

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6903731号
(P6903731)

(45) 発行日 令和3年7月14日(2021.7.14)

(24) 登録日 令和3年6月25日(2021.6.25)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 401/10 (2006.01)	C O 7 D 401/10
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
請求項の数 15 (全 129 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2019-500450 (P2019-500450)	(73) 特許権者	391015708
(86) (22) 出願日	平成29年7月6日(2017.7.6)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー
(65) 公表番号	特表2019-520402 (P2019-520402A)		BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
(43) 公表日	令和1年7月18日(2019.7.18)		アメリカ合衆国08543ニュージャージー州 プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/040846	(74) 代理人	100145403
(87) 国際公開番号	W02018/009622		弁理士 山尾 憲人
(87) 国際公開日	平成30年1月11日(2018.1.11)	(74) 代理人	100126778
審査請求日	令和2年7月3日(2020.7.3)		弁理士 品川 永敏
(31) 優先権主張番号	62/359,341	(74) 代理人	100162684
(32) 優先日	平成28年7月7日(2016.7.7)		弁理士 呉 英燦
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
最終頁に続く			

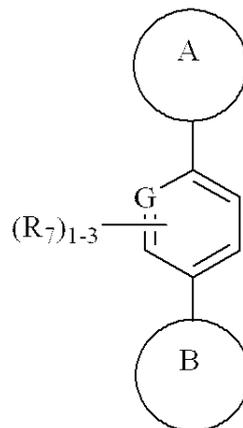
(54) 【発明の名称】 強力で選択的なROCK阻害剤としてのラクタム、環状尿素、およびカルバメート、およびトリアゾロン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

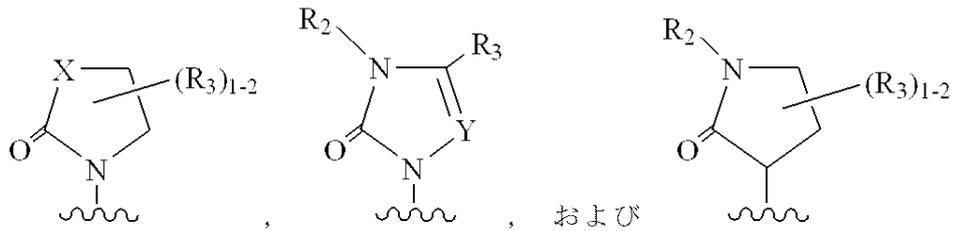
【化1】



(I)

[式中、
環 A は独立して、

【化 2】

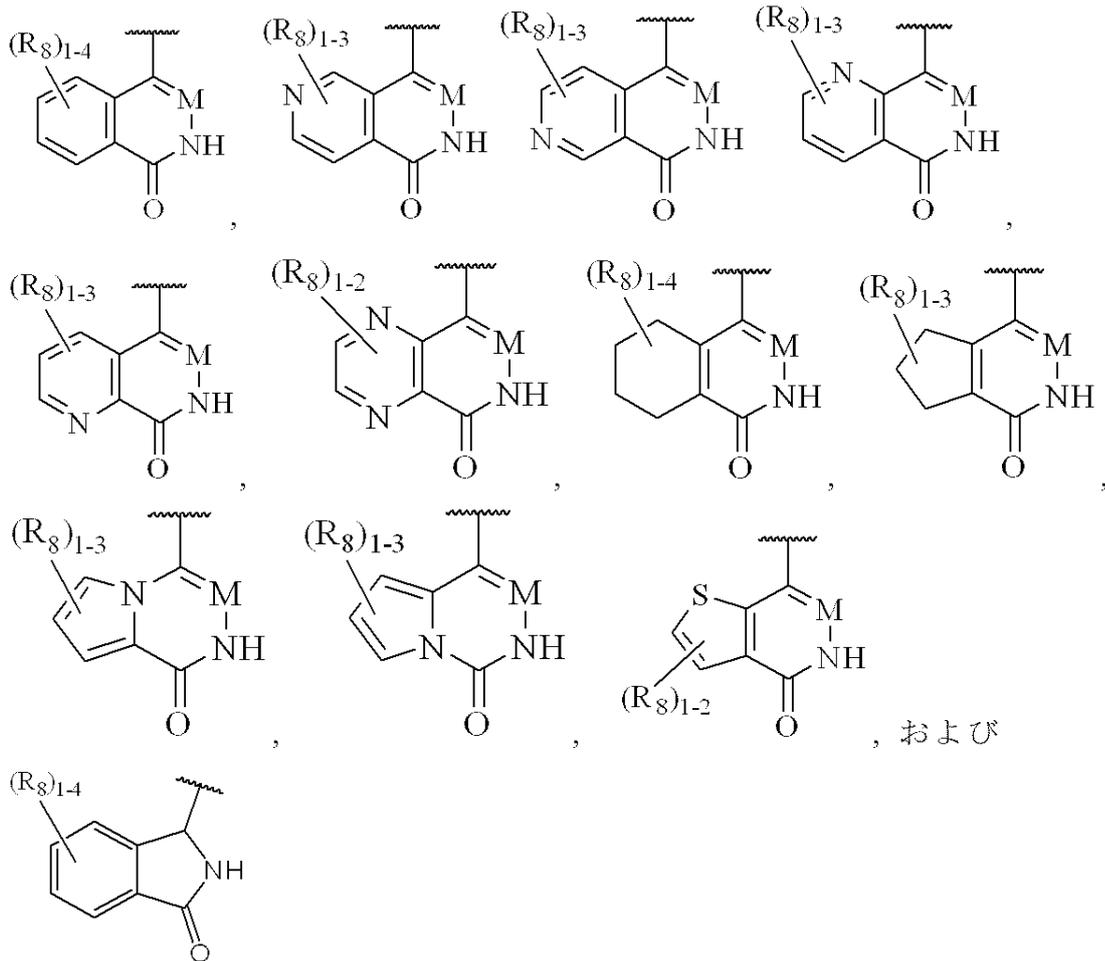


から選択され；

10

環 B は独立して、

【化 3】



20

30

から選択され；

40

G は独立して、N、および CR_7 から選択され；

M は独立して、N、および CR_9 から選択され；

X は独立して、 CR_1 、 NR_2 、および O から選択され；

Y は独立して、 CR_3 、および N から選択され；

L は存在しない、または独立して、 $-NR_4-$ 、 $-C(O)NR_4(CR_4R_4)_n-$ 、および $-O-$ から選択され；

R_1 は $L-R_5$ であり；

R_2 は $-(CR_4R_4)_n-R_5$ であり；

R_3 は独立して、H、0 ~ 4 個の R_e で置換された C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r$

50

NR_aR_a 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、0～3個の R_e で置換された $(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-6}$ カルボシクリル、および0～3個の R_e で置換された $-(\text{CH}_2)_r-$ ヘテロシクリルから選択され；

R_4 は独立して、H、および0～4個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_5 は独立して、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールから選択され、それぞれは1～5個の R_6 で置換され；

あるいは、Lが $-\text{NR}_4-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4-$ である場合、 R_4 および R_5 はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、1～5個の R_6 で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_6 は独立して、H、=O、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、ニトロ、 $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r-$ シクロアルキル、 $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r-$ ヘテロシクリル、 $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r-$ アリール、および $-(\text{CR}_d\text{R}_d)_r-$ ヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、0～4個の R_e で置換され；

R_7 は独立して、H、F、Cl、Br、CN、0～3個の R_e で置換された C_{1-4} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、0～3個の R_e で置換された $(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-6}$ カルボシクリル、および0～3個の R_e で置換された $-(\text{CH}_2)_r-$ ヘテロシクリルから選択され；

R_8 は独立して、H、F、Cl、Br、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、0～3個の R_e で置換された $(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-6}$ カルボシクリル、および0～3個の R_e で置換された $-(\text{CH}_2)_r-$ ヘテロシクリルから選択され；

R_9 は独立して、H、および0～4個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_a は独立して、H、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～5個の R_e で置換された $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(\text{CH}_2)_r-$ ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 R_a

10

20

30

40

50

および R_a は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、0 ~ 5 個の R_e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_b は独立して、H、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_c は独立して、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R_d は独立して、H、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_e は独立して、0 ~ 5 個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$ -アリール、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロアリール、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、S(O)_pR_f、C(=O)NR_fR_f、NR_fC(=O)R_d、S(O)_pNR_fR_f、NR_fS(O)_pR_d、NR_fC(=O)OR_d、OC(=O)NR_fR_f および $-(CH_2)_rNR_fR_f$ から選択され；

R_f は独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

n はそれぞれ独立して、0、1、2、および 3 から選択され；

p はそれぞれ独立して、0、1、および 2 から選択され；

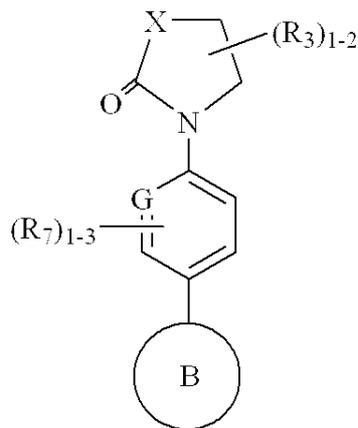
r は独立して、0、1、2、3、および 4 から選択される。]

で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

式 (II)：

【化 4】



(II)

[式中、
環 B は

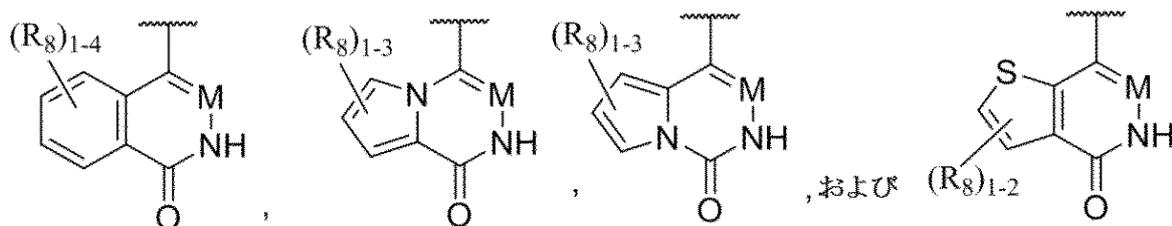
10

20

30

40

【化5】



から選択され；

GはN、およびCR₇から選択され；

Mは独立して、N、およびCR₉から選択され；

Xは独立して、CR₁、NR₂、およびOから選択され；

Lは存在しない、または独立して、-NR₄-、-C(O)NR₄(CR₄R₄)_n-、および-O-から選択され；

R₁はL-R₅であり；

R₂は-(CR₄R₄)_n-R₅であり；

R₃は独立して、H、0～4個のR_eで置換されたC₁₋₄アルキル、0～3個のR_eで置換された(CH₂)_r-C₃₋₆カルボシクリル、および0～3個のR_eで置換された-(CH₂)_r-ヘテロシクリルから選択され；

R₄は独立して、H、および0～4個のR_eで置換されたC₁₋₄アルキルから選択され；

R₅は独立して、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、かつ、それぞれは1～5個のR₆で置換され；

あるいは、Lが-NR₄-、-C(O)NR₄-である場合、R₄およびR₅はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、1～5個のR₆で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R₆は独立して、H、=O、F、Cl、Br、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、ニトロ、-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c、-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a、-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c、-(CR_dR_d)_rOR_b、-(CR_dR_d)_rCN、-(CR_dR_d)_rNR_aR_a、-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b、-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a、-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b、-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b、-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a、-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b、-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b、-(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a、-(CR_dR_d)_r-シクロアルキル、-(CR_dR_d)_r-ヘテロシクリル、-(CR_dR_d)_r-アリール、および-(CR_dR_d)_r-ヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、0～4個のR_eで置換され；

R₇は独立して、H、F、Cl、Br、CN、0～3個のR_eで置換されたC₁₋₄アルキル、-(CH₂)_rOR_bから選択され；

R₈は独立して、H、F、Cl、Br、および-(CH₂)_rOR_bから選択され；

R₉は独立して、H、および0～4個のR_eで置換されたC₁₋₄アルキルから選択され；

R_aは独立して、H、0～5個のR_eで置換されたC₁₋₆アルキル、0～5個のR_eで置換されたC₂₋₆アルケニル、0～5個のR_eで置換されたC₂₋₆アルキニル、0～5個のR_eで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀カルボシクリル、および0～5個のR_eで置換された-(CH₂)_r-ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、R_aおよびR_aは、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、0～5個のR_eで置換されたヘテロ環式環を形成し；

10

20

30

40

50

R_b は独立して、H、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_c は独立して、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R_d はそれぞれ独立して、H、および0～5個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_e は独立して、0～5個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$ -アリール、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロアリール、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、S(O)_pR_f、C(=O)NR_fR_f、NR_fC(=O)R_d、S(O)_pNR_fR_f、NR_fS(O)_pR_d、NR_fC(=O)OR_d、OC(=O)NR_fR_fおよび $-(CH_2)_rNR_fR_f$ から選択され；

R_f は独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

n はそれぞれ独立して、0、1、および2から選択され；

p はそれぞれ独立して、0、1、および2から選択され；

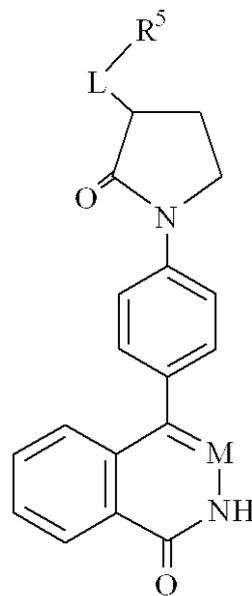
r は独立して、0、1、2、3、および4から選択される。]

を有する、請求項1に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

式(III)：

【化6】



(III)

[式中、

Lは存在しない、または独立して、 $-NR_4-$ 、 $-C(O)NR_4(CR_4R_4)_n-$ 、および $-O-$ から選択され；

Mは独立して、N、およびCHから選択され；

R_4 は独立して、H、および0～4個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択さ

10

20

30

40

50

れ；

R_5 は独立して、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールから選択され、かつ、それぞれは 1 ~ 5 個の R_6 で置換され；

あるいは、 L が $-NR_4-$ 、 $-C(O)NR_4-$ である場合、 R_4 および R_5 はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、1 ~ 5 個の R_6 で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_6 は独立して、 H 、 $=O$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、ニトロ、 $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CR_dR_d)_rOR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rCN$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_r$ -シクロアルキル、 $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CR_dR_d)_r$ -アリール、および $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、0 ~ 4 個の R_e で置換され；

R_a は独立して、 H 、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 R_a および R_a は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、0 ~ 5 個の R_e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_b は独立して、 H 、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_c は独立して、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R_d はそれぞれ独立して、 H 、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_e は独立して、0 ~ 5 個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$ -アリール、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロアリール、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $C(=O)NR_fR_f$ 、 $NR_fC(=O)R_d$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $NR_fS(O)_pR_d$ 、 $NR_fC(=O)OR_d$ 、 $OC(=O)NR_fR_f$ および $-(CH_2)_rNR_fR_f$ から選択され；

R_f は独立して、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 OH 、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

p はそれぞれ独立して、0、1、および 2 から選択され；

r は独立して、0、1、2、3、および 4 から選択される。]

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

L が独立して、 $-NR_4-$ 、 $-C(O)NR_4(CH_2)_{0-1}-$ 、および $-O-$ から

10

20

30

40

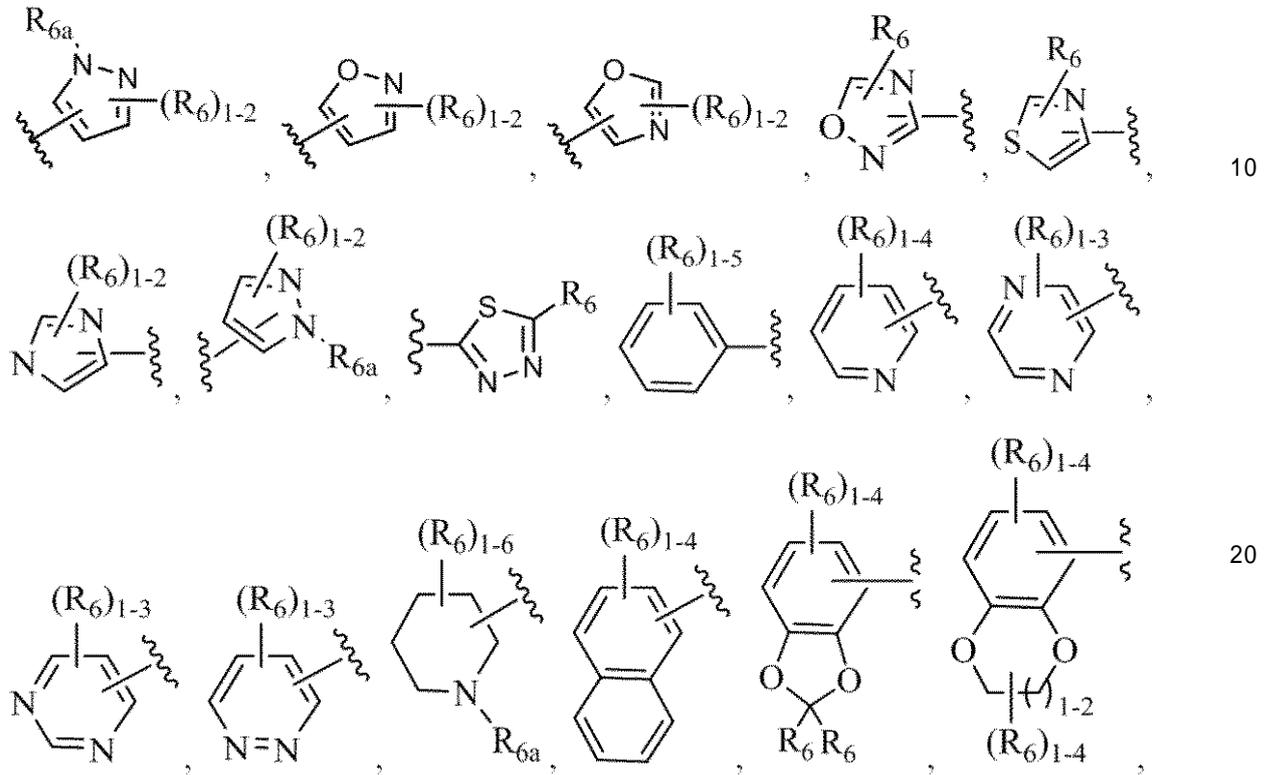
50

選択され；

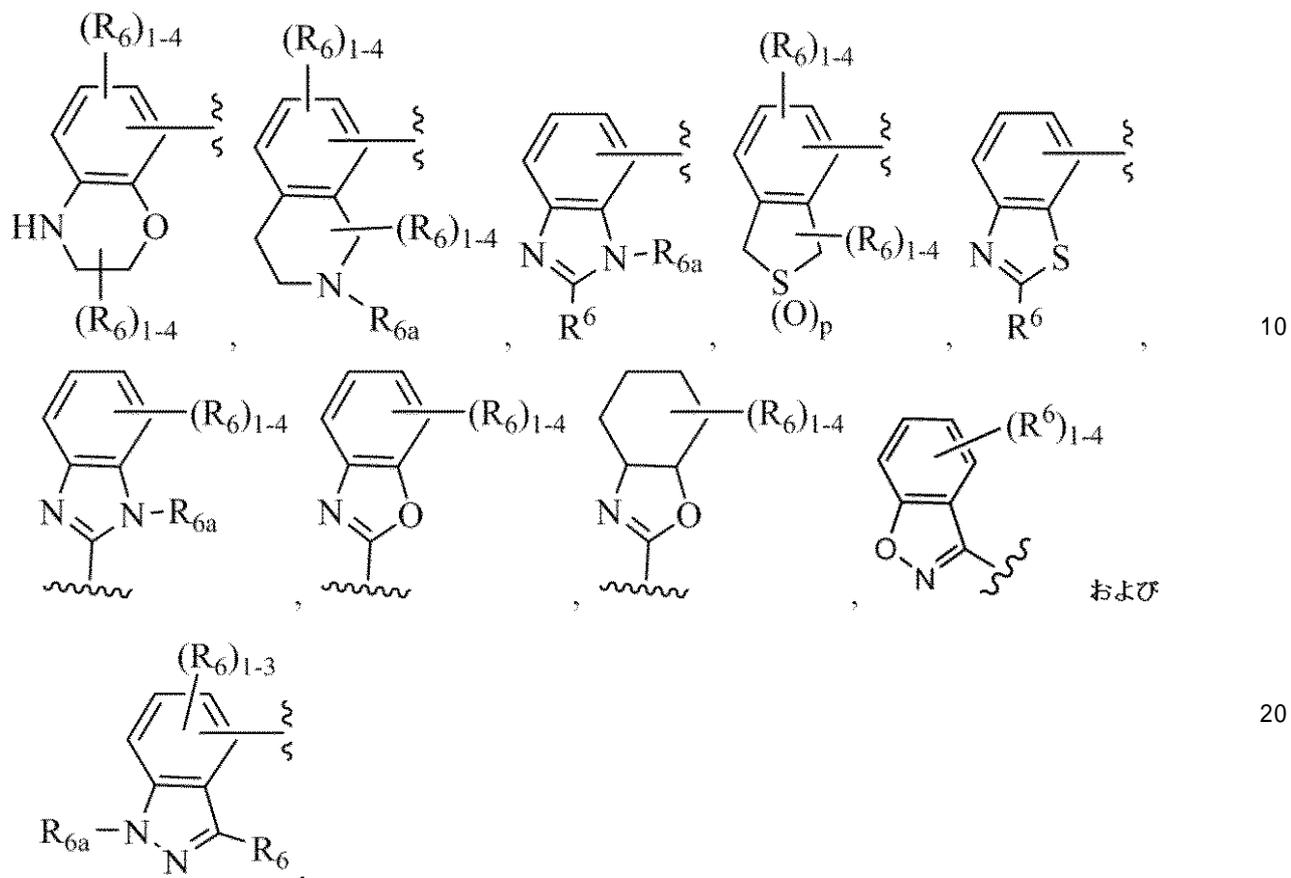
R_4 が独立して、H、および 0 ~ 4 個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_5 が独立して、

【化 7】



【化 8】



から選択され、

R_6 が独立して、H、=O、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r$ -シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$ -アリール、および $-(CHR_d)_r$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、0~4個の R_e で置換され；

30

R_{6a} が独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$ -アリール、および $-(CH_2)_r$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは0~4個の R_e で置換され；

40

R_a がそれぞれ独立して、H、0~5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0~5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ - C_{3-10} カルボシクリル、および0~5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 R_a および R_a は、それらが共に結合する窒素原子と一緒に、0~5個の R_e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_b がそれぞれ独立して、H、0~5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0~5

50

個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_c がそれぞれ独立して、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R_d がそれぞれ独立して、H、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_e がそれぞれ独立して、0 ~ 5 個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、S(O)_pR_f、S(O)_pNR_fR_f、および $-(CH_2)_rNR_fR_f$ から選択され；

R_f がそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

p がそれぞれ独立して、0、1、および 2 から選択され；

r がそれぞれ独立して、0、1、2、3、および 4 から選択される、

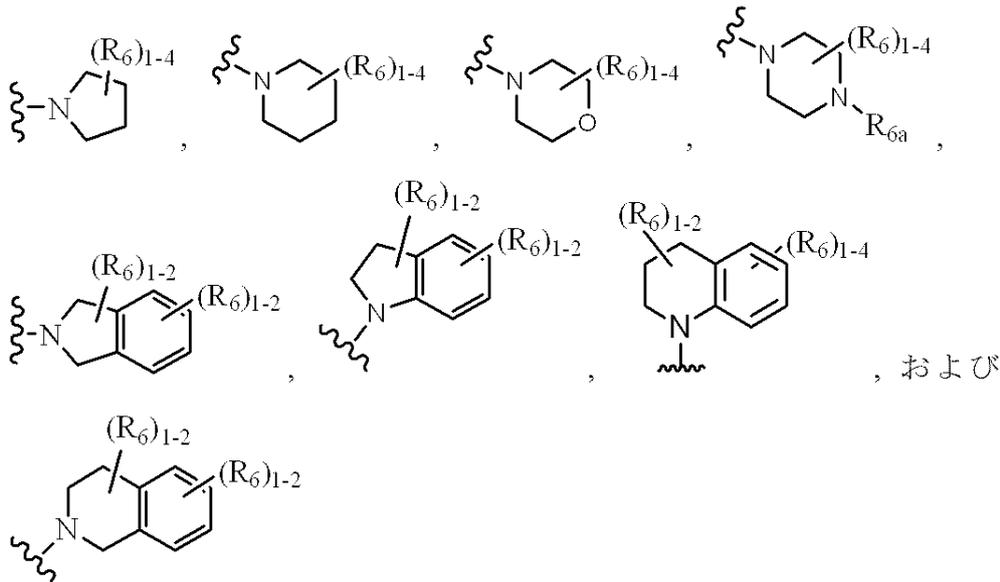
請求項 3 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

L が独立して、 $-NR_4-$ および $-C(O)NR_4-$ から選択され；

R_4 および R_5 が、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、

【化 9】



から選択されるヘテロ環を形成し；

R_6 が独立して、H、=O、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_a$

R_a 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)NR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r$ -シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$ -アリール、および $-(CHR_d)_r$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは0~4個の R_e で置換され；

R_{6a} が独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$ -アリール、および $-(CH_2)_r$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、0~4個の R_e で置換され；

10

R_a がそれぞれ独立して、H、0~5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0~5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および0~5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 R_a および R_a は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、0~5個の R_e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_b がそれぞれ独立して、H、0~5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0~5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および0~5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

20

R_c がそれぞれ独立して、0~5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R_d がそれぞれ独立して、H、および0~5個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_e がそれぞれ独立して、0~5個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、および $-(CH_2)_rNR_fR_f$ から選択され；

30

R_f がそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

pがそれぞれ独立して、0、1、および2から選択され；

rがそれぞれ独立して、0、1、2、3、および4から選択される、

請求項3に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩。

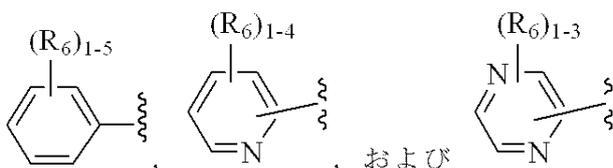
【請求項6】

Lが-O-であり；

40

R_5 が

【化10】



から選択され；

R_6 が独立して、H、=O、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル

50

、 C_{2-4} アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r$ -シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$ -アリール、および $-(CHR_d)_r$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、0～4個の R_e で置換され；

10

R_a がそれぞれ独立して、H、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 R_a および R_a は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、0～5個の R_e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_b がそれぞれ独立して、H、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

20

R_c がそれぞれ独立して、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R_d がそれぞれ独立して、H、および0～5個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_e がそれぞれ独立して、0～5個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r - C_{4-6}$ ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、 $-(CH_2)_r OR_f$ 、 $S(O)_p R_f$ 、 $S(O)_p NR_f R_f$ 、および $-(CH_2)_r NR_f R_f$ から選択され；

30

R_f がそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

pがそれぞれ独立して、0、1、および2から選択され；

rがそれぞれ独立して、0、1、2、3、および4から選択される、

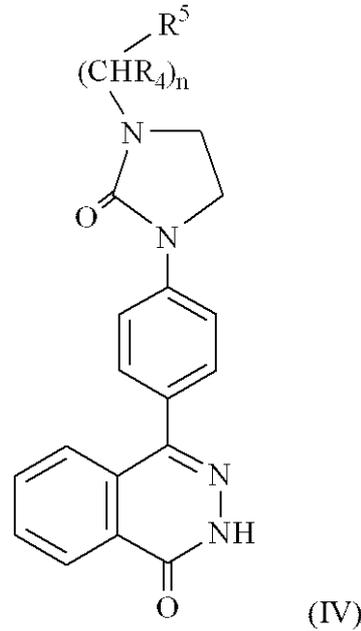
請求項3に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項7】

式(IV)：

40

【化 1 1】



10

[式中、

20

R_4 は独立して、H、および 0 ~ 4 個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_5 は独立して、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、かつ、それぞれ 1 ~ 5 個の R_6 で置換され；

R_6 は独立して、H、=O、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、ニトロ、 $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CR_dR_d)_rOR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rCN$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_r$ -シクロアルキル、 $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CR_dR_d)_r$ -アリール、および $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、0 ~ 4 個の R_e で置換され；

30

R_a は独立して、H、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 R_a および R_b は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、0 ~ 5 個の R_e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

40

R_b は独立して、H、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_c は独立して、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R_e は独立して、0 ~ 5 個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル

50

、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$ -アリール、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロアリール、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $C(=O)NR_fR_f$ 、 $NR_fC(=O)R_d$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $NR_fS(O)_pR_d$ 、 $NR_fC(=O)OR_d$ 、 $OC(=O)NR_fR_f$ および $-(CH_2)_rNR_fR_f$ から選択され；

R_f は独立して、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 OH 、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてよいヘテロ環式環を形成し；

n はそれぞれ独立して、 0 および 1 から選択され；

p はそれぞれ独立して、 0 、 1 、および 2 から選択され；

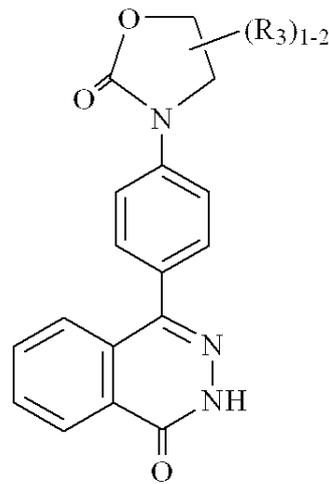
r は独立して、 0 、 1 、 2 、 3 、および 4 から選択される。]

を有する、請求項2に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項8】

式(V)：

【化12】



(V)

[式中、

R_3 は独立して、 H 、 $0 \sim 4$ 個の R_e で置換された C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $0 \sim 3$ 個の R_e で置換された $(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボシクリル、および $0 \sim 3$ 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_a は独立して、 H 、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および $0 \sim 5$ 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 R_a および R_a は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_b は独立して、 H 、 $0 \sim 5$ 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、 $0 \sim 5$ 個の R_e

10

20

30

40

50

で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_c は独立して、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R_e は独立して、0 ~ 5 個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$ -アリール、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロアリール、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、S(O)_pR_f、C(=O)NR_fR_f、NR_fC(=O)R_d、S(O)_pNR_fR_f、NR_fS(O)_pR_d、NR_fC(=O)OR_d、OC(=O)NR_fR_f および $-(CH_2)_rNR_fR_f$ から選択され；

R_f は独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

p はそれぞれ独立して、0、1、および 2 から選択され；

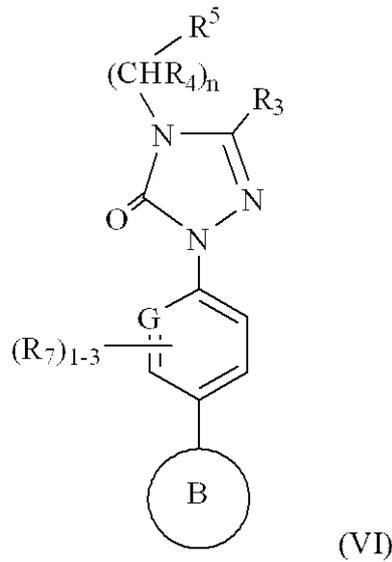
r は独立して、0、1、2、3、および 4 から選択される。]

を有する、請求項 2 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

式 (VI)：

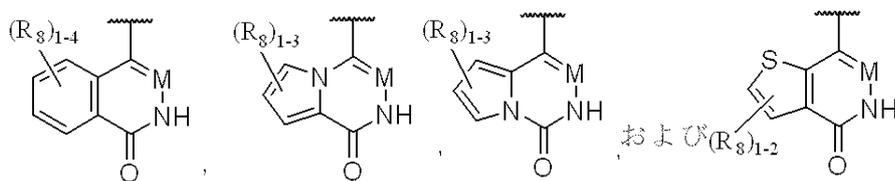
【化 13】



[式中、

環 B は

【化 14】



から選択され；

GはN、およびC R₇から選択され；

Mは独立して、N、およびC R₉から選択され；

R₃は独立して、H、0～4個のR_eで置換されたC₁₋₄アルキル、-(CH₂)_rOR_b、(CH₂)_rS(O)_pR_c、-(CH₂)_rC(=O)R_b、-(CH₂)_rNR_aR_a、-(CH₂)_rCN、-(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a、-(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b、-(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a、-(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b、-(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a、-(CH₂)_rC(=O)OR_b、-(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a、-(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a、-(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c、0～3個のR_eで置換された(CH₂)_r-C₃₋₆カルボシクリル、および0～3個のR_eで置換された-(CH₂)_r-ヘテロシクリルから選択され；

10

R₄は独立して、H、および0～4個のR_eで置換されたC₁₋₄アルキルから選択され；

R₅は独立して、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、かつ、それぞれは1～5個のR₆で置換され；

R₆は独立して、H、=O、F、Cl、Br、C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルケニル、C₂₋₄アルキニル、ニトロ、-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c、-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a、-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c、-(CR_dR_d)_rOR_b、-(CR_dR_d)_rCN、-(CR_dR_d)_rNR_aR_a、-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b、-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a、-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b、-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b、-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a、-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b、-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b、-(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a、-(CR_dR_d)_r-シクロアルキル、-(CR_dR_d)_r-ヘテロシクリル、-(CR_dR_d)_r-アリール、および-(CR_dR_d)_r-ヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、0～4個のR_eで置換され；

20

R₇は独立して、H、F、Cl、Br、CN、0～3個のR_eで置換されたC₁₋₄アルキル、-(CH₂)_rOR_bから選択され；

R₈は独立して、H、F、Cl、Br、および-(CH₂)_rOR_bから選択され；

30

R₉は独立して、H、および0～4個のR_eで置換されたC₁₋₄アルキルから選択され；

R_aは独立して、H、0～5個のR_eで置換されたC₁₋₆アルキル、0～5個のR_eで置換されたC₂₋₆アルケニル、0～5個のR_eで置換されたC₂₋₆アルキニル、0～5個のR_eで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀カルボシクリル、および0～5個のR_eで置換された-(CH₂)_r-ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、R_aおよびR_aは、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、0～5個のR_eで置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_bは独立して、H、0～5個のR_eで置換されたC₁₋₆アルキル、0～5個のR_eで置換されたC₂₋₆アルケニル、0～5個のR_eで置換されたC₂₋₆アルキニル、0～5個のR_eで置換された-(CH₂)_r-C₃₋₁₀カルボシクリル、および0～5個のR_eで置換された-(CH₂)_r-ヘテロシクリルから選択され；

40

R_cは独立して、0～5個のR_eで置換されたC₁₋₆アルキル、0～5個のR_eで置換されたC₂₋₆アルケニル、0～5個のR_eで置換されたC₂₋₆アルキニル、C₃₋₆カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R_eは独立して、0～5個のR_fで置換されたC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、-(CH₂)_r-C₃₋₆シクロアルキル、-(CH₂)_r-C₄₋₆ヘテロシクリル、-(CH₂)_r-アリール、-(CH₂)_r-ヘテロアリール、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、-(CH₂)_rOR_f、S(O)_pR_f、C(=O)NR_fR_f、NR_fC(=O)R_d、S(O)_pNR_fR_f、NR_fS(

50

O) $p R_d$ 、 $N R_f C(=O) O R_d$ 、 $O C(=O) N R_f R_f$ および $-(CH_2)_r N R_f R_f$ から選択され；

R_f は独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

n はそれぞれ独立して、0 および 1 から選択され；

p はそれぞれ独立して、0、1、および 2 から選択され；

r は独立して、0、1、2、3、および 4 から選択される。]

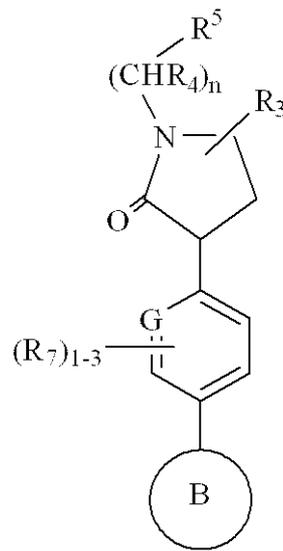
を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 10】

式 (VII)：

【化 15】



(VII)

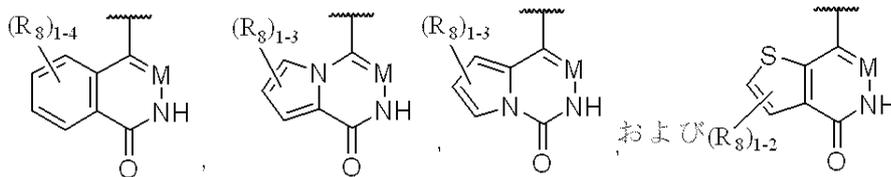
20

30

[式中、

環 B は

【化 16】



から選択され；

40

G は N、および $C R_7$ から選択され；

M は独立して、N、および $C R_9$ から選択され；

R_3 は独立して、H、0 ~ 4 個の R_e で置換された C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_r O R_b$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O) R_b$ 、 $-(CH_2)_r N R_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C N$ 、 $-(CH_2)_r C(=O) N R_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r N R_a C(=O) R_b$ 、 $-(CH_2)_r N R_a C(=O) N R_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r N R_a C(=O) O R_b$ 、 $-(CH_2)_r O C(=O) N R_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O) O R_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p N R_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r N R_a S(O)_p N R_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r N R_a S(O)_p R_c$ 、0 ~ 3 個の R_e で置換された $(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボシクリル、および 0 ~ 3 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r -$

50

ヘテロシクリルから選択され；

R_4 は独立して、H、および0～4個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_5 は独立して、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーールおよびヘテロアリーールから選択され、かつ、それぞれは1～5個の R_6 で置換され；

R_6 は独立して、H、=O、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、ニトロ、 $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CR_dR_d)_rOR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rCN$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_r$ -シクロアルキル、 $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CR_dR_d)_r$ -アリーール、および $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロアリーールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、またはヘテロアリーールは、0～4個の R_e で置換され；

10

R_7 は独立して、H、F、Cl、Br、CN、0～3個の R_e で置換された C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_rOR_b$ から選択され；

R_8 は独立して、H、F、Cl、Br、および $-(CH_2)_rOR_b$ から選択され；

20

R_9 は独立して、H、および0～4個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_a は独立して、H、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 R_a および R_a は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、0～5個の R_e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_b は独立して、H、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

30

R_c は独立して、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R_e は独立して、0～5個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$ -アリーール、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロアリーール、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $C(=O)NR_fR_f$ 、 $NR_fC(=O)R_d$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $NR_fS(O)_pR_d$ 、 $NR_fC(=O)OR_d$ 、 $OC(=O)NR_fR_f$ および $-(CH_2)_rNR_fR_f$ から選択され；

40

R_f は独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

nはそれぞれ独立して、0および1から選択され；

pはそれぞれ独立して、0、1、および2から選択され；

rは独立して、0、1、2、3、および4から選択される。]

を有する、請求項1に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学

50

的に許容可能な塩。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載される 1 つ以上の化合物、および薬学的に許容可能な担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容可能な塩を活性成分として含む、治療剤。

【請求項 1 3】

異常な R h o キナーゼ活性に関連する障害の予防剤および / または治療剤の製造における、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

10

【請求項 1 4】

前記障害が、心血管障害、平滑筋関連障害、線維性疾患、炎症性疾患、神経障害、腫瘍性障害、および自己免疫性障害から成る群から選択される、請求項 1 3 に記載の使用。

【請求項 1 5】

前記心血管障害が、狭心症、アテローム性動脈硬化症、卒中、脳血管疾患、心不全、冠動脈疾患、心筋梗塞、末梢血管疾患、狭窄、血管攣縮、高血圧および肺高血圧から選択される、請求項 1 4 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本願は、35 U.S.C. § 119(e)の下で、米国仮特許出願第62/359,341号(2017年7月7日出願)の優先権を主張し、その全体が引用によって本明細書に援用される。

【0 0 0 2】

本発明は、新規なラクタム、環状尿素、カルバメート、およびトリアゾロン誘導体、それらを含む組成物、および例えば、異常な R h o キナーゼ活性に関連する障害の治療または予防のための、それらの使用方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

R h o キナーゼ (R O C K) は、セリンスレオニンタンパク質キナーゼファミリーの一員である。R O C K は R O C K 1 および R O C K 2 の 2 つのアイソフォームで存在する (Ishizaki, T. et al., EMBO J., 15:1885-1893 (1996))。R O C K は、多くの細胞シグナル伝達経路において重要な役割を有する低分子 G T P 結合タンパク質 (G タンパク質) である、R h o A エフェクター分子として特定されている。R O C K および R h o A は組織に広範に発現する。R h o A / R O C K シグナル伝達経路は、アクチンの組織化、細胞接着、細胞遊走、および細胞質分裂などの、多くの細胞機能に関連する (Riento, K. et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 4:446-456 (2003))。これはまた、平滑筋収縮の制御に直接関連している (Somlyo, A.P., Nature, 389:908-911 (1997))。受容体の活性化によって、R h o A が活性化され、その後これが R O C K を活性化する。活性化 R O C K は、ミオシン軽鎖ホスファターゼのミオシン結合サブユニットをリン酸化し、これによってホスファターゼの活性が阻害され、収縮が生じる。脈管構造における平滑筋の収縮が血圧を上昇させ、高血圧をもたらす。

30

【0 0 0 4】

R h o A / R O C K シグナル伝達経路が、いくつかの血管動作性因子、例えば、アンジオテンシン I I (Yamakawa, T. et al., Hypertension, 35:313-318 (2000))、ウロテンシン I I (Sauzeau, V. et al., Circ. Res., 88:1102-1104 (2001))、エンドセリン - 1 (Tangkijvanich, P. et al., Hepatology, 33:74-80 (2001))、セロトニン (Shimokawa, H., Jpn. Circ. J., 64:1-12 (2000))、ノルエピネフリン (Martinez, M.C. et al., Am. J. Physiol., 279:H1228-H1238 (2000))、および血小板由来増殖因子 (P D G F) (Kishi, H. et al., J. Biochem., 128:719-722 (2000)) によって開始されるシグナル変換において

40

50

、重要な役割を有することの考慮すべき証拠が文献にある。これらの因子の多くは、心血管疾患の病因に関わる。

【 0 0 0 5 】

文献におけるさらなる研究は、いくつかは既知の R O C K 阻害剤であるファスジル(Asano, T. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 241:1033-1040 (1987))、または Y - 2 7 6 3 2 (Uehata, M. et al., Nature, 389:990-994 (1997))を用いて、さらに R O C K と心血管疾患との関連を説明する。例えば、R O C K の発現および活性は、自然発症性高血圧ラットにおいて上昇していることが示され、このことはこれらの動物における高血圧の発達との関連を示唆する(Mukai, Y. et al., FASEB J., 15:1062-1064 (2001))。R O C K 阻害剤 Y - 2 7 6 3 2 (Uehata, M. et al., Nature, 同書)は、コントロールラットに

10

【 0 0 0 6 】

他の研究は、R O C K とアテローム性動脈硬化症との関連を示唆する。例えば、R O C K のドミナントネガティブ型の遺伝子導入によって、ブタ大腿動脈におけるバルーン障害後の新生内膜形成が抑制された(Eto, Y. et al., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 278:H1744-H1750 (2000))。同様のモデルにおいて、R O C K 阻害剤 Y - 2 7 6 3 2 はまた、ラットにおける新生内膜形成を阻害した(Sawada, N. et al., Circulation, 101:2 030-2033 (2000))。I L - 1 ベータ誘導冠動脈狭窄のブタモデルにおいて、R O C K 阻害剤であるファスジルによる長期間の治療によって、冠動脈狭窄の進行を軽減すること、並びに冠動脈狭窄リモデリングの退縮を促進することが示された(Shimokawa, H. et al., C

20

【 0 0 0 7 】

さらなる調査によって、R O C K 阻害剤が他の心血管疾患の治療において有用でありうることが示唆される。例えば、ラットの脳卒中モデルにおいて、ファスジルは梗塞の大きさ、および神経障害の両方を減少させることが示された(Toshima, Y., Stroke, 31:2245-2250 (2000))。R O C K 阻害剤 Y - 2 7 6 3 2 は、心室肥大化、線維症、および D a h 1 塩感受性ラットのうっ血性心不全モデルにおける機能を向上させることが示された(Kobayashi, N. et al., Cardiovasc. Res., 55:757-767 (2002))。

30

【 0 0 0 8 】

他の動物または臨床試験は、冠攣縮(Shimokawa, H. et al., Cardiovasc. Res., 43:10 29-1039 (1999))、脳血管攣縮(Sato, M. et al., Circ. Res., 87:195-200 (2000))、虚血 / 再灌流傷害(Yada, T. et al., J. Am. Coll. Cardiol., 45:599-607 (2005))、肺高血圧(Fukumoto, Y. et al., Heart, 91:391-392 (2005))、狭心症(Shimokawa, H. et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 39:319-327 (2002))、腎臓病(Satoh, S. et al., Eur. J. Pharmacol., 455:169-174 (2002))、および勃起不全(Gonzalez-Cadavid, N.F. et al., Endocrine, 23:167-176 (2004))などのさらなる疾患における R O C K を示唆している。

【 0 0 0 9 】

R h o A / R O C K シグナル伝達経路の阻害によって、単球の増殖性遊走を阻害する、多くの競合するラメリポディアの形成が生じることが、別の研究において実証されている(Worthylake, R.A. et al., J. Biol. Chem., 278:13578-13584 (2003))。R h o キナーゼの小分子阻害剤は、インピトロでの M C P - 1 介在性の走化性を阻害することができることもまた、報告されている(Iijima, H., Bioorg. Med. Chem., 15:1022-1033 (2007))。免疫細胞遊走が、R h o A / R O C K シグナル伝達経路に依存しているため、R h o キナーゼの阻害もまた、リウマチ性関節炎、乾癬、および炎症性腸疾患などの疾患に利益があるはずであると予想されうる。

40

【 0 0 1 0 】

前記の研究によって、R O C K と、高血圧、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、脳卒中

50

、心不全、冠攣縮、脳血管攣縮、虚血/再灌流傷害、肺高血圧および狭心症などの心血管疾患、並びに腎臓病および勃起不全との関連についての証拠が提示される。平滑筋におけるROCKの検証された効果から考えると、ROCK阻害剤はまた、喘息および緑内障などの平滑筋の過反応性に関連する他の疾患において有用でありうる(Shimokawa, H. et al., *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 25:1767-1775 (2005))。さらに、Rhoキナーゼは、気道炎症および過敏症(Henry, P.J. et al., *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 18:67-74 (2005))、癌(Rattan, R. et al., *J. Neurosci. Res.*, 83:243-255 (2006); Lepley, D. et al., *Cancer Res.*, 65:3788-3795 (2005))、線維性疾患(Jiang, C. et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 13:8293-8307 (2012); Zhou, L. et al., *Am. J. Nephrol.*, 34:468-475 (2011))、並びに脊髄損傷、アルツハイマー病、多発性硬化症、脳卒中、および神経障害性疼痛などの神経障害(Mueller, B.K. et al., *Nat. Rev. Drug Disc.*, 4:387-398 (2005); Sun, X. et al., *J. Neuroimmunol.*, 180:126-134 (2006))などの他の様々な疾患の治療の薬物標的として示唆されている。

10

【0011】

心血管疾患の治療のための新たな薬物のアンメット・メディカル・ニーズが存在する。米国心臓協会からの心疾患および脳卒中の統計の2012年の最新情報において(*Circulation*, 125:e2-e220 (2012))、心血管疾患は、米国における全ての死亡の32.8%を占め、冠動脈心疾患は米国において、全体の死亡者の6人に~1人を占めることが報告された。これらの数に寄与しているのは、米国の成人の人口の~33.5%が高血圧であることが分かり、2010年において、米国の成人660万人が高血圧を有することが推定された。そのため、利尿剤、ベータブロッカー、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシンブロッカーおよびカルシウムチャンネルブロッカーなどの心血管疾患(CVD)を治療することが可能な治療の数に反して、CVDは多くの患者にとって、制御が不十分であるか、または現在の治療に耐性を有する。

20

【0012】

調査中のROCK阻害剤の多くの報告がある(例えば、US 2008/0275062 A1を参照されたい)が、ファスジルは現時点で唯一販売されているROCK阻害剤である。静脈投与製剤が、脳血管攣縮の治療のために日本で承認された。心血管疾患、癌、神経障害、腎臓病、線維性疾患、気管支喘息、勃起不全、および緑内障の治療のための、ROCK阻害剤などの新たな治療剤の必要性がある。

30

【発明の概要】

【0013】

本発明は、Rhoキナーゼの選択的阻害剤として有用な、新規なラクタム、環状尿素、およびカルバメート、およびトリアゾロン誘導体を提供し、その立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物を含む。

本発明はまた、本発明の化合物を製造するための方法および中間体を提供する。

本発明はまた、薬学的に許容可能な担体、および少なくとも1つの本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物を含む、医薬組成物を提供する。

【0014】

本発明の化合物は、異常なROCK活性に関連する病状の治療および/または予防において用いられうる。

本発明の化合物は、治療において用いられうる。

本発明の化合物は、異常なROCK活性に関連する病状の治療および/または予防のための医薬の製造のために用いられうる。

40

【0015】

別の局面において、本発明は心血管または関連疾患を治療する方法を対象とし、当該方法は、前記の本発明の化合物を、そのような治療が必要な患者に投与することを特徴とする。そのような治療されうる疾患の例としては、例えば、高血圧、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、脳卒中、心不全、腎不全、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、冠攣縮、脳血管攣縮

50

、虚血 / 再灌流傷害、肺高血圧、狭心症、勃起不全および腎臓病が挙げられる。

【0016】

別の局面において、本発明は喘息、勃起不全および緑内障などの、平滑筋過反応性に関する疾患を治療する方法を対象とし、当該方法は、前記の本発明の化合物を、そのような治療が必要な患者に投与することを特徴とする。

【0017】

別の局面において、本発明は、線維性疾患、腫瘍学、脊髄損傷、アルツハイマー病、多発性硬化症、脳卒中、神経障害性疼痛、リウマチ性関節炎、乾癬および炎症性腸疾患などの、少なくとも部分的にRhoキナーゼによって介在される疾患を治療する方法を対象とし、当該方法は、前記の本発明の化合物を、そのような治療を必要とする患者に投与することを特徴とする。

10

【0018】

さらに別の局面において、本発明は前記の化合物を含む医薬組成物、前記の化合物を製造するための方法、およびこれらの方法において用いられる中間体を対象とする。

本発明の化合物は、単体で、本発明の他の化合物との組み合わせで、または1つ以上、好ましくは1から2個の他の薬剤との組み合わせで用いることができる。

【0019】

これらの、および他の本発明の特徴は、続く開示で、拡大された形式で記載される。

【0020】

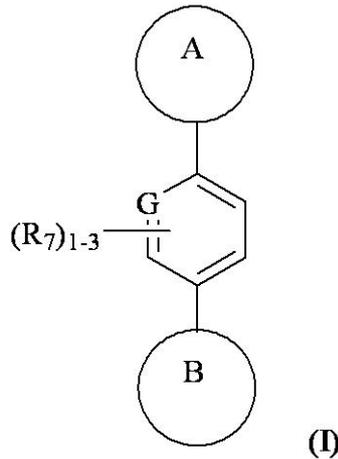
本発明の詳細な説明

20

I . 本発明の化合物

ある局面において、本発明は、とりわけ、式(I) :

【化1】



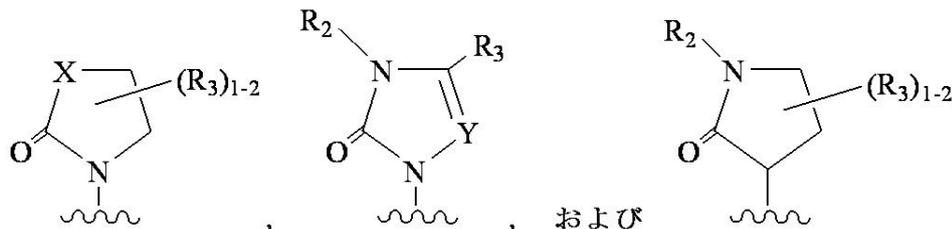
30

[式中、

環 A は独立して、

【化2】

40

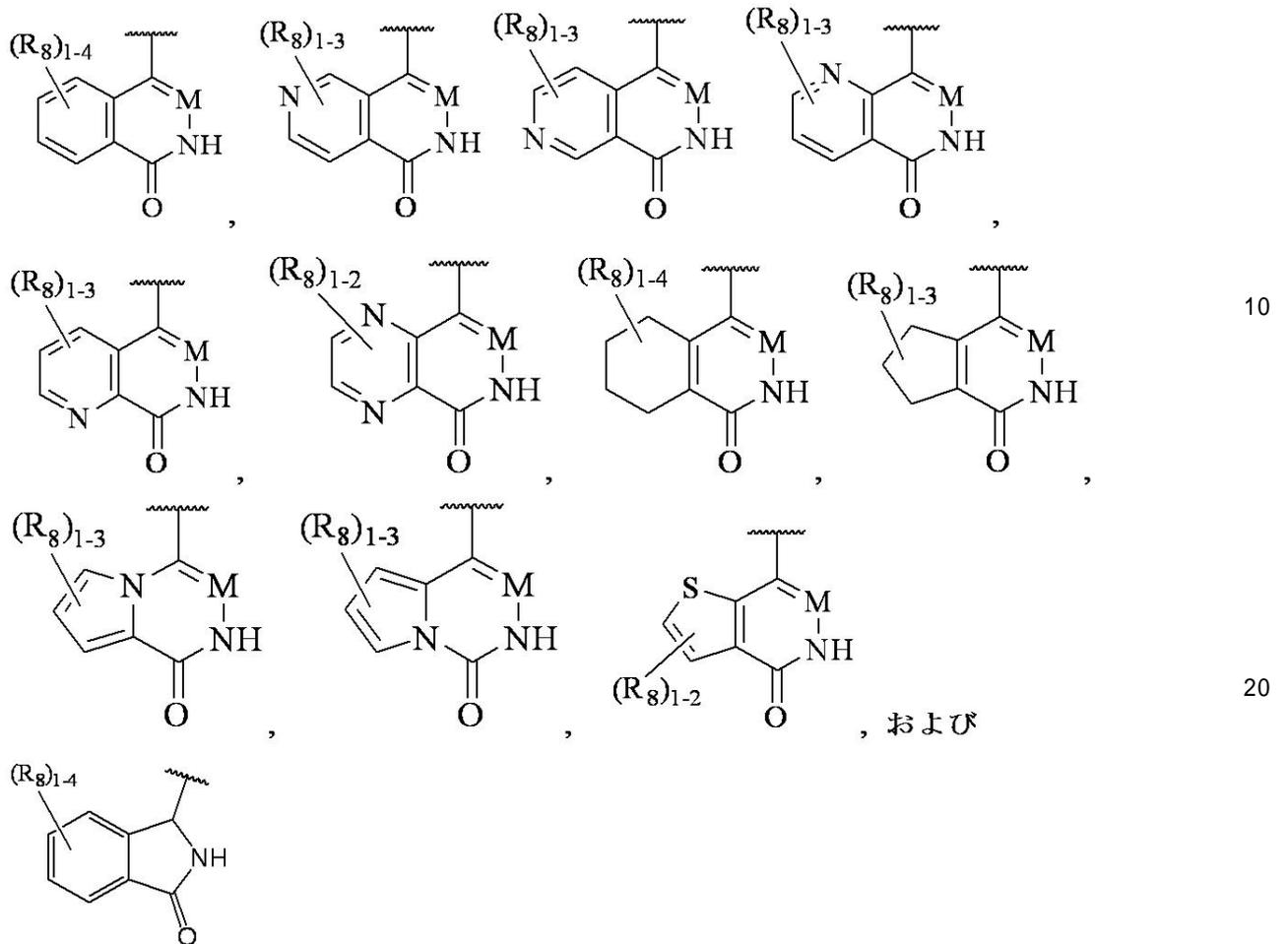


から選択され ;

環 B は独立して、

50

【化3】



から選択され；

Gは独立して、NおよびCR₇から選択され；

Mは独立して、NおよびCR₉から選択され；

Xは独立して、CR₁、NR₂、およびOから選択され；

Yは独立して、CR₃およびNから選択され；

Lは存在しない、または独立して -NR₄ -、 -C(O)NR₄(CR₄R₄)_n -、
および -O- から選択され；

R₁はL - R₅であり；

R₂は - (CR₄R₄)_n - R₅であり；

R₃は独立して、H、0~4個のR_eで置換されたC₁₋₄アルキル、 - (CH₂)_r
OR_b、 (CH₂)_rS(O)_pR_c、 - (CH₂)_rC(=O)R_b、 - (CH₂)_r
NR_aR_a、 - (CH₂)_rCN、 - (CH₂)_rC(=O)NR_aR_a、 - (CH₂)_r
NR_aC(=O)R_b、 - (CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a、 - (CH₂)_r
NR_aC(=O)OR_b、 - (CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a、 - (CH₂)_rC(=O)OR_b、 - (CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a、 - (CH₂)_rNR_aS(O)_p
NR_aR_a、 - (CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c、0~3個のR_eで置換された(CH₂)_r - C₃₋₆カルボシクリル、および0~3個のR_eで置換された - (CH₂)_r -
ヘテロシクリルから選択され；

R₄は独立して、H、および0~4個のR_eで置換されたC₁₋₄アルキルから選択され；

R₅は独立して、C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、かつ、それぞれは1~5個のR₆で置換され；

50

あるいは、Lが $-NR_4-$ 、 $-C(O)NR_4-$ である場合、 R_4 および R_5 はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、1～5個の R_6 で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_6 は独立して、H、=O、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、ニトロ、 $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CR_dR_d)_rOR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rCN$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_r$ -シクロアルキル、 $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CR_dR_d)_r$ -アリール、および $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、0～4個の R_e で置換され；

10

R_7 は独立して、H、F、Cl、Br、CN、0～3個の R_e で置換された C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、0～3個の R_e で置換された $(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボシクリル、および0～3個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

20

R_8 は独立して、H、F、Cl、Br、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、0～3個の R_e で置換された $(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボシクリル、および0～3個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

30

R_9 は独立して、H、および0～4個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_a は独立して、H、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 R_a および R_a は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、0～5個の R_e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

40

R_b は独立して、H、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_c は独立して、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R_d は独立して、H、および0～5個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

50

R_e は独立して、0 ~ 5 個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$ -アリール、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロアリール、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $C(=O)NR_fR_f$ 、 $NR_fC(=O)R_d$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $NR_fS(O)_pR_d$ 、 $NR_fC(=O)OR_d$ 、 $OC(=O)NR_fR_f$ および $-(CH_2)_rNR_fR_f$ から選択され；

R_f は独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

n はそれぞれ独立して、0、1、2、および3から選択され；

p はそれぞれ独立して、0、1、および2から選択され；

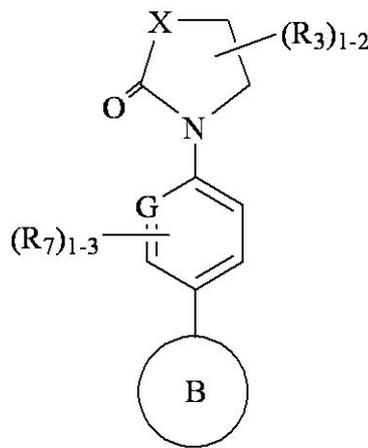
r は独立して、0、1、2、3、および4から選択される。]

で示される化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0021】

ある局面において、本発明は式(II)：

【化4】

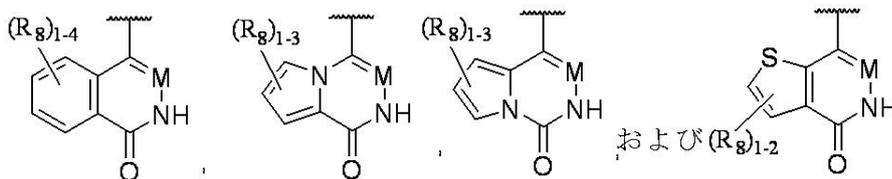


(II)

[式中、

環Bは

【化5】



から選択され；

GはN、および CR_7 から選択され；

Mは独立して、N、および CR_9 から選択され；

Xは独立して、 CR_1 、 NR_2 、およびOから選択され；

Lは存在しない、または $-NR_4-$ 、 $-C(O)NR_4(CR_4R_4)_n-$ 、およびO-から選択され；

R_1 はL- R_5 であり；

R_2 は $-(CR_4R_4)_n-R_5$ であり；

R_3 は独立して、H、0～4個の R_e で置換された C_{1-4} アルキル、0～3個の R_e で置換された $(CH_2)_r-C_{3-6}$ カルボシクリル、および0～3個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-$ ヘテロシクリルから選択され；

R_4 は独立して、H、および0～4個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_5 は独立して、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーールおよびヘテロアリーールから選択され、かつ、それぞれは1～5個の R_6 で置換され；

あるいは、Lが $-NR_4-$ 、 $-C(O)NR_4-$ である場合、 R_4 および R_5 はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、1～5個の R_6 で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_6 は独立して、H、=O、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、ニトロ、 $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CR_dR_d)_rOR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rCN$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_r-$ シクロアルキル、 $-(CR_dR_d)_r-$ ヘテロシクリル、 $-(CR_dR_d)_r-$ アリーール、および $-(CR_dR_d)_r-$ ヘテロアリーールから選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、またはヘテロアリーールは、0～4個の R_e で置換され；

R_7 は独立して、H、F、Cl、Br、CN、0～3個の R_e で置換された C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_rOR_b$ から選択され；

R_8 は独立して、H、F、Cl、Br、および $-(CH_2)_rOR_b$ から選択され；

R_9 は独立して、H、および0～4個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_a は独立して、H、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-$ ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 R_a および R_a は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、0～5個の R_e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_b は独立して、H、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-$ ヘテロシクリルから選択され；

R_c は独立して、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R_d はそれぞれ独立して、H、および0～5個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_e はそれぞれ独立して、0～5個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r-$ アリーール、 $-(CH_2)_r-$ ヘテロアリーール、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $C(=O)NR_fR_f$ 、 $NR_fC(=O)R_d$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $NR_fS(O)_pR_d$ 、 $NR_fC(=O)OR_d$ 、 $OC(=O)NR_fR_f$ および $-(CH_2)_rNR_fR_f$ から選択され；

R_f は独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シク

10

20

30

40

50

ロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

n はそれぞれ独立して、0、1、および2から選択され；

p はそれぞれ独立して、0、1、および2から選択され；

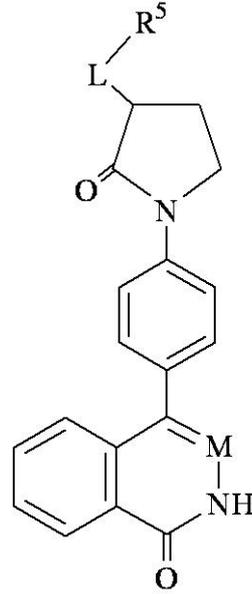
r は独立して、0、1、2、3、および4から選択される。]

で示される化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0022】

別の局面において、本発明は式(III)：

【化6】



[式中、

L は存在しない、または独立して、 $-NR_4-$ 、 $-C(O)NR_4(CR_4R_4)_n-$ 、および $-O-$ から選択され；

M は独立して、 N 、および CH から選択され；

R_4 は独立して、 H 、および0~4個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_5 は独立して、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、かつ、それぞれは1~5個の R_6 で置換され；

あるいは、 L が $-NR_4-$ 、 $-C(O)NR_4-$ である場合、 R_4 および R_5 はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、1~5個の R_6 で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_6 は独立して、 H 、 $=O$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、ニトロ、 $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CR_dR_d)_rOR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rCN$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_r$ -シクロアルキル、 $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CR_dR_d)_r$ -アリール、および $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、0~4個の R_e で

10

20

30

40

50

置換され；

R_a は独立して、H、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 R_a および R_a は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、0～5個の R_e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_b は独立して、H、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

10

R_c は独立して、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R_d はそれぞれ独立して、H、および0～5個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_e は独立して、0～5個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$ -アリール、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロアリール、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $C(=O)NR_fR_f$ 、 $NR_fC(=O)R_d$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $NR_fS(O)_pR_d$ 、 $NR_fC(=O)OR_d$ 、 $OC(=O)NR_fR_f$ および $-(CH_2)_rNR_fR_f$ から選択され；

20

R_f は独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

p はそれぞれ独立して、0、1、および2から選択され；

r は独立して、0、1、2、3、および4から選択される。]

で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

30

【0023】

別の局面において、本発明は、

L が独立して、 $-NR_4-$ 、 $-C(O)NR_4(CH_2)_{0-1}-$ 、および $-O-$ から選択され；

R_4 が独立して、H、および0～4個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_5 が、独立して、

クリル、アリール、またはヘテロアリールは 0 ~ 4 個の R_e で置換され；

R_a がそれぞれ独立して、H、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボシクリル、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r -$ ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 R_a および R_a が、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、0 ~ 5 個の R_e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_b がそれぞれ独立して、H、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボシクリル、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r -$ ヘテロシクリルから選択され；

R_c がそれぞれ独立して、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R_d がそれぞれ独立して、H、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_e がそれぞれ独立して、0 ~ 5 個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r - C_{4-6}$ ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、 $-(CH_2)_r OR_f$ 、 $S(O)_p R_f$ 、 $S(O)_p NR_f R_f$ 、および $-(CH_2)_r NR_f R_f$ から選択され；

R_f がそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

p がそれぞれ独立して、0、1、および 2 から選択され；

r がそれぞれ独立して、0、1、2、3、および 4 から選択され；

他の変数が前記の式 (I I I) において定義される通りである、

式 (I I I) で示される化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【 0 0 2 4 】

別の局面において、本発明は、式 (I I I) で示される化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供し、ここで、

L は独立して、 $-NR_4-$ 、および $-C(O)NR_4-$ から選択され；

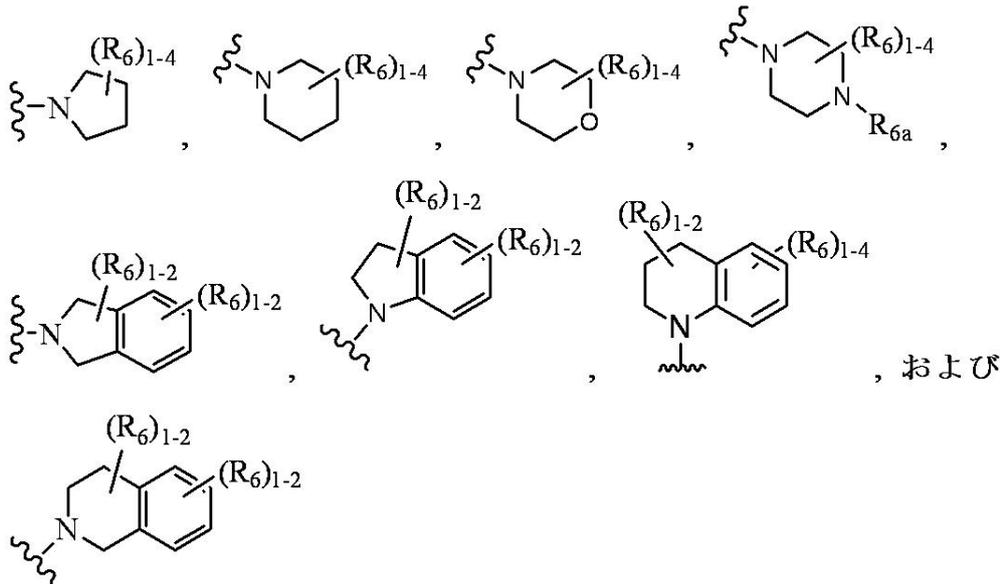
R_4 および R_5 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、

10

20

30

【化 8】



10

から選択されるヘテロ環を形成し；

20

R_6 は独立して、H、=O、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CHR_d)_r OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r CN$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CHR_d)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r OC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r$ -シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$ -アリール、および $-(CHR_d)_r$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリー

30

ル、またはヘテロアリールは、0～4個の R_e で置換され；
 R_{6a} は独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-S(O)_p R_c$ 、 $-S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$ -アリール、および $-(CH_2)_r$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、0～4個の R_e で置換され；

R_a はそれぞれ独立して、H、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r -C_{3-10}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 R_a および R_a は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、0～5個の R_e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

40

R_b はそれぞれ独立して、H、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r -C_{3-10}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_c はそれぞれ独立して、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R_d はそれぞれ独立して、H、および0～5個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルか

50

ら選択され；

R_e はそれぞれ独立して、0～5個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、および $-(CH_2)_rNR_fR_f$ から選択され；

R_f はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

p はそれぞれ独立して、0、1、および2から選択され；

r はそれぞれ独立して、0、1、2、3、および4から選択され；

他の変数は、前記式(III)に定義される通りである。

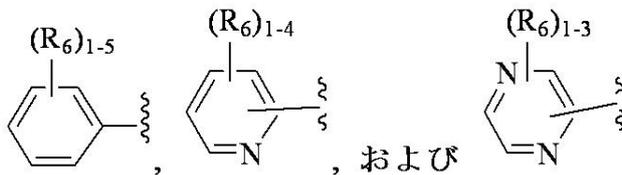
【0025】

別の局面において、本発明は、式(III)で示される化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供し、ここで、

L は -O- であり；

R_5 は独立して、

【化9】



から選択され；

R_6 は独立して、H、=O、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、ニトロ、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r$ -シクロアルキル、 $-(CHR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CHR_d)_r$ -アリール、および $-(CHR_d)_r$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、0～4個の R_e で置換され；

R_a はそれぞれ独立して、H、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 R_a および R_a は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、0～5個の R_e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_b はそれぞれ独立して、H、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および0～5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_c はそれぞれ独立して、0～5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0～5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル

10

20

30

40

50

、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R_d はそれぞれ独立して、H、および0～5個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_e はそれぞれ独立して、0～5個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ ヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、および $-(CH_2)_rNR_fR_f$ から選択され；

R_f はそれぞれ独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

pはそれぞれ独立して、0、1、および2から選択され；

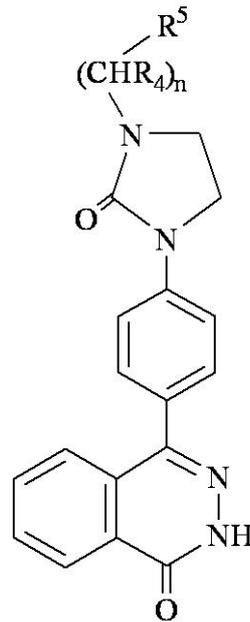
rはそれぞれ独立して、0、1、2、3、および4から選択され；

他の変数は前記の式(III)において定義される通りである。

【0026】

別の局面において、本発明は式(IV)：

【化10】



[式中、

R_4 は独立して、H、および0～4個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_5 は独立して、 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、かつ、それぞれは1～5個の R_6 で置換され；

R_6 は独立して、H、=O、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、ニトロ、 $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CR_dR_d)_rOR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rCN$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CR_dR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CR_dR_d)_r$ -シクロアルキル、 $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CR_dR_d)_r$ -アリール

、および $-(CR_dR_d)_r$ - ヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、0 ~ 4 個の R_e で置換され；

R_a は独立して、H、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ - ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 R_a および R_a は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、0 ~ 5 個の R_e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_b は独立して、H、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ - ヘテロシクリルから選択され；

R_c は独立して、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R_e は独立して、0 ~ 5 個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$ - アリール、 $-(CH_2)_r$ - ヘテロアリール、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CO₂H、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、S(O)_pR_f、C(=O)NR_fR_f、NR_fC(=O)R_d、S(O)_pNR_fR_f、NR_fS(O)_pR_d、NR_fC(=O)OR_d、OC(=O)NR_fR_f および $-(CH_2)_rNR_fR_f$ から選択され；

R_f は独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

n はそれぞれ独立して、0 および 1 から選択され；

p はそれぞれ独立して、0、1、および 2 から選択され；

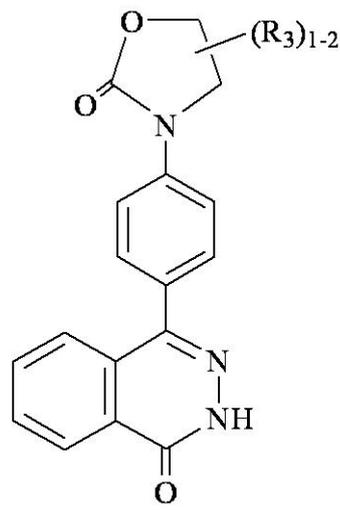
r は独立して、0、1、2、3、および 4 から選択される。]

で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0027】

別の局面において、本発明は式 (V)：

【化11】



(V)

10

20

30

40

50

[式中、

R_3 は独立して、H、0 ~ 4 個の R_e で置換された C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_r$ OR_b 、 $(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O)NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、0 ~ 3 個の R_e で置換された $(CH_2)_r - C_{3-6}$ カルボシクリル、および 0 ~ 3 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ - ヘテロシクリルから選択され；

10

R_a は独立して、H、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボシクリル、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ - ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 R_a および R_a は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、0 ~ 5 個の R_e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

R_b は独立して、H、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r - C_{3-10}$ カルボシクリル、および 0 ~ 5 個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ - ヘテロシクリルから選択され；

20

R_c は独立して、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0 ~ 5 個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

R_e は独立して、0 ~ 5 個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r - C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r - C_{4-6}$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$ - アリール、 $-(CH_2)_r$ - ヘテロアリール、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、 $-(CH_2)_r OR_f$ 、 $S(O)_p R_f$ 、 $C(=O)NR_f R_f$ 、 $NR_f C(=O)R_d$ 、 $S(O)_p NR_f R_f$ 、 $NR_f S(O)_p R_d$ 、 $NR_f C(=O)OR_d$ 、 $OC(=O)NR_f R_f$ および $-(CH_2)_r NR_f R_f$ から選択され；

30

R_f は独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

p はそれぞれ独立して、0、1、および 2 から選択され；

r は独立して、0、1、2、3、および 4 から選択される。]

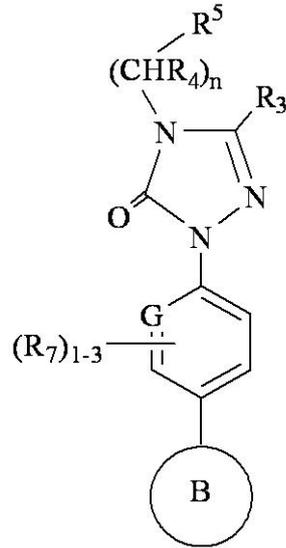
で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0028】

別の局面において、本発明は式(VI)：

40

【化 1 2】



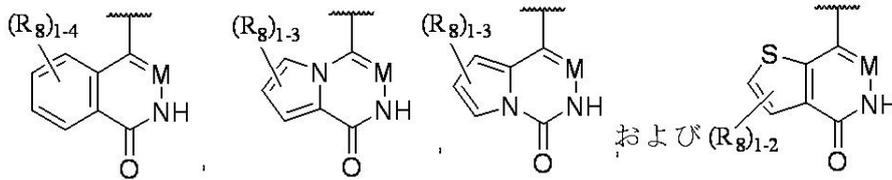
10

(VI)

[式中、

環 B は、

【化 1 3】



20

から選択され；

G は N、および C R₇ から選択され；M は独立して、N、および C R₉ から選択され；

R₃ は独立して、H、0 ~ 4 個の R_e で置換された C₁₋₄ アルキル、- (CH₂)_r OR_b、(CH₂)_r S(O)_p R_c、- (CH₂)_r C(=O) R_b、- (CH₂)_r NR_a R_a、- (CH₂)_r CN、- (CH₂)_r C(=O) NR_a R_a、- (CH₂)_r NR_a C(=O) R_b、- (CH₂)_r NR_a C(=O) NR_a R_a、- (CH₂)_r NR_a C(=O) OR_b、- (CH₂)_r OC(=O) NR_a R_a、- (CH₂)_r C(=O) OR_b、- (CH₂)_r S(O)_p NR_a R_a、- (CH₂)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a、- (CH₂)_r NR_a S(O)_p R_c、0 ~ 3 個の R_e で置換された (CH₂)_r - C₃₋₆ カルボシクリル、および 0 ~ 3 個の R_e で置換された - (CH₂)_r - ヘテロシクリルから選択され；

30

R₄ は独立して、H、および 0 ~ 4 個の R_e で置換された C₁₋₄ アルキルから選択され；

40

R₅ は独立して、C₃₋₆ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、かつ、それぞれは 1 ~ 5 個の R₆ で置換され；

R₆ は独立して、H、= O、F、Cl、Br、C₁₋₄ アルキル、C₂₋₄ アルケニル、C₂₋₄ アルキニル、ニトロ、- (CR_dR_d)_r S(O)_p R_c、- (CR_dR_d)_r S(O)_p NR_a R_a、- (CR_dR_d)_r NR_a S(O)_p R_c、- (CR_dR_d)_r OR_b、- (CR_dR_d)_r CN、- (CR_dR_d)_r NR_a R_a、- (CR_dR_d)_r NR_a C(=O) R_b、- (CR_dR_d)_r NR_a C(=O) NR_a R_a、- (CR_dR_d)_r NR_a C(=O) OR_b、- (CR_dR_d)_r C(=O) OR_b、- (CR_dR_d)_r C(=O) NR_a R_a、- (CR_dR_d)_r C(=O) R_b、- (CR_dR_d)_r OC(=O) R_b、- (CR_dR_d)_r OC(=O) NR_a R_a、- (CR_dR_d)_r -

50

シクロアルキル、 $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CR_dR_d)_r$ -アリーール、および $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロアリーールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、またはヘテロアリーールは、0~4個の R_e で置換され；

R_7 は独立して、H、F、Cl、Br、CN、0~3個の R_e で置換された C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_rOR_b$ から選択され；

R_8 は独立して、H、F、Cl、Br、および $-(CH_2)_rOR_b$ から選択され；

R_9 は独立して、H、および0~4個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_a は独立して、H、0~5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0~5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および0~5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 R_a および R_b は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、0~5個の R_e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

10

R_b は独立して、H、0~5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0~5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および0~5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_c は独立して、0~5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

20

R_e は独立して、0~5個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$ -アリーール、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロアリーール、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $C(=O)NR_fR_f$ 、 $NR_fC(=O)R_d$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $NR_fS(O)_pR_d$ 、 $NR_fC(=O)OR_d$ 、 $OC(=O)NR_fR_f$ および $-(CH_2)_rNR_fR_f$ から選択され；

R_f は独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_g はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

30

n はそれぞれ独立して、0および1から選択され；

p はそれぞれ独立して、0、1、および2から選択され；

r は独立して、0、1、2、3、および4から選択される。]

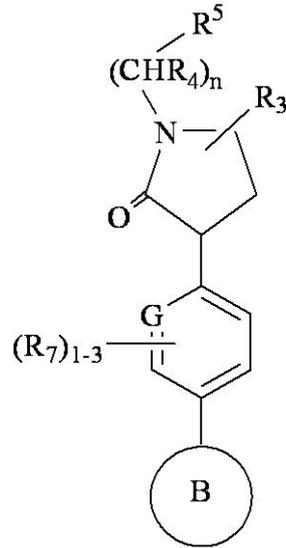
で示される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0029】

別の局面において、本発明は式(VII)：

40

【化14】

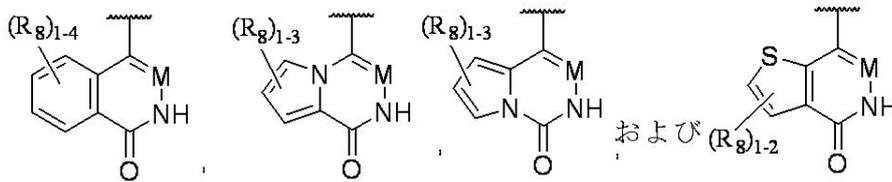


10

(VII)

[式中、
環 B は、
【化15】

20



から選択され；

G は N、および C R₇ から選択され；

M は独立して、N、および C R₉ から選択され；

R₃ は独立して、H、0 ~ 4 個の R_e で置換された C₁₋₄ アルキル、- (CH₂)_r OR_b、(CH₂)_r S(O)_p R_c、- (CH₂)_r C(=O) R_b、- (CH₂)_r NR_a R_a、- (CH₂)_r CN、- (CH₂)_r C(=O) NR_a R_a、- (CH₂)_r NR_a C(=O) R_b、- (CH₂)_r NR_a C(=O) NR_a R_a、- (CH₂)_r NR_a C(=O) OR_b、- (CH₂)_r OC(=O) NR_a R_a、- (CH₂)_r C(=O) OR_b、- (CH₂)_r S(O)_p NR_a R_a、- (CH₂)_r NR_a S(O)_p NR_a R_a、- (CH₂)_r NR_a S(O)_p R_c、0 ~ 3 個の R_e で置換された (CH₂)_r - C₃₋₆ カルボシクリル、および 0 ~ 3 個の R_e で置換された - (CH₂)_r - ヘテロシクリルから選択され；

30

R₄ は独立して、H、および 0 ~ 4 個の R_e で置換された C₁₋₄ アルキルから選択され；

40

R₅ は独立して、C₃₋₆ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、かつ、それぞれは 1 ~ 5 個の R₆ で置換され；

R₆ は独立して、H、= O、F、Cl、Br、C₁₋₄ アルキル、C₂₋₄ アルケニル、C₂₋₄ アルキニル、ニトロ、- (CR_dR_d)_r S(O)_p R_c、- (CR_dR_d)_r S(O)_p NR_a R_a、- (CR_dR_d)_r NR_a S(O)_p R_c、- (CR_dR_d)_r OR_b、- (CR_dR_d)_r CN、- (CR_dR_d)_r NR_a R_a、- (CR_dR_d)_r NR_a C(=O) R_b、- (CR_dR_d)_r NR_a C(=O) NR_a R_a、- (CR_dR_d)_r NR_a C(=O) OR_b、- (CR_dR_d)_r C(=O) OR_b、- (CR_dR_d)_r C(=O) NR_a R_a、- (CR_dR_d)_r C(=O) R_b、- (CR_dR_d)_r OC(=O) R_b、- (CR_dR_d)_r OC(=O) NR_a R_a、- (CR_dR_d)_r -

50

シクロアルキル、 $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロシクリル、 $-(CR_dR_d)_r$ -アリール、および $-(CR_dR_d)_r$ -ヘテロアリールから選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、0~4個の R_e で置換され；

R_7 は独立して、H、F、Cl、Br、CN、0~3個の R_e で置換された C_{1-4} アルキル、 $-(CH_2)_rOR_b$ から選択され；

R_8 は独立して、H、F、Cl、Br、および $-(CH_2)_rOR_b$ から選択され；

R_9 は独立して、H、および0~4個の R_e で置換された C_{1-4} アルキルから選択され；

R_a は独立して、H、0~5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0~5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および0~5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択されるか；あるいは、 R_a および R_a は、それらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、0~5個の R_e で置換されたヘテロ環式環を形成し；

10

R_b は独立して、H、0~5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、0~5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ カルボシクリル、および0~5個の R_e で置換された $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_c は独立して、0~5個の R_e で置換された C_{1-6} アルキル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルケニル、0~5個の R_e で置換された C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} カルボシクリル、およびヘテロシクリルから選択され；

20

R_e は独立して、0~5個の R_f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r$ -アリール、 $-(CH_2)_r$ -ヘテロアリール、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 CO_2H 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $C(=O)NR_fR_f$ 、 $NR_fC(=O)R_d$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 、 $NR_fS(O)_pR_d$ 、 $NR_fC(=O)OR_d$ 、 $OC(=O)NR_fR_f$ および $-(CH_2)_rNR_fR_f$ から選択され；

R_f は独立して、H、F、Cl、Br、CN、OH、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルから選択されるか；あるいは、 R_f および R_f はそれらが共に結合する窒素原子と一緒にあって、適宜 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいヘテロ環式環を形成し；

30

n はそれぞれ独立して、0、および1から選択され；

p はそれぞれ独立して、0、1、および2から選択され；

r は独立して、0、1、2、3、および4から選択される。]

で示される化合物、またはその立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【0030】

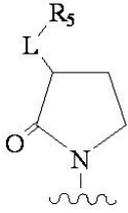
本発明は、その精神または本質的な特性から逸脱することなく、他の特定の形態において具体化されうる。本発明はまた、本明細書において記載される、本発明の別の局面の全ての組み合わせを含む。本発明の任意の、および全ての実施態様は、本発明のさらなる実施態様を記載するために、他の任意の実施態様と組み合わせで捉えられうるということが理解される。さらに、実施態様の任意の要素（個々の変数の定義など）は、さらなる実施態様を記述するための任意の実施態様からの、任意のおよび全ての他の要素と組み合わせられることが意図される。

40

【0031】

例えば、限定されないある実施態様において、環Aは

【化 16】



であり；環 B は、

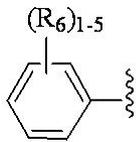
【化 17】



10

であり；GはCHであり；Lは-O-であり；R₅は

【化 18】



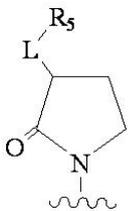
20

であり；R⁶は独立して、H、F、Cl、0～3個のR_eで置換されたC₁₋₄アルキル、および0～3個のR^eで置換された-OC₁₋₄アルキルから選択され；R_eは独立して、C₁₋₆アルキル、F、Cl、Br、およびCNから選択される。

【0032】

別の限定されない実施態様において、環 A は

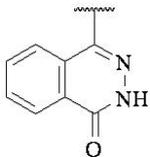
【化 19】



30

であり；環 B は

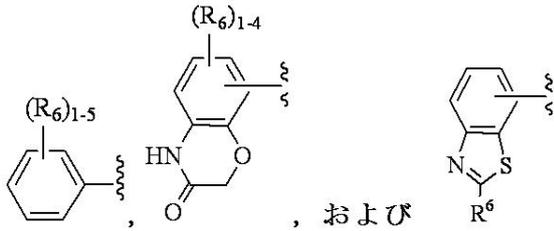
【化 20】



40

であり；GはCHであり；Lは-NH-であり；R₅は独立して、

【化 2 1】



から選択され； R^6 は独立して、H、F、Cl、0 ~ 3 個の R_e で置換された C_{1-4} アルキル、および 0 ~ 3 個の R_e で置換された $-OC_{1-4}$ アルキルから選択され； R_e は独立して、 C_{1-6} アルキル、F、Cl、Br、および CN から選択される。

10

【0033】

別の限定されない実施態様において、環 A は

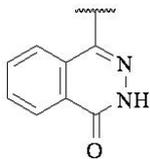
【化 2 2】



20

であり；環 B は

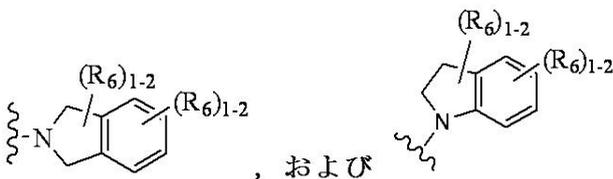
【化 2 3】



30

であり；G は CH であり；L は $-C(O)NR_4-$ であり； R_4 および R_5 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、

【化 2 4】



を形成し； R^6 は独立して、H、F、Cl、0 ~ 3 個の R_e で置換された C_{1-4} アルキル、および 0 ~ 3 個の R_e で置換された $-OC_{1-4}$ アルキルから選択され； R_e は独立して、 C_{1-6} アルキル、F、Cl、Br、および CN から選択される。

40

【0034】

別の局面において、本発明は、本出願において例示される化合物の、一覧の任意のサブセットから選択される化合物を提示する。

別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 10 \mu M$ の ROCK IC₅₀ 値を有する。

別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 1 \mu M$ の ROCK IC₅₀ 値を有する。

別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 0.5 \mu M$ の ROCK IC₅₀ 値を有する。

50

する。

別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 0.1 \mu\text{M}$ のROCK IC₅₀値を有する。

別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 0.05 \mu\text{M}$ のROCK IC₅₀値を有する。

別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 0.01 \mu\text{M}$ のROCK IC₅₀値を有する。

【0035】

II. 本発明の別の実施態様

別の実施態様において、本発明は、本発明の少なくとも1つの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物を含む組成物を提供する。

10

別の実施態様において、本発明は、薬学的に許容可能な担体、および治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【0036】

別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物を製造するための方法を提供する。

別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物を製造するための中間体を提供する。

。

別の実施態様において、本発明は、さらなる治療剤をさらに含む医薬組成物を提供する。

20

。

【0037】

別の実施態様において、本発明は、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物を、そのような治療および/または予防が必要な患者に投与することを特徴とする、異常なROCK活性に関連する病状の治療および/または予防のための方法を提供する。本明細書で用いられる用語「患者」は、全ての哺乳動物腫を含む。

【0038】

本明細書で用いられる「治療する」または「治療」は、哺乳動物、特にヒトにおける、疾患状態の治療を含み、(a) 疾患状態を阻害する、すなわち、その進行を停止させること；および/または(b) 疾患状態を軽減する、すなわち、疾患状態の退縮を引き起こすことが挙げられる。

30

【0039】

本明細書で用いられる「予防」は、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物を、患者に投与することによって、疾患状態の再発のリスクを軽減する、および/もしくは最小化するための、疾患状態の予防的治療、並びに/または疾患状態の再発のリスクの軽減である。患者は、一般的な集団と比較して、臨床的な疾患状態を患うリスクが上昇していることが既知である因子に基づいて、予防的治療のために選択されうる。予防的治療のために、臨床的疾患状態の病状は存在していても、していなくてもよい。「予防的」治療は、(a) 一次予防、および(b) 二次予防に分類することができる。一次予防は、臨床的疾患状態が未だ存在していない患者において、疾患状態のリスクを軽減する、または最小化するための治療として定義され、一方で、二次予防は同様のまたは類似の臨床的疾患状態の再発、または二次的な発症のリスクを最小化する、または軽減することとして定義される。

40

【0040】

本明細書で用いられる「予防」は、臨床的な疾患状態の発症の可能性を減少させることを目的とする、哺乳動物、特にヒトにおいて、無症状の疾患状態の予防的治療を含む。患者は、一般的な集団と比較して、臨床的な疾患状態を患うリスクが上昇することが既知である因子に基づいて、予防的治療のために選択される。

50

【0041】

本発明は、その精神または本質的な特性から逸脱することなく、他の特定の形態において具体化されうる。本発明は、本明細書に記載される、本発明の好ましい局面の全ての組み合わせを含む。本発明の任意の、および全ての実施態様は、さらなる実施態様を説明するために、他の任意の実施態様と組み合わせられうるということが理解される。実施態様のそれぞれの個々の要素は、それ自体、独立した実施態様であることもまた理解される。さらに、実施態様の任意の要素は、さらなる実施態様を記載するために、任意の実施態様からの任意のおよび全ての他の要素と組み合わせられることが意図される。

【0042】

III. 化学

明細書および付属の特許請求の範囲にわたって、示される化学式または名前は、そのような異性体が存在する場合、その全ての立体および光学異性体およびラセミ体を含むであろう。特に言及されない限り、全てのキラル（エナンチオマー性およびジアステレオマー性）およびラセミ体は、本発明の範囲内である。C=C二重結合、C=N二重結合、環系などの多くの幾何異性体もまた、化合物中に存在することができ、そのような全ての安定な異性体が本発明において考慮される。本発明の化合物のシス-およびトランス-（またはE-およびZ-）幾何異性体が記載され、異性体の混合物として、または分離された異性体として単離されうる。当該化合物は、光学活性体またはラセミ体で単離することができる。光学活性体は、ラセミ体の分割によって、または光学活性な出発物質の合成によって、合成されうる。本発明の化合物およびその中で合成される中間体を製造するために用いられる全ての方法は、本発明の一部であると考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマー性生成物が製造される場合、これらは従来の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶によって分離されうる。方法の条件に応じて、本発明の最終生成物は、遊離（中性）または塩のいずれかの形態で得られる。これらの最終生成物の遊離形態および塩のいずれも、本発明の範囲内である。必要であれば、化合物のある形態は、別の形態に変換されうる。遊離塩基または酸は塩に変換されてもよく；塩は遊離化合物または他の塩に変換されてもよく；本発明の異性体化合物の混合物は、個々の異性体に分離されてもよい。本発明の化合物、その遊離形態、および塩は、水素原子が分子の他の部分に転移し、分子の原子間の化学結合がそれによって再配置される、多くの互変異性体で存在しうる。全ての互変異性体は、それらが存在する限り、本発明に含まれるものと理解されるべきである。

【0043】

用語「立体異性体」は、空間中の原子の配置が異なる、同一組成の異性体をいう。エナンチオマーおよびジアステレオマーは、立体異性体の例である。用語「エナンチオマー」は、互いに鏡像であり、重ね合わせることができない、分子種の対のうちの1つをいう。用語「ジアステレオマー」は、鏡像でない立体異性体をいう。用語「ラセミ体」または「ラセミ混合物」は、等モル量の2つのエナンチオマー種から成る組成物をいい、当該組成物は光学活性を有さない。

【0044】

記号「R」および「S」は、キラル炭素原子の周りの置換基の配置を表す。異性体の記述語「R」および「S」は、核分子に対する原子配置を示すために、本明細書において記述されるように用いられ、文献(IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996))において定義されるように用いられることが意図される。

【0045】

用語「キラル」は、その鏡像体と重ね合わせることができない、分子の構造的な特性をいう。用語「ホモキラル」は、エナンチオマー的に純粋な状態をいう。用語「光学活性」は、ホモキラル分子、またはキラル分子の非ラセミ混合物の偏光の面を回転させる程度をいう。

【0046】

本明細書で用いられる用語「アルキル」または「アルキレン」は、特定の数の炭素原子

10

20

30

40

50

を有する、分岐鎖および直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むことが意図される。例えば、「 C_1 から C_{10} アルキル」または「 C_{1-10} アルキル」(またはアルキレン)は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、および C_{10} アルキル基を含むことが意図される。さらに、例えば、「 C_1 から C_6 アルキル」または「 $C_1 - C_6$ アルキル」は、1 から 6 個の炭素原子を有するアルキルを表す。アルキル基は、非置換であっても、または少なくとも 1 つの水素原子が他の化学基によって置き換えられることによって置換されていてもよい。アルキル基の例としては、これらに限定はされないが、メチル (Me)、エチル (Et)、プロピル (例えば、*n*-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル (例えば、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル)、およびペンチル (例えば、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル) が挙げられる。

10

【0047】

「アルケニル」または「アルケニレン」は、特定の数の炭素原子、および鎖の安定な任意の点において生じうる、1 つ以上の、好ましくは 1 から 2 個の炭素-炭素二重結合を有する、直鎖または分岐鎖配置のいずれかの炭化水素鎖を含むことが意図される。例えば、「 C_2 から C_6 アルケニル」または「 C_{2-6} アルケニル」(またはアルケニレン)は、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルケニル基を含むことが意図される。アルケニルの例としては、これらに限定はされないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、および 4-メチル-3-ペンテニルが挙げられる。

20

【0048】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、鎖の安定な任意の点において生じうる、1 つ以上の、好ましくは 1 から 3 個の炭素-炭素三重結合を有する、直鎖または分岐鎖配置のいずれかの炭化水素鎖を含むことが意図される。例えば、「 C_2 から C_6 アルキニル」または「 C_{2-6} アルキニル」(またはアルキニレン)は、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルキニル基；エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、およびヘキシニルなどを含むことが意図される。

【0049】

用語「アルコキシ」または「アルキルオキシ」は、-O-アルキル基をいう。「 C_1 から C_6 アルコキシ」または「 C_{1-6} アルコキシ」(またはアルキルオキシ)は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、および C_6 アルコキシ基を含むことが意図される。アルコキシ基の例としては、これらに限定はされないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ (例えば、*n*-プロポキシおよびイソプロポキシ)、および *t*-ブトキシが挙げられる。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した、示される数の炭素原子を有する、前記で定義されるアルキル基；例えば、メチル-S-およびエチル-S-を表す。

30

【0050】

「ハロ」または「ハロゲン」としては、フルオロ (F)、クロロ (Cl)、ブロモ (Br)、およびヨード (I) が挙げられる。「ハロアルキル」は、1 つ以上のハロゲンで置換された、特定の数の炭素原子を有する、分岐鎖および直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むことが意図される。ハロアルキルの例としては、これらに限定はされないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルが挙げられる。ハロアルキルの例としてはまた、1 つ以上のフッ素原子で置換された、特定の数の炭素原子を有する、分岐鎖および直鎖飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される、「フルオロアルキル」が挙げられる。

40

【0051】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、酸素架橋を介して結合した、特定の数の炭素原子を有する、前記で定義されたハロアルキル基を表す。例えば、「 C_1 から C_6 ハロアルコキシ」または「 C_{1-6} ハロアルコキシ」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4

50

、 C_5 、および C_6 ハロアルコキシ基を含むことが意図される。ハロアルコキシの例としては、これらに限定はされないが、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、およびペンタフルオロトオキシ (pentafluorothoxy) が挙げられる。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した、特定の数の炭素原子を有する、前記で定義されるハロアルキル基；例えば、トリフルオロメチル-S-、およびペンタフルオロエチル-S-を表す。

【0052】

用語「シクロアルキル」は、単環式、二環式、または多環式環系などの、環化アルキル基をいう。「 C_3 から C_7 シクロアルキル」または「 C_{3-7} シクロアルキル」は、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、および C_7 シクロアルキル基を含むことが意図される。シクロアルキル基の例としては、これらに限定はされないが、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、およびノルボロニルが挙げられる。1-メチルシクロプロピルおよび2-メチルシクロプロピルなどの分岐シクロアルキル基は、「シクロアルキル」の定義に含まれる。

【0053】

本明細書で用いられる「炭素環」、「炭素環式」、または「炭素環式基」は、任意の安定な3、4、5、6、7、もしくは8員単環式もしくは二環式、または7、8、9、10、11、12、もしくは13員二環式もしくは三環式炭化水素環を意味することが意図され、これらのうちのいずれかは、飽和、部分的に不飽和、不飽和、または芳香族であってもよい。これらの炭素環の例としては、これらに限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘブテニル、シクロヘブチル、シクロヘブテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン(デカリン)、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニル、およびテトラヒドロナフチル(テトラリン)が挙げられる。前記で示すように、架橋環はまた、炭素環の定義に含まれる(例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン)。好ましい炭素環は、特に言及されない限り、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、フェニル、およびインダニルである。用語「炭素環」が用いられる場合、「アリール」を含むことが意図される。1つ以上の炭素原子が、2つの隣接しない炭素原子を連結する場合、架橋環が生じる。好ましい架橋は1または2個の炭素原子である。架橋は常に、単環式環を三環式環に変換することに注意されたい。環が架橋されている場合、環について引用される置換基はまた、架橋上にも存在しうる。

【0054】

本明細書で用いられる用語「二環式炭素環式」または「二環式炭素環式基」は、2つの縮合環を含む、炭素原子から成る、安定な9または10員炭素環式環系を意味することが意図される。2つの縮合環のうち、1つの環は第二の環に縮合したベンゾ環であり；第二の環は飽和、部分的に不飽和、または不飽和である、5または6員炭素環である。二環式炭素環式基は、安定な構造を生じる任意の炭素原子において、ペンダント基に結合しうる。本明細書に記載される二環式炭素環式基は、得られる化合物が安定である場合、任意の炭素において置換されうる。二環式炭素環式基の例としては、これらに限定はされないが、ナフチル、1, 2-ジヒドロナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、およびインダニルが挙げられる。

【0055】

「アリール」基は、単環式または多環式芳香族炭化水素、例えば、フェニル、ナフチル、およびフェナントレニルなどをいう。アリール基は周知であり、例えば、Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)において記載されている。「 C_6 または C_{10} アリール」または「 C_{6-10} アリール」は、フェニルおよびナフチルをいう。特に言及されない限り、「アリール」、「 C_6 または C_{10} アリール」、または「 C_{6-10} アリール」、または「芳

10

20

30

40

50

香族残基」は、置換されていなくてもよく、1から5個の基、好ましくは1から3個の基、OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H、およびCO₂CH₃で置換されていてもよい。

【0056】

本明細書で用いられる用語「ベンジル」は、水素原子の1つがフェニル基で置換されたメチル基をいい、ここで、前記フェニル基は適宜、1から5個の基、好ましくは1から3個の基、OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H、およびCO₂CH₃で置換されていてもよい。

10

【0057】

本明細書で用いられる用語「ヘテロ環」、「ヘテロ環式」、「または「ヘテロ環式環」は、飽和、部分的に不飽和、または完全に不飽和であり、炭素原子と、N、OおよびSから成る群から独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とを含む、安定な3、4、5、6、もしくは7員単環式または二環式、または7、8、9、10、11、12、13、もしくは14員多環式ヘテロ環式環；および前記に定義される任意のヘテロ環式環がベンゼン環に縮合した、任意の多環式基などを意味することが意図される。窒素および硫黄ヘテロ原子は適宜、酸化されていてもよい（すなわち、N、OおよびS(O)_p、ここで、pは0、1または2である）。窒素原子は、置換されていても、置換されていなくてもよい（すなわち、NまたはNR、ここで、Rは、定義されている場合、Hまたは他の置換基である）。ヘテロ環式環は、安定な構造を生じる任意のヘテロ原子または炭素原子において、そのペンダント基に結合していてもよい。本明細書において記載されるヘテロ環式環は、得られる化合物が安定である場合、炭素または窒素原子において置換されていてもよい。ヘテロ環における窒素は、適宜4級化されていてもよい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないのが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数は、1を超えないのが好ましい。用語「ヘテロ環」が用いられる場合、ヘテロアリアルを含むことが意図される。

20

【0058】

架橋環はまた、ヘテロ環の定義に含まれる。1つ以上の原子（すなわち、C、O、N、またはS）が、隣接していない2つの炭素または窒素原子を結合する場合、架橋環が生じる。架橋環の例としては、これらに限定はされないが、1つの炭素原子、2つの炭素原子、1つの窒素原子、2つの窒素原子、および炭素-窒素基が挙げられる。架橋は常に、単環式環を三環式環に変換することに注意されたい。環が架橋されている場合、環について引用される置換基はまた、架橋上に存在しうる。

30

【0059】

ヘテロ環の例としては、これらに限定はされないが、アクリジニル、アゼチジニル、アゾチニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H、6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、イミダゾロピリジニル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル(isatinoyl)、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソオキサゾリル、イソキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3

40

50

- オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルペリミジニル、オキシンドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル (phenoxathiinyl)、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 - ピロリドニル、2H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアンスレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、およびキサテンニルが挙げられる。また、例えば前記のヘテロ環を含む縮合環、およびスピロ化合物も含まれる。

10

【0060】

5 から 10 員のヘテロ環の例としては、これらに限定はされないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、1H - インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキシンドリル、ベンズオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、イサチノイル (isatinoyl)、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、およびピラゾロピリジニルが挙げられる。

20

30

【0061】

5 から 6 員のヘテロ環の例としては、これらに限定はされないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、およびトリアゾリルが挙げられる。また、例えば前記のヘテロ環を含む縮合環、およびスピロ化合物が含まれる。

【0062】

本明細書で用いられる用語「二環式ヘテロ環」または「二環式ヘテロ環式基」は、2つの縮合環を含み、炭素原子と、N、OおよびSから成る群から独立して選択される、1、2、3、または4個のヘテロ原子とから成る、安定な9または10員ヘテロ環式環系を意味することが意図される。2つの縮合環のうち、1つの環は5員ヘテロアリアル環、6員ヘテロアリアル環またはベンゾ環などの、5または6員単環式芳香環であり、それぞれが第二の環に縮合している。第二の環は、飽和、部分的に不飽和、または不飽和である、5または6員単環式であり、5員ヘテロ環、6員ヘテロ環または炭素環を含む(但し、第二の環が炭素環である場合、第一の環はベンゾではない)。

40

【0063】

二環式ヘテロ環式基は、安定な構造を生じる任意のヘテロ原子または炭素原子において、そのペンダント基に結合していてもよい。本明細書に記載される二環式ヘテロ環式基は

50

、得られる化合物が安定である場合、炭素または窒素原子上で置換されていてもよい。ヘテロ環中のSおよびO原子の数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は互いに隣接していないのが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超えないのが好ましい。

【0064】

二環式ヘテロ環式基の例としては、これらに限定はされないが、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリニル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラニル、クロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-キノキサリニル、および1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリニルが挙げられる。

10

【0065】

本明細書で用いられる用語「芳香族ヘテロ環式基」または「ヘテロアリアル」は、少なくとも1つの環中に、少なくとも1つのヘテロ原子(O、SまたはN)を有する、置換された、または置換されていない、芳香族5もしくは6員の単環式基、9もしくは10員の二環式基、および11から14員の三環式基をいい、前記ヘテロ原子含有環は、好ましくは、O、S、およびNから選択される、1、2、または3個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含むヘテロアリアル基のそれぞれの環は、1つまたは2つの酸素または硫黄原子、および/または1から4個の窒素原子を含むことができるが、但し、それぞれの環におけるヘテロ原子の総数は、4個以下であり、それぞれの環は少なくとも1つの炭素原子を有する。ヘテロアリアル基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。窒素原子は、置換されていても、置換されていなくてもよい(すなわち、NまたはNR、ここで、Rは、定義されている場合、Hまたは他の置換基である)。窒素および硫黄ヘテロ原子は適宜、酸化されていてもよく(すなわち、N=OおよびS(O)_p)、窒素原子は適宜、4級化されていてもよい。

20

【0066】

二環式または三環式であるヘテロアリアル基は、少なくとも1つの完全な芳香環を含まなければならないが、他の縮合環は芳香族または非芳香族であってもよい。ヘテロアリアル基は、任意の環の、任意の利用可能な窒素または炭素原子において、結合されうる。ヘテロアリアル環系は、0、1、2、または3個の置換基を含みうる。ヘテロアリアル基としては、これらに限定はされないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロール、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、およびベンゾジオキササンが挙げられる。

30

【0067】

用語「対イオン」は、クロライド、ブロマイド、ヒドロキシド、アセテート、およびサルフェートなどの負に帯電した種を表すために用いられる。

点線の環が環構造の内部に用いられている場合、これは環構造が飽和、部分的に飽和、または不飽和であってもよいことを示す。

40

【0068】

本明細書で用いられる用語「置換された」は、少なくとも1つの水素原子が非水素原子で置き換えられているが、但し、通常の価数は維持され、置換によって安定な化合物を生じることを意味する。置換基がケト(すなわち、=O)である場合、原子上の2つの水素が置換される。ケト置換基は、芳香族基上に存在しない。環系(例えば、炭素環式またはヘテロ環式)がカルボニル基または二重結合で置換されていると言われる場合、カルボニル基または二重結合は、環の一部(すなわち内部)であることが意図される。本明細書において用いられる環二重結合は、2つの隣接する環原子間に形成される二重結合である(例えば、C=C、C=N、またはN=N)。

50

【0069】

本発明の化合物上に窒素原子（例えばアミン）が存在する場合、これらは酸化剤（例えば、mCPBAおよび/または過酸化水素）による処理によって、N - オキシドに変換されて、本発明の他の化合物を生じうる。そのため、示される、および請求される窒素原子は、示される窒素原子およびそのN - オキシド（N - O）誘導体の両方を含むことが考えられる。

【0070】

任意の変数が、化合物についての任意の構成要素または式において、1回より多く出現する場合、それぞれの場合において、その定義は、他のそれぞれの場合におけるその定義とは独立している。そのため、例えば、基が0～3個のR基で置換されていることが示されている場合、前記基は適宜、最大で3つのR基で置換されていてもよく、それぞれの場合において、RはRの定義から独立して選択される。また、置換基および/または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ、許容される。

10

【0071】

置換基への結合が、環中の2つの原子を連結する結合を横切って示されている場合、そのような置換基は、環上の任意の原子に結合されていてもよい。置換基が、所定の式の化合物の残りに結合する原子を示さずに、列挙されている場合、該置換基は、該置換基のうちの任意の原子を介して結合しうる。置換基および/または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物を生じる場合にのみ、許容される。

【0072】

語句「薬学的に許容可能な」は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー性応答、および/または他の問題もしくは合併症がなく、合理的な利益/リスク比に見合う、ヒトおよび動物の組織に接触させて用いるのに適切な、化合物、物質、組成物、および/または投与形態をいうために、本明細書において用いられる。

20

【0073】

本明細書で用いられる「薬学的に許容可能な塩」は、開示される化合物の誘導体をいい、ここで、親化合物は、その酸性または塩基性塩を製造することによって、修飾される。薬学的に許容可能な塩の例としては、これらに限定はされないが、アミンなどの塩基性基の無機または有機酸塩；およびカルボン酸などの酸性基のアルカリまたは有機塩が挙げられる。薬学的に許容可能な塩としては、例えば、非毒性の無機または有機酸から生成される、親化合物の従来のもので、または4級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、そのような従来のもので、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、および硝酸などの無機酸に由来するもの；並びに、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、およびイセチオン酸などの有機酸から製造される塩が挙げられる。

30

【0074】

本発明の薬学的に許容可能な塩は、従来化学的方法によって、塩基性または酸性基を含む親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、水、または有機溶媒中で、または2つの混合物中で、化学量論量の適切な塩基または酸と、それらの化合物の遊離酸または塩基の形態とを反応させることによって、製造することができ；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性溶媒が好ましい。適切な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)において存在し、この開示はこれにより、引用によって援用される。

40

【0075】

さらに、式Iの化合物は、プロドラッグの形態を有しうる。インビボで変換されて、生理活性剤（すなわち、式Iの化合物）を生じる任意の化合物は、本発明の範囲および精神

50

に含まれるプロドラッグである。プロドラッグの様々な形態は、当技術分野において周知である。そのようなプロドラッグ誘導体の例としては、以下を参照されたい：

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, ' ' Design and Application of Prodrugs ' ', A Text book of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); および
- e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

10

【 0 0 7 6 】

カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されて、式 I の化合物自体を生じることによって、プロドラッグとして機能する、生理学的に加水分解可能なエステルを形成することができる。加水分解は、多くの場合、主に消化酵素の影響下で生じるため、そのようなプロドラッグは好ましくは、経口投与される。エステルがそれ自体で活性である場合、または加水分解が血液中で生じる場合に、非経口投与が用いられる。式 I の化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例としては、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルベンジル、4 - メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ - C_{1-6} アルキル (例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル)、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ - C_{1-6} アルキル (例えば、メトキシカルボニル - オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル) - メチル)、並びに、例えば、ペニシリンおよびセファロsporin の分野において用いられる、他の周知の生理学的に加水分解可能なエステルが挙げられる。そのようなエステルは、当技術分野において既知の従来技術によって製造される。

20

【 0 0 7 7 】

プロドラッグの製造は、当技術分野において周知であり、例えば、King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999)において記載される。

30

【 0 0 7 8 】

本発明は、当該化合物において生じる原子の全ての同位体を含むことが意図される。同位体としては、同じ原子数であるが、異なる質量数を有する原子が挙げられる。一般的な例として、これらに限定はされないが、水素の同位体としては、重水素およびトリチウムが挙げられる。重水素は、その核中に1つのプロトン、および1つの中性子を有し、通常の水素の二倍の質量を有する。重水素は、「 2H 」または「D」などの記号によって表すことができる。本明細書においてそれ自体で、または化合物もしくは基を修飾するために用いられる、用語「重水素化」は、炭素原子に結合する1つ以上の水素原子を、重水素原子で置換することをいう。炭素原子の同位体としては、 ^{13}C および ^{14}C が挙げられる。

40

【 0 0 7 9 】

同位体標識した本発明の化合物は、一般に、当業者によって既知の従来技術によって、または本発明に記載されるものと類似の方法によって、そうでない場合に用いられる非置換試薬の代わりに、適切に同位体標識した試薬を用いて、合成することができる。そのような化合物は、例えば、潜在的な医薬化合物の、標的タンパク質または受容体へ結合する能力の決定における、標準および試薬として、または生理学的な受容体に、インビボまたはインビトロで結合した、本発明の化合物のイメージングのためなどの、様々な潜在的

50

な用途を有する。

【0080】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物からの利用可能な純度への単離、および有効な治療剤への製剤化に耐えるのに十分に頑丈な化合物を示すことが意図される。本発明の化合物は、N - 八口、 $S(O)_2H$ 、または $S(O)H$ 基を含まないのが好ましい。

【0081】

用語「溶媒和物」は、有機的または無機的のいずれであっても、本発明の化合物と1つ以上の溶媒分子との物理的な会合を意味する。この物理的な会合としては、水素結合が挙げられる。いくつかの例において、溶媒和物は例えば、1つ以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に組み込まれている場合、単離することができる。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的な配置および/または不規則的な配置において存在しうる。溶媒和物は、溶媒分子の化学量論量または非化学量論量のいずれかを含みうる。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を含む。溶媒和物の例としては、これらに限定はされないが、水和物、エタノラート、メタノラート、およびイソプロパノラートが挙げられる。溶媒和の方法は一般に、当技術分野において既知である。

【0082】

本明細書で用いられる略語は、以下のように定義される：「1x」は1回、「2x」は2回、「3x」は3回、「 $\%$ 」はセルシウス度、「eq」は当量、「g」はグラム、「mg」はミリグラム、「L」はリットル、「mL」はミリリットル、「 μ L」はマイクロリットル、「N」は規定、「M」はモラー、「mmol」はミリモル、「min」は分、「h」は時間、「rt」は室温、「RT」は保持時間、「atm」は雰囲気、「psi」は重量ポンド毎平方インチ、「conc.」は濃度、「sat」または「saturated」は飽和、「MW」は分子量、「mp」は融点、「ee」は鏡像体過剰率、「MS」または「Mass Spec」はマスペクトロメトリー、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析、「HR」は高分解能、「HRMS」は高分解能マスペクトロメトリー、「LCMS」は液体クロマトグラフィーマスペクトロメトリー、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィー、「RP HPLC」は逆相HPLC、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィー、「NMR」は核磁気共鳴スペクトロスコピー、「noe」は核オーバーハウザー効果スペクトロスコピー、「 1H 」はプロトン、「 δ 」はデルタ、「s」はシングレット、「d」はダブルット、「t」はトリブレット、「q」はカルテット、「m」はマルチブレット、「br」はブロード、「Hz」はヘルツ、並びに「 α 」、「 β 」、「R」、「S」、「E」、および「Z」は当業者に周知の立体化学的記号である。

【0083】

10

20

30

【表 1】

Me	メチル	
Et	エチル	
Pr	プロピル	
i-Pr	イソプロピル	
Bu	ブチル	
i-Bu	イソブチル	
t-Bu	t e r t-ブチル	
Ph	フェニル	
Bn	ベンジル	10
Boc	t e r t-ブチルオキシカルボニル	
AcOH または HOAc	酢酸	
AlCl ₃	塩化アルミニウム	
AIBN	アゾビスイソブチロニトリル	
BBr ₃	三臭化ホウ素	
BCl ₃	三塩化ホウ素	
BEMP	2-t e r t-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1, 3-ジメチルパーヒドロ-1, 3, 2-ジアザホスホリン	
BOP試薬	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート	20
バージェス試薬	1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミデート	
CBz	カルボベンジルオキシ	
CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン	
CH ₃ CN または ACN	アセトニトリル	
CDCl ₃	ジュウテロクロロホルム	

【表 2】

CHCl ₃	クロロホルム	
mCPBA または m-CPBA	メタクロロ過安息香酸	
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
Cu(OAc) ₂	酢酸銅 (I I)	
Cy ₂ NMe	N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサンアミン	
DBU	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン	
DCE	1, 2 ジクロロエタン	10
DCM	ジクロロメタン	
DEA	ジエチルアミン	
デス・マーチン	1, 1, 1-トリス (アセチルオキシ) -1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3- (1H) -オン	
DIC または DIPCDI	ジイソプロピルカルボジイミド	
DIEA、DIPEA または ヒューニツヒ塩基	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DME	1, 2-ジメトキシエタン	20
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
cDNA	相補DNA	
Dppp	(R) - (+) -1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン	
DuPhos	(+) -1, 2-ビス ((2S, 5S) -2, 5-ジエチルホスホラノ) ベンゼン	
EDC	N- (3-ジメチルアミノプロピル) -N' -エチルカルボジイミド	
EDCI	N- (3-ジメチルアミノプロピル) -N' -エチルカルボジイミド ヒドロクロライド	30
EDTA	エチレンジアミンテトラ酢酸	
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	(+) -1, 2-ビス ((2S, 5S) -2, 5-ジエチルホスホラノ) ベンゼン (1, 5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) トリフルオロメタンスルホネート	
Et ₃ N または TEA	トリエチルアミン	
EtOAc	酢酸エチル	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
EtOH	エタノール	
GMF	ガラスマイクロファイバー	40
グラブス(II)	(1, 3-ビス (2, 4, 6-トリメチルフェニル) -2-イミダゾリジニリデン) ジクロロ (フェニルメチレン) (トリシクロヘキシルホスフィン) ルテニウム	

【表 3】

HCl	塩酸	
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート	
HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラキシン-1-エタンスルホン酸	
Hex	ヘキサン	
HOBt または HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H ₂ SO ₄	硫酸	10
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
KOAc	酢酸カリウム	
K ₃ PO ₄	リン酸カリウム	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	
LG	脱離基	
LiOH	水酸化リチウム	
MeOH	メタノール	
MgSO ₄	硫酸マグネシウム	
MsOH または MSA	メチルスルホン酸	20
NaCl	塩化ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na ₂ SO ₃	亜硫酸ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NH ₃	アンモニア	30
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム	
OTf	トリフラートまたはトリフルオロメタンスルホネート	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)	
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム (II)	
Pd/C	パラジウム/炭素	

【表 4】

Pd(dppf)Cl ₂	[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム (I I)	
Ph ₃ PCl ₂	トリフェニルホスフィン ジクロライド	
PG	保護基	
POCl ₃	オキシ塩化リン	
i-PrOH または IPA	イソプロパノール	
PS	ポリスチレン	
PyBOP	ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノ ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート	10
SEM-Cl	2-(トリメチルシリル)エトキシメチル クロライド	
第二世代 X P h o s 前触媒	クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1' ビフェニル) [2- (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウ ム (I I)、THF付加体	
SiO ₂	シリカオキシド	
SnCl ₂	塩化スズ (I I)	
TBAI	テトラ-n-ブチルアンモニウム アイオダイド	
TEA	トリエチルアミン	20
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TMSCHN ₂	トリメチルシリルジアゾメタン	
T3P (登録商標)	プロパンホスホン酸無水物	
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン	

【0085】

本発明の化合物は、有機合成の分野における当業者に既知の多くの方法において合成することができる。

【0086】

IV. 生物学

インビトロアッセイ

ROCK阻害剤としての本発明の化合物の有効性を、20 mM HEPES、pH 7.5、20 mM MgCl₂、0.015% Brij-35、4 mM DTT、5 μM ATP および 1.5 μM ペプチド基質 (FITC-AHA-AKRRLSSLRA-OH) (配列番号: 1) を含む、30 μL アッセイにおいて決定することができる。DMSO の最終濃度が < 2% となるように、化合物を DMSO に溶解させ、Rhoキナーゼバリアントによって反応を開始した。インキュベーションの後、EDTA を添加することによって反応を終了させ、LABCHIP (登録商標) 3000リーダー (Caliper Life Sciences) を用いて、リン酸化および非リン酸化ペプチドを分離した。対照は化合物を含まないアッセイから成り、バックグラウンドは、酵素および基質を含むが、キナーゼ活性を阻害する反応の開始からの EDTA を有しないアッセイから成る。化合物を用量応答形式において試験し、キナーゼ活性の阻害は、化合物のそれぞれの濃度において計算した。阻害データは、IC₅₀; すなわち、キナーゼ活性の 50% を阻害するのに必要な化合物の濃度を決定するための曲線近似プログラムを用いて適合させた。

【0087】

代表的な実施例を前記の ROCK2 アッセイにおいて試験し、ROCK2 阻害活性を有することが分かった。≤ 2 μM (2000 nM) のこれらの ROCK2 阻害活性 (IC₅₀ 値) が観測され、以下の表 A に示す。ROCK2 IC₅₀ 値の範囲は以下の通りである: ROCK2 IC₅₀: + + + + (< 10 nM) + + + (10 ~ 100 nM) + + (

100 ~ 500 nM) + (500 ~ 2000 nM)。

【表5】

表A	
実施例番号	ROCK2 IC ₅₀
1	++
2	++++
3	+
4	++
5	+
6	++
7	++
8	+
9	++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	++
15	+++

10

20

【表 6】

18	++
17	++
16	+
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	++

10

20

30

【 0 0 8 8 】

【表 7】

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	+++

10

20

30

【表 8】

78	+++
79	++++
80	++++
81	+++
82	++++
83	+++
84	++++
85	++++
86	+++
87	+++
88	+++
89	+++

10

【0089】

V. 医薬組成物、製剤、および組み合わせ

本発明の化合物は、錠剤、カプセル（それぞれ、徐放性または持続放出性製剤が挙げられる）、丸剤、散剤、顆粒、エリキシル、チンキ、懸濁液、シロップ、およびエマルジョンなどの、経口剤形において投与することができる。これらはまた、静脈内（ボラスまたは点滴）、腹腔内、皮下、または筋肉内剤形において、全て製剤分野の当業者に周知の剤形を用いて投与されうる。これらは単体で投与することができるが、一般に、選択される投与経路および標準的な薬務に基づいて選択される、薬学的な単体と共に投与することができる。

20

【0090】

用語「医薬組成物」は、本発明の化合物を、少なくとも1つのさらなる薬学的に許容可能な単体との組み合わせで含む組成物を意味する。「薬学的に許容可能な担体」は、動物、特に哺乳動物に、生物学的に活性な薬剤を送達するために、投与様式および投与形態の性質に応じて、当技術分野において一般に許容されている媒体、すなわち、希釈剤、防腐剤、充填剤、流量調節剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、抗細菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および分散剤などのアジュバント、賦形剤またはビヒクルをいう。薬学的に許容可能な担体は、当業者に理解される範囲内の多数の要因に従って、製剤化される。これらとしては、限定されないが、製剤化される活性薬剤の種類および性質；組成物を含む薬剤を投与する患者；組成物の意図される投与経路；および標的とされる治療上の適応症が挙げられる。薬学的に許容可能な担体としては、水性および非水性の液体媒体の両方、並びに様々な固形剤および半固形剤が挙げられる。そのような担体は、活性剤に加えて、様々な理由、例えば活性剤の安定化のために製剤に含まれているさらなる成分、結合剤などの、当業者に周知の多くの異なる成分および添加物を含むことができる。適切な薬学的に許容可能な担体、およびそれらの選択に関わる因子の説明は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990)などの、様々な容易に入手可能な情報源において存在する。

30

40

【0091】

本発明の化合物のための投与レジメンは、特定の薬剤並びにその投与形態および経路の薬力学的特性；受容者の種、年齢、性別、健康状態、治療状態、および体重；症状の性質および程度；併用療法の種類；治療の頻度；投与経路、患者の腎臓および肝臓機能、並びに目的とする効果などの既知の因子に応じて、当然ながら変化する。医師または獣医師は、障害の進行を予防、対抗、または阻止するのに必要な、薬物の有効量を決定し、処方することができる。

【0092】

一般的な指針として、それぞれの活性成分の1日経口用量は、示される効果のために用

50

いられる場合、1日あたり約0.001から約1000mg/体重kgの間、好ましくは約0.01から約100mg/体重kgの間、最も好ましくは約0.1から約20mg/kg/日の間の範囲である。静脈内では、もっとも好ましい用量は、定速の点滴の間、約0.001から約10mg/kg/分の範囲である。本発明の化合物は、単一の1日用量において投与されてもよく、または全量の1日用量を、1日2、3、または4回の分割用量において投与されてもよい。

【0093】

本発明の化合物はまた、非経口投与（例えば、静脈内、動脈内、筋肉内、または皮下）によって投与することができる。静脈内または動脈内に投与される場合、投与は連続的または間欠的にされることができる。さらに、製剤は活性な薬物成分の逐次的な放出を確実にするために、筋肉内および皮下送達のために開発することができる。

10

【0094】

本発明の化合物は、適当な鼻腔内ビヒクルの局所的な使用、または経皮皮膚パッチを用いた経皮経路によって、鼻腔内の剤形において投与することができる。経皮送達系の剤形において投与される場合、用量の投与は当然、用量レジメンの間、間欠的ではなく連続的である。

【0095】

化合物は一般に、目的の投与形態、例えば、経口錠剤、カプセル、エリキシル、およびシロップに関して適切に選択され、従来の薬務に一致する、適切な薬学的な希釈剤、賦形剤、または担体（本明細書において、合わせて薬学的な担体として称される）との混合物において投与される。

20

【0096】

例えば、錠剤またはカプセルの剤形における経口投与のために、活性な薬物成分は、ラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどの経口、非毒性の薬学的に許容可能な不活性担体と組み合わせることができ；液体剤形における経口投与のために、経口薬物成分は、エタノール、グリセロール、水などの任意の経口、非毒性の薬学的に許容可能な不活性担体と組み合わせることができる。さらに、望ましい場合または必要である場合、適当な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色剤はまた、混合物中に組み込むことができる。適当な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、グルコースまたはベータ-ラクトースなどの天然糖、コーンシロップ、アカシア、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。これらの剤形において用いられる滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、これらに限定はされないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンゴムなどが挙げられる。

30

【0097】

本発明の化合物はまた、小型単層ベシクル、大型単層ベシクル、および多層ベシクルなどの、リポソーム送達系の剤形において投与することができる。リポソームは、コレステロール、ステアリンアミン、またはホスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から生成することができる。

40

【0098】

本発明の化合物はまた、標的化可能な薬物担体として、可溶性ポリマーに結合されうる。そのようなポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシド-ポリリシンを挙げることができる。さらに、本発明の化合物は、薬物の制御放出を達成するために有用な生分解性ポリマーの種類、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸とのコポリマー、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオル

50

トエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアシレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーに結合されうる。

【0099】

投与に適切な剤形（医薬組成物）は、単位用量ごとに、約1ミリグラムから約1000ミリグラムの活性成分を含みうる。これらの医薬組成物において、活性成分は通常、組成物の総重量に基づいて、約0.1～95重量%の分量で存在する。

【0100】

ゼラチンカプセルは、活性成分と、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などの粉末化担体とを含みうる。同様の希釈剤は、圧縮製剤を製造するために用いることができる。錠剤およびカプセルのいずれも、数時間にわたる薬物の持続放出のために提供される、徐放性生成物として製造することができる。圧縮製剤は、任意の不快感を覆い隠し、大気から錠剤を保護するための糖衣またはフィルムコーティング、または消化管における選択的な崩壊のための腸溶性コーティングすることができる。

経口投与のための液体剤形は、患者の受け入れを高めるために、着色剤および香味剤を含むことができる。

【0101】

一般に、水、適切な油、食塩水、デキストロース（グルコース）水溶液、および関連する糖の溶液、およびプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコールは、非経口溶液に適切な担体である。非経口投与のための溶液は好ましくは、活性成分の水溶性の塩、適切な安定化剤、および必要に応じて緩衝物質を含む。亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、またはアスコルビン酸などの抗酸化剤は、単体または組み合わせのいずれかで、適切な安定化剤である。また、クエン酸およびその塩、およびナトリウムEDTAも用いられる。さらに非経口溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチル-またはプロピル-パラベン、およびクロロブタノールなどの防腐剤を含むことができる。

【0102】

本発明の化合物は、単体でまたは1つ以上のさらなる治療剤との組み合わせで投与することができる。「組み合わせで投与される」または「組み合わせ療法」は、本発明の化合物、および1つ以上のさらなる治療剤が、治療される哺乳動物に同時に投与されることを意味する。組み合わせで投与される場合、それぞれの要素は同時に、または異なる時点において任意の順で順次投与されうる。そのため、それぞれの成分は、別個であるが、目的の治療効果を得るために十分に近い時間内に、投与されうる。

【0103】

本発明の化合物はまた、ROCK阻害に関連する試験またはアッセイにおいて、例えば品質基準、または対照として、標準または参照化合物としても利用可能である。そのような化合物は、例えば、ROCKに関する薬学的研究において用いるための、市販のキットにおいて提供されうる。例えば、本発明の化合物は、その既知の活性を、未知の活性を有する化合物と比較するためのアッセイにおいて、参照として用いられうる。これは、アッセイが適切に行われたことを実験者に保証し、特に試験化合物が参照化合物の誘導体である場合に、比較の基準を提供する。新たなアッセイまたはプロトコルが開発された場合、本発明に記載の化合物は、それらの有効性を試験するために用いられうる。

【0104】

本発明はまた、製品を含む。本明細書で用いられる製品は、これらに限定はされないが、キットおよび包装を含むことが意図される。本発明の製品は、(a)第一容器；(b)第一容器内に存在する医薬組成物、ここで、医薬組成物は本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の形態を含む、第一治療剤を含む；および(c)医薬組成物を、(前記のように)心血管および/または炎症性障害の治療に用いることができることを記載した添付文書を含む。別の実施態様において、添付文書は、医薬組成物が心血管および/または炎症性障害を治療するために、(前記のように)第二治療剤との組み合わせで用いることができることを記載する。製品はさらに、(d)第二容器を含むことができ、ここで、

10

20

30

40

50

構成要素 (a) および (b) は第二容器内に存在し、構成要素 (c) は第二容器の内部または外部に存在する。第一および第二容器内に存在するとは、別個の容器がその境界内に当該物質を保持していることを意味する。

【 0 1 0 5 】

第一容器は、医薬組成物を保持するために用いられる容器である。この容器は、製造、保管、配送、および/または個別/バルク販売のためでありうる。第一容器は、ボトル、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ (例えば、クリーム製剤のため)、または医薬生成物を製造、保持、保管、または分配するために用いられる他の任意の容器を含むことが意図される。

【 0 1 0 6 】

第二容器は、第一容器と適宜、添付文書とを保持するために用いられるものである。第二容器の例としては、これらに限定はされないが、箱 (例えば、段ボールまたはプラスチック)、クレート、カートン、袋 (例えば、紙またはプラスチック袋)、小袋、および大袋が挙げられる。添付文書はテープ、糊、ホチキス、または他の添付方法によって第一容器の外側に物理的に添付することができ、あるいは第一容器に物理的に添付することなく、第二容器の内部に置くことができる。あるいは、添付文書は第二容器の外側に位置している。第二容器の外側に位置する場合、添付文書はテープ、糊、ホチキス、または他の添付方法によって、物理的に添付されているのが好ましい。あるいは、物理的に添付されることなく、第二容器の外側に隣接して、または接触していてもよい。

【 0 1 0 7 】

添付文書は第一容器の内部に存在する医薬組成物に関する情報を記載するラベル、タグ、しおりなどである。記載される情報は、通常、製品が販売される地域を統制する規制当局 (例えば、米国食品医薬品局) によって決定される。好ましくは、添付文書は特に、医薬組成物が承認される適応症を記載する。添付文書はその中にまたはその上に含まれる情報を人が読むことができる、任意の材料から作成されうる。好ましくは、添付文書は、目的の情報が形成されている (例えば、印刷または添付されている)、印刷可能な材料 (例えば、紙、プラスチック、段ボール、ホイル、片面粘着紙、またはプラスチックなど) である。

【 0 1 0 8 】

本発明の他の特徴は、本発明の説明のために示され、それを限定することを意図しない、例示的な実施態様の以下の記載の過程で明らかになる。以下の実施例は、本明細書に開示される方法を用いて、合成され、単離され、特徴付けられた。

【 0 1 0 9 】

V I . スキームなどの一般的な合成

本発明の化合物は、有機化学の分野における当業者に利用可能な多くの方法によって合成されうる (Maffrand, J.P. et al., Heterocycles, 16(1):35-37 (1981)). 本発明の化合物の合成のための一般的な合成スキームは、以下に記載される。これらのスキームは例示であり、当業者が本明細書に開示される化合物を製造するために用いることのできる可能な技術を限定することを意図しない。本発明の化合物を製造するための異なる方法は、当業者に明らかである。さらに、合成における様々なステップは、目的の化合物を得るために、別の順序で行ってもよい。

【 0 1 1 0 】

一般的なスキームにおいて記載される方法によって合成される本発明の化合物の例は、以下に記載される中間体および実施例の節において示される。ホモキラルな実施例の製造は、当業者に既知の技術によって行われうる。例えば、ホモキラルな化合物は、キラル相分取 H P L C によるラセミ生成物の分離によって製造されうる。あるいは、実施例化合物はエナンチオマ的に濃縮された生成物が生じる、既知の方法によって製造されうる。これらとしては、限定はされないが、変換のジアステレオ選択性を制御するために機能するキラル補助官能基を、ラセミ体中間体に組み込むことにより、キラル補助基の切断に応じてエナンチオ濃縮生成物が提供されることが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0111】

本発明の化合物は、合成有機化学の分野において既知の合成方法と共に、以下に記載される方法を用いて、または当業者に理解されるそれらの改変によって、合成することができる。好ましい方法としては、これらに限定はされないが、以下に記載されるものが挙げられる。反応は、用いられる試薬および物質に適切な、および生じる変換に適切な、溶媒または溶媒混合物中で行われる。分子上に存在する官能基は、提案される変換と一致するべきであることが、有機合成の当業者に理解されるであろう。これは時に、本発明の目的の化合物を得るために、合成ステップの順番を変更すること、またはある特定の工程スキームを他のものに換わって選択することの決断を必要とする。

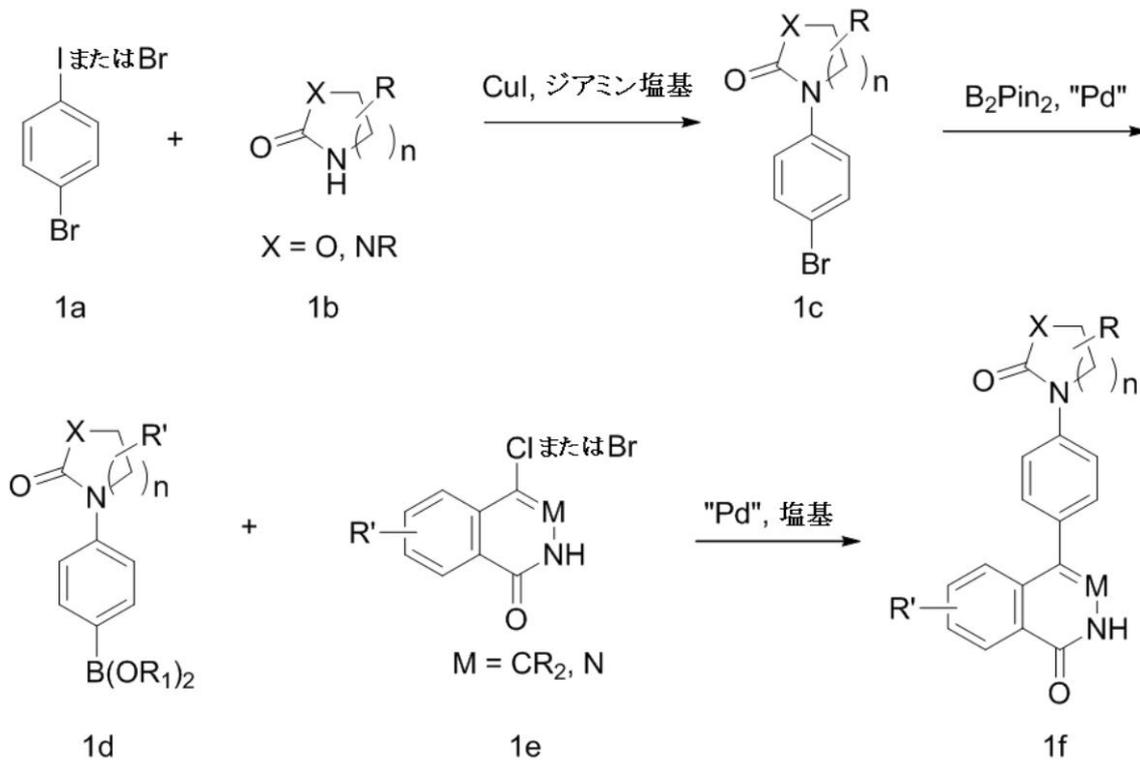
【0112】

当分野における任意の合成経路の設計における他の主な考慮事項は、本発明に記載の化合物中に存在する、反応性官能基の保護のために用いられる保護基の賢明な選択である。熟練した医師に対して多くの代替案を説明している権威ある報告は、Greene et al., (Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley-Interscience (2006))である。

【0113】

【化25】

スキーム1



スキーム1は、一般的な化合物1fの合成を示す。アリールハライド1aと、ラクタム、または尿素、または環状カルバメート1bとのウルマン型カップリングによって、中間体1cが得られる。中間体1cは、ボロン酸またはボロン酸エステル1dに変換され、これがK₃PO₄などの塩基、およびPd(PPh₃)₄などの触媒の存在下、1eと鈴木-宮原カップリングを受けて、1fを生じる。

【0114】

10

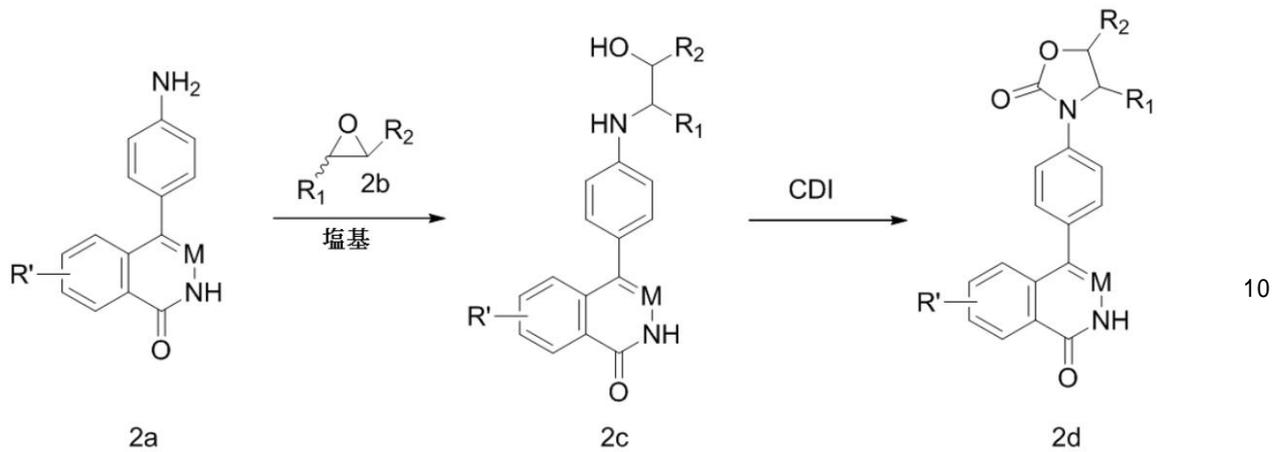
20

30

40

【化26】

スキーム2

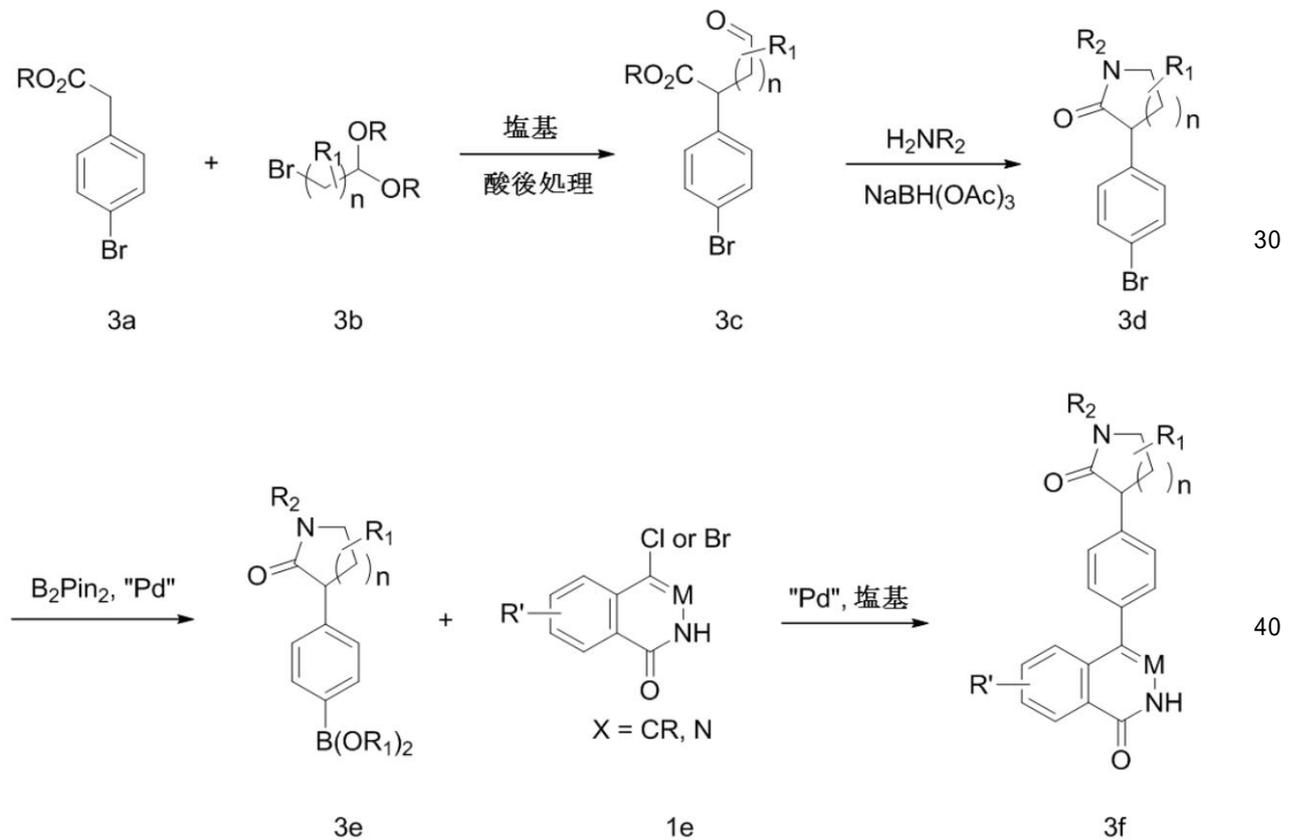


スキーム2におけるオキサゾリジノン誘導体2dは、ヒドロキシルアミン中間体2cから、CDIを用いた環化反応によって形成され、ヒドロキシルアミン中間体2cは、TEA、 K_2CO_3 、または Cs_2CO_3 などの塩基を用いた、塩基性反応条件下、アニリン誘導体2aとエポキシド2bとを反応させることによって得られる。

【0115】

【化27】

スキーム3



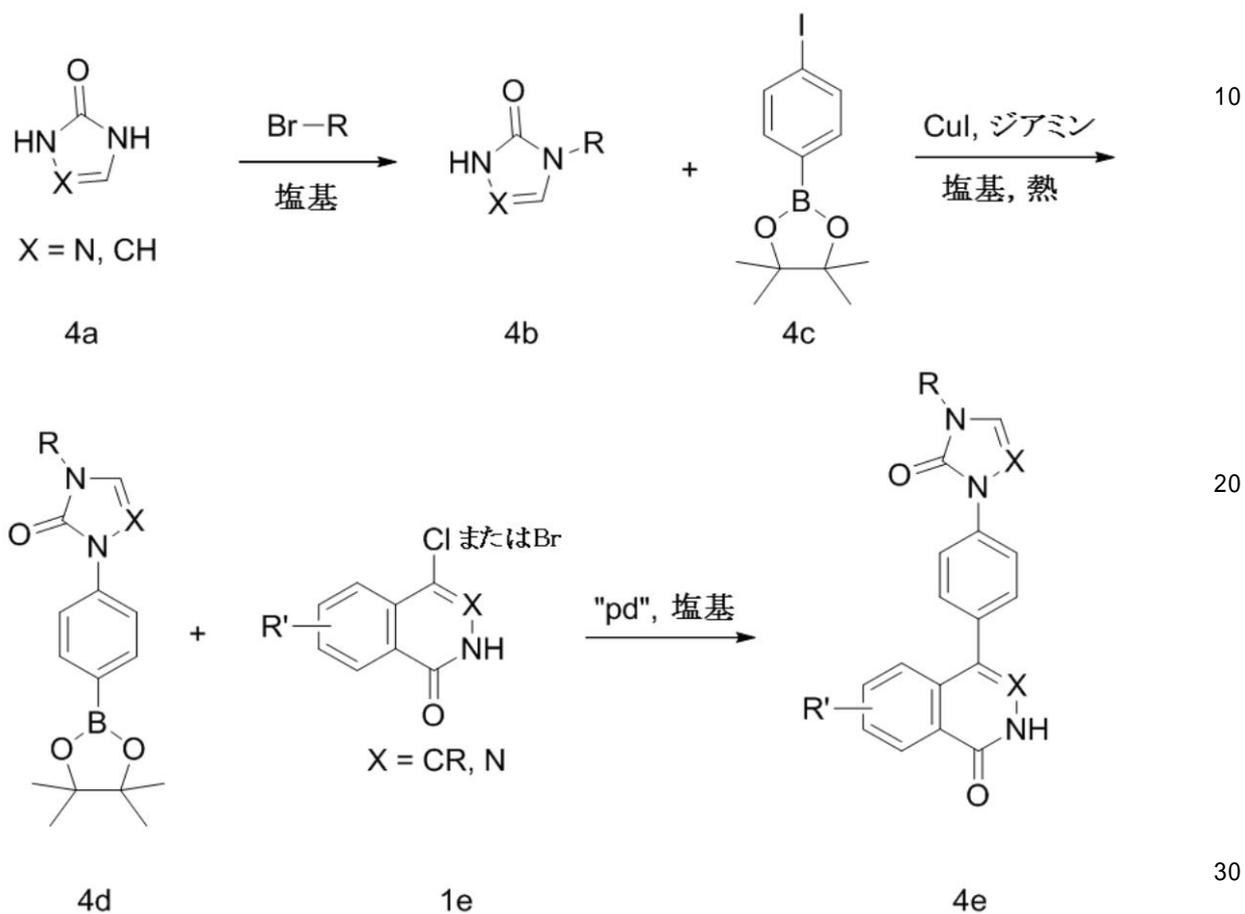
一般的な炭素結合ラクタム標的3fの合成は、スキーム3に概説される。4-ブロモフェニルアセテート3aを、KHMDsなどの塩基の存在下で、適切に機能化したアルキルブロマイド3bによってアルキル化によって、酸後処理の後、中間体3cを得る。中間体

3 c は、一級アミンによる還元的アミノ化、次いでインサイチュ閉環によって、ラクタム 3 d を生じる。中間体 3 d は、ボロン酸またはボロン酸 3 e に変換され、これは K_3PO_4 などの塩基、および $Pd(PPh_3)_4$ などの触媒の存在下、鈴木 - 宮原カップリング条件下で、1 e と反応し、3 f を生じる。

【 0 1 1 6 】

【 化 2 8 】

スキーム 4



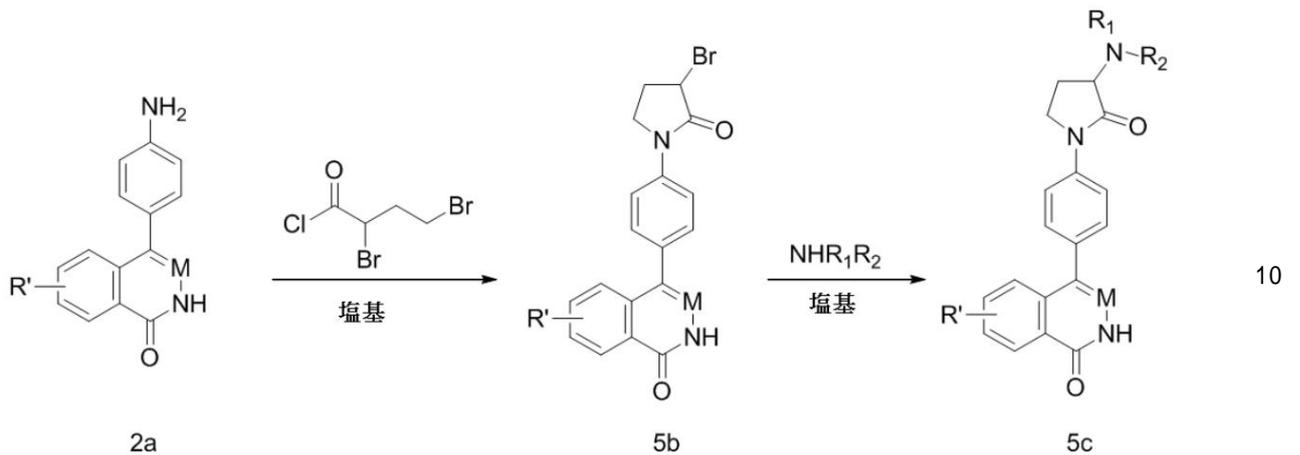
スキーム 4 は、イミダゾロン または トリアゾロン 標的 4 e の合成を示す。4 a のアルキル化によって、4 b を生じる。4 b とアリールアイオダイド 4 c とのウルマン型反応によって、ボロネート 4 d を生じ、これが K_3PO_4 などの塩基、および $Pd(PPh_3)_4$ などの触媒の存在下、1 e と鈴木 - 宮原カップリングを受けて、標的化合物 4 e を生じる。

【 0 1 1 7 】

40

【化 2 9】

スキーム 5

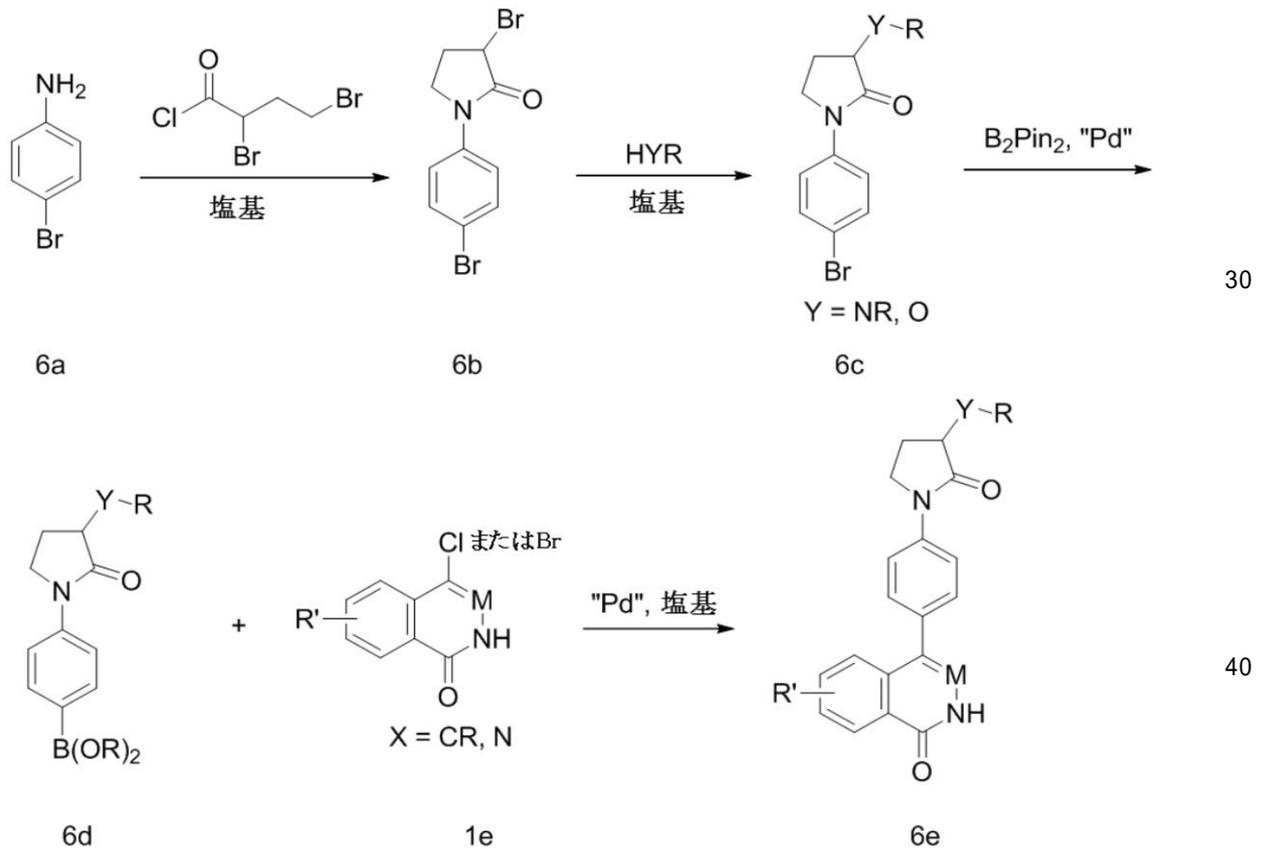


スキーム 5 は、2 a からのラクタム標的 5 c の合成を示す。アニリン 2 a は、 K_3PO_4 、 NaOH などの塩基の存在下、2, 4 - ジブロモブタノイルクロライドと反応させて、プロラクタム 5 b を得た。中間体 5 b はアミンと反応して、5 c を生じる。

【 0 1 1 8】

【化 3 0】

スキーム 6



スキーム 6 は、アニリン 6 a からの標的 6 e の合成、および標的 5 c の代替的な合成を示す。塩基性条件下、6 a は 2, 4 - ジブロモブタノイルクロライドと反応して、ジブロマイド 6 b を生じる。中間体 6 b は、 K_2CO_3 などの塩基の存在下、アミンまたはアルコールと反応して、ラクタム誘導体 6 c を生じる。アリールプロマイド 6 c は、カリウム

アセテートなどの塩基、および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ などの触媒の存在下、ビス(ピナコラト)ジボロンとカップリングすることによって、アリアルボロン酸またはボロン酸エステル 6d に変換される。 K_3PO_4 などの塩基、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ などの触媒の存在下、6d とアリアルハライドとの鈴木-宮原カップリングによって、標的化合物 6e を生じる。

【0119】

中間体および最終生成物の精製は、順相または逆相クロマトグラフィーのいずれかによって行った。順相クロマトグラフィーは、特に言及されない限り、あらかじめ充填された SiO_2 カートリッジを用いて、ヘキサンおよび EtOAc 、または DCM および MeOH のいずれかの勾配を用いて溶出しながら行った。逆相分取 HPLC は、C18 カラムを用いて、溶媒 A (90% H_2O 、10% MeOH 、0.1% TFA) および溶媒 B (10% H_2O 、90% MeOH 、0.1% TFA 、UV 220 nm) の勾配、または溶媒 A (90% H_2O 、10% ACN 、0.1% TFA) および溶媒 B (10% H_2O 、90% ACN 、0.1% TFA 、UV 220 nm) の勾配、または溶媒 A (98% H_2O 、2% ACN 、0.05% TFA) および溶媒 B (98% ACN 、2% H_2O 、0.05% TFA 、UV 220 nm) の勾配を用いて溶出しながら、(または) $\text{Sunfire Prep C18 OBD 5u 30x100mm}$ 、25分にわたる 0 - 100% B の勾配によって行った。A = $\text{H}_2\text{O} / \text{ACN} / \text{TFA}$ 90 : 10 : 0.1。B = $\text{ACN} / \text{H}_2\text{O} / \text{TFA}$ 90 : 10 : 0.1。(または) $\text{Waters XBridge C18}$ 、 $19 \times 200 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ 粒子; ガードカラム: $\text{Waters XBridge C18}$ 、 $19 \times 100 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ 粒子; 溶媒 A: 20 mM 酢酸アンモニウムを含む、水; 溶媒 B: 20 mM 酢酸アンモニウムを含む、95 : 5 アセトニトリル : 水; 勾配: 20分にわたり、25 - 65% B、次いで5分間、100% B で保持; 流速: 20 mL / 分。

特に言及されない限り、最終生成物の分析は、逆相分析 HPLC によって行った。

【0120】

方法 A: Sunfire C18 カラム ($3.5 \mu\text{m C18}$ 、 $3.0 \times 150 \text{ mm}$)。10分にわたり、10 - 100% の溶媒 B、次いで5分間、100% の溶媒 B の勾配溶出 (1.0 mL / 分) を用いた。溶媒 A は (95% 水、5% アセトニトリル、0.05% TFA) であり、溶媒 B は (5% 水、95% アセトニトリル、0.05% TFA 、UV 254 nm) である。

方法 B: XBridge フェニルカラム ($3.5 \mu\text{m C18}$ 、 $3.0 \times 150 \text{ mm}$)。10分にわたり、10 - 100% の溶媒 B、次いで5分間、100% の溶媒 B の勾配溶出 (1.0 mL / 分) を用いた。溶媒 A は (95% 水、5% アセトニトリル、0.05% TFA) であり、溶媒 B は (5% 水、95% アセトニトリル、0.05% TFA 、UV 254 nm) である。

方法 C: Waters BEH C18 、 $2.1 \times 50 \text{ mm}$ 、 $1.7 \mu\text{m}$ 粒子; 移動相 A: 0.05% TFA を含む、5 : 95 アセトニトリル : 水; 移動相 B: 0.05% TFA を含む、95 : 5 アセトニトリル : 水; 温度: 50 ; 勾配: 3分にわたり、0 - 100% B; 流速: 1.11 mL / 分。

方法 D: Waters BEH C18 、 $2.1 \times 50 \text{ mm}$ 、 $1.7 \mu\text{m}$ 粒子; 移動相 A: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5 : 95 アセトニトリル : 水; 移動相 B: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95 : 5 アセトニトリル : 水; 温度: 50 ; 勾配: 3分にわたり、0 - 100% B; 流速: 1.11 mL / 分。

【0121】

中間体 1 : 4 - (4 - アミノフェニル) フタラジン - 1 (2H) - オン トリフルオロ酢酸塩

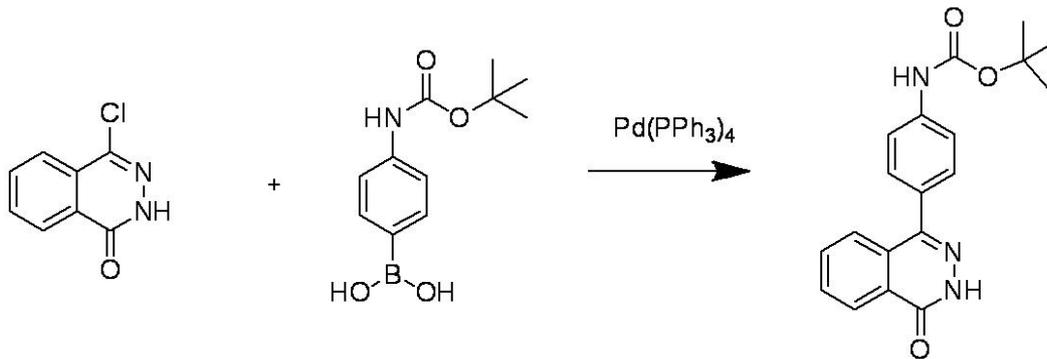
【化 3 1】



10

中間体 1 A : tert - ブチル (4 - (4 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 1 - イル) フェニル) カルバメート

【化 3 2】



20

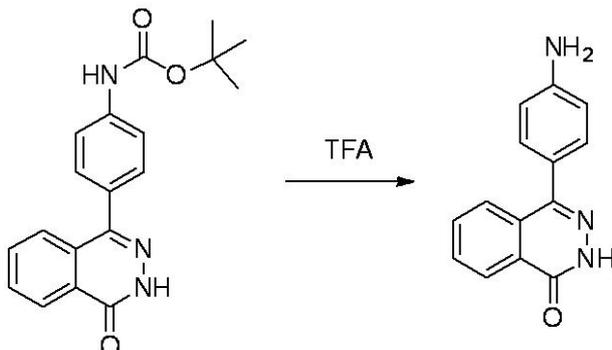
4 - クロロフタラジン - 1 (2 H) - オン (118 mg、0.653 mmol)、(4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) フェニル) ボロン酸 (170 mg、0.72 mmol) および K_3PO_4 (347 mg、1.63 mmol) に、ジオキサン (9 mL) および水 (1 mL) を加えた。混合物を脱気した (排気し、アルゴン (5 x) で通気した)。Pd (PPh₃)₄ (37.8 mg、0.033 mmol) を加え、次いで混合物を脱気した (2 x)。反応バイアルを密閉し、マイクロ波反応機において 150 で 35 分間加熱した。反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製し、150 mg (68%) の中間体 1 A を得た。MS (ESI) m/z 338.1 (M+H)⁺.

30

【0122】

中間体 1 B :

【化 3 3】



40

中間体 1 A (150 mg、0.45 mmol) を CH_2Cl_2 (3 mL) と混合し、TFA (2 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー、次いで分取 HPLC で精製し、62 mg (59%) の中間体 3 を得た。MS (ESI) m/z 238.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) 8.44 (dt, J=4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.

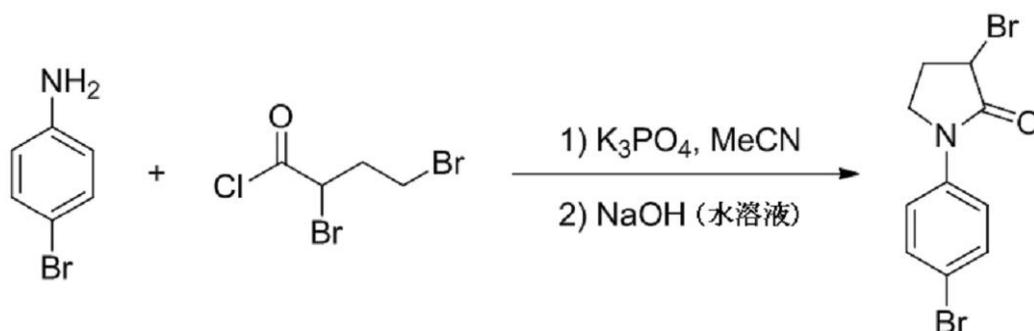
50

97 - 7.87 (m, 2H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 2H)

【0123】

中間体2：3-ブロモ-1-(4-ブロモフェニル)ピロリジン-2-オン

【化34】



10

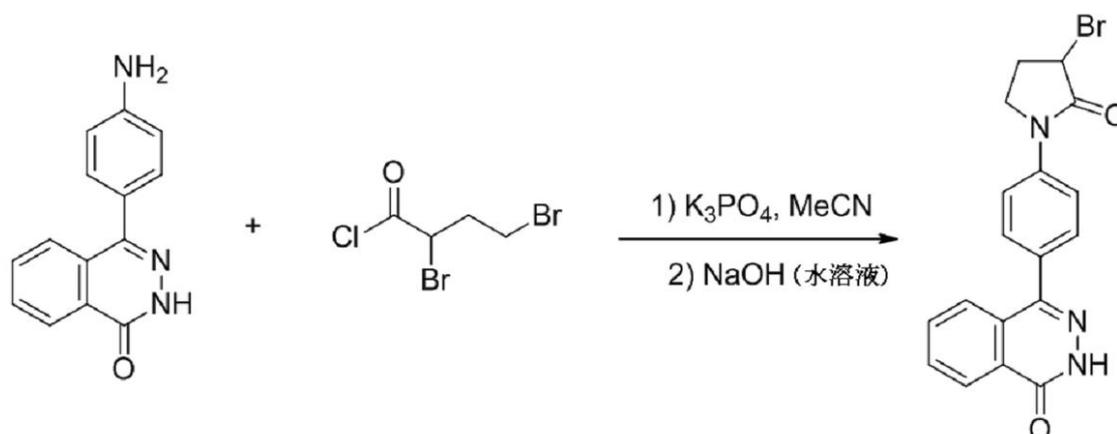
4-ブロモアニリン(4.85g、28.2mmol)のアセトニトリル(30mL)中の溶液に、 K_3PO_4 (5.98g、28.2mmol)および2,4-ジブロモブタノイルクロライド(3.73mL、28.2mmol)を0で加えた。反応液を N_2 下、室温で1時間攪拌した。反応液に、次いで50% NaOH溶液(7.44mL、14.1mmol)を加え、反応液を室温でさらに1時間攪拌した。固形物を濾過し、アセトニトリルで洗浄した。濾液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を留去した。粗製生成物を順相クロマトグラフィーで精製し、中間体2(7.66g、85%)を白色の固形物として得た。MS(ESI) m/z 317.9/319.9/321.9(M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 4.59 (dd, J=7.0, 2.9 Hz, 1H), 4.03 (ddd, J=9.8, 7.8, 6.6 Hz, 1H), 3.81 (ddd, J=10.0, 7.6, 2.6 Hz, 1H), 2.75 (dq, J=14.6, 7.5 Hz, 1H), 2.47 (ddt, J=14.4, 6.7, 2.9 Hz, 1H).

20

【0124】

中間体3：4-(4-(3-ブロモ-2-オキシピロリジン-1-イル)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

【化35】



40

中間体1(300mg、1.26mmol)のアセトニトリル(10mL)中の懸濁液に、 K_3PO_4 (268mg、1.26mmol)および2,4-ジブロモブタノイルクロライド(0.17mL、1.26mmol)を0で加えた。反応液を N_2 下、室温で1時間攪拌した。次いで、反応液にNaOH(50%水溶液、0.33mL、6.32mmol)を加え、反応液を室温でさらに1時間攪拌した。固形物を濾過し、アセトニトリルで洗浄した。濾液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を留去して、中間体3を固

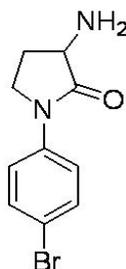
50

形物として得た。MS(ESI) m/z 384.0/386.0 (M+H)⁺.

【0125】

中間体4 : 3 - アミノ - 1 - (4 - ブロモフェニル) ピロリジン - 2 - オン トリフル
オ酢酸塩

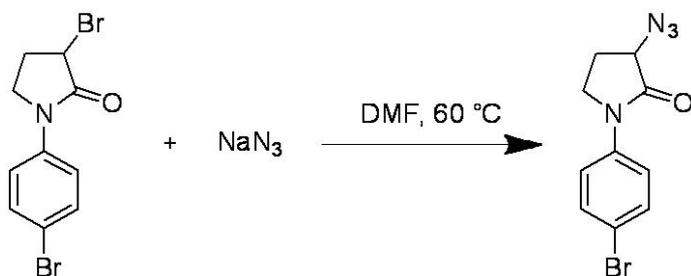
【化36】



10

中間体4A : 3 - アジド - 1 - (4 - ブロモフェニル) ピロリジン - 2 - オン

【化37】



20

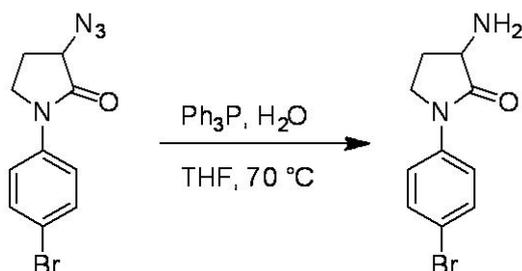
中間体2 (1 . 1 g、3 . 4 5 m m o l) の D M F (1 0 m L) 中の溶液に、 NaN_3
(0 . 6 7 3 g、1 0 . 4 m m o l) を室温で加えた。反応液を N_2 下、60 で16時
間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、 H_2O およびブラインで洗浄した。有機
層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物を順相クロマトグラフィー
で精製し、中間体4A (0 . 9 2 g、9 5 %) を白色の固形物として得た。MS(ESI) m/z
281/283 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) 7.58 - 7.43 (m, 4H), 4.31 (t, J
=8.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.66 (m, 2H), 2.49 (dddd, J=13.1, 8.5, 7.0, 3.5 Hz, 1H), 2
.00 (dq, J=13.0, 8.4 Hz, 1H).

30

【0126】

中間体4B

【化38】



40

中間体4A (0 . 9 2 g、3 . 2 7 m m o l) の T H F (2 0 m L) 中の溶液に、 H_2
 O (5 m l、2 7 8 m m o l) および Ph_3P (1 . 2 9 g、4 . 9 1 m m o l) を室温
で加えた。反応液を N_2 下、70 で5時間攪拌し、次いで室温に冷却した。反応混合物
をEtOAcで希釈し、 H_2O およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥
させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物を逆相クロマトグラフィーで精製し、中間体4 (ト

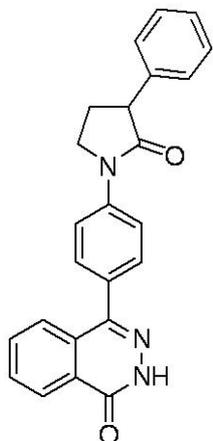
50

リフルオロ酢酸塩、0.85 g、71%)を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z 255 /257(M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 4.26 (dd, J=10.9, 8.7 Hz, 1H), 4.02 - 3.84 (m, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 1H), 2.25 - 2.08 (m, 1H).

【0127】

実施例1: 4-[4-(2-オキソ-3-フェニルピロリジン-1-イル)フェニル]-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オン

【化39】

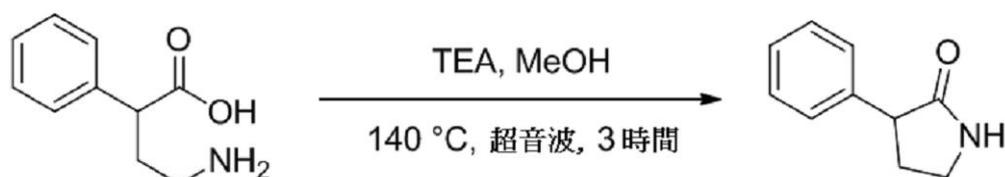


10

20

実施例1A: 3-フェニルピロリジン-2-オン

【化40】



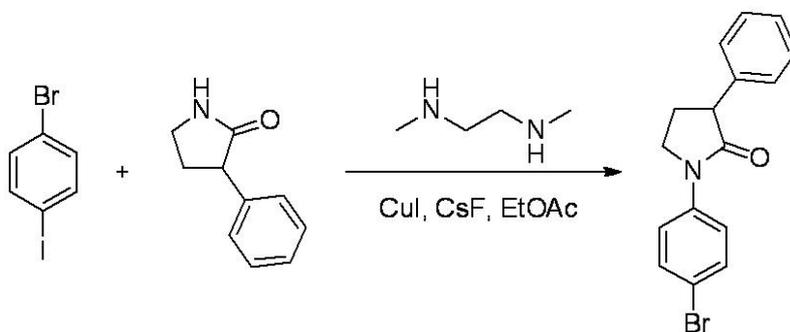
30

4-アミノ-2-フェニルブタン酸(250 mg、1.40 mmol)およびTEA(0.58 mL、4.18 mmol)のMeOH(2 mL)中の溶液を、超音波によって140 で3時間加熱した。逆相クロマトグラフィーによる精製によって、実施例1Aを白色の固形物として得た(143 mg、64%)。MS (ESI) m/z 162(M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.54 (br.s., 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 3H), 7.21 (br.s., 1H), 3.68 (t, J=8.9 Hz, 1H), 3.52 - 3.35 (m, 2H), 2.59 (dddd, J=13.0, 9.3, 7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.35 - 2.14 (m, 1H).

【0128】

実施例1B: 1-(4-ブロモフェニル)-3-フェニルピロリジン-2-オン

【化41】



50

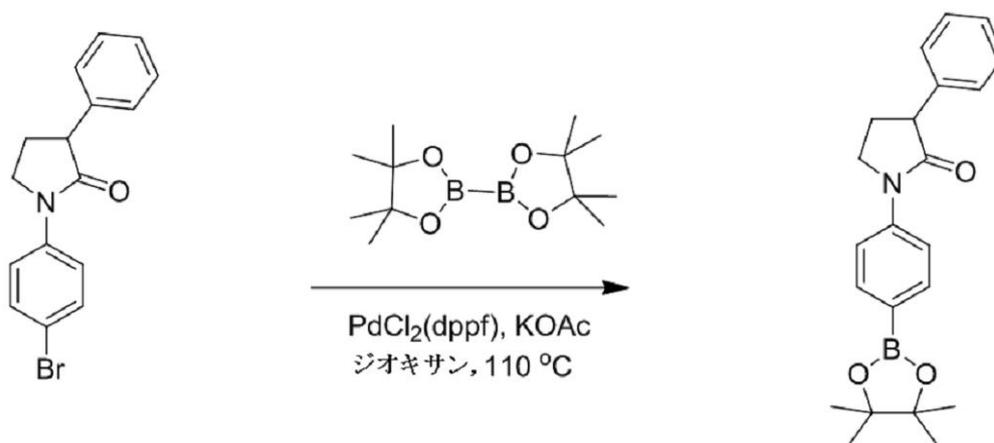
1 - ブロモ - 4 - ヨードベンゼン (2 3 5 m g 、 0 . 8 3 m m o l) 、 実施例 1 A (1 4 7 m g 、 0 . 9 1 m m o l) 、 ヨウ化銅 (I) (7 . 9 1 m g 、 0 . 0 4 2 m m o l) 、 N_1, N_2 - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン (7 . 3 2 m g 、 0 . 0 8 3 m m o l) 、 フッ化セシウム (3 1 5 m g 、 2 . 0 8 m m o l) に、密閉したチューブにおいて、アルゴンを充填し、次いで E t O A c (2 m L) を加えた。反応液を 6 0 ° で 1 6 時間攪拌した。反応液を E t O A c で希釈し、濾過した。溶媒を濾液から留去した。順相クロマトグラフィーによる精製によって、実施例 1 B (1 8 0 m g 、 6 9 %) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z 316(M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 3H), 4.01 - 3.77 (m, 3H), 2.81 - 2.56 (m, 1H), 2.41 - 2.17 (m, 1H).

10

【 0 1 2 9 】

実施例 1 C : 3 - フェニル - 1 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン - 2 - オン

【 化 4 2 】



20

実施例 1 B (1 0 5 m g 、 0 . 3 3 m m o l) 、 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (9 3 m g 、 0 . 3 7 m m o l) 、 K O A c (9 8 m g 、 1 . 0 0 m m o l) および P d C l ₂ (d p p f) - C H ₂ C l ₂ 付加体 (7 . 2 9 m g 、 9 . 9 6 μ m o l) のジオキサソ (2 m L) 中の混合物を、密閉したバイアル中で脱気し、アルゴンを充填した。混合物を次いで、110 ° で 6 時間加熱した。H₂O を加え、反応液を E t O A c で抽出した。溶媒を有機層から留去した。順相クロマトグラフィーによる精製によって、実施例 1 C (6 5 m g 、 5 4 %) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z 364(M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.43 - 7.28 (m, 5H), 3.95 (dd, J=8.4, 5.5 Hz, 2H), 3.89 (t, J=9.0 Hz, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 1H), 1.36 (s, 12H).

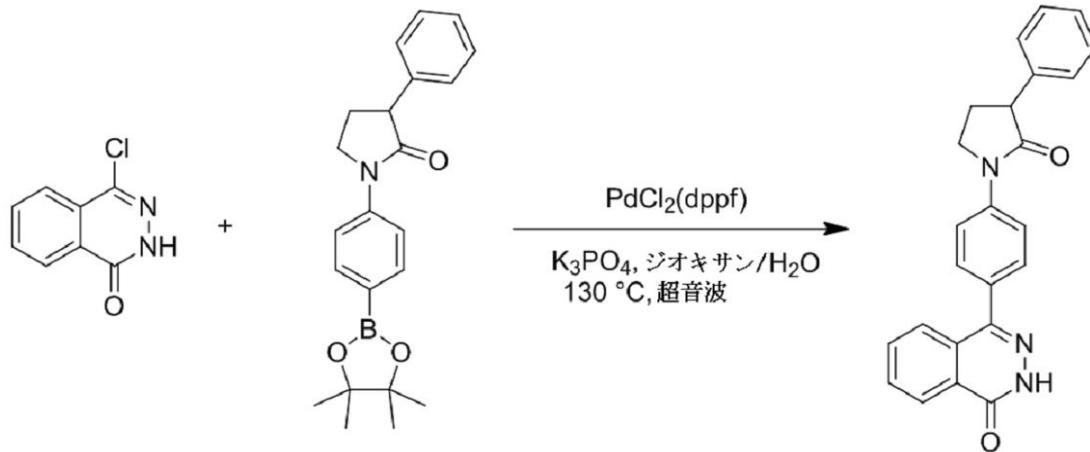
30

40

【 0 1 3 0 】

実施例 1 : 4 - [4 - (2 - オキソ - 3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化43】



10

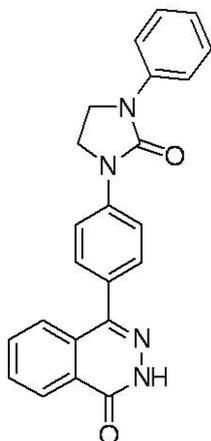
ジオキサン (2 mL) 中の 4 - クロロフタラジン - 1 (2H) - オン (20 mg、0.11 mmol)、実施例 1C (42 mg、0.12 mmol) を含むマイクロ波バイアルに、 K_3PO_4 (59 mg、0.28 mmol)、 H_2O (0.2 mL) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9.04 mg、0.011 mmol) を室温で加えた。反応液に N_2 をパージし、次いでマイクロ波によって 130 で 15 分間加熱した。溶媒を留去した。逆相クロマトグラフィーによる精製によって、実施例 1 (8.6 mg、21%) を得た。MS (ESI) m/z 382.1 (M+H)⁺. ^1H NMR (500MHz, DMSO - d_6 , ppm) 8.44 - 8.27 (m, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 4H), 7.72 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.22 (m, 5H), 4.12 - 3.97 (m, 3H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.23 (dd, J=12.5, 9.4 Hz, 1H). 分析HPLC: RT = 1.56 分 (方法D).

20

【0131】

実施例 2 : 4 - [4 - (2 - オキソ - 3 - フェニルイミダゾリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン トリフルオロ酢酸塩

【化44】



30

40

実施例 2 は、実施例 1 A を実施例 1 B におけるフェニルイミダゾリジン - 2 - オンに置き換えることによって、実施例 1 に記載されるものと同様の方法に従って合成した。MS (ESI) m/z 383.2 (M+H)⁺. ^1H NMR (500MHz, DMSO - d_6 , ppm) 12.81 (s, 1H), 8.41 - 8.30 (m, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 2H), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.39 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.09 (t, J=7.3 Hz, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 4H). 分析HPLC: RT = 1.73分 (方法C).

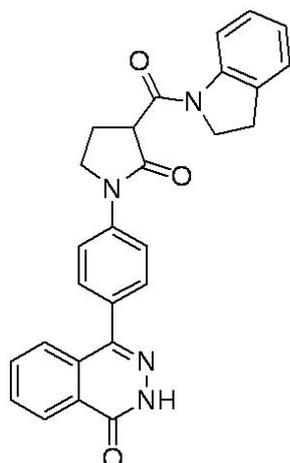
【0132】

実施例 3 : 4 - { 4 - [3 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - カルボニル

50

) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル]フェニル} - 1, 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

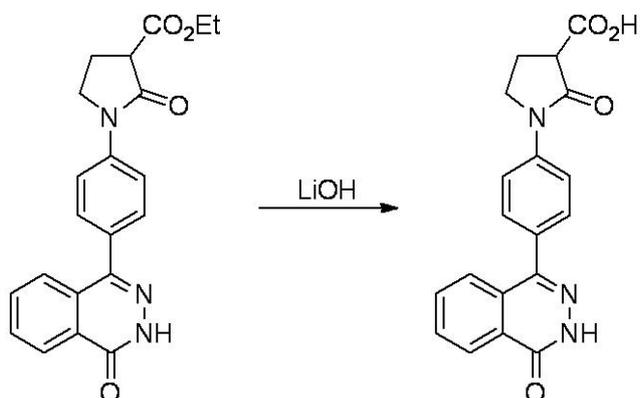
【化45】



10

実施例3A: 2 - オキソ - 1 - (4 - (4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 1 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸

【化46】



20

30

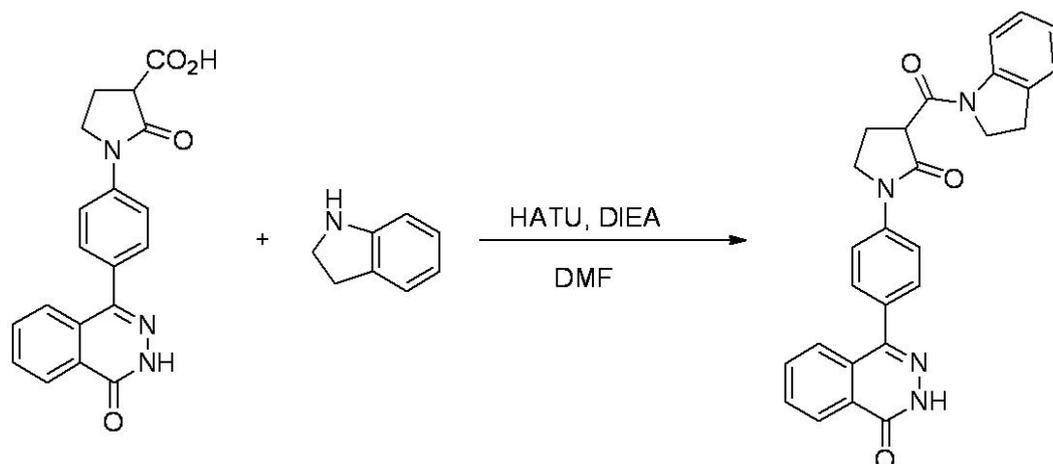
実施例1Aをエチル 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボキシレートに置き換えることによって、実施例1に記載されるものと同様の方法に従って合成した、エチル 2 - オキソ - 1 - (4 - (4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 1 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - カルボキシレート (33 mg、0.087 mmol) の THF (2 mL) 中の溶液に、1.0 N LiOH (0.5 mL、0.50 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌した後、溶媒を留去した。逆相クロマトグラフィーを精製し、実施例3A (12 mg、39%) を白色の固形物として得た。MS(ESI) m/z 350 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD, ppm) 8.46 - 8.41 (m, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.83 - 7.78 (m, 3H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 4.07 (dq, J=8.5, 4.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 2.59 - 2.44 (m, 2H).

40

【0133】

実施例3B:

【化 4 7】



10

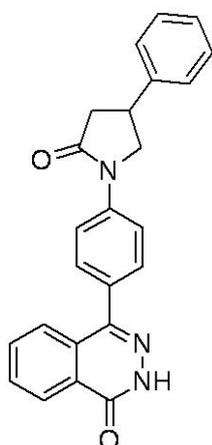
実施例 3 A (5 m g 、 0 . 0 1 4 m m o l) 、 インドリン (3 . 4 m g 、 0 . 0 2 9 m m o l) 、 H A T U (6 . 5 m g 、 0 . 0 1 7 m m o l) の D M F (1 . 5 m L) 溶液に、 D I E A (0 . 0 1 2 m L 、 0 . 0 7 2 m m o l) を加えた。反応液を室温で 1 6 時間攪拌した。逆相クロマトグラフィーによって精製し、実施例 3 (4 . 1 m g 、 6 2 %) を得た。MS(ESI) m/z 451.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.85 (s, 1H), 8.38 - 8.32 (m, 1H), 8.11 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 4H), 7.71 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 4.49 (q, J=9.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 4.09 - 3.94 (m, 2H), 3.39 (d, J=7.4 Hz, 1H), 3.20 (t, J=8.6 Hz, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H). 分析HPLC: RT = 1.5 分 (方法D).

20

【 0 1 3 4 】

実施例 4 : 4 - [4 - (2 - オキソ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 4 8】



30

40

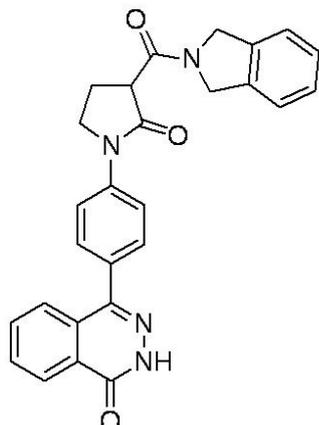
実施例 4 は、実施例 1 A を 4 - フェニルピロリジン - 2 - オンに置き換えることによって、実施例 1 に記載されるものと同様の方法に従って合成した。MS(ESI) m/z 382.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.84 (s, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 4H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.38 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 4.30 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.94 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.77 (t, J=8.6 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=16.5, 8.4 Hz, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H). 分析HPLC: RT = 1.52 分 (方法D)

【 0 1 3 5 】

50

実施例 5 : 4 - { 4 - [3 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - カルボニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] フェニル } - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン トリフルオロ酢酸塩

【化 4 9】



10

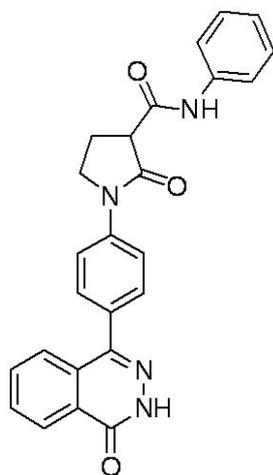
実施例 5 は、実施例 3 に記載されるものと同様の方法に従って合成した。MS(ESI) m/z 451.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.85 (s, 1H), 8.39 - 8.24 (m, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 4H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 5.22 (d, J=14.1 Hz, 1H), 5.04 (d, J=14.5 Hz, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 2H), 4.20 (t, J=8.2 Hz, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 2H), 3.47 - 3.33 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.36 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1H). 分析HPLC: RT = 1.44 分 (方法C).

20

【 0 1 3 6】

実施例 6 : 2 - オキソ - 1 - [4 - (4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 1 - イル) フェニル] - N - フェニルピロリジン - 3 - カルボキサミド

【化 5 0】



30

実施例 6 は、実施例 3 に記載されるものと同様の方法に従って合成した。MS(ESI) m/z 425.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 10.34 (s, 1H), 8.42 - 8.23 (m, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.6 Hz, 4H), 7.32 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.09 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.79 (t, J=8.6 Hz, 1H), 2.42 (d, J=7.7 Hz, 2H). 分析HPLC: RT = 1.39 分 (方法D).

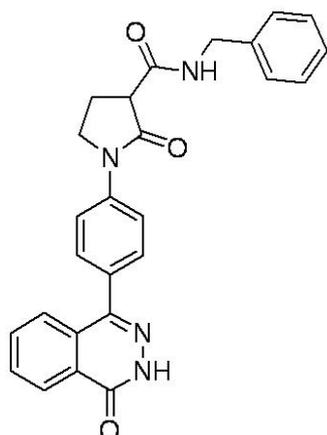
40

【 0 1 3 7】

実施例 7 : N - ベンジル - 2 - オキソ - 1 - [4 - (4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 1 - イル) フェニル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化51】



10

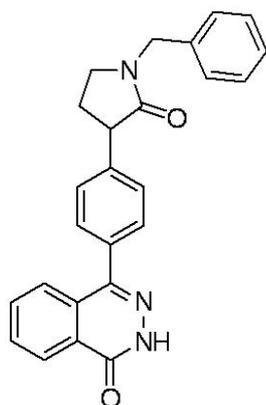
実施例7は、実施例3に記載されるものと同様の方法に従って合成した。MS(ESI) m/z 439.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.33 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.90 (br.s., 2H), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 5H), 7.23 (br.s., 2H), 4.40 (dd, J=15.3, 6.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=15.3, 5.2 Hz, 1H), 4.20 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.11 (br.s., 1H), 3.97 (br.s., 1H), 3.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.35 (d, J=7.7 Hz, 2H). 分析HPLC: RT = 1.33 分 (方法D).

20

【0138】

実施例8: 4 - [4 - (1 - ベンジル - 2 - オキサピロリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

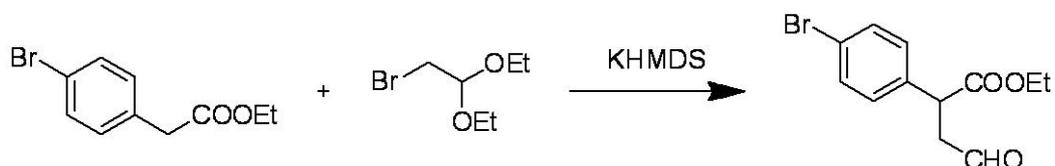
【化52】



30

実施例8A: エチル 2 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - オキサプタノエート

【化53】



40

エチル 2 - (4 - ブロモフェニル) アセテート (0 . 5 0 g 、 2 . 1 m m o l) の D M F (2 m L) 中の溶液を、KHMDS (2 . 3 m L 、 2 . 3 m m o l) の溶液に加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌し、その後2 - ブロモ - 1 , 1 - ジエトキシエタン (0 . 3 5 m L 、 2 . 3 m m o l) を滴下して加えた。次いで、反応液を45 で2時間加熱した。反応液を0 に冷却し、飽和NH₄Cl (5 m L) を加えた。混合物をヘキサン

50

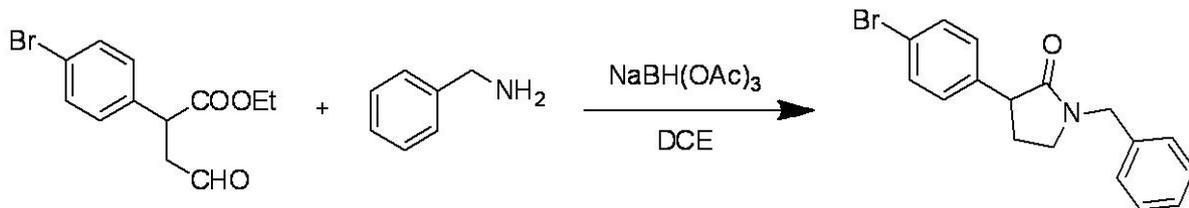
で抽出した。有機層をH₂Oで洗浄し、溶媒を留去した。生じた油状物をH₂O(7 mL)中に懸濁させ、0℃に冷却し、CHCl₃:TFA(1:1.5 mL)で2時間処理した。反応混合物を1 M K₂CO₃水溶液(5 mL)およびCH₂Cl₂(50 mL)の懸濁液に注いだ。固体のK₂CO₃を加えてpH~7.5にした。有機層を分離し、水層をさらにCH₂Cl₂(120 mL)で抽出した。有機層を合わせて、H₂Oおよびブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、油状物を得た。順相クロマトグラフィーによって、実施例8A(220 mg, 38%)を無色の油状物として得た。MS(ESI) m/z 285/287 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 9.74 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 7.21 - 7.05 (m, 2H), 4.26 - 4.01 (m, 3H), 3.40 - 3.26 (m, 1H), 2.90 - 2.67 (m, 1H), 1.18 (t, J=7.2 Hz, 3H).

10

【0139】

実施例8B: 1-ベンジル-3-(4-ブロモフェニル)ピロリジン-2-オン

【化54】



20

実施例8A(115 mg, 0.40 mmol)のDCE中の溶液に、ベンジルアミン(0.053 mL, 0.48 mmol)、NaBH(OAc)₃(128 mg, 0.61 mmol)および5滴のAcOHを加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。反応液にH₂Oを加え、EtOAcで抽出し、溶媒を留去した。順相クロマトグラフィーによって、実施例8B(46 mg, 35%)を加えた。MS(ESI) m/z 330/332 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.23 (m, 5H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 4.58 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.46 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.68 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.36 - 3.22 (m, 2H), 2.56 - 2.40 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H)

【0140】

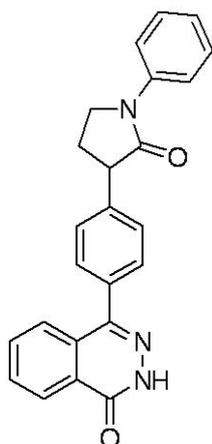
実施例8C: 実施例1Bを実施例8Bに置き換えることによって、実施例8を実施例1に記載されるものと同様の方法に従って合成した。MS(ESI) m/z 396.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, ppm) 12.86 (s, 1H), 8.40 - 8.26 (m, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, J=8.1 Hz, 2H), 7.49 - 7.41 (m, J=8.1 Hz, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 4.55 - 4.41 (m, 2H), 3.87 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.10 (dq, J=12.6, 8.6 Hz, 1H). 分析HPLC: RT = 1.58 分(方法D).

30

【0141】

実施例9: 4-[4-(2-オキソ-1-フェニルピロリジン-3-イル)フェニル]-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オン

【化 5 5】



10

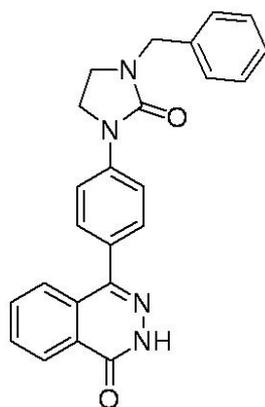
ステップ 8 B においてベンジルアミンをアニリンに置き換えることによって、実施例 8 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 9 を合成した。MS(ESI) m/z 382.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.87 (s, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 3H), 7.64 - 7.55 (m, J=8.1 Hz, 2H), 7.54 - 7.47 (m, J=8.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.17 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.06 (t, J=9.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, J=8.4, 5.4 Hz, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.36 - 2.17 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.61 分 (方法 D).

20

【 0 1 4 2】

実施例 10 : 4 - [4 - (3 - ベンジル - 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 5 6】



30

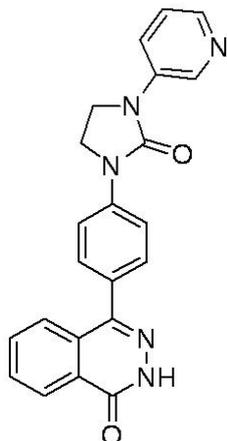
ステップ 1 B において 1 A を 1 - ベンジルイミダゾリジン - 2 - オンに置き換えることによって、実施例 1 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 10 を合成した。MS(ESI) m/z 397 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.81 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.82 - 7.70 (m, 3H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.90 (t, J=8.1 Hz, 2H), 3.40 (d, J=9.8 Hz, 2H). 分析 HPLC: RT = 1.66 分 (方法 C).

40

【 0 1 4 3】

実施例 11 : 4 - { 4 - [2 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) イミダゾリジン - 1 - イル] フェニル } - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化57】



10

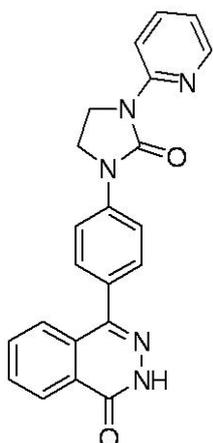
ステップ1 Bにおいて1 Aを1-(ピリジン-3-イル)イミダゾリジン-2-オンに置き換えることによって、実施例1に記載されるものと同様の方法に従って、実施例11を合成した。MS(ESI) m/z 384 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, ppm) 8.88 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.30 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.87 - 7.79 (m, J=8.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, J=8.4 Hz, 2H), 7.43 (dd, J=8.2, 4.5 Hz, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 4 H). 分析 HPLC: RT = 1.16 分 (方法D).

20

【0144】

実施例12: 4-{4-[2-オキソ-3-(ピリジン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]フェニル}-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

【化58】



30

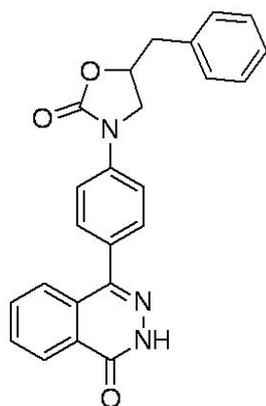
ステップ1 Bにおいて1 Aを1-(ピリジン-2-イル)イミダゾリジン-2-オンで置き換えることによって、実施例1に記載されるものと同様の方法に従って、実施例12を合成した。MS(ESI) m/z 384 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, ppm) 12.84 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.09 (s, 2H), 4.14 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.07 (d, J=8.8 Hz, 2H). 分析 HPLC: RT = 1.43 分 (方法D)

40

【0145】

実施例13: 4-[4-(5-ベンジル-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オン トリフルオロ酢酸塩

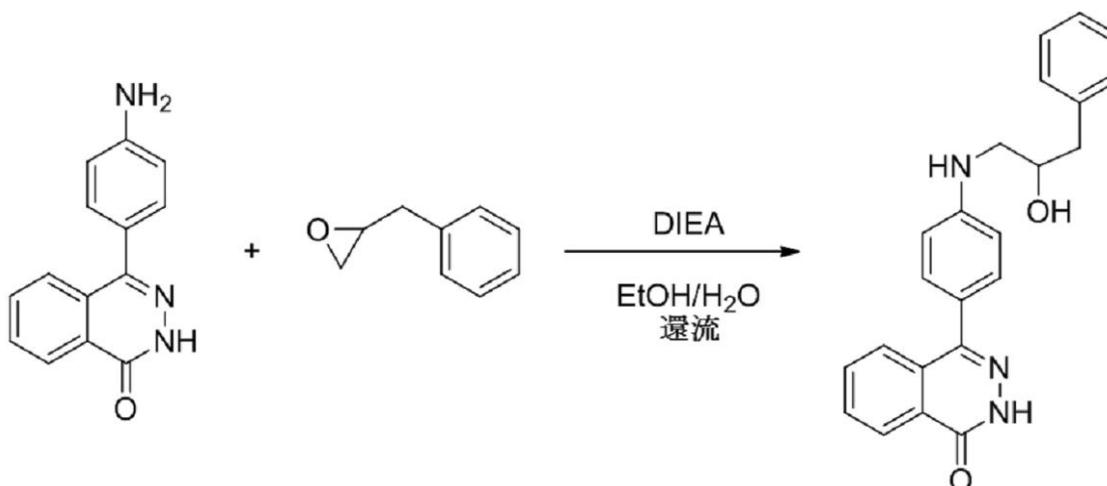
【化59】



10

実施例13A：4-(4-((2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミノ)フェニル)フタラジン-1(2H)-オン

【化60】



20

30

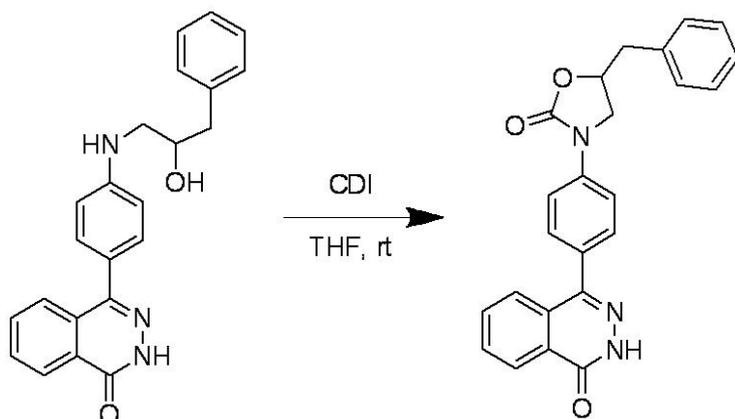
中間体1(200mg、0.84mmol)、2-ベンジルオキシラン(136mg、1.01mmol)、DIEA(0.29mL、1.69mmol)のEtOH(3.5mL)およびH₂O(3.5mL)中の混合物を、アルゴン下で16時間還流した。反応工程の間、さらに2回、2-ベンジルオキシラン(136mg、1.01mmol)を加えた。室温に冷却した後、反応液をEtOAcおよびH₂Oで希釈した。有機層を分離し、H₂Oおよびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。順相クロマトグラフィーによって、実施例13A(190mg、43%)を得た。MS(ESI) m/z 372 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 12.65 (s, 1H), 8.40 - 8.28 (m, 1H), 7.87 (quin, J=7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 6H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 6.73 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.01 - 3.84 (m, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H).

40

【0146】

実施例13B：5-ベンジル-3-(4-(4-オキシ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)フェニル)オキサゾリジン-2-オン

【化 6 1】



10

実施例 13A (140 mg、0.26 mmol) の THF (4 mL) 中の溶液に、CDI (64 mg、0.40 mmol) を室温で加えた。混合物を室温で 3.5 時間攪拌した。次いで溶媒を留去した。逆相クロマトグラフィーによる精製によって、実施例 13 (38 mg、25%) を得た。MS(ESI) m/z 398 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm)

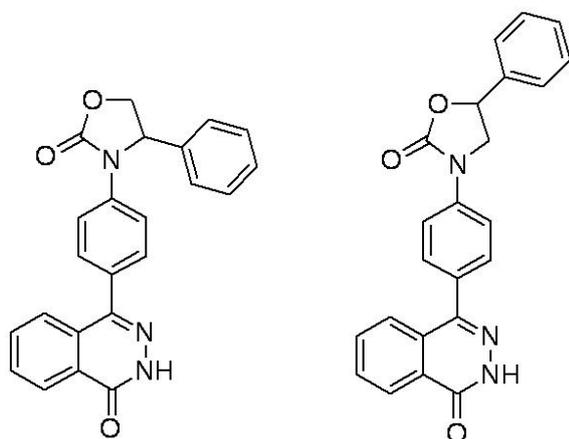
12.82 (s, 1H), 8.47 - 8.22 (m, 1H), 7.99 - 7.81 (m, 2H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 3H), 7.59 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 4H), 7.26 (dt, J=5.6, 2.9 Hz, 1H), 5.13 - 4.89 (m, 1H), 4.21 (t, J=8.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, J=8.9, 6.7 Hz, 1H), 3.11 (d, J=6.1 Hz, 2H). 分析 HPLC: RT = 1.68 分 (方法C).

20

【0147】

実施例 14 : 4 - [4 - (2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン、および実施例 15 : 4 - [4 - (2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 6 2】

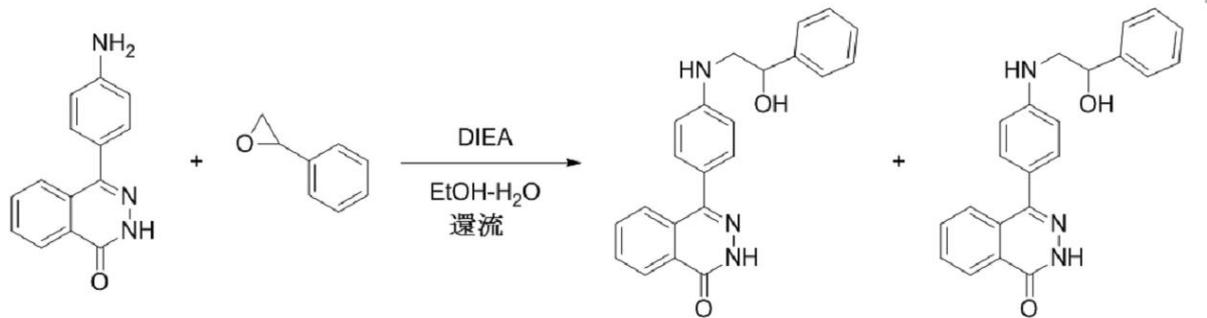


30

40

実施例 14A : 4 - (4 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) アミノ) フェニル) フタラジン - 1 (2 H) - オン、および実施例 15A : 4 - (4 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) アミノ) フェニル) フタラジン - 1 (2 H) - オン

【化63】



10

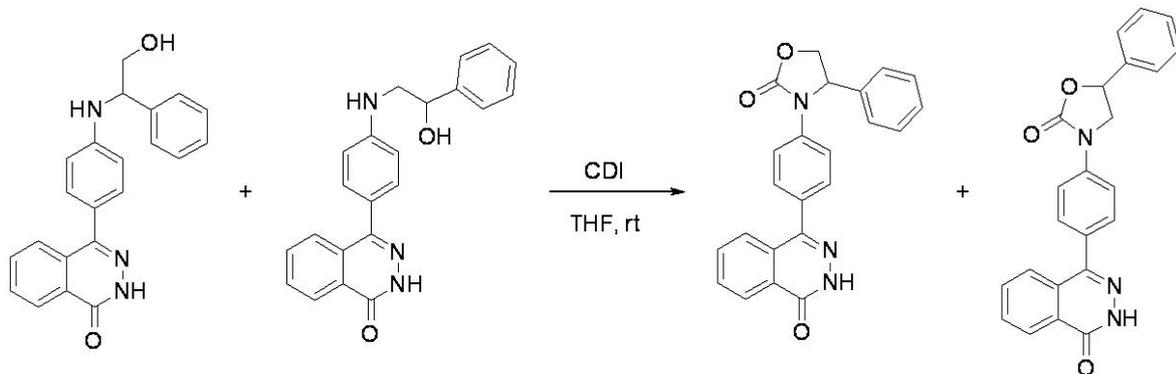
中間体1 (200 mg、0.84 mmol)、2-フェニルオキシラン (0.12 mL、1.01 mmol)、DIEA (0.29 mL、1.69 mmol) の、EtOH (7 mL) および H₂O (1 mL) 中の混合物を、アルゴン下で2時間還流した。室温に冷却した後、反応液をEtOAcおよびH₂Oで希釈した。有機層を分離し、H₂Oおよびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。順相クロマトグラフィーによって、実施例14Aおよび15A (210 mg、49%) の混合物を得た。MS(ESI) m/z 358 (M+H)⁺。

【0148】

実施例14Bおよび15B：

20

【化64】



30

実施例14Aおよび15A (180 mg、0.35 mmol) の混合物のTHF (4 mL) 中の溶液に、CDI (131 mg、0.81 mmol) およびDMAP (8.6 mg、0.071 mmol) を室温に加えた。反応液を室温で2時間攪拌し、次いでアルゴン下、50℃で1時間加熱した。溶媒を留去した。逆相クロマトグラフィーによる精製によって、実施例14 (15.5 mg、11%) および実施例15 (8.5 mg、6%) を得た。

実施例14: MS(ESI) m/z 384 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 12.80 (s, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 3H), 7.52 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 5.79 (dd, J=8.5, 5.5 Hz, 1H), 4.88 (t, J=8.5 Hz, 1H), 4.18 (dd, J=8.5, 5.5 Hz, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.52 分 (方法D).

40

実施例15: MS(ESI) m/z 384 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, ppm) 12.83 (s, 1H), 8.40 - 8.29 (m, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.78 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.38 (m, 3H), 5.81 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.57 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.09 (t, J=8.4 Hz, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.63 分 (方法D).

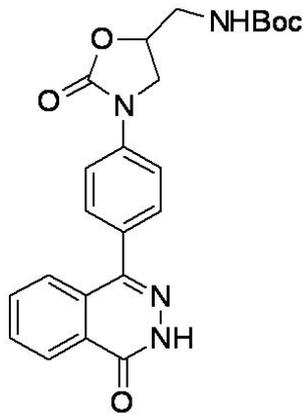
【0149】

実施例16: tert-ブチル N - ({ 2 - オキソ - 3 - [4 - (4 - オキソ - 3 ,

50

4 - ジヒドロフタラジン - 1 - イル) フェニル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル}メチル) カルバメート

【化 6 5】



10

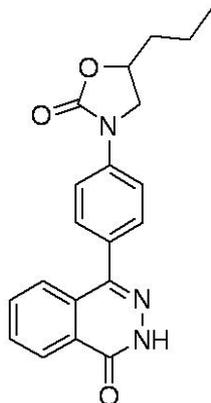
13 Aにおいて2 - ベンジルオキシランをtert - ブチル (オキシラン - 2 - イルメチル) カルバメートで置き換えることによって、実施例 13に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 16を合成した。MS(ESI) m/z 437 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.82 (s, 1H), 8.42 - 8.28 (m, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 2H), 7.77 - 7.68 (m, 3H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 1H), 4.82 - 4.68 (m, 1H), 4.21 (t, J=8.9 Hz, 1H), 3.90 (dd, J=9.0, 5.9 Hz, 1H), 3.33 (t, J=5.2 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H). 分析 HPLC: RT = 6.94 分 (方法B).

20

【0150】

実施例 17 : 4 - [4 - (2 - オキソ - 5 - プロピル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) フェニル] - 1, 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 6 6】



30

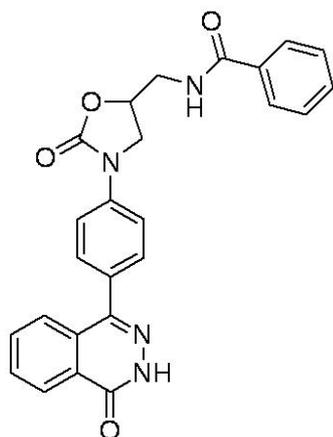
13 Aにおいて、2 - ベンジルオキシランを2 - プロピルオキシランで置き換えることによって、実施例 13に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 17を合成した。MS(ESI) m/z 350 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 8.43 - 8.25 (m, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 2H), 7.76 - 7.67 (m, 3H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.73 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 4.21 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.77 (t, J=8.1 Hz, 1H), 1.83 - 1.61 (m, 2H), 1.43 (td, J=14.6, 7.3 Hz, 2H), 0.94 (t, J=7.3 Hz, 3H). 分析 HPLC: RT = 1.59 分 (方法C).

40

【0151】

実施例 18 : N - ({ 2 - オキソ - 3 - [4 - (4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロフタラジン - 1 - イル) フェニル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 5 - イル}メチル) ベンズアミド

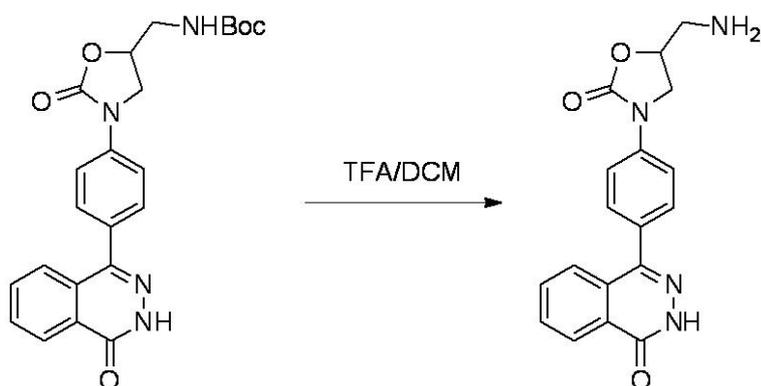
【化 6 7】



10

実施例 18A : 5 - (アミノメチル) - 3 - (4 - (4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフ
タラジン - 1 - イル)フェニル)オキサゾリジン - 2 - オン トリフルオロ酢酸塩

【化 6 8】



20

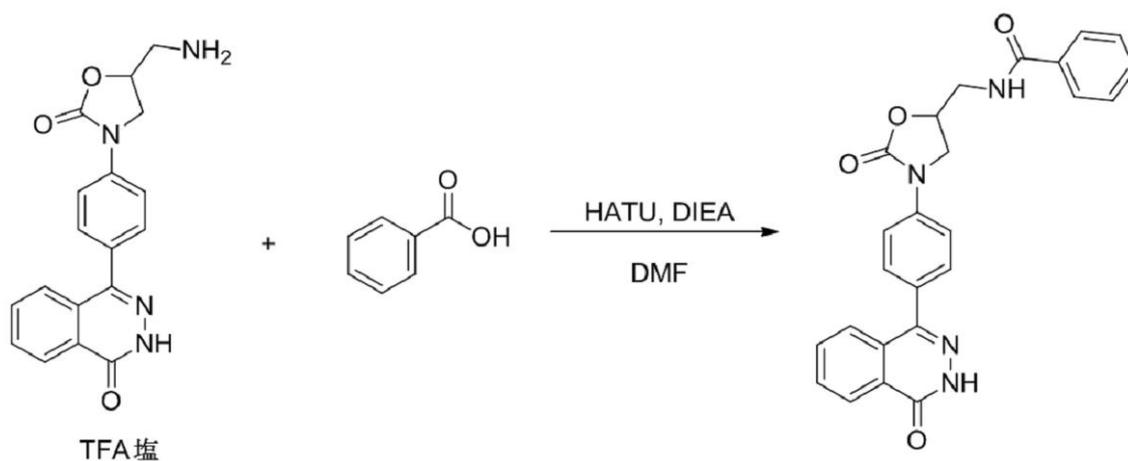
実施例 16 (10 mg、0.023 mmol) の DCM (1.6 mL) 中の溶液に、T
F A (0.40 mL) を加えた。反応混合物を室温、アルゴン下で 25 分間攪拌し、溶媒
を留去して、実施例 18A (7.0 mg、収率 68%) を灰白色の固形物として得た。MS
(ESI) m/z 337 (M+H)⁺.

30

【0152】

実施例 18B :

【化 6 9】



40

実施例 18A (7.0 mg、0.016 mmol) の DMF (1 mL) 中の溶液に、安

50

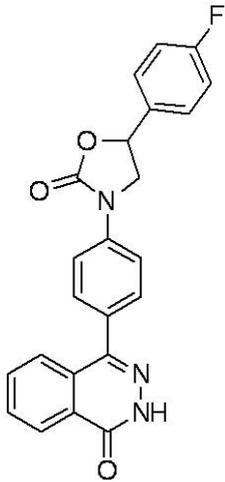
息香酸 (3.80 mg, 0.031 mmol)、HATU (8.86 mg, 0.023 mmol)、およびDIPEA (0.014 mL, 0.078 mmol)を加えた。反応混合物をアルゴン下、室温で70分間攪拌した。逆相クロマトグラフィーによる精製によって、実施例18 (4.4 mg, 64%)を得た。MS(ESI) m/z 441 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.83 (s, 1H), 8.86 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.51 - 8.25 (m, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 7.83 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.68 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 4.92 (dd, J=8.5, 5.2 Hz, 1H), 4.26 (t, J=8.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, J=9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 2H). 分析 HPLC: RT = 1.32 分 (方法D).

【0153】

10

実施例19: 4 - { 4 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキシ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化70】



20

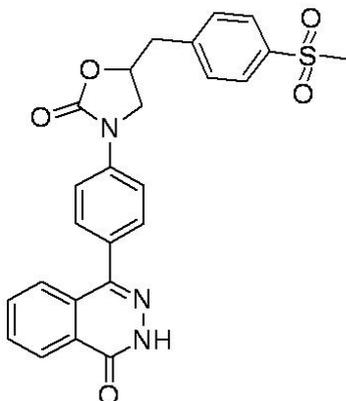
13Aにおいて、2 - ベンジルオキシランを2 - (4 - フルオロフェニル) オキシランに置き換えることによって、実施例13に記載されるものと同様の方法に従って、実施例19を得た。MS(ESI) m/z 402.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 8.40 - 8.30 (m, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 2H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 4H), 7.28 (t, J=8.7 Hz, 2H), 5.80 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.53 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.06 (t, J=8.4 Hz, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.51 分 (方法D).

30

【0154】

実施例20: 4 - (4 - { 5 - [(4 - メタンスルホニルフェニル) メチル] - 2 - オキシ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化71】



40

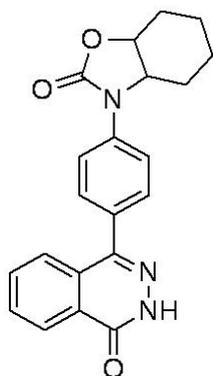
50

13Aにおいて、2-ベンジルオキシランを2-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)オキシランで置き換えることによって、実施例13に記載されるものと同様の方法に従って、実施例20を合成した。MS(ESI) m/z 476 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, ppm) 12.83 (s, 1H), 8.40 - 8.28 (m, 1H), 7.98 - 7.79 (m, 4H), 7.73 - 7.53 (m, 7H), 5.11 - 4.99 (m, 1H), 4.26 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.17 (s, 3H). 分析 HPLC: RT = 1.32 分 (方法C).

【0155】

実施例21: 4-[4-(2-オキソ-オクタヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-3-イル)フェニル]-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オン

【化72】



10

20

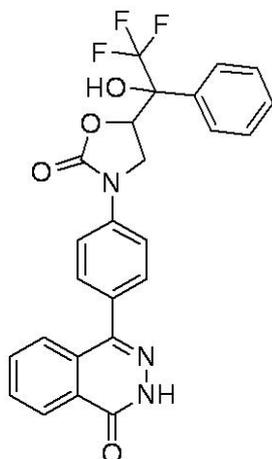
13Aにおいて、2-ベンジルオキシランを7-オキサピシクロ[4.1.0]ヘプタンで置き換えることによって、実施例13において記載されるものと同様の方法に従って、実施例21を合成した。MS(ESI) m/z 362 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, ppm)

12.87 (s, 1H), 8.46 - 8.29 (m, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 2H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.13 (td, J=11.3, 3.5 Hz, 1H), 3.95 (td, J=10.9, 3.0 Hz, 1H), 2.19 (t, J=12.2 Hz, 2H), 1.89 (d, J=7.3 Hz, 1H), 1.83 - 1.64 (m, 2H), 1.57 - 1.32 (m, 3H). 分析 HPLC: RT = 10.5 分 (方法A).

【0156】

実施例22: 4-{4-[2-オキソ-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オン

【化73】



40

13Aにおいて、2-ベンジルオキシランを2,2,2-トリフルオロ-1-(オキシラン-2-イル)-1-フェニルエタノールに置き換えることによって、実施例13に記載されるものと同様の方法に従って、実施例20を得た。MS(ESI) m/z 482 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, ppm) 12.80 (s, 1H), 8.34 - 8.24 (m, 1H), 7.89 - 7.79

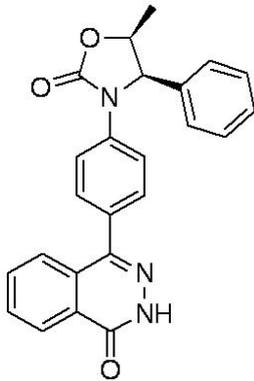
50

(m, 2H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 5H), 7.57 - 7.38 (m, 6H), 5.69 (dd, J=8.9, 7.4 Hz, 1H), 3.85 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.51 (t, J=8.0 Hz, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.74 分 (方法C).

【 0 1 5 7 】

実施例 23 : 4 - { 4 - [(4 R , 5 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル] フェニル } - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【 化 7 4 】



10

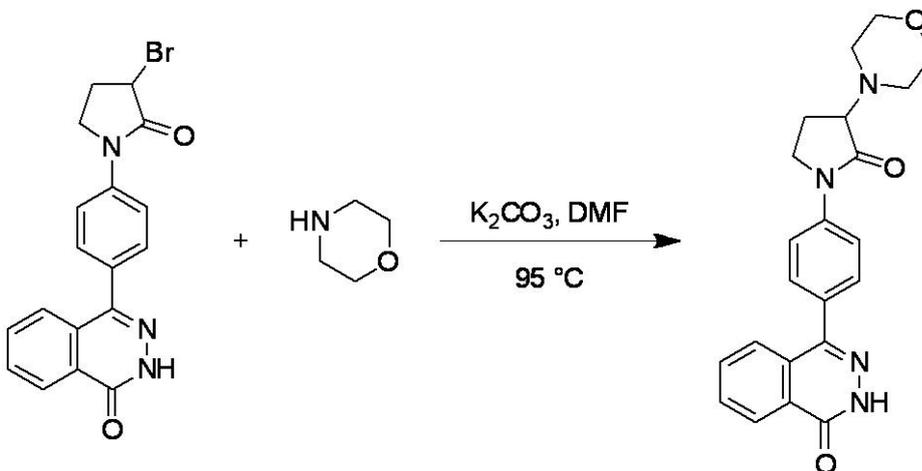
13Aにおいて、2-ベンジルオキシランを(2S,3S)-2-メチル-3-フェニルオキシランに置き換えることによって、実施例13に記載されるものと同様の方法に従って、実施例20を合成した。MS(ESI) m/z 398 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.79 (s, 1H), 8.34 - 8.16 (m, 1H), 7.91 - 7.73 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.23 (d, J=7.0 Hz, 2H), 5.71 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 0.85 (d, J=6.4 Hz, 3H). 分析 HPLC: RT = 1.63 分 (方法C).

20

【 0 1 5 8 】

実施例 24 : 4 - { 4 - [3 - (モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] フェニル } - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【 化 7 5 】



30

40

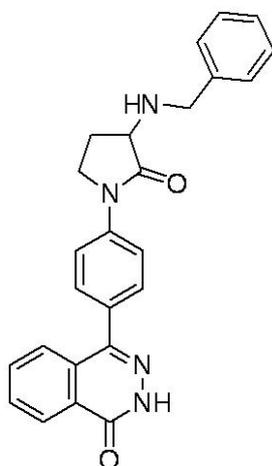
中間体 3 (20 mg、0.052 mmol) の DMF (1 mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (36 mg、0.26 mmol) およびモルホリン (4.5 mg、0.052 mmol) を室温に加えた。反応液を N₂ 下、95 で 1 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応液を濾過した。逆相クロマトグラフィーによって精製し、実施例 24 (2.9 mg、13 %) を得た。MS(ESI) m/z 391 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.83 (s, 1H), 8.42 - 8.24 (m, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 4H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.61 (d

50

, J=8.5 Hz, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 4H), 3.47 (br.s., 1H), 2.94 - 2.80 (m, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.15 分 (方法D).

【 0 1 5 9 】

実施例 25 : 4 - { 4 - [3 - (ベンジルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] フェニル } - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン トリフルオロ酢酸塩
【 化 7 6 】



10

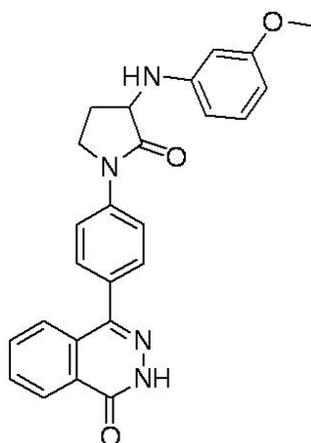
20

モルホリンをベンジルアミンに置き換えることによって、実施例 24 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 25 を合成した。MS(ESI) m/z 411 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.86 (s, 1H), 8.37 - 8.26 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.80 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.47 (br.s., 2H), 7.43 (d, J=5.2 Hz, 3H), 4.58 - 3.76 (m, 5H), 2.60 (br.s., 1H), 2.25 - 2.09 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.53 分 (方法D).

【 0 1 6 0 】

実施例 26 : 4 - (4 - { 3 - [(3 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン
【 化 7 7 】

30



40

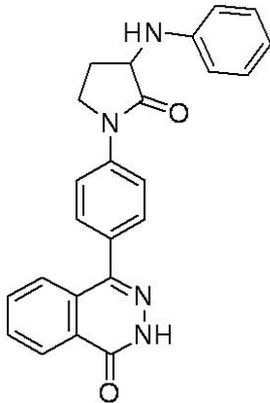
モルホリンを 3 - メトキシアニリンに置き換えることによって、実施例 24 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 26 を合成した。MS(ESI) m/z 427 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.86 (s, 1H), 8.32 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.99 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.29 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.18 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.75 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.50 - 3.82 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.59 (br.s.,

50

1H), 1.99 - 1.84 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.61 分 (方法D).

【 0 1 6 1 】

実施例 27 : 4 - { 4 - [2 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ)ピロリジン - 1 - イル]フェニル } - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン トリフルオロ酢酸塩
【化 7 8】



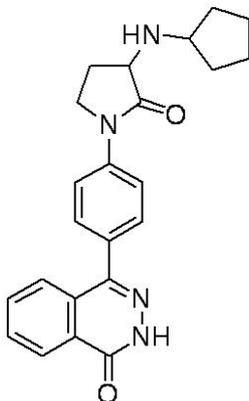
10

モルホリンをアニリンに置き換えることによって、実施例 24 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 27 を合成した。MS(ESI) m/z 397 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DM SO - d₆, ppm) 8.32 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.09 (t, J=7.7 Hz, 2H), 6.69 (d, J=7.7 Hz, 2H), 6.59 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 3.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.61 (br.s., 1H), 2.02 - 1.83 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.60 分 (方法C).

20

【 0 1 6 2 】

実施例 28 : 4 - { 4 - [3 - (シクロペンチルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル]フェニル } - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン トリフルオロ酢酸塩
【化 7 9】



30

モルホリンをシクロペンチルアミンで置き換えることによって、実施例 24 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 28 を得た。MS(ESI) m/z 389 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.89 (s, 1H), 8.40 - 8.28 (m, 1H), 7.99 - 7.82 (m, 4H), 7.75 - 7.59 (m, 3H), 4.38 (t, J=9.6 Hz, 1H), 4.08 - 3.89 (m, 2H), 2.65 (d, J=7.4 Hz, 1H), 2.15 (t, J=10.4 Hz, 1H), 2.04 (br.s., 2H), 1.84 - 1.35 (m, 7H). 分析 HPLC: RT = 1.06 分 (方法C).

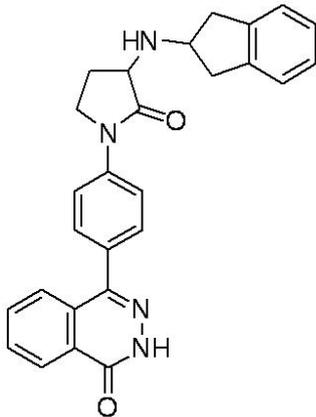
40

【 0 1 6 3 】

実施例 29 : 4 - (4 - { 3 - [(2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル }フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

50

【化 8 0】



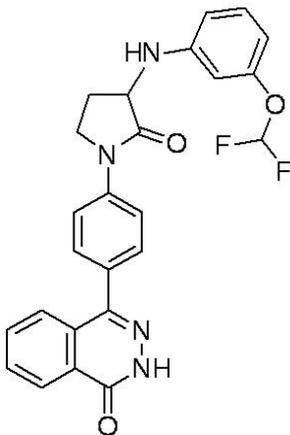
10

モルホリンを 2 - アミノインダンに置き換えることによって、実施例 2 4 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 2 9 を合成した。MS(ESI) m/z 437 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.88 (s, 1H), 8.34 (dd, J=6.4, 2.7 Hz, 1H), 7.90 (t, J=2.9 Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 3.91 (br.s., 4H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 3.03 - 2.88 (m, 2H), 2.63 (br.s., 1H), 2.13 - 1.98 (m, 1H). 分析 HPLC : RT = 1.29 分 (方法C).

20

【 0 1 6 4】

実施例 3 0 : 4 - [4 - (3 - { [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン
【化 8 1】

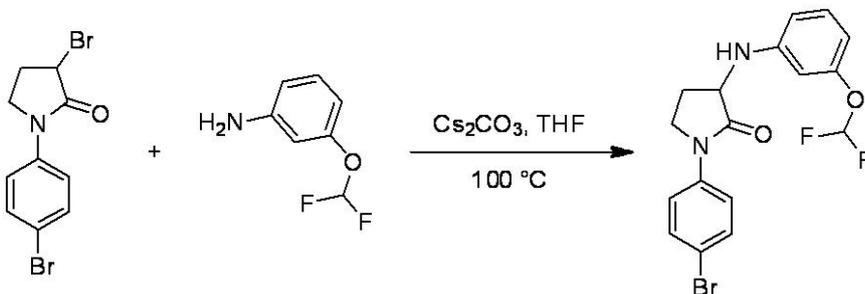


30

実施例 3 0 A、1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - ((3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) ピロリジン - 2 - オン

【化 8 2】

40



中間体 2 (1 0 0 m g 、 0 . 3 1 m m o l) の T H F (2 m L) および H₂O (0 . 3

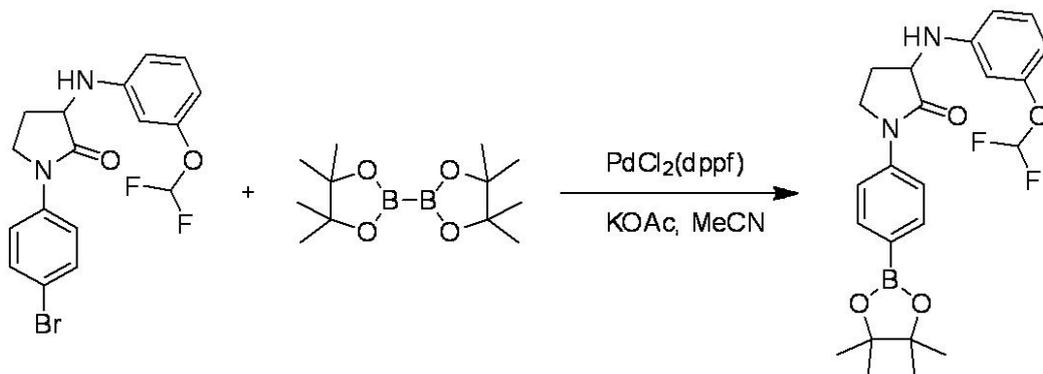
50

mL)中の溶液に、3-(ジフルオロメトキシ)アニリン(50mg、0.31mmol)およびCs₂CO₃(102mg、0.31mmol)を室温で加えた。反応液を密閉したチューブにおいて、N₂下、100℃で24時間攪拌した。溶媒を留去した。順相クロマトグラフィーで精製することによって、実施例30A(65mg、52%)を白色の固形物として得た。MS(ESI) m/z 397/399 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.60 - 7.46 (m, 4H), 7.18 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.55 (ddd, J=10.3, 8.3, 1.9 Hz, 2H), 6.45 (t, J=2.1 Hz, 1H), 6.50 (t, J=73.9 Hz, 1H), 4.20 (dd, J=10.6, 7.9 Hz, 1H), 3.96 - 3.78 (m, 2H), 2.86 (dddd, J=12.5, 7.9, 6.2, 1.5 Hz, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H).

【0165】

実施例30B、3-((3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン

【化83】

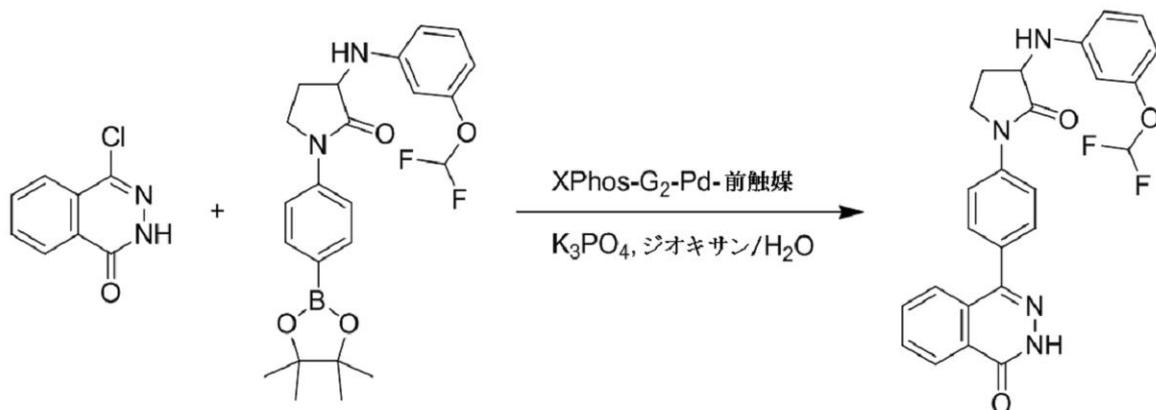


実施例30A(65mg、0.16mmol)のアセトニトリル(4mL)中の溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(46mg、0.18mmol)、KOA c(32mg、0.33mmol)およびPdCl₂(dppf)(12mg、0.016mmol)を室温で加えた。反応液をN₂下、90℃で1時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、溶媒を留去して、実施例30Bの粗製生成物を得た。MS(ESI) m/z 445 (M+H)⁺.

【0166】

実施例30C:

【化84】



実施例30B(44mg、0.10mmol)のジオキササン(2mL)およびH₂O(0.5mL)中の溶液に、4-クロロフタラジン-1(2H)-オン(18mg、0.10mmol)、K₃PO₄(43mg、0.20mmol)および第2世代Xphos前

10

20

30

40

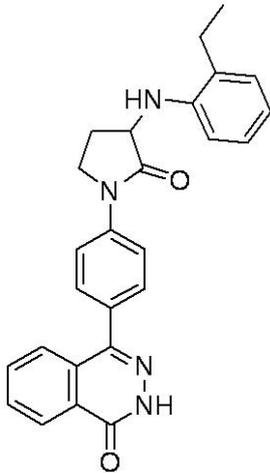
50

触媒 (8 m g 、 0 . 0 1 m m o l) を室温で加えた。反応液を 9 0 の油浴で 1 時間加熱した。溶媒を留去した。逆相クロマトグラフィーによって精製し、実施例 3 0 (3 8 m g 、 8 2 %) を得た。MS(ESI) m/z 463 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 8.42 - 8.27 (m, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 4H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.12 (t, J=74.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.36 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.42 (m, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H)。分析 HPLC: RT = 1.76 分 (方法D)。

【 0 1 6 7 】

実施例 3 1 : 4 - (4 - { 3 - [(2 - エチルフェニル) アミノ] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【 化 8 5 】



10

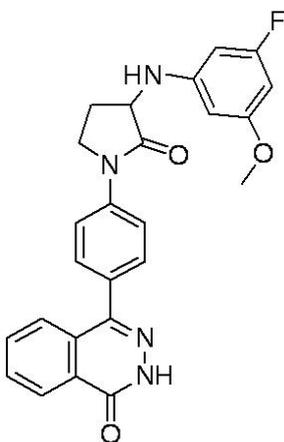
20

実施例 3 0 A において、3 - (ジフルオロメトキシ)アニリンを 2 - エチルアニリンで置き換えることによって、実施例 3 0 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 3 1 を得た。MS(ESI) m/z 425 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.85 (s, 1H), 8.42 - 8.28 (m, 1H), 8.01 - 7.86 (m, 4H), 7.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.63 (t, J=7.3 Hz, 1H), 5.07 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 1H), 4.04 - 3.85 (m, 2H), 3.47 - 3.28 (m, 2H), 2.70 (dt, J=11.7, 6.0 Hz, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.19 (t, J=7.5 Hz, 3H)。分析 HPLC: RT = 1.94 分 (方法C)。

【 0 1 6 8 】

実施例 3 2 : 4 - (4 - { 3 - [(3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【 化 8 6 】



40

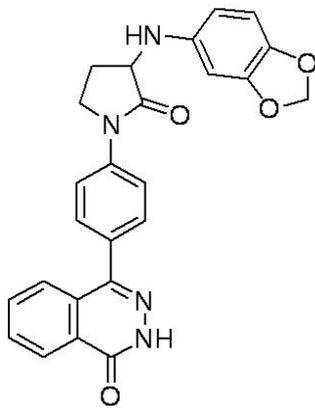
50

実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 3 - フルオロ - 5 - メトキシアニリンに置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 32 を合成した。MS(ESI) m/z 445 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.83 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.2 Hz, 4H), 7.72 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.33 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.20 - 6.09 (m, 2H), 6.00 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.46 (q, J=8.3 Hz, 1H), 3.90 (dd, J=17.5, 8.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.64 (br.s., 1H), 1.99 - 1.84 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.73 分 (方法C).

【0169】

実施例 33 : 4 - (4 - {3 - [(2H - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) アミノ] - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル} フェニル) - 1, 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化87】



実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンをベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - アミンに置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 33 を得た。MS(ESI) m/z 441 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.83 (s, 1H), 8.34 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.84 (m, 4H), 7.71 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.68 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.17 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.67 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.32 (q, J=8.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.76 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.40 分 (方法C).

【0170】

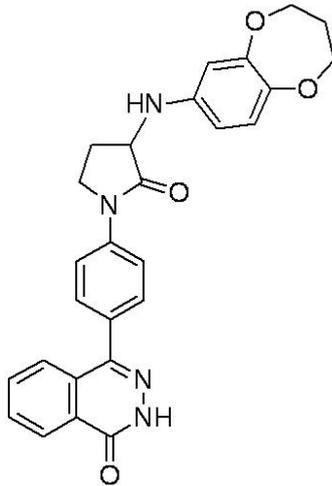
実施例 34 : 4 - (4 - {3 - [(3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジオキセピン - 7 - イル) アミノ] - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル} フェニル) - 1, 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

10

20

30

【化 8 8】



10

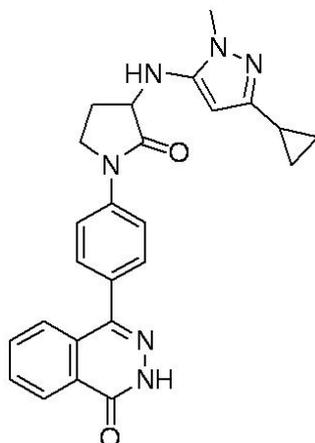
実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピン - 7 - アミンに置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 34 を得た。MS(ESI) m/z 469 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.83 (s, 1H), 8.41 - 8.27 (m, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 4H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.32 (dd, J=8.5, 2.7 Hz, 1H), 5.72 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.03 (d, J=3.7 Hz, 2H), 3.95 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.49 分 (方法C).

20

【 0 1 7 1】

実施例 35 : 4 - (4 - { 3 - [(3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アミノ] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1, 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 8 9】



30

40

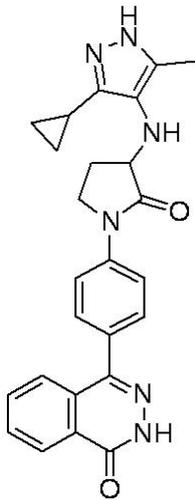
実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミンに置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 35 を得た。MS(ESI) m/z 441.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 12.84 (s, 1H), 8.41 - 8.27 (m, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 4H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 1H), 3.98 - 3.79 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 0.84 - 0.69 (m, 2H), 0.63 - 0.46 (m, 2H). 分析 HPLC: RT = 1.18 分 (方法C).

50

【 0 1 7 2 】

実施例 36 : 4 - (4 - { 3 - [(3 - シクロプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ] - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 9 0】



10

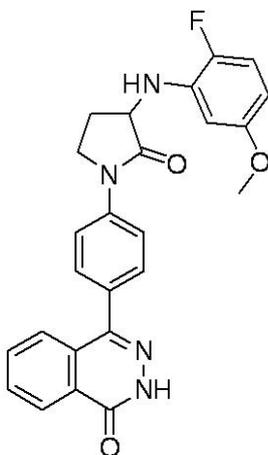
20

実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 3 - シクロプロピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - アミンと置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 36 を合成した。MS(ESI) m/z 441 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 1H NMR (500MHz, DMSO - d₆) d 12.84 (s, 1H), 8.42 - 8.30 (m, 1H), 7.98 - 7.84 (m, 4H), 7.78 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.05 - 3.88 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.45 (dt, J=8.5, 4.2 Hz, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 1H), 0.87 - 0.70 (m, 3H), 0.70 - 0.56 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.13 分 (方法C).

【 0 1 7 3 】

実施例 37 : 4 - (4 - { 3 - [(2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 9 1】



40

実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 2 - フルオロ - 5 - メトキシアニリンと置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 37 を合成した。MS(ESI) m/z 445 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.84 (s, 1H), 8.41 - 8.27 (m, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 4H), 7.73 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.97 (dd, J=11.4, 9.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J=7.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.45 (dt, J=8.5, 4.2 Hz, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 1H), 0.87 - 0.70 (m, 3H), 0.70 - 0.56 (m, 1H).

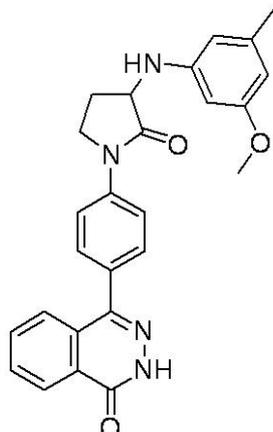
50

3, 2.7 Hz, 1H), 6.20 - 6.09 (m, 1H), 5.73 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.67 - 4.48 (m, 1H), 4.04 - 3.84 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.73 分 (方法C).

【0174】

実施例 38 : 4 - (4 - { 3 - [(3 - メトキシ - 5 - メチルフェニル) アミノ] - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化92】



10

20

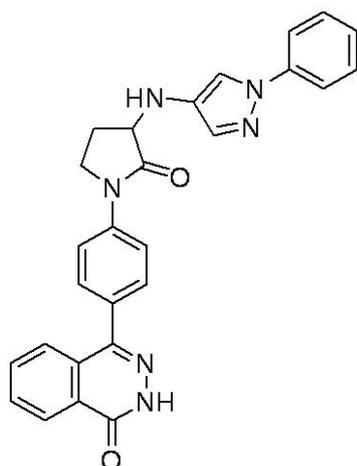
実施例 30 Aにおいて、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 3 - メトキシ - 5 - メチルアニリンに置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 38 を得た。MS(ESI) m/z 441 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm)

12.83 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 4H), 7.72 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.85 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.99 - 1.86 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.69 分 (方法C).

【0175】

実施例 39 : 4 - (4 - { 2 - オキサ - 3 - [(1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化93】



40

実施例 30 Aにおいて、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - アミンに置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様

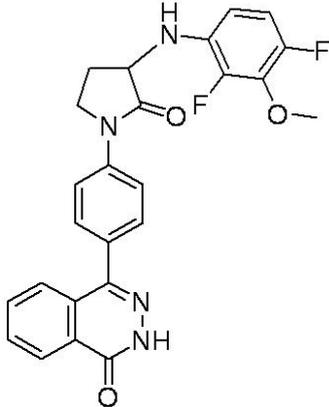
50

の方法に従って、実施例 39 を得た。MS(ESI) m/z 463 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.83 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 5H), 7.77 - 7.68 (m, 3H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.21 (t, J=7.3 Hz, 1H), 5.23 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.51 分 (方法C).

【0176】

実施例 40 : 4 - (4 - { 3 - [(2 , 4 - ジフルオロ - 3 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化94】

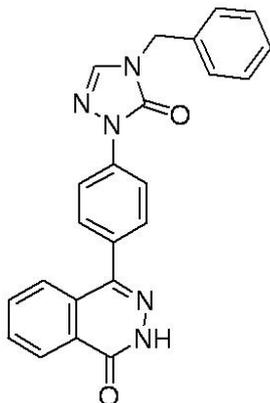


実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - メトキシアニリンに置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 40 を合成した。MS(ESI) m/z 463 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.83 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.3 Hz, 4H), 7.71 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.46 (d, J=10.7 Hz, 2H), 6.37 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.64 (br.s., 1H), 1.91 (quin, J=9.9 Hz, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.71 分 (方法D).

【0177】

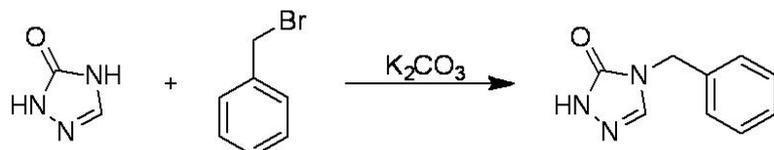
実施例 41 : 4 - [4 - (4 - ベンジル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン
トリフルオロ酢酸塩

【化95】



実施例 41 A、4 - ベンジル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 (4 H) - オン

【化96】



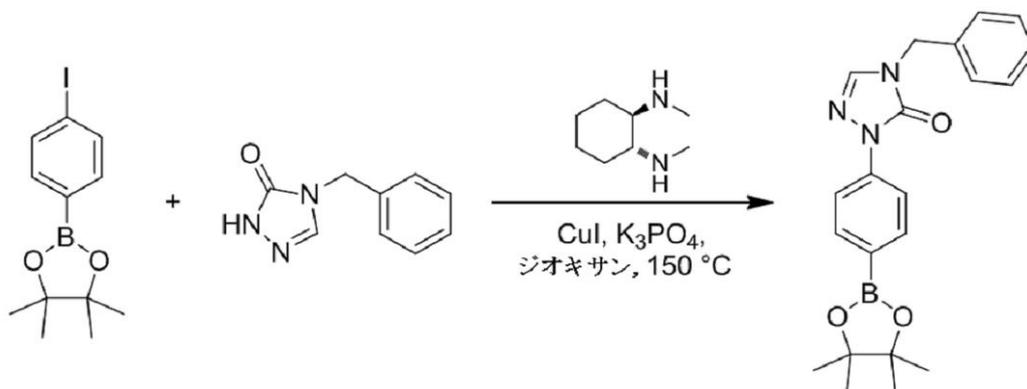
1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン(70mg、0.82mmol)のDMF(7mL)中の溶液に、 K_2CO_3 (227mg、1.65mmol)を加え、次いで臭化ベンジル(0.10mL、0.82mmol)を室温で10分かけて滴下して加えた。反応液を室温で24時間攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、濾過した。濾液から溶媒を留去した。逆相クロマトグラフィーによる精製によって、実施例41A(130mg、90%)を得た。MS(ESI) m/z 176 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 11.72 (br.s., 1H), 7.96 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 4.75 (s, 2H).

10

【0178】

実施例41B、4-ベンジル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン

【化97】



20

30

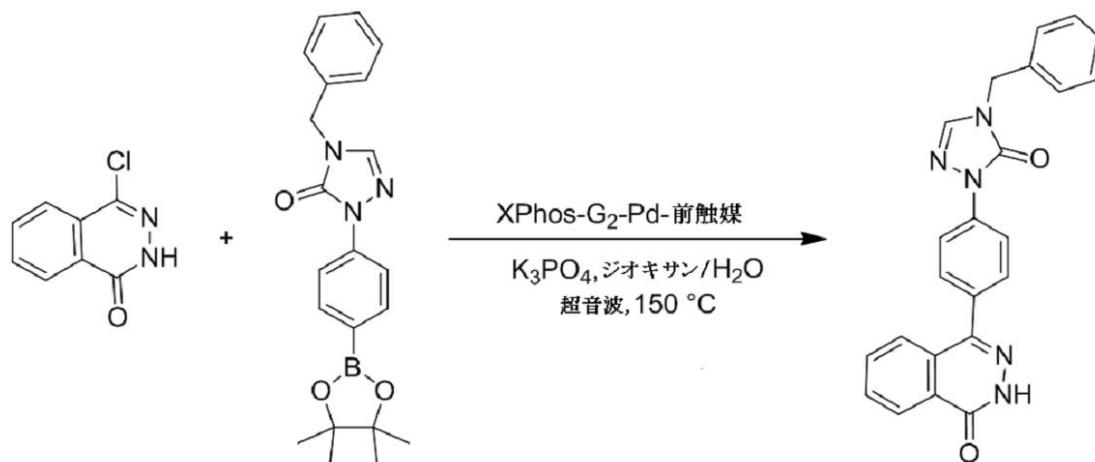
バイアルに、ジオキサン(2mL)、CuI(5.4mg、0.029mmol)、(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(16mg、0.11mmol)、 K_3PO_4 (133mg、0.63mmol)、2-(4-ヨードフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(141mg、0.43mmol)および実施例41A(50mg、0.29mmol)を添加した。反応液をマイクロ波によって、150 に70分間加熱した。反応液をセライトパッドを介して濾過し、これをさらにMeOHでゆすいだ。溶液を合わせて濃縮し、順相クロマトグラフィーで精製し、実施例41B(81mg、73%)を白色の固形物として得た。MS(ESI) m/z 378 (M+H)⁺.

40

【0179】

実施例41C:

【化98】



10

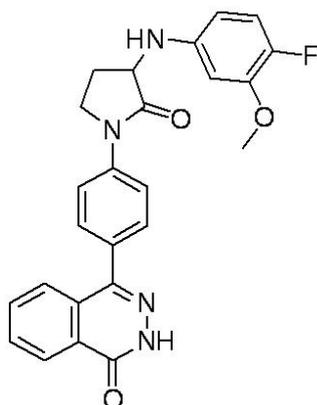
実施例30Cを実施例41Bで置き換えることによって、実施例30において記載されるものと同様の方法に従って、実施例41を合成した。MS(ESI) m/z 396 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.86 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.96 - 7.83 (m, 2H), 7.78 - 7.62 (m, 3H), 7.46 - 7.26 (m, 5H), 4.91 (s, 2H). 分析 HPLC: RT = 1.59 分 (方法D).

20

【0180】

実施例42: 4 - (4 - { 3 - [(4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化99】



30

実施例30Aにおいて、3 - (ジフルオロメトキシ)アニリンを4 - フルオロ - 3 - メトキシアニリンで置き換えることによって、実施例30において記載されるものと同様の方法に従って、実施例42を得た。MS(ESI) m/z 445 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.85 (s, 1H), 8.35 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.2 Hz, 4H), 7.71 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.92 (t, J=9.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.23 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.40 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.65 (br. s., 1H), 1.93 (quin, J=10.0 Hz, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.64 分 (方法D). MS(ESI) m/z 445 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.85 (s, 1H), 8.35 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.2 Hz, 4H), 7.71 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.92 (t, J=9.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.23 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.40 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.65 (br. s., 1H), 1.93 (quin, J=10.0 Hz, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.64 分 (方法D).

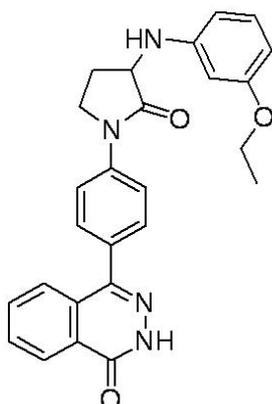
40

【0181】

実施例43: 4 - (4 - { 3 - [(3 - エトキシフェニル) アミノ] - 2 - オキソピロ

50

リジン - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン
【化 1 0 0】



10

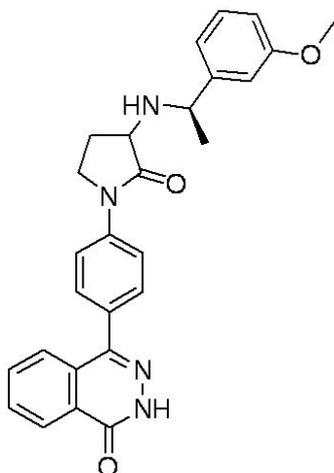
実施例 3 0 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 3 - エトキシアニリンで置き換えることによって、実施例 3 0 において記載されるものと同様の方法に従って、実施例 4 3 を合成した。MS(ESI) m/z 441 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.85 (br.s., 1H), 8.35 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.9 Hz, 4H), 7.71 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.98 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.36 - 6.23 (m, 2H), 6.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.90 (d, J=7.6 Hz, 2H), 2.63 (br.s., 1H), 1.94 (quin, J=9.8 Hz, 1H), 1.29 (t, J=6.4 Hz, 3H). 分析 HPLC: RT = 1.75 分 (方法D).

20

【 0 1 8 2】

実施例 4 4 : 4 - [4 - (3 - { [(1 R) - 1 - (3 - メトキシフェニル) エチル] アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 1 0 1】



30

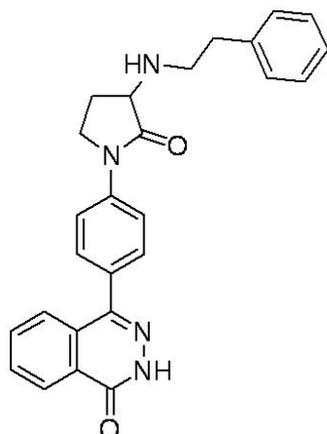
実施例 3 0 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを (R) - 1 - (3 - メトキシフェニル) エタナミンに置き換えることによって、実施例 3 0 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 4 4 を合成した。MS(ESI) m/z 455 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.84 (s, 1H), 8.34 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.91 (br.s., 2H), 7.83 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.27 (q, J=8.6 Hz, 1H), 7.07 - 6.92 (m, 2H), 6.83 (br.s., 1H), 4.26 (br.s., 1H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 2.42 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.64 (m, 1H), 1.35 (dd, J=16.0, 4.7 Hz, 3H). 分析 HPLC: RT = 1.68 分 (方法D).

40

【 0 1 8 3】

50

実施例 45 : 4 - (4 - { 2 - オキソ - 3 - [(2 - フェニルエチル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン
【化 1 0 2】



10

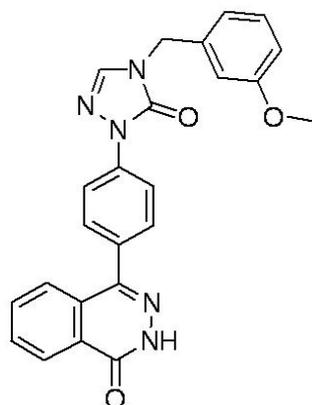
実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンをフェネチルアミンに置き換えることによって、実施例 30 において記載されるものと同様の方法に従って、実施例 45 を合成した。MS(ESI) m/z 425 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.87 (s, 1H), 8.35 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.79 (m, 4H), 7.75 - 7.58 (m, 3H), 7.42 - 7.17 (m, 5H), 4.18 (t, J=9.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.83 (m, 2H), 3.33 - 3.21 (m, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 3.02 - 2.84 (m, 2H), 2.58 (br.s., 1H), 2.17 - 1.99 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.26 分 (方法C).

20

【 0 1 8 4 】

実施例 46 : 4 - (4 - { 4 - [(3 - メトキシフェニル) メチル] - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 1 0 3】



30

実施例 41 A において、臭化ベンジルを3 - メトキシ臭化ベンジルで置き換えることによって、実施例 41 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 46 を合成した。MS (ESI) m/z 426 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.85 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.98 - 7.83 (m, 2H), 7.78 - 7.60 (m, 3H), 7.32 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.85 (m, 3H), 4.89 (s, 2H), 3.76 (s, 3H). 分析 HPLC: RT = 1.61 分 (方法D).

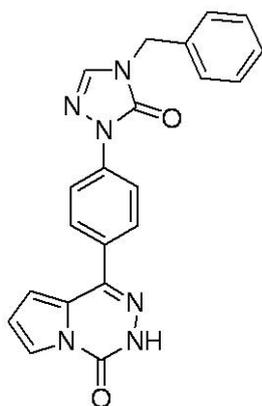
40

【 0 1 8 5 】

実施例 47 : 4 - ベンジル - 1 - (4 - { 4 - オキソ - 3 H , 4 H - ピロロ [1 , 2 - d] [1 , 2 , 4] トリアジン - 1 - イル } フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - オン

50

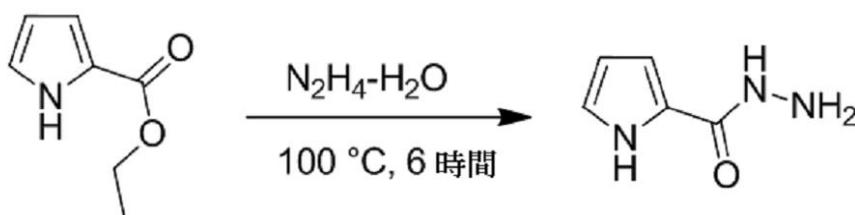
【化104】



10

実施例47A：1H-ピロール-2-カルボヒドラジド

【化105】



20

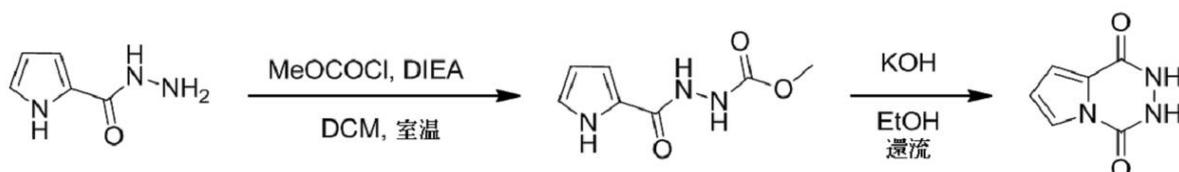
メチル 1H-ピロール-2-カルボキシレート (1.00 g、8.0 mmol) を圧力バイアル中に入れ、ヒドラジン水和物 (7.8 ml、160 mmol) を加えた。室温で ~ 1 時間後、反応混合物が均一になり、白色の沈殿が生成した。反応混合物を 100 で 6 時間攪拌した。反応液を室温に冷却した。反応混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、濾過し、濾過ケーキを水 (2 x 5 mL) で洗浄した。得られた残留物を真空オーブンで 24 時間乾燥させ、実施例 47A (0.87 g、87%) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z 148 (M+Na)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) 11.41 (br.s., 1H), 9.21 (br.s., 1H), 6.83 (td, J=2.7, 1.4 Hz, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 1H), 6.05 (dt, J=3.7, 2.4 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H).

30

【0186】

実施例47B：2,3-ジヒドロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-1,4-ジオン

【化106】



40

実施例 47A (0.55 g、4.4 mmol) の DCM (29 ml) 中の懸濁液に、DIEA (2.30 ml、13.2 mmol)、次いでメチル クロロホルムレート (0.51 ml、6.6 mmol) を室温に加え、次いで反応混合物を室温で 14 時間攪拌した。溶媒を真空で留去した。残留物を無水 EtOH (80 mL) 中に溶解させ、KOH (0.86 g、15.4 mmol) を加えた。反応液を 2 時間、還流において攪拌し、室温に冷却した。生成した沈殿を濾過し、H₂O (20 mL) 中に取り込んだ。得られた溶液を 1.0 N HCl 水溶液で pH ~ 4 の酸性化し、室温で 30 分間攪拌した。得られた沈殿を回収し、真空オーブンにおいて真空乾燥させ (~ 50 °C、4 時間)、実施例 47B (0.55 g、87%) を得た。

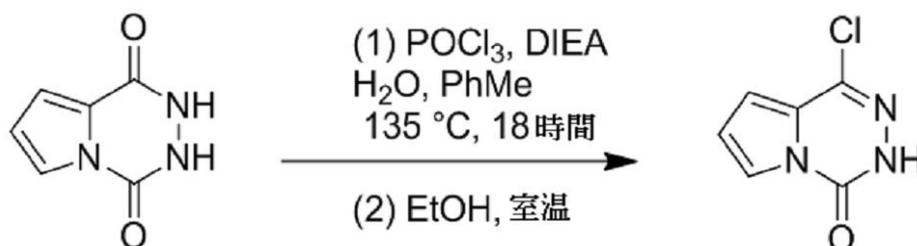
50

50 g、76%)を白色の固形物として得た。MS(ESI) m/z 152 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆, ppm) 11.43 (br s, 2H), 7.66 (dd, J=2.9, 1.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=3.5, 1.3 Hz, 1H), 6.71 (t, J=3.3 Hz, 1H).

【0187】

実施例47C: 1-クロロピロロ[1,2-d][1,2,4]トリアジン-4(3H)-オン

【化107】



10

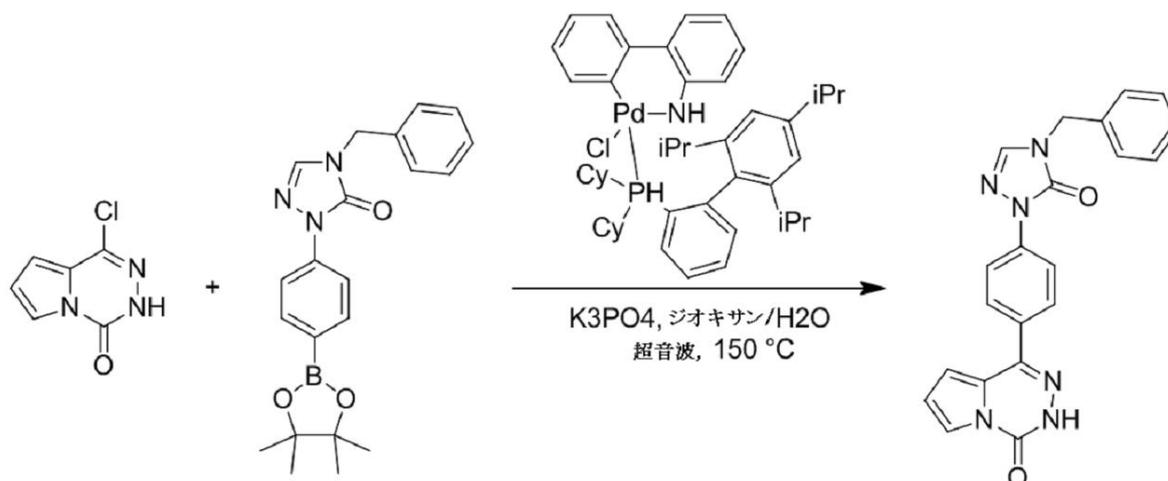
圧力フラスコにおいて、トルエン(20.0ml)中の実施例47B(0.900g、5.96mmol)、DIEA(2.1ml、11.9mmol)およびH₂O(0.14ml、7.74mmol)に、POCl₃(2.78ml、29.8mmol)を5分以内で滴下して加えた。フラスコに栓をして、反応液を135で18時間攪拌した。反応混合物をEtOH(50mL)に、室温で10分以内に滴下して加え、次いで、室温で15分間攪拌した。EtOHの大半を真空で留去した。順相クロマトグラフィーによる生成によって、実施例47C(0.554g、3.27mmol、55%)を白色の固形物として得た。MS(ESI) m/z 170 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.52 (br s, 1H), 7.86 (dd, J=2.8, 1.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=3.9, 1.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H).

20

【0188】

実施例47D:

【化108】



30

40

4-クロロフタラジン-1(2H)-オンを実施例47Cで置き換えることによって、実施例41において記載されるものと同様の方法に従って、実施例47を合成した。MS(ESI) m/z 385 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.96 - 7.80 (m, 3H), 7.43 - 7.30 (m, 5H), 6.98 (br.s., 1H), 6.90 (br.s., 1H), 4.92 (s, 2H). 分析 HPLC: RT = 1.63 分 (方法D).

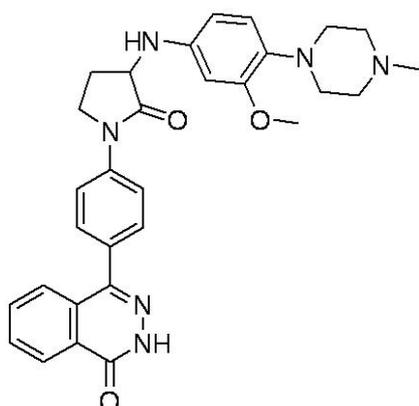
【0189】

実施例48: 4-[4-(3-{[3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]-1,2-ジ

50

ヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 1 0 9】



10

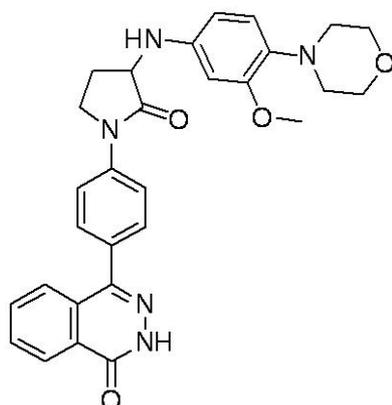
実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 3 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリンで置き換えることによって、実施例 30 において記載されるものと同様の方法に従って、実施例 48 を合成した。MS(ESI) m/z 525 (M+H)⁺. 1H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.85 (s, 1H), 8.36 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J=6.7 Hz, 4H), 7.72 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.76 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.46 (br.s., 1H), 6.26 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.40 (t, J=8.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 2H), 3.80 - 3.10 (m, 8H), 2.85 (br.s., 4H), 2.64 (br.s., 1H), 2.01 - 1.85 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.13 分 (方法C).

20

【 0 1 9 0】

実施例 49 : 4 - [4 - (3 - { [3 - メトキシ - 4 - (モルホリン - 4 - イル) フェニル] アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 1 1 0】



30

実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 3 - メトキシ - 4 - モルホリノアニリンに置き換えることによって、実施例 30 において記載されるものと同様の方法に従って、実施例 49 を合成した。MS(ESI) m/z 512 (M+H)⁺. 1H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.84 (s, 1H), 8.36 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.0 Hz, 4H), 7.72 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.85 (br.s., 1H), 6.48 (br.s., 1H), 6.29 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.42 (br.s., 1H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.78 (br.s., 3H), 3.76 - 3.64 (m, 2H), 3.59 - 2.78 (m, 6H), 2.65 (br.s., 1H), 1.95 (quin, J=9.7 Hz, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.18 分 (方法C).

40

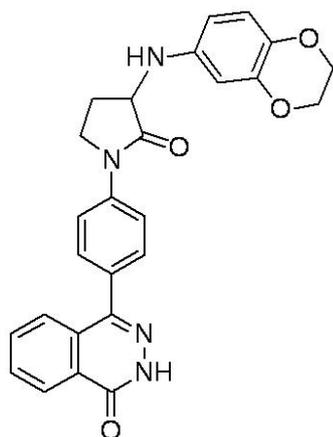
【 0 1 9 1】

実施例 50 : 4 - (4 - { 3 - [(2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) アミノ] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフ

50

タラジン - 1 - オン

【化 1 1 1】



10

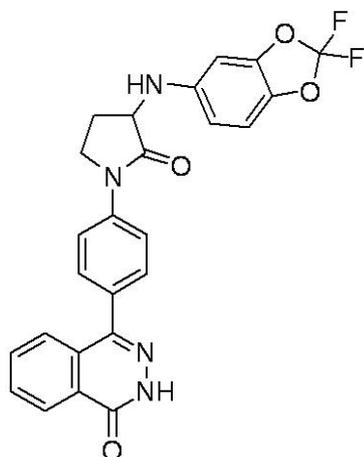
実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン - 6 - アミンで置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 50 を合成した。MS(ESI) m/z 455 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.84 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J=6.7 Hz, 4H), 7.73 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.62 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.27 (br.s., 1H), 5.55 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.18 (br.s., 2H), 4.13 (br.s., 2H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 2.64 (br.s., 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.40 分 (方法C).

20

【 0 1 9 2 】

実施例 51 : 4 - (4 - { 3 - [(2, 2 - ジフルオロ - 2 H - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) アミノ] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1, 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン 1

【化 1 1 2】



30

40

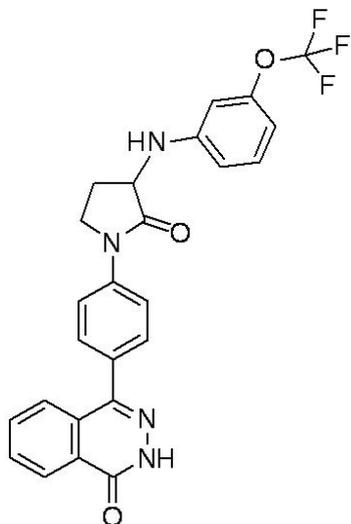
実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - アミンで置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 51 を合成した。MS(ESI) m/z 477 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.83 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.3 Hz, 4H), 7.71 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.49 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.23 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.43 (q, J=8.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 1.93 (quin, J=10.0 Hz, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.90 分 (方法C).

【 0 1 9 3 】

50

実施例 5 2 : 4 - [4 - (2 - オキソ - 3 - { [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 1 1 3】



10

実施例 3 0 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 3 - (トリフルオロメトキシ) アニリンに置き換えることによって、実施例 3 0 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 5 2 を合成した。MS(ESI) m/z 481 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.83 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.0 Hz, 4H), 7.72 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.19 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.68 (br.s., 1H), 6.49 (dd, J=13.4, 7.6 Hz, 2H), 4.51 (q, J=8.3 Hz, 1H), 4.01 - 3.83 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 1.96 (quin, J=10.0 Hz, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.95 分 (方法D).

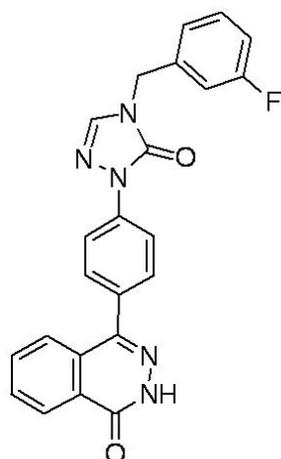
20

【 0 1 9 4】

実施例 5 3 : 4 - (4 - { 4 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

30

【化 1 1 4】



40

実施例 4 1 A において、臭化ベンジルを 3 - フルオロ臭化ベンジルで置き換えることによって、実施例 4 1 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 5 3 を合成した。MS (ESI) m/z 414 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.85 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.91 (br.s., 2H), 7.78 - 7.61 (m, 3H), 7.52 - 7.39 (m, 1H), 7.34 - 7.11 (m, 3H), 4.95 (br.s., 2H). 分

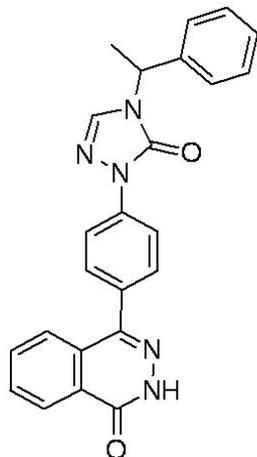
50

析 HPLC: RT = 1.63 分 (方法C).

【 0 1 9 5 】

実施例 5 4 : 4 - { 4 - [5 - オキソ - 4 - (1 - フェニルエチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル } - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【 化 1 1 5 】



10

実施例 4 1 A において、臭化ベンジルを (1 - ブロモエチル) ベンゼンで置き換えることによって、実施例 4 1 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 5 4 を合成した。MS(ESI) m/z 410 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.85 (s., 1H), 8.60 (br.s., 1H), 8.34 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.90 (br.s., 2H), 7.79 - 7.64 (m, 3H), 7.45 - 7.27 (m, 5H), 5.32 (d, J=6.7 Hz, 1H), 1.80 (d, J=6.4 Hz, 3H). 分析 HPLC: RT = 1.68 分 (方法D).

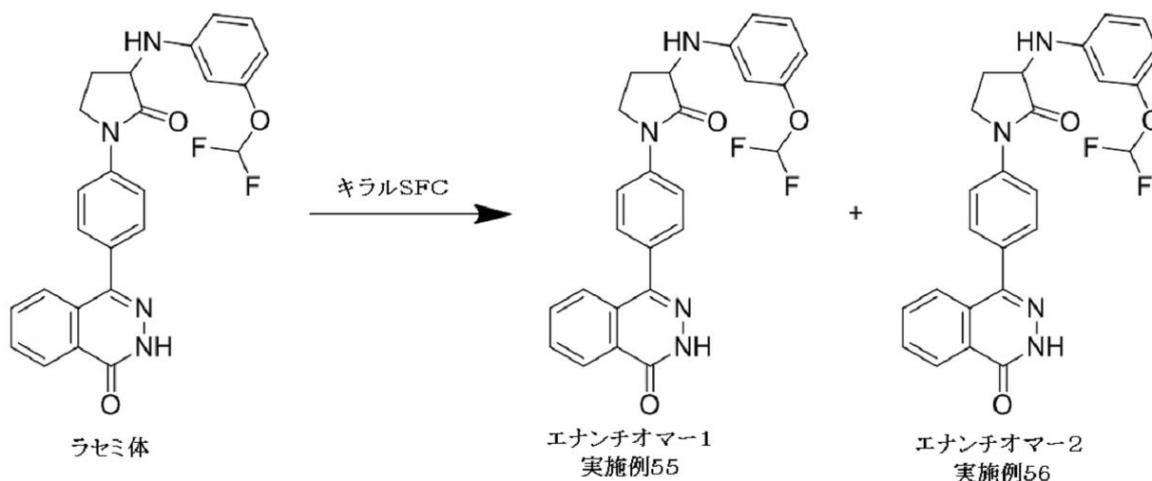
20

【 0 1 9 6 】

実施例 5 5 : 4 - [4 - (3 - { [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン (エナンチオマー 1)、および実施例 5 6 : 4 - [4 - (3 - { [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン (エナンチオマー 2)

30

【 化 1 1 6 】



40

実施例 3 0 (ラセミ体) を、 S F C キラル分割に付した (カラム : (R , R) W h e 1 k - O 1、 2 1 x 2 5 0 m m、 5 ミクロン ; 移動相 : 5 0 % M e O H / 5 0 % C O 2 ; 流量条件 : 4 5 m L / 分 ; 圧力 : 1 5 0 B a r ; 温度 : 4 0 ; 検出波長 : 2 2 0 n m)

50

。 2つのエナンチオマーを白色の固形物として得た。

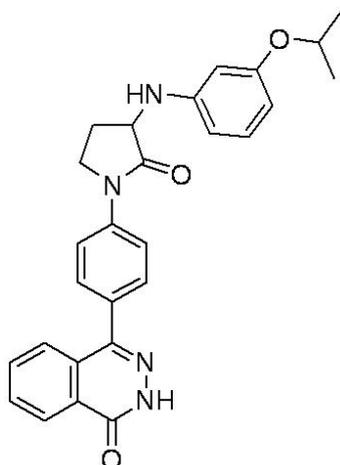
実施例55、ピーク1、エナンチオマー-1、ee > 99%。MS(ESI) m/z 463 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 10.34 (br.s., 1H), 8.63 - 8.47 (m, 1H), 7.87 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.84 - 7.74 (m, 3H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.19 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.51 (t, J=74.4 Hz, 1H), 4.74 (br.s., 1H), 4.20 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.85 (m, 2H), 2.93 (dt, J=12.3, 6.2 Hz, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 1H)。分析 HPLC: RT = 12.10 分 (方法A)。

実施例56、ピーク2、エナンチオマー-2、ee 98.4%。MS(ESI) m/z 463 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 10.21 (br.s., 1H), 8.61 - 8.48 (m, 1H), 7.87 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.84 - 7.76 (m, 3H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.20 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.56 - 6.52 (m, 1H), 6.50 - 6.45 (m, 1H), 6.51 (t, J=74.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J=2.6 Hz, 1H), 4.20 (ddd, J=10.6, 7.8, 3.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 1H)。分析 HPLC: RT = 12.04 分 (方法A)。

【 0 1 9 7 】

実施例 57 : 4 - [4 - (2 - オキシ - 3 - { [3 - (プロパン - 2 - イルオキシ) フェニル] アミノ } ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【 化 1 1 7 】



実施例 30 Aにおいて、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 3 - イソプロポキシ アニリンで置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 57 を合成した。MS(ESI) m/z 455 (M+H)⁺。 ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.84 (br.s., 1H), 8.36 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J=5.5 Hz, 4H), 7.73 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.98 (t, J=6.9 Hz, 1H), 6.30 (br.s., 2H), 6.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.52 (br.s., 1H), 4.42 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.92 (d, J=8.5 Hz, 2H), 2.64 (br.s., 1H), 1.95 (t, J=9.9 Hz, 1H), 1.25 (br.s., 6H)。分析 HPLC: RT = 1.84 分 (方法D)。

【 0 1 9 8 】

実施例 58 : 4 - [4 - (3 - { [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 1 - オン

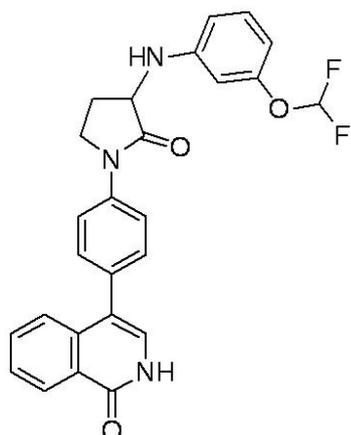
10

20

30

40

【化 1 1 8】



10

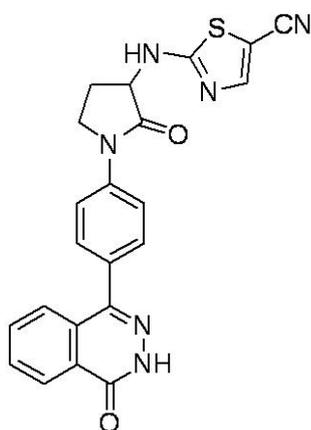
実施例 30 C において、4 - クロロフタラジン - 1 (2 H) - オンを 4 - ブロモイソキノリン - 1 (2 H) - オンに置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 58 を合成した。MS(ESI) m/z 462 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 11.45 (br.s., 1H), 8.30 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.47 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.33 - 6.93 (m, 3H), 6.60 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.52 (br.s., 1H), 6.36 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.89 (d, J=7.9 Hz, 2H), 2.63 (br.s., 1H), 1.94 (t, J=9.9 Hz, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.83 分 (方法C).

20

【 0 1 9 9】

実施例 59 : 2 - ({ 2 - オキソ - 1 - [4 - (4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 1 - イル) フェニル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボニトリル

【化 1 1 9】



30

40

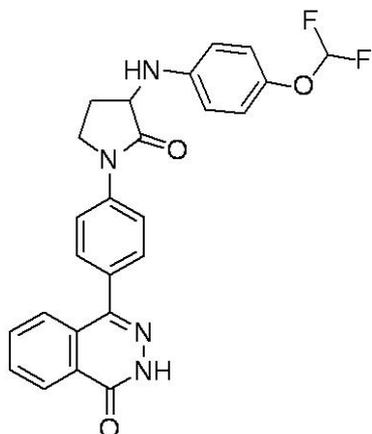
実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 2 - アミノチアゾール - 5 - カルボニトリルに置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 59 を合成した。MS(ESI) m/z 429 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.84 (br.s., 1H), 8.35 (br.s., 1H), 7.99 - 7.85 (m, 5H), 7.73 (br.s., 1H), 7.65 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.82 (br.s., 1H), 3.94 (d, J=8.5 Hz, 2H), 2.64 (br.s., 1H), 2.15 (t, J=10.2 Hz, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.34 分 (方法D).

【 0 2 0 0】

実施例 60 : 4 - [4 - (3 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] アミノ } - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン トリフルオロ酢酸塩

50

【化 1 2 0】



10

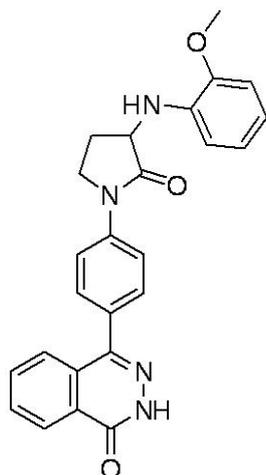
実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 4 - (ジフルオロメトキシ) アニリンに置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 60 を合成した。MS(ESI) m/z 463 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.85 (s, 1H), 8.41 - 8.30 (m, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 4H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.11 - 6.78 (m, 3H), 6.75 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.41 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.73 分 (方法D).

20

【 0 2 0 1】

実施例 61 : 4 - (4 - { 3 - [(2 - メトキシフェニル) アミノ] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン トリフルオロ酢酸塩

【化 1 2 1】



30

40

実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 2 - メトキシアニリンで置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 61 を合成した。MS(ESI) m/z 427 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.85 (s, 1H), 8.42 - 8.30 (m, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 4H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.87 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 6.73 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.68 - 6.61 (m, 1H), 5.15 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.36 (ddd, J=10.4, 8.1, 5.6 Hz, 1H), 3.93 (dd, J=9.6, 3.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.75 (ddt, J=11.8, 7.9, 3.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.65 分 (方法C).

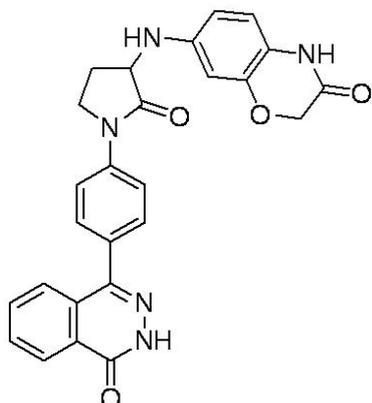
【 0 2 0 2】

実施例 62 : 7 - ({ 2 - オキソ - 1 - [4 - (4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラ

50

ジン - 1 - イル) フェニル] ピロリジン - 3 - イル} アミノ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンズオキサジン - 3 - オン

【化 1 2 2】



10

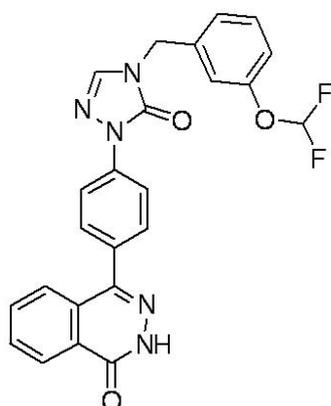
実施例 3 0 Aにおいて、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 7 - アミノ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オンに置き換えることによって、実施例 3 0 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 6 2 を合成した。MS(ESI) m/z 468 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 10.34 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.92 (br. s., 4H), 7.79 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 6.76 - 6.62 (m, 1H), 6.46 - 6.30 (m, 2H), 5.84 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.90 (dd, J=14.5, 7.8 Hz, 2H), 2.63 (br. s., 1H), 1.93 (d, J=8.9 Hz, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.29 分 (方法D).

20

【 0 2 0 3】

実施例 6 3 : 4 - [4 - (4 - { [3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] メチル } - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 1 2 3】



30

実施例 4 1 Aにおいて、臭化ベンジルを 1 - (プロモメチル) - 3 - (ジフルオロメトキシ) ベンゼンに置き換えることによって、実施例 4 1 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 6 3 を合成した。MS(ESI) m/z 462 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.86 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.98 - 7.86 (m, 2H), 7.77 - 7.63 (m, 3H), 7.46 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.16 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H). 分析 HPLC: RT = 1.7 分 (方法D).

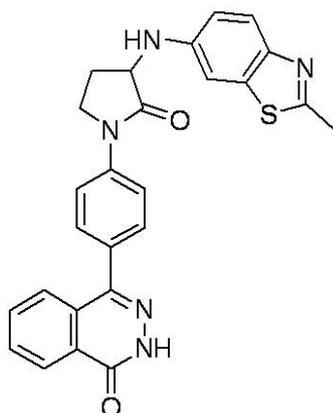
40

【 0 2 0 4】

実施例 6 4 : 4 - [4 - (2 - オキソ - 3 - { [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ } ピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロ

50

【化 1 2 6】



10

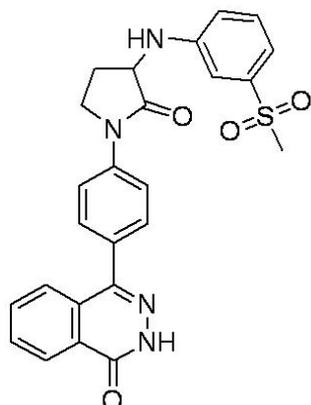
実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - アミンに置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 66 を合成した。MS(ESI) m/z 468.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.85 (s, 1H), 8.40 - 8.28 (m, 1H), 8.01 - 7.85 (m, 4H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.63 (dd, J=12.1, 8.7 Hz, 3H), 7.24 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.23 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 2H), 2.70 - 2.67 (m, 3H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 140 分 (方法C).

20

【 0 2 0 7】

実施例 67 : 4 - (4 - { 3 - [(3 - メタンスルホニルフェニル) アミノ] - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン トリフルオロ酢酸塩

【化 1 2 7】



30

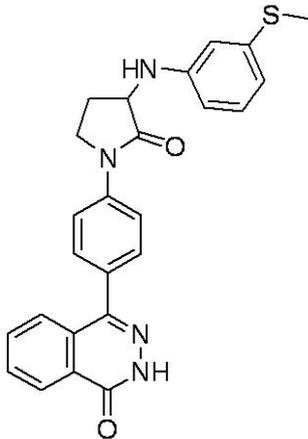
実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 3 - (メチルスルホニル) アニリンに置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 67 を合成した。MS(ESI) m/z 475 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.83 (s, 1H), 8.40 - 8.26 (m, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 4H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 - 7.00 (m, 2H), 6.65 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.67 - 4.52 (m, 1H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.65 (dt, J=12.1, 6.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.90 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.38 分 (方法D).

40

【 0 2 0 8】

実施例 68 : 4 - [4 - (3 - { [3 - (メチルスルファニル) フェニル] アミノ } - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 1 2 8】



10

実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 3 - (メチルチオ) アニリンに置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 68 を合成した。MS(ESI) m/z 443 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.83 (br.s., 1H), 8.43 - 8.29 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.2 Hz, 4H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.04 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.52 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.48 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.05 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 1H), 3.9

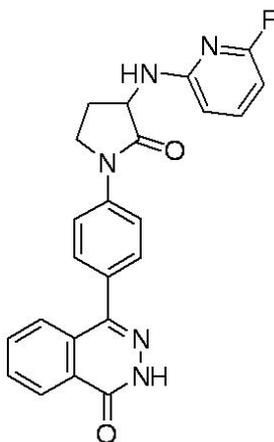
20

9 - 3.82 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.8 分 (方法D).

【 0 2 0 9】

実施例 69 : 4 - (4 - { 3 - [(6 - フルオロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 1 2 9】

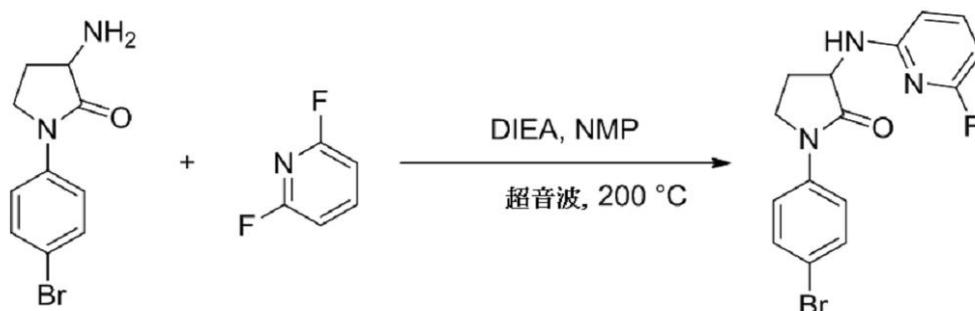


30

実施例 69 A : 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - ((6 - フルオロピリジン - 2 - イル) アミノ) ピロリジン - 2 - オン

40

【化130】



10

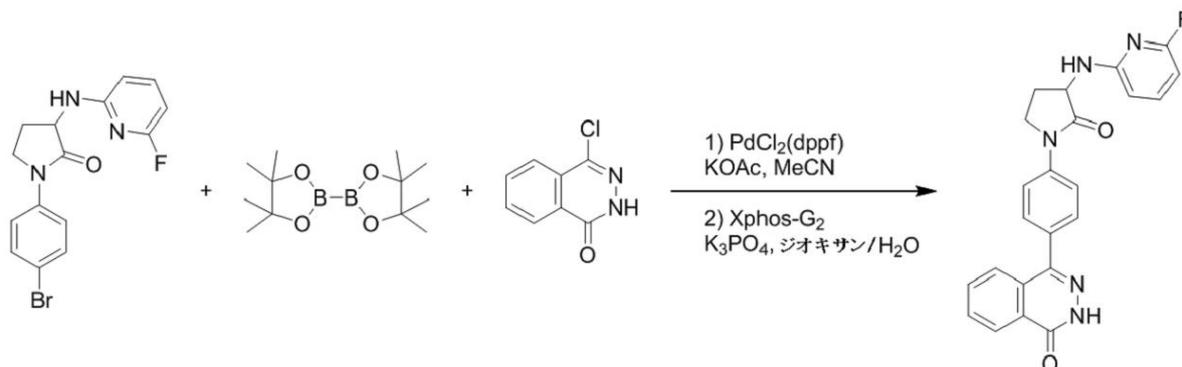
中間体4 (30 mg、0.081 mmol) の NMP (2 mL) 中の溶液に、2,6-ジフルオロピリジン (18.7 mg、0.16 mmol)、および DIEA (0.07 mL、0.41 mmol) を室温で加えた。反応液をマイクロ波によって、200 で 1.5 時間加熱した。粗製生成物を、逆相クロマトグラフィーによって精製し、実施例 (17 mg、60%) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z 350.0/352.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 7.76 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 6.44 (dd, J=8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.13 (dd, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (dd, J=10.3, 8.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 2H), 2.71 (dddd, J=12.3, 8.7, 5.9, 2.8 Hz, 1H), 2.19 - 2.02 (m, 1H).

20

【0210】

実施例 69B :

【化131】



30

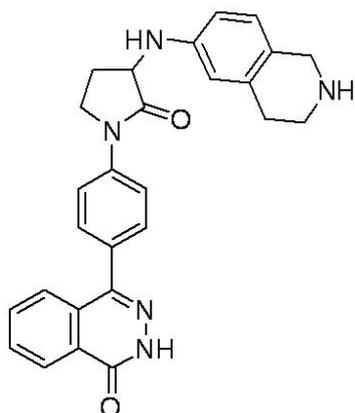
実施例 30A を実施例 69A に置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 69 を合成した。MS (ESI) m/z 416 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, ppm) 8.46 - 8.22 (m, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 4H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.55 (q, J=8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 6.17 (dd, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 4.90 - 4.72 (m, 1H), 4.02 - 3.83 (m, 2H), 2.57 (dt, J=7.9, 4.0 Hz, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.53 分 (方法D).

40

【0211】

実施例 70 : 4 - (4 - { 2 - オキソ - 3 - [(1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 1 3 2】



10

実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを *tert* - ブチル 6 - アミノ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシレートに置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、*tert* - ブチル 6 - ((2 - オキシ - 1 - (4 - (4 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 1 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシレート (70 A) を合成した。

70 A に D C M (2 m L) および T F A (0 . 5 m L) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、溶媒を留去した。逆相クロマトグラフィーによって、実施例 70 (21 m g 、 39 %) を白色の固形物として得た。MS(ESI) m/z (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD, ppm)

20

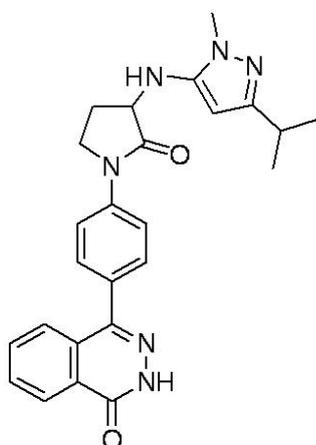
8.49 - 8.41 (m, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 4H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.47 (dd, J=10.1, 8.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.46 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.05 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.06 (dq, J=12.3, 9.6 Hz, 1H). 分析 HPLC: RT = 5.55 分 (方法B).

【 0 2 1 2】

実施例 71 : 4 - [4 - (3 - { [1 - メチル - 3 - (プロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] アミノ } - 2 - オキシピロリジン - 1 - イル) フェニル] - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン トリフルオロ酢酸塩

30

【化 1 3 3】



40

実施例 30 A において、3 - (ジフルオロメトキシ) アニリンを 3 - イソプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミンに置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 71 を合成した。MS(ESI) m/z 443 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.85 (s, 1H), 8.42 - 8.29 (m, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 4H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.46 (t,

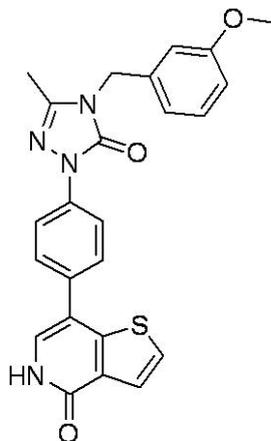
50

J=9.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.85 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.07 (quin, J=10.4 Hz, 1H), 1.19 (d, J=6.7 Hz, 6H). 分析 HPLC: RT = 1.46 分 (方法D).

【0213】

実施例72: 4-[(3-メトキシフェニル)メチル]-3-メチル-1-(4-{4-オキソ-3aH, 4H, 5H, 7aH-チエノ[3,2-c]ピリジン-7-イル}フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン トリフルオロ酢酸塩

【化134】

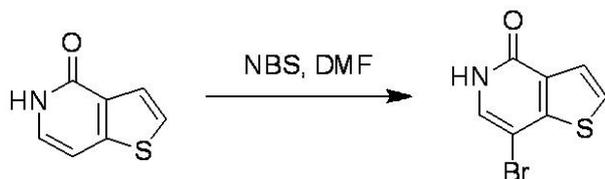


10

20

実施例72A: 7-ブロモチエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン

【化135】



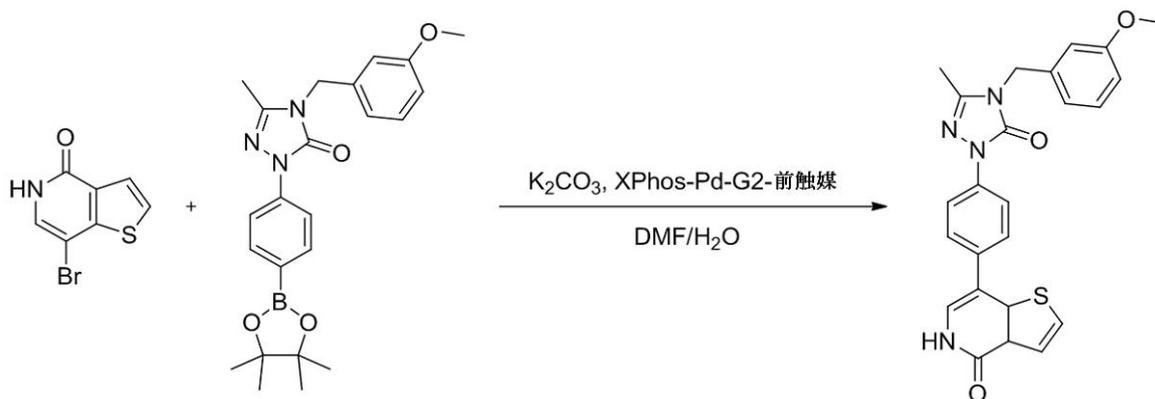
30

チエノ[3,2-c]ピリジン-4(5H)-オン(650mg、4.30mmol)のDMF(5mL)中の溶液に、NBS(765mg、4.30mmol)を、0で10分かけて徐々に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を冷水(100mL)で希釈し、固形物を形成し、濾過によって回収し、真空で乾燥して、実施例72A(600mg、58%)を得た。MS(ESI) m/z 230/232 (M+H)⁺.

【0214】

実施例72B:

【化136】



40

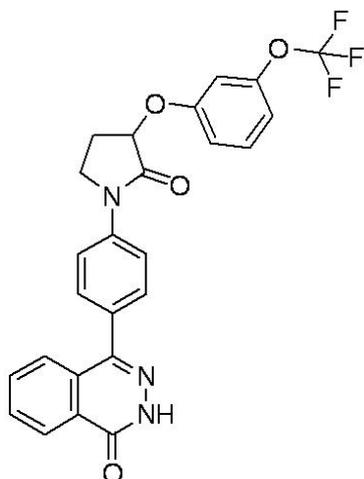
50

実施例 30 において記載されるものと同様の方法に従って、実施例 72 を合成した。MS (ESI) m/z 445 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 11.73 (s, 1H) 8.02 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.67 - 7.73 (m, 3H), 7.57 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 2 H) 6.85 - 6.91 (m, 3H), 4.91 (s, 2H), 3.75 (s, 3 H), 2.25 (s, 3H). 分析 HPLC: RT = 1.60 分 (方法C).

【0215】

実施例 73 : 4 - (4 - { 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化137】

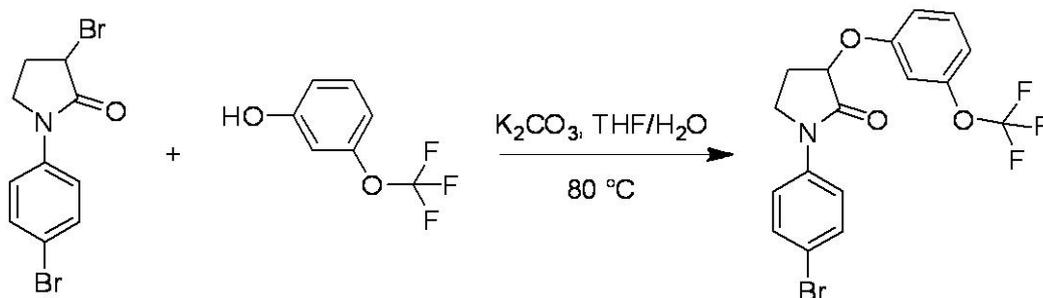


10

20

実施例 73 A : 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) ピロリジン - 2 - オン

【化138】



30

中間体 2 (50 mg、0.16 mmol) の THF (4 mL) および H₂O (0.3 mL) 中の溶液に、3 - (トリフルオロメトキシ) フェノール (42 mg、0.24 mmol) および K₂CO₃ (65 mg、0.470 mmol) を室温で加えた。反応液を密閉したバイアル中で、80 で 16 時間加熱した。溶媒を留去した。粗製生成物を順相クロマトグラフィーで精製し、実施例 73 A (56 mg、86%) を白色の固形物として得た。

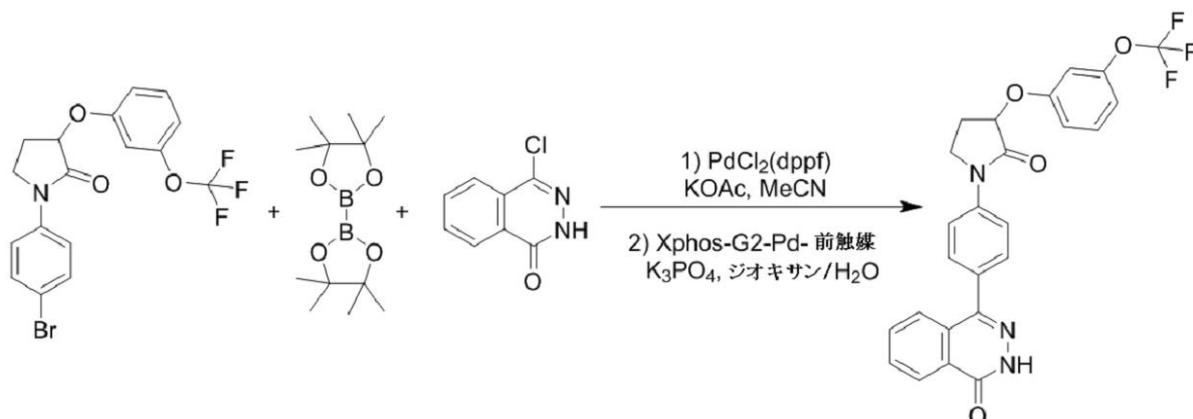
MS (ESI) m/z 416/418(M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.31 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.88 (dt, J=8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.03 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.80 (m, 2 H), 2.71 (dtd, J=13.4, 7.5, 3.7 Hz, 1H), 2.33 (ddt, J=13.3, 8.6, 7.3 Hz, 1H).

40

【0216】

実施例 73 B :

【化 1 3 9】



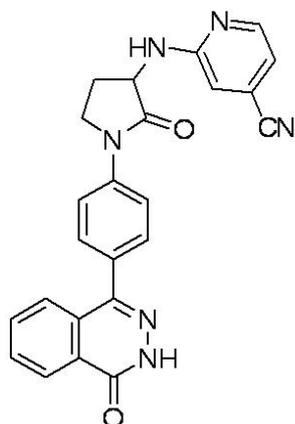
実施例 30 A を実施例 73 A に置き換えることによって、実施例 30 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 73 を合成した。MS(ESI) m/z 482.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.87 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 4H), 7.71 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.45 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.12 (br. s., 1H), 6.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.40 (t, J=8.2 Hz, 1H), 4.07 - 3.82 (m, 2H), 2.76 (d, J=6.1 Hz, 1H), 2.25 - 2.03 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.88 分 (方法D).

20

【 0 2 1 7】

実施例 74 : 2 - ({ 2 - オキソ - 1 - [4 - (4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロフタラジン - 1 - イル) フェニル] ピロリジン - 3 - イル } アミノ) ピリジン - 4 - カルボニトリル トリフルオロ酢酸塩

【化 1 4 0】



実施例 69 A において、2 , 6 - ジフルオロピリジンを 2 - フルオロイソニコチノニトリルに置き換えることによって、実施例 69 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 74 を合成した。MS(ESI) m/z 423 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.84 (s, 1H), 8.41 - 8.29 (m, 1H), 8.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 4H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.62 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.57 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.86 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.97 - 4.81 (m, 1H), 4.07 - 3.77 (m, 2H), 2.56 (d, J=2.7 Hz, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.48 分 (方法D).

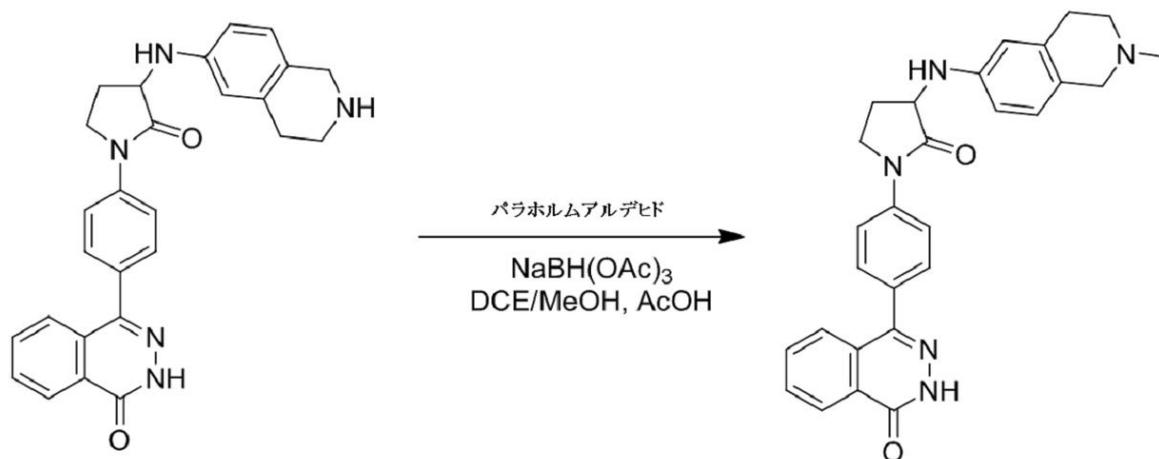
40

【 0 2 1 8】

実施例 75 : 4 - (4 - { 3 - [(2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) アミノ] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル } フェニル) - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

50

【化141】



10

実施例70 (18 mg、0.040 mmol) の DCE (2 mL) 中の溶液に、パラホルムアルデヒド (3.6 mg、0.12 mmol)、 NaBH(OAc)_3 (25 mg、0.12 mmol)、および2滴の酢酸を室温に加えた。反応液を N_2 下、室温で16時間攪拌した。逆相クロマトグラフィーによって精製し、実施例75 (6.5 mg、35%) を得た。MS(ESI) m/z 466 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , ppm) 12.85 (s, 1H), 8.41 - 8.29 (m, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 4H), 7.70 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.88 (br.s., 1H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 3.89 (d, J=8.9 Hz, 2H), 3.06 (br.s., 2H), 2.86 (br.s., 2H), 2.64 (br.s., 4H), 1.97 - 1.85 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.13 分 (方法C).

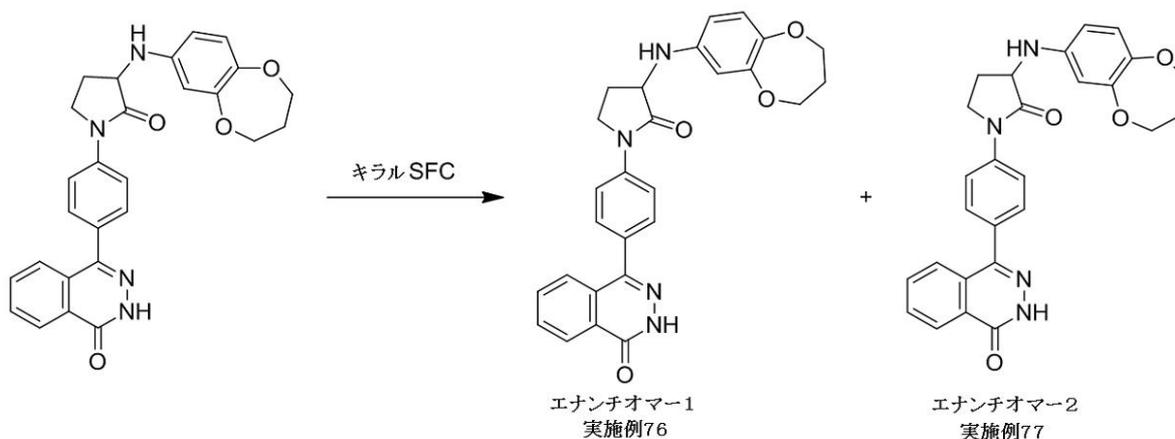
20

【0219】

実施例76: 4-(4-{3-[(3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-7-イル)アミノ]-2-オキソピロリジン-1-イル}フェニル)-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オン(エナンチオマー1)、および実施例77: 4-(4-{3-[(3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-7-イル)アミノ]-2-オキソピロリジン-1-イル}フェニル)-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オン(エナンチオマー2)

30

【化142】



40

実施例34を、SFCキラル分割(カラム:(R,R)Wheilk-O1、21x250 mm、5ミクロン;移動相:55%MeOH/45%CO₂;流量条件:45 mL/分;圧力:140 Bar;温度:40;検出波長:220 nm)に付した。2つのエナンチオマーを白色の固形物として得た。

50

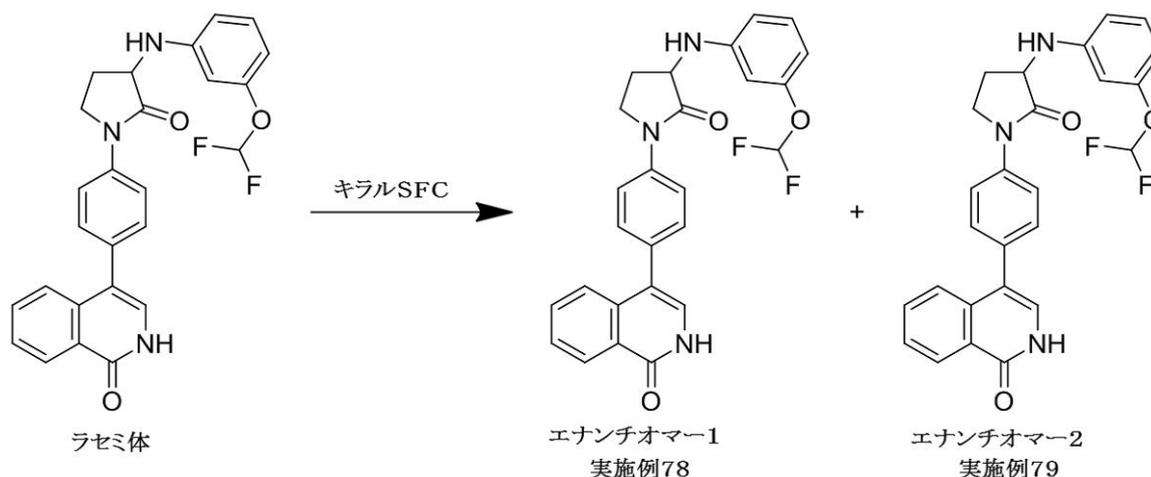
実施例76、ピーク1、エナンチオマー1、ee > 99%. MS (ESI) m/z 469 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) 12.86 (s, 1H), 8.41 - 8.29 (m, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 4H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 6.75 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1H), 5.79 (br.s., 1H), 4.34 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 3.95 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 10.51 分 (方法A).

実施例77、ピーク2、エナンチオマー2、ee > 99%. MS (ESI) m/z 469 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) 12.86 (s, 1H), 8.41 - 8.29 (m, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 4H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 6.75 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1H), 5.79 (br.s., 1H), 4.34 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 3.95 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 10.42 分 (方法A).

【0220】

実施例78：4-[4-(3-{[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]-1,2-ジヒドロイソキノリン-1-オン(エナンチオマー1)、および実施例79：4-[4-(3-{[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]-1,2-ジヒドロイソキノリン-1-オン(エナンチオマー2)

【化143】



実施例58(ラセミ体)を、SFCキラル分割(カラム:(R,R)Wheilk-O1、21x250mm、5ミクロン;移動相:50%MeOH/50%CO₂;流量条件:45mL/分;圧力:150Bar;温度:40;検出波長:220nm)に付した。2つのエナンチオマーを白色の固形物として得た。

実施例78、ピーク1、エナンチオマー1、ee > 99%. MS (ESI) m/z 462 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 11.45 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.32 - 6.96 (m, 3H), 6.60 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.54 - 6.48 (m, 1H), 6.36 (dd, J=8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.31 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 11.23 分 (方法A).

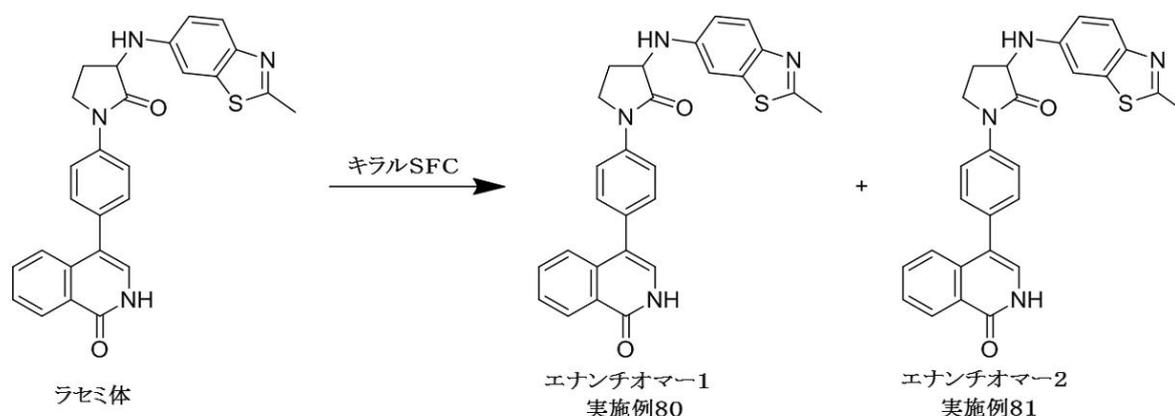
実施例79、ピーク2、エナンチオマー2、ee > 99%. MS (ESI) m/z 462 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 11.46 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.39 - 8.25 (m, 1H), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.5 Hz, 2H)

, 7.31 - 6.96 (m, 3H), 6.60 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.52 (t, J=2.1 Hz, 1H), 6.36 (dd, J=7.8, 2.1 Hz, 1H), 6.31 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 11.22 分 (方法A).

【0221】

実施例80: 4-(4-{3-[(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)アミノ]-2-オキソピロリジン-1-イル}フェニル)-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オン

【化144】



10

20

実施例66(ラセミ体)を、SFCキラル分割(カラム: Chiralcel OJ、21 x 250 mm、5ミクロン; 移動相: 45% MeOH / 55% CO₂; 流量条件: 45 mL / 分; 圧力: 150 Bar; 温度: 40; 検出波長: 220 nm)に付した。2つのエナンチオマーを白色の固形物として得た。

実施例80、ピーク1、エナンチオマー1、ee > 97%. MS (ESI) m/z 468 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 12.83 (s, 1H), 8.38 - 8.31 (m, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 4H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.63 (dd, J=11.2, 8.8 Hz, 3H), 7.24 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.24 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 1H), 4.02 - 3.84 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 6.03 分 (方法A).

30

実施例81、ピーク2、エナンチオマー2、ee > 96%. MS (ESI) m/z 468 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 12.83 (s, 1H), 8.35 (dd, J=6.4, 2.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 4H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 3H), 7.24 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.24 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 1H), 4.02 - 3.83 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.05 - 1.87 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 6.04 分 (方法A).

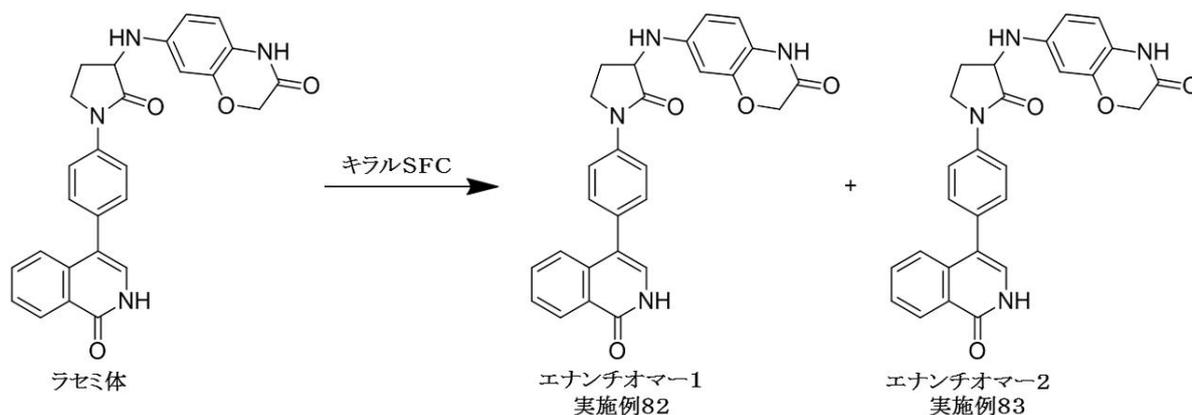
【0222】

実施例82: 7-({ 2-オキソ-1-[4-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル } アミノ) - 3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-3-オン (エナンチオマー1)、および

40

実施例83: 7-({ 2-オキソ-1-[4-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジン-1-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル } アミノ) - 3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-3-オン (エナンチオマー2)

【化145】



10

実施例62(ラセミ体)をSFCキラル分割に付した(カラム:(R,R)Wheilk-O1、21x250mm、5ミクロン;移動相:60%MeOH/40%CO₂;流量条件:45mL/分;圧力:125Bar;温度:40;検出波長:220nm)。2つのエナンチオマーを白色の固形物として得た。

実施例82、ピーク1、エナンチオマー1、ee > 97%. MS (ESI) m/z 468 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) 12.83 (br.s., 1H), 10.32 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 4H), 7.72 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.83 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.35 (q, J=8.6 Hz, 1H), 3.89 (br.s., 2H), 2.61 (br.s., 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 6.56 分 (方法B).

20

実施例83、ピーク2、エナンチオマー2、ee > 96%. MS (ESI) m/z 468 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) 12.87 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.42 - 8.29 (m, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 4H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.38 (d, J=9.9, 8.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.84 (m, 2H), 2.61 (dd, J=12.0, 6.1 Hz, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 6.56 分 (方法B).

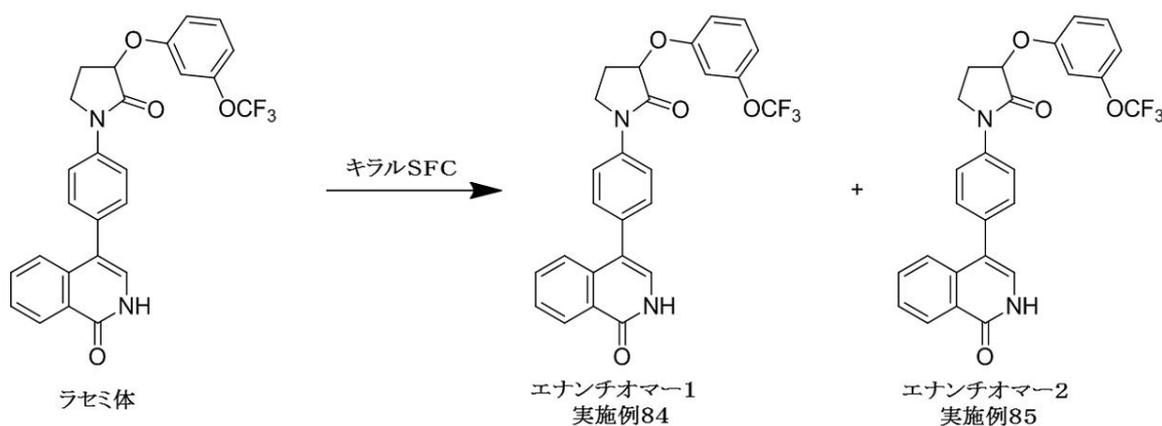
30

【0223】

実施例84: 4-(4-{2-オキソ-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピロリジン-1-イル}フェニル)-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オン(エナンチオマー1)、および

実施例85: 4-(4-{2-オキソ-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピロリジン-1-イル}フェニル)-1,2-ジヒドロフタラジン-1-オン(エナンチオマー2)

【化146】



40

50

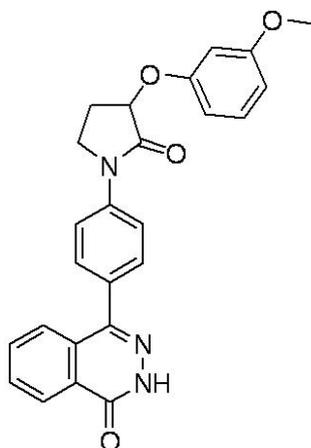
実施例 73 (ラセミ体) を、SFCキラル分割に付した (カラム: Chiral cell OJ、21 x 250 mm、5 ミクロン; 移動相: 45% MeOH / 55% CO₂; 流量条件: 45 mL / 分; 圧力: 125 Bar; 温度: 40 ; 検出波長: 220 nm)。2 つのエナンチオマーを白色の固形物として得た。

実施例 84、ピーク 1、エナンチオマー 1、ee > 99%. MS (ESI) m/z 482 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) 12.84 (s, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 4H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.66 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 7.00 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.41 (t, J=8.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.85 (m, 2H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.24 - 2.11 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 9.48 分 (方法 A).

実施例 85、ピーク 2、エナンチオマー 2、ee > 99%. MS (ESI) m/z 482 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) 12.84 (s, 1H), 8.38 - 8.32 (m, 1H), 7.98 - 7.86 (m, 4H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.00 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.41 (t, J=8.3 Hz, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 9.37 分 (方法 A).

【 0 2 2 4 】

実施例 86 : 4 - { 4 - [3 - (3 - メトキシフェノキシ) - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル] フェニル } - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン トリフルオロ酢酸塩
【 化 1 4 7 】

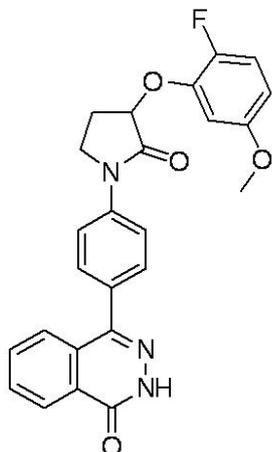


実施例 73 A において、3 - トリフルオロメトキシフェノールを 3 - メトキシフェノールに置き換えることによって、実施例 73 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 86 を合成した。MS (ESI) m/z 428.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.85 (s, 1H), 8.39 - 8.27 (m, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 4H), 7.71 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.22 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.70 - 6.61 (m, 2H), 6.60 - 6.54 (m, 1H), 5.28 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.82 - 2.67 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.68 分 (方法 C).

【 0 2 2 5 】

実施例 87 : 4 - { 4 - [3 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェノキシ) - 2 - オキサピロリジン - 1 - イル] フェニル } - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 1 4 8】



10

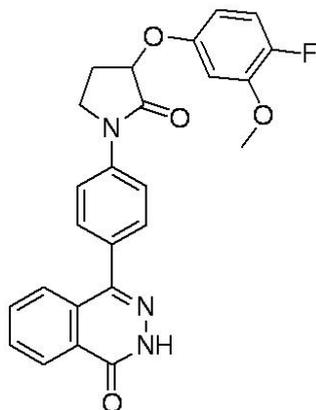
実施例 7 3 A において、3 - トリフルオロメトキシフェノールを 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェノールに置き換えることによって、実施例 7 3 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 8 7 を合成した。MS(ESI) m/z 446.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.87 (s, 1H), 8.34 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.6 Hz, 4H), 7.71 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.16 (t, J=9.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.36 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.75 (br.s., 1H), 2.24 - 2.07 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.61 分 (方法C).

20

【 0 2 2 6】

実施例 8 8 : 4 - { 4 - [3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェノキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] フェニル } - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 1 4 9】



30

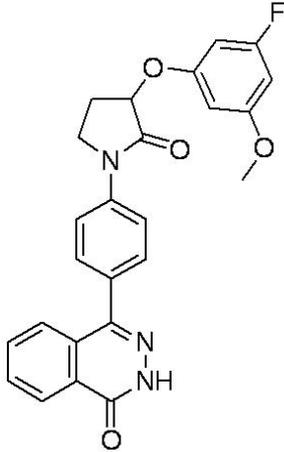
実施例 7 3 A において、3 - トリフルオロメトキシフェノールを 4 - フルオロ - 5 - メトキシフェノールに置き換えることによって、実施例 7 3 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 8 8 を合成した。MS(ESI) m/z 446 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆, ppm) 12.87 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.2 Hz, 4H), 7.71 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.15 (t, J=10.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.28 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.91 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.75 (br.s., 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.59 分 (方法C).

40

【 0 2 2 7】

実施例 8 9 : 4 - { 4 - [3 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェノキシ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] フェニル } - 1 , 2 - ジヒドロフタラジン - 1 - オン

【化 1 5 0】



10

実施例 7 3 A において、3 - トリフルオロメトキシフェノールを3 - フルオロ - 5 - メトキシフェノールに置き換えることによって、実施例 7 3 に記載されるものと同様の方法に従って、実施例 8 9 を合成した。MS(ESI) m/z 446 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆)

12.84 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.84 (m, 4H), 7.71 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.58 (d, J=11.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.47 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.34 (t, J=8.1 Hz, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.82 - 2.68 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H). 分析 HPLC: RT = 1.78 分 (方法C).

20

【配列表】

0006903731000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 3
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P 9/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 K 31/502	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
C 0 7 D 403/10	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/08
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	A 6 1 K	31/502
C 0 7 D 413/10	(2006.01)	C 0 7 D	403/10 C S P
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	C 0 7 D	403/14
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14
A 6 1 K 31/5025	(2006.01)	C 0 7 D	413/10
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	C 0 7 D	405/14
A 6 1 K 31/4365	(2006.01)	A 6 1 K	31/5025
C 0 7 D 495/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04 1 4 0
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K	31/538
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	A 6 1 K	31/4365
C 1 2 N 9/12	(2006.01)	C 0 7 D	495/04 1 0 5 A
		A 6 1 K	31/4725
		C 0 7 D	413/14
		C 1 2 N	9/12 Z N A

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ジルン・フー

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州ホープウェル、カーター・ロード 3 5 0 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ワン・カイラン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州ホープウェル、カーター・ロード 3 5 0 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ミミ・エル・クワン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州ホープウェル、カーター・ロード 3 5 0 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ピーター・ダブリュー・グランツ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州ホープウェル、カーター・ロード 3 5 0 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 布川 莉奈

(56)参考文献 特表 2 0 1 6 - 5 0 5 0 4 2 (J P , A)

国際公開第2016/010950(WO, A1)
特表2010-514785(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CAplus/REGISTRY(STN)