

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6380862号
(P6380862)

(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 I

C O 7 D 405/12	(2006. 01)	C O 7 D 405/12	C S P
A 6 1 P 35/00	(2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	(2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/02	(2006. 01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 17/00	(2006. 01)	A 6 1 P 17/00	

請求項の数 21 (全 169 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-522233 (P2016-522233)
(86) (22) 出願日	平成26年6月27日 (2014. 6. 27)
(65) 公表番号	特表2016-523270 (P2016-523270A)
(43) 公表日	平成28年8月8日 (2016. 8. 8)
(86) 国際出願番号	PCT/CN2014/080986
(87) 国際公開番号	W02014/206344
(87) 国際公開日	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/CN2013/078317
(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)

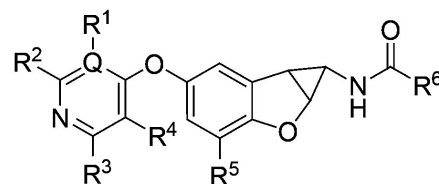
(73) 特許権者	514164650
	ベイジーン リミテッド
	英国領ケイマン諸島 グランド ケイマン
	カマナ ベイ ソラリス アベニュー
	94 ムーラント オザネス コーポレイ
	ト サービス (ケイマン) リミテッ
	ド内
(74) 代理人	100144048
	弁理士 坂本 智弘
(74) 代理人	100153394
	弁理士 謝 卓峰
(74) 代理人	100116311
	弁理士 元山 忠行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複数種類のキナーゼの阻害剤としての縮合三環式アミド系化合物

(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】

(I)

10

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、もしくは異なってもよく、それぞれ水素、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、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキニル、-CN、-NR¹⁰R¹¹、-OR¹⁰、-COR¹⁰、-CO₂R¹⁰、-CONR¹⁰R¹¹、-C(=NR¹⁰)NR¹¹R¹²、-NR¹⁰COR¹¹、-NR¹⁰CONR¹¹R¹²、-NR¹⁰CO₂R¹¹、-SO₂R¹⁰、-NR¹⁰SO₂NR¹¹R¹² 及び -NR¹⁰SO₂R¹¹ から選択さ

20

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、ヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリルは少なくとも1つの置換基 $R^{1\ 3}$ 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 $R^{1\ 4}$ で置換されてもよい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；ただし、QがNである場合、 R^1 は存在せず；

R^5 は水素、ハロゲンおよび CH_3 から選択され；

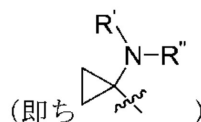
R^6 はハロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキニルから選択され、そのうち前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリルは少なくとも1つの置換基 $R^{1\ 5}$ で置換されていてもよく、

10

$R^{1\ 0}$ 、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 3}$ および $R^{1\ 4}$ は水素、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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキニル、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(=NR')NR'R''$ 、 $-NR'COR'$ 、 $-NR'CONR'R''$ 、 $-NR'CO_2R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2$ アリール、 $-NR'SO_2NR'R''$ および $NR'SO_2R'$ から選択され、そのうち R' 、 R'' および R''' は独立に水素、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、アリールおよびヘテロアリールから選択され、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ール環から選択される環を形成し；

20

$R^{1\ 5}$ は水素、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-O-(CH_2)_{0-2}-$ (ヘテロシクリル)、 $-NR$ 、 CH_2NR 、 $C(Me)_2NR$ 、 $(CH_2)_2 > C(NR) -$
【化2】



30

から選択され、そのうち R および R は独立に水素、ハロアルキル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、または (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ール環から選択される環を形成し、そのうち $R^{1\ 5}$ 、 R および R 中のいかなる上記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは置換されていてもよい (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2】

40

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 がHである、請求項1または2に記載の化合物。

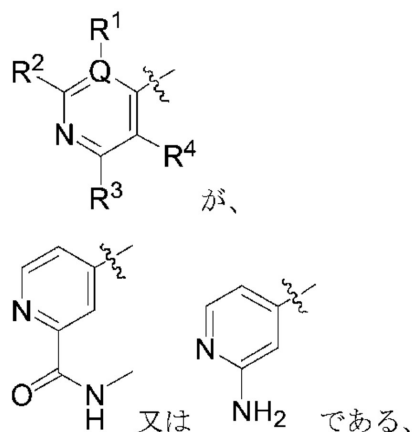
【請求項4】

R^3 は $-NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ または $-CONR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ であり、 R^4 はHであり、そのうち $R^{1\ 0}$ と $R^{1\ 1}$ はそれぞれHおよびアルキルから選ばれる、請求項1から3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

式 (I) における部分

【化 3】



10

請求項 4 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、ヘテロシクリルおよびヘテロアリアル環から選択される縮合環を形成し、それは少なくとも 1 つの置換基 R^{1-4} で置換されてもよい 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジニル、1, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジニルおよび 1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジニルから選択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。

20

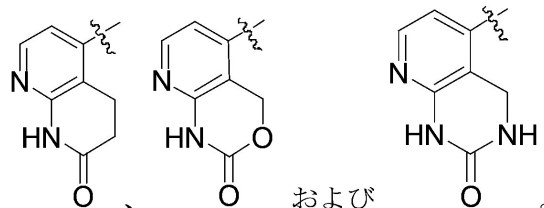
【請求項 7】

R^{1-4} はオキソである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^3 および R^4 はそれらが結合している環と一緒に、以下の構造から選択される縮合環を形成することを特徴とする、請求項 7 に記載の化合物、

【化 4】



30

【請求項 9】

R^5 は水素である、請求項 1～8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

R^6 は一つ、二つまたは三つの置換基 R^{1-5} で置換されているフェニルであることを特徴とする、請求項 1～9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

R^6 は 5 員または 6 員のヘテロアリアルであり、それは一つ、二つまたは三つの N, O および S から選択されるヘテロ原子を有し且一つ、二つまたは三つの置換基 R^{1-5} で置換されている、請求項 1～9 のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 12】

R^6 は一つ、二つまたは三つの置換基 R^{1-5} で置換されているピリジニルまたはフラニルであることを特徴とする、請求項 1～9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 13】

R^{1-5} はハロゲン、ハロアルキル、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいアリール、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_0-2-$ (置換されてもよいヘテロシクリル)、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $\text{CH}_2\text{NR}'\text{R}''$ および $\text{C}(\text{Me})_2$

50

NR 、 R 、 R' から選択され、そのうち、 R および R' は独立に水素、アルキルおよびハロアルキルから選択され、又は (R および R') はそれらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル、水素化されてもよいトリアゾロピラジニルおよび水素化されてもよいピロロピロリルから選択され、これらの基は置換されてもよいことを特徴とする、請求項 1 ～ 12 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 14】

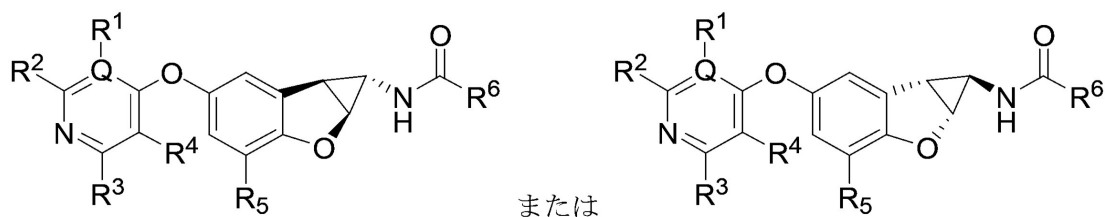
(R および R') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニルおよびオクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリルから選択され、これらの基は置換されてもよいことを特徴とする、請求項 13 に記載の化合物。

10

【請求項 15】

上記化合物は以下の立体配置を呈し、そのうち Q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は請求項 1 で定義されているとおりであることを特徴とする、

【化 5】



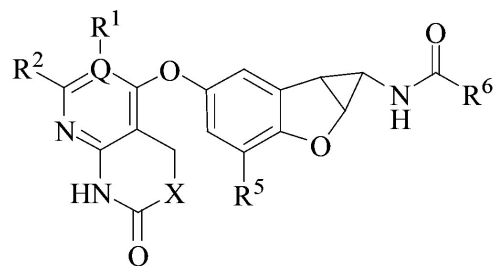
20

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

式 Ia-1 の構造を有する請求項 1 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であり、

【化 6】



30

式中、

X は $\text{C}(\text{R}^1)^2$ 、 $\text{N}(\text{R}^1)$ および O から選択され；

R^1 は H およびアルキルから選択され；そして

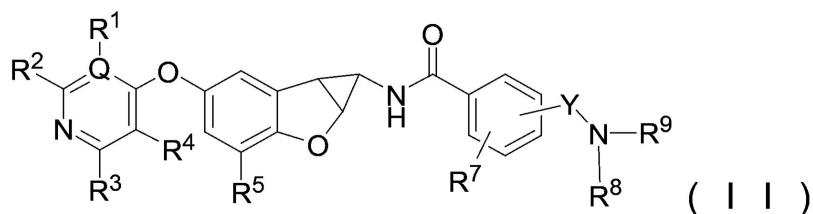
Q 、 R^1 、 R^2 、 R^5 、および R^6 は請求項 1 で定義されているとおりである。

40

【請求項 17】

式 (I 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である、請求項 1 に記載の化合物：

【化 7】



式中、

QはCおよびNから選択され；

YはCH₂、C(CH₃)₂、C<(CH₂)₂ (シクロプロパン)、CH₂-アルキレン、CH₂-シクロアルキレン、CH₂-ヘテロシクリレン、O-アルキレン、O-シクロアルキレン、O-ヘテロシクリレンから選択されまたは存在せず；

R¹、R²、R³およびR⁴は同じでも、もしくは異なってもよく、それぞれ水素、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、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキニル、-CN、-NR¹⁰R¹¹、-OR¹⁰、-COR¹⁰、-CO₂R¹⁰、-CONR¹⁰R¹¹、-C(=NR¹⁰)NR¹¹R¹²、-NR¹⁰COR¹¹、-NR¹⁰CONR¹¹R¹²、-NR¹⁰CO₂R¹¹、-SO₂R¹⁰、-NR¹⁰SO₂NR¹¹R¹²及び-NR¹⁰SO₂R¹¹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、ヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリルは少なくとも1つの置換基R¹³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R¹⁴で置換されてもよい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；ただし、QがNである場合、R¹は存在せず；

R⁷は水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロシクロアルキルおよびシアノシクロアルキルから選択され；

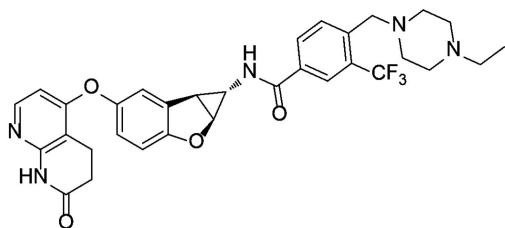
R⁸およびR⁹は同じでも、もしくは異なってもよく、それぞれ水素、ハロアルキル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルから選択され、そのうち前記アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは少なくとも1つの置換基R¹³によって置換されてもよい、または(R⁸およびR⁹)が、それらが結合している環と一緒に、少なくとも1つの置換基R¹⁴で置換されてもよいヘテロシクリルおよびヘテロアリール環から選択される縮合環を形成し；

R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴はそれぞれ水素、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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキニル、オキソ、-CN、-OR'、-NR'R''、-COR'、-CO₂R'、-CONR'R''、-C(=NR')NR'R''、-NR'COR'、-NR'CONR'R''、-NR'CO₂R'、-SO₂R'、-SO₂アリール、-NR'SO₂NR'R''およびNR'SO₂R'から選択され、そのうちR'、R''およびR'''は独立に水素、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、アリールおよびヘテロアリールから選択され、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ール環から選択される環を形成する(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。)

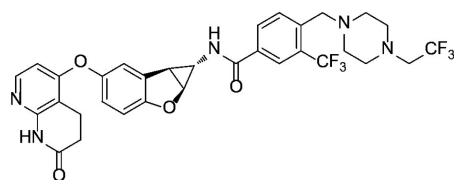
【請求項 18】

【化 8】

化合物 1. 1

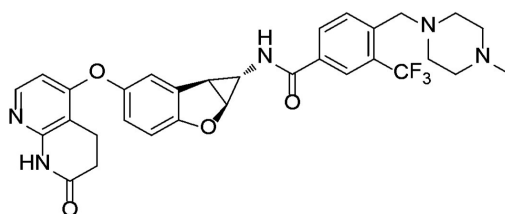


化合物 1. 2

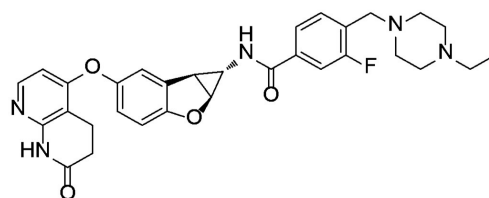


10

化合物 1. 3

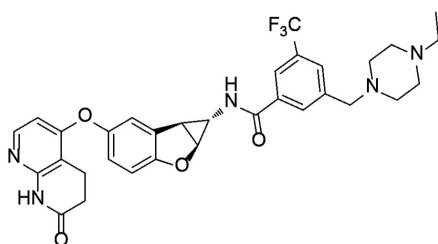


化合物 1. 4

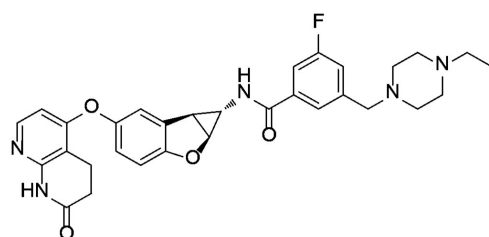


20

化合物 1. 5

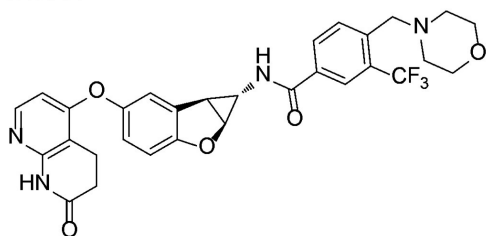


化合物 1. 6

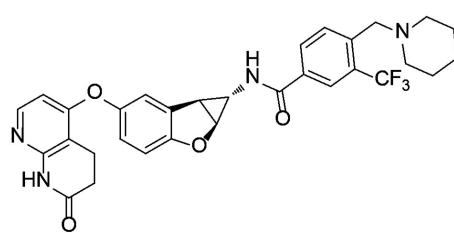


30

化合物 1. 7



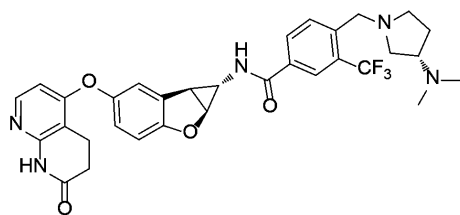
化合物 1. 8



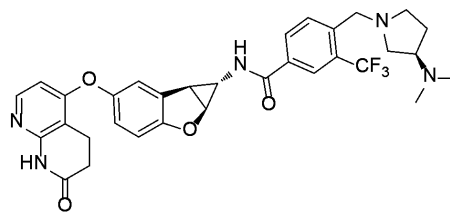
40

【化 9】

化合物 1. 9

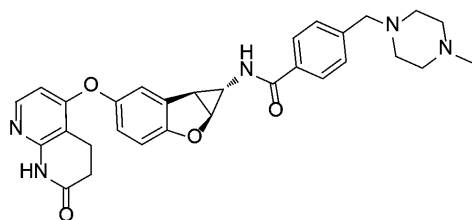


化合物 1. 10

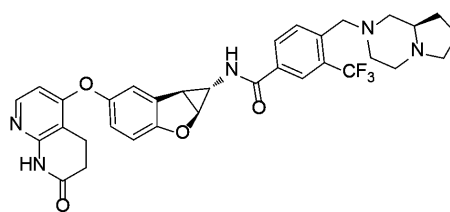


10

化合物 1. 11

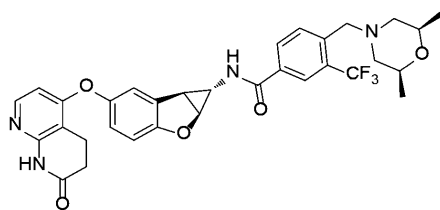


化合物 1. 12

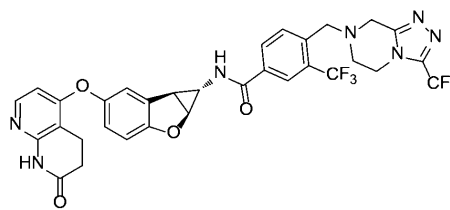


20

化合物 1. 13

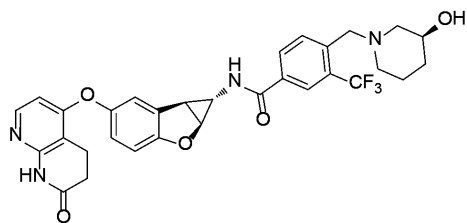


化合物 1. 14

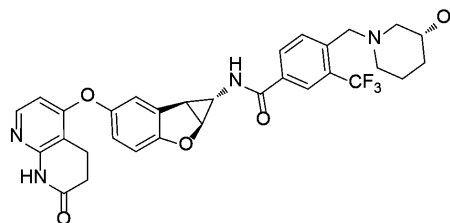


30

化合物 1. 15

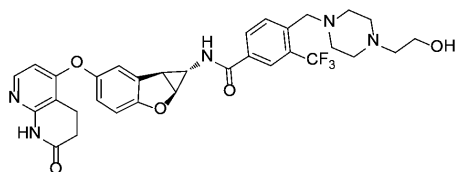


化合物 1. 16

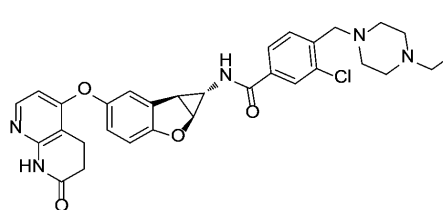


40

化合物 1. 17

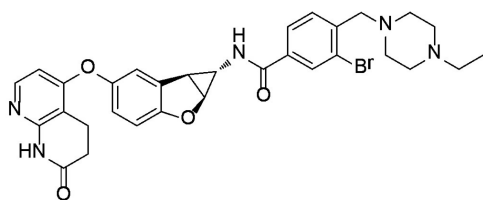


化合物 1. 18

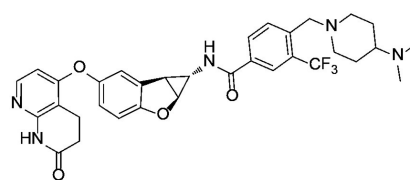


【化 1 0】

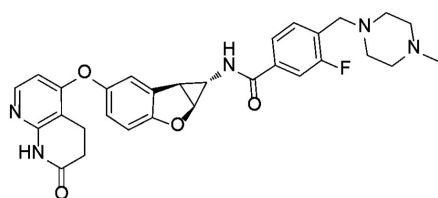
化合物 1. 1 9



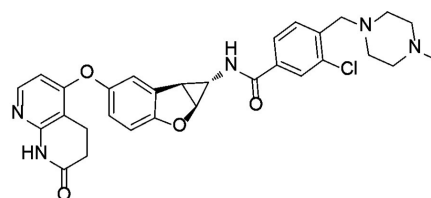
化合物 1. 2 0



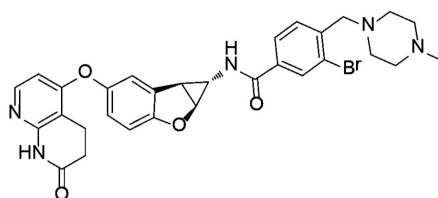
化合物 1. 2 1



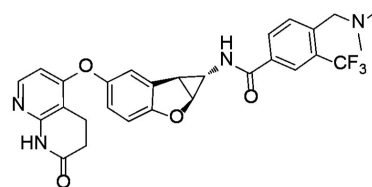
化合物 1. 2 2



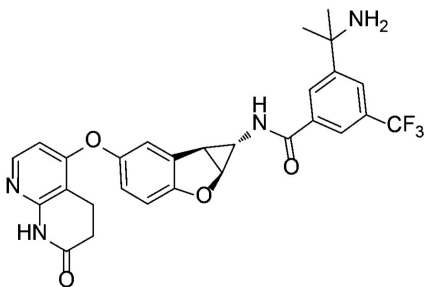
化合物 1. 2 3



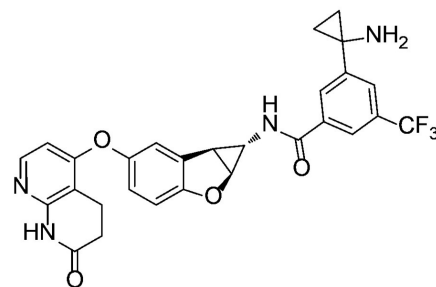
化合物 1. 2 4



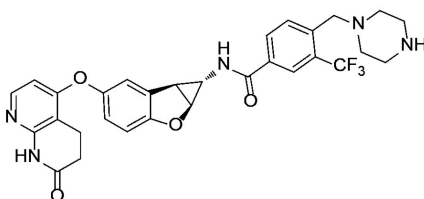
化合物 1. 2 5



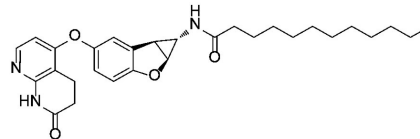
化合物 1. 2 6



化合物 1. 2 7



化合物 1. 2 8



10

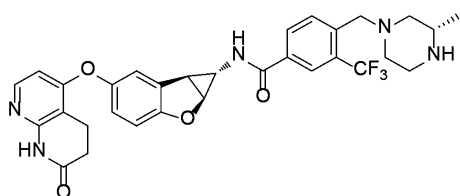
20

30

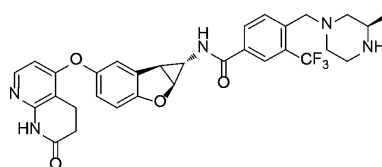
40

【化 1 1】

化合物 1. 2 9

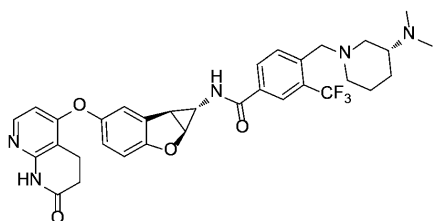


化合物 1. 3 0

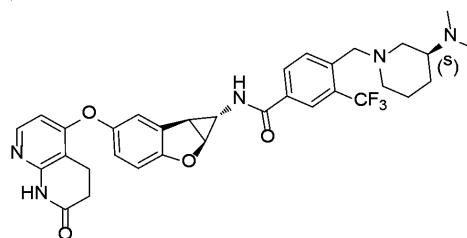


10

化合物 1. 3 1

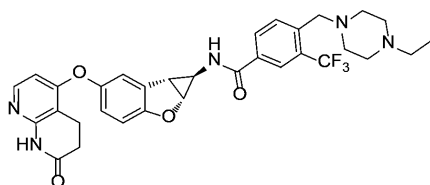


化合物 1. 3 2

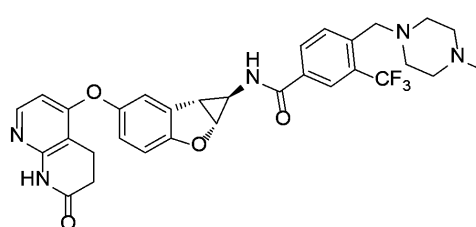


20

化合物 1. 3 3

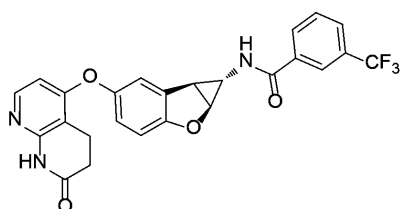


化合物 1. 3 4

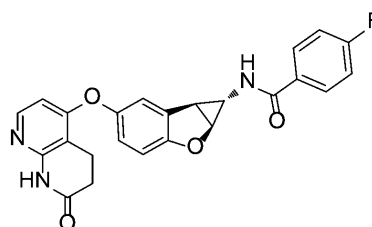


30

化合物 1. 3 5

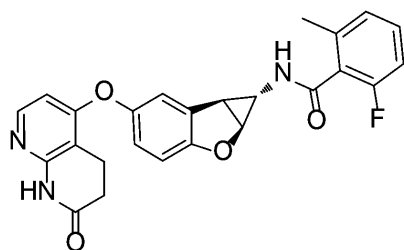


化合物 1. 3 6

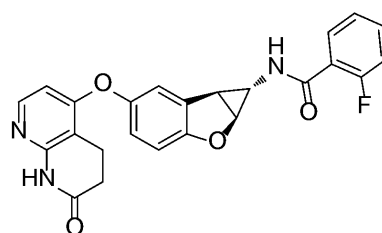


40

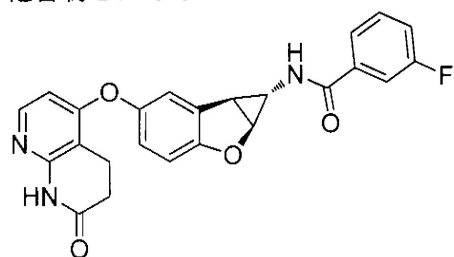
化合物 1. 3 7



化合物 1. 3 8



化合物 1. 39

O=C1CCc2ncnc2Oc3ccc4c3O[C@H]4C(=O)Nc5ccc(C(F)(F)F)cc5

10

O=C1NC(=O)CCc2ncnc2Oc3ccc4c(c3)O[C@H]5C=C[C@@H]5N4C(=O)Nc6ccc(F)c(F)c6O=C1CCc2ncnc2Oc3ccc4c3O[C@H]5C=C[C@@H]5C4N(C(=O)Nc6ccc(F)c(C(F)(F)F)c6)C1

20

CN(C)(C)c1ccc(cc1)C(=O)N[C@H]2C[C@H]3c4ccccc4Oc5cnc6c5c(=O)nc63O2O=C1C(=O)NC2=CC=CC=C2O1Oc3ccc4c(c3)OC5C4C5NC(=O)c6ccccc6C(F)(F)F

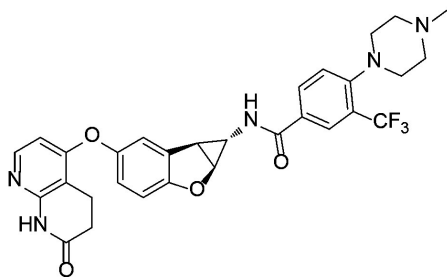
30

O=C1CCc2ncnc2Oc3ccc4c3O[C@H]4CNC(=O)c5cc(C(F)(F)F)cn5C1CC1C(=O)Nc2ccc(cc2)NC3C4C5C3OC5C6=CC=CC=C6O[C@H]7C=CC8=C7C(=C(C=C8)OC9C=CC(=NC=C9)C(=O)N)C=C4CN(C)[C@H]1CCCN(C1)C(=O)N[C@@H]2C3=CC=C(C=C3O2)Oc4cnc5c(c4)ccc(=O)nn5C(F)(F)FCN(C)[C@H]1CCN(CC1)c2ccc(cc2C(F)(F)F)C(=O)N[C@H]3C[C@H]4C=C5C3OC6=CC=C(C=C5O[C@@H]6C7=CC=C8C(=CC(=C7)N8C(=O)NC9=CC=CC=C9O)C(F)(F)F)C(F)(F)F

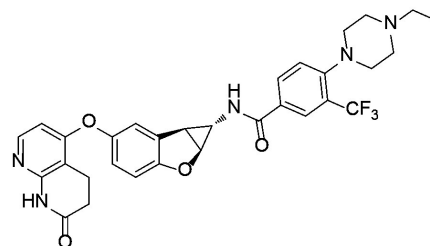
40

【化 1 3】

化合物 1. 4 9

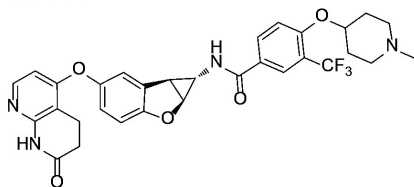


化合物 1. 5 0

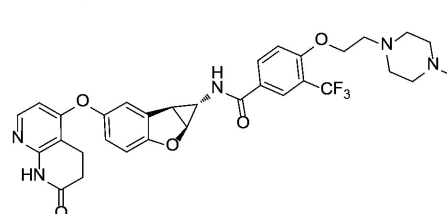


10

化合物 1. 5 1

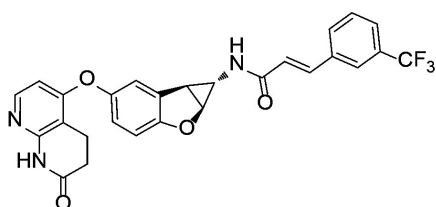


化合物 1. 5 2

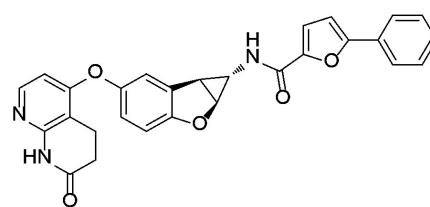


20

化合物 1. 5 3

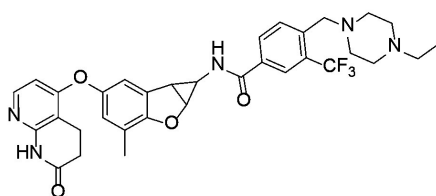


化合物 1. 5 4

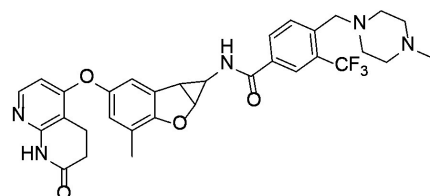


30

化合物 1. 5 5

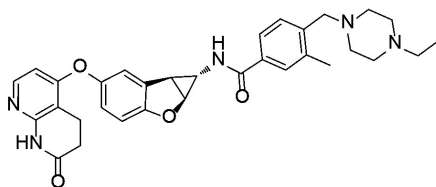


化合物 1. 5 6

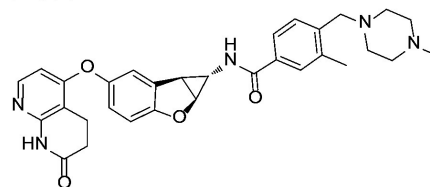


40

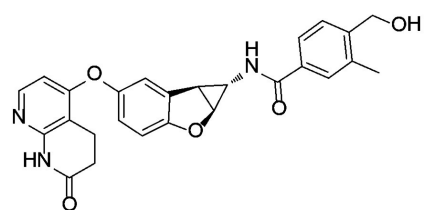
化合物 1. 5 7



化合物 1. 5 8



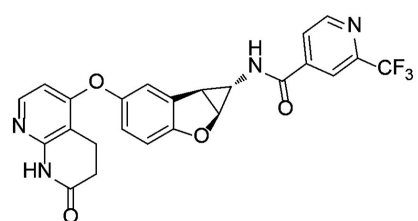
化合物 1. 59



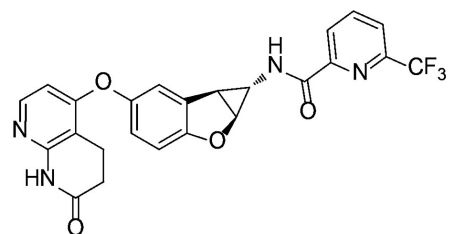
化合物 1 的骨架结构如下所示：

O=C1NC(=O)C2=CC=CC=C2O1c3ccc4c(c3)C5=CC(=CC=C5C(=O)N)C4

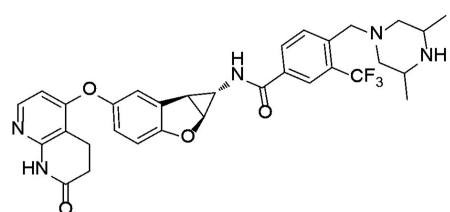
化合物 1. 6 1

Cc1cc(C(F)(F)F)nc(=O)N[C@H]1C2=CC=C3C(=C2)OC3C4=CC=C5C(=C4)N=CC=C5C(=O)N4

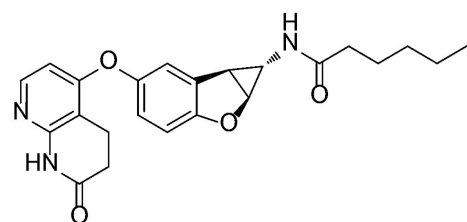
化合物 1. 63

CN1CCOC(c2ccc(cc2)C(=O)N[C@@H]3C4=CC=C5C(=C4)OC(=O)N5C3)c4ccc5c(c4)ncn5

化合物 1. 6 5

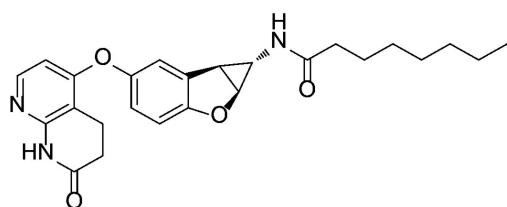
CN(C)Cc1ccc(cc1)C(=O)N[C@H]2C3C4C2OC4C=C5C3=CC=C5Oc6cnc7c6c[nH]c7=O

化合物 1. 6 7

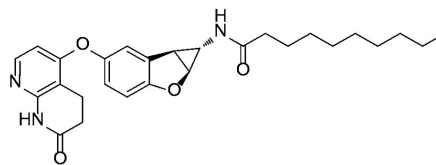
CCCCCCC(=O)N[C@H]1C[C@H]2C[C@@H](C1)Oc3ccc(Oc4cnc(=O)ccc4n)cc3

【化 1 5】

化合物 1. 6 9

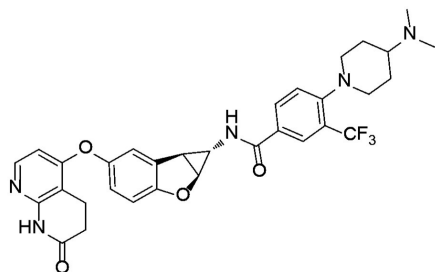


化合物 1. 7 0

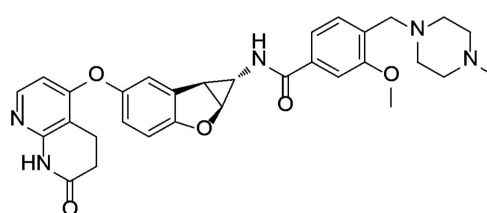


10

化合物 1. 7 1

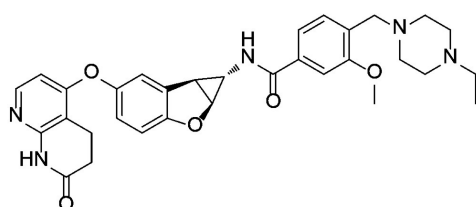


化合物 1. 7 2

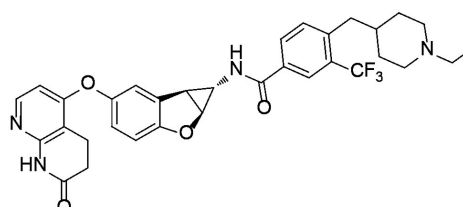


20

化合物 1. 7 3

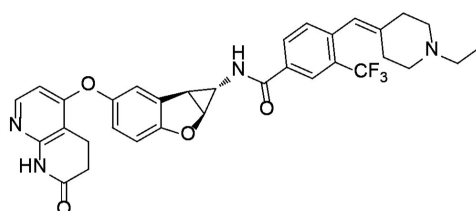


化合物 1. 7 4

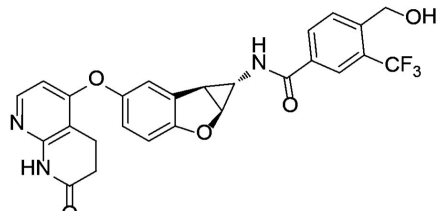


30

化合物 1. 7 5

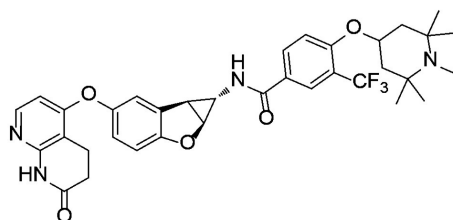


化合物 1. 7 6

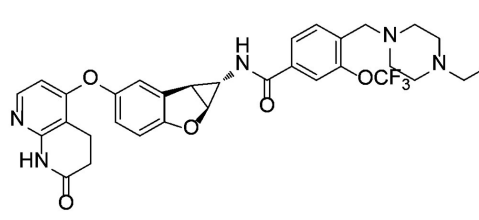


40

化合物 1. 7 7

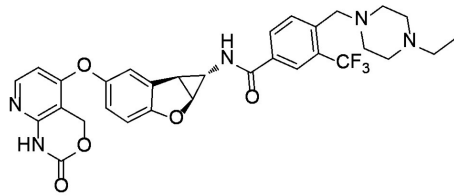


化合物 1. 7 8

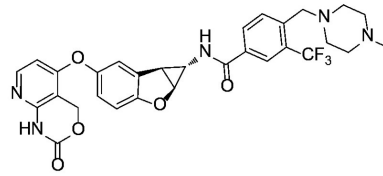


【化 1 6】

化合物 2. 1

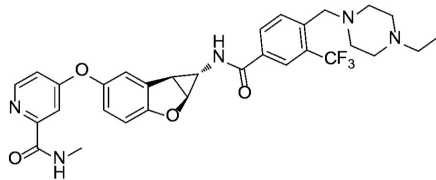


化合物 2. 2

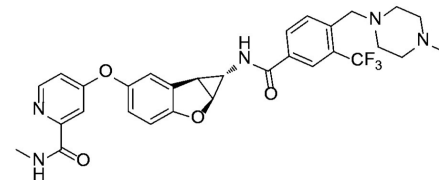


10

化合物 2. 3

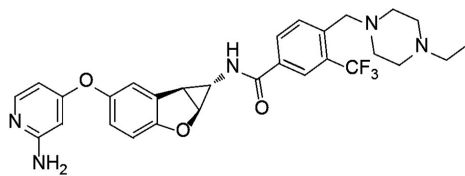


化合物 2. 4

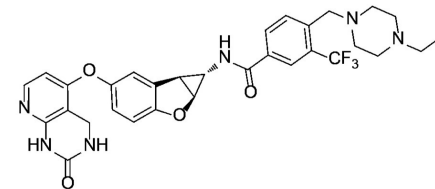


20

化合物 2. 5

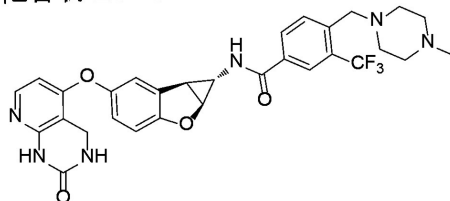


化合物 2. 6



、又は

化合物 2. 7



30

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、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

40

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 ～ 1 8 のいずれかに記載の化合物、その立体異性体、またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物。

【請求項 2 0】

請求項 1 ～ 1 8 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、B R A F および／または E G F R - T 7 9 0 M キナーゼ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 2 1】

請求項 1 ～ 1 8 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、黒色腫、甲状腺がん、バレット腺がん、乳がん、子宮頸がん、胆管がん、

50

神経膠芽腫、結腸直腸がん、胃がん、肺がん、卵巣がん、すい臓がん、前立腺がん及び血液のがんから選ばれる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アミド系化合物、少なくとも1つの上記縮合三環式アミド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アミド系化合物は、複数種類のキナーゼ（特にBRAFおよび／またはEGFR-T790M）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。

10

【背景技術】

【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、EGFR/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 Settleman, Cancer Lett. 283（2）：125-134, 2009）。EGFR/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ファミリータンパク質（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）。EGFR/Raf/MEK/ERKシグナル経路における様々なRASgTP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ことと報告されている（Bos, Cancer Res. 49：4682-4689, 1989; Hoshinoら, Oncogene. 18（3）：813-822, 1999）。例えば、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 2：5-7, 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）：365-386, 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ら, 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 6：313-319, 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

20

30

40

50

異なる遺伝子の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、疫学およびドラッグビリティに基づく抗がん療法の優れた標的であり得る。

【0003】

Rafキナーゼの阻害剤の、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、膵臓がんおよび乳がんの処置において（Crump, Current Pharmaceutical Design 8:2243-2248, 2002; Sebastienら, Current Pharmaceutical Design 8:2249-2253, 2002）、並びに／または心停止後の脳虚血、卒中和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、Rafキナーゼの阻害剤は、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）、ならびに多発性嚢胞腎（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。

10

【0004】

加えて、特定の過剰増殖性障害は、Rafキナー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、Rafキナーゼの阻害剤は、がんなどの過剰増殖性障害の処置において有用である。

20

【0005】

B-Rafキナー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ート）はB-Rafキナーゼの阻害を含む多標的キナーゼ阻害剤であり、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。最近ではベムラフェニブ（Vemurafenib）およびダブラフェニブ（Dabrafenib）がB-Raf V600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Raf阻害剤、例えば、SB-590885、RAF-265、PLX-4032、GSK2118436およびXL-281も開示されているか、または臨床試験に入っている。

30

【0006】

他のB-Raf阻害剤も公知である。例えば、米国特許出願公開第2006/0189627号、米国特許出願公開第2006/0281751号、米国特許出願公開第2007/0049603号、国際公開公報第2007/002325号、国際公開公報第2007/002433号、国際公開公報第03/068773号、国際公開公報第2007/013896号、国際公開公報第2011/097526号、国際公開公報第2011/117382号及び国際公開公報第2012/118492号を参照されたい。

【0007】

特定の窒素含有ヘテロアリール置換アリール二環式化合物がRaf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。

40

【0008】

さらに特定のRafキナー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。

【0009】

vemurafenibおよびdabrafenibのようなB-Raf阻害剤が、最近において販売が認可されたことは、B-Raf-V600E突然変異を有する黒色腫に対する

50

治療において大きな成功が収められていることを示しているが、しかしB r a f阻害剤を用いてB r a f－V 6 0 0 E突然変異を有する結腸直腸がんを治療する方法はまだ見つけられていない。2 0 1 2年に開示されたある研究において、研究者らはB R A Fが突然変異した結腸直腸がんに対して合成致死性（synthetic lethality）スクリーニングを行ったが、これらの細胞はv em u r a f e n i bに対して耐性を示し、その結果はv em u r a f e n i bによって生じるB R A F阻害は表皮成長因子受容体（E G F R）のスピーディなフィードバック活性化をもたらすことを示し、これはB R A F阻害時の持続的な増殖をもたらす（P r a h a l l a d A, ら, N a t u r e 4 8 3 : 1 0 0－1 0 3、2 0 1 2）。本研究結果は以下を示している：c e t u x i m a b、e r l o t i n i b（T a r c e v a）またはg e f i t i n i b（I r e s s a）と同時10
にv em u r a f a n i bを加えてE G F Rを阻害する場合、インビトロ及びインビボモデルにおけるB r a f－V 6 0 0 E突然変異を有する結腸直腸がんは阻害され、これはこのような患者にとってB R A FおよびE G F R阻害剤を併用することがより有効である可能性があることを示している。この結論はその他の研究グループからも検証され、該研究グループはv em u r a f e n i bおよびe r l o t i n i bを併用することで結腸直腸がん細胞株の異種移植モデル中における腫瘍の縮小および増殖性マーカーK i 6 7の減少をもたらすことを示した（C o r c o r a n R B, ら, C a n c e r D i s c o v e r y 3 : 2 2 7－2 3 5、2 0 1 2）。

【0010】

よって、データは一致的にE G F Rまたはその他の受容体チロシンキナーゼはv em u r a f e n i bに対する耐性を調整でき、同時にE G F RまたはM E K阻害剤を併用することで腫瘍の成長に対してより優れた阻害作用を有する可能性があることが示されている。20

【0011】

多くの人類腫瘍の特徴はタンパク質キナーゼの過度な活性である。近年これらの酵素の活性を抑制することががんを治療する方法の一つであることが確定されている。このような治療ステラテジーの大きな成功を考えれば、その他のタンパク質キナーゼ阻害剤を研究することは、抗腫瘍薬物の開発分野における主な研究トピックスの一つとなる（S. g r a n t, C e l l . m o l . L i f e S c i . 6 6（2 0 0 9）1 1 6 3－1 1 7 7 ; J. Z h a n g, P. Y a n g, N. g r a y, N a t . R e v . C a n c e r 9（2 0 0 9）2 8－3 9）。タンパク質キナーゼ阻害剤を研究する初期において、単一の30
目標酵素に対する選択性が必要であったが、しかし現在ではもう一つの観点が広く受け入れられるようになり、即ち一種類以上の腫瘍と関連するタンパク質キナーゼを同時に抑制することは多方面から腫瘍に対して打撃を与えるというメリットを有する（L. G o s s a g e, T. i s e n, C l i n . C a n c e r R e s . 1 6（2 0 1 0）1 9 7 3－1 9 7 8 ; A. P e t r e l l i, S. G i o r d a n o, C u r r . M e d . C h e m . 1 5（2 0 0 8）4 2 2－4 3 2）。その他のメリットとしては、複数種類のキナーゼに対する薬物の非特異性は薬物に対する耐性が生じるリスクを低下させることができる（L. g o s s a g e, T. E i s e n, C l i n . C a n c e r R e s . 1 6（2 0 1 0）1 9 7 3－1 9 7 8 ; A. P e t r e l l i, S. G i o r d a n o, C u r r . M e d . C h e m . 1 5（2 0 0 8）4 2 2－4 3 2）。多重キナーゼ阻害剤は抗がん薬として40
最近すでに販売され、スニチニブ（s u n i t i n i b）（D. B. M e n d e l, e t a l, C l i n . C a n c e r R e s . 9（2 0 0 3）3 2 7－3 3 7）、ソラフェニブ（s o r a f e n i b）（S. W i l h e l m, e t a l, N a t . R e v . D r u g D i s c o v . 5（2 0 0 6）8 3 5－8 4 4）およびダサチニブ（d a s a t i n i b）（Y e a t m a n T J, N a t R e v C a n c e r 2 0 0 4 ; 4 : 4 7 0－4 8 0）を含む。後者については人類タンパク質キナーゼ阻害剤として比較的混乱度が高いことが報告されているが、しかし望ましくない薬物の副作用は依然許容できる範囲内にある。

【0012】

同時に例えばR A FおよびE G F R（特にE G F R－T 7 9 0 M）のような複数のターゲ50

ットを阻害することができる単一の化合物は、同時にいくつかのシグナル伝達経路を阻害できるメリットがあり、よって複数種の発がんプロセスを抑制でき、同時に治療を容易にし及び患者の快適度を高めることができる。そのため、同時にRAFおよびEGFR（特にEGFR-T790M）を阻害できる小分子キナーゼ阻害剤を探すことはニーズのあるものである。

【0013】

例えばRAFおよびEGFR（特にEGFR-T790M）のような二種類の阻害活性を一つの分子中に統合することは、以下のメリットを有する：（i）非特異的な毒性と関連するリスクを低減させ、該毒性は二種類またはより多種類のRAFおよびEGFR（特にEGFR-T790M）標的のキナーゼ阻害剤を服用することにより生じるものである（
ii）治療のコストを低減する（iii）患者のコンプライアンスを向上させる。

10

【0014】

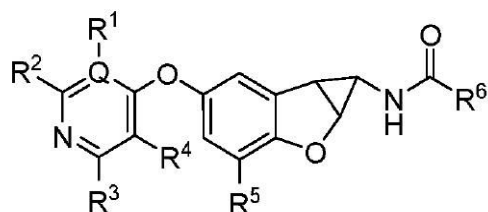
よって、本発明の目標は同時に数種類の重要なシグナル伝達経路を阻害できる化合物を提供することである。

【発明の概要】

【0015】

本発明の開示する化合物は例えばRAFおよび／或EGFR-T790Mキナーゼのように複数種類のキナーゼを阻害することができる。本発明が提供するのは式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であり、

20



I

式中、

QはCおよびNから選択され；

30

R¹、R²、R³およびR⁴は同じでも、もしくは異なってもよく、それぞれ水素、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、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキニル、-CN、-NR¹⁰R¹¹、-OR¹⁰、-COR¹⁰、-CO₂R¹⁰、-CONR¹⁰R¹¹、-C(=NR¹⁰)NR¹¹R¹²、-NR¹⁰COR¹¹、-NR¹⁰CONR¹¹R¹²、-NR¹⁰CO₂R¹¹、-SO₂R¹⁰、-NR¹⁰SO₂NR¹¹R¹²及び-NR¹⁰SO₂R¹¹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、ヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリルは少なくとも1つの置換基R¹³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R¹⁴で置換されてもよい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；ただし、QがNである場合、R¹は存在せず；

40

R⁵は水素、ハロゲンおよびCH₃から選択され；

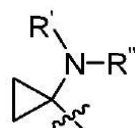
R⁶はハロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキニルから選択され、そのうち前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリルは少なくとも1つの置換基R¹⁵で置換されていてもよく、

R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴は水素、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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキニル、オキソ、-CN、-OR'、-NR'R''、-COR'、-CO₂R'、-CO

50

NR' R'', -C(=NR') NR' R'', -NR' COR'', -NR' CO NR' R'', -NR' CO₂ R'', -SO₂ R'', -SO₂ アリール、-NR' SO₂ NR' R'' および NR' SO₂ R'' から選択され、そのうち R', R'' および R' R' は独立に水素、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、アリールおよびヘテロアリールから選択され、または (R' および R' R')、および / もしくは (R' R' および R' R' 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ール環から選択される環を形成し；

R¹⁻⁵ は水素、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-CN、-OR', -O-(CH₂)₀₋₂-(ヘテロシクリル)、-NR' R'', CH₂ NR' R'', C(Me)₂ NR' R'', CH₂<C NR' R'' (即ち



から選択され、そのうち R' および R' R' は独立に水素、ハロアルキル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、または (R' および R' 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ール環から選択される環を形成し、そのうち R¹⁻⁵、R' および R' R' 中のいかなる上記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは置換されていてもよい。

【0016】

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。

【0017】

本出願はさらに Raf キナー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。

【0018】

本出願はさらに複数種類のキナーゼ(特に EGFR-T790M)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】

本出願はさらにがんを治療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。

【発明を実施するための形態】

【0020】

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。

【0021】

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-ブチルまたはn-ブチル(「n-Bu」)、2-メチル-1-プロピルまたはイソブチル(「i-B

10

20

30

40

50

u」)、1-メチルプロピルまたはs-ブチル(「s-Bu」)、および1, 1-ジメチルエチルまたはt-ブチル(「t-Bu」)から選択されうる。アルキル基の他の例は、1-ペンチル(n-ペンチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-ペンチル($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ペンチル($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ブチル($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-ヘキシル($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-ヘキシル($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ヘキシル($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-メチル-2-ペンチル($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ペンチル($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-メチル-2-ペンチル($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2, 3-ジメチル-2-ブチル($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)および3, 3-ジメチル-2-ブチル($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)基から選択されうる。

【0022】

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 $\text{C}=\text{C}$ 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($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、プロパー1-エニル($-\text{CH}=\text{CHCH}_3$)、プロパー2-エニル($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、2-メチルプロパー1-エニル、ブター1-エニル、ブター2-エニル、ブター3-エニル、ブター1, 3-ジエニル、2-メチルブター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うる。

【0023】

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 $\text{C}\equiv\text{C}$ 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($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、1-プロピニル($-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$)、2-プロピニル(プロパルギル、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)、1-ブチニル、2-ブチニル、および3-ブチニル基が含まれる。

【0024】

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うる。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-シクロペンター1-エニル、1-シクロペンター2-エニル、1-シクロペンター3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサー1-エニル、1-シクロヘキサー2-エニル、1-シクロヘキサー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。

【0025】

本明細書における「アリール」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。

【0026】

例えば、上記アリール基は、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、アリールは、以下に別に定義されるヘテロアリールを包含することはない、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、ヘテロアリールであって、アリールではない。

【0027】

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。

【0028】

本明細書における「ヘテロアリール」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。

【0029】

例えば、ヘテロアリール基には、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ール環系について、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。

【0030】

ヘテロアリール基における 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、ヘテロアリール基における 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、ヘテロアリール基における S および O 原子の総数は 1 以下である。

【0031】

ヘテロアリール基の例には、（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

10

20

30

40

50

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]オキサゾール-6-イルなど）、プテリジニル、プリニル、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]チアゾール-6-イルなど）、インダゾリル（1H-インダゾール-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。

【0032】

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ールではない。

【0033】

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-ペペリジニル、2-ペペリジニル、3-ペペリジニル、4-ペペリジニル、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、ホモペペリジニル、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

10

20

30

40

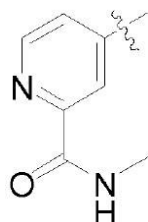
50

． 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〔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、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。

【0034】

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員の二環式アリール環系などの縮合二環式アリール環、前述の10から15員の三環式アリール環系などの縮合三環式アリール環；前述の8から12員の二環式ヘテロアリール環などの縮合二環式ヘテロアリール環、前述の11から14員の三環式ヘテロアリール環などの縮合三環式ヘテロアリール環；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。

波線のある基において、例えば



において、波線は結合部位を示している。

【0035】

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ー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ー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ーの混合物などの、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。

【0036】

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。

【0037】

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。

【0038】

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-CH₂C(O)-イル(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-CH=C(OH)-イル(エノール型)を生成する。ケト型およびエノール型の両方は、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。

【0039】

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

10

20

30

40

50

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。

【0040】

ジアステレオマー混合物を、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ー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、キラルアルコールまたはモシヤー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ー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマー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。

【0041】

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ー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ー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ー化合物の生成、ジアステレオマーの分離、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。

【0042】

「薬学的に許容される塩」には、例えば、塩酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、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 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 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。

【0043】

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、遊離塩基は酸付加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

10

20

30

40

50

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。

【0044】

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ーの塩などの、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。

【0045】

「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 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。

10

【0046】

「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。

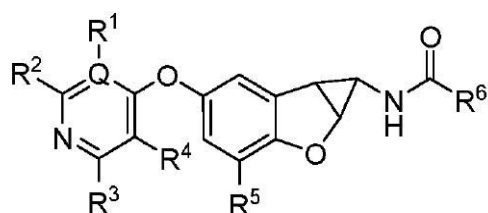
【0047】

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 R^{1-3} 」は、本明細書に記載の R^{1-3} 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。

20

【0048】

本出願が提供するものは、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であり、



I

30

式中、

Q は C および N から選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は同じでも、もしくは異なってもよく、それぞれ水素、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、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキニル、 $-CN$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=NR^{10})NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}COR^{11}$ 、 $-NR^{10}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}CO_2R^{11}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}SO_2NR^{11}R^{12}$ 及び $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 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、ヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリルは少なくとも 1 つの置換基 R^{1-3} 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^{1-4} で置換されてもよい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；ただし、Q が N である場合、 R^1 は存在せず；

40

R^5 は水素、ハロゲンおよび CH_3 から選択され；

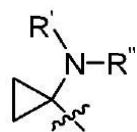
R^6 はハロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシク

50

リル、ヘテロアリール、アルキニルから選択され、そのうち前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリルは少なくとも1つの置換基 $R^{1\ 5}$ で置換されていてもよく、

$R^{1\ 0}$ 、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 3}$ および $R^{1\ 4}$ は水素、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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキニル、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(=NR')NR'R''$ 、 $-NR'COR''$ 、 $-NR'CONR'R''$ 、 $-NR'CO_2R''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2$ アリール、 $-NR'SO_2NR'R''$ および $NR'SO_2R''$ から選択され、そのうち R' 、 R'' および R''' は独立に水素、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、アリールおよびヘテロアリールから選択され、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ール環から選択される環を形成し；

$R^{1\ 5}$ は水素、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-OR'$ 、 $-O-(CH_2)_0-2-$ (ヘテロシクリル)、 $-NR'R''$ 、 $CH_2NR'R''$ 、 $C(Me)_2NR'R''$ 、 $CH_2<CNR'R''$ (即ち



) から選択され、そのうち R' および R'' は独立に水素、ハロアルキル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから選択され、または (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ール環から選択される環を形成し、そのうち $R^{1\ 5}$ 、 R' および R'' 中のいかなる上記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは置換されていてもよい。

【0049】

一部の式 (I) の実施形態において、QはCである。

【0050】

一部の式 (I) の実施形態において、 R^1 はHである。

【0051】

一部の式 (I) の実施形態において、 R^2 はHである。

【0052】

一部の式 (I) の実施形態において、 R^1 および R^2 はいずれもHである。

【0053】

一部の式 (I) の実施形態において、 R^3 は $-NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ または $-CONR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ である。

【0054】

一部の式 (I) の実施形態において、 R^4 はHである。

【0055】

一部の式 (I) の実施形態において、 R^3 は $-NR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ または $-CONR^{1\ 0}R^{1\ 1}$ であり、 R^4 はHである。

【0056】

一部の式 (I) の実施形態において、 $R^{1\ 0}$ および $R^{1\ 1}$ はそれぞれ水素及びアルキル (例えばメチル) から選択される。

【0057】

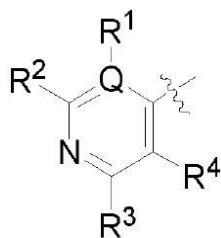
一部の式 (I) の実施形態において、式 I における部分

10

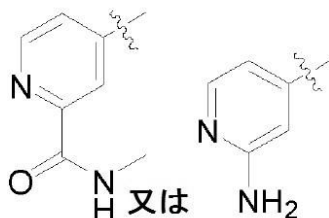
20

30

40



は、



10

である。

【0058】

一部の式 (I) の実施形態において、 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ール環から選択される縮合環を形成する（例えば水素化されても良く、および少なくとも1つの置換基 R^{1-4} で置換されてもよいナフチリジニル、ピリドオキサジニルおよびピリドピリミジニルであり、例えば少なくとも1つの置換基 R^{1-4} で置換されてもよい、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジニル、1, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジニルおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジニルである）。

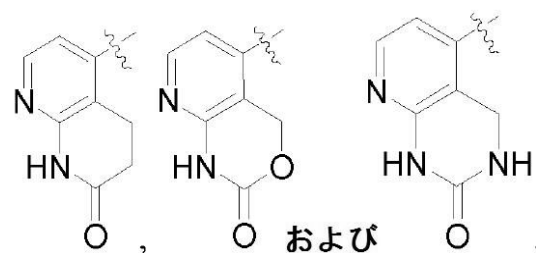
20

【0059】

一部の式 (I) の実施形態において、 R^{1-4} はオキソである。

【0060】

一部の式 (I) の実施形態において、 R^3 および R^4 はそれらが結合している環と一緒に、以下の構造から選択される縮合環を形成する、



30

。

【0061】

一部の式 (I) の実施形態において、 R^5 は水素である。

【0062】

一部の式 (I) の実施形態において、 R^5 はメチルである。

40

【0063】

一部の式 (I) の実施形態において、 R^6 はアルキル（例えば C_{1-9} アルキル）、アルケニル（例えばビニル）、アリール（例えばフェニル）およびヘテロアリール（例えば5員または6員のヘテロアリールであり、それは一つ、二つまたは三つのN, OおよびSから選択されるヘテロ原子を含み、例えばピリジニルまたはフラニルである）から選択され、そのうち前記アルキル、アルケニル、アリールおよびヘテロアリールは少なくとも1つの置換基 R^{1-5} で置換されてもよい。

【0064】

一部の式 (I) の実施形態において、 R^6 は一つ、二つまたは三つの置換基 R^{1-5} で置換

50

されているフェニルである。

【0065】

一部の式 (I) の実施形態において、 R^6 は5員または6員のヘテロアリアルであり、それは一つ、二つまたは三つのN、OおよびSから選択されるヘテロ原子を有し且つ一つ、二つまたは三つの置換基 R^{1-5} で置換されている。

【0066】

一部の式 (I) の実施形態において、 R^6 は一つ、二つまたは三つの置換基 R^{1-5} で置換されているピリジニルまたはフラニルである。

【0067】

一部の式 (I) の実施形態において、 R^{1-5} はハロゲン (例えばF、ClまたはBr)、
ハロアルキル (例えば CF_3)、置換されてもよいアルキル (例えば CH_3 、 $HO-CH_2-$ または $NC-CH_2-$)、置換されてもよいシクロアルキル (例えば NH_2 または CN によって置換されてもよいシクロプロピル)、置換されてもよいアリアル (例えば CF_3 で置換されてもよいフェニル)、 $-OR'$ (例えば CH_3O- または CF_3O-)、 $-O-(CH_2)_{0-2}-$ (置換されてもよいヘテロシクリル) (例えば $-O-(CH_2)_{0-2}-$ (一つまたは複数のアルキル例えばメチルまたはエチルで置換されてもよいピペラジニルまたはピペリジル)、 $-NR'R''$ 、 $CH_2NR'R''$ および $C(Me)_2NR'R''$ から選択される。

【0068】

一部の式 (I) の実施形態において、 R' および R'' は独立に水素、アルキル (例えばメチル) およびハロアルキル (例えば CF_3) から選択される。

【0069】

一部の式 (I) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環は置換されてもよいヘテロシクリルおよび置換されてもよいヘテロアリアル環 (例えばピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル (例えばオクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニル)、水素化されてもよいトリアゾロピラジニル (例えば5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル) および水素化されてもよいピロロピロリル (例えばオクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリル) から選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい) から選択されるものである。

【0070】

一部の式 (I) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル、水素化されてもよいトリアゾロピラジニルおよび水素化されてもよいピロロピロリルから選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい。

【0071】

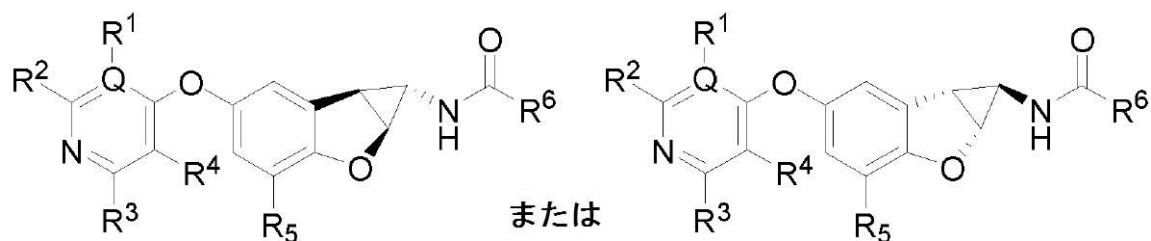
一部の式 (I) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニルおよびオクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリルから選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい。

【0072】

一部の式 (I) の実施形態において、 R^{1-5} 、 R' および R'' の定義において、「置換されてもよい」で定義される基は独立に少なくとも1つの $HO-$ 、 $NC-$ 、 NH_2 、 NH (アルキル) (例えば $NH(CH_3)$)、 N (アルキル)₂ (例えば $N(CH_3)_2$)、ハロアルキル (例えば CF_3 または CF_3CH_2)、アルキル (例えば CH_3 または CH_3CH_2)、 $HO-$ アルキル (例えば $HO-CH_2CH_2-$) およびアルキルヘテロシクリル (例えば CH_3CH_2- ピペリジル) およびヘテロシクリジン (例えばピペリジニルリデンまたはピペリジン-4-イリデン) から選択される基で置換されてもよい。

【0073】

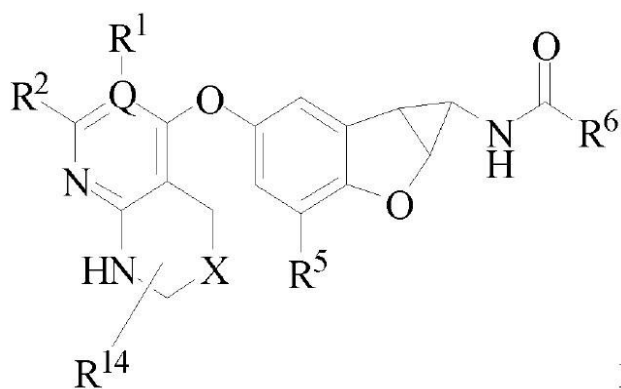
一部の式（I）の実施形態において、上記化合物は以下の立体配置を呈する、



【0074】

10

一部の式（I）の実施形態において、上記化合物は式 I a の構造を有する化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩であり、



20

式中、

XはC(R¹⁶)₂、N(R¹⁶)およびOから選択され；

R¹⁶はHおよびアルキルから選択され；

R¹、R²、R⁵、R⁶ および R¹⁴ は式（I）に定義されているとおりである。

【0075】

一部の式（I a）の実施形態において、QはCである。

【0076】

30

一部の式（I a）の実施形態において、R¹はHである。

【0077】

一部の式（I a）の実施形態において、R²はHである。

【0078】

一部の式（I a）の実施形態において、R¹およびR²はいずれも水素である。

【0079】

一部の式（I a）の実施形態において、XはC(R¹⁶)₂である。

【0080】

一部の式（I a）の実施形態において、XはCHである。

【0081】

40

一部の式（I a）の実施形態において、XはN(R¹⁶)である。

【0082】

一部の式（I a）の実施形態において、XはNHである。

【0083】

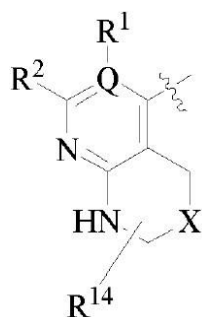
一部の式（I a）の実施形態において、XはOである。

【0084】

一部の式（I a）の実施形態において、R¹⁴はオキソである。

【0085】

一部の式（I a）の実施形態において、式 I a における部分



は、

10



を示す。

【0086】

一部の式 (I a) の実施形態において、R⁵ はHである。

20

【0087】

一部の式 (I a) の実施形態において、R⁵ はCH₃ である。

【0088】

一部の式 (I a) の実施形態において、R⁶ はアルキル (例えばC₁ - ₉ アルキル)、アルケニル (例えばビニル)、アリール (例えばフェニル) およびヘテロアリール (5員または6員のヘテロアリールであり、一つ、二つまたは三つのN, OおよびSから選択されるヘテロ原子を有し、例えばピリジニルまたはフラニル) から選択され、そのうち前記アルキル、アルケニル、アリールおよびヘテロアリールは少なくとも1つの置換基R¹⁵ で置換されてもよい。

【0089】

一部の式 (I a) の実施形態において、R⁶ は一つ、二つまたは三つの置換基R¹⁵ で置換されているフェニルである。

30

【0090】

一部の式 (I a) の実施形態において、R⁶ は5員または6員のヘテロアリールであり、それは一つ、二つまたは三つのN, OおよびSから選択されるヘテロ原子を有し且つ一つ、二つまたは三つの置換基R¹⁵ で置換されている。

【0091】

一部の式 (I a) の実施形態において、R⁶ は一つ、二つまたは三つの置換基R¹⁵ で置換されているピリジニルまたはフラニルである。

【0092】

一部の式 (I a) の実施形態において、R¹⁵ はハロゲン (例えばF、ClまたはBr)、ハロアルキル (例えばCF₃)、置換されてもよいアルキル (例えばCH₃、HO-CH₂-またはNC-CH₂-)、置換されてもよいシクロアルキル (例えばNH₂またはCNによって置換されてもよいシクロプロピル)、置換されてもよいアリール (例えばCF₃ で置換されてもよいフェニル)、-OR' (例えばCH₃-O-またはCF₃O-)、-O-(CH₂)₀₋₂- (置換されてもよいヘテロシクリル) (例えば-O-(CH₂)₀₋₂- (一つまたは複数のアルキル例えばメチルまたはエチルで置換されてもよいピペラジニルまたはピペリジル)、-NR'R''、CH₂NR'R'' および C(Me)₂NR'R'' から選択される。

40

【0093】

50

一部の式 (I a) の実施形態において、 R' および R'' は独立に水素、アルキル (例えばメチル) およびハロアルキル (例えば CF_3) から選択される。

【0094】

一部の式 (I a) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環は置換されてもよいヘテロシクリルおよび置換されてもよいヘテロアリアル環 (例えばピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル (例えばオクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニル)、水素化されてもよいトリアゾロピラジニル (例えば 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル) および水素化されてもよいピロロピロリル (例えばオクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリル) から選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい) から選択されるものである。

10

【0095】

一部の式 (I a) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル、水素化されてもよいトリアゾロピラジニル および水素化されてもよいピロロピロリルから選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい。

【0096】

一部の式 (I a) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル および オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリルから選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい。

20

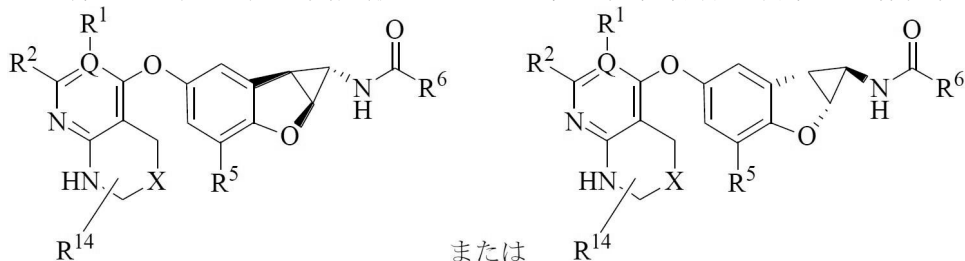
【0097】

一部の式 (I a) の実施形態において、 R^{15} 、 R' および R'' の定義において、「置換されてもよい」で定義される基は独立に少なくとも1つの $HO-$ 、 $NC-$ 、 NH_2 、 NH (アルキル) (例えば $NH(CH_3)$)、 N (アルキル) $_2$ (例えば $N(CH_3)_2$)、ハロアルキル (例えば CF_3 または CF_3CH_2)、アルキル (例えば CH_3 または CH_3CH_2)、 $HO-$ アルキル (例えば $HO-CH_2CH_2-$) およびアルキルヘテロシクリル (例えば CH_3CH_2- ピペリジル) およびヘテロシクリジン (例えばピペリジニルリデンまたはピペリジン-4-イリデン) から選択される基で置換されてもよい。

30

【0098】

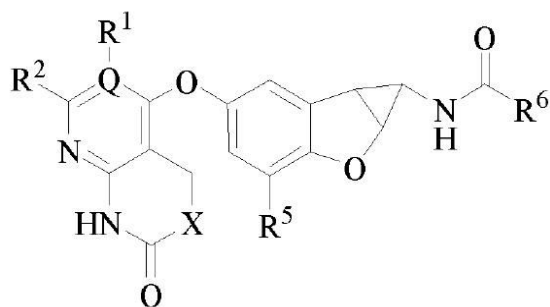
一部の式 (I a) の実施形態において、上記化合物は以下の立体配置を呈する。



40

【0099】

一部の式 (I) の実施形態において、上記化合物は式 I a-1 の構造を有する化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩であり、



式中、

R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 および X は上記式 (I a) に定義されているとおりである。

【0100】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、 Q は C である。

【0101】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、 R^1 は H である。

【0102】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、 R^2 は H である。

【0103】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、 R^1 および R^2 はいずれも水素である。

【0104】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、 X は $C(R^{16})_2$ である。

【0105】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、 X は CH である。

【0106】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、 X は $N(R^{16})$ である。

【0107】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、 X は NH である。

【0108】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、 X は O である。

【0109】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、 R^5 は H である。

【0110】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、 R^5 は CH_3 である。

【0111】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、 R^6 はアルキル (例えば C_{1-9} アルキル)、アルケニル (例えばビニル)、アリール (例えばフェニル) およびヘテロアリール (5員または6員のヘテロアリールであり、一つ、二つまたは三つの N 、 O および S から選択されるヘテロ原子を有し、例えばピリジニルまたはフラニル) から選択され、そのうち前記アルキル、アルケニル、アリールおよびヘテロアリールは少なくとも1つの置換基 R^{15} で置換されてもよい。

【0112】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、 R^6 は一つ、二つまたは三つの置換基 R^{15} で置換されているフェニルである。

【0113】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、 R^6 は5員または6員のヘテロアリールであり、それは一つ、二つまたは三つの N 、 O および S から選択されるヘテロ原子を有し且一つ、二つまたは三つの置換基 R^{15} で置換されている。

【0114】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、 R^6 は一つ、二つまたは三つの置換基 R^{15} で置換されているピリジニルまたはフラニルである。

【0115】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、 R^{15} はハロゲン (例えば F、Cl または Br)、ハロアルキル (例えば CF_3)、置換されてもよいアルキル (例えば CH_3 、 $HO-CH_2-$ または $NC-C(CH_3)_2-$)、置換されてもよいシクロアルキル (例えば NH_2 または CN によって置換されてもよいシクロプロピル)、置換されてもよいアリール (例えば CF_3 で置換されてもよいフェニル)、 $-OR'$ (例えば CH_3-O- または CF_3O-)、 $-O-(CH_2)_{0-2}-$ (置換されてもよいヘテロシクリル) (例えば $-O-(CH_2)_{0-2}-$ (一つまたは複数のアルキル例えばメチルまたはエチルで置換されてもよいピペラジニルまたはピペリジル))、 $-NR'R''$ 、 $CH_2NR'R''$ および $C(Me)_2NR'R''$ から選択される。

10

【0116】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、 R' および R'' は独立に水素、アルキル (例えばメチル) およびハロアルキル (例えば CF_3) から選択される。

【0117】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環は置換されてもよいヘテロシクリルおよび置換されてもよいヘテロアリール環 (例えばピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル (例えばオクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニル)、水素化されてもよいトリアゾロピラジニル (例えば 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル) および水素化されてもよいピロロピロリル (例えばオクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリル) から選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい) から選択されるものである。

20

【0118】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル、水素化されてもよいトリアゾロピラジニルおよび水素化されてもよいピロロピロリルから選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい。

【0119】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニルおよびオクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリルから選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい。

30

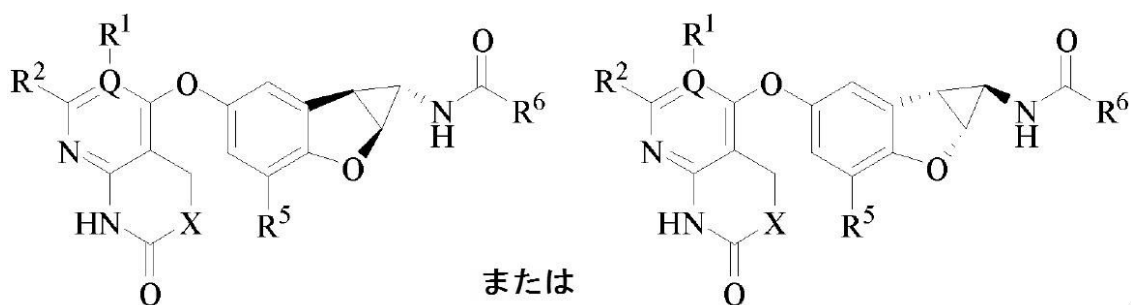
【0120】

一部の式 (I a-1) の実施形態において、 R^{15} 、 R' および R'' の定義において、「置換されてもよい」で定義される基は独立に少なくとも1つの $HO-$ 、 $NC-$ 、 NH_2 、 NH (アルキル) (例えば $NH(CH_3)$)、 N (アルキル)₂ (例えば $N(CH_3)_2$)、ハロアルキル (例えば CF_3 または CF_3CH_2)、アルキル (例えば CH_3 または CH_3CH_2)、 $HO-$ アルキル (例えば $HO-CH_2CH_2-$) およびアルキルヘテロシクリル (例えば CH_3CH_2- ピペリジル) およびヘテロシクリジン (例えばピペリジニルリデンまたはピペリジン-4-イリデン) から選択される基で置換されてもよい。

40

【0121】

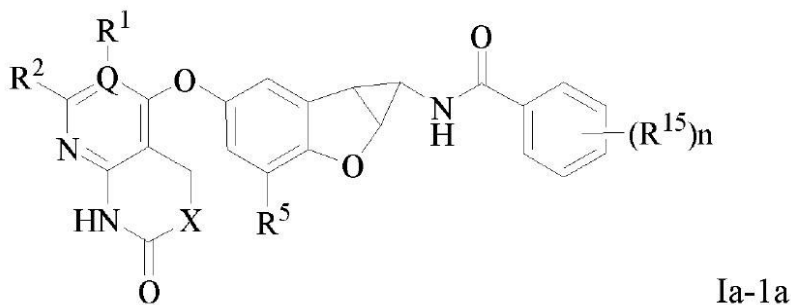
一部の式 (I a) の実施形態において、上記化合物は以下の立体配置を呈する。



【0122】

一部の式 (I) の実施形態において、上記化合物は式 Ia-1a の構造を有する化合物、
その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩であり、

10



20

式中、

$n = 1, 2$ または 3 であり；および

R^1, R^2, R^5, R^{15} および X は式 Ia に定義されているとおりである。

【0123】

一部の式 (Ia-1a) の実施形態において、 Q は C である。

【0124】

一部の式 (Ia-1a) の実施形態において、 R^1 は H である。

【0125】

一部の式 (Ia-1a) の実施形態において、 R^2 は H である。

【0126】

一部の式 (Ia-1a) の実施形態において、 R^1 および R^2 はいずれも水素である。

30

【0127】

一部の式 (Ia-1a) の実施形態において、 X は $C(R^{16})_2$ である。

【0128】

一部の式 (Ia-1a) の実施形態において、 X は CH である。

【0129】

一部の式 (Ia-1a) の実施形態において、 X は $N(R^{16})$ である。

【0130】

一部の式 (Ia-1a) の実施形態において、 X は NH である。

【0131】

一部の式 (Ia-1a) の実施形態において、 X は O である。

40

【0132】

一部の式 (Ia-1a) の実施形態において、 R^5 は H である。

【0133】

一部の式 (Ia-1a) の実施形態において、 R^5 は CH_3 である。

【0134】

一部の式 (Ia-1a) の実施形態において、 $n = 1$ である。

【0135】

一部の式 (Ia-1a) の実施形態において、 $n = 2$ であり、二つの R^{15} 基は互いに独立する。

50

【0136】

一部の式 (I a-1 a) の実施形態において、 $n = 3$ であり、三つの R^{1-5} 基は互いに独立する。

【0137】

一部の式 (I a-1 a) の実施形態において、 R^{1-5} はハロゲン (例えば F、Cl または Br)、ハロアルキル (例えば CF_3)、置換されてもよいアルキル (例えば CH_3 、 $HO-CH_2$ —または $NC-C(CH_3)_2$ —)、置換されてもよいシクロアルキル (例えば NH_2 または CN によって置換されてもよいシクロプロピル)、置換されてもよいアリール (例えば CF_3 で置換されてもよいフェニル)、 $-OR'$ (例えば CH_3-O —または CF_3O —)、 $-O-(CH_2)_{0-2}-$ (置換されてもよいヘテロシクリル) (例えば $-O-(CH_2)_{0-2}-$ (一つまたは複数のアルキル例えばメチルまたはエチルで置換されてもよいピペラジニルまたはピペリジル)、 $-NR'R''$ 、 $CH_2NR'R''$ および $C(Me)_2NR'R''$ から選択される。

10

【0138】

一部の式 (I a-1 a) の実施形態において、 R' および R'' は独立に水素、アルキル (例えばメチル) およびハロアルキル (例えば CF_3) から選択される。

【0139】

一部の式 (I a-1 a) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環は置換されてもよいヘテロシクリルおよび置換されてもよいヘテロアリール環 (例えばピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル (例えばオクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニル)、水素化されてもよいトリアゾロピラジニル (例えば 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル) および水素化されてもよいピロロピロリル (例えばオクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリル) から選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい) から選択されるものである。

20

【0140】

一部の式 (I a-1 a) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル、水素化されてもよいトリアゾロピラジニルおよび水素化されてもよいピロロピロリルから選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい。

30

【0141】

一部の式 (I a-1 a) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニルおよびオクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリルから選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい。

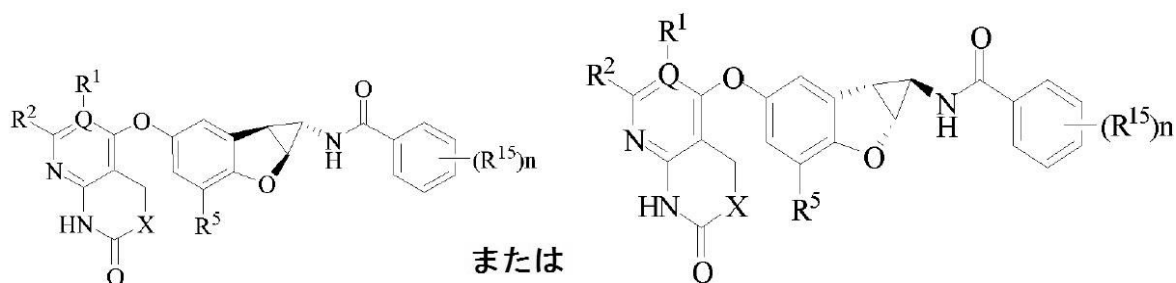
【0142】

一部の式 (I a-1 a) の実施形態において、 R^{1-5} 、 R' および R'' の定義において、「置換されてもよい」で定義される基は独立に少なくとも 1 つの $HO-$ 、 $NC-$ 、 NH_2 、 NH (アルキル) (例えば $NH(CH_3)$)、 N (アルキル)₂ (例えば $N(CH_3)_2$)、ハロアルキル (例えば CF_3 または CF_3CH_2)、アルキル (例えば CH_3 または CH_3CH_2)、 HO -アルキル (例えば $HO-CH_2CH_2-$) およびアルキルヘテロシクリル (例えば CH_3CH_2 -ピペリジル) およびヘテロシクリジン (例えばピペリジニルリデンまたはピペリジン-4-イリデン) から選択される基で置換されてもよい。

40

【0143】

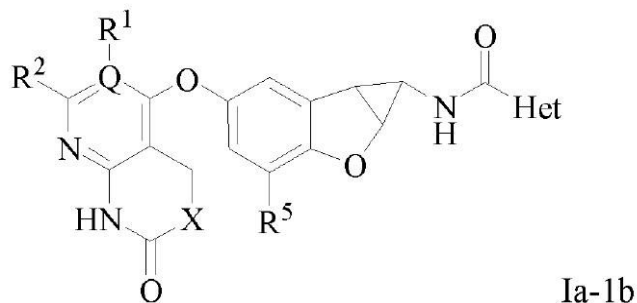
一部の式 (I a-1 a) の実施形態において、上記化合物は以下の立体配置を呈する。



【0144】

一部の式 (I) の実施形態において、上記化合物は式 I a - 1 b の構造を有する化合物、
その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩であり、

10



式中、

20

H e t は 5 員または 6 員のヘテロアリールであり、それは一つ、二つまたは三つの N, O
および S から選択されるヘテロ原子を有し且一つ、二つまたは三つの置換基 R^{1-5} で置
換され、

R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^{1-5} および X は式 I a に定義されているとおりである。

【0145】

一部の式 (I a - 1 b) の実施形態において、Q は C である。

【0146】

一部の式 (I a - 1 b) の実施形態において、 R^1 は H である。

【0147】

一部の式 (I a - 1 b) の実施形態において、 R^2 は H である。

30

【0148】

一部の式 (I a - 1 b) の実施形態において、 R^1 および R^2 はいずれも水素である。

【0149】

一部の式 (I a - 1 b) の実施形態において、X は $C(R^{1-6})_2$ である。

【0150】

一部の式 (I a - 1 b) の実施形態において、X は CH である。

【0151】

一部の式 (I a - 1 b) の実施形態において、X は $N(R^{1-6})$ である。

【0152】

一部の式 (I a - 1 b) の実施形態において、X は NH である。

40

【0153】

一部の式 (I a - 1 b) の実施形態において、X は O である。

【0154】

一部の式 (I a - 1 b) の実施形態において、 R^{1-4} は O である。

【0155】

一部の式 (I a - 1 b) の実施形態において、 R^5 は H である。

【0156】

一部の式 (I a - 1 b) の実施形態において、 R^5 は CH_3 である。

【0157】

一部の式 (I a - 1 b) の実施形態において、H e t は一つ、二つまたは三つの置換基 R

50

^{1 5} で置換されているピリジニル或者フラニルである。

【0158】

一部の式 (I a-1 b) の実施形態において、H e t は一つの取代基 $R^{1 5}$ で置換されている。

【0159】

一部の式 (I a-1 b) の実施形態において、H e t は二つの取代基 $R^{1 5}$ で置換され、二つの置換基 $R^{1 5}$ は互いに独立する。

【0160】

一部の式 (I a-1 b) の実施形態において、H e t は三つの取代基 $R^{1 5}$ で置換され、三つの置換基 $R^{1 5}$ は互いに独立する。

10

【0161】

一部の式 (I a-1 b) の実施形態において、 $R^{1 5}$ はハロゲン (例えば F、C l または B r)、ハロアルキル (例えば $C F_3$)、置換されてもよいアルキル (例えば $C H_3$ 、 $H O-C H_2-$ または $N C-C (C H_3)_2-$)、置換されてもよいシクロアルキル (例えば $N H_2$ または $C N$ によって置換されてもよいシクロプロピル)、置換されてもよいアリール (例えば $C F_3$ で置換されてもよいフェニル)、 $-O R'$ (例えば $C H_3-O-$ または $C F_3 O-$)、 $-O-(C H_2)_{0-2}-$ (置換されてもよいヘテロシクリル) (例えば $-O-(C H_2)_{0-2}-$ (一つまたは複数のアルキル例えばメチルまたはエチルで置換されてもよいピペラジニルまたはピペリジル)、 $-N R' R''$ 、 $C H_2 N R' R''$ および $C (M e)_2 N R' R''$ から選択される。

20

【0162】

一部の式 (I a-1 b) の実施形態において、 R' および R'' は独立に水素、アルキル (例えばメチル) およびハロアルキル (例えば $C F_3$) から選択される。

【0163】

一部の式 (I a-1 b) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環は置換されてもよいヘテロシクリルおよび置換されてもよいヘテロアリール環 (例えばピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル (例えばオクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニル)、水素化されてもよいトリアゾロピラジニル (例えば 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル) および水素化されてもよいピロロピロリル (例えばオクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリル) から選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい) から選択されるものである。

30

【0164】

一部の式 (I a-1 b) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル、水素化されてもよいトリアゾロピラジニルおよび水素化されてもよいピロロピロリルから選択され、これらの基は置換されてもよい。

【0165】

一部の式 (I a-1 b) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニルおよびオクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリルから選択され、これらの基は置換されてもよい。

40

【0166】

一部の式 (I a-1 b) の実施形態において、 $R^{1 5}$ 、 R' および R'' の定義において、「置換されてもよい」で定義される基は独立に少なくとも1つの $H O-$ 、 $N C-$ 、 $N H_2$ 、 $N H$ (アルキル) (例えば $N H (C H_3)$)、 N (アルキル)₂ (例えば $N (C H_3)_2$)、ハロアルキル (例えば $C F_3$ または $C F_3 C H_2$)、アルキル (例えば $C H_3$ または $C H_3 C H_2$)、 $H O-$ アルキル (例えば $H O-C H_2 C H_2-$) およびアルキル

50

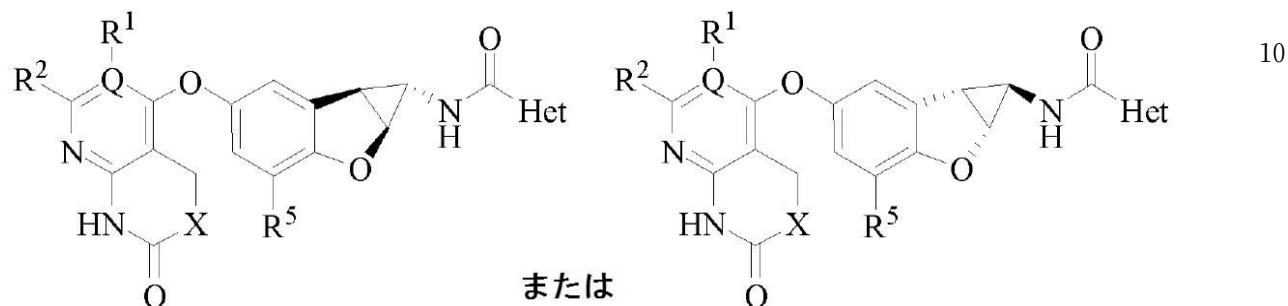
ヘテロシクリル（例えば CH_3CH_2 -ピペリジル）およびヘテロシクリジン（heterocyclidylidene）（例えばピペリジニリデンまたはピペリジン-4-イリデン）から選択される基で置換されてもよい。

【0167】

一部の式（I a - 1 b）の実施形態において、 R^{15} はハロアルキル（例えば CF_3 ）またはアリール（例えばフェニル）から選択される。

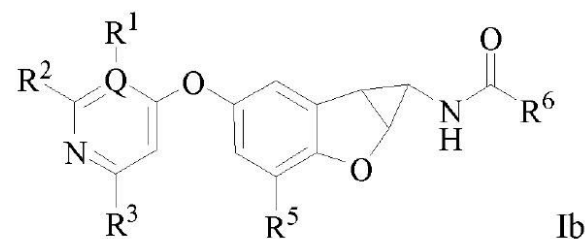
【0168】

一部の式（I a - 1 b）の実施形態において、上記化合物は以下の立体配置を呈する。



【0169】

一部の式（I）の実施形態において、式 I b の構造を有する化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩であり、



式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 および R^6 は式 I に定義されている通りである。

【0170】

一部の式（I b）の実施形態において、Q は C である。

【0171】

一部の式（I b）の実施形態において、 R^1 は H である。

【0172】

一部の式（I b）の実施形態において、 R^2 は H である。

【0173】

一部の式（I b）の実施形態において、 R^1 および R^2 はいずれも水素である。

【0174】

一部の式（I b）の実施形態において、 R^3 は $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ または $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ である。

【0175】

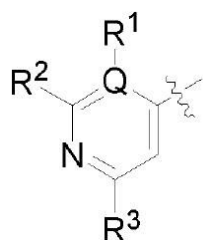
一部の式（I b）の実施形態において、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ H およびアルキル（例えばメチル）から選択されるものである。

【0176】

一部の式（I b）の実施形態において、式 I b における部分

30

40



は：



10

を示している。

【0177】

一部の式 (I b) の実施形態において、R⁵ はHである。

【0178】

一部の式 (I b) の実施形態において、R⁵ はCH₃ である。

20

【0179】

一部の式 (I b) の実施形態において、R⁶ はアリール (例えばフェニル) およびヘテロアリール (例えば5員-または6員-の一つ、二つまたは三つのヘテロ原子を有するヘテロアリールであり、これらのヘテロ原子はN、OおよびSから選択され、例えばピリジニルまたはフラリルである)、そのうち前記アリールおよびヘテロアリールは少なくとも1つの置換基R¹⁻⁵ で置換されてもよい。

【0180】

一部の式 (I b) の実施形態において、R⁶ はアリール (例えばフェニル) である。

【0181】

一部の式 (I b) の実施形態において、R⁶ は一つ、二つまたは三つの置換基R¹⁻⁵ で置換されているフェニルである。

30

【0182】

一部の式 (I b) の実施形態において、R¹⁻⁵ はハロゲン (例えばF、ClまたはBr)、ハロアルキル (例えばCF₃)、置換されてもよいアルキル (例えばCH₃、HO-CH₂-またはCN-CH₂-)、置換されてもよいシクロアルキル (例えばNH₂またはCNによって置換されてもよいシクロプロピル)、置換されてもよいアリール (例えばCF₃で置換されてもよいフェニル)、-OR' (例えばCH₃-O-またはCF₃O-)、-O-(CH₂)₀₋₂- (置換されてもよいヘテロシクリル) (例えば-O-(CH₂)₀₋₂- (一つまたは複数のアルキル例えばメチルまたはエチルで置換されてもよいピペラジニルまたはピペリジル)、-NR'R''、CH₂NR'R''およびC(Me)₂NR'R''から選択される。

40

【0183】

一部の式 (I b) の実施形態において、R¹⁻⁵ はハロアルキル (例えばCF₃) およびCH₂NR'R''から選択されるものである。

【0184】

一部の式 (I b) の実施形態において、(R'およびR'')は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環は置換されてもよいヘテロシクリルおよび置換されてもよいヘテロアリール環 (例えばピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル (例えばオクタヒドロ-ピロロ[1, 2-a]ピラジニル)、水素化されてもよいトリアゾロピラジニル (例えば5, 6, 7, 8-テトラ

50

ヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル) および水素化されてもよいピロロピロリル (例えばオクタヒドロ-ピロロ [3, 4-c] ピロリル) から選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい) から選択されるものである。

【0185】

一部の式 (I b) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル、水素化されてもよいトリアゾロピラジニルおよび水素化されてもよいピロロピロリルから選択され、これらの基は置換されてもよい。

【0186】

一部の式 (I b) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、オクタヒドロ-ピロロ [1, 2-a] ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニルおよびオクタヒドロ-ピロロ [3, 4-c] ピロリルから選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい。

【0187】

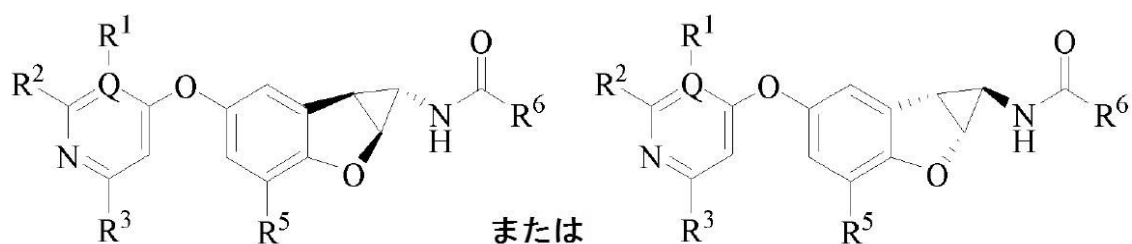
一部の式 (I b) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に置換されてもよいピペラジニル環を形成する。

【0188】

一部の式 (I b) の実施形態において、R¹⁵、R' および R'' の定義において、「置換されてもよい」で定義される基は独立に少なくとも1つのHO-、CN-、NH₂、NH (アルキル) (例えばNH (CH₃))、N (アルキル)₂ (例えばN (CH₃)₂)、ハロアルキル (例えばCF₃ または CF₃CH₂)、アルキル (例えばCH₃ または CH₃CH₂)、HO-アルキル- (例えばHO-CH₂CH₂-) およびアルキル-ヘテロシクリル- (例えばCH₃CH₂-ピペリジル-) およびヘテロシクリジン (例えばピペリジニルリデンまたはピペリジン-4-イリデン) から選択される基で置換されてもよい。

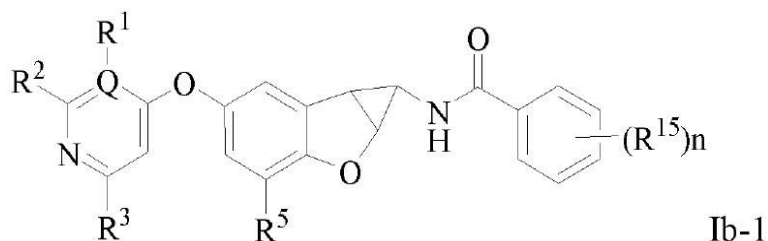
【0189】

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



【0190】

一部の式 (I) の実施形態における、式 I b-1 の構造を有する化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩であり、



式中、

n = 1、2 または 3 であり；および

R¹、R²、R⁵、R¹⁵ および X は式 I b に定義されているとおりである。

【0191】

一部の式 (I b-1) の実施形態において、Q は C である。

【0192】

一部の式 (I b-1) の実施形態において、 R^1 は H である。

【0193】

一部の式 (I b-1) の実施形態において、 R^2 は H である。

【0194】

一部の式 (I b-1) の実施形態において、 R^1 および R^2 はいずれも水素である。

【0195】

一部の式 (I b-1) の実施形態において、 R^3 は $-NR^{10}R^{11}$ または $-CONR^{10}R^{11}$ である。

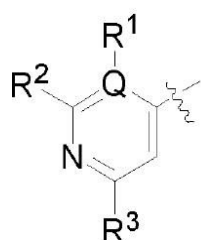
10

【0196】

一部の式 (I b-1) の実施形態において、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ水素またはアルキル (例えばメチル) から選択されるものである。

【0197】

一部の式 (I b-1) の実施形態において、式 I b-1 中の部分



20

は：



30

を示す。

【0198】

一部の式 (I b-1) の実施形態において、 R^5 は H である。

【0199】

一部の式 (I b-1) の実施形態において、 R^5 は CH_3 である。

【0200】

一部の式 (I b-1) の実施形態において、 $n = 1$ である。

【0201】

一部の式 (I b-1) の実施形態において、 $n = 2$ であり、二つの R^{15} 基は互いに独立するものである。

40

【0202】

一部の式 (I b-1) の実施形態において、 $n = 3$ であり、三つの R^{15} 基は互いに独立するものである。

【0203】

一部の式 (I b-1) の実施形態において、 R^{15} はハロゲン (例えば F、Cl または Br)、ハロアルキル (例えば CF_3)、置換されてもよいアルキル (例えば CH_3 、 $HO-CH_2-$ または $NC-C(CH_3)_2-$)、置換されてもよいシクロアルキル (例えば NH_2 または CN によって置換されてもよいシクロプロピル)、置換されてもよいアリール (例えば CF_3 で置換されてもよいフェニル)、 $-OR'$ (例えば CH_3-O- または CF_3O-)、 $-O-(CH_2)_0-2-$ (置換されてもよいヘテロシクリル) (例え

50

ば—O—(CH₂)₀₋₂—(一つまたは複数のアルキル例えばメチルまたはエチルで置換されてもよいピペラジニルまたはピペリジル)、—NR'R''、CH₂NR'R'' および C(Me)₂NR'R'' から選択される。

【0204】

一部の式(Ib-1)の実施形態において、R¹⁵はハロアルキル(例えばCF₃)およびCH₂NR'R''から選択されるものである。

【0205】

一部の式(Ib-1)の実施形態において、(R'およびR'')は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環は置換されてもよいヘテロシクリルおよび置換されてもよいヘテロアリアル環(例えばピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル(例えばオクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジニル)、水素化されてもよいトリアゾロピラジニル(例えば5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジニル)および水素化されてもよいピロロピロリル(例えばオクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロリル)から選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい)から選択されるものである。

【0206】

一部の式(Ib-1)の実施形態において、(R'およびR'')は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル、水素化されてもよいトリアゾロピラジニルおよび水素化されてもよいピロロピロリルから選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい。

【0207】

一部の式(Ib-1)の実施形態において、(R'およびR'')は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジニルおよびオクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロリルから選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい。

【0208】

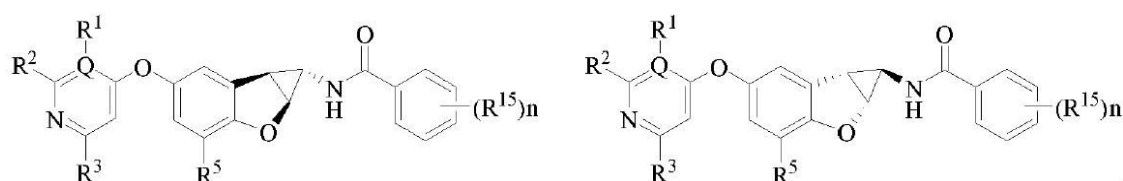
一部の式(Ib-1)の実施形態において、(R'およびR'')は、それらが結合している原子と一緒に置換されてもよいピペラジニル環を形成する。

【0209】

一部の式(Ib-1)の実施形態において、R¹⁵、R'およびR''の定義において、「置換されてもよい」で定義される基は独立に少なくとも1つのHO—、NC—、NH₂、NH(アルキル)(例えばNH(CH₃))、N(アルキル)₂(例えばN(CH₃)₂)、ハロアルキル(例えばCF₃またはCF₃CH₂)、アルキル(例えばCH₃またはCH₃CH₂)、HO—アルキル(例えばHO—CH₂CH₂—)およびアルキルヘテロシクリル(例えばCH₃CH₂—ピペリジル)およびヘテロシクリジン(例えばピペリジニルリデンまたはピペリジン—4—イリデン)から選択される基で置換されてもよい。

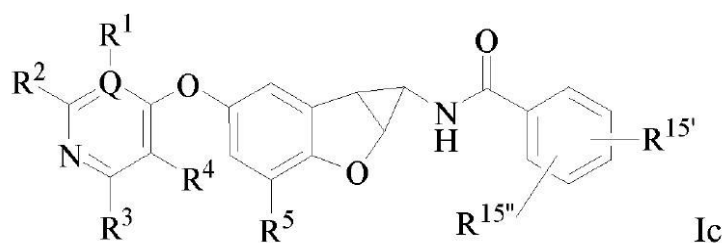
【0210】

一部の式(Ib-1)の実施形態において、上記化合物は以下の立体配置を呈する。



【0211】

一部の式(I)の実施形態において、式Icの構造を有する化合物、その立体異性体、およびその薬学的に許容される塩であり、



式中、

$R^{15'}$ は $-Y-NR'R''$ であり；

Y は存在せず、または $-アルキル$ 、 $-シクロアルキル$ または $-O-アルキル$ であり；

$R^{15'}$ の定義は上記式 I における R^{15} の定義と同じであり；および

R^1-R^5 、 R' および R'' は式 I で定義されたとおりである。

【0212】

一部の式 (Ic) の実施形態において、Q は C である。

【0213】

一部の式 (Ic) の実施形態において、 R^1 は H である。

【0214】

一部の式 (Ic) の実施形態において、 R^2 は H である。

【0215】

一部の式 (Ic) の実施形態において、 R^1 および R^2 はいずれも水素である。

【0216】

一部の式 (Ic) の実施形態において、 R^3 は $-NR^{10}R^{11}$ または $-CONR^{10}R^{11}$ である。

【0217】

一部の式 (Ic) の実施形態において、 R^4 は H である。

【0218】

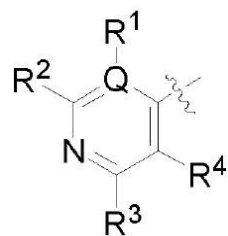
一部の式 (Ic) の実施形態において、 R^3 は $-NR^{10}R^{11}$ または $-CONR^{10}R^{11}$ 、 R^4 は H である。

【0219】

一部の式 (Ic) の実施形態において、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ水素またはアルキル（例えばメチル）である。

【0220】

一部の式 (Ic) の実施形態において、式 Ic における部分



は：



である。

【0221】

一部の式 (I c) の実施形態において、 R^3 および R^4 はそれらが結合している環と一緒に、縮合のヘテロシクリルまたはヘテロアリアル環を形成する (例えば水素化されても良く、少なくとも1つの置換基 R^{1-4} で置換されてもよいナフチリジニル、ピリドオキサジニル、ピリドピリミジニルであり、例えば少なくとも1つの置換基 R^{1-4} で置換されてもよい1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジニル、1, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジニルおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド [2, 3-d] ピリミジニルである)。

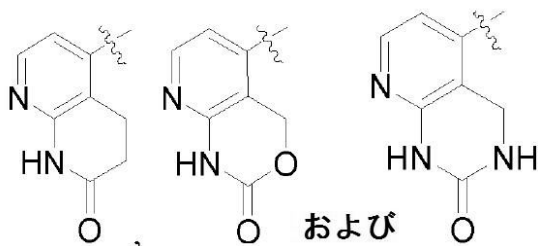
【0222】

一部の式 (I c) の実施形態において、 R^{1-4} はオキソである。

10

【0223】

一部の式 (I c) の実施形態において、 R^3 および R^4 は、それらが結合している環と一緒に以下の構造から選択される縮合環を形成する、



20

。

【0224】

一部の式 (I c) の実施形態において、 R^5 はHである。

【0225】

一部の式 (I c) の実施形態において、 R^5 は CH_3 である。

【0226】

一部の式 (I c) の実施形態において、Yは存在しない。

【0227】

一部の式 (I c) の実施形態において、Yは-アルキル- (例えば CH_2 または $C(CH_3)_2$) である。

30

【0228】

一部の式 (I c) の実施形態において、Yは-シクロアルキル (例えば-シクロプロピル-) である。

【0229】

一部の式 (I c) の実施形態において、Yは-O-アルキル- (例えば-O- CH_2CH_2 -) である。

【0230】

一部の式 (I c) の実施形態において、 R' および R'' はそれぞれ独立に水素およびアルキル (例えばメチル) およびハロアルキル (例えば CF_3) から選択される。

【0231】

一部の式 (I c) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環は置換されてもよいヘテロシクリルおよび置換されてもよいヘテロアリアル環 (例えばピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル (例えばオクタヒドロ-ピロロ [1, 2-a] ピラジニル)、水素化されてもよいトリアゾロピラジニル (例えば5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニル) および水素化されてもよいピロロピロリル (例えばオクタヒドロ-ピロロ [3, 4-c] ピロリル) から選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい) から選択されるものである。

40

【0232】

一部の式 (I c) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している

50

原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル、水素化されてもよいトリアゾロピラジニルおよび水素化されてもよいピロロピロリルから選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい。

【0233】

一部の式 (I c) の実施形態において、(R' および R'') は、それらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジニルおよびオクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリルから選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい。

10

【0234】

一部の式 (I c) の実施形態において、R' および R' の定義において、「置換されてもよい」で定義される基は独立に少なくとも1つの HO-、NC-、NH₂、NH (アルキル) (例えば NH (CH₃))、N (アルキル)₂ (例えば N (CH₃)₂)、ハロアルキル (例えば CF₃ または CF₃CH₂)、アルキル (例えば CH₃ または CH₃CH₂)、HO-アルキル- (例えば HO-CH₂CH₂-) およびアルキル-ヘテロシクリル- (例えば CH₃CH₂-ピペリジル-) およびヘテロシクリジン (例えばピペリジニルリデンまたはピペリジン-4-イリデン) から選択される基で置換されてもよい。

【0235】

一部の式 (I c) の実施形態において、R¹⁻⁵ はハロゲン (例えば F、Cl または Br)、ハロアルキル (例えば CF₃)、置換されてもよいアルキル (例えば CH₃、HO-CH₂- または NC-CH₂-)、置換されてもよいシクロアルキル (例えば NH₂ または CN によって置換されてもよいシクロプロピル)、置換されてもよいアリール (例えば CF₃ で置換されてもよいフェニル)、-OR' (例えば CH₃-O- または CF₃O-)、-O-(CH₂)₀₋₂- (置換されてもよいヘテロシクリル) (例えば -O-(CH₂)₀₋₂- (一つまたは複数のアルキル例えばメチルまたはエチルで置換されてもよいピペラジニルまたはピペリジル) から選択される。

20

【0236】

一部の式 (I c) の実施形態において、R^{1-5'} はハロゲン (例えば F、Cl または Br) またはハロアルキル (例えば CF₃) である。

30

【0237】

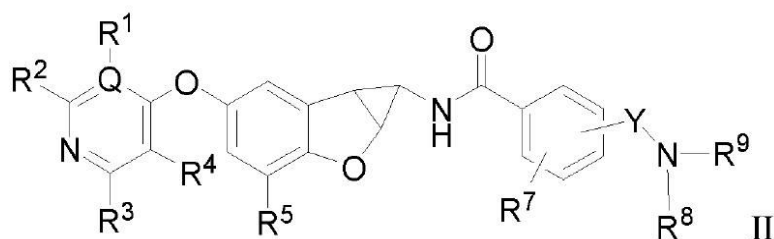
一部の式 (I c) の実施形態において、上記化合物は以下の立体配置を呈する。



【0238】

一部の実施形態において、式 (I)、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つの化合物は式 (II)、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、

40



式中、

50

QはCおよびNから選択され；

Yは CH_2 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C} > \text{CH}_2$ （シクロプロパン）、 CH_2 －アルキル、 CH_2 －シクロアルキル、 CH_2 －ヘテロシクリル、O－アルキル、O－シクロアルキル、O－ヘテロシクリルから選択されまたは存在せず；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は同じでも、もしくは異なっているとしてもよく、それぞれ水素、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、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキニル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 及び $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 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、ヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリルは少なくとも1つの置換基 R^{13} で置換されているとしてもよく、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^{14} で置換されてもよい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；ただし、QがNである場合、 R^1 は存在せず；

10

R^7 は水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロシクロアルキルおよびシアノシクロアルキルから選択され；

R^8 および R^9 は同じでも、もしくは異なっているとしてもよく、それぞれ水素、ハロアルキル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルから選択され、そのうち前記アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは少なくとも1つの置換基 R^{13} によって置換されているとしてもよく、または(R^8 および R^9) が、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^{14} で置換されてもよい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；

20

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} はそれぞれ水素、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、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキニル、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}')$ $\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $-\text{NR}'\text{COR}''$ 、 $-\text{NR}'\text{CONR}''\text{R}'''$ 、 $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2$ アリール、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$ および $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$ から選択され、そのうち R' 、 R'' および R''' は独立に水素、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、アリールおよびヘテロアリールから選択され、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ール環から選択される環を形成する。

30

【0239】

一部の式(I I)の実施形態において、QはCである。

【0240】

一部の式(I I)の実施形態において、QはNであり且つ R^1 は存在しない。

【0241】

一部の式(I I)の実施形態において、それぞれの R^1 および R^2 はいずれもHである。

40

【0242】

一部の式(I I)の実施形態において、 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^{14} （例えばオキソ）で置換されてもよい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、上記縮合環は例えばナフチリジニル（例えばジヒドロナフチリジニル）、ピロロピリジニル（例えばピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル）およびプリニルである。

【0243】

一部の式(I I)の実施形態において、 R^3 および R^4 は同じでも、もしくは異なっているとしてもよく、それぞれ水素、 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ （例えば $-\text{CONHCH}_3$ ）、および少

50

なくとも1つの置換基 R^{1-4} （例えば少なくとも1つのハロアルキル）で置換されてもよいヘテロアリール（例えばイミダゾール）から選択されたものであり、そのうち前記ハロアルキルは例えば $-CF_3$ である。

【0244】

一部の式（I I）の実施形態において、 R^3 は $-NR^{10}R^{11}$ または $-CONR^{10}R^{11}$ である。

【0245】

一部の式（I I）の実施形態において、 R^4 は水素である。

【0246】

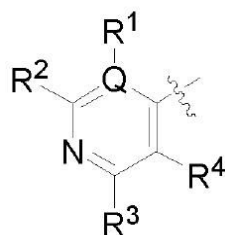
一部の式（I I）の実施形態において、 R^3 は $-NR^{10}R^{11}$ または $-CONR^{10}R^{11}$ であり、 R^4 は水素である。 10

【0247】

一部の式（I I）の実施形態において、 R^{10} および R^{11} はそれぞれHおよびアルキル（例えばメチル）から選択される。

【0248】

一部の式（I I）の実施例において、式 I I 中の部分



20

は：



30

を示す。

【0249】

一部の式（I I）の実施形態において、 R^3 および R^4 はそれらが結合している環と一緒に、縮合のヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し、前記ヘテロシクリルおよびヘテロアリール環は例えば水素化されても良く、少なくとも1つの置換基 R^{1-4} で置換されてもよい、ナフチリジニル、ピリドオキサジニルおよびピリドピリミジニルから選択されるものであり、例えば少なくとも1つの置換基 R^{1-4} で置換されてもよい1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジニル、1, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[2, 3-d][1, 3]オキサジニルおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジニルから選択される。 40

【0250】

一部の式（I I）の実施形態において、 R^{1-4} はオキソである。

【0251】

一部の式（I I）の実施形態において、 R^3 および R^4 はそれらが結合している環と一緒に、以下から選ばれる構造の縮合環を形成する：



。

【0252】

一部の式 (I I) の実施形態において、 R^5 は H である。

10

【0253】

一部の式 (I I) の実施形態において、 R^5 はメチルである。

【0254】

一部の式 (I I) の実施形態において、 R^7 は H である。

【0255】

一部の式 (I I) の実施形態において、 R^7 は F である。

【0256】

一部の式 (I I) の実施形態において、 R^7 は Cl である。

【0257】

一部の式 (I I) の実施形態において、 R^7 は Br である。

20

【0258】

一部の式 (I I) の実施形態において、 R^7 は I である。

【0259】

一部の式 (I I) の実施形態において、 R^7 はメチルである。

【0260】

一部の式 (I I) の実施形態において、 R^7 は CF_3 である。

【0261】

一部の式 (I I) の実施形態において、Y は存在しない。

【0262】

一部の式 (I I) の実施形態において、Y は一アルキルである。

30

【0263】

一部の式 (I I) の実施形態において、Y は CH_2 である。

【0264】

一部の式 (I I) の実施形態において、Y は $C(CH_3)_2$ である。

【0265】

一部の式 (I I) の実施形態において、Y は一シクロアルキルである。

【0266】

一部の式 (I I) の実施形態において、Y はシクロプロピルである。

【0267】

一部の式 (I I) の実施形態において、Y は O-アルキルである。

40

【0268】

一部の式 (I I) の実施形態において、Y は $-O-CH_2CH_2-$ である。

【0269】

一部の式 (I I) の実施形態において、Y は O-シクロアルキルである。

【0270】

一部の式 (I I) の実施形態において、Y は O-ヘテロシクリルである。

【0271】

一部の式 (I I) の実施形態において、Y は CH_2 -アルキルである。

【0272】

一部の式 (I I) の実施形態において、Y は CH_2 -シクロアルキルである。

50

【0273】

一部の式 (I I) の実施形態において、YはCH₂－ヘテロシクリルである。

【0274】

一部の式 (I I) の実施形態において、R⁸およびR⁹は同じでも、もしくは異なってもよく、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または(R⁸およびR⁹)が共に少なくとも1つの置換基R¹⁻⁴例えば少なくとも1つの官能基で置換されてもよいピロリジン、またはピペリジン、またはピペラジンまたはモルホリン環を形成し、そのうち前記官能基は－CH₃、－CH₂CH₃、－CH₂CF₃、－CH₂CH₂OH、CH₂CH₂F、－OH、－NH₂、－NHCH₃、N(CH₃)₂である。

【0275】

一部の式 (I I) の実施形態において、R⁸およびR⁹独立に水素およびアルキル(例えばメチル)から選択される。

【0276】

一部の式 (I I) の実施形態において、(R⁸およびR⁹)はそれらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環は置換されてもよいヘテロシクリルおよび置換されてもよいヘテロアリール環(例えばピペラジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル例えばオクタヒドロ－ピロロ[1, 2-a]ピラジニル、水素化されてもよいトリアゾロピラジニル例えば5, 6, 7, 8-テトラヒドロ－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジニルおよび水素化されてもよいピロロピロリル例えばオクタヒドロ－ピロロ[3, 4-c]ピロリルから選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい)から選択される。

【0277】

一部の式 (I I) の実施形態において、(R⁸およびR⁹)はそれらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、水素化されてもよいピロロピラジニル、水素化されてもよいトリアゾロピラジニルおよび水素化されてもよいピロロピロリルから選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい。

【0278】

一部の式 (I I) の実施形態において、(R⁸およびR⁹)はそれらが結合している原子と一緒に環を形成し、前記環はピペラジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、オクタヒドロ－ピロロ[1, 2-a]ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ－[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジニルおよびオクタヒドロ－ピロロ[3, 4-c]から選択され、これらの基はいずれも置換されてもよい。

【0279】

一部の式 (I I) の実施形態において、R¹⁻³およびR¹⁻⁴はそれぞれ独立にHO－、NC－、NH₂、NH(アルキル)(例えばNH(CH₃))、N(アルキル)₂(例えばN(CH₃)₂)、ハロアルキル(例えばCF₃またはCF₃CH₂)、アルキル(例えばCH₃またはCH₃CH₂)、HO－アルキル(例えばHO－CH₂CH₂－)およびアルキル－ヘテロシクリル(例えばCH₃CH₂－ピペリジニル)から選択される。

【0280】

一部の式 (I I) の実施形態において、R'およびR'の定義において、「置換されてもよい」で定義される基は独立に少なくとも1つのHO－、NC－、NH₂、NH(アルキル)(例えばNH(CH₃))、N(アルキル)₂(例えばN(CH₃)₂)、ハロアルキル(例えばCF₃またはCF₃CH₂)、アルキル(例えばCH₃またはCH₃CH₂)、HO－アルキル(例えばHO－CH₂CH₂－)およびアルキル－ヘテロシクリル(例えばCH₃CH₂－ピペリジニル)およびヘテロシクリジン(例えばピペリジニルリデンまたはピペリジン－4-イリデン)から選択される基で置換されてもよい。

【0281】

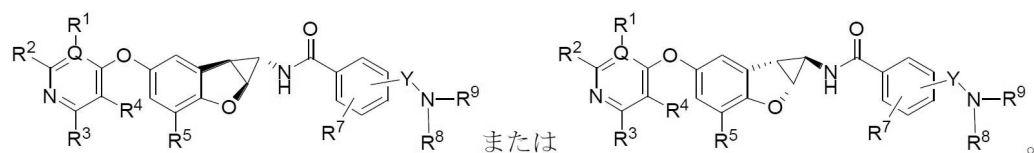
一部の式 (I I) の実施形態において、上記化合物は以下の立体配置を呈する。

10

20

30

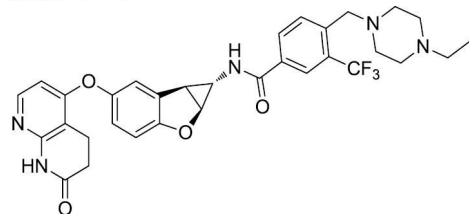
40



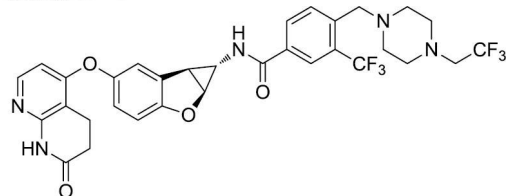
【0282】

本出願は下記構造の化合物、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少なくとも1つの化合物も含む。

化合物 1. 1

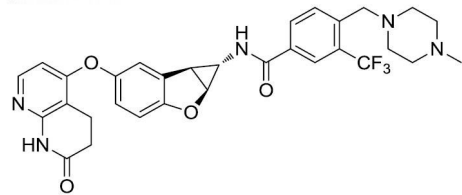


化合物 1. 2

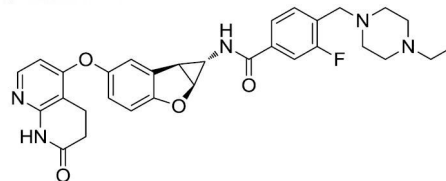


10

化合物 1. 3

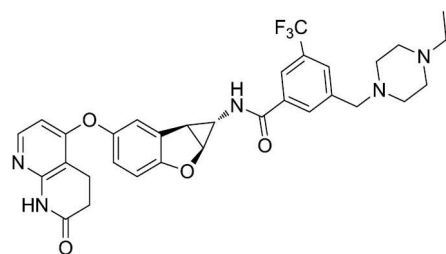


化合物 1. 4

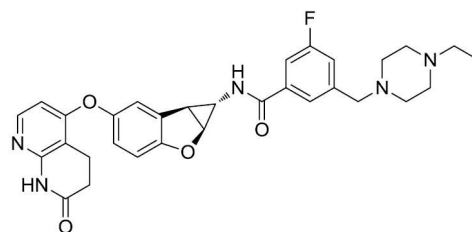


20

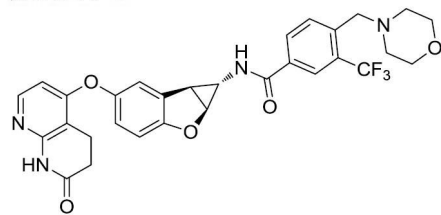
化合物 1. 5



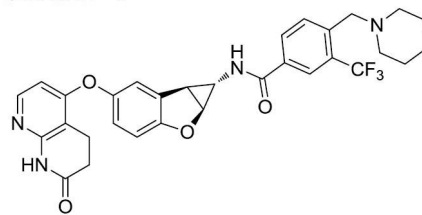
化合物 1. 6



化合物 1. 7

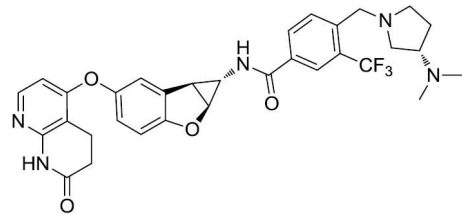


化合物 1. 8

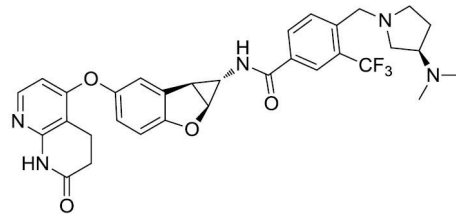


30

化合物 1. 9



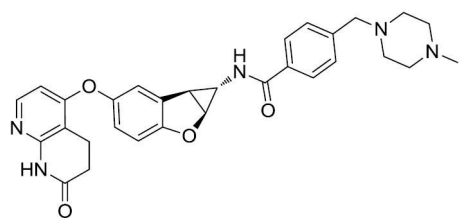
化合物 1. 10



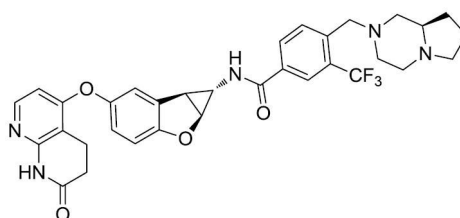
化合物 1. 11

化合物 1. 12

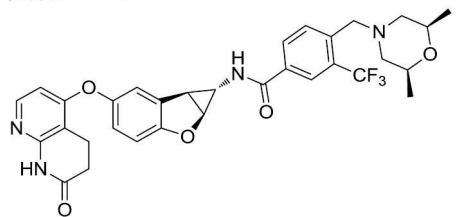
40



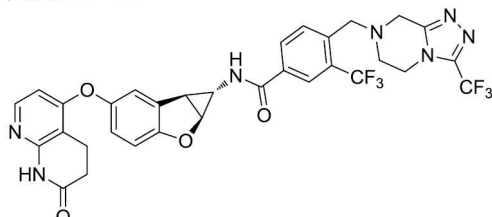
化合物 1. 13



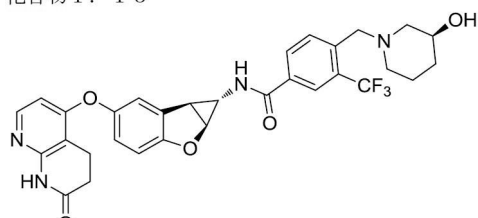
化合物 1. 14



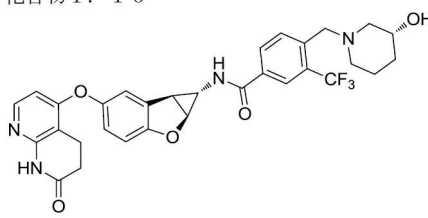
化合物 1. 15



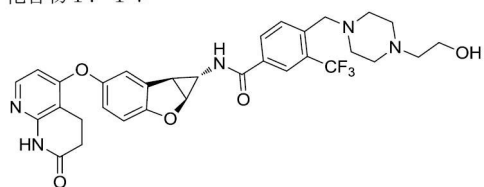
化合物 1. 16



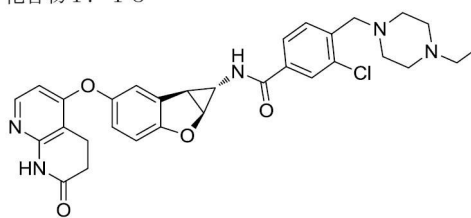
化合物 1. 17



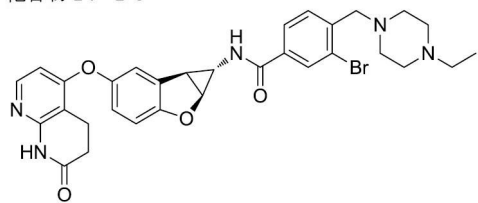
化合物 1. 18



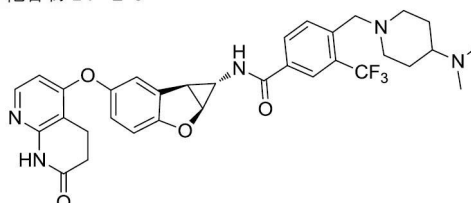
化合物 1. 19



化合物 1. 20



化合物 1. 21

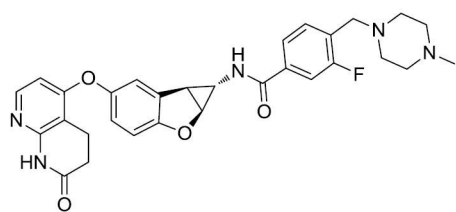


化合物 1. 22

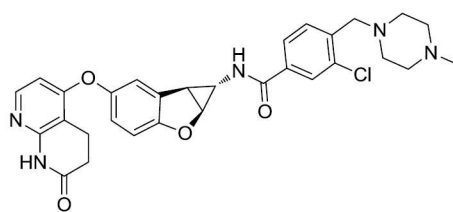
10

20

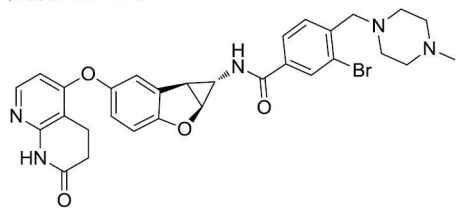
30



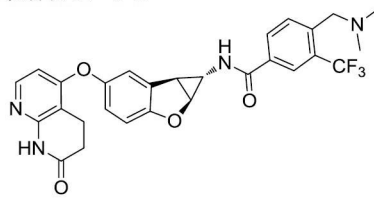
化合物 1. 2 3



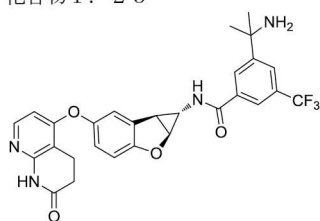
化合物 1. 2 4



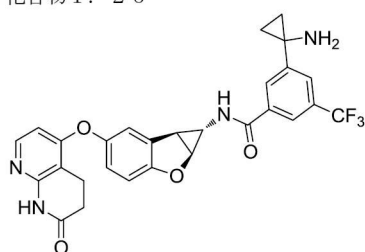
化合物 1. 2 5



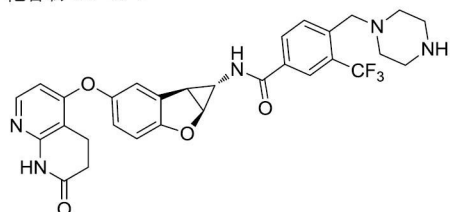
化合物 1. 2 6



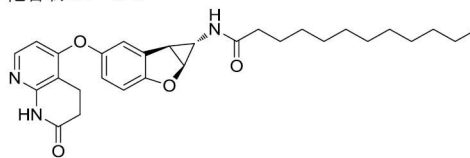
化合物 1. 2 7



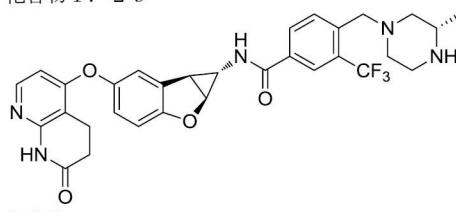
化合物 1. 2 8



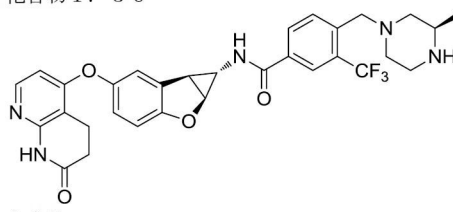
化合物 1. 2 9



化合物 1. 3 0



化合物 1. 3 1

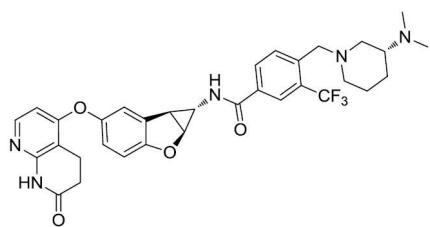


化合物 1. 3 2

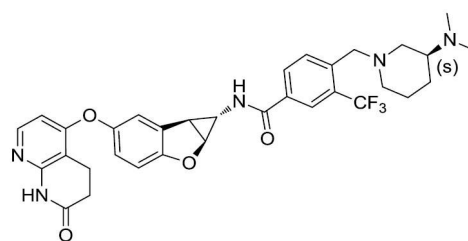
10

20

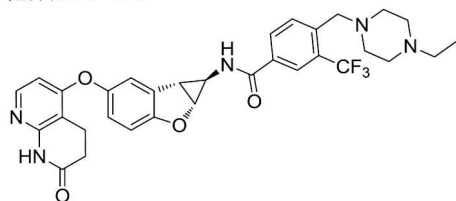
30



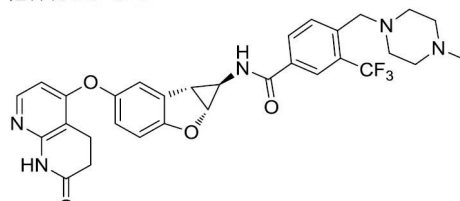
化合物 1. 33



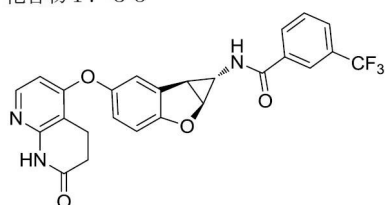
化合物 1. 34



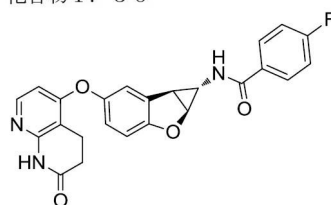
化合物 1. 35



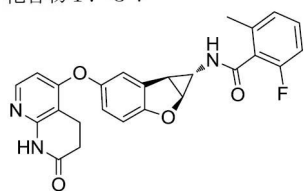
化合物 1. 36



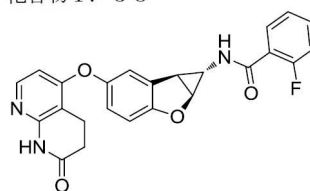
化合物 1. 37



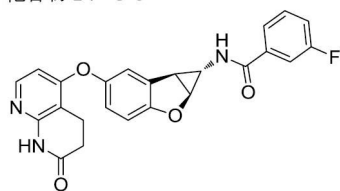
化合物 1. 38



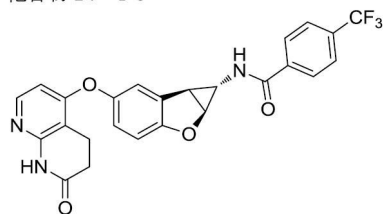
化合物 1. 39



化合物 1. 40



化合物 1. 41

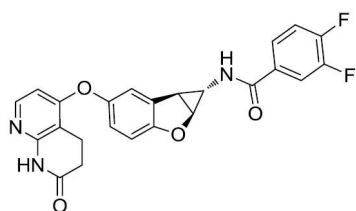


化合物 1. 42

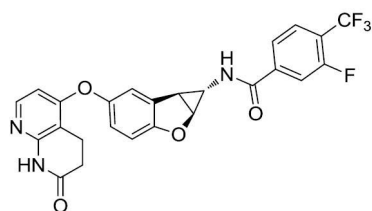
10

20

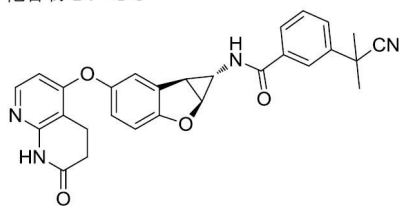
30



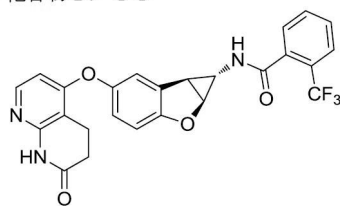
化合物 1. 43



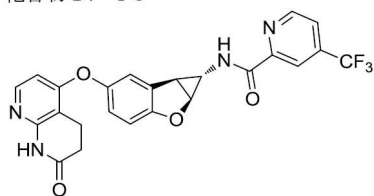
化合物 1. 44



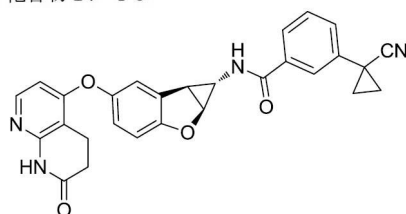
化合物 1. 45



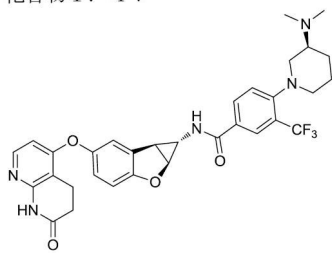
化合物 1. 46



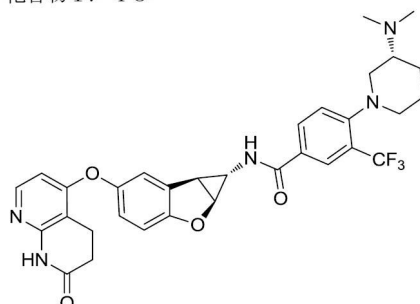
化合物 1. 47



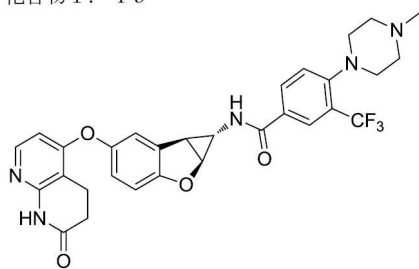
化合物 1. 48



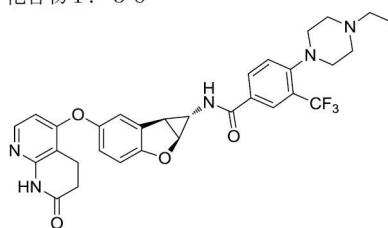
化合物 1. 49



化合物 1. 50



化合物 1. 51

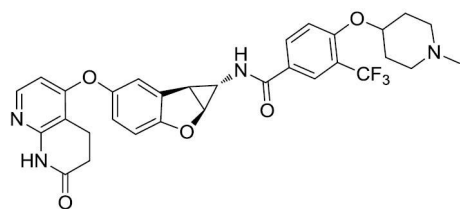


化合物 1. 52

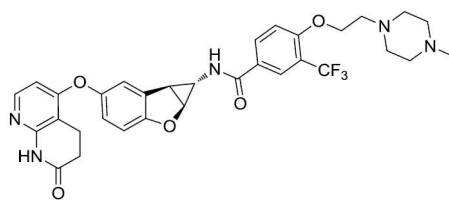
10

20

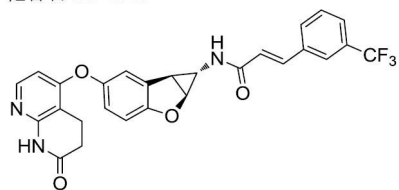
30



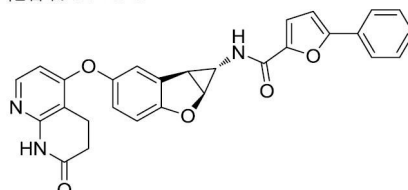
化合物 1. 53



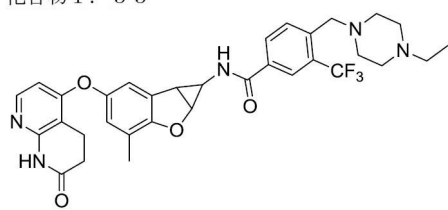
化合物 1. 54



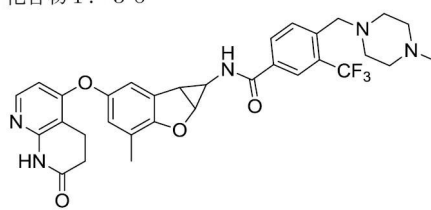
化合物 1. 55



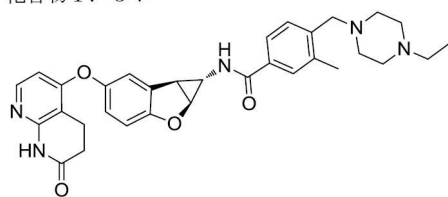
化合物 1. 56



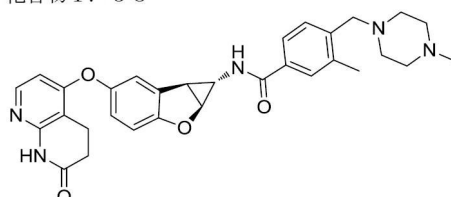
化合物 1. 57



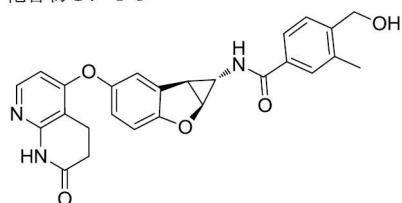
化合物 1. 58



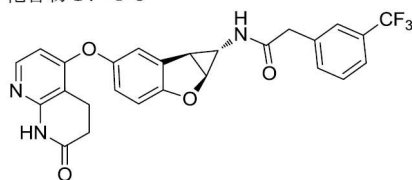
化合物 1. 59



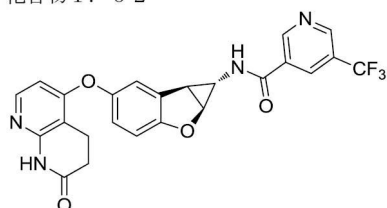
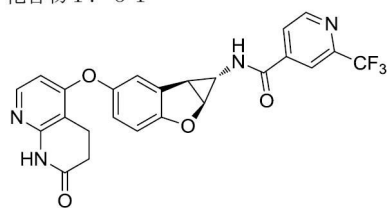
化合物 1. 60



化合物 1. 61



化合物 1. 62

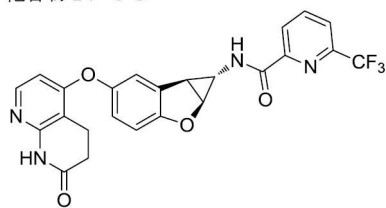


10

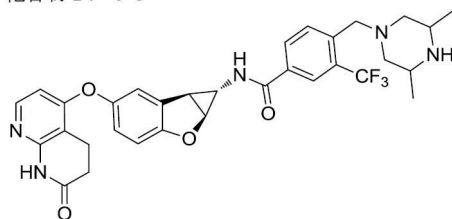
20

30

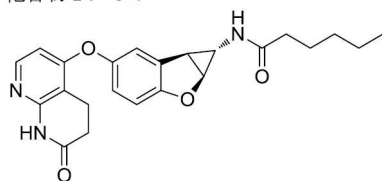
化合物 1. 6 3



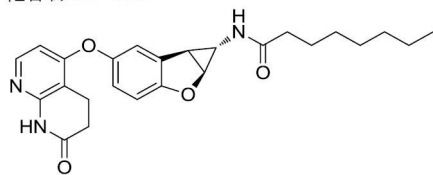
化合物 1. 6 5



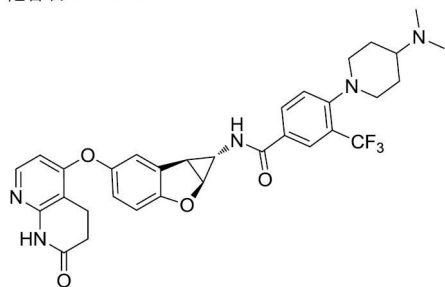
化合物 1. 6 7



化合物 1. 6 9

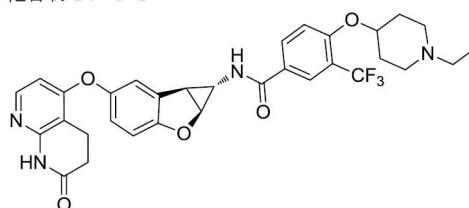


化合物 1. 7 1

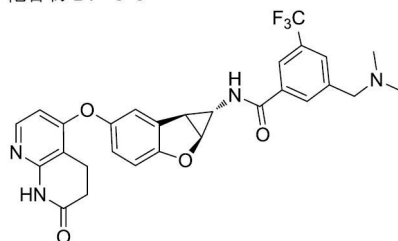


化合物 1. 7 3

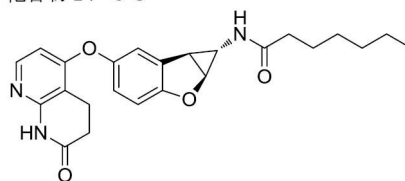
化合物 1. 6 4



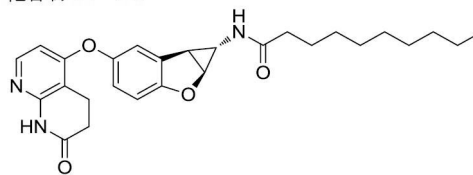
化合物 1. 6 6



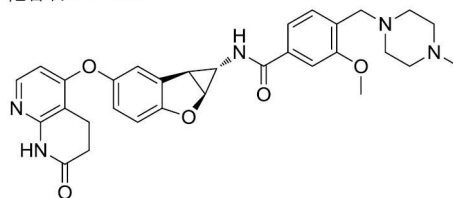
化合物 1. 6 8



化合物 1. 7 0



化合物 1. 7 2



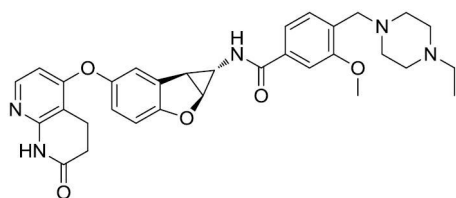
化合物 1. 7 4



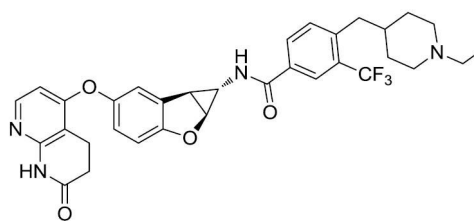
10

20

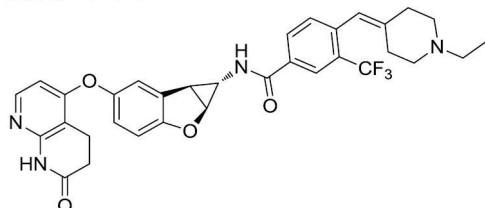
30



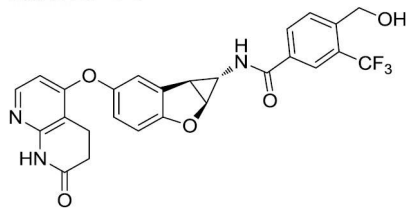
化合物 1. 7 5



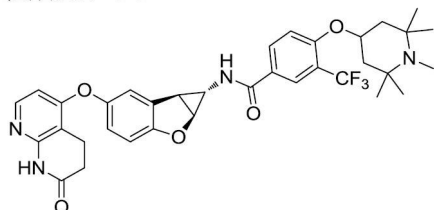
化合物 1. 7 6



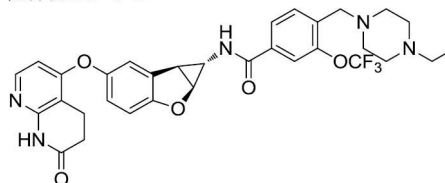
化合物 1. 7 7



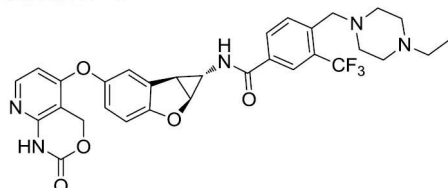
化合物 1. 7 8



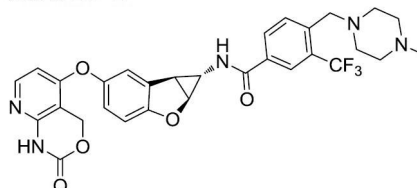
化合物 2. 1



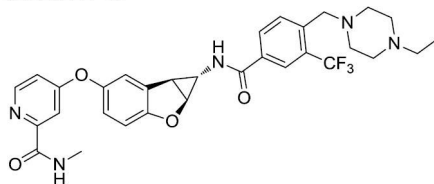
化合物 2. 2



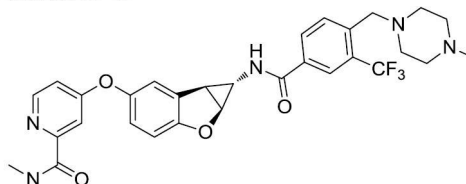
化合物 2. 3



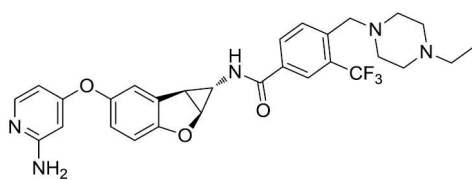
化合物 2. 4



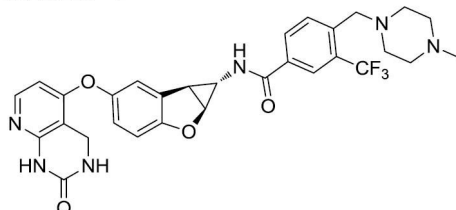
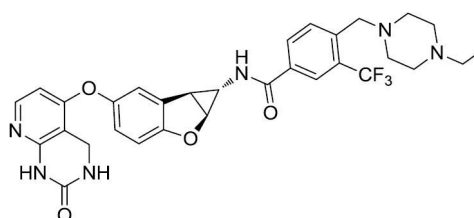
化合物 2. 5



化合物 2. 6



化合物 2. 7



【 0 2 8 3 】

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 2 8 4 】

スキーム I

10

20

30

40

50



40

50

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、これを用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DPPE（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、tert-ブタノールの存在下において再配列することによりBocで保護されているアミン11を得る。酸性条件下において例えばTFAまたはHClによりBocを除去する。本分野の既知の標準条件下において、アミン12はさらにカップリング反応することにより式Iの化合物を得る。

【0286】

10

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）（例えば式（Ia）、（Ib）、（Ic） および（II））の化合物、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。

【0287】

本出願はさらに複数種類のキナーゼ（特にBRAFおよび／またはEGFR-T790M）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）（例えば式（Ia）、（Ib）、（Ic） および（II））の化合物、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。

20

【0288】

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）（例えば式（Ia）、（Ib）、（Ic） および（II））の化合物、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 cancers）、Barret腺がん（Barret's adenocarcinoma）、乳がん（breast cancer）、子宮頸がん（cervical cancer）、胆管がん（cancer of Biliary Tract）、神経膠芽腫（glioblastoma）、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）を含むが、これらに限定されない。

30

【0289】

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）（例えば式（Ia）、（Ib）、（Ic） および（II））化合物から選択された少なくとも一つの化合物、その立体異性体及びその薬用塩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、卒中和多発梗塞性認知症を含む。

【0290】

本出願はさらに脳虚血事象後及び多発性嚢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）（例えば式（Ia）、（Ib）、（Ic） および（II））化合物から選択された少なくとも一つの化合物、その立体異性体及びその薬用塩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。

40

【0291】

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）（例えば式（Ia）、（Ib）、（Ic） および（II））の化合物から選択された少なくとも一つの化合物、その立体異性体及びその薬用塩及び薬学担体、賦形剤または佐剤を含む。

【0292】

50

本出願はさらにRafキナー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) (例えば式(Ia)、(Ib)、(Ic) および(II))の化合物から選択された少なくとも一つの化合物、その立体異性体及びその薬用塩を投与することを含む。

【0293】

式(I) (例えば式(Ia)、(Ib)、(Ic) および(II))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、単独でまたは処置のための少なくとも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) (例えば式(Ia)、(Ib)、(Ic) および(II))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、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、単一の剤形中で、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。

10

【0294】

「化学療法剤」は、作用メカニズムに関係なく、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：アポトーシスを誘導する剤；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- α などのインターフェロンおよびIL-2などのインターロイキン)；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。

20

【0295】

化学療法剤の例には、エルロチニブ (Erlotinib) (TARCEVA (登録商標)、Genentech/OSI Pharm.)；フルベストラント (FASLODEX (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)；メシル酸イマチニブ (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 (TYKERB (登録商標)、GSK572016、Glaxo Smith Kline)；ロナファルニブ (SCH 66336)；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)；セルメチニブ (Selumetinib)；ビニメチニブ；Pimasertib；チオテパおよび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ポスルファンなどのアルキルスルホナート；ベンゾドーパ (benzodopa)、カルボコン、メツレドーパ (meturedopa)、およびウレドーパ (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 (methyldiamine)；アセトゲニン (

30

40

50

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 ; デュオカルマイシンならびにKW-2189 およびCB
 1-TM1 などのその合成類縁体 ; エリテロビン ; パンクラチスタチン ; サルコジクチ
 イン ; スポンジスタチン ; 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、ノブエンビキン、フェネステリン、
 プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタ
 ード ; 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 (ranimnustine) などのニトロス尿素 (nitrosurea) ; エンジン
 イン抗生物質 (例えば、カリケアミシガンマ1I およびカリケアミシンオ
 メガ1I などのカリケアミシン (Angew Chem. Intl. Ed. Eng
 l. (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 ; クロドロナートなどのビスホスホナート ; 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ン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、オースラマイシン (authramycin)、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 (ca
 rabicin)、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、
 ADRIAMYCIN (登録商標) (ドキソルビシン)、モルホリノードキソルビシン、
 シアノモルホリノードキソルビシン、2-ピロリノー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
 マイシンC などのマイトマイシン、ミコフェノール酸、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、ピューロマイシン、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 ; メトトレキサ
 ートおよび5-フルオロウラシル (5-FU) などの代謝拮抗剤 ; デノプテリン、メトトレ
 キサート、プテロプテリン、トリメトトレキサートなどの葉酸類縁体 ; フルダラビン、6-
 メルカプトプリン、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、ジデオキシウリジン、ドキ
 シフルリジン、エノシタビン、フロキシウ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、エピチオスタノール、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 ; エダトラキサート (edatraxate) ; デフォファミン (de
 fofamine) ; デメコルシン ; ジアジコン ; エルフォルミチン (elformithine) ; 酢酸
 エリブチニウム ; 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 ; モピダンモール (mopidanmol)
 ; 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 ; PS
 K (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 およびアングイジ
 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 ; ミトブロニトール ;
 ミトラクトール ; 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 (

10

20

30

40

50

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 Partners, Schaumburg, Ill.)、および TAXOTERE (登録商標) (ドキシタキセル (doxetaxel); Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); クロランブシル; GEMZAR (登録商標) (ゲムシタビン); 6-チオグアニン; メルカプトプリン; メトトレキサート; シスプラチンおよびカルボプラチンなどの白金類縁体; ビンブラスチン; エトポシド (VP-16); イホスファミド; ミトキサントロン; ビンクリスチン; NAVELBINE (登録商標) (ビノレルビン); ノバントロン; テニポシド; エダトレキセート; ダウノマイシン; アミノプテリン; カペシタビン (XELODA (登録商標)); イバンドロナート; CPT-11; トポイソメラーゼ阻害剤 RFS2000; ジフルオロメチルオルニチン (DMFO); 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。

【0296】

「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 (NOLVADEX (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、LY117018、オナプリストン、および FARESTON (登録商標) (クエン酸トレミファイン (toremifine)) 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ーター (SERM); (ii) 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ーゼを阻害する、アロマターゼ阻害剤、例えば、4 (5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE (登録商標) (酢酸メゲストロール)、AROMASIN (登録商標) (エキセメスタン; Pfizer)、ホルメスタニー (formestanie)、ファドロゾール、RIVISOR (登録商標) (ボロゾール)、FEMARA (登録商標) (レトロゾール; Novartis)、および ARIMIDEX (登録商標) (アナストロゾール; AstraZeneca); (iii) 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); (iv) タンパク質キナーゼ阻害剤、(v) 脂質キナーゼ阻害剤; (vi) 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与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、PKC-アルファ、Ralf および H-Ras; (vii) リボザイム、例えば、VEGF 発現阻害剤 (例えば、ANGIOZYME (登録商標)) および HER2 発現阻害剤; (viii) ワクチン、例えば、遺伝子療法 ワクチン、例えば、ALLOVECTIN (登録商標)、LEUVECTIN (登録商標)、および VAXID (登録商標); PROLEUKIN (登録商標) rIL-2; トポイソメラーゼ1 阻害剤、例えば、LURTOTECAN (登録商標); ABARELIX (登録商標) rmRH; (ix) 抗血管新生剤、例えば、ベバシズマブ (AVASTIN (登録商標)、Genentech); 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。

【0297】

「化学療法剤」は、例えば、治療用抗体、例えば、アレムツズマブ (Campath), ベバシズマブ (AVASTIN (登録商標)、Genentech); セツキシマブ (ERBITUX (登録商標)、Imclone); パニツムマブ (VECTIBIX (登録商標)、Amgen)、リツキシマブ (RITUXAN (登録商標)、Genentech/Biogen Idec)、ペルツズマブ (OMNITARG (登録商標)、2C4、Genentech), トラスツズマブ (HERCEPTIN (登録商標)、Genentech), トシツモマブ (Bexxar、Corixa)、および抗体薬物複合体、ゲムツズマブオゾガマイシン (MYLOTARG (登録商標)、Wyeth) から選

10

20

30

40

50

択することができる。

【0298】

化学療法剤としてのポテンシャルを有し且式 (I) (例えば式 (Ia)、(Ib)、(Ic) および (II))、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：アテムツズマブ、アポリズマブ、アセリズマブ (aselizumab)、アトリズマブ、バピネオズマブ、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ール、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、エブラツズマブ、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)、ペクツズマブ (pectuzumab)、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、レシービズマブ (resyvizumab)、ロベリズマブ (rovelizumab)、ルプリズマブ (ruplizumab)、シブロツズマブ、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)、トシリズマブ、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 (nivolumab) 及び pembrolizumab。

【0299】

式 (I) (例えば式 (Ia)、(Ib)、(Ic) および (II)) 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。

【0300】

式 (I) (例えば式 (Ia)、(Ib)、(Ic) および (II)) 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ーなどの、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。

【0301】

式 (I) (例えば式 (Ia)、(Ib)、(Ic) および (II)) 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、トローチ、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) (例えば式 (Ia)、(Ib)、(Ic) および (II)) 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、クリーム、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

与用のクリーム、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）（例えば式（I a）、（I b）、（I c） および（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つの化合物を投与するために他の剤形も用いることができる。

【0302】

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、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などの粉末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、任意の不快感をマスクし、錠剤を環境から保護するために、糖コーティングもしくはフィルムコー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、腸溶コーティングすることもできる。

10

【0303】

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。

【0304】

一般に、水、適切な油、生理食塩水、水性デキストロース（グルコース）、および関連する糖溶液ならびにプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコールは、非経口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ールから選択される少なくとも1つの保存剤をさらに含むうる。

20

【0305】

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）、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、セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、およびD & C Yellow # 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照テキストであるRemington's Pharmaceutical Sciences, A. Osolに記載されている。

30

【0306】

本明細書において開示する式（I）（例えば式（I a）、（I b）、（I c） および（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、がんの処置における有効性について、インビボ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、その治療の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

【0307】

50

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) (例えば式 (I a)、(I b)、(I c) および (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をから選択される少なくとも1つの化合物、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ーから都合よく送達してもよい。本明細書において開示する式 (I) (例えば式 (I a)、(I b)、(I c) および (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、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) (例えば式 (I a)、(I b)、(I c) および (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、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。

10

【0308】

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) (例えば式 (I a)、(I b)、(I c) および (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) (例えば式 (I a)、(I b)、(I c) および (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つの化合物の溶液または懸濁液を用いて製剤化してもよい。

20

【0309】

明細書において開示する式 (I) (例えば式 (I a)、(I b)、(I c) および (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。

【0310】

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。

30

【0311】

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) (例えば式 (I a)、(I b)、(I c) および (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。

40

【0312】

いくつかの態様において、式 (I) (例えば式 (I a)、(I b)、(I c) および (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、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。

【0313】

いくつかの態様において、用量単位が、例えば、式 (I) (例えば式 (I a)、(I b)、(I c) および (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100ミリグラム、コロイド状二酸化ケイ素

50

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、適切なコーティングを適用してもよい。

【0314】

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%プロピレングリコール中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、ジアステレオマー、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。

10

【0315】

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)（例えば式(Ia)、(Ib)、(Ic) および(II)）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100ミリグラム、カルボキシメチルセルロースナトリウム100ミリグラム、安息香酸ナトリウム5ミリグラム、ソルビトール溶液U.S.P. 1.0グラム、ならびにバニリン0.025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。

【0316】

式(I)（例えば式(Ia)、(Ib)、(Ic) および(II)）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。

20

【0317】

本明細書において開示する式(I)（例えば式(Ia)、(Ib)、(Ic) および(II)）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。

30

【0318】

以下の実施例は、純粋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。

【0319】

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、乾燥チューブを用いて実施し；反応フラスコには基質および試薬をシリンジ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。

40

【0320】

特に記載がないかぎり、カラムクロマトグラフィー精製は、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カートリッジ（Waters）で行うか、またはTelodyne 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ートリッジを用いて行った。

50

【0321】

¹H NMRスペクトルはVarian機器を用いて400MHzで操作して記録した。
¹H-NMRスペクトルは溶媒としてCDCl₃、CD₂Cl₂、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(0.00ppm)または残留溶媒(CDCl₃:7.25ppm;CD₃OD:3.31ppm;D₂O:4.79ppm;d₆-DMSO:2.50ppm;d₆-アセトン:2.05;(CD₃)₂CO:2.05)を用いて得た。ピーク多重度を報告する場合、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)、qn(五重線)、sx(六重線)、m(多重線)、br(幅広)、dd(二重線の二重線)、dt(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。

10

【0322】

以下の実施例において、以下の略語を用いる。

AcOH	酢酸	
Aq	水溶液	
Brine	塩化ナトリウム飽和水溶液	
Bn	ベンジル	
BnBr	臭化ベンジル	
CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン	20
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
Dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
DEAまたはDEPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAp	4-N,N-ジメチルアミノピリジン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	30
Et ₂ Oまたはエーテル	ジエチルエーテル	
g	グラム	
hまたはhr	時間	
HATU	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	
HCl	塩酸	
HPLC	高性能液体クロマトグラフィ	
IPA	2-プロパノール	
i-PrOH	イソプロピルアルコール	
mg	ミリグラム	40
mL	ミリリットル	
Mmol	ミリモル	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	
Min	分	
msまたはMS	マススペクトル	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
PE	石油エーテル	
PPA	ポリリン酸	
Rt	保持時間	50

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 t e r t -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

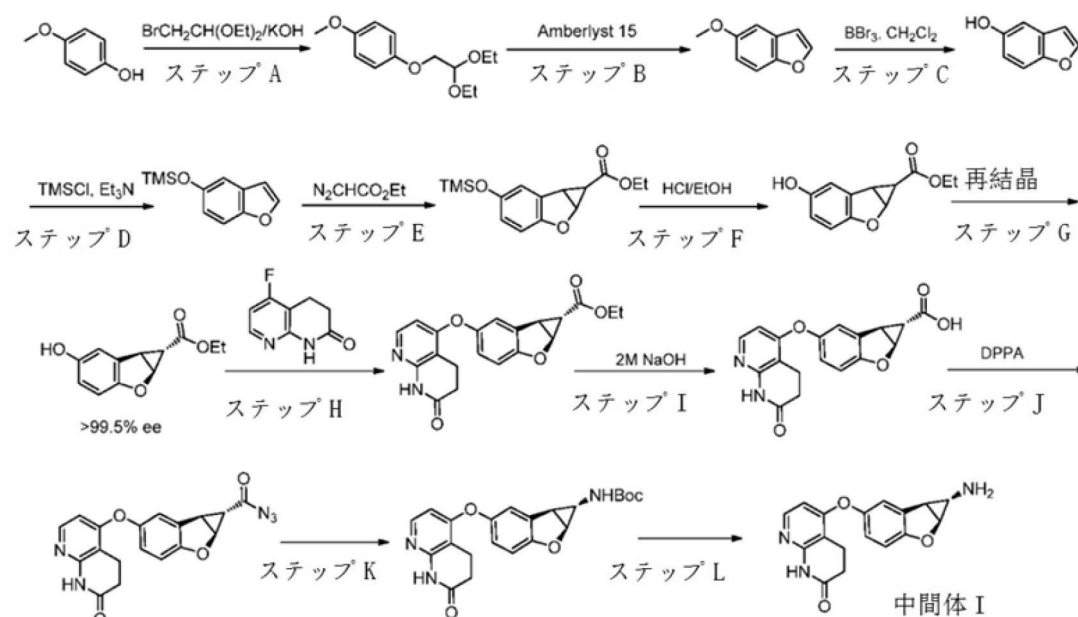
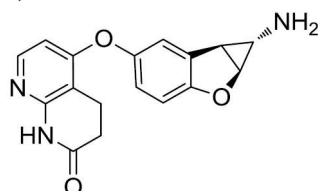
【実施例】

【0323】

実施例 1：化合物 1. 1 ~ 1. 78 の合成

10

中間体 I：5 - ((1 S, 1 a S, 6 b S) - 1 - アミノ - 1 a, 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 5 - イル) オキシ) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

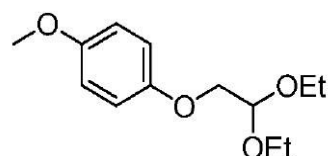


20

30

【0324】

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



40

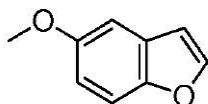
室温攪拌下において 4 - メトキシフェノール (500 g, 4 mol) の DMSO (500 mL) における溶液中において KOH (400 g, 7.1 mol, 1.78 eq) を添加する。20 分間攪拌した後、得られた混合物を 120 ° C に加熱する。2 - ブロモ - 1, 1 - ジエトキシエタン (850 g, 4.3 mol) を該温度下において 2 時間以内で滴下を完了し、さらに 2 時間攪拌する。混合物を水 (1000 mL) および石油エーテル (1000 mL) で処理し、珪藻土でろ過を行う。石油エーテル (500 mL × 2) を用いてろ液を抽出する。有機相を混合した後順に NaOH 水溶液 (2 N, 300 mL × 2)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (500 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、

50

乾燥し、減圧濃縮し、目標化合物を得て（850 g, 88%）、淡黄色の油状物であり、直接次のステップの反応に供する。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 6.98–6.78（m, 4H）, 4.76（t, J =5.2 Hz, 1H）, 3.88（d, J =5.2 Hz, 2H）, 3.71–3.68（m, 3H）, 3.69–3.61（m, 2H）, 3.60–3.50（m, 2H）, 1.17–1.10（m, 6H）ppm。

【0325】

ステップB：5-メトキシベンゾフラン



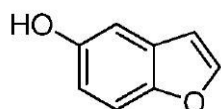
10

ステップAの生成物（420 g, 1.87 mmol）およびマクロ孔質樹脂15（Amberlyst 15, 42 g）のトルエン（2 L）における混合物を還流下において6時間攪拌し、反応中に生成したエタノールを共沸により除去する（溶媒体積が1.5 Lより大きいように維持する）。得られた反応混合物をろ過し、過量のトルエンで樹脂を洗浄する。ろ液を混合して減圧にて乾くまで濃縮する。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粗生成物（105 g, 74℃画分）を得る。固体を石油エーテル（1000 mL）で希釈してさらにNaOH（3 M, 200 mL×2）、飽和塩化ナトリウム水溶液（500 mL×3）で洗浄し、さらに無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮し、標記の化合物を得る（85 g, 33%）、それは白色固体である。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.59（d, J =2.0 Hz, 1H）, 7.39（d, J =9.0 Hz, 1H）, 7.05（d, J =2.4 Hz, 1H）, 6.90（dd, J =9.0, 2.4 Hz, 1H）, 6.73–6.68（m, 1H）, 3.84（s, 3H）ppm。

20

【0326】

ステップC：ベンゾフラン-5-オール



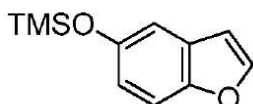
30

ステップBの生成物（50 g, 0.34 mol）をジクロロメタン（1200 mL）に溶解して、-20℃窒素保護下において三臭化ホウ素（32.5 mL, 0.34 mol）を滴下する。滴下を完了した後、反応混合物を20℃に昇温させ、2時間攪拌する。反応混合物を0℃に冷却して、さらに15 minをかけて-20℃下においてカニューレを用いて注意深くNH₃/MeOH溶液（3 mol/L, 500 mL）中に添加する。混合物を濃縮してさらに残留物中にEA（500 mL）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, 48 g）、直接次のステップの反応に供する。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 9.14（s, 1H）, 7.86（d, J =2.0 Hz, 1H）, 7.36（d, J =8.8 Hz, 1H）, 6.94（d, J =2.4 Hz, 1H）, 6.79（dd, J =2.0, 0.9 Hz, 1H）, 6.74（dd, J =8.8, 2.4 Hz, 1H）ppm。MS：M/e 135（M+1）⁺。

40

【0327】

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



ステップCの生成物（350 g, 2.6 mol）およびトリエチルアミン（400 g, 3

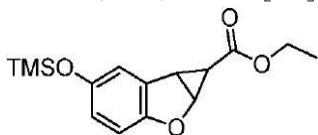
50

． 9 m o l) をジクロロメタン (2 0 0 0 m L) 中に溶解させ、 0 ° C 攪拌下においてトリメチルクロロシラン (2 9 0 g , 2 . 6 m o l) のジクロロメタン (3 0 0 m L) 溶液を添加する。混合物を常温下において 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石油エーテルでケーキを洗浄する。混合されたる液を濃縮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 (2 9 0 g , 収率 : 2 ステップで 6 2 %) 、それは無色油状物である。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 7 . 6 9 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 1 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 8 4 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) , 6 . 6 1 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 5 6 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 5 H z , 1 H) , 0 . 0 0 (s , 9 H) p p m

10

【 0 3 2 8 】

ステップ E : エチル 5 - ((トリメチルシリル) 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 - カルボキシレート



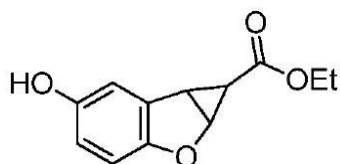
トリフルオロメタンスルホン酸銅 (I) (2 : 1 トルエン錯体 , 6 0 0 m g , 0 . 5 %) および (S , S) - 2 , 2 ' - イソプロピリデン - ビス (4 - フェニル - 2 - オキサゾリン) (7 6 0 m g , 1 %) にジクロロメタン (1 0 m L) を添加して環境温度下で N₂ 雰囲気中において 1 時間攪拌する。ステップ D の生成物 (4 7 . 2 g , 0 . 2 3 m o l) を加え、それから注射用ポンプを使用して 1 2 時間かけてゆっくりエチルジアゾエタノエイト (7 8 g , 0 . 6 9 m o l) のジクロロメタン (4 0 0 m L) 溶液を添加する。 E D T A ジナトリウム溶液 (0 . 0 5 m o l / L , 1 0 0 m L × 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) 。 1 2 5 ~ 1 4 0 ° C 下において標記の化合物の画分を収集する (4 3 . 5 g , 6 5 % , 淡黄色の油状物である) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 6 . 7 9 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 6 . 5 9 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 4 2 (d d , J = 8 . 4 , 2 . 4 H z , 1 H) , 4 . 9 5 (d d , J = 5 . 4 , 1 . 0 H z , 1 H) , 3 . 0 8 (d d , J = 5 . 4 , 3 . 2 H z , 1 H) , 1 . 0 2 (d d , J = 3 . 1 , 1 . 2 H z , 1 H) , 0 . 0 0 (s , 9 H) p p m

20

30

【 0 3 2 9 】

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



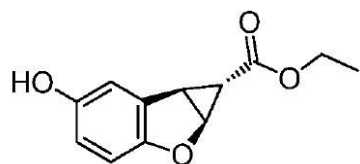
ステップ E の生成物 (3 5 g , 0 . 1 2 m o l) の M e O H (1 0 0 m L) に溶解して、常温下において H C l / E t O H 溶液 (1 M , 0 . 1 m L) を添加し、 1 時間攪拌する。混合物を濃縮して得られた油状物を 1 0 0 m L の石油エーテル / 酢酸エチル (3 : 1) で希釈し、再濃縮し、標記の化合物を得る (2 6 . 3 g , 収率 : > 9 9 % , e e % : 8 5 %) 、それは淡黄色の固体である。 ^1H - NMR (6 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 7 . 0 1 (s , 1 H) , 6 . 8 9 (d , J = 2 . 6 H z , 1 H) , 6 . 6 8 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 6 . 6 3 (d d , J = 8 . 6 , 2 . 6 H z , 1 H) , 5 . 0 2 (d d , J = 5 . 6 , 1 . 2 H z , 1 H) , 4 . 1 5 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 3 . 1 9 (d d , J = 5 . 4 , 3 . 0 H z , 1 H) , 1 . 2 6 (d d , J = 3 . 0 , 1 . 2 H z , 1 H) , 1 . 2 6 - 1 . 2 3 (m , 3 H) p p m

40

【 0 3 3 0 】

50

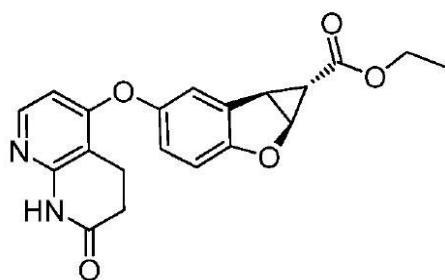
ステップG：(1 S, 1 a S, 6 b R) エチル - 5 - ヒドロキシ - 1 a, 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - カルボキシレート



ステップFの生成物(46.0 g, 純度: 100%; ee: 85.1%) フェノールにn-ヘキサン/酢酸エチル(12/1, 全部で1400 mL)を添加して、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、溶液を攪拌しながら0.5 h 再還流する。それから溶液を室温になるまで冷却し、2時間かけて針状の生成物結晶を析出させる。混合物をろ過してから結晶を収集する(26.5 g, ee: 98.0%)。26 gの98.0% ee化合物に対して二回目の再結晶を行う(n-ヘキサン/酢酸エチル 11/1, 合計で1000 mL), 目標化合物の結晶を得る(18.3 g, ee 99.9%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 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)⁺。

【0331】

ステップH：(1 S, 1 a S, 6 b R) 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) - 1 a, 6 b - ジヒドロ - 1 H - シクロプロパ [b] ベンゾフラン - 1 - カルボキシレート

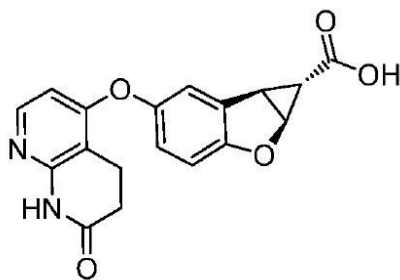


ステップGの生成物(66.3 g, 0.3 mol) および5-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン(50 g, 0.3 mol)のDMF(850 mL)における混合物中にカリウムtert-ブトキッド(35.4 g, 0.32 mol)を添加し、混合物を120°C窒素保護下において2時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却させ、さらに珪藻土でろ過し、ろ液から半分の溶媒を除去する。残留物を攪拌下で2 Lの水中に滴下する。固体が溶液中から析出する。固体をろ過して、水で洗い、乾燥させる。乾燥した生成物を得る(108.2 g, 98%)、灰色固体であり、直接次のステップの反応に供する。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 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)⁺。

【0332】

ステップI：(1 S, 1 a S, 6 b R) - 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

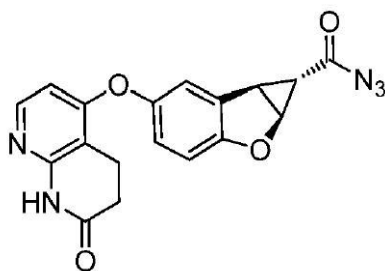
クロプロパ [b] ベンゾフラン-1-カルボン酸



ステップHの生成物 (216.4 g, 0.59 mol) をエタノール (1 L) に溶解させ、室温攪拌下において水素化ナトリウム水溶液を添加する (450 mL, 2 M, 0.9 mol)。混合物を室温下において2時間攪拌し、60℃に昇温して2時間攪拌する。減圧して溶媒を除去し、残留物を水 (1.2 L) に溶解させる。溶液をHCl (1 mol/L) でpH=7になるまで中和させ、溶液中から白色固体を析出させる。白色固体をろ過により収集して、乾燥させ、目標化合物 (164 g, 82%) を得る。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.59 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.92 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J=5.8 Hz, 1H), 5.21 (dd, J=5.4, 1.0 Hz, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 2.89 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.51 (d, J=8.8 Hz, 2H), 1.19 (dd, J=3.0, 10 Hz, 1H) ppm。MS: M/e 339 (M+1)⁺。

【0333】

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



ステップIの生成物 (6.0 g, 17.7 mmol) をDMF (40 mL) に溶解させて、0℃下において順にトリエチルアミン (4.5 g, 45 mmol) およびDPPA (5.9 g, 21.5 mmol) を添加する。得られた混合物を環境温度に昇温させて5時間攪拌する。水 (150 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (100 mL×3) で抽出する。有機相を混合して、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL×3) で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、約30 mLの酢酸エチルが残るまで真空濃縮する。石油エーテル (150 mL) を添加し、混合物を0.5時間攪拌する。白色固体をろ過し、石油エーテル/酢酸エチル (5:1, 100 mL) で洗浄し、高真空度下で乾燥させ、目標化合物を (6.17 g, 収率: 95%) を得て、白色固体である。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.02 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.00-6.85 (m, 2H), 6.26 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.22 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.43 (dd, J=5.2, 2.8 Hz, 1H), 3.07 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.71 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.36 (d, J=2.0 Hz, 1H)。MS: M/e 364 (M+1)⁺。

【0334】

10

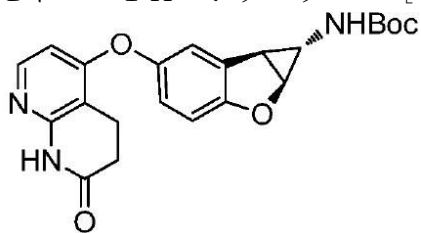
20

30

40

50

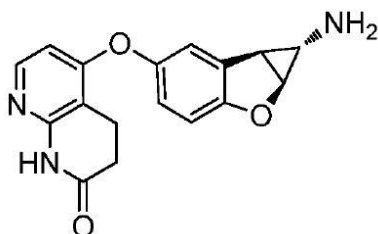
ステップK: tert-ブチル ((1S, 1aS, 6bS) - 5 - ((7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル) オキシ) - 1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ [b] ベンゾフラン-1-イル) カルバメート



ステップJの生成物 (2.0 g, 5.5 mmol) を無水 t-ブチルアルコール (20 mL) 中に溶解させ、5時間還流させる。混合物を乾燥するまで濃縮し、50 mL 無水ジクロロメタンを添加する。混合物を10分間攪拌する。白色固体をろ過し、ろ液を濃縮し、目標化合物を得る (2.16 g, 96%)、淡黄色固体である。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.87–6.78 (m, 2H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.96–2.85 (m, 1H), 2.70 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)。

【0335】

ステップL: 5 - ((1S, 1aS, 6bS) - 1-アミノ-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) - 3, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン (中間体I)



ステップKの生成物 (2.16 g, 5.3 mmol) を常温下においてバッチに分けて塩化水素の酢酸エチル溶液 (3 M, 40 mL) に添加し、添加が完了した後、混合物を30分間攪拌する。白色固体をろ過し、酢酸エチル (50 mL) で洗浄し、乾燥し、高度真空中で濃縮し、目標化合物 (1.75 g, 96%) を得て、白色固体である。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 (s, 1H), 8.70 (s, 3H), 7.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.04–6.94 (m, 2H), 6.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 1H)。MS: M/e 310 (M+1)⁺。

【0336】

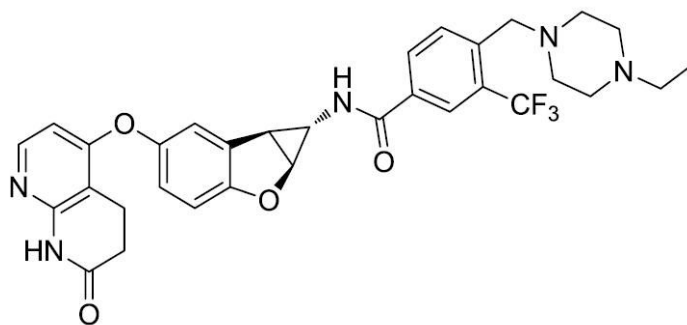
化合物 1.1: 4 - ((4-エチルピペラジン-1-イル) メチル) - N - ((1S, 1aS, 6bS) - 5 - ((7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル) オキシ) - 1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ [b] ベンゾフラン-1-イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

10

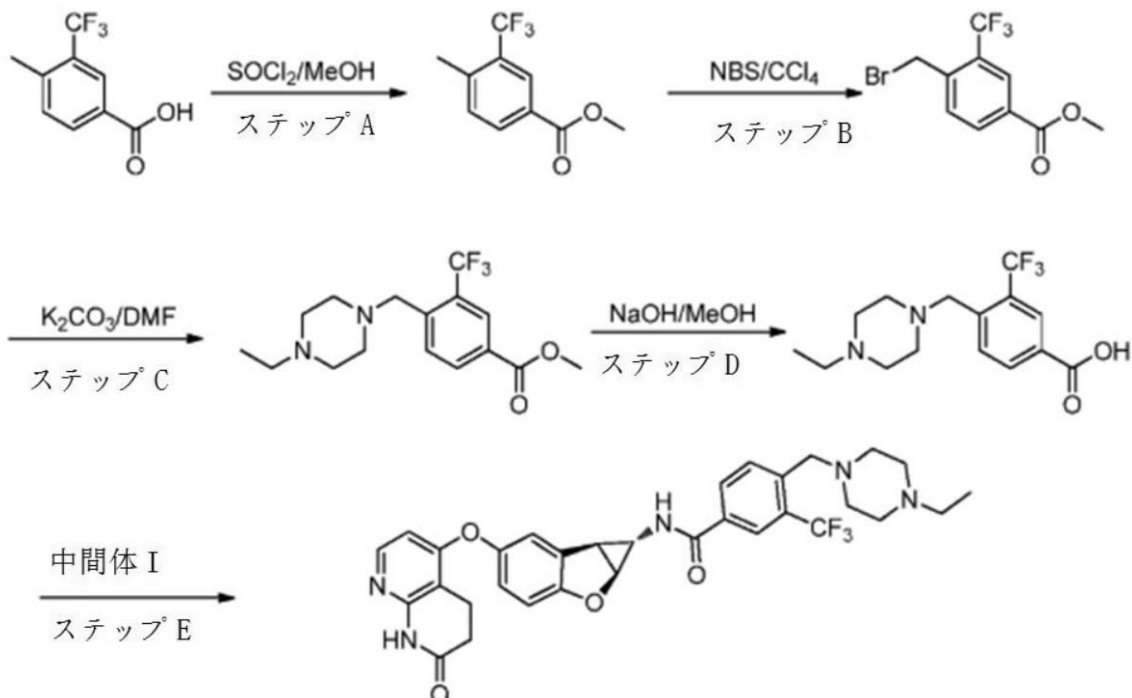
20

30

40



10

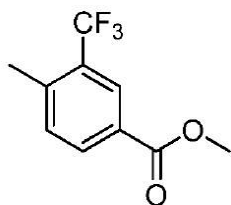


20

【0337】

30

ステップA：メチル 4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート

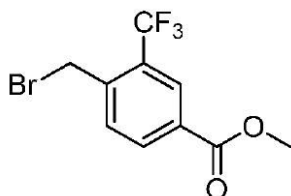


塩化チオニル（30 mL）を0 °C攪拌下においてメタノール（300 mL）中に滴下する。反応混合物を室温下において1時間攪拌し、上記溶液を室温で攪拌しながら、一回で4-メチル-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（30 g, 0.15 mol）を添加する。混合物を80 °Cで5時間攪拌する。減圧に溶媒を除去する。残留物を酢酸エチル（300 mL）で希釈して、順に飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、残留物（28.3 g, 収率：88.4%）を直接次のステップの反応に供する。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.24（s, 1H）, 8.03（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.32（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 3.90（s, 3H）, 2.50（s, 3H）ppm。

40

【0338】

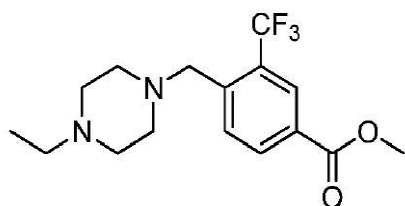
ステップB：メチル 4-(ブロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート



ステップAの生成物（5 g，22.9 mmol）、N-ブロモスクシンイミド（4.49 g，25.2 mmol）および過酸化ベンゾイル（0.56 g，2.3 mmol）の混合物を80℃において3時間攪拌する。減圧下で溶媒を蒸発させる。残余物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する（シリカゲルの重量：60 g，移動相：酢酸エチル／石油エーテル：1／100 ～ 1／50）、目標生成物を得る（2.2 g，収率：32.4%）。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 8.31（s，1H），8.20（dd，J = 8.0、1.2 Hz，1H），7.69（d，J = 8.0 Hz，1.2H），4.64（s，2H），3.96（s，3H）ppm。

【0339】

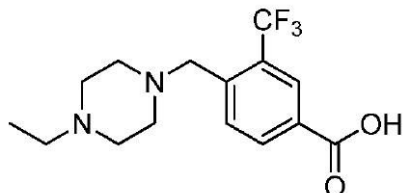
ステップC：メチル 4-（（4-エチルピペラジン-1-イル）メチル）-3-（トリフルオロメチル）ベンゾエート



ステップBの生成物（613 mg，2.06 mmol）、1-エチルピペラジン（282 mg，2.48 mmol）および炭酸セシウム（1.35 g，4.12 mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（10 mL）における混合物を80℃にて3時間攪拌する。反応混合物をシリカパッドでろ過し、ろ液を減圧にて濃縮する。残留物を酢酸エチル（40 mL）で希釈させ、飽和塩化ナトリウム水溶液（20 mL）で洗浄する。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。残留物（681 mg，収率：99%）を直接次のステップの反応に供する。MS：M/e 331（M+1）⁺。

【0340】

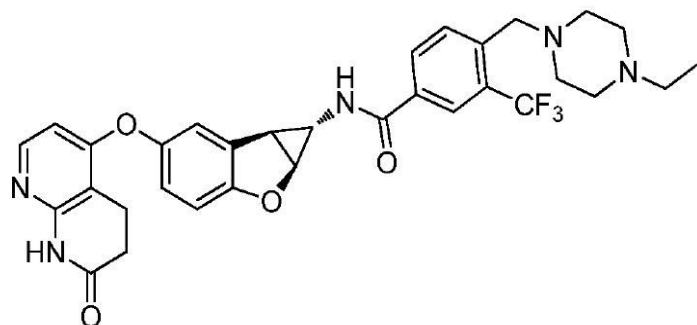
ステップD：4-（（4-エチルピペラジン-1-イル）メチル）-3-（トリフルオロメチル）安息香酸



ステップCの生成物（1.53 g，4.64 mmol）をメタノール（10 mL）中に溶解させ、攪拌下において水酸化ナトリウム水溶液を添加する（2 mL，5 mol/L）。溶液を室温下において0.5時間攪拌する。溶液を減圧にて濃縮する。残留物を水（2 mL）に溶解させ、HCl水溶液（2 mol/L）を添加してpH値を約5～6に調整する。得られた溶液を濃縮させ、残留物をジクロロメタン／メタノール（2／1）で洗浄する。得られた固体をろ過により除去して、ろ液を濃縮し、目標生成物を得る（1.46 g，収率：100%）、黄色固体であり、直接次のステップの反応に供する。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 8.18（d，J = 5.2 Hz，2H），7.88（d，J = 8.4 Hz，1H），3.70（s，2H），2.92-2.51（m，10H），1.11（t，J = 7.2 Hz，3H）ppm。MS：M/e 317（M+1）⁺。

【0341】

ステップE：4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-((1S, 1aS, 6bS)-5-((17-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-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物1.1)



10

ステップDの生成物(800mg, 2.52mmol)、HATU(930mg, 3.02mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(974mg, 7.56mmol)のDMF(10mL)における混合物を室温下において10分間攪拌する。それから該溶液中において中間体I(938mg, 3.02mmol)を添加する。得られた溶液を室温下において1.2時間攪拌する。TLC(ジクロロメタン/メタノール=10/1)により反応が完了したことが示される。反応溶液を減圧下して濃縮し、残留物を水(20mL)で洗浄する。白色固体を生成して、ろ過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する(シリカゲルの重量:30g, 移動相:ジクロロメタン/メタノール:20/1~10/1)、目標生成物を得る(800mg, 収率:52%)、白色固体である。

20

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.50(s, 1H), 8.96(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.11(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.96(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.88(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.04-6.87(m, 2H), 6.25(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.08(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.65(s, 2H), 3.09(dd, $J=5.6, 2.0$ Hz, 1H), 2.94(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.59-2.52(m, 4H), 2.49-2.17(m, 9H), 0.98(t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 608($M+1$) $^+$ 。

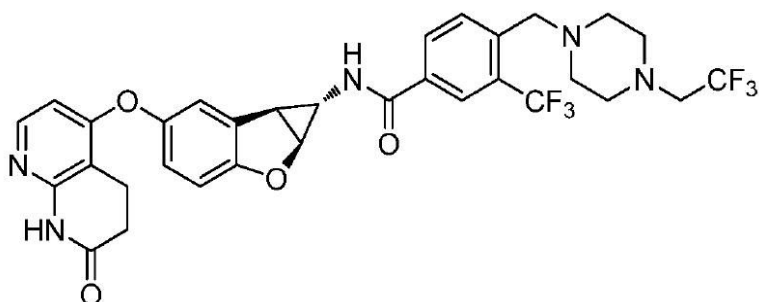
30

【0342】

化合物1.2-1.24は化合物1.1の合成において記載するステップを参照して、適切な条件を用いて合成することができ、上記条件は本分野における熟練した操作者が認識できるものである。

【0343】

化合物1.2



40

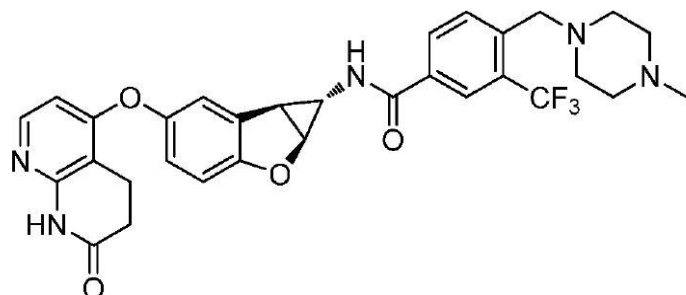
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.48(s, 1H), 8.95(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.11(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.96(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.88(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.02-6.86(m, 2H), 6.

50

2.5 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.17 (q, $J=10.4$ Hz, 2H), 3.09 (dd, $J=5.6$ 、 2.0 Hz, 1H), 2.94 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.74–2.59 (m, 4H), 2.58–2.53 (m, 3H), 2.48–2.32 (m, 4H) ppm。MS: M/e 662 ($M+1$)⁺。

【0344】

化合物 1.3



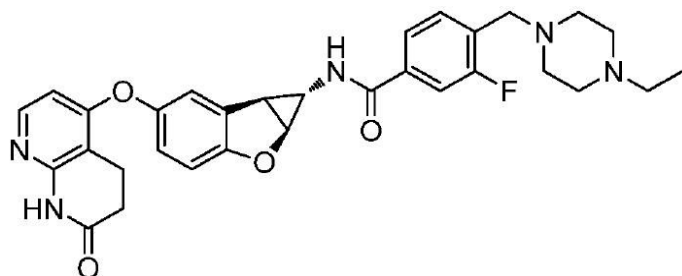
10

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.32 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.06 (t, $J=8.0$ Hz, 3H), 2.65 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.60–2.43 (m, 8H), 2.31 (s, 3H) ppm。MS: M/e 594 ($M+1$)⁺。

20

【0345】

化合物 1.4



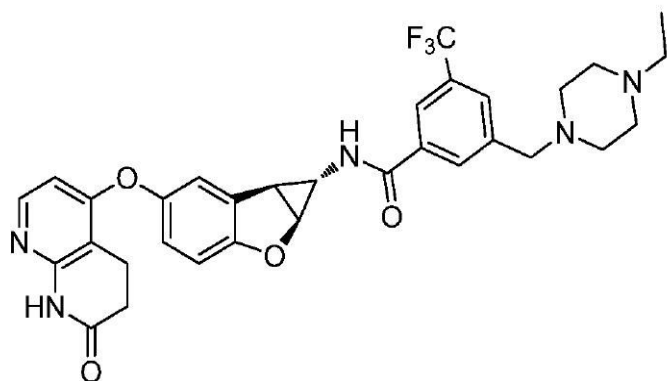
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.57 (br. s, 1H), 9.21 (br. s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.98 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.72–7.67 (m, 2H), 7.58 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.99–6.94 (m, 2H), 6.29 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.97–3.70 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.25–2.90 (m, 9H), 2.60–2.51 (m, 5H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm。MS: M/e 558 ($M+1$)⁺。

【0346】

化合物 1.5

40



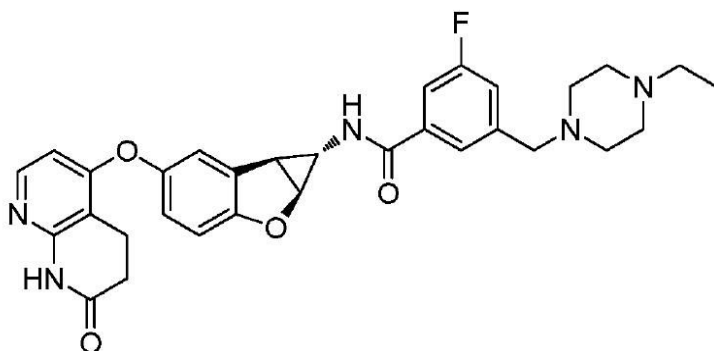
10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 9.03 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.97–7.88 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.97–6.87 (m, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.25 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.49 (br s, 2H), 3.26–2.98 (m, 7H), 2.92 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.76–2.48 (m, 5H), 1.16 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 608 ($M+1$) $^+$.

【0347】

化合物 1.6

20



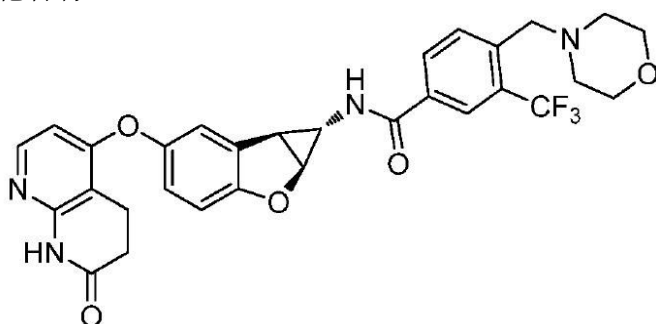
30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.78 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.95–6.82 (m, 2H), 6.21 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.05 (dd, $J=5.6$ 、 2.0 Hz, 1H), 2.90 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.55–2.48–2.46 (m, 6H), 2.40–2.30 (m, 6H), 0.96 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 558 ($M+1$) $^+$.

【0348】

化合物 1.7

40



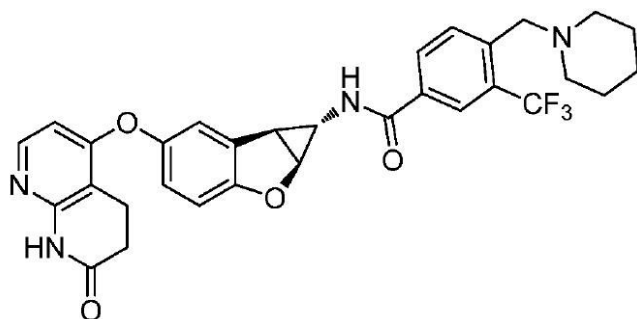
50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.35–8.19 (m, 2H), 8.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.01–6.91 (m, 2H), 6.27 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.48–4.40 (m, 5H), 3.80 (s, 3H), 3.28–3.09 (m, 3H), 2.95 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.59–2.52 (m, 3H) ppm. MS: M/e 581 ($M+1$)⁺.

【0349】

化合物 1.8

10



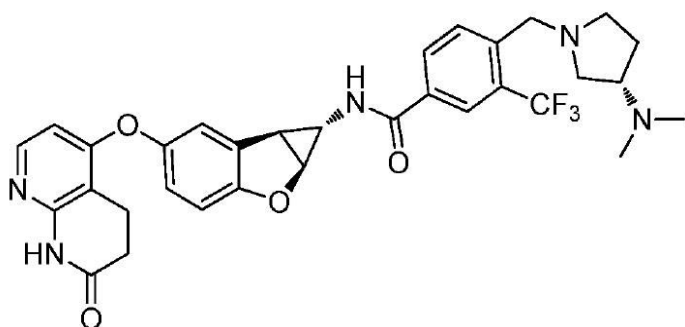
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 9.41 (br. s, 1H, CF_3COOH), 9.10 (s, 1H), 8.36–8.21 (m, 2H), 8.04 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.04–6.89 (m, 2H), 6.26 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.35 (d, $J=10.9$ Hz, 2H), 3.19–3.02 (m, 3H), 2.94 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.62–2.52 (m, 3H), 1.88–1.36 (m, 6H) ppm. MS: M/e 579 ($M+1$)⁺.

20

【0350】

化合物 1.9

30

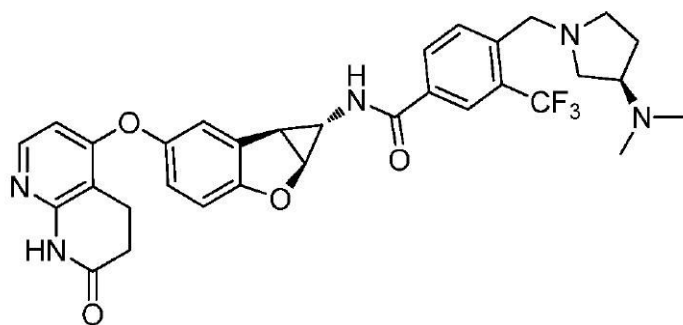


^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.89 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 6.32 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.86 (q, $J=14.8$ Hz, 2H), 3.67 (br. s, 1H), 3.15–3.00 (m, 3H), 2.92–2.83 (m, 2H), 2.80–2.60 (m, 9H), 2.56–2.45 (m, 2H), 2.32–2.20 (m, 1H), 2.02–1.89 (m, 1H) ppm. MS: M/e 304.6 ($M/2+1$)⁺.

40

【0351】

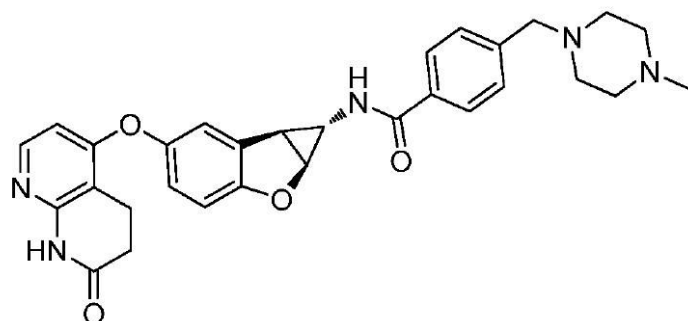
化合物 1.10



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.03–6.91 (m, 2H), 6.61 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J=14.8$ Hz, 2H), 4.09–3.97 (m, 1H), 3.45–3.35 (m, 1H), 3.31–3.29 (m, 1H), 3.27–3.22 (m, 1H), 3.21–3.12 (m, 2H), 3.09 (dd, $J=5.6$ 、 2.0 Hz, 1H), 3.01–2.84 (m, 7H), 2.77 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 2.52–2.40 (m, 1H), 2.24–2.11 (m, 1H) ppm. MS: M/e 304.6 ($M/2+1$) $^+$.

【0352】

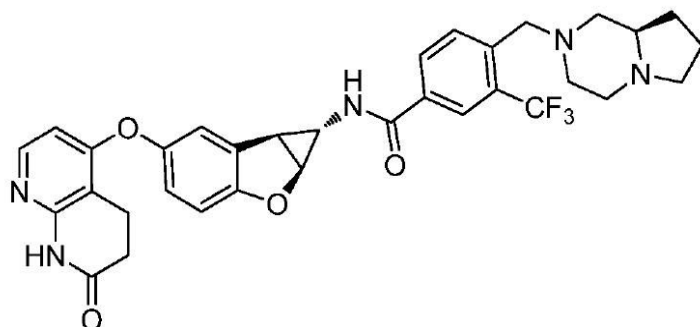
化合物 1.11



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.47 (s, 1H), 8.69 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.98–6.89 (m, 2H), 6.25 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.06 (dd, $J=6.0$ 、 2.0 Hz, 1H), 2.94 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.56–2.52 (m, 3H), 2.48–2.18 (m, 8H), 2.14 (s, 3H) ppm. MS: M/e 526 ($M+1$) $^+$.

【0353】

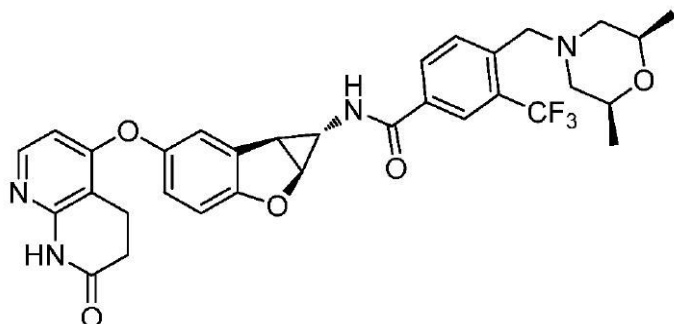
化合物 1.12



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.96 (d,

$J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), $7.89 - 7.79$ (m, 2H), 7.12 (s, 1H), $6.86 - 6.75$ (m, 2H), 6.23 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.93 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.68 (s, 2H), $3.10 - 2.91$ (m, 5H), 2.84 (d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.69 (d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.56 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), $2.47 - 2.21$ (m, 5H), 2.00 (t, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 1H), $1.84 - 1.69$ (m, 3H), $1.47 - 1.33$ (m, 1H) ppm. MS: M/e 620 ($M+1$)⁺.

化合物 1.13



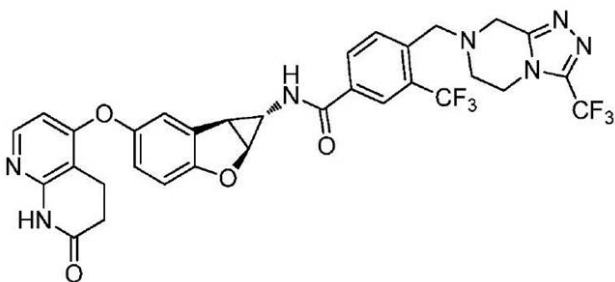
10

^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.49 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), $7.02 - 6.89$ (m, 2H), 6.25 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.08 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), $3.70 - 3.51$ (m, 4H), 3.09 (dd, $J = 5.6$, 2.0 Hz , 1H), 2.94 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.65 (d, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 2H), $2.59 - 2.52$ (m, 3H), 1.73 (t, $J = 10.8 \text{ Hz}$, 2H), 1.03 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 6H) ppm. MS: M/e 609 ($M+1$)⁺.

20

【0354】

化合物 1.14



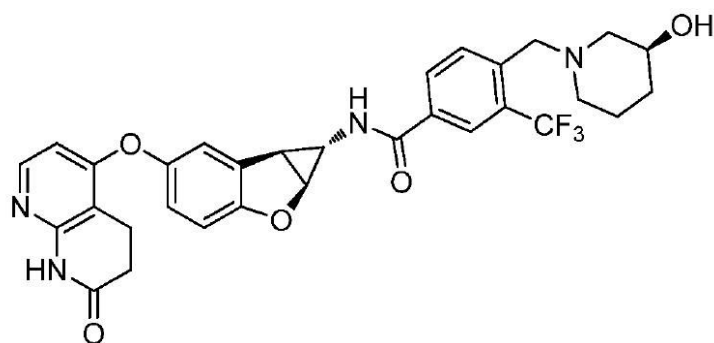
30

^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.48 (s, 1H), 8.99 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), $6.98 - 6.93$ (m, 2H), 6.25 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.08 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.19 (t, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.10 (dd, $J = 5.6$, 2.0 Hz , 1H), 2.94 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 4H), $2.61 - 2.52$ (m, 3H) ppm. MS: M/e 686 ($M+1$)⁺.

40

【0355】

化合物 1.15

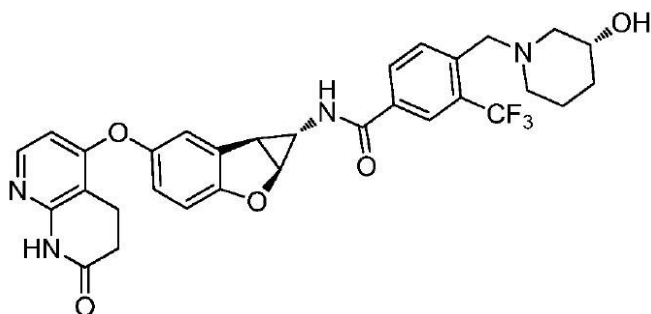


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1H), 9.64 (br. s, 1H, CF_3COOH), 9.17 (m, 1H, CF_3COOH), 9.09 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 8.19–7.99 (m, 1H), 7.97 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.02–6.90 (m, 2H), 6.26 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.70–3.67 (m, 4H), 3.47–3.17 (m, 2H), 3.17–2.99 (m, 2H), 2.94 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.62–2.52 (m, 4H), 2.19–1.19 (m, 5H) ppm. MS: M/e 298 ($M/2+1$) $^+$.

【0356】

化合物 1.16

20

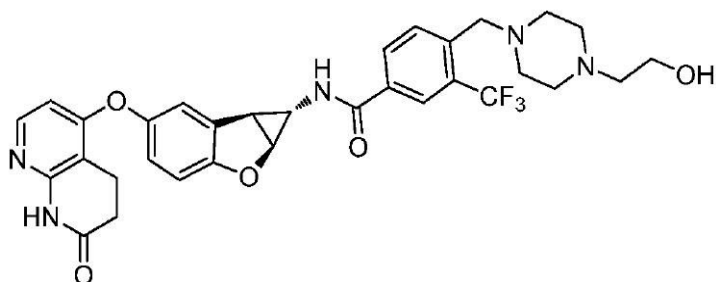


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.40 (br. s, 1H, CF_3COOH), 8.99 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.01–6.91 (m, 2H), 6.25 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.73–3.70 (m, 4H), 3.47–3.17 (m, 2H), 3.17–3.01 (m, 2H), 2.99–2.79 (m, 3H), 2.63–2.52 (m, 4H), 2.20–1.22 (m, 4H), 1.16 (t, $J=5.6$ Hz, 1H) ppm. MS: M/e 298 ($M/2+1$) $^+$.

【0357】

化合物 1.17

40

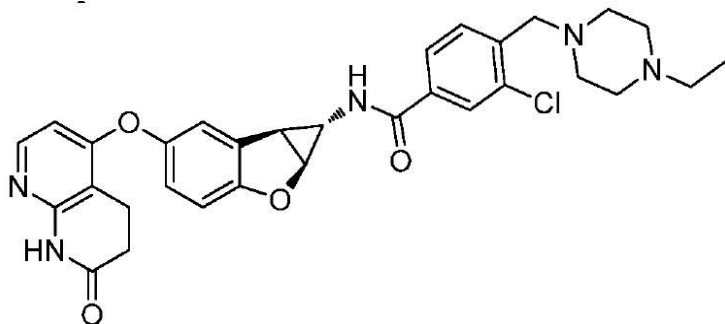


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 9.40 (br. s, 1H, CF_3COOH), 8.99 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 50

8.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.00–6.92 (m, 2H), 6.25 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.84–3.69 (m, 4H), 3.47 (d, $J=10.9$ Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.16–3.02 (m, 3H), 3.00–2.82 (m, 4H), 2.59–2.52 (m, 4H), 1.16 (t, $J=7.2$ Hz, 1H) ppm. MS: M/e 312.5 ($M/2+1$)⁺.

【0358】

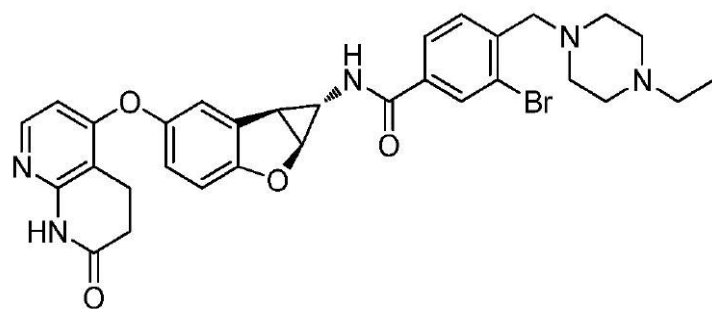
化合物 1.18



¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D₂O) δ 8.01 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05–6.92 (m, 2H), 6.34 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.26–2.92 (m, 8H), 2.83–2.54 (m, 6H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). MS: M/e 574 ($M+1$)⁺.

【0359】

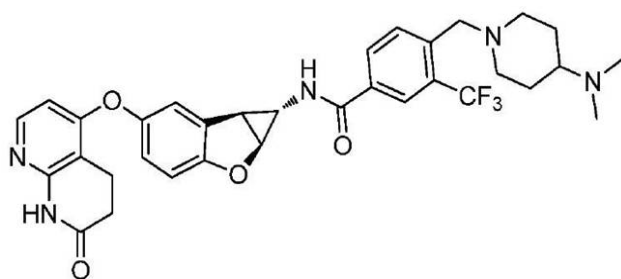
化合物 1.19



¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 9.31 (s, 1H, CF₃COOH), 8.85 (s, 1H), 8.10 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.03–6.85 (m, 2H), 6.26 (dd, $J=6.0, 2.4$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.47 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 3.14 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.08 (dd, $J=5.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.06–2.87 (m, 6H), 2.60–2.51 (m, 4H), 2.48–2.38 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 618 ($M+1$)⁺.

【0360】

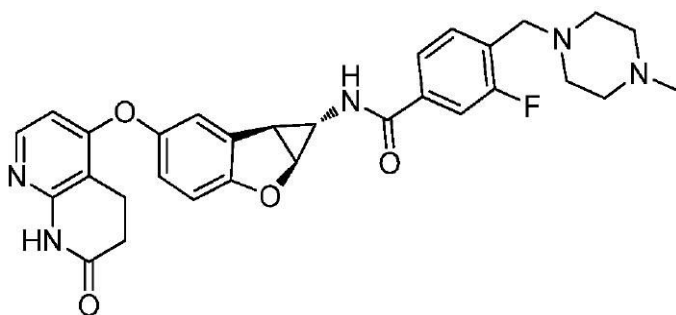
化合物 1.20



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.04–7.94 (m, 2H), 7.26 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.99–6.88 (m, 2H), 6.47 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.62–3.41 (m, 3H), 3.17–3.05 (m, 3H), 3.01 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.71 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 2.14–1.98 (m, 2H) ppm. MS: M/e 311.5 ($M/2+1$)⁺.

【0361】

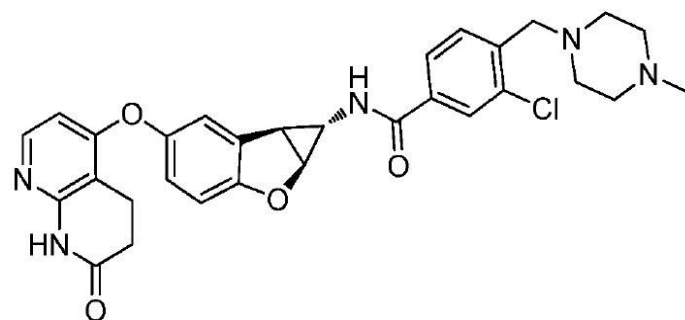
化合物 1.21



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.47 (s, 1H), 8.79 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H, HCOOH), 7.96 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.00–6.88 (m, 2H), 6.25 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.07 (dd, $J=5.6, 2.0$ Hz, 1H), 2.94 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.59–2.52 (m, 5H), 2.49–2.36 (m, 5H), 2.27 (s, 3H) ppm. MS: M/e 544 ($M+1$)⁺.

【0362】

化合物 1.22

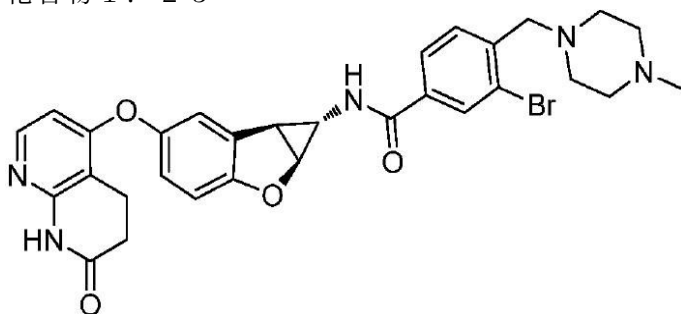


^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, D_2O) δ 7.99 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.02–6.90 (m, 2

H), 6.30 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.52–3.29 (m, 2H), 3.24–2.90 (m, 7H), 2.81 (s, 3H), 2.63–2.53 (m, 5H) ppm。MS: M/e 560 ($M+1$)⁺。

【0363】

化合物 1.23



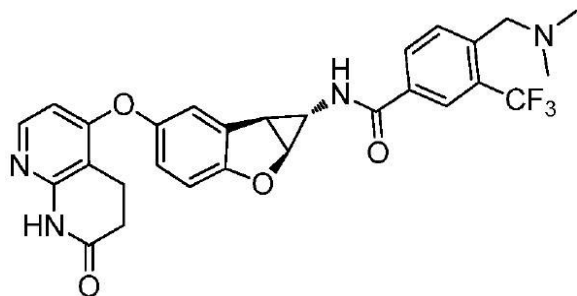
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (s, 1H), 9.47 (s, 1H, CF_3COOH), 8.85 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.01–6.89 (m, 2H), 6.26 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.40 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 3.12–2.88 (m, 7H), 2.80 (s, 3H), 2.58–2.52 (m, 3H), 2.49–2.38 (m, 2H) ppm。MS: M/e 604 ($M+1$)⁺。

20

【0364】

化合物 1.24



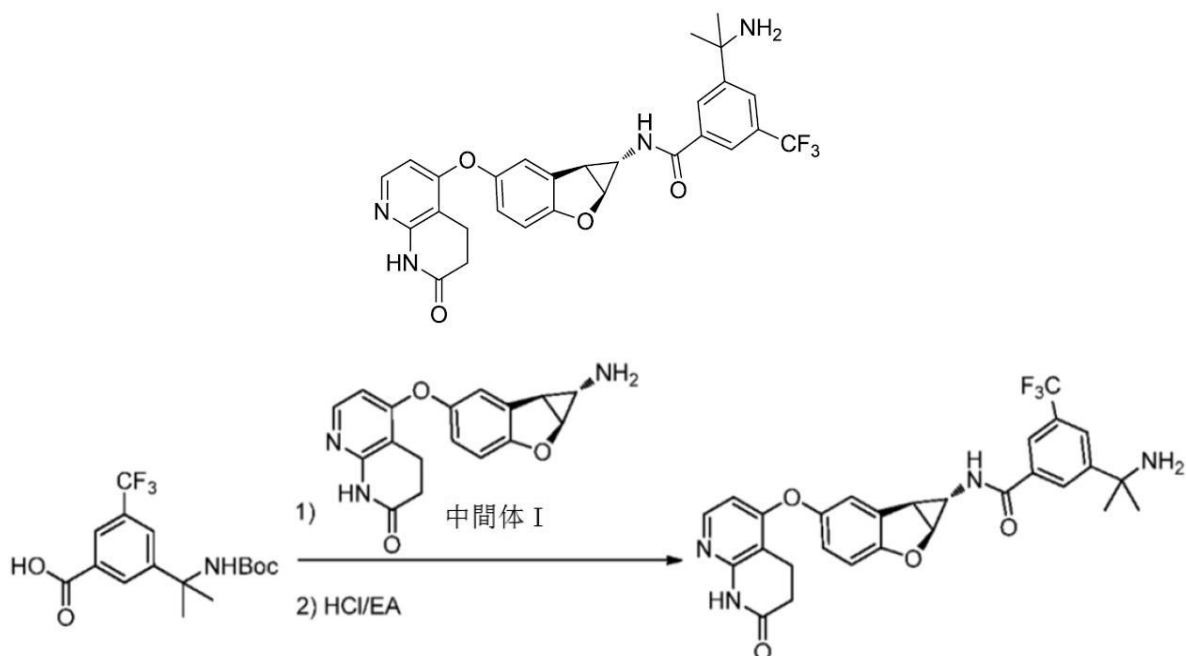
30

¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.97–6.86 (m, 2H), 6.39 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.13–3.05 (m, 3H), 2.95 (s, 6H), 2.68 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J=1.6$ Hz, 1H) ppm。MS: M/e 539 ($M+1$)⁺。

40

【0365】

化合物 1.25: 3-(2-アミノプロパン-2-イル)-N-((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)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



10

【0366】

3-(2-(tert-butoxycarbonylamino)プロパン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(50mg, 0.144mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(120mg, 0.93mmol)のDMF(2mL)中における混合物に対して常温下において順にHATU(65mg, 0.17mmol)および中間体I(50mg, 0.145mmol)を添加し、得られた混合物を3時間攪拌する。混合物を水(10mL)中に添加し、酢酸エチル(10mL×3)で抽出する。抽出液を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液(10mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させる。減圧にて濃縮し、茶色油状物(120mg)を得て、酢酸エチル(5mL)に溶解させ、得られた溶液中に室温下において塩化水素/酢酸エチル(6M, 5mL)を添加し、混合物を室温下において2時間攪拌する。混合物を濃縮し、残留物を分取HPLCで精製して、目標化合物を目標化合物のギ酸塩として(39mg, 46%)得て、白色固体である。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.48(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.96(d, J=6.0Hz, 1H), 7.27(d, J=2.0Hz, 1H), 7.01-6.90(m, 2H), 6.25(d, J=6.0Hz, 1H), 5.10(d, J=5.6Hz, 1H), 3.12(dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 2.94(t, J=7.6Hz, 2H), 2.58-2.51(m, 3H), 1.49(s, 6H)。MS:M/e 539(M+1)⁺。

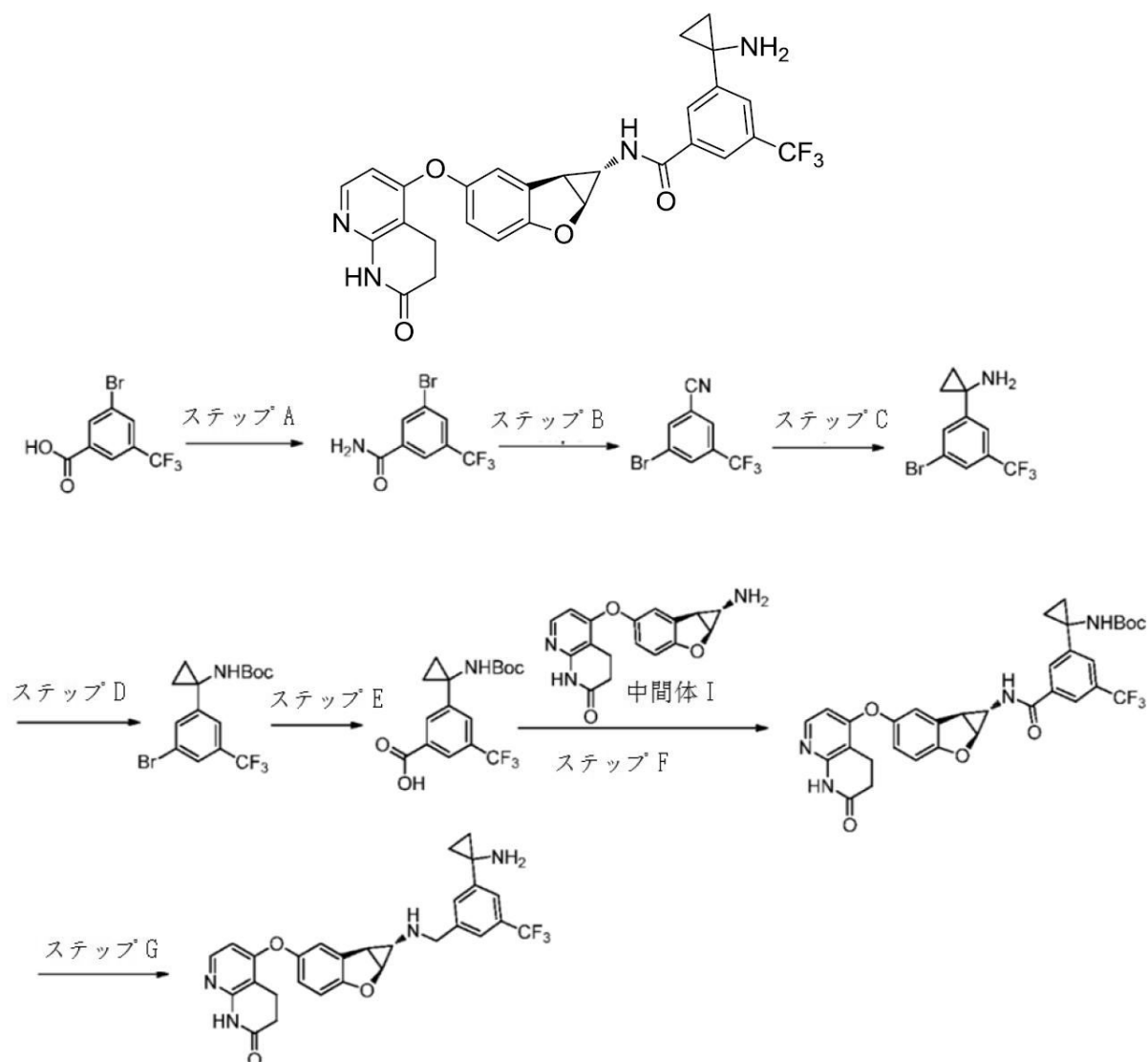
20

30

【0367】

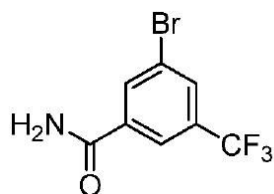
化合物1.26: 3-(1-アミノシクロプロピル)-N-((1S, 1aS, 6bS)-5-((7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

40



【0368】

ステップA：3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

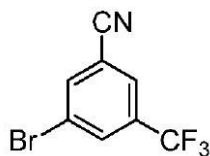


3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (807 mg, 3 mmol)、EDC I (633 mg, 3.3 mmol) をDMF (10 mL) 中に溶解させ、1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン (380 mg, 3.3 mmol) を添加して、混合物を常温で6時間攪拌する。アンモニア水 (25-28%, 1.5 mL) を添加して、混合物を常温下において終夜攪拌する。水 (10 mL) を添加し、白色沈澱を生成する。固体をろ過し、水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ、目標生成物 (420 mg, 50%) を得て、白色固体である。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.17-5.76 (m, 2H)。MS: M/e 268 (M+1)⁺。

40

【0369】

ステップB：3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル

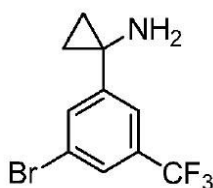


ステップAの生成物（420mg，1.56mmol）、2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン（437mg，2.35mmol）をDMF（4mL）中に溶解させ、常温にて終夜攪拌する。白色沈澱を生成する。加入水（10mL）を添加し、混合物を酢酸エチル（20mL×2）で抽出する。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液（30mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮し、目標生成物（330mg，84%）を得て、茶色油状物である。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 7.99（s，1H），7.98（s，1H），7.85（s，1H）。

10

【0370】

ステップC：1-（3-ブロモ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピルアミン



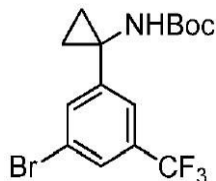
20

ステップBの生成物（1.41g，5.24mmol）およびTi（Oi-Pr）₄（1.65g，5.76mmol）を乾燥したジエチルエーテル（30mL）中に溶解させ、-70℃においてエチルマグネシウムブロミドの2-メチルテトラヒドロフラン溶液を滴下する（3.4mL，11.53mmol）。反応混合物を0.5時間以内に常温に昇温して、常温下において1時間攪拌する。BF₃・Et₂O（1.3mL，10.5mmol）を添加し、混合物をさらに1時間攪拌する。混合物に対して2NHCl（8mL）でクエンチングして、pH値を3に調整し、酢酸エチル（30mL）で抽出する。水相中に2N NaOH水溶液を添加し、pH値が9になるまで調整し、酢酸エチル（20mL×3）で抽出する。抽出液に対して飽和塩化ナトリウム水溶液（30mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮し、目標生成物（680mg，46.5%）を得て、茶色油状物である。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）δ 7.61（s，1H），7.58（s，1H），7.47（s，1H），2.47-1.86（m，2H），1.19-1.16（m，2H），1.06-1.02（m，2H）。MS：M/e 280（M+1）⁺。

30

【0371】

ステップD：tert-ブチル（1-（3-ブロモ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロピル）カルバメート



40

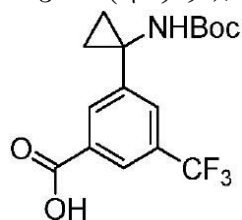
ステップCの生成物（540mg，1.93mmol）およびK₂CO₃（0.53g，3.86mmol）をTHF／水（13mL，V：V）中に溶解させ、ジ-tert-ブチルジカーボネート（0.5g，2.31mmol）を添加する。反応を常温下において6時間攪拌する。混合物を水（20mL）で希釈して、酢酸エチル（20mL×3）で抽出する。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液（40mL）で洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（石油エーテル／酢酸エチル＝20：1）、目標生成物（450mg，61%）を得て、白

50

色固体である。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 1.44–1.25 (m, 13H). MS: M/e 324 ($\text{M}-\text{tBu}+1$) $^+$.

【0372】

ステップE: 3-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸



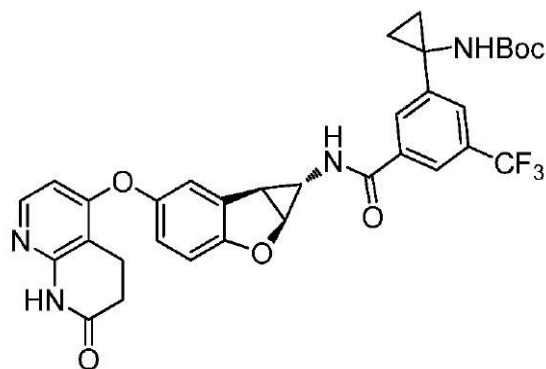
10

ステップDの生成物 (38 mg, 0.1 mmol) および K_2CO_3 (68 mg, 0.5 mmol) の DMF (2 mL) における溶液中に $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.24 mg, 0.01 mmol) および 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (Xantphos) (1.2 mg, 0.02 mmol) を添加する。COガス下(バルーン)において、80°Cにて5時間攪拌して反応させ、混合物を常温まで冷却して、水(20 mL)で希釈して、酢酸エチル(20 mL)で抽出する。水相を飽和クエン酸溶液で処理して、pH値を4に調整する。混合物に対して酢酸エチル(20 mL×2)で抽出する。抽出液に対して飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮し、目標生成物を得る(28 mg, 粗生成物の収率: 82%)、無色油状物である。MS: M/e 344 ($\text{M}-1$) $^-$.

20

【0373】

ステップF: tert-ブチル (1-(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)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)カルバメート



30

ステップEの生成物 (28 mg, 0.08 mmol)、中間体I (35 mg, 0.1 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (51 mg, 0.4 mmol) の DMF (2 mL) における混合物中に HATU (38 mg, 0.1 mmol) を添加する。混合物を常温下において終夜攪拌する。混合物に水(10 mL)を添加して、酢酸エチル(20 mL×3)で抽出する。抽出液を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、目標化合物を得る(70 mg, 粗生成物)、茶色の残留物であり、直接次のステップの反応に供され、さらに精製する必要はない。MS: M/e 637 ($\text{M}+1$) $^+$.

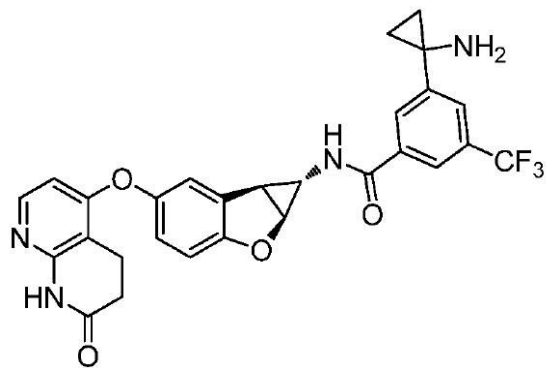
40

【0374】

ステップG: 3-(1-アミノシクロプロピル)-N-((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

50

) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 1. 26)



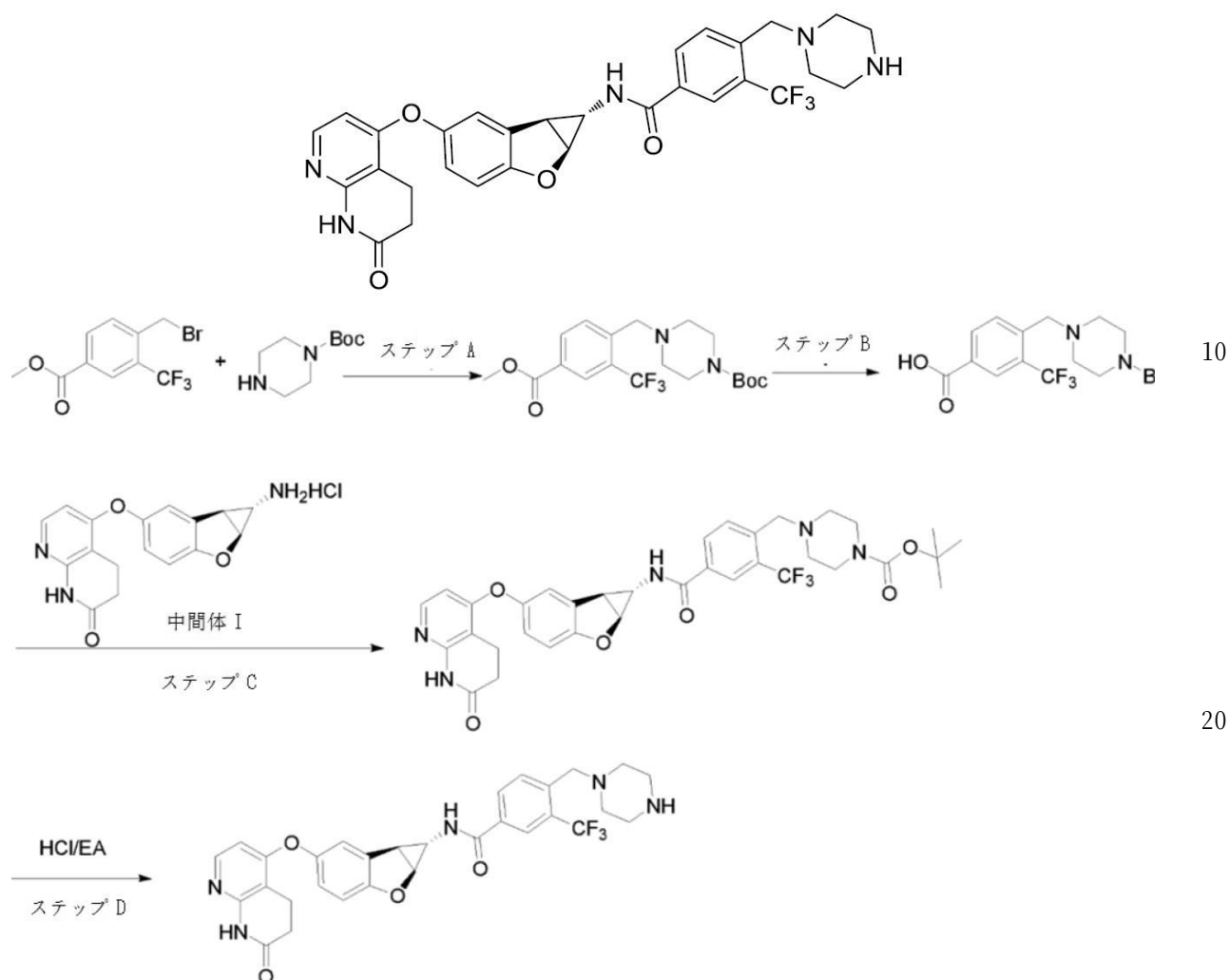
10

ステップ F の生成物 (70 mg, 0.1 mmol) の酢酸エチル (4 mL) における溶液中に塩化水素 / 酢酸エチル (6 M, 3 mL) を添加し、混合物を常温下において 4 時間攪拌する。混合物を濃縮し、残留物を分取 HPLC で精製し、目標化合物 (28 mg, 40%) を得て、白色固体であり、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩である。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (br. s, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95–7.91 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.95–6.89 (m, 2H), 6.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.58–2.51 (m, 3H), 1.36 (s, 4H)。MS: M/e 537 (M+1)⁺。

20

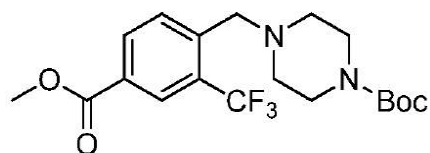
【0375】

化合物 1. 27: N-((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)-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル) ベンズアミド



【0376】

ステップ A : tert-ブチル 4-(4-(メトキシカルボニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート 30



メチル 4-(ブROMOメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート (1.0 g, 3.4 mmol)、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (630 mg, 3.4 mmol)、 Cs_2CO_3 (1.5 g, 4.6 mmol) の DMF (10 mL) 中における混合物を 60℃ 下にて 3 時間攪拌する。混合物を室温まで冷却し、水 (30 mL) を添加して、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出する。抽出液を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧にて濃縮する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する (シリカゲルの重量 : 50 g, 移動相 : 石油エーテル / 酢酸エチル : 30 / 1 ~ 10 / 1)、目標生成物を得る (780 mg, 57%)、淡黄色油状物である。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.45 (s, 4H), 2.42 (s, 4H), 1.46 (s, 9H) ppm。MS : M/e 403 ($M+1$)⁺。 40

【0377】

ステップB：4-((4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

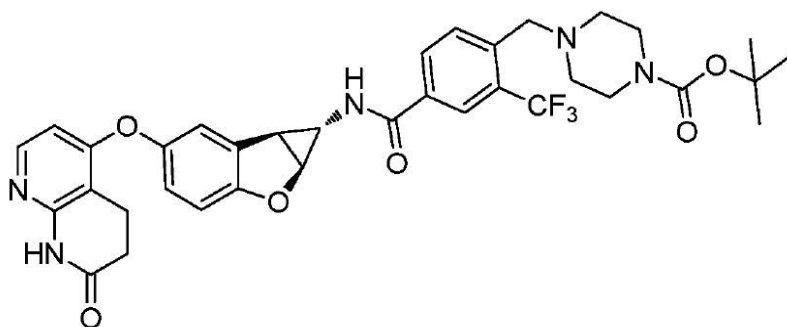


ステップAの生成物(550mg, 1.37mmol)をTHF(5mL)中に溶解させ、常温下において攪拌しながらNaOH水溶液(2M, 5mL)を添加し、混合物を常温下において3時間攪拌する。LC-MSで反応をモニタリングする。少量の原料が生成物に変わり、大部分の原料は残っている。それから5mLメタノールを添加し、得られた混合物をさらに1時間攪拌する。反応が完了する。反応混合物を飽和クエン酸で酸化させ、pH値が約3になるようにし、酢酸エチル(10mL×3)で抽出する。抽出液を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液(15mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧にて濃縮し、目標生成物(500mg, 94%)を得て、白色固体である。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 13.28(s, 1H), 8.20(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.17(s, 1H), 7.95(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.70(s, 2H), 3.40-3.25(m, 4H), 2.42-2.31(m, 4H), 1.39(s, 9H). MS: M/e 389($M+1$) $^+$.

【0378】

ステップC：tert-ブチル 4-(4-(((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)カルバモイル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

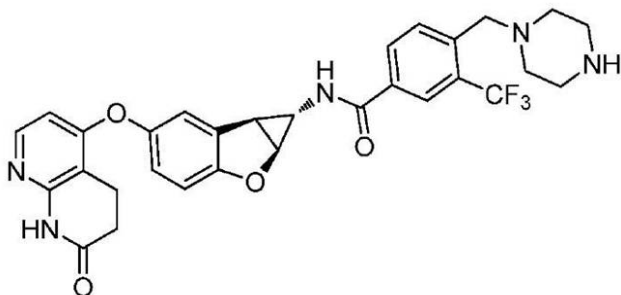


中間体I(450mg, 1.29mmol)、ステップBの生成物(500mg, 1.29mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミンのDMF(10mL)における混合物中に常温下においてHATU(540mg, 1.42mmol)を添加し、得られた混合物を常温下において16時間攪拌する。30mLの水を添加し、混合物を酢酸エチル(30mL×3)で抽出する。抽出液を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液(30mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧にて濃縮する。得られた油状物を分取HPLCで精製して、トリフルオロ酢酸塩を得て、5mLの炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチル(10mL×3)で抽出する。抽出液を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液(10mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下にて濃縮し、凍結乾燥し、目標生成物を得る(580mg, 66%)、白色固体である。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.47(s, 1H), 8.96(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 8.16(s, 1H), 8.12(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.96(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.91(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.26(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.00-6.88(m, 2H), 6.25(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.08(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.68(s, 2H), 3.09(dd, $J=5.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 2.94(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.57-2.51(m, 7H), 2.38-2.32(m, 4H), 1.39

(s, 9H)。MS: M/e 680 (M+1)⁺。

【0379】

ステップD: N-((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)-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物1. 27)



10

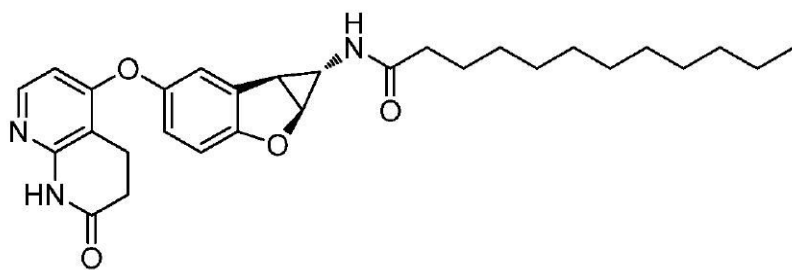
塩化水素の酢酸エチル溶液(3M, 5mL)中に、常温下においてステップCの生成物(240mg, 0.35mmol)の2mL酢酸エチルにおける溶液を添加し、得られた混合物を該温度下において3時間攪拌する。析出した白色固体をろ過し、ケーキを5mLの酢酸エチルで洗浄する。得られた固体を凍結乾燥させ、目標生成物を得る(105mg, 51%)、淡黄色固体である。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.22(s, 1H), 8.20(d, J=8.4Hz, 1H), 8.04(d, J=8.4Hz, 1H), 8.01(d, J=6.0Hz, 1H), 7.29(d, J=2.4Hz, 1H), 7.02-6.92(m, 2H), 6.34(d, J=6.0Hz, 1H), 5.13(d, J=5.6Hz, 1H), 4.00(s, 2H), 3.30-3.18(m, 4H), 3.14(dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 2.98(t, J=7.6Hz, 2H), 2.94-2.81(m, 4H), 2.61-2.55(m, 3H)。MS: M/e 580 (M+1)⁺。

20

【0380】

化合物1. 28は化合物1. 1の合成において記載したステップに基づいて、適切な条件にて合成することができ、上記条件は本分野の熟練したスタッフが認識できるものである。

30



¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.49(s, 1H), 8.12(d, J=3.6Hz, 1H), 7.95(d, J=6.0Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 6.94-6.88(m, 2H), 6.24(d, J=6.0Hz, 1H), 4.87(d, J=6.0Hz, 1H), 2.93(t, J=8.0Hz, 2H), 2.86(dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 2.54(t, J=8.0Hz, 2H), 2.30-2.26(m, 1H), 2.05(t, J=7.6Hz, 2H), 1.52-1.41(m, 2H), 1.32-1.14(m, 16H), 0.85(t, J=6.8Hz, 3H) ppm。MS: M/e 492 (M+1)⁺。

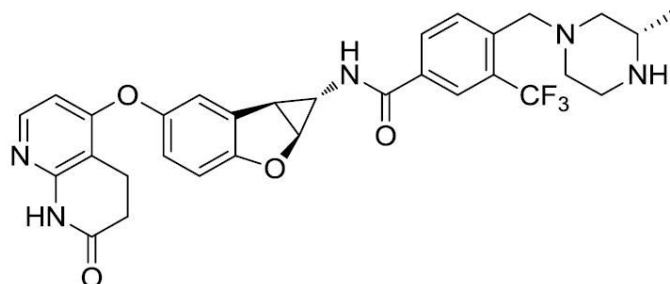
40

【0381】

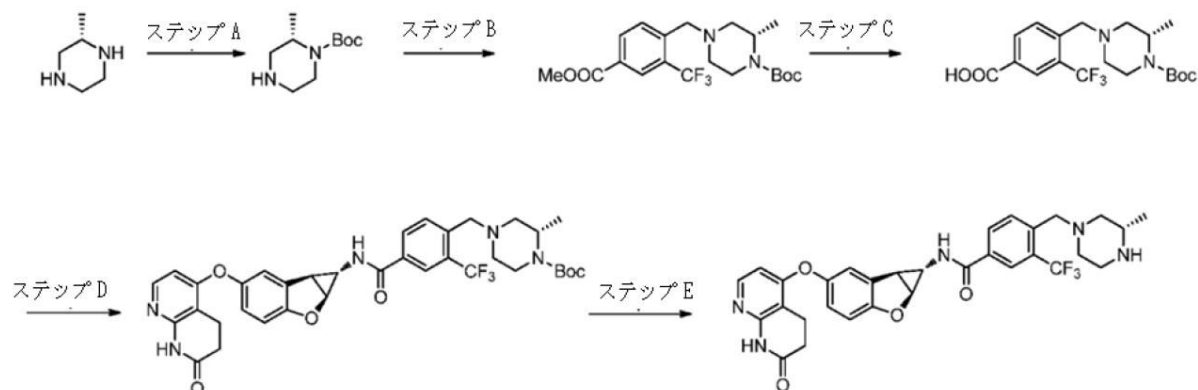
化合物1. 29: 4-(((S)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-((1S, 1aS, 6bS)-5-((7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1,

50

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-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



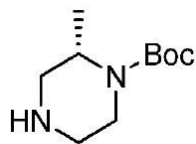
10



20

【0382】

ステップA: tert-ブチル (S)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

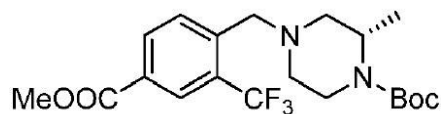


(S)-2-メチルピペラジン (3.0 g, 30 mmol) を THF (300 mL) 中に溶解させ、室温下において n-ブチルリチウム (2.4 M, 25 mL, 60 mmol) を滴加し、溶液を室温下において 30 分間攪拌し、溶液中に TBSCl (4.5 g, 30 mmol) を添加する。混合物を 1 時間攪拌し、室温下において (Boc)₂O (7.8 g, 36 mmol) を添加する。得られた混合物を室温下 1 時間攪拌し、(30 mL) を添加してクエンチングし、混合物を濃縮し、それから酢酸エチル (300 mL) で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する (シリカゲルの重量: 20 g, 移動相: 酢酸エチル/メタノール 10:1、トリエチルアミン 5%)、目標生成物を得る (1.15 g, 19%)、油状物である。

30

【0383】

ステップB: (S)-tert-ブチル 4-(4-(メトキシカルボニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート



40

ステップAの生成物 (500 mg, 2.5 mmol)、メチル 4-(ブロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズエート (891 mg, 3.0 mmol) 及びトリエチルアミン (505 mg, 5.0 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中における混合

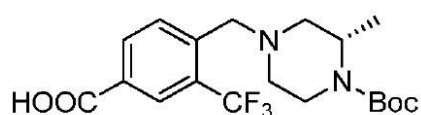
50

物を室温下において2時間攪拌する。反応混合物中にジクロロメタン(100 mL)を加えて希釈させ、飽和塩化ナトリウム水溶液(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧にて濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する(シリカゲル重量:10 g, 移動相:石油エーテル/酢酸エチル:10/1)、目標生成物を得る(700 mg, 70%)、油状物である。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.26–4.16 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86–3.80 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.18–3.07 (m, 1H), 2.76–2.68 (m, 1H), 2.58–2.51 (m, 1H), 2.30–2.23 (m, 1H), 2.18–2.08 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.28–1.25 (m, 3H) ppm。

10

【0384】

ステップC: (S)-4-((4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸



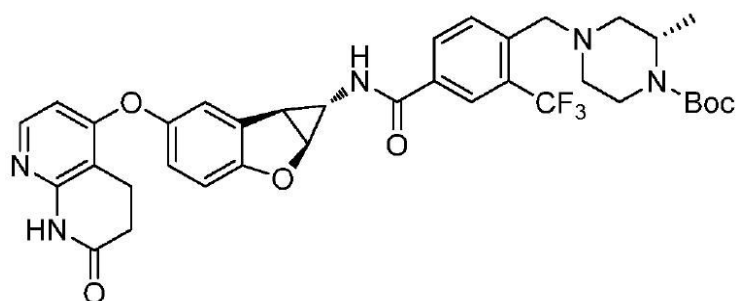
ステップBの生成物(210 mg, 0.5 mmol)およびNaOH(2 N、1.5 mL, 3 mmol)のTHF(5 mL)中における混合物を60℃で2時間攪拌する。減圧にて溶媒を除去し、残留物に水(5 mL)を加えて希釈する。混合物に2 N HClを添加してpH値を約5に調整する。固体をろ過し、乾燥させ、目標生成物を得る(160 mg, 80%)、白色固体である。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.90 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.74–3.58 (m, 3H), 3.01 (t, J=11.6 Hz, 1H), 2.73 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.60–2.54 (m, 1H), 2.17–2.10 (m, 1H), 2.03–1.94 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.20 (d, J=6.8 Hz, 3H) ppm。

20

【0385】

ステップD: (S)-tert-ブチル 2-メチル-4-(4-(((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)カルバモイル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

30



40

中間体I(120 mg, 0.35 mmol)、ステップCの生成物(155 mg, 0.385 mmol)、HATU(160 mg, 0.42 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(181 mg, 1.4 mmol)のDMF(3 mL)中における混合物を室温下において2時間攪拌する。反応液を濃縮させ、残留物に水(10 mL)を添加する。沈澱を収集し、分取HPLCで精製し、目標生成物を得る(90 mg, 37%)、白色固体である。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.27–8.10 (m, 2H), 8.03–7.86 (m, 2H), 7.27 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.03–6.89 (m, 2H),

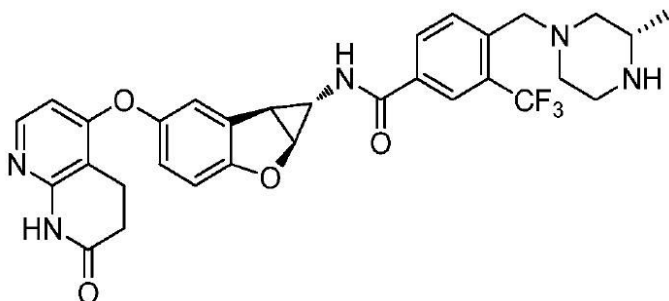
50

6.26 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.19–4.04 (m, 1H), 3.77–3.59 (m, 3H), 3.15–3.07 (m, 1H), 2.94 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.58–2.51 (m, 6H), 2.23–1.90 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.20 (d, $J=6.0$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 694 ($M+1$)⁺.

【0386】

ステップE: 4-((S)-3-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-((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-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物1.29)

10



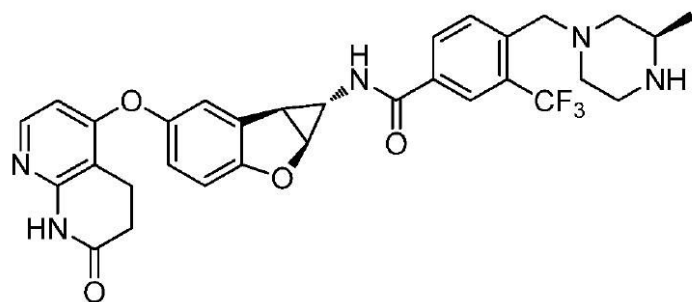
ステップDの生成物 (85 mg, 0.12 mmol) の塩化水素 (g) / 酢酸エチル (6 N, 6 mL) 中における混合物を室温下において30分間攪拌する。反応混合物を濃縮し、分取HPLCで精製し、目標生成物を得る (30 mg, 42%)、白色固体である。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.94–7.90 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.90–6.88 (m, 2H), 6.32 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.40–3.30 (m, 2H), 3.20–3.12 (m, 1H), 3.09–3.03 (m, 3H), 2.98–2.88 (m, 2H), 2.65 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.52 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 2.46–2.38 (m, 1H), 2.31–2.14 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 594 ($M+1$)⁺.

20

30

【0387】

化合物1.30は化合物1.29の合成に記載のステップを参照して、適切な条件によって合成したものであり、上記条件は本分野の熟練した操作者が認識できるものである。



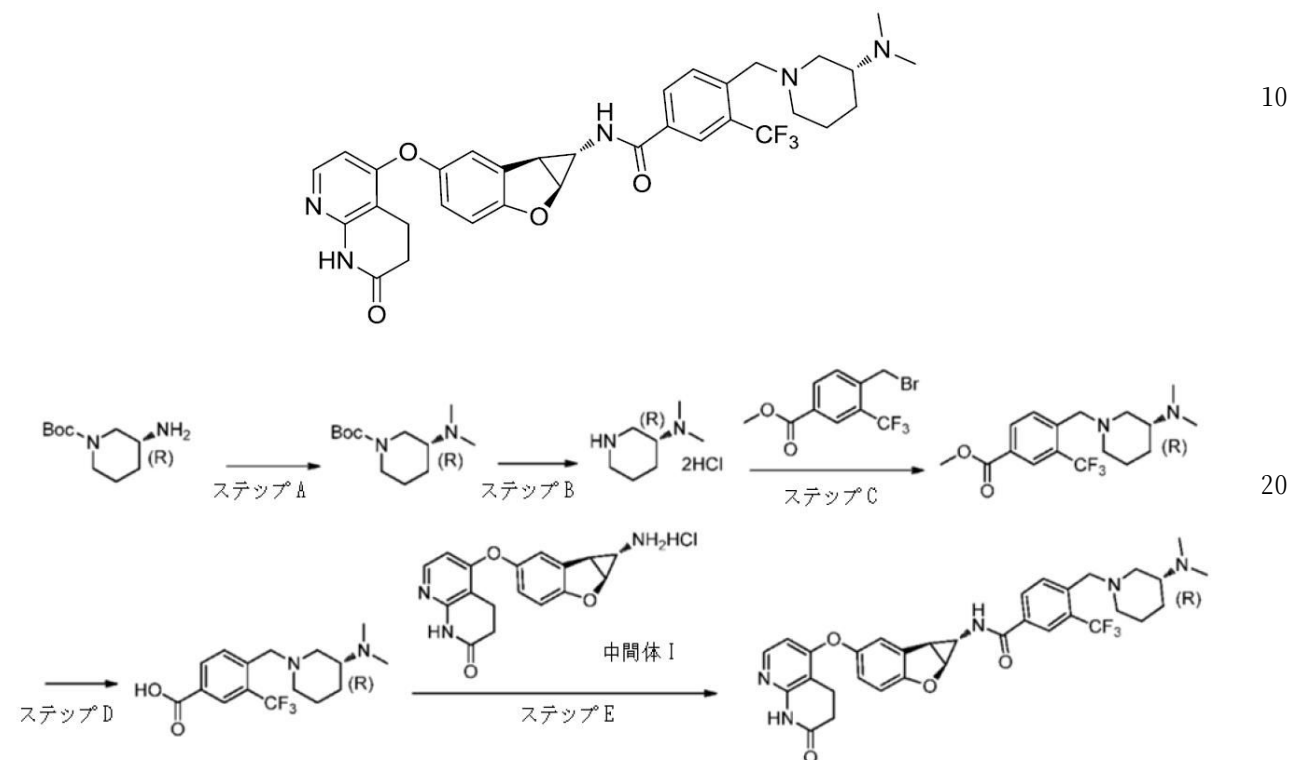
40

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.17 (s, 1H, HCOOH), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.95–7.90 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.91–6.88 (m, 2H), 6.32 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.41–3.33 (m, 2H), 3.19–3.10 (m, 1H), 3.06 (t, $J=8.0$ Hz, 3H), 2.97–2.87 (m, 2H), 2.65 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.52 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 2.45–2.35 (m, 1H)

50

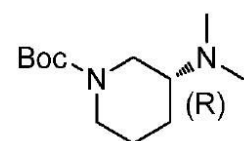
【 0 3 8 8 】

化合物 1. 31: 4-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-N-((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-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



【 0 3 8 9 】

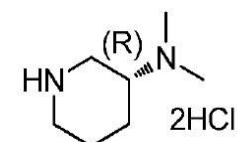
ステップA: (R) tert-ブチル 3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート



(R)-3-アミノピペリジシン-1-カルボキシレート (2.0 g, 10 mmol) をメタノール (40 mL) 中に溶解させ、常温下において攪拌しながらホルムアルデヒド水溶液 (4 mL, 40 mmol) および NaBH_3CN (1.6 g, 25 mmol) を添加し、混合物を常温下において 16 時間攪拌する。混合物中に 100 mL のジクロロメタンを添加し、順に炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL $\times$ 2) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL $\times$ 2) で洗浄する。有機相を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥して、ろ過する。ろ液を減圧下において濃縮して目標生成物を得る (2.1 g, 収率: 90%)、無色油状物である。MS: m/z 229 ($M+1$)⁺。

【 0 3 9 0 】

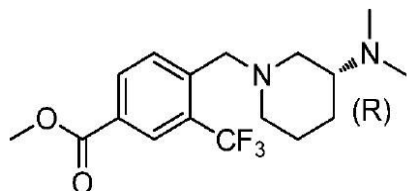
ステップB: (R)-N, N-ジメチルピペリジン-3-アミンジヒドロクロリド



塩化水素／酢酸エチルの攪拌した溶液（15 mL, 6 mol/L）中において、常温下においてステップAの生成物（2.1 g, 9.2 mmol）の酢酸エチル（15 mL）における溶液を滴下する。得られた混合物を16時間攪拌する。混合物を乾くまで濃縮し、目標生成物を得る（1.6 g, 収率：86%）、白色固体である。MS：M/e 129 (M+1)⁺。

【0391】

ステップC：(R)メチル4-((3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート



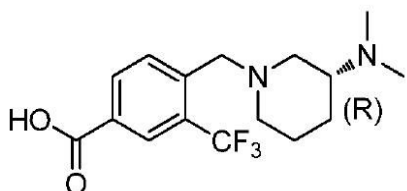
10

メチル 4-(ブROMOMETHYL)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート（600 mg, 2.03 mmol）、ステップBの生成物（400 mg, 2 mmol）及びCs₂CO₃（2.0 g, 6.15 mmol）のDMF（10 mL）中における混合物を、60℃までに加熱して3時間保持する。20 mLの水を添加し、混合物を酢酸エチル（20 mL×3）で抽出し、抽出液を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液（20 mL×3）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、目標生成物を得る（690 mg, 粗生成物）、淡茶色の油状物であり、直接次のステップの反応に供する。MS：M/e 345 (M+1)⁺。

20

【0392】

ステップD：(R)-4-((3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸



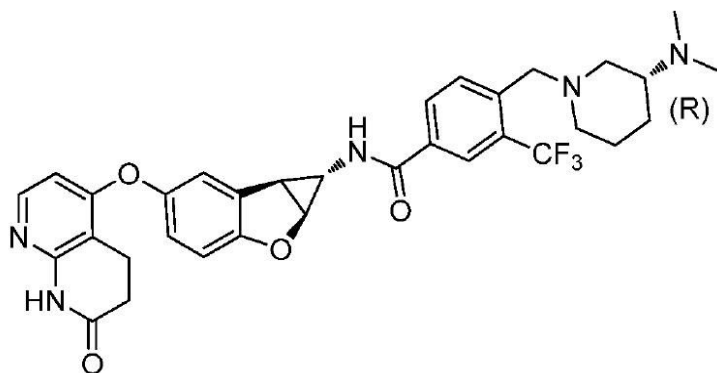
30

ステップCの生成物（690 mg, 粗生成物）をメタノール（3 mL）中に溶解させ、常温下においてNaOH水溶液（5 mL, 2 M）を添加し、混合物を3時間攪拌する。HCl（1 M）を添加し、pH値～7に調整する。混合物を乾くまで濃縮する。50 mLのジクロロメタン／メタノール（10：1）を添加し、混合物を10分間攪拌する。固体（塩）をろ過により除去し、ろ液を濃縮し、目標生成物を得る（550 mg, 二ステップの収率：83%）、白色固体である。MS：M/e 331 (M+1)⁺。

【0393】

ステップE：4-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-N-((1S, 1a S, 6b 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)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

40



10

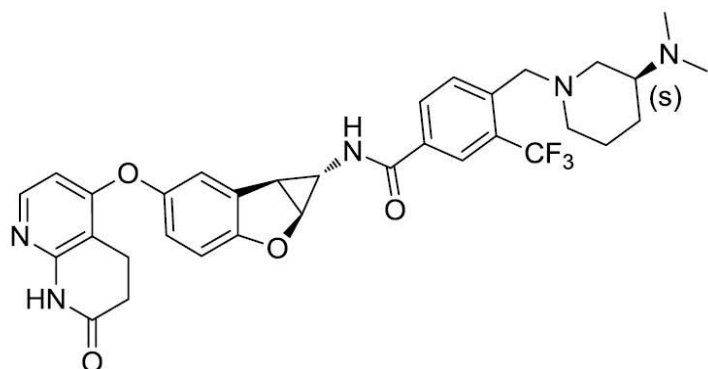
中間体 I (100 mg, 0.29 mmol)、ステップ D の生成物 (100 mg, 0.30 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (95 mg) の DMF (2 mL) 中における混合物中に常温下において HATU (122 mg, 0.78 mmol) を添加し、得られた混合物を常温下において 16 時間攪拌する。混合物を 10 mL の水中に添加する。白色固体沈澱が析出され、ろ過する。ケーキを 10 mL の水で洗浄し、分取 HPLC で精製し、目標生成物を得る (25 mg, 収率: 13%)、白色固体であり、ギ酸塩の形である。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (br, 1H, HCOOH), 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.94–6.83 (m, 2H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.10–3.02 (m, 3H), 2.94–2.84 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62–2.46 (m, 3H), 2.42–2.28 (m, 1H), 2.05–1.90 (m, 1H), 1.87–1.58 (m, 3H)。MS: M/e 622 (M+1)⁺。

20

【0394】

化合物 1.32 は化合物 1.31 の合成において記載されているステップを参照して、適切な条件によって合成されたものであり、上記条件は本分野の熟練した操作者が認識できるものである。

30



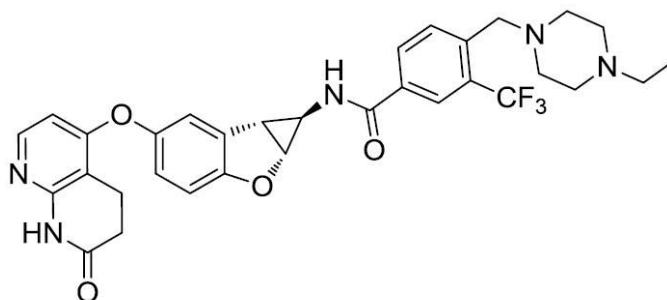
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 9.38 (s, 1H, CF₃COOH), 9.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00–6.91 (m, 2H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.40–3.23 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 3.05–2.89 (m, 3H), 2.77 (s, 6H), 2.64–2.52 (m, 5H), 2.30–2.11 (m, 1H), 2.05–1.90 (m, 1H), 1.85–1.70 (m, 1H), 1.65–1.45 (m, 2H)。MS: M/e 622 (M+1)⁺。

40

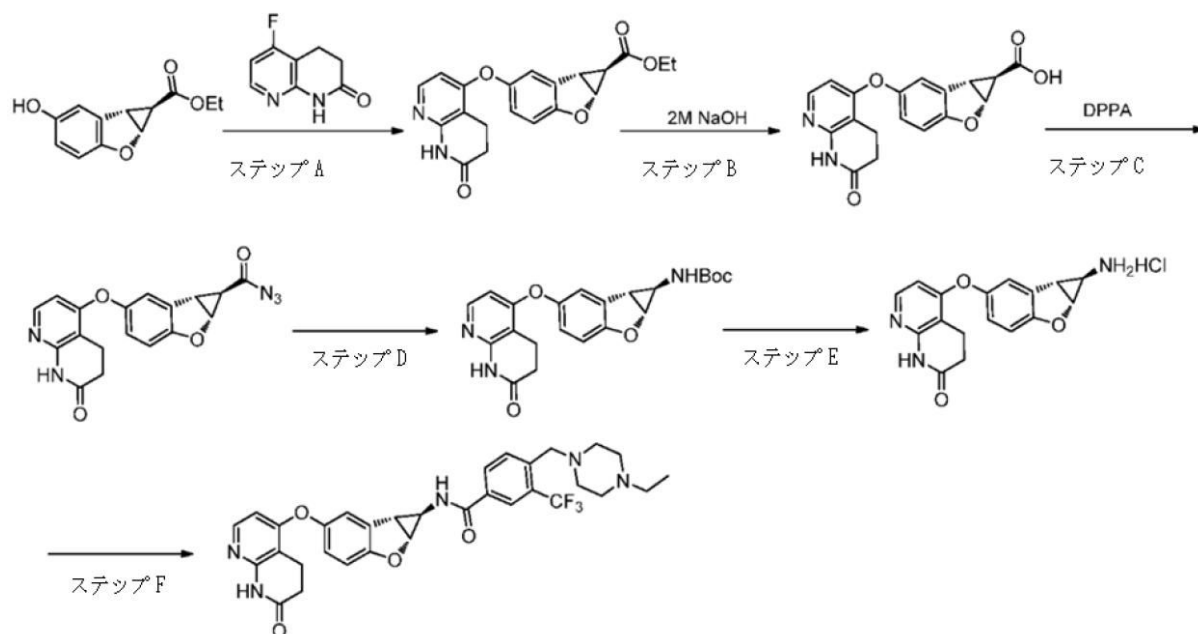
【0395】

50

化合物 1. 33 : 4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-((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-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



10

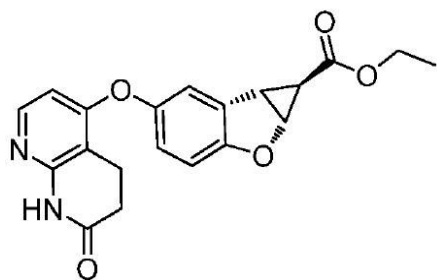


20

30

【0396】

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-カルボキシレート



40

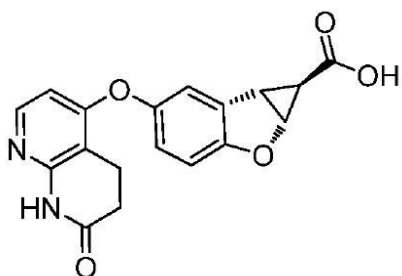
中間体 I を合成する際のステップ G の生成物をキラル SFC (カラム型番: Chiralpak AD-H) によって分離することで得られる生成物 (1R, 1aR, 6bS) エチル 5-ヒドロキシ-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボキシレート (2.2 g, 0.01 mol)、5-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン (1.67 g, 0.01 mol) 及び

50

t-BuOK (1.45 g, 0.013 mol) の DMF (10 mL) 中における混合物を 100 °C 下において 5 時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却させ、珪藻土によってろ過を行う。ろ液を元の体積の半分までに濃縮する。水 (30 mL) を滴下し、固体を溶液中から析出させる。固体をろ過して、乾燥させる。目標化合物 (3.5 g, 粗生成物) を得る、黒色固体である。MS: M/e 367 (M+1)⁺。

【0397】

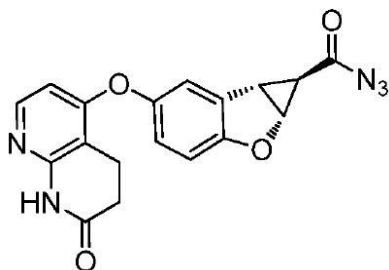
ステップ B: (1R, 1aR, 6bS) - 5 - ((7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル) オキシ) - 1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ [b] ベンゾフラン-1-カルボン酸



ステップ A の粗生成物 (2.8 g, 7.7 mmol) をメタノール (20 mL) 中に溶解させ、室温下において攪拌しながら水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL, 2 mol/L、20 mmol) を添加する。混合物を 60 °C 下において 3 時間攪拌する。溶媒を減圧にて除去し、残留物を水 (20 mL) 中に溶解させ、ジクロロメタン (2 × 20 mL) で抽出する。水相を収集し、HCl (2 mol/L) を添加して中和させ及び pH 値が約 3 となるようにし、白色固体が溶液中から沈澱して析出する。白色固体をろ過により収集し、乾燥させ、目標化合物を得る (2.1 g, ニステップ収率が 66% である)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.60 (br s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.02–6.95 (m, 2H), 6.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.27–5.23 (m, 1H), 3.34–3.29 (m, 1H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.24–1.21 (m, 1H) ppm. MS: M/e 339 (M+1)⁺。

【0398】

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



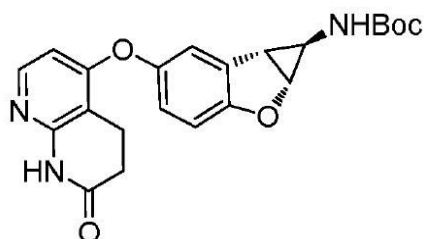
0 °C 下において、ステップ B の生成物 (0.5 g, 1.48 mmol) を DMF (1 mL) 中に溶解させ、順番にトリエチルアミン (0.3 mL) および DPPA (0.5 g, 1.82 mmol) を添加する。得られた混合物を常温まで昇温して、5 時間攪拌する。10 mL の水を添加し、混合物を酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出する。抽出液を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL × 3) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、2 mL の酢酸エチルが残るまで真空下において濃縮する。10 mL の石油エーテルを添加し、混合物を 30 分間攪拌する。白色固体をろ過し、石油エーテル/酢酸エチル (5:1, 100 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させ、目標化合物を得る (0.5 g, 収率: 93

． 1 %）、白色固体である。 ^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 10.49（s，1H），7.95（d， $J=5.6$ Hz，1H），7.34（d， $J=2.4$ Hz，1H），7.10–6.96（m，2H），6.25（d， $J=5.6$ Hz，1H），5.42（dd， $J=5.2$ 、0.8 Hz，1H），3.56（dd， $J=5.2$ 、3.2 Hz，1H），2.92（t， $J=8.0$ Hz，2H），2.54（t， $J=8.0$ Hz，2H），1.51（dd， $J=3.2$ 、0.8 Hz，1H）ppm。MS： M/e 364（ $M+1$ ） $^+$ 。

【0399】

ステップD：tert-ブチル（（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）カルバメート

10

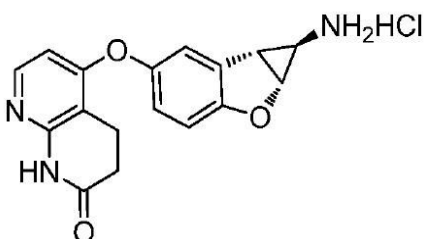


ステップCの生成物（400 mg，1.1 mmol）のtert-ブチルアルコール（5 mL）中における混合物を100℃下で5時間攪拌する。減圧にて溶媒を除去し、残留物を直接次のステップの反応に供する。残留物（360 mg，収率：80%）は黄色油状物であり、直接次のステップの反応に供する。MS： M/e 410（ $M+1$ ） $^+$ 。

20

【0400】

ステップE：5-（（（1R，1aR，6bR）-1-アミノ-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）-3，4-ジヒドロ-1，8-ナフチリジン-2（1H）-オン 塩酸塩



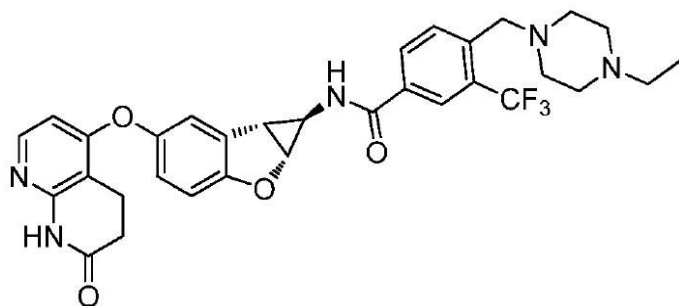
30

ステップDの生成物（100 mg，0.24 mmol）を酢酸エチル（3 mL）に溶解させ、室温攪拌下において塩化水素／酢酸エチル（1 mL，6 N）を滴下する。白色固体がすぐに溶液中から沈澱して析出され、混合物をろ過する。固体（45 mg，収率：54.9%）を乾燥させ、直接次のステップの反応に供する。

【0401】

ステップF：4-（（4-エチルピペラジン-1-イル）メチル）-N-（（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-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物1.33）

40

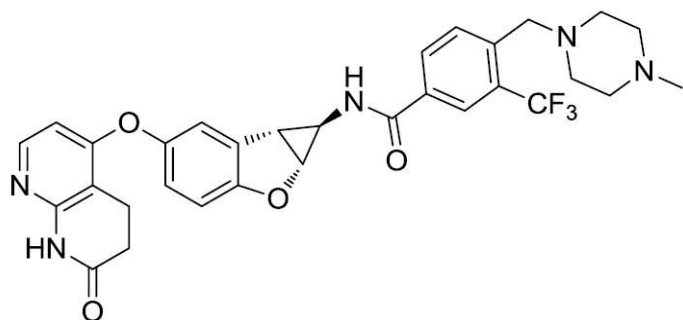


ステップEの生成物（50 mg, 0.14 mmol）、化合物1.1を合成する際のステップDの生成物（45.8 mg, 0.14 mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.2 mL）及びHATU（55 mg, 0.14 mmol）のDMF（2 mL）中における混合物を室温下において3時間攪拌する。減圧にて溶媒を除去する。残留物中に水（4 mL）を添加し、固体が溶液中から析出され、固体は分取HPLCを用いて精製し、目標化合物を得て、白色固体である（19 mg, 収率：21.6%）。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 10.51 (s, 1H), 9.33 (br. s, 1H, CF_3COOH), 9.00 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.01–6.85 (m, 2H), 6.26 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.46 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.25–2.87 (m, 9H), 2.60–2.52 (m, 3H), 2.41 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 608 ($M+1$) $^+$.

【0402】

化合物1.34は化合物1.33の合成において記載されているステップを参照して、適切な条件によって合成されたものであり、上記条件は本分野の熟練した操作者が認識できるものである。



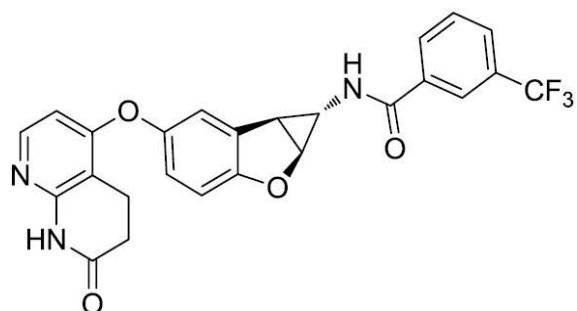
^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 10.51 (s, 1H), 9.50 (br. s, 1H, CF_3COOH), 8.99 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.27 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.00–6.91 (m, 2H), 6.26 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.40 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.13–2.86 (m, 7H), 2.81 (s, 3H), 2.60–2.52 (m, 3H), 2.39 (t, $J=12.0$ Hz, 2H) ppm. MS: M/e 594 ($M+1$) $^+$.

【0403】

化合物1.35～1.44は化合物1.1の合成において記載されているステップを参照して、適切な条件によって合成されたものであり、上記条件は本分野の熟練した操作者が認識できるものである。

【0404】

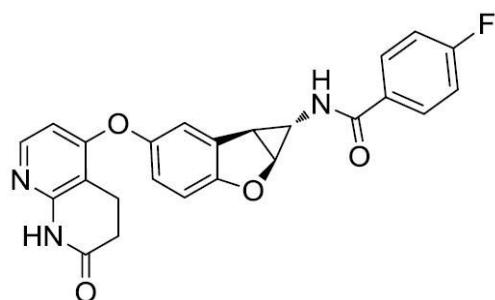
化合物 1. 3 5



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.99 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.22–8.13 (m, 2H), 8.00–7.90 (m, 2H), 7.75 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.00–6.90 (m, 2H), 6.25 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J=6.0$ 、 2.0 Hz, 1H), 2.94 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.58–2.52 (m, 3H)。MS: M/e 482 ($M+1$) $^+$ 。

【0405】

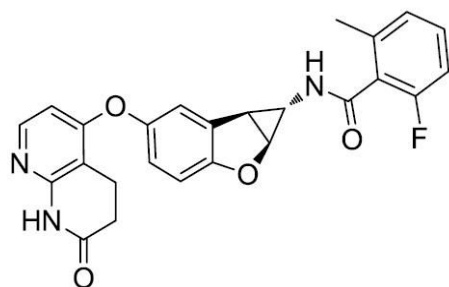
化合物 1. 3 6



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.92–7.83 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.97–6.87 (m, 2H), 6.50–6.42 (m, 1H), 5.02 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.11 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.03 (dd, $J=5.6$ 、 2.0 Hz, 1H), 2.71 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.49 (d, $J=2.0$ Hz, 1H) ppm。MS: M/e 432 ($M+1$) $^+$ 。

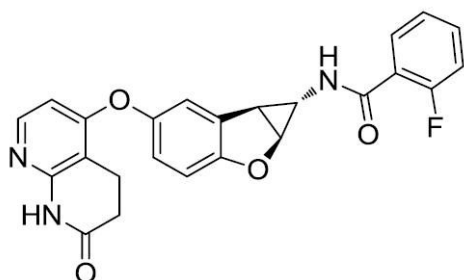
【0406】

化合物 1. 3 7



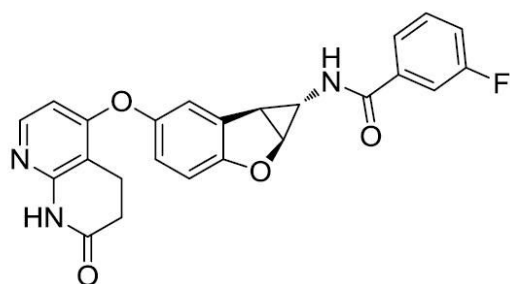
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.35–7.27 (m, 2H), 7.07 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.02–6.92 (m, 3H), 6.67 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.03 (dd, $J=5.6$ 、 2.0 Hz, 1H), 2.78 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H) ppm。MS: M/e 446 ($M+1$) $^+$ 。

化合物 1. 3 8



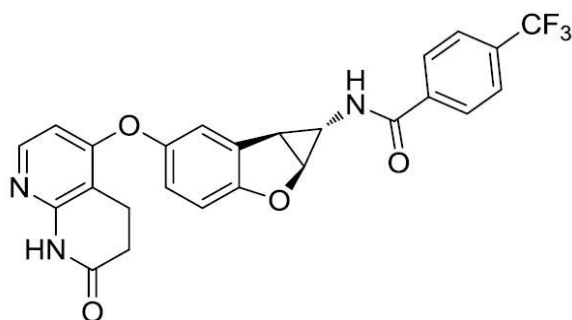
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.08–7.88 (m, 1H), 7.66–7.50 (m, 2H), 7.34–7.24 (m, 3H), 6.98–6.91 (m, 2H), 6.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 5.6、2.0 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.60–2.51 (m, 3H)。S:M/e 432 (M+1)⁺。

化合物 1. 3 9



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.84–8.74 (m, 1H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94–7.29 (m, 4H), 7.28–7.24 (m, 1H), 6.98–6.90 (m, 2H), 6.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.09–5.05 (m, 1H), 3.10–3.05 (m, 1H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.58–2.51 (m, 3H)。MS: M/e 432 (M+1)⁺。

化合物 1, 40

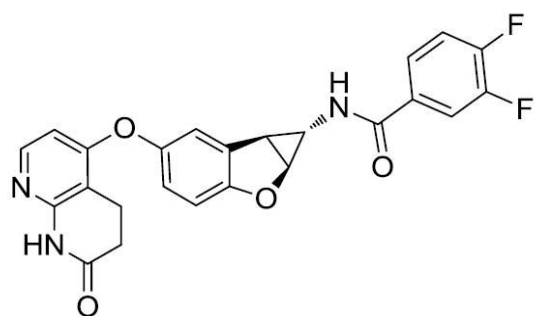


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.98 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.00–6.89 (m, 2H), 6.27 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.09 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.10 (dd, J=5.6、2.0 Hz, 1H), 2.94 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.60–2.52 (m, 3H)。MS: M/e 482 (M+1)⁺。

50

【0410】

化合物 1.41

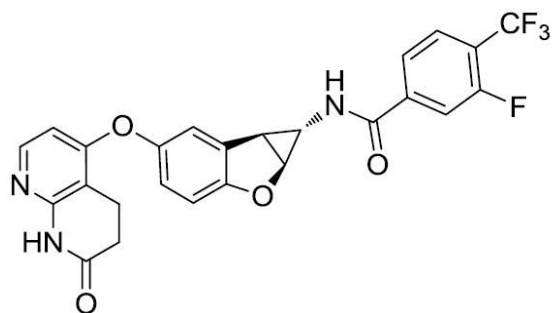


10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.84 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.93–7.85 (m, 1H), 7.78–7.72 (m, 1H), 7.63–7.54 (m, 1H), 7.27 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.99–6.90 (m, 2H), 6.26 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J=5.6, 2.0$ Hz, 1H), 2.94 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.58–2.52 (m, 3H). MS: M/e 450 ($M+1$) $^+$.

【0411】

化合物 1.42



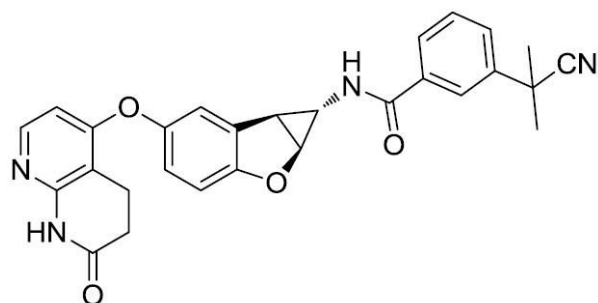
20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.04 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.00–7.80 (m, 4H), 7.27 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.99–6.90 (m, 2H), 6.26 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J=5.6, 2.0$ Hz, 1H), 2.94 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.58–2.52 (m, 3H). MS: M/e 500 ($M+1$) $^+$.

30

【0412】

化合物 1.43



40

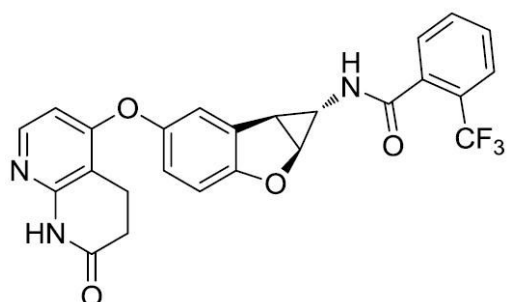
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.83 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.0–7.92 (m, 2H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.00–6.88 (m, 2H), 6.27 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)

50

, 3.09 (dd, $J=5.6, 2.0$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.58–2.52 (m, 3H), 1.72 (s, 6H)。MS: M/e 481 ($M+1$)⁺。

【0413】

化合物 1.44



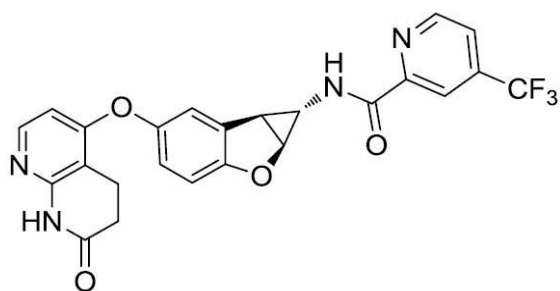
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.85 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.01–6.89 (m, 2H), 6.28 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J=5.6, 2.0$ Hz, 1H), 2.94 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.49–2.47 (m, 1H)。MS: M/e 482 ($M+1$)⁺。

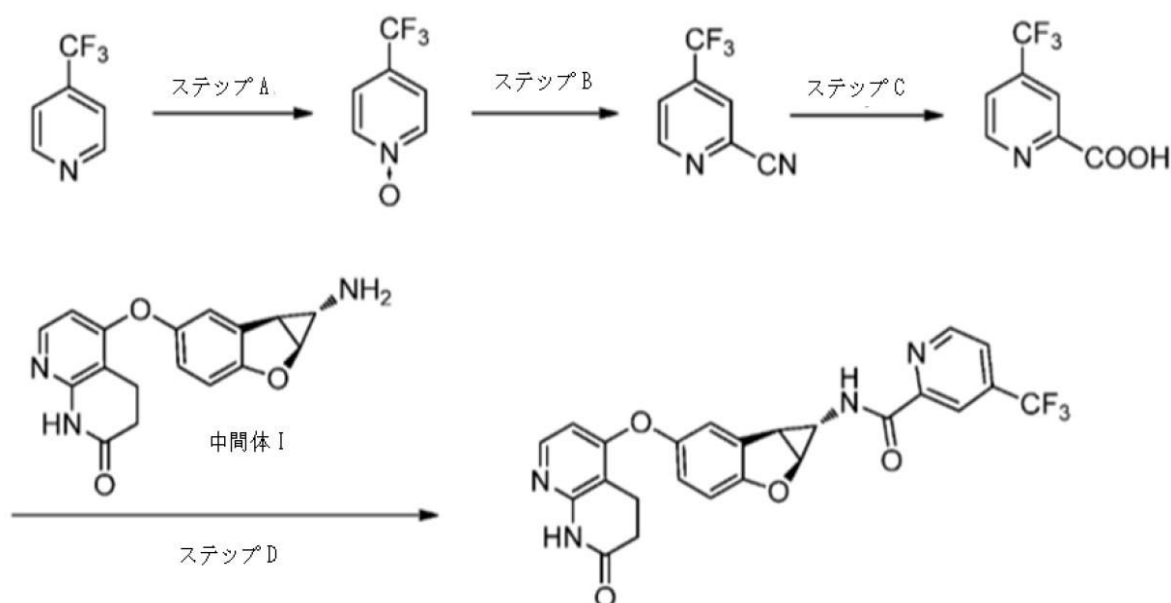
20

【0414】

化合物 1.45: N-((1S, 1aS, 6bS)-5-((7-oxo-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)-4-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド



30

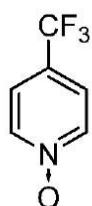


10

【0415】

ステップ A：4-（トリフルオロメチル）ピリジン 1-オキサイド

20

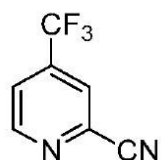


4-（トリフルオロメチル）ピリジン（1 g，6.8 mmol）をジクロロメタン（15 mL）中に溶解させ、0℃攪拌下において 3-クロロ過安息香酸（m-CPBA）（1.5 g，8.7 mmol）を添加し、混合物を常温下において 16 時間攪拌する。混合物に 20 mL のジクロロメタンを添加して希釈させ、順次 NaHSO₃ 水溶液（10 mL）、炭酸水素ナトリウム溶液（10 mL×2）、飽和塩化ナトリウム水溶液（10 mL×2）で洗浄する。乾燥し、濃縮し、目標化合物を得る（950 mg，86%）、白色固体である。

30

【0416】

ステップ B：4-（トリフルオロメチル）2-ピコリノニトリル

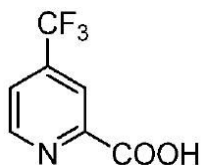


ステップ A の生成物（500 mg，3.07 mmol）、トリメチルシリルシアニド（TMS-CN）（1.0 g，10.1 mmol）及びジメチルカルバモイルクロリド（1.1 g，10.3 mmol）をジクロロメタン（15 mL）中に溶解させ、密封チューブ中で 50℃下において 40 時間加熱する。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製する（移動相：石油エーテル／酢酸エチル，20：1～5：1）、目標生成物（1.3 g，粗生成物）を得て、淡黄色油状物である。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 8.95（d，J = 5.2 Hz，1H），7.92（s，1H），7.77（dd，J = 5.2，0.8 Hz，1H）。

40

【0417】

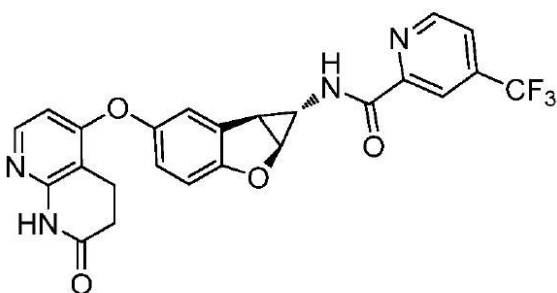
ステップ C：4-（トリフルオロメチル）ピコリン酸



ステップBの生成物（1.3 g，粗生成物）を濃塩酸およびジオキサンの混合溶媒（20 mL，1：1）中に溶解させ、2時間還流する。混合物を濃縮し、目標生成物を得る（350 mg，二ステップの収率：60%）、茶色固体であり、直接次のステップの反応に供され、さらに精製する必要がない。MS：M/e 192 (M+1)⁺。

【0418】

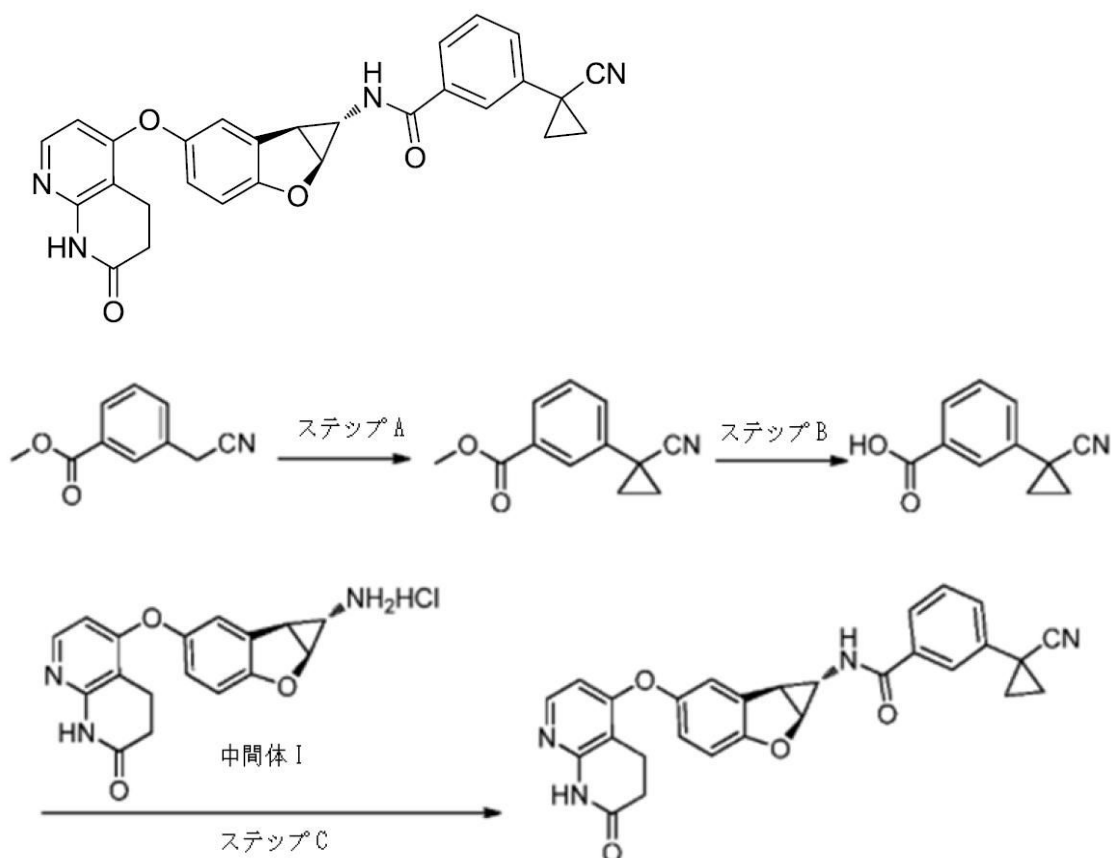
ステップD：N-（（1S，1aS，6bS）-5-（（7-オキソ-5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-4-イル）オキシ）-1a，6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-イル）-4-（トリフルオロメチル）2-ピコリンアミド（化合物1.45）



ステップCの生成物（35 mg，0.18 mmol）をSOCl₂（5 mL）に溶解させ、2時間還流する。混合物を濃縮し、5 mLジクロロメタンを添加し、溶液を濃縮し、淡黄色油状物を得て、ジクロロメタン（1 mL）で希釈させ、得られた溶液を中間体I（62 mg，0.18 mmol）およびN，N-ジイソプロピルエチルアミン（100 mg，0.78 mmol）のジクロロメタン（1 mL）における溶液中に滴下する。混合物を常温下において2時間攪拌し、濃縮する。得られた残留物を分取HPLCで精製し、目標化合物を得る（26 mg，30%）、淡黄色固体である。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 10.51（s，1H），9.39（d，J=4.8 Hz，1H），8.96（d，J=4.8 Hz，1H），8.24（s，1H），8.05（d，J=4.8 Hz，1H），7.96（d，J=5.6 Hz，1H），7.24（d，J=2.4 Hz，1H），7.00-6.88（m，2H），6.27（d，J=5.6 Hz，1H），5.21（d，J=5.6 Hz，1H），3.18（dd，J=5.6、2.0 Hz，1H），2.99-2.89（m，2H），2.63（dd，J=4.4、1.6 Hz，1H），2.55（t，J=8.0 Hz，2H）。MS：M/e 483 (M+1)⁺。

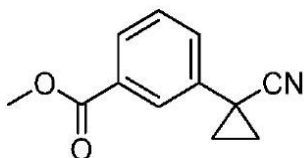
【0419】

化合物1.46：3-（1-シアノシクロプロピル）-N-（（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）ベンズアミド



【0420】

ステップ A：メチル 3-（1-シアノシクロプロピル）ベンゾエート

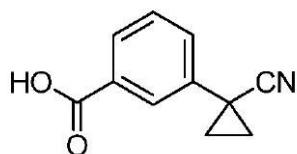


メチル 3-（シアノメチル）ベンゾエート（1.5 g, 8.6 mmol）を DMSO（30 mL）中に溶解させ、攪拌下において水素化ナトリウム（60%油分散, 1.0 g, 26 mmol）を添加し、温度が 25℃より高くならないように制御し、塊となっていない。反応混合物を常温下において 30 分間攪拌する。攪拌後に、1, 2-ジブロモエタン（2.4 g, 12.8 mmol）を添加し、混合物を常温下においてさらに 16 時間攪拌する。混合物中に水（100 mL）を添加して希釈させ、酢酸エチル（100 mL × 3）で抽出する。抽出液を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液（100 mL × 2）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し（石油エーテル／酢酸エチル：20：1～1：1）、目標化合物を得て（1.45 g, 粗生成物）、茶色油状物であり、直接次のステップの反応に供し、さらに精製する必要がない。

40

【0421】

ステップ B：3-（1-シアノシクロプロピル）安息香酸



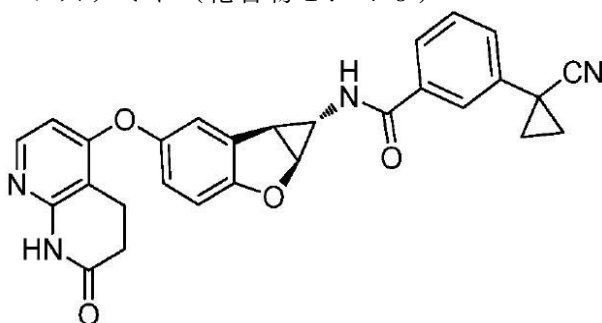
ステップ A の生成物（1.45 g, 粗生成物）をメタノール（15 mL）中に溶解させ、NaOH 水溶液（3 mL, 4 M）を添加する。混合物を 2 時間攪拌する。混合物を HCl

(1 M) で酸化させ、pH 値～3 となるように調整する。混合物に対して酢酸エチル (20 mL×3) で抽出する。抽出液を混合した後、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL×2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、分取 HPLC で精製して、目標化合物を得る (280 mg, ニステップ収率 17%)、白色固体である。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.16 (s, 1H), 7.92 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.90–7.85 (m, 1H), 7.56–7.49 (m, 2H), 1.87–1.74 (m, 2H), 1.64–1.51 (m, 2H)。

【0422】

ステップ C: 3-(1-シアノシクロプロピル)-N-((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)ベンズアミド (化合物 1.46)

10



20

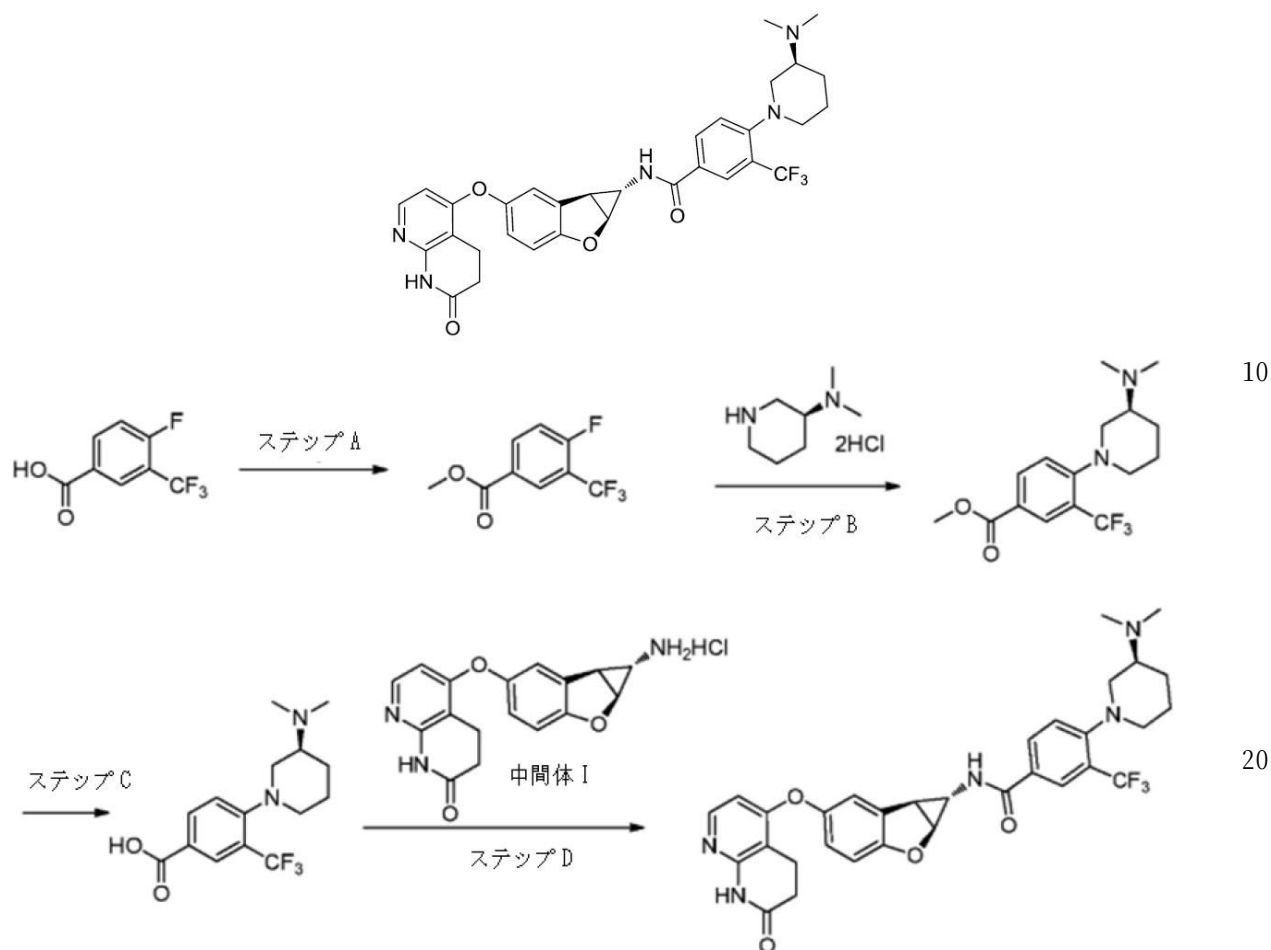
ステップ B の生成物 (30 mg, 0.159 mmol)、中間体 I (50 mg, 0.145 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (80 mg, 0.62 mmol) の DMF (2 mL) 中における混合物に常温下において HATU (60 mg, 0.158 mmol) を添加し、混合物を 2 時間攪拌する。混合物に 5 mL の水を添加し、酢酸エチル (5 mL×3) で抽出する。抽出液を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (5 mL×2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、分取 HPLC で精製し、目標化合物 (39 mg, 56%) を得て、白色固体である。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.81 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.81–7.73 (m, 2H), 7.56–7.47 (m, 2H), 7.26 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.99–6.91 (m, 2H), 6.27 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.08 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.95 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.58–2.52 (m, 3H), 1.84–1.76 (m, 2H), 1.60–1.54 (m, 2H)。MS: M/e 479 (M+1)⁺。

30

【0423】

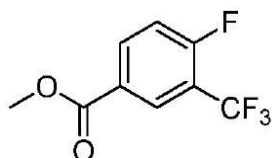
化合物 1.47: 4-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-N-((1S, 1aS, 6bS)-5-((7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

40



【0424】

ステップA：メチル 4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート

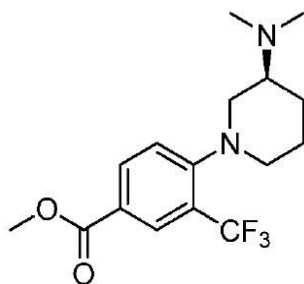


4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (10.0 g, 48.1 mmol) をメタノール (100 mL) 中に溶解させ、常温下において濃硫酸 (4 mL, 73.4 mmol) を滴下し、混合物を5時間還流する。200 mLの炭酸水素ナトリウム水溶液を添加して混合物に対してアルカリ化を行い、得られた混合物酢酸エチル (100 mL × 3) を用いて抽出を行う。抽出液を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL × 2) で洗浄し、乾燥し、濃縮し、目標生成物を得る (9.4 g, 収率：88%)、淡黄色油状物である。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (dd, J = 6.8、1.6 Hz, 1H), 8.28–8.22 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 3.95 (s, 3H)。

40

【0425】

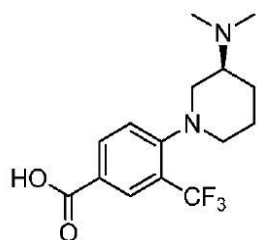
ステップB：(S)-メチル 4-(3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート



ステップAの生成物（225 mg, 1 mmol）、（S）-N,N-ジメチルピペリジン-3-アミンジヒドロクロリド（200 mg, 1 mmol）及びCs₂CO₃（1.0 g, 3 mmol）のDMF（10 mL）中における混合物を70℃において3時間加熱する。30 mLの水を添加して、混合物をジクロロメタン（20 mL×3）で抽出する。有機相を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液（20 mL×3）で洗浄し、乾燥し、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する（シリカゲルの重量：5 g, 移動相：ジクロロメタン/メタノール, 100:1~30:1）、目標生成物を得る（105 mg, 収率：32%）、無色油状物である。MS：M/e 331（M+1）⁺。

【0426】

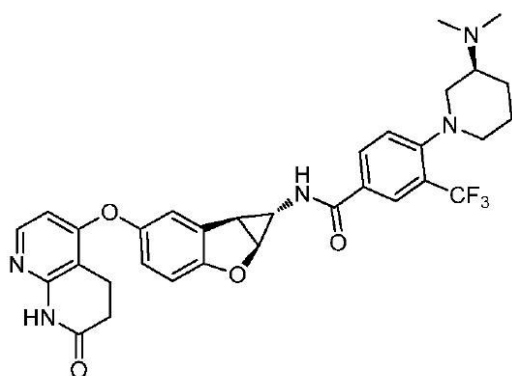
ステップC：（S）-4-（3-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-3-（トリフルオロメチル）安息香酸



ステップBの生成物（105 mg, 0.32 mmol）をメタノール（2 mL）中に溶解させ、常温下においてNaOH水溶液（2 mL, 2 M）を添加し、混合物を3時間攪拌する。HCl（1 M）を添加してpH値~7に調整する。混合物を乾くまで濃縮し、20 mLのジクロロメタン/メタノール（10:1）を添加し、混合物を10分間攪拌する。固体（塩）をろ過により除去し、ろ液を濃縮し、目標生成物を得る（82 mg, 収率：81%）、白色固体である。MS：M/e 317（M+1）⁺。

【0427】

ステップD：4-（（S）-3-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-N-（（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-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物1.47）



中間体I（55 mg, 0.16 mmol）、ステップCの生成物（50 mg, 0.16 mmol）

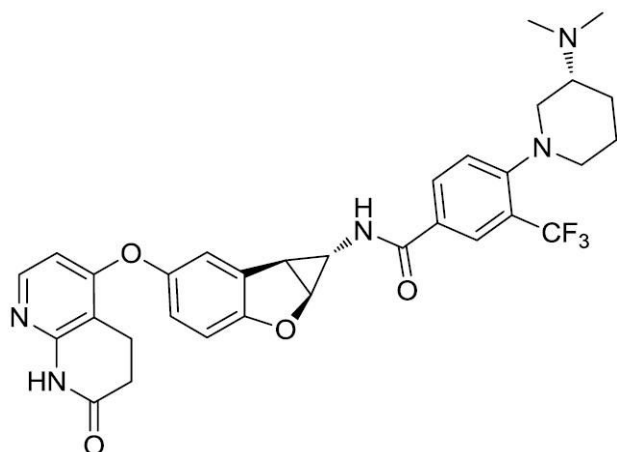
mol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (100 mg, 0.78 mmol) のDMF (2 mL) における混合物中に常温下においてHATU (73 mg, 0.19 mmol) を添加し、常温下において16時間攪拌する。混合物に10 mLの水を添加し、ジクロロメタン (10 mL×3) で抽出する。有機相を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL×2) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残留物を分取HPLCで精製し、目標生成物を得る (30 mg, 収率: 22%)、白色固体であり、トリフルオロ酢酸塩形式である。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.60 (s, 1H, CF₃COOH), 8.92 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.21–8.10 (m, 2H), 7.96 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.99–6.91 (m, 2H), 6.25 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.07 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.41–3.28 (m, 2H), 3.09 (dd, J=5.6, 2.0 Hz, 1H), 3.00–2.88 (m, 4H), 2.85–2.77 (m, 6H), 2.77–2.68 (m, 1H), 2.59–2.51 (m, 3H), 2.19–2.09 (m, 1H), 1.96–1.84 (m, 1H), 1.69–1.48 (m, 2H)。MS: M/e 608 (M+1)⁺。

【0428】

化合物1.48～1.50は化合物1.47の合成における記載を参照して、適切な条件によって合成されたものであり、上記条件は本分野の熟練した操作者が認識できるものである。

【0429】

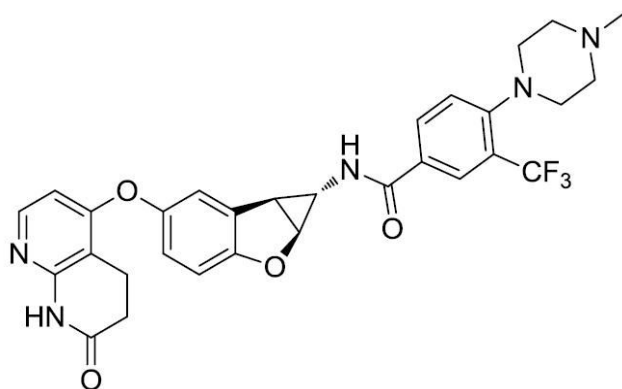
化合物1.48



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.08 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.85–6.77 (m, 2H), 6.23 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.93 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.33 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.11–3.01 (m, 1H), 3.00–2.93 (m, 4H), 2.82–2.68 (m, 2H), 2.62 (s, 6H), 2.57 (t, J=7.6, 2H), 2.42 (d, J=2.0 Hz, 1H), 2.14–2.03 (m, 1H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.77–1.63 (m, 1H), 1.57–1.42 (m, 1H)。MS: M/e 608 (M+1)⁺。

【0430】

化合物1.49



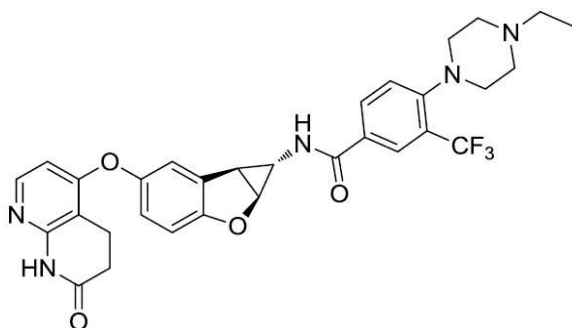
10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 9.71 (s, 1H- CF_3COOH), 8.94 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.21–8.10 (m, 2H), 7.96 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.02–6.87 (m, 2H), 6.26 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J=10.5$ Hz, 2H), 3.24–3.06 (m, 7H), 2.97–2.88 (m, 5H), 2.58–2.52 (m, 3H) ppm. MS: M/e 580 ($M+1$) $^+$.

【0431】

20

化合物 1.50



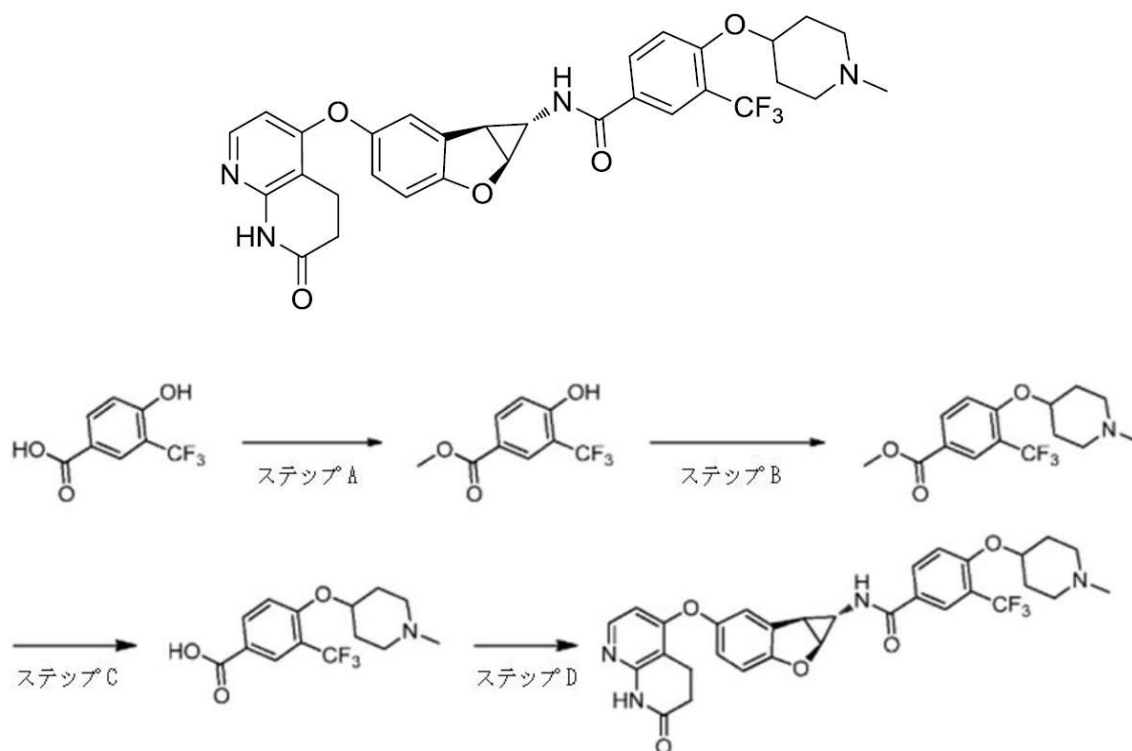
30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 9.55 (s, 1H- CF_3COOH), 8.95 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.23–8.11 (m, 2H), 7.96 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.02–6.88 (m, 2H), 6.25 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 3.31–3.03 (m, 9H), 2.94 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.59–2.52 (m, 3H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 594 ($M+1$) $^+$.

【0432】

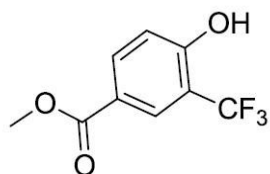
化合物 1.51: 4-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-((1S, 1aS, 6bS)-5-((7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

40



【0433】

ステップA：メチル 4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル) ベンゾエート

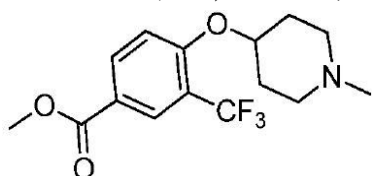


濃硫酸（1.5 mL）をメタノール（20 mL）中に溶解させ、4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（2.0 g, 9.7 mmol）を添加する。添加が完了してから、反応混合物を終夜還流する。反応生成物を濃縮し、残留物を得て、それに対して酢酸エチル（50 mL）で処理を行い、順次飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、目標生成物を得る（1.9 g, 89%）、白色固体である。MS: M/e 221 ($M+1$)⁺。

30

【0434】

ステップB：メチル 4-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル) ベンゾエート



ステップAの生成物（0.5 g, 2.13 mmol）、1-メチルピペリジン-4-オール（0.245 mg, 2.13 mmol）を乾燥したジクロロメタン（15 mL）中に溶解させ、混合物を0 °Cに冷却してから、DTAD（0.98 g, 4.26 mmol）およびPPh₃（1.1 g, 4.26 mmol）を添加する。添加が完了してから、混合物を室温下において終夜攪拌する。反応混合物を濃縮させ、残留物を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する（石油エーテル/酢酸エチル=1:1~ジクロロメタン/メタノール=10:1）、目標化合物を得る（0.32 g, 47.4%）、無色油状物である。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 8.17 (dd, J = 8

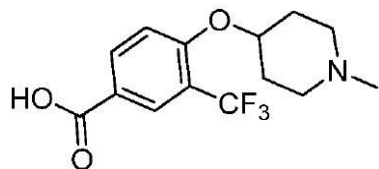
40

50

. 8、2. 0 Hz, 1H), 8. 11 (d, $J=2. 0$ Hz, 1H), 7. 46 (d, $J=8. 8$ Hz, 1H), 4. 79 (s, 1H), 3. 84 (s, 3H), 2. 41–2. 30 (m, 2H), 2. 21 (s, 3H), 2. 00–1. 86 (m, 2H), 1. 83–1. 67 (m, 2H), 1. 45–1. 29 (m, 2H) ppm. MS: M/e 318 ($M+1$)⁺.

【0435】

ステップC: 4-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸

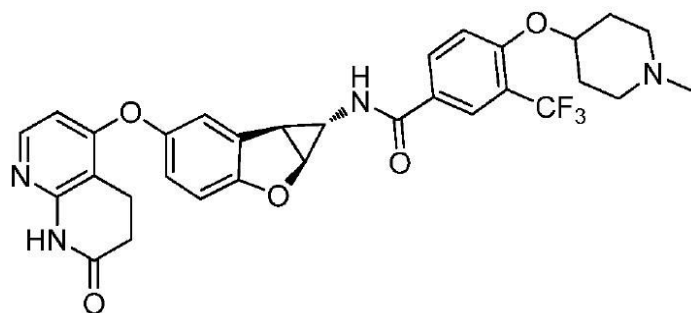


10

ステップBの生成物 (50 mg, 0. 158 mmol) をメタノール/水 (3 mL/3 mL) 中に溶解させ、攪拌しながらNaOH (12. 6 mg, 0. 316 mmol) を添加する。2時間攪拌した後、反応混合物中にHCl水溶液を添加して酸化してpH=6~7になるようにし、濃縮し、残留物を得て、それに対してジクロロメタン/メタノール (20 mL, 3/1) で処理して、ろ過する。ろ液を濃縮して、目標化合物を得る (48 mg, 100%)、白色固体である。MS: M/e 314 ($M+1$)⁺.

【0436】

ステップD: 4-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-((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-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物1. 51)



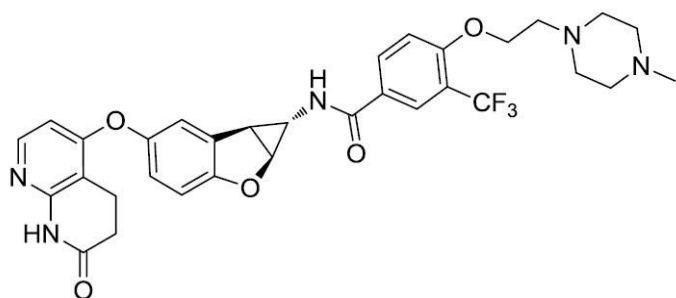
30

ステップCの生成物 (50 mg, 0. 165 mmol)、中間体I (57 mg, 0. 165 mmol)、HATU (75. 2 mg, 0. 198 mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0. 2 mL) のDMF (2 mL) における混合物を2時間攪拌する。反応混合物を濃縮して、残留物を得て、それを分取HPLCで精製して、目標化合物を得る (15. 43 mg, 13. 2%)、白色固体である (TFA塩)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8. 25–8. 10 (m, 2H), 7. 99 (d, $J=6. 0$ Hz, 1H), 7. 46–7. 35 (m, 1H), 7. 27 (s, 1H), 7. 00–6. 90 (s, 2H), 6. 43 (d, $J=6. 0$ Hz, 1H), 5. 12 (s, 1H), 5. 05 (d, $J=6. 0$ Hz, 1H), 3. 70–3. 48 (m, 2H), 3. 28–3. 16 (m, 2H), 3. 16–3. 05 (m, 3H), 2. 99–2. 91 (m, 3H), 2. 72 (t, $J=7. 6$ Hz, 2H), 2. 54 (d, $J=2. 0$ Hz, 1H), 2. 50–2. 11 (m, 3H), 2. 04–1. 91 (m, 1H) ppm. MS: M/e 297. 9 ($M/2+1$)⁺.

40

【0437】

化合物1. 52は化合物1. 51の合成に記載のステップを参照して、適切な条件で合成することができ、上記条件は本分野の熟練した操作者が認識できるものである。



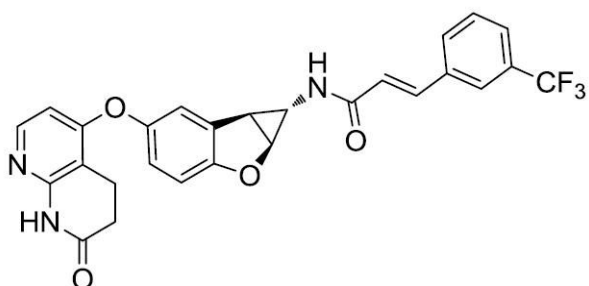
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 8.12–8.07 (m, 1H), 8.00 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.99–6.88 (m, 2H), 6.56–6.47 (m, 1H), 5.03 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.43–3.30 (m, 5H), 3.14 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.10–2.91 (m, 6H), 2.88 (s, 3H), 2.73 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.50 (d, $J=1.6$ Hz, 1H) ppm. MS: M/e 312.5 ($M+1$)⁺.

【0438】

化合物 1.53–1.54 は化合物 1.1 の合成に記載のステップを参照して、適切な条件で合成することができ、上記条件は本分野の熟練した操作者が認識できるものである。

【0439】

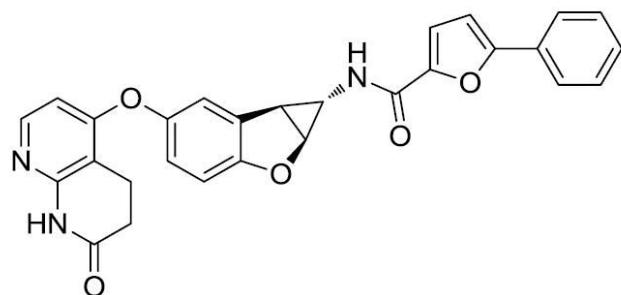
化合物 1.53



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.68–7.57 (m, 3H), 7.25–7.21 (m, 1H), 6.94–6.87 (m, 2H), 6.65 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.09 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.98 (dd, $J=5.6, 2.0$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.46 (d, $J=2.0$ Hz, 1H) ppm. MS: M/e 508 ($M+1$)⁺.

【0440】

化合物 1.54



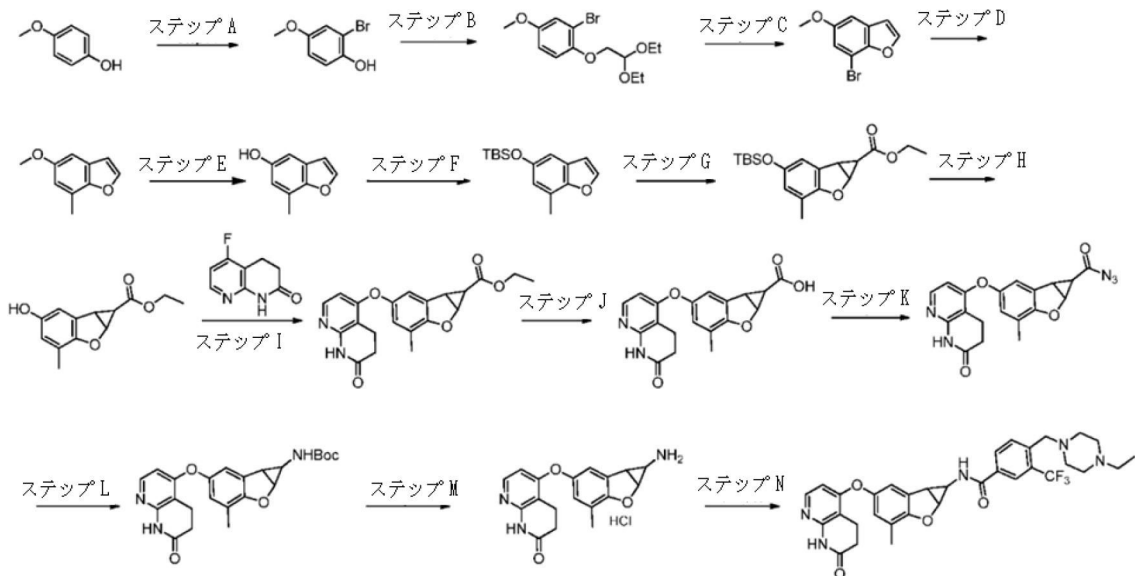
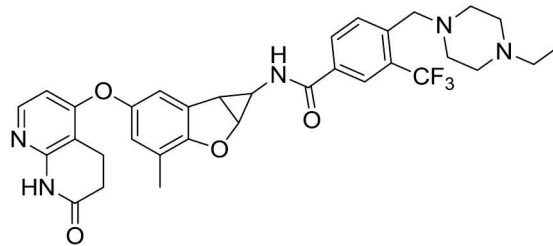
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.50 (s, 1H), 8.77 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J=$

7. 6 Hz, 1H), 7. 26 (d, J=2. 0 Hz, 1H), 7. 22 (d, J=3. 6 Hz, 1H), 7. 12 (d, J=3. 6 Hz, 1H), 7. 00-6. 89 (m, 2H), 6. 26 (d, J=5. 6 Hz, 1H), 5. 12 (d, J=6. 0 Hz, 1H), 3. 13 (dd, J=6. 0、2. 0 Hz, 1H), 2. 94 (t, J=7. 6 Hz, 2H), 2. 57-2. 52 (m, 3H) ppm. MS: M/e 480 (M+1)⁺。

【0441】

化合物 1. 55: 4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(3-メチル-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-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

10

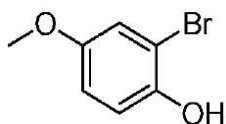


20

30

【0442】

ステップ A: 2-ブロモ-4-メトキシフェノール

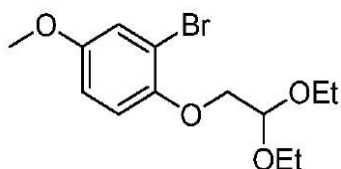


40

4-メトキシフェノール (10 g, 81 mmol) を CHCl_3 (50 mL) 中に溶解させ、0℃下において Br_2 (4 mL, 78 mmol) を添加する。混合物を0℃で1時間攪拌して、それから室温に昇温して、混合物を室温下において1時間攪拌する。得られた混合物中にジクロロメタン (500 mL) を添加して希釈させ、飽和 NaHSO_3 (3 × 100 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮し、目標生成物を得る (16.6 g, 100%)、白色固体であり、直接次のステップの反応に供する。

【0443】

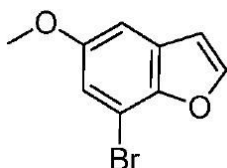
ステップ B: 2-ブロモ-1-(2, 2-ジエトキシエトキシ)-4-メトキシベンゼン



ステップAの生成物（1.01g, 5mmol）、2-ブロモ-1,1-ジエトキシエタン（1.05g, 5.25mmol）及びCs₂CO₃（2.04g, 6mmol）のDMF（10mL）中における混合物を120℃で2時間攪拌する。反応混合物を室温までに冷却する。混合物を酢酸エチル（200mL）で希釈させ、飽和塩化ナトリウム水溶液（50mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して（移動相：石油エーテル：酢酸エチル＝6：1）、目標化合物（2.7g, 85%）を得る、油状物である。¹H-NMR（600MHz, CDCl₃） δ 7.12（d, J=3.0Hz, 1H）, 6.89（d, J=9.0Hz, 1H）, 6.81（dd, J=9.0、3.0Hz, 1H）, 4.87（t, J=5.2Hz, 1H）, 4.02（d, J=5.2Hz, 2H）, 3.84-3.78（m, 2H）, 3.77（s, 3H）, 3.73-3.67（m, 2H）, 1.27（t, J=7.1Hz, 6H）ppm。

【0444】

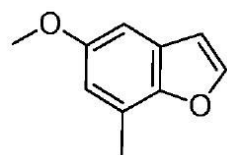
ステップC：7-ブロモ-5-メトキシベンゾフラン



ステップBの生成物（2.7g, 8.5mmol）のトルエン（10mL）における混合物中にPPA（1.0mL）を添加する。反応は70℃下において1時間加熱する。反応混合物を室温まで冷却する。混合物に酢酸エチル（200mL）を添加して希釈させ、水相中にNaOH（2mol/L）を添加してpH値を7-8に調整する。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液（50mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する（移動相：石油エーテル）、目標化合物を得る（0.27g, 16%）、油状物である。¹H-NMR（600MHz, CDCl₃） δ 7.68（d, J=2.1Hz, 1H）, 7.13（d, J=2.2Hz, 1H）, 7.04（d, J=2.3Hz, 1H）, 6.79（d, J=2.1Hz, 1H）, 3.86（s, 3H）ppm。

【0445】

ステップD：5-メトキシ-7-メチルベンゾフラン

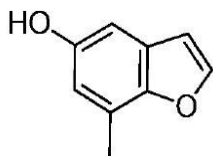


ステップCの生成物（3.6g, 16mmol）、メチルボロン酸（1.4g, 24mmol）、Pd（dppf）₂Cl₂（0.65g, 0.8mmol）およびCs₂CO₃（13.0g, 40mmol）の1,4-ジオキサン（50mL）、水（10mL）における混合物を窒素保護下において3時間還流させる。反応混合物を室温まで冷却させ、珪藻土によってろ過を行う。ろ液に酢酸エチル（200mL）を添加して希釈させ、飽和塩化ナトリウム水溶液（50mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮する。残留物に対してシリカゲルクロマトグラフィーで精製する（移動相：石油エーテル）、目標化合物を得る（1.0g, 38%）、油状物である。¹H-NMR（600MHz, CDCl₃） δ 7.63（d, J=1.6Hz, 1H）, 6.92（d, J=2.1Hz, 1H）, 6.81（d, J=2.1Hz, 1H）, 6.73（d, J=2.1Hz, 1H）, 3.86（s, 3H）, 2.31（s, 3H）ppm。

, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.73 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H) ppm。

【0446】

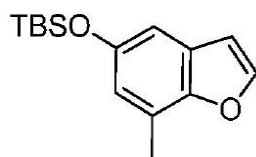
ステップE：7-メチルベンゾフラン-5-オール



ステップDの生成物 (850 mg, 5.2 mmol) および K_2CO_3 のアセトニトリル (10 mL) における混合物中にヨードトリメチルシラン (TMSI) (1.1 mL) を添加する。混合物を2時間還流させる。反応混合物を室温までに冷却する。混合物に酢酸エチル (100 mL) を添加して希釈させ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮する。残留物に対してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する (移動相：石油エーテル：酢酸エチル = 5 : 1)、目標化合物を得る (200 mg, 25%)、油状物である。

【0447】

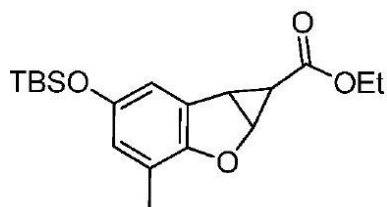
ステップF：t-ブチルジメチル ((7-メチルベンゾフラン-5-イル) オキシ) シラン



ステップEの生成物 (200 mg, 1.4 mmol)、TBSCl (225 mg, 1.5 mmol) およびイミダゾール (190 mg, 2.8 mmol) をDMF (5 mL) 中に溶解させ、室温下で1時間攪拌する。混合物中に酢酸エチル (100 mL) を添加して希釈させ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮する。残留物に対してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (移動相：石油エーテル)、目標化合物を得て、油状物 (260 mg, 71%) である。

【0448】

ステップG：(±)-エキソ-エチル 5-((t-ブチルジメチルシリル) オキシ)-3-メチル-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



ステップFの生成物 (260 mg, 1 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸銅 (I) (2 : 1 トルエン錯化、1 mg, 0.03 mmol) をジクロロメタン (2 mL) 中に溶解させ、注射ポンプにより10時間をかけてジアゾ酢酸エチル (1.0 mL, 10 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を添加する。減圧にて溶媒を除去した後、残留物をシリカゲルカラムのクロマトグラフィーで精製し (移動相：石油エーテル)、目標化合物を得る (200 mg, 粗生成物)、直接次のステップに用いられ、さらに精製する必要がない。

【0449】

ステップH：(±)-エキソ-エチル 5-ヒドロキシ-3-メチル-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

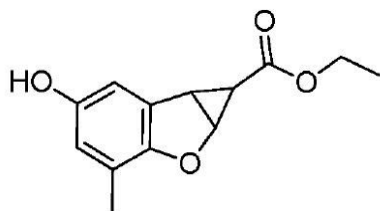
10

20

30

40

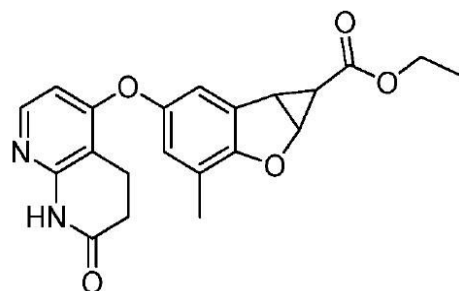
50



ステップGの生成物（200mg，0.6mmol）をTHF（5mL）に溶解させ、0℃でTBAFのTHF溶液（0.15mL，1M，0.15mmol）を滴下する。それから混合物を室温下において10分間攪拌する。濃縮して反応混合物を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する（移動相：酢酸エチル：石油エーテル＝1：10）、目標化合物を得る（100mg，二ステップ収率：43%）、無色油状物であり、直接次のステップの反応に供する。

【0450】

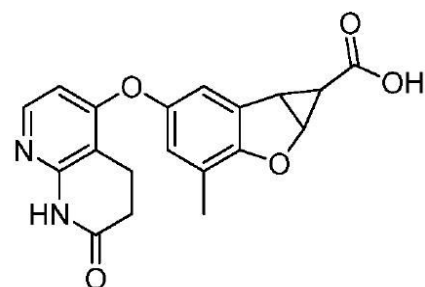
ステップI：（±）-エキソ-エチル 3-メチル-5-（（7-オキソ-5，6，7，8-テトラヒドロ-1，8-ナフチリジン-4-イル）オキシ）-1a，6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボキシレート



ステップHの生成物（90mg，0.38mmol）、5-フルオロ-3，4-ジヒドロ-1，8-ナフチリジン-2（1H）-オン（64mg，0.38mmol）および炭酸セシウム（188mg，0.58mmol）のDMF（5mL）における混合物を120℃で2時間攪拌する。反応混合物中に水（10mL）を加えて希釈させ、酢酸エチル（2×20mL）で抽出する。有機相を混合して、飽和塩化ナトリウム水溶液（20mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧にて濃縮する。残留物を直接次のステップの反応に供し、さらに精製する必要がない。

【0451】

ステップJ：（±）-エキソ-3-メチル-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-カルボン酸

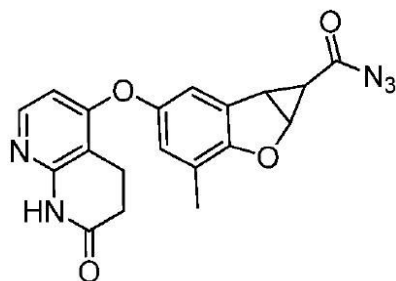


ステップIの生成物のエステル（60mg，0.38mmol）をメタノール（9mL）中に溶解させ、室温下において攪拌しながら水酸化ナトリウム溶液（3mL，2M）を添加する。混合物を室温下において終夜攪拌する。減圧にて溶媒を除去し、残留物を水（10mL）に溶解させる。溶液にHCl（2mol/L）を添加して中和させ、pH＝7になるように調整し、酢酸エチル（2×10mL）で抽出する。有機相を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液（10mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧にて濃縮する

。残留物を直接次のステップに供し、さらに精製する必要がない。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.57 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.97–7.95 (m, 1H), 7.15 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 6.27 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 5.25 (dd, $J=5.3, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 3.32–3.30 (m, 1H), 2.93 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.54 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.21 (dd, $J=3.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H) ppm。

【0452】

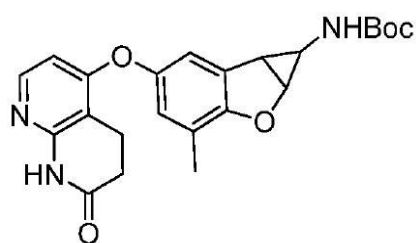
ステップK: 3-メチル-5-((7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ [b] ベンゾフラン-1-カルボニルアジド



ステップJの生成物 (200 mg, 0.57 mmol) およびトリエチルアミン (144 mg, 1.43 mmol) をDMF (10 mL) 中に溶解させ、室温下においてDPPA (187 mg, 0.68 mmol) 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。混合物に酢酸エチル (150 mL) を添加して希釈する。混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL $\times$ 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧にて濃縮する。残留物に対してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する (移動相: 石油エーテル/酢酸エチル 1:2, 300 mL)、目標化合物を得る (205 mg, 96%)、白色固体である。MS: M/e 378 ($M+1$) $^+$ 。

【0453】

ステップL: tert-ブチル (3-メチル-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-イル) カルバメート

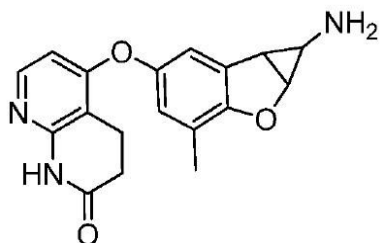


ステップKの生成物 (200 mg, 0.53 mmol) のt-タノール (10 mL) 中における混合物を5時間還流させる。減圧にて反応混合物を濃縮し、直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (移動相: 石油エーテル/酢酸エチル 1:2, 300 mL)、目標生成物を得る (100 mg, 45%)、白色固体である。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.94 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.77 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 4.85 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 2.98–2.83 (m, 3H), 2.57–2.52 (m, 2H), 2.23–2.05 (m, 4H), 1.39 (s, 9H) ppm。MS: M/e 424 ($M+1$) $^+$ 。

【0454】

ステップM: 5-((1-アミノ-3-メチル-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)-3, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジ

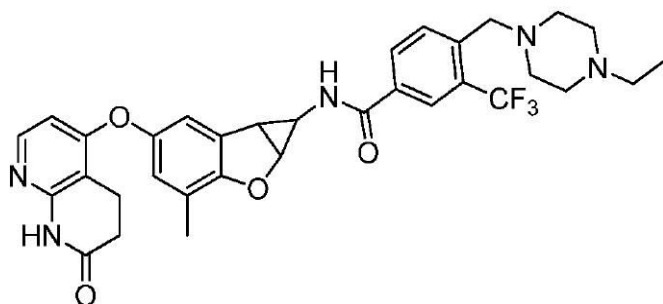
ン-2 (1H) - オン塩酸塩



ステップLの生成物 (100 mg, 0.24 mmol) の塩化水素 (g) / 酢酸エチル (6 M, 6 mL) 中における混合物を室温下において30分間攪拌する。反応混合物を濃縮して、目標生成物を得る (90 mg, 100%)、白色固体である。生成物を直接次のステップの反応に供する。MS: M/e 324 (M+1)⁺。

【0455】

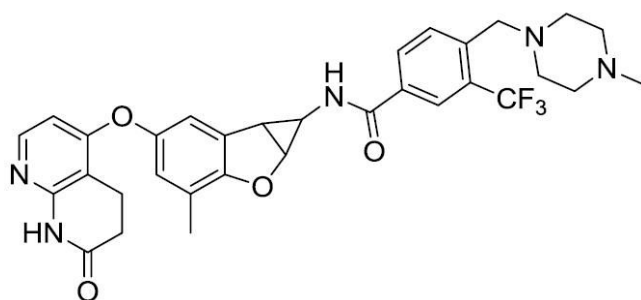
ステップN: 4-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)-N-(3-methyl-5-((7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthylidene-4-yl)oxy)-1a,6b-dihydro-1H-cyclopropa[b]benzofuran-1-yl)-3-(trifluoromethyl)benzamide (化合物1.55)



ステップMの生成物 (45 mg, 0.125 mmol)、4-((4-ethylpiperazin-1-yl)methyl)-3-(trifluoromethyl)安息香酸 (44 mg, 0.138 mmol)、HATU (57 mg, 0.15 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (65 mg, 0.5 mmol) のDMF (2 mL) における混合物を室温下において2時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残留物に水を添加する (10 mL)。沈澱を収集し、分取HPLCで精製し、目標化合物を得る (40 mg, 37%)、白色固体である。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.93 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.25–8.05 (m, 2H, HCOOH), 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.08 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.54–2.50 (m, 4H), 2.46–2.30 (m, 9H), 2.16 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 622 (M+1)⁺。

【0456】

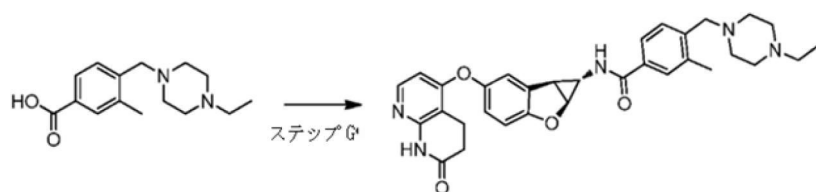
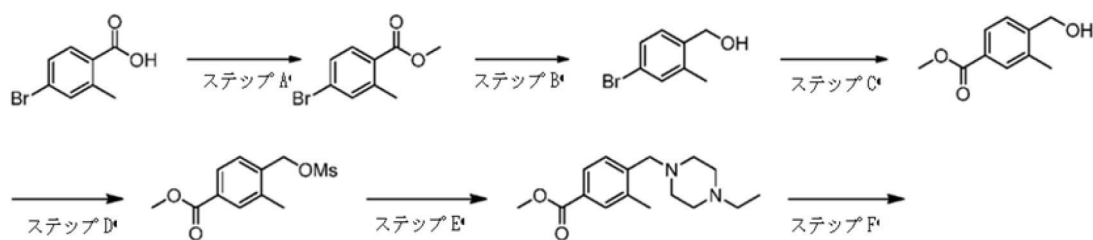
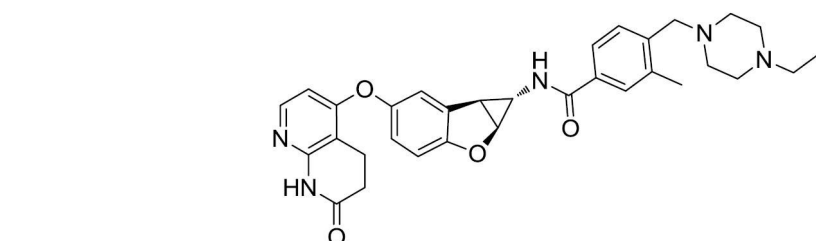
化合物1.56は化合物1.55の合成に記載のステップを参照して、適切な条件で合成することができ、上記条件は本分野の熟練した操作者が認識できるものである。



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.97 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H, HCOO H), 8.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.40 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 3.16–2.98 (m, 3H), 2.98–2.85 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.59–2.53 (m, 3H), 2.39 (t, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.17 (s, 3H) ppm. MS: M/e 608 ($M+1$) $^+$.

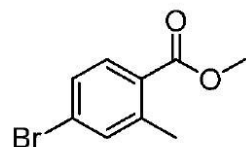
【0457】

化合物 1.57: 4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチル-N-((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)ベンズアミド



【0458】

ステップ A: メチル 4-ブロモ-2-メチルベンゾエート



濃硫酸 (2 mL) をメタノール (10 mL) 中に溶解させ、それから 4-ブロモ-2-メ

10

20

30

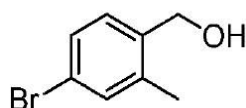
40

50

チル安息香酸（1.1 g, 5.11 mmol）を添加する。添加が完了してから、反応混合物を5時間還流させる。反応混合物を濃縮し、残留物を得て、それを酢酸エチル（20 mL）に溶解させ、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、目標生成物を得る（1.12 g, 95.7%）、黄色油状物である。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.78（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.42（s, 1H）, 7.40–7.35（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 3.98–3.80（m, 3H）, 2.58（s, 3H）。

【0459】

ステップB：（4-ブロモ-2-メチルフェニル）メタノール

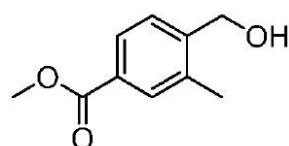


10

LiAlH₄（0.37 g, 9.78 mmol）をTHF（10 mL）中に懸濁させ、0 °C下においてステップAの生成物（1.12 g, 4.89 mmol）のTHF（5 mL）溶液を滴下する。滴下で完了してから、反応混合物を室温下において2時間攪拌する。反応混合物に順に水（0.37 mL）、NaOH水溶液（15%、1 mL）を添加し、水（1.11 mL）でクエンチングし、それからろ過する。ろ液を濃縮させ、目標化合物を得る（0.88 g, 88.6%）、黄色油状物である。

【0460】

ステップC：メチル 4-（ヒドロキシメチル）-3-メチルベンゾエート



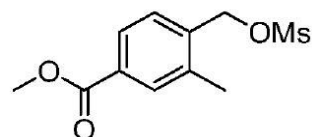
20

ステップBの生成物（700 mg, 3.45 mmol）、Pd（OAc）₂（77.2 mg, 0.345 mmol）、4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンテン（Xant-phos、398 mg, 0.69 mmol）および K₂CO₃（2.4 g, 217.3 mmol）のメタノール／DMF（10 mL／10 mL）中における混合物を85 °C—酸化炭素ガス（1 atm）下で6時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、溶媒を除去し、残留物を水／酢酸エチル（10 mL／10 mL）で処理する。有機相を分離させ、水相酢酸エチル（5 mL×2）で抽出する。有機相を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製する（シリカゲル：10 g, 石油エーテル／酢酸エチル＝5：1）、目標化合物を得る（280 mg, 45%）、黄色油状物である。MS：M/e 181（M+1）⁺。

30

【0461】

ステップD：メチル 3-メチル-4-（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）ベンゾエート



40

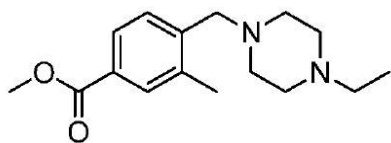
ステップCの生成物（50 mg, 0.28 mmol）およびトリエチルアミン（40 mg, 0.36 mmol）をTHF（5 mL）中に溶解させ、0 °C下において攪拌しながらメチルスルホニルクロリド（MsCl）（38 mg, 0.34 mmol）のTHF（1 mL）における溶液を滴下する。滴下が完了した後、反応混合物を2時間攪拌する。反応混合物を水（10 mL）中に加え、酢酸エチル（5 mL×3）で抽出する。有機相を合成し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、目標化合物を得

50

る（粗生成物，100%）、無色油状物であり、直接次のステップの反応に供する。MS：M/e 259 (M+1)⁺。

【0462】

ステップE：メチル 4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルベンゾエート

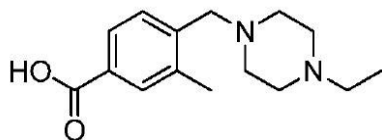


10

ステップDの生成物（77mg，0.28mmol）およびK₂CO₃（77.3mg，0.36mmol）のエタノール（5mL）における懸濁液を0℃下において攪拌しながら1-エチルピペラジン（63.8mg，0.56mmol）を添加する。添加が完了した後、反応混合物を終夜攪拌する。真空にて大部分のエタノールを除去し、残留物をジクロロメタンで処理し、ろ過し、分取TLCで精製し（ジクロロメタン/メタノール=10：1）、目標化合物を得る（25mg，32.3%）、白色固体である。MS：M/e 277 (M+1)⁺である。

【0463】

ステップF：4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチル安息香酸



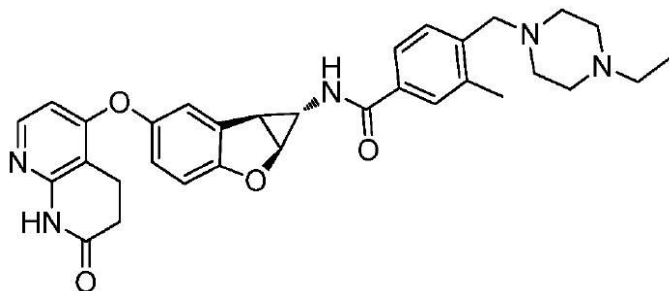
20

ステップEの生成物（25mg，0.09mmol）のメタノール/水（2mL/2mL）における混合物中にNaOH（7.24mg，0.18mmol）を添加する。添加が完了してから、反応混合物を2時間攪拌する。反応混合物中にHCl水溶液を添加して酸化させ、pH=6~7に調整し、濃縮し、残留物を得て、それをジクロロメタン/メタノール（5mL/2mL）で洗浄し、ろ過する。ろ液を濃縮し、目標化合物を得る（20mg，84.2%）、白色固体である。MS：M/e 263 (M+1)⁺。

30

【0464】

ステップG：4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチル-N-((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)ベンズアミド（化合物1.57）



40

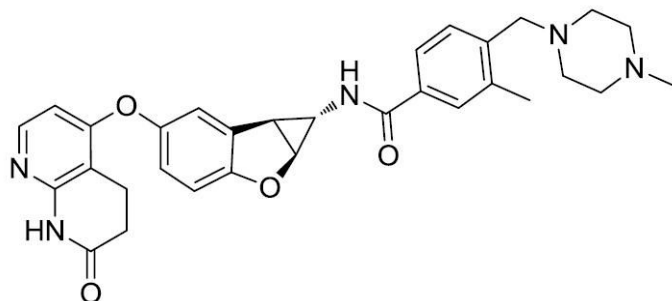
ステップFの生成物（20mg，0.08mmol）、中間体I（27.6mg，0.08mmol）、HATU（36.5mg，0.096mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.1mL）のDMF（2mL）における混合物を2時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残留物を得て、それを分取HPLCで精製し、目標化合物を得る（15mg，34%）、白色固体である。¹H NMR（400MHz，CD₃OD）δ 8.47（s，1H，CF₃COOH），7.92（d，J=6.0Hz，1H），7.65（s，1H），7.61（d，J=8.0Hz，1H），7.36（d，J=8.0

50

H z, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.89 (s, 2 H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.99 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.23–2.84 (m, 9 H), 2.80–2.53 (m, 5 H), 2.48 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3 H) ppm. MS: M/e 554 (M+1)⁺.

【0465】

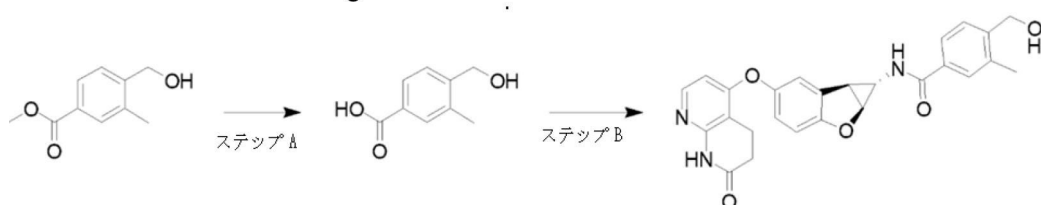
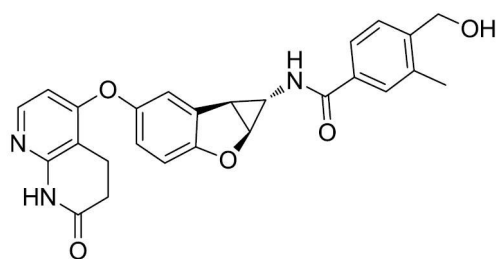
化合物 1.58 は化合物 1.57 の合成に記載のステップを参照し、適切な条件によって合成したものであり、上記条件は本分野の熟練した操作者が認識できるものである。



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1 H, CF₃COOH), 7.92 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.89 (s, 2 H), 6.31 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.99 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.79 (s, 2 H), 3.17–2.84 (m, 7 H), 2.77–2.53 (m, 8 H), 2.48 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H). MS: M/e 540 (M+1)⁺.

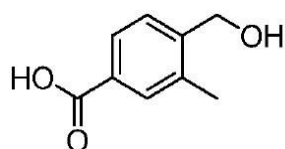
【0466】

化合物 1.59: 4-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-N-((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)ベンズアミド



【0467】

ステップ A: メチル 4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチルベンゾエート



10

20

30

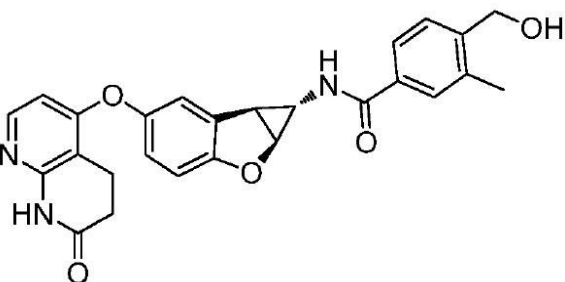
40

50

化合物 1. 57 のステップ C の生成物 (50 mg, 0.28 mmol) のメタノール/水 (5 mL/5 mL) における混合物中に NaOH (22 mg, 0.56 mmol) を添加する。添加が完了してから、反応混合物を 2 時間攪拌する。反応混合物中に HCl 水溶液を添加して酸化させ、pH = 6 ~ 7 に調整し、濃縮し、残留物を得て、それに対してジクロロメタン/メタノール (5 mL/2 mL) で洗浄し、ろ過する。ろ液を濃縮し、目標生成物を得る (45 mg, 96%)、白色固体である。MS: M/e 167 (M+1)⁺。

【0468】

ステップ B: 4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-メチル-N-((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



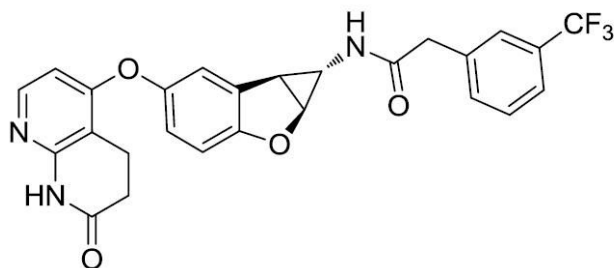
ステップ A の生成物 (20 mg, 0.12 mmol)、中間体 I (41 mg, 0.12 mmol)、HATU (54.3 mg, 0.143 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL) の DMF (2 mL) における混合物を 2 時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残留物を得て、分取 HPLC で精製し、目標化合物を得る (15 mg, 27.3%)、白色固体である。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (s, 1H, CF₃COOH), 7.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.07 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.35 (s, 3H) ppm。MS: M/e 458 (M+1)⁺。

【0469】

化合物 1. 60-1. 63 は化合物 1. 1 の合成に記載のステップを参照し、適切な条件によって合成したものであり、上記条件は本分野の熟練した操作者が認識できるものである。

【0470】

化合物 1. 60

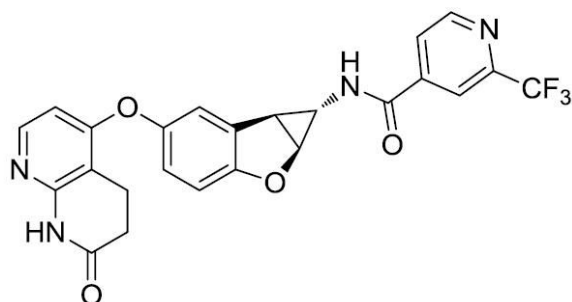


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.51 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65-7.51 (m, 4H), 7.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.97-6.86 (m, 2H), 6.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 6.0 Hz, 1

H), 3.55 (s, 2H), 2.97–2.88 (m, 3H), 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.35–2.29 (m, 1H)。MS: M/e 496 (M+1)⁺。

【0471】

化合物 1.61



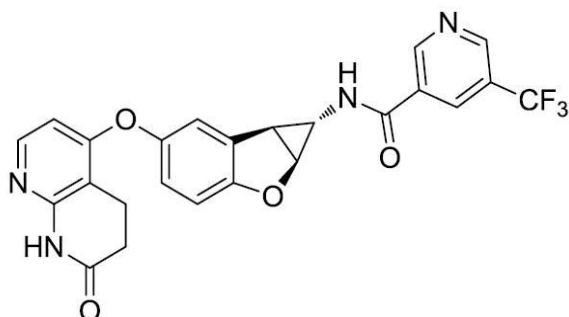
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01–6.92 (m, 2H), 6.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 5.6、2.0 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62–2.52 (m, 3H) ppm。MS: M/e 483 (M+1)⁺。

20

【0472】

化合物 1.62

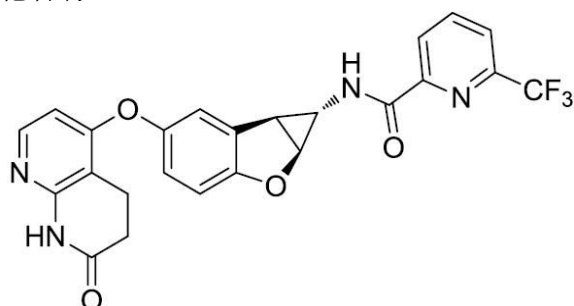


30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.21–9.10 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00–6.92 (m, 2H), 6.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 5.6、2.0 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.59–2.52 (m, 3H) ppm。MS: M/e 483 (M+1)⁺。

【0473】

化合物 1.63



40

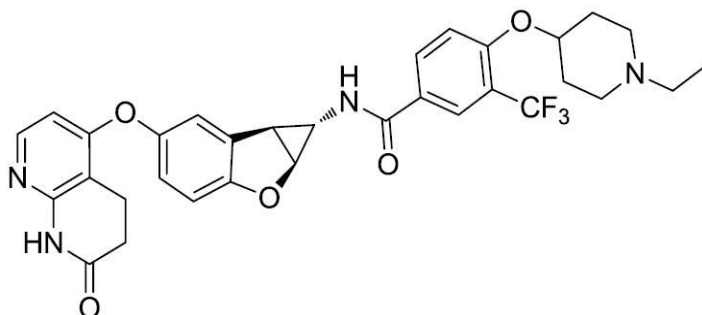
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 9.05 50

(d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.36–8.25 (m, 2H), 8.19–8.11 (m, 1H), 7.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.00–6.91 (m, 2H), 6.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 5.6, 2.0$ Hz, 1H), 2.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.60–2.57 (m, 1H), 2.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H) ppm。MS: M/e 483 ($M+1$)⁺。

【0474】

化合物 1.64 は化合物 1.51 の合成に記載のステップを参照し、適切な条件によって合成したものであり、上記条件は本分野の熟練した操作者が認識できるものである。

10



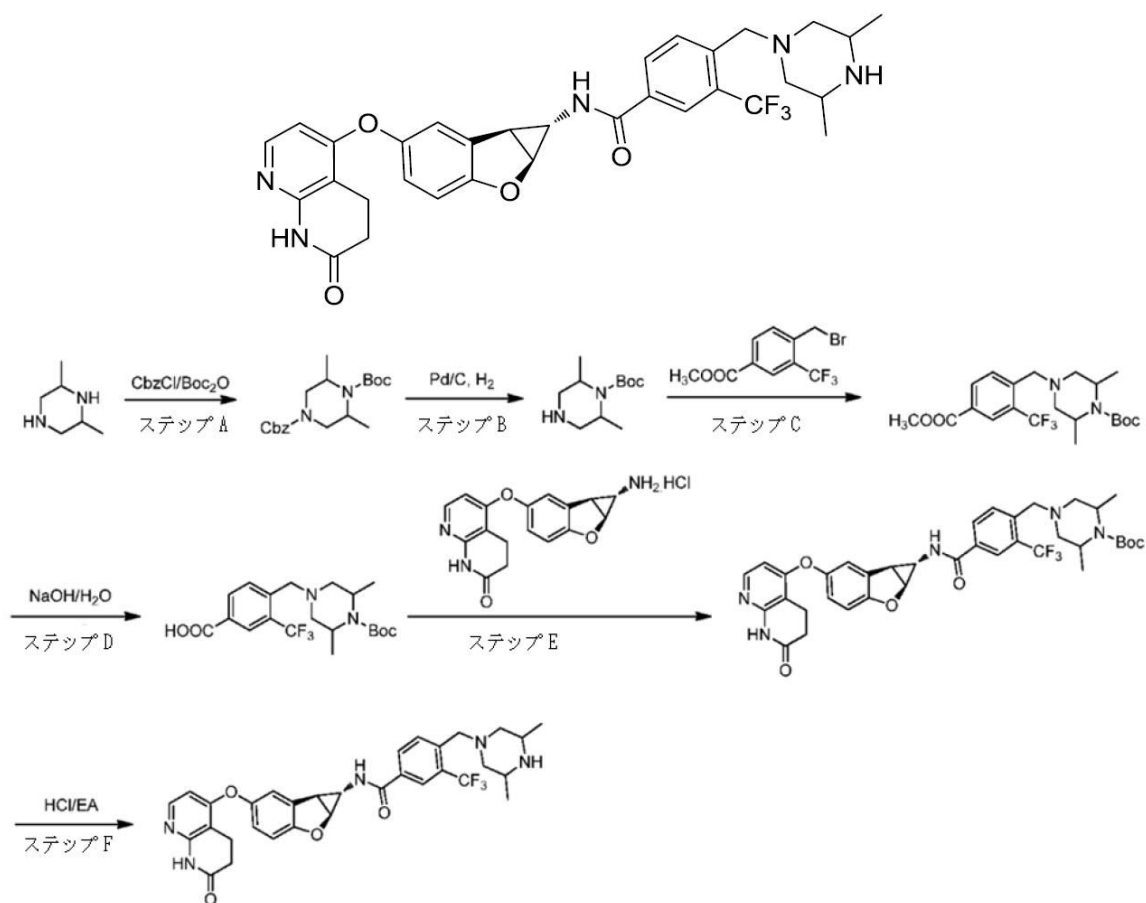
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.19–8.07 (m, 2H), 8.01–7.92 (m, 1H), 7.42–7.32 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.99–6.84 (m, 2H), 6.48–6.37 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.02 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.70–3.48 (m, 2H), 3.26–3.06 (m, 6H), 3.06–3.00 (m, 1H), 2.75–2.65 (m, 2H), 2.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.46–1.87 (m, 4H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm。MS: M/e 609 ($M+1$)⁺。

20

【0475】

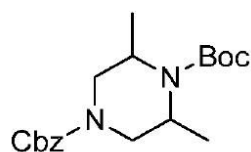
化合物 1.65: 4-((3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-((1S,1aS,6bS)-5-((7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-1a,6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ [b

30



【0476】

ステップA：4-ベンゾイル1-tert-ブチル2,6-ジメチルピペラジン-1,4-ジカルボキシレート

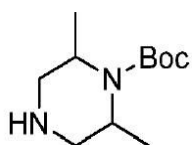


2,6-ジメチルピペラジン (1.14 g, 10 mmol) をジクロロメタン (10 mL) 中に溶解させる。0℃下においてクロロ蟻酸ベンジル (1.5 mL) を滴下する。混合物を0℃下で1時間攪拌し、それから室温下においてさらに2時間攪拌する。混合物を0℃に冷却し、順にジイソプロピルエチルアミン (2.5 mL) および (Boc)₂O (2.4 g, 11 mmol) を添加する。混合物を室温下において終夜攪拌する。得られた溶液を減圧濃縮する。残留物に水を添加して希釈させ、酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出する。有機相を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する (シリカゲル重量：3 g；移動相：石油エーテル/酢酸エチル = 10/1)、目標化合物を得る (1.17 g, 収率：33%)、無色油状物である。MS：M/e 371 (M+Na)⁺。

40

【0477】

ステップB：tert-ブチル 2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート



ステップAの生成物 (1.17 g, 3.36 mmol) をメタノール (5 mL) 中に溶解

させ、Pd/C (117mg、10%のパラジウムが活性炭上にある)を添加し、4標準大気圧の水素化において、室温にて終夜攪拌する。得られた溶液をろ過し、ろ液を濃縮し、目標生成物を得る(713mg、収率：100%)、無色油状物であり、直接次のステップの反応に供する。

【0478】

ステップC：tert-ブチル 4- (4- (メトキシカルボニル) -2- (トリフルオロメチル) ベンジル) -2, 6- ジメチルピペラジーン-1-カルボキシレート

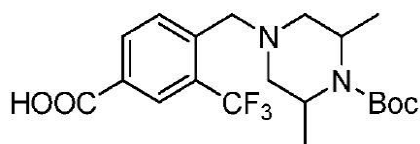


10

ステップBの生成物(309mg、1.44mmol)、化合物1.1を合成する際のステップBの生成物(357mg、1.20mmol)およびトリエチルアミン(242mg、2.40mmol)のジクロロメタン(10mL)中における混合物を室温下において1時間攪拌する。TLCプレートで反応が完全になったことをモニタリングする。得られた溶液を濃縮させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する(シリカゲル重量：3g；移動相：石油エーテル/酢酸エチル=5/1)、目標化合物を得る(242mg、収率：47%)、黄色油状物である。MS：M/e 431 (M+1)⁺。

【0479】

ステップD：4- ((4- (tert-ブトキシカルボニル) -3, 5-ジメチルピペラジーン-1-イル)メチル) -3- (トリフルオロメチル) 安息香酸

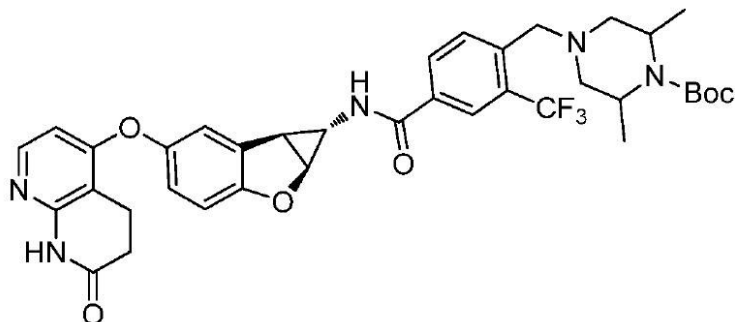


20

ステップCの生成物(240mg、0.56mmol)をメタノール(10mL)中に溶解させ、NaOH水溶液(2mL、2N、4mmol)を添加する。溶液を室温下において0.5時間攪拌し、減圧にて濃縮する。残留物を水(2mL)中に溶解させ、2N HCl水溶液を添加してpH値が約5~6になるように調整する。混合物をジクロロメタン(5mL×3)で抽出する。有機相を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下にて濃縮して粗生成物を得る(100mg、収率：43%)、黄色固体である。MS：M/e 417 (M+1)⁺。

【0480】

ステップE：tert-ブチル 2, 6-ジメチル-4- (4- ((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)カルバモイル) -2- (トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジーン-1-カルボキシレート



40

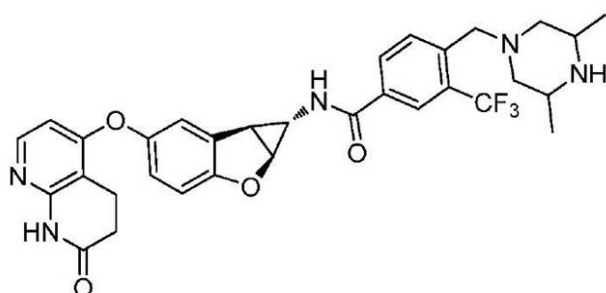
ステップDの生成物(100mg、0.24mmol)、HATU(88mg、0.28

50

mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (93 mg, 0.732 mmol) の DMF (10 mL) 中における混合物を室温下において 10 分間攪拌する。それから中間体 I (100 mg, 0.28 mmol) を添加する。溶液を室温下において終夜攪拌する。得られた溶液を減圧濃縮する。残留物に水 (10 mL) を添加して希釈させ、ジクロロメタン (5 mL × 3) で抽出する。有機相を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧にて濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する (シリカゲル重量: 3 g; 移動相: ジクロロメタン/メタノール = 20/1)、目標化合物を得る (150 mg, 収率: 89%)、黄色油状物である。MS: M/e 708 (M+1)⁺.

【0481】

ステップ F: 4-((3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-((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-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 1.65)



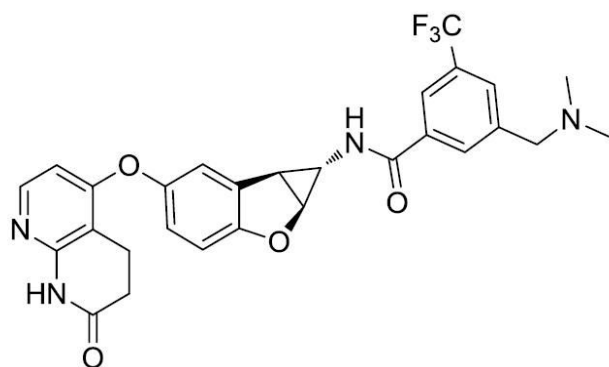
ステップ E の生成物 (150 mg, 0.21 mmol) を酢酸エチル (2 mL) 中で溶解させ、塩化水素/酢酸エチル溶液 (5 mL) を滴下する。溶液を室温下において 1 時間攪拌する。得られた溶液を減圧下において濃縮して大量の溶媒を除去する。残留物に水 (10 mL) を添加して希釈させ、ジクロロメタン (5 mL × 2) で抽出する。水相に炭酸水素ナトリウム水溶液を添加して pH = 7-8 になるまで中和させ、それからジクロロメタン (5 mL × 2) で抽出する。有機相を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、目標化合物を得る (50 mg, 収率: 38%)、白色固体である。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.94 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00-6.89 (m, 2H), 6.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.09 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.62 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.56-2.52 (m, 3H), 1.62-1.56 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm. MS: M/e 608 (M+1)⁺.

【0482】

化合物 1.66-1.70 は化合物 1.1 の合成に記載のステップを参照し、適切な条件によって合成したものであり、上記条件は本分野の熟練した操作者が認識できるものである。

【0483】

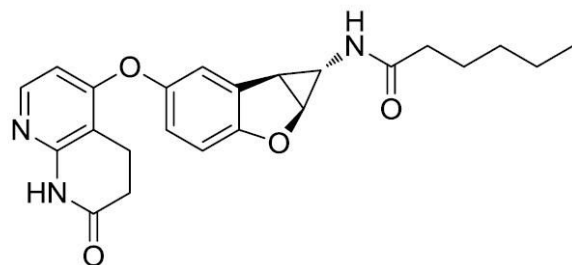
化合物 1.66



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (br. s, 1H), 10.09–9.80 (m, 1H, CF_3COOH), 9.10 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.01–6.92 (m, 2H), 6.26 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.12 (dd, $J=6.0$ 、 2.0 Hz, 1H), 2.94 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.62–2.52 (m, 3H) ppm. MS: M/e 539 ($M+1$) $^+$.

【0484】

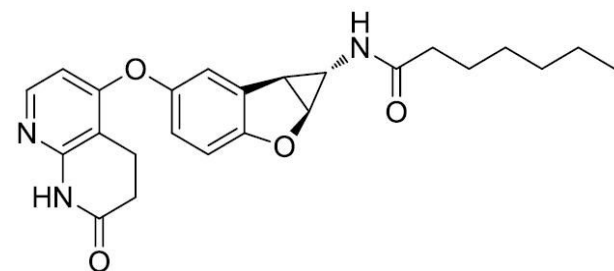
化合物 1.67



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.56–10.50 (m, 1H), 8.13 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.23–7.20 (m, 1H), 6.94–6.88 (m, 2H), 6.25 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.87 (dd, $J=6.0$ 、 2.4 Hz, 1H), 2.54 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.31–2.27 (m, 1H), 2.05 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.55–1.44 (m, 2H), 1.33–1.16 (m, 4H), 0.86 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 408 ($M+1$) $^+$.

【0485】

化合物 1.68



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.12 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.24 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.05–2.76 (m, 3H), 2.53 (t, $J=8$

10

20

30

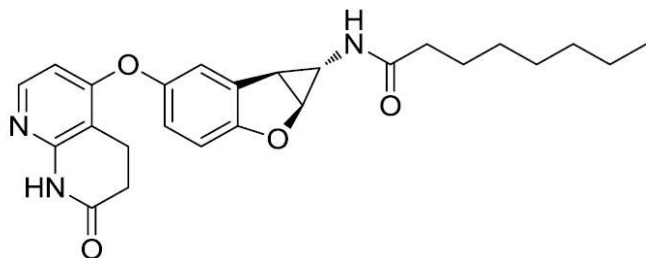
40

50

. 0 Hz, 2H), 2.30–2.25 (m, 1H), 2.05 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.54–1.40 (m, 2H), 1.30–1.15 (m, 6H), 0.86 (t, $J=7.6$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 422 ($M+1$)⁺.

【0486】

化合物 1.69



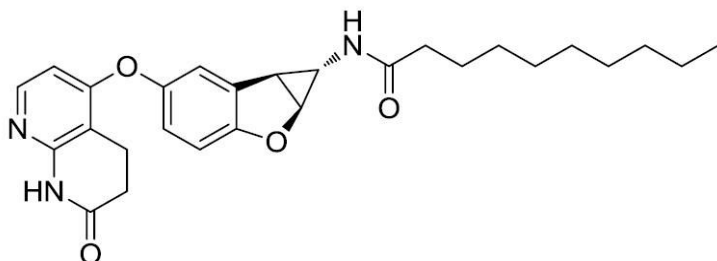
10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.54–10.49 (m, 1H), 8.12 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.23–7.20 (m, 1H), 6.94–6.88 (m, 2H), 6.25 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.86 (dd, $J=5.6$ 、 2.0 Hz, 1H), 2.54 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.30–2.27 (m, 1H), 2.05 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.53–1.44 (m, 2H), 1.30–1.18 (m, 8H), 0.86 (t, $J=6.8$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 436 ($M+1$)⁺.

20

【0487】

化合物 1.70



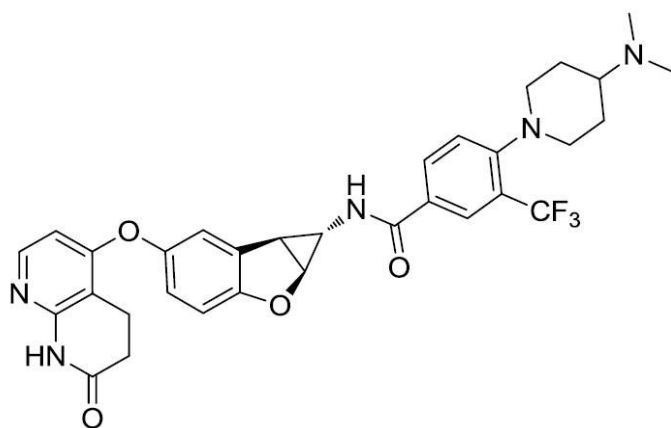
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.12 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.22–7.20 (m, 1H), 6.94–6.88 (m, 2H), 6.24 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.86 (dd, $J=5.6$ 、 2.0 Hz, 1H), 2.54 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.30–2.27 (m, 1H), 2.05 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.54–1.41 (m, 2H), 1.36–1.19 (m, 12H), 0.85 (t, $J=6.8$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 464 ($M+1$)⁺.

【0488】

化合物 1.71は化合物 1.47の合成に記載のステップを参照し、適切な条件によって合成したものであり、上記条件は本分野の熟練した操作者が認識できるものである。

40



10

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (br. s, 1H, CF_3COOH), 8.15 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.90 (s, $J=10.4$ Hz, 2H), 6.32 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.26–3.15 (m, 3H), 3.09–3.02 (m, 3H), 2.91 (t, $J=11.6$ Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.65 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.50 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 2.15 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.92–1.77 (m, 2H) ppm. MS: M/e 608 ($M+1$)⁺.

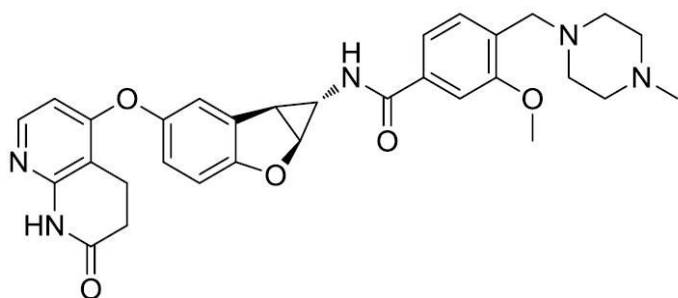
20

【0489】

化合物 1.72～1.73は化合物 1.1の合成に記載のステップを参照し、適切な条件によって合成したものであり、上記条件は本分野の熟練した操作者が認識できるものである。

【0490】

化合物 1.72



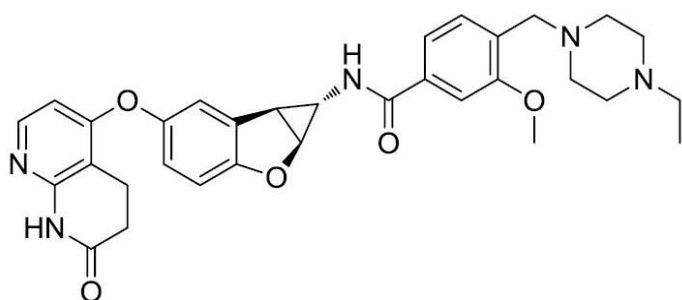
30

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 1H, HCOOH), 7.92 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.45–7.40 (m, 3H), 7.22–7.20 (m, 1H), 6.89 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 6.32 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.13–2.90 (m, 7H), 2.80–2.60 (m, 9H), 2.50 (d, $J=1.6$ Hz, 1H) ppm. MS: M/e 556 ($M+1$)⁺.

40

【0491】

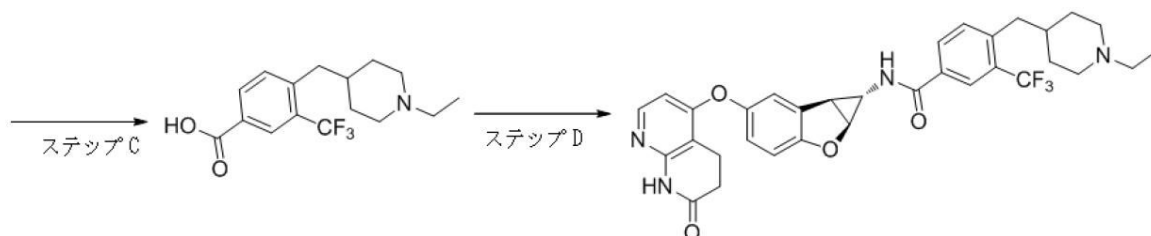
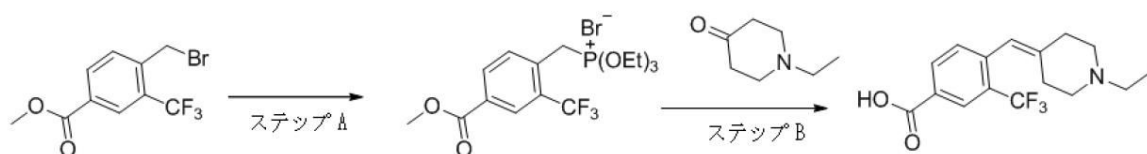
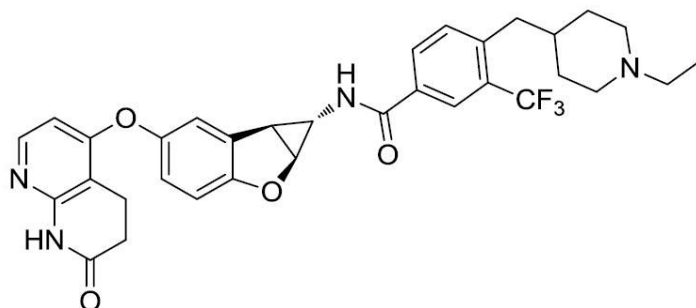
化合物 1.73



^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H, HCOOH), 7.92 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.45–7.40 (m, 3H), 7.22–7.19 (m, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.32 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.09–2.86 (m, 9H), 2.84–2.60 (m, 6H), 2.49 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 570 ($M+1$)⁺.

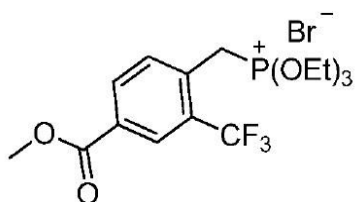
【0492】

化合物 1.74: 4-((1-エチルピペリジン-4-イル)メチル)-N-((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-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



【0493】

ステップA: トリエトキシ(4-(メトキシカルボニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ホスホニウムブロミド

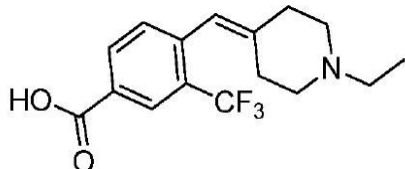


メチル 4-（ブROMOMETHYL）-3-（トリフルオロメチル）ベンゾエート（500 mg, 1.69 mmol）およびリン酸トリエチル（0.32 L, 1.86 mmol）のトルエン（10 mL）における混合物を還流しながら終夜攪拌する。減圧にて溶媒を除去する。残留物（780 mg, 粗生成物）は精製せずに次のステップの反応に供される。

10

【0494】

ステップB：4-（（1-エチルピペリジン-4-イル）メチル）-3-（トリフルオロメチル）安息香酸



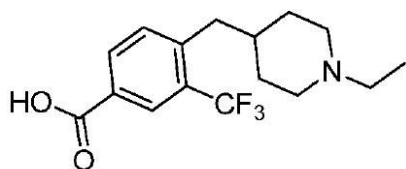
0℃下において、ステップAの生成物（780 mg, 1.69 mmol）のTHF（10 mL）における溶液中に水素化ナトリウム（78 mg, 2.03 mmol, 60%鉱物油中に分散している）を添加する。混合物を室温下において30分間攪拌する。それから反応混合物中に1-エチルピペリジン-4-オン（191 mg, 1.69 mmol）を添加する。反応混合物を室温下において終夜攪拌する。混合物中に水酸化ナトリウム水溶液（2 mL, 2 M）を添加する。混合物を室温下において2時間攪拌する。減圧にて溶媒を除去する。残留物を20 mLの水中に溶解させる。混合物をHCl（2 M）で中和させてから減圧にて濃縮する。残留物をMeOH/DCM（1/10, 30 mL）で溶解する。混合物を珪藻土でろ過し、ろ液を濃縮する。残留物（320 mg, 粗生成物）は精製せずに直接次のステップの反応に供される。MS：M/e 314（M+1）⁺。

20

【0495】

ステップC：4-（（1-エチルピペリジン-4-イル）メチル）-3-（トリフルオロメチル）安息香酸

30

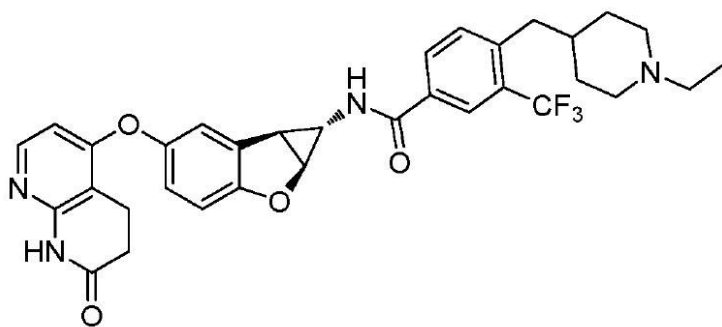


室温下においてステップBの生成物（300 mg, 0.96 mmol）およびPd/C（30 mg, 10%のパラジウムが活性炭上にある）のMeOH（10 mL）中における混合物を水素条件下にて攪拌する。混合物を室温にて終夜攪拌する。反応混合物を珪藻土でろ過し、ろ液を減圧して濃縮させる。残留物（105 mg, 収率：34.8%）は精製せずに直接次のステップに供される。MS：M/e 316（M+1）⁺。

40

【0496】

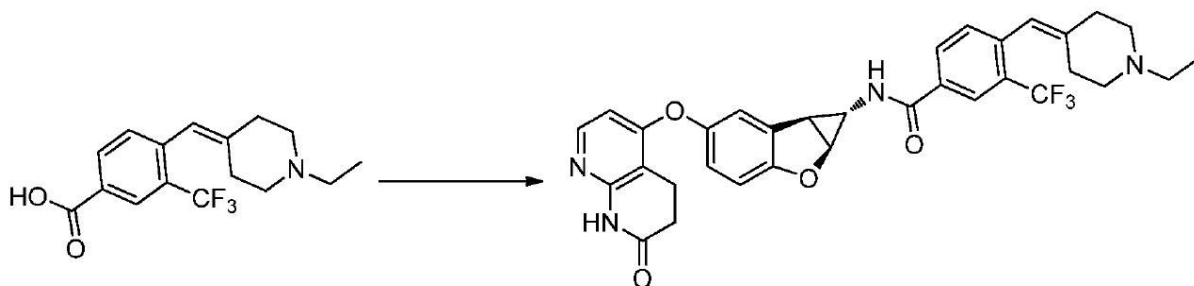
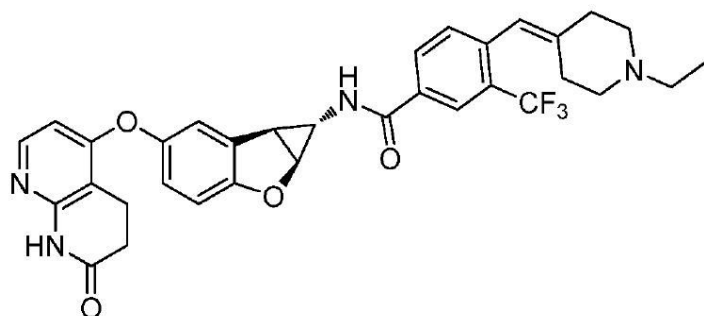
ステップD：4-（（1-エチルピペリジン-4-イル）メチル）-N-（（1S, 1aS, 6bS）-5-（（7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル）オキシ）-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-イル）-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物1.74）



ステップCの生成物（105mg, 0.33mmol）、中間体I（102mg, 0.33mmol）、HATU（126mmol、0.33mmol）およびDIEA（0.2mL）のDMF（2mL）中における混合物を室温下において3時間攪拌する。反応混合物中に20mLの水を添加する。混合物をろ過し、固体を分取HPLC法で精製し、白色固体状の目標生成物を得る（20mg, 収率10%）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ 10.50（s, 1H）, 9.02–8.92（m, 2H、CF₃COOH）, 8.18（s, 1H）, 8.10（d, J=8.0Hz, 1H）, 7.96（d, J=6.0Hz, 1H）, 7.63（d, J=8.0Hz, 1H）, 7.26（d, J=2.0Hz, 1H）, 7.01–6.92（m, 2H）, 6.26（d, J=6.0Hz, 1H）, 5.08（d, J=5.6Hz, 1H）, 3.43（d, J=11.2Hz, 2H）, 3.15–3.01（m, 3H）, 2.98–2.74（m, 6H）, 2.60–2.53（m, 3H）, 1.91（s, 1H）, 1.80–1.64（m, 2H）, 1.50–1.36（m, 2H）, 1.19（t, J=7.2Hz, 3H）ppm。MS: M/e 607（M+1）⁺。

【0497】

化合物1.75: 4-((1-エチルピペリジン-4-イリデン)メチル)-N-((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-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

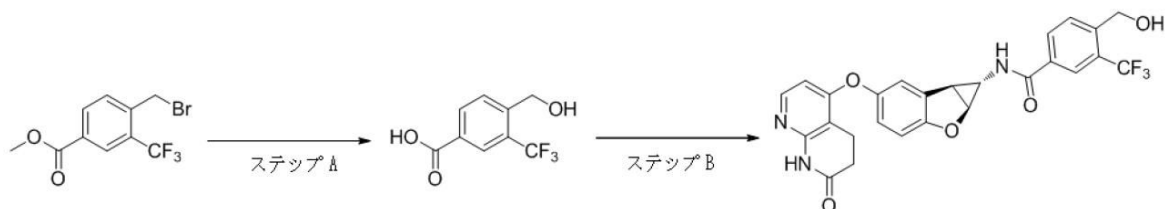
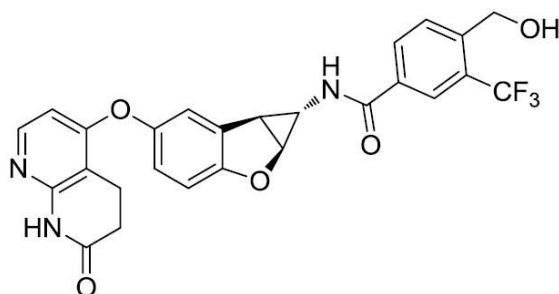


化合物1.74を合成する際のステップBの生成物（72mg, 0.23mmol）、中間体I（70mg, 0.23mmol）、HATU（86mg, 0.23mmol）およびDIEA（0.2mL）のDMF（2mL）における混合物を室温下において3時間攪拌する。反応混合物中に20mLの水を添加する。混合物をろ過し、固体を分取HPLC法で精製し、白色固体状の目標生成物を得る（12mg, 収率: 10%）。¹H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.42 (s, 1H, CF_3COOH), 9.00 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.00–6.90 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.26 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.22–3.07 (m, 4H), 3.01–2.79 (m, 5H), 2.74–2.62 (m, 2H), 2.62–2.52 (m, 4H), 2.41–2.30 (m, 1H), 1.27–1.23 (m, 4H) ppm. MS: M/e 605 ($M+1$)⁺.

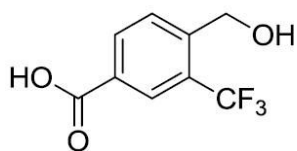
【0498】

化合物 1.76: 4-(ヒドロキシメチル)-N-((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-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



【0499】

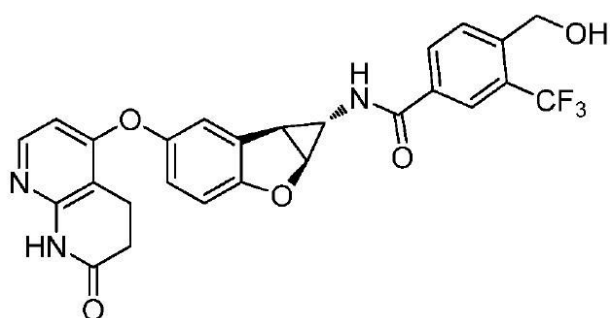
ステップA: 4-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸



メチル 4-(ブロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート (500 mg, 1.69 mmol) および水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL, 2 M) の 1, 4-ジオキサン (10 mL) における混合物を還流して終夜攪拌する。反応混合物を室温まで冷却する。減圧にて溶媒を除去する。残留物を 20 mL の水中に溶解させる。混合物を 2 M の塩化水素で中和させ、固体を系から析出させる。固体 (371 mg, 収率: 100%) を空气中で乾燥させ、直接次のステップの反応に供する。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H) ppm. MS: M/e 221 ($M+1$)⁺.

【0500】

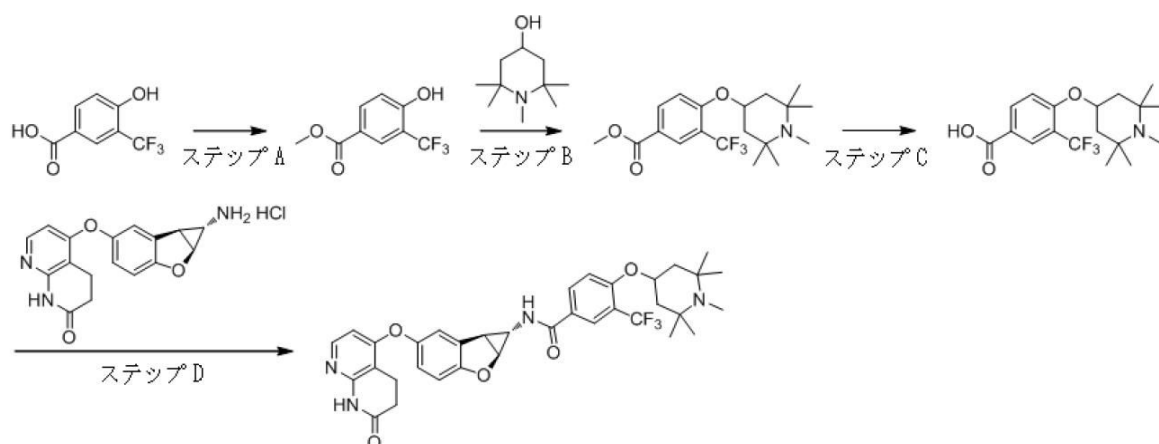
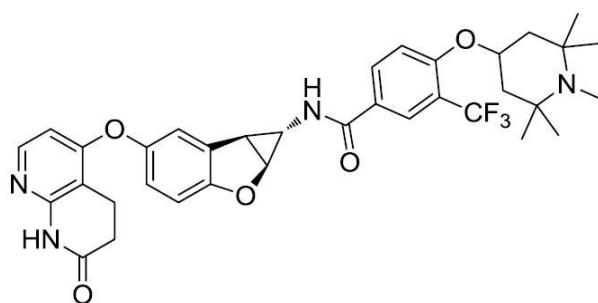
ステップB: 4-(ヒドロキシメチル)-N-((1S, 1aS, 6bS)-5-((7-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



ステップAの生成物 (36 mg, 0.16 mmol)、中間体I (50 mg, 0.16 mmol)、HATU (86 mg, 0.16 mmol) およびDIEA (0.2 mL) のDMF (2 mL) における混合物を室温下において3時間攪拌する。反応混合物中に20 mLの水を添加する。混合物をろ過し、茶色固体を分取HPLC法で精製し、白色固体状の目標生成物 (15 mg, 収率: 18.1%) を得る。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.20–8.11 (m, 2H), 7.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01–6.90 (m, 2H), 6.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.11 (dd, J = 5.6、2.0 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61–2.52 (m, 3H) ppm。MS: M/e 512 (M+1)⁺。

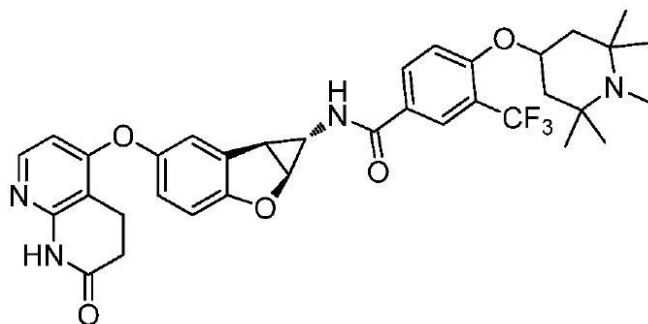
【0501】

化合物1.77: N-((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)-4-((1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



【0502】

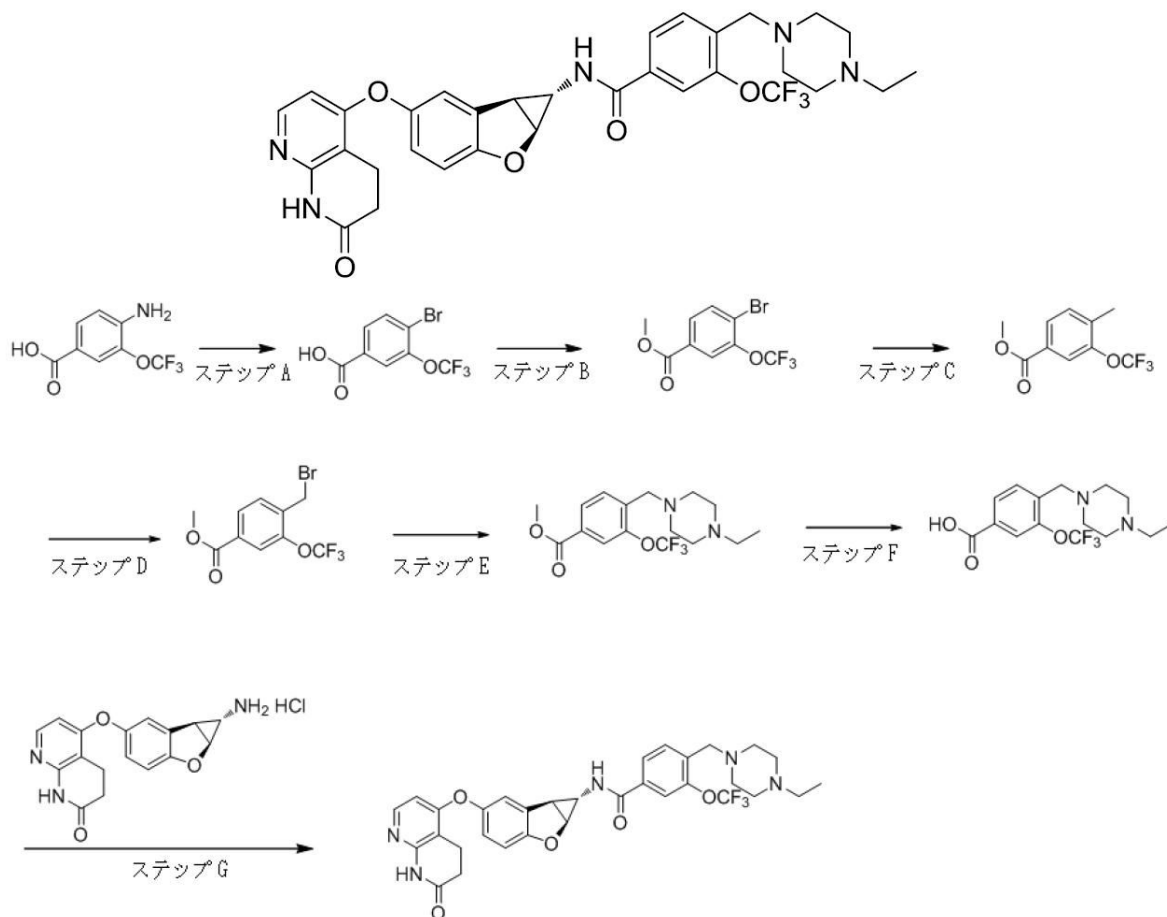
ステップA: メチル 4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート



中間体 I (15 mg, 0.043 mmol)、ステップ C の生成物 (15.5 mg, 0.043 mmol)、HATU (19.6 mg, 0.052 mmol) および DIPEA (0.2 mL) の DMF (2 mL) 中における混合物を 2 時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残留物を得て、分取 HPLC 法で精製し、白色固体の目標生成物 (7 mg) を得る (TFA 塩)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16–8.07 (m, 2H), 7.92 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 14.0、6.4 Hz, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.39 (br. s, 2H), 1.86 (br. s, 2H), 1.50 (d, J = 8.0 Hz, 12H) ppm。MS: M/e 651 (M+1)⁺。

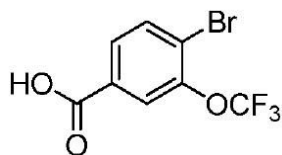
【0506】

化合物 1.78: 4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-((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-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド



【0507】

ステップA：4-ブロモ-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸

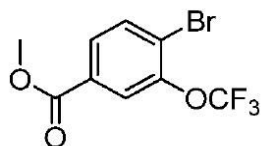


0 °C下において、4-アミノ-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (2.2 g, 10 mmol) の CH_3CN (25 mL) 溶液中に HBr 溶液 (7 mL) を添加する。それから NaNO_2 (759 mg, 11 mmol) の水 (3 mL) における溶液を滴下して反応温度が 5 °C より低いように保証する。添加が完了した後、バッチに分けて CuBr_2 (2.56 g, 11.5 mmol) を添加し、得られた混合物を 70 °C 下において 0.5 時間加熱する。混合物を室温まで冷却してから、水 (30 mL) を添加して希釈させ、酢酸エチル (40 mL $\times$ 2) で抽出する。有機相を混合し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して黄色固体状の目標生成物 (3.3 g, 粗生成物) を得て、さらに精製することなく直接次のステップの反応に供される。

10

【0508】

ステップB：メチル 4-ブロモ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾエート



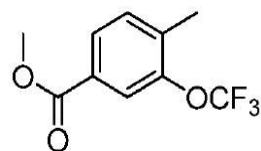
20

ステップA生成物 (3.3 g, 粗生成物) のメタノール (30 mL) 溶液中に濃硫酸 (0.5 mL) を添加する。反応混合物を 6 時間加熱還流する。混合物を濃縮し、水 (30 mL) で希釈させ、酢酸エチル (60 mL) で抽出する。有機層を混合し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフィー (EA/PE = 1 : 40 ~ 1 : 20) で精製し、淡黄色油状の目標生成物を得る (2.1 g, ニステップ 70%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.96 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H) ppm。

30

【0509】

ステップC：メチル 4-メチル-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾエート



ステップBの生成物 (596 mg, 2 mmol) およびメチルボロン酸 (144 mg, 2.4 mmol) のジオキサン/水 (7/5 mL) 中における混合物中に Cs_2CO_3 (1.28 g, 4 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (115 mg, 1 mmol) を添加する。得られた混合物を窒素保護及び 100 °C の条件下において 5 時間加熱する。混合物を室温まで冷却した後、水 (30 mL) で希釈させ、酢酸エチル (50 mL) で抽出する。有機層を混合し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフィー (EA/PE = 1 : 30) で精製し、黄色油状の目標生成物を得る (0.1 g, 21%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) ppm。MS: M/e 235 ($M+1$)⁺。

40

【0510】

50

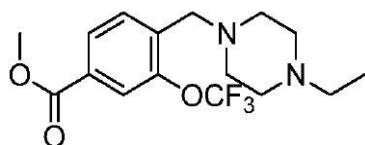
ステップD：メチル 4-（ブロモメチル）-3-（トリフルオロメトキシ）ベンゾエート



ステップCの生成物（100mg，0.43mmol）のCCl₄（5mL）中における混合物中にNBS（92mg，0.52mmol）および過酸化ベンゾイル（BPO、10mg，0.043mmol）を添加する。得られた混合物を80℃において8時間加熱させる。混合物を濃縮した後に水（30mL）で希釈させ、酢酸エチル（15mL×3）で抽出する。有機層を混合し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して粗目標生成物（0.15g）を得て直接次のステップの反応に供される。

【0511】

ステップE：メチル 4-（（4-エチルピペラジン-1-イル）メチル）-3-（トリフルオロメトキシ）ベンゾエート



ステップDの生成物（150mg，粗生成物）のCH₃CN（5mL）における混合物中に1-エチルピペラジン（60mg，0.52mmol）およびCs₂CO₃（0.28g，0.86mmol）を添加する。得られた混合物を80℃下において4時間加熱する。混合物を冷却し、水（20mL）を添加して希釈し、酢酸エチル（40mL）で抽出する。有機層を混合し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した後に粗目標生成物（0.2g）を得て直接次のステップの反応に供する。MS： M/e 347（M+1）⁺。

【0512】

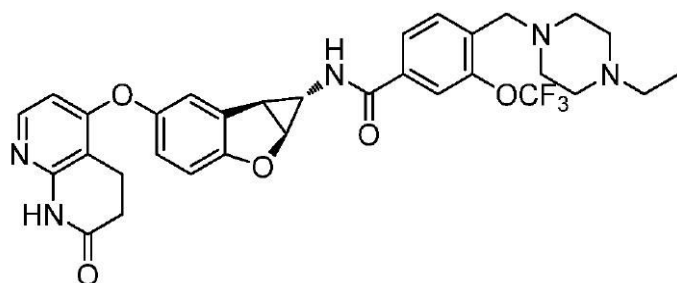
ステップF：4-（（4-エチルピペラジン-1-イル）メチル）-3-（トリフルオロメトキシ）安息香酸



ステップEの生成物（200mg，粗生成物）のTHF（5mL）中における混合物中に2N NaOH（1mL）を添加する。得られた混合物を60℃下において5時間加熱する。混合物を冷却した後、2N HCl水溶液を添加してpH=4に調整し、酢酸エチル（30mL）で抽出する。水槽を濃縮した後に黄色固体状の粗目標生成物（0.1g）を得て直接次のステップの反応に供される。MS： M/e 333（M+1）⁺。

【0513】

ステップG：4-（（4-エチルピペラジン-1-イル）メチル）-N-（（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-（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド（化合物1.78）

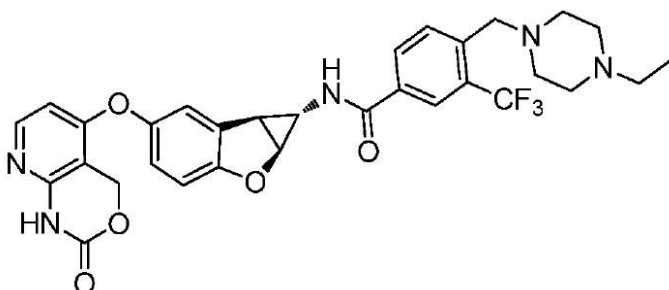


5-((1*S*, 1*aS*, 6*bS*)-1-アミノ-1*a*, 6*b*-ジヒドロ-1*H*-シクロ
 プロパ[*b*]ベンゾフラン-5-イル)オキシ)-3, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチ
 リジン-2(1*H*)-オン塩酸塩(中間体I, 50mg, 0.143mmol)、ステッ
 プFの生成物(100mg, 粗生成物)、HATU(57mg, 0.15mmol)およ
 びDIPEA(64mg, 0.5mmol)のDMF(1mL)における混合物を室温下
 において終夜攪拌する。混合物に水(30mL)を添加して希釈させ、酢酸エチル(30
 mL)で抽出する。有機層を混合し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、
 ろ過し、濃縮する。残留物を分取HPLCで精製し、白色固体状の目標生成物を得る(1
 5mg)(TFA塩)。¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.49
 (s, 1H), 9.16(br. s, 1H), 8.92(d, *J*=3.2Hz, 1H),
 7.96(d, *J*=6.0Hz, 1H), 7.91(dd, *J*=8.0、1.2Hz, 1
 H), 7.83(s, 1H), 7.69(d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.26(d,
J=2.4Hz, 1H), 7.00-6.92(m, 2H), 6.25(d, *J*=5.
 6Hz, 1H), 5.08(d, *J*=5.6Hz, 1H), 3.69(s, 2H), 3.
 50-3.35(m, 2H), 3.20-3.08(m, 3H), 3.02-2.88(
 m, 6H), 2.58-2.50(m, 3H), 2.44-2.30(m, 2H), 1.
 12(t, *J*=7.2Hz, 3H) ppm。MS: *M*/*e* 624(*M*+1)⁺。

【0514】

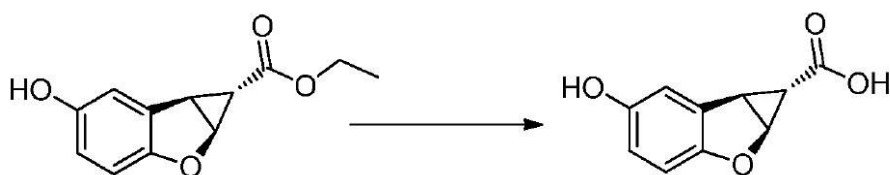
実施例 2: 化合物2. 1-2. 7の合成

化合物2. 1: 4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-*N*-((1*S*, 1
aS, 6*bS*)-5-((2-オキソ-2, 4-ジヒドロ-1*H*-ピリド[2, 3-*d*]
 [1, 3]オキサジン-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)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



【0515】

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

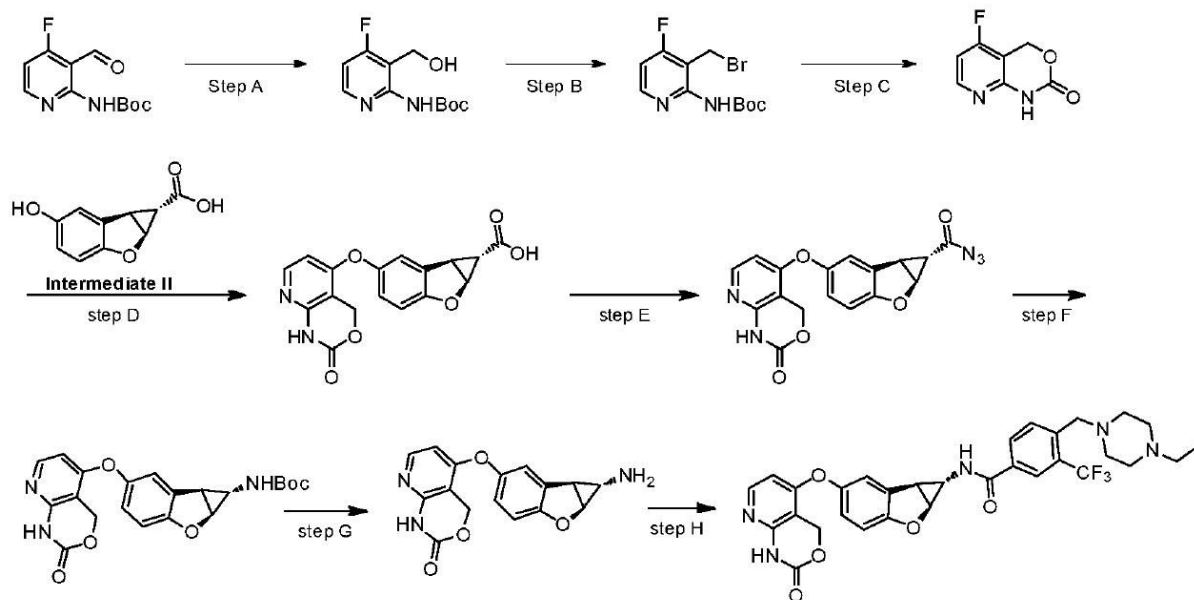


中間体II

(1*S*, 1*aS*, 6*bR*) エチル -5-ヒドロキシ-1*a*, 6*b*-ジヒドロ-1*H*-シ

クロプロパ [b] ベンゾフラン-1-カルボキシレート (中間体 I を合成する際のステップ G の生成物、4.4 g, 20 mmol) に NaOH (2 N、20 mL) の THF (40 mL) における溶液を添加し、60 °C 下で 2 時間攪拌する。減圧にて溶媒を除去し、残留物を水に溶解させる。減圧にて溶媒を除去し、水相に HCl (2 mol/L) を添加して pH = 3-4 に調整する。白色固体を収集し、乾燥させ、目標生成物を得る (3.8 g, 99%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.51 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 6.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.6, 1.2 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 1H), 1.06 (dd, J = 3.2, 1.2 Hz, 1H) ppm.

10



20

【0516】

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-イルカルバメート



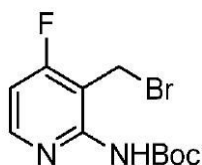
30

tert-ブチル (4-フルオロ-3-ホルミルピリジン-2-イル) カルバメート (480 mg, 2 mmol) をメタノール (3 mL) 中に溶解させ、0 °C 下において NaBH₄ (76 mg, 2 mmol) を添加する。反応混合物を 0 °C 下で 30 分間攪拌する。反応混合物に飽和 NH₄Cl (1 mL) および水 (5 mL) を添加してクエンチングし、酢酸エチル (2 × 15 mL) で抽出する。有機相を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下において濃縮して目標化合物を得る (460 mg, 95%)、白色固体であり、直接次のステップの反応に供する。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.31-8.28 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 5.26 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H) ppm. MS: M/e 243 (M+1)⁺.

40

【0517】

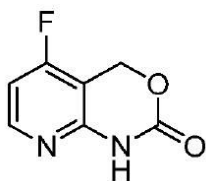
ステップ B: tert-ブチル 3-(ブロモメチル)-4-フルオロピリジン-2-イルカルバメート



ステップAの生成物 (242 mg, 1 mmol) を THF (3 mL) 中に溶解させ、 CBr_4 (531 mg, 1.6 mmol) を添加する。それからトリフェニルホスフィンの THF (1 mL) における溶液を滴下し、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充填する (移動相: 酢酸エチル: 石油エーテル = 1:3)。精製して、目標化合物を得る (160 mg, 52%)、白色固体である。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.38–8.35 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.90–6.86 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 1.54 (s, 9H) ppm
MS: M/e 305 ($\text{M}+1$)⁺。

【0518】

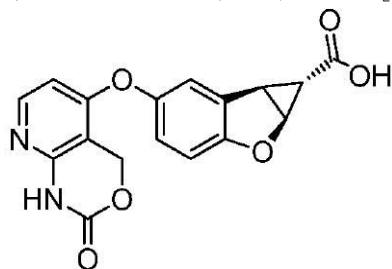
ステップC: 5-フルオロ-1H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2 (4H) -オン



ステップBの生成物 (120 mg, 0.4 mmol) を DMSO (1 mL) 中に溶解させ、60℃窒素保護下において4時間攪拌する。それから水 (10 mL) を添加し、酢酸エチル (3×15 mL) で抽出する。有機相を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧にて濃縮する。残留物を分取 TLC で精製して (酢酸エチル: 石油エーテル = 1:1)、目標化合物を得る (20 mg, 30%)、淡黄色固体である。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.95 (s, 1H), 8.21–8.18 (m, 1H), 6.97–6.94 (m, 1H), 5.37 (s, 2H) ppm。MS: M/e 169 ($\text{M}+1$)⁺。

【0519】

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



中間体 II (103 mg, 0.536 mmol)、ステップCの生成物 (90 mg, 0.536 mmol) および Cs_2CO_3 (528 mg, 1.61 mmol) の DMF (3 mL) における混合物を 100℃下にて2時間攪拌する。大部分の DMF を除去し、残留物を得て、水 (10 mL) で処理する。混合物中を HCl 水溶液 (2.0 M) で酸化して、pH 値が約3～4となるように調整し、酢酸エチル (30 mL×4) で抽出し、有機相を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧にて濃縮する。残留物を分取 HPLC で精製し、目標化合物を得る (30 mg, 16.5%)、白色固体である。MS: M/e 341 ($\text{M}+1$)⁺。

【0520】

ステップE: (1S, 1aS, 6bR) -5-((2-オキソ-2,4-ジヒドロ-1H

10

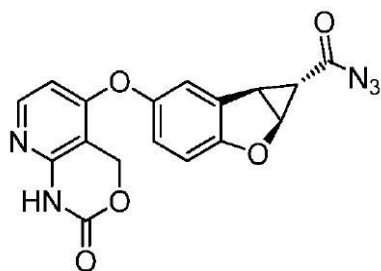
20

30

40

50

ーピリド[2, 3-d][1, 3]オキサジン-5-イル)オキシ)ー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



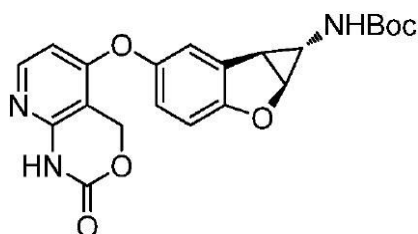
10

ステップDの生成物(30mg, 0.088mmol)およびトリエチルアミン(8.9mg, 0.088mmol)をDMF(2mL)中に溶解させ、それから室温下においてDPPA(24mg, 0.088mmol)を添加する。添加が完了した後に、反応混合物を室温下において4時間攪拌する。反応混合物を水(20mL)で処理し、酢酸エチル(15mL×3)で抽出する。有機相を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、粗生成物(100%)を得て、直接次のステップの反応に供する。MS:M/e 366 (M+1)⁺。

【0521】

ステップF: tert-ブチル ((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)ー1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-イル)カルバメート

20

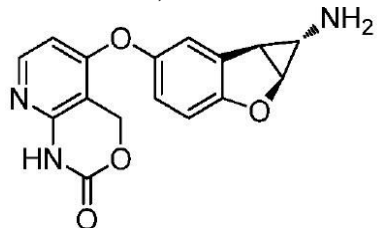


ステップEの生成物(粗生成物, 0.588mmol)のt-ブチルアルコール(2mL)中における混合物を85°C下において2時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残留物を得て、ジクロロメタン(5mL)で処理し、ろ過する。ろ液を濃縮し、分取TLCで精製して(石油エーテル/酢酸エチル=1:1)、目標化合物を得る(27mg, 11.1%)、白色固体である。MS:M/e 412 (M+1)⁺。

30

【0522】

ステップG: 5-(((1S, 1aS, 6bS)-1-アミノ-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)ー1H-ピリド[2, 3-d][1, 3]オキサジン-2(4H)-オン



40

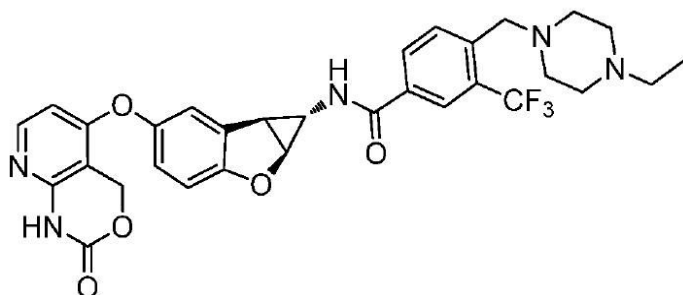
ステップFの生成物(27mg, 0.066mmol)をジクロロメタン(2mL)に溶解させ、攪拌下において酢酸エチル/塩化水素(g)(2mL, 6N)を添加する。2時間攪拌した後に、反応混合物を濃縮し、目標化合物を得て、直接次のステップに用いて、さらに精製する必要はない。MS:M/e 312 (M+1)⁺。

【0523】

ステップH: 4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-((1S, 1a

50

S, 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 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物2. 1)



10

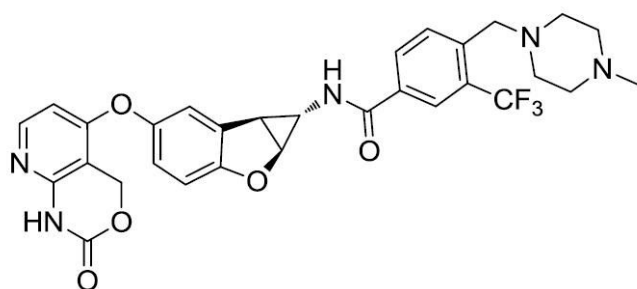
ステップGの生成物 (11mg, 0.033mmol)、4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (10.4mg)、HATU (15mg, 0.039mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.1mL) のDMF (2mL) 中における混合物を2時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、残留物を得て、分取HPLCで精製し、目標化合物を得る (7.38mg, 30.9%)、白色固体である (TFA塩)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.99 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.97-6.87 (m, 2H), 6.34 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.02 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.53 (d, J=12.4Hz, 2H), 3.25-3.17 (m, J=7.2Hz, 2H), 3.16-2.97 (m, 5H), 2.58-2.41 (m, 3H), 1.33 (t, J=7.6Hz, 3H) ppm。MS: M/e 305.5 (M/2+1)⁺。

20

【0524】

化合物2. 2は化合物2. 1の合成に記載のステップを参照し、適切な条件によって合成したものであり、上記条件は本分野の熟練した操作者が認識できるものである。

30



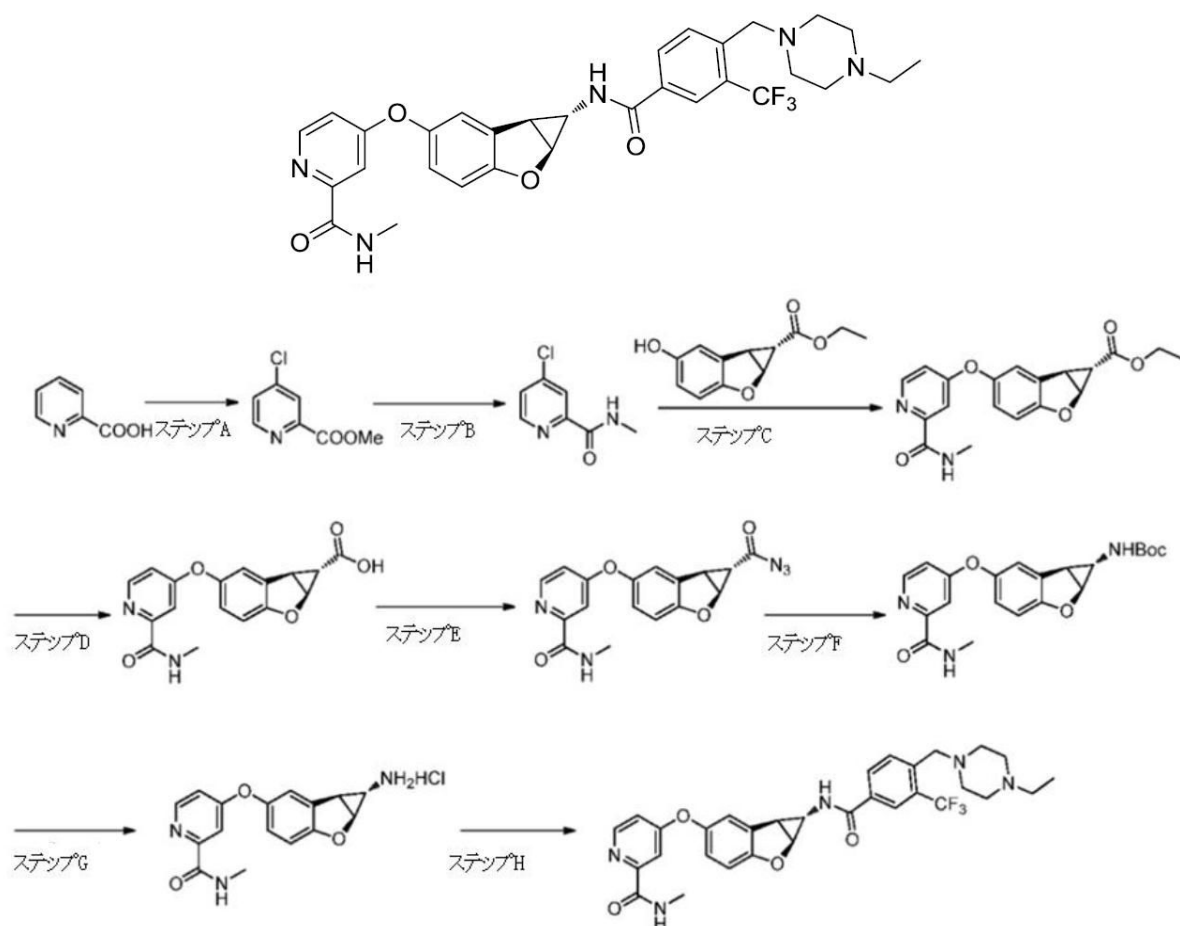
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.91 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.88-6.79 (m, 2H), 6.26 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.94 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.17-3.01 (m, 2H), 3.00-2.87 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.49-2.33 (m, 3H) ppm。MS: M/e 298.5 (M/2+1)⁺。

40

【0525】

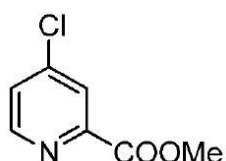
化合物2. 3: 4-((1S, 1aS, 6bS)-1-(4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド基)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-5-イル)オキシ)-N-メチルピコリンアミド

50



【0526】

ステップA：メチル4-クロロピコリネート



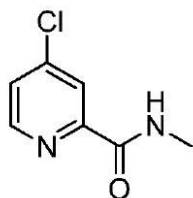
無水DMF（1 mL）を45℃下においてゆっくり塩化チオニル（30 mL）中に滴下する。溶液を室温下において10分間攪拌し、それから2-ピリジン甲酸（10 g，81 mmol）を0.5時間かけて滴下する。得られた溶液を72℃において16時間加熱させ、黄色固体を得る。混合物を室温に冷却させ、トルエン（50 mL）で希釈し、20 mLに濃縮する。トルエンを添加する／濃縮するプロセスを2回繰り返す。得られた固体を氷の冷却下において20 mLメタノール中に添加し、反応温度が55℃を超えないよう維持する。混合物を室温下において45分間攪拌し、5℃まで冷却し、ジエチルエーテル（20 mL）で逐滴処理する。生成された固体をろ過し、ジエチルエーテル（20 mL）で洗

40

浄し、35℃以下において乾燥して淡黄色固体を得る。固体を熱湯（50 mL，45℃）中に溶解させた後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH値8～9に調整する。混合物を酢酸エチル（2 x 30 mL）で抽出し、有機相を濃縮して目標生成物を得る（5.5 g，収率：39.6%）、白色に近い固体である。

【0527】

ステップB：4-クロロ-N-メチルピコリンアミド

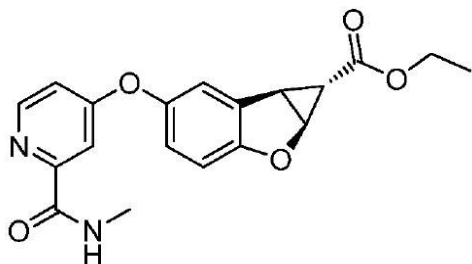


ステップAの生成物（5.5 g, 32.2 mmol）をメタノール（60 mL）中に溶解し、5℃下においてメチルアミンのメタノール（2.2 mL）における溶液中に添加する。混合物を0～5℃で2時間攪拌する。溶媒を40～50℃で溶媒を蒸発させて目標化合物を得る（6.2 g, 収率：90%）、黄色固体である。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.85（br, 1H）, 8.63（d, J = 5.2 Hz, 1H）, 8.05–8.02（m, 1H）, 7.76（dd, J = 5.2、2.0 Hz, 1H）, 2.85（d, J = 4.8 Hz, 3H）。MS：M/e 171（M+1）⁺。

10

【0528】

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



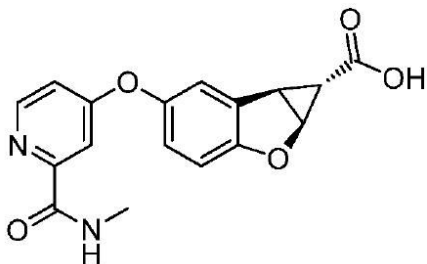
20

ステップBの生成物（1.5 g, 8.82 mmol）、中間体Iを合成する際のステップGの生成物（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℃下において2時間攪拌する。水（20 mL）を加えて反応をクエンチングし、酢酸エチル（2 x 20 mL）で抽出する。有機相を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧にて濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する（シリカゲル重量：30 g, 溶離剤：酢酸エチル／石油エーテル：1／3）目標化合物を得る（1.4 g, 収率：44.9%）、黄色固体である。MS：M/e 355（M+1）⁺。

30

【0529】

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



40

ステップCの生成物（1.4 g, 4.0 mmol）をテトラヒドロフラン／水（8 mL／2 mL）に溶解させ、室温下において攪拌しながら水酸化ナトリウム水溶液（4 mL, 2 mol/L）を添加する。混合物を60℃下において2時間攪拌する。溶媒を濃縮し、残留物を20 mLの水中に溶解させる。塩酸（2 mol/L）を入れてpH値を7となるように調整する。混合物を酢酸エチル（2 x 20 mL）で抽出する。有機相を飽和塩化ナ

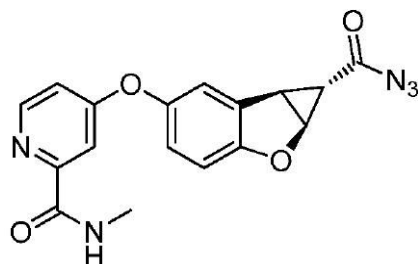
50

トリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧にて濃縮する。残留物（800mg，収率：61.5%）は黄色固体であり、直接次のステップの反応に供する。

MS: M/e 327 ($M+1$)⁺。

【0530】

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



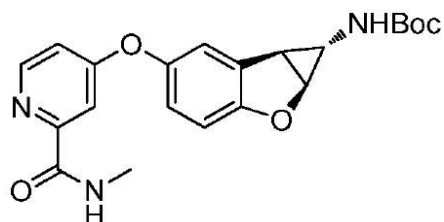
10

ステップDの生成物（400mg，1.23mmol）をDMF（10mL）に溶解して、0℃下において順にトリエチルアミンおよびDPPAを添加する。得られた混合物を室温に昇温して、5時間攪拌する。水（20mL）を添加し、混合物を酢酸エチル（3 x 20mL）で抽出する。有機相を混合し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧にて濃縮する。残留物（300mg，収率：69.8%）は黄色油状物であり、直接次のステップの反応に供する。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 8.90 - 8.71（m，1H），8.60 - 8.41（m，1H），7.55 - 7.33（m，2H），7.26 - 7.03（m，3H），5.58 - 5.34（m，1H），3.77 - 3.49（m，1H），3.01 - 2.66（m，4H）ppm。MS: M/e 352 ($M+1$)⁺。

20

【0531】

ステップF: tert - ブチル ((1S, 1aS, 6bS) - 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 - イル)カルバメート



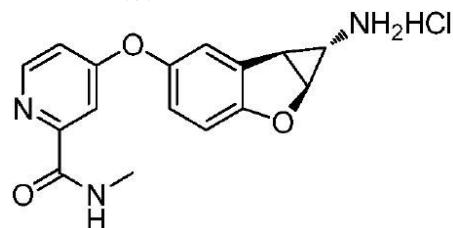
30

ステップEの生成物（300mg，0.85mmol）のt - ブタノール（5mL）における混合物を100℃下において5時間攪拌する。減圧にて溶媒を除去して、残留物（310mg，収率：92%）を得て、黄色油状物であり、直接次のステップの反応に供する。MS: M/e 398 ($M+1$)⁺。

【0532】

ステップG: 4 - ((1S, 1aS, 6bS) - 1 - アミノ - 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) - N - メチル - ピコリンアミド塩酸塩

40



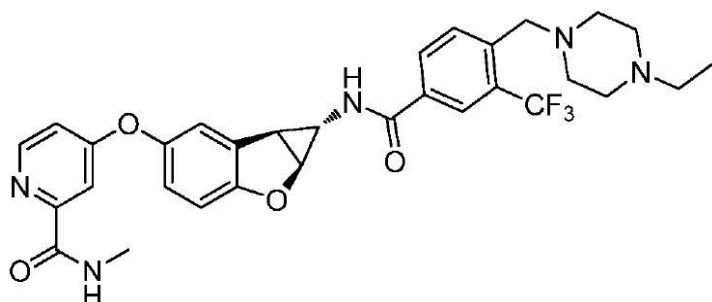
ステップFの生成物（100mg，0.25mmol）を酢酸エチル（3mL）中に溶解させ、室温下において塩化水素／酢酸エチル（1mL，6N）を添加する。白色固体がす

50

ぐに溶液中から沈澱して析出する。混合物をろ過し、固体（80 mg，収率：96.4%）を乾燥させ、直接次のステップの反応に供する。MS：M/e 334 (M+1)⁺。

【0533】

ステップH：4-((1S, 1aS, 6bS)-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)ベンズアミド)-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)-N-メチルピコリンアミド（化合物2.3）



10

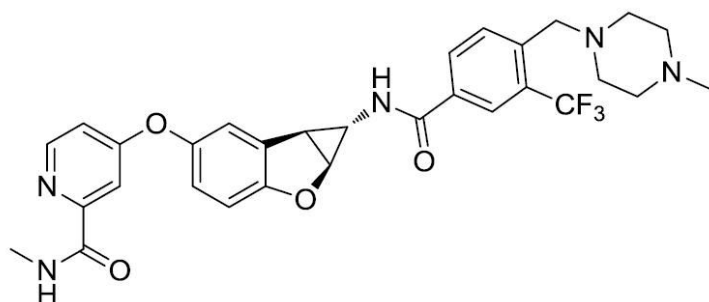
ステップGの生成物（40 mg，0.12 mmol）、4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（38 mg，0.12 mmol）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.5 mL）および HATU（45.6 mg，0.21 mmol）のDMF（2 mL）における混合物を室温下において3時間攪拌する。減圧にて溶媒を除去する。残留物に水を添加して（4 mL）、系から固体が沈澱して析出し、固体を分取HPLCで精製し、目標化合物を得て、白色固体（13.5 mg，収率：10.8%）である。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 9.31 (br s, 1H, CF₃COOH), 9.00 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.78 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.14 (dd, J=5.6, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J=1.2 Hz, 2H), 5.11 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.46 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.19–2.85 (m, 7H), 2.79 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.62–2.55 (m, 1H), 2.42 (t, J=12.0 Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm。MS：M/e 596 (M+1)⁺。

20

30

【0534】

化合物2.4は化合物2.3の合成に記載のステップを参照し、適切な条件によって合成したものであり、上記条件は本分野の熟練した操作者が認識できるものである。



40

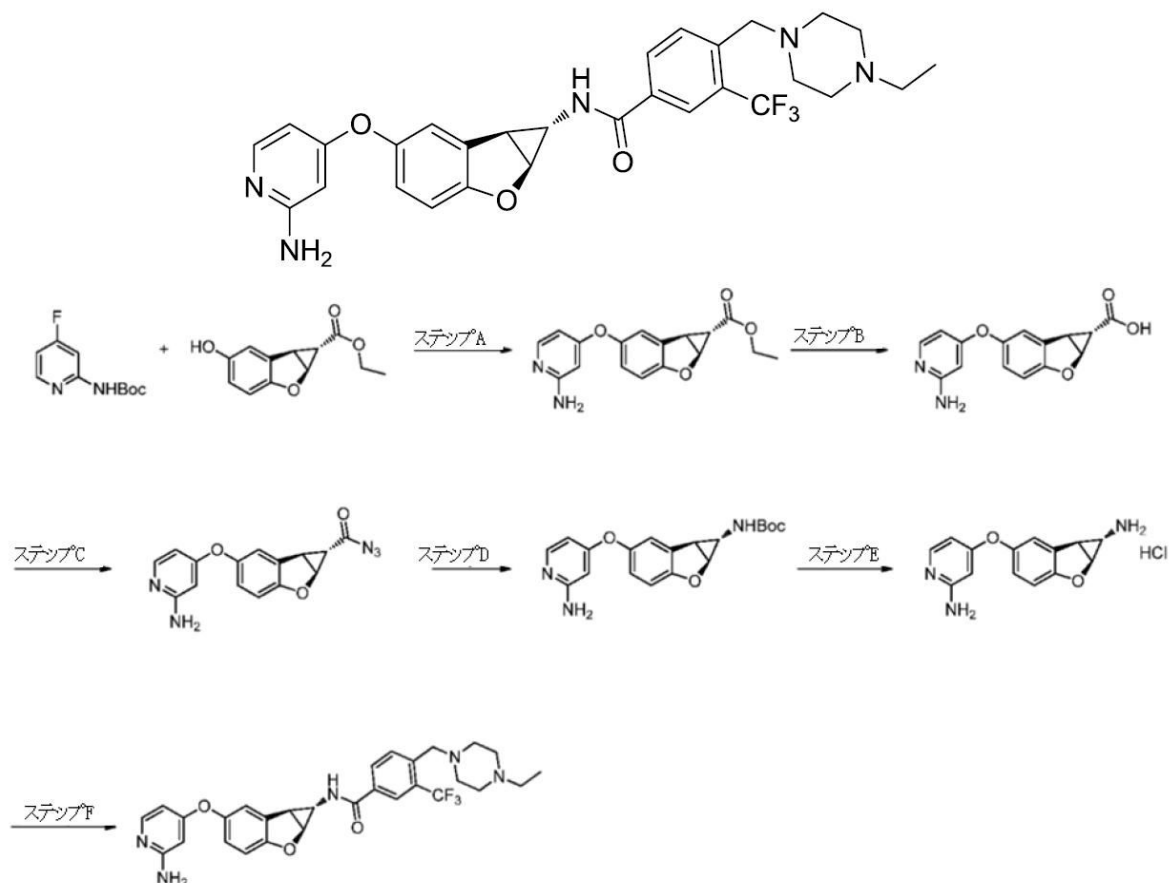
¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 9.58 (s, 1H, CF₃COOH), 9.01 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.83–8.73 (m, 1H), 8.50 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.14 (dd, J=5.6, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J=1.0 Hz, 2H), 5.11 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.40 (d, J=11.6 Hz, 2H), 3.12 (dd, J=5

50

. 6、2. 0 Hz, 1H), 3. 10–2. 98 (m, 2H), 2. 90 (d, J=12. 8 Hz, 2H), 2. 83–2. 75 (m, 6H), 2. 59 (s, 1H), 2. 40 (t, J=11. 6 Hz, 2H)。 MS:M/e 582 (M+1)⁺。

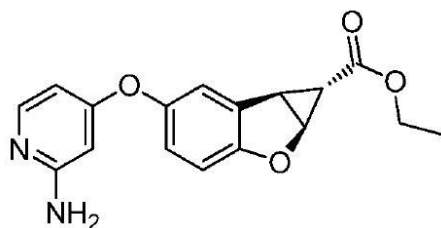
【0535】

化合物2. 5: N-((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)-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)ベンズアミド



【0536】

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-カルボキシレート



(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 (中間体Iを合成する際のステップGの生成物、2. 2 g, 10 mmol)、(4-フルオロピリジン-2-イル)カルバメート (2. 1 g, 10 mmol) および炭酸セシウム (6. 5 g, 20 mmol) のDMF (50 mL) における混合物を100℃下にて2時間攪拌する。反応混合物を珪藻土でろ過する。ろ液を減圧にて濃縮する。残留物中に酢酸エチル (300 mL) を加えて希釈

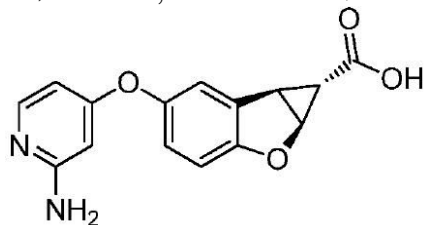
50

させ、飽和塩化ナトリウム水溶液（100 mL×3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧にて濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する（シリカゲル重量：20 g，移動相：石油エーテル／酢酸エチル：2／3、1500 mL）、目標化合物を得る（1.0 g，30%）、茶色油状物である。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 7.83（d，J=6.0 Hz，1H），7.37（d，J=2.4 Hz，1H），7.08–6.96（m，2H），6.16（dd，J=6.0、2.4 Hz，1H），5.95（s，2H），5.81（d，J=2.4 Hz，1H），5.35（dd，J=5.2、1.2 Hz，1H），4.17（q，J=7.2 Hz，2H），3.44（dd，J=5.2、3.2 Hz，1H），1.39（dd，J=3.2、1.2 Hz，1H），1.27（t，J=7.2 Hz，3H） ppm。

10

【0537】

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



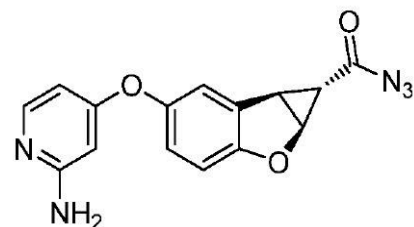
ステップAの生成物（600 mg，2 mmol）を水酸化ナトリウム水溶液（2 mol/L，2 mL，4 mmol）およびTHF（8 mL）の混合物を60℃下で2時間攪拌する。減圧にて溶媒を除去し、残留物に水（8 mL）を添加して希釈し、HCl（2 mol/L）を添加して、pH値を約6に調整する。固体を収集し、乾燥して、目標化合物を得る（500 mg，収率：88%）、白色固体である。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 7.73（d，J=5.6 Hz，1H），7.27（d，J=2.4 Hz，1H），6.97–6.88（m，2H），6.09（dd，J=5.6、2.4 Hz，1H），5.90（s，2H），5.71（d，J=2.0 Hz，1H），5.19（d，J=5.2 Hz，1H），3.27（dd，J=5.2、2.8 Hz，1H），1.15–1.13（m，1H） ppm。

20

【0538】

30

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



40

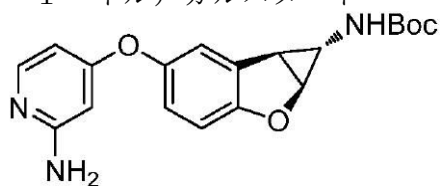
ステップBの生成物（100 mg，0.35 mmol）およびトリエチルアミン（89 mg，0.88 mmol）をDMF（5 mL）中に溶解させ、室温下においてDPPA（116 mg，0.42 mmol）を添加する。反応混合物を室温下において2時間攪拌する。混合物を酢酸エチル（60 mL）で希釈させ、飽和塩化ナトリウム水溶液（20 mL×3）で洗浄する。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下にて濃縮し、粗生成物を得て（100 mg，93%）、直接次のステップの反応に供する。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）7.78（d，J=5.6 Hz，1H），7.35–7.31（m，1H），7.06–7.03（m，1H），7.01–6.97（m，1H），6.14（dd，J=5.6、2.0 Hz，1H），6.03（s，2H），5.78（d，J=2.0 Hz，1H），5.43（dd，J=5.2、1.2 Hz，1H），3

50

. 58 (dd, $J = 5.2, 3.2$ Hz, 1H), 1.45 (dd, $J = 3.2, 1.2$ Hz, 1H) ppm。

【0539】

ステップD: tert-ブチル ((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) カルバメート

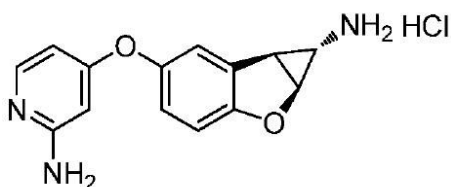


10

ステップCの生成物 (200 mg, 0.53 mmol) の n-BuOH (10 mL) における混合物を5時間還流させ、混合物を濃縮し、直接カラムクロマトグラフィーで精製する (石油エーテル/酢酸エチル 1:2 200 mL)、さらに分取HPLCで精製し、生成物 (45 mg, 26%) を得て、白色固体である。

【0540】

ステップE: 4 - ((1S, 1aS, 6bS) - 1-アミノ-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) ピリジン-2-アミン塩酸塩

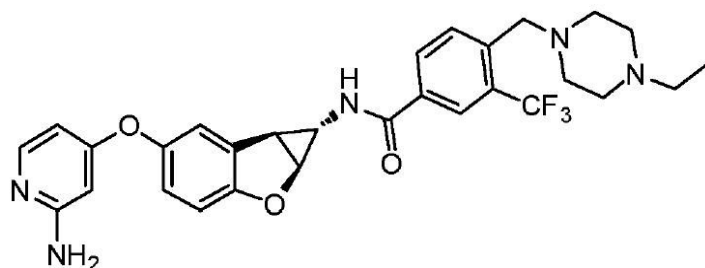


20

ステップDの生成物 (45 mg, 0.13 mmol) の塩化水素 (g) / 酢酸エチル (6 M, 5 mL) 中における混合物を室温下において30分間攪拌する。反応混合物を濃縮し、生成物 (40 mg, 100%) を得て、白色固体である。粗生成物を直接次のステップの反応に供する。

【0541】

ステップF: N - ((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) - 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) ベンズアミド (化合物 2.5)



40

ステップEの生成物 (40 mg, 0.14 mmol)、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) 安息香酸 (49 mg, 0.154 mmol)、HATU (64 mg, 0.168 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (72 mg, 0.56 mmol) のDMF (2 mL) 中における混合物を室温下において2時間攪拌する。混合物を濃縮し、残留物に水を添加する (10 mL)。沈澱を収集し、分取HPLCで精製し、目標化合物を得る (25 mg, 32%)、白色固体である。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (d

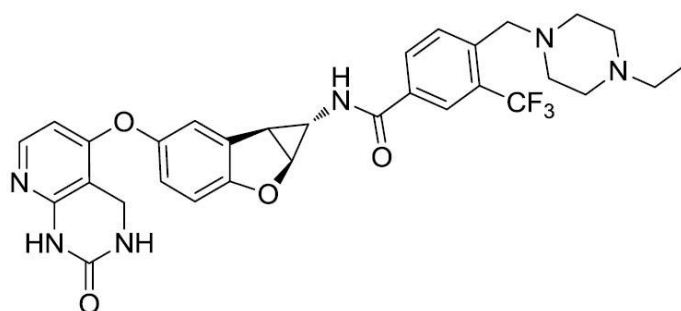
50

, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.92–6.84 (m, 2H), 6.53 (dd, $J = 7.2, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.05 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.98 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.55–3.35 (m, 2H), 3.12 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.07–2.89 (m, 5H), 2.50–2.35 (m, 3H), 1.25 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H) ppm. MS: M/e 554 ($M+1$)⁺.

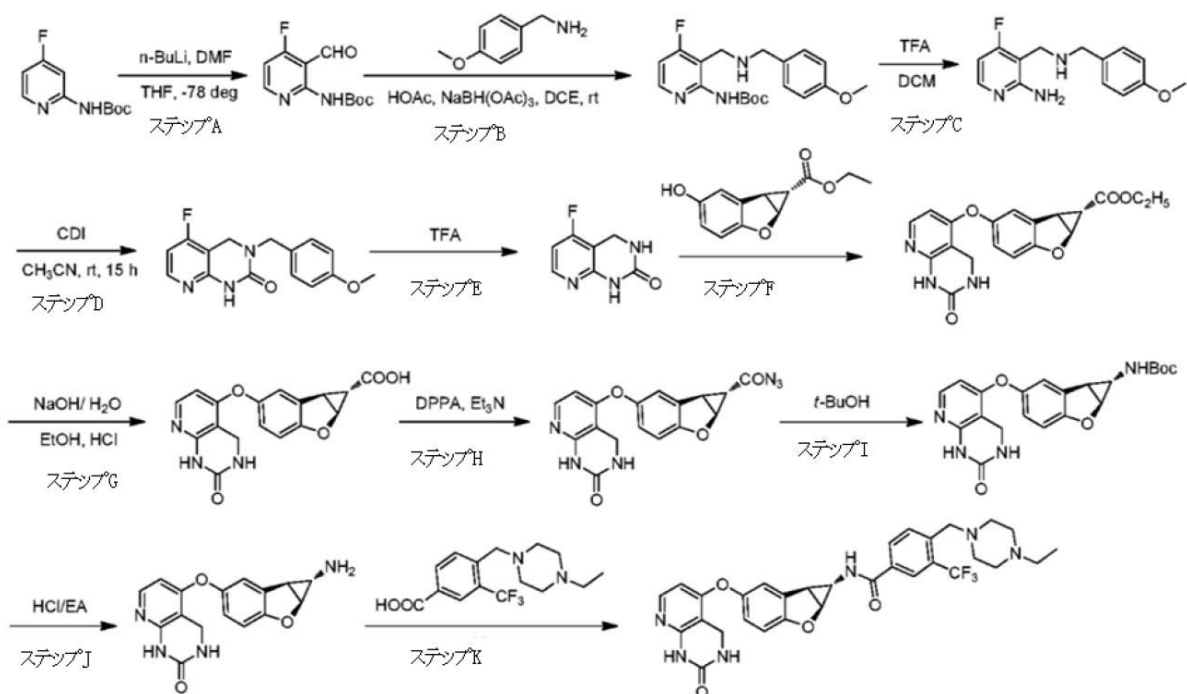
【 0 5 4 2 】

化合物 2. 6: 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(1S, 1a S, 6b 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)-1a, 6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

10



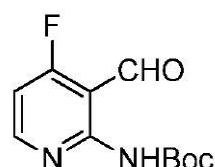
20



30

【 0 5 4 3 】

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



−78℃および窒素保護下においてtert-ブチル (4-フルオロピリジン-2-イル) カルバメートのTHF (100 mL) における溶液中にn-ブチルリチウム (49 mL, 2.4 M, 117.80 mmol) を滴下する。−78℃下において混合物を1時間攪拌

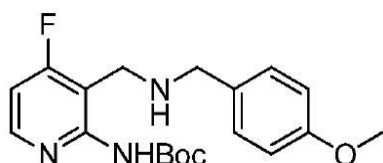
50

する。それから -78°C 下において0.5時間かけてDMF (6.88 g, 94.24 mmol)を滴下する。混合物を -70°C 下において一時間攪拌して(TLCでモニタリング)から -60°C 下にて2N HCl (100 mL)を添加してクエンチングする。混合物溶液のpHが6以下になるように調整し、溶液を室温に昇温させた後、水(200 mL)で洗浄し、酢酸エチル(100 mL $\times$ 3)で抽出する。有機相を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=1:1)で精製し、白色固体生成物を得る(5.0, 45%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.54 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.62 (dd, $J=8.4, 5.6$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=10.0, 5.6$ Hz, 1H), 1.55 (s, 9H)。

10

【0544】

ステップB: tert-ブチル (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)カルバメート



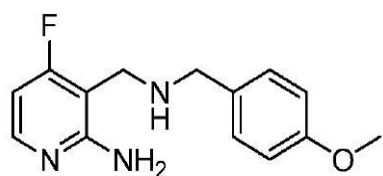
ステップAの生成物(6.0 g, 24.98 mmol)および4-(メトキシフェニル)メタンアミン(4.11 g, 29.98 mmol)の1,2-ジクロロエタン(60 mL)溶液中に酢酸(1.5 g, 24.98 mmol)を添加する。溶液を室温下において10分間攪拌する。該溶液中に $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (26.47 g, 124.90 mmol)を添加する。溶液を室温下において15時間攪拌する。TLC(PE/EA=1/1)は反応が完全となっていることを示す。得られた溶液中に NaHCO_3 水溶液を添加してクエンチングさせ、DCM(100 mL $\times$ 3)で抽出する。有機相を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=1:1)で精製し、黄色油状の目標生成物を得る(6 g, 67%)。MS: M/e 362 ($M+1$) $^+$ 。

20

【0545】

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

30

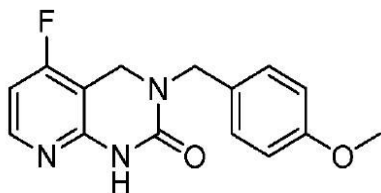


ステップBの生成物(6 g, 16.60 mmol)のDCM(10 mL)溶液中にTFA(20 mL)を添加する。溶液を室温下において5時間攪拌する。TLC(DCM/MeOH=20/1)は反応が完全となっていることを示す。得られた溶液を減圧下にて濃縮し、残留物を炭酸水素ナトリウム水溶液でpH=7~8になるまで中和させ、DCM(50 mL $\times$ 3)で抽出する。有機層を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20:1)で精製し、黄色油状の目標生成物を得る(2.4 g, 56%)。MS: M/e 262 ($M+1$) $^+$ 。

40

【0546】

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



在 50℃および窒素保護下において、ステップCの生成物（2.4 g, 9.19 mmol）、CDI（4.47 g, 27.56 mmol）およびCH₃CN（20 mL）の混合物を2時間攪拌する。TLC（PE/E A = 1/1）は反応が完全となっていることを示す。得られた溶液をろ過し、固体に対して順に水（10 mL）およびメタノール（10 mL）で洗浄し、白色固体状の目標生成物（1.42 g, 57%）を得る。MS: M/e 288 (M+1)⁺である。

10

【0547】

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



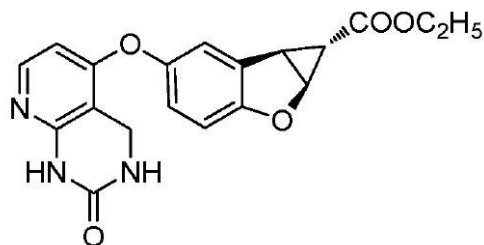
20

ステップDの生成物（1.42 g, 4.94 mmol）のTFA（5 mL）溶液を密封チューブ中に入れる。溶液を85℃で終夜攪拌する。得られた溶液を冷却した後に減圧にて濃縮する。残留物に対して2 N水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH = 7に調整する。混合物をろ過し、固体乾燥させた後に、白色固体状の目標生成物を得る（825 mg, 98%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO） δ 9.76 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H) ppm。MS: M/e 168 (M+1)⁺。

【0548】

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

30



40

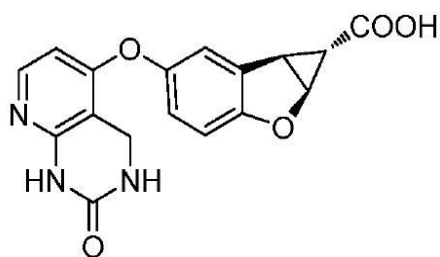
ステップEの生成物（825 mg, 4.94 mmol）、(1S, 1aS, 6bR)エチル-5-ヒドロキシー-1a,6b-ジヒドロ-1H-シクロプロパ[b]ベンゾフラン-1-カルボキシレート（中間体Iを合成する際のステップGの生成物、1.09 g, 4.94 mmol）、カリウムtert-ブトキシド（581 mg, 5.19 mmol）およびDMF（15 mL）を混合し、120℃下において2時間攪拌する（LC-MSでモニタリングする）。得られた溶液を減圧濃縮することで大半の溶媒を除去して、残留物を水（5 mL）で洗い、黒色固体を形成し、ろ過することで粗生成品を得る（1.8 g, 100%）、直接以下のステップに用いる。MS: M/e 368 (M+1)⁺。

【0549】

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

50

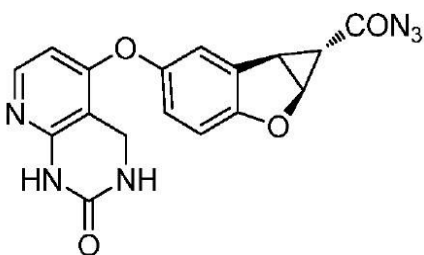
ヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) オキシ) -1 a, 6 b-ジヒドロ-1 H-シクロプロパ [b] ベンゾフラン-1-カルボン酸



ステップFの生成物 (1.8 g, 4.89 mmol) をエタノール (20 mL) で希釈させ、NaOH (392 mg, 9.80 mmol) の H₂O (2 mL) 溶液を逐滴滴下する。溶液を室温下において2時間攪拌し、それから2 Nの塩酸を加え pH = 5 ~ 6 となるように調整する。得られた溶液を濃縮させ、残留物に水 (5 mL) を添加して洗浄する。形成された固体をろ過した後茶色固体状の目標生成物を得て (1.29 g, 77%)、直接以下のステップの反応に供する。MS: M/e 340 (M+1)⁺。

【0550】

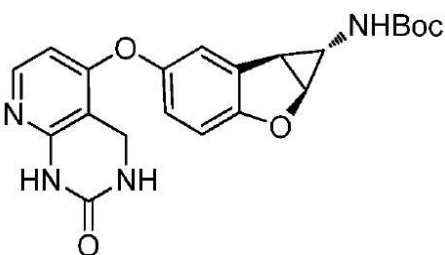
ステップH: (1 S, 1 a S, 6 b R) -5-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) オキシ) -1 a, 6 b-ジヒドロ-1 H-シクロプロパ [b] ベンゾフラン-1-カルボニルアジド



0 °C 下においてステップGの生成物 (500 mg, 1.47 mmol) の1, 4-ジオキササン (10 mL) 溶液中に順次 Et₃N (371 mg, 3.68 mmol) および DPPA (486 mg, 1.77 mmol) を添加する。得られた混合物を環境温度に昇温した後窒素下において5時間攪拌する。得られた溶液を水 (20 mL) 中に入れ、DCM (10 mL x 3) で抽出する。有機層を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮することで茶色固体状の粗目標生成物を得て (530 mg, 99%)、直接次のステップの反応に用いる。MS: M/e 365 (M+1)⁺。

【0551】

ステップI: tert-ブチル (1 S, 1 a S, 6 b R) -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-カルバメート

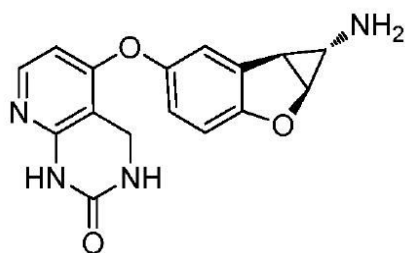


ステップHの生成物 (530 mg, 1.47 mmol) のt-ブタノール (10 mL) 溶液を還流しながら3時間攪拌する (LC-MSでモニタリングする)。得られた溶液をろ過し、ろ液を濃縮し、残留物 (180 mg) を直接以下のステップに用いる。MS: M/e 411 (M+1)⁺。

【0552】

ステップJ: 5-(((1 S, 1 a S, 6 b S) -1-アミノ-1 a, 6 b-ジヒドロ-

1H-シクロプロパ [b] ベンゾフラン-5-イル) オキシ) -3, 4-ジヒドロピリド
[2, 3-d] ピリミジン-2 (1H) -オン



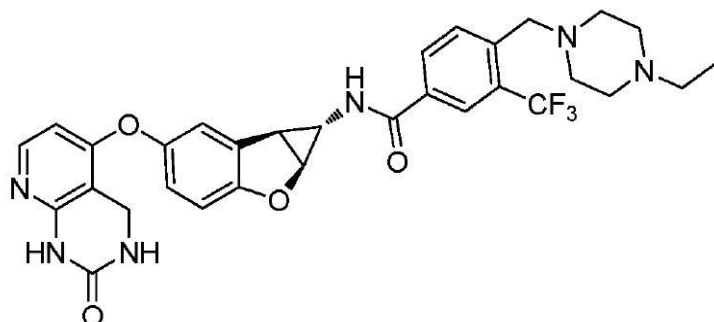
10

6N HCl / EA (5 mL) 溶液中にステップHの生成物 (180 mg, 0.44 mmol) の酢酸エチル (5 mL) 溶液を添加する。得られた溶液を室温下において2時間攪拌する (LC-MSでモニタリングする)。得られた混合物をろ過する。固体に水 (5 mL) を加えて希釈させ、2N水酸化ナトリウム水溶液でpH=7-8となるよう中和させ、それからDCM (5 mL×3) で抽出する。有機層を混合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮することで黄色固体状の目標生成物を得る (54 mg, 40%)。MS: M/e 311 (M+1)⁺。

【0553】

ステップK: 4-((4-エチルピペラジン-1-イル) メチル) -N-((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) -3-(トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物2. 6)

20



30

ステップJの生成物 (27 mg, 0.09 mmol)、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) 安息香酸 (23 mg, 0.07 mmol)、HATU (28 mg, 0.09 mmol)、DIPEA (35 mg, 0.27 mmol) およびDMF (5 mL) の混合物を室温下において1.5時間攪拌する (LC-MSでモニタリングする)。得られた溶液を濃縮した後に分取HPLCで精製して白色固体の目標生成物を得る (930 mg, 収率: 75%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 9.31 (s, 1H-CF₃COOH), 8.99 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 6.15 (d, J=6.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.46 (d, J=12.4 Hz, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 3.10 (dd, J=5.6, 2.0 Hz, 1H), 3.07-2.96 (m, 2H), 2.92 (d, J=12.4 Hz, 2H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.41 (t, J=11.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.6 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 609 (M+1)⁺。

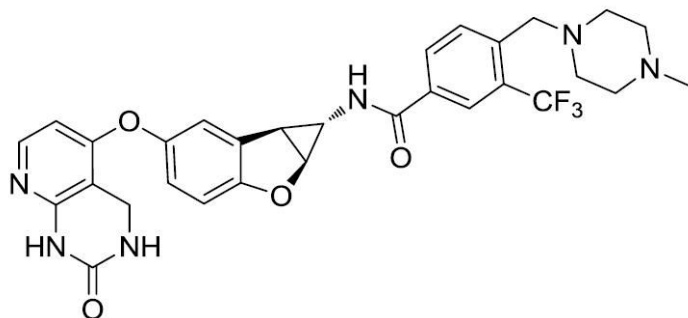
40

【0554】

化合物2. 7は化合物2. 6の合成に記載のステップを参照し、適切な条件によって合成

50

したものであり、上記条件は本分野の熟練した操作者が認識できるものである。



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 9.48 (s, 1H-CF₃COOH), 8.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01–6.90 (m, 2H), 6.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.40 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.13–2.98 (m, 3H), 2.90 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.59–2.53 (m, 1H), 2.39 (t, J = 11.46 Hz, 2H) ppm. MS: M/e 595 ($M+1$)⁺.

【0555】

<Raf IC50 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、Invitrogen由来) またはC-Raf (Y340D/Y341D) (PV3805、Invitrogen由来) 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。アッセイは、0.0625 nM B-Raf または 0.5 nM C-Raf、25 mM トリス pH 7.4、10 mM MgCl₂、0.5 mM EGTA、0.5 mM Na₃VO₄、5 mM β -グリセロリン酸、0.01% トリトンX-100、2.5 mM DTT、0.1% BSA、0.1 mM ATP、13.7 nM 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 0~5 μ M の本明細書において開示する化合物 (1% DMSO の最終濃度) を含む反応混合物 (10 μ L) 中で実施した。酵素を本明細書において開示する化合物と共に室温で 60 分間インキュベートし、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、メーカー (CisBio Bioassays) の説明にしたがって同量の停止/測定溶液を加えた。上記停止/測定溶液は緩衝液中に Eu³⁺ クリプタートがコンジュゲートした抗リン酸化 MEK1/2 (Ser217/221) ウサギポリクローナル抗体及び d2 がコンジュゲートした抗 GST マウスモノクローナル抗体を含み、上記緩衝液は 25 mM トリス pH 7.4、400 mM KF、50 mM EDTA、0.01% BSA、0.01% トリトンX-100 を含有する。測定プレートを密封し、室温で 2 時間インキュベートし、次いで TR-FRET シグナルを PHERA star FS プレート読み取り装置 (BMG Labtech) で読み取った。TR-FRET シグナルは 337 nm 波長励起下における 665 nm 及び 620 nm 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 GST-MEK1 タンパク質上に結合し、これにより蛍光ドナー (Eu³⁺ クリプタート) を抗 GST 抗体上の d2 受容体に近づかせ、これによりドナー蛍光団 (620 nm) から アセプター蛍光団 (665 nm) への高度の蛍光共鳴エネルギー移動をもたらす。RAF キナー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% 阻害データを四パラメー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。

【0556】

<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, Invitrogen 由来) に対する活性を測定する。前記アッセイは 0.5 nM B-Raf、25 mM Tris pH 7.4、10 mg MgCl₂、0.5 mM EGTA、0.5 mM Na₃VO₄、5 mM β-グリセリン酸、0.01% Triton X-100、2.5 mM DTT、0.1% BSA、2.9 μM または 2.5 mM ATP、10 nM 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 0-10 μM の本出願が開示する化合物 (1% DMSO の最終濃度) を含む反応混合物 (10 μL) 中で行われる。酵素と本明細書が開示する化合物を室温で 120 分間インキュベートし、ATP および GST-MEK1 を添加して反応を開始させる。室温で 60 分間インキュベートした後、25 mM トリス pH 7.4、400 mM KF、50 mM EDTA、0.01% BSA、0.01% トリトン X-100、1 試験分の Eu³⁺ クリプタートがコンジュゲートした抗リン酸化 MEK1/2 (Ser 217/221) ウサギポリクローナル抗体及び 1 試験分の d2 がコンジュゲートした抗 GST マウスモノクローナル抗体を含む、同量の停止緩衝液を加えて、反応を停止した。プレートを密封し、室温で 1.5 時間インキュベートし、次いで TR-FRET シグナルを BMG PHERA star 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。

【0557】

<EGFR 酵素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、野生型 (WT) の EGFR キナーゼドメイン (aa. 669-1210, Carina Biosciences, 08-115)、EGFR T790M/L858R キナーゼドメイン (aa. 669-1210, Carina Biosciences, 08-510) および EGFR L858R キナーゼドメイン (aa. 669-1210, Carina Biosciences, 08-502) 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。該実験は 384 ウェルの低容量のブラックプレート中で行われ、そのうち反応混合物は緩衝液中に EGFR キナーゼ (EGFR WT 20 μM および T790M/L858R 20 μM、および EGFR L858R 125 μM)、ビオチン-TK 基質および 0-5 μM の化合物を含み、該緩衝液は 50 mM HEPES pH 7.5、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、0.01% Brij-35、2.5 mM DTT および 0.1% BSA を含む。キナーゼと本明細書が開示する化合物を共に室温で 120 分間インキュベートし、ATP および ビオチン-TK 基質の添加により反応を開始した。室温で 30 分間反応した後、メーカー (CisBio Bioassays) の操作マニュアルにしたがって同量の停止/測定溶液を加えた。該停止/測定溶液は緩衝液中に TK-抗体-クリプタートおよび 스트レプトアビジン-XL665 を含み、上記緩衝液は 25 mM トリス pH 7.4、400 mM KF、50 mM EDTA、0.01% BSA、0.01% トリトン X-100 を含有する。測定プレートを密封し、室温で 1 時間インキュベートし、それから TR-FRET シグナルを BMG PHERA star FS 読み取り装置で読み取る。Graphpad Prism ソフトウェアを用いてそれぞれの化合物濃度の時の % 阻害データを四パラメータロジックモデルにフィッティングさせることにより阻害剤の IC₅₀ を算出する。

【0558】

化合物 1.1-1.78 および 2.1-2.7 の BRAF および/または EGFR キナーゼを阻害する IC₅₀ 値の範囲は 0.01 nM から 10 μM である。

(表 1)

【0559】

IC₅₀ (nM)

10

20

30

40

50

化合物 番号	BRAF-V 600E	CRAF	Braf-WT Km ATP	Braf-WT 2.5 mM ATP	EGFR-W T	EGFR-L858 R	EGFR-L858R/T 790M
1.1	5.3	0.94	9.5	27	0.50	0.11	0.10
1.2	27				249	292	813
1.3	7.1	1.9	14	36	0.70	0.079	0.088
1.4	8.1	1.5	7.9	31	1.4	0.46	2.3
1.5	12	2.1	15	39	2.3	1.0	7.1
1.6	1.7				2.9	7.0	138
1.7	36	3.5	36	130	9.8	16	54
1.8	41	18	96	380	70	100	504
1.9	17		32		1.6	0.30	0.30
1.10	14				1.6	0.67	3.1
1.11	5.9				1.28	0.57	18
1.12	9	1.3	9.4	33	0.67	0.16	0.21
1.13	86				59	11	47
1.14	20	1.7	20		5.1	3.3	36
1.15	28	6.2	64	130	4.4	6.8	49
1.16	30				4.2	5.8	30
1.17	10.4				1.4	0.26	0.76
1.18	5.7				0.70	<0.25	0.65
1.19	5.4				0.55	0.27	1.1
1.20	11	2.1	16		1.3	0.27	0.42
1.21	8.8				1.3	0.28	3.0
1.22	4.8				0.80	0.23	0.47
1.23	5.4				1.1	0.24	0.52
1.24	14	1.4	34		2.7	1.2	8.1
1.25	0.71	0.25	1.4	3.4	0.48	0.15	1.2
1.26	2.2	0.52	5.7		1.7	1.3	9.4
1.27	27.2	3	63	120	1.3	0.31	0.54
1.28					809	287	885
1.29	6.2	1.1	9.1		0.61	0.14	0.30
1.30					0.69	0.46	2.7
1.31	15	0.78	10		0.99	0.44	1.9
1.32	13	2.5	21		1.5	0.47	1.3
1.33	16	0.47	35		774	146	293
1.34	11				254	29	119
1.35	1.2	0.33	4.4	12	18	9.7	47
1.36	1.4		96% 、 100nMにお いて		93	60	538
1.37	7.5		80%、 100nMにお いて		1242	529	>5000
1.38	4.7		84%、 100nMにお いて		425	79	3194
1.39	0.76	0.15	0.9		75	30	692
1.40	8.1	0.64	5.7		13	12	84
1.41	1.2		100% 、 100nMにお		59	29	648

10

20

30

40

			いて				
1.42	9.2		102%、 100nMにお いて		5.3	5.3	182
1.43	4.1	0.34	4.4		13	11	38
1.44	4.8		93%、 100nMにお いて		243	63	>5000
1.45	3.1		101%、 100nMにお いて		8.5	5.4	104
1.46	2.5		1.4		85	52	316
1.47	10	1.2	8.5		1.4	0.39	6.6
1.48	16				1.7	0.91	5.3
1.49	9.5	2.6	13		5.1	4.6	38
1.50	11				6.3	7.1	25
1.51	14	1.61	9.8		1.1	0.24	0.21
1.52	14	2.5	15		9.6	12	32
1.53	16		86%、 100nMにお いて		678	68	1144
1.54	4.9		93%、 100nMにお いて		326	152	757
1.55	18				2.2	0.35	0.40
1.56	21				2.5	0.40	0.47
1.57	6.4				1.5	0.50	3.1
1.58	5.5				1.2	0.31	1.8
1.59	1				19	4.8	6.2
1.60	1.5				3448	949	2551
1.61	1.5				132	76	237
1.62	1.3				42	28	114
1.63	2.5				1140	296	234
1.64	12				1.1	<0.25	0.46
1.65	8.1				1.9	1.1	11
1.66	3.6				9.3	13	81
1.67	0.6				385	182	1412
1.68	0.77				98	71	95
1.69	2				118	116	782
1.70	24				628	230	1302
1.71	10				2.7	2.1	21
1.72	7.7				3.0	1.0	32
1.73	6.9				1.8	0.91	34
1.74	10				0.74	0.17	0.2
1.75	21				1.3	0.26	0.18
1.76	3.7				4.2	18	31
1.77	13				19	9.5	>50
1.78	10				1.2	0.79	8.0
2.1	16	2.3	15		1.8	0.38	<0.25
2.2	11				1.5	0.29	0.49
2.3	54	12	52		7.1	4.7	22
2.4	49				6.8	4.1	7.3
2.5	58				4.1	0.47	0.82
2.6	17				0.43	0.085	0.076
2.7	16				0.67	0.15	0.084
中間体 I	2839	277	-2%、 100nMにお いて				

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	5/00	(2006.01)	A 6 1 P	5/00	
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 4 A
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/4375	(2006.01)	A 6 1 K	31/4375	
C 0 7 D	519/00	(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1
A 6 1 K	31/4985	(2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
C 0 7 D	498/04	(2006.01)	C 0 7 D	498/04	1 1 2 T
A 6 1 K	31/455	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 8 Z
A 6 1 K	31/5365	(2006.01)	A 6 1 K	31/455	
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/5365	
			A 6 1 K	31/519	

(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 クオリャン

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2005-538155 (JP, A)

特表2016-523269 (JP, A)

特許第5868521 (JP, B2)

GOULD, A.E. et al, Design and Optimization of Potent and Orally Bioavailable Tetrahydro
naphthalene Raf Inhibitors, Journal of Medicinal Chemistry, 2011年 2月22日, Vo
1.54, No.6, p.1836-1846

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 405/12

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/455

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 K 31/519

A61K 31/5365

A61K 31/5377

C07D 471/04

C07D 498/04

C07D 519/00

CAplus/REGISTRY (STN)