

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6380861号
(P6380861)

(45) 発行日 平成30年8月29日(2018.8.29)

(24) 登録日 平成30年8月10日(2018.8.10)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	114A
C07D 405/12	(2006.01)	C07D 405/12	118Z
C07D 498/04	(2006.01)	C07D 498/04	CSP
C07D 473/30	(2006.01)	C07D 473/30	112T
A61K 31/4375	(2006.01)	C07D 473/30	

請求項の数 24 (全 132 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-522232 (P2016-522232)
(86) (22) 出願日	平成26年6月27日(2014.6.27)
(65) 公表番号	特表2016-523269 (P2016-523269A)
(43) 公表日	平成28年8月8日(2016.8.8)
(86) 國際出願番号	PCT/CN2014/080983
(87) 國際公開番号	W02014/206343
(87) 國際公開日	平成26年12月31日(2014.12.31)
審査請求日	平成29年6月26日(2017.6.26)
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2013/078338
(32) 優先日	平成25年6月28日(2013.6.28)
(33) 優先権主張国	中国(CN)

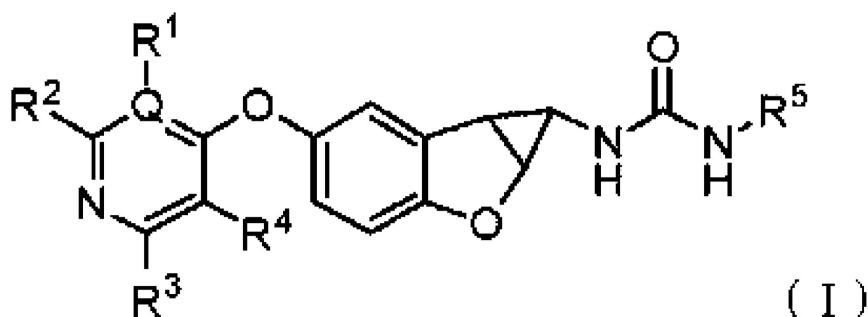
(73) 特許権者	514164650 ペイジーン リミテッド 英國領ケイマン諸島 グランド ケイマン カマナ ベイ ソラリス アベニュー 94 ムーラント オザネス コーポレイ ト サービシズ (ケイマン) リミテッ ド内
(74) 代理人	100144048 弁理士 坂本 智弘
(74) 代理人	100153394 弁理士 謝 卓峰
(74) 代理人	100116311 弁理士 元山 忠行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 R_a f キナーゼおよび/または R_a f キナーゼの二量体阻害剤としての縮合三環式ウレア系化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物、その立体異性体、またはその薬学的に許容される塩：
【化1】

式中、

Q は C および N から選択され；

R¹、R²、R³ および R⁴ は同じでも、もしくは異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキニル、-CN、-NR⁶R⁷、-OR⁶、-COR⁶、-CO₂R⁶、-CONR⁶R⁷、-C(=NR⁶)NR⁷R⁸、-NR⁶COR⁷、-NR⁶CON

20

$R^7 R^8$ 、 $-NR^6 CO_2 R^7$ 、 $-SO_2 R^6$ 、 $-NR^6 SO_2 NR^7 R^8$ 、 $-NR^6 SO_2 R^7$ および $-NR^6 SO_2$ アリ-ルから選択され、そのうち前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリ-ル、アリ-ルおよびヘテロシクリルは独立に少なくとも1つの置換基 R^9 で置換されていてもよく、または(R^1 および R^2)および/もしくは(R^3 および R^4)は、それらが結合している環と一緒に、少なくとも1つの置換基 R^9 で置換されてもよいヘテロシクリルおよびヘテロアリ-ル環から選択される縮合環を形成し；ただし、QがNである場合、 R^1 は存在せず；

R^5 はアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリ-ルおよびヘテロアリ-ル環から選択され；それぞれ少なくとも1つの置換基 R^9 で置換されていてもよく、

R^6 、 R^7 および R^8 は同じでも、もしくは異なっていてもよく、それぞれH、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリ-ルおよびヘテロアリ-ルから選択され；または(R^6 および R^7)および/もしくは(R^7 および R^8)は、それらが結合している原子と一緒に、少なくとも1つの置換基 R^9 で置換されてもよいヘテロシクリルおよびヘテロアリ-ル環から選択される環を形成し；

R^9 はハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリ-ル、ヘテロアリ-ル、ヘテロシクリル、アルキニル、オキソ、-アルキル-NR'R'、-CN、-OR'、-NR'R'、-COR'、-CO₂R'、-CONR'R'、-C(=NR')NR'R'、ニトロ、-NR'COR'、-NR'CONR'R'、-NR'CO₂R'、-SO₂R'、-SO₂アリ-ル、-NR'SO₂NR'、R'、-NR'SO₂R'および-NR'SO₂アリ-ルから選択され、そのうち前記シクロアルキル、アリ-ル、ヘテロアリ-ルまたはヘテロシクリルはそれぞれ独立に1つ、2つまたは3つのハロゲン、アルキルおよびハロアルキルから選択される置換基で置換されていてもよく、そのうち R' 、 R'' および R''' は独立にH、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリ-ルおよびヘテロアリ-ルから選択され、または(R' および R'')および/もしくは(R' 、 R'' および R''')はそれらが結合している原子と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロアリ-ル環から選択される環を形成し；前記ヘテロシクリル環はハロゲンおよびアルキルで置換されていてもよく、前記ヘテロアリ-ル環はハロゲンおよびアルキルで置換されていても良い(ただし、ここでシクロアルキルとは、飽和環式炭化水素基を意味する。)。

【請求項2】

QはCである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 および R^2 は同じでも、もしくは異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲンおよびアルキルから選択され、前記アルキルは、少なくとも1つの置換基 R^9 で置換されていても良い、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R^3 および R^4 は同じでも、もしくは異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、-NR⁶R⁷および-CO NR⁶R⁷から選択され、前記アルキルは少なくとも1つの置換基 R^9 で置換されてもよく、そのうち R^6 および R^7 はそれぞれ水素またはアルキルから選択されることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

R^3 は-NR⁶R⁷または-CO NR⁶R⁷であり、且つ R^4 は水素であり、そのうち R^6 および R^7 はそれぞれ水素またはアルキルから選択されることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項6】

R^3 および R^4 はそれらが結合している環と一緒に、ナフチリジニル、ピリドオキサジニル、ピリドピリミジニル及びブリニルから選択される縮合環を形成し、前記縮合環はオキソで置換されてもよいことを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項7】

R^3 および R^4 はそれらが結合している環と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロアリ

10

20

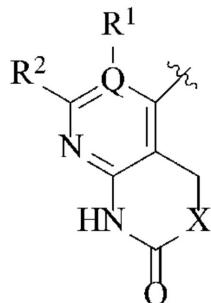
30

40

50

- ル環から選択される縮合環を形成し、前記環は少なくとも 1 つの置換基 R⁹ で置換されていてもよく、

【化 2】



10

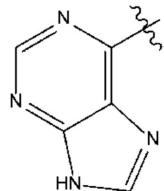
で示され、そのうち R¹ および R² は式 (I) に定義される通りであり、且つ X は - O - 、 - N R' - および C R' R'' から選択され、そのうち R' および R'' は独立に H、ハロアルキルまたはアルキルから選択されることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

R³ および R⁴ はそれらが結合している環と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロアリル環から選択される縮合環を形成し、前記環は

20

【化 3】



で示されるものであることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項 9】

R⁵ はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t - ブチル、ベンチル、ネオペンチル、ヘキシリル、オクチル、ノニルまたはデシルであり、それぞれ 1 つまたは 2 つまたは 3 つのハロゲンで置換されてもよいことを特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

R⁵ はフェニルまたはナフチルであり、それぞれ 1 つまたは 2 つまたは 3 つの請求項 1 の式 (I) で定義される R⁹ で置換されてもよいことを特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

R⁵ はフェニルまたはナフチルであり、それぞれ 1 つまたは 2 つまたは 3 つの置換基 R⁹ で置換されていてもよく、R⁹ はハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、- アルキル - N R' R'' 、 - C N 、 - O R' 、 - N R' R'' 及びニトロから選択され、R' および R'' は独立に H、ハロアルキルおよびアルキルから選択され、または (R' および R'') はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲンおよびアルキルで置換されてもよいヘテロシクリル環から選択される環を形成することを特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 12】

R⁵ はピリジニルまたはピリミジニルであり、それぞれ 1 つまたは 2 つまたは 3 つの請求項 1 の式 (I) で定義される置換基 R⁹ で置換されてもよいことを特徴とする、請求項

50

1～8のいずれかに記載の化合物。

【請求項13】

R⁵はピリジニルまたはピリミジニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの置換基R⁹で置換されていてもよく、R⁹はハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-NR'R''、-CN、-OR'、-NR'R''およびニトロから選択され、R'およびR''は独立にH、ハロアルキルおよびアルキルから選択され、または(R'およびR'')はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲンおよびアルキルで置換されてもよいヘテロシクリル環から選択される環を形成することを特徴とする、請求項1～8のいずれかに記載の化合物。

【請求項14】

R⁵はテトラヒドロピラニルまたはピペリジニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの請求項1の式(I)で定義される置換基R⁹で置換されてもよいことを特徴とする、請求項1～8のいずれかに記載の化合物。

【請求項15】

R⁵はテトラヒドロピラニルまたはピペリジニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの置換基R⁹で置換されてもよく、R⁹はハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-NR'R''、-CN、-OR'、-NR'R''およびニトロから選ばれ、R'およびR''は独立にH、ハロアルキルおよびアルキルから選択され、または(R'およびR'')はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲンおよびアルキルで置換されてもよいヘテロシクリル環を形成することを特徴とする、請求項1～8のいずれかに記載の化合物。

【請求項16】

R⁵は単環シクロアルキルまたは二環シクロアルキルであり、1つまたは2つまたは3つの請求項1の式(I)で定義される置換基R⁹で置換されてもよいことを特徴とする、請求項1～8のいずれかに記載の化合物。

【請求項17】

R⁵は単環シクロアルキルまたは二環シクロアルキルであり、前記単環シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルから選択され；前記二環シクロアルキルは[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]および[6,6]環系から選択される二環として配置されたものから選択され、前記R⁵は1つまたは2つまたは3つの置換基R⁹で置換されても良く、R⁹はハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-NR'R''、-CN、-OR'、-NR'R''およびニトロから選択され、そのうちR'およびR''は独立にH、ハロアルキルおよびアルキルから選択され、または(R'およびR'')はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲンおよびアルキルで置換されてもよいヘテロシクリル環から選択される環を形成することを特徴とする、請求項1～8のいずれかに記載の化合物。

【請求項18】

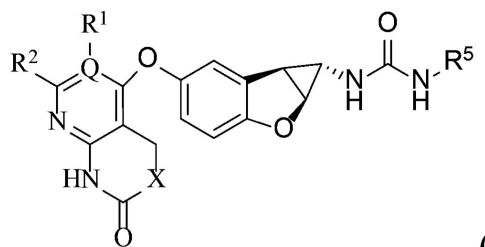
以下のいずれかの立体配置を呈することを特徴とする、

10

20

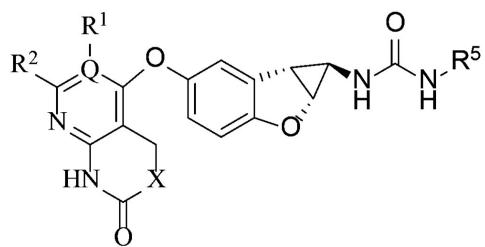
30

【化4】



(IIa) または

10



(IIb)

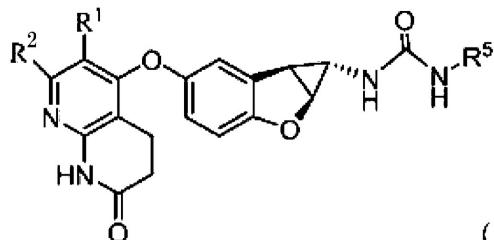
請求項7に記載の化合物。

20

【請求項19】

式IIIで表される化合物、その立体異性体、またはその薬学的に許容される塩である
、請求項1に記載の化合物：

【化5】



(III)

30

式中、

R¹およびR²は同じでも、もしくは異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲン、
および少なくとも1つの置換基R⁹で置換されてもよいアルキルから選択され、

R⁵はアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリ-ルおよびヘテロアリ-ル環
から選択され、それぞれ少なくとも1つの置換基R⁹で置換されてもよく、

R⁹はハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリ-ル、
ヘテロアリ-ル、ヘテロシクリル、アルキニル、オキソ、-アルキル-NR'R'、-
CN、-OR'、-NR'R'、-COR'、-CO₂R'、-CONR'R'、-
C(=NR')NR'R'、ニトロ、-NR'COR'、-NR'CONR'R'
'、-NR'CO₂R'、-SO₂R'、-SO₂アリ-ル、-NR'SO₂NR'
'R'、-NR'SO₂R'、および-NR'SO₂アリ-ルから選択され、そのうち前記シクロアルキル、アリ-ル、ヘテロアリ-ルまたはヘテロシクリルはそれぞれ1つ
、2つまたは3つのハロゲン、アルキルおよびハロアルキルから選ばれる置換基で置換さ
れても良く、そのうちR'、R'、およびR'は独立にH、ハロアルキル、アルキル
、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリ-ルおよびヘテロア
リ-ルから選択され、または(R'およびR')および/もしくは(R'、およびR'
)がそれらが結合している原子と一緒にヘテロシクリルおよびヘテロアリ-ル環から

40

50

選択される環を形成し、前記ヘテロシクリル環はハロゲンおよびアルキルで置換されても良く、前記ヘテロアリール環はハロゲンおよびアルキルで置換されてもよい（ただし、ここでシクロアルキルとは、飽和環式炭化水素基を意味する。）。

【請求項 20】

R⁵はフェニルであり、1つまたは2つまたは3つの置換基R⁹で置換されていてもよく、前記R⁹はハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-NR'、R''、-CN、-OR'、-NR'R''及びニトロから選択され、そのうちR'およびR''は独立にH、ハロアルキルおよびアルキルから選択され、または(R'およびR'')はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲンおよびアルキルで置換されてもよいヘテロシクリルから選択される環を形成する、請求項19に記載の化合物。10

20

30

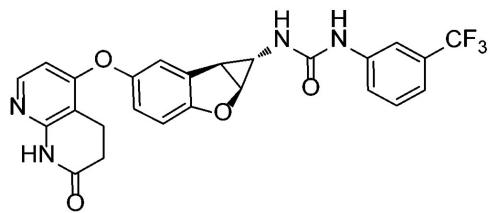
40

50

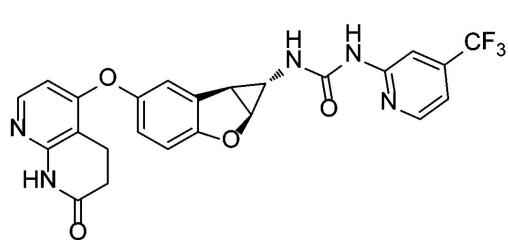
【請求項 2 1】

【化 6】

化合物 1.1

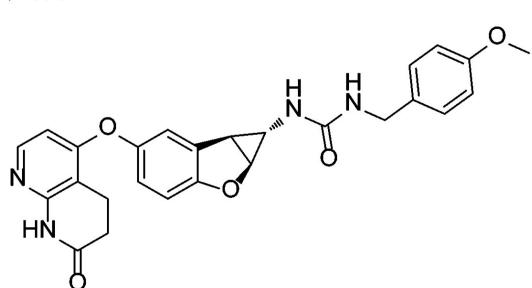


化合物 1.2

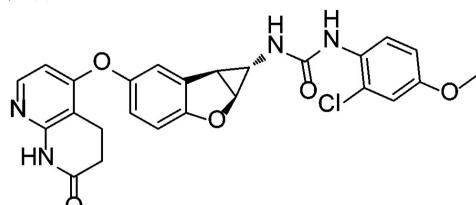


10

化合物 1.3

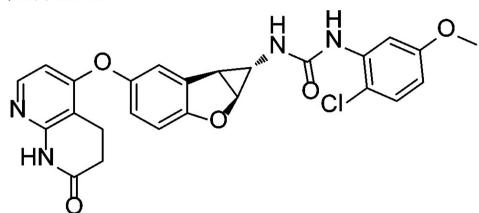


化合物 1.4

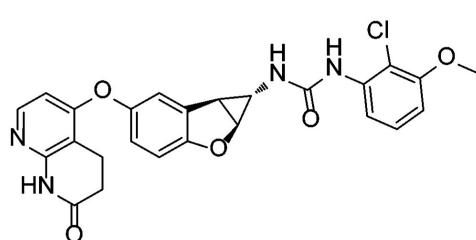


20

化合物 1.5

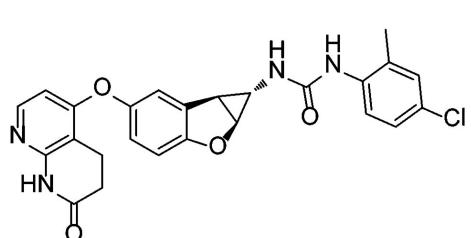


化合物 1.6

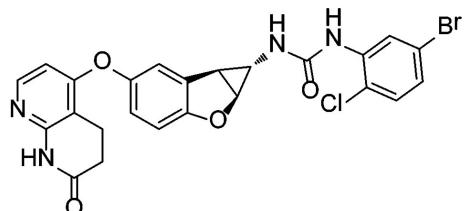


30

化合物 1.7



化合物 1.8

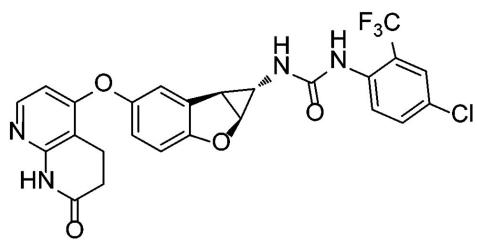


40

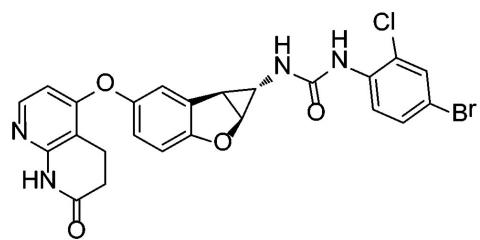
50

【化7】

化合物 1.9

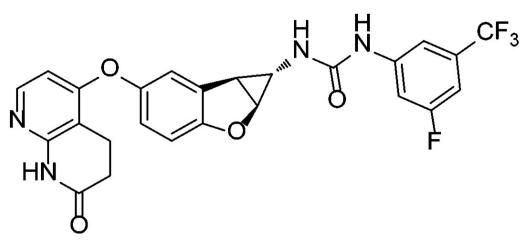


化合物 1.10

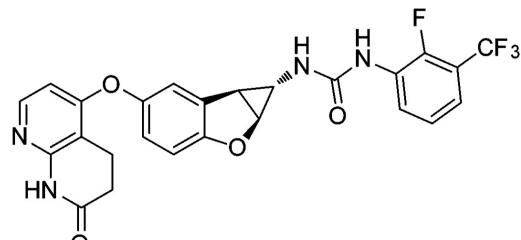


10

化合物 1.11

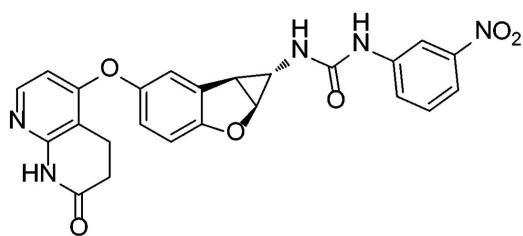


化合物 1.12

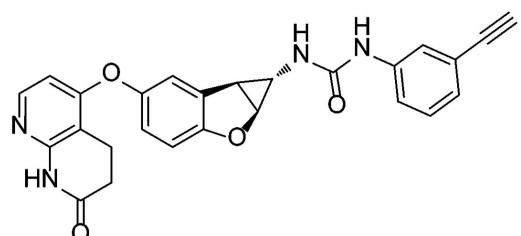


20

化合物 1.13

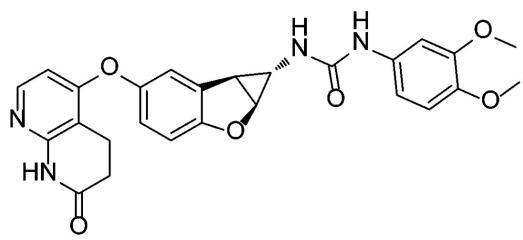


化合物 1.14

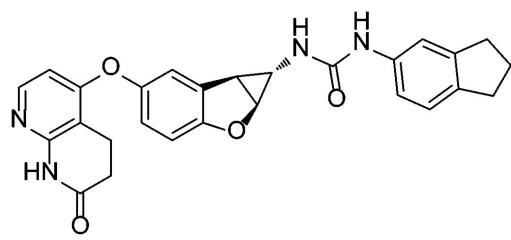


30

化合物 1.15



化合物 1.16

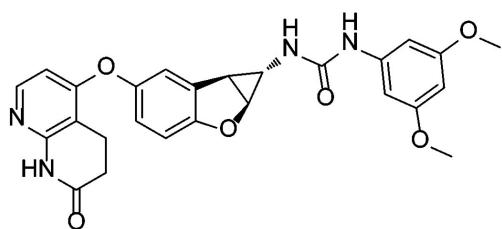


40

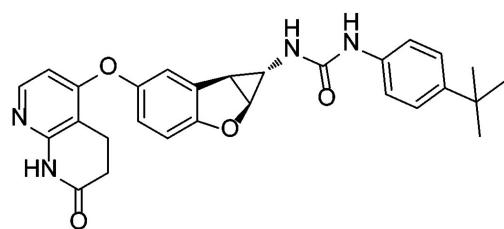
50

【化 8】

化合物 1.17

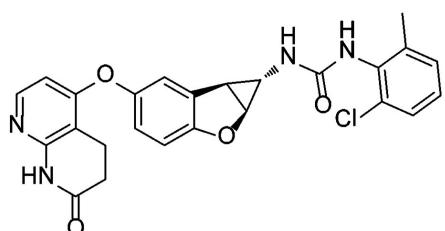


化合物 1.18

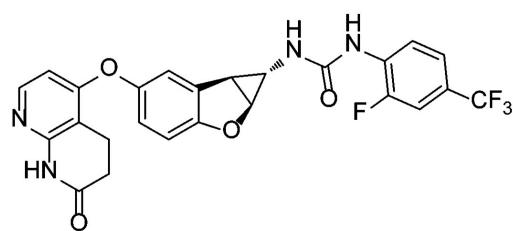


10

化合物 1.19

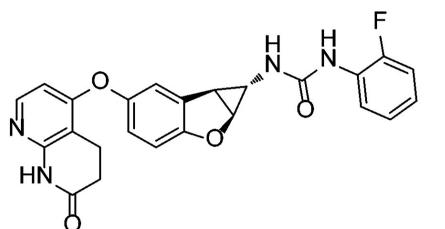


化合物 1.20

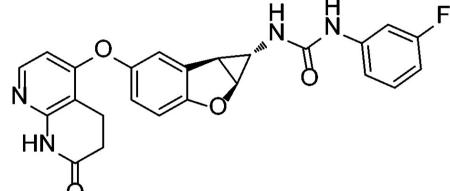


20

化合物 1.21

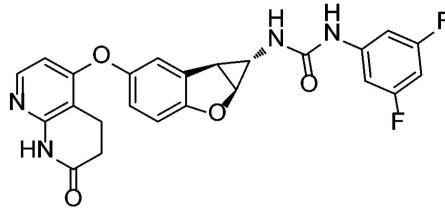


化合物 1.22

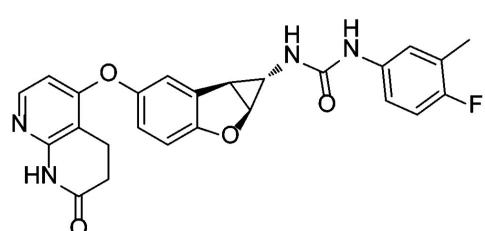


30

化合物 1.23

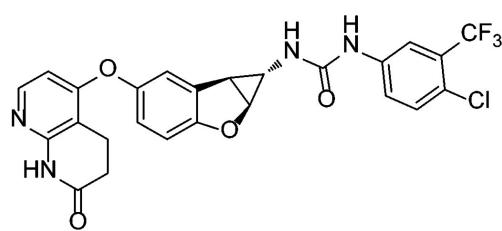


化合物 1.24

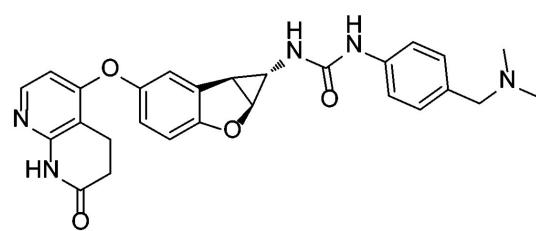


40

化合物 1.25



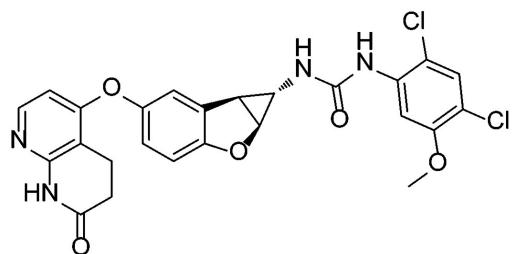
化合物 1.26



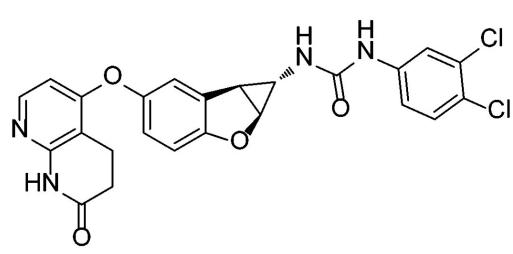
50

【化9】

化合物 1.27

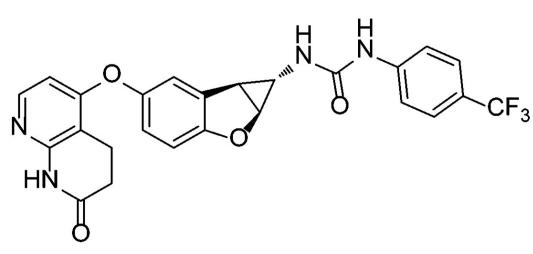


化合物 1.28

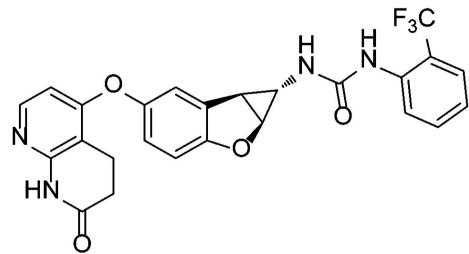


10

化合物 1.29

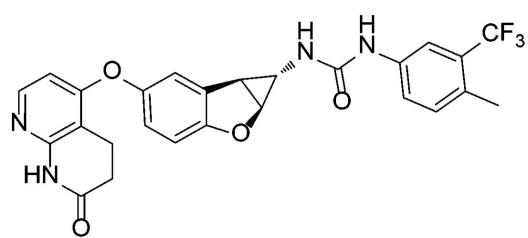


化合物 1.30

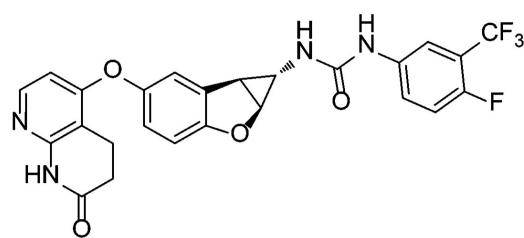


20

化合物 1.31

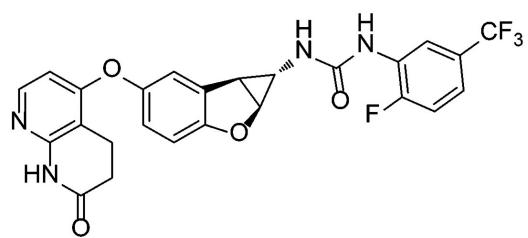


化合物 1.32

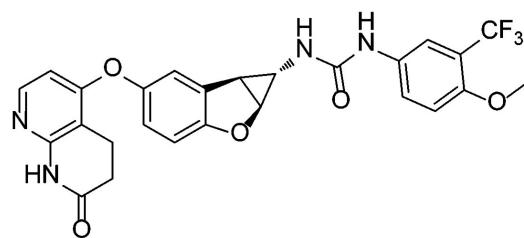


30

化合物 1.33



化合物 1.34

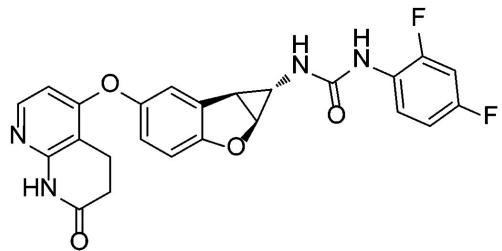


40

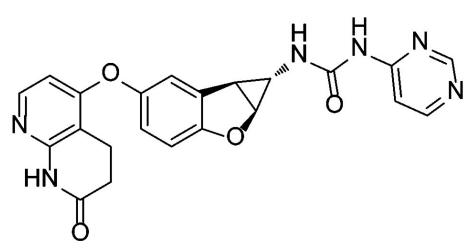
50

【化 1 0】

化合物 1.35

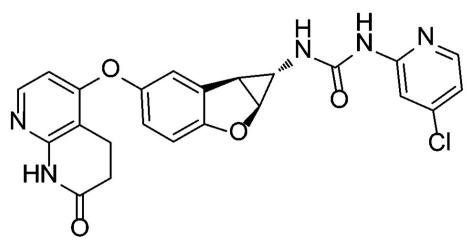


化合物 1.36

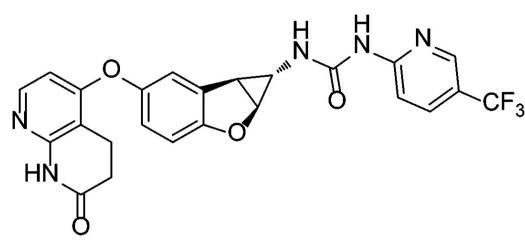


10

化合物 1.37

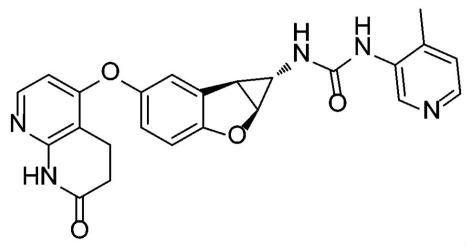


化合物 1.38

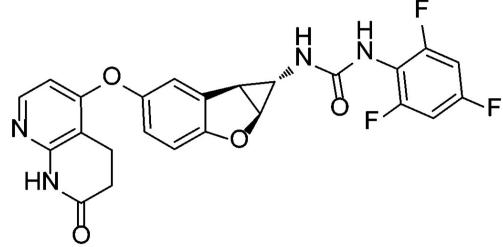


20

化合物 1.39

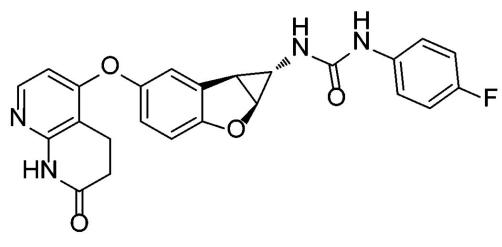


化合物 1.40

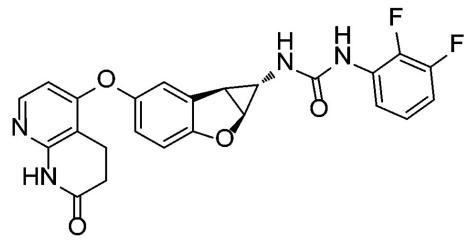


30

化合物 1.41



化合物 1.42

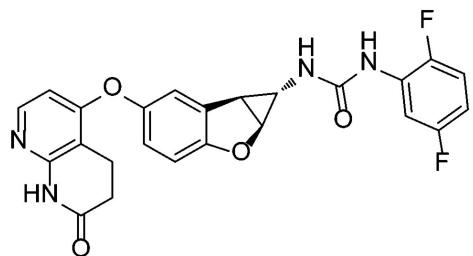


40

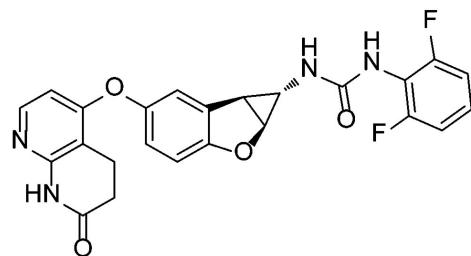
50

【化 1 1】

化合物 1.43

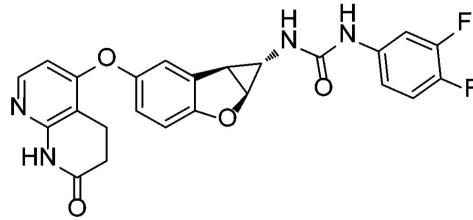


化合物 1.44

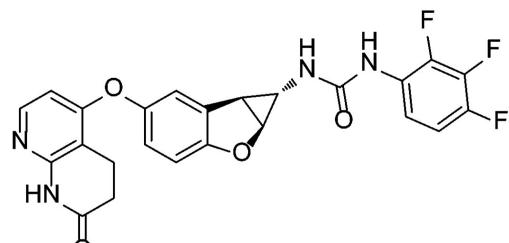


10

化合物 1.45

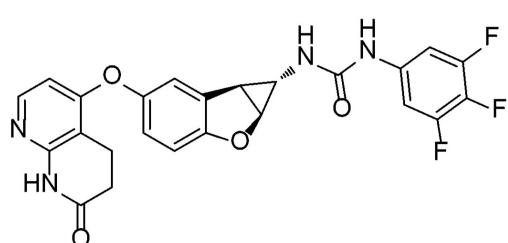


化合物 1.46

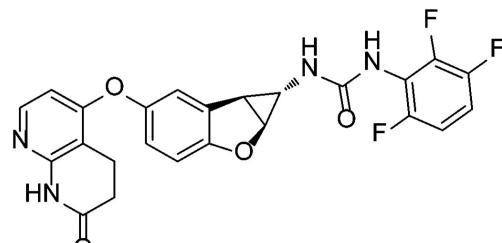


20

化合物 1.47

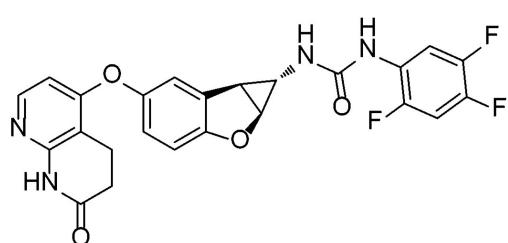


化合物 1.48

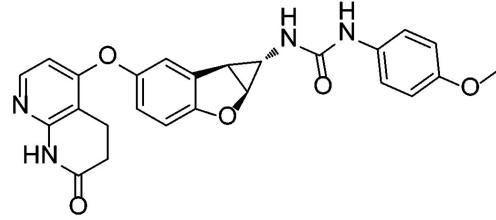


30

化合物 1.49



化合物 1.50

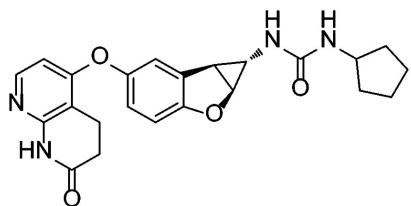


40

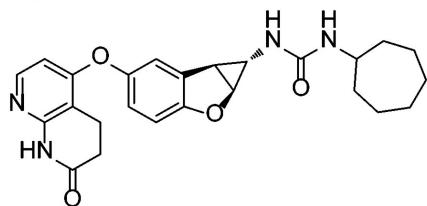
50

【化 1 2】

化合物 1.51

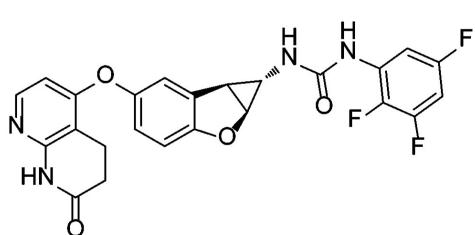


化合物 1.52

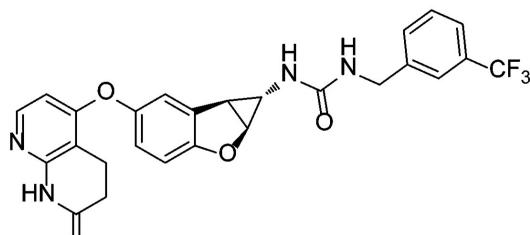


10

化合物 1.53

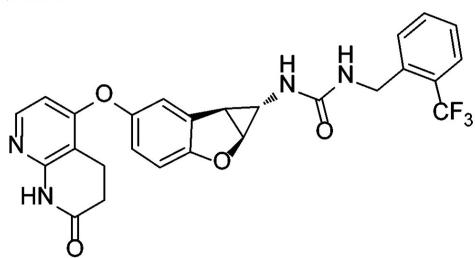


化合物 1.54

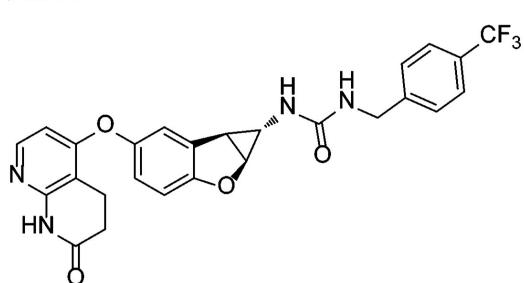


20

化合物 1.55

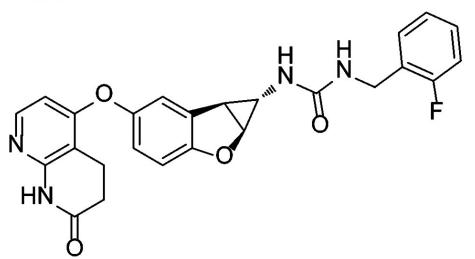


化合物 1.56

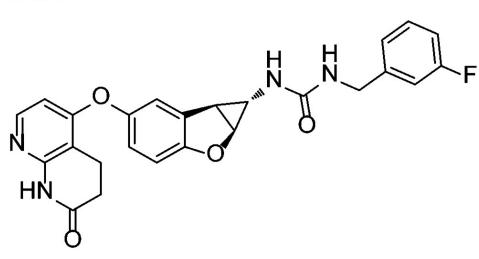


30

化合物 1.57



化合物 1.58

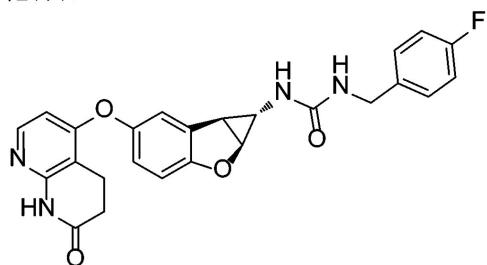


40

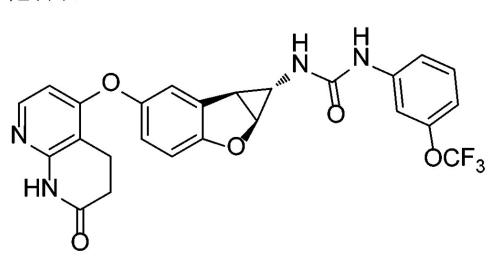
50

【化 1 3】

化合物 1.59

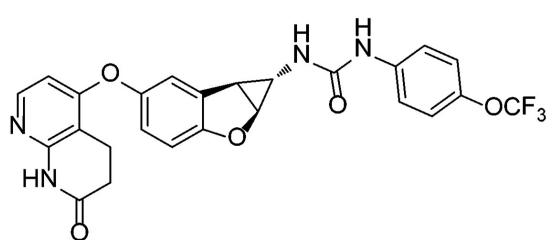


化合物 1.60

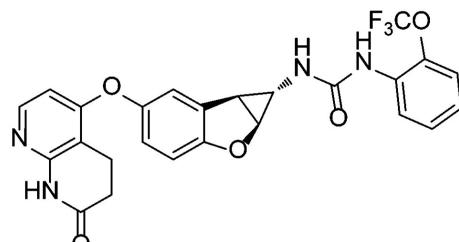


10

化合物 1.61

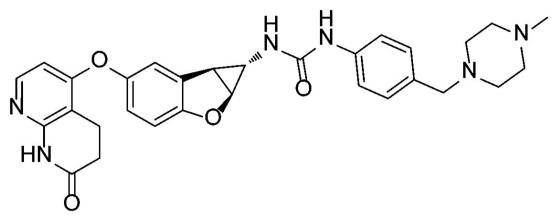


化合物 1.62

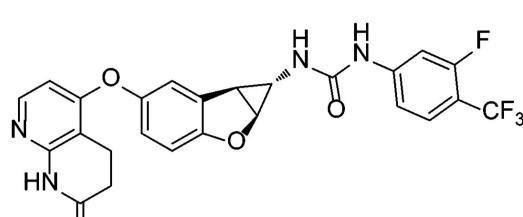


20

化合物 1.63

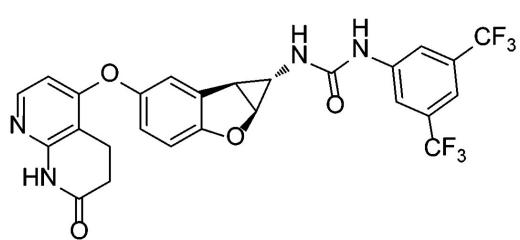


化合物 1.64

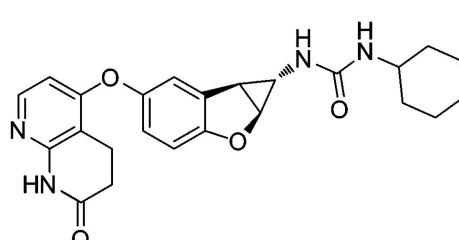


30

化合物 1.65



化合物 1.66

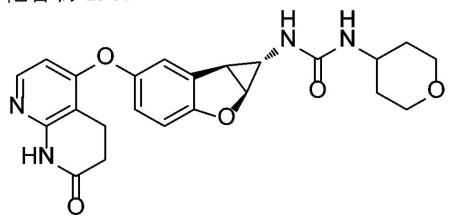


40

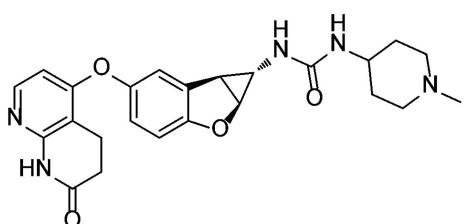
50

【化 1 4】

化合物 1.67

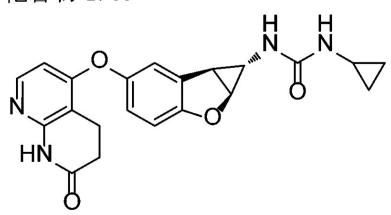


化合物 1.68

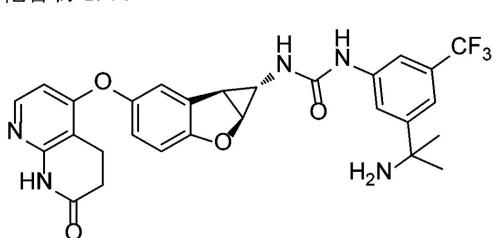


10

化合物 1.69

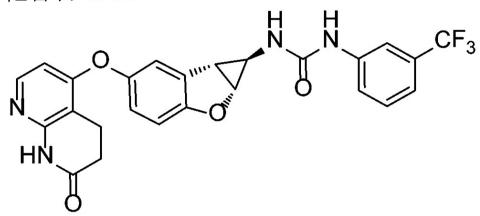


化合物 1.70

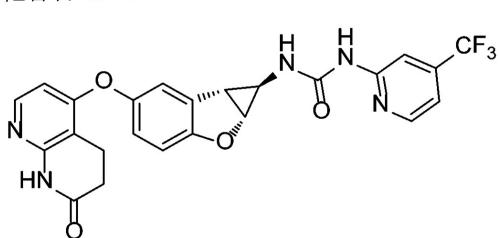


20

化合物 1.71

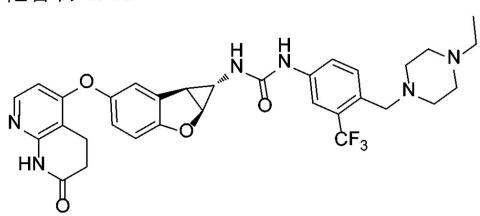


化合物 1.72

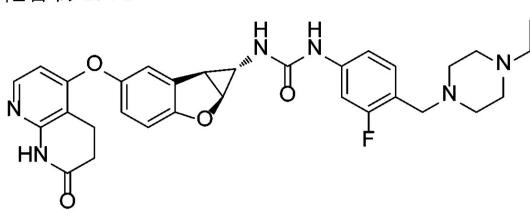


30

化合物 1.73

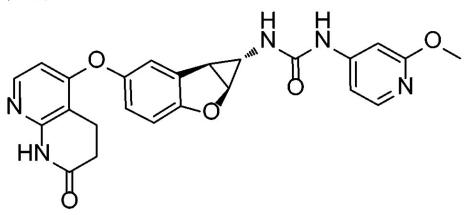


化合物 1.74

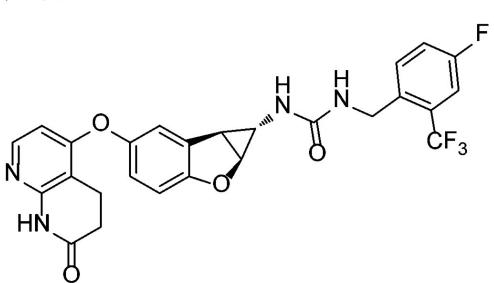


40

化合物 1.75



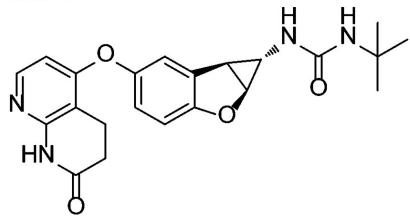
化合物 1.76



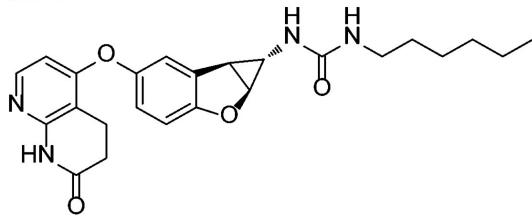
50

【化 15】

化合物 1.77

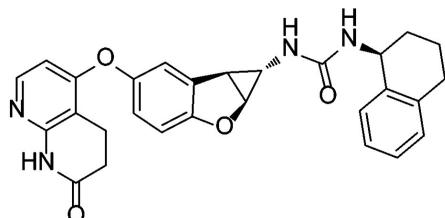


化合物 1.78

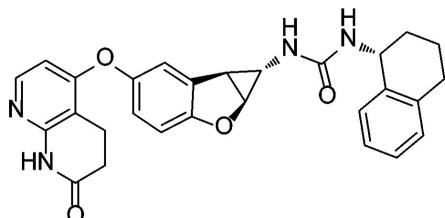


10

化合物 1.79

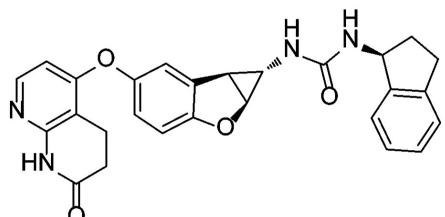


化合物 1.80

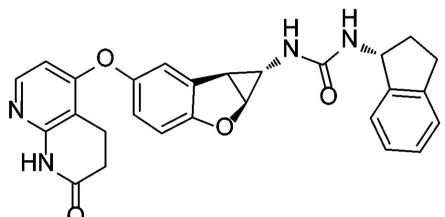


20

化合物 1.81

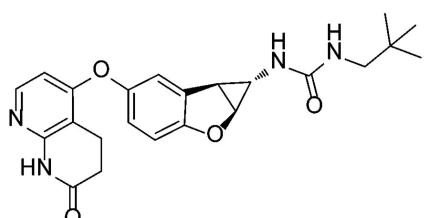


化合物 1.82

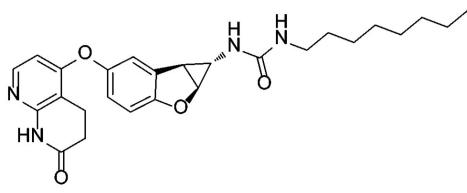


30

化合物 1.83

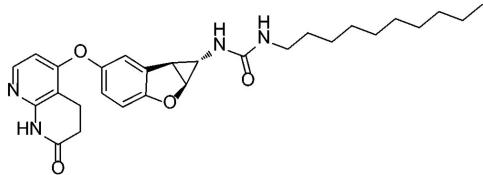


化合物 1.84

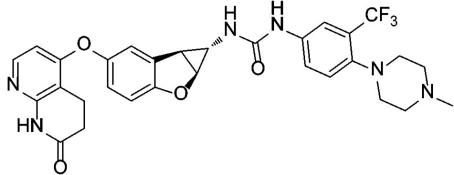


40

化合物 1.85



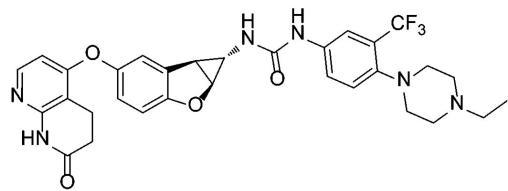
化合物 1.86



50

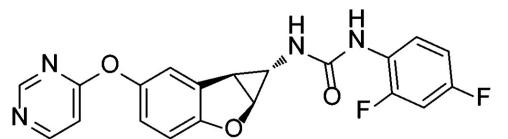
【化 1 6】

化合物 1.87

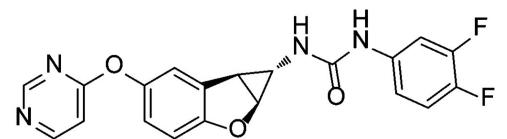


10

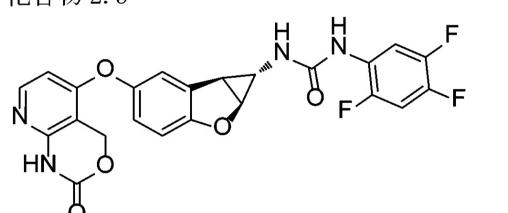
化合物 2.1



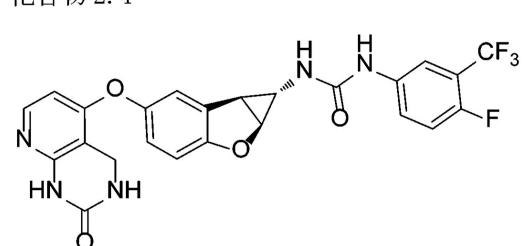
化合物 2.2



化合物 2.3

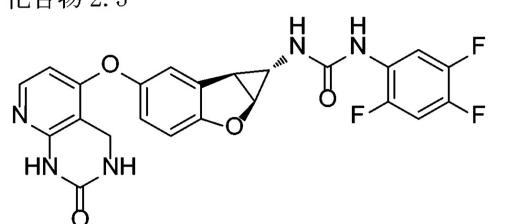


化合物 2.4

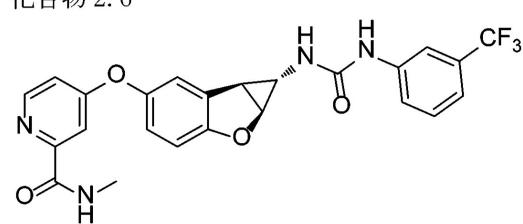


20

化合物 2.5

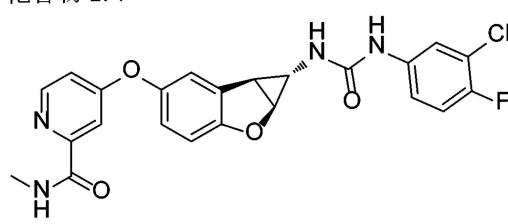


化合物 2.6

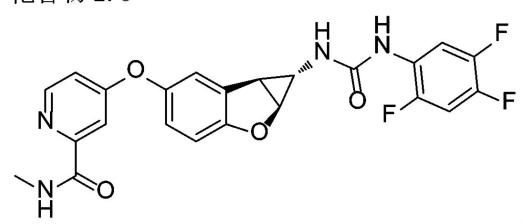


30

化合物 2.7



化合物 2.8

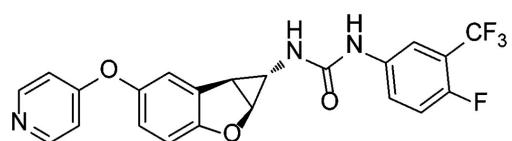


40

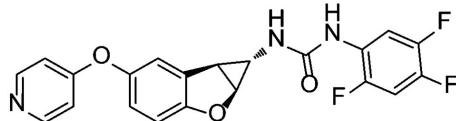
50

【化17】

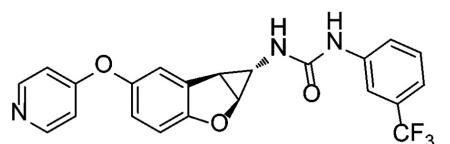
化合物 2.9



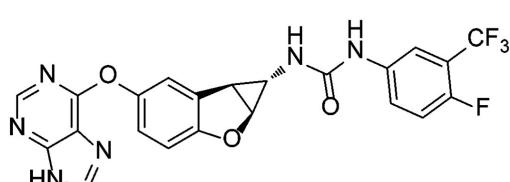
化合物 2.10



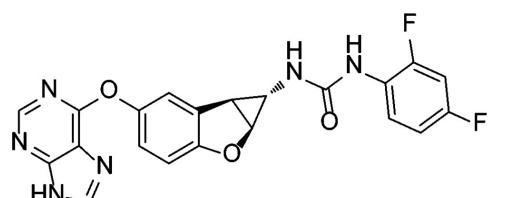
化合物 2.11



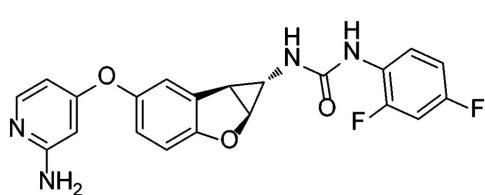
化合物 2.12



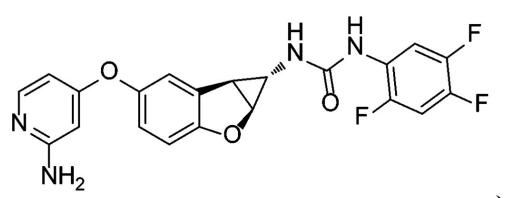
化合物 2.13



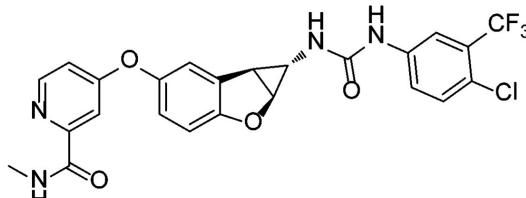
化合物 2.14



化合物 2.15



化合物 2.16



、その立体異性体、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物。
【請求項22】

少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含み、かつ活性成分としての治療的有効量の請求項1～21のいずれかに記載の化合物、その立体異性体、又はその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物。

【請求項23】

請求項1～21のいずれかに記載の化合物、その立体異性体、又はその薬学的に許容される塩を含む、Rafキナ-ゼおよび/もしくはRafキナ-ゼ二量体の阻害に反応するがんを治療するための薬学的組成物。

【請求項24】

請求項1～21のいずれかに記載の化合物、その立体異性体、又はその薬学的に許容される塩を含む、黑色腫、甲状腺がん、バレット腺がん、乳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、胃がん、肺がん、卵巣がん、すい臓がん、前立腺がん、胆管がん、非小細胞肺がん、子宮内膜がん、血液がん、大腸結腸がん、組織球性リンパ腫及び肺腺がんから選択される

10

20

30

40

50

がんを治療または予防するための薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は縮合三環式ウレア系化合物について開示し、少なくとも1つの上記縮合三環式ウレア系化合物を含む薬学組成物、その製造方法、および治療におけるその使用を開示する。本明細書において開示する三環式ウレア系化合物は、Rafキナーゼおよび/またはRafキナーゼ二量体の阻害に用いられ、且つそれが介在する疾患の治療に用いることができる。

【背景技術】

10

【0002】

細胞の生存、成長、増殖および腫瘍形成において積極的作用があるのは、Raf/MEK/ERK経路である(Zebischら,Curr Med Chem.14(5):601-623,2007;Roberts and Der,Oncogene 26(22):3291-3310,2007;Montagut and Settembrini,Cancer Lett.283(2):125-134,2009)。Raf/MEK/ERKシグナル伝達経路の刺激は、リガンドが膜結合型受容体チロシンキナーゼに結合した後に起こりうる。GTP結合型RASが活性化され得た後、続いてRafファミリタンパク質(A-Raf、B-Raf、および以前はC-Rafとして公知のRaf1)の活性化を促進し得る(Wellbrock et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 5:875-885, 2004)。Raf/MEK/ERKシグナル経路における様々なRAS GTPアーゼおよびB-Rafキナーゼの突然変異は、MAPK経路を構成性に活性化し、細胞分裂および生存を高めることになると報告されている(Bos,Cancer Res. 49:4682-4689, 1989; Hoshinoら,Oncogene. 18(3):813-822, 1999)。例えは、B-Raf突然変異は、報告によれば、ヒト黒色腫および甲状腺がんの大多数で見られる(Daviesら,Nature 417:949-954, 2002)(Cohenら,J. Nat. Cancer Inst. 95(8):625-627, 2003; Kimuraら,Cancer Res. 63(7):1454-1457, 2003; Pollock and Meltzer,Cancer Cell 12:5-7, 2002)。加えて、それより少ないが、それでもなおかなりの頻度のB-Raf突然変異が、パレット腺がん(Garnettら,Cancer Cell 6:313-319, 2004; Sommererら,Oncogene 23(2):554-558, 2004)、乳がん(Daviesら,Nature 417:949-954, 2002)、子宮頸がん(Moreno-Buenoら,Clin. Cancer Res. 12(12):365-3866, 2006)、胆管がん(Tannapfelら,Gut. 52(5):706-712, 2003)、神経膠芽腫(Knobbeら,Acta Neuropathol. (Berl.) 108(6):467-470, 2004)、結腸直腸がん(Yuenら,Cancer Res. 62(22):6451-6455, 2002; Daviesら,Nature 417:949-954, 2002)、胃がん(Leeら,Oncogene 22(44):6942-6945)、肺がん(Brose等,Cancer Res. 62(23):6997-7000, 2002)、卵巣がん(Russell and McCluggage,J. Pathol. 203(2):617-619, 2004; Daviesら,Nature 417:949-954, 2002)、膵臓がん(Ishimuraら,Cancer Lett. 199(2):169-173, 2003)、前立腺がん(Choら,Int. J. Cancer. 119(8):1858-1862, 2006)、および血液のがん(Garnett and Marais,Cancer Cell 16:313-319, 2004)で報告されている。これらの報告は、B-Rafがヒトのがんにおいて最も高頻度で変異する遺伝子の1つであることを示唆している。B-Rafキナーゼは、前臨床でのターゲットバリデーション、

20

30

40

50

疫学およびドラッガビリティ - に基づく抗がん療法の優れた標的であり得る。最近、B - Raf 阻害剤ベムラフェニブ (Vemurafenib) およびダブラフェニブ (Dabrafenib) の認可は、B - Raf 阻害剤の B - Raf 突然変異による黒色腫の治療における効果を証明している。

【0003】

Raf / MEK / ERK 経路を活性化させる B - Raf 突然変異のほか、RAS GTP 酵素の突然変異または Raf / MEK / ERK シグナル伝達の上流成長因子の受容体の変異はさらにがんの該経路の持続的な活性化をもたらす。約 30 % のヒト腫瘍は三種類の Ras 遺伝子のうちの一つの突然変異を含む (Downward, Nat Rev Cancer. 2003 Jan; 3(1): 11-22); K-Ras、N-Ras および H-Ras は Ras - GTP レベルの向上およびこれによる下流シグナル伝達経路の構成活性化と関連する。K-Ras または N-Ras の突然変異はすい臓がんの 59 %、結腸直腸がんの 39 %、胆管がんの 30 %、非小細胞肺がんの 17 %、卵巣がんの 15 %、子宮内膜がんの 15 % および血液のがんの 23 % を占める (Sanger Institut, Cosmic Database January 2013, cancer.sanger.ac.uk)。初代 B - RAF 阻害剤例えはベムラフェニブおよびダ布拉フェニブは B - RAF V600E 黒色腫の治療において驚くような成功が得られ、しかし活性化された RAS 突然変異を有する腫瘍に対しては無効で且つ一定の状況下においては逆に腫瘍の成長を促進することまである (Niaultら, J Cell Biol. 2009 Nov 2; 187(3): 335-42)。臨床前デ - タが示すように、これは RAF 阻害剤が以下の方式の MAPK シグナル伝達の異常な向上によってもたらされる可能性がある。活性化された RAS の突然変異の前後文において (RAF 阻害剤は二量体中の一つの RAF プロトマ - に結合してもう一つのプロトマ - をトランス活性化させる)、B - RAF / C - RAF ヘテロ二量体を誘導する (Hatzivassiliouら, Nature. 2010 Mar 18; 464(7287): 431-5; Poulikakosら, Nature. 2010 Mar 18; 464(7287): 427-30; Heidornら, Cell. 2010 Jan 22; 140(2): 209-21)。さらには強化された二量体化傾向を有する B - RAF V600E スプライシング変異体 (p61) の発現は RAF 阻害剤に対する抵抗に有益である (Poulikakosら, Nature. 2011 Nov 23; 480(7377): 387-90)。さらには C - RAF / B - RAF 二量体は対応する単量体またはホモ二量体より優れた MEK キナ - ゼであることが報告されている (Rushworthら, Mol Cell Biol. 2006 Mar; 26(6): 2262-72)。これらの現象は、RAF 二量体が疾患関連において重要な作用を発揮していることを示している。よって、RAF 二量体の活性を抑制することは V600E 突然変異のみならず且つ原がん RAS 突然変異および成長因子の受容体の変異によって誘発される異常 RAF シグナルも阻害する新規の独立した方法である。

【0004】

前記のように、構造化二量体 p61 の存在はベムラフェニブに対する抵抗に有利で且つ該スプライシング変異体は 9 位に獲得性ベムラフェニブ耐性を有する黒色腫の 6 名の患者から同定されたものである (Poulikakosら, Nature. 2011 Nov 23; 480(7377): 387-90)。p61 発現細胞におけるベムラフェニブの無効及び野生型 B - RAF 細胞におけるベムラフェニブによる MAPK 経路の異常な活性化は、二量体 RAF を誘導できるいかなる細胞も初代 B - RAF 阻害剤に対する抵抗を誘導できることを示唆している。実際に、これは多くの異なるメカニズムによって報告され、前記メカニズムは受容体のチロシンキナ - ゼの向上及び余分の遺伝的突然変異例えは伴う B - RAF および N - RAS の突然変異によって獲得できる (Nazarianら, Nature. 2010 Dec 16; 468(7326): 973-7; Tapら, Neoplasia 2010 Aug; 12(8): 637-49)。よって、RAF 二量体阻害剤は初代 B - RAF 阻害剤例えはベムラフェニブおよびダ布拉フェニブに抵抗

10

20

30

30

40

50

する腫瘍の治療に用いることができる。

【0005】

化合物のR A F二量体に対する阻害効果を評価するため、重要なのはまずR A Fタンパク質の二量体形成を誘導することである。p 6 1 B - R A Fスプライシング変異体の発現は構造性p 6 1ホモ型二量体を形成する能力によりM A R K経路の活性化を促進する(Poulakakosら, *Nature*. 2011 Nov 23; 480(7377): 387-90), よって安定的にp 6 1を発現するA 3 7 5 (A 3 7 5 - p 6 1)はさらにE R Kリン酸化のI C₅₀を測定することにより化合物のR A F二量体に対する効果を評価する。A 3 7 5 - p 6 1細胞のp 6 1に対する依存性により、細胞増殖の半数最大効果濃度(E C₅₀)の測定もこの目的ためのものである。最後に、突然変異したR a sがR A F二量体を誘導することが報告されている(Luoら, *Nature*. 1996 Sep 12; 383(6596): 181-5; Weber等, *Cancer Res.* 2001 May 1; 61(9): 3595-8; Garnettら, *Mol Cell*. 2005 Dec 22; 20(6): 963-9)。化合物のR A S突然変異細胞例えばCal u - 6におけるE R Kリン酸化を阻害する能力は化合物のR A F二量体活性を阻害する能力のもう一つの経路と成り得る。
10

【0006】

R a fキナ - ゼの阻害剤の、腫瘍細胞増殖の妨害における使用について議論され、さらには、がん、例えば、黒色腫、大腸結腸がんを含む結腸直腸がん、組織球性リンパ腫、肺腺がん、小細胞肺がん、臍臓がんおよび乳がんの処置において(Crump, *Current Pharmaceutical Design* 8: 2243-2248, 2002; Sebastianら, *Current Pharmaceutical Design* 8: 2249-2253, 2002)、並びに/または心停止後の脳虚血、卒中および多発梗塞性認知症を含む、虚血事象から生じる神経変性に関連する障害の処置もしくは予防における使用について議論されてきた。さらに、R a fキナ - ゼの阻害剤は、頭部損傷、手術および/または出産中に起こるものなどの脳虚血事象の後における(York et al., *Mol. and Cell. Biol.* 20(21): 8069-8083, 2000; Chin et al., *Neurochem.* 90: 595-608, 2004)、ならびに多発性囊胞腎(Nagao et al., *Kidney Int.* 63(2): 427-437, 2003)における使用についても議論されてきた。
20
30

【0007】

加えて、特定の過剰増殖性障害は、R a fキナ - ゼ機能の過剰な活性化、例えば、タンパク質の突然変異または過剰発現によって特徴付けてもよい。したがって、R a fキナ - ゼの阻害剤は、がんなどの過剰増殖性障害の処置において有用でありうる。

【0008】

B - R a fキナ - ゼの小分子阻害剤が抗がん療法のために開発中である。Nexavar(登録商標)(ソラフェニブトシラ - ト)はB - R a fキナ - ゼの阻害を含む多標的キナ - ゼ阻害剤であり、進行性腎細胞がんおよび切除不能の肝細胞がんを有する患者の処置のために承認されている。最近はベムラフェニブ(Vemurafenib)およびダブラフェニブ(Dabrafenib)がB - R a f V 6 0 0 突然変異を有する転移性黒色腫の治療に用いることが認可された。他のR a f阻害剤、例えば、S B - 5 9 0 8 8 5、R A F - 2 6 5 およびX L - 2 8 1も開示されているか、または臨床試験に入っている。
40

【0009】

他のB - R a f阻害剤も公知である。例えば、米国特許出願公開第2 0 0 6 / 0 1 8 9 6 2 7号、米国特許出願公開第2 0 0 6 / 0 2 8 1 7 5 1号、米国特許出願公開第2 0 0 7 / 0 0 4 9 6 0 3号、国際公開公報第2 0 0 7 / 0 0 2 3 2 5号、国際公開公報第2 0 0 7 / 0 0 2 4 3 3号、国際公開公報第0 3 / 0 6 8 7 7 3号、国際公開公報第2 0 0 7 / 0 1 3 8 9 6号、国際公開公報第2 0 1 1 / 0 9 7 5 2 6号、国際公開公報第2 0 1 1 / 1 1 7 3 8 2号及び国際公開公報第2 0 1 2 / 1 1 8 4 9 2号を参照されたい。

【0010】

特定の窒素含有ヘテロアリ - ル置換アリ - ル二環式化合物が R a f 阻害剤として特定されている。例えば、国際公開公報第 2007 / 067444 号および米国特許出願公開第 2010 / 0197924 号を参照されたい。

【0011】

さらに特定の R a f キナ - ゼ阻害剤も特定されている。例えば、国際公開公報第 2005 / 062795 号、国際公開公報第 2008 / 079906 号、国際公開公報第 2008 / 079909 号、国際公開公報第 2006 / 066913 号、国際公開公報第 2008 / 028617 号および国際公開公報第 2009 / 012283 号、国際公開公報第 2010 / 064722 号及び国際公開公報第 2010 / 090288 号を参照されたい。

【発明の概要】

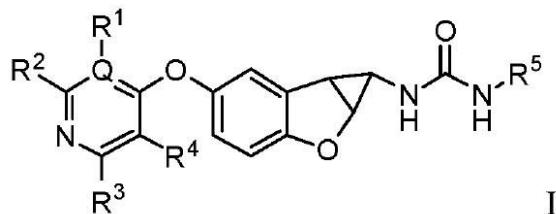
10

【0012】

本発明は細胞中において R A F 二量体の活性を抑制する方法、及び細胞中において R a f キナ - ゼ（野生型 B - R A F および V 600 E B - R A F 突然変異体び R a f 二量体を含む）の活性を抑制する化合物に対する評価について開示した。

【0013】

本出願は式（I）の化合物から選択される少なくとも 1 つの化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩を提供する。



20

式中、

Q は C および N から選択され；

R¹、R²、R³ および R⁴ は同じでも、もしくは異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリ - ル、ヘテロシクリル、ヘテロアリ - ル、アルキニル、- C N、- NR⁶ R⁷、- OR⁶、- COR⁶、- CO₂ R⁶、- CONR⁶ R⁷、- C (= NR⁶) NR⁷ R⁸、- NR⁶ COR⁷、- NR⁶ CONR⁷ R⁸、- NR⁶ CO₂ R⁷、- SO₂ R⁶、- NR⁶ SO₂ NR⁷ R⁸、- NR⁶ SO₂ R⁷ および - NR⁶ SO₂ アリ - ルから選択され、そのうち前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリ - ル、アリ - ルおよびヘテロシクリルは独立に少なくとも 1 つの置換基 R⁹ で置換されていてもよく、または (R¹ および R²) および / もしくは (R³ および R⁴) は、それらが結合している環と一緒に、少なくとも 1 つの置換基 R⁹ で置換されてもよいヘテロシクリルおよびヘテロアリ - ル環から選択される縮合環を形成し；ただし、Q が N である場合、R¹ は存在せず；

R⁵ はアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリ - ルおよびヘテロアリ - ル環から選択され；それぞれ少なくとも 1 つの置換基 R⁹ で置換されていてもよく、

R⁶、R⁷ および R⁸ は同じでも、もしくは異なっていてもよく、それぞれ H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリ - ルおよびヘテロアリ - ルから選択され；または (R⁶ および R⁷) および / もしくは (R⁷ および R⁸) は、それらが結合している原子と一緒に、少なくとも 1 つの置換基 R⁹ で置換されてもよいヘテロシクリルおよびヘテロアリ - ル環から選択される環を形成し；

R⁹ はハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリ - ル、ヘテロアリ - ル、ヘテロシクリル、アルキニル、オキソ、- アルキル - NR' R'、- CN、- OR'、- NR' R'、- COR'、- CO₂ R'、- CONR' R'、- C (= NR') NR' R'、ニトロ、- NR' COR'、- NR' CONR' R'、- NR' CO₂ R'、- SO₂ R'、- SO₂ アリ - ル、- NR' SO₂ NR'、NR' R'、NR' SO₂ R' および NR' SO₂ アリ - ルから選択され、そのうち前記

30

40

50

シクロアルキル、アリ - ル、ヘテロアリ - ルまたはヘテロシクリルはそれぞれ独立に 1 つ、2 つまたは 3 つのハロゲン、アルキルおよびハロアルキルから選択される置換基で置換されていてもよく、そのうち R'、R'' および R''' は独立に H、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリ - ルおよびヘテロアリ - ルから選択され、または (R' および R'') および / もしくは (R' および R''') はそれらが結合している原子と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロアリ - ル環から選択される環を形成し；前記ヘテロシクリル環はハロゲンおよびアルキルで置換されていてもよく、前記ヘテロアリ - ル環はハロゲンおよびアルキルで置換されていても良い。

【0014】

10

少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体と、本明細書に記載の式 (I) の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも 1 つの化合物とを含む薬学的組成物も提供する。

【0015】

本出願はさらに Ra f キナ - ゼの阻害に反応性のがんを処置する方法であって、そのようながんの処置を必要としている対象に、がんを処置するのに有効な量の、本明細書に記載の式 (I) の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも 1 つの化合物を投与する段階を含む方法も提供する。

【0016】

20

本出願はさらに Ra f キナ - ゼを阻害するための医薬の製造における、本明細書に記載の式 (I) の化合物から選択される少なくとも 1 つの化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩の使用も提供する。

【0017】

本出願はさらに Ra f キナ - ゼ二量体を阻害するための医薬の製造における、本明細書に記載の式 (I) の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも 1 つの化合物の使用も提供する。

【0018】

30

本出願はさらに Ra f キナ - ゼ及び / または Ra f キナ - ゼ二量体を阻害するための医薬の製造における、本明細書に記載の式 (I) の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも 1 つの化合物の使用も提供する。

【0019】

本出願はさらに初代 B - RAF 阻害剤に抵抗する腫瘍を処置するための医薬の製造における、本明細書に記載の式 (I) の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも 1 つの化合物の使用も提供する。

【0020】

本出願はさらにがんを処置するための医薬の製造における、本明細書に記載の式 (I) の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも 1 つの化合物の使用も提供する。

【発明を実施するための形態】

【0021】

40

本明細書において用いられる以下の単語、語句および記号は一般に、それらが用いられる文脈がそうではないと示す範囲を除き、以下に示す意味を有することが意図される。以下の略語および用語は終始示した意味を有する。

【0022】

本明細書における「アルキル」なる用語は、1 から 12 個の、さらには 1 から 10 個の、よりさらには 1 から 6 個などの、1 から 18 個の炭素原子を含む、直鎖および分枝飽和炭化水素基から選択される炭化水素基を意味する。アルキル基の例は、メチル、エチル、1 - プロピルまたは n - プロピル (「n - Pr」)、2 - プロピルまたはイソプロピル (「i - Pr」)、1 - プチルまたは n - プチル (「n - Bu」)、2 - メチル - 1 - プロピルまたはイソブチル (「i - Bu」)、1 - メチルプロピルまたは s - プチル (「s - B

50

u」)、および1,1-ジメチルエチルまたはt-ブチル(「t-Bu」)から選択される。アルキル基の他の例は、1-ペンチル(n-ペンチル、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-ペンチル(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ブチル(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-メチル-1-ブチル(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-メチル-1-ブチル(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-ヘキシル(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ヘキシル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-ヘキシル(-CH(CH₂CH₃)₂CH₂CH₃)、2-メチル-2-ペンチル(-C(CH₃)₂CH₂CH(CH₃)₂)、3-メチル-2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、4-メチル-2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-メチル-3-ペンチル(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、2-メチル-3-ペンチル(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-ジメチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)および3,3-ジメチル-2-ブチル(-CH(CH₃)C(CH₃)₃基から選択される。

【0023】

本明細書における「アルケニル」なる用語は、少なくとも1つのC=C二重結合および2から6個などの、2から18個の炭素原子を含む、直鎖および分枝炭化水素基から選択される炭化水素基を意味する。アルケニル基の例は、エテニルまたはビニル(-CH=CH₂)、プロパ-1-エニル(-CH=CHCH₃)、プロパ-2-エニル(-CH₂CH=CH₂)、2-メチルプロパ-1-エニル、ブタ-1-エニル、ブタ-2-エニル、ブタ-3-エニル、ブタ-1,3-ジエニル、2-メチルブタ-1,3-ジエン、ヘキサ-1-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-3-エニル、ヘキサ-4-エニル、およびヘキサ-1,3-ジエニル基から選択される。

【0024】

本明細書における「アルキニル」なる用語は、少なくとも1つのC-C三重結合および2から6個などの、2から18個の炭素原子を含む、直鎖および分枝炭化水素基から選択される炭化水素基を意味する。アルキニル基の例には、エチニル(-C≡CH)、1-プロピニル(-C≡CCCH₃)、2-プロピニル(プロパルギル、-CH₂C≡CH)、1-ブチニル、2-ブチニル、および3-ブチニル基が含まれる。

【0025】

本明細書における「シクロアルキル」なる用語は、単環式および多環式(例えば、二環式および三環式)基を含む、飽和環式炭化水素基から選択される炭化水素基を意味する。例えば、シクロアルキル基は、3から8個などの、さらには3から6個、3から5個、または3から4個などの3から12個の炭素原子を含みうる。さらには、例えば、シクロアルキル基は、3から8個、3から6個などの3から12個の炭素原子を含む、単環式基から選択される。単環式シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、およびシクロドデシル基が含まれる。二環式シクロアルキル基の例には、[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]および[6,6]環系から選択される二環式環として、またはビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、およびビシクロ[3.2.2]ノナンから選択される架橋二環式環として配置された、7から12個の環原子を有するものが含まれる。

【0026】

本明細書における「アリ-ル」なる用語は、下記から選択される基を意味する：

5および6員の芳香族炭素環、例えば、フェニル；

二環式の環系で、例えば 7 - 12 員の二環式の環系で、そのうち少なくとも一つの環は炭素環及び芳香族環であり、例えばナフタレン、インダン及び 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリンから選択され、及び

三環式の環系で、例えば 10 - 15 員の三環式の環系で、そのうち少なくとも一つの環が炭素環及び芳香族環、例えばフルオレンである。

【0027】

例えば、上記アリ - ル基は、N、O、およびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含んでいてもよい5から7員の複素環またはシクロアルキルに縮合した5および6員の芳香族炭素環から選択され、ただし、芳香族炭素環が複素環と縮合している場合、結合点は芳香族炭素環にあり、芳香族炭素環がシクロアルキル基と縮合している場合、結合点は芳香族炭素環またはシクロアルキル基にありうる。置換ベンゼン誘導体から形成され、環原子に自由原子価を有する二価の基は、置換フェニレン基と呼ばれる。自由原子価を有する炭素原子から1個の水素原子を除去することにより、名前が「-イル」で終わる一価の多環式炭化水素基から誘導される二価の基は、対応する一価の基の名前に「-イデン」を加えて呼ばれ、例えば、2つの結合点を有するナフチル基はナフチリデンと呼ばれる。しかし、アリ - ルは、以下に別に定義されるヘテロアリ - ルを包含することはなく、またはいかなる様式でも重複することはない。したがって、1つまたは複数の芳香族炭素環が芳香族複素環と縮合している場合、生じる環系は、本明細書において定義されるように、ヘテロアリ - ルであって、アリ - ルではない。

【0028】

本明細書における「ハロゲン」または「ハロ」なる用語は、F、Cl、BrまたはIを意味する。

【0029】

本明細書における「ヘテロアリ - ル」なる用語は、下記から選択される基を意味する：N、O、およびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子、例えば、1から4個、または、いくつかの態様において、1から3個のヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素である、5から7員の芳香族単環式環；

N、O、およびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子、例えば、1から4個、または、いくつかの態様において、1から3個、または、他の態様において、1もしくは2個のヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素である、8から12員の二環式環であって、少なくとも1つの環は芳香族であり、かつ芳香環に少なくとも1つのヘテロ原子が存在する環；および

N、O、およびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子、例えば、1から4個、または、いくつかの態様において、1から3個、または、他の態様において、1もしくは2個のヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素である、11から14員の三環式環であって、少なくとも1つの環は芳香族であり、かつ芳香環に少なくとも1つのヘテロ原子が存在する環。

【0030】

例えば、ヘテロアリ - ル基には、5から7員のシクロアルキル環に縮合した5から7員の芳香族複素環が含まれる。環の1つだけが少なくとも1つのヘテロ原子を含む、そのような縮合二環式ヘテロアリ - ル環系について、結合点は芳香族複素環またはシクロアルキル環にあってもよい。

【0031】

ヘテロアリ - ル基における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。いくつかの態様において、ヘテロアリ - ル基におけるSおよびO原子の総数は2以下である。いくつかの態様において、ヘテロアリ - ル基におけるSおよびO原子の総数は1以下である。

【0032】

ヘテロアリ - ル基の例には、(優先順位1に割り当てられた連結位置から番号付けた)ピリジル(2 - ピリジル、3 - ピリジル、または4 - ピリジルなど)、シンノリニル、ピラ

10

20

30

40

50

ジニル、2,4-ピリミジニル、3,5-ピリミジニル、2,4-イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、トリアジニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、フタラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、トリアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピラゾリル、ピロロピリジニル(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルなど)、ピラゾロピリジニル(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルなど)、ベンゾキサゾリル(ベンゾ[d]オキサゾ-ル-6-イルなど)、ブテリジニル、ブリニル、1-オキサ-2,3-ジアゾリル、1-オキサ-2,4-ジアゾリル、1-オキサ-2,5-ジアゾリル、1-オキサ-3,4-ジアゾリル、1-チア-2,3-ジアゾリル、1-チア-2,4-ジアゾリル、1-チア-2,5-ジアゾリル、1-チア-3,4-ジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、フロピリジニル、ベンゾチアゾリル(ベンゾ[d]チアゾ-ル-6-イルなど)、インダゾリル(1H-インダゾ-ル-5-イルなど)および5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0033】

本明細書における「複素環式」または「複素環」または「ヘテロシクリル」なる用語は、酸素、硫黄、および窒素から選択される、1~4個のヘテロ原子などの、さらには1~3個などの、またはさらには1もしくは2個のヘテロ原子などの、少なくとも1つのヘテロ原子に加えて、少なくとも1つの炭素原子を含む、4から12員の単環式、二環式および三環式、飽和および部分不飽和環から選択される環を意味する。本明細書における「複素環」は、5、6、および/または7員のシクロアルキル、芳香族炭素環または芳香族複素環と縮合した、N、O、およびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5から7員の複素環であって、ただし、複素環が芳香族炭素環または芳香族複素環と縮合している場合、結合点は複素環にあり、複素環がシクロアルキルと縮合している場合、結合点はシクロアルキルまたは複素環にありうる環も意味する。本明細書における「複素環」は、N、O、およびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む脂肪族スピロ環であって、ただし、結合点が複素環にある環も意味する。環は飽和であってもよく、または少なくとも1つの二重結合を有していてもよい(すなわち、部分不飽和)。複素環はオキソで置換されていてもよい。結合点は複素環中の炭素またはヘテロ原子であってもよい。複素環は、本明細書において定義されるヘテロアリ-ルではない。

【0034】

複素環の例には、(優先順位1に割り当てられた連結位置から番号付けた)1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、2,4-イミダゾリジニル、2,3-ピラゾリジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、2,5-ピペラジニル、ピラニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,2-ジチエタニル、1,3-ジチエタニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、1,4-オキサチアニル、1,4-ジオキセパニル、1,4-オキサチエパニル、1,4-オキサアゼパニル、1,4-ジチエパニル、1,4-チアゼパニルおよび1,4-ジアゼパン1,4-ジチアニル、1,4-アザチアニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキソラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、ピリミジノニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニルおよびアザビシクロ

10

20

30

40

50

[2.2.2]ヘキサニルが含まれるが、それらに限定されるわけではない。置換複素環には、ピペリジニルN-オキシド、モルホリニル-N-オキシド、1-オキソ-1-チオモルホリニルおよび1,1-ジオキソ-1-チオモルホリニルなどの、1つまたは複数のオキソ部分で置換された環系も含まれる。

【0035】

本明細書における「縮合環」なる用語は、2つの環が2つの環原子および1つの結合だけを共有している、多環式環系、例えば、二環式または三環式環系を意味する。縮合環の例は、前述の[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]および[6,6]環系から選択される二環式環として配置された、7から12個の環原子を有するものなどの縮合二環式シクロアルキル環；前述の7から12員の二環式アリ-ル環系などの縮合二環式アリ-ル環、前述の10から15員の三環式アリ-ル環系などの縮合三環式アリ-ル環；前述の8から12員の二環式ヘテロアリ-ル環などの縮合二環式ヘテロアリ-ル環、前述の11から14員の三環式ヘテロアリ-ル環などの縮合三環式ヘテロアリ-ル環；ならびに前述の縮合二環式または三環式ヘテロシクリル環を含みうる。

10

【0036】

本明細書に記載の化合物は不斉中心を含んでいてもよく、したがって鏡像異性体として存在してもよい。本明細書に記載の化合物が2つ以上の不斉中心を有する場合、それらはさらにジアステレオマ-として存在してもよい。鏡像異性体およびジアステレオマ-はより広いクラスの立体異性体に入る。実質的に純粋な分割された鏡像異性体、そのラセミ混合物、ならびにジアステレオマ-の混合物などの、すべての可能な立体異性体は、含まれることが意図される。本明細書において開示する化合物のすべての立体異性体および/またはその薬学的に許容される塩は、含まれることが意図される。特に記載がないかぎり、1つの異性体への言及は任意の可能な異性体に適用される。異性体組成が明記されていない場合はいつも、すべての可能な異性体が含まれる。

20

【0037】

本明細書において用いられる「実質的に純粋な」なる用語は、目的の立体異性体が、30重量%以下などの、さらには25重量%以下などの、さらには20重量%以下などの、35重量%以下の任意の他の立体異性体を含むことを意味する。いくつかの態様において、「実質的に純粋な」なる用語は、目的の立体異性体が、10重量%以下、例えば、1重量%以下などの5重量%以下の任意の他の立体異性体を含むことを意味する。

30

【0038】

本明細書に記載の化合物がオレフィン二重結合を含む場合、特に記載がないかぎり、そのような二重結合はEおよびZ両方の幾何異性体を含むことになる。

【0039】

本明細書に記載の化合物のいくつかは、互変異性体と呼ばれる、水素結合点が異なる状態で存在してもよい。例えば、カルボニル-C H₂C(O)-基(ケト型)を含む化合物は互変異性を起こしてヒドロキシル-C H=C(OH)-基(エノ-ル型)を生成しうる。ケト型およびエノ-ル型の両方は、個別にならびにその混合物が、該当する場合には含まれることが意図される。

【0040】

40

反応生成物を互いに、および/または出発原料から分離することは有利でありうる。各段階または一連の段階の所望の生成物を、当技術分野において一般的な技術により、所望の程度の均質性まで分離および/または精製(以下分離)する。典型的にはそのような分離は多相抽出、溶媒もしくは溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華、またはクロマトグラフィを含む。クロマトグラフィは、例えば：逆相および順相；サイズ排除；イオン交換；高圧、中圧および低圧液体クロマトグラフィ法および機器；小規模分析；疑似移動床(「SMB」)および調製用薄層または厚層クロマトグラフィ、ならびに小規模薄層およびフラッシュクロマトグラフィの技術を含む任意の数の方法を含みうる。当業者であれば、所望の分離を最も達成しそうな技術を適用するであろう。

【0041】

50

ジアステレオマ - 混合物を、それらの物理化学的な差に基づき、クロマトグラフィおよび / または分別結晶などの当業者には周知の方法によって、それらの個々のジアステレオマ - に分離することができる。鏡像異性体は、鏡像異性体混合物を適切な光学活性化合物（例えば、キラルアルコ - ルまたはモッシャ - の酸塩化物などのキラル補助剤）との反応によりジアステレオマ - 混合物に変換し、ジアステレオマ - を分離し、個々のジアステレオマ - を対応する純粋な鏡像異性体に変換（例えば、加水分解）することによって分離することができる。鏡像異性体は、キラルHPLCカラムの使用によって分離することもできる。

【0042】

単一の立体異性体、例えば、実質的に純粋な鏡像異性体を、光学活性分割剤を用いてジアステレオマ - を生成するなどの方法を用いての、ラセミ混合物の分割によって得てもよい（*Eliel, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al. Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review. J. Chromatogr., 113 (3) (1975): pp. 283 - 302*）。本発明のキラル化合物のラセミ混合物を、下記を含む任意の適切な方法によって分離および単離することができる：（1）キラル化合物とのイオン性ジアステレオマ - の塩の生成および分別結晶または他の方法による分離、（2）キラル誘導体化試薬とのジアステレオマ - 化合物の生成、ジアステレオマ - の分離、および純粋な立体異性体への変換、ならびに（3）実質的に純粋または濃縮された立体異性体のキラル条件下での直接分離。*Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993*を参照されたい。

【0043】

「薬学的に許容される塩」には、例えば、塩酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、スルフィン酸塩、および硝酸塩から選択される、無機酸との塩；ならびに、例えば、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、2 - ヒドロキシエチルスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、酢酸塩などのアルカン酸塩、およびnが0から4から選択されるHOOC - (CH₂)_n - COOHとの塩から選択される、有機酸との塩が含まれるが、それらに限定されるわけではない。同様に、薬学的に許容されるカチオンの例には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム、およびアンモニウムが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0044】

加えて、本明細書において開示する化合物が酸付加塩として得られる場合、遊離塩基は酸性塩の溶液を塩基性化することにより得ることができる。反対に、生成物が遊離塩基である場合、薬学的に許容される付加塩などの付加塩は、塩基性化合物から酸付加塩を調製するための通常の手順に従い、遊離塩基を適切な有機溶媒に溶解し、溶液を酸で処理することによって生成してもよい。当業者であれば、非毒性の薬学的に許容される付加塩を調製するために、過度の実験を行うことなく用いる様々な合成法を理解するであろう。

【0045】

本明細書において定義される「その薬学的に許容される塩」は、式I、IIおよび / またはIIIの少なくとも1つの化合物の塩、ならびに鏡像異性体の塩、および / またはジアステレオマ - の塩などの、式I、IIおよび / またはIIIの少なくとも1つの化合物の立体異性体の塩を含む。

【0046】

「処置すること」(treating)、「処置する」(treat)、または「処置」(treatment)あるいは「軽減」とは、本明細書において開示する少なくとも1

10

20

30

40

50

つの化合物および／もしくはその少なくとも1つの立体異性体、ならびに／またはその少なくとも1つの薬学的に許容される塩を、例えば、がんを有する、それを必要としていると認められる対象に投与することを意味する。

【0047】

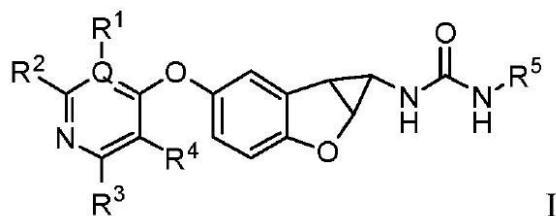
「有効量」なる用語は、本明細書において開示する少なくとも1つの化合物および／もしくはその少なくとも1つの立体異性体、ならびに／またはその少なくとも1つの薬学的に許容される塩の、対象の疾患または障害を前述の定義のとおり「処置する」ために有効な量を意味する

【0048】

本明細書において開示する「少なくとも1つの置換基」なる用語は、例えば、原子価の許容の限り、1つから3つなどの、さらには1つまたは2つなどの、1つから4つの置換基を含む。例えば、本明細書において開示する「少なくとも1つの置換基R⁹」は、本明細書に記載のR⁹のリストから選択される、1つから3つなどの、さらには1つまたは2つの、1つから4つの置換基を含む。

【0049】

式(I)の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物であり、



10

20

式中、

QはCおよびNから選択され；

R¹、R²、R³およびR⁴は同じでも、もしくは異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリ-ル、ヘテロシクリル、ヘテロアリ-ル、アルキニル、-CN、-NR⁶R⁷、-OR⁶、-COR⁶、-CO₂R⁶、-CONR⁶R⁷、-C(=NR⁶)NR⁷R⁸、-NR⁶COR⁷、-NR⁶CONR⁷R⁸、-NR⁶CO₂R⁷、-SO₂R⁶、-NR⁶SO₂NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁷および-NR⁶SO₂アリ-ルから選択され、そのうち前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリ-ル、アリ-ルおよびヘテロシクリルは独立に少なくとも1つの置換基R⁹で置換されていてもよく、または(R¹およびR²)および／もしくは(R³およびR⁴)は、それらが結合している環と一緒に、少なくとも1つの置換基R⁹で置換されてもよいヘテロシクリルおよびヘテロアリ-ル環から選択される縮合環を形成し；ただし、QがNである場合、R¹は存在せず；

R⁵はアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリ-ルおよびヘテロアリ-ル環から選択され；それぞれ少なくとも1つの置換基R⁹で置換されていてもよく、

R⁶、R⁷およびR⁸は同じでも、もしくは異なっていてもよく、それぞれH、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリ-ルおよびヘテロアリ-ルから選択され；または(R⁶およびR⁷)および／もしくは(R⁷およびR⁸)は、それらが結合している原子と一緒に、少なくとも1つの置換基R⁹で置換されてもよいヘテロシクリルおよびヘテロアリ-ル環から選択される環を形成し；

R⁹はハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリ-ル、ヘテロアリ-ル、ヘテロシクリル、アルキニル、オキソ、-アルキル-NR'R'、-CN、-OR'、-NR'R'、-COR'、-CO₂R'、-CONR'R'、-C(=NR')NR'R'、-NR'COR'、-NR'CONR'R'、-NR'CO₂R'、-SO₂R'、-SO₂アリ-ル、-NR'SO₂NR'、-NR'SO₂R'、NR'SO₂R'および-NR'SO₂アリ-ルから選択され，そのうち前

30

40

50

記シクロアルキル、アリ - ル、ヘテロアリ - ルまたはヘテロシクリルはそれぞれ独立に1つ、2つまたは3つのハロゲン、アルキルおよびハロアルキルから選択される置換基で置換されていてもよく、そのうちR'、R''およびR'''は独立にH、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリ - ルおよびヘテロアリ - ルから選択され、または(R'およびR'')および/もしくは(R''およびR''')はそれらが結合している原子と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロアリ - ル環から選択される環を形成し；前記ヘテロシクリル環はハロゲンおよびアルキルで置換されていてもよく、前記ヘテロアリ - ル環はハロゲンおよびアルキルで置換されていても良い。

【0050】

10

一部の式(I)の実施形態において、QはCである。

【0051】

一部の式(I)の実施形態において、QはNであり且つR¹が存在しない。

【0052】

一部の式(I)の実施形態において、R¹およびR²は同じでも、もしくは異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲンおよびアルキルから選択され、前記アルキルは、少なくとも1つの置換基R⁹で置換されていても良く、例えば未置換のアルキルまたはハロアルキルである。

【0053】

一部の式(I)の実施形態において、R¹およびR²がそれぞれ水素である。

20

【0054】

一部の式(I)の実施形態において、R³およびR⁴は同じでも、もしくは異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲン及びアルキル、-NR⁶R⁷および-CO NR⁶R⁷から選択され、前記アルキルは少なくとも1つの置換基R⁹(例えば未置換のアルキルまたはハロアルキル)で置換されてもよく、そのうちR⁶およびR⁷はそれぞれ水素またはアルキルから選択される。

【0055】

一部の式(I)の実施形態において、R³はハロゲン及びアルキル、-NR⁶R⁷および-CO NR⁶R⁷から選択され、前記アルキルは少なくとも1つの置換基R⁹(例えば未置換のアルキルまたはハロアルキル)で置換されてもよく、且つR⁴は水素であり、そのうちR⁶およびR⁷はそれぞれ水素またはアルキルから選択される。

30

【0056】

一部の式(I)の実施形態において、R³は-NR⁶R⁷及び-CO NR⁶R⁷から選択され且つR⁴は水素であり、そのうちR⁶およびR⁷はそれぞれ水素またはアルキルから選択される。

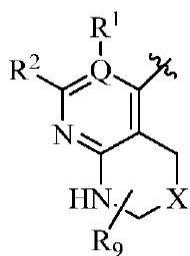
【0057】

一部の式(I)の実施形態において、R³および⁴はそれらが結合している環と一緒に、少なくとも1つの置換基R⁹で置換されてもよいヘテロシクリルおよびヘテロアリ - ル環から選択される縮合環を形成し、例えばナフチリジニル(例えばジヒドロナフチリジニル、または例えばジヒドナフチリジン-4-イル)、ピリドオキサジニル(例えばピリドオキサジニル、または例えばジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-5-イル)、ピリドピリミジニル(例えばピリド[2,3-d]ピリミジニル、または例えば1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)及びブリニル(例えば9H-ブリニル-6-イル)であり、前記置換基R⁹は例えばオキソである。

40

【0058】

一部の式(I)の実施形態において、R³およびR⁴はそれらが結合している環と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロアリ - ル環から選択される縮合環を形成し、前記環は少なくとも1つの置換基R⁹で置換されてもよく、

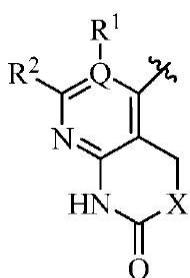


で示され、そのうちR¹、R²およびR⁹は式(I)に定義される通りであり、且つXは-O-、-NR'-および-CR'R''から選択され、R'およびR''は独立にH、ハロアルキルまたはアルキルから選択される。

10

【0059】

一部の式(I)の実施形態において、R³およびR⁴はそれらが結合している環と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール環から選択される縮合環を形成し、前記環は少なくとも1つの置換基R⁹で置換されていてもよく、

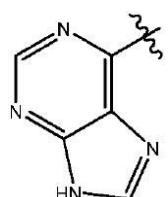


20

で示され、そのうちR¹およびR²は式(I)に定義される通りであり、且つXは-O-、-NR'-および-CR'R''から選択され、そのうちR'およびR''は独立にH、ハロアルキルまたはアルキルから選択される。

【0060】

一部の式(I)の実施形態において、R³およびR⁴はそれらが結合している環と一緒に、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール環から選択される縮合環を形成し、



30

で示されるものである。

【0061】

一部の式(I)の実施形態において、R⁵はアルキルであり、少なくとも一つの式(I)で定義される置換基R⁹で置換されてもよく、例えば1つまたは2つまたは3つのハロゲンで置換されてもよい。

40

【0062】

一部の式(I)の実施形態において、R⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシリル、オクチル、ノニルまたはデシルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つのハロゲンで置換されてもよい。

【0063】

一部の式(I)の実施形態において、R⁵はアリルであり、少なくとも1つの式(I)に定義される置換基R⁹で置換されてもよく、例えば1つまたは2つまたは3つの式(I)に定義される置換基R⁹で置換されても良い。

【0064】

一部の式(I)の実施形態において、R⁵はフェニルまたはナフチルまたはインダニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの式(I)で定義されるR⁹で置換されてもよ

50

い。

【0065】

一部の式(I)の実施形態において、R⁵はフェニルまたはナフチルまたはインダニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの置換基R⁹で置換されていてもよく、R⁹は：ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-NR'R''、-CN、-OR'、-NR'R''及びニトロであり、R'およびR''は独立にH、ハロアルキルおよびアルキルから選択され、または(R'およびR'')はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲンおよびアルキルで置換されてもよいヘテロシクリルから選択される環を形成する。

【0066】

一部の式(I)の実施形態において、R⁵はヘテロアリールであり、少なくとも一つの式(I)で定義される置換基R⁹で置換されてもよく、例えば一つまたは二つまたは三つの式(I)に定義される置換基R⁹で置換されてもよい。

【0067】

一部の式(I)の実施形態において、R⁵はピリジニルまたはピリミジニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの式(I)で定義される置換基R⁹で置換されてもよい。

【0068】

一部の式(I)の実施形態において、R⁵はピリジニルまたはピリミジニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの置換基R⁹で置換されていてもよく、R⁹は：ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-NR'R''、-CN、-OR'、-NR'R''およびニトロから選択され、R'およびR''は独立にH、ハロアルキルおよびアルキルから選択され、または(R'およびR'')はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲンおよびアルキルで置換されてもよいヘテロシクリル環を形成する。

【0069】

一部の式(I)の実施形態において、R⁵はヘテロシクリルであり、少なくとも1つの式(I)で定義される置換基R⁹で置換されてもよく、例えば1つまたは2つまたは3つの式(I)で定義される置換基R⁹で置換されてもよい。

【0070】

一部の式(I)の実施形態において、R⁵はテトラヒドロピラニルまたはピペリジニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの式(I)で定義される置換基R⁹で置換されてもよい。

【0071】

一部の式(I)の実施形態において、R⁵はテトラヒドロピラニルまたはピペリジニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの置換基R⁹で置換されてもよく、R⁹は：ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-NR'R''、-CN、-OR'、-NR'R''およびニトロから選ばれ、R'およびR''は独立にH、ハロアルキルおよびアルキルから選択され、または(R'およびR'')はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲンおよびアルキルで置換されてもよいヘテロシクリル環を形成する。

【0072】

一部の式(I)の実施形態において、R⁵はシクロアルキルであり、少なくとも1つの式(I)で定義される置換基R⁹で置換されてもよい、例えば1つまたは2つまたは3つの式(I)で定義される置換基R⁹で置換されてもよい。

【0073】

一部の式(I)の実施形態において、R⁵は単環シクロアルキルまたは二環シクロアルキルであり、1つまたは2つまたは3つの式(I)で定義される置換基R⁹で置換されてもよい。

【0074】

一部の式(I)の実施形態において、R⁵は単環シクロアルキルまたは二環シクロアルキ

10

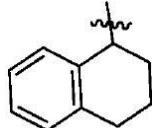
20

30

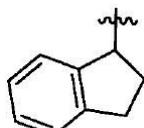
40

50

ルであり、前記単環シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチルおよびシクロオクチルから選択され；前記二環シクロアルキルは[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]および[6,6]環系から選択される二環として配置されたものから選択され（例えは



及び



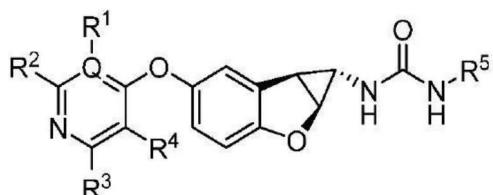
10

）、それぞれ1つまたは2つまたは3つの置換基R⁹で置換されても良く、R⁹は：ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-NR'、R''、-CN、-OR'、-NR'R''およびニトロから選択され、そのうちR'およびR''は独立にH、ハロアルキルおよびアルキルから選択され、または(R'およびR'')はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲンおよびアルキルで置換されてもよいヘテロシクリル環を形成する。

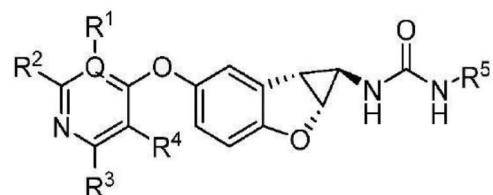
【0075】

20

一部の式(I)の実施形態において、上記化合物は以下のいずれかの立体配置を呈する。



Ia

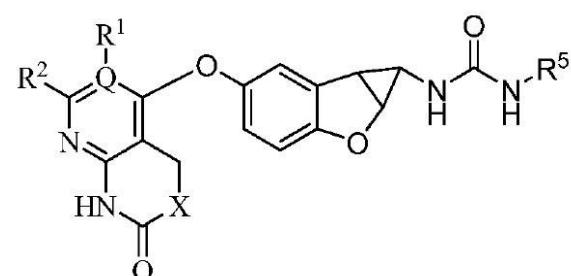


Ib

【0076】

30

一部の式(I)の実施形態において、式(I)の化合物は式(II)に示される化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩である：



II

40

式中、

QはCおよびNから選択され；

R¹およびR²は同じでも、もしくは異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリ-ル、ヘテロシクリル、ヘテロアリ-ル、アルキニル、-CN、-NR⁶R⁷、-OR⁶、-COR⁶、-CO₂R⁶、-CONR⁶R⁷、-C(=NR⁶)NR⁷R⁸、-NR⁶COR⁷、-NR⁶CONR⁷R⁸、-NR⁶CO₂R⁷、-SO₂R⁶、-NR⁶SO₂NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁷および-NR⁶SO₂アリ-ルから選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリ-ル、アリ-ルおよびヘテロシクリルは独立に少なくとも1つの置換基R⁹で置換されてもよく、または(R¹およびR²)はそれらが結合している環と一

50

緒にヘテロシクリルおよびヘテロアリ - ル環から選択される縮合環を形成し、前記環は少なくとも1つの置換基R⁹で置換されてもよい、ただし、QがNである場合、R¹は存在せず、

Xは-O-、-NR'-、およびCR'R''から選択され、そのうちR'およびR''は独立にH、ハロアルキルまたはアルキルから選択され；

R⁵はアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリ - ルおよびヘテロアリ - ルから選択され、少なくとも1つの置換基R⁹で置換されてもよい；

R⁶、R⁷およびR⁸は同じでも、もしくは異なっていてもよく、それぞれH、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリ - ルおよびヘテロアリ - ルから選択され；または(R⁶およびR⁷)および/もしくは(R⁷およびR⁸)はそれらが結合している原子と一緒にヘテロシクリルおよびヘテロアリ - ル環から選択される環を形成し、前記環は少なくとも1つ置換基R⁹で置換されてもよい。 10

R⁹はハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリ - ル、ヘテロアリ - ル、ヘテロシクリル、アルキニル、オキソ、-アルキル-NR'R''、-CN、-OR'、-NR'R''、-COR'、-CO₂R'、-CONR'R''、-C(=NR')NR''R'''、ニトロ、-NR'COR''、-NR'CONR'R''、-NR'CO₂R''、-SO₂R'、-SO₂アリ - ル、-NR'SO₂NR'''、R'''、NR'SO₂R'''および-NR'SO₂アリ - ルから選択され、前記シクロアルキル、アリ - ル、ヘテロアリ - ルまたはヘテロシクリルは独立に1つ、2つまたは3つのハロゲン、アルキルおよびハロアルキルから選択される置換基で置換されてもよく、そのうちR'、R''およびR'''は独立にH、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリ - ルおよびヘテロアリ - ルから選択され、または(R'およびR'')および/もしくは(R''およびR''')とそれらが結合している原子と一緒にヘテロシクリルおよびヘテロアリ - ル環から選択される環を形成し、前記ヘテロシクリルシクロはハロゲンおよびアルキルで置換されてもよく、前記ヘテロアリ - ル環はハロゲンおよびアルキルで置換されてもよい。 20

【0077】

一部の式(I I)の実施形態において、QはCである。

【0078】

一部の式(I I)の実施形態において、QはNであり且つR¹が存在しない。 30

【0079】

一部の式(I I)の実施形態において、R¹およびR²は同じでも、もしくは異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲンおよびアルキルから選択され、前記アルキルは、少なくとも1つの置換基R⁹で置換されていても良く、前記置換基R⁹は例えば未置換のアルキルまたはハロアルキルである。

【0080】

一部の式(I I)の実施形態において、R¹およびR²がそれぞれ水素である。

【0081】

一部の式(I I)の実施形態において、Xは-O-である。

【0082】

一部の式(I I)の実施形態において、XはCR'R''であり、そのうちR'およびR''は独立にH、ハロアルキルまたはアルキルから選択される。 40

【0083】

一部の式(I I)の実施形態において、Xは-NR'-であり、そのうちR'はH、ハロアルキルまたはアルキルから選択される。

【0084】

一部の式(I I)の実施形態において、R⁵はアルキルであり、少なくとも1つの式(I I)で定義される置換基R⁹で置換されてもよく、例えば、1つまたは2つまたは3つのハロゲンで置換されてもよい。

【0085】

一部の式(II)の実施形態において、R⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシリ、オクチル、ノニルまたはデシルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つのハロゲンで置換されてもよい。

【0086】

一部の式(II)の実施形態において、R⁵はアリ-ルであり、少なくとも1つの式(I)に定義される置換基R⁹で置換されてもよく、例えば1つまたは2つまたは3つの式(II)に定義される置換基R⁹で置換されてもよい。

【0087】

一部の式(II)の実施形態において、R⁵はフェニルまたはナフチルまたはインダニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの式(II)で定義されるR⁹で置換されてもよい。10

【0088】

一部の式(II)の実施形態において、R⁵はフェニルまたはナフチルまたはインダニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの置換基R⁹で置換されてもよく、R⁹は：ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-NR'、R''、-CN、-OR'、-NR'R''及びニトロから選択され、R'およびR''は独立にH、ハロアルキルおよびアルキルから選択され、または(R'およびR'')はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲンおよびアルキルで置換されてもよいヘテロシクリル環を形成する。

【0089】

一部の式(II)の実施形態において、R⁵はヘテロアリ-ルであり、少なくとも一つの式(I)

I)で定義される置換基R⁹で置換されてもよく、例えばそれぞれ1つまたは2つまたは3つの式(II)で定義されるR⁹で置換されてもよい。20

【0090】

一部の式(II)の実施形態において、R⁵はピリジニルまたはピリミジニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの式(II)で定義される置換基R⁹で置換されてもよい。

【0091】

一部の式(II)の実施形態において、R⁵はピリジニルまたはピリミジニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの置換基R⁹で置換されてもよく、R⁹は：ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-NR'R''、-CN、-OR'、-NR'R''およびニトロから選択され、R'およびR''は独立にH、ハロアルキルおよびアルキルから選択され、または(R'およびR'')はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲンおよびアルキルで置換されてもよいヘテロシクリル環を形成する。30

【0092】

一部の式(II)の実施形態において、R⁵はヘテロシクリルであり、少なくとも1つの式(II)で定義される置換基R⁹で置換されてもよく、例えば1つまたは2つまたは3つの式(II)で定義される置換基R⁹で置換されてもよい。40

【0093】

一部の式(II)の実施形態において、R⁵はテトラヒドロピラニルまたはピペリジニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの式(II)で定義される置換基R⁹で置換されてもよい。

【0094】

一部の式(II)の実施形態において、R⁵はテトラヒドロピラニルまたはピペリジニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの置換基R⁹で置換されてもよく、R⁹は：ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-NR'R''、-CN、-OR'、-NR'R''およびニトロから選ばれ、R'およびR''は独立にH、ハロアルキルおよびアルキルから選択され、または(R'およびR'')はそ50

これらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲンおよびアルキルで置換されてもよいヘテロシクリル環を形成する。

【0095】

一部の式(II)の実施形態において、R⁵はシクロアルキルであり、少なくとも1つの式(II)で定義される置換基R⁹で置換されてもよい、例えば1つまたは2つまたは3つの式(II)で定義される置換基R⁹で置換されてもよい。

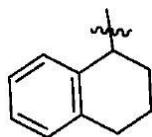
【0096】

一部の式(II)の実施形態において、R⁵は単環シクロアルキルまたは二環シクロアルキルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの式(II)で定義される置換基R⁹で置換されてもよい。

10

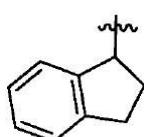
【0097】

一部の式(II)の実施形態において、R⁵は単環シクロアルキルまたは二環シクロアルキルであり、前記単環シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルから選択され；前記二環シクロアルキルは[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]および[6,6]環系から選択される二環として配置されたものから選択され（例えば



20

及び

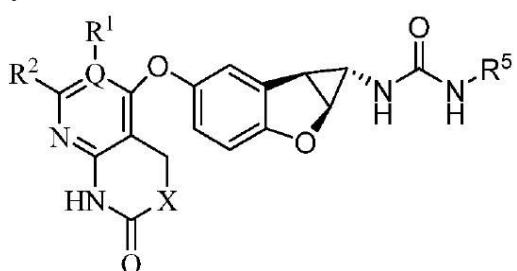


）、それぞれ1つまたは2つまたは3つの置換基R⁹で置換されても良く、R⁹は：ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-NR'R''、-CR'、-OR'、-NR'R''およびニトロから選択され、そのうちR'およびR''は独立にH、ハロアルキルおよびアルキルから選択され、または(R'およびR'')はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲンおよびアルキルで置換されてもよいヘテロシクリル環を形成する。

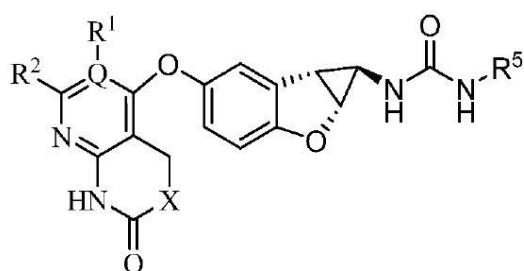
30

【0098】

一部の式(II)の実施形態において、上記化合物は以下のいずれかの立体配置を呈する。



IIa

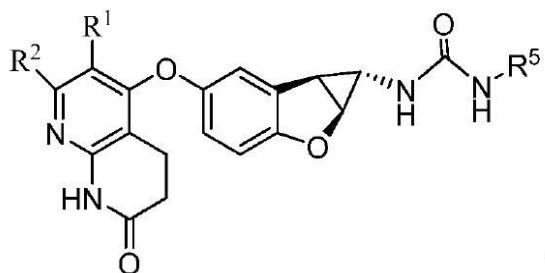


40

IIb

【0099】

一部の式(II)の実施形態において、式(I)の化合物は式(III)に示され、及びその立体異性体、およびその薬学的に許容される塩であり、



III

式中、

10

R^1 および R^2 は同じでも、もしくは異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリ-ル、ヘテロシクリル、ヘテロアリ-ル、アルキニル、-CN、-NR⁶R⁷、-OR⁶、-COR⁶、-CO₂R⁶、-CONR⁶R⁷、-C(=NR⁶)NR⁷R⁸、-NR⁶COR⁷、-NR⁶CONR⁷R⁸、-NR⁶CO₂R⁷、-SO₂R⁶、-NR⁶SO₂NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁷ および -NR⁶SO₂アリ-ルから選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリ-ル、アリ-ルおよびヘテロシクリルは独立に少なくとも1つの置換基 R^9 で置換されてもよく、または (R^1 および R^2) はそれらが結合している環と一緒にヘテロシクリルおよびヘテロアリ-ル環から選択される縮合環を形成し、前記環は少なくとも1つの置換基 R^9 で置換されてもよい、ただし、QがNである場合、 R^1 は存在せず、

20

R^5 はアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリ-ルおよびヘテロアリ-ル環から選択され、それぞれ少なくとも1つの置換基 R^9 で置換されてもく、

R^6 、 R^7 および R^8 は同じでも、もしくは異なっていてもよく、それぞれH、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリ-ルおよびヘテロアリ-ルから選択され；または (R^6 および R^7) および／もしくは (R^7 および R^8) はそれらが結合している原子と一緒にヘテロシクリルおよびヘテロアリ-ル環から選択される環を形成し、前記環は少なくとも1つの置換基 R^9 で置換されてもよい；

R^9 はハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリ-ル、ヘテロアリ-ル、ヘテロシクリル、アルキニル、オキソ、-アルキル-NR' R''、-C N、-OR'、-NR' R''、-COR'、-CO₂R'、-CONR' R''、-C(=NR')NR'' R'''、ニトロ、-NR' COR''、-NR' CONR' R''、-NR' CO₂R'''、-SO₂R'、-SO₂アリ-ル、-NR' SO₂NR''' R'''、NR' SO₂R''' および -NR' SO₂アリ-ルから選択され、そのうち前記シクロアルキル、アリ-ル、ヘテロアリ-ルまたはヘテロシクリルはそれぞれ1つ、2つまたは3つのハロゲン、アルキルおよびハロアルキルから選ばれる置換基で置換されても良く、そのうち R' 、 R'' および R''' は独立にH、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリ-ルおよびヘテロアリ-ルであり、または (R' および R'') および／もしくは (R'' および R''') はそれらが結合している原子と一緒にヘテロシクリルおよびヘテロアリ-ル環から選択される環を形成し、前記ヘテロシクリル環はハロゲンおよびアルキルで置換されても良く、前記ヘテロアリ-ル環はハロゲンおよびアルキルで置換されてもよい。

30

【0100】

一部の式(I I I)の実施形態において、 R^1 および R^2 は同じでも、もしくは異なっていてもよく、それぞれ水素、ハロゲン及びアルキルから選択され、前記アルキルは少なくとも1つの置換基 R^9 で置換されてもよく、 R^9 は例えれば置換されていないアルキルまたはハロアルキルから選択される。

40

【0101】

一部の式(I I I)の実施形態において、 R^1 および R^2 がそれぞれ水素である。

【0102】

50

一部の式(ⅠⅠⅠ)の実施形態において、R⁵はアルキルであり、少なくとも1つの式(ⅠⅠⅠ)で定義される置換基R⁹で置換されてもよく、例えば、1つまたは2つまたは3つのハロゲンで置換されてもよい。

【0103】

一部の式(ⅠⅠⅠ)の実施形態において、R⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、オクチル、ノニルまたはデシルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つのハロゲンで置換されてもよい。

【0104】

一部の式(ⅠⅠⅠ)の実施形態において、R⁵はアリ-ルであり、少なくとも1つの式(ⅠⅠⅠ)に定義される置換基R⁹で置換されてもよく、例えば1つまたは2つまたは3つの式(ⅠⅠⅠ)に定義される置換基R⁹で置換されてもよい。10

【0105】

一部の式(ⅠⅠⅠ)の実施形態において、R⁵はフェニルまたはナフチルまたはインダニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの式(ⅠⅠⅠ)で定義されるR⁹で置換されてもよい。

【0106】

一部の式(ⅠⅠⅠ)の実施形態において、R⁵はフェニルまたはナフチルまたはインダニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの置換基R⁹で置換されてもよく、R⁹は：ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-NR'、R''、-CN、-OR'、-NR'R''及びニトロから選択され、R'およびR''は独立にH、ハロアルキルおよびアルキルから選択され、または(R'およびR'')はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲンおよびアルキルで置換されてもよいヘテロシクリル環を形成する。20

【0107】

一部の式(ⅠⅠⅠ)の実施形態において、R⁵はフェニル、1つまたは2つまたは3つの置換基R⁹で置換されてもよく、R⁹は：ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-NR'R''、-CN、-OR'、-NR'R''及びニトロから選択され、R'およびR''は独立にH、ハロアルキルおよびアルキルから選択され、または(R'およびR'')はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲンおよびアルキルで置換されてもよいヘテロシクリル環から選択される環を形成する30。

【0108】

一部の式(ⅠⅠⅠ)の実施形態において、R⁵はヘテロアリ-ルであり、少なくとも一つの式(ⅠⅠⅠ)で定義される置換基R⁹で置換されてもよく、例えばそれぞれ1つまたは2つまたは3つの式(ⅠⅠⅠ)で定義されるR⁹で置換されてもよい。

【0109】

一部の式(ⅠⅠⅠ)の実施形態において、R⁵はピリジニルまたはピリミジニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの式(ⅠⅠⅠ)で定義される置換基R⁹で置換されてもよい。

【0110】

一部の式(ⅠⅠⅠ)の実施形態において、R⁵はピリジニルまたはピリミジニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの置換基R⁹で置換されてもよく、R⁹は：ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-NR'R''、-CN、-OR'、-NR'R''およびニトロから選択され、R'およびR''は独立にH、ハロアルキルおよびアルキルから選択され、または(R'およびR'')はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲンおよびアルキルで置換されてもよいヘテロシクリル環から選択される環を形成する。40

【0111】

一部の式(ⅠⅠⅠ)の実施形態において、R⁵はヘテロアリ-ルであり、少なくとも一つの式(ⅠⅠⅠ)で定義される置換基R⁹で置換されてもよく、例えばそれぞれ1つまたは50

2つまたは3つの式(ⅠⅠⅠ)で定義されるR⁹で置換されてもよい。

【0112】

一部の式(ⅠⅠⅠ)の実施形態において、R⁵はテトラヒドロピラニルまたはピペリジニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの式(ⅠⅠⅠ)で定義される置換基R⁹で置換されてもよい。

【0113】

一部の式(ⅠⅠⅠ)の実施形態において、R⁵はテトラヒドロピラニルまたはピペリジニルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの置換基R⁹で置換されてもよく、R⁹は：ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-NR'、R''、-CN、-OR'、-NR'R''およびニトロから選ばれ、R'およびR''は独立にH、ハロアルキルおよびアルキルから選択され、または(R'およびR'')はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲンおよびアルキルで置換されてもよいヘテロシクリル環から選択される環を形成する。
10

【0114】

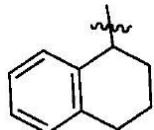
一部の式(ⅠⅠⅠ)の実施形態において、R⁵はシクロアルキルであり、少なくとも1つの式(ⅠⅠ)で定義される置換基R⁹で置換されてもよい、例えば1つまたは2つまたは3つの式(ⅠⅠⅠ)で定義される置換基R⁹で置換されてもよい。

【0115】

一部の式(ⅠⅠⅠ)の実施形態において、R⁵は単環シクロアルキルまたは二環シクロアルキルであり、それぞれ1つまたは2つまたは3つの式(ⅠⅠⅠ)で定義される置換基R⁹で置換されてもよい。
20

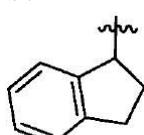
【0116】

一部の式(ⅠⅠⅠ)の実施形態において、R⁵は単環シクロアルキルまたは二環シクロアルキルであり、前記単環シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルから選択され；前記二環シクロアルキルは[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]および[6,6]環系から選択される二環として配置されたものから選択され（例えば



30

及び



）、それぞれ1つまたは2つまたは3つの置換基R⁹で置換されても良く、R⁹は：ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、-アルキル-NR'、R''、-CN、-OR'、-NR'R''およびニトロから選択され、そのうちR'およびR''は独立にH、ハロアルキルおよびアルキルから選択され、または(R'およびR'')はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ハロゲンおよびアルキルで置換されてもよいヘテロシクリル環から選択される環を形成する。
40

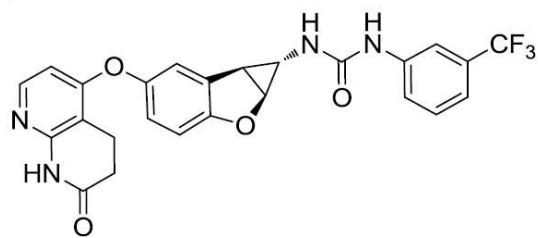
【0117】

一部の式(ⅠⅠⅠ)の実施形態において、R⁵は単環シクロアルキルであり、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、シクロヘプチルおよびシクロオクチルから選択される。

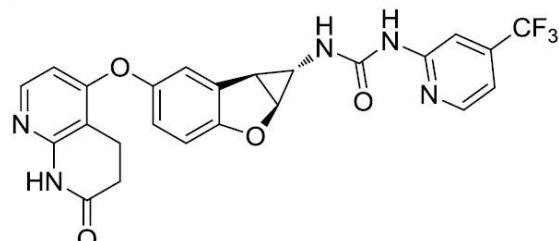
【0118】

本出願はさらに少なくとも一つの下記化合物、その立体異性体、及びその薬学的に許容される塩から選択される化合物を提供する：

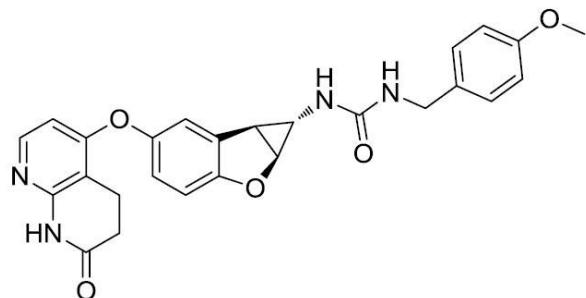
化合物 1. 1



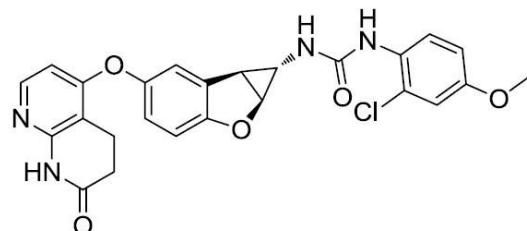
化合物 1. 2



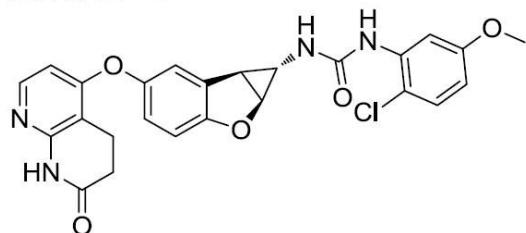
化合物 1. 3



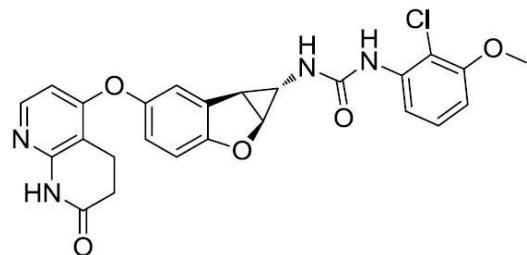
化合物 1. 4



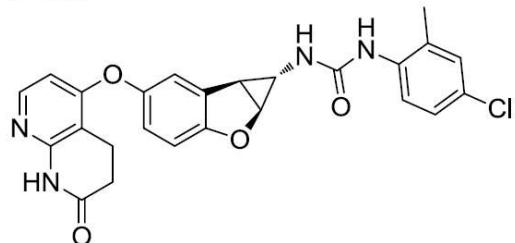
化合物 1. 5



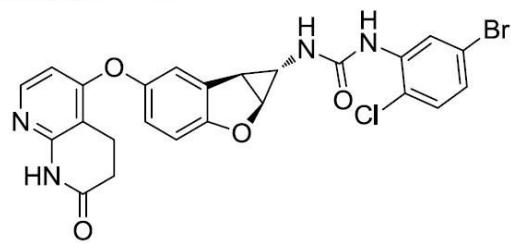
化合物 1. 6



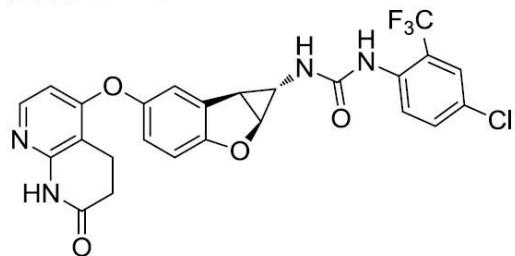
化合物 1. 7



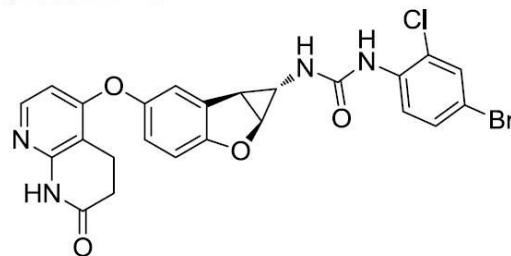
化合物 1. 8



化合物 1. 9



化合物 1. 10



化合物 1. 11

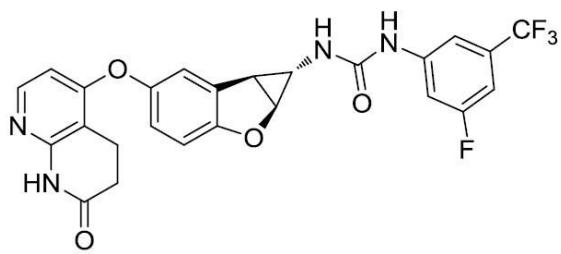
化合物 1. 12

10

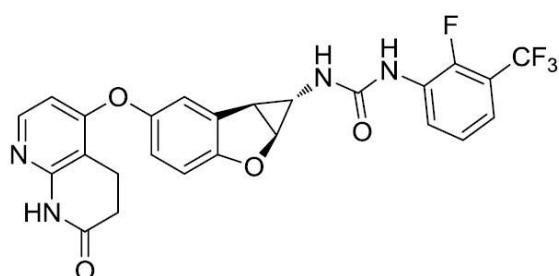
20

30

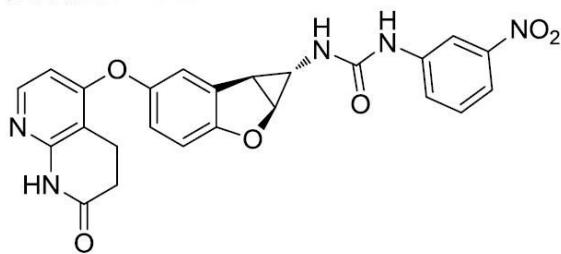
40



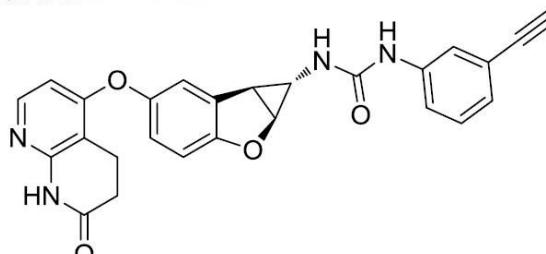
化合物 1. 13



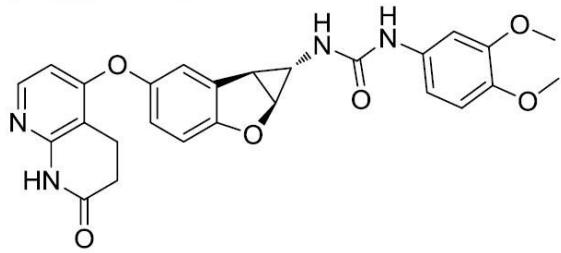
化合物 1. 14



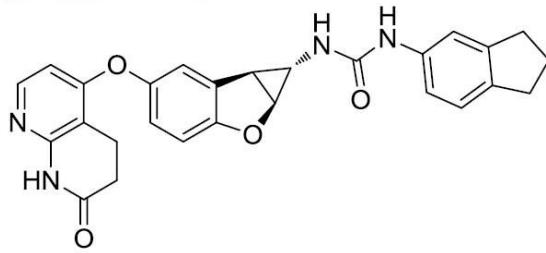
化合物 1. 15



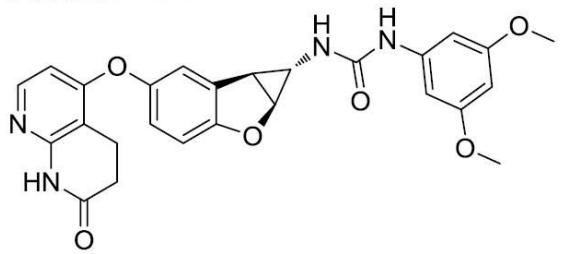
化合物 1. 16



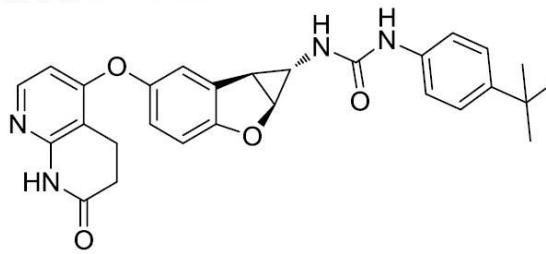
化合物 1. 17



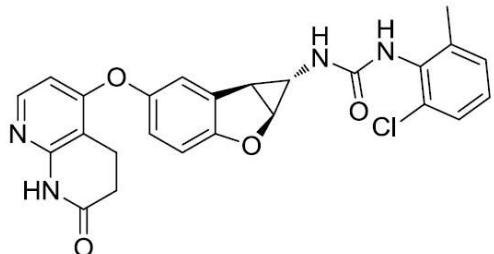
化合物 1. 18



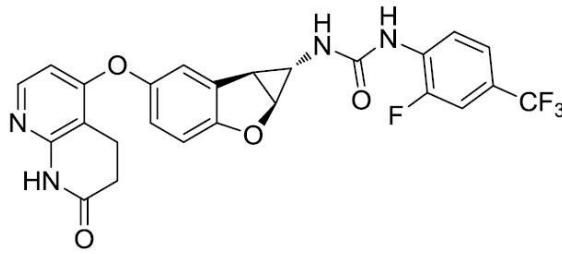
化合物 1. 19



化合物 1. 20



化合物 1. 21



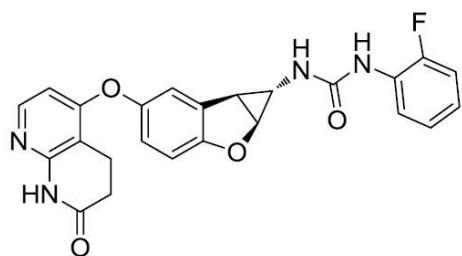
化合物 1. 22

10

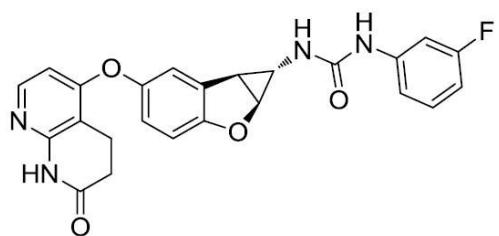
20

30

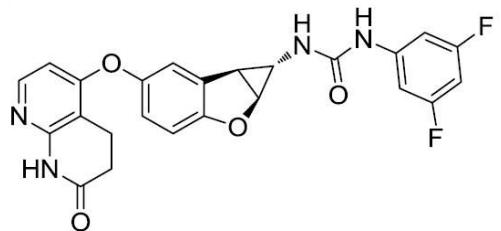
40



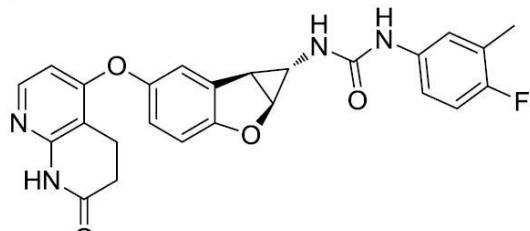
化合物 1. 23



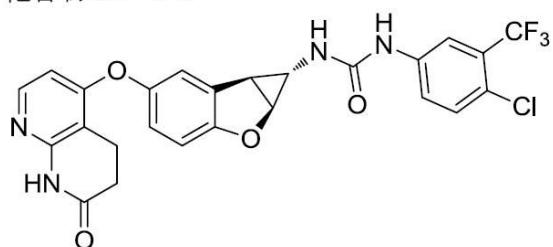
化合物 1. 24



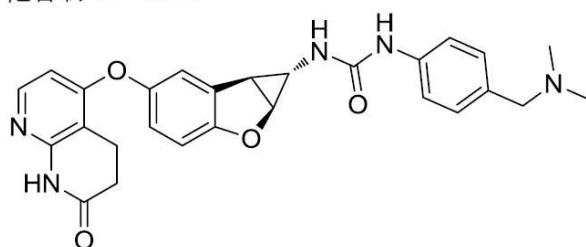
化合物 1. 25



10

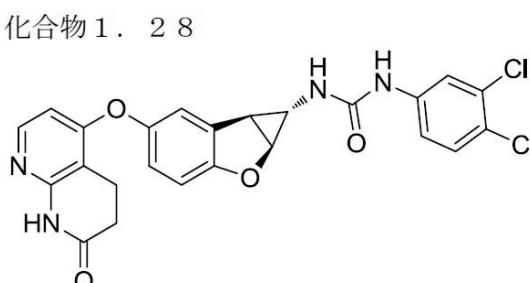


化合物 1. 26

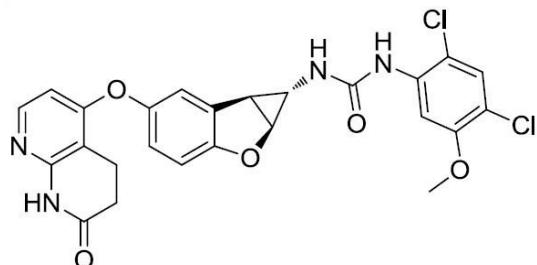


20

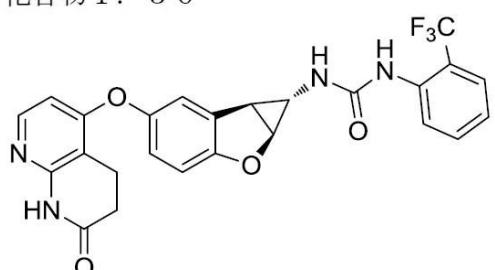
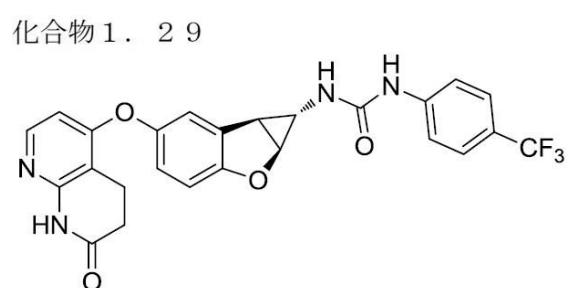
化合物 1. 27



30

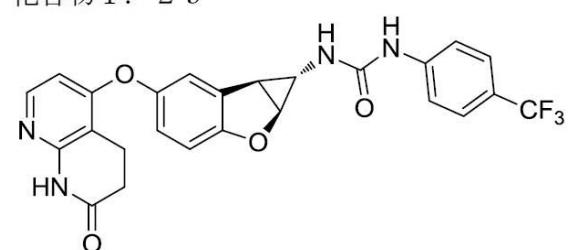


化合物 1. 28



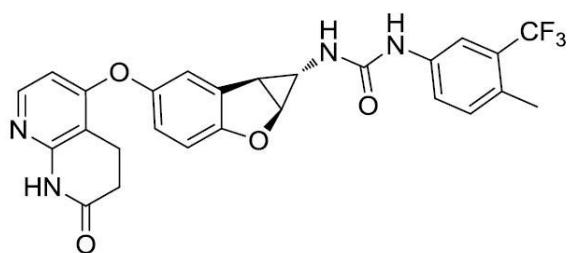
40

化合物 1. 29

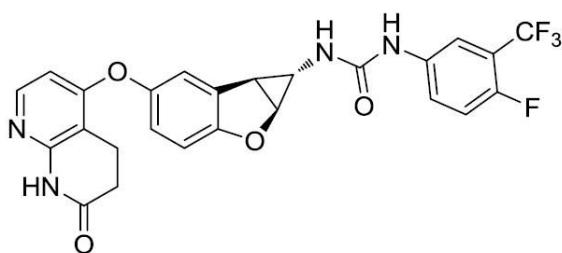


化合物 1. 30

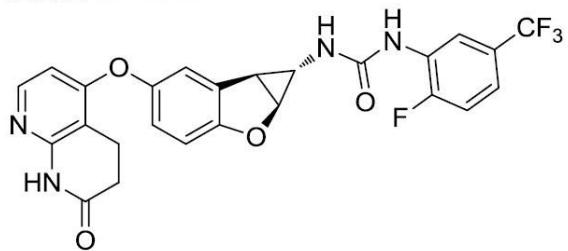
化合物 1. 31



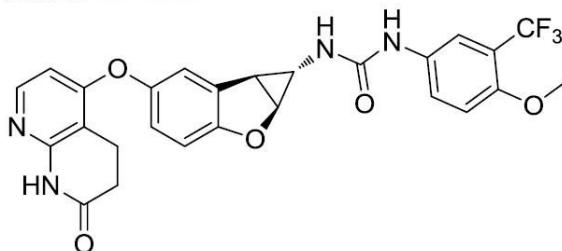
化合物 1. 3 3



化合物 1. 3 4

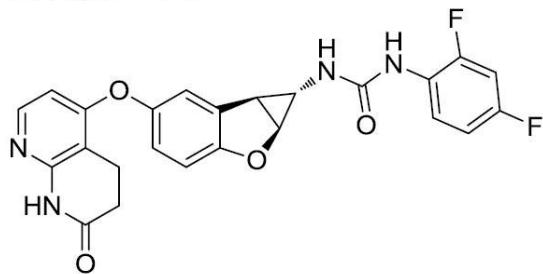


化合物 1. 3 5

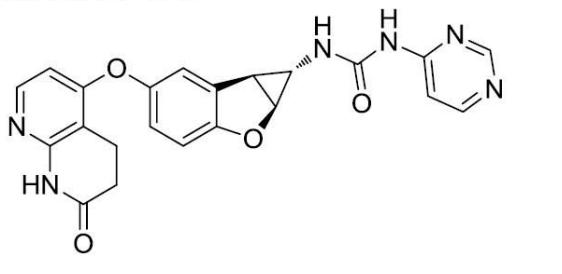


10

化合物 1. 3 6

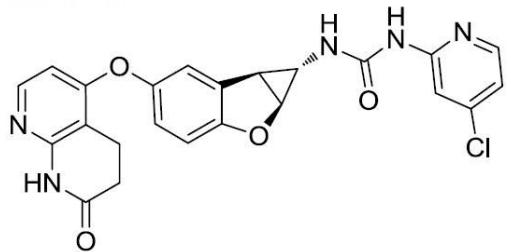


化合物 1. 3 7

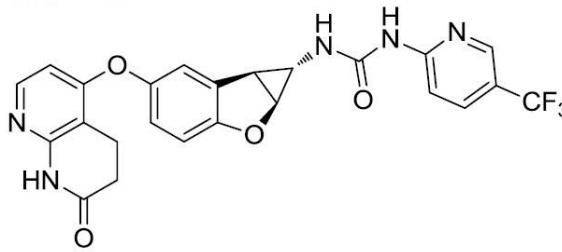


20

化合物 1. 3 8

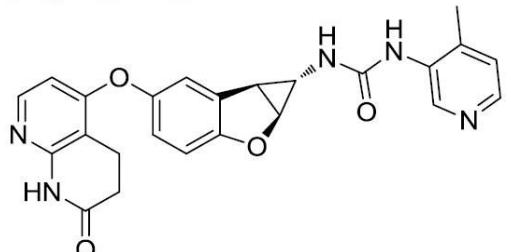


化合物 1. 3 9

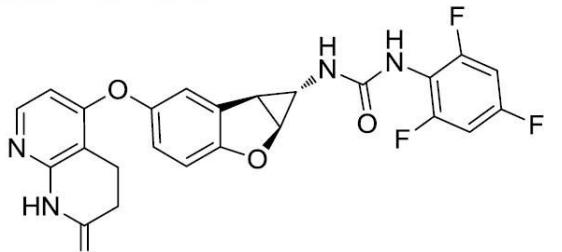


30

化合物 1. 4 0

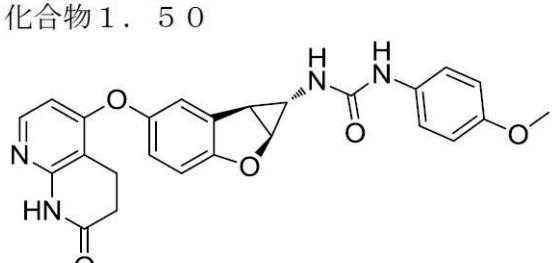
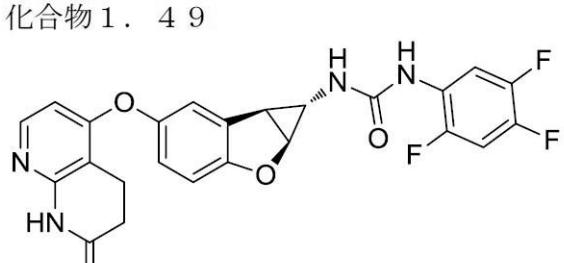
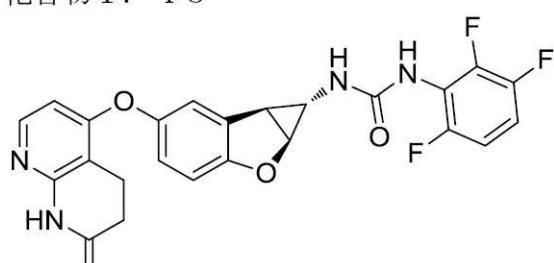
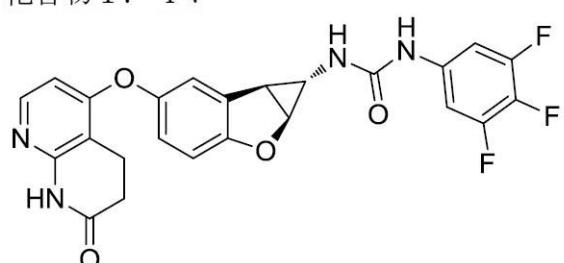
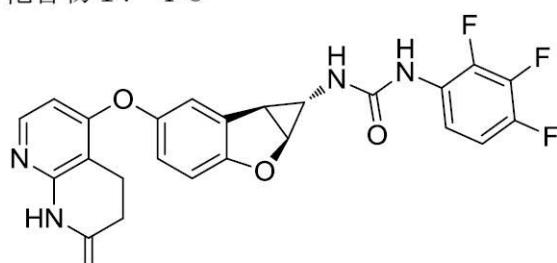
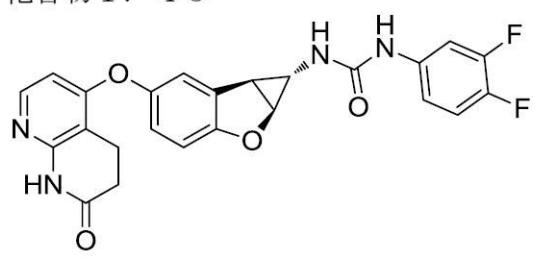
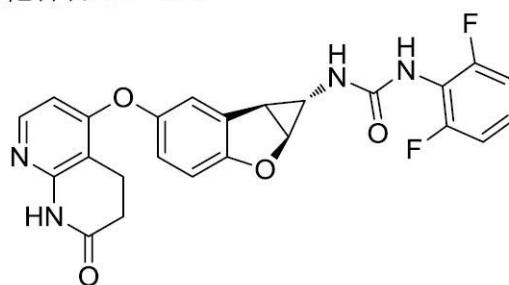
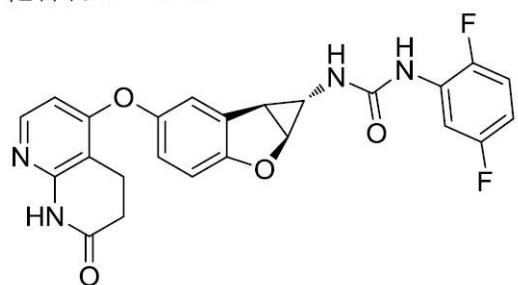
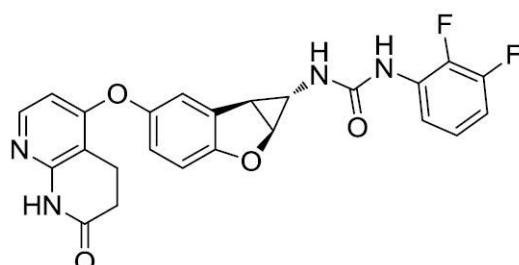
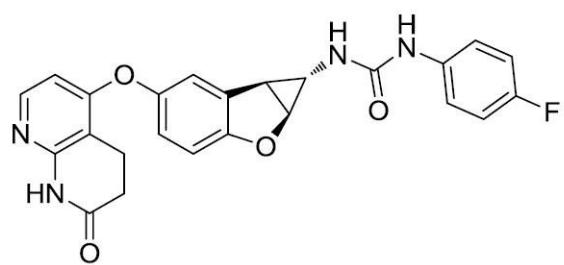


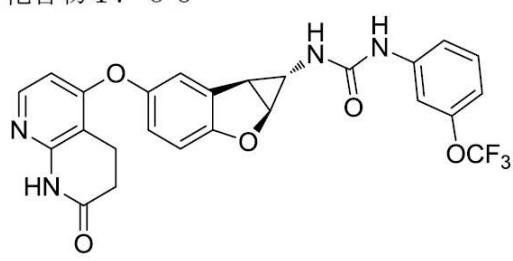
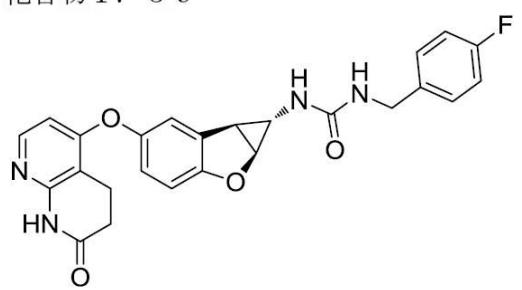
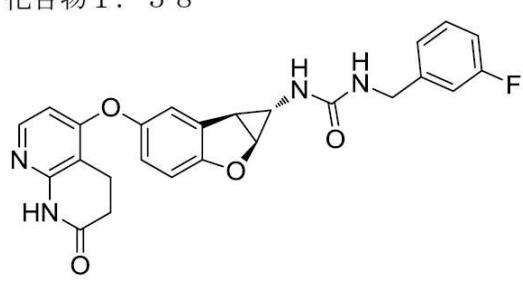
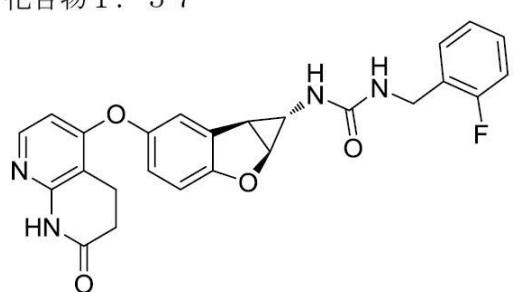
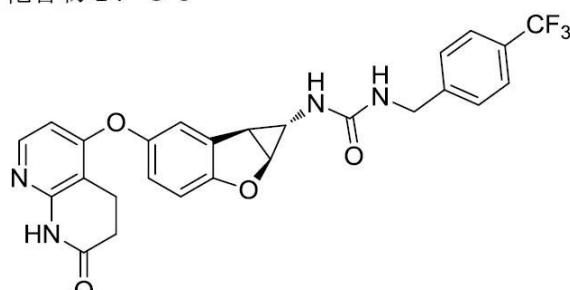
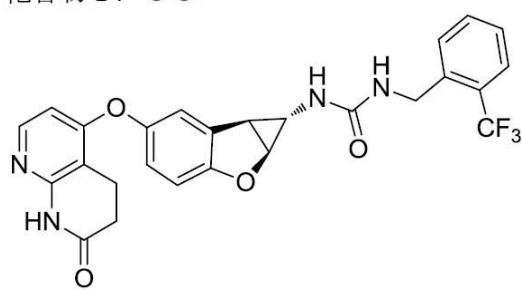
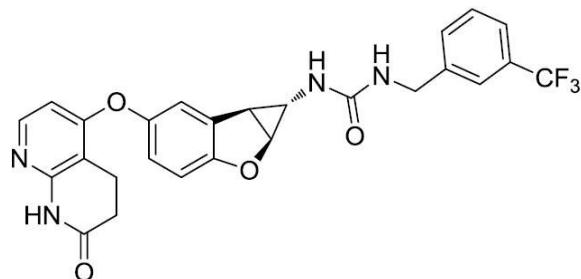
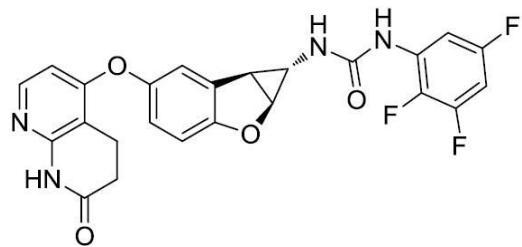
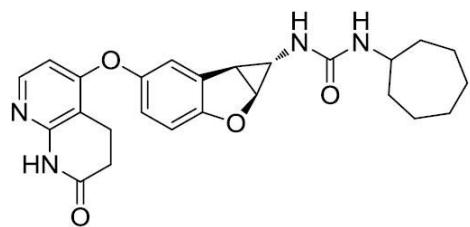
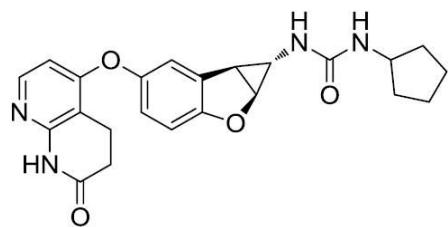
化合物 1. 4 1

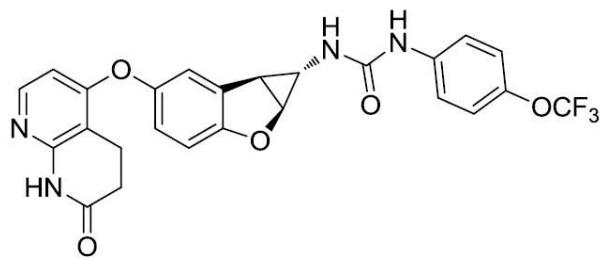


40

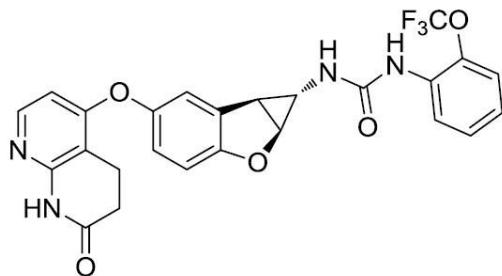
化合物 1. 4 2



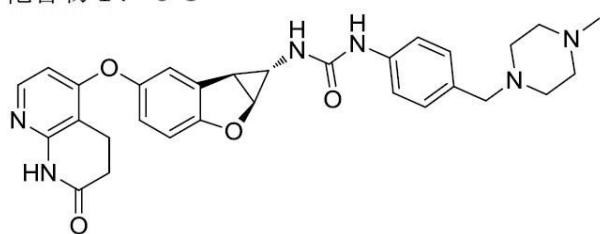




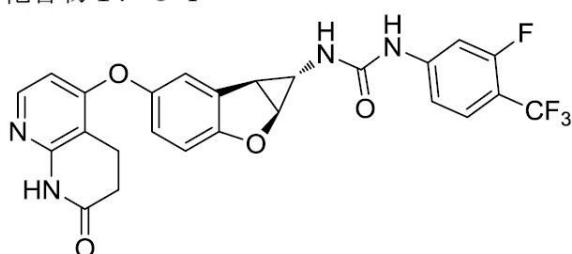
化合物 1. 6 3



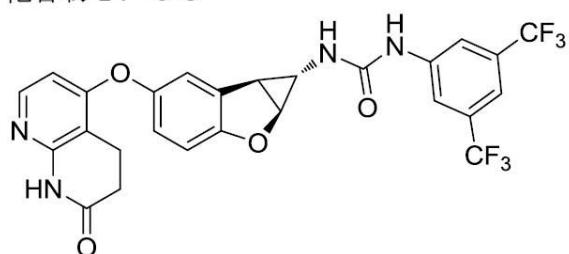
化合物 1. 6 4



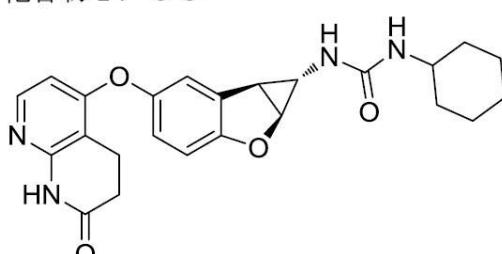
化合物 1. 6 5



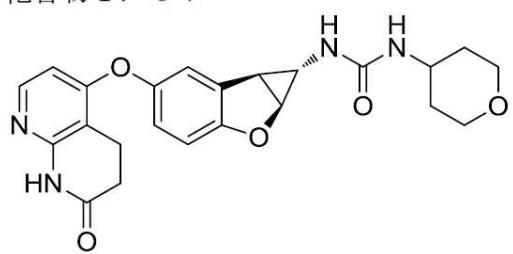
化合物 1. 6 6



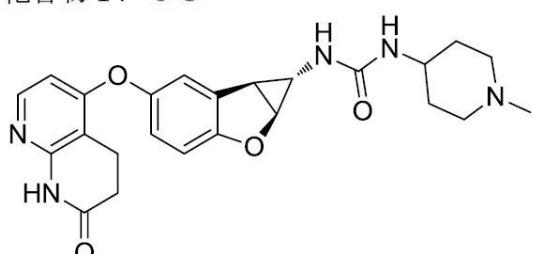
化合物 1. 6 7



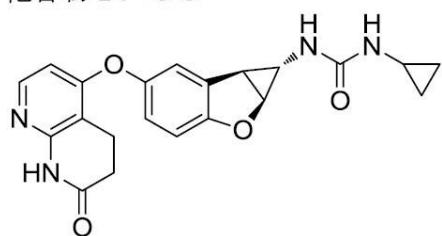
化合物 1. 6 8



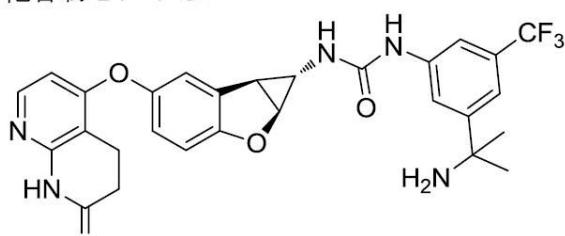
化合物 1. 6 9



化合物 1. 7 0



化合物 1. 7 1



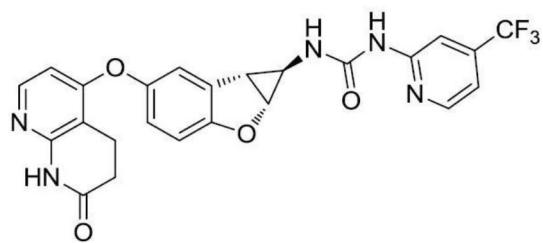
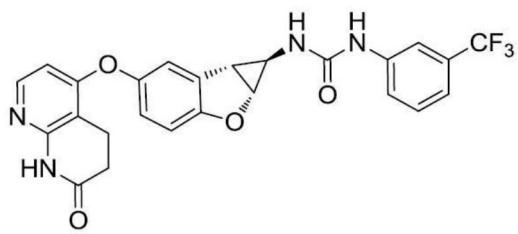
化合物 1. 7 2

10

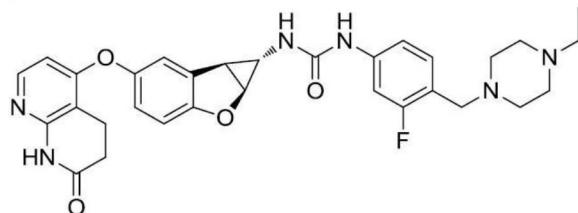
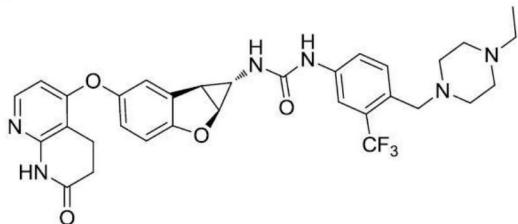
20

30

40

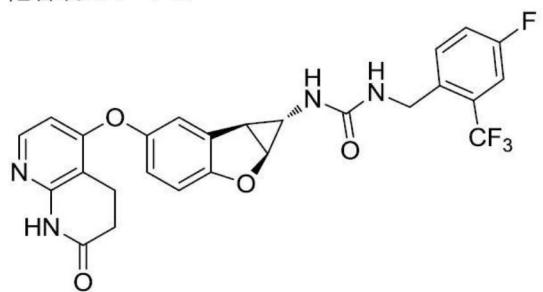
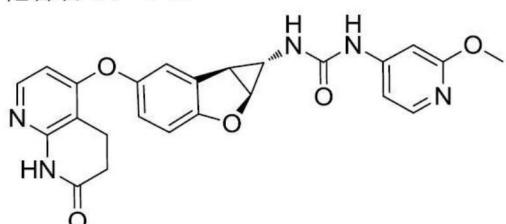


化合物 1. 7 3



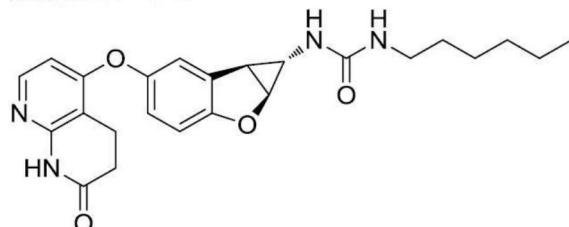
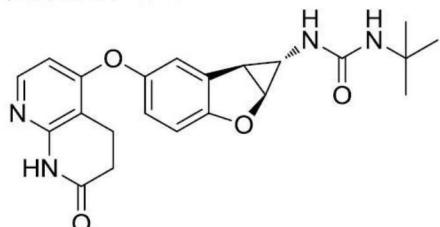
10

化合物 1. 7 5



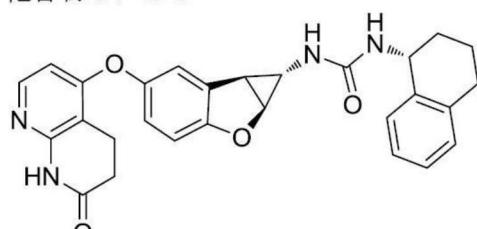
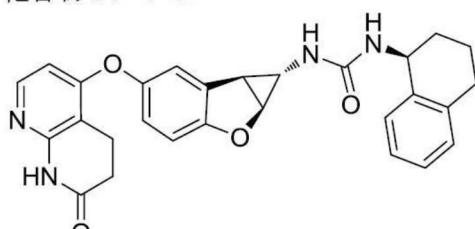
20

化合物 1. 7 7



30

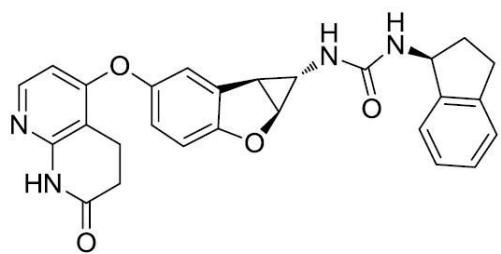
化合物 1. 7 9



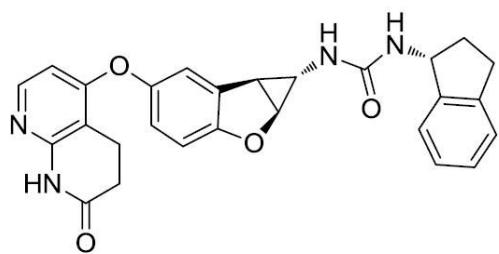
40

化合物 1. 8 1

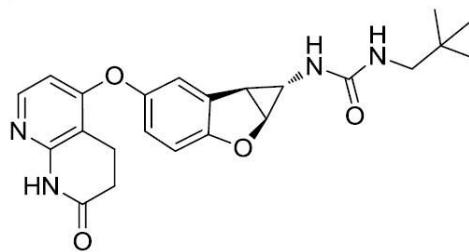
化合物 1. 8 2



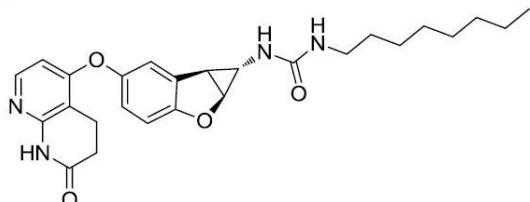
化合物 1. 8 3



化合物 1. 8 4

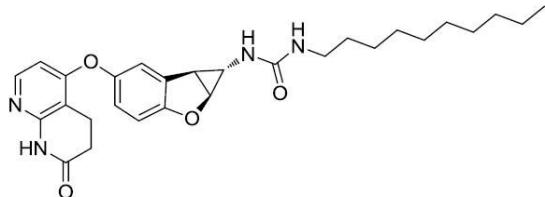


化合物 1. 8 5



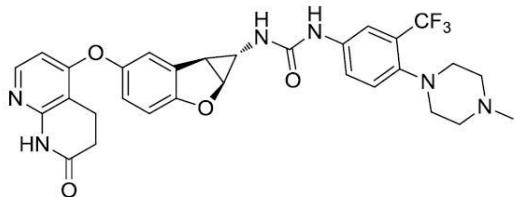
10

化合物 1. 8 6



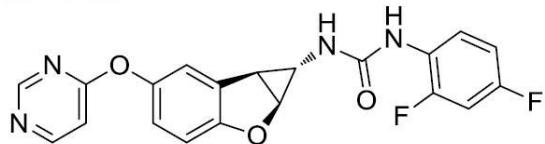
20

化合物 1. 8 7

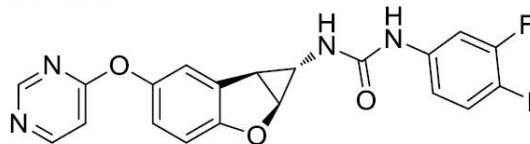


30

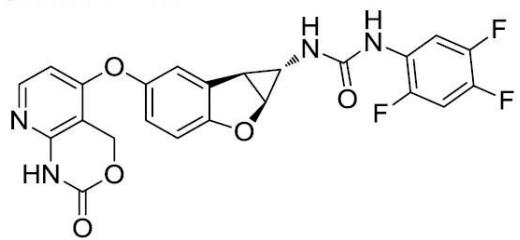
化合物 2. 1



化合物 2. 2

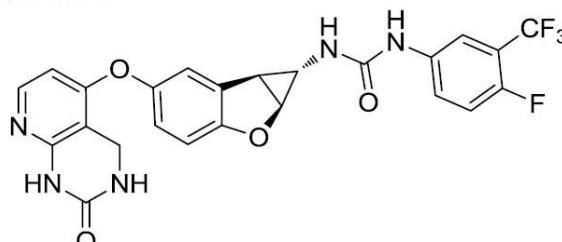


化合物 2. 3



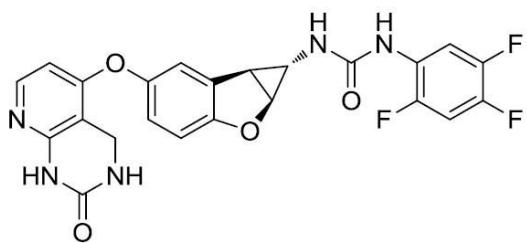
40

化合物 2. 4

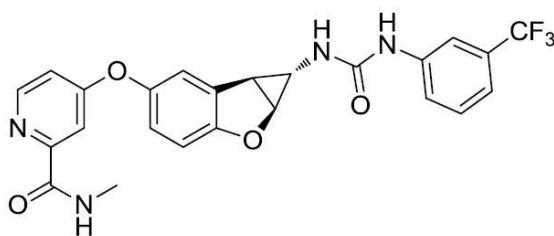


化合物 2. 5

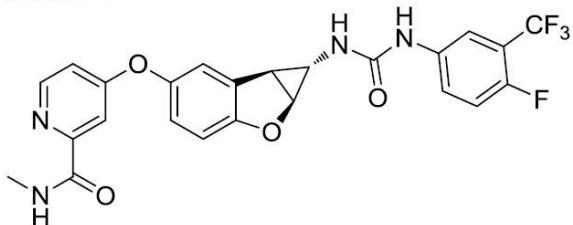
化合物 2. 6



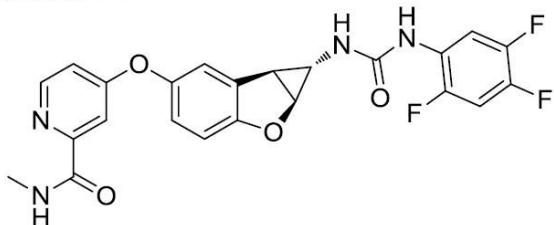
化合物 2. 7



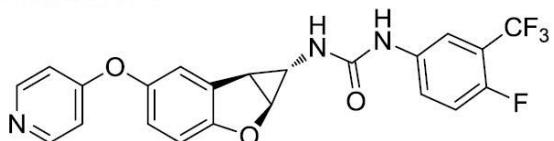
化合物 2. 8



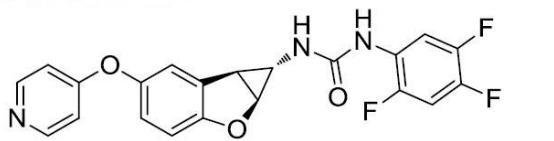
化合物 2. 9



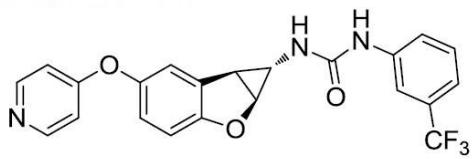
化合物 2. 10



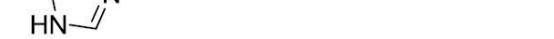
化合物 2. 11



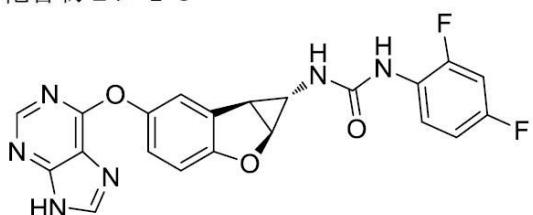
化合物 2. 12



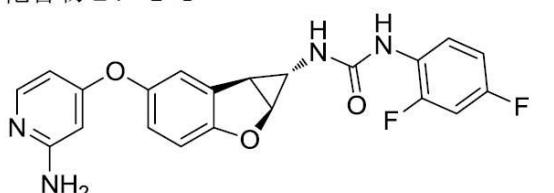
化合物 2. 13



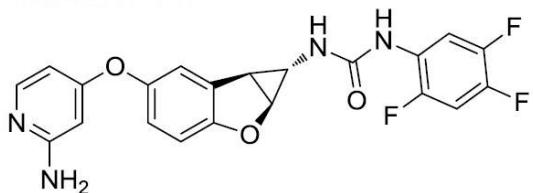
化合物 2. 14



化合物 2. 15



化合物 2. 16



JP 6380861 B2 2018.8.29

【 0 1 1 9 】

本明細書において開示する化合物、および／またはその薬学的に許容される塩は、本明細書における開示とあわせれば、市販の出発原料から合成することができる。以下のスキームは、本明細書において開示する化合物のいくつかの調製法を例示する。

【 0 1 2 0 】

スキ - ム I

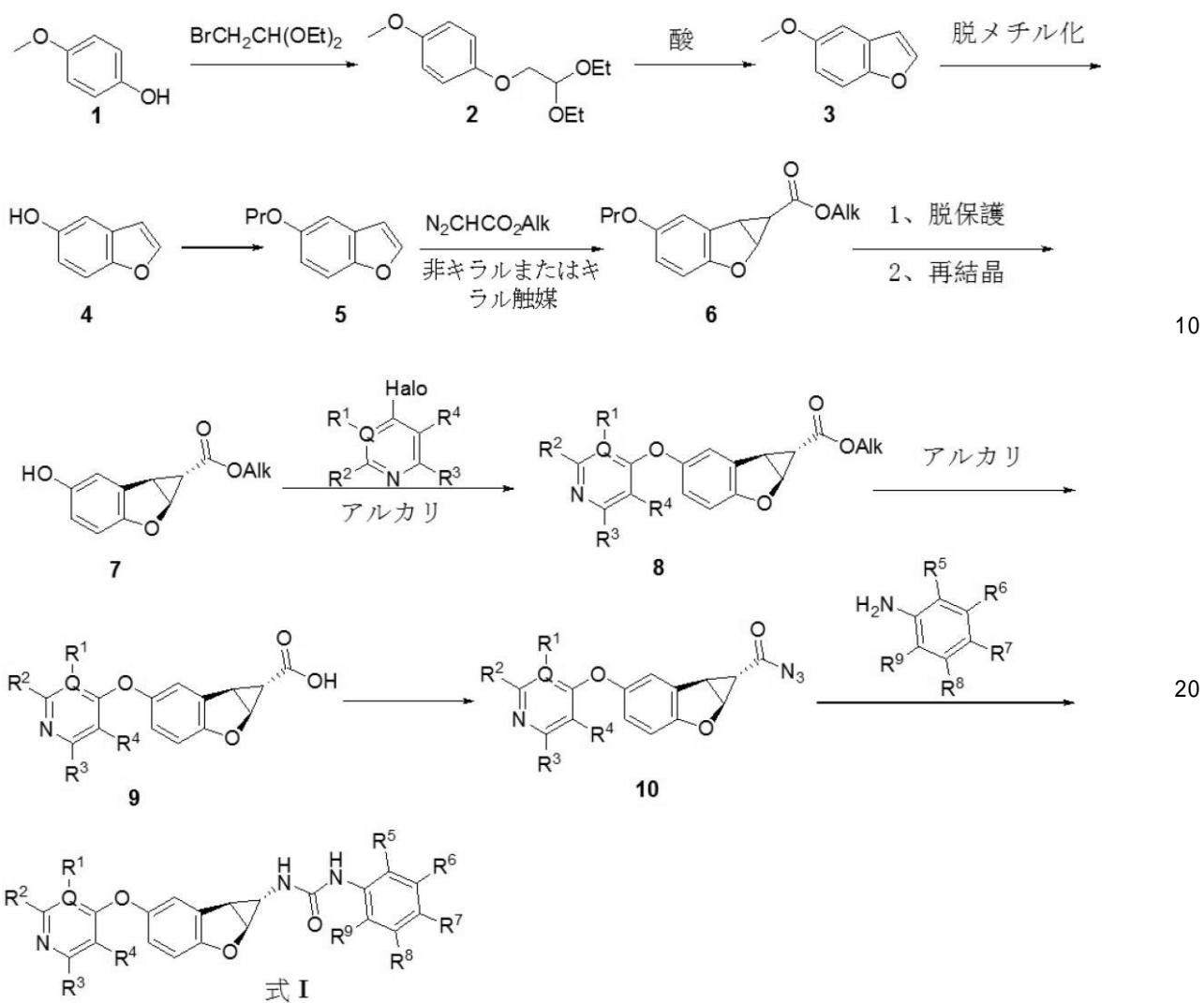
10

20

30

40

50



P r = 保護基；

P r O = 保護されたヒドロキシ基；

A l k = アルキル基；

H a l o = ハロゲン；

【0121】

このスキームにおいて、市販の4-メトキシフェノール1と2-ブロモ-1,1-ジエトキシエタンを反応させ、式2を得て、それから酸性条件下において閉環して5-メトキシベンゾフラン3を形成する。それからメチル基を除去してさらにヒドロキシリル保護基（メチル、エチル、イソプロピル、ベンジル、p-メトキシベンジル、トリチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、アセチル、ベンゾアート、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリ-イソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリルまたはtert-ブチルジフェニルシリルなど、さらには臭化ベンジルからのベンジル、およびTBSCLからのtert-ブチルジフェニルシリルなど）で式4のヒドロキシ基を保護して、式5の保護されたヒドロキシベンゾフランを得る。式5の化合物はジアゾ酢酸アルキル（例えばジアゾ酢酸エチル）とRhまたはCu触媒存在下で反応して、式6のシクロプロパン誘導体を提供する。式6のキラル誘導体を、Cu(OOCCH₃)₂およびキラルアミノアルコールから系内(in situ)で形成されるキラル触媒、または市販のキラルRh触媒を用いて得てもよい。式6の化合物を前述のとおりに脱保護して、フェノール誘導体を提供する（例えば、TBS保護基をHCl/EtOHで処理することにより除去してもよい）。式7は簡単な再結晶によって得ることができる。得られた式7のフェノール誘導体はハロヘテロアリール誘導体（例えばフルオロ置換されたヘテロアリール誘導体など）

と反応して、式 8 の化合物を提供し、これを続いて水酸化ナトリウムなどの塩基を用いて式 9 の遊離酸に加水分解する。式 9 の化合物と D P P A (ジフェニルホスホリルアジド)とを反応させて式 10 を得て、アニリン存在下において再配置することで式 I の化合物を得る。

【 0 1 2 2 】

本出願は過度増殖性疾患例えばガンを予防または治療する方法を提供し、必要としている対象、例えば哺乳動物または人類に対して薬学上有効量の本出願で開示した式 (I)、式 (II) または式 (III) 化合物、その立体異性体及びその薬用塩から選択された少なくとも一つの化合物を投与することを含む。

【 0 1 2 3 】

本出願はさらに R a f キナ - ゼおよび / もしくは R a f キナ - ゼ二量体を抑制することで過度増殖性疾患例えばがんを予防または治療する方法を提供し、必要としている対象、例えば哺乳動物または人類に対して薬学上有効量の本出願で開示した式 (I)、式 (II) または式 (III) 化合物、その立体異性体及びその薬用塩から選択された少なくとも一つの化合物を投与することを含む。

【 0 1 2 4 】

本発明はさらにがんを予防または治療する方法を提供し、必要としている対象、例えば哺乳動物または人類に対して薬学上有効量の本出願で開示した式 (I)、式 (II) または式 (III) 化合物、その立体異性体及びその薬用塩から選択された少なくとも一つの化合物を投与することを含む。前記がんは黒色腫および甲状腺がん (melanomas and thyroid cancer)、Barrett 腺がん (Barret's adenocarcinoma)、乳がん (breast cancer)、子宮頸がん (cervical cancer)、結腸直腸がん (colorectal cancer)、胃がん (gastric cancer)、肺がん (lung cancer)、卵巣がん (ovarian cancer)、すい臓がん (pancreatic cancer)、前立腺がん (prostate cancer)、血液のがん (hematologic cancer)、胆管がん (cancer of Biliary Tract)、非小細胞肺がん (Non-small-cell-lung cancer)、子宮内膜がん (endometrium cancer)、血液がん (blood cancer)、大腸結腸がん (large intestinal colon carcinoma)、組織球性リンパ腫 (histiocytic lymphoma) 及び肺腺がん (lung adenocarcinoma) を含むが、これらに限定されない。

【 0 1 2 5 】

本出願はさらに虚血事象から生じる神経変性に関連する疾患を予防または治療する方法を開示し、必要としている対象、例えば哺乳動物または人類に対して薬学上有効量の本出願で開示した式 (I)、式 (II) または式 (III) 化合物、その立体異性体及びその薬用塩から選択された少なくとも一つの化合物を投与することを含む。前記虚血事象は、心停止後の脳虚血、卒中および多発梗塞性認知症を含む。

【 0 1 2 6 】

本出願はさらに脳虚血事象後及び多発性囊胞腎に関連する疾患を予防または治療する方法を提供し、必要としている対象、例えば哺乳動物または人類に対して薬学上有効量の本出願で開示した式 (I)、式 (II) または式 (III) 化合物、その立体異性体及びその薬用塩から選択された少なくとも一つの化合物を投与することを含む。前記脳虚血事象は頭部損傷、手術および / または出産中に起こるものなどの脳虚血事象である。

【 0 1 2 7 】

本出願はさらに薬物組成物を提供し、本出願が開示した式 (I)、式 (II) または式 (III) 化合物、その立体異性体及びその薬用塩から選択された少なくとも一つの化合物及び薬学担体、賦形剤または佐剤を含む。

【 0 1 2 8 】

本出願はさらに R a f キナ - ゼの阻害に反応性のがんを処置する方法を提供し、必要としている哺乳動物またはヒトなどの対象に、薬学上有効量の本出願で開示した式 (I)、式 (II) または式 (III) 化合物、その立体異性体及びその薬用塩から選択された少なくとも一つの化合物を投与することを含む。

10

20

30

40

50

【0129】

式(Ⅰ)、式(Ⅱ)または式(Ⅲ)化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物は、処置のために単独でまたは少なくとも1つの他の治療剤との組み合わせで用いてもよい。いくつかの態様において、式(Ⅰ)、式(Ⅱ)または式(Ⅲ)化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物は、少なくとも1つの追加の治療剤との組み合わせで用いることもできる。少なくとも1つの追加の治療剤は、例えば、抗過剰増殖剤、抗がん剤、および化学療法剤から選択することができる。本明細書において開示する少なくとも1つの化合物および/または少なくとも1つの薬学的に許容される塩は、少なくとも1つの他の治療剤と共に、單一の剤形中で、または別々の剤形として投与してもよい。別々の剤形として投与する場合、少なくとも1つの他の治療剤は、本明細書において開示する少なくとも1つの化合物および/または少なくとも1つの薬学的に許容される塩の投与の前、同時、または後に投与してもよい。「化学療法剤」は、作用機作に關係なく、がんの処置において有用な化学化合物である。化学療法剤には、「標的療法」および通常の化学療法において用いられる化合物が含まれる。適切な化学療法剤は、例えば、下記から選択することができる：アポト-シスを誘導する剤；ポリヌクレオチド（例えば、リボザイム）；ポリペプチド（例えば、酵素）；薬物；生物学的模倣物；アルカロイド；アルキル化剤；抗腫瘍抗生物質；代謝拮抗剤；ホルモン；白金化合物；抗がん薬、毒素、および/または放射性核種とコンジュゲートしたモノクローナル抗体；生物学的応答調節物質（例えば、IFN-aなどのインタ-フェロンおよびIL-2などのインタ-ロイキン）；養子免疫療法剤；造血成長因子；腫瘍細胞分化を誘導する剤（例えば、全トランス型レチノイン酸）；遺伝子療法試薬；アンチセンス療法試薬およびヌクレオチド；腫瘍ワクチン；ならびに血管新生阻害剤である。10

【0130】

化学療法剤の例には、エルロチニブ(Erlotinib)(TARCEVA(登録商標))、Genentech/OSI Pharm.；ボルテゾミブ(VELCADE(登録商標))、Millennium Pharm.；フルベストラント(FASLODE X(登録商標))、AstraZeneca；スニチニブ(SUTENT(登録商標))、Pfizer；レトロゾール(FEMARA(登録商標))、Novartis；メシリ酸イマチニブ(GLEEVEC(登録商標))、Novartis；PTK787/ZK 222584(Novartis)；オキサリプラチン(Eloxatin(登録商標))、Sanofi；5-FU(5-フルオロウラシル)；ロイコボリン；ラパマイシン(シロリムス、RAPAMUNE(登録商標))、Wyeth；ラパチニブ(TYKE RB(登録商標))、GSK572016、Glaxo Smith Kline)；ロナファルニブ(SCH 66336)；ソラフェニブ(NEXAVAR(登録商標))、Bayer；イリノテカン(CAMPTOSAR(登録商標))、Pfizer)およびゲフィチニブ(IRESSA(登録商標))、AstraZeneca；AG1478、AG1571(SU 5271、Sugen)；トラメチニブ(Trametinib)(GSK1120212)；セルメチニブ(Selumetinib)(AZD6244)；ビニメチニブ(MEK162)；Pimasertib；チオテバおよびCYTOXAN(登録商標)シクロスホスファミド(cyclophosphamide)などのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファンおよびピボスルファンなどのアルキルスルホナ-ト；ベンゾド-パ(benzodopa)、カルボコン、メツレド-パ(meturedopa)、およびウレド-パ(uredopa)などのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミドおよびトリメチロメラミンなどのエチレンイミンおよびメチラメラミン(methylameline)；アセトゲニン(ブラタシンおよびブラタシノンなど)；カンプトテシン(合成類縁体トポテカンなど)；ブリオスタチン；カリスタチン；CC-1065およびそのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成類縁体；クリプトフィシン(クリプトフィシン1およびクリプトフィシン8など)；ドラスタチン；デュオカルマイシ20304050

ンならびに K W - 2 1 8 9 および C B 1 - T M 1 などのその合成類縁体；エリュテロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチイン；スponジスタチン；クロラムブシル、クロマファジン (chlomaphazine) 、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシドヒドロクロリド、メルファラン、ノブエンピキン、フェネステリン、ブレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタ - ドなどのナイトロジエンマスタ - ド；カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラニムヌスチン (ranimustine) などのニトロス尿素 (nitrosourea) ；エンジイン抗生物質 (例えば、カリケアミシンガムマ I およびカリケアミシンオメガ I 1 などのカリケアミシン (Angew Chem. Int'l. Ed. Engl. (1994) 33 : 183 - 186) などの抗生物質；ジネミシン A などのジネミシン；クロドロナ - トなどのビスホスホナ - ト；エスペラミシン；ならびにネオカルジノスタチン発色団および関連する色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オ - スラマイシン (australramycin) 、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン (cactinomycin) 、カラビシン (carabacin) 、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ADR I AMYCIN (登録商標) (ドキソルビシン) 、モルホリノ - ドキソルビシン、シアノモルホリノ - ドキソルビシン、2 - ピロリノ - ドキソルビシンおよびデオキシドキソルビシン) 、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトイマイシン C などのマイトイマイシン、ミコフェノ - ル酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピュ - 口マイシン、ケラマイシン (quelamycin) 、ロドルビシン (rodorubicin) 、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；メトレキサ - トおよび 5 - フルオロウラシル (5 - FU) などの代謝拮抗剤；デノブテリン、メトレキサ - ト、ブテロブテリン、トリメトレキサ - トなどの葉酸類縁体；フルダラビン、6 - メルカブトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類縁体；アンシタビン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフ - ル、シタラビン、ジデオキシリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロキシリジンなどのピリミジン類縁体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスター - ル、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎剤；フロリン酸 (frolinic acid) などの葉酸補充剤；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキサ - ト (edatraxate) ；デフォファミン (defofamine) ；デメコルシン；ジアジコン；エルフォルミチン (elformithine)；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；メイタンシンおよびアンサミトシンなどのメイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモ - ル (mopidanol) ；ニトラエリン (nitraerine) ；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK (登録商標) 多糖複合体 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.) ；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2 , 2' , 2'' - トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン (T - 2 毒素、ベラクリン (verracurin) A、ロリジン A およびアンゲイジンなど) ；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトプロニト - ル；ミトラクト - ル；ピポブロマン；ガシトシン (gacytosine) ；アラビノシド (「 Ara - C 」) ；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、TAXOL (登録商標) (パクリタキセル；Bristol - Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.) 、ABRAXANE (登録商標) (Cremophor を含まない) 、パクリタキセルのアルブミン改変ナノ粒子製剤 (American Pharmaceutical Partne 10
20
30
40
50

r s , S c h a u m b e r g , I l l .) 、 お よび T A X O T E R E (登録商標) (ドキセタキセル (doxetaxel) ; R h o n e - P o u l e n c R o r e r , A n t o n y , F r a n c e) ; クロランプシル ; G E M Z A R (登録商標) (ゲムシタビン) ; 6 - チオグアニン ; メルカブトプリン ; メトトレキサ - ト ; シスプラチニンおよびカルボプラチニンなどの白金類縁体 ; ビンプラスチニン ; エトポシド (V P - 1 6) ; イホスファミド ; ミトキサントロン ; ビンクリスチニン ; N A V E L B I N E (登録商標) (ビノレルビン) ; ノバントロン ; テニポシド ; エダトレキセ - ト ; ダウノマイシン ; アミノブテリニン ; カペシタビン (X E L O D A (登録商標)) ; イバンドロナ - ト ; C P T - 1 1 ; トボイソメラ - ゼ阻害剤 R F S 2 0 0 0 ; ジフルオロメチルオルニチニン (D M F O) ; レチノイン酸などのレチノイド ; および上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸および誘導体が含まれる。 10

【 0 1 3 1 】

「化学療法剤」は、例えば、下記からも選択することができる：(i) 腫瘍に対するホルモン作用を調節または阻害するようにはたらく抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン (N O L V A D E X (登録商標) ; クエン酸タモキシフェンを含む) 、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、L Y 1 1 7 0 1 8 、オナブリストン、および F A R E S T O N (登録商標) (クエン酸トレミファイン (t o r e m i f i n e)) を含む、抗エストロゲンおよび選択的エストロゲン受容体モジュレ - タ - (S E R M) ; (i i) 副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素であるアロマタ - ゼを阻害する、アロマタ - ゼ阻害剤、例えば、4 (5) - イミダゾ - ル、アミノグルテチミド、M E G A S E (登録商標) (酢酸メガストロ - ル) 、A R O M A S I N (登録商標) (エキセメスタン ; P f i z e r) 、ホルメスタニ - (f o r m e s t a n i e) 、ファドロゾ - ル、R I V I S O R (登録商標) (ボロゾ - ル) 、F E M A R A (登録商標) (レトロゾ - ル ; N o v a r t i s) 、および A R I M I D E X (登録商標) (アナストロゾ - ル ; A s t r a Z e n e c a) ; (i i i) 抗アンドロゲン、例えば、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、およびゴセレリン；ならびにトロキサシタビン (1 , 3 - ジオキソランヌクレオシドシトシン類縁体) ; (i v) タンパク質キナ - ゼ阻害剤、例えば M E K 1 / 2 阻害剤、例えばトラメチニブ (t r a m e t i n i b) 、セルメチニブ (s e l u m e t i n i b) 、ビマセチニブ (p i m a s e t i n i b) 及び G D C - 0 9 7 3 である ; (v) 脂質キナ - ゼ阻害剤 ; (v i) アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば、異常な細胞増殖に関するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えば、P K C - アルファ、R a l f および H - R a s ; (v i i) リボザイム、例えば、V E G F 発現阻害剤 (例えば、A N G I O Z Y M E (登録商標)) および H E R 2 発現阻害剤 ; (v i i i) ワクチン、例えば、遺伝子療法ワクチン、例えば、A L L O V E C T I N (登録商標) 、L E U V E C T I N (登録商標) 、および V A X I D (登録商標) ; P R O L E U K I N (登録商標) r I L - 2 ; トボイソメラ - ゼ 1 阻害剤、例えば、L U R T O T E C A N (登録商標) ; A B A R E L I X (登録商標) r m R H ; (i x) 抗血管新生剤、例えば、ベバシズマブ (A V A S T I N (登録商標) 、G e n e n t e c h) ; および (x) 上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸および誘導体。 30

【 0 1 3 2 】

「化学療法剤」は、例えば、治療用抗体、例えば、アレムツズマブ (C a m p a t h) 、ベバシズマブ (A V A S T I N (登録商標) 、G e n e n t e c h) ; セツキシマブ (E R B I T U X (登録商標) 、I m c l o n e) ; パニツムマブ (V E C T I B I X (登録商標) 、A m g e n) 、リツキシマブ (R I T U X A N (登録商標) 、G e n e n t e c h / B i o g e n I d e c) 、ペルツズマブ (O M N I T A R G (登録商標) 、2 C 4 、G e n e n t e c h) 、トラスツズマブ (H E R C E P T I N (登録商標) 、G e n e n t e c h) 、トシツモマブ (B e x x a r 、C o r i x i a) 、および抗体薬物複合体、ゲムツズマブオゾガマイシン (M Y L O T A R G (登録商標) 、W y e t h) からも選択することができる。 40

【0133】

化学療法剤としてのポテンシャルを有し且つ式(Ⅰ)、式(Ⅱ)または(Ⅲ)、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物と併用するヒト化モノクローナル抗体は、例えば、下記から選択してもよい：アレムツズマブ、アボリズマブ、アセリズマブ(*ase1izumab*)、アトリズマブ、バビネオズマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴ-ル、シドフシツズマブ(*cidfusituzumab*)、シドツズマブ(*cidtuzumab*)、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エプラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ(*motovizumab*)、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ(*nolovizumab*)、ヌバビズマブ(*numavizumab*)、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ(*pecfusituzumab*)、ペクトツズマブ(*pектузумаб*)、ペルツズマブ、パキセリズマブ、ラリビズマブ(*ralivizumab*)、ラニビズマブ、レスリビズマブ(*reslivizumab*)、レスリズマブ、レシ-ビズマブ(*resyvizumab*)、ロベリズマブ(*rovelizumab*)、ルプリズマブ(*ruplizumab*)、シプロツズマブ、シプリズマブ、ソンツズマブ(*sontuzumab*)、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ(*tadocizumab*)、タリズマブ、テフィバズマブ(*tefibazumab*)、トリズマブ、トラリズマブ、トラスツズマブ、ツコツズマブ(*tucotuzumab*)セルモロイキン、ツクシツズマブ(*tucusituzumab*)、ウマビズマブ(*umavizumab*)、ウルトキサズマブ、ビジリズマブ、ニボルマブ(*nivolimumab*)及びpembroluzimab。

【0134】

式(Ⅰ)、式(Ⅱ)または(Ⅲ)の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含む組成物も本明細書において提供する。

【0135】

式(Ⅰ)、式(Ⅱ)または(Ⅲ)の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物を含む組成物は、経口、局所、直腸、非経口、吸入噴霧、または埋め込みレザバ-などの、様々な公知の様式で投与することができるが、任意の所与の症例において最も適した経路は、特定の宿主、ならびに活性成分を投与している対象となる状態の性質および重症度に依存することになる。本明細書において用いられる「非経口」なる用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液包内、胸骨内、くも膜下腔内、病巣内および頭蓋内注射または注入技術を含む。本明細書において開示する組成物は、単位剤形で都合よく提示し、当技術分野において周知の任意の方法によって調製してもよい。

【0136】

式(Ⅰ)、式(Ⅱ)または(Ⅲ)の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物は、カプセル剤、錠剤、トロ-チ、糖衣丸、顆粒剤および散剤などの固体剤形、またはエリキシル剤、シロップ剤、乳剤、分散剤、および懸濁剤などの液体剤形で経口投与することができる。本明細書において開示する式(Ⅰ)、式(Ⅱ)または(Ⅲ)の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物は、分散剤、懸濁剤または液剤などの滅菌液体剤形で非経口投与することもできる。局所投与用の軟膏、クリ-ム、滴剤、経皮パッチもしくは散剤として、眼への投与用の眼用液剤もしくは懸濁剤製剤、すなわち点眼剤として、吸入もしくは鼻内投与用のエアロゾル噴霧剤もしくは粉末組成物として、または直腸もしくは腔投与用のクリ-ム、軟膏、噴霧剤もしくは坐剤として、本明細書において開示する式(Ⅰ)、式(Ⅱ)または(Ⅲ)の化合物、その立体異性体、お

10

20

30

40

50

およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物を投与するために他の剤形も用いることができる。

【0137】

本明細書において開示する少なくとも1つの化合物および／またはその少なくとも1つの薬学的に許容される塩ならびに乳糖、デンプン、セルロ-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担体を含むゼラチンカプセル剤も用いることができる。同様の希釈剤を用いて圧縮錠剤を作製することもできる。錠剤およびカプセル剤はいずれも、ある期間にわたって薬剤の持続的放出を提供するための徐放性製品として製造することができる。圧縮錠剤は、任意の不快な味をマスクし、錠剤を環境から保護するために、糖コ-ティングもしくはフィルムコ-ティングすることができ、または胃腸管における選択的崩壊のために、腸溶コ-ティングすることもできる。10

【0138】

経口投与用の液体剤形は、患者の受容を高めるために、着色剤および着香剤から選択される少なくとも1つの作用物質をさらに含むことができる。

【0139】

一般に、水、適切な油、生理食塩水、水性デキストロ-ス（グルコ-ス）、および関連する糖溶液ならびにプロピレングリコ-ルまたはポリエチレングリコ-ルなどのグリコ-ルは、非経口液剤に適した担体の例でありうる。非経口投与用の液剤は、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物の水溶性塩、少なくとも1つの適切な安定化剤、および必要があれば、少なくとも1つの緩衝化物質を含んでいてもよい。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、単独または組み合わせのいずれかで、適切な安定化剤の例でありうる。クエン酸およびその塩ならびにEDTAナトリウムも、適切な安定化剤の例として用いうる。加えて、非経口液剤は、例えば、塩化ベンザルコニウム、メチルおよびプロピルパラベン、ならびにクロロブタノ-ルから選択される少なくとも1つの保存剤をさらに含みうる。20

【0140】

薬学的に許容される担体は、例えば、組成物の活性成分と適合性であり（かつ、いくつかの態様において、活性成分を安定化することができる）、治療する対象に対して有害でない担体から選択される。例えば、シクロデキストリン（これは本明細書において開示する少なくとも1つの化合物および／または少なくとも1つの薬学的に許容される塩と共に、特定の、より可溶性の複合体を形成しうる）などの可溶化剤を、活性成分の送達のための薬学的賦形剤として用いることができる。他の担体の例には、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、セルロ-ス、ラウリル硫酸ナトリウム、およびD & C Ye 11ow # 10などの色素が含まれる。適切な薬学的に許容される担体は、当技術分野において標準的な参考テキストであるRemington's Pharmaceutical Sciences, A. Osolに記載されている。30

【0141】

本明細書において開示する式(I)、式(II)または(III)の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物を、がんの処置における有効性について、インビオアッセイによりさらに試験することができる。例えば、本明細書において開示する少なくとも1つの化合物および／またはその少なくとも1つの薬学的に許容される塩を、がんを有する動物（例えば、マウスモデル）に投与し、その治療的有効性を評価することができる。そのような試験の1つまたは複数において陽性結果が得られれば、科学的知識の宝庫を増大させるのに十分で、したがって試験した化合物および／または塩の実用性を示すのに十分である。結果に基づき、ヒトなどの動物に対する適切な用量範囲および投与経路も決定することができる。40

【0142】

吸入による投与のために、本明細書において開示する式(I)、式(II)または(III)の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物を、エアロゾル噴霧剤の形態で圧縮パックまたはネブライザ-から都合50

よく送達してもよい。本明細書において開示する式(Ⅰ)、式(Ⅱ)または(Ⅲ)の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物を、製剤化されていてもよい散剤として送達してもよく、粉末組成物を吹送粉末吸入装置を利用して吸入してもよい。吸入のための1つの例示的送達系は、定量吸入(MDI)エアロゾルでありえ、これは本明細書において開示する式(Ⅰ)、式(Ⅱ)または(Ⅲ)の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物の、例えば、フッ化炭化水素および炭化水素から選択される少なくとも1つの適切な噴射剤中の懸濁液または溶液として製剤化してもよい。

【0143】

眼への投与のために、眼用製剤は、本明細書において開示する式(Ⅰ)、式(Ⅱ)または(Ⅲ)の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物を眼表面と十分な期間接触させ続けて、化合物を眼の角膜および内部領域に浸透させるように、適切な眼用媒体中の適切な重量パーセンテージの本明細書において開示する式(Ⅰ)、式(Ⅱ)または(Ⅲ)の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物の溶液または懸濁液を用いて製剤化してもよい。

10

【0144】

本明細書において開示する式(Ⅰ)、式(Ⅱ)または(Ⅲ)の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物の投与のために有用な薬学的剤形には、ゼラチン硬および軟カプセル剤、錠剤、非経口注射剤、ならびに経口懸濁剤が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

20

【0145】

投与する用量は、受容者の年齢、健康および体重、疾患の程度、併用処置があればその種類、処置の頻度、ならびに所望の効果の性質などの因子に依存することになる。一般に、活性成分の1日用量は、例えば、1日に0.1から2000ミリグラムまで変動しうる。例えば、所望の結果を得るために1日に10～500ミリグラムを1回または複数回が有効でありうる。

【0146】

いくつかの態様において、標準の2部分からなるゼラチン硬カプセルにそれぞれ、例えば、粉末の本明細書において開示する式(Ⅰ)、式(Ⅱ)または(Ⅲ)の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物100ミリグラム、乳糖150ミリグラム、セルロース50ミリグラム、ならびにステアリン酸マグネシウム6ミリグラムを充填することにより、多数の単位カプセル剤を調製することができる。

30

【0147】

いくつかの態様において、式(Ⅰ)、式(Ⅱ)または(Ⅲ)の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物の、ダイズ油、綿実油またはオリーブ油などの可消化油の混合物を調製し、容積式ポンプによってゼラチン中に注入して、活性成分100ミリグラムを含むゼラチン軟カプセル剤を形成することができる。カプセル剤を洗浄して乾燥する。

40

【0148】

いくつかの態様において、用量単位が、例えば、式(Ⅰ)、式(Ⅱ)または(Ⅲ)の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも1つの化合物100ミリグラム、コロイド状二酸化ケイ素0.2ミリグラム、ステアリン酸マグネシウム5ミリグラム、微結晶セルロース275ミリグラム、デンプン11ミリグラムおよび乳糖98.8ミリグラムを含むように、通常の手順によって、多数の錠剤を調製することができる。嗜好性を高める、または吸収を遅らせるために、適切なコティングを適用してもよい。

【0149】

いくつかの態様において、注射による投与に適した非経口組成物は、10体積%プロピレ

50

ングリコ - ル中 1 . 5 重量 % の本明細書において開示する少なくとも 1 つの化合物および / またはその少なくとも 1 つの鏡像異性体、ジアステレオマ - 、もしくは薬学的に許容される塩を攪拌することにより調製することができる。溶液を注射用水で望まれる量にして、滅菌する。

【 0 1 5 0 】

いくつかの態様において、経口投与用に水性懸濁剤を調製することができる。例えば、式 (I) 、式 (I I) または (I I I) の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも 1 つの化合物の微粒子 1 0 0 ミリグラム、カルボキシメチルセルロ - スナトリウム 1 0 0 ミリグラム、安息香酸ナトリウム 5 ミリグラム、ソルビト - ル溶液 U . S . P . 1 . 0 グラム、ならびにバニリン 0 . 0 2 5 ミリリットルを含む水性懸濁剤各 5 ミリリットルを用いることができる。10

【 0 1 5 1 】

式 (I) 、式 (I I) または (I I I) の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも 1 つの化合物を、少なくとも 1 つの他の治療剤と段階的に、または共に投与する場合、同じ剤形を一般に用いることができる。薬物を物理的組み合わせで投与する場合、剤形および投与経路は組み合わせた薬物の適合性に応じて選択すべきである。したがって、「同時投与」(coadministration) なる用語は、少なくとも 2 つの剤の同時もしくは逐次投与、または少なくとも 2 つの活性成分の固定用量の組み合わせとしての投与を含むと理解される。

【 0 1 5 2 】

本明細書において開示する式 (I) 、式 (I I) または (I I I) の化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩から選択される少なくとも 1 つの化合物は、唯一の活性成分として、または、例えば、患者のがんを処置するのに有用であることが公知の他の活性成分から選択される少なくとも 1 つの第二の活性成分との組み合わせで投与することができる。20

【 0 1 5 3 】

以下の実施例は、純粹に例示的であることが意図され、いかなる様式でも限定的であると考えられるべきではない。用いる数値 (例えば、量、温度など) に関して正確さを保証するよう努力してきたが、幾分の実験誤差および偏りが含まれるであろう。特に記載がないかぎり、温度は摂氏度である。試薬は Sigma - Aldrich 、 Alfa Aesar 、または TCI などの商業的供給業者から購入し、特に記載がないかぎり、それ以上精製せずに用いた。30

【 0 1 5 4 】

特に記載がないかぎり、以下に示す反応は窒素もしくはアルゴンの陽圧下で、または無水溶媒中、乾燥チュ - ブを用いて実施し ; 反応フラスコには基質および試薬をシリンドリから導入するためのゴム栓を取り付け ; ガラス器具は乾燥器で乾燥および / または熱乾燥した。

【 0 1 5 5 】

特に記載がないかぎり、カラムクロマトグラフィ - 精製は、シリカゲルカラムを有する Biotope システム (製造者 : Dyax Corporation) もしくはシリカ Sep Pak カ - トリッジ (Waters) で行うか、または Tele dyne Isco CombiFlash 精製システムであらかじめ充填されたシリカゲルカ - トリッジを用いて行った。40

【 0 1 5 6 】

¹ H NMR スペクトルは Varian 機器を用いて 4 0 0 M H z で操作して記録した。

¹ H - NMR スペクトルは溶媒として CDCl₃ 、 CD₂C₁₂ 、 CD₃OD 、 D₂O 、 d₆ - DMSO 、 d₆ - アセトンまたは (CD₃)₂CO および参照標準としてテトラメチルシラン (0 . 0 0 p p m) または残留溶媒 (CDCl₃ : 7 . 2 5 p p m ; CD₃OD : 3 . 3 1 p p m ; D₂O : 4 . 7 9 p p m ; d₆ - DMSO : 2 . 5 0 p p m ; d₆ - アセトン : 2 . 0 5 ; (CD₃)₂CO : 2 . 0 5) を用いて得た。ピ - ク多重度を報50

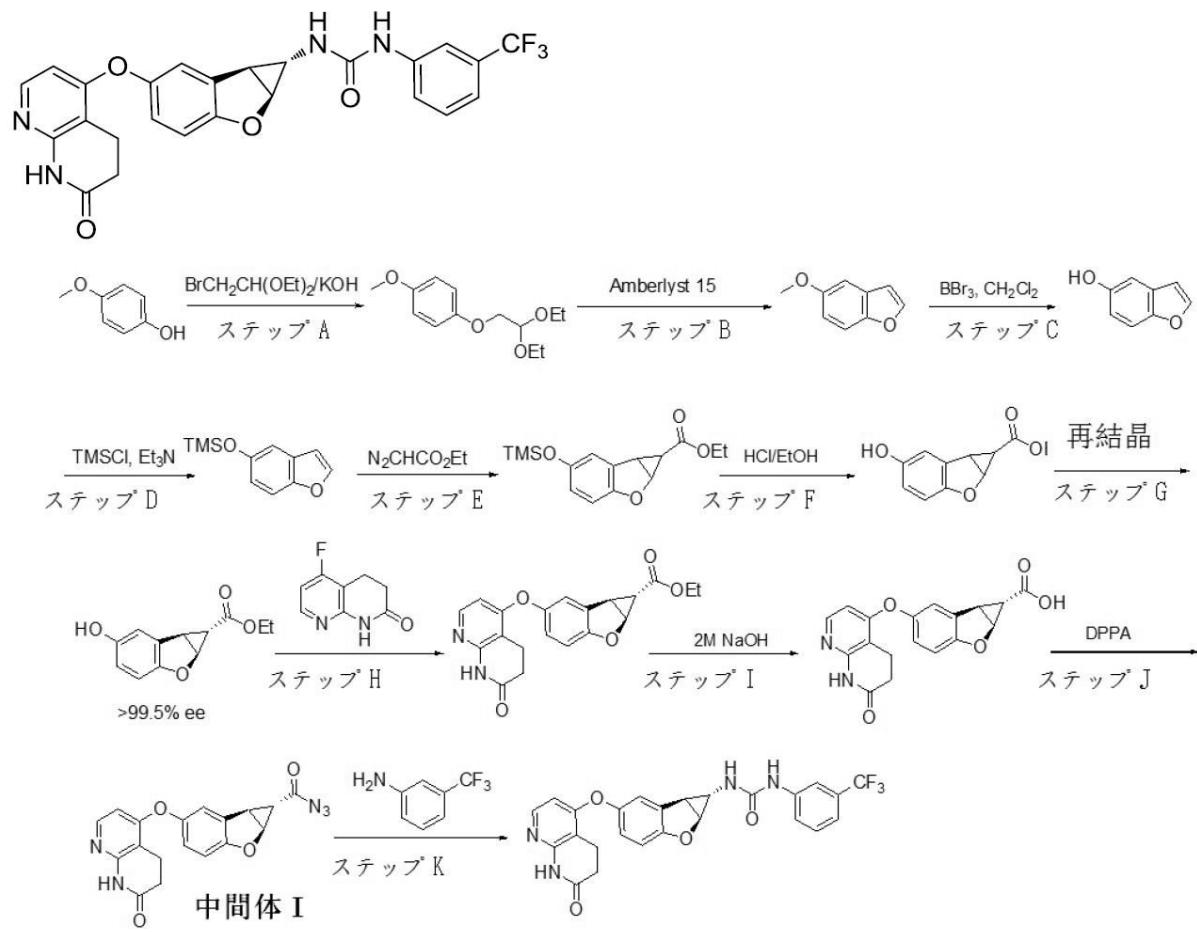
告する場合、以下の略語を用いる： s (一重線)、 d (二重線)、 t (三重線)、 q (四重線)、 q n (五重線)、 s x (六重線)、 m (多重線)、 b r (幅広)、 d d (二重線の二重線)、 d t (三重線の二重線)。カップリング定数を示す場合、ヘルツ (Hz) で報告する。試薬以外のすべての化合物名はChemDrawバージョン12.0で作成した。

以下の実施例において、以下の略語を用いる。

A c O H	酢酸	
A q	水溶液	
食塩水	塩化ナトリウム飽和水溶液	
B n	ベンジル	10
B n B r	臭化ベンジル	
C H ₂ C l ₂	ジクロロメタン	
D M F	N, N - ジメチルホルムアミド	
D p p f	1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
D B U	1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
D I E A または D I P E A	N, N - ジイソプロピルエチルアミン	
D M A P	4 - N, N - ジメチルアミノピリジン	
D M F	N, N - ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E t O A c	酢酸エチル	20
E t O H	エタノール	
E t 2 O または E - テル	ジエチルエーテル	
g	グラム	
h または h r	時間	
H A T U	O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート	
H C l	塩酸	
H P L C	高性能液体クロマトグラフィ	
I P A	2 - プロパノール	
i - P r O H	イソプロピルアルコール	30
m g	ミリグラム	
m L	ミリリットル	
M m o l	ミリモル	
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	
M i n	分	
m s または M S	マススペクトル	
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム	
P E	石油エーテル	
P P A	ポリリン酸	40
R t	保持時間	
R t または r t	室温	
T B A F	フッ化テトラ - ブチルアンモニウム	
T B S C l	塩化tert - ブチルジメチルシリル	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T L C	薄層クロマトグラフィ	
μ L	マイクロリットル	
【実施例】		
【0157】		50

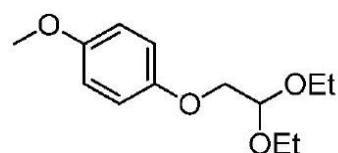
実施例 1：化合物 1 . 1 ~ 1 . 8 7 の合成

化合物 1 . 1 : 1 - ((1S, 1aS, 6bS)-5-((7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア



【0158】

ステップ A : 1 - (2, 2 - ジエトキシエトキシ) - 4 - メトキシベンゼン



室温下において4-メトキシフェノール(500 g, 4 mol)のDMSO(500 mL)中における攪拌された溶液中にKOH(400 g, 7.1 mol, 1.78当量)を添加する。20 min攪拌した後、得られた混合物を120になるまで昇温する。該温度下において2時間以内に2-ブロモ-1, 1-ジエトキシエタン(850 g, 4.3 mol)を添加してさらに2時間攪拌する。混合物を水(1000 mL)及びPE(1000 mL)で処理し、セライトパッドでろ過する。液相に対してPE(500 mL × 2)を用いて抽出する。混合された有機物をNaOH水溶液(2 N, 300 mL × 2)、食塩水(500 mL × 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥及び減圧濃縮し、標記の化合物を得る(850 g, 88%)、それは明るい黄色の油状物であり、直接以下のステップに用いられる。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.98 - 6.78 (m, 4 H), 4.76 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.71 - 3.68 (m, 3 H), 3.69 - 3.61 (m, 2 H), 3.60 - 3.50 (m, 2 H), 1.17 - 1.10 (m, 6 H) ppm.

10

20

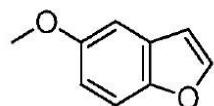
30

40

50

【0159】

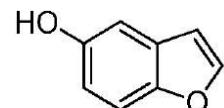
ステップB：5-メトキシベンゾフラン



ステップAの生成物(420g, 1.87mmol)とAmberlyst15(42g)のトルエン(2L)中における混合物を6時間還流しながら攪拌すると共に、共沸により反応中に生成されるEtOH(溶媒が1.5Lより多いように維持する)を除去する。得られた反応混合物をろ過してさらに過量のトルエンで樹脂を洗浄する。混合されたろ液を乾燥するまで減圧濃縮する。粗生成物を100下において実験室で用いるオイルポンプを用いて減圧蒸留して(105g, 74画分)を得る。固体を希釈してさらにNaOH(3M, 200mL×2)、食塩水(500mL×3)で洗浄し、さらに無水硫酸ナトリウムで乾燥してさらに減圧濃縮し、標記の化合物を得る(85g, 33%)、それは白色固体である。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.59(d, J=2.0Hz, 1H), 7.39(d, J=9.0Hz, 1H), 7.05(d, J=2.4Hz, 1H), 6.90(dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 6.73-6.68(m, 1H), 3.84(s, 3H) ppm。

【0160】

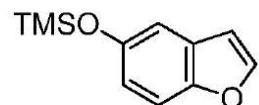
ステップC：ベンゾフラン-5-オール



-20でN₂下においてステップBの生成物(50g, 0.34mol)のCH₂Cl₂(1200mL)における溶液中にBBr₃(32.5mL, 0.34mol)を滴下する。滴下した後に、混合物20に加熱してさらに2時間攪拌する。反応混合物を0に冷却してさらに15minをかけて-20においてカニュ-レを用いて注意深くNH₃/MeOH溶液(3mol/L, 500mL)中に添加する。混合物を濃縮してさらに残留物中にEA(500mL)を添加する。固体をシリカパッドでろ過してさらにろ液を減圧濃縮し、粗生成物を得る(粗生成物, 48g)、それは油状物であり、直接次のステップに供される。¹H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 9.14(s, 1H), 7.86(d, J=2.0Hz, 1H), 7.36(d, J=8.8Hz, 1H), 6.94(d, J=2.4Hz, 1H), 6.79(dd, J=2.0, 0.9Hz, 1H), 6.74(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H) ppm. MS: M/e 135(M+1)⁺。

【0161】

ステップD：(ベンゾフラン-5-イルオキシ)トリメチルシラン



0においてステップCの生成物(350g, 2.6mol)およびEt₃N(400g, 3.9mol)のDCM(2000mL)中における攪拌された溶液中にTMSCl(290g, 2.6mol)のDCM(300mL)における溶液を添加する。混合物を環境温度下において3時間攪拌する。大量の白色固体が析出されさらにシリカパッドでそれをろ過してさらにPEでろ過ケ-キを洗浄する。混合されたろ液を混合してさらに得られた油状物を高温真空下で蒸留して生成物を得る(290g, 収率: 2ステップで62%)、それは無色油状物である。¹H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 7.69(d, J=2.0Hz, 1H), 7.21(d, J=8.8Hz, 1H), 6.84(d,

10

20

30

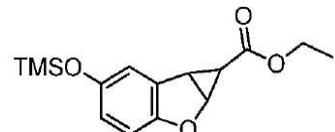
40

50

, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1 H), 6.61 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1 H), 6.56 (dd, $J = 8.8, 2.5\text{ Hz}$, 1 H), 0.00 (s, 9 H) ppm.

【0162】

ステップE：エチル 5 - ((トリメチルシリル)オキシ) - 1a, 6b - ジヒドロ - 1H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - カルボキシレ - ト



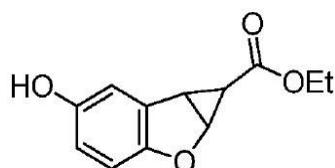
10

トリフルオロメタンスルホン酸銅 (I) (トルエンとの2 : 1錯体, 600 mg, 0.5%) および (S,S)-2,2'-イソプロピリデン-ビス(4-フェニル-2-オキサゾリン) (760 mg, 1%) をジクロロメタン (10 mL) 中において環境温度下でN₂雰囲気中において1時間攪拌する。ステップDの生成物 (47.2 g, 0.23 mol) を加え、それから注射用ポンプを使用して12時間かけてゆっくりエチルジアゾエタノエイト (78 g, 0.69 mol) のDCM (400 mL) における溶液を添加する。EDTAジナトリウム溶液 (0.05 mol/L, 100 mL × 2) を反応混合物中に添加してさらに室温下において1時間攪拌する。有機相を濃縮して残留物を減圧蒸留する(実験室用のオイルポンプで)。125~140 下において標記の化合物の画分を収集する (43.5 g, 65%, 明るい黄色の油状物である)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 6.79 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1 H), 6.59 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1 H), 6.42 (dd, $J = 8.4, 2.4\text{ Hz}$, 1 H), 4.95 (dd, $J = 5.4, 1.0\text{ Hz}$, 1 H), 3.08 (dd, $J = 5.4, 3.2\text{ Hz}$, 1 H), 1.02 (dd, $J = 3.1, 1.2\text{ Hz}$, 1 H), 0.00 (s, 9 H) ppm.

20

【0163】

ステップF：エチル 5 - ヒドロキシ - 1a, 6b - ジヒドロ - 1H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - カルボキシレ - ト



30

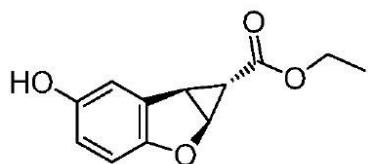
環境温度下においてステップEの生成物 (35 g, 0.12 mol) のMeOH (100 mL) における溶液中にHCl / EtOH溶液 (1 M, 0.1 mL) を添加してさらに1時間攪拌する。混合物を濃縮して得られた油状物を100 mLのPE / EA (3 : 1) で希釈してから再濃縮し、標記の化合物を得る (26.3 g, 収率: > 99%, ee%: 85%)、それは明るい黄色の固体である。

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.01 (s, 1 H), 6.89 (d, $J = 2.6\text{ Hz}$, 1 H), 6.68 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1 H), 6.63 (dd, $J = 8.6, 2.6\text{ Hz}$, 1 H), 5.02 (dd, $J = 5.6, 1.2\text{ Hz}$, 1 H), 4.15 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2 H), 3.19 (dd, $J = 5.4, 3.0\text{ Hz}$, 1 H), 1.26 (dd, $J = 3.0, 1.2\text{ Hz}$, 1 H), 1.26-1.23 (m, 3 H) ppm.

40

【0164】

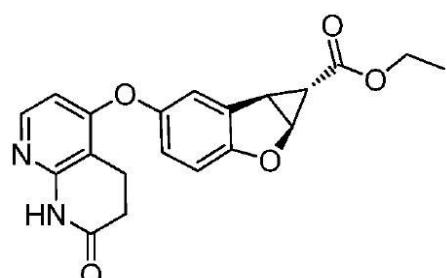
ステップG：(1S, 1aS, 6bR)エチル - 5 - ヒドロキシ - 1a, 6b - ジヒドロ - 1H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - カルボキシレ - ト



ステップFの生成物フェノ - ル(46.0 g, 純度: 100%; ee: 85.1%)のn - ヘキサン / 酢酸エチル(12/1, 全部で1400 mL)における溶液を攪拌しながら還流する。すべての固体を溶解させ且つ均質の溶液を得た後、溶液を再還流して0.5 h攪拌する。それから溶液を室温になるまで冷却し, 2時間かけてフェノ - ル化合物を針状形式の結晶で結晶化させる。混合物をろ過してから結晶を収集する(26.5 g, ee: 10 98.0%)。26 g の 98.0% ee 化合物に対して第二回の再結晶を行う(n - ヘキサン / 酢酸エチル 11/1, 合計で1000 mL), 得られた 18.3 g の結晶(標記の化合物)をろ過して乾燥した後に 99.9% ee を有する。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.06 (s, 1H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 1.25 - 1.15 (m, 4H)。MS: M/e 221 (M+1)⁺。

【0165】

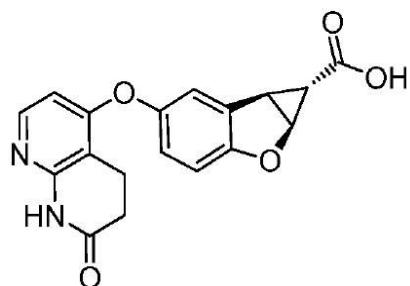
ステップH: (1S, 1aS, 6bR)エチル - 5 - ((7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 4 - イル)オキシ) - 1a, 6b - ジヒドロ - 1H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - カルボキシレ - ト 20



ステップGの生成物(66.3 g, 0.3 mol)および5 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2(1H) - オン(50 g, 0.3 mol)のDMF(850 mL)における混合物中にカリウム t - ブトキシド(35.4 g, 0.32 mol)を添加してさらに混合物を120℃下において窒素中において2時間攪拌する。反応混合物を室温に冷却してからセライトパッドでろ過してさらにろ液から半分の溶媒を除去する。残留物を攪拌されている2 Lの水中に添加する。固体が液体中から析出する。固体をろ過して、水で洗浄してから乾燥させる。灰色固体の標記の化合物を得る(108.2 g, 98%)それを直接次のステップに供される。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.43 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 5.4, 1.0 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.34 (dd, J = 5.4, 3.2 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.34 (dd, J = 3.2, 1.0 Hz, 1H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 367 (M+1)⁺。

【0166】

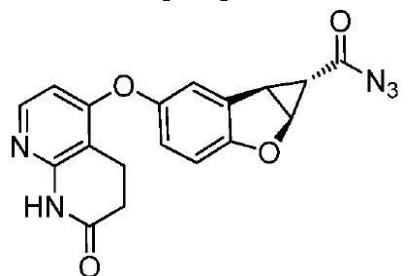
ステップI: (1S, 1aS, 6bR) - 5 - ((7 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 4 - イル)オキシ) - 1a, 6b - ジヒドロ - 1H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - カルボン酸 50



室温下において水酸化ナトリウム水溶液(450mL, 2M, 0.9mol)をステップHの生成物(216.4g, 0.59mol)のエタノール(1L)における溶液中に攪拌しながら添加する。混合物を室温下で2時間攪拌してからさらに60下で2時間攪拌する。減圧にて溶媒を除去してから残留物を水(1.2L)中に溶解させる。溶液をHCl(1mol/L)中でpH=7に中和し、溶液中から白色固体を析出させる。ろ過して白色固体を収集してから乾燥させ、標記の化合物を得る(164g, 82%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 12.59(s, 1H), 10.43(s, 1H), 7.92(d, J=5.8Hz, 1H), 7.29(d, J=2.4Hz, 1H), 6.97(d, J=8.8Hz, 1H), 6.93(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 6.21(d, J=5.8Hz, 1H), 5.21(dd, J=5.4, 1.0Hz, 1H), 3.27-3.25(m, 1H), 2.89(t, J=7.8Hz, 2H), 2.51(d, J=8.8Hz, 2H), 1.19(dd, J=3.0, 1.0Hz, 1H) ppm。MS: M/e 339(M+1)⁺。

【0167】

ステップJ:(1S, 1aS, 6bR)-5-((7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボニルアジド(中間体I)

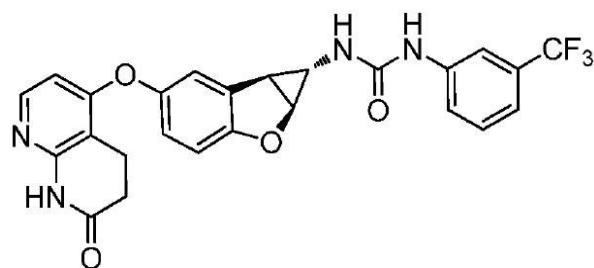


ステップIの生成物(6.0g, 17.7mmol)のDMF(40mL)中における0溶液中に順にEt₃N(4.5g, 45mmol)およびDPPA(5.9, 21.5mmol)を添加する。得られた混合物を環境温度に加熱してから5時間攪拌する。150mL H₂Oを添加してさらに混合物に対してEA(100mL×3)を用いて抽出する。混合された抽出物を食塩水(100mL×3)で洗浄し, Na₂SO₄で乾燥させ、約30mLのEAが残るまで真空濃縮する。150mLのPEを添加してさらに混合物を30分間攪拌する。白色固体をろ過してさらにPE/EA(5:1, 100mL)を用いて洗浄し、高真空下で乾燥させ、標記の化合物を得る(6.17g, 収率: 95%)、それは白色固体である。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.80(s, 1H), 8.02(d, J=6.0Hz, 1H), 7.15(d, J=2.0Hz, 1H), 7.00-6.85(m, 2H), 6.26(d, J=6.0Hz, 1H), 5.22(d, J=5.2Hz, 1H), 3.43(dd, J=5.2, 2.8Hz, 1H), 3.07(t, J=7.6Hz, 2H), 2.71(t, J=7.6Hz, 2H), 1.36(d, J=2.0Hz, 1H)。MS: M/e 364(M+1)⁺。

【0168】

ステップK: 1-((1S, 1aS, 6bS)-5-((7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1

H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - イル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア (化合物 1 . 1)



10

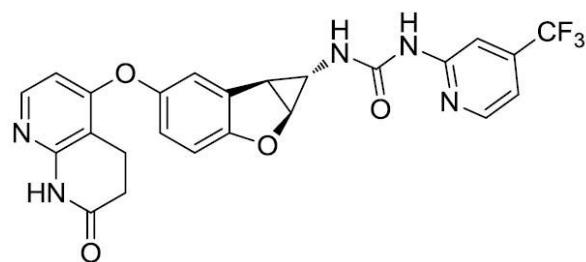
ステップ J の生成物 (1 g , 2 . 75 mmol) および 3 - (トリフルオロメチル) アニリン (500 mg , 3 . 11 mmol) の 15 mL 無水 1 , 4 - ジオキサン中における混合物を 2 時間加熱還流する。反応混合物を減圧濃縮してさらに得られた残留物をシリカクロマトグラフィ - - で精製して粗化合物を得る。固体をヘキサン / EA (1 : 1 , 50 mL) 溶液中で析出させてさらにろ過し、標記の化合物を得る (1 . 00 g , 収率 : 73 %) 、それは白色固体である。¹ H NMR (400 MHz , CD₃OD) 7 . 95 (d , J = 6 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 86 (s , 1 H) , 7 . 52 (d , J = 9 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 42 (t , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 28 - 7 . 21 (m , 2 H) , 6 . 94 - 6 . 82 (m , 2 H) , 6 . 40 (d , J = 6 . 4 Hz , 1 H) , 4 . 90 (d , J = 6 . 0 Hz , 1 H) , 3 . 09 (t , J = 7 . 6 Hz , 2 H) , 2 . 96 (dd , J = 6 . 0 , 2 . 0 Hz , 1 H) , 2 . 68 (t , J = 7 . 6 Hz , 2 H) , 2 . 26 (d , J = 2 . 0 Hz , 1 H) 。 MS : M / e 497 (M + 1)⁺。

【 0169 】

化合物 1 . 1 に対する前記操作に基づいて当業者が認識できる適切な条件下で化合物 1 . 2 ~ 1 . 69 を製造する。

【 0170 】

化合物 1 . 2



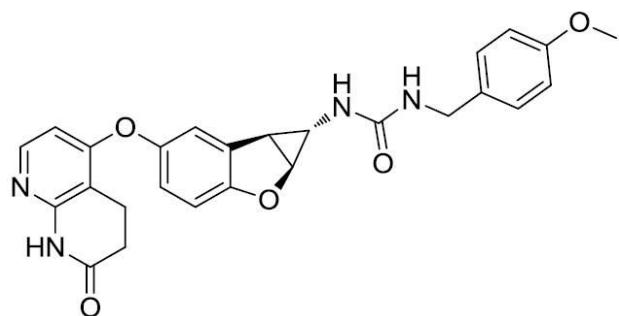
30

¹ H NMR (400 MHz , CD₃OD) 8 . 34 (d , J = 5 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 92 (d , J = 6 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 52 (s , 1 H) , 7 . 19 (d , J = 2 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 14 (d , J = 4 . 4 Hz , 1 H) , 6 . 89 - 6 . 80 (m , 2 H) , 6 . 44 (d , J = 6 . 4 Hz , 1 H) , 4 . 92 (d , J = 5 . 6 Hz , 1 H) , 3 . 05 (t , J = 7 . 6 Hz , 2 H) , 2 . 96 (dd , J = 5 . 6 , 2 . 0 Hz , 1 H) , 2 . 65 (t , J = 7 . 6 Hz , 2 H) , 2 . 27 (d , J = 2 . 0 Hz , 1 H) 。 MS : M / e 498 (M + 1)⁺。

40

【 0171 】

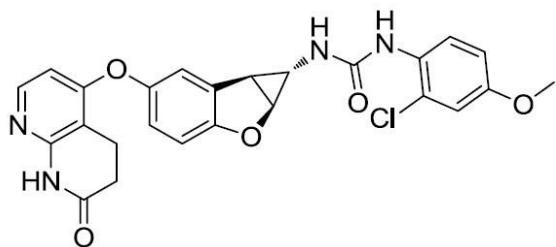
化合物 1 . 3



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.55 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.24 - 7.14 (m, 3 H), 6.94 - 6.81 (m, 4 H), 6.55 - 6.35 (m, 2 H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.89 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.14 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.86 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1 H), 2.58 - 2.52 (m, 2 H), 2.18 (s, 1 H). MS: M/e 473 (M+1)⁺

【0172】

化合物 1.4



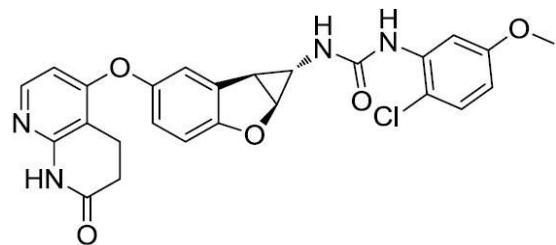
20

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.48 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.89 - 7.84 (m, 2 H), 7.24 - 7.22 (m, 1 H), 7.15 - 7.12 (m, 1 H), 7.02 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.93 - 6.85 (m, 3 H), 6.25 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.97 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.98 - 2.90 (m, 3 H), 2.56 - 2.50 (m, 2 H), 2.27 - 2.25 (m, 1 H). MS: M/e 493 (M+1)⁺

30

【0173】

化合物 1.5



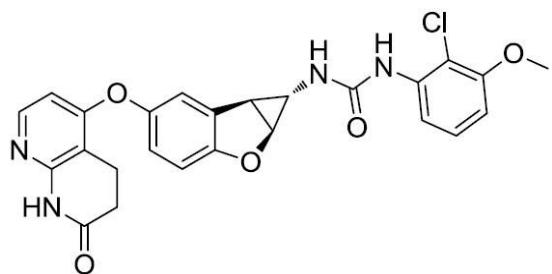
40

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.47 (s, 1 H), 8.08 - 7.92 (m, 2 H), 7.87 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.49 - 7.45 (m, 1 H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.24 - 7.22 (m, 1 H), 6.94 - 6.91 (m, 2 H), 6.57 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1 H), 6.25 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.99 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.00 - 2.88 (m, 3 H), 2.63 - 2.50 (m, 2 H), 2.29 - 2.26 (m, 1 H). MS: M/e 493 (M+1)⁺。

【0174】

化合物 1.6

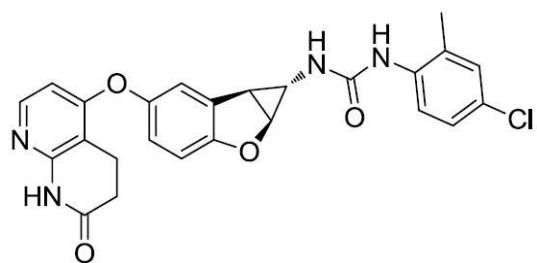
50



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.48 (s, 1 H), 8.07 - 7.90 (m, 2 H), 7.81 - 7.77 (m, 1 H), 7.45 - 7.41 (m, 1 H), 7.26 - 7.17 (m, 2 H), 6.94 - 6.91 (m, 2 H), 6.79 - 6.74 (m, 1 H), 6.25 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.99 - 2.91 (m, 3 H), 2.57 - 2.52 (m, 2 H), 2.29 - 2.27 (m, 1 H)。MS : M/e 493 (M + 1)⁺。

【0175】

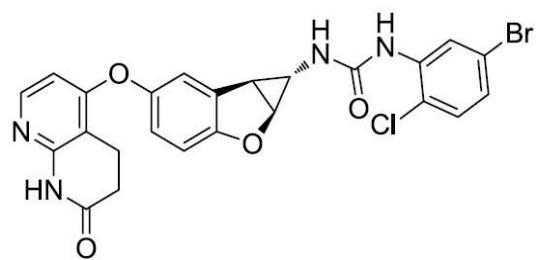
化合物 1.7



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.47 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.24 - 7.21 (m, 2 H), 7.18 - 7.13 (m, 1 H), 7.00 - 6.98 (m, 1 H), 6.93 - 6.90 (m, 2 H), 6.25 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.98 - 2.90 (m, 3 H), 2.56 - 2.51 (m, 2 H), 2.28 - 2.26 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H)。MS : M/e 477 (M + 1)⁺。

【0176】

化合物 1.8



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.48 (s, 1 H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.54 - 7.50 (m, 1 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.26 - 7.23 (m, 1 H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.93 - 6.91 (m, 2 H), 6.25 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.00 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.02 - 2.86 (m, 3 H), 2.58 - 2.52 (m, 2 H), 2.29 - 2.26 (m, 1 H)。MS : M/e 543 (M + 1)⁺

【0177】

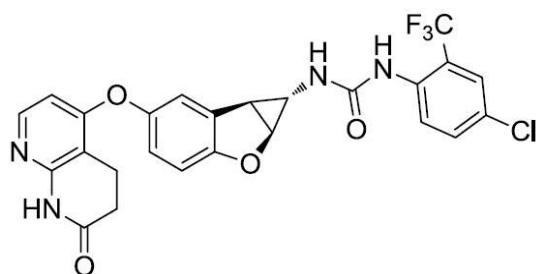
化合物 1.9

10

20

30

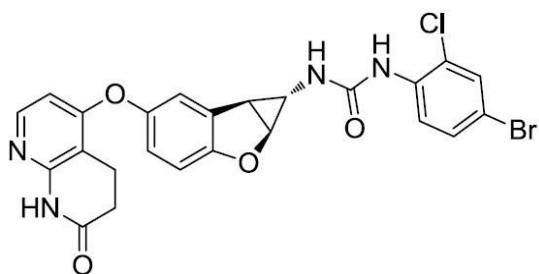
40



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.48 (s, 1 H), 8.04 - 8.00 (m, 1 H), 7.97 - 7.84 (m, 2 H), 7.71 - 7.66 (m, 2 H), 7.46 - 7.42 (m, 1 H), 7.24 - 7.21 (m, 1 H), 6.93 - 6.91 (m, 2 H), 6.24 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.99 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.04 - 2.84 (m, 3 H), 2.59 - 2.51 (m, 2 H), 2.30 - 2.27 (m, 1 H). MS: M/e 531 (M+1)⁺

【0178】

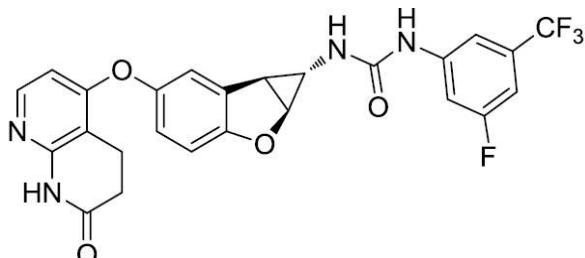
化合物 1.10



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.47 (s, 1 H), 8.15 - 8.10 (m, 2 H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.49 - 7.40 (m, 2 H), 7.25 - 7.22 (m, 1 H), 6.93 - 6.91 (m, 2 H), 6.25 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.99 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.03 - 2.87 (m, 3 H), 2.58 - 2.52 (m, 2 H), 2.29 - 2.26 (m, 1 H). MS: M/e 543 (M+1)⁺

【0179】

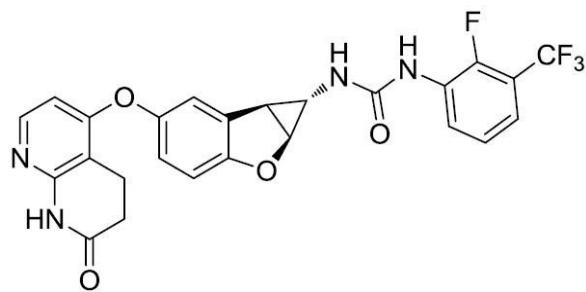
化合物 1.11



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.49 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.99 - 6.88 (m, 3 H), 6.26 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.00 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.03 - 2.89 (m, 3 H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.27 (s, 1 H) ppm. MS: M/e 515 (M+1)⁺.

【0180】

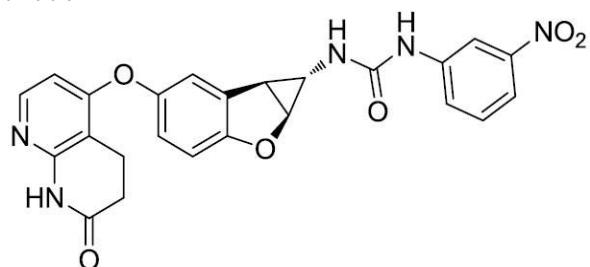
化合物 1.12



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.49 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.46 - 8.32 (m, 1 H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.37 - 7.28 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.08 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 6.98 - 6.88 (m, 2 H), 6.26 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.00 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.02 - 2.89 (m, 3 H), 2.55 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.28 (s, 1 H) ppm. MS: M/e 515 (M+1)⁺.

【0181】

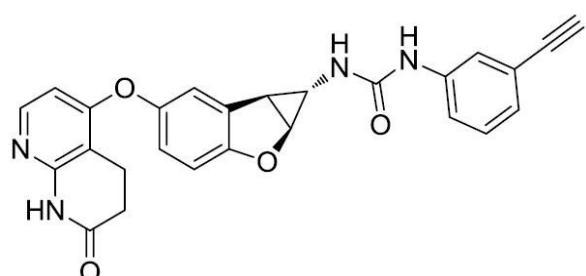
化合物 1.13



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.51 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 8.53 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.52 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.97 - 6.86 (m, 3 H), 6.26 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.00 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.99 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1 H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.29 (s, 1 H) ppm. MS: M/e 474 (M+1)⁺.

【0182】

化合物 1.14



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.50 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.30 - 7.18 (m, 2 H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.92 (s, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 6.26 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.13 (s, 1 H), 3.00 - 2.87 (m, 3 H), 2.54 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.26 (s, 1 H) ppm. MS: M/e 453 (M+1)⁺.

【0183】

10

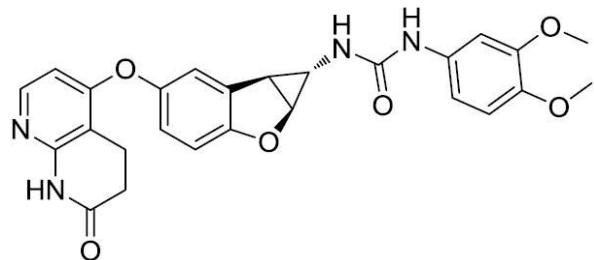
20

30

40

50

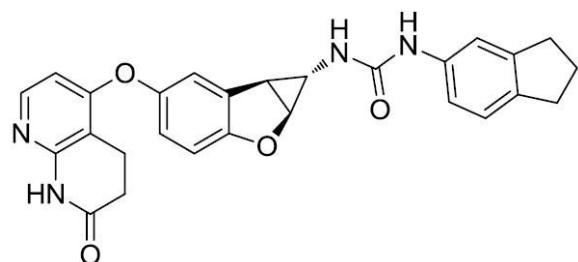
化合物 1 . 1 5



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.52 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.25 - 7.15 (m, 2 H), 6.92 (s, 2 H), 6.82 (s, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 6.26 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.00 - 2.88 (m, 3 H), 2.60 - 2.50 (m, 2 H), 2.24 (s, 1 H)。MS : M/e 489 (M+1)⁺

【0184】

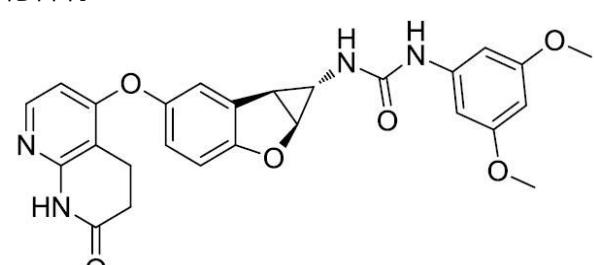
化合物 1 . 1 6



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.56 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.14 - 7.02 (m, 2 H), 6.97 - 6.85 (m, 2 H), 6.55 (s, 1 H), 6.27 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.00 - 2.90 (m, 3 H), 2.84 - 2.71 (m, 4 H), 2.60 - 2.51 (m, 2 H), 2.24 (s, 1 H), 2.06 - 1.89 (m, 2 H)。MS : M/e 469 (M+1)⁺

【0185】

化合物 1 . 1 7



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.53 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.96 - 6.87 (m, 2 H), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 6.58 (s, 1 H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.09 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.97 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.68 (s, 6 H), 3.01 - 2.88 (m, 3 H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.24 (s, 1 H)。MS : M/e 489 (M+1)⁺。

【0186】

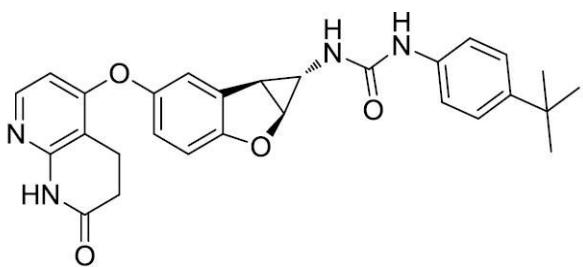
化合物 1 . 1 8

10

20

30

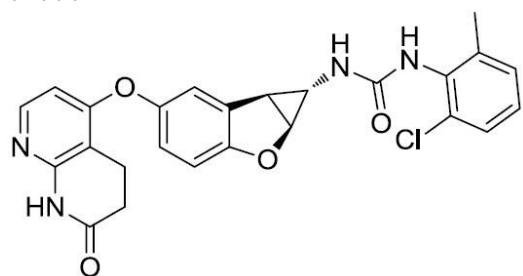
40



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.56 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.36 - 7.28 (m, 2 H), 7.27 - 7.20 (m, 3 H), 6.96 - 6.86 (s, 2 H), 6.56 (s, 1 H), 6.27 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.98 - 2.90 (m, 3 H), 2.55 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.25 (s, 1 H), 1.24 (s, 9 H). MS: M/e 485 (M+1)⁺.

【0187】

化合物 1.19



10

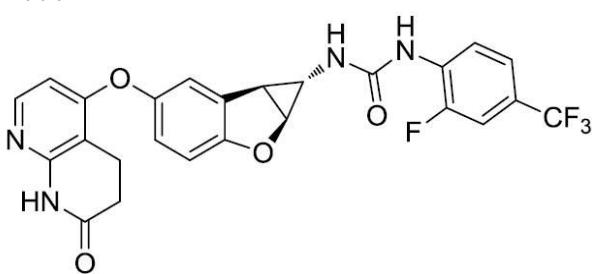
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.48 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.23 - 7.12 (m, 3 H), 6.95 - 6.87 (m, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 6.24 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.95 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.97 - 2.87 (m, 3 H), 2.58 - 2.52 (m, 2 H), 2.26 (s, 1 H), 2.21 (s, 3 H). MS: M/e 477 (M+1)⁺.

【0188】

30

化合物 1.20

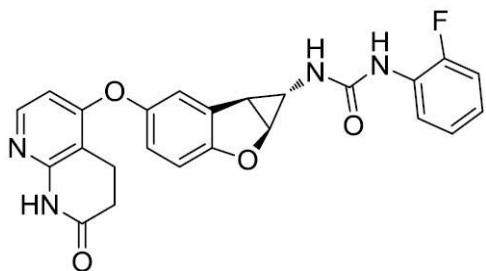


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.54 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.39 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.97 - 6.89 (m, 2 H), 6.27 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.01 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.99 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.29 (s, 1 H). MS: M/e 515 (M+1)⁺.

40

【0189】

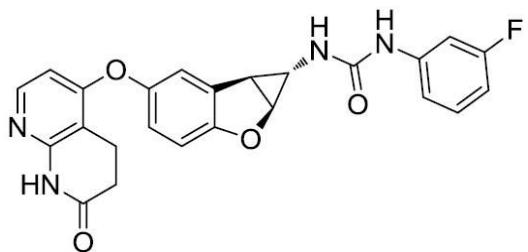
化合物 1.21



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.50 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.12 - 8.06 (m, 1 H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.25 - 7.06 (m, 3 H), 6.99 - 6.91 (m, 4 H), 6.25 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 2.99 - 2.88 (m, 3 H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.28 - 2.25 (m, 1 H)。MS : M/e 447 (M+1)⁺。

【0190】

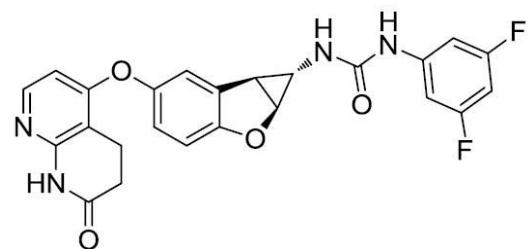
化合物1.22



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.50 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.48 - 7.43 (m, 1 H), 7.28 - 7.22 (m, 2 H), 7.10 - 7.06 (m, 1 H), 6.95 - 6.90 (m, 2 H), 6.76 - 6.69 (m, 2 H), 6.26 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.97 - 2.90 (m, 3 H), 2.57 - 2.51 (m, 2 H), 2.27 - 2.24 (m, 1 H)。MS : M/e 447 (M+1)⁺。

【0191】

化合物1.23



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.48 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.24 - 7.22 (m, 1 H), 7.18 - 7.14 (m, 2 H), 6.93 - 6.91 (m, 2 H), 6.86 - 6.82 (m, 1 H), 6.77 - 6.70 (m, 1 H), 6.25 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 2.98 - 2.90 (m, 3 H), 2.57 - 2.52 (m, 2 H), 2.27 - 2.24 (m, 1 H)。MS : M/e 465 (M+1)⁺。

【0192】

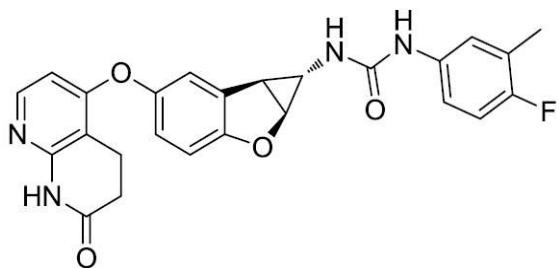
化合物1.24

10

20

30

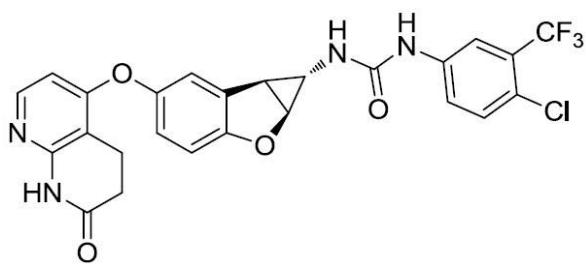
40



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.48 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.99 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 3H), 2.54 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.18 (s, 3H) ppm. MS: M/e 461 (M+1)⁺.

【0193】

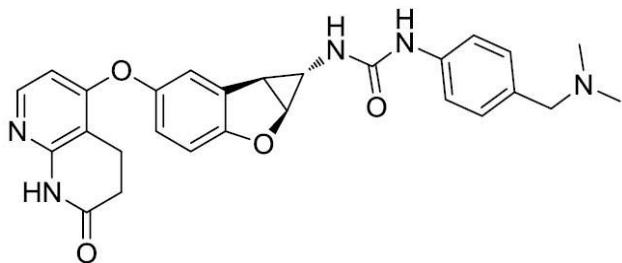
化合物 1.25



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.48 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 3H), 6.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 3H), 2.55 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 1H) ppm. MS: M/e 531 (M+1)⁺.

【0194】

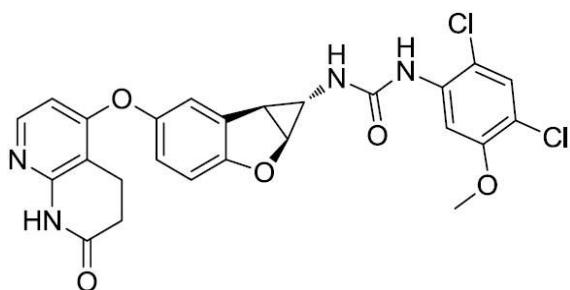
化合物 1.26



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.50 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.00 - 6.79 (m, 3H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.00 - 2.85 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 1H) ppm. MS: M/e 486 (M+1)⁺.

【0195】

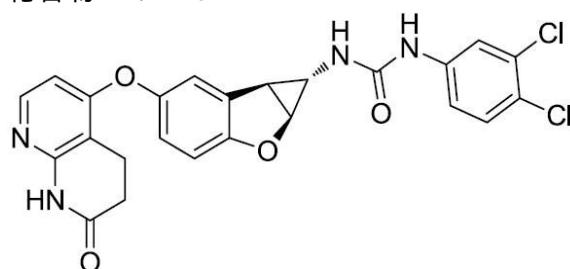
化合物 1.27



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.47 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.61 - 7.45 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 6.93 (d, J = 1.6 Hz, 2 H), 6.24 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.00 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.98 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 2.93 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.53 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.28 (s, 1 H) ppm. MS : M/e 527 (M+1)⁺.

【0196】

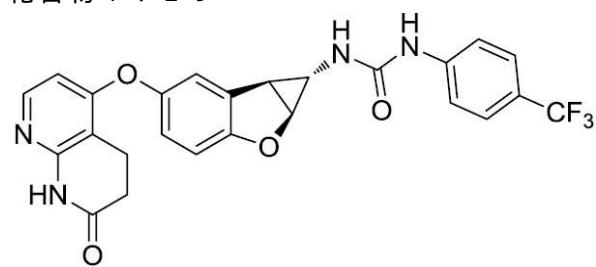
化合物 1.28



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.49 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.95 - 6.89 (m, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 6.27 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.00 - 2.89 (m, 3 H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.26 (s, 1 H) ppm. MS : M/e 497 (M+1)⁺.

【0197】

化合物 1.29



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.48 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.66 - 7.55 (m, 4 H), 7.23 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.95 - 6.89 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 6.25 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.99 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.00 - 2.89 (m, 3 H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.28 (s, 1 H) ppm. MS : M/e 497 (M+1)⁺.

【0198】

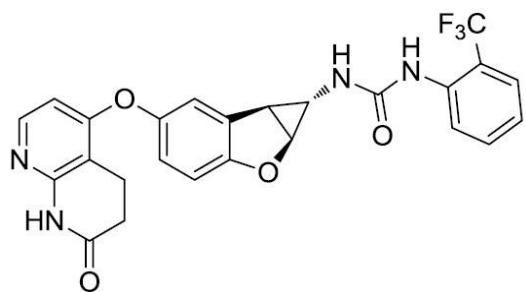
化合物 1.30

10

20

30

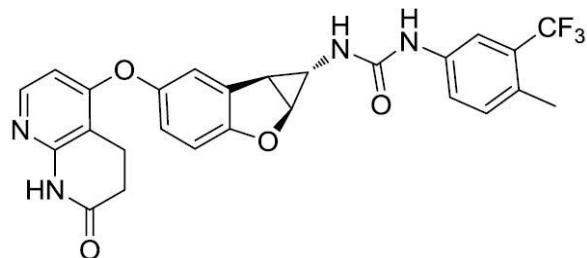
40



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.49 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.67 - 7.55 (m, 2 H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.29 - 7.17 (m, 2 H), 6.97 - 6.88 (m, 2 H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.00 - 2.89 (m, 3 H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.29 (s, 1 H) ppm. MS : M/e 497 (M+1)⁺.

【0199】

化合物 1.31

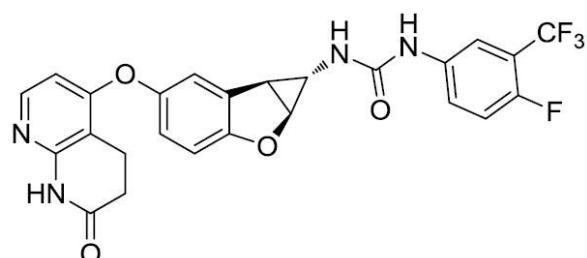


20

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.52 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.51 - 7.45 (m, 1 H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 6.97 - 6.87 (m, 2 H), 6.73 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.27 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.99 - 2.90 (m, 3 H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.34 (d, J = 1.6 Hz, 3 H), 2.26 (s, 1 H) ppm. MS : M/e 511 (M+1)⁺.

【0200】

化合物 1.32

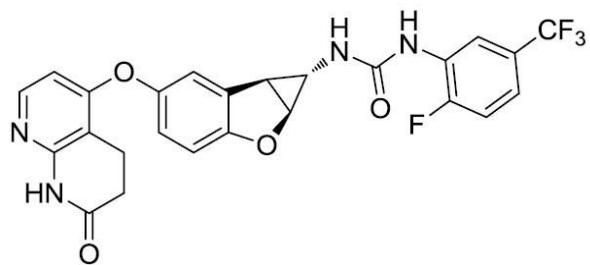


30

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.48 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.02 - 7.94 (m, 2 H), 7.67 - 7.57 (m, 1 H), 7.39 (t, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.92 (s, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.00 - 2.89 (m, 3 H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.26 (s, 1 H) ppm. MS : M/e 515 (M+1)⁺.

【0201】

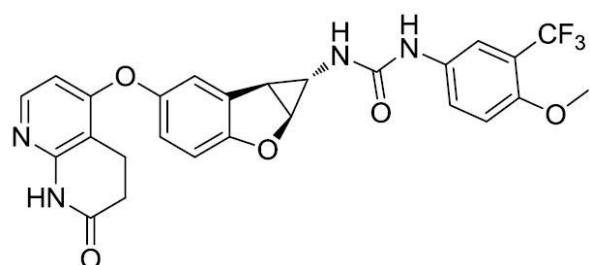
化合物 1.33



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.48 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.51 - 7.39 (m, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.97 - 6.89 (m, 2 H), 6.25 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.01 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.04 - 2.89 (m, 3 H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.27 (s, 1 H) ppm. MS : M/e 515 (M+1)⁺。

【0202】

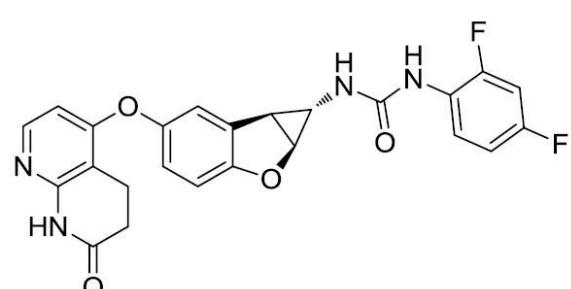
化合物 1.34



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.56 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.17 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.92 (s, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 6.28 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.99 - 2.90 (m, 3 H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.26 (s, 1 H) ppm. MS : M/e 515 (M+1)⁺。

【0203】

化合物 1.35



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.53 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.07 - 7.90 (m, 2 H), 7.33 - 7.16 (m, 2 H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.96 - 6.89 (m, 3 H), 6.27 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.97 - 2.90 (m, 3 H), 2.55 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.26 (s, 1 H) ppm. MS : M/e 465 (M+1)⁺。

【0204】

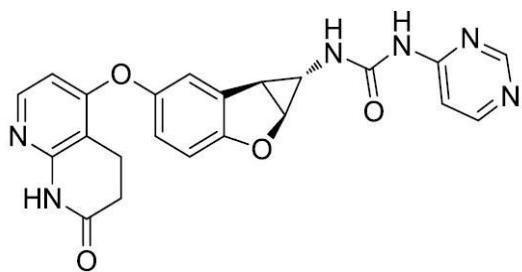
化合物 1.36

10

20

30

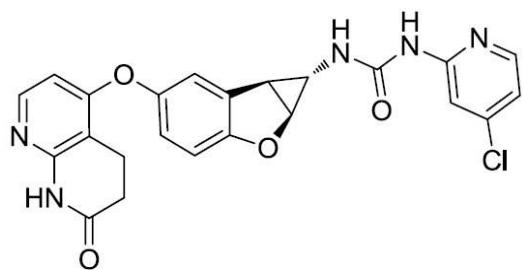
40



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.47 (s, 1 H), 9.70 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.57 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 6.25 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.04 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1 H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.32 (s, 1 H) ppm. MS : M/e 431 (M+1)⁺.

【0205】

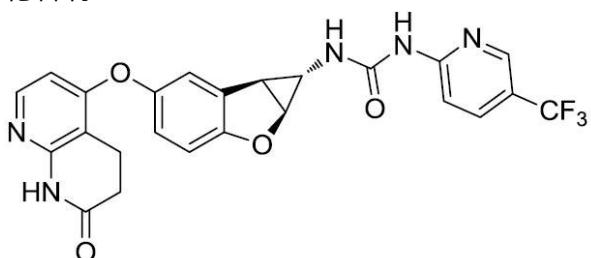
化合物 1.37



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.52 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.09 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1 H), 6.97 - 6.87 (m, 2 H), 6.27 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.02 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1 H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.30 (s, 1 H) ppm. MS : M/e 464 (M+1)⁺.

【0206】

化合物 1.38



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.47 (s, 1 H), 9.72 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.12 - 8.04 (m, 1 H), 7.98 - 7.93 (m, 2 H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.95 - 6.88 (m, 2 H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.05 - 3.01 (m, 1 H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.33 (s, 1 H) ppm. MS : M/e 498 (M+1)⁺.

【0207】

化合物 1.39

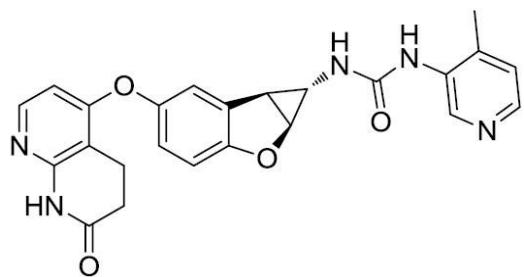
10

20

30

40

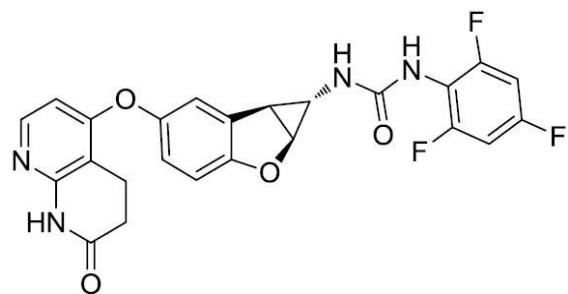
50



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.51 (s, 1 H), 9.34 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.00 - 6.88 (m, 2 H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.03 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.02 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1 H), 2.94 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.55 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.32 (s, 1 H) ppm. MS : M/e 444 (M+1)⁺.

【0208】

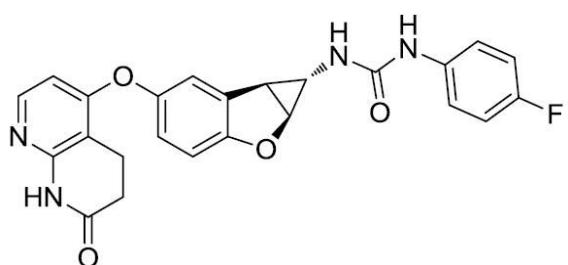
化合物 1.40



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.51 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.23 - 7.20 (m, 3 H), 6.94 - 6.91 (m, 3 H), 6.24 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.95 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.95 - 2.90 (m, 3 H), 2.54 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.25 - 2.24 (m, 1 H) ppm. MS : M/e 483 (M+1)⁺.

【0209】

化合物 1.41



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.59 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.47 - 7.37 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.11 - 7.02 (m, 2 H), 6.97 - 6.87 (m, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 6.29 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.97 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.01 - 2.89 (m, 3 H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.25 (s, 1 H) ppm. MS : M/e 447 (M+1)⁺.

【0210】

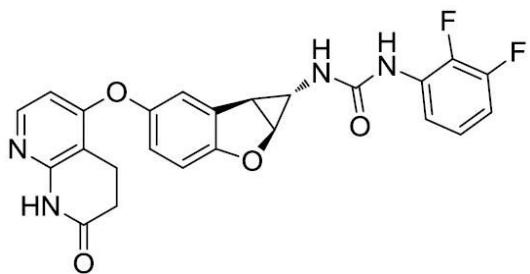
化合物 1.42

10

20

30

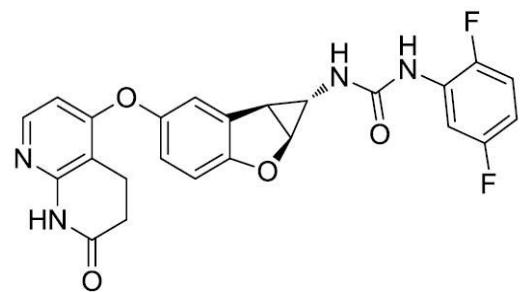
40



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.49 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.95 - 7.85 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.15 - 6.90 (m, 5 H), 6.25 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.99 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.99 - 2.90 (m, 3 H), 2.57 - 2.51 (m, 2 H), 2.28 - 2.25 (m, 1 H). MS: M/e 465 (M+1)⁺.

【0211】

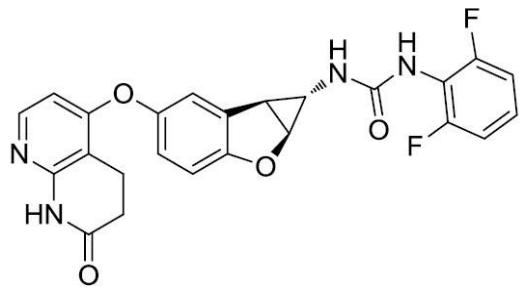
化合物 1.43



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.52 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.05 - 7.93 (m, 2 H), 7.30 - 7.20 (m, 2 H), 7.09 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.93 (s, 2 H), 6.84 - 6.72 (m, 1 H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.99 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.01 - 2.89 (m, 3 H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.27 (s, 1 H) ppm. MS: M/e 465 (M+1)⁺.

【0212】

化合物 1.44



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.53 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.31 - 7.19 (m, 2 H), 7.14 - 7.07 (m, 2 H), 6.95 - 6.87 (m, 3 H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.00 - 2.88 (m, 3 H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.26 (s, 1 H) ppm. MS: M/e 465 (M+1)⁺.

【0213】

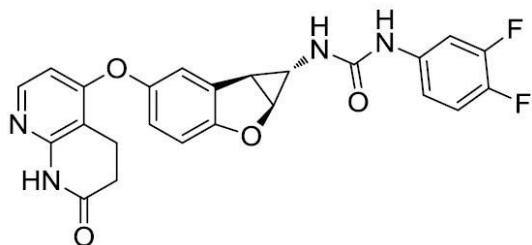
化合物 1.45

10

20

30

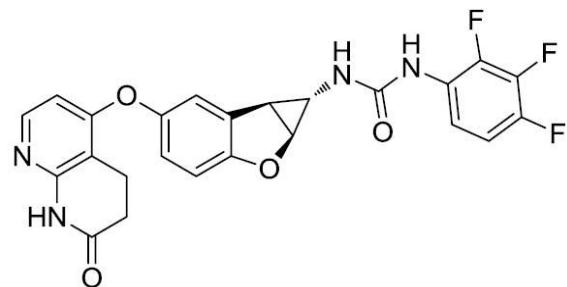
40



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.50 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.67 - 7.60 (m, 1 H), 7.35 - 7.20 (m, 2 H), 7.11 - 7.06 (m, 1 H), 6.95 - 6.86 (m, 2 H), 6.75 - 6.71 (s, 1 H), 6.26 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.97 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.97 - 2.90 (m, 3 H), 2.57 - 2.51 (m, 2 H), 2.26 - 2.24 (m, 1 H). MS: M/e 465 (M+1)⁺.

【0214】

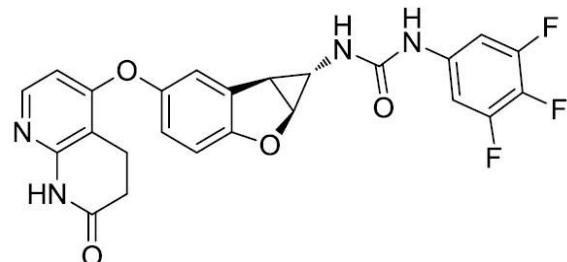
化合物 1.46



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.48 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.85 - 7.75 (m, 1 H), 7.31 - 7.15 (m, 2 H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.96 - 6.86 (m, 2 H), 6.24 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.00 - 2.88 (m, 3 H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.26 (s, 1 H) ppm. MS: M/e 483 (M+1)⁺.

【0215】

化合物 1.47



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.52 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.40 - 7.30 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.05 - 6.83 (m, 3 H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.10 - 2.84 (m, 3 H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.25 (s, 1 H) ppm. MS: M/e 483 (M+1)⁺.

【0216】

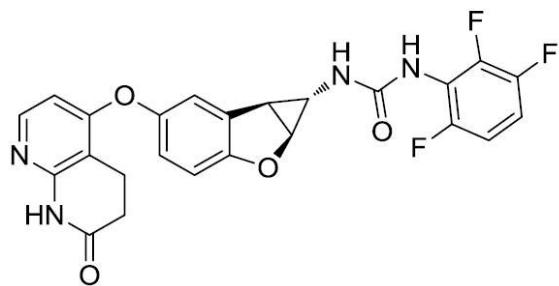
化合物 1.48

10

20

30

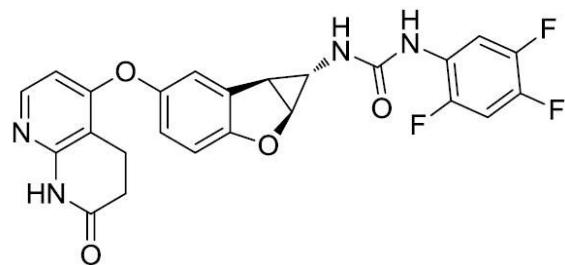
40



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.50 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.40 - 7.30 (m, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.19 - 7.11 (m, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.97 - 6.85 (m, 2 H), 6.25 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.97 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.01 - 2.87 (m, 3 H), 2.55 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.27 (s, 1 H) ppm. MS: M/e 483 (M+1)⁺.

【0217】

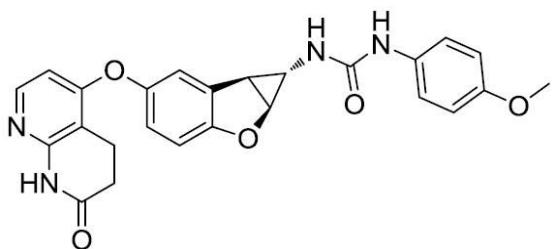
化合物 1.49



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.48 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.24 - 8.12 (m, 1 H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.64 - 7.52 (m, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.98 - 6.86 (m, 2 H), 6.24 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.99 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.02 - 2.86 (m, 3 H), 2.55 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.26 (s, 1 H) ppm. MS: M/e 483 (M+1)⁺.

【0218】

化合物 1.50



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.50 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.32 - 7.28 (m, 2 H), 7.23 - 7.21 (m, 1 H), 6.93 - 6.90 (m, 2 H), 6.84 - 6.80 (m, 2 H), 6.51 - 6.48 (m, 1 H), 6.25 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.95 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.96 - 2.90 (m, 3 H), 2.62 - 2.51 (m, 2 H), 2.25 - 2.22 (m, 1 H). MS: M/e 459 (M+1)⁺

【0219】

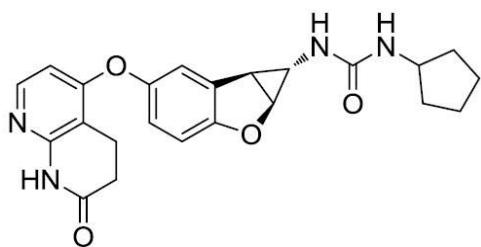
化合物 1.51

10

20

30

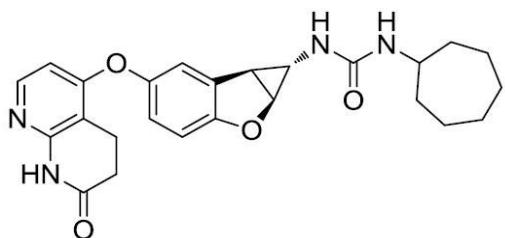
40



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.55 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.95 - 6.84 (m, 2 H), 6.26 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 5.97 (s, 1 H), 4.87 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.96 - 3.76 (m, 1 H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.82 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1 H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.19 - 2.12 (m, 1 H), 1.84 - 1.70 (m, 2 H), 1.66 - 1.54 (m, 2 H), 1.53 - 1.41 (m, 2 H), 1.37 - 1.22 (m, 2 H) ppm. MS: M/e 421 (M+1)⁺.

【0220】

化合物 1.5.2

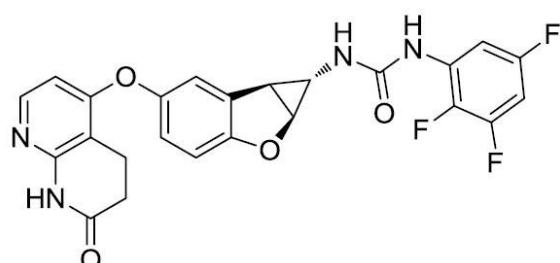


20

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.51 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.97 - 6.82 (m, 2 H), 6.25 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 4.86 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.68 - 3.47 (m, 1 H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.82 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1 H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.17 - 2.11 (m, 1 H), 1.81 - 1.68 (m, 2 H), 1.60 - 1.43 (m, 6 H), 1.43 - 1.30 (m, 4 H) ppm. MS: M/e 449 (M+1)⁺.

【0221】

化合物 1.5.3



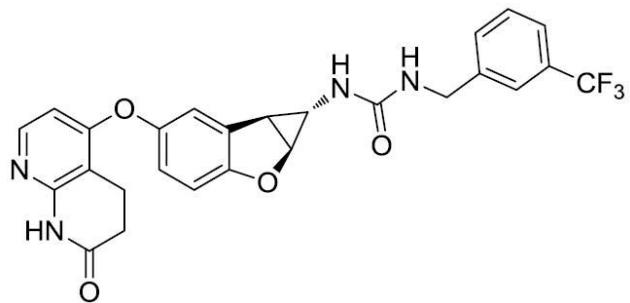
40

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.50 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.91 - 7.78 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.10 - 6.99 (m, 1 H), 6.98 - 6.87 (m, 2 H), 6.25 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.00 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.02 - 2.87 (m, 3 H), 2.55 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.28 - 2.25 (m, 1 H) ppm. MS: M/e 483 (M+1)⁺.

【0222】

化合物 1.5.4

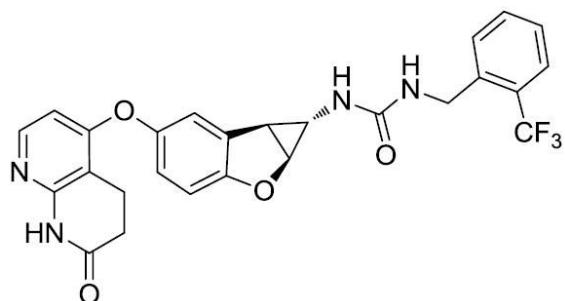
50



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.55 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.64 - 7.52 (m, 4 H), 7.20 (s, 1 H), 6.90 (s, 2 H), 6.84 - 6.72 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.90 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.31 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.88 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1 H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.21 (s, 1 H) ppm. MS: M/e 511 (M+1)⁺.

【0223】

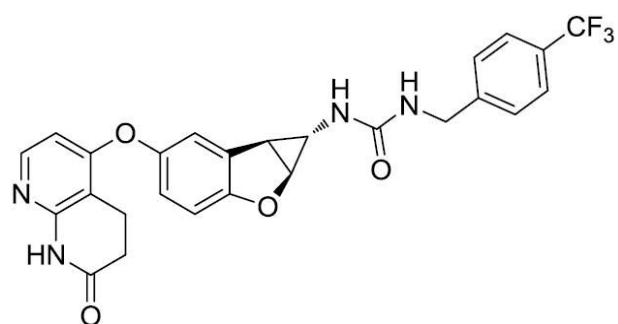
化合物 1.55



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.49 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.73 - 7.61 (m, 2 H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.00 - 6.82 (m, 2 H), 6.73 - 6.58 (m, 2 H), 6.24 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.92 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.42 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.00 - 2.82 (m, 3 H), 2.54 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.28 - 2.13 (m, 1 H) ppm. MS: M/e 511 (M+1)⁺.

【0224】

化合物 1.56



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.44 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 6.90 - 6.82 (m, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 6.21 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.87 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.27 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.85 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1 H), 2.51 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.20 - 2.13 (m, 1 H) ppm.

10

20

30

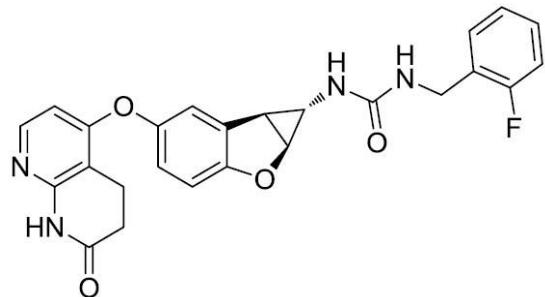
40

50

M S : M / e 511 (M + 1)⁺。

【0225】

化合物1.57



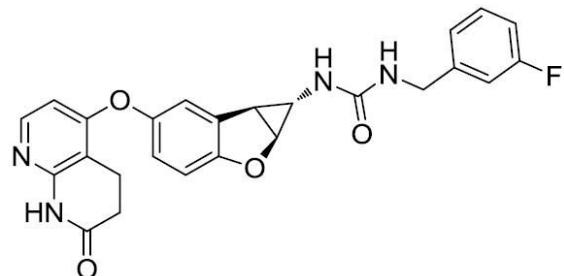
10

¹H N M R (400 MHz, DMSO-d₆) 10.45 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.33 - 7.20 (m, 2 H), 7.18 - 7.05 (m, 3 H), 6.89 - 6.82 (m, 2 H), 6.54 (s, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.21 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.86 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.23 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.83 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1 H), 2.51 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.18 - 2.13 (m, 1 H) ppm. M S : M / e 461 (M + 1)⁺.

【0226】

化合物1.58

20



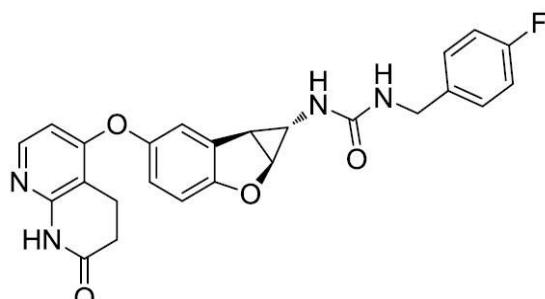
¹H N M R (400 MHz, DMSO-d₆) 10.48 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.38 - 7.31 (m, 1 H), 7.20 - 7.18 (m, 1 H), 7.13 - 7.00 (m, 3 H), 6.90 - 6.88 (m, 2 H), 6.68 - 6.63 (m, 1 H), 6.54 - 6.50 (m, 1 H), 6.24 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.90 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.23 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.95 - 2.85 (m, 3 H), 2.56 - 2.52 (m, 2 H), 2.21 - 2.19 (m, 1 H). M S : M / e 461 (M + 1)⁺

30

【0227】

化合物1.59

40



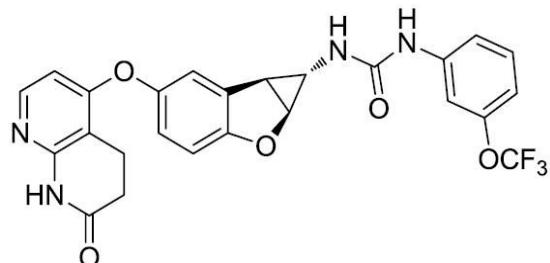
¹H N M R (400 MHz, DMSO-d₆) 10.50 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.32 - 7.26 (m, 2 H), 7.20 - 7.18 (m, 1 H), 7.16 - 7.09 (m, 2 H), 6.91 - 6.88 (m, 2 H), 6.64 - 6.56 (m, 1 H), 6.49 - 6.45 (m, 1 H), 6.26 - 6.22 (m, 1 H), 4.89 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz,

50

2 H) , 2.96 - 2.90 (m, 2 H) , 2.88 - 2.85 (m, 1 H) , 2.56 - 2.52 (m, 2 H) , 2.20 - 2.17 (m, 1 H)。MS : M/e 461 (M + 1) ⁺

【0228】

化合物 1.60



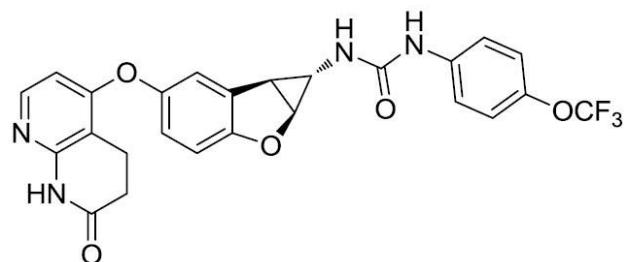
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.51 (s, 1 H) , 8.92 (s, 1 H) , 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1 H) , 7.67 (s, 1 H) , 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1 H) , 7.28 - 7.20 (m, 2 H) , 6.95 - 6.85 (m, 3 H) , 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) , 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1 H) , 4.98 (d, J = 5.6 Hz, 1 H) , 3.01 - 2.88 (m, 3 H) , 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2 H) , 2.27 - 2.25 (m, 1 H) ppm。MS : M/e 513 (M + 1) ⁺。

【0229】

20

化合物 1.61

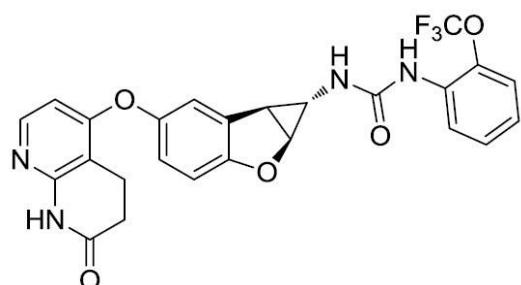


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.50 (s, 1 H) , 8.79 (s, 1 H) , 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H) , 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 2 H) , 7.24 - 7.22 (m, 3 H) , 7.00 - 6.83 (m, 2 H) , 6.70 (s, 1 H) , 6.26 (d, J = 5.6 Hz, 1 H) , 4.97 (d, J = 5.6 Hz, 1 H) , 3.00 - 2.85 (m, 3 H) , 2.54 (t, J = 8.0 Hz, 2 H) , 2.27 - 2.26 (m, 1 H) ppm。MS : M/e 513 (M + 1) ⁺。

30

【0230】

化合物 1.62



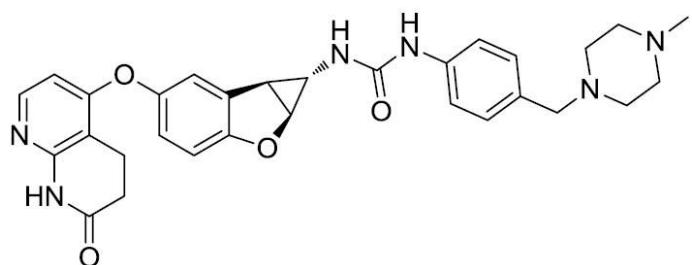
40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.50 (s, 1 H) , 8.26 - 8.19 (m, 2 H) , 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H) , 7.37 - 7.21 (m, 4 H) , 7.09 - 6.99 (m, 1 H) , 6.97 - 6.89 (m, 2 H) , 6.26 (d, J = 5.6 Hz, 1 H) , 4.99 (d, J = 5.6 Hz, 1 H) , 3.02 - 2.88 (m, 3 H) , 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2 H) , 2.30 - 2.25 (m, 1 H) ppm。MS : M/e 513 (M + 1) ⁺。

50

【0231】

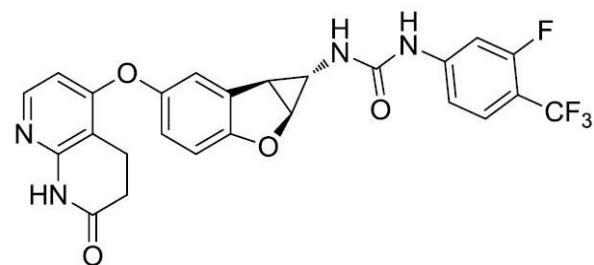
化合物1.63



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.51 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.92 - 6.81 (m, 2 H), 6.23 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.92 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.08 (s, 2 H), 3.65 - 2.85 (m, 11 H), 2.80 (s, 3 H), 2.51 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.26 - 2.19 (m, 1 H) ppm. MS: M/e 541 (M+1)⁺.

【0232】

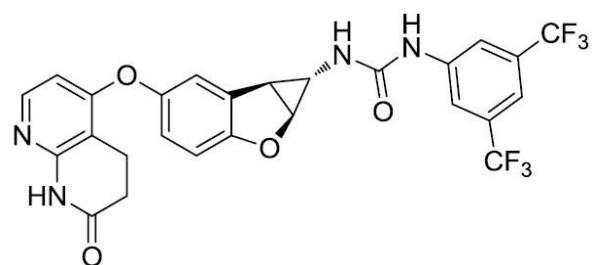
化合物1.64



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.53 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.74 - 7.64 (m, 1 H), 7.64 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.24 - 7.21 (m, 1 H), 7.00 - 6.91 (m, 3 H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.00 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.98 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1 H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.30 - 2.25 (m, 1 H) ppm. MS: M/e 515 (M+1)⁺.

【0233】

化合物1.65



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.49 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 8.14 (s, 2 H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.25 - 7.23 (m, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.01 - 6.85 (m, 2 H), 6.26 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.01 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.00 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.55 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.28 (s, 1 H) ppm. MS: M/e 565 (M+1)⁺.

【0234】

10

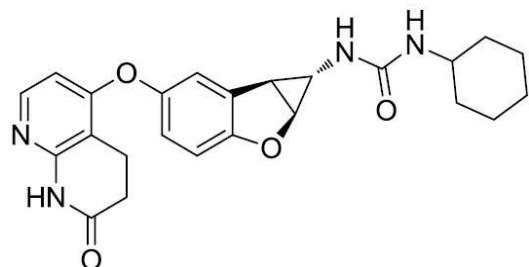
20

30

40

50

化合物 1 . 6 6

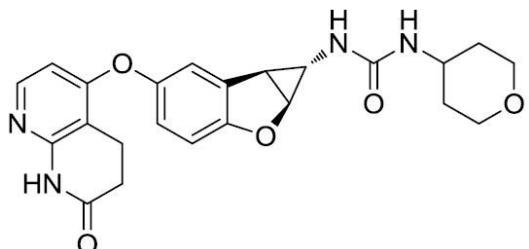


¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.49 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.86 (s, 2 H), 6.21 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.32 (s, 1 H), 2.90 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.79 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1 H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.11 (s, 1 H), 1.70 - 1.68 (m, 2 H), 1.61 - 1.58 (m, 2 H), 1.50 - 1.47 (m, 1 H), 1.25 - 1.76 (m, 2 H), 1.15 - 0.97 (m, 3 H) ppm. MS: M/e 435 (M+1)⁺.

【0235】

化合物 1 . 6 7

20

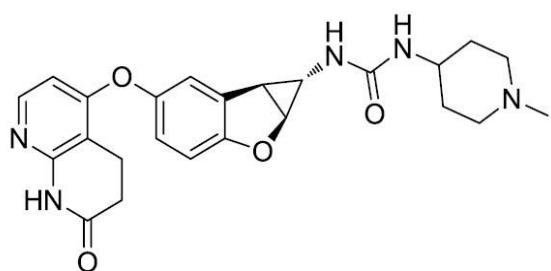


¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.54 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.96 - 6.82 (m, 2 H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 6.04 (s, 1 H), 4.87 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.79 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 3.57 (s, 1 H), 3.38 - 3.27 (m, 2 H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.84 (dd, J = 5.6, 16.8 Hz, 1 H), 2.55 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.24 - 2.11 (m, 1 H), 1.70 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 1.42 - 1.22 (m, 2 H) ppm. MS: M/e 437 (M+1)⁺.

【0236】

化合物 1 . 6 8

40

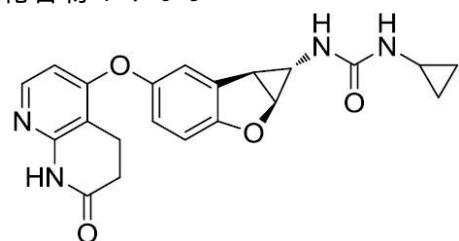


¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.44 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.00 - 6.72 (m, 2 H), 6.20 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 5.96 (s, 1 H), 4.83 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.42 - 3.33 (m, 1 H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.84 - 2.66 (m, 3 H), 2.51 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.18 - 2.05 (m, 3 H), 1.81 - 1.62 (m, 2 H) ppm. MS: M/e 437 (M+1)⁺.

H) , 1 . 4 5 - 1 . 2 4 (m , 2 H) p p m 。 M S : M / e 4 5 0 (M + 1) + 。

【 0 2 3 7 】

化合物 1 . 6 9



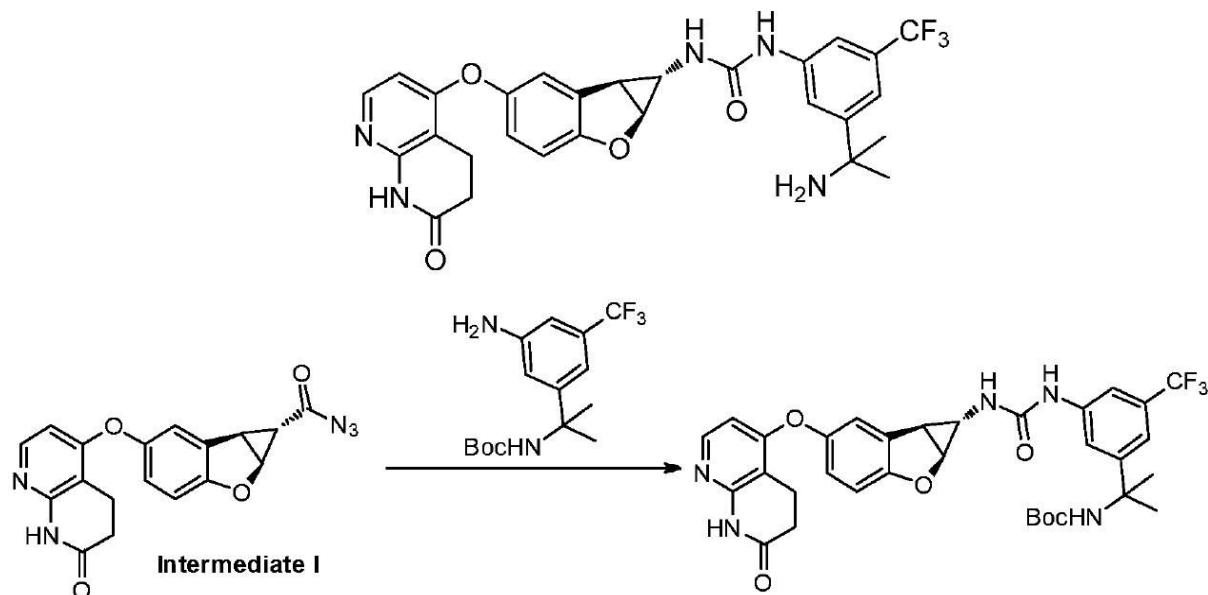
10

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 0 . 5 2 (d , J = 1 9 . 2 H z , 1 H) , 7 . 9 6 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 7 . 1 9 (s , 1 H) , 6 . 9 6 - 6 . 8 1 (m , 2 H) , 6 . 3 2 - 6 . 2 3 (m , 3 H) , 4 . 8 9 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 2 . 9 3 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 2 . 8 5 (d d , J = 5 . 6 , 2 . 0 H z , 1 H) , 2 . 5 5 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 2 . 4 5 - 2 . 3 6 (m , 1 H) , 2 . 2 1 - 2 . 1 0 (m , 1 H) , 0 . 6 2 - 0 . 5 0 (m , 2 H) , 0 . 4 0 - 0 . 2 9 (m , 2 H) p p m 。 M S : M / e 3 9 3 (M + 1) + 。

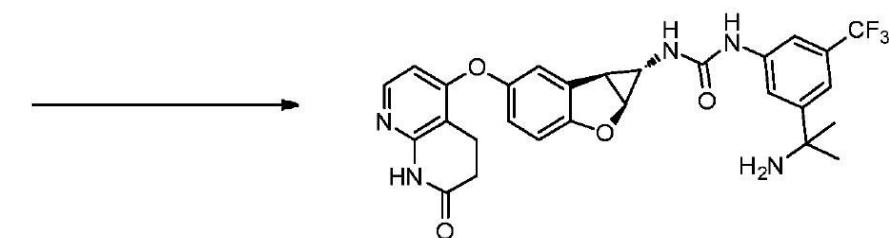
【 0 2 3 8 】

化合物 1 . 7 0 : 1 - (3 - (2 - アミノプロパン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ((1 S , 1 a S , 6 b S) - 5 - ((7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - イル) ウレア

20



30



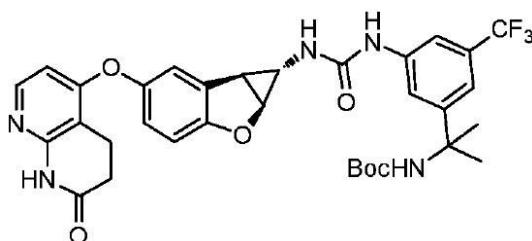
40

【 0 2 3 9 】

ステップ A : tert - ブチル (2 - (3 - ((1 S , 1 a S , 6 b S) - 5 - ((7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - イル) ウレイド

50

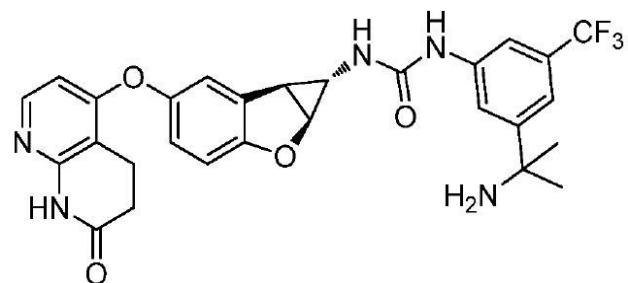
) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパン - 2 - イル) カルバメ - ト



中間体 I (アジド化合物) (50 mg , 0.14 mmol) および tert - ブチル (2 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロパン - 2 - イル) カルバメ - ト (43.8 mg , 0.14 mmol) の 1,4 - ジオキサン (1 mL) における混合物を 2 時間攪拌還流する。反応混合物を減圧濃縮してさらに残留物を分取 HPLC (prep - HPLC) で精製して標記の化合物を得る (42.31 mg , 収率 : 46.2 %) 、それは白色固体である。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d6) 10.51 (s , 1 H) , 8.96 (s , 1 H) , 7.96 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 7.81 (br. s , 1 H) , 7.52 (s , 1 H) , 7.36 (br. s , 1 H) , 7.23 (d , J = 1.6 Hz , 1 H) , 7.16 (s , 1 H) , 6.97 - 6.88 (m , 2 H) , 6.74 (s , 1 H) , 6.26 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 5.00 (d , J = 5.6 Hz , 1 H) , 3.00 - 2.89 (m , 3 H) , 2.54 (t , J = 7.6 Hz , 2 H) , 2.26 (s , 1 H) , 1.48 (s , 6 H) , 1.40 - 1.21 (m , 9 H) . ppm. MS : M / e 654 (M + 1)⁺。

【 0240 】

ステップ B : 1 - (3 - (2 - アミノプロパン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ((1S , 1aS , 6bS) - 5 - ((7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) - 1a , 6b - ジヒドロ - 1H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - イル) ウレア (化合物 1.70)



室温中においてステップ A の生成物 (20 mg , 0.04 mmol) を HCl / EA (6 M , 2 mL) 中に溶解させる。混合物を室温下において 2 時間攪拌する。減圧して溶媒を除去してさらに残留物を分取 HPLC (prep - HPLC) により精製して標記の化合物を得る (17.01 mg , 収率 : 83.3 %) 。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d6) 10.50 (s , 1 H) , 9.22 (br. s , 1 H) , 8.48 (s , 3 H) , 7.96 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 7.89 (s , 1 H) , 7.82 (s , 1 H) , 7.46 (s , 1 H) , 7.23 (s , 1 H) , 7.04 (br. s , 1 H) , 6.97 - 6.88 (m , 2 H) , 6.25 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 4.99 (d , J = 5.6 Hz , 1 H) , 2.97 (d , J = 5.6 Hz , 1 H) , 2.93 (t , J = 7.6 Hz , 2 H) , 2.54 (t , J = 7.6 Hz , 2 H) , 2.28 (s , 1 H) , 1.62 (s , 6 H) ppm. MS : M / e 554 (M + 1)⁺。

【 0241 】

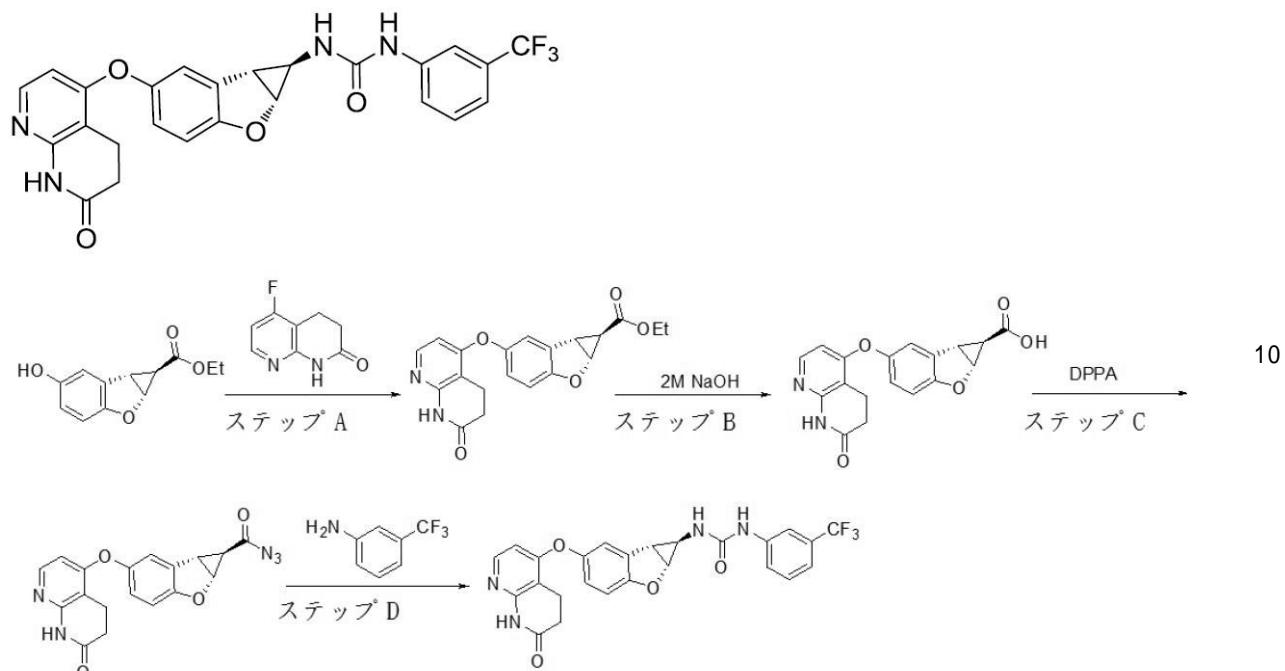
化合物 1.71 : 1 - ((1R , 1aR , 6bR) - 5 - ((7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) - 1a , 6b - ジヒドロ - 1H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - イル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア

10

30

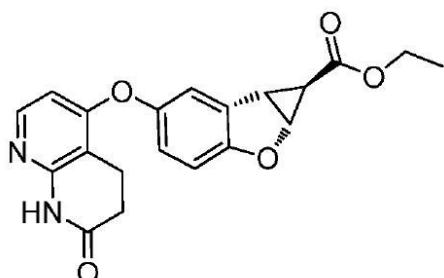
40

50



【0242】

ステップA：(1R, 1aR, 6bS)エチル-5-((7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-1a,6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボキシレト 20
H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - カルボキシレ - ト

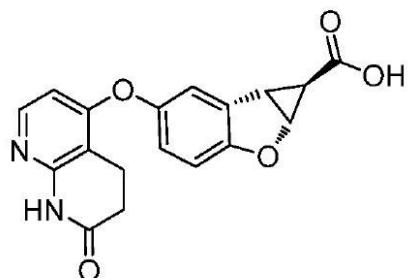


30

(1R, 1aR, 6bS)エチル-5-ヒドロキシ-1a,6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボキシレト(2.2g, 0.01mol)(キラルSFC(カラム: Chiralpak AD-H)を用いて化合物1.1を合成するステップFから分離した生成物)、5-フルオロ-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(1.67g, 0.01mol)およびt-BuOK(1.45g, 0.013mol)のDMF(10mL)における混合物を100℃下で5時間攪拌する。反応混合物を室温までに冷却してからセライトパッドでろ過する。濃縮液を元の体積の半分までに濃縮する。水(30mL)を滴下し、固体が溶媒中から析出する。固体をろ過してさらに乾燥させる。標記の化合物を得る(3.5g, crude)、それは黒色固体である。MS: M/e 367(M+1)⁺。 40

【0243】

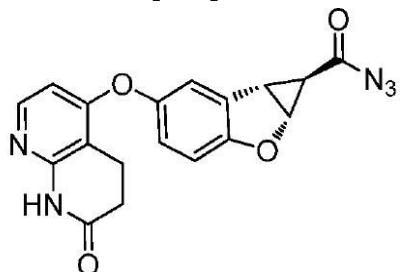
ステップB：(1R, 1aR, 6bS)-5-((7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-1a,6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボン酸



室温下において水酸化ナトリウム水溶液(10mL, 2mol/L, 20mmol)をステップA(2.8g, 7.7mmol)の粗生成物のメタノール(20mL)における溶液中に攪拌しながら添加する。混合物を60度で3時間攪拌する。減圧にて溶媒を除去してからさらに残留物を水(20mL)中に溶解させ、ジクロロメタン(2×20mL)で抽出する。水相を収集してからHCl(2mol/L)中でpHを約3にして、溶液中から白色固体が析出する。ろ過して白色固体を収集してから乾燥させ、標記の化合物を得る(2.1g, 2ステップでの収率66%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) 12.60(br s 1H), 10.49(s, 1H), 7.95(d, J=5.6Hz, 1H), 7.33(d, J=2.4Hz, 1H), 7.02-6.95(m, 2H), 6.24(d, J=5.6Hz, 1H), 5.27-5.23(m, 1H), 3.34-3.29(m, 1H), 2.93(t, J=7.6Hz, 2H), 2.53(t, J=7.6Hz, 2H), 1.24-1.21(m, 1H) ppm. MS: M/e 339(M+1)⁺。

【0244】

ステップC: (1R, 1aR, 6bS)-5-((7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボニルアジド



ステップBの生成物(0.5g, 1.48mmol)のDMF(1mL)における0の溶液中に順にEt₃N(0.3mL)およびDPPA(0.5g, 1.82mmol)を添加する。得られた混合物を環境温度下に加熱してさらに5時間攪拌する。10mLのH₂Oを添加してさらに混合物に対してEA(10mL×3)を用いて抽出する。混合された抽出物を食塩水(10mL×3)で洗浄して、Na₂SO₄で乾燥させ、約2mLのEAになるまで真空乾燥する。10mL PEを添加してさらに混合物を30分間攪拌する。白色固体をろ過してさらにPE/EA(5:1, 100mL)で洗浄し、高真空中で乾燥させ、標記の化合物を得る(0.5g, 収率: 93.1%)、それは白色固体である。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) 10.49(s, 1H), 7.95(d, J=5.6Hz, 1H), 7.34(d, J=2.4Hz, 1H), 7.10-6.96(m, 2H), 6.25(d, J=5.6Hz, 1H), 5.42(dd, J=5.2, 0.8Hz, 1H), 3.56(dd, J=5.2, 3.2Hz, 1H), 2.92(t, J=8.0Hz, 2H), 2.54(t, J=8.0Hz, 2H), 1.51(dd, J=3.2, 0.8Hz, 1H) ppm. MS: M/e 364(M+1)⁺。

【0245】

ステップD: 1-((1R, 1aR, 6bR)-5-((7-オキソ-5,6,7,8-

10

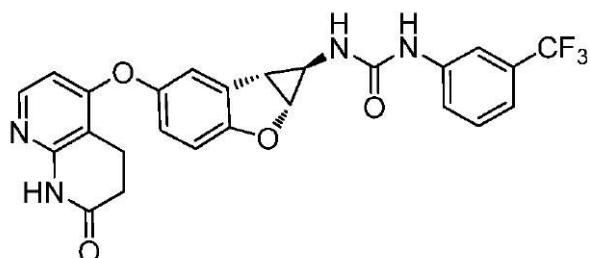
20

30

40

50

テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - イル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ウレア (化合物 1 . 7 1)



10

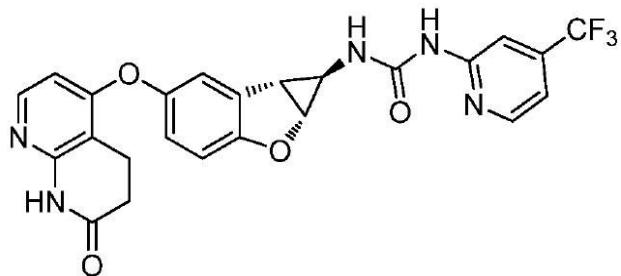
ステップ C の生成物 (4.0 mg , 0.11 mmol) および 3 - (トリフルオロメチル) アニリン (18.6 mg , 0.12 mmol) のトルエン (1 mL) における混合物を 100 ℃ 下にて 2 時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮してさらに得られた残留物を分取 HPLC (prep - HPLC) で精製して標記の化合物を得る (24.7 mg , 収率 : 45.2 %) 。 ^1H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 10.50 (s , 1 H) , 8.97 (s , 1 H) , 8.05 - 7.91 (m , 2 H) , 7.60 - 7.41 (m , 2 H) , 7.29 - 7.20 (m , 2 H) , 6.99 - 6.87 (m , 2 H) , 6.80 (s , 1 H) , 6.26 (s , 1 H) , 5.00 (s , 1 H) , 3.02 - 2.88 (m , 3 H) , 2.54 (t , J = 7.6 Hz , 2 H) , 2.27 (s , 1 H) ppm. MS : M / e 497 (M + 1)⁺

【 0246 】

化合物 1 . 7 1 に対する前記操作に基づいて、当業者が認識できる適切な条件下にて化合物 1 . 7 2 を製造できる。

【 0247 】

化合物 1 . 7 2

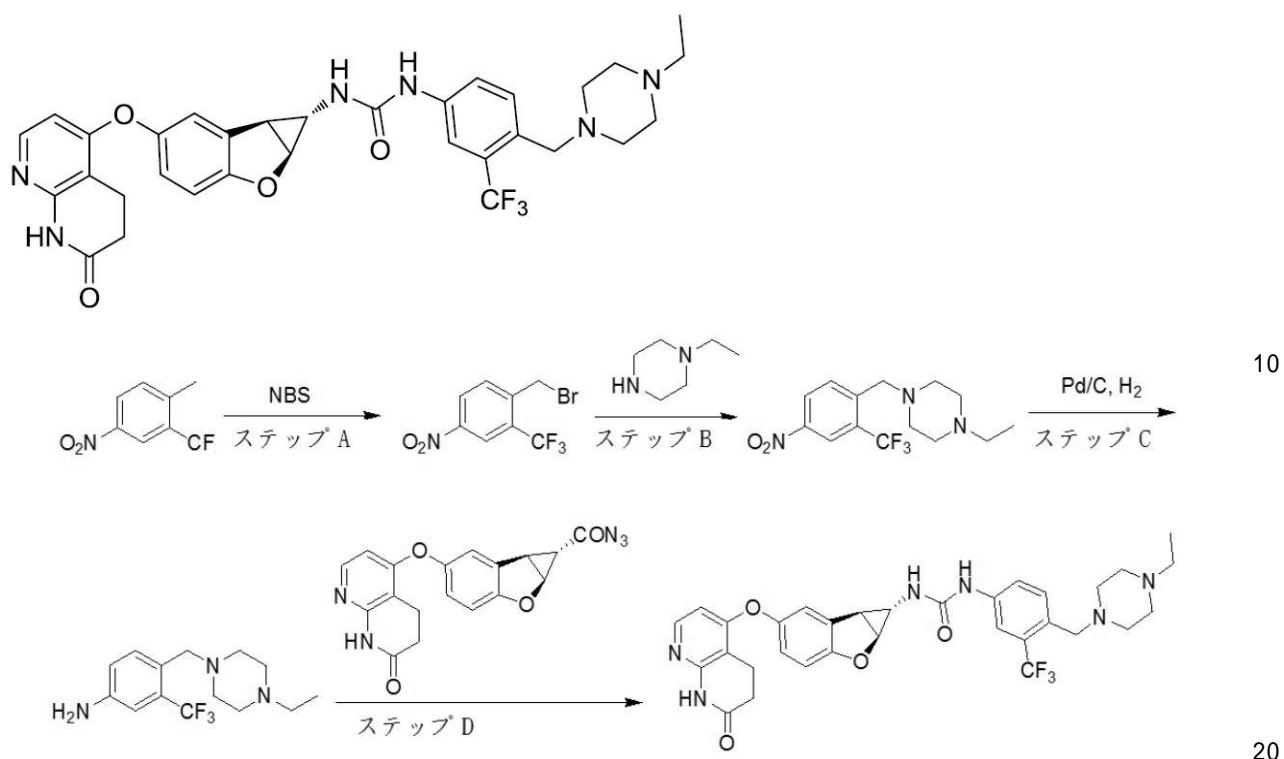


30

^1H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 10.49 (s , 1 H) , 9.63 (s , 1 H) , 8.47 (d , J = 5.2 Hz , 1 H) , 8.03 - 7.92 (m , 2 H) , 7.72 (s , 1 H) , 7.31 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 7.25 (d , J = 1.6 Hz , 1 H) , 6.98 - 6.88 (m , 2 H) , 6.25 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 5.05 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 3.06 - 3.00 (m , 1 H) , 2.94 (t , J = 7.6 Hz , 2 H) , 2.55 (t , J = 7.6 Hz , 2 H) , 2.30 (s , 1 H) . ppm. MS : M / e 498 (M + 1)⁺.

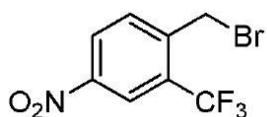
【 0248 】

化合物 1 . 7 3 : 1 - ((4 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ((1 S , 1 a S , 6 b S) - 5 - ((7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - イル) ウレア



【0249】

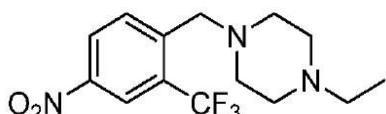
ステップA：1 - (プロモメチル) - 4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゼン



室温下において1 - メチル - 4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゼン(500 mg, 2.44 mmol)および過酸化ベンゾイル(58 mg, 0.24 mmol)のCCl₄(15 mL)における溶液中にN - プロモ琥珀酸イミド(434 mg, 2.44 mmol)を添加する。溶液を80 ℃下で4時間攪拌する。TLC(P E / E A = 5 / 1)は反応が完了したことを示している。得られた溶液を濃縮してさらに残留物に対してDCM(20 mL × 2)で抽出してさらに水(20 mL)で洗浄する。混合された有機層をNa₂SO₄で乾燥且つ濃縮させ、粗生成物を得る(690 mg, 収率: 99%)、それは黄色油状物であり、直接次のステップに供される。

【0250】

ステップB：1 - エチル - 4 - (4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン



ステップAの化合物(690 mg, 2.44 mmol)のDCM(10 mL)における溶液中に順に1 - エチルピペラジン(279 mg, 2.44 mmol)およびEt₃N(247 mg, 2.44 mmol)を添加する。溶液を室温下において4時間攪拌する。TLC(P E / E A = 5 / 1)は反応が完了したことを示す。得られた溶液を濃縮してさらに残留物(770 mg, 収率: 99%)を直接次のステップに供する。MS: M/e 318(M+1)⁺。

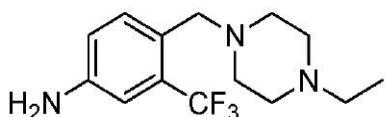
【0251】

ステップC：4 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (トリフルオロメチル)アニリン

30

40

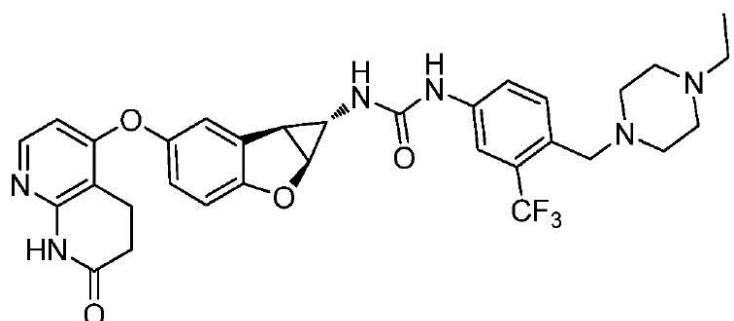
50



ステップBの生成物(770mg, 2.43mmol)のメタノール(10mL)における溶液中にPd/C(70mg)を添加する。溶液を室温下で水蒸気(4atm)中において2時間攪拌する。TLC(DCM/MeOH=20/1)は反応が完了したことを示す。得られた溶液をセライトパッドでろ過した後、ろ液を濃縮してからシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル重量:10g, 溶出:DCM/MeOH=20/1)で精製して、標記の化合物を得る(500mg, 収率:71%)、それは黄色油状物である。MS: M/e 288(M+1)⁺。

[0 2 5 2]

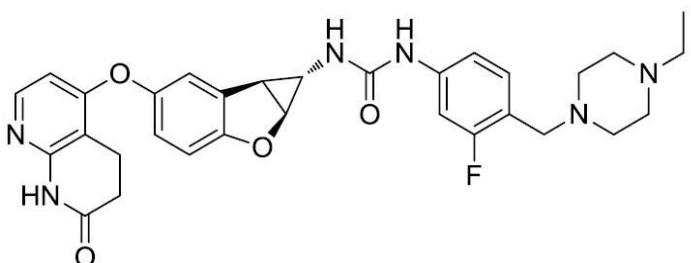
ステップD : 1 - ((4 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ((1 S , 1 a S , 6 b S) - 5 - ((7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - イル) ウレア (化合物 1 . 7 3)



ステップCの生成物(49mg, 0.17mmol)および中間体I(50mg, 0.14mmol)の1,4-ジオキサン(2mL)における混合物を100下でN₂下において2時間攪拌する(LCMSによってモニタリングする)。得られた溶液を減圧濃縮してさらに分取HPLC(prep-HPLC)で精製して標記の化合物を得る(20mg, 23%),それは白色固体である。¹H NMR(400MHz, DMSO-d6) 10.44(s, 1H), 8.86(s, 1H), 7.92(d, J=5.6Hz, 1H), 7.90(d, J=1.6Hz, 1H), 7.59-7.44(m, 2H), 7.20(s, 1H), 6.97-6.82(m, 2H), 6.70(s, 1H), 6.21(d, J=5.6Hz, 1H), 4.95(d, J=5.6Hz, 1H), 3.47(s, 2H), 2.99-2.82(m, 3H), 2.54-2.48(m, 4H), 2.43-2.20(m, 9H), 0.94(t, J=7.2Hz, 3H) ppm. MS: M/e 623(M+1)⁺。

[0 2 5 3]

化合物 1 . 7 3 に対する前記操作に基づいて、当業者が認識できる適切な条件下にて化合物 1 . 7 4 を製造できる。

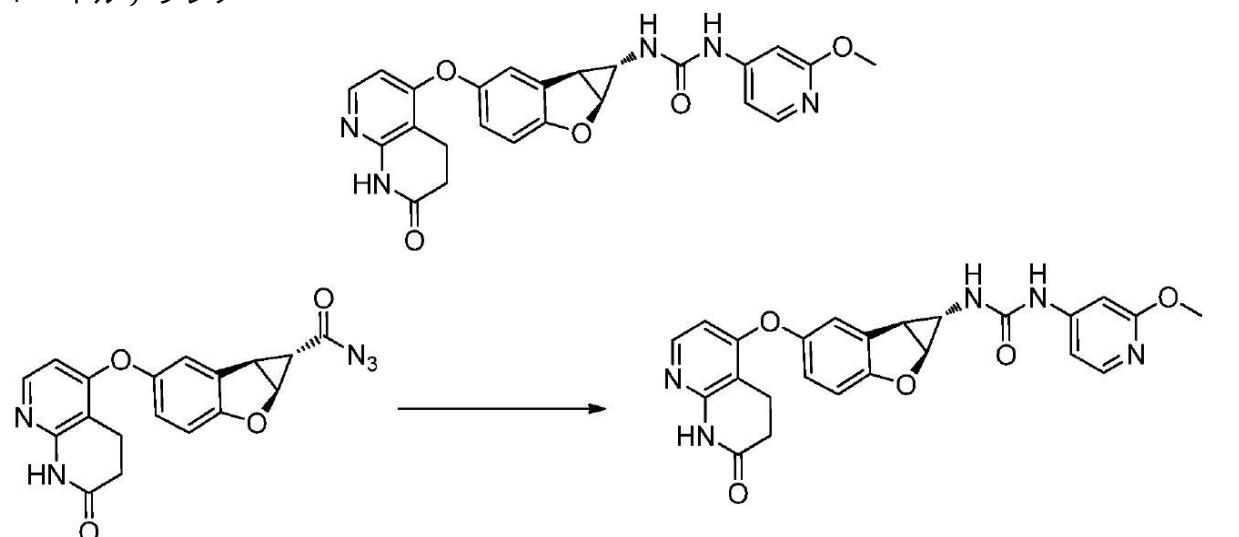


¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.48 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 12.8,

1 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 27 - 7 . 14 (m , 2 H) , 7 . 05 (dd , J = 8 . 0 , 1 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 97 - 6 . 86 (m , 2 H) , 6 . 71 (s , 1 H) , 6 . 25 (d , J = 6 . 0 Hz , 1 H) , 4 . 97 (d , J = 5 . 6 Hz , 1 H) , 3 . 42 (s , 2 H) , 2 . 99 - 2 . 88 (m , 3 H) , 2 . 56 - 2 . 50 (m , 4 H) , 2 . 48 - 2 . 26 (m , 8 H) , 2 . 27 - 2 . 21 (m , 1 H) , 0 . 98 (t , J = 7 . 2 Hz , 3 H) ppm. MS : M / e 573 (M + 1) ⁺。

【0254】

化合物 1 . 75 : 1 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - ((1 S , 1 a S , 6 b S) - 5 - ((7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - イル) ウレア 10



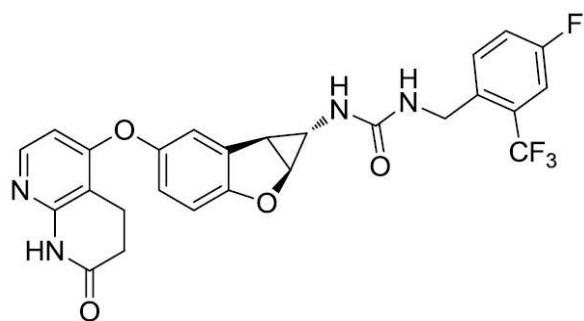
中間体 I (アジド化合物) (50 mg , 0 . 14 mmol) のトルエン (1 mL) における混合物を 30 min 加熱還流する。還流しながら攪拌されている混合物中に 2 - メトキシピリジン - 4 - アミン (17 mg , 0 . 14 mmol) を添加する。反応混合物をさらに 30 min 加熱還流する。混合物を減圧濃縮してさらに残留物を分取 HPLC (pre - HPLC) により精製して標記の化合物を得る (25 mg , 収率 : 39 . 7 %) , それは白色固体である。¹ H NMR (400 MHz , DMSO - d6) 10 . 63 (s , 1 H) , 10 . 14 (s , 1 H) , 8 . 07 (d , J = 6 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 99 (d , J = 6 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 61 (s , 1 H) , 7 . 38 (s , 1 H) , 7 . 25 (s , 1 H) , 7 . 14 (d , J = 6 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 98 - 6 . 90 (m , 2 H) , 6 . 29 (d , J = 6 . 0 Hz , 1 H) , 5 . 01 (d , J = 5 . 6 Hz , 1 H) , 3 . 96 (s , 3 H) , 3 . 01 (dd , J = 5 . 6 , 2 . 0 Hz , 1 H) , 2 . 95 (t , J = 7 . 6 Hz , 2 H) , 2 . 56 (t , J = 7 . 6 Hz , 2 H) , 2 . 31 (s , 1 H) ppm. MS : M / e 460 (M + 1) ⁺。 30

【0255】

化合物 1 . 1 に対する前記操作に基づいて、当業者が認識できる適切な条件下にて化合物 1 . 76 ~ 1 . 85 を製造できる。 40

【0256】

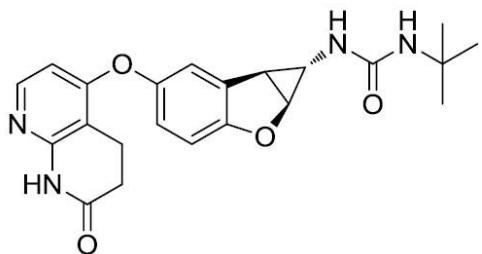
化合物 1 . 76



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.49 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 3H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.24 - 2.17 (m, 1H) ppm. MS: M/e 529 (M+1)⁺.

【0257】

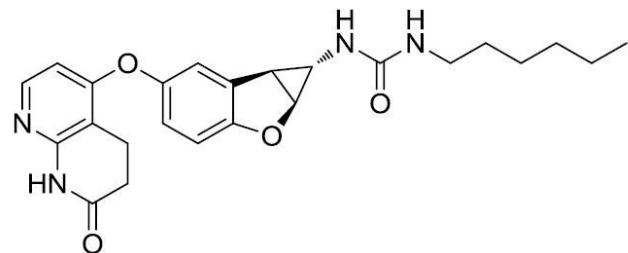
化合物 1.77



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.51 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.97 - 6.83 (m, 2H), 6.23 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.80 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 1.22 (s, 9H) ppm. MS: M/e 409 (M+1)⁺.

【0258】

化合物 1.78



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.49 (s, 1H), 7.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 4H), 2.82 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 6H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 437 (M+1)⁺.

【0259】

10

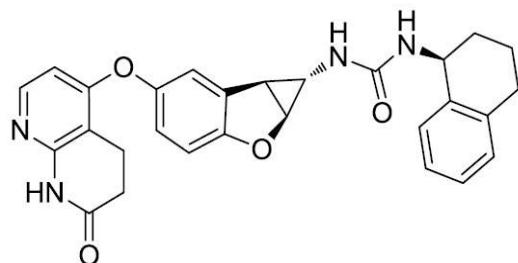
20

30

40

50

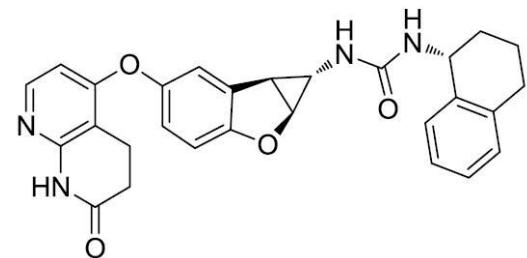
化合物 1 . 7 9



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.47 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H, HCOOH), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.25 - 7.20 (m, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.17 - 7.10 (m, 2 H), 7.10 - 7.03 (m, 1 H), 6.93 - 6.85 (m, 2 H), 6.40 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.27 - 6.22 (m, 2 H), 4.91 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.83 - 4.73 (m, 1 H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.88 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1 H), 2.80 - 2.62 (m, 2 H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.26 - 2.19 (m, 1 H), 1.93 - 1.62 (m, 4 H) ppm. MS: M/e 483 (M+1)⁺.

【0260】

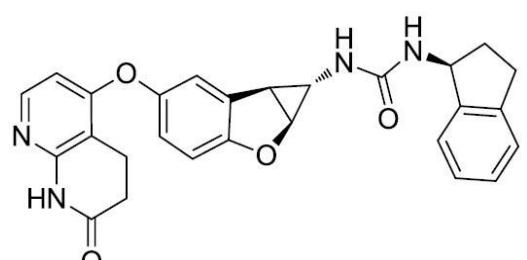
化合物 1 . 8 0



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.48 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H - HCOOH), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.30 - 7.21 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.13 - 7.09 (m, 2 H), 7.08 - 7.03 (m, 1 H), 6.94 - 6.85 (m, 2 H), 6.39 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 6.40 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.92 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.83 - 4.72 (m, 1 H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.87 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1 H), 2.81 - 2.61 (m, 2 H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.25 - 2.20 (m, 1 H), 1.92 - 1.61 (m, 4 H) ppm. MS: M/e 483 (M+1)⁺.

【0261】

化合物 1 . 8 1



¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.50 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.29 - 7.13 (m, 5 H), 6.97 - 6.84 (m, 2 H), 6.41 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 6.25 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.18 - 5.05 (m, 1 H), 4.92 (d, J = 5.6 Hz, 1 H) ppm. MS: M/e 483 (M+1)⁺.

20

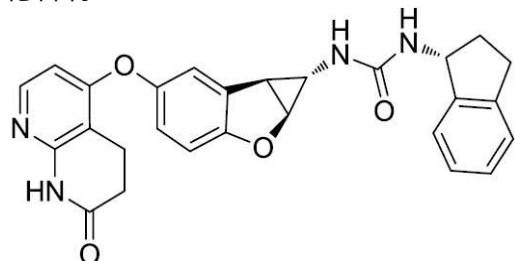
40

50

5 . 6 H z , 1 H) , 2 . 9 7 - 2 . 8 3 (m , 4 H) , 2 . 8 3 - 2 . 7 0 (m , 1 H) , 2 . 5 5 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 2 . 4 4 - 2 . 3 1 (m , 1 H) , 2 . 2 6 - 2 . 1 9 (m , 1 H) , 1 . 8 0 - 1 . 6 6 (m , 1 H) p p m 。 M S : M / e 4 6 9 (M + 1) ⁺ 。

【 0 2 6 2 】

化合物 1 . 8 2

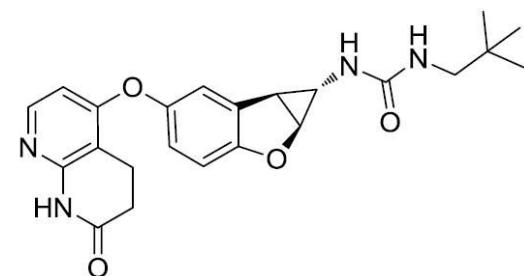


10

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 0 . 4 9 (s , 1 H) , 7 . 9 5 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 7 . 2 3 - 7 . 1 2 (m , 5 H) , 6 . 9 4 - 6 . 8 6 (m , 2 H) , 6 . 4 0 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 3 1 (s , 1 H) , 6 . 2 5 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 5 . 1 0 (q , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 9 3 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 2 . 9 6 - 2 . 8 3 (m , 4 H) , 2 . 8 2 - 2 . 7 1 (m , 1 H) , 2 . 5 4 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 2 . 4 4 - 2 . 3 1 (m , 1 H) , 2 . 2 5 - 2 . 2 0 (m , 1 H) , 1 . 7 9 - 1 . 6 4 (m , 1 H) p p m 。 M S : M / e 4 6 9 (M + 1) ⁺ 。

【 0 2 6 3 】

化合物 1 . 8 3

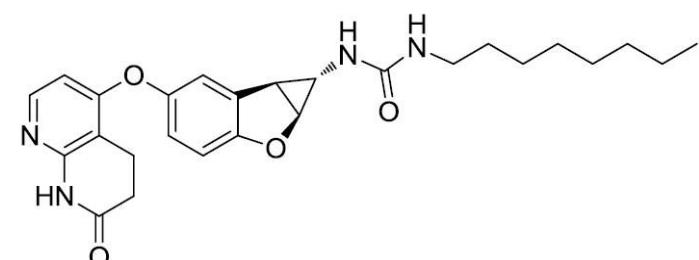


30

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 0 . 4 9 (s , 1 H) , 7 . 9 5 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 8 (s , 1 H) , 6 . 9 5 - 6 . 8 4 (m , 2 H) , 6 . 2 5 - 6 . 2 3 (m , 2 H) , 5 . 9 7 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 4 . 8 7 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 2 . 9 3 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 2 . 8 7 - 2 . 7 7 (m , 3 H) , 2 . 5 5 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 2 . 2 2 - 2 . 1 3 (m , 1 H) , 0 . 8 2 (s , 9 H) p p m 。 M S : M / e 4 2 3 (M + 1) ⁺ 。

【 0 2 6 4 】

化合物 1 . 8 4



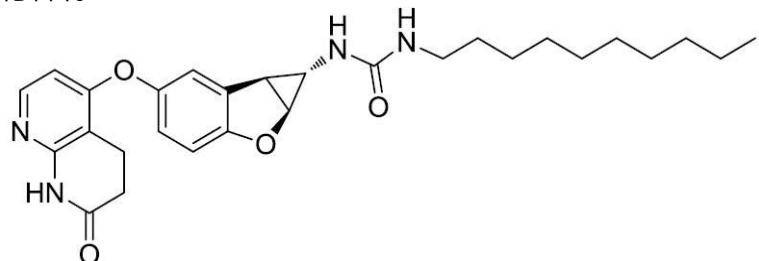
40

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 0 . 4 9 (s , 1 H) , 7 . 9 5 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 8 (s , 1 H) , 6 . 9 4 - 6 . 8 4 (m , 2 H) , 6 . 2 7 (s , 1 H) , 6 . 2 4 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 6 . 0 0 (s , 1 H) , 4 . 8 6 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 3 . 0 3 - 2 . 8 8 (m , 4 H) , 2 . 8 5 0 (s , 1 H) p p m 。 M S : M / e 5 0 9 (M + 1) ⁺ 。

2 (d d , J = 5 . 6 , 1 . 6 Hz , 1 H) , 2 . 54 (t , J = 7 . 6 Hz , 2 H) , 2 . 18 - 2 . 11 (m , 1 H) , 1 . 41 - 1 . 31 (m , 2 H) , 1 . 30 - 1 . 18 (m , 10 H) , 0 . 85 (t , J = 6 . 8 Hz , 3 H) ppm. MS : M / e 465 (M + 1) ⁺ .

【 0265】

化合物 1 . 85

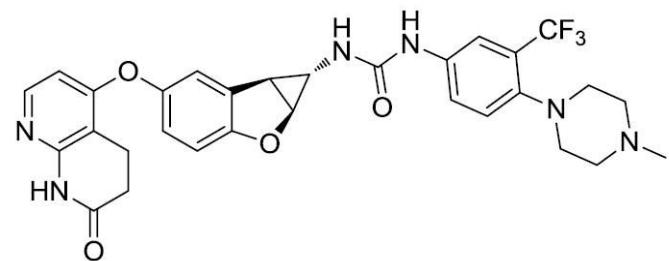


10

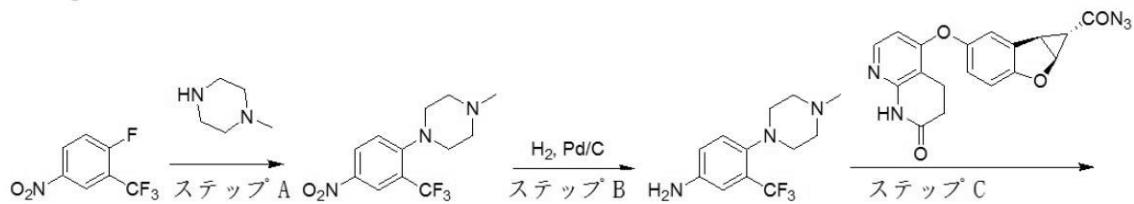
¹H NMR (400 MHz , DMSO - d6) 10 . 48 (s , 1 H) , 7 . 95 (d , J = 5 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 18 (s , 1 H) , 6 . 94 - 6 . 84 (m , 2 H) , 6 . 27 (s , 1 H) , 6 . 24 (d , J = 5 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 00 (s , 1 H) , 4 . 85 (d , J = 5 . 6 Hz , 1 H) , 3 . 01 - 2 . 88 (m , 4 H) , 2 . 82 (d , J = 5 . 6 Hz , 1 H) , 2 . 54 (t , J = 7 . 6 Hz , 2 H) , 2 . 16 - 2 . 12 (m , 1 H) , 1 . 41 - 1 . 31 (m , 2 H) , 1 . 30 - 1 . 15 (m , 14 H) , 0 . 85 (t , J = 6 . 4 Hz , 3 H) ppm. MS : M / e 493 (M + 1) ⁺ .

【 0266】

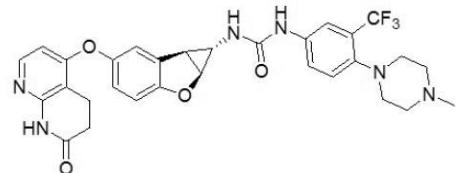
化合物 1 . 86 : 1 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ((1 S , 1 a S , 6 b S) - 5 - ((7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - イル) ウレア



30

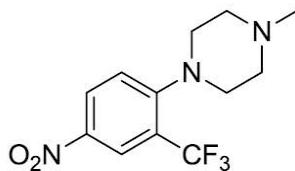


40



【 0267】

ステップ A : 1 - メチル - 4 - (4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペラジン



1 - フルオロ - 4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (5 0 0 m g , 2 . 3 9 m m o l) 、 1 - メチルピペラジン (2 8 6 m g , 2 . 8 6 m m o l) および C s 2 C O 3 (1 . 1 6 g , 3 . 5 8 m m o l) の D M F (1 0 m L) における溶液を 6 0 °C で 1 時間攪拌する。得られた溶液を濃縮し、残留物を酢酸エチル (1 0 m L) で希釈させ、溶液をろ過して C s 2 C O 3 を除去し、ろ液を濃縮して粗生成物の標記の化合物を得る (6 7 0 m g , 収率 : 9 7 %) 、それは黄色油状物で、直接次のステップに供される。

【 0 2 6 8 】

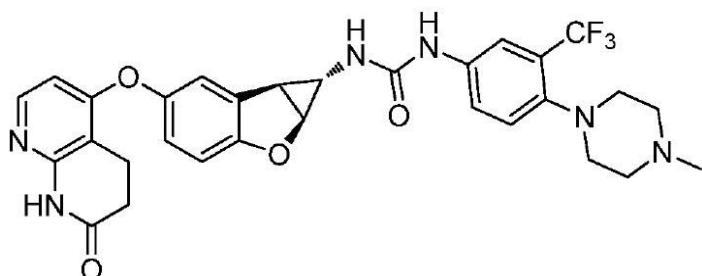
ステップ B : 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) アニリン



P d / C (6 7 m g) をステップ A の生成物 (6 7 0 m g , 2 . 3 2 m m o l) の M e O H (1 0 m L) における溶液中に添加する。溶液を 4 a t m H 2 下にて室温下にて終夜攪拌する。得られた溶液をろ過して、ろ液を濃縮して標記の化合物の粗生成物を得る (6 0 0 m g , 収率 : 1 0 0 %) 、それは黄色固体で、直接次のステップに供される。 M S : M / e 2 6 0 (M + 1) + 。

【 0 2 6 9 】

ステップ C : 1 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ((1 S , 1 a S , 6 b S) - 5 - ((7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 4 - イル) オキシ) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - イル) ウレア (化合物 1 . 8 6)



中間体 I (6 0 m g , 0 . 1 6 m m o l) およびステップ B の生成物 (5 1 m g , 0 . 2 0 m m o l) のジオキサン (3 m L) における混合物を 1 0 0 °C 下にて N 2 下にて 2 時間攪拌する。得られた溶液を濃縮してさらに分取 H P L C (p r e p - H P L C) で精製して標記の化合物を得る (2 6 m g , 収率 : 3 0 %) 、それは白色固体である。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 0 . 4 9 (s , 1 H) , 9 . 6 7 (s , 1 H - C F 3 C O O H) , 9 . 0 3 (s , 1 H) , 7 . 9 6 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 7 . 9 2 (s , 1 H) , 7 . 6 2 (d , J = 1 0 . 8 H z , 1 H) , 7 . 4 7 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 3 (s , 1 H) , 6 . 9 6 - 6 . 7 9 (m , 3 H) , 6 . 2 5 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 4 . 9 8 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 3 . 4 9 (d , J = 1 1 . 6 H z , 2 H) , 3 . 1 7 - 2 . 9 8 (m , 6 H) , 2 . 9 6 (d d , J = 5 . 6 , 2 . 0 H z , 1 H) , 2 . 9 3 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 2 . 8 9 (d ,

10

20

30

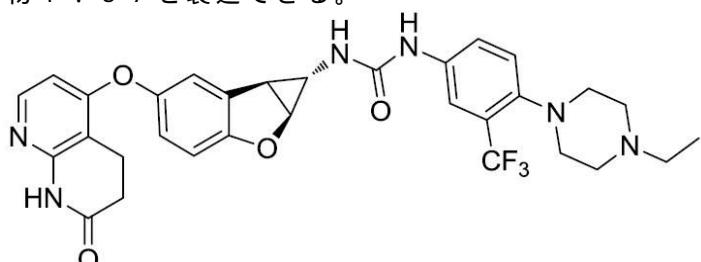
40

50

$J = 4.0\text{ Hz}$, 3H), 2.54 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 1H) ppm. MS: M/e 595 ($M + 1$)⁺.

【0270】

化合物1.86に対する前記操作に基づいて、当業者が認識できる適切な条件下にて化合物1.87を製造できる。



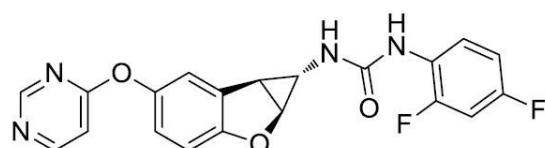
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.49 (s, 1H), 9.46 (s, 1H - CF₃COOH), 9.02 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 - 6.81 (m, 3H), 6.25 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H), 4.98 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H), 3.56 - 3.55 (m, 2H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 6H), 2.96 (dd, $J = 5.6, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 2.93 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 2.54 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H) ppm. MS: M/e 609 ($M + 1$)⁺

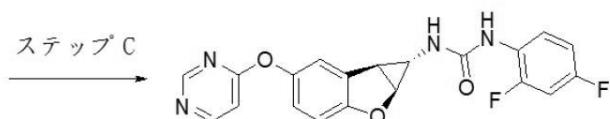
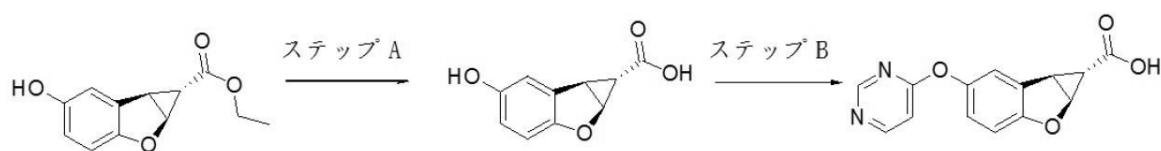
【0271】

実施例2：化合物2.1-2.16の合成

化合物2.1 : 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-((1S,1aS,6bS)-5-(ピリミジン-4-イルオキシ)-1a,6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-イル)ウレア



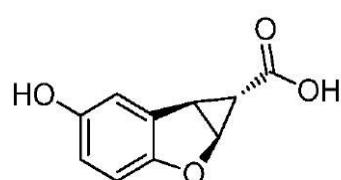
30



40

【0272】

ステップA: (1S,1aS,6bR)-5-ヒドロキシ-1a,6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボン酸



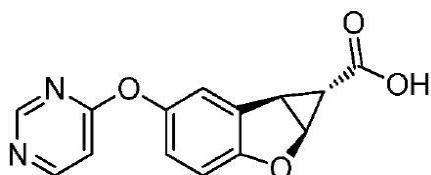
50

(1S, 1aS, 6bR)エチル-5-ヒドロキシ-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボキシレート(化合物1.1)を合成する際のステップGの生成物、4.4g, 20mmolのNaOH(2N, 20mL)の溶液のTHF(40mL)中における混合物を60下で2時間攪拌する。減圧により溶媒を除去してさらに残留物を水中に溶解させる。HCl(2mol/L)で水相をpH=3-4に調整する。白色固体を収集してさらに乾燥させ、標記の化合物を得る(3.8g, 99%)。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 12.51(s, 1H), 9.03(s, 1H), 6.88(d, J=2.4Hz, 1H), 6.71(d, J=8.8Hz, 1H), 6.54(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 5.07(dd, J=5.6, 3.2Hz, 1H), 1.06(dd, J=3.2, 1.2Hz, 1H) ppm.

【0273】

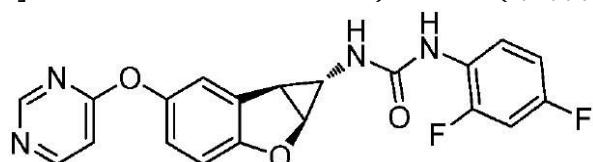
ステップB：(1S, 1aS, 6bR)-5-(ピリミジン-4-イルオキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボン酸



ステップAの生成物(576mg, 3mmol)、4-クロロピリミジン塩酸塩(344mg, 3mmol)および炭酸セシウム(2.9g, 9mmol)のDMF(10mL)における混合物を100にて2時間攪拌する。混合物を減圧濃縮してさらに残留物とH₂O(20mL)を懸濁させる。HCl(2mol/L)で水相をpH約5-6に調整する。混合物をろ過してさらにろ液を凍結乾燥しさらにDCM:MeOH(5:1, 100mL)で混合して懸濁させる。混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮してさらに分取HPLC(prep-HPLC)で精製して標記の化合物を得る(100mg, 収率: 12%)、それは黄色固体である。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.76(s, 1H), 8.66(d, J=6.0Hz, 1H), 7.38(d, J=2.4Hz, 1H), 7.11(dd, J=6.0, 1.0Hz, 1H), 7.02-6.99(m, 2H), 5.25(dd, J=5.2, 0.8Hz, 1H), 3.32(dd, J=5.2, 3.2Hz, 1H), 1.22(dd, J=3.2, 0.8Hz, 1H) ppm.

【0274】

ステップC：1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-((1S, 1aS, 6bS)-5-(ピリミジン-4-イルオキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-イル)ウレア(化合物2.1)

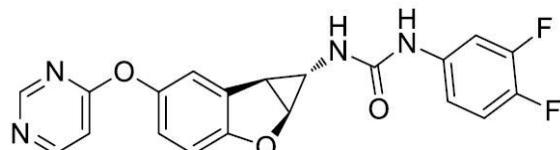


ステップBの生成物(50mg, 0.19mmol)およびEt₃N(48mg, 0.48mmol)の1, 4-ジオキサン(2mL)における溶液中にDPPA(63mg, 0.23mmol)を添加する。反応混合物を室温下において2時間攪拌する。2, 4-ジフルオロアニリン(25mg, 0.19mmol)を添加してさらに得られた混合物を100下にて2時間攪拌する。混合物を減圧濃縮する。残留物をEA(40mL)で希釈して、食塩水(15mL)で洗浄してさらに無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。それから混合物をろ過してさらに減圧濃縮する。残留物を分取HPLC(prep-HPLC)により精製して、精製された標記の化合物を得る(30mg, 40%)、それは黄色固体である。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.77(s, 1H), 8.66(d, J=6.0Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.05-7.97(m, 1H) ppm.

H) , 7.33 - 7.20 (m, 2H) , 7.12 - 7.09 (m, 1H) , 7.04 - 6.90 (m, 4H) , 4.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H) , 2.96 (dd, J = 6.0, 1.6 Hz, 1H) , 2.27 - 2.25 (m, 1H) ppm。MS : M/e 397 (M+1)⁺。

【0275】

化合物2.1に対する前記操作に基づいて、当業者が認識できる適切な条件下にて化合物2.2を製造できる。



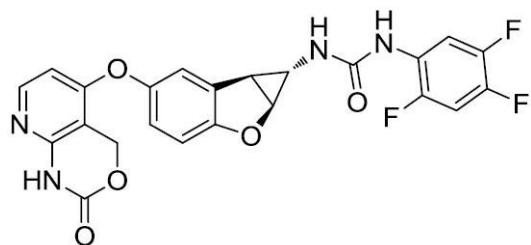
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.83 (s, 1H) , 8.77 (s, 1H) , 8.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H) , 7.68 - 7.60 (m, 1H) , 7.35 - 7.25 (m, 2H) , 7.15 - 7.06 (m, 2H) , 6.99 - 6.89 (m, 2H) , 6.77 - 6.73 (m, 1H) , 4.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H) , 2.95 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1H) , 2.28 - 2.23 (m, 1H) ppm。MS : M/e 397 (M+1)⁺。

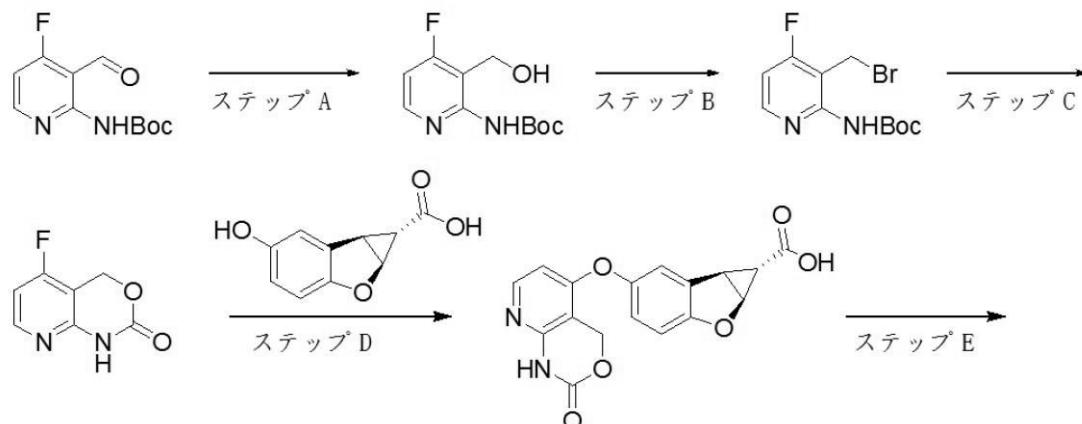
【0276】

化合物2.3 : 1 - ((1S,1aS,6bS)-5 - ((2 - オキソ - 2 , 4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [2,3-d] [1,3] オキサジン - 5 - イル)オキシ) - 1a , 6b - ジヒドロ - 1H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - イル) - 3 - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル)ウレア

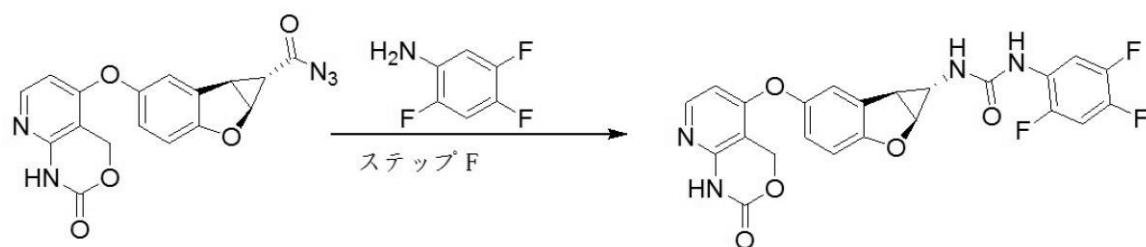
20



10



20



【0277】

30

ステップA : tert - ブチル 4 - フルオロ - 3 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イルカルバメ - ト



0においてtert - ブチル (4 - フルオロ - 3 - ホルミルピリジン - 2 - イル) カルバメ - ト (480 mg , 2 mmol) の MeOH (3 mL) 中における溶液中に NaBH₄ (76 mg , 2 mmol) を添加する。反応混合物を 0 °C で 30 min攪拌する。反応混合物を飽和 NH₄Cl (1 mL) および水 (5 mL) でクエンチングし、酢酸エチル (2 × 15 mL) で抽出する。混合された有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過してから減圧濃縮し、標記の化合物を得る (460 mg , 95 %) 、それは白色固体であり、直接次のステップに供される。¹H - NMR (600 MHz , DMSO - d₆) δ 9.20 (s , 1 H) , 8.31 - 8.28 (m , 1 H) , 7.11 - 7.09 (m , 1 H) , 5.26 (t , J = 6.0 Hz , 1 H) , 4.48 (d , J = 6.0 Hz , 2 H) , 1.45 (s , 9 H) ppm. MS : M / e 243 (M + 1)⁺。

40

【0278】

ステップB : tert - ブチル 3 - (プロモメチル) - 4 - フルオロピリジン - 2 - イルカルバメ - ト

50



CBr₄ (531 mg, 1.6 mmol) をステップAの生成物 (242 mg, 1 mmol) のTHF (3 mL) における溶液中に添加する。それからトリフェニルホスフィンのTHFにおける溶液 (1 mL) を滴下してさらに混合物を室温下において3時間攪拌する。混合物をシリカゲルカラムにかける。(EtOAc : PE = 1 : 3) で溶出させて標記の化合物を得る (160 mg, 52%)，それは白色固体である。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 - 8.35 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.90 - 6.86 (m, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 1.54 (s, 9 H) ppm MS : M/e 305 (M+1)⁺。

【0279】

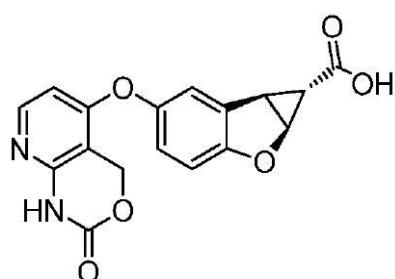
ステップC : 5 - フルオロ - 1H - ピリド [2,3-d] [1,3] オキサジン - 2 (4 H) - オン



ステップBの生成物 (120 mg, 0.4 mmol) のDMSO (1 mL) 中における溶液を60℃下でN₂下において4時間攪拌する。それから水 (10 mL) を添加してさらに酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出する。混合された有機相を食塩水で洗浄し、さらに無水硫酸ナトリウムで乾燥してさらに減圧濃縮する。残留物を分取TLC (EtOAc : PE = 1 : 1) により精製して標記の化合物を得る (20 mg, 30%)，それは固体である。¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1 H), 8.21 - 8.18 (m, 1 H), 6.97 - 6.94 (m, 1 H), 5.37 (s, 2 H) ppm. MS : M/e 169 (M+1)⁺。

【0280】

ステップD : (1S, 1aS, 6bR) - 5 - ((2 - オキソ - 2,4 - ジヒドロ - 1H - ピリド [2,3-d] [1,3] オキサジン - 5 - イル) オキシ) - 1a, 6b - ジヒドロ - 1H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - カルボン酸



化合物2.1を合成する際のステップAの生成物 (103 mg, 0.536 mmol)、ステップCの生成物 (90 mg, 0.536 mmol) およびCs₂CO₃ (528 mg, 1.61 mmol) のDMF (3 mL) における混合物を100℃にて2時間攪拌する。大部分のDMFを除去して残留物を得て、それに対してH₂O (10 mL) で処理を行い、HCl水溶液 (2.0 M) でpH = 3 ~ 4に酸化して、EtOAc (30 mL × 4) で抽出する。混合された有機相を食塩水で洗浄して、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮してさらに分取HPLC (prep-HPLC) で精製して、目標化合物を得る (30 mg, 16.5%)、それは白色固体である。MS : M/e 341 (M+1)⁺。

10

20

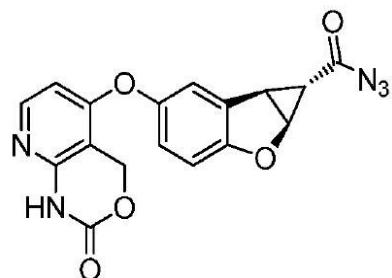
30

40

50

【0281】

ステップE：(1S,1aS,6bR)-5-((2-オキソ-2,4-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-5-イル)オキシ)-1a,6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボニルアジド



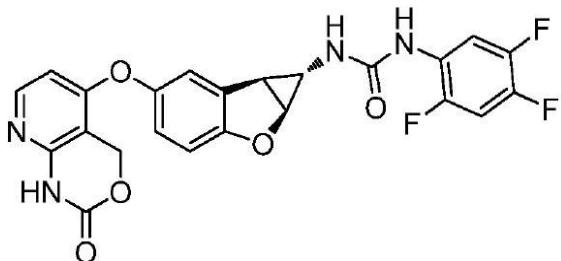
10

ステップDの生成物(30mg, 0.088mmol)およびEt₃N(8.9mg, 0.088mmol)をDMF(2mL)中に溶解させ、さらに室温下においてDPPA(24mg, 0.088mmol)を添加する。添加した後に、反応混合物を室温下において4時間攪拌する。反応混合物をH₂O(20mL)で処理してからさらにEtOAc(15mL×3)で抽出する。混合された有機層を食塩水で洗浄して、さらにNa₂SO₄で乾燥且つ濃縮して、粗生成物を得て(100%)、直接次のステップに供される。MS: M/e 366 (M+1)⁺。

【0282】

20

ステップF：1-((1S,1aS,6bS)-5-((2-オキソ-2,4-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-5-イル)オキシ)-1a,6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-イル)-3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ウレア(化合物2.3)



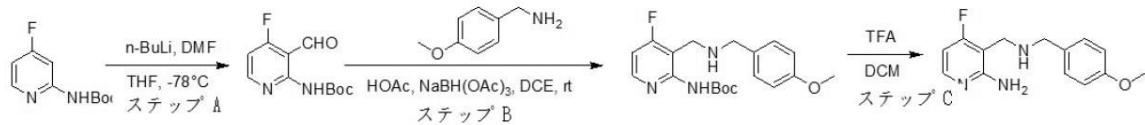
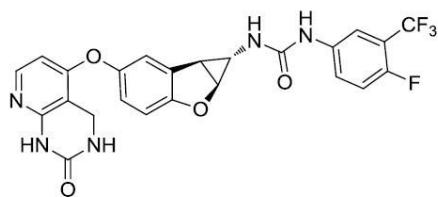
30

ステップEの生成物(crude, 0.088mmol)および2,4,5-トリフルオロアニリン(13mg, 0.088mmol)のジオキサン(1mL)における混合物を80℃下で1時間攪拌させる。反応混合物を濃縮して残留物を得て、さらに分取HPLC(prep-HPLC)を用いて精製することで目標化合物を得る(12mg, 28%)、それは白色固体である。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 10.73(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.15-8.12(m, 1H), 8.03(d, J=6.0Hz, 1H), 7.59-7.56(m, 1H), 7.28(d, J=1.2Hz, 1H), 7.04(d, J=0.8Hz, 1H), 6.95(s, 2H), 6.27(d, J=6.0Hz, 1H), 5.42(s, 2H), 4.99(d, J=5.6Hz, 1H), 2.99-2.97(m, 1H), 2.25-2.27(m, 1H) ppm。MS: M/e 485 (M+1)⁺。

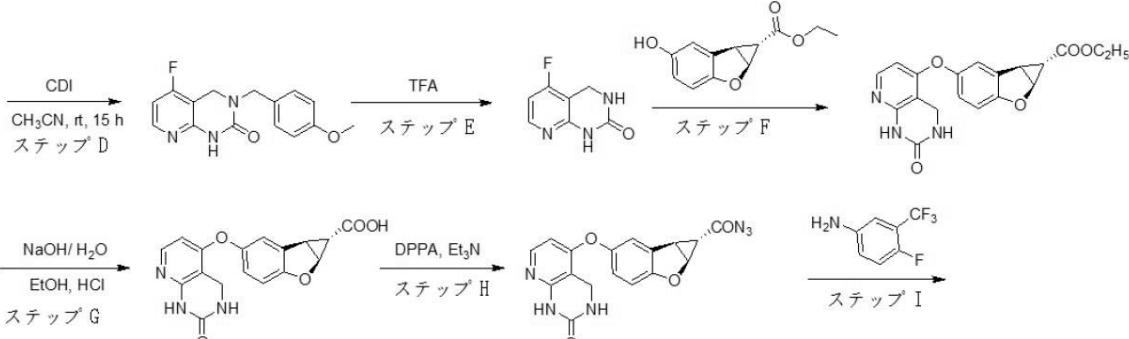
40

【0283】

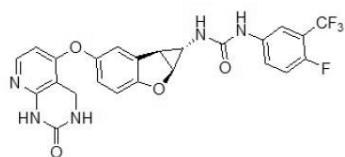
化合物2.4: 1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((1S,1aS,6bS)-5-((2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)オキシ)-1a,6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-イル)ウレア



10



20



【0284】

ステップA : tert - プチル (4 - フルオロ - 3 - ホルミルピリジン - 2 - イル) カルバメ - ト



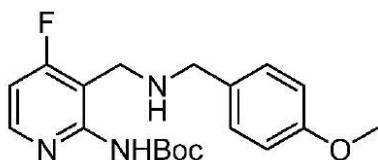
30

- 78 において N₂ 下で tert - プチル (4 - フルオロピリジン - 2 - イル) カルバメ - ト (20.0 g , 94.24 mmol) の 200 mL テトラヒドロフランにおける溶液中に 98 mL の n - プチルリチウム (2.4 M , 235.60 mmol) を添加する。混合物を - 78 で 1 時間攪拌する。それから - 78 下で 0.5 時間かけて DMF (13.7 g , 188.48 mmol) を滴下する。混合物を - 70 下で 1 時間攪拌する (TL C によってモニタリングする) さらに - 60 下において HOAc (25.44 g , 424.08 mmol) を使用してクエンチングを行う。混合物溶液の pH を 6 以下に制御する。それから溶液を室温になるまで温め、水 (200 mL) で洗浄し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出する。混合された有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮してからシリカゲルクロマトグラフィ - (PE : EA = 1 : 1 で溶出させる) で精製して、標記の化合物を得る (3.2 , 収率 : 14 %) 、それは白色固体である。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) 10.54 (s , 1 H) , 10.37 (s , 1 H) , 8.62 (d , J = 8.4 , 5.6 Hz , 1 H) , 6.80 (dd , J = 10.0 , 5.6 Hz , 1 H) , 1.55 (s , 9 H) 。

40

【0285】

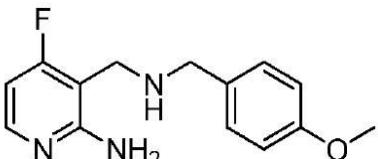
ステップB : tert - プチル (4 - フルオロ - 3 - (((4 - メトキシベンジル) アミノ) メチル) ピリジン - 2 - イル) カルバメ - ト



ステップAの生成物(2.67g, 11.11mmol)および(4-メトキシフェニル)メタンアミン(1.83g, 13.33mmol)の1,2-ジクロロエタン(30mL)中における溶液中に酢酸を添加する(666mg, 11.11mmol)。溶液を室温下10min攪拌する。溶液中にNaBH(OAc)₃(11.77g, 55.55mmol)を添加する。溶液を室温下で5時間攪拌する。TLC(PE/EA=1/1)は反応が完了したことを示す。得られた溶液をNaHCO₃水溶液でクエンチングし、EA(100mL×3)で抽出する。混合された有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮してからカラムクロマトグラフィー(PE:EA=1:1で溶出させる)で精製して、標記の化合物を得る(2g, 収率: 50%)、それは黄色油状物である。MS: M/e 362(M+1)⁺。

【0286】

ステップC: 4-フルオロ-3-((4-メトキシベンジル)アミノ)メチル)ピリジン-2-アミン



20

ステップBの生成物(2g, 5.53mmol)のDCM(2mL)における溶液中TF-A(5mL)を添加する。溶液を室温下で5時間攪拌する。TLC(DCM/MeOH=20/1)は反応が完了したことを示している。得られた溶液を減圧濃縮させ、残留物をNaHCO₃水溶液で中和させ、pH=7~8となるようにし、それからDCM(50mL×3)で抽出する。混合された有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮してからシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル重量: 10g, DCM/MeOH=20:1で溶出させる)で精製し、標記の化合物を得る(900mg, 収率=64%)、それは黄色油状物である。MS: M/e 262(M+1)⁺。

30

【0287】

ステップD: 5-フルオロ-3-((4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン



40

ステップCの生成物(880mg, 3.36mmol)、CDI(1.64g, 10.10mmol)のCH₃CN(10mL)における混合物を50℃下においてN₂下で2時間攪拌する。TLC(PE/EA=1/1)は反応が完了したことを示している。得られた溶液をろ過し、固体を順に水(10mL)およびメタノール(10mL)で洗浄し、標記の化合物を得る(300mg, 収率: 31%)、それは白色固体である。MS: M/e 288(M+1)⁺。

【0288】

ステップE: 5-フルオロ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン

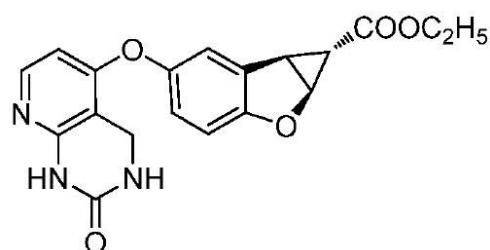


密封チューブ中でステップDの生成物(300mg, 1.04mmol)をTFA(3mL)中に溶解する。溶液を85℃で終夜攪拌する。得られた溶液を冷却し、減圧濃縮することで残留物を得て(170mg, 収率: 98%)、それが直接次のステップに供される。MS: M/e 168 (M+1)⁺。

10

【0289】

ステップF: (1S, 1aS, 6bR)エチル-5-((2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボキシレート



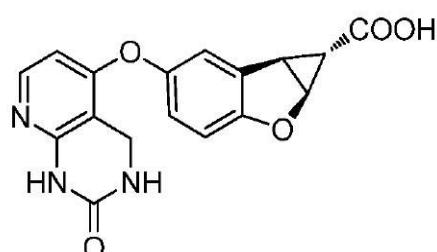
20

ステップEの生成物(100mg, 0.60mmol)、(1S, 1aS, 6bR)エチル-5-ヒドロキシ-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボキシレート(化合物1.1を合成する際のステップGの生成物、131mg, 0.60mmol)およびカリウムt-ブトキシド(71mg, 0.63mmol)のDMF(2mL)中における混合物120℃下で2時間攪拌する(LC-MSでモニタリングする)。得られた溶液を減圧濃縮してから過量の溶媒を除去し、残留物を水(2mL)で洗浄し、黒色固体を形成し、ろ過により粗生成物を得て(120mg, 収率: 55%)、それが直接次のステップに供される。MS: M/e 368 (M+1)⁺。

【0290】

30

ステップG: (1S, 1aS, 6bR)-5-((2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボン酸



40

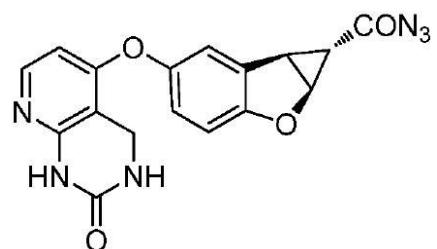
ステップFの生成物(120mg, 0.33mmol)をエタノール(3mL)中で希釈させ、NaOH(26mg, 0.66mmol)のH₂O(2mL)中における溶液を滴下する。溶液を室温下で2時間反応させ、それからHCl(2mol/L)水溶液を添加してpH=5~6となるようにする。得られた溶液を濃縮してさらに残留物を水(5mL)で洗浄する。固体を形成し、ろ過して標記の化合物を得る(88mg, 収率: 79%)、それは黒色固体で、それが直接次のステップに供される。MS: M/e 340 (M+1)⁺。

【0291】

ステップH: (1S, 1aS, 6bR)-5-((2-オキソ-1,2,3,4-テトラ

50

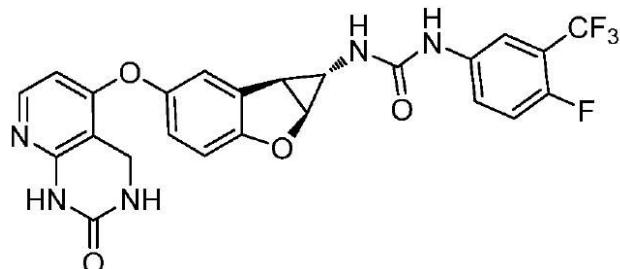
ヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) オキシ) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - カルボニルアジド



ステップGの生成物 (60 mg , 0.18 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (5 mL) における O₂ の溶液中に順に Et₃N (45 mg , 0.44 mmol) および DPPA (59 mg , 0.22 mmol) を添加する。得られた混合物を環境温度下に温めてさらに5時間攪拌する。得られた溶液は直接次のステップに供される。

【0292】

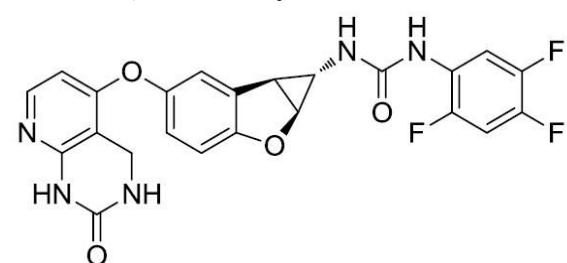
ステップI : 1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ((1 S , 1 a S , 6 b S) - 5 - ((2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) オキシ) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - イル) ウレア (化合物 2 . 4)



ステップHの生成物の 1 , 4 - ジオキサン (2 mL) における溶液中に 4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリン (35 mg , 0.2 mmol) を添加する。溶液を 100 下で N₂ 下において 2 時間攪拌する (LC-MS でモニタリングする)。得られた溶液を減圧濃縮してさらに分取 HPLC (prep - HPLC) で精製して標記の化合物を得る (4.5 mg , 5 %)、それは白色固体である。¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) 9.46 (s , 1 H) , 9.03 (s , 1 H) , 7.95 (d , J = 4.4 Hz , 1 H) , 7.88 (d , J = 5.6 Hz , 1 H) , 7.58 (s , 1 H) , 7.35 (t , J = 10.0 Hz , 1 H) , 7.21 (s , 1 H) , 6.97 (s , 1 H) , 6.93 - 6.82 (m , 3 H) , 6.10 (d , J = 5.6 Hz , 1 H) , 4.95 (d , J = 5.6 Hz , 1 H) , 4.36 (s , 2 H) , 2.93 (d , J = 5.6 Hz , 1 H) , 2.27 - 2.17 (m , 1 H) ppm. MS : M/e 516 (M+1)⁺。

【0293】

化合物 2 . 4 に対する前記操作に基づいて、当業者が認識できる適切な条件下にて化合物 2 . 5 を製造できる。

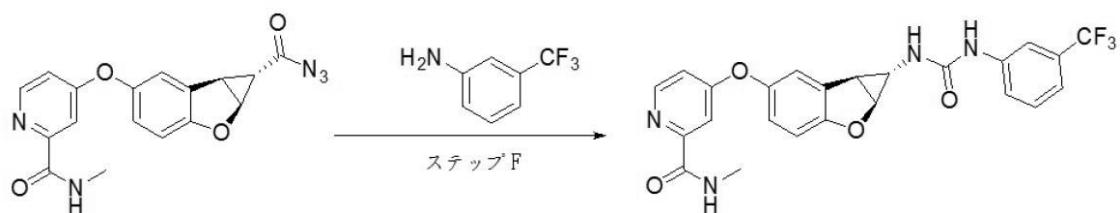
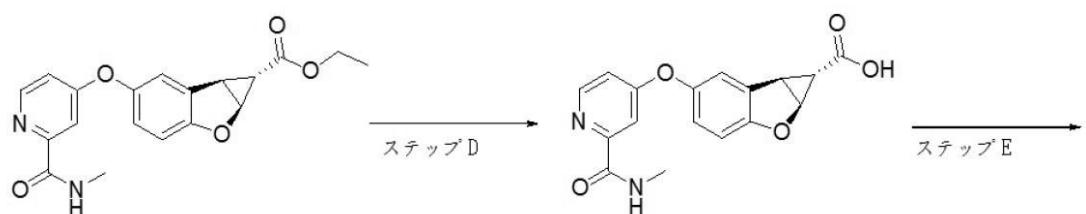
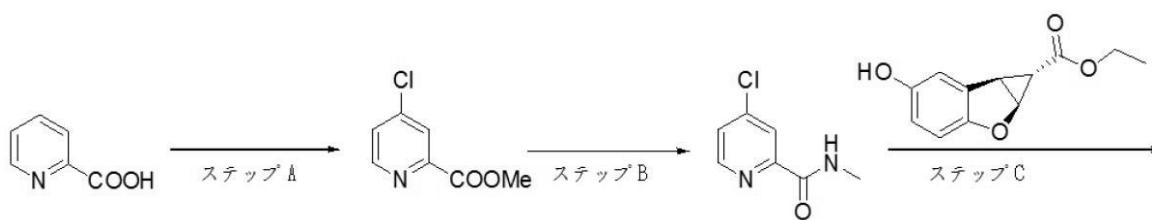
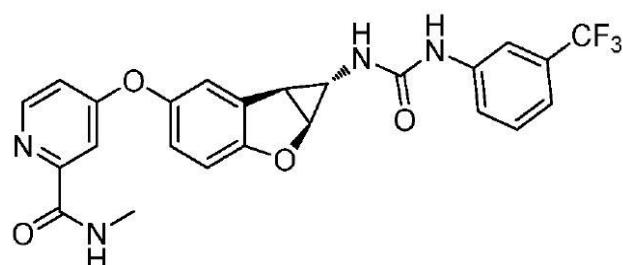


¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) 9.45 (s , 1 H) , 8.52 (s , 1 H) , 8.17 - 8.04 (m , 1 H) , 7.87 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 50

7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 6.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 1H) ppm. MS: M/e 484 (M+1)⁺.

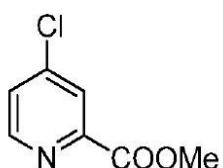
【0294】

化合物2.6: N-メチル-4-(((1S,1aS,6bS)-1-(3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)-1a,6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-5-イル)オキシ)ピコリンアミド



【0295】

ステップA: 4-クロロピリジン-2-ギ酸メチル



45 下において無水DMF(1mL)をゆっくり塩化チオニル(sulfurous dichloride)(30mL)中に滴下する。溶液を室温下10min攪拌し、それから30minかけてピリジン-2-カルボン酸(picolinic acid)(50

10 g, 81 mmol)を添加する。得られた溶液を72下で16時間加熱して、黄色固体を生成する。混合物を室温に冷却し、トルエン(50 mL)で希釈してさらに20 mLになるまで濃縮する。トルエンを添加/濃縮する過程を2回繰り返す。得られた溶液および固体を冰浴中の20 mLメタノール中に添加し、内部温度を55以下に低下させる。混合物を室温で45 min攪拌し、5に冷却してから一滴ずつジエチルエーテル(20 mL)で処理する。得られた固体をろ過し、ジエチルエーテル(20 mL)で洗浄してさらに35下で乾燥させ、白黄色固体を得る。固体を温水(50 mL, 45)中に溶解させ、さらに炭酸水素ナトリウム水溶液を添加してpHを8~9になるまで調整する。混合物を酢酸エチル(2×30 mL)で抽出してさらに有機相を濃縮し、所望の化合物を得る(5.5 g, 収率: 39.6%)、それは灰白色固体である。

10

【0296】

ステップB: 4-クロロ-N-メチルピコリンアミド



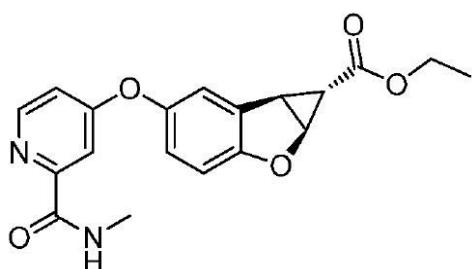
5下においてステップAの生成物(5.5 g, 32.2 mmol)のメタノール(60 mL)における溶液中にメタンアミンのメタノール(2.2 mL)における溶液を添加する。混合物を0~5下で2時間攪拌する。40~50で溶媒を蒸発させて標記の化合物を得る(6.2 g, 収率: 90%)、それは黄色固体である。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85(br, 1H), 8.63(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05~8.02(m, 1H), 7.76(dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 2.85(d, J = 4.8 Hz, 3H)。MS: M/e 171(M+1)⁺。

20

【0297】

ステップC: (1S, 1aS, 6bR)エチル-5-((2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボキシレート

30

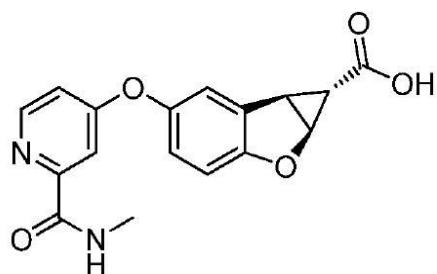


ステップBの生成物(1.5 g, 8.82 mmol)、中間体I(1.94 g, 8.82 mmol)および炭酸セシウム(3.45 g, 10.6 mmol)のDMF(20 mL)中における混合物を110下で2時間攪拌する。水(20 mL)を加えて反応をクエンチングし、それから酢酸エチル(2×20 mL)で抽出する。混合した有機相を食塩水で洗浄し、無類硫酸ナトリウムで減圧濃縮する。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル重量: 30 g, 溶出剤: EA/PE: 1/3)を通過させて精製し、標記の生成物を得る(1.4 g, 収率: 44.9%)、それは黄色固体である。MS: M/e 355(M+1)⁺。

40

【0298】

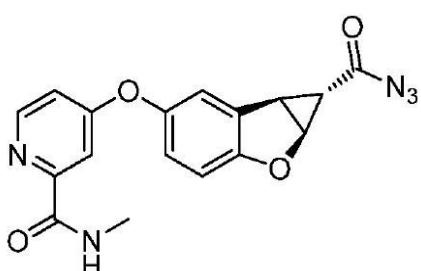
ステップD: (1S, 1aS, 6bR)-5-((2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボン酸



室温下においてステップCの生成物(1.4g, 4.0mmol)のTHF/H₂O(8mL/2mL)中における攪拌された溶液中に水酸化ナトリウム水溶液を添加する(4mL, 2mol/L)。混合物を60℃で2時間攪拌する。溶媒を濃縮してさらに残留物を20mLの水中に溶解させる。塩酸(2mol/L)を添加してpHが7になるように調整する。混合物を酢酸エチル(2×20mL)で抽出する。有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させさらに減圧濃縮する。残留物(800mg, 収率: 61.5%)は黄色固体で、直接次のステップに供される。MS: M/e 327(M+1)⁺。

【0299】

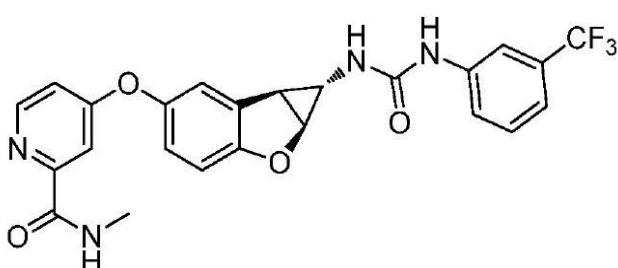
ステップE: (1S, 1aS, 6bR)-5-((2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボニルアジド



0 下でステップDの生成物(400mg, 1.23mmol)のDMF(10mL)における溶液中に順にEt₃NおよびDPPAを添加する。得られた混合物を室温まで温めてさらに5時間攪拌する。水(20mL)を添加してさらに混合物を酢酸エチル(3×20mL)で抽出する。混合された抽出物を食塩水で洗浄して、さらに無水硫酸ナトリウムで乾燥させさらに減圧濃縮する。黄色油状物の残留物が得られ(300mg, 収率: 69.8%)、直接次のステップに供される。MS: M/e 352(M+1)⁺。

【0300】

ステップF: N-メチル-4-(((1S, 1aS, 6bS)-1-(3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-5-イル)オキシ)ピコリンアミド(化合物2.6)



ステップEの生成物(100mg, 0.28mmol)および3-(トリフルオロメチル)アニリン(45.9mg, 0.28mmol)の1, 4-ジオキサン(2mL)における混合物を2時間攪拌還流する。反応混合物を減圧濃縮してさらに残留物を分取HPLC(prep-HPLC)により精製して標記の化合物を得る(40.09mg, 収率: 29%)、それは白色固体である。¹H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 8.97(s, 1H), 8.84-8.72(m, 1H), 8.50(d, J = 5.6Hz,

10

20

30

40

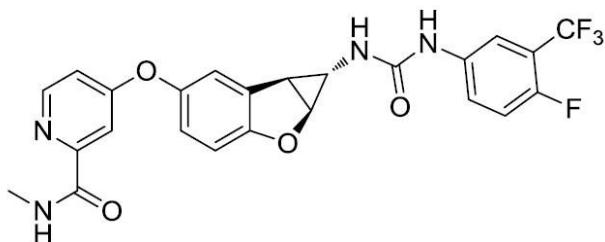
50

1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 7.02 - 6.94 (m, 2 H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.02 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.00 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1 H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 2.36 - 2.25 (m, 1 H) ppm. MS : M/e 485 (M+1)⁺。

【0301】

化合物2.6に対する前記の操作に基づいて当業者が認識できる適切な条件下で化合物2.7~2.8を製造できる。 10

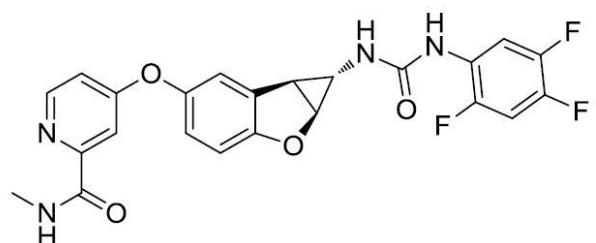
化合物2.7



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.98 (s, 1 H), 8.82 - 8.74 (m, 1 H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.69 - 7.59 (m, 1 H), 7.44 - 7.35 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.12 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 7.01 - 6.95 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 5.01 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.99 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1 H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 2.33 - 2.27 (m, 1 H) ppm. MS : M/e 503 (M+1)⁺。 20

【0302】

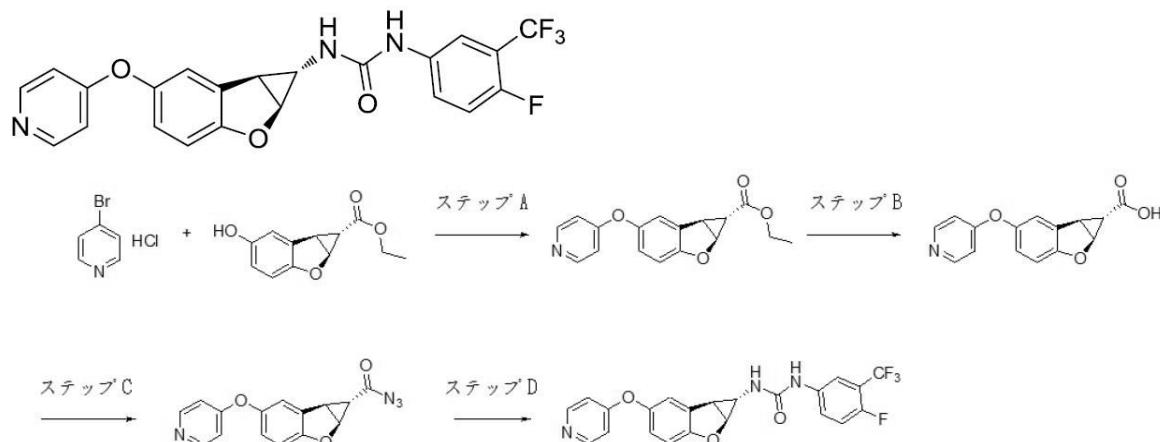
化合物2.8



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.84 - 8.70 (m, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.24 - 8.07 (m, 1 H), 7.65 - 7.50 (m, 1 H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.12 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.98 (s, 2 H), 5.02 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.99 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1 H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 2.33 - 2.26 (m, 1 H) ppm. MS : M/e 471 (M+1)⁺。 40

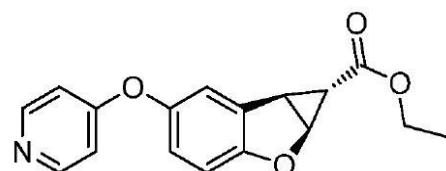
【0303】

化合物2.9 : 1 - ((1S, 1aS, 6bS) - 5 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル)オキシ) - 1a, 6b - ジヒドロ - 1H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - イル) - 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)ウレア



【0304】

ステップA：(1S, 1aS, 6bR)エチル-5-(ピリジン-4-イルオキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボキシレト



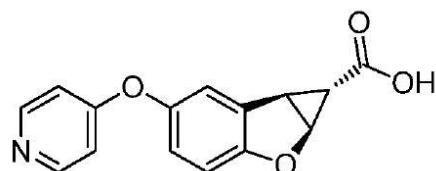
20

(1S, 1aS, 6bR)エチル-5-ヒドロキシ-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボキシレト（化合物1.1を合成する際のステップGの生成物、2.2g, 10mmol）、4-ブロモピリジン塩酸塩（1.95g, 10mmol）、炭酸セシウム（9.8g, 30mmol）およびヨウ化銅（I）（触媒量）のDMF（30mL）における混合物を130℃下において8時間攪拌する。反応生成物をセライトパッドでろ過する。ろ液を濃縮させ、EA（400mL）で希釈し、食塩水（100mL×3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥してさらに濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc 2:3）で精製し、目標化合物を得て（0.41g, 15%），それは油状物である。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 2H), 7.36 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.11-6.96 (m, 2H), 6.89 (br. s, 2H), 5.30 (dd, J = 5.2, 1.2Hz, 1H), 4.11 (q, J = 7.2, 12Hz, 2H), 3.37 (dd, J = 5.2, 3.2Hz, 1H), 1.39 (dd, J = 3.2, 1.2Hz, 1H), 1.21 (t, J = 7.2Hz, 3H). ppm。

30

【0305】

ステップB：(1S, 1aS, 6bR)-5-(ピリジン-4-イルオキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボン酸



40

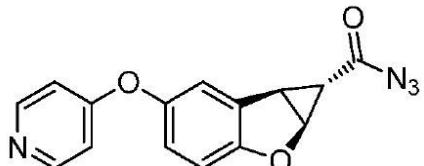
ステップAの生成物（400mg, 1.3mmol）のNaOH（2N, 2mL, 4mmol）およびTHF（8mL）中における混合物を60℃下で4時間攪拌する。THFを除去し、残留物をH₂O（10mL）で希釈させてさらに2N HClでpH=6になるまで調整する。固体を収集してさらに乾燥させ、生成物を得る（270mg, 77%）、それは灰白色固体である。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.65

50

(b r . s , 1 H) , 8 . 4 3 (b r . s , 2 H) , 7 . 3 6 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 1 1 - 6 . 9 5 (m , 2 H) , 6 . 8 9 (s , 2 H) , 5 . 2 4 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 3 . 3 2 - 3 . 3 0 (m , 1 H) , 1 . 2 0 - 1 . 1 6 (m , 1 H) . p p m .

〔 0 3 0 6 〕

ステップC : (1 S , 1 a S , 6 b R) - 5 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - カルボニルアジド

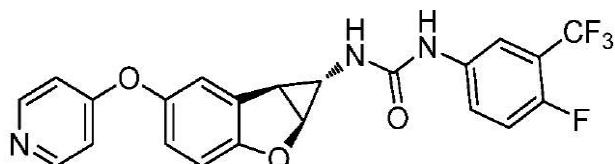


10

室温下においてステップBの生成物(270mg, 1mmol)およびEt₃N(303mg, 3mmol)のDMF(5mL)における溶液中にDPPA(330mg, 1.2mmol)を添加する。反応混合物を室温下において2h攪拌する。得られた混合物をEA(150mL)で希釈して、食塩水(30mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することで粗生成物(280mg, 92%)を得て、それは茶色油状物であり、直接次のステップに供される。

【 0 3 0 7 】

ステップD : 1 - ((1 S , 1 a S , 6 b S) - 5 - ((2 - アミノピリジン - 4 - イル) オキシ) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - イル) - 3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ウレア (化合物 2 . 9)



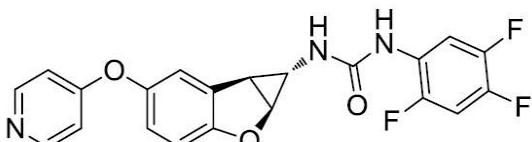
ステップCの生成物(90mg, 0.25mmol)および4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン(50mg, 0.28mmol)のジオキサン(2mL)における混合物を100下で2h攪拌する。濃縮し、残留物を直接分取TLC(石油エーテル/EtOAc 1:3)で精製し、さらに分取HPLC(prep-HPLC)で精製し、標記の化合物を得る(10mg, 12%)、それは白色固体である。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.03(s, 1H), 8.45-8.40(m, 2H), 7.98(dd, J=6.4, 2.8Hz, 1H), 7.66-7.60(m, 1H), 7.39(t, J=10.0Hz, 1H), 7.27-7.25(m, 1H), 6.97-6.93(m, 2H), 6.90-6.85(m, 3H), 4.99(d, J=5.6Hz, 1H), 2.98(dd, J=5.6, 1.6Hz, 1H), 2.29-2.27(m, 1H)。MS: M/e 446(M+1)⁺

【 0 3 0 8 】

化合物2.10乃至2.11については化合物2.9に対する前記操作に基づいて、当業者が認識できる適切な条件下で製造できる。

【 0 3 0 9 】

化合物 2 . 1 0

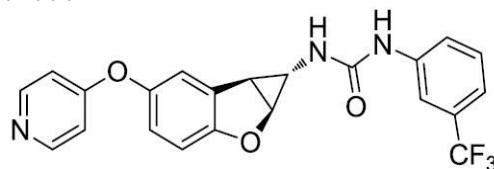


¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.73 - 8.68 (m, 2 H), 8.60 - 8.55 (m, 1 H), 8.19 - 8.09 (m, 1 H), 7.64 - 7.55 (m, 1 H), 7.40 - 7.38 (m, 1 H), 7.36 - 7.30 (m, 2 H), 7.

. 0 8 - 7 . 0 0 (m , 3 H) , 5 . 0 5 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 3 . 0 1 (d d , J = 5 . 6 , 2 . 0 H z , 1 H) , 2 . 3 1 - 2 . 9 0 (m , 1 H) 。 M S : M / e 4 1 4 (M + 1) ⁺

【 0 3 1 0 】

化合物 2 . 1 1



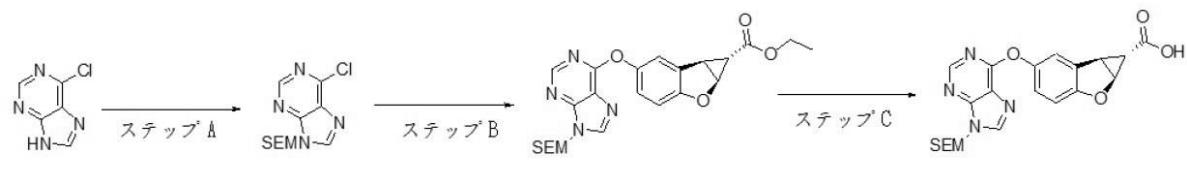
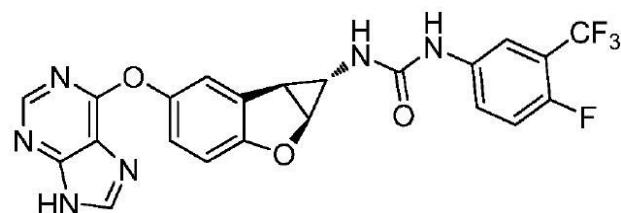
10

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 9 . 3 2 - 9 . 2 5 (m , 1 H) , 8 . 6 5 - 8 . 5 5 (m , 2 H) , 8 . 0 1 (s , 1 H) , 7 . 5 7 - 8 . 5 3 (m , 1 H) , 7 . 4 6 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 6 - 7 . 3 4 (m , 1 H) , 7 . 2 7 - 7 . 2 3 (m , 1 H) , 7 . 2 0 - 7 . 0 9 (m , 3 H) , 7 . 0 3 - 6 . 9 8 (m , 2 H) , 5 . 0 2 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 2 . 9 9 (d d , J = 5 . 6 , 2 . 0 H z , 1 H) , 2 . 3 1 - 2 . 2 8 (m , 1 H) 。 M S : M / e 4 2 8 (M + 1) ⁺

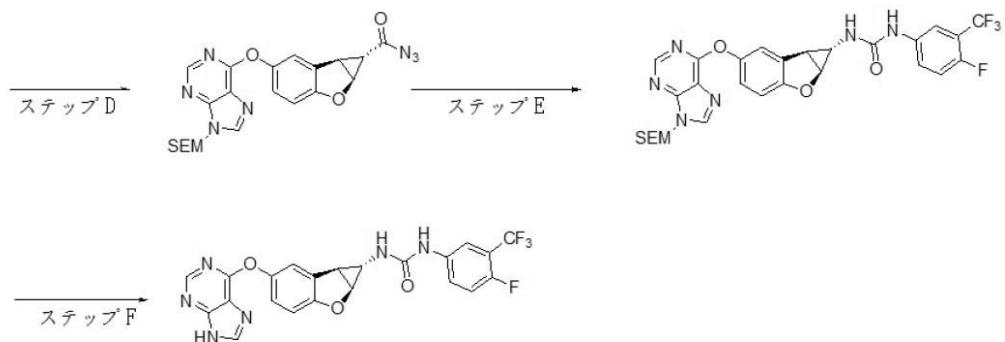
【 0 3 1 1 】

化合物 2 . 1 2 : 1 - ((1 S , 1 a S , 6 b S) - 5 - ((9 H - プリン - 6 - イル) オキシ) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - イル) - 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ワレア

20



30



40

【 0 3 1 2 】

ステップ A : 6 - クロロ - 9 - ((2 - (ト リ メ チ ル シ リ ル) エトキシ) メチル) - 9 H - プリン



室温下において 6 - クロロ - 9 H - プリン (2 g , 1 3 m m o l) および炭酸カリウム (

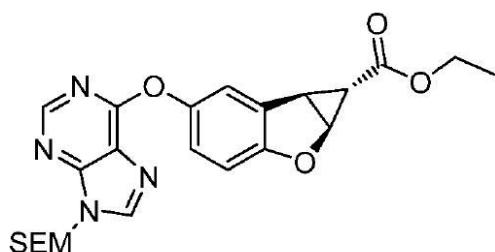
50

3.6 g, 26 mmol) の DMF (30 mL) における溶液中に (2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン (3.3 g, 19.5 mmol) を添加する。混合物を室温下において終夜攪拌する。水 (50 mL) を添加して反応をクエンチングしてさらに EA (2 × 30 mL) で抽出する。混合された有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させてさらに減圧濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出剤: EA / PE: 1/10) で精製して、標記の化合物を得る (2.1 g, 収率: 65.6%)。それは無色液体である。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.67 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H) ppm。MS: M/e 285 (M+1)⁺

10

【0313】

ステップB: (1S, 1aS, 6bR)エチル-5-((9-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-9H-ブリン-6-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボキシレート



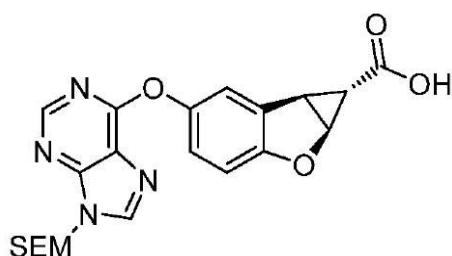
20

ステップAの生成物 (1.5 g, 8.3 mmol)、(1S, 1aS, 6bR)エチル-5-ヒドロキシ-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボキシレート(化合物1.1を合成する際のステップGの生成物, 1.9 g, 8.6 mmol)、Pd₂(dba)₃ (700 mg, 0.76 mmol)、X-Phos (500 mg, 1.05 mmol) および K₂CO₃ (2.8 g, 20.3 mmol) のトルエン (25 mL) 中における混合物を N₂ 下において 2 時間還流する。混合物中に 50 mL の EA を添加し、セライトパッドでろ過してからさらにろ液を減圧濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより(溶出: PE / EA: 5/1 ~ 2/1) 精製して、標記の生成物を得て (0.92 g, 24%)、それは茶色油状物である。MS: M/e 469 (M+1)⁺ である。

30

【0314】

ステップC: (1S, 1aS, 6bR)-5-((9-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-9H-ブリン-6-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボン酸



40

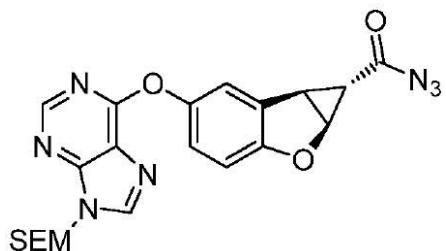
環境温度下においてステップBの生成物 (800 mg, 1.71 mmol) の THF (15 mL) における溶液中に NaOH 水溶液 (2 M, 5 mL) を添加してさらに該温度下において 16 時間攪拌する。HCl (1 M) を滴下して pH を 3 に調整する。EA (15 mL × 3) で生成物を抽出する。混合された抽出物を食塩水 (20 mL × 2) で洗浄し、乾燥及び濃縮し、標記の生成物を得る (720 mg, 96%)、それは茶色固体である。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.59 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H)

50

d d , J = 8 . 8 , 2 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 0 0 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 5 . 6 5 (s , 2 H) , 5 . 2 6 (d d , J = 5 . 6 , 1 . 2 Hz , 1 H) , 3 . 6 5 - 3 . 5 6 (m , 2 H) , 3 . 3 6 - 3 . 3 0 (m , 1 H) , 1 . 2 3 (d d , J = 3 . 2 , 1 . 2 Hz , 1 H) , 0 . 9 0 - 0 . 8 2 (m , 2 H) , - 0 . 0 7 (s , 9 H) 。 M S : M / e 4 4 1 (M + 1) ⁺ 。

[0 3 1 5]

ステップD : (1 S , 1 a S , 6 b R) - 5 - ((9 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 9 H - プリン - 6 - イル) オキシ) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - カルボニルアジド



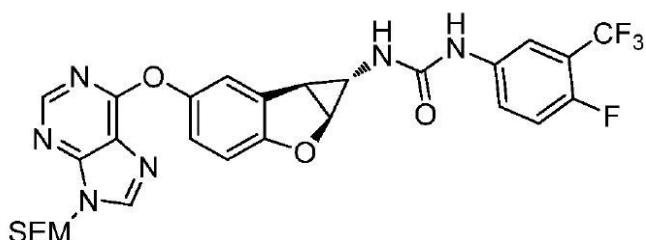
10

0においてステップCの生成物(1.0g, 2.3mmol)およびEt₃N(586mg, 5.8mmol)のDMF(10mL)における溶液中にDPPA(770mg, 2.8mmol)を添加する。反応混合物を室温下において2時間攪拌する。得られた混合物をEA(200mL)で希釈してさらに食塩水(50mL×3)で洗浄する。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させてさらに減圧濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル重量:10g, 石油エーテル/EA:3/2, 500mL)で精製し、目標の生成物を得る(1.0g, 93%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.63(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.43(d, J=2.4Hz, 1H), 7.15-7.08(m, 1H), 7.08-6.97(m, 1H), 5.62(s, 2H), 5.41(dd, J=5.2, 0.8Hz, 1H), 3.62-3.49(m, 3H), 1.49(dd, J=3.2, 0.8Hz, 1H), 0.86-0.80(m, 2H), -0.11(s, 9H) ppm。

20

【 0 3 1 6 】

ステップE : 1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ((1 S , 1 a S , 6 b S) - 5 - ((9 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 9 H - プリン - 6 - イル) オキシ) - 1 a , 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b 1 ベンゾフラン - 1 - イル) ウレア



30

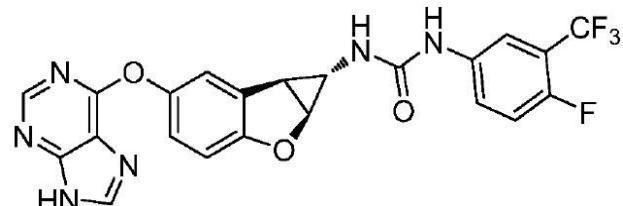
ステップDの生成物(230mg, 0.5mmol)および4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン(107mg, 0.6mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)における混合物を100℃で2時間攪拌する。混合物を減圧濃縮してさらに残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル重量5g, 石油エーテル/EA:1/2, 500mL)で精製して、目標化合物を得る(200mg, 65%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.94(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.95(dd, J=6.6, 2.6Hz, 1H), 7.64-7.56(m, 1H), 7.43-7.28(m, 2H), 7.01-6.97(m, 1H), 6.92-6.88(m, 1H), 6.79(d, J=2.0Hz, 1H), 5.62(s,

40

, 2 H), 4.98 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.58 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.95 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1 H), 2.27 - 2.24 (m, 1 H), 0.84 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), -0.10 (s, 9 H) ppm.

【0317】

ステップF：1-((1S,1aS,6bS)-5-((9H-プリン-6-イル)オキシ)-1a,6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-イル)-3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレア(化合物2.12)



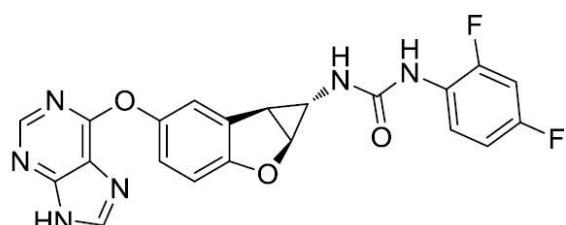
10

ステップBの生成物(50 mg, 0.08 mmol)のHCl(g) / EtOH(5 M, 8 mL)における溶液を室温下において4時間攪拌する。それから-20 において混合物をNH₃(g) / MeOH(10.0 M, 10 mL)中に入れる。混合物を減圧濃縮してさらに残留物をDCM(30 mL)で希釈する。有機相をH₂O(15 mL × 2)で洗浄する。水相を減圧濃縮してさらにDCM(30 mL)を入れる。混合物をろ過してさらにろ液を濃縮する。分取HPLC(prep-HPLC)を用いて残留物を生成し、標記の化合物を得る(10 mg, 27 %)、それは白色固体である。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.01 - 8.98 (m, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.99 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1 H), 7.66 - 7.60 (m, 1 H), 7.42 - 7.34 (m, 2 H), 7.04 - 7.00 (m, 1 H), 6.95 - 6.91 (m, 1 H), 6.87 - 6.83 (m, 1 H), 5.00 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.98 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1 H), 2.30 - 2.28 (m, 1 H) ppm. MS: M/e 487 (M+1)⁺.

20

【0318】

化合物2.13は、化合物2.12に対する前記操作に基づいて、当業者が認識できる適切の条件下において製造できる。



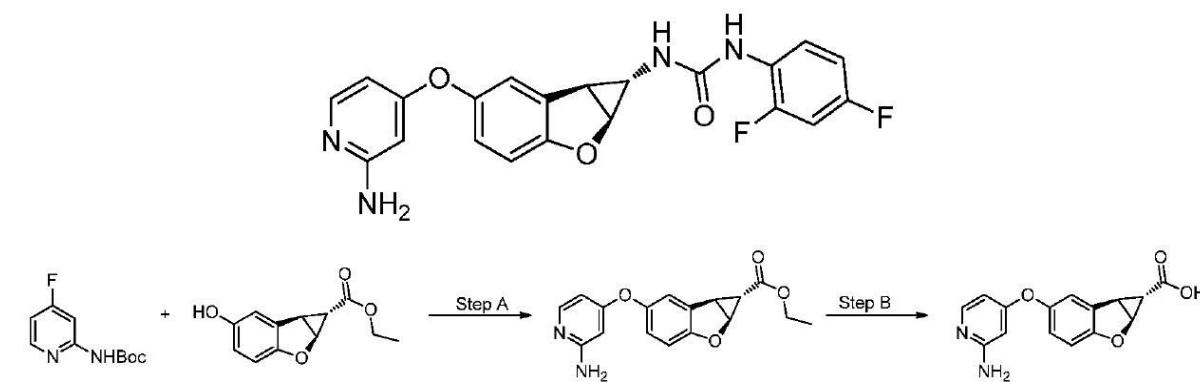
30

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.49 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.03 - 7.93 (m, 1 H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.27 - 7.19 (m, 1 H), 7.02 - 6.87 (m, 4 H), 4.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.94 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 2.25 (s, 1 H) ppm. MS: M/e 437 (M+1)⁺.

40

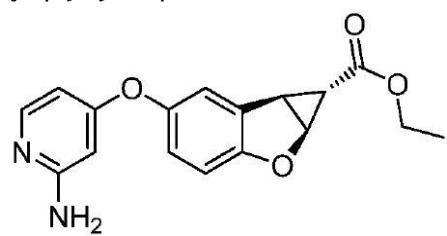
【0319】

化合物2.14: 1-((1S,1aS,6bS)-5-((2-アミノピリジン-4-イル)オキシ)-1a,6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-イル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア



【0320】

ステップA：(1S, 1aS, 6bR)エチル-5-((2-アミノピリジン-4-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボキシレト



20

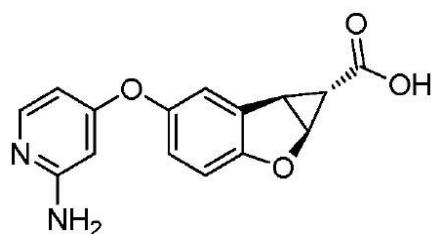
(1S, 1aS, 6bR)エチル-5-ヒドロキシ-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボキシレト（化合物1.1を合成する際のステップGの生成物, 2.2g, 10mmol）、tert-ブチル(4-フルオロピリジン-2-イル)カルバメト（2.1g, 10mmol）および炭酸セシウム（6.5g, 20mmol）のDMF（50mL）における混合物を100℃下で2時間攪拌する。反応混合物をセライトパッドでろ過する。ろ液を減圧濃縮する。残留物をEA（300mL）で希釈して、食塩水（100mL×3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥してさらに減圧濃縮する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（シリカ重量: 20g, 石油エーテル/EA: 2/3, 1500mL）で精製して、目標化合物を得る（1.0g, 30%）、それは茶色油状物である。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.16 (dd, J = 6.0, 2.4Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.81 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 5.2, 1.2Hz, 1H), 4.17 (q, J = 7.2Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 5.2, 3.2Hz, 1H), 1.39 (dd, J = 3.2, 1.2Hz, 1H), 1.27 (t, J = 7.2Hz, 3H) ppm。

30

【0321】

ステップB：(1S, 1aS, 6bR)-5-((2-アミノピリジン-4-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボン酸

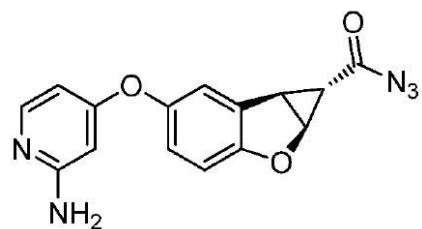
40



ステップAの生成物(600mg, 2mmol)の水酸化ナトリウム水溶液(2mol/L, 2mL, 4mmol)およびTHF(8mL)における混合物を60下で2時間攪拌する。減圧して溶媒を除去し、残留物をH₂O(8mL)で希釈してさらにHCl(2mol/L)でpHを約6に調整する。固体を収集してさらに乾燥させ、標記の化合物を得る(500mg, 収率: 88%)、それは白色固体である。¹H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 7.73(d, J=5.6Hz, 1H), 7.27(d, J=2.4Hz, 1H), 6.97-6.88(m, 2H), 6.09(dd, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 5.90(s, 2H), 5.71(d, J=2.0Hz, 1H), 5.19(d, J=5.2Hz, 1H), 3.27(dd, J=5.2, 2.8Hz, 1H), 1.15-1.13(m, 1H) ppm。

【0322】

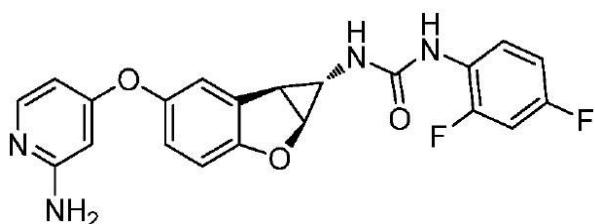
ステップC: (1S, 1aS, 6bR)-5-((2-アミノピリジン-4-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボニルアジド



室温下においてステップBの生成物(100mg, 0.35mmol)およびEt₃N(89mg, 0.88mmol)のDMF(5mL)における溶液中にDPPA(116mg, 0.42mmol)を添加する。反応混合物を室温下において2時間攪拌する。得られた混合物をEA(60mL)で希釈させさらに食塩水(20mL×3)で洗浄する。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させてさらに減圧濃縮し、粗生成物を得る(100mg, 93%)、それが直接次のステップに供される。¹H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 7.95(s, 1H), 7.78(d, J=5.6Hz, 1H), 7.35-7.31(m, 1H), 7.06-7.03(m, 1H), 7.01-6.97(m, 1H), 6.14(dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 6.03(s, 2H), 5.78(d, J=2.0Hz, 1H), 5.43(dd, J=5.2, 1.2Hz, 1H), 3.58(dd, J=5.2, 3.2Hz, 1H), 1.45(dd, J=3.2, 1.2Hz, 1H) ppm。

【0323】

ステップD: 1-((1S, 1aS, 6bS)-5-((2-アミノピリジン-4-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-イル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア(化合物2.14)

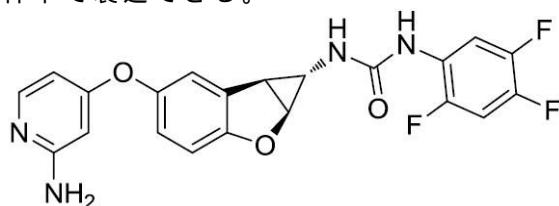


ステップCの生成物(50mg, 0.16mmol)および2,4-ジフルオロアニリン(25mg, 0.19mmol)の1,4-ジオキサン(2mL)における混合物を100下で2時間攪拌する。混合物を減圧濃縮してさらに残留物を直接分取HPLC(prep-HPLC)で精製し、標記の化合物を得る(5mg, 8%)、それは白色固体である。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.34(s, 1H), 8.04-7.96(m, 1H), 7.93(d, J=7.2Hz, 1H), 7.72(s, 2H), 7.35(s, 1H), 7.31-7.19(m, 2H), 7.05-6.95(m, 4H), 6.65(dd, J=7.2, 2.4Hz, 1H), 6.04(d, J=2.4Hz, 1H), 5.04(d, J=5.6Hz, 1H), 3.00(dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 2.27-2.26(m, 1H) ppm。

10

【0324】

化合物2.15は化合物2.14に対する前記の操作に基づいて当業者の認識できる条件下で製造できる。

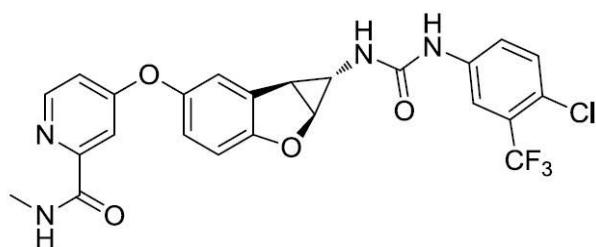


¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.59(s, 1H), 8.28-8.08(m, 1H, HOOH), 7.77(d, J=5.6Hz, 1H), 7.63-7.53(m, 1H), 7.20(d, J=2.0Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.00-6.85(m, 2H), 6.11(dd, J=6.0, 2.0Hz, 1H), 5.90(s, 2H), 5.77(d, J=2.0Hz, 1H), 4.97(d, J=5.6Hz, 1H), 2.97(d, J=4.0Hz, 1H), 2.24(s, 1H) ppm. MS: M/e 429(M+1)⁺.

20

【0325】

化合物2.16は化合物2.6に対する前記の操作に基づいて当業者の認識できる条件下で製造できる。



¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 9.12(s, 1H), 8.82-8.74(m, 1H), 8.50(d, J=5.6Hz, 1H), 8.09(d, J=2.4Hz, 1H), 7.64(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.57(d, J=8.8Hz, 1H), 7.38(d, J=2.4Hz, 1H), 7.33-7.28(m, 1H), 7.12(dd, J=5.6, 2.4Hz, 1H), 7.02-6.96(m, 2H), 6.90(d, J=2.4Hz, 1H), 5.02(d, J=5.6Hz, 1H), 3.00(dd, J=5.6, 1.6Hz, 1H), 2.79(d, J=4.8Hz, 3H), 2.34-2.26(m, 1H) ppm. MS: M/e 519(M+1)⁺

30

【0326】

<Raf I C 50 アッセイプロトコル>

本明細書において開示する化合物の、B-Raf(V600E)(PV3849、In vitro)またはC-Raf(Y340D/Y341D)(PV3805、In vitro)に対する活性を、時間分解蛍光エネルギー-転移アッセイで測定した。ア

40

50

ツセイは、0.0625nM B-Rafまたは0.5nM C-Raf、25mM トリスpH7.4、10mM MgCl₂、0.5mM EGTA、0.5mM Na₃VO₄、5mM -グリセロリン酸、0.01%トリトンX-100、2.5mM DTT、0.1%BSA、0.1mM ATP、13.7nM GSTタグを有するMEK1(K97R突然変異を有する全長タンパク質、細菌発現系から精製した組換えタンパク質)および0~5μMの本明細書において開示する化合物(1%のDMSOの最終濃度)を含む反応混合物(10μL)中で実施した。酵素を化合物と共に室温で60分間インキュベ-トし、ATPおよびGST-MEK1の添加により反応を開始した。室温で60分間反応した後、メ-カ-(CissBio Bioassays)の説明にしたがって同量の停止/測定緩衝液を加えた。上記停止/測定緩衝液は緩衝液中にEu³⁺クリプタ-トがコンジュゲ-トしたウサギポリクロ-ナル抗体抗ホスホMEK1/2(Ser217/221)及びd2がコンジュゲ-トした抗-GSTマウスモノクロ-ナル抗体を含み、上記緩衝液は25mMトリスpH7.4、400mM KF、50mM EDTA、0.01%BSA、0.01%トリトンX-100を含有する。測定プレ-トを密封し、室温で2時間インキュベ-トし、次いでTR-FRETシグナルをPHERAstar FSプレ-ト読み取り装置(BMG Labtech)で読み取った。TR-FRETシグナルは337nm波長励起下における665nm及び620nmの蛍光発光の比である)。MEK1のリン酸化により抗リン酸化MEK1/2抗体はGSK-MEK1タンパク質上に結合し、これにより蛍光ドナ- (Eu³⁺クリプタ-ト)をGST抗体上のd2受容体に近づかせ、これによりドナ-蛍光団(620nm)からアセプタ-蛍光団(665nm)への高度の蛍光共鳴エネルギー-移動をもたらす。RAFキナ-ゼ活性に対する阻害は、TR-FRETシグナルの低下をもたらす。Graphpad Prismソフトウェアを用いて使用量-応答%阻害デ-タを四パラメ-タロジックモデルにフィッティングさせることにより各化合物のIC₅₀を算出する。

【0327】

<WT B-Raf IC₅₀ アッセイプロトコル>
時間分解蛍光エネルギー-転移アッセイ(time-resolved fluorescence energy transfer assay)を用いて本出願が開示する化合物の野生型のB-Raf(PV3848, In vitro由来)に対する活性を測定する。前記アッセイは0.5nM B-Raf、25mM Tris pH7.4、10mg MgCl₂、0.5mM EGTA、0.5mM Na₃VO₄、5mM -グリセロリン酸、0.01% Triton X-100、2.5mM DTT、0.1% BSA、2.9μmまたは2.5mM ATP、10nM GSTタグを有するMEK1(K97R突然変異を有する全長タンパク質、細菌発現系から精製される組み換えタンパク質)および0~10μMの本出願の開示中の化合物(1%のDMSOの最終濃度)を含む反応混合物(10μL)中で行われる。酵素と化合物を室温下で120分間インキュベ-トし、ATPおよびGST-MEK1を添加して反応を開始させる。室温で60分間インキュベ-トした後、25mMトリスpH7.4、400mM KF、50mM EDTA、0.01%BSA、0.01%トリトンX-100、Eu³⁺クリプタ-トがコンジュゲ-トしたウサギポリクロ-ナル抗体抗ホスホMEK1/2(Ser217/221)の1試験分およびd2がコンジュゲ-トしたマウスモノクロ-ナル抗体抗グルタチオンS-トランスフェラ-ゼの1試験分を含む、同量の停止緩衝液を加えて、反応を停止した。プレ-トを密封し、室温下で1.5時間インキュベ-トし、次いでTR-FRETシグナルをBMG PHERAstar FS装置で読み取った。各化合物のIC₅₀をGraphpad Prismソフトウェアでの非線形回帰により計算した。

【0328】

<P61-A375細胞における発現>
哺乳動物細胞中でp61を発現させるために、Genscriptを用いてp61をコードするcDNAを合成して(Poulikkakosら, Nature. 2011 Nov 23; 480(7377): 387-90)さらにpLVX-IRES-Puroベク

タ - (C l o n t e c h) 中にクロ - ンする。前記 c D N A は p 6 1 の修飾された形であり、そのうち f l a g エピト - プをコ - ドする配列は C 末端に挿入され、これにより発現タンパク質は f l a g タグを有する形となる。A 3 7 5 細胞を F l a g - p 6 1 を発現するプラスミドで安定的にトランスフェクトされ、さらに 0 . 3 n g / m L のビュロマイシン (I n v i t r o g e n) を含む D M E M で選択できる。9 6 ウェルプレ - トにおける有限の希釈により細胞に対してクロ - ンを行い、さら f l a g エピト - プに対してモノクロ - ナル抗体を用いたウェスタンプロットアッセイ (w e s t e r n b l o t a n a l y s i s) によりクロ - ンをスクリ - ニングする。

【 0 3 2 9 】

< E R K リン酸化阻害の I C ₅₀ のアッセイプロトコル > 10
 E R K リン酸化の阻害を知るために、A 3 7 5 、 p 6 1 - A 3 7 5 、 C a l u - 6 および H e L a を 3 × 1 0 ⁴ 個 / ウェルに応じて 9 6 ウェルプレ - ト中に接種してさらに 1 6 時間吸着される。それから成長培地を 1 0 0 μ L 無血清 D M E M で置換し、それから細胞を本出願で開示した化合物の 1 0 ポイント (1 0 - p o i n t) を用いて滴定処理を行う。化合物で 1 時間処理した後、それぞれのウェル中に 5 0 μ L の溶解緩衝液 (l y s i s b u f f e r) (C i s b i o) を添加してさらに室温下で振動しながら 3 0 分間インキュベ - トする。9 6 ウェルプレ - トのそれぞれのウェルから得られる合計 1 6 μ L の細胞溶解液を 3 8 4 ウェルの小体積プレ - ト中に移す。それぞれのウェルから得られるライセ - トと 2 μ L E u ³⁺ - クリプテ - ト (ドナ -) で標記した抗 E R K 抗体 (C i s b i o) および 2 μ L D 2 (アセプタ -) で標記した抗リン酸化 E R K 抗体 (C i s b i o) を室温下において 2 時間インキュベ - トする。ドナ - とアセプタ - が十分に近づいている場合、ドナ - の発する蛍光のアセプタ - に対する蛍光共鳴エネルギー - 移動 (F l u o r e s c e n c e r e s o n a n c e e n e r g y t r a n s f e r) が誘発され、6 5 5 n m の波長で蛍光を発することになる。B M G リ - ダ - で蛍光値を測定する。

【 0 3 3 0 】

G r a p h p a d P r i s m ソフトウェアを用いて使用量依存性デ - タを四パラメ - タロジックモデルにフィッティングさせることにより E R K 阻害の I C ₅₀ を算出する。

【 0 3 3 1 】

< 抗増殖活性の E C ₅₀ アッセイプロトコル > 30
 C e l l T i t e r - G l o 発光細胞活力測定 (P r o m e g a) を用いて A 3 7 5 および p 6 1 - A 3 7 5 における化合物の成長抑制活性を測定する。2 , 0 0 0 個の細胞を 9 6 ウェルプレ - トのそれぞれのウェル中に接種し、3 日間の処理期間内において対数成長するよう保証する。細胞を 1 6 時間吸着させ、それから細胞を duplicate 、 1 0 ポイント系の希釈 (10 - point dilution series) で処理を行う。本出願で開示された化合物に 3 日間接触させた後、それぞれのウェル中に存在する細胞培養媒介の体積と等しい体積の C e l l T i t e r - G l o 試薬を添加する。混合物をオ - ビタルシェ - カ - 上で 2 分間混合して細胞を溶解させ、それから室温下で 1 0 分間インキュベ - トして発光シグナルを安定させ、発光シグナルは A T P の定量に対応し、これにより代謝活性細胞の定量を行うことができる。P h e r a s t a r F S I - D a - (B M G L a b t e c h) を用いて発光シグナルを測定する。

【 0 3 3 2 】

細胞活力の E C ₅₀ 数はソフトウェアを用いて計算され且つ 3 回分の独立した測定の平均値である。細胞成長の E C ₅₀ 値は、G r a p h p a d P r i s m ソフトウェアを用いて使用量依存性デ - タを四パラメ - タロジックモデルにフィッティングさせることにより算出された平均値である。

【 0 3 3 3 】

化合物 1 . 1 ~ 1 . 8 7 および 2 . 1 ~ 2 . 1 6 は B - R a f (w i l d t y p e , V 6 0 0 E) / C - R a f を阻害し、そのうち I C ₅₀ 値の範囲は 0 . 1 n M ~ 1 0 μ M である。

【 0 3 3 4 】

50

20

40

50

化合物 1 . 1 ~ 1 . 8 7 および 2 . 1 ~ 2 . 1 6 は E R K リン酸化、 p 6 1 - A 3 7 5 、 C a l u - 6 および H e L a 細胞を阻害し、そのうち I C ₅₀ 値の範囲は 0 . 1 n M ~ 1 0 μ M である。

【 0 3 3 5 】

化合物 1 . 1 ~ 1 . 8 7 および 2 . 1 ~ 2 . 1 6 は A 3 7 5 および p 6 1 - A 3 7 5 における細胞増殖を阻害し、そのうち E C ₅₀ 値の範囲は 0 . 1 n M ~ 1 0 μ M である。

【 0 3 3 6 】

(表 1)

I C ₅₀ および E C ₅₀

化合物番号	IC50 (nM)				IC50 (nM) B-Raf ^{WT} 2.5 mM ATP	細胞増殖 EC50 (nM) p61-A375 pERK
	B-Raf ^{V600E}	C-Raf	B-Raf ^{WT} Km ATP			
1. 1	8. 3	1. 6	13	43		109
1. 2	4	0. 77	6. 3	18		122
1. 3	40	0. 54	56% (100 nM において)			
1. 4	1. 8		99% (100 nM において)			
1. 5	2. 2		102% (100 nM において)			
1. 6	1. 9	0. 33	4. 5	11		229
1. 7	1. 1	0. 35	2. 6			
1. 8	8. 7		95 % (100 nM において)			
1. 9	9. 5	1. 6	21			
1. 10	6. 3		95% (100 nM において)			
1. 11	5. 5	1. 8	30	110		147
1. 12	4. 7	1. 1	23	86		106
1. 13	1. 8		102% 在 100nM			
1. 14	1. 9		2. 8	8. 5		127
1. 15	2. 3		98% (100 nM において)			
1. 16	2. 6		100% (100 nM において)			
1. 17	1. 5		100% (100 nM において)			
1. 18	16		77% (100 nM において)			
1. 19	5. 1		99% (100 nM において)			503
1. 20	13	2. 7	23			
1. 21	1. 1	0. 066	0. 87	2. 5		128
1. 22	1. 3	0. 18	1. 7	4. 2		87
1. 23	1. 8	0. 3	3. 7	12	253	109
1. 24	1. 5	0. 37	2. 7	7. 7		25
1. 25	27	2. 3	33			25
1. 26	2675		7% (100 nM において)			
1. 27	11		85% (100 nM において)			
1. 28	5. 5	0. 77	16	49		40
1. 29	6. 9		101% (100 nM において)			222
1. 30	3		101% (100 nM において)			583
1. 31	17	1. 4	26			
1. 32	7. 7	1. 2	17	58	433	55
						527

10

20

30

40

1.33	9.5		19	75		137	
1.34	12.6		87% 100nM において				
1.35	0.59	0.25	1	4.1	314	143	1134
1.36	1.3		93%(100 nM において)				
1.37	0.85		100%(100 nM において)				
1.38	4		95%(100 nM において)				
1.39	2.6		99%(100 nM において)				
1.40	1.6	0.2	2				
1.41	0.8	0.15	0.57			65	
1.42	0.94	0.24	1.5			178	
1.43	1.2	0.26	2.1	5.9		96	
1.44	1.3	0.21	1.9			702	
1.45	1.1	0.30	2.7	6.7	325	32	645
1.46	0.78	0.22	1.7	6		109	
1.47	4.1	0.53	6.4	23		140	
1.48	0.74		2.5	7.9		686	
1.49	1.2	0.19	2.5	7.9	153	17	639
1.50	0.8		97%(100 nM において)				
1.51	0.59					273	
1.52	1.4	0.25	1.7		173	47.7	
1.53	2.9		96%(100 nM において)			77	1315
1.54	1.9		91%(100 nM において)			2700	
1.55	1.7	0.34	2.2			178	
1.56	158						
1.57	0.71					840	
1.58	0.77		96%(100 nM において)			534	
1.59	0.84		101%(100 nM において)			891	
1.60	8.6					193	
1.61	7.4					975	
1.62	6.3					302	
1.63	>5000						
1.64	27						
1.65	116						
1.66	2.3	0.25	2.3			101	
1.67	4.2					4174	
1.68	20						
1.69	30						
1.70	7.4	0.81	15				

10

20

30

40

1. 71	3	0. 34	91%(100 nM において)				
1. 72	1. 9		83%(100 nM において)				
1. 73	13	0. 84	13			1331	
1. 74	821						
1. 75	2. 2	0. 27	2. 4			405	
1. 76	3. 4					1310	
1. 77	4. 5					4535	
1. 78	0. 72					1897	
1. 79	3. 2	0. 39				222	
1. 80	4	0. 50				132	
1. 81	2. 7					159	
1. 82	2. 4					867	
1. 83	3					291	
1. 84	12					4326	
1. 85	129						
1. 86	183						
1. 87	227						
2. 1	1098						
2. 2	111						
2. 3	2. 6					190	
2. 4	11					374	
2. 5	2. 3					769	
2. 6	26		77%(100 nM において)			624	
2. 7	33		70%(100 nM において)			464	
2. 8	13	3	17				
2. 9	24		65%(100 nM において)				
2. 10	50		58%(100 nM において)				
2. 11	58		36%(100 nM において)				
2. 12	10						
2. 13	24						
2. 14	36						
2. 15	18					10, 000	
2. 16	88						
ペニブ エニブ	33	31	58	3700	>10, 000	178	>10, 000

10

20

30

40

【 0 3 3 7 】

(表2)

IC₅₀

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	
	Calu-6 (pERK)	HeLa (pERK)
1. 23	101	189
1. 32	301	536
1. 35	75	610
1. 45	84	265
1. 49	112	498
1. 52	411	5, 428
ペニシルフェニブ	>10, 000	5, 818

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61K 31/506 (2006.01)	A 61K 31/4375
A 61K 31/444 (2006.01)	A 61K 31/506
A 61K 31/496 (2006.01)	A 61K 31/444
A 61K 31/4545 (2006.01)	A 61K 31/496
A 61K 31/5365 (2006.01)	A 61K 31/4545
A 61K 31/519 (2006.01)	A 61K 31/5365
A 61K 31/52 (2006.01)	A 61K 31/519
A 61P 43/00 (2006.01)	A 61K 31/52
A 61P 35/00 (2006.01)	A 61P 43/00 111
A 61P 35/02 (2006.01)	A 61P 35/00
A 61P 17/00 (2006.01)	A 61P 35/02
A 61P 15/00 (2006.01)	A 61P 17/00
A 61P 1/04 (2006.01)	A 61P 15/00
A 61P 11/00 (2006.01)	A 61P 1/04
A 61P 1/18 (2006.01)	A 61P 11/00
A 61P 13/08 (2006.01)	A 61P 1/18
A 61P 1/16 (2006.01)	A 61P 13/08
A 61P 5/00 (2006.01)	A 61P 1/16
	A 61P 5/00

(72)発明者 シュウ チャンユー

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08540 プリンストン カッセルベリー ウェイ 4

(72)発明者 チャン クオリヤン

中華人民共和国 ペキン 102206 チャンピン ディストリクト チュウカンソン ライフ
サイエンス パーク サイエンス パーク ロード ナンバー 30

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特表2009-519908 (JP, A)
 特表2009-537524 (JP, A)
 特表2004-529112 (JP, A)
 特表2005-538155 (JP, A)
 特表2016-523270 (JP, A)
 特許第5868521 (JP, B2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07D 471/04
 A 61K 31/4375
 A 61K 31/444
 A 61K 31/4545
 A 61K 31/496
 A 61K 31/506
 A 61K 31/519
 A 61K 31/52
 A 61K 31/5365
 C 07D 405/12
 C 07D 473/30

C 0 7 D 4 9 8 / 0 4
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)