれの - R<sup>1</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 6 アルキルであって、置換されていないか又は - OH、- OR<sup>11</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>11</sup>、及び - NR<sup>11</sup><sub>2</sub> から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換されており、それぞれの - R<sup>11</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 3 アルキルであり；

それぞれの - R<sup>1X</sup> は、独立して、- F、- Cl、- Br、及び - I から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；及び

- NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup> は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 4 アルキルから選択される 1 個又はそれ以上の基で場合により置換されており；

- R<sup>Q2</sup> は、独立して、- H、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2X</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup> であり；

それぞれの - R<sup>2</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 6 アルキルであって、置換されていないか又は - OH、- OR<sup>22</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>22</sup>、及び - NR<sup>22</sup><sub>2</sub> から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換されており、それぞれの - R<sup>22</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 3 アルキルであり；

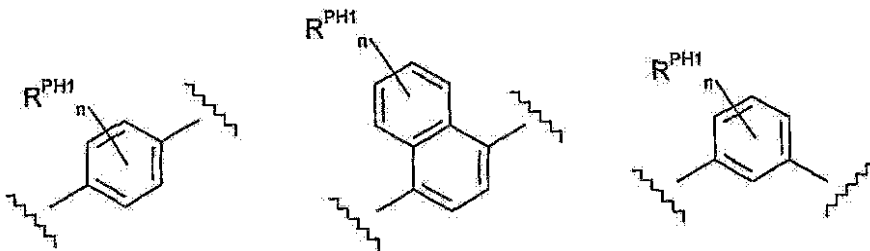
それぞれの - R<sup>2X</sup> は、独立して、- F、- Cl、- Br、及び - I から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；及び

- NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup> は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 4 アルキルから選択される 1 個又はそれ以上の基で場合により置換されており；

- X - は、独立して、- O -、- S -、- S (= O) -、又は - S (= O)<sub>2</sub> - であり；

- M - は、独立して、

## 【化259】



[式中、

それぞれの n は、独立して、0、1 又は 2 であり；及び

それぞれの R<sup>PH1</sup> は、独立して、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>3</sup>、- R<sup>3Y</sup>、- CF<sub>3</sub>、- OH、- OR<sup>3</sup>、- OCF<sub>3</sub>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>3</sup>、- NR<sup>3</sup><sub>2</sub>、- CN、- SH、又は - SR<sup>3</sup> であり；

それぞれの - R<sup>3</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 4 アルキルであって、それぞれの - R<sup>3Y</sup> は、独立して、脂肪族 C<sub>2</sub> - 6 アルケニル又は脂肪族 C<sub>2</sub> - 6 アルキニルである ] から選択され；

10

20

30

40

50

J - L - は、独立して、

J - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - 、

J - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - CH<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - CH<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - C(=Y) - 、

J - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - CH<sub>2</sub> - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - C(=Y) - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - C(=Y) - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - C(=Y) - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - 、

J - C(=Y) - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - CH<sub>2</sub> - C(=Y) - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - C(=Y) - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - C(=Y) - CH<sub>2</sub> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - C(=Y) - 、

J - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - C(=Y) - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - 、

J - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - CH<sub>2</sub> - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - 、

J - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

J - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 、

J - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、及び

J - NR<sup>N 1</sup> - CH<sub>2</sub> - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>N 1</sup> - 、

から選択され；

それぞれの - R<sup>N 1</sup> は、独立して、 - H又は飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；及び

それぞれの = Y は、独立して、 = O又は = Sであり；及び

10

20

30

40

50



- J は、独立して、フェニル又は  $C_{5-6}$  ヘテロアリーールであって、  
 - F、- Cl、- Br、- I、-  $CF_3$ 、-  $OCF_3$ 、  
 -  $R^4$ 、-  $R^{4S}$ 、-  $R^{4A}$ 、-  $R^{4B}$ 、-  $R^{4C}$ 、-  $L^4 - R^{4C}$ 、- Ar、-  $L^4 - Ar$ 、  
 - OH、-  $OR^4$ 、-  $L^4 - OH$ 、-  $L^4 - OR^4$ 、-  $O - L^4 - OH$ 、-  $O - L^4 - OR^4$ 、  
 -  $OR^{4C}$ 、-  $O - L^4 - R^{4C}$ 、- OAr、-  $O - L^4 - Ar$ 、  
 - SH、-  $SR^4$ 、- CN、-  $NO_2$ 、  
 -  $NH_2$ 、-  $NHR^{4SS}$ 、-  $R^N$ 、  
 -  $L^4 - NH_2$ 、-  $L^4 - NHR^{4SS}$ 、-  $L^4 - R^N$ 、  
 -  $O - L^4 - NH_2$ 、-  $O - L^4 - NHR^{4SS}$ 、-  $O - L^4 - R^N$ 、  
 -  $NH - L^4 - NH_2$ 、-  $NH - L^4 - NHR^{4SS}$ 、-  $NH - L^4 - R^N$ 、  
 -  $NR^4 - L^4 - NH_2$ 、-  $NR^4 - L^4 - NHR^{4SS}$ 、-  $NR^4 - L^4 - R^N$ 、

10

から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されており；

それぞれの -  $R^4$  は、独立して、飽和脂肪族  $C_{1-6}$  アルキルであり；

それぞれの -  $R^{4S}$  は、独立して、- OH、-  $OR^{4SS}$ 、-  $C(=O)OH$ 、-  $C(=O)OR^{4SS}$ 、-  $NH_2$ 、-  $NHR^{4SS}$ 、-  $N(R^{4SS})_2$ 、-  $R^N$ 、-  $C(=O)NH_2$ 、-  $C(=O)NHR^{4SS}$ 、-  $C(=O)N(R^{4SS})_2$ 、及び -  $C(=O)R^N$  から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族  $C_{1-6}$  アルキルであり；

20

それぞれの -  $R^{4A}$  は、独立して、脂肪族  $C_{2-6}$  アルケニルであり；

それぞれの -  $R^{4B}$  は、独立して、脂肪族  $C_{2-6}$  アルキニルであり；

それぞれの -  $R^{4C}$  は、独立して、- F、-  $R^5$ 、- OH、-  $OR^5$ 、-  $CF_3$ 、及び -  $OCF_3$  から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換された飽和  $C_{3-6}$  シクロアルキルであり；

それぞれの -  $L^4$  は、独立して、飽和脂肪族  $C_{1-4}$  アルキレンであり；

それぞれの - Ar は、- F、- Cl、- Br、- I、-  $R^5$ 、- OH、-  $OR^5$ 、-  $CF_3$ 、-  $OCF_3$ 、及び -  $S(=O)_2R^5$  から選択される 1 個又はそれ以上の置換基で場合により置換されたフェニル又は  $C_{5-6}$  ヘテロアリーールであり；

それぞれの -  $R^{4SS}$  は、独立して、飽和脂肪族  $C_{1-4}$  アルキルであり；

30

それぞれの -  $R^N$  は、独立して、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、アゼピノ、又はジアゼピノであって、飽和脂肪族  $C_{1-4}$  アルキルから選択される 1 個又はそれ以上の基で場合により置換されており；及び

それぞれの -  $R^5$  は、独立して、飽和脂肪族  $C_{1-4}$  アルキルである ]

で表される化合物群から選択される化合物並びにその薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物。

(請求項 2)

-  $R^{Q1}$  が、独立して、-  $R^1$ 、-  $R^{1X}$ 、- Cl、- OH、-  $OR^1$ 、-  $OR^{1X}$ 、- SH、-  $SR^1$ 、-  $NH_2$ 、-  $NHR^1$ 、-  $NR^1_2$ 、又は -  $NR^{RA}R^{RB}$  である、請求項 1 に記載の化合物。

40

(請求項 3)

-  $R^{Q1}$  が、独立して、- H、-  $R^1$ 、-  $R^{1X}$ 、- Cl、-  $OR^1$ 、-  $OR^{1X}$ 、- SH、-  $SR^1$ 、-  $NH_2$ 、-  $NHR^1$ 、-  $NR^1_2$ 、又は -  $NR^{RA}R^{RB}$  である、請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 4)

-  $R^{Q1}$  が、独立して、-  $R^1$ 、-  $R^{1X}$ 、- Cl、-  $OR^1$ 、-  $OR^{1X}$ 、- SH、-  $SR^1$ 、-  $NH_2$ 、-  $NHR^1$ 、-  $NR^1_2$ 、又は -  $NR^{RA}R^{RB}$  である、請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 5)

-  $R^{Q1}$  が、独立して、- H、-  $R^1$ 、- Cl、- OH、-  $OR^1$ 、- SH、-  $SR^1$

50

、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 、又は $-NR^R A R^R B$ である、請求項1に記載の化合物。

(請求項6)

$-R^{Q1}$ が、独立して、 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 、又は $-NR^R A R^R B$ である、請求項1に記載の化合物。

(請求項7)

$-R^{Q1}$ が、独立して、 $-H$ 、 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 、又は $-NR^R A R^R B$ である、請求項1に記載の化合物。

(請求項8)

$-R^{Q1}$ が、独立して、 $-R^1$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^1$ 、 $-SH$ 、 $-SR^1$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^1$ 、 $-NR^1_2$ 、又は $-NR^R A R^R B$ である、請求項1に記載の化合物。

10

(請求項9)

$-R^{Q1}$ が、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである、請求項1に記載の化合物。

(請求項10)

$-R^{Q1}$ が、独立して、 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである、請求項1に記載の化合物。

20

(請求項11)

$-R^{Q1}$ が、独立して、 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである、請求項1に記載の化合物。

(請求項12)

$-R^{Q1}$ が、独立して、 $-Me$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである、請求項1に記載の化合物。

(請求項13)

$-R^{Q1}$ が、独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである、請求項1に記載の化合物。

30

(請求項14)

$-R^{Q1}$ が、独立して、 $-OH$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである、請求項1に記載の化合物。

(請求項15)

$-R^{Q1}$ が、独立して、 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである、請求項1に記載の化合物。

(請求項16)

$-R^{Q1}$ が、独立して、 $-Me$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである、請求項1に記載の化合物。

40

(請求項17)

$-R^{Q1}$ が、独立して、 $-OH$ である、請求項1に記載の化合物。

(請求項18)

$-R^{Q2}$ が、独立して、 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 、又は $-NR^R C R^R D$ である、請求項1～17のいずれかに記載の化合物。

(請求項19)

$-R^{Q2}$ が、独立して、 $-H$ 、 $-R^2$ 、 $-R^{2X}$ 、 $-Cl$ 、 $-OR^2$ 、 $-OR^{2X}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^2$ 、 $-NR^2_2$ 、又は $-NR^R C R^R D$ である、請求項1～17のいずれかに記載の化合物。

50

(請求項20)

-R<sup>Q2</sup>が、独立して、-R<sup>2</sup>、-R<sup>2X</sup>、-Cl、-OR<sup>2</sup>、-OR<sup>2X</sup>、-SH、-SR<sup>2</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、又は-NR<sup>R<sup>C</sup>R<sup>R<sup>D</sup></sup></sup>である、請求項1~17のいずれかに記載の化合物。

(請求項21)

-R<sup>Q2</sup>が、独立して、-H、-R<sup>2</sup>、-Cl、-OH、-OR<sup>2</sup>、-SH、-SR<sup>2</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、又は-NR<sup>R<sup>C</sup>R<sup>R<sup>D</sup></sup></sup>である、請求項1~17のいずれかに記載の化合物。

(請求項22)

-R<sup>Q2</sup>が、独立して、-R<sup>2</sup>、-Cl、-OH、-OR<sup>2</sup>、-SH、-SR<sup>2</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、又は-NR<sup>R<sup>C</sup>R<sup>R<sup>D</sup></sup></sup>である、請求項1~17のいずれかに記載の化合物。 10

(請求項23)

-R<sup>Q2</sup>が、独立して、-H、-R<sup>2</sup>、-Cl、-OR<sup>2</sup>、-SH、-SR<sup>2</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、又は-NR<sup>R<sup>C</sup>R<sup>R<sup>D</sup></sup></sup>である、請求項1~17のいずれかに記載の化合物。

(請求項24)

-R<sup>Q2</sup>が、独立して、-R<sup>2</sup>、-Cl、-OR<sup>2</sup>、-SH、-SR<sup>2</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>2</sup>、-NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、又は-NR<sup>R<sup>C</sup>R<sup>R<sup>D</sup></sup></sup>である、請求項1~17のいずれかに記載の化合物。 20

(請求項25)

-R<sup>Q2</sup>が、独立して、-H、-OH、-Me、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>Br、-NH<sub>2</sub>、-NHMe、-NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである、請求項1~17のいずれかに記載の化合物。

(請求項26)

-R<sup>Q2</sup>が、独立して、-OH、-Me、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>Br、-NH<sub>2</sub>、-NHMe、-NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである、請求項1~17のいずれかに記載の化合物。

(請求項27)

-R<sup>Q2</sup>が、独立して、-H、-Me、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>Br、-NH<sub>2</sub>、-NHMe、-NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである、請求項1~17のいずれかに記載の化合物。 30

(請求項28)

-R<sup>Q2</sup>が、独立して、-Me、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>Br、-NH<sub>2</sub>、-NHMe、-NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである、請求項1~17のいずれかに記載の化合物。

(請求項29)

-R<sup>Q2</sup>が、独立して、-H、-OH、-Me、-NH<sub>2</sub>、-NHMe、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである、請求項1~17のいずれかに記載の化合物。 40

(請求項30)

-R<sup>Q2</sup>が、独立して、-OH、-Me、-NH<sub>2</sub>、-NHMe、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである、請求項1~17のいずれかに記載の化合物。

(請求項31)

-R<sup>Q2</sup>が、独立して、-H、-Me、-NH<sub>2</sub>、-NHMe、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN-メチル-ピペラジノである、請求項1~17のいずれかに記載の化合物。

(請求項32)

-R<sup>Q2</sup>が、独立して、-Me、-NH<sub>2</sub>、-NHMe、モルホリノ、又はピペラジノ 50

、又はN - メチル - ピペラジノである、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 33)

- R<sup>Q2</sup> が、- OH である、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 34)

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1X</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>12</sup>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup> であり；及び

- R<sup>Q2</sup> が、独立して、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2X</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>22</sup>、又は - NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup> であるか；

10

又は

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1X</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>12</sup>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup> であり；及び

- R<sup>Q2</sup> が、独立して、- H、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2X</sup>、- Cl、- OH、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>22</sup>、又は - NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup> である、

請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 35)

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、- H、- OH、- Me、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>Br、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、- NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN - メチル - ピペラジノであり；及び

20

- R<sup>Q2</sup> が、独立して、- OH、- Me、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>Br、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、- NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN - メチル - ピペラジノであるか；

又は

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、- OH、- Me、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>Br、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、- NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN - メチル - ピペラジノであり；及び

- R<sup>Q2</sup> が、独立して、- H、- OH、- Me、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>Br、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、- NMe<sub>2</sub>、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN - メチル - ピペラジノである、

30

請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 36)

- R<sup>Q1</sup> が、- OH であり；及び

- R<sup>Q2</sup> が、独立して、- H、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN - メチル - ピペラジノであるか；

又は

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、- H、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN - メチル - ピペラジノであり；及び

40

- R<sup>Q2</sup> が、- OH である、

請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 37)

- R<sup>Q1</sup> が、- OH であり、及び

- R<sup>Q2</sup> が、独立して、- H、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN - メチル - ピペラジノである、

請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 38)

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、- H、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN - メチル - ピペラジノであり、及び

50

- R<sup>Q2</sup> が、 - OH である、  
請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 39)

- R<sup>Q1</sup> が、 - Me 又は - NH<sub>2</sub> であり；及び  
- R<sup>Q2</sup> が、 - OH であるか；

又は

- R<sup>Q1</sup> が、 - OH であり；及び  
- R<sup>Q2</sup> が、 - Me 又は - NH<sub>2</sub> である、

請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 40)

- R<sup>Q1</sup> が、 - Me 又は - NH<sub>2</sub> であり、及び  
- R<sup>Q2</sup> が、 - OH である、

請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 41)

- R<sup>Q1</sup> が、 - OH であり、及び  
- R<sup>Q2</sup> が、 - Me 又は - NH<sub>2</sub> である、

請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 42)

- R<sup>Q1</sup> が、 - OH であり；及び  
- R<sup>Q2</sup> が、 - H であるか；

又は

- R<sup>Q1</sup> が、 - H であり；及び  
- R<sup>Q2</sup> が、 - OH である、

請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 43)

- R<sup>Q1</sup> が、 - OH であり、及び  
- R<sup>Q2</sup> が、 - H である、

請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 44)

- R<sup>Q1</sup> が、 - H であり、及び  
- R<sup>Q2</sup> が、 - OH である、

請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 45)

- R<sup>Q1</sup> が、 - OH であり、及び  
- R<sup>Q2</sup> が、 - OH である、

請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 46)

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、 - H、 - R<sup>1</sup>、 - R<sup>1X</sup>、 - Cl、 - OR<sup>1</sup>、 - OR<sup>1X</sup>、 - SH、 - SR<sup>1</sup>、 - NH<sub>2</sub>、 - NHR<sup>1</sup>、 - NR<sup>1</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup> であり、及び

- R<sup>Q2</sup> が、独立して、 - H、 - R<sup>2</sup>、 - R<sup>2X</sup>、 - Cl、 - OR<sup>2</sup>、 - OR<sup>2X</sup>、 - SH、 - SR<sup>2</sup>、 - NH<sub>2</sub>、 - NHR<sup>2</sup>、 - NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup> である、  
請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 47)

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、 - H、 - R<sup>1</sup>、 - Cl、 - OR<sup>1</sup>、 - SH、 - SR<sup>1</sup>、 - NH<sub>2</sub>、 - NHR<sup>1</sup>、 - NR<sup>1</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup> であり；及び

- R<sup>Q2</sup> が、独立して、 - H、 - R<sup>2</sup>、 - Cl、 - OR<sup>2</sup>、 - SH、 - SR<sup>2</sup>、 - NH<sub>2</sub>、 - NHR<sup>2</sup>、 - NR<sup>2</sup><sub>2</sub>、又は - NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup> である、  
請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 48)

10

20

30

40

50

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、- H、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN - メチル - ピペラジノであり；及び

- R<sup>Q2</sup> が、独立して、- H、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN - メチル - ピペラジノである、  
請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 49)

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、- Hであり；及び

- R<sup>Q2</sup> が、独立して、- H、- Me、- NH<sub>2</sub>、- NHMe、モルホリノ、又はピペラジノ、又はN - メチル - ピペラジノである、  
請求項 1 に記載の化合物。

10

(請求項 50)

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1X</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>12</sup>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び

- R<sup>Q2</sup> が、独立して、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2X</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>22</sup>、又は - NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup>であるか；

又は

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1X</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>12</sup>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び

- R<sup>Q2</sup> が、独立して、- H、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2X</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>22</sup>、又は - NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup>である、  
請求項 1 に記載の化合物。

20

(請求項 51)

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1X</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>12</sup>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び

- R<sup>Q2</sup> が、独立して、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2X</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>22</sup>、又は - NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup>である、

請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 52)

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、- R<sup>1</sup>、- R<sup>1X</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- OR<sup>1X</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>12</sup>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び

- R<sup>Q2</sup> が、独立して、- H、- R<sup>2</sup>、- R<sup>2X</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- OR<sup>2X</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>22</sup>、又は - NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup>である、

請求項 1 に記載の化合物。

30

(請求項 53)

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>12</sup>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び

- R<sup>Q2</sup> が、独立して、- R<sup>2</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>22</sup>、又は - NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup>であるか；

又は

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、- R<sup>1</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>12</sup>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び

- R<sup>Q2</sup> が、独立して、- H、- R<sup>2</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>2</sup>、- NR<sup>22</sup>、又は - NR<sup>RC</sup>R<sup>RD</sup>である、

請求項 1 に記載の化合物。

40

(請求項 54)

- R<sup>Q1</sup> が、独立して、- H、- R<sup>1</sup>、- Cl、- OR<sup>1</sup>、- SH、- SR<sup>1</sup>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>1</sup>、- NR<sup>12</sup>、又は - NR<sup>RA</sup>R<sup>RB</sup>であり；及び

- R<sup>Q2</sup> が、独立して、- R<sup>2</sup>、- Cl、- OR<sup>2</sup>、- SH、- SR<sup>2</sup>、- NH<sub>2</sub>、-

50

$\text{NHR}^2$ 、 $-\text{NR}^2_2$ 、又は $-\text{NR}^{\text{R}^{\text{C}}}\text{R}^{\text{R}^{\text{D}}}$ である、  
請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 55)

$-\text{R}^{\text{Q}^1}$  が、独立して、 $-\text{R}^1$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^1$ 、 $-\text{NR}^1_2$ 、又は $-\text{NR}^{\text{R}^{\text{A}}}\text{R}^{\text{R}^{\text{B}}}$ であり；及び

$-\text{R}^{\text{Q}^2}$  が、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^2$ 、 $-\text{NR}^2_2$ 、又は $-\text{NR}^{\text{R}^{\text{C}}}\text{R}^{\text{R}^{\text{D}}}$ である、  
請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 56)

$-\text{R}^{\text{Q}^1}$  が、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又は N - メチル - ピペラジノであり；及び 10

$-\text{R}^{\text{Q}^2}$  が、独立して、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又は N - メチル - ピペラジノであるか；  
又は

$-\text{R}^{\text{Q}^1}$  が、独立して、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又は N - メチル - ピペラジノであり；及び

$-\text{R}^{\text{Q}^2}$  が、独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、モルホリノ、又はピペラジノ、又は N - メチル - ピペラジノである、  
請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 57)

それぞれの  $-\text{R}^{11}$  が、存在している場合は、独立して、 $-\text{Me}$  又は  $-\text{Et}$  である、請求項 1 ~ 56 のいずれかに記載の化合物。 20

(請求項 58)

それぞれの  $-\text{R}^1$  が、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族  $\text{C}_{1-6}$  アルキルであり、さらには置換されていない、請求項 1 ~ 56 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 59)

それぞれの  $-\text{R}^1$  が、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり、さらには置換されていない、請求項 1 ~ 56 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 60)

それぞれの  $-\text{R}^{22}$  が、存在している場合は、独立して、 $-\text{Me}$  又は  $-\text{Et}$  である、請求項 1 ~ 59 のいずれかに記載の化合物。 30

(請求項 61)

それぞれの  $-\text{R}^2$  が、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族  $\text{C}_{1-6}$  アルキルであり、さらには置換されていない、請求項 1 ~ 59 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 62)

それぞれの  $-\text{R}^2$  が、存在している場合は、独立して、飽和脂肪族  $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり、さらには置換されていない、請求項 1 ~ 59 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 63)

それぞれの  $-\text{R}^{1x}$  が、存在している場合は、独立して、 $-\text{F}$  又は  $-\text{Cl}$  から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族  $\text{C}_{1-4}$  アルキルである、請求項 1 ~ 62 のいずれかに記載の化合物。 40

(請求項 64)

それぞれの  $-\text{R}^{1x}$  が、存在している場合は、独立して、 $-\text{CF}_3$  又は  $-\text{CH}_2\text{Br}$  である、請求項 1 ~ 62 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 65)

それぞれの  $-\text{R}^{1x}$  が、存在している場合は、独立して、 $-\text{CF}_3$  である、請求項 1 ~ 62 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 66)

それぞれの  $-\text{R}^{2x}$  が、存在している場合は、独立して、 $-\text{F}$  又は  $-\text{Cl}$  から選択される 1 個又はそれ以上の基で置換された飽和脂肪族  $\text{C}_{1-4}$  アルキルである、請求項 1 ~ 6 50

5のいずれかに記載の化合物。

(請求項67)

それぞれの $-R^2X$ が、存在している場合は、独立して、 $-CF_3$ 又は $-CH_2Br$ である、請求項1~65のいずれかに記載の化合物。

(請求項68)

それぞれの $-R^2X$ が、存在している場合は、独立して、 $-CF_3$ である、請求項1~65のいずれかに記載の化合物。

(請求項69)

$-NR^AR^B$ が、存在している場合は、独立して、ピペリジノ、ピペラジノ、又はモルホリノあり、さらには飽和脂肪族 $C_{1-4}$ アルキルから選択される1個又はそれ以上の基で場合により置換されており；及び

$-NR^CR^B$ が、存在している場合は、独立して、ピペリジノ、ピペラジノ、又はモルホリノであり、さらには飽和脂肪族 $C_{1-4}$ アルキルから選択される1個又はそれ以上の基で場合により置換されている、

請求項1~68のいずれかに記載の化合物。

(請求項70)

$-X-$ が、独立して、 $-O-$ 又は $-S-$ である、請求項1~68のいずれかに記載の化合物。

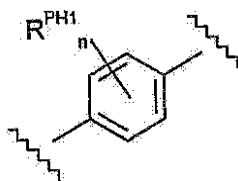
(請求項71)

$-X-$ が、独立して、 $-O-$ である、請求項1~68のいずれかに記載の化合物。

(請求項72)

$-M-$ が、独立して、

【化260】

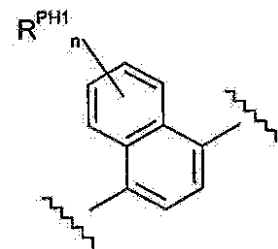


である、請求項1~71のいずれかに記載の化合物。

(請求項73)

$-M-$ が、独立して、

【化261】

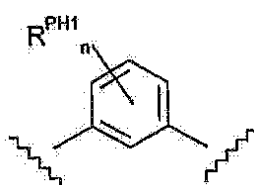


である、請求項1~71のいずれかに記載の化合物。

(請求項74)

$-M-$ が、独立して、

【化262】



である、請求項1~71のいずれかに記載の化合物。

(請求項75)



n が、独立して、0 又は 1 である、請求項 1 ~ 7 4 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 7 6)

n が、独立して、0 である、請求項 1 ~ 7 4 のいずれかに記載の化合物。

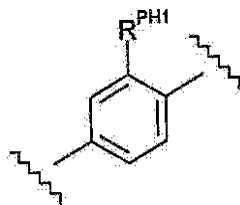
(請求項 7 7)

n が、独立して、1 である、請求項 1 ~ 7 4 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 7 8)

- M - が、独立して、

【化 2 6 3】



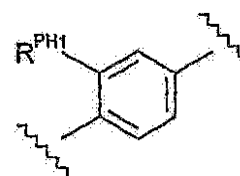
10

である、請求項 1 ~ 7 1 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 7 9)

- M - が、独立して、

【化 2 6 4】



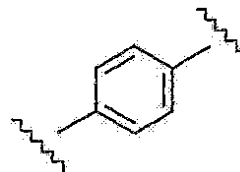
20

である、請求項 1 ~ 7 1 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 8 0)

- M - が、独立して、

【化 2 6 5】



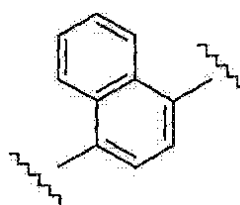
30

である、請求項 1 ~ 7 1 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 8 1)

- M - が、独立して、

【化 2 6 6】



40

である、請求項 1 ~ 7 1 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 8 2)

それぞれの - R<sup>PH1</sup> が、存在している場合は、独立して、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>3</sup>、- OH、- OR<sup>3</sup>、- SH、又は - SR<sup>3</sup> であり；それぞれの - R<sup>3</sup> が、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルである；請求項 1 ~ 8 1 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 8 3)

それぞれの - R<sup>PH1</sup> が、存在している場合は、独立して、- F 又は - SR<sup>3</sup> である、

50

請求項 1 ~ 8 1 のいずれかに記載の化合物。

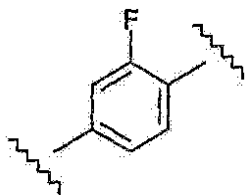
(請求項 8 4)

それぞれの - R<sup>P H 1</sup> が、存在している場合は、独立して、- F 又は - S M e である、  
請求項 1 ~ 8 1 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 8 5)

- M - が、独立して、

【化 2 6 7】



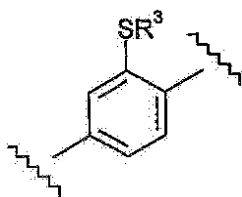
10

である、請求項 1 ~ 7 1 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 8 6)

- M - が、独立して、

【化 2 6 8】



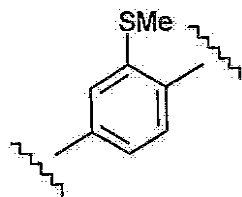
20

である、請求項 1 ~ 7 1 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 8 7)

- M - が、独立して、

【化 2 6 9】



30

である、請求項 1 ~ 7 1 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 8 8)

J - L - が、独立して、

J - N R<sup>N 1</sup> - C ( = Y ) - N R<sup>N 1</sup> - 、

J - N R<sup>N 1</sup> - C ( = Y ) - 、及び

J - C ( = Y ) - N R<sup>N 1</sup> -

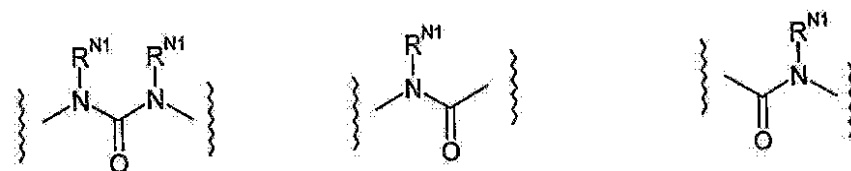
から選択される、請求項 1 ~ 8 7 のいずれかに記載の化合物。

40

(請求項 8 9)

- L - が、独立して、

【化 2 7 0】

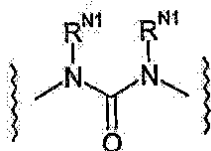


から選択される、請求項 1 ~ 8 7 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 9 0)

50

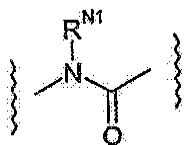
- L - が、独立して、  
【化 2 7 1】



である、請求項 1 ~ 8 7 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 9 1)

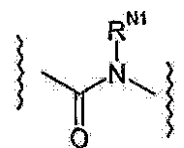
- L - が、独立して、  
【化 2 7 2】



である、請求項 1 ~ 8 7 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 9 2)

- L - が、独立して、  
【化 2 7 3】



である、請求項 1 ~ 8 7 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 9 3)

それぞれの - R<sup>N1</sup> が、存在している場合は、独立して、- H である、請求項 1 ~ 9 2 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 9 4)

- J が、独立して、フェニル、ピラゾリル、又はピリジルであり、さらには場合により置換されている、請求項 1 ~ 9 3 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 9 5)

- J が、独立して、フェニル又はピラゾリルであり、さらには場合により置換されている、請求項 1 ~ 9 3 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 9 6)

- J が、独立して、フェニルであり、さらには場合により置換されている、請求項 1 ~ 9 3 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 9 7)

- J が、独立して、ピラゾリルであり、さらには場合により置換されている、請求項 1 ~ 9 3 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 9 8)

- J が、独立して、1 H - ピラゾール - 5 - イルであり、さらには場合により置換されている、請求項 1 ~ 9 3 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 9 9)

- J が、独立して、ピリジルであり、さらには場合により置換されている、請求項 1 ~ 9 3 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 1 0 0)

- J が、独立して、ピリド - 3 - イルであり、さらには場合により置換されている、請求項 1 ~ 9 3 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 1 0 1)

- J が、

10

20

30

40

50

- F、- Cl、- Br、- I、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、  
 - R<sup>4</sup>、- R<sup>4S</sup>、- R<sup>4A</sup>、- R<sup>4B</sup>、- R<sup>4C</sup>、- L<sup>4</sup>-R<sup>4C</sup>、- Ar、- L<sup>4</sup>  
 - Ar、  
 - OH、- OR<sup>4</sup>、- L<sup>4</sup>-OH、- L<sup>4</sup>-OR<sup>4</sup>、- O-L<sup>4</sup>-OH、- O-L<sup>4</sup>-  
 OR<sup>4</sup>、  
 - OR<sup>4C</sup>、- O-L<sup>4</sup>-R<sup>4C</sup>、- OAr、- O-L<sup>4</sup>-Ar、  
 - SH、- SR<sup>4</sup>、- CN、- NO<sub>2</sub>、  
 - NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>4SS</sup>、- R<sup>N</sup>、  
 - L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- L<sup>4</sup>-NHR<sup>4SS</sup>、- L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>、  
 - O-L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- O-L<sup>4</sup>-NHR<sup>4SS</sup>、- O-L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>、  
 - NH-L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- NH-L<sup>4</sup>-NHR<sup>4SS</sup>、- NH-L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>、  
 - NR<sup>4</sup>-L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- NR<sup>4</sup>-L<sup>4</sup>-NHR<sup>4SS</sup>、- NR<sup>4</sup>-L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>、

から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている、請求項1～100のいずれかに記載の化合物。

(請求項102)

- Jが、  
 - F、- Cl、- Br、- I、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、  
 - R<sup>4</sup>、- R<sup>4S</sup>、- R<sup>4A</sup>、- R<sup>4B</sup>、- R<sup>4C</sup>、- L<sup>4</sup>-R<sup>4C</sup>、- Ar、- L<sup>4</sup>  
 - Ar、  
 - OH、- OR<sup>4</sup>、- L<sup>4</sup>-OH、- L<sup>4</sup>-OR<sup>4</sup>、- O-L<sup>4</sup>-OH、- O-L<sup>4</sup>-  
 OR<sup>4</sup>、  
 - OR<sup>4C</sup>、- O-L<sup>4</sup>-R<sup>4C</sup>、- OAr、- O-L<sup>4</sup>-Ar、  
 - NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>4SS</sup>、- R<sup>N</sup>、  
 - L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- L<sup>4</sup>-NHR<sup>4SS</sup>、- L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>、  
 - O-L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- O-L<sup>4</sup>-NHR<sup>4SS</sup>、- O-L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>、  
 - NH-L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- NH-L<sup>4</sup>-NHR<sup>4SS</sup>、- NH-L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>、  
 - NR<sup>4</sup>-L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- NR<sup>4</sup>-L<sup>4</sup>-NHR<sup>4SS</sup>、及び - NR<sup>4</sup>-L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>

から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている、請求項1～100のいずれかに記載の化合物。

(請求項103)

- Jが、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>4</sup>、- Ar、- L<sup>4</sup>-Ar、- OH、- O  
 R<sup>4</sup>、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、- OAr、- O-L<sup>4</sup>-Arから選択される1個又はそれ  
 以上の置換基で場合により置換されている、請求項1～100のいずれかに記載の化合物。

(請求項104)

それぞれの - Ar が、存在している場合は、独立して、- F、- Cl、- Br、- I、  
 - R<sup>5</sup>、- OH、- OR<sup>5</sup>、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、及び - S(=O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup> から選択さ  
 れる1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されたフェニル又はピリジルである、請  
 求項1～103のいずれかに記載の化合物。

(請求項105)

- Jが、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>4</sup>、- OH、- OR<sup>4</sup>、- CF<sub>3</sub>、- OC  
 F<sub>3</sub>、及び - Ph から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されてお  
 り、それぞれの - R<sup>4</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルであり；及びそれぞれの  
 - Ph は、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>5</sup>、- OH、- OR<sup>5</sup>、- CF<sub>3</sub>、及び -  
 OCF<sub>3</sub> から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されたフェニルを表  
 わし、それぞれの - R<sup>5</sup> は、独立して、飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルである、請求項1～  
 100のいずれかに記載の化合物。

(請求項106)

- Jが、独立して、

10

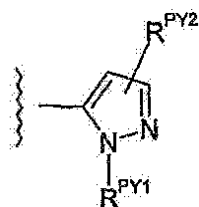
20

30

40

50

## 【化274】



[ 式中、

- R<sup>PY1</sup> は、独立して、- R<sup>4</sup>、- R<sup>4S</sup>、- R<sup>4A</sup>、- R<sup>4B</sup>、- R<sup>4C</sup>、- L<sup>4</sup>、  
- R<sup>4C</sup>、- Ar、及び - L<sup>4</sup> - Ar から選択され；及び  
- R<sup>PY2</sup> は、独立して、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>4</sup>、- OH、- OR<sup>4</sup>、  
- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、及び - Ar から選択される]

10

である、請求項1～93のいずれかに記載の化合物。

(請求項107)

- R<sup>PY1</sup> が、独立して、- Arである、請求項106に記載の化合物。

(請求項108)

- R<sup>PY1</sup> が、独立して、フェニル又はC<sub>5</sub>～6ヘテロアリールであり、さらには - F、  
- Cl、- Br、- I、- R<sup>5</sup>、- OH、- OR<sup>5</sup>、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、及び - S  
(=O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup> から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている、  
請求項106に記載の化合物。

20

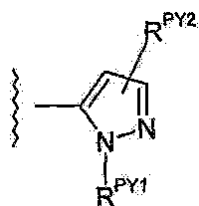
(請求項109)

- R<sup>PY1</sup> が、独立して、フェニル又はピリジルであり、さらには - F、- Cl、- Br、  
- I、- R<sup>5</sup>、- OH、- OR<sup>5</sup>、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、及び - S (=O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>  
から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている、請求項106に  
記載の化合物。

(請求項110)

- Jが、独立して、

## 【化275】



30

[ 式中、

- R<sup>PY1</sup> は、独立して、フェニル又はC<sub>5</sub>～6ヘテロアリールであり、さらには - F、  
- Cl、- Br、- I、- R<sup>5</sup>、- OH、- OR<sup>5</sup>、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub> から選択され  
る1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されており、それぞれの - R<sup>5</sup> は、独立  
して、飽和脂肪族C<sub>1</sub>～4アルキルであり；

- R<sup>PY2</sup> は、独立して、- F、- Cl、- Br、- I、- R<sup>4</sup>、- OH、- OR<sup>4</sup>、  
- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、及び - Phであり、それぞれの - R<sup>4</sup> は、独立して、飽和脂肪族  
C<sub>1</sub>～4アルキルである]

40

である、請求項1～93のいずれかに記載の化合物。

(請求項111)

- R<sup>PY1</sup> が、独立して、フェニル又はピリジルであり、さらには - F、- Cl、- Br、  
- I、- R<sup>5</sup>、- OH、- OR<sup>5</sup>、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub> から選択される1個又はそ  
れ以上の置換基で場合により置換されている、請求項106～110のいずれかに記載の  
化合物。

(請求項112)

- R<sup>PY1</sup> が、独立して、フェニルであり、さらには - F、- Cl、- Br、- I、-

50

$R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている、請求項106～110のいずれかに記載の化合物。

(請求項113)

$-R^{PY1}$ が、独立して、フェニルであり、さらには $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている、請求項106～110のいずれかに記載の化合物。

(請求項114)

$-R^{PY1}$ が、独立して、フェニルであり、さらには $-R^5$ から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている、請求項106～110のいずれかに記載の化合物。

10

(請求項115)

$-R^{PY1}$ が、独立して、ピリジルであり、さらには $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^5$ 、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている、請求項106～110のいずれかに記載の化合物。

(請求項116)

$-R^{PY1}$ が、独立して、ピリジルであり、さらには $-OH$ 及び $-OR^5$ から選択される1個又はそれ以上の置換基で場合により置換されている、請求項106～110のいずれかに記載の化合物。

(請求項117)

それぞれの $-R^5$ が、存在している場合は、 $-Me$ である、請求項106～116のいずれかに記載の化合物。

20

(請求項118)

$-R^{PY2}$ が、独立して、 $-R^4$ である、請求項106～117のいずれかに記載の化合物。

(請求項119)

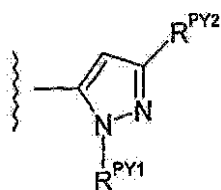
$-R^{PY2}$ が、独立して、 $-tBu$ である、請求項106～117のいずれかに記載の化合物。

(請求項120)

$-J$ が、独立して、

【化276】

30



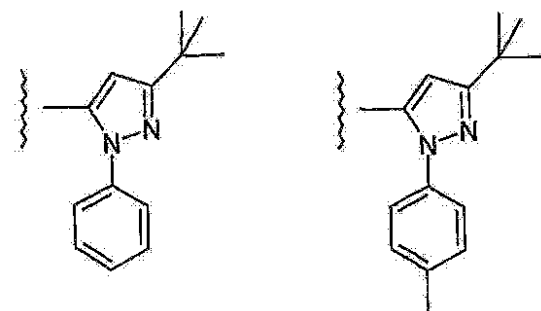
である、請求項1～93のいずれかに記載の化合物。

(請求項121)

$-J$ が、独立して、

【化277】

40



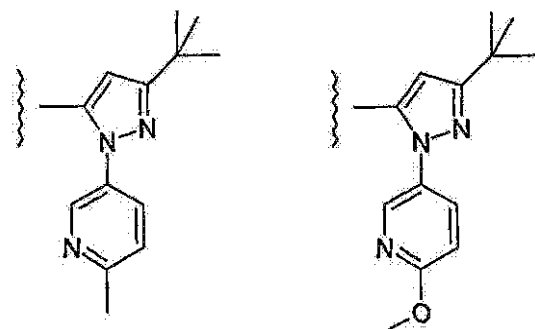
から選択される、請求項1～93のいずれかに記載の化合物。

50

(請求項122)

- Jが、独立して、

【化278】



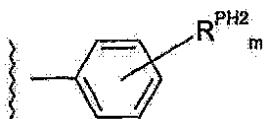
10

から選択される、請求項1~93のいずれかに記載の化合物。

(請求項123)

- Jが、独立して、

【化279】



20

[式中、

mは、独立して、0、1、2、又は3であり；

それぞれの - R<sup>PH2</sup> は、独立して、- F、- Cl、- Br、- I、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、- R<sup>4</sup>、- R<sup>4S</sup>、- R<sup>4A</sup>、- R<sup>4B</sup>、- R<sup>4C</sup>、- L<sup>4</sup>-R<sup>4C</sup>、- Ar、- L<sup>4</sup>

- Ar、

- OH、- OR<sup>4</sup>、- L<sup>4</sup>-OH、- L<sup>4</sup>-OR<sup>4</sup>、- O-L<sup>4</sup>-OH、- O-L<sup>4</sup>-OR<sup>4</sup>、- OR<sup>4C</sup>、- O-L<sup>4</sup>-R<sup>4C</sup>、- OAr、- O-L<sup>4</sup>-Ar、- SH、- SR<sup>4</sup>、- CN、- NO<sub>2</sub>、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>4SS</sup>、- R<sup>N</sup>、- L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- L<sup>4</sup>-NHR<sup>4SS</sup>、- L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>、- O-L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- O-L<sup>4</sup>-NHR<sup>4SS</sup>、- O-L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>、- NH-L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- NH-L<sup>4</sup>-NHR<sup>4SS</sup>、- NH-L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>、- NR<sup>4</sup>-L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- NR<sup>4</sup>-L<sup>4</sup>-NHR<sup>4SS</sup>、及び - NR<sup>4</sup>-L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>

から選択される]

である、請求項1~93のいずれかに記載の化合物。

(請求項124)

それぞれの - R<sup>PH2</sup> が、存在している場合は、独立して、- F、- Cl、- Br、- I、- CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>3</sub>、- R<sup>4</sup>、- R<sup>4S</sup>、- R<sup>4A</sup>、- R<sup>4B</sup>、- R<sup>4C</sup>、- L<sup>4</sup>-R<sup>4C</sup>、- Ar、- L<sup>4</sup>

- Ar、

- OH、- OR<sup>4</sup>、- L<sup>4</sup>-OH、- L<sup>4</sup>-OR<sup>4</sup>、- O-L<sup>4</sup>-OH、- O-L<sup>4</sup>-OR<sup>4</sup>、- OR<sup>4C</sup>、- O-L<sup>4</sup>-R<sup>4C</sup>、- OAr、- O-L<sup>4</sup>-Ar、- NH<sub>2</sub>、- NHR<sup>4SS</sup>、- R<sup>N</sup>、- L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- L<sup>4</sup>-NHR<sup>4SS</sup>、- L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>、- O-L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- O-L<sup>4</sup>-NHR<sup>4SS</sup>、- O-L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>、- NH-L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- NH-L<sup>4</sup>-NHR<sup>4SS</sup>、- NH-L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>、- NR<sup>4</sup>-L<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>、- NR<sup>4</sup>-L<sup>4</sup>-NHR<sup>4SS</sup>、及び - NR<sup>4</sup>-L<sup>4</sup>-R<sup>N</sup>

40

50

から選択される、請求項 1 2 3 に記載の化合物。

(請求項 1 2 5)

それぞれの  $-R^{PH2}$  が、存在している場合は、独立して、  
 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、  
 $-R^4$ 、 $-R^{4S}$ 、 $-Ar$ 、 $-L^4-Ar$ 、  
 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-OAr$ 、 $-O-L^4-Ar$ 、 $-L^4-OH$ 、 $-L^4-OR^4$ 、  
 $O-L^4-OH$ 、 $-O-L^4-OR^4$ 、  
 $-NH_2$ 、 $-NHR^{4SS}$ 、 $-R^N$ 、  
 $-L^4-NH_2$ 、 $-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-L^4-R^N$ 、  
 $-O-L^4-NH_2$ 、 $-O-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-O-L^4-R^N$ 、  
 $-NH-L^4-NH_2$ 、 $-NH-L^4-NHR^{4SS}$ 、 $-NH-L^4-R^N$ 、  
 $-NR^4-L^4-NH_2$ 、 $-NR^4-L^4-NHR^{4SS}$ 、及び  $-NR^4-L^4-R^N$

10

から選択される、請求項 1 2 3 に記載の化合物。

(請求項 1 2 6)

それぞれの  $-R^{PH2}$  が、存在している場合は、独立して、  
 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、  
 $-R^4$ 、 $-R^{4S}$ 、 $-Ar$ 、 $-L^4-Ar$ 、  
 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、 $-OAr$ 、 $-O-L^4-Ar$ 、  
 $-NH_2$ 、 $-NHR^{4SS}$ 、及び  $-R^N$

から選択される、請求項 1 2 3 に記載の化合物。

20

(請求項 1 2 7)

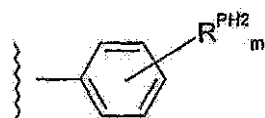
それぞれの  $-R^{PH2}$  が、存在している場合は、独立して、  
 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、  
 $-R^4$ 、 $-R^{4S}$ 、  
 $-OH$ 、 $-OR^4$ 、  
 $-NH_2$ 、 $-NHR^{4SS}$ 、及び  $-R^N$

から選択される、請求項 1 2 3 に記載の化合物。

(請求項 1 2 8)

$-J$  が、独立して、

【化 2 8 0】



30

[ 式中、

$m$  は、独立して、0、1、2、又は 3 であり；  
 それぞれの  $-R^{PH2}$  は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-R^4$ 、 $-OH$ 、  
 $-OR^4$ 、 $-CF_3$ 、又は  $OCF_3$  であり、それぞれの  $-R^4$  は、独立して、飽和脂肪族  
 $C_{1-4}$  アルキルである ]

である、請求項 1 ~ 9 3 のいずれかに記載の化合物。

40

(請求項 1 2 9)

$m$  が、独立して、0、1、又は 2 である、請求項 1 2 3 ~ 1 2 8 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 1 3 0)

$m$  が、独立して、1 又は 2 である、請求項 1 2 3 ~ 1 2 8 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 1 3 1)

$m$  が、独立して、1 である、請求項 1 2 3 ~ 1 2 8 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 1 3 2)

$m$  が、独立して、2 である、請求項 1 2 3 ~ 1 2 8 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 1 3 3)

50



それぞれの  $-R^P H^2$  が、存在している場合は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-tBu$ 、 $-CF_3$ 、又は  $OCF_3$  である、請求項 123 ~ 132 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 134)

化合物番号 AA - 001 から AA - 100 までの化合物群、並びにそれらの薬学的に許容される塩、水和物、及び溶媒和物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

(請求項 135)

請求項 1 ~ 134 のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される担体又は希釈剤とを含んでいる、医薬組成物。

(請求項 136)

請求項 1 ~ 134 のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される担体又は希釈剤とを混合する工程を含む、医薬組成物の調製方法。

10

(請求項 137)

治療薬によりヒト又は動物身体を治療する方法で使用するための、請求項 1 ~ 134 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 138)

RAF (例えば B - RAF) 機能を阻害することによって改善される疾患又は障害を治療する方法で使用するための、請求項 1 ~ 134 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 139)

増殖性障害を治療する方法で使用するための、請求項 1 ~ 134 のいずれかに記載の化合物。

20

(請求項 140)

ガンを治療する方法で使用するための、請求項 1 ~ 134 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 141)

黒色腫を治療する方法で使用するための、請求項 1 ~ 134 のいずれかに記載の化合物

(請求項 142)

結腸直腸ガンを治療する方法で使用するための、請求項 1 ~ 134 のいずれかに記載の化合物。

(請求項 143)

RAF (例えば B - RAF) 機能を阻害することによって改善される疾患又は障害を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 134 のいずれかに記載の化合物の使用。

30

(請求項 144)

増殖性障害を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 134 のいずれかに記載の化合物の使用。

(請求項 145)

ガンを治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 134 のいずれかに記載の化合物の使用。

(請求項 146)

黒色腫を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 134 のいずれかに記載の化合物の使用。

40

(請求項 147)

結腸直腸ガンを治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 134 のいずれかに記載の化合物の使用。

(請求項 148)

治療を必要としている対象に請求項 1 ~ 134 のいずれかに記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、RAF (例えば B - RAF) 機能を阻害することによって改善される疾患又は障害の治療方法。

(請求項 149)

治療を必要としている対象に請求項 1 ~ 134 のいずれかに記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、増殖性障害の治療方法。

50

(請求項150)

治療を必要としている対象に請求項1～134のいずれかに記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、ガンの治療方法。

(請求項151)

治療を必要としている対象に請求項1～134のいずれかに記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、黒色腫の治療方法。

(請求項152)

治療を必要としている対象に請求項1～134のいずれかに記載の化合物の治療有効量を投与することを含む、結腸直腸ガンの治療方法。

(請求項153)

請求項1～134のいずれかに記載の化合物の有効量とRAF(例えばB-RAF)を接触させることを含む、インビトロ又はインビボで、RAF(例えばB-RAF)機能を阻害する方法。

(請求項154)

請求項1～134のいずれかに記載の化合物の有効量と細胞を接触させることを含む、インビトロ又はインビボで、細胞のRAF(例えばB-RAF)機能を阻害する方法。

(請求項155)

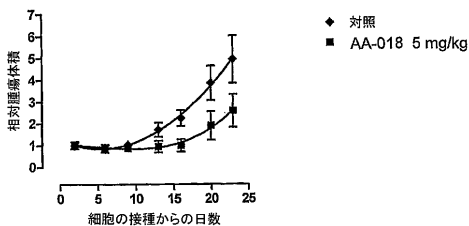
請求項1～134のいずれかに記載の化合物の有効量と細胞を接触させることを含む、インビトロ又はインビボで、細胞増殖を阻害する、細胞周期進行を阻害する、アポトーシスを促進させる、又はこれらの1つ又はそれ以上を組み合わせる、方法。

10

20

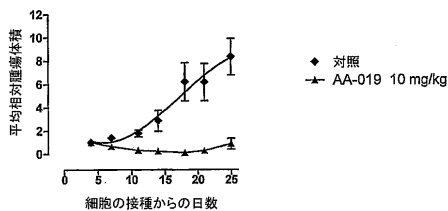
【図1】

A375M 非-確立 腹腔内



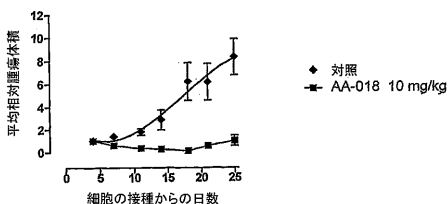
【図4】

A375M 非-確立 腹腔内



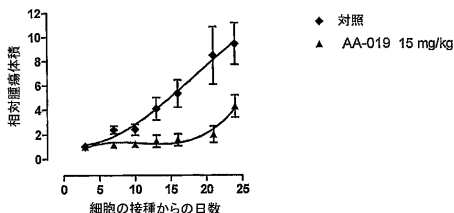
【図2】

A375M 非-確立 腹腔内



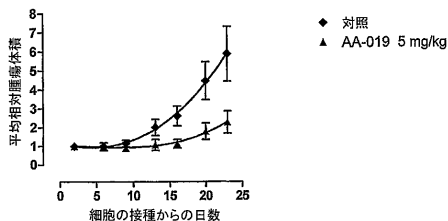
【図5】

A375M 非-確立 経口



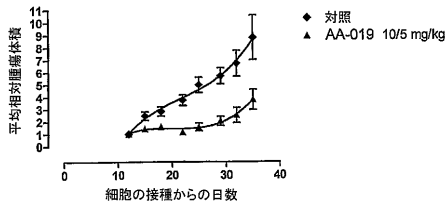
【図3】

A375M 非-確立 腹腔内



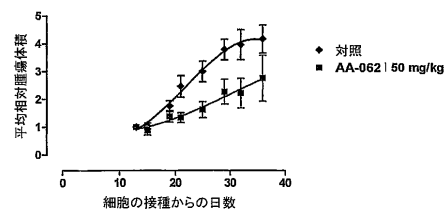
【 図 6 】

A375M 確立 腹腔内



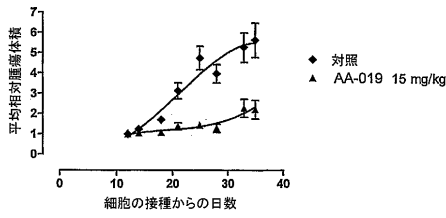
【 図 8 】

A375M 確立 経口



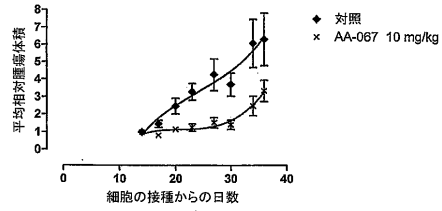
【 図 7 】

A375M 確立 経口



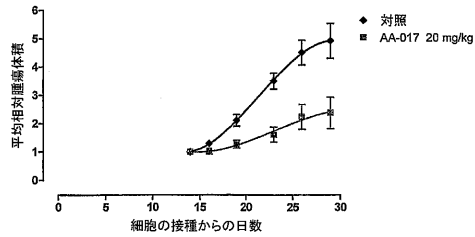
【 図 9 】

A375M 確立 経口



【 図 10 】

A375M 確立 経口



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 C 0 7 D 471/04 C S P

(74)代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(74)代理人 100122389

弁理士 新井 栄一

(74)代理人 100111741

弁理士 田中 夏夫

(72)発明者 スプリンガー, キャロライン, ジョイ

イギリス国 エスエム2 5エヌジー サリー, サットン, コツウォルド ロード 15, キャンサー リサーチ ユーケー センター フォー キャンサー セラピューティクス, ザ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ

(72)発明者 ニクレスク - デュヴァズ, ダン

イギリス国 エスエム2 5エヌジー サリー, サットン, コツウォルド ロード 15, キャンサー リサーチ ユーケー センター フォー キャンサー セラピューティクス, ザ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ

(72)発明者 ニクレスク - デュヴァズ, イオン

イギリス国 エスエム2 5エヌジー サリー, サットン, コツウォルド ロード 15, キャンサー リサーチ ユーケー センター フォー キャンサー セラピューティクス, ザ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ

(72)発明者 マレ, リチャード

イギリス国 エスダブリュ3 6ジェービー グレーター ロンドン, ロンドン, フラム ロード 237, ザ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ

(72)発明者 スイケルブイク, バルトロメウス, マリヌス, ジョセフス, マリー

イギリス国 エスエム2 5エヌジー サリー, サットン, コツウォルド ロード 15, キャンサー リサーチ ユーケー センター フォー キャンサー セラピューティクス, ザ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ

(72)発明者 ザンボン, アルフォンソ

イギリス国 エスエム2 5エヌジー サリー, サットン, コツウォルド ロード 15, キャンサー リサーチ ユーケー センター フォー キャンサー セラピューティクス, ザ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ

(72)発明者 ヌーリー, アルノー

フランス国 72085 ル マン セデックス 9, アヴニユ オリヴィエ メシアン, ユエム エール - セエヌエールエス 6011 ユニヴェルシテ デュ メーヌ, ユニテ ドゥ シミー オルガニク モレキュレール エ マクロモレキュレール

(72)発明者 メナール, デルフィーヌ

イギリス国 エスエム2 5エヌジー サリー, サットン, コツウォルド ロード 15, キャンサー リサーチ ユーケー センター フォー キャンサー セラピューティクス, ザ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ

審査官 中西 聡

(56)参考文献 特開2003-286263(JP, A)

特表2003-509499(JP,A)  
特表2001-526258(JP,A)  
国際公開第2007/119055(WO,A1)  
国際公開第97/017329(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/00 - 471/22  
A61K 31/33 - 31/80  
A61P 1/00 - 43/00  
REGISTRY (STN)  
CAplus (STN)