

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-532281

(P2015-532281A)

(43) 公表日 平成27年11月9日(2015.11.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/04 (2006.01)</b>	C07D 471/04 113	4C065
<b>A61K 31/444 (2006.01)</b>	C07D 471/04 CSP	4C086
<b>A61K 31/4375 (2006.01)</b>	A61K 31/444	
<b>A61K 31/506 (2006.01)</b>	A61K 31/4375	
<b>A61K 31/5377 (2006.01)</b>	A61K 31/506	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 304 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-534612 (P2015-534612)  
 (86) (22) 出願日 平成25年9月25日 (2013. 9. 25)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年4月27日 (2015. 4. 27)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/061548  
 (87) 国際公開番号 W02014/052365  
 (87) 国際公開日 平成26年4月3日 (2014. 4. 3)  
 (31) 優先権主張番号 61/706, 084  
 (32) 優先日 平成24年9月26日 (2012. 9. 26)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/757, 331  
 (32) 優先日 平成25年1月28日 (2013. 1. 28)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/785, 992  
 (32) 優先日 平成25年3月14日 (2013. 3. 14)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503208552  
 マンカインド コーポレイション  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 913  
 55 バレンシア ノース アベニュー  
 ペイン 28903  
 (71) 出願人 513014318  
 トレロ ファーマシューティカルズ, イン  
 コーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 ユタ 84043, リ  
 ーハイ, ダブリュー, エグゼクティブ  
 パークウェイ 2975, スイート  
 320  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複数キナーゼ経路阻害剤

(57) 【要約】

複数のシグナル伝達経路に配置されるキナーゼに対して阻害活性を有するキナーゼ、およびそれらの治療用途。本明細書中に開示される実施形態は、細胞の増殖および生存の調節に関与する、2つまたは2つより多くの半独立的であるが補償的であるシグナル伝達経路に配置される、2種または2種より多くのキナーゼを可逆的に阻害する、化合物（具体的には、アミノナフチリジノン）を提供する。さらなる実施形態は、これらの化合物を合成する方法、中間体を合成する方法、およびこれらの中間体自体を包含する。

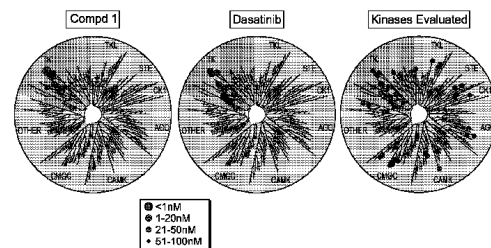


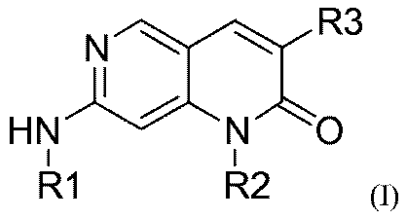
Figure 2

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

構造式(1):

## 【化 2 3 2】



10

の構造式を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、構造式(1)において:

R1は、窒素を含む五員または六員のヘテロアリアルであり、ここで少なくとも1個の環窒素原子は、R1をアミノ基と結合させている炭素に隣接しており、R1は:

ヒドロキシル;

ハロゲン;

C1~C3アルキル;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、ヒドロキシル(C1~C3)アルキルアミノ;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、ヒドロキシル(C1~C3)ジアルキルアミノ;

20

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、C1~C3アルキルアミノ;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、C1~C3ジアルキルアミノ;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)アルキルアミノ(C1~C3)アルキル;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル;

30

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)アルコキシル(C2~C3)アルキルアミノ;

40

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)アルコキシル(C2~C3)ジアルキルアミノ;ならびに

O、N、およびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を含む、三員~六員の複素環式環;

からなる群より独立して選択される1個、2個、または3個の基で必要に応じて置換されており、そして該1個、2個、または3個の基は独立して、

(1)(C1~C3)アルキル、(C1~C3)ヒドロキシルアルキル、(C1~C3)アルコキシル(C1~C3)アルキル、または(C1~C3)アルキルアミノ(C1~C3)アルキルで必要に応じて置換されており、そして

(2)必要に応じてカルボニル基を介して、該五員または六員のヘテロアリアルに結合し

50

ており；

R2は：

水素；

C1～C6アルキルであって、ヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N、N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの；

三員～六員のシクロアルキルであって、ヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの；

三員～六員の複素環式環であって、ヒドロキシル、C1～C3アルキル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの；

フェニルであって、ヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの；または

ヘテロアリアルであって、ヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N、N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの；

であり、そして

R3は：

ハロゲン；

C1～C6アルキル；

C1～C6ヒドロキシルアルキル；

C1～C6アルキルカルボニル；

C1～C6ペルフルオロアルキル；

C3～C6シクロアルキル；

C2～C6アルケニルであって、C1～C3アルコキシル、C1～C3アルコキシルカルボニル、およびトリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で必要に応じて置換されているもの；

C2～C6アルキニルであって、C1～C3アルコキシル、ヒドロキシル、C1～C6アルキル、トリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で必要に応じて置換されているもの；

フェニルであって、ハロゲン、C1～C3アルコキシル、およびトリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で必要に応じて置換されているもの；および

五員～六員のヘテロアリアルであって、ハロゲン、C1～C3アルコキシル、およびトリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で必要に応じて置換されているもの

である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項2】

BTK、SRC、およびLYNから選択される少なくとも1種のチロシンキナーゼに対して1 $\mu$ M以下のIC<sub>50</sub>を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

BTK、SRC、およびLYNから選択される少なくとも2種のチロシンキナーゼに対して1 $\mu$ M以下のIC<sub>50</sub>を有する、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

BTK、SRC、およびLYNに対して1 $\mu$ M以下のIC<sub>50</sub>を有する、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

10

20

30

40

50

BTK、SRC、およびLYNから選択される少なくとも1種のチロシンキナーゼに対して0.1 μM以下のIC<sub>50</sub>を有する、請求項2に記載の化合物。

【請求項6】

BTK、SRC、およびLYNから選択される少なくとも2種のチロシンキナーゼに対して0.1 μM以下のIC<sub>50</sub>を有する、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

BTK、SRC、およびLYNに対して0.1 μM以下のIC<sub>50</sub>を有する、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

前記少なくとも1種のチロシンキナーゼがBTKを含む、請求項5に記載の化合物。

【請求項9】

前記少なくとも1種のチロシンキナーゼがSRCを含む、請求項5に記載の化合物。

【請求項10】

前記少なくとも1種のチロシンキナーゼがLYNを含む、請求項5に記載の化合物。

【請求項11】

IC<sub>50</sub>が、ATPの消費を測定することで決定される、請求項2に記載の化合物。

【請求項12】

IC<sub>50</sub>が、前記ATPの消費がルミネッセンスによって決定される、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

IC<sub>50</sub>が、リン酸化の同位体検出を使用して決定される、請求項2に記載の化合物。

【請求項14】

前記同位体検出が、<sup>32</sup>Pの放射線学的検出を含む、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

10 μM以下の組織培養EC<sub>50</sub>を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項16】

前記EC<sub>50</sub>が、ダサチニブ耐性細胞株を使用して決定される、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

前記ダサチニブ耐性細胞株がRamosである、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

1 μM以下の組織培養EC<sub>50</sub>を有する、請求項15に記載の化合物。

【請求項19】

前記EC<sub>50</sub>が、ダサチニブ感受性細胞株を使用して決定される、請求項15に記載の化合物。

【請求項20】

前記ダサチニブ感受性細胞株がDoHH2である、請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

非チロシンキナーゼに対して1 μM以上のIC<sub>50</sub>を有する、請求項2に記載の化合物。

【請求項22】

Auroraキナーゼ、MAPPキナーゼ、およびCDKキナーゼに対して1 μM以上のIC<sub>50</sub>を有する、請求項2に記載の化合物。

【請求項23】

G1停止を誘導することが可能である、請求項1に記載の化合物。

【請求項24】

(a) 薬学的に受容可能なピヒクル;および

(b) 請求項1~23のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含有する薬学的組成物。

【請求項25】

キナーゼ活性を阻害する方法であって、該方法は、Brutonチロシンキナーゼを、請求項1~23のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と接触させる工程を包含し、これによって、該Brutonチロシンキナーゼのキナーゼ活性が阻害される、方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 26】

前記接触させる工程が無細胞系で行われる、請求項25に記載の方法。

## 【請求項 27】

前記接触させる工程が細胞内で行われる、請求項25に記載の方法。

## 【請求項 28】

前記細胞がインピトロにある、請求項27に記載の方法。

## 【請求項 29】

前記細胞が患者内にある、請求項27に記載の方法。

## 【請求項 30】

患者が、臓器移植、自己免疫疾患、固形腫瘍、または血球悪性疾患を有する、請求項29に記載の方法。 10

## 【請求項 31】

移植拒絶、自己免疫疾患、固形腫瘍、または血球悪性疾患を処置するための医薬の製造における、請求項1～23のいずれかに記載の化合物の使用。

## 【請求項 32】

移植拒絶、自己免疫疾患、固形腫瘍、または血球悪性疾患の処置において使用するための、請求項1～23のいずれかに記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

20

本願は、出願番号61/706,684（2012年9月26日出願）；出願番号61/757,331（2013年1月28日出願）；および出願番号61/785,992（2013年3月14日出願）に対する優先権を主張する。これらの出願の各々は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

## 【0002】

本開示において引用される全ての文献は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

## 【0003】

## 技術分野

本発明は、複数のシグナル伝達経路に配置されるキナーゼに対して阻害活性を有するキナーゼ、およびそれらの治療用途に関する。 30

## 【背景技術】

## 【0004】

## 背景

がんの化学療法は最初、広範な細胞傷害性を有する剤に依存した。がん細胞生物学のより多くの理解が得られるにつれて、生命に関連する細胞機能の調節に関与し、がん細胞において独特に、または過度に発現される、シグナル伝達タンパク質（頻繁に、キナーゼ）の活性を阻害する標的化治療が開発された。もっぱら特定の標的酵素に対して活性を有する化合物が一般に、このような薬物を開発する際に求められたが、より多くのキノームが実験的に入手しやすくなったので、これらの薬物の多くがさらなるキナーゼに対する活性を有することが明らかになった。有効性の違いのみでなく一般的な毒性もまた、頻繁に、これらのさらなる阻害活性に寄与し得る。さらに、がんは頻繁に、そして比較的短期間で、このような標的化治療に対する耐性をつける。従って、さらに多くの、さらに有効な薬物に対する必要性が存在する。 40

## 【図面の簡単な説明】

## 【0005】

【図1】フローサイトメトリーによるDoHH2細胞の細胞周期分析を示す代表的なグラフ。

【図2】実施例78において評価したアミノナフチリジノンのキナーゼ阻害活性/選択性を示すキノームマップ。化合物1によって阻害されたキナーゼのサブセットおよびダサチニブによって阻害されたキナーゼのサブセット。ダサチニブのデータを文献から採用した。

【図3】化合物1での処理後のPARP切断の分析。 50

【図4】PLC $\gamma$ 2のリン酸化の阻害の、ウェスタンブロッティングによる化合物1の用量応答。

【図5】様々な例示的化合物によるPLC $\gamma$ 2の阻害の比較。

【図6】刺激されていないRamos細胞、ならびに抗IgM抗体および次第に増大する用量の化合物1で刺激されたRamos細胞における、PLC- $\gamma$ 2リン酸化。

【図7A】様々な例示的化合物によるSRCリン酸化の阻害の比較。

【図7B】フローサイトメトリーによる測定による、SFKリン酸化の化合物1阻害。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/抗IgG/FaBで10分間刺激されたRamos細胞。刺激前に、化合物1を、5%のFBSを含むRPMI培地中で2時間インキュベートした。pSRCおよびFITC結合ヤギ抗ウサギ二次抗体を用いるFACS分析、その後、BD perm/washバッファ中4 $\times$ で一晩の貯蔵により評価した細胞。

10

【図8】様々な例示的化合物によるpBTK阻害の比較。ゲルイメージ上の分類表示は、化合物番号、刺激あり(S)および刺激なし(U)コントロールを示す。

【図9】BTKおよびSFKを同時に阻害するアミノナフチリジノンは、培養物中の腫瘍細胞増殖に対する相対的な制御を示す。

【図10】種々の処理による腫瘍異種移植片増殖の阻害を示すグラフ。リツキシマブを、3日目に開始して20mg/kgの濃度で2週間に1回のスケジュールで静脈内投与した。

【発明を実施するための形態】

【0006】

詳細な説明

本明細書中に開示される実施形態は、細胞の増殖および生存の調節に關与する、2つまたは2つより多くの半独立的であるが補償的であるシグナル伝達経路に配置される、2種または2種より多くのキナーゼを可逆的に阻害する、化合物（具体的には、アミノナフチリジノン）を提供する。第一の経路の阻害は、特に血液学的起源の細胞内のBrutonチロシンキナーゼ(BTK)の阻害、または特に上皮起源もしくは内皮起源の細胞内の染色体X上の骨髓キナーゼ(BMX)の阻害から生じる。第二の経路であるSRCファミリーキナーゼ経路の阻害は、1種または1種より多くのSRCファミリーキナーゼ(SFK)（例えば、SRC、LYN、もしくは造血細胞キナーゼ(HCK)、またはこれらの任意の組み合わせ）の阻害から生じる。本明細書中に開示される実施形態はまた、本開示の化合物を使用して、いずれかまたは両方の経路に配置される標的キナーゼのうちの1つまたは1つより多くを阻害する方法、いずれかまたは両方の経路に配置される標的キナーゼのうちの1つまたは1つより多くの下流に配置されるシグナル媒介物質の活性化、活性、または発生を間接的に阻害する方法、標的キナーゼのうちの1つまたは1つより多くが活性化される細胞の機能、増殖、または生存を阻害する方法、および標的キナーゼのうちの1つまたは1つより多くが活性化される細胞の異常または望ましくない機能、増殖、または生存に關連する疾患または障害を処置する方法を包含する。このような疾患または障害としては、本質的に免疫学的または腫瘍性であるものが挙げられる。さらなる実施形態は、これらの化合物を合成する方法、中間体を合成する方法、およびこれらの中間体自体を包含する。

20

30

【0007】

細胞内シグナル伝達は、相互作用するタンパク質の複雑なネットワークを含む。細胞外または内因性刺激から最終的な細胞応答までの直線経路を含む、単純化された形態で頻繁に提示されるが、実際には、多数の可能な分枝点、収束、およびフィードバックループが存在する。正常な生理学において、このことは、複数の刺激からのシグナルの統合を可能にする。多くの病理学的状態（種々のがんおよび免疫学的障害が挙げられる）が、調節異常のシグナル伝達に關連する。従って、特定の刺激が存在しない場合でさえも、レセプターまたは下流のシグナル伝達媒介物質のいずれかが異常に活性化され得、チェックされない細胞増殖または病理学的に示される機能を生じる不適切な細胞活性化をもたらし得る。このような異常または不適切に活性化されたシグナル伝達タンパク質の活性を阻害することによって、もたらされる病理を処置することが可能になっている。しかし、代替のシグナル伝達経路（いくつかの場合には、共通の生物学的応答のための異なる下流の中間体の活性化をもたらす）が、このような処置を複雑にする。このような下流の中間体としては

40

50

、とりわけ、ホスホリパーゼC- (PLC- )、ホスファチジルイノシトール-3キナーゼ(PI3K)、マイトジェン活性化プロテイン(MAP)キナーゼ、Grb2/SOS複合体(Rasグアニン交換因子SOSと複合体化した増殖因子受容体結合タンパク質2)、FAK(フォーカルアドヒージョンキナーゼ)、AKT(プロテインキナーゼB)、STAT3(シグナル伝達性転写因子3)、およびNF-B(活性化B細胞の核内因子 軽鎖エンハンサー)が挙げられる。標的経路の阻害剤の有効性は、第二の経路がすでに活性化されている場合、低下されるかまたは失われる。1つのみのシグナル伝達経路が最初に活性化される場合でさえも、その阻害は、別の経路が活性化されてこの第一の経路の阻害剤に対する耐性を確立するための選択的圧力を提供し得る。従って、複数の関連する標的を同時に阻害する剤を使用することが、有利である。

【0008】

10

シグナル伝達タンパク質の主要なクラスは、チロシンキナーゼである。これらのキナーゼは、それらの基質にある重要なチロシン残基をリン酸化し、これらのチロシン慥愧自体が、そのリン酸化の程度によって調節されるキナーゼ活性または他の酵素活性を有し得る。あるいは、キナーゼ基質は、次に、それらの標的を、リン酸化感受性結合によって調節し得る。シグナル伝達キナーゼ自体もまた、リン酸化され得る重要なチロシン残基を有し得る。一般的なスキームにおいて、2つの重要なチロシン残基が存在する。これらの酵素は、これらのチロシン残基がいずれもリン酸化されていないときには不活性であり、そして両方のチロシン残基がリン酸化されているときには完全に活性である。これらのチロシン残基のうち一方がリン酸化されているとき、この酵素は部分的な活性を有する。この部分的な活性は、BTKなどにおいては最小であり得、またはSRCなどにおいては実質的であり得る。他の例において、1個または数個の重要なチロシンが存在し得る。

20

【0009】

シグナル伝達は代表的に、結合事象がなければアクセス不可能であるチロシン残基を露出させる結合事象によって開始し、第一のキナーゼが活性化されることを可能にする。このような結合事象はまた、種々のシグナル伝達経路成分の同時局在化をもたらすための活性化プロセスにおいて、重要である。このような結合事象の例は、BCR(B細胞レセプター)共受容体分子であるCD79AおよびCD79BのITAM(免疫受容体活性化チロシン)モチーフの、SYK(脾臓チロシンキナーゼ)による結合、およびホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸(PIP3)のBTKによる結合であり、原形質膜の表面近くでの同時局在化とコンホメーション変化との両方をもたらす、従って、SYKによるBTKのリン酸化を容易にする。

30

【0010】

特定のキナーゼの観察可能なレベルの活性は、分子レベルと集団レベルとの両方でのリン酸化の程度、および存在するキナーゼの量に関連する。従って、キナーゼの活性化または上方調節は、リン酸化の程度、発現レベル、またはこれらの両方の増大を反映し得る。同様に、下方調節は、リン酸化の程度、発現レベル、またはこれらの両方の低下を反映し得る。経路の活性化の程度は、その経路の全ての成分の活性化の程度の正味の効果を反映する。

【0011】

現時点で、シグナル伝達キナーゼを阻害する数種のがん薬物が市場に出ており、そしてより多くが開発中である。これらの剤は代表的に、処置されることが求められる疾患に関する1つの標的キナーゼを阻害するように開発されている。實際上、これらの薬物の多くが、種々の影響を有する多数のキナーゼを阻害する。これらのさらなる阻害活性は、処置されることが求められる疾患(単数または複数)に対する薬物の有効性に寄与し得る。すなわち、有効性は、最初に標的にされたキナーゼそのものに留まらない阻害に起因し得るか;またはさらなる活性は、この薬物がさらなる適応症のために使用されることを可能にし得るか;またはさらなる活性は、望ましくない副作用および毒性に寄与し得る。いくつかの例において、これらの異なる効果は、同じさらなる活性(単数または複数)に起因し得る。他の例において、これらの異なる効果は、別のさらなる活性に起因し得る。同様に、種々の実施形態において、最初に標的化されたキナーゼそのもの以外のものを阻害するアミノナフチリジノンが存在し、従って、これらのキナーゼを阻害する関連する方法、お

40

50

よびこのような関連が、最初に標的化された何らかのキナーゼと特定の疾患または障害との関連に加えてであれ、その関連の代わりにであれ、このような他の阻害されるキナーゼ（単数または複数）の活性化または活性に関連する疾患または障害を処置する方法が存在する。代表的に、このような実施形態において、他のキナーゼ（単数または複数）に対する活性のレベル（ $IC_{50}$ 、 $EC_{50}$ 、または $K_i$ などとして測定される）は、最初に標的化されたキナーゼに対する活性のレベルと類似であり、互いの2倍以内、5倍以内、または10倍以内である。さらに、種々の実施形態において、アミノナフチリジノンは、哺乳動物（例えば、ヒト）への投与の際に望ましくない副作用および毒性を伴う活性を有する、1種、2種、またはより多くのキナーゼに対して、実質的な活性を欠く。

#### 【0012】

このような市販の剤が種々の腫瘍の制御または後退をもたらすことの成功にもかかわらず、このような標的化治療に関する一般的な経験は、最終的に耐性が現れることである。耐性の2つの機構が理解されている。一方によって、処置は、阻害に対して耐性のある標的キナーゼの変異体を選択する。他方によって、処置は、そのネットワークにおける別のキナーゼの発現/活性化が増大している細胞を選択し、これによって、補償シグナルを発生させる。補償シグナルとは、遮断または阻害されるシグナル（特に、細胞の活性化、繁殖、増殖、または生存の促進において）にとって代わるシグナルであり、この補償シグナルがなければ、このシグナルのこのような遮断または阻害は、低下したレベルの活性化、繁殖、増殖または生存をもたらすものである。他のキナーゼは、そのネットワークの平行なアームにあり得、第一のキナーゼの阻害により引き起こされる遮断のためのバイパスを提供し得る。あるいは、そのネットワークにおける直列位置に配置されたキナーゼについては、この他のキナーゼからの増大したシグナルは、上流にあれば低下したシグナルを補償し得、または下流にあれば単に置き換わり得る。シグナル伝達ネットワークにおける戦略的に選択された複数の節の標的化は、第一の機構の場合には2つの変異体の同時の選択を必要とすることによって、または第二の機構の場合には補償シグナルもまた阻害することによって、耐性の出現をかなり減少させる。

#### 【0013】

キナーゼのうちで、チロシンキナーゼのうちで、そして非レセプターチロシンキナーゼのうちでさえも、その活性が、細胞の機能または増殖の調節不全に寄与することが既知であるかまたはその疑いがあり、従って、その阻害が関連する疾患または障害の処置において有効であり得る、多数の可能な組み合わせが存在する。しかし、シグナル伝達ネットワークの複雑さに起因して、どの組み合わせの標的が改善された有効性を実際にもたらすかは、容易には明らかにならない。本明細書中に開示されるデータは、インビトロおよび動物モデルにおける腫瘍細胞株の増殖の、特定の非レセプターチロシンキナーゼ、BTKおよび種々のSrcファミリーキナーゼを阻害する化合物による、より大きい阻害を示し（実施例77、84、および85を参照のこと）、従って、Tecキナーゼファミリーメンバー-BTK（これは、PLC- $\gamma$ を介して下流で作用する）と、SFKのメンバー（これのうちのいくつかは、BTK経路に参与し得るが、PI3キナーゼを介して下流においてもまた作用し得る）との間の相乗的および補償的な機構の指標を提供する。

#### 【0014】

1つのSFKメンバーであるSRCは、腫瘍形成の既知の寄与因子であり、そしてSFK群Aのメンバーであり、細胞の増殖、移動、接着、浸潤および脈管形成に参与する。SFK群B（そのメンバーは、造血細胞に特異的である）のメンバーであるLYNは、B細胞シグナル伝達プロセスの主要な開始因子であり、そして免疫応答の調節、ならびに細胞発生運命の決定（細胞の活性化、アポトーシスおよび生存を含む）の決定に参与する。LYNは、シグナル伝達ネットワークにおいて複数の部位で作用し得、そしてその活性化は、その活性化刺激の性質に依存して、細胞の増殖および生存に正味の刺激効果または阻害効果のいずれかを有し得る。しかし、腫瘍細胞において、LYNの活性化は、増殖および生存に関連する。第三のSFKメンバーであるHCKは、食菌作用、接着、移動、リソソームエキソサイトーシスおよびアクチン重合に参与する。HCKは、制限された発現プロファイルを示し、主要な発現は、

10

20

30

40

50



骨髄単球細胞系統においてである。HCKは、免疫機能およびがんにおいて役割を果たす。HCKは、白血球の接着依存性プライミングを模倣し、そしてマクロファージの食菌作用活性を調節し、これによって、先天免疫応答を増強する。さらに、HCKは、感染に対する宿主防御において、toll様レセプター4の機能を媒介する。

【 0 0 1 5 】

活性化されると、LYN、HCK、およびSRCは、腫瘍形成の可能性を有し、そして腫瘍の形成を開始し得る。より適切には、これらのキナーゼは、そのネットワークの第二のアームを構築する下流の中間体（PI3K/AKT、RAC、およびSTATが挙げられる）を活性化させて、BTKによって活性化される生物学的応答と類似の生物学的応答の活性化をもたらす。従って、これらの経路のうちの一つのみを一度に阻害することによって、腫瘍性障害または免疫学的障害を処置することは、その疾患の生物学的応答および経過を有意に変更させるためには不十分であるかもしれない。BCRの下流でのこれらの活性化に加えて、BTKおよびSrcファミリーキナーゼ（例えば、HCK、LYN、およびSRC）は、腫瘍細胞において増大した発現および/または活性化を示す。B細胞悪性疾患におけるこれらのキナーゼの発現および/または構成的活性化は、疾患の進行に相関し、そしてまた、薬物耐性に関連し、これもまた、このネットワークの両方のアーム（すなわち、一方でのPLC、NF-ATおよびNFκBを介するシグナル伝達と、他方でのPI3K/AKT、RAC、およびSTATを介するシグナル伝達）を阻害することは、より強力な処置を提供することを示す。従って、実施形態は、細胞内シグナル伝達ネットワークのPLC-キナーゼ節およびPI3キナーゼ節のいずれかまたは両方を介するシグナル伝達を下方調節することが可能な化合物を包含する。これらの実施形態のいくつかにおいて、PLC-を介するシグナル伝達の下方調節は、BTKの阻害を包含する。代替の実施形態において、PLC-を介するシグナル伝達の下方調節は、BMXの阻害を包含する。これらの実施形態のいくつかにおいて、PLC-を介するシグナル伝達の下方調節は、SFKの阻害を包含する。これらの実施形態の種々の局面において、このSFKは、SRC、LYN、HCK、またはこれらの任意の組み合わせを含み得る。これらの実施形態のいくつかにおいて、PLC-を介するシグナル伝達の下方調節は、LYNの阻害を包含する。

【 0 0 1 6 】

BTKは、細胞内チロシンキナーゼのTecファミリーのメンバーであり、そして主として、B細胞系統のリンパ球、肥満細胞、顆粒球、好塩基性細胞、および単球性細胞において発現される。BTKは、例えば、BCRからのマイトジェンシグナルの伝達を抑制する点で、B細胞レセプター（BCR）活性化経路における主要な節である（Buggy, J. J, および Elias, L. Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy *Int Rev Immunol* .31:119-32, 2012)。B細胞の表面でのBCRの連結は、Srcファミリーメンバーのチロシンキナーゼ（例えば、Lyn、Fyn）によるBCRのITAMモチーフにおけるチロシンリン酸化をもたらす。このリン酸化されたITAMは、SYKおよびBTKのリン酸化を漸増させて増強し、下流の中間体（特に、PLC、NF-ATおよびNF-κB）、ならびに生物学的応答（増殖、抗アポトーシスおよび免疫学的機能が挙げられる）の活性化をもたらす。BTKはまた、リガンド結合によってかまたは他の方法で、重要なことには、上記のようなFcγR、CXCR4、CXCR5を含めて、種々のレセプターの活性化の下流で活性化され得る。このシグナル伝達ネットワークのこの部分は、他のTecキナーゼ、SYK、ならびに種々のSRCファミリーキナーゼ（SRC、LYN、およびHCKが挙げられる）を含み得る。これらのキナーゼは、一つの経路内に直列に配置され得るか、またはそのネットワーク内の並列したアームに配置され得、そして実際に、これらは、そのネットワーク内の複数の位置で働き得る。

【 0 0 1 7 】

BCRにより媒介されるシグナル伝達における役割に加えて、BTKはまた、他のレセプター経路（免疫グロブリンFcレセプターシグナル伝達（例えば、高親和性IgEレセプター（FcγRI）、Gタンパク質結合ケモカインレセプターCXCR4およびCXCR5、ならびにインテグリン4-1（VLA-4）が挙げられる）において機能する。BTKはまた、Toll様レセプター（TLR）ファミリー（TLR8およびTLR9が挙げられる）のメンバーと相互作用する。その結果、BTKは、先天免疫活性化、炎症性サイトカイン産生、免疫グロブリン発現、B細胞輸送、組織ホ

ーミング、細胞性物質への接着、および好塩基性細胞/肥満細胞脱顆粒を調節する。これらの機構のうちのいくつかはまた、SFK LYNを含む。

【0018】

BTKの作用の細胞モードおよび分子モードは、アレルギー性疾患、免疫疾患および炎症性疾患におけるその役割を説明する。例えば、BTKの活性化は、全身性エリテマトーデス(SLE)ならびに関節リウマチ(RA)の患者および滑膜炎において、有害な役割を果たす。BTKはまた、免疫過敏性応答(例えば、アレルギー性鼻炎、皮膚炎、アナフィラキシー反応、および受身皮膚アナフィラキシー)を調節する。最後に、BTKは、サイトカイン産生および免疫複合体形成によって駆動される炎症反応の増幅を媒介する。これらは、免疫疾患の異なる段階への直接的な関与を有する。

10

【0019】

BTK活性の基底レベルは、細胞の生存性を支持する持続的なシグナルを提供し、一方で、経路の活性化(例えば、BCR係合のとき)に関連する活性のより高いレベルは、細胞増殖を支持する。BTKはまた、免疫グロブリンレセプターFc R、セレクトリン、ならびに種々のケモカインレセプター(特に、CXCR4およびCXCR5)の下流で活性化され得る。従って、BTKは、B細胞の分化、増殖、および機能(例としては、脱顆粒、移動、ホーミング、ならびに免疫グロブリン産生およびサイトカイン産生が挙げられる)において重要な役割を果たす。具体的な応答は、細胞型、分化の段階、および他にどのシグナルが存在し得るか、などの要因に依存する。さらに、BTKは、レセプター係合の非存在下で活性化され得、例えば、腫瘍形成キナーゼBCR/ABL、異常な融合タンパク質、または構成的に活性化されることによって、活性化され得る。このような慢性シグナル伝達は、種々の腫瘍性障害および免疫学的障害に関連付けられている。従って、BTKは、免疫障害およびより最近では腫瘍学における、介入の標的として認識されている。

20

【0020】

BTKは、B細胞、肥満細胞および好中球によって媒介される数種の炎症プロセスに関与する。BTKは、ケモカインでの刺激後、またはセレクトリンによる、好中球の活性化および漸増において、重要な役割を果たし、そして効率的なB細胞機能(サイトカイン分泌、インテグリンにより媒介される相互作用が挙げられ、これらの全ては、免疫応答を活性化させ、そして免疫障害(自己免疫疾患および炎症性疾患(例えば、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、免疫過敏症、アトピー性喘息および他のアレルギー性障害)が挙げられる)において異常に活性化され得る)のために必要である。従って、BTKを阻害する化合物は、これらの障害の処置において使用され得る。

30

【0021】

BTKは、以下のもののような血液学的悪性疾患の転換、増殖、および薬物耐性に関与する:

- a. B細胞白血病、例えば、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病(Acute Myeloid Leukemia)(AML)、慢性骨髄性白血病(CML);
- b. B細胞リンパ腫、例えば、ホジキンリンパ腫(HL)、および非ホジキンリンパ腫(NHL)であり、以下の型が挙げられる:びまん性大B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、粘膜関連リンパ組織(MALT)リンパ腫 小細胞リンパ球性リンパ腫-慢性リンパ性白血病(SLL/CLL)、マンテル細胞リンパ腫(MCL)、大B細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫(すなわちヴァルデンストレームマクログロブリン血症)、辺縁層リンパ腫(MZL)、ヘアリーセル白血病(HCL)およびパーキットリンパ腫-パーキット白血病(BL);
- c. 骨髄腫であって、多発性骨髄腫(MM)およびプラズマ細胞腫が挙げられる;ならびに
- d. 肥満細胞悪性疾患であって、肥満細胞腫および肥満細胞白血病が挙げられる。

40

【0022】

血液学的悪性疾患への関与に加えて、BTKはまた、特定の固形腫瘍(膵臓がんおよび結腸直腸がんが挙げられる)に関連付けられている。

【0023】

医療治療の標準物質に対する耐性(すなわち、応答性を欠くかまたは損失すること)は

50

、多数の血液学的腫瘍において報告されており、そして種々の機構（腫瘍環境において活性化される相補(すなわち、補償)経路が挙げられる)に寄与し得る。出現する証拠は、BTKが、標的化治療に対する腫瘍の生存および耐性において役割を果たすことを示す。具体的には、BTKの慢性的な活性化は、以下のものが挙げられる種々の標的化薬物に対して耐性になっていることが、特定のがんにおいて観察されている：

e. エーベルソンがん原遺伝子産物(ABL)および切断点クラスター領域遺伝子産物(BCR)/ABL融合タンパク質、肥満/幹細胞増殖因子レセプター(c-Kit)、ならびに血小板由来増殖因子レセプター(PDGFR)を阻害するイマチニブ。これは、Ph<sup>+</sup> CML、c-Kit<sup>+</sup>消化管間質腫瘍(GIST)、Ph<sup>+</sup> ALL、PDGFR遺伝子再配列に関連する骨髄異形成/骨髄増殖性疾患、D816V c-KIT変異を伴わないかまたは未知である浸潤性全身性肥満細胞症(ASM)、FIP1L1-PDGFR融合キナーゼ(CHIC2対立遺伝子欠損)またはFIP1L1-PDGFR融合キナーゼが陰性または未知である好酸球増多症候群(HES)および/または慢性好酸球性白血病(CEL)、切除不可能、再発性および/または転移性の隆起性皮膚線維肉腫の処置を認可されている。

【0024】

f. BCR/ABL、SRCファミリーキナーゼ(SRC、LCK、YES、FYN)、c-Kit、エフリンレセプターEPHA2、およびPDGFRsを阻害するダサチニブ。その処方情報に記載されていないが、ダサチニブはまたBTKを阻害し、そして実際に、広範なチロシンキナーゼを阻害する。これは、Ph<sup>+</sup> CMLおよびPh<sup>+</sup> ALLの処置を認可されている。

【0025】

g. プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブであり、これは現在、MMにおける主要な処置剤であるが、その機構は明らかではない。

【0026】

h. リツキシマブおよび他の抗CD20治療剤であって、これらは、非ホジキンリンパ腫における主要な処置剤であり、そして他のB細胞悪性疾患において使用され得る。

【0027】

さらに、SFKであるLYNおよびHCKは頻繁に、CMLの処置耐性および進行に関連付けられている。HCKおよびLYNはしばしば、BCR-ABL変異を欠くイマチニブ耐性CML細胞において過剰発現される。HCK単独、またはLYN単独の阻害は、CML細胞をイマチニブまたはダサチニブに対して再度感作させるために充分であり得る。従って、これらのキナーゼのうちの少なくとも1つを阻害する化合物は、イマチニブまたはダサチニブと組み合わせ、このような耐性がんを処置する際に有用であり得る。HCKおよび/またはLYNと、BCR-ABLとを阻害する化合物は、同様に有用であり得る。

【0028】

おそらく、実験的に有用なBTK阻害活性を有する第一の化合物は、LFM-A13であったが、比較的特異性ではなく、広範なキナーゼを阻害し、そしておよそ17 μMのIC<sub>50</sub>で、臨床的に適切ではなかった。BTKを標的化する、より最近の化合物は、現在、臨床で開発中である:AVL-292(Avila Therapeutics)およびPCI-32765(イブルチニブ;Pharmacoclics)。これらの化合物の両方は、(LFM-A13と同様に)BTKの不可逆的な(共有結合)阻害剤であり、SFKであるSRC、LYN、およびHCKが挙げられる他のキナーゼに対してよりも数桁大きい活性を、BTKに対して有する(Evansら,ASH Annual Meeting Abstracts.2011;118:3485;Buggy & Elias,Int'l.Rev.Immunol.2012,31:119-132)。逆に、本明細書中に開示される実施形態は、BTKに可逆的に結合(非共有結合)する化合物、ならびにそれらの腫瘍性障害および免疫学的障害を処置する際の使用に関する。これらの実施形態のいくつかにおいて、この化合物(単数または複数)は、SFKのうちの1つまたは1つより多くに対して、BTKに対するその活性の桁の範囲内である活性を有する。1つの局面において、活性は、IC<sub>50</sub>として表され得る。別の局面において、活性は、K<sub>i</sub>として表され得る。別の局面において、活性は、EC<sub>50</sub>として表され得る。これらの実施形態のいくつかにおいて、BTKまたはSRCまたはLYNまたはHCK、あるいはこれらの任意の組み合わせに対する活性は、1種または1種より多くの他のキナーゼ(例えば、限定されないが、ABL、BCR/ABL、c-Kit、PLK、JAK2、エフリンレセプターEPHA2またはPDGFRs)に対するよりも1桁高い。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 9 】

BMX (ETKとしても公知)は、本明細書中に開示されるアミノナフチリジノン化合物によって阻害され得る、別のTecキナーゼである。BMXの発現および活性化は、新脈管形成、がん幹細胞の自己再生に関連付けられており、そして種々のがんにおいて上方調節される(例えば、Holopainen Tら, Deletion of the Endothelial Bmx Tyrosine Kinase Decreases Tumor Angiogenesis and Growth. *Cancer Res.* 2012年7月15日; 72(14):3512-3521; Fujisawa Yら, Ligand-independent activation of the arylhydrocarbon receptor by ETK(Bmx) tyrosine kinase helps MCF10AT1 breast cancer cells to survive in an apoptosis-inducing environment. *Biol Chem.* 2011年10月; 392(10):897-908. 再発行2011年8月24日; Guryanova OAら, Nonreceptor tyrosine kinase BMX maintains self-renewal and tumorigenic potential of glioblastoma stem cells by activating STAT3. *Cancer Cell.* 2011年4月12日; 19(4):498-511; Guo Sら, Tyrosine kinase ETK/BMX is up-regulated in bladder cancer and predicts poor prognosis in patients with cystectomy. *PLoS One.* 2011年3月7日; 6(3):e17778; Dai Bら, Compensatory upregulation of tyrosine kinase Etk/BMX in response to androgen deprivation promotes castration-resistant growth of prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2010年7月1日; 70(13):5587-96. 電子公開2010年6月22日; および Guo Lら, Non-receptor tyrosine kinase Etk is involved in the apoptosis of small cell lung cancer cells. *Exp Mol Pathol.* 2010年6月; 88(3):401-6を参照のこと)。従って、種々の実施形態は、がん細胞、内皮細胞、またはその他においてが挙げられる、BMXを阻害する方法; がんに関連するかまたはその他である新脈管形成を阻害する方法; ならびに腫瘍の増殖および生存を阻害する方法を包含する。これらの実施形態の種々の局面において、がんとしては、乳がん、膀胱がん、グリア芽細胞腫、前立腺がん、小細胞肺がん、または肝細胞がんが挙げられ得る。

10

20

## 【 0 0 3 0 】

その阻害が治療効果に寄与し得るさらなるキナーゼとしては、SYK、ABL、BCR/ABL、およびc-Kitが挙げられる。SYKは、上記のように、BTKの活性化に参与する。ABLまたはBCR/ABLの阻害は、Ph<sup>+</sup>白血病の処置において有用である。C-Kitは、肥満細胞白血病および消化管間質腫瘍に関連付けられている。SFKと同様に、そのシグナルは、PI3キナーゼを介して伝達される。従って、いくつかの実施形態において、アミノナフチリジノン化合物は、上に記載された標的キナーゼに加えて、これらのチロシンキナーゼのうちの1つまたは1つより多くに対して、かなりの阻害活性を有し、そしてこれらのキナーゼの活性化が関与する疾患の処置において使用され得る。

30

## 【 0 0 3 1 】

改善された治療効果が、複数のキナーゼを阻害することに関連付けられ得るが、いくつかのキナーゼの阻害は、望ましくない副作用をもたらす。このような副作用は、治療効果を担うかまたは寄与するキナーゼ(単数または複数)の阻害に起因し得る。すなわち、オンターゲット効果に起因し得る。このような副作用はまた、治療効果に寄与しない1つまたは1つより多くのキナーゼの阻害、すなわち、オフターゲット効果に起因し得る。望ましくない副作用の重篤度および処置される疾患または障害の重大さに依存して、その副作用は、任意の特定の適応症に関して、許容可能であるかもしれないし、許容可能ではないかもしれない。しかし、オンターゲット活性に起因する副作用を寛容化することが必要であり得るが、一般に、オフターゲット活性に起因する副作用を低下または排除することが望ましい。従って、種々の実施形態は、1種または1種より多くのキナーゼに対する実質的な阻害活性を欠くアミノナフチリジノン化合物を包含する。このような実施形態は、以下の非排他的に列挙されるキナーゼまたはキナーゼ群のうちの任意の1つ、任意の組み合わせでの数個、または全てに対する阻害活性を排除し得る: 標的キナーゼ以外のチロシンキナーゼ(例えば、Met、JAK3、およびZAP-70); レセプターチロシンキナーゼ全般; チロシンキナーゼ様キナーゼ全般ならびに例えばc-RAFおよびIRAK-3; セリン-トレオニンキナーゼ全般ならびに例えばASK1、MEK1、MKK6、およびPAK2; カルシウム/カルモジュリン依存

40

50

性キナーゼ全般ならびに例えばCaMK1、CHK1、MAPKAP-K2、およびPim-1;CMGC(CDK、MAPK、GSK、CLKファミリー)キナーゼ全般ならびに例えばCDK2/サイクリンA、CDK7/サイクリンH/MAT1、CDK9/サイクリンT1、GSK3、GSK3s、JNK1、JNK2、p38、MAPK1、SAPK2a、およびSAPK2b;カゼインキナーゼ全般ならびに例えばCK1およびCK1;AGC(PKA、PKG、PKCファミリー)キナーゼ全般ならびに例えばPKC、p70S6K、およびROCK1;脂質/異型キナーゼ全般ならびに例えばmTOR、PI3キナーゼ(p110/p85)、およびPI3キナーゼ(p110s/p85);種々のキナーゼ全般ならびに例えばAurora-A、Aurora-B、IKK、IKKs、およびPIK1;ならびに非チロシンキナーゼ全般。このような実施形態の種々の局面において、実質的な阻害活性の欠如は、標的キナーゼのIC<sub>50</sub>の5μM未満、3μM未満、2μM未満、1μM未満、0.5μM未満、または10倍より高い、20倍より高い、50倍より高い、もしくは100倍より高い、IC<sub>50</sub>に対応する。このような実施形態のさらなる種々の局面において、実質的な阻害活性の欠如は、標的キナーゼのEC<sub>50</sub>の10μMより高い、5μMより高い、3μMより高い、2μMより高い、または10倍より高い、20倍より高い、50倍より高い、もしくは100倍より高い、EC<sub>50</sub>に対応する。

10

#### 【0032】

本明細書中に開示されるアミノナフチリジノン化合物のキナーゼ選択性プロフィールは、BTKまたはSFK阻害活性を有する他の公知の化合物と異なる。これらの不可逆的なBTK阻害剤は、狭い特性を有する。なぜなら、共有結合により修飾される残基が、そのキノームに広く分布していないからである。密接に関連するキナーゼであるITKに対する活性が観察されている(例えば、US 2007-0293499 A1を参照のこと)。これらのアミノナフチリジノンは、ITKに対する顕著な活性を有さない、可逆的阻害剤である。ABLまたはSFKを標的化する可逆的阻害剤は、BTKに対する阻害活性もまた有する、多標的キナーゼ阻害剤である傾向がある。このアミノナフチリジノンは実際に、BTKおよびSFK、ならびにまた、ABLを阻害するが、全体として、非レセプタータンパク質チロシンキナーゼに集中し、一方で、当該分野における阻害剤(例えば、ダサチニブ)は、より広い選択性プロフィールを有する(例えば、p38およびMAPK1などのCMGCキナーゼを含む)(Lombardo, J. Med. Chem. 2004; Haxtschel, Leukemi Lymphoma, 2008)。

20

#### 【0033】

##### 定義

「アミノナフチリジノン」- 簡便なために、本明細書中に開示されるキナーゼ阻害剤は単に、「アミノナフチリジノン」または「アミノナフチリジノン化合物」と称される。複数形は、単数形の可能性を包含するように読まれるべきである。

30

#### 【0034】

「アルキル」とは、本明細書中で使用される場合、直鎖または分枝鎖の飽和脂肪族炭化水素である。

#### 【0035】

「アルケニル」とは、少なくとも1つの二重結合を含む、直鎖または分枝鎖の不飽和脂肪族炭化水素である。

#### 【0036】

「アルキニル」とは、少なくとも1つの三重結合を含む、直鎖または分枝鎖の不飽和脂肪族炭化水素である。

40

#### 【0037】

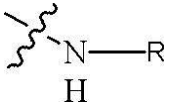
「アルコキシル」とは、酸素原子に結合している、上で定義されたようなアルキルである。

#### 【0038】

「アルキルアミノ」とは、

#### 【0039】

【化1】



【0040】

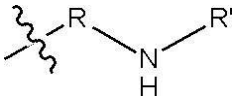
基であり、ここでRは、上で定義されたようなアルキルである。

【0041】

「アルキルアミノアルキル」とは、

【0042】

【化2】



【0043】

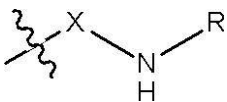
基であり、ここでRおよびR'は、上で定義されたようなアルキルであり、そしてRとR'とは、同じアルキルまたは異なるアルキルである。

【0044】

「アルキルアミノアルコキシル」とは、

【0045】

【化3】



【0046】

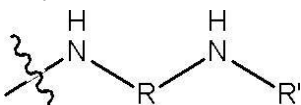
基であり、ここでRは、上で定義されたようなアルキルであり、そしてXは、上で定義されたようなアルコキシルである。

【0047】

「アルキルアミノアルキルアミノ」とは、

【0048】

【化4】



【0049】

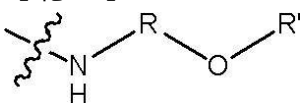
基であり、ここでRおよびR'は、上で定義されたようなアルキルであり、そしてRとR'とは、同じアルキルまたは異なるアルキルである。

【0050】

「アルコキシルアルキルアミノ」とは、

【0051】

【化5】



【0052】

基であり、ここでRおよびR'は、上で定義されたようなアルキルであり、そしてRとR'とは、同じアルキルまたは異なるアルキルである。

【0053】

「アルコキシルジアルキルアミノ」とは、

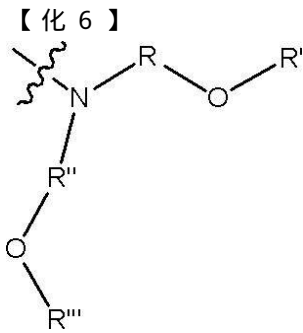
【0054】

10

20

30

40



【0055】

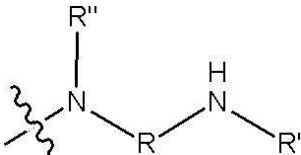
基であり、ここでR、R'、R''、およびR'''は、上で定義されたようなアルキルであり、そしてRとR'とR''とR'''とは独立して、同じアルキルまたは異なるアルキルである。このジアルキルアミノ部分の炭素原子の数が1つの指定（例えば、アルコキシル(C2~C3)ジアルキルアミノ）で特定されている場合、これは、このジアルキルアミノの各アルキルが独立して、(C2~C3)アルキルであることを意味する。このジアルキルアミノ部分の炭素原子の数が2つの指定（例えば、アルコキシル(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ）で特定されている場合、これは、このジアルキルアミノの一方のアルキルがC2~C3アルキルであり、そしてこのジアルキルアミノの他方のアルキルがC1アルキルであることを意味する。

【0056】

「アルキルアミノジアルキルアミノ」とは、

【0057】

【化7】



【0058】

であり、ここでR、R'、およびR''は、上で定義されたようなアルキルであり、そしてRとR'とR''と独立して、同じアルキルまたは異なるアルキルである。このジアルキルアミノ部分の炭素原子の数が1つの指定（例えば、アルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ）で特定されている場合、これは、このジアルキルアミノの各アルキルが独立して、(C2~C3)アルキルであることを意味する。このジアルキルアミノ部分の炭素原子の数が2つの指定（例えば、アルキルアミノ(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ）で特定されている場合、これは、このジアルキルアミノの一方のアルキルがC2~C3アルキルであり、そしてこのジアルキルアミノの他方のアルキルがC1アルキルであることを意味する。

【0059】

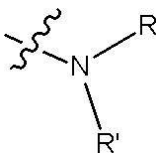
「シクロアルキル」とは、環状の飽和脂肪族炭化水素である。

【0060】

「ジアルキルアミノ」とは、

【0061】

【化8】



【0062】

基であり、ここでRおよびR'は、上で定義されたようなアルキルであり、そしてRとR'とは、同じアルキルまたは異なるアルキルである。このジアルキルアミノにおける炭素原子の数が1つの指定（例えば、(C2~C3)ジアルキルアミノ）で特定されている場合、これは

10

20

30

40

50

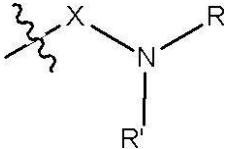
、このジアルキルアミノの各アルキルが独立して、(C2~C3)アルキルであることを意味する。このジアルキルアミノにおける炭素原子の数が2つの指定(例えば、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ)で特定されている場合、これは、このジアルキルアミノの一方のアルキルがC2~C3アルキルであり、そしてこのジアルキルアミノの他方のアルキルがC1アルキルであることを意味する。

【0063】

「ジアルキルアミノアルコキシル」とは、

【0064】

【化9】



10

【0065】

基であり、ここでXは、上で定義されたようなアルコキシルであり、RおよびR'は、上で定義されたようなアルキルであり、そしてRとR'とは、同じアルキルまたは異なるアルキルである。このジアルキルアミノ部分の炭素原子の数が1つの指定(例えば、(C2~C3)ジアルキルアミノアルコキシル)で特定されている場合、これは、このジアルキルアミノの各アルキルが独立して、(C2~C3)アルキルであることを意味する。このジアルキルアミノ部分の炭素原子の数が2つの指定(例えば、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノアルコキシル)で特定されている場合、これは、このジアルキルアミノの一方のアルキルがC2~C3アルキルであり、そしてこのジアルキルアミノの他方のアルキルがC1アルキルであることを意味する。

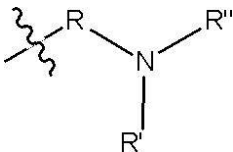
20

【0066】

「ジアルキルアミノアルキル」とは、

【0067】

【化10】



30

【0068】

基であり、ここでR、R'、およびR''は、上で定義されたようなアルキルであり、そしてRとR'とR''とは独立して、同じアルキルまたは異なるアルキルである。このジアルキルアミノ部分の炭素原子の数が1つの指定(例えば、(C2~C3)ジアルキルアミノアルキル)で特定されている場合、これは、このジアルキルアミノの各アルキルが独立して、(C2~C3)アルキルであることを意味する。このジアルキルアミノ部分の炭素原子の数が2つの指定(例えば、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノアルキル)で特定されている場合、これは、このジアルキルアミノの一方のアルキルがC2~C3アルキルであり、そしてこのジアルキルアミノの他方のアルキルがC1アルキルであることを意味する。

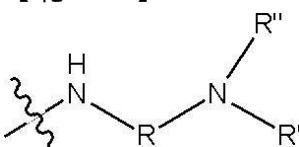
40

【0069】

「ジアルキルアミノアルキルアミノ」とは、

【0070】

【化11】



【0071】

基であり、ここでR、R'、R''、およびR'''は、上で定義されたようなアルキルであ

50



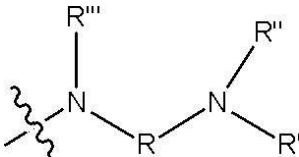
り、そしてRとR とR とR とは独立して、同じアルキルまたは異なるアルキルである。このジアルキルアミノ部分の炭素原子の数が1つの指定（例えば、(C2~C3)ジアルキルアミノアルキルアミノ）で特定されている場合、これは、このジアルキルアミノの各アルキルが独立して、(C2~C3)アルキルであることを意味する。このジアルキルアミノ部分の炭素原子の数が2つの指定（例えば、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノアルキルアミノ）で特定されている場合、これは、このジアルキルアミノの一方のアルキルがC2~C3アルキルであり、そしてこのジアルキルアミノの他方のアルキルがC1アルキルであることを意味する。

【0072】

「ジアルキルアミノジアルキルアミノ」とは、

【0073】

【化12】



【0074】

基であり、ここでR、R、およびRは、上で定義されたようなアルキルであり、そしてRとRとRは独立して、同じアルキルまたは異なるアルキルである。これらのジアルキルアミノ部分のうちのいずれかまたは両方における炭素原子の数が1つの指定（例えば、(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ）で特定されている場合、これは、このジアルキルアミノジアルキルアミノの4つのアルキルの各々が独立して、(C2~C3)アルキルであることを意味する。これらのジアルキルアミノ部分のうちのいずれかまたは両方における炭素原子の数が2つの指定（例えば、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノアルキルアミノ）で特定されている場合、これは、このジアルキルアミノの一方のアルキルがC2~C3アルキルであり、そしてこのジアルキルアミノの他方のアルキルがC1アルキルであることを意味する。

【0075】

「複素環式環」とは、少なくとも1個の炭素以外の原子(例えば、N、S、O、ホウ素、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、ケイ素、スズ)を有する、飽和、不飽和、または炭素含有の環である。

【0076】

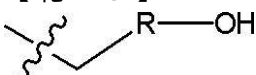
「ヘテロアリアル」とは、少なくとも1個の炭素以外の原子(例えば、N、S、Oホウ素、リン、ヒ素、アンチモン、ビスマス、ケイ素、スズ)を有する、芳香族の炭素含有環である。

【0077】

「ヒドロキシルアルキルアミノ」とは、

【0078】

【化13】



【0079】

基であり、ここでRは、上で定義されたようなアルキルである。

【0080】

「ヒドロキシルジアルキルアミノ」とは、

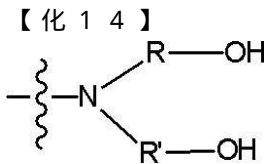
【0081】

10

20

30

40



## 【0082】

基であり、ここでRおよびR'は、上で定義されたようなアルキルであり、そしてRとR'とは、同じアルキルまたは異なるアルキルである。このジアルキルアミノ部分の炭素原子の数が1つの指定（例えば、ヒドロキシル(C2~C3)ジアルキルアミノ）で特定されている場合、これは、このジアルキルアミノの各アルキルが独立して、(C2~C3)アルキルであることを意味する。このジアルキルアミノ部分の炭素原子の数が2つの指定（例えば、ヒドロキシル(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ）で特定されている場合、これは、このジアルキルアミノの一方のアルキルがC2~C3アルキルであり、そしてこのジアルキルアミノの他方のアルキルがC1アルキルであることを意味する。

10

## 【0083】

「ペルフルオロアルキル」とは、水素原子がフッ素原子により置き換えられている、上で定義されたようなアルキルである。

## 【0084】

「IC50」（または「IC<sub>50</sub>」）- 酵素の観察される活性を50%低下させる薬物濃度。IC50は、真の親和性定数ではなく、決定される具体的な値は、使用される具体的なアッセイに依存して変わり得る。それにもかかわらず、あるセットの化合物についてのIC50の順位は代表的に、アッセイごとに類似である。（ある阻害剤がある酵素に結合する真の親和性定数K<sub>d</sub>はもちろん、IC50について本明細書中に記載されるものと同じ目的でもまた使用され得る）。本明細書中に開示される化合物により標的化されるキナーゼに関して、キナーゼ活性は、限定されないが、ATPの消費として、または基質へのリン酸の取り込みとして、アッセイされ得る。例えば、実施例76において使用されるアッセイは、ADPのルミネッセンス検出に基づいて、ATPの消費を評価する。代替の例として、実施例78において使用されるアッセイは、<sup>32</sup>P標識された人工基質の放射線学的検出に基づいて、リン酸の取り込みを評価する。他の多数のキナーゼアッセイが当該分野において公知であり、これらの多くは、キットまたはサービスのいずれかとして市販されており、そして当業者は、IC50データを生成するためのそれらの特定の有用性を認識する。

20

30

## 【0085】

「EC50」（または「EC<sub>50</sub>」）- 薬物の標的（単数または複数）の直接の阻害の下流での効果を50%低下させる、薬物の濃度。EC50は、疾患の症状（例えば、腫瘍増殖、炎症）の減少、細胞機能（例えば、脱顆粒、抗体またはサイトカインの分泌）の調節、あるいはいずれかの生化学マーカー（例えば、CD69）の発現または活性のレベルの調節に基づき得る。EC50は、化合物の溶解度、組織培養ベースのアッセイにおける細胞浸透性および代謝、ならびにまた、動物全体をベースとするアッセイにおける吸収、分布、代謝、排泄、および毒性(ADMET)などの要因によって、影響を受ける。従って、任意の特定の化合物について決定される具体的な値は、その化合物のセットについての順位が変わり得るのと同様に、アッセイごとに変わる。同様に、化合物のセットについての順位は、IC50ベースのものと同様に、EC50ベースのものとは異なるのが一般的である。本明細書中に開示される化合物によって標的化されるキナーゼに関して、EC50は、多数の手段（実施例85においてのような腫瘍増殖、実施例77においてのような細胞増殖、実施例82においてのようなPLC- $\gamma$ のリン酸化、実施例83においてのようなBTKまたはSRCのリン酸化、実施例81においてのようなアポトーシスの誘導、好塩基性細胞脱顆粒の阻害、抗体分泌の阻害、およびサイトカイン分泌の阻害が挙げられるが、これらに限定されない）によって評価され得る。

40

## 【0086】

「患者」- 疾患または障害に関して処置を必要とする個体。いくつかの実施形態において、この患者は特に、ヒト患者である。他の実施形態において、この患者は特に、獣医学

50

的患者（例えば、イヌ）であるか、またはこのような獣医学的患者を含む。

【0087】

「シグナル媒介物質」 - シグナル媒介物質は、そのシグナル伝達経路において別の酵素を活性化させること、またはシグナル伝達性生化学物質（例としては、キナーゼならびに他の酵素（例えば、PI3キナーゼおよびPLC-）が挙げられる）を生成させることによって、シグナルを伝達する酵素、あるいはシグナル伝達性生化学物質自体（例としては、IP<sub>3</sub>、NF- $\kappa$ B、およびSTATが挙げられる）であり得る。

【0088】

「標的キナーゼ」 - 阻害のために阻害剤が設計または開発されるキナーゼ。あるいは、その阻害が、臨床的利点、または臨床的利点を予測する生物学的応答に関連付けられるキナーゼ。

10

【0089】

「処置」 - 疾患もしくは障害の進行を遅延させるかもしくは止めること、疾患もしくは障害の症状を軽減もしくは排除すること、疾患もしくは障害の病理学的機構を阻害もしくは妨害すること、疾患もしくは障害の程度もしくは重篤度を低下させること、または疾患もしくは障害を治療すること。あるいは、臨床的利点をもたらすことを目的として行動すること。

【0090】

化合物

阻害することが種々の疾患および障害の処置において有用であり得る、チロシンキナーゼ（特に、非レセプターチロシンキナーゼ）を阻害する化合物が、本明細書中に開示される。好ましい実施形態において、これらの化合物は、BTKおよびSFKを阻害する。種々の実施形態において、このSFKは、SRC、LYN、HCK、またはこれらの任意の組み合わせである。これらの種々の標的キナーゼに対する化合物の親和性は、IC<sub>50</sub>として評価され得る。これらの化合物は、可逆的に、代表的には、1  $\mu$ M未満のIC<sub>50</sub>を提供するために少なくとも十分な親和性で結合し、そして理論によって束縛されないが、ATP補償機構によって働くと考えられる。より有用な化合物は、200nM未満、または100nM未満のIC<sub>50</sub>を有する。可逆的に結合する低分子薬物（例えば、本明細書中に開示される化合物）のIC<sub>50</sub>は、代表的に、約100pMより良好には測定されないため、いくつかの実施形態において、そのIC<sub>50</sub>は、50pMより高いか、または100pMより高い。いくつかの実施形態において、BTKについてのIC<sub>50</sub>と、1つ、2つ、または3つのSFKについてのIC<sub>50</sub>とは、互いの10倍以内、5倍以内、3倍以内、または2倍以内であり得る。例えば、化合物16、18、36、45、46、52、56、70、73について、BTKおよびLYNについてのIC<sub>50</sub>は、これらが全て0.1  $\mu$ M ~ 1  $\mu$ MのIC<sub>50</sub>を有する（表1を参照のこと）点で、互いの10倍以内である。あるいは、異なる範囲が特定され得るか、または範囲が特定される必要がないかもしれない。同様に、いくつかの実施形態において、BTKと、1つまたは2つのSFKとについてのIC<sub>50</sub>は、あるレベル未満である。例えば、BTKおよびLYNに関するIC<sub>50</sub>は、化合物1、5、14 ~ 16、18、22 ~ 24、27、34 ~ 36、43、45 ~ 47、52、55、56、66、67、70、73、75 ~ 77、79 ~ 83、86、92 ~ 101、106 ~ 111、115 ~ 125、127、129 ~ 148、150、および152の各々について、1  $\mu$ M未満である。別の例として、BTKおよびSRCに関するIC<sub>50</sub>は、化合物1、7、14 ~ 16、18、22 ~ 24、27、34 ~ 36、43、45 ~ 47、52、55、56、60、66、67、70、73、75 ~ 77、81 ~ 83、88、92 ~ 101、107 ~ 111、114 ~ 125、127、129 ~ 148、150、および152の各々について、1  $\mu$ M未満である。別の例として、BTK、SRC、およびLYNに関するIC<sub>50</sub>は、化合物1、14 ~ 16、18、22 ~ 24、27、34 ~ 36、43、45 ~ 47、52、55、56、66、67、70、73、75 ~ 77、1 ~ 83、92 ~ 101、106 ~ 111、115 ~ 125、127、129 ~ 148、150、および152の各々について、1  $\mu$ M未満である。1つまたは1つより多くの標的キナーゼに関するIC<sub>50</sub>に基づく化合物の他の例示的なクラスは、表1から明らかである。このような実施形態は、開示される構造基準のいずれかによってさらに限定され得、そしてこのような親和性基準は、構造的に規定される実施形態のいずれかによってさらに限定され得る。同様に、さらなる実施形態は、以下に議論されるようなEC<sub>50</sub>によって限定され得る。

20

30

40

50

## 【0091】

さらなる実施形態は、これらの化合物を作製する方法、これらの合成経路における中間体を作製する方法、およびこれらの中間体自体を提供する。

## 【0092】

シグナル伝達ネットワークの複雑さに起因して、キナーゼ阻害剤によってもたらされる生物学的効果を評価する多数の方法が存在するが、一般に、凝集効果は、いずれかの個々のキナーゼの阻害に起因するとは、容易には考えられない。EC<sub>50</sub>は、任意の生物学的情報について決定され得る。このような生物学的効果としては、腫瘍増殖(実施例85においてのような)、アレルギー、関節リウマチなどにおける炎症または自己免疫などの疾患症状の延長した生存、逆転または軽減; 1つまたは別の細胞株または培養物における細胞増殖の阻害(実施例77、79および84においてのような); アポトーシスの誘導(実施例81においてのような); 細胞活性化; サイトカイン分泌、抗体分泌、または脱顆粒などの免疫学的機能の阻害(実施例86においてのような); BTK、SRC、またはLYNなどのシグナル伝達経路(単数または複数)におけるキナーゼのリン酸化(実施例83においてのような); PLC- などの下流のシグナル伝達中間体のリン酸化(実施例82においてのような); あるいは種々のバイオマーカーの発現が挙げられる。このような生物学的効果の多くに基づくアッセイが、以下の実施例に見出される。有用なEC<sub>50</sub>はしばしば、IC<sub>50</sub>よりいくらか高いが、依然として10 μM未満である。より有用な化合物は、5 μM未満、3 μM未満、2 μM未満、または1 μM未満のEC<sub>50</sub>を有する。標的化された系と標的化されない系と(例えば、B細胞由来の腫瘍細胞株(例えば、DoHH2)の阻害と、T細胞腫瘍細胞株または前立腺腫瘍細胞(例えば、それぞれH9またはPC3)の阻害との間)で測定される場合に、EC<sub>50</sub>の差もまた存在し得る。従って、いくつかの実施形態において、標的化された系において決定されるEC<sub>50</sub>は、標的化されない系において決定されるEC<sub>50</sub>より、5倍、10倍、20倍低い。他の実施形態において、EC<sub>50</sub>は、あるレベル未満であり得る。1つまたは1つより多くの標的キナーゼに関するEC<sub>50</sub>に基づく化合物の例示的なクラスは、表1および実施例から明らかである。例えば、DoHH2細胞の増殖の阻害についてのEC<sub>50</sub>は、化合物1、15~18、22~25、27、35、42~44、46、47、55、56、61、62、64~67、70、73、75~80、82、83、88~89、92~97、99~101、106~111、115~116、118~125、129~148、および152について1 μM未満である(表1を参照のこと)。さらなる実施形態は、表1に報告されるもの以外のEC<sub>50</sub>値に対する限定によって、規定され得る。いくつかの実施形態は、開示される構造基準のいずれかによってさらに限定され得、そしてこのような有効性の基準は、構造的に規定される実施形態のいずれかをさらに限定し得る。同様に、さらなる実施形態は、上で議論されたようなIC<sub>50</sub>によって限定され得る。

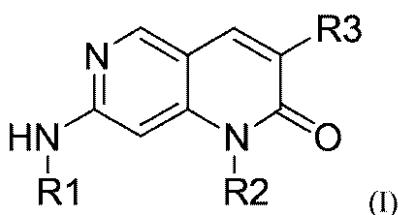
## 【0093】

実施形態群

1. いくつかの実施形態において、この化合物は、構造式(I):

## 【0094】

## 【化15】



## 【0095】

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、構造式(I)において:

R1は、窒素を含む五員または六員のヘテロアリアルであり、ここで少なくとも1個の環窒素原子は、R1をアミノ基に結合させている炭素に隣接しており、R1は:

ヒドロキシル;

10

20

30

40

50

- ハロゲン；  
 C1～C3アルキル；  
 必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、ヒドロキシル(C1～C3)アルキルアミノ；  
 必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、ヒドロキシル(C1～C3)ジアルキルアミノ；  
 必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、C1～C3アルキルアミノ；  
 必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、C1～C3ジアルキルアミノ；  
 必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1～C3)アルキルアミノ(C1～C3)アルキル；  
 必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1～C3)ジアルキルアミノ(C1～C3)アルキル；  
 必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1～C3)アルキルアミノ(C2～C3)アルコキシ；  
 必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1～C3)ジアルキルアミノ(C2～C3)アルコキシ；  
 必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1～C3)アルキルアミノ(C2～C3)アルキルアミノ；  
 必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1～C3)ジアルキルアミノ(C2～C3)アルキルアミノ；  
 必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1～C3)アルキルアミノ(C2～C3)ジアルキルアミノ、  
 必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1～C3)ジアルキルアミノ(C2～C3)ジアルキルアミノ；  
 必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1～C3)アルコキシ(C2～C3)アルキルアミノ；  
 必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1～C3)アルコキシ(C2～C3)ジアルキルアミノ；および  
 O、N、およびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を含む三員～六員の複素環式環；  
 からなる群より独立して選択される1個、2個、または3個の基で必要に応じて置換されており、この1個、2個、または3個の基は独立して、  
 (1)(C1～C3)アルキル、(C1～C3)ヒドロキシルアルキル、(C1～C3)アルコキシ(C1～C3)アルキル、または(C1～C3)アルキルアミノ(C1～C3)アルキルで必要に応じて置換されており、そして  
 (2)必要に応じてカルボニル基を介して、この五員または六員のヘテロアリアルに結合しており；  
 R2は：  
 水素；  
 C1～C6アルキルであって、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、メチルアミノ、N、N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの；  
 三員～六員のシクロアルキルであって、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの；  
 三員～六員の複素環式環であって、ヒドロキシル、C1～C3アルキル、メトキシ、エトキシ、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの；  
 フェニルであって、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、メチルアミノ、N,N-ジメ

10

20

30

40

50

チルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの;または

ヘテロアリアルであって、ヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの;  
であり、そして

R3は:

ハロゲン;

C1~C6アルキル;

C1~C6ヒドロキシルアルキル;

C1~C6アルキルカルボニル;

C1~C6ペルフルオロアルキル;

C3~C6シクロアルキル;

C2~C6アルケニルであって、C1~C3アルコキシル、C1~C3アルコキシルカルボニル、およびトリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で必要に応じて置換されているもの;

C2~C6アルキニルであって、C1~C3アルコキシル、ヒドロキシル、C1~C6アルキル、トリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で必要に応じて置換されているもの;

フェニルであって、ハロゲン、C1~C3アルコキシル、およびトリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で必要に応じて置換されているもの;  
ならびに

五員~六員のヘテロアリアルであって、ハロゲン、C1~C3アルコキシル、およびトリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で必要に応じて置換されているもの  
である。

【0096】

2. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、窒素を含む五員ヘテロアリアルである、実施形態群1の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0097】

3. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジチアジアゾリル、およびテトラゾリルからなる群より選択される窒素を含む五員ヘテロアリアルである、実施形態群1の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0098】

4. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、窒素を含む六員ヘテロアリアルである、実施形態群1の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0099】

5. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、ピリジニル、ジアジニル、オキサジニル、チアジニル、トリアジニル、およびテトラジニルからなる群より選択される窒素を含む六員ヘテロアリアルである、実施形態群1の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0100】

6. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が非置換である、実施形態群1、2、3、4、もしくは5の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0101】

7. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が1個の基で置換されている、実施形態群1、2、3、4、もしくは5の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0102】

10

20

30

40

50

8. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が2個の基で置換されている、実施形態群1、2、3、4、もしくは5の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0103】

9. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が3個の基で置換されている、実施形態群1、2、3、4、もしくは5の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0104】

10. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1がヒドロキシルで置換されている、実施形態群7、8、もしくは9の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0105】

11. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1がハロゲンで置換されている、実施形態群7、8、9、もしくは10の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0106】

12. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1がFで置換されている、実施形態群11の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0107】

13. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1がBrで置換されている、実施形態群11もしくは12の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0108】

14. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1がClで置換されている、実施形態群11、12、もしくは13の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0109】

15. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1がIで置換されている、実施形態群11、12、13、もしくは14の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0110】

16. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1がC1～C3アルキルで置換されている、実施形態群7、8、9、10、11、12、13、14、もしくは15の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0111】

17. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1がC1アルキル、C2アルキル、C3アルキル、C1～C2アルキル、C2～C3アルキル、またはC1～C3アルキルで置換されている、実施形態群16の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0112】

18. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合しているヒドロキシル(C1～C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、もしくは17の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0113】

19. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1がヒドロキシル(C1)アルキルアミノ、ヒドロキシル(C2)アルキルアミノ、ヒドロキシル(C3)アルキルアミノ、ヒドロキシル(C1～C2)アルキルアミノ、ヒドロキシル(C1～C3)アルキルアミノ、またはヒドロキシル(C2-3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群18の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0114】

20. いくつかの実施形態において、この化合物は、ヒドロキシル(C1～C3)アルキルアミノがR1に直接結合している、実施形態群18もしくは19の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0115】

21. いくつかの実施形態において、この化合物は、ヒドロキシル(C1～C3)アルキルアミノがカルボニルを介してR1に結合している、実施形態群18もしくは19の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

50

## 【0116】

22. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合しているヒドロキシル(C1~C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、もしくは21の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0117】

23. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1がヒドロキシル(C1~C3)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C1~C2)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C2~C3)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C1)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C2)ジアルキルアミノ、またはヒドロキシル(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群22の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

## 【0118】

24. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1がヒドロキシル(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C1~C3)(C2)ジアルキルアミノ、またはヒドロキシル(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群22の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0119】

25. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1がヒドロキシル(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C1~C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ、またはヒドロキシル(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群22の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

## 【0120】

26. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1がヒドロキシル(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C2~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、またはヒドロキシル(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群22の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0121】

27. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1がヒドロキシル(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C1)(C1~C2)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C1)(C2~C3)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C1)(C1)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C1)(C2)ジアルキルアミノ、またはヒドロキシル(C1)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群22の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

## 【0122】

28. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1がヒドロキシル(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C2)(C1)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C2)(C2)ジアルキルアミノ、またはヒドロキシル(C2)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群22の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

## 【0123】

29. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1がヒドロキシル(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C3)(C1)ジアルキルアミノ、ヒドロキシル(C3)(C2)ジアルキルアミノ、またはヒドロキシル(C3)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群22の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0124】

30. いくつかの実施形態において、この化合物は、ヒドロキシル(C1~C3)ジアルキルアミノがR1に直接結合している、実施形態群22、23、24、25、26、27、28、もしくは29の

50



化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0125】

31. いくつかの実施形態において、この化合物は、ヒドロキシル(C1~C3)ジアルキルアミノがカルボニルを介してR1に結合している、実施形態群22、23、24、25、26、27、28、もしくは29の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0126】

32. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合しているC1~C3アルキルアミノで置換されている、実施形態群7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、もしくは31の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0127】

33. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1がC1~C3アルキルアミノ、C1~C2アルキルアミノ、C2~C3アルキルアミノ、C1アルキルアミノ、C2アルキルアミノ、またはC3アルキルアミノで置換されている、実施形態群32の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0128】

34. いくつかの実施形態において、この化合物は、C1~C3アルキルアミノがR1に直接結合している、実施形態群32もしくは33の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0129】

35. いくつかの実施形態において、この化合物は、C1~C3アルキルアミノがカルボニルを介してR1に結合している、実施形態群32もしくは33の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0130】

36. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合しているC1~C3ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、もしくは35の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0131】

37. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)ジアルキルアミノ、(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1)ジアルキルアミノ、(C2)ジアルキルアミノ、または(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群36の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0132】

38. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群36の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0133】

39. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群36の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0134】

40. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群36の化合物またはその薬学的に受容可能な塩

50

である。

【0135】

41. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ、(C1)(C1~C2)ジアルキルアミノ、(C1)(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1)(C1)ジアルキルアミノ、(C1)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群36の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0136】

42. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ、(C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ、(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2)(C1)ジアルキルアミノ、(C2)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群36の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0137】

43. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ、(C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ、(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C3)(C1)ジアルキルアミノ、(C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C3)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群36の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0138】

44. いくつかの実施形態において、この化合物は、C1~C3ジアルキルアミノがR1に直接結合している、実施形態群36、37、38、39、40、41、42、もしくは43の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0139】

45. いくつかの実施形態において、この化合物は、C1~C3ジアルキルアミノがカルボニルを介してR1に結合している、実施形態群36、37、38、39、40、41、42、もしくは43の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0140】

46. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している(C1~C3)アルキルアミノ(C1~C3)アルキルで置換されている、実施形態群7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、もしくは45の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0141】

47. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)アルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1~C3)アルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1~C3)アルキルアミノ(C1)アルキル、(C1~C3)アルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1~C3)アルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群46の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0142】

48. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)アルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1~C2)アルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1~C2)アルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1~C2)アルキルアミノ(C1)アルキル、(C1~C2)アルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1~C2)アルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群46の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0143】

49. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)アルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C2~C3)アルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C2~C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C2~C3)アルキルアミノ(C1)アルキル、(C2~C3)アルキルアミノ(C2)アルキル、または(C2~C3)アルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群46の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0144】

50. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)アルキルアミノ(C1~C3)

50

アルキル、(C1)アルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1)アルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1)アルキルアミノ(C1)アルキル、(C1)アルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1)アルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群46の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0145】

51. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)アルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C2)アルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C2)アルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C2)アルキルアミノ(C1)アルキル、(C2)アルキルアミノ(C2)アルキル、または(C2)アルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群46の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0146】

52. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)アルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C3)アルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C3)アルキルアミノ(C1)アルキル、(C3)アルキルアミノ(C2)アルキル、または(C3)アルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群46の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0147】

53. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)アルキルアミノ(C1~C3)アルキルがR1に直接結合している、実施形態群46、47、48、49、50、51、もしくは52の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0148】

54. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)アルキルアミノ(C1~C3)アルキルがカルボニルを介してR1に結合している、実施形態群46、47、48、49、50、51、もしくは52の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0149】

55. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキルで置換されている、実施形態群7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、もしくは54の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0150】

56. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0151】

57. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0152】

58. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0153】

50

59. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0154】

60. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C2)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C2)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C2)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C2)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0155】

61. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0156】

62. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0157】

63. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0158】

64. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0159】

65. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0160】

66. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

50

## 【 0 1 6 1 】

67. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【 0 1 6 2 】

68. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

## 【 0 1 6 3 】

69. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1~C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1~C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1~C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

## 【 0 1 6 4 】

70. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【 0 1 6 5 】

71. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

## 【 0 1 6 6 】

72. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【 0 1 6 7 】

73. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

## 【 0 1 6 8 】

74. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C2~C3)(C1~C3)ジ

50

アルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0169】

75. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C2~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C2~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C2~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C2~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C2~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0170】

76. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0171】

77. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0172】

78. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0173】

79. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0174】

80. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0175】

81. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0176】

82. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1)(C

10

20

30

40

50

2~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0177】

83. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C1)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1)(C1)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1)(C1)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1)(C1)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1)(C1)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0178】

84. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C2)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1)(C2)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1)(C2)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1)(C2)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1)(C2)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0179】

85. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C1)(C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C1)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C1)(C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C1)(C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1)(C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0180】

86. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0181】

87. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0182】

88. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0183】

89. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C1)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C2)(C1)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C2)(C1)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C2)(C1)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0184】

90. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C2)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C2)(C2)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C2)(C2)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C2)(C2)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

50

## 【 0 1 8 5 】

91. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C2)(C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C2)(C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C2)(C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【 0 1 8 6 】

92. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

## 【 0 1 8 7 】

93. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【 0 1 8 8 】

94. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

## 【 0 1 8 9 】

95. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C1)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C3)(C1)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C3)(C1)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C3)(C1)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

## 【 0 1 9 0 】

96. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C2)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C3)(C2)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C3)(C2)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C3)(C2)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【 0 1 9 1 】

97. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル、(C3)(C3)ジアルキルアミノ(C1~C2)アルキル、(C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキル、(C3)(C3)ジアルキルアミノ(C1)アルキル、(C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキル、または(C3)(C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルで置換されている、実施形態群55の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

## 【 0 1 9 2 】

98. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキルがR1に直接結合している、実施形態群55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、もしくは76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、もしくは97の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【 0 1 9 3 】

99. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)

50



)アルキルがカルボニルを介してR1に結合している、実施形態群55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、もしくは76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、もしくは97の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0194】

100. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、群55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、もしくは76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、もしくは99の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0195】

101. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1~C3)アルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1~C3)アルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群100の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0196】

102. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C2~C3)アルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C2~C3)アルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群100の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0197】

103. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)アルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1~C2)アルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1~C2)アルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群100の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0198】

104. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)アルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1)アルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1)アルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群100の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0199】

105. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)アルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C2)アルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C2)アルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群100の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0200】

106. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C3)アルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C3)アルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群100の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0201】

107. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルコキシルがR1に直接結合している、実施形態群100、101、102、103、104、105、もしくは106の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0202】

108. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルコキシルがカルボニルを介してR1に結合している、実施形態群100、101、102、103、

50

104、105、もしくは106の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0203】

109. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、もしくは108の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0204】

110. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0205】

111. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0206】

112. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0207】

113. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0208】

114. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C2)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C2)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0209】

115. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0210】

116. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0211】

117. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群

50

109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0212】

118. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0213】

119. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0214】

120. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0215】

121. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0216】

122. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0217】

123. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1~C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1~C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0218】

124. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0219】

125. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0220】

126. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0221】

127. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物

50

またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 2 2 】

128. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 2 3 】

129. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C2~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C2~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【 0 2 2 4 】

130. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 2 5 】

131. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【 0 2 2 6 】

132. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 2 7 】

133. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【 0 2 2 8 】

134. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 2 9 】

135. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【 0 2 3 0 】

136. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 3 1 】

137. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1)(C1)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1)(C1)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬

50

学的に受容可能な塩である。

【 0 2 3 2 】

138. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1)(C2)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1)(C2)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 3 3 】

139. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C1)(C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C1)(C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【 0 2 3 4 】

140. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 3 5 】

141. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【 0 2 3 6 】

142. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 3 7 】

143. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C2)(C1)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【 0 2 3 8 】

144. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C2)(C2)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 3 9 】

145. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C2)(C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【 0 2 4 0 】

146. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 4 1 】

147. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物

50

またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 4 2 】

148. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 4 3 】

149. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C3)(C1)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【 0 2 4 4 】

150. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C3)(C2)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 4 5 】

151. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル、(C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2)アルコキシル、または(C3)(C3)ジアルキルアミノ(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群109の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【 0 2 4 6 】

152. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシルがR1に直接結合している、実施形態群109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、もしくは151の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 4 7 】

153. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシルがカルボニルを介してR1に結合している、実施形態群109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、もしくは151の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【 0 2 4 8 】

154. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、もしくは153の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【 0 2 4 9 】

155. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ、(C1~C3)アルキルアミノ(C2)アルキルアミノ、または(C1~C3)アルキルアミノ(C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群154の化合物またはその

50

薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 5 0 】

156. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)アルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ、(C1~C2)アルキルアミノ(C2)アルキルアミノ、または(C1~C2)アルキルアミノ(C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群154の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 5 1 】

157. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ、(C2~C3)アルキルアミノ(C2)アルキルアミノ、または(C2~C3)アルキルアミノ(C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群154の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【 0 2 5 2 】

158. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)アルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ、(C1)アルキルアミノ(C2)アルキルアミノ、または(C1)アルキルアミノ(C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群154の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 5 3 】

159. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)アルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ、(C2)アルキルアミノ(C2)アルキルアミノ、または(C2)アルキルアミノ(C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群154の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【 0 2 5 4 】

160. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ、(C3)アルキルアミノ(C2)アルキルアミノ、または(C3)アルキルアミノ(C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群154の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 5 5 】

161. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノがR1に直接結合している、実施形態群154、155、156、167、158、159、もしくは160の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【 0 2 5 6 】

162. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノがカルボニルを介してR1に結合している、実施形態群154、155、156、167、158、159、もしくは160の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 5 7 】

163. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、もしくは162の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【 0 2 5 8 】

164. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキルアミノ、(C1~C3)ジアル

50





ノ(C2~C3)アルキルアミノ、(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキルアミノ、(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2-)アルキルアミノ、(C1~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2)アルキルアミノ、(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキルアミノ、(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルアミノ、(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C3)アルキルアミノ、(C1~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C3)アルキルアミノ、または(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群163の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0263】

169. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ、(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキルアミノ、(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルアミノ、(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ、(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ、(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ、(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキルアミノ、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2-)アルキルアミノ、(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2)アルキルアミノ、(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキルアミノ、(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルアミノ、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C3)アルキルアミノ、(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C3)アルキルアミノ、または(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群163の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

20

【0264】

170. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ、(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ、(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキルアミノ、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2-)アルキルアミノ、(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2)アルキルアミノ、(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2)アルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルアミノ、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C3)アルキルアミノ、(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C3)アルキルアミノ、または(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群163の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0265】

171. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノがR1に直接結合している、実施形態群163、164、165、166、167、168、169、もしくは170の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0266】

172. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノがカルボニルを介してR1に結合している、実施形態群163、164、165、166、167、168、169、もしくは170の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0267】

173. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118

50

、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、もしくは172の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0268】

174. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)アルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C3)アルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群173の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0269】

175. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)アルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2)アルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C3)アルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)アルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、または(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群173の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0270】

176. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)アルキルアミノ(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)アルキルアミノ(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)アルキルアミノ(C1)(C1)ジアルキルアミノ、(C1~C3)アルキルアミノ(C1)(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C3)アルキルアミノ(C1)(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)アルキルアミノ(C2)(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C3)アルキルアミノ(C2)(C3)ジアルキルアミノ、または(C1~C3)アルキルアミノ(C3)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群173の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0271】

177. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノがR1に直接結合している、実施形態群173、174、175、もしくは176の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0272】

178. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノがカルボニルを介してR1に結合している、実施形態群173、174、175、もしくは176の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0273】

179. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、もしくは178の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0274】

180. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)ジアルキルアミノ(C

50

2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0275】

181. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0276】

182. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C2)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0277】

183. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0278】

184. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0279】

185. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

50

【0280】

186. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0281】

187. R1が(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)

50

ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、179、またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【0282】

188. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

## 【0283】

189. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0284】

190. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

## 【0285】

191. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

## 【0286】

192. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

## 【0287】

193. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0288】

50

194. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0289】

195. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0290】

196. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0291】

197. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0292】

198. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0293】

199. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C1)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0294】

200. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

50

ルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0295】

201. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0296】

202. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0297】

203. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0298】

204. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0299】

205. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0300】

206. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0301】

207. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルア

50

ミノ、(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0302】

208. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0303】

209. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0304】

210. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0305】

211. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0306】

212. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0307】

213. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

50

## 【 0 3 0 8 】

214. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【 0 3 0 9 】

215. R1が(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、v、またはその薬学的に受容可能な塩。

10

## 【 0 3 1 0 】

216. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1)(C1)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1)(C1)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

## 【 0 3 1 1 】

217. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1)(C2)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1)(C2)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【 0 3 1 2 】

218. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1)(C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1)(C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

## 【 0 3 1 3 】

219. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

## 【 0 3 1 4 】

220. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1)(C1)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【 0 3 1 5 】

50



221. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C1)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C1)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C1)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0316】

222. R1が(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、179、またはその薬学的に受容可能な塩。

10

【0317】

223. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C2)(C1)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2)(C1)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0318】

224. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C2)(C2)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2)(C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0319】

225. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C2)(C3)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2)(C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0320】

226. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2)(C1~C2)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0321】

227. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C2)(C1)ジアルキルアミノ(C3)ジアルキルアミノ、(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2)(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0322】

228. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2)ジアルキルアミノ、(C

50

2) (C2~C3)ジアルキルアミノ (C3)ジアルキルアミノ、(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0323】

229. R1が(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)ジアルキルアミノ、(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ (C2)ジアルキルアミノ、(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ (C3)ジアルキルアミノ、(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、179、またはその薬学的に受容可能な塩。

10

【0324】

230. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C1)ジアルキルアミノ (C2~C3)ジアルキルアミノ、(C3)(C1)ジアルキルアミノ (C2)ジアルキルアミノ、(C3)(C1)ジアルキルアミノ (C3)ジアルキルアミノ、(C3)(C1)ジアルキルアミノ (C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C3)(C1)ジアルキルアミノ (C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C3)(C1)ジアルキルアミノ (C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0325】

231. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C2)ジアルキルアミノ (C2~C3)ジアルキルアミノ、(C3)(C2)ジアルキルアミノ (C2)ジアルキルアミノ、(C3)(C2)ジアルキルアミノ (C3)ジアルキルアミノ、(C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C3)(C2)ジアルキルアミノ (C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C3)(C2)ジアルキルアミノ (C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0326】

232. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)ジアルキルアミノ、(C3)(C3)ジアルキルアミノ (C2)ジアルキルアミノ、(C3)(C3)ジアルキルアミノ (C3)ジアルキルアミノ、(C3)(C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C3)(C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C3)(C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0327】

233. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ (C2~C3)ジアルキルアミノ、(C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ (C2)ジアルキルアミノ、(C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ (C3)ジアルキルアミノ、(C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ (C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ (C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C3)(C1~C2)ジアルキルアミノ (C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0328】

234. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)ジアルキルアミノ、(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ (C2)ジアルキルアミノ、(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ (C3)ジアルキルアミノ、(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、または(C3)(C1~C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0329】

235. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)ジアルキルアミノ、(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ (C2)ジアルキルアミノ、(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ (C3)ジアルキルアミノ、(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)(C2-3)ジアルキルアミノ、(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ (C2~C3)(C2)ジアルキル

50

アミノ、または(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)(3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群179の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0330】

236. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノがR1に直接結合している、実施形態群179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、もしくは235の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0331】

237. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノがカルボニルを介してR1に結合している、実施形態群179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、もしくは235の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0332】

238. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している(C1~C3)アルコキシル(C2~C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、もしくは237の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0333】

239. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)アルコキシル(C2~C3)アルキルアミノ、(C1~C3)アルコキシル(C2)アルキルアミノ、または(C1~C3)アルコキシル(C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群238の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0334】

240. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)アルコキシル(C2~C3)アルキルアミノ、(C1~C2)アルコキシル(C2)アルキルアミノ、または(C1~C2)アルコキシル(C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群238の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0335】

241. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)アルコキシル(C2~C3)アルキルアミノ、(C2~C3)アルコキシル(C2)アルキルアミノ、または(C2~C3)アルコキシル(C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群238の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

20

30

40

50

## 【0336】

242. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)アルコキシル(C2~C3)アルキルアミノ、(C1)アルコキシル(C2)アルキルアミノ、または(C1)アルコキシル(C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群238の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0337】

243. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)アルコキシル(C2~C3)アルキルアミノ、(C2)アルコキシル(C2)アルキルアミノ、または(C2)アルコキシル(C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群238の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

## 【0338】

244. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)アルコキシル(C2~C3)アルキルアミノ、(C3)アルコキシル(C3)アルキルアミノ、または(C3)アルコキシル(C3)アルキルアミノで置換されている、実施形態群238の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0339】

245. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)アルコキシル(C2~C3)アルキルアミノがR1に直接結合している、実施形態群238、239、240、241、242、243、もしくは244の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0340】

246. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)アルコキシル(C2~C3)アルキルアミノがカルボニルを介してR1に結合している、実施形態群238、239、240、241、242、243、もしくは244の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

## 【0341】

247. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している(C1~C3)アルコキシル(C2~C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、もしくは246の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

40

## 【0342】

248. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)アルコキシル(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)アルコキシル(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C3)アルコキシル(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0343】

249. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)アルコキシル(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)アルコキシル(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)アルコキシル(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬

50

学的に受容可能な塩である。

【 0 3 4 4 】

250. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)アルコキシル(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)アルコキシル(C2)ジアルキルアミノ、または(C2~C3)アルコキシル(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 3 4 5 】

251. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)アルコキシル(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1)アルコキシル(C2)ジアルキルアミノ、または(C1)アルコキシル(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【 0 3 4 6 】

252. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)アルコキシル(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2)アルコキシル(C2)ジアルキルアミノ、または(C2)アルコキシル(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 3 4 7 】

253. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)アルコキシル(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C3)アルコキシル(C2)ジアルキルアミノ、または(C3)アルコキシル(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【 0 3 4 8 】

254. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)アルコキシル(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)アルコキシル(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ、または(C1~C3)アルコキシル(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 3 4 9 】

255. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)アルコキシル(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)アルコキシル(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)アルコキシル(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【 0 3 5 0 】

256. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)アルコキシル(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)アルコキシル(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ、または(C2~C3)アルコキシル(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 3 5 1 】

257. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)アルコキシル(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C1)アルコキシル(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ、または(C1)アルコキシル(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【 0 3 5 2 】

258. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)アルコキシル(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C2)アルコキシル(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ、または(C2)アルコキシル(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 3 5 3 】

259. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)アルコキシル(C2~C3)(C2~C3)ジアルキルアミノ、(C3)アルコキシル(C2)(C2~C3)ジアルキルアミノ、または(C3)アルコキシル(C3)(C2~C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物

50

またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0354】

260. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)アルコキシル(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C3)アルコキシル(C2)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C3)アルコキシル(C3)(C2)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0355】

261. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)アルコキシル(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、(C1~C2)アルコキシル(C2)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)アルコキシル(C3)(C2)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0356】

262. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)アルコキシル(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、(C2~C3)アルコキシル(C2)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2~C3)アルコキシル(C3)(C2)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0357】

263. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)アルコキシル(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、(C1)アルコキシル(C2)(C2)ジアルキルアミノ、または(C1)アルコキシル(C3)(C2)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0358】

264. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)アルコキシル(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、(C2)アルコキシル(C2)(C2)ジアルキルアミノ、または(C2)アルコキシル(C3)(C2)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0359】

265. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)アルコキシル(C2~C3)(C2)ジアルキルアミノ、(C3)アルコキシル(C2)(C2)ジアルキルアミノ、または(C3)アルコキシル(C3)(C2)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0360】

266. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C3)アルコキシル(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C3)アルコキシル(C2)(C3)ジアルキルアミノ、または(C1~C3)アルコキシル(C3)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0361】

267. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1~C2)アルコキシル(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ、(C1~C2)アルコキシル(C2)(C3)ジアルキルアミノ、または(C1~C2)アルコキシル(C3)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0362】

268. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2~C3)アルコキシル(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ、(C2~C3)アルコキシル(C2)(C3)ジアルキルアミノ、または(C2~C3)アルコキシル(C3)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0363】

269. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C1)アルコキシル(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ、(C1)アルコキシル(C2)(C3)ジアルキルアミノ、または(C1)アルコキシル(C3)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬

50

学的に受容可能な塩である。

【0364】

270. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C2)アルコキシル(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ、(C2)アルコキシル(C2)(C3)ジアルキルアミノ、または(C2)アルコキシル(C3)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0365】

271. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が(C3)アルコキシル(C2~C3)(C3)ジアルキルアミノ、(C3)アルコキシル(C2)(C3)ジアルキルアミノ、または(C3)アルコキシル(C3)(C3)ジアルキルアミノで置換されている、実施形態群247の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0366】

272. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)アルコキシル(C2~C3)ジアルキルアミノがR1に直接結合している、実施形態群247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、もしくは270の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0367】

273. いくつかの実施形態において、この化合物は、(C1~C3)アルコキシル(C2~C3)ジアルキルアミノがカルボニルを介してR1に結合している、実施形態群247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、もしくは270の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0368】

274. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が、O、N、およびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を含む三員~六員の複素環式環で置換されており、そしてこの複素環式環は独立して、(1)(C1~C3)アルキル、(C1~C3)ヒドロキシルアルキル、(C1~C3)アルコキシル(C1~C3)アルキル、(C1~C3)アルキルアミノ(C1~C3)アルキルで必要に応じて置換されており、そして(2)必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、実施形態群7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、もしくは273の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

40

【0369】

275. いくつかの実施形態において、この化合物は、三員~六員の複素環式が1個のヘテロ原子を含む、実施形態群275の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0370】

276. いくつかの実施形態において、この化合物は、三員~六員の複素環式が2個のヘテロ原子を含む、実施形態群275の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

50

## 【0371】

277. いくつかの実施形態において、この化合物は、三員～六員の複素環式環がOを含む、実施形態群275もしくは276の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0372】

278. いくつかの実施形態において、この化合物は、三員～六員の複素環式環がNを含む、実施形態群275、276、もしくは277の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0373】

279. いくつかの実施形態において、この化合物は、三員～六員の複素環式環がSを含む、実施形態群275、276、277、もしくは278の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

## 【0374】

280. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が三員複素環式環で置換されている、実施形態群275、276、277、278、もしくは279の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0375】

281. いくつかの実施形態において、この化合物は、三員複素環式環がアジリジン、アジリン、オキシラン、オキシレン、チイラン、チイレン、ジアジリン、オキサジリジン、およびジオキシランからなる群より選択される、実施形態群280の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

## 【0376】

282. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が四員複素環式環で置換されている、実施形態群275、276、277、278、もしくは279の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0377】

283. いくつかの実施形態において、この化合物は、四員複素環式環がアゼチジン、アゼト、オキセタン、オキセト、チエタン、チエト、ジアゼチジン、ジオキセタン、ジオキセト、ジチエタン、およびジチエトからなる群より選択される、実施形態群282の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0378】

284. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が五員複素環式環で置換されている、実施形態群275、276、277、278、もしくは279の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

## 【0379】

285. いくつかの実施形態において、この化合物は、五員複素環式環がピロリジン、ピロール、テトラヒドロフラン、フラン、チオラン、チオフエン、ポロラン、ポロール、ホスホラン、ホスホール、アルソラン、アルソール、スチボラン、スチボール、ピスモラン、ピスマール、シロラン、シロール、スタンノラン、スタンノール、イミダゾリジン、ピラゾリジン、イミダゾール(イミダゾリン)、ピラゾール(ピラゾリン)、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、オキサゾール(オキサゾリン)、イソオキサゾール、チアゾリジン、イソチアゾリジン、チアゾール(チアゾリン)、イソチアゾール、ジオキソラン、およびジチオランからなる群より選択される、実施形態群284の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

## 【0380】

286. いくつかの実施形態において、この化合物は、R1が六員複素環式環で置換されている、実施形態群275、276、277、278、もしくは279の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0381】

287. いくつかの実施形態において、この化合物は、六員複素環式環がピペリジン、ピリジン、オキサン、ピラン、チアン、チオピラン、シリナン(salinane)、シリン(sili

50



ne)、ゲルミナン (germinane)、ゲルミン、スタンニナン (stanninane)、スタンニン、ポリナン (borinane)、ポリニン (borinine)、ホスフィナン (phosphinane)、ホスフィニン (phosphinine)、アルセナン (arsinane)、アルセニン (arsinine)、ピペラジン、ジアジン、モルホリン、オキサジン、チオモルホリン、チアジン、ジオキサン、ジオキシン、ジチアン、およびジチインからなる群より選択される、実施形態群286の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0382】

288. いくつかの実施形態において、この化合物は、三員～六員の複素環式環が非置換である、実施形態群275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、もしくは287の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0383】

289. いくつかの実施形態において、この化合物は、三員～六員の複素環式環が(C1～C3)アルキルで置換されている、実施形態群275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、もしくは287の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0384】

290. いくつかの実施形態において、この化合物は、三員～六員の複素環式環が(C1～C3)アルキル、(C1～C2)アルキル、(C2～C3)アルキル、(C1)アルキル、(C2)アルキル、または(C3)アルキルで置換されている、実施形態群289の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0385】

291. いくつかの実施形態において、この化合物は、三員～六員の複素環式環がヒドロキシル(C1～C3)アルキルで置換されている、実施形態群275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、もしくは290の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0386】

292. いくつかの実施形態において、この化合物は、三員～六員の複素環式環がヒドロキシル(C1～C3)アルキル、ヒドロキシル(C1～C2)アルキル、ヒドロキシル(C2～C3)アルキル、ヒドロキシル(C1)アルキル、ヒドロキシル(C2)アルキル、またはヒドロキシル(C3)アルキルで置換されている、実施形態群291の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0387】

293. いくつかの実施形態において、この化合物は、三員～六員の複素環式環が(C1～C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、もしくは292の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0388】

294. いくつかの実施形態において、この化合物は、三員～六員の複素環式環が(C1～C3)アルコキシル、(C1～C2)アルコキシル、(C2～C3)アルコキシル、(C1)アルコキシル、(C2)アルコキシル、または(C3)アルコキシルで置換されている、実施形態群293の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0389】

295. いくつかの実施形態において、この化合物は、三員～六員の複素環式環が(C1～C3)アルキルアミノ(C1～C3)アルキルで置換されている、実施形態群275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、もしくは294の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0390】

296. いくつかの実施形態において、この化合物は、三員～六員の複素環式環が(C1～C3)アルキルアミノ(C1～C3)アルキル、(C1～C3)アルキルアミノ(C1～C2)アルキル、(C1～C3)アルキルアミノ(C2～C3)アルキル、(C1～C3)アルキルアミノ(C1)アルキル、(C1～C3)アルキルアミノ(C2)アルキル、または(C1～C3)アルキルアミノ(C3)アルキルで置換されてい

50

る、実施形態群295の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0391】

297. いくつかの実施形態において、この化合物は、三員～六員の複素環式環が(C1～C2)アルキルアミノ(C1～C3)アルキル、(C2～C3)アルキルアミノ(C1～C2)アルキル、(C1)アルキルアミノ(C2～C3)アルキル、(C2)アルキルアミノ(C1)アルキル、または(C3)アルキルアミノ(C2)アルキルで置換されている、実施形態群296の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0392】

298. いくつかの実施形態において、この化合物は、三員～六員の複素環式環がR1に直接結合している、実施形態群275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、もしくは297の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0393】

299. いくつかの実施形態において、この化合物は、三員～六員の複素環式環がカルボニルを介してR1に結合している、実施形態群275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、もしくは297の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0394】

300. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がHである、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

30

【0395】

301. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が、C1～C6アルキルであって、ヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているものである、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154

40

50

、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

## 【0396】

302. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がC1～C6アルキル、C1～C5アルキル、C1～C4アルキル、C1～C3アルキル、C1～C2アルキル、C2～C6アルキル、C2～C5アルキル、C2～C4アルキル、C2～C3アルキル、C3～C6アルキル、C3～C5アルキル、C3～C4アルキル、C4～C6アルキル、C4～C5アルキル、C1アルキル、C2アルキル、C3アルキル、C4アルキル、C5アルキル、またはC6アルキルである、実施形態群301の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0397】

303. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が非置換である、実施形態群301もしくは302の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

## 【0398】

304. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、または3個の基で置換されている、実施形態群301もしくは302の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0399】

305. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が1個の基で置換されている、実施形態群304の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0400】

306. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が2個の基で置換されている、実施形態群304の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

## 【0401】

307. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が3個の基で置換されている、実施形態群304の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0402】

308. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がヒドロキシルで置換されている、実施形態群304、305、306、もしくは307の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0403】

309. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がメトキシルで置換されている、実施形態群304、305、306、307、もしくは308の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

## 【0404】

310. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がエトキシルで置換されている、実施形態群304、305、306、307、308、もしくは309の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0405】

311. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がメチルアミノで置換されている、実施形態群304、305、306、307、308、309、もしくは310の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

50

## 【0406】

312. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がN,N-ジメチルアミノで置換されている、実施形態群304、305、306、307、308、309、310、もしくは311の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0407】

313. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がエチルアミノで置換されている、実施形態群304、305、306、307、308、309、310、311、もしくは312の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0408】

314. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がN,N-ジエチルアミノで置換されている、実施形態群304、305、306、307、308、309、310、311、312、もしくは313の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

## 【0409】

315. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がメチルスルファニルで置換されている、実施形態群304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、もしくは314の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0410】

316. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が三員～六員の炭素環式環であって、ヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているものである、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、319、320、321、322、323、324、325、309、310、311、312、313、314、もしくは315の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

30

40

## 【0411】

317. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルである、実施形態群316の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0412】

318. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が非置換である、実施形態群316もしくは317の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0413】

319. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、

50

およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、または3個の基で置換されている、実施形態群316もしくは317の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0414】

320. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が1個の基で置換されている、実施形態群319の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0415】

321. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が2個の基で置換されている、実施形態群319の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0416】

322. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が3個の基で置換されている、実施形態群319の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0417】

323. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がヒドロキシルで置換されている、実施形態群319、320、321、もしくは311の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0418】

324. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がメトキシルで置換されている、実施形態群319、320、321、322、もしくは323の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0419】

325. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がエトキシルで置換されている、実施形態群319、320、321、322、323、もしくは324の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0420】

326. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がメチルアミノで置換されている、実施形態群319、320、321、322、323、324、もしくは325の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0421】

327. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がN,N-ジメチルアミノで置換されている、実施形態群319、320、321、322、323、324、325、もしくは326の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0422】

328. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がエチルアミノで置換されている、実施形態群319、320、321、322、323、324、325、326、もしくは327の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0423】

329. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がN,N-ジエチルアミノで置換されている、実施形態群319、320、321、322、323、324、325、326、327、もしくは328の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0424】

330. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がメチルスルファニルで置換されている、実施形態群319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、もしくは329の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0425】

331. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が三員～六員の複素環式環であって、ヒドロキシル、C1～C3アルキル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているものである、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42

50

、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、331、332、333、334、335、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、もしくは330の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

## 【0426】

332. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がアジリジン、アジリン、オキシラン、オキシレン、チイラン、チイレン、ジアジリン、オキサジリジン、ジオキシラン、アゼチジン、アゼト、オキセタン、オキセト、チエタン、チエト、ジアゼチジン、ジオキセタン、ジオキセト、ジチエタン、ジチエト、ピロリジン、ピロール、テトラヒドロフラン、フラン、チオラン、チオフエン、ポロラン、ピロール、ホスホラン、ホスホール、アルソラン、アルソール、スチボラン、スチボール、ビスモラン、ビスモール、シロラン、シロール、スタンノラン、スタンノール、イミダゾリジン、ピラゾリジン、イミダゾール(イミダゾリン)、ピラゾール(ピラゾリン)、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、オキサゾール(オキサゾリン)、イソオキサゾール、チアゾリジン、イソチアゾリジン、チアゾール(チアゾリン)、イソチアゾール、ジオキサラン、ジチオラン、ペペリジン、ピリジン、オキサソ、ピラン、チアン、チオピラン、シリナン、シリン、ゲルミナン、ゲルミン、スタンニナン、スタンニン、ポリナン、ポリニン、ホスフィナン、ホスフィニン、アルセナン、アルセニン、ピペラジン、ジアジン、モルホリン、オキサジン、チオモルホリン、チアジン、ジオキサソ、ジオキシソ、ジチアン、およびジチインからなる群より選択される、実施形態群331の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

30

## 【0427】

333. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が非置換である、実施形態群331もしくは332の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0428】

334. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が1個の基で置換されている、実施形態群331もしくは332の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

## 【0429】

335. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が2個の基で置換されている、実施形態群331もしくは332の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0430】

336. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が3個の基で置換されている、実施形態群331もしくは332の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0431】

337. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がヒドロキシルで置換されている、実施形態群331、332、333、334、335、もしくは336の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

50

## 【 0 4 3 2 】

338. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がメトキシルで置換されている、実施形態群331、332、333、334、335、336、もしくは337の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【 0 4 3 3 】

339. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がエトキシルで置換されている、実施形態群331、332、333、334、335、336、337、もしくは338の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【 0 4 3 4 】

340. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がメチルアミノで置換されている、実施形態群331、332、333、334、335、336、337、338、もしくは339の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

## 【 0 4 3 5 】

341. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がN,N-ジメチルアミノで置換されている、実施形態群331、332、333、334、335、336、337、338、339、もしくは340の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【 0 4 3 6 】

342. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がエチルアミノで置換されている、実施形態群331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、もしくは341の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

## 【 0 4 3 7 】

343. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がN,N-ジエチルアミノで置換されている、実施形態群331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、もしくは342の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【 0 4 3 8 】

344. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がメチルスルファニルで置換されている、実施形態群331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、もしくは343の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【 0 4 3 9 】

345. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がフェニルであって、ヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているものである、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300

30

40

50

00、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、331、332、333、334、335、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、もしくは330の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0440】

346. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が非置換である、実施形態群345の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0441】

347. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が1個の基で置換されている、実施形態群345の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0442】

348. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が2個の基で置換されている、実施形態群345の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0443】

349. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が3個の基で置換されている、実施形態群345の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0444】

350. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がヒドロキシルで置換されている、実施形態群345、346、347、348、もしくは349の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0445】

351. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がメトキシルで置換されている、実施形態群345、346、347、348、349、もしくは350の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0446】

352. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がエトキシルで置換されている、実施形態群345、346、347、348、349、350、もしくは351の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0447】

353. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がメチルアミノで置換されている、実施形態群345、346、347、348、349、350、351、もしくは352の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0448】

354. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がN,N-ジメチルアミノで置換されている、実施形態群345、346、347、348、349、350、351、352、もしくは353の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0449】

355. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がエチルアミノで置換されている、実施形態群345、346、347、348、349、350、351、352、353、もしくは354の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0450】

356. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がN,N-ジエチルアミノで置換されている、実施形態群345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、もしくは355の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0451】

357. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がメチルスルファニルで置換されている、実施形態群345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、もしくは356の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0452】

358. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がヘテロアリアルであって、ヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミ

10

20

30

40

50



ノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているものである、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、331、332、333、334、335、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、もしくは330の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0453】

359. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、フラニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルからなる群より選択される、実施形態群358の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0454】

360. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が非置換である、実施形態群358もしくは359の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0455】

361. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が1個の基で置換されている、実施形態群358もしくは359の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0456】

362. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が2個の基で置換されている、実施形態群358もしくは359の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0457】

363. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2が3個の基で置換されている、実施形態群358もしくは359の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0458】

364. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がヒドロキシルで置換されている、群358、359、360、361、362、もしくは363の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0459】

365. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がメトキシルで置換されている

、実施形態群358、359、360、361、362、363、もしくは364の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0460】

366. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がエトキシルで置換されている、実施形態群358、359、360、361、362、363、364、もしくは365の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0461】

367. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がメチルアミノで置換されている、実施形態群358、359、360、361、362、363、364、365、もしくは366の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0462】

368. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がN,N-ジメチルアミノで置換されている、実施形態群358、359、360、361、362、363、364、365、もしくは367の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0463】

369. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がエチルアミノで置換されている、実施形態群358、359、360、361、362、363、364、365、367、もしくは368の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0464】

370. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がN,N-ジエチルアミノで置換されている、実施形態群358、359、360、361、362、363、364、365、367、368、もしくは369の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0465】

371. いくつかの実施形態において、この化合物は、R2がメチルスルファニルで置換されている、実施形態群358、359、360、361、362、363、364、365、367、368、369、もしくは370の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0466】

372. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がハロゲンである、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、もしくは371の化合

30

40

50

物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0467】

373. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がFである、実施形態群372の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0468】

374. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がBrである、実施形態群372の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0469】

375. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がClである、実施形態群372の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0470】

376. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がIである、実施形態群372の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0471】

377. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C6アルキルである、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、もしくは371の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

30

【0472】

378. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が、C1～C6アルキル、C1～C5アルキル、C1～C4アルキル、C1～C3アルキル、C1～C2アルキル、C2～C6アルキル、C2～C5アルキル、C2～C4アルキル、C2～C3アルキル、C3～C6アルキル、C3～C5アルキル、C3～C4アルキル、C4～C6アルキル、C4～C5アルキル、C1アルキル、C2アルキル、C3アルキル、C4アルキル、C5アルキル、またはC6アルキルである、実施形態群377の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0473】

379. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C6ヒドロキシアルキルである、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58

50

、 59、 60、 61、 62、 63、 64、 65、 66、 67、 68、 69、 70、 71、 72、 73、 74、 75、 76、 77、 78  
、 79、 80、 81、 82、 83、 84、 85、 86、 87、 88、 89、 90、 91、 92、 93、 94、 95、 96、 97、 98  
、 99、 100、 101、 102、 103、 104、 105、 106、 107、 108、 109、 110、 111、 112、 113、 114  
、 115、 116、 117、 118、 119、 120、 121、 122、 123、 124、 125、 126、 127、 128、 129、 130  
、 131、 132、 133、 134、 135、 136、 137、 138、 139、 140、 141、 142、 143、 144、 145、 146  
、 147、 148、 149、 150、 151、 152、 153、 154、 155、 156、 157、 158、 159、 160、 161、 162  
、 163、 164、 165、 166、 167、 168、 169、 170、 171、 172、 173、 174、 175、 176、 177、 178  
、 179、 180、 181、 182、 183、 184、 185、 186、 187、 188、 189、 190、 191、 192、 193、 194  
、 195、 196、 197、 198、 199、 200、 201、 202、 203、 204、 205、 206、 207、 208、 209、 210  
、 211、 212、 213、 214、 215、 216、 217、 218、 219、 220、 221、 222、 223、 224、 225、 226  
、 227、 228、 229、 230、 231、 232、 233、 234、 235、 236、 237、 238、 239、 240、 241、 242  
、 243、 244、 245、 246、 247、 248、 249、 250、 251、 252、 253、 254、 255、 256、 257、 258  
、 259、 260、 261、 262、 263、 264、 265、 266、 267、 268、 269、 270、 271、 272、 273、 274  
、 275、 276、 277、 278、 279、 280、 281、 282、 283、 284、 285、 286、 287、 288、 289、 290  
、 291、 292、 293、 294、 295、 296、 297、 298、 299、 300、 301、 302、 303、 304、 305、 306  
、 307、 308、 309、 310、 311、 312、 313、 314、 315、 316、 317、 318、 319、 320、 321、 322  
、 323、 324、 325、 326、 327、 328、 329、 330、 331、 332、 333、 334、 335、 336、 337、 338  
、 339、 340、 341、 342、 343、 344、 345、 346、 347、 348、 349、 350、 351、 352、 353、 354  
、 355、 356、 357、 358、 359、 360、 361、 362、 363、 364、 365、 366、 367、 368、 369、 370  
、 もしくは371の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

20

## 【 0 4 7 4 】

380. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C6ヒドロキシアルキル、C1～C5ヒドロキシアルキル、C1～C4ヒドロキシアルキル、C1～C3ヒドロキシアルキル、C1～C2ヒドロキシアルキル、C2～C6ヒドロキシアルキル、C2～C5ヒドロキシアルキル、C2～C4ヒドロキシアルキル、C2～C3ヒドロキシアルキル、C3～C6ヒドロキシアルキル、C3～C5ヒドロキシアルキル、C3～C4ヒドロキシアルキル、C4～C6ヒドロキシアルキル、C4～C5ヒドロキシアルキル、C1ヒドロキシアルキル、C2ヒドロキシアルキル、C3ヒドロキシアルキル、C4ヒドロキシアルキル、C5ヒドロキシアルキル、またはC6ヒドロキシアルキルである、実施形態群379の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

## 【 0 4 7 5 】

381. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C6アルキルカルボニルである、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307

40

50

7、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、もしくは371の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0476】

382. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C6アルキルカルボニル、C1～C5アルキルカルボニル、C1～C4アルキルカルボニル、C1～C3アルキルカルボニル、C1～C2アルキルカルボニル、C2～C6アルキルカルボニル、C2～C5アルキルカルボニル、C2～C4アルキルカルボニル、C2～C3アルキルカルボニル、C3～C6アルキルカルボニル、C3～C5アルキルカルボニル、C3～C4アルキルカルボニル、C4～C6アルキルカルボニル、C4～C5アルキルカルボニル、C1アルキルカルボニル、C2アルキルカルボニル、C3アルキルカルボニル、C4アルキルカルボニル、C5アルキルカルボニル、またはC6アルキルカルボニルである、実施形態群381の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0477】

383. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C6ペルフルオロアルキルである、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、もしくは371の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

30

【0478】

384. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C6ペルフルオロアルキル、C1～C5ペルフルオロアルキル、C1～C4ペルフルオロアルキル、C1～C3ペルフルオロアルキル、C1～C2ペルフルオロアルキル、C2～C6ペルフルオロアルキル、C2～C5ペルフルオロアルキル、C2～C4ペルフルオロアルキル、C2～C3ペルフルオロアルキル、C3～C6ペルフルオロアルキル、C3～C5ペルフルオロアルキル、C3～C4ペルフルオロアルキル、C4～C6ペルフルオロアルキル、C4～C5ペルフルオロアルキル、C1ペルフルオロアルキル、C2ペルフルオロアルキル、C3ペルフルオロアルキル、C4ペルフルオロアルキル、C5ペルフルオロアルキル、またはC6ペルフルオロアルキルである、実施形態群383の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0479】

50

385. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC3～C6シクロアルキルである、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、もしくは371の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0480】

386. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである、実施形態群385の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0481】

387. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC2～C6アルケニルであって、C1～C3アルコキシル、C1～C3アルコキシルカルボニル、およびトリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で必要に応じて置換されているものである、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306

、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、もしくは371の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0482】

388. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC2～C6アルケニル、C2～C5アルケニル、C2～C4アルケニル、C2～C3アルケニル、C3～C6アルケニル、C3～C5アルケニル、C3～C4アルケニル、C4～C6アルケニル、C4～C5アルケニル、C2アルケニル、C3アルケニル、C4アルケニル、C5アルケニル、またはC6アルケニルである、実施形態群387の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0483】

389. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が非置換である、実施形態群387もしくは388の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0484】

390. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が1個の置換基で置換されている、実施形態群387もしくは388の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0485】

391. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が2個の置換基で置換されている、実施形態群387もしくは388の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0486】

392. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が3個の置換基で置換されている、実施形態群387もしくは388の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0487】

393. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C3アルコキシルで置換されている、実施形態群390、391、もしくは392の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0488】

394. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C3アルコキシル、C1アルコキシル、C2アルコキシル、C3アルコキシル、C1～C2アルコキシル、またはC2～C3アルコキシルで置換されている、実施形態群393の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0489】

395. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C3アルコキシルカルボニルで置換されている、実施形態群390、391、392、393、もしくは394の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0490】

396. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C3アルコキシルカルボニル、C1アルコキシルカルボニル、C2アルコキシルカルボニル、C3アルコキシルカルボニル、C1～C2アルコキシルカルボニル、またはC2～C3アルコキシルカルボニルで置換されている、実施形態群395の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【0491】

397. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がトリフルオロメチルで置換されている、実施形態群390、391、392、393、394、395、もしくは396の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0492】

398. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC2～C6アルキニルであって、C1～C3アルコキシル、ヒドロキシル、C-1C6アルキル、およびトリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基が必要に応じて置換されているものである、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18

50

、 19、 20、 21、 22、 23、 24、 25、 26、 27、 28、 29、 30、 31、 32、 33、 34、 35、 36、 37、 38  
、 39、 40、 41、 42、 43、 44、 45、 46、 47、 48、 49、 50、 51、 52、 53、 54、 55、 56、 57、 58  
、 59、 60、 61、 62、 63、 64、 65、 66、 67、 68、 69、 70、 71、 72、 73、 74、 75、 76、 77、 78  
、 79、 80、 81、 82、 83、 84、 85、 86、 87、 88、 89、 90、 91、 92、 93、 94、 95、 96、 97、 98  
、 99、 100、 101、 102、 103、 104、 105、 106、 107、 108、 109、 110、 111、 112、 113、 114  
、 115、 116、 117、 118、 119、 120、 121、 122、 123、 124、 125、 126、 127、 128、 129、 130  
、 131、 132、 133、 134、 135、 136、 137、 138、 139、 140、 141、 142、 143、 144、 145、 146  
、 147、 148、 149、 150、 151、 152、 153、 154、 155、 156、 157、 158、 159、 160、 161、 162  
、 163、 164、 165、 166、 167、 168、 169、 170、 171、 172、 173、 174、 175、 176、 177、 178  
、 179、 180、 181、 182、 183、 184、 185、 186、 187、 188、 189、 190、 191、 192、 193、 194 10  
、 195、 196、 197、 198、 199、 200、 201、 202、 203、 204、 205、 206、 207、 208、 209、 210  
、 211、 212、 213、 214、 215、 216、 217、 218、 219、 220、 221、 222、 223、 224、 225、 226  
、 227、 228、 229、 230、 231、 232、 233、 234、 235、 236、 237、 238、 239、 240、 241、 242  
、 243、 244、 245、 246、 247、 248、 249、 250、 251、 252、 253、 254、 255、 256、 257、 258  
、 259、 260、 261、 262、 263、 264、 265、 266、 267、 268、 269、 270、 271、 272、 273、 274  
、 275、 276、 277、 278、 279、 280、 281、 282、 283、 284、 285、 286、 287、 288、 289、 290  
、 291、 292、 293、 294、 295、 296、 297、 298、 299、 300、 301、 302、 303、 304、 305、 306  
、 307、 308、 309、 310、 311、 312、 313、 314、 315、 316、 317、 318、 319、 320、 321、 322  
、 323、 324、 325、 326、 327、 328、 329、 330、 331、 332、 333、 334、 335、 336、 337、 338  
、 339、 340、 341、 342、 343、 344、 345、 346、 347、 348、 349、 350、 351、 352、 353、 354 20  
、 355、 356、 357、 358、 359、 360、 361、 362、 363、 364、 365、 366、 367、 368、 369、 370  
、 もしくは371の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

**【 0 4 9 3 】**

399. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC2～C6アルキニル、C2～C5アルキニル、C2～C4アルキニル、C2～C3アルキニル、C3～C6アルキニル、C3～C5アルキニル、C3～C4アルキニル、C4～C6アルキニル、C4～C5アルキニル、C2アルキニル、C3アルキニル、C4アルキニル、C5アルキニル、またはC6アルキニルである、実施形態群398の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

**【 0 4 9 4 】**

400. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が非置換である、実施形態群398もしくは399の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。 30

**【 0 4 9 5 】**

401. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が1個の置換基で置換されている、実施形態群398もしくは399の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

**【 0 4 9 6 】**

402. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が2個の置換基で置換されている、実施形態群398もしくは399の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

**【 0 4 9 7 】**

403. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が3個の置換基で置換されている、実施形態群398もしくは399の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。 40

**【 0 4 9 8 】**

404. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C3アルコキシルで置換されている、実施形態群401、402、もしくは403の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

**【 0 4 9 9 】**

405. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C3アルコキシル、C1アルコキシル、C2アルコキシル、C3アルコキシル、C1～C2アルコキシル、またはC2～C3アルコキシルで置換されている、実施形態群404の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

**【 0 5 0 0 】**



406. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がヒドロキシルで置換されている、実施形態群401、402、403、404、もしくは405の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0501】

407. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C6アルキルで置換されている、実施形態群401、402、403、404、405、もしくは406の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0502】

408. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C6アルキル、C1～C5アルキル、C1～C4アルキル、C1～C3アルキル、C1～C2アルキル、C2～C6アルキル、C2～C5アルキル、C2～C4アルキル、C2～C3アルキル、C3～C6アルキル、C3～C5アルキル、C3～C4アルキル、C4～C6アルキル、C4～C5アルキル、C1アルキル、C2アルキル、C3アルキル、C4アルキル、C5アルキル、またはC6アルキルで置換されている、実施形態群407の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0503】

409. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がトリフルオロメチルで置換されている、実施形態群401、402、403、404、405、406、407、もしくは408の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0504】

410. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がフェニルであって、ハロゲン、C1～C3アルコキシル、およびトリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で必要に応じて置換されているものである、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、もしくは371の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0505】

411. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が非置換である、実施形態群410の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0506】

412. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が1個の置換基で置換されてい

る、実施形態群410の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0507】

413. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が2個の置換基で置換されている、実施形態群410の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0508】

414. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が3個の置換基で置換されている、実施形態群410の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0509】

415. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がハロゲンで置換されている、実施形態群412、413、もしくは414の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0510】

416. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がFで置換されている、実施形態群415の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0511】

417. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がBrで置換されている、実施形態群415もしくは416の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0512】

418. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がClで置換されている、実施形態群415、416、もしくは417の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0513】

419. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がIで置換されている、実施形態群415、416、417、もしくは418の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【0514】

420. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C3アルコキシルで置換されている、実施形態群412、413、414、415、416、417、418、もしくは419の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0515】

421. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C3アルコキシル、C1アルコキシル、C2アルコキシル、C3アルコキシル、C1～C2アルコキシル、またはC2～C3アルコキシルで置換されている、実施形態群420の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0516】

422. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がトリフルオロメチルで置換されている、実施形態群412、413、414、415、416、417、418、419、420、もしくは421の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0517】

423. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が5員または6員のヘテロアールであり、ハロゲン、C1～C3アルコキシル、およびトリフルオロメチルからなる群より独立して選択される1個、2個、または3個の置換基が必要に応じて置換されているものである、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195

40

50

、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、もしくは371の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

## 【0518】

424. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が5員ヘテロアリアルである、実施形態群423の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0519】

425. いくつかの実施形態において、この化合物は、5員ヘテロアリアルがピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、チオラン、ポロラン、ホスホラン、アルソラン、スチボラン、ピスマラン、シロラン、スタンノラン、ジオキサラン、ジチオラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、ジチアジアゾール、テトラゾール、チオフエン、ポロール、ホスホール、アルソール、スチボール、ピスマール、シロール、およびスタンノールからなる群より選択される、実施形態群424の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

## 【0520】

426. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が6員ヘテロアリアルである、実施形態群423の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0521】

427. いくつかの実施形態において、この化合物は、6員ヘテロアリアルがピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアン、シリナン (silinane)、ゲルミナン、スタンニナン、ポリナン、ホスフィナン、アルセナン、ジオキサン、ジチアン、トリオキサン、ピリジン、ジアジン、オキサジン、チアジン、トリアジン、テトラジン、チオピラン、サリン (saline)、ゲルミン、スタンニン、ボルニン (bornine)、ホスフィン (phosphine)、アルセニン、ジオキシン、およびジチインからなる群より選択される、実施形態群426の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

## 【0522】

428. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が非置換である、実施形態群423、424、425、もしくは426の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0523】

429. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が1個の置換基で置換されている、実施形態群423、424、425、もしくは426の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

## 【0524】

430. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が2個の置換基で置換されている、実施形態群423、424、425、もしくは426の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

## 【0525】

431. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3が3個の置換基で置換されている、実施形態群423、424、425、もしくは426の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

50

ある。

【 0 5 2 6 】

432. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がハロゲンで置換されている、実施形態群429、430、もしくは431の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 5 2 7 】

433. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がFで置換されている、実施形態群432の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 5 2 8 】

434. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がBrで置換されている、実施形態群432もしくは433の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【 0 5 2 9 】

435. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がClで置換されている、実施形態群432、433、もしくは434の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 5 3 0 】

436. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がIで置換されている、実施形態群432、433、434、もしくは435の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 5 3 1 】

437. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C3アルコキシルで置換されている、実施形態群429、430、431、432、433、434、435、もしくは436の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

20

【 0 5 3 2 】

438. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がC1～C3アルコキシル、C1アルコキシル、C2アルコキシル、C3アルコキシル、C1～C2アルコキシル、またはC2～C3アルコキシルで置換されている、実施形態群437の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 5 3 3 】

439. いくつかの実施形態において、この化合物は、R3がトリフルオロメチルで置換されている、実施形態群429、430、431、432、433、434、435、436、437、もしくは438の化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 5 3 4 】

30

440. いくつかの実施形態において、この化合物は、以下の表1に記載される化合物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、もしくは152からなる群より選択される化合物またはその薬学的に受容可能な塩である。

40

【 0 5 3 5 】

441. 実施形態群1～440の各々(すなわち、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152)

50

0、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440) に関して、対応する溶媒和物またはそのような溶媒和物のサブセット(例えば、一水和物)を含む実施形態が存在する。

【 0 5 3 6 】

442. 実施形態群1~441(すなわち、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、もしくは441)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはその組み合わせは、以下に開示される治療法に

において有用である。

【0537】

443. いくつかの実施形態において、化合物86、87、88、89、90、および91の化合物または薬学的に受容可能な塩、あるいはこれらの任意の組み合わせは、以下に開示される治療法において有用である。

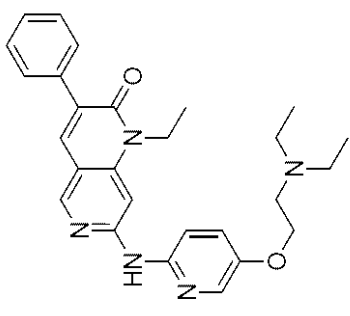
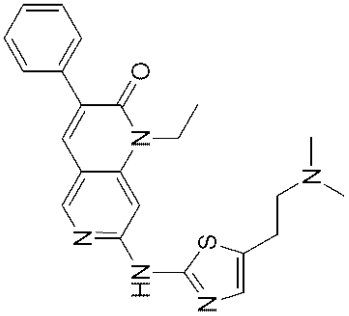
【0538】

444. いくつかの実施形態において、実施形態群442および443の1つまたは1つより多くの化合物は、以下に開示される治療法において組み合わせて使用される。

【0539】

【表1-1】

10

	Ramos EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	1-10	1-10
	DoHH2 EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	< 1	1-10
	Lyn IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	0.1-1	1-5
	Src IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	0.1-1	> 5
	BTK IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	< 0.1	> 5
構造			
化合物	1		2
			

20

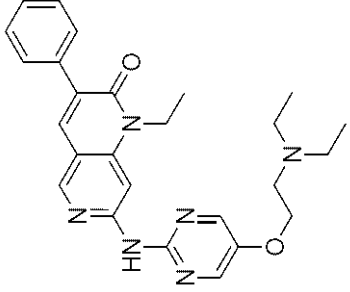
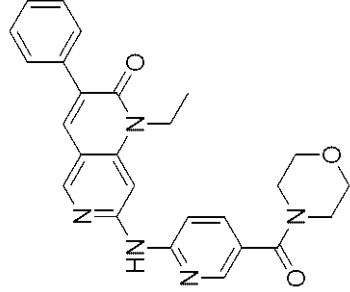
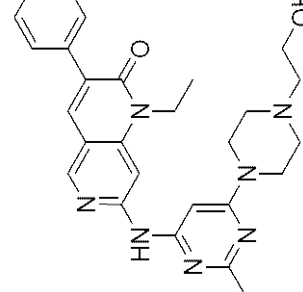
30

40

表 1.

【0540】

【表 1 - 2】

	> 10	< 1	> 10
	1~10	1~10	1~10
	> 5	< 0.1	0.1~1
	1~5	0.1~1	1~5
	1~5	> 5	0.1~1
			
3			
			
4			
			
5			

10

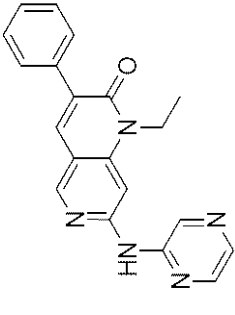
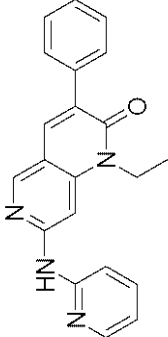
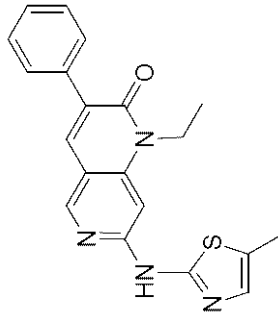
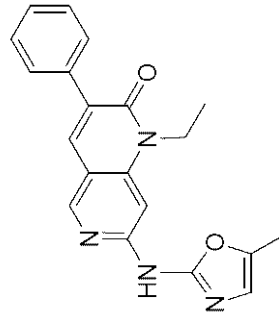
20

30

40

【 0 5 4 1 】

【表 1 - 3】

6		1~5	1~5	0.1~1	> 10	> 10
7		0.1~1	0.1~1	1~5	> 10	1~10
8		1~5	1~5	0.1~1	> 10	> 10
9		1~5	> 5	> 5	> 10	1~10

10

20

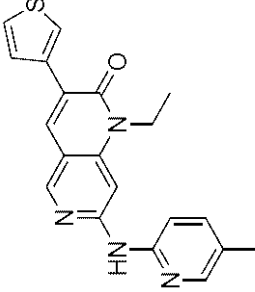
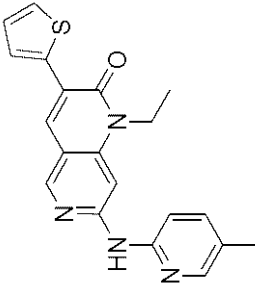
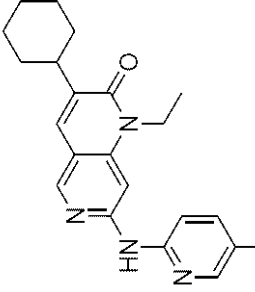
30

【 0 5 4 2 】

40



【表 1 - 4】

10		1-5	> 5	> 5	> 5	> 10	> 10
11		0.1-1	> 5	> 5	> 5	> 10	> 10
12		> 5	> 5	> 5	> 5	> 10	> 10

10

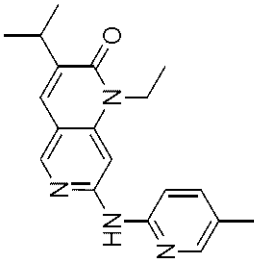
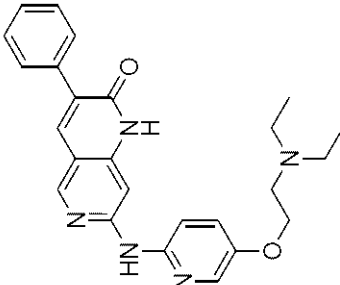
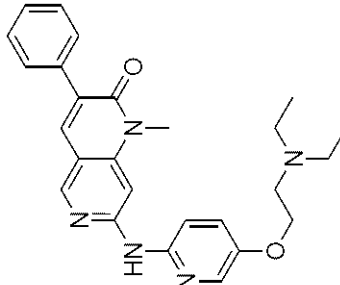
20

30

【 0 5 4 3 】

40

【表 1 - 5】

13		> 5	> 5	1-5	> 5	> 5	1-10	1-10
14		> 5	> 5	< 0.1	0.1-1	< 0.1	0.1-1	> 10
15		> 5	> 5	< 0.1	0.1-1	< 0.1	0.1-1	1-10

【 0 5 4 4 】

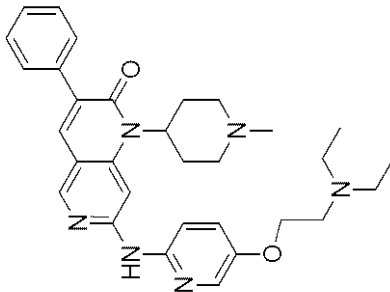
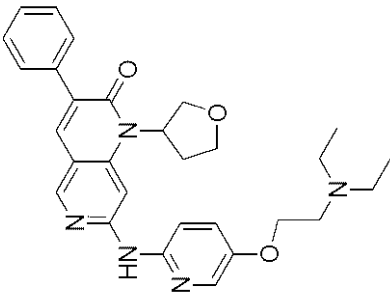
10

20

30

40

【表 1 - 6】

1-10	1-10
<1	<1
0.1-1	0.1-1
<0.1	0.1-1
0.1-1	1-5
	
16	17

【 0 5 4 5 】

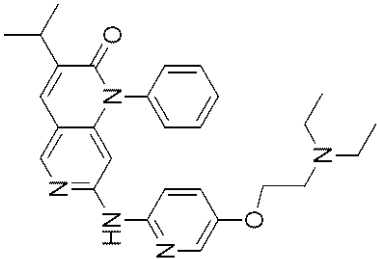
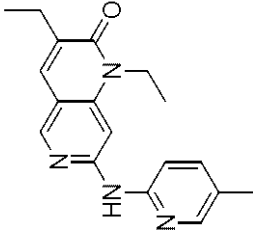
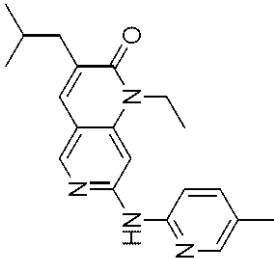
10

20

30

40

【表 1 - 7】

	> 10	< 1		1-10	1-10	> 10
	0.1-1			> 5	> 5	> 5
	0.1-1			> 5	> 5	> 5
	0.1-1			0.1-1	0.1-1	0.1-1
18						
19						
20						

【 0 5 4 6 】

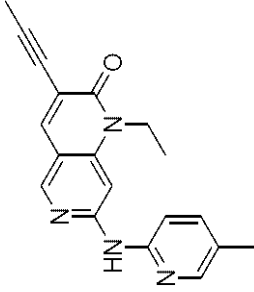
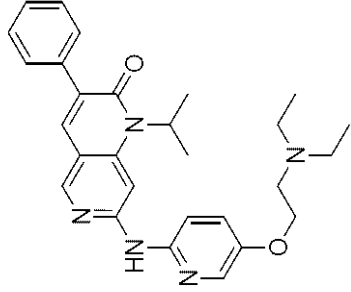
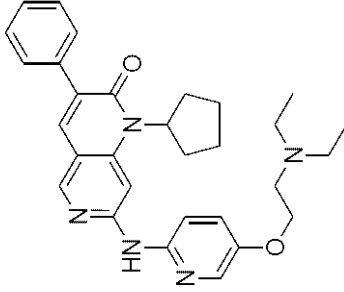
10

20

30

40

【表 1 - 8】

1-10	1-10	1-10
1-10	<1	<1
>5	0.1-1	0.1-1
0.1-1	0.1-1	0.1-1
>5	<0.1	<0.1
		
21	22	23

10

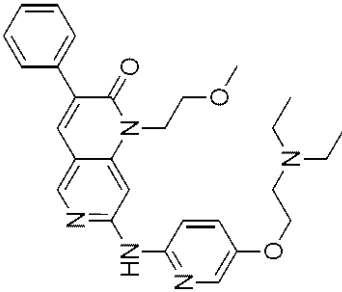
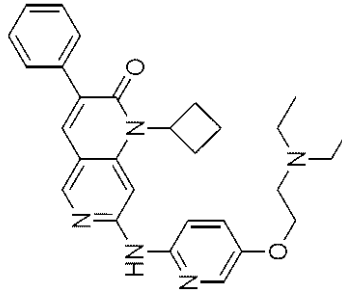
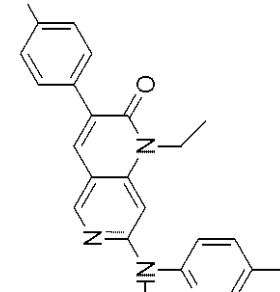
20

30

【 0 5 4 7 】

40

【表 1 - 9】

	1-10		1-10		> 10
	< 1		< 1		> 10
	< 0.1		1-5		> 5
	< 0.1		1-5		> 5
	< 0.1		< 0.1		> 5
					
	24		25		26

【 0 5 4 8 】

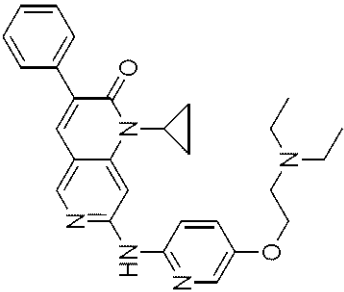
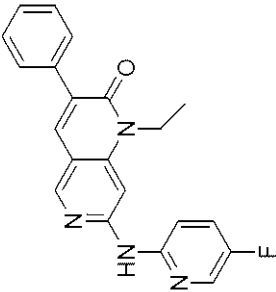
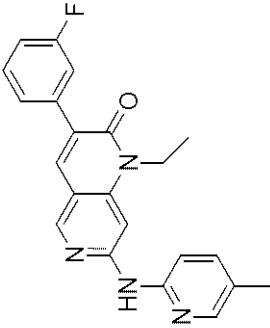
10

20

30

40

【表 1 - 10】

27		< 0.1	0.1~1	0.1~1	< 1	1~10
28		> 5	> 5	> 5	1~10	1~10
29		> 5	> 5	> 5	> 10	> 10

【 0 5 4 9 】

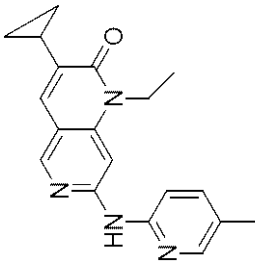
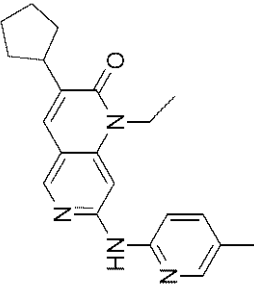
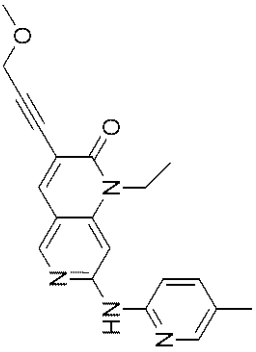
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

30		> 5	0.1~1	1~5	1~10	1~10
31		> 5	0.1~1	> 5	> 10	1~10
32		> 5	1~5	> 5	> 10	> 10

【 0 5 5 0 】

10

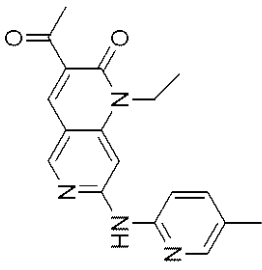
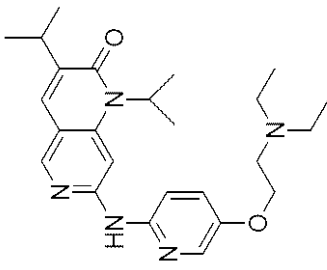
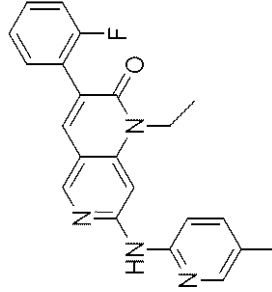
20

30

40



【表 1 - 1 2】

	> 10	> 10	> 10		> 10
	> 10	> 10	> 10		< 1
	> 5	< 0.1	< 0.1		< 0.1
	1~5	< 0.1	0.1~1		0.1~1
	> 5	0.1~1	0.1~1		0.1~1
					
<b>33</b>					
<b>34</b>					
<b>35</b>					

10

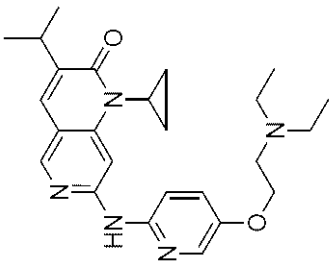
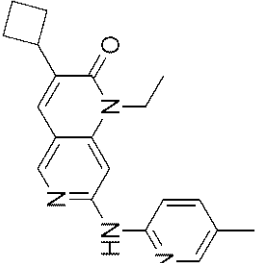
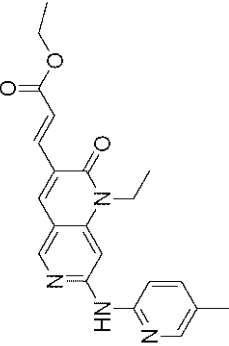
20

30

【 0 5 5 1 】

40

【表 1 - 1 3】

36		0.1~1	0.1~1	0.1~1	1~10	> 10
37		0.1~1	> 5	1~5	> 10	> 10
38		> 5	> 5	> 5	> 10	> 10

10

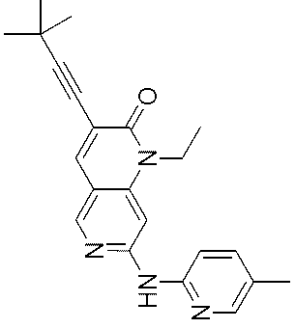
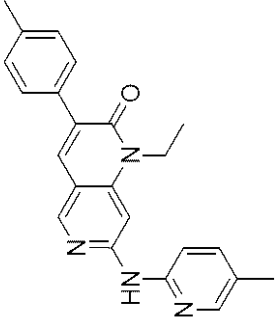
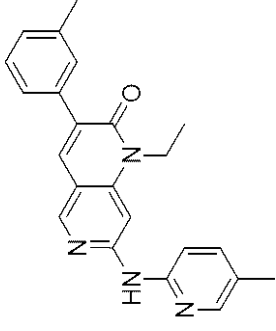
20

30

【 0 5 5 2】

40

【表 1 - 1 4】

39		> 5	0.1~1	> 5	1~10	1~10
40		> 5	0.1~1	> 5	> 10	> 10
41		> 5	> 5	1~5	> 10	> 10

10

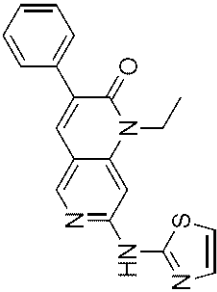
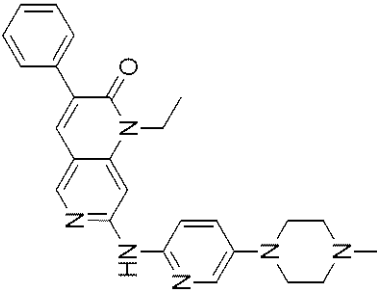
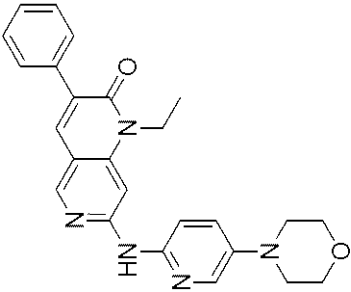
20

30

【 0 5 5 3】

40

【表 1 - 15】

< 1	1-10	1-10
< 1	< 1	< 1
> 5	< 0.1	0.1-1
1-5	< 0.1	0.1-1
1-5	0.1-1	> 5
		
42	43	44

【 0 5 5 4 】

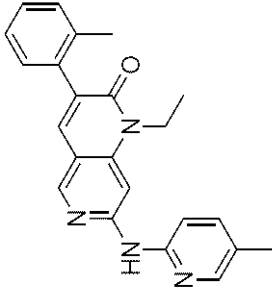
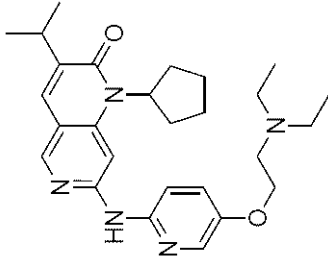
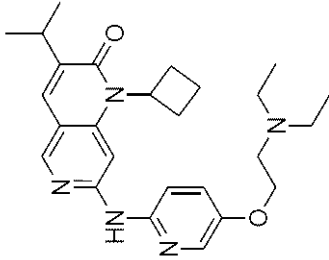
10

20

30

40

【表 1 - 16】

> 10	1-10	1-10
> 10	< 1	< 1
0.1-1	0.1-1	< 0.1
0.1-1	0.1-1	< 0.1
0.1-1	0.1-1	0.1-1
		
45	46	47

【 0 5 5 5 】

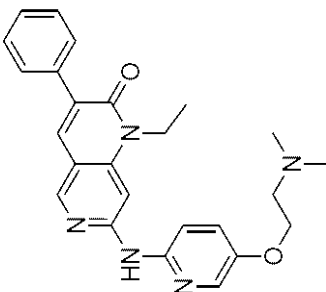
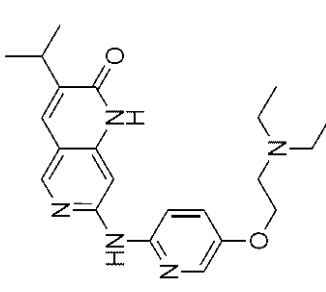
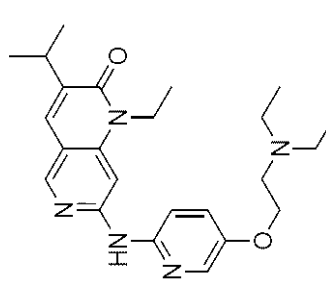
10

20

30

40

【表 1 - 17】

	> 10	> 10	> 10
	1-10	1-10	1-10
	0.1-1	0.1-1	0.1-1
	1-5	0.1-1	0.1-1
	1-5	1-5	1-5
			
48			
			
49			
			
50			

【 0 5 5 6 】

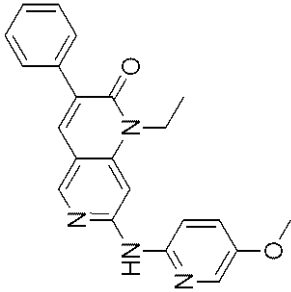
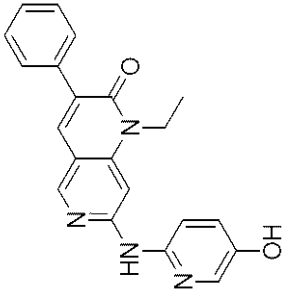
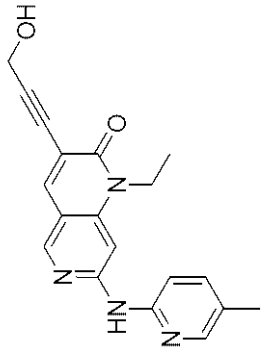
10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

	> 10	> 10	1-10	1-10	1-10	1-10
	1-10	1-10	0.1-1	0.1-1	1-5	1-10
	0.1-1	0.1-1	0.1-1	< 0.1	0.1-1	1-10
	1-5	0.1-1	1-5	0.1-1	> 5	1-10
						
51		52	53			

【 0 5 5 7 】

10

20

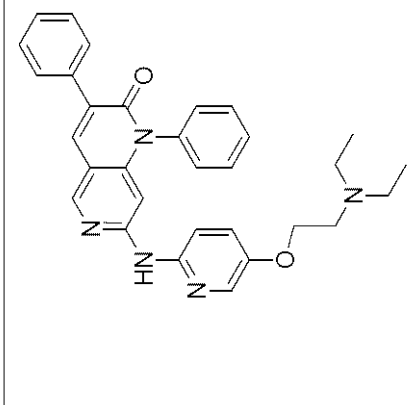
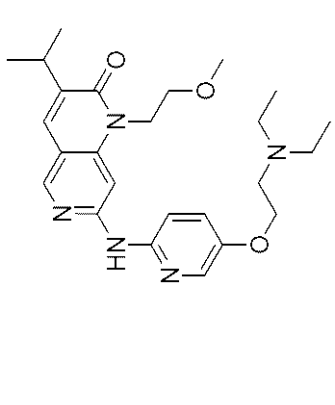
30

40





【表 1 - 2 0】

1-10	> 10
< 1	1-10
0.1-1	> 5
0.1-1	0.1-1
0.1-1	1-5
	
56	57

【 0 5 5 9】

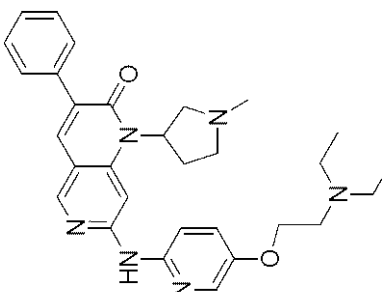
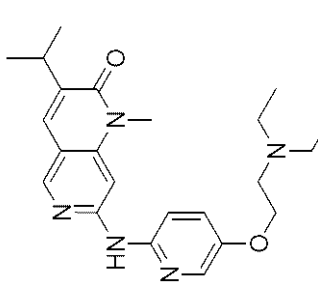
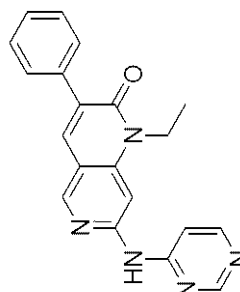
10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

	> 10	> 10	> 10
	1-10	1-10	1-10
	0.1-1	> 5	1-5
	0.1-1	0.1-1	0.1-1
	1-5	1-5	0.1-1
			
58			
			
59			
			
60			

【 0 5 6 0 】

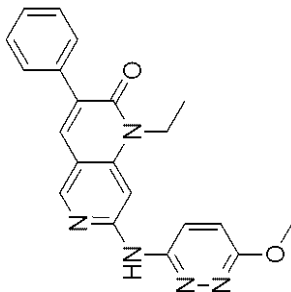
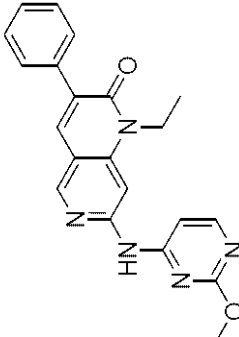
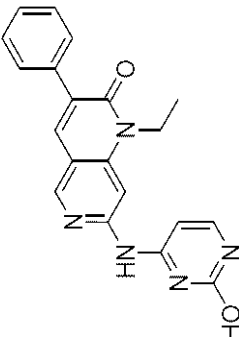
10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

1-10	1-10	1-10
<1	<1	1-10
1-5	1-5	0.1-1
0.1-1	0.1-1	<0.1
1-5	1-5	1-5
		
61	62	63

【 0 5 6 1】

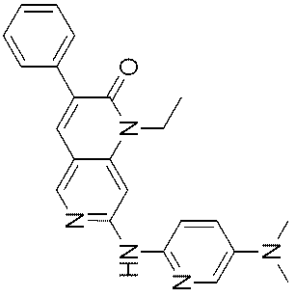
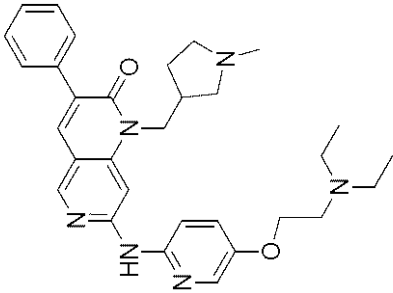
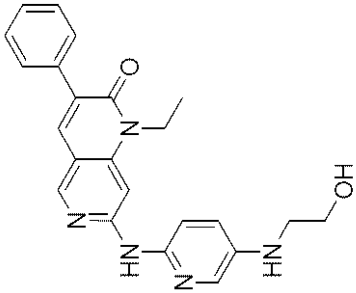
10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

> 10	> 10	1-10
< 1	< 1	< 1
0.1-1	1-5	< 0.1
0.1-1	0.1-1	< 0.1
1-5	> 5	0.1-1
		
64	65	66

10

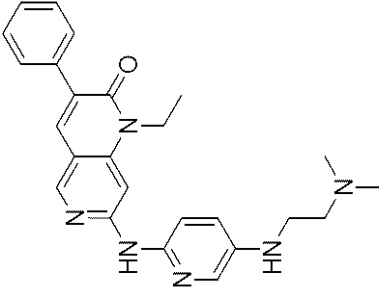
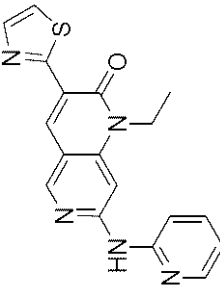
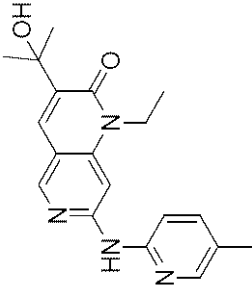
20

30

【 0 5 6 2】

40

【表 1 - 2 4】

67		0.1~1	1~5	< 0.1	< 1	1~10
68		> 5	> 5	1~5	1~10	> 10
69		> 5	< 0.1	> 5	> 10	> 10

10

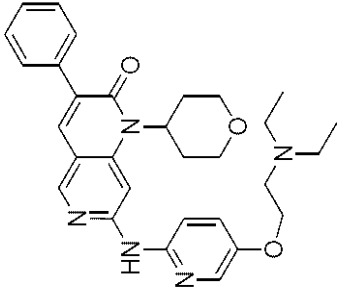
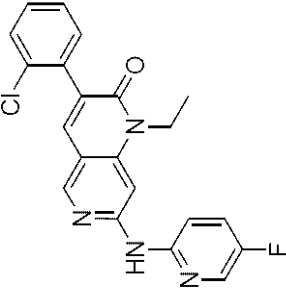
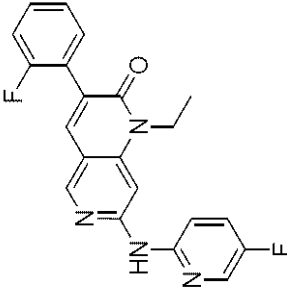
20

30

【 0 5 6 3】

40

【表 1 - 2 5】

	> 10	> 10	> 10
	< 1	1~10	1~10
	0.1~1	0.1~1	0.1~1
	0.1~1	< 0.1	1~5
	0.1~1	1~5	1~5
			
70			
71			
72			

10

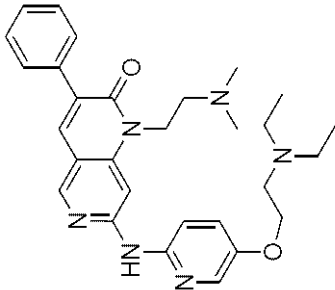
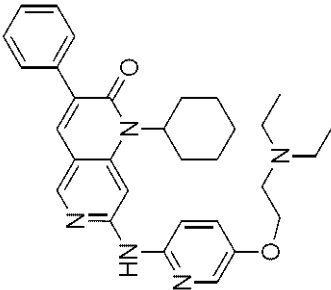
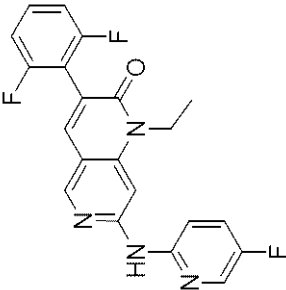
20

30

【 0 5 6 4】

40

【表 1 - 2 6】

1-10	1-10	1-10
< 1	1-10	< 1
0.1-1	1-5	< 0.1
0.1-1	< 0.1	0.1-1
0.1-1	> 5	< 0.1
		
73	74	75

【 0 5 6 5】

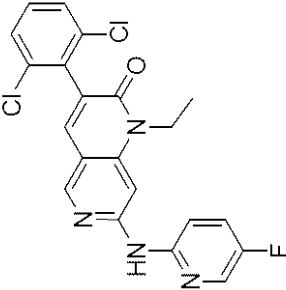
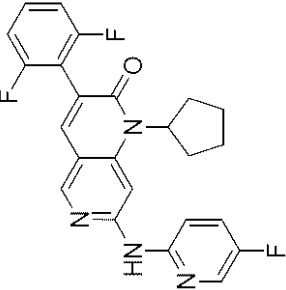
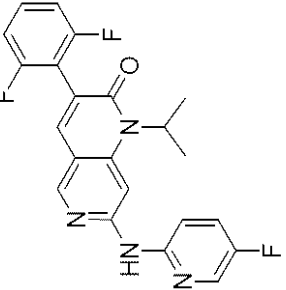
10

20

30

40

【表 1 - 27】

76		0.1~1	< 0.1	< 0.1	< 1	> 10
77		0.1~1	< 0.1	< 0.1	< 1	> 10
78		0.1~1	> 5	> 5	< 1	> 10

10

20

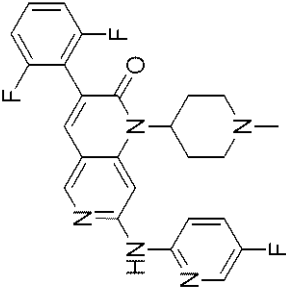
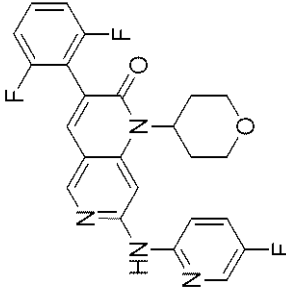
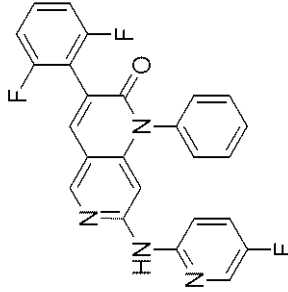
30

【 0 5 6 6 】

40



【表 1 - 2 8】

1-10	> 10	> 10
< 1	< 1	1-10
< 0.1	< 0.1	< 0.1
2.577	> 5	< 0.1
0.1-1	0.1-1	0.1-1
		
79	80	81

【 0 5 6 7 】

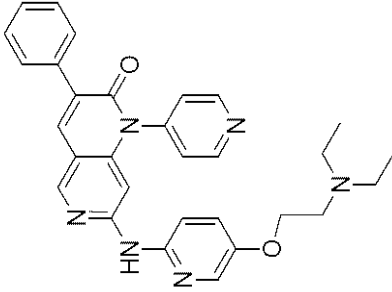
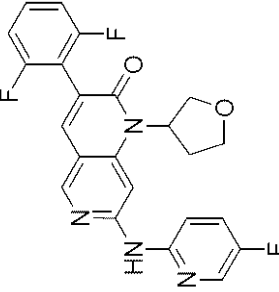
10

20

30

40

【表 1 - 2 9】

>10	1-10
<1	<1
<0.1	<0.1
<0.1	<0.1
0.1-1	0.1-1
	
82	83

【 0 5 6 8 】

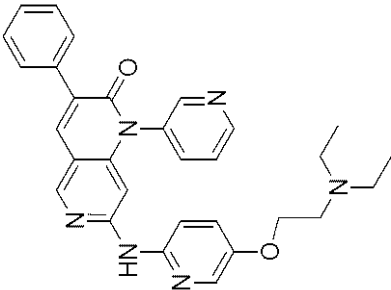
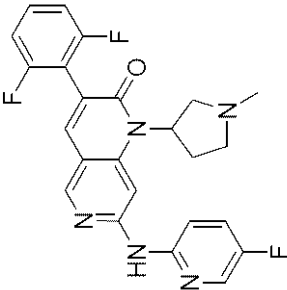
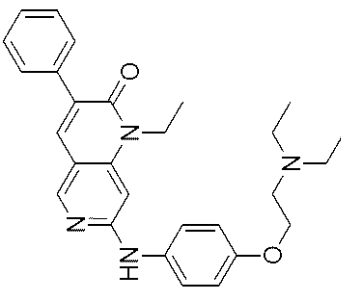
10

20

30

40

【表 1 - 3 0】

	> 10	> 10	> 10			
	1~10	1~10	1~10			
	1~5	1~5	<0.1			
	0.1~1	1~5	1			
	0.1~1	1~5	0.1~1			
						
84						
						
85						
						
86						

10

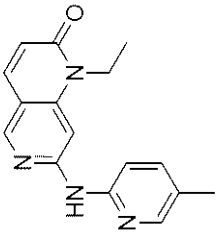
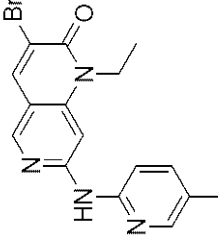
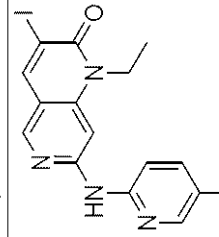
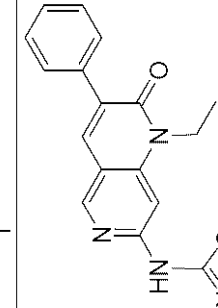
20

30

【 0 5 6 9 】

40

【表 1 - 3 1】

1-10	<1	<1	>10
1-10	<1	<1	>10
>5	>5	>5	
>5	<0.1	>5	
1-5	0.1-1	>5	>5
			
87	88	89	90

10

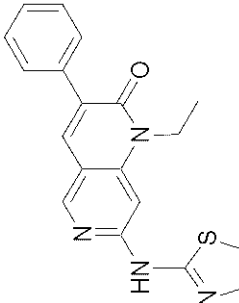
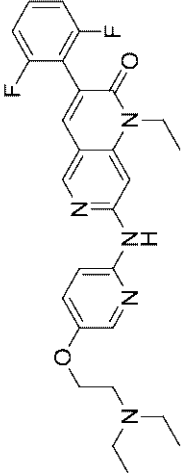
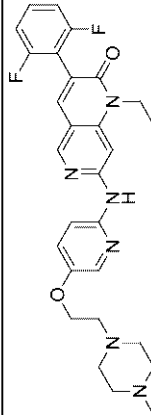
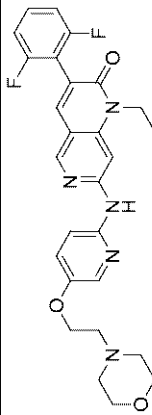
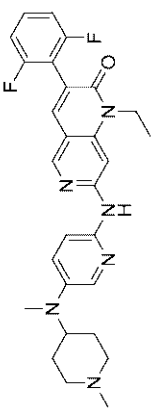
20

30

【 0 5 7 0 】

40

【表 1 - 3 2】

	>10	>10	>10	>10	>10					
	>10	<1	<1	<1	<1					
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1					
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1					
	>5	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1					
										
91										
92										
93										
94										
95										

10

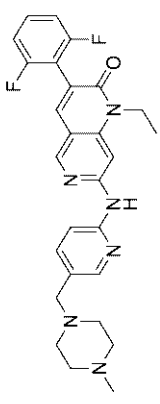
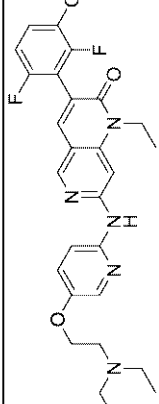
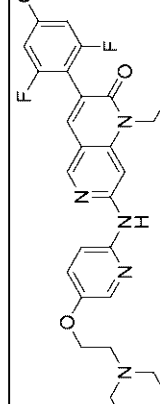
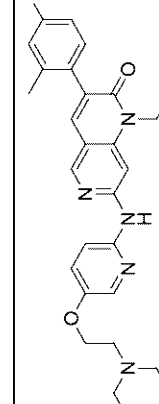
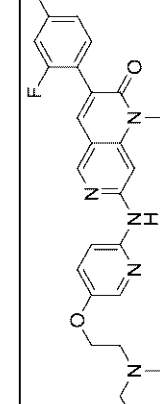
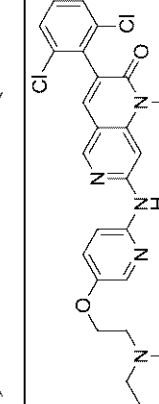
20

30

【 0 5 7 1 】

40

【表 1 - 3 3】

1-10	1-10	1-10	1-10	1-10	1-10
<1	<1	1-10	<1	<1	<1
<0.1	<0.1	0.1-1	<0.1	<0.1	<0.1
<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
0.1-1	0.1-1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
					
96	97	98	99	100	101

10

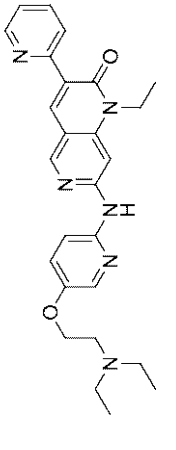
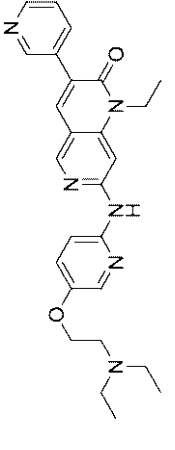
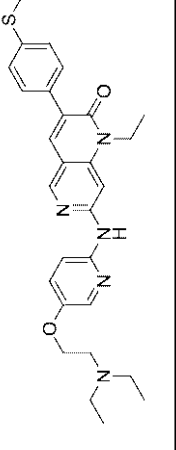
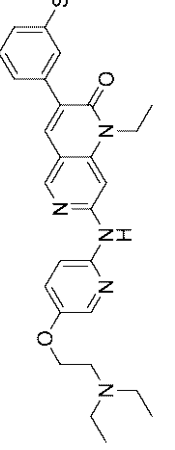
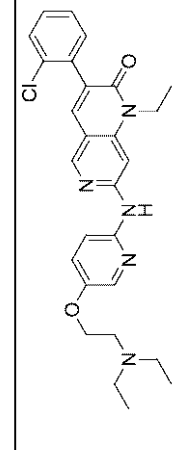
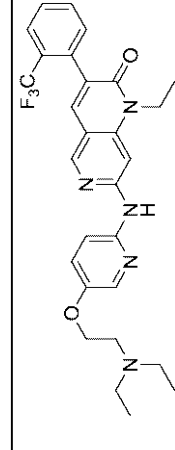
20

30

【 0 5 7 2 】

40

【表 1 - 3 4】

102		>5	0.1-1	0.1-1	0.1-1	1-10	>10
103		>5	<0.1	0.1-1	0.1-1	1-10	>10
104		>5	0.1-1	0.1-1	0.1-1	1-10	1-10
105		1-5	<0.1	0.1-1	0.1-1	1-10	1-10
106		<0.1	>5	0.1-1	0.1-1	<1	>10
107		<0.1	<0.1	0.1-1	0.1-1	<1	>10

10

20

30

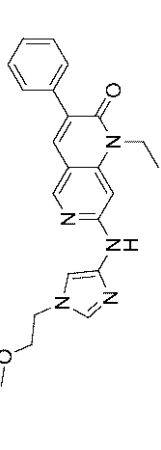
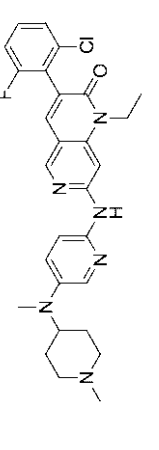
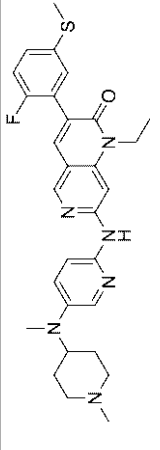
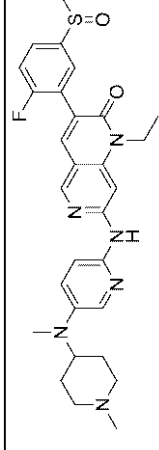
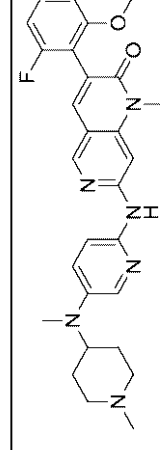
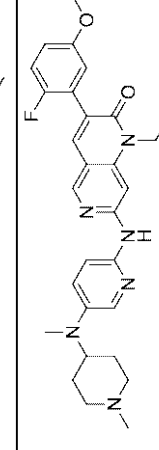
【 0 5 7 3 】

40





【表 1 - 3 6】

>10	1-10	1-10	>10	1-10	1-10
1-10	<1	<1	1-10	<1	<1
1-5	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
0.1-1	<0.1	0.1-1	0.1-1	<0.1	<0.1
<0.1	<0.1	<0.1	0.1-1	<0.1	0.1-1
					
114	115	117	117	118	119

10

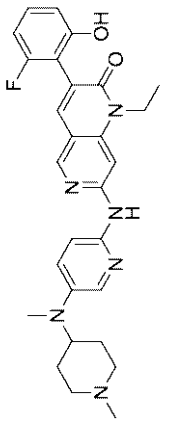
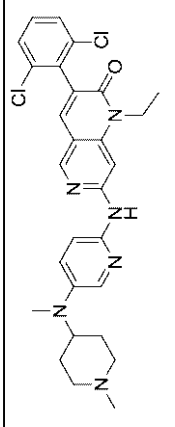
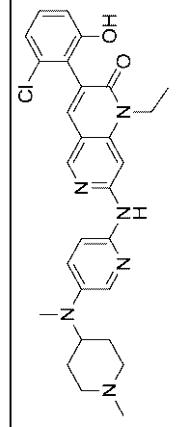
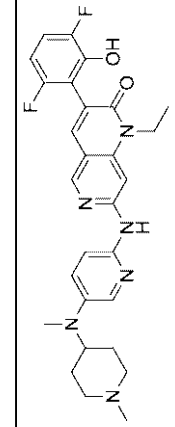
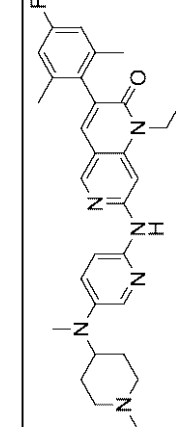
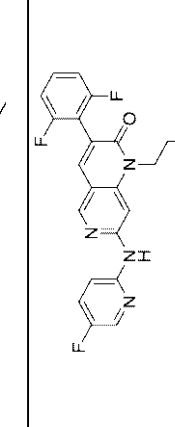
20

30

【 0 5 7 5 】

40

【表 1 - 3 7】

1-10	1-10	1-10	1-10	>10	>10
<1	<1	<1	<1	<1	<1
<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1-1
<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1-1
<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1-1
					
120	121	122	123	124	125

【 0 5 7 6 】

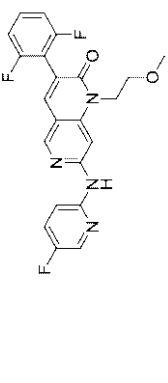
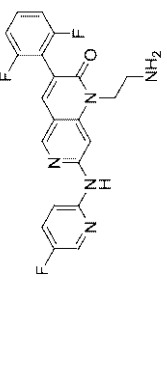
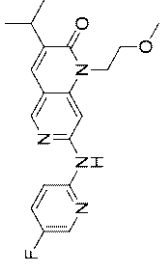
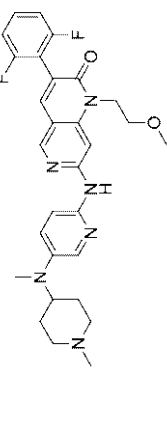
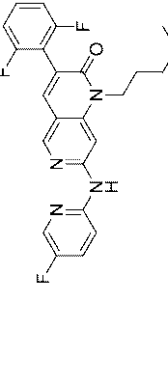
10

20

30

40

【表 1 - 3 8】

126		0.1-1	1-5	>5	1-10	>10
127		<0.1	0.1-1	0.1-1	1-10	>10
128		1-5	1-5	1-5	1-10	>10
129		<0.1	<0.1	<0.1	<1	1-10
130		<0.1	<0.1	<0.1	<1	1-10

【 0 5 7 7 】

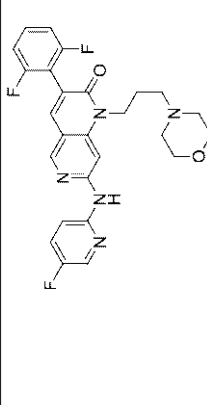
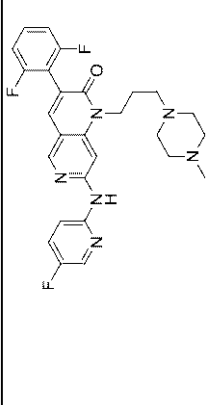
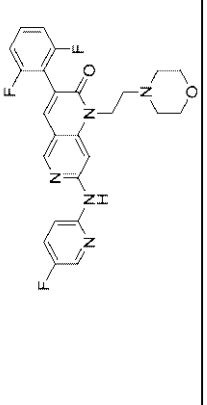
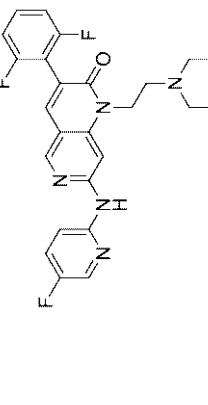
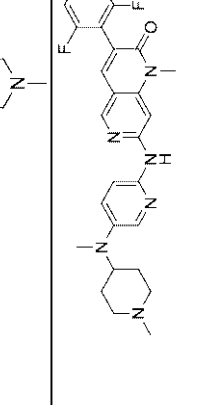
10

20

30

40

【表 1 - 3 9】

>10	>10	>10	1-10	1-10
<1	<1	<1	<1	<1
<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
0.1-1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				
131	132	133	134	135

【 0 5 7 8 】

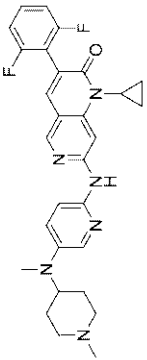
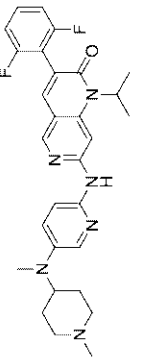
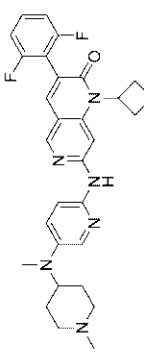
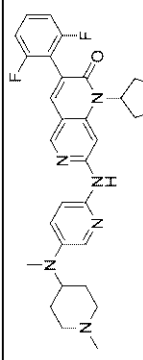
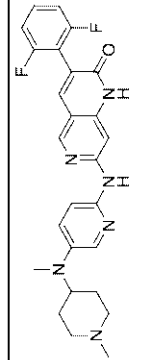
10

20

30

40

【表 1 - 4 0】

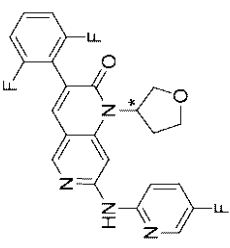
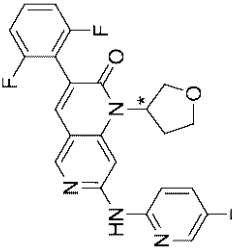
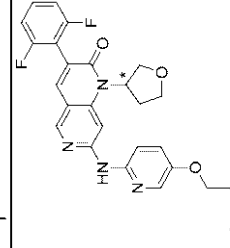
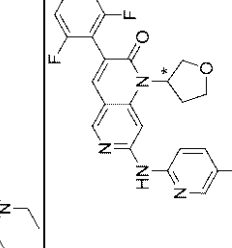
1-10	1-10	1-10	1-10	1-10
<1	<1	<1	<1	<1
<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				
136	137	138	139	140

10

20

30

【表 1 - 4 1】

1-10	1-10	>10	1-10
<1	<1	<1	<1
0.1-1	<0.1	<0.1	<0.1
<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
			
141	142	143	144

【 0 5 8 0 】

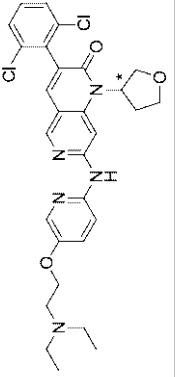
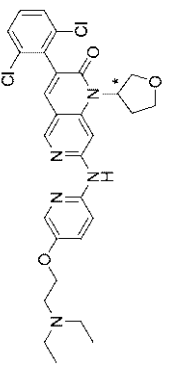
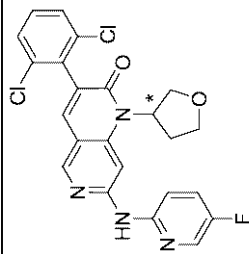
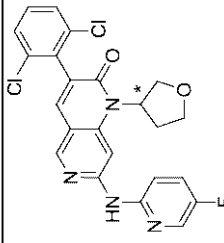
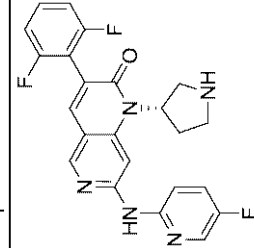
10

20

30

40

【表 1 - 4 2】

1-10	1-10	>10	>10	>10
<1	<1	<1	<1	1-10
<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	>5
<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	1-5
<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1-1
				
145	146	147	148	149

10

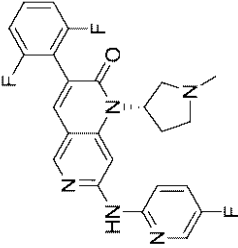
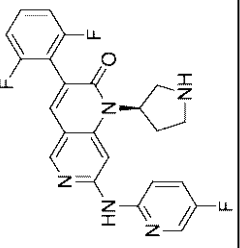
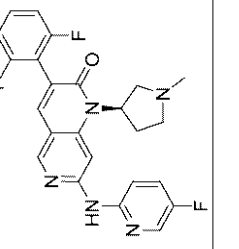
20

30

【 0 5 8 1 】

40

【表 1 - 4 3】

>10	>10	>10
1-10	1-10	<1
0.1-1	0.1-1	0.1-1
0.1-1	0.1-1	0.1-1
<0.1	1-5	0.1-1
		
150	151	152

10

20

30

40

## 【0582】

本明細書中に開示されるいくつかの化合物は、潜在的に、内部塩または双性イオンである。なぜなら、生理学的条件下で、その化合物における脱プロトン化された酸性部分（例えば、カルボキシル基）が陰イオン性であり得、そしてこの電荷が次に、プロトン化またはアルキル化された塩基性部分（例えば、第四級窒素原子）の陽イオン性の電荷に対して内部で相殺され得るからである。

## 【0583】

本明細書中に開示される化合物は、不斉中心、キラル軸、キラル面などを有し得、そしてラセミ体、ラセミ混合物、立体異性体、E/Z異性体、エナンチオマー、またはジアステレオマーとして存在し得る。各々が、本開示の範囲内である。

## 【0584】

50



互変異性を示し得る本明細書中に開示される化合物に関して、一方のみの互変異性構造が記載される場合でさえも、両方の互変異性形態が包含され、そしてその混合物も包含される。

【0585】

本明細書中に開示される化合物はまた、溶媒和物(例えば、一水和物、二水和物、またはアルコール和物)として存在し得る。本明細書中に開示される化合物の溶媒和物は、本開示に包含される。

【0586】

塩

上記化合物の塩は、本開示の方法において使用され得る。ある化合物が、例えば、少なくとも1個の塩基性中心を有する場合、この化合物は、酸付加塩を形成し得る。これらは例えば、無機強酸(例えば、鉱酸であり、例えば、硫酸、リン酸もしくはハロゲン化水素酸)と、強い有機カルボン酸(例えば、非置換または(例えばハロゲンで)置換された1個~4個の炭素原子のアルカンカルボン酸(例えば、酢酸)であって、例えば、飽和または不飽和のジカルボン酸(例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸もしくはテレフタル酸)、例えば、ヒドロキシカルボン酸(例えば、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸もしくはクエン酸)、例えば、アミノ酸(例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジンもしくはアルギニン)、または安息香酸)と、あるいは有機スルホン酸(例えば、非置換または(例えばハロゲンで)置換された(C1~C4)アルキルスルホン酸またはアリールスルホン酸であって、例えば、メチルスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸)と、形成される。さらに存在する塩基性中心を有する、対応する酸付加塩もまた、所望であれば、形成され得る。少なくとも1個の酸基(例えば、COOH)を有する化合物もまた、塩基と塩を形成し得る。塩基との適切な塩は、例えば、金属塩(例えば、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩またはマグネシウム塩)、あるいはアンモニアまたは有機アミン(例えば、モルホリン、チオモルホリン、ペペリジン、ピロリジン、モノ低級アルキルアミン、ジ低級アルキルアミンもしくはトリ低級アルキルアミン(例えば、エチルアミン、tert-ブチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミンもしくはジメチル-プロピルアミン)、またはモノヒドロキシ低級アルキルアミン、ジヒドロキシ低級アルキルアミンもしくはトリヒドロキシ低級アルキルアミン(例えば、モノエタノールアミン、ジエタノールアミンもしくはトリエタノールアミン))との塩である。対応する内部塩がさらに形成され得る。薬学的用途には不適切であるが、例えば、遊離化合物またはその薬学的に受容可能な塩の単離または精製のために使用され得る塩もまた、包含される。いくつかの実施形態において、特定の塩基性基を含む化合物の塩としては、一塩酸塩、硫酸水素塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩または硝酸塩が挙げられる。いくつかの実施形態において、酸基を含む化合物の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩およびマグネシウム塩、ならびに薬学的に受容可能な有機アミンが挙げられる。

【0587】

いくつかの実施形態において、これらの塩は、薬学的に受容可能な(例えば、非毒性の、生理学的に受容可能な)塩である。薬学的に受容可能な塩とは、遊離の(非塩)化合物の生物学的活性を少なくともいくらか保持し、そして、個体に薬物もしくは医薬品として投与することができる塩である。このような塩としては、例えば、以下のものが挙げられる:(1)塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸と形成されるか、もしくは酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸などの有機酸と形成される、酸付加塩;(2)親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンもしくはアルミニウムイオンで置換されるか、または有機塩基に配位結合するかのいずれかの場合に形成される、塩。受容可能な有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどが挙げられる。受容可能な無機塩基としては、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化

10

20

30

40

50

カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。薬学的に受容可能な塩のさらなる例には、Bergeら, *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharm. Sci.* 1977年1月; 66(1):1-19に列挙されるものが挙げられる。薬学的に受容可能な塩は、製造プロセスにおいてインサイチュで調製することができるか、または本発明の精製された化合物を、その遊離の酸もしくは塩基の形態で、それぞれ適切な有機もしくは無機の塩基もしくは酸と別々に反応させ、このように形成された塩を、引き続き精製により単離することにより、調製することができる。

【0588】

プロドラッグ

本開示はまた、投与後に活性化合物に代謝されるプロドラッグを提供する。例えば、本明細書中に開示される化合物は、例えば、アルキル基もしくはアシル基、糖、またはオリゴペプチドで修飾され得、そしてこれらはインビボで容易に切断されて、活性化合物を放出する。

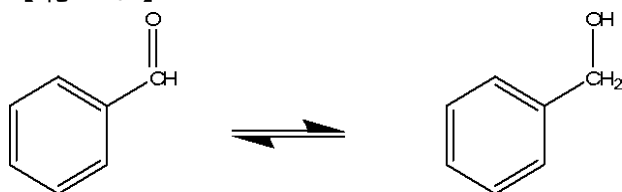
10

【0589】

対応する芳香族アルコールの誘導体は、芳香族アルデヒドのためのプロドラッグとして働き得る。なぜなら、アルコールとアルデヒドとは、以下の一般スキームにより、代謝的に相互変換可能であるからである：

【0590】

【化16】



20

【0591】

Scheline, 1972, *Xenobiotica*, 2, 227-36.

【0592】

アルデヒド、ケトン、アルコールおよび他の官能基のプロドラッグの例は、Wermuthら, 1996, *Designing Prodrugs and Bioprecursors I: Carrier Prodrugs. In The Practice of Medicinal Chemistry*, pp.672-696; および Wermuth, 1996, 「Preparation of Water-Soluble Compounds by Covalent Attachment of Solubilizing Moieties」, Wermuth編, *The Practice of Medicinal Chemistry*, pp.756-776に記載されている。プロドラッグの機能を果たし得る他の一般的なアルデヒド誘導体およびアルコール誘導体、ならびにこれらを調製するための方法は、Cheronisら, 1965, *Semimicro Qualitative Organic Analysis*, New York: Interscience, pp.465-518に記載されている。

30

【0593】

薬学的組成物

簡便なために、「活性剤」とは、以下の「薬学的組成物」および「治療法」の説明において使用される場合、上に開示された化合物; 開示された化合物の薬学的に受容可能な塩; ラセミ体、立体異性体、E/Z異性体、エナンチオマー、および/またはジアステレオマーの混合物; 個々のラセミ体、立体異性体、E/Z異性体、エナンチオマー、および/またはジアステレオマーの精製された調製物; 開示される化合物の溶媒和物; ならびに開示される化合物のプロドラッグを包含する。

40

【0594】

薬学的組成物は代表的に、少なくとも1種の活性剤を含み、この活性剤は、キャリアと混合され、希釈剤で希釈され、そして/または経口摂取可能なキャリアによって、カプセル剤、サシェ、カシエ、紙、もしくは他の容器の形態に封入されるか、またはアンプルなどの使い捨て容器によって封入される。

【0595】

キャリアまたは希釈剤は、固体、半固体、または液体の物質であり得る。本開示の薬学

50

的組成物において使用され得る希釈剤またはキャリアのいくつかの例は、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、プロピレングリコール、流動パラフィン、白色ワセリン、カオリン、微結晶セルロース、ケイ酸カルシウム、シリカ、ポリビニルピロリドン、セトステアリルアルコール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、ココアバター、カカオ脂、落花生油、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、メチルセルロース、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、乳酸エチル、プロピルヒドロキシベンゾエート、ソルビタントリオレエート、ソルビタンセスキオレエート、およびオレイルアルコールである。

【0596】

薬学的組成物は、当該分野において周知である方法（従来の混合、溶解、顆粒化、糖剤作製、湿式粉碎、乳化、封入、閉じ込め、または凍結乾燥のプロセスが挙げられる）によって製造され得る。

10

【0597】

注射のために、活性剤は、好ましくは生理学的に適合性のバッファ（例えば、アセテート、ハンクス溶液、リンゲル液、または生理食塩水バッファ）中で、水溶液に処方される。好ましくは、これらの溶液は、無菌であり、非発熱性である。経粘膜投与のために、浸透されるべき障壁に適した浸透剤が、処方物において使用される。このような浸透剤は一般に、当該分野において公知である。

【0598】

経口投与のために、活性剤は、この活性剤が錠剤、丸剤、糖剤、カプセル剤、液剤、ゲル、シロップ、スラリー、および懸濁剤などに処方されることを可能にする、薬学的に受容可能なキャリアと合わせられ得る。ゼラチン、糖（例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトール）；セルロース調製物（例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、イネデンプン、ジャガイモデンプン、トラガカントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース）；および/あるいはポリビニルピロリドン(PVP)などの充填剤が使用され得る。所望であれば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩（例えば、アルギン酸ナトリウム）などの崩壊剤が添加され得る。

20

【0599】

糖剤コアは、適切なコーティングを与えられる。この目的で、濃厚な糖溶液が使用され得、この溶液は必要に応じて、アラビアガム、滑石、ポリビニルピロリドン、カルボボールゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに適切な有機溶媒もしくは無機溶媒の混合物を含有し得る。染料物質または顔料が、活性剤用量を識別するため、またはその異なる組み合わせを特徴付けるために、錠剤または糖剤コーティングに添加され得る。

30

【0600】

経口で使用され得る薬学的組成物としては、ゼラチンから作製される押込み嵌めカプセル、ならびにゼラチンおよび可塑剤（例えば、グリセロールまたはソルビトール）から作製される軟らかい密封カプセルが挙げられる。押込み嵌めカプセルは、活性成分を、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および/または滑石もしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ならびに必要に応じて安定剤との混合物として、含有し得る。軟カプセルにおいて、活性剤は、適切な液体（例えば、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコール）に溶解または懸濁され得る。さらに、安定剤が添加され得る。経口投与のための全ての処方物は、好ましくは、このような投与に適した投薬量である。

40

【0601】

頬投与のために、これらの組成物は、従来の様式で処方された錠剤またはロゼンジの形態をとり得る。

【0602】

吸入による投与のために、薬学的組成物は、加圧バックまたは噴霧器からのエアロゾル

50

スプレーの形態で、適切な推進剤（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、二酸化炭素または他の適切な気体）を使用して、送達され得る。所望であれば、計量された量を送達するために弁が使用され得る。吸入器または注入器において使用するための、例えばゼラチンのカプセルまたはカートリッジが、活性剤と適切な粉末基剤（例えば、ラクトースまたはデンプン）との粉末混合物を含有して、処方され得る。

**【0603】**

活性剤は、（例えば、ポーラス注射または連続注入による）注射による非経口投与のために処方され得る。注射のための処方物は、単位剤形として、例えば、アンプル内または多容量容器内で、防腐剤を添加されて、提供され得る。これらの組成物は、油性ビヒクル中または水性ビヒクル中の懸濁物、溶液、またはエマルジョンなどの形態をとり得、そして調合剤（例えば、懸濁化剤、安定剤および/または分散剤）を含有し得る。

10

**【0604】**

非経口投与のための薬学的組成物としては、活性剤の水溶液が挙げられる。さらに、活性剤の懸濁物が、適切な油性注射懸濁物として調製され得る。適切な油性の溶媒またはビヒクルとしては、脂肪油（例えば、ゴマ油）、または合成脂肪酸エステル（例えば、オレイン酸エチルもしくはトリグリセリド）、またはリポソームが挙げられる。水性注射懸濁物は、その懸濁物の粘度を上昇させる物質（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストラン）を含有し得る。必要に応じて、この懸濁物はまた、安定剤、または活性剤の溶解度を上昇させて高濃度の溶液の調製を可能にする物質を含有し得る。

20

**【0605】**

あるいは、活性成分は、適切なビヒクル（例えば、発熱性物質を含まない滅菌水）で使用前に構成するための、粉末形態であり得る。

**【0606】**

活性剤はまた、直腸組成物（例えば、坐剤または保持浣腸）に処方され得、例えば、従来の坐剤基材（例えば、ココアバターまたは他のグリセリド）を含有し得る。

**【0607】**

先に記載された組成物に加えて、活性剤はまた、デポー調製物として処方され得る。このような長期間作用する組成物は、移植（例えば、皮下もしくは筋肉内）または筋肉内注射によって、投与され得る。従って、例えば、活性剤は、適切なポリマー物質もしくは疎水性物質（例えば、受容可能な油中のエマルジョンとして）、またはイオン交換樹脂を用いて処方され得るか、あるいは控えめに可溶性の誘導體（例えば、控えめに可溶性の塩）として処方され得る。

30

**【0608】**

薬学的組成物はまた、適切な固体またはゲル層のキャリアまたは賦形剤を含有し得る。このようなキャリアまたは賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖、デンプン、セルロース誘導體、ゼラチン、およびポリマー（例えば、ポリエチレングリコール）が挙げられるが、これらに限定されない。

**【0609】**

上記一般的な剤形に加えて、本明細書中に開示される活性剤はまた、制御放出手段および/または送達デバイス（Alza Corporationから入手可能なALZET（登録商標）浸透圧ポンプが挙げられる）によって投与され得る。適切な送達デバイスは、米国特許第3,845,770号；同第3,916,899号；同第3,536,809号；同第3,598,123号；同第3,944,064号および同第4,008,719号に記載されている。

40

**【0610】****阻害方法**

アミノナフチリジノンは、キナーゼ活性、シグナル伝達、および下流のシグナル媒介物質の生成を阻害する方法において使用され得る。阻害され得るキナーゼとしては、BTK、SRC、およびLYN、ならびにその阻害活性が実施例57に記載されているキナーゼが挙げられ

50

る。阻害の方法は、1つのキナーゼに対してであり得るか、または2つ、3つ、もしくはより多くのこのようなキナーゼの同時の阻害のためであり得る。同様に、他の下流の生化学活性が、上記のように間接的に阻害され得、これらとしては、PLC- 活性(実施例82においてのような)およびPI3K活性、ならびにこのような反応の産物の生成の阻害(例えば、実施例83においてのようなリン酸化されたキナーゼ、またはPI3)が挙げられる。さらなる阻害方法としては、免疫学的機能(例えば、実施例86においてのような脱顆粒または抗体分泌の阻害)、細胞増殖(実施例80においてのような細胞周期停止の誘導による)、細胞生存(実施例81においてのようなアポトーシスの誘導であるかのような)あるいは腫瘍増殖(実施例85において実証されるような)の阻害が挙げられる。このような阻害方法は、治療法および使用として応用され得る。

10

#### 【0611】

このような阻害方法は、キナーゼ(単数または複数)をアミノナフチリジノンと接触させることを包含し、このアミノナフチリジンは、塩、溶媒和物、またはプロドラッグの形態で提供され得、これらの任意のものは、薬学的組成物の成分であり得る。この接触は、無細胞系(例えば、精製もしくは部分的に精製された成分から構成される細胞溶解物もしくは系);細胞内;インビトロ;または患者内で行われ得る。任意の特定の目的のための、適切な化合物および濃度の選択は、表1および表2、ならびに実施例中に一般的に含まれるようなデータが、指針となり得る。

#### 【0612】

##### 治療法および使用

アミノナフチリジノン化合物は、ヒト患者または獣医学患者に、単独でかまたは薬学的組成物中でかのいずれかで(薬学的組成物中の場合、これらの化合物は、適切なキャリアまたは賦形剤(単数または複数)と混合される)、阻害されるキナーゼ(例えば、本明細書中に記載されるキナーゼ)の活性に関連する任意の疾患または障害を処置または軽減するための用量で、投与され得る。ヒトのために開発されたBTK阻害剤は、突発性リンパ腫に対して効果的であることが公知であるので、哺乳動物における獣医学用途もまた、想定される。このような状態としては、血液に関連するがん(例えば、リンパ腫および白血病)、アレルギー性障害、炎症性障害ならびに自己免疫性障害が挙げられる。細胞内キナーゼ活性の低下はまた、移植前、移植中および/または移植後の移植患者の免疫系を抑制するために有用である。特定の固形腫瘍(例えば、BMXおよび/またはSRCが活性化される固形腫瘍)もまた、処置され得る。アミノナフチリジノンまたはアミノナフチリジノンの群を含む各実施形態に対して、対応する処置方法および使用が存在する。

20

30

#### 【0613】

本明細書全体にわたって、キナーゼの特定の組み合わせを阻害することの利点が記載される。従って、これらの化合物は、このようなキナーゼの組み合わせの発現または活性化に一般的に関連する疾患の処置において使用され得、そして患者は、それに基づいて処置のために選択され得る。あるいは、患者は、そのようなキナーゼの組み合わせが、その疾患状態に関連する組織(例えば、腫瘍または病理学的に活性化リンパ球、あるいは好塩基性細胞または肥満細胞などの顆粒球)において発現または活性化されることが決定されることに起因して、処置のために選択され得る。上記のことにもかかわらず、代替の実施形態において、この化合物は、この化合物が阻害する1つのキナーゼの発現または活性化に基づいて、疾患または障害を処置するために使用され、このような発現または活性化は、一般的に公知であるか、または個々に決定されるかのいずれかである。

40

#### 【0614】

これらのアミノナフチリジノン化合物のうちの数個は、薬物耐性細胞株であるRamosの増殖を阻害することにおいて、活性を示す。従って、いくつかの実施形態において、これらの化合物は、ダサチニブ[またはRamosが耐性である他の薬物]に対して耐性であるか、または耐性になっているがんを有する患者を処置するために使用される。これらの実施形態の種々の局面において、アミノスリリジノン(amino thryridinone)は、Ramos増殖の阻害として測定される、10 μM未満、5 μM未満、3 μM未満、2 μM未満、1 μM未満、0.5 μM

50

未満、0.2  $\mu$ M未満、または0.1  $\mu$ M未満のEC<sub>50</sub>を有する。例えば、化合物1、2、4、13、15～17、19、21～25、27、28、30、31、34、39、42～44、46、47、53、55、56、61～63、66、67、73～75、79、83、87、88～89、92～101、104～105、109～111、115～116、118～123、129～130、134～142、および144～146の各々は、Ramos増殖の阻害として測定される、10未満のEC<sub>50</sub>を有し、そして化合物4、42、88、および89の各々は、Ramos増殖の阻害として測定される、1未満のEC<sub>50</sub>を有する。

#### 【0615】

他の実施形態は、シグナル伝達ネットワークのPLC- キナーゼアームおよびPI3キナーゼアームのうちのいずれかまたは両方を介するシグナル伝達を阻害する有効量の化合物を、その必要がある患者に投与する工程を包含する、処置方法を提供する。種々の実施形態において、その必要がある患者は、これらの経路のうちの一方、他方、または両方に配置される標的キナーゼを発現する腫瘍を有する。

10

#### 【0616】

いくつかの実施形態において、この患者は、B細胞悪性疾患を有し、例えば、この腫瘍は、骨髄腫またはB細胞由来白血病またはリンパ腫、あるいは肥満細胞悪性疾患（例えば、肥満細胞腫）であり、そしてアミノナフチリジノンは、その状態を処置するために使用される。これらの実施形態の1つの局面において、この腫瘍細胞は、BTKを発現する。これらの細胞は、基底レベルまたは上昇したレベルのBTK活性を発現し得る。いくつかの実施形態において、患者は、BTKの発現、活性の基底レベル、または活性の上昇したレベルを有することに基づいて、処置のために選択され得る。これらの実施形態の別の局面において、この腫瘍細胞は、LYNを発現する。これらの細胞は、基底レベルまたは上昇したレベルのLYN活性を発現し得る。いくつかの実施形態において、患者は、LYNの発現、活性の基底レベル、または活性の上昇したレベルを有することに基づいて、処置のために選択され得る。これらの実施形態のなお別の局面において、この腫瘍細胞は、SRCを発現する。これらの細胞は、基底レベルまたは上昇したレベルのSRC活性を発現し得る。いくつかの実施形態において、患者は、SRCの発現、活性の基底レベル、または活性の上昇したレベルを有することに基づいて、処置のために選択され得る。

20

#### 【0617】

代替の実施形態において、この腫瘍は、固形腫瘍、すなわち、癌腫または肉腫である。BTKの活性化は、膵臓がん、結腸がん、透明細胞腎細胞癌、および甲状腺腫瘍と関連付けられ得る。LYNの活性化は、膵臓がん、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、結腸がん、肉腫、およびユーインググリア芽細胞腫と関連付けられ得る。SRCの活性化は、前立腺がん、乳がん、肺がん、結腸がん、神経膠腫、黒色腫、甲状腺腫瘍、および肉腫（骨肉腫が挙げられる）と関連付けられ得る。HCKは、甲状腺腫瘍および透明細胞腎細胞癌と関連付けられている。同様に、BTKを必ずしも発現しないがBMXを発現する他の固形腫瘍は、がん（例えば、乳がん、膀胱がん、グリア芽細胞腫、前立腺がん、小細胞肺癌、および肝細胞がんが挙げられる）の処置に関連するさらなる実施形態の目的である。

30

#### 【0618】

さらなる実施形態において、その必要がある患者は、B細胞関連病理（例えば、B細胞リンパ腫、B細胞白血病、およびB細胞ベースの自己免疫障害など）を有する。

40

#### 【0619】

リンパ腫とは、リンパ系におけるB細胞またはT細胞の悪性の増殖であり、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫が挙げられる。非ホジキンリンパ腫としては、皮膚T細胞リンパ腫（例えば、セザリー症候群および菌状息肉腫）、びまん性大細胞リンパ腫、HTLV-1関連T細胞リンパ腫、結節性末梢T細胞性リンパ腫、節外性末梢T細胞性リンパ腫、中枢神経系リンパ腫、ならびにAIDS関連リンパ腫が挙げられる。

#### 【0620】

白血病としては、急性および慢性の型の、リンパ性白血病と骨髄性白血病（myelogenous leukemia）（例えば、急性リンパ性またはリンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、T細胞前リンパ球性白血病、

50

成人T細胞白血病、およびヘアリーセル白血病)が挙げられる。

【0621】

アレルギー性過敏性障害としては、アレルギー性鼻炎、皮膚炎、アナフィラキシー反応、および受身皮膚アナフィラキシーが挙げられる。炎症性障害としては、滑膜炎、炎症性腸疾患、および潰瘍性大腸炎が挙げられる。自己免疫性障害としては、全身性エリテマトーデス、抗ホスホリピド抗体症候群、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、喘息、橋本甲状腺炎、ライター症候群、シェーグレン症候群、ギャン-バレー症候群、重症筋無力症、大型血管炎、中型血管炎、結節性多発性動脈炎、尋常性天疱瘡、強皮症、グッドパスチャー症候群、糸球体腎炎、原発性胆汁性肝硬変、グレーブズ病、膜性腎症、自己免疫性肝炎、セリアックスブルー、アディソン病、多発性筋炎、皮膚筋炎、単クローン性高ガンマグロブリン血症、第VIII因子欠損、クリオグロブリン血症、末梢神経障害、IgM多発性神経障害、慢性神経障害、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少性紫斑、悪性貧血、強直性脊椎炎、脈管炎、炎症性腸疾患、およびI型糖尿病が挙げられる。自己免疫疾患には、分泌細胞(例えば、Tリンパ球、Bリンパ球、肥満細胞、または樹状細胞)が関与し得る。本発明の化合物はまた、タンパク質置換療法を受けており、その置換物に対する抗体を発生させている患者を処置するために使用され得る。

10

【0622】

投与経路

本発明の薬学的調製物は、局所投与または全身投与され得る。適切な投与経路としては、経口経路、肺経路、直腸経路、経粘膜経路、腸管経路、非経口経路(筋肉内経路、皮下経路、骨髄内経路が挙げられる)、結節内(intranodal)経路、鞘内経路、直接心室内経路、静脈内経路、腹腔内経路、鼻内経路、眼内経路、経皮経路、局所経路、および腔経路が挙げられる。上により詳細に記載したように、剤形としては、錠剤、トローチ、分散剤、懸濁剤、坐剤、液剤、カプセル剤、クリーム、パッチ、およびミニポンプなどが挙げられるが、これらに限定されない。標的化送達システム(例えば、標的的特異的抗体でコーティングされたりポソーム)もまた使用され得る。

20

【0623】

投薬量

本発明の薬学的組成物は、少なくとも1種の活性成分を治療有効量で含有する。「治療有効用量」とは、患者に投与される場合に、処置される疾患の特徴の測定可能な改善(例えば、改善された実験値、症状の低下した発症、症状の低下した重篤度、生物学的マーカー(例えば、CD25aまたはIL2)の改善されたレベル)をもたらす活性剤の量である。この改善は、治療有効用量の1回の投与後に明らかになり得る。より通常には、複数回の投与が、最適な効果を達成または維持する目的で、利用される。好ましい実施形態において、投与頻度は、1か月に2回から、1週間に1回~1日に1回または1回より多く(例えば、1日あたり1回~4回)の範囲であり得る。代替の実施形態において、投与は、時限放出処方物、または延長注入もしくは連続注入により得る。この投与頻度は、ある所定のレベルまたはそれより高い全身濃度または局所濃度を、ある期間にわたって達成するように、選択され得る。この期間は、投与間の間隔の全体もしくはかなりの部分であり得るか、または時限放出もしくは注入の期間を含み得る。いくつかの実施形態において、処置スケジュールは、化合物の濃度がある期間(例えば、数日または1週間)にわたって維持され、次いで、ある期間(例えば、2日、3日、4日、5日、または長期間の、1週間、2週間、または3週間まで)にわたって投与をやめることによって低下させられることを必要とし得る。

30

40

【0624】

治療有効量の決定は、十分に当業者の能力の範囲内である。治療有効用量は最初、インビトロ酵素アッセイ、細胞培養アッセイおよび/または動物モデルから、推定され得る。例えば、用量は、インビトロ酵素アッセイまたは細胞培養物において決定される場合のIC<sub>50</sub>(すなわち、SFK活性またはBTK活性の最大阻害の半分を達成する試験化合物の濃度)を含む循環濃度範囲を達成するように、動物モデルにおいて処方され得る。同様に、用量は、例えば、細胞培養物における細胞増殖アッセイまたは動物モデルにおける腫瘍増殖におい

50

て決定される場合の、 $EC_{50}$ を含む血中濃度を達成するように処方され得る。このような情報は、ヒトにおいて有用な用量をより正確に決定するために使用され得る。

#### 【0625】

関連する疾患についての適切な動物モデルが、当該分野において公知である。例えば、Exp Hematol. 34, 284-88, 2006(浸潤性全身性肥満細胞症および肥満細胞白血病); Leuk. Lymphoma. 47, 521-29, 2006(急性骨髄性白血病); Leuk. Lymphoma. 7, 79-86, 1992(播種性ヒトB系統急性リンパ芽球性白血病および非ホジキンリンパ腫); J. Virol. 79, 9449-57, 2006(成人T細胞白血病); Neoplasia 7, 984-91, 2005(リンパ腫); Oligonucleotides 15, 85-93, 005(リンパ腫); Transfus. Apher. Sci. 32, 197-203, 2005(皮膚T細胞リンパ腫); Nature 17, 254-56, 1991(濾胞性リンパ腫およびびまん性大細胞リンパ腫); Cell. Mol. Immunol. 2, 461-65, 2005(重症筋無力症); Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102, 11823-28, 2005(I型糖尿病); Arthritis Rheum. 50, 3250-59, 2004(全身性エリテマトーデス); Clin. Exp. Immunol. 99, 294-302, 1995(グレーヴズ病); J. Clin. Invest. 116, 905-15, 2006(多発性硬化症); Pharmacol Res. 電子公開2006年2月1日(潰瘍性大腸炎); J. Pathol. 電子公開2006年3月21日(クローン病); J. Clin. Invest. 116, 961-973, 2006(関節リウマチ); Endocrinol. 147, 754-61, 2006(喘息); Exp Mol Pathol. 77, 161-67, 2004(橋本甲状腺炎); J. Rheumatol. Suppl. 11, 114-17, 1983(ライター症候群); Rheumatol. 32, 1071-75, 2005(シェーグレン症候群); Brain Pathol. 12, 420-29, 2002(ギャン-パレー症候群); J. Clin. Invest. 110, 955-63, 2002(血管炎); Vet. Pathol. 32, 337-45, 1995(結節性多発性動脈炎); Immunol. Invest. 3, 47-61, 2006(尋常性天疱瘡); Arch. Dermatol. Res. 297, 333-44, 2006(強皮症); J. Exp. Med. 191, 899-906, 2000(グッドパスチャー症候群); J. Vet. Med. Sci. 68, 65-68, 2006(糸球体腎炎); Liver Int. 25, 595-603, 2005(原発性胆汁性肝硬変); Clin. Exp. Immunol. 99, 294-302, 1995(グレーヴズ病); J. Clin. Invest. 91, 1507-15, 1993(膜性腎症); J. Immunol. 169, 4889-96, 2002(自己免疫性肝炎); Isr. J. Med. Sci. 15, 348-55, 1979(セリアックスブルー); Surgery 128, 999-1006, 2000(アディソン病); J. Neuroimmunol. 98, 130-35, 1999(多発性筋炎); Am. J. Pathol. 120, 323-25, 1985(皮膚筋炎); Bone 20, 515-20, 1997(単クローン性高ガンマグロブリン血症); Haemophilia 11, 227-32, 2005(第VIII因子欠損); Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 233-36, 1997(クリオグロブリン血症); Pain 110, 56-63, 2004(末梢神経障害); Ann. Neurol. 49, 712-20, 2001(IgM多発性神経障害); J. Neurosci. Res. 44, 58-65, 1996(慢性神経障害); Eur. J. Immunol. 32, 1147-56, 2002(自己免疫性溶血性貧血); Haematologica 88, 679-87, 2003(自己免疫性血小板減少性紫斑); Curr. Top. Microbiol. Immunol. 293, 153-77, 2005(悪性貧血); J. Immunol. 175, 2475-83, 2005(強直性脊椎炎); Inflamm. Res. 53, 72-77, 2004(脈管炎); Vet. Pathol. 43, 2-14, 2006(炎症性腸疾患); ならびにJ. Biol. Chem. 276, -13821, 2001(抗ホスホリピド抗体症候群)を参照のこと。

10

20

30

#### 【0626】

$LD_{50}$ (集団の50%に対して致死的である用量)および $ED_{50}$ (集団の50%において治療上有効である用量)は、細胞培養物および/または実験動物における標準的な薬学的手順によって、決定され得る。細胞培養アッセイまたは動物研究から得られたデータは、最初のヒト用量を決定するために使用され得る。当該分野において公知であるように、その投薬量は、使用される剤形および投与経路に依存して変わり得る。

#### 【0627】

周知であるように、FDA指針文書である「Guidance for Industry and Reviewers Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers」(HFA-305)は、ヒト等価用量(HED)をインビボ動物研究に基づいて計算する際に使用するための等式を提供する。以下の実施例85に記載される研究に基づくと、ヒト等価容量は、1.5mg/kg~8mg/kgの範囲であり、いくつかの化合物は、HEDによって推定される用量より低い用量または高い用量で、かなりの効力を示す。従って、全身投与のためのヒト投薬量は、例えば、1.5mg/kg~3mg/kg; 2mg/kg~4mg/kg; 5mg/kg~7mg/kg; および4mg/kg~8mg/kgの範囲であり得る。投与される組成物の量は、もちろん、処置される被験体、被験体の体重、障害の重篤度、投与の方法、および処方する医師の判断に依存する。

40

50



## 【 0 6 2 8 】

## 実施形態群

445. いくつかの実施形態において、実施形態群1~441(すなわち、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、もしくは441)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、あるいはこれらの任意の組み合わせは、B細胞悪性疾患を処置するために使用されるか、またはB細胞悪性疾患を処置するための医薬の調製において使用される。

## 【 0 6 2 9 】

446. いくつかの実施形態において、化合物86、87、88、89、90、および91の化合物または薬学的に受容可能な塩、またはこれらの任意の組み合わせは、B細胞悪性疾患を処置するために使用されるか、またはB細胞悪性疾患を処置するための医薬の調製において使用される。

## 【 0 6 3 0 】

447. 実施形態群445および446のいくつかの実施形態において、B細胞悪性疾患は、骨髄腫、B細胞由来白血病もしくはリンパ腫、または肥満細胞悪性疾患である。

## 【 0 6 3 1 】

448. 実施形態群447のいくつかの実施形態において、B細胞悪性疾患は肥満細胞腫である。

## 【 0 6 3 2 】

449. 実施形態群445、446、447、もしくは448のいくつかの実施形態において、悪性疾患の細胞は、BTKを発現する。

## 【 0 6 3 3 】

450. 実施形態群445、446、447、448、もしくは449のいくつかの実施形態において、悪性疾患の細胞は、LYNを発現する。

## 【 0 6 3 4 】

10

20

30

40

50

451. 実施形態群445、446、447、448、449、もしくは450のいくつかの実施形態において、悪性疾患の細胞は、SRCを発現する。

【0635】

452. いくつかの実施形態において、実施形態群1~441(すなわち、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、もしくは441)の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、またはこれらの任意の組み合わせは、固形腫瘍を処置するために使用されるか、または固形腫瘍を処置するための医薬の調製において使用される。

10

20

30

【0636】

453. いくつかの実施形態において、化合物86、87、88、89、90、および91の化合物もしくは薬学的に受容可能な塩、またはこれらの任意の組み合わせは、固形腫瘍を処置するために使用されるか、または固形腫瘍を処置するための医薬の調製において使用される。

【0637】

454. 実施形態群452および453のいくつかの実施形態において、固形腫瘍は、癌腫または肉腫である。

40

【0638】

455. 実施形態群454のいくつかの実施形態において、固形腫瘍は、膵臓がん、結腸がん、透明細胞腎細胞癌、および甲状腺腫瘍からなる群より選択される。

【0639】

456. 実施形態群454のいくつかの実施形態において、固形腫瘍は、膵臓腫瘍、前立腺腫瘍、乳房腫瘍、卵巣腫瘍、結腸腫瘍、肉腫、およびユーインググリア芽細胞腫からなる群より選択される。

【0640】

457. 実施形態群454のいくつかの実施形態において、固形腫瘍は、前立腺腫瘍、乳房腫瘍、肺腫瘍、結腸腫瘍、神経膠腫、黒色腫、甲状腺腫瘍、肉腫、および骨肉腫からなる

50

群より選択される。

【 0 6 4 1 】

458. 実施形態群454のいくつかの実施形態において、固形腫瘍は、甲状腺腫瘍および透明細胞腎細胞癌からなる群より選択される。

【 0 6 4 2 】

459. いくつかの実施形態において、実施形態群1~441(すなわち、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、もしくは441)の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、またはこれらの任意の組み合わせは、B細胞関連病理を処置するために使用されるか、またはB細胞関連病理を処置するための医薬の調製において使用される。

10

20

30

【 0 6 4 3 】

460. いくつかの実施形態において、化合物86、87、88、89、90、および91の化合物または薬学的に受容可能な塩、またはこれらの任意の組み合わせは、B細胞関連病理を処置するために使用されるか、またはB細胞関連病理を処置するための医薬の調製において使用される。

40

【 0 6 4 4 】

461. 実施形態群459または460のいくつかの実施形態において、B細胞関連病理は、B細胞リンパ腫、B細胞白血病、またはB細胞ベースの自己免疫性障害である。

【 0 6 4 5 】

462. いくつかの実施形態において、実施形態群1~441(すなわち、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、

50

104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、  
 120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、  
 136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、  
 152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、  
 168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、  
 184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、  
 200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、  
 216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、  
 232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、  
 248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、  
 264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、  
 280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、  
 296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、  
 312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、  
 328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、  
 344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、  
 360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、  
 376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、  
 392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、  
 408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、  
 424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、  
 440、もしくは441)の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、またはこれらの任意の  
 組み合わせは、リンパ腫を処置するために使用されるか、またはリンパ腫を処置するた  
 めの医薬の調製において使用される。

10

20

## 【0646】

463. いくつかの実施形態において、化合物86、87、88、89、90、および91の化合物も  
 しくは薬学的に受容可能な塩、またはこれらの任意の組み合わせは、リンパ腫を処置する  
 ために使用されるか、またはリンパ腫を処置するための医薬の調製において使用される。

## 【0647】

464. 実施形態群463のいくつかの実施形態において、リンパ腫は、ホジキンリンパ腫  
 および非ホジキンリンパ腫からなる群より選択される。非ホジキンリンパ腫としては、皮  
 膚T細胞リンパ腫(例えば、セザリー症候群および菌状息肉腫)、びまん性大細胞リンパ腫  
 、HTLV-1関連T細胞リンパ腫、結節性末梢T細胞性リンパ腫、節外性末梢T細胞性リンパ腫  
 、中枢神経系リンパ腫、ならびにAIDS関連リンパ腫が挙げられる。

30

## 【0648】

465. いくつかの実施形態において、実施形態群1~441(すなわち、実施形態群1、2、3  
 、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、  
 25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、  
 45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、  
 65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、  
 85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、  
 104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、  
 120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、  
 136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、  
 152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、  
 168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、  
 184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、  
 200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、  
 216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、  
 232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、

40

50

248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、もしくは441)の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、またはこれらの任意の組み合わせは、白血病を処置するために使用されるか、または白血病を処置するための医薬の調製において使用される。

10

## 【0649】

466. いくつかの実施形態において、化合物86、87、88、89、90、および91の化合物もしくは薬学的に受容可能な塩、またはこれらの任意の組み合わせは、白血病を処置するために使用されるか、または白血病を処置するための医薬の調製において使用される。

## 【0650】

20

467. 実施形態群465または466のいくつかの実施形態において、白血病は、急性リンパ性白血病またはリンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、T細胞前リンパ球性白血病、成人T細胞白血病、およびヘアリーセル白血病からなる群より選択される。

## 【0651】

468. いくつかの実施形態において、実施形態群1~441(すなわち、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、

30

40

50

408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、もしくは441)の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、またはこれらの任意の組み合わせは、自己免疫性障害を処置するために使用されるか、または自己免疫性障害を処置するための医薬の調製において使用される。

【0652】

469. いくつかの実施形態において、化合物86、87、88、89、90、および91の化合物もしくは薬学的に受容可能な塩、またはこれらの任意の組み合わせは、自己免疫性障害を処置するために使用されるか、または自己免疫性障害を処置するための医薬の調製において使用される。

10

【0653】

470. 実施形態群468または469のいくつかの実施形態において、自己免疫性障害は、全身性エリテマトーデス、抗ホスホリピド抗体症候群、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、喘息、橋本甲状腺炎、ライター症候群、シェーグレン症候群、ギャン-バレー症候群、重症筋無力症、大型血管炎、中型血管炎、結節性多発性動脈炎、尋常性天疱瘡、強皮症、グッドパスチャー症候群、糸球体腎炎、原発性胆汁性肝硬変、グレーブズ病、膜性腎症、自己免疫性肝炎、セリアックスブルー、アディソン病、多発性筋炎、皮膚筋炎、単クローン性高ガンマグロブリン血症、第VIII因子欠損、クリオグロブリン血症、末梢神経障害、IgM多発性神経障害、慢性神経障害、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少性紫斑、悪性貧血、強直性脊椎炎、脈管炎、炎症性腸疾患、およびI型糖尿病からなる群より選択される。

20

【0654】

471. 実施形態群468または469のいくつかの実施形態において、自己免疫性障害には、分泌細胞（例えば、Tリンパ球、Bリンパ球、肥満細胞、または樹状細胞）が関与する。

【0655】

472. 実施形態群468または469のいくつかの実施形態において、自己免疫性障害は、タンパク質置換療法に応答して発症する抗体応答である。

【0656】

いくつかの実施形態において、実施形態群1~441(すなわち、実施形態群1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、3

30

40

50

61、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、もしくは441)の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、またはこれらの任意の組み合わせは、アレルギー性疾患、免疫性疾患、または炎症性疾患(例えば、全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)、滑膜炎、ならびに免疫過敏性応答(例えば、アレルギー性鼻炎、皮膚炎、アナフィラキシー反応、および受身皮膚アナフィラキシー))を処置するために使用される。

10

**【0657】**

本開示において引用される全ての特許、特許出願、および参考文献は、明示的に、本明細書中に参考として援用される。本開示のより完全な理解は、以下の具体的な実施例を参照することによって得られ得る。これらの実施例は、説明の目的のみで提供されるのであり、本発明の範囲を限定することは意図されない。

**【実施例】****【0658】****実施例1. 一般方法**

市販されている全ての試薬は、他に記載されない限り、受け取ったそのままで使用した。無水溶媒を、3A MSカラムで前処理した。溶媒混合物を、体積対体積の比で与える。化学シフト( )を、残留溶媒信号に対するパーツパーミリオン(ppm)で報告する。結合定数(J値)を、Hzで表す。

20

**【0659】**

化合物1~91に関して:クロマトグラフィーでの精製を、100~200メッシュのシリカゲルを使用して、フラッシュクロマトグラフィーカラムにより行った。NMRスペクトルを、Bruker Avance分光計で、<sup>1</sup>H NMRについては400MHzで、そして<sup>13</sup>C NMRについては100MHzで記録した。LCMSを、四重極質量分析計で、Shimadzu LCMS 2010(カラム:sepax ODS 50 × 2.0mm, 5μm)またはAgilent 1200 HPLC、1956 MSD(カラム:Shim-pack XR-ODS 30 × 3.0mm, 2.2μm)で、ES(+)電離モードで作動させて測定した。

**【0660】**

化合物92~152に関して:クロマトグラフィーでの精製を、100~200メッシュの40 のシリカゲルを使用して、フラッシュクロマトグラフィーカラムにより行った。反応を、蛍光指示薬を含む60F<sub>254</sub>シリカゲルでコーティングしたDC珪藻土60 F<sub>254</sub>プレート上でのTLCにより監視した。スポットの可視化を、UV光を使用して達成した。マイクロ波により補助される反応を、Biotage Initiatorで行った。水素化反応を、標準的なParr水素化装置で行った。NMRスペクトルを、<sup>1</sup>H NMRについて400MHzで作動し、IDPFGプローブを使用する、Mercury Plusコンソールで記録した。

30

**【0661】**

HPLCを、Waters Acquity UPLCまたはWaters Alliance 2695 HPLC(両方が、PDA検出器を備える)で実施した。使用したカラムは、Acquity BEH C18, 100 × 2.1mm, 1.7 μm(移動相について、様々な比の水中0.025%のTFAおよびアセトニトリル中0.025%のTFAからなった)またはX-bridge C18, 100 × 4.6mm, 5 μm(移動相について、様々な比の0.01Mの重炭酸アンモニウムおよびアセトニトリルからなった)であった。

40

**【0662】**

分取HPLCでの精製を、DAD検出器を備えるAgilent 1200シリーズのSemi PrepまたはPDA検出器を備えるWaters Prepまたは二重波長検出器を備えるGilson Prep HPLCで行った。使用したカラムは、250 × 30mmおよび150 × 20mmの寸法ならびに5 μmおよび10 μmの粒子サイズを有する、C18固定相であった。使用した移動相は、様々な比の、アセトニトリル中0.1%のギ酸、またはアセトニトリル中0.01Mの重炭酸アンモニウム、またはアセトニトリル中0.01Mの酢酸アンモニウムであった。

50

## 【0663】

キラル分取HPLCでの精製を、二重波長検出器を備えるGilson Prep HPLCで行った。使用したカラムは、Chiralpak-AD-H(250×30mm)、Chiralpak-IC(250×30mm)またはChiralcel OJ-H(250×30mm)であった。使用した移動相は、溶解度および分離に基づいて様々な添加剤(例えば、TFAまたはDEA)を含むヘキサンとエタノールとの組み合わせであった。

## 【0664】

LCMSを、ES(+)またはES(-)電離モードで作動する、PDA検出器を備えるWaters Quattro Micro Triple Quad、またはAgilent 1200シリーズのイオントラップ質量分析計で行った。使用したカラムは、Acquity BEH C18 50×2.1mm, 1.7 μm(移動相について、様々な比の水中0.025%のTFAおよびアセトニトリル中0.025%のTFAからなった)またはX-bridge C18, 150×4.6mm, 3.5 μm(移動相について、様々な比の0.01Mの重炭酸アンモニウムおよびアセトニトリルからなった)であった。

10

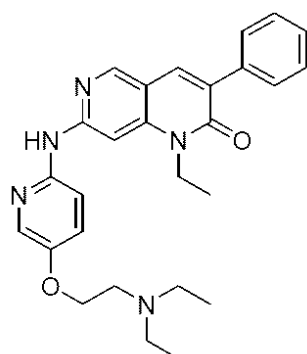
## 【0665】

実施例2

化合物1の合成

## 【0666】

## 【化17】



化合物1

20

## 【0667】

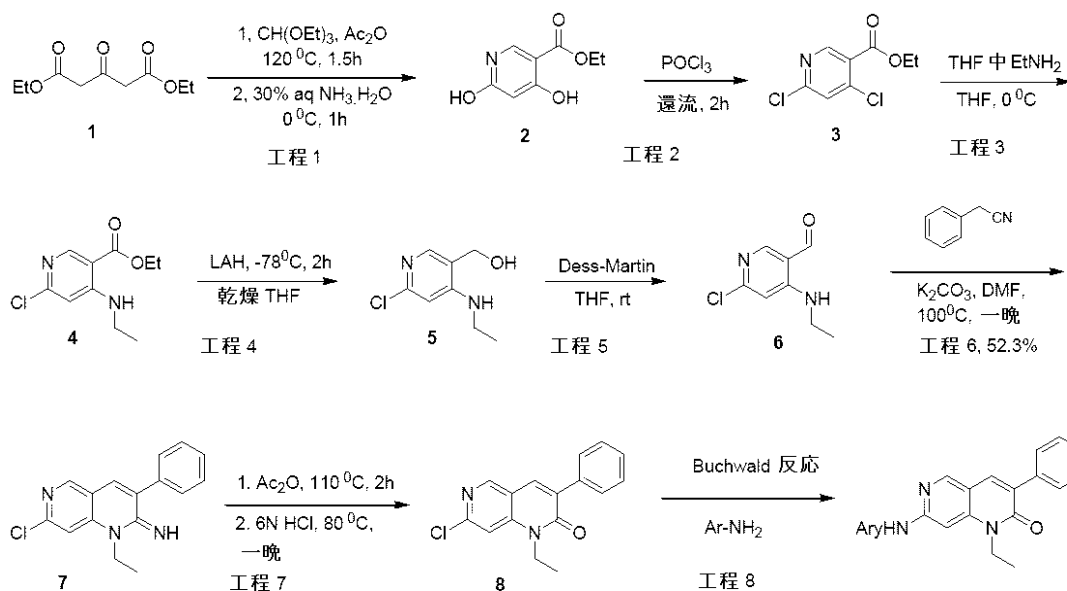
化合物1、7-[5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミノ]-1-エチル-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンを、スキーム1に一般手順として示されるように合成した:

30

## 【0668】



## 【化 1 8】



スキーム 1

## 【 0 6 6 9】

スキーム1の化合物1(50.0g, 247.5mmol)、オルトギ酸トリエチル(40.3g, 272.3mmol)および無水酢酸(50.5g, 495.0mmol)の混合物を激しく攪拌しながら120 で1.5時間加熱した。その暗黄色溶液を氷浴中で冷却し、そしてアンモニア(20mL, 30%水溶液)と混合した。得られた混合物を0 で1時間攪拌した。黄色固体がこの混合物中で形成された。この混合物を2NのHClでpH=5酸性にした後に、白色固体が形成された。この混合物を濾過し、水で洗浄し、そして風乾して、スキーム1の化合物2(10.0g, 収率:22.0%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD): 8.16 (s, 1H, ArH), 5.79 (s, 1H, ArH), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。 20

## 【 0 6 7 0】

スキーム1の化合物2(8.01g, 43.7mmol)およびPOCl<sub>3</sub>(70mL, 751.1mmol)の混合物を110 で2時間攪拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。冷却後、ほとんどのPOCl<sub>3</sub>を減圧下で除去した。その残渣を氷水と混合し、そして炭酸ナトリウム溶液で中和した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そして無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、スキーム1の化合物3(8.7g)を褐色固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で即座に使用した。 30

## 【 0 6 7 1】

スキーム1の化合物3(7.5g, 31.1mmol)のTHF(40mL)中の溶液に、THF中のEtNH<sub>2</sub>(64mL, 170.4mmol)を0 で添加した。この混合物を0 で30分間攪拌し、そして2時間攪拌した後に、室温まで温めた。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。溶媒を除去した後に、スキーム1の化合物4(7.58g)を黄色固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で即座に使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.64 (s, 1H, ArH), 8.05 (brs, 1H, NH), 6.51 (s, 1H, ArH), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.25-3.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。 40

## 【 0 6 7 2】

スキーム1の化合物4(6.6g, 28.8mmol)をTHF(50mL)に溶解させ、そして-78 まで冷却した。この溶液に、THF(60mL)中のLiAlH<sub>4</sub>(2.3g, 60.4mmol)を滴下により添加した。得られた混合物を-78 で3時間攪拌し、次いで室温まで温めた。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。少量のMeOH/酢酸エチル(1/1)混合物をこの反応混合物にゆっくりと添加して、過剰なLiAlH<sub>4</sub>をクエンチした。この反応混合物を濾過し、そしてその固体を酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、粗製生成物を得、これをシリカゲルクロマ 50

トグラフィー (PE/EA=10/1から5/1) により精製して、スキーム1の化合物5(4.5g, 収率:83.7%)を淡黄色固体として得た。

【0673】

スキーム1の化合物5(4.3g, 23.0mmol)をTHF(80mL)に溶解させた。この混合物に、Dess-Martinペルヨージナン(14.6g, 34.5mmol)を0 で添加した。得られた混合物を室温で5時間攪拌した。TLCは、この反応が完全であったことを示した。この反応混合物をaq. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=10/1) により精製して、スキーム1の化合物6(3.7g, 収率:87.0%)を淡黄色固体として得た。

【0674】

スキーム1の化合物6(3.7g, 20.0mmol)、フェニル-アセトニトリル(2.3g, 20.0mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.3g, 60.0mmol)を無水DMF(100mL)中で混合した。この混合物を100 で一晩攪拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。この混合物をH<sub>2</sub>Oでクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層を半飽和ブラインで洗浄し、そして無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。次いで、これを濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=10/1) により精製して、スキーム1の化合物7(3.0g, 収率:52.8%)を褐色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.25 (s, 1H, CH), 7.50-7.40 (m, 6H, ArH), 7.09 (s, 1H, ArH), 7.00 (s, 1H, NH), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【0675】

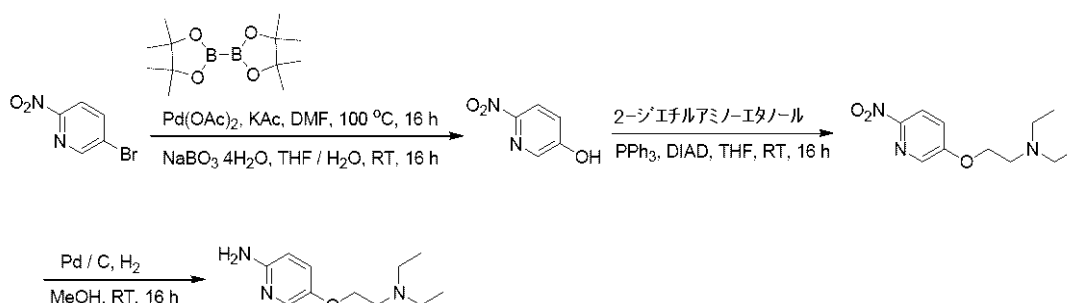
スキーム1の化合物7(2.7g, 9.5mmol)を無水酢酸(30mL)に溶解させ、そして120 で2時間加熱した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。溶媒を減圧下で除去し、そして残った残渣を6NのHCl(30mL)と混合した。この混合物を80 で1時間攪拌し;次いで、これを0 まで冷却した。この混合物に、1NのNaOHを、固体が析出するまで滴下により添加した。その固体を濾過し、そして水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、スキーム1の化合物8(2.0g, 収率:74.0%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.61 (s, 1H, CH), 7.81 (s, 1H, ArH), 7.69-7.67 (m, 2H, ArH) 7.47-7.40 (m, 2H, ArH), 7.27-7.24 (m, 1H, ArH), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.42-1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【0676】

化合物1についてのアリアルアミンを、スキーム2に示されるように合成した。

【0677】

【化19】



スキーム2

【0678】

5-プロモ-2-ニトロ-ピリジン(10.0g, 49mmol)、ボロン酸エステル(13.7g, 54mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(121mg, 0.54mmol)およびKOAc(14.4g, 147mmol)のDMF(180mL)中の懸濁物を100 で16時間加熱した。溶媒を減圧下で除去した後に、残った残渣をEtOAc(600mL)と混合した。このEtOAc溶液を水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。これを濃縮して残渣にし、これをNaBO<sub>3</sub>·4H<sub>2</sub>O(19.0g, 125mmol)、THF(180mL)およびH<sub>2</sub>O(180mL)と混合した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。その水相をその有機相と分離し、そ

してEtOAc(100mL×2)で洗浄した。次いで、合わせた有機溶液を濃縮して、6-ニトロ-ピリジン-3-オール(1.5g,21.8%)を黄色固体として得た。

【0679】

6-ニトロ-ピリジン-3-オール(1.5g,10.7mmol)、PPh<sub>3</sub>(4.24g,16.1mmol)および2-ジエチルアミノ-エタノール(1.25g,10.7mmol)のTHF(100mL)中の溶液に、DIAD(3.25g,16.1mmol)を滴下により、で0.5時間かけて添加した。この混合物を室温で16時間攪拌した。その溶媒を除去して残渣を得、次いで、これをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー手順により精製して、ジエチル-[2-(6-ニトロ-ピリジン-3-イルオキシ)-エチル]-アミン(0.45g,17.6%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.45-7.42 (dd, J = 8.8 Hz, 2.8Hz, 1H, ArH), 4.23 (t, J = 5.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.95 (t, J = 5.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.69 (q, J = 6.8 Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.09 (t, J = 6.8 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。 10

【0680】

ジエチル-[2-(6-ニトロ-ピリジン-3-イルオキシ)-エチル]-アミン(450mg,1.88mmol)およびPd/CのMeOH(50mL)中の懸濁物を、H<sub>2</sub>下室温で16時間水素化した。この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を濃縮して、5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミンamine 02(300mg,76.3%)を粗製赤色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 7.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H, ArH), 7.12-7.09 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4Hz, 1H, ArH), 6.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 5.44 (br, 2H, NH), 3.91 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.54 (q, J = 7.2 Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。 20

【0681】

スキーム1におけるスキーム1の化合物8(200.0mg,0.7mmol)およびスキーム2における5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(167.4mg,0.8mmol)を無水ジオキサンの(10mL)に溶解させた。この混合物に、t-BuONa(201.8mg,2.1mmol)、X-PHOS(66.7mg,0.14mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(64.1mg,0.07mmol)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下80 で一晩攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そして無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=200/1から80/1)により精製して、化合物1(35.3mg,収率:11.0%)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.49 (s, 1H, CH), 8.06 (s, 1H, ArH), 7.94 (s, 1H, ArH), 7.75-7.71 (m, 3H, ArH), 7.48-7.38 (m, 2H, ArH) 7.36-7.28 (m, 1H, ArH), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.76 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.07 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。 30

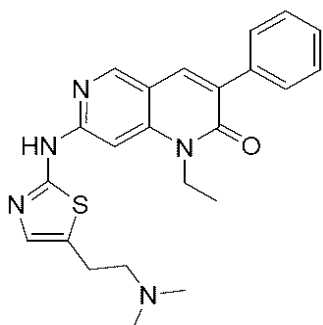
【0682】

実施例3

化合物2の合成

【0683】

## 【化20】



化合物2

10

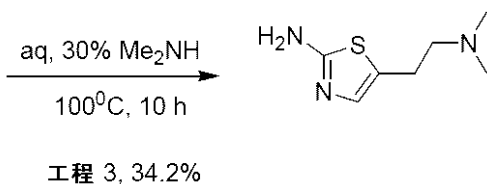
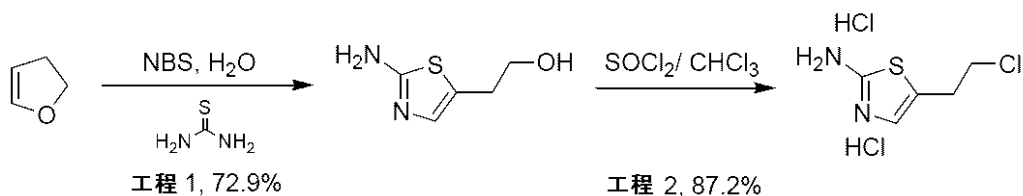
## 【0684】

化合物2、7-[5-(2-ジメチルアミノ-エチル)-チアゾール-2-イルアミノ]-1-エチル-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンを、化合物1と類似の様式で、5-(2-ジメチルアミノ-エチル)-チアゾール-2-イルアミン(これを、スキーム3に示されるように合成した)をカップリング試薬として使用して合成した。

## 【0685】

## 【化21】

20



30

## スキーム3

## 【0686】

NBS(126.2g, 0.713mol)のH<sub>2</sub>O(400ml)中の氷冷懸濁物に、2,3-ジヒドロフラン(50g, 0.713mol)を滴下により添加した。得られた溶液を0 で1時間攪拌した。チオ尿素(54g, 0.713mol)を添加し、そしてこの溶液を100 で16時間加熱した。室温まで冷却した後に、その水相を濃NH<sub>4</sub>ClでpH=10~11まで塩基性にし、EtOAc(200mL×6)で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、2-(2-アミノ-チアゾール-5-イル)-エタノール(60g, 収率60%)を油状物として得た。

40

## 【0687】

2-(2-アミノ-チアゾール-5-イル)-エタノール(10g, 0.064mol)のCHCl<sub>3</sub>(60mL)中の溶液に、SOCl<sub>2</sub>(50mL)を滴下により0 で0.5時間かけて添加し、そして60 で3時間加熱し、次いで、その溶媒を減圧中で除去して、粗製生成物である5-(2-クロロ-エチル)-チアゾール-2-イルアミン(12g, 収率:89.5%)を油状物として得た。

## 【0688】

5-(2-クロロ-エチル)-チアゾール-2-イルアミン(6g, 36.2mmol)のaq.30% Me<sub>2</sub>NH(50mL)中の混合物を100 で10時間加熱した。次いで、この反応混合物をEtOAc(200mL×4)で抽出

50

した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、そして濃縮して、5-(2-ジメチルアミノ-エチル)-チアゾール-2-イルアミン(2.6g, 収率:41%)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 6.74(s, 1H, ArH), 2.79 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.55 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.21 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ )。

【0689】

スキーム1の化合物8(200.0mg, 0.7mmol)および5-(2-ジメチルアミノ-エチル)-チアゾール-2-イルアミン(136.9mg, 0.8mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (222.6mg, 2.1mmol)、Xantphos(161.8mg, 0.28mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (128.1mg, 0.14mmol)を窒素雰囲気下で添加した。その反応容器を密封し、そしてマイクロ波中130℃で3時間加熱した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。この混合物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そして無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=200/1から100/1)により精製して、化合物2(36.7mg, 収率:12.5%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.83 (brs, 1H, NH), 8.61(s, 1H, CH), 7.78 (s, 1H, ArH), 7.72-7.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, ArH), 7.48-7.31 (m, 3H, ArH), 7.20 (s, 1H, ArH) 6.94 (s, 1H, CH), 4.36 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.98 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.65 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.35 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 1.44 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ )。

10

【0690】

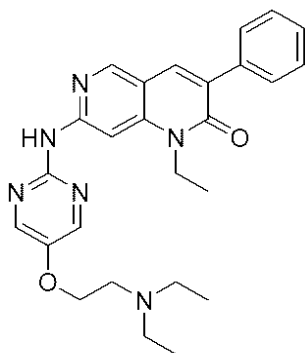
実施例4

化合物3の合成

20

【0691】

【化22】



化合物3

30

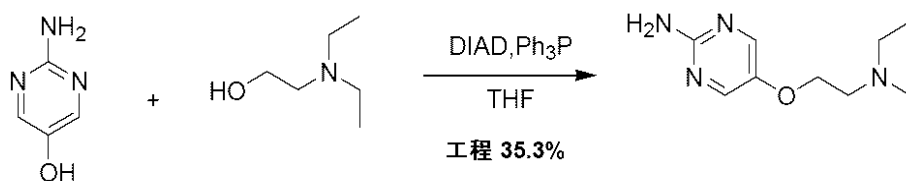
【0692】

化合物3、7-[5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリミジン-2-イルアミノ]-1-エチル-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンを、化合物1と類似の様式で、5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリミジン-2-イルアミン(これを、スキーム4に示されるように合成した)をカップリング試薬として使用して合成した。

【0693】

40

【化23】



スキーム4

【0694】

50

2-アミノ-ピリジン-5-オール(200mg,1.8mmol)、2-ジエチルアミノ-エタノール(316mg,2.69mmol)および $\text{PPh}_3$ (708mg,2.7mmol)のTHF(3ml)中の懸濁物に、DIAD(546mg,2.7mmol)を窒素雰囲気下0 で滴下により添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCは、この反応が完了したことを示した。その溶媒を減圧中でエバポレートし、そしてその残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20:1)により精製して、5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(200mg,収率35.3%)を淡青色固体として得た。

【0695】

スキーム1の化合物8(200.0mg,0.7mmol)および5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(168.2mg,0.8mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この溶液に、 $t\text{-BuONa}$ (201.8mg,2.1mmol)、X-PHOS(66.7mg,0.14mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (64.1mg,0.07mmol)を窒素雰囲気下で添加した。この混合物を窒素雰囲気下80 で一晩攪拌し、TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。この混合物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そして無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=200/1から100/1)により精製して、化合物3(22.6mg,収率:7.0%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (TH03607-043-1B, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.46 (s, 1H, CH), 8.43 (s, 1H, ArH), 8.24 (s, 2H, ArH), 8.07 (s, 1H, NH), 7.69 (s, 1H, ArH), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H, ArH), 7.38-7.29 (m, 3H, ArH), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.07 (t, J = 7.2 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.59 (q, J = 7.2 Hz, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 6H,  $2\text{CH}_3$ )。

10

20

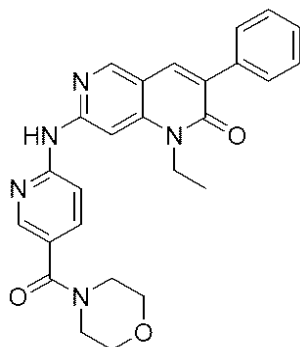
【0696】

実施例5

化合物4の合成

【0697】

【化24】



化合物4

30

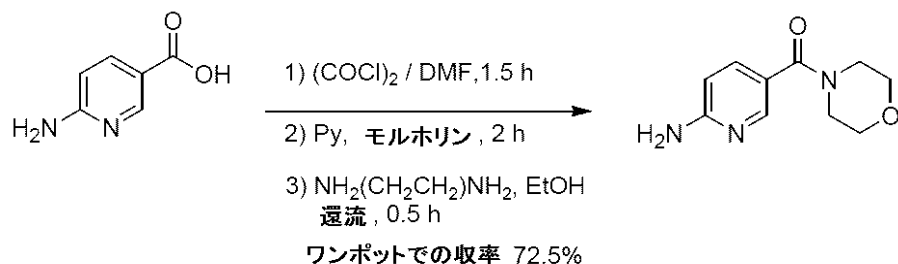
【0698】

化合物4、1-エチル-7-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンを、化合物1と類似の様式で、(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン(これを、スキーム5においてのように合成した)をカップリング試薬として使用して合成した。

40

【0699】

## 【化25】



## スキーム5

10

## 【0700】

$(\text{COCl})_2$  (7.63g, 60.1mmol) を、DMF (4.54g, 62.1mmol) のDCM (60mL) 中の溶液に、フラスコ内で5 未満で滴下により添加した。この反応混合物を0~5 で1時間撹拌した。6-アミノ-ニコチン酸 (4.14g, 29.9mmol) をこのフラスコに一度に添加した。この反応混合物を室温で1.5時間撹拌した。次いで、ピリジン (7.35g, 36mmol) を0 で滴下により添加し、そして0.5時間撹拌した。モルホリン (2.61g, 30mmol) を上記反応混合物に0 で滴下により添加し、次いで、室温で2時間撹拌した。この反応混合物を濃縮した。その残渣をEtOH (75mL) に溶解させ、 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$  (8.1g, 134.7mmol) を添加した。この反応混合物を0.5時間還流した。この反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=2/1) により精製して、(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン (4.5g, 収率:72.5%) を白色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.01 (s, 1H, ArH), 7.43 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 6.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 6.37 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3.59-3.57 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.50-3.47 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ )。 20

## 【0701】

スキーム1の化合物8 (200.0mg, 0.706mmol) および(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン (176.0mg, 1.2mmol) を無水ジオキサン (8mL) に溶解させた。この溶液に、 $t\text{-BuONa}$  (202.4mg, 2.1mmol)、X-PHOS (66.4mg, 0.139mmol)、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (40.0mg, 0.069mmol) を窒素雰囲気下で添加した。この混合物を窒素雰囲気下80 で一晩撹拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。この反応混合物を濃縮し、その残渣をprep-HPLCにより精製して、化合物4 (120mg, 収率:37.2%) を黄色固体として得た。 30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.52 (s, 1H, ArH), 8.45 (s, 1H, NH), 8.09 (s, 1H, ArH) 7.76-7.69 (m, 5H, ArH), 7.46-7.37 (m, 3H, ArH), 7.27-7.25 (m, 1H, ArH), 4.39 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.90-3.51 (m, 8H,  $4\text{CH}_2$ ), 1.44 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ )。 30

## 【0702】

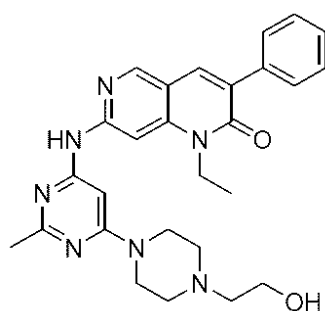
実施例6

化合物5の合成

## 【0703】

## 【化26】

40



化合物5

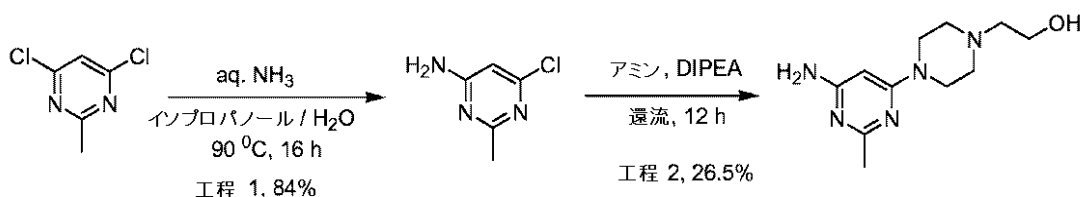
## 【0704】

50

化合物5、1-エチル-7-{6-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-2-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ}-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンを、化合物1と類似の様式で、2-[4-(6-アミノ-2-メチル-ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エタノール（これを、スキーム6においてのように調製した）をカップリング試薬として使用して合成した。

【0705】

【化27】



10

### スキーム 6

【0706】

4,6-ジクロロ-2-メチル-ピリミジン(5.0g, 30.6mmol)を、イソプロパノール/NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O(40 mL/10mL)の混合物に添加した。この反応混合物を90 で18時間加熱した。室温まで冷却した後に、その沈殿物を濾過により集め、H<sub>2</sub>O(10mL×3)で洗浄し、そして乾燥させた。6-クロロ-2-メチル-ピリミジン-4-イルアミン(1.5g, 収率:33.9%)を白色固体として得た。

20

【0707】

6-クロロ-2-メチル-ピリミジン-4-イルアミン(500mg, 3.49mmol)、2-ピペラジニル-エタノール(500mg, 3.84mmol)およびDIPEA(541mg, 4.19mmol)をジオキサン(5mL)に添加した。この反応混合物を12時間還流した。TLCは、この反応が完了したことを示した。この反応混合物を濃縮した。その残渣をMeCNで洗浄し、MeOHから再結晶して、2-[4-(6-アミノ-2-メチル-ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エタノール(220mg, 収率:26.5%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD): 5.61 (s, 1H, ArH), 3.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.64-3.61 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.67-2.62 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>)。

30

【0708】

スキーム1の化合物8(180.0mg, 0.636mmol)および2-[4-(6-アミノ-2-メチル-ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エタノール(180.0mg, 0.763mmol)をフラスコ内で無水ジオキサン(8mL)に溶解させた。このフラスコに、t-BuONa(183.0mg, 1.908mmol)、X-PHOS(60.6mg, 0.127mmol)、Pd(dba)<sub>2</sub>(36.6mg, 0.0636mmol)を窒素雰囲気下で添加した。この混合物を窒素雰囲気下80 で一晩撹拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。この反応混合物を濃縮し、その残渣をprep-HPLCにより精製して、化合物5(90.0mg, 収率:29.0%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>+ MeOD + D<sub>2</sub>O): 8.43 (s, 1H, CH), 7.97 (s, 1H, ArH), 7.61-7.25 (m, 5H, ArH), 6.44 (s, 1H, ArH), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.65-3.59 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 2.56-2.53 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。

40

【0709】

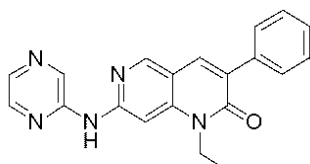
実施例7

化合物6の合成

【0710】



## 【化28】



化合物6

## 【0711】

化合物6、1-エチル-3-フェニル-7-(ピラジン-2-イルアミノ)-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン。この化合物を、化合物1と類似の様式で、ピラジン-2-イルアミンをカップリング試薬として使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.60(s, 1H, ArH), 8.54(s, 1H, ArH), 8.26 (s, 1H, ArH), 8.16 (d, J= 14.4 Hz, 2H, ArH), 7.87 (s, 1H, NH), 7.77 (s, 1H, ArH), 7.70 (dd, J<sup>1</sup>= 1.2 Hz, J<sup>2</sup>= 4.8 Hz, 2H, ArH), 7.46-7.40 (dd, J<sup>1</sup>= 6.8 Hz, J<sup>2</sup> = 18.4 Hz, 2H, ArH), 7.38 (d, J= 6.0 Hz, 1H, ArH), 4.40 (q, J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。

10

## 【0712】

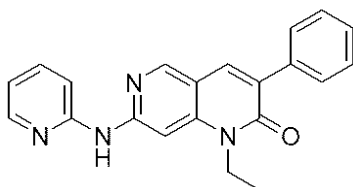
実施例8

化合物7の合成

20

## 【0713】

## 【化29】



化合物7

## 【0714】

化合物7、1-エチル-3-フェニル-7-(ピリジン-2-イルアミノ)-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン。この化合物を、化合物1と類似の様式で、2-アミノピリジンを用いて合成した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.49(s, 1H, ArH), 8.34(d, J= 4.4 Hz, 1H, ArH), 8.18 (s, 1H, ArH), 7.74 (s, 1H, ArH), 7.70 (d, J= 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.63 (t, J= 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.56 (br, 1H, NH), 7.43 (t, J= 7.2 Hz, 2H, ArH), 7.38 (t, J= 6.8 Hz, 1H, ArH), 7.14 (d, J= 8.4 Hz, 1H, ArH), 6.91 (t, J= 6.0 Hz, 1H, ArH), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。

30

## 【0715】

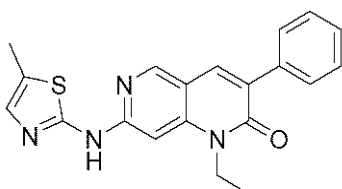
実施例9

化合物8の合成

40

## 【0716】

## 【化30】



化合物8

50

## 【 0 7 1 7 】

化合物8、1-エチル-7-(5-メチル-チアゾール-2-イルアミノ)-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン。この化合物を、化合物1と類似の様式で、5-メチル-チアゾール-2-イルアミンをカップリング試薬として使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz):

8.71 (s, 1H, ArH), 8.08 (s, 1H, NH), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 2H, 2 ArH), 7.45-7.37 (m, 3H, 3ArH), 7.06 (d, J = 5.2 Hz, 2H, 2ArH), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.36 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=363.2。

## 【 0 7 1 8 】

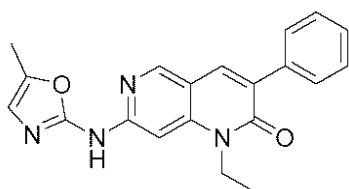
実施例10

化合物9の合成

10

## 【 0 7 1 9 】

## 【 化 3 1 】



化合物 9

20

## 【 0 7 2 0 】

化合物9、1-エチル-7-(5-メチル-オキサゾール-2-イルアミノ)-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン。この化合物を、化合物1と類似の様式で、5-メチル-オキサゾール-2-イルアミンをカップリング試薬として使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz):

8.50 (s, 1H, ArH), 8.21 (br, 1H, NH), 7.75-7.68 (m, 3H, 3ArH), 7.45-7.37 (m, 3H, 3ArH), 6.62 (s, 1H, ArH), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。

## 【 0 7 2 1 】

実施例11

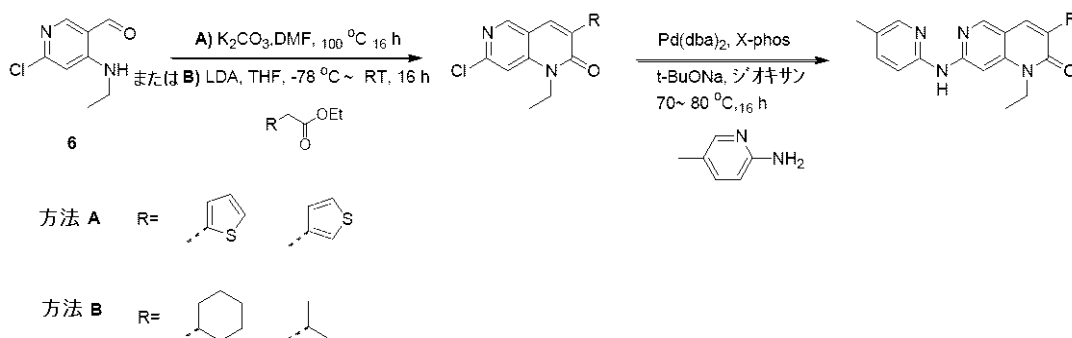
化合物10~13の合成

30

化合物10~13を、スキーム7に示されるように合成した。これは、スキーム1に示されるような中間体化合物6で開始した。以下に記載されるように、最初の工程を実施するために、2つの一般方法AおよびBが存在する。方法Aを、化合物10および11について使用した。方法Bを、化合物12および13について使用した。最後の工程は、化合物1について記載された手順と同じ手順を使用する。

## 【 0 7 2 2 】

## 【 化 3 2 】



40

スキーム 7

## 【 0 7 2 3 】

50

方法A スキーム1の化合物6(1eq)を無水DMFに溶解させ、そしてチオフェン-2-イル-酢酸エチルエステル(1.1eq)および $K_2CO_3$ (3.0eq)を添加した。この混合物を100 で一晩撹拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。この反応混合物を $H_2O$ で希釈し、そしてEtOAcで抽出した。その有機層をラインで洗浄し、そして無水 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、中間体である7-クロロ-1-エチル-3-チオフェン-2-イル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンを黄色固体として得た。

## 【0724】

方法B スキーム1の化合物6(2.2eq)を無水THFに溶解させ、-78 まで冷却した。LDA(2.2eq)を滴下により添加した。次いで、この混合物を-78 で1時間撹拌した。シクロヘキシル-酢酸エチルエステル(1.0eq)のTHF中の溶液を-78 で滴下により添加した。得られた反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そして16時間撹拌した。この反応を飽和 $NH_4Cl$ でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機層をラインで洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、7-クロロ-3-シクロヘキシル-1-エチル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンを黄色固体として得た。

10

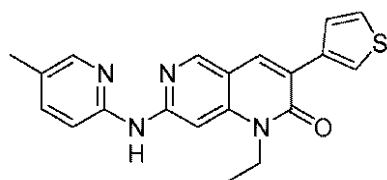
## 【0725】

最終生成物である化合物10~13を、化合物1について記載されたものと同じカップリング手順を使用して合成した。

## 【0726】

20

## 【化33】



化合物 10

## 【0727】

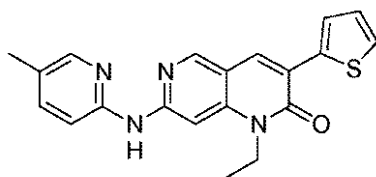
30

化合物10、1-エチル-7-(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-3-チオフェン-3-イル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 8.49 (s, 1H, ArH), 8.18-8.16 (m, 2H, ArH), 8.11 (s, 1H, ArH), 7.89 (s, 1H, ArH), 7.55-7.54 (dd,  $J^1 = 1.2$  Hz,  $J^2 = 5.2$  Hz, 1H, ArH), 7.47-7.45 (m, 2H, ArH and NH), 7.37-7.35 (dd,  $J^1 = 3.2$  Hz,  $J^2 = 5.2$  Hz, 1H, ArH), 7.07-7.06 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, ArH), 4.42-4.36 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 2.30 (s, 3H,  $ArCH_3$ ), 1.45-1.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $CH_3$ ). MS[ESI,  $MH^+$ ]: =363.1。

## 【0728】

## 【化34】

40



化合物 11

## 【0729】

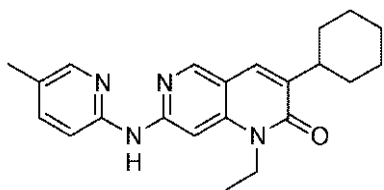
化合物11、1-エチル-7-(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-3-チオフェン-2-イル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 8.52 (s, 1H, ArH)

50

, 8.15 (s, 2H, ArH), 8.04 (s, 1H, ArH), 7.71-7.70 (dd,  $J^1 = 1.2$  Hz,  $J^2 = 4.0$  Hz, 1H, ArH), 7.48-7.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, ArH), 7.42-7.40 (dd,  $J^1 = 0.8$  Hz,  $J^2 = 5.2$  Hz, 1H, ArH), 7.13-7.11 (dd,  $J^1 = 4.0$  Hz,  $J^2 = 1.2$  Hz, 1H, ArH), 7.07 (brs, 1H, NH), 4.45-4.39 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.30 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.46-1.43 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); MS[ESI,  $\text{MH}^+$ ]:=363.1。

【 0 7 3 0 】

【 化 3 5 】



化合物 12

10

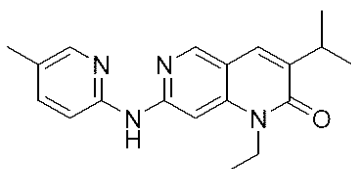
【 0 7 3 1 】

化合物12、3-シクロヘキシル-1-エチル-7-(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.38 (s, 1H, ArH), 8.15 (s, 1H, ArH), 7.99 (s, 1H, ArH), 7.44 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H, ArH), 7.42 (s, 1H, NH), 7.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 4.33-4.28 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.94-2.88 (m, 1H, CH), 2.28 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.94 (q,  $J = 12$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.85-1.75 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.52-1.48 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.32-1.26 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), MS[ESI,  $\text{MH}^+$ ]:=363.3。

20

【 0 7 3 2 】

【 化 3 6 】



化合物 13

30

【 0 7 3 3 】

化合物13、1-エチル-3-イソプロピル-7-(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.39 (s, 1H, ArH), 8.14 (dd,  $J^1 = 0.8$  Hz,  $J^2 = 1.6$  Hz, 1H, ArH), 7.44-7.38 (m, 3H, ArH), 7.047 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 4.37-4.31 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.31-3.24 (m, 1H, CH), 2.28 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.22 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), MS[ESI,  $\text{MH}^+$ ]:=323.2。

40

【 0 7 3 4 】

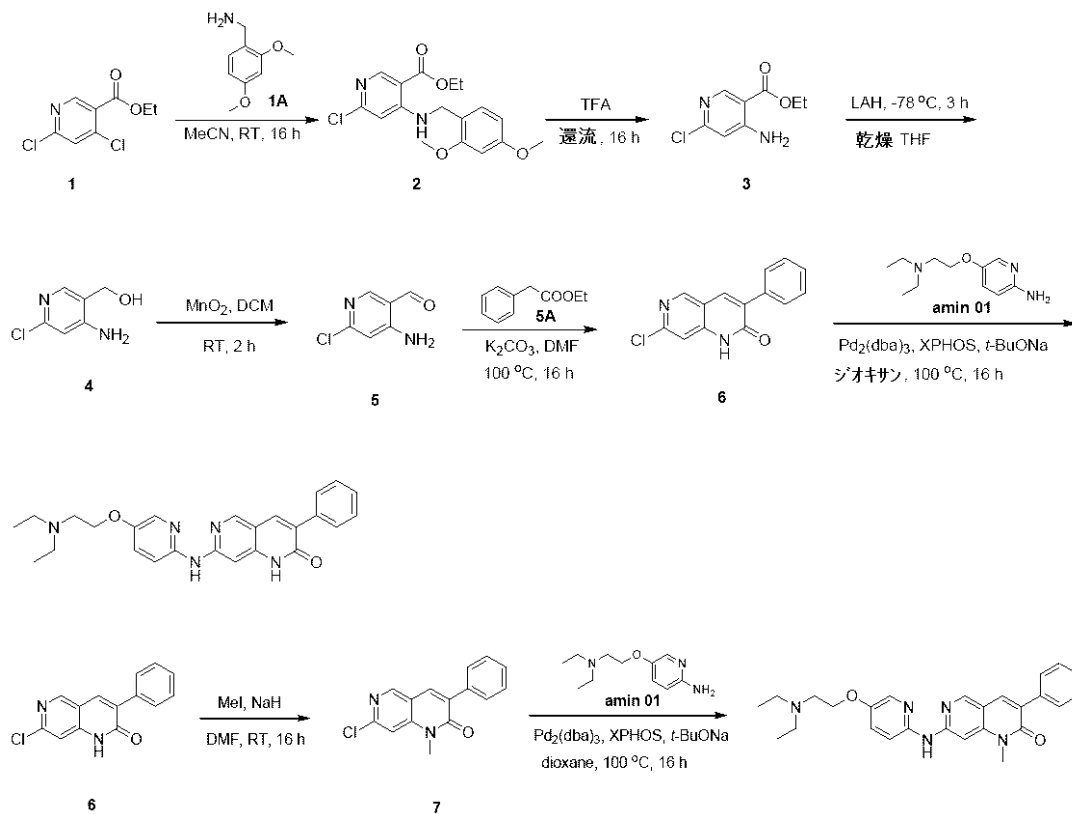
実施例12

化合物14および15の合成

化合物14および15を、スキーム8に示されるように合成した。

【 0 7 3 5 】

## 【化37】



10

20

## スキーム8

## 【0736】

スキーム8の化合物1(10g, 45.7mmol)およびEt<sub>3</sub>N(5.5g, 54.8mmol)のMeCN(150mL)中の溶液に、スキーム8の化合物1A(8g, 47.9mmol)を0で0.5時間かけて添加した。この混合物を室温で16時間撹拌した。この混合物をEtOAc(300mL)で抽出した。その有機相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、スキーム8の化合物2(15g, 93.2%)を黄色固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で即座に使用した。

30

## 【0737】

スキーム8の化合物2(3.0g, 8.54mmol)およびTFA(30mL)の混合物を16時間還流した。次いで、TFAを減圧下で除去した。その残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>でpH=7~8まで塩基性にし、EtOAc(300mL)で抽出した。合わせたEA溶液をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=4/1)により精製して、スキーム8の化合物3(1.2g, 69.8%)を白色固体として得た。

## 【0738】

LAH(456mg, 12mmol)をTHF(30mL)に懸濁させ、-78まで冷却した。化合物3(1.2g, 6mmol)のTHF(20mL)中の溶液を滴下により添加した。得られた混合物を-78で3時間撹拌した。少量の反応混合物サンプルのTLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。少量のMeOH/酢酸エチル(1/1)混合物をゆっくりと添加して、過剰なLAHをつぶした。得られた固体を濾過し、そして酢酸エチルで洗浄した。その濾液を濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=10/1から5/1)により精製して、スキーム8の化合物4(600mg, 収率:62.9%)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOD): 7.81(s, 1H, ArH), 6.64(s, 1H, ArH), 4.54(s, 2H, ArCH<sub>2</sub>)。

40

## 【0739】

スキーム8の化合物4(600mg, 3.77mmol)をTHF(50mL)に溶解させた。この溶液に、MnO<sub>2</sub>(3.32g, 37.7mmol)を一度に添加した。得られた混合物を室温で5時間撹拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。固体のMnO<sub>2</sub>を濾別した。その濾液を濃縮して、化合物5(3.7g,

50

収率:86.5%)を白色固体として得た。

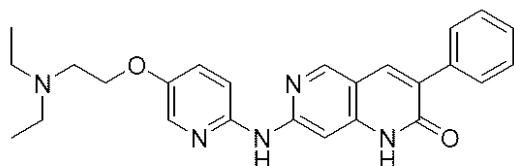
【0740】

スキーム8の化合物5(100mg,0.64mmol)を無水DMF(10mL)に溶解させた。スキーム8の化合物5A(157mg,0.96mmol)および $K_2CO_3$ (265mg,1.92mmol)を添加した。この混合物を100 で16時間攪拌した。次いで、この混合物を $H_2O$ で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そして $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=4/1)により精製して、スキーム8の化合物6(90mg,収率:54.7%)を黄色固体として得た。

【0741】

【化38】

10



化合物 14

【0742】

化合物14:7-[5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミノ]-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン

20

スキーム8の化合物6(90mg,0.35mmol)およびAmine 01(81mg,0.39mmol)を無水ジオキサソラン(5mL)に溶解させた。t-BuONa(67mg,0.7mmol)、X-PHOS(33mg,0.07mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (32mg,0.035mmol)を添加した。この混合物を窒素雰囲気下100 で16時間攪拌しこの混合物を水で希釈し、そしてEtOAcで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そして $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、7-[5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミノ]-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン(25.2mg,収率:16.8%)を黄色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO):

11.88 (s, 1H, NH), 9.76 (s, 1H, NH), 8.57 (s, 1H, ArH), 8.02 (s, 1H, ArH), 7.96 (d, J = 2.4Hz, 1H, ArH), 7.74-7.70 (m, 3H, ArH), 7.45-7.34 (m, 5H, ArH), 4.07-4.03 (t, J = 6.2 Hz, 2H,  $CH_2$ ), 2.77-2.74 (t, J = 6.2 Hz, 2H,  $CH_2$ ), 2.50-2.49 (t, J = 9.0 Hz, 4H,  $CH_2$ ), 0.98-0.95 (t, J = 9.0 Hz, 6H,  $2CH_3$ ), MS[ESI,  $MH^+$ ]: 430.2。

30

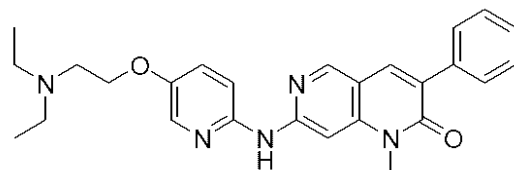
【0743】

NaH(37mg,0.93mmol)のDMF(1mL)中の懸濁物に、スキーム8の化合物6(200mg,0.78mmol)の、DMF(4mL)中の溶液を、0 で30分間かけて添加した。次いで、MeI(133mg,0.93mmol)を添加した。この混合物を室温で16時間攪拌し、次いで水で希釈し、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濃縮して、化合物7(200mg,94.8%)を黄色固体として得た。

【0744】

【化39】

40



化合物 15

【0745】

化合物15、7-[5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミノ]-1-メチル-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン

50

スキーム8の化合物7(200mg,0.74mmol)およびAmine 01(170mg,0.81mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。t-BuONa(142mg,1.48mmol)、X-PHOS(71mg,0.148mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(68mg,0.074mmol)を添加した。この混合物を窒素雰囲気下100℃で16時間撹拌した。この混合物を水で希釈し、そしてEtOAcで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して残渣を得、カラムクロマトグラフィーにより精製して、7-[5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミノ]-1-メチル-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン(109.6mg,収率:33.3%)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.46 (s, 1H, NH), 8.06-8.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H, ArH), 7.86 (s, 1H, ArH), 7.73 (s, 1H, ArH), 7.69-7.67 (t, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.57 (s, 1H, ArH), 7.45-7.38 (m, 2H, ArH), 7.30-7.27 (m, 2H, ArH), 7.19-7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 4.18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.77-2.76 (d, J = 4.8 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.17-1.13 (t, J = 7.0 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>), MS[ESI, MH<sup>+</sup>]: 444.3。

10

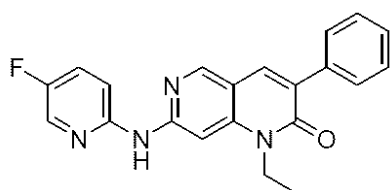
【0746】

実施例13

化合物28の合成

【0747】

【化40】



化合物28

20

【0748】

化合物28、1-エチル-7-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:この化合物を、化合物1と類似の様式で、5-フルオロ-ピリジン-2-イルアミンをカップリング試薬として使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.48 (s, 1H, ArH), 8.16 (s, 1H, ArH), 8.12 (s, 1H, ArH), 7.71 (s, 1H, ArH), 7.70-7.66 (m, 2H, ArH), 7.50 (br, 1H, NH), 7.49-7.48 (m, 1H, ArH), 7.13-7.09 (m, 3H, ArH), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.30 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。

30

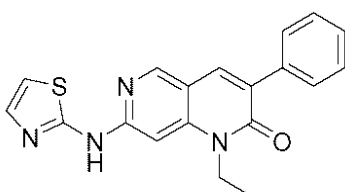
【0749】

実施例14

化合物42の合成

【0750】

【化41】



化合物42

40

【0751】

化合物42、1-エチル-3-フェニル-7-(チアゾール-2-イルアミノ)-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:この化合物を、化合物1と類似の様式で、チアゾール-2-イルアミンをカップリング試薬として使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 11.35 (s, 1H,

50

ArH), 8.73 (s, 1H, ArH), 8.07 (s, 1H, ArH) 7.66 (d, J=7.2Hz, 2H, ArH), 7.432-7.349 (m, 4H, ArH), 7.056 (t, J = 10.8 Hz, 2H, ArH), 4.173 (d, J = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.263 (q, J=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

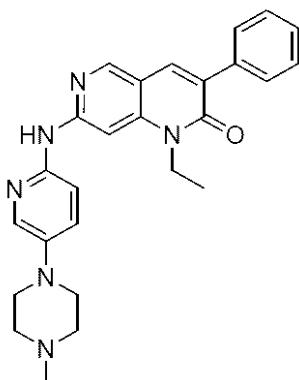
【 0 7 5 2 】

実施例15

化合物43の合成

【 0 7 5 3 】

【化42】



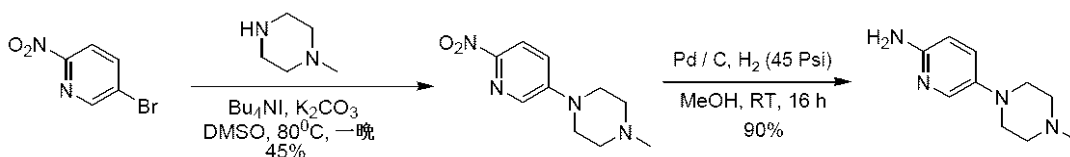
化合物 43

【 0 7 5 4 】

化合物43、1-エチル-7-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.491 (s, 1H, ArH), 8.06 (s, 1H, ArH), 7.967 (s, 1H, ArH) 7.73 (t, J=7.2Hz, 3H, ArH), 7.612 (s, 1H, ArH), 7.450 (t, J = 7.2 Hz, 2H, ArH), 7.396-7.285 (m, 2H, ArH), 7.150 (t, J=8.8 Hz, 1H, ArH) ,4.411-4.360 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.215 (t, J=4.8 Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.637(t, J=4.8 Hz, 4H, 2C H<sub>2</sub>) 2.398 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.449(t, J=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。この化合物を、化合物1と類似の様式で、5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミン(これを、スキーム9においてのように調製した)をカップリング試薬として使用して合成した。

【 0 7 5 5 】

【化43】



スキーム 9

【 0 7 5 6 】

5-プロモ-2-ニトロ-ピリジン(4.06g, 20.0mmol)、1-メチル-ピペラジン(2.21g, 22.1mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.1g, 22.1mmol)、Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>I<sup>-</sup>(371mg, 1.004mmol)をDMSO(50mL)中で混合した。この混合物を80℃で一晩攪拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。水を添加し、そしてDCMで抽出した。その有機層を水およびブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。次いで、これを濃縮して、粗製生成物である1-メチル-4-(6-ニトロ-ピリジン-3-イル)-ピペラジン(2.0g, 45%)を得、これを次の工程で直接使用した。

【 0 7 5 7 】

1-メチル-4-(6-ニトロ-ピリジン-3-イル)-ピペラジン(2g, 9mmol)および湿潤Pd/C(0.5g)のMeOH(200mL)中の懸濁物をH<sub>2</sub>(45Psi)下室温で16時間水素化した。この反応混合物を濾過

10

20

30

40

50



し、そしてその濾液を濃縮して、5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミン(1.5g, 86.7%)を黒色固体として得た。

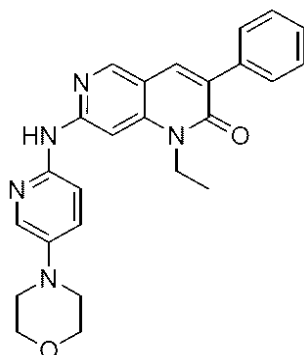
【 0 7 5 8 】

実施例16

化合物44の合成

【 0 7 5 9 】

【 化 4 4 】



化合物 44

【 0 7 6 0 】

化合物44、1-エチル-7-(5-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:この化合物を、化合物1と類似の様式で、5-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-イルアミン(これを、スキーム9においてと類似の方法で、モルホリンを1-メチル-ピペラジンの代わりに使用して調製した)をカップリング試薬として使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.49 (s, 1H, ArH), 8.005 (d, J=2.8 Hz, 1H, ArH), 7.928 (s, 1H, ArH) 7.718-7.677 (m, 3H, ArH), 7.491 (brs, 1H, NH), 7.437-4.400 (m, 2H, ArH), 7.370-7.286 (m, 2H, ArH), 7.151 (d, J=8.8 Hz, 1H, ArH), 4.367 (q, J=5.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.884 (t, J=4.8 Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.206-3.120(m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) 1.421 (t, J=7.2 Hz 3H, CH<sub>3</sub>)。

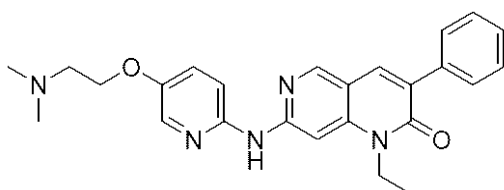
【 0 7 6 1 】

実施例17

化合物48の合成

【 0 7 6 2 】

【 化 4 5 】



化合物 48

【 0 7 6 3 】

化合物48、7-[5-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミノ]-1-エチル-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:この化合物を、化合物1と類似の様式で、5-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミンをカップリング試薬として使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.47 (s, 1H, ArH), 8.05 (s, 1H, ArH), 7.90 (s, 1H, ArH), 7.72-7.68 (m, 3H, 3ArH), 7.57 (s, 1H, NH), 7.37-7.28 (m, 4H, 4ArH), 4.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.11 (t, J = 4.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.77 (d, J = 5.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.36 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.43 (m, 3H, CH<sub>3</sub>)。

10

20

30

40

50

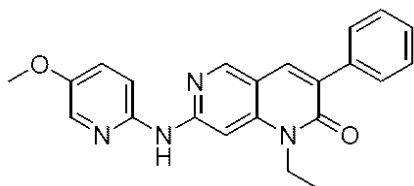
【 0 7 6 4 】

実施例18

化合物51の合成

【 0 7 6 5 】

【化46】



化合物 51

10

【 0 7 6 6 】

化合物51、1-エチル-7-(5-メトキシ-ピリジン-2-イルアミノ)-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:この化合物を、化合物1と類似の様式で、5-メトキシ-ピリジン-2-イルアミンをカップリング試薬として使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):

8.47 (s, 1H, ArH), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.92 (s, 1H, ArH), 7.53 (br, 1H, NH), 7.38-7.34 (m, 2H, 2ArH), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.19 (d, J = 8.8 Hz 1H, ArH), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。 20

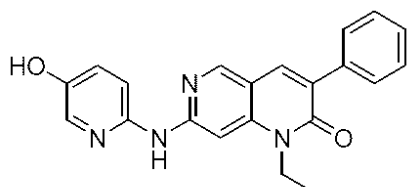
【 0 7 6 7 】

実施例19

化合物52の合成

【 0 7 6 8 】

【化47】



化合物 52

30

【 0 7 6 9 】

化合物52、1-エチル-7-(5-ヒドロキシ-ピリジン-2-イルアミノ)-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン。この化合物を、化合物1と類似の様式で、6-アミノ-ピリジン-3-オールをカップリング試薬として使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.72 (s, 1H, OH), 9.39 (s, 1H, NH), 8.59 (s, 1H, ArH), 8.01 (s, 1H, ArH), 7.88-7.85 (m, 2H, 2ArH), 7.68-7.66 (m, 2H, 2ArH), 7.49-7.39 (m, 4H, 4ArH), 7.18 (d, J = 2.8 Hz 1H, ArH), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。 40

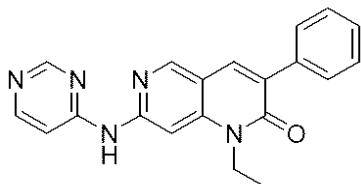
【 0 7 7 0 】

実施例20

化合物60の合成

【 0 7 7 1 】

## 【化48】



化合物 60

## 【0772】

化合物60、1-エチル-3-フェニル-7-(ピリミジン-4-イルアミノ)-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:この化合物を、化合物1と類似の様式で、ピリミジン-4-イルアミンをカップリング試薬として使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 10.55(s, 1H, NH), 8.85 (s, 1H, ArH), 8.80 (s, 1H, ArH), 8.53 (d, J= 6 Hz, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, ArH), 8.08 (s, 1H, ArH), 7.76 (d, J= 7.2 Hz, 2H, 2 ArH), 7.52-7.44 (m, 3H, 3ArH), 4.32 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.38 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。

10

## 【0773】

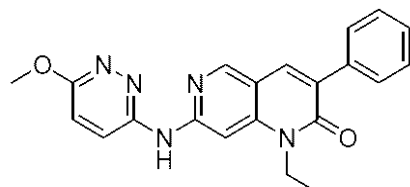
実施例21

化合物61の合成

## 【0774】

## 【化49】

20



化合物 61

## 【0775】

化合物61、1-エチル-7-(6-メトキシ-ピリダジン-3-イルアミノ)-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:この化合物を、化合物1と類似の様式で、6-メトキシ-ピリダジン-3-イルアミンをカップリング試薬として使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 10.15 (s, 1H, NH), 8.64(s, 1H, ArH), 8.03 (d, J= 9.2 Hz, 2H, 2 ArH), 7.85 (d, J= 9.6 Hz, 1H, ArH), 7.72 (d, J= 4.2 Hz, 1H, ArH), 7.69-7.61 (m, 3H, 3ArH), 7.18(d, J= 9.2 Hz, 1H, ArH), 4.22 (q, J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.29 (t, J= 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。

30

## 【0776】

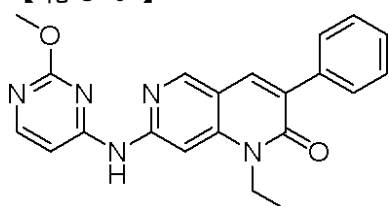
実施例22

化合物62の合成

## 【0777】

## 【化50】

40



## 【0778】

化合物62、1-エチル-7-(2-メトキシ-ピリミジン-4-イルアミノ)-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:この化合物を、化合物1と類似の様式で、2-メトキシ-ピリミジン-4

50

-イルアミンをカップリング試薬として使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz):  
 10.48 (s, 1H, NH), 8.70(s, 1H, ArH), 8.21 (t, J= 7.2 Hz, 2H, 2ArH), 8.07 (s, 1H, ArH), 7.68 (t, J= 4.2 Hz, 2H, 2ArH), 7.43-7.33 (m, 3H, 3ArH), 7.08 (d, J= 5.6 Hz, 1H, ArH), 4.23 (q, J = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.27 (t, J= 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

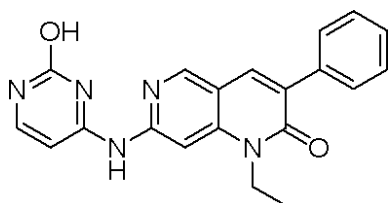
【0779】

実施例23

化合物63の合成

【0780】

【化51】



10

【0781】

化合物63、1-エチル-7-(2-ヒドロキシ-ピリミジン-4-イルアミノ)-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:この化合物を、化合物1と類似の様式で、2-ヒドロキシ-ピリミジン-4-イルアミンをカップリング試薬として使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 11.02 (s, 1H, NH), 10.44 (s, 1H, OH), 8.69 (s, 1H, ArH), 8.64 (br, 1H, ArH), 8.08 (s, 1H, ArH), 7.68 (t, J= 4.2 Hz, 2H, 2ArH), 7.59 (d, J= 6.8 Hz, 1H, ArH), 7.43-7.7.33 (m, 3H, 3ArH), 6.31 (d, J= 4.8 Hz, 1H, ArH), 4.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

20

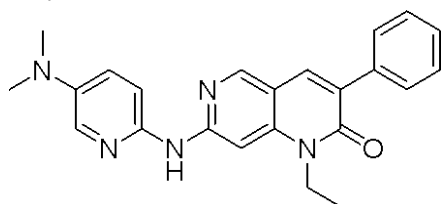
【0782】

実施例24

化合物64の合成

【0783】

【化52】



30

【0784】

化合物64、7-(5-ジメチルアミノ-ピリジン-2-イルアミノ)-1-エチル-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:この化合物を、化合物1と類似の様式で、5-ジメチルアミノ-2-ピリジニルアミン(これを、スキーム9においてと類似の方法で調製した)をカップリング試薬として使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.481(s, 1H, ArH), 7.917 (d, J=2.8Hz, 1H, ArH), 7.866 (s, 1H, ArH), 7.732(t, J=3.8Hz, 3H, ArH), 7.604(brs, 1H, NH), 7.450 (t, J=7.2 Hz, 2H, ArH), 7.376 (t, J=7.2 Hz, 1H, CH), 7.204-7.140 (m, 2H, ArH), 4.381 (q, J=7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.982 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.446(t, J=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

40

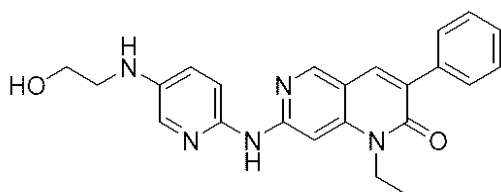
【0785】

実施例25

化合物66の合成

【0786】

## 【化53】



化合物 66

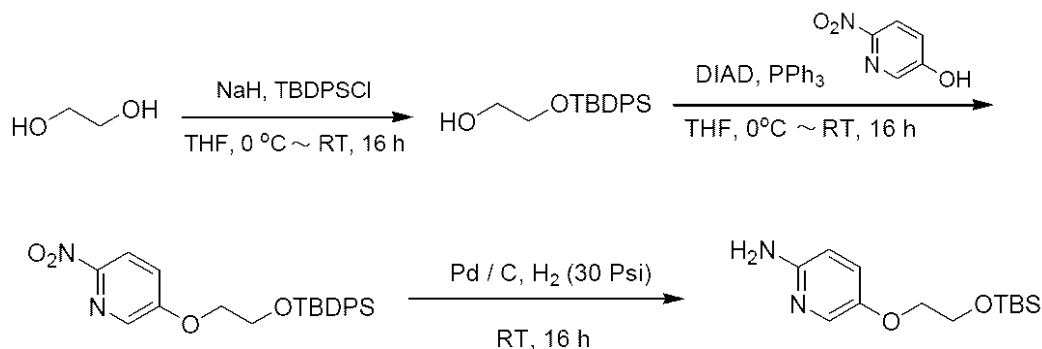
## 【0787】

10

化合物66、1-エチル-7-[5-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-ピリジン-2-イルアミノ]-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:この化合物を、化合物1と類似の様式で、5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-ピリジン-2-イルアミン(これを、スキーム10においてのように調製した)をカップリング試薬として使用して合成した。

## 【0788】

## 【化54】



20

スキーム 10

## 【0789】

NaH(7.76g,0.194mol)のTHF(250mL)中の懸濁物に、エタン-1,2-ジオール(10g,0.162mol)を滴下により0 で0.5時間で添加した。この混合物を0 で1時間攪拌し、次いでTBDPSCI(44g,0.194mol)を滴下により0 で0.5時間かけて添加した。この混合物を室温まで温め、そして室温で16時間攪拌した。この混合物を氷水に注ぎ、次いでEtOAcで抽出し、水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、2-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-エタノール(40g,83.3%)を黄色油状物として得た。

30

## 【0790】

2-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-エタノール(1.8g,5.98mmol)、PPh<sub>3</sub>(1.88g,7.18mmol)および6-ニトロ-ピリジン-3-オール(0.84g,5.98mmol)のTHF(100mL)中の溶液に、DIAD(1.45g,7.18mmol)を滴下により0 で0.5時間かけて添加した。この混合物を室温で16時間攪拌した。その溶媒を除去して残渣を得、次いで、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、5-[2-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-エトキシ]-2-ニトロ-ピリジン(1.8g,71.1%)を黄色油状物として得た。

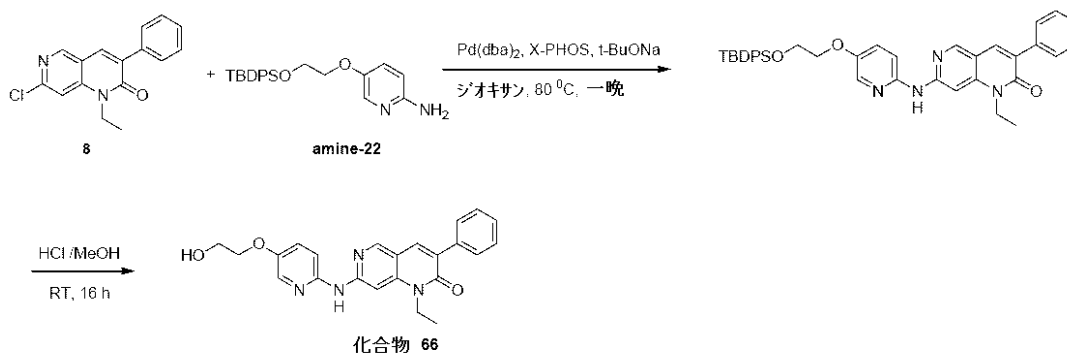
40

## 【0791】

5-[2-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-エトキシ]-2-ニトロ-ピリジン(1.8g,3.57mmol)およびPd/C(360mg)のMeOH(100mL)中の懸濁物を、H<sub>2</sub>下室温で16時間水素化した。この反応混合物を濾別し、そしてその濾液を濃縮して、5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-ピリジン-2-イルアミン(1.0g,59.9%)を褐色油状物として得た。

## 【0792】

## 【化55】



10

## スキーム 11

## 【0793】

化合物66を、化合物1と類似の様式で、5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-ピリジン-2-イルアミンをカップリング試薬として使用し、そしてスキーム11においてのような酸処理工程の後に、合成した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 8.75 (s, 1H, NH), 8.08-8.06 (m, 2H, 2ArH), 7.83 (dd, J<sup>1</sup> = 2.4 Hz, J<sup>2</sup> = 9.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 7.69 (d, J = 3.2 Hz, 2H, 2ArH), 7.46-7.40 (m, 3H, 3ArH), 7.29-7.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H, ArH), 7.08 (s, 1H, ArH), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.17 (t, J = 4.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.91 (t, J = 4.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

20

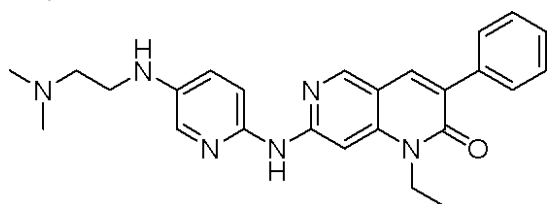
## 【0794】

実施例26

化合物67の合成

## 【0795】

## 【化56】



30

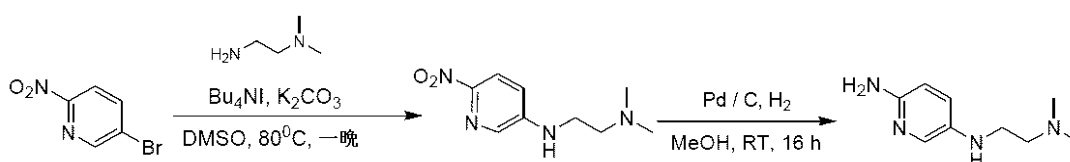
## 【0796】

化合物67、7-[5-(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)-ピリジン-2-イルアミノ]-1-エチル-3-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:この化合物を、化合物1と類似の様式で、(Amine-23) (これを、スキーム12において以下に記載されるように調製した) をカップリング試薬として使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.472 (s, 1H, ArH), 7.840 (d, J=3.6Hz, 2H, ArH), 7.730 (t, J=5.8Hz, 3H, ArH), 7.449 (t, J=7.6Hz, 2H, ArH), 7.375 (t, J=7.6 Hz, 2H, ArH), 7.110-7.053 (m, 2H, NH and ArH), 4.373 (q, J=7.2 Hz, 3H, NH and CH<sub>2</sub>), 3.219 (t, J=5.4Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.667 (t, J=5.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.342 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.438 (t, J=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

40

## 【0797】

## 【化57】



## スキーム 12

50

## 【0798】

5-プロモ-2-ニトロ-ピリジン(10g, 50mmol)、アミン(5g, 55mmol)、 $K_2CO_3$ (7.6g, 55mmol)、 $Bu_4N^+I^-$ (920mg, 2.5mmol)をDMSO(100mL)中で混合した。この混合物を80℃で一晩撹拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。水を添加し、そしてDCMで抽出した。その有機層を水およびブラインで洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥させた。次いで、これを濃縮して、粗製生成物(1.5g, 収率:14.3%)を得、これを次の工程で直接使用した。上記粗製生成物(1.5g, 7.14mmol)およびPd/CのMeOH(100mL)中の懸濁物を、 $H_2$ 下室温で16時間水素化した。この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を濃縮して、N5-(2-ジメチルアミノ-エチル)-ピリジン-2,5-ジアミン(1.3g, 100%)を黒色固体として得た。

## 【0799】

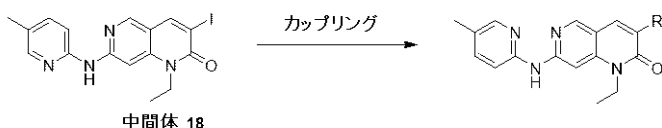
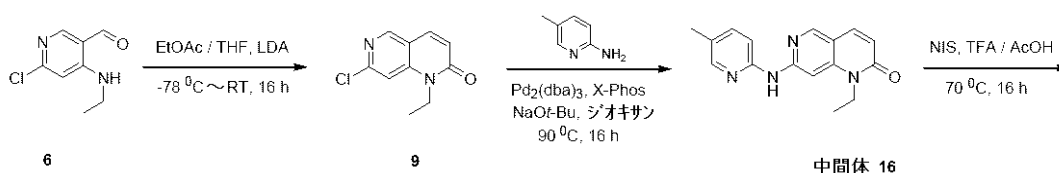
## 実施例27

化合物26、29、32、33、35、38~41、45、53、54、68、および69の合成

化合物26、29、32、33、35、38~41、45、53、54、68、および69これらの化合物を、スキーム13に示されるように合成した。これを、スキーム1に示されるような中間体であるスキーム13の化合物6で出発した。

## 【0800】

## 【化58】



## スキーム13

## 【0801】

スキーム13の化合物9(1.9g, 9.13mmol)、アミン(1.2g, 11.11mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (834mg, 0.911mmol)、 $NaOt-Bu$ (1.75g, 18.23mmol)およびX-Phos(868mg, 1.85mmol)と一緒に混合し、 $N_2$ で脱気した。ジオキサソ(90mL)を添加し、次いでこの反応混合物を $N_2$ で3回脱気し、そして90℃で16時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応混合物をDCMで希釈し、セライトパッドで濾過した。その濾液を水で洗浄し、濃縮した。その粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM:MeOH=40:1)により精製して、中間体16である1-エチル-7-(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン(1.9g, 74.3%)を白色固体として得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 8.40 (s, 1H, ArH), 8.15 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H, Ar), 8.08 (s, 1H, ArH), 7.59 (br, 1H, NH), 7.58 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, ArH), 7.44 (dd,  $J^1 = 2.4$  Hz,  $J^2 = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 6.49 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, ArH), 4.29 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 3H, Ar $CH_3$ ), 2.29 (s, 3H,  $CH_3$ ) 1.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $CH_3$ ).

## 【0802】

1-エチル-7-(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン(9g, 32.1mmol)をAcOH(150mL)に添加した。TFA(10.97g, 96.3mmol)を滴下により添加した。次いで、この反応混合物を室温で20分間撹拌した。NIS(15.91g, 70.7mmol)を添加した。この反応混合物を $N_2$ 下70℃で16時間加熱した。この反応混合物を濃縮した。その残渣をDCM/MeOH(10:1)に溶解させ、sat.  $Na_2SO_3$ で洗浄した。その有機層を濃縮した。その残渣をDCMで摩砕し、中間体18(7.2g, 55.2%)を黄色固体として得た。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 8.36 (s, 1H, ArH), 8.26 (s, 1H, =CH), 8.15 (br, 2H, ArH), 7.45 (d,

10

20

30

40

50

J = 8.4 Hz 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz 1H, ArH), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.29 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

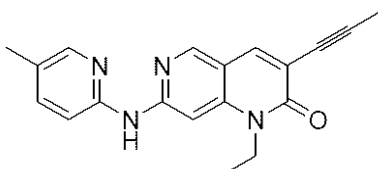
【0803】

実施例28

化合物21の合成

【0804】

【化59】



化合物21

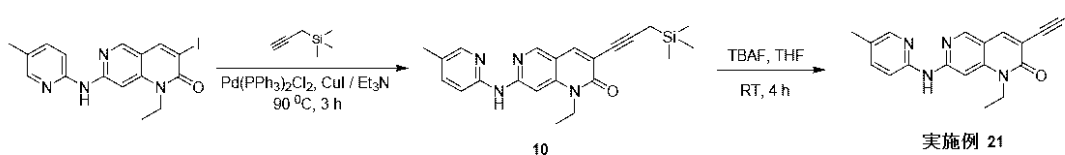
10

【0805】

化合物21を、スキーム14に示されるように合成した:

【0806】

【化60】



スキーム14

20

【0807】

中間体18(150mg,0.369mmol)、トリメチル-プロパ-2-イニル-シラン(62mg,0.554mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25.8mg,0.0367mmol)およびCuI(13.8mg,0.0724mmol)をEt<sub>3</sub>N(6mL)に添加した。次いでこの反応混合物をN<sub>2</sub>で脱気し、そして90で3時間加熱した。室温まで冷却した後、この反応混合物をDCMで希釈し、セライトパッドで濾過した。その濾液を水で洗浄し、濃縮した。その粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM:MeOH=100:1)により精製して、化合物10(100mg,69.4%)を黄色固体として得た。

30

【0808】

スキーム14の化合物10(100mg,0.256mmol)をTHF(3mL)に溶解させ、氷浴により冷却した。TBAF(67mg,0.256mmol)のTHF(0.5mL)中の溶液を滴下により添加した。次いで、この反応混合物を室温で4時間攪拌した。この反応混合物をH<sub>2</sub>Oで希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層を濃縮した。その粗製生成物をPrep-HPLCにより精製して、化合物21(24mg,29.4%)を黄色固体として得た。

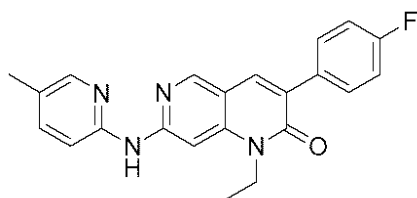
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.36 (s, 1H, ArH), 8.14 (s, 1H, ArH), 8.08 (s, 1H, ArH), 7.73 (s, 1H, ArH), 7.47 (br, 1H, NH), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

40

【0809】



## 【化61】



化合物 26

## 【0810】

10

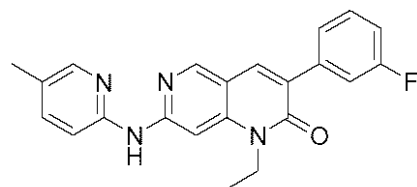
中間体18(207.4mg,0.511mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(85.6mg,0.611mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(59.3mg,0.051mmol)およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(161.7mg,1.525mmol)をジオキサン/H<sub>2</sub>O(4mL/1mL)に添加した。次いでこの反応混合物をN<sub>2</sub>で脱気し、そして90℃で16時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応混合物をDCMで希釈し、セライトパッドで濾過した。その濾液を水で洗浄し、濃縮した。その粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM:MeOH=10:1)により精製して、化合物26(45mg,23.5%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.48 (s, 1H, ArH), 8.16 (s, 1H, ArH), 8.12 (s, 1H, ArH), 7.71 (s, 1H, ArH), 7.70-7.66 (m, 2H, ArH), 7.50 (br, 1H, NH), 7.49-7.48 (m, 1H, ArH), 7.13-7.09 (m, 3H, ArH), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.30 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。 20

## 【0811】

化合物29、35、40、41、および45を、化合物26と類似の様式で、対応するボロン酸をカップリング試薬として使用して合成した。

## 【0812】

## 【化62】



化合物 29

30

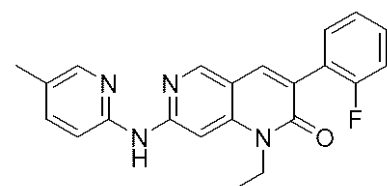
## 【0813】

化合物29:1-エチル-3-(3-フルオロフェニル)-7-(5-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン:<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.48 (s, 1H, ArH), 8.18 (s, 1H, ArH), 8.13 (s, 1H, ArH), 7.75 (s, 1H, ArH), 7.49-7.47 (m, 4H, ArH), 7.40-7.35 (m, 1H, ArH), 7.05-7.03 (m, 2H, ArH), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.30 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。 40

## 【0814】

40

## 【化63】



化合物 35

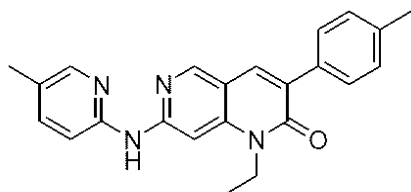
## 【0815】

化合物35:1-エチル-3-(2-フルオロフェニル)-7-(5-メチルピリジン-2-イルアミノ)-1,6 50

-ナフチリジン-2(1H)-オン:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 9.97 (s, 1H, ArH), 8.63 (s, 1H, ArH), 8.13 (d, J=7.6Hz, 2H, ArH), 7.98 (s, 1H, CH), 7.56-7.29 (m, 4H, NH and ArH), 7.27 (t, J=7.6 Hz, 2H, ArH), 7.22(d, J=6.8Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

【 0 8 1 6 】

【 化 6 4 】



化合物 40

10

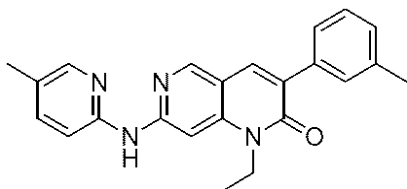
【 0 8 1 7 】

化合物40:1-エチル-7-(5-メチルピリジン-2-イルアミノ)-3-p-トリル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 8.49(s, 1H, ArH), 8.18(s, 1H, ArH), 8.10(s, 1H, ArH), 7.73(s, 1H, ArH), 7.62(d, J=8Hz, 2H, ArH), 7.50(t, J=4Hz, 1H, CH), 7.27(t, J=6.0Hz, 3H, ArH), 7.11(d, J=6.4Hz, 1H, ArH), 4.42-4.31(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 1.45(t, J=7.2Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

20

【 0 8 1 8 】

【 化 6 5 】



化合物 41

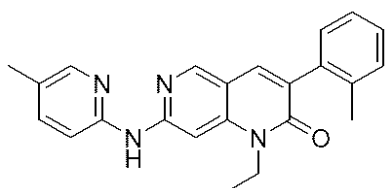
30

【 0 8 1 9 】

化合物41:1-エチル-7-(5-メチルピリジン-2-イルアミノ)-3-m-トリル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン:<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.47 (s, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, ArH), 8.09 (s, 1H, ArH), 7.72 (s, 1H, ArH), 7.53-7.44 (m, 3H, 2ArH and NH), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

【 0 8 2 0 】

【 化 6 6 】



化合物 45

40

【 0 8 2 1 】

化合物45:1-エチル-7-(5-メチルピリジン-2-イルアミノ)-3-o-トリル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.466 (s, 1H, ArH), 8.202 (s, 1H, ArH), 8.142 (s, 1H, ArH), 7.591 (s, 1H, ArH), 7.495 (d, J=6

50

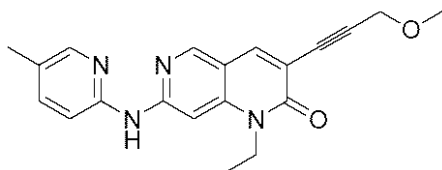
Hz, 2H, ArH), 7.277 (d, J=6 Hz 4H, ArH), 7.102 (brs, 1H, NH), 4.404 (q, J=7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.333 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.280 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.453 (t, J=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

【0822】

化合物32、39、53、54を、スキーム14の化合物10と類似の様式で合成した。

【0823】

【化67】



化合物 32

10

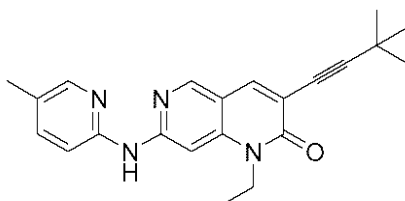
【0824】

中間体18(200mg,0.493mmol)、3-メトキシ-プロピン(70mg,0.985mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(34.6mg,0.0493mmol)およびCuI(18.8mg,0.0986mmol)をEt<sub>3</sub>N(6mL)に添加した。次いでこの反応混合物をN<sub>2</sub>で脱気し、そして90℃で16時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応混合物をDCMで希釈し、セライトパッドで濾過した。その濾液を水で洗浄し、濃縮した。その粗製生成物をPrep-HPLCにより精製して、化合物32(20mg,11.6%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.39 (s, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, ArH), 8.14 (s, 1H, ArH), 7.83 (s, 1H, ArH), 7.47-7.45 (m, 2H, ArH), 4.39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.32 (q, J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.48 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

20

【0825】

【化68】



化合物 39

30

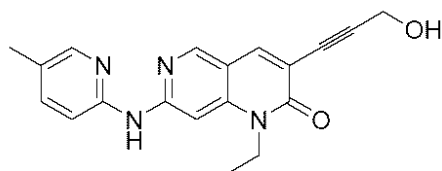
【0826】

中間体18(100mg,0.25mmol);3,3-ジメチル-ブタ-1-イン(205mg,2.5mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(17.5mg,0.025mmol)およびCuI(9.5mg,0.05mmol)をEt<sub>3</sub>N(3mL)に添加した。この反応混合物をN<sub>2</sub>でパージし、そしてMWを80℃で1時間入れた。室温まで冷却した後に、この反応混合物をDCMで希釈し、セライトパッドで濾過した。その濾液を水で洗浄し、濃縮した。その粗製生成物をPrep-HPLCにより精製して、化合物39(60mg,66.7%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.36 (s, 1H, ArH), 8.15 (s, 1H, ArH), 8.06 (s, 1H, ArH), 7.74 (s, 1H, ArH), 7.57 (br, 1H, NH), 7.45 (q, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.04 (q, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.40-1.35 (m, 12H).

40

【0827】

## 【化69】



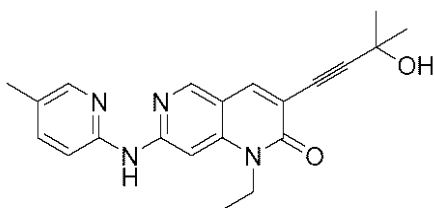
化合物 53

## 【0828】

中間体18(200mg,0.5mmol)、プロパ-2-イン-1-オール(280mg,5mmol)およびフェノール(14mg,0.05mmol)をジオキサン/ $\text{Et}_3\text{N}$ に溶解させた。この混合物に、 $\text{CuI}$ (20mg,0.1mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (36mg,0.05mmol)を窒素雰囲気下で添加した。その反応容器を密封し、そしてマイクロ波中85℃で1.5時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を濾過し、そしてDCMで希釈し、その有機層をラインで洗浄し、そして無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをprep-HPLCにより精製して、化合物53(42mg,収率:25%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.394 (s, 1H, ArH), 8.147 (s, 1H, ArH), 8.110 (s, 1H, ArH) 7.811(s, 1H, ArH), 7.492 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7.065 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H, NH), 4.547 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.319 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.308 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.171 (brs, 1H, OH), 1.393(t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ )。 10

## 【0829】

## 【化70】



化合物 54

## 【0830】

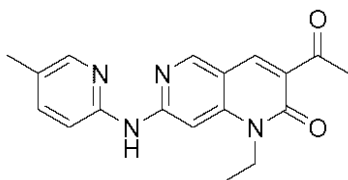
中間体18(300mg,0.5mmol)、2-メチル-ブタ-3-イン-2-オール(631mg,7.5mmol)およびフェノール(14mg,0.05mmol)をジオキサン/ $\text{Et}_3\text{N}$ に溶解させた。この混合物に、 $\text{CuI}$ (30mg,0.15mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (54mg,0.075mmol)を窒素雰囲気下で添加した。その反応容器を密封し、そしてマイクロ波中85℃で1.5時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を濾過し、そしてDCMで希釈し、その有機層をラインで洗浄し、そして無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをprep-HPLCにより精製して、化合物54(85mg,収率:31%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.379 (s, 1H, ArH), 8.146 (s, 1H, ArH), 8.088 (s, 1H, ArH) 7.782(s, 1H, ArH), 7.470 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 1H, ArH), 7.068 (brs, 1H, NH), 4.307 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.504 (brs, 1H, OH), 2.301 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.695 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 1.388(t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ )。 40

## 【0831】

30

40

【化71】



化合物 33

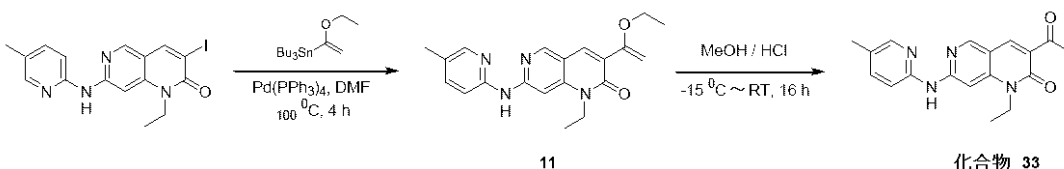
【0832】

化合物33を、スキーム15に示されるように合成した：

10

【0833】

【化72】



スキーム 15

【0834】

20

中間体18(300mg, 0.739mmol)、このスキームにおいてのようなスズ試薬(533.6mg, 1.478mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(85.5mg, 0.074mmol)をDMF(6mL)に添加した。この反応混合物をN<sub>2</sub>でパージし、そして100℃で4時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応混合物をDCMで希釈し、セライトパッドで濾過した。その濾液を水で洗浄し、濃縮した。その粗製生成物をフラッシュカラムにより精製して、スキーム15の化合物11(200mg, 77.3%)を黄色固体として得た。

【0835】

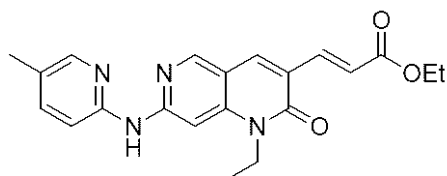
スキーム15の化合物11(200mg, 0.571mmol)を冷MeOH/HCl(5mL)に添加した。この反応混合物を室温で16時間撹拌した。次いで、この反応混合物を濃縮し、prep-HPLCにより精製して、化合物33(50mg, 27.1%)を薄黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):

30

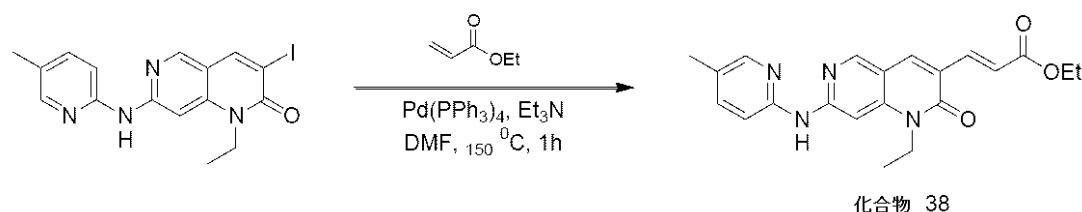
8.56 (s, 1H, ArH), 8.40 (s, 1H, ArH), 8.18 (s, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, ArH), 7.53 (br, 1H, NH), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 4.33 (q, J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.74 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.41 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)

【0836】

## 【化73】



化合物 38



化合物 38

10

## スキーム 16

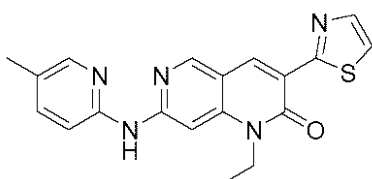
## 【0837】

中間体18(200mg, 0.493mmol)、アクリル酸エチルエステル(74mg, 0.739mmol)、 $E_3N$ (150mg, 1.479mmol)および $Pd(PPh_3)_4$ (28mg, 0.0246mmol)をDMF(3mL)に添加した。この反応混合物を $N_2$ でパージし、そしてMW中に150 で1時間入れた。室温まで冷却した後に、この反応混合物をDCMで希釈し、セライトパッドで濾過した。その濾液を水で洗浄し、濃縮した。その粗製生成物をPrep-HPLCにより精製して、実施例38(50mg, 26.8%)を黄色固体として得た。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 8.47 (s, 1H, ArH), 8.17 (s, 1H, ArH), 8.13 (s, 1H, ArH), 7.81 (s, 1H, ArH), 7.72 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, =CH), 7.64 (s, 1H, ArH), 7.46 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 7.03-6.99 (m, 2H, ArH), 4.33 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 4.24 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 2.29 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $CH_3$ )。

20

## 【0838】

## 【化74】



化合物 68

30

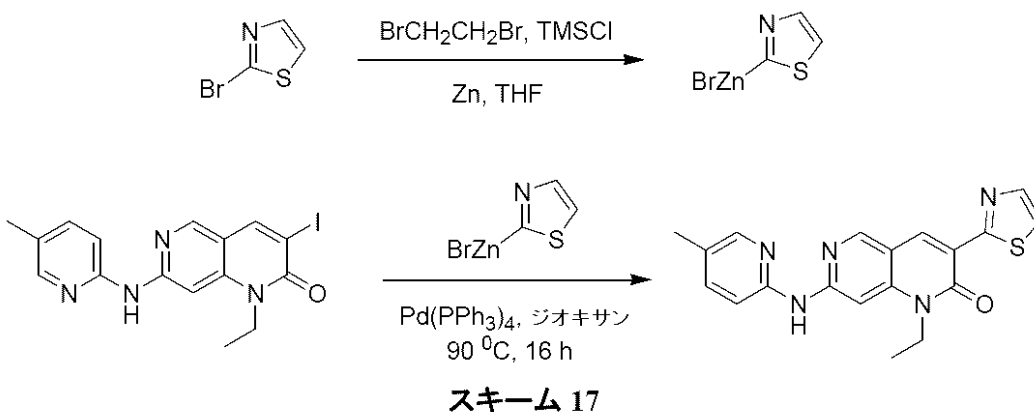
## 【0839】

化合物68を、スキーム17に示されるように合成した:

## 【0840】

40

## 【化75】



10

## 【0841】

Zn粉末(1.95g, 30mmol)を丸底フラスコ内でTHF(5mL)に添加した。このフラスコに、 $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (507.6mg, 2.7mmol)を添加した。この反応混合物をホットガンによって、エチレンガスの発生が2回行われるまで、加熱した。次いで、TMSCl(130.8mg, 1.2mmol)を添加した。次いで、2-プロモ-チアゾール(1.64g, 10mmol)のTHF(5mL)中の溶液を滴下により添加した。この添加後、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。新たに調製したプロモ-亜鉛チアゾール試薬を、溶液(1M)として直接使用した。

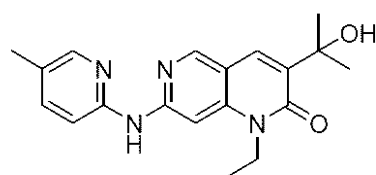
20

## 【0842】

中間体18(50mg, 0.125mmol)および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (14.4mg, 0.0125mmol)をジオキサン(1.5mL)に添加した。上記プロモ-亜鉛チアゾール試薬の溶液(1M, 0.25mL)を滴下により添加した。次いで、この反応混合物を90 で16時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応混合物をDCMで希釈し、セライトパッドで濾過した。その濾液を水で洗浄し、濃縮した。その粗製生成物をPrep-HPLCにより精製して、化合物68(20mg, 44.7%)を黄色固体として得た。

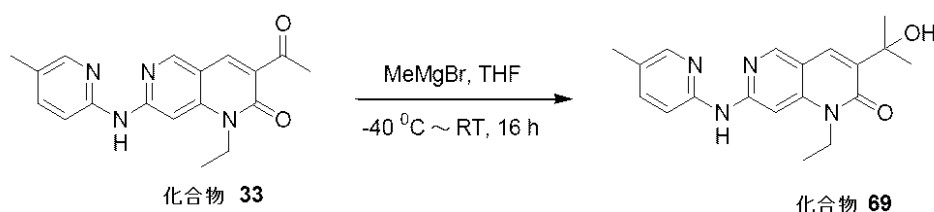
## 【0843】

## 【化76】



化合物 69

30



40

## 【0844】

化合物33(74mg, 0.23mmol)を乾燥THF(3mL)に溶解させ、-40 まで冷却した。MeMgBr(3M, 0.16mL, 0.46mmol)を滴下により添加した。次いで、この反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そして16時間攪拌した。この反応をsat  $\text{NH}_4\text{Cl}$ でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせたEtOAcを乾燥させ、濃縮した。その粗製生成物をprep-TLCにより精製して、化合物69(20mg, 25.8%)を白色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.46 (s, 1H, ArH), 8.14 (br, 2H, ArH), 7.59 (s, 1H, ArH), 7.47 (d, J = 8

50

.4 Hz 1H, ArH), 7.07 (d, J = 8.4 Hz 1H, ArH), 5.55 (br, 1H, OH), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.63 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

【0845】

実施例29

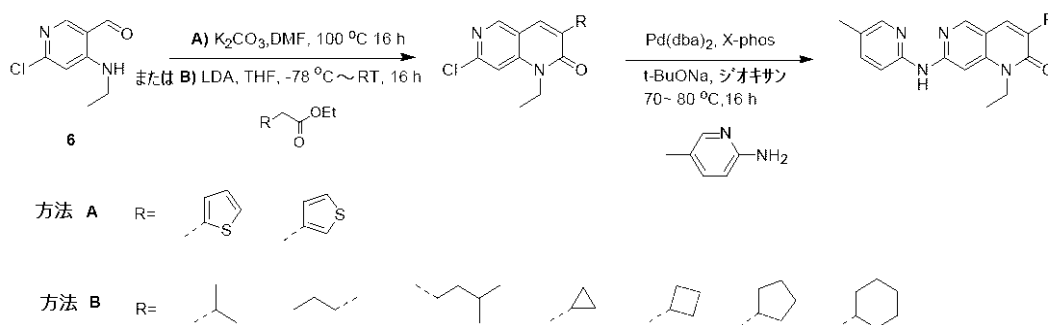
化合物10~13、19、20、30、31、および37の合成

化合物10~13、19、20、30、31、および37。これらの化合物を、スキーム19に示されるように合成した。これは、スキーム1に示されるような中間体化合物6で開始した。以下に記載されるように、最初の工程を実施するために、2つの一般方法AおよびBが存在する。方法Aを、化合物10および11について使用した。方法Bを、化合物12および13について使用した。最後の工程は、化合物1について記載された手順と同じ手順を使用する。

10

【0846】

【化77】



20

スキーム19

【0847】

方法A スキーム19の化合物6(1eq)を無水DMFに溶解させ、そしてチオフエン-2-イル-酢酸エチルエステル(1.1eq)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.0eq)を添加した。この混合物を100 で一晩撹拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。この反応混合物をH<sub>2</sub>Oで希釈し、そしてEtOAcで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そして無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、中間体である7-クロロ-1-エチル-3-チオフエン-2-イル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンを黄色固体として得た。

30

【0848】

方法B スキーム19の化合物6(2.2eq)を無水THFに溶解させ、-78 まで冷却した。LDA(2.2eq)を滴下により添加した。次いで、この混合物を-78 で1時間撹拌した。シクロヘキシル-酢酸エチルエステル(1.0eq)のTHF中の溶液を-78 で滴下により添加した。得られた反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そして16時間撹拌した。この反応を飽和NH<sub>4</sub>Clでクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、7-クロロ-3-シクロヘキシル-1-エチル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンを黄色固体として得た。

40

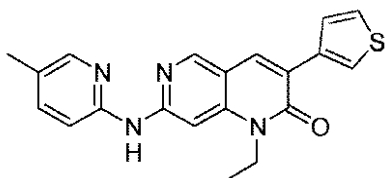
【0849】

最終生成物である化合物10~13を、化合物1について記載されたものと同じカップリング手順を使用して合成した。

【0850】



## 【化78】



化合物 10

## 【0851】

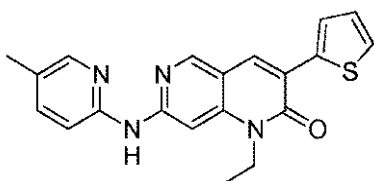
10

化合物10、1-エチル-7-(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-3-チオフエン-3-イル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.49 (s, 1H, ArH), 8.18-8.16 (m 2H, ArH), 8.11 (s, 1H, ArH), 7.89 (s, 1H, ArH), 7.55-7.54 (dd, J<sup>1</sup>= 1.2 Hz, J<sup>2</sup> = 5.2 Hz 1H, ArH), 7.47-7.45 (m, 2H, ArH and NH), 7.37-7.35 (dd, J<sup>1</sup>= 3.2 Hz, J<sup>2</sup> = 5.2 Hz, 1H, ArH), 7.07-7.06 (d, J= 7.2 Hz, 1H, ArH), 4.42-4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.30 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.45-1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]: =363.1。

## 【0852】

## 【化79】

20



化合物 11

## 【0853】

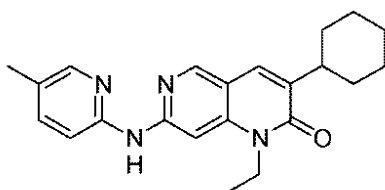
30

化合物11、1-エチル-7-(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-3-チオフエン-2-イル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.52 (s, 1H, ArH), 8.15 (s, 2H, ArH), 8.04 (s, 1H, ArH), 7.71-7.70 (dd, J<sup>1</sup>= 1.2 Hz, J<sup>2</sup> = 4.0 Hz 1H, ArH), 7.48-7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.42-7.40 (dd, J<sup>1</sup>= 0.8 Hz, J<sup>2</sup> = 5.2 Hz, 1H, ArH), 7.13-7.11 (dd, J<sup>1</sup>= 4.0 Hz, J<sup>2</sup>= 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.07 (brs, 1H, NH), 4.45-4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.30 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.46-1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)； MS[ESI, MH<sup>+</sup>]: =363.1。

## 【0854】

## 【化80】

40



化合物 12

## 【0855】

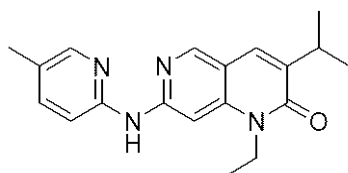
50

化合物12、3-シクロヘキシル-1-エチル-7-(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.38 (s, 1H, ArH), 8.15 (s, 1H, ArH), 7.99 (s, 1H, ArH), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 2H, ArH), 7.42 (s, 1H, NH), 7.05 (d, J= 8.4 Hz, 1H, ArH), 4.33-4.28 (q, J

= 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.94-2.88 (m, 1H, CH), 2.28 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.94 (q, J = 12 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.85-1.75 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.52-1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32-1.26 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=363.3。

【 0 8 5 6 】

【化 8 1】



化合物 13

10

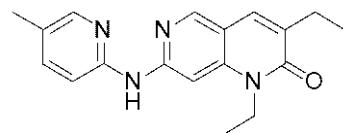
【 0 8 5 7 】

化合物13、1-エチル-3-イソプロピル-7-(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.39 (s, 1H, ArH), 8.14 (dd, J<sup>1</sup> = 0.8 Hz, J<sup>2</sup> = 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.44-7.38 (m, 3H, ArH), 7.047 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 4.37-4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.31-3.24 (m, 1H, CH), 2.28 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=323.2。

20

【 0 8 5 8 】

【化 8 2】



化合物 19

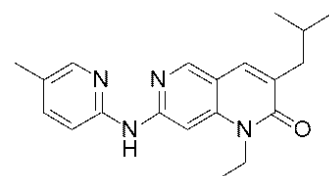
【 0 8 5 9 】

化合物19、1,3-ジエチル-7-(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.37 (s, 1H, ArH), 8.12 (s, 1H, ArH), 7.99 (s, 1H, ArH), 7.51-7.40 (m, 3H, 2ArH, NH), 7.13-6.97 (m, 1H, ArH), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.64-2.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.23 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=309.2。

30

【 0 8 6 0 】

【化 8 3】



化合物 20

40

【 0 8 6 1 】

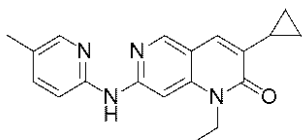
化合物20、1-エチル-3-イソブチル-7-(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.38 (s, 1H, ArH), 8.14 (s, 1H, ArH), 8.00 (s, 1H, ArH), 7.54 (br, 1H, NH), 7.45-7.42 (dd, J<sup>1</sup> = 2.0 Hz, J<sup>2</sup> = 2.0 Hz, 2H, ArH), 7.39 (s, 1H, ArH), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.45 (d, J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.12 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=375.3。

50

2H, CH<sub>2</sub>), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.06-1.99(m, 1H, CH), 1.37 (t, J= 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.94 (d, J= 6.4 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>). MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=337.2。

【 0 8 6 2 】

【 化 8 4 】



化合物 30

10

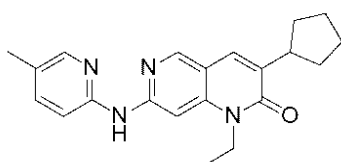
【 0 8 6 3 】

化合物30、3-シクロプロピル-1-エチル-7-(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.34 (s, 1H, ArH), 8.14 (t, J= 8 Hz, 1H, ArH), 8.00 (s, 1H, ArH), 7.57 (br, 1H, NH), 7.44-7.42 (dd, J<sup>1</sup>= 2.4 Hz, J<sup>2</sup>= 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.25 (s, 1H, ArH), 7.12 (s, 1H, ArH), 7.06 (d, J= 8.4 Hz, 1H, ArH), 4.33 (q, J= 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.29-2.17 (m, 1H, CH), 1.39 (t, J= 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.01-09.6 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.69-0.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=321.2。

【 0 8 6 4 】

【 化 8 5 】

20



化合物 31

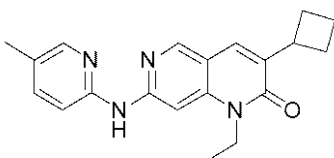
【 0 8 6 5 】

化合物31、3-シクロペンチル-1-エチル-7-(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.38(s, 1H, ArH), 8.19 (s, 1H, ArH), 8.00 (s, 1H, ArH), 7.45 (q, J= 8 Hz, 2H, ArH), 7.09 (br, 1H, ArH), 4.43-4.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.31-3.22 (m, 1H, CH), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.12-2.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.81-1.72(m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 1.70 (t, J= 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【 0 8 6 6 】

【 化 8 6 】

30



化合物 37

【 0 8 6 7 】

化合物37、3-シクロブチル-1-エチル-7-(5-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.42(s, 1H, ArH), 8.16(d, J= 8 Hz, 1H, ArH), 7.99 (s, 1H, ArH), 7.82 (br, 1H, NH), 7.45-7.42 (dd, J<sup>1</sup>= 2.0 Hz, J<sup>2</sup>= 2.8 Hz, 2H, ArH), 7.06 (d, J= 8.4 Hz, 1H, ArH), 4.29(q, J= 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.68 (q, J= 7.2 Hz, 1H, CH), 2.41 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.41(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.28-2.02(m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.86-1.82

40

50

(m, 1H, CH), 1.37 (t, J= 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=335.2。

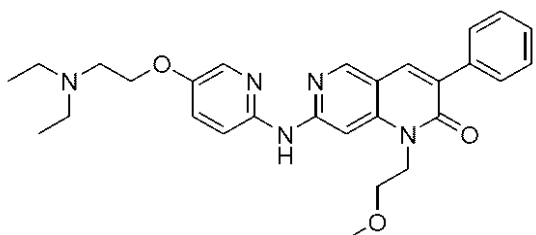
【 0 8 6 8 】

実施例30

化合物24の合成

【 0 8 6 9 】

【化 8 7 】



化合物 24

10

【 0 8 7 0 】

化合物24、7-(5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イルアミノ)-1-(2-メトキシエチル)-3-フェニル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン:この化合物を、スキーム8に示される化合物15と類似の様式で、BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMeをアルキル化試薬としてヨウ化メチルの代わりに使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.47 (s, 1H, ArH), 8.03 (s, 1H, ArH), 7.86 (s, 1H, ArH), 7.74 (s, 1H, ArH), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.50 (br, 1H, NH), 7.44-7.41 (m, 2H, 2ArH), 7.38-7.34 (m, 1H, ArH), 7.29 (s, 2H, 2ArH), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.41 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.97 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.81-2.75 (q, J = 7.2 Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.14 (t, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=488.3。

20

【 0 8 7 1 】

実施例31

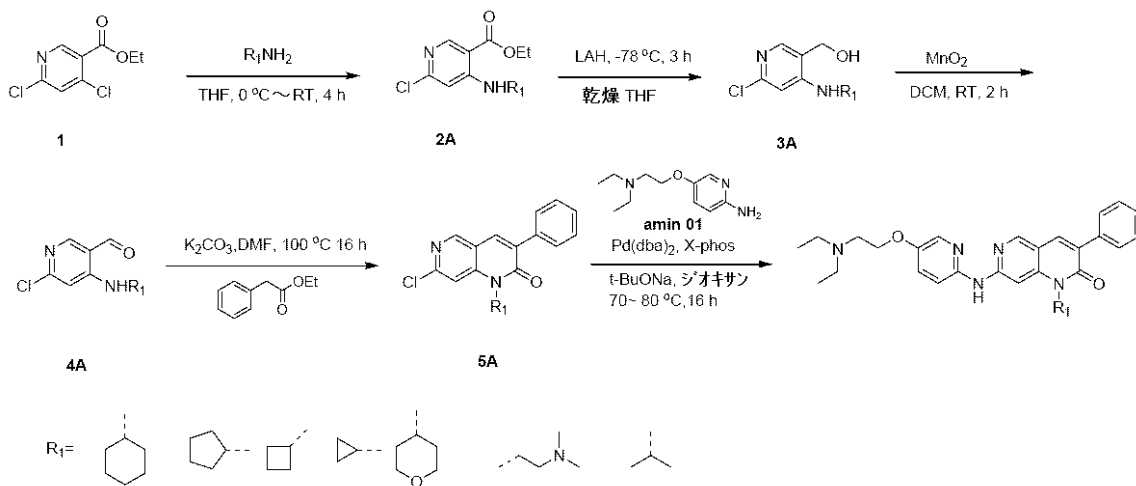
化合物22、23、25、27、70、73、および74の合成

化合物22、23、25、27、70、73、および74を、一般スキームとしてスキーム20に示されるように合成した。

30

【 0 8 7 2 】

【化 8 8 】

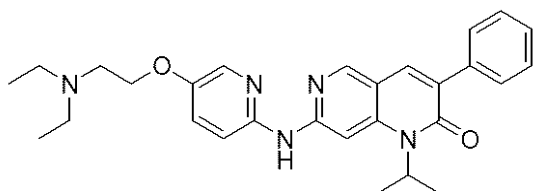


40

スキーム 20

【 0 8 7 3 】

【化 8 9】



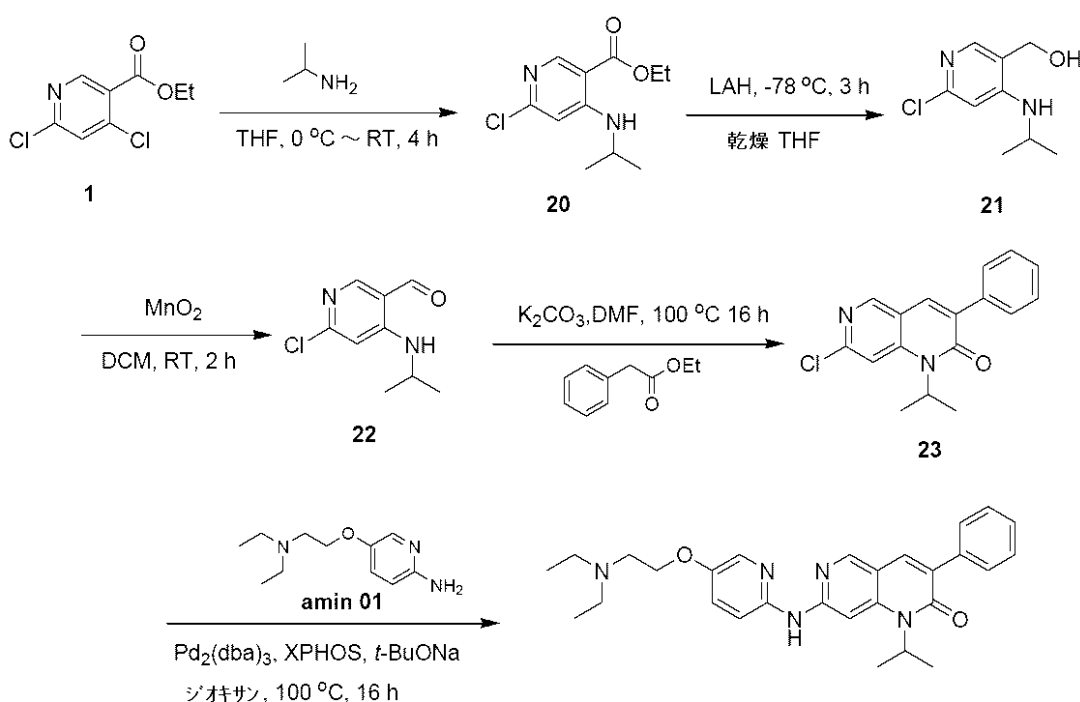
化合物 22

【 0 8 7 4】

化合物22、7-(5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イルアミノ)-1-イソプロピル-10  
 ル-3-フェニル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム21に示されるように合成した

【 0 8 7 5】

【化 9 0】



スキーム 21

【 0 8 7 6】

スキーム21においてと同様に、スキーム21の化合物1(1.5g, 6.8mmol)のTHF(50mL)中の溶  
 液に、i-PrNH<sub>2</sub>(2.01g, 34.0mmol)を添加した。得られた混合物を室温で16時間撹拌した。  
 この混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮  
 して残渣を得、これを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、スキーム  
 21の化合物20(1.0g, 60.6%)を白色固体として得た。

【 0 8 7 7】

スキーム21の化合物20(1.0g, 4.12mmol)をTHF(30mL)に溶解させ、そして-78℃まで冷却  
 した。この溶液に、LAH(313mg, 8.24mmol)のTHF(20mL)中の溶液を滴下により添加した。こ  
 の混合物を-78℃で3時間撹拌し、次いで室温まで温めた。TLCは、出発物質が完全に消費  
 されたことを示した。少量のMeOH/酢酸エチル(1/1)混合物をゆっくりと添加して、過剰な  
 LAHをクエンチした。固体が形成され、これを濾過し、そして酢酸エチルで洗浄した。そ  
 の濾液を濃縮して、粗製残渣を黄色固体として得、これを次の工程で直接使用した。

【 0 8 7 8】

スキーム21の化合物21(0.9g, 4.48mmol)をDCM(50mL)に溶解させた。この混合物に、MnO<sub>2</sub>

10

20

30

40

50

(3.95g, 44.8mmol)を添加した。得られた混合物を室温で5時間攪拌した。TLCは、この反応が完全であったことを示した。MnO<sub>2</sub>の無機副生成物を濾別し、そしてその濾液を濃縮して、化合物22(0.82g, 収率:98.9%)を白色固体として得た。

【0879】

スキーム1の化合物22(0.82g, 4.13mmol)を無水DMFに溶解させた。この溶液に、このスキームに示されるようなエステル(0.81g, 4.96mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(17.1g, 12.39mmol)を添加した。得られた混合物を100 で一晩攪拌した。次いで、これをH<sub>2</sub>Oでクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機層を半飽和NaCl aq.で洗浄し、そして無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、スキーム1の化合物23(110mg, 8.9%)を黄色固体として得た。

10

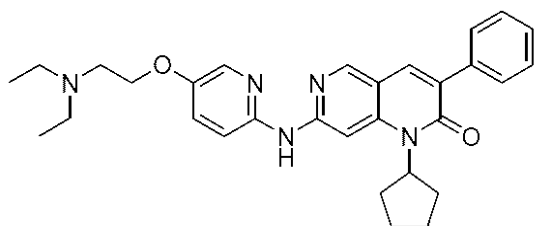
【0880】

スキーム1の化合物23(104mg, 0.35mmol)およびAmine 01(81mg, 0.39mmol)を丸底フラスコ内で無水ジオキサン(5mL)に溶解させた。このフラスコに、t-BuONa(67mg, 0.7mmol)、X-PHOS(33mg, 0.07mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(32mg, 0.035mmol)を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下100 で16時間攪拌した。次いで、これを水でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物22(30mg, 収率:18.1%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (MeOD, 400 MHz): 8.55(br, 1H, ArH), 8.52(br, 1H, ArH), 8.48 (br, 1H, ArH), 8.37 (m, 1H, ArH), 8.10 (d, J=6.8 Hz, 1H, ArH), 7.62 (d, J=7.2 Hz, 1H, ArH), 7.43-7.33 (m, 5H, ArH), 3.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.20 (q, J=7.2 Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.70 (d, J=6.8 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.33 (t, J=7.4 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=472.3。

20

【0881】

【化91】



化合物 23

30

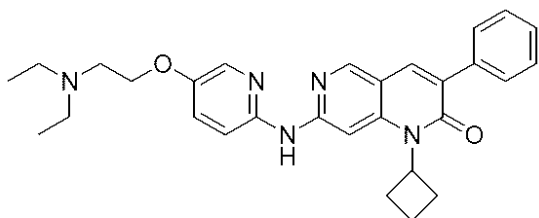
【0882】

化合物23、1-シクロペンチル-7-(5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イルアミノ)-3-フェニル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン:この化合物を、化合物22と類似の様式で、シクロペンタンアミンをイソ-プロピルアミンの代わりに使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.45 (s, 1H, ArH), 8.14 (s 1H, ArH), 8.00 (d, J=2.8 Hz, 1H, ArH), 7.67 (d, J=5.6 Hz, 3H, 3ArH), 7.44-7.40 (m, 3H, 2ArH and NH), 7.30-7.26 (m, 2H, 2ArH), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 1H, ArH), 5.85-5.80 (m, 1H, NCH), 4.21 (br, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.02 (br 2H, CH<sub>2</sub>), 2.80 (br, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.42-2.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) 2.23-2.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.07-1.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.83-1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.18 (br, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=498.3合成した。

40

【0883】

## 【化92】



化合物 25

## 【0884】

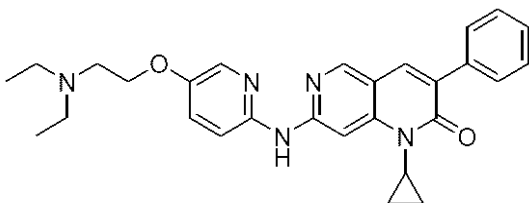
10

化合物25、1-シクロブチル-7-(5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イルアミノ)-3-フェニル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン:この化合物を、化合物22と類似の様式で、シクロブタンアミンをイソ-プロピルアミンの代わりに使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.43 (s, 1H, ArH), 8.19 (s 1H, ArH), 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H, ArH), 7.67-7.65 (m, 3H, 3ArH), 7.44-7.40 (m, 2H, 2ArH), 7.37-7.35 (m, 2H, ArH and NH), 7.29-7.26 (m, 1H, ArH), 7.04 (d, J= 9.2 Hz, 1H, ArH), 5.26-5.17 (m, 1H), 4.09 (br, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.81-2.71 (br, 7H, NCH and 3CH<sub>2</sub>), 2.00-1.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.12 (br, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=484.3。

## 【0885】

20

## 【化93】



化合物 27

## 【0886】

30

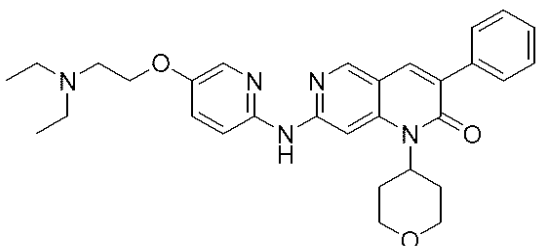
化合物27、1-シクロプロピル-7-(5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イルアミノ)-3-フェニル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン:この化合物を、化合物22と類似の様式で、シクロプロパンアミンをイソ-プロピルアミンの代わりに使用して合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.43 (s, 1H, ArH), 8.20 (s 1H, ArH), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.68-7.67 (m, 1H, ArH), 7.58 (br, 1H, NH), 7.43-7.40 (m, 2H, 2ArH), 7.36-7.33 (m, 1H, ArH), 7.31-7.26 (m, 2H, 2ArH), 7.25-7.24 (m, 2H, 2ArH), 4.16 (br, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.99-2.95 (m, 3H, NCH and CH<sub>2</sub>), 2.77 (br, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.14 (t, J = 6.6 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 0.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=470.3。

## 【0887】

40

## 【化94】



化合物 70

50

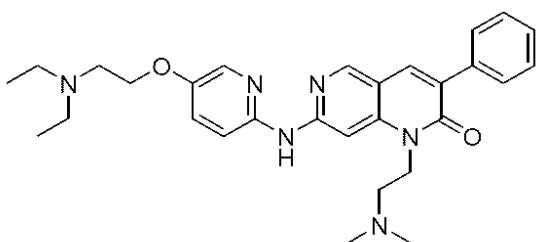
## 【 0 8 8 8 】

化合物70、7-(5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イルアミノ)-3-フェニル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン:この化合物を、化合物22と類似の様式で、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンをイソ-プロピルアミンの代わりに使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.71 (br, 1H, NH), 8.44 (s, 1H, ArH), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.68-7.65 (m, 3H, 3ArH), 7.51 (s, 1H, ArH), 7.44-7.41 (m, 2H, 2ArH), 7.37-7.35 (m, 1H, ArH), 7.29-7.27 (m, 1H, ArH), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H, ArH), 5.43 (br, 1H, NCH), 4.21 (dd, J<sup>1</sup> = 4.0 Hz, J<sup>2</sup> = 11.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.11 (br, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.62 (t, J = 11.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.91 (br, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.69 (br, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.74 (d, J = 10.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.10 (t, J = 6.8 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=514.3。

10

## 【 0 8 8 9 】

## 【化95】



化合物 73

20

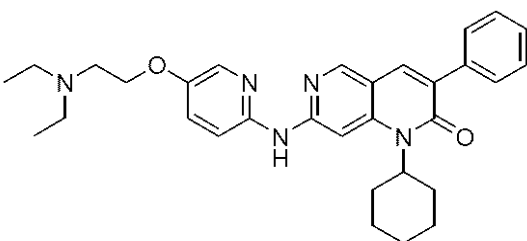
## 【 0 8 9 0 】

化合物73、7-(5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イルアミノ)-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3-フェニル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン:この化合物を、化合物22と類似の様式で、N1,N1-ジメチルエタン-1,2-ジアミンをイソ-プロピルアミンの代わりに使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (MeOD, 400 MHz): 8.53 (s, 1H, ArH), 8.13 (s, 1H, ArH), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.91 (s, 1H, ArH), 7.66 (d, J = 3.2 Hz, 2H, ArH), 7.44-7.30 (m, 5H, ArH), 4.45 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.15 (t, J = 5.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.97-2.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.94-2.76 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 2.46 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=501.4。

30

## 【 0 8 9 1 】

## 【化96】



化合物 74

40

## 【 0 8 9 2 】

化合物74、1-シクロヘキシル-7-(5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イルアミノ)-3-フェニル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン:この化合物を、化合物22と類似の様式で、シクロヘキサミンをイソ-プロピルアミンの代わりに使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.75 (br, 1H, NH), 8.66 (s, 1H, ArH), 8.01 (s, 1H, ArH), 7.73-7.65 (m, 4H, 4ArH), 7.43-7.33 (m, 4H, 4ArH), 7.08

50



(br, 1H, ArH), 5.71 (br, 1H, NCH), 4.38 (br, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.20 (br, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.01 (br, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.70 (br, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.00 (d, J = 12.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.84 (d, J = 10.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.51 (br, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.30 (br, 8H, CH<sub>2</sub> and 2CH<sub>3</sub>). MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=512.3。

【0893】

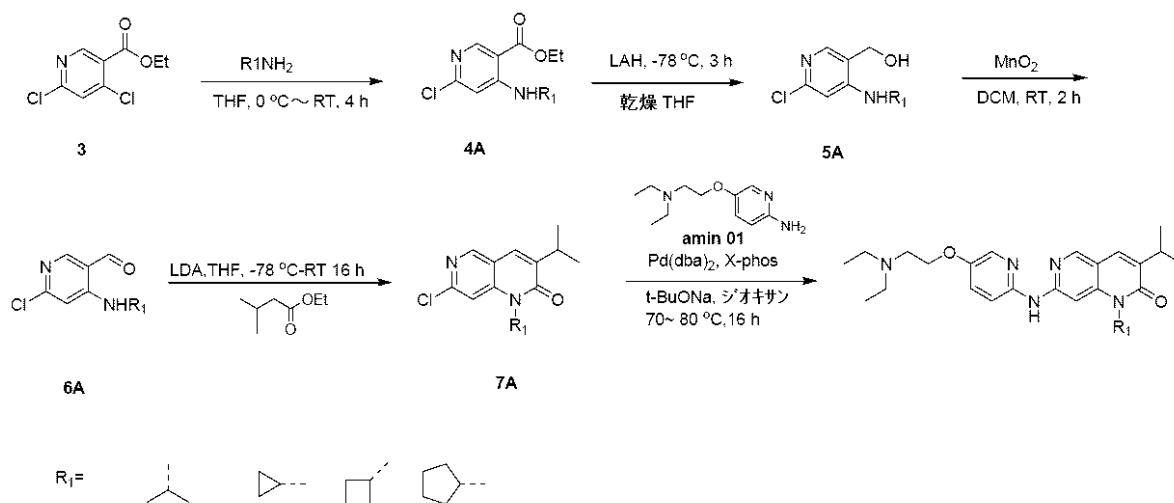
実施例32

化合物34、36、46、および47の合成

化合物34、36、46、および47を、化合物22と類似の様式で、3-メチル-酪酸エチルエステルをフェニル-酢酸エチルエステルの代わりに用いて合成した。スキーム22を、一般方法として示した。

【0894】

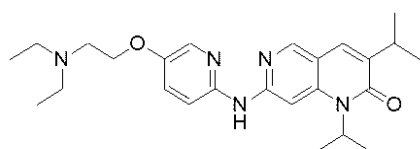
【化97】



スキーム 22

【0895】

【化98】



化合物 34

【0896】

化合物34、7-[5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミノ]-1,3-ジイソプロピル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン:<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.36 (s, 1H, ArH), 8.28 (br, 1H, ArH), 7.57 (br, 1H, NH), 7.36-7.26 (m, 2H, 2ArH), 7.11 (br, 1H, ArH), 5.26-5.17 (m, 1H), 5.56 (br, 1H, NCH), 4.52 (br, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.37 (br, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.24-3.19 (m, 5H, ArCH and 2CH<sub>2</sub>), 1.68 (d, J = 7.8 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.41 (br, 6H, 2C H<sub>3</sub>) 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>). MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=438.3。

【0897】

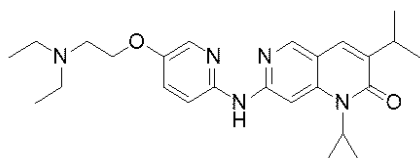
10

20

30

40

## 【化99】



化合物 36

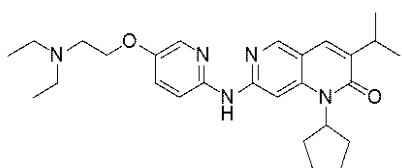
## 【0898】

化合物36、1-シクロプロピル-7-[5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミノ]-3-イソプロピル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):

8.36 (s, 1H, ArH), 8.28 (br, 1H, ArH), 7.57 (br, 7.30 (m, 1H, NH), 1H), 7.36-7.26 (m, 2H, 2ArH), 7.11 (br, 1H, ArH), 5.26-5.17 (m, 1H), 5.56 (br, 1H, NCH), 4.52 (br, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.37 (br, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.24-3.19 (m, 5H, ArCH and 2CH<sub>2</sub>), 1.68 (d, J = 7.8 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.41 (br, 6H, 2CH<sub>3</sub>) 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=438.3。

## 【0899】

## 【化100】



化合物 46

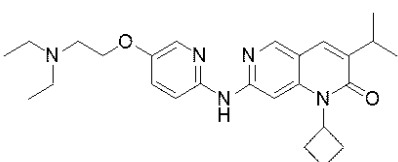
## 【0900】

化合物46、1-シクロペンチル-7-[5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミノ]-3-イソプロピル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン：<sup>1</sup>H NMR (MeOD, 400 MHz):

8.44(s, 1H, ArH), 8.12(s, 1H, ArH), 7.97(d, J= 2.8 Hz, 1H, ArH), 7.60 (s, 1H, ArH), 7.39-7.36 (dd, J<sup>1</sup>= 3.2 Hz, J<sup>2</sup>= 2.8 Hz, 1H, ArH), 7.22 (d, 1H, J= 9.2 Hz, ArH), 5.79-5.70 (m, 1H, CH), 4.15 (t, J = 5.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.30-3.09 (m, 1H, CH), 2.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.77-2.71 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.36-2.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.21-2.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.00-1.80 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.21(d, J= 6.8 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>) , 1.14 (t, J= 7.0 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=464.3。

## 【0901】

## 【化101】



化合物 47

## 【0902】

化合物47、1-シクロブチル-7-[5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミノ]-3-イソプロピル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):

8.34(s, 1H, ArH), 8.15(s, 1H, ArH), 8.01 (d, J= 2.8 Hz, 1H, ArH), 7.48 (s, 1H, ArH), 7.34 (s, 1H, ArH), 7.23 (s, 1H, ArH) 7.01 (d, J=8.8 Hz, 1H, ArH), 5.31-5.10 (m, 1H, CH), 4.11 (t, J = 5.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.22-3.15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.94-2.72 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 2.03-1.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.21(d, J= 6.8 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>) 1.10(t, J= 7.0 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>)

10

20

30

40

50

2CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=450.3。

【0903】

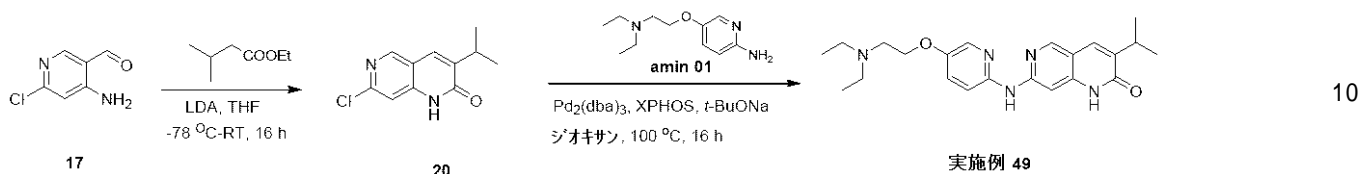
### 実施例33

化合物49、50、57、および59の合成

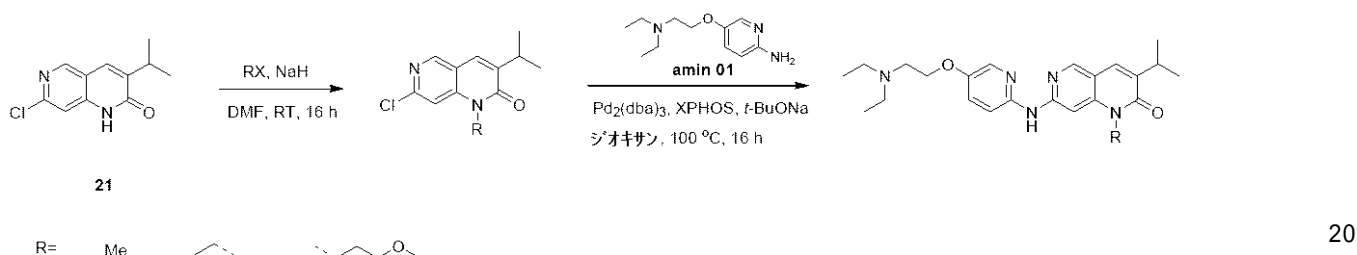
化合物49、50、57、および59を、スキーム23に示されるように合成した。

【0904】

【化102】

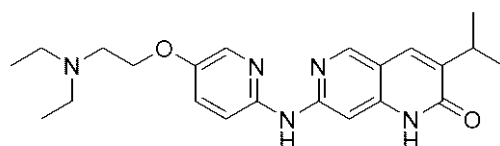


10



20

### スキーム23



化合物 49

30

【0905】

化合物49、7-(5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イルアミノ)-3-イソプロピル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン:3-メチル-酪酸エチルエステル(166mg, 1.28mmol)を無水THF(3mL)に溶解させた。得られた溶液を-78 °Cまで冷却し、次いで、LDA(0.64mL, 1.28mmol)をこの溶液にゆっくりと少量ずつ、その温度が-70 °Cより上昇しないような速度で添加した。得られた溶液を-78 °Cで1時間撹拌した。スキーム23の化合物17(100mg, 0.64mmol)を上記溶液に-78 °Cで添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌し、そして飽和水性NH<sub>4</sub>Clでクエンチし、EtOAc(3 × 10mL)で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=20:1)により精製して、スキーム23の化合物20(95mg, 収率:66.9%)を黄色固体として得た。

40

【0906】

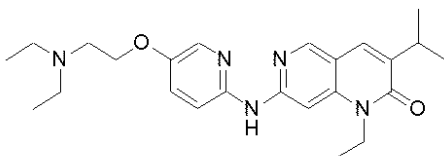
スキーム23の化合物20(78mg, 0.35mmol)およびAmine 01(81mg, 0.39mmol)を無水ジオキササン(5mL)に溶解させた。得られた溶液に、t-BuONa(67mg, 0.7mmol)、X-PHOS(33mg, 0.07mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(32mg, 0.035mmol)を窒素雰囲気下で添加した。この混合物を窒素雰囲気下100 °Cで16時間撹拌した。次いで、この混合物を水でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物49(32.0mg, 収率:23.1%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 11.65 (s, 1H, NH), 9.62 (s, 1H, NH), 8.45 (s, 1H, ArH), 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H, NH), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.44-7.36 (m, 2H, 2ArH), 4.02 (t, J = 6.0 Hz,

50

2H, CH<sub>2</sub>), 3.03-3.0 (m, 1H, ArCH), 2.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.53 (q, J = 7.2 Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=363.1。

【0907】

【化103】



化合物 50

10

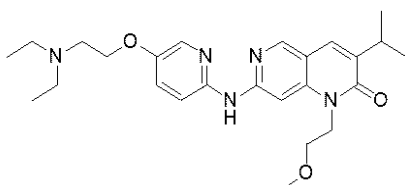
【0908】

化合物50、7-[5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミノ]-1-エチル-3-イソプロピル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンを、化合物49と類似の様式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.39 (s, 1H, ArH), 8.00 (s, 1H, ArH), 7.83-7.75 (m, 1H, ArH), 7.72 (s, 1H, NH), 7.40 (s, 1H, ArH), 7.31-7.22 (m, 2H, 2ArH), 4.46 (br, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.31 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.30-3.22 (m, 3H, ArCH and CH<sub>2</sub>), 3.11 (br, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.37 (d, J = 4.8 Hz, 9H, 3CH<sub>3</sub>), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=424.3

20

【0909】

【化104】



化合物 57

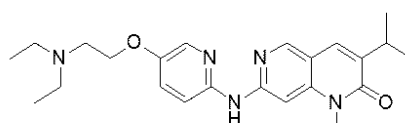
【0910】

化合物57、7-[5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミノ]-3-イソプロピル-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンを、化合物49と類似の様式。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.38 (s, 1H, ArH), 7.95 (s, 1H, ArH), 7.78 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 7.40 (br, 1H, ArH), 7.36 (s, 2H, 2ArH), 4.51 (t, J = 4.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40 (br, 5H, CH<sub>2</sub> and OCH<sub>3</sub>), 3.21 (t, J = 6.4 Hz, 5H, 2CH<sub>2</sub> and ArCH), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.23 (d, J = 7.2 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=454.3。

30

【0911】

【化105】



化合物 59

【0912】

化合物59、7-[5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミノ]-3-イソプロピル-1-メチル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンを、化合物49と類似の様式。<sup>1</sup>H NMR (MeOD, 400 MHz): 8.48 (s, 1H, ArH), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.85 (s, 1H, ArH), 7.69 (s, 1H, ArH), 7.45-7.39 (m, 2H, 2ArH), 4.18 (t

40

50

, J= 5.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.68(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.24-3.13 (m, 1H, CH), 3.00 (t, J= 5.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.77(q, J= 7.2 Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.26 (d, J= 6.8 Hz, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 1.15 (t, J= 7.2 Hz, 6H, 3CH<sub>2</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]: =304.3。

【0913】

実施例34

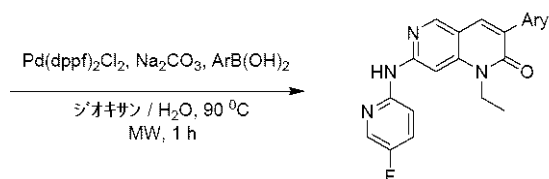
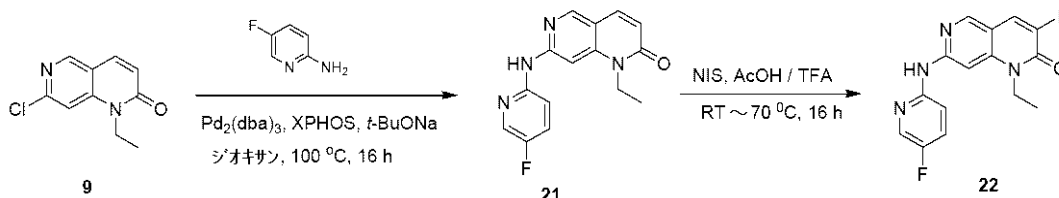
化合物71および72の合成

化合物71および72を、スキーム24に示されるように合成した。その手順は、例として化合物71について記載される。

【0914】

【化106】

10

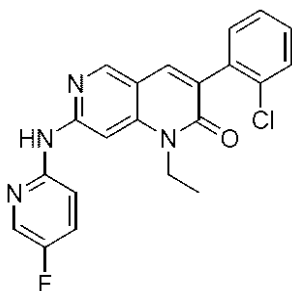


20

スキーム24

【0915】

【化107】



化合物71

30

【0916】

化合物71: 3-(2-クロロフェニル)-1-エチル-7-(5-フルオロピリジン-2-イルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン。スキーム24の化合物9(10.55g, 51mmol)およびアミン(6.82g, 61mmol)を、フラスコ内で無水ジオキサン(100mL)に溶解させた。このフラスコに、t-BuONa(9.8g, 102mmol)、X-PHOS(4.9g, 10.2mmol)、Pd(dba)<sub>2</sub>(4.7g, 5.1mmol)を窒素雰囲気下で添加した。この混合物を窒素雰囲気下100 で16時間撹拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。この反応混合物を濃縮し、残った残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)により精製して、スキーム24の化合物21(11.28g, 収率:76%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.422(s, 1H, ArH), 8.179(d, J=2.8Hz 1H, ArH), 7.923 (t, J=7.6Hz 1H, ArH), 7.612(t, J=7.4Hz, 1H, ArH), 7.423-7.374(m, 1H, ArH), 7.270-7.239(m, 1H, CH) 6.530-6.446(m, 1H, CH), 4.307(q, J=7.2Hz, 2H, CH<sub>2</sub>) 1.386(t, J=7.2Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。

40

【0917】

50

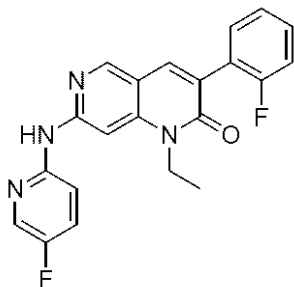
スキーム24の化合物21(3g, 10.53mmol)のAcOH(60ml)中の溶液に、TFA(3.6g, 31.59mmol)を添加した。得られた溶液を室温で10分間攪拌した。白色固体がこの混合物中で形成された。この混合物を70℃で20分間攪拌した後に、NIS(5.21g, 23.16mmol)を一度に添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下70℃で16時間攪拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。この反応混合物を濃縮した後に、残った残渣をDCMで希釈した。このDCM溶液を水で洗浄し、そして濃縮して残渣にし、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)により精製して、スキーム24の化合物22(3g, 収率:69%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 10.111(s, 1H, ArH), 8.594(s, 1H, ArH), 8.550 (s, 1H, ArH), 8.252(t, J=1.8Hz, 1H, ArH), 7.885(s, 1H, CH), 7.680-7.656(m, 2H, NH and ArH), 4.186(q, J=7.2Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.243(t, J=7.2Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。 10

## 【0918】

スキーム24の化合物22(1eq)およびAryB(OH)<sub>2</sub>(1.2eq)をジオキサン/H<sub>2</sub>Oに溶解させた。この混合物に、NaCO<sub>3</sub>(3eq)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.1eq)を窒素雰囲気下で添加した。その反応容器を密封し、そしてマイクロ波下90℃で1時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を濾過し、そしてその濾液をDCMで希釈した。その有機層をブラインで洗浄し、そして無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをprep-HPLCにより精製して、生成物を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.489(s, 1H, ArH), 8.225(d, J=2.8Hz, 1H, ArH), 7.980 (s, 1H, ArH), 7.837(brs, 1H, NH), 7.694(s, 1H, ArH), 7.516-7.321(m, 6H, ArH), 4.394(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.455 (t, J=7.2Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。 20

## 【0919】

## 【化108】



化合物 72

## 【0920】

化合物72:1-エチル-3-(2-フルオロフェニル)-7-(5-フルオロピリジン-2-イルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.489(s, 1H, ArH), 8.225(d, J=2.8Hz, 1H, ArH), 7.980 (s, 1H, ArH), 7.837(brs, 1H, NH), 7.694(s, 1H, ArH), 7.516-7.321(m, 6H, ArH), 4.394(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.455 (t, J=7.2Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。 30

## 【0921】

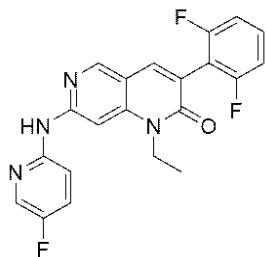
実施例35

化合物75の合成

## 【0922】

40

## 【化109】



化合物 75

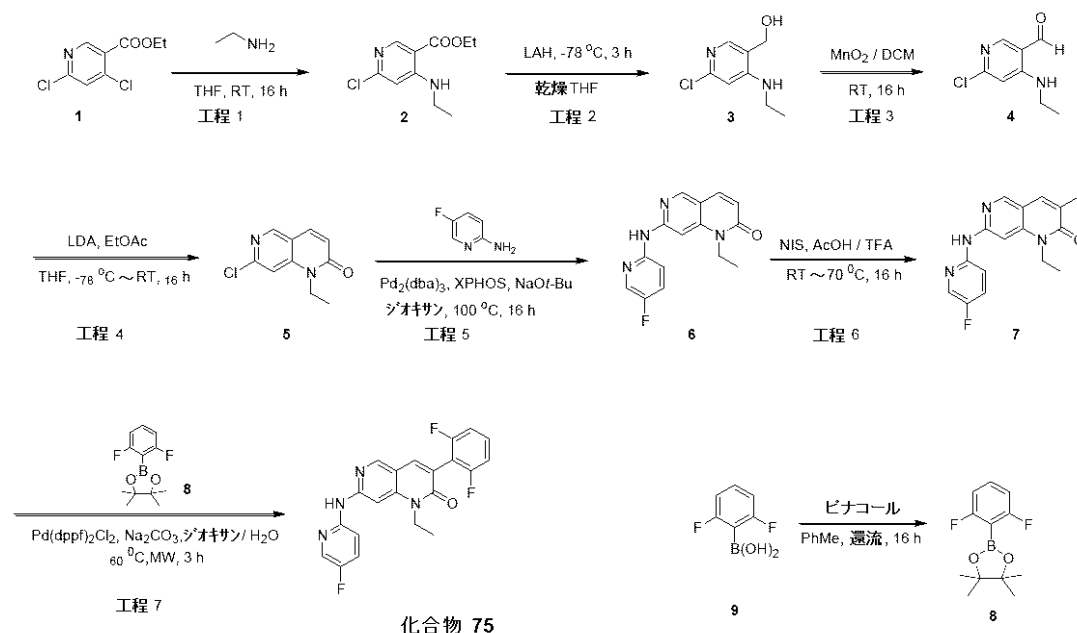
10

## 【0923】

化合物75、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-エチル-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム25に一般手順として示されるように合成した：

## 【0924】

## 【化110】



20

30

## スキーム 25

## 【0925】

スキーム25の化合物1(25g, 114mmol)のTHF(100mL)中の溶液に、EtNH<sub>2</sub>(26g, 568mmol)を0で添加した。この混合物を0で30分間攪拌し、そして室温まで温め、そして16時間攪拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。溶媒を除去した後に、スキーム25の化合物2(25.9g, 収率99.6%)を黄色固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

40

## 【0926】

LiAlH<sub>4</sub>(8.7g, 228mmol)を乾燥THF(300mL)に懸濁させ、-78℃まで冷却した。スキーム25の化合物2(25.9g, 114mmol)のTHF(200mL)中の溶液を滴下により添加した。得られた混合物を-78℃で3時間攪拌し、次いで室温まで温めた。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。少量のMeOH/酢酸エチル(1/1)混合物をこの反応混合物にゆっくりと添加して、過剰なLiAlH<sub>4</sub>をクエンチした。この反応混合物を濾過し、そしてその固体を酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、粗製生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=10/1から5/1)により精製して、化合物3(13g, 収率:62%)を淡黄色固体として

50

得た。

【0927】

スキーム25の化合物3(13g, 69.67mmol)をDCM(150mL)に溶解させた。MnO<sub>2</sub>(68g, 782.5mmol)を、スキーム80においてと同様に添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。TLCは、この反応が完全であったことを示した。この反応混合物をセライトで濾過し、そしてDCMで洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、粗製生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=10/1から5/1)により精製して、スキーム25の化合物4(12g, 収率:94%)を淡黄色固体として得た。

【0928】

無水EtOAc(12.63g, 143.5mmol)を無水THF(300mL)に溶解させ、そして-78℃まで冷却した。LDA(72mL, 143.5mmol)を滴下により添加した。得られた混合物を-78℃で30分間攪拌した。次いで、スキーム25の化合物4(12g, 65.22mmol)のTHF(100mL)中の溶液を滴下により添加し、そしてこの反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そして16時間攪拌した。この反応混合物をsat.NH<sub>4</sub>Clで-50℃でクエンチした。次いで、水を添加し、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)により精製して、化合物5をスキーム80においてのように(10.55g, 収率:76%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.57 (d, J = 4 Hz, 1H, ArH), 7.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H, CH), 7.25 (s, 1H, ArH), 6.76-6.73 (m, 1H, CH), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=209.0。

10

20

【0929】

スキーム25の化合物5(10.55g, 51mmol)および化合物5A(6.82g, 61mmol)を無水ジオキサン(100mL)に溶解させた。次いで、NaOt-Bu(9.8g, 102mmol)、X-PHOS(4.9g, 10.2mmol)、およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(4.7g, 5.1mmol)を窒素雰囲気下で添加した。この混合物を窒素雰囲気下100℃で16時間攪拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。この反応混合物を濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)により精製して、スキーム25の化合物6(11.28g, 収率:76%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.42 (s, 1H, ArH), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H, ArH), 7.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.61 (t, J = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.42-7.37 (m, 1H, ArH), 7.27-7.24 (m, 1H, CH), 6.53-6.45 (m, 1H, CH), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=284.1。

30

【0930】

化合物6(3g, 10.53mmol)のAcOH(60ml)中の溶液に、TFA(3.6g, 31.59mmol)を添加した。得られた溶液を室温で10分間攪拌した。この時間中に、白色沈殿物が形成された。次いで、この混合物を70℃で20分間攪拌し、NIS(5.21g, 23.16mmol)を一度に添加した。この混合物を窒素雰囲気下70℃で16時間攪拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。この反応混合物を濃縮した。その残渣をDCMに溶解させ、水で洗浄した。そのDCM層を濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)により精製して、スキーム25の化合物6(3g, 収率:69%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 10.11 (s, 1H, ArH), 8.59 (s, 1H, ArH), 8.55 (s, 1H, ArH), 8.25 (t, J = 1.8 Hz, 1H, ArH), 7.89 (s, 1H, CH), 7.68-7.66 (m, 2H, NH and ArH), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=411.0。

40

【0931】

スキーム25の化合物9(0.7g, 4.4mmol)およびピナコール(0.52g, 4.4mmol)をトルエン(30mL)に溶解させ、そして16時間加熱還流した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。その溶媒を減圧下で除去して、スキーム25の化合物8(1.0g, 収率:95%)を白色固体として得た。

【0932】

50



スキーム25の化合物7(600.0mg, 1.464mmol)およびスキーム25の化合物8(526mg, 2.196mmol)をジオキサソ/H<sub>2</sub>O(10mL/2mL)に溶解させた。この混合物に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(464mg, 4.4mmol)、Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(120mg, 0.14mmol)を窒素雰囲気下で添加した。その反応容器を密封し、そしてマイクロ波中60℃で3時間加熱した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。この混合物を減圧中で濃縮した。残った残渣をprep-HPLCにより精製して、化合物75(28.6mg, 収率:4.93%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 10.21 (s, 1H, ArH), 8.67 (s, 1H, ArH), 8.31 (s, 1H, ArH), 8.08 (s, 1H, ArH), 7.99 (s, 1H, ArH), 7.73(t, J = 3.4 Hz, 2H, ArH), 7.56-7.48 (m, 1H, ArH), 7.21(t, J = 7.8 Hz, 2H, NH and ArH), 4.24-4.19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.31 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。

10

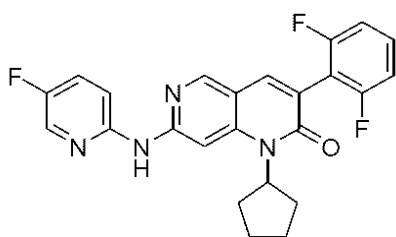
【0933】

実施例36

化合物77の合成

【0934】

【化111】



20

### 化合物 77

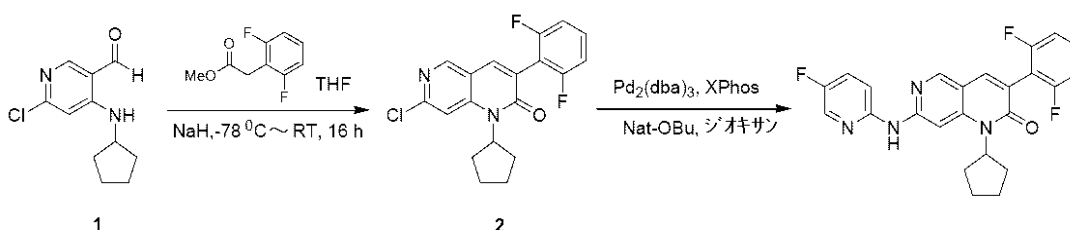
【0935】

化合物77:1-シクロペンチル-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム26に一般手順として示されるように合成した。アルデヒド1を、化合物75と類似の様式で調製した。

【0936】

30

【化112】



### スキーム 26

【0937】

40

(2,6-ジフルオロ-フェニル)-酢酸メチルエステル(2.49g, 13.4mmol)を無水THFに溶解させ、-78℃まで冷却した。次いで、NaH(0.54g, 13.5mmol)を一度に添加した。この混合物を-78℃で1時間撹拌した。スキーム26の化合物1(1.5g, 6.70mmol)のTHF(20mL)中の溶液を-78℃で滴下により添加した。得られた反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そして16時間撹拌した。この反応を飽和水性NH<sub>4</sub>Clでクエンチし、そしてEAで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=10:1)により精製して、化合物2(0.6g, 収率:25%)を黄色固体として得た。

【0938】

スキーム26の化合物2(360mg, 1.00mmol)および5-フルオロ-ピリジン-2-イルアミン(130mg

50

g, 120mmol) を無水ジオキサン (15mL) に溶解させた。この混合物に、NaOt-Bu (200mg, 0.566mol)、X-PHOS (100mg, 0.2mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (96mg, 0.11mmol) を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下 80 °C で一晩撹拌した。出発物質が完全に消費されたことを TLC が示した後に、この混合物を水でクエンチし、そして EA で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そして無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=200/1 から 80/1) により精製して、化合物 77 (100mg, 収率: 22.7%) を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.45 (s, 1H, ArH), 8.17 (m, 2H, 2ArH), 7.68 (s, 1H, ArH), 7.57 (s, 1H, ArH), 7.43-7.34 (m, 1H, ArH), 7.33-7.26 (m, 1H, ArH), 7.25-7.11 (m, 1H, ArH), 7.10-7.96 (m, 1H, ArH), 5.80-5.30 (m, 1H, CH), 2.41-2.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.24-2.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.05-1.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.83-1.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]: =437。

10

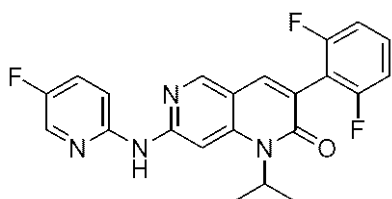
【0939】

実施例 37

化合物 78 の合成

【0940】

【化113】



20

### 化合物 78

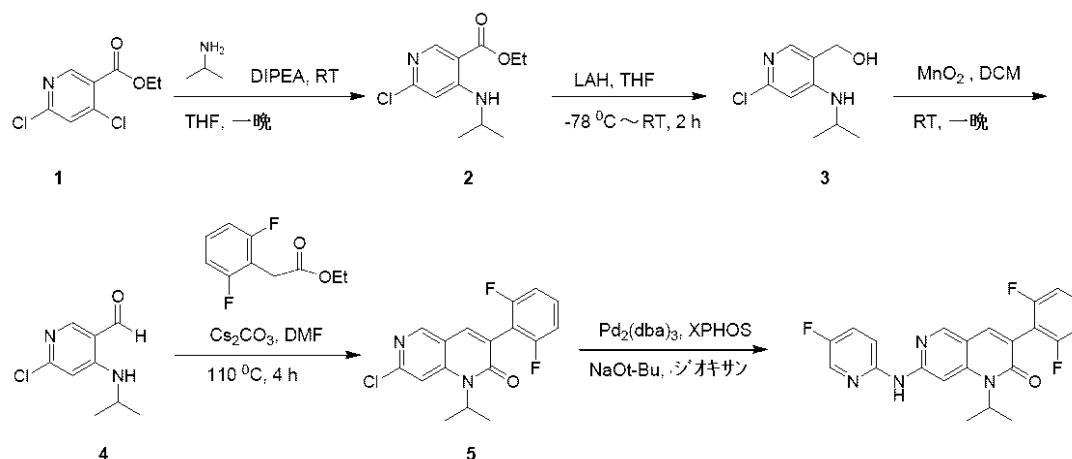
【0941】

化合物 78: 3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-イソプロピル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム 27 に一般手順として示されるように合成した。

30

【0942】

【化114】



40

### スキーム 27

【0943】

スキーム 27 の化合物 1 (5g, 22.7mmol)、イソプロピルアミン (4.03g, 68.2mmol) および DIPEA (5.85g, 45.4mmol) の THF (166mL) 中の溶液を室温で一晩撹拌した。この混合物の溶媒をエ

50

バポレートし、そしてその残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に溶解させ、そして水で3回洗浄した。次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、スキーム27の化合物2(4.7g, 85.4%)を黄色固体として得た。

【0944】

LAH(1.47, 38.8mmol)のTHF(50mL)中の懸濁物に、 $\text{N}_2$ 下で、スキーム27の化合物2(4.7g, 19.4mmol)のTHF(64.7mL)中の溶液を-78℃で滴下により添加した。この混合物を-78℃で攪拌し、そして3時間で室温まで温めた。次いで、過剰なLAHを0℃の水でゆっくりとクエンチした。この混合物を濾過し、そしてそのフィルターケーキをTHFで洗浄した。その濾液を減圧中で濃縮して、スキーム27の化合物3(4.16g, 粗製, NMRで85%の純度)を黄白色固体として得た。

10

【0945】

スキーム27の化合物3(4.16g, 20.7mmol)および $\text{MnO}_2$ (18g, 207mmol)のDCM(169mL)中の懸濁物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濾過し、そしてDCMで洗浄した。その濾液を減圧中で濃縮した。その粗製生成物をカラムクロマトグラフィー(PE:EA=20:1)により精製して、スキーム27の化合物4(3g, 72.8%)を黄色固体として得た。

【0946】

スキーム27の化合物4(1.4g, 7.07mmol)および(2,6-ジフルオロ-フェニル)-酢酸エチルエステル(2.63g, 14.14mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (6.9g, 21.2mmol)の混合物をDMFに溶解させた。この反応混合物を110℃まで加熱し、そして4時間攪拌した。この混合物を減圧中でエバポレートし、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=100/1から10/1)により精製して、スキーム27の化合物5(410mg, 17%)を黄色固体として得た。

20

【0947】

スキーム27の化合物5(100.0mg, 0.3mmol)および5-フルオロ-ピリジン-2-イルアミン(40.3mg, 0.36mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、 $\text{NaOt-Bu}$ (58mg, 0.6mmol)、X-PHOS(29mg, 0.06mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28mg, 0.03mmol)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下100℃で一晩攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そして無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=200/1から80/1)により精製して、化合物78(60mg, 収率:48.8%)を淡黄色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

30

8.39 (s, 1H, ArH), 8.38 (s, 1H, ArH), 8.24 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H, ArH), 7.71 (s, 1H, ArH), 7.58 (s, 1H, ArH), 7.46-7.41 (m, 1H, ArH), 7.37 (t,  $J = 4$  Hz, 1H, ArH), 7.19-7.17 (m, 1H, ArH), 7.01 (t,  $J = 8$  Hz, 2H, ArH), 5.69-5.52 (m, 1H, NH), 1.73 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H, 2 $\text{CH}_3$ )。MS[ESI,  $\text{MH}^+$ ]: 410.1。

【0948】

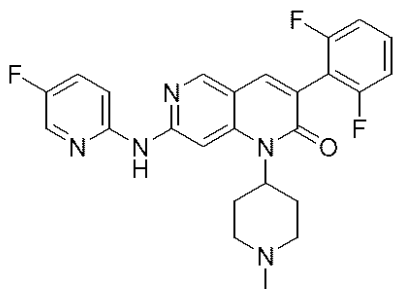
実施例38

化合物79の合成

【0949】

【化115】

40



化合物 79

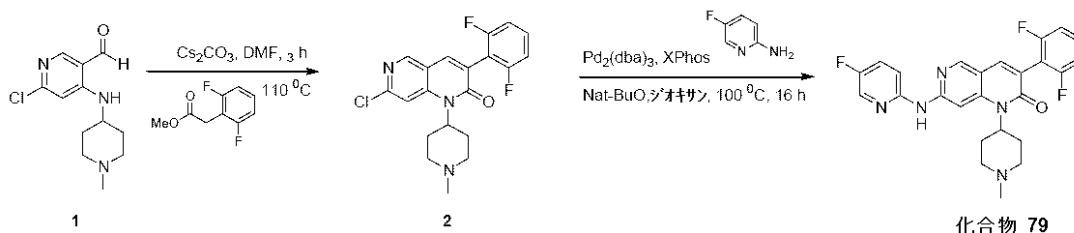
50

【0950】

化合物79:3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム28に一般手順として示されるように合成した。アルデヒド1を、化合物75と類似の様式で調製した。

【0951】

【化116】



10

## スキーム 28

【0952】

このスキームにおいてと同様に、スキーム28の化合物1(1g, 3.95mmol)、エステル(1.47g, 7.9mmol)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.86g, 11.85mmol)のDMF(30mL)中の溶液をN<sub>2</sub>下で添加し、そして10 で4時間撹拌した。次いで、その溶媒をエバポレートし、そして残った残渣を水で希釈し、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物をPrep-HPLCにより精製して、スキーム28の化合物2(420mg, 27.4%)を褐色固体として得た。

20

【0953】

スキーム28の化合物2(150mg, 0.384mmol)、5-フッ素-2-アミノ-ピリジン(51.7mg, 0.461mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(35.14mg, 0.0284mmol)、X-PHOS(36.36mg, 0.0768mmol)およびNaOt-Bu(73.73mg, 0.768mmol)のジオキサン(10mL)中の溶液をN<sub>2</sub>下100 で一晩撹拌した。その溶媒をエバポレートし、そしてその残渣を飽和NH<sub>4</sub>Clで希釈し、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物をカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=20:1)により精製して、化合物79(147mg, 82.2%)を褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.428 (d, J = 6.8 Hz, 2H, 2ArH); 8.21 (s, 1H, ArH); 7.71-7.78 (m, 1H, NH); 7.69 (s, 1H, ArH); 7.29-7.45 (m, 3H, 3ArH); 6.96 (t, J = 5.6 Hz, 2H, 2ArH); 5.25-5.47 (m, 1H, N-CH); 3.03-3.12 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.26 (t, J = 4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>)。

30

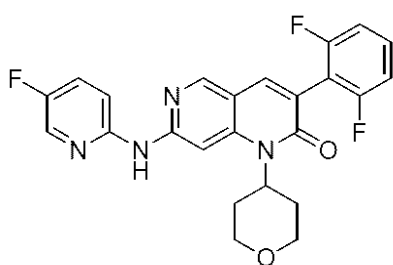
【0954】

実施例39

化合物80の合成

【0955】

【化117】



化合物 80

40

【0956】

化合物80:3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-(

50

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物79と類似の様式で合成した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.78 (br, 1H, NH), 8.46 (s, 1H, ArH), 8.26 (d, J = 3.2Hz, 1H, ArH), 7.71 (s, 1H, ArH), 7.54 (s, 1H, ArH), 7.44-7.30 (m, 2H, 2ArH), 7.09 (dd, 1H, J<sup>1</sup> = 3.6 Hz, J<sup>2</sup> = 9.2 Hz, 1H, ArH), 5.52-5.46 (m, 1H, NCH), 4.23 (dd, J<sup>1</sup> = 4.8 Hz, J<sup>2</sup> = 11.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (t, J = 11.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.10-3.00 (m, 2H, 1.77 (d, J = 10.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>)). MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=453.2.

【0957】

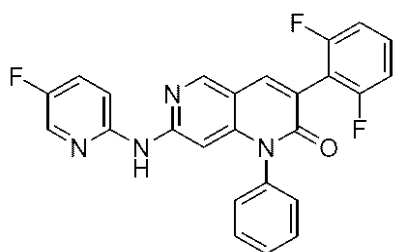
実施例40

化合物81の合成

10

【0958】

【化118】



化合物 81

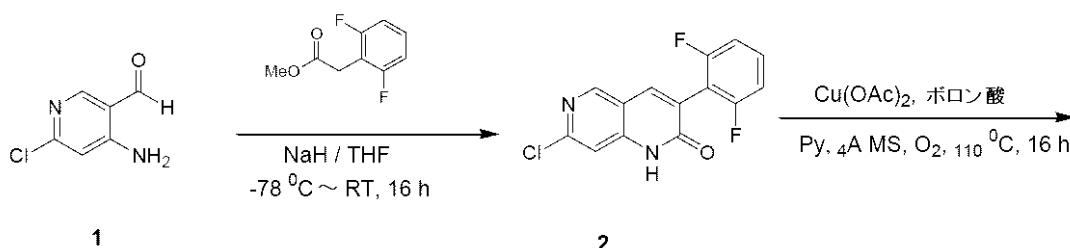
20

【0959】

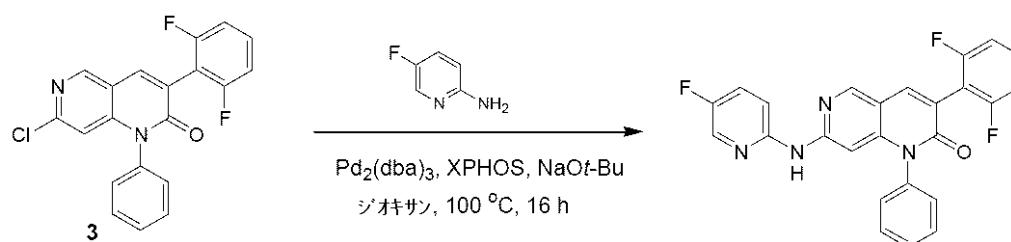
化合物81:3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-フェニル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム29に示されるように合成した:

【0960】

【化119】



30



40

化合物 81

## スキーム 29

【0961】

THF(25mL)中の2-(2,6-ジフルオロフェニル)酢酸メチル(2.85g, 15.32mmol)を丸底フラスコ内で-78℃まで冷却した。次いで、このフラスコに、NaH(613mg, 15.32mmol)を一度に添加した。得られた混合物を30分間攪拌した。次いで、スキーム29の化合物1(798mg, 5.10mmol)のTHF(8mL)中の溶液を、このフラスコに滴下により添加した。この反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そしてさらに16時間攪拌した。この反応を飽和水性NH<sub>4</sub>Clでクエンチした。この反応混合物をDCMで複数回抽出した。合わせたDCMをNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮

50

して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=4/1)により精製して、スキーム29の化合物2(800mg, 収率:53%)を白色固体として得た。

【0962】

このスキームにおいてと同様に、スキーム29の化合物2(847mg, 2.90mmol)、ボロン酸(1.06g, 8.7mmol)、Cu(OAc)<sub>2</sub>(1.05g, 5.80mmol)および4AのMS(3.4g)を、フラスコ内のピリジン(30mL)に添加した。この反応混合物を110 で16時間加熱した。次いで、この反応混合物を濃縮した。そして残った残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)により精製して、化合物3(165mg, 収率:15.4%)を白色固体として得た。

【0963】

スキーム29の化合物3(165mg, 0.448mmol)、アミン(60.2mg, 0.537mmol)、NaOt-Bu(86mg, 0.896mmol)、X-PHOS(42.7mg, 0.0896mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(41mg, 0.0448mmol)を乾燥ジオキサン(5mL)に窒素雰囲気下で添加した。この混合物をN<sub>2</sub>下90 で16時間加熱した。この反応を水でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20/1)により精製して、化合物81(100mg, 収率:50.3%)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.51 (s, 1H, ArH), 7.87-7.85 (m, 2H, 2ArH), 7.62-7.54 (m, 3H, 3ArH), 7.48 (s, 1H, ArH), 7.40-7.30 (m, 5H, 5ArH), 6.99-6.95 (m, 2H, 2ArH), 6.89 (s, 1H, ArH)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=445.1。

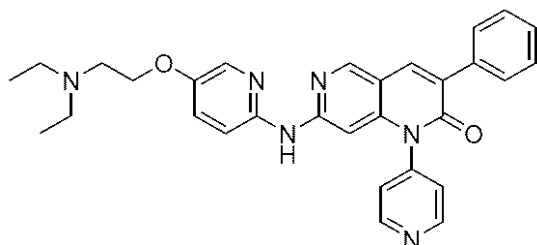
【0964】

実施例41

化合物82の合成

【0965】

【化120】



化合物 82

【0966】

化合物82:7-[5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミノ]-3-フェニル-1-ピリジン-4-イル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンを、スキーム30に示されるように合成した:

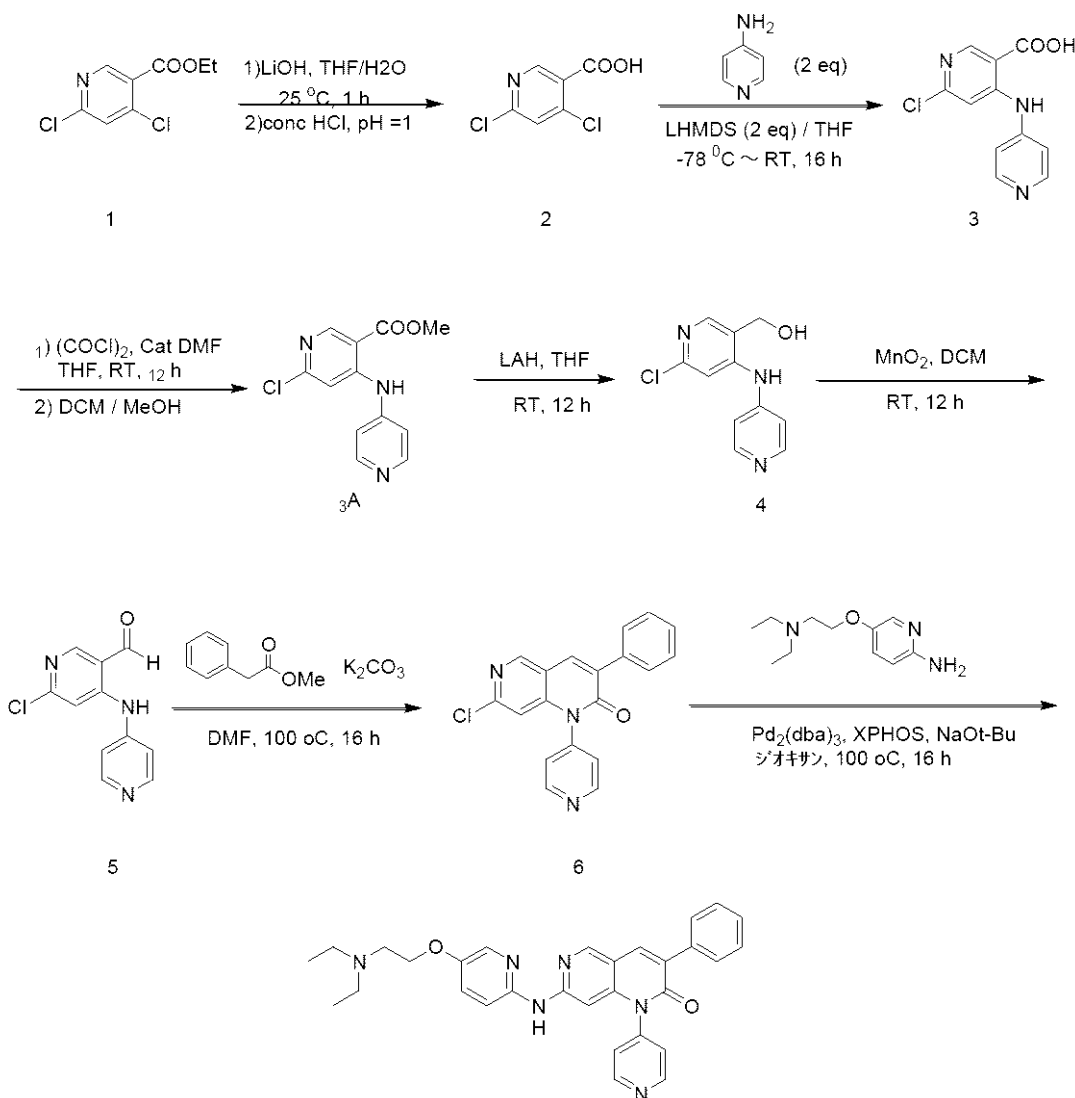
【0967】

10

20

30

## 【化 1 2 1】



化合物 82

## スキーム 30

## 【 0 9 6 8 】

スキーム30の化合物1およびLiOHをTHF/H<sub>2</sub>Oに溶解させ、この反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃HClを、PH=5~6になるまで添加し、得られた混合物を室温で30分間攪拌し、いくつかの薄赤色固体が沈殿し、この混合物を濾過し、そしてフィルターケーキを(DCM/MeOH=2:1)で洗浄して、スキーム30の化合物2(4.2g, 収率96.3%)を赤色固体として得た。

40

## 【 0 9 6 9 】

4-アミノピリジン(103mg, 1.1mmol)のTHF(10mL)中の溶液に、LHMDSを15分間かけて-78で添加し、これをさらに30分間攪拌し、次いでスキーム30の化合物2のTHF(10mL)中の溶液を滴下により添加した。添加が完了した後に、この混合物を次第に室温まで温め、そしてこの反応混合物を12時間攪拌し、この混合物を、PH=5~6になるまで水およびHClと混合し、得られた混合物を濾過し、そしてそのフィルターケーキをMeOHで洗浄して、スキーム30の化合物3(98mg, 収率:77%)を赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11.29-11.26 (m, 1H, NH), 8.75 (s, 1H, ArH), 8.50 (d, J = 6 Hz, 2H, ArH) 7.4 (t, J = 6.2 Hz, 3H, ArH)。

## 【 0 9 7 0 】

スキーム30の化合物3(0.83g, 3.35mmol)のTHF(100mL)中の溶液に、DMF(1mL)および(COCl)<sub>2</sub>(0.65g, 5.05mmol)を室温で添加し、この反応混合物をさらに12時間攪拌し、この反応混合物を減圧中でエバポレートし、そして残った残渣をMeOHに溶解させ、そして20分間攪拌し、次いで、この混合物をエバポレートし、残った残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=100/1から10/1)により精製して、スキーム30の化合物3A(1.4g, 収率:79.5%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD): 9.0 (s, 1H, NH), 8.54 (d, J = 6.8 Hz, 2H, ArH), 7.82 (s, 1H, ArH) 7.71 (d, J = 3.2 Hz, 2H, ArH), 4.0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

**【 0 9 7 1 】**

スキーム30の化合物3A(0.7g, 2.66mmol)をTHF(80mL)に溶解させ、そして-78℃まで冷却し、この混合物に、THF(20mL)中のLAH(202.5mg, 5.33mmol)を滴下により添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。過剰なLAHを水でクエンチした。この反応混合物を濾過し、そしてその濾液をエバポレートし、残った残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=100/1から10/1)により精製して、スキーム30の化合物4(770mg, 収率:61.6%)を黄色固体として得た。

10

**【 0 9 7 2 】**

スキーム30の化合物4(720mg, 3.1mmol)のDCM(180mL)中の溶液に、MnO<sub>2</sub>(3.3g, 37mmol)を添加し、この反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで、これを濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮し、残った残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=100/1から10/1)により精製して、化合物5(701.7mg, 収率:98.3%)を黄色固体として得た。

20

**【 0 9 7 3 】**

スキーム30の化合物5(725mg, 3.11mmol)およびフェニル-酢酸エチルエステル(1.021g, 6.22mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.3g, 9.33mmol)をDMF(150mL)に溶解させ、この反応混合物を90℃まで加熱し、そして16時間攪拌した。室温まで冷却した後に、この混合物を減圧中で濃縮し、残った残渣をEtOAcに溶解させ、そしてブラインで洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートして残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=10/1から1/1)により精製して、スキーム30の化合物6(792mg, 収率:76.5%)を黄色固体として得た。

**【 0 9 7 4 】**

スキーム30の化合物6(300mg, 0.9mmol)およびAmine 01(207mg, 1mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。このジオキサン溶液に、NaOt-Bu(173mg, 1.8mmol)、X-PHOS(86mg, 0.18mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(83mg, 0.09mmol)を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下100℃で16時間攪拌した。この混合物を水でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=50/1から3/1)により精製して、化合物82(233.8mg, 収率:51.3%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.93-8.91 (m, 2H, NH and ArH), 8.53 (s, 1H, ArH), 7.88 (s, 1H, ArH), 7.74-7.71 (m, 3H, ArH), 7.45-7.41 (m, 2H, ArH), 7.38-7.37 (m, 3H, ArH), 7.26 (t, J = 5.4 Hz, 1H, ArH), 7.20-7.17 (m, 2H, CH and ArH), 7.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H, ArH), 4.01 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.85 (t, J = 6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.66-2.61 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。

30

40

**【 0 9 7 5 】**

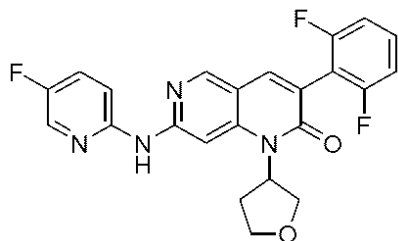
実施例42

化合物83の合成

**【 0 9 7 6 】**



【化 1 2 2】



化合物 83

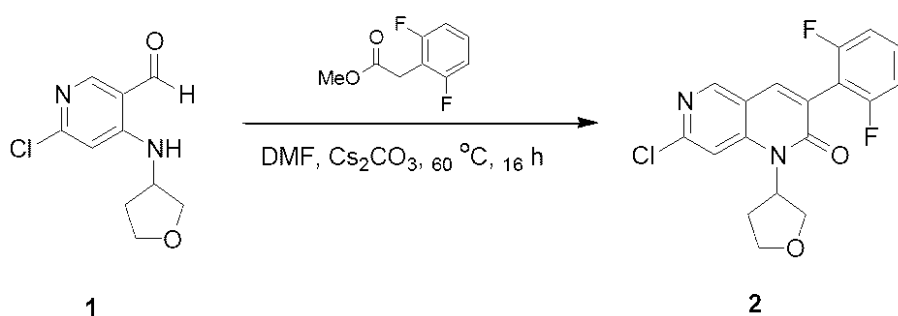
【 0 9 7 7 】

化合物83:3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム31に示されるように合成した。アルデヒド1を、化合物75と類似の様式で調製した。

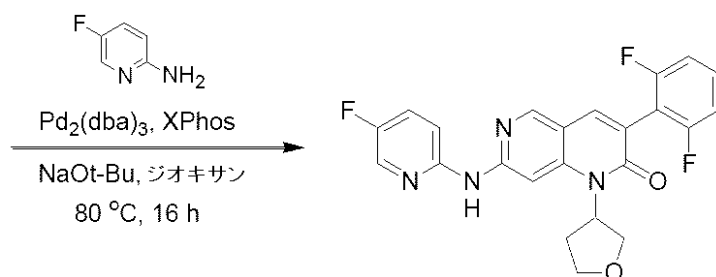
10

【 0 9 7 8 】

【化 1 2 3】



20



30

化合物 83

## スキーム 31

【 0 9 7 9 】

スキーム31の化合物1(800mg, 3.54mmol)を無水DMFに溶解させた。このDMF溶液に、2-(2,6-ジフルオロフェニル)酢酸メチル(989mg, 5.31mmol)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.45g, 10.62mmol)を添加した。得られた混合物を60 で16時間攪拌した。次いで、この混合物をH<sub>2</sub>Oでクエンチし、そしてEAで抽出した。その有機層を飽和NaClで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10:1)により精製して、スキーム31の化合物2(300mg, 23.4%)を黄色固体として得た。

40

【 0 9 8 0 】

スキーム31の化合物2(200mg, 0.55mmol)および5-フッ素-2-アミノ-ピリジン(74.2mg, 0.66mmol)を無水ジオキサソラン(5mL)に溶解させ、NaOt-Bu(104.5mg, 1.10mmol)、X-PHOS(52.4mg, 0.11mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(50mg, 0.055mmol)を窒素雰囲気下で添加した。この混合物を窒素雰囲気下80 で16時間攪拌した。この混合物を水でクエンチし、そしてEAで抽出した。その

50

有機層をブラインで洗浄し、そして $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10:1)により精製して、化合物83(98.4mg, 収率40.8%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.48 (s, 1H, NH), 8.20 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H, ArH), 8.03 (s, 1H, ArH), 7.69-7.68 (m, 2H, 2ArH), 7.48-7.31 (m, 3H, 3ArH), 7.01-6.97 (m, 2H, 2ArH), 6.35-6.32 (m, 1H, NCH), 4.51-4.46 (m, 1H, CH), 4.25-4.21 (m, 1H, CH), 4.06-4.01 (m, 1H, CH), 3.89-3.83 (m, 1H, CH), 2.53-2.48 (m, 1H, CH), 2.37-2.33 (m, 1H, CH)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=439.2。

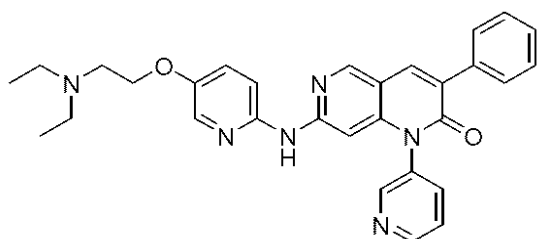
【0981】

実施例43

化合物84の合成

【0982】

【化124】



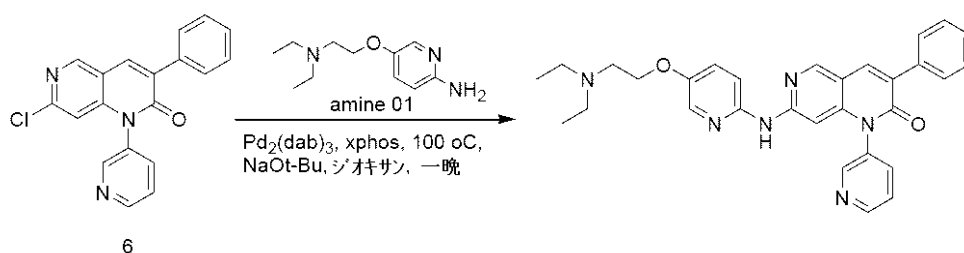
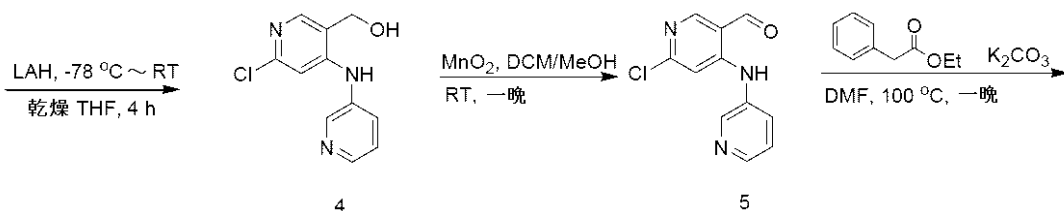
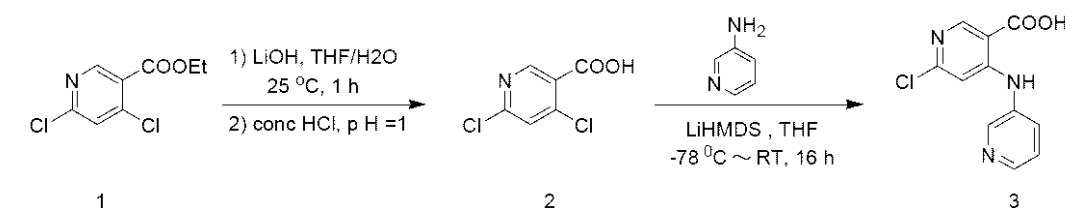
化合物84

【0983】

化合物84:7-[5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミノ]-3-フェニル-1-ピリジン-3-イル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンを、スキーム32に示されるように合成した。

【0984】

【化125】



スキーム32

10

20

30

40

50

## 【0985】

スキーム32の化合物1(8g, 36.34mmol)、LiOH・H<sub>2</sub>O(3.84g, 90.85mmol)のTHF/H<sub>2</sub>O(160mL:80mL)中の溶液に添加し、そして25℃で1時間撹拌した。その溶媒をエバポレートし、そしてその残渣を1MのHClで酸性にし、そしてEAで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、スキーム32の化合物2(6.3g, 90.2%)を白色固体として得た。

## 【0986】

LiHMDS(99mL, 99mmol)のTHF中の溶液を、2-アミノピリジン(6.17g, 65.62mmol)のTHF(99.32mL)中の撹拌溶液に-78℃で滴下により添加した。この混合物を-78℃で30分間撹拌した。次いで、スキーム32の化合物2(6g, 31.25mmol)の溶液を、上記混合物に-78℃で滴下により添加した。添加後、得られた混合物を-78℃撹拌し、そして室温で一晩加熱し、次いで1MのHClでクエンチした。その溶媒をエバポレートし、そして残った残渣を水で希釈し、そしてこの溶液のpHを4~5に調整した。形成した沈殿物を濾過し、そしてMeOHおよびTBMEで洗浄して、スキーム32の化合物3(7g, 89.7%)を灰色固体として得た。

10

## 【0987】

化合物3(7g, 28mmol)およびLAH(2.1g, 56mmol)のTHF(100mL)中の懸濁物を添加し、そして-78℃で4時間撹拌した。次いで、これを室温まで温めた。この混合物を約-20℃で水でクエンチし、そして濾過した。そのフィルターケーキをTHFで洗浄し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、スキーム32の化合物4(5.1g, 77.2%)を黄色固体として得た。

## 【0988】

スキーム32の化合物4(5g, 21.18mmol)およびMnO<sub>2</sub>(22.1g, 254.2mmol)のDCM/MeOH(200mL:20mL)中の懸濁物を室温で一晩撹拌した。この混合物を濾過し、そしてそのフィルターケーキをDCMで洗浄した。その濾液を減圧中で濃縮して、粗製生成物を得、これをn-ペンタンで洗浄して、スキーム32の化合物5(3.8g, 77.5%)を黄色固体として得た。

20

## 【0989】

スキーム32の化合物5(500mg, 2.14mmol)、エステル(702mg, 4.28mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(886mg, 6.42mmol)のDMF(10mL)中の溶液を100℃で一晩撹拌した。この混合物を水で希釈し、そしてEAで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、スキーム32の化合物6(500mg, 70.1%)を褐色固体として得た。

## 【0990】

スキーム32の化合物6(200mg, 0.599mmol)、amine 01(137.9mg, 0.659mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(54.8mg, 0.0599mmol)、X-PHOS(57.14mg, 0.1198mmol)およびNaOt-Bu(115mg, 1.198mmol)のジオキサン(8mL)中の溶液を脱気し、次いで100℃で一晩撹拌した。この混合物を水で希釈し、そしてEAで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=20:1)により精製して、化合物84(50mg, 16.5%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.82 (d, J = 2 Hz, 1H, ArH); 8.66 (d, J = 2 Hz, 1H, ArH); 8.53 (s, 1H, ArH); 7.89 (s, 1H, ArH); 7.72-7.75 (m, 4H, ArH); 7.57-7.60 (m, 1H, ArH); 7.35-7.45 (m, 3H, ArH); 7.29 (s, 1H, ArH); 7.18-7.21 (m, 1H, ArH); 7.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H, ArH); 7.06 (s, 1H, NH); 4.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.68 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 1.10 (t, 6H, CH<sub>3</sub>)。

30

40

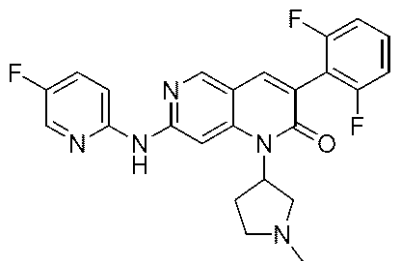
## 【0991】

実施例44

化合物85の合成

## 【0992】

【化126】



化合物 85

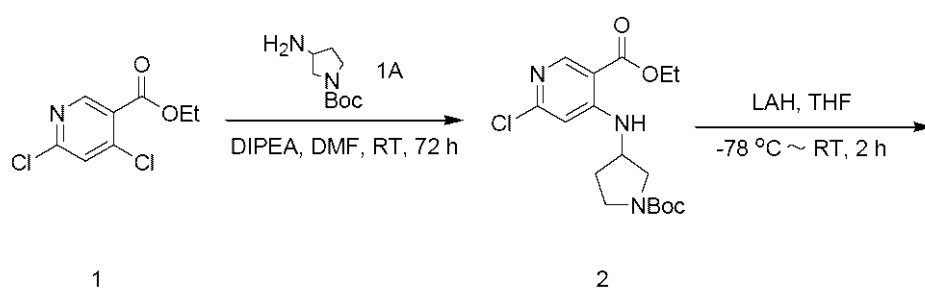
10

【0993】

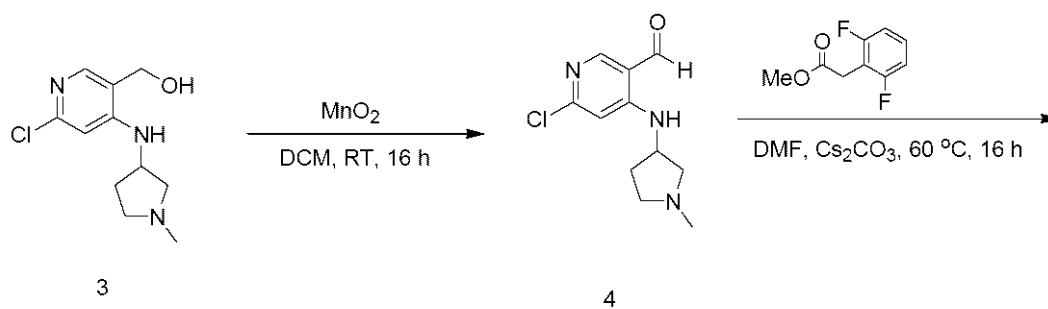
化合物85:3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム33に示されるように合成した。

【0994】

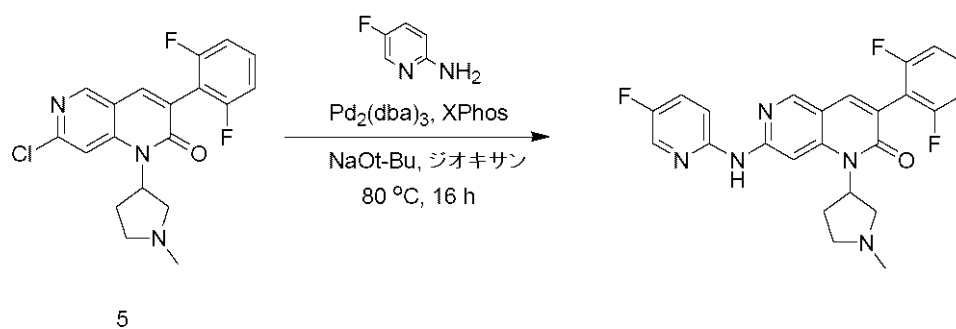
【化127】



20



30



40

スキーム 33

【0995】

このスキーム中に示されるように、スキーム33の化合物1(5.0g, 22.7mmol)およびDIPEA(11.7g, 90.8mmol)のDMF(50mL)中の溶液に、スキーム33の化合物1A(5.1g, 27.3mmol)を室温

50

で添加した。この混合物を室温で72時間撹拌した。この混合物を水で希釈し、EAで抽出した。その有機相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、粗製生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー(PE/EA=10:1)により精製して、スキーム33の化合物2(4.0g, 47.8%)を白色固体として得た。

## 【0996】

LAH(1.06g, 28.0mmol)のTHF(50mL)中の懸濁物に、THF(50mL)中のスキーム33の化合物2(5.2g, 14.0mmol)を-78℃で滴下により添加した。この混合物を-78℃で30分間撹拌し、次いで室温まで温め、そして室温で1時間撹拌した。この反応混合物をMeOH/EA(1/1)混合物でクエンチした。その固体を濾過し、そしてEAで洗浄した。その濾液を濃縮して、粗製残渣を黄色固体として得、これを次の工程に直接使用した。

10

## 【0997】

スキーム33の化合物3(4.0g, 16.6mmol)を、DCM(150mL)中のMnO<sub>2</sub>(14.6g, 166mmol)と混合した。この混合物を室温で16時間撹拌した。MnO<sub>2</sub>を濾別し、そしてその濾液を濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=15:1)およびprep-HPLCにより精製して、スキーム33の化合物4(400mg, 収率:10.1%)を褐色固体として得た。

## 【0998】

スキーム33の化合物4(400mg, 1.67mmol)を無水DMF(20mL)に溶解させた。このDMF溶液に、2-(2,6-ジフルオロフェニル)酢酸メチル(623mg, 3.34mmol)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.63g, 5.02mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で16時間撹拌した。この混合物をH<sub>2</sub>Oでクエンチし、そしてEAで抽出した。その有機層を飽和水性NaClで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびprep-HPLCにより精製して、スキーム33の化合物5(150mg, 24.0%)を褐色固体として得た。

20

## 【0999】

スキーム33の化合物5(150mg, 0.40mmol)および5-フッ素-2-アミノ-ピリジン(53.8mg, 0.48mmol)を無水ジオキサン(5mL)に溶解させた。この溶液に、NaOt-Bu(76mg, 0.80mmol)、X-PHOS(38.1mg, 0.08mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(36.6mg, 0.04mmol)を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下80℃で16時間撹拌した。この混合物を水でクエンチし、そしてEAで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10:1)により精製して、化合物85(30mg, 収率:16.7%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.39 (s, 1H, NH), 8.28 (s, 2H, 2ArH), 7.69 (s, 1H, ArH), 7.54 (s, 1H, ArH), 7.36-7.25 (m, 2H, 2ArH), 7.01-6.97 (m, 2H, 2ArH), 5.92 (br, 1H, NCH), 3.87 (br, 1H, CH), 3.67 (br, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.54 (br, 1H, CH), 2.89 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.73 (s, 1H, CH), 2.59-2.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H, CH)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=452.2。

30

## 【1000】

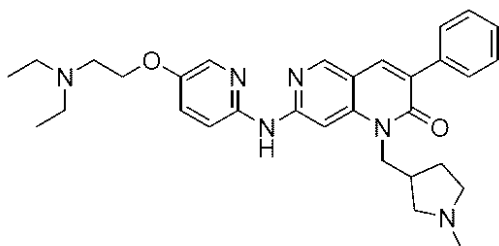
実施例45

化合物65の合成

## 【1001】

## 【化128】

40



化合物 65

## 【1002】

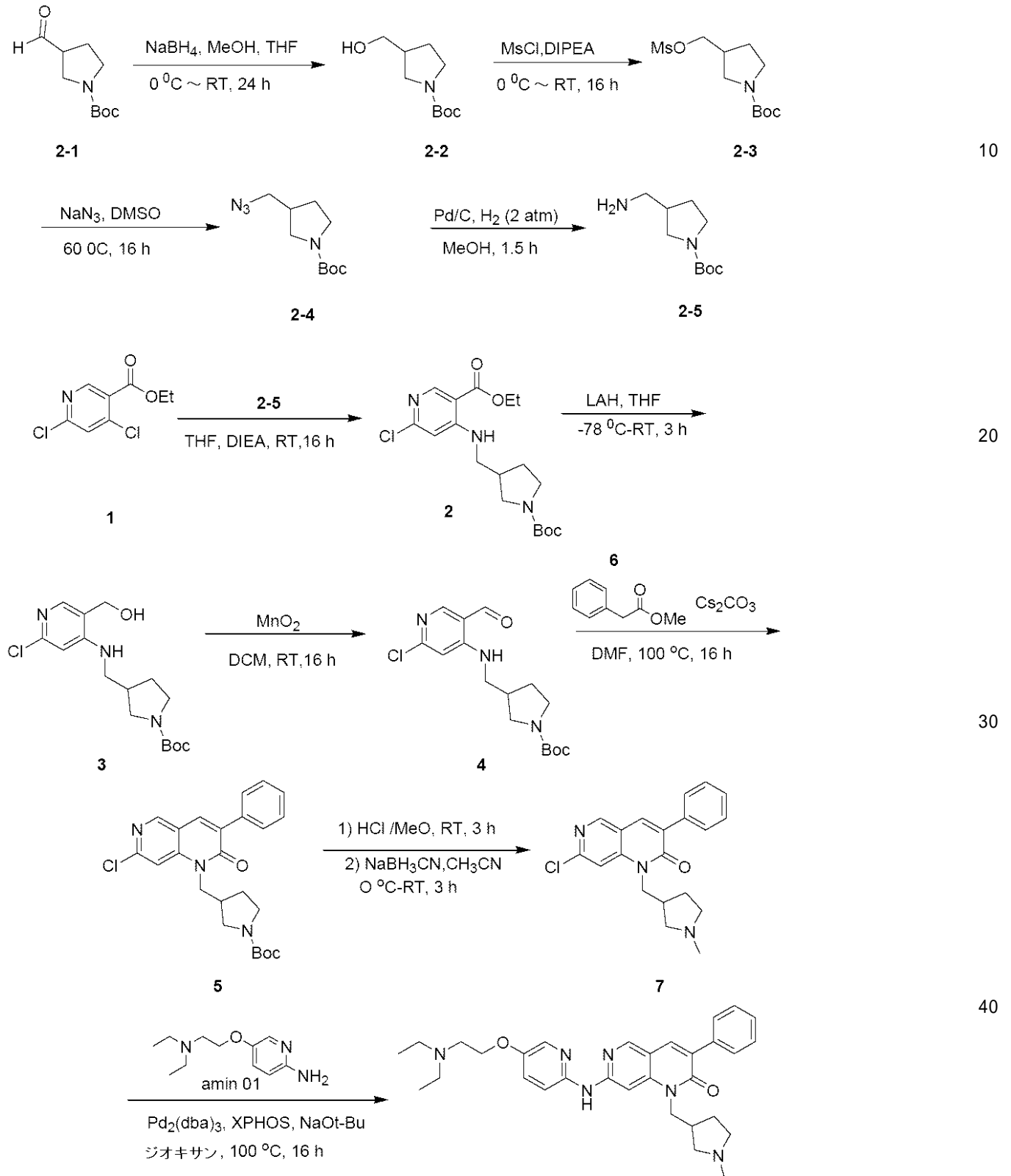
化合物65:7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-((1-メチ

50

ルピロリジン-3-イル)メチル)-3-フェニル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム34に示されるように合成した。

【1003】

【化129】



【1004】

この合成は、amine 2-5を調製することにより出発した。スキーム34の化合物2-1(4g, 0.02mol)のTHF/MeOH(16mL/16mL)中の溶液に、0℃でNaBH<sub>4</sub>(2.56g, 0.08mol)を数回に分けて

添加した。この添加後、この反応混合物をEAで希釈し、sat Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>でクエンチし、そして15分間攪拌した。その水層をEA(30mL)で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、粗製残渣(3.9g, 97.7%)を得、これをさらに精製せずに次の工程で即座に使用した。

【1005】

スキーム34の化合物2-2(6.14g, 0.031mol)およびEt<sub>3</sub>N(10.4g, 0.102mol)のDCM(20mL)中の溶液に、MsCl(11.8g, 0.102mol)を0 で添加した。30分間攪拌した後に、H<sub>2</sub>Oを添加した。その水層をEA(30mL)で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=5/1)により精製して、スキーム34の化合物2-3(5.5g, 収率:64.7%)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 4.20-4.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.54-3.12 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.60 (br, 1H, CH), 2.59-1.44 (m, 1H, CH), 1.43 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>)。 10

【1006】

スキーム34の化合物2-3(6.1g, 21.9mmol)およびアジ化ナトリウム(5.7g, 87.7mmol)のDMSO(200mL)中の攪拌溶液を60 で一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ、そしてEAで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=10/1)により精製して、スキーム34の化合物2-4(5g, 収率:96%)を淡黄色固体として得た。

【1007】

スキーム34の化合物2-4および10%のPd/C(5g, 21mmol)のMeOH(80mL)中の攪拌溶液をH<sub>2</sub>(2atm)下室温で1.5時間攪拌した。この反応混合物をEAで希釈し、そしてセライトのショートカラムで濾過した。このセライトカラムをさらなるEAですすぎ、そして合わせた有機画分をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、スキーム34の2-5(3.4g, 収率:80.2%)を得、これをさらに精製せずに次の工程で即座に使用した。 20

【1008】

スキーム34の1(3.74g, 17mmol)のTHF(80mL)中の溶液に、amine 2-5(3.4g, 17mmol)およびDIPEA(4.4g, 34mmol)を添加した。この混合物を室温で16時間攪拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。溶媒を除去した後に、この混合物をEA(100mL)で抽出し、水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、粗製生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE/EA=10/1から5/1)により精製して、スキーム34の2(1g, 収率:15.4%)を淡黄色固体として得た。 30

【1009】

スキーム34の化合物2(1g, 2.61mmol)のTHF(20mL)中の溶液に、LAH(0.12g, 3.39mmol)のTHF(20mL)中の懸濁物を、-78 で30分間の間に滴下により添加した。得られた混合物を-78 で30分間攪拌し、次いで室温で2時間温めた。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。少量のMeOH/EA(1/1)混合物をこの反応混合物にゆっくりと添加して、過剰なLAHをクエンチした。この反応混合物を濾過し、そしてその固体をEAで洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、粗製生成物(1g)を得、これをさらに精製せずに次の工程で即座に使用した。

【1010】

MnO<sub>2</sub>(2.6g, 29.7mmol)およびスキーム34の化合物3(1g, 2.97mmol)をDCM(25mL)中で混合した。この混合物を室温で5時間攪拌した。TLCは、この反応が完全であったことを示した。そのMnO<sub>2</sub>を濾別し、そしてその濾液を濃縮して、スキーム34の4(500mg, 収率:50.5%)を黄色固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で即座に使用した。 40

【1011】

スキーム34の化合物4(0.45g, 1.33mmol)を、スキーム34の化合物6(0.40g, 2.66mmol)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.86g, 2.66mmol)と一緒に無水DMFに溶解させた。この混合物を100 で一晩攪拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。この混合物をH<sub>2</sub>Oでクエンチし、そしてEAで抽出した。その有機層を飽和水性NaClで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=5:1)により精製して、化合物5(0.32g, 55.2%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (MeOD, 400 MHz): 50

8.55 (s, 1H, ArH), 7.75 (s, 1H, ArH), 7.59 (d, J = 7.2Hz 1H, ArH), 7.38-7.36 (m, 3H, ArH), 7.13 (s, 1H, ArH), 4.51-4.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.16-4.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.07-4.02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.55-3.46 (m, 1H, CH), 3.32-3.22 (m, 1H, CH), 3.20-3.16 (m, 1H, CH), 3.05 (s, 9H, 3 CH<sub>3</sub>). MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=440.2。

## 【 1 0 1 2 】

スキーム34の化合物5(0.32g, 0.73mmol)の、MeOH中の飽和HCl(30mL)中の溶液を室温で3時間攪拌した。この溶液のpHを、飽和水性NaHCO<sub>3</sub>を添加することによりおよそ9に調整した。その水層をDCMで徹底的に抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製生成物(0.2g, 80%)を得、これをさらに精製せずに次の工程で即座に使用した。

10

## 【 1 0 1 3 】

粗製生成物(0.2g, 0.59mmol)および37%のHCHO(6mL)を含むCH<sub>3</sub>CN(15mL)の攪拌冷(0 )溶液をNaBH<sub>3</sub>CN(64mg, 1.12mmol)で一度に処理した。0 で1時間攪拌した後に、この反応混合物を室温まで温め、そしてさらに2時間攪拌した。この混合物をH<sub>2</sub>Oと混合し、そしてDCMで抽出した。その有機層を半飽和水性NaClで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して、粗製残渣(0.12g, 48%)を得、これをさらに精製せずに次の工程で即座に使用した。

## 【 1 0 1 4 】

スキーム34の化合物7(100mg, 0.283mmol)およびAmine 01(77mg, 0.368mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、NaOt-Bu(54mg, 0.566mmol)、X-PHOS(27mg, 0.566mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(26mg, 0.028mmol)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下80 で一晩攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水でクエンチし、そしてEAで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そして無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1から1/1)により精製して、化合物65(35.3mg, 収率:11.0%)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 8.37 (s, 1H, ArH), 7.98 (s, 1H, ArH), 7.91 (s, 1H, ArH), 7.72 (s, 1H, ArH), 7.72 (s, 1H, ArH), 7.58 (dd, J<sup>1</sup> = 8.0 Hz, J<sup>2</sup> = 7.2 Hz, 2H, 2ArH), 7.36-7.24 (m, 5H, 5ArH), 4.29-4.26(m, 1H, CH), 4.24-4.17 (m, 1H, CH), 4.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.87-2.71(m, 11H, 11CH), 2.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.68 (s, 1H, CH), 2.32 (s, 1H, CH), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=527.3。

20

30

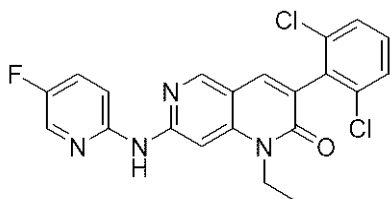
## 【 1 0 1 5 】

実施例46

化合物76の合成

## 【 1 0 1 6 】

## 【 化 1 3 0 】



40

## 化合物 76

## 【 1 0 1 7 】

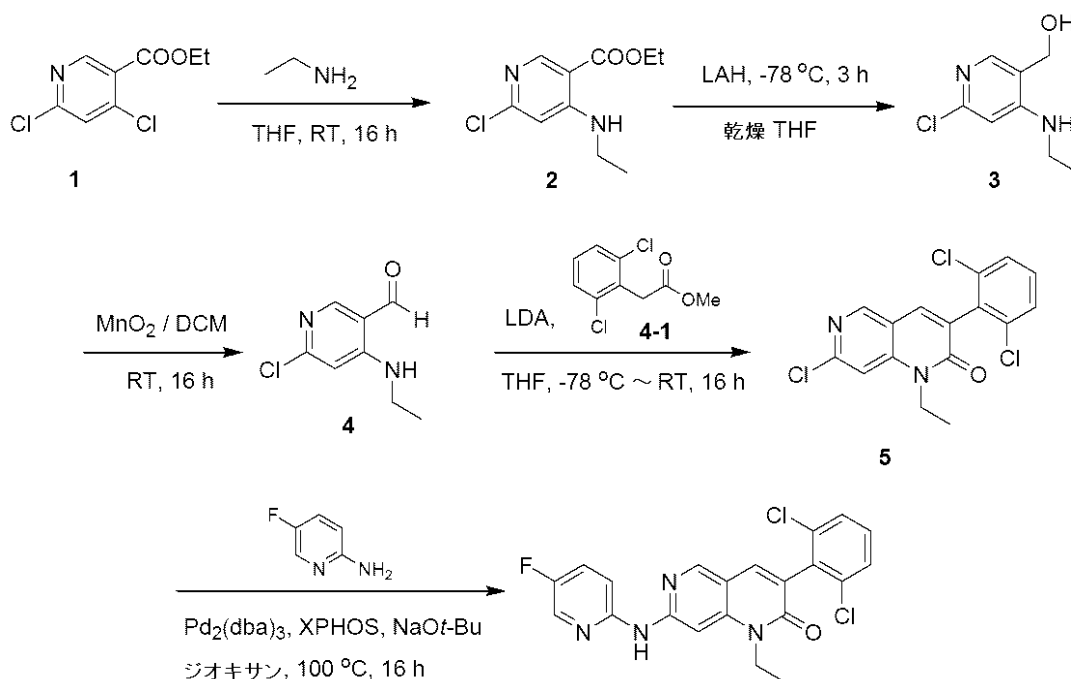
化合物76:3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-エチル-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム35に示されるように合成した。

## 【 1 0 1 8 】

50



## 【化 1 3 1】



10

## スキーム 35

20

## 【 1 0 1 9 】

スキーム35に示されるように、スキーム35の化合物4を、先に示されたものと同じ方法で調製した。4,6-ジクロロ-ニコチン酸エチルエステル(2.86g, 13.04mmol)のTHF(25mL)中の溶液をフラスコ内で-78 °Cまで冷却した。LDA(2M, 7mL, 13.92mmol)を滴下によりこのフラスコに添加した。この添加後、この反応混合物をさらに-78 °Cで30分間撹拌した。スキーム35の化合物4(800mg, 4.35mmol)のTHF(8mL)中の溶液を、このフラスコに、その反応温度を-60 °C未満に維持するようにゆっくりと滴下により添加した。この添加後、この反応混合物を周囲温度まで温め、そして一晩撹拌した。この反応混合物を飽和水性NH<sub>4</sub>Clでクエンチし、そしてDCMで抽出した。合わせたDCMを無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=10/1)により精製して、スキーム35の化合物5(160mg, 収率:10.4%)を白色固体として得た。

30

## 【 1 0 2 0 】

スキーム35の化合物5(160.0mg, 0.455mmol)、アミン(61.1mg, 0.545mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(41.6mg, 0.0455mmol)、X-PHOS(43.4mg, 0.091mmol)およびNaOt-Bu(87.4mg, 0.91mmol)を乾燥ジオキサソ(5mL)に添加した。次いでこの反応混合物をN<sub>2</sub>で3回脱気し、そして100 °Cで16時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応混合物をH<sub>2</sub>O(20mL)で希釈し、DCM(15mL × 3)で抽出した。合わせたDCMをブラインで洗浄し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=100/1)により精製して、化合物76(100mg, 収率:48.5%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400 MHz): 10.17 (s, 1H, NH), 8.65 (s, 1H, ArH), 8.30-8.29 (m, 1H, ArH), 7.98 (s, 1H, ArH), 7.94 (s, 1H, ArH), 7.72-7.70 (m, 2H, 2ArH), 7.59 (s, 1H, ArH), 7.57 (s, 1H, ArH), 7.46-7.44 (m, 1H, ArH), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=429.1。

40

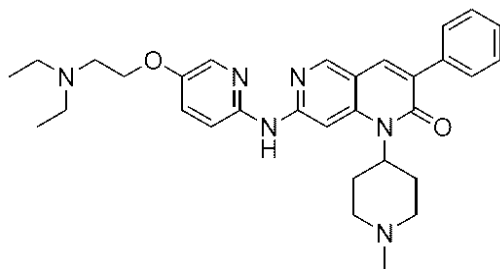
## 【 1 0 2 1 】

実施例47

化合物16の合成

## 【 1 0 2 2 】

## 【化 1 3 2】



化合物 16

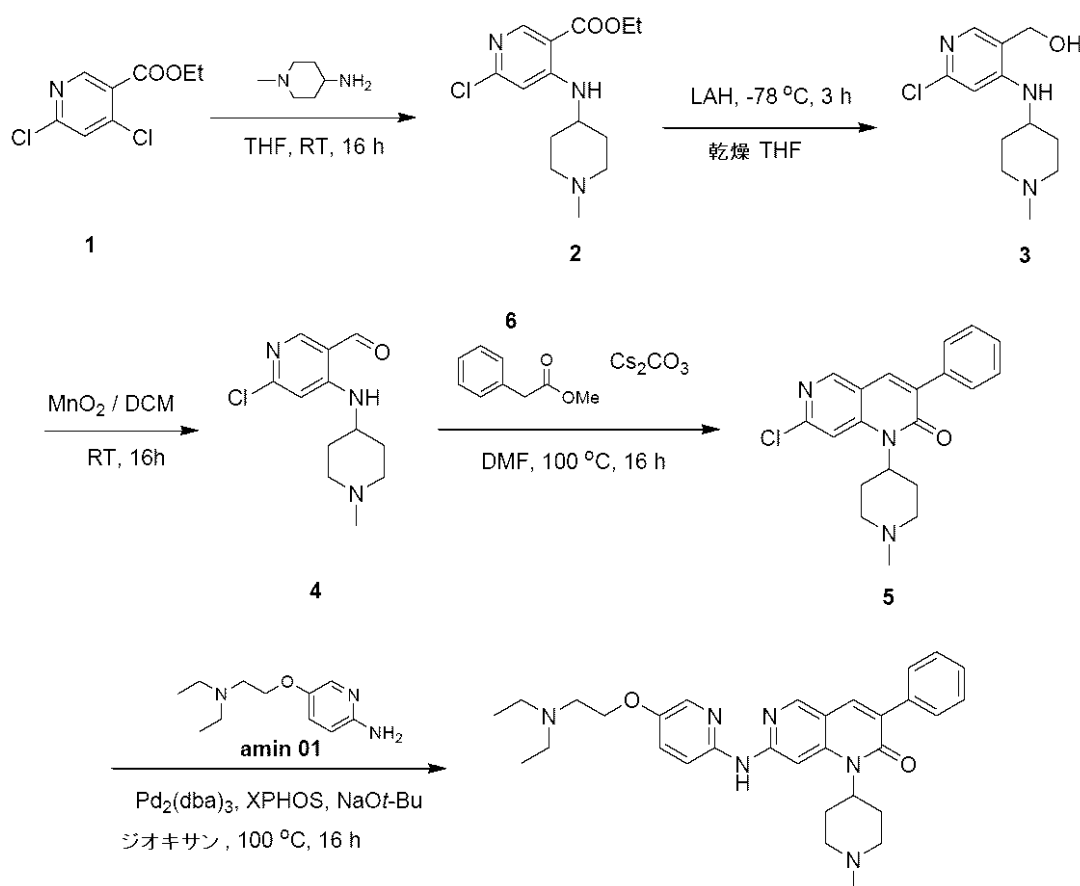
10

## 【 1 0 2 3】

化合物16:7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-フェニル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム92に示されるように合成した。

## 【 1 0 2 4】

## 【化 1 3 3】



20

30

40

スキーム 36

## 【 1 0 2 5】

スキーム36の化合物1(3.3g, 15mmol)のTHF(80mL)中の溶液に、1-メチル-ピペリジン-4-イルアミン(2.9g, 25mmol)およびEt<sub>3</sub>N(4.0g, 39.6mmol)を添加した。この混合物を室温で16時間攪拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。溶媒を除去した後に、残った残渣をEA(120mL)で抽出した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して、粗製生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=10/1から5/1)により精製して、スキーム36の化合物2(2g, 収率:44.9%)を淡黄色固体として得た。

## 【 1 0 2 6】

50

スキーム36の化合物2(2g, 6.73mmol)のTHF(10mL)中の溶液を、LAH(0.38g, 10mmol)のTHF(10mL)中の懸濁物に、-78 で30分間にわたり滴下により添加した。得られた混合物を-78

で30分間攪拌し、次いで室温で3時間温めた。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。少量のMeOH/EA(1/1)混合物をこの反応混合物にゆっくりと添加して、過剰なLAHをクエンチした。この反応混合物を濾過し、そしてその固体をEAで洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、粗製生成物のスキーム36の化合物3(1g, 58.8%)を得、これをさらに精製せずに次の工程で即座に使用した。

【1027】

スキーム36の化合物3(1g, 3.92mmol)およびMnO<sub>2</sub>(4g, 46.0mmol)をフラスコ内でDCM(100mL)中で混合した。この混合物を室温で16時間攪拌した。TLCは、この反応が完全であったことを示した。そのMnO<sub>2</sub>を濾別し、そしてその濾液を濃縮して、スキーム36の化合物4(0.6g, 収率:60.6%)を黄色固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で即座に使用した。

10

【1028】

スキーム36の化合物4(0.40g, 1.58mmol)を、スキーム36の化合物6(0.47g, 3.16mmol)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.02g, 3.14mmol)と一緒に無水DMF(10mL)に溶解させた。この混合物を100 で一晩攪拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。この混合物をH<sub>2</sub>Oでクエンチし、そしてEAで抽出した。その有機層を飽和水性NaClで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=5:1)により精製して、スキーム36の化合物5(100mg, 17.9%)を黄色固体として得た。

20

【1029】

スキーム36の化合物5(100mg, 0.283mmol)およびAmine 01(88mg, 0.425mmol)を無水ジオキサン(6mL)に溶解させた。この混合物に、NaOt-Bu(54mg, 0.566mmol)、X-PHOS(27mg, 0.0566mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(26mg, 0.028mmol)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下80 で一晩攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水でクエンチし、そしてEAで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そして無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをprep-HPLCにより精製して、化合物16(70mg, 収率:46.9%)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.35 (s, 1H, ArH), 8.06 (br, 1H, NH), 7.86 (s, 1H, ArH), 7.67-7.65 (dd, J<sup>1</sup> = 2.8 Hz, J<sup>2</sup> = 0.8 Hz, 3H, ArH), 7.64-7.39 (m, 3H, ArH), 7.36-7.34 (m, 1H, ArH), 7.33-7.21 (m, 2H, ArH), 4.09 (t, J = 6.2 Hz, 2H, 2CH<sub>2</sub>), 3.06-3.00 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.41 (q, J = 7.2 Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.20 (t, J = 10.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.14 (d, J = 10.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=527。

30

【1030】

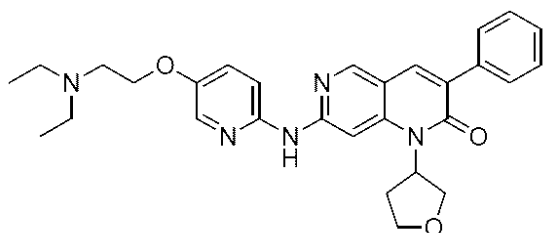
実施例48

化合物17の合成

【1031】

【化134】

40



化合物 17

【1032】

化合物17:7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-3-フェニル-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物16と類似の様

50

式で、テトラヒドロ-フラン-3-イルアミンを1-メチル-ピペリジン-4-イルアミンの代わりに使用して合成した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.49 (s, 1H, ArH), 8.03 (d, J = 12.4 Hz, 2H, ArH), 7.83 (br, 1H, NH), 7.70-7.65 (m, 2H, 2ArH), 7.46-7.7.28 (m, 7H, ArH), 6.34 (br, 1H, CH), 4.52-4.49 (m, 1H, CH), 4.24 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.06 (t, J = 9.6 Hz, 1H, CH), 3.93-3.66 (m, 1H, CH), 3.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.82 (d, J = 7.2 Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.57-2.37 (m, 1H, CH), 2.57-2.37 (m, 1H, CH), 1.19 (t, J = 6.8 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=500.2。

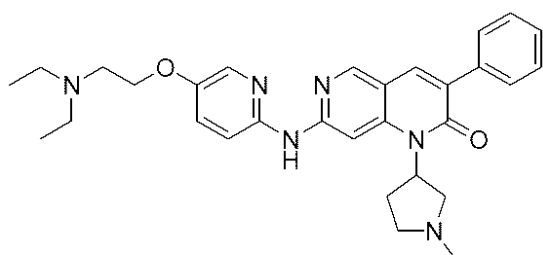
【 1 0 3 3 】

実施例49

化合物58の合成

【 1 0 3 4 】

【 化 1 3 5 】



化合物 58

【 1 0 3 5 】

化合物58:7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-3-フェニル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物16と類似の様式で、1-メチル-ピロリジン-3-イルアミンを1-メチル-ピペリジン-4-イルアミンの代わりに使用して合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.47 (s, 1H, ArH); 8.24 (s, 1H, ArH); 8.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H, ArH); 7.73 (d, J = 4.6 Hz, 1H, ArH); 7.64-7.67 (m, 3H, ArH); 7.35-7.44 (m, 4H, ArH); 7.29 (d, J = 3.0 Hz, 1H, ArH); 6.25 (br, 1H, CH); 4.09 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.18-3.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.89 (t, J = 6.2 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.63-2.69 (q, J = 10.6 Hz, 5H, CH<sub>2</sub>); 2.53 (br, 1H, CH<sub>2</sub>); 2.43 (s, 4H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 2.28 (br 1H, CH<sub>2</sub>); 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>)。

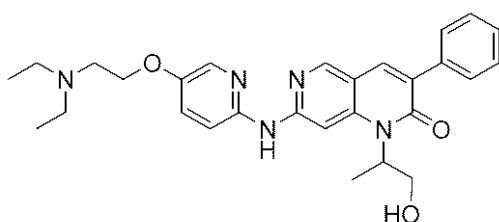
【 1 0 3 6 】

実施例50

化合物55の合成

【 1 0 3 7 】

【 化 1 3 6 】



化合物 55

【 1 0 3 8 】

化合物55:7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-フェニル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム37に示さ

10

20

30

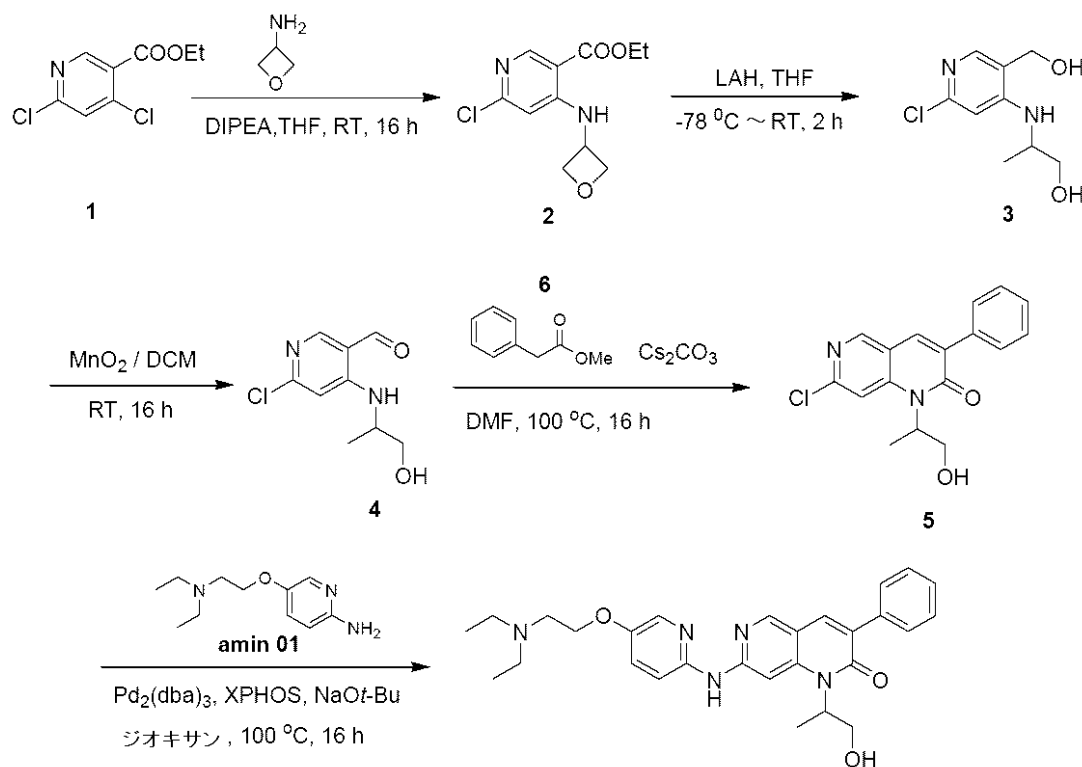
40

50

れるように合成した。

【 1 0 3 9 】

【 化 1 3 7 】



10

20

スキーム 37

【 1 0 4 0 】

スキーム37の化合物1(2g, 9.09mmol)のTHF(60mL)中の溶液に、アミン(3.3g, 45.2mmol)およびEt<sub>3</sub>N(4.5g, 44.5mmol)を添加した。この混合物を室温で16時間撹拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。溶媒を除去した後に、この混合物をEA(100mL)で抽出し、水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、粗製生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=10/1から5/1)により精製して、スキーム37の化合物2(2g, 収率:86.2%)を淡黄色固体として得た。

30

【 1 0 4 1 】

スキーム37の化合物2(2g, 7.01mmol)のTHF(10mL)中の溶液を、LAH(0.42g, 11mmol)のTHF(10mL)中の懸濁物に、-78 で30分間にわたり滴下により添加した。得られた混合物を-78 で30分間撹拌し、次いで室温で1時間温めた。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。少量のMeOH/EA(1/1)混合物をこの反応混合物にゆっくりと添加して、過剰なLAHをクエンチした。この反応混合物を濾過し、そしてその固体をEAで洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、粗製生成物のスキーム37の化合物3(3g)を得、これをさらに精製せずに次の工程で即座に使用した。

40

【 1 0 4 2 】

スキーム37の化合物3(3g, 13.9mmol)を、MnO<sub>2</sub>(12.2g, 140mmol)と一緒にDCM(100mL)に溶解させた。この混合物を室温で16時間撹拌した。TLCは、この反応が完了したことを示した。そのMnO<sub>2</sub>副生成物を濾別し、そしてその濾液を濃縮して、スキーム37の化合物4(2g, 収率:67.8%)を黄色固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で即座に使用した。

【 1 0 4 3 】

スキーム37の化合物4(2g, 9.30mmol)を、スキーム37の化合物6(3.1g, 20.6mmol)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.04g, 18.5mmol)と一緒に、無水DMF(50mL)に溶解させた。この混合物を100 で一晩撹拌した。TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。この混合物をH<sub>2</sub>Oでクエンチし、そしてEAで抽出した。その有機層を飽和水性NaClで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ

50

、そして濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、スキーム37の化合物5(0.35g, 収率:12%)を黄色固体として得た。

【 1 0 4 4 】

スキーム37の化合物5(330mg, 1.05mmol)およびAmine 01(280mg, 1.34mmol)を無水ジオキサン(20mL)に溶解させた。この混合物に、NaOt-Bu(200mg, 0.566mmol)、X-PHOS(100mg, 0.2mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(96mg, 0.11mmol)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下80℃で一晩撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水でクエンチし、そしてEAで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そして無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH=200/1から80/1)により精製して、化合物2(50mg, 収率:9.8%)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.45 (s, 1H, ArH), 8.13 (br, 1H, NH), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H, ArH), 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H, ArH), 7.75 (s, 1H, ArH), 7.69-7.64 (m, 3H, ArH), 7.46-7.42 (m, 2H, ArH), 7.69-7.36 (m, 1H, ArH), 7.28-7.27 (m, 1H, ArH), 7.14 (br, 1H, ArH), 4.33 (s, 1H, CH), 4.30-4.28 (br, 1H, OH), 4.13-4.07 (m, 3H, 3CH), 2.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.54 (q, J = 6.8 Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.65 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]:=488。

10

【 1 0 4 5 】

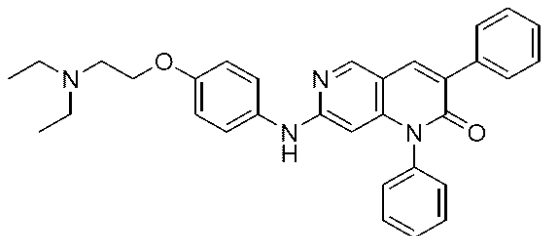
実施例51

化合物56の合成

20

【 1 0 4 6 】

【 化 1 3 8 】



化合物 56

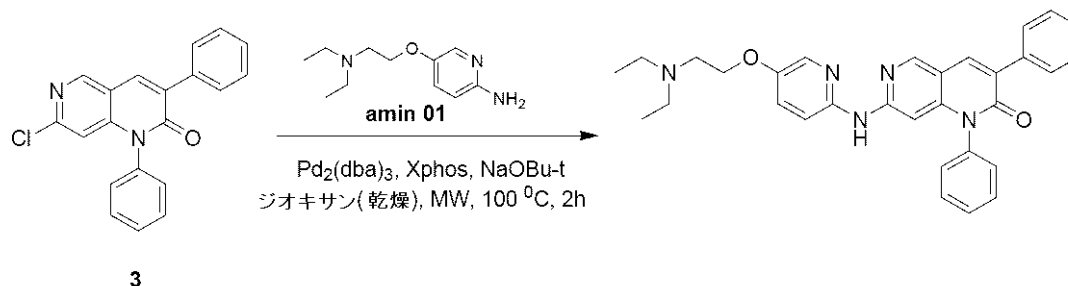
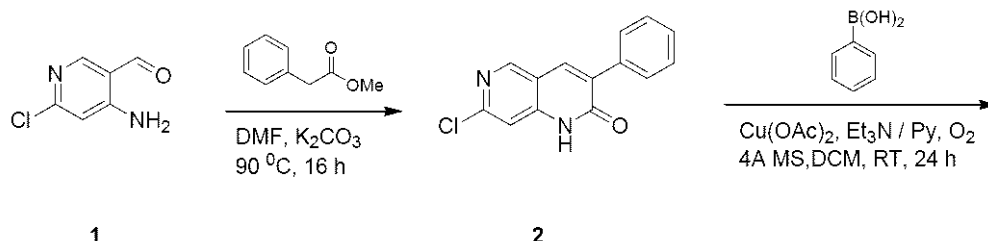
30

【 1 0 4 7 】

化合物56:7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-3-フェニル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム38に示されるように合成した。

【 1 0 4 8 】

## 【化 1 3 9】



## スキーム 38

## 【 1 0 4 9】

スキーム94におけるスキーム38の化合物1を、化合物18についての手順に従って合成した。

20

## 【 1 0 5 0】

スキーム38の化合物1(100mg, 0.64mmol)を、フェニル-酢酸メチルエステル(157mg, 0.96mmol)および $K_2CO_3$ (265mg, 1.92mmol)と一緒に無水DMF(100mL)に溶解させた。この混合物を100で16時間攪拌した。次いで、これを $H_2O$ でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そして $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=4/1)により精製して、スキーム38の化合物2(90mg, 収率:54.7%)を黄色固体として得た。

## 【 1 0 5 1】

スキーム38の化合物2(1g, 3.9mmol)およびボロン酸(1.43g, 11.69mmol)の溶液に、 $Cu(OAc)_2$ (1.8g, 9.7mmol)、 $Et_3N$ (2.4mL)、ピリジン(1.6mL)、および4Aのモレキュラーシーブを添加した。この反応混合物を25 ~ 30 に加熱し、そして24時間攪拌した。次いで、この混合物を減圧中でエバポレートし、そして残った残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=10/1から1/1)により精製して、スキーム38の化合物7(1g, 77.2%)を黄色固体として得た。

30

## 【 1 0 5 2】

スキーム38の化合物3(300mg, 0.90mmol)およびAmine 01(208mg, 0.99mmol)を無水ジオキサン(5mL)に溶解させた。このジオキサン溶液に、 $NaOt-Bu$ (173mg, 1.80mmol)、X-PHOS(86mg, 0.18mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (82.4mg, 0.09mmol)を窒素雰囲気下で添加した。この混合物を密封し、そしてマイクロ波下100で2時間加熱した。次いで、この反応混合物を水でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをprep-HPLCにより精製して、化合物56(203mg, 収率:52%)を黄色固体として得た。

40

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.54 (s, 1H, NH), 7.90 (s, 1H, ArH), 7.79-7.75 (m, 3H, ArH), 7.65 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, ArH), 7.57 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, ArH), 7.44 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, ArH), 7.39-7.36 (m, 3H, NH and ArH), 7.32 (s, 1H, ArH), 7.24 (d,  $J = 8$  Hz, 1H ArH), 7.20 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H, ArH), 6.89 (s, 1H, CH), 4.07 (s, 1H,  $CH_2$ ), 2.9 (s, 2H,  $CH_2$ ), 2.7 (s, 4H,  $2CH_2$ ), 1.12 (t,  $J = 7$  Hz, 6H,  $2CH_3$ )。MS[ESI,  $MH^+$ ]: 505.2。

50

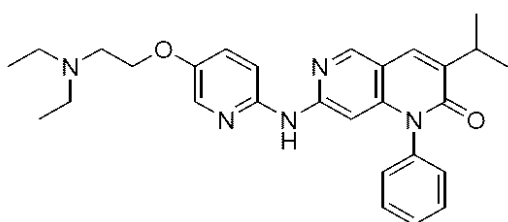
【 1 0 5 3 】

実施例52

化合物18の合成

【 1 0 5 4 】

【 化 1 4 0 】



化合物18

10

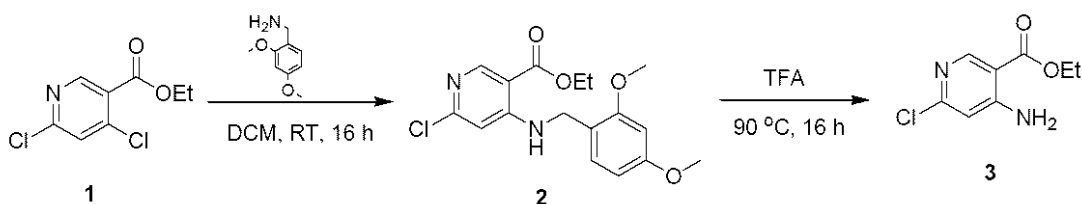
【 1 0 5 5 】

化合物18:7-[5-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ピリジン-2-イルアミノ]-3-イソプロピル-1-フェニル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンを、スキーム39に示されるように合成した。

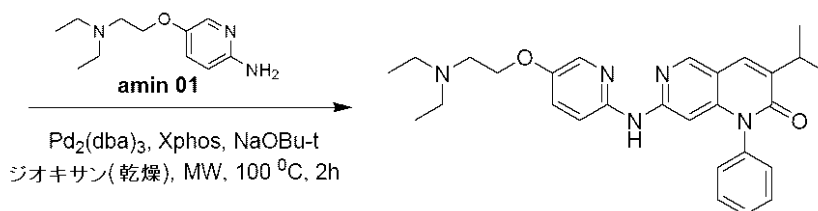
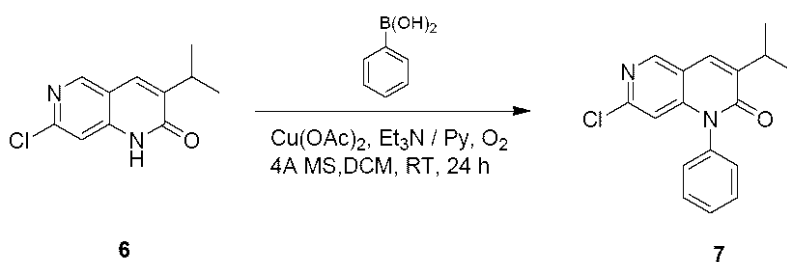
【 1 0 5 6 】

【 化 1 4 1 】

20



30



40

スキーム39

【 1 0 5 7 】

スキーム39においてのように、スキーム39の化合物1(10g, 45.7mmol)およびEt<sub>3</sub>N(5.5g, 54.8mmol)のMeCN(150mL)中の溶液に、2,4-ジメトキシ-ベンジルアミン(8g, 47.9mmol)を0.5時間かけて添加した。この混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、この混合物をE

50



tOAc(300mL)で抽出し、水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、スキーム39の化合物2(15g,93.2%)を黄色固体として得、これをさらに精製せずに次の工程で即座に使用した。

## 【1058】

スキーム39の化合物2とTFAとの混合物を16時間加熱還流した。その溶媒を除去した後に残渣を得、これを飽和NaHCO<sub>3</sub>でPH=7~8まで中和し、EtOAc(300mL)で抽出し、水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=4/1)により精製して、スキーム39の化合物3(1.2g,69.8%)を白色固体として得た。

## 【1059】

LAH(456mg,12.0mmol)をTHF(20mL)に懸濁させ、フラスコ内で-78℃まで冷却した。スキーム39の化合物3(1.2g 6.0mmol)のTHF(30mL)中の溶液をこのフラスコに滴下により添加した。得られた混合物を-78℃で3時間撹拌した。この反応混合物を室温まで温めた後に、TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。少量のMeOH/酢酸エチル(1/1)混合物をゆっくりと添加して、過剰なLAHをつぶした。形成した固体を濾過し、そして酢酸エチルで洗浄し、その濾液を濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=10/1から5/1)により精製して、スキーム39の化合物4(600mg,収率:62.9%)を淡黄色固体として得た。

## 【1060】

スキーム38の化合物4(600mg,3.77mmol)を、MnO<sub>2</sub>(3.32g,37.7mmol)と一緒にDCM(50mL)に溶解させた。この混合物を室温で5時間撹拌した。TLCは、この反応が完全であったことを示した。そのMnO<sub>2</sub>副生成物を濾別し、そしてその濾液を濃縮して、スキーム39の化合物5(3.7g,収率:86.5%)を白色固体として得た。

## 【1061】

スキーム化合物5(100mg,0.64mmol)を、スキーム39の化合物5A(157mg,0.96mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(265mg,1.92mmol)と一緒に、無水DMF(100mL)に溶解させた。この混合物を100℃で16時間撹拌した。次いで、この混合物をH<sub>2</sub>Oでクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=4/1)により精製して、スキーム39の化合物6(90mg,収率:54.7%)を黄色固体として得た。

## 【1062】

スキーム39の化合物6(370mg,1.66mmol)およびベンゼン安息香酸(305mg,2.5mmol)のTHF溶液に、Cu(OAc)<sub>2</sub>(604mg,3.32mmol)、Et<sub>3</sub>N(0.46mL)、ピリジン(0.27mL)、および4Aのモレキュラーシーブを添加した。この反応混合物を25~30℃に加熱し、そして24時間撹拌した。次いで、この混合物を減圧中でエバポレートし、そして残った残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=10/1から1/1)により精製して、スキーム39の化合物7(348mg,収率:70.2%)を黄色固体として得た。

## 【1063】

スキーム38の化合物7(248mg,0.83mmol)およびAmine 01(192mg,0.913mmol)をマイクロ波加熱チューブ内で無水ジオキサン(5mL)に溶解させた。このチューブに、NaOt-Bu(160mg,1.66mmol)、X-PHOS(80mg,0.166mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(76mg,0.083mmol)を窒素雰囲気下で添加した。このチューブを密封し、そしてマイクロ波下100℃で2時間加熱した。次いで、この混合物を水でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをprep-HPLCにより精製して、化合物18(203mg,収率:52%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.42 (s, 1H, ArH), 7.72 (s, 1H, ArH), 7.71-7.58 (m, 2H, ArH), 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H, ArH), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.25 (t, J = 6.2 Hz, 1H, ArH), 7.18-7.13 (m, 2H, CH and ArH), 6.77 (s, 1H, ArH), 4.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.27-3.20 (m, 1H, CH), 2.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.68(s, 4 H, 2CH<sub>2</sub>), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.10 (t, J = 6.2 Hz, 6

10

20

30

40

50

H, 2CH<sub>3</sub>). MS[ESI, MH<sup>+</sup>]: 471.3。

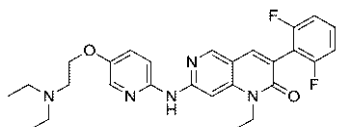
【 1 0 6 4 】

実施例53

化合物92の合成

【 1 0 6 5 】

【 化 1 4 2 】



化合物 92

10

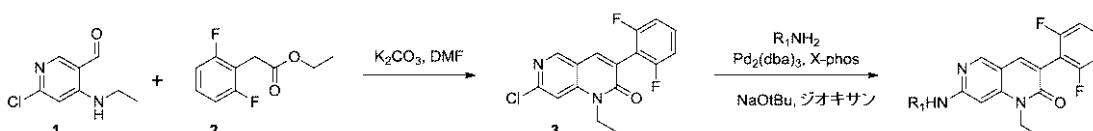
【 1 0 6 6 】

化合物92、7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム40に記載される一般手順に従って、5-(2-ジエチルアミノエトキシ)-ピリジン-2-イルアミンを最後のクロスカップリング反応において使用して合成した。スキーム40のアルデヒド1の調製は、スキーム1(化合物6)に記載され、そして5-(2-ジエチルアミノエトキシ)-ピリジン-2-イルアミンの調製は、スキーム2に記載された。

【 1 0 6 7 】

20

【 化 1 4 3 】



スキーム 40

【 1 0 6 8 】

スキーム40の化合物1(4.5g, 24.45mmol)、スキーム40の化合物2(7.3g, 36.70mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10.2g, 73.35mmol)の乾燥DMF(100mL)中の混合物を窒素雰囲気下100℃で48時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、そしてEtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム40の化合物3(3.0g, 38%)を薄黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.81 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61-7.46 (m, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.29 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 5H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=321.02。

30

【 1 0 6 9 】

40

スキーム40の化合物3(200mg, 0.625mmol)および5-(2-ジエチルアミノエトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(156mg, 0.748mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(180mg, 1.870mmol)、X-PHOS(72mg, 0.124mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(57mg, 0.062mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90℃で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物92(75mg, 収率:24%)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.56 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.04 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 7.9

50

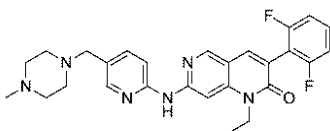
3 (s, 1H), 7.49-7.36 (m, 3H), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.17 (td, J = 5.6, 1.8 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.73 (m, 4H), 1.40 (q, J = 6.6, 6.0 Hz, 3H), 1.13 (td, J = 7.2, 1.5 Hz, 6H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=494.24。

【1070】

化合物96の合成

【1071】

【化144】



化合物96

10

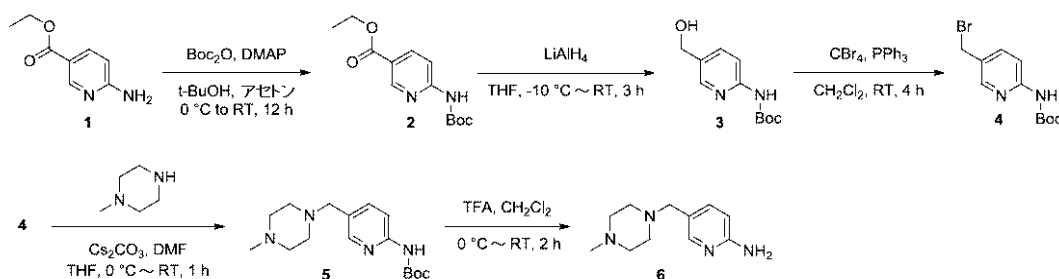
【1072】

化合物96、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-エチル-7-((5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物92と類似の様式で、N<sup>5</sup>-メチル-N<sup>5</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミン(これを、スキーム44に示されるように合成した)をクロスカップリング工程において使用して合成した。

20

【1073】

【化145】



30

スキーム44

【1074】

スキーム44の化合物1(2.0g, 12.00mmol)の乾燥tBuOH(20mL)およびアセトン(10mL)中の冷(0 )溶液に、DMAP(19mg, 0.15mmol)および(Boc)<sub>2</sub>O(5.2mL, 24.0mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で12時間攪拌し、この時間の後に、溶媒をエバポレートした。その残渣をEtOAc(20mL)で希釈し、水(2×10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム44の化合物2(1.7g, 45%)をオフホワイトの固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=267.2。

40

【1075】

スキーム44の化合物2(1.7g, 6.4mmol)の乾燥THF(200mL)中の冷(-10 )溶液に、LiAlH<sub>4</sub>(305mg, 8.5mmol)を30分間かけて少しずつ添加し、そしてこの反応混合物を、3時間かけてゆっくりと室温まで温めた。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム(10mL)でクエンチし、セライトのパッドに通し、そしてEtOAc(30mL)で洗浄した。その濾液を水(2×5mL)およびブライン(2×5mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に60/40まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム44の化合物3(900mg, 64%)をオフホワイトの固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=225.2

50

## 【 1 0 7 6 】

スキーム44の化合物3(900mg, 4.0mmol)の乾燥 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL)中の冷(0 )溶液に、TPP(1.1 g, 4.2mmol)および $\text{CBr}_4$  (2.2g, 6.5mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で4時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL)で希釈し、水(2×10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム44の化合物4(800mg, 72%)を無色液体として得た。MS[ESI,  $\text{MH}^+$ ]=287.0。

## 【 1 0 7 7 】

スキーム44の化合物4(800mg, 2.8mmol)および1-メチルピペラジン(307mg, 3.0mmol)の乾燥DMF(8mL)中の冷(0 )溶液に、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.8g, 5.6mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で1時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を水(20mL)で希釈し、そしてEtOAc(30mL)で抽出した。その有機層を水(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いで $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 100/0を次第に95/5まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム44の化合物5(600mg, 70%)を褐色固体として得た。MS[ESI,  $\text{MH}^+$ ]=307.2。

10

## 【 1 0 7 8 】

スキーム44の化合物5(600mg, 1.9mmol)の乾燥 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8mL)中の冷(0 )溶液に、TFA (4mL)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、スキーム44の化合物6(200mg, 49%)を褐色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.09 (s, 2H), 7.85 (dd,  $J = 6.9, 2.6$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.97 (s, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.35 (d,  $J = 13.4$  Hz, 4H)。MS[ESI,  $\text{MH}^+$ ]=207.1。

20

## 【 1 0 7 9 】

スキーム40の化合物3(200mg, 0.625mmol)およびスキーム44の化合物6(154mg, 0.750mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、 $t\text{BuONa}$  (180mg, 1.870mmol)、X-PHOS(72mg, 0.124mmol)および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (57mg, 0.062mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 で2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物96(35mg, 収率:11%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.48 (s, 1H), 8.29-8.23 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.99 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 4.39 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.53 (s, 8H), 2.34 (s, 3H), 1.45 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)。MS[ESI,  $\text{MH}^+$ ]=491.16。

30

## 【 1 0 8 0 】

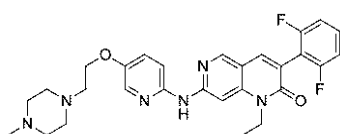
実施例54

40

化合物93の合成

## 【 1 0 8 1 】

## 【 化 1 4 6 】



化合物 93

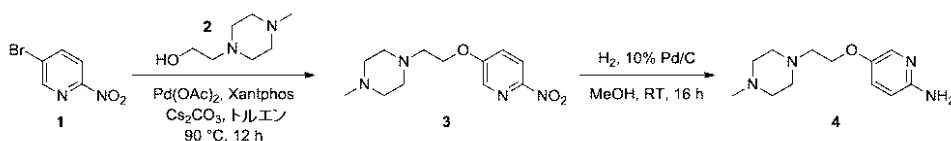
## 【 1 0 8 2 】

50

化合物93、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-エチル-7-((5-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物92と類似の様式で、5-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)ピリジン-2-アミン(これを、スキーム41に示されるように合成した)をクロスカップリング工程において使用して合成した。

【1083】

【化147】



10

### スキーム 41

【1084】

スキーム41の化合物1(2.00g, 9.80mmol)、スキーム41の化合物2(1.41g, 9.85mmol)、Cs<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(9.60g, 29.55mmol)およびXantphos(569mg, 0.98mmol)の乾燥トルエン(20mL)中の混合物に、Pd(OAc)<sub>2</sub>(221mg, 0.98mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を90 °Cで12時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、セライトのパッドに通し、そしてEtOAcで洗浄した。その濾液を水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に95/5まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム41の化合物3(1.10g, 33%)を淡黄色固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=267.13。

20

【1085】

MeOH(10mL)中のスキーム41の化合物3(1.0g, 3.75mmol)を10%のPd/C(100mg)で処理し、そしてH<sub>2</sub>雰囲気下(バルーン圧)に室温で16時間維持した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物をセライトのパッドに通した。その濾液をエバポレートして残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム41の化合物4(800mg, 90%)を暗色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.63 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.96 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.51-2.28 (m, 8H), 2.20 (s, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=237.3。

30

【1086】

スキーム40の化合物3(200mg, 0.625mmol)およびスキーム41の化合物4(177mg, 0.748mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(180mg, 1.870mmol)、X-PHOS(72mg, 0.124mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(57mg, 0.062mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 °Cで2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物93(80mg, 収率:25%)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.56 (s, 1H), 8.05 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.20 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.62 (s, 8H), 2.32 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=521.32。

40

【1087】

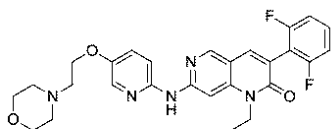
実施例55

50

## 化合物94の合成

【1088】

【化148】



## 化合物94

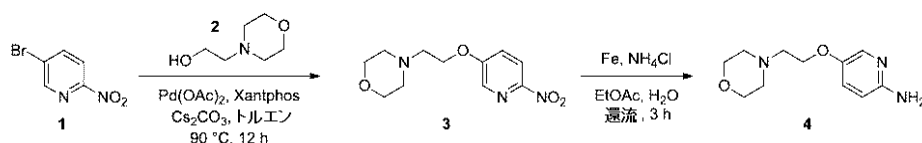
10

【1089】

化合物94、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-エチル-7-((5-(2-モルホリノエトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物92と類似の様式で、5-(2-モルホリノエトキシ)ピリジン-2-アミン(これを、スキーム42に示されるように合成した)をクロスカップリング工程において使用して合成した。

【1090】

【化149】



20

## スキーム42

【1091】

スキーム42の化合物1(3.0g, 14.77mmol)、スキーム42の化合物2(1.9g, 14.77mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(14.4g, 44.30mmol)およびXantphos(853mg, 1.47mmol)の乾燥トルエン(30mL)中の混合物に、Pd(OAc)<sub>2</sub>(332mg, 1.47mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を90 °Cで12時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物をセライトのパッドに通し、そしてEtOAcで洗浄した。その濾液を水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム42の化合物3(2.0g, 55%)を淡黄色固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=254.10。

30

【1092】

スキーム42の化合物3(2.00g, 7.0mmol)、鉄(1.76g, 31.6mmol)およびNH<sub>4</sub>Cl(4.25g, 79.0mmol)のEtOAc/H<sub>2</sub>O(40mL; 1:1)中の混合物を80 °Cで3時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物をセライトのパッドに通し、そしてEtOAcで洗浄した。その濾液を濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム42の化合物4(1.47g, 83%)を暗色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

40

7.64 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.98 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 4.5 Hz, 4H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=224.13。

【1093】

スキーム40の化合物3(100mg, 0.312mmol)およびスキーム42の化合物4(83mg, 0.375mmol)を無水ジオキサン(5mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(90mg, 0.937mmol)、X-PHOS(36mg, 0.062mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(28mg, 0.031mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 °Cで2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し

50

、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物94(40mg, 収率: 25%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.56 (s, 1H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 9.0, 6.7 Hz, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.20 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=508.23。

【1094】

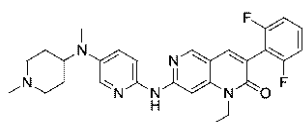
実施例56

化合物95の合成

10

【1095】

【化150】



化合物95

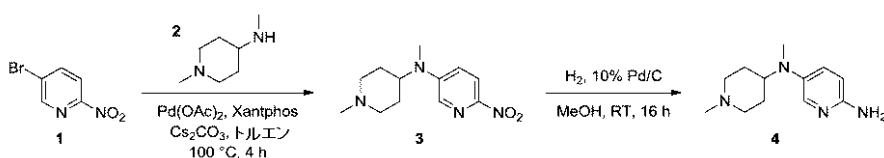
【1096】

化合物95、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-エチル-7-((5-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物92と類似の様式で、N<sup>5</sup>-メチル-N<sup>5</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミン(これを、スキーム43に示されるように合成した)をクロスカップリング工程において使用して合成した。

20

【1097】

【化151】



30

スキーム43

【1098】

スキーム43の化合物1(1.0g, 4.90mmol)、スキーム43の化合物2(630mg, 4.90mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.8g, 14.80mmol)およびXantphos(286mg, 0.49mmol)の乾燥トルエン(10mL)中の混合物に、Pd(OAc)<sub>2</sub>(111mg, 0.49mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を100 で4時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、セライトのパッドに通し、そしてEtOAcで洗浄した。その濾液を水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に95/5まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム43の化合物3(1.0g, 83%)を黄色固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=251.15。

40

【1099】

MeOH(20mL)中のスキーム43の化合物3(1.0g, 4.0mmol)を10%のPd/C(100mg)で処理し、そしてH<sub>2</sub>雰囲気下(バルーン圧)に室温で16時間維持した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物をセライトのパッドに通した。その濾液をエバポレートして残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム43の化合物4(700mg, 62%)を暗褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.56 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.04 (tt, J = 10.4, 5.9 Hz, 1H), 2.78 (d, J

50

= 10.9 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.53 (td, J = 10.5, 9.9, 3.7 Hz, 4H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=221.16。

【 1 1 0 0 】

スキーム40の化合物3(200mg, 0.625mmol)およびスキーム43の化合物4(131mg, 0.748mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(180mg, 1.870mmol)、X-PHO S(72mg, 0.124mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(57mg, 0.062mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Me OH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物95(55mg, 収率:17%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.80 (s, 1H), 8.59 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.55-7.42 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 1H), 2.83 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.57 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 4H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=505.26。

10

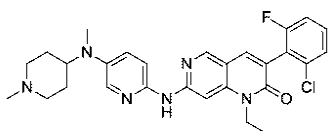
【 1 1 0 1 】

化合物115の合成

20

【 1 1 0 2 】

【 化 1 5 2 】



化合物 115

【 1 1 0 3 】

化合物115、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1-エチル-7-((5-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物95と類似の様式で、2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)酢酸エチルをナフチリジノン形成工程において使用して合成した。

30

【 1 1 0 4 】

2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)酢酸(5.0g, 26.60mmol)の乾燥EtOH(50mL)中の冷(0 )溶液に、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(5mL)を滴下により添加し、そしてこの反応混合物を90 で16時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を濃縮し、水性NaHCO<sub>3</sub>で中和し、次いでEtOAc(100mL)で抽出した。その有機層を水(20mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に85/15まで上昇させて溶出)により精製して、2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)酢酸エチル(5.5g, 95%)を無色液体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=217.9。

40

【 1 1 0 5 】

6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(400mg, 2.17mmol)、2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)酢酸エチル(652mg, 3.26mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(900mg, 6.50mmol)の乾燥DMF(5mL)中の混合物を窒素雰囲気下100 で16時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-3-(2-ク

50



ロロ-6-フルオロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(140mg,19%)を褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.61 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38-7.26 (m, 3H), 7.11 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=337.6。

【1106】

7-クロロ-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(200mg,0.59mmol)およびN<sup>5</sup>-メチル-N<sup>5</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミン(スキーム43の化合物4)(196mg,0.89mmol)を無水ジオキサンの(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(171mg,1.78mmol)、X-PHOS(69mg,0.12mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(54mg,0.06mmol,10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90℃で2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、そして無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物115(40mg,収率:11%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.44 (s, 1H), 7.95 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.15-7.04 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.46 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.09 (s, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.76 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=521.32。

10

20

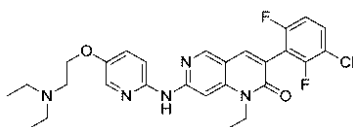
【1107】

実施例57

化合物97の合成

【1108】

【化153】



化合物 97

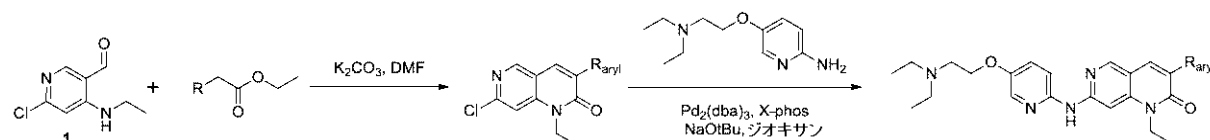
30

【1109】

化合物97、3-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム45に示される一般手順に従って、2-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)酢酸エチルをナフチリジノン形成工程において使用して合成した。

【1110】

【化154】



40

スキーム 45

【1111】

6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(707mg,3.84mmol)、2-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)酢酸エチル(スキーム46の化合物6)(600mg,2.56mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.06g,7.69mmol)の乾燥DMF(6mL)中の混合物を窒素雰囲気下100℃で48時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を

50

室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-3-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(470mg,52%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.81 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96-7.66 (m, 2H), 7.34 (td, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS[ESI,MH<sup>+</sup>]=355.3。

【 1 1 1 2 】

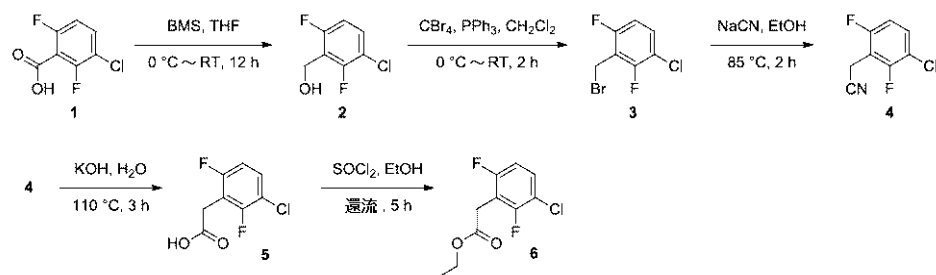
7-クロロ-3-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(250mg,0.71mmol)および5-(2-ジエチルアミノエトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(スキーム2の化合物4)(177mg,0.84mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(203mg,2.11mmol)、X-PHOS(81mg,0.14mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(64mg,0.07mmol,10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90℃で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物97(100mg,収率:27%)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.57 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.15-7.06 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.74 (m, 4H), 1.40 (m, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。MS[ESI,MH<sup>+</sup>]=528.24。

【 1 1 1 3 】

スキーム45の中間体1の調製は、スキーム1に記載され、一方で、2-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)酢酸エチルを、スキーム46に示されるように調製した。

【 1 1 1 4 】

【 化 1 5 5 】



スキーム 46

【 1 1 1 5 】

スキーム46の化合物1(3.0g,15.6mmol)の乾燥THF(30mL)中の冷(0℃)溶液に、BH<sub>3</sub>·DMS(3.7mL,39.1mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で12時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を氷水(30mL)で希釈し、そしてEtOAc(2×50mL)で抽出した。その有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム46の化合物2(2.7g,97%)を無色液体として得た。MS[ESI,MH<sup>+</sup>]=179.0。

【 1 1 1 6 】

スキーム46の化合物2(2.7g,15.16mmol)の乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(27mL)中の冷(0℃)溶液に、PPh<sub>3</sub>(6.3g,24.26mmol)およびCBr<sub>4</sub>(8.04g,24.26mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油

エーテル/EtOAc 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム46の化合物3(2.8g,77%)を無色液体として得た。MS[ESI,MH<sup>+</sup>]=240.0。

【1117】

スキーム46の化合物3(2.8g,11.60mmol)の乾燥EtOH(28mL)中の溶液に、NaCN(613mg,12.78mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を85 で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を濃縮した。得られた粗製化合物を氷水(30mL)で希釈し、そしてEtOAc(2×50mL)で抽出した。その有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して、スキーム46の化合物4(1.4g,64.5%,粗製)を暗褐色液体として得、これをさらに精製せずに使用した。MS[ESI,MH<sup>+</sup>]=188.0。

【1118】

スキーム46の化合物4(1.4g,7.48mmol)の水(14mL)中の溶液に、KOH(838mg,14.97mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を110 で3時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)で洗浄して不純物を除去し、2NのHClで(pH2まで)中和し、そしてEtOAc(2×50mL)で抽出した。その有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して、スキーム46の化合物5(760mg,50%)をオフホワイトの固体として得た。MS[ESI,(M-H)<sup>-</sup>]=205.7。

【1119】

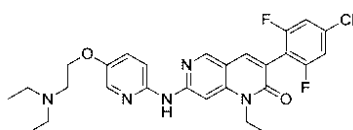
スキーム46の化合物5(700mg,3.4mmol)の乾燥EtOH(10mL)中の冷(0 )溶液に、SOCl<sub>2</sub>(3eq.)を滴下により添加し、そしてこの反応混合物を90 で5時間撹拌した。次いで、この反応混合物を濃縮し、水性NaHCO<sub>3</sub>で中和し、そしてEtOAc(100mL)で抽出した。その有機層を水(20mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に50/50まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム46の化合物6(680mg,85.5%)を無色液体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.66-7.56 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 1H), 4.10 (qd, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 1.17 (td, J = 7.2, 1.5 Hz, 3H)。MS[ESI,MH<sup>+</sup>]=235.4。

【1120】

化合物98の合成

【1121】

【化156】



化合物 98

【1122】

化合物98、3-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物97と類似の様式で、2-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)酢酸エチルをナフチリジノン形成工程において使用して合成した。

【1123】

6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(600mg,3.26mmol)、2-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)酢酸エチル(930mg,3.97mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.35g,9.78mmol)の乾燥DMF(6mL)中の混合物を窒素雰囲気下100 で48時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、そしてEtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-3-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(500m

10

20

30

40

50

g, 43%)を薄黄色固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=355.0。

【 1 1 2 4 】

7-クロロ-3-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(150mg, 0.42mmol)および5-(2-ジエチルアミノエトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(スキーム2の化合物4)(133mg, 0.63mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(122mg, 1.27mmol)、X-PHOS(49mg, 0.08mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(39mg, 0.04mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90℃で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物98(63mg, 収率:28%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.58 (s, 1H), 8.06 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.35 (td, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.74 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 6H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=528.18。

10

【 1 1 2 5 】

2-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)酢酸エチルを、2-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)酢酸から、スキーム46の化合物6と類似の方法で調製した。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=235.4。

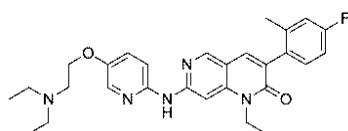
20

【 1 1 2 6 】

化合物99の合成

【 1 1 2 7 】

【 化 1 5 7 】



化合物 99

30

【 1 1 2 8 】

化合物99、7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-エチル-3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物97と類似の様式で、2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)酢酸エチルをナフチリジノン形成工程において使用して合成した。

【 1 1 2 9 】

6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(500mg, 2.55mmol)、2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)酢酸エチル(704mg, 3.82mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.05g, 7.65mmol)の乾燥DMF(6mL)中の混合物を窒素雰囲気下100℃で48時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、そしてEtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-1-エチル-3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(400mg, 50%)を薄黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.59 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.27 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 6.97 (ddt, J = 16.7, 8.4, 4.2 Hz, 2H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=317.4。

40

【 1 1 3 0 】

7-クロロ-1-エチル-3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(

50

250mg, 0.79mmol) および5-(2-ジエチルアミノエトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(スキーム2の化合物4)(198mg, 0.95mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(228mg, 2.37mmol)、X-PHOS(92mg, 0.16mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(75mg, 0.08mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物99(40mg, 収率:10%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):

8.54 (s, 1H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 7.06-6.90 (m, 2H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.76 (m, 4H), 1.38 (m, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=490.25。

10

【1131】

2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)酢酸エチルを、2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)酢酸から、スキーム46の化合物6と類似の方法で調製した。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=197.07。

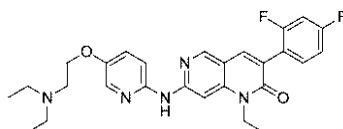
【1132】

化合物100の合成

【1133】

20

【化158】



化合物 100

【1134】

化合物100、7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物97と類似の様式で、2-(2,4-ジフルオロフェニル)酢酸エチルをナフチリジノン形成工程において使用して合成した。

30

【1135】

6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(662mg, 3.6mmol)、エチル-2-(2,4-ジフルオロフェニル)アセテート(600mg, 3.0mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.24g, 9.0mmol)の乾燥DMF(20mL)中の混合物を窒素雰囲気下100 で48時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(850mg, 81%)を薄黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=321.06。

40

【1136】

7-クロロ-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(200mg, 0.625mmol)および5-(2-ジエチルアミノエトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(スキーム2の化合物4)(156mg, 0.750mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(180mg, 1.870mmol)、X-PHOS(72mg, 0.124mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(57mg, 0.062mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 で2時間撹拌した。出発

50

物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物100(35mg, 収率:11%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.46 (s, 1H), 8.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (td, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 9.4, 3.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00-6.86 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.69 (s, 4H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=494.22。

10

【 1 1 3 7 】

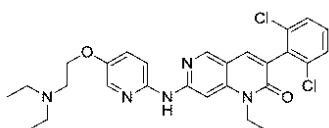
2-(2,4-ジフルオロフェニル)酢酸エチルを、2-(2,4-ジフルオロフェニル)酢酸から、スキーム46の化合物6と類似の方法で調製した。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=201.07。

【 1 1 3 8 】

化合物101の合成

【 1 1 3 9 】

【 化 1 5 9 】



化合物 101

20

【 1 1 4 0 】

化合物101、3-(2,6-ジクロロフェニル)-7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物97と類似の様式で、2-(2,6-ジクロロフェニル)酢酸エチルをナフチリジノン形成工程において使用して合成した。

【 1 1 4 1 】

6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(2.0g, 10.9mmol)、2-(2,6-ジクロロフェニル)酢酸エチル(3.0g, 13.0mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7.5g, 54.3mmol)の乾燥DMF(15mL)中の混合物を窒素雰囲気下100 °Cで12時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(700mg, 23%)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.81 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.8, 7.4 Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=353.00。

30

40

【 1 1 4 2 】

7-クロロ-3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(250mg, 0.710mmol)および5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(スキーム2の化合物4)(178mg, 0.852mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(204mg, 2.130mmol)、X-PHOS(82mg, 0.140mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(65mg, 0.071mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 °Cで2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して

50

、化合物101(40mg,収率:11%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.57 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.53-7.32 (m, 5H), 4.36 (m, 2H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.73 (m, 4H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。MS[ESI,MH<sup>+</sup>]=526.21。

【 1 1 4 3 】

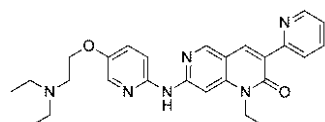
2-(2,6-ジクロロフェニル)酢酸エチルを、2-(2,6-ジクロロフェニル)酢酸から、スキーム46の化合物6と類似の方法で調製した。MS[ESI,MH<sup>+</sup>]=233.01。

【 1 1 4 4 】

化合物102の合成

【 1 1 4 5 】

【化 1 6 0 】



化合物 102

【 1 1 4 6 】

化合物102、7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-エチル-3-(ピリジン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物97と類似の様式で、2-(ピリジン-2-イル)酢酸エチルをナフチリジノン形成工程において使用して合成した。

【 1 1 4 7 】

6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(1.0g,5.45mmol)、2-(ピリジン-2-イル)酢酸エチル(600mg,3.63mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.5g,10.9mmol)の乾燥DMF(6mL)中の混合物を窒素雰囲気下100 で48時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(3×30mL)で希釈し、水(2×10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-1-エチル-3-(ピリジン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(600mg,63%)を薄黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.78-8.63 (m, 3H), 8.42 (dt, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。MS[ESI,MH<sup>+</sup>]=286.0。

【 1 1 4 8 】

7-クロロ-1-エチル-3-(ピリジン-2-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(250mg,0.877mmol)および5-(2-ジエチルアミノエトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(スキーム2の化合物4)(219mg,1.052mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(252mg,2.630mmol)、X-PHOS(50mg,0.086mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(40mg,0.043mmol,10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 で2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物102(35mg,収率:9%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.86 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.51 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.11-8.02 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.22 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.88 (m, 4H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。MS[ESI,MH<sup>+</sup>]=459.17。

10

20

30

40

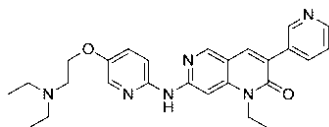
50

【 1 1 4 9 】

化合物103の合成

【 1 1 5 0 】

【 化 1 6 1 】

**化合物 103**

【 1 1 5 1 】

化合物103、7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物97と類似の様式で、2-(ピリジン-3-イル)酢酸エチルをナフチリジノン形成工程において使用して合成した。

10

【 1 1 5 2 】

6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(1.0g, 5.45mmol)、2-(ピリジン-3-イル)酢酸エチル(600mg, 3.63mmol)および $K_2CO_3$ (1.5g, 10.9mmol)の乾燥DMF(6mL)中の混合物を窒素雰囲気下100℃で48時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(3×30mL)で希釈し、水(2×10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いで $Na_2SO_4$ で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(600mg, 63%)を薄黄色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.86 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.71-8.54 (m, 2H), 8.12 (dt,  $J = 7.8, 2.1$  Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40 (dd,  $J = 7.9, 4.8$  Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.34 (m, 2H), 1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)。MS[ESI,  $MH^+$ ]=286.0。

20

【 1 1 5 3 】

7-クロロ-1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(250mg, 0.877mmol)および5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(スキーム2の化合物4)(219mg, 1.052mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、 $tBuONa$ (252mg, 2.630mmol)、X-PHOS(101mg, 0.175mmol)および $Pd_2(dba)_3$ (80mg, 0.087mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90℃で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー( $CH_2Cl_2/MeOH$  100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物103(35mg, 収率:9%)を黄色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ): 8.66-8.60 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (td,  $J = 7.8, 1.9$  Hz, 1H), 7.52-7.34 (m, 3H), 4.44-4.26 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.15 (m, 4H), 1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H)。MS[ESI,  $MH^+$ ]=459.17。

30

40

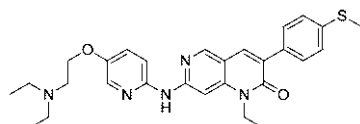
【 1 1 5 4 】

化合物104の合成

【 1 1 5 5 】



## 【化 1 6 2】



化合物 104

## 【 1 1 5 6 】

化合物104、7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-エチル-3-(4-(メチルチオ)フェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物97と類似の様式で、2-(4-(メチルチオ)フェニル)酢酸エチルをナフチリジノン形成工程において使用して合成した。

10

## 【 1 1 5 7 】

6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(500mg, 2.71mmol)、2-(4-(メチルチオ)-フェニル)酢酸エチル(856mg, 4.07mmol)および $K_2CO_3$ (1.12g, 8.13mmol)の乾燥DMF(10mL)中の混合物を窒素雰囲気下100℃で24時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いで $Na_2SO_4$ で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-1-エチル-3-(4-(メチルチオ)フェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(300mg, 33%)を淡褐色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 8.79 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74-7.64 (m, 3H), 7.37-7.28 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。MS[ESI,  $MH^+$ ]=331.02。

20

## 【 1 1 5 8 】

7-クロロ-1-エチル-3-(4-(メチルチオ)-フェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(200mg, 0.606mmol)および5-(2-ジエチルアミノエトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(スキーム2の化合物4)(152mg, 0.727mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、 $Cs_2CO_3$ (591mg, 1.818mmol)、X-PHOS(35mg, 0.060mmol)および $Pd_2(dba)_3$ (28mg, 0.030mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90℃で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー( $CH_2Cl_2/MeOH$  100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物104(80mg, 収率:26%)を黄色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ): 8.54 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.34 (m, 2H), 4.22-4.13 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.81 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.39 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.20-1.10 (m, 6H)。MS[ESI,  $MH^+$ ]=504.19。

30

40

## 【 1 1 5 9 】

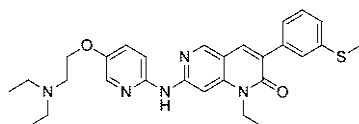
2-(4-(メチルチオ)フェニル)酢酸エチルを、2-(4-(メチルチオ)フェニル)酢酸から、スキーム46の化合物6と類似の方法で調製した。MS[ESI,  $MH^+$ ]=211.0。

## 【 1 1 6 0 】

化合物105の合成

## 【 1 1 6 1 】

## 【化 1 6 3】



化合物 105

## 【 1 1 6 2】

化合物105、7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-エチル-3-(3-(メチルチオ)フェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物97と類似の様式で、2-(3-(メチルチオ)フェニル)酢酸エチルをナフチリジノン形成工程において使用して合成した。

10

## 【 1 1 6 3】

6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(500mg, 2.71mmol)、2-(3-(メチルチオ)-フェニル)酢酸エチル(856mg, 4.07mmol)および $K_2CO_3$ (1.12g, 8.95mmol)の乾燥DMF(10mL)中の混合物を窒素雰囲気下100℃で48時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いで $Na_2SO_4$ で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-1-エチル-3-(3-(メチルチオ)フェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(550mg, 61%)を黄色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.62 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (dt, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.32 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。MS[ESI,  $MH^+$ ]=331.02。

20

## 【 1 1 6 4】

7-クロロ-1-エチル-3-(3-(メチルチオ)-フェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(250mg, 0.757mmol)および5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(スキーム3の化合物4)(190mg, 0.900mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(218mg, 2.270mmol)、X-PHOS(87.6mg, 0.151mmol)および $Pd_2(dba)_3$ (69mg, 0.075mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90℃で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー( $CH_2Cl_2$ /MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物105(55mg, 収率:15%)を黄色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ): 8.57 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 4.18 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.76 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 6H)。MS[ESI,  $MH^+$ ]=504.19。

30

40

## 【 1 1 6 5】

2-(3-(メチルチオ)-フェニル)-酢酸エチルを、2-(3-(メチルチオ)フェニル)酢酸から、スキーム46の化合物6と類似の方法で調製した。MS[ESI,  $MH^+$ ]=211.0。

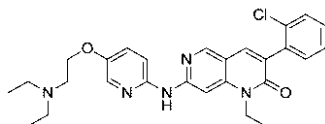
## 【 1 1 6 6】

化合物106の合成

## 【 1 1 6 7】

50

## 【化 1 6 4】



化合物 106

## 【 1 1 6 8】

化合物106、3-(2-クロロフェニル)-7-((5-(2-(ジエチルアミノ)-エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物97と類似の様式で、2-(2-クロロフェニル)酢酸エチルをナフチリジノン形成工程において使用して合成した。

10

## 【 1 1 6 9】

6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(620mg, 3.36mmol)、2-(2-クロロフェニル)-酢酸エチル(800mg, 4.04mmol)および $K_2CO_3$ (1.39g, 10.08mmol)の乾燥DMF(10mL)中の混合物を窒素雰囲気下100 で48時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いで $Na_2SO_4$ で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(1.10g, 85%)をオフホワイトの固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 8.79 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 44.7$  Hz, 4H), 4.29 (m, 2H), 1.22 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H)。MS[ESI,  $MH^+$ ]=319.04。

20

## 【 1 1 7 0】

7-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(250mg, 0.786 mmol)および5-(2-ジエチルアミノエトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(スキーム2の化合物4)(249mg, 1.170mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、 $tBuONa$ (226mg, 2.350mmol)、X-PHOS(90mg, 0.157mmol)および $Pd_2(dba)_3$ (71mg, 0.078mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー( $CH_2Cl_2/MeOH$  100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物106(120mg, 収率:31%)を薄黄色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ): 8.55 (s, 1H), 8.08-7.96 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 5H), 4.35 (m, 2H), 4.18 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.98 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.75 (m, 4H), 1.40 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.13 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H)。MS[ESI,  $MH^+$ ]=492.20。

30

## 【 1 1 7 1】

2-(2-クロロフェニル)酢酸エチルを、2-(2-クロロフェニル)酢酸から、スキーム46の化合物6と類似の方法で調製した。MS[ESI,  $MH^+$ ]=200.01。

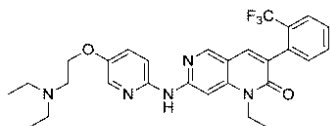
40

## 【 1 1 7 2】

化合物107の合成

## 【 1 1 7 3】

## 【化 1 6 5】



化合物 107

## 【 1 1 7 4】

化合物107、7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-エチル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物97と類似の様式で、2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸エチルをナフチリジノン形成工程において使用して合成した。

10

## 【 1 1 7 5】

6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(1.21g, 5.21mmol)、2-(2-(トリフルオロメチル)-フェニル)アセテート(800mg, 4.34mmol)および $K_2CO_3$ (1.80g, 13.02mmol)の乾燥DMF(10mL)中の混合物を窒素雰囲気下100 で48時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いで $Na_2SO_4$ で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-1-エチル-3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(1.00g, 50%)を黄色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.58 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。MS[ESI,  $MH^+$ ]=353.0。

20

## 【 1 1 7 6】

7-クロロ-1-エチル-3-(2-(トリフルオロメチル)-フェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(250mg, 0.708mmol)および5-(2-ジエチルアミノエトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(スキーム2の化合物4)(177mg, 0.850mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、 $tBuONa$ (204mg, 2.120mmol)、X-PHOS(82mg, 0.140mmol)および $Pd_2(dba)_3$ (65mg, 0.071mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー( $CH_2Cl_2/MeOH$  100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物107(50mg, 収率:11%)を薄黄色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $dmsO$ ): 9.92 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08-7.94 (m, 2H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 26.1, 8.4 Hz, 2H), 7.50-7.37 (m, 2H), 4.28-4.13 (m, 2H), 4.08 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.68-2.53 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 6H)。MS[ESI,  $MH^+$ ]=526.14。

30

40

## 【 1 1 7 7】

2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸エチルを、2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸から、スキーム46の化合物6と類似の方法で調製した。MS[ESI,  $MH^+$ ]=233.07。

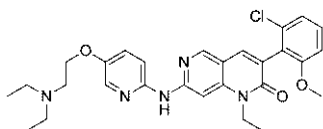
## 【 1 1 7 8】

実施例58

化合物108の合成

## 【 1 1 7 9】

## 【化166】



化合物 108

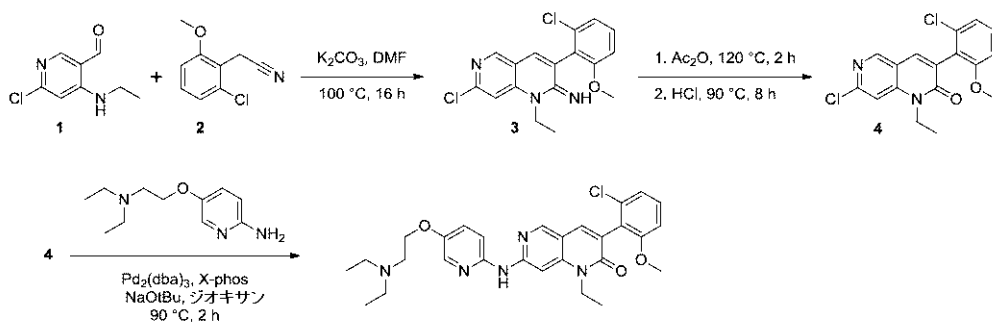
## 【1180】

化合物108、3-(2-クロロ-6-メトキシフェニル)-7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム47に示される一般手順に従って、2-(2-クロロ-6-メトキシフェニル)アセトニトリルをナフチリジンイミン形成工程において使用して合成した。

10

## 【1181】

## 【化167】



20

スキーム 47

## 【1182】

6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(2.0g, 10.86mmol)、2-(2-クロロ-6-メトキシフェニル)-アセトニトリル(スキーム47の化合物2)(2.5g, 14.13mmol)および $K_2CO_3$ (4.5g, 32.60mmol)の乾燥DMF(15mL)中の混合物を窒素雰囲気下100 °Cで16時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いで $Na_2SO_4$ で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に50/50まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム47の化合物3(1.0g, 26%)を褐色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.43 (s, 1H), 7.50 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 16.7$  Hz, 2H), 7.20 (dd,  $J = 18.5, 8.2$  Hz, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.19 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。MS[ESI,  $MH^+$ ]=348.02。

30

## 【1183】

スキーム47の化合物3(1.0g, 2.88mmol)の $Ac_2O$ (10mL)中の溶液を120 °Cで2時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮して、粗製化合物を得、これを6Nの水性HCl(10mL)に溶解させ、そして90 °Cで8時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を飽和水性 $NaHCO_3$ で(pH3まで)中和し、そしてEtOAc(50mL)で抽出した。その有機層を水(20mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム47の化合物4(800mg, 80%)を褐色固体として得た。MS[ESI,  $MH^+$ ]=350.04。

40

## 【1184】

スキーム47の化合物4(300mg, 0.860mmol)および5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(スキーム2の化合物4)(234mg, 1.120mmol)を無水ジオキサソ(10mL)に溶解させた。この混合物に、 $tBuONa$ (248mg, 2.580mmol)、X-PHOS(99mg, 0.172mmol)および $Pd_2(d$

50

ba)<sub>3</sub> (79mg, 0.086mmol, 10mol%) を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 で2時間撈拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物108(35mg, 収率:11%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.55 (s, 1H), 8.13 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.38-4.31 (m, 2H), 3.77 (s, 3 H), 3.64 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.36 (m, 4H), 1.59-1.16 (m, 9H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=522.26。

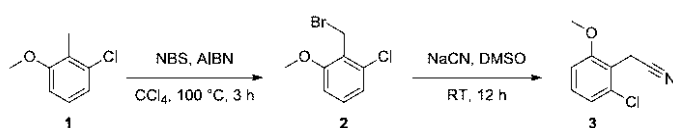
10

【 1 1 8 5 】

スキーム47の中間体1の調製は、スキーム1に記載され、一方で、スキーム47の中間体2を、スキーム48に示されるように調製した。

【 1 1 8 6 】

【 化 1 6 8 】



20

スキーム 48

【 1 1 8 7 】

スキーム48の化合物1(20.0g, 128.0mmol)、N-ブロモスクシンイミド(26.1g, 146.0mmol)およびAIBN(210mg, 1.3mmol)の乾燥CCl<sub>4</sub>(200mL)中の混合物を窒素雰囲気下100 で3時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、そしてセライトのパッドで濾過した。その濾液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム48の化合物2(20 g, 66%)を褐色液体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=234.94。

30

【 1 1 8 8 】

スキーム48の化合物2(50g, 212.7mmol)の乾燥DMSO(500mL)中の溶液に、NaCN(22g, 446.0mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で12時間撈拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(200mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム48の化合物3(20g, 66%)を褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.29-7.20 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 2H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=182.03。

40

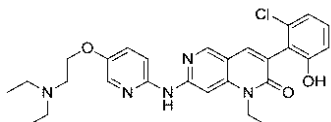
【 1 1 8 9 】

実施例59

化合物109の合成

【 1 1 9 0 】

## 【化169】



化合物 109

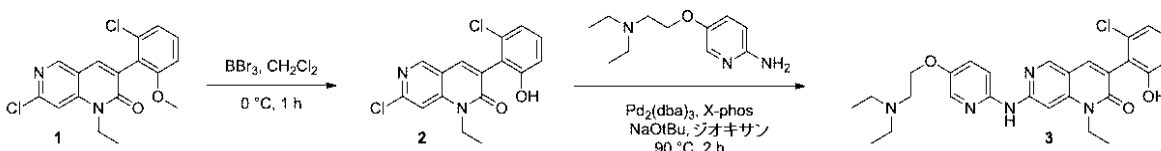
## 【1191】

化合物109、3-(2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)-7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム49に従って調製した。

10

## 【1192】

## 【化170】



スキーム 49

20

## 【1193】

スキーム49の中間体1の調製は、スキーム47に記載されている。

## 【1194】

スキーム49の化合物1(6g, 17.24mmol)の乾燥 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (60mL)中の冷(0 )溶液に、 $\text{BBr}_3$ (5mL, 34.40mmol)を滴下により添加し、そしてこの反応混合物を0 で1時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を水(30mL)で希釈し、そして $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100mL)で抽出した。その有機層を水(20mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いで $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム49の化合物2(5g, 87%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.24 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H)。MS[ESI,  $\text{MH}^+$ ]=335.03。

30

## 【1195】

スキーム49の化合物2(300mg, 0.898mmol)および5-(2-ジエチルアミノエトキシ)-ピリジン-2-イルアミン(スキーム2の化合物4)(280mg, 1.340mmol)を無水ジオキサソ(10mL)に溶解させた。この混合物に、 $\text{tBuONa}$ (260mg, 2.690mmol)、X-PHOS(100mg, 0.179mmol)および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (80mg, 0.089mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 で2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物109(35mg, 収率:11%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.52 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.17 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J = 8.1, 1.1$  Hz, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.20 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.04 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.80 (m, 4H), 1.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.15 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H)。MS[ESI,  $\text{MH}^+$ ]=508.22。

40

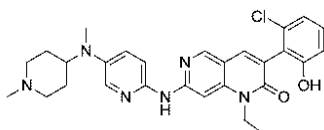
50

【 1 1 9 6 】

化合物122の合成

【 1 1 9 7 】

【 化 1 7 1 】



## 化合物 122

10

【 1 1 9 8 】

化合物122、3-(2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-エチル-7-((5-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物109と類似の様式で、スキーム49の化合物2およびN<sup>5</sup>-メチル-N<sup>5</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミンをクロスカップリング工程において使用して合成した。

【 1 1 9 9 】

スキーム49の化合物2(290mg, 0.86mmol)およびN<sup>5</sup>-メチル-N<sup>5</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミン(スキーム43の化合物4)(230mg, 1.04mmol)を無水ジオキサン(8mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(250mg, 2.60mmol)、X-PHOS(100mg, 0.17mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(79mg, 0.09mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90℃で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物122(50mg, 収率:11%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.49 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 2.6, 1.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47-7.34 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 4.41-4.11 (m, 2H), 3.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.46 (s, 5H), 1.98-1.68 (m, 4H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=519.21。

20

30

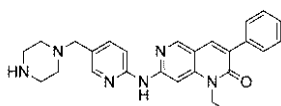
【 1 2 0 0 】

実施例60

化合物110の合成

【 1 2 0 1 】

【 化 1 7 2 】



## 化合物 110

40

【 1 2 0 2 】

化合物110、1-エチル-3-フェニル-7-((5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、7-クロロ-1-エチル-3-フェニル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(スキーム1の化合物8)から、5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-アミンをスキーム40に記載されるクロスカップリング工程において使用して調製した。

【 1 2 0 3 】

スキーム1の化合物8(500mg, 1.760mmol)および5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-アミン(スキーム50の化合物7)(960mg, 2.290mmol)を無水ジオキサン(20mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(840mg, 8.800mmol)、X-PHOS(203mg, 0.352mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(

40

50



161mg, 0.176mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90度2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物110(250mg, 収率:32%)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.08 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23-8.13 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.90 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.44 (s, 4H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=439.30。

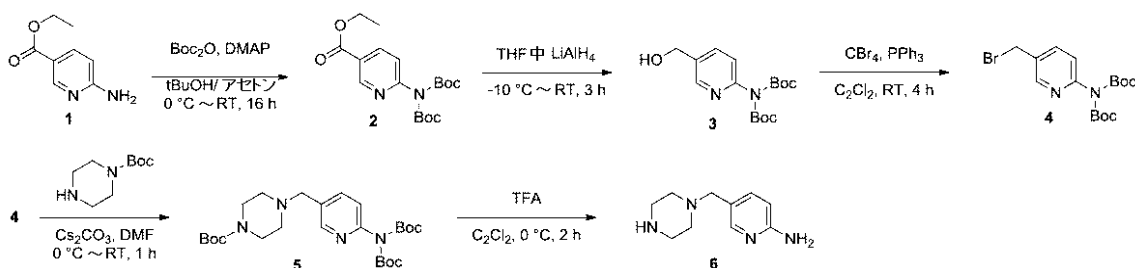
10

【1204】

5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-アミンを、そのジ-TFA塩として、スキーム50に示されるように合成した。

【1205】

【化173】



20

### スキーム50

【1206】

スキーム50の化合物1(6.5g, 39.15mmol)の、乾燥tBuOH(70mL)およびアセトン(20mL)中の冷(0 )溶液に、DMAP(62mg, 0.50mmol)および(Boc)<sub>2</sub>O(25.6g, 117.60mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で16時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を濃縮し、EtOAc(20mL)で希釈し、水(2×10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム50の化合物2(10g, 71%)をオフホワイトの固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=367.18。

30

【1207】

スキーム50の化合物2(10.0g, 27.3mmol)の乾燥THF(100mL)中の冷(-10 )溶液に、LiAlH<sub>4</sub>(1.7g, 50.0mmol)を滴下により30分間かけて添加した。この反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そして3時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(10mL)でクエンチし、そしてセライトのパッドに通し、次いでEtOAc(2×30mL)で洗浄した。その濾液を水(2×5mL)およびブライン(2×5mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に60/40まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム50の化合物3(3.8g, 634%)をオフホワイトの固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=325.15。

40

【1208】

スキーム50の化合物3(3.8g, 11.76mmol)の乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40mL)中の冷(0 )溶液に、TPP(3.3g, 12.67mmol)およびCBr<sub>4</sub>(6.5g, 19.82mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で4時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物をCH<sub>2</sub>

50

Cl<sub>2</sub> (20mL)で希釈し、水(2×10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に90/20まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム50の化合物4(800mg,72%)を無色液体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=387.02。

【1209】

スキーム50の化合物4(300mg,0.778mmol)およびピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(158mg,0.854mmol)の乾燥DMF(8mL)中の冷(0 )溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(605mg,1.550mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で1時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を水(20mL)で希釈し、そしてEtOAc(30mL)で抽出した。その有機層を水(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して、スキーム50の化合物5(280mg,73%)を褐色固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=493.5。

10

【1210】

スキーム50の化合物5(280mg,0.57mmol)の乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)中の冷(0 )溶液に、TFA(2mL)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を減圧下で濃縮して、スキーム50の化合物6(200mg,半純粋)を褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.90 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.09 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.58 (s, 4H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=193.0。

20

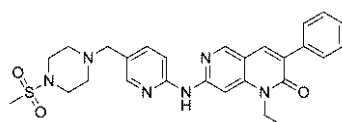
【1211】

実施例61

化合物111の合成

【1212】

【化174】



化合物 111

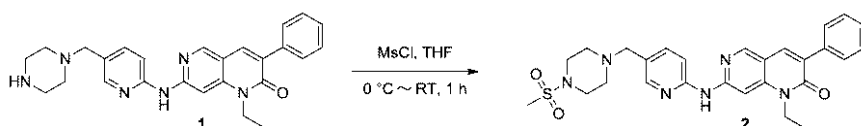
30

【1213】

化合物111、1-エチル-7-((5-((4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)アミノ)-3-フェニル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム51に示されるように合成した。

【1214】

【化175】



40

スキーム 51

【1215】

スキーム51の中間体1の調製は、化合物110の調製に記載されている。

【1216】

化合物110(120mg,0.272mmol)の乾燥THF(3mL)中の冷(0 )撹拌溶液に、メタンサルホニルクロリド(31mg,0.272mmol)を滴下により添加し、そしてこの反応混合物を室温で1時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を水(30mL)で希釈し、そしてEtOAc(10mL)で抽出した。その有機層を水(5mL)およびブライン(5mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフ

50

ラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物111(40mg, 収率:28%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.50 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.26 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.59 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=519.17。

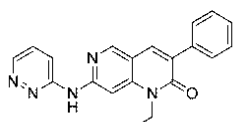
【 1 2 1 7 】

化合物112の合成

10

【 1 2 1 8 】

【 化 1 7 6 】



### 化合物 112

【 1 2 1 9 】

化合物112、1-エチル-3-フェニル-7-(ピリダジン-3-イルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物110と類似の様式で、ピリダジン-3-アミンをクロスカップリング工程において使用して合成した。

20

【 1 2 2 0 】

スキーム1の化合物8(200mg, 0.70mmol)およびピリダジン-3-アミン(100mg, 1.05mmol)を無水ジオキサン(20mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(133mg, 2.11mmol)、X-PHOS(81mg, 0.14mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(64mg, 0.07mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90℃で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物112(80mg, 収率:33%)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.41 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 4.25 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=344.12。

30

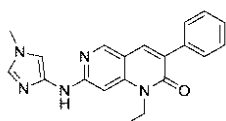
【 1 2 2 1 】

化合物113の合成

【 1 2 2 2 】

【 化 1 7 7 】

40



### 化合物 113

【 1 2 2 3 】

化合物113、1-エチル-7-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ)-3-フェニル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物110と類似の様式で、1-メチル-1H-イミダゾール-4-

50

アミンをクロスカップリング工程において使用して合成した。

【 1 2 2 4 】

スキーム1の化合物8(500mg, 1.76mmol)および1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン(205mg, 2.110mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(507mg, 5.280mmol)、X-PHOS(203mg, 0.352mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(161mg, 0.176mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90℃で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に95/05まで上昇させて溶出)により精製して、化合物113(80mg, 収率:13%)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.48 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71-7.59 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=346.16。

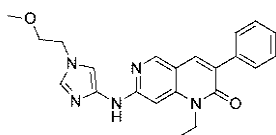
10

【 1 2 2 5 】

化合物114の合成

【 1 2 2 6 】

【 化 1 7 8 】



20

化合物 114

【 1 2 2 7 】

化合物114、1-エチル-7-((1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ)-3-フェニル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物110と類似の様式で、1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-4-アミン(これを、スキーム52に従って合成した)をクロスカップリング工程において使用して合成した。

【 1 2 2 8 】

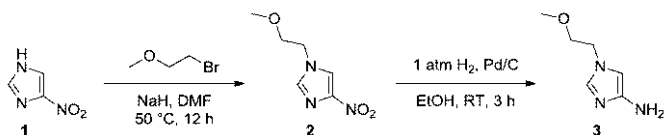
30

スキーム1の化合物8(500mg, 1.76mmol)および1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-4-アミン(992mg, 7.040mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(507mg, 5.280mmol)、X-PHOS(203mg, 0.352mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(161mg, 0.176mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90℃で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に95/5まで上昇させて溶出)により精製して、化合物114(80mg, 収率:13%)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.47 (s, 1H), 7.73-7.65 (m, 3H), 7.48-7.31 (m, 4H), 7.26 (s, 4H), 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.11 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=390.22。

40

【 1 2 2 9 】

## 【化179】



スキーム 52

## 【1230】

スキーム52の化合物1(1.00g, 8.84mmol)の乾燥DMF(5mL)中の攪拌溶液に、NaH(254mg, 10.61mmol, 油中50~60%)を少しずつ添加し、15分間攪拌した後に、1-プロモ-2-メトキシエタン(1.23g, 8.84mmol)を添加した。この反応混合物を50℃で12時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を水(30mL)で希釈し、そしてEtOAc(10mL)で抽出した。その有機層を水(5mL)およびブライン(5mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に95/5まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム52の化合物2(800mg, 53%)を黄色固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=172.07。

10

## 【1231】

MeOH(20mL)中の、スキーム52の化合物2(500mg, 2.92mmol)を10%のPd/C(70mg)で処理し、そしてH<sub>2</sub>雰囲気下(バルーン圧)に室温で3時間維持した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物をセライトのパッドに通した。その濾液を減圧下でエバポレートして残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム52の化合物3(300mg, 73%)を暗色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.91 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H)。MS [ESI, MH<sup>+</sup>]=142.05。

20

## 【1232】

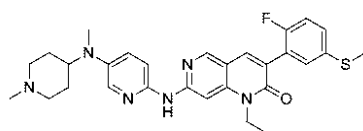
実施例62

化合物116の合成

## 【1233】

30

## 【化180】



化合物 116

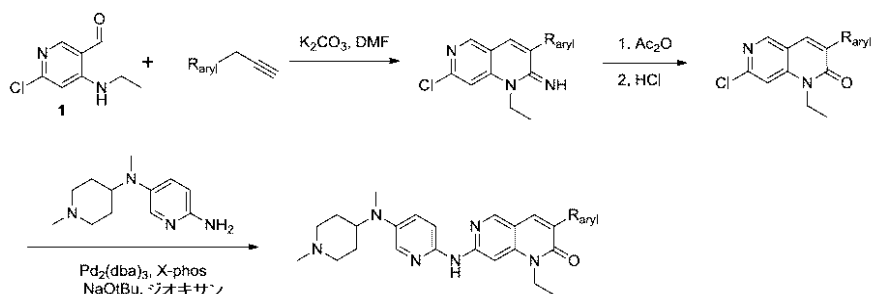
## 【1234】

化合物116、1-エチル-3-(2-フルオロ-5-(メチルチオ)フェニル)-7-((5-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム53に示される一般手順に従って、2-(2-フルオロ-5-(メチルチオ)フェニル)アセトニトリルをナフチリジンイミン形成工程において使用して合成した。

40

## 【1235】

## 【化181】



## スキーム 53

10

## 【1236】

乾燥DMF(20mL)中の6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(1.8g,9.78mmol)、2-(2-フルオロ-5-(メチルチオ)フェニル)アセトニトリル(2.1g,11.73mmol)および $K_2CO_3$ (4.0g,29.34mmol)を窒素雰囲気下100℃で16時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いで $Na_2SO_4$ で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-1-エチル-3-(2-フルオロ-5-(メチルチオ)フェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-イミン(2.0g,61%)を褐色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.49 (s, 1H), 7.72-7.58 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.20 (m, 5H)。MS[ESI,  $MH^+$ ]=348.5。

20

## 【1237】

7-クロロ-1-エチル-3-(2-フルオロ-5-(メチルチオ)フェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-イミン(3.0g,8.64mmol)の $Ac_2O$ (30mL)中の溶液を120℃で2時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮して、粗製化合物を得、これを6Nの水性HCl(30mL)に溶解させ、そして90℃で8時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を飽和水性 $NaHCO_3$ で(pH3まで)中和し、そしてEtOAc(50mL)で抽出した。その有機層を水(20mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、次いで濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-1-エチル-3-(2-フルオロ-5-(メチルチオ)フェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(1.8g,60%)をオフホワイトの固体として得た。MS[ESI,  $MH^+$ ]=349.05。

30

## 【1238】

7-クロロ-1-エチル-3-(2-フルオロ-5-(メチルチオ)フェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(300mg,0.86mmol)および $N^5$ -メチル- $N^5$ -(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミン(スキーム43の化合物4)(220mg,1.29mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、 $tBuONa$ (248mg,2.50mmol)、X-PHOS(99mg,0.17mmol)および $Pd_2(dba)_3$ (79mg,0.09mmol,10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90℃で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー( $CH_2Cl_2$ /MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物116(150mg,収率:33%)を黄色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.73 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.96 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.48 (tt, J = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.58 (

40

50

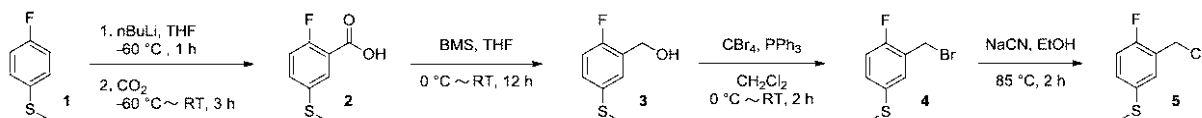
d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=533.28。

【 1 2 3 9 】

2-(2-フルオロ-5-(メチルチオ)フェニル)アセトニトリルを、スキーム54に従って合成した。

【 1 2 4 0 】

【 化 1 8 2 】



10

### スキーム 54

【 1 2 4 1 】

スキーム54の化合物1(5.0g, 35.66mmol)の乾燥THF(50mL)中の冷(-60 )溶液に、nBuLi(21.9mL, 35.66mmol, THF中1.6M)を滴下により添加した。この反応混合物を-60 で1時間攪拌し、この時間の後にCO<sub>2</sub>ガスを通し、この間に、この溶液を室温まで温め、そして3時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム54の化合物2(5g, 76%)をオフホワイトの固体として得た。MS[ESI, (M-H)<sup>-</sup>]=185.3。

20

【 1 2 4 2 】

スキーム54の化合物2(5g, 26.80mmol)の乾燥THF(50mL)中の冷(0 )溶液に、BH<sub>3</sub>·DMS(33.5mL, 67.20mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で12時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を氷水(30mL)で希釈し、そしてEtOAc(2×50mL)で抽出した。その有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム54の化合物3(3.4g, 86%)を無色液体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=173.04。

30

【 1 2 4 3 】

スキーム54の化合物3(3.5g, 20.34mmol)の乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(35mL)中の冷(0 )攪拌溶液に、PPPh<sub>3</sub>(8.0g, 30.52mmol)およびCBr<sub>4</sub>(10.0g, 30.52mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム54の化合物4(4g, 85%)を無色液体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=235.0。

【 1 2 4 4 】

スキーム54の化合物4(4.0g, 17.02mmol)の乾燥EtOH(40mL)中の溶液に、NaCN(898mg, 18.72mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を85 で2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を濃縮して、粗製化合物を得、これを氷水(30mL)で希釈し、そしてEtOAc(2×50mL)で抽出した。その有機層をブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して、スキーム54の化合物5(2g, 77%)を無色液体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.37-7.29 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.04 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.49 (d, J = 1.2 Hz, 3H)。MS[ESI, (M-H)<sup>-</sup>]=180.0。

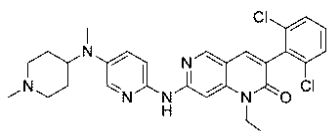
40

【 1 2 4 5 】

化合物121の合成

【 1 2 4 6 】

## 【化 1 8 3】



## 化合物 121

## 【 1 2 4 7】

化合物121、3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-エチル-7-((5-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物116と類似の様式で、2-(2,6-ジクロロフェニル)アセトニトリルをナフチリジンイミン形成工程において使用して合成した。

10

## 【 1 2 4 8】

6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(1.20g, 6.52mmol)、2-(2,6-ジクロロフェニル)アセトニトリル(1.57g, 8.47mmol)および $K_2CO_3$ (2.70g, 19.56mmol)の乾燥DMF(12mL)中の混合物を窒素雰囲気下100℃で16時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いで $Na_2SO_4$ で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-イミン(1.5g, 45%)を黒色ガム状固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.45 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.85 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 1.22-1.16 (m, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=352.05。

20

## 【 1 2 4 9】

7-クロロ-3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-イミン(1.5g, 4.27mmol)の $Ac_2O$ (15mL)中の溶液を120℃で2時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮して、粗製化合物を得、これを6Nの水性HCl(15mL)に溶解させ、そして90℃で8時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を飽和水性 $NaHCO_3$ (pH3まで)で中和し、そしてEtOAc(50mL)で抽出した。その有機層を水(20mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いで $Na_2SO_4$ で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(800mg, 53%)を淡黄色固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=353.05。

30

## 【 1 2 5 0】

7-クロロ-3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(300mg, 0.86mmol)および $N^5$ -メチル- $N^5$ -(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミン(スキーム43の化合物4)(225mg, 1.02mmol)を無水ジオキサン(8mL)に溶解させた。この混合物に、 $tBuONa$ (245mg, 2.50mmol)、X-PHOS(98mg, 0.09mmol)および $Pd_2(dba)_3$ (78mg, 0.09mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90℃で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー( $CH_2Cl_2/MeOH$  100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物121(39mg, 収率:9%)を黄色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 2.82 (d, J = 10.9

40

50



Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 12.6, 10.1 Hz, 2H), 1.81-1.59 (m, 2H), 1.57 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=537.21。

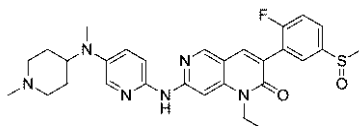
【 1 2 5 1 】

実施例63

化合物117の合成

【 1 2 5 2 】

【 化 1 8 4 】



化合物 117

10

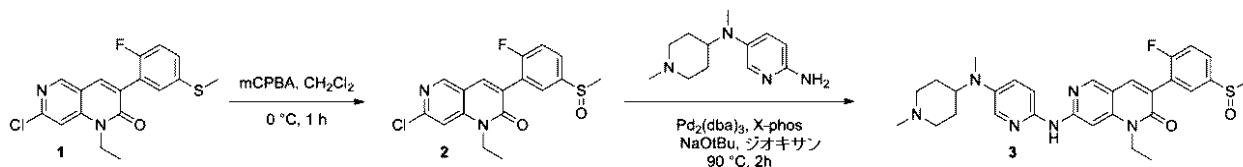
【 1 2 5 3 】

化合物117、1-エチル-3-(2-フルオロ-5-(メチルスルフィニル)フェニル)-7-((5-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム55に従って合成した。

【 1 2 5 4 】

【 化 1 8 5 】

20



スキーム 55

【 1 2 5 5 】

スキーム55の中間体1の調製は、化合物116(スキーム53の化合物4)の調製に記載されている。

【 1 2 5 6 】

30

スキーム55の化合物1(500mg, 1.43mmol)の乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)中の冷(0 )溶液に、mCPBA(247mg, 1.44mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を0 で1時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を氷水(10mL)で希釈し、そしてEtOAc(2×50mL)で抽出した。その有機層を飽和水性NaHCO<sub>3</sub>(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム55の化合物2(340mg, 65%)をオフホワイトの固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=365.4。

【 1 2 5 7 】

40

スキーム55の化合物2(250mg, 0.686mmol)およびN<sup>5</sup>-メチル-N<sup>5</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミン(スキーム43の化合物4)(226mg, 1.03mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(197mg, 0.14mmol)、X-PHOS(79mg, 0.14mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(62mg, 0.07mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 で2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物117(70mg, 収率:18%)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.76 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.83 (dd,

50

J = 6.7, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.57-7.43 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 5H), 2.72 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.02 (dd, J = 12.6, 9.7 Hz, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.58 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=549.15。

【 1 2 5 8 】

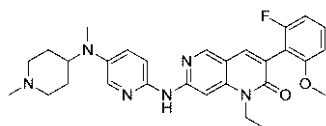
実施例64

化合物118の合成

【 1 2 5 9 】

【 化 1 8 6 】

10



化合物 118

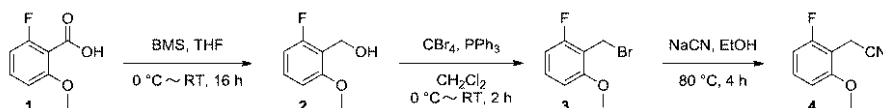
【 1 2 6 0 】

化合物118、1-エチル-3-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-7-((5-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物116と類似の様式で、2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)アセトニトリルをナフチリジンイミン形成工程において使用して合成した。このニトリルを、スキーム56に示されるように調製した。

20

【 1 2 6 1 】

【 化 1 8 7 】



スキーム 56

【 1 2 6 2 】

30

スキーム56の化合物1(8.0g, 47.66mmol)の乾燥THF(80mL)中の冷(0 ) 攪拌溶液に、BH<sub>3</sub>・DMS(8.9mL, 117.65mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で16時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を氷水(30mL)で希釈し、そしてEtOAc(2×50mL)で抽出した。その有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム56の化合物2(7.0g, 95%)を無色液体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=157.05。

【 1 2 6 3 】

スキーム56の化合物2(7.0g, 44.87mmol)の乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(70mL)中の冷(0 ) 攪拌溶液に、PPH<sub>3</sub>(11.0g, 44.87mmol)およびCBr<sub>4</sub>(25.0g, 76.27mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム56の化合物3(5.7g, 58%)を無色液体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=218.98。

40

【 1 2 6 4 】

スキーム56の化合物3(5.7g, 26.15mmol)の乾燥EtOH(70mL)中の溶液に、NaCN(1.4g, 28.76mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を80 で4時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を濃縮して、粗製化合物を得、これを氷水(30mL)で希釈し、そしてEtOAc(2×50mL)で抽出した。その有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー(石

50

油エーテル/EtOAc 100/0を次第に60/40まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム56の化合物4(2.0g,46%)を無色液体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=166.06。

【1265】

6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(1.7g,9.32mmol)、スキーム56の化合物4(2.0g,12.11mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.8g,27.96mmol)の乾燥DMF(10mL)中の混合物を窒素雰囲気下100℃で16時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(2×50mL)で希釈し、水(2×20mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に60/40まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-1-エチル-3-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-イミン(800mg,26%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.41 (s, 1H), 7.51 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.07-6.92 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.77 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.22-1.16 (m, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=332.09。

10

【1266】

7-クロロ-1-エチル-3-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-イミン(800mg,2.41mmol)のAc<sub>2</sub>O(10mL)中の溶液を120℃で2時間攪拌し、この時間の後に、この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮した。得られた粗製化合物を6Nの水溶性HCl(10mL)に溶解させ、そして90℃で8時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を飽和水性NaHCO<sub>3</sub>で(pH3まで)中和し、そしてEtOAc(50mL)で抽出した。その有機層を水(20mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-1-エチル-3-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(500mg,62%)を淡黄色固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=333.3。

20

【1267】

7-クロロ-1-エチル-3-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(200mg,0.60mmol)およびN<sup>5</sup>-メチル-N<sup>5</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミン(スキーム43の化合物4)(198mg,0.90mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(173mg,1.80mmol)、X-PHOS(69mg,0.12mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(55mg,0.06mmol,10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90℃で2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物118(60mg,収率:19%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.41 (s, 1H), 7.95 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.87-6.72 (m, 2H), 4.42-4.25 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 2.98 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.07 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.75 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=517.29。

30

40

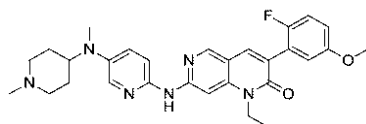
【1268】

実施例65

化合物119の合成

【1269】

## 【化188】



## 化合物 119

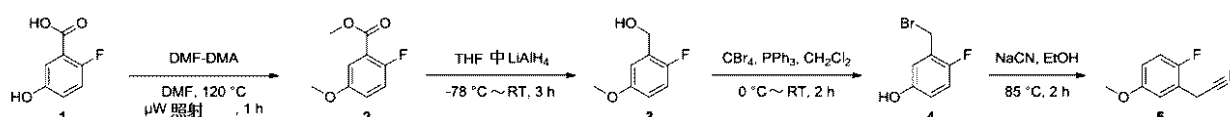
## 【1270】

化合物119、1-エチル-3-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-7-((5-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物116と類似の様式で、2-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)アセトニトリルをナフチリジンイミン形成工程において使用して合成した。このニトリルを、スキーム57に示されるように調製した。

10

## 【1271】

## 【化189】



## スキーム 57

## 【1272】

スキーム57の化合物1(1.2g, 7.05mmol)の乾燥DMF(8mL)中の溶液に、DMF-DMA(1.6g, 14.11mmol)を添加し、そしてこの反応混合物をマイクロ波下120 で1時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を氷水(30mL)で希釈し、そしてEtOAc(2×20mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム57の化合物2(2.0g, 83%)を無色液体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=185.06。

20

## 【1273】

スキーム57の化合物2(10.0g, 27.3mmol)の乾燥THF(100mL)中の冷(-78 )溶液に、LiAlH<sub>4</sub>(11.0mL, 22.0mmol, THF中2M)を30分間かけて少しずつ添加し、そしてこの反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そして3時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム(10mL)でクエンチし、セライトのパッドに通し、そしてEtOAc(2×30mL)で洗浄した。次いで、その濾液を水(2×5mL)およびブライン(2×5mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に60/40まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム57の化合物3(1.5g, 88%)をオフホワイトの固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=157.0。

30

## 【1274】

スキーム57の化合物3(1.5g, 9.60mmol)の乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)中の冷(0 )溶液に、PPh<sub>3</sub>(3.7g, 14.42mmol)およびCBr<sub>4</sub>(4.7g, 14.42mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム57の化合物4(1.5g, 83%)を無色液体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=218.98。

40

## 【1275】

スキーム57の化合物4(1.5g, 6.84mmol)の乾燥EtOH(15mL)中の溶液に、NaCN(362mg, 7.53mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を85 で2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を濃縮して、粗製化合物を得、これを氷水(30mL)で希釈し、そしてEtOAc(2×50mL)で抽出した。その有機層をブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュ

50

クロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させた)により精製して、スキーム57の化合物5(1g,90%)を無色液体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.21 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.75 (s, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=166.06。

【1276】

6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(800mg, 4.34mmol)、スキーム57の化合物5(1.0g, 6.52mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.7g, 13.04mmol)の乾燥DMF(8mL)の混合物を窒素雰囲気下100 °Cで16時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-1-エチル-3-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-イミン(1.0g, 71%)を褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.46 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.08 (dt, J = 9.1, 3.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.19 (dt, J = 9.3, 6.9 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=332.09。

10

【1277】

7-クロロ-1-エチル-3-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-イミン(1.0g, 3.02mmol)のAc<sub>2</sub>O(10mL)中の溶液を120 °Cで2時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮して、粗製化合物を得、これを6Nの水性HCl(10mL)に溶解させ、そして90 °Cで8時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を飽和水性NaHCO<sub>3</sub>で(pH3まで)中和し、そしてEtOAc(50mL)で抽出した。その有機層を水(20mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-1-エチル-3-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(500mg, 50%)を薄褐色固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=333.6。

20

【1278】

7-クロロ-1-エチル-3-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(250mg, 0.75mmol)およびN<sup>5</sup>-メチル-N<sup>5</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミン(スキーム43の化合物4)(248mg, 1.12mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(217mg, 2.25mmol)、X-PHOS(87mg, 0.15mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(68mg, 0.07mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 °Cで2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物119(70mg, 収率:16%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.95 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 2.84 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=517.16。

30

40

【1279】

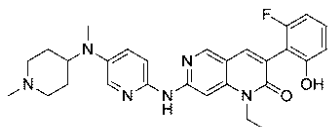
実施例66

化合物120の合成

【1280】

50

## 【化190】



## 化合物 120

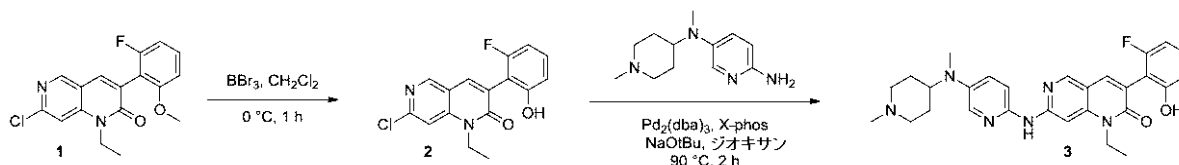
## 【1281】

化合物120、1-エチル-3-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-7-((5-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、

10

## 【1282】

## 【化191】



## スキーム 58

20

## 【1283】

スキーム58の中間体1の調製は、化合物118の調製に記載されている。

## 【1284】

スキーム58の化合物1(300mg, 0.90mmol)の乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)中の冷(0 ) 攪拌溶液に、BBr<sub>3</sub>(677mg, 2.71mmol)を滴下により添加し、そしてこの反応混合物を0 で1時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を水(10mL)で希釈し、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)で抽出した。その有機層を水(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム58の化合物2(200mg, 69%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.94 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.82-6.56 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=319.06。

30

## 【1285】

スキーム58の化合物2(200mg, 0.628mmol)およびN<sup>5</sup>-メチル-N<sup>5</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミン(スキーム43の化合物4)(207mg, 0.943mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(181mg, 1.880mmol)、X-PHOS(72mg, 0.125mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(57mg, 0.063mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 で2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物120(37mg, 収率:11%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.52 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50-7.32 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.81-6.57 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.82 (s, 5H), 2.67 (s, 3H), 2.11-1.76 (m, 4H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=503.25。

40

## 【1286】

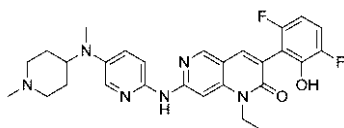
実施例67

50

## 化合物123の合成

【 1 2 8 7 】

【 化 1 9 2 】



## 化合物 123

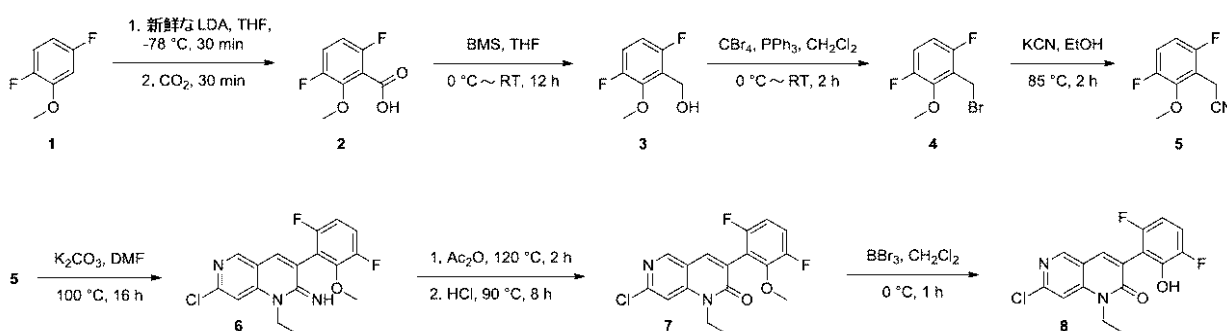
【 1 2 8 8 】

10

化合物123、3-(3,6-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-1-エチル-7-((5-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物116と類似の様式で、2-(3,6-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)アセトニトリルをナフチリジンイミン形成工程において使用して合成した。このニトリルの調製およびそのヒドロキシル基の脱マスクングは、スキーム59に示されている。

【 1 2 8 9 】

【 化 1 9 3 】



20

## スキーム 59

【 1 2 9 0 】

30

THF(25mL)中の、n-BuLiから新たに調製したLDA(24.0mL,38.19mmol,ヘキサン中1.6M)およびジ-イソプロピルアミン(6.9mL,48.60mmol)を、-78 で30分間かけて、スキーム59の化合物1(5.0g,34.72mmol)の乾燥THF(25mL)中の冷(-78 )溶液に滴下により添加した。-78 で30分間の攪拌の後に、この温度を維持しながら、CO<sub>2</sub>ガスをこの反応混合物に30分間吹き込んだ。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を2%の水性硫酸で(pH4まで)クエンチし、そしてEtOAc(100mL)で抽出した。その有機層をブライン(2×15mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に30/70まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム59の化合物2(3.0g,46%)をオフホワイトの固体として得た。MS[ESI,MH<sup>+</sup>]=187.04。

【 1 2 9 1 】

40

スキーム59の化合物2(5.0g,26.59mmol)の乾燥THF(50mL)中の冷(0 )攪拌溶液に、BH<sub>3</sub>·DMS(15.4mL,159mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で12時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を氷水(30mL)で希釈し、そしてEtOAc(2×50mL)で抽出した。その有機層をブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム59の化合物3(4.0g,87%)をオフホワイトの固体として得た。MS[ESI,MH<sup>+</sup>]=175.04。

【 1 2 9 2 】

スキーム59の化合物3(2.0g,11.49mmol)の乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)中の冷(0 )攪拌溶液に、PP h<sub>3</sub>(3.0g,11.49mmol)およびCBr<sub>4</sub>(5.7g,17.24mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温

50

で2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム59の化合物4(1.5g,55%)を褐色液体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=236.97。

## 【1293】

スキーム59の化合物4(3.0g, 12.6mmol)の乾燥EtOH(30mL)中の溶液に、NaCN(668mg, 13.9mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を85 °Cで2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を濃縮して、粗製化合物を得、これを氷水(30mL)で希釈し、そしてEtOAc(2×50mL)で抽出した。その有機層をブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して、スキーム59の化合物5(1.8g, 78%)を無色液体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.07 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.09 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.70 (d, J = 1.3 Hz, 2H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=184.04。

10

## 【1294】

6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(800mg, 4.34mmol)、スキーム59の化合物5(1.19g, 6.52mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.79g, 13.04mmol)の乾燥DMF(10mL)中の混合物を窒素雰囲気下100 °Cで16時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム59の化合物6(1.0g, 55%)を褐色固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=350.4。

20

## 【1295】

スキーム59の化合物6(1.0g, 2.86mmol)のAc<sub>2</sub>O(10mL)中の溶液を120 °Cで2時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮して、粗製化合物を得、これを6Nの水性HCl(10mL)に溶解させ、そして90 °Cで8時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を飽和水性NaHCO<sub>3</sub>(pH3まで)中和し、そしてEtOAc(50mL)で抽出した。その有機層を水(20mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム59の化合物7(800mg, 80%)を黄色固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=351.06。

30

## 【1296】

スキーム59の化合物7(800mg, 2.28mmol)の乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中の冷(0 °C)溶液に、BBr<sub>3</sub>(6.85mL, 6.75mmol)を滴下により添加し、そしてこの反応混合物を0 °Cで1時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を水(30mL)で希釈し、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)で抽出した。その有機層を水(20mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム59の化合物8(600g, 78%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.12 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.32-7.22 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 1.19 (m, 3)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=337.02。

40

## 【1297】

スキーム59の化合物8(250mg, 0.74mmol)およびN<sup>5</sup>-メチル-N<sup>5</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミン(スキーム43の化合物4)(196mg, 0.89mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(214mg, 2.22mmol)、X-PHOS(86mg, 0.15mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(68mg, 0.07mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 °Cで2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣

50



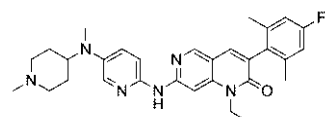
を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物123(60mg, 収率:15%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.55 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 2H), 7.12-6.98 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.47 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.07 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.75 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=521.25。

【1298】

化合物124の合成

【1299】

【化194】



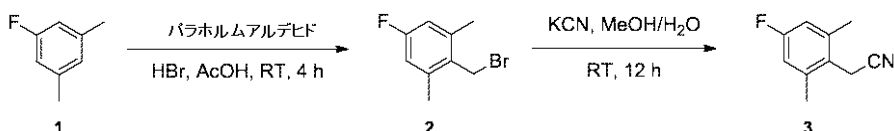
### 化合物 124

【1300】

化合物124、1-エチル-3-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-7-((5-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物116と類似の様式で、2-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)アセトニトリルをナフチリジンイミン形成工程において使用して合成した。このニトリルを、スキーム60に示されるように調製した。

【1301】

【化195】



### スキーム 60

【1302】

スキーム60の化合物1(5.0g, 40.32mmol)、パラホルムアルデヒド(15.0g)およびHBr(酢酸中33%, 35mL)の酢酸(25mL)中の混合物を室温で4時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を水(30mL)で希釈し、そして石油エーテル(2×40mL)で抽出し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム60の化合物2(3.0g, 34%)をオフホワイトの固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=217.99。

【1303】

スキーム60の化合物2(3.0g, 13.38mmol)のMeOH/水(50mL, 1:1)中の溶液に、KCN(1.17g, 18.05mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で12時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を濃縮して、粗製化合物を得、これを氷水(30mL)で希釈し、そしてEtOAc(2×50mL)で抽出した。その有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム60の化合物3(2.0g, 90%)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.80 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.39 (s, 6H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=164.01。

【1304】

10

20

30

40

50

6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド(スキーム1の化合物6)(1.3g,7.95mmol)、スキーム60の化合物3(1g,5.26mmol)および $K_2CO_3$ (2.1g,15.78mmol)の乾燥DMF(10mL)中の混合物を窒素雰囲気下100℃で16時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いで $Na_2SO_4$ で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-1-エチル-3-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-イミン(900mg,60.6%)を褐色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.88 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS[ESI,  $MH^+$ ]=330.10。

10

## 【1305】

7-クロロ-1-エチル-3-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-イミン(900mg,2.73mmol)の $Ac_2O$ (9mL)中の溶液を120℃で2時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮して、粗製化合物を得、これを6Nの水性HCl(9mL)に溶解させ、そして90℃で8時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を飽和水性 $NaHCO_3$ で(pH3まで)中和し、そしてEtOAc(50mL)で抽出した。その有機層を水(20mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いで $Na_2SO_4$ で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、7-クロロ-1-エチル-3-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(550g,62%)をオフホワイトの固体として得た。MS[ESI,  $MH^+$ ]=331.09。

20

## 【1306】

7-クロロ-1-エチル-3-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(450mg,1.36mmol)および $N^5$ -メチル- $N^5$ -(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミン(スキーム43の化合物4)(390mg,1.77mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、 $tBuONa$ (391mg,4.08mmol)、X-PHOS(157mg,0.27mmol)および $Pd_2(dba)_3$ (125mg,0.14mmol,10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90℃で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー( $CH_2Cl_2/MeOH$  100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物124(80mg,収率:12%)を黄色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.40 (s, 1H), 7.95 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.98 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 2.07 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。MS[ESI,  $MH^+$ ]=515.25。

30

40

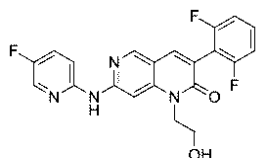
## 【1307】

実施例68

化合物125の合成

## 【1308】

## 【化196】



## 化合物 125

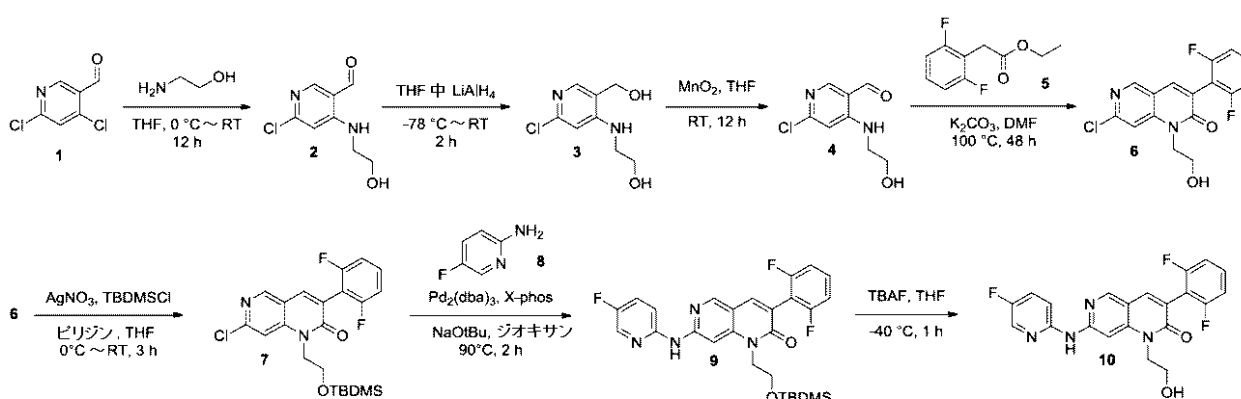
## 【1309】

化合物125、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム61に示されるように合成した。

10

## 【1310】

## 【化197】



20

## スキーム 61

## 【1311】

スキーム61の化合物1(30.0g, 13.69mmol)のアセトニトリル(30mL)中の冷(0 )溶液に、エタノールアミン(9.6mL, 164.30mmol)を滴下により添加し、そしてこの反応混合物を室温で12時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物をEtOAc(3×100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して、粗製化合物を得、これをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ペンタン(60mL, 1/1)で洗浄して、スキーム61の化合物2(27g, 80%)を白色固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=245.4。

30

## 【1312】

スキーム61の化合物2(5.0g, 20.49mmol)の乾燥THF(50mL)中の冷(-78 )溶液に、LiAlH<sub>4</sub>(20.5mL, 41mmol, THF中2Mの溶液)を30分間かけて滴下により添加し、そしてこの反応混合物を0 までゆっくりと温め、そして2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム(100mL)でクエンチし、そしてセライトのパッドに通し、これをEtOAc(100mL)で洗浄した。その濾液を水(2×30mL)およびブライン(2×15mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に50/50まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム61の化合物3(3.5g, 85%)をオフホワイトの固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=203.1。

40

## 【1313】

スキーム61の化合物3(22.0g, 108.9mmol)の乾燥THF(70mL)中の溶液に、MnO<sub>2</sub>(93.7g, 108.9mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で12時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物をセライトのパッドに通し、これをEtOAc(200mL)で洗浄した。その濾液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して、スキーム61の化合物4(19g, 87%)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

9.87 (s, 1H), 8.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 6.90 (s, 1H)

50

), 4.97 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=201.2。

【1314】

スキーム61の化合物4(3.0g, 15.0mmol)、スキーム60の化合物5(4.5g, 22.5mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.2g, 45.0mmol)の乾燥DMF(30mL)中の混合物を窒素雰囲気下100℃で48時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して、粗製化合物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム61の化合物6(2.5g, 50%)を白色固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=337.05。

10

【1315】

スキーム61の化合物6(1.0g, 2.97mmol)、TBDMSCl(896mg, 5.95mmol)およびAgNO<sub>2</sub>(758mg, 4.46mmol)の乾燥THF(10mL)中の冷(0℃)混合物に、ピリジン(0.6mL, 7.44mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温まで温め、そして3時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(30mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。その有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に85/15まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム61の化合物7(1.2g, 92%,)を白色固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=451.6。

20

【1316】

スキーム61の化合物7(500mg, 1.11mmol)および5-フルオロピリジン-2-アミン(149mg, 1.33mmol)を無水ジオキサン(5mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(320mg, 3.33mmol)、X-PHOS(128mg, 0.22mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(101mg, 0.11mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90℃で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に60/40まで上昇させた)により精製して、スキーム61の化合物9(300mg, 51%)をオフホワイトの固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=527.16。

30

【1317】

スキーム61の化合物9(400mg, 0.76mmol)の乾燥THF(10mL)中の冷(-40℃)溶液に、TBAF(1.14mL, 1.14mmol, THF中1M)を滴下により添加し、そしてこの反応混合物を-40℃で1時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を水(30mL)で希釈し、そしてEtOAc(2×30mL)で抽出した。その有機層を水(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH=100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物125(60mg, 収率:19%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.18 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 5.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.72 (m, 2H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=413.09。

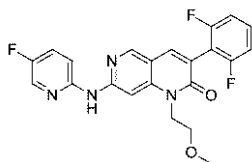
40

【1318】

化合物126の合成

【1319】

## 【化198】



化合物 126

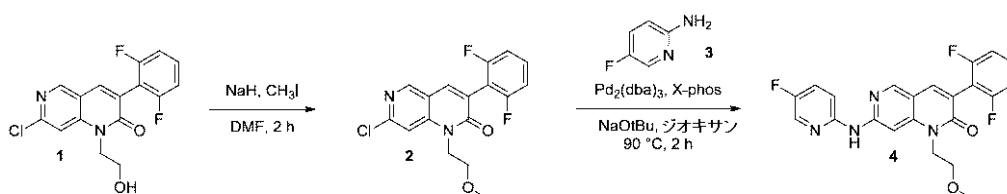
## 【1320】

化合物126、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-(2-メトキシエチル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物125と類似の様式で、そのヒドロキシル基を、スキーム62に図示されるようなシリルエーテルではなくメチルエーテルとしてマスクすることによって、調製した。

10

## 【1321】

## 【化199】



20

スキーム 62

## 【1322】

NaH(88mg, 2.20mmol, 油中50~60%)、スキーム62の化合物1(300mg, 0.89mmol)およびMeI(0.22mL, 3.56mmol)の乾燥DMF(5mL)中の混合物を窒素雰囲気下室温で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を水(10mL)でクエンチし、EtOAc(30mL)で希釈し、水(2×10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム62の化合物2(120mg, 38%)をオフホワイトの固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=351.07。

30

## 【1323】

スキーム62の化合物2(400mg, 1.14mmol)および5-フルオロピリジン-2-アミン(192mg, 1.71mmol)を無水ジオキサソ(8mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(329mg, 3.42mmol)、X-PHOS(132mg, 0.23mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(104mg, 0.11mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 °Cで2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に60/40まで上昇させて溶出)により精製して、化合物126(200mg, 収率:41%)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.22 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (d, J = 25.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=427.12。

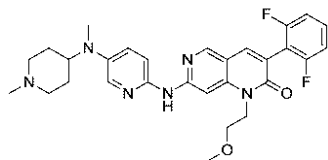
40

## 【1324】

化合物129の合成

## 【1325】

## 【化200】



化合物 129

## 【1326】

化合物129、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(2-メトキシエチル)-7-((5-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物126と類似の様式で、N<sup>5</sup>-メチル-N<sup>5</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミンをクロスカップリング工程において使用して調製した。

10

## 【1327】

スキーム61の化合物2(170mg,0.480mmol)およびN<sup>5</sup>-メチル-N<sup>5</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミン(スキーム43の化合物4)(160mg,0.727mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(139mg,1.450mmol)、X-PHOS(56mg,0.097mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(44mg,0.048mmol,10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90℃で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物129(90mg,収率:29.5%)を淡黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.56-7.42 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 12.6, 12.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.85 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (s, 2H), 1.79-1.63 (m, 2H), 1.58 (d, J = 11.5 Hz, 2H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=535.29。

20

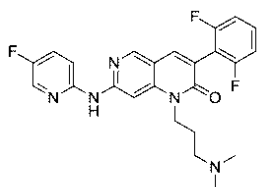
30

## 【1328】

化合物130の合成

## 【1329】

## 【化201】



化合物 130

40

## 【1330】

化合物130、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物125と類似の様式で、N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミンを最初の工程において使用して(そしてヒドロキシル基に特有の保護工程および脱保護工程を省略して)調製して、化合物130(75mg,収率:15%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.48 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.38-7.27 (m, 2H), 6.99 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.40-4.30 (m, 2H), 2.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.99 (p,

50

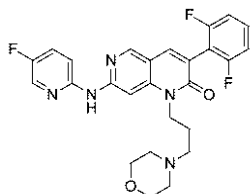
J = 7.2 Hz, 2H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=454.10。

【 1 3 3 1 】

化合物131の合成

【 1 3 3 2 】

【化 2 0 2 】



### 化合物 131

【 1 3 3 3 】

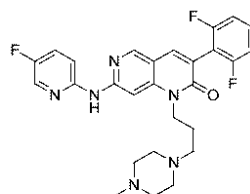
化合物131、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-(3-モルホリノプロピル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物125と類似の様式で、3-モルホリノプロパン-1-アミンを最初の工程において使用して(そしてヒドロキシル基に特有の保護工程および脱保護工程を省略して)調製して、化合物131(60mg, 収率:13%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.60 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61-7.33 (m, 3H), 7.07 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.63 (d, J = 36.0 Hz, 6H), 2.11 (m, 2H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=496.20。

【 1 3 3 4 】

化合物132の合成

【 1 3 3 5 】

【化 2 0 3 】



### 化合物 132

【 1 3 3 6 】

化合物132、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物125と類似の様式で、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-アミンを最初の工程において使用して(そしてヒドロキシル基に特有の保護工程および脱保護工程を省略して)調製して、化合物132(50mg, 収率:17%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.21 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.29 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.53-2.39 (m, 4H), 2.39-2.13 (m, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.86 (m, 2H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=509.23。

【 1 3 3 7 】

化合物133の合成

【 1 3 3 8 】

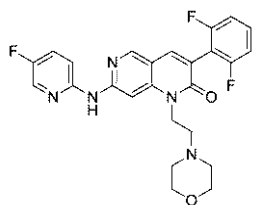
10

20

30

40

## 【化204】



化合物 133

## 【1339】

10

化合物133、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-(2-モルホリノエチル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物125と類似の様式で、2-モルホリノエタンアミンを最初の工程において使用して(そしてヒドロキシル基に特有の保護工程および脱保護工程を省略して)調製して、化合物133(50mg, 収率:15%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.48 (s, 1H), 8.13 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 9.4, 6.3 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.79 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 4.5 Hz, 4H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=482.22。

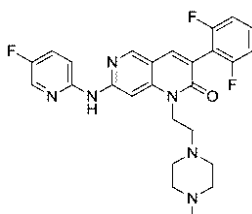
## 【1340】

20

化合物134の合成

## 【1341】

## 【化205】



化合物 134

30

## 【1342】

化合物134、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物125と類似の様式で、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタンアミンを最初の工程において使用して(そしてヒドロキシル基に特有の保護工程および脱保護工程を省略して)調製して、化合物134(60mg, 収率:15%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.26 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 7.51 (tt, J = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.72-2.51 (m, 6H), 2.40-2.22 (m, 4H), 2.14 (s, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=495.20。

40

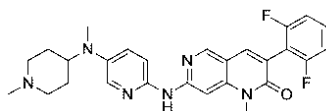
## 【1343】

化合物135の合成

## 【1344】



## 【化206】



## 化合物 135

## 【1345】

化合物135、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-7-((5-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物125と類似の様式で、メタンアミンを最初の工程において使用し、そしてN<sup>5</sup>-メチル-N<sup>5</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミンをクロスカップリング工程において使用して(そしてヒドロキシル基に特有の保護工程および脱保護工程を省略して)調製して、化合物135(50mg, 収率:12%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.84 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.10-7.86 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.50 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.58 (d, J = 12.8 Hz, 2H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=491.16。

10

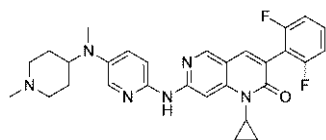
## 【1346】

化合物136の合成

20

## 【1347】

## 【化207】



## 化合物 136

## 【1348】

化合物136、1-シクロプロピル-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物125と類似の様式で、シクロプロパンアミンを最初の工程において使用し、そしてN<sup>5</sup>-メチル-N<sup>5</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミンをクロスカップリング工程において使用して(そしてヒドロキシル基に特有の保護工程および脱保護工程を省略して)調製して、化合物136(60mg, 収率:13%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.53 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.55-7.39 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.49 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.83 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.58 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 0.82 (t, J = 3.6 Hz, 2H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=517.31。

30

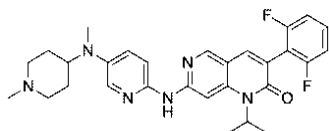
40

## 【1349】

化合物137の合成

## 【1350】

## 【化208】



化合物 137

## 【1351】

化合物137、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-イソプロピル-7-((5-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物125と類似の様式で、イソプロピルアミンを最初の工程において使用し、そしてN<sup>5</sup>-メチル-N<sup>5</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミンをクロスカップリング工程において使用して(そしてヒドロキシル基に特有の保護工程および脱保護工程を省略して)調製して、化合物137(60mg, 収率:13%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 5.42 (s, 1H), 3.59-3.42 (m, 1H), 2.90 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (d, J = 18.1 Hz, 3H), 1.72 (m, 3H), 1.60 (d, J = 7.1 Hz, 7H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=519.24。

10

## 【1352】

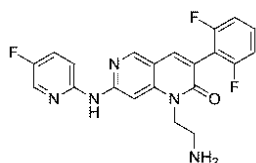
実施例69

化合物127の合成

20

## 【1353】

## 【化209】



化合物 127

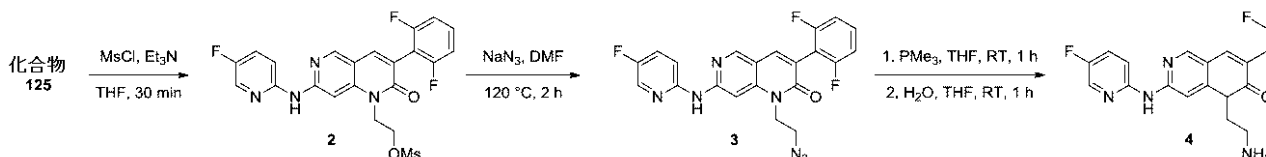
30

## 【1354】

化合物127、1-(2-アミノエチル)-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム63に示されるように合成した。

## 【1355】

## 【化210】



40

スキーム 63

## 【1356】

化合物125(230mg, 0.55mmol)、Et<sub>3</sub>N(169mg, 1.67mmol)およびメタンスルホニルクロリド(190mg, 1.67mmol)のTHF(15mL)中の混合物を室温で30分間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を氷水(10mL)で希釈し、そしてEtOAc(2 × 20mL)で抽出した。その有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して、スキーム63の化合物2(250mg, 91%,)を黄色固体として得た。MS[ES

50

l, MH<sup>+</sup>]=491.10。

【 1 3 5 7 】

スキーム63の化合物2(250mg, 0.51mmol)およびアジ化ナトリウム(331mg, 5.10mmol)のDMF(20mL)中の混合物を120℃で2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を氷水(10mL)で希釈し、そしてEtOAc(2×20mL)で抽出した。その有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して、スキーム63の化合物3(150mg, 67%,)を黄色固体として得た。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=437.10。

【 1 3 5 8 】

スキーム63の化合物3(150mg, 0.34mmol)のTHF(10mL)中の溶液に、トリメチルホスフィン(130mg, 1.71mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で1時間撹拌し、この時間の後に、水(0.3mL)を添加し、そしてこの反応混合物をさらに2時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を氷水(10mL)で希釈し、そしてEtOAc(2×20mL)で抽出した。その有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをprep-HPLCにより精製して、化合物127(50mg, 収率:35%,)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.16 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 2H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=411.1。

10

【 1 3 5 9 】

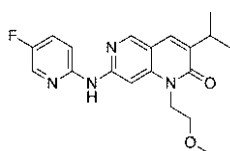
実施例70

化合物128の合成

20

【 1 3 6 0 】

【化211】



化合物 128

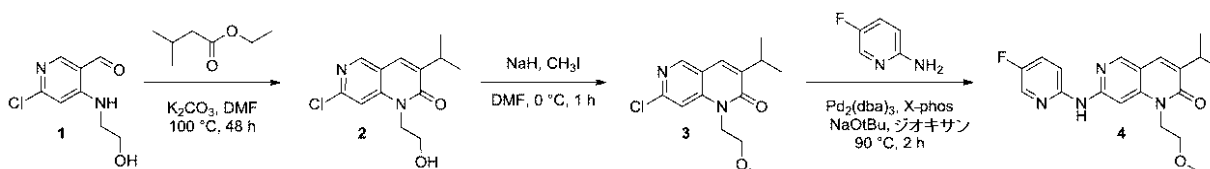
30

【 1 3 6 1 】

化合物128、7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-3-イソプロピル-1-(2-メトキシエチル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム64に従って合成した。

【 1 3 6 2 】

【化212】



40

スキーム64

【 1 3 6 3 】

スキーム64の化合物1(2.0g, 10mmol)、3-メチルブタン酸エチル(4.5mL, 30mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.2g, 60mmol)の乾燥DMF(20mL)中の混合物を窒素雰囲気下100℃で48時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、

50

スキーム64の化合物2(380mg,14%)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.88 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 6.4, 5.0 Hz, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.19 (dd, J = 6.8, 1.5 Hz, 6H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=267.5。

【 1 3 6 4 】

NaH(100mg,2.84mmol,油中50~60%)、スキーム64の化合物2(380mg,1.42mmol)およびMeI(0.3mL,5.69mmol)の乾燥DMF(4mL)中の混合物を窒素雰囲気下0 で1時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を水(10mL)でクエンチし、そしてEtOAc(30mL)で希釈した。その有機層を水(2×10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム64の化合物3(250mg,62%)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.71 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.43 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=281.5。

10

【 1 3 6 5 】

スキーム64の化合物3(200mg,0.714mmol)および5-フルオロピリジン-2-アミン(120mg,1.071mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(205mg,2.140mmol)、X-PHOS(82mg,0.142mmol)およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(65mg,0.071mmol,10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 で2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをprep-HPLCにより精製して、化合物128(140mg,収率:55%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.00 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75-7.62 (m, 3H), 4.33 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=357.20。

20

30

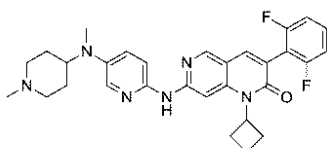
【 1 3 6 6 】

実施例71

化合物138の合成

【 1 3 6 7 】

【化 2 1 3】



化合物 138

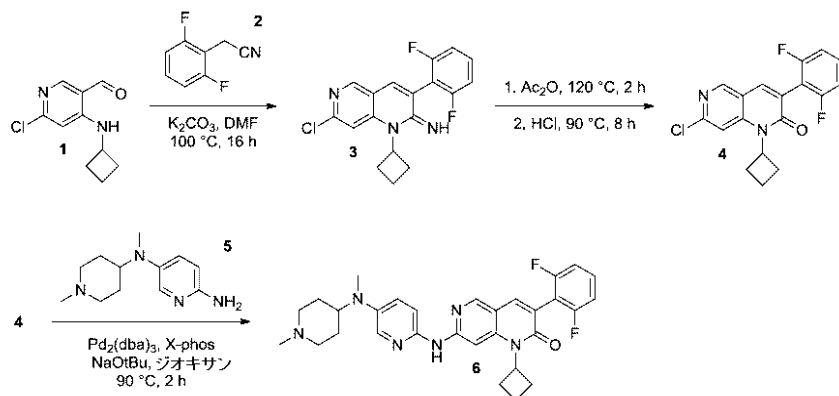
40

【 1 3 6 8 】

化合物138、1-シクロブチル-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム65に従って合成した。

【 1 3 6 9 】

## 【化 2 1 4】



スキーム 65

10

## 【 1 3 7 0】

スキーム65の化合物1(1.80g, 8.57mmol)、2-(2,6-ジフルオロフェニル)アセトニトリル(1.96g, 12.85mmol)および $K_2CO_3$ (3.54g, 25.71mmol)の乾燥DMF(20mL)中の混合物を窒素雰囲気下100 で16時間加熱した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(2×30mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、次いで $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に70/30まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム65の化合物3(1.0g, 33%)をオフホワイトの固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.28 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.87 (m, 2H)。MS[ESI,  $MH^+$ ]=346.5。

20

## 【 1 3 7 1】

スキーム65の化合物3(1.0g, 2.89mmol)の $Ac_2O$ (10mL)中の溶液を120 で2時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮して、粗製化合物を得、これを6Nの水性HCl(10mL)に溶解させ、そして90 で8時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を飽和水性 $NaHCO_3$ で(pH3まで)中和し、そしてEtOAc(50mL)で抽出した。その有機層を水(20mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、次いで $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 100/0を次第に80/20まで上昇させて溶出)により精製して、スキーム65の化合物4(400mg, 40%)を黄色固体として得た。MS[ESI,  $MH^+$ ]=347.3。

30

## 【 1 3 7 2】

スキーム65の化合物4(300mg, 0.860mmol)および $N^5$ -メチル- $N^5$ -(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミン(スキーム43の化合物4)(228mg, 1.040mmol)を無水ジオキサン(10mL)に溶解させた。この混合物に、tBuONa(250mg, 2.600mmol)、X-PHOS(100mg, 0.173mmol)および $Pd_2(dba)_3$ (79mg, 0.086mmol, 10mol%)を窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を窒素雰囲気下90 で2時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(20mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー( $CH_2Cl_2$ /MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物138(50mg, 収率:11%)を黄色固体として得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.40 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 1H), 7.22 (dd,  $J = 8.9, 3.1$  Hz, 2H), 7.04-6.86 (m, 3H), 5.16 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.97 (d,  $J = 11.3$  Hz, 2H), 2.85-2.68 (m, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (t,  $J = 11.7$  Hz, 3H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.75 (d,  $J = 12.2$

40

50

Hz, 2H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=531.28。

【 1 3 7 3 】

スキーム64の化合物1を、スキーム60の化合物4と類似の様式で、シクロブタンアミンを2-アミノエタノールの代わりに使用して調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.83 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.08-3.91 (m, 1H), 2.57-2.40 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=211.4。

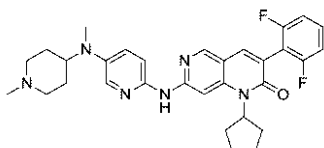
【 1 3 7 4 】

化合物139の合成

【 1 3 7 5 】

【 化 2 1 5 】

10



### 化合物 139

【 1 3 7 6 】

化合物139、1-シクロペンチル-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物138と類似の様式で、ナフチリジニン(naphthyridinime)の前駆体の合成においてシクロペンタンアミンをシクロブタンアミンの代わりに使用して調製して、化合物139(100mg, 収率:22%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.42 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 9.1, 3.3 Hz, 1H), 7.03-6.91 (m, 3H), 5.77 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.32 (s, 5H), 2.18 (dd, J = 9.5, 5.6 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 11.7 Hz, 4H), 1.94-1.69 (m, 6H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=545.39。

20

【 1 3 7 7 】

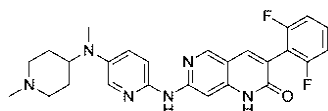
実施例72

化合物140の合成

【 1 3 7 8 】

【 化 2 1 6 】

30



### 化合物 140

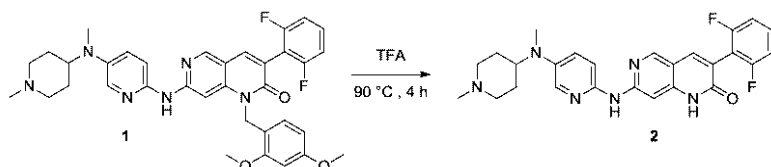
【 1 3 7 9 】

化合物140、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム66に従って合成した。

40

【 1 3 8 0 】

## 【化 2 1 7】



スキーム 66

## 【 1 3 8 1】

スキーム66の化合物1(800mg, 3.05mmol)およびTFA (3mL)の混合物を90 で4時間撹拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この反応混合物を水性NaHCO<sub>3</sub>で(pH9まで)中和し、そしてEtOAc(2×100mL)で抽出した。その有機層をブライン(20mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0を次第に90/10まで上昇させて溶出)により精製して、化合物140(80mg, 収率:13%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.93 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.51-3.40 (m, 1H), 2.83 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.99 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.58 (d, J = 11.0 Hz, 2H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=477.24。

10

20

## 【 1 3 8 2】

スキーム66の中間体1を、化合物138と類似の様式で、ナフチリジノンの前駆体の合成において(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミンをシクロブタンアミンの代わりに使用して調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.56 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=627.36。

## 【 1 3 8 3】

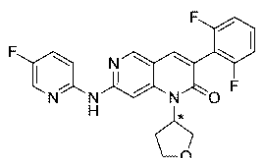
実施例73

化合物141の合成

30

## 【 1 3 8 4】

## 【化 2 1 8】



化合物 141

## 【 1 3 8 5】

化合物141、(SまたはR)-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物125と類似の様式で、ラセミ体のテトラヒドロフラン-3-アミンを最初の工程において使用して(そしてヒドロキシ基に特有の保護工程および脱保護工程を省略して)調製して、化合物141とそのエナンチオマーとのラセミ体混合物(350mg, 収率:58%)を得た。化合物141とそのエナンチオマーとを、最後の合成工程後にキラル分取HPLCにより分離した。従って、絶対キラリティーは未知である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.21 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42-8.20 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.21 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.29-5.93 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 9.4, 5.5 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=439.16。

40

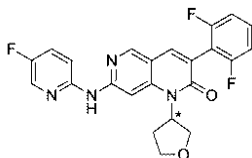
50

【 1 3 8 6 】

化合物142の合成

【 1 3 8 7 】

【 化 2 1 9 】

**化合物 142**

10

【 1 3 8 8 】

化合物142、(RまたはS)-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物141から、上記のようなキラル分取HPLCによって分離した。絶対キラリティーは未知である。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.21 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.34-8.22 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.60-7.39 (m, 2H), 7.21 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.19-5.96 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.02 (dd,  $J = 9.3, 5.6$  Hz, 1H), 3.94 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.29-2.16 (m, 1H)。MS[ESI,  $\text{MH}^+$ ]=439.22。

【 1 3 8 9 】

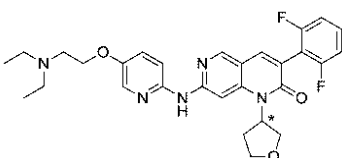
20

実施例74

化合物143の合成

【 1 3 9 0 】

【 化 2 2 0 】

**化合物 143**

30

【 1 3 9 1 】

化合物143、(SまたはR)-7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物138と類似の様式で、ラセミ体のテトラヒドロフラン-3-アミンをナフチリジニン(naphthyridinone)の合成において使用し、そして5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-アミンをクロスカップリング工程において使用して(そしてヒドロキシル基に特有の保護工程および脱保護工程を省略して)調製して、化合物143とそのエナンチオマーとのラセミ混合物(140mg, 収率:28%)を得た。化合物143とそのエナンチオマーとを、その最終合成工程後にキラル分取HPLCによって分離した。従って、絶対キラリティーは未知である。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.44 (s, 1H), 8.09-7.91 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.41-7.26 (m, 4H), 6.97 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.38-6.15 (m, 1H), 4.54-4.38 (m, 1H), 4.21 (dd,  $J = 10.0, 5.0$  Hz, 1H), 4.13-3.97 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 2.88 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.58-2.40 (m, 1H), 2.34 (dd,  $J = 13.3, 7.1$  Hz, 1H), 1.07 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H)。MS[ESI,  $\text{MH}^+$ ]=536.29。

40

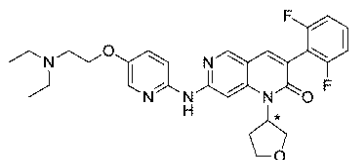
【 1 3 9 2 】

化合物144の合成

【 1 3 9 3 】



## 【化 2 2 1】



化合物 144

## 【 1 3 9 4 】

化合物144、(RまたはS)-7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物143から、上記のようなキラル分取HPLCにより分離した。絶対キラリティーは未知である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.45 (s, 1H), 8.09-7.93 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40-7.26 (m, 3H), 6.98 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.29 (dd, J = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 4.15-3.96 (m, 3H), 3.91-3.80 (m, 1H), 2.90 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 6H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=536.22。

10

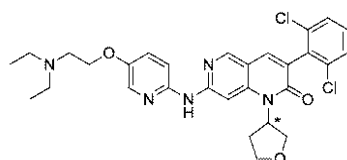
## 【 1 3 9 5 】

化合物145の合成

20

## 【 1 3 9 6 】

## 【化 2 2 2】



化合物 145

## 【 1 3 9 7 】

化合物145、(SまたはR)-3-(2,6-ジクロロフェニル)-7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物143と類似の様式で、2-(2,6-ジクロロフェニル)アセトニトリルをそのジフルオロアナログの代わりに使用して調製して、化合物141とそのエナンチオマーとのラセミ混合物(270mg, 収率:19%)を得た。化合物145とそのエナンチオマーとを、その最終合成工程後にキラル分取HPLCによって分離した。従って、絶対キラリティーは未知である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.47 (s, 1H), 8.05 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 6.5, 3.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.24 (td, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 4.15-4.00 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 2.89 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.66 (m, 4H), 2.54 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 6H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=568.15。

30

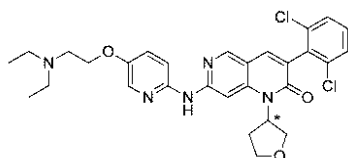
40

## 【 1 3 9 8 】

化合物146の合成

## 【 1 3 9 9 】

## 【化 2 2 3】



## 化合物 146

## 【 1 4 0 0 】

化合物146、(RまたはS)-3-(2,6-ジクロロフェニル)-7-((5-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物145から、上記のようなキラル分取HPLCにより分離した。絶対キラリティーは未知である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.47 (s, 1H), 8.05 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.35 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.33-6.16 (m, 1 H), 4.48 (td, J = 8.7, 3.5 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 9.7, 5.2 Hz, 1 H), 4.12-3.99 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 2.89 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.66 (m, 4H), 2.54 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 6H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=568.15。

10

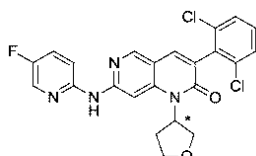
## 【 1 4 0 1 】

化合物147の合成

20

## 【 1 4 0 2 】

## 【化 2 2 4】



## 化合物 147

## 【 1 4 0 3 】

化合物147、(SまたはR)-3-(2,6-ジクロロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物145と類似の様式で、5-フルオロピリジン-2-アミンをクロスカップリング工程において使用して調製して、化合物147とそのエナンチオマーとのラセミ混合物(300mg, 収率:25%)を得た。化合物147とそのエナンチオマーとを、その最終合成工程後にキラル分取HPLCによって分離した。従って、絶対キラリティーは未知である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.50 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 9.0, 3.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.61-2.46 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=471.13。

30

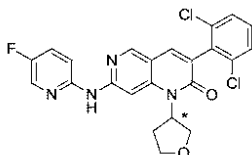
40

## 【 1 4 0 4 】

化合物148の合成

## 【 1 4 0 5 】

## 【化225】



化合物 148

## 【1406】

化合物148、(RまたはS)-3-(2,6-ジクロロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物147から、上記のようなキラル分取HPLCにより分離した。絶対キラリティーは未知である。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.49 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 9.1, 3.7 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.36-6.22 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 9.9, 5.0 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.61-2.44 (m, 1H), 2.43-2.25 (m, 1H)。MS [ESI, MH<sup>+</sup>]=471.13。

10

## 【1407】

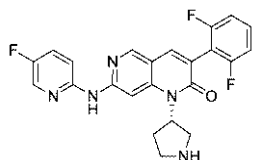
実施例75

化合物149の合成

20

## 【1408】

## 【化226】



化合物 149

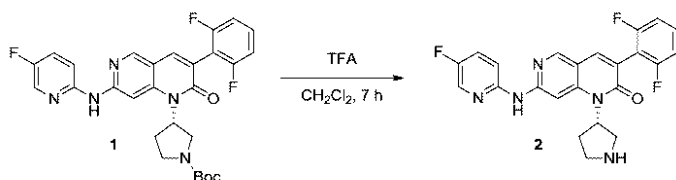
## 【1409】

化合物149、(S)-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-(ピロリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム67に示されるように調製した。ここで中間体1を、化合物125と類似の様式で、ナフチリジニン(naphthyridine)の前駆体の合成において、エナンチオマー的に純粋な(S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルをシクロブタンアミンの代わりに使用して調製した。

30

## 【1410】

## 【化227】



40

スキーム 67

## 【1411】

スキーム66の化合物1(300mg, 0.56mmol)およびTFA(0.2mL, 2.80mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6mL)中の混合物を窒素雰囲気下室温で7時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水性NaHCO<sub>3</sub>(10mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl

50

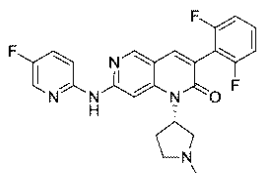
2/MeOH=200/1から80/1で溶出)により精製して、化合物149(32mg, 収率:13%)を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.80 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2, 3.7 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.62 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 13.0, 9.2 Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.43 (m, 1H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=438.12。

【1412】

化合物150の合成

【1413】

【化228】



化合物 150

【1414】

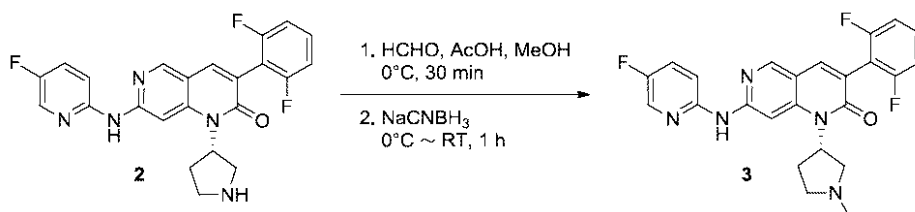
化合物150、(S)-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、スキーム68に示されるように化合物149から調製した。

10

20

【1415】

【化229】



スキーム 68

30

【1416】

スキーム68の化合物2(230mg, 0.53mmol)の、AcOH(0.1mL)およびMeOH(2mL)中の冷(0 )溶液に、水性HCHO(0.09mL, 1.05mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を窒素雰囲気下0 で30分間攪拌し、その後、NaCNBH<sub>3</sub>(67mg, 1.05mmol)を添加し、そして攪拌を1時間続けながら、その温度を室温まで上昇させた。出発物質が完全に消費されたことをTLCが示した後に、この混合物を水(10mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。その有機層をブライン(10mL)で洗浄し、そして無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをprep-HPLCにより精製して、化合物150(80mg, 収率:33%)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.58 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.88 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.50 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 2.33 (s, 1H)。MS[ESI, (M-H)<sup>-</sup>]=450.20。

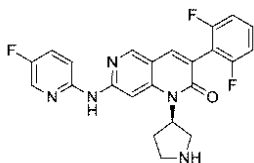
40

【1417】

化合物151の合成

【1418】

## 【化230】



化合物 151

## 【1419】

化合物151、(R)-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-(ピロリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物149と類似の様式で、エナンチオマー的に純粋な(R)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルをその(S)エナンチオマーの代わりに使用して調製して、化合物151(95mg, 収率:63%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.73 (s, 1H), 8.32 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.54-7.38 (m, 2H), 7.09 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.64-5.55 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 12.9, 9.3 Hz, 1H), 3.48-3.34 (m, 1H), 3.25 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.44 (m, 1H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=438.19。

10

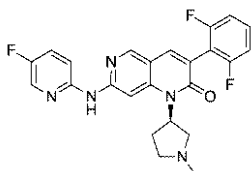
## 【1420】

化合物152の合成

20

## 【1421】

## 【化231】



化合物 152

## 【1422】

化合物152、(R)-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-((5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ)-1-(1-メチルピロリジン-3-イル)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オンを、化合物150と類似の様式で、エナンチオマー的に純粋な化合物151を出発物質として使用して調製して、化合物152(80mg, 収率:41%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.57 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 9.5, 8.0 Hz, 2H), 5.89 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 2H), 2.98 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 4H), 2.31 (m, 1H)。MS[ESI, MH<sup>+</sup>]=452.20。

30

## 【1423】

実施例76: アミノナフチリジンはBTK、SRCおよびLYNを阻害し得る

40

アミノナフチリジンを、ATPを利用してADPを生成する酵素の能力を測定する標準的な発光アッセイ (ADP-GLO<sup>T M</sup> キナーゼアッセイ, Promega) において評価した。この発光キナーゼアッセイは、キナーゼ反応の間に生成されるADPの量を定量することによってキナーゼ活性を測定する、均質な高スループットのスクリーニング法である。このアッセイを、以下の3ステップで行う; 第一に、キナーゼ、基質およびATPをインキュベートすることによってキナーゼ反応を開始する。キナーゼ反応が完了した後、キナーゼ反応を停止させ、残存するATPを枯渇させる。次いで、キナーゼ検出試薬を添加して、ADPをATPに変換させると同時に、ルシフェラーゼ/ルシフェリン反応を用いて新たに合成されたATPを測定することを可能にする。生成される光をルミノメーターを用いて測定する。発光は、ADP濃度と相関する。キナーゼ反応は、384ウェルの白一色のプレートにおいて、反応バッフ

50

ア中で精製した酵素、ATPおよび基質と共に様々な量の化合物を60分間インキュベートすることによって実施した。反応を停止させ、検出試薬を添加し、プレートをルミノメーター上で読み取った。

#### 【1424】

表1は、代表的な結果をまとめたもので、BTK、SrcまたはLynに対して1 $\mu$ M未満のIC<sub>50</sub>作用強度を持ついくつかのアミノナフチリジノンの識別表示を示す。これらのアミノナフチリジノンのサブセットは、これらのキナーゼ3種全てに対して有意な活性(<1 $\mu$ M)を示したが、他のサブセットは、これら3種のキナーゼのうち2種の各組み合わせに対して有意な活性を示した。表中には、これらのキナーゼの1種、2種または3種全てに対するIC<sub>50</sub>が0.1 $\mu$ M未満である他のサブセットも見える。従って、アミノナフチリジノンは様々な組み合わせにおいてBTKおよびSFKを阻害し得る。

10

#### 【1425】

実施例77:アミノナフチリジノンは腫瘍細胞株の増殖を阻害する

これらのアミノナフチリジノンの効力を、標準的な増殖/生存性アッセイ(CELLTITER-GL0(登録商標)ルミネッセンス細胞生存性アッセイ, Promega)において評価して、B細胞腫瘍の細胞株の増殖に対するこれらの効果を評価した。細胞集団におけるATPの量によって決定される場合の代謝を測定するルミネッセンス細胞生存性アッセイを使用した。このアッセイを、96ウェルプレートで、様々な量の化合物を一定数の細胞と一緒に48時間インキュベートすることによって、実施した。表1は、2つのB細胞腫瘍株を使用した代表的な結果を要約する。これらのB細胞腫瘍株はすなわち、ダサチニブおよびPCI-32765などの公知の薬物に応答するDoHH2(DMSZ(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen)No:ACC 47)と、ダサチニブ(ポリキナーゼ阻害剤)、Inno-406(LYN阻害剤)、AZN0530(SRC阻害剤)、およびPCI-32765(BTK阻害剤)が挙げられる公知のキナーゼ阻害剤に対して耐性であるRamos(ATCC(アメリカンタイプカルチャーコレクション)No.:CRL-1596)とである。多くのアミノナフチリジノンは、DoHH2細胞の増殖および生存性を、1 $\mu$ M未満のEC<sub>50</sub>で阻害した。これらのアミノナフチリジノンのうちの数個はまた、Ramos細胞の生存性を、10 $\mu$ M未満、5 $\mu$ M未満、3 $\mu$ M未満、2 $\mu$ M未満、または1 $\mu$ M未満のEC<sub>50</sub>を有する有意な効力で阻害した。従って、アミノナフチリジノンは、BTKおよびSFKを発現する腫瘍細胞株(これらのキナーゼを標的化する他の公知の薬物に対して耐性である細胞株であるRamosを含めて)を阻害し得る。

20

30

#### 【1426】

実施例78:生化学的選択性

これらのアミノナフチリジノンの相対的酵素選択性を決定する目的で、代表的なアミノナフチリジノンを、種々のキナーゼを阻害するそれらの能力について評価した。キナーゼを、広範なキノームの提示に対して選択した(図2:評価したキナーゼを参照のこと)。化合物を、IC<sub>50</sub>プロファイラアッセイ(Millipore)を使用して評価した。これは、目的のキナーゼによる<sup>32</sup>P-ATP移動を介しての、基質リン酸化を測定する。このアッセイは、キナーゼ基質に対するリン酸の触媒的取り込みを直接測定する。このキナーゼタンパク質は、基質および<sup>32</sup>P-ATPと一緒に、バッファ中でインキュベートされる。この反応は、Mg-ATPミックスの添加により開始される。この反応インキュベーション時間の終了時に、この反応は、リン酸溶液の添加によって停止され、そして10 $\mu$ Lの反応物がフィルターマットにスポッティングされ、洗浄され、乾燥され、そしてシンチレーション液中で計数される。

40

#### 【1427】

表2は、評価されたアミノナフチリジノンが、特定の代表的なタンパク質チロシンキナーゼに対して非常に有意な活性(例えば、IC<sub>50</sub><100nM)を有し、そして他のキナーゼに対しては有さないことを示す。具体的には、アミノナフチリジノンは、Abl、ならびにTecおよびSrcファミリーのチロシンキナーゼの試験したメンバーのうち全てではなくいくつかを阻害したが、試験したチロシン様キナーゼも非チロシンキナーゼも阻害しなかった(図2:化合物1を参照のこと)。これらの化合物が500nM未満または1 $\mu$ M未満のIC<sub>50</sub>を有するキナ

50

ーゼを考慮してさえも、これらのアミノナフチリジノンは、他のキナーゼファミリーをほぼ除外して、チロシンキナーゼのサブセットに集中する。BTKおよびSFKに対して活性を有する他の公知の薬物（例えば、ダサチニブおよびボスチニブ）は、より広いアレイのチロシンキナーゼに対して活性を有し、そして非チロシンキナーゼを阻害する（図2:ダサチニブを参照のこと）。従って、これらのアミノナフチリジノンは、本願で標的化されたキナーゼに対して活性を有する他の公知の薬物よりも高い選択性を有する。

【 1 4 2 8 】

【表 2 - 1】

表2: キナーゼ選択性プロフィール

キナーゼ	キナーゼファミリー	IC <sub>50</sub> (nM)	
		化合物 1	化合物 2
Abl(h)	TK	<10	10-100
Lyn(h)	TK	<10	<10
Src(1-530)(h)	TK	<10	10-100
Lck(h)	TK	<10	<10
Bmx(h)	TK	<10	10-100
Hck(h)活性化*	TK	<10	100-500
cSRC(h)	TK	<10	100-500
FGFR1(h)	TK	<10	10-100
BTK(h)	TK	10-100	100-500
Hck(h)	TK	10-100	500-1000
TGFBR1(h)	TKL	100-500	500-1000
Abl (T315I)(h)	TK	100-500	500-1000
KDR(h)	TK	100-500	500-1000
c-RAF(h)	TKL	100-500	100-500
PDGFRβ(h)	TK	100-500	500-1000
c-Kit (h)	TK	100-500	100-500
PDGFRα(h)	TK	100-500	500-1000
c-Kit(D816V)(h)	TK	100-500	>1,000
BTK(R28H)(h)	TK	500-1000	>1,000
SAPK2a(h)	CMGC	500-1000	>1,000
EGFR (h)	TK	500-1000	>1,000
Tie2 (h)	TK	500-1000	>1,000
CSK(h)	TK	500-1000	>1,000
ASK1(h)	STE	>1,000	>1,000
Aurora-A(h)	MISC	>1,000	>1,000
CaMKI(h)	CAMK	>1,000	>1,000
CDK2/サイクリンA(h)	CMGC	>1,000	>1,000
CDK7/サイクリンH/MAT1(h)	CMGC	>1,000	>1,000
CDK9/サイクリンT1(h)	CMGC	>1,000	>1,000
CHK1(h)	CAMK	>1,000	>1,000
CK1(y)	CK1	>1,000	>1,000
CK1δ(h)	CK1	>1,000	>1,000

10

20

30

40

【 1 4 2 9 】



【表 2 - 2】

FIt3(h)	TK	>1,000	>1,000
GSK3 $\alpha$ (h)	CMGC	>1,000	>1,000
GSK3 $\beta$ (h)	CMGC	>1,000	>1,000
IGF-1R(h)	TK	>1,000	>1,000
IKK $\alpha$ (h)	MISC	>1,000	>1,000
IKK $\beta$ (h)	MISC	>1,000	>1,000
Ikk(h)	TK	>1,000	>1,000
JAK2(h)	TK	>1,000	>1,000
JAK3(h)	TK	>1,000	>1,000
JNK1 $\alpha$ 1(h)	CMGC	>1,000	>1,000
JNK2 $\alpha$ 2 (h)	CMGC	>1,000	>1,000
MAPK1(h)	CMGC	>1,000	>1,000
MAPKAP-K2(h)	CAMK	>1,000	>1,000
MEK1(h)	STE	>1,000	>1,000
Met(h)	TK	>1,000	>1,000
MKK6(h)	STE	>1,000	>1,000
mTOR(h)	<b>脂質/異型</b>	>1,000	>1,000
p70S6K(h)	AGC	>1,000	>1,000
PAK2(h)	STE	>1,000	>1,000
PDK1(h)	AGC	>1,000	>1,000
PI3 キナーゼ (p110 $\alpha$ /p85 $\alpha$ )(h)	<b>脂質/異型</b>	>1,000	>1,000
PI3 キナーゼ (p110 $\beta$ /p85 $\alpha$ )(h)	<b>脂質/異型</b>	>1,000	>1,000
Pim-1(h)	CAMK	>1,000	>1,000
PKC $\alpha$ (h)	AGC	>1,000	>1,000
Plk1(h)	MISC	>1,000	>1,000
SAPK2b(h)	CMGC	>1,000	>1,000
Syk(h)	TK	>1,000	>1,000

10

20

30

## 【 1 4 3 0 】

\* 活性化=リン酸化。

## 【 1 4 3 1 】

本明細書中に記載されるアミノナフチリジノン化合物のうちの数個を、200nMという1つの濃度で同様に評価または試験して、それらの相対的な酵素活性および選択性のプロフィールを、上記生化学アッセイを使用して評価した(データは示さない)。このクラスの化合物は、代表的なプロフィールを示し、これは、以下のように一般的に要約され得る:特定の酵素(Abl、BTK、BMX、Lyn、LckおよびSrcが挙げられる)に対する有意な活性;別のセットの酵素(Kit、KDR、Raf、およびPDGFRが挙げられる)に対する中程度の活性;SAPK2、TGFRs、GSK3、GSK3s、およびPI3Kが挙げられる酵素のセットに対する非常に制限された活性(200nMの化合物で処理された後に残っているその活性の%と、BTKの活性の%との比が代表的に20より大きいことを意味する);ならびに試験した他の数種の酵素(MAPK1、MAPKAP-K2、PDK、PKG、PKC、およびPimが挙げられる)に対して測定可能な活性が事実上存在しない。

40

50

## 【 1 4 3 2 】

## 実施例79:細胞型選択性

これらのアミノナフチリジノンの相対的な細胞選択性を決定する目的で、DoHH2細胞に対して実証された活性を有するアミノナフチリジノンを、血液学的細胞株および非血液学的細胞株において評価した。結果は、これらのアミノナフチリジノンが、種々の細胞型の増殖に対して異なる効果を有し、B細胞リンパ腫株および多発性骨髄腫株においては効力を有するが、正常な初代上皮細胞(データは示さない)でも上皮癌腫でも有さないことを示す。ほとんどのアミノナフチリジノンを、PC3、上皮癌腫に対して評価し、これらの細胞においては測定可能な効力を示さなかった。このことは、これらのアミノナフチリジノンの、B細胞リンパ腫に対する異なる効果を確認する。さらに、選り抜きの化合物を、T細胞リンパ腫株であるH9に対して評価し、このCTCL細胞株における制限された効果を示した。表3は、2つのアミノナフチリジノン化合物を用いて得られたデータを要約する。従って、これらのアミノナフチリジノンは、標的キナーゼを発現する細胞に対しては活性を有するが、BTKを発現しないと予測される細胞においては活性を有さない。

10

## 【 1 4 3 3 】

## 【表 3】

表 3: 細胞ベースの相対的作用強度

細胞株	細胞型	EC50	
		化合物 1	化合物 2
DOHH2	B リンパ腫	<0.1	2.1
Ramos	B リンパ腫	6.7	2.8
SuDHL6	B リンパ腫	1.3	2.4
RPMI	骨髄腫	7.3	>10
PC3	上皮 Ca	>10	>10
H9	T リンパ腫	9.7	ND

20

## 【 1 4 3 4 】

SuDHL6(DSMZ#:ACC572)

RPMI8226(ATCC#:CCL-155)

PC-3(ATCC#:CRL-1435)

H9(ATCC#:HTB-176)。

30

## 【 1 4 3 5 】

実施例80:アミノナフチリジノンはB細胞リンパ腫細胞株においてG<sub>1</sub>停止を達成する

目的のキナーゼが関与する経路は、細胞の生存および細胞周期の進行を調節することによって、生物学的応答に影響を与える。従って、数種のアミノナフチリジノンを、それらの細胞周期進行に対する影響について評価した。細胞周期研究を、インビトロで、DoHH2(表4を参照のこと)およびRamos(データは示さない)ヒト腫瘍細胞において実施した。フローサイトメトリー分析を使用して、アミノナフチリジノンがこれらのがん細胞株において細胞周期と干渉する能力を評価した。これらの細胞を化合物で24時間処理し、浸透性にし、そしてヨウ化プロピジウムで染色した。これらの細胞を、BD FACSCaliburフローサイトメーターで、CellQuest Proソフトウェアを使用して分析した。パクリタキセルもしくはドセタキセル(G<sub>2</sub>停止)またはラパマイシン(G<sub>1</sub>停止)での処理を、細胞周期阻害についてのポジティブコントロールとして使用した。表4に示されるように、DoHH2を本発明のアミノナフチリジノンで処理すると、ほとんどの場合において、未処理のコントロールと比較して、G<sub>1</sub>停止の有意な増大がもたらされた。1uM未満のEC<sub>50</sub>を有するアミノナフチリジノンでの処理は、G<sub>1</sub>停止を確かにもたらし、これは、1~10uMのEC<sub>50</sub>を有するアミノナフチリジノンのうちの全てではなく数個と同様である。増殖に対して測定可能なEC<sub>50</sub>を有さな

40

50

いアミノナフチリジノンは代表的に、細胞周期に対して影響を有さない。BTKの阻害は、G<sub>1</sub>停止をもたらすと予測される。

【 1 4 3 6 】

【表 4】

表 4: フローサイトメトリーによる DoHH2 細胞の細胞周期分析

化合物番号	EC <sub>50</sub> (増殖)	細胞周期に対する作用
1	<1	G1 停止
8	>10	停止なし
16	<1	G1 停止
17	<1	G1 停止
18	<1	G1 停止
19	1-10	停止なし
22	<1	G1 停止
23	<1	G1 停止
25	<1	G1 停止
27	<1	G1 停止
28	1-10	停止なし
34	1-10	停止なし
35	<1	G1 停止
42	<1	G2 停止
46	<1	G1 停止
47	<1	G1 停止
52	1-10	G1 停止
56	<1	G1 停止
66	<1	G1 停止
67	<1	G1 停止
69	>10	停止なし
70	<1	G1 停止
72	1-10	G1 停止
73	<1	G1 停止
75	<1	G1 停止
77	<1	G1 停止
79	<1	G1 停止
89	<1	G1 停止

10

20

30

40

【 1 4 3 7 】

実施例 81: アミノナフチリジノンへの腫瘍細胞株の曝露はアポトーシスにつながる

Tecファミリーキナーゼ (BTKが挙げられる) および / または Src キナーゼファミリーのメンバーの活性化は、正常なB細胞、リンパ腫、および固形腫瘍において、細胞の生存お

50

よび細胞死を調節する。アポトーシスとは、細胞形態の特定の変化により特徴付けられる、プログラムされた細胞死である。細胞膜の外側表面でのアネキシンV発現は、アポトーシスの初期マーカーであり、そして7AADは、後期アポトーシスのマーカーである。アネキシンVおよび7AADを使用するフローサイトメトリー分析を使用して、DoHH2、Ramos、およびコントロール上皮癌腫細胞におけるアポトーシスに対するアミノナフチリジノンの影響を評価した。腫瘍細胞株を、種々の濃度の化合物と一緒に6時間インキュベートし、洗浄し、そしてアネキシンV FITCおよび7AADで染色した。スタウロスポリンを、アポトーシスについてのポジティブコントロールとして使用した。代表的なデータを表5に示す。このデータは、代表的な化合物1が、DoHH2およびRamos細胞株に対して顕著な影響を実証し、一方で、コントロール腫瘍細胞に対してはほとんど影響を有さないことを示す。表6は、数種のアミノナフチリジノンが、DoHH2細胞において有意なアポトーシスを誘導することを示す。

【 1 4 3 8 】

【表 5】

表 5: 腫瘍株における化合物1媒介性のアポトーシスの評価

	アポトーシスの百分率		
	DOHH2	Ramos	PC3
未処理	3.65	19.34	10.41
スタウロスポリン	95.86	73.74	47.16
[化合物 1]			
1uM	4.43	35.71	7.86
2uM	29.84	38.94	6.5
5uM	21.76	39.09	11.74
10uM	37.52	51.63	6.35

【 1 4 3 9 】

【表 6】

表 6: DOHH2の化合物媒介性アポトーシス

処理	以下の濃度でのアポトーシスの百分率		
	0uM	2uM	5uM
未処理	8.34		
化合物 1		26.2	32.58
化合物 16		32.57	58.99
化合物 22		21.68	25.8
化合物 24		34.76	46.4
化合物 25		26.94	20.29
化合物 27		37.05	54.19
化合物 34		19.54	46.27
化合物 43		27.26	29.38
化合物 56		26.92	27.47
化合物 75		35.66	39.47

【 1 4 4 0 】

さらに、例示的なアミノナフチリジノンである化合物1を使用して、PARP切断の阻害を評価した。PARPは、カスパーゼカスケードの下流にあり、その切断は、カスパーゼ依存性

10

20

30

40

50

アポトーシスの指標である。PARP切断を、1%のFBSを含むRPMI1640培地中で一晚(18時間)培養したDoHH-2細胞の、指数関数的に増殖する培養物をウェスタンブロッティングすることによって、評価した。これらの細胞を洗浄し、計数し、そして化合物1ありまたはなしで2時間、6時間、および24時間プレートした。細胞を遠心分離し、そして細胞ペレットを、CST製のRIPAバッファを使用して溶解させた。タンパク質溶解物を、Pierce製のBCAタンパク質アッセイキットを使用して定量し、標準的なウェスタンブロッティング手順で使用した。抗PARP抗体をCSTから得、そして製造業者のプロトコルに従って使用した。結果は、低いマイクロモル濃度の化合物が、PARP切断により示される場合のアポトーシス経路を誘導することを示した。この切断は、処理後の最初の時点で見られ、そしてこれらの細胞がこの化合物に曝露される時間量とともに増大した(図3を参照のこと)。従って、アミノナフチリジンは、腫瘍細胞においてアポトーシスを誘導するために使用され得る。

10

## 【1441】

実施例82:アミノナフチリジノンへの腫瘍細胞株の曝露はPLC 2のリン酸化の障害につながる

Ramos細胞を、10%のFBSを含むRPMI 1640培地中で培養し、そして1%のFBSを含む培地中で一晚(18時間)飢餓させ、そして翌日、阻害剤で2時間、予め処理し、その後、刺激した。細胞を、BTKネットワーク依存性シグナル伝達経路を誘導するように、マウス抗ヒトIgM(最終濃度10ug/ml; Invitrogen)抗体と3.3mMのH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>との混合物を使用して2分間刺激し、その後、抗IgM抗体(最終濃度10ug/ml)と架橋したF(Ab)フラグメントおよび3.3mMのH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>で8分間刺激した。細胞溶解物を、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤を含む溶解バッファ中で調製し、BCAタンパク質アッセイキット(Pierce)を使用して定量し、そしてウェスタンブロッティングのために使用した。目的の分子に対して特異的に標的化された抗体であるPLC 2は、Tyr<sub>1217</sub>においてリン酸化され、そして総PLC 2(Cell Signaling Technology)を、標準的なウェスタンブロッティング手順において使用した。

20

## 【1442】

Tyr<sub>753</sub>、Tyr<sub>759</sub>およびTyr<sub>1197</sub>と一緒に、Tyr<sub>1217</sub>におけるPLC 2のリン酸化は、増大したPLC 2活性に相間付けられる。BTKネットワークシグナル伝達の読み出しは、抗IgM処理により誘導されたPLC 2のリン酸化の障害であった。PLC 2リン酸化の用量依存性減少は、化合物1での処理の際に観察された(図4を参照のこと)。本発明者らは、この障害を、他のアミノナフチリジノン(例えば、化合物56および化合物70)を用いても同様に観察した(図5を参照のこと)。

30

## 【1443】

PLC 2リン酸化をまた、フローサイトメトリーにより評価した。細胞を同様に刺激し、そして刺激後、Cytotfixバッファ(Becton Dickinson)を添加し、細胞を遠心分離し、そして細胞ペレットを氷上で、Phosflow permバッファIII(Becton Dickinson)と一緒にインキュベートした。これらの細胞ペレットをPerm/Washバッファ(Becton Dickinson)で洗浄し、再度懸濁させ、そしてフローサイトメトリー分析のために、Perm/WashバッファおよびPE標識抗phosphoPCL a2(Tyr<sub>1217</sub>)抗体(Becton Dickinson)を含む染色混合物中で標識した。これらのサンプルをPerm/Washバッファで洗浄し、そしてFACS Caliburフローサイトメーターで、CellQuest Proソフトウェアを使用して分析した。ウェスタンブロット分析について記載したように、Tyr<sub>753</sub>、Tyr<sub>759</sub>およびTyr<sub>1197</sub>と一緒に、Tyr<sub>1217</sub>におけるPLC 2のリン酸化は、増大したPLC 2活性に相間付けられる。BTKネットワークシグナル伝達の読み出しは、PLC 2のリン酸化の障害であった。細胞をゲートで制御して、死んだ細胞および死にかけた細胞を除外した。抗体染色による蛍光信号を対数単位でプロットし、そしてデータを、Cellquest Proソフトウェアを使用して分析した。PLC- 2リン酸化の用量依存性減少は、次第に増大する濃度の化合物1で処理されたDoHH-2(データは示さない)およびRamos細胞(図6)において観察された。類似の結果が、さらなる化合物を用いて観察された。ED<sub>50</sub>を、4つの異なる濃度の阻害剤での処置について観察された蛍光強度の幾何平均に基づいて、計算した(表7および図6を参照のこと)。これらの結果は、ウェスタンブロッティングの結果と相関する。従って、アミノナフチリジノンでの処理は、BTKおよ

40

50

びノまたはLYNの活性の阻害と矛盾せずに、PLC 2リン酸化を阻害する。

【 1 4 4 4 】

【 表 7 】

表 7. アミノナフチリジノンによるPLC- $\gamma$ 2のリン酸化の阻害

化合物番号	EC <sub>50</sub> (uM)
1	0.38
25	0.28
43	0.19
46	0.93
55	>3
70	0.33
83	0.45

10

【 1 4 4 5 】

PLC 2リン酸化の阻害に対する種々の化合物の相対的な効力を比較する目的で、Ramos細胞を、1つの濃度、すなわち0.3uMの阻害剤で予め処理し、そして先に記載されたように刺激した。刺激後、細胞を、上記のようなフローサイトメトリーによる分析のために調製した。簡潔には、細胞を、Cytotfixバッファ、Phosflow permバッファおよびPerm/Washバッファ(Becton Dickinson)を使用して固定および浸透性にした。これらの細胞を、PE標識抗phosphoPCL 2(Tyr759抗体(Becton Dickinson)で染色し、そしてFACS Caliburフローサイトメーターで、CellQuest Proソフトウェアを使用して分析した。表8は、異なる化合物での処理の結果としての、PLC 2リン酸化の阻害の百分率を示す。フローサイトメトリー結果は、試験したアミノナフチリジノン化合物の全てがPLC 2リン酸化を阻害したこと、およびシグナル伝達経路を阻害する際のこれらの効力に違いが観察され得たことを示す。従って、アミノナフチリジノンは、PLC 2リン酸化の間接的な阻害のために有用である。

20

30

【 1 4 4 6 】

## 【表 8】

表 8. PLC- $\gamma$ 2のリン酸化の阻害

化合物番号	pPLC $\gamma$ % 阻害
1	63
16	46
23	32
25	61
55	12
56	60
78	55
92	88
93	79
94	59
95	87
96	86
99	83
100	70
101	92
107	48
109	91
115	97
120	87
129	88
134	80
135	82
136	85
137	98
138	99

10

20

## 【 1 4 4 7 】

実施例83: アミノナフチリジノンへの腫瘍細胞株の曝露はSFKおよびBTKのリン酸化の阻害につながる。

30

## 【 1 4 4 8 】

刺激された細胞および刺激されていない細胞から得られたRamos細胞溶解物を、リン酸化SRCファミリーメンバーのレベルについて分析した。実施例82(上記)に記載したように、細胞を、アミノナフチリジノンで2時間、予め処理し、次いで抗IgM抗体およびH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>で刺激し、タンパク質溶解物を調製し、定量し、そしてウェスタンブロッティングのために使用した。Tyr 416でリン酸化されたSrcを検出し、そして等価な部位でリン酸化されると他のSrcファミリーメンバー(例えば、Lyn、Fyn、Lck、YesおよびHck)と交差反応し得る市販の抗体(Cell Signalling)を、ウェスタンブロット分析のために使用した。SFKファミリーメンバーの分子量は非常に類似しており(55~60kDaの範囲内)、そして他のファミリーメンバーは、ウェスタンブロットのために使用した条件によって溶解され得ない。SrcのTyr 416(これは、この分子の活性化ループ内にある)および他のSFK分子内の等価なチロシン残基でのリン酸化は、酵素触媒活性を増大させる。従って、このリン酸化の阻害は、下流の触媒活性の下方調節を引き起こす。本発明者らは、例示的なアミノナフチリジノン化合物1、56および70で処理したRamos細胞におけるSFKのリン酸化の用量依存性減少を観察した(図7Aを参照のこと)。この手順を、実施例82のPLC- $\gamma$ 2アッセイと同様のフローサイトメトリー分析に同様に適合させ得る。Ramos細胞を、5%のFBSを含むRPMI培地中で化合物1と一緒に2時間インキュベートし、その後、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/抗IgM/F(Ab)で10分間刺激した。細胞をFACS分析によって、抗pSRC抗体およびFITC結合ヤギ抗ウサギ二次抗体を使用して評価し、その後、BD perm/washバッファ中で4℃で一晩貯蔵した。図7Bは、フローサイトメトリーアッセイを使用して測定した、化合物1によるSFKリン酸化の、類似の用量依存性阻

40

50

害を示す。

【 1 4 4 9 】

刺激された細胞および刺激されていない細胞から得られたDoHH-2細胞溶解物を、リン酸化BTKのレベルについて分析した。実施例82(上記)に記載されたものと同様に、細胞を、化合物の0.1 μM溶液で2時間、予め処理し;抗IgG抗体およびH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>で刺激し、タンパク質溶解物を調製し、定量し、そしてウェスタンブロッティングのために使用した。Tyr 223でリン酸化されたBTKを検出する市販の抗体(Cell Signaling Technology)を、ウェスタンブロット分析において使用した。BTK分子のTyr 223における自己リン酸化は、この分子の活性化のために必要であり、そしてSFKによるBTKのTyr 551のリン酸化から生じ得る。化合物によるリン酸化の阻害は、BTKの自己リン酸化に対する直接的な効果に起因し得るか、またはこの分子の上流のSFKの間接的な阻害に起因し得る。従って、アミノナフチリジノンは、図8に見られるように、BTKの活性化を様々な程度に阻害し得る。

10

【 1 4 5 0 】

SFKリン酸化の阻害に対する種々の化合物の相対的な効力を比較する目的で、Ramos細胞を、1つの濃度、すなわち0.3uMの阻害剤で予め処理し、そして先に記載されたように刺激した。Ramos細胞を、実施例82に記載されるようにフローサイトメトリー分析のために調製し、そしてTyr 416でリン酸化されたSFKを検出する市販の抗体で染色し、その後、Alexa Fluor 488結合二次抗体で染色した。表9に示されるフローサイトメトリー結果は、試験したアミノナフチリジノン化合物のほとんどがSFKのリン酸化を阻害すること、およびシグナル伝達経路を阻害する際のこれらの効力に違いが観察され得たことを示す。従って、アミノナフチリジノンは、SFKのリン酸化の阻害において有用である。

20

【 1 4 5 1 】

【表 9】

表 9. リン酸化の阻害

化合物番号	pSRC % 阻害
1	31
16	-1
23	5
25	26
55	18
56	25
78	8
92	56
93	39
94	9
95	56
96	51
99	40
100	30
101	70
107	28
109	65
115	80
120	57
129	66
134	44
135	49
136	55
137	81
138	86

30

40

【 1 4 5 2 】

50



**実施例84:二重経路阻害 - BTKおよびSFKの阻害による腫瘍細胞株増殖の増大した制御**

選択性が高い化合物を使用して、一度に1つの個々の標的を阻害することは、腫瘍増殖および疾患進行に対して一時的な効果のみを有することが観察される。なぜなら、そのシグナル伝達ネットワークの他の成分が、阻害される標的を補償するからである。逆に、重要な複数の標的の同時の阻害は、腫瘍により駆動されるシグナル伝達ネットワークを制御し得、そして補償機構による引き継ぎを防止し得る。アミノナフチリジノン化合物（例えば、表1の化合物）を使用する本発明者らの取り組みは、シグナル伝達ネットワークを阻害すること、ならびに腫瘍増殖および疾患進行の経過のより良好な制御を提供することを目的とする。

**【1453】**

図9は、BTKの強い阻害が、細胞増殖を制御するために重要であることを図示し、そしてSFKの阻害と同時のBTKの阻害が、一方の経路のみを阻害するよりも良好な、培養物中での腫瘍細胞増殖の制御を提供することを示す傾向を示す。すなわち、完全ではないが一般的な規則として、SRCおよびLYNについて実質的な $IC_{50}$ が存在しない場合（すなわち、 $IC_{50}$ が、実施例76のアッセイを使用して決定される場合に $5\mu\text{M}$ より高い場合）、DoHH2増殖により測定される場合の実質的な $EC_{50}$ もまた存在しない（すなわち、 $EC_{50}$ が、実施例77のアッセイを使用して決定される場合に $10\mu\text{M}$ より高い）。図9において、 $5\mu\text{M}$ としてプロットされる $IC_{50}$ 値および $10\mu\text{M}$ としてプロットされる $EC_{50}$ 値は、これらの値を不確定な量だけ超えると解釈されるべきであることに御留意のこと。

**【1454】**

さらに、BTK、SRC、およびLYNの同時の阻害は、これらの標的キナーゼの組み合わせずにの阻害よりも効果的である。BTKとSFKとの同時の阻害が、BTK、SrcまたはLynの個々の阻害と比較して、B細胞腫瘍株の増殖の増大した制御を与えたか否かを決定する目的で、細胞株を、BTK(PCI-32765)、Lyn(Inno-406)もしくはSrc(AZN0530)に対する特異的な阻害剤と一緒に、または3つ全てを同時に阻害することが示された化合物と一緒に、インキュベートした。実施例77においてと同じ方法を使用した。簡潔には、増殖/生存性を、細胞集団におけるATPの量を測定するルミネッセンス細胞生存性アッセイを使用して決定した。未処理の細胞を阻害なしのコントロールとして使用し、そしてPC3を相対的な細胞特異性についてのコントロールとして使用した。表10は、選択性が高い化合物が、腫瘍細胞増殖に対して限られた効果のみを有し、一方で、これらの3つのキナーゼの同時の阻害が、腫瘍細胞増殖に対して改善された制御を有することを示す。類似の観察が実施例85においてなされた。実施例85において、 $62.5\text{mg}/\text{kg}$ の化合物1での処理は、 $70\text{mg}/\text{kg}$ のPCI-32765（選択的BTK阻害剤）での処理よりもさらに顕著な効果を有した。従って、アミノナフチリジノンは、細胞内シグナル伝達ネットワークのBTKアームおよびSFKアームの二重の阻害のために有用であり、そしてこのような二重の阻害は、このネットワークの1つのアームの阻害よりも効果的である。

**【1455】**

10

20

30

## 【表 10】

表 10. 腫瘍細胞増殖に対する作用

細胞株	細胞型	以下のものの阻害についてのEC <sub>50</sub>			
		BTK	Lyn	Src	化合物 1
DOHH2	B リンパ腫	2.8	6.9	2.4	0.85
Ramos	B リンパ腫	>10	7.3	>10	5.8
SuDHL6	B リンパ腫	5.5	5.7	2.5	0.38
RPMI 8226	骨髄腫	>10	nd	nd	2.9
PC3	前立腺 Ca	>10	>10	>10	>10

10

## 【 1 4 5 6 】

実施例85: 例示的なアミノナフチリジノンによって阻害されたインビボ腫瘍増殖。

## 【 1 4 5 7 】

化合物1の活性を、マウスインビボ腫瘍モデルにおける効力について、DoHH-2細胞を使用して評価した。簡潔には、百万個の細胞を、20~25gの雌性SCIDマウスに皮下移植した。これらのマウスを回復させ、そして処置を3日後に開始した。1つの群をビヒクル単独で処置し、一方で、他の群を化合物1で3つの用量(10、25および62.5mg/kg)で、腹腔内(IP)経路で21日間毎日投与して処置した。62.5mg/kgで投与した群を、17日目に終了した。なぜなら、この日に2匹の動物が死亡したからである。比較のために、1つの群を70mg/kgの選択的BTK阻害剤であるPCI-32765で処置し、そしてビヒクル単独での処置およびリツキシマブでの処置を、ネガティブコントロールおよびポジティブコントロールとして使用した。リツキシマブを、2週間ごとのスケジュールで、20mg/kgの濃度で3日目に開始して静脈内投与し、腫瘍増殖を、ノギスでの測定により1週間に2回評価し、そして腫瘍体積を、式体積=長さ×幅を使用して計算した(図10を参照のこと)。化合物の使用した最も高い用量(62.5mg/kg/日)は、推定最大許容用量であった。最も高い用量は、15日目、19日目および21日目についてのP値によって示されるように、腫瘍増殖を有意に阻害した(表11を参照のこと)。62.5mg/kgの群についての最後の2回の測定は、17日目~21日目に化合物を与えなかった生存動物から得た。従って、19日目と比較して、21日目に観察された腫瘍体積の急激な増大は、これらの日の間に、この高い用量の群において、化合物が欠如したことに起因し得る。19日目および21日目の、この群についての腫瘍体積は、ビヒクルコントロールとは統計学的に有意に異なる。従って、アミノナフチリジノンは、腫瘍増殖を阻害するために使用され得る。

20

30

## 【 1 4 5 8 】

## 【表 11】

表 11

40

P値	化合物 1		
	ビヒクル 対 10 mg/kg	ビヒクル 対 25 mg/kg	ビヒクル対 62.5 mg/kg
12日目	NS	NS	***
15日目	NS	**	***
19日目	NS	NS	***
21日目	NS	NS	***

50

## 【 1 4 5 9 】

P値>0.05 有意ではないNS

0.01<P<0.05 有意\*

0.001<P<0.01 非常に有意\*\*

P<0.001 高度に有意\*\*\*

19日目および21日目の62.5mg/kgの化合物1群について $n<10^{***}$ 。

## 【 1 4 6 0 】

実施例86:アミノナフチリジノンへの曝露はラット好塩基球細胞株における脱顆粒の阻害につながる

IgEレセプターの架橋は、細胞内シグナル伝達経路の誘導、ならびに肥満細胞および好塩基性細胞の脱顆粒をもたらす。アレルギー反応を構成するサイトカイン、セロトニンおよびセロトニンの放出をもたらす。LynおよびBTKが関与するシグナル伝達経路は、IgE-抗原相互作用に対する応答として起こる、好塩基性細胞の脱顆粒に関与することが実証されている。脱顆粒の誘導の際に分泌される因子のうちの1つは、 $\beta$ -ヘキソサミニダーゼである。4-ニトロフェニルN-アセチル- $\beta$ -D-グルコサミニド(Sigma-Aldrich)を基質として使用する比色定量アッセイを使用して、脱顆粒の際に分泌される酵素の量を推定した。手短には、RBL-2H3(ATCC# CRL 2256)細胞をIgE(Sigma-Aldrich製のモノクローナル抗ジニトロフェニル抗体)の存在下で一晩プレートした。翌日、細胞を細胞培養培地中で化合物で処理し、洗浄し、そしてDNP-BSAで1時間(Sigma-Aldrich)、タイロッドバッファ中で処理して、脱顆粒を誘導した。 $\beta$ -ヘキソサミニダーゼのレベルを、無細胞上清中および細胞溶解物中で分析し、そして放出された $\beta$ -ヘキソサミニダーゼの量を計算した。EC<sub>50</sub>値を、様々な濃度の阻害剤を使用して生成した。選り抜きのアミノナフチリジノンをこのアッセイにおいて試験し、そして $\beta$ -ヘキソサミニダーゼの分泌を、1 $\mu$ M未満から5 $\mu$ Mを超える範囲のEC<sub>50</sub>で阻害した(表12)。従って、アミノナフチリジノンは、脱顆粒などの免疫学的機能を阻害するために使用され得る。

## 【 1 4 6 1 】

## 【表 1 2】

表 12: 脱顆粒の阻害

化合物番号	脱顆粒 EC50 ( $\mu$ M)
78	>5
95	2.22
99	2.99
101	0.95
120	2.22
129	>5
133	5.49
134	3.11
137	1.14
142	>5
150	>5
152	>5

10

20

30

40

【 図 1 】

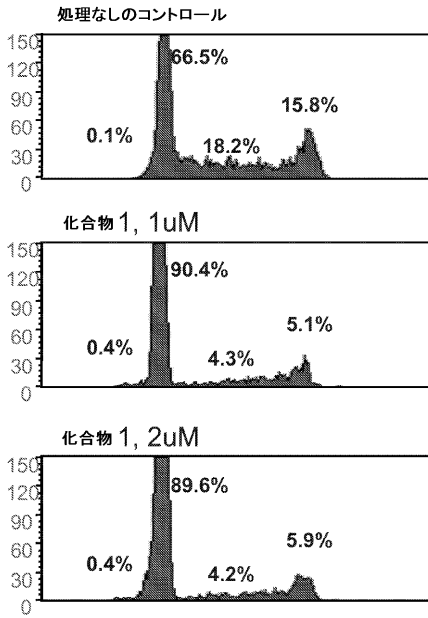


Figure 1

【 図 10 】

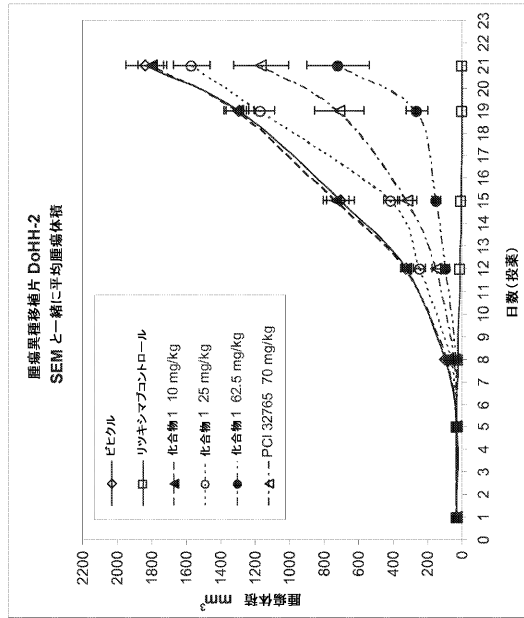


Figure 10

【 図 2 】

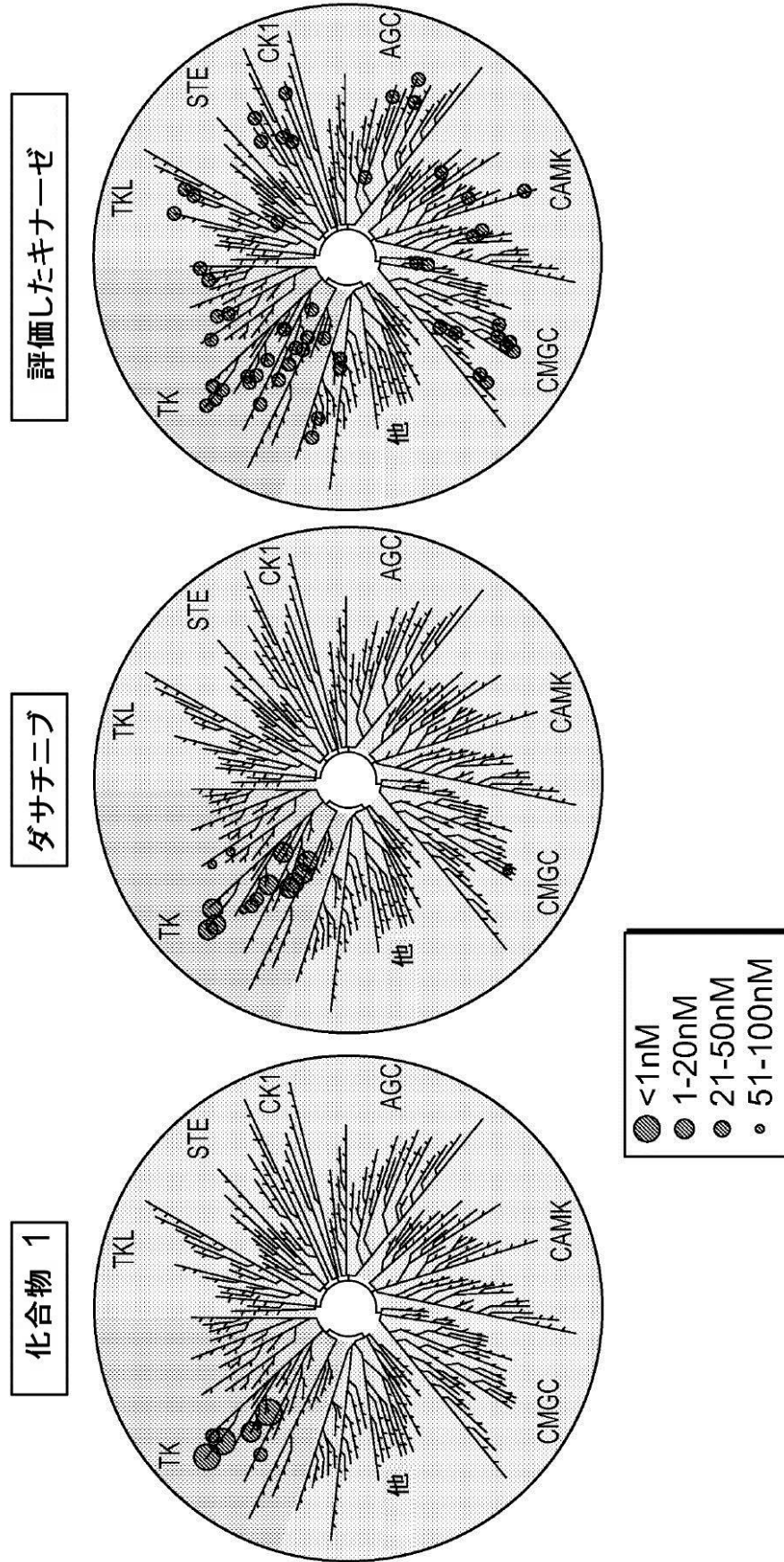


Figure 2

【 図 3 】

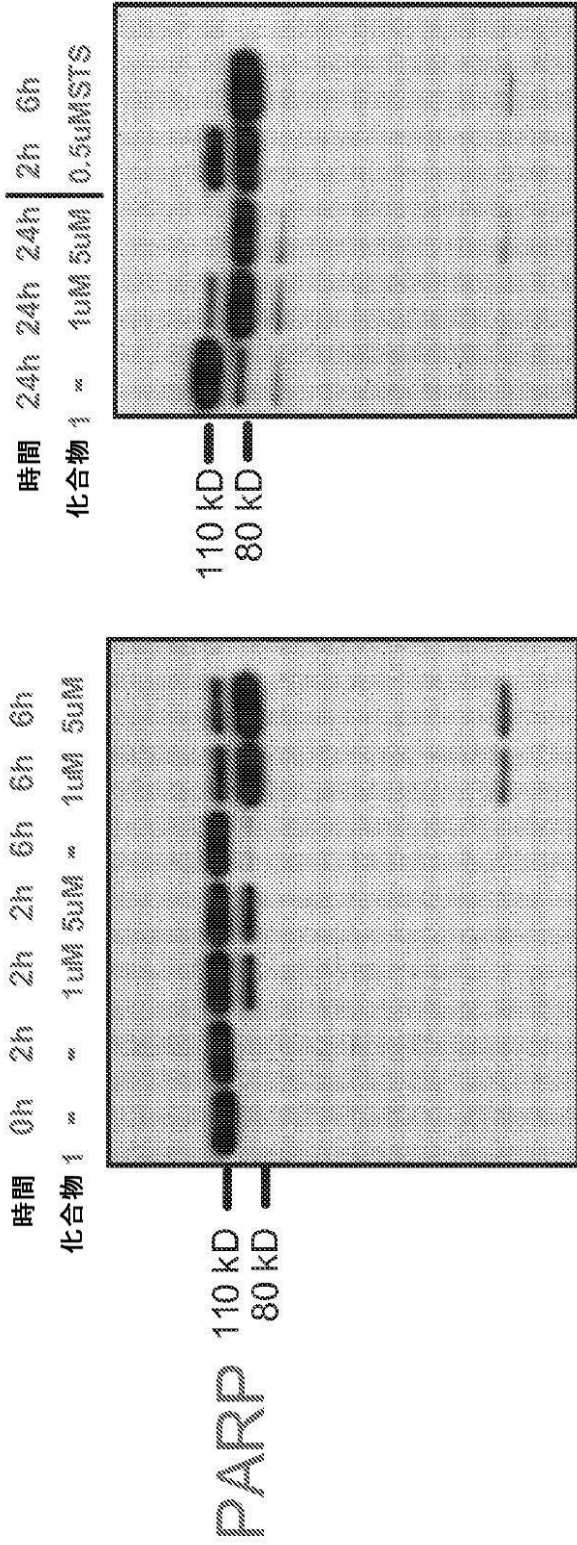


Figure 3

【図4】

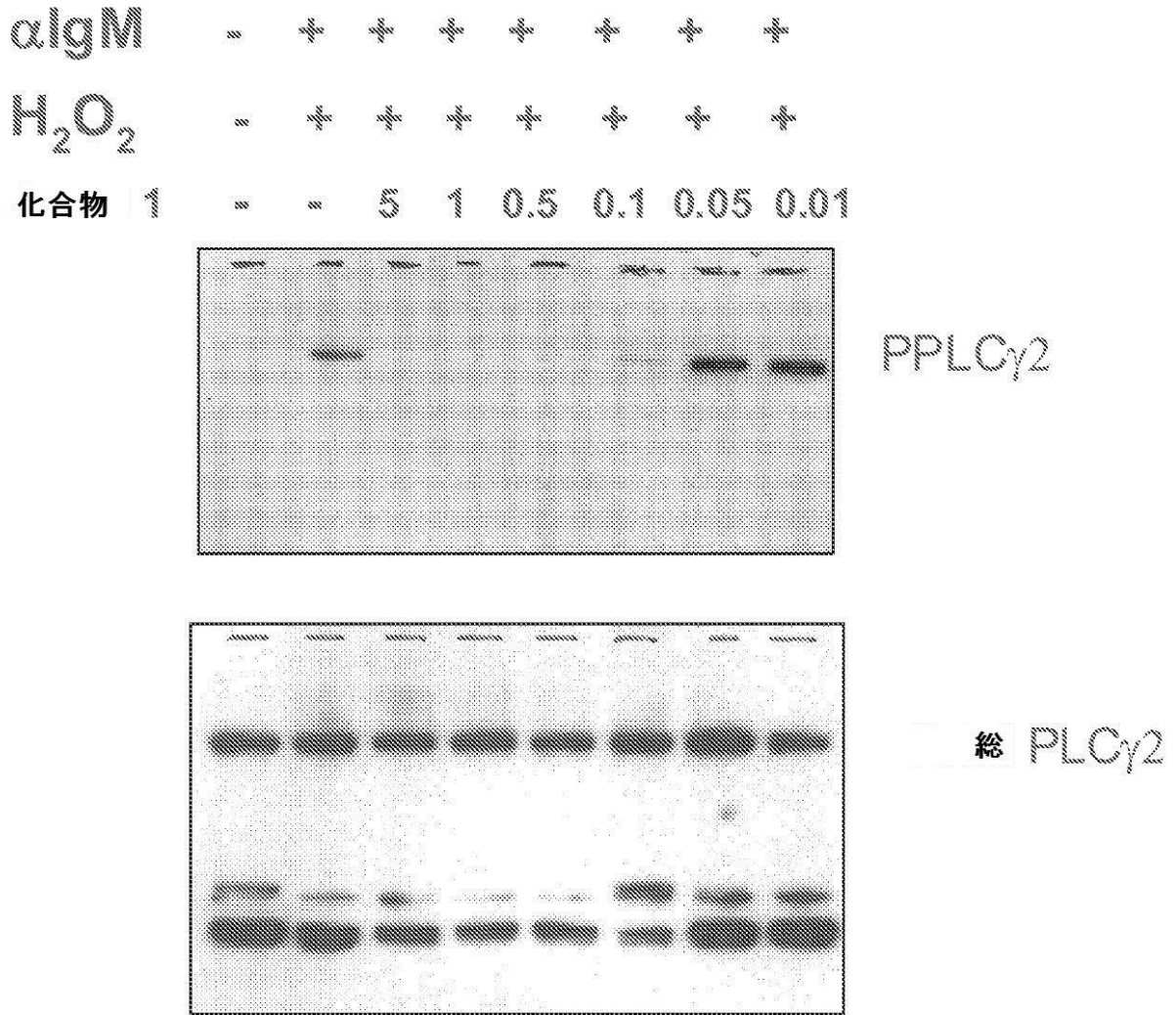


Figure 4

【 図 5 】

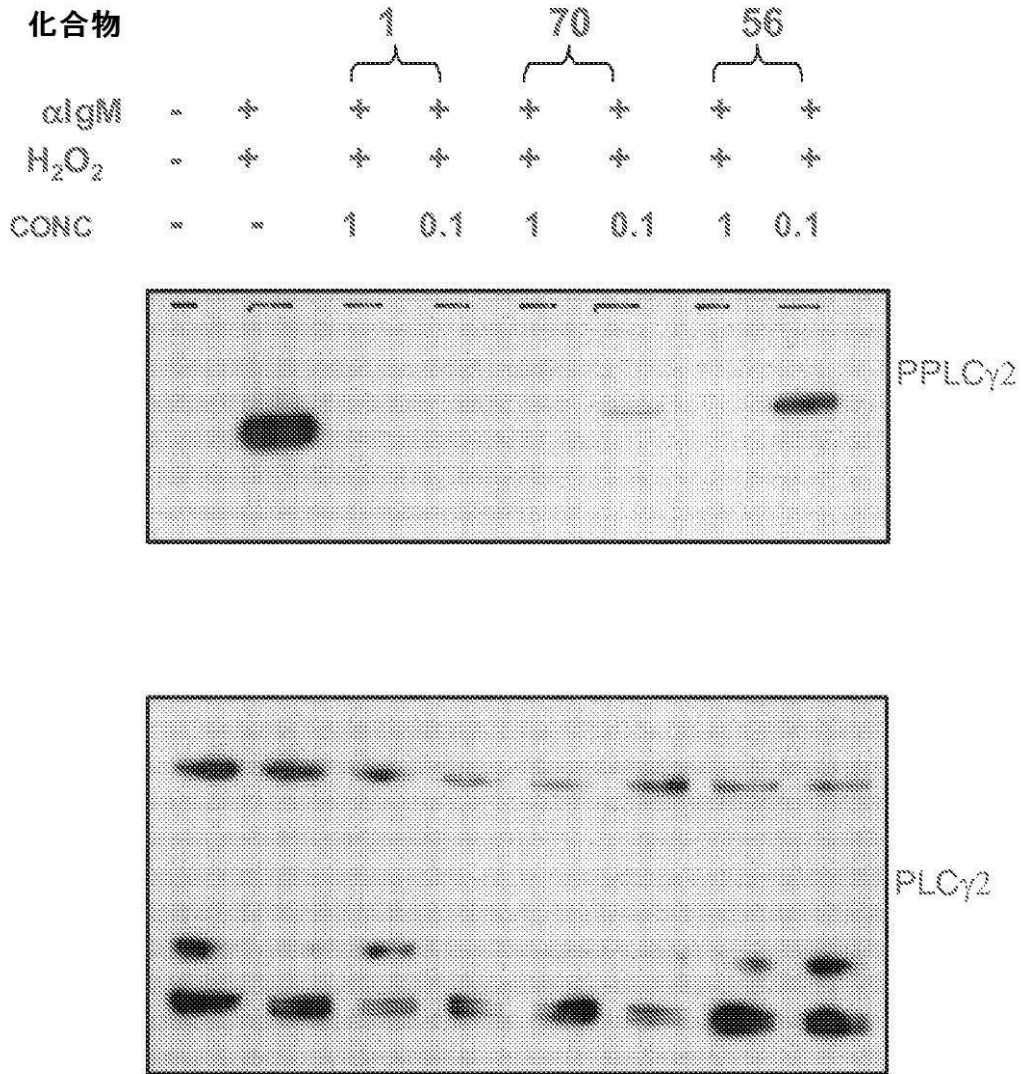
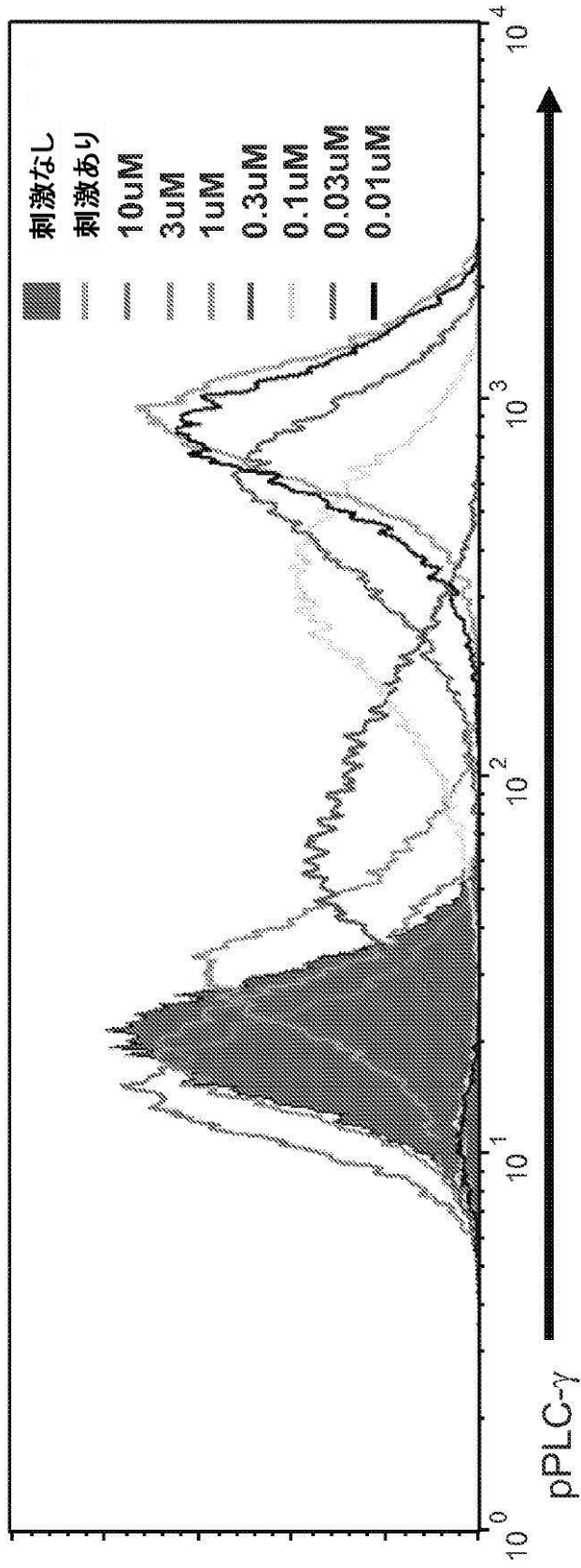


Figure 5



【 図 6 】

Figure 6



【図 7 A】

化合物

			1		70		56	
$\alpha$ lgM	-	+	+	+	+	+	+	+
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	-	+	+	+	+	+	+	+
CONC	-	-	1	0.1	1	0.1	1	0.1

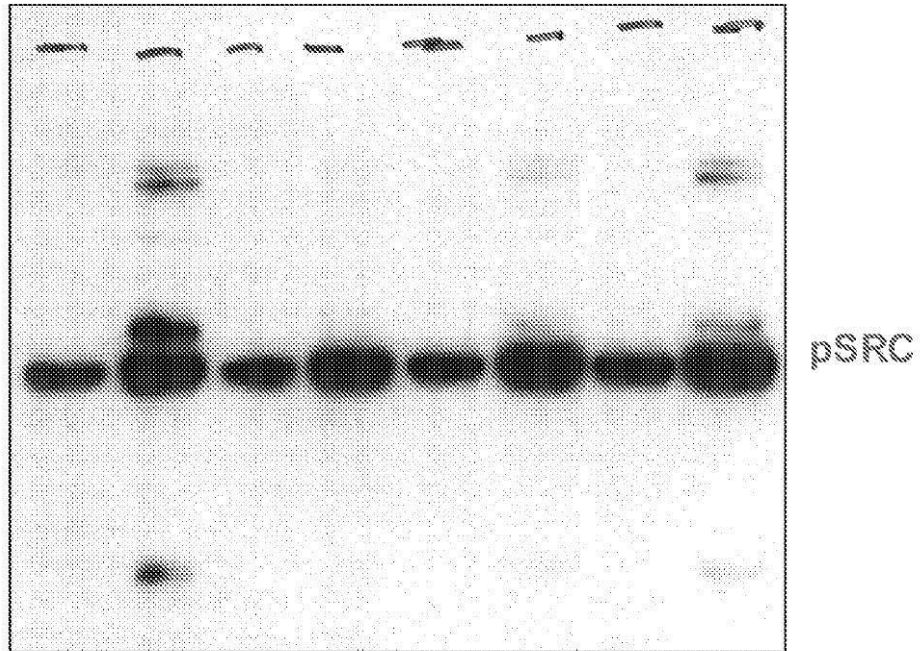


Figure 7A

【 図 7 B 】

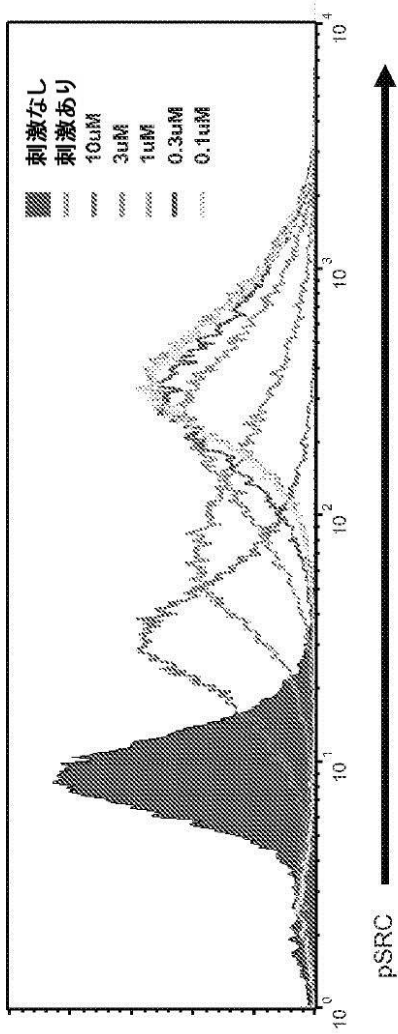


Figure 7B

【 図 8 】

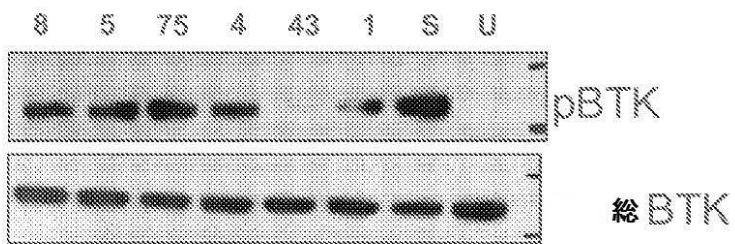


Figure 8

【 図 9 】

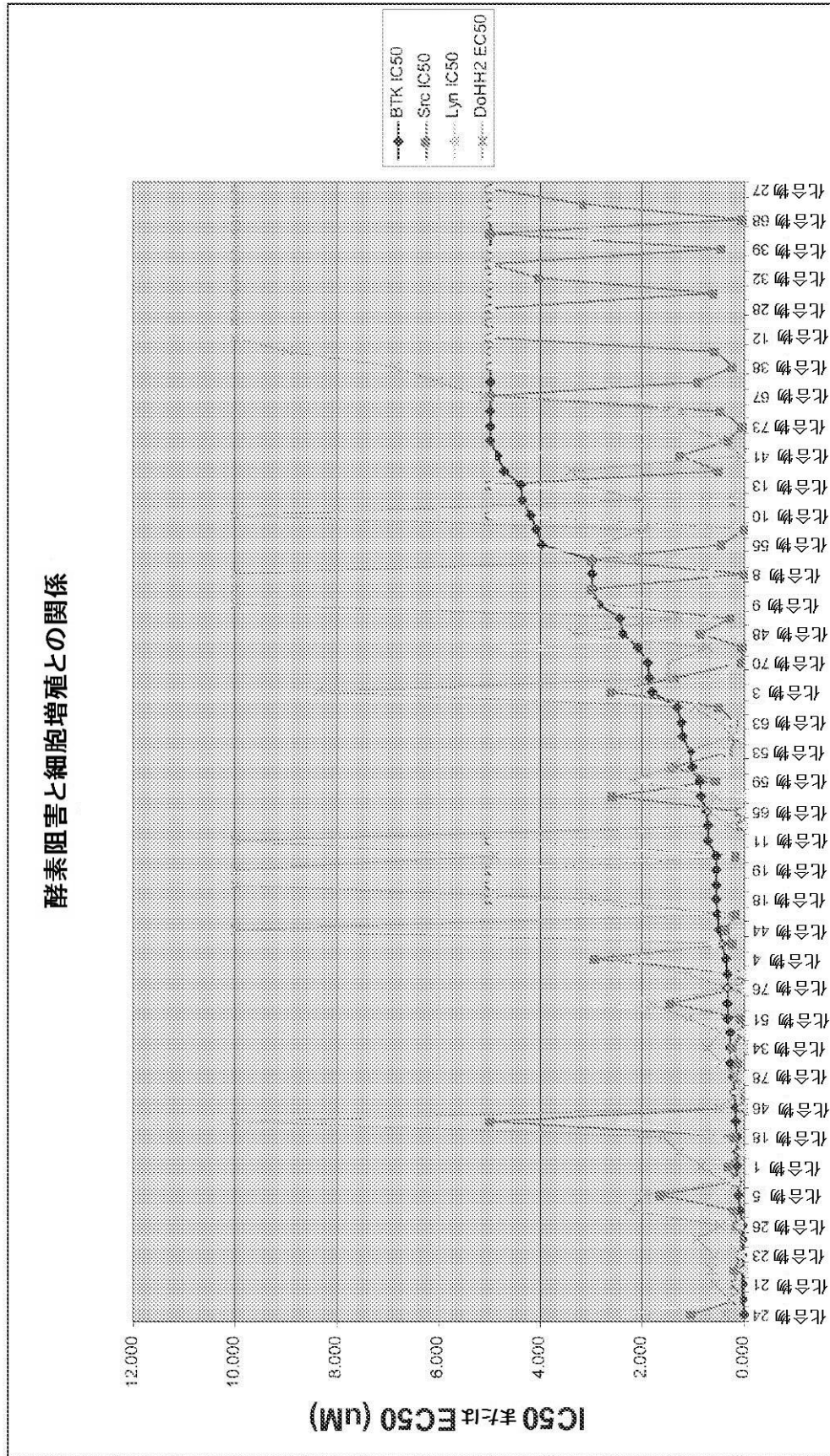


Figure 9

【 手続補正書 】  
【 提出日 】 平成27年5月26日 (2015.5.26)  
【 手続補正 1 】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

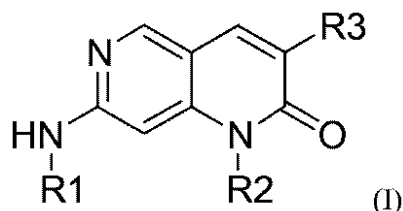
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式(1):

【化232】



の構造式を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、構造式(1)において:

R1は、窒素を含む五員または六員のヘテロアリアルであり、ここで少なくとも1個の環窒素原子は、R1をアミノ基と結合させている炭素に隣接しており、R1は:

ヒドロキシル;

ハロゲン;

C1~C3アルキル;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、ヒドロキシル(C1~C3)アルキルアミノ;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、ヒドロキシル(C1~C3)ジアルキルアミノ;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、C1~C3アルキルアミノ;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、C1~C3ジアルキルアミノ;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)アルキルアミノ(C1~C

3)アルキル;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)アルコキシル(C2~C3)アルキルアミノ;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)アルコキシル(C2~C3)ジアルキルアミノ;ならびに

O、N、およびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を含む、三員~六員の複素環式環;

からなる群より独立して選択される1個、2個、または3個の基で必要に応じて置換されており、そして該1個、2個、または3個の基は独立して、

(1) (C1 ~ C3)アルキル、(C1 ~ C3)ヒドロキシルアルキル、(C1 ~ C3)アルコキシル(C1 ~ C3)アルキル、または(C1 ~ C3)アルキルアミノ(C1 ~ C3)アルキルで必要に応じて置換されており、そして

(2) 必要に応じてカルボニル基を介して、該五員または六員のヘテロアリアルに結合しており;

R2は:

水素;

C1 ~ C6アルキルであって、ヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの;

三員 ~ 六員のシクロアルキルであって、ヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの;

三員 ~ 六員の複素環式環であって、ヒドロキシル、C1 ~ C3アルキル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの;

フェニルであって、ヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの;または

ヘテロアリアルであって、ヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの;

であり、そして

R3は:

ハロゲン;

C1 ~ C6アルキル;

C1 ~ C6ヒドロキシルアルキル;

C1 ~ C6アルキルカルボニル;

C1 ~ C6ペルフルオロアルキル;

C3 ~ C6シクロアルキル;

C2 ~ C6アルケニルであって、C1 ~ C3アルコキシル、C1 ~ C3アルコキシルカルボニル、およびトリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で必要に応じて置換されているもの;

C2 ~ C6アルキニルであって、C1 ~ C3アルコキシル、ヒドロキシル、C1 ~ C6アルキル、トリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で必要に応じて置換されているもの;

フェニルであって、ハロゲン、C1 ~ C3アルコキシル、およびトリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で必要に応じて置換されているもの;および

五員 ~ 六員のヘテロアリアルであって、ハロゲン、C1 ~ C3アルコキシル、およびトリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で必要に応じて置換されているもの

である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項2】

BTK、SRC、およびLYNから選択される少なくとも1種のチロシンキナーゼに対して1  $\mu$ M以下のIC<sub>50</sub>を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

BTK、SRC、およびLYNから選択される少なくとも2種のチロシンキナーゼに対して1  $\mu$ M

以下のIC<sub>50</sub>を有する、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

BTK、SRC、およびLYNに対して1 μM以下のIC<sub>50</sub>を有する、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

BTK、SRC、およびLYNから選択される少なくとも1種のチロシンキナーゼに対して0.1 μM以下のIC<sub>50</sub>を有する、請求項2に記載の化合物。

【請求項6】

BTK、SRC、およびLYNから選択される少なくとも2種のチロシンキナーゼに対して0.1 μM以下のIC<sub>50</sub>を有する、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

BTK、SRC、およびLYNに対して0.1 μM以下のIC<sub>50</sub>を有する、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

前記少なくとも1種のチロシンキナーゼがBTKを含む、請求項5に記載の化合物。

【請求項9】

前記少なくとも1種のチロシンキナーゼがSRCを含む、請求項5に記載の化合物。

【請求項10】

前記少なくとも1種のチロシンキナーゼがLYNを含む、請求項5に記載の化合物。

【請求項11】

IC<sub>50</sub>が、ATPの消費を測定することで決定される、請求項2に記載の化合物。

【請求項12】

IC<sub>50</sub>が、前記ATPの消費がルミネッセンスによって決定される、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

IC<sub>50</sub>が、リン酸化の同位体検出を使用して決定される、請求項2に記載の化合物。

【請求項14】

前記同位体検出が、<sup>32</sup>Pの放射線学的検出を含む、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

10 μM以下の組織培養EC<sub>50</sub>を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項16】

前記EC<sub>50</sub>が、ダサチニブ耐性細胞株を使用して決定される、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

前記ダサチニブ耐性細胞株がRamosである、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

1 μM以下の組織培養EC<sub>50</sub>を有する、請求項15に記載の化合物。

【請求項19】

前記EC<sub>50</sub>が、ダサチニブ感受性細胞株を使用して決定される、請求項15に記載の化合物。

【請求項20】

前記ダサチニブ感受性細胞株がDoHH2である、請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

非チロシンキナーゼに対して1 μM以上のIC<sub>50</sub>を有する、請求項2に記載の化合物。

【請求項22】

Auroraキナーゼ、MAPPキナーゼ、およびCDKキナーゼに対して1 μM以上のIC<sub>50</sub>を有する、請求項2に記載の化合物。

【請求項23】

G1停止を誘導することが可能である、請求項1に記載の化合物。

【請求項24】

(a)薬学的に受容可能なピヒクル;および

(b)請求項1~23のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含有する薬学的組成物。

## 【請求項 25】

Brutonチロシンキナーゼ活性を阻害するための組成物であって、該組成物は、請求項1~23のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含有し、該Brutonチロシンキナーゼは、該化合物またはその薬学的に受容可能な塩と接触させられることを特徴とする、組成物。

## 【請求項 26】

前記接触が無細胞系で行われる、請求項25に記載の組成物。

## 【請求項 27】

前記接触が細胞内で行われる、請求項25に記載の組成物。

## 【請求項 28】

前記細胞がインビトロにある、請求項27に記載の組成物。

## 【請求項 29】

前記細胞が患者内にある、請求項27に記載の組成物。

## 【請求項 30】

患者が、臓器移植、自己免疫疾患、固形腫瘍、または血球悪性疾患を有する、請求項29に記載の組成物。

## 【請求項 31】

移植拒絶、自己免疫疾患、固形腫瘍、または血球悪性疾患を処置するための医薬の製造における、請求項1~23のいずれかに記載の化合物の使用。

## 【請求項 32】

移植拒絶、自己免疫疾患、固形腫瘍、または血球悪性疾患の処置において使用するための組成物であって、請求項1~23のいずれかに記載の化合物を含有する、組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

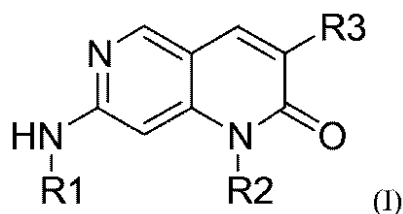
【0006】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目 1)

構造式(1)：

【化 2 3 2】



の構造式を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、構造式(1)において：

R1は、窒素を含む五員または六員のヘテロアリアルであり、ここで少なくとも1個の環窒素原子は、R1をアミノ基と結合させている炭素に隣接しており、R1は：

ヒドロキシル；

ハロゲン；

C1~C3アルキル；

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、ヒドロキシル(C1~C3)アルキルアミノ；

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、ヒドロキシル(C1~C3)ジアルキルアミノ；

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、C1~C3アルキルアミノ；

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、C1~C3ジアルキルアミノ；



必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)アルキルアミノ(C1~C3)アルキル;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C1~C3)アルキル;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルコキシル;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)アルキルアミノ;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)アルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ、

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)ジアルキルアミノ(C2~C3)ジアルキルアミノ;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)アルコキシル(C2~C3)アルキルアミノ;

必要に応じてカルボニル基を介してR1に結合している、(C1~C3)アルコキシル(C2~C3)ジアルキルアミノ;ならびに

O、N、およびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を含む、三員~六員の複素環式環;

からなる群より独立して選択される1個、2個、または3個の基で必要に応じて置換されており、そして該1個、2個、または3個の基は独立して、

(1)(C1~C3)アルキル、(C1~C3)ヒドロキシルアルキル、(C1~C3)アルコキシル(C1~C3)アルキル、または(C1~C3)アルキルアミノ(C1~C3)アルキルで必要に応じて置換されており、そして

(2)必要に応じてカルボニル基を介して、該五員または六員のヘテロアリアルに結合しており;

R2は:

水素;

C1~C6アルキルであって、ヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N、N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの;

三員~六員のシクロアルキルであって、ヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの;

三員~六員の複素環式環であって、ヒドロキシル、C1~C3アルキル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの;

フェニルであって、ヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの;または

ヘテロアリアルであって、ヒドロキシル、メトキシル、エトキシル、メチルアミノ、N、N-ジメチルアミノ、エチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、およびメチルスルファニルから選択される1個、2個、もしくは3個の基で必要に応じて置換されているもの;

であり、そして

R3は:

ハロゲン;

C1～C6アルキル；

C1～C6ヒドロキシルアルキル；

C1～C6アルキルカルボニル；

C1～C6ペルフルオロアルキル；

C3～C6シクロアルキル；

C2～C6アルケニルであって、C1～C3アルコキシル、C1～C3アルコキシルカルボニル、およびトリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で必要に応じて置換されているもの；

C2～C6アルキニルであって、C1～C3アルコキシル、ヒドロキシル、C1～C6アルキル、トリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で必要に応じて置換されているもの；

フェニルであって、ハロゲン、C1～C3アルコキシル、およびトリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で必要に応じて置換されているもの；  
および

五員～六員のヘテロアリアルであって、ハロゲン、C1～C3アルコキシル、およびトリフルオロメチルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で必要に応じて置換されているもの

である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目2)

BTK、SRC、およびLYNから選択される少なくとも1種のチロシンキナーゼに対して1 μM以下のIC<sub>50</sub>を有する、項目1に記載の化合物。

(項目3)

BTK、SRC、およびLYNから選択される少なくとも2種のチロシンキナーゼに対して1 μM以下のIC<sub>50</sub>を有する、項目2に記載の化合物。

(項目4)

BTK、SRC、およびLYNに対して1 μM以下のIC<sub>50</sub>を有する、項目3に記載の化合物。

(項目5)

BTK、SRC、およびLYNから選択される少なくとも1種のチロシンキナーゼに対して0.1 μM以下のIC<sub>50</sub>を有する、項目2に記載の化合物。

(項目6)

BTK、SRC、およびLYNから選択される少なくとも2種のチロシンキナーゼに対して0.1 μM以下のIC<sub>50</sub>を有する、項目5に記載の化合物。

(項目7)

BTK、SRC、およびLYNに対して0.1 μM以下のIC<sub>50</sub>を有する、項目6に記載の化合物。

(項目8)

前記少なくとも1種のチロシンキナーゼがBTKを含む、項目5に記載の化合物。

(項目9)

前記少なくとも1種のチロシンキナーゼがSRCを含む、項目5に記載の化合物。

(項目10)

前記少なくとも1種のチロシンキナーゼがLYNを含む、項目5に記載の化合物。

(項目11)

IC<sub>50</sub>が、ATPの消費を測定することで決定される、項目2に記載の化合物。

(項目12)

IC<sub>50</sub>が、前記ATPの消費がルミネッセンスによって決定される、項目11に記載の化合物

。

(項目13)

IC<sub>50</sub>が、リン酸化の同位体検出を使用して決定される、項目2に記載の化合物。

(項目14)

前記同位体検出が、<sup>32</sup>Pの放射線学的検出を含む、項目13に記載の化合物。

(項目15)

10  $\mu$ M以下の組織培養EC<sub>50</sub>を有する、項目1に記載の化合物。

(項目16)

前記EC<sub>50</sub>が、ダサチニブ耐性細胞株を使用して決定される、項目15に記載の化合物。

(項目17)

前記ダサチニブ耐性細胞株がRamosである、項目16に記載の化合物。

(項目18)

1  $\mu$ M以下の組織培養EC<sub>50</sub>を有する、項目15に記載の化合物。

(項目19)

前記EC<sub>50</sub>が、ダサチニブ感受性細胞株を使用して決定される、項目15に記載の化合物。

(項目20)

前記ダサチニブ感受性細胞株がDoHH2である、項目19に記載の化合物。

(項目21)

非チロシンキナーゼに対して1  $\mu$ M以上のIC<sub>50</sub>を有する、項目2に記載の化合物。

(項目22)

Auroraキナーゼ、MAPPキナーゼ、およびCDKキナーゼに対して1  $\mu$ M以上のIC<sub>50</sub>を有する、項目2に記載の化合物。

(項目23)

G1停止を誘導することが可能である、項目1に記載の化合物。

(項目24)

(a)薬学的に受容可能なビヒクル;および

(b)項目1~23のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含有する薬学的組成物。

(項目25)

キナーゼ活性を阻害する方法であって、該方法は、Brutonチロシンキナーゼを、項目1~23のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と接触させる工程を包含し、これによって、該Brutonチロシンキナーゼのキナーゼ活性が阻害される、方法。

(項目26)

前記接触させる工程が無細胞系で行われる、項目25に記載の方法。

(項目27)

前記接触させる工程が細胞内で行われる、項目25に記載の方法。

(項目28)

前記細胞がインビトロにある、項目27に記載の方法。

(項目29)

前記細胞が患者内にある、項目27に記載の方法。

(項目30)

患者が、臓器移植、自己免疫疾患、固形腫瘍、または血球悪性疾患を有する、項目29に記載の方法。

(項目31)

移植拒絶、自己免疫疾患、固形腫瘍、または血球悪性疾患を処置するための医薬の製造における、項目1~23のいずれかに記載の化合物の使用。

(項目32)

移植拒絶、自己免疫疾患、固形腫瘍、または血球悪性疾患の処置において使用するための、項目1~23のいずれかに記載の化合物。

詳細な説明



本明細書中に開示される実施形態は、細胞の増殖および生存の調節に関与する、2つまたは2つより多くの半独立的であるが補償的であるシグナル伝達経路に配置される、2種または2種より多くのキナーゼを可逆的に阻害する、化合物(具体的には、アミノナフチリジノン)を提供する。第一の経路の阻害は、特に血液学的起源の細胞内のBrutonチロシンキナーゼ(BTK)の阻害、または特に上皮起源もしくは内皮起源の細胞内の染色体X上の骨

髄キナーゼ(BMX)の阻害から生じる。第二の経路であるSRCファミリーキナーゼ経路の阻害は、1種または1種より多くのSRCファミリーキナーゼ(SFK)(例えば、SRC、LYN、もしくは造血細胞キナーゼ(HCK)、またはこれらの任意の組み合わせ)の阻害から生じる。本明細書中に開示される実施形態はまた、本開示の化合物を使用して、いずれかまたは両方の経路に配置される標的キナーゼのうちの1つまたは1つより多くを阻害する方法、いずれかまたは両方の経路に配置される標的キナーゼのうちの1つまたは1つより多くの下流に配置されるシグナル媒介物質の活性化、活性、または発生を間接的に阻害する方法、標的キナーゼのうちの1つまたは1つより多くが活性化される細胞の機能、増殖、または生存を阻害する方法、および標的キナーゼのうちの1つまたは1つより多くが活性化される細胞の異常または望ましくない機能、増殖、または生存に関連する疾患または障害を処置する方法を包含する。このような疾患または障害としては、本質的に免疫学的または腫瘍性であるものが挙げられる。さらなる実施形態は、これらの化合物を合成する方法、中間体を合成する方法、およびこれらの中間体自体を包含する。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/US2013/061548**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>	
C07D 471/04(2006.01)i, C07D 417/12(2006.01)i, A61K 31/4375(2006.01)i, A61P 37/00(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>	
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 471/04; A61K 31/277; C07D 417/12; A61K 31/4375; A61P 37/00; A61P 29/00	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eCOMPASS(KIPO internal) & Keywords: tyrosine kinase inhibitor	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
A	MOASSER, M. M. et al. 'Inhibition of Src kinases by a selective tyrosine kinase inhibitor causes mitotic arrest'. Cancer Res., 1999, Vol. 59, pages 6145-6152. See Fig. 1.
A	LOU, Y. et al. 'Bcr/Abl tyrosine kinase inhibitors: Approaches to potent and selective inhibition, preclinical and clinical evaluation for inflammatory diseases and B cell malignancies'. J. Med. Chem., March 6 2012, Vol. 55, pages 4539-4550. See Table 1; Figs. 2, 5-11.
A	DALGARNO, D. et al. 'Structural basis of Src tyrosine kinase inhibition with a new class of potent and selective trisubstituted purine-based compounds'. Chem. Biol. Drug Des., 2006, Vol. 67, pages 46-57. See Table 1.
A	US 2003-0144351 A1 (UCKUN, F. M. et al.) 31 July 2003 See the claims.
	Relevant to claim No.
	1-24, 26, 28, 31-32
	1-24, 26, 28, 31-32
	1-24, 26, 28, 31-32
	1-24, 26, 28, 31-32
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 29 January 2014 (29.01.2014)	Date of mailing of the international search report <b>29 January 2014 (29.01.2014)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140	Authorized officer YOO, Jun Seok  Telephone No. +82-42-481-5782

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2013/061548

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 25,27,29-30  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 25, 27 and 29-30 are directed to a treatment method of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2013/061548**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003-0144351 A1	31/07/2003	AU 1999-36530 A1	08/11/1999
		CA 2328962 A1	28/10/1999
		EP 1071658 A2	31/01/2001
		EP 1071658 B1	16/06/2004
		JP 2002-512216 A	23/04/2002
		KR 10-2001-0042804 A	25/05/2001
		US 06160010 A	12/12/2000
		US 2006-0167090 A1	27/07/2006
		US 6221900 B1	24/04/2001
		US 6294575 B1	25/09/2001
		US 6303652 B1	16/10/2001
		US 6365626 B1	02/04/2002
		US 6753348 B2	22/06/2004
		WO 02-34251 A1	02/05/2002
		WO 99-54286 A2	28/10/1999
		WO 99-54286 A3	04/05/2000

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 7/00	

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

(74) 代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72) 発明者 ゼン, チンビン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 2 0, サウザンド オークス, ビア カミノ 4 8 3 1

(72) 発明者 ファリス, マリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 0 7 7, ロサンゼルス, アルマデン コート 2 5 3 8

(72) 発明者 モラード, アレクシス

アメリカ合衆国 ユタ 8 4 1 0 5, ソルト レイク シティ, イー. エマーソン アベニ ュー 8 7 5

(72) 発明者 ワーナー, スティーブン エル.

アメリカ合衆国 ユタ 8 4 0 9 4, サンディー, ホーリー リッジ ロード 1 2 3 7

(72) 発明者 フリン, ゲイリー エー.

アメリカ合衆国 アリゾナ 8 5 7 0 4, オロ バレー, エヌ. クリフ ビュー プレイス 9 7 5 0

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH02 HH09 JJ04 KK01 LL07  
PP03 PP04 PP06 PP07 PP10 PP12 PP13 PP14 PP16 PP17  
4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA51 ZB07 ZB08  
ZB26