

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B1)

(11) 特許番号

特許第4588121号
(P4588121)

(45) 発行日 平成22年11月24日 (2010.11.24)

(24) 登録日 平成22年9月17日 (2010.9.17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/88	(2006.01)	C O 7 D 209/88	C S P
A 6 1 K 31/403	(2006.01)	A 6 1 K 31/403	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	

請求項の数 5 (全 528 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-526082 (P2010-526082)
 (86) (22) 出願日 平成22年6月9日 (2010.6.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2010/059785
 審査請求日 平成22年7月2日 (2010.7.2)
 (31) 優先権主張番号 特願2009-139691 (P2009-139691)
 (32) 優先日 平成21年6月10日 (2009.6.10)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000003311
 中外製薬株式会社
 東京都北区浮間5丁目5番1号
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100139310
 弁理士 吉光 真紀
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁
 (72) 発明者 木下 和大
 神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬
 株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4環性化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

9- (4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル) -6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル;

6, 6-ジメチル-8- (4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル) -11-オキソ-9-プロパ-1-イニル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル;

9-シクロプロピルエチニル-6, 6-ジメチル-8- (4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル) -11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル;

6, 6-ジメチル-8- (1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イル) -11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル;

9-プロモ-6, 6-ジメチル-8- (4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル) -11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル;

9-プロモ-8- (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) -6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル;

9-クロロ-6, 6-ジメチル-8- (4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル) -11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カル

10

20

ボニトリル；

8－（4－シクロブチル－ピペラジン－1－イル）－6，6－ジメチル－11－オキソ－9－プロパ－1－イニル－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；

6，6，9－トリメチル－8－（4－モルホリン－4－イル－ピペリジン－1－イル）－11－オキソ－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；

9－エチル－6，6－ジメチル－8－（4－オキセタン－3－イル－ピペラジン－1－イル）－11－オキソ－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；

10

9－エチル－6，6－ジメチル－8－（4－モルホリン－4－イル－ピペリジン－1－イル）－11－オキソ－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；

9－エチニル－6，6－ジメチル－8－（4－オキセタン－3－イル－ピペラジン－1－イル）－11－オキソ－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；

8－（4－シクロブチル－ピペラジン－1－イル）－9－エチル－6，6－ジメチル－11－オキソ－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；

9－エチニル－6，6－ジメチル－11－オキソ－8－（4－ピロリジン－1－イル－ピペリジン－1－イル）－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；

20

6，6－ジメチル－11－オキソ－8－（4－ピロリジン－1－イル－ピペリジン－1－イル）－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；

8－（4－シクロブチル－ピペラジン－1－イル）－9－エチニル－6，6－ジメチル－11－オキソ－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；

8－（4－シクロブチル－ピペラジン－1－イル）－6，6－ジメチル－11－オキソ－9－プロピル－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；

30

8－（1－イソプロピル－ピペリジン－4－イル）－6，6－ジメチル－11－オキソ－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；

8－（4－イソプロピル－ピペラジン－1－イル）－6，6－ジメチル－11－オキソ－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；

8－（4－シクロブチル－ピペラジン－1－イル）－9－シクロプロピル－6，6－ジメチル－11－オキソ－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；

8－（2－tert－ブチルアミノ－エトキシ）－6，6－ジメチル－11－オキソ－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；

9－エチニル－8－（4－メタンシルホニル－ピペラジン－1－イル）－6，6－ジメチル－11－オキソ－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；

40

9－プロモ－8－（4－シクロブチル－ピペラジン－1－イル）－6，6－ジメチル－11－オキソ－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；

6，6－ジメチル－8－（4－オキセタン－3－イル－ピペラジン－1－イル）－11－オキソ－9－プロピル－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；および

9－エチニル－6，6－ジメチル－8－モルホリン－4－イル－11－オキソ－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；

50

から選択される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 2】

6, 6-ジメチル-8-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イル)-1,1-オキソ-6, 1,1-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル、その塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 3】

8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-9-シクロプロピル-6, 6-ジメチル-1,1-オキソ-6, 1,1-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル、その塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 4】

8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6, 6-ジメチル-1,1-オキソ-6, 1,1-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル、その塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 5】

9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-1,1-オキソ-6, 1,1-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル、その塩またはそれらの溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、4 環性化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物に関する。さらに詳細には、本発明は、4 環性化合物に関連し、当該化合物を含む医薬、医薬組成物、ALK 阻害剤及び前記化合物を含有する癌、がん転移、うつまたは認知機能障害を含む疾患の予防または治療用医薬を提供する。また、本発明は、前記医薬組成物またはその塩またはそれらの溶媒和物を有効量投与することを特徴とする前記疾患の治療方法、前記医薬組成物の製造のための 4 環性化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) はインスリン受容体ファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼの一つである（非特許文献 1、非特許文献 2）。

ALK の遺伝子異常（転座、点変異および遺伝子増幅）の結果、他の遺伝子と融合した異常キナーゼの生成を引き起こし、癌化に関与することが報告されている。

例えば、肺がんでは、ALK が染色体の転座により細胞内骨格たんぱく質 EML4 と結合して、活性型チロシンキナーゼ活性をもつ EML4-ALK を生成し、癌化能を得る（非特許文献 1）。また、ALK の転座による異常キナーゼの生成は、全身性 anaplastic large cell lymphoma (ALCL) および inflammatory myofibroblastic tumors (IMTs)（非特許文献 3、非特許文献 4）、食道癌（非特許文献 5）においても報告され、神経芽腫は、ALK の活性型点変異（約 10%）や遺伝子増幅に起因することが明らかにされた（非特許文献 6、非特許文献 7）。

一方、ALK のリガンドである pleiotrophin (PTN) や midkine (MK)（非特許文献 8、非特許文献 9）によって活性化される癌も報告されている。

さらに、ALK のノックアウトマウスの解析から、ALK 阻害物質が抗うつや認知機能障害の予防あるいは治療薬として有用であることが示唆されている（非特許文献 10、特許文献 1）。

従って、ALK 阻害作用を有する化合物は癌、うつ、認知機能障害等の予防および治療に極めて有用である。

【0003】

一方、ALK 阻害物質としては、マルチキナーゼ阻害剤の中にその作用の一つとして A

10

20

30

40

50

LKの阻害作用を有する化合物の例が存在する。例えば、c-MET (mesenchymal-epithelial transition factor) およびALKの阻害剤として2-アミノピリジン構造を有するPF02341066 (特許文献2、非特許文献11、非特許文献12)、FAK, ZAP70, IGF-1R, ALKなどの阻害剤として、2、4-ジアミノピリミジン構造を持つNVP-TAE684が報告されている (特許文献3、非特許文献13)。その他、2、4-ジアミノピリミジン類および2、4-ジアミノキナゾリン類 (特許文献4)、ピリドピラジン類 (特許文献5)、ピラゾロ [3, 4-C] イソキノリン類 (特許文献6)、チアゾール類 (特許文献7)、3環性化合物 (特許文献8)、インダゾール類 (特許文献9) などが報告されている。

【0004】

10

しかしながら、いずれの文献においても、本発明の4環性化合物についての記載は一切無い。

また、抗腫瘍活性を示す4環性化合物として、エリプチシンのようなカルバゾール構造を含む4環性化合物が知られている。

しかし、その作用機構はDNAとの相互作用により細胞毒性を示すものであり (非特許文献15)、これら4環性化合物とのALK阻害活性の有無に関する報告は全くなされていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

20

【特許文献1】WO 2007/023310 A2

【特許文献2】WO 2006/021884 A2

【特許文献3】WO 2004/080980 A1

【特許文献4】WO 2009/008371 A1

【特許文献5】WO 2007/130468 A2

【特許文献6】WO 2005/009389 A2

【特許文献7】WO 2005/097765 A1

【特許文献8】WO 2008/021369 A2

【特許文献9】WO 2009/013126 A1

【非特許文献】

30

【0006】

【非特許文献1】Proc Natl Acad Sci USA、第101巻、第13306-13311頁、2004年

【非特許文献2】Nature、第448巻、第561-566頁、2007年

【非特許文献3】Blood、第72巻、第234-240頁、1988年

【非特許文献4】Cancer Res、第59巻、第2776-2780頁、1999年

【非特許文献5】World J Gastroenterol、第12巻、第7104-7112頁、2006年

【非特許文献6】Nature、第455巻、第930-935頁、2008年

40

【非特許文献7】Nature、第455巻、第971-974頁、2008年

【非特許文献8】J Biol Chem、第276巻、第16772-16779頁、2001年

【非特許文献9】J Biol Chem、第277巻、第35990-35999頁、2002年

【非特許文献10】Neuropsychopharmacology、第33巻、第685-700頁、2008年

【非特許文献11】Proc Am Assoc Cancer Res (AACR) 2006年、47: Abst LB-271

【非特許文献12】Proc Am Assoc Cancer Res (AACR)

50

2006年, 47: Abst LB-273
 【非特許文献13】Proc Natl Acad Sci USA 第104巻、第270-275頁、2007年
 【非特許文献14】Current Organic Chemistry、第5巻、第5号、第507-518頁、2001年
 【非特許文献15】Current Medicinal Chemistry: Anti-Cancer Agents、第4巻、第2号、第149-172頁、2004年
 【発明の開示】
 【発明が解決しようとする課題】
 【0007】

10

本発明は、新規な骨格を有するALK阻害化合物を提供するものである。また、本発明は、当該ALK阻害化合物を含有する、ALKの異常を伴う疾患、例えばがん、がん転移、うつ、認知機能障害に有効な治療および予防薬を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、鋭意検討した結果、式(1)で表される、既存の薬剤のいずれとも異なる構造を持つ4環性化合物が、優れたALK阻害活性を有し、がん、がん転移、うつ、認知機能障害を含む疾患に有効な治療および予防に有用であり、かつこれらの疾患に対し優れた薬効を有することを初めて見出し、本発明を完成した。

【0009】

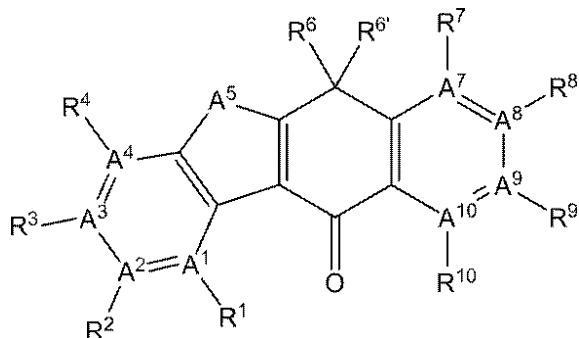
20

すなわち、本発明の1つの側面によれば、以下に示す、4環性化合物、およびその化合物を含有する医薬組成物等を提供する。

【0010】

〔1〕下記式で表されるで表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物：

【化1】



30

〔式中、

A¹、A²、A³、A⁴、A⁷、A⁸、A⁹およびA¹⁰は、全てCであるか、A²、A³、A⁴、A⁷、A⁸またはA⁹のうち、いずれか1つがNであり（但し、Nの場合は置換基を有さない）、それ以外はCであり、

40

A⁵は、NR⁵、O、Sから選択され、

R¹およびR¹⁰はそれぞれ独立して、〔1〕水素原子、〔2〕シアノ基、〔3〕ハロゲン原子または〔4〕4～10員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を示し；

R²は、

- (1) 水素原子、
- (2) C₁₋₈アルキル基、
- (3) C₂₋₈アルケニル基、
- (4) C₂₋₈アルキニル基、
- (5) シアノ基、

50

- (6) ハロゲン原子,
 (7) C_{1-8} アルキルスルホニル基で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_2 -アミノ基,
 $m_2: 0 \sim 2$, および
 (8) ニトロ基
 から選択され;

R^3 は、

- (1) 水素原子,
 (2) [1] ハロゲン原子, [2] 水酸基または [3] C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基, 10
 (3) C_{6-10} アリール基,
 (4) シアノ基,
 (5) C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい C_{1-8} アルカノイル基,
 (6) 1以上の R^{3A} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{3a} -アミノカルボニル基,

R^{3A} : [1] C_{6-10} アリール基, [2] C_{1-8} アルコキシ基, [3] 5～14員ヘテロアリール基, または [4] C_{6-10} アリールスルホニル基,
 $m_{3a}: 0 \sim 2$,

- (7) ヒドロキシカルボニル基, 20
 (8) [1] 水酸基または [2] C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシカルボニル基,
 (9) ハロゲン原子,
 (10) C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{3b} -アミノ基,
 $m_{3b}: 0 \sim 2$,

- (11) [1] C_{6-10} アリール基または [2] C_{6-10} アリールオキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,
 (12) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基, 30
 (13) C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{3c} -アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,
 $m_{3c}: 0 \sim 2$,

- (14) ニトロ基,
 (15) 水酸基,
 (16) 1以上の R^{3B} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,
 R^{3B} : [1] 水酸基, [2] C_{1-8} アルコキシ基, [3] C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル基, [4] (C_{1-8} アルキル) m_{3d} -アミノ基, または [5] ハロゲン原子, 40
 $m_{3d}: 0 \sim 2$,

- (17) 4～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基,
 (18) 5～14員ヘテロアリールオキシ基,
 (19) C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{3e} -アミノカルボニルオキシ基
 $m_{3e}: 0 \sim 2$,

- (20) 4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基,
 (21) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルホニルオキシ基,
 (22) C_{1-8} アルキルチオ基,
 (23) C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルホニル基,
 (24) C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基で置換されて 50

いてもよい5～14員ヘテロアリール基、

(25) C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基、

(26) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールオシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基、

(27) 1以上の R^{3C} で置換されていてもよい C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基、

R^{3C} : [1] ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基、または [2] C_{1-8} アルコキシ基、

(28) C_{3-8} シクロアルキル (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニルオキシ基、および 10

(29) [1] C_{1-8} アルキル基および [2] C_{1-8} アルコキシ基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニルオキシ基から選択され；

R^4 は、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基、

(3) C_{2-8} アルケニル基、 20

(4) C_{2-8} アルキニル基、

(5) C_{3-8} シクロアルキル基、

(6) シアノ基、

(7) アミノカルボニル基、

(8) (C_{1-8} アルキル) m_{4a} -アミノカルボニル基、

m_{4a} : 1～2、

(9) ヒドロキシカルボニル基、

(10) C_{1-8} アルコシカルボニル基、

(11) ハロゲン原子、

(12) (C_{1-8} アルキル) m_{4b} -アミノ基、 30

m_{4b} : 0～2、

(13) 水酸基、および

(14) 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基から選択され；

R^5 は、

(1) 水素原子、

(2) 1以上の R^{5A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基、

R^{5A} : [1] ヒドロキシカルボニル基、 [2] C_{1-8} アルコシカルボニル基、 [3] 水酸基、 [4] C_{1-8} アルコキシ基、 [5] (C_{1-8} アルキル) m_5 -アミノ基、 [6] C_{6-10} アリール基、または [7] C_{1-8} アルキルチオ基、 40

m_5 : 0～2、

(3) C_{2-8} アルケニル基、

(4) C_{2-8} アルキニル基、

(5) C_{3-8} シクロアルキル基、および

(6) C_{1-8} アルキルスルホニル基；

R^6 および $R^{6'}$ はそれぞれ独立して、

(1) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基、

(2) C_{2-8} アルケニル基、および 50

- (3) $C_2 - 8$ アルキニル基；
 から選択されるか、または、 R^6 および $R^{6'}$ が結合する炭素原子と一体となって、
 (4) $C_3 - 8$ シクロアルキル基、または、
 (5) $C_1 - 8$ アルキル基で置換されていてもよい $C_1 - 8$ アルキル $C_6 - 10$ アリール
 スルホニル基で置換されていてもよい 4～10 員ヘテロシクロアルキル基
 を形成し；

R^7 は、

- (1) 水素原子，
 (2) ハロゲン原子，
 (3) 1 以上の R^{7A} で置換されていてもよい $C_1 - 8$ アルコキシ基，
 R^{7A} : [1] ($C_1 - 8$ アルキル) m_{7a} - アミノ基，[2] ヒドロキシ，[3]
] $C_1 - 8$ アルキル基で置換されていてもよい 4～10 員ヘテロシクロアルキル基，
 m_{7a} : 0～2，
 (4) $C_1 - 8$ アルキルスルホニル基，
 (5) ニトロ基，および
 (6) ヒドロキシ基
 から選択され；

R^8 は、

- (1) 水素原子，
 (2) 1 以上の R^{8A} で置換されていてもよい $C_1 - 8$ アルキル基，
 R^{8A} : [1] 1 以上の R^{8A1} で置換されていてもよい 4～10 員ヘテロシクロ
 アルキル基，[2] ハロゲン原子により置換されていてもよい ($C_1 - 8$ アルキル) m_{8a}
 m_{8a} - アミノ基，または [3] 水酸基：，
 m_{8a} : 0～2，
 R^{8A1} : [1] $C_1 - 8$ アルキル基，[2] $C_1 - 8$ アルキルスルホニル基，[3]
 [3] ($C_1 - 8$ アルキル) m_{8b} - アミノスルホニル基，[4] オキソ基，[5] $C_1 - 8$
 $C_1 - 8$ アルコキシカルボニル，または [6] $C_1 - 8$ アルコキシカルボニル ($C_0 - 8$ アルキ
 ル) アミノスルホニル，
 m_{8b} : 0～2，
 (3) $C_2 - 8$ アルケニル基，
 (4) 1 以上の R^{8B} で置換されていてもよい 4～10 員ヘテロシクロアルキル基，
 R^{8B} :
 <1> 1 以上の R^{8B1} で置換されていてもよい $C_1 - 8$ アルキル基，
 <2> $C_2 - 8$ アルケニル基，
 <3> $C_2 - 8$ アルキニル基，
 <4> [1] シアノ基または [2] $C_1 - 8$ アルキル基で置換されていてもよい $C_3 - 8$
 $C_3 - 8$ シクロアルキル基，
 <5> 1 以上の R^{8B2} で置換されていてもよい 4～10 員ヘテロシクロアルキル基，
 <6> [1] $C_1 - 8$ アルコキシ基および [2] $C_3 - 8$ シクロアルキル基からなる群
 より選択される置換基により置換されていてもよい $C_1 - 8$ アルコキシ基，
 <7> $C_1 - 8$ アルコキシカルボニル基，
 <8> $C_1 - 8$ アルキルスルホニル基，
 <9> 5～14 員ヘテロアリールスルホニル基，
 <10> オキソ基，
 <11> シアノ基，
 <12> 1 以上の R^{8B3} で置換されていてもよい $C_1 - 8$ アルカノイル基，
 <13> $C_3 - 8$ シクロアルキルカルボニル基，
 <14> ($C_1 - 8$ アルキル) m_{8c} - アミノスルホニル基，

- <15> C_{1-8} アルキルスルホニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,
- <16> 1以上の R^{8B4} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{8d} -アミノ基,
- <17> 水酸基,
- <18> (C_{1-8} アルキル) m_{8e} -アミノカルボニル基, または,
- <19> C_{1-8} アルコキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基
- $m_{8c} : 0 \sim 2$,
- $m_{8d} : 0 \sim 2$,
- $m_{8e} : 0 \sim 2$,
- $R^{8B1} : [1] C_{3-8}$ シクロアルキル基, [2] 水酸基, または [3] C_{1-8} アルコキシ基,
- $R^{8B2} : [1]$ ハロゲン原子, [2] C_{1-8} アルキル基, [3] オキシ基, [4] 水酸基, または [5] 重水素,
- $R^{8B3} : (C_{1-8}$ アルキル) m_{8f} -アミノ基,
- $m_{8f} : 0 \sim 2$,
- $R^{8B4} : [1] C_{3-8}$ シクロアルキル基, または [2] 水酸基,
- (5) C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール基,
- (6) 1以上の R^{8C} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{8g} -アミノカルボニル基,
- $m_{8g} : 0 \sim 2$,
- $R^{8C} : [1]$ 水酸基, [2] <1> (C_{1-8} アルキル) m_{8i} -アミノスルホニル基, <2> C_{1-8} アルキルスルホニル基, <3> C_{1-8} アルコキシカルボニル基および<4> C_{1-8} アルコキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノスルホニル基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{8h} -アミノ基, [3] C_{1-8} アルキルスルホニル基, または [4] 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,
- $m_{8h} : 0 \sim 2$,
- $m_{8i} : 0 \sim 2$,
- (7) オキシ基で置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル基,
- (8) 1以上の R^{8D} で置換されていてもよい4~10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基,
- $R^{8D} : [1]$ 1以上の R^{8D1} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基, [2] 水酸基, [3] C_{1-8} アルキルスルホニル基, または [4] C_{1-8} アルコキシカルボニル基,
- $R^{8D1} : [1]$ 水酸基, または [2] C_{1-8} アルコキシ基,
- (9) ヒドロキシカルボニル基,
- (10) 水酸基で置換されていてもよい C_{0-8} アルコキシ (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル基,
- (11) ハロゲン原子,
- (12) 1以上の R^{8H} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{8j} -アミノ基,
- $m_{8j} : 0 \sim 2$,
- $R^{8H} : [1]$ 水酸基, または [2] 4~10員ヘテロシクロアルキル基,
- (13) ヒドロキシ基,
- (14) 1以上の R^{8E} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,
- $R^{8E} :$
- <1> 水酸基,
- <2> ハロゲン原子,
- <3> ヒドロキシカルボニル基,

10

20

30

40

50

- <4> C_{1-8} アルコキシカルボニル基,
- <5> 1以上の R^{8E1} で置換されていてもよい4~10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基,
- <6> 1以上の R^{8E2} で置換されていてもよい(C_{1-8} アルキル) m_{8k1} -アミノ基,
- m_{8k1} : 0~2,
- <7> 1以上の R^{8E3} で置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基,
- <8> 5~14員ヘテロアリアル基,
- <9> 1以上の R^{8E6} で置換されていてもよい(C_{1-8} アルキル) m_{8k2} -アミノカルボニル基,
- m_{8k2} : 0~2,
- <10> 1以上の R^{8E7} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,
- <11> C_{1-8} アルキルチオ基,
- <12> C_{1-8} アルキルスルフィニル基,
- <13> C_{1-8} アルキルスルホニル基,
- R^{8E1} :
- <1> C_{1-8} アルコキシカルボニル基,
- <2> C_{1-8} アルカノイル基,
- <3> C_{1-8} アルキルスルホニル基,
- <4> (C_{1-8} アルキル) m_{8k3} -アミノスルホニル基,
- m_{8k3} : 0~2, または,
- <5> 4~10員ヘテロシクロアルキル基,
- R^{8E2} :
- <1> 水酸基,
- <2> ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシカルボニル基,
- <3> 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基,
- <4> [1] (C_{1-8} アルキル) m_{8k4} -アミノ基および[2] ハロゲン原子からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい C_{1-8} アルカノイル基,
- m_{8k4} : 0~2,
- <5> (C_{1-8} アルキル) m_{8k5} -アミノカルボニル基,
- m_{8k5} : 0~2,
- <6> C_{1-8} アルキルスルホニル基,
- <7> C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい4~10員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基,
- <8> C_{1-8} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい(C_{1-8} アルキル) m_{8k6} -アミノスルホニル基,
- m_{8k6} : 0~2, または,
- R^{8E3} :
- <1> [1] 水酸基および[2] C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
- <2> C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ基,
- <3> 水酸基,
- <4> C_{3-8} シクロアルキル基,
- <5> C_{1-8} アルコキシ基,
- <6> C_{1-8} アルコキシカルボニル基,
- <7> C_{1-8} アルキルスルホニル基,
- <8> (C_{1-8} アルキル) m_{8k8} -アミノカルボニル基,
- m_{8k8} : 0~2,
- <9> 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルカノイル基,

10

20

30

40

50

<10> オキシ基, または、

<11> [1] C_{1-8} アルカノイル基, [2] C_{1-8} アルコキシカルボニル基および [3] C_{1-8} アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基により置換されているてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基,

R^{8E6} :

<1> C_{2-8} アルケニルカルボニルオキシ基,

<2> 水酸基,

<3> シアノ基,

<4> 水酸基で置換されているてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{8k9} -アミノ基

m_{8k9} : 0~2,

<5> 水酸基で置換されているてもよい C_{1-8} アルコキシ基,

<6> C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ基,

<7> C_{1-8} アルキル基で置換されているてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基, または、

<8> 5~14員ヘテロアリール基,

R^{8E7} :

<1> 水酸基, または、

<2> 水酸基で置換されているてもよい C_{1-8} アルコキシ基,

(15) 1以上の R^{8F} で置換されているてもよい4~10員ヘテロシクロアルキルオキシ基,

R^{8F} :

<1> 1以上の R^{8F1} で置換されているてもよい C_{1-8} アルキル基,

<2> C_{3-8} シクロアルキル基,

<3> ハロゲン原子で置換されているてもよい C_{1-8} アルカノイル基,

<4> C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ基,

<5> C_{1-8} アルコキシカルボニル基,

<6> 1以上の R^{8F2} で置換されているてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基,

<7> C_{1-8} アルキルスルホニル基,

<8> 水酸基, または、

[9] C_{6-10} アリール基,

R^{8F1} : [1] 水酸基, [2] C_{1-8} アルコキシ基, または [3] ハロゲン原子,

R^{8F2} : [1] 4~10員ヘテロシクロアルキル基, [2] C_{1-8} アルコキシカルボニル基, または [3] C_{1-8} アルキルスルホニル基,

(16) 5~14員ヘテロアリールオキシ基,

(17) 4~10員ヘテロシクロアルキルカルボニルオキシ基,

(18) (C_{1-8} アルキル) m_{8l1} -アミノスルホニルオキシ基, m_{8l1} : 0~2,

(19) [1] (C_{1-8} アルキル) m_{8l2} -アミノ基, [2] 水酸基または [3] ヒドロキシカルボニル基で置換されているてもよい C_{1-8} アルキルチオ基,

m_{8l2} : 0~2,

(20) 1以上の R^{8G} で置換されているてもよい C_{1-8} アルキルスルホニル基,

R^{8G} : [1] ヒドロキシカルボニル基, [2] 水酸基, または [3] (C_{1-8} アルキル) m_{8l3} -アミノ基,

m_{8l3} : 0~2,

(21) C_{1-8} アルキル基で置換されているてもよい4~10員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニルオキシ基,

(22) C_{2-8} アルケニルオキシ基, および

(23) ハロゲン原子で置換されているてもよい C_{1-8} アルキルスルホニルオキシ基から選択され;

10

20

30

40

50

R⁹ は、

(1) 水素原子、

(2) 1以上のR^{9A}で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基、

R^{9A}: [1] C₃₋₈シクロアルキル基、[2] 1以上のR^{9A1}で置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基、[3] 水酸基、[4] C₁₋₈アルコキシ基、または[5] ヒドロキシカルボニル基、

R^{9A1}: [1] C₁₋₈アルキル基、[2] C₃₋₈シクロアルキル基、または[3] 4~10員ヘテロシクロアルキル基、

(3) 1以上のR^{9B}で置換されていてもよいC₂₋₈アルケニル基、

R^{9B}: [1] (C₁₋₈アルキル)_{m9a}-アミノ基、[2] 1以上のR^{9B1}で置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基、

R^{9B1}: [1] C₃₋₈シクロアルキル基、または[2] 4~10員ヘテロシクロアルキル基、

m_{9a}: 0~2、

(4) 1以上のR^{9C}で置換されていてもよいC₂₋₈アルキニル基、

R^{9C}: [1] C₁₋₈アルコキシ基、[2] C₆₋₁₀アリール基で置換されていてもよい(C₁₋₈アルキル)_{m9b}-アミノ基、[3] 1以上のR^{9C1}で置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基、[4] C₃₋₈シクロアルキル基、[5] 水酸基、[6] ヒドロキシカルボニル基、または[7] C₁₋₈アルキルオキシカルボニル基、

m_{9b}: 0~2、

R^{9C1}: [1] C₃₋₈シクロアルキル基、[2] 4~10員ヘテロシクロアルキル基、または[3] オキソ基、

(5) C₃₋₈シクロアルキル基、

(6) 1以上のR^{9D}で置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基、

R^{9D}: [1] 4~10員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基、[2] C₃₋₈シクロアルキル基、[3] 4~10員ヘテロシクロアルキル基、または[4] C₁₋₆アルキルスルホニル基、または[5] C₁₋₈アルコキシカルボニル基、

(7) 1以上のR^{9E}で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、

R^{9E}: [1] ハロゲン原子、[2] 水酸基、[3] ヒドロキシカルボニル基、または[4] 水酸基で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基、または[5] C₁₋₈アルコキシ基、

(8) C₁₋₈アルキル基で置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール基、

(9) シアノ基、

(10) C₁₋₈アルカノイル基、

(11) C₁₋₈アルキル基で置換されていてもよい4~10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基、

(12) ハロゲン原子、

(13) 1以上のR^{9F}で置換されていてもよい(C₁₋₈アルキル)_{m9c}-アミノ基、

m_{9c}: 0~2、

(14) (C₁₋₈アルキル)_{m9d}-アミノ基で置換されていてもよいC₁₋₈アルキルカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基、

m_{9d}: 0~2、

(15) C₁₋₈アルキルスルホニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基、

(16) (C₁₋₈アルキル)_{m9e}-アミノスルホニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基、

m_{9e}: 0~2、

10

20

30

40

50

(17) ニトロ基,

(18) 水酸基,

(19) 1以上の R^{9G} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,

R^{9G} : [1] 水酸基, [2] ヒドロキシカルボニル基, [3] C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基, [4] (C_{1-8} アルキル) m_{9g} −アミノ基, [5] 1以上の R^{9G1} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基, [6] 5〜14員ヘテロアリール基, または [7] C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい4〜10員ヘテロシクロアルキルオキシ基,

m_{9g1} : 0〜2,

R^{9G1} : [1] C_{1-8} アルコキシ基, または [2] ヒドロキシカルボニル基, 10

(20) [1] 4〜10員ヘテロシクロアルキル基または [2] C_{1-8} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい4〜10員ヘテロシクロアルキルオキシ基,

(21) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルホニルオキシ基,

(22) (C_{1-8} アルキル) m_{9f} −アミノ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルチオ基,

m_{9f} : 0〜2,

(23) (C_{1-8} アルキル) m_{9g} −アミノ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルホニル基,

m_{9g} : 0〜2,

(24) (C_{1-8} アルキル) m_{9h} −アミノスルホニル基, 20

m_{9h} : 0〜2,

(25) C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい4〜10員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基, および

(26) ヒドロキシカルボニル基
から選択される。]。

【0011】

[2] R^3 がシアノ基またはハロゲン原子である、前記[1]の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

[3] A^5 が NR^5 であり、 R^5 が水素原子である、前記[1]の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。 30

[4] A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^7 、 A^8 、 A^9 および A^{10} が全て炭素原子である、前記[1]の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【0012】

[5] 式中、

A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^7 、 A^8 、 A^9 および A^{10} は全てCであるか、または A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^7 、 A^8 および A^9 のうち、いずれか1つがNであり（但し、Nの場合は置換基を有さない）、それ以外はCであり；

A^5 は NR^5 、OおよびSから選択され；

R^1 は[1] 水素原子, [2] シアノ基, または [3] ハロゲン原子を示し；

R^2 は、 40

(1) 水素原子,

(2) C_{1-8} アルキル基,

(3) シアノ基,

(4) ハロゲン原子, および

(5) C_{1-8} アルキルスルホニル基で置換されていてもよい(C_{1-8} アルキル) m_2 −アミノ基,

m_2 : 0〜2

から選択され；

R^3 は、 50

- (1) 水素原子,
 (2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
 (3) シアノ基,
 (4) 1以上の R^{3A} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{3a} -アミノカルボニル基,
 R^{3A} : [1] C_{6-10} アリール基, [2] C_{1-8} アルコキシ基, [3] 5~14員ヘテロアリール基, または [4] C_{6-10} アリールスルホニル基,
 m_{3a} : 0~2,
 (5) ヒドロキシカルボニル基,
 (6) 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシカルボニル基, 10
 (7) ハロゲン原子,
 (8) C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{3b} -アミノ基,
 m_{3b} : 0~2,
 (9) [1] C_{6-10} アリール基または [2] C_{6-10} アリールオキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,
 (10) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,
 (11) ニトロ基, 20
 (12) 水酸基,
 (13) 1以上の R^{3B} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,
 R^{3B} : [1] 水酸基, [2] C_{1-8} アルコキシ基, [3] C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル基, [4] (C_{1-8} アルキル) m_{3d} -アミノ基, または [5] ハロゲン原子,
 m_{3d} : 0~2,
 (14) 4~10員ヘテロシクロアルキルオキシ基,
 (15) 5~14員ヘテロアリールオキシ基,
 (16) C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{3e} -アミノカルボニルオキシ基, 30
 m_{3e} : 0~2,
 (17) 4~10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基,
 (18) C_{1-8} アルキルチオ基,
 (19) C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 5~14員ヘテロアリール基,
 (20) C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,
 (21) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,
 (22) C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基, 40
 (23) C_{3-8} シクロアルキル (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニルオキシ基, および
 (24) [1] C_{1-8} アルキル基および [2] C_{1-8} アルコキシ基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニルオキシ基
 から選択され;

R^4 は、

- (1) 水素原子,
 (2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基, 50

- (3) C_{3-8} シクロアルキル基,
- (4) シアノ基,
- (5) アミノカルボニル基,
- (6) ヒドロキシカルボニル基,
- (7) ハロゲン原子,
- (8) $(C_{1-8}$ アルキル) $_{m4b}$ -アミノ基,
 $m4b: 0 \sim 2$,
- (9) 水酸基, および
- (10) 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基
 から選択され;

10

R^5 は、

- (1) 水素原子,
- (2) 1以上の R^{5A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
 R^{5A} : [1] ヒドロキシカルボニル基, [2] C_{1-8} アルコキシカルボニル基, [3]
] 水酸基, [4] C_{1-8} アルコキシ基, [5] $(C_{1-8}$ アルキル) $_{m5}$ -アミノ基,
 または [6] C_{1-8} アルキルチオ基,
 $m5: 0 \sim 2$, および
- (3) C_{1-8} アルキルスルホニル基
 から選択され;

20

R^6 および $R^{6'}$ はそれぞれ独立して

- (1) C_{1-8} アルキル基であるか、または、
- R^6 および $R^{6'}$ が結合する炭素原子と一体となって、
- (2) C_{3-8} シクロアルキル基、または
- (3) 4～10員ヘテロシクロアルキル基
 を形成し;

R^7 は、

- (1) 水素原子,
- (2) ハロゲン原子, および
- (3) 1以上の R^{7A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基
 R^{7A} : [1] $(C_{1-8}$ アルキル) $_{m7a}$ -アミノ基, または [2] 水酸基,
 $m7a: 0 \sim 2$
 から選択され;

30

R^8 は、

- (1) 水素原子,
- (2) 1以上の R^{8A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
 R^{8A} : [1] 1以上の R^{8A1} で置換されていてもよい 4～10員ヘテロシクロ
 アルキル基, [2] ハロゲン原子により置換されていてもよい $(C_{1-8}$ アルキル) $_{m8}$
 $_a$ -アミノ基, または [3] 水酸基,
 $m8a: 0 \sim 2$,
 R^{8A1} : [1] C_{1-8} アルキル基, [2] C_{1-8} アルキルスルホニル基, [3]
] $(C_{1-8}$ アルキル) $_{m8b}$ -アミノスルホニル基, または [4] オキシ基,
 $m8b: 0 \sim 2$,
- (3) C_{2-8} アルケニル基,
- (4) 1以上の R^{8B} で置換されていてもよい 4～10員ヘテロシクロアルキル基,
 R^{8B} :
 <1> 1以上の R^{8B1} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,

50

- <2> C_{2-8} アルキニル基,
 <3> [1] シアノ基または [2] C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基,
 <4> 1以上の R^{8B2} で置換されていてもよい 4～10員ヘテロシクロアルキル基,
 <5> [1] C_{1-8} アルコキシ基および [2] C_{3-8} シクロアルキル基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,
 <6> C_{1-8} アルキルスルホニル基,
 <7> オキシ基,
 <8> シアノ基,
 <9> 1以上の R^{8B3} で置換されていてもよい C_{1-8} アルカノイル基, 10
 <10> C_{3-8} シクロアルキルカルボニル基,
 <11> (C_{1-8} アルキル) m_{8c} -アミノスルホニル基,
 <12> C_{1-8} アルキルスルホニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,
 <13> 1以上の R^{8B4} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{8d} -アミノ基,
 <14> 水酸基, または,
 <15> (C_{1-8} アルキル) m_{8e} -アミノカルボニル基, 20
 m_{8c} : 0～2,
 m_{8d} : 0～2,
 m_{8e} : 0～2,
 R^{8B1} : [1] C_{3-8} シクロアルキル基, [2] 水酸基, または [3] C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,
 R^{8B2} : [1] ハロゲン原子, [2] C_{1-8} アルキル基, [3] オキシ基, または [4] 水酸基,
 R^{8B3} : (C_{1-8} アルキル) m_{8f} -アミノ基,
 m_{8f} : 0～2,
 R^{8B4} : [1] C_{3-8} シクロアルキル基, または [2] 水酸基,
 (5) C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 5～14員ヘテロアリール基,
 (6) 1以上の R^{8C} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{8g} -アミノカルボニル基, 30
 m_{8g} : 0～2,
 R^{8C} : [1] 水酸基, [2] <1> (C_{1-8} アルキル) m_{8i} -アミノスルホニル基および<2> C_{1-8} アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{8h} -アミノ基, または [3] C_{1-8} アルキルスルホニル基,
 m_{8h} : 0～2,
 m_{8i} : 0～2,
 (7) 4～10員ヘテロシクロアルキル (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル基 (オキシ基で置換されていてもよい),
 (8) (1以上の R^{8D} で置換されていてもよい 4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基), 40
 R^{8D} : [1] 1以上の R^{8D1} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基, [2] 水酸基, または [3] C_{1-8} アルキルスルホニル基,
 R^{8D1} : [1] 水酸基, または [2] C_{1-8} アルコキシ基,
 (9) ヒドロキシカルボニル基,
 (10) 水酸基で置換されていてもよい C_{0-8} アルコキシ (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル基,
 (11) ハロゲン原子,
 (12) 4～10員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{8j} -アミノ基, 50

- $m_{8j} : 0 \sim 2$,
 (13) ヒドロキシ基,
 (14) 1以上の R^{8E} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,
 R^{8E} :
 <1> 水酸基,
 <2> C_{1-8} アルコキシカルボニル基,
 <3> 1以上の R^{8E1} で置換されていてもよい4～10員含窒素ヘテロシクロアルキ
 ルカルボニル基,
 <4> 1以上の R^{8E2} で置換されていてもよい(C_{1-8} アルキル) m_{8k1} ーアミ
 ノ基, 10
 $m_{8k1} : 0 \sim 2$,
 <5> 1以上の R^{8E3} で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基,
 <6> 5～14員ヘテロアリール基,
 <7> 1以上の R^{8E6} で置換されていてもよい(C_{1-8} アルキル) m_{8k2} ーアミ
 ノカルボニル基
 $m_{8k2} : 0 \sim 2$,
 <8> 1以上の R^{8E7} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,
 <9> C_{1-8} アルキルチオ基,
 <10> C_{1-8} アルキルスルフィニル基, または,
 <11> C_{1-8} アルキルスルホニル基, 20
 R^{8E1} :
 <1> C_{1-8} アルコキシカルボニル基,
 <2> C_{1-8} アルカノイル基,
 <3> C_{1-8} アルキルスルホニル基,
 <4> (C_{1-8} アルキル) m_{8k3} ーアミノスルホニル基
 $m_{8k3} : 0 \sim 2$, または,
 <5> 4～10員ヘテロシクロアルキル基,
 R^{8E2} :
 <1> 水酸基,
 <2> C_{1-8} アルコキシカルボニル基, 30
 <3> 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8}
 シクロアルキル基,
 <4> [1] (C_{1-8} アルキル) m_{8k4} ーアミノ基および[2] ハロゲン原子から
 なる群より選択される置換基により置換されていてもよい C_{1-8} アルカノイル基,
 $m_{8k4} : 0 \sim 2$,
 <5> (C_{1-8} アルキル) m_{8k5} ーアミノカルボニル基,
 $m_{8k5} : 0 \sim 2$,
 <6> C_{1-8} アルキルスルホニル基,
 <7> C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい4～10員含窒素ヘテロシクロアル
 キルスルホニル基, 40
 <8> (C_{1-8} アルキル) m_{8k6} ーアミノスルホニル基,
 $m_{8k6} : 0 \sim 2$, または
 R^{8E3} :
 <1> [1] 水酸基および[2] C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ基からなる群より
 選択される置換基により置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
 <2> 水酸基,
 <3> C_{3-8} シクロアルキル基,
 <4> C_{1-8} アルキルスルホニル基,
 <5> (C_{1-8} アルキル) m_{8k8} ーアミノカルボニル基,
 $m_{8k8} : 0 \sim 2$, 50

<6> 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルカノイル基,
 <7> オキシ基, または,
 <8> [1] C_{1-8} アルカノイル基, および [2] C_{1-8} アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい 4~10 員ヘテロシクロアルキル基,

R^{8E6} :

<1> C_{2-8} アルケニルカルボニルオキシ基,
 <2> 水酸基,
 <3> シアノ基,
 <4> 水酸基で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) $_{m8k9}$ -アミノ基, 10
 $m8k9$: 0~2,
 <5> 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,
 <6> C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 4~10 員ヘテロシクロアルキル基, または,
 <7> 5~14 員ヘテロアリール基,

R^{8E7} :

<1> 水酸基, または,
 <2> 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,
 (15) 1 以上の R^{8F} で置換されていてもよい 4~10 員ヘテロシクロアルキルオキシ基, 20

R^{8F} :

<1> 1 以上の R^{8F1} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
 <2> C_{3-8} シクロアルキル基,
 <3> ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルカノイル基,
 <4> C_{1-8} アルコキシカルボニル基,
 <5> 1 以上の R^{8F2} で置換されていてもよい 4~10 員ヘテロシクロアルキル基,
 <6> C_{1-8} アルキルスルホニル基, または,
 <7> 水酸基,

R^{8F1} : [1] 水酸基, [2] C_{1-8} アルコキシ基, または [3] ハロゲン原子, 30

R^{8F2} : [1] 4~10 員ヘテロシクロアルキル基, [2] C_{1-8} アルコキシカルボニル基, または [3] C_{1-8} アルキルスルホニル基,

(16) 5~14 員ヘテロアリールオキシ基,

(17) (C_{1-8} アルキル) $_{m8l1}$ -アミノスルホニルオキシ基,

$m8l1$: 0~2,

(18) (C_{1-8} アルキル) $_{m8l2}$ -アミノ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルチオ基,

$m8l2$: 0~2,

(19) 1 以上の R^{8G} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルホニル基,

R^{8G} : [1] ヒドロキシカルボニル基, [2] 水酸基, または [3] (C_{1-8} アルキル) $_{m8l3}$ -アミノ基, 40

$m8l3$: 0~2,

(20) C_{2-8} アルケニルオキシ基, および

(21) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルホニルオキシ基から選択され;

R^9 は、

(1) 水素原子,

(2) 1 以上の R^{9A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,

R^{9A} : [1] C_{3-8} シクロアルキル基, [2] 1 以上の R^{9A1} で置換されていても 50

よい4～10員ヘテロシクロアルキル基, [3] 水酸基, または [4] C_{1-8} アルコキシ基,

R^{9A1} : [1] C_{1-8} アルキル基, [2] C_{3-8} シクロアルキル基, または [3] 4～10員ヘテロシクロアルキル基,

(3) C_{2-8} アルケニル基,

(4) 1以上の R^{9C} で置換されていてもよい C_{2-8} アルキニル基,

R^{9C} : [1] C_{1-8} アルコキシ基, [2] C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい(C_{1-8} アルキル) m_{9b} -アミノ基, [3] 1以上の R^{9C1} で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基, [4] C_{3-8} シクロアルキル基, [5] 水酸基, または [6] ヒドロキシカルボニル基,

10

m_{9b} : 0～2,

R^{9C1} : [1] C_{3-8} シクロアルキル基, [2] 4～10員ヘテロシクロアルキル基, または [3] オキシ基,

(5) C_{3-8} シクロアルキル基,

(6) 1以上の R^{9D} で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基,

R^{9D} : [1] 4～10員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基, [2] C_{3-8} シクロアルキル基, [3] 4～10員ヘテロシクロアルキル基, または [4] C_{1-6} アルキルスルホニル基,

(7) 1以上の R^{9E} で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基,

R^{9E} : [1] ハロゲン原子, [2] 水酸基, [3] ヒドロキシカルボニル基, または [4] 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,

20

(8) C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール基,

(9) シアノ基,

(10) C_{1-8} アルカノイル基,

(11) C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基,

(12) ハロゲン原子,

(13) (C_{1-8} アルキル) m_{9c} -アミノ基,

m_{9c} : 0～2,

(14) (C_{1-8} アルキル) m_{9d} -アミノ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルカルボニル(C_{0-8} アルキル)アミノ基,

30

m_{9d} : 0～2,

(15) C_{1-8} アルキルスルホニル(C_{0-8} アルキル)アミノ基,

(16) (C_{1-8} アルキル) m_{9e} -アミノスルホニル(C_{0-8} アルキル)アミノ基,

m_{9e} : 0～2,

(17) ニトロ基,

(18) 水酸基,

(19) 1以上の R^{9G} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,

R^{9G} : [1] 水酸基, [2] ヒドロキシカルボニル基, [3] C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基, [4] (C_{1-8} アルキル) m_{9g1} -アミノ基, [5] 1以上の R^{9G1} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基, または [6] 5～14員ヘテロアリール基,

40

m_{9g1} : 0～2,

R^{9G1} : [1] C_{1-8} アルコキシ基, または [2] ヒドロキシカルボニル基,

(20) 4～10員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基,

(21) (C_{1-8} アルキル) m_{9f} -アミノ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルチオ基,

m_{9f} : 0～2,

50

(22) (C_{1-8} アルキル) m_{9g} - アミノ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルホニル基,

m_{9g} : 0 ~ 2,

(23) (C_{1-8} アルキル) m_{9h} - アミノスルホニル基,

m_{9h} : 0 ~ 2, および

(24) C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 4 ~ 10 員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基

から選択され;

R^{10} は [1] 水素原子, または [2] 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基を示す、前記 [1] に記載の化合物またはその塩またはそれらの溶媒和物。

10

[6] 9 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル;

6, 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキセタン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 9 - プロパ - 1 - イニル - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル;

9 - シクロプロピルエチニル - 6, 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキセタン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル;

20

6, 6 - ジメチル - 8 - (1 - オキセタン - 3 - イル - ピペリジン - 4 - イル) - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル;

9 - ブロモ - 6, 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキセタン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル;

9 - ブロモ - 8 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル;

9 - クロロ - 6, 6 - ジメチル - 8 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル;

30

8 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 9 - プロパ - 1 - イニル - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル;

6, 6, 9 - トリメチル - 8 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル;

9 - エチル - 6, 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキセタン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル;

40

9 - エチル - 6, 6 - ジメチル - 8 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル;

9 - エチニル - 6, 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキセタン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル;

8 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 9 - エチル - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル;

9 - エチニル - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピ

50

ペリジンを1-イル)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル;

6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル;
8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-9-エチニル-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル;

8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-9-プロピル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル;

10

8-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル;

8-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル;

8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-9-シクロプロピル-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル;

8-(2-tert-ブチルアミノ-エトキシ)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル;

9-エチニル-8-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル;

20

9-プロモ-8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル;

6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-9-プロピル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル; および

9-エチニル-6, 6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル;

30

から選択される前記〔1〕に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【0013】

〔7〕前記〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬。

〔8〕前記〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するALK阻害剤。

〔9〕前記〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、がん、がん転移、うつ、または認知機能障害の予防剤または治療剤。

〔10〕前記〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物、および薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

40

〔11〕がん、がん転移、うつ、または認知機能障害の治療を要するヒト患者に対し、前記〔1〕～〔4〕に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を、該疾患を治療するのに有効な量で投与することを含む前記患者における増殖性疾患の治療方法。

〔12〕前記〔1〕～〔5〕のいずれかに一項に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物の、医薬の製造のための使用。

〔13〕ヒトを含む哺乳動物の疾患の治療または予防のための医薬組成物の製造のための前記〔14〕に記載の使用であって、この疾患がALK活性に関連するものである上記使用。

【発明の効果】

50

【0014】

本発明に係る化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、優れたALK阻害作用を有し、体内における安定性および水に対する溶解性に優れ、増殖性疾患の予防剤または治療剤（特に治療剤）として有用である。また、本発明に係る化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病など）、悪性リンパ腫（ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫など）、脳腫瘍、神経芽細胞腫、神経膠腫、甲状腺癌、骨髄異形成症候群、頭頸部癌、食道癌、胃癌、大腸癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、胆嚢癌、皮膚癌、悪性黒色種、腎癌、腎盂尿管癌、膀胱癌、子宮癌、精巣癌、前立腺癌のような種々の癌などの疾患の予防剤または治療剤（特に治療剤）として有用である。さらに本発明の化合物は、固形癌の浸潤・転移の予防剤または治療剤（特に治療剤）として有用である。さらに本発明の化合物は、ALKと関連するその他の疾患、例えばうつ、または認知機能障害の予防剤または治療剤としても有効である。

10

【0015】

これらの方法は、開示した本発明の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物の医薬的に有効な量を、このような治療を必要とするかまたはこのような疾患または状態にかかった患者に投与する工程を包含する。

【発明を実施するための形態】

【0016】

以下、本発明の化合物、その製法、この化合物を含有する医薬について説明する。（定義）

20

【0017】

本発明において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。本発明においてハロゲン原子が、芳香族炭素環、芳香族ヘテロ環などの置換基となる場合、好ましいハロゲン原子として、フッ素、塩素原子および臭素原子が挙げられる。本発明においてハロゲン原子がアルキル基、またはアルキルをその一部に含む基（アルコキシ、アルケニル、不飽和炭素環、不飽和ヘテロ環など）の置換基となる場合、好ましいハロゲン原子として、フッ素原子が挙げられる。具体的には、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基、ノナフルオロブチル基、トリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、ヘプタフルオロプロポキシ基、ノナフルオロブトキシ基、トリフルオロアセチル基、ペンタフルオロプロピオニル基、ヘプタフルオロブチリル基、ノナフルオロペンタノイル基などが挙げられる。

30

【0018】

「 C_{1-8} アルキル基」とは、炭素数1～8の直鎖状および分枝鎖状の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基である。具体的にはメチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2,3-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、2,3-ジメチルヘキシル基、1,1-ジメチルペンチル基、ヘプチル基、オクチル基などが挙げられる。好ましくは C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは C_{1-5} アルキル基であり、より好ましくは C_{1-4} アルキル基であり、さらに好ましくは C_{1-3} アルキル基である。

40

【0019】

「置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基」とは、無置換の前記 C_{1-8} アルキル基、またはアルキル基上の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。さらにはアルキル基がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基である。

【0020】

「 C_{2-8} アルケニル基」は、炭素数2～8の直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基のうち、少なくとも1個の二重結合（2個の隣接SP²炭素原子）を有する1価の基で

50

ある。 $C_2 - 8$ アルケニル基としては、具体的には、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基（シス、トランスを含む）、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などが挙げられる。好ましくは $C_2 - 6$ アルケニル基であり、より好ましくは $C_2 - 5$ アルケニル基であり、より好ましくは $C_2 - 4$ アルケニル基であり、さらに好ましくは $C_2 - 3$ アルケニル基である。

「置換されていてもよい $C_2 - 8$ アルケニル基」とは、無置換の前記 $C_2 - 8$ アルケニル基、またはアルケニル基上の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっているもよい。さらには炭素原子が単結合の部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよい $C_2 - 8$ アルケニル基である。より好ましくは、 $C_2 - 6$ アルケニル基および $C_2 - 5$ アルケニル基に対し、1～3置換基であり、 $C_2 - 3$ アルケニル基に対しては1～2置換基である。

10

【0021】

「 $C_2 - 8$ アルキニル基」は、炭素数2～8の直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基のうち、少なくとも1個の三重結合（2個の隣接SP炭素原子）を有する、1価の基である。具体的には、たとえば、エチニル基、1-プロピニル基、プロパルギル基、3-ブチニル基などが挙げられる。好ましくは $C_2 - 6$ アルキニル基、より好ましくは $C_2 - 5$ アルキニル基であり、より好ましくは $C_2 - 4$ アルキニル基であり、さらに好ましくは $C_2 - 3$ アルキニル基が挙げられる。

「置換されていてもよい $C_2 - 8$ アルキニル基」とは、無置換の前記 $C_2 - 8$ アルキニル基、またはアルキニル基上の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっているもよい。さらには炭素原子が単結合の部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよい $C_2 - 8$ アルキニル基である。より好ましくは、 $C_2 - 6$ アルキニル基および $C_2 - 5$ アルキニル基に対し、1～3置換基であり、 $C_2 - 3$ アルキニル基に対しては1～2置換基である。

20

【0022】

「 $C_3 - 8$ シクロアルキル基」は、環状の脂肪族炭化水素基を意味し、好ましくは $C_3 - 6$ シクロアルキル基が挙げられる。具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などが挙げられる。好ましくは $C_3 - 6$ シクロアルキル基である。

30

「置換されていてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキル基」とは、無置換の前記 $C_3 - 8$ シクロアルキル基、または前記 $C_3 - 8$ シクロアルキル基の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっているもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキル基である。

【0023】

「4～10員ヘテロシクロアルキル基」とは、O、S及びNから選択された1～3個のヘテロ原子を含有し、環構成原子数4～10個からなる飽和もしくは部分不飽和の複素環基を意味する。当該ヘテロシクロアルキル基は単環、または2環もしくはスピロ環式ヘテロシクロアルキル基であってもよい。具体的には、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジノ基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペリジニル基、ピペラジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基、モルホリニル基、テトラヒドロチオピラニル基、チオモルホリノ基、イミダゾリジニル基、1,3-ジオキサジニル基、テトラヒドロピラニル基、1,3-ジオキサジニル基、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル基、1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカニル基、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカニル基などが挙げられる。好ましくは、4～8員ヘテロシクロアルキル基、より好ましくは4～6員ヘテロシクロアルキル基である。

40

【0024】

50

「置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基」とは、無置換の前記4～10員ヘテロシクロアルキル基であるか、ヘテロシクロアルキル基上の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。さらにはアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～4置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基である。より好ましくは、4～8員ヘテロシクロアルキル基に対し1～4置換基、4～6員ヘテロシクロアルキル基に対し1～3置換基である。置換基がオキソ基のときは、2つのオキソ基が同一の硫黄原子に結合してもよい。4級アンモニウム塩を形成するときは、窒素原子上に2つのアルキル基が結合してもよい。

10

「C₆₋₁₀アリール基」は、1価の芳香族炭化水素環を意味する。C₆₋₁₀アリール基としては具体的には、たとえば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

【0025】

「置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基」とは、無置換の前記C₆₋₁₀アリール基、または前記C₆₋₁₀アリール基の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基である。

【0026】

20

「5～14員ヘテロアリール基」は、環を構成する原子5～14個中に1または複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環の基を意味する。環は単環、またはベンゼン環または単環ヘテロアリール環と縮合した2環式ヘテロアリール基であってもよい。具体的には、たとえば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンゾジオキサリル基、インドリジニル基、イミダゾピリジル基などが挙げられる。好ましくは、5～6員ヘテロアリール基である。

30

【0027】

「置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール基」とは、無置換の前記5～14員環ヘテロアリール基であるか、ヘテロアリール基上の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール基である。さらに好ましくは、5～6員ヘテロアリール基に対し1～3置換基または1～2置換基である。

【0028】

40

「C₁₋₈アルカノイル基」とは、C₁₋₈アルキル-C(O)-基を意味し、C₁₋₈アルキル基は前記の通りである。具体的には、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、tert-ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等があげられる。好ましくは、C₁₋₆アルカノイル基であり、さらに好ましくは、C₁₋₃アルカノイル基である。

「置換されていてもよいC₁₋₈アルカノイル基」とは、無置換の前記C₁₋₈アルカノイル基、またはアルカノイル基上の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよいC₁₋₈アルカノイル基である。さらに好ましくは、C₁₋₆アルカノイル基およびC₁₋₃アルカノイル基に

50

対し、1～2置換基を有する。

【0029】

「 C_{3-8} シクロアルキルカルボニル基」とは、 C_{3-8} シクロアルキル-C(O)-基を意味し、 C_{3-8} シクロアルキル基は前記の通りである。具体的には、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基、シクロヘプチルカルボニル基、シクロオクチルカルボニル基などが挙げられる。

「4～10員ヘテロシクロアルキルカルボニル基」とは、4～10員ヘテロシクロアルキル-CO-基を意味し、前記4～10員ヘテロシクロアルキルを有する。

【0030】

「置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキルカルボニル基」とは、無置換の前記4～10員ヘテロシクロアルキルカルボニル基、またはヘテロシクロアルキル部分の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。さらにはヘテロシクロアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキルカルボニル基である。

【0031】

「置換されていてもよいアミノカルボニル基」とは、無置換のアミノカルボニル基、または窒素原子上の1もしくは2個の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2置換の場合は、各置換基は同一または異なってもよい。

【0032】

「 C_{3-8} シクロアルキル(C_{0-8} アルキル)アミノカルボニルオキシ基」とは、 C_{3-8} シクロアルキル-NHC(O)-基または C_{3-8} シクロアルキル-N(C_{1-8} アルキル)C(O)-基を意味し、 C_{3-8} シクロアルキル基は前記の通りである。具体的には、シクロプロピルアミノカルボニルオキシ基、シクロブチルアミノカルボニルオキシ基、シクロペンチルアミノカルボニルオキシ基、シクロヘキシルアミノカルボニルオキシ基、シクロプロピル(N-メチル)アミノカルボニルオキシ基、およびシクロブチル(N-メチル)アミノカルボニルオキシ基等が挙げられる。

「(C_{1-8} アルキル)_xアミノカルボニル基」(式中、xは請求項において定義された記号を示す)とは、 $NH_2-C(O)-$ 基、(C_{1-8} アルキル)-N-C(O)-基または(C_{1-8} アルキル)₂-N-C(O)-基を意味する。具体的には、N-メチルアミノカルボニル基、N-エチルアミノカルボニル基、N-n-ブチルアミノカルボニル基、およびN、N-ジメチルアミノカルボニル基等があげられる。

【0033】

「置換されていてもよい(C_{1-8} アルキル)_xアミノカルボニル基」とは、無置換の(C_{1-8} アルキル)_xアミノカルボニル基、または窒素原子またはアルキル部分の少なくとも1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。複数置換の場合は、各置換基は同一または異なってもよい。

【0034】

「 C_{6-10} アリール(C_{0-8} アルキル)アミノカルボニル基」は、 C_{6-10} アリールNHC(O)-基または C_{6-10} アリールN(C_{1-8} アルキル)C(O)-基を意味する。具体的には、フェニル-NHC(O)-基、またはフェニル-(N-メチル)-アミノカルボニル基等が挙げられる。 C_{6-10} アリールおよび C_{1-8} アルキルは前記の通りである。具体的には、フェニルアミノカルボニルアミノ基およびフェニルアミノカルボニル(N-メチル)アミノ基等が挙げられる。

【0035】

「4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基」とは、4～10員含窒素ヘテロシクロアルキル基が結合したカルボニル基を意味する。ここで、4～10員含窒素ヘテロシクロアルキル基(4～10員含窒素ヘテロシクロアルキル基)とは、ヘテロ原子とし

10

20

30

40

50

て少なくとも1個の窒素原子を含む、環構成原子が4～10個からなるヘテロシクロアルキル基を意味し、ヘテロシクロアルキル環中の窒素原子を介してカルボニル基に結合するものが好ましい。そのようなヘテロシクロアルキル基としては、具体的には、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、モルホリノ基、ピペラジノ基、ピペリジノ基などがあげられる。4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基としては、ピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基などがあげられる。

【0036】

「置換されていてもよい、4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基」とは、無置換の前記4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基、またはヘテロシクロアルキル部分の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。さらにはヘテロシクロアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよい4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基である。

10

【0037】

「4～10員ヘテロシクロアルキル (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル基」とは、4～10員ヘテロシクロアルキル $NH-C(=O)-$ 基または4～10員ヘテロシクロアルキル $N(C_{1-8} \text{ アルキル})-C(=O)-$ 基を意味する。具体的には、オキセタン-3-イル-アミド基および(1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル)アミド基等

20

が挙げられる。「1以上のオキソ基で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基」とは、無置換の前記4～10員ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基であるか、ヘテロシクロアルキル部分に1以上のオキソ基が置換された基を意味する。

【0038】

「 C_{6-10} アリールスルホニル基」とは、 C_{6-10} アリール- $S(=O)_2-$ 基を意味し、 C_{6-10} アリール基は前記の通りである。具体的には、フェニルスルホニル基などがあげられる。

「5～14員ヘテロアリールスルホニル基」とは、5～14員ヘテロアリール- $S(=O)_2-$ 基を意味し、5～14員ヘテロアリール基は前記の通りである。具体的には、イミダゾールスルホニル基などがあげられる。

30

【0039】

「(C_{1-8} アルキル) $_x$ アミノ基」(式中、 x は請求項において定義された記号を示す)とは、アミノ基、 $NH(C_{1-8} \text{ アルキル})$ 基、または $NH(C_{1-8} \text{ アルキル})_2$ 基を意味する。具体的には、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ブチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどがあげられる。好ましくは、 C_{1-3} アルキルアミノ基である。

【0040】

「置換されていてもよい(C_{1-8} アルキル) $_x$ アミノ基」は、無置換の(C_{1-8} アルキル) $_x$ アミノ基または窒素原子もしくはアルキル部分の少なくとも1つの水素原子が所定の置換基により置換された基を意味する。複数の置換基が存在するときは、各置換基は同一または異なってもよい。

40

【0041】

「 C_{1-8} アルキルカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」とは、 C_{1-8} アルキル- $C(=O)-NH-$ 基、もしくは C_{1-8} アルキル- $C(=O)-N(C_{1-8} \text{ アルキル})-$ 基を意味し、 C_{1-8} アルキルは前記の通りである。具体的には、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、プロピルカルボニルアミノ基、ブチルカルボニルアミノ基等があげられる。

【0042】

「置換されていてもよい C_{1-8} アルキルカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」

50

とは、無置換の前記 C_{1-8} アルキルカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基、または C_{1-8} アルキルカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基の末端のアルキル部分の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。さらにはアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1~3置換されていてもよい C_{1-8} アルキルカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基である。

「 C_{6-10} アリールカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」とは、 C_{6-10} アリール- $C(O)-NH$ -基、もしくは C_{6-10} アリール- $C(O)-N(C_{1-8}$ アルキル)-基を意味し、 C_{6-10} アリール基および C_{1-8} アルキル基は前記の通りである。具体的には、フェニルカルボニルアミノ基などがあげられる。

10

【0043】

「置換されていてもよい C_{6-10} アリールカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」とは、無置換の前記 C_{6-10} アリールカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基、または C_{6-10} アリールカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基のアリール部分の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。好ましくは、所定の置換基により1~3置換されていてもよい C_{6-10} アリールカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基である。

「(C_{1-8} アルキル) $_x$ -アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」(式中、 x は請求項において定義された記号を示す)とは、 $NH_2C(O)NH$ -基、(C_{1-8} アルキル) $NHC(O)NH$ -基、 $NH_2C(O)N(C_{1-8}$ アルキル)-基、または (C_{1-8} アルキル) $NHC(O)N(C_{1-8}$ アルキル)-基を意味し、 C_{1-8} アルキルは前記の通りである。具体的には、アミノカルボニル-(N -メチル)アミノおよび(N -メチル)アミノカルボニル-(N' -メチル)アミノ等が挙げられる。

20

「置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) $_x$ -アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」とは、無置換の (C_{1-8} アルキル) $_x$ -アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基、または窒素原子またはアルキル部分の少なくとも1つの水素原子が所定の置換基により置換された (C_{1-8} アルキル) $_x$ -アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基を意味する。好ましくは、フェニル基で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) $_x$ -アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基である。

30

【0044】

「 C_{1-8} アルキルスルホニルアミノ基」とは、 C_{1-8} アルキル- $S(O)_2-NH$ -基を意味し、 C_{1-6} アルキル基は前記の通りである。具体的には、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等があげられる。

【0045】

「(C_{1-8} アルキル) $_x$ アミノスルホニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」(式中、 x は請求項において定義された記号を示す)とは、 $NH_2S(O)_2NH$ 基、 $NH(C_{1-8}$ アルキル)- $S(O)_2NH$ 基または、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2-S(O)_2NH$ 基、 $NH_2S(O)_2N(C_{1-8}$ アルキル)-基、 $NH(C_{1-8}$ アルキル)- $S(O)_2(C_{1-8}$ アルキル) N -基、または $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2-S(O)_2(C_{1-8}$ アルキル) N -基、を意味し、 C_{1-8} アルキルは前記の通りである。具体的には、メチルアミノスルホニルアミノ基およびジメチルアミノメチルスルホニルアミノ基が挙げられる。

40

【0046】

「 C_{1-8} アルコキシ基」とは C_{1-8} アルキル- O -基を意味する。具体的には、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、 n -ブトキシ基、 i -ブトキシ基、sec-ブトキシ基、 t -ブトキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、

50

2, 2-ジメチル-1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、1-メチル-シクロプロピルメトキシ基などがあげられる。好ましくは C_{1-6} アルコキシ基、より好ましくは C_{1-5} アルコキシ基、より好ましくは C_{1-4} アルコキシ基、さらに好ましくは C_{1-3} アルコキシ基である。

10

【0047】

「置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基」とは、無置換の C_{1-8} アルコキシ基、またはアルキル部分の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。さらにはアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1~3置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基である。より好ましくは、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-4} アルコキシ基に対し、1~3置換基であり、 C_{1-3} アルコキシ基に対し1~2置換基である。

【0048】

20

「 C_{1-8} アルコキシカルボニル基」とは、 C_{1-8} アルキル-O-C(O)-基を意味し、 C_{1-8} アルキル基は前記の通りである。具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、i-プロポキシカルボニル基等があげられる。好ましくは C_{1-6} アルコキシカルボニル基であり、さらに好ましくは、 C_{1-3} アルコキシカルボニル基である。

【0049】

「置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシカルボニル基」とは、無置換の前記 C_{1-8} アルコキシカルボニル基、または、 C_{1-8} アルコキシカルボニル基上の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。さらにはアルコキシカルボニル基のアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1~3置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシカルボニル基である。

30

【0050】

C_{0-8} アルコキシ(C_{0-8} アルキル)アミノカルボニル基」とは、HO-NH-C(O)-基、 C_{1-8} アルキル-NH-C(O)-基、HO-N(C_{1-8} アルキル)-C(O)-基、あるいは C_{1-8} アルキル-N(C_{1-8} アルキル)-C(O)-基を意味し、 C_{1-8} アルコキシ基および C_{1-8} アルキル基は前記の通りである。具体的には、メトキシアミノカルボニル基、エトキシアミノカルボニル基、n-プロポキシアミノカルボニル基、i-プロポキシアミノカルボニル基等があげられる。好ましくは C_{1-6} アルコキシアミノカルボニル基であり、さらに好ましくは、 C_{1-3} アルコキシアミノカルボニル基である。

40

【0051】

「置換されていてもよい C_{0-8} アルコキシ(C_{0-8} アルキル)アミノカルボニル基」とは、無置換の前記ヒドロキシアミノカルボニル基、もしくは C_{1-8} アルコキシアミノカルボニル基、ヒドロキシ(C_{1-8} アルキル)アミノカルボニル基または、 C_{1-8} アルコキシ(C_{1-8} アルキル)アミノカルボニル基のアルキル部分の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。さらにはアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1~3置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシアミノカルボニル基である。

50

【0052】

「4～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基」とは、4～10員ヘテロシクロアルキル－O－基を意味し、前記4～10員ヘテロシクロアルキルを有する。

【0053】

「置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基」とは、無置換の前記4～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基、またはヘテロシクロアルキル部分の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっているもよい。さらにはヘテロシクロアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基である。

10

【0054】

「C₆₋₁₀アリールオキシ基」は、C₆₋₁₀アリール－O－基を意味し、C₆₋₁₀アリール基は前記の通りである。

【0055】

「5～14員ヘテロアリールオキシ基」とは、5～14員ヘテロアリール－O－基を意味し、前記5～14員ヘテロアリールを有する。具体的には、ピリミジニルオキシ基などがあげられる。

【0056】

「C₁₋₈アルキルカルボニルオキシ基」とは、C₁₋₈アルキル－C(O)－O－基を意味し、前記C₁₋₈アルキルを有する。具体的には、メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、プロピルカルボニルオキシ基等があげられる。

20

【0057】

「C₂₋₈アルケニルカルボニルオキシ基」とは、C₂₋₈アルケニル－C(O)－O－基を意味し、前記C₂₋₈アルケニルを有する。具体的には、2-メチル-2-ブテノイルオキシ基等があげられる。

「4～10員ヘテロシクロアルキルカルボニルオキシ基」とは、4～10員ヘテロシクロアルキル－C(O)－O－基を意味し、前記4～10員ヘテロシクロアルキルを有する。

【0058】

「(C₁₋₈アルキル)_xアミノカルボニルオキシ基」(式中、xは請求項において定義された記号を示す)とは、NHC(O)－O－基、N(C₁₋₈アルキル)C(O)－O－基、またはN(C₁₋₈アルキル)₂C(O)－O－基を意味する。具体的には、メチルアミノカルボニルオキシ基、エチルアミノカルボニルオキシ基、およびプロピルアミノカルボニルオキシ基等が挙げられる。

30

「置換されていてもよい(C₁₋₈アルキル)_xアミノカルボニルオキシ基」とは、無置換の(C₁₋₈アルキル)_xアミノカルボニルオキシ基、または窒素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも1つの水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。複数置換の場合は、各置換基は同一または異なっているもよい。

「4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基」とは、前記4～10員含窒素ヘテロシクロアルキル－S(O)₂－基を意味する。具体的には、モルホリノスルホニル基等が挙げられる。

40

「置換されていてもよい4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基」とは、無置換の前記4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基であるか、4～10員含窒素ヘテロシクロアルキル部分の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっているもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよい4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基である。

「4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニルオキシ基」とは、前記4～10員含窒素ヘテロシクロアルキル－S(O)₂－O－基を意味する。具体的には、モルホリノスルホニルオキシ基およびピペラジノスルホニルオキシ基等が挙げられる。

「置換されていてもよい4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニルオキシ基」と

50

は、無置換の前記 4～10 員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニルオキシ基であるか、4～10 員含窒素ヘテロシクロアルキル部分の 1 以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2 以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっているてもよい。好ましくは、所定の置換基により 1～3 置換されているてもよい 4～10 員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニルオキシ基である。

「 C_{1-8} アルキルスルホニルオキシ基」とは、 C_{1-8} アルキル- $S(O)_2-O$ 基を意味し、 C_{1-8} アルキルは前記の通りである。

【0059】

「置換されているてもよい C_{1-8} アルキルスルホニルオキシ基」とは、無置換の前記 C_{1-8} アルキルスルホニルオキシ基であるか、アルキル部分の 1 以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2 以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっているてもよい。さらにはアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されているてもよい。好ましくは、所定の置換基により 1～3 置換されているてもよい C_{1-8} アルキルスルホニルオキシ基である。具体的には、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基が挙げられる。

【0060】

「 $(C_{1-8} \text{ アルキル})_x$ アミノスルホニルオキシ基」（式中、 x は請求項において定義された記号を示す）とは、 $NH_2 S(O)_2 O$ 基、 $N(C_{1-8} \text{ アルキル}) S(O)_2 O$ 基、または $N(C_{1-8} \text{ アルキル})_2 S(O)_2 O$ 基を意味する。具体的には、 N -メチルアミノスルホニルオキシ基等が挙げられる。

【0061】

「 C_{1-8} アルキルチオ基」とは、 C_{1-8} アルキル- S 基を意味し、 C_{1-8} アルキル基は前記の通りである。例えば、メチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、 i -プロピルチオ、 n -ブチルチオ、 s -ブチルチオ、 i -ブチルチオ、 t -ブチルチオ、 n -ペンチルチオ、3-メチルブチルチオ、2-メチルブチルチオ、1-メチルブチルチオ、1-エチルプロピルチオ、 n -ヘキシルチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、1-メチルペンチルチオ、3-エチルブチルチオ、および 2-エチルブチルチオなどが含まれる。好ましくは、 C_{1-6} アルキルチオ基であり、さらに好ましくは、 C_{1-3} アルキルチオ基である。

【0062】

「置換されているてもよい C_{1-8} アルキルチオ基」とは、無置換の C_{1-8} アルキルチオ基、またはアルキル部分の 1 以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2 以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっているてもよい。さらにはアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されているてもよい。好ましくは、所定の置換基により 1～3 置換されているてもよい C_{1-8} アルキルチオ基である。

【0063】

「 C_{1-8} アルキルスルホニル基」とは、 C_{1-8} アルキル- $S(O)_2$ 基を意味し、 C_{1-8} アルキル基は前記の通りである。具体的には、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、 n -プロピルスルホニル基等があげられる。好ましくは、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、さらに好ましくは C_{1-3} アルキルスルホニル基である。

「 C_{1-8} アルキルスルフィニル基」とは、 C_{1-8} アルキル- $S(O)$ 基を意味し、 C_{1-8} アルキル基は前記の通りである。具体的には、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、 n -プロピルスルフィニル基等があげられる。好ましくは、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、さらに好ましくは C_{1-3} アルキルスルフィニル基である。

【0064】

「置換されているてもよい C_{1-8} アルキルスルホニル基」とは、無置換の前記 C_{1-8} アルキルスルホニル基であるか、アルキル部分の 1 以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2 以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっているてもよい。好ましくは、所定の置換基により 1～3 置換されているてもよい C_{1-8}

10

20

30

40

50

アルキルスルホニル基である。

「置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルフィニル基」とは、無置換の前記 C_{1-8} アルキルスルフィニル基であるか、アルキル部分の 1 以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2 以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。好ましくは、所定の置換基により 1～3 置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルホニル基である。

【0065】

「4～10 員ヘテロシクロアルキルスルホニル基」とは、4～10 員ヘテロシクロアルキル-S(O)₂-基を意味し、前記 4～10 員ヘテロシクロアルキルを有する。

【0066】

「置換されていてもよい 4～10 員ヘテロシクロアルキルスルホニル基」とは、無置換の前記 4～10 員ヘテロシクロアルキルスルホニル基、またはヘテロシクロアルキル部分の 1 以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2 以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。さらにはヘテロシクロアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により 1～3 置換されていてもよい 4～10 員ヘテロシクロアルキルスルホニル基である。

【0067】

「(C_{1-8} アルキル)_x アミノスルホニル基」(式中、x は請求項において定義された記号を示す)とは、NH₂-S(O)₂-基、 C_{1-8} アルキルアミノ-S(O)₂-基または (C_{1-8} アルキル)₂ アミノ-S(O)₂-基を意味し、 C_{1-8} アルキルは前記の通りである。具体的には、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基等があげられる。

【0068】

「置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル)_x アミノスルホニル基」とは、無置換のアミノスルホニル基、または窒素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも 1 つの水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。複数置換の場合は、各置換基は同一または異なってもよい。

「 C_{1-8} アルコキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」とは、 C_{1-8} アルコキシ-C(O)-NH 基、または C_{1-8} アルコキシ-C(O)-N(C_{1-8} アルキル) 基を意味し、 C_{1-8} アルコキシおよび C_{1-8} アルキルは前記の通りである。具体的には、メトキシカルバモイル基および N-エチルカルボニル-N-メチルアミノ基等が挙げられる。

「置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」とは、無置換の前記 C_{1-8} アルコキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基または、窒素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも 1 つの水素原子が所定の置換基により置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基を意味する。好ましくは、1～3 置換基で置換された C_{1-8} アルコキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基である。

「 C_{1-8} アルコキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノスルホニル基」とは、 C_{1-8} アルコキシ-C(O)-NHS(O)₂-基、または C_{1-8} アルコキシ-C(O)-N(C_{1-8} アルキル)S(O)₂-基を意味し、 C_{1-8} アルコキシおよび C_{1-8} アルキルは前記の通りである。具体的には、メトキシカルボニルアミノスルホニル基およびエトキシカルボニル-N-メチルアミノスルホニル基等が挙げられる。

「 C_{6-10} アリールオキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」とは、 C_{6-10} アリール-O-C(O)-NH 基、または C_{6-10} アリール-O-C(O)-N(C_{1-8} アルキル) 基を意味し、 C_{6-10} アリールおよび C_{1-8} アルキル基は前記の通りである。具体的には、フェニルオキシカルボニルアミノ基および N-メチル-N-フェニルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) ア

10

20

30

40

50

ミノ基」とは、無置換の前記 C_{6-10} アリールオキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基または窒素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも1つの水素原子が所定の置換基により置換された C_{6-10} アリールオキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっているもよい。好ましくは、所定の置換基により1~3置換されているもよい C_{6-10} アリールオキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基である。

「 C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」とは、 C_{6-10} アリール-NH-C(O)-NH基、 C_{6-10} アリール-N(C_{1-8} アルキル)-C(O)-NH基、または C_{6-10} アリール-N(C_{1-8} アルキル)-C(O)-N(C_{1-8} アルキル)基を意味し、 C_{6-10} アリールおよび C_{1-8} アルキル基は前記の通りである。具体的には、フェニルアミノカルボニルアミノ基およびフェニルアミノカルボニル(N-メチル)アミノ基等が挙げられる。

10

「置換されているもよい C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」とは、無置換の前記 C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基または窒素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも1つの水素原子が所定の置換基により置換された C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっているもよい。好ましくは、所定の置換基により1~3置換されているもよい C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基である。

20

「 C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニルオキシ基」とは、 C_{6-10} アリール-NH-C(O)-O-基、または C_{6-10} アリール-N(C_{1-8} アルキル)-C(O)-O-基を意味し、 C_{6-10} アリールおよび C_{1-8} アルキル基は前記の通りである。具体的には、フェニルアミノカルボニルオキシ基およびフェニル(N-メチル)アミノカルボニルオキシ基等が挙げられる。

「置換されているもよい C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニルオキシ基」とは、無置換の前記 C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニルオキシ基または窒素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも1つの水素原子が所定の置換基により置換された C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニルオキシ基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっているもよい。好ましくは、所定の置換基により1~3置換されているもよい C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニルオキシ基である。

30

「 C_{1-8} アルキルスルホニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」とは、 C_{1-8} アルキル-S(O)₂-NH-基または C_{1-8} アルキル-S(O)₂-N(C_{1-8} アルキル)-基を意味し、 C_{1-8} アルキル基は前記の通りである。具体的には、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基およびメチルスルホニル(N-メチル)アミノ基等があげられる。

「 C_{2-8} アルケニルオキシ基」とは、 C_{2-8} アルケニル-O-基を意味し、 C_{2-8} アルケニルは前記の通りである。 C_{2-8} アルケニルオキシ基の具体例としては、ビニルオキシ基、アリルオキシ基等があげられる。

40

【0069】

好ましくは、 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^7 , A^8 , A^9 および A^{10} の全てがCであるか、 A^2 , A^4 , A^7 および A^9 のいずれか1つはNであり、それ以外はC(但し、 A^2 , A^4 , A^7 または A^9 がNのときは、 R^2 , R^4 , R^7 または R^9 の置換基を有しない)。より好適には、全てがCであるか、 A^4 がNであり、それ以外はC、さらに好適には、全てがCであるか、 A^4 , A^7 , および A^9 がNであり、それ以外はC(但し、 A^4 , A^7 , または A^9 がNのときは、 R^4 , R^7 , R^9 の置換基は有さない)である。

A^5 は、好適にはNR⁵ またはO、より好適には、NR⁵、さらに好適には、NHである。

R^1 は、好適には

50

- [1] 水素原子,
- [2] ハロゲン原子,
- より好適には、
- [1] 水素原子,
- [2] フッ素原子,
- [3] 塩素原子。

R^{10} は、好適には水素原子。

【0070】

R^2 は、好適には

10

- [1] 水素原子,
- [2] C_{1-5} アルキル基,
- [3] シアノ,
- [4] ハロゲン原子,
- より好適には、

- [1] 水素原子,
- [2] C_{1-3} アルキル基,
- [3] フッ素原子,
- [4] 塩素原子,
- [5] 臭素原子。

20

さらに好適には、

- [1] 水素原子,
- [2] ハロゲン原子,
- さらにより好適には、
- [1] 水素原子である。

【0071】

R^4 は、好適には

- [1] 水素原子,
- [2] 1-11 のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基,
- [3] C_{3-6} シクロアルキル基,
- [4] シアノ,
- [5] ハロゲン原子,
- [6] (C_{1-3} アルキル) m_4b -アミノ基 ($m_4b: 0 \sim 2$),
- [7] ヒドロキシ,
- [8] 1-4 のヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-5} アルコキシ基,
- より好適には、

30

- [1] 水素原子,
- [2] 1-7 のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基,
- [3] C_{3-5} シクロアルキル基,
- [4] シアノ,
- [5] フッ素原子,
- [6] 臭素原子,
- [7] アミノ (C_{1-3} アルキル) m_4b -アミノ基,
- [8] ヒドロキシ,
- [9] 1-2 のヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基。

40

さらに好適には、

- [1] 水素原子,
- [2] 少なくとも1つのハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
- [3] C_{3-8} シクロアルキル基,
- [4] シアノ,

50

- [5] ハロゲン原子,
- [6] ヒドロキシ,
- [7] ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,
- さらにより好適には、
- [1] 水素原子,
- [2] ハロゲン原子である。

【0072】

R^5 は、好適には

- [1] 水素原子,
- [2] 1-5の置換基 R^{5A} で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基,
- [3] C_{1-5} アルキルスルホニル基,
- より好適には、
- [1] 水素原子,
- [2] 1-3の置換基 R^{5A} で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基,
- [3] C_{1-3} アルキルスルホニル基。

10

さらに好適には、

- [1] 水素原子,
- [2] C_{1-8} アルキル基,
- さらにより好適には、

- [1] 水素原子。

20

【0073】

R^{5A} は、好適には

- [1] C_{1-5} アルコキシカルボニル基,
- [2] ヒドロキシ,
- [3] C_{1-5} アルコキシ基,
- [4] (C_{1-5} アルキル) m_5 -アミノ基 ($m_5: 0-2$),
- [5] C_6 アリール,
- [6] C_{1-5} アルキルチオ基,

より好適には、

- [1] C_{1-3} アルコキシカルボニル基,
- [2] ヒドロキシ,
- [3] C_{1-3} アルコキシ基,
- [4] (C_{1-3} アルキル) m_5 -アミノ基 ($m_5: 0-2$),
- [5] C_{1-3} アルキルチオ基,

30

さらに好適には、

- [1] ヒドロキシ,
- [2] C_{1-5} アルコキシ基,
- [3] (C_{1-5} アルキル) m_5 -アミノ基 ($m_5: 0-2$),
- [4] C_{1-5} アルキルチオ基。

【0074】

40

R^6 および $R^{6'}$ は、好適には、

- [1] C_{1-8} アルキル基,
- または、それらが結合する炭素原子と一体となって
- [2] C_{3-8} シクロアルキル基,
- [3] 4~10員ヘテロシクロアルキル基,
- より好適には、

- [1] C_{1-3} アルキル基,
- または、それらが結合する炭素原子と一体となって
- [2] C_{3-6} シクロアルキル基,
- [3] 4~6員ヘテロシクロアルキル基,

50

さらに好適には

- [1] メチル,
- または、それらが結合する炭素原子と一体となって
- [2] シクロペンタン,
- [3] テトラヒドロピラン, または
- [4] ピペラジン。

【0075】

R^7 は、好適には

- [1] 水素原子,
 - [2] フッ素原子,
 - [3] 臭素原子,
 - [4] 塩素原子,
 - [5] 1-4の置換基 R^{7A} で置換されていてもよい C_{1-5} アルコキシ基,
- より好適には

- [1] 水素原子,
- [2] ハロゲン原子,

さらに好適には、

- [1] 水素原子,
- [2] フッ素原子,
- [3] 臭素原子,
- [4] 塩素原子, そして

さらにより好適には、

- [1] 水素原子。

【0076】

R^{7A} は、好適には

- [1] (C_{1-5} アルキル) m_7 -アミノ基 ($m_7: 0 \sim 2$),
 - [2] ヒドロキシ,
 - [3] C_{1-5} アルキル基で置換されていてもよい 4~6 員ヘテロシクロアルキル基,
- より好適には、

- [1] (C_{1-3} アルキル) m_7 -アミノ基 ($m_7: 2$),
- [2] ヒドロキシ。

【0077】

R^3 は、好適には

- [1] 水素原子,
- [2] 1-11のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基,
- [3] シアノ,
- [4] 1-5の置換基 R^{3A} で置換されていてもよい (C_{1-5} アルキル) m_{3a} -アミノカルボニル基 ($m_{3a}: 0 \sim 2$),
- [5] ヒドロキシカルボニル,
- [6] 1-4のヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-5} アルキルカルボニル,
- [7] ハロゲン原子,
- [8] 1-2の C_6 アリールで置換されていてもよい (C_{1-3} アルキル) m_{3b} -アミノ基 ($m_{3b}: 0 \sim 2$),
- [9] 1-2の C_6 アリールまたは 1-2の C_6 アリールオキシで置換されていてもよい C_{1-5} アルキルカルボニル (C_{0-3} アルキル) アミノ基,
- [10] 1-7のハロゲン原子で置換されていてもよい 1-5の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい C_6 アリールカルボニル (C_{0-3} アルキル) アミノ基,
- [11] C_6 アリールで置換されていてもよい (C_{1-3} アルキル) m_{3c} -アミノカルボニル (C_{0-3} アルキル) アミノ基 ($m_{3c}: 0-1$),
- [12] ニトロ,

10

20

30

40

50

- [13] ヒドロキシ,
- [14] 1-4の $R^3 B$ で置換されていてもよい C_{1-5} アルコキシ基,
- [15] 4-6員ヘテロシクロアルキルオキシ基
- [16] 6員ヘテロアリールオキシ,
- [17] 1-3の C_6 アリールで置換されていてもよい(C_{1-5} アルキル) m_{3e} -アミノカルボニルオキシ基($m_{3e}: 0 \sim 2$),
- [18] 4-6員含窒素ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基,
- [19] C_{1-5} アルキルチオ基,
- [20] 1-3の C_{1-5} アルコキシ基で置換されていてもよい1-4の C_{1-5} アルキル基で置換されていてもよい5-6員ヘテロアリール基, 10
- [21] C_{1-3} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシカルボニル(C_{0-3} アルキル)アミノ基,
- [22] 1-9のハロゲン原子で置換されていてもよい1-3の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい C_6 アリールオキシカルボニル(C_{0-3} アルキル)アミノ基,
- [23] 1-3の $R^3 C$ で置換されていてもよい C_6 アリールオキシカルボニル(C_{0-3} アルキル)アミノカルボニル(C_{0-3} アルキル)アミノ基,
- [24] C_{3-6} シクロアルキル(C_{0-3} アルキル)アミノカルボニルオキシ基, および
- [25] C_{1-5} アルキル基および C_{1-5} アルコキシ基からなる群より選択される1-3の置換基で置換されていてもよい C_6 アリール(C_{0-3} アルキル)アミノカルボニルオキシ基。 20

R^3 は、より好適には、

- [1] 水素原子,
- [2] 1-7のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基,
- [3] シアノ,
- [4] 1-4の置換基 $R^3 A$ で置換されていてもよい(C_{1-4} アルキル) m_{3a} -アミノカルボニル基($m_{3a}: 0 \sim 1$)
- [5] ヒドロキシカルボニル,
- [6] ハロゲン原子,
- [7] 1-2の C_6 アリールまたは1-2の C_6 アリールオキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルカルボニル(C_{1-3} アルキル)アミノ基, 30
- [8] C_6 アリールカルボニル(C_{0-3} アルキル)アミノ基(1-7のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい),
- [9] ニトロ,
- [10] ヒドロキシ,
- [11] 1-3の置換基 $R^3 B$ で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基,
- [12] 4員ヘテロシクロアルキルオキシ基,
- [13] C_6 アリールで置換されていてもよい(C_{1-3} アルキル) m_{3e} -アミノカルボニルオキシ基($m_{3e}: 1$),
- [14] 6員含窒素ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基, 40
- [15] C_{1-3} アルキルチオ基,
- [16] C_{1-3} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基で置換されていてもよい5員ヘテロアリール基,
- [17] 置換基 $R^3 C$ で置換されていてもよい C_6 アリールオキシカルボニル(C_{0-3} アルキル)アミノカルボニル(C_{0-3} アルキル)アミノ基,
- [18] C_6 シクロアルキル(C_{0-2} アルキル)アミノカルボニルオキシ基, および
- [19] C_{1-4} アルキル基および C_{1-3} アルコキシ基からなる群より選択される1-2の置換基で置換されていてもよい C_6 アリール(C_{0-3} アルキル)アミノカルボニルオキシ基。

R^3 は、さらにより好適には、

- [1] 水素原子,
- [2] シアノ,
- [3] ハロゲン原子,
- R^3 は、よりさらに好適には、

- [1] シアノ,
- [2] ハロゲン原子。

【0078】

$R^3 A$ は、好適には

- [1] C_6 アリール,
- [2] C_{1-5} アルコキシ基,
- [3] 5～6 員ヘテロアリール基,
- [4] C_6 アリールスルホニル。

10

【0079】

$R^3 B$ は、より好適には

- [1] ヒドロキシ,
- [2] C_{1-5} アルコキシ基,
- [3] C_6 アリール (C_{0-3} アルキル) アミノカルボニル基,
- [4] (C_{1-3} アルキル) m_{3d} -アミノ基 ($m_{3d}: 0 \sim 2$),
- [5] ハロゲン原子,

より好適には、

- [1] ヒドロキシ,
- [2] C_{1-5} アルコキシ基。

20

【0080】

$R^3 C$ は、好適には

- [1] 1-11 のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基,
- [2] C_{1-5} アルコキシ基,

より好適には、

- [1] 1-9 のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基,
- [2] C_{1-3} アルコキシ基。

【0081】

30

R^8 は、好適には

- [1] 水素原子,
- [2] 1-5 の置換基 $R^8 A$ で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基,
- [3] C_{2-5} アルケニル基,
- [4] 1-4 の置換基 $R^8 B$ で置換されていてもよい 4～6 員ヘテロシクロアルキル基,
- [5] 1-4 の C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリール基,
- [6] 1-3 の置換基 $R^8 C$ で置換されていてもよい (C_{1-5} アルキル) m_{8g} -アミノカルボニル基 ($m_{8g}: 0 \sim 2$),
- [7] 1-2 のオキシ基で置換されていてもよい 4～6 員ヘテロシクロアルキル (C_{0-3} アルキル) アミノカルボニル基,
- [8] 1-4 の置換基 $R^8 D$ で置換されていてもよい 4～6 員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基,
- [9] ヒドロキシカルボニル,
- [10] 1-3 のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-5} アルコキシ (C_{0-3} アルキル) アミノカルボニル基,
- [11] ハロゲン原子,
- [12] 1-2 の置換基 $R^8 H$ で置換されていてもよい (C_{1-5} アルキル) m_{8j} -アミノ基 ($m_{8j}: 0 \sim 2$),
- [13] ヒドロキシ,
- [14] 1-4 の置換基 $R^8 E$ で置換されていてもよい C_{1-5} アルコキシ基,

40

50

[15] 1-5の置換基 R^{8F} で置換されていてもよい4~6員ヘテロシクロアルキルオキシ基,

[16] 6員ヘテロアリールオキシ基,

[17] $(C_{1-5}$ アルキル) $_{m811}$ -アミノスルホニルオキシ基 ($m811:0-2$),

[18] 1-4の置換基 R^{8I} で置換されていてもよい C_{1-5} アルキルチオ基,

[19] 1-4の置換基 R^{8G} で置換されていてもよい C_{1-5} アルキルスルホニル基,

[20] C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい6員ヘテロシクロアルキルスルホニル基,

[21] C_{2-5} アルケニルオキシ基, および

[22] 1-7のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルスルホニルオキシ基。

より好適には、

[1] 水素原子,

[2] 1-3の置換基 R^{8A} で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基,

[3] C_{2-4} アルケニル基,

[4] 1-3の置換基 R^{8B} で置換されていてもよい6員ヘテロシクロアルキル基,

[5] 1-2の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい5~6員ヘテロアリール基,

[6] 1-2の置換基 R^{8C} で置換されていてもよい $(C_{1-3}$ アルキル) $_{m8g}$ -アミノカルボニル基 ($m8g:0-2$),

[7] 1-2のオキシ基で置換されていてもよい4~6員ヘテロシクロアルキル (C_{0-1} アルキル) アミノカルボニル基,

[8] 1-2の置換基 R^{8D} で置換されていてもよい6員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基,

[9] ヒドロキシカルボニル,

[10] 1-2のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ (C_{0-3} アルキル) アミノカルボニル基,

[11] 臭素原子,

[12] 1-2の置換基 R^{8H} で置換されていてもよい $(C_{1-3}$ アルキル) $_{m8j}$ -アミノ基 ($m8j:0-2$),

[13] ヒドロキシ,

[14] 1-3の置換基 R^{8E} で置換されていてもよい C_{1-5} アルコキシ基,

[15] 1-3の置換基 R^{8F} で置換されていてもよい4~6員ヘテロシクロアルキルオキシ基,

[16] 6員ヘテロアリールオキシ基,

[17] $(C_{1-3}$ アルキル) $_{m811}$ -アミノスルホニルオキシ基 ($m811:0-2$),

[18] 1-2の置換基 R^{8I} で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルチオ基,

[19] 1-2の置換基 R^{8G} で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルスルホニル基,

[20] C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい6員ヘテロシクロアルキルスルホニル基,

[21] C_{2-3} アルケニルオキシ基, および

[22] トリフルオロメチルスルホニルオキシ基,

さらに好適には、

[1] 水素原子,

[2] 1-3の置換基 R^{8A} で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基,

[3] 1-3の置換基 R^{8B} で置換されていてもよい6員ヘテロシクロアルキル基,

[4] 1-2の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい5~6員ヘテロアリール基,

[5] 1-2のオキシ基で置換されていてもよい4~6員ヘテロシクロアルキル (C_{0-1} アルキル) アミノカルボニル基,

[6] 1-2の置換基 R^{8D} で置換されていてもよい6員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基,

[7] 1-2の置換基 R^{8H} で置換されていてもよい (C_{1-3} アルキル) m_{8j} -アミノ基 ($m_{8j}: 0 \sim 2$),

[8] ヒドロキシ,

[9] 1-3の置換基 R^{8E} で置換されていてもよい C_{1-5} アルコキシ基,

[10] 1-3の置換基 R^{8F} で置換されていてもよい4~6員ヘテロシクロアルキルオキシ基,

[11] 6員ヘテロアリールオキシ基,

[12] 1-2の置換基 R^{8I} で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルチオ基,

[13] 1-2の置換基 R^{8G} で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルスルホニル基, および

[14] C_{2-3} アルケニルオキシ基,

よりさらに好適には、

[1] 水素原子,

[2] 1-3の置換基 R^{8A} で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基,

[3] 1-3の置換基 R^{8B} で置換されていてもよい6員ヘテロシクロアルキル基,

[4] 1-2の置換基 R^{8H} で置換されていてもよい (C_{1-3} アルキル) m_{8j} -アミノ基 ($m_{8j}: 0 \sim 2$),

[5] 1-3の置換基 R^{8E} で置換されていてもよい C_{1-5} アルコキシ基, および

[6] 1-3の置換基 R^{8F} で置換されていてもよい4~6員ヘテロシクロアルキルオキシ基,

さらにより好適には、

[1] 1以上の下記 R^{8B} で置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基,

さらにいっそう好適には、

[1] 少なくとも1つのハロゲン原子, C_{1-8} アルキル基, またはオキソで置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基。

【0082】

R^{8A} は、好適には

[8A-1] 1-4の置換基 R^{8A1} で置換されていてもよい4~6員ヘテロシクロアルキル基,

[8A-2] 1-11のハロゲン原子で置換されていてもよい (C_{1-5} アルキル) m_{8a} -アミノ基 ($m_{8a}: 0 \sim 2$), および

[8A-3] ヒドロキシ;

R^{8A} は、より好適には、

[8A-1] 1-2の置換基 R^{8A1} で置換されていてもよい6員ヘテロシクロアルキル基,

[8A-2] 1-11のハロゲン原子で置換されていてもよい (C_{1-3} アルキル) m_{8a} -アミノ基 ($m_{8a}: 0 \sim 2$), および

[8A-3] ヒドロキシ。

R^{8A1} は、好適には

[8A1-1] C_{1-5} アルキル基,

[8A1-2] C_{1-5} アルキルスルホニル基,

[8A1-3] (C_{1-5} アルキル) m_{8b} -アミノスルホニル基 ($m_{8b}: 0 \sim 2$), または

[8A1-4] オキソ基,

より好適には、

[8A1-1] C_{1-3} アルキル基,

[8A1-2] C_{1-3} アルキルスルホニル基, または、

[8A1-3] (C_{1-3} アルキル) m_{8b} -アミノスルホニル基 ($m_{8b}: 0$)。

【0083】

R^{8B} は、好適には

- [8B-1] 1-13 の置換基 R^{8B1} で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基,
- [8B-2] C_{2-6} アルキニル基,
- [8B-3] [1] シアノまたは [2] C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基,
- [8B-4] 1-10 の置換基 R^{8B2} で置換されていてもよい 4~6 員ヘテロシクロアルキル基,
- [8B-5] [1] C_{1-5} アルコキシ基および [2] C_{3-6} シクロアルキル基からなる群より選択される 1-5 の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基,
- [8B-6] C_{1-5} アルコキシカルボニル基,
- [8B-7] C_{1-5} アルキルスルホニル基,
- [8B-8] 5~6 員ヘテロアリールスルホニル基,
- [8B-9] シアノ,
- [8B-10] 1-2 の置換基 R^{8B3} で置換されていてもよい C_{1-6} アルカノイル基,

10

- [8B-11] C_{3-8} シクロアルキルカルボニル基,
 - [8B-12] (C_{1-5} アルキル) m_{8c} -アミノスルホニル基 ($m_{8c}: 0-2$),
 - [8B-13] C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{0-6} アルキル) アミノ基,
 - [8B-14] 1-3 の置換基 R^{8B4} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{8d} -アミノ基 ($m_{8d}: 0-2$),
 - [8B-15] ヒドロキシ,
 - [8B-16] (C_{1-6} アルキル) m_{8e} -アミノカルボニル基 ($m_{8e}: 0-2$),
- または
- [8B-17] C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ基。

20

より好適には、

- [8B-1] 1-3 の R^{8B1} で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基,
- [8B-2] C_{2-5} アルキニル基,
- [8B-3] [1] シアノまたは [2] C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-5} シクロアルキル基,
- [8B-4] 1-8 の置換基 R^{8B2} で置換されていてもよい 4~6 員ヘテロシクロアルキル基,
- [8B-5] [1] C_{1-3} アルコキシ基および [2] C_{3-6} シクロアルキル基からなる群より選択される 1-2 の置換基で置換されていてもよい C_{1-5} アルコキシ基,
- [8B-6] C_{1-3} アルキルスルホニル基,
- [8B-7] シアノ,
- [8B-8] 置換基 R^{8B3} で置換されていてもよい C_{1-6} アルカノイル基,
- [8B-9] C_{3-5} シクロアルキルカルボニル基,
- [8B-10] (C_{1-3} アルキル) m_{8c} -アミノスルホニル基 ($m_{8c}: 1-2$),
- [8B-11] C_{1-3} アルキルスルホニル (C_{0-3} アルキル) アミノ基,
- [8B-12] 1-2 の置換基 R^{8B4} で置換されていてもよい (C_{1-5} アルキル) m_{8d} -アミノ基 ($m_{8d}: 0-1$),
- [8B-13] ヒドロキシ, または,
- [8B-14] (C_{1-3} アルキル) m_{8e} -アミノカルボニル基 ($m_{8e}: 0-1$)。

30

40

【0084】

R^{8B1} は、好適には

- [8B1-1] C_{3-6} シクロアルキル基,
- [8B1-2] ヒドロキシ,
- [8B1-3] 1-2 の C_{1-5} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基, または

50

[8 B 1-4] シアノ,
より好適には、
[8 B 1-1] C_{3-5} シクロアルキル基,
[8 B 1-2] ヒドロキシ,
[8 B 1-3] 1つの C_{1-3} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ
基, または

[8 B 1-4] シアノ。

【0085】

R^{8B2} は、好適には

[8 B 2-1] ハロゲン原子,
[8 B 2-2] C_{1-6} アルキル基,
[8 B 2-3] オキソ,
[8 B 2-4] ヒドロキシ, または
[8 B 2-5] 重水素,

より好適には、

[8 B 2-1] フッ素原子,
[8 B 2-2] C_{1-3} アルキル基,
[8 B 2-3] オキソ, または、
[8 B 2-4] ヒドロキシ。

【0086】

R^{8B3} は、好適には

[8 B 3-1] (C_{1-6} アルキル) m_{8f} -アミノ基 ($m_{8f}: 0-2$),
より好適には、
[8 B 3-1] (C_{1-3} アルキル) m_{8f} -アミノ基 ($m_{8f}: 2$)。

【0087】

R^{8B4} は、好適には

[8 B 4-1] C_{3-6} シクロアルキル基, または
[8 B 4-2] ヒドロキシ。

【0088】

R^{8C} は、好適には

[8 C-1] ヒドロキシ,
[8 C-2] C_{1-3} アルキル) m_{8i} -アミノスルホニル基で置換されていてもよい (C_{1-3} アルキル) m_{8h} -アミノ基 ($m_{8h}: 0-1$) ($m_{8i}: 0-2$),
[8 C-3] C_{1-3} アルキルスルホニル基。

【0089】

R^{8D} は、好適には

[8 D-1] 置換基 R^{8D1} で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基,
[8 D-2] ヒドロキシ基,
[8 D-3] C_{1-3} アルキルスルホニル基, または
[8 D-4] C_{1-4} アルコキシカルボニル基。

【0090】

R^{8D1} は、好適には

[8 D 1-1] ヒドロキシ基, または
[8 D 1-2] C_{1-3} アルコキシ基。

【0091】

R^{8H} は、好適には

[8 H-1] 4~6員ヘテロシクロアルキル基。

【0092】

R^{8E} は、好適には

[8 E-1] ヒドロキシ基,

10

20

30

40

50

[8 E-2] 1-2 の置換基 $R^{8 E 7}$ で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,
 [8 E-3] C_{1-3} アルキルスルホニル基,
 [8 E-4] C_{1-4} アルコキシカルボニル基,
 [8 E-5] 1-2 の置換基 $R^{8 E 1}$ で置換されていてもよい 4~6 員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基,
 [8 E-6] 置換基 $R^{8 E 2}$ で置換されていてもよい (C_{1-5} アルキル) $m_{8 k 1}$ -アミノ基 ($m_{8 k 1}: 0 \sim 2$),
 [8 E-7] 1-4 の置換基 $R^{8 E 3}$ で置換されていてもよい 4~6 員ヘテロシクロアルキル基,
 [8 E-8] 5~6 員ヘテロアリール基,
 [8 E-9] 1-2 の置換基 $R^{8 E 6}$ で置換されていてもよい (C_{1-6} アルキル) $m_{8 k 2}$ -アミノカルボニル基 ($m_{8 k 2}: 0 \sim 2$),
 [8 E-10] 置換基 $R^{8 E 7}$ で置換されていてもよい C_{1-5} アルコキシ基,
 [8 E-11] C_{1-3} アルキルチオ基,
 [8 E-12] C_{1-3} アルキルスルフィニル基,
 [8 E-13] C_{1-5} アルキルスルホニル基,
 [8 E-14] C_{1-3} アルキルスルホニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,
 [8 E-15] 1-3 の C_{1-5} アルキル基で置換されていてもよい 4~6 員ヘテロシクロアルキルスルホニル (C_{0-3} アルキル) アミノ基、

10

より好適には、

20

[8 E-1] 1 以上の $R^{8 E 2}$ で置換されていてもよい (C_{1-3} アルキル) $m_{8 k 1}$ -アミノ基 ($m_{8 k 1}: 2$),
 [8 E-2] 1 以上の $R^{8 E 7}$ で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,
 [8 E-3] C_{1-3} アルキルスルホニル基,
 [8 E-4] 置換基 $R^{8 E 2}$ で置換されていてもよい (C_{1-5} アルキル) $m_{8 k 1}$ -アミノ基 ($m_{8 k 1}: 0 \sim 2$),
 [8 E-5] 1-4 の置換基 $R^{8 E 3}$ で置換されていてもよい 4~6 員ヘテロシクロアルキル基,
 [8 E-6] 1-2 の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい 4~6 員ヘテロシクロアルキルスルホニルアミノ基。

30

$R^{8 E 1}$ は、好適には

[8 E 1-1] C_{1-4} アルコキシカルボニル基,
 [8 E 1-2] C_{1-3} アルカノイル基,
 [8 E 1-3] C_{1-5} アルキルスルホニル基,
 [8 E 1-4] (C_{1-3} アルキル) $m_{8 k 3}$ -アミノスルホニル基 ($m_{8 k 3}: 0 \sim 2$),
 [8 E 1-5] 4~6 員ヘテロシクロアルキル基。

【0093】

$R^{8 E 2}$ は、好適には

[8 E 2-1] ヒドロキシ基,
 [8 E 2-2] C_{1-6} アルコキシカルボニル基,
 [8 E 2-3] ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基,
 [8 E 2-4] [1] (C_{1-3} アルキル) $m_{8 k 4}$ -アミノ基 ($m_{8 k 4}: 0 \sim 2$) および [2] ハロゲン原子からなる群より選択される 1-3 の置換基で置換されていてもよい C_{1-5} アルカノイル基,
 [8 E 2-5] (C_{1-3} アルキル) $m_{8 k 5}$ -アミノカルボニル基 ($m_{8 k 5}: 0 \sim 2$),
 [8 E 2-6] C_{1-3} アルキルスルホニル基,
 [8 E 2-7] C_{1-4} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい (C_{1-3} アル

40

50

キル) $m_8 k_6$ - アミノスルホニル基 ($m_8 k_6 : 0 - 1$)。

より好適には、

[8 E 2 - 1] ヒドロキシ基。

【0094】

$R^{8 E 3}$ は、好適には

[8 E 3 - 1] [1] ヒドロキシ基および [2] C_{1-3} アルキルカルボニルオキシ基からなる群より選択される 1 - 3 の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

[8 E 3 - 2] C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ基、

[8 E 3 - 3] ヒドロキシ基、

[8 E 3 - 4] C_{3-5} シクロアルキル基、

[8 E 3 - 5] C_{1-4} アルコキシカルボニル基、

[8 E 3 - 6] C_{1-5} アルキルスルホニル基、

[8 E 3 - 7] (C_{1-3} アルキル) $m_8 k_8$ - アミノカルボニル基 ($m_8 k_8 : 0 \sim 2$)、

[8 E 3 - 8] ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-3} アルカノイル基、

[8 E 3 - 9] オキシ基、または、

[8 E 3 - 10] [1] C_{1-3} アルカノイル基、 [2] C_{1-4} アルコキシカルボニル基および [3] C_{1-3} アルキルスルホニル基からなる群より選択される 1 - 3 の置換基で置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基、

より好適には、

[8 E 3 - 1] (C_{1-3} アルキル) $m_8 k_8$ - アミノカルボニル基 ($m_8 k_8 : 0 \sim 2$)、または、

[8 E 3 - 2] オキシ基。

【0095】

$R^{8 E 4}$ は、好適には

[8 E 4 - 1] 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基、

[8 E 4 - 2] C_{1-3} アルカノイル基、

[8 E 4 - 3] C_{1-3} アルコキシカルボニル基、

[8 E 4 - 4] C_{1-3} アルキルスルホニル基、

[8 E 4 - 5] C_{1-3} アルキルアミノスルホニル基。

【0096】

$R^{8 E 6}$ は、好適には

[8 E 6 - 1] C_{2-3} アルケニルカルボニルオキシ基、

[8 E 6 - 2] ヒドロキシ基、

[8 E 6 - 3] シアノ、

[8 E 6 - 4] 1 - 2 のヒドロキシ基で置換されていてもよい (C_{1-3} アルキル) $m_8 k_9$ - アミノ基 ($m_8 k_9 : 0 \sim 2$)、

[8 E 6 - 5] ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基、

[8 E 6 - 6] C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ基、

[8 E 6 - 7] 1 - 3 の C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基、

[8 E 6 - 8] 5 ~ 6 員ヘテロアリール基。

【0097】

$R^{8 E 7}$ は、好適には

[8 E 7 - 1] ヒドロキシ基、

[8 E 7 - 2] ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基。

【0098】

$R^{8 F}$ は、好適には

[8 F - 1] 1 - 3 の置換基 $R^{8 F 1}$ で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基、

[8 F - 2] C_{3-6} シクロアルキル基、

10

20

30

40

50

[8 F-3] 1-7 のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルカノイル基,
 [8 F-4] C_{1-5} アルキルカルボニルオキシ基,
 [8 F-5] C_{1-5} アルコキシカルボニル基,
 [8 F-6] 1-3 の置換基 $R^{8 F 2}$ で置換されていてもよい 4~6 員ヘテロシクロアルキル基,

[8 F-7] C_{1-5} アルキルスルホニル基, または,

[8 F-8] ヒドロキシ基;

より好適には、

[8 F-1] 置換基 $R^{8 F 1}$ で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、

[8 F-2] C_{3-5} シクロアルキル基、

[8 F-3] 置換基 $R^{8 F 2}$ で置換されていてもよい 4~6 員ヘテロシクロアルキル基、

[8 F-4] C_{1-3} アルキルスルホニル基、

【0099】

$R^{8 F 1}$ は、好適には

[8 F1-1] ヒドロキシ基、

[8 F1-2] C_{1-5} アルコキシ基, または

[8 F1-3] ハロゲン原子。

【0100】

$R^{8 F 2}$ は、好適には

[8 F2-1] 4~6 員ヘテロシクロアルキル基、

[8 F2-2] C_{1-5} アルコキシカルボニル基, または

[8 F2-3] C_{1-3} アルキルスルホニル基。

【0101】

$R^{8 G}$ は、好適には

[8 G-1] ヒドロキシカルボニル基、

[8 G-2] ヒドロキシ基, または

[8 G-3] (C_{1-5} アルキル) m_{813} -アミノ基 ($m_{813} : 0 \sim 2$)。

【0102】

R^9 は、好適には

[1] 水素原子、

[2] 1-8 の置換基 $R^{9 A}$ で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基、

[3] C_{2-6} アルケニル基、

[4] 1-6 の置換基 $R^{9 C}$ で置換されていてもよい C_{2-8} アルキニル基、

[5] C_{3-6} シクロアルキル基、

[6] 1-5 の置換基 $R^{9 D}$ で置換されていてもよい 4~6 員ヘテロシクロアルキル基、

[7] 1-2 の置換基 $R^{9 E}$ で置換されていてもよい C_6 アリール基、

[8] 1-3 の C_{1-5} アルキル基で置換されていてもよい 5~6 員ヘテロアリール基、

[9] シアノ、

[10] C_{1-6} アルカノイル基、

[11] C_{1-5} アルキル基で置換されていてもよい 4~6 員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基、

[12] ハロゲン原子、

[13] 置換基 $R^{9 F}$ で置換されていてもよい (C_{1-4} アルキル) m_{9c} -アミノ基 ($m_{9c} : 0 \sim 2$),

[14] ヒドロキシ、

[15] 1-5 の置換基 $R^{9 G}$ で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

[16] 1 または 2 の 4~6 員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい 4~6 員ヘテロシクロアルキルオキシ基、

[17] (C_{1-3} アルキル) m_{9f} -アミノ基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキルチオ基 ($m_{9f} : 0 \sim 2$),

10

20

30

40

50

[18] (C_{1-3} アルキル) m_{9g} - アミノ基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキルスルホニル基 (m_{9g} : 0~2),

[19] (C_{1-3} アルキル) m_{9h} - アミノスルホニル基 (m_{9h} : 0~2),

[20] C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい 4~6 員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基、

より好適には、

[1] 水素原子、

[2] 置換基 R^{9A} で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

[3] C_{2-5} アルケニル基、

[4] 置換基 R^{9C} で置換されていてもよい C_{2-8} アルキニル基、

10

[5] C_{3-6} シクロアルキル基、

[6] 置換基 R^{9D} で置換されていてもよい 4~6 員ヘテロシクロアルキル基、

[7] C_{1-5} アルキル基、で置換されていてもよい 5~6 員ヘテロアリール基

[8] シアノ、

[9] C_{1-3} アルカノイル基、

[10] ハロゲン原子、

[11] (C_{1-4} アルキル) m_{9b-n} アミノ基 (m_{9b} : 0),

[12] ヒドロキシ、

[13] 1~3 の置換基 R^{9G} で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

[14] 4~6 員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい 4~6 員ヘテロシクロアルキルオキシ基、

20

よりさらに好適には、

[1] 水素原子、

[2] 1 以上の置換基 R^{9A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基、

[3] 1 以上の置換基 R^{9B} で置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル基、

[4] 1 以上の置換基 R^{9C} で置換されていてもよい C_{2-8} アルキニル基、

[5] C_{3-8} シクロアルキル基、

[6] ハロゲン原子、

さらにより好適には、

[1] 水素原子、

30

[2] 1 以上の置換基 R^{9A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基、

[3] 1 以上の置換基 R^{9C} で置換されていてもよい C_{2-8} アルキニル基。

【0103】

R^{9A} は、好適には

[9A-1] C_{3-6} シクロアルキル基、

[9A-2] 1~3 の置換基 R^{9A1} で置換されていてもよい 4~6 員ヘテロシクロアルキル基、

[9A-3] ヒドロキシ基、または

[9A-4] C_{1-6} アルコキシ基、

より好適には、

40

[9A-1] 置換基 R^{9A1} で置換されていてもよい 4~6 員ヘテロシクロアルキル基、

[9A-2] ヒドロキシ基、または、

[9A-3] C_{1-3} アルコキシ基。

【0104】

R^{9A1} は、好適には

[9A1-1] C_{1-5} アルキル基、

[9A1-2] C_{3-5} シクロアルキル基、または

[9A1-3] 4~6 員ヘテロシクロアルキル基、

より好適には、

[9A1-1] C_{1-3} アルキル基、

50

[9 A 1-2] C_3 シクロアルキル基, または
[9 A 1-3] 4員ヘテロシクロアルキル基。

R^{9C} は、好適には

[9 C-1] C_{1-8} アルコキシ基,

[9 C-2] 1-2 の C_6 アリール基で置換されていてもよい (C_{1-5} アルキル) m_9 b -アミノ基 ($m_9 b: 0 \sim 2$),

[9 C-3] 1-3 の置換基 R^{9C1} で置換されていてもよい 4~6 員ヘテロシクロアルキル基,

[9 C-4] C_{3-6} シクロアルキル基,

10

[9 C-5] ヒドロキシ基, または

[9 C-6] ヒドロキシカルボニル基;

より好適には、

[9 C-1] C_{1-5} アルコキシ基,

[9 C-2] 1-2 の C_6 アリール基で置換されていてもよい (C_{1-3} アルキル) m_9 b -アミノ基 ($m_9 b: 2$),

[9 C-3] 1-2 の置換基 R^{9C1} で置換されていてもよい 4~6 員ヘテロシクロアルキル基,

[9 C-4] C_{3-5} シクロアルキル基,

[9 C-5] ヒドロキシ基。

20

【0105】

R^{9C1} は、好適には

[9 C1-1] C_{3-5} シクロアルキル基,

[9 C1-2] 4~6 員ヘテロシクロアルキル基, または

[9 C1-3] オキソ基,

より好適には、

[9 C1-1] C_3 シクロアルキル基,

[9 C1-2] 4~6 員ヘテロシクロアルキル基, または、

[9 C1-3] オキソ基。

【0106】

30

R^{9D} は、好適には

[9 D-1] 1~2 の 4~6 員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基,

[9 D-2] C_{3-5} シクロアルキル基,

[9 D-3] 4~6 員ヘテロシクロアルキル基, または

[9 D-4] C_{1-3} アルキルスルホニル基;

より好適には、

[9 D-1] 4~6 員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基,

[9 D-2] 4~6 員ヘテロシクロアルキル基, または

40

[9 D-3] メチルスルホニル基。

【0107】

R^{9E} は、好適には

[9 E-1] ハロゲン原子,

[9 E-2] ヒドロキシ基,

[9 E-3] ヒドロキシカルボニル基, または

[9 E-4] ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基。

【0108】

R^{9F} は、好適には

[9 F-1] C_{1-3} アルキルスルホニル基,

50

[9 F-2] (C_{1-3} アルキル) m_{9f1} -アミノスルホニル基 ($m_{9f1}:0\sim2$)
 , または

[9 F-3] (C_{1-3} アルキル) m_{9f2} -アミノ基で置換されていてもよい C_{1-3}
 アルカノイル基 ($m_{9f2}:0\sim2$)。

【0109】

R^{9G} は、好適には

[9 G-1] ヒドロキシ基,

[9 G-2] ヒドロキシカルボニル基,

[9 G-3] C_{1-3} アルコキシ基で置換されていてもよい C_6 アリール基,

[9 G-4] (C_{1-3} アルキル) m_{9g1} -アミノ基 ($m_{9g1}:0\sim2$),

[9 G-5] 1-3 の置換基 R^{9G1} で置換されていてもよい C_{1-5} アルコキシ基, ま
 たは

[9 G-6] 5~6 員ヘテロアリール基、
 より好適には、

[9 G-1] ヒドロキシ基,

[9 G-2] (C_{1-3} アルキル) m_{9g1} -アミノ基 ($m_{9g1}:0\sim2$),

[9 G-3] 置換基 R^{9G1} で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基, または、

[9 G-4] 5~6 員ヘテロアリール基。

【0110】

R^{9G1} は、好適には

[9 G1-1] C_{1-3} アルコキシ基, または

[9 G1-2] ヒドロキシカルボニル基。

【0111】

好ましくは、 A^5 が NH であり、それ以外が C であり、 R^3 がシアノ基、 R^6 および R^6 がメチル、 R^8 が (1) 水素原子, (2) 1 以上の R^{8A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基, (3) C_{2-8} アルケニル基, (4) 1 以上の R^{8B} で置換されていてもよい 4~10 員ヘテロシクロアルキル基, (5) C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 5~14 員ヘテロアリール基, (6) 1 以上の R^{8C} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{8g} -アミノカルボニル基, (7) 1 以上の R^{8D} で置換されていてもよい 4~10 員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基, (8) ヒドロキシカルボニル基, (9) 1 以上のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{0-8} アルコキシ (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル基, (10) ハロゲン原子, (11) ヒドロキシ基, (12) 1 以上の R^{8E} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基, (13) 1 以上の R^{8F} で置換されていてもよい 4~10 員ヘテロシクロアルキルオキシ基, (14) 1 以上の C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよいアミノスルホニルオキシ基, (15) (C_{1-8} アルキル) n -アミノ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルチオ基, または (16) R^{8G} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルホニル基, R^9 は (1) 水素原子, (2) 1 以上の R^{9A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基, (3) 1 以上の R^{9B} で置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル基, (4) 1 以上の R^{9C} で置換されていてもよい C_{2-8} アルキニル基, (5) C_{3-8} シクロアルキル基, (6) 1 以上の R^{9D} で置換されていてもよい 4~10 員ヘテロシクロアルキル基, (7) 1 以上の R^{9E} で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基, (8) C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 5~14 員ヘテロアリール基, (9) シアノ基, (10) C_{1-8} アルカノイル基, (11) C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 4~10 員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基, (12) ハロゲン原子, (13) 1 以上の R^{9F} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{9c} -アミノ基, (14) C_{1-8} アルキルスルホニルアミノ基, (15) ニトロ基, (16) ヒドロキシ基, (17) 1 以上の R^{9G} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基, (18) (C_{1-8} アルキル) m_{9f} -アミノ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルチオ基, (19) (C_{1-8} アルキル) m_{9g} -アミノ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルホニル基, (20) (

C₁ - 8 アルキル) m₉ h - アミノスルホニル基, または (21) C₁ - 8 アルキル基で置換されていてもよい 4 ~ 10 員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基, および R¹, R², R⁵, R⁷ および R¹⁰ は上記の通りである。

【0112】

より好適には、, A⁵ が NH であり、それ以外は C であり、R³ はシアノ基、R⁶ および R^{6'} はメチル基、R⁸ は (1) 水素原子、(2) 1 以上の R^{8A} で置換されていてもよい C₁ - 8 アルキル基、(3) 1 以上の R^{8B} で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基、または (4) 1 以上の R^{8E} で置換されていてもよい C₁ - 8 アルコキシ基、R⁹ は (1) 水素原子、(2) 1 以上の R^{9A} で置換されていてもよい C₁ - 8 アルキル基、(3) 1 以上の R^{9C} で置換されていてもよい C₂ - 8 アルキニル基、(4) C₃ - 8 シクロアルキル基、または (5) ハロゲン原子、および R¹, R², R⁵, R⁷ および R¹⁰ は水素原子である。

10

【0113】

本発明において、式 (I) で表される化合物の塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、サリチル酸塩などのカルボン酸塩、または、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などが含まれる。これらの塩は、当該化合物と、医薬品の製造に使用可能である酸または塩基とを接触させることにより製造される。

20

【0114】

本発明において式 (I) で表される化合物またはその塩は、無水物であってもよく、水和物などの溶媒和物を形成していてもよい。ここでいう「溶媒和」とは、溶液中で溶質分子あるいはイオンがそれに隣接している溶媒分子を強く引き付け、一つの分子集団をつくる現象をいい、例えば溶媒が水であれば水和という。溶媒和物は水和物、非水和物のいずれであってもよい。非水和物としては、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール）、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。

【0115】

また本発明の化合物およびその塩には、いくつかの互変異性形態、例えばエノール及びイミン形態、ケト及びエナミン形態、並びにそれらの混合物で存在することができる。互変異性体は、溶液中で、互変異性セットの混合物として存在する。固体の形態では、通常、一方の互変異性体が優勢である。一方の互変異性体を記載することがあるが、本発明には、本発明の化合物の全ての互変異性体が含まれる。

30

【0116】

本発明には、式 (I) で表される化合物の全ての立体異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー（シス及びトランス幾何異性体を含む。））、前記異性体のラセミ体、およびその他の混合物が含まれる。例えば、本発明の化合物は、式 (I) は 1 以上の不斉点を有していてもよく、本発明には、そのような化合物のラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、およびエナンチオマーが含まれる。

40

【0117】

本発明に係る化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。

【0118】

また、本発明に係る化合物が、当該化合物の塩、水和物、または溶媒和物として得られる場合、化合物のフリー体に常法に従って変換することができる。

【0119】

本発明は式 (I) で表される化合物の全ての同位体を含む。本発明化合物の同位体は、

50

少なくとも1の原子が、原子番号（陽子数）が同じで、質量数（陽子と中性子の数の和）が異なる原子で置換されたものである。本発明化合物に含まれる同位体の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子などがあり、それぞれ、 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl 等が含まれる。特に、 ^3H や ^{14}C のような、放射能を発して崩壊する放射性同位体は、医薬品あるいは化合物の体内組織分布試験等の際、有用である。安定同位体は、崩壊を起こさず、存在量がほとんど変わらず、放射能もないため、安全に使用することができる。本発明の化合物の同位体は、合成で用いている試薬を、対応する同位体を含む試薬に置き換えることにより、常法に従って変換することができる。

10

【0120】

また、本発明の化合物（I）は、プロドラッグの形で投与してもよい。ここで、本発明の「プロドラッグ」とは、投与後に、生理条件下、酵素的または非酵素的分解によって、式（I）の化合物または製薬上許容されうるそれらの塩に変換される、式（I）の化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、患者に投与されたときには不活性であってもよいが、生体内では活性のある式（I）の化合物に変換されて存在するものである。

【0121】

例えば、プロドラッグは、特定のpHになった時、あるいは酵素の作用によって所望の薬物形態に転化する。典型的なプロドラッグは、生体内で遊離酸を生成する化合物であり、加水分解性のエステル残基を有する化合物である。そのような加水分解性のエステル残基は、これらに限定されないが、例えば、遊離水素（例えば、式（I）中のYがカルボキシル基を有する場合は、そのカルボキシル基中の遊離水素）が C_{1-4} アルキル基、 C_{2-7} アルカノイルオキシメチル基、4～9個の炭素原子を有する1-（アルカノイルオキシ）エチル基、5～10個の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルカノイルオキシ）エチル基、3～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル基、4～7個の炭素原子を有する1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル基、5～8個の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル基、3～9個の炭素原子を有するN-（アルコキシカルボニル）アミノメチル、4～10個の炭素原子を有する1-（N-（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル基、3-フタリジル基、4-クロトノラクトニル基、 γ -ブチロラクトン-4-イル基、ジ-N, N-（ C_{1-2} ）アルキルアミノ（ C_{2-3} ）アルキル基（例えばN, N-ジメチルアミノエチル基）、カルバモイル-（ C_{1-2} ）アルキル基、N, N-ジ（ C_{1-2} ）アルキルカルバモイル-（ C_{1-2} ）アルキル基、ピペリジノ（ C_{2-3} ）アルキル基、ピロリジノ（ C_{2-3} ）アルキル基、又はモルホリノ（ C_{2-3} ）アルキル基で置換されているカルボキシル部分を有する残基を含む。

20

30

【0122】

代表的製造方法

【0123】

本発明に関わる式（I）で表される化合物は例えば下記の方法に従って製造することができるが、本発明の化合物の製造方法はこれらに限定されるものでない。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。本発明の化合物はいずれも文献未載の新規化合物であるが、周知の化学的手法により製造することができる。なお製造に際して用いる原料化合物としては市販されているものを用いても、または必要に応じて常法により製造しても良い。

40

【0124】

以下の反応工程を表す式中、 $\text{A}^1 \sim \text{A}^{10}$ および $\text{R}^1 \sim \text{R}^{10}$ は式（I）において定義されたとおりである。 $\text{PR}^1 \sim \text{PR}^{10}$ はそれぞれ、式（I）の定義における $\text{R}^1 \sim \text{R}^{10}$ と同じ定義であるかあるいは官能基修飾あるいは脱保護によって、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^{10}$ に変換されうる基を表す。

【0125】

50

以下の反応式において使用するその他の略号は、当該技術分野の当業者が理解しうる通常の意味を有するものである。

【0126】

P Gは保護基（例えばメチル、エチル、*t*-ブチル、ベンジル、置換ベンジル、アセチル、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、メタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、テトラヒドロピラニルなど）を表し、以下に示した製造方法において、定義した基が実施方法の条件下で望まない化学的変換を受けてしまう場合、官能基の保護、脱保護等の手段を用いることにより、製造を実施することができる。

【0127】

ここで保護基の選択および脱着操作は例えば、「Greene and Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis” (第4版, John Wiley & Sons 2007年)」に記載の方法を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

【0128】

L Gはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート等の当該反応に適用可能な脱離基を示す。

【0129】

また以下の一般的合成法および実施例において汎用される略号、化学式に対応する試薬や溶媒の名称を以下に記す。

9-BBN 9-ボラビシクロ [3. 3. 1] ノナン

AcOH 酢酸

BINAP 2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル

BF₃ OEt₂ 三弗化ホウ素エーテラート

t-BuOK *t*-ブトキシカリウム

n-BuLi *n*-ブチルリチウム

t-BuONa *t*-ブトキシナトリウム

CDI カルボニルジイミダゾール

CPME *c*-ペンチルメチルエーテル

DBU 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン

DCM ジクロロメタン

DEAD アゾジカルボン酸ジエチル

DDQ 2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン

DIPA N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMA N, N-ジメチルアセトアミド

DME ジメトキシエタン

DMF N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

DPPF ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン

EDC 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩

EtOAc 酢酸エチル

HOBT 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

KHMDS カリウムヘキサメチルジシラジド

LDA リチウムジイソプロピルアミド

LiHMDS リチウムヘキサメチルジシラジド

MeCN アセトニトリル

MeI ヨウ化メチル

MeOH メタノール

MTBE *t*-ブチルメチルエーテル

NaHMDS ナトリウムヘキサメチルジシラジド

10

20

30

40

50

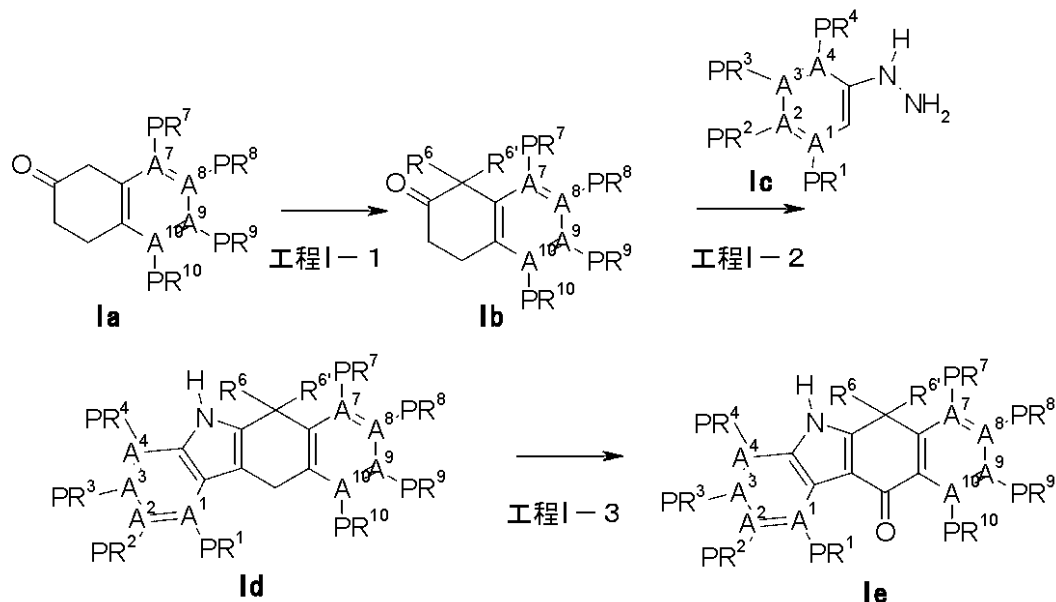
NMP	N-メチルピロリドン	
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	酢酸パラジウム	
$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	ジクロロ(ビスアセトニトリル)パラジウム(II)	
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)	
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	
$\text{P}(\text{t-Bu})_3$	トリtert-ブチルホスフィン	
PPh_3	トリフェニルホスフィン	
$\text{P}(\text{o-tol})_3$	トリo-トリルホスフィン	10
TEA	トリエチルアミン	
TEMPO	2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン 1-オキシ	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFAA	無水トリフルオロ酢酸	
TFE	トリフルオロエタノール	
THF	テトラヒドロフラン	
TMAD	1, 1'-アゾビス(N, N-ジメチルホルムアミド)	
TMSCl	トリメチルシリルクロリド	
TMSI	トリメチルシリルヨード	
DavePhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル	20
JohnPhos	2-(tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル	
c-Hexyl JohnPhos	2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル	
S-Phos	2', 6'-ジメトキシ-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル	
X-Phos	2', 4', 6'-トリイソプロピル-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル	
t-Butyl X-Phos	2', 4', 6'-トリイソプロピル-2-(tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル	
Xantphos	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	30

【0130】

製造方法 I

式(I)においてA⁵がN、R⁵がHの場合の骨格を構築する方法の一つである。

【化 2】



10

【0131】

20

工程 I-1

環状ケトン誘導体 **1a** のアルキル化工程である。当工程は環状ケトン **1a** を塩基の存在下 R^6 および $R^{6'}$ に対応するアルキル化剤と反応させることで実施可能であり、例えば *Journal of the American Chemical Society*, 115 (23), 10628-36; 1993, *Organic Letters*, 9 (24), 5027-5029; 2007 に記載の方法などを参考に実施可能である。反応は触媒の存在または非存在下、溶媒中、 -20°C ~ 溶媒沸点の反応条件で行われる。 R^6 と $R^{6'}$ が水素原子でない異なる原子団の場合の反応順序は任意に選択でき、段階ごとに単離精製を行っても連続的に反応を行っても良い。

【0132】

30

アルキル化剤としては MeI 、ヨウ化エチル、2-ヨードプロパン、1, 4-ジブロモブタン、1, 1'-オキシビス (2-ブロモエタン) などのアルキルハライド、ジメチル硫酸、メチルメタンスルホネート、メチルトシレート、メチルトリフルオロメタンスルホネートなどのスルホン酸エステルを挙げることができ、好ましくは MeI などのアルキルハライドである。触媒としては、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムヒドロゲンサルフェートなどの相関移動触媒を挙げることができ、好ましくはテトラブチルアンモニウムヒドロゲンサルフェートである。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の無機塩基、あるいは $t\text{-BuOK}$ 、 $t\text{-BuONa}$ 、ピリジン、TEA、DIPEA、LDA、LiHMDS、 $n\text{-BuLi}$ 等の有機塩基が挙げられる、好ましくは水酸化カリウム、 $t\text{-BuOK}$ 、 $t\text{-BuONa}$ 、 $t\text{-BuOK}$ ナトリウムである。溶媒としては例えばトルエン、キシレン、 $n\text{-ヘキサン}$ 、シクロヘキサン、DMF、DMA、EtOAc、DMSO、ジクロロメタン、四塩化炭素、THF、ジオキサン、アセトニトリルなど、水、メタノール、エタノールなどおよびそれらの混合物を挙げることができ、好ましくは水-THF の混合溶媒、THF、である。

40

【0133】

工程 I-2

Fischer 法によるカルバゾール骨格 **1d** の合成である。当工程は一般的には環状ケトン **1b** をヒドラジン化合物 **1c** と酸の存在下、溶媒中あるいは酸そのものを溶媒とし

50

て、0℃～溶媒沸点の反応条件で行われ、例えばJournal of Heterocyclic Chemistry, 28(2), 321-3; 1991、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2008), 18(24), 6479-6481に記載の方法を参考に実施可能である。また反応速度が遅い場合、例えばOrganic Letters (2006), 8(3), 367-370記載の条件などを参考に塩化亜鉛触媒などを用いることも可能である。反応はフェニルヒドラゾンの生成過程とシグマトロピー転位の過程より成るが段階ごとに単離精製を行っても連続的に反応を行っても良い。また当工程においては原料のアリアルヒドラジンの構造によっては反応成績体として位置異性体混合物を与える場合がある。これら位置異性体は分離しても混合物として次の工程に用いても使用しても良い。

10

【0134】

反応に用いる酸としては蟻酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、TFA、塩酸、硫酸、ピリジニウムp-トルエンスルホネートなどを挙げることができ、好ましくは酢酸、硫酸、TFAである。溶媒としてはトルエン、キシレン、NMP、DMF、DMA、DMSO、スルホラン、ジオキサン、DME、TFE、ジエチレングリコール、トリエチレングリコールなどおよびそれらの混合物を挙げることができる。

【0135】

20

工程I-3

カルバゾール骨格Idの11位ベンジル位における酸化の工程である。当工程は触媒の存在下または非存在下、酸化剤を溶媒中、基質に作用させることによって行われ、-20℃～溶媒沸点の反応条件で行われる。反応条件としては例えばJournal of Medicinal Chemistry, 51(13), 3814-3824; 2008に記載の方法などを参考にすることができる。

【0136】

反応に用いる酸化剤ならびに触媒としてはDDQ、mCPBAなどの過酸、硝酸アンモニウムセリウム(IV)(CAN)、過マンガン酸カリウム、過マンガン酸バリウムなどの過マンガン酸塩、亜塩素酸ナトリウム、過酸化水素、N-ヒドロキシフタルイミドなどを単独あるいは組み合わせて使用することができ、好ましくはDDQ、N-ヒドロキシフタルイミドである。反応に用いる溶媒としては水、t-ブタノール、アセトニトリル、THF、ジクロロメタン、酢酸エチルなどおよびそれらの混合物を挙げることができ、好ましくはTHFである。

30

【0137】

製造方法II

式(I)に表される化合物の骨格を構築する際のβ-ケートエステル中間体IIgの製造方法の例である。

【 0 1 3 8 】

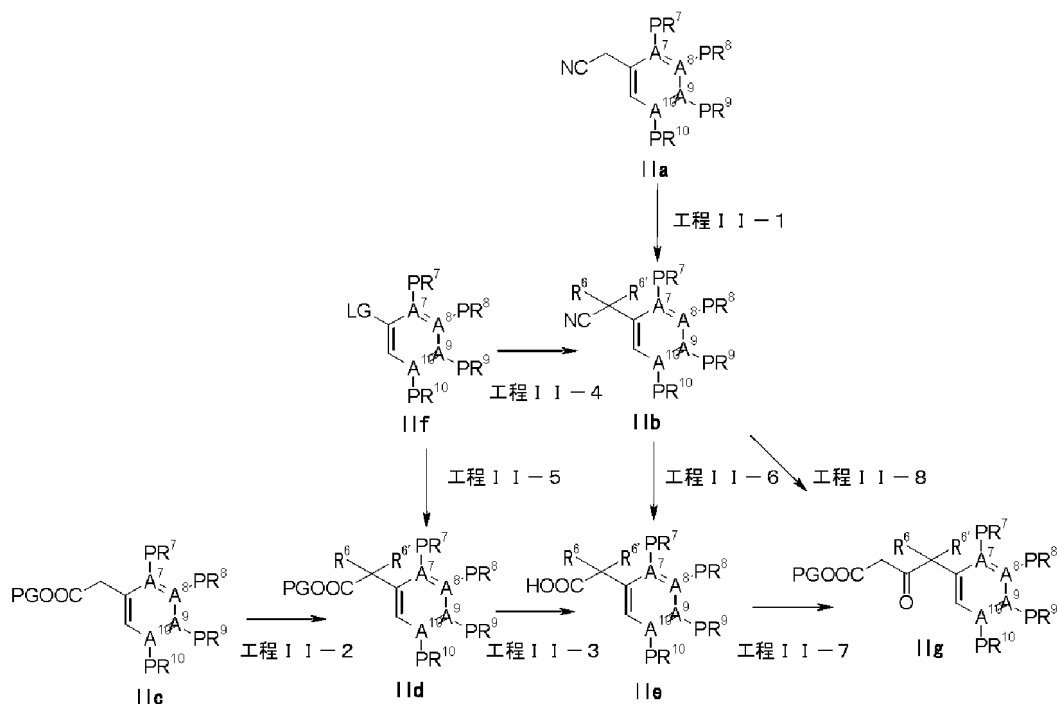
ニトリル I I a またはカルボン酸エステル I I c の α 位におけるアルキル化工程であり、塩基の存在下溶媒中 R⁶ および R^{6'} に対応するアルキル化剤と -20℃～溶媒沸点の反応条件で反応させることで実施可能であり、例えば J. Org. Chem., 2007, 72 (25), 9541-9549、European Journal of Organic Chemistry (21), 3449-3462 に記載の方法などを参考にすることができる。反応試薬、条件の選択は工程 I-1 同様である。

工程 I I - 3

カルボン酸エステル I d のエステル加水分解工程である。当工程は水性溶媒中、無機塩基の存在下で反応温度 0℃～溶媒沸点での加水分解によって行う方法、例えば、Tetrahedron Lett., 3529, 1977 に記載の方法を参考に実施可能である。あるいは酸の存在下加水分解する方法によっても実施可能であり、例えば、J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 2353 に記載の方法が参考にできる。無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムである。溶媒としては水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどを単独あるいは組み合わせて使用することができ、好ましくは含水メタノール、含水エタノールである。酸加水分解に用いる酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などを単独あるいは組み合わせて用いることが出来、好ましくは硫酸である。

工程 I I - 4、工程 I I - 5

カルボン酸エステルあるいはニトリルの α 位における直接（ヘテロ）アリール化工程である。当工程は脱離基を持つ芳香族化合物 I I f にカルボン酸エステル、またはニトリルを塩基の存在下作用させる $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応によって実施可能であり、例えば J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 712-713 に記載の方法が使用可能であ



る。あるいは脱離基を持つ芳香族化合物 I I f に触媒とリガンドの存在下カルボン酸エステル、またはニトリルを塩基の存在下作用させる方法によっても実施可能であり、例えば *Org. Lett.*, 2008, 10 (8), 1545, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 8003, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5051 に記載の方法などをあげることができる。

【0141】

反応に用いる塩基としてはリン酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、LiHMDS、NaHMDS、LDA、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピロリジド、KHMDS、*t*-BuONa、*t*-BuOKなどを使用することができ好ましくはNaHMDS、KHMDS、*t*-BuONaである。反応に用いる触媒、リガンド、または触媒リガンド複合体としては例えば、酢酸パラジウム、Pd₂(dba)₃、π-アリルパラジウムクロリドダイマー、PdCl₂(CH₃CN)₂、トリアルキルプロアザホスファトラン、{P(*t*-Bu)₃PdBr}₂、PPh₃、P(*o*-tol)₃、BINAP、DPPF、P(*t*-Bu)₃、DavePhos、JohnPhos、*c*-Hexyl JohnPhos、S-Phos、X-Phos、*t*-Butyl X-Phos、Xantphos、4, 5-ビス[ビス(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)ホスファニル]-9, 9-ジメチル-9H-キサテン、1, 3-ジアリルジヒドロイミダゾリウム塩などを使用することができ、好ましくはトリイソブチルプロアザホスファトランである。

【0142】

工程 I I - 6

ニトリル I I b のカルボン酸への加水分解の工程である。当工程は酸の存在下0℃～溶媒沸点の反応条件で加水分解する方法によって実施可能であり、例えば、*Tetrahedron*, 64 (36), 8464-8475; 2008 に記載の条件などを挙げることができる。反応は酸そのものを溶媒としても溶媒で希釈してもよい。あるいは無機塩基の存在下0℃～溶媒沸点の反応条件で加水分解することも可能であり *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18 (2), 749-754; 2008 に記載の条件などを用いることができる。

反応はニトリル I I b の酸アミドへの加水分解及び更にカルボン酸への変換過程よりなるが、段階ごとに単離精製を行っても連続的に反応を行っても良い。

反応に用いる酸としてはメタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸などを挙げることができる。溶媒としてはトルエン、キシレン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、TFE などおよびそれらの混合物を挙げることができる。無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられる。

【0143】

工程 I I - 7

カルボン酸 I I e よりβ-ケトエステルへの変換の工程である。当工程においては原料のカルボン酸は溶媒中、活性化剤により酸クロリド、活性エステルなどに0℃～溶媒沸点の反応条件で変換される。その後酸クロリド、活性エステルはマロン酸モノエステルのエノレートと脱炭酸を伴い0℃～溶媒沸点の反応条件で反応し目的物を与える。反応条件としては例えば、*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1988, 2345-2352、*Synthesis* 1993, 290-292. に記載の方法を用いることができる。カルボン酸の活性化剤方法としてはチオニルクロリド、オキサリルクロリド、オキシ塩化りんなどを用いて酸クロリドに変換する方法、あるいはCDIなどを用いて、活性エステルに変換する方法を用いることが出来、好ましくはチオニルクロリド、CDI である。活性化されたカルボン酸はその状態で単離精製を行っても連

続的に反応を行っても良い。マロン酸モノエステルのエノレートの発生方法としてはマグネシウムクロリドなどマグネシウム塩とマロン酸モノエステル（およびその塩）の組み合わせや *i*-プロピルマグネシウムクロリドなどのグリニャール試薬とマロン酸モノエステル（およびその塩）などを用いることができる。反応収率の改善のために TEA、DIPEA など有機塩基を反応系に加えることも可能である。溶媒としてはトルエン、キシレン、MeCN、THF、CPME、MTBE、NMP、DMF、DMA、DMSO、スルホラン、ジオキサン、DME、などおよびそれらの混合物を挙げることができ、好ましくは MeCN、THF、DME である。

【0144】

10

工程 I I - 8

ニトリル I I b より β -ケトエステルへの変換の工程である。当工程は Blaise 反応と呼ばれる 2-ハロカルボン酸エステルを活性化した亜鉛末の存在下ニトリルに 0℃～溶媒沸点の反応条件で作用させる方法によって実施可能であり例えば、SYNTHESIS 2004, No. 16, pp 2629-2632x. に記載の方法などが用いることができる。亜鉛末の活性化方法としてはあらかじめ酸による洗浄と乾燥を行う方法、あるいは系内にメタンスルホン酸などの酸を触媒量存在させる方法を用いることができる。

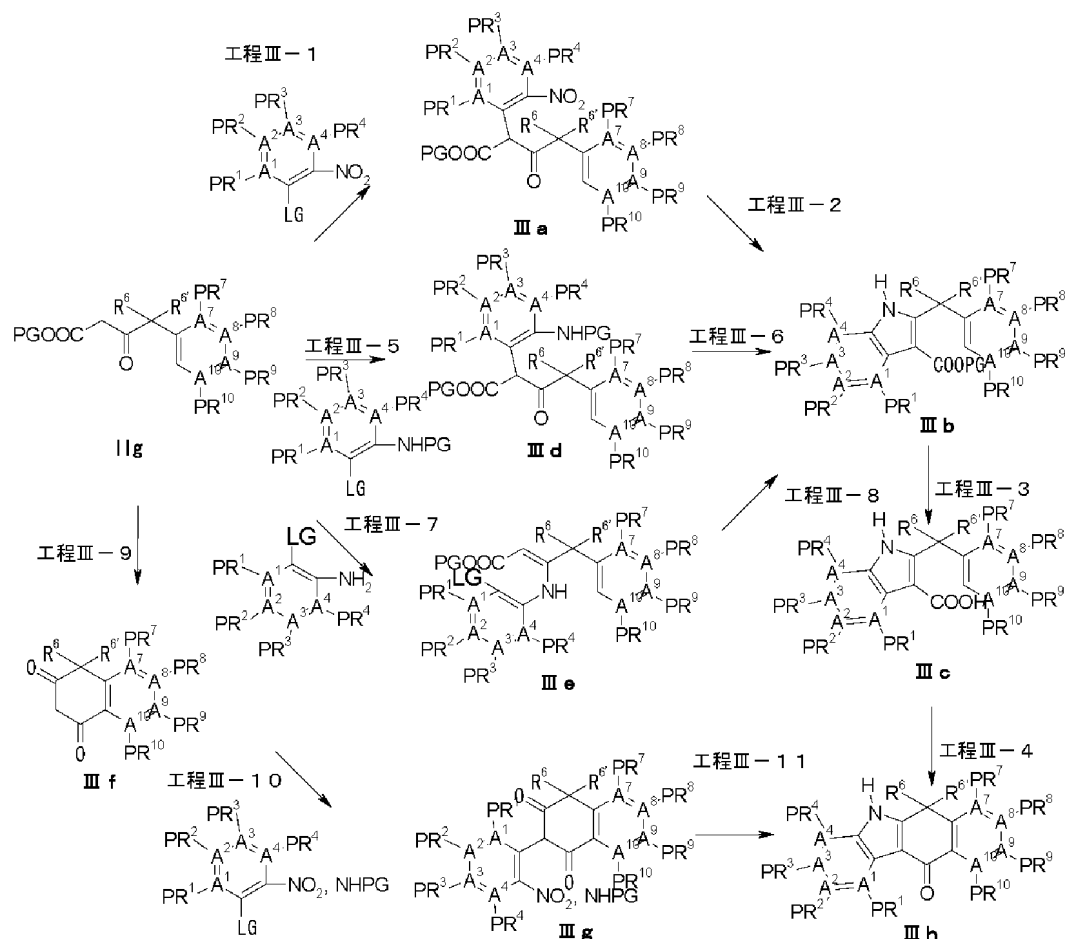
【0145】

20

製造方法 I I I

製造方法 I I において製造された中間体 I I g より化合物 I I I h の製造方法の例である。

【化 4】



30

40

【0146】

工程 I I I - 1

50

当工程は脱離基を持つ芳香族ニトロ化合物にβ-ケトエステル I I g を塩基の存在下 0℃～溶媒沸点の反応条件で作用させる芳香族求核置換反応によって実施可能であり、例えば Synlett, (5), 883-885; 2004, Tetrahedron, 38(23), 3479-83; 1982 などに記載の方法を挙げることができる。

【0147】

反応に用いる塩基としてはリン酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、LiHMDS、NaHMDS、LDA、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピロリジド、KHMDS、t-BuOK、t-BuONa などを使用することができ、好ましくは炭酸カリウム、炭酸セシウム、t-BuOK、t-BuONa である。溶媒としてはトルエン、キシレン、MeCN、THF、CPME、MTBE、NMP、DMF、DMA、DMSO、スルホラン、ジオキサン、DME、アセトン、メチルエチルケトンなどおよびそれらの混合物を挙げることができ、好ましくはTHF、DMF、DMA、NMPおよびそれらの混合物である。

または当工程は工程 I I I - 5 記載の方法あるいは Journal of Organic Chemistry, 72(14), 5337-5341; 2007 のように触媒と塩基の存在下を実施することも可能である。

【0148】

工程 I I I - 2

ニトロ基の還元についてインドール環の形成をおこなう還元的環化工程である。本反応はβ-ケトエステル I I I a に還元剤を0℃～溶媒沸点の反応条件で作用させニトロ基の還元を行うことで実施可能である。反応に用いる還元剤としては Synthesis, (18), 2943-2952; 2008年に挙げられる鉄、Tetrahedron, 64(40), 9607-9618; 2008年のような亜鉛、Organic & Biomolecular Chemistry, 3(2), 213-215; 2005年に挙げられる塩化チタン(III)、Journal of Organic Chemistry, 58(19), 5209-5220; 1993年に挙げられる塩化スズ(II)、Gazzetta Chimica Italiana, 121(11), 499-504; 1991年に挙げられるハイドロサルファイトナトリウム、Synlett, (17), 2689-2691; 2008年に挙げられる接触還元条件など通常ニトロ基の還元に用いられる条件を使用することができる。好ましい還元剤は鉄、ハイドロサルファイトナトリウムである。

【0149】

工程 I I I - 3

インドール-3-カルボン酸エステル I I I b のエステル保護基の脱保護工程である。エステル保護基は例えばメチル基、エチル基、t-ブチル基、ベンジル基、置換ベンジル基などを用いることができるが望ましくはt-ブチルである。これらの脱保護は例えば、「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第4版, John Wiley & Sons 2007年)」に記載の方法を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。エステル保護基がt-Butylの場合の脱保護条件としては例えばTMSI、TMSCl、BF₃・OEt₂を用いることができる。溶媒としてはトルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、CPME、MTBE、NMP、DMF、DMA、DMSO、スルホラン、ジオキサン、DME、TFEなどおよびそれらの混合物を挙げることができるが望ましくはTHF、TFEである。

【0150】

工程 I I I - 4

インドール-3-カルボン酸 I I I c の F r i e d e l - C r a f t s 反応によるカルバゾールへの環化工程である。本反応は無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸などを用い混合酸無水物を形成するかあるいはチオニルクロリド、オキサリルクロリド、オキシ塩化リンなどを用いて酸クロリドに変換してカルボン酸を活性化する。好ましくは無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸である。反応は無溶媒、または溶媒中に行われ、溶媒としてはトルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、CPME、MTBE、NMP、DMF、DMA、DMSO、スルホラン、ジオキサン、DME などおよびそれらの混合物を挙げることができるが望ましくはTHF、DMF、DMA、DME である。またTEA、DIPEA、ピリジンなどの有機塩基を使用してもよい。

10

その後に溶媒中 0℃～溶媒沸点の反応条件で無触媒、ブレンステッド酸あるいはルイス酸の触媒の存在下環化を行う (H e t e r o c y c l e s 1999, 51, 2127)。ルイス酸触媒としては塩化アルミニウム、アルミニウムトリフレート、ビスマストリフレート、イッテルビウムトリフレート、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ が挙げられ好ましくは $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ である。置換基の種類によっては工程 I I I - 3 を経由せず直接インドール-3-カルボン酸エステル I I I b に m e t h a n e s u l f o n i c a c i d - p h o s p h o r u s p e n t o x i d e (E a t o n 試薬)、ポリ燐酸などを作用させることによって実施可能である。

【0151】

20

工程 I I I - 5、I I I - 6

当工程は脱離基を持つ芳香族アシルアミド化合物に β -ケトエステル I I g を塩基、触媒、配位子の存在下 0℃～溶媒沸点の反応条件で作用させついでアシル保護基を脱保護する方法によって実施可能である。例えば J o u r n a l o f O r g a n i c C h e m i s t r y 2007、72、9329-9334、O r g a n i c L e t t e r s 10 (4)、625-628、2008年に記載の方法が挙げられる。金属触媒としてはヨウ化銅 (I)、酢酸パラジウム、配位子としては (S)-プロリン、トリ-*t*-ブチルホスフィン、ビス(*t*-ブチル)(2'-メチル[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィンなどが使用可能である。反応に用いる塩基としてはリン酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、LiHMDS、NaHMDS、LDA、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピロリジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、*t*-BuONa、*t*-BuOK などを使用することができる。

30

【0152】

工程 I I I - 7、I I I - 8

当工程は芳香族アミノ化合物に β -ケトエステル I I g を作用させエナミン中間体を得た後について触媒的に環化を行う反応であり、例えば J o u r n a l o f O r g a n i c C h e m i s t r y, 68 (15), 6011-6019; 2003、E u r o p e a n J o u r n a l o f O r g a n i c C h e m i s t r y, (24), 3977-3980; 2007の条件に記載の方法が挙げられる。あるいは環化は酸化的にも実施可能であり、例えば A n g e w a n d t e C h e m i e, I n t e r n a t i o n a l E d i t i o n, 47 (38), 7230-7233; 2008に記載の条件を用いることも可能である。

40

【0153】

工程 I I I - 9

β -ケトエステル I I g の環化反応による環化工程による 1, 3-ジケトン合成である。本反応の条件、試薬としては β -ケトエステル I I g を B i o o r g a n i c & M e d i c i n a l C h e m i s t r y L e t t e r s, 18 (2), 568-5

50

70; 2008記載条件のように溶媒中ブレンステッド酸触媒、ルイス酸触媒を作用させる方法、あるいはmethanesulfonic acid-phosphorus pentoxide (Eaton試薬)、ポリリン酸など縮合剤を作用させることによって実施可能である。

【0154】

工程III-10、III-11

本工程は工程III-1、III-2あるいは工程III-5、III-6と同様の手法を用いて実施することができる。

10

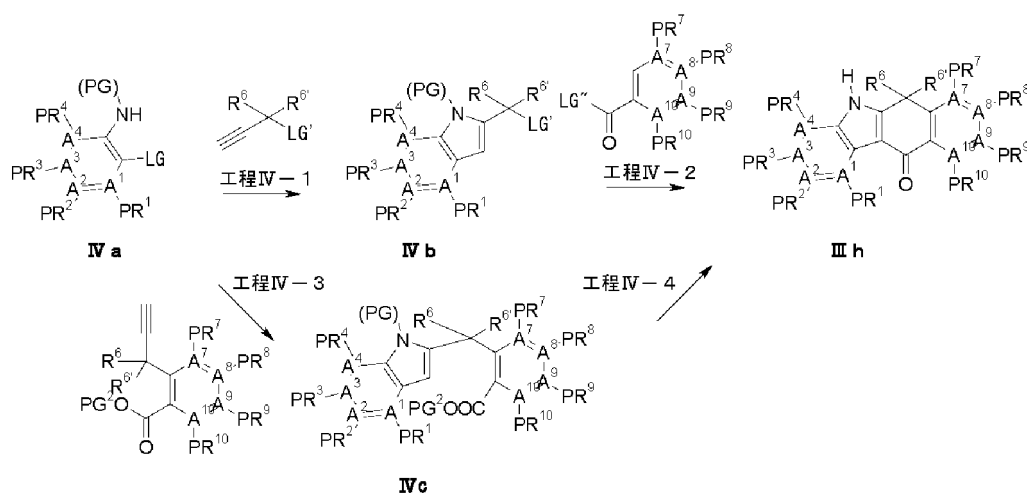
【0155】

製造方法IV

【0156】

式IVaを出発物質とする化合物IIIhの製造方法の例である。

【化5】



20

【0157】

工程IV-1、IV-3

30

本工程はオルソ位に脱離基を持つ芳香族アミン誘導体IVaに対し触媒、塩基の存在下、触媒量の銅試薬の存在下あるいは非存在下末端アルキンを反応させる園頭反応を利用した2-置換インドール誘導体の構築反応であり、具体的にはOrganic Letters, 11(1), 221-224; 2009に記載の方法が挙げられる。反応は適当な溶媒中、パラジウム触媒とリガンド（あるいはその複合体）の存在下、塩基の存在下、あるいは非存在下、銅触媒の存在下あるいは非存在下行われる。反応に用いる銅触媒としては例えばヨウ化銅を挙げることができる。触媒とリガンド（あるいは触媒リガンド複合体）としては例えば、酢酸パラジウム、Pd₂(dba)₃、II-アリルパラジウムクロリドダイマー、PdCl₂(CH₃CN)₂、PdCl₂(PPh₃)₂、トリアルキルプロアザホスファトラン、{P(t-Bu)₃PdBr}₂、PPh₃、P(o-tol)₃、BINAP、DPPF、P(t-Bu)₃、DavePhos、JohnPhos、c-Hexyl JohnPhos、S-Phos、X-Phos、t-Butyl X-Phos、Xantphos、4,5-ビス[ビス(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)ホスファニル]-9,9-ジメチル-9H-キサテン、1,3-ジアリルジヒドロイミダゾリウム塩などを使用することができる。反応に用いる塩基としてはリン酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、TEA、DIPEAなどを使用することができ好ましくは炭酸セシウム、TEA、DIPEAである。

40

【0158】

50

工程 I V - 2

本工程はルイス酸触媒の存在下、0℃～溶媒沸点の反応条件で2-置換インドール誘導体 I V b の3位におけるアシル化並びに分子内環化を行うタンデム Friedel-Crafts 反応である。反応に用いる触媒としては塩化アルミニウム、アルミニウムトリフレート、ビスマス 트리フレート、イッテルビウムトリフレート、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ などを用いることができ、望ましくは塩化アルミニウムである。

【0159】

工程 I V - 4

本工程は2-置換インドール誘導体 I V c のカルボン酸エステルを脱保護した後にインドール3位において触媒的、非触媒的に分子内環化を行う反応である。脱保護は例えば、「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第4版, John Wiley & Sons 2007年)」に記載の方法を挙げることができ、これらを保護基の種類に応じて適宜用いればよい。反応は活性化されたインドール誘導体の場合には容易に環化が起るため非触媒的に実施できる。またポリリン酸、methanesulfonic acid-phosphorus pentoxide (イートン試薬) などの縮合剤を用いて環化を実施することも可能である。または工程 I I I - 4 同様の条件にてカルボン酸をカルボン酸クロリド、混合酸無水物などに変換後ルイス酸触媒の存在下フリーデルクラフツ条件で環化させることもでき、この際用いるルイス酸触媒としては塩化アルミニウム、アルミニウムトリフレート、ビスマス 트리フレート、イッテルビウムトリフレート、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ などを用いることができる。

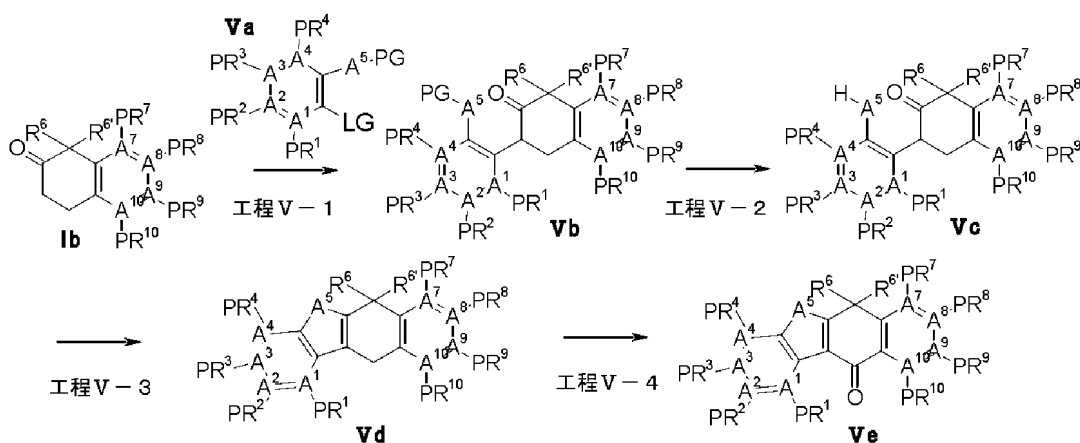
【0160】

製造方法 V

【0161】

式 (I) において A^5 が O、S、NH で表される化合物の骨格を構築する方法の一つである。

【化6】



【0162】

工程 V - 1

環状ケトン誘導体 I b に対する脱離基を持つ芳香族化合物 V a によるアリール化工程である。反応は塩基の存在下、遷移金属触媒と配位子の組み合わせによる触媒的に行われ例えば J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 1360-1370、Journal of Organic Chemistry (2003), 68 (25), 9865-9866 記載の条件などを使用することができる。反応

に用いられる塩基としては例えば $t\text{-BuONa}$ 、 $t\text{-BuOK}$ 、 LiHMDs 、 NaHMDs 、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどを用いることができる。触媒とリガンド（あるいは触媒リガンド複合体）としては例えば、酢酸パラジウム、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 Π -アリルパラジウムクロリドダイマー、 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、トリアルキルプロアザホスファトラン、 $\{\text{P}(t\text{-Bu})_3\text{PdBr}\}_2$ 、 PPh_3 、 $\text{P}(o\text{-tol})_3$ 、BINAP、DPPF、 $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ 、DavePhos、JohnPhos、 $c\text{-Hexyl JohnPhos}$ 、 S-Phos 、 X-Phos 、 $t\text{-Butyl X-Phos}$ 、Xantphos、4, 5-ビス[ビス(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)ホスファニル]-9, 9-ジメチル-9H-キサテン、1, 3-ジアリルジヒドロイミダゾリウム塩などを使用することができる。

10

【0163】

工程V-2

保護基の脱保護工程である。 A^5 がO、Sの場合の保護基は例えば t -ブチル基、ベンジル基、置換ベンジル基、Oの場合は t -ブチルジメチルシリル基、テトラヒドロピラニル基、NHの場合は t -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、メタンスルホニル基、トリフルオロアセチル基などを用いることができるがこれらの脱保護は例えば、「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第4版, John Wiley & Sons 2007年)」に記載の方法を挙げることができ、これらを保護基の種類に応じて適宜用いればよい。

20

【0164】

工程V-3

α -アリール環状ケトン誘導体Vcのベンゾフラン誘導体、ベンゾチオフェン、インドールVdへの環化工程である。反応は酸触媒による条件、あるいは脱水条件の使用により実施することができ例えば *Acta Pharmaceutica Hungarica* (2003), 73(3), 171-178. 記載の条件を使用することができる。また水酸基の保護基の選択によっては *Heterocycles*, 26(7), 1863-71; 1987記載条件のように工程V-2の脱保護工程と同時に進行させることも可能である。脱水条件としてはトリフルオロメタンスルホン酸などの酸無水物と有機塩基の組み合わせなどを用いることができる。

30

【0165】

工程V-4

4環性化合物Vdの11位ベンジル位における酸化の工程である。当工程は触媒の存在下または非存在下、酸化剤を溶媒中、基質に作用させることによって行われ、 -20°C ~ 溶媒沸点の反応条件で行われ例えば *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(13), 3814-3824; 2008に記載の方法を使用可能である。

40

【0166】

反応に用いる酸化剤ならびに触媒としてはDDQ、mCPBAなどの過酸、硝酸アンモニウムセリウム (IV) (CAN)、過マンガン酸カリウム、過マンガン酸バリウムなどの過マンガン酸塩、亜塩素酸ナトリウム、過酸化水素、 N -ヒドロキシフタルイミドなどを単独あるいは組み合わせて使用することができる。反応に用いる溶媒としては水、 t -ブタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、酢酸エチルなどおよびそれらの混合物を挙げることができる。

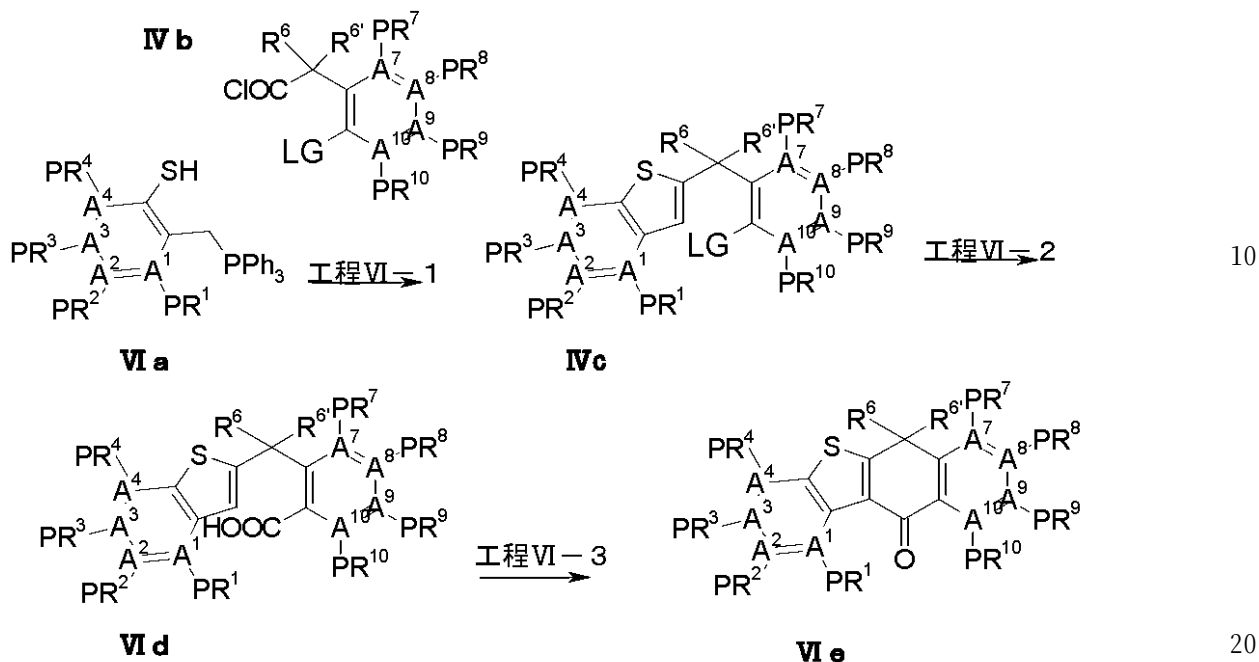
【0167】

50

製造方法 V I

式 (I) において A⁵ が S で表される化合物の骨格を構築する方法の一つである。

【化 7】



【0168】

工程 V I - 1

オルソ位にチオールを持つイリド V I a およびアシクロリド V I b の反応によるベンゾチオフェン環の構築反応である。反応は塩基の存在下行うことができ例えば Synthesis, (2), 155-7; 1988 に記載の条件を挙げることができる。塩基としては例えば n-ブチルリチウム、ナトリウムメチラート、トリエチルアミンなどを使用することができる。

30

【0169】

工程 V I - 2

芳香族カルボン酸の合成反応である。反応は塩基の存在下ハロゲン-メタル交換を利用してリチオ化、マグネシオ化などメタル化を行った後に炭酸ガス、ドライアイス等でカルボキシル化を行うことによって実施でき例えば Journal of Organic Chemistry (2008), 73 (19), 7785-7788 に記載の条件を用いることができる。塩基としては例えば n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、グリニャール試薬、種々のアート錯体を使用することができる。あるいは e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis 2001 年、電子版 <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/104554785/HOME> に記載のような遷移金属触媒を用いたカルボキシル化条件を用いることも可能である。

40

【0170】

工程 V I - 3

本工程は 2-置換ベンゾチオフェン誘導体 V I d の 3 位において触媒的、非触媒的に分子内環化を行う反応であり例えば Journal of the American Chemical Society, 130 (23), 7286-7299; 2008 記載の条件などが使用可能である。反応はポリリン酸、methanesulfonyl

50

c acid-phosphorus pentoxide (イートン試薬)などの縮合剤を用いて実施することが可能である。またはカルボン酸をカルボン酸クロリド、混合酸無水物などに変換後ルイス酸触媒の存在下フリーデルクラフツ条件で環化させることもでき、この際用いるルイス酸触媒としては塩化アルミニウム、アルミニウムトリフレート、ビスマストリフレート、イッテルビウムトリフレート、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ などを用いることができる。

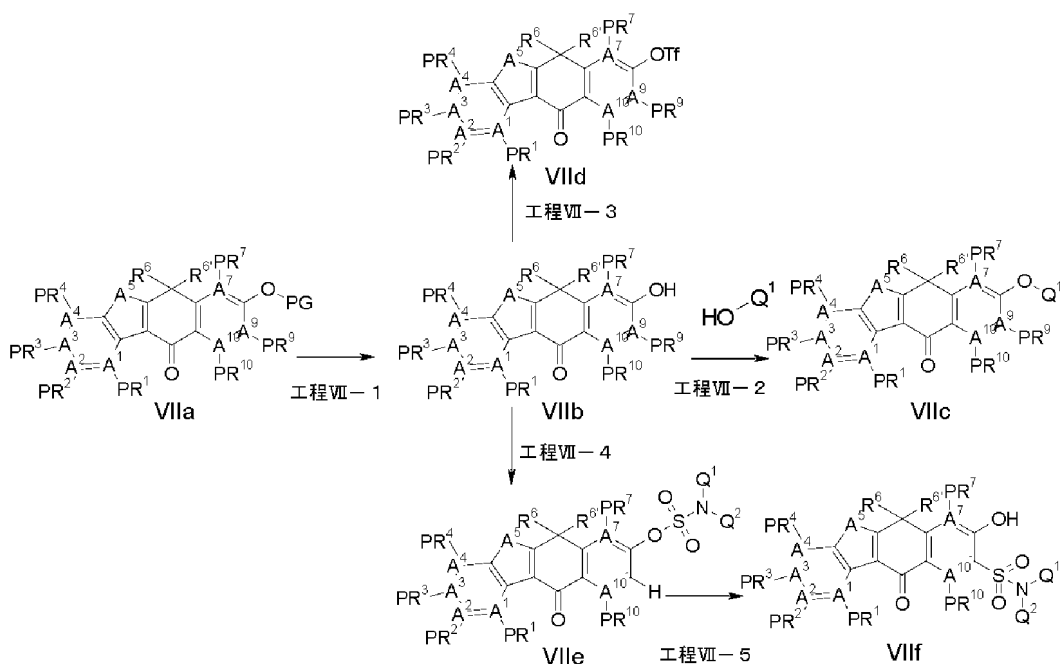
【0171】

製造方法VII 官能基変換、官能基修飾

式(I)中の官能基 $\text{PR}^1 \sim \text{PR}^{10}$ は当業者に公知の官能基変換、官能基修飾法を用いて種々の置換基を導入することができる。以下に代表的な官能基変換について述べる。なお下記の工程において反応式は四環性化合物を構築した後における PR^8 、 PR^9 の例を特定して挙げたが、上記製造方法I～VIで説明した任意の工程中の中間体、最終化合物において実施が可能であり、 $\text{PR}^1 \sim \text{PR}^4$ 、 $\text{R}^6 \sim \text{PR}^{10}$ の任意の置換位置で行うことができる。

下記式中、 Q^1 、 Q^2 は $\text{PR}^1 \sim \text{PR}^4$ 、 $\text{R}^6 \sim \text{PR}^{10}$ を構成する任意の置換基を意味する。

【化8】



【0172】

工程VII-1

芳香族水酸基の保護基の脱保護工程であり、保護基は例えばメチル基、*t*-ブチル基、ベンジル基、置換ベンジル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、テトラヒドロピラニル基などを用いることができ望ましくはメチル基である。これらの脱保護は例えば、「Greene and Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis” (第4版, John Wiley & Sons 2007年)」に記載の方法を挙げることができ、これらを保護基の種類に応じて適宜用いればよい。保護基にメチル基を用いた場合の脱保護法には種々の反応条件を反応性に応じて使い分けることができ、例としてはピリジン塩酸塩中加熱条件、溶媒中ドデカンチオールとナトリウムメチラートと加熱条件、溶媒中無水リチウムハライドと加熱条件、3臭化ホウ素、TMSIなどを挙げることができる。

【0173】

工程 V I I - 2

芳香族の水酸基からエーテル結合の形成により置換基導入する手法の一つである。エーテル結合の形成には例えば公知の文献 (M i t s u n o b u ら、S y n t h e s i s、第 1 号、第 1 頁、1981 年) に記載の光延法あるいは類似の手法を用いることができリン化合物およびアゾ化合物の存在下溶媒中で -78°C ~ 溶媒沸点の反応温度で行われる。リン化合物としては例えば PPh_3 、トリ- n -ブチルホスフィンなどが挙げられまたアゾ化合物としては例えば DEAD 、 TMAO 、アゾジカルボン酸ジイソプロピルなどを挙げる事ができ、これらを任意に組み合わせてもちいることにより目的化合物を得ることができる。

工程 V I I - 3

芳香族の水酸基に対しトリフルオロメタンスルホン化を行う工程である。反応は塩基の存在下溶媒中あるいは無溶媒でトリフルオロメタンスルホン酸などの反応試薬を -20°C ~ 溶媒沸点で反応させることにより行われる。反応に用いられる塩基としては TEA 、 DIPEA 、ピリジン、2, 6-ルチジン、ジメチルアミノピリジンなどが使用可能であり、望ましくはピリジンを無溶媒で用いる。得られたトリフルオロメタンスルホン酸エステル VII d は良好な脱離基として種々の誘導化に用いることができる。

【0174】

工程 V I I - 4

芳香族の水酸基に対しスルファモイル化を行いスルファミン酸エステルを得る工程である。反応は塩基の存在下溶媒中あるいはスルファモイルクロリドなどの反応試薬を -20°C ~ 溶媒沸点で反応させることにより行われる。反応に用いられる塩基としては水素化ナトリウム、 TEA 、 DIPEA 、ピリジン、2, 6-ルチジン、ジメチルアミノピリジンなどが使用可能であり、望ましくは水素化ナトリウムである。得られたスルファミン酸エステル VII e は工程 V I I - 5 のチアフリース転位の基質として種々の誘導化に用いることができる。

【0175】

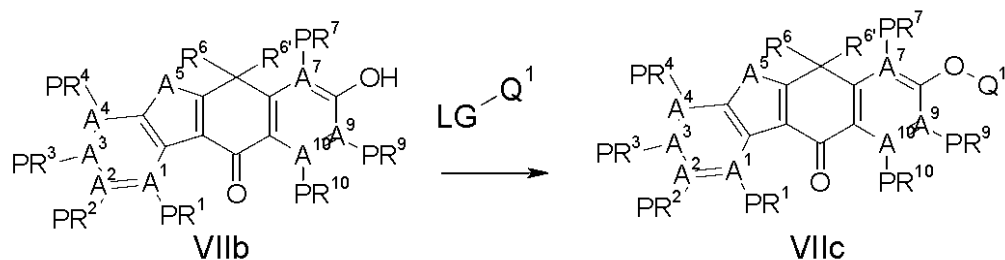
工程 V I I - 5

本工程はスルファミン酸エステルの隣接位が無置換 ($\text{C}-\text{H}$) の場合ルイス酸触媒の存在下、 0°C ~ 溶媒沸点の反応条件でスルファモイル基を隣接位に転位させる反応であり、チアフリース転位と呼ばれる反応である。反応に用いる触媒としては塩化アルミニウム、アルミニウムトリフレート、ビスマストリフレート、イッテルビウムトリフレート、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ などを用いることができ、望ましくは塩化アルミニウムである。

【0176】

工程 V I I - 6

【化 9】



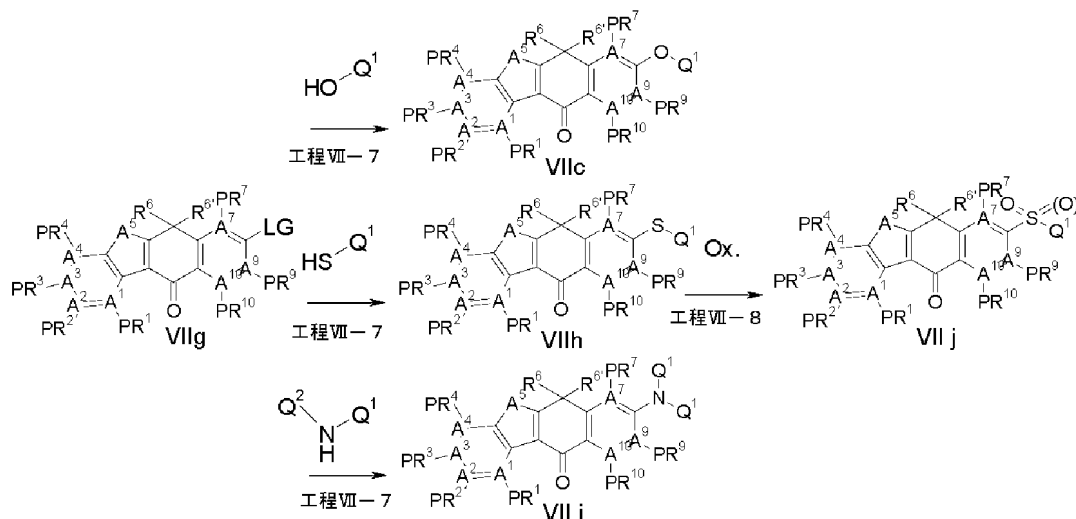
【0177】

エーテル結合の形成により置換基導入する工程の別の手法である。本工程においては適当な塩基の存在下にアルキルハライドなど適当な脱離基を持つ試薬を化合物 VII b の水酸基と求核的に反応させエーテル結合を形成する。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸

カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の無機塩基、あるいはピリジン、TEA、DIEAの有機塩基が挙げられる。

また脱離基を持つ試薬としてアリールハライド、アリールホウ酸などを用いることによりジアリールエーテル結合の形成も使用可能である。反応性が十分でない場合は銅粉末、酢酸銅、ヨウ化銅などの触媒、フェナントロリン、trans-1,2-シクロヘキサジアミンなどの配位子の使用が可能である。

【化10】



10

20

【0178】

工程VII-7

脱離基を持つ化合物VIIgを用いたアリール-ヘテロ原子結合反応であり反応は反応に不活性な適当な溶媒中、塩基の存在下行われる。脱離基LGとしては、ハロゲン、トリフラートなどが使用可能である。溶媒としては例えばトルエン、キシレン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、DMF、DMA、EtOAc、DMSO、NMP、THF、DME、ジオキサン、アセトニトリルなどおよびそれらの混合物を挙げることができる。反応に用いられる塩基としては例えばt-BuONa、t-BuOK、LiHMDS、NaHMDS、KHMDS、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどを用いることができる。当工程は触媒、配位子を用いて行うことも可能であり、触媒とリガンド（あるいは触媒リガンド複合体）としては例えば、酢酸パラジウム、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 Π -アリルパラジウムクロリドダイマー、 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、トリアルキルプロアザホスファトラン、 $\{\text{P}(\text{t-Bu})_3\text{PdBr}\}_2$ 、 PPh_3 、 $\text{P}(\text{o-tol})_3$ 、BINAP、DPPF、 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ 、DavPhos、JohnPhos、c-Hexyl JohnPhos、S-Phos、X-Phos、t-ButylX-Phos、Xantphos、4,5-ビス[ビス(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)ホスファニル]-9,9-ジメチル-9H-キサンテン、1,3-ジアリルジヒドロイミダゾリウム塩などを使用することができる。

30

40

【0179】

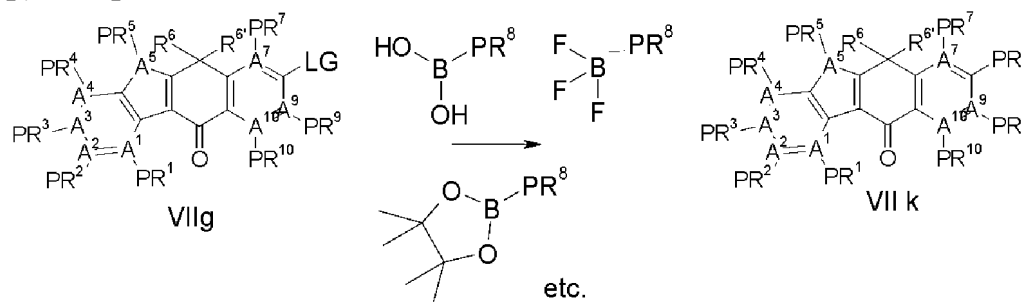
工程VII-8

工程VII-7の反応生成体がチオエーテルVIIhの場合、mクロロ過安息香酸、オキソン、TEMPO等で酸化することによりスルホキド、スルホン化合物VIIjに導くことが可能である。

【0180】

工程VII-9

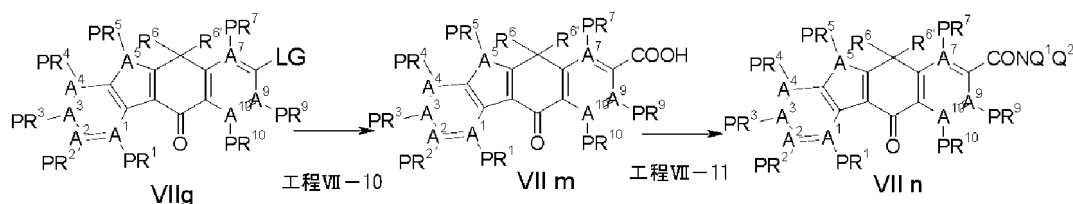
【化 1 1】



【0181】

脱離基を持つ化合物VIIgを用いたアリール-SP²炭素、アリール-SP³炭素結合反応であり、反応は反応に不活性な適当な溶媒中、塩基の存在下行われる。脱離基LGとしては、ハロゲン、トリフラートなどが使用可能である。溶媒としては例えばトルエン、キシレン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、DMF、DMA、EtOAc、DMSO、NMP、THF、DME、ジオキサン、アセトニトリル、水、イソプロパノール、などおよびそれらの混合物を挙げることができる。反応に用いられる塩基としては例えばt-BuONa、t-BuOK、LiHMDS、NaHMDS、KHMDS、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、TEA、DIPEA、などを用いることができる。当工程は触媒、配位子を用いて行うことも可能であり、触媒とリガンド（あるいは触媒リガンド複合体）としては例えば、酢酸パラジウム、Pd₂(dba)₃、Π-アリルパラジウムクロリドダイマー、PdCl₂(CH₃CN)₂、PdCl₂(PPh₃)₂、トリアルキルプロアザホスファトラン、{P(t-Bu)₃PdBr}₂、PPh₃、P(o-tol)₃、BINAP、DPPF、P(t-Bu)₃、DavePhos、JohnPhos、c-Hexyl JohnPhos、S-Phos、X-Phos、t-ButylX-Phos、Xantphos、4,5-ビス[ビス(3,5-ジストリフルオロメチルフェニル)ホスファニル]-9,9-ジメチル-9H-キサンテン、1,3-ジアリルジヒドロイミダゾリウム塩などを使用することができる。

【化 1 2】



【0182】

工程VII-10

脱離基を持つ化合物VIIgを用いたカルボキシル化反応であり、反応は例えば反応に不活性な適当な溶媒中、塩基、触媒の存在下、ギ酸（あるいはその合成等価体）を反応させることにより実施される。脱離基LGとしては、ハロゲン、トリフラートなどが使用可能である。溶媒、触媒の選択は工程VII-9と同様である。

【0183】

工程VII-11

カルボン酸VIImを用いたアミド化反応であり、種々のアミン類、例えばアンモニア、1級アミン、2級アミン、ヒドラジン、置換ヒドラジン類など脱水縮合させることにより実施できる。この反応は酸ハロゲン化剤または脱水縮合剤の存在下、活性エステル化剤の存在または非存在下、塩基の存在または非存在下、非プロトン性溶媒中、-20℃～溶媒沸点の反応条件で行われる。

【0184】

10

20

30

40

50

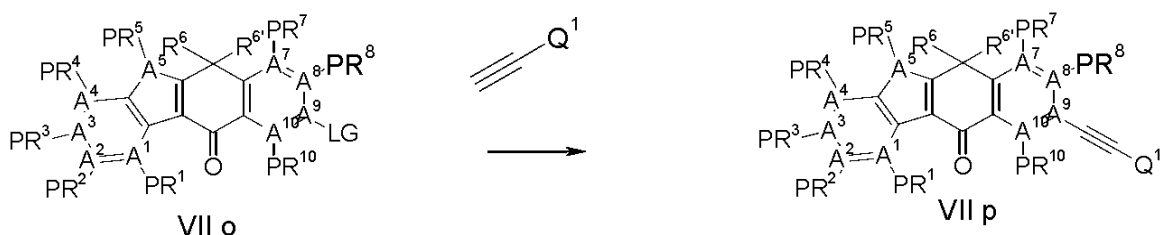
酸ハロゲン化剤としては例えば塩化オキサリル、塩化チオニル等を挙げることができる。脱水縮合剤としては例えば1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン (EEDQ)、プロモトリス (ピロリジノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (PyBrOP)、EDC、(ベンゾトリアゾールイルオキシ)トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (PyBOP)などを挙げることができる。活性エステル化剤としては例えばHOBt、炭酸ジ(N-スクシンイミジル)、カルボニルジイミダゾール等を挙げることができる。塩基としては例えばTEA、DIPEA、DBU等を挙げることができる。溶媒としては例えばDMF、DMA、DCM、アセトン、THF、ジオキサン、DME、酢酸エチル、MeCN、およびそれらの混合物を挙げることができる。

10

【0185】

工程VII-12

【化13】



20

【0186】

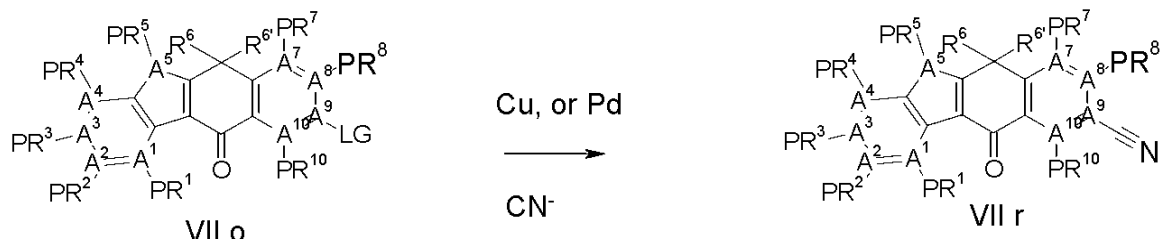
脱離基を持つ化合物VII oを用いたアリール-S P炭素結合反応である。反応は適当な溶媒中、触媒、塩基の存在下、触媒量の銅試薬の存在下あるいは非存在下末端アルキンを反応させるもので園頭反応と呼ばれる。反応に用いられる試薬、条件は工程IV-1、工程IV-3記載と同様である。園頭法の変法としてはTetrahedron, 63 (43), 10671-10683; 2007記載の手法がある。すなわちアルキンとしてプロパルギルブロミドを用い2級アミンなどを反応系に共存させることでプロパルギルアミンを導入することが可能である。

30

【0187】

工程VII-13

【化14】



40

【0188】

脱離基を持つ化合物VII oを用いたアリール-CN結合反応である。反応は例えばOrganic Letters, 10 (23), 5325-5328; 2008年、Tetrahedron Letters, 49 (32), 4693-4694; 2008年Bioorganic & Medicinal Chemistry, 16 (13), 6489-6500; 2008年の条件を参考に適当な溶媒中、銅、亜鉛またはパラジウム触媒の存在下、配位子の存在下または非存在下にCN-源を作用させることで実施させることができる。CN-源としてはシアン化銅(I)、シアン化亜鉛(II)、ヘキサシアノ化鉄(III)塩、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムなど

50

を用いることができる。

【0189】

原料化合物の合成

本発明化合物の原料化合物の一部は新規化合物であり、これらの化合物は公知の原料化合物と同様にして、あるいは当業者に公知の方法を用いて容易に合成できる。

以上、本発明に係る式 (I) の化合物の製造方法の一例を示したが、上述の反応工程に示した目的化合物の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの通常の化学操作を適用して行うことができる。

【0190】

本発明の医薬

本発明の医薬組成物は、本発明のために有用な選択された化合物に加えて、薬学的に許容される担体を含む。本明細書において、「薬学的に許容される担体」という用語は、一種以上の適合性の固体または液体の賦形希釈剤またはカプセル化材料であって、哺乳類への投与に適したものを意味する。本明細書において、「許容される」という用語は、通常の使用条件下で組成物の医薬的な有効性を実質的に減少させるような反応をお互いに起こすことがないような方法で、組成物中の成分と対象化合物とが混合されうることを意味する。薬学的に許容される担体は、当然、処置されようとする、好ましくは動物、より好ましくは哺乳類への投与に適するように、十分に高い純度と十分に低い毒性を有していなければならない。

【0191】

薬学的に許容される担体として用いられうる材料の例としては、乳糖、ブドウ糖、ショ糖などの糖類；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプンなどのデンプン類；セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロースなどの誘導体；トラガカントガム粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；ステアリン酸やステアリン酸マグネシウムなどの固形潤滑剤；硫酸カルシウム；ピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、植物油、カカオ油などの植物油；プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールなどの多価アルコール；アルギン酸；TWEENのような乳化剤；レシチンのような湿潤剤；着色剤；香料；錠剤化剤 (tableting agent)；安定化剤；坑酸化剤；防腐剤；パイロジェンフリー水；等張塩水溶液；及びリン酸緩衝液などがあげられる。

【0192】

本発明の医薬組成物を、ALK阻害剤、増殖性疾患の治療剤又は予防剤、あるいは、うつ、または認知機能障害として使用する場合、その投与方法は、経口的、直腸的、非経口的（静脈内的、筋肉内的、皮下的）、槽内的、腔内的、腹腔内的、膀胱内的、局所的（点滴、散剤、軟膏、ゲルまたはクリーム）投与および吸入（口腔内または鼻スプレー）などが挙げられる。その投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、水性および非水性の経口用溶液および懸濁液、および個々の投与量に小分けするのに適した容器に充填した非経口用溶液が挙げられる。また投与形態は、皮下移植のような調節された放出処方物を包含する種々の投与方法に適応させることもできる。

【0193】

上記の製剤は、賦形剤、滑沢剤（コーティング剤）、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

例えば、賦形剤としては、デンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン等のデンプン、乳糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。

コーティング剤としては、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック、タルク、カルナウバロウ、パラフィン等を挙げることができる。

結合剤としては、例えばポリビニルピロリドン、マクロゴール及び前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。

崩壊剤としては、例えば前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。

安定剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及びソルビン酸を挙げることができる。

矯味矯臭剤としては、例えば通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。

また、液剤を製造するための溶媒としては、エタノール、フェノール、クロロクレゾール、精製水、蒸留水等を使用することができる。

界面活性剤又は乳化剤としては、例えば、ポリソルベート 80、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ラウロマクロゴール等を挙げることができる。

本発明の医薬組成物を、ALK 阻害剤、あるいは増殖性疾患の治療剤若しくは予防剤あるいはうつ、または認知機能障害として使用する場合、本発明の化合物又はその塩または溶媒和物の使用量は、症状、年齢、体重、相対的健康状態、他の投薬の存在、投与方法等により異なる。例えば、患者（温血動物、特に人間）に対して、一般に有効な量は、有効成分（式（I）で表される本発明の化合物）として、経口剤の場合、一日につき体重 1 kg 当たり好ましくは 0.001～1000 mg、さらに好ましくは体重 1 kg 当たり 0.01～300 mg であり、一日当たりの使用量は、普通の体重の成人患者に対しては、好ましくは 1～800 mg の範囲にある。非経口剤の場合、一日につき体重 1 kg 当たり好ましくは 0.001～1000 mg、さらに好ましくは体重 1 kg 当たり 0.01～300 mg である。これを 1 日 1 回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

【実施例】

【0194】

以下、本発明を実施例によりさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

NMR 解析

J E O L 社製 J N M - E X 2 7 0 (2 7 0 M H z) あるいは同社製 J N M - G S X 4 0 0 (4 0 0 M H z)、V a r i a n 社製 4 0 0 M R (4 0 0 M H z) を用いて行ない、N M R データは、p p m (p a r t s p e r m i l l i o n) (δ) で示し、サンプル溶媒からのデューテリウムロック信号を参照した。

質量スペクトル

J E O L 社製 J M S - D X 3 0 3 あるいは同社製 J M S - S X / S X 1 0 2 A を用いて得た。

高速液体クロマトグラフィーを備えた質量スペクトルデータ (L C - M S)

W a t e r s 社製 9 9 6 - 6 0 0 E 勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス (m i c r o m a s s 社製 Z M D) あるいは W a t e r s 社製 2 5 2 5 勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス (m i c r o m a s s 社製 Z Q) を用いて得た。

高速液体クロマトグラフィーの条件は、下記表 1 のいずれかを用いた。

【表 1】

分析条件	装置	使用カラム	カラム温度	移動相、グラジエント	流速 (mL/min)	検出波長
A	ZMD	Cadenza CD-C18 (Intakt) 3.0mmI.D. x 30mm, 3um	35deg.	A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):95/5 => 0/100(3.5min) => 0/100(1min)	1.5	210-400nm PDA total
B	ZMD	Cadenza CD-C18 (Intakt) 3.0mmI.D. x 30mm, 3um	35deg.	A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):95/5 => 0/100(9.5min) => 0/100(2.5min)	1.0	210-400nm PDA total
C	ZQ	Chromolith Flash RP- 18e (Merck KGaA) 4.6mmI.D. x 25mm	Room Temp.	A) 10mM AcONH ₄ , H ₂ O B) MeOH (A/B):95/5 => 0/100(3min) => 0/100(2min)	2.0	210-400nm PDA total
D	ZQ	Chromolith Flash RP- 18e (Merck KGaA) 4.6mmI.D. x 25mm	Room Temp.	A) 10mM AcONH ₄ , H ₂ O B) MeCN (A/B):95/5 => 0/100(3min) => 0/100(2min)	2.0	210-400nm PDA total
F	ZQ	Cadenza CD-C18 (Intakt) 3.0mmI.D. x 30mm, 3um	35deg.	A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):95/5 => 0/100(3.5min) => 0/100(1min)	1.5	210-400nm PDA total
H	ZQ	Cadenza CD-C18 (Intakt) 3.0mmI.D. x 30mm, 3um	35deg.	A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):95/5 => 0/100(9.5min) => 0/100(2.5min)	1.0	210-400nm PDA total
I	ZQ	Ascentis Express C18 (Sigma Aldrich) 2.1mmI.D. x 50mm	Room Temp.	A) 10mM AcONH ₄ , H ₂ O B) MeOH (A/B):95/5 => 0/100(9.5min) => 0/100(1min)	1.0	210-400nm PDA total
S	ZQ	Sunfire C18 (Waters) 4.5mmI.D. x50mm, 5um	Room Temp.	A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):90/10 => 5/95(3.5min) => 90/10(1min) => 90/10(0.5min)	4.0	200-400nm PDA total
T	ZQ	Sunfire C18 (Waters) 4.5mmI.D. x50mm, 5um	Room Temp.	A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):90/10 => 5/95(2min) => 5/95(1.5min) => 90/10(1.0min) => 90/10(0.5min)	4.0	200-400nm PDA total
U	ZQ	WAKOsil 3C18 AR, (和 光) 4.6mmI.D x 30mm	Room Temp.	A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):90/10 => 90/10(0.2 min) => 5/95(3.1min) => 5/95(1.4min)	2.0	210-400nm PDA total
W	ZMD	Sunfire C18 (Waters) 4.5mmI.D. x50mm, 5um	Room Temp.	A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):90/10 => 5/95(3.5min) => 90/10(1min) => 90/10(0.5min)	4.0	200-400nm PDA total
Y	ZMD	Sunfire C18 (Waters) 4.5mmI.D. x50mm, 7um	Room Temp.	A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):90/10 => 0/100(3.5min) => 0/100(1min)	2.0	210-400nm PDA total

10

20

30

40

【0195】

マイクロウェーブ反応

CEM Microwave Technology社製ExplorerまたはBiota社製Initiatorによって、スナップキャップ反応バイアルを用いて行われた。最大出力のセッティングはマイクロウェーブによる温度上昇を避けるための、反応容器の空気冷却を含む。

50

【0196】

市販の試薬は更に精製することなく用いた。室温とは20～25℃程度の範囲をいう。全ての非水性反応は窒素あるいはアルゴン雰囲気下で無水溶媒中実施した。減圧下濃縮あるいは溶媒留去は、ロータリーエバポレータを用いた。

化合物の調製において、好ましくない副反応が起こる可能性がある際には必要に応じ保護基により官能基を保護し、標的分子を調製した後、前記保護基は除去した。保護基の選択および脱着操作は、例えば、[Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第4版, John Wiley & Sons 2007)]に記載の方法により実施した。

【0197】

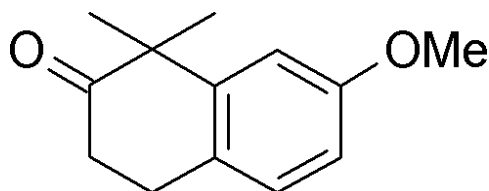
10

[実施例1]

化合物A2

7-メトキシ-1、1-ジメチル-3、4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン

【化15】



20

7-メトキシ-3、4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン（化合物A1、209g、1.18mol）、テトラブチルアンモニウムヒドロゲンサルフェート（40g、0.118mol）およびヨウ化メチル（162g、2.60mol）をTHF（500ml）に室温にて懸濁し、攪拌しながら50%水酸化カリウム水溶液（400g）を5分かけて加えた。内温が急激に上昇し環流が起こるが内温上昇が止まった後、攪拌を45分続け、反応液を蒸留水1Lで希釈しCPME 1.5Lで2回抽出した。合わせた有機層を洗浄し（蒸留水1L x 3）、無水硫酸ナトリウム上乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をMeOH 1L及び蒸留水 500mlから再結晶し、標題化合物を無色針状結晶（177g、73%）として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 2.65 (2H, t, 12Hz), 3.02 (2H, t, 12Hz), 3.79 (3H, s), 6.74 (1H, m), 6.87 (1H, m), 7.24 (1H, m).

30

LCMS: m/z 205 [M+H] $^+$

【0198】

[実施例2]

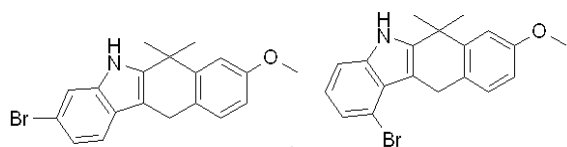
化合物A3-1、化合物A3-2

3-ブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール

40

1-ブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール

【化16】



7-メトキシ-1、1-ジメチル-3、4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン（化合物A2、66.2g、324mmol）および3-ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩（

50

71.0 g、318 mmol) を AcOH (350 ml) に溶解し 6 時間環流攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、標題化合物 A3-1、A3-2 の混合物として、粗生成物を得た。

【0199】

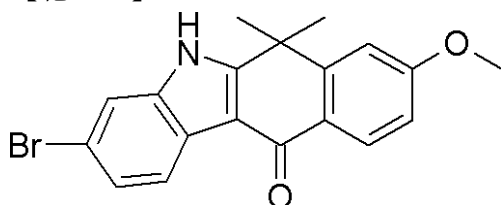
[実施例 3]

化合物 A4

3-ブロモ-8-メトキシ-6、6-ジメチル-5、6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化17】

10



上記で得られた粗生成物 (A3-1、A3-2 の混合物) を THF (450 ml) と蒸留水 (50 ml) の混合溶媒に溶解し、DDQ (115 g、509 mmol) を一度に加え、1 時間室温にて攪拌した。反応混合物を CPME 3 L で希釈し、有機層を 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 L で 3 回、蒸留水 1 L で 2 回順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。有機層を減圧下 500 ml まで濃縮し、析出した生成物をろ集後、少量の CPME で洗浄し、標題化合物を黄色結晶 (48 g、40%) として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.73 (6 H, s), 3.90 (3 H, s), 7.06–7.09 (1 H, m), 7.32–7.38 (2 H, m), 7.65–7.66 (1 H, m), 8.09–8.17 (2 H, m), 12.32 (1 H, br. s).

LCMS: m/z 370、372 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0200】

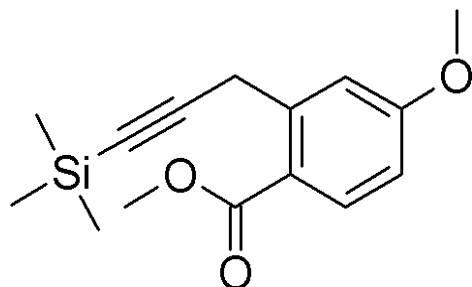
30

[実施例 4]

化合物 AA1

4-メトキシ-2-(3-トリメチルシリルプロパー-2-イニル)-安息香酸メチルエステル

【化18】



40

2-ブロモメチル-4-メトキシ安息香酸メチルエステル (961 mg、4.09 mmol) の THF (16 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (107 mg、0.1 当量)、炭酸セシウム (1.87 g、1.4 当量)、ヨウ化銅 (59 mg、0.076 当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (86 mg、0.023 当量) を加え脱気、窒素置換した後、トリメチルシリルアセチレン (734 μl 、1.3 当量) を加え、55 $^{\circ}\text{C}$ で一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出

50

し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（茶色油状物、606mg、54%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 7.93 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz), 4.09 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.84 (3H, s), 0.14 (9H, s) .

LCMS: m/z 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 3.30分 (分析条件U)

10

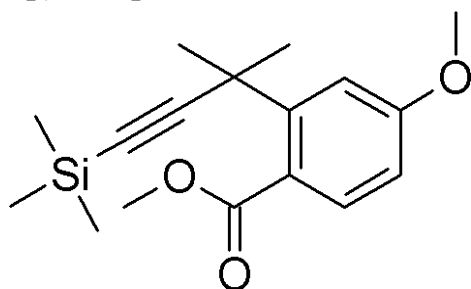
【0201】

[実施例5]

化合物AA2

2-(1,1-ジメチル-3-トリメチルシラニルプロパー-2-イニル)-4-メトキシ-安息香酸メチルエステル

【化19】



20

4-メトキシ-2-(3-トリメチルシラニルプロパー-2-イニル)-安息香酸メチルエステル（化合物AA1、273mg、0.988mmol）のトルエン（4ml）溶液にナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（2.1ml、1.9M溶液、4当量）とヨードメタン（308 μ l、5当量）を-78℃で加えた後、室温に昇温し2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（黄色油状物、226mg、75%）を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 7.45 (1.0H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.09 (1.1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.75 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.82 (3H, s), 1.70 (6H, s), 0.14 (9H, s)

LCMS: m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 3.38分 (分析条件U)

40

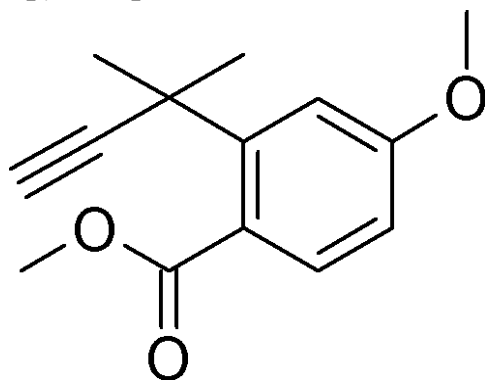
【0202】

[実施例6]

化合物AA3

2-(1,1-ジメチルプロパー-2-イニル)-4-メトキシ-安息香酸メチルエステル

【化 2 0】



10

2-(1,1-ジメチル-3-トリメチルシリニルプロパー2-イニル)-4-メトキシ-安息香酸メチルエステル(化合物AA2、912mg、3mmol)のTHF(18ml)溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド(2.061g、2.6当量)を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(黄色油状物、524mg、75%)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 7.44 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.82 (3H, s), 1.73 (6H, s)

LCMS: m/z 223 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 2.55分 (分析条件U)

【0203】

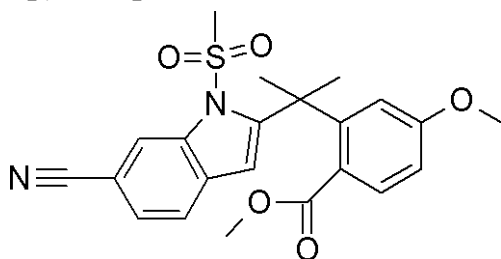
[実施例7]

化合物AA4

30

2-[1-(6-シアノ-1-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-1-メチルエチル]-4-メトキシ-安息香酸メチルエステル

【化 2 1】



40

2-(1,1-ジメチルプロパー2-イニル)-4-メトキシ-安息香酸メチルエステル(化合物AA3、134mg、0.577mmol)とN-(2-ブromo-5-シアノフェニル)メタンスルホンアミド(化合物AA5、167mg、1.05当量)のDMF(2ml)溶液にヨウ化銅(9mg、0.08当量)とTEA(129μl、1.6当量)を加え脱気、窒素置換した後、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(20mg、0.05当量)を加え再び脱気、窒素置換した。90℃にて2時間攪拌した後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(

50

白色固体、152mg、62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO- D_6) δ : 8.19 (1H, dd, $J = 0.6, 0.6$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 8.0, 0.6$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.99 (1H, s), 6.96 (1H, br. s), 6.85 (1H, dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.09 (3H, br. s), 1.89 (6H, s).

LCMS: m/z 427 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.77分 (分析条件U)

10

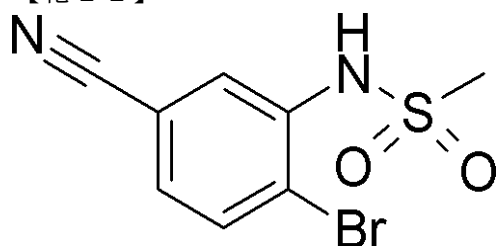
【0204】

[実施例8]

化合物AA5

N-(2-ブロモ-5-シアノフェニル)メタンスルホンアミド

【化22】



20

3-アミノ-4-ブロモベンゾニトリル (1.98g、10mmol) TEA (5.06g、50mmol)、塩化メチレン (50ml) の混合物にメシクロリド (2.71ml、35mmol) を0℃で加え、室温で30分撹拌した。反応液に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣にテトラヒドロフラン (100ml)、水 (400μl)、水素化ナトリウム (540mg、15.5mmol) を加え、室温で16時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (200ml) を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (2.48g、90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.82 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 4 Hz), 3.14 (3H, s)

HPLC保持時間: 1.63分 (分析条件U)

30

40

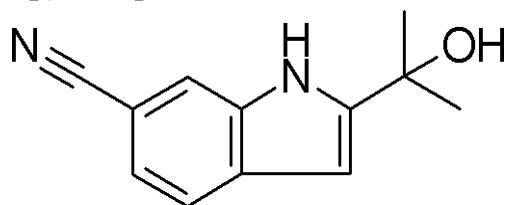
【0205】

[実施例9]

化合物AA6

2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1H-インドール-6-カルボニトリル

【化 2 3】



N-(2-ブロモ-5-シアノフェニル)メタンスルホンアミド(化合物A A 5、230 mg、1 mmol)、3-メチル-2-ブチン-3-オール(0.15 ml、1.5 mmol)、X-Phos(72 mg、15%mol)、PdCl₂(CH₃CN)₂(13 mg、5%mol)、炭酸セシウム(390 mg、2 mmol)にDMA(2 ml)を加え、100℃で3時間攪拌した。反応液に水、5 N塩酸を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(130 mg、75%)を得た

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 8.76(1H, s), 7.68(1H, s), 7.60(1H, d, J=8 Hz), 7.32(1H, dd, J=8 Hz, 4 Hz), 6.37(1H, m), 1.93(1H, s), 1.70(6H, s)

LCMS: m/z 201 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.12分(分析条件U)

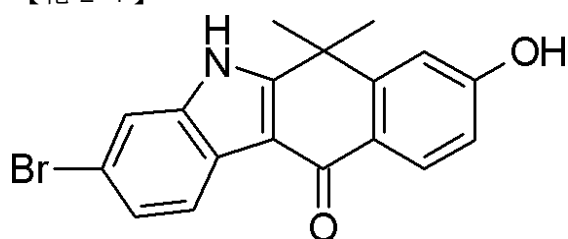
【0206】

[実施例10]

化合物A 5-1

3-ブロモ-8-ヒドロキシ-6、6-ジメチル-5、6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 2 4】



化合物A 6の合成法と同様の条件で、化合物A 4より標題化合物を合成した。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.30(1H, s), 10.21(1H, s), 8.06-8.11(1H, m), 8.01-8.05(1H, m), 7.62-7.66(1H, m), 7.32-7.37(1H, m), 7.08-7.12(1H, m), 6.84-6.90(1H, m), 1.69(6H, s).

LCMS: m/z 356、358 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.30分(分析条件U)

【0207】

[実施例11]

化合物A 5-2

8-メトキシ-6、6-ジメチル-11-オキソ-6、11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

10

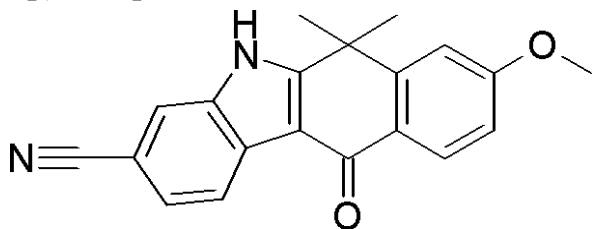
20

30

40

50

【化 25】



(手法1) 3-ブロモ-8-メトキシ-6、6-ジメチル-5、6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン (化合物A4、10.45g、28.2mmol) およびシアン化第一銅 (5.0g、50.2mmol) をNMP (100mL) に溶解し170℃にて17時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 500mL および蒸留水200mLに懸濁し、不溶物をセライトろ過で除き、酢酸エチル (300mL x 2) で洗浄した。有機層をEDTA2ナトリウム塩水溶液200mLで1回、飽和食塩水200mLで2回順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、生成物を少量のCPMEで懸濁洗浄し、標題化合物を無色結晶 (6.58g、73%) として得た。

(手法2) 2-[1-(6-シアノ-1-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-1-メチルエチル]-4-メトキシ安息香酸メチルエステル (化合物A4、138mg、0.324mmol) のTHF (5.6mL) 溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド (514mg、6当量) を加え室温で一晩攪拌した後、2M-水酸化ナトリウム水溶液 (5.6mL) を加え4時間攪拌し、1M-HClを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル (10mL) に溶解し4M-HCl酢酸エチル溶液 (10mL) を加え室温で30分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (89.2mg、62%) を得た。

(手法3) ニトロベンゼン (5mL)、塩化アルミニウム (400mg、3mmol) に塩化 4-メトキシベンゾイル (400mg、2.3mmol) を加え、室温で30分攪拌後、2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1H-インドール-6-カルボニトリル (化合物A6、200mg、1mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (127mg、40%) を得た

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.71 (6H, s), 3.89 (3H, s), 7.07-7.09 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.58-7.60 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.14-8.16 (1H, m), 8.30-8.32 (1H, m), 12.32 (1H, br. s),

LCMS: m/z 317 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.56分 (分析条件U)

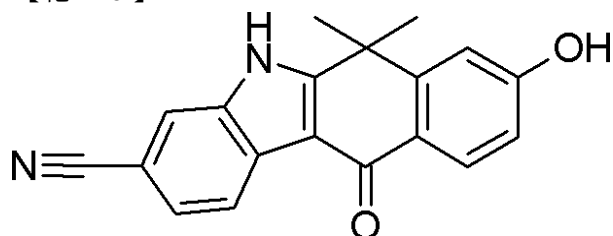
【0208】

[実施例12]

化合物A6

8-ヒドロキシ-6、6-ジメチル-11-オキソ-6、11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 26】



8-メトキシ-6、6-ジメチル-11-オキソ-6、11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 A5-2、6.58 g、20.8 mmol) を、ピリジン塩酸塩 (25.0 g) に溶解し、170℃にて13時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 400 mL および蒸留水 400 mL で分配し、水層を酢酸エチル 400 mL で更に1回抽出した。合わせた有機層を蒸留水 100 mL で2回、飽和食塩水 100 mL で1回順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。有機層を減圧下濃縮し生成物を少量の CPME で懸濁洗浄し、標題化合物を無色結晶 (5.91 g、93%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.73 (6 H, s), 6.87–6.90 (1 H, m), 7.11 (1 H, s), 7.57–7.59 (1 H, m), 7.97 (1 H, s), 8.04–8.06 (1 H, m), 8.29–8.31 (1 H, m), 10.27 (1 H, s), 12.66 (1 H, br. s),
LCMS: m/z 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$

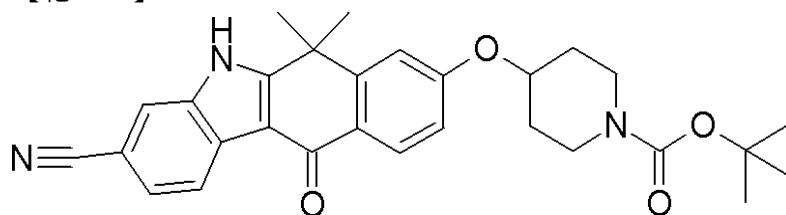
【0209】

[実施例 13]

化合物 A7-1

4-(3-シアノ-6、6-ジメチル-11-オキソ-6、11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化 27】



8-ヒドロキシ-6、6-ジメチル-11-オキソ-6、11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 A6、30 mg、0.099 mmol) を THF (1 mL) に溶解し、4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (40 mg、2 当量)、トリフェニルホスフィン (52 mg、2 当量)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (43 μL 、2 当量) を順に加え、室温で4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (37 mg、76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.44 (1 H, s), 8.77 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 8.62 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 8.00 (1 H, s), 7.81 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.34 (1 H, s), 7.26 (1 H, d, J

= 7.8 Hz), 4.85–4.93 (1H, m), 3.96–4.04 (2H, m), 3.60–3.70 (2H, m), 2.19–2.32 (2H, m), 1.89–2.15 (8H, m), 1.74 (9H, s)
 LCMS: m/z 430 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 4.09分 (分析条件W)

【0210】

[実施例14]

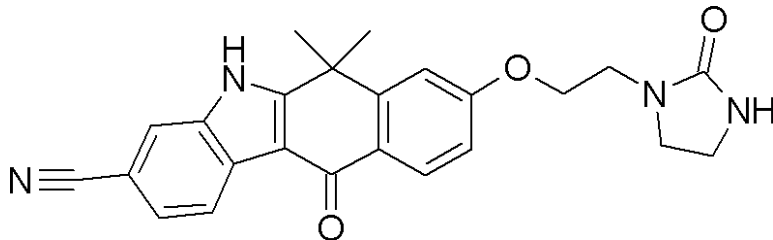
化合物A7-2

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エトキシ]-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニ

10

トリル

【化28】



20

化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物A6と1-(2-ヒドロキシーエチル)-イミダゾリジン-2-オンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 415 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.96分 (分析条件W)

【0211】

[実施例15]

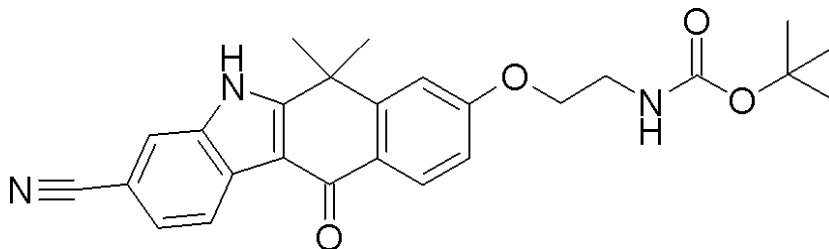
化合物A7-3

2-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチル

30

エステル

【化29】



40

化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物A6と(2-ヒドロキシーエチル)-カルバミン酸 tert-ブチル エステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 346 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.40分 (分析条件W)

【0212】

[実施例16]

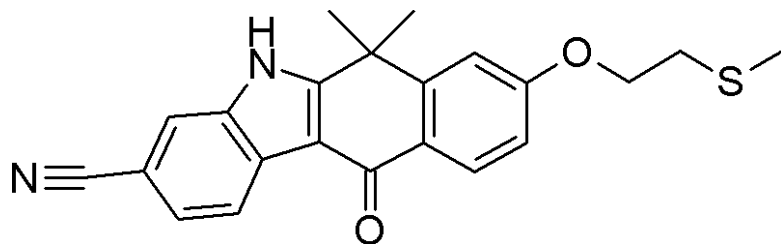
化合物A7-4

6,6-ジメチル-8-(2-メチルスルファニル-エトキシ)-11-オキソ-6,1

50

1-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化30】



10

化合物 A 7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 と 2-メチルチオエタノールより、
標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 451 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 4.23 分 (分析条件 W)

【0213】

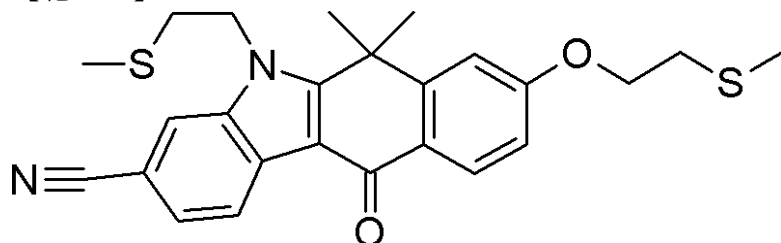
[実施例 17]

化合物 A 7-5

6, 6-ジメチル-8-(2-メチルスルファニル-エトキシ)-5-(2-メチルスル
ファニル-エチル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバ
ゾール-3-カルボニトリル

20

【化31】



30

化合物 A 7-4 の合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.75 分 (分析条件 W)

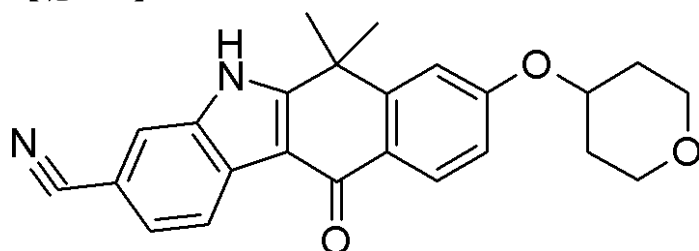
【0214】

[実施例 18]

化合物 A 7-6

6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-6
, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化32】



40

化合物 A 7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 と テトラヒドロピラン-4-オール
より、標題化合物を合成した。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) δ : 12.72 (1H, br. s), 8.32 (1H, d, 8.5 Hz), 8.15 (1H, d, 8.5 Hz), 8.01 (1H, s), 7.61 (1H, d, 8.5 Hz), 7.38 (1H, s), 7.15 (1H, d, 8.5 Hz), 4.86–4.81 (1H, m), 3.93–3.88 (2H, m), 3.58–3.52 (2H, m), 2.06–2.00 (2H, m), 1.85 (6H, s), 1.69–1.60 (2H, m)

LCMS: m/z 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 3.47分 (分析条件W)

10

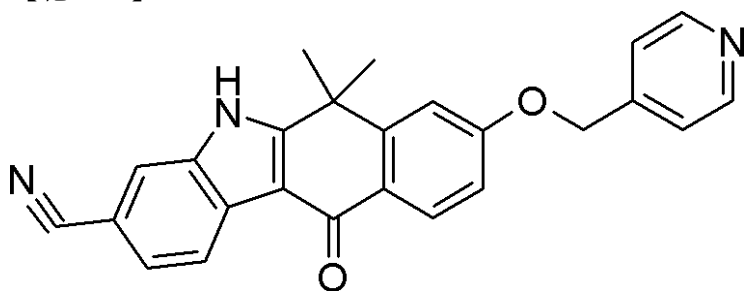
【0215】

[実施例19]

化合物A7-7

6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(ピリジン-4-イルメトキシ)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化33】



20

化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物A6とピリジン-4-イルメタノールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 2.56分 (分析条件W)

30

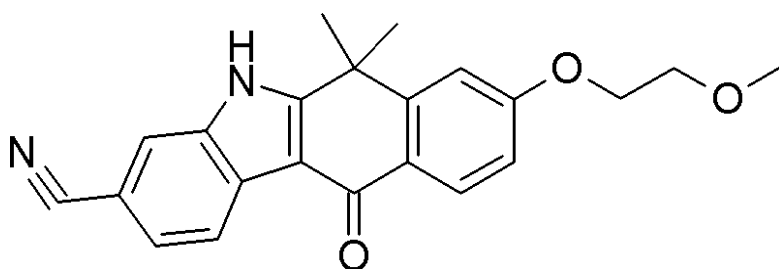
【0216】

[実施例20]

化合物A7-8

8-(2-メトキシエトキシ)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化34】



40

化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物A6と2-メトキシエタノールより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) δ : 11.69 (1H, br. s), 8.27 (1H, d, 7.9 Hz), 8.10 (1H, d, 8.5 Hz), 7.95 (1H, s), 7.55 (1H, d, 7.9 Hz), 7.32 (1H, d, 2.4 Hz), 7.05 (1H, d,

50

8.5 Hz), 4.22 (2H, t, 4.3 Hz), 3.67 (2H, t, 4.3 Hz), 1.72 (6H, s)

LCMS: m/z 361 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.38分 (分析条件W)

【0217】

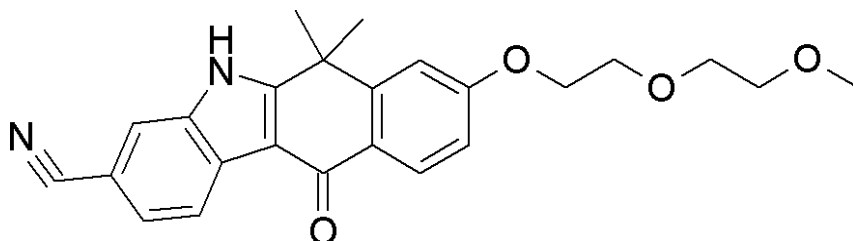
[実施例21]

化合物A7-9

8-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

10

【化35】



化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物A6と2-(2-メトキシエトキシ)エタノールより、標題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 405 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.32分 (分析条件W)

【0218】

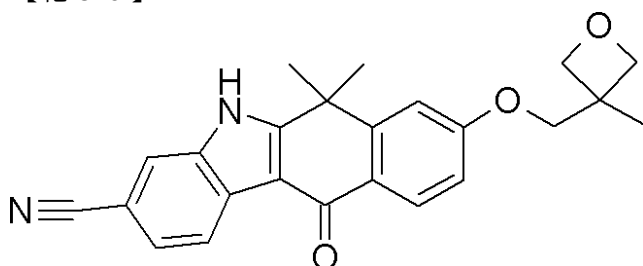
[実施例22]

化合物A7-10

6,6-ジメチル-8-(3-メチルオキシタン-3-イルメトキシ)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

30

【化36】



化合物A7-17の合成法と同様の条件で、化合物A6と3-クロロメチル-3-メチルオキシタンより、標題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 387 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.23分 (分析条件S)

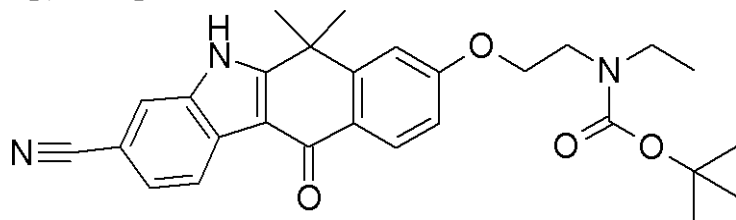
【0219】

[実施例23]

化合物A7-11-1

[2-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)エチル]エチルカルバミン酸tert-ブチルエステル

【化 3 7】



化合物 A 7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 とエチル- (2-ヒドロキシ-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチル エステルより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 474 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 2.93 分 (分析条件 U)

10

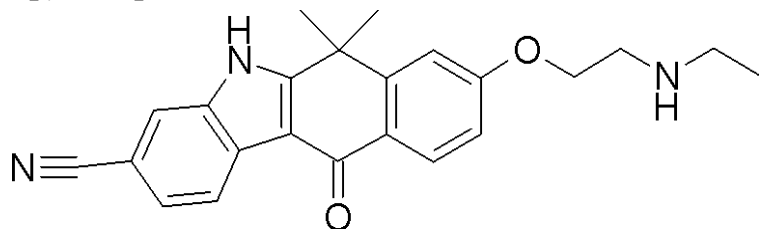
【0 2 2 0】

[実施例 2 4]

化合物 A 7-1 1-2

8-(2-エチルアミノエトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 8】



20

化合物 A 8-1 の合成法と同様の条件で、化合物 A 7-1 1-1 より、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 374 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 1.35 分 (分析条件 U)

30

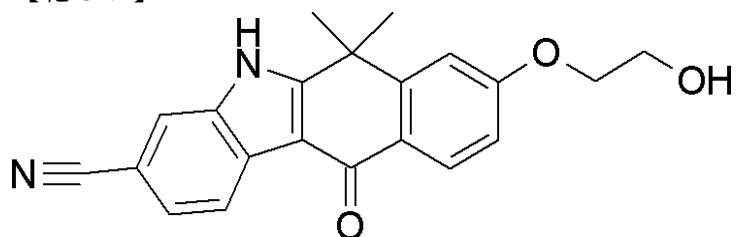
【0 2 2 1】

[実施例 2 5]

化合物 A 7-1 2

8-(2-ヒドロキシエトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 9】



40

化合物 A 7-1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 と 2-ブロモエタノールより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 437 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 2.93 分 (分析条件 U)

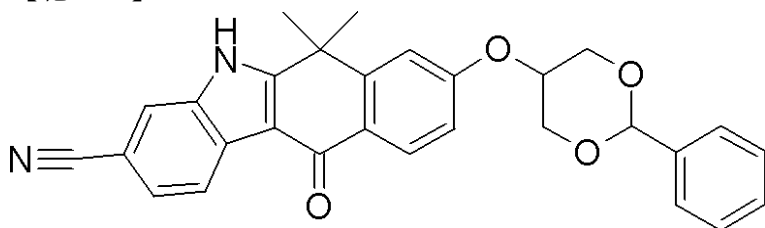
【0 2 2 2】

50

〔実施例 26〕

化合物 A 7-13-1

6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(2-フェニル-[1, 3]ジオキサソ-5-イルオキシ)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル
 【化 40】



10

化合物 A 7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 と 2-フェニル-[1, 3]ジオキサソ-5-オールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 465 [M+H]⁺

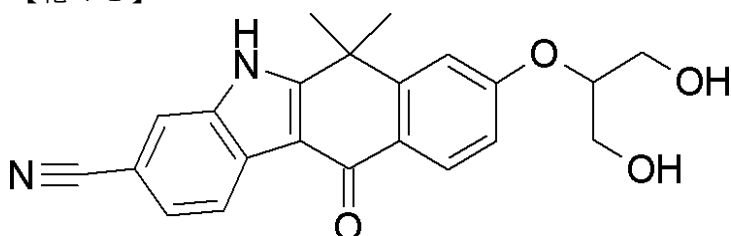
HPLC 保持時間: 4.10 分 (分析条件 W)

【0223】

〔実施例 27〕

化合物 A 7-13-2

8-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエトキシ)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル
 【化 41】



30

無水三塩化鉄 (56 mg、5 当量) を 6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(2-フェニル-[1, 3]ジオキサソ-5-イルオキシ)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 A 7-13-1、13 mg、0.028 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 懸濁液に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (7 mg、46%) を得た。

LCMS: m/z 377 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.70 分 (分析条件 W)

40

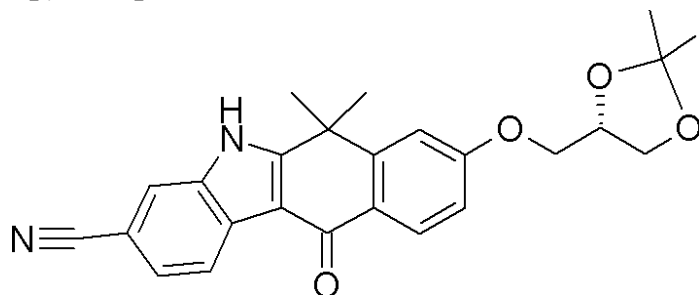
【0224】

〔実施例 28〕

化合物 A 7-14-1

8-((S)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサソラン-4-イルメトキシ)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 4 2】



10

化合物 A 7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 とトルエン-4-スルホン酸 (R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメチル エステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.47 分 (分析条件 Y)

【0225】

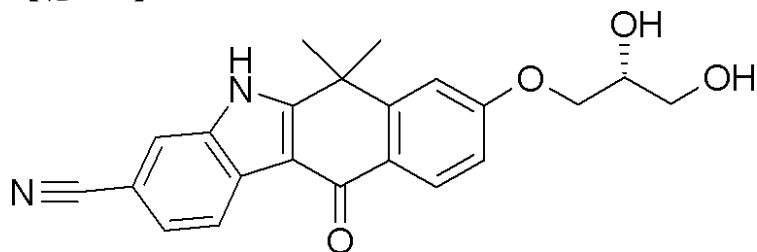
[実施例 29]

化合物 A 7-14-2

8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

20

【化 4 3】



30

8-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 A 14-1、30 mg、0.07 mmol) の THF/水溶液 (4:1、1 mL) にカンファースルホン酸 (36 mg、0.14 mmol) を室温で加えた。38 時間、室温で攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製し、標題化合物 (白色固体、28 mg、72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) σ ppm; 12.7 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, $J=8.01$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J=8.77$ Hz), 8.00 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, $J=8.01$ Hz), 7.12 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, $J=8.77$ Hz), 4.46 (m, 1H), 4.15 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)

40

LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.80 分 (分析条件 U)

【0226】

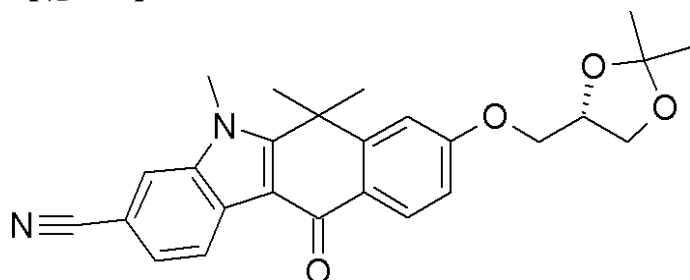
[実施例 30]

50

化合物 A 7-14-3

8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-5,6,6-トリメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化44】



10

化合物 B 3-4 の合成法と同様の条件で、化合物 A 7-14-1 より粗生成物として標題化合物を得た。

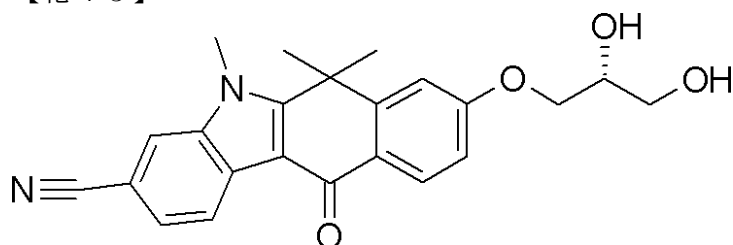
【0227】

[実施例31]

化合物 A 7-14-4

8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-5,6,6-トリメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化45】



30

化合物 A 7-14-2 の合成法と同様の条件で、化合物 A 7-14-3 より標題化合物 (303 mg, 98%) を合成した。

LCMS: m/z 484 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.08 分 (分析条件 D)

【0228】

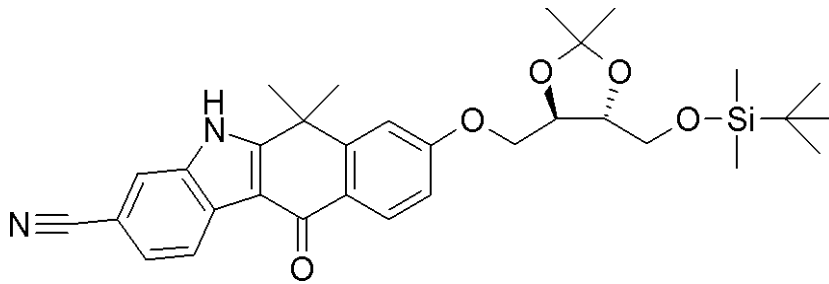
[実施例32]

化合物 A 7-15-1

8-[(4R,5S)-5-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシメチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 4 6】



10

化合物 A 7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 と [(4R, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル]-メタノールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 516 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.97 分 (分析条件 Y)

【0229】

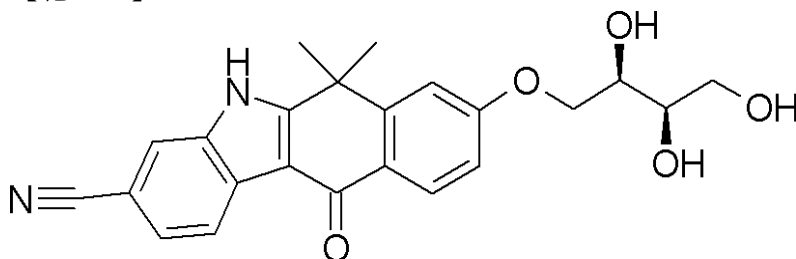
[実施例 33]

化合物 A 7-15-2

6,6-ジメチル-8-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

20

【化 4 7】



30

化合物 A 7-14-2 の合成法と同様の条件で、化合物 A 7-15-1 より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 407 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.73 分 (分析条件 U)

【0230】

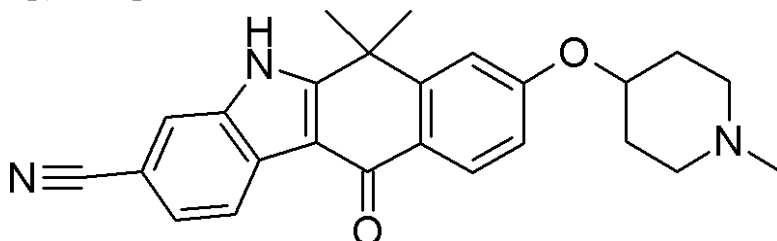
[実施例 34]

化合物 A 7-16

6,6-ジメチル-8-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 4 8】



50

化合物 A 7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 と 1-メチルピペリジン-4-オールより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.75 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 8.00 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.34 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.62 (1H, m), 2.64 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.21 (s, 3H), 1.99 (2H, m), 1.77 (s, 6H), 1.73 (2H, m).

LCMS: m/z 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.42 分 (分析条件 S)

10

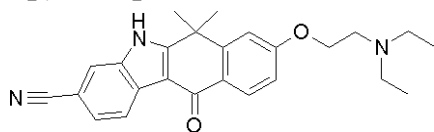
【0231】

[実施例 35]

化合物 A 7-17

8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 49】



20

8-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 A 6, 25 mg, 0.083 mmol) を N, N-ジメチルアセタミド (1 mL) に溶解し、2-クロロエチルジエチルアミン (16 mg, 1.1 当量)、炭酸セシウム (54 mg, 2 当量) を順に加え、100°C で 4 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (11 mg, 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.32 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.01 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.58 (4H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.78 (6H, s), 1.00 (6H, t, $J = 7.0$ Hz)

LCMS: m/z 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.52 分 (分析条件 W)

30

40

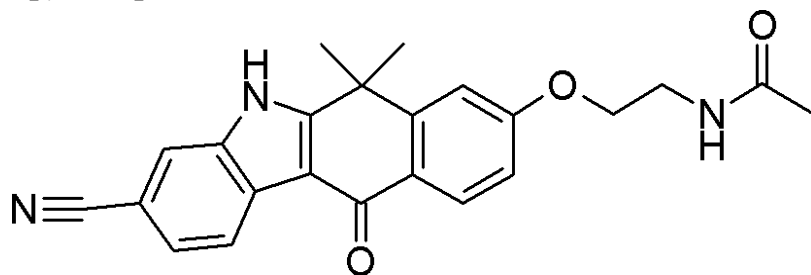
【0232】

[実施例 36]

化合物 A 7-18

N-[2-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-エチル]-アセトアミド

【化 5 0】



化合物 A 7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 と 2-クロロエチルアセタミドより、
 標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 388 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.91 分 (分析条件 W)

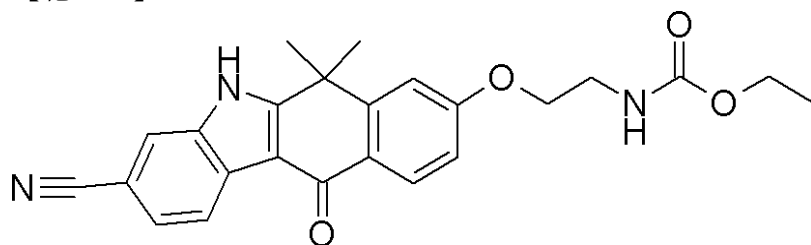
【0233】

[実施例 37]

化合物 A 7-19

[2-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-エチル]-カルバミン酸エチルエステル

【化 5 1】



化合物 A 7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 とエチル-2-クロロエチルカルバメートより、
 標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 418 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.35 分 (分析条件 W)

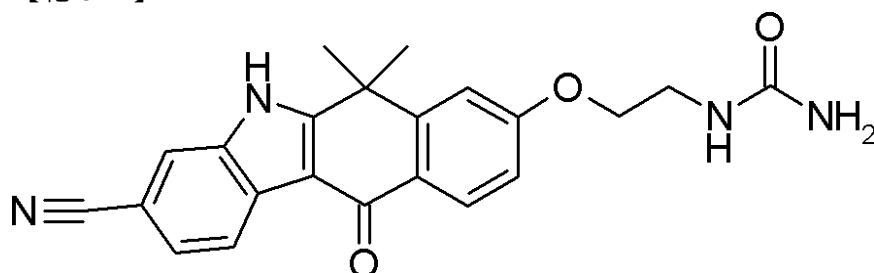
【0234】

[実施例 38]

化合物 A 7-20

[2-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-エチル]-ウレア

【化 5 2】



化合物 A 7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 と 2-クロロエチルウレアより、
 標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 399 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 2.80 分 (分析条件 W)

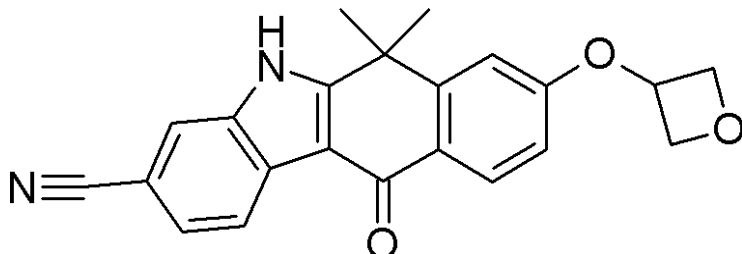
【0235】

[実施例 39]

化合物 A7-21

6,6-ジメチル-8-(オキセタン-3-イルオキシ)-11-オキソ-6,11-ジ
ヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 53】



10

化合物 A7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 A6 とトルエン-4-スルホン酸オキ
セタン-3-イル エステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 359 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 2.00 分 (分析条件 S)

20

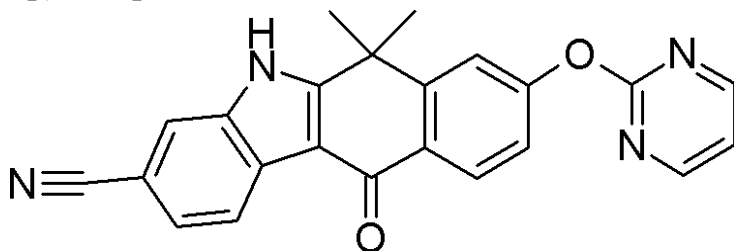
【0236】

[実施例 40]

化合物 A7-22

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(ピリミジン-2-イルオキシ)-6,11-ジ
ヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 54】



30

化合物 A7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 A6 と 2-ブロモピリミジンより、標
題化合物を合成した。

LCMS: m/z 381 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 2.00 分 (分析条件 S)

40

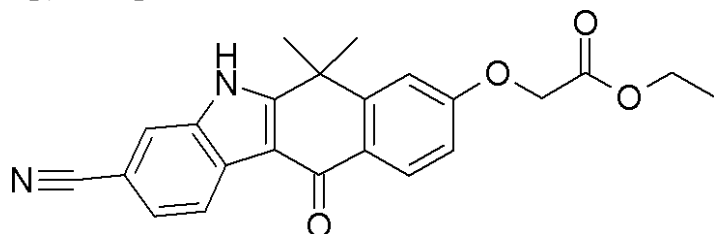
【0237】

[実施例 41]

化合物 A7-23

(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b]
カルバゾール-8-イルオキシ)-酢酸エチルエステル

【化 5 5】



化合物 A 7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 と 3-クロロプロピオン酸エチルエステルより、標題化合物を合成した。

10

LCMS: m/z 389 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.37 分 (分析条件 U)

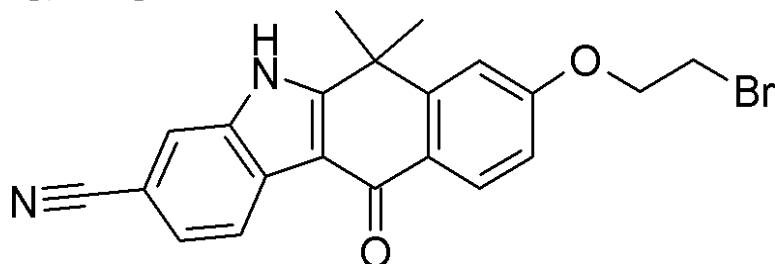
【0238】

[実施例 42]

化合物 A 7-24

8-(2-ブロモエトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 5 6】



20

化合物 A 7-1 と同様の条件で、化合物 A 6 と 2-ブロモエタノールより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.75 (1H, br. s), 8.32 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.01 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 4.50 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 3.88 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 1.77 (6H, s).

LCMS: m/z 409, 411 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.48 分 (分析条件 S)

【0239】

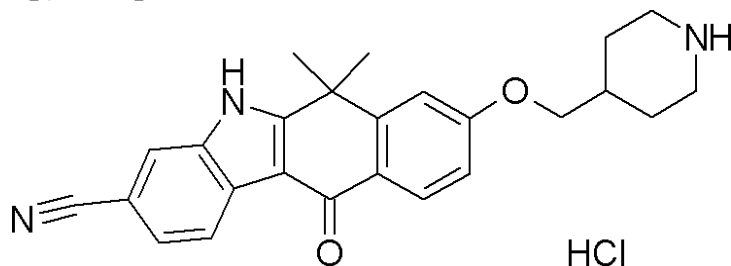
[実施例 43]

化合物 A 7-25

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル 塩酸塩

40

【化 5 7】



10

窒素雰囲気下、3-シアノ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン（化合物A6、85mg、0.28mmol）およびトリフェニルホスフィン（150mg、2等量）にTHF（2ml）を加え、4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル（120mg、2等量）およびアゾジカルボン酸ジエチル トルエン溶液 2.19規定（0.26mL、2等量）を滴下し、室温で窒素雰囲気下12時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ジクロロメタン）で精製し、4-（3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシメチル）-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル（白色粉末、120mg）を得た。

20

得られた化合物に4N塩酸ジオキサン溶液を冷却しながら加えた。室温で2時間撹拌した後、窒素気流で溶媒を除去し、ジエチルエーテルで洗浄した後、トルエンで共沸し、真空下乾燥を行い濾取することにより、標題化合物（79mg）を得た。

LCMS: m/z 399 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.22分（分析条件C）

【0240】

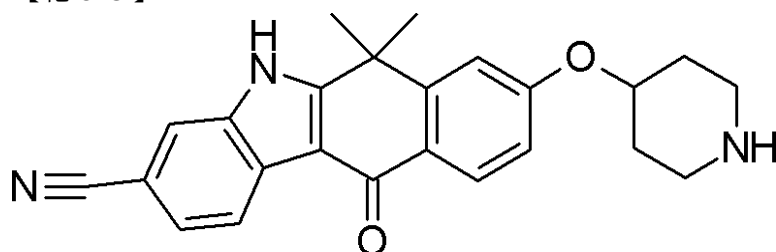
[実施例44]

化合物A8-1

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-（ピペリジン-4-イルオキシ）-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

30

【化 5 8】



40

4-（3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ）-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル（化合物A7-1、35mg、0.072mmol）にTHF（0.5mL）、TFA（0.5mL）を加えた後、室温で化合物A7-1が消失するまで撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を陰イオン交換樹脂PL StratoSpheresTM PL-HCO₃ MPを用いて脱塩し、標題化合物（37mg、76%）を得た。

¹H-NMR（400 MHz, CD₃OD）δ: 8.38（1H, d, J = 7.9 Hz）, 8.24（1H, d, J = 8.5 Hz）, 7.85（1H, s）, 7.53（1H, d, J = 7.9 Hz）, 7.27（1H, s）, 7.09（1H, d, J = 8.5 Hz）, 4

50

. 67-4. 76 (1H, m), 3.07-3.20 (2H, m), 2.77-2.87 (2H, m), 2.03-2.15 (2H, m), 1.80 (6H, s), 1.69-1.77 (2H, m)
 LCMS: m/z 386 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 2.51分 (分析条件W)

【0241】

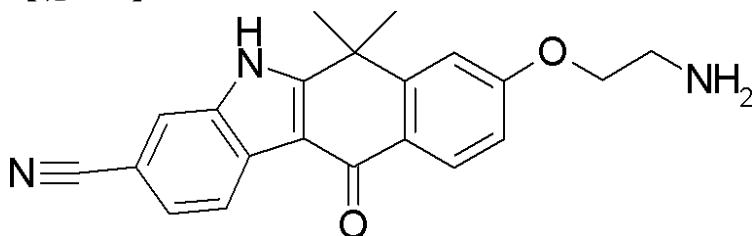
[実施例45]

化合物A8-2

8-(2-アミノエトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

10

【化59】



化合物A8-1の合成法と同様の条件で、化合物A7-3より標題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 346 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.40分 (分析条件W)

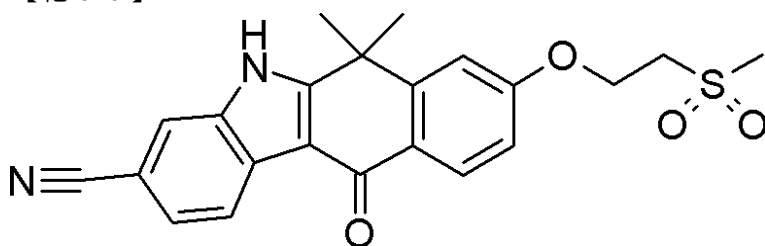
【0242】

[実施例46]

化合物A8-3

8-(2-メタンスルホニルエトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化60】



30

化合物B3-8の合成法と同様の条件で、化合物A7-5より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 409 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.13分 (分析条件W)

40

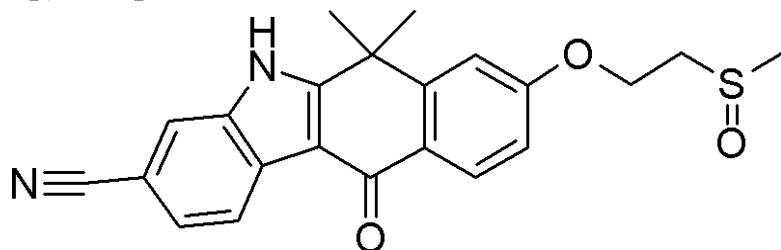
【0243】

[実施例47]

化合物A8-4

8-(2-メタンスルフィニルエトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 6 1】



化合物 A 8-3 を合成した際の副生成物として、標題化合物を得た。

10

LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.87 分 (分析条件 W)

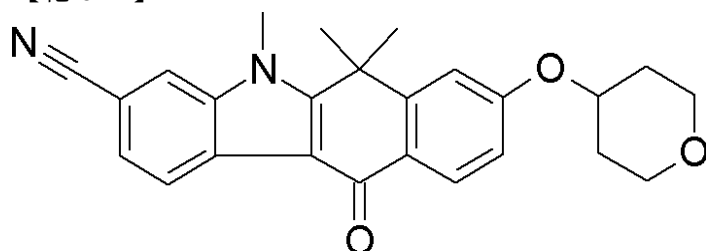
【0244】

[実施例 48]

化合物 A 8-5

5, 6, 6-トリメチル-11-オキソ-8-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 6 2】



20

化合物 A 10-1 の合成法と同様の条件で、化合物 A 7-6 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 401 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.72 分 (分析条件 S)

30

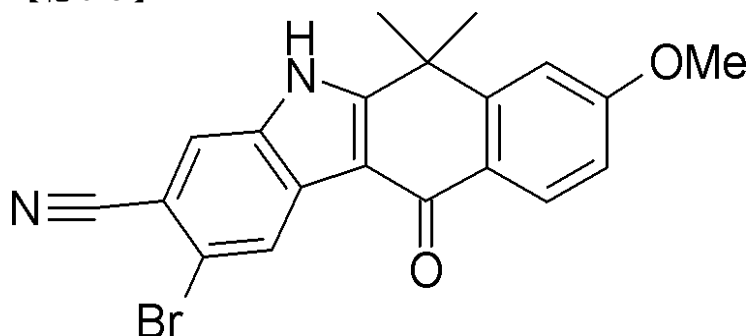
【0245】

[実施例 49]

化合物 A 8-6-1

2-ブロモ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 6 3】



40

8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 A 5-2, 50 mg, 0.158 mmol) を CH₃CN (1 mL) に溶解し、NBS (56 mg, 2 等量) を加え、80℃で

50

昼夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣にMeOHを加え、溶け残った固体を濾取することで目的物（黄色粉末、20mg、38%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) δ : 12.92 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.14 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 3.92 (3H, s), 1.78 (6H, s).

LCMS: m/z 395、397 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 2.57分 (分析条件S)

10

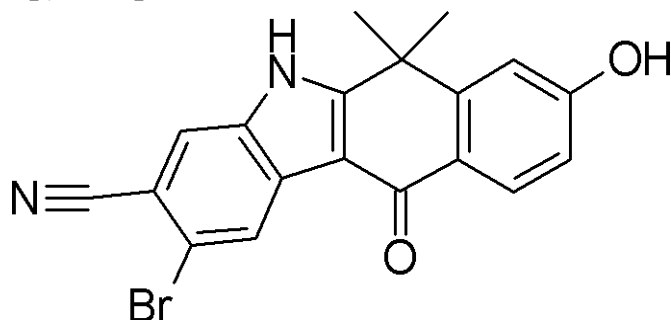
【0246】

[実施例50]

化合物A8-6-2

2-ブロモ-8-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化64】



20

化合物A6の合成法と同様の条件で、化合物A8-6-1より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) δ : 8.46 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz), 1.71 (6H, s).

LCMS: m/z 381、383 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 2.10分 (分析条件S)

30

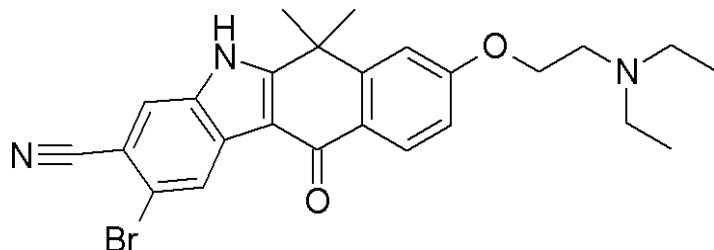
【0247】

[実施例51]

化合物A8-6-3

2-ブロモ-8-(2-ジエチルアミノエトキシ)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化65】



40

化合物A7-17の合成法と同様の条件で、化合物A8-6-2より標題化合物を合成した。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.53 (1H, d, $J = 0.5$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 0.5$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz), 4.24 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.96 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.70 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 1.79 (6H, s), 1.12 (6H, t, $J = 7.2$ Hz).
 LCMS: m/z 480, 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 HPLC 保持時間: 1.73 分 (分析条件 S)

10

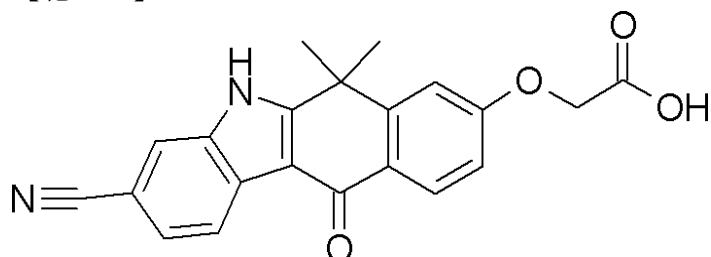
【0248】

[実施例 52]

化合物 A8-7

(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-酢酸

【化 66】



20

(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-酢酸 エチル エステル (化合物 A7-23, 180 mg, 0.464 mmol) と水酸化カリウム (130 mg, 2.32 mmol) を THF (10 ml) と水 (1.8 mL) に溶解させ、70℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、ジクロロメタンで抽出した。水層を1規定塩酸で酸性にして、析出した固体を濾取し、水で数回洗浄し、標題化合物 (白色固体, 130 mg, 78%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO) σ ppm 13.09 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.11 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.01 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.51 (s, 2H), 1.73 (s, 6H)

LCMS: m/z 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.97 分 (分析条件 U)

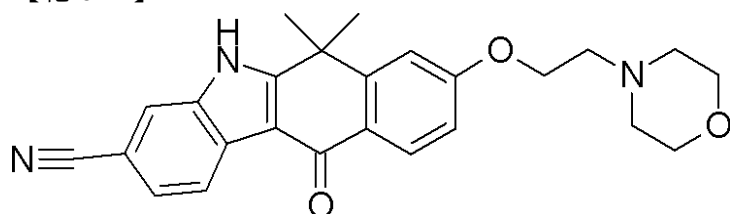
【0249】

[実施例 53]

化合物 A8-8

6, 6-ジメチル-8-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 67】



50

化合物 A 8-17 の合成法と同様の条件で、化合物 A 7-24 とモルホリンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) σ ppm; 8.4 (d, 1H, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 8.3 (d, 1H, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.8 (s, 1H), 7.5 (dd, 1H, $J = 1.1 \text{ Hz}$, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.2 (d, 1H, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 7.0 (dd, 1H, $J = 2.2 \text{ Hz}$, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 4.2 (t, 2H, $J = 5.3 \text{ Hz}$), 3.7 (t, 4H, $J = 4.5 \text{ Hz}$), 2.9 (t, 2H, $J = 5.3 \text{ Hz}$), 2.6 (t, 4H, $J = 4.5 \text{ Hz}$), 1.8 (s, 6H)

LCMS: m/z 416 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.40 分 (分析条件 U)

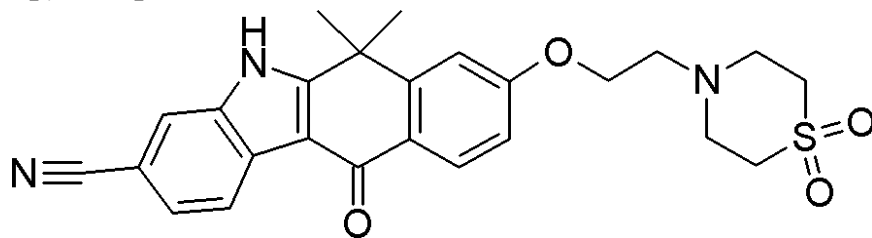
10

【0250】

[実施例 54]

化合物 A 8-9

8-[2-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)-エトキシ]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
【化 68】



20

化合物 A 7-17 の合成と同様の手法で、化合物 A 7-24 とチオモルホリン-1,1-ジオキシドより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.72 (1H, s), 8.31 (1H, d, 8.5 Hz), 8.15 (1H, d, 8.5 Hz), 8.00 (1H, s), 7.60 (1H, d, 8.5 Hz), 7.36 (1H, d, 1.8 Hz), 7.10 (1H, dd, 1.8, 8.5), 4.25 (2H, t, 5.5 Hz), 3.06-3.33 (8H, m), 2.97 (2H, t, 5.5), 1.77 (6H, s)

LCMS: m/z 464 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.70 分 (分析条件 W)

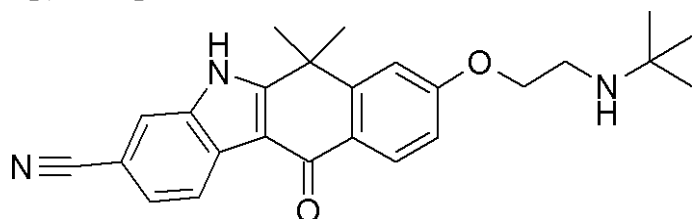
30

【0251】

[実施例 55]

化合物 A 8-10

8-(2-tert-ブチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
【化 69】



40

50

化合物 A 7-17 の合成と同様の手法で、化合物 A 7-24 と *tert*-ブチルアミンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.71 (1 H, s), 8.32 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.15 (1 H, d, 9.1 Hz), 8.07 (1 d, 1.8 Hz), 7.60 (1 H, dd, 1.8, 7.9 Hz), 7.35 (1 H, d, 2.4 Hz), 7.09 (1 H, dd, 2.4, 9.1 Hz), 4.16 (2 H, t, 6.1 Hz), 2.91 (2 H, t, 6.1 Hz), 1.77 (6 H, s), 1.08 (9 H, s)

LCMS: m/z 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.55 分 (分析条件 W)

10

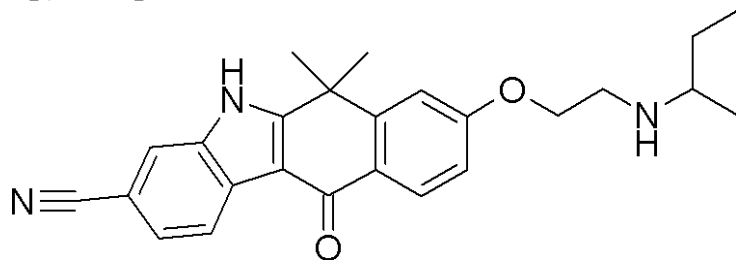
【0252】

[実施例 56]

化合物 A 8-11

8-(2-*sec*-ブチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 70】



20

化合物 A 8-17 の合成法と同様の条件で、化合物 A 7-24 と *sec*-ブチルアミンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.88 分 (分析条件 U)

30

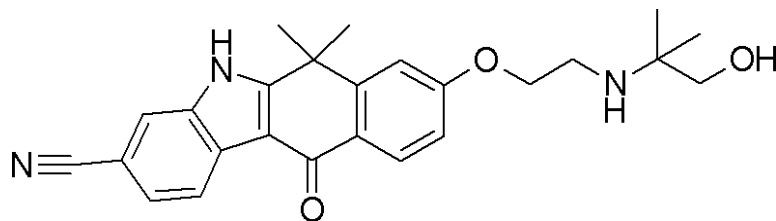
【0253】

[実施例 57]

化合物 A 8-12

8-[2-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチルアミノ)-エトキシ]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 71】



40

化合物 A 8-17 の合成法と同様の条件で、化合物 A 7-24 と 2-アミノ-2-メチル-プロパン-1-オールより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) σ ppm; 12.65 (br s, 1 H), 8.31 (d, 1 H, $J=8.0$ Hz), 8.15 (d, 1 H

50

, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.99 (s, 1H), 7.59 (d, 1H , $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.34 (d, 1H , $J = 2.3 \text{ Hz}$), 7.08 (dd, 1H , $J = 2.2 \text{ Hz}$, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 4.58 (br s, 1H), 4.16 (t, 2H , $J = 5.7 \text{ Hz}$), 3.20 (s, 2H), 2.88 (t, 2H , $J = 5.7 \text{ Hz}$), 1.76 (s, 6H), 0.97 (s, 6H),
 LCMS: m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 HPLC 保持時間: 2.47 分 (分析条件U)

【0254】

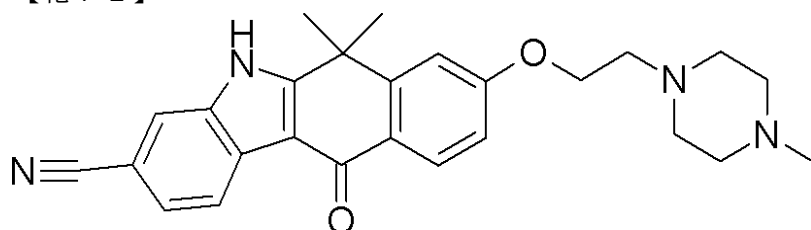
[実施例58]

10

化合物A8-13

8-[2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-エトキシ]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化72】



20

化合物A8-17の合成法と同様の条件で、化合物A7-24と1-エチルピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.68 分 (分析条件U)

【0255】

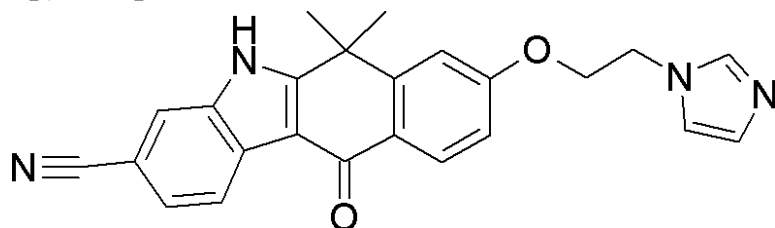
[実施例59]

30

化合物A8-14

8-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化73】



40

化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物A6と2-イミダゾール-1-イル-エタノールより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) σ ppm; 12.71 (s, 1H), 8.31 (d, 1H , $J = 8.3 \text{ Hz}$), 8.14 (d, 1H , $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.99 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (d, 1H , $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.34 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (d, 1H , $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.91 (s, 1H), 4.20 (s, 4H), 1.76 (s, 6H)

LCMS: m/z 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.77 分 (分析条件U)

50

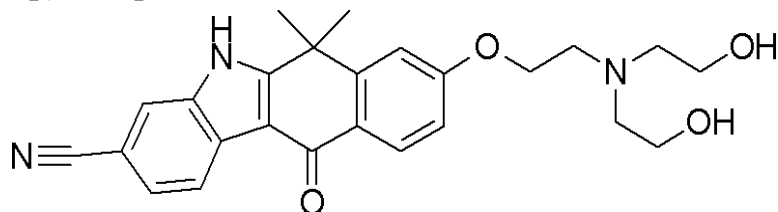
【0256】

〔実施例60〕

化合物A8-15

8-〔2-〔ビス-(2-ヒドロキシーエチル)-アミノ〕-エトキシ〕-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化74】



10

化合物A7-17の合成と同様の手法で、化合物A7-24と2-(2-ヒドロキシーエチルアミノ)-エタノールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 434 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.40分 (分析条件U)

20

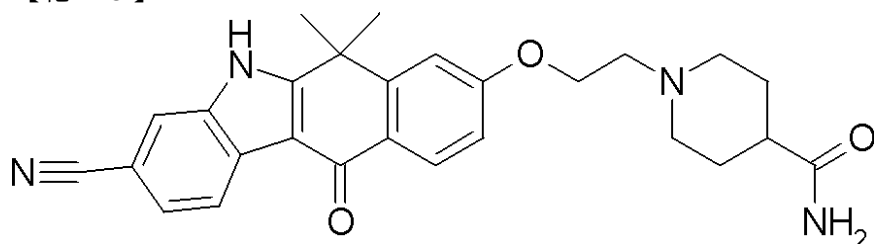
【0257】

〔実施例61〕

化合物A8-16

1-〔2-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-エチル〕-ピペリジン-4-カルボン酸アミド

【化75】



30

化合物A8-17と同様の条件で、化合物A7-24とピペリジン-4-カルボン酸アミドより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 457 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.28分 (分析条件S)

40

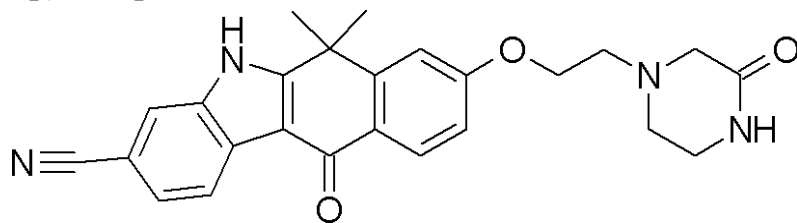
【0258】

〔実施例62〕

化合物A8-17

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-〔2-(3-オキソ-ピペラジン-1-イル)-エトキシ〕-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 7 6】



8-（2-ブロモ-エトキシ）-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル（化合物A7-24、30mg、0.07mmol）のDMF溶液（5mL）に、ピペラジン-2-オン（44.9mg、0.35mmol）とN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.061mL、0.35mmol）を室温に加え、80℃で18時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を分取TLC（ジクロロメタン/メタノール）で精製し、標題化合物（白色固体、24mg、80%）を得た。

¹H-NMR（300MHz, DMSO-d₆） σ ppm; 12.71（s, 1H）, 8.32（d, 1H, J=8.4Hz）, 8.15（d, 1H, J=8.8Hz）, 8.00（s, 1H）, 7.75（s, 1H）, 7.60（d, 1H, J=8.4Hz）, 7.37（d, 1H, J=2.3Hz）, 7.09（dd, 1H, J=2.3Hz, J=8.8Hz）, 4.27（t, 2H, J=5.7Hz）, 3.19（m, 2H）, 3.08（s, 2H）, 2.83（t, 2H, J=5.7Hz）, 2.70（t, 2H, J=5.7Hz）, 1.8（s, 6H）

LCMS: m/z 429 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.29分（分析条件S）

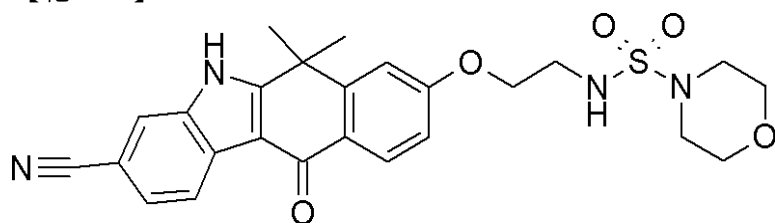
【0259】

[実施例63]

化合物A8-18

モルホリン-4-スルホン酸 [2-（3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ）-エチル]-アミド

【化 7 7】



化合物C1-2合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

LCMS: m/z 495 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.00分（分析条件S）

【0260】

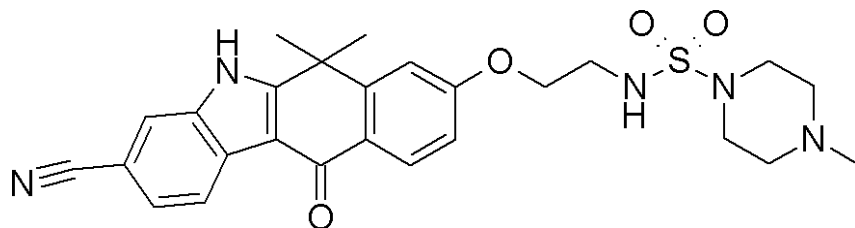
[実施例64]

化合物A8-19

4-メチル-ピペラジン-1-スルホン酸 [2-（3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ）

ーエチル]ーアミド

【化 7 8】



化合物 C 1 - 4 合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.77 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.34 (4H, m), 3.08 (4H, m), 3.35 (2H, m), 4.19 (2H, t, 5.34 Hz), 7.09 (1H, dd, 8.77 Hz, 2.99 Hz), 7.37 (1H, bs, 1.91 Hz), 7.59 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.16 (1H, d, 8.40 Hz), 8.32 (1H, d, 8.01 Hz), 12.7 (1H, s).

LCMS: m/z 501 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.43 分 (分析条件 S)

20

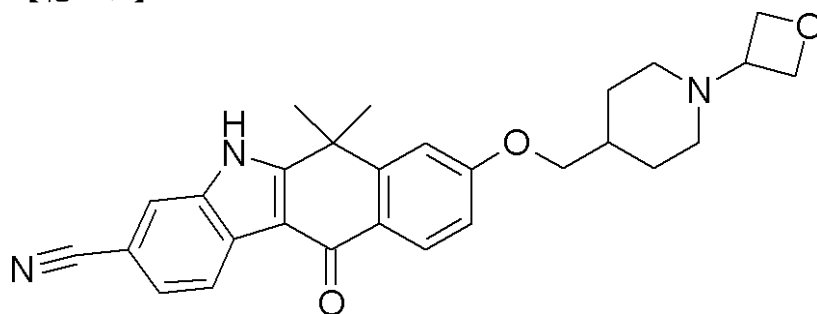
【0261】

[実施例 65]

化合物 A 8 - 20

6, 6-ジメチル-8-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 7 9】



30

6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル 塩酸塩 (化合物 A 7 - 25, 30 mg, 0.075 mmol)、オキセタン-3-オン (38 mg, 7 当量)、を酢酸 0.2 ml, THF 1 ml、メタノール 1 ml に溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (33 mg, 7 当量) を室温に加え、終夜攪拌を行った。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出を行い、硫酸ソーダで乾燥した後、溶媒を真空下除去することにより得られた残渣を、分取 TLC (クロロホルム: 2 規定アンモニアメタノール = 9:1) で精製することにより、目的物を 15 mg 得た。

40

LCMS: m/z 456 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.78 分 (分析条件 C)

【0262】

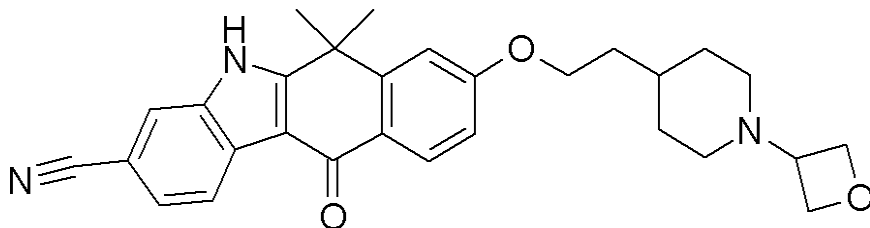
[実施例 66]

化合物 A 8 - 21

50

6, 6-ジメチル-8-[2-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イル)-
エトキシ]-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-
カルボニトリル

【化80】



10

化合物A7-25、A8-20の合成法と同様の条件で、化合物A6と4-(2-ヒドロキシーエチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステルより、標題化合物(15mg)を合成した。

LCMS: m/z 470 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.85分 (分析条件C)

【0263】

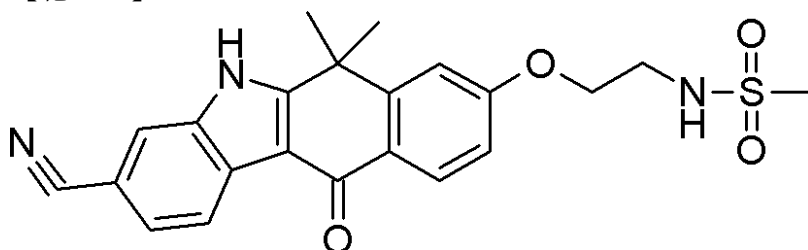
[実施例67]

化合物A9-1

20

N-[2-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-
ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-エチル]-メタンスルホンアミド

【化81】



30

8-(2-アミノ-エトキシ)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリルのトリフルオロ酢酸塩(化合物A8-2、19mg、0.044mmol)をジクロロメタン(0.5mL)に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン(0.0157mL、2当量)、塩化メタンスルホン(0.0034mL、1等量)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル100%)で分離し、目的物(5.5mg、29%)を得た。

¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ: 8.47(1H, d, J = 8.2 Hz), 8.32(1H, d, J = 8.7 Hz), 8.16(1H, s), 7.76(1H, d, J = 8.2 Hz), 7.53-7.46(2H, m), 7.26(1H, d, J = 8.7 Hz), 4.39-4.33(2H, m), 3.58-3.51(2H, m), 3.12(3H, s), 1.93(6H, s)

40

LCMS: m/z 424 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.10分 (分析条件W)

【0264】

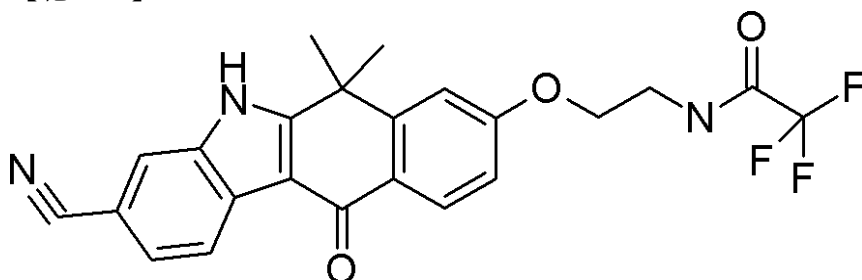
[実施例68]

50

化合物 A 9-2

N-〔2-〔3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ〔b〕カルバゾール-8-イルオキシ〕-エチル〕-2, 2, 2-トリフルオロ-アセトアミド〕

【化 8 2】



10

化合物 A 9-1 の合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

LCMS: m/z 442 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.45 分 (分析条件 W)

【0265】

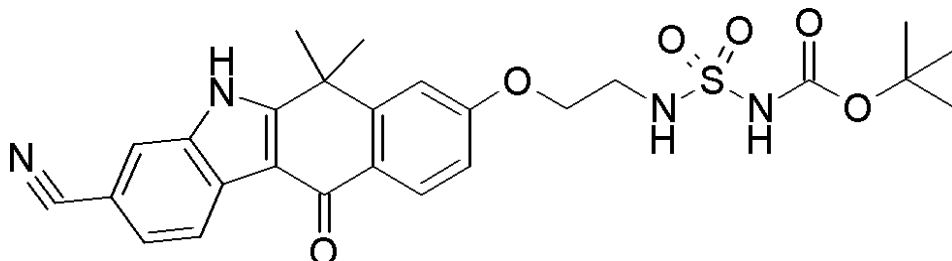
[実施例 69]

20

化合物 A 9-3-1

8-〔2-〔tert-ブチルオキシカルボニルアミノスルホニル〕アミノ-エトキシ〕-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ〔b〕カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 8 3】



30

8-〔2-アミノ-エトキシ〕-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ〔b〕カルバゾール-3-カルボニトリルのトリフルオロ酢酸塩 (化合物 A 8-2、20 mg、0.044 mmol) をピリジン (0.5 mL) に溶解し、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-〔4-(ジメチルアザニウミリデン)-1, 4-ジヒドロピリジン-1-イルスルホニル〕アザニド (13.5 mg、1 当量) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) で分離し、標題化合物 (16.1 mg、68%) を得た。

40

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ: 12.74 (1H, s), 10.94 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.16 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.02 (1H, s), 7.84 (1H, br. s), 7.62 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.36 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.24-4.18 (2H, m), 1.78 (6H, s), 1.32 (9H, s)

LCMS: m/z 525 [M+H]⁺

50

HPLC 保持時間： 3.48 分 (分析条件W)

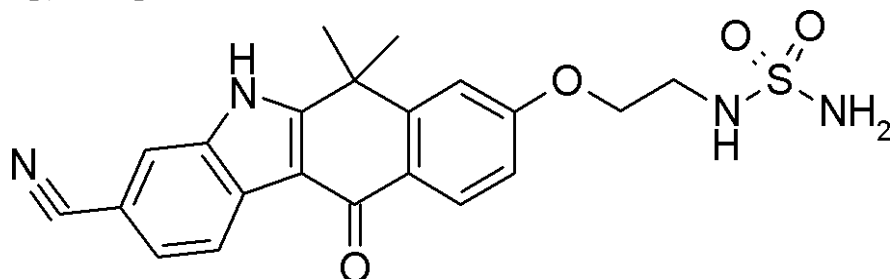
【0266】

[実施例70]

化合物A9-3-2

8- {2- (メチルアミノスルホニル) アミノ-エトキシ} -6, 6-ジメチル-11-
オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化84】



10

化合物A8-1の合成法と同様の条件で、化合物A9-3-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

20

HPLC 保持時間： 2.95 分 (分析条件W)

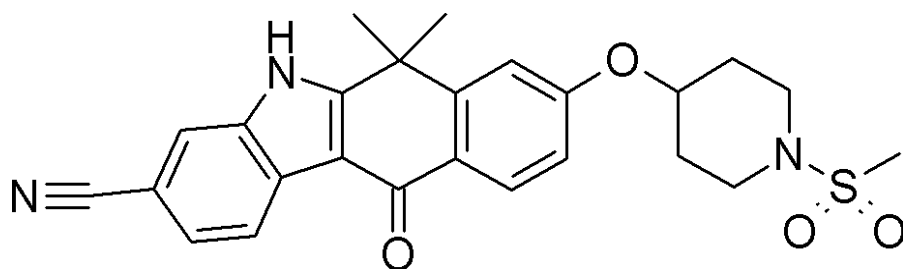
【0267】

[実施例71]

化合物A9-4

8- (1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ) -6, 6-ジメチル-11-
オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化85】



30

化合物A7-17の合成と同様の手法で、化合物A8-1とメタンスルホニルクロリドより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 12.72 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.00 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.38 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.81 (1H, s), 3.39-3.38 (2H, m), 3.19-3.13 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.11-2.04 (2H, m), 1.83-1.75 (8H, m).

40

LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間： 3.41 分 (分析条件U)

【0268】

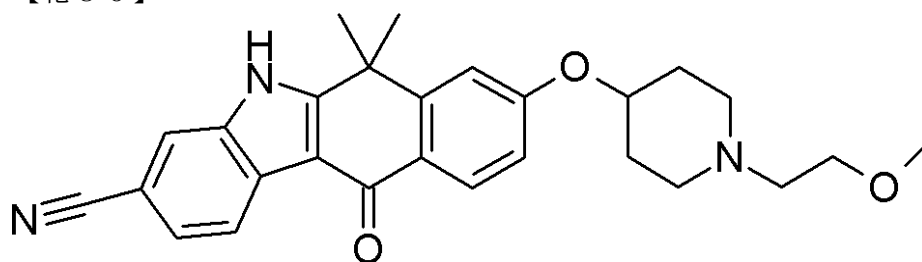
[実施例72]

50

化合物 A 9-5

8-[1-(2-メトキシエチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 8 6】



10

化合物 A 9-1 の合成法と同様の条件で、化合物 A 8-1 と 1-ブromo-2-メトキシエタンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.48-8.53 (1H, m), 8.32-8.38 (1H, m), 7.74-7.77 (1H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 4.43-4.51 (1H, m), 3.53 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.36 (3H, s), 2.77-2.87 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.35-2.47 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 1.78-1.95 (2H, m), 1.82 (6H, s).

LCMS: m/z 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.00 分 (分析条件 U)

20

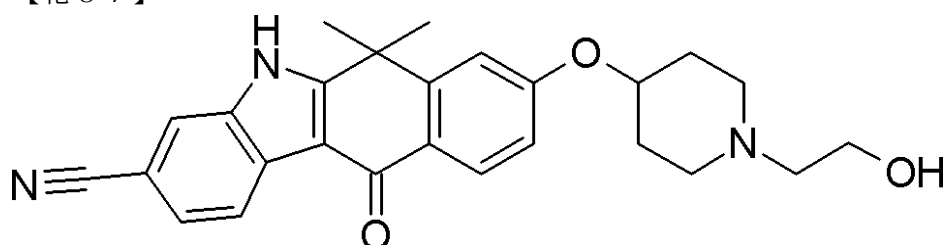
【0269】

[実施例 73]

化合物 A 9-6-2

8-[1-(2-ヒドロキシエチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 8 7】



40

化合物 A 7-17 の合成と同様の手法で、化合物 A 8-1 と (2-ブromoエトキシ)-tert-ブチルジメチルシラン、次いでテトラブチルアンモニウムフルオリドでの処理により、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.45 分 (分析条件 S)

【0270】

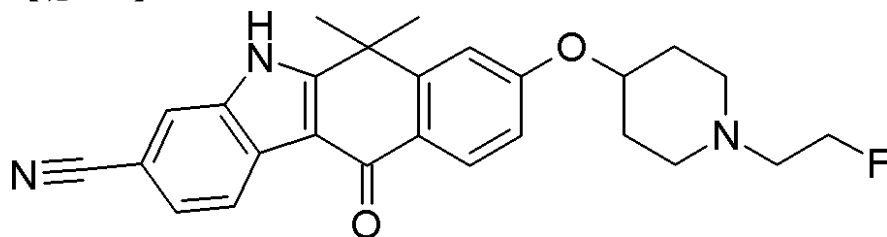
[実施例 74]

化合物 A 9-7

50

8-〔1-(2-フルオロエチル)-ピペリジン-4-イルオキシ〕-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ〔b〕カルバゾール-3-カルボニトリル

【化88】



10

化合物A7-17の合成と同様の手法で、化合物A8-1とメタンスルホン酸2-フルオロエチルエステルより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.67 (2H, m), 1.76 (6H, s), 2.01 (2H, m), 2.37 (2H, t, 11.0 Hz), 2.61 (1H, t, 4.20 Hz), 2.70 (1H, t, 4.58), 2.78 (2H, m), 4.46 (1H, t, 4.58 Hz), 4.62 (2H, t, 5.34 Hz), 7.10 (1H, dd, 9.16 Hz, 2.29 Hz), 7.34 (1H, bs, 1.53 Hz), 7.60 (1H, dd, 8.40 Hz, 1.53 Hz), 7.99 (1H, s), 8.13 (1H, d, 8.39 Hz), 8.30 (1H, d, 8.39 Hz), 12.7 (1H, s).

LCMS: m/z 432 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 1.52分 (分析条件S)

20

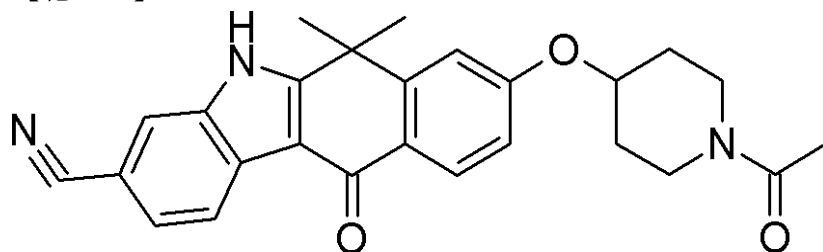
【0271】

〔実施例75〕

化合物A9-8

8-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ〔b〕カルバゾール-3-カルボニトリル

【化89】



化合物A7-17の合成と同様の手法で、化合物A8-1と塩化アセチルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 428 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 1.91分 (分析条件S)

40

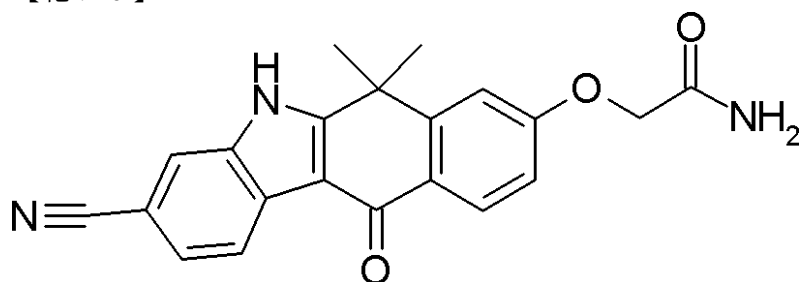
【0272】

〔実施例76〕

化合物A9-9

2-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ〔b〕カルバゾール-8-イルオキシ)-アセトアミド

【化 9 0】



10

化合物 A 7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 と 2-ブロモアセトアミドより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 360 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.83 分 (分析条件 U)

【0273】

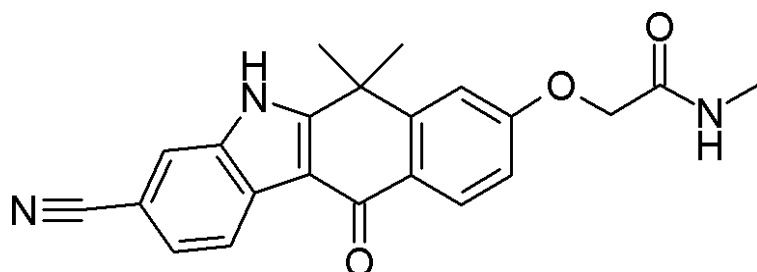
[実施例 77]

化合物 A 9-10

2-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-N-メチルアセトアミド

20

【化 9 1】



(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-酢酸 (化合物 A 8-7、30 mg、0.0838 mmol)、メチルアミン塩酸塩 (28.1 mg、0.417 mmol)、EDC (32 mg、0.167 mmol)、HOBT (0.023 mg、0.167 mmol) を DMF (1 mL) に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン (0.145 mL、0.833 mmol) を室温で加えた。室温で 18 時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をジクロロメタンに溶解させ、ジエチルエーテルを加え、析出してきた標題化合物 (白色固体、19.7 mg、63%) を得た。

30

^1H -NMR (300 MHz, DMSO) σ ppm 12.73 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 8.17 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 8.13 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.11 (dd, 1H, $J=8.7$ Hz, 2.4 Hz), 4.64 (s, 2H), 3.17 (d, 1H, $J=5.4$ Hz), 2.69 (d, 1H, $J=4.5$ Hz), 1.76 (s, 6H)

40

LCMS: m/z 374 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.43 分 (分析条件 U)

【0274】

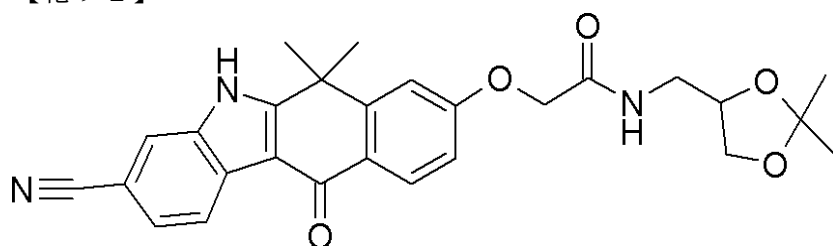
[実施例 78]

50

化合物 A 9-11

2-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-N-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-アセトアミド

【化92】



10

化合物 A 9-10 の合成法と同様の条件で、化合物 A 8-7 と C-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-メチルアミンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 474 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.20 分 (分析条件 U)

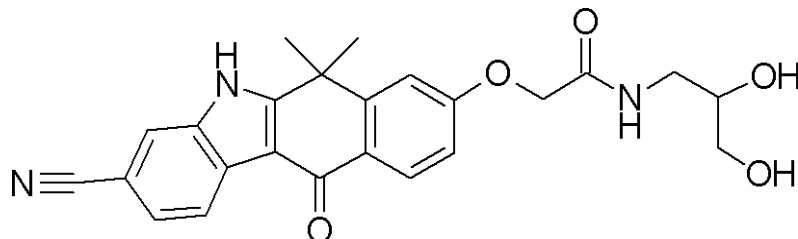
【0275】

[実施例 79]

化合物 A 9-12

2-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-アセトアミド

【化93】



30

化合物 A 7-14-2 の合成法と同様の条件で、A 9-11 より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 434 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.72 分 (分析条件 U)

【0276】

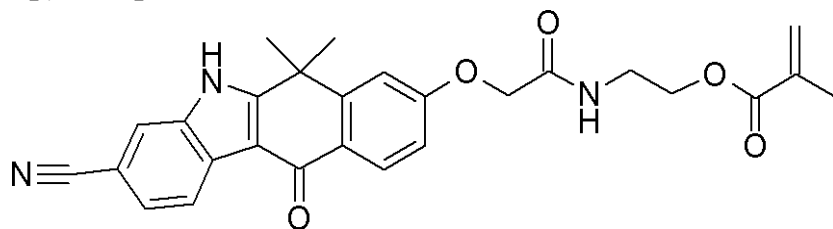
[実施例 80]

化合物 A 9-13

2-メチルアクリル酸 2-[2-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-アセチルアミノ]-エチル エステル

40

【化 9 4】



化合物 A 9-10 の合成法と同様の条件で、化合物 A 8-7 と 2-メチルーアクリル酸 2-アミノ-エチル エステルより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 472 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 3.30 分 (分析条件 U)

10

【0277】

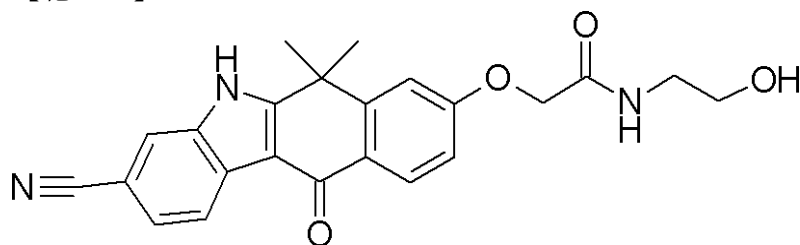
[実施例 81]

化合物 A 9-14

2-〔3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ〕-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-アセトアミド

ミド

【化 9 5】



20

2-メチルーアクリル酸 2-〔2-〔3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ〕-アセチルアミノ〕-エチル エステル (化合物 A 9-13、40 mg、0.085 mmol) をメタノール (2 mL)、水 (2 mL) の混合溶媒に溶解させ、水酸化カリウム (48 mg、0.85 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。1 規定塩酸で中和後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をアミノシリカゲルで精製し、標題化合物 (白色固体、8.9 mg、26%) を得た。

30

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) σ ppm 12.75 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.38 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.11 (dd, 1H, J=2.1 Hz, 8.7 Hz), 4.72 (t, 1H, J=5.7 Hz), 4.65 (s, 1H), 3.48 (dd, 2H, J=12.0 Hz, 6.0 Hz), 3.26 (dd, 2H, J=12.0 Hz, 6.0 Hz), 1.76 (s, 6H)

40

L C M S : m/z 404 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 2.83 分 (分析条件 U)

【0278】

[実施例 82]

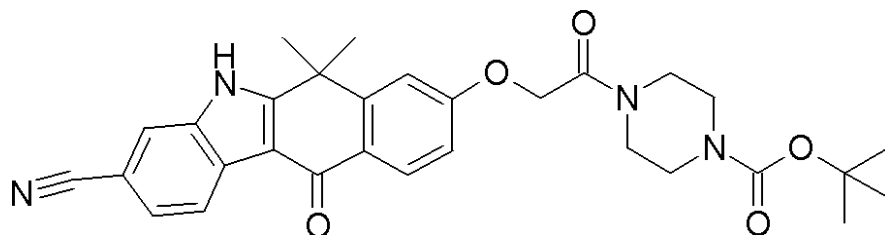
化合物 A 9-15-1

4-〔2-〔3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ〕-アセチル〕-ピペラジン-1-カルボ

50

ン酸 tert-ブチル エステル

【化96】



(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-酢酸 (化合物A8-7、30mg、0.083 mmol)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル (31mg、2当量)、HOBt (30mg、3当量)を0.5mlのDMFに溶解し、EDC (48mg、3当量)を加えた。室温で一晩攪拌した後、溶媒を減圧下除去し、残渣を分取TLCにて精製を行い、標題化合物 (20mg)を得た。

LCMS: m/z 527, 471, 427 [M-H]⁻

HPLC保持時間: 2.77分 (分析条件C)

【0279】

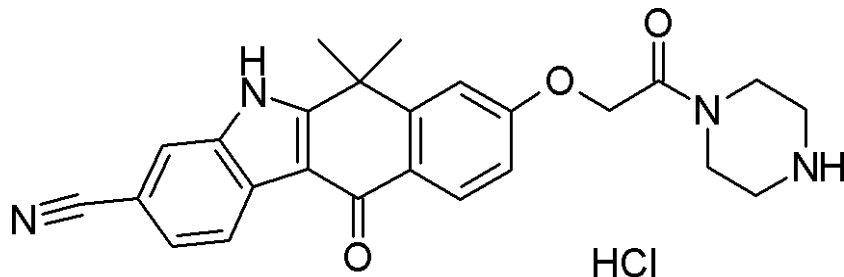
[実施例83]

化合物A9-15-2

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(2-オキソ-2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

塩酸塩

【化97】



4-[2-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-アセチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル (化合物A9-15-1、20mg)に4N塩酸ジオキサン溶液 (1ml)を加え、10℃ (水浴)で4時間攪拌した。反応溶液に水を加え、生じた沈殿物を濾取し、乾燥することで、標題化合物 (15mg、白色粉末)を得た。

LCMS: m/z 429 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.81分 (分析条件I)

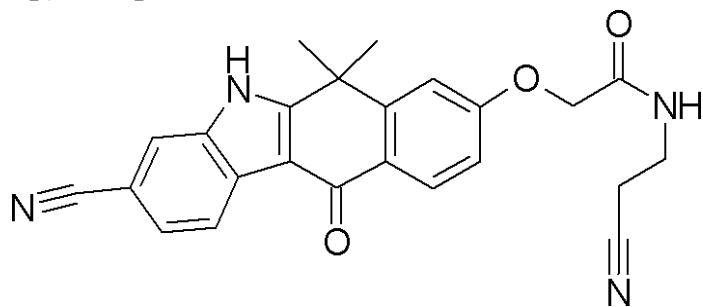
【0280】

[実施例84]

化合物A9-16

2-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-N-(2-シアノ-エチル)-アセトアミド

【化 9 8】



10

(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-酢酸 (化合物 A 8-7、30 mg、0.083 mmol)、3-アミノプロピオニトリル (12 mg、2 当量)、HOBt (30 mg、3 当量) を 0.5 ml の DMF に溶解し、EDC (48 mg、3 当量) を加えた。室温で一晩攪拌した後、溶媒を減圧下除去し、残渣を分取 TLC にて精製を行い、23 mg の目的物を得た。

LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.27 分 (分析条件 C)

【0281】

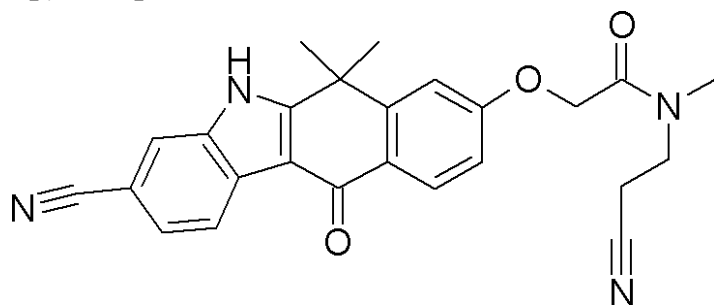
20

[実施例 85]

化合物 A 9-17

2-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-N-(2-シアノエチル)-N-メチルアセトアミド

【化 9 9】



30

(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-酢酸 (化合物 A 8-7、30 mg、0.083 mmol)、N-メチル-3-アミノプロピオニトリル (14 mg、2 当量)、HOBt (30 mg、3 当量) を 0.5 ml の DMF に溶解し、EDC (48 mg、3 当量) を加えた。室温で一晩攪拌した後、溶媒を減圧下除去し、残渣を分取 TLC にて精製を行い、7 mg の目的物を得た。

LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.33 分 (分析条件 C)

40

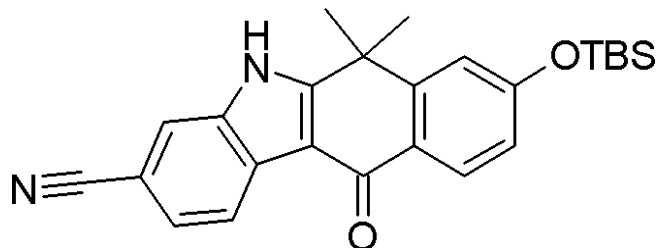
【0282】

[実施例 86]

化合物 A 10

8-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化100】



8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物A6、100mg、0.331mmol)、イミダゾール (67.5mg、3当量)、tert-ブチルクロロジメチルシラン (92.4mg、1.5当量) のDMF溶液を室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、tert-ブチルメチルエーテルで抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物 (白色固体、170mg、100%) を得た。

LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.38分 (分析条件S)

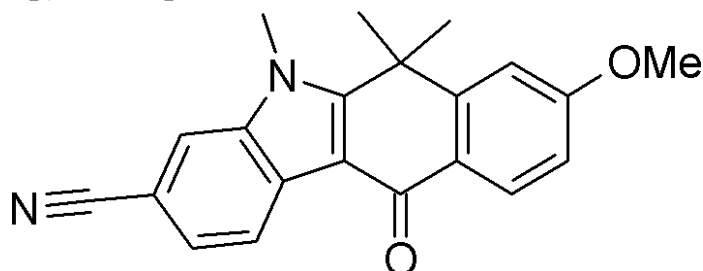
【0283】

[実施例87]

化合物A10-1

8-メトキシ-5,6,6-トリメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化101】



トリフェニルホスフィン (260mg、3当量) のTHF溶液にアゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル (0.195ml、3当量) を加え、室温で1時間攪拌し、8-(tert-ブチルジメチルシリニルオキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物A10、138mg、0.331mmol)、メタノール (1ml) を加えて終夜攪拌した。反応液をHPLCにかけ精製し、標的化合物 (44.8mg、41%) を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz、DMSO- d_6) δ : 8.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.33 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.2, 1.1 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 4.17 (3H, s), 3.92 (3H, s), 1.88 (6H, s).

LCMS: m/z 331 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.35分 (分析条件S)

【0284】

10

20

30

40

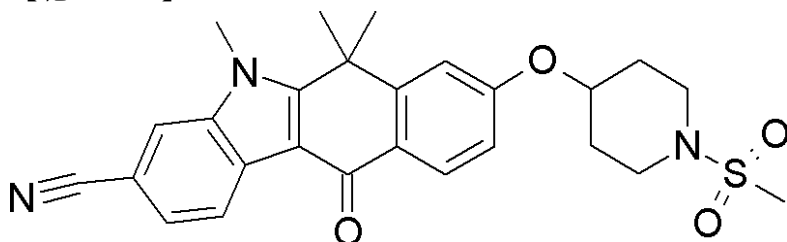
50

[実施例 88]

化合物 A 10-2

8-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-5,6,6-トリメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 102】



10

化合物 B 3-4 の合成法と同様の条件で、化合物 A 9-4 より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.68 分 (分析条件 U)

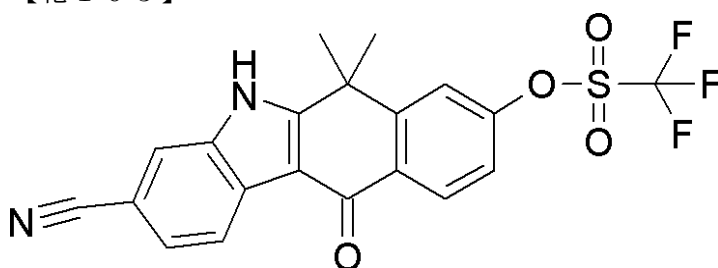
【0285】

[実施例 89]

化合物 B 1

トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル

【化 103】



30

8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 A 6、550 mg、0.189 mmol) をピリジン (18 mL) に溶解し、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.758 mL、3 等量) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物 (白色粉末、641 mg、81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) δ : 12.89 (1H, br. s), 8.36 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.31 (1H, dd, $J = 8.1, 0.7$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 1.5, 0.7$ Hz), 7.65-7.60 (2H, m), 1.76 (6H, s)

LCMS: m/z 435 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.10 分 (分析条件 U)

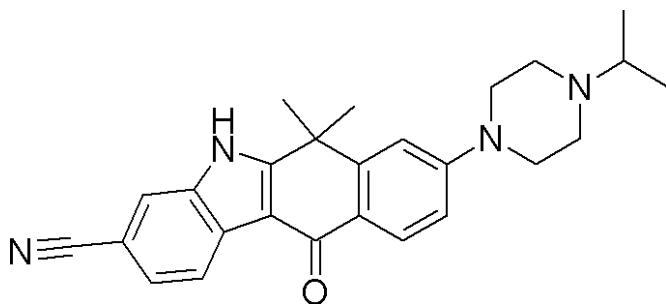
【0286】

[実施例 90]

化合物 B 2-1

50

8-〔4-イソプロピルピペラジン-1-イル〕-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
【化104】



10

トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル (化合物B1、40mg、0.0921mmol) をNMP (1ml) に溶解し、1-イソプロピルピペラジン (236mg、20等量) を加えた。これを120℃で3時間攪拌した。室温に冷却した後HPLCで精製し、目的物 (白色粉末、12.8mg、34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.30 (1H, d, 8.1Hz), 8.03 (1H, d, 8.6Hz), 7.98 (1H, s), 7.56 (1H, d, 8.6Hz), 7.21 (1H, s), 7.04 (1H, d, 9.1Hz), 3.40-3.37 (4H, m), 2.73-2.65 (1H, m), 2.61-2.58 (4H, m), 1.75 (6H, s), 1.02 (6H, d, 6.6Hz)

LCMS: m/z 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0287】

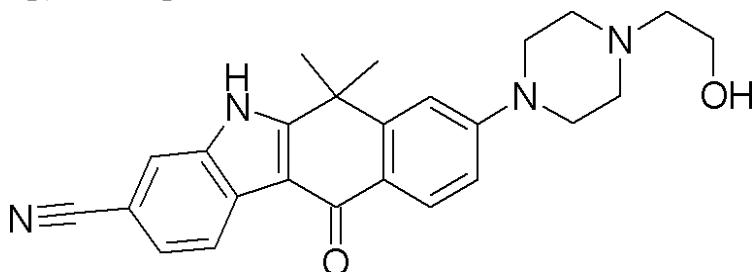
[実施例91]

化合物B2-2

8-〔4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル〕-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

30

【化105】



40

化合物B2-1の合成法と同様の手法で、化合物B1とN-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.30 (1H, d, 8.1Hz), 8.03 (1H, d, 8.7Hz), 7.99 (1H, s), 7.58 (1H, d, 7.9Hz), 7.21 (1H, s), 7.04 (1H, d, 8.7Hz), 4.50-4.46 (1H, br m), 3.59-3.53 (2H, m), 3.39-3.35 (4H, m), 2.59-2.56 (4H, m), 2.45 (2H, t, 6.1Hz), 1.76 (6H, s)

LCMS: m/z 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

50

HPLC 保持時間： 1. 27 分 (分析条件 S)

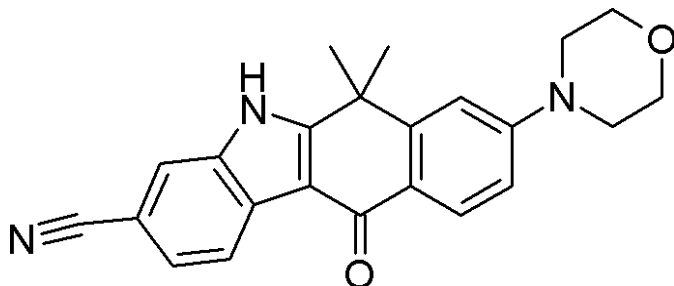
【0288】

[実施例 92]

化合物 B2-3

6, 6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化106】



10

化合物 B2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 B1 とモルホリンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.62 (1H, br. s), 8.29 (1H, d, 8.2 Hz), 8.04 (1H, d, 9.0 Hz), 7.96 (1H, s), 7.56 (1H, d, 8.2 Hz), 7.22 (1H, s), 7.04 (1H, d, 9.0 Hz), 3.77-3.75 (4H, m), 3.35-3.30 (4H, m), 1.74 (6H, s) 20

LCMS: m/z 372 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間： 2.45 分 (分析条件 U)

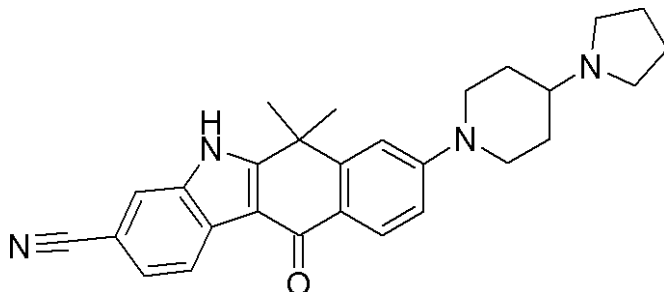
【0289】

[実施例 93]

化合物 B2-4

6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化107】



40

化合物 B2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 B1 と 4-ピロリジン-1-イル-ピペリジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.30 (1H, d, 8.1 Hz), 8.01 (1H, d, 8.7 Hz), 7.97 (1H, s), 7.56 (1H, d, 8.6 Hz), 7.20 (1H, s), 3.94-3.90 (2H, m), 3.30-3.28 (4H, m), 2.95 (2H, t, 11.8 Hz), 2.24-2.20 (1H, m), 1. 50

9.5-10.1 (2H, m), 1.75 (6H, s), 1.70-1.66 (4H, m), 1.54-1.52 (2H, m)
 LCMS: m/z 439 [M+H]⁺

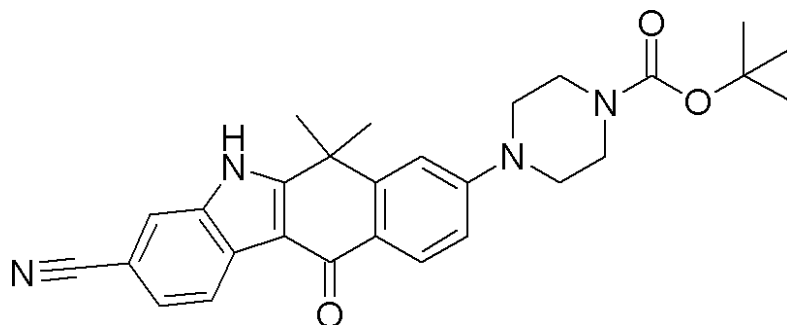
【0290】

[実施例94]

化合物B2-5-1

4-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化108】



化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物B1とピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 471 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.67分 (分析条件S)

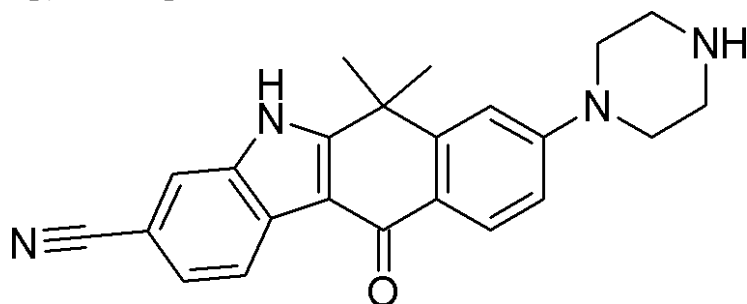
【0291】

[実施例95]

化合物B2-5-2

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-ピペラジン-1-イル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化109】



化合物A8-1の合成法と同様の条件で、化合物B2-5-1より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.32 (1H, d, 8.5 Hz), 8.03 (1H, d, 9.1 Hz), 7.99 (1H, s), 7.59 (1H, dd, 8.2, 1.5 Hz), 7.20 (1H, d, 2.4 Hz), 7.04 (1H, dd, 8.8, 2.1 Hz), 3.32-3.30 (4H, m), 2.88-2.87 (4H, m), 1.77 (6H, s)

LCMS: m/z 371 [M+H]⁺

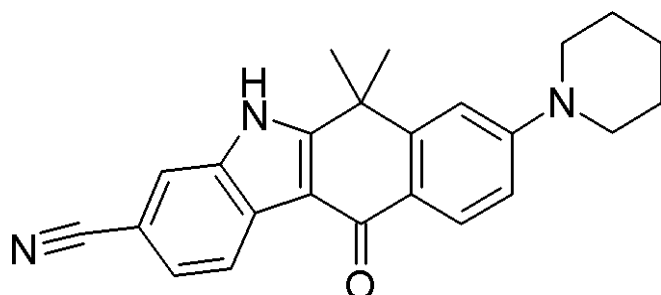
【0292】

[実施例96]

化合物B2-6

6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-ピペリジン-1-イル-6, 11-ジヒドロ-5
H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化110】



10

化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物B1とピペリジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.40分 (分析条件U)

20

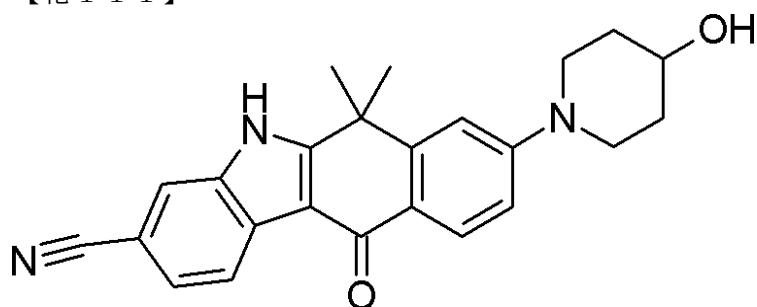
【0293】

[実施例97]

化合物B2-7-1

8-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化111】



30

化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物B1とピペリジン-4-オールより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.30 (1H, d, 8.1Hz), 8.01 (1H, d, 8.7Hz), 7.97 (1H, s), 7.56 (1H, d, 7.7Hz), 7.19 (1H, s), 7.04 (1H, d, 10.6Hz), 4.76-4.71 (1H, br m), 3.81-3.75 (3H, m), 3.08 (2H, t, 10.2Hz), 1.86-1.82 (2H, m), 1.75 (6H, s), 1.49-1.42 (2H, m)

40

LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

【0294】

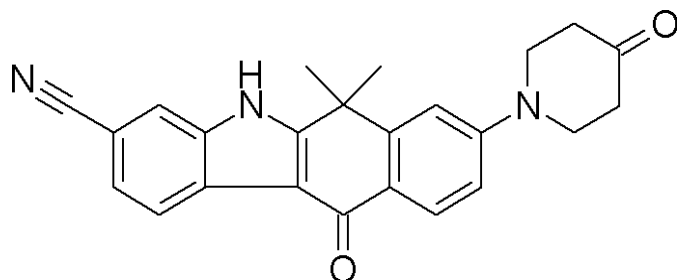
[実施例98]

化合物B2-7-2

50

6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 1 1 2】



10

8-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 B 2-7-1、210 mg、0.545 mmol) を DCM (2 mL) と DMF (0.6 mL) の混合溶媒に溶解させ、1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3 (1H)-オン (300 mg、1.3 当量) を加えて室温にて 2 時間攪拌した。反応液に 0.25 mol/L チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水、CPME を加えて室温にてさらに 1 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物 (黄白色粉末、109 mg、52%) を得た。

20

LCMS: m/z 384 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.17 分 (分析条件 U)

【0295】

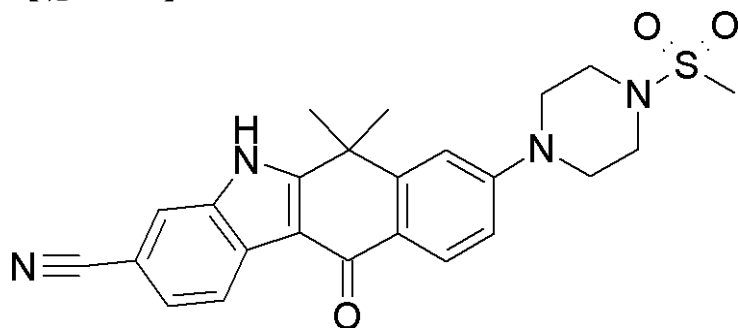
[実施例 99]

化合物 B 2-8

8-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

30

【化 1 1 3】



40

化合物 B 2-1 と同様の条件で、化合物 B 1 と 1-メタンスルホニルピペラジンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270 MHz、DMSO-d₆) δ: 12.66 (1H, br. s), 8.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.99 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz), 3.53 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.27 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.94 (3H, s), 1.77 (6H, s).

50

LCMS: m/z 449 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 1.98 分 (分析条件 S)

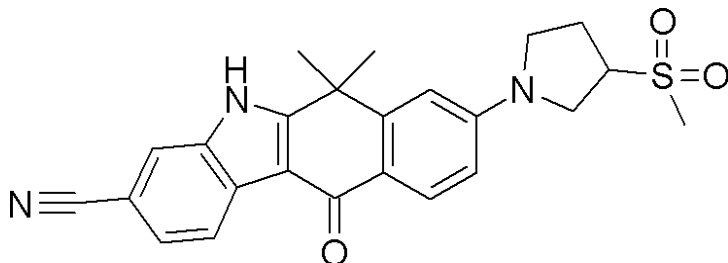
【0296】

[実施例 100]

化合物 B2-9

8-(3-メタンスルホニルピロリジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 114】



10

化合物 B2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 B1 と 3-メタンスルホニルピロリジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 1.83 分 (分析条件 S)

20

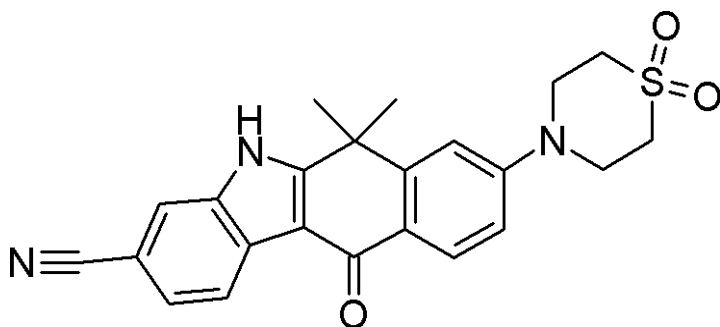
【0297】

[実施例 101]

化合物 B2-10

8-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 115】



30

トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル (化合物 B1、30 mg、0.069 mmol) を 1,4-ジオキサン (1 mL) に溶解し、チオモルホリン 1,1-二酸化物 (19 mg、2 等量)、Pd₂dba₃ (6.3 mg、0.1 等量)、BINAP (8.6 mg、0.2 等量)、K₃PO₄ (29 mg、2 等量) を加え、100℃で一昼夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物 (白色粉末、2.1 mg、7%) を得た。

40

¹H-NMR (270 MHz、DMSO-d₆) δ: 8.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.00 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz)

50

z), 7.34 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 4.01 (4H, s), 3.16 (4H, s), 1.77 (6H, s).
 LCMS: m/z 420 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 1.80分 (分析条件S)

【0298】

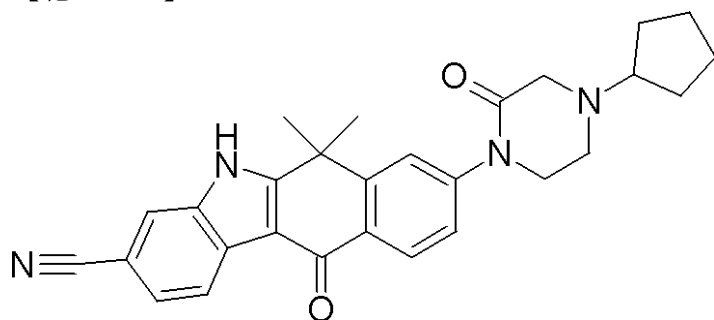
[実施例102]

化合物B2-11

8-(4-シクロペンチル-2-オキソ-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

10

【化116】



20

化合物B2-10の合成法と同様の条件で、化合物B1と4-シクロペンチルピペラジン-2-オンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 453 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.30分 (分析条件S)

【0299】

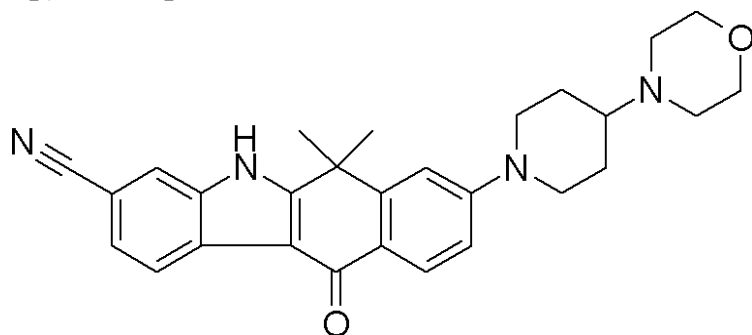
[実施例103]

化合物B2-12

6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

30

【化117】



40

化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物B1と4-ピペリジン-4-イルモルホリンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.73 (1H, s), 8.27-8.31 (1H, m), 7.98-8.02 (1H, m), 7.95-7.97 (1H, m), 7.53-7.58 (1H, m), 7.17-7.21 (1H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 3.97-4.05 (2H, m), 3.53-3.59 (4H, m), 2.80-2

50

. 90 (2H, m), 2.43-2.51 (4H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.39-1.52 (2H, m)
 LCMS: m/z 455 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 1.73分 (分析条件U)

【0300】

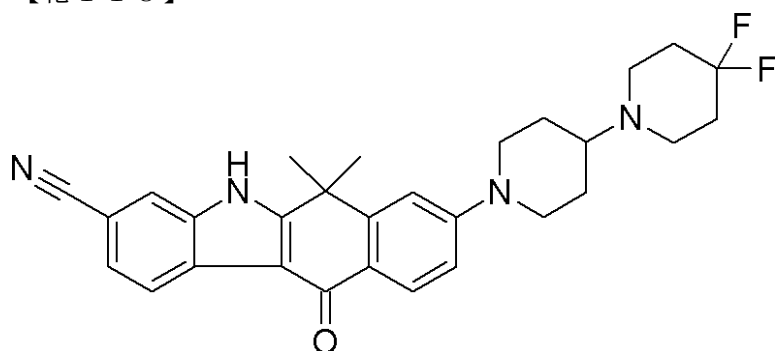
[実施例104]

化合物B2-13

8-(4,4-ジフルオロ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

10

【化118】



20

化合物B3-32の合成法と同様の条件で、化合物B2-7-2と4,4-ジフルオロビペリジン塩酸塩より、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.59 (1H, s), 8.25-8.32 (1H, m), 7.97-8.02 (1H, m), 7.96 (1H, s), 7.52-7.59 (1H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 4.00-4.09 (2H, m), 3.55-3.62 (2H, m), 2.79-2.90 (2H, m), 2.55-2.67 (4H, m), 1.78-1.98 (5H, m), 1.74 (6H, s), 1.44-1.58 (2H, m)

30

LCMS: m/z 489 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.88分 (分析条件U)

【0301】

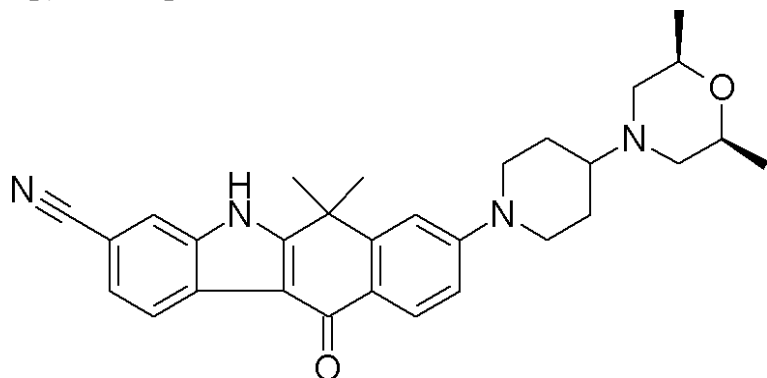
[実施例105]

化合物B2-14

8-[4-((2R,6S)-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 1 1 9】



10

化合物 B 3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2-7-2 と (2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.60 (1H, s), 8.25-8.31 (1H, m), 7.97-8.02 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.51-7.58 (1H, m), 7.18 (1H, s), 6.99-7.05 (1H, m), 3.96-4.06 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 2.80-2.91 (2H, m), 2.72-2.79 (2H, m), 2.29-2.41 (1H, m), 1.70-1.90 (10H, m), 1.40-1.53 (2H, m), 1.03 (6H, d, 6.3 Hz)

LCMS: m/z 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.83 分 (分析条件 U)

20

【0302】

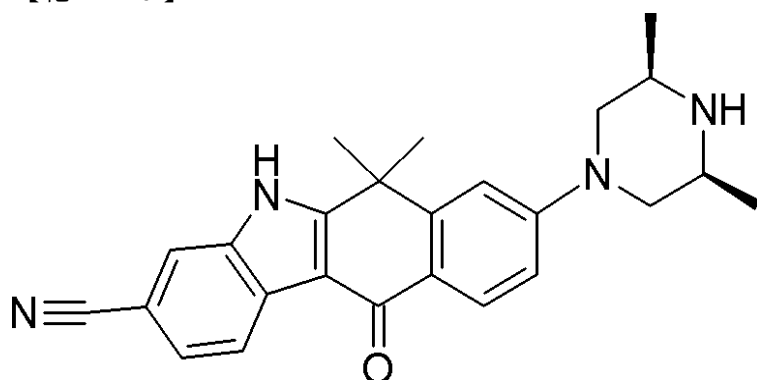
[実施例 106]

化合物 B 2-15

8-((3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニル

30

【化 1 2 0】



40

化合物 B 2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 1 と 2, 6-ジメチルピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.76 分 (分析条件 U)

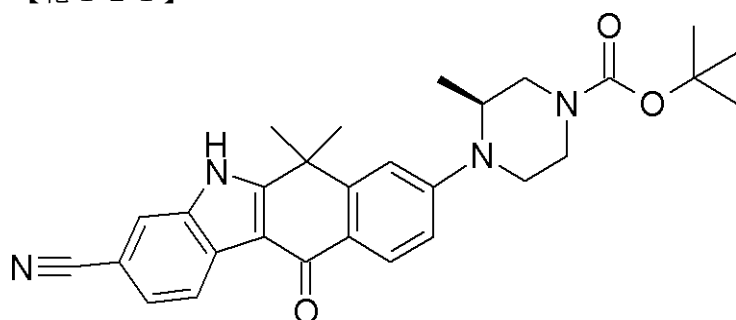
【0303】

[実施例 107]

50

化合物 B 2 - 1 6 - 1

(S) - 4 - (3 - シアノ - 6、6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6、11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸
tert - ブチル エステル
【化 1 2 1】



10

化合物 B 2 - 1 0 の合成法と同様の条件で、化合物 B 1 と (S) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルより標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 485 [M+H]⁺

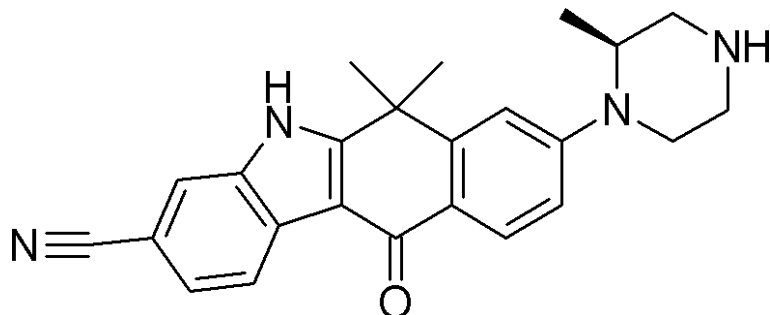
HPLC 保持時間: 3.97 分 (分析条件 W)

【0304】

[実施例 108]

化合物 B 2 - 1 6 - 2

6、6 - ジメチル - 8 - ((S) - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6、11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル
【化 1 2 2】



30

化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 2 - 1 6 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 385 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.43 分 (分析条件 W)

【0305】

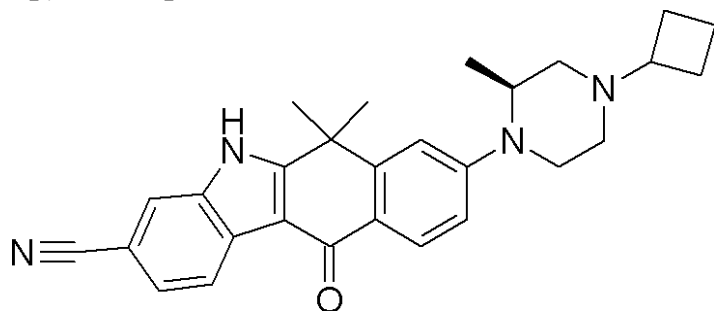
[実施例 109]

化合物 B 2 - 1 6 - 3

8 - ((S) - 4 - シクロブチル - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6、6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6、11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

40

【化 1 2 3】



10

化合物 B 3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2-16-2 とシクロブタノンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.31 (1H, d, 8 Hz), 8.03 (1H, d, 12 Hz), 7.98 (1H, s), 7.59 (1H, d, 12 Hz), 7.13 (1H, s), 6.98 (1H, d, 8 Hz), 4.35-4.28 (1H, m), 3.70 (1H, d, 12 Hz), 3.02 (1H, ddd, 12, 12, 4 Hz), 2.87 (1H, d, 8 Hz), 2.74-2.67 (2H, m), 2.08-1.99 (2H, m), 1.92-1.64 (10H, m), 1.70-1.62 (2H, m), 1.12 (3H, d, 8 Hz)

20

LCMS: m/z 439 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.59 分 (分析条件 W)

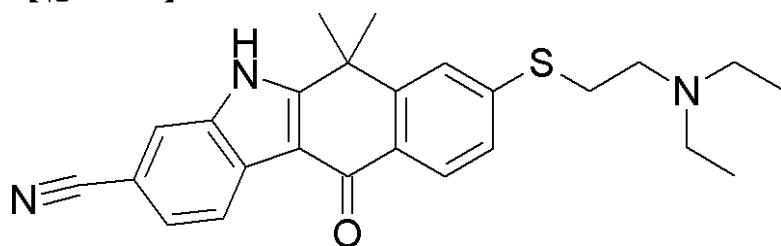
【0306】

[実施例 110]

化合物 B 2-17

8-(2-ジエチルアミノエチルスルファニル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 1 2 4】



30

トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イル エステル (化合物 B 1、25 mg、0.057 mmol) をジメトキシエタン (0.5 mL) に溶解し、2-ジエチルアミノエタニチオール塩酸塩 (19.6 mg、2 等量)、Pd₂(dba)₃ (2.6 mg、0.05 等量)、Xantphos (3.3 mg、0.1 等量)、DIPEA (0.06 mg、6 等量) を加え、160℃で30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製し、目的物 (白色アモルファス、22.4 mg、93%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.60 (1H, s), 8.53-8.48 (1H, m), 8.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (1H, s), 7.53-7.50 (2H, m), 7.38-7.35 (1H, m), 3.18-3.12 (2H, m), 2.81-

50

2.75 (2H, m), 2.65–2.57 (4H, m), 1.76 (6H, s), 1.08–1.04 (6H, m)

LCMS: m/z 418 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.10 分 (分析条件 U)

【0307】

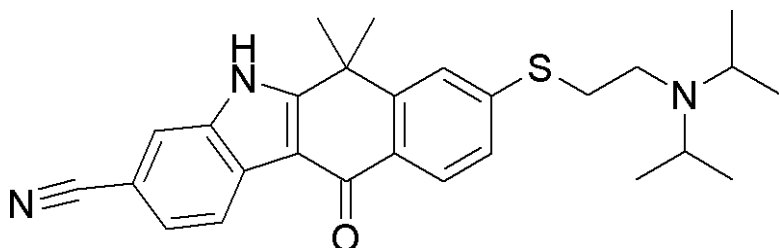
[実施例 111]

化合物 B2-18

8-(2-ジイソプロピルアミノ-エチルスルファニル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

10

【化 125】



化合物 B2-17 の合成法と同様の条件で、化合物 B1 と 2-ジイソプロピルアミノエタ

20

ンチオール塩酸塩より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 446 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.22 分 (分析条件 U)

【0308】

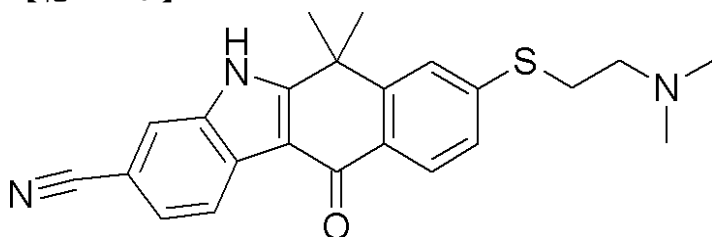
[実施例 112]

化合物 B2-19

8-(2-ジメチルアミノ-エチルスルファニル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

30

【化 126】



化合物 B2-17 の合成法と同様の条件で、化合物 B1 と 2-ジメチルアミノエタ

40

ンチオール塩酸塩より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 390 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.98 分 (分析条件 U)

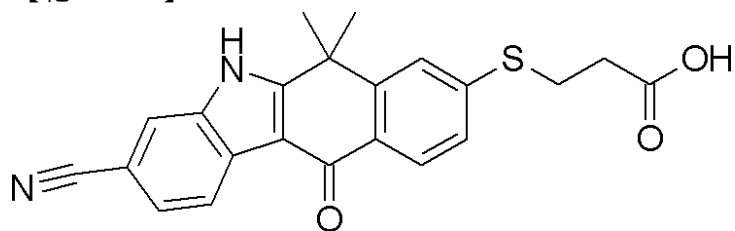
【0309】

[実施例 113]

化合物 B2-20

3-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルスルファニル)-プロピオン酸

【化 1 2 7】



化合物 B 2 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 B 1 と 3 - メルカプトプロピオン酸より、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 391 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.45 分 (分析条件 U)

10

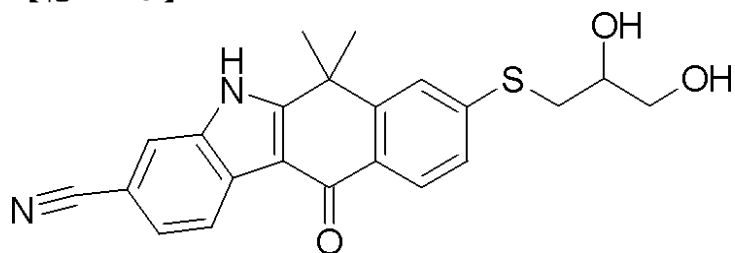
【0 3 1 0】

[実施例 1 1 4]

化合物 B 2 - 2 1

8 - (2, 3 - ジヒドロキシープロピルスルファニル) - 6, 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6, 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 1 2 8】



20

化合物 B 2 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 B 1 と 3 - メルカプトプロパン - 1, 2 - ジオールより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 393 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.15 分 (分析条件 U)

30

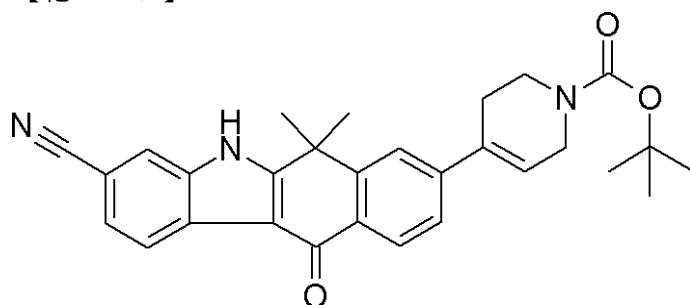
【0 3 1 1】

[実施例 1 1 5]

化合物 B 2 - 2 2 - 1

4 - (3 - シアノ - 6, 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6, 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステル

【化 1 2 9】



40

トリフルオロメタンスルホン酸 3 - シアノ - 6, 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6, 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル エステル (化合物 B 1、

50

7.80 g、18.0 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (6.11 g、19.8 mmol、1.1 等量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (630 mg、0.898 mmol、0.05 等量)、炭酸ナトリウム (5.71 g、53.9 mmol、3.0 等量) に DME (125 ml) と水 (25 ml) を加えた。これを超音波を照射しながら減圧した後、窒素を充填した。この作業を 5 回繰り返して脱気を行った。窒素雰囲気下 80 °C で 2 時間攪拌した後、室温まで冷却し、水 (250 ml) を加えてさらに 30 分間攪拌した。析出物を濾取し、水 (50 ml) で洗浄した。さらに CH₃CN (50 ml) で洗浄し、目的物 (灰色粉末、7.54 g、90 %) を粗生成物として得た。

LCMS: m/z 468 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.90 分 (分析条件 S)

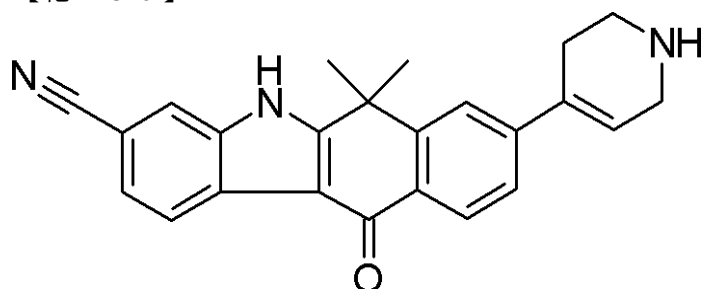
【0312】

[実施例 116]

化合物 B2-22-2

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化130】



化合物 A8-1 の合成法と同様の条件で、化合物 B2-22-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 368 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.47 分 (分析条件 S)

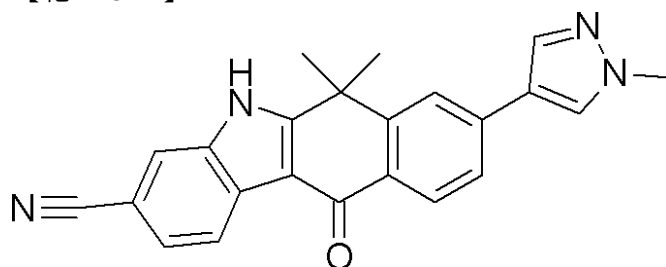
【0313】

[実施例 117]

化合物 B2-23

6,6-ジメチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化131】



化合物 B2-22-1 の合成法と同様の条件で、化合物 B1 と 1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールより標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 367 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.42 分 (分析条件 U)

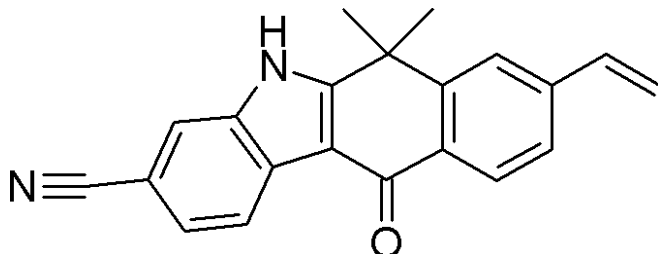
【0314】

[実施例 118]

化合物 B2-24

6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-ビニル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b]
] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 132】



10

窒素雰囲気下、トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イル エステル (化合物 B1、1.00 g、2.302 mmol) に *n*-プロパノール (20 mL)、ポ
 タシウムビニルトリフルオロボレート (854 mg、3.0 当量)、ジクロロ- ((ビス
 ジフェニルホスフィノ) フェロセニル) パラジウム (217 mg、0.1 当量)、トリ
 エチルアミン (1.11 mL、3.0 当量) を順に加えた後、60 °C で 4 時間攪拌した。
 反応終了後、反応液に水を注ぎ、生じた析出物をろ過および蒸留水で洗浄し、得られた残
 渣を乾燥することで標題化合物 (666 mg、80%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.90 (1H, s),
 8.55 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.40 (1H, d, J
 = 8.5 Hz), 7.79 (1H, s), 7.58–7.61 (3H,
 m), 6.85 (1H, dd, $J = 17.7, 11.0$ Hz), 5
 .95 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 5.46 (1H, d, J
 = 11.0 Hz), 1.84 (6H, s)

30

LCMS: m/z 313 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 3.75 分 (分析条件 W)

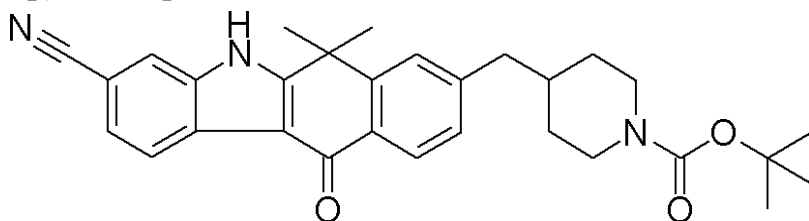
【0315】

[実施例 119]

化合物 B2-25-1

4- (3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベン
 ズ [b] カルバゾール-8-イルメチル) -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブ
 チル エステル

【化 133】



40

4-メチレン-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (409 mg、
 2.07 mmol、1.2 等量) を THF (2 mL) に溶解し、窒素雰囲気下 9-BBN

50

(0.5 M-THF 溶液、4.83 ml、2.42 mmol、1.4 等量)を加え、60℃で1時間攪拌した。さらに9-BBN (0.5 M-THF 溶液、5.52 ml、2.77 mmol、1.6 等量)を加え、60℃で1時間攪拌した。これを室温まで冷却し、フッ化セシウム (1.31 g、8.60 mmol、5.0 等量)を加え、室温で30分攪拌した。

上記で調整した溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルエステル (化合物 B1、750 mg、1.73 mmol) とジクロロ-((ビス-ジフェニルホスフィノ)フェロセニル)パラジウム (70.5 mg、0.0863 mmol、0.05 等量)を DMF (18 ml) に懸濁させた溶液を加え、100℃で3時間攪拌した。室温まで冷却した後、水 (50 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、4-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (黄色粉末、763 mg、91%)を得た。

LCMS: m/z 484 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.97 分 (分析条件 S)

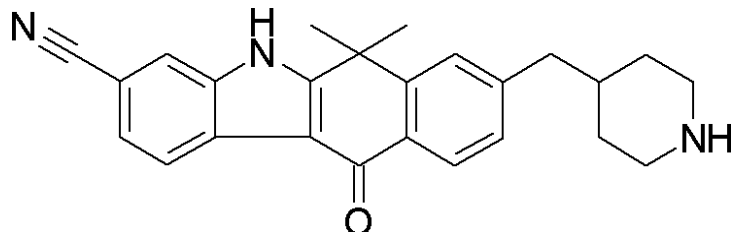
【0316】

[実施例 120]

化合物 B2-25-2

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-ピペリジン-4-イルメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化134】



化合物 A8-1 の合成法と同様の条件で、化合物 B2-25-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 384 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.40 分 (分析条件 S)

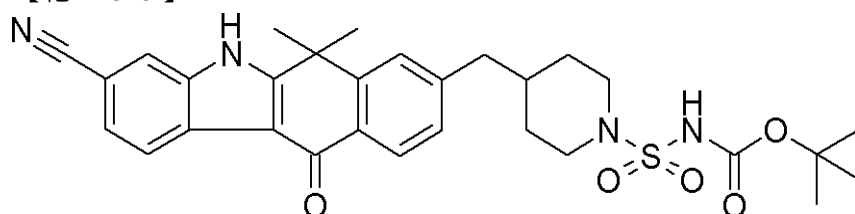
【0317】

[実施例 121]

化合物 B2-26-1

4-((3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル)メチル)ピペリジン-1-イルスルホニルカルバミン酸 tert-ブチル

【化135】



10

20

30

40

50

化合物 A 9-1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2-25-2 と N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[4-(ジメチルアザニウミリデン)-1,4-ジヒドロピリジン-1-イルスルホニル]アザニド (CAS 番号 872496-91-8) より、標題化合物を合成した。LCMS: m/z 563 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 2.63 分 (分析条件 S)

【0318】

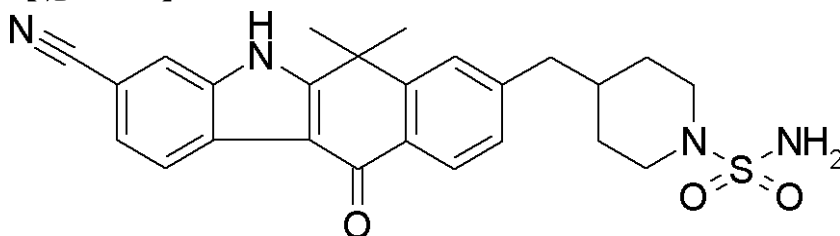
[実施例 122]

化合物 B 2-26-2

10

4-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルメチル)-ピペリジン-1-スルホン酸 アミド

【化 136】



20

化合物 A 8-1 と同様の条件で、化合物 B 2-26-1 より 標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.10 分 (分析条件 S)

【0319】

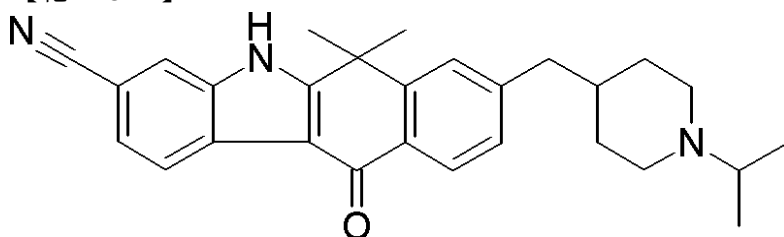
[実施例 123]

化合物 B 2-27

8-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルメチル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 137】

30



化合物 B 3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2-25-2 とアセトンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.80 (1H, s), 8.32 (1H, d, 7.9 Hz), 8.12 (1H, d, 7.9 Hz), 8.01 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.61 (1H, d, 9.1 Hz), 7.30 (1H, d, 7.9 Hz), 2.75 (2H, d, 11.0 Hz), 2.65 (3H, q, 6.5 Hz), 2.04 (2H, t, 11.0 Hz), 1.77 (6H, s), 1.60-1.57 (3H, m), 1.22 (2H, t, 11.6 Hz), 0.94 (6H, d, 6.7 Hz)

40

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

【0320】

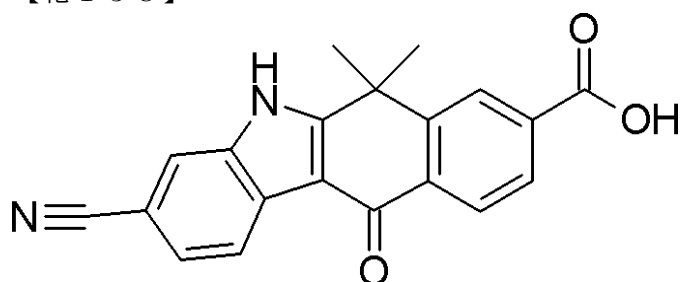
50

[実施例 124]

化合物 B2-28

3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-カルボン酸

【化 138】



10

窒素雰囲気下、トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イル エステル (化合物 B1、150 mg、0.345 mmol) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、ギ酸リチウム 一水和物 (90 mg、5.0 当量)、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) (20 mg、0.1 当量)、Pd₂ (dba)₃ (32 mg、0.1 当量)、塩化リチウム (88 mg、6.0 当量)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (241 μl、4.0 当量)、無水酢酸 (131 μl、4.0 当量) を加え、80 °C で 15 時間攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルを注ぎ、有機層を 1 M 塩酸、蒸留水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (88 mg、76%) を得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.17 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.34 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.07 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 1.80 (6H, s)

30

LCMS: m/z 331 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.08 分 (分析条件 W)

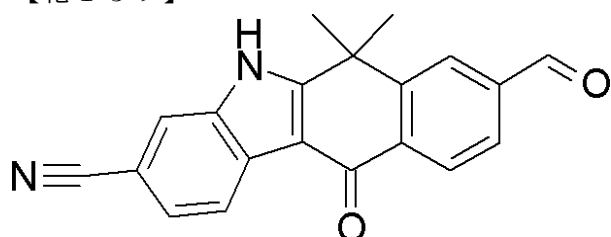
【0321】

[実施例 125]

化合物 B2-29

8-ホルミル-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 139】



40

6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-ビニル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 B2-24、600 mg、1.920 mmol) の THF (24 ml)、蒸留水 (6 ml) の懸濁液に、オスミウムテトラオキシド

50

の *t*-ブタノール溶液 (192 μ l、0.1 当量)、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (821 mg、2.0 当量) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に0.3 M チオ硫酸ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を10%エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (470 mg、77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.95 (1H, s), 10.20 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.07 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 1.85 (6H, s)

LCMS: m/z 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 3.38 分 (分析条件W)

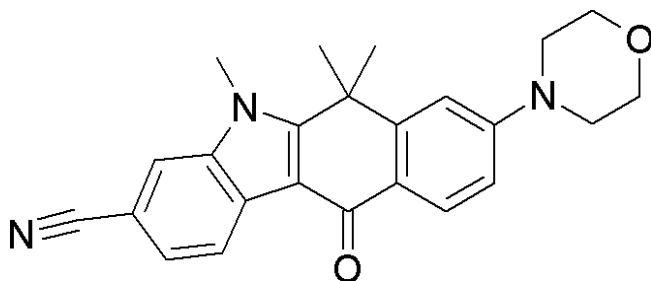
【0322】

[実施例126]

化合物 B3-1

5, 6, 6-トリメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化140】



化合物 A10-1 の合成法と同様の条件で、化合物 B2-3 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.62 分 (分析条件U)

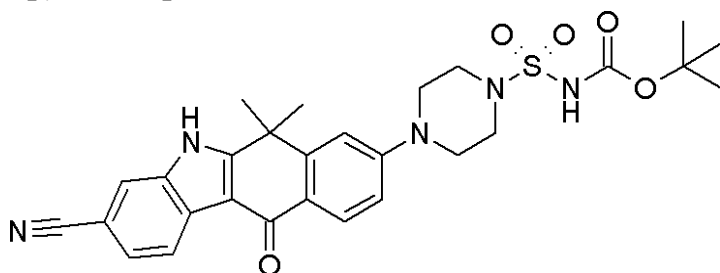
【0323】

[実施例127]

化合物 B3-2-1

4-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イル) ピペラジン-1-イルスルホニルカルバミン酸 *tert*-ブチル

【化141】



化合物 A9-1 と同様の条件で、化合物 B2-5-2 と N-(*tert*-ブトキシカルボ

ニル) -N- [4-(ジメチルアザニウミリデン)-1, 4-ジヒドロピリジン-1-イルスルホニル] アザニド (CAS 番号 872496-91-8) より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.39 分 (分析条件 S)

【0324】

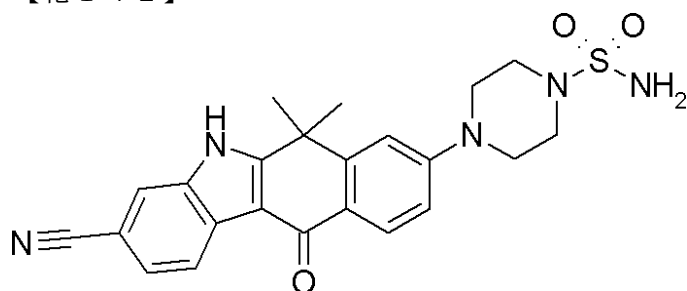
[実施例 128]

化合物 B3-2-2

4-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イル)-ピペラジン-1-スルホン酸アミド

10

【化 142】



20

化合物 A8-1 と同様の条件で、化合物 B3-2-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.82 分 (分析条件 S)

【0325】

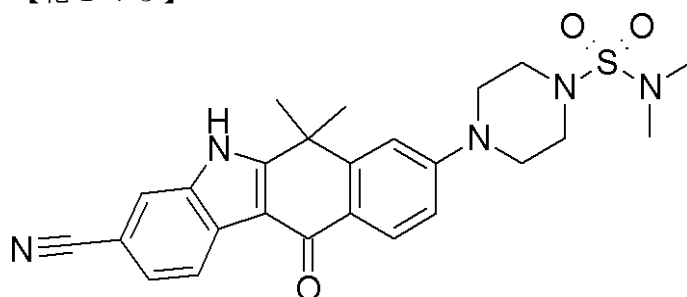
[実施例 129]

化合物 B3-3

4-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イル)-ピペラジン-1-スルホン酸 ジメチルアミド

30

【化 143】



40

化合物 A9-1 と同様の条件で、化合物 B2-5-2 と塩化ジメチルスルファモイルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.45 分 (分析条件 S)

【0326】

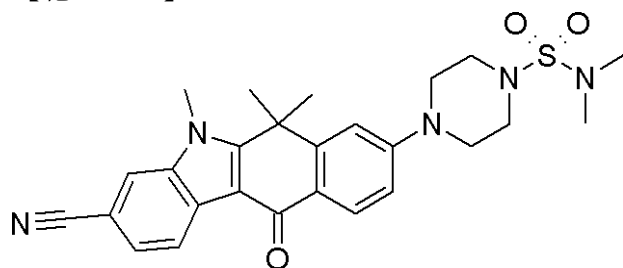
[実施例 130]

化合物 B3-4

4-(3-シアノ-5, 6, 6-トリメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イル)-ピペラジン-1-スルホン酸 ジメチルアミド

50

ド
【化 1 4 4】



10

4- (3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イル) -ピペラジン-1-スルホン酸アミド (化合物 B 3-2-2、20 mg、0.04 mmol)、水素化ナトリウム (21.4 mg、12 当量) の DMF 懸濁溶液にヨードメタン (28 μ l、10 当量) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えた後、ろ過により標的化合物 (25.8 mg、100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 8.43 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.31 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.1, 1.3 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.9, 2.0 Hz), 4.16 (3H, s), 3.43-3.53 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.26-3.41 (4H, s), 2.82 (6H, s), 1.87 (6H, s).

LCMS: m/z 492 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.69 分 (分析条件 S)

20

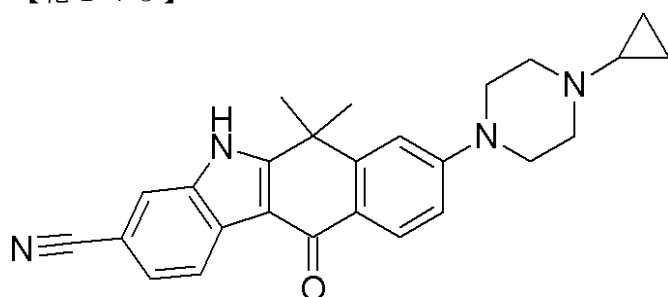
【0327】

[実施例 131]

化合物 B 3-5

8- (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) -6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 1 4 5】



40

化合物 F 5-36 合成の際の副生成物として、標的化合物を得た。

LCMS: m/z 411 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.31 分 (分析条件 S)

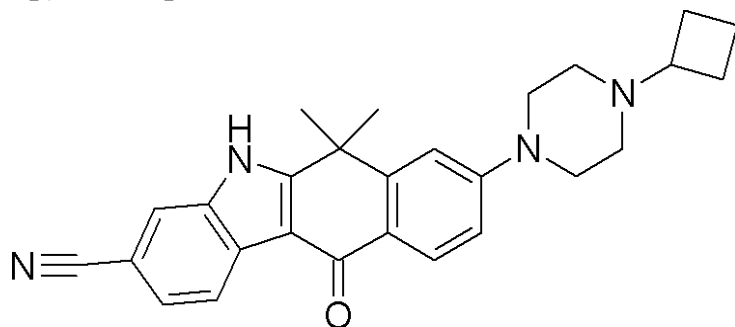
【0328】

[実施例 132]

化合物 B 3-6

8- (4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル) -6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 1 4 6】



10

化合物 B 3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2-5-2 とシクロブタノンより、
 標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) δ : 8.29 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.96 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 2.71-2.75 (1H, m), 2.37-2.39 (4H, m), 1.98-2.00 (2H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.63-1.68 (2H, m).

20

LCMS: m/z 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.80 分 (分析条件 U)

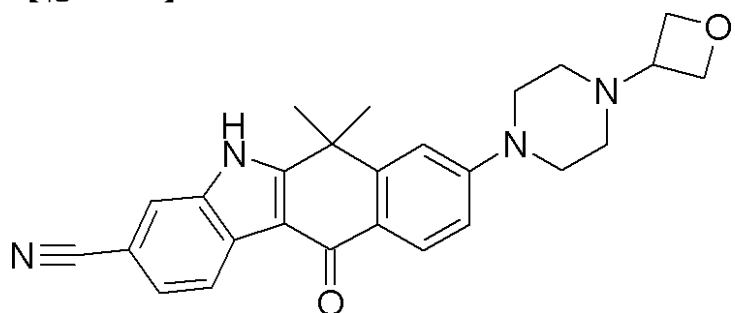
【0 3 2 9】

[実施例 1 3 3]

化合物 B 3-7

6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-
 -オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 1 4 7】



30

化合物 B 3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2-5-2 と 3-オキセタノンより、
 標題化合物を合成した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) δ : 8.29 (1H, dd, $J = 8.2, 0.59$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 0.59$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 4.56-4.59 (2H, m), 4.47-4.50 (2H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 3.39-3.42 (4H, m), 2.40-2.42 (4H, m), 1.74 (6H, s)

LCMS: m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.67 分 (分析条件 U)

50

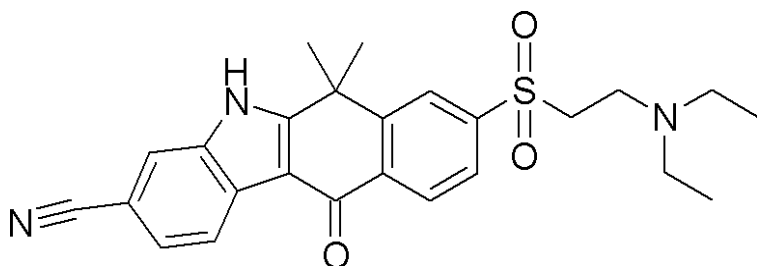
【0330】

[実施例134]

化合物B3-8

8-(2-ジエチルアミノ-エタンスルホニル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化148】



10

8-(2-ジエチルアミノ-エチルスルファニル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物B2-17、16.8 mg、0.0402 mmol) をメタノール (1.5 mL) に溶解し、オキシソ (54.3 mg、2.2 等量) を水 (0.5 mL) に溶解させて加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した後に硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製し、目的物 (白色固体、5.8 mg、32%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 9.29 (1H, s), 8.61 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.21 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.33 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.41 (4H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.86 (6H, s), 0.89 (4H, t, $J = 7.1$ Hz)

30

LCMS: m/z 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.05 分 (分析条件U)

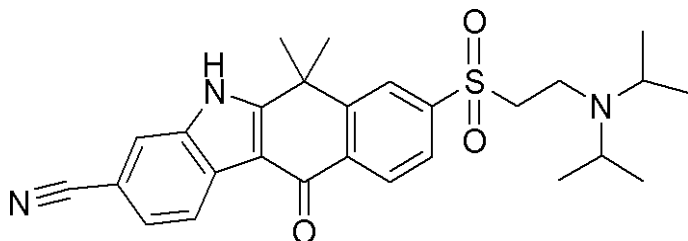
【0331】

[実施例135]

化合物B3-9

8-(2-ジイソプロピルアミノ-エタンスルホニル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化149】



40

化合物B3-8の合成法と同様の条件で、化合物B2-18より、標題化合物を合成した。

50

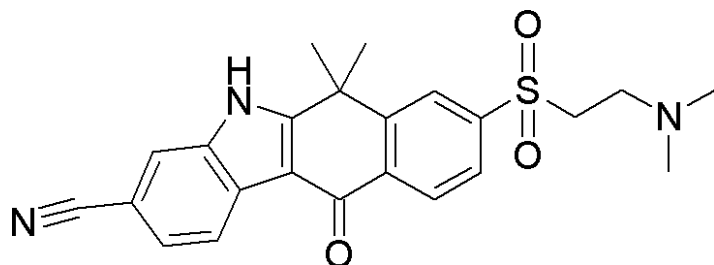
LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.18 分 (分析条件 U)

【0332】

[実施例 136]

化合物 B3-10

8-(2-ジメチルアミノエタンスルホニル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
 【化150】



10

化合物 B3-8 の合成法と同様の条件で、化合物 B2-19 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 422 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.03 分 (分析条件 U)

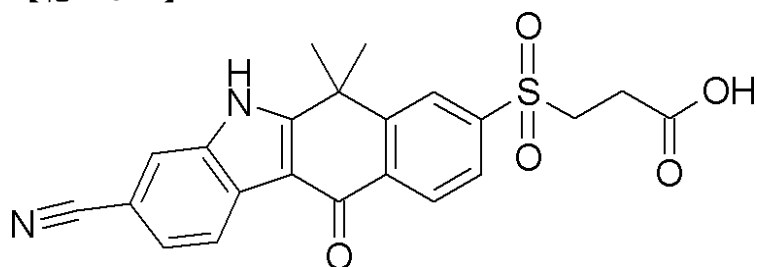
20

【0333】

[実施例 137]

化合物 B3-11

3-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-スルホニル)プロピオン酸
 【化151】



30

化合物 B3-8 の合成法と同様の条件で、化合物 B2-20 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 423 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.28 分 (分析条件 U)

【0334】

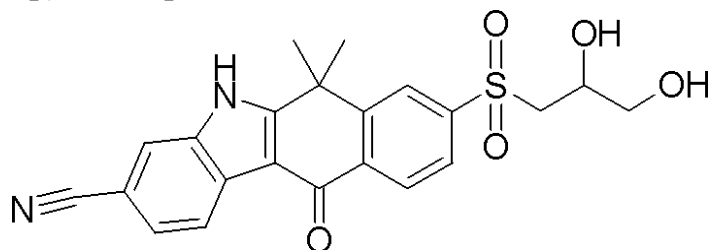
[実施例 138]

化合物 B3-12

8-(2,3-ジヒドロキシプロパン-1-スルホニル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 1 5 2】



化合物 B 3-8 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2-21 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 425 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.17 分 (分析条件 U)

10

【0 3 3 5】

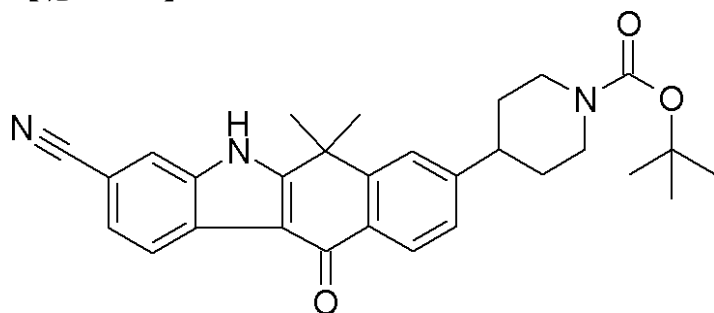
[実施例 1 3 9]

化合物 B 3-13-1

4-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

エステル

【化 1 5 3】



20

4-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル (化合物 B 2-22-1、16.2 g、34.6 mmol) を THF (800 ml) とメタノール (230 ml) に溶解し、10 wt % Pd/C (3.2 g) を加えて水素雰囲気下 19 時間攪拌した。固体をセライトでろ過し、THF/メタノール=4/1 の混合溶媒 400 ml で溶出した後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル 400 ml に溶解させ、これを 1%-N-アセチルシステイン水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して標題化合物 (白色粉末、14.0 g、86%) を粗生成物として得た。

30

LCMS: m/z 470 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.88 分 (分析条件 S)

40

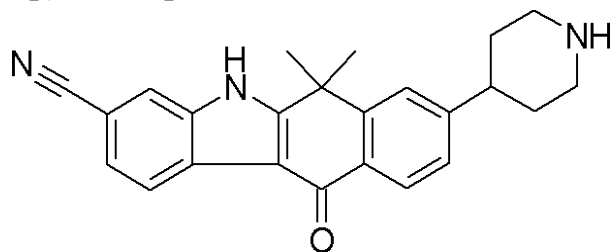
【0 3 3 6】

[実施例 1 4 0]

化合物 B 3-13-2

6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-ピペリジン-4-イル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 1 5 4】



化合物 A 8-1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 3-1 3-1 より標題化合物を合成した。 10

LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.30 分 (分析条件 S)

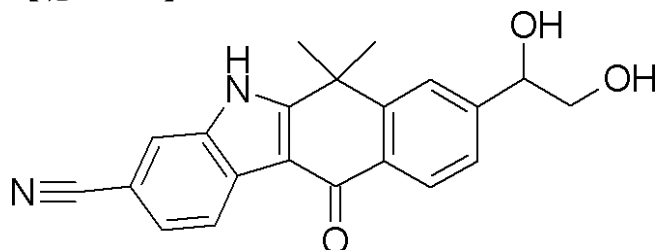
【0 3 3 7】

[実施例 1 4 1]

化合物 B 3-1 4

8-(1, 2-ジヒドロキシ-エチル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 1 5 5】



20

6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-ビニル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 B 2-2 4、20 mg、0.064 mmol) の THF (1 ml) 溶液に、オスmiumテトラオキシドの t-ブタノール溶液 (19 μ l、0.3 当量)、N-メチルモルホリン-N-オキシドの 50% 水溶液 (30 μ l、2.0 当量) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に 10% エチレンジアミン 4 酢酸 2 ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (21 mg、63%) を得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.41 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.87 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.52 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.85 (1H, dd, J = 7.0, 4.6 Hz), 3.73 (1H, dd, J = 11.3, 4.6 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 11.3, 7.0 Hz), 1.83 (6H, s) 40

LCMS: m/z 347 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.68 分 (分析条件 W)

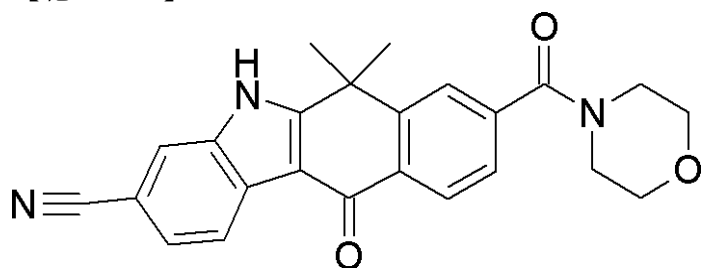
【0 3 3 8】

[実施例 1 4 2]

化合物 B 3-1 5

6, 6-ジメチル-8-(モルホリン-4-カルボニル)-11-オキソ-6, 11-ジ 50

ヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル
【化156】



10

3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-カルボン酸 (化合物 B2-28、15 mg、0.045 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、モルホリン (6 μ l、1.5 当量)、ヘキサフルオロリン酸ウロニウム 2- (1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルメタンアミニウム (HATU) (26 mg、1.5 当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (24 μ l、3.0 当量) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液をろ過して不溶物をろ別した後、減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (11 mg、55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 12.85 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.03 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 3.52-3.77 (6H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 1.79 (6H, s)

20

LCMS: m/z 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.96 分 (分析条件W)

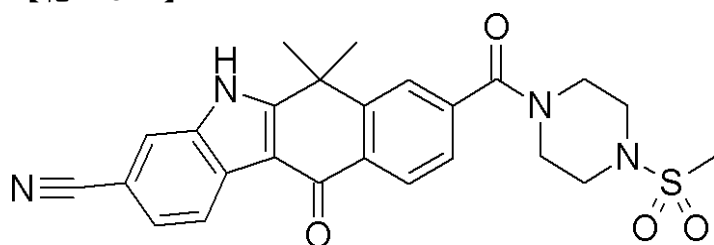
【0339】

[実施例143]

化合物 B3-16

30

8- (4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-カルボニル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル
【化157】



40

化合物 B3-15 の合成法と同様の条件で、化合物 B2-28 と 1-メタンスルホニルピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 3.03 分 (分析条件W)

【0340】

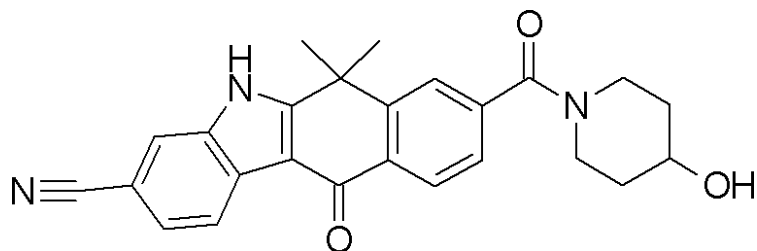
[実施例144]

化合物 B3-17

8- (4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボニル)-6,6-ジメチル-11-オキ

50

3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル
【化158】



10

化合物 B 3-15 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2-28 とピペリジン-4-オールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.75 分 (分析条件 W)

【0341】

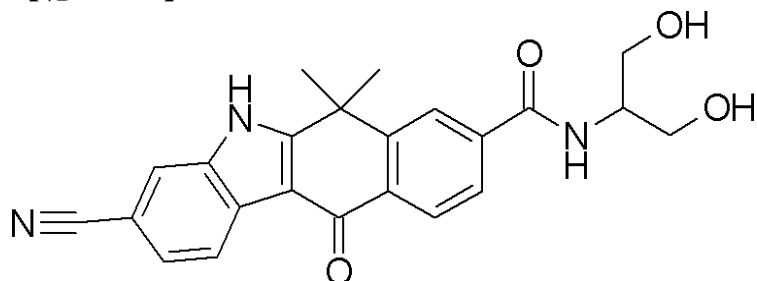
[実施例 145]

化合物 B 3-18

3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル)-アミド

20

【化159】



30

化合物 B 3-15 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2-28 と 2-アミノプロパン-1, 3-ジオールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.60 分 (分析条件 W)

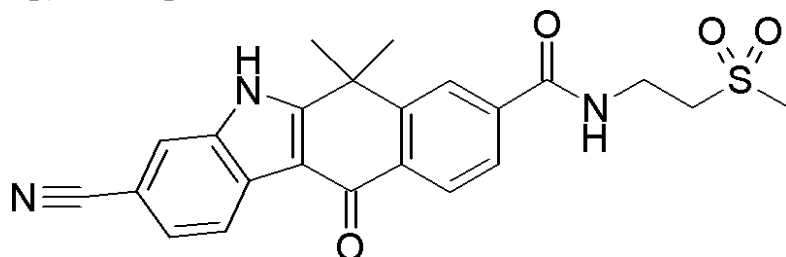
【0342】

[実施例 146]

化合物 B 3-19

3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-カルボン酸 (2-メタンスルホニル-エチル)-アミド
【化160】

40



50

化合物 B 3-15 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2-28 と 2-メタンスルホニルエチルアミンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 436 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 2.87 分 (分析条件 W)

【0343】

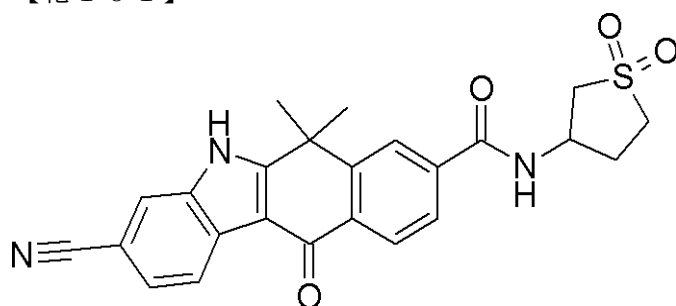
[実施例 147]

化合物 B 3-20

3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-カルボン酸 (1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)-アミド

10

【化 161】



20

化合物 B 3-15 と同様の条件で、化合物 B 2-28 と (1, 1-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル) アミンより標題化合物を合成した

L C M S : m/z 448 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 1.70 分 (分析条件 S)

【0344】

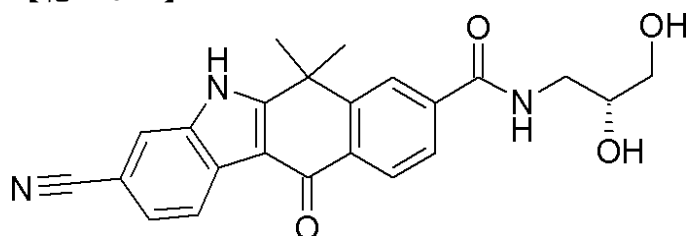
[実施例 148]

化合物 B 3-21

3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-カルボン酸 ((R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-アミド

30

【化 162】



40

化合物 B 3-15 と同様の条件で、化合物 B 2-28 と (R)-(+)-3-アミノ-1, 2-プロパンジオールより標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 404 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 1.38 分 (分析条件 S)

【0345】

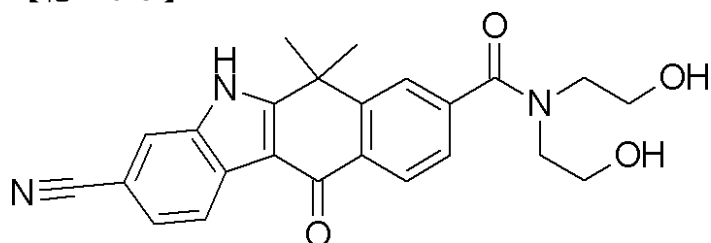
[実施例 149]

化合物 B 3-22

3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-カルボン酸 ビス-(2-ヒドロキシエチル)-アミド

50

【化 1 6 3】



化合物 B 3 - 1 5 と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 8 と N, N - ジエタノールアミンより
 標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 418 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.35 分 (分析条件 S)

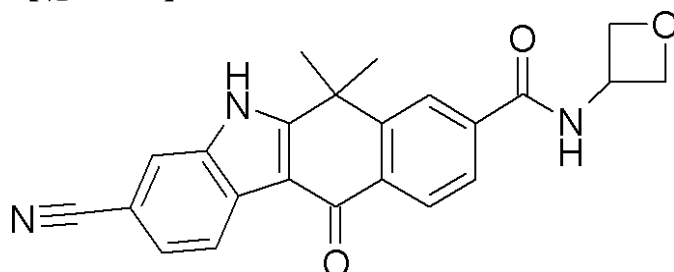
【0 3 4 6】

[実施例 1 5 0]

化合物 B 3 - 2 3

3 - シアノ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b]
] カルバゾール - 8 - カルボン酸 オキセタン - 3 - イルアミド

【化 1 6 4】



化合物 B 3 - 1 5 と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 8 とオキセタン - 3 - イルアミンより
 標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 386 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.63 分 (分析条件 S)

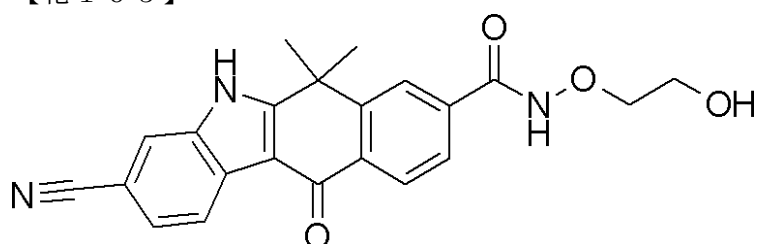
【0 3 4 7】

[実施例 1 5 1]

化合物 B 3 - 2 4

3 - シアノ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b]
] カルバゾール - 8 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシーエトキシ) - アミド

【化 1 6 5】



化合物 B 3 - 1 5 と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 8 と 2 - アミノオキシエタノールよ
 り標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 390 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間： 1.54 分 (分析条件 S)

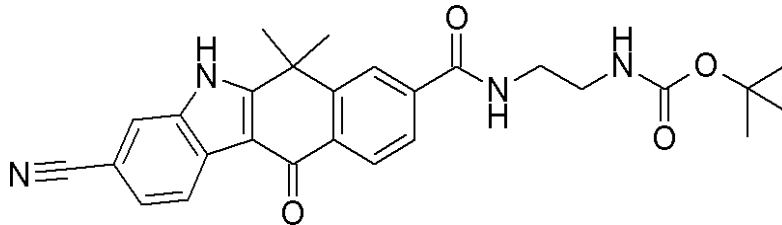
【0348】

[実施例 152]

化合物 B3-25-1

2-[(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-カルボニル)-アミノ]-エチル}-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

【化 166】



10

化合物 B3-15 と同様の条件で、化合物 B2-28 と (2-アミノ-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチル エステル より 標題化合物 を 合成 した。

LCMS: m/z 473 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 2.08 分 (分析条件 S)

20

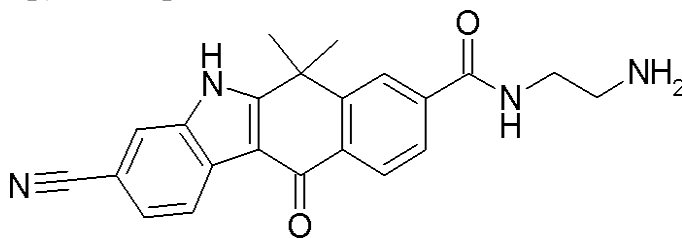
【0349】

[実施例 153]

化合物 B3-25-2

3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-カルボン酸 (2-アミノ-エチル)-アミド

【化 167】



30

化合物 A8-1 と同様の条件で、化合物 B3-25-1 より 標題化合物 を 合成 した。

LCMS: m/z 373 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 1.19 分 (分析条件 S)

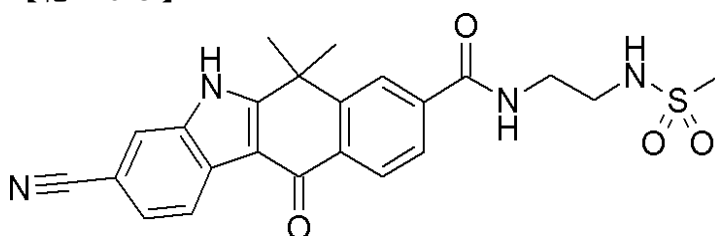
【0350】

[実施例 154]

化合物 B3-25-3

3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-カルボン酸 (2-メタンスルホニルアミノ-エチル)-アミド

【化 168】



50

化合物 A 9-1 と同様の条件で、化合物 B 3-25-2 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 451 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.62 分 (分析条件 S)

【0351】

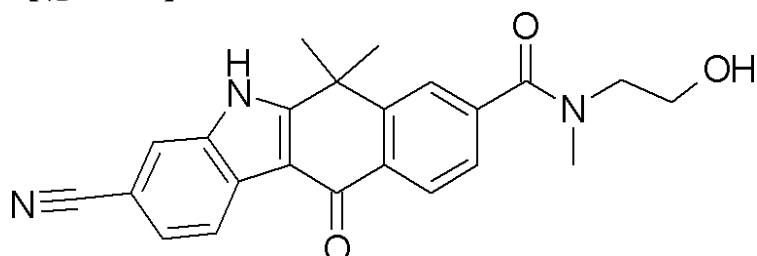
[実施例 155]

化合物 B 3-26

3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b]
カルバゾール-8-カルボン酸 (2-ヒドロキシーエチル) -メチル-アミド

10

【化 169】



化合物 B 3-15 と同様の条件で、化合物 B 2-28 と 2-メチルアミノ-エタノールより
標題化合物を合成した。

20

L C M S : m/z 388 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.53 分 (分析条件 S)

【0352】

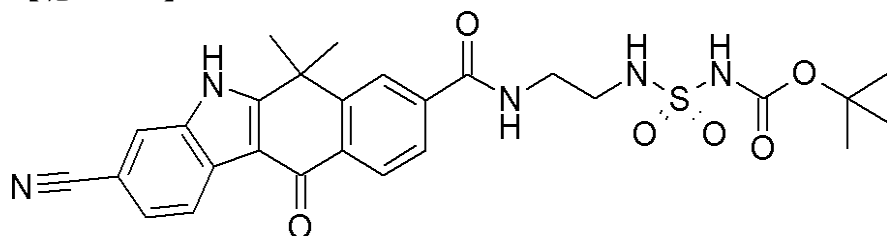
[実施例 156]

化合物 B 3-27-1

N-(2-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H
-ベンゾ [b] カルバゾール-8-カルボキサミド) エチル) スルファモイルカルバミン
酸 tert-ブチル

30

【化 170】



化合物 A 9-1 と同様の条件で、化合物 B 3-25-2 と N-(tert-ブトキシカル
ボニル)-N-[4-(ジメチルアザニウミリデン)-1, 4-ジヒドロピリジン-1-
イルスルホニル]アザニド (C A S 番号 872496-91-8) より標題化合物を合成
した。

40

L C M S : m/z 552 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.03 分 (分析条件 S)

【0353】

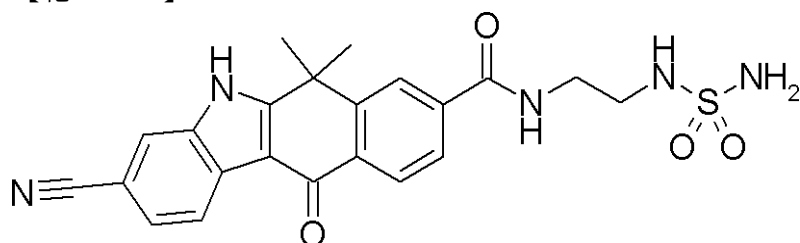
[実施例 157]

化合物 B 3-27-2

3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-N-(2-(スルファモイルアミノ)エ
チル)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-カルボキサミド

50

【化 1 7 1】



化合物 A 8 - 1 と同様の条件で、化合物 B 3 - 2 7 - 1 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 452 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.57 分 (分析条件 S)

10

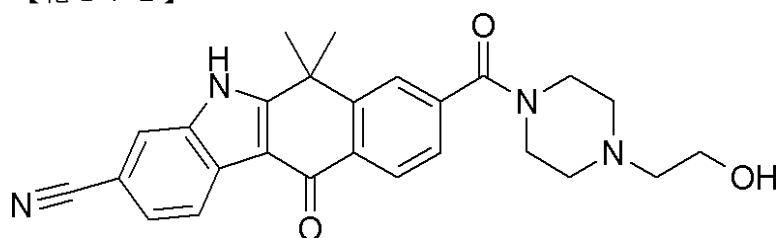
【0 3 5 4】

[実施例 1 5 8]

化合物 B 3 - 2 8

8 - [4 - (2 - ヒドロキシーエチル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - 6, 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6, 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 1 7 2】



20

化合物 B 3 - 1 5 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 8 と 2 - ピペラジン - 1 - イルエタノールより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 443 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.75 分 (分析条件 U)

30

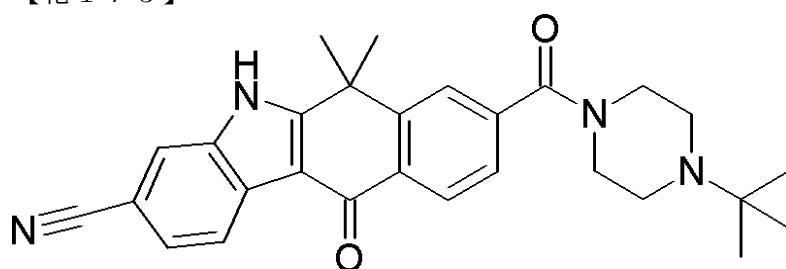
【0 3 5 5】

[実施例 1 5 9]

化合物 B 3 - 2 9

8 - (4 - t e r t - ブチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - 6, 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6, 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 1 7 3】



40

化合物 B 3 - 1 5 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 8 と 1 - t e r t - ブチルピペラジンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 455 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.88 分 (分析条件 U)

50

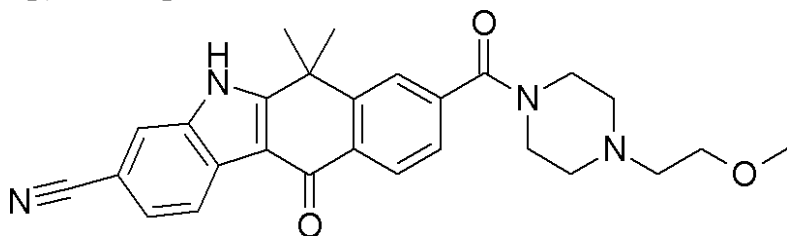
【0356】

[実施例160]

化合物B3-30

8-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化174】



10

化合物B3-15の合成法と同様の条件で、化合物B2-28と1-(2-メトキシエチル)ピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 457 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.83分 (分析条件U)

20

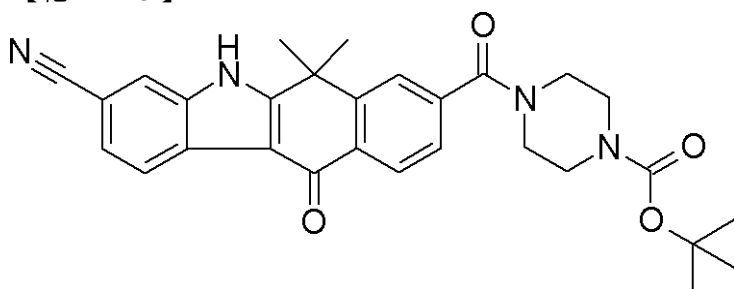
【0357】

[実施例161]

化合物B3-31-1

4-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-カルボニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

【化175】



30

化合物B3-15の合成法と同様の条件で、化合物B2-28とピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.63分 (分析条件U)

40

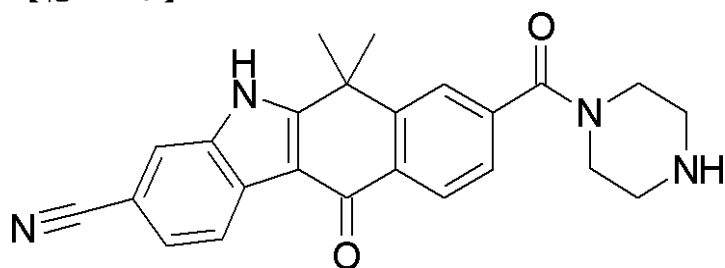
【0358】

[実施例162]

化合物B3-31-2

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(ピペラジン-1-カルボニル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 1 7 6】



化合物 A 8-1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 3-31-1 より標題化合物を合成した。 10

LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.78 分 (分析条件 U)

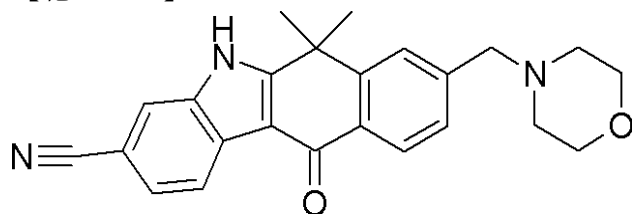
【0 3 5 9】

[実施例 1 6 3]

化合物 B 3-32

6, 6-ジメチル-8-モルホリン-4-イルメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 1 7 7】



化合物 B 2-29 (30 mg、0.095 mmol) の THF (1 ml) 溶液に、モルホリン (6 μ l、1.5 当量)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (81 mg、2.0 当量) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過して不溶物をろ別した後、減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (19 mg、50%) を得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.41 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.27 (1 H, d, 8.5 Hz), 7.87 (1 s), 7.81 (1 H, s), 7.56 (1 H, d, 8.5 Hz), 7.49 (1 H, d, 7.9 Hz), 3.71 (4 H, t, 4.6 Hz), 3.68 (2 H, s), 2.51 (4 H, t, 4.6 Hz), 1.82 (6 H, s)

LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.41 分 (分析条件 W) 40

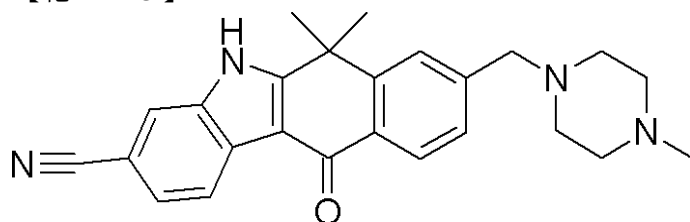
【0 3 6 0】

[実施例 1 6 4]

化合物 B 3-33

6, 6-ジメチル-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 1 7 8】



化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 9 と 1 - メチルピペラジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.41 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.26 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.88 (1 s), 7.81 (1 H, s), 7.56 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.48 (1 H, d, 7.9 Hz), 3.70 (2 H, s), 2.42-2.78 (8 H, m), 2.31 (3 H, s), 1.82 (6 H, s)

LCMS: m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.30 分 (分析条件 W)

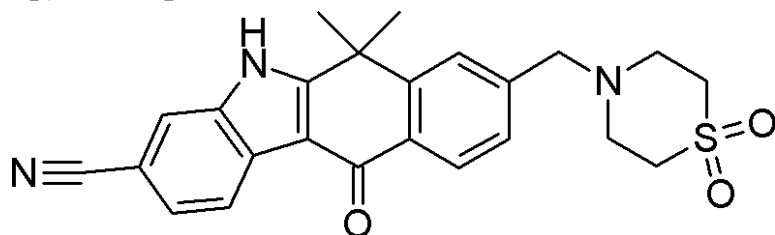
【0 3 6 1】

[実施例 1 6 5]

化合物 B 3 - 3 4

8 - [4 - (1, 1 - ジオキシド - 4 - チオモルホリニル) メチル] - 6, 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6, 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 1 7 9】



化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 9 と チオモルホリン 1, 1 - ジオキシドより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.75 分 (分析条件 W)

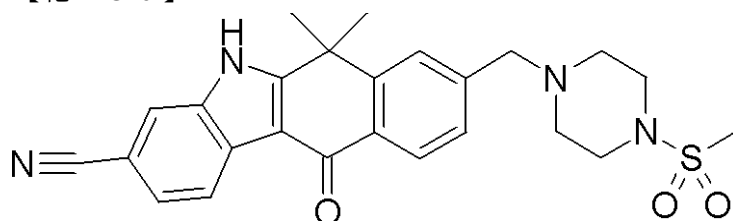
【0 3 6 2】

[実施例 1 6 6]

化合物 B 3 - 3 5

8 - (4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 6, 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6, 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 1 8 0】



10

20

30

40

50

化合物 B 3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2-29 と 1-メタンスルホニルピペラジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.41 (1 H, d, 8.5 Hz), 8.28 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.87 (1 s), 7.80 (1 H, s), 7.56 (1 H, d, 8.5 Hz), 7.50 (1 H, d, 7.9 Hz), 3.73 (2 H, s), 3.24-3.28 (4 H, m), 2.85 (3 H, s), 2.59-2.65 (4 H, m), 1.82 (6 H, s)

LCMS: m/z 463 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.47 分 (分析条件 W)

10

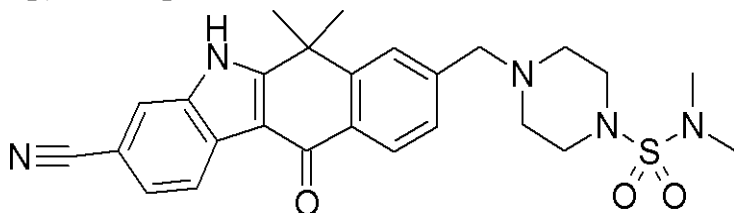
【0363】

[実施例 167]

化合物 B 3-36

4-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルメチル)-ピペラジン-1-スルホン酸 ジメチルアミド

【化 181】



20

化合物 B 3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2-29 とピペラジン-1-スルホン酸ジメチルアミドより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.79 (1 H, s), 8.32 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.18 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.00 (1 s), 7.77 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.46 (1 H, d, 7.9 Hz), 3.67 (2 H, s), 3.18-3.23 (4 H, m), 2.76 (6 H, s), 2.45-2.50 (4 H, m), 1.77 (6 H, s)

LCMS: m/z 492 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.58 分 (分析条件 W)

30

【0364】

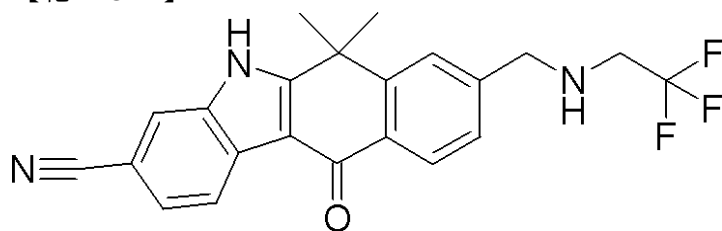
[実施例 168]

化合物 B 3-37

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-[(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)-メチル]-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 1 8 2】



化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 9 と 2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 398 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.73 分 (分析条件 W)

10

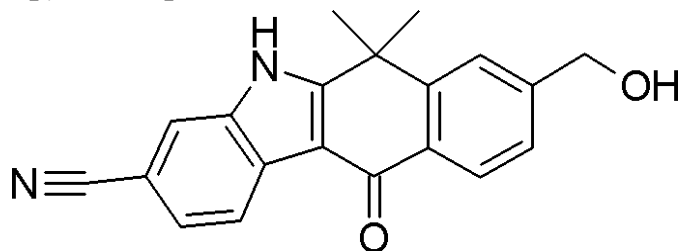
【0 3 6 5】

[実施例 1 6 9]

化合物 B 3 - 3 8

8 - ヒドロキシメチル - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 1 8 3】



20

化合物 B 3 - 3 7 を合成した際の反応副生成物を高速液体クロマトグラフィーで精製することで、標題化合物を得た。

L C M S : m/z 317 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.91 分 (分析条件 W)

30

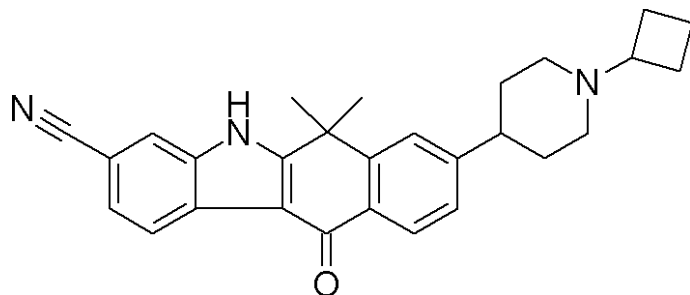
【0 3 6 6】

[実施例 1 7 0]

化合物 B 4 - 1

8 - (1 - シクロブチル - ピペリジン - 4 - イル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 1 8 4】



40

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 B 3 - 1 3 - 2 とシクロブタノンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.73 (1H, s 50

), 8.28-8.33 (1H, m), 8.09-8.14 (1H, m), 7.99 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.56-7.62 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 3.52-3.64 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 2.56-2.75 (2H, m), 1.91-2.04 (2H, m), 1.56-1.84 (14H, m)

LCMS: m/z 424 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.87分 (分析条件U)

【0367】

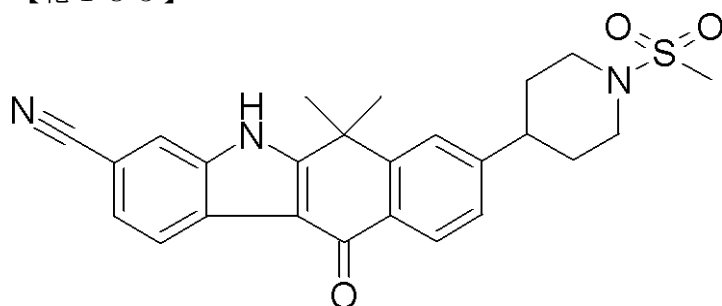
10

[実施例171]

化合物B4-2

8-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化185】



20

化合物A9-1の合成法と同様の条件で、化合物B3-13-2とメシルクロライドより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.77 (1H, s), 8.31 (1H, d, 8.6 Hz), 8.15 (1H, d, 8.2 Hz), 8.00 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.59 (1H, d, 7.3 Hz), 7.42 (1H, d, 8.6 Hz), 3.74-3.70 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.86-2.77 (4H, m), 1.93-1.87 (4H, m), 1.77 (6.0H, s)

30

LCMS: m/z 448 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.37分 (分析条件S)

【0368】

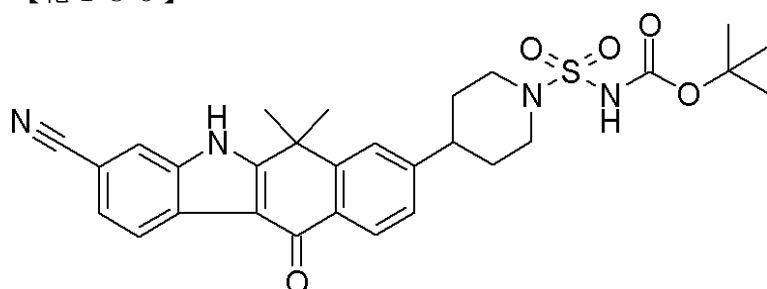
[実施例172]

化合物B4-3-1

4-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル)ピペリジン-1-イルスルホニルカルバミン酸 tert-ブチル

40

【化186】



50

化合物 A 9-1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 3-1 3-2 と N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[4-(ジメチルアザニウミリデン)-1,4-ジヒドロピリジン-1-イルスルホニル]アザニドより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 549 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.72 分 (分析条件 S)

【0369】

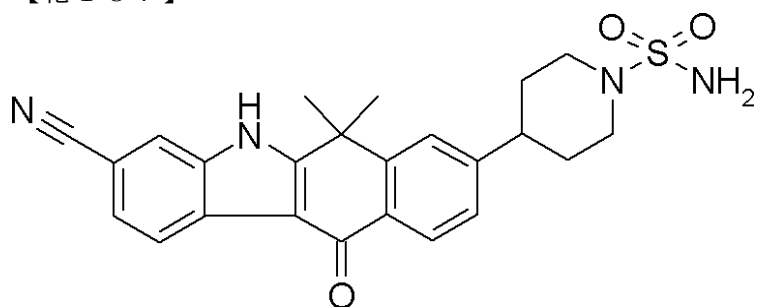
[実施例 173]

化合物 B 4-3-2

10

4-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル)-ピペリジン-1-スルホン酸アミド

【化 187】



20

化合物 A 8-1 と同様の条件で、化合物 B 4-3-1 より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.78 (1H, s), 8.29 (1H, d, 7.9 Hz), 8.14 (1H, d, 8.5 Hz), 7.97 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.55 (1H, d, 8.5 Hz), 7.41 (1H, d, 7.9 Hz), 6.79 (2H, s), 3.63 (2H, d, 12.2 Hz), 2.80-2.73 (1H, m), 2.70-2.64 (2H, m), 1.96-1.93 (2H, m), 1.87-1.81 (2H, m), 1.77 (6H, s)

30

LCMS: m/z 449 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.03 分 (分析条件 S)

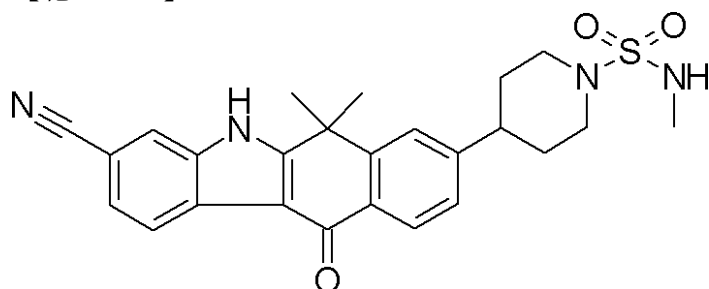
【0370】

[実施例 174]

化合物 B 4-4

4-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル)-ピペリジン-1-スルホン酸メチルアミド

【化 188】



40

化合物 A 9-1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 3-1 3-2 と 2-オキソオキサゾリ

50

ジン-3-スルホン酸 メチルアミドより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 463 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.40分 (分析条件S)

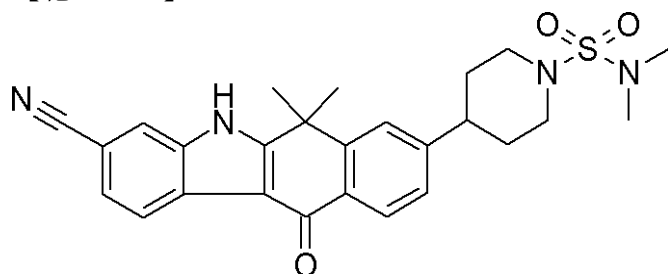
【0371】

[実施例175]

化合物B4-5

4-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル)-ピペリジン-1-スルホン酸 ジメチルアミド

【化189】



10

化合物A9-1の合成法と同様の条件で、化合物B3-13-2と塩化ジメチルスルファモイルより、標題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 477 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.65分 (分析条件S)

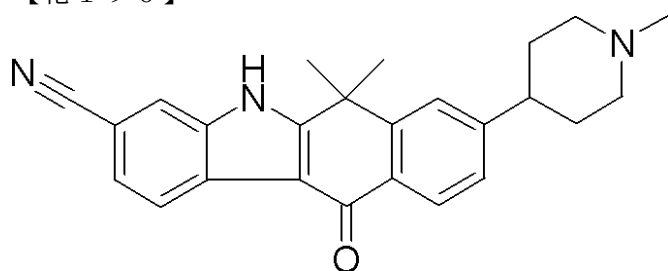
【0372】

[実施例176]

化合物B4-6

6,6-ジメチル-8-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化190】



30

化合物A9-1の合成法と同様の条件で、化合物B3-13-2とヨードメタンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 384 [M+H]⁺

40

HPLC 保持時間: 1.50分 (分析条件S)

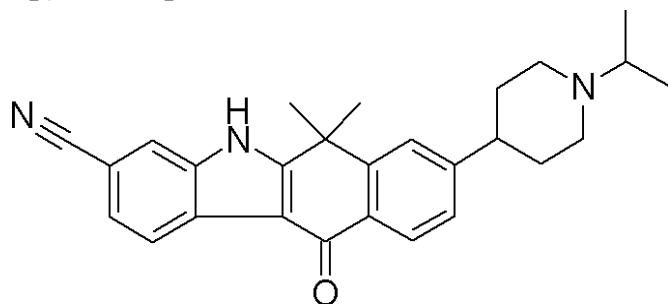
【0373】

[実施例177]

化合物B4-7

8-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 1 9 1】



10

化合物 B 3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 B 3-13-2 とアセトンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.77 (1H, s), 8.32 (1H, d, 7.9 Hz), 8.13 (1H, d, 7.9 Hz), 8.01 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.61 (1H, d, 9.1 Hz), 7.39 (1H, d, 9.8 Hz), 2.93 (2H, d, 11.0 Hz), 2.77-2.71 (1H, m), 2.67-2.62 (1H, m), 2.25 (2H, t, 10.1 Hz), 1.80-1.73 (10H, m), 1.02 (6H, d, 6.7 Hz)

LCMS: m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

HPLC 保持時間: 1.60 分 (分析条件 S)

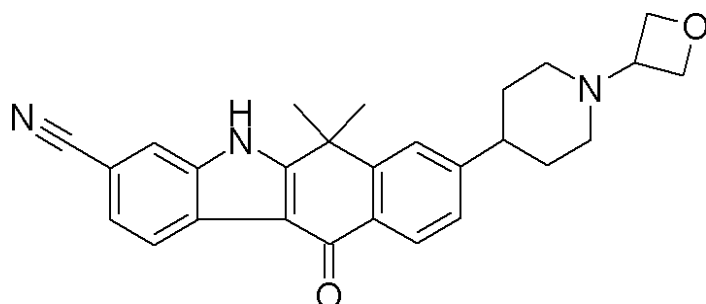
【0 3 7 4】

[実施例 178]

化合物 B 4-8

6,6-ジメチル-8-(1-オキシタン-3-イル-ピペリジン-4-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 1 9 2】



30

化合物 B 3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 B 3-13-2 とオキシタン-3-オンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.74 (1H, s), 8.32 (1H, d, 7.9 Hz), 8.13 (1H, d, 7.9 Hz), 8.00 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.61 (1H, d, 9.8 Hz), 7.40 (1H, d, 7.9 Hz), 4.56 (2H, t, 6.7 Hz), 4.46 (2H, t, 6.1 Hz), 3.46-3.39 (1H, m), 2.85-2.82 (2H, m), 2.71-2.64 (1H, m), 1.92-1.86 (2H, m), 1.82-1.79 (4H, m), 1.77 (6H, s)

40

LCMS: m/z 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.53 分 (分析条件 S)

50

化合物 B 4-8 の硫酸塩

6, 6-ジメチル-8-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリルを DMA 5 容および 2 規定硫酸 1. 4 容の混液に 80 °C にて溶解した。室温に冷却後アセトン 15 容を滴下し析出した固体をろ過、乾燥し 6, 6-ジメチル-8-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル硫酸塩を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.81 (1H, s), 10.26 (1H, br.s), 8.33 (1H, d, 8.3 Hz), 8.21 (1H, d, 8.3 Hz), 8.04 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.63 (1H, d, 8.3 Hz), 7.41 (1H, d, 8.3 Hz), 4.85-4.70 (4H, m), 4.50-4.40 (1H, br.s), 3.60-3.00 (6H, br.m), 2.20-2.10 (2H, m), 2.05-1.90 (2H, m), 1.79 (6H, s)

LCMS: m/z 426 [M+H]⁺

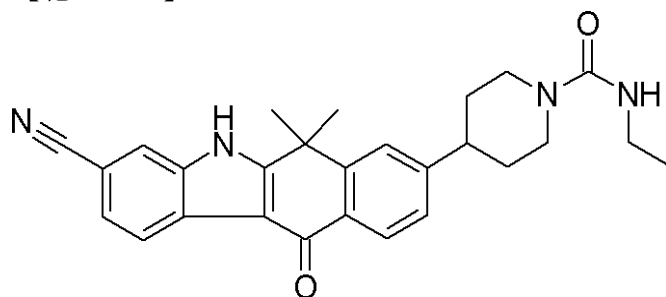
【0375】

[実施例 179]

化合物 B 4-9

4-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 エチルアミド

【化 193】



化合物 A 9-1 の合成法と同様の条件で、化合物 B-3-13-2 とエチルイソシアナートより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 441 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.20 分 (分析条件 S)

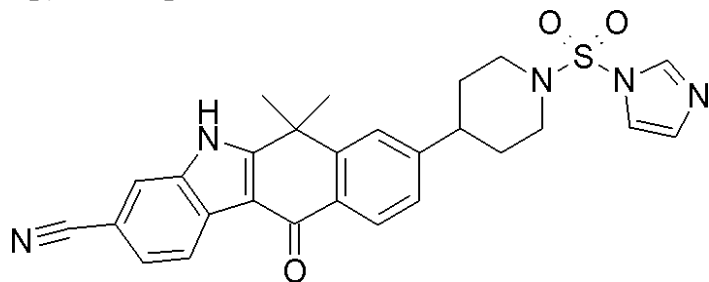
【0376】

[実施例 180]

化合物 B 4-10

8-[1-(イミダゾール-1-スルホニル)-ピペリジン-4-イル]-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 1 9 4】



10

Journal of Organic Chemistry, 2003年、115ページの文献記載の方法に基づき、6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-ピペリジン-4-イル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 B 3-13-2、10 mg、0.027 mmol)、3-(イミダゾール-1-スルホニル)-1-メチル-3H-イミダゾール-1-イウム (19 mg、2 当量) と反応させた後、溶媒を除去し、残渣を液体クロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (3 mg) を得た。

LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.80 分 (分析条件 C)

20

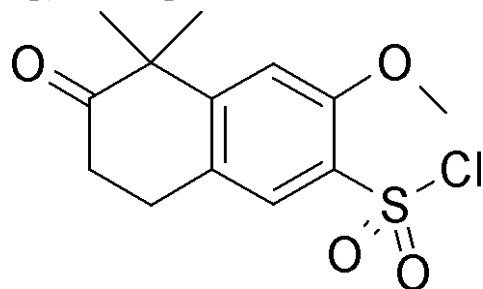
【0377】

[実施例 181]

化合物 CC1

3-メトキシ-5, 5-ジメチル-6-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-スルホニルクロリド

【化 1 9 5】



30

7-メトキシ-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物 A 2、200 mg、0.980 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液にクロロスルホン酸 (110 μ l、1.70 当量) 加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に塩化オキサリル (297 μ l、3.0 当量) および N, N-ジメチルホルムアミド (45 μ l、0.6 当量) を 3 回に分けて加えた後、室温で 30 分攪拌した。反応液を減圧濃縮して

40

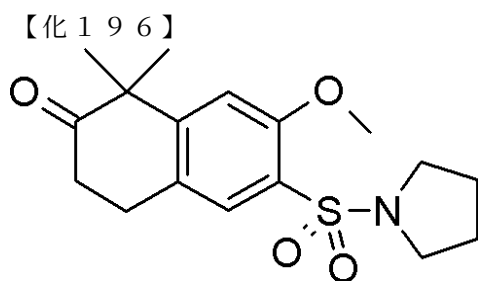
標題化合物 (295 mg) を得た。表題化合物は不安定なため、次ステップで構造確認を行なった。

【0378】

[実施例 182]

化合物 CC2-1

7-メトキシ-1, 1-ジメチル-6-(ピロリジン-1-スルホニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン



3-メトキシ-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-スルホニルクロリド (化合物 CC1、295 mg、0.974 mmol) の THF (4 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、ピロリジン (121 μ l、1.5 当量) とトリエチルアミン (272 μ l、2 当量) を併せたテトラフラン (1 ml) 溶液を 2 分間かけて滴下した。化合物 CC-1 が消失するまで 0℃ で攪拌した後、反応液に蒸留水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤の濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (246 mg、75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.76 (1H, s), 6.93 (1H, s), 3.95 (3H, s), 3.37–3.46 (4H, m), 3.09 (0.0H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.69 (0.0H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.82–1.91 (4H, m), 1.47 (6H, s)

LCMS: m/z 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 3.21 分 (分析条件 W)

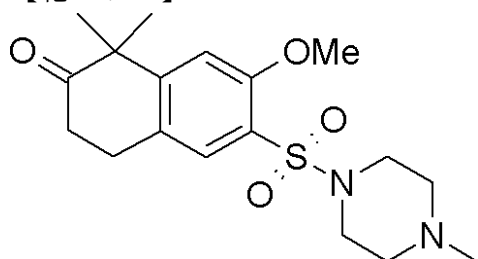
【0379】

[実施例 183]

化合物 CC2-2

7-メトキシ-1,1-ジメチル-6-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン

【化 1 9 7】



化合物 CC2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 CC1 と N-メチルピペラジンより標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.22 分 (分析条件 Y)

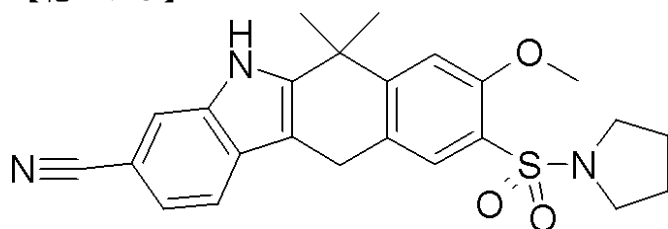
【0380】

[実施例 184]

化合物 CC3-1

8-メトキシ-6,6-ジメチル-9-(ピロリジン-1-スルホニル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 1 9 8】



化合物 E 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C C 2 - 1 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 436 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 3.76 分 (分析条件 W)

10

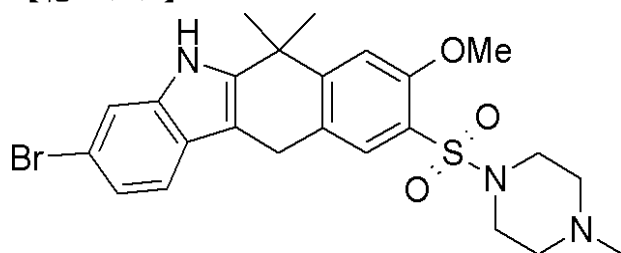
【0 3 8 1】

[実施例 1 8 5]

化合物 C C 3 - 2

3-ブromo-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-9-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール

【化 1 9 9】



20

化合物 A 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C C 2 - 2 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 519 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 2.99 分 (分析条件 Y)

30

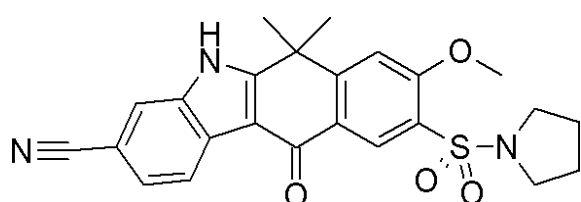
【0 3 8 2】

[実施例 1 8 6]

化合物 C C 4 - 1

8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-9-(ピロリジン-1-スルホニル)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 2 0 0】



40

化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 C C 3 - 1 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 12.86 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.01 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.09 (3H, s), 3.21-3.42 (4H, m), 1.72-1.90 (10H, m)

L C M S : m/z 450 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 3.40 分 (分析条件 W)

50

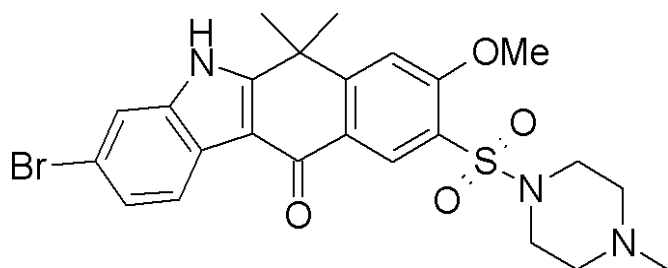
【0383】

[実施例187]

化合物CC4-2

3-ブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-9-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化201】



10

化合物A4の合成法と同様の条件で、化合物CC3-2より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 532, 534 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.18分 (分析条件U)

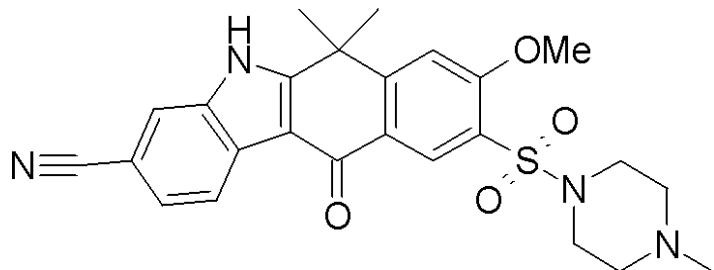
【0384】

[実施例188]

化合物CC4-3

8-メトキシ-6,6-ジメチル-9-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化202】



30

化合物A5-2の合成法と同様の条件で、化合物CC4-2より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.93分 (分析条件U)

【0385】

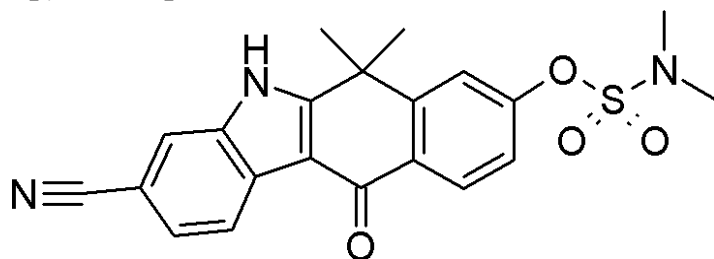
[実施例189]

化合物C1-1

ジメチルスルファミン酸 3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル

40

【化 2 0 3】



8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ
[b]カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 A 6、50 mg、0.165 mmol)
(1.5 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (13 mg、2.0 等量)、ジメ
チルスルファモイルクロリド (0.02 mL、1.2 等量) を加え、室温で 1 時間攪拌し
た。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリ
ウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して、目的物 (黄白色粉末、62 mg、92
%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 12.87 (1H, s),
8.40–8.30 (2H, m), 8.05 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.9
Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 2.96 (6H, s), 1.81 (6H, s)

LCMS: m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.38 分 (分析条件 S)

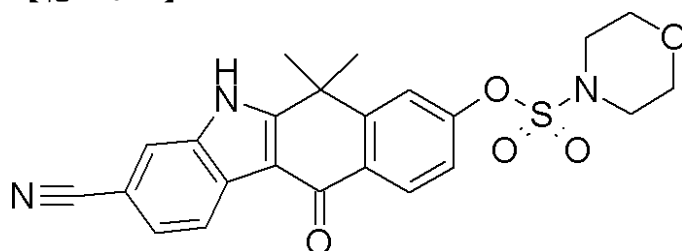
【0386】

[実施例 190]

化合物 C 1-2

モルホリン-4-スルホン酸 3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-
ジヒドロ-5H-ベンゾ [b]カルバゾール-8-イル エステル

【化 2 0 4】



化合物 A 8-17 の合成と同様の手法で、化合物 A 6 と A 8-18-0 より標題化合物を
粗生成物として得た。

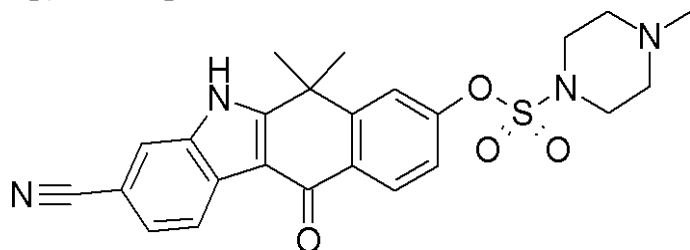
【0387】

[実施例 191]

化合物 C 1-4

4-メチル-ピペラジン-1-スルホン酸 3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキ
ソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b]カルバゾール-8-イル エステル

【化 2 0 5】



化合物 A 8 - 1 7 の合成と同様の手法で、化合物 A 6 と A 8 - 1 9 - 0 より標題化合物を粗生成物として得た。

10

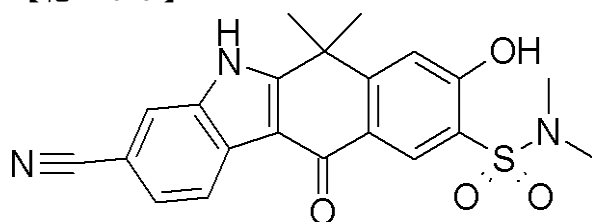
【0 3 8 8】

[実施例 1 9 2]

化合物 C 2 - 1

3 - シアノ - 8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - スルホン酸 ジメチルアミド

【化 2 0 6】



20

ジメチルスルファミン酸 3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル エステル (化合物 C 1 - 1、2 5 0 m g、0 . 6 1 0 m m o l) に塩化アルミニウム (1 . 0 M、ニトロメタン溶液 (1 . 8 m L、3 . 0 等量) を加え、マイクロウェーブ照射下、1 6 0 ° C で 1 0 分攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール) で精製し、目的物 (黄白色粉末、9 9 m g、4 0 %) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (2 7 0 M H z、DMSO- d_6) δ : 1 2 . 7 8 (1 H, s) , 1 1 . 7 2 (1 H, s) , 8 . 5 0 (1 H, s) , 8 . 3 2 (1 H, d, $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 8 . 0 2 (1 H, s) , 7 . 6 2 (1 H, d, $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 2 5 (1 H, s) , 2 . 8 0 (6 H, s) , 1 . 7 5 (6 H, s) .

LCMS : m/z 4 1 0 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間 : 2 . 0 0 分 (分析条件 S)

40

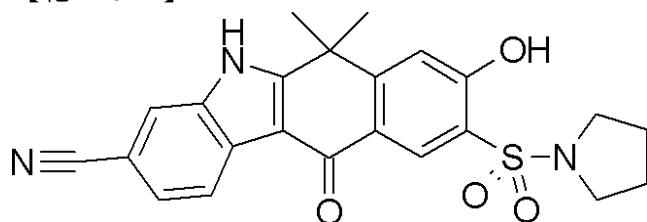
【0 3 8 9】

[実施例 1 9 3]

化合物 C 2 - 2

8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 9 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 2 0 7】



化合物 E 3 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 C C 4 - 1 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 436 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 3.32 分 (分析条件 W)

10

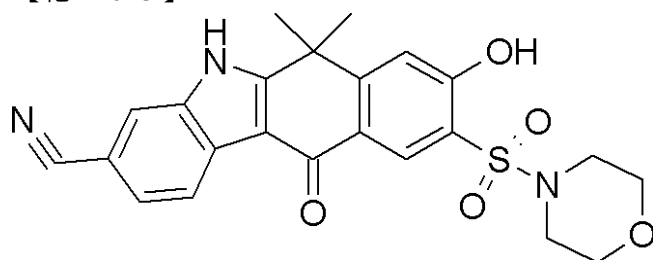
【0 3 9 0】

[実施例 1 9 4]

化合物 C 2 - 3

8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 9 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - 1 1 - オキ
 ソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 2 0 8】



20

化合物 C 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C 1 - 2 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 452 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 1.89 分 (分析条件 S)

30

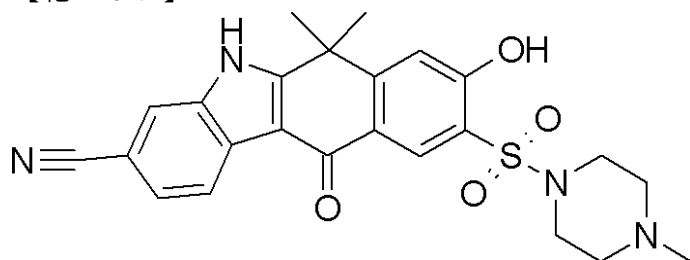
【0 3 9 1】

[実施例 1 9 5]

化合物 C 2 - 4

8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 9 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニル)
 - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニ
 トリル

【化 2 0 9】



40

化合物 E 3 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 C C 4 - 3 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 465 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 1.87 分 (分析条件 U)

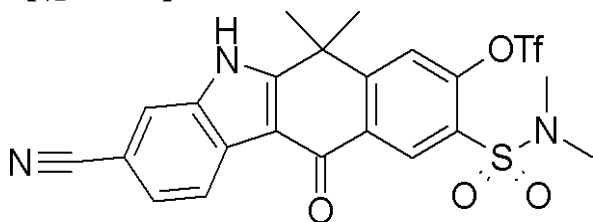
【0 3 9 2】

50

[実施例 196]

化合物 C3-1

トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-9-ジメチルスルファモイル-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イル エステル
【化 210】



10

化合物 B1 の合成法と同様の条件で、化合物 C2-1 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.05 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.06 (2H, m), 7.67 (1H, dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz), 2.79 (6H, s), 1.84 (6H, s).

LCMS: m/z 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.67 分 (分析条件 S)

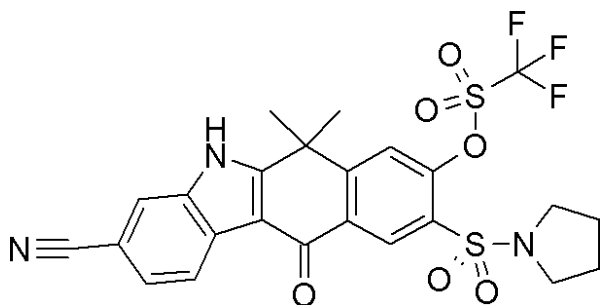
20

【0393】

[実施例 197]

化合物 C3-2

トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-9-(ピロリジン-1-スルホニル)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イル エステル
【化 211】



30

化合物 B1 の合成法と同様の条件で、化合物 C2-2 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 4.00 分 (分析条件 W)

40

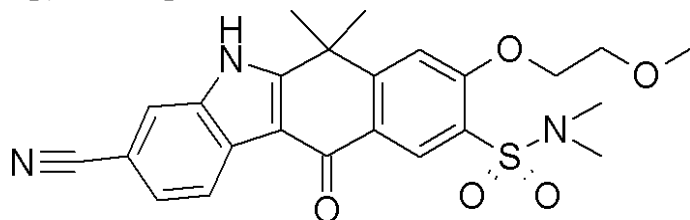
【0394】

[実施例 198]

化合物 C4-1

3-シアノ-8-(2-メトキシエトキシ)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-スルホン酸 ジメチルアミド

【化 2 1 2】



化合物 A 7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 C 2-1 と 1-ブロモ-2-メトキシエタンより、標題化合物を合成した。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) σ ppm; 12.8 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.03 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.83 (s, 6H)

LCMS: m/z 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.68 分 (分析条件 U)

【0395】

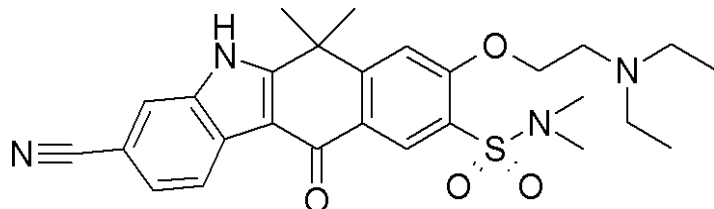
[実施例 199]

20

化合物 C 4-2

3-シアノ-8-(2-ジエチルアミノエトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-スルホン酸 ジメチルアミド

【化 2 1 3】



30

化合物 A 7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 C 2-1 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- D_6) δ : 8.57 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.02 (1H, s), 7.70-7.60 (2H, m), 4.37 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.84 (2H, m), 2.80 (6H, s), 2.64-2.53 (4H, m), 1.83 (6H, s), 0.98 (6H, t, $J=7.1$ Hz).

LCMS: m/z 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$

40

HPLC 保持時間: 1.55 分 (分析条件 S)

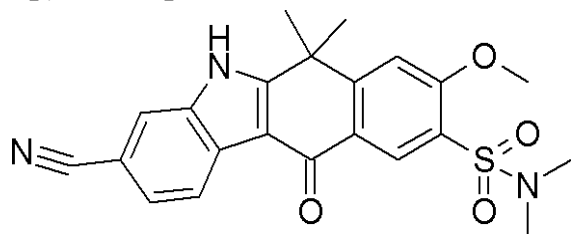
【0396】

[実施例 200]

化合物 C 4-3

3-シアノ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-スルホン酸 ジメチルアミド

【化 2 1 4】



化合物 A 7-1 7 と同様の条件で、化合物 C 2-1 とヨードメタンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 424 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.17 分 (分析条件 S)

10

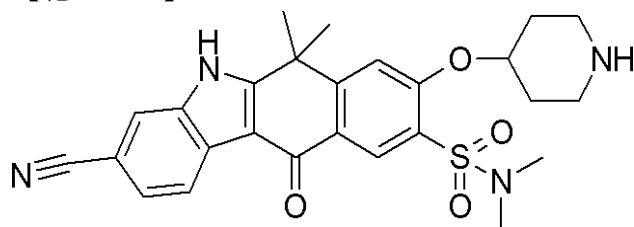
【0 3 9 7】

[実施例 2 0 1]

化合物 C 4-4

3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-
6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-スルホン酸 ジメチルアミ
ド

【化 2 1 5】



化合物 A 7-1 および A 8-1 と同様の条件で、化合物 C 2-1 と 4-ヒドロキシーピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 493 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.49 分 (分析条件 S)

20

30

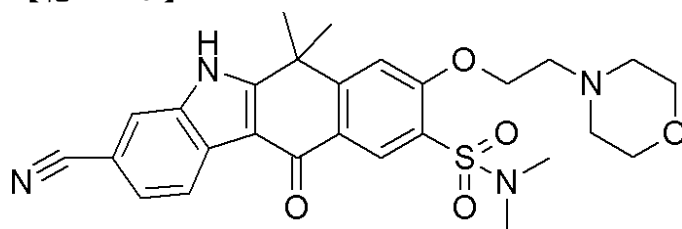
【0 3 9 8】

[実施例 2 0 2]

化合物 C 4-5

3-シアノ-6, 6-ジメチル-8-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-11-
オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-スルホン酸 ジメ
チルアミド

【化 2 1 6】



化合物 A 7-1 と同様の条件で、化合物 C 2-1 と 2-モルホリン-4-イル-エタノールより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 523 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.64 分 (分析条件 S)

40

50

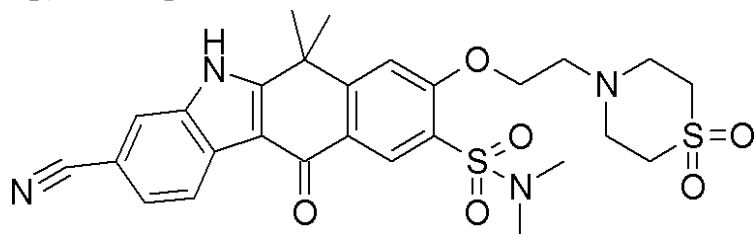
【0399】

[実施例203]

化合物C4-6

3-シアノ-8-[2-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-エトキシ]-
 -6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾ
 ール-9-スルホン酸 ジメチルアミド

【化217】



10

化合物A7-1と同様の条件で、化合物C2-1と2-(1,1-ジオキソチオモルホリ
 ノ)エタノールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 571 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.75分 (分析条件S)

20

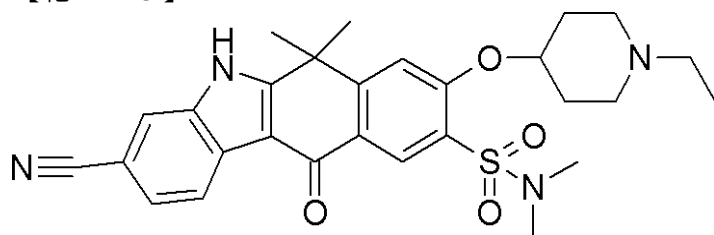
【0400】

[実施例204]

化合物C4-7

3-シアノ-8-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)-6,6-ジメチル-1
 1-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-スルホン酸
 ジメチルアミド

【化218】



30

化合物A7-1と同様の条件で、化合物C2-1と1-エチルピペリジン-4-オール
 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 521 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.52分 (分析条件S)

【0401】

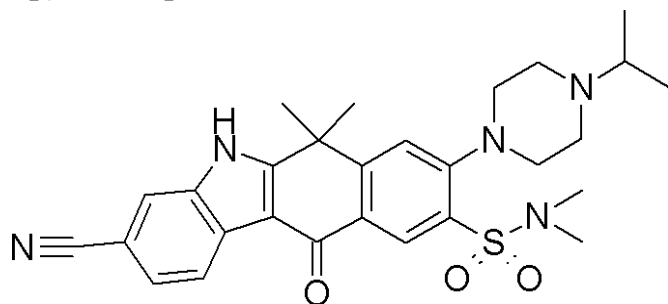
[実施例205]

化合物C4-8

3-シアノ-8-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-1
 1-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-スルホン酸
 ジメチルアミド

40

【化 2 1 9】



10

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C 3 - 1 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.61 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.04 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.62 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 3.17-3.06 (2H, m), 2.75-2.70 (6H, s), 2.67-2.58 (2H, m), 1.81 (6H, s), 1.02 (6H, d, $J = 6.4$ Hz).

LCMS: m/z 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.52 分 (分析条件 S)

20

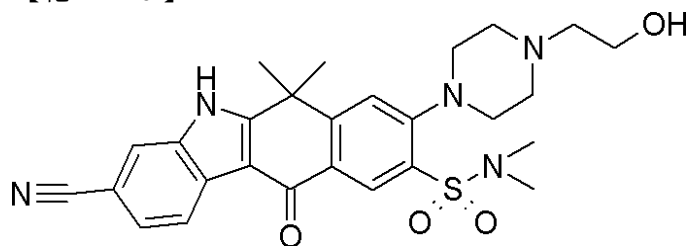
【0402】

[実施例 206]

化合物 C 4 - 9

3-シアノ-8-[4-(2-ヒドロキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-スルホン酸 ジメチルアミド

【化 2 2 0】



30

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C 3 - 1 と 2-ピペラジン-1-イル-エタノールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.40 分 (分析条件 S)

40

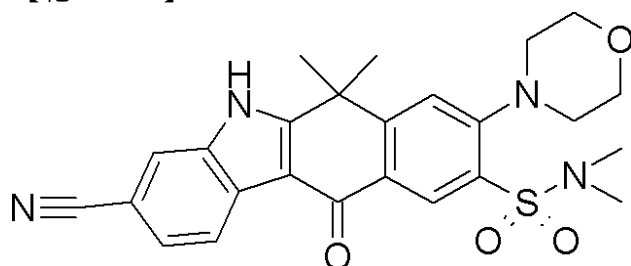
【0403】

[実施例 207]

化合物 C 4 - 10

3-シアノ-6,6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-スルホン酸 ジメチルアミド

【化 2 2 1】



化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C 3 - 1 とモルホリンより、標題化合物

10

を合成した。
LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.22 分 (分析条件 S)

【0 4 0 4】

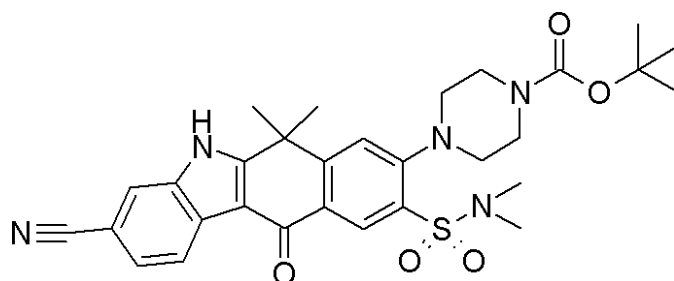
[実施例 2 0 8]

化合物 C 4 - 1 1

4 - (3 - シアノ - 9 - ジメチルスルファモイル - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6
 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) - ピペラジン - 1 - カ
 ルボン酸 tert - ブチル エステル

20

【化 2 2 2】



30

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C 3 - 1 とピペラジン - 1 - カルボン酸
 tert - ブチルエステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 578 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.72 分 (分析条件 S)

【0 4 0 5】

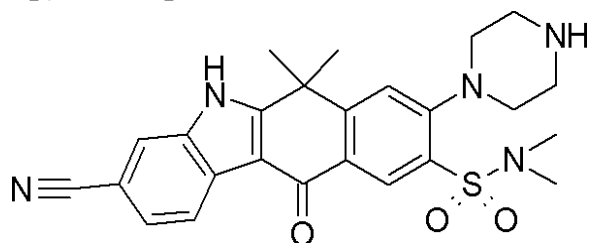
[実施例 2 0 9]

化合物 C 4 - 1 2

3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 1 1 -
 ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - スルホン酸 ジメチルアミド

40

【化 2 2 3】



化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C 4 - 1 1 より標題化合物を合成した。

50

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ : 8.78 (1H, s), 8.39 (1H, dd, $J = 8.2, 0.7$ Hz), 7.88 (1H, m), 7.75 (1.1H, s), 7.55 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 3.15 (4H, m), 3.04 (4H, m), 2.82 (s, 6H), 1.85 (6H, s)

LCMS: m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.43 分 (分析条件 S)

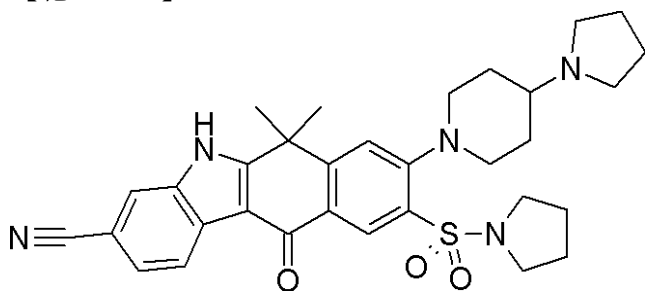
【0406】

[実施例 210]

化合物 C4-13

6, 6-ジメチル-11-オキソ-9-(ピロリジン-1-スルホニル)-8-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 224】



化合物 B2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 C3-2 と 4-(1-ピロリジル)-ピペリジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.83 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.32 (1H, d, 8.2 Hz), 8.03 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.63 (1H, d, 8.2 Hz), 2.87-2.94 (4H, m), 1.94-1.99 (4H, m), 1.80 (6H, s), 1.58-1.76 (10H, m)

LCMS: m/z 572 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.81 分 (分析条件 W)

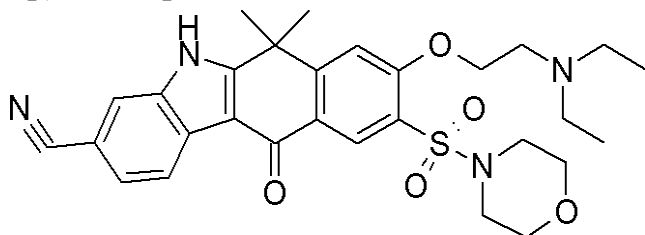
【0407】

[実施例 211]

化合物 C4-14

8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6, 6-ジメチル-9-(モルホリン-4-スルホニル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 225】



化合物 A7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 C2-3 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 551 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 1.46 分 (分析条件 S)

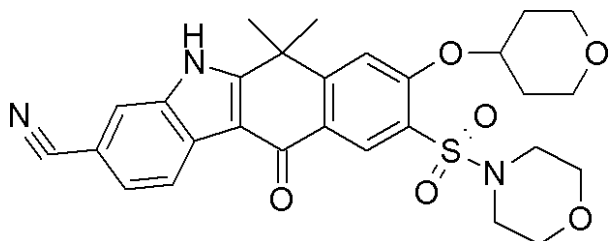
【0408】

[実施例 212]

化合物 C4-15

6, 6-ジメチル-9-(モルホリン-4-スルホニル)-11-オキソ-8-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 226】



10

化合物 A7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 C2-3 とテトラヒドロピラン-4-オールより、標題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 536 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.05 分 (分析条件 S)

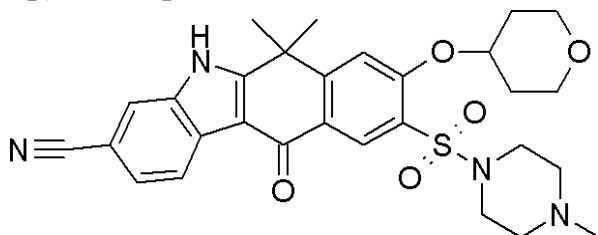
【0409】

[実施例 213]

化合物 C4-16

6, 6-ジメチル-9-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)-11-オキソ-8-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 227】



30

化合物 A7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 C2-4 とテトラヒドロピラン-4-オールより、標題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 549 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.03 分 (分析条件 U)

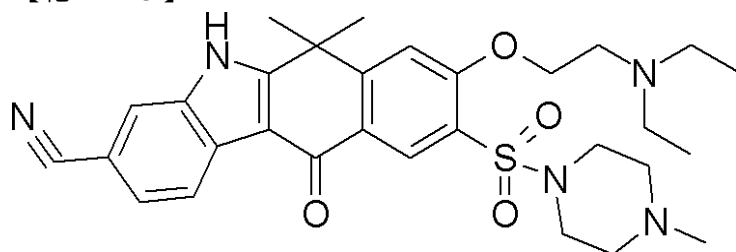
【0410】

[実施例 214]

化合物 C4-17

8-(2-ジエチルアミノエトキシ)-6, 6-ジメチル-9-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 2 2 8】



化合物 A 7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 C 2-3 より標的化合物を合成した。

L C M S : m/z 564 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 1.20 分 (分析条件 S)

10

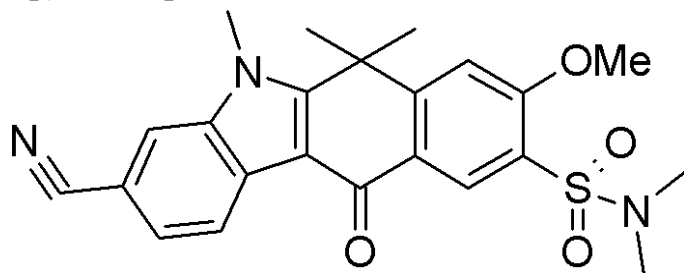
【0 4 1 1】

[実施例 2 1 5]

化合物 C 5

3-シアノ-8-メトキシ-5,6,6-トリメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-スルホン酸 ジメチルアミド

【化 2 2 9】



20

化合物 C 4-3 を合成する際の副生成物として標題化合物を得た。

L C M S : m/z 438 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 2.29 分 (分析条件 S)

30

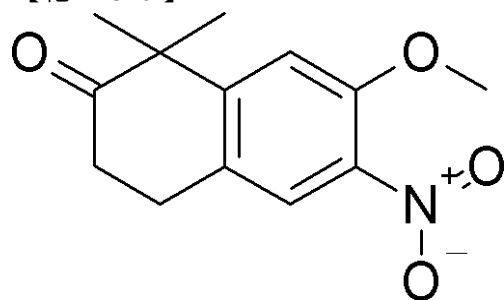
【0 4 1 2】

[実施例 2 1 6]

化合物 D 0-1-1

7-メトキシ-1,1-ジメチル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン

【化 2 3 0】



40

硝酸テトラブチルアンモニウム (2.47 g、1.07 当量) をジクロロメタンに溶解し、0 度でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.33 ml、1.07 当量) を加え 1 時間攪拌した後、7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物 A 2、1.55 g、7.59 mmol) の D C M 溶液を加えて 0 °C

50

で2時間半攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（淡黄色固体、1.144 g、60%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、 DMSO-d_6) δ : 7.79 (1H, s), 7.28 (1H, s), 3.95 (3H, s), 3.06 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.64 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.41 (6H, s).

HPLC 保持時間: 2.03分 (分析条件S)

10

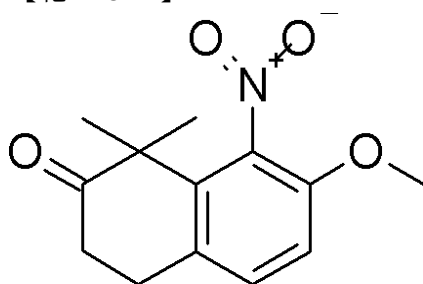
【0413】

[実施例217]

化合物D0-1-2

7-メトキシ-1,1-ジメチル-8-ニトロ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン

【化231】



20

化合物D0-1-1合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、 DMSO-D_6) δ : 7.44 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.07 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.65 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.35 (6H, s)

HPLC 保持時間: 2.15分 (分析条件S)

30

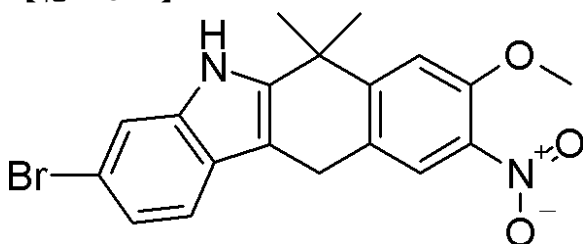
【0414】

[実施例218]

化合物D0-2-1

3-ブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-9-ニトロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール

【化232】



40

化合物A3-1の合成法と同様の条件で、化合物D0-1-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 401、403 $[\text{M}+\text{H}]^+$

50

HPLC 保持時間： 3.07 分 (分析条件 S)

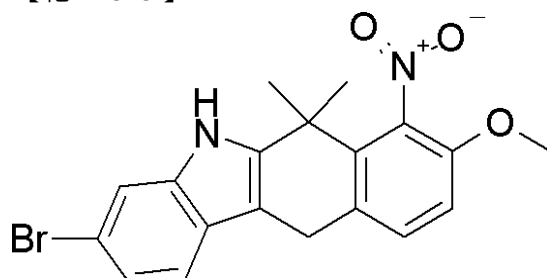
【0415】

[実施例 219]

化合物 D0-2-2

3-ブロモ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-7-ニトロ-6, 11-ジヒドロ-5H
-ベンゾ [b] カルバゾール

【化 233】



10

化合物 A3-1 と同様の条件で、化合物 D0-1-2 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 401、403 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間： 3.10 分 (分析条件 S)

20

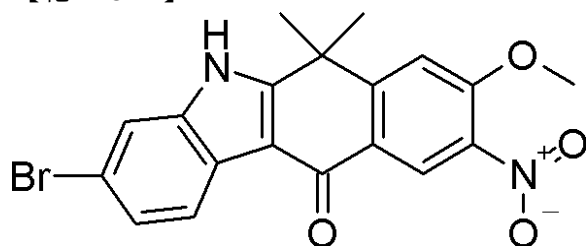
【0416】

[実施例 220]

化合物 D0-3-1

3-ブロモ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-9-ニトロ-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ
[b] カルバゾール-11-オン

【化 234】



30

化合物 A4 の合成法と同様の条件で、化合物 D0-2-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 415、417 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間： 3.07 分 (分析条件 S)

【0417】

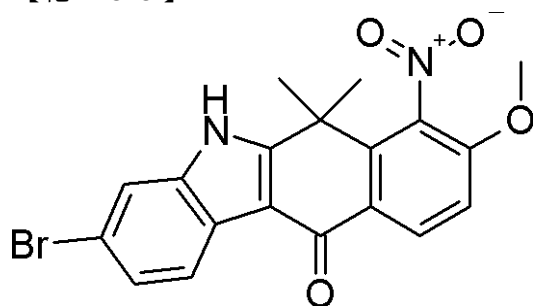
[実施例 221]

化合物 D0-3-2

3-ブロモ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-7-ニトロ-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ
[b] カルバゾール-11-オン

40

【化 2 3 5】



10

化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 D 0 - 2 - 2 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 415、417 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.72分 (分析条件 S)

【0 4 1 8】

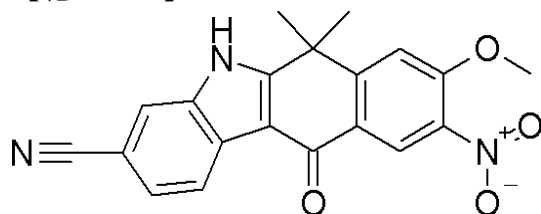
[実施例 2 2 2]

化合物 D 0 - 4 - 1

8-メトキシ-6, 6-ジメチル-9-ニトロ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5

H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 2 3 6】



20

化合物 A 5 - 2 と同様の条件で、化合物 D 0 - 3 - 1 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 362 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.35分 (分析条件 S)

30

【0 4 1 9】

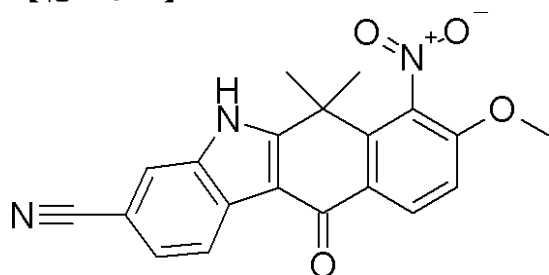
[実施例 2 2 3]

化合物 D 0 - 4 - 2

8-メトキシ-6, 6-ジメチル-7-ニトロ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5

H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 2 3 7】



40

化合物 A 5 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 D 0 - 3 - 2 より標題化合物を合成した。

。

L C M S : m/z 362 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.35分 (分析条件 S)

50

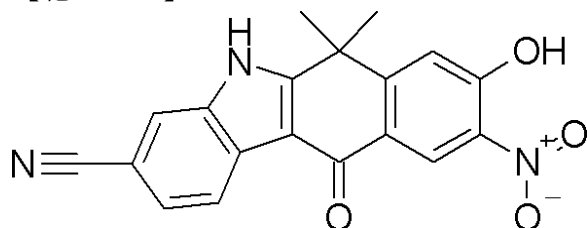
【0420】

[実施例224]

化合物D0-5-1

8-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-9-ニトロ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-
5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化238】



10

化合物A6の合成法と同様の条件で、化合物D0-4-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 348 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.28分 (分析条件S)

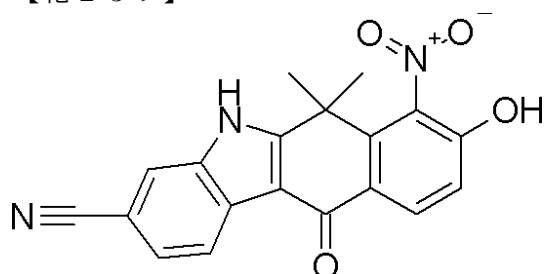
【0421】

[実施例225]

化合物D0-5-2

8-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-7-ニトロ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-
5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化239】



30

化合物A6の合成法と同様の条件で、化合物D0-4-2より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 348 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.23分 (分析条件S)

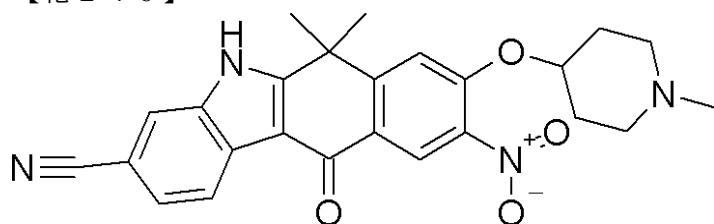
【0422】

[実施例226]

化合物D1

6, 6-ジメチル-8-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-9-ニトロ-11-
オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化240】



40

化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物D0-5-1と1-メチルピペリジン-

50

4-オールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 445 [M+H]⁺

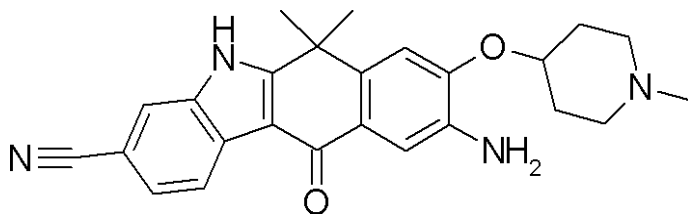
HPLC 保持時間: 1.64分 (分析条件S)

【0423】

[実施例227]

化合物D2

9-アミノ-6,6-ジメチル-8-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
【化241】



6,6-ジメチル-8-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-9-ニトロ-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物D1、83mg、0.19mmol) をエタノールに溶解し、酢酸アンモニウム水溶液、塩化チタン(III)水溶液を加え室温で45分攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し、表題化合物(黄色固体、60mg、78%)を得た。

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ: 12.61 (1H, br. s), 8.28-8.34 (1H, m), 7.94-8.00 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.46 (1H, s), 7.19 (1H, s), 4.93 (1.8H, s), 4.65 (1.0H, s), 4.06-4.15 (1H, m), 3.34 (5.7H, s), 3.16-3.18 (2H, m), 2.55-2.67 (2H, m), 2.17-2.33 (5H, m), 1.89-2.07 (2H, m), 1.65-1.81 (8H, m)

LCMS: m/z 415 [M+H]⁺

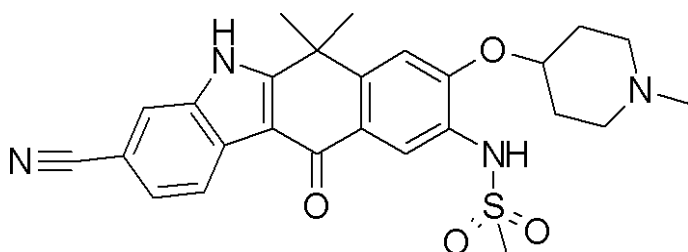
HPLC 保持時間: 1.12分 (分析条件S)

【0424】

[実施例228]

化合物D3-1

N-[3-シアノ-6,6-ジメチル-8-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-イル]-メタンスルホンアミド
【化242】



10

20

30

40

50

化合物 A 9-1 の合成法と同様の条件で、化合物 D 2 とメタンスルホニルクロリドより、
 標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.43 分 (分析条件 S)

【0425】

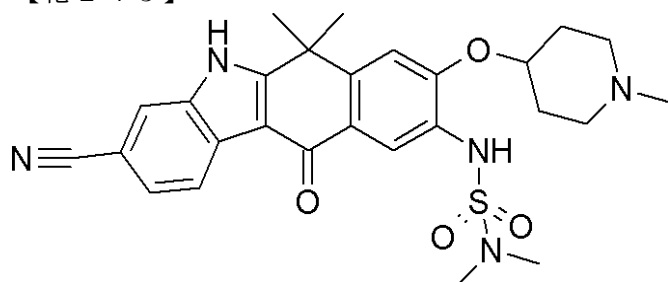
[実施例 229]

化合物 D 3-2

3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(1-メチルピペリジン-4-イル
 オキシ)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-スルホン酸 ジ
 メチルアミド

10

【化 243】



20

化合物 A 9-1 の合成法と同様の条件で、化合物 D 2 と塩化ジメチルスルファモイルより、
 標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ : 8.34-8.42 (2.0H, m), 7.85 (1.0H, s), 7.47-7.58 (1.0H, m), 7.32 (1.0H, s), 4.73-4.89 (1H, m), 2.75-2.91 (8H, m), 2.38-2.52 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.06-2.21 (2H, m), 1.87-2.05 (2H, m), 1.80 (6H, s).

30

LCMS: m/z 522 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.66 分 (分析条件 S)

【0426】

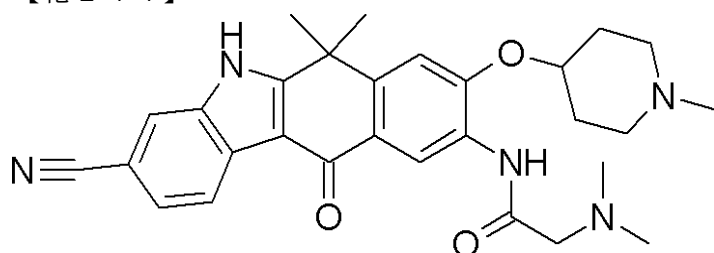
[実施例 230]

化合物 D 3-3

N-[3-シアノ-6, 6-ジメチル-8-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-イル]-2-ジメチルアミノアセトアミド

【化 244】

40



化合物 A 9-10 と同様の条件で、化合物 D 2 と N, N-ジメチルグリシンより、標題化合物を合成した。

50

LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 1.31分 (分析条件S)

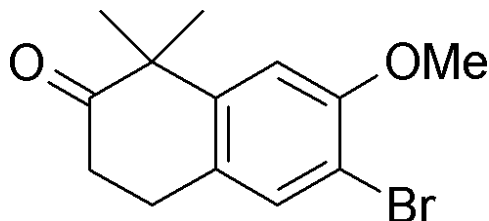
【0427】

[実施例231]

化合物E1

6-ブロモ-7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン

【化245】



10

7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物A2、2.0g、9.791mmol) を CH_3CN (40mL) に溶解し、NBS (1.92g、1.1等量) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に水 (40mL) に注ぎ、析出した固体を濾取することで標題化合物 (白色粉末、2.55g、92%) を得た。

20

^1H-NMR (270MHz、 $CDCl_3$) δ : 7.36 (1H, s), 6.84 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.02 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.66 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.42 (6H, s).

LCMS: m/z 283、285 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.67分 (分析条件S)

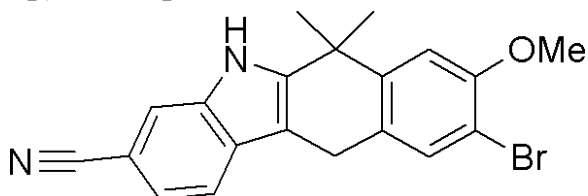
【0428】

[実施例232]

化合物E2-1

9-ブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化246】



40

6-ブロモ-7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物E1、7.89g、27.85mmol) と3-ヒドラジノーベンゾニトリル (4.45g、1.2等量) をTFA (250mL) に溶解し、100℃で2時間攪拌した。減圧濃縮によりTFAを除去した後に、残渣に飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (500mL) を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、室温で攪拌し析出した固体を濾別した (化合物E2-2)。濾液を減圧濃縮することによりE2-2との混合物として、表題化合物 (黄白色粉末、2.65g) を得た。

LCMS: m/z 381、383 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.03分 (分析条件S)

50

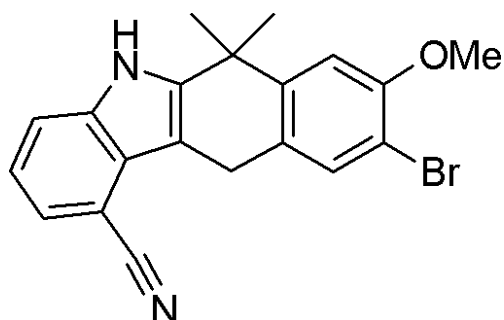
【0429】

[実施例233]

化合物E2-2

9-ブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ
[b]カルバゾール-1-カルボニトリル

【化247】



10

化合物E2-1合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz、DMSO- D_6) δ : 11.70 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.48 (1H, dd, $J = 7.4, 0.8$ Hz), 7.27 (1H, s), 7.22 (1H, dd, $J = 8.1, 7.4$ Hz), 4.23 (2H, s), 3.91 (3H, s), 1.70 (6H, s).

20

LCMS: m/z 381、383 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 2.92分 (分析条件S)

【0430】

[実施例234]

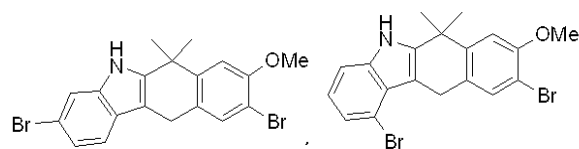
化合物E2-3、化合物E2-4

3,9-ジブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベン
ゾ[b]カルバゾール

30

1,9-ジブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベン
ゾ[b]カルバゾール

【化248】



化合物A4の合成法と同様の条件で、化合物E1より標題化合物（混合物）を合成した。

40

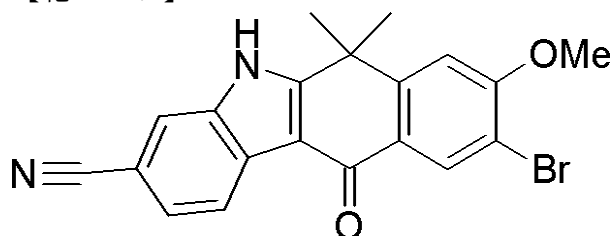
【0431】

[実施例235]

化合物E3-1-1

9-ブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5
H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 2 4 9】



化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 E 2 - 1 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz、DMSO- D_6) δ : 12.82 (1H, s) 10
 , 8.30 (2H, s+d), 8.03 (1H, s), 7.61 (1H
 , dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.49 (1H, s), 4.
 04 (3H, s), 1.81 (6H, s).

LCMS: m/z 395、397 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.77 分 (分析条件 S)

【0 4 3 2】

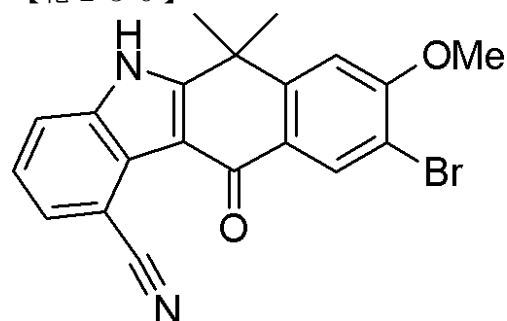
[実施例 2 3 6]

化合物 E 3 - 1 - 2

9-ブロモ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5 20

H-ベンゾ [b] カルバゾール-1-カルボニトリル

【化 2 5 0】



化合物 E 3 - 1 - 1 合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz、DMSO- D_6) δ : 12.84 (1H, s)
 , 8.31 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 8.2, 0
 . 9 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.47 (
 1H, s), 7.43 (1H, t, J = 7.8 Hz), 4.04 (
 3H, s), 1.81 (6H, s).

LCMS: m/z 395、397 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.42 分 (分析条件 S)

【0 4 3 3】

[実施例 2 3 7]

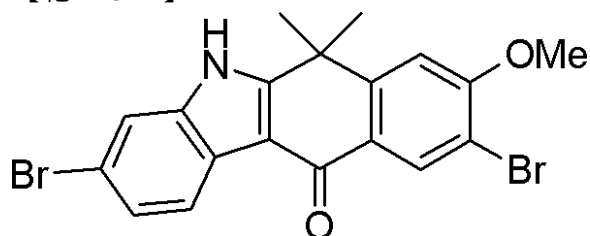
化合物 E 3 - 1 - 3

3, 9-ジブロモ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [b]
 カルバゾール-11-オン

30

40

【化 2 5 1】



化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 E 2-3、E 2-4（混合物）より標題化合物を合成した。

10

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.42 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 4.03 (3H, s), 1.78 (6H, s).

LCMS: m/z 448, 450, 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.93 分 (分析条件 S)

【0 4 3 4】

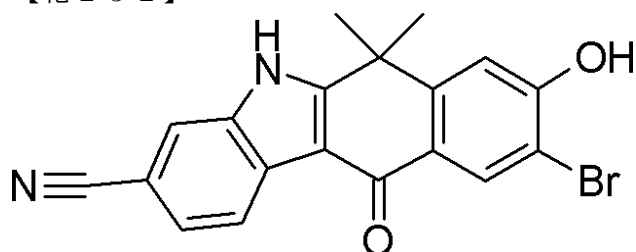
[実施例 2 3 8]

20

化合物 E 3-2

9-ブロモ-8-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 2 5 2】



30

9-ブロモ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 E 3-1-1, 1.0 g, 2.53 mmol) を NMP (10 mL) に溶解し、NaOMe (683 mg, 5 等量)、1-ドデカンチオール (3.0 mL, 5 等量) を加え、160 °C で 1 時間攪拌した。反応液を 0.5 N 塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣に MeOH を加え、溶け残った固体を濾取することで標題化合物 (黄色粉末, 1.88 g, 65%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.77 (1H, s), 11.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.31 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.01 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.74 (6H, s).

LCMS: m/z 381, 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.40 分 (分析条件 S)

【0 4 3 5】

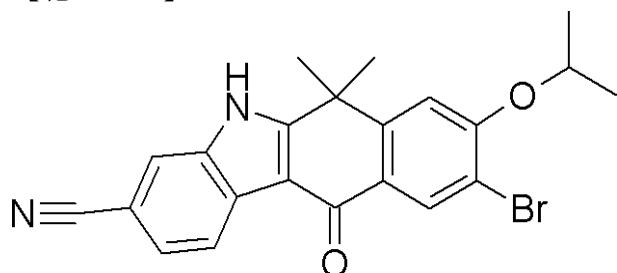
50

[実施例 239]

化合物 E 3-3

9-ブロモ-8-イソプロポキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 253】



10

化合物 A 7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 E 3-2 と 2-ブロモプロパンより、
 標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 12.77 (1H, s), 8.29 (2H, s+d), 8.01 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.50 (1H, s), 5.03 (1H, m), 1.79 (6H, s), 1.36 (6H, d, $J = 5.9$ Hz).

20

LCMS: m/z 423, 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.98 分 (分析条件 S)

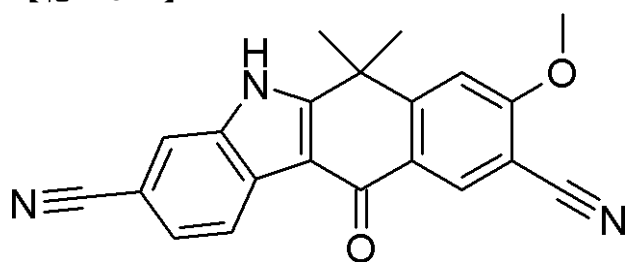
【0436】

[実施例 240]

化合物 E 4-1

8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3, 9-ジカルボニトリル

【化 254】



30

化合物 A 5-2 と同様の条件で、化合物 E 3-1-1 より 標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 12.88 (1H, br s), 8.43 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 0.5$ Hz), 7.65-7.62 (2H, m), 4.11 (3H, s), 1.84 (6H, s).

40

LCMS: m/z 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.23 分 (分析条件 S)

【0437】

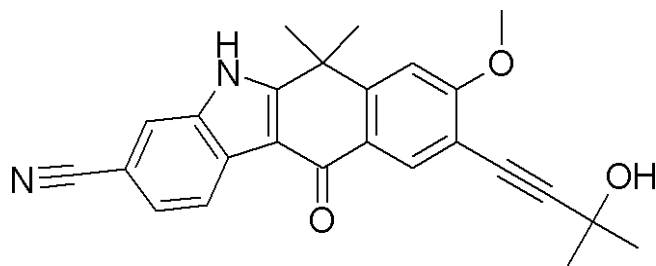
[実施例 241]

化合物 E 4-2-1

9-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イニル)-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カル

50

ボニトリル
【化 2 5 5】



10

9-ブロモ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 E 3-1-1、50 mg、0.13 mmol)、ビス (アセトニトリル) ジクロロパラジウム (II) (1.64 mg、0.05 当量)、X Phos (9.05 mg、0.15 当量)、炭酸セシウム (185 mg、4.5 当量)、3-メチル-1-ブチン-1-オール (18.6 μ l、1.5 当量) をアセトニトリルに溶解し、85℃で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を HPLC で精製し、標題化合物 (茶色固体、21.3 mg、42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 8.29 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.11 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.40 (1H, s), 5.50 (1H, s), 3.95 (3H, s), 2.54 (1H, s), 1.79 (6H, s), 1.49 (6H, s).

LCMS: m/z 399 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.10 分 (分析条件 S)

20

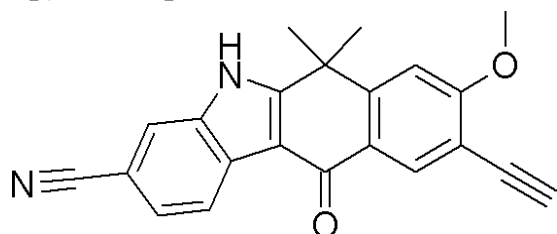
【0 4 3 8】

[実施例 2 4 2]

化合物 E 4-2-2

9-エチニル-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 2 5 6】



30

40

9-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イニル)-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 E 4-2-1、21.3 mg、0.05 mmol)、水素化ナトリウム (3.2 mg、1.5 当量) を THF に溶解し、50℃で一晩攪拌した。反応液に水を加え、減圧濃縮して得られた残渣を HPLC で精製し、標題化合物 (茶色固体、9.6 mg、31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 8.26 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.16 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.41 (1H, s), 4.32 (1H, s), 4.00 (3H, s), 1.79 (6H, s).

50

s) .

LCMS: m/z 341 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.27分 (分析条件S)

【0439】

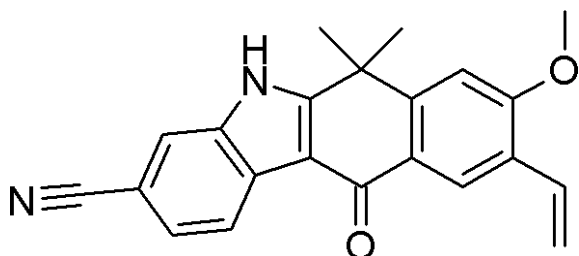
[実施例243]

化合物E4-3

8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-9-ビニル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化257】

10



9-ブロモ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物E3-1-1、50mg、

20

0.13mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(1:1)(10.3mg、0.1当量)、TEA(53μl、3当量)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(51mg、3当量)をn-プロパノールに溶解し、60℃で5日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(茶色粉末、25mg、19%)を得た。

LCMS: m/z 343 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.55分 (分析条件S)

30

【0440】

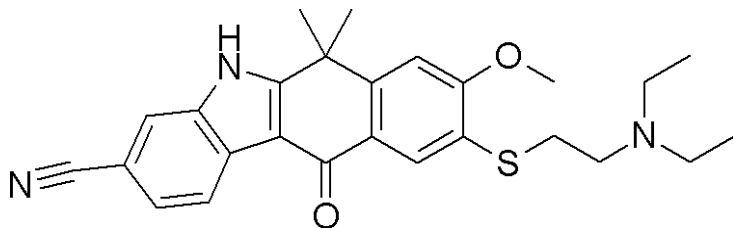
[実施例244]

化合物E4-4

9-(2-ジエチルアミノ-エチルスルファニル)-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化258】

40



化合物B2-17の合成法と同様の条件で、化合物E3-1-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 448 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.05分 (分析条件U)

50

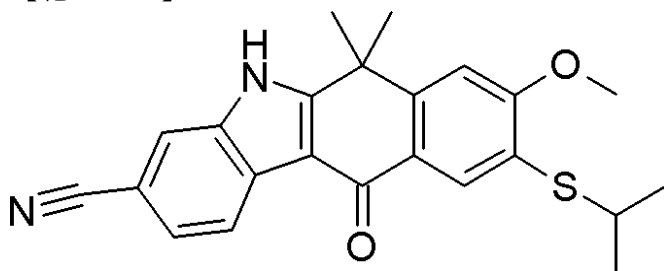
【0441】

[実施例245]

化合物E4-5

9-イソプロピルスルファニル-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化259】



10

化合物B2-17の合成法と同様の条件で、化合物E3-1-1とプロパン-2-チオールナトリウム塩より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 391 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.98分 (分析条件U)

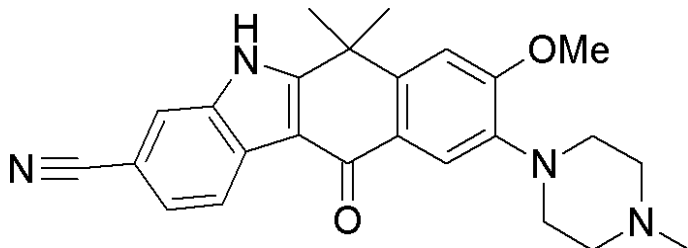
【0442】

[実施例246]

化合物E4-6

8-メトキシ-6, 6-ジメチル-9-(4-メチルピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化260】



30

化合物B2-10の合成法と同様の条件で、化合物E3-1-1と1-メチルピペラジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.25 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.93 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.25 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.02 (4H, br), 2.22 (3H, s), 1.73 (6H, s).

LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.80分 (分析条件U)

40

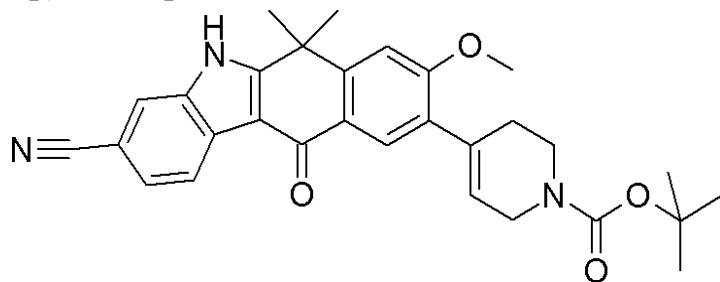
【0443】

[実施例247]

化合物E4-7-1

4-(3-シアノ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

【化 2 6 1】



10

9-ブロモ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 E 3-1-1、300 mg、0.759 mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (282 mg、0.911 mmol、1.2 等量)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (26.6 mg、0.0379 mmol、0.05 等量)、炭酸ナトリウム (241 mg、2.28 mmol、3.0 等量) に DME (5 ml) と水 (1 ml) を加えた。これを超音波を照射しながら減圧した後、窒素を充填した。この作業を 5 回繰り返して脱気を行った。窒素雰囲気下 80℃ で 80 分攪拌した。Pd (PPh₃)₂Cl₂ (26.6 mg、0.0379 mmol、0.05 等量) を加え、80℃ でさらに 20 分攪拌した。室温まで冷却した後、水と酢酸エチルを加えて不溶物をセライトで濾去した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して標題化合物 (灰色粉末) を粗生成物として得た。

20

LCMS: m/z 498 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.85 分 (分析条件 S)

【0 4 4 4】

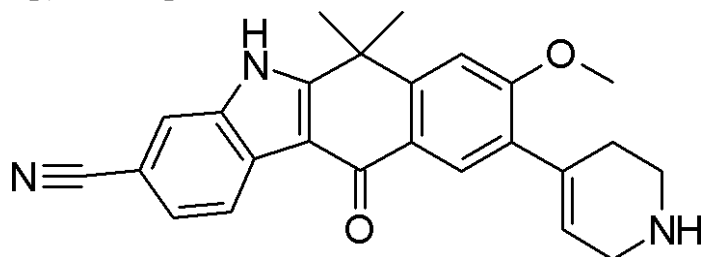
[実施例 2 4 8]

化合物 E 4-7-2

8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-9-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

30

【化 2 6 2】



40

化合物 A 8-1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 4-4-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 368 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.27 分 (分析条件 S)

【0 4 4 5】

[実施例 2 4 9]

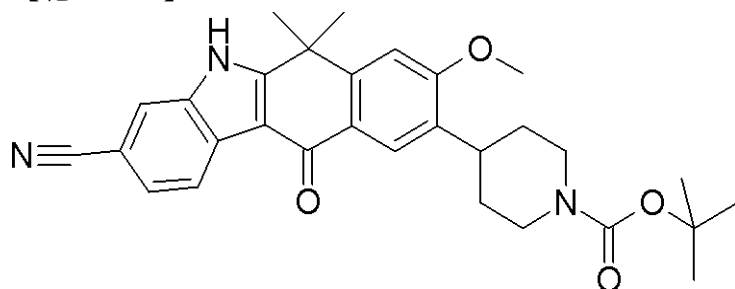
化合物 E 4-8-1

4-(3-シアノ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒド

50

ロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-イル) -ピペリジン-1-カルボン酸 t e
r t -ブチル エステル

【化 2 6 3】



10

化合物 B 3-1 3-1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 4-7-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間： 4 . 1 8 分 (分析条件W)

【 0 4 4 6 】

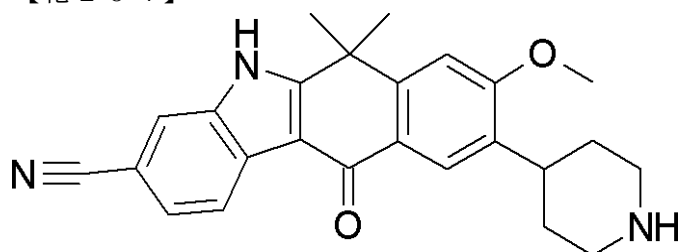
〔実施例 250〕

化合物 E 4-8-2

20

8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-9-ピペリジン-4-イル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 2 6 4】



30

化合物 A 8-1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 4-8-1 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 4 0 0 [M + H]⁺

H P L C 保持時間： 1 . 3 5 分 (分析条件 S)

【 0 4 4 7 】

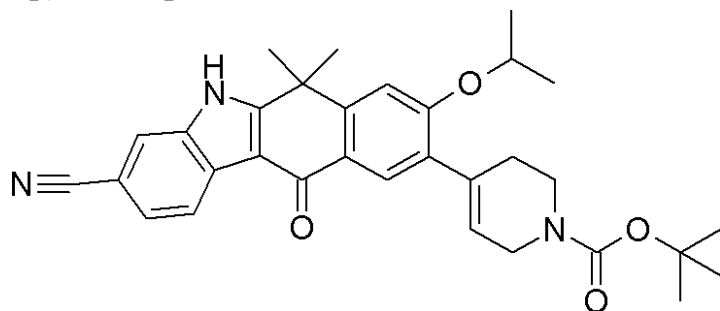
〔実施例 251〕

化合物 E 4 - 9 - 1

40

4-(3-シアノ-8-イソプロポキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

【化 2 6 5】



10

化合物 E 4-7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 E 3-3 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 526 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.13 分 (分析条件 S)

【0 4 4 8】

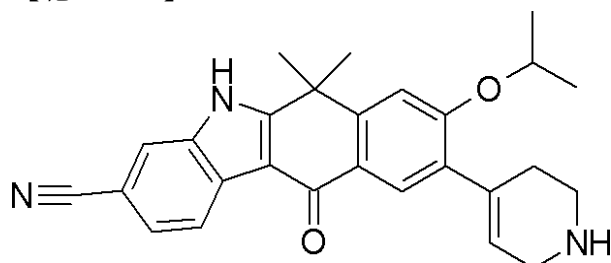
[実施例 2 5 2]

化合物 E 4-9-2

8-イソプロポキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-9-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

20

【化 2 6 6】



30

化合物 A 8-1 の合成法と同様の条件で、化合物 E 4-9-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.40 分 (分析条件 S)

【0 4 4 9】

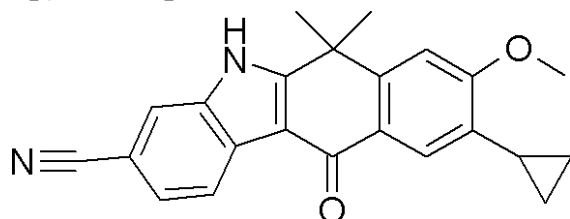
[実施例 2 5 3]

化合物 E 4-10

9-シクロプロピル-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 2 6 7】



化合物 E 4-7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 E 3-1-1 とシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウムより、標題化合物を合成した。

50

LCMS: m/z 357 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.62分 (分析条件S)

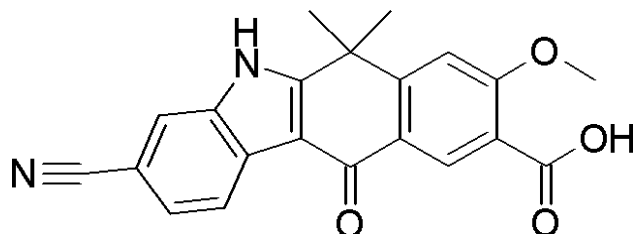
【0450】

[実施例254]

化合物E4-11

3-シアノ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5
 H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-カルボン酸

【化268】



10

化合物B2-28の合成法と同様の条件で、E3-1-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 1.68分 (分析条件S)

20

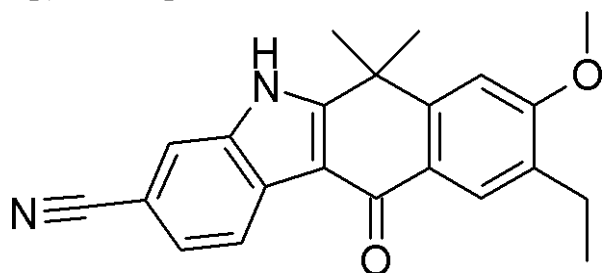
【0451】

[実施例255]

化合物E5-1

9-エチル-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5
 H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化269】



30

8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-9-ビニル-6,11-ジヒドロ-5
 H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物E4-3、25mg、0.
 07mmol)、パラジウム炭素 (25mg) の酢酸エチル懸濁溶液を水素雰囲気下、室
 温で1時間攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過した後、ろ液を減圧濃縮して得られ
 た残渣を高速液体クロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (白色固体、3.2mg、1
 3%) を得た。

40

LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.62分 (分析条件S)

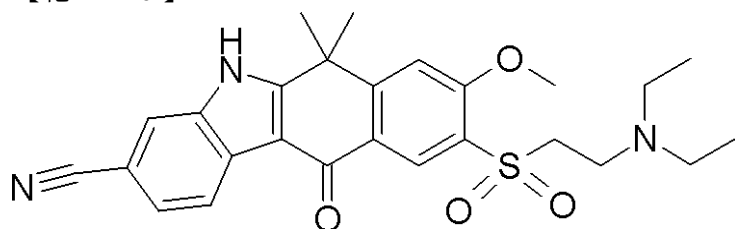
【0452】

[実施例256]

化合物E5-2

9-(2-ジエチルアミノエタンスルホニル)-8-メトキシ-6,6-ジメチル-1
 1-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリ
 ル

【化 2 7 0】



化合物 B 3 - 8 の合成法と同様の条件で、化合物 E 4 - 4 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 480 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.97 分 (分析条件 U)

10

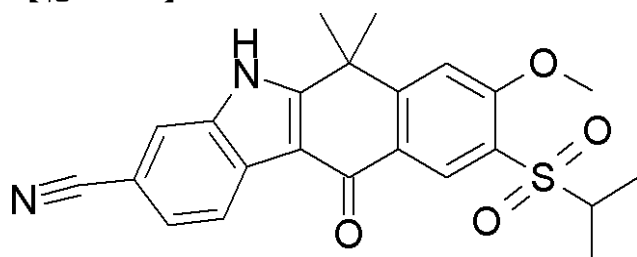
【0 4 5 3】

[実施例 2 5 7]

化合物 E 5 - 3

8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 9 - (プロパン - 2 - スルホニル) -
6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 2 7 1】



20

化合物 B 3 - 8 の合成法と同様の条件で、化合物 E 4 - 5 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 423 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.40 分 (分析条件 U)

30

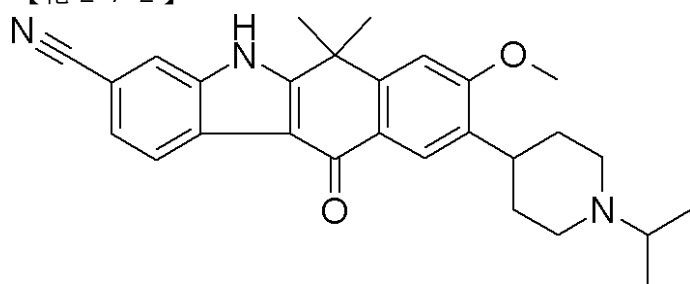
【0 4 5 4】

[実施例 2 5 8]

化合物 E 5 - 4

9 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル -
1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニ
リル

【化 2 7 2】



40

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、E 4 - 8 - 2 とアセトンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 442 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.48 分 (分析条件 S)

50

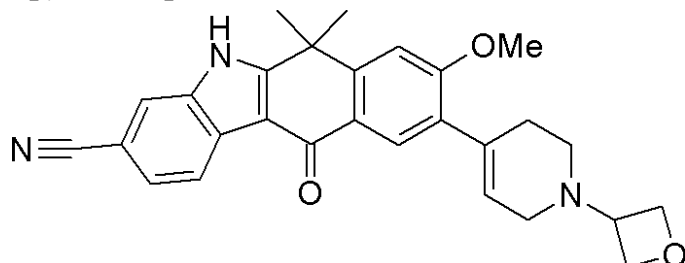
【0455】

[実施例259]

化合物E5-5

8-メトキシ-6,6-ジメチル-9-(1-オキセタン-3-イル-1,2,3,6-
テトラヒドロピリジン-4-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベン
ゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化273】



10

化合物B3-32の合成法と同様の条件で、化合物E4-7-2とオキセタン-3-オン
より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 454 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.32分 (分析条件S)

20

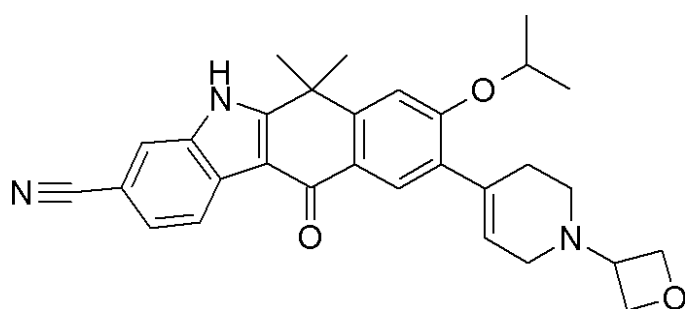
【0456】

[実施例260]

化合物E5-6

8-イソプロポキシ-6,6-ジメチル-9-(1-オキセタン-3-イル-1,2,3,
6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-
ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化274】



30

化合物B3-32の合成法と同様の条件で、化合物E4-9-2とオキセタン-3-オン
より、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270MHz, DMSO-D₆) δ: 12.71 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.99 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (1H, s), 5.84 (1.0H, m), 4.95 (1H, m), 4.56 (4H, dt, J = 17.4, 6.3 Hz), 3.56 (1H, m), 3.01 (2H, br), 1.78 (6H, s), 1.34 (6H, d, J = 5.9 Hz).

40

LCMS: m/z 482 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.43分 (分析条件S)

【0457】

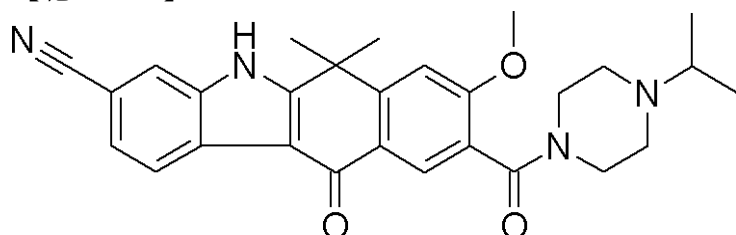
50

[実施例 261]

化合物 E5-7

9-(4-イソプロピルピペラジン-1-カルボニル)-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化275】



10

化合物 B3-15 の合成法と同様の条件で、化合物 E4-11 と 1-イソプロピルピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 471 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.18 分 (分析条件 S)

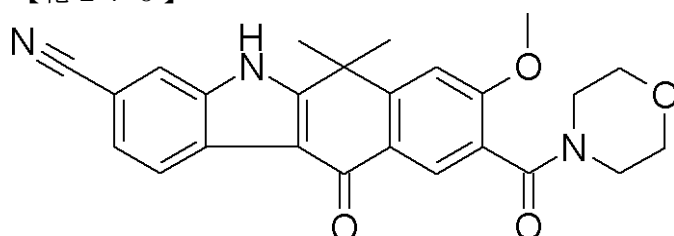
【0458】

[実施例 262]

化合物 E5-8

8-メトキシ-6,6-ジメチル-9-(モルホリン-4-カルボニル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化276】



30

化合物 B3-15 の合成法と同様の条件で、化合物 E4-11 とモルホリンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 430 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.68 分 (分析条件 S)

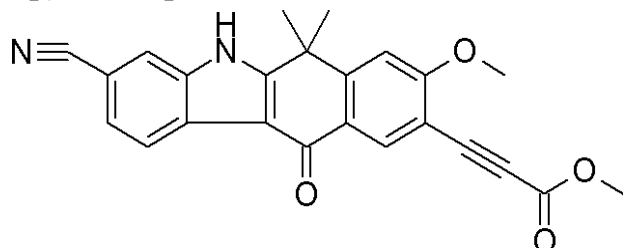
【0459】

[実施例 263]

化合物 E6-1

(3-シアノ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-イル) -プロピン酸メチルエステル

【化277】



50

9-エチニル-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 E 4-2、27 mg, 0.079 mmol)、塩化パラジウム (II) (2.0 mg, 0.14 等量)、塩化銅 (II) (25.0 mg, 2.2 等量)、および酢酸ナトリウム (14.1 mg, 2.13 等量) の混合物にメタノール (1.5 mL) を加え、一酸化炭素雰囲気下室温にて2日間攪拌した。水および酢酸エチルを加え抽出し、不溶物をろ別したのちに有機層を食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をジクロロメタンにより洗浄し、標題化合物 (13.9 mg, 44%) を得た。

LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.81 分 (分析条件 F)

10

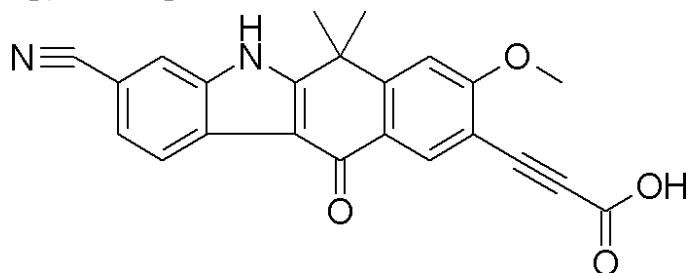
【0460】

[実施例 264]

化合物 E 6-2

(3-シアノ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-イル)-プロピン酸

【化 278】



20

(3-シアノ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-イル)-プロピン酸メチルエステル (化合物 E 6-1、15.2 mg, 0.038 mmol) をメタノール (1.5 mL) および THF (0.5 mL) の混合溶媒に溶解し、2 N 水酸化カリウム水溶液 (5 滴) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に 0.5 N 塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた固体をジクロロメタンにより洗浄したのちに HPLC により精製し、標題化合物 (白色固体、9.6 mg, 66%) を得た。

30

LCMS: m/z 385 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.35 分 (分析条件 F)

【0461】

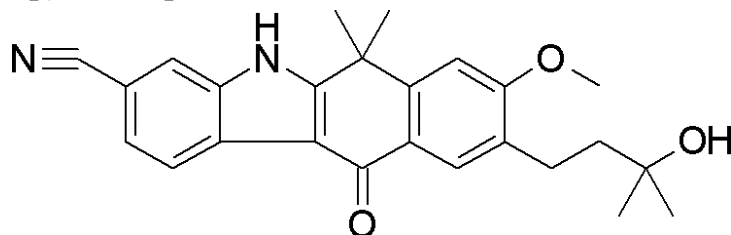
[実施例 265]

化合物 E 6-3

9-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 279】



9-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-8-メトキシ-6, 6-ジメ

50

チルー 11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 E 4-2-1、21.0 mg, 0.0527 mmol) をエタノール (15 mL) および N, N-ジメチルアセタミド (2 mL) に溶解し、10% Pd/C (6.7 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルにて希釈し、食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、得られた固体をジクロロメタンにて洗浄し、標題化合物 (黄色粉末、16.9 mg、80%) を得た。

LCMS: m/z 403 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 5.39 分 (分析条件 H)

10

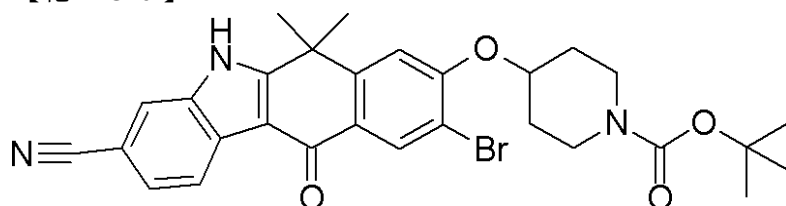
【0462】

[実施例 266]

化合物 F 1-1

4-(9-ブロモ-3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化 280】



20

化合物 A 7-17 の合成と同様の手法で、化合物 E 3-2 と 4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 564、566 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.30 分 (分析条件 S)

30

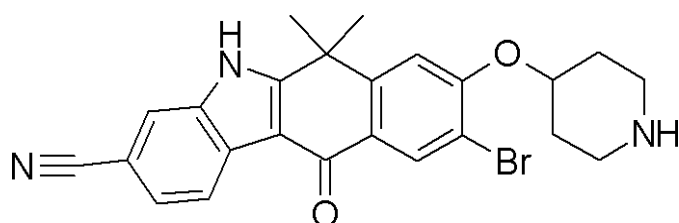
【0463】

[実施例 267]

化合物 F 1-2

9-ブロモ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 281】



40

化合物 A 8-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 1-1 より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 464、466 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.52 分 (分析条件 S)

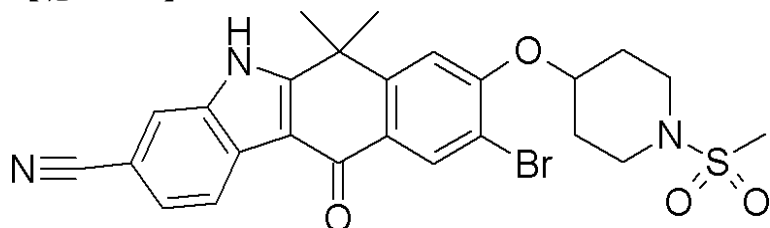
【0464】

[実施例 268]

化合物 F 1-3

50

9-ブロモ-8-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
 【化282】



10

化合物A9-1の合成法と同様の条件で、化合物F1-2とメタンスルホニルクロリドより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 542、544 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.57分 (分析条件S)

【0465】

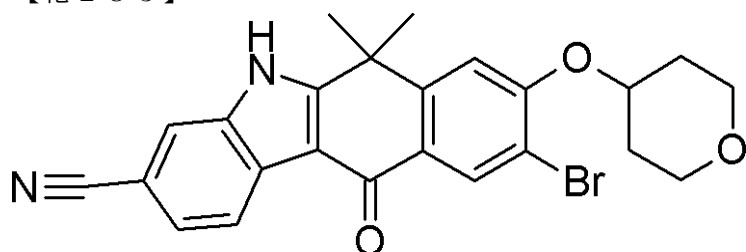
[実施例269]

化合物F1-4

9-ブロモ-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

20

【化283】



30

化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物E3-2とテトラヒドロピラン-4-オールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 465、467 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.70分 (分析条件S)

【0466】

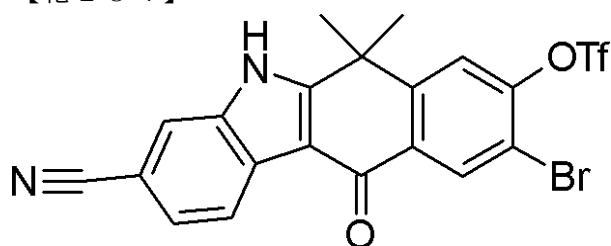
[実施例270]

化合物F2

トリフルオロメタンスルホン酸 9-ブロモ-3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル

40

【化284】



化合物B1の合成法と同様の条件で、化合物E3-2より標題化合物を合成した。

50

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.99 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.31 (1H, dd, $J = 8.2, 0.7$ Hz), 8.17 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.67 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 1.81 (6H, s).

LCMS: m/z 513, 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 3.13分 (分析条件S)

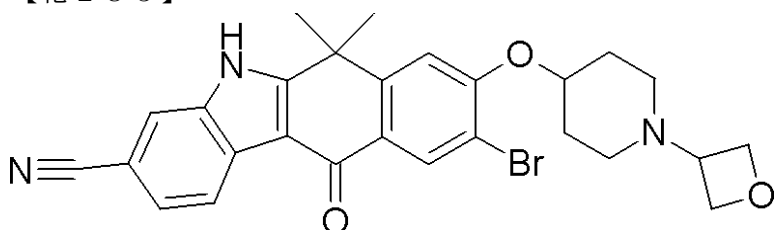
【0467】

[実施例271]

化合物F3-1

9-ブロモ-6、6-ジメチル-8-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イルオキシ)-11-オキソ-6、11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化285】



化合物B3-32の合成法と同様の条件で、化合物F1-2とオキセタン-3-オンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.29 (1H, d, 8H z), 8.29 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.60 (1H, d, 8H z), 7.55 (1H, s), 5.00-4.95 (1H, m), 4.55 (2H, dd, 8, 8Hz), 4.44 (2H, dd, 8, 8Hz), 2.52-2.46 (1H, m), 2.33-2.29 (2H, m), 1.96-1.94 (2H, m), 1.79 (8H, br. s)

LCMS: m/z 519, 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.78分 (分析条件W)

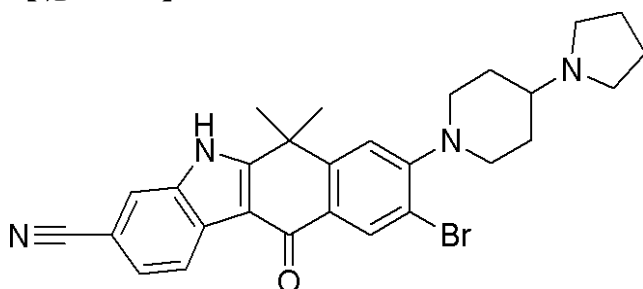
【0468】

[実施例272]

化合物F3-2

9-ブロモ-6、6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-6、11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化286】



化合物B2-1と同様の条件で、化合物F2と4-ピロリジン-1-イル-ピペリジンよ

10

20

30

40

50

り、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 517, 519 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.70 分 (分析条件 S)

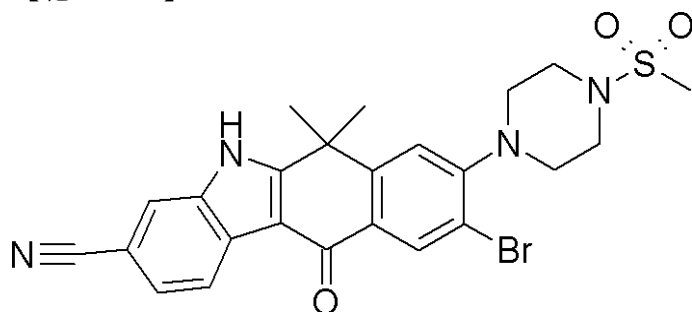
【0469】

[実施例 273]

化合物 F3-3

9-ブロモ-8-(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 287】



10

20

化合物 B2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F2 と 1-メタンスルホニルピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 527, 529 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.48 分 (分析条件 S)

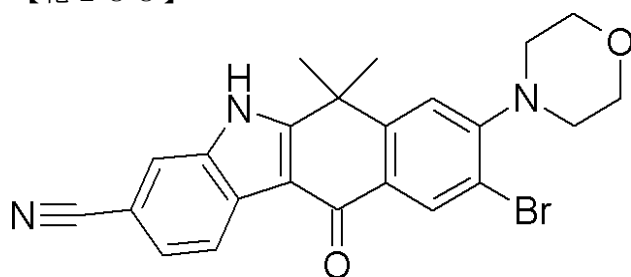
【0470】

[実施例 274]

化合物 F3-4

9-ブロモ-6,6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 288】



30

化合物 B2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F2 とモルホリンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 450, 452 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.65 分 (分析条件 S)

40

【0471】

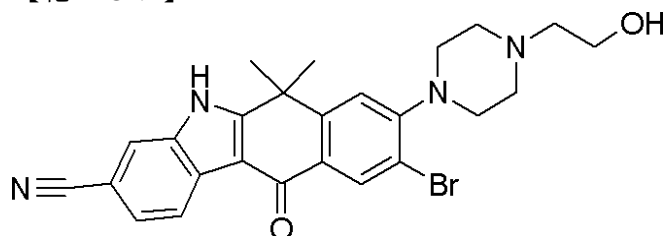
[実施例 275]

化合物 F3-5

9-ブロモ-8-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

50

【化 2 8 9】



化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 2 と 2 - ピペラジン - 1 - イル - エタノールより、標題化合物を合成した。

10

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz、DMSO- d_6) δ : 8.26 (2.0H, s + d), 7.97 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.43 (1H, s), 4.45 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.55 (2H, q, $J = 5.8$ Hz), 3.17 (4H, br), 2.66 (2H, br), 1.76 (6H, s).

LCMS: m/z 493, 495 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.43 分 (分析条件 S)

【0 4 7 2】

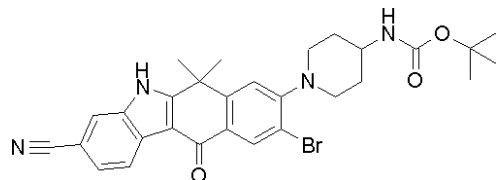
[実施例 2 7 6]

20

化合物 F 3 - 6 - 1

1 - (9 - ブロモ - 3 - シアノ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチル エステル

【化 2 9 0】



30

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 2 と ピペリジン - 4 - イル - カルバミン酸 tert - ブチル エステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 563, 565 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 3.05 分 (分析条件 S)

【0 4 7 3】

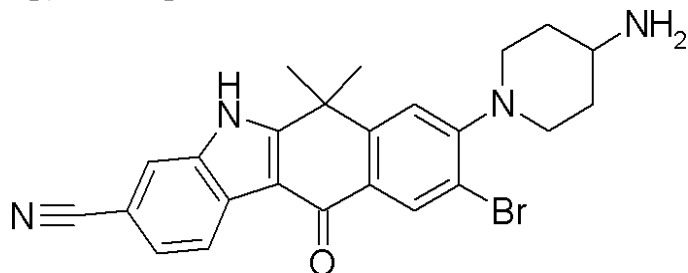
[実施例 2 7 7]

化合物 F 3 - 6 - 2

8 - (4 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 9 - ブロモ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

40

【化 2 9 1】



50

化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 6 - 1 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 463、465 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.47 分 (分析条件 S)

【0474】

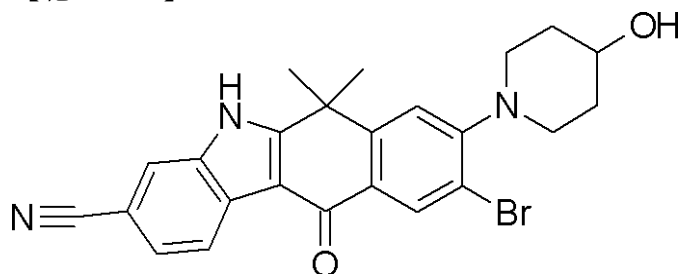
[実施例 278]

化合物 F 3 - 7

9-ブロモ-8-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-
-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

10

【化 292】



化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 2 とピペリジン-4-オールより、標
題化合物を合成した。

20

L C M S : m/z 464、466 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.25 分 (分析条件 S)

【0475】

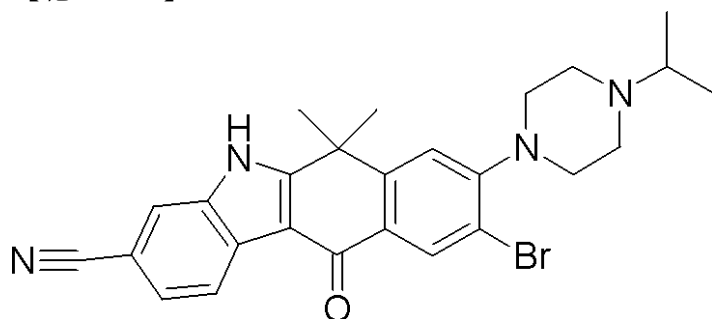
[実施例 279]

化合物 F 3 - 8

9-ブロモ-8-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-
-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリ
ル

30

【化 293】



40

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 2 と 1-イソプロピルピペラジンより
、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 491、493 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.58 分 (分析条件 S)

【0476】

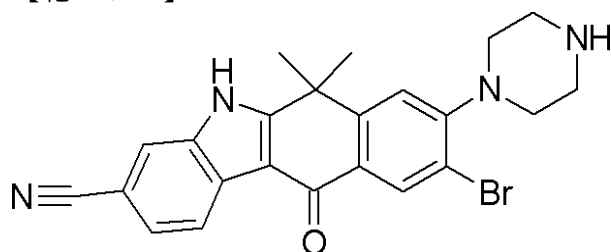
[実施例 280]

化合物 F 3 - 9

9-ブロモ-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-ピペラジン-1-イル-6,11-
-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

50

【化 2 9 4】



化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 2 とピペラジンより、標題化合物を合成した。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.30-8.24 (2H, m), 8.00 (1H, s), 7.63-7.58 (1H, m), 7.37 (1H, s), 3.10-3.01 (4H, m), 2.91-2.85 (4H, m), 1.76 (6H, s)

LCMS: m/z 449, 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.45 分 (分析条件 S)

【0 4 7 7】

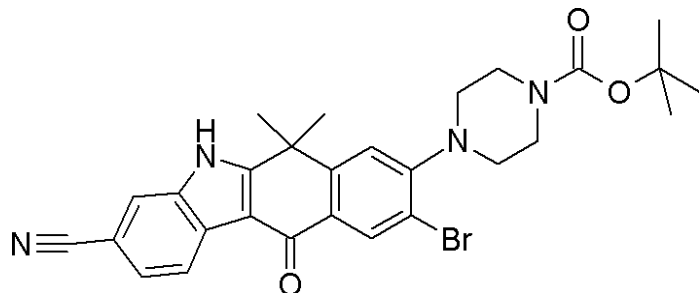
[実施例 2 8 1]

20

化合物 F 3 - 1 0

4-(9-ブロモ-3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

【化 2 9 5】



30

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 2 とピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 549, 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 4.61 分 (分析条件 W)

【0 4 7 8】

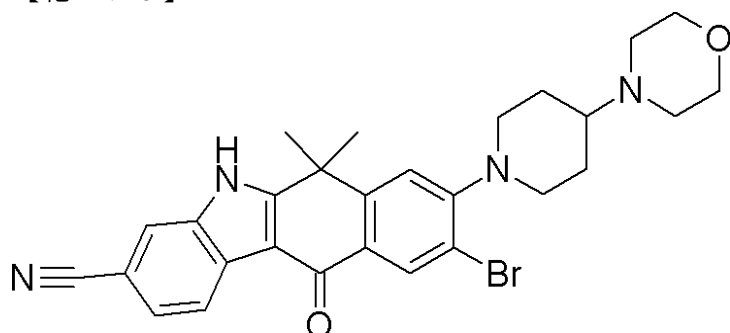
[実施例 2 8 2]

40

化合物 F 3 - 1 1

9-ブロモ-6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 2 9 6】



10

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 2 と 4 - ピペリジン - 4 - イルモルホリンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.30-8.24 (2H, m), 8.00 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.42 (1H, s), 3.66-3.45 (6H, m), 2.80 (2H, t, $J = 11.1 \text{ Hz}$), 2.38-2.28 (1H, m), 1.96-1.87 (2H, m), 1.75 (6H, s), 1.66-1.56 (2H, m)

LCMS: m/z 533, 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.53 分 (分析条件 S)

20

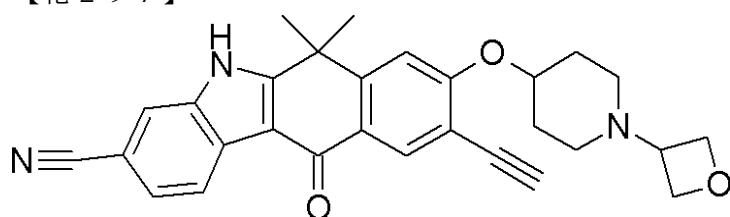
【0 4 7 9】

[実施例 2 8 3]

化合物 F 4 - 1 - 1

9 - エチル - 6、6 - ジメチル - 8 - (1 - オキセタン - 3 - イル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 11 - オキソ - 6、11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 2 9 7】



30

化合物 F 5 - 4 3 の合成法と同様の条件で、F 3 - 1 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.30 (1H, d, 8 Hz), 8.17 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.60 (1H, d, 8 Hz), 7.50 (1H, s), 4.87-4.83 (1H, m), 4.55 (2H, dd, 4, 4 Hz), 4.45 (2H, dd, 4, 4 Hz), 3.44 (1H, ddd, 4, 4, 4 Hz), 2.33-2.24 (2H, m), 1.99-1.91 (2H, m), 1.78 (8H, br. s)

LCMS: m/z 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.67 分 (分析条件 W)

40

【0 4 8 0】

[実施例 2 8 4]

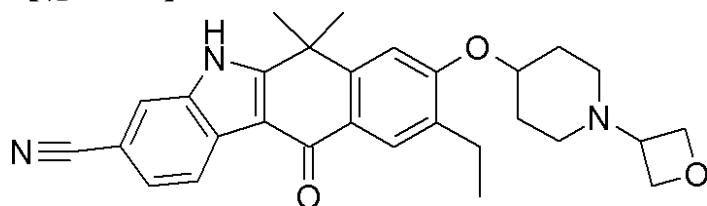
化合物 F 4 - 1 - 2

9 - エチル - 6、6 - ジメチル - 8 - (1 - オキセタン - 3 - イル - ピペリジン - 4 - イ

50

ルオキシ) - 11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化298】



10

化合物B3-13-1の合成法と同様の条件で、化合物F4-1-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.74分 (分析条件W)

【0481】

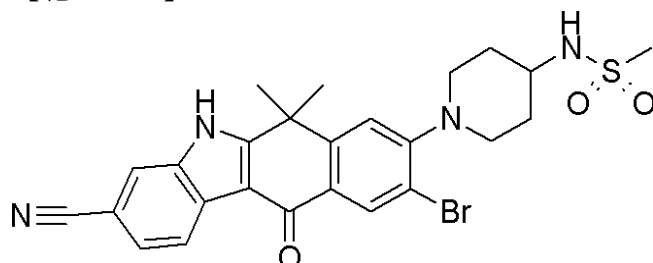
[実施例285]

化合物F4-2

N-[1-(9-ブロモ-3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イル)-ピペリジン-4-イル]-メタンスルホンアミド

20

【化299】



30

化合物A9-1の合成法と同様の条件で、化合物F3-6-2と塩化メタンスルホンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 541, 543 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.37分 (分析条件S)

【0482】

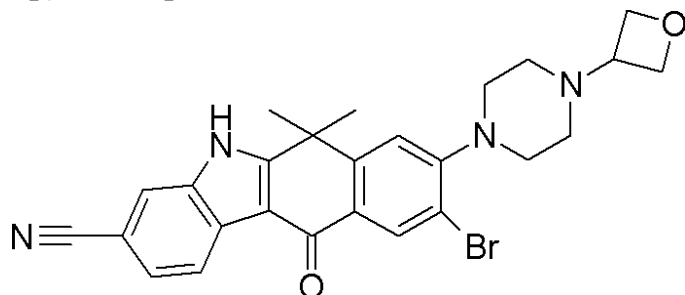
[実施例286]

化合物F4-3

9-ブロモ-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化300】



50

化合物 B 3-32 と同様の条件で、化合物 F 3-9 と 1-オキセタン-3-オンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 12.83 (1H, br. s), 8.31-8.32 (1H, m), 8.27-8.29 (1H, m), 8.01-8.04 (1H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.48 (1H, s), 4.59 (2H, dd, $J = 6.3, 6.3$ Hz), 4.48 (2H, dd, $J = 6.3, 6.3$ Hz), 3.52 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.12-3.25 (4H, m), 2.44-2.54 (4H, m), 1.78 (6H, s).

LCMS: m/z 505, 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.45 分 (分析条件 S)

10

化合物 F 4-3 の塩酸塩

9-ブロモ-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリルを DMSO および 6N 塩酸 1.05 等量を加え溶解した。凍結乾燥後 25% 含水エタノールより結晶化し 9-ブロモ-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル-塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 12.91 (1H, br. s), 11.70 (1H, br. s), 8.32-8.29 (2H, m), 8.04 (1H, s), 7.64-7.62 (1H, m), 7.52 (1H, s), 4.89-4.62 (4H, br. m), 3.66-3.39 (1H, m), 3.31-3.05 (8H, br. m), 1.81 (6H, s)

LCMS: m/z 505, 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

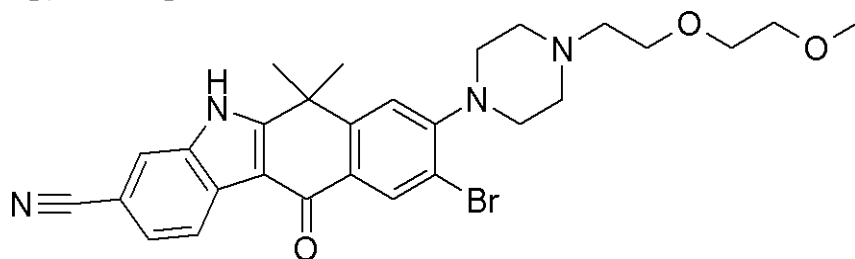
【0483】

[実施例 287]

化合物 F 4-4

9-ブロモ-8-{4-[2-(2-メトキシエトキシ)-エチル]-ピペラジン-1-イル}-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 301】



30

40

化合物 A 7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3-9 と 1-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)エタンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 551, 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.80 分 (分析条件 W)

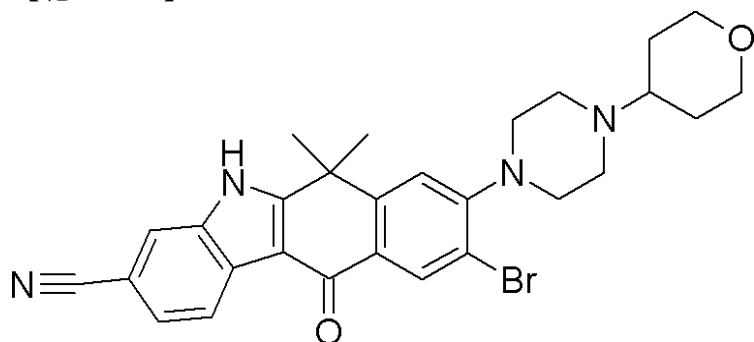
【0484】

[実施例 288]

化合物 F 4-5

50

9-ブロモ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
 【化302】



10

化合物B3-32の合成法と同様の条件で、化合物F3-9とテトラヒドロピラン-4-オンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 533, 535 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.67分 (分析条件W)

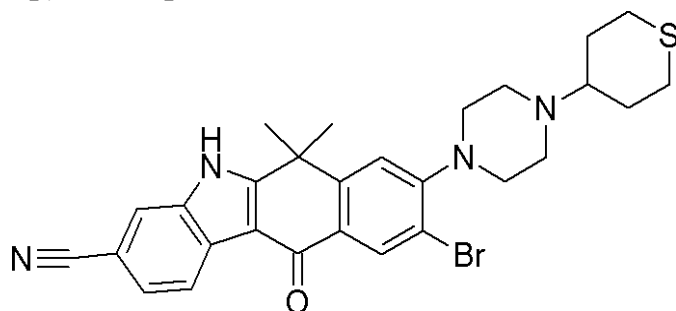
【0485】

[実施例289]

化合物F4-6

9-ブロモ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-[4-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化303】



30

化合物B3-32の合成法と同様の条件で、化合物F3-9とテトラヒドロチオピラン-4-オンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 549, 551 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.86分 (分析条件W)

【0486】

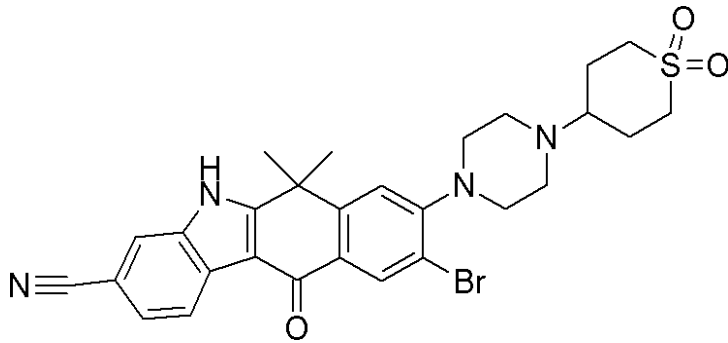
[実施例290]

化合物F4-7

9-ブロモ-8-[4-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1λ6-チオピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 3 0 4】



10

化合物 B 3－8 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4－6 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 581, 583 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.66 分 (分析条件 W)

【0 4 8 7】

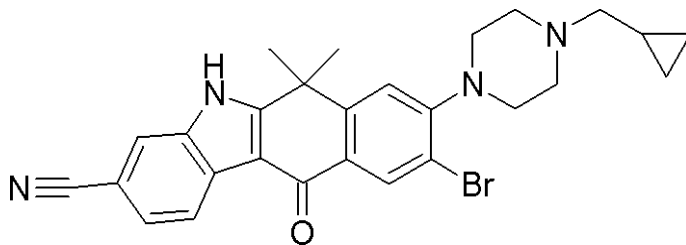
[実施例 2 9 1]

化合物 F 4－8

9－ブロモ－8－（4－シクロプロピルメチル－ピペラジン－1－イル）－6，6－ジメチル－11－オキソ－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル

20

【化 3 0 5】



30

化合物 A 7－1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3－9 とブロモメチルシクロプロパンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 503, 505 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.81 分 (分析条件 W)

【0 4 8 8】

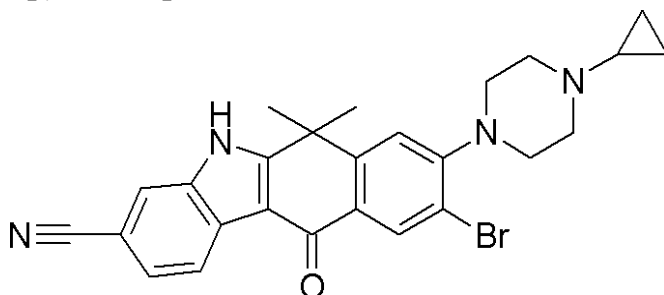
[実施例 2 9 2]

化合物 F 4－9

9－ブロモ－8－（4－シクロプロピル－ピペラジン－1－イル）－6，6－ジメチル－11－オキソ－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル

40

【化 3 0 6】



50

化合物 B 3-32 と同様の条件で、化合物 F 3-9 と (1-エトキシシクロプロポキシ) - トリメチルシランより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- D_6) δ : 8.22-8.30 (2H, m), 8.00 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.43 (1H, s), 3.30 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.11 (4H, s), 2.75 (4H, s), 1.75 (6H, s), 0.47 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 0.34 (2H, d, $J = 5.8$ Hz)

LCMS: m/z 489, 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.68 分 (分析条件 S)

10

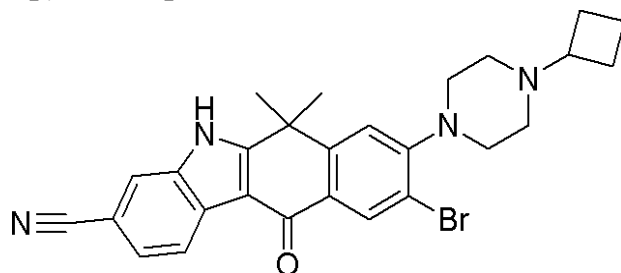
【0489】

[実施例 293]

化合物 F 4-10

9-ブromo-8-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化307】



20

化合物 B 3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3-9 とシクロブタノンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.23-8.29 (2H, m), 8.00 (1H, s), 7.55 (1H, d, 7.9 Hz), 7.45 (1H, s), 4.04-4.15 (1H, m), 3.10-3.20 (4H, m), 2.39-2.48 (4H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 1.77 (6H, s), 1.61-1.72 (2H, m)

LCMS: m/z 503, 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.78 分 (分析条件 W)

30

【0490】

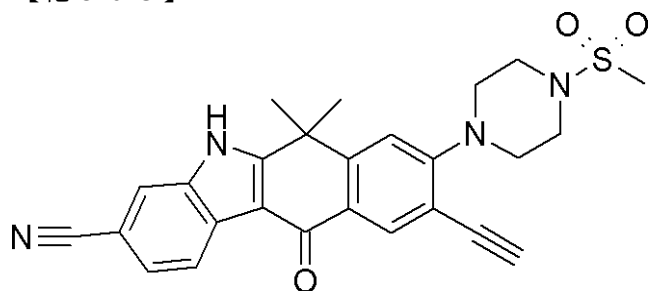
[実施例 294]

化合物 F 5-1

9-エチル-8-(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 3 0 8】



10

化合物 F 5 - 4 3 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 3 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz、DMSO- D_6) δ : 12.78 (1H, s), 8.31 (1H, dd, $J = 8.1, 0.7$ Hz), 8.19 (1H, s), 8.02 (1H, dd, $J = 1.4, 0.7$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 7.33 (1H, s), 4.55 (1H, s), 3.43 (4H, br), 2.98 (3H, s), 1.79 (6H, s).

LCMS: m/z 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.27 分 (分析条件 S)

20

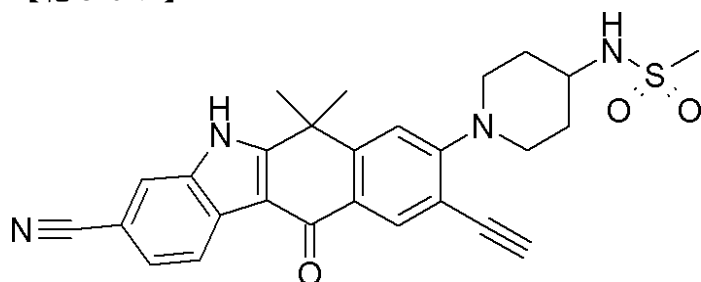
【0 4 9 1】

[実施例 2 9 5]

化合物 F 5 - 2

N - [1 - (3 - シアノ - 9 - エチニル - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - メタンスルホンアミド

【化 3 0 9】



30

化合物 F 5 - 4 3 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 2 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz、DMSO- D_6) δ : 12.98 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.15 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.23 (2H, s+d), 4.55 (1H, s), 3.79 (2H, brd), 2.95 (4H, br), 1.96 (2H, brd), 1.78 (3H, s), 1.65 (2H, brd).

LCMS: m/z 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.15 分 (分析条件 S)

40

【0 4 9 2】

[実施例 2 9 6]

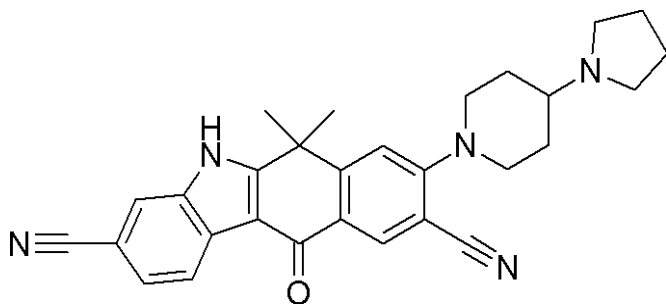
化合物 F 5 - 3

6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 -

50

イル) - 6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3, 9-ジカルボニ
リル

【化 3 1 0】



10

化合物 A 5-2 と同様の条件で、化合物 F 3-2 より標的化合物を合成した。

¹H-NMR (270 MHz、DMSO-D₆) δ: 8.33 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 7.7, 1.3 Hz), 8.00 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.40 (1H, s), 3.74 (2H, m), 3.19-3.33 (1H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 2.35-2.62 (2H, m), 2.11-2.29 (2H, m), 1.89-2.06 (2H, m), 1.78 (6H, s), 1.54-1.70 (6H, m)

20

L C M S : m/z 4 6 4 [M+H]⁺

H P L C 保持時間： 1. 5 5 分 (分析条件 S)

【 0 4 9 3 】

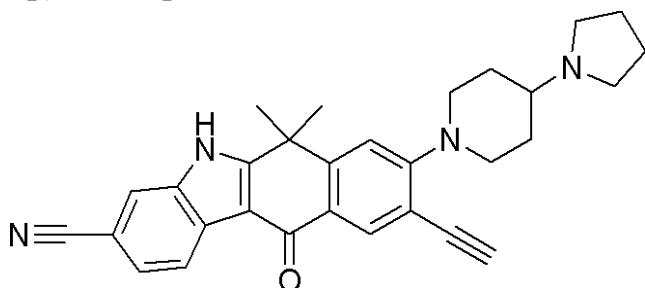
[实施例 297]

化合物 F 5-4

9-エチニル-6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-ピロリジン-1-イル-ピ
ペリジン-1-イル)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カ
ルボニトリル

30

【化 3 1 1】



40

化合物 E 4-2-1、E 4-2-2 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3-2 より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-D₆) δ: 8.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.14 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 8.1, 1.3 Hz), 7.24 (1H, s), 4.50 (1H, s), 3.70-3.83 (2H, m), 3.34-3.48 (1H, m), 2.83-2.98 (2H, m), 2.45-2.58 (2H, m), 2.10-2.23 (2H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 1.76 (6H, s), 1.51-1.74 (

50

6 H, m).

LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.60 分 (分析条件 S)

【0494】

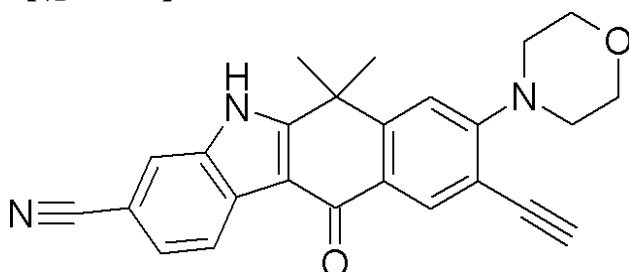
[実施例 298]

化合物 F5-5

9-エチニル-6, 6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 312】

10



化合物 E4-2-1、E4-2-2 の合成法と同様の条件で、化合物 F3-4 より標題化合物を合成した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.82 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.18 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.28 (1H, s), 4.53 (1H, s), 3.80 (4H, s), 3.36 (4H, s), 1.79 (6H, s).

LCMS: m/z 396 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.32 分 (分析条件 S)

【0495】

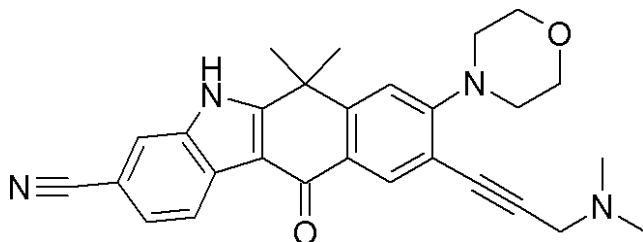
[実施例 299]

化合物 F5-6

9-(3-ジメチルアミノプロパ-1-イニル)-6, 6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 313】

30



40

化合物 E4-2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F3-4 と 3-ジメチルアミノプロピンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 8.52 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.47 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.03 (1H, s), 3.92 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.39 (4H, m), 2.37 (6H, s), 1.83 (6H, s)

50

LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

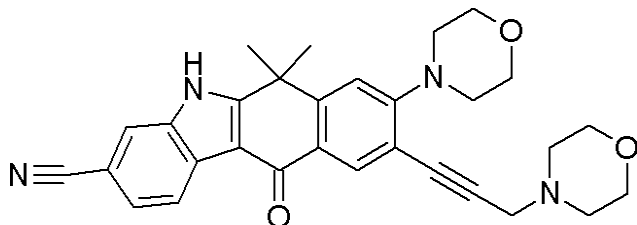
【0496】

[実施例300]

化合物F5-7

6,6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-9-(3-モルホリン-4-イル-プロ
パー-1-イニル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化314】



10

9-ブromo-6,6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物F3-4、30mg、0.067mmol)、3-ブromopropin (0.01ml、0.13mmol)、モルホリン (0.029ml、0.33mmol)、X-Phos (4.8mg、15%mol)、PdCl₂(CH₃CN)₂ (0.9mg、5%mol)、炭酸セシウム (87mg、0.27mmol) にアセトニトリル (2ml) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製し、目的物 (薄茶色固体、18mg、64%) を得た。

20

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.29 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.14 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.27 (1H, s), 3.79 (4H, m), 3.64 (4H, m), 3.61 (2H, s), 3.33 (4H, m), 2.56 (4H, m), 1.77 (6H, s)

30

LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

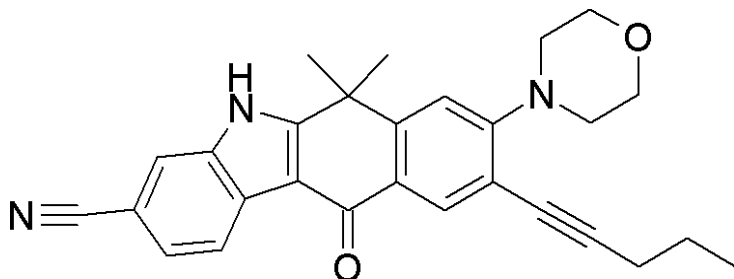
【0497】

[実施例301]

化合物F5-8

6,6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-9-ペンター-1-イニル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化315】



40

化合物E4-2-1の合成法と同様の条件で、化合物F3-4と1-ペンチンより、標題化合物を合成した。

50

LCMS: m/z 438 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.88 分 (分析条件 S)

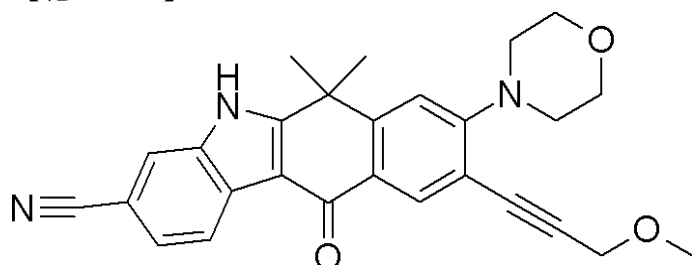
【0498】

[実施例 302]

化合物 F5-9

9-(3-メトキシプロパ-1-イニル)-6,6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 316】



10

化合物 E4-2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F3-4 と 3-メトキシプロピンより、標題化合物を合成した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.30 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.15 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.28 (1H, s), 4.41 (2H, s), 3.79 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.34 (4H, m), 1.78 (6H, s)

LCMS: m/z 440 $[M+H]^+$

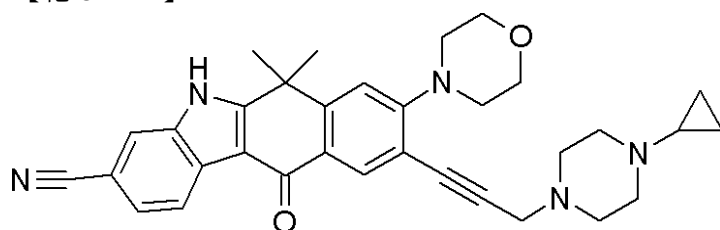
【0499】

[実施例 303]

化合物 F5-10

9-[3-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-プロパ-1-イニル]-6,6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 317】



40

化合物 F5-7 の合成法と同様の条件で、化合物 F3-4 と 3-ブロモプロピンと 4-シクロプロピルピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 534 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.40 分 (分析条件 S)

【0500】

[実施例 304]

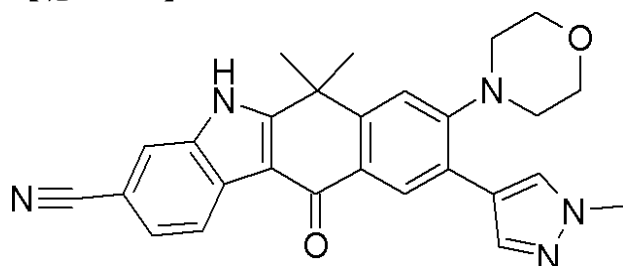
化合物 F5-11

6,6-ジメチル-9-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-8-モルホリン

50

－４－イル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ[b]カルバゾール－３－カルボニトリル

【化３１８】



10

化合物 E 4－7－1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3－4 と 1－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ （４００MHz、 DMSO-d_6 ） δ ： ８．２９（１H，d， $J = 7.8\text{ Hz}$ ）， ８．２２（１H，s）， ８．０９（１H，s）， ７．９９（１H，s）， ７．９５（１H，s）， ７．５６－７．６１（１H，m）， ７．３６（１H，s）， ３．９０（３H，s）， ３．７３（４H，s）， ２．９５（４H，s）， １．７７（６H，s）．

LCMS： m/z ４５２ $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

HPLC 保持時間： ２．１８分（分析条件 U）

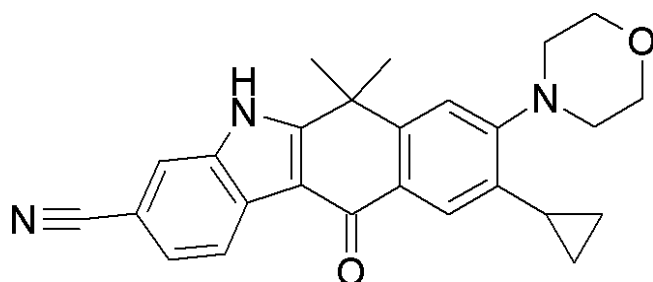
【０５０１】

〔実施例 ３０５〕

化合物 F 5－１２

９－シクロプロピル－６，６－ジメチル－８－モルホリン－４－イル－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ[b]カルバゾール－３－カルボニトリル

【化３１９】



30

化合物 E 4－7－1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3－4 とシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウムより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ （２７０ MHz， $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$ ） δ ： ８．４５（１H，d， $J = 7.8\text{ Hz}$ ）， ７．８３（２H，m）， ７．５４（１H，d， $J = 7.8\text{ Hz}$ ）， ７．２０（１H，s）， ３．９６（４H，m）， ３．２４（４H，m）， ２．２５（１H，m）， １．８０（６H，s）， １．０９（２H，m）， ０．９３（２H，m）

LCMS： m/z ４１２ $[\text{M}+\text{H}]^+$

【０５０２】

〔実施例 ３０６〕

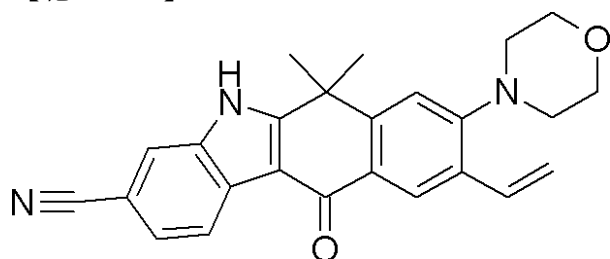
化合物 F 5－１３

６，６－ジメチル－８－モルホリン－４－イル－１１－オキソ－９－ビニル－６，１１－

50

ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 2 0】



10

化合物 B 2-24 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3-4 とビニルトリフルオロホウ酸カリウムより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.67 分 (分析条件 U)

【0503】

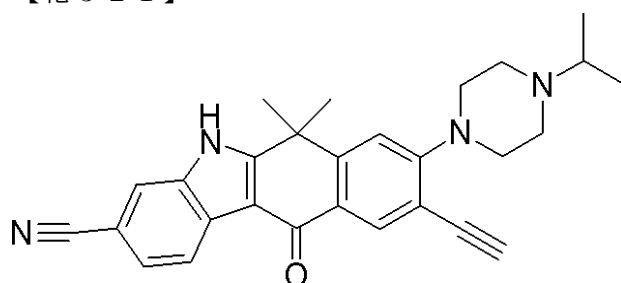
[実施例 307]

化合物 F 5-14

9-エチニル-8-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

20

【化 3 2 1】



30

化合物 F 5-43 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3-8 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 12.73 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.00 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.25 (1H, s), 4.50 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.72 (1H, m), 2.65 (4H, s), 1.78 (6H, s), 1.04 (6H, d, $J = 5.5$ Hz).

LCMS: m/z 437 $[M+H]^+$

40

HPLC 保持時間: 1.48 分 (分析条件 S)

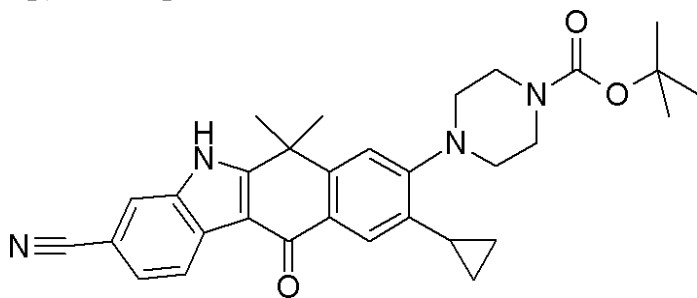
【0504】

[実施例 308]

化合物 F 5-15-1

4-(3-シアノ-9-シクロプロピル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

【化 3 2 2】



10

化合物 E 4-7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3-10 とシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウムより、標題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.55 (1H, s)、8.28-8.25 (1H, m)、7.98-7.95 (1H, m)、7.62 (1H, s)、7.32 (1H, s)、3.56-3.53 (4h, m)、3.09-3.07 (4H, m)、2.22-2.18 (1H, m)、1.73 (6H, br s)、1.44 (9H, s)、1.08-1.05 (2H, m)、0.77-0.76 (2H, m)

LCMS: m/z 511 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 4.50 分 (分析条件W)

20

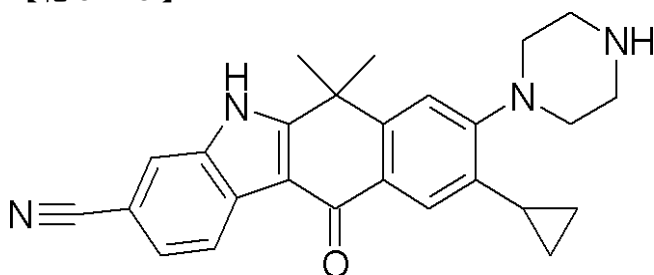
【0 5 0 5】

[実施例 3 0 9]

化合物 F 5-15-2

9-シクロプロピル-6、6-ジメチル-11-オキソ-8-ピペラジン-1-イル-6、11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 2 3】



30

化合物 A 8-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5-15-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 411 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.67 分 (分析条件W)

40

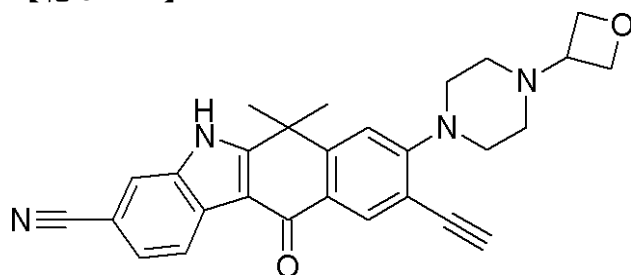
【0 5 0 6】

[実施例 3 1 0]

化合物 F 5-16

9-エチニル-6、6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6、11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 2 4】



化合物 F 5 - 4 3 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 3 より、標題化合物を合成した。 10

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- D_6) δ : 12.77 (1H, br. s), 8.31 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.16 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J = 8.2$, 1.3 Hz), 7.27 (1H, s), 4.59 (2H, dd, $J = 6.6$, 6.6 Hz), 4.51 (1H, s), 4.49 (2H, dd, $J = 6.6$, 6.6 Hz), 3.51 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.35-3.43 (4H, m), 2.43-2.50 (4H, s), 1.78 (6H, s).

LCMS: m/z 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.40 分 (分析条件 S)

20

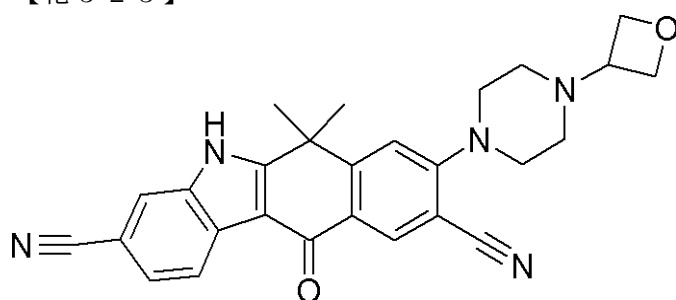
【0507】

[実施例 311]

化合物 F 5 - 1 7

6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3, 9-ジカルボニトリル

【化 3 2 5】



化合物 A 5 - 2 の合成と同様の手法で、化合物 F 4 - 3 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.84 (1 H, br. s), 8.36 (1 H, s), 8.32-8.29 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.04 (1 H, s), 7.65-7.62 (1 H, d, 8.08 Hz), 7.44 (1 H, s), 4.62-4.57 (2 H, m), 4.52-4.47 (2 H, m), 3.81-3.78 (2 H, t, 4.61 Hz), 3.57-3.50 (1 H, m), 3.43 (4 H, m), 2.51 (4 H, m), 1.80 (6 H, s)

LCMS: m/z 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$

40

【0508】

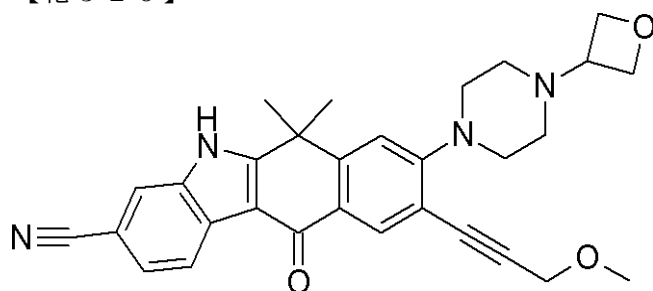
50

[実施例 3 1 2]

化合物 F 5 - 1 8

9 - (3 - メトキシプロパ-1-イニル) - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキセタン
- 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベン
ゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 3 2 6】



10

化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 3 と 3 - メトキシプロピンよ
り、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (2 7 0 MHz , DMSO- d_6) δ : 12.77 (1 H ,
br. s) , 8.32-8.29 (1 H , d , 8.08 Hz) , 8.1
3 (1 H , s) , 8.01 (1 H , s) , 7.62-7.59 (1 H
, d , 8.08 Hz) , 7.27 (1 H , s) , 4.62-4.57
(2 H , m) , 4.52-4.47 (2 H , m) , 4.39 (2 H ,
s) , 3.53-3.47 (1 H , m) , 3.38 (4 H , m) ,
3.36 (3 H , s) , 2.51 (4 H , m) , 1.77 (6 H ,
s)

20

LCMS : m/z 495 [M+H] $^+$

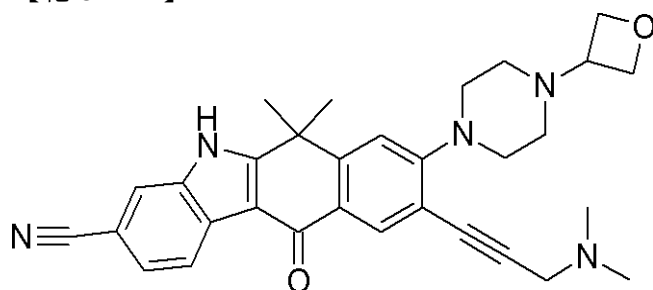
【0 5 0 9】

[実施例 3 1 3]

化合物 F 5 - 1 9

9 - (3 - ジメチルアミノプロパ-1-イニル) - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキ
セタン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H
- ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 3 2 7】



40

化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 3 とジメチルプロパ-2-
イニルアミンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 508 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間 : 1.07 分 (分析条件 S)

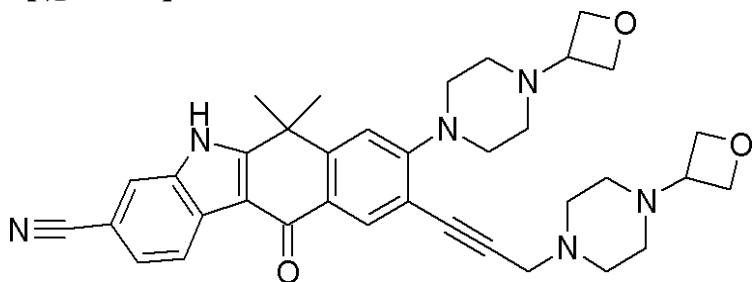
【0 5 1 0】

[実施例 3 1 4]

50

化合物 F 5-20

6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-9-[
 3-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-プロパー-1-イニル]-1
 1-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリ
 ル
 【化 3 2 8】



10

化合物 F 5-7 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4-3 と 3-ブromopropan と 4-オ
 キセタン-3-イル-ピペラジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.30 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.12 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.26 (1H, s), 4.60-4.42 (8H, m), 3.61 (2H, s), 3.60-3.30 (6H, m), 2.60-2.30 (12H, m), 1.77 (6H, s)
 LCMS: m/z 605 $[\text{M}+\text{H}]^+$

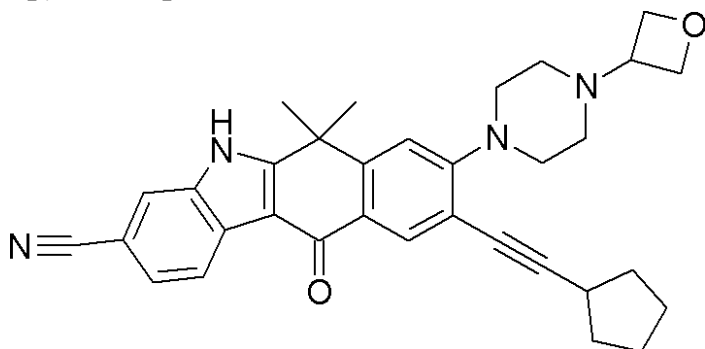
20

【0 5 1 1】

[実施例 3 1 5]

化合物 F 5-21

9-シクロペンチルエチニル-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピ
 ペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾ
 ール-3-カルボニトリル
 【化 3 2 9】



40

化合物 E 4-2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4-3 とシクロペンチルアセチレ
 ンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.80 分 (分析条件 S)

【0 5 1 2】

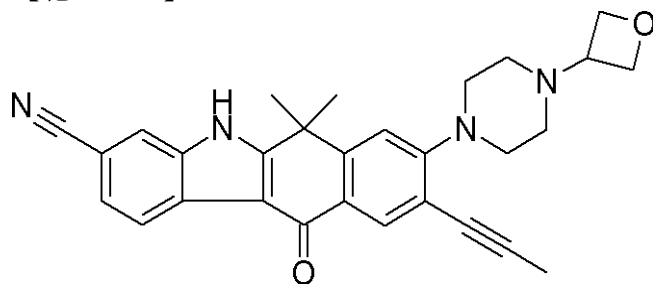
[実施例 3 1 6]

化合物 F 5-22

50

6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-9-プロパー-1-イニル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 3 0】



10

化合物 E 4-2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4-3 とプロピンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.37 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.18 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.19 (1H, s), 4.70-4.77 (2H, m), 4.62-4.68 (2H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 3.38-3.45 (4H, m), 2.54-2.61 (4H, m), 2.10 (3H, s), 1.79 (6H, s)

20

LCMS: m/z 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.90 分 (分析条件 U)

【0 5 1 3】

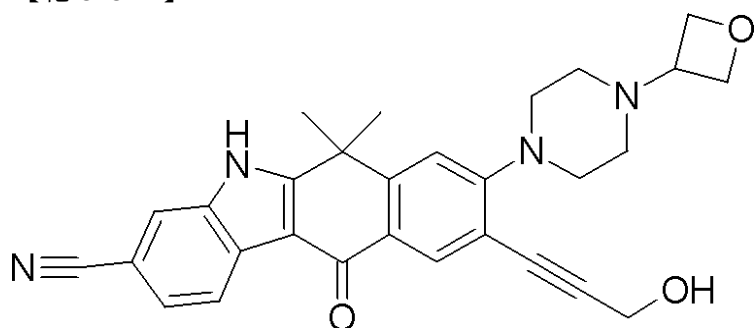
[実施例 3 1 7]

化合物 F 5-2 3

9-(3-ヒドロキシ-プロパー-1-イニル)-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

30

【化 3 3 1】



40

化合物 E 4-2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4-3 とトリメチルプロパー 2-イニルオキシシランより、標題化合物の TMS 体を合成した。得られた TMS 体をテトラブチルアンモニウムフルオリドで処理することで、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.30 分 (分析条件 S)

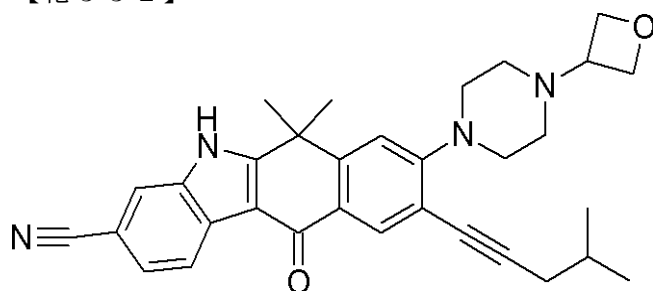
【0 5 1 4】

[実施例 3 1 8]

50

化合物 F 5-24

6, 6-ジメチル-9-(4-メチルペンタ-1-イニル)-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ
 [b] カルバゾール-3-カルボニトリル
 【化332】



10

化合物 E 4-2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4-3 と 4-メチルペンタ-1-インより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.75 (1 H, br. s), 8.32-8.29 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.08 (1 H, s), 8.01 (1 H, s), 7.62-7.59 (1 H, m), 7.23 (1 H, s), 4.61-4.57 (2 H, m), 4.51-4.46 (2 H, m), 3.51-3.47 (1 H, m), 3.37 (4 H, m), 2.46 (4 H, m), 2.41-2.39 (2 H, d, 5.94 Hz), 1.92-1.80 (1 H, m), 1.77 (6 H, s), 1.04 (3 H, s), 1.01 (3 H, s)

20

LCMS: m/z 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$

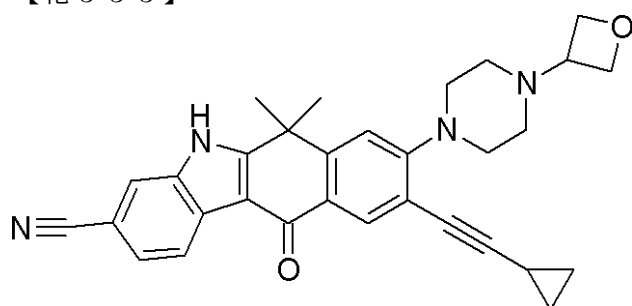
【0515】

[実施例319]

化合物 F 5-25

9-シクロプロピルエチニル-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル
 【化333】

30



40

化合物 E 4-2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4-3 とエチニルシクロプロパンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.74 (1 H, br. s), 8.32-8.29 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.05 (1 H, s), 8.00 (1 H, s), 7.62-7.58 (1 H, m), 7.21 (1 H, s), 4.62-4.57 (2 H, m), 4.51-4.47 (2 H, m), 3.53-3.48 (1 H, m)

50

, 3.34 (4 H, m), 2.46 (4 H, m), 1.76 (6 H, s), 1.64–1.58 (1 H, m), 0.97–0.89 (2 H, m), 0.76–0.70 (2 H, m)
LCMS: m/z 491 [M+H]⁺

【0516】

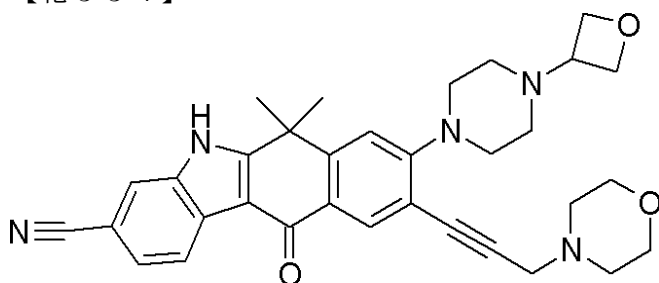
[実施例320]

化合物F5-26

6,6-ジメチル-9-(3-モルホリン-4-イル-プロパ-1-イニル)-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

10

【化334】



20

化合物F5-7の合成法と同様の条件で、化合物F4-3と3-ブロモプロピンとモルホリンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.29 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.13 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.25 (1H, s), 4.61–4.48 (4H, m), 3.64–3.32 (11H, m), 2.60–2.40 (8H, m), 1.78 (6H, s)

LCMS: m/z 550 [M+H]⁺

30

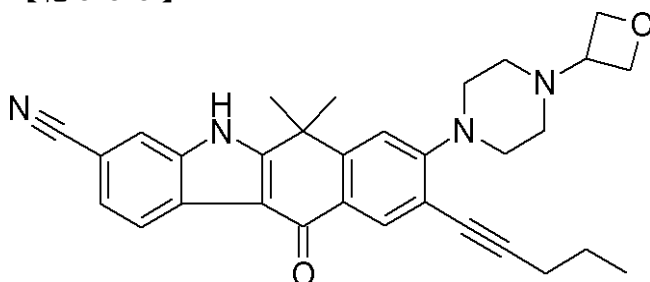
【0517】

[実施例321]

化合物F5-27

6,6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-9-ペンター-1-イニル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化335】



40

化合物E4-2-1の合成法と同様の条件で、化合物F4-3と1-ペンチンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.72 (1H, br s), 8.28 (1H, d, 8.1 Hz), 8.06 (1H, s)

50

, 7.98 (1H, s), 7.58 (1H, d, 8.1 Hz), 7.21 (1H, s), 4.60–4.43 (4H, m), 3.53–3.44 (1H, m), 3.39–3.32 (2H, m), 1.75 (6H, s), 1.60–1.53 (4H, m), 1.01 (3H, t, 7.3 Hz)

LCMS: m/z 493 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.17 分 (分析条件 U)

【0518】

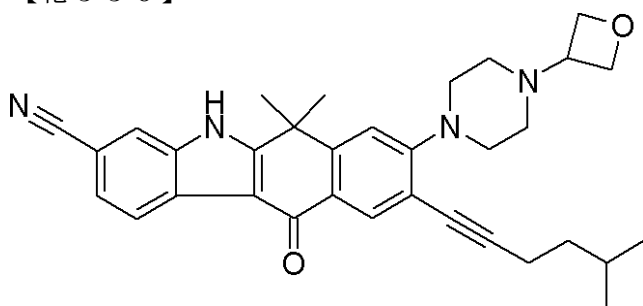
[実施例 322]

10

化合物 F5-28

6, 6-ジメチル-9-(5-メチルヘキサ-1-イニル)-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 336】



20

化合物 E4-2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F4-3 と 5-メチルヘキサ-1-インより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 521 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.37 分 (分析条件 U)

【0519】

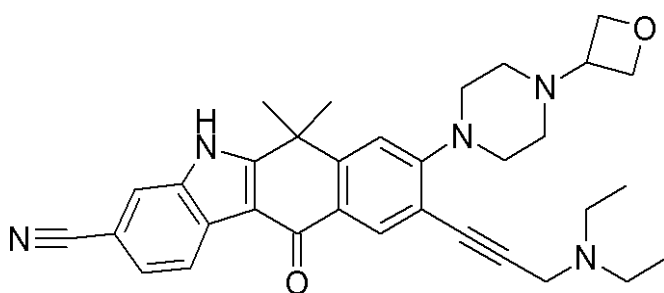
30

[実施例 323]

化合物 F5-29

9-(3-ジエチルアミノプロパ-1-イニル)-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 337】



40

化合物 E4-2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F4-3 と 3-ジエチルアミノプロピンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 536 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.13 分 (分析条件 S)

50

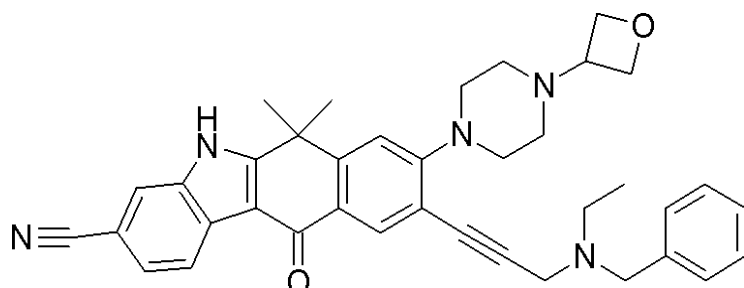
【0520】

[実施例324]

化合物F5-30

9-[3-(ベンジル-エチル-アミノ)-プロパー-1-イニル]-6,6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化338】



10

化合物E4-2-1の合成法と同様の条件で、化合物F4-3と3-ベンジル-3-エチルアミノプロピンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 584 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.32分 (分析条件S)

20

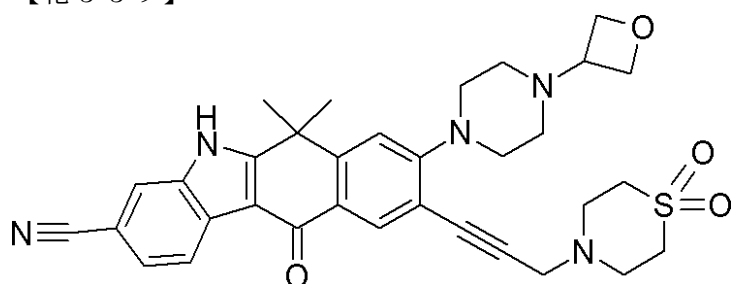
【0521】

[実施例325]

化合物F5-31

9-[3-(1,1-ジオキソ-1λ6-チオモルホリン-4-イル)-プロパー-1-イニル]-6,6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化339】



30

化合物E4-2-1の合成法と同様の条件で、化合物F4-3と3-(1,1-ジオキソ-1λ6-チオモルホリン-4-イル)-プロピンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 598 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.35分 (分析条件S)

40

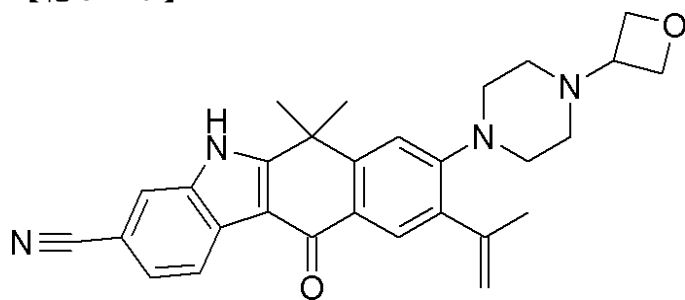
【0522】

[実施例326]

化合物F5-32

9-イソプロペニル-6,6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 4 0】



10

化合物 E 4-7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4-3 と 2-イソプロペニル-4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロランより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) δ : 8.44 (1 H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.09 (1 H, s), 7.83 (1 H, s), 7.54 (1 H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.18 (1 H, s), 5.24-5.20 (2 H, m), 4.81-4.68 (4 H, m), 3.66 (1 H, m), 3.30 (4 H, m), 2.57 (4 H, m), 2.21 (3 H, s), 1.82 (6 H, s)

LCMS: m/z 467 $[\text{M} + \text{H}]^+$

20

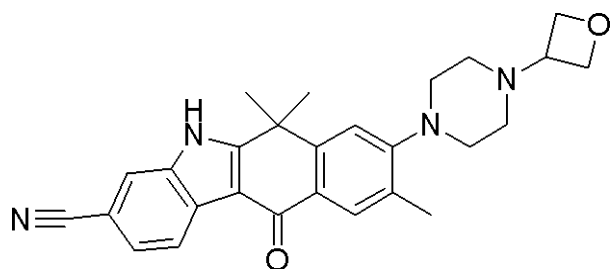
【0 5 2 3】

[実施例 3 2 7]

化合物 F 5-3 3

6, 6, 9-トリメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 4 1】



30

化合物 F 5-4 7 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4-3 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.71 (1 H, br. s), 8.33-8.31 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.01 (1 H, s), 7.97 (1 H, s), 7.62-7.59 (1 H, m), 7.32 (1 H, s), 4.61-4.57 (2 H, m), 4.51-4.47 (2 H, m), 3.55-3.49 (1 H, m), 3.05 (4 H, m), 2.47 (4 H, m), 2.33 (3 H, s), 1.76 (6 H, s)

LCMS: m/z 441 $[\text{M} + \text{H}]^+$

40

【0 5 2 4】

[実施例 3 2 8]

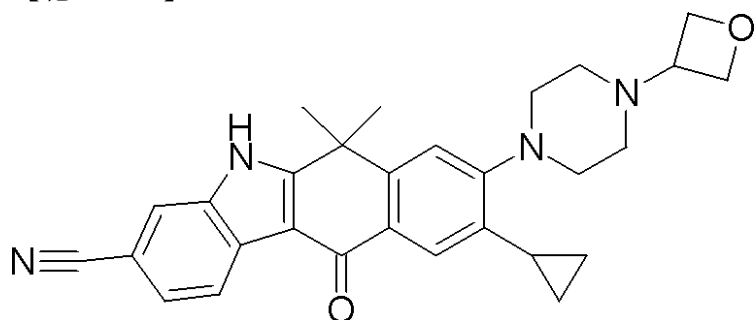
化合物 F 5-3 4

9-シクロプロピル-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン

50

－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ〔ｂ〕カルバゾール－
３－カルボニトリル

【化３４２】



10

化合物 B 3－3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5－1 5－2 とオキセタン－3－オンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.32–8.29 (1H, m), 8.00–7.99 (1H, m), 7.62–7.58 (2H, m), 7.32–7.31 (1H, m), 4.61–4.57 (2H, m), 4.52–4.49 (2H, m), 3.53 (1H, br. s), 3.18 (4H, br. s), 1.75 (6H, s), 1.25–1.23 (1H, m), 1.09–1.04 (2H, m), 0.79–0.75 (2H, m)

20

LCMS: m/z 467 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.74 分 (分析条件 W)

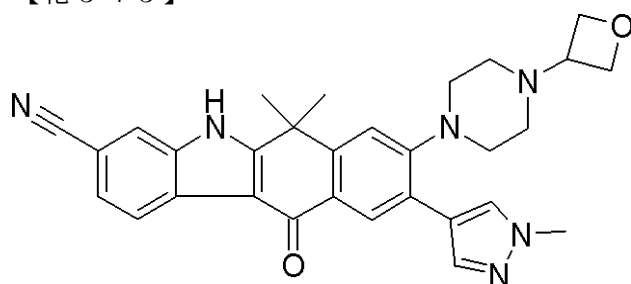
【０５２５】

[実施例 3 2 9]

化合物 F 5－3 5

6，６－ジメチル－９－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－８－（４－オキ
セタン－３－イル－ピペラジン－１－イル）－１１－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ
－ベンゾ〔ｂ〕カルバゾール－３－カルボニトリル

【化３４３】



30

化合物 E 4－7－1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4－3 と 1－メチル－4－（4，4，5，5－テトラメチル－〔1，3，2〕ジオキサボロラン－2－イル）－1H－ピラゾールより、標題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 507 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.75 分 (分析条件 U)

【０５２６】

[実施例 3 3 0]

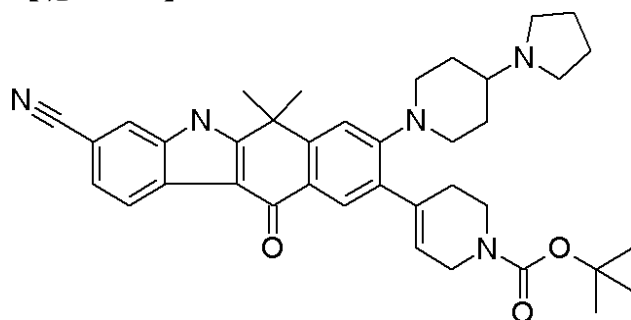
化合物 F 5－3 6－1

4－〔３－シアノ－６，６－ジメチル－１１－オキソ－８－（４－ピロリジン－１－イル
－ピペリジン－１－イル）－６，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ〔ｂ〕カルバゾール－９

50

－イル〕－3，6－ジヒドロ－2H－ピリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル エステル

【化344】



10

化合物E4-7-1の合成法と同様の条件で、化合物F3-2より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 621 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.58分 (分析条件U)

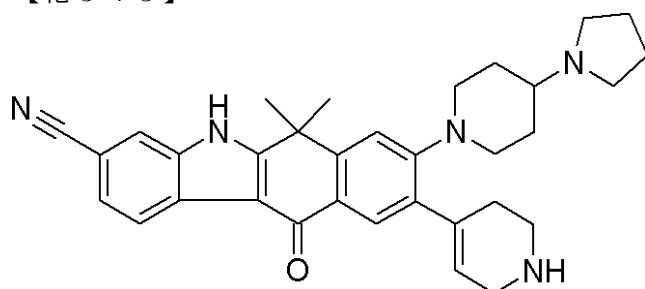
【0527】

[実施例331]

化合物F5-36-2

6，6－ジメチル－11－オキソ－8－（4－ピロリジン－1－イル－ピペリジン－1－イル）－9－（1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル）－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ〔b〕カルバゾール－3－カルボニトリル

【化345】



30

化合物A8-1の合成法と同様の条件で、化合物F5-36-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 520 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.82分 (分析条件U)

【0528】

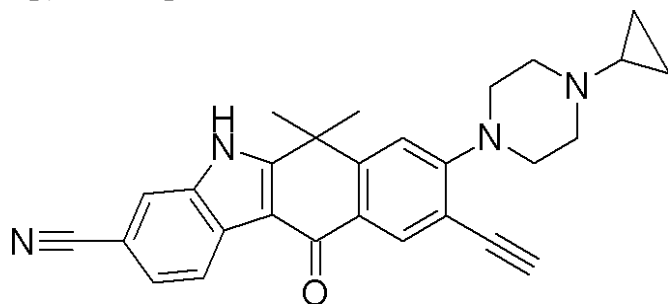
[実施例332]

化合物F5-37

8－（4－シクロプロピル－ピペラジン－1－イル）－9－エチニル－6，6－ジメチル－11－オキソ－6，11－ジヒドロ－5H－ベンゾ〔b〕カルバゾール－3－カルボニトリル

40

【化 3 4 6】



10

化合物 F 5-4 3 と同様の条件で、化合物 F 4-9 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.76 (1H, br. s), 8.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.15 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.24 (1H, s), 4.52 (1H, s), 3.28-3.36 (4H, m), 3.17 (1H, d, J = 5.3 Hz), 2.70-2.77 (4H, m), 1.76 (6H, s), 0.47 (2H, d, J = 5.3 Hz), 0.36 (2H, d, J = 5.3 Hz).

LCMS: m/z 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

HPLC 保持時間: 1.57 分 (分析条件 S)

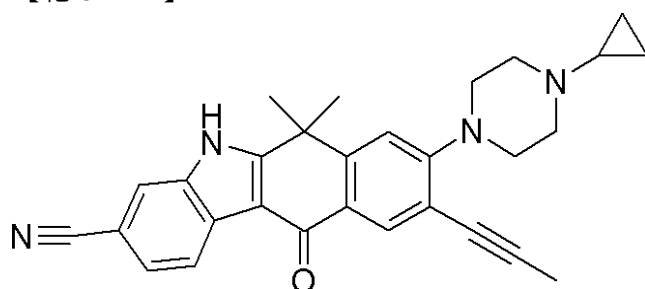
【0 5 2 9】

[実施例 3 3 3]

化合物 F 5-3 8

8-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-9-プロパー-1-イニル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 4 7】



30

化合物 E 4-2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4-9 とプロピンより、標題化合物を合成した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.76 (1 H, br. s), 8.31-8.28 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.06 (1 H, s), 8.00 (1 H, s), 7.60-7.57 (1 H, m), 7.19 (1 H, s), 3.29 (4 H, m), 2.74 (4 H, m), 2.55 (1 H, m), 2.13 (3 H, s), 1.75 (6 H, s), 0.51-0.43 (2 H, m), 0.38-0.32 (2 H, m)

LCMS: m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 5 3 0】

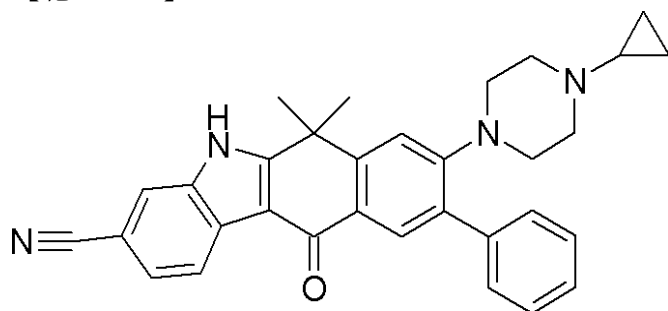
50

[実施例 334]

化合物 F5-39

8 - (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) - 6, 6-ジメチル-11-オキソ
 -9-フェニル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニ
 トリル

【化 348】



10

化合物 E4-7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F4-9 とフェニルホウ酸より、標
 題化合物を合成した。

LCMS: m/z 487 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.15 分 (分析条件 U)

20

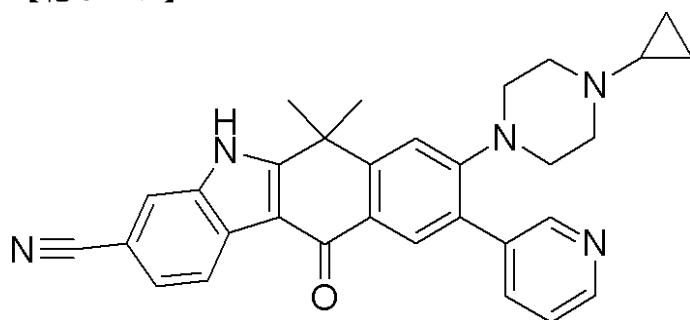
【0531】

[実施例 335]

化合物 F5-40

8 - (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) - 6, 6-ジメチル-11-オキソ
 -9-ピリジン-3-イル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3
 -カルボニトリル

【化 349】



30

化合物 E4-7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F4-9 とピリジン-3-ホウ酸よ
 り、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 488 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.53 分 (分析条件 U)

40

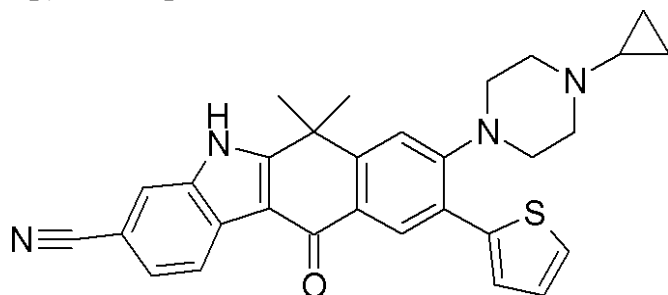
【0532】

[実施例 336]

化合物 F5-41

8 - (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) - 6, 6-ジメチル-11-オキソ
 -9-チオフェン-2-イル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-
 3-カルボニトリル

【化 3 5 0】



10

化合物 E 4-7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4-9 とチオフェン - 2 - ホウ酸より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.13 分 (分析条件 U)

【0 5 3 3】

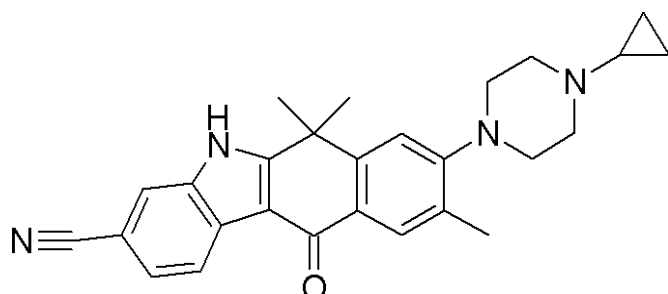
[実施例 3 3 7]

化合物 F 5-4 2

8-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-6,6,9-トリメチル-11-
オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

20

【化 3 5 1】



30

化合物 F 5-4 7 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4-9 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.71 (1 H, br. s), 8.33-8.30 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.00 (1 H, s), 7.96 (1 H, s), 7.61-7.58 (1 H, m), 7.29 (1 H, s), 2.97 (4 H, m), 2.73 (4 H, m), 2.56 (1 H, m), 2.34 (3 H, s), 1.76 (6 H, s), 1.64-1.58 (1 H, m), 0.50-0.44 (2 H, m), 0.37-0.32 (2 H, m)

LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

40

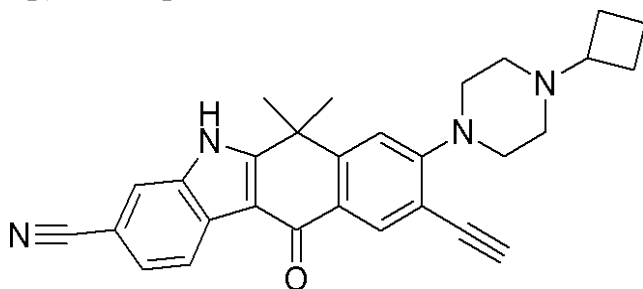
【0 5 3 4】

[実施例 3 3 8]

化合物 F 5-4 3

8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-9-エチニル-6,6-ジメチル-
11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 5 2】



10

窒素雰囲気下、9-ブロモ-8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物F4-10、200mg、0.397mmol)のMeCN(8ml)懸濁液に、エチニルトリイソプロピルシラン(268mg、3.0当量)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(Xphos)(39mg、0.2当量)、Pd(CH₃CN)₂Cl₂(11mg、0.1当量)、炭酸セシウム(518mg、4.0当量)を加え、加熱還流条件下で反応が完結するまで攪拌した。反応終了後、反応液に蒸留水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製し、8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-9-[(トリイソプロピルシラニル)-エチニル]-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(179mg、74%)を得た。

20

得られた化合物(179mg、0.295mmol)のTHF(6ml)溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリドの1MTHF溶液(710μl)を加え、反応が完結するまで攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルを注ぎ、蒸留水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をエタノールと蒸留水の混合溶媒で洗浄し、標題化合物(67mg、92%)を得た。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.85 (1 H, s), 8.31 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.20 (1 H, s), 8.03 (1 H, s), 7.62 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.35 (1 H, s), 4.62 (1 H, s), 3.94-4.03 (2 H, m), 3.79-3.89 (1 H, m), 3.48-3.54 (2 H, m), 3.27-3.38 (2 H, m), 2.96-3.16 (2 H, m), 2.30-2.41 (2 H, m), 2.16-2.26 (2 H, m), 1.72-1.85 (8 H, m)

30

LCMS: m/z 449 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.69分(分析条件W)

40

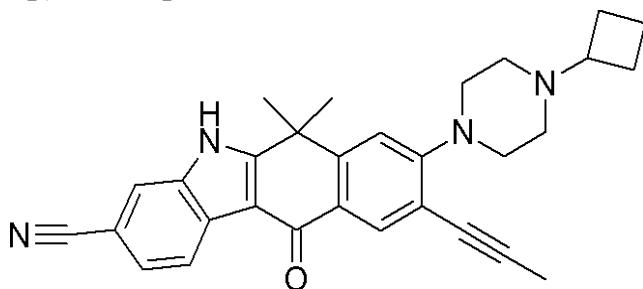
【0 5 3 5】

[実施例 3 3 9]

化合物F5-44

8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-9-プロパ-1-イニル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 5 3】



10

化合物 E 4-2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4-10 よりプロピンガス雰囲気下で、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.71 (1 H, s), 8.30 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.06 (1 H, s), 8.00 (1 H, s), 7.59 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.20 (1 H, s), 2.75-2.83 (1 H, m), 2.40-2.48 (4 H, m), 2.11 (3 H, s), 1.97-2.06 (2 H, m), 1.76 (6 H, s), 1.62-1.71 (2 H, m)

LCMS: m/z 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.80 分 (分析条件 W)

20

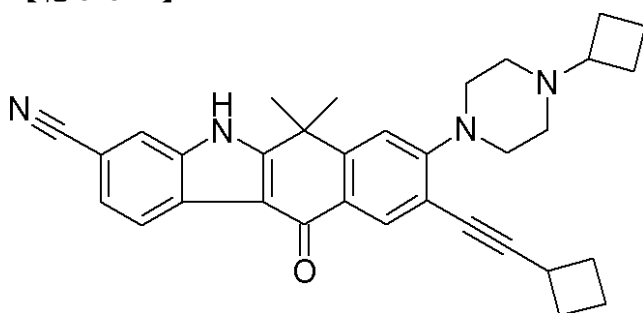
【0 5 3 6】

[実施例 3 4 0]

化合物 F 5-4 5

9-シクロブチルエチニル-8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 5 4】



30

化合物 E 4-2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4-10 とエチニルシクロブタンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.85 分 (分析条件 S)

40

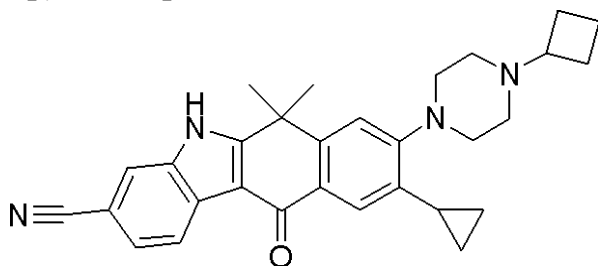
【0 5 3 7】

[実施例 3 4 1]

化合物 F 5-4 6

8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-9-シクロプロピル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 5 5】



化合物 B 3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5-15-2 とシクロブタノンより、
 標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.23 (1H, d, 8 Hz)、7.92 (1H, br. s)、7.59 (1H, s)、7.47 (1H, br. d, 8 Hz)、7.28 (1H, s)、3.12 (4H, br. s)、2.80 (1H, dddd, 8, 8, 8, 8 Hz)、2.20-2.13 (1H, m)、2.01 (2H, br. s)、1.86-1.68 (10H, m)、1.05 (2H, d, 8 Hz)、0.76 (2H, d, 4 Hz)

LCMS: m/z 465 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.79 分 (分析条件 W)

化合物 F 5-46 の塩酸塩

8-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-9-シクロプロピル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリルを DMSO および 6N 塩酸 1.05 等量を加え溶解した。凍結乾燥後 25% 含水エタノールより結晶化し 8-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-9-シクロプロピル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.81 (1H, s)、10.64 (1H, br. s)、8.32-8.29 (1H, m)、8.01 (1H, s)、7.67 (1H, s)、7.61-7.60 (1H, m)、7.33 (1H, s)、4.00-3.39 (6H, m)、3.28-3.02 (3H, m)、2.45-2.05 (5H, m)、1.83-1.77 (8H, m)、1.09-1.07 (2H, m)、0.81-0.80 (2H, m)

LCMS: m/z 465 [M+H] $^+$

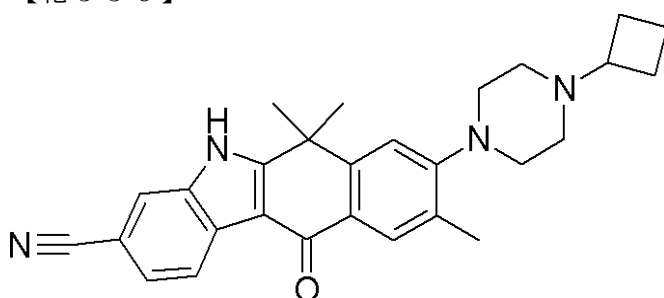
【0 5 3 8】

[実施例 3 4 2]

化合物 F 5-47

8-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-6,6,9-トリメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 5 6】



10

20

30

40

50

窒素雰囲気下、9-ブロモ-8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物F4-10、50mg、0.099mmol)のN、N-ジメチルホルムアミド(1.5ml)溶液に、トリメチルボロキシ(12mg、0.1当量)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(39mg、0.2当量)、炭酸カリウム(41mg、3.0当量)を加え、100℃で24時間攪拌した。反応終了後、反応液に蒸留水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製し、標題化合物(25mg、58%)を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.67 (1 H, s), 8.31 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.95 (1 H, s), 7.59 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.30 (1 H, s), 2.96-3.04 (4 H, m), 2.76-2.84 (1 H, m), 2.39-2.48 (4 H, m), 2.32 (3 H, s), 1.78-1.87 (2 H, m), 1.75 (6 H, s), 1.63-1.71 (2 H, m)
 LCMS: m/z 439 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 2.66分 (分析条件W)

20

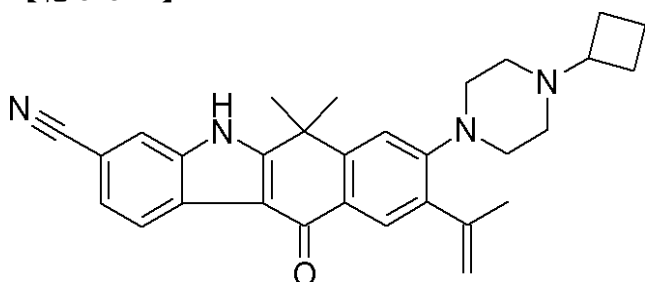
【0539】

[実施例343]

化合物F5-48

8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-9-イソプロペニル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化357】



30

化合物E4-7-1の合成法と同様の条件で、化合物F4-10と2-イソプロペニル-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロランより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 465 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 1.63分 (分析条件S)

40

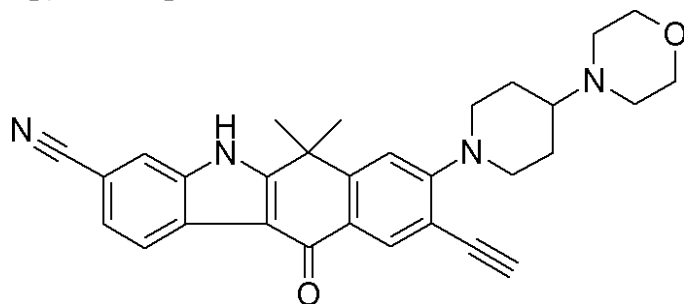
【0540】

[実施例344]

化合物F5-49

9-エチニル-6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 5 8】



10

化合物 F 5 - 4 3 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 1 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.90 分 (分析条件 U)

【0 5 4 1】

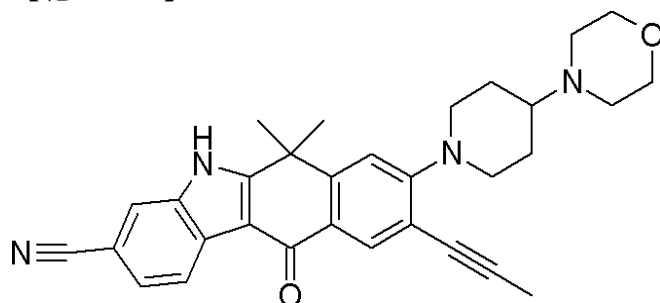
[実施例 3 4 5]

化合物 F 5 - 5 0

6, 6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-
オキソ-9-プロパ-1-イニル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾー
ル-3-カルボニトリル

20

【化 3 5 9】



30

化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 1 1 とプロピングスより、標
題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) δ : 8.40 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.24 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.14 (1H, s), 4.01-3.96 (2H, m), 3.78 (4H, m), 2.88-2.84 (2H, m), 2.68 (4H, m), 2.16-1.73 (5H, m), 2.16 (3H, s), 1.80 (6H, s)

LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

40

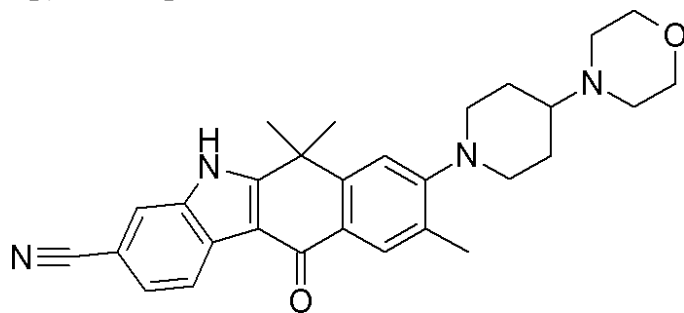
【0 5 4 2】

[実施例 3 4 6]

化合物 F 5 - 5 1

6, 6, 9-トリメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-
11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニト
リル

【化 3 6 0】



10

化合物 F 5-47 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3-11 より標題化合物を合成した
 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.70 (1 H, br. s), 8.33-8.30 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.00 (1 H, s), 7.95 (1 H, s), 7.61-7.58 (1 H, m), 7.28 (1 H, s), , 3.60 (4 H, m), 3.32-3.26 (2 H, m), 2.79-2.69 (2 H, m), 2.32 (3 H, s), 1.95-1.90 (2 H, m), 1.74 (6 H, s), 1.65-1.52 (2 H, m),
 LCMS: m/z 469 [M+H] $^+$

20

化合物 F 5-51 のメタンスルホン酸塩

6, 6, 9-トリメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリルを DMSO および 2N メタンスルホン酸 1.05 等量を加え溶解した。凍結乾燥後エタノールより結晶化し 6, 6, 9-トリメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリルメタンスルホン酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.72 (1 H, br. s)、9.60 (1 H, br. s)、8.33-8.31 (1 H, d、9.8 Hz)、8.01 (1 H, s)、7.99 (1 H, s)、7.61-7.59 (1 H, m)、7.31 (1 H, s)、4.07-4.04 (2 H, m)、3.73-3.67 (2 H, m)、3.55-3.40 (8 H, m)、3.32-3.26 (1 H, m)、2.70-2.60 (2 H, m)、2.34 (3 H, s)、2.30 (3 H, s)、1.95-1.90 (2 H, m)、1.75 (6 H, s)

30

LCMS: m/z 469 [M+H] $^+$

【0 5 4 3】

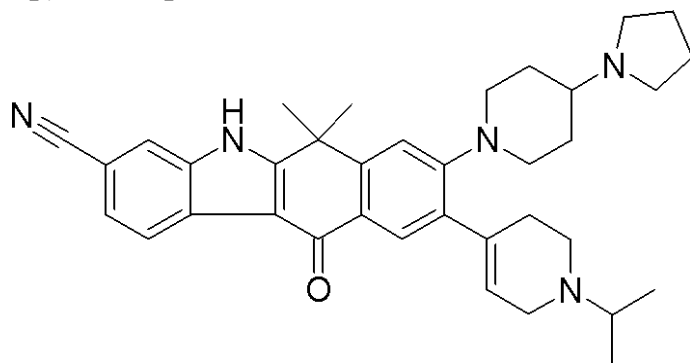
[実施例 3 4 7]

化合物 F 6-1

9-(1-イソプロピル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 3 6 1】



10

化合物 B 3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5-36-2 とアセトンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- D_6) δ : 12.68 (1H, br s), 8.30 (1H, d, 8.1 Hz), 7.98 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.58 (1H, d, 8.1 Hz), 7.20 (1H, s), 5.85 (1H, s), 3.56-3.44 (2H, m), 3.21-3.14 (2H, m), 2.77-2.66 (5H, m), 2.12-2.09 (1H, m), 1.98-1.88 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.70-1.63 (1H, m), 1.58-1.45 (2H, m), 1.09-1.00 (6H, m)

20

LCMS: m/z 563 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.90 分 (分析条件 U)

【0 5 4 4】

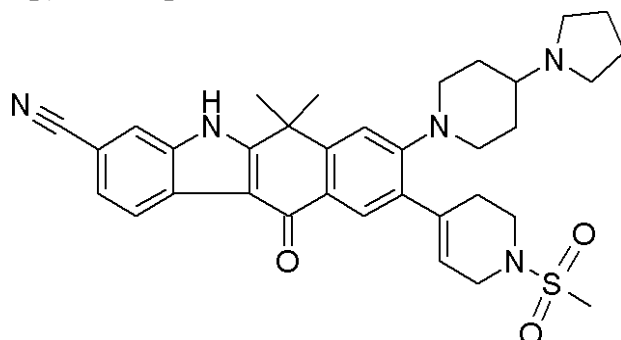
[実施例 3 4 8]

化合物 F 6-2

9-(1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

30

【化 3 6 2】



40

化合物 A 9-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5-36-2 より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 598 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.52 分 (分析条件 S)

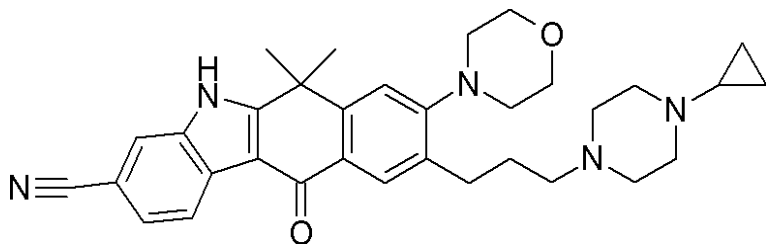
【0 5 4 5】

[実施例 3 4 9]

化合物 F 6-3

50

9- [3- (4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -6, 6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル
【化363】



10

化合物B3-13-1の合成法と同様の条件で、化合物F5-10より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 538 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.32分 (分析条件S)

【0546】

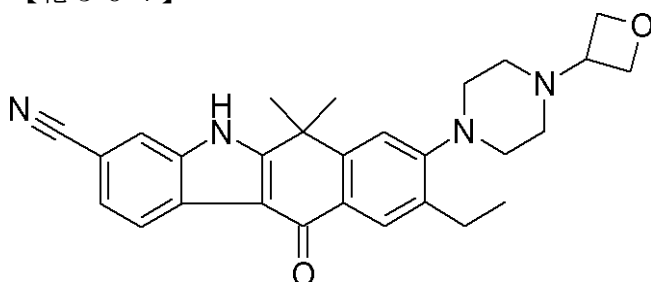
[実施例350]

化合物F6-4

20

9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化364】



30

化合物B3-13-1の合成法と同様の条件で、化合物F5-16より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.70 (1H, br s), 8.29 (1H, d, 8.0 Hz), 8.03-7.94 (2H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.38 (1H, s), 4.59-4.47 (4H, m), 3.53-5.47 (1H, m), 3.03-2.97 (2H, m), 2.73-2.62 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.29-1.98 (3H, m)

40

LCMS: m/z 455 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.92分 (分析条件U)

化合物F6-4の塩酸塩

9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリルをDMSOおよび6N塩酸1.05等量を加え溶解した。凍結乾燥後25%含水エタノールより結晶化し9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b]

50

] カルバゾール-3-カルボニトリル-塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.83 (1H, br. s)、11.59 (1H, br. s)、8.33-8.31 (1H, m)、8.09 (1H, s)、8.02 (1H, s)、7.63-7.61 (1H, m)、7.39 (1H, s)、4.91-4.60 (4H, br. m)、3.58-3.40 (1H, m)、3.31-3.05 (8H, br. m)、2.73 (2H, q、 $J=7.3$)、1.81 (6H, s)、1.29 (3H, t、 $J=7.3$)

LCMS: m/z 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0547】

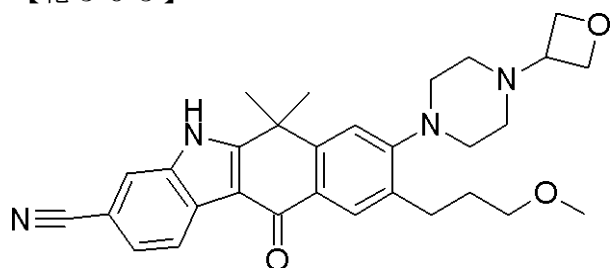
10

[実施例351]

化合物F6-5

9-(3-メトキシプロピル)-6,6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-
 ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化365】



20

化合物B3-13-1の合成法と同様の条件で、化合物F5-18より、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.73 (1H, br. s)、8.33-8.30 (1H, d、8.08 Hz)、8.01 (1H, s)、8.00 (1H, s)、7.62-7.59 (1H, d、8.08 Hz)、7.42 (1H, s)、4.61-4.56 (2H, m)、4.51-4.46 (2H, m)、3.53-3.47 (1H, m)、3.42-3.37 (2H, m)、3.02 (4H, m)、2.75-2.68 (2H, m)、2.51 (4H, m)、1.93-1.82 (2H, m)、1.76 (6H, s)

30

LCMS: m/z 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0548】

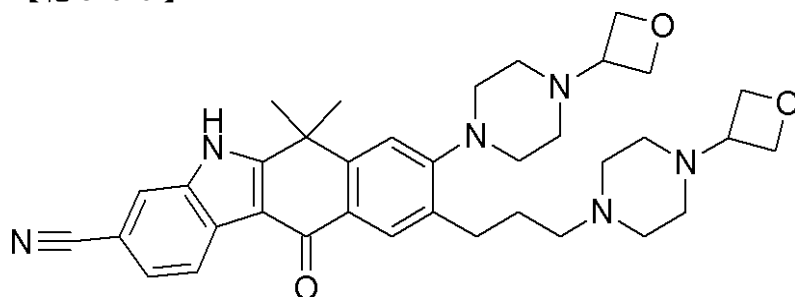
[実施例352]

化合物F6-6

6,6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-
 ピペラジン-1-イル)-9-[
 3-(4-オキセタン-3-イル-
 ピペラジン-1-イル)-プロピル]-11-
 オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 3 6 6】



10

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 2 0 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.00 分 (分析条件 S)

【0 5 4 9】

[実施例 3 5 3]

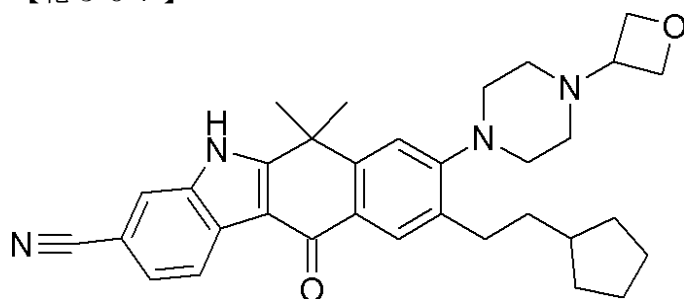
化合物 F 6 - 7

9 - (2 - シクロペンチル - エチル) - 6, 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキセタン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b]

20

カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 3 6 7】



30

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 2 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.92 分 (分析条件 S)

【0 5 5 0】

[実施例 3 5 4]

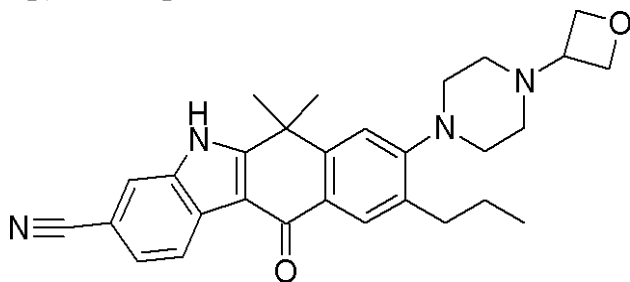
化合物 F 6 - 8

6, 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキセタン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 9 - プロピル - 6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カ

40

ルボニトリル

【化 3 6 8】



10

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 2 2 より、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz DMSO- D_6) δ : 12.75 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.01-7.97 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.38 (1H, s), 4.51 (4H, dt, $J = 27.7, 6.3$ Hz), 3.55-3.49 (1H, m), 3.02-2.96 (4H, m), 2.63 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.47-2.41 (4H, m), 1.73 (6H, s), 1.70-1.61 (2H, m), 0.94 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

20

LCMS: m/z 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.57 分 (分析条件 S)

【0 5 5 1】

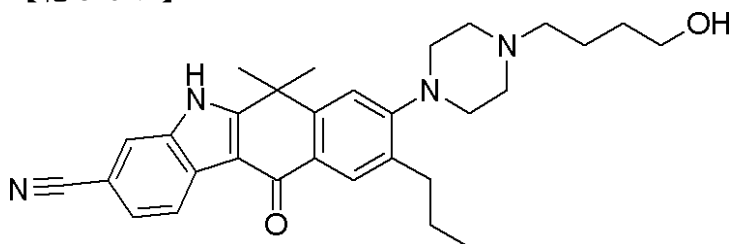
[実施例 3 5 5]

化合物 F 6 - 9

8 - [4 - (4 - ヒドロキシブチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 9 - プロピル - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 3 6 9】

30



化合物 F 6 - 8 を合成する際の副生成物として、標題化合物を得た。

LCMS: m/z 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$

40

HPLC 保持時間: 1.61 分 (分析条件 S)

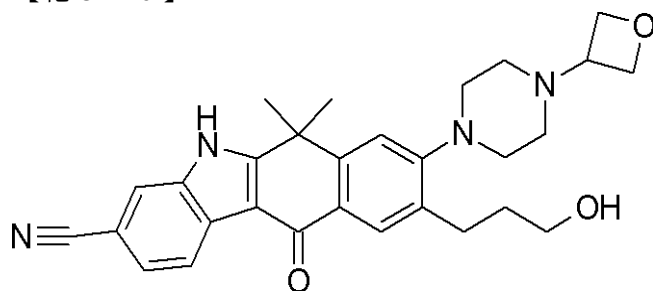
【0 5 5 2】

[実施例 3 5 6]

化合物 F 6 - 1 0

9 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6, 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキセタン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 3 7 0】



10

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 2 3 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.42 分 (分析条件 S)

【0 5 5 3】

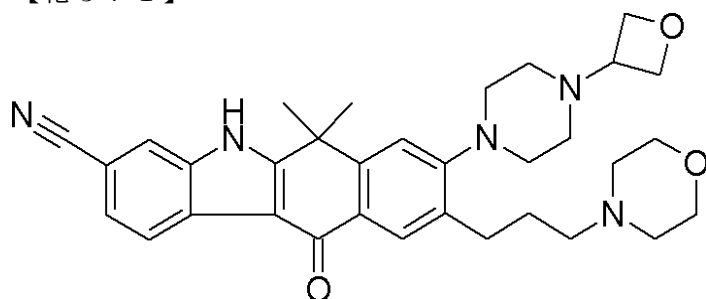
[実施例 3 5 7]

化合物 F 6 - 1 1

6, 6-ジメチル-9-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

20

【化 3 7 1】



30

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 2 6 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.50 分 (分析条件 U)

【0 5 5 4】

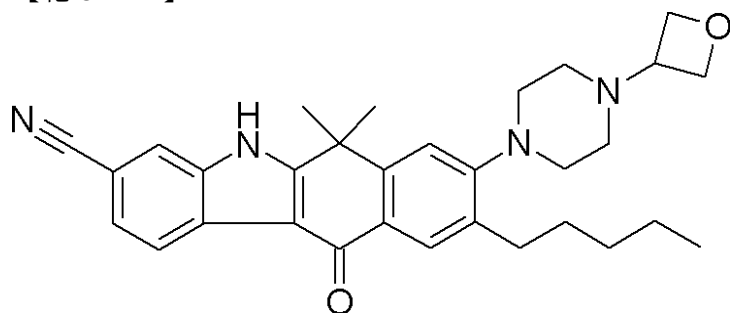
[実施例 3 5 8]

化合物 F 6 - 1 2

6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-9-ペンチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 3 7 2】



10

化合物 B 3-13-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5-27 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.25 分 (分析条件 U)

【0555】

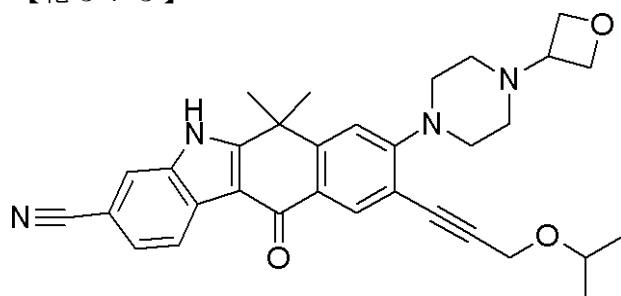
[実施例 359]

化合物 F 6-13

9-(3-イソプロポキシプロパ-1-イニル)-6,6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

20

【化 3 7 3】



30

化合物 A 7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5-23 と 2-ブロモプロパンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) δ : 8.40 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.32 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.18 (1H, s), 4.80-4.68 (4H, m), 4.46 (2H, s), 3.95 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.46 (4H, m), 2.62 (4H, m), 1.82 (6H, s), 1.24 (6H, d, $J=7.0\text{ Hz}$)

40

LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

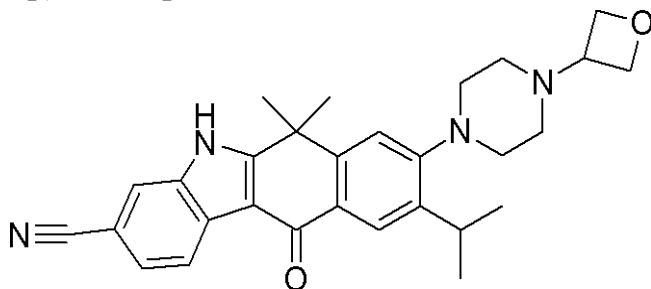
【0556】

[実施例 360]

化合物 F 6-14

9-イソプロピル-6,6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 7 4】



10

化合物 B 3-13-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5-32 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) δ : 8.44 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.27 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.36 (1H, s), 4.82-4.70 (4H, m), 3.68 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.13-3.09 (4H, m), 2.64-2.62 (4H, m), 1.81 (6H, s), 1.31 (6H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$)
LCMS: m/z 469 $[\text{M} + \text{H}]^+$

20

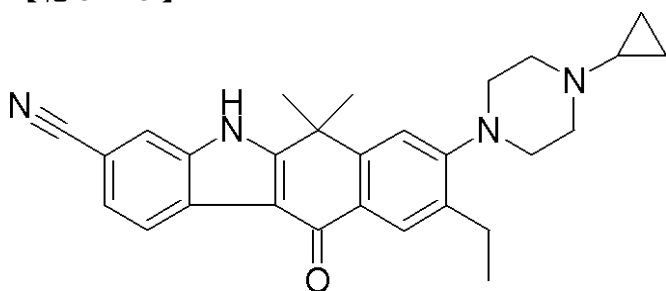
【0557】

[実施例 361]

化合物 F 6-15

8-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 7 5】



30

化合物 B 3-13-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5-37 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 439 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.98 分 (分析条件 U)

40

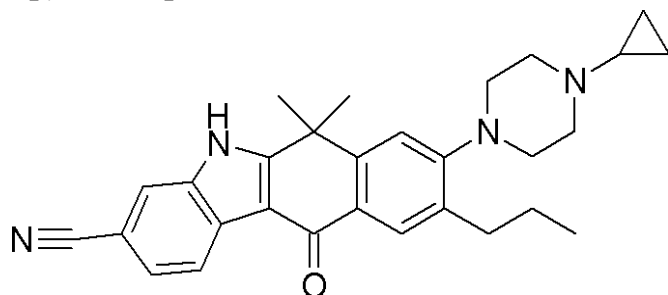
【0558】

[実施例 362]

化合物 F 6-16

8-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-9-プロピル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 7 6】



10

化合物 B 3-13-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5-38 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.63 分 (分析条件 S)

【0559】

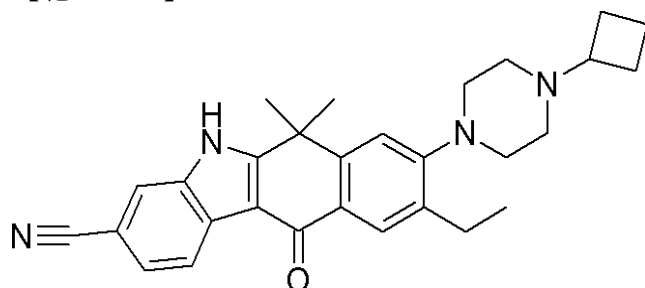
[実施例 363]

化合物 F 6-17

8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

20

【化 3 7 7】



30

化合物 B 3-13-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5-43 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.80 (1 H, s), 8.32 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.10 (1 H, s), 8.02 (1 H, s), 7.62 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.38 (1 H, s), 3.78-3.88 (1 H, m), 3.79-3.89 (1 H, m), 3.48-3.54 (2 H, m), 3.40-3.47 (2 H, m), 3.30-3.39 (2 H, m), 3.02-3.24 (4 H, m), 2.73 (2 H, q, 7.3 Hz), 2.30-2.41 (2 H, m), 2.17-2.26 (2 H, m), 1.71-1.86 (8 H, m), 1.29 (3 H, t, 7.3 Hz)

40

LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.76 分 (分析条件 W)

化合物 F 6-17 のメタンスルホン酸塩

8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリルを DMF 6 容に室温にて溶解しメタンスルホン酸水溶液 (2 M) 1.05 等量を滴下した。この溶液をアセトニトリル 60 容中に滴下し析出した固体を、ろ過、乾燥し 8-(4

50

ーシクロブチルーピペラジンー１－イル)ー９－エチルー６, ６－ジメチルー１１－オキソー６, １１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ [b] カルバゾールー３－カルボニトリルメタンスルホン酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- D_6) δ : 12.75 (1H, s)、8.31 (1H, J = 8.4 Hz)、8.07 (1H, s)、8.01 (1H, s)、7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz)、7.38 (1H, s)、3.58–2.84 (10H, m)、2.71 (2H, q, J = 7.5 Hz)、2.34 (3H, s)、2.20–2.04 (4H, m)、1.76–1.68 (8H, m)、1.26 (3H, t, J = 7.5 Hz)

FABMS: m/z 453 [M+H]⁺

10

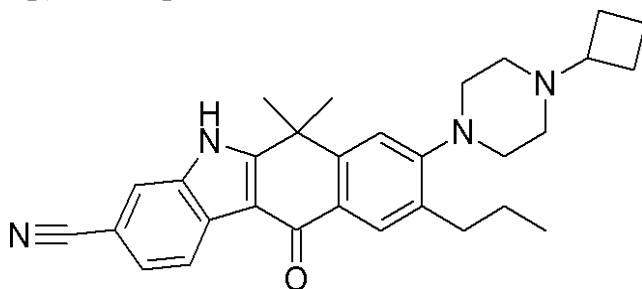
【0560】

[実施例364]

化合物F6-18

8-(4-シクロブチルーピペラジンー１－イル)ー６, ６－ジメチルー１１－オキソー９－プロピルー６, １１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ [b] カルバゾールー３－カルボニトリル

【化378】



20

化合物B3-13-1の合成法と同様の条件で、化合物F5-44より標題化合物を合成した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.69 (1H, s), 8.31 (1H, d, 7.9 Hz), 8.01 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.60 (1H, d, 7.9 Hz), 7.39 (1H, s), 2.92–3.02 (4H, m), 2.75–2.84 (1H, m), 2.65 (2H, t, 7.3 Hz), 2.38–2.48 (4H, m), 1.96–2.06 (2H, m), 1.78–1.87 (2H, m), 1.75 (6H, s), 1.62–1.73 (4H, m), 0.97 (3H, t, 7.3 Hz)

LCMS: m/z 467 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.96分 (分析条件W)

40

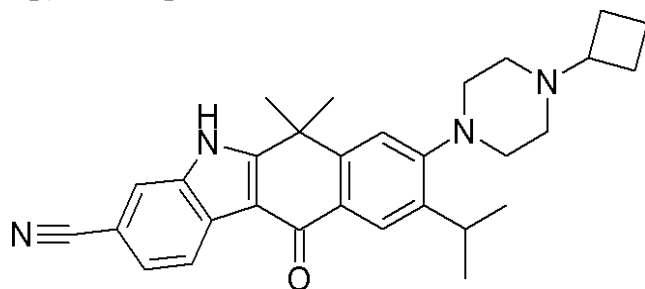
【0561】

[実施例365]

化合物F6-19

8-(4-シクロブチルーピペラジンー１－イル)ー９－イソプロピルー６, ６－ジメチルー１１－オキソー６, １１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ [b] カルバゾールー３－カルボニトリル

【化 3 7 9】



10

化合物 B 3 - 1 3 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 4 8 より、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 467 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.67 分 (分析条件 S)

【0 5 6 2】

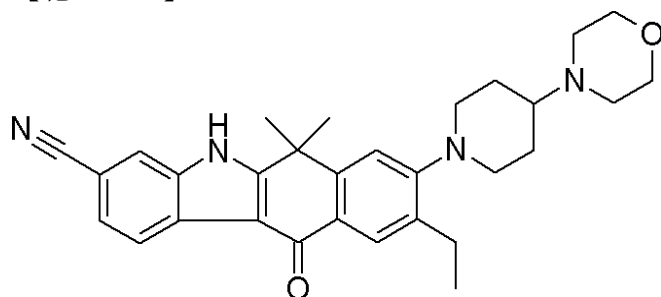
[実施例 3 6 6]

化合物 F 6 - 2 0

9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

20

【化 3 8 0】



30

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 4 9 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- D_6) δ : 12.70 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.34 (1H, s), 3.64-3.57 (4H, m), 3.27-3.18 (2H, m), 2.82-2.66 (4H, m), 2.39-2.28 (1H, m), 1.96-1.87 (2H, m), 1.76 (6H, s), 1.69-1.53 (2H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.3$ Hz)

40

L C M S : m/z 483 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.98 分 (分析条件 U)

化合物 F 6 - 2 0 の塩酸塩

9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリルをメチルエチルケトン 10 容、水 4 容および酢酸 3 容の混液に 60℃にて溶解した。溶解液に塩酸 (2 規定) 1 容を滴下した。60℃にて 30 分攪拌後、エタノール 25 容を滴下し析出した固体をろ過、乾燥し 9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-モ

50

ルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル-塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 DMSO-D_6) δ : 12.78 (1H, s)、10.57 (1H, br. s)、8.30 (1H, J = 8.4 Hz)、8.05 (1H, s)、7.99 (1H, s)、7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz)、7.36 (1H, s)、4.02-3.99 (2H, m)、3.84-3.78 (2H, m)、3.51-3.48 (2H, m)、3.15-3.13 (1H, s)、2.83-2.73 (2H, s)、2.71-2.67 (2H, s)、2.23-2.20 (2H, m)、1.94-1.83 (2H, m)、1.75 (6H, s)、1.27 (3H, t, J = 7.5 Hz)

FABMS: m/z 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

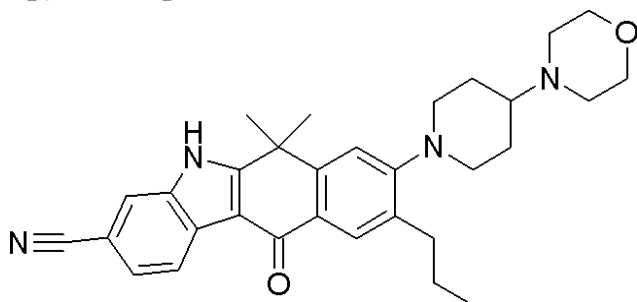
【0563】

[実施例367]

化合物F6-21

6, 6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-9-プロピル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化381】



20

化合物B3-13-1の合成法と同様の条件で、化合物F5-50より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$) δ : 8.41 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.14 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.31 (1H, s), 3.77 (4H, m), 3.32 (2H, m), 2.86-2.66 (8H, m), 2.43-2.05 (3H, m), 1.79 (6H, s), 1.79-1.66 (4H, m), 1.02 (3H, t, J=7.3 Hz)

LCMS: m/z 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

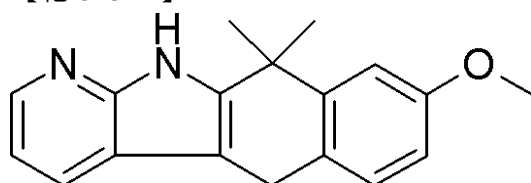
【0564】

[実施例368]

化合物G2

8-メトキシ-10, 10-ジメチル-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザ-ベンゾ [B] フルオレン

【化382】



40

50

2-ヒドラジノピリジン (1.3 g、11.8 mmol) と 7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物 A 2、2.4 g、11.8 mmol) を NMP (60 mL) に溶解し、190℃で48時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後に硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、目的物 (白色固体、101 mg、3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) δ : 11.53 (1 H, s), 8.16 – 8.12 (1 H, m), 7.84 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.23 (1 H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.11 (1 H, s), 7.03 – 6.98 (1 H, m), 6.85 – 6.81 (1 H, m), 3.96 (2 H, s), 3.77 (3 H, s), 1.64 (6 H, s)

LCMS: m/z 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.08 分 (分析条件 U)

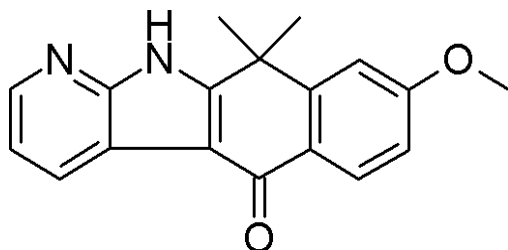
【0565】

[実施例 369]

化合物 G 3

8-メトキシ-10,10-ジメチル-11-ジヒドロ-1,11-ジアザベンゾ [b] フルオレン-5-オン

【化 383】



化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 G 2 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、CDCl₃) δ : 12.95 (1 H, br. s), 8.78 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.52 (1 H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.41 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (1 H, dd, $J = 7.7, 5.0$ Hz), 7.15 (1 H, s), 7.04 – 7.00 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 1.98 (6 H, s)

LCMS: m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.13 分 (分析条件 U)

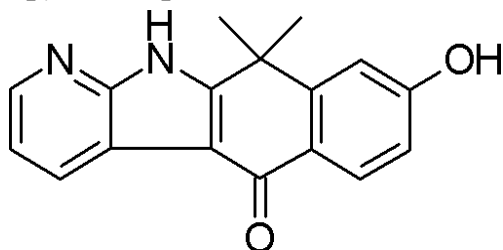
【0566】

[実施例 370]

化合物 G 4

8-ヒドロキシ-10,10-ジメチル-11-ジヒドロ-1,11-ジアザベンゾ [b] フルオレン-5-オン

【化 3 8 4】



化合物 E 3-2 の合成法と同様の条件で、化合物 G 3 より標題化合物を合成した。

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 8.66 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 7.7, 5.0$ Hz), 7.12 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 1.71 (6H, s)

LCMS: m/z 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.72 分 (分析条件 U)

【0 5 6 7】

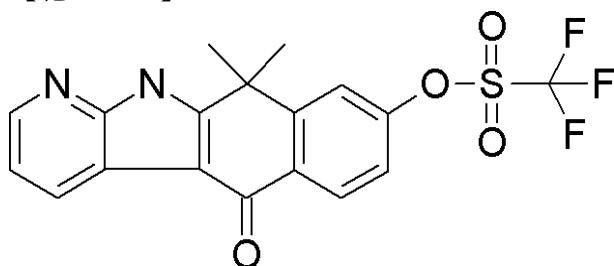
[実施例 3 7 1]

20

化合物 G 5

トリフルオロメタンスルホン酸 10, 10-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザベンゾ [b] フルオレン-8-イル エステル

【化 3 8 5】



30

化合物 B 1 の合成法と同様の条件で、化合物 G 4 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 8.81 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.60-8.52 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.46-7.40 (2H, m), 2.01 (6H, s)

LCMS: m/z 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.75 分 (分析条件 U)

【0 5 6 8】

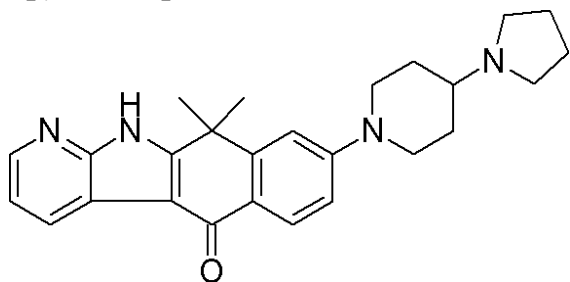
[実施例 3 7 2]

40

化合物 G 6

10, 10-ジメチル-8-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-10, 11-ジヒドロ-1, 11-ジアザベンゾ [b] フルオレン-5-オン

【化 3 8 6】



10

化合物 B 2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 G 5 と 4-ピロリジン-1-イル-ピペリジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 13.12 (1H, s), 8.78 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 7.7, 5.0$ Hz), 7.06-6.98 (2H, m), 3.96-3.88 (2H, m), 3.02-3.92 (2H, m), 2.69-2.60 (4H, m), 2.32-2.23 (1H, m), 2.09-2.00 (4H, m), 1.92 (6H, s), 1.26-1.19 (4H, m)

20

LCMS: m/z 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.57 分 (分析条件 U)

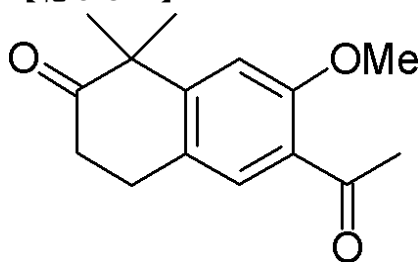
【0 5 6 9】

[実施例 3 7 3]

化合物 H 1

6-アセチル-7-メトキシ-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン

【化 3 8 7】



30

7-メトキシ-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物 A 2、3 g、14.7 mmol) のジクロロメタン (70 ml) 溶液に 0℃にて無水酢酸 (1.7 ml、1.2 当量) と塩化アルミニウム-ニトロベンゼン溶液 (1 M、44 ml、3 当量) を加え 3 時間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで 2 回抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物を粗生成物として得た。

40

【0 5 7 0】

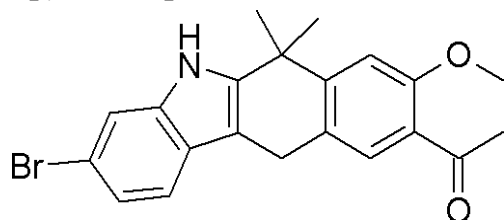
[実施例 3 7 4]

化合物 H 2-1

1-(3-ブromo-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-イル)-エタノール

50

【化 3 8 8】



化合物 A 3-1 の合成法と同様の条件で、化合物 H 1 と（3-ブロモフェニル）-ヒドラジンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 398 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 3.97 分 (分析条件 Y)

10

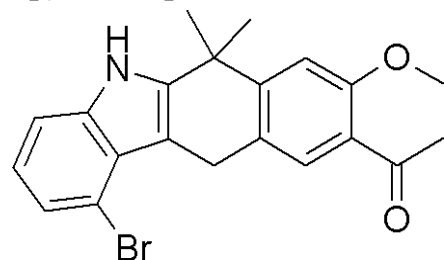
【0 5 7 1】

[実施例 3 7 5]

化合物 H 2-2

1-(1-ブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-イル)-エタノン

【化 3 8 9】



20

化合物 H 2-1 の合成の際の、副生成物として、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 398 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 3.97 分 (分析条件 Y)

30

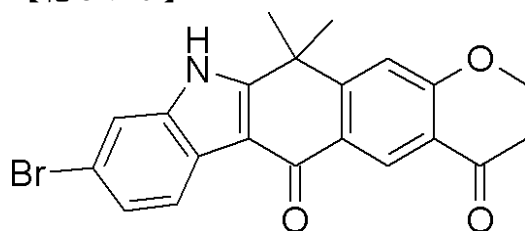
【0 5 7 2】

[実施例 3 7 6]

化合物 H 3

9-アセチル-3-ブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 3 9 0】



40

化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 H 2 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.80 (6H, s), 2.58 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.38 (1H, dd, 8.39 Hz, 1.91 Hz), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, bs, 1.53 Hz), 8.10 (1H, d, 8.39 Hz), 8.41 (1H, s), 12.3 (1H, s)

50

LCMS: m/z 412, 414 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.73 分 (分析条件 U)

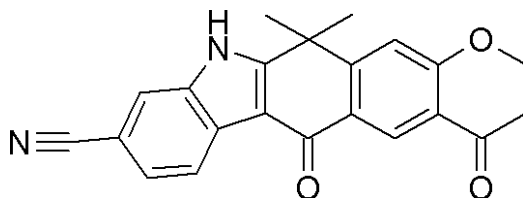
【0573】

[実施例 377]

化合物 H 4

9-アセチル-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-
 5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 391】



10

化合物 A 5-2 の合成と同様の手法で、化合物 H 3 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.83 (6H, s),
 2.58 (3H, s), 4.07 (3H, s), 7.53 (1H, s),
 7.61 (1H, d, 8.01 Hz), 8.03 (1H, s),
 8.31 (1H, d, 8.77 Hz), 8.42 (1H, s), 12.8
 (1H, s).

20

LCMS: m/z 359 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.47 分 (分析条件 U)

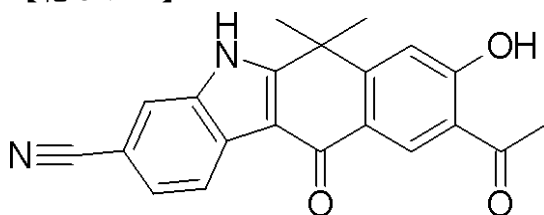
【0574】

[実施例 378]

化合物 H 5

9-アセチル-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-
 5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 392】



30

化合物 A 6 の合成法と同様の条件で、化合物 H 4 より、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.77 (6H, s),
 2.75 (3H, s), 7.43 (1H, s), 7.63 (1H, d,
 8.01 Hz), 8.02 (1H, s), 8.32 (1H, d, 8
 .01 Hz), 8.67 (1H, s), 12.2 (1H, s), 12.8
 (1H, s).

40

LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.27 分 (分析条件 S)

【0575】

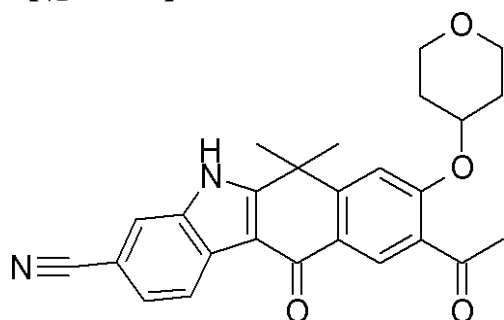
[実施例 379]

化合物 H 6-1

9-アセチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(テトラヒドロピラン-4-イ

50

ルオキシ) - 6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリ
 ル
 【化 3 9 3】



10

化合物 A 7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 H 5 とテトラヒドロピラン-4-オール
 より、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 429 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 2.48 分 (分析条件 U)

【0576】

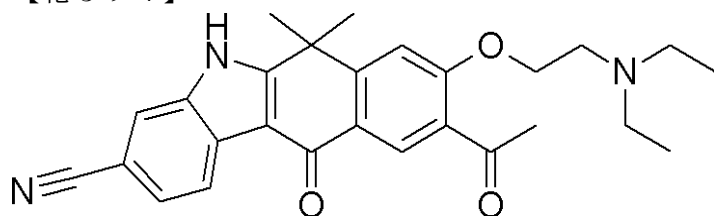
[実施例 380]

化合物 H 6-2

20

9-アセチル-8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6, 6-ジメチル-11-オキ
 ソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 3 9 4】



30

化合物 A 7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 H 5 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 444 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 2.05 分 (分析条件 U)

【0577】

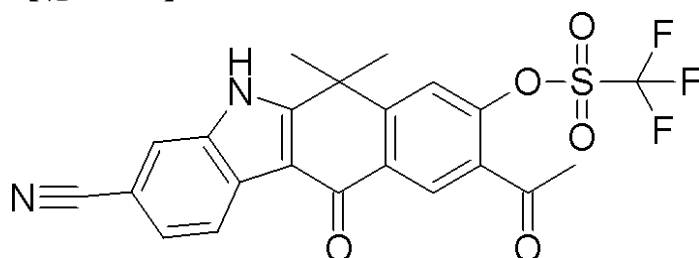
[実施例 381]

化合物 H 7

トリフルオロメタンスルホン酸 9-アセチル-3-シアノ-6, 6-ジメチル-11
 -オキシソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イル エステル

【化 3 9 5】

40



化合物 B 1 の合成法と同様の条件で、化合物 H 5 より、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.83 (6H, s) 50

, 2.74 (3H, s), 7.68 (1H, dd, 8.01 Hz, 1.53 Hz), 8.08 (2H, s), 8.33 (1H, d, 8.77 Hz), 8.79 (1H, s), 12.9 (1H, s).

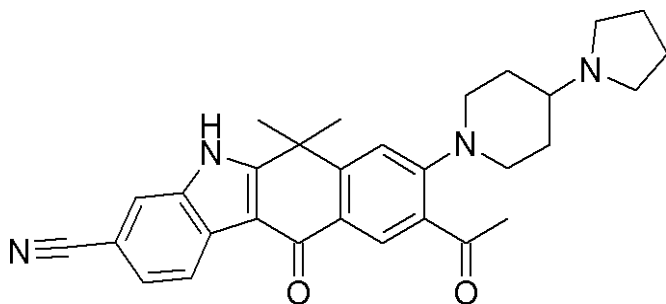
【0578】

[実施例382]

化合物H8-1

9-アセチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化396】



化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物H7と4-ピロリジン-1-イル-ピペリジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.65 (2H, m), 1.69 (4H, s), 1.79 (6H, s), 1.95 (2H, m), 2.18 (1H, m), 2.54 (4H, s), 2.59 (3H, s), 2.93 (2H, t, 11.8 Hz), 3.37 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.60 (1H, d, 8.01), 8.01 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.30 (1H, d, 8.39), 12.7 (1H, s).

LCMS: m/z 481 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.03分 (分析条件U)

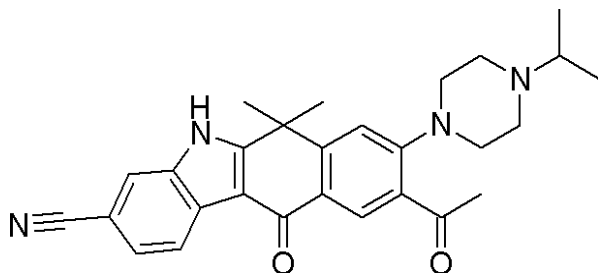
【0579】

[実施例383]

化合物H8-2

9-アセチル-8-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化397】



化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物H7より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 455 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.02分 (分析条件U)

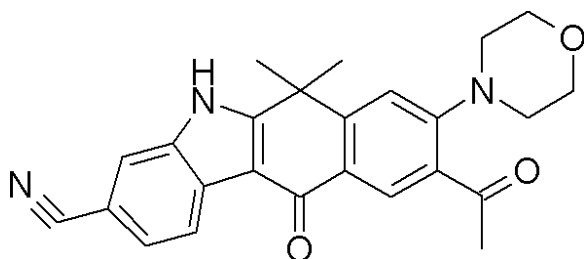
【0580】

[実施例384]

化合物H8-3

9-アセチル-6, 6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化398】



10

化合物B2-1と同様の条件で、化合物H7とモルホリンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.11分 (分析条件S)

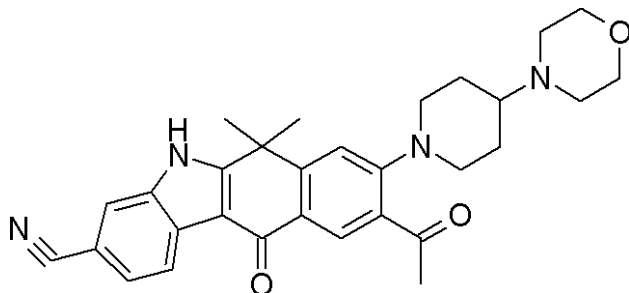
【0581】

[実施例385]

化合物H8-4

9-アセチル-6, 6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化399】



30

化合物B2-1と同様の条件で、化合物H7と4-ピペリジン-4-イル-モルホリンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.45分 (分析条件S)

【0582】

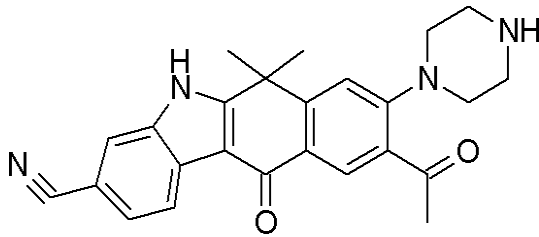
[実施例386]

化合物H8-5

9-アセチル-6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-ピペラジン-1-イル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 4 0 0】



化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 H 7 とピペラジンより標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 413 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.71 分 (分析条件 U)

10

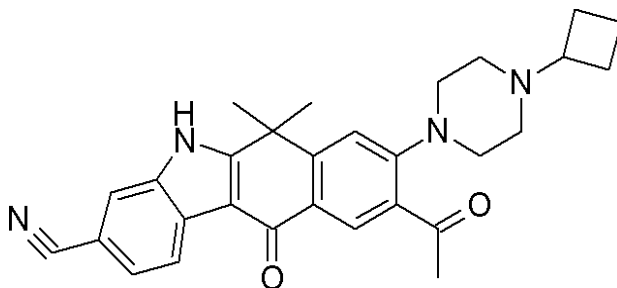
【0583】

[実施例 387]

化合物 H 9 - 1

9 - アセチル - 8 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 4 0 1】



20

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 H 8 - 5 とシクロブタノンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 467 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.82 分 (分析条件 U)

30

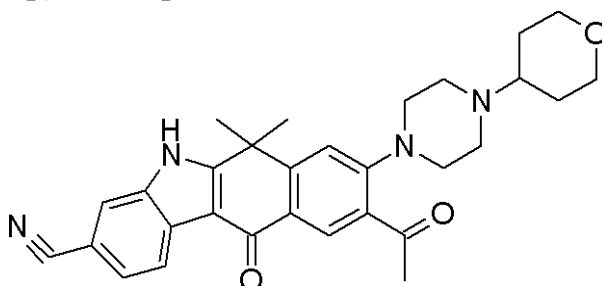
【0584】

[実施例 388]

化合物 H 9 - 2

9 - アセチル - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - [4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 4 0 2】



40

50

化合物 B 3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 H 8-5 とテトラヒドロピラン-4-オンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.76 分 (分析条件 U)

【0585】

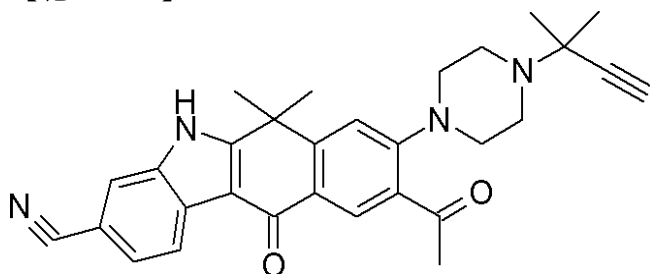
[実施例 389]

化合物 H 9-3

9-アセチル-8-[4-(1,1-ジメチルプロパ-2-イニル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

10

【化 403】



20

9-アセチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-ピペラジン-1-イル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 H 8-5、25 mg、0.06 mmol) の脱水 THF 溶液 (0.5 mL) に、3-クロロ-3-メチルブタ-1-イン (0.013 mL、0.12 mmol) と塩化銅 (I) (0.6 mg、0.006 mmol)、トリエチルアミン (0.017 mL、0.12 mmol) を室温で加え、30 分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製し、標題化合物 (白色固体、9.8 mg、35%) を得た。

LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

30

HPLC 保持時間: 1.88 分 (分析条件 U)

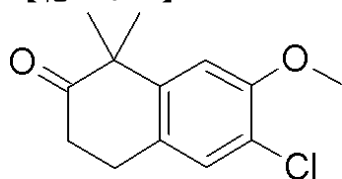
【0586】

[実施例 390]

化合物 I 1-1

6-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン

【化 404】



40

7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物 A 2、3.37 g、16.5 mmol) を CH_3CN (82 mL) に溶解し、NCS (2.42 g、1.1 等量) を加え、90℃で1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧濃縮することにより目的物 (黄色油状物質、4.45 g) を得た。

^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.16 (1H, s),

50

6.85 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.00 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.65 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.42 (6H, s).
 LCMS: m/z 239 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 2.80分 (分析条件U)

【0587】

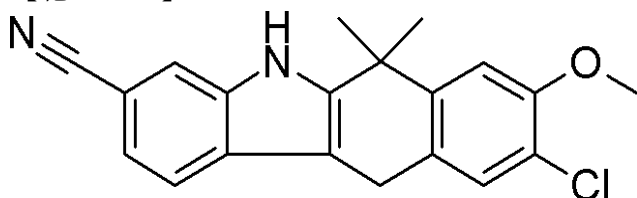
[実施例391]

化合物I1-2

9-クロロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

10

【化405】



6-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物I1-1、4.45g、16.5mmol) と3-ヒドラジノベンゾニトリル (2.63g、1.2等量) をTFA (91mL) に溶解し、90℃で3時間攪拌した。減圧濃縮によりTFAを除去した後に、残渣に飽和NaHCO₃水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、室温で攪拌し析出した固体を濾別した。濾液を減圧濃縮することによりI1-3との混合物として、目的物 (赤色粉末、6.46g) を得た。

20

【0588】

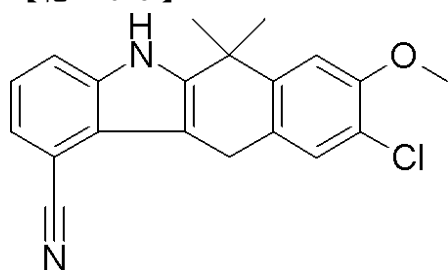
[実施例392]

化合物I1-3

9-クロロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-1-カルボニトリル

30

【化406】



40

化合物I1-2合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.66 (1H, s), 7.65-7.69 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.17-7.23 (1H, m), 4.21 (2H, s), 3.91 (3H, s), 1.69 (6H, s).

LCMS: m/z 337 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.15分 (分析条件U)

50

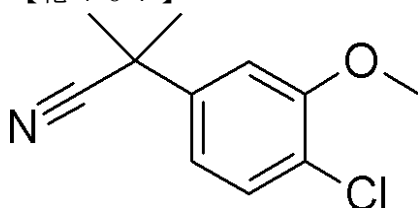
【0589】

[実施例393]

化合物I2-1

2-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-2-メチルプロピオニトリル

【化407】



10

1-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン (4.3 g、26.78 mmol)、イソブチロニトリル (9.61 mL、4.0 等量) をトルエン (9.0 mL) に溶解し、KHMDs (80 mL、0.5 M トルエン溶液) を添加し、65 度で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、1 N 塩酸水溶液を加え、MTBE で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後に硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (1.72 g、31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、 CDCl_3) δ : 7.37 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 3.95 (3H, s), 1.73 (6H, s).

HPLC 保持時間: 2.33 分 (分析条件 S)

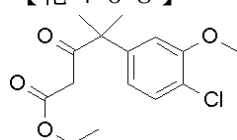
【0590】

[実施例394]

化合物I2-2

4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-4-メチル-3-オキソペンタン酸エチル エステル

【化408】



30

化合物K3の合成法と同様の条件で、化合物I2-1より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.42 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 4.01 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.43 (2H, s), 1.44 (6H, s), 1.12 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

LCMS: m/z 299, 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.52、3.05 分 (分析条件 S)

【0591】

[実施例395]

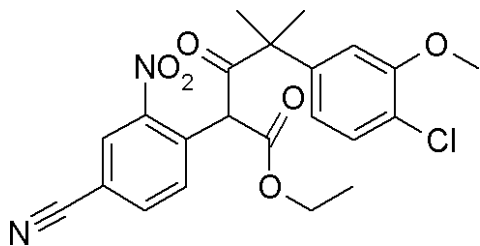
化合物I2-3

4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-2-(4-シアノ-2-ニトロフェニル)

50

ル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 エチル エステル

【化 4 0 9】



10

化合物 K 4 の合成法と同様の条件で、化合物 I 2 - 2 より標題化合物を粗生成物として得た。

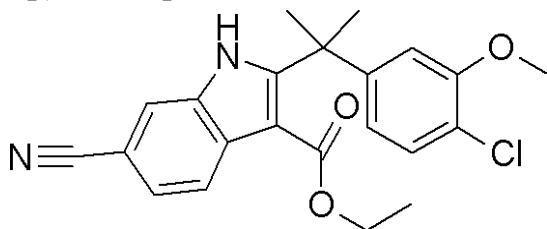
【0 5 9 2】

[実施例 3 9 6]

化合物 I 2 - 4

2 - [1 - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - エチル] - 6 - シア
ノ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 エチル エステル

【化 4 1 0】



20

化合物 K 5 の合成法と同様の条件で、化合物 I 2 - 3 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 397、399 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 2.83 分 (分析条件 S)

30

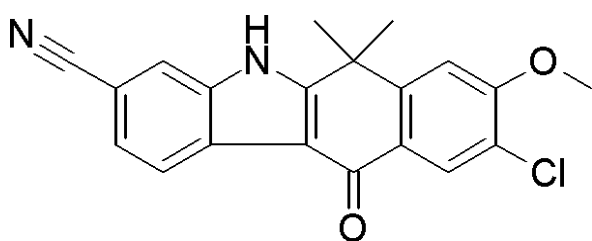
【0 5 9 3】

[実施例 3 9 7]

化合物 I 3

9 - クロロ - 8 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5
H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 4 1 1】



40

(手法 1) 化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 I 1 - 2 より標題化合物を合成した。

(手法 2) 化合物 L 8 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 2 - 4 より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.79 (1H, s), 8.27-8.31 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.00-8.02 (1H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.51 (

50

^1H , s), 4.03 (3H, s), 1.80 (6H, s).

LCMS: m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.87分 (分析条件U)

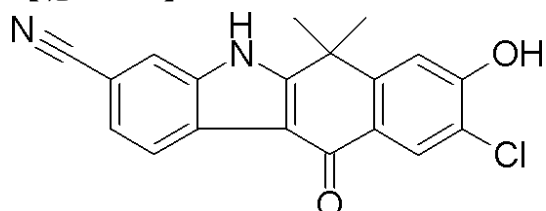
【0594】

[実施例398]

化合物I4

9-クロロ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化412】



10

化合物E3-2の合成法と同様の条件で、化合物I3より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.47分 (分析条件U)

20

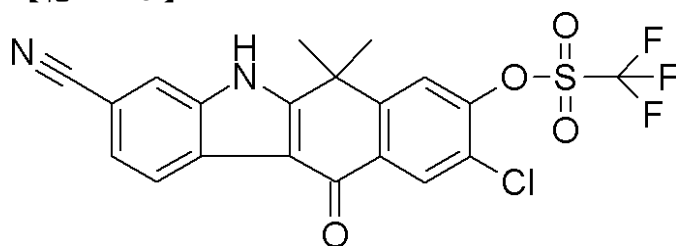
【0595】

[実施例399]

化合物I5

トリフルオロメタンスルホン酸 9-クロロ-3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル

【化413】



30

化合物B1の合成法と同様の条件で、化合物I4より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 3.40分 (分析条件U)

【0596】

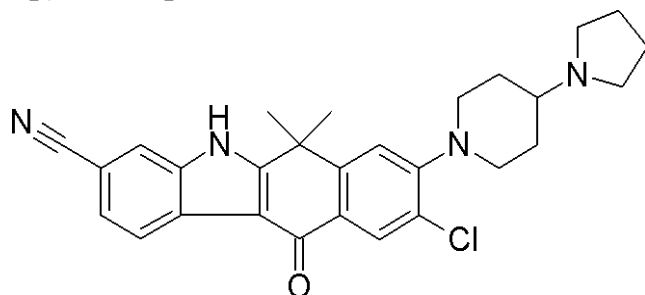
[実施例400]

化合物I6-1

9-クロロ-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 4 1 4】



10

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 5 と 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 473 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 2.25 分 (分析条件 U)

【0597】

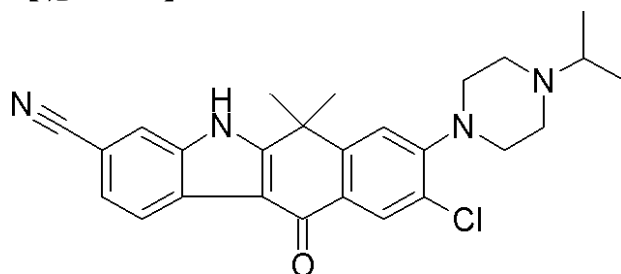
[実施例 401]

化合物 I 6 - 2

9 - クロロ - 8 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

20

【化 4 1 5】



30

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 5 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 447 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 2.30 分 (分析条件 U)

【0598】

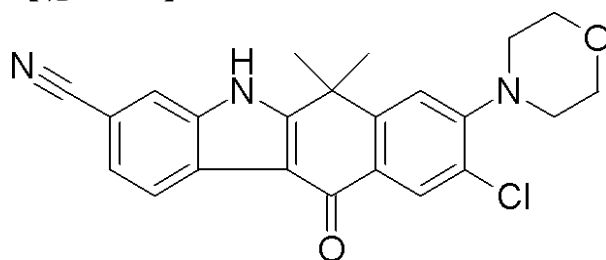
[実施例 402]

化合物 I 6 - 3

9 - クロロ - 6, 6 - ジメチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 4 1 6】

40



化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 5 と モルホリンより、標題化合物を合成した。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.79 (1H, s), 8.28 (1H, d, 8.0 Hz), 8.09 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.59 (1H, d, 8.0 Hz), 7.45 (1H, s), 3.75–3.81 (4H, m), 3.13–3.19 (4H, m), 1.76 (6H, s)

LCMS: m/z 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 2.88分 (分析条件U)

【0599】

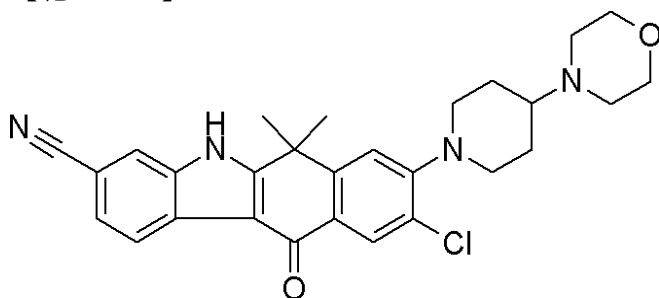
[実施例403]

10

化合物I6-4

9-クロロ-6, 6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化417】



20

化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物I5と4-ピペリジン-4-イル-モルホリンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.75 (1H, s), 8.28 (1H, d, 8.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.59 (1H, d, 8.0 Hz), 7.41 (1H, s), 3.55–3.62 (4H, m), 3.47–3.56 (4H, m), 2.75–2.86 (2H, m), 2.45–2.55 (4H, m), 2.28–2.39 (1H, m), 1.86–1.96 (2H, m), 1.76 (6H, s), 1.52–1.66 (2H, m)

30

LCMS: m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 1.97分 (分析条件U)

【0600】

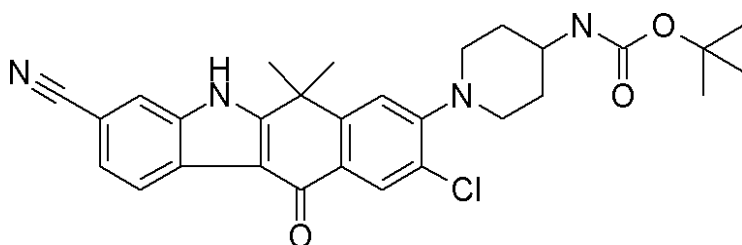
[実施例404]

化合物I6-5-1

[1-(9-クロロ-3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸 tert-ブチル エステル

40

【化418】



50

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 5 とピペリジン - 4 - イル - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 519 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 3. 27 分 (分析条件 U)

【0601】

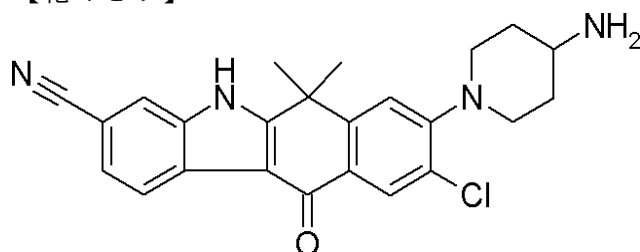
[実施例 405]

化合物 I 6 - 5 - 2

8 - (4 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 9 - クロロ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

10

【化 419】



20

化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 6 - 5 - 1 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 419 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 2. 12 分 (分析条件 U)

【0602】

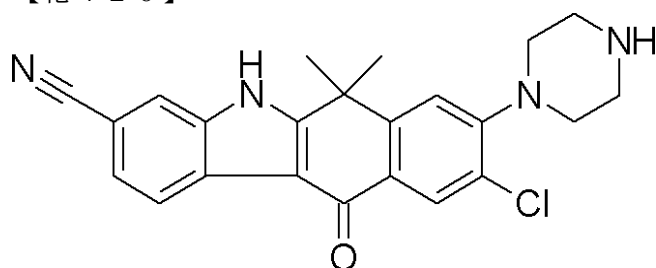
[実施例 406]

化合物 I 6 - 6

9 - クロロ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

30

【化 420】



化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 5 とピペラジンより、標題化合物を合成した。

40

L C M S : m/z 405 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 1. 87 分 (分析条件 U)

【0603】

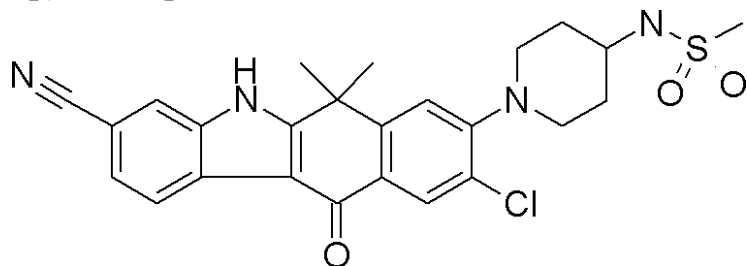
[実施例 407]

化合物 I 7 - 1

N - [1 - (9 - クロロ - 3 - シアノ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - メタンスルホンアミド

50

【化 4 2 1】



化合物 A 9-1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 6-5-2 より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.62 分 (分析条件 U)

10

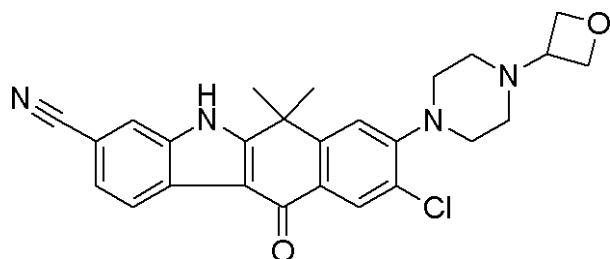
【0604】

[実施例 408]

化合物 I 7-2

9-クロロ-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 4 2 2】



化合物 B 2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 5 と 1-オキセタン-3-イル-ピペラジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.78 (1H, s), 8.27-8.31 (1H, m), 8.07-8.09 (1H, s), 7.99-8.02 (1H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 7.44-7.46 (1H, s), 4.54-4.60 (2H, m), 4.44-4.51 (2H, m), 3.47-3.55 (1H, m), 3.16-3.24 (4H, m), 2.40-2.55 (4H, m), 1.77 (6H, s)

LCMS: m/z 461 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.13 分 (分析条件 U)

30

40

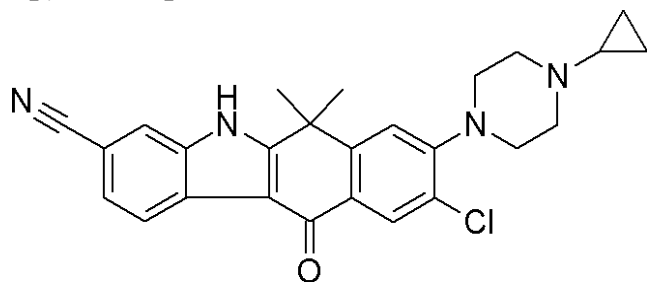
【0605】

[実施例 409]

化合物 I 7-3

9-クロロ-8-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 4 2 3】



10

化合物 B 2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 5 と 1-シクロプロピルピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 445 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.97 分 (分析条件 U)

【0606】

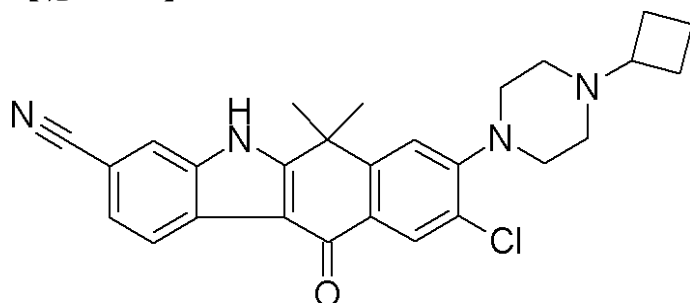
[実施例 410]

化合物 I 7-4

9-クロロ-8-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

20

【化 4 2 4】



30

化合物 B 3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 I 6-6 とシクロブタノンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.78 (1H, s), 8.29 (1H, d, 8.5 Hz), 8.08 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.60 (1H, d, 8.5 Hz), 7.44 (1H, s), 3.17-3.15 (4H, m), 2.83-2.76 (1H, m), 2.47-2.44 (4H, m), 2.04-1.97 (2H, m), 1.82 (2H, t, 9.8 Hz), 1.77 (6H, s), 1.70-1.63 (2H, m)

40

LCMS: m/z 459, 461 $[M+H]^+$

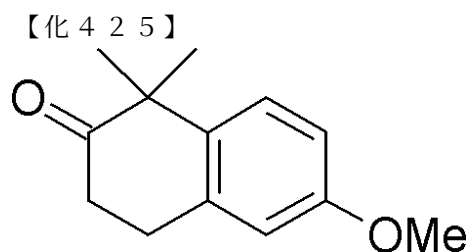
HPLC 保持時間: 1.63 分 (分析条件 S)

【0607】

[実施例 411]

化合物 J 2

6-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン



化合物 A 2 と同様の条件で、6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オンとヨードメタンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 205 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.54 分 (分析条件 S)

10

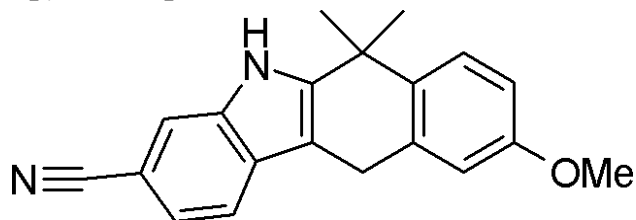
【0608】

[実施例 412]

化合物 J 3-1

9-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 4 2 6】



20

化合物 E 2-1 の合成と同様の条件で、化合物 J 2 と 3-ヒドラジノーベンゾニトリルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 303 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.73 分 (分析条件 S)

30

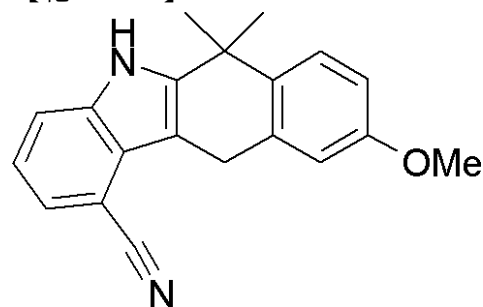
【0609】

[実施例 413]

化合物 J 3-2

9-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-1-カルボニトリル

【化 4 2 7】



40

化合物 J 3-1 合成の際の副生成物として、化合物 J 3-2 を得た。

LCMS: m/z 303 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.67 分 (分析条件 S)

50

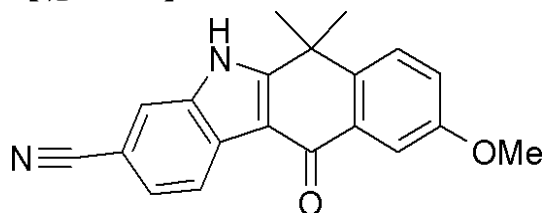
【0610】

[実施例414]

化合物J4

9-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ
[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化428】



10

化合物A4の合成法と同様の条件で、化合物J3-1、J3-2（混合物）より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12.79 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.02 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz), 3.87 (3H, s), 1.74 (6H, s).

LCMS: m/z 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 2.25分 (分析条件S)

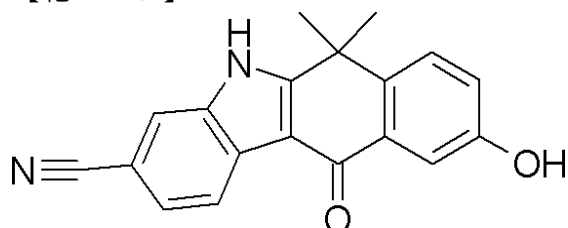
【0611】

[実施例415]

化合物J5

9-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ
[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化429】



30

化合物A6の合成法と同様の条件で、化合物J4より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12.75 (1H, s), 9.77 (1H, s), 8.32 (1H, dd, $J = 8.2, 0.7$ Hz), 8.01 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz), 1.72 (6H, s).

LCMS: m/z 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 1.75分 (分析条件S)

【0612】

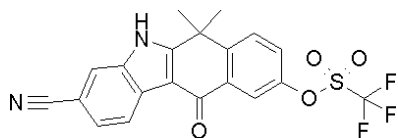
[実施例416]

化合物J6

50

トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-イル エステル

【化 4 3 0】



化合物 B 1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 5 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12.95 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.15 (2H, m), 8.05 (1H, s), 7.87 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 1.80 (6H, s).

LCMS: m/z 435 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.75 分 (分析条件 S)

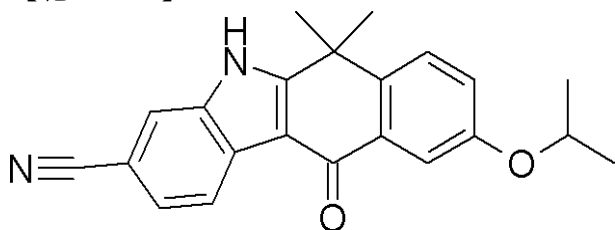
【0 6 1 3】

[実施例 4 1 7]

化合物 J 7-1

9-イソプロポキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 4 3 1】



化合物 A 7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 4 とイソプロパノールより標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 345 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 3.87 分 (分析条件 W)

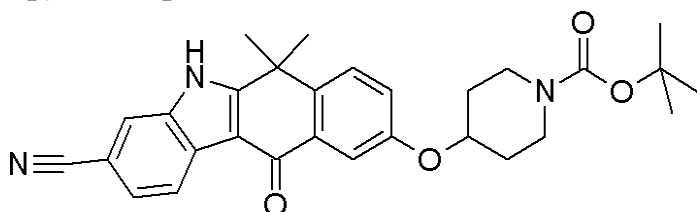
【0 6 1 4】

[実施例 4 1 8]

化合物 J 7-2-1

4-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

【化 4 3 2】



化合物 A 7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 5 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 486 [M+H] $^+$

10

20

30

40

50

HPLC 保持時間： 4.15 分 (分析条件W)

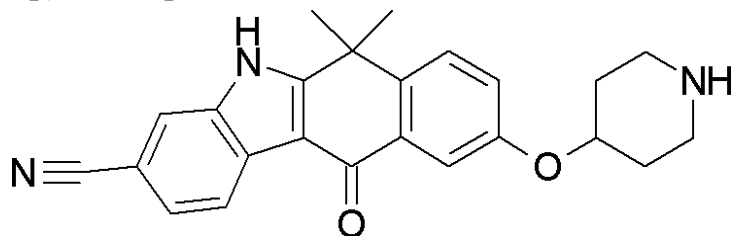
【0615】

[実施例 419]

化合物 J7-2-2

6,6-ジメチル-11-オキソ-9-(ピペリジン-4-イルオキシ)-6,11-ジ
ヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 433】



10

A8-1の合成法と同様の条件で、化合物 J7-2-1 より 標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 386 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 2.48 分 (分析条件W)

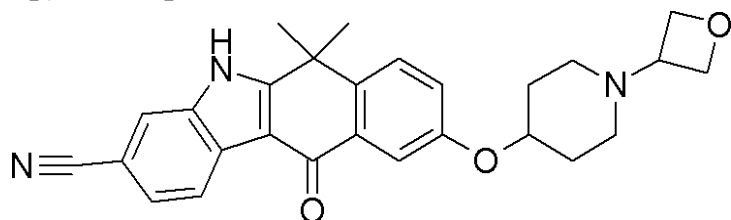
【0616】

[実施例 420]

化合物 J7-2-3

6,6-ジメチル-9-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イルオキシ)-
11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニ
トリル

【化 434】



30

化合物 B3-32の合成法と同様の条件で、化合物 J7-2-2 と オキセタン-3-オン
より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 442 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 2.61 分 (分析条件W)

【0617】

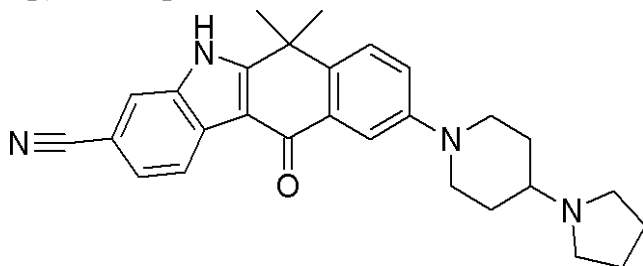
[実施例 421]

化合物 J7-3

6,6-ジメチル-11-オキソ-9-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-
イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 4 3 5】



化合物 B 2 - 1 0 の合成法と同様の条件で、化合物 J 6 と 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピ
ペリジンより、標題化合物を合成した。 10

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 13.12 (1H, s),
, 8.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.01 (1H, s),
, 7.72 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.68 (1H, d,
 J = 2.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.2, 1.2
Hz), 7.38 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 3.
90 (2H, d, J = 11.5 Hz), 2.76 (2H, t, J
= 12.2 Hz), 2.14 (2H, d, J = 10.9 Hz), 1.
.91 (4H, br), 1.74 (6H, s).

LCMS: m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

HPLC 保持時間: 1.35 分 (分析条件 S)

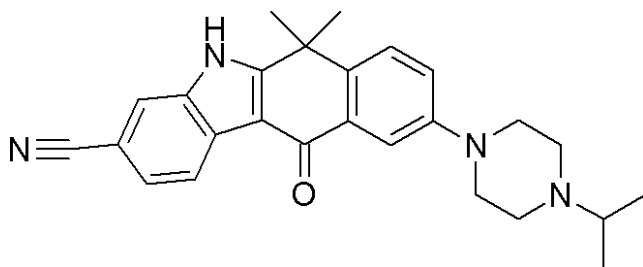
【0618】

[実施例 422]

化合物 J 7 - 4

9 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ -
6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 4 3 6】



30

化合物 B 2 - 1 0 の合成法と同様の条件で、化合物 J 6 と 1 - イソプロピル - ピペラジン
より、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 12.80 (1H, s),
, 8.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.02 (1H, s) 40
, 7.66 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz),
, 3.21 (4H, br), 2.66 (5H, m), 1.72 (6H,
s), 1.02 (6H, d, J = 6.3 Hz).

LCMS: m/z 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.38 分 (分析条件 S)

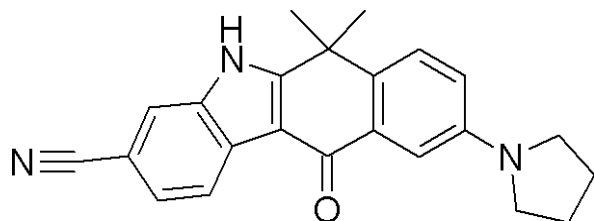
【0619】

[実施例 423]

化合物 J 7 - 5

6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 9 - ピロリジン - 1 - イル - 6, 11 - ジヒドロ - 5 50

H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル
【化 4 3 7】



化合物 B 2-10 の合成法と同様の条件で、化合物 J 6 とピロリジンより、標題化合物を合成した。 10

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- D_6) δ : 8.24 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.91 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz), 3.31 (4H, t, $J = 6.3$ Hz), 1.99 (4H, t, $J = 6.2$ Hz), 1.67 (6H, s).

LCMS: m/z 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.38 分 (分析条件 S) 20

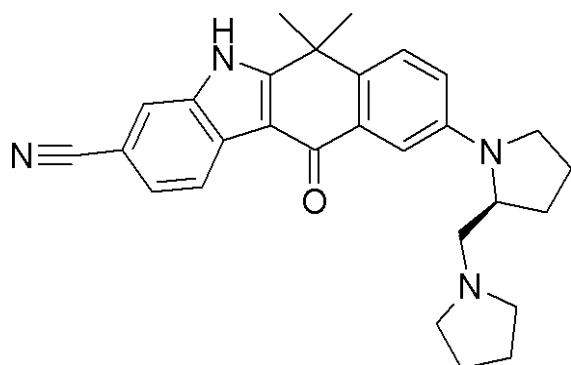
【0620】

[実施例 424]

化合物 J 7-6

6,6-ジメチル-11-オキソ-9-((S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 4 3 8】



30

化合物 B 2-10 の合成法と同様の条件で、化合物 J 6 と (S)-2-ピロリジン-1-イルメチル-ピロリジンより、標題化合物を合成した。 40

LCMS: m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.50 分 (分析条件 S)

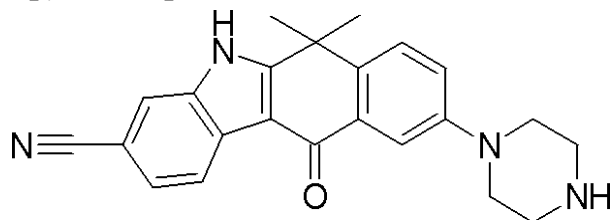
【0621】

[実施例 425]

化合物 J 7-7

6,6-ジメチル-11-オキソ-9-ピペラジイン-1-イル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 4 3 9】



化合物 B 2 - 1 0 と同様の条件で、化合物 J 6 とピペラジンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 371 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.31 分 (分析条件 S)

10

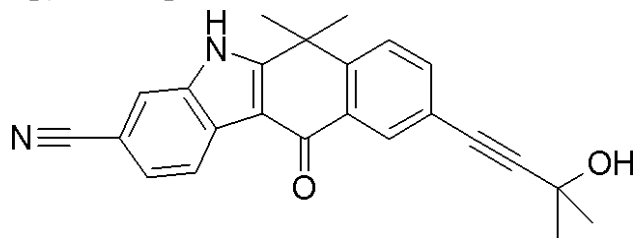
【0 6 2 2】

[実施例 4 2 6]

化合物 J 7 - 8

9 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 4 4 0】



20

化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 6 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 369 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.16 分 (分析条件 S)

30

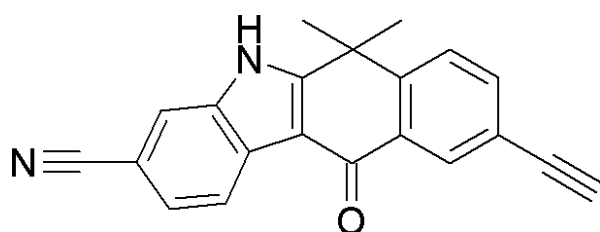
【0 6 2 3】

[実施例 4 2 7]

化合物 J 7 - 9

9 - エチニル - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 4 4 1】



40

化合物 E 4 - 2 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 J 7 - 8 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.1, 1.3 Hz), 4.31

50

(1H, s), 1.77 (6H, s).
 LCMS: m/z 311 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 2.40分 (分析条件S)

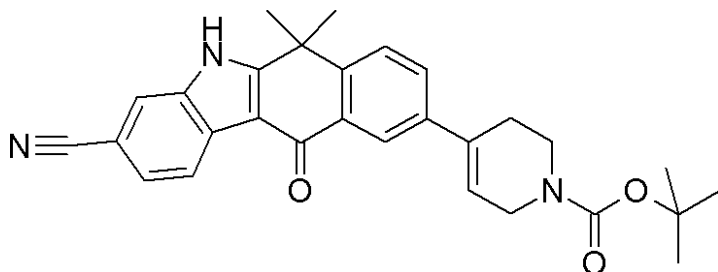
【0624】

[実施例428]

化合物J7-10-1

4-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

【化442】



10

化合物B2-22-1の合成法と同様の条件で、化合物J6より標題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 468 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 2.90分 (分析条件S)

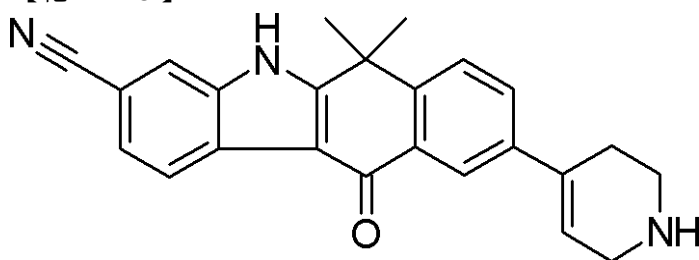
【0625】

[実施例429]

化合物J7-10-2

6,6-ジメチル-11-オキソ-9-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化443】



30

化合物A8-1の合成法と同様の条件で、化合物J7-10-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 368 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 1.27分 (分析条件S)

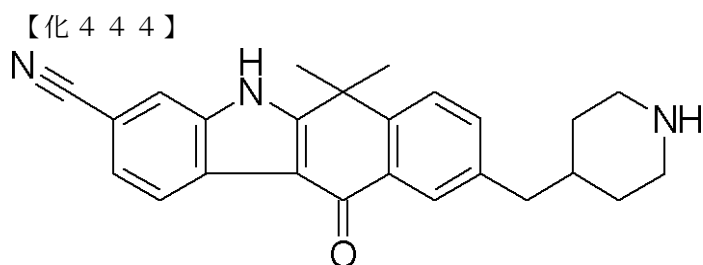
40

【0626】

[実施例430]

化合物J7-11-1

9-(ピペリジン-4-イルメチル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル



化合物 B 2 - 2 5 - 1、B 2 - 2 5 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 J 6 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 384 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.42 分 (分析条件 S)

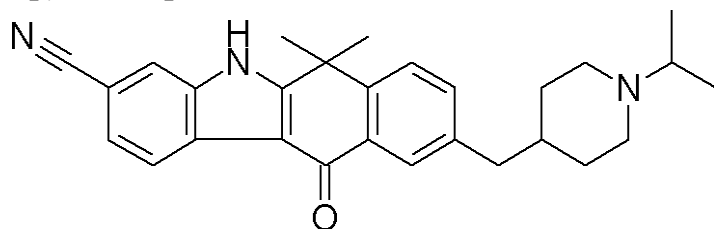
【0 6 2 7】

[実施例 4 3 1]

化合物 J 7 - 1 1 - 2

9 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 4 4 5】



化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 J 7 - 1 1 - 1 とアセトンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.79 (1H, s), 8.33 (1H, d, 7.9 Hz), 8.01 (1H, s), 7.98 (1H, d, 1.8 Hz), 7.79 (1H, d, 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, 7.9 Hz), 7.51-7.49 (1H, m), 2.74 (2H, d, 11.0 Hz), 2.64-2.60 (3H, m), 2.04 (2H, t, 10.7 Hz), 1.77 (6H, s), 1.60-1.51 (3H, m), 1.23-1.14 (2H, m), 0.94 (6H, d, 6.7 Hz)

LCMS: m/z 426 [M+H]⁺

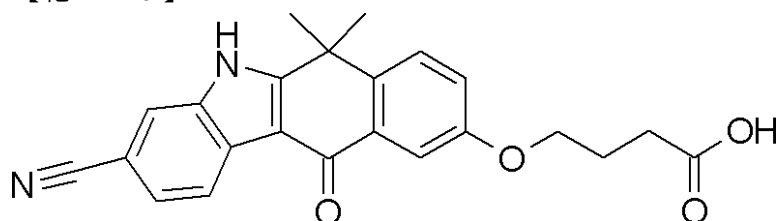
【0 6 2 8】

[実施例 4 3 2]

化合物 J 7 - 1 2

4 - (3 - シアノ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - イルオキシ) - 酪酸

【化 4 4 6】



10

20

30

40

50

9-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ
[b]カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物J5、30mg、0.099mmol)、炭
酸セシウム (64.5mg、0.198mmol) をDMA (0.20ml) 溶解し、
室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を飽
和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して得られた黄色個体を
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/MeOH) で精製し、4-(3-
シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b]カル
バゾール-9-イルオキシ)-酪酸メチルエステルを中間体として得た。

10

これをMeOH (0.50ml) に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 (6mol/l) を
加え、室温で30分攪拌した。反応液に塩酸 (3mol/l) を加え、ジエチルエーテル
で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮
することで白色固体を得た。この白色固体を塩化メチレンで洗浄し、標題化合物 (19.
0mg, 70%) を得た。

LCMS: m/z 389 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.39分 (分析条件F)

【0629】

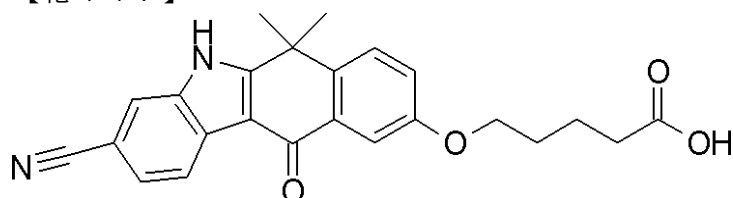
[実施例433]

20

化合物J7-13

5-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベン
ゾ [b]カルバゾール-9-イルオキシ)-ペンタン酸

【化447】



30

化合物J7-12の合成法と同様の条件で、化合物J5と5-ブロモペンタン酸メチル
エステルを反応させて、標題化合物 (19.5mg, 64%) を得た。

LCMS: m/z 403 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.49分 (分析条件F)

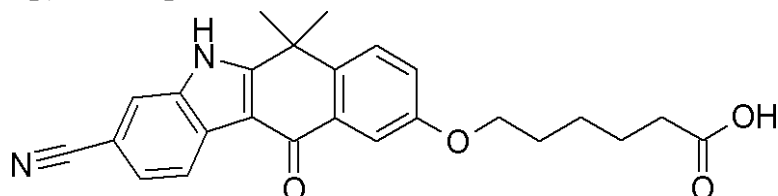
【0630】

[実施例434]

化合物J7-14

6-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベン
ゾ [b]カルバゾール-9-イルオキシ)-ヘキサン酸

【化448】



40

化合物J7-12の合成法と同様の条件で、化合物J5と6-ブロモヘキサン酸エチル
エステルを反応させて、標題化合物 (19.6mg, 66%) を得た。

LCMS: m/z 417 [M+H]⁺

50

HPLC 保持時間： 2.61分 (分析条件F)

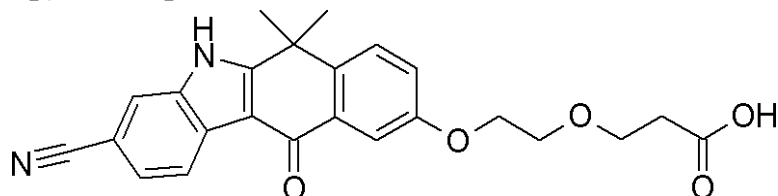
【0631】

[実施例435]

化合物J7-15

3-[2-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-イルオキシ)-エトキシ]-プロピオン酸

【化449】



10

化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物JJ2と3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-プロピオン酸 tert-ブチル エステルを反応させて、3-[2-(3-ブromo-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-イルオキシ)-エトキシ]-プロピオン酸 tert-ブチル エステルを得た。

20

これをDMA(0.30ml)に溶解し、シアン化銅(25.5mg、0.285mmol)を加え、マイクロウェーブ照射条件化、200℃で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣を塩化メチレン(0.75ml)に溶解した。これにTFA(250μl)を加え、室温で5分撹拌した後、反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/MeOH)で精製し、標題化合物(5.6mg, 14%)を得た。

LCMS: m/z 419 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 2.31分 (分析条件F)

30

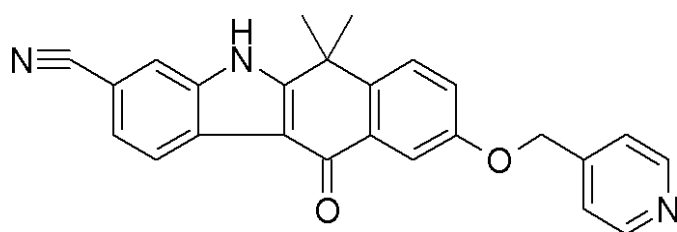
【0632】

[実施例436]

化合物J7-16

6,6-ジメチル-11-オキソ-9-(ピリジン-4-イルメトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化450】



40

化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物J5とピリジン-4-イルメタノールより、標題化合物(淡黄色固体、6.1mg, 31%)を得た。

LCMS: m/z 394 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 1.97分 (分析条件F)

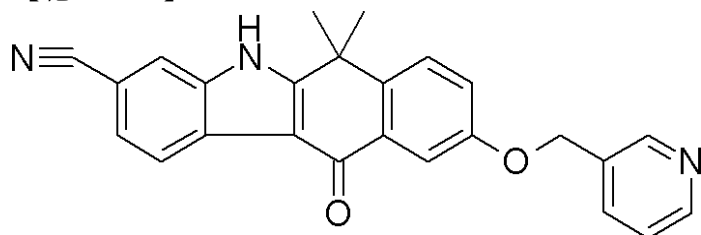
【0633】

[実施例437]

50

化合物 J 7-17

6, 6-ジメチル-11-オキソ-9-(ピリジン-3-イルメトキシ)-6, 11-ジ
 ヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル
 【化 4 5 1】



10

化合物 J J 3-1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 5 とピリジン-3-イル-メタノールより、標題化合物（淡黄色固体、7.9 mg, 38%）を得た。

L C M S : m/z 394 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 1.99 分 (分析条件 F)

【0 6 3 4】

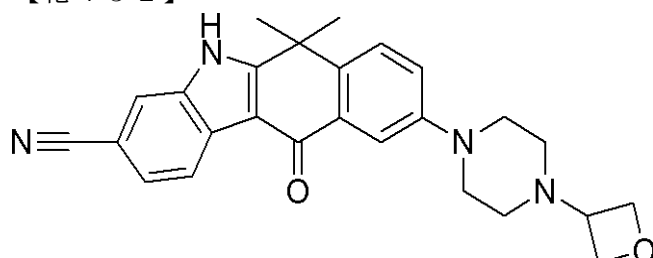
[実施例 4 3 8]

化合物 J 8-1

6, 6-ジメチル-9-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-
 オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

20

【化 4 5 2】



30

化合物 B 3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 J 7-7 とオキセタン-3-オンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 427 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 1.31 分 (分析条件 S)

【0 6 3 5】

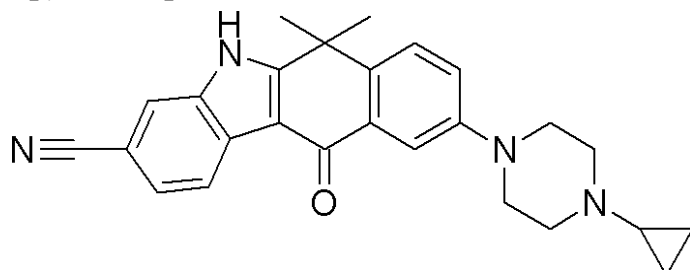
[実施例 4 3 9]

化合物 J 8-2

9-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ
 -6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 4 5 3】



化合物 B 3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 J 7-7 と (1-エトキシシクロプロ

50

ポキシ) トリメチルシランより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.39 分 (分析条件 S)

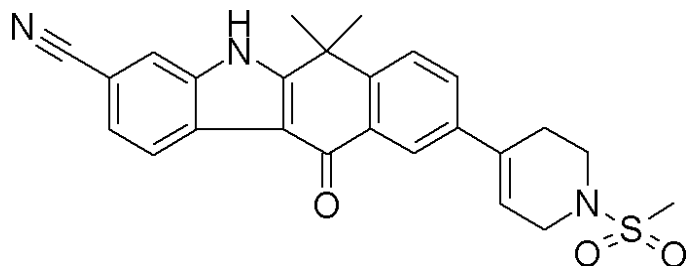
【0636】

[実施例 440]

化合物 J8-3

9-(1-メタンスルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 454】



10

化合物 A9-1 の合成法と同様の条件で、化合物 J7-10-2 より標題化合物を合成した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.81 (1H, s), 8.33 (1H, d, 7.9 Hz), 8.26 (1H, d, 2.4 Hz), 8.01 (1H, s), 7.88-7.81 (2H, m), 7.61 (1H, d, 7.9 Hz), 6.36 (1H, s), 3.93 (2H, d, 3.0 Hz), 3.45 (2H, t, 5.8 Hz), 2.97 (3H, s), 2.73-2.70 (2H, m), 1.78 (6H, s)

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.15 分 (分析条件 S)

30

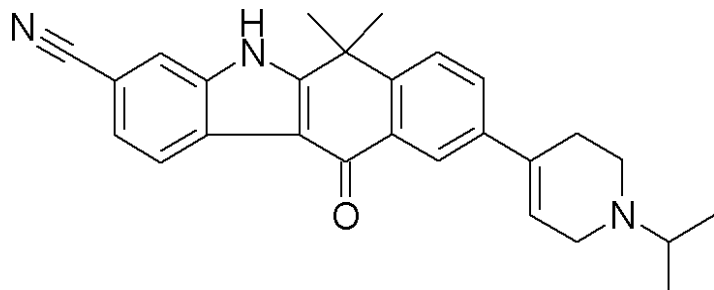
【0637】

[実施例 441]

化合物 J8-4

9-(1-イソプロピル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 455】



40

化合物 B3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 J7-10-2 とアセトンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.82 (1H, s

50

), 8.33 (1H, d, 7.9 Hz), 8.22 (1H, d, 1.8 Hz), 8.02 (1H, s), 7.84 (1H, d, 8.5 Hz), 7.78 (1H, dd, 8.2, 2.1 Hz), 7.62 (1H, d, 7.9 Hz), 6.32 (1H, t, 3.7 Hz), 3.23-3.20 (2H, m), 2.83-2.76 (1H, m), 2.72 (2H, t, 5.5 Hz), 2.56-2.54 (2H, m), 1.78 (6H, s), 1.06 (6H, d, 6.7 Hz)

LCMS: m/z 410 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.38 分 (分析条件 S)

10

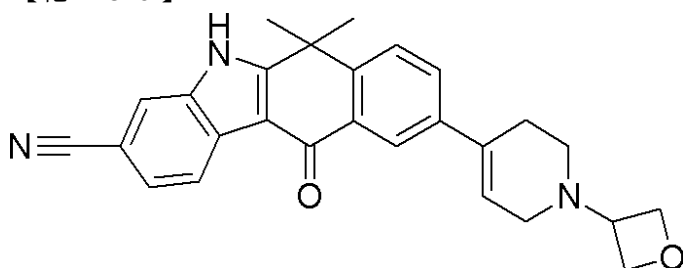
【0638】

[実施例 442]

化合物 J8-5

6, 6-ジメチル-9-(1-オキセタン-3-イル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 456】



20

化合物 B3-32 と同様の条件で、化合物 J7-10-2 とオキセタン-3-オンより、
標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-D₆) δ: 12.81 (1H, br. s), 8.34 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.03 (1H, s), 7.76-7.90 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 6.25-6.34 (1H, m), 4.60 (2H, dd, J = 6.6, 6.0 Hz), 4.52 (2H, dd, J = 6.6, 6.0 Hz), 3.57 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.03 (2H, m), 2.55 (4H, m), 1.77 (6H, s).

30

LCMS: m/z 424 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.34 分 (分析条件 S)

【0639】

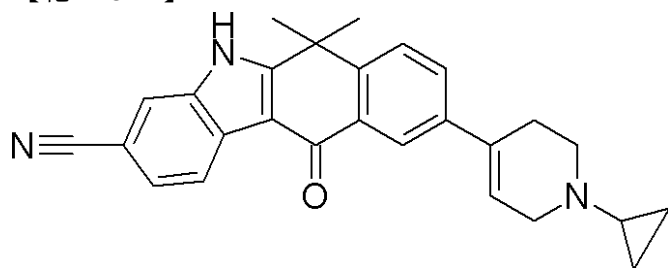
[実施例 443]

化合物 J8-6

9-(1-シクロプロピル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 4 5 7】



化合物 B 3 - 3 2 と同様の条件で、化合物 J 7 - 1 0 - 2 と（1-エトキシシクロプロポキシ）トリメチルシランより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 408 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.36 分 (分析条件 S)

【0 6 4 0】

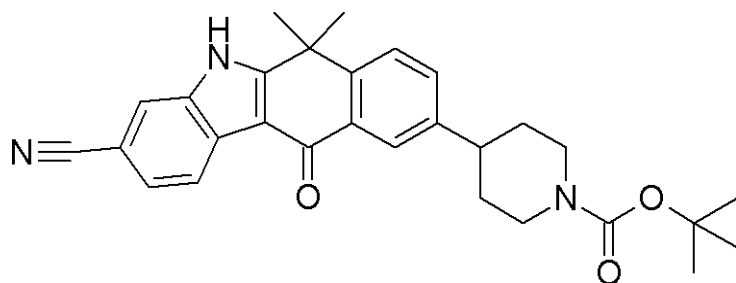
[実施例 4 4 4]

化合物 J 9 - 1

4 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

エステル

【化 4 5 8】



化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 7 - 1 0 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 414、470 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.83 分 (分析条件 S)

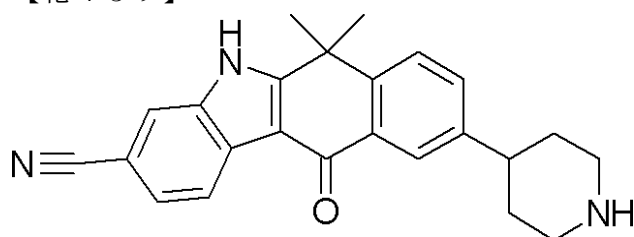
【0 6 4 1】

[実施例 4 4 5]

化合物 J 9 - 2

6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 9 - ピペリジン - 4 - イル - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 4 5 9】



化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 9 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間： 1.30 分 (分析条件 S)

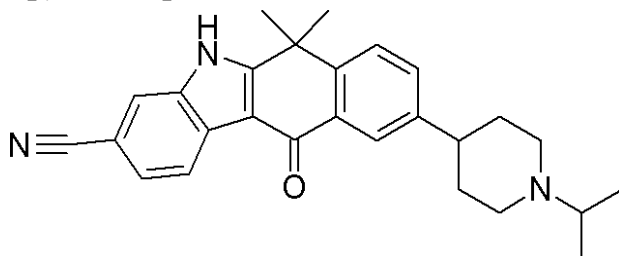
【0642】

[実施例 446]

化合物 J9-3

9-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 460】



10

化合物 A9-1 の合成法と同様の条件で、化合物 J9-2 と 2-ブロモプロパンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- D_6) δ : 12.83 (1H, s), 8.34 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.05 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.61 (2H, m), 3.02 (2H, br), 2.42 (2H, br), 1.76 (6H, s), 1.06 (6H, d, $J = 6.4$ Hz).

LCMS: m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間： 1.45 分 (分析条件 S)

20

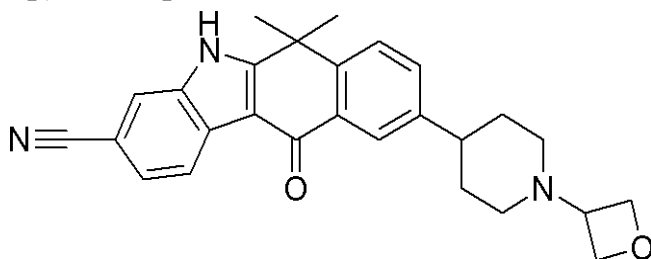
【0643】

[実施例 447]

化合物 J9-4

6,6-ジメチル-9-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 461】



40

化合物 B3-13-1 と同様の条件で、化合物 J8-5 より 標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間： 1.26 分 (分析条件 S)

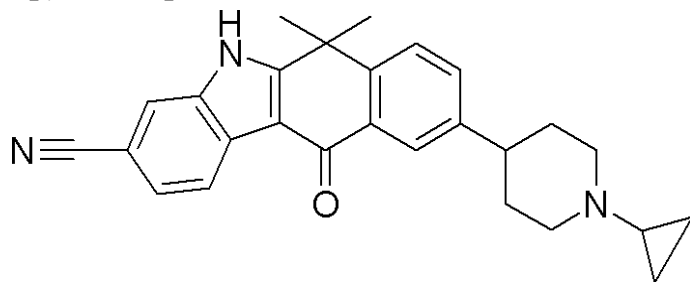
【0644】

[実施例 448]

化合物 J9-5

9-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 4 6 2】



10

化合物 B 3 - 1 3 - 1 と同様の条件で、化合物 J 8 - 6 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 410 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.43 分 (分析条件 S)

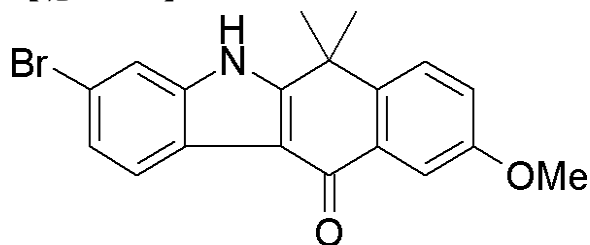
【0 6 4 5】

[実施例 4 4 9]

化合物 J J 1

3-ブロモ-9-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カルバ
ゾール-11-オン

【化 4 6 3】



20

6-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物 J 2、2.15 g, 10.5 mmol) および 3-ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩 (3.11 g, 1.3 等量) を酢酸 (12 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、100℃にて2.5時間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣を THF (30 mL) および水 (3 mL) に溶解し、0℃にて DDQ (5.96 g, 2.5 等量) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に MTBE を加え、0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣を MTBE にて洗浄し、標題化合物 (褐色固体、1.80 g, 46%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.4 (1 H, s), 8.12 (1 H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.79 (1 H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.67-7.68 (2 H, m), 7.40 (1 H, dd, $J = 1.7, 8.6$ Hz), 7.26 (1 H, dd, $J = 2.6, 8.9$ Hz), 3.86 (3 H, s), 1.72 (6 H, s)、

40

L C M S : m/z 370 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 6.45 分 (分析条件 H)

【0 6 4 6】

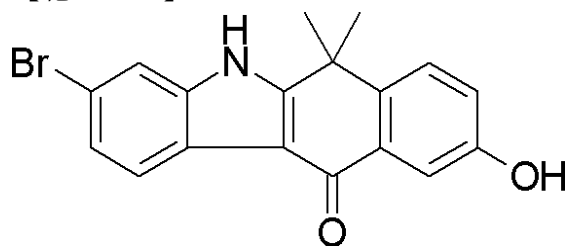
[実施例 4 5 0]

化合物 J J 2

50

3-ブロモ-9-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化464】



10

3-ブロモ-9-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン（化合物JJ1、1.50g、4.05mmol）および塩化ピリジニウム（15.2g、32.5等量）を窒素雰囲気下160℃にて12時間攪拌した。放冷後、水および酢酸エチルを加えて得られた懸濁液をろ過し、有機層を水および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をMTBEにて洗浄し、標題化合物（褐色固体、1.47g、100%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.4 (1 H, s), 9.71 (1 H, s), 8.11 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.64–7.68 (2 H, m), 7.57 (1 H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.38 (1 H, dd, $J = 1.7, 8.2$ Hz), 7.07 (1 H, dd, $J = 3.0, 8.6$ Hz), 1.69 (6 H, s)、

LCMS: m/z 356 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.52分（分析条件F）

20

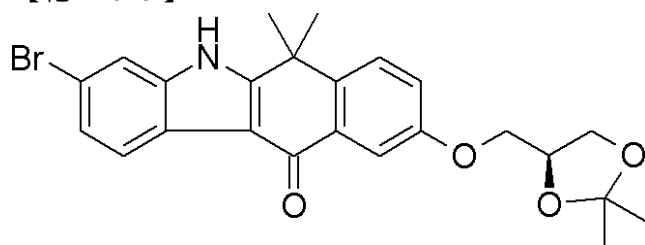
【0647】

【実施例451】

化合物JJ3-1

3-ブロモ-9-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化465】



40

窒素雰囲気下、3-ブロモ-9-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン（化合物JJ2、356mg、1.00mmol）およびトリフェニルホスフィン（317mg、1.2等量）にTHF（3ml）を加え、((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-メタノール（148μL、1.2等量）およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル（252μL、1.3等量）を滴下し、50℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ジクロロメタン）で精製し、得られた固体をジクロロメタンにて洗浄し、標題化合物（白色粉末、241.6mg、51%）を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.4 (1 H, s), 8.12 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.79 (1 H, d, J = 8.9 Hz), 7.67–7.69 (2 H, m), 7.40 (1 H, dd, J = 1.8, 8.2 Hz), 7.28 (1 H, dd, J = 3.0, 8.9 Hz), 4.41–4.48 (1 H, m), 4.06–4.17 (2 H, m), 3.79–3.85 (1 H, m), 1.72 (3 H, s), 1.38 (3 H, s), 1.33 (3 H, s)、

LCMS: m/z 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 3.08分 (分析条件F)

10

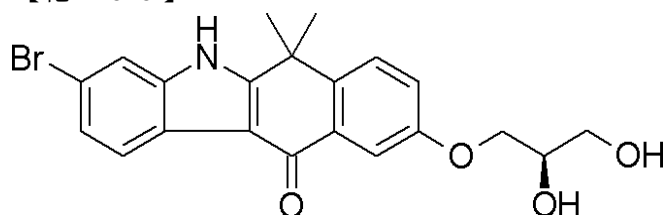
【0648】

[実施例452]

化合物JJ3-2

3-ブロモ-9-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化466】



20

3-ブロモ-9-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン (化合物JJ3-1、18.7mg, 0.0398 mmol) をメタノール (1 mL) およびTHF (0.3 mL) に溶解し、1N塩酸 (5滴) を加え、50℃で1時間攪拌した。放冷後反応液を減圧濃縮し、得られた残渣にジクロロメタンを加え、固体をろ取り、標題化合物 (黄色粉末、16.8mg、98%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.43 (1 H, s), 8.12 (1 H, d, J = 8.6 Hz), 7.78 (1 H, d, J = 8.9 Hz), 7.67–7.70 (2 H, m), 7.40 (2 H, dd, J = 1.8, 8.6 Hz), 7.27 (2 H, dd, J = 2.8, 8.9 Hz), 4.43 (2 H, brs), 4.12 (1 H, dd, J = 9.9, 4.3 Hz), 3.96 (1 H, dd, J = 9.7, 6.1 Hz), 3.85 (1 H, dd, J = 9.9, 5.6 Hz), 3.48 (2 H, d, J = 5.6 Hz), 1.72 (6 H, s)、

LCMS: m/z 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 2.02分 (分析条件F)

40

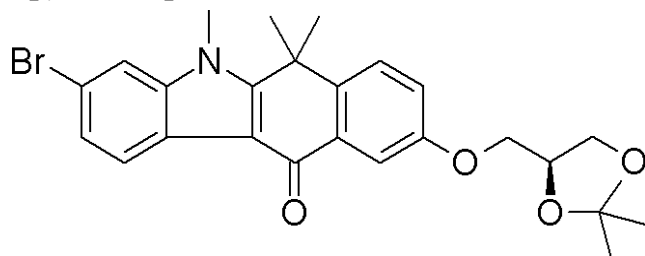
【0649】

[実施例453]

化合物JJ4-1

3-ブロモ-9-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 4 6 7】



3-ブロモ-9-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン (化合物JJ3-1, 33.2mg, 0.0706mmol) および水素化ナトリウム (60% in oil, 6.4mg, 2.3等量) の混合物に、窒素雰囲気下、0℃にてDMA (0.55mL) およびヨウ化メチル (0.015mL, 3.4等量) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた固体をMTBEにて洗浄し、標題化合物 (白色固体、31.2mg、91%) を得た。

LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.34分 (分析条件F)

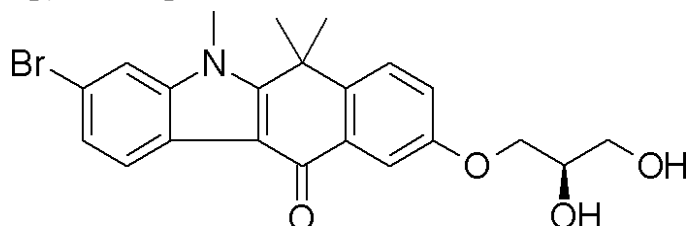
【0650】

[実施例454]

化合物JJ4-2

3-ブロモ-9-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 4 6 8】



化合物JJ3-2の合成法と同様の条件で、化合物JJ4-1より、標題化合物 (黄色固体、13.3mg, 83%) を得た。

LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.47分 (分析条件F)

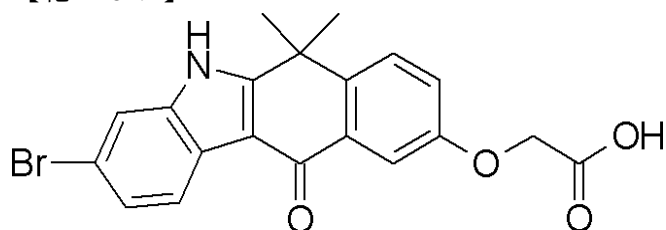
【0651】

[実施例455]

化合物JJ5

(3-ブロモ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-イルオキシ)-酢酸

【化 4 6 9】



10

20

30

40

50

化合物 A 7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 J J 2 とヒドロキシ酢酸メチルエステルより（3-ブロモ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-イルオキシ）-酢酸メチルエステルを得た。これを MeOH（0.35 ml）に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液（6 mol/l）を加え、室温で 10 分撹拌した。反応液に塩酸（3 mol/l）を加え、ジエチルエーテルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することで白色固体を得た。この白色固体を塩化メチレンで洗浄し、標題化合物（11.2 mg, 48%）を得た。

LCMS: m/z 414 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.50 分（分析条件 F）

10

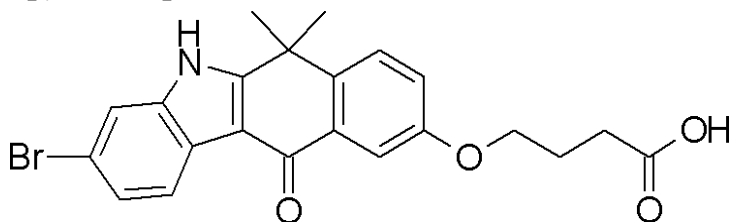
【0652】

[実施例 456]

化合物 J J 6

4-（3-ブロモ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-イルオキシ）-酪酸

【化 470】



20

3-ブロモ-9-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [b] カルバゾール-11-オン（化合物 J J 2、20 mg、0.056 mmol）、4-ブロモ酪酸メチルエステル（7.0 μl、0.056 mmol）、炭酸セシウム（36.6 mg、0.112 mmol）を DMA（0.09 ml）溶解し、室温で 1 時間撹拌した。その後、4-ブロモ酪酸メチルエステル（7.0 μl、0.056 mmol）を加え、室温で 3 時間撹拌した後、45℃で 30 分撹拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、4-（3-ブロモ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-9-イルオキシ）-酪酸メチルエステルを得た。これを MeOH（0.50 ml）に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液（6 mol/l）を加え、室温で 10 分撹拌した。反応液に塩酸（3 mol/l）を加え、ジエチルエーテルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することで白色固体を得た。この白色固体を塩化メチレンで洗浄し、標題化合物（6.1 mg, 25%）を得た。

30

LCMS: m/z 442 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.65 分（分析条件 F）

40

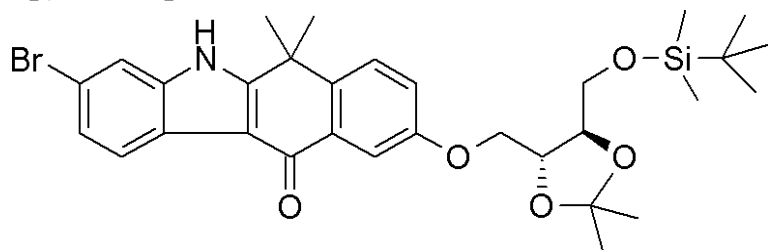
【0653】

[実施例 457]

化合物 J J 7-1

3-ブロモ-9-〔（4R, 5R）-5-（tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル）-2, 2-ジメチル-〔1, 3〕ジオキソラン-4-イルメトキシ〕-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 4 7 1】



化合物 A 7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 J J 2 と [(4R, 5R)-5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イル]-メタノールより、標題化合物（白色固体、111.5mg, 65%）を得た。

LCMS: m/z 614 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 4.04 分 (分析条件 F)

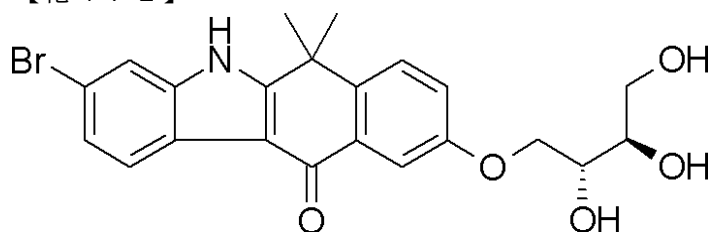
【0654】

[実施例 458]

化合物 J J 7-2

3-ブロモ-6, 6-ジメチル-9-((2R, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 4 7 2】



3-ブロモ-9-[(4R, 5R)-5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イルメトキシ]-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン（化合物 J J 7-1、13.7mg, 0.0223mmol）を THF（0.15mL）およびメタノール（0.1mL）に溶解し、0.5M 硫酸（0.05mL）を加え、60℃にて3時間攪拌した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた固体をジクロロメタンにて洗浄し、標題化合物（白色固体、8.4mg, 82%）を得た。

LCMS: m/z 460 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.18 分 (分析条件 F)

【0655】

[実施例 459]

化合物 J J 8-1

9-[(4R, 5R)-5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イルメトキシ]-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニル

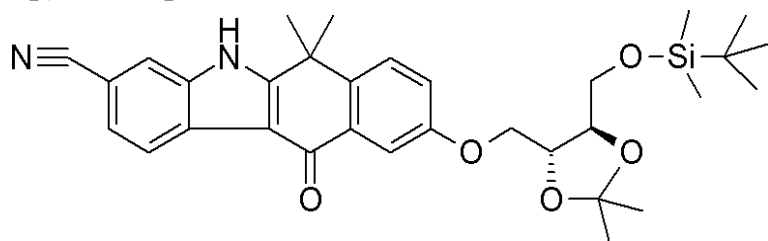
10

20

30

40

【化 4 7 3】



化合物 A 5-2 の合成と同様の手法で、化合物 J J 7-1 と [(4R, 5R)-5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキソラン-4-イル]-メタノールより、標題化合物 (11.1 mg, 50%) を得た。

LCMS: m/z 561 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.84 分 (分析条件 F)

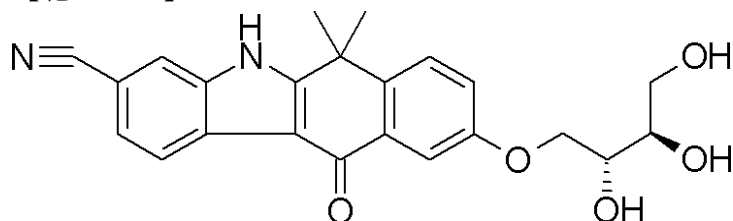
【0 6 5 6】

[実施例 4 6 0]

化合物 J J 8-2

6, 6-ジメチル-11-オキソ-9-((2R, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 4 7 4】



化合物 J J 7-2 の合成法と同様の条件で、9-[(4R, 5R)-5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキソラン-4-イルメトキシ]-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 J J 8-1) より、標題化合物 (白色固体、7.8 mg, 97%) を得た。

LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.92 分 (分析条件 F)

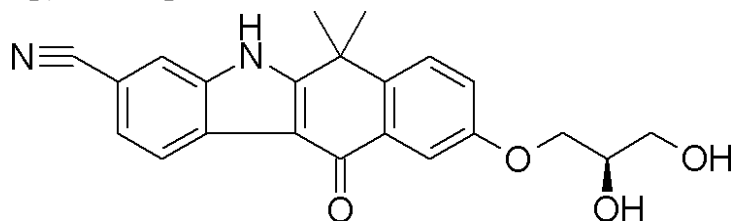
【0 6 5 7】

[実施例 4 6 1]

化合物 J J 9-1

9-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 4 7 5】



10

20

30

40

50

3-ブロモ-9-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン (化合物JJ3-1、49.5mg, 0.105mmol) およびシアン化銅(90%、35.3mg, 3.4等量)にDMA(0.5mL)を加え、窒素雰囲気下、200℃にて1時間マイクロ波照射した。放冷後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。不溶物をろ別し、有機層を食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣を薄層シリカゲルカラムプレート(メタノール/ジクロロメタン)で精製し、標題化合物(白色固体、8.5mg, 22%)を得た。

LCMS: m/z 377 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.02分 (分析条件F)

10

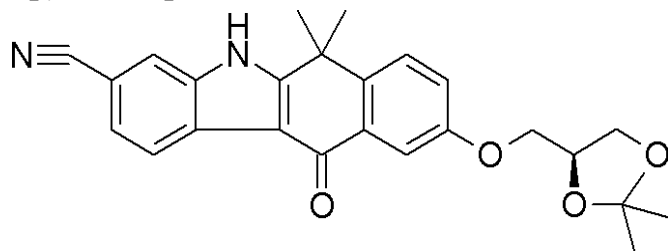
【0658】

[実施例462]

化合物JJ9-2

9-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化476】



20

化合物JJ9-1を合成する際の副生成物として、標題化合物(白色固体、24.8mg, 57%)を得た。

LCMS: m/z 417 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.81分 (分析条件F)

30

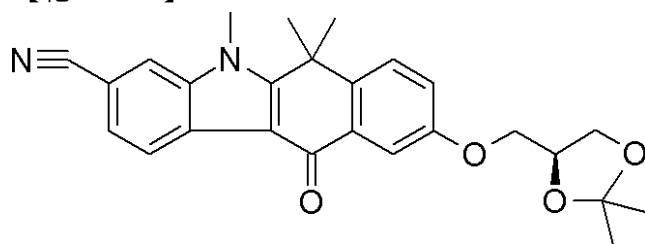
【0659】

[実施例463]

化合物JJ9-3

9-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-5,6,6-トリメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化477】



40

化合物JJ4-1の合成法と同様の条件で、9-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物JJ9-2)よ

50

り、標題化合物（17.0mg, 84%）を得た。

LCMS: m/z 431 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.00分 (分析条件F)

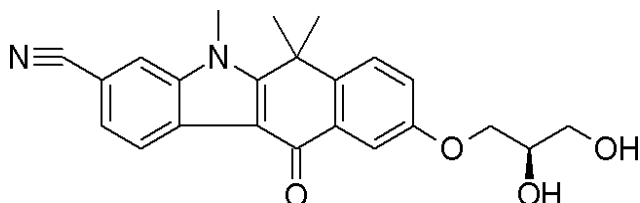
【0660】

[実施例464]

化合物JJ9-4

9-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-5,6,6-トリメチル-11-
オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化478】



10

化合物JJ3-2の合成法と同様の条件で、9-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]
ジオキソラン-4-イルメトキシ)-5,6,6-トリメチル-11-オキソ-6,11-
ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(JJ9-3)より、
標題化合物（白色固体、12.1mg, 90%）を得た。

LCMS: m/z 391 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.13分 (分析条件F)

20

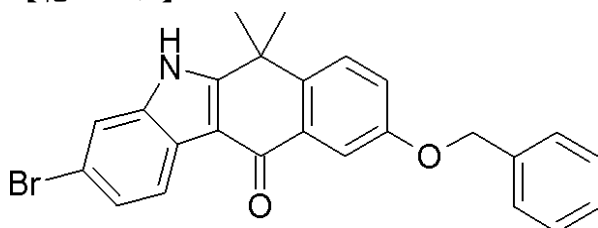
【0661】

[実施例465]

化合物JJ10-1

9-ベンジルオキシ-3-ブromo-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]
カルバゾール-11-オン

【化479】



30

化合物A7-17の合成法と同様の条件で、化合物JJ2とベンジルブロミドより、標題
化合物（18.2mg, 61%）を合成した。

LCMS: m/z 446 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.68分 (分析条件D)

40

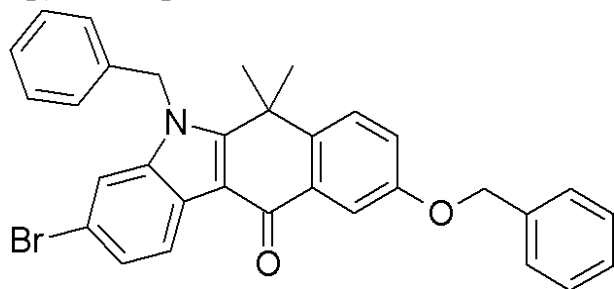
【0662】

[実施例466]

化合物JJ10-2

5-ベンジル-9-ベンジルオキシ-3-ブromo-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-
ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 4 8 0】



10

化合物 JJ 1 0 - 1 の合成の際の副生成物として、標題化合物（5. 3 m g, 2 1 %）を得た。

L C M S : m/z 5 3 6 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 3. 1 7 分 (分析条件 D)

【0 6 6 3】

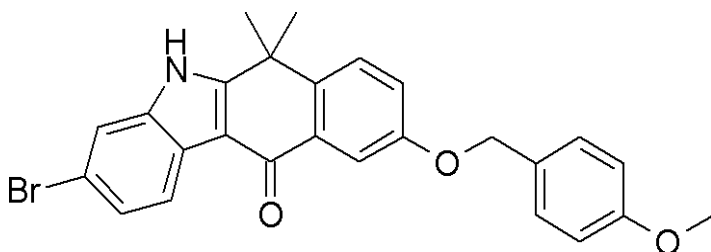
[実施例 4 6 7]

化合物 JJ 1 0 - 3

3-ブromo-9-(4-メトキシベンジルオキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

20

【化 4 8 1】



化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 JJ 2 と（4-メトキシフェニル）-メタノールを反応させて、標題化合物（7. 5 m g, 2 8 %）を合成した。

30

L C M S : m/z 4 7 6 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2. 7 0 分 (分析条件 D)

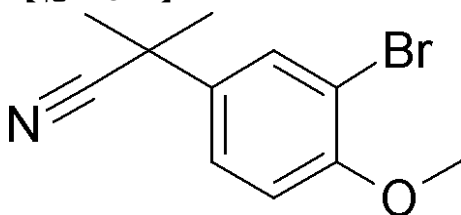
【0 6 6 4】

[実施例 4 6 8]

化合物 K 2

2-(3-ブromo-4-メトキシフェニル)-2-メチルプロピオニトリル

【化 4 8 2】



40

カリウム tert-ブトキシド（15. 3 5 g, 3 当量）の T H F 懸濁溶液に（3-ブromo-4-メトキシフェニル）アセトニトリル（化合物 K 1、1 0 g、0. 0 4 4 m m o l）を加え 0 °C にて 1 時間攪拌した後、ヨードメタン（8. 2 6 m l、3 当量）を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加え酢酸エ

50

チルで抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（無色油状物、11.24 g、100%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 7.69 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.86 (3H, s), 1.67 (6H, s).

HPLC 保持時間: 2.30 分 (分析条件 S)

10

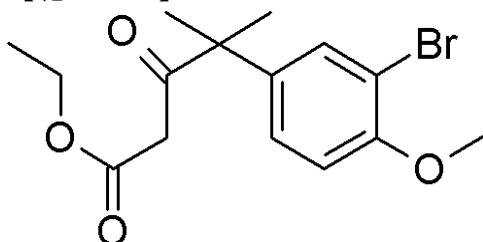
【0665】

[実施例 469]

化合物 K 3

4-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-4-メチル-3-オキソペンタン酸
エチル エステル

【化 483】



20

亜鉛 (5.72 g、2 当量) の THF 懸濁溶液にメタンスルホン酸 (25.6 μ l、0.01 当量) を加え 80 °C で 10 分攪拌した後、2-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-2-メチルプロピオニトリル (10 g、39.35 mmol) の THF 溶液を加えた。そこへプロモ酢酸エチル (11.07 ml、1.6 当量) を 1 時間かけて加えた後、更に 30 分攪拌した。反応液に 4 M 塩酸を加え室温で一晩攪拌し、酢酸エチルで抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（橙色油状物、9.74 g、72%）を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、CDCl₃) δ : 7.46 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.17-4.08 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.26 (2H, s), 1.49 (6H, s), 1.23 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

LCMS: m/z 343、345 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.64 分 (分析条件 S)

40

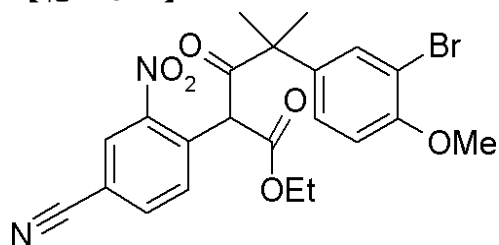
【0666】

[実施例 470]

化合物 K 4

4-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-2-(4-シアノ-2-ニトロフェニル)-4-メチル-3-オキソペンタン酸 エチル エステル

【化 4 8 4】



4-（3-ブロモ-4-メトキシフェニル）-4-メチル-3-オキソペンタン酸
エチル エステル（化合物 K 3、10.3 g、30.01 mmol）を DMF（80 mL）に溶解し、炭酸セシウム（24.4 g、2.5 等量）、4-クロロ-3-ニトロベン
ゾニトリル（7.12 g、1.3 等量）を加え、45℃で4時間攪拌した。反応液を1N
塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム
で乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮により、粗生成物として標題化合物（黄色油状物）
を得た。

LCMS: m/z 489、491 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.85、3.20 分（分析条件 S）

10

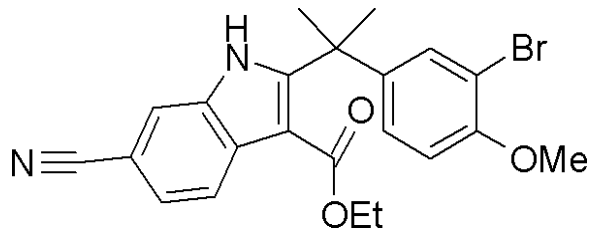
【0667】

[実施例 471]

化合物 K 5

2-〔1-（3-ブロモ-4-メトキシフェニル）-1-メチル-エチル〕-6-シア
ノ-1H-インドール-3-カルボン酸 エチル エステル

【化 4 8 5】



上記で合成した 4-（3-ブロモ-4-メトキシフェニル）-2-（4-シアノ-2-
ニトロフェニル）-4-メチル-3-オキソペンタン酸 エチル エステル（化合物
K 4）を THF（140 mL）と水（70 mL）に溶解し、Na₂S₂O₄（26.13
g、5.0 等量）を加え、50℃で一昼夜攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エ
チルで抽出し、有機層を 1M 炭酸カリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナト
リウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を MeCN（80 mL）
での晶析により精製し、標題化合物（黄色固体、8.20 g、62%）を得た。

¹H-NMR（270 MHz、DMSO-D₆） δ : 12.15（1H, s）
、 8.07（1H, d, J = 8.4 Hz）、7.94（1H, s）
、 7.51（1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz）、7.33（
1H, d, J = 2.1 Hz）、7.03（1H, dd, J = 8.
7, 2.4 Hz）、6.96（1H, d, J = 8.4 Hz）、3.
97（2H, q, J = 7.3 Hz）、3.78（3H, s）、1.
80（6H, s）、1.09（3H, t, J = 7.2 Hz）。

LCMS: m/z 441、443 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.85 分（分析条件 S）

20

30

40

【0668】

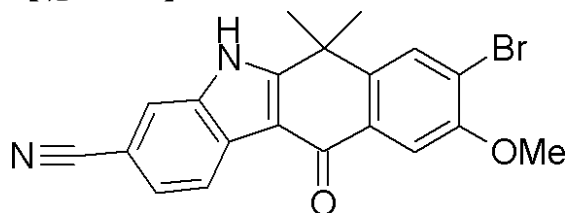
50

[実施例 472]

化合物 K 6

8-ブロモ-9-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 486】



10

五酸化リン-メタンスルホン酸 (12 mL) に、2-[1-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-エチル]-6-シアノ-1H-インドール-3-カルボン酸エチル エステル (化合物 K 5、1.0 g、2.27 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液を MeCN (20 mL) で希釈した後に、反応液を水 (20 mL) に注ぎ、析出した固体を濾取し、標題化合物 (黄色固体、763 mg、85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- D_6) δ : 12.84 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.15 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.64 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 3.97 (3H, s), 1.75 (6H, s).

LCMS: m/z 395、397 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.58 分 (分析条件 S)

20

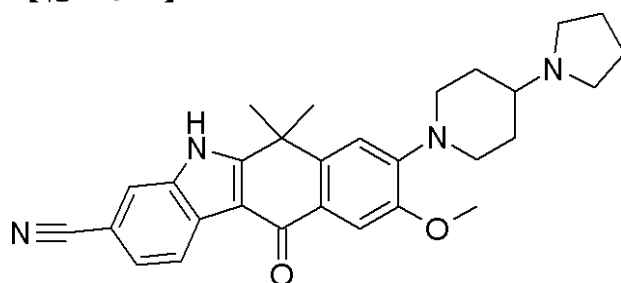
【0669】

[実施例 473]

化合物 K 7-1

9-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 487】



40

化合物 B 2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 K 6 と 4-ピロリジン-1-イル-ピペリジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.37 分 (分析条件 S)

【0670】

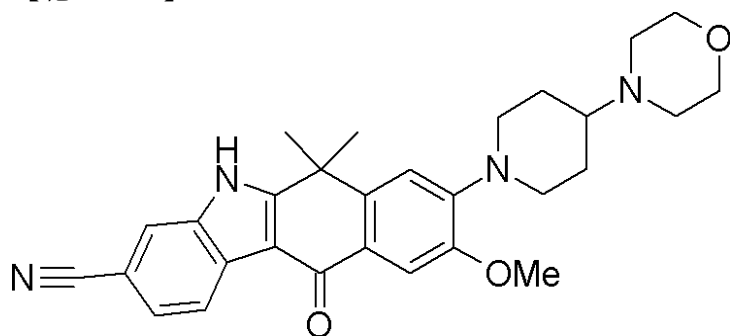
[実施例 474]

化合物 K 7-2

9-メトキシ-6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

50

イル) - 11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル
 【化488】



10

化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物K6と4-ピペリジン-4-イル-モルホリンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- D_6) δ : 12.70 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.99 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.60 (1H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz), 7.16 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.64 (2H, brd), 2.72 (2H, brd), 1.91 (2H, brd), 1.73 (6H, s), 1.57 (2H, brd).

20

LCMS: m/z 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 1.33分 (分析条件S)

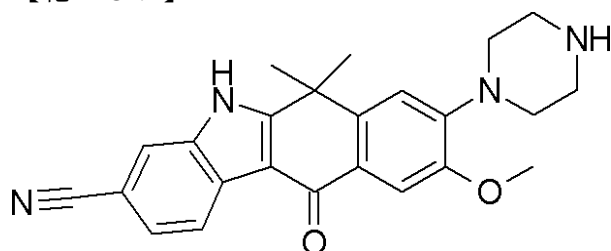
【0671】

[実施例475]

化合物K7-3

9-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-ピペラジン-1-イル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化489】



30

化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物K6とピペラジンより、標的化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 1.31分 (分析条件S)

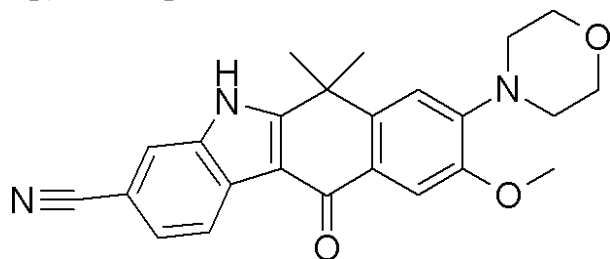
【0672】

[実施例476]

化合物K7-4

9-メトキシ-6, 6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 4 9 0】



化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 K 6 とモルホリンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.10 分 (分析条件 S)

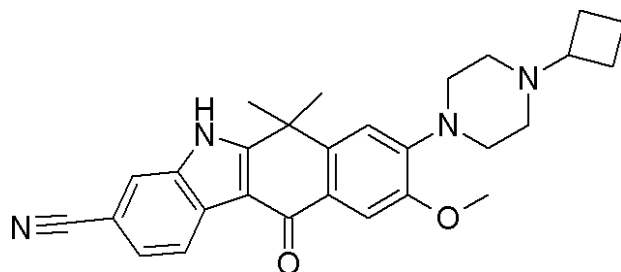
【0673】

[実施例 477]

化合物 K 8

8 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 9 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 4 9 1】



化合物 B 3 - 3 2 と同様の条件で、化合物 K 7 - 3 とシクロブタノンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.70 (1H, br. s), 8.31 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.00 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J = 8.1$, 1.3 Hz), 7.16 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.60 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.10-3.25 (4H, m), 2.77 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.35-2.51 (4H, m), 1.74 (6H, s), 1.58-2.08 (6H, m).

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.45 分 (分析条件 S)

【0674】

[実施例 478]

化合物 K 9 - 1

9 - ヒドロキシ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

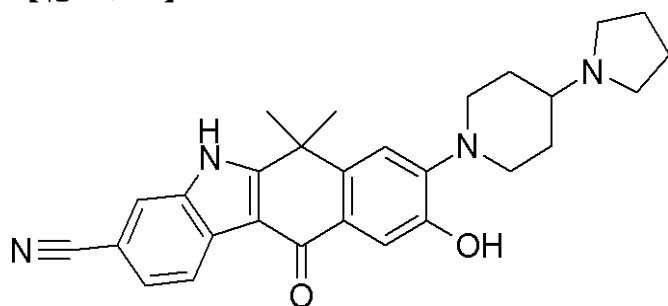
10

20

30

40

【化 4 9 2】



10

化合物 K 7 - 1 を合成する際の副生成物として標題化合物を得た。

L C M S : m/z 455 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.22 分 (分析条件 S)

【0 6 7 5】

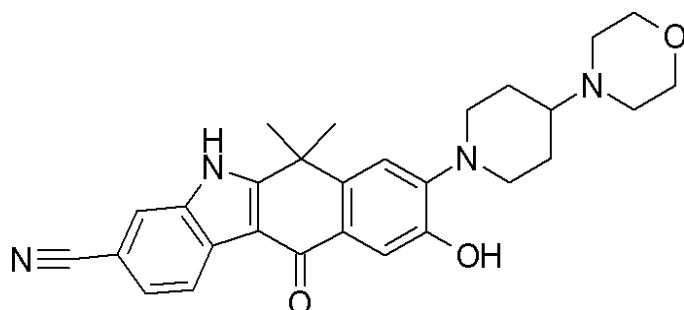
[実施例 4 7 9]

化合物 K 9 - 2

9 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

20

【化 4 9 3】



30

化合物 E 3 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 K 7 - 2 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 12.65 (1H, s), 9.61 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.98 (1H, s), 7.59-7.56 (2H, m), 7.10 (1H, s), 3.71 (2H, brd, $J = 11.2$ Hz), 3.60 (4H, m), 2.66 (2H, m), 1.88 (2H, brd, $J = 9.7$ Hz), 1.71 (6H, s), 1.57 (2H, brd).

L C M S : m/z 471 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.20 分 (分析条件 S)

40

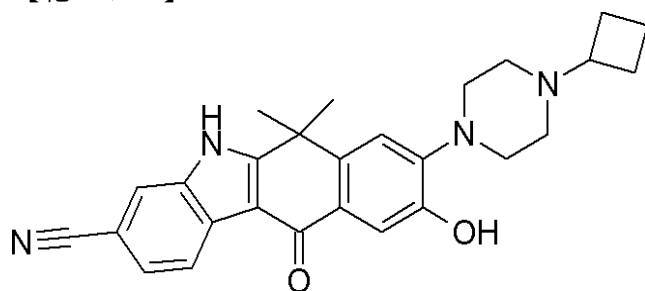
【0 6 7 6】

[実施例 4 8 0]

化合物 K 9 - 3

8 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 9 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 4 9 4】



10

化合物 E 3-2 と同様の条件で、化合物 K 8 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 12.66 (1H, br. s), 9.67 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.98 (1H, s), 7.56-7.60 (2H, m), 7.09 (1H, s), 3.10-3.24 (4H, m), 2.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.37-2.49 (4H, m), 1.52-2.07 (6H, m), 1.72 (6H, s).

LCMS: m/z 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.31 分 (分析条件 S)

20

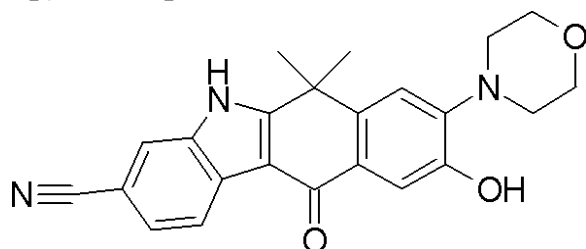
【0 6 7 7】

[実施例 4 8 1]

化合物 K 9-4

9-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 4 9 5】



30

化合物 E 3-2 の合成法と同様の条件で、化合物 K 7-4 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.67 分 (分析条件 S)

【0 6 7 8】

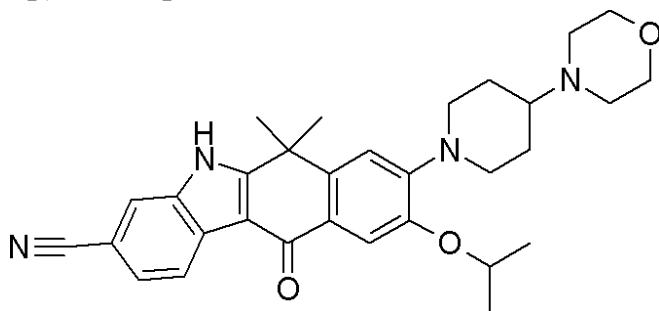
[実施例 4 8 2]

化合物 K 10-1

9-イソプロポキシ-6, 6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 4 9 6】



10

化合物 A 7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 K 9-2 と 2-ブロモプロパンより、
 標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 12.68 (1H, s),
 8.30 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.99 (1H, s),
 7.60 (2H, m), 7.14 (1H, s), 4.72-4.63
 (2H, m), 3.71 (2H, brd, $J = 10.7$ Hz), 3.
 59 (6H, m), 2.68 (2H, t, $J = 12.9$ Hz), 2.
 27 (2H, brd), 1.90 (2H, brd), 1.73 (6H,
 s), 1.56 (2H, br), 1.34 (6H, d, $J = 5.9$
 Hz).

20

LCMS: m/z 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.48 分 (分析条件 S)

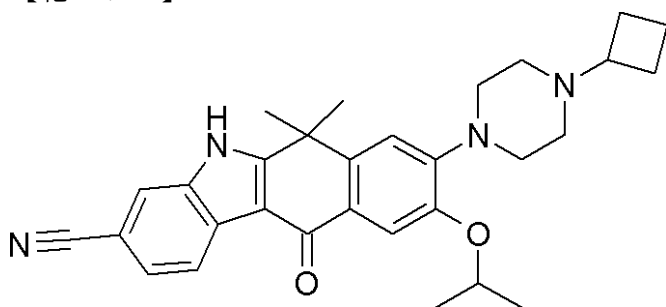
【0 6 7 9】

[実施例 4 8 3]

化合物 K 10-2

8-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-9-イソプロポキシ-6,6-ジメ
 チル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カル
 ボニトリル

【化 4 9 7】



30

化合物 A 7-17 と同様の条件で、化合物 K 9-3 と 2-ヨードプロパンより、標題化
 合物を合成した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 8.29 (1H, d,
 $J = 8.1$ Hz), 7.98 (1H, s), 7.56-7.63 (2H,
 m), 7.14 (1H, s), 4.62-4.74 (1H, m), 3.
 10-3.26 (4H, m), 2.69-2.85 (1H, m), 2.3
 5-2.48 (4H, m), 1.57-2.08 (6H, m), 1.73
 (6H, s), 1.32 (6H, d, $J = 6.1$ Hz).

LCMS: m/z 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.65 分 (分析条件 S)

50

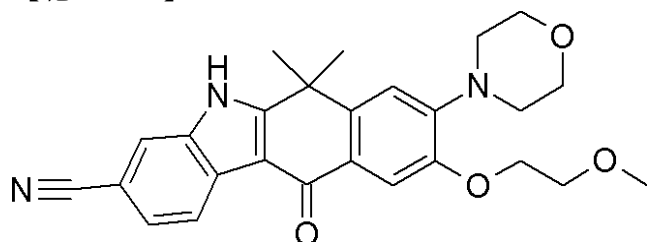
【0680】

[実施例484]

化合物K10-3

9-(2-メトキシ-エトキシ)-6,6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-
 -オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化498】



10

化合物A7-17の合成法と同様の条件で、化合物K9-4と1-ブロモ-2-メトキシエタンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.67 (1 H, s), 8.30 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.98 (1 H, s), 7.64 (1, s), 7.58 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.16 (1 H, s), 4.18-4.22 (2 H, m), 3.72-3.80 (6 H, m), 3.35 (3 H, s), 3.18-3.24 (4 H, s), 1.74 (1 H, s)

LCMS: m/z 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 3.23分 (分析条件W)

20

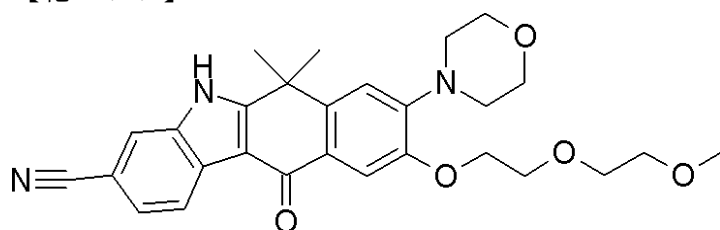
【0681】

[実施例485]

化合物K10-4

9-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-6,6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化499】



30

化合物A7-17の合成法と同様の条件で、化合物K9-4と1-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)エタンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 3.16分 (分析条件W)

40

【0682】

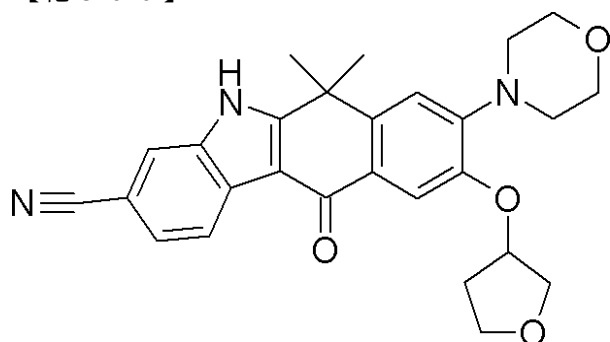
[実施例486]

化合物K10-5

6,6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-9-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

50

【化 5 0 0】



10

化合物 A 7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 K 9-4 と 3-メシロキシテトラヒドロフランより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 458 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 3.20 分 (分析条件 W)

【0 6 8 3】

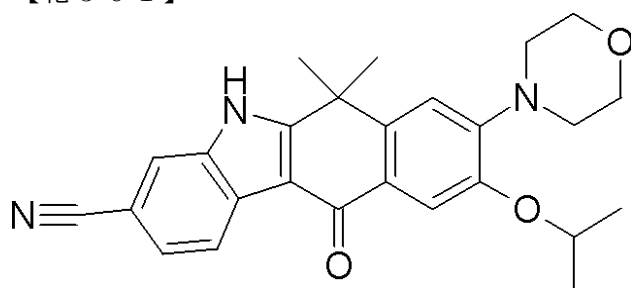
[実施例 4 8 7]

化合物 K 10-6

9-イソプロポキシ-6, 6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

20

【化 5 0 1】



30

化合物 A 7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 K 9-4 と 2-ブロモプロパンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.70 (1 H, br. s), 8.32-8.29 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.00 (1 H, s), 7.63 (1 H, s), 7.62-7.59 (1 H, d, 8.08 Hz), 7.16 (1 H, s), 4.75-4.66 (1 H, m), 3.77 (4 H, m), 3.19 (4 H, m), 1.74 (6 H, s), 1.35 (3 H, s), 1.33 (3 H, s)

40

L C M S : m/z 430 $[M+H]^+$

【0 6 8 4】

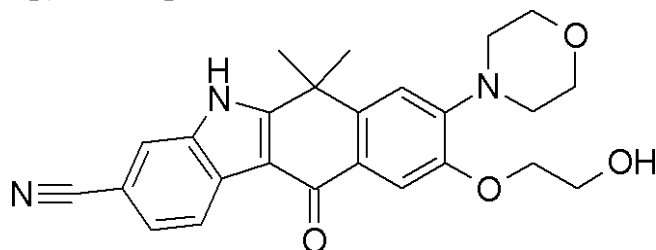
[実施例 4 8 8]

化合物 K 10-7

9-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-6, 6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

ル

【化 5 0 2】



化合物 A 7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 K 9-4 と 2-ブロモエタノールより 10
、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.71 (1 H, br. s), 8.33-8.30 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.00 (1 H, s), 7.63 (1 H, s), 7.62-7.59 (1 H, d, 8.08 Hz), 7.16 (1 H, s), 4.13-4.09 (2 H, t, 4.61 Hz), 3.81-3.78 (2 H, t, 4.61 Hz), 3.78 (4 H, m), 3.23 (4 H, m), 1.75 (6 H, s)

LCMS: m/z 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

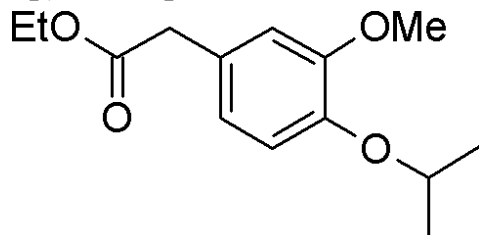
【0685】

[実施例 489]

化合物 L 2-1

(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-酢酸 エチル エステル

【化 5 0 3】



30

(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-酢酸エチルエステル (化合物 L 1-1、3.0 g、14.27 mmol) を DMF (70 mL) に溶解し、2-ヨードプロパン (2.9 mL、2.0 等量)、炭酸カリウム (3.94 g、2.0 等量) を加え、80℃で一昼夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物 (黄色油状物、2.61 g、73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.88 (2 H, m), 6.74 (1 H, dd, $J = 8.1$, 2.1 Hz), 4.52-4.43 (1 H, m), 4.07 (2 H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.72 (3 H, s), 3.56 (2 H, s), 1.23 (6 H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.18 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz).

LCMS: m/z 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.18 分 (分析条件 S)

【0686】

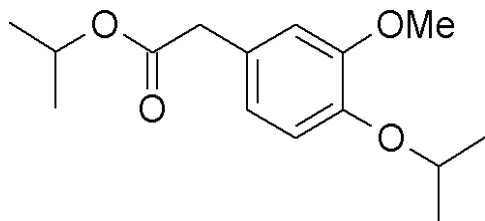
[実施例 490]

化合物 L 2-2

50

(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-酢酸 イソプロピル エステル

【化504】



(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-酢酸 (化合物L1-2、1.5 g、8.23 mmol) をDMF (30 mL) に溶解し、2-ヨードプロパン (3.3 mL、4.0 等量)、炭酸カリウム (4.55 g、4.0 等量) を加え、80℃で一昼夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物 (黄色油状物、1.21 g、55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 6.87 (2H, s+d), 6.73 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 4.94–4.84 (1H, m), 4.52–4.43 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.52 (2H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.18 (6H, d, J = 6.1 Hz).

LCMS: m/z 267 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.40分 (分析条件S)

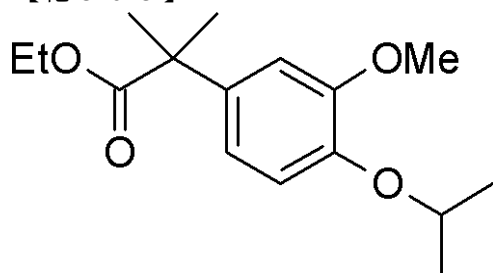
【0687】

[実施例491]

化合物L3-1

2-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸 エチル エステル

【化505】



化合物K2の合成法と同様の条件で、化合物L2-1より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 6.90–6.76 (3H, m), 4.53–4.44 (1H, m), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.73 (3H, s), 1.47 (6H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz).

LCMS: m/z 281 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.57分 (分析条件S)

【0688】

[実施例492]

化合物L3-2

10

20

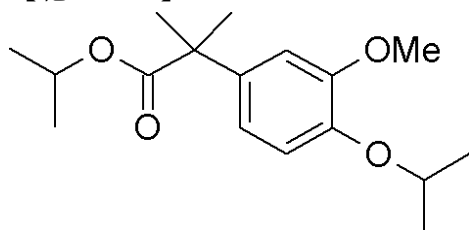
30

40

50

2-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸 イソプロピル エステル

【化506】



10

化合物K2の合成法と同様の条件で、化合物L2-2より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz、 DMSO-d_6) δ : 6.88 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.79 (2H, m), 4.94-4.84 (1H, m), 4.53-4.44 (1H, m), 3.72 (3H, s), 1.45 (6H, s), 1.23 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.12 (6H, d, $J = 6.3$ Hz).

LCMS: m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 2.75分 (分析条件S)

【0689】

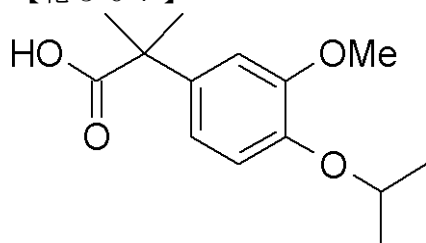
20

[実施例493]

化合物L4

2-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸

【化507】



30

2-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸 エチル エステル (化合物L3-1、1.45g、5.17mmol)をTHF(13mL)、EtOH(13mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(10.3mL、2.0等量)を加え、80℃で一昼夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水層を1N塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、目的物(白色固体、1.10g、84%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz、 DMSO-d_6) δ : 12.26 (1H, s), 6.90-6.80 (3H, m), 4.49 (1H, m), 3.73 (3H, s), 1.45 (6H, s), 1.23 (6H, d, $J = 6.1$ Hz).

LCMS: m/z 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 1.83分 (分析条件S)

【0690】

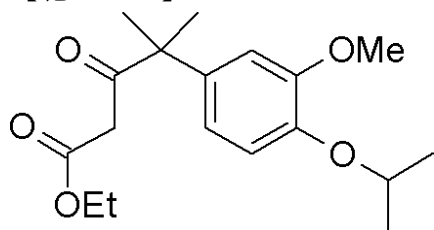
[実施例494]

化合物L5

50

4- (4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-4-メチル-3-オキソペン
タン酸 エチル エステル

【化508】



10

2- (4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸 (化合物 L 4、1.4 g、5.55 mmol) に、塩化チオニル (10 mL) を加え、室温で 5 時間攪拌した。減圧濃縮により、未反応の塩化チオニルを留去して、対応する酸塩化物を得た。

MeCN (40 mL) にマロン酸モノエチルエステル カリウム塩 (1.98 g、2.1 等量)、トリエチルアミン (2.47 mL、3.2 等量)、塩化マグネシウム (1.32 g、2.5 等量) を加え、室温で 2 時間攪拌した。この反応液に、上記で合成した酸塩化物の MeCN (15 mL) 溶液を滴下し、滴下終了後室温で一昼夜攪拌した。減圧濃縮により、MeCN を留去した後に、残渣に 1 N 塩酸水溶液を加え、トルエンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物 (黄色油状物、1.45 g、81%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 6.94 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.76 (2H, m), 4.56-4.47 (1H, m), 4.00 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.38 (2H, s), 1.41 (6H, s), 1.24 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.12 (3H, t, $J = 7.3$ Hz)。

LCMS: m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.45、3.03 分 (分析条件 S)

30

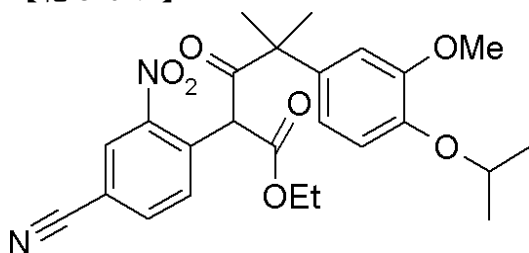
【0691】

[実施例 495]

化合物 L 6

2- (4-シアノ-2-ニトロフェニル)-4- (4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-4-メチル-3-オキソペンタン酸 エチル エステル

【化509】



40

化合物 K 4 の合成法と同様の条件で、化合物 L 5 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 8.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J = 8.4,$

50

2.0 Hz), 6.45 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 5.44 (1H, s), 4.43 (1H, m), 4.09 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.53 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.24 (6H, dx 2), 1.13 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

LCMS: m/z 469 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.85、3.10 分 (分析条件 S)

【0692】

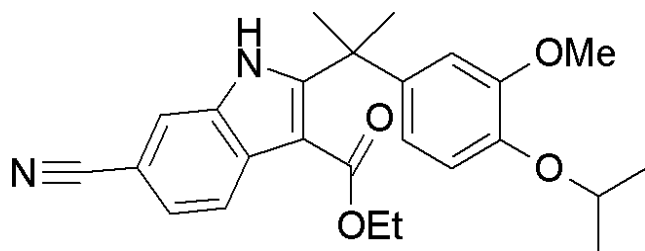
[実施例 496]

10

化合物 L7

6-シアノ-2-[1-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-エチル]-1H-インドール-3-カルボン酸 エチル エステル

【化 510】



20

化合物 K5 の合成法と同様の条件で、化合物 L6 より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.04 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.93 (1H, s), 7.49 (1H, dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 6.79 (2H, m), 6.54 (1H, dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz), 4.43 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.94 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.65 (3H, s), 1.81 (6H, s), 1.21 (6H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.05 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

30

LCMS: m/z 421 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.82 分 (分析条件 S)

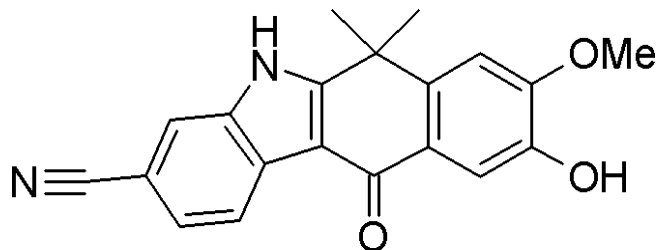
【0693】

[実施例 497]

化合物 L8-1

9-ヒドロキシ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 511】



40

6-シアノ-2-[1-(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-1-メチル-エチル]-1H-インドール-3-カルボン酸 エチル エステル (化合物 L7、1.

50

25 g、2.97 mmol) を MeCN (18 mL) に溶解し、メタンスルホン酸 (3.75 mL) を加え、50 °C で 8 時間攪拌した。反応液にヘキサンを加え、析出した固体を濾取し、標題化合物 (黄色固体、185 mg、19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 12.67 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.99 (1H, s), 7.59 (2H, m), 7.28 (1H, s), 3.93 (3H, s), 1.75 (6H, s).

LCMS: m/z 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.73 分 (分析条件 S)

10

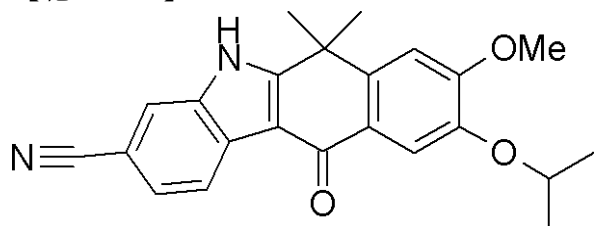
【0694】

[実施例 498]

化合物 L8-2

9-イソプロポキシ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 512】



20

化合物 L8-1 の合成の際の濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して、標題化合物 (赤色アモルファス、830 mg、75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 12.72 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.66 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.33 (1H, s), 4.65 (1H, m), 3.93 (3H, s), 1.77 (6H, s), 1.32 (6H, d, J = 6.1 Hz).

LCMS: m/z 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.38 分 (分析条件 S)

30

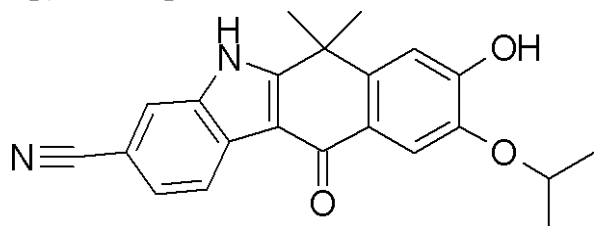
【0695】

[実施例 499]

化合物 L9

8-ヒドロキシ-9-イソプロポキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 513】



40

化合物 E3-2 の合成法と同様の条件で、化合物 L8-2 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) δ : 12.69 (1H, s)

50

, 9.69 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.1 Hz),
 , 7.99 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.60 (1H,
 dd, J = 8.2, 1.2 Hz), 7.17 (1H, s), 4.64
 (1H, m), 1.69 (6H, s), 1.32 (6H, d, J =
 6.1 Hz).

LCMS: m/z 361 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.20 分 (分析条件 S)

【0696】

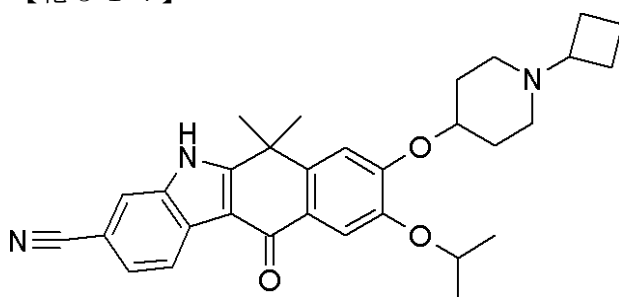
[実施例 500]

10

化合物 L10-1

8-(1-シクロブチルピペリジン-4-イルオキシ)-9-イソプロポキシ-6,6-
-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3
-カルボニトリル

【化 514】



20

化合物 A7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 L9 と 1-シクロブチルピペリジン-4-オールより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 9.31 (1 H, br.
 s), 8.54-8.50 (1 H, d, 8.08 Hz), 7.90
 (1 H, s), 7.77 (1 H, s), 7.59-7.55 (1 H,
 m), 7.09 (1 H, s), 4.70-4.61 (1 H, m),
 4.52-4.43 (1 H, m), 2.79-2.73 (1 H, m),
 2.70-2.60 (2 H, m), 2.25-2.16 (2 H, m),
 2.09-1.99 (4 H, m), 1.98-1.88 (4 H, m),
 1.77 (6 H, s), 1.72-1.58 (2 H, m), 1.39
 (3 H, s), 1.37 (3 H, s)

30

LCMS: m/z 498 [M+H]⁺

【0697】

[実施例 501]

化合物 L10-2

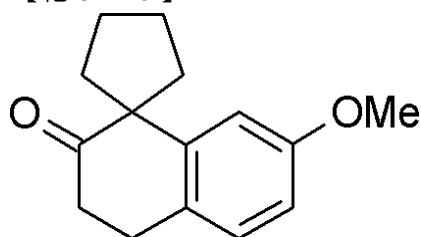
40

8-((R)-1-シクロブチルピロリジン-3-イルオキシ)-9-イソプロポキシ
-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾ
ール-3-カルボニトリル

CC(C)Oc1ccc2c(c1)c(=O)c3c2c(c[nH]3)c4ccc(C#N)cc4O[C@H]5CCN(C5)C6CCCC6

L C M S : m/z 4 8 4 [M + H]⁺

【化 5 1 6】



L C M S : m/z 231 [M+H]⁺

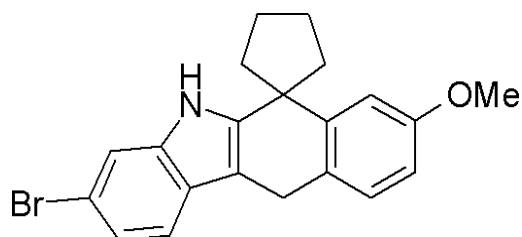
【0699】

[実施例503]

化合物M2

3-ブロモ-8-メトキシ-5, 11-ジヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 1'-シクロペンタン]

【化517】



10

化合物A3-1の合成法と同様の条件で、化合物M1と(3-ブロモフェニル)-ヒドラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 380, 382 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.90分 (分析条件Y)

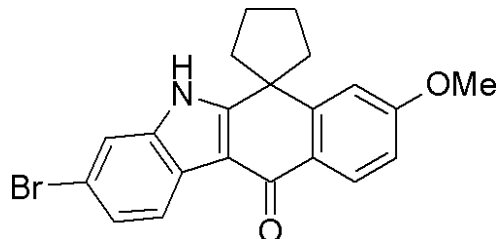
【0700】

[実施例504]

化合物M3

3-ブロモ-8-メトキシスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 1'-シクロペンタン]-11(5H)-オン

【化518】



30

化合物A4の合成法と同様の条件で、化合物M2より、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 2.11-2.51 (8H, m), 3.91 (s, 3H), 6.98 (dd, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$, 8.8 Hz), 7.01 (d, 1H, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.41 (dd, 1H, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.4 Hz), 7.57 (d, 1H, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.30 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.35 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.69 (s, 1H)

LCMS: m/z 396, 398 $[M+H]^+$

40

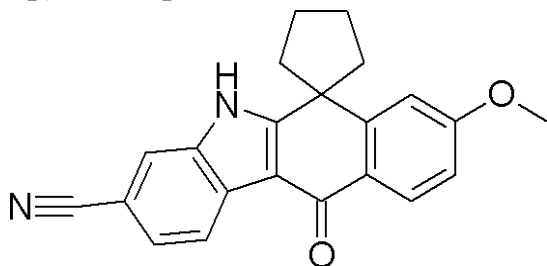
【0701】

[実施例505]

化合物M4

8-メトキシ-11-オキソ-5, 11-ジヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 1'-シクロペンタン]-3-カルボニトリル

【化 5 1 9】



化合物 A 5-2 の合成法と同様の条件で、化合物 M 3 より標題化合物を合成した。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 2.14–2.37 (m, 8H), 3.90 (s, 3H), 7.05–7.10 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H, $J = 1.5\text{ Hz}$, 8.4 Hz), 7.95 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, $J = 9.5\text{ Hz}$), 8.30 (d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$), 12.24 (s, 1H)

LCMS: m/z 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0702】

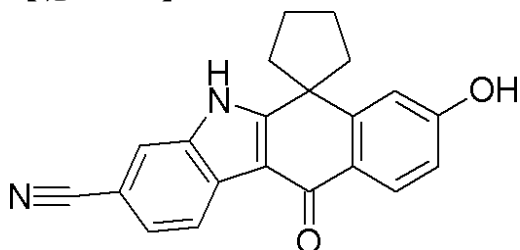
[実施例 506]

化合物 M 5

20

8-ヒドロキシ-11-オキソ-5, 11-ジヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 1'-シクロペンタン] -3-カルボニトリル

【化 5 2 0】



30

化合物 A 6 の合成法と同様の条件で、化合物 M 4 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 2.06–2.39 (m, 8H), 6.87 (dd, 1H, $J = 1.9\text{ Hz}$, 8.8 Hz), 6.90 (d, 1H, $J = 1.9\text{ Hz}$), 7.57 (dd, 1H, $J = 1.1\text{ Hz}$, 8.0 Hz), 7.95 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.30 (d, 1H, $J = 8.0\text{ Hz}$), 10.29 (s, 1H), 12.25 (s, 1H)

LCMS: m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$

40

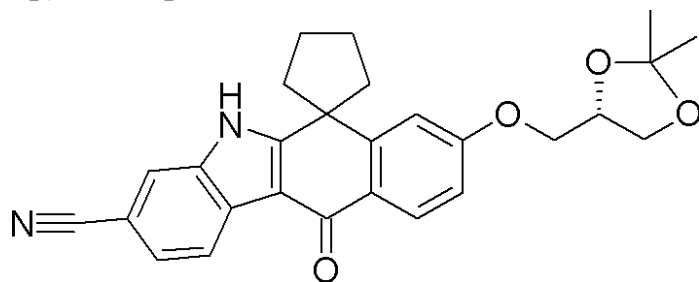
【0703】

[実施例 507]

化合物 M 6-1

(S)-8-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-11-オキソ-5, 11-ジヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 1'-シクロペンタン] -3-カルボニトリル

【化 5 2 1】



10

化合物 A 7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 M 5 とトルエン-4-スルホン酸 (R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメチル エステルより、標題化合物を粗生成物として得た。

【0704】

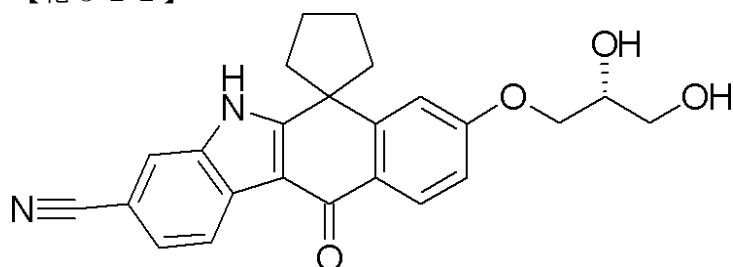
[実施例 508]

化合物 M 6-2

(R)-8-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-11-オキソ-5,11-ジヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,1'-シクロペンタン]-3-カルボニトリル

【化 5 2 2】

20



化合物 A 7-14-2 の合成法と同様の条件で、化合物 M 6-1 より、標題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 403 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.88 分 (分析条件 U)

【0705】

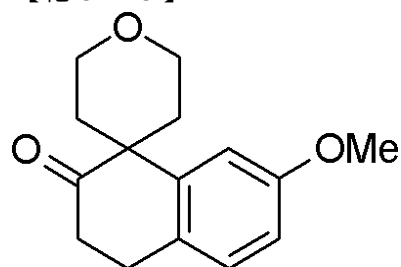
[実施例 509]

化合物 N 1

7-メトキシ-2',3,3',4,5',6'-ヘキサヒドロ-2H-スピロ[ナフタレン-1,4'-ピラン]-2-オン

【化 5 2 3】

40



7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物 A 1、20 g、0.11 mol) の THF (300 ml) 溶液に 0℃ にて水素化ナトリウム (9.9 g、3.7 当量) を加え 10 分攪拌した後、1-ブロモ-2-(2-ブロモエトキシ)-エ

50

タン（19 ml、1.2当量）を滴下し80℃にて3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出し有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（白色固体、13 g、51%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ） δ : 2.07 (4H, m), 2.70 (t, 2H, 6.8 Hz), 3.12 (t, 2H, 6.8 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.89 (m, 4H), 6.75 (dd, 1H, 2.6 Hz, 8.3 Hz), 6.9 (d, 1H, 2.6 Hz), 7.0 (d, 1H, 8.3 Hz)

LCMS: m/z 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

【0706】

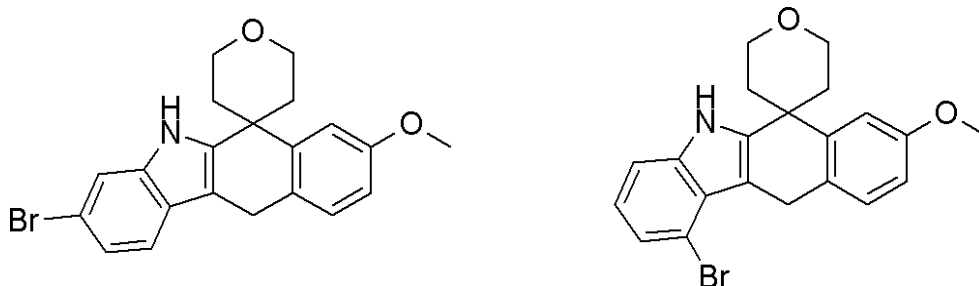
[実施例510]

化合物N2-1、化合物N2-2

3-ブロモ-8-メトキシ-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン]

1-ブロモ-8-メトキシ-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン]

【化524】



20

化合物A3-1の合成法と同様の条件で、化合物N1より標題化合物を混合物として得た。

30

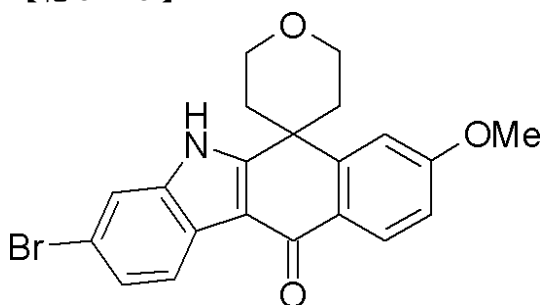
【0707】

[実施例511]

化合物N3

3-ブロモ-8-メトキシ-2', 3', 5', 6'-テトラヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン] -11(5H)-オン

【化525】



40

化合物A4の合成法と同様の条件で、化合物N2-1より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ : 1.9 (2H, m), 2.4 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.0 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 7.1 (dd, 1H, 2.2 Hz, 8.7 Hz), 7.3 (

50

m, 2H), 7.8 (d, 1H, 2.2 Hz), 8.1 (d, 2H, 8.7 Hz), 11.8 (s, 1H)

LCMS: m/z 413 (M+1) +

【0708】

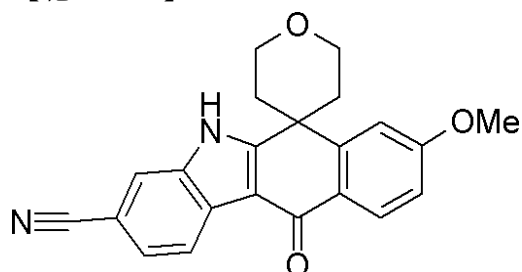
[実施例512]

化合物N4

8-メトキシ-11-オキソ-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6, 4'-ピラン]-3-カルボニル

【化526】

10



化合物A5-2の合成法と同様の条件で、化合物N3より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.9 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.0 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 7.1 (dd, 1H, 2.2 Hz, 8.7 Hz), 7.4 (d, 1H, 2.2 Hz), 7.6 (dd, 1H, 1.5 Hz, 8.3 Hz), 8.0 (s, 1H), 8.1 (d, 1H, 8.7 Hz), 8.3 (d, 1H, 8.3 Hz), 12.2 (s, 1H)

LCMS: m/z 359 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.80分 (分析条件U)

20

【0709】

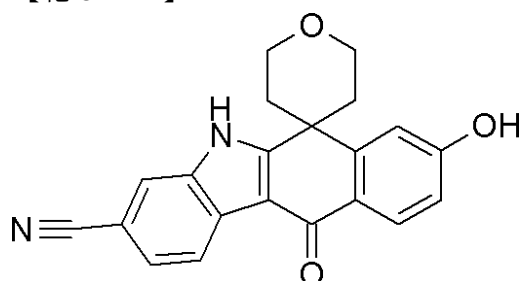
[実施例513]

化合物N5

8-ヒドロキシ-11-オキソ-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6, 4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化527】

30



40

化合物A6の合成法と同様の条件で、化合物N4より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.0 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 6.9 (dd, 1H, 1.9 Hz, 8.3 Hz), 7.3 (d, 1H, 1.9 Hz), 7.6 (dd, 1H, 1.5 Hz, 8.3 Hz), 8.0 (s, 1H), 8.1 (d, 1H, 8.3 Hz), 8.3 (d, 1H, 8.3 Hz), 10.3 (s, 1H), 12.2 (s, 1H)

50

LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.37 分 (分析条件 U)

【0710】

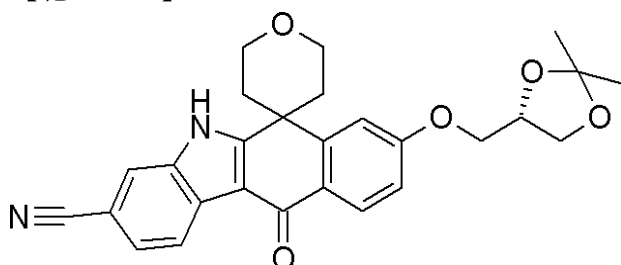
[実施例 514]

化合物 N6-1-1

(S)-8-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化 528】

10



化合物 A7-1 と同様の条件で、化合物 N6-2 と (S)-2,2-ジメチル-4-p-トリルオキシメチル-[1,3]ジオキソランより、標題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 459 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.93 分 (分析条件 Y)

【0711】

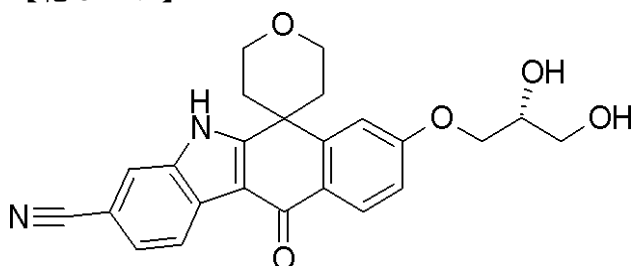
[実施例 515]

化合物 N6-1-2

(R)-8-((2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化 529】

30



化合物 A7-14-2 と同様の条件で、化合物 N6-1-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 1.52 分 (分析条件 S)

40

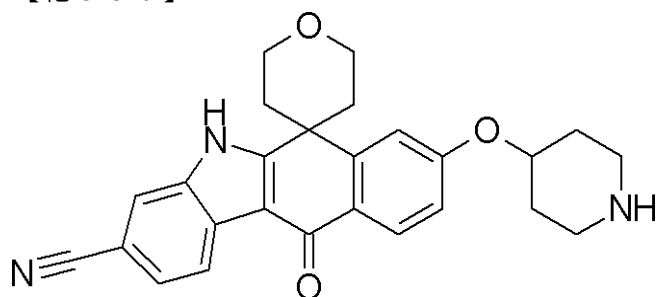
【0712】

[実施例 516]

化合物 N6-2

11-オキソ-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化 5 3 0】



10

化合物 A 7-1、A 8-1 と同様の条件で、化合物 N 5 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 428 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.38 分 (分析条件 S)

【0 7 1 3】

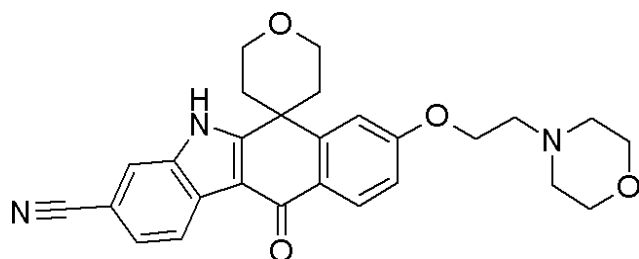
[実施例 5 1 7]

化合物 N 6-3

8-(3-モルホリノエトキシ)-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

20

【化 5 3 1】



化合物 A 8-17 と同様の条件で、化合物 N 5 より標題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 458 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.33 分 (分析条件 S)

【0 7 1 4】

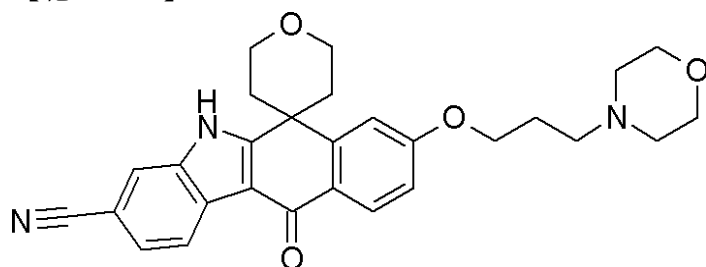
[実施例 5 1 8]

化合物 N 6-4

8-(3-モルホリノプロポキシ)-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化 5 3 2】

40



化合物 A 8-17 と同様の条件で、化合物 N 5 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 472 $[M+H]^+$

50

HPLC 保持時間： 1.41 分 (分析条件 S)

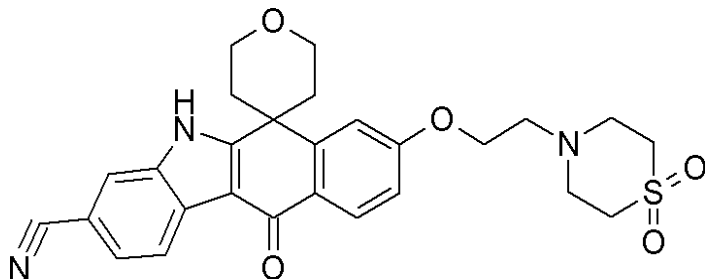
【0715】

[実施例 519]

化合物 N6-5

3-シアノ-8-[2-(1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル)-エトキシ]-
6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾ
ール-9-スルホン酸 ジメチルアミド

【化 533】



10

化合物 A8-17 と同様の条件で、化合物 N5 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 506 [M+H]⁺

20

HPLC 保持時間： 1.53 分 (分析条件 S)

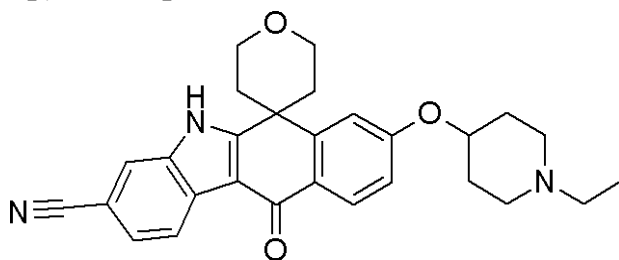
【0716】

[実施例 520]

化合物 N6-6

8-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)-11-オキソ-2',3',5,5',
6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-
3-カルボニトリル

【化 534】



30

化合物 A7-1 と同様の条件で、化合物 N6-2 より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.02 (3H, t, 7.25 Hz), 1.18 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.97 (4H, m), 2.27 (2H, m), 2.38 (3H, m), 2.71 (2H, m), 4.03 (2H, m), 4.21 (2H, m), 4.66 (1H, s), 7.13 (1H, dd, 8.77 Hz, 1.91 Hz), 7.39 (1H, bs, 1.91 Hz), 7.60 (1H, d, 8.40 Hz), 8.07 (1H, s), 8.15 (1H, d, 8.40 Hz), 8.37 (1H, d, 8.01 Hz), 12.2 (1H, s).

40

LCMS: m/z 456 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 1.48 分 (分析条件 S)

50

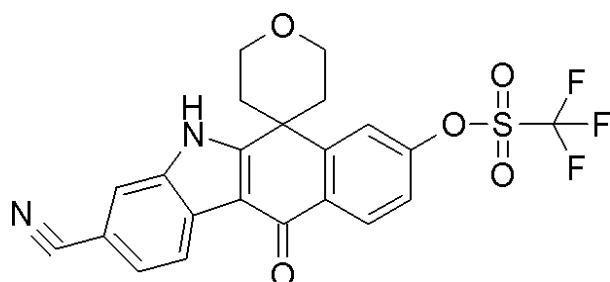
【0717】

[実施例521]

化合物N7

トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-11-オキソ-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン] -8-イル

【化535】



10

化合物B1の合成法と同様の条件で、化合物N5より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 477 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.58分 (分析条件Y)

20

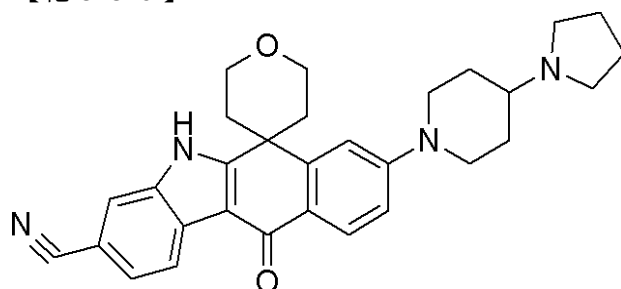
【0718】

[実施例522]

化合物N8-1

11-オキソ-8-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン] -3-カルボニトリル

【化536】



30

化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物N7と4-ピロリジン-1-イル-ピペリジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 481 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.75分 (分析条件U)

40

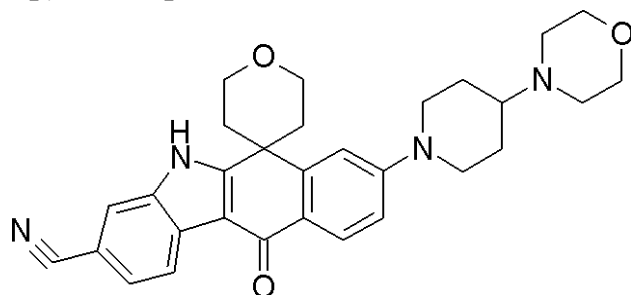
【0719】

[実施例523]

化合物N8-2

8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-11-オキソ-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン] -3-カルボニトリル

【化 5 3 7】



10

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 N 7 と 4 - ピペリジン - 4 - イル - モル
ホリンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 497 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.70 分 (分析条件 U)

【0 7 2 0】

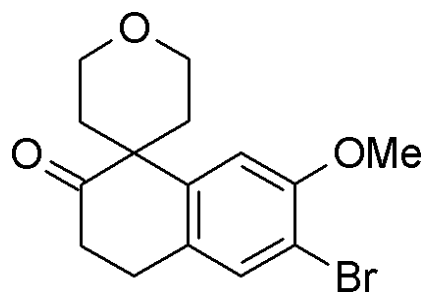
[実施例 5 2 4]

化合物 O 1

6 - ブロモ - 7 - メトキシ - 2', 3, 3', 4, 5', 6' - ヘキサヒドロ - 2 H - ス
ピロ [ナフタレン - 1, 4' - ピラン] - 2 - オン

20

【化 5 3 8】



30

化合物 E 1 の合成法と同様の条件で、化合物 N 1 より、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.01 (4H, m),
2.66 (2H, t, 6.87 Hz), 3.08 (2H, t, 6.8
7 Hz), 3.62 (2H, m), 3.78 (2H, m), 3.87 (3H, s),
7.00 (1H, s), 7.43 (1H, s)

【0 7 2 1】

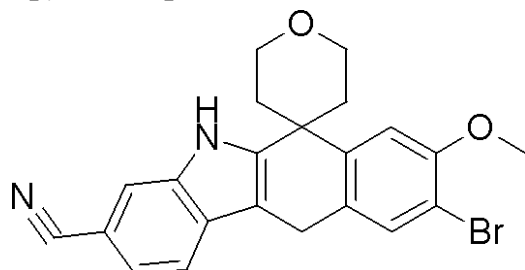
[実施例 5 2 5]

化合物 O 2

9 - ブロモ - 8 - メトキシ - 2', 3', 5, 5', 6', 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6, 4' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

40

【化 5 3 9】



50

化合物 E 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 O 1 より標題化合物を粗生成物として得た。

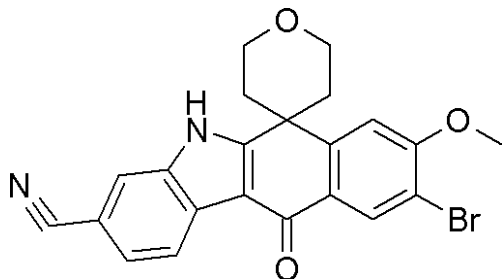
【0722】

[実施例 526]

化合物 O 3

9-ブロモ-8-メトキシ-11-オキソ-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化 540】



10

化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 O 2 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.95 (2H, d, 14.87 Hz), 2.55 (2H, m), 4.04 (2H, m), 4.09 (3H, s), 4.22 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.63 (1H, dd, 8.01 Hz, 1.53 Hz), 8.09 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.36 (1H, d, 8.01 Hz), 12.3 (1H, s).

LCMS: m/z 437, 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.65 分 (分析条件 U)

20

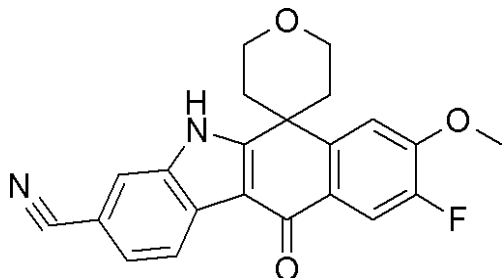
【0723】

[実施例 527]

化合物 O 4

9-フルオロ-8-メトキシ-11-オキソ-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化 541】



40

化合物 O 5 - 3 の合成法と同様の条件で、化合物 O 3 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.29 分 (分析条件 S)

【0724】

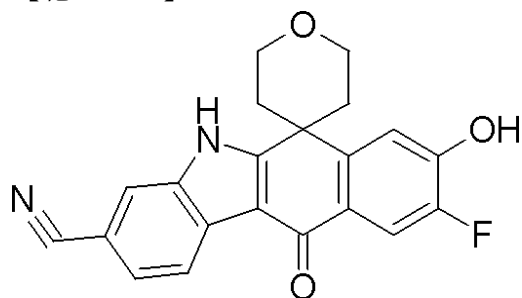
[実施例 528]

化合物 O 5 - 1

50

9-フルオロ-8-ヒドロキシ-11-オキソ-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化 5 4 2】



10

化合物 E 3-2 と同様の条件で、化合物 O 4 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 363 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.88 分 (分析条件 S)

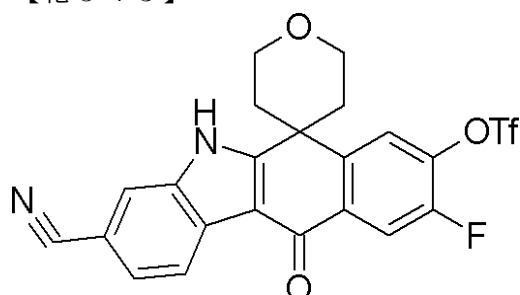
【0 7 2 5】

[実施例 5 2 9]

化合物 O 5-2

トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-9-フルオロ-11-オキソ-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン]-8-イル

【化 5 4 3】



30

化合物 B 1 の合成法と同様の条件で、化合物 O 5-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 495 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.47 分 (分析条件 Y)

【0 7 2 6】

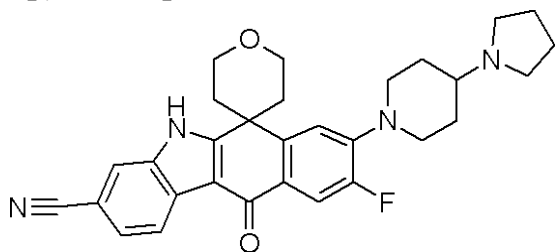
[実施例 5 3 0]

化合物 O 5-3

9-フルオロ-11-オキソ-8-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン]-3-カルボニトリル

40

【化 5 4 4】



9-ブromo-6-テトラヒドロピラン-8-ピロリジノピペリジン-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 O 8-1、90 mg、0.161 mmol) の THF (0.9 ml) 溶液に -78℃ にて n-ブチルリチウム THF 溶液 (2 M-溶液、0.241 ml、3 当量) を加え 30 分攪拌した後、N-フルオロベンゼン スルホンイミド (152 mg、3 当量) の THF (1 ml) 溶液を滴下し、室温に昇温して 18 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィーで精製し、目的物 (白色固体、0.44 mg、0.5%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD, 300 MHz) δ: 1.75–1.94 (m, 11H), 2.02–2.01 (m, 2H), 2.30–2.27 (m, 1H), 2.75–2.72 (m, 2H), 2.90–3.00 (m, 2H), 3.61–3.47 (m, 4H), 4.01–3.90 (m, 4H), 7.08 (dd, 1H, J = 1, 2 Hz, 8.4 Hz), 7.29 (dd, 1H, J = 1, 5 Hz, 8.1 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 12.9 Hz), 7.72 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz)

LCMS: m/z 499 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.95 分 (分析条件 U)

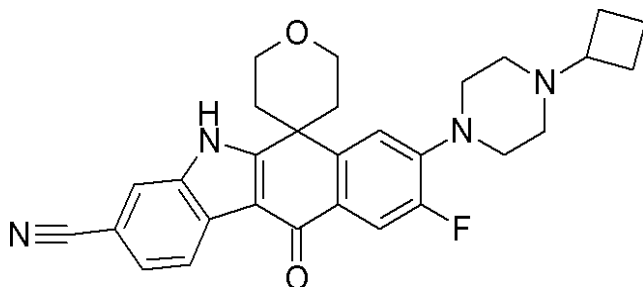
【0 7 2 7】

[実施例 5 3 1]

化合物 O 5-4

8-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-9-フルオロ-11-オキソ-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化 5 4 5】



化合物 B 2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 O 5-2 と 1-シクロブチルピペラジンより標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 485 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.97 分 (分析条件 U)

【0 7 2 8】

10

20

30

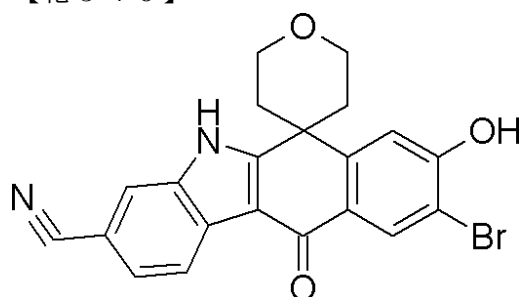
40

50

[実施例 532]

化合物 O6-1

9-ブロモ-8-ヒドロキシ-11-オキソ-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン] -3-カルボニトリル
【化 546】



10

化合物 A6 の合成法と同様の条件で、化合物 O3 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 423、425 $[M+H]^+$

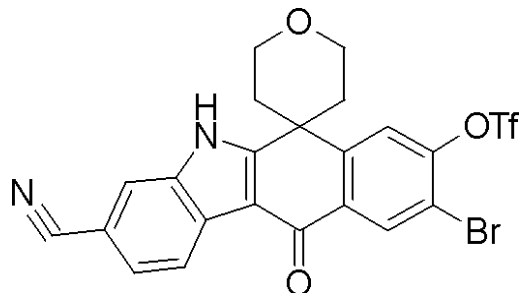
HPLC 保持時間: 2.30 分 (分析条件 U)

【0729】

[実施例 533]

化合物 O6-2

トリフルオロメタンスルホン酸 9-ブロモ-3-シアノ-11-オキソ-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン] -8-イル
【化 547】



30

化合物 B1 の合成法と同様の条件で、化合物 O6-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 555、557 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.13 分 (分析条件 U)

【0730】

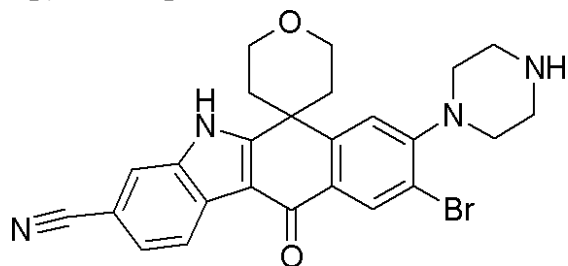
[実施例 534]

化合物 O7-1

9-ブロモ-11-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン] -3-カルボニトリル

40

【化 5 4 8】



化合物 B 2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 O 6-2 とピペラジンより、標題化合物

10

を合成した。

LCMS: m/z 491, 493 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.88 分 (分析条件 U)

【0 7 3 1】

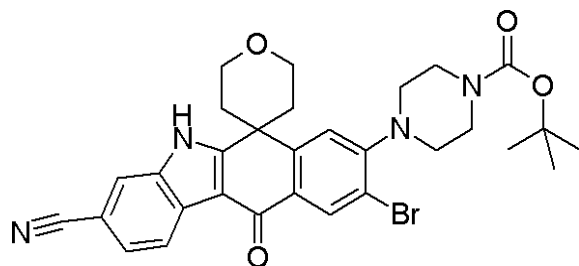
[実施例 5 3 5]

化合物 O 7-2

4-(9-ブロモ-3-シアノ-11-オキソ-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン]-8-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

20

【化 5 4 9】



9-ブロモ-11-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン]-3-カルボニトリル (化合物 O 7-1、250 mg、0.509 mmol) と炭酸 モノ-tert-ブチル エステル無水物 (122 mg、0.560 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 mL) にトリエチルアミン (0.21 mL、1.53 mmol) を 0℃ で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン) で精製し、白色固体の目的物 (212 mg、70%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.44 (9H, s), 1.97 (2H, m), 2.44 (2H, m), 1.35 (4H, m), 3.54 (4H, m), 4.06 (2H, m), 4.18 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.63 (1H, dd, 8.01 Hz, 1.52 Hz), 8.08 (1H, d, 1.52 Hz), 8.31 (1H, s), 8.36 (1H, d, 8.01 Hz), 12.3 (1H, s)

40

LCMS: m/z 591, 593 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.23 分 (分析条件 T)

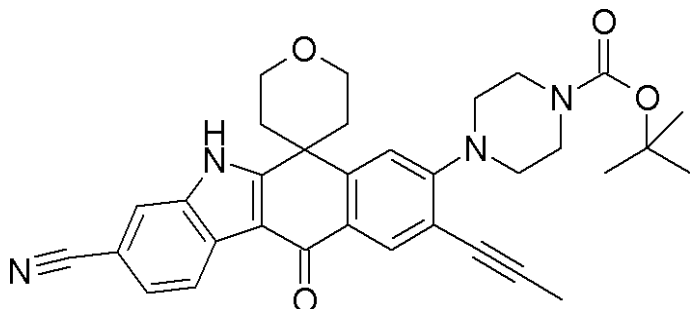
【0 7 3 2】

[実施例 5 3 6]

化合物 O 7-3

50

4- (3-シアノ-11-オキソ-9- (プロパー1-イニル) -2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン] -8-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル
【化550】



10

化合物O9-1の合成法と同様の条件で、化合物O7-2より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 551 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.92分 (分析条件Y)

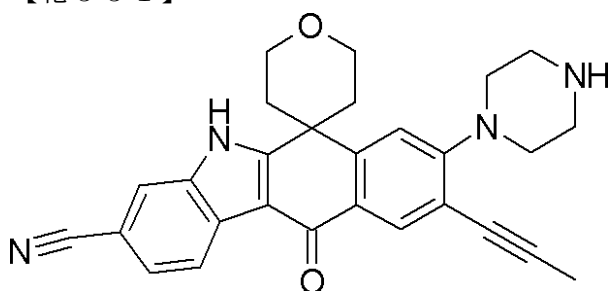
【0733】

[実施例537]

化合物O7-4

11-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) -9- (プロパー1-イニル) -2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン] -3-カルボニトリル

【化551】



30

化合物A8-1の合成法と同様の条件で、化合物O7-3より標題化合物を合成した。

LCMS: 451 m/z [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.87分 (分析条件U)

【0734】

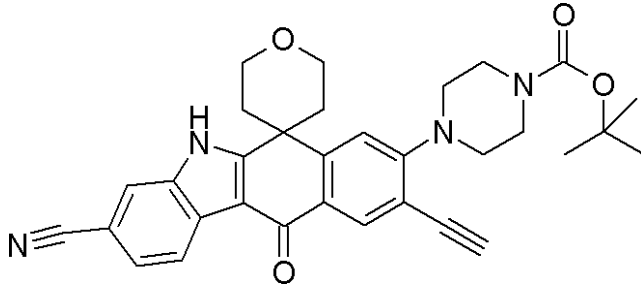
[実施例538]

化合物O7-5

4- (3-シアノ-9-エチニル-11-オキソ-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール-6, 4'-ピラン] -8-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

40

【化 5 5 2】



10

LCMS: m/z 537 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 3.82 分 (分析条件 Y)

【0735】

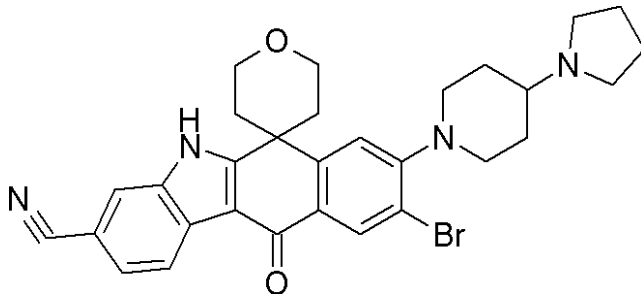
[実施例 539]

化合物 O8-1

9-ブロモ-11-オキソ-8-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化 5 5 3】

20



化合物 B2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 O6-2 と 4-ピロリジン-1-イル-ピペリジンより、標題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 559、561 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.05 分 (分析条件 U)

【0736】

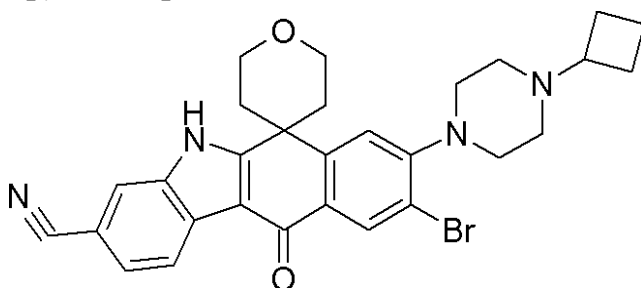
[実施例 540]

化合物 O8-2

9-ブロモ-8-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化 5 5 4】

40



50

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 O 6 - 2 と 1 - シクロブチルピペラジンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 547 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 1.61 分 (分析条件 S)

【0737】

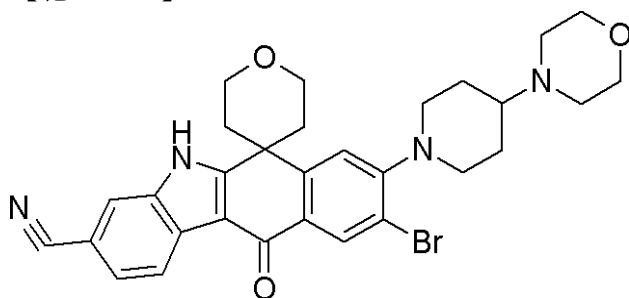
[実施例 541]

化合物 O 8 - 3

9-ブロモ-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

10

【化 555】



20

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 O 6 - 2 と 4-ピペリジン-4-イルモルホリンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 575、577 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 1.95 分 (分析条件 U)

【0738】

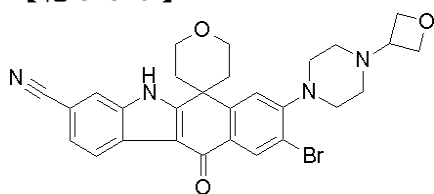
[実施例 542]

化合物 O 8 - 4

9-ブロモ-8-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

30

【化 556】



化合物 B 3 - 32 の合成法と同様の条件で、化合物 O 7 - 1 と オキセタン-3-オンより、標題化合物を合成した。

40

L C M S : m/z 547、549 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 1.43 分 (分析条件 S)

【0739】

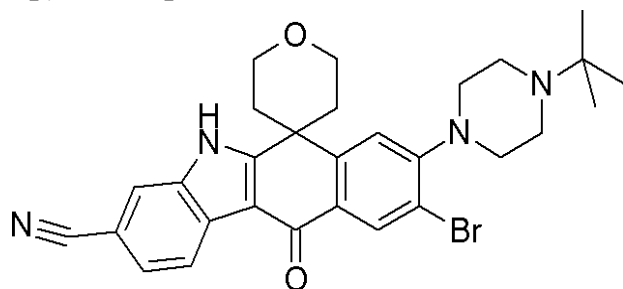
[実施例 543]

化合物 O 8 - 5

9-ブロモ-8-(4-tert-ブチルピペラジン-1-イル)-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

50

【化 5 5 7】



10

化合物 B 2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 O 6-2 と 1-tert-ブチルピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: 547、549 m/z [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.07 分 (分析条件 U)

【0740】

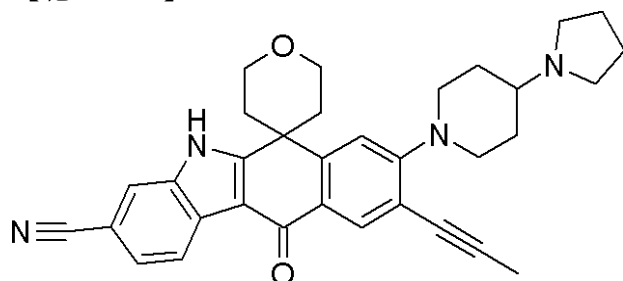
[実施例 544]

化合物 O 9-1

11-オキソ-9-(プロパ-1-イニル)-8-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

20

【化 5 5 8】



30

9-ブロモ-11-オキソ-8-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル (化合物 O 8-1、100 mg、0.170 mmol)、トリブチル(1-プロピニル)スズ (0.082 mL、0.268 mmol)、ビス(アセトニトリル)ジクロリドパラジウム(II) (2.64 mg、0.00895 mmol)、X-Phos (12.8 mg、0.0269 mmol)、炭酸セシウム (262.4 mg、0.806 mmol) をアセトニトリル (1 mL) に懸濁させ、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上乾燥させた。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製し、目的物 (薄黄色固体、3.8 mg、4.1%) を得た。

40

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) σ ppm 12.20 (bs, 1H), 8.35 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.06 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J=10.8 Hz), 7.58 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.29 (s, 1H), 4.25-4.23 (m, 2H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.78 (d, 2H, J=11.4 Hz), 2.93 (t, 2H, J=11.1 Hz), 2.55 (s, 1H), 2.45-2.28 (m, 2H), 2.24-2.05 (m, 4H), 2.08-1.81 (m, 4H), 1.75-1.50 (m, 7H)

50

LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 1.98 分 (分析条件U)

【0741】

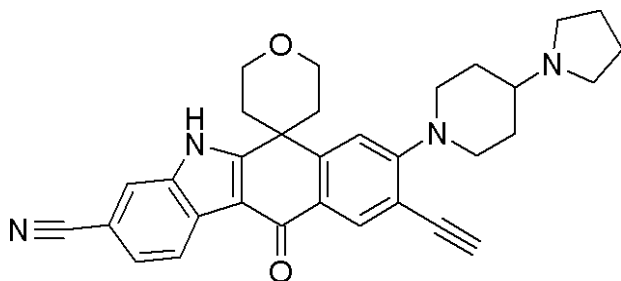
[実施例545]

化合物O9-2

9-エチニル-11-オキソ-8-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化559】

10



化合物F5-43の合成法と同様の条件で、化合物O8-1より標題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 505 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 1.92 分 (分析条件U)

【0742】

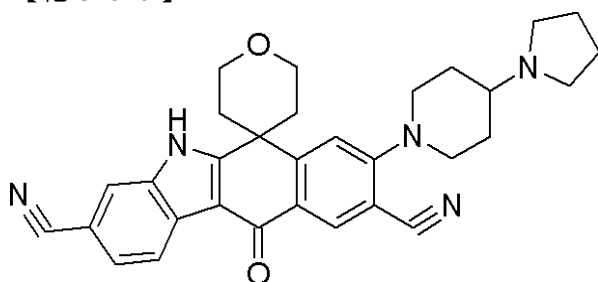
[実施例546]

化合物O9-3

11-オキソ-8-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3,9-ジカルボニトリル

【化560】

30



化合物A5-2の合成法と同様の条件で、化合物O8-1より標題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 506 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 1.87 分 (分析条件U)

【0743】

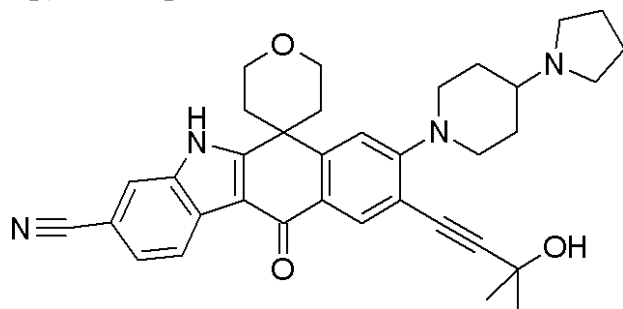
[実施例547]

化合物O9-4

9-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イニル)-11-オキソ-8-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

50

【化 5 6 1】



10

化合物 E 4-2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 O 8-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 563 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.92 分 (分析条件 U)

【0 7 4 4】

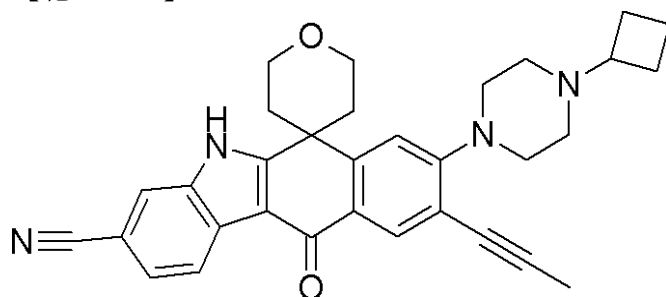
[実施例 5 4 8]

化合物 O 9-5

8-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-11-オキソ-9-(プロパ-1-イニル)-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

20

【化 5 6 2】



30

化合物 O 9-1 の合成法と同様の条件で、化合物 O 8-2 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.9 (m, 4H), 2.1 (s, 3H), 2.4 (m, 6H), 2.8 (m, 1H), 3.4 (m, 4H), 4.0 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.6 (d, 1H, 8.0 Hz), 8.0 (m, 2H), 8.3 (d, 1H, 8.0 Hz), 12.2 (s, 1H)

LCMS: m/z 505 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.03 分 (分析条件 U)

40

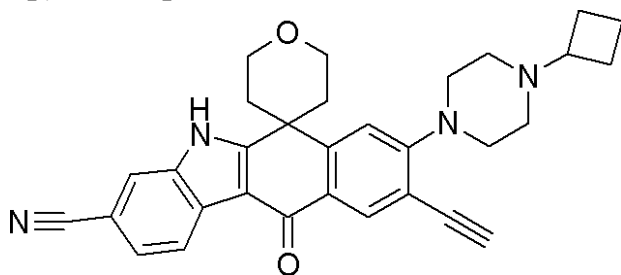
【0 7 4 5】

[実施例 5 4 9]

化合物 O 9-6

8-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-9-エチニル-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化 5 6 3】



化合物 F 5 - 4 3 の合成法と同様の条件で、化合物 O 8 - 2 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.66 (2H, m), 1.83 (2H, t, 8.77 Hz), 1.99 (4H, m), 2.41 (6H, m), 2.79 (1H, t, 7.63 Hz), 3.35 (4H, m), 4.01 (2H, m), 4.27 (2H, m), 4.51 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.54 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.32 (1H, d, 8.40 Hz), 12.3 (1H, s).

LCMS: m/z 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.95 分 (分析条件 U)

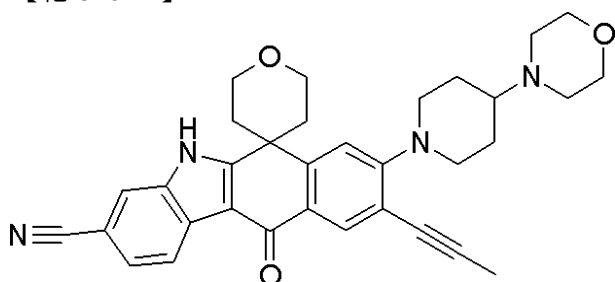
【0 7 4 6】

[実施例 5 5 0]

化合物 O 9 - 7

8 - (4 - モルホリノピペリジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 9 - (プロパー 1 - イニル) - 2', 3', 5, 5', 6', 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6, 4' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

【化 5 6 4】



化合物 O 9 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 O 8 - 3 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.57 (2H, m), 1.95 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.37 (3H, m), 3.35 (4H, m), 2.83 (2H, t, 12.6 Hz), 3.56 (4H, s), 3.86 (2H, d, 11.8 Hz), 4.04 (2H, m), 4.17 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.61 (1H, d, 8.01 Hz), 8.06 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.36 (1H, d, 8.01 Hz), 12.3 (1H, s).

LCMS: m/z 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.95 分 (分析条件 U)

【0 7 4 7】

[実施例 5 5 1]

10

20

30

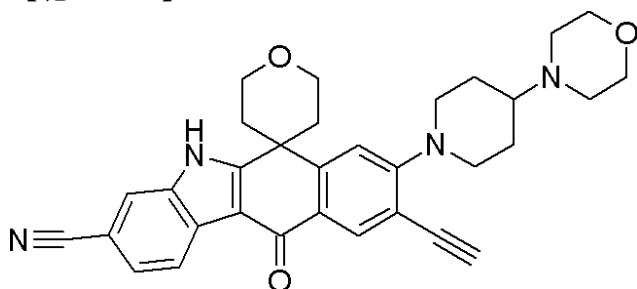
40

50

化合物 O 9-8

9-エチニル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-11-オキソ-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6, 4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化 5 6 5】



10

化合物 F 5-43 の合成法と同様の条件で、化合物 O 8-3 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 521 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.90 分 (分析条件 U)

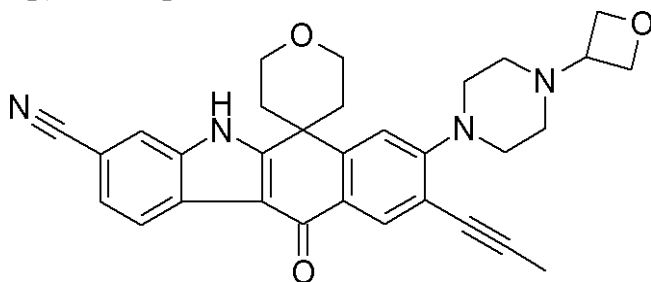
【0748】

[実施例 552]

化合物 O 9-9

8-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-9-(プロパ-1-イニル)-2', 3', 5, 5', 6', 11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6, 4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化 5 6 6】



30

化合物 B 3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 O 7-4 とオキセタン-3-オンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.43 分 (分析条件 S)

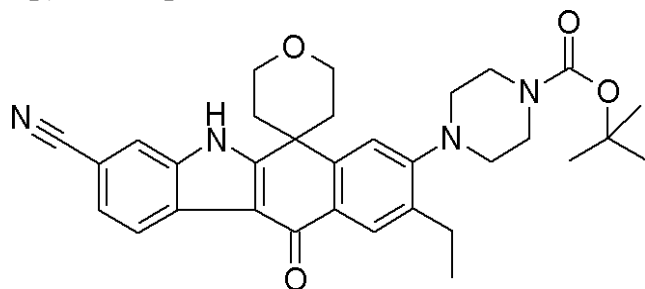
【0749】

[実施例 553]

化合物 O 10-1-1

4-(3-シアノ-9-エチル-11-オキソ-2', 3', 5, 5a, 5', 6', 11, 11a-オクタヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6, 4'-ピラン]-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 5 6 7】



10

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 O 7 - 5 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 541 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 3.08 分 (分析条件 S)

【0 7 5 0】

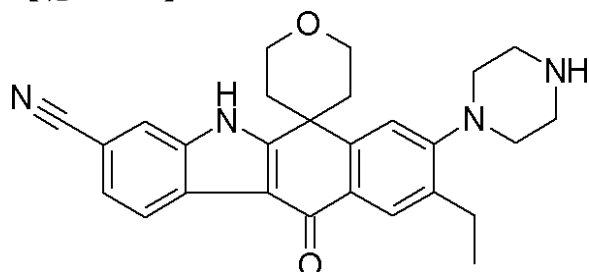
[実施例 5 5 4]

化合物 O 1 0 - 1 - 2

9-エチル-11-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

20

【化 5 6 8】



30

化合物 A 8 - 1 の合成と同様の条件で、化合物 O 1 0 - 1 - 1 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 441 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.42 分 (分析条件 S)

【0 7 5 1】

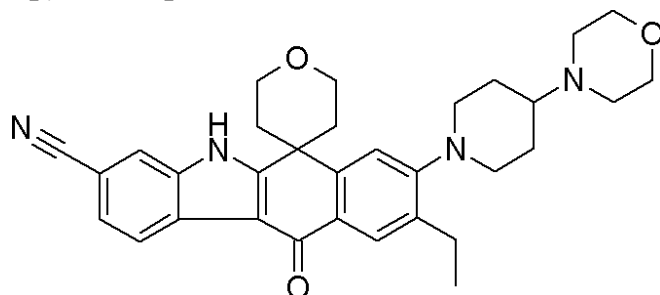
[実施例 5 5 5]

化合物 O 1 0 - 2

9-エチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

40

【化 5 6 9】



50

化合物 B 3-13-1 の合成と同様の手法で、化合物 O 9-8 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.23-8.21 (1 H, m), 8.02-8.00 (1 H, m), 7.88-7.86 (1 H, m), 7.39-7.36 (2 H, m), 4.63-4.59 (2 H, m), 3.89-3.85 (2 H, m), 3.60-3.56 (6 H, m), 3.22-3.19 (4 H, m), 2.76-2.68 (4 H, m), 2.37-2.32 (3 H, m), 1.92-1.88 (2 H, m), 1.75-1.72 (2 H, m), 1.61-1.57 (2 H, m), 1.27-1.25 (3 H, m)

LCMS: m/z 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.48 分 (分析条件 S)

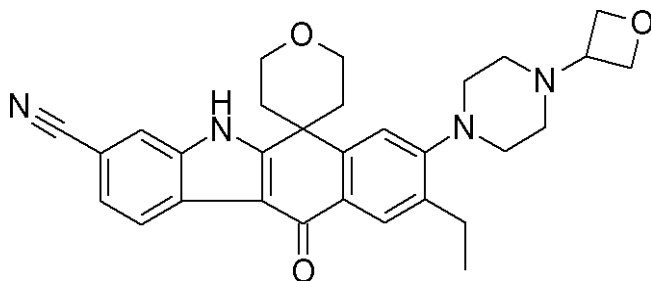
【0752】

[実施例 556]

化合物 O 10-3

9-エチル-8-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化 570】



化合物 B 3-32 の合成法と同様の条件で、化合物 O 10-1-2 とオキセタン-3-オンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.26 (1 H, s), 8.39 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.09-8.07 (2 H, m), 7.63 (1 H, d, 8.5 Hz), 7.51 (1 H, s), 4.60-4.50 (4 H, m), 4.20-4.09 (4 H, m), 3.56-3.51 (1 H, m), 3.07-3.05 (4 H, m), 2.76-2.70 (2 H, m), 2.44-2.40 (2 H, m), 2.02-1.98 (2 H, m), 1.29-1.26 (4 H, m)

LCMS: m/z 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.42 分 (分析条件 S)

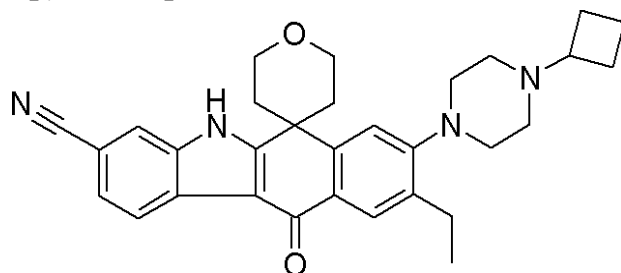
【0753】

[実施例 557]

化合物 O 10-4

8-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-9-エチル-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化 5 7 1】



化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 O 1 0 - 1 - 2 とシクロブタノンより 10
、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 495 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.57 分 (分析条件 S)

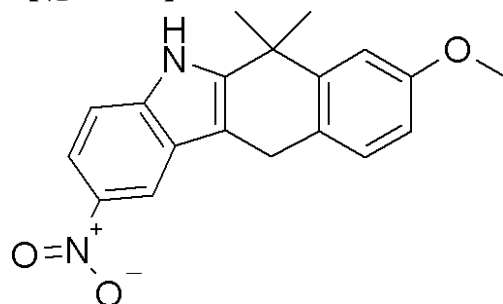
【0 7 5 4】

[実施例 5 5 8]

化合物 P 1 (中間体)

8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 2 - ニトロ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール

【化 5 7 2】



化合物 A 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 A 2 と 4 - ニトロフェニルヒドラジンより 30
、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 323 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 4.08 分 (分析条件 W)

【0 7 5 5】

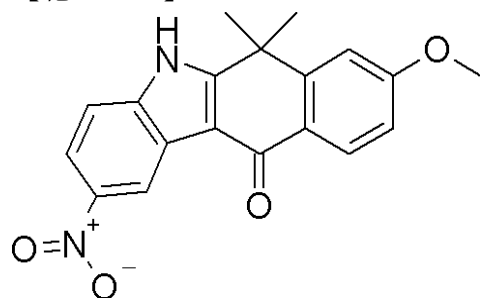
[実施例 5 5 9]

化合物 P 2 (中間体)

8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 2 - ニトロ - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバ

ゾール - 1 1 - オン

【化 5 7 3】



化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 P 1 より標題化合物を合成した。 50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.85 (1H, s), 9.03 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.17–8.20 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 8.5$, 2.4 Hz), 3.93 (3H, s), 1.79 (6H, s)

LCMS: m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 3.55 分 (分析条件W)

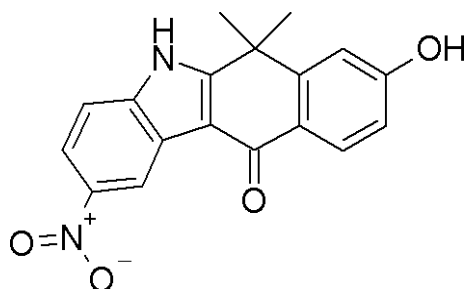
【0756】

[実施例560]

化合物 P3 (中間体)

8-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-2-ニトロ-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化574】



化合物 A6 の合成法と同様の条件で、化合物 P2 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 3.11 分 (分析条件W)

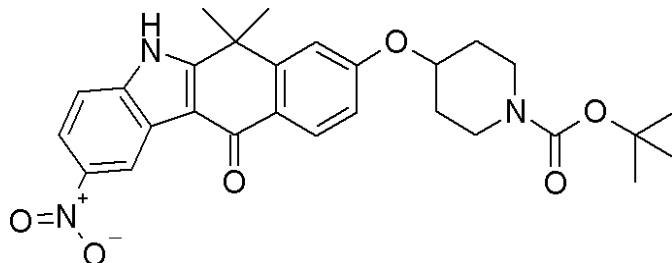
【0757】

[実施例561]

化合物 P4 (中間体)

4-(6, 6-ジメチル-2-ニトロ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化575】



化合物 A7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 P3 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.40 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.61–4.71 (1H, m), 3.69–3.84 (2H, m), 3.35–3.49 (2H, m), 1.94–2.10 (2H, m), 1.75–1.93 (8H, m), 1.50 (9H, s)

LCMS: m/z 506 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 4.17 分 (分析条件W)

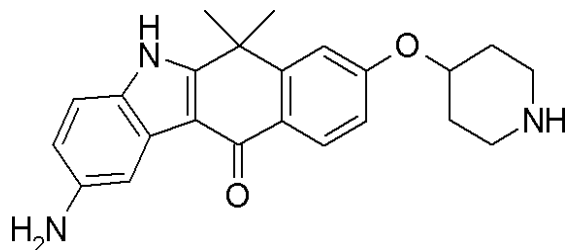
【0758】

[実施例 562]

化合物 P5

2-アミノ-6, 6-ジメチル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 576】



10

化合物 A8-1 の合成法と同様の条件で、化合物 P6 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.23 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 4.64-4.71 (1H, m), 3.06-3.15 (2H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 1.67-1.82 (8H, m)

20

LCMS: m/z 506 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 4.17 分 (分析条件W)

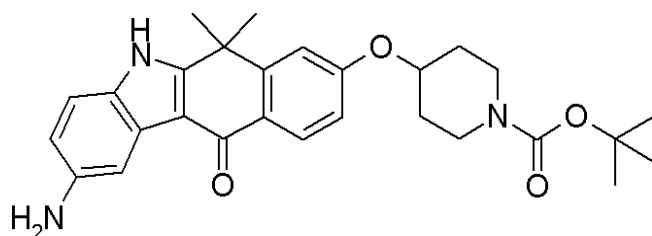
【0759】

[実施例 563]

化合物 P6 (中間体)

4-(2-アミノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化 577】



40

4-(6, 6-ジメチル-2-ニトロ-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 P4、103 mg、0.204 mmol) のエタノール (8 ml) 懸濁液に、鉄粉 (228 mg、20 当量)、塩化アンモニウム (109 mg、10 当量)、蒸留水 (4 ml) を加え、90 °C で 30 分間攪拌した。反応終了後、不溶物をろ別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムク

50

ロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（115mg、57%）を得た。

LCMS: m/z 476 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.82分（分析条件W）

【0760】

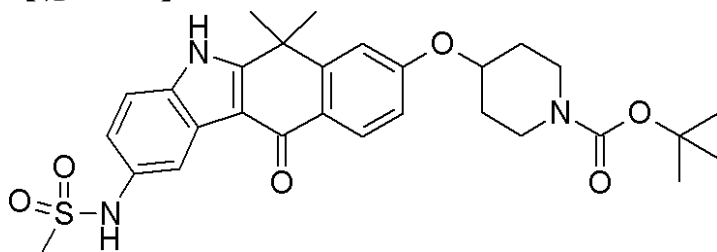
[実施例564]

化合物P7（中間体）

4-（2-メタンスルホニルアミノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ）-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

10

【化578】



20

4-（2-アミノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ）-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物P6、50mg、0.105mmol）のピリジン（2ml）溶液に、メシルクロリド（9μl、1.2当量）を加え、室温で30分間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮して未精製物として標題化合物を得た。

LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.60分（分析条件W）

【0761】

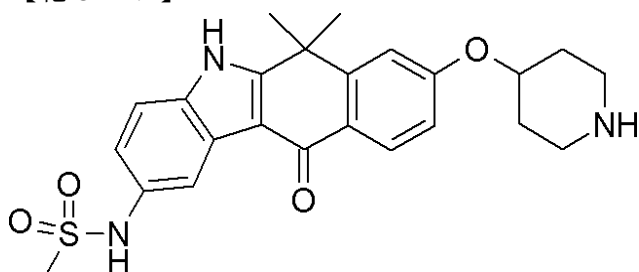
[実施例565]

化合物P8

N-〔6,6-ジメチル-11-オキソ-8-（ピペリジン-4-イルオキシ）-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-2-イル〕-メタンスルホンアミド

30

【化579】



40

化合物A8-1の合成法と同様の条件で、化合物P7より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 8.25 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.16 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.27-7.29 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J = 9.1, 1.8 Hz), 4.67-4.75 (1H, m), 3.09-3.18 (2H, m), 2.95 (3H, s), 2.77-2.87 (2H, m), 1.70-1.84 (8H, m)

50

LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.22 分 (分析条件W)

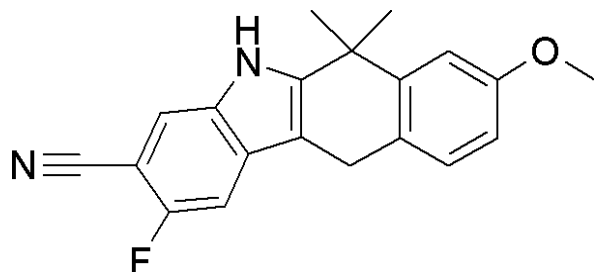
【0762】

[実施例 566]

化合物 Q3 (中間体)

2-フルオロ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 580】



10

化合物 A3-1 の合成法と同様の条件で、化合物 A2 と 3-シアノ-4-フルオロフェニルヒドラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 321 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 4.13 分 (分析条件W)

20

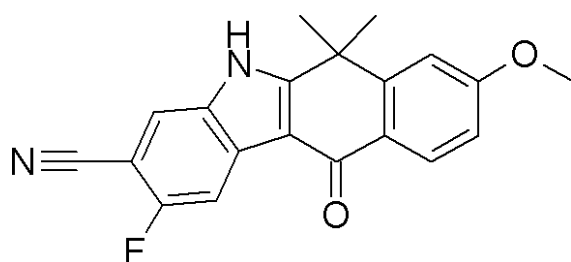
【0763】

[実施例 567]

化合物 Q4 (中間体)

2-フルオロ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 581】



30

化合物 A4 の合成法と同様の条件で、化合物 Q3 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.89 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.04 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 3.91 (3H, s), 1.78 (3H, s)

40

LCMS: m/z 335 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 3.61 分 (分析条件W)

【0764】

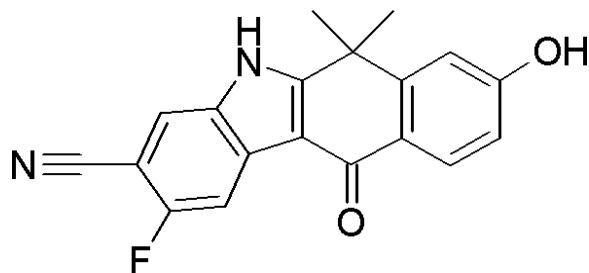
[実施例 568]

化合物 Q5 (中間体)

2-フルオロ-8-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ

50

ー 5 H-ベンゾ [b] カルバゾールー 3-カルボニトリル
【化 5 8 2】



10

化合物 A 6 の合成法と同様の条件で、化合物 Q 4 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 321 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.16 分 (分析条件 W)

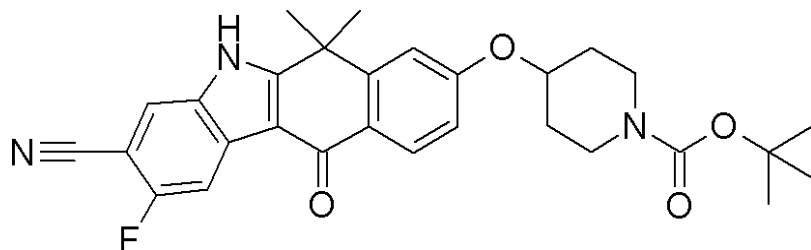
【0765】

[実施例 569]

化合物 Q 6 (中間体)

4-(3-シアノー-2-フルオロ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化 5 8 3】



20

化合物 A 7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 Q 5 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 504 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 4.25 分 (分析条件 W)

30

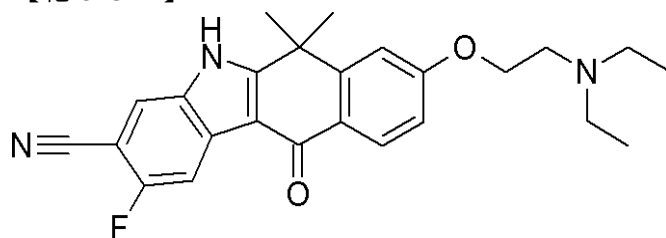
【0766】

[実施例 570]

化合物 Q 7

8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-2-フルオロ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 5 8 4】



40

化合物 A 7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 Q 5 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.25 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.30 (1H, d, J =

50

2.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz),
 , 4.26 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.98 (2H, t,
 J = 5.7 Hz), 2.72 (4H, q, J = 7.2 Hz),
 1.81 (6H, s), 1.13 (6H, t, J = 7.2 Hz)
 LCMS: m/z 420 [M+H]⁺
 HPLC保持時間: 2.65分 (分析条件W)

【0767】

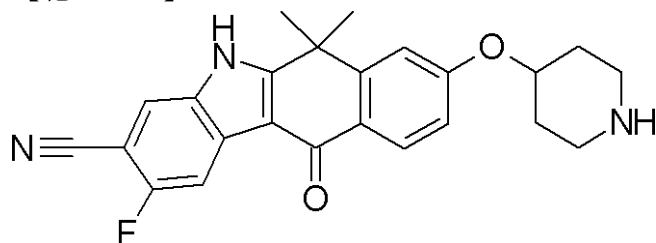
[実施例571]

化合物Q8

10

2-フルオロ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-
 -6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化585】



20

化合物A8-1の合成法と同様の条件で、化合物Q6より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.98 (1H, d, J = 5.5 Hz),
 7.96 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.29 (1H, s),
 7.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.58-4.69 (1H, m),
 2.93-3.05 (2H, m), 2.60-2.69 (2H, m),
 1.94-2.03 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.45-1.57 (2H, m)

LCMS: m/z 404 [M+H]⁺

30

HPLC保持時間: 2.67分 (分析条件W)

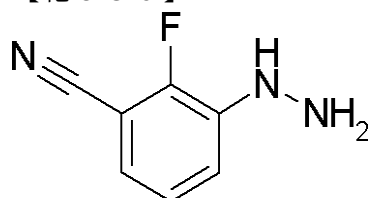
【0768】

[実施例572]

化合物R2

2-フルオロ-3-ヒドラジニルベンゾニトリル

【化586】



40

3-アミノ-2-フルオロベンゾニトリル(100mg、0.735mmol)を水(0.94mL)に溶解させ、濃塩酸(0.74mL)を0℃で加えた後に、亜硝酸ナトリウム(61mg、0.882mmol)の水溶液(0.294mL)を加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物に塩化スズ(321mg、1.69mmol)の農塩酸溶液(0.94mL)を加え、室温で1時間攪拌した後、水酸化ナトリウム水溶液で反応液を中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して目的物を粗生成物として得た。

50

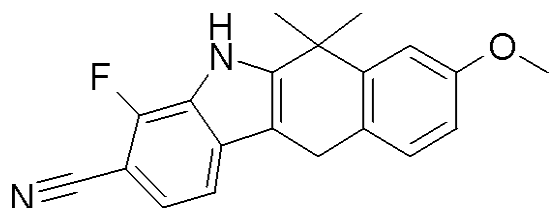
【0769】

[実施例573]

化合物R3

4-フルオロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ
[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化587】



10

化合物E2-1の合成と同様の条件で、化合物A2と化合物R2より、標題化合物の粗生成物を得た。

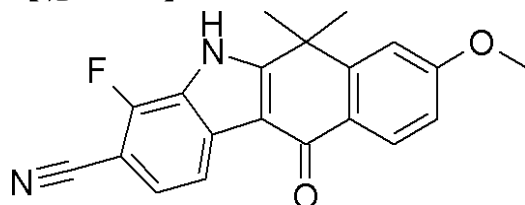
【0770】

[実施例574]

化合物R4

4-フルオロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-
5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化588】



20

化合物A4の合成法と同様の条件で、化合物R3より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 335 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.70分 (分析条件U)

30

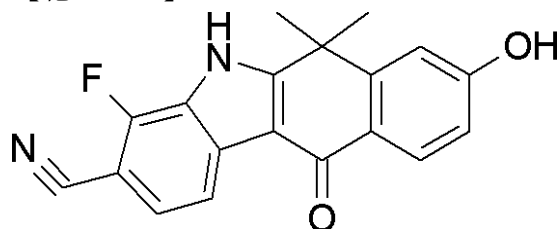
【0771】

[実施例575]

化合物R5

4-フルオロ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-
5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化589】



40

化合物A6の合成法と同様の条件で、化合物R4より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 321 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.32分 (分析条件U)

50

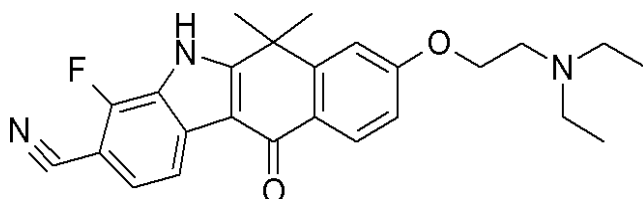
【0772】

[実施例576]

化合物R6

8-(2-ジエチルアミノエトキシ)-4-フルオロ-6,6-ジメチル-11-オキ
 ソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化590】



10

化合物A7-17と同様の条件で、化合物R5より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 420 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.51分 (分析条件S)

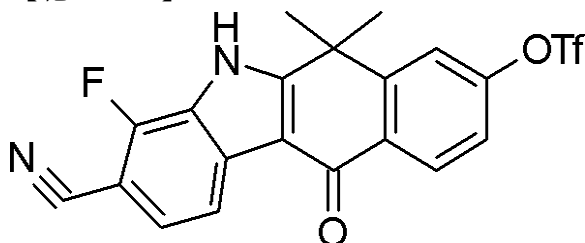
【0773】

[実施例577]

化合物R7

トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-4-フルオロ-6,6-ジメチル-11-
 オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル

【化591】



20

30

化合物B1の合成法と同様の条件で、化合物R5より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 453 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.82分 (分析条件Y)

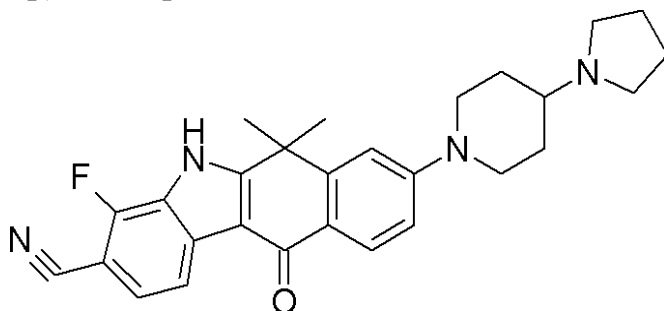
【0774】

[実施例578]

化合物R8-1

4-フルオロ-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-ピロリジン-1-イル-ピ
 ペリジン-1-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カ
 ルボニトリル

【化592】



40

50

化合物 B 2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 R 7 と 4-ピロリジン-1-イル-ピペリジンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 457 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.10 分 (分析条件 U)

【0775】

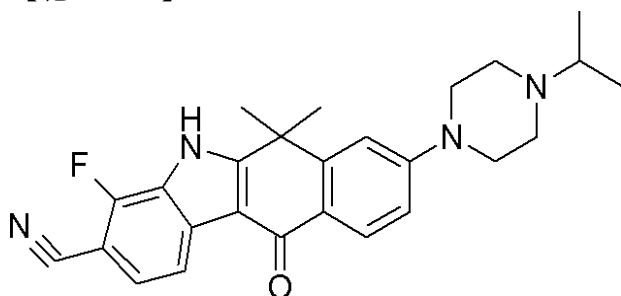
[実施例 579]

化合物 R 8-2

4-フルオロ-8-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

10

【化 593】



20

化合物 B 2-1 の合成法と同様の条件で、化合物 R 7 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 431 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.07 分 (分析条件 U)

【0776】

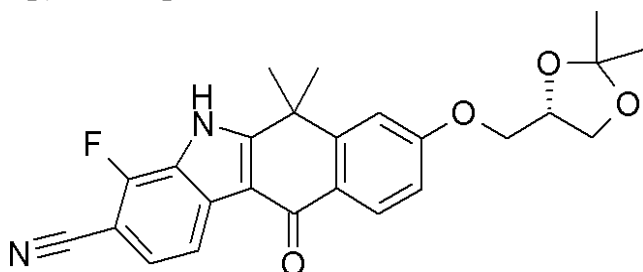
[実施例 580]

化合物 R 9-1

8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-4-フルオロ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

30

【化 594】



40

化合物 A 7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 R 5 と (R)-(-)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-メタノールより、粗生成物として標題化合物を得た。

【0777】

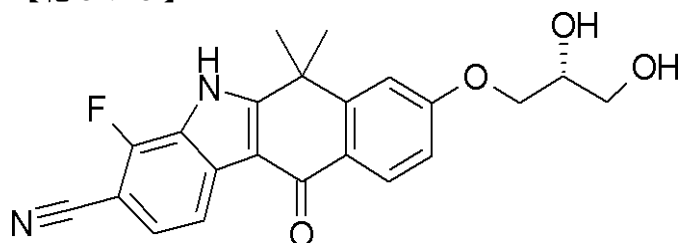
[実施例 581]

化合物 R 9-2

8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-4-フルオロ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

50

【化 5 9 5】



化合物 A 7-14-2 の合成法と同様の条件で、化合物 R 9-1 より標題化合物（9. 9 10
mg, 80%）を合成した。

LCMS: m/z 395 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.38 分 (分析条件 C)

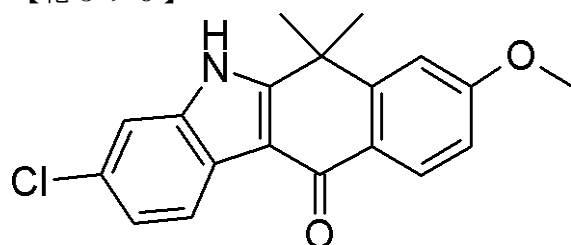
【0 7 7 8】

[実施例 5 8 2]

化合物 S 1-1

3-クロロ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾ
ール-11-オン

【化 5 9 6】



化合物 A 3-1、A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 A 2、（3-クロロフェニル）-
ヒドラジン塩酸塩より、標題化合物を粗生成物として得た。

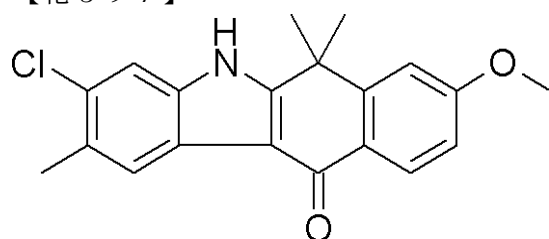
【0 7 7 9】

[実施例 5 8 3]

化合物 S 1-2

3-クロロ-8-メトキシ-2, 6, 6-トリメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b]
カルバゾール-11-オン

【化 5 9 7】



7-メトキシ-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン（化
合物 A 2、99.1 mg, 0.485 mmol）および（3-クロロ-4-メチルフェ
ニル）ヒドラジン塩酸塩（100.4 mg, 1.1 等量）を TFA（1 mL）に溶解し、
窒素雰囲気下、80℃にて10分間マイクロ波を照射した。放冷後、反応液に酢酸エチル
を加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネ
シウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣を THF（2 mL）および水（0 50

． 2 mL) に溶解し、DDQ (125.7 mg, 1.1 等量) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液にヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒を加え、乾式シリカゲルカラムにて原点成分を除去し、溶出液を減圧濃縮して得られた残渣を薄層クロマトグラフィ (メタノール/ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (19.4 mg, 12%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.2 (1 H, s), 8.15 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.12 (1 H, s), 7.52 (1 H, s), 7.32 (1 H, s), 7.07 (1 H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 3.90 (3 H, s), 2.45 (3 H, s), 1.73 (6 H, s)、

LCMS: m/z 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.80 分 (分析条件 F)

10

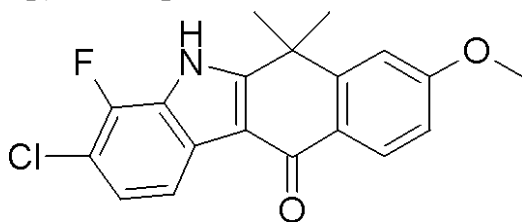
【0780】

[実施例 584]

化合物 S1-3

3-クロロ-4-フルオロ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 598】



20

化合物 A3-1 の合成法と同様の手法にて、化合物 A2 と (3-クロロ-2-フルオロフェニル)-ヒドラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 344, 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.68 分 (分析条件 S)

30

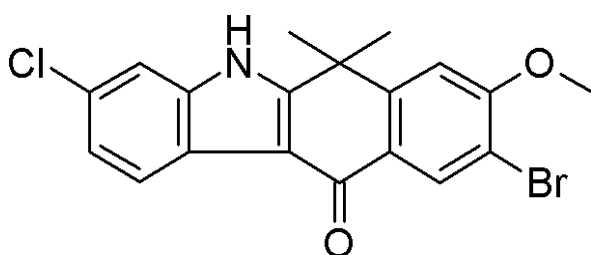
【0781】

[実施例 585]

化合物 S1-4

9-ブロモ-3-クロロ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 599】



40

6-ブロモ-7-メトキシ-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物 E1, 0.2 g, 0.71 mmol) および 3-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩 (0.17 g, 1.3 当量) を酢酸 (0.5 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、90℃にて8時間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣を10%含水THF (3 mL) に溶解し、室温にてDDQ (22

50

7 mg, 3 等量) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に THF / ジエチルエーテル 1 : 1 の混合液を加え、0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ソーダにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をヘキサン / ジエチルエーテル 1 : 1 の混合液にて洗浄し、標題化合物 (褐色粉末、86 mg) を得た。

LCMS: m/z 404, 406, 408 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.02 分 (分析条件 C)

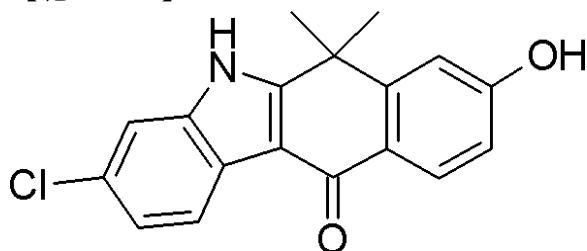
【0782】

[実施例 586]

化合物 S2-1

3-クロロ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 600】



10

20

化合物 A6 の合成法と同様の条件で、化合物 S1-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 312 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 4.18 分 (分析条件 H)

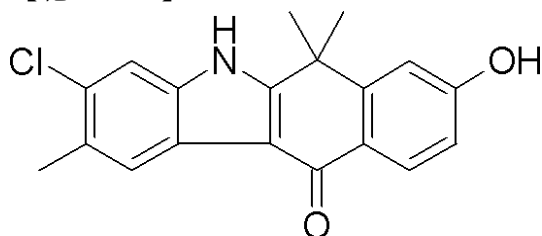
【0783】

[実施例 587]

化合物 S2-2

3-クロロ-8-ヒドロキシ-2,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 601】



30

3-クロロ-8-ヒドロキシ-2,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン (化合物 S1-2, 18.9 mg, 0.0556 mmol) および塩化ピリジニウム (220 mg, 34 等量) を 185 °C にて 2.5 時間攪拌した。放冷後、水および酢酸エチルを加え、有機層を水および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮により、粗生成物として、標題化合物を得た。

40

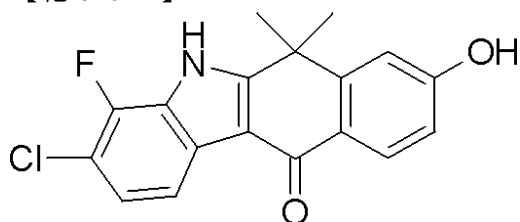
【0784】

[実施例 588]

化合物 S2-3

3-クロロ-4-フルオロ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 6 0 2】



3-クロロ-4-フルオロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン (化合物 S 1-3、220.0 mg、0.640 mmol) と塩化ピリジニウム (800 mg、6.922 mmol) を混合し、160 °C に加熱して 20 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出してきた黒色固体をろ過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (139.4 mg、66%) を得た。

LCMS: m/z 330 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.60 分 (分析条件 F)

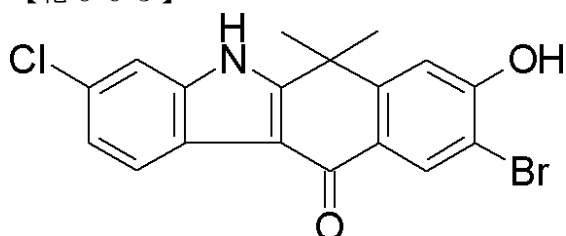
【0785】

[実施例 589]

化合物 S 2-4

9-ブロモ-3-クロロ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 6 0 3】



化合物 A 6 と同様の条件で、化合物 S 1-4 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 390, 392, 394 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.75 分 (分析条件 C)

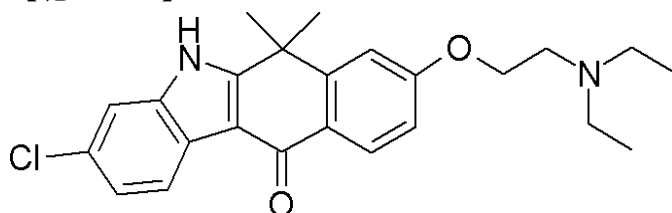
【0786】

[実施例 590]

化合物 S 3

3-クロロ-8-(2-ジエチルアミノエトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン (CH₅263231-000)

【化 6 0 4】



3-クロロ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン (化合物 S 2-1、10 mg、0.03207 mmol) を DMF (0.1 mL) に溶解し、(2-クロロエチル) ジエチルアミン (5.5 mg、0.

0.3207 mmol)、炭酸セシウム (20.9 mg, 0.06414 mmol) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (11.6 mg, 76%) を得た。

LCMS: m/z 411 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 4.49 分 (分析条件H)

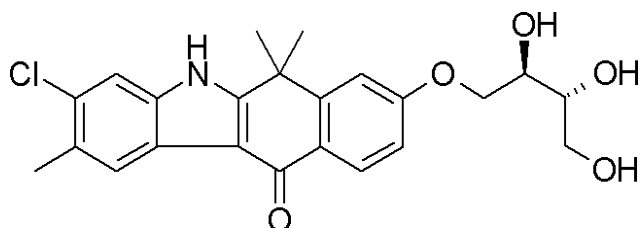
【0787】

[実施例591]

化合物S4

3-クロロ-2, 6, 6-トリメチル-8-((2R, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブトキシ)-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化605】



化合物S2-2の粗生成物をトリフェニルホスフィン (18.9 mg, 1.3 等量) および [(4R, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル]-メタノール (17 mg, 1.2 等量) のTHF溶液 (0.2 mL) とともに、窒素雰囲気下THF (0.4 mL) に溶解し、DEAD (40%トルエン溶液、0.0031 mL, 1.2 等量) を加え、室温にて40分間および40℃にて4時間攪拌した。反応液にトリフェニルホスフィン (18.9 mg, 1.3 等量) およびDEAD (40%トルエン溶液、0.002 mL, 0.8 等量) を加え40℃にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣を薄層クロマトグラフィ (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、8-[(4R, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ]-3-クロロ-2, 6, 6-トリメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オンの粗精製物 (12.6 mg) を得た。

これを窒素雰囲気下THF (0.15 mL) およびメタノール (0.03 mL) に溶解し、0.5 M硫酸 (0.05 mL) を加え、60℃にて3時間攪拌した。放冷後、ジエチルエーテルを加え、炭酸水素ナトリウム (8.4 mg) および水を加えた。有機層を飽和食塩水にて洗浄した。水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層をあわせて硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた固体をジクロロメタンにて洗浄し、標題化合物 (白色固体、5.3 mg、22%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.18 (1 H, s), 8.14 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 8.12 (1 H, s), 7.52 (1 H, s), 7.31 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.06 (1 H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 4.78 (1 H, d, J = 5.9 Hz), 4.60 (1 H, d, J = 5.9 Hz), 4.52 (1 H, t, J = 5.4 Hz), 4.18-4.22 (1 H, m), 4.02-4.06 (1 H, m), 3.85-3.95 (1 H, m), 3.50-3.60 (2 H, m), 3.40-3.46 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 1.73 (3 H, s)、

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.27 分 (分析条件 F)

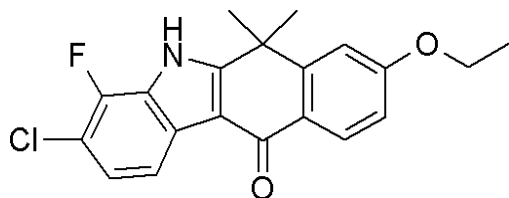
【0788】

[実施例 592]

化合物 S5

3-クロロ-8-エトキシ-4-フルオロ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 606】



10

化合物 S6 を合成する際の副生成物として、表題化合物を得た。

LCMS: m/z 358 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 3.16 分 (分析条件 F)

20

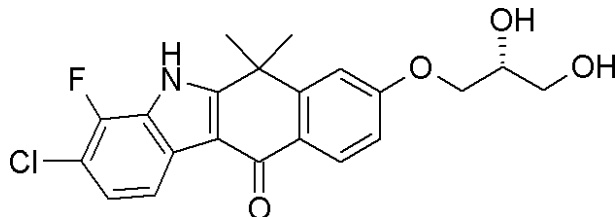
【0789】

[実施例 593]

化合物 S6

3-クロロ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-4-フルオロ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 607】



30

3-クロロ-4-フルオロ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン (化合物 S2-3, 20.0 mg, 0.061 mmol) を THF (0.25 mL) に溶解し、((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-メタノール (9.8 μ L, 0.079 mmol)、トリフェニルホスフィン (20.7 mg, 0.079 mmol)、アゾジカルボン酸ジエチル (35.9 μ L, 0.079 mmol) を加え 40℃ で 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、中間体 3-クロロ-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメトキシ)-4-フルオロ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オンを得た。これを THF (0.10 mL) および MeOH (0.08 mL) に溶解し、硫酸 (0.5 M, 0.045 mL) を加え、60℃ で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた黄色固体を塩化メチレン/ヘキサン溶媒で洗浄し、ろ過することで標題化合物 (4.3 mg, 18%) を得た。

40

LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.34 分 (分析条件 F)

50

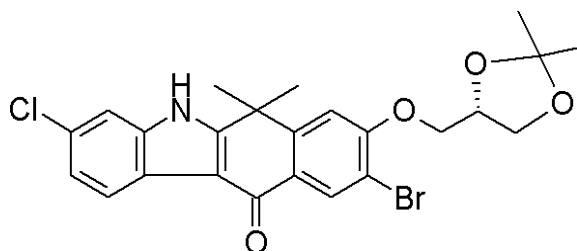
【0790】

[実施例594]

化合物S7-1

3-クロロ-9-ブロモ-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化608】



10

窒素雰囲気下、9-ブロモ-3-クロロ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン（化合物S2-4、76mg, 0.2mmol）およびトリフェニルホスフィン（69mg, 1.3等量）にTHF（2ml）を加え、((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)メタノール（35mg, 1.3等量）およびアゾジカルボン酸ジエチル トルエン溶液 2.19規定（118μL, 1.3等量）を滴下し、50℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、食塩水にて洗浄し、硫酸ソーダにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ジクロロメタン）で精製し、得られた固体をジクロロメタンにて洗浄し、標題化合物（褐色粉末、53mg）を得た。

20

LCMS: m/z 504, 506, 508 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.17分（分析条件C）

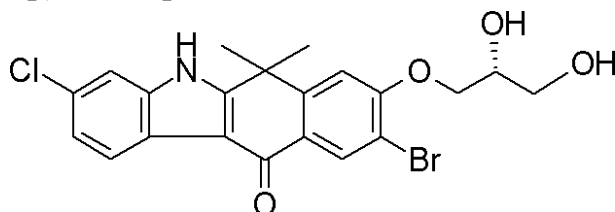
【0791】

[実施例595]

化合物S7-2

9-ブロモ-3-クロロ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化609】



40

3-クロロ-9-ブロモ-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン（化合物S7-1、56mg, 0.11mmol）をメタノール（5mL）に溶解し、1N塩酸（0.2ml）を加え、50℃で2時間攪拌した。放冷後反応液を減圧濃縮し、得られた残渣にメタノールを加え、析出した固体をろ取し、標題化合物（白色粉末、26mg）を得た。

LCMS: m/z 464, 466, 468 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.77分（分析条件C）

50

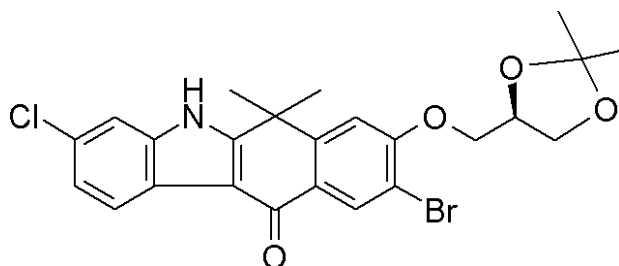
【0792】

[実施例596]

化合物S7-3

3-クロロ-9-ブロモ-8-((S)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化610】



10

窒素雰囲気下、9-ブロモ-3-クロロ-8-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン（化合物S2-4、112mg, 0.29mmol）およびトリフェニルホスフィン（227mg, 3等量）にTHF（2mL）を加え、((R)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イル)-メタノール（114mg, 3等量）およびアゾジカルボン酸ジエチル トルエン溶液 2.19規定（0.4mL, 3等量）を滴下し、40℃で窒素雰囲気下12時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ジクロロメタン）で精製し、標題化合物（白色粉末、100mg）を得た。

20

LCMS: m/z 504, 506, 508 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.15分（分析条件C）

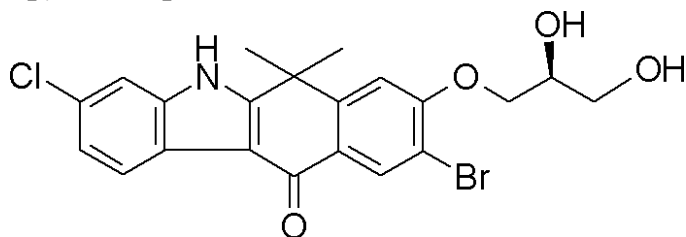
【0793】

[実施例597]

化合物S7-4

9-ブロモ-3-クロロ-8-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化611】



30

化合物S7-2と同様の条件で、化合物S7-3より標題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 464, 466, 468 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.77分（分析条件C）

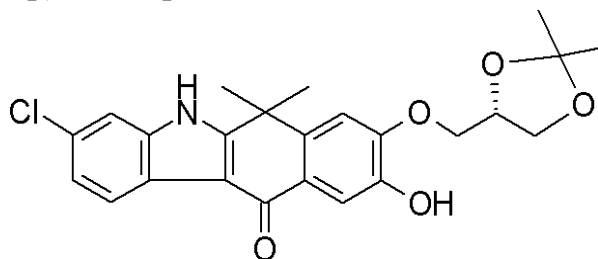
【0794】

[実施例598]

化合物S8-1

9-ヒドロキシ-3-クロロ-8-((S)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 6 1 2】



9-ブロモ-3-クロロ-8-((S)-2,2-ジメチル-〔1,3〕ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ〔b〕カルバゾール-11-オン(化合物S7-1、30mg, 0.06 mmol)を水・ジオキサン1:1の混合溶媒(0.5 mL)に溶解し、トリス(ベンジリデン アセトン 2パラジウム)クロロホルム錯体(3.1mg, 0.05当量)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(2.5 mg, 0.1当量)、KOH(0.5規定水溶液180μL, 1.5と当量)を加え、60℃で12時間撹拌した。放冷後反応液を減圧濃縮し、得られた残渣HPLCで精製することにより、標題化合物(白色固体、4.6mg)を得た。

LCMS: m/z 442, 444 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.78分(分析条件C)

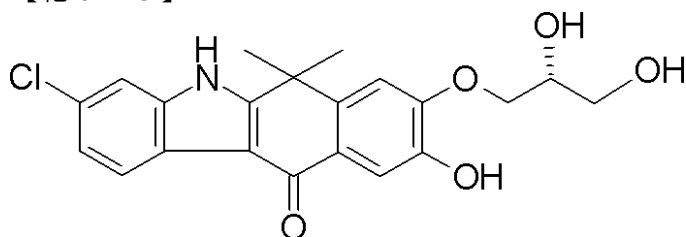
【0795】

[実施例599]

化合物S8-2

3-クロロ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-9-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ〔b〕カルバゾール-11-オン

【化 6 1 3】



化合物S7-2と同様の条件で、化合物S8-1より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 402, 404 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.90分(分析条件I)

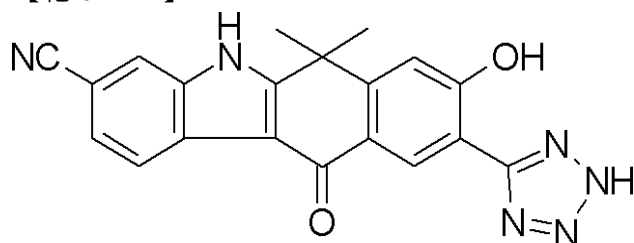
【0796】

[実施例600]

化合物S9-1

8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-9-(1H-テトラゾール-5-イル)-11-ジヒドロ-5H-ベンゾ〔b〕カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 6 1 4】



9-ブロモ-3-クロロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ
[b]カルバゾール-11-オン (化合物 S1-4、150 mg、0.37 mmol) を
NMP に溶解し、CuCN (100 mg、3 当量) を加え、マイクロウェーブ照射下、2
10℃で1.5時間攪拌した。放冷後反応液に水、および酢酸エチルを加え、析出した固
体をろ取し、溶媒を除去した。得られた残渣をDMF (1 ml) に溶解し、アジ化ソーダ
(100 mg、8 当量)、塩化アンモニウム (5 mg) を加え封管中120℃で24時間
攪拌した。水を加え、不溶物を濾取し、HPLCで精製することにより、標題化合物 (6
.5 mg) を得た。

LCMS: m/z 371 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.22 分 (分析条件 C)

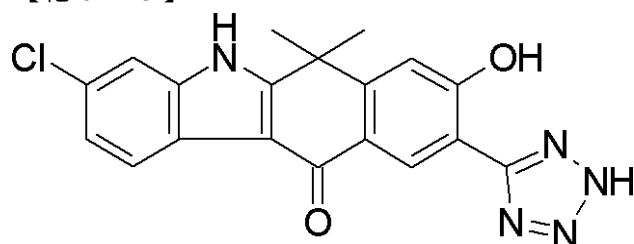
【0797】

[実施例 601]

化合物 S9-2

3-クロロ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-9-(1H-テトラゾール-5-イル)
)-5,6-ジヒドロベンゾ [b]カルバゾール-11-オン

【化 6 1 5】



化合物 S9-1 を合成する際の合成中間体として、標題化合物を得た。

LCMS: m/z 380、382 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.38 分 (分析条件 C)

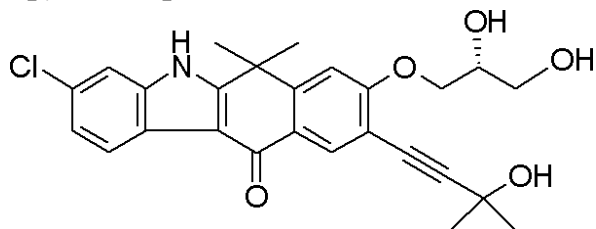
【0798】

[実施例 602]

化合物 S10

3-クロロ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-9-(3-ヒドロキ
シ-3-メチルブタ-1-イニル)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b]
カルバゾール-11-オン

【化 6 1 6】



9-ブromo-3-クロロ-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(化合物S7-1、50mg、0.1mmol)、ビス(アセトニトリル)パラジウム(II)ジクロリド(2.6mg、0.01等量)、炭酸セシウム(195mg、6当量)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(14.3mg、0.03当量)の混合物にアセトニトリル(2mL)を加え、80℃で12時間攪拌した。減圧濃縮して得られたタール状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、3-クロロ-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメトキシ)-9-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター-1-イニル)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(褐色粉末、105mg)を得た。

得られた3-クロロ-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメトキシ)-9-(3-ヒドロキシ-3-メチルブター-1-イニル)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(20mg、0.04mmol)をメタノール(3mL)に溶解し、1N塩酸(1mL)を加え、室温で12時間攪拌した。放冷後反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を塩化メチレンで洗浄することにより、標題化合物(薄黄色粉末、5.2mg)を得た。

LCMS: m/z 468, 470 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.70分(分析条件C)

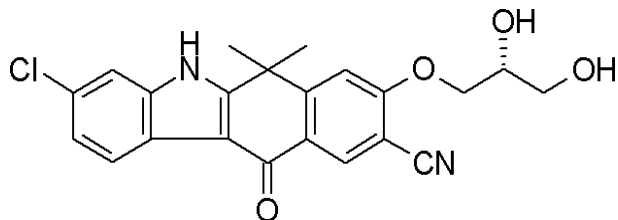
【0799】

[実施例603]

化合物S11-1

3-クロロ-9-ブromo-8-((R)-2,3-ジヒドロキシープロポキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-カルボニル

【化 6 1 7】



3-クロロ-9-ブromo-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(化合物S7-2、17mg、37μmol)をDMAに溶解し、CuCN(17mg、5当量)を加え、マイクロウェーブ照射下、220℃で2時間攪拌した。放冷後反応液に酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取し、溶媒を除去し、得られた残渣をHPLCで精製することにより、標題化合物(4mg)を得た。

LCMS: m/z 409, 411 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.65分(分析条件C)

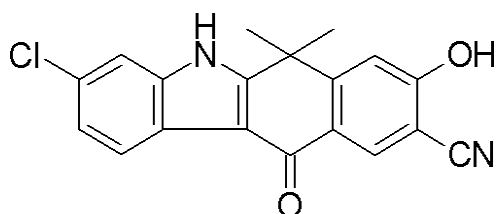
【0800】

[実施例604]

化合物S11-2

3-クロロ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-
5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-カルボニトリル

【化618】



10

化合物S11-1合成の副生成物として、標題化合物を得た。

LCMS: m/z 337、339 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.35分 (分析条件C)

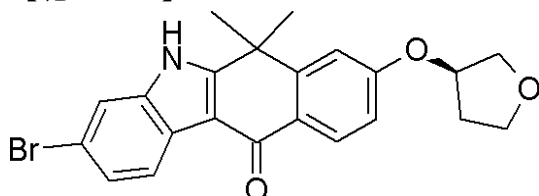
【0801】

[実施例605]

化合物T1-1

3-ブロモ-6,6-ジメチル-8-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化619】



30

化合物A7-1の合成法と同様の手法で、化合物A5-1と(S)-テトラヒドロフラン-3-オールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.08分 (分析条件D)

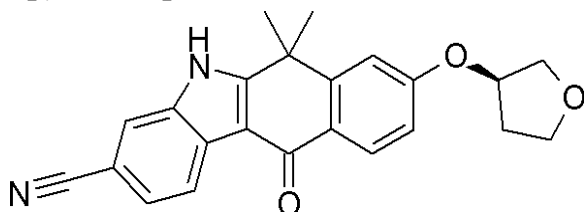
【0802】

[実施例606]

化合物T1-2

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-[(R)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化620】



40

化合物A5-2の合成法と同様の手法で、化合物T1-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$

50

HPLC 保持時間： 1.98 分 (分析条件 A)

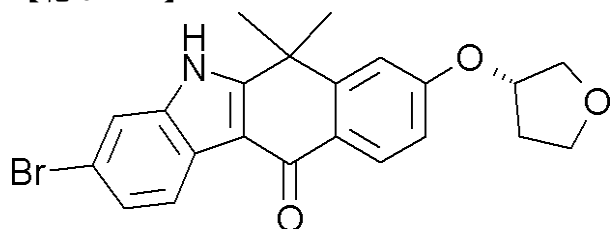
【0803】

[実施例 607]

化合物 T2-1

3-ブロモ-6,6-ジメチル-8-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 621】



10

化合物 A7-1 の合成法と同様の手法で、化合物 A5-1 と (R)-テトラヒドロフラン-3-オールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 426 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 6.12 分 (分析条件 H)

20

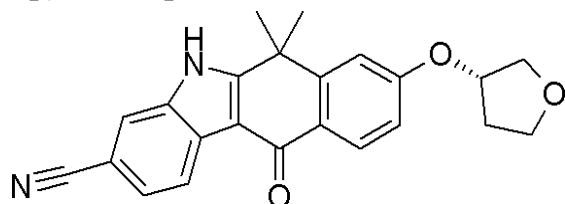
【0804】

[実施例 608]

化合物 T2-2

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 622】



30

化合物 A5-2 の合成法と同様の手法で、化合物 T2-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 373 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 2.00 分 (分析条件 D)

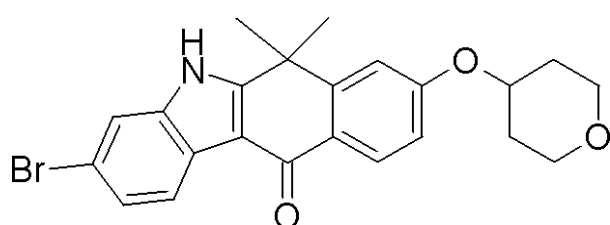
【0805】

[実施例 609]

化合物 T3-1

3-ブロモ-6,6-ジメチル-8-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 623】



40

50

化合物 A 7-1 の合成法と同様の手法で、化合物 A 5-1 とテトラヒドロピラン-4-オールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 440 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 8.07 分 (分析条件 H)

【0806】

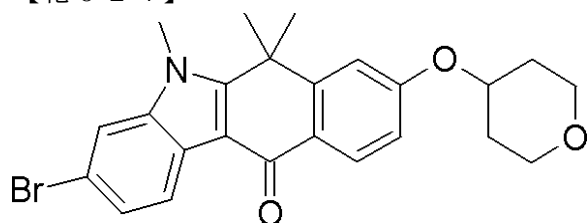
[実施例 610]

化合物 T 3-2

3-ブロモ-5, 6, 6-トリメチル-8-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

10

【化 624】



化合物 A 10-2 の合成法と同様の手法で、化合物 T 3-1 より標題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 6.88 分 (分析条件 H)

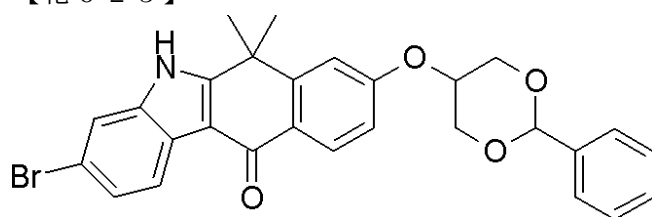
【0807】

[実施例 611]

化合物 T 4-1

3-ブロモ-6, 6-ジメチル-8-(2-フェニル [1, 3] ジオキサン-5-イルオキシ)-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 625】



30

化合物 A 7-1 の合成法と同様の手法で、化合物 A 5-1 と 5-フェニル [1, 3] ジオキサン-2-オールより標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.68 分 (分析条件 D)

40

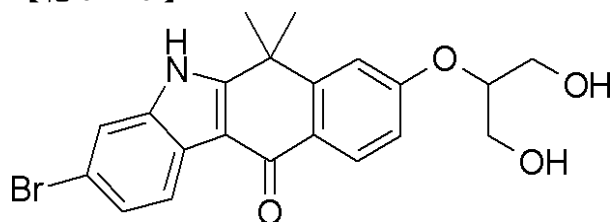
【0808】

[実施例 612]

化合物 T 4-2

3-ブロモ-8-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシ)-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 6 2 6】



化合物 A 7-1 3-2 の合成法と同様の手法で、化合物 T 4-1 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 430 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 4.64 分 (分析条件 H)

10

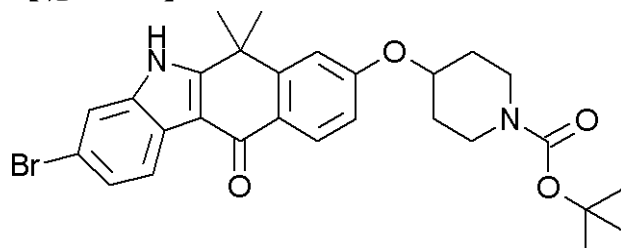
【0 8 0 9】

[実施例 6 1 3]

化合物 T 5-1

4-(3-ブロモ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

【化 6 2 7】



20

化合物 A 7-1 の合成法と同様の手法で、化合物 A 5-1 と 4-ヒドロキシーピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステルより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 539 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.72 分 (分析条件 D)

30

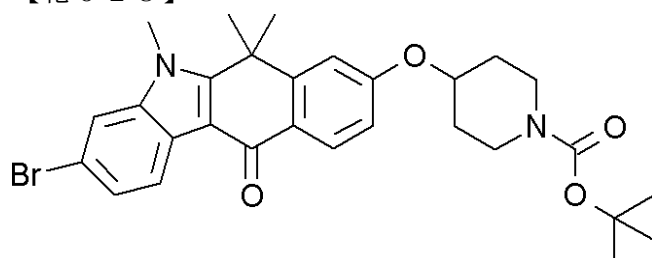
【0 8 1 0】

[実施例 6 1 4]

化合物 T 5-2

4-(3-ブロモ-5, 6, 6-トリメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

【化 6 2 8】



40

化合物 A 10-1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 5-1 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 553 $[M+H]^+$

50

HPLC 保持時間： 2.93 分 (分析条件 D)

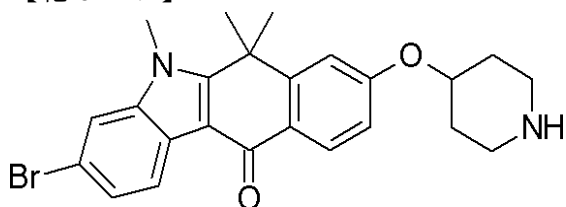
【0811】

[実施例 615]

化合物 T5-3

3-ブロモ-5, 6, 6-トリメチル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 629】



10

化合物 A8-1 の合成法と同様の手法で、化合物 T5-2 より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 453 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 1.98 分 (分析条件 D)

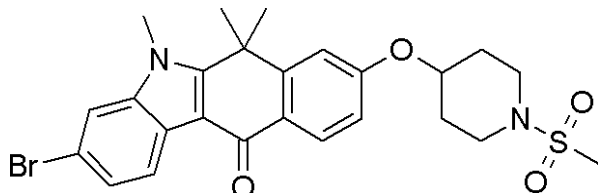
【0812】

[実施例 616]

化合物 T5-4

3-ブロモ-8-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)-5, 6, 6-トリメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 630】



30

化合物 A9-7 の合成法と同様の手法で、化合物 T5-3 とメタンスルホニルクロリドより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 531 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 2.38 分 (分析条件 D)

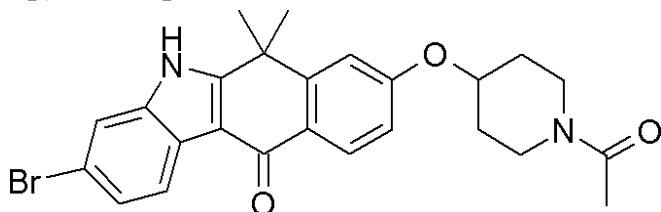
【0813】

[実施例 617]

化合物 T5-5

8-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-ブロモ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 631】



40

化合物 A9-1 の合成法と同様の手法で、化合物 T5-3 と無水酢酸より、標題化合物を

50

合成した。

L C M S : m/z 482 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.10分 (分析条件D)

【0814】

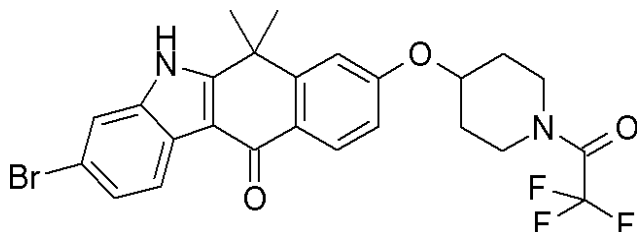
[実施例618]

化合物T6-1

3-ブロモ-6, 6-ジメチル-8-[1-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-
ピペリジン-4-イルオキシ]-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-
オン

10

【化632】



化合物A9-1の合成法と同様の手法で、化合物T6-2と無水トリフルオロ酢酸より、
標題化合物を合成した。

20

L C M S : m/z 535 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.53分 (分析条件D)

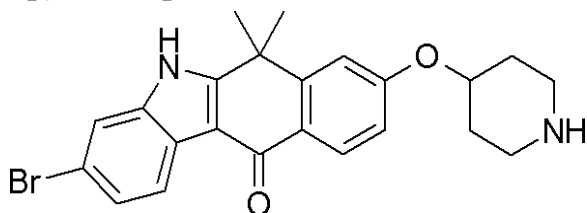
【0815】

[実施例619]

化合物T6-2

3-ブロモ-6, 6-ジメチル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-5, 6-ジヒド
ロ-ベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化633】



30

3-ブロモ-6, 6-ジメチル-8-[1-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-
ピペリジン-4-イルオキシ]-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-
オン (化合物T6-1、28.0mg, 52.3 μmol) をTHF (1.00mL
) とメタノール (0.50mL) に溶解し、水酸化カリウム水溶液 (1.00mL, 2
0wt%) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、クロロホルムとメタノール
の混合溶液で抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して3-ブロモ-6
, 6-ジメチル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-5, 6-ジヒドロベンゾ [b]
カルバゾール-11-オンを粗生成物として得た。

40

L C M S : m/z 439 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.83分 (分析条件D)

【0816】

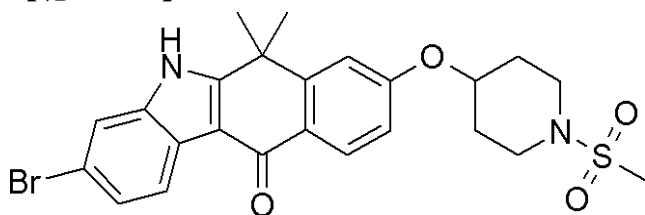
[実施例620]

化合物T6-3

50

3-ブロモ-8-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化634】



10

化合物A9-1の合成法と同様の手法で、化合物T6-2とメシルクロライドより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 517 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.23分 (分析条件D)

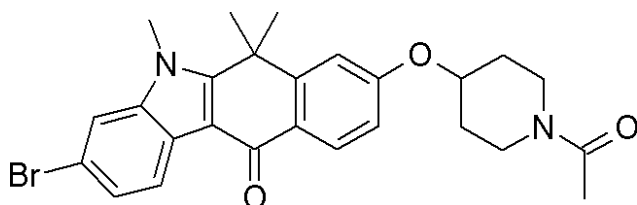
【0817】

[実施例621]

化合物T6-4

8-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-3-ブロモ-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化635】



20

化合物A9-1の合成法と同様の手法で、化合物T6-2と無水酢酸より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 496 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.27分 (分析条件D)

30

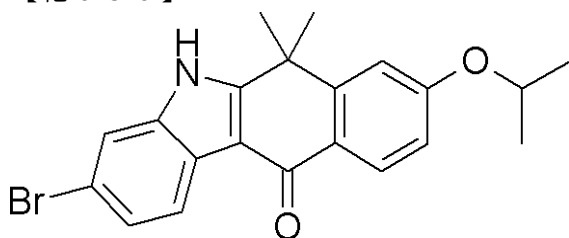
【0818】

[実施例622]

化合物T7-1

3-ブロモ-8-イソプロポキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化636】



40

化合物T4-1の合成の際の副生成物として、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.18分 (分析条件F)

50

【0819】

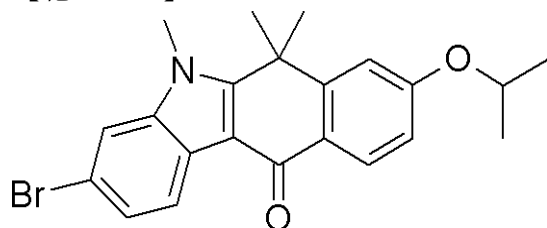
[実施例623]

化合物T7-2

3-ブロモ-8-イソプロポキシ-5, 6, 6-トリメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ

[b] カルバゾール-11-オン

【化637】



10

化合物A10-2の合成法と同様の手法で、化合物T7-1より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.70分 (分析条件D)

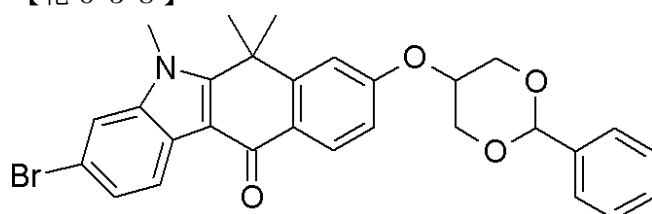
【0820】

[実施例624]

化合物T8-1

3-ブロモ-5, 6, 6-トリメチル-8-(2-フェニル-[1,3]ジオキサン-5-イルオキシ)-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化638】



30

化合物A10-2の合成法と同様の手法で、化合物T4-1より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.90分 (分析条件D)

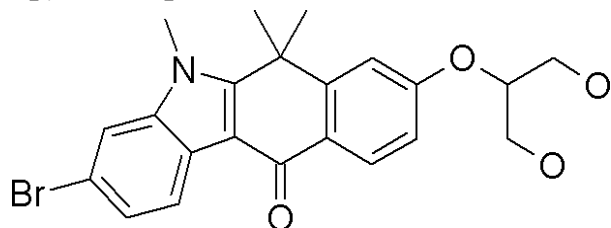
【0821】

[実施例625]

化合物T8-2

3-ブロモ-8-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エトキシ)-5, 6, 6-トリメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化639】



化合物A7-13-2の合成法と同様の手法で、化合物T4-1より、標題化合物を合成

50

した。

L C M S : m/z 444 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.90分 (分析条件D)

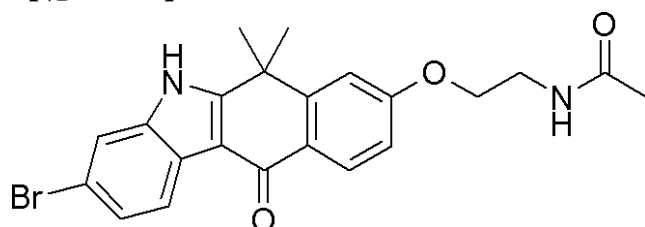
【0822】

[実施例626]

化合物T9

N-(2-(3-ブロモ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-エチル)-アセトアミド

【化640】



10

化合物A7-17の合成法と同様の手法で、化合物A5-1と(N-(2-クロロエチル)-アセトアミドより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 441 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.92分 (分析条件D)

20

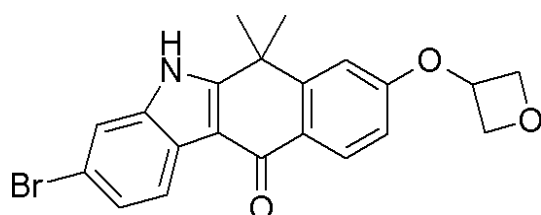
【0823】

[実施例627]

化合物T10

3-ブロモ-6,6-ジメチル-8-(オキセタン-3-イルオキシ)-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化641】



30

化合物A7-17の合成法と同様の手法で、化合物A5-1とトルエン-4-スルホン酸オキセタン-3-イル エステルより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 412 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.17分 (分析条件D)

40

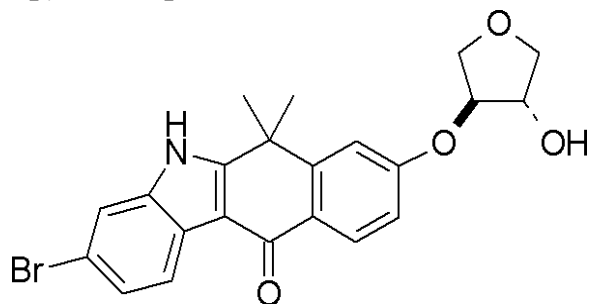
【0824】

[実施例628]

化合物T11

3-ブロモ-8-(4-ヒドロキシーテトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 6 4 2】



10

窒素雰囲気下、テトラヒドロフロ [3, 4-d] [1, 3, 2] ジオキサチオール 2, 2-ジオキシド (71.5 mg, 0.420 mmol) を DMF (1.40 mL) に溶解し、3-ブロモ-8-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン (化合物 A5-1, 50.0 mg, 0.140 mmol)、炭酸セシウム (228 mg, 0.700 mmol) を加え 80℃ で 15 時間攪拌した。続いて、硫酸 (0.10 mL, 18 M)、THF (3.00 mL) および水 (0.50 mL) を加え室温で 24 時間、60℃ で 24 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をジクロロメタンにて洗浄した後、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/THF) で精製し、目的物 (44.7 mg, 72%) を得た。

20

LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.98 分 (分析条件 D)

【0825】

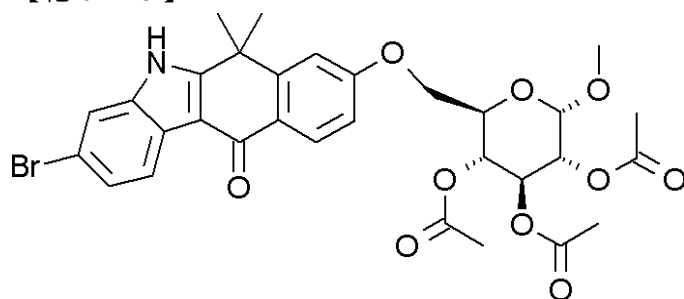
[実施例 629]

化合物 T12-1

酢酸 (2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 4, 5-ジアセトキシ-6- (3-ブロモ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシメチル) -2-メトキシ-テトラヒドロピラン-3-イル エステル

30

【化 6 4 3】



40

化合物 A7-1 の合成法と同様の手法で、化合物 A5-1 とメチル 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-α-D-グルコピラノシドより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 658 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.38 分 (分析条件 D)

【0826】

[実施例 630]

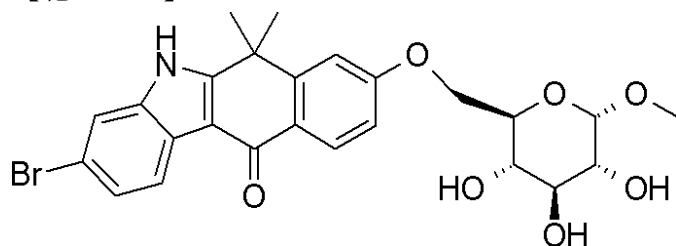
化合物 T12-2

3-ブロモ-6, 6-ジメチル-8- ((2R, 3S, 4S, 5R, 6S) - 3, 4, 5

50

ートリヒドロキシ-6-メトキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメトキシ)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 6 4 4】



10

窒素雰囲気下、酢酸 (2 S, 3 R, 4 S, 5 R, 6 R) - 4, 5 - ジアセトキシ - 6 - (3 - ブロモ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシメチル) - 2 - メトキシ - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル エステル (化合物 T 1 2 - 1, 3 4. 0 mg, 5 1. 6 3 μmol) にアンモニアのメタノール溶液 (2. 5 0 mL, 2 M) を加え室温で 2 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、目的物 (2 5. 7 mg, 9 4 %) を得た。

L C M S : m/z 5 3 2 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 2. 4 2 分 (分析条件 D)

20

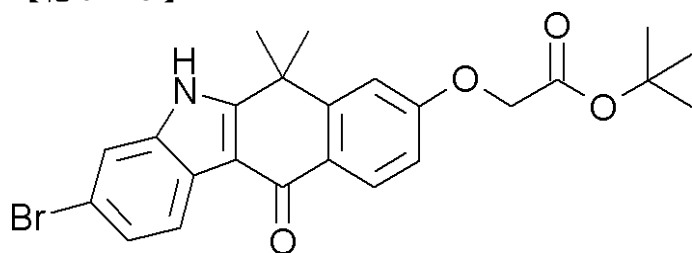
【0 8 2 7】

[実施例 6 3 1]

化合物 T 1 3 - 1

(3-ブロモ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-酢酸 tert-ブチル エステル

【化 6 4 5】



30

化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の手法で、化合物 A 5 - 1 とブロモ-酢酸 tert-ブチル エステルより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 4 7 0 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 2. 5 3 分 (分析条件 D)

40

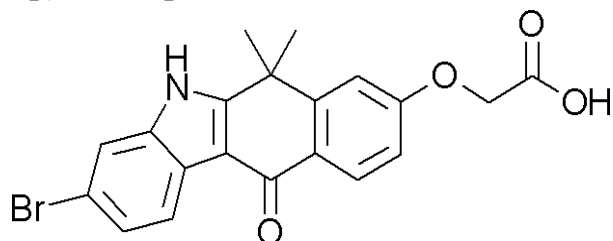
【0 8 2 8】

[実施例 6 3 2]

化合物 T 1 3 - 2

(3-ブロモ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ)-酢酸

【化 6 4 6】



化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 3 - 1 より、標題化合物を合成した 10

LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.50 分 (分析条件 D)

【0829】

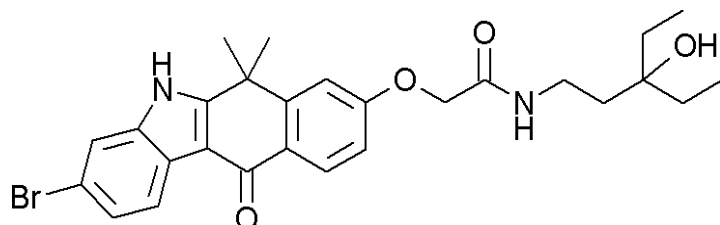
[実施例 633]

化合物 T 1 3 - 3

2 - (3 - ブロモ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - N - (3 - エチル - 3 - ヒドロキシ - ペンチル) - アセトアミド

20

【化 6 4 7】



窒素雰囲気下、(3 - アジド - 1, 1 - ジエチルプロポキシ) - トリメチルシラン (16.6 mg, 72.42 μmol) をトルエン (0.48 mL) に溶解し、3 - ブロモ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - 酢酸 (20.0 mg, 48.28 μmol) とモレキュラーシーブス 4 Å を加え室温で 5 分間攪拌した後、トリメチルホスフィン (10.2 μL , 96.56 μmol) を加え 80 °C で 22 時間攪拌した。反応液を塩酸 (1 M) に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン) で精製し、目的物 (0.7 mg, 3%) を得た。 30

LCMS: m/z 527 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.93 分 (分析条件 D)

40

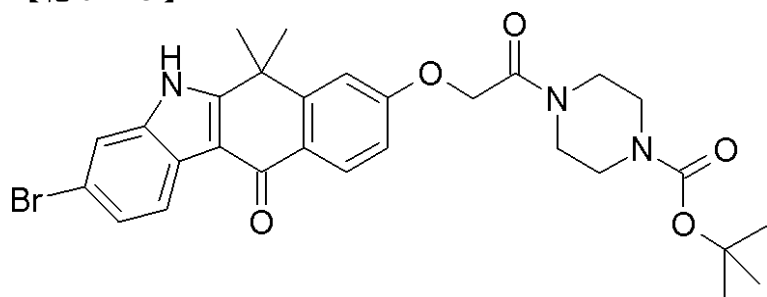
【0830】

[実施例 634]

化合物 T 1 3 - 4

4 - [2 - (3 - ブロモ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - アセチル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステル

【化 6 4 8】



10

化合物 A 9-10 の合成法と同様の手法で、化合物 T 13-2 と 1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 582 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.32 分 (分析条件 D)

【0831】

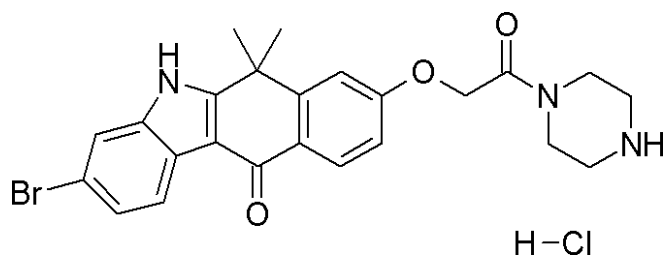
[実施例 635]

化合物 T 13-5

3-ブromo-6, 6-ジメチル-8-(2-オキソ-2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン 塩酸塩

20

【化 6 4 9】



化合物 A 8-1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 13-4 より標題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 482 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.75 分 (分析条件 D)

【0832】

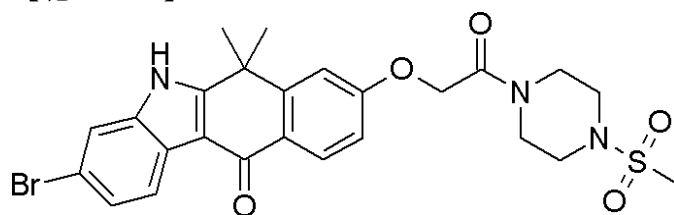
[実施例 636]

化合物 T 13-6

3-ブromo-8-[2-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エトキシ]-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 6 5 0】

40



化合物 A 9-1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 13-5 とメタンスルホニルクロリドより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 560 $[M+H]^+$

50

HPLC 保持時間： 2.00 分 (分析条件 D)

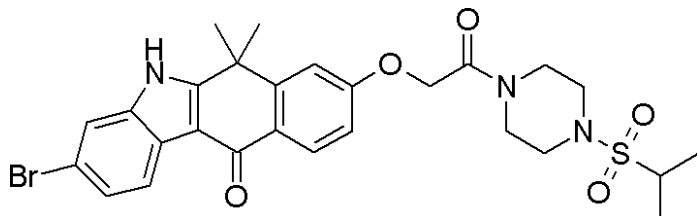
【0833】

[実施例 637]

化合物 T13-7

3-ブロモ-6, 6-ジメチル-8- {2-オキソ-2- [4-(プロパン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ}-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 651】



10

化合物 A9-1 の合成法と同様の手法で、化合物 T13-5 と塩化イソプロピルスルホンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 588 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 2.47 分 (分析条件 D)

20

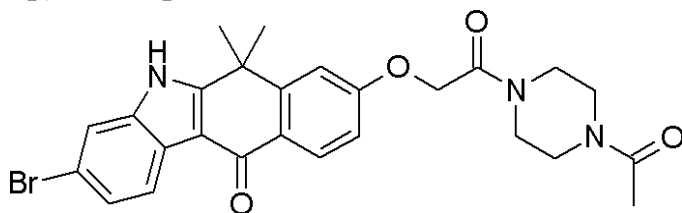
【0834】

[実施例 638]

化合物 T13-8

8- [2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ]-3-ブロモ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 652】



30

化合物 A9-1 の合成法と同様の手法で、化合物 T13-5 と無水酢酸より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 524 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 1.85 分 (分析条件 D)

【0835】

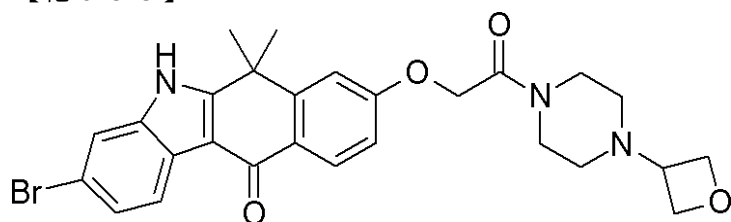
[実施例 639]

化合物 T13-9

3-ブロモ-6, 6-ジメチル-8- [2-(4-オキセタン-3-イルピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ]-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

40

【化 6 5 3】



化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 3 - 5 と 3 - オキセタノンより、
 標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 538 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.88 分 (分析条件 D)

10

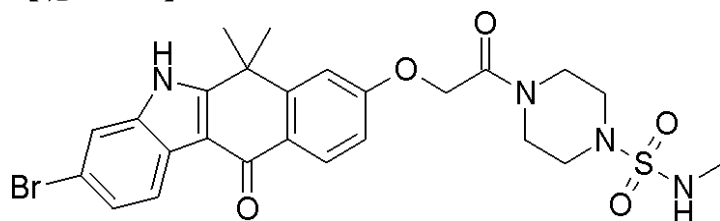
【0 8 3 6】

[実施例 6 4 0]

化合物 T 1 3 - 1 0

4 - [2 - (3 - ブロモ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H
 - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - アセチル] - ピペラジン - 1 - スルホ
 ン酸 メチルアミド

【化 6 5 4】



化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 3 - 5 と 2 - オキソ - オキサゾリジ
 ン - 3 - スルホン酸 メチルアミドより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 575 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.29 分 (分析条件 A)

20

30

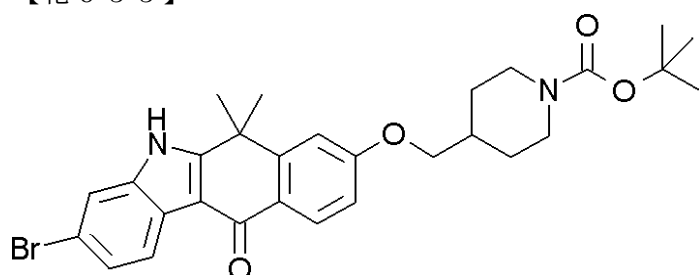
【0 8 3 7】

[実施例 6 4 1]

化合物 T 1 4 - 1

4 - (3 - ブロモ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベン
 ゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシメチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r
 t - ブチル エステル

【化 6 5 5】



化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 A 5 - 1 と 1 - (t e r t - ブトキシカ
 ルボニル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 553 $[M+H]^+$

40

50

HPLC 保持時間： 2.80 分 (分析条件 D)

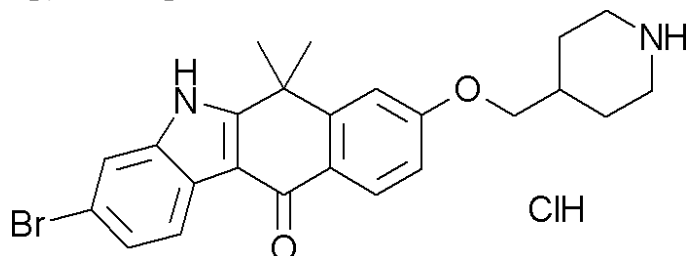
【0838】

[実施例 642]

化合物 T14-2

3-ブロモ-6,6-ジメチル-8-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン 塩酸塩

【化 656】



10

化合物 A8-1 の合成法と同様の手法で、化合物 T14-1 より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間： 1.90 分 (分析条件 D)

20

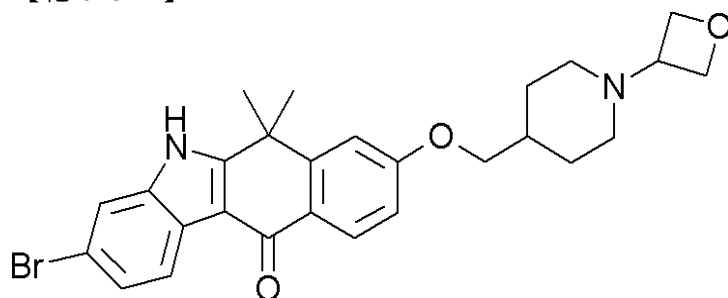
【0839】

[実施例 643]

化合物 T14-3

3-ブロモ-6,6-ジメチル-8-(1-オキシタン-3-イル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 657】



30

化合物 B3-32 の合成法と同様の手法で、化合物 T14-2 と 3-オキシタノンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.24 (1 H, s), 8.37 (1 H, d, 8.8 Hz), 8.30 (1 H, d, 8.3 Hz), 7.57 (1 H, d, 1.5 Hz), 7.41 (1 H, dd, 8.3, 1.5 Hz), 7.08 (1 H, d, 2.4 Hz), 6.98 (1 H, dd, 8.8, 2.4 Hz), 4.60-4.95 (7 H, m), 3.93 (2 H, d, 5.9 Hz), 3.50 (1 H, m), 2.83 (2 H, d, 11.2 Hz), 1.89 (4 H, m), 1.78 (6 H, s)、

LCMS: m/z 509 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間： 2.10 分 (分析条件 A)

40

【0840】

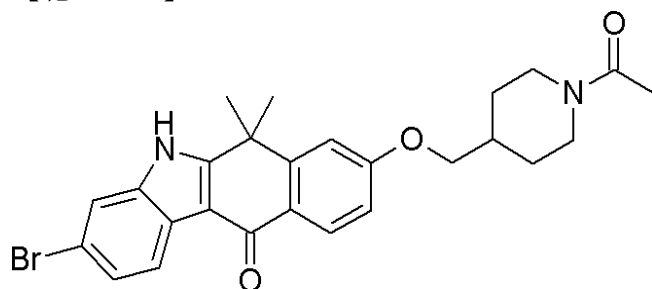
50

[実施例 6 4 4]

化合物 T 1 4 - 4

8 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 3 - ブロモ - 6 , 6 - ジメチル
 - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化 6 5 8】



10

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 4 - 2 と無水酢酸より、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 495 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 2.53 分 (分析条件 A)

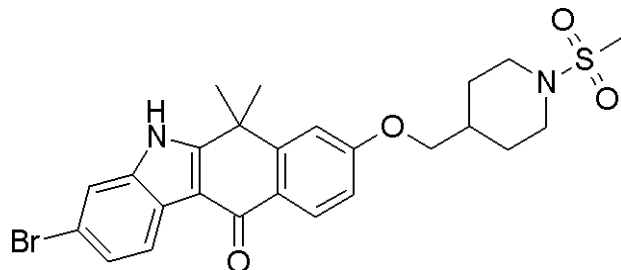
【0 8 4 1】

[実施例 6 4 5]

化合物 T 1 4 - 5

3 - ブロモ - 8 - (1 - メタンシルホニル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 6 , 6 -
 ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化 6 5 9】



30

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 4 - 2 とメタンシルホニルクロリドより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 531 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間 : 2.30 分 (分析条件 D)

【0 8 4 2】

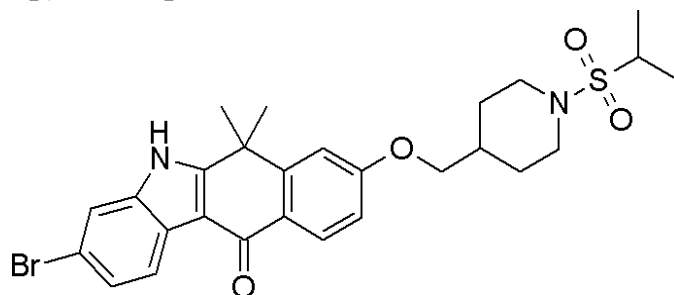
[実施例 6 4 6]

化合物 T 1 4 - 6

3 - ブロモ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - [1 - (プロパン - 2 - スルホニル) - ピペリジン
 - 4 - イルメトキシ] - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

40

【化 6 6 0】



10

化合物 A 9-1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 4-2 と塩化イソプロピルスルホンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 559 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.58 分 (分析条件 D)

【0 8 4 3】

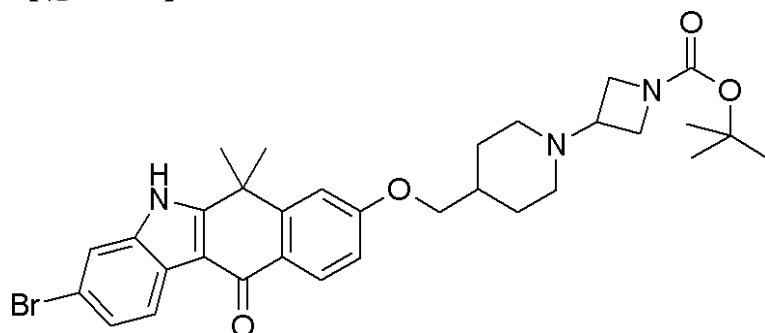
[実施例 6 4 7]

化合物 T 1 4-7

3- [4- (3-ブロモ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシメチル) -ピペリジン-1-イル] -アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

20

【化 6 6 1】



30

化合物 B 3-32 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 4-2 と 3-オキソアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 608 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.29 分 (分析条件 A)

【0 8 4 4】

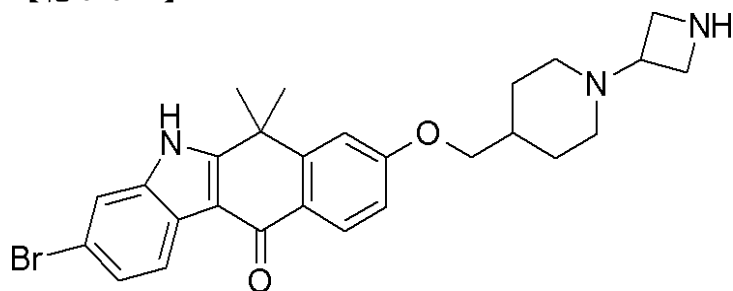
[実施例 6 4 8]

化合物 T 1 4-8

8- (1-アゼチジン-3-イル-ピペリジン-4-イルメトキシ) -3-ブロモ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

40

【化 6 6 2】



10

化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 4 - 7 より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 508 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.90 分 (分析条件 A)

【0845】

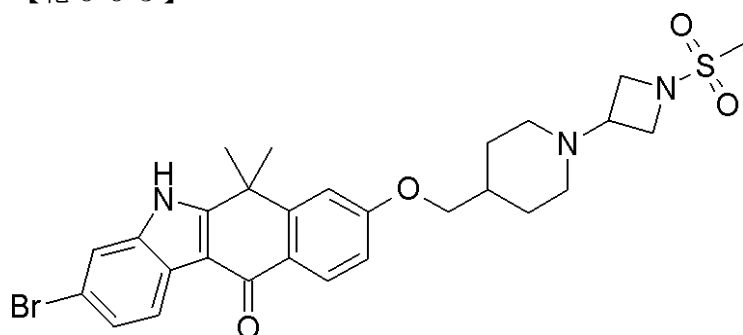
[実施例 649]

化合物 T 1 4 - 9

3-ブロモ-8-[1-(1-メタンスルホニル-アゼチジン-3-イル)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

20

【化 6 6 3】



30

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 4 - 8 とメシルクロライドより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 586 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.06 分 (分析条件 A)

【0846】

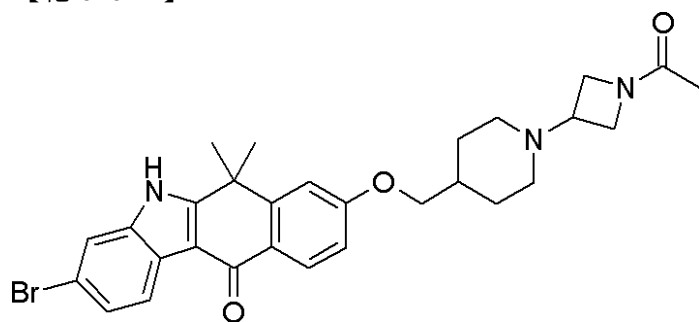
[実施例 650]

化合物 T 1 4 - 10

8-[1-(1-アセチル-アゼチジン-3-イル)-ピペリジン-4-イルメトキシ]-3-ブロモ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

40

【化 6 6 4】



10

化合物 A 9-1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 4-8 と無水酢酸より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.53 分 (分析条件 A)

【0847】

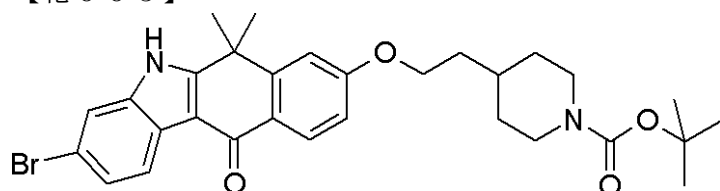
[実施例 651]

化合物 T 1 5-1

4-[2-(3-ブromo-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-エチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

20

【化 6 6 5】



化合物 A 7-1 の合成法と同様の手法で、化合物 A 5-1 と N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジンエタノールより、標題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 567 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.29 分 (分析条件 D)

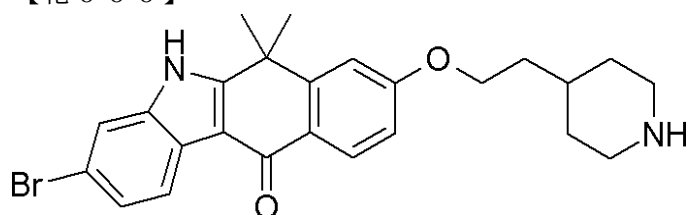
【0848】

[実施例 652]

化合物 T 1 5-2

3-ブromo-6,6-ジメチル-8-(2-ピペリジン-4-イル-エトキシ)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 6 6 6】



40

化合物 A 8-1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 5-1 より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.95 分 (分析条件 D)

50

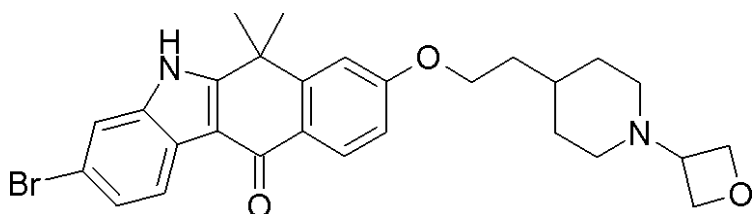
【0849】

[実施例653]

化合物T15-3

3-ブロモ-6, 6-ジメチル-8-[2-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イル)-エトキシ]-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化667】



10

化合物B3-32の合成法と同様の手法で、化合物T15-2と3-オキセタノンより、
 標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.28分 (分析条件D)

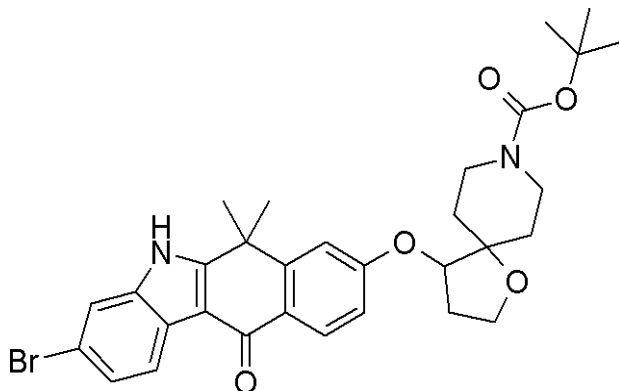
【0850】

[実施例654]

化合物T16-1

4-(3-ブロモ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル エステル

【化668】



30

化合物A7-1の合成法と同様の手法で、化合物A5-1と3-ヒドロキシ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル エステルより、
 標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 595 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.08分 (分析条件A)

40

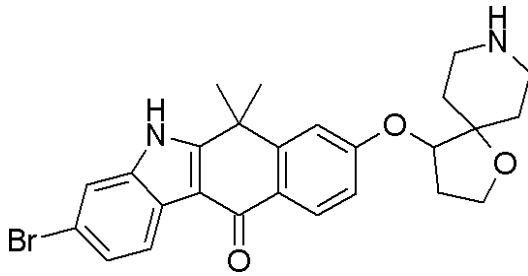
【0851】

[実施例655]

化合物T16-2

3-ブロモ-6, 6-ジメチル-8-(1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-イルオキシ)-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 6 6 9】



化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 6 - 1 より、標題化合物を合成した 10
。

LCMS: m/z 496 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 1.99 分 (分析条件 A)

【0852】

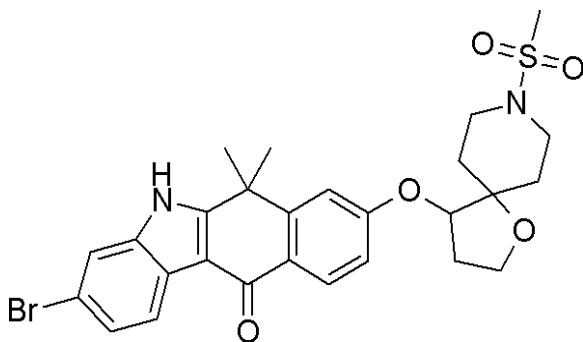
[実施例 656]

化合物 T 1 6 - 3

3-ブロモ-8-(8-メタンスルホニル-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デ
カー-4-イルオキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾ
ール-11-オン

20

【化 6 7 0】



30

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 6 - 2 とメシルクロライドより、標
題化合物を合成した。

LCMS: m/z 573 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 2.56 分 (分析条件 A)

【0853】

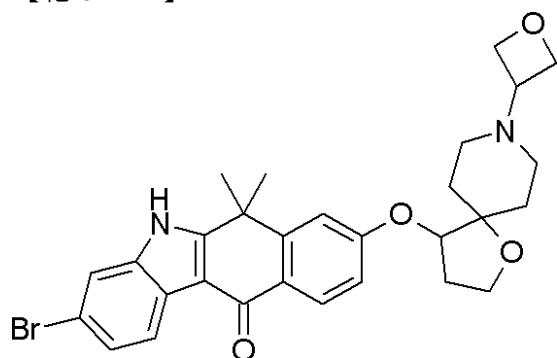
[実施例 657]

化合物 T 1 6 - 4

3-ブロモ-6,6-ジメチル-8-(8-オキセタン-3-イル-1-オキサ-8-ア
ザスピロ[4.5]デカー-4-イルオキシ)-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバ
ゾール-11-オン

40

【化 6 7 1】



10

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 6 - 2 と 3 - オキセタノンより、
 標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 551 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.01 分 (分析条件 A)

【0 8 5 4】

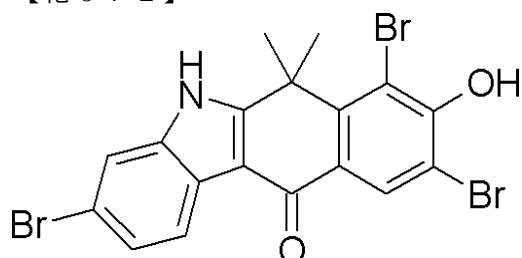
[実施例 6 5 8]

化合物 T 1 7 - 1

3, 7, 9 - トリブロモ - 8 - ヒドロキシ - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベン
 ズ [b] カルバゾール - 11 - オン

20

【化 6 7 2】



30

窒素雰囲気下、4 - [1, 3] ジチアン - 2 - イリデン - ピペリジン - 1 - カルボン酸
 tert - ブチル エステル (100 g, 0.332 mmol) をジクロロメタン (2
 . 50 mL) に溶解し、トリフルオロメタンスホン酸 (30.8 μ L, 0.348 mm
 ol) を - 20 $^{\circ}$ C で加え室温で 30 分攪拌した。反応液を - 70 $^{\circ}$ C に冷却した後、3 - ブ
 ロモ - 8 - ヒドロキシ - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンズ [b] カルバゾ
 ール - 11 - オン (化合物 A 5 - 1、177 mg, 0.498 mmol) とトリエチル
 アミン (78.6 μ L, 0.564 mmol) をジクロロメタン (2.50 mL) に溶
 解した溶液を滴下した後、トリエチルアミン 三フッ化水素酸塩 (262 μ L, 1.6
 10 mmol) と 1, 3 - ジブロモ - 5, 5 - ジメチルヒダントイン (460 mg, 1
 . 610 mmol) を加え、- 70 $^{\circ}$ C で 1 時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶
 液 (1 M) に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸
 ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
 グラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) およびアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物 (42.0 mg, 25%) を得た。

40

L C M S : m/z 511 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 6.34 分 (分析条件 B)

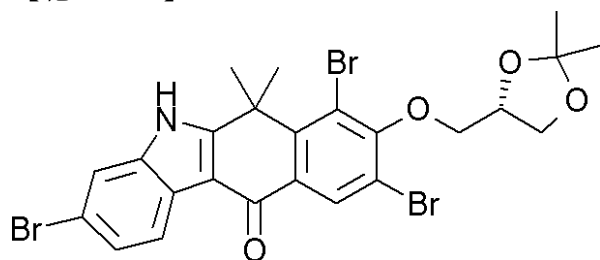
【0 8 5 5】

[実施例 6 5 9]

化合物 T 1 7 - 2

50

3, 7, 9-トリブロモ-8-((S)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン
【化673】



10

化合物A7-1の合成法と同様の手法で、化合物A17-1と(S)-(+)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-メタノールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 625 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.41分 (分析条件A)

【0856】

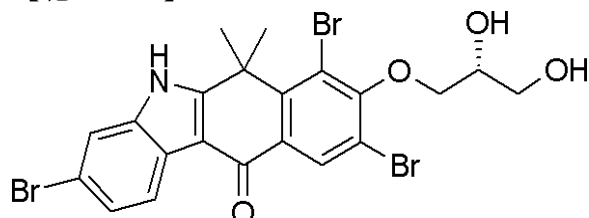
[実施例660]

化合物T17-3

20

3, 7, 9-トリブロモ-8-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化674】



30

化合物A7-14-2の合成法と同様の手法で、化合物T17-2より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 585 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.44分 (分析条件A)

【0857】

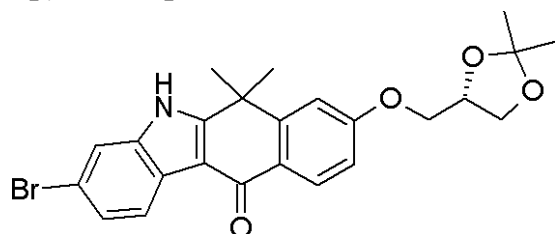
[実施例661]

化合物T18-1

3-ブロモ-8-((S)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

40

【化675】



3-ブロモ-8-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン (化合物A5-1、18.0mg, 50.5μmol) をDMF (

50

0.18 mL) に溶解し、トルエン-4-スルホン酸 (R)-2,2-ジメチル-[1,3] ジオキソラン-4-イルメチル エステル (14.5 mg, 0.0505 mmol)、炭酸カリウム (10.0 mg, 0.07575 mmol) を加え 70℃ で 3 日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をプレパラティブ TLC (塩化メチレン/メタノール) で精製し、標題化合物 (16.6 mg, 70%) を得た。

LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.01 分 (分析条件 F)

【0858】

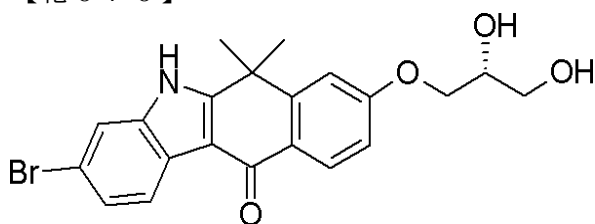
10

[実施例 662]

化合物 T18-2

3-ブロモ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 676】



20

化合物 A7-14-2 の合成法と同様の条件で、化合物 T18-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 4.72 分 (分析条件 H)

【0859】

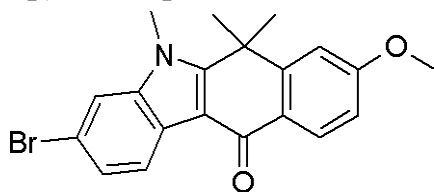
[実施例 663]

化合物 T19-1-1

30

3-ブロモ-8-メトキシ-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 677】



化合物 A10-1 の合成法と同様の条件で、化合物 A4 より標題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.84 分 (分析条件 D)

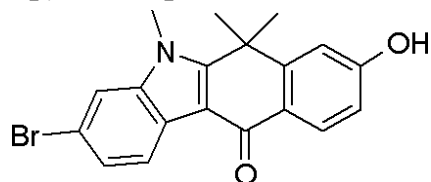
【0860】

[実施例 664]

化合物 T19-1

3-ブロモ-8-ヒドロキシ-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 6 7 8】



化合物 A 6 の合成法と同様の条件で、化合物 T 1 9 - 1 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.40 分 (分析条件 D)

10

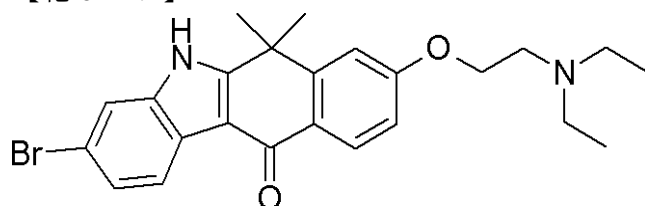
【0 8 6 1】

[実施例 6 6 5]

化合物 T 1 9 - 2

3-ブロモ-8-(2-ジエチルアミノエトキシ)-6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 6 7 9】



20

化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 A 5 - 1 より標題化合物 (9.8 mg, 36%) を合成した。

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.96 分 (分析条件 D)

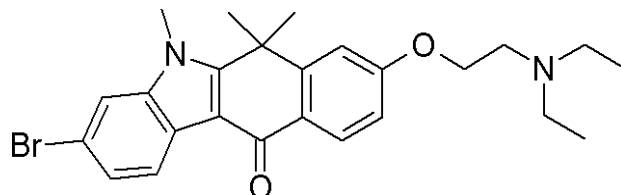
【0 8 6 2】

[実施例 6 6 6]

化合物 T 1 9 - 3

3-ブロモ-8-(2-ジエチルアミノエトキシ)-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 6 8 0】



40

化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 T 1 9 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.09 分 (分析条件 D)

【0 8 6 3】

[実施例 6 6 7]

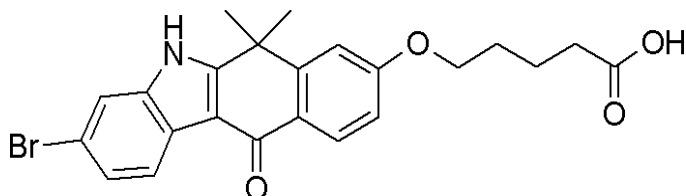
化合物 T 2 0

5-(3-ブロモ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベン

50

ゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ) -ペンタン酸

【化681】



化合物A7-17の合成法と同様の条件で、化合物A5-1とメチル 5-ブロモバレネ
イトを反応させた後、1N-NaOH (140 μ L) を加え、室温で2時間攪拌した。反
応混合物に2N-HCl (70 μ L) を加え減圧濃縮した。残渣をプレパラティブTLC
(塩化メチレン：メタノール=15：1) で精製し、7mg (55%) を得た。

LCMS: m/z 456 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 5.88分 (分析条件H)

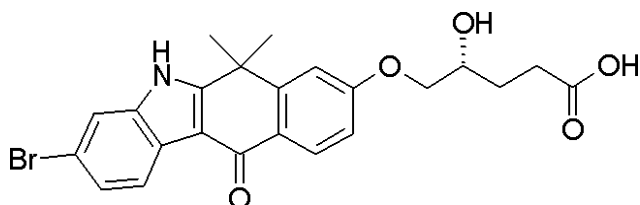
【0864】

[実施例668]

化合物T21

(R)-5-(3-ブロモ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5
H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシ) -4-ヒドロキシーペンタン酸

【化682】



化合物T20の合成法と同様の条件で、化合物A5-1とトルエン-4-スルホン酸 (R)-5-オキソ-テトラヒドロフラン-2-イルメチルエステルを反応させ、標題化
合物を合成した。

LCMS: m/z 471 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 4.57分 (分析条件H)

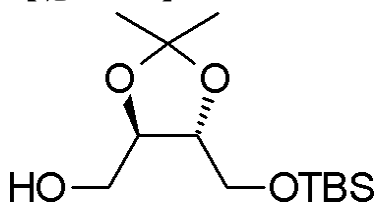
【0865】

[実施例669]

化合物T22-0

[5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2,2-ジメチル-[1,
3] ジオキソラン-4-イル] -メタノール

【化683】



THF (50 mL) に室温でNaH (1.41g, 0.032mmol) を加えた後、((4R,5R)-5-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソ
ラン-4-イル)-メタノール (5.0g, 0.031mmol) を室温に加え、室温で1
時間攪拌した。TBSCl (5.11g, 0.034mmol) を室温に加え、室温で

10

20

30

40

50

終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（8.21 g、96%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.64–4.98 (6 H, m), 2.37 (1 H, m), 1.41 (3 H, s), 1.40 (3 H, s), 0.90 (9 H, s), 0.08 (6 H, s)

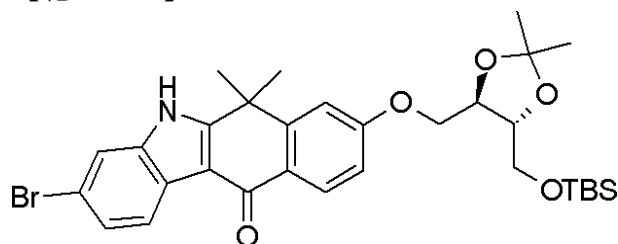
【0866】

[実施例670]

化合物 T22-1

3-ブロモ-8-[(4R, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル- [1, 3] ジオキソラン-4-イルメトキシ]-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化684】



化合物 A7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 A5-1 と [5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル- [1, 3] ジオキソラン-4-イル]-メタノール（化合物 T22-0）より、標題化合物（704 mg, 80%）を合成した。

LCMS: m/z 614 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 4.00 分（分析条件 F）

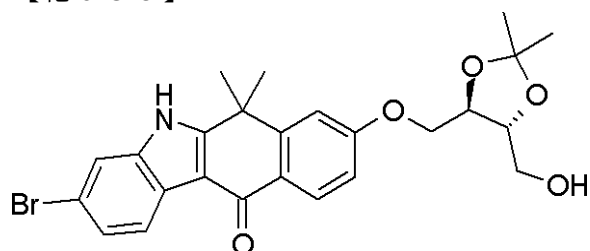
【0867】

[実施例671]

化合物 T22-1-1

3-ブロモ-8-[(1R, 5R)-5-ヒドロキシメチル-2, 2-ジメチル- [1, 3] ジオキソラン-4-イルメトキシ]-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化685】



窒素雰囲気下、3-ブロモ-8-[(1R, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル- [1, 3] ジオキソラン-4-イルメトキシ]-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン（化合物 T22-1, 50.3 mg, 0.0818 mmol）とヨウ化銅（I）（34 mg）の DMF（0.4 mL）懸濁液にナトリウムメトキシド（1 M メタノール溶液, 0.

10

20

30

40

50

82 mL, 0.818 mmol) を添加し、外温 90 °C で 6 時間 45 分間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物にジエチルエーテル及び酢酸エチルを添加し、不溶物をセライトで濾去した。濃縮残渣にジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル及び水を添加し、混合物をジエチルエーテルで 2 回抽出した。有機層を水、続いて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を preparative TLC (Merck 60 F₂₅₄, 0.5 mm) にて精製 {溶離液: ヘキサン/酢酸エチル (1:2)} し、標題化合物 (無色油状物, 22.6 mg, 55%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 8.44–8.38 (1 H, b), 8.39 (1 H, d, 8.6 Hz), 8.31 (1 H, d, 8.2 Hz), 7.60 (1 H, d, 1.3 Hz), 7.44 (1 H, dd, 8.2 Hz, 1.3 Hz), 7.12 (1 H, d, 2.3 Hz), 7.02 (1 H, dd, 8.6 Hz, 2.3 Hz), 4.41–4.10 (4 H, m), 4.00–3.88 (1 H, m), 3.86–3.76 (1 H, m), 1.78 (6 H, s), 1.50 (3 H, s), 1.49 (3 H, s)

LCMS: m/z 500 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.85 分 (分析条件 C)

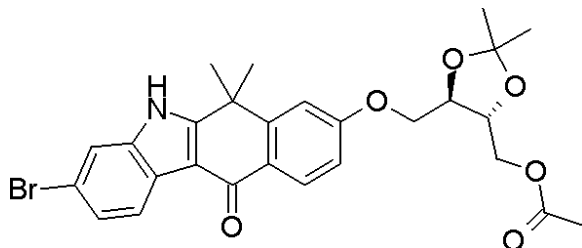
【0868】

[実施例 672]

化合物 T22-1-2

酢酸 (3R, 4R)-5-(3-ブromo-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-8-イルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3] ジオキサラン-4-イルメチル エステル

【化 686】



化合物 T22-1-1 の合成の際の副生成物として、標題化合物 (白色固体, 17.8 mg, 40%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 8.92–8.80 (1 H, b), 8.40 (1 H, d, 8.9 Hz), 8.31 (1 H, d, 8.6 Hz), 7.58 (1 H, d, 1.7 Hz), 7.43 (1 H, dd, 8.6 Hz, 1.7 Hz), 7.14 (1 H, d, 2.3 Hz), 7.02 (1 H, dd, 8.9 Hz, 2.3 Hz), 4.51–4.38 (1 H, m), 4.34–4.16 (4 H, m), 2.13 (3 H, s), 1.78 (6 H, s), 1.50 (6 H, s)

LCMS: m/z 542 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.00 分 (分析条件 C)

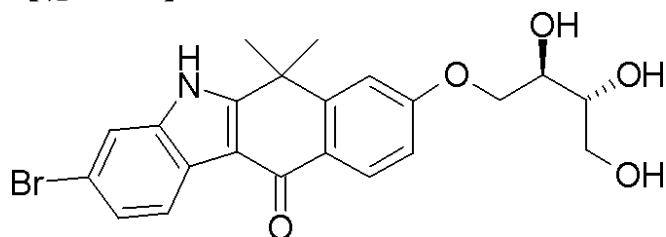
【0869】

[実施例 673]

化合物 T22-2

3-ブromo-6, 6-ジメチル-8-((2R, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシ-

ブトキシ) - 5, 6 - ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン
【化 6 8 7】



化合物 A 7 - 1 4 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 T 2 2 - 1 より標題化合物 (2. 10
8 3 g, 9 5 %) を合成した。

L C M S : m/z 4 6 0 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 4. 5 0 分 (分析条件 H)

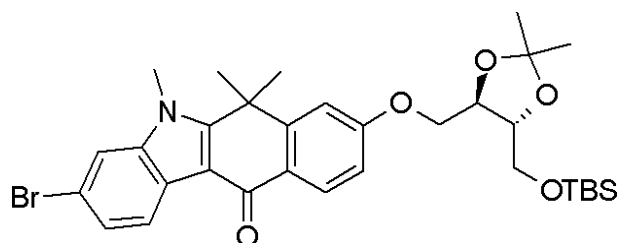
【0 8 7 0】

[実施例 6 7 4]

化合物 T 2 2 - 3

3 - ブロモ - 8 - [(4 R, 5 R) - 5 - (t e r t - ブチルジメチルシラニルオキシメ
チル) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 5, 6, 6
- トリメチル - 5, 6 - ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化 6 8 8】



化合物 B 3 - 4 の合成法と同様の条件で、化合物 T 2 2 - 1 より標題化合物を合成した。 30

L C M S : m/z 6 2 8 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 4. 7 4 分 (分析条件 F)

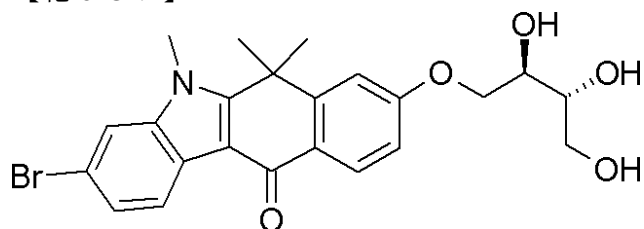
【0 8 7 1】

[実施例 6 7 5]

化合物 T 2 2 - 4

3 - ブロモ - 8 - ((2 R, 3 R) - 2, 3 - ジヒドロキシーペンチルオキシ) - 5, 6
, 6 - トリメチル - 5, 6 - ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化 6 8 9】



化合物 A 7 - 1 4 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 T 2 2 - 3 より標題化合物を合成
した。

L C M S : m/z 4 7 5 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 4. 8 6 分 (分析条件 H)

40

50

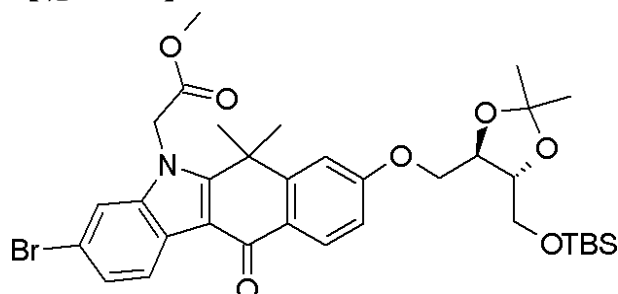
【0872】

[実施例676]

化合物T22-5

{3-ブromo-8-[(4R, 5R) -5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3] ジオキソラン-4-イルメトキシ]-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-5-イル}-酢酸 メチル エステル

【化690】



10

窒素雰囲気下、3-ブromo-8-[(4R, 5R) -5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3] ジオキソラン-4-イルメトキシ]-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン（化合物T22-1、40.0 mg, 65.2 μmol ）をDMF（0.20 mL）に溶解し、ブromo酢酸メチル（30.5 μL , 134.5 μmol ）、水素化ナトリウム（4.5 mg, 132 μmol ）を0℃で加え室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（44.5 mg, 85%）を得た。

20

LCMS: m/z 686 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.35分（分析条件D）

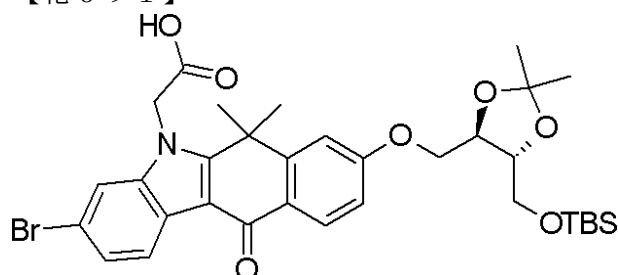
【0873】

[実施例677]

化合物T22-6

{3-ブromo-8-[(4R, 5R) -5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3] ジオキソラン-4-イルメトキシ]-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-5-イル}-酢酸

【化691】



40

{3-ブromo-8-[(4R, 5R) -5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3] ジオキソラン-4-イルメトキシ]-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-5-イル}-酢酸 メチル エステル（化合物T22-5、40 mg, 60.0 μmol ）をメタノール（120 μL ）と水（30 μL ）の混合溶媒に溶解させ、水酸化リチウム-水和

50

物 (10 mg, 240 μ mol) を加え、40度において15分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール) で精製し、目的物 (35.2 mg, 96%) を得た。

LCMS: m/z 672 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.41分 (分析条件D)

【0874】

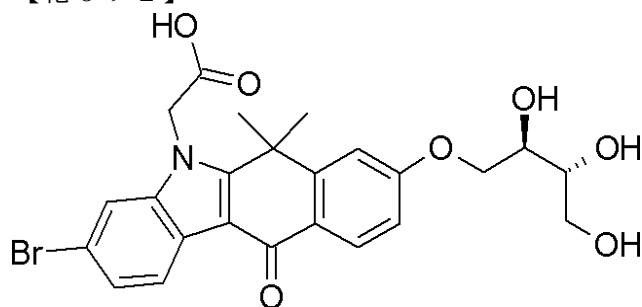
[実施例678]

化合物T22-7

[3-ブロモ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブトキシ)-6, 11-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-5-イル] -酢酸

10

【化692】



20

化合物A7-14-2の合成法と同様の条件で、化合物T22-6より標題化合物 (6.2 mg, 31%) を合成した。

LCMS: m/z 518 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.30分 (分析条件D)

【0875】

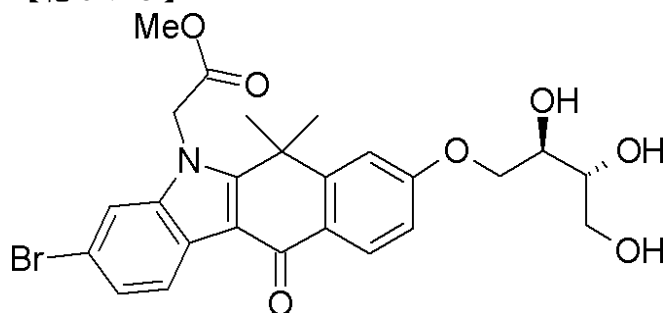
[実施例679]

化合物T22-8

[3-ブロモ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブトキシ)-6, 11-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-5-イル] -酢酸 メチル エステル

30

【化693】



40

[3-ブロモ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブトキシ)-6, 11-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-5-イル] -酢酸 (化合物T22-6, 15.0 mg, 29.0 μ mol) をメタノール (0.30 mL) に溶解させ、トリメチルシリルジアゾメタン (0.10 mL) を加え、室温1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール) で精製し、目的物 (15.2 mg, 96%) を得た。

LCMS: m/z 532 [M+H]⁺

50

HPLC 保持時間： 1.80 分 (分析条件 D)

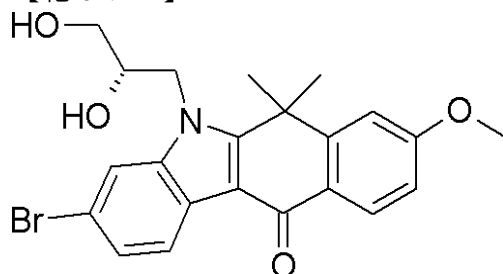
【0876】

[実施例 680]

化合物 T23-1

3-ブロモ-5-((R)-1,2-ジヒドロキシエチル)-8-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 694】



10

化合物 T18-1、T18-2 の合成法と同様の条件で、化合物 A5-1、トルエン-4-スルホン酸 (R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチルエステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 366 [M+H]⁺

20

HPLC 保持時間： 4.50 分 (分析条件 H)

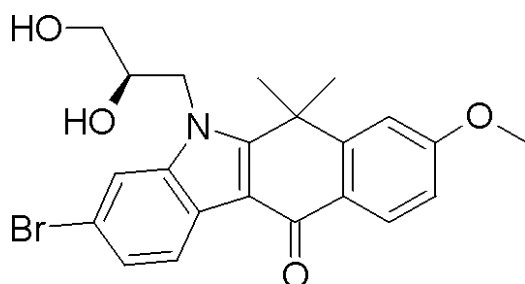
【0877】

[実施例 681]

化合物 T23-2

3-ブロモ-5-((S)-1,2-ジヒドロキシエチル)-8-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 695】



30

化合物 T18-1、T18-2 の合成法と同様の条件で、化合物 A4、トルエン-4-スルホン酸 (S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチルエステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 366 [M+H]⁺

40

HPLC 保持時間： 4.50 分 (分析条件 H)

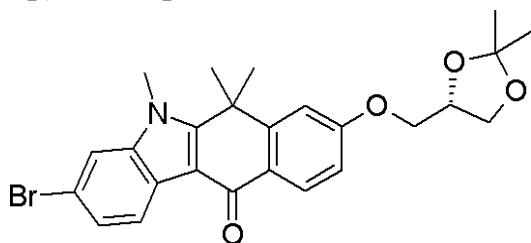
【0878】

[実施例 682]

化合物 T24-1

3-ブロモ-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 6 9 6】



窒素雰囲気下、3-ブロモ-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(化合物T18-1, 112.2mg, 0.239mmol)と水素化ナトリウム(60%)(19mg, 0.477mmol)の氷浴で冷却したDMF(1mL)懸濁液にヨウ化メチル(37mL, 0.596mmol)を添加した。反応混合物を室温にて45分間攪拌後、氷冷下で飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を添加した。混合物を酢酸エチル/ジエチルエーテル/ヘキサンで2回抽出した。有機層を水、続いて塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー{Merck Kieselgel 60, 溶離液:ヘキサン/酢酸エチル(1:1)}にて精製し、標題化合物(白色固体, 107.3mg, 93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 8.41 (1 H, d, 8.6 Hz), 8.35 (1 H, d, 8.9 Hz), 7.56 (1 H, d, 1.7 Hz), 7.46 (1 H, dd, 8.6 Hz, 1.7 Hz), 7.14 (1 H, d, 2.3 Hz), 7.00 (1 H, dd, 8.9 Hz, 2.3 Hz), 4.60-4.49 (1 H, m), 4.20-3.90 (4 H, m), 4.03 (3 H, s), 1.88 (6 H, s), 1.50 (3 H, s), 1.43 (3 H, s)

LCMS: m/z 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 6.59分 (分析条件B)

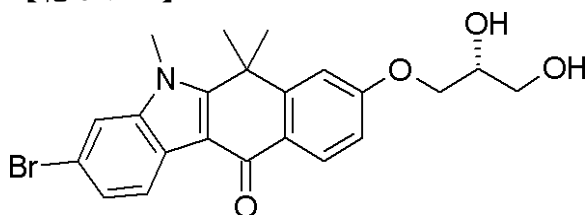
【0879】

[実施例683]

化合物T24-2

3-ブロモ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 6 9 7】



窒素雰囲気下、3-ブロモ-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメトキシ)-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(化合物T24-1, 15.5mg, 0.0320mmol)のTHF(0.15mL)-MeOH(0.1mL)溶液に室温で0.5M硫酸水溶液(128 μ L, 0.0640mmol)を添加した。反応混合物を外温55℃で2時間攪拌後、室温に冷却してジエチルエーテル、続いて炭酸水素ナトリウム(11mg)を添加した。

混合物をジエチルエーテル／酢酸エチルで2回抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標題化合物（白色固体，11.9mg，84%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ : 8.26 (1 H, d, 8.6 Hz), 8.20 (1 H, d, 8.9 Hz), 7.77 (1 H, d, 1.7 Hz), 7.42 (1 H, dd, 8.6 Hz, 1.7 Hz), 7.33 (1 H, d, 2.3 Hz), 7.09 (1 H, dd, 8.9 Hz, 2.3 Hz), 4.26–3.96 (3 H, m), 4.10 (3 H, s), 3.74–3.66 (1 H, m), 1.92 (6 H, s)

LCMS: m/z 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 4.65分 (分析条件B)

10

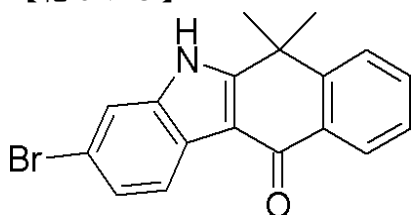
【0880】

[実施例684]

化合物T25

3-ブロモ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化698】



20

化合物A3-1、A4の合成法と同様の条件で、3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オンより、標題化合物（560mg）を得た。

LCMS: m/z 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 4.57分 (分析条件H)

30

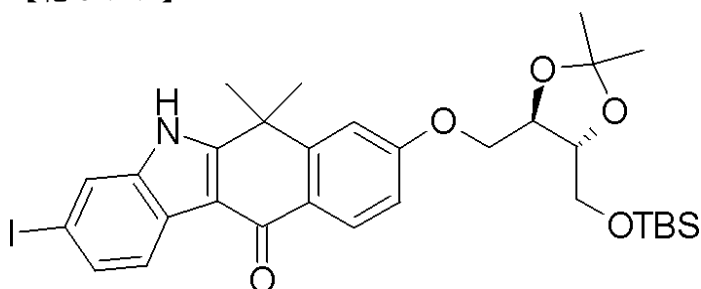
【0881】

[実施例685]

化合物T26-1

8-[(4R, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イルメトキシ]-3-ヨード-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化699】



40

窒素雰囲気下、3-ブロモ-8-[(4R, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イルメトキシ]-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン（化

50

合物 T 2 2 - 1、3 0 0 m g、0. 4 7 m m o l) と、ヨウ素化ナトリウム (1 4 7 m g、0. 9 4 m m o l) 及びヨウ化銅 (9. 4 0 m g、0. 0 4 7 m m o l) をジオキサン (1. 0 0 m l) に溶解させた後、(1 R, 2 R) - N, N, N', N' - テトラメチルシクロヘキサン-1, 2 - ジアミン (1 5. 4 μ l、0. 0 9 4 m m o l) を加えた後、1 1 0 °C において 1 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール) で精製し、標題化合物 (2 2 0 m g、7 0 %) を得た。

L C M S : m/z 6 6 2 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 3. 4 0 分 (分析条件 D)

10

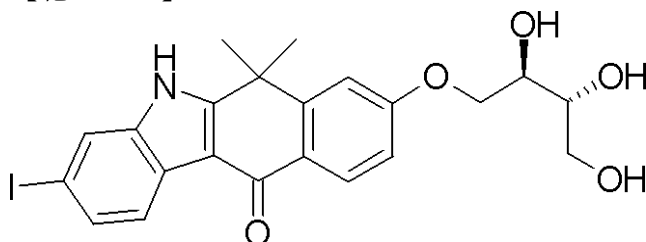
【0 8 8 2】

[実施例 6 8 6]

化合物 T 2 6 - 2

3 - ヨード - 6, 6 - ジメチル - 8 - ((2 R, 3 R) - 2, 3, 4 - トリヒドロキシブトキシ) - 5, 6 - ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化 7 0 0】



20

化合物 A 7 - 1 4 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 T 2 6 - 1 より標題化合物 (1 7. 0 m g、9 0 %) を得た。

L C M S : m/z 5 0 8 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 1. 7 7 分 (分析条件 D)

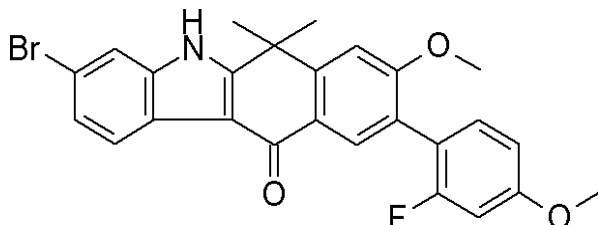
【0 8 8 3】

[実施例 6 8 7]

化合物 T 2 7 - 1

3 - ブロモ - 9 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 8 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化 7 0 1】



40

6 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1, 1 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 E 1、4 1 0 m g、1. 4 4 m m o l)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (8 0 m g、0. 0 5 等量)、炭酸ナトリウム (6 1 4 m g、4 当量) の混合物にトルエン (3 m l)、水 (1 m l) を加え、室温にて 9 0 °C で 3 時間攪拌した。水およびジエチルエーテルを加え抽出し、有機層を食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、6 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 7 - メトキシ - 1, 1 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (白色固

50

体、320 mg)を得た。

得られた6-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン(320 mg、0.1 mmol)および3-ブロモフェニルヒドラジン(0.29 g、1.3当量)を酢酸(1 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、90℃にて8時間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣を10%含水THF(3 mL)に溶解し、室温にてDDQ(227 mg、3等量)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にTHF/ジエチルエーテル1:1の混合液を加え、0.5 N水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ソーダにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(赤色固体、75 mg)を得た。

LCMS: m/z 494, 496 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.10分 (分析条件C)

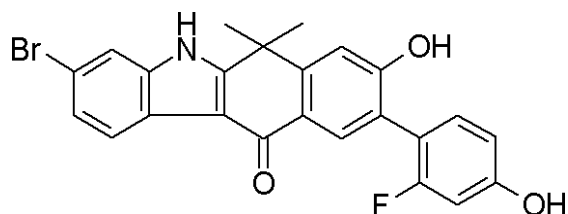
【0884】

[実施例688]

化合物T27-2

3-ブロモ-9-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化702】



化合物A6と同様の条件で、化合物T27-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 464, 466 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.68分 (分析条件C)

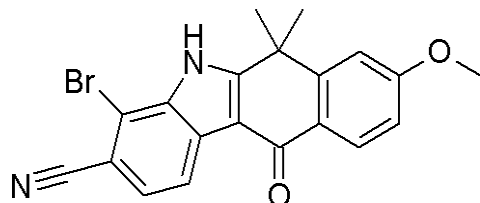
【0885】

[実施例689]

化合物U5

4-ブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化703】



2-ブロモ-3-ニトロベンゾニトリル(化合物U1、678 mg、2.987 mmol)をエタノール(20.9 mL)と水(8.96 mL)に溶解し、酢酸(2.39 mL、41.81 mmol)と鉄(1.17 g、20.91 mmol)を加え60℃で18時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液(1 M)に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して3-

アミノ-2-ブロモ-ベンゾニトリル（化合物U2）の粗生成物を得た。

上記の粗生成物を12M塩酸水溶液（4.00mL）に溶解し、亜硝酸ナトリウム（247mg, 3.584mmol）を水（3.58mL）に溶解した水溶液を0℃でゆっくりと加え0℃で30分間攪拌した。遮光条件下、反応液に塩化スズ二水和物（2.02g, 8.961mmol）を12M塩酸水溶液（4.00mL）に溶解した水溶液を0℃でゆっくりと加え0℃で1時間攪拌した。反応液を5M水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して2-ブロモ-3-ヒドラジノ-ベンゾニトリル（化合物U3）の粗生成物を得た。窒素雰囲気下、上記の粗生成物と7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン（化合物A2、462mg, 2.260mmol）にTFA（6.78mL）を加え100℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して4-ブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル（化合物U4）の粗生成物を得た。上記の粗生成物をTHF（10.0mL）と水（1.00mL）に溶解し、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン（1.54g, 6.780mmol）を加え室温で20時間攪拌した。反応液を1M水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、シクロペンチルメチルエーテルで抽出し、1M水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシクロペンチルメチルエーテルで洗浄し、標題化合物（460mg, 52%）を得た。

LCMS: m/z 395 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.25分（分析条件D）

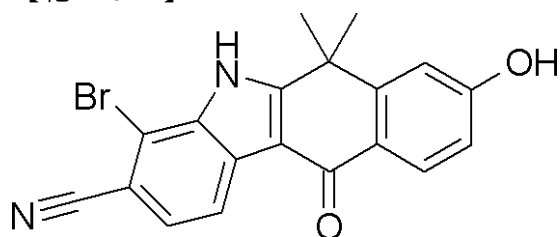
【0886】

[実施例690]

化合物U6

8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化704】



4-ブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル（化合物U5、325mg, 0.822mmol）にピリジン塩酸塩（3.80g, 32.89mmol）を加え160℃で28時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して粗生成物として標題化合物を得た。

LCMS: m/z 381 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.92分（分析条件D）

【0887】

[実施例691]

化合物U7-1

4-ブロモ-8-((R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

10

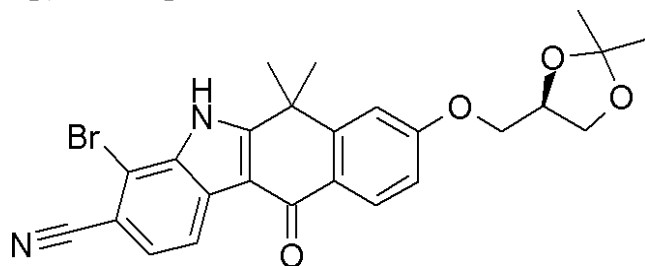
20

30

40

50

【化 7 0 5】



化合物 A 7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 U 6 と (R) - (-) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-メタノールを反応させて、目的物 (354 mg, 87%) を合成した。

LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.35 分 (分析条件 D)

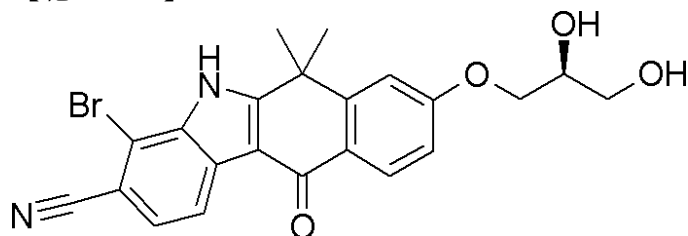
【0888】

[実施例 692]

化合物 U 7-2

4-ブromo-8-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 7 0 6】



化合物 A 7-1 4-2 の合成法と同様の条件で、化合物 U 7-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.40 分 (分析条件 C)

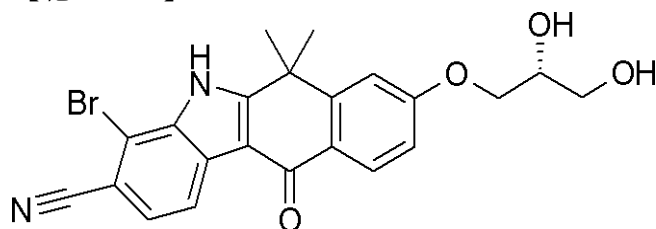
【0889】

[実施例 693]

化合物 U 8-2

8-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-5, 6, 6-トリメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 7 0 7】



化合物 U 7-1、U 7-2 の合成法と同様の条件で、化合物 U 6 と (S) - (+) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-メタノールを反応させて、目的物 (4.5 mg, 29%) を合成した。

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.37 分 (分析条件 C)

【0890】

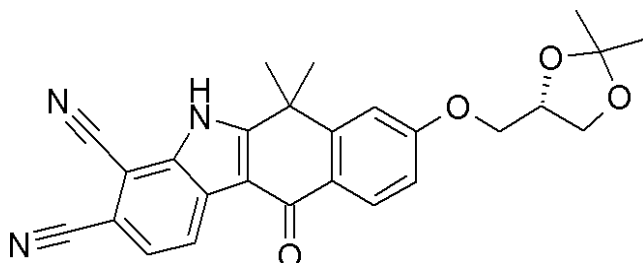
[実施例 694]

化合物 U8-3-1

8-((S)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキソラン-4-イルメトキシ)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3, 4-ジカルボニトリル

【化 708】

10



窒素雰囲気下、4-ブロモ-8-((S)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキソラン-4-イルメトキシ)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 U6, 20.0 mg, 40.37 μmol) を DMA (0.35 mL) に溶解し、シアン化銅 (I) (18.1 mg, 201.9 μmol) を加えマイクロウェーブ波照射下、200℃で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、粗生成物として標題化合物得た。

20

LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.30 分 (分析条件 D)

【0891】

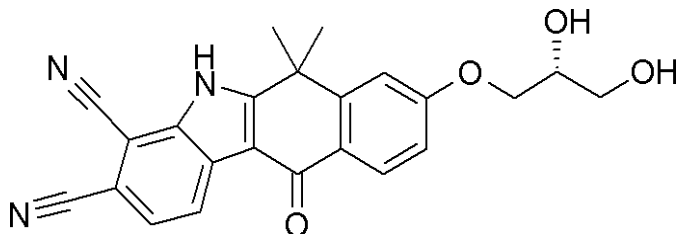
[実施例 695]

化合物 U8-3-2

8-((R)-2, 3-ジヒドロキシープロポキシ)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3, 4-ジカルボニトリル

【化 709】

30



40

化合物 A7-14-2 の合成法と同様の条件で、化合物 U8-3-1 より標題化合物 (9.5 mg, 59%) を得た。

LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.40 分 (分析条件 D)

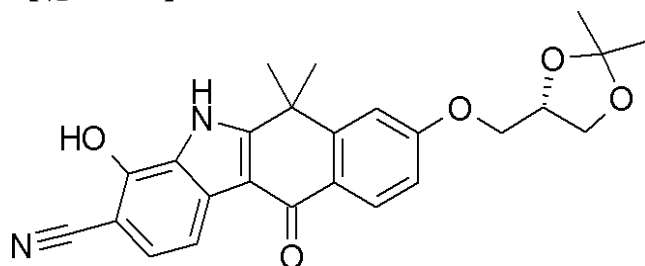
【0892】

[実施例 696]

化合物 U8-4-1

50

8-((R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-4-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
【化710】



10

化合物U9の合成法と同様の条件で、化合物U8-1より標題化合物(9.5mg, 59%)を粗生成物として合成した。

LCMS: m/z 433 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.34分 (分析条件A)

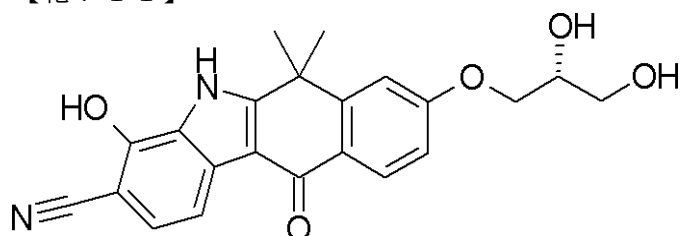
【0893】

[実施例697]

化合物U8-4-2

8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-4-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化711】



30

化合物A7-14-2の合成法と同様の条件で、化合物U8-4-1(粗生成物)より標題化合物(9.7mg, 52%)を得た。

LCMS: m/z 393 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.69分 (分析条件A)

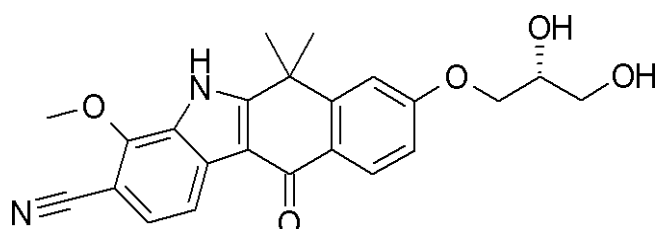
【0894】

[実施例698]

化合物U8-4-3

8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-4-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化712】



50

窒素雰囲気下、8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-4-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物U8-4-2、8.0mg, 20.39 μ mol)をメタノール(2.0mL)とクロロホルム(2.00mL)に溶解し、トリメチルシリルジアゾメタン(ジエチルエーテル溶液, 2M, 15.3 μ L, 30.58 μ mol)とジイソプロピルエチルアミン(0.05mL)を加え、室温で31時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン)で精製し、標題化合物(5.1mg, 62%)を得た。

LCMS: m/z 407 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.74分 (分析条件A)

10

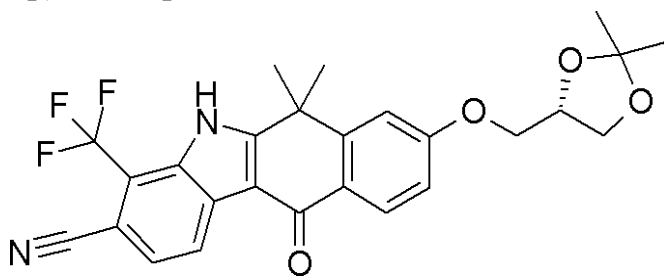
【0895】

[実施例699]

化合物U8-5-1

8-((R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-4-トリフルオロメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化713】



20

窒素雰囲気下、4-ブromo-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物U8-1、25.0mg, 50.47 μ mol)をDMF(0.75mL)に溶解し、ヨウ化銅(I)(48.0mg, 252.3 μ mol)とジフルオロフルオロスルホンル-酢酸メチルエステル(31.9 μ L, 252.3 μ mol)を加え100℃で2日間攪拌した。反応液を塩酸(1M)に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、粗生成物として標題化合物を得た。

LCMS: m/z 485 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.88分 (分析条件A)

30

【0896】

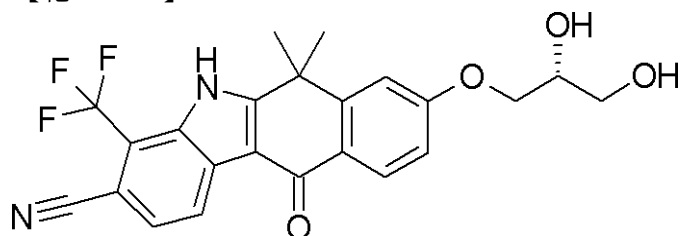
[実施例700]

化合物U8-5-2

8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-4-トリフルオロメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化 7 1 4】



化合物 A 7-14-2 の合成法と同様の条件で、化合物 U 8-5-1 より標題化合物（4.0 mg, 30%）を合成した。

LCMS: m/z 445 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.17 分（分析条件 A）

10

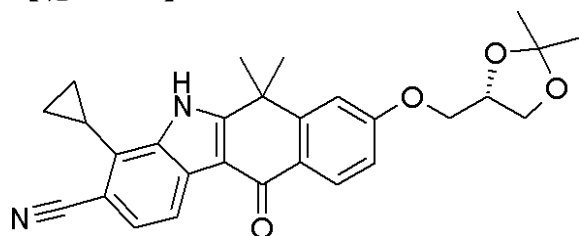
【0897】

[実施例 701]

化合物 U 8-6-1

4-シクロプロピル-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 7 1 5】



20

窒素雰囲気下、2-シクロプロピル-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン（13.2 mg, 78.73 μmol）とリン酸カリウム（212.27 mg, 212.0 μmol）を水（0.20 mL）に溶解し、室温で15分間攪拌した。反応液に4-ブromo-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル（化合物 U 8-1、30.0 mg, 60.56 μmol）、酢酸パラジウム（1.36 mg, 6.056 μmol）、トリシクロヘキシルホスフィン（トルエン溶液, 20 wt%, 17.0 mg, 12.11 μmol）を加え、80℃で24時間攪拌した。反応液を塩酸（1 M）に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（13.6 mg, 49%）を得た。

30

LCMS: m/z 457 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.38 分（分析条件 D）

40

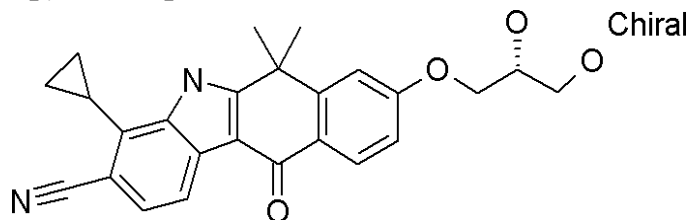
【0898】

[実施例 702]

化合物 U 8-6-2

4-シクロプロピル-8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 7 1 6】



化合物 A 7-14-2 の合成法と同様の条件で、化合物 U 8-6-1 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 417 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.42 分 (分析条件 A)

10

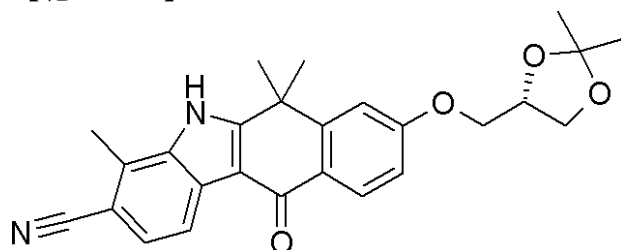
【0899】

[実施例 703]

化合物 U 8-7-1

(S)-8-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-ylmethoxy)-4,6,6-trimethyl-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benz[b]carbazole-3-carbonitrile

【化 7 1 7】



20

窒素雰囲気下、4-ブロモ-8-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-ylmethoxy)-6,6-dimethyl-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benz[b]carbazole-3-carbonitrile (化合物 U 8-1、30.0 mg, 60.56 μmol) と塩化リチウム (7.70 mg, 181.7 μmol) を DMF (1.00 mL) に溶解し、テトラメチルスズ (12.5 μL , 90.84 μmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (3.50 mg, 6.056 μmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (トルエン溶液, 20 wt %, 17.0 mg, 3.028 μmol) を加え、100°C で 24 時間攪拌した。反応液を塩酸 (1 M) に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、8-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-ylmethoxy)-4,6,6-trimethyl-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benz[b]carbazole-3-carbonitrile (20.9 mg, 80%) を粗生成物として得た。

30

40

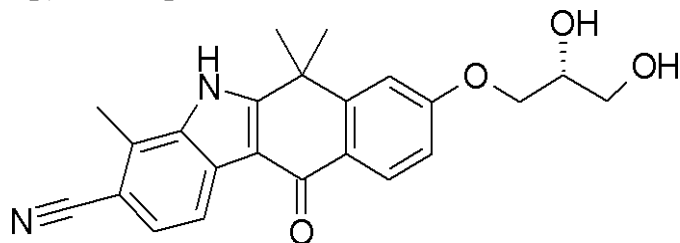
【0900】

[実施例 704]

化合物 U 8-7-2

8-((R)-2,3-dihydroxypropoxy)-4,6,6-trimethyl-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benz[b]carbazole-3-carbonitrile

【化 7 1 8】



化合物 A 7-14-2 の合成法と同様の条件で、化合物 U 8-7-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 391 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.82 分 (分析条件 A)

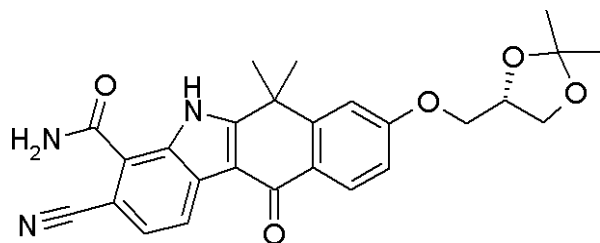
【0901】

[実施例 705]

化合物 U 8-8-1

3-シアノ-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-4-カルボン酸 アミド

【化 7 1 9】



窒素雰囲気下、4-ブromo-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 U 8-1、30.0 mg, 60.56 μmol)、酢酸パラジウム (1.36 mg, 6.056 μmol)、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (3.36 mg, 6.056 μmol)、イミダゾール (4.12 mg, 60.56 μmol)、tert-ブトキシカリウム (10.2 mg, 90.84 μmol) をホルムアミド (3.00 mL) に溶解し、マイクロウェーブ波照射下、180℃で5分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン) で精製し、目的物 (7.6 mg, 27%) を得た。

LCMS: m/z 460 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.82 分 (分析条件 A)

【0902】

[実施例 706]

化合物 U 8-8-2

3-シアノ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-4-カルボン酸

10

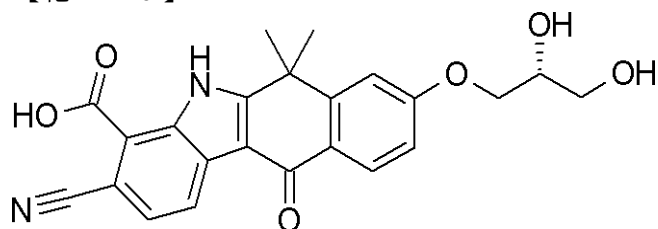
20

30

40

50

【化 7 2 0】



化合物 A 7-14-2 の合成法と同様の条件で、化合物 U 8-8-1 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 421 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.57 分 (分析条件 A)

10

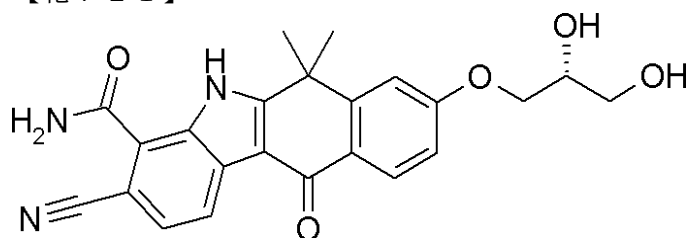
【0903】

[実施例 707]

化合物 U 8-8-3

3-シアノ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-4-カルボン酸アミド

【化 7 2 1】



20

化合物 U 8-8-2 の合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

L C M S : m/z 420 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 1.27 分 (分析条件 A)

30

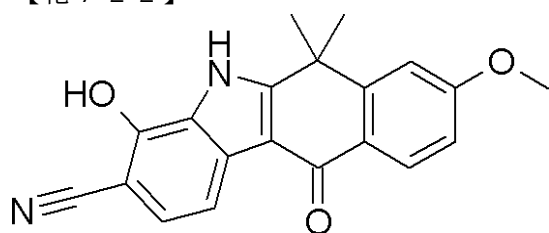
【0904】

[実施例 708]

化合物 U 9

4-ヒドロキシ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 7 2 2】



40

窒素雰囲気下、4-ブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 U 5、10.0 mg, 25.30 μmol)、X-phos (1.07 mg, 2.530 μmol)、水酸化ナトリウム (4.36 mg, 75.90 μmol) および $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (1.31 mg, 1.265 μmol) をジオキサン (0.50 mL) と水 (0.50 mL) に溶解し、100℃で1時間攪拌した。反応液を塩酸 (1 M)

50

に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した後、ジクロロメタンで洗浄し標題化合物（5.4 mg, 64%）を得た。

LCMS: m/z 333 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.62 分（分析条件 D）

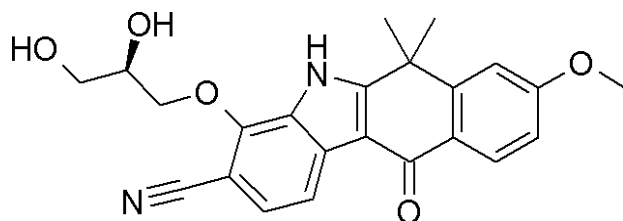
【0905】

[実施例 709]

化合物 U10-1

4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 723】



化合物 A7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 U9 と (S)-(+)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-メタノールを反応させて、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.06 分（分析条件 A）

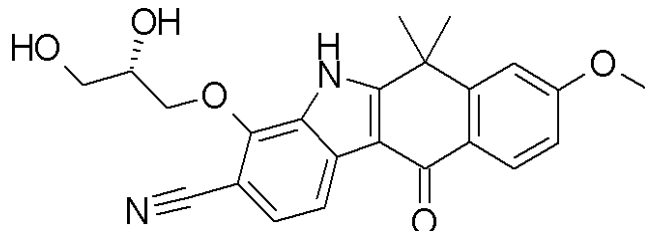
【0906】

[実施例 710]

化合物 U10-2

4-((S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 724】



化合物 A7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 U9 と (R)-(-)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-メタノールを反応させて、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.06 分（分析条件 A）

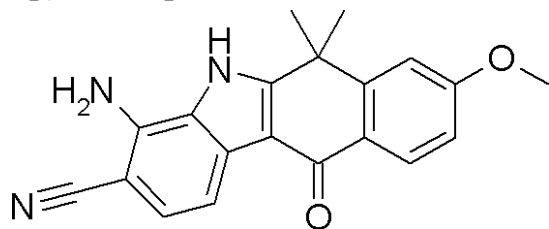
【0907】

[実施例 711]

化合物 U11

4-アミノ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 7 2 5】



窒素雰囲気下、4-ブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル（化合物U5、25.0mg, 63.25 μ mol）、ヨウ化銅（2.41mg, 12.65 μ mol）、アジ化ナトリウム（20.6mg, 316.3 μ mol）、（1S,2S）-N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン（2.70mg, 18.98 μ mol）、アスコルビン酸ナトリウム（1.25mg, 6.325 μ mol）をエタノール（0.70mL）と水（0.30mL）に溶解し、100℃で2時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液（1M）に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール/ジクロロメタン）で精製し、標題化合物（5.6mg, 27%）を得た。

LCMS: m/z 332 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.16分（分析条件A）

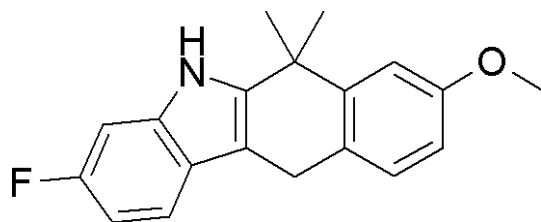
【0908】

[実施例712]

化合物V2

3-フルオロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール

【化 7 2 6】



窒素雰囲気下、7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン（化合物A2、101.0mg, 0.495mmol）と（3-フルオロフェニル）-ヒドラジン塩酸塩（化合物V1、96.5mg, 0.593mmol）の酢酸（1mL）懸濁液を外温95℃で3.75時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物に水（1mL）及びヘキサン/酢酸エチル（15:1）（0.5mL）を添加し、室温で15分間攪拌した。固体を濾取し、ヘキサン/酢酸エチル（15:1）で洗浄後、減圧下乾燥して標題化合物（ベージュ粉末、72.7mg, 50%）を得た。

¹H-NMR（270MHz, CDCl₃） δ : 7.92-7.82（1H, b）, 7.47（1H, dd, 8.9Hz, 5.6Hz）, 7.10-7.03（2H, m）, 6.95-6.81（2H, m）, 4.05（2H, s）, 3.86（3H, s）, 1.67（6H, s）

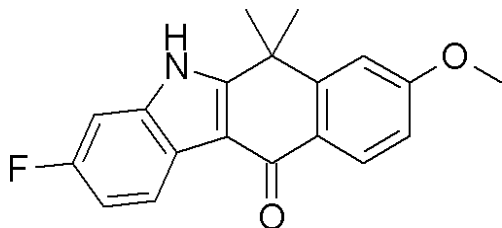
【0909】

[実施例713]

化合物 V 3

3-フルオロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 7 2 7】



10

窒素雰囲気下、3-フルオロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール（化合物 V 2, 72.4 mg, 0.245 mmol）の THF（1.8 mL）-水（0.18 mL）溶液に DDQ（122.4 mg, 0.539 mmol）を添加し、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル及び 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液（2 mL）を添加し、混合物をジエチルエーテルで 2 回抽出した。有機層を 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液（2 mL）で 2 回、続いて食塩水（2 mL）で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物にヘキサン／酢酸エチル（5：1）及びジエチルエーテルを添加し、固体を粉碎後、上澄みを除去して減圧乾燥後、標題化合物（黄色固体, 57.0 mg, 75%）を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 8.54–8.44 (1 H, b), 8.43–8.33 (2 H, m), 7.16–6.98 (4 H, m), 3.93 (3 H, s), 1.77 (6 H, s)

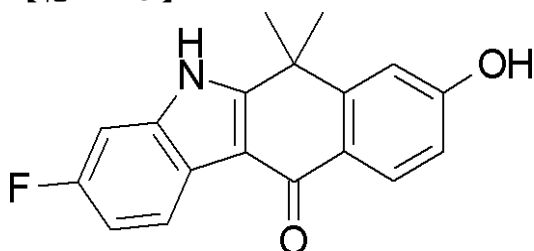
【0 9 1 0】

[実施例 7 1 4]

化合物 V 4

3-フルオロ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 7 2 8】



30

3-フルオロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン（化合物 V 3, 56.6 mg, 0.183 mmol）と塩化ピリジニウム（0.65 g）の混合物を外温 160℃で 12 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、酢酸エチル及び水を添加し、混合物を酢酸エチルで 4 回抽出した。有機層を水で 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物（褐色固体, 61.6 mg, 100%）を精製せずに次工程に用いた。

40

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ : 8.20 (1 H, dd, 8.9 Hz, 5.3 Hz), 8.15 (1 H, d, 9.6 Hz), 7.17 (1 H, dd, 9.6 Hz, 2.3 Hz), 7.12 (1 H, d, 2.3 Hz), 7.05–6.95 (1 H, m), 6.88 (1 H, dd, 8.9 Hz, 2.3 Hz), 1.74 (6 H, s)

50

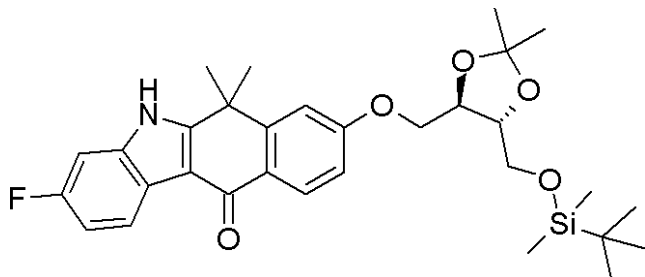
【0911】

[実施例715]

化合物V5-1

8-[(1R, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イルメトキシ]-3-フルオロ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化729】



10

窒素雰囲気下、3-フルオロ-8-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン（化合物V4, 0.183 mmol）、(4S, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-オール（75.9 mg, 0.275 mmol）及びトリフェニルホスフィン（72 mg, 0.275 mmol）のTHF（1.5 mL）溶液に室温でDEADのトルエン溶液（125 μ L, 0.275 mmol）を滴下した。反応混合物を外温40℃で7時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を減圧濃縮し、得られた粗生成物をpreparative TLC（Merck 60 F₂₅₄, 0.5 mm）にて精製〔溶離液：ヘキサン／酢酸エチル（3：1）〕し、標題化合物（淡橙色アモルファス, 54.1 mg, 53.4%）を得た。

20

¹H-NMR（270 MHz, CDCl₃） δ ： 8.54-8.45（1 H, b）， 8.42-8.33（2 H, m）， 7.17-6.99（4 H, m）， 4.41-4.27（2 H, m）， 4.25-4.15（1 H, m）， 4.06-3.96（1 H, m）， 3.96-3.88（1 H, m）， 3.83-3.74（1 H, m）， 1.76（3 H, s）， 1.75（3 H, s）， 1.48（3 H, s）， 1.47（3 H, s）， 0.87（9 H, s）， 0.092（6 H, s）

30

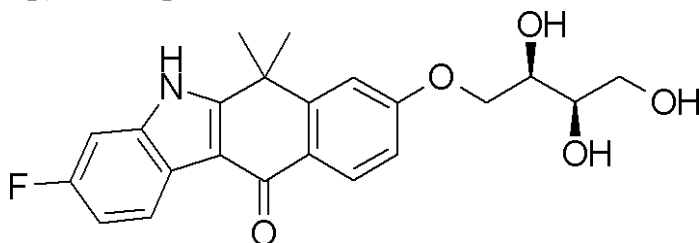
【0912】

[実施例716]

化合物V5-2

3-フルオロ-6, 6-ジメチル-8-((3R, 4R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブトキシ)-5, 6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化730】



40

窒素雰囲気下、8-[(1R, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオ

50

キシメチル) - 2, 2-ジメチル- [1, 3] ジオキソラン-4-イルメトキシ] - 3-フルオロ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン (化合物V5-1, 52.8 mg, 0.0954 mmol) のTHF (0.3 mL) - MeOH (0.1 mL) 溶液に室温で0.5 M硫酸水溶液 (0.19 mL, 0.0954 mmol) を添加した。反応混合物を外温55℃で4時間攪拌後、室温に冷却してジエチルエーテル、続いて炭酸水素ナトリウム (20 mg) 及び水を添加した。混合物をジエチルエーテルで2回続いて酢酸エチルで2回抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をジクロロメタンで洗浄後、減圧下乾燥して標題化合物 (白色粉末, 29.9 mg, 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ : 8.24 (1 H, d, 8.9 Hz), 8.19 (1 H, dd, 8.6 Hz, 5.3 Hz), 7.30 (1 H, d, 2.3 Hz), 7.18 (1 H, dd, 9.2 Hz, 2.3 Hz), 7.09 (1 H, dd, 8.9 Hz, 2.3 Hz), 7.06-6.96 (1 H, m), 4.32-4.22 (1 H, m), 4.21-4.12 (1 H, m), 4.11-4.02 (1 H, m), 3.84-3.75 (1 H, m), 3.74-3.61 (2 H, m), 1.77 (6 H, s)

LCMS: m/z 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 4.02分 (分析条件H)

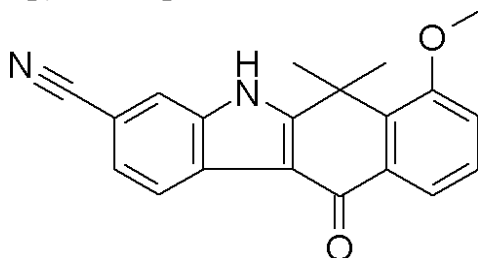
【0913】

[実施例717]

化合物W2

7-((S)-2, 3-ジヒドロキシープロポキシ)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化731】



ナトリウム-tert-ブトキシド (700 mg, 2.5当量) のトルエン懸濁液に、8-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物W1, 500 mg, 2.9 mmol) を0℃で滴下した。15分後には溶液は黒緑色に変化した。当混合溶液に対して、メチルヨード (1.03 g, 2.5当量) を滴下して加え、15℃で終夜攪拌を行った。褐色の沈殿が生じた。反応液を飽和塩化アンモニウム水/ジエチルエーテルに攪拌しながら冷却下加え、ジエチルエーテルで抽出を行い、硫酸ソーダで乾燥した。減圧下溶媒を除去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製を行い、8-メトキシ-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (350 mg) を得た。

得られた8-メトキシ-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (250 mg, 1.23 mmol) と3-シアノフェニルヒドラジン (0.2 g, 1.2等量) をトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解し、マイクロウェーブ照射下、120℃にて1時間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣を10%含水THF (3 mL) に溶解し、室温にてDDQ (227 mg, 3等量) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にTHF/ジエチルエーテル1:1

の混合液を加え、0.5 N水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ソーダにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、7-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル（褐色固体、54 mg）を得た。

LCMS: m/z 317 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.00分（分析条件I）

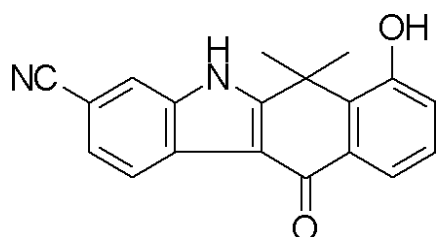
【0914】

〔実施例718〕

化合物W3

7-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ
[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化732】



化合物A6と同様の条件で、化合物W2より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 316 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.93分（分析条件I）

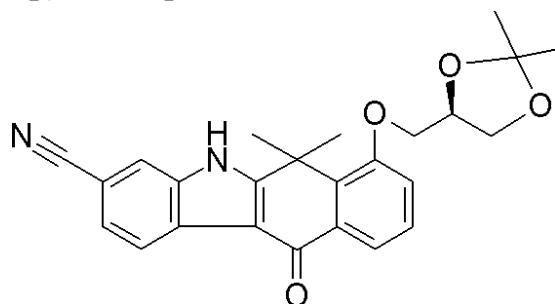
【0915】

〔実施例719〕

化合物W4-1

7-((R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ
[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化733】



窒素雰囲気下、7-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル（化合物W3、15 mg, 0.05 mmol）およびトリフェニルホスフィン（40 mg, 3等量）にTHF（1 ml）を加え、((R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)メタノール（20 mg, 3等量）およびアゾジカルボン酸ジエチル トルエン溶液 2.19規定（68 μL, 3等量）を滴下し、50℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、食塩水にて洗浄し、硫酸ソーダにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣を分取TLC（酢酸エチル／ジクロロメタン）で精製し、得られた固体をジクロロメタンにて洗浄し、目的物（褐色粉末、5 mg）を得た。

10

20

30

40

50

LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 1.04 分 (分析条件 I)

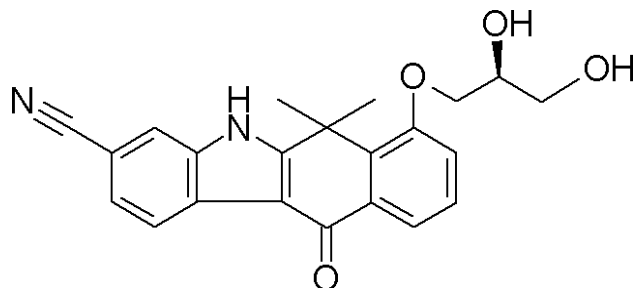
【0916】

[実施例 720]

化合物 W4-2

7-((S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 734】



10

化合物 S7-2 と同様の条件で、化合物 W4-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 0.88 分 (分析条件 I)

20

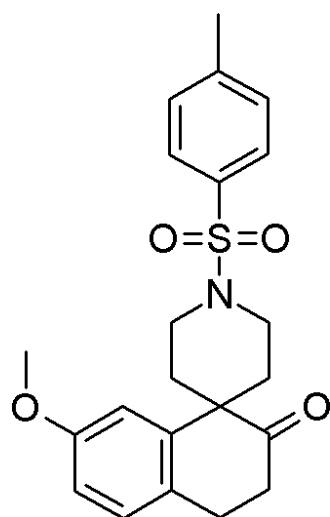
【0917】

[実施例 721]

化合物 X1

1,1-スピロ-4-ピペリジン-N-パラトルエンスルホニル-7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン

【化 735】



30

40

7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物 A1、100 mg、0.568 mmol) をトルエン (4 mL) に溶解し、NaH (60% in oil, 68 mg, 3 eq) を加え、室温で 10 分間攪拌した。この混合液にビス-(2-ヨードエチル)-p-トルエンスルホンアミド (172 mg、0.568 mmol) を加え窒素気流下 70 度で 2 時間攪拌した。放冷後反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル/

50

3 : 1) で精製し、標題化合物 (無色油状物、62 mg、33%) を得た。

LCMS : m/z 400 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.02 分 (分析条件 B)

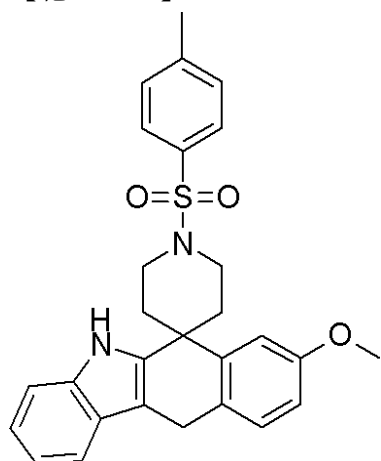
【0918】

[実施例 722]

化合物 X2

1, 1-スピロ-4-ピペリジン-N-パラトルエンスルホニル-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン

【化 736】



1, 1-スピロ-4-ピペリジン-N-パラトルエンスルホニル-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物 X1, 400 mg, 1.0 mmol)、フェニルヒドラジン (217 mg、1.5 eq)、酢酸 (6 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、120 度、4 時間攪拌した。放冷後反応液を水に空け、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル / 4 : 1) で精製し標題化合物 (茶色固体、185 mg、43%) を得た。

LCMS : m/z 473 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 7.23 分 (分析条件 B)

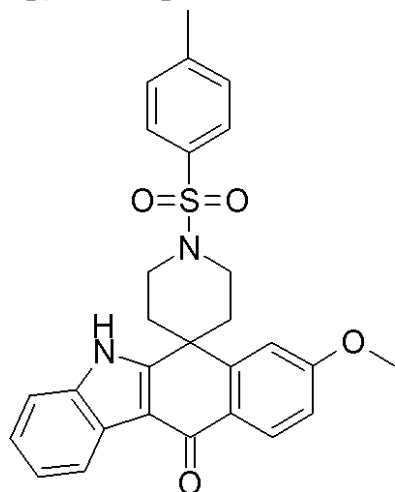
【0919】

[実施例 723]

化合物 X3

6, 6-スピロ-4-ピペリジン-N-パラトルエンスルホニル-8-メトキシ-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 7 3 7】



10

6, 6-スピロ-4-ピペリジン-N-パラトルエンスルホニル-8-メトキシ-5, 6-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール (化合物 X 2, 400 mg, 0.848 mmol)、DDQ (770 mg, 4 eq) を THF (10 mL)、水 (2 mL) に溶解し、50 度、5 時間攪拌した。放冷後反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に空け、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル / 3 : 1) で精製し得られた固体をエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (黄色固体、86 mg、21%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.9 (1 H, s), 8.22 (2 H, m), 7.75 (2 H, d), 7.60 (4 H, m), 7.30 (2 H, m), 7.11 (1 H, d), 3.81 (2 H, m), 3.68 (3 H, s), 3.62 (2 H, m), 2.49 (3 H, s), 2.21 (2 H, m), 2.10 (2 H, m),

LCMS: m/z 487 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 6.05 分 (分析条件 B)

30

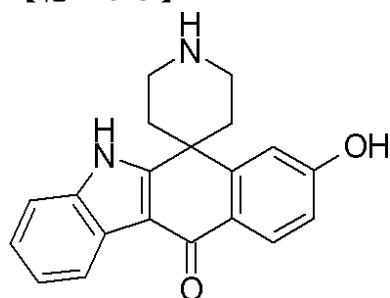
【0920】

[実施例 724]

化合物 X 4

6, 6-スピロ-4-ピペリジン-8-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 7 3 8】



40

6, 6-スピロ-4-ピペリジン-N-パラトルエンスルホニル-8-メトキシ-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ [b] カルバゾール-11-オン (化合物 X 3, 35 mg, 0.072 mmol)、ピリジン塩酸塩 (800 mg) の混合物を、封管中 160 度、10 時間攪拌した。放冷後、反応液を水に空け、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マ

50

グネシウムにて乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール／４：１）で精製し、標題化合物（黄色固体、３０ｍｇ、９８％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （４００ MHz， DMSO-d_6 ） δ ： ８．２０（１ H， m）， ８．１０（１ H， m）， ７．５３（１ H， m）， ７．２５（３ H， m）， ６．８０（１ H， m）， ３．６０（２ H， m）， ３．４５（２ H， m）， ２．５２（２ H， m）， ２．０５（２ H， m）．

LCMS： m/z ３１９ $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間： ２．８６分（分析条件B）

10

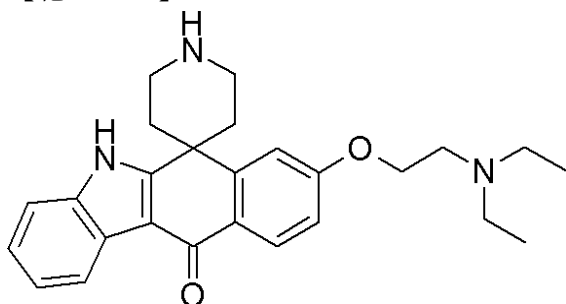
【０９２１】

[実施例 725]

化合物 X 5

８－（２－ジエチルアミノエトキシ）－６，６－スピロ－４－ピペリジン－８－ヒドロキシ－５，６－ジヒドロ－ベンゾ [b] カルバゾール－１１－オン

【化 739】



20

６，６－スピロ－４－ピペリジン－８－ヒドロキシ－５，６－ジヒドロ－ベンゾ [b] カルバゾール－１１－オン（化合物 X 4，３０ｍｇ，０．０９４ mmol）、ジエチルアミノエタノール（２２ｍｇ、２ eq）、トリフェニルフォスフィン（５０ｍｇ、２ eq）、DIAD（３９ｍｇ、２ eq）をTHF（４ｍＬ）に溶解し、室温で４時間攪拌した。反応液を水に空け、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール／４：１）で精製し、標題化合物（黄色油状物、６．８ｍｇ、１７％）を得た。

30

LCMS： m/z ４１８ $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間： ２．７５分（分析条件B）

【０９２２】

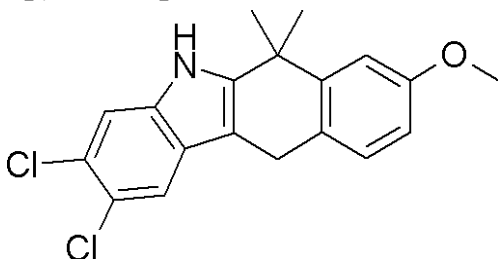
[実施例 726]

化合物 Y 2

２，３－ジクロロ－８－メトキシ－６，６－ジメチル－６，１１－ジヒドロ－５H－ベンゾ [b] カルバゾール

40

【化 740】



50

窒素雰囲気下、7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン（化合物A2, 92.3 mg, 0.452 mmol）と（3,4-ジクロロフェニル）ヒドラジン塩酸塩（化合物Y1, 96.5 mg, 0.452 mmol）の酢酸（1 mL）懸濁液を外温90℃で3.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物にジエチルエーテル及び水を添加し、得られた混合物をジエチルエーテルで2回抽出した。有機層を水で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー {Merck Kieselgel 60, 溶離液：ヘキサン／酢酸エチル（4：1）} にて精製し、標題化合物（淡黄色固体, 62.1 mg, 40%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 7.92–7.84 (1 H, b), 7.62 (1 H, s), 7.46 (1 H, s), 7.05 (1 H, d, 2.6), 6.84 (1 H, dd, 8.6 Hz, 2.6 Hz), 4.01 (2 H, s), 3.86 (3 H, s), 1.67 (6 H, s)

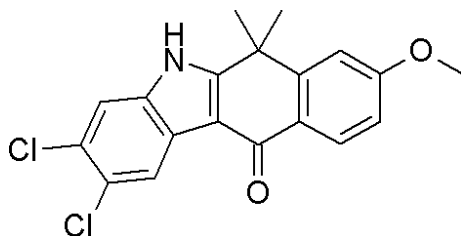
【0923】

[実施例727]

化合物Y3

2,3-ジクロロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化741】



窒素雰囲気下、2,3-ジクロロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール（化合物Y2, 61.0 mg, 0.176 mmol）の1,4-ジオキサン（1.7 mL）-水（0.1 mL）溶液にDDQ（120 mg, 0.529 mmol）を添加し、室温で16時間15分間撹拌した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー {Merck Kieselgel 60, 溶離液：ヘキサン／酢酸エチル（2：1）} にて精製し、標題化合物（淡橙色固体, 16.7 mg, 26%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 8.55 (1 H, s), 8.42–8.36 (1 H, b), 8.39 (1 H, d, 8.6 Hz), 7.54 (1 H, s), 7.08 (1 H, d, 2.3 Hz), 7.03 (1 H, dd, 8.6 Hz, 2.3 Hz), 3.93 (3 H, s), 1.76 (6 H, s)

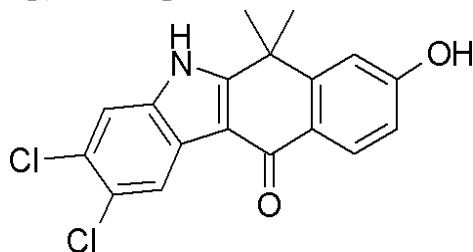
【0924】

[実施例728]

化合物Y4

2,3-ジクロロ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 7 4 2】



2, 3-ジクロロ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン (化合物 Y 3, 16. 5 mg, 0. 0457 mmol) と塩化ピリジニウム (0. 2 g) の混合物を外温 160℃ で 7 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、酢酸エチル及び水を添加し、混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を水で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物 (褐色固体, 14. 8 mg, 94%) を精製せずに次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ : 8. 34 (1 H, s), 8. 14 (1 H, d, 8. 6 Hz), 7. 61 (1 H, s), 7. 10 (1 H, d, 2. 3 Hz), 6. 89 (1 H, dd, 8. 6 Hz, 2. 3 Hz), 1. 75 (1 H, s)

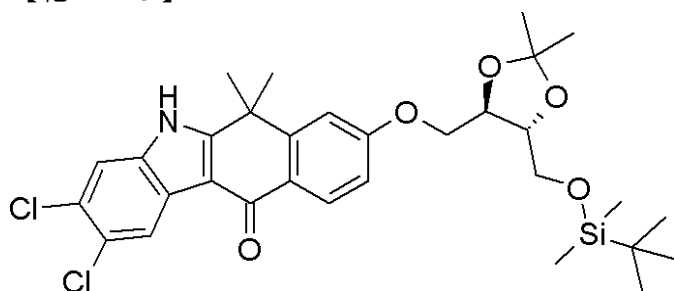
【0925】

[実施例 729]

化合物 Y 5-1

8-[(1R, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル- [1, 3] ジオキソラン-4-イルメトキシ]-2, 3-ジクロロ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 7 4 3】



窒素雰囲気下、2, 3-ジクロロ-8-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン (化合物 Y 4, 12. 9 mg, 0. 0373 mmol)、(4S, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル- [1, 3] ジオキソラン-4-オール (15. 5 mg, 0. 0559 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (14. 7 mg, 0. 0559 mmol) の THF (0. 3 mL) 溶液に室温で DEAD のトルエン溶液 (25. 4 μL , 0. 0559 mmol) を滴下した。反応混合物を外温 40℃ で 4 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を減圧濃縮し、得られた粗生成物を preparative TLC (Merck 60 F₂₅₄, 0. 5 mm) にて精製 {溶離液: ヘキサン/酢酸エチル (3: 1)} し、標題化合物 (白色固体, 15. 1 mg, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 8. 55 (1 H, s), 8. 44-8. 37 (1 H, b), 8. 37 (1 H, d, 8. 6 Hz), 7. 54 (1 H, s), 7. 15 (1 H, d, 2. 6 Hz), 7. 03 (1 H, dd, 8. 6 Hz, 2. 6 Hz), 4. 41-

4.26 (2 H, m), 4.25-4.15 (1 H, m), 4.06-3.86 (2 H, m), 3.83-3.73 (1 H, m), 1.76 (3 H, s), 1.75 (3 H, s), 1.48 (3 H, s), 1.47 (3 H, s), 0.90 (9 H, s), 0.092 (6 H, s)

【0926】

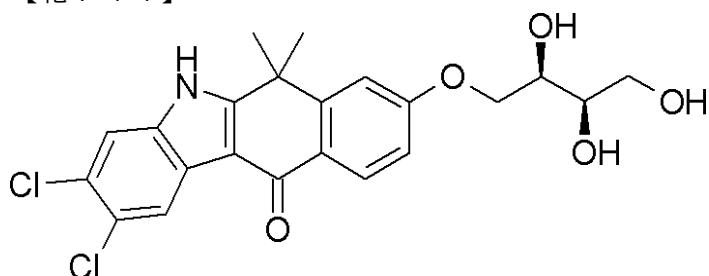
[実施例730]

化合物Y5-2

2,3-ジクロロ-6,6-ジメチル-8-((3R,4R)-2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

10

【化744】



20

窒素雰囲気下、8-[(1R,5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ]-2,3-ジクロロ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(化合物Y5-1, 14.6 mg, 0.0242 mmol)のTHF(0.2 mL)-MeOH(0.1 mL)溶液に室温で0.5 M硫酸水溶液(96.6 μL, 0.0483 mmol)を添加した。反応混合物を外温55℃で3時間攪拌後、室温に冷却してジエチルエーテル、続いて炭酸水素ナトリウム(10 mg)を添加した。混合物をジエチルエーテルで2回抽出し、有機層を水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をジクロロメタンで洗浄後、減圧下乾燥して標題化合物(白色固体, 8.3 mg, 76%)を得た。

30

¹H-NMR(270 MHz, CD₃OD) δ: 8.35 (1 H, s), 8.24 (1 H, d, 8.9 Hz), 7.62 (1 H, s), 7.31 (1 H, d, 2.3 Hz), 7.10 (1 H, dd, 8.9 Hz, 2.3 Hz), 4.31-4.23 (1 H, m), 4.12-4.12 (1 H, m), 4.11-4.02 (1 H, m), 3.84-3.74 (1 H, m), 3.73-3.61 (1 H, m), 1.78 (6 H, s)

LCMS: m/z 450 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 4.92分(分析条件H)

40

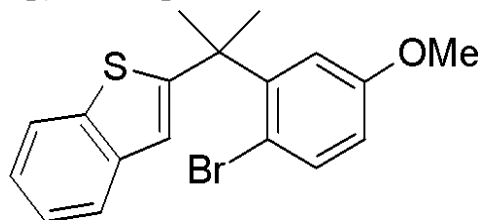
【0927】

[実施例731]

化合物Z3

2-[1-(2-ブロモ-5-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]-ベンゾ[b]チオフェン

【化 7 4 5】



2- (2-ブロモ-5-メトキシフェニル) -2-メチル-プロピオン酸 (1.5 g、5.5 mmol) を塩化メチレン (15 mL) に溶解し、オキサリルクロライド (1.5 mL)、ジメチルフォルムアミド (2 mL) を室温に加え、室温で30分攪拌した。溶媒を除去後、残渣をトルエンに溶解し、室温で2- [(トリフェニル-5-ホスファニル)-メチル]-ベンゼンチオール、ヒドロプロマイド (2.56 g、5.5 mmol)、トリエチルアミン (2.27 mL) を加え、30分加熱還流後、0度に冷却しリチウムヘキサメチルジシラジド (1 M テトラヒドロフラン溶液、5.5 mL) を加え、24時間加熱還流した。反応混合物を、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (0.55 g、28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、CDCl₃) δ : 6.61 (1 H, s), 3.37 (3 H, s), 1.83 (6 H, s)

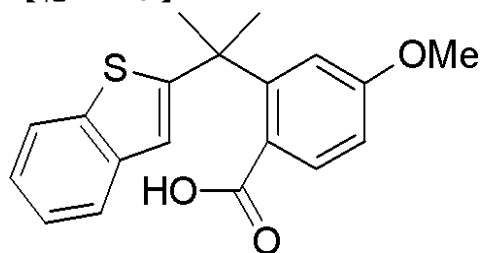
【0928】

[実施例 732]

化合物 Z4

2- (1-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-1-メチル-エチル) -4-メトキシ安息香酸

【化 7 4 6】



2- [1- (2-ブロモ-5-メトキシフェニル) -1-メチルエチル] -ベンゾ [b] チオフェン (化合物 Z3、40 mg、0.11 mmol) をテトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解し、-78度に冷却後、n-ブチルリチウム (1.57 M、ヘキサン溶液、0.07 mL) を加え、10分間攪拌した。反応混合物にドライアイスを加え、1時間放置後、0.5 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (22 mg、55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、CDCl₃) δ : 7.46 (1 H, d), 7.44 (1 H, d), 6.92 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.89 (6 H, s)

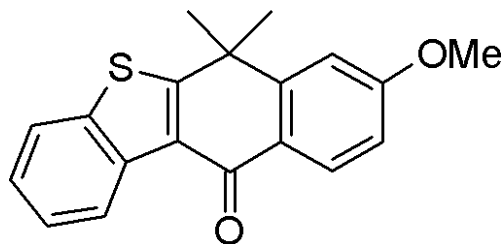
【0929】

[実施例 733]

化合物 Z5

8-メトキシ-6, 6-ジメチル-6H-ベンゾ [b] ナフト [2, 3-d] チオフェン

ー 1 1 ー オン
【化 7 4 7】



10

2-（1-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-1-メチルエチル）-4-メトキシ-安息香酸（化合物 Z 4、68 mg、0.22 mmol）にポリリン酸（3.5 g）を加え、100度で1時間加熱攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（41 mg、63%）を得た。

LCMS: m/z 309 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.89 分（分析条件 C）

【0930】

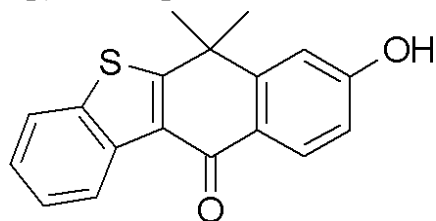
20

[実施例 734]

化合物 Z 6

8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ [b] ナフト [2,3-d] チオフェン-11-オン

【化 7 4 8】



30

化合物 A 6 と同様の条件で、化合物 Z 5 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 295 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.91 分（分析条件 F）

【0931】

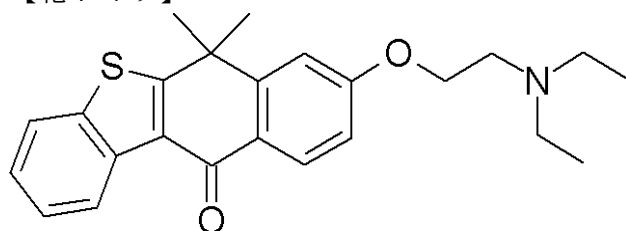
[実施例 735]

化合物 Z 7

8-（2-ジエチルアミノ-エトキシ）-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ [b] ナフト [2,3-d] チオフェン-11-オン

40

【化 7 4 9】



化合物 A 7-17 の合成と同様の手法で、化合物 Z 6 より標題化合物を得た。

50

LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 5.06 分 (分析条件 F)

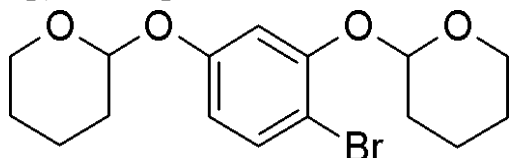
【0932】

[実施例 736]

化合物 Z9

2-ブロモ-1,3-ジハイドロキシテトラヒドロピランベンゼン

【化 750】



10

4-ブロモベンゼン-1,3-ジオール (化合物 Z8、20 g、105.8 mmol)、および 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (38.6 mL) にピリジウムパラトルエンスルフォネイト (266 mg) を加え、50 度で 1 時間攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (31.82 mg、84%) を得た。

LCMS: m/z 358 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 3.15 分 (分析条件 C)

20

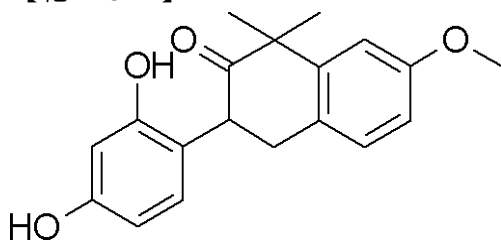
【0933】

[実施例 737]

化合物 Z10

3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン

【化 751】



30

7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物 A2、10 g)、2-ブロモ-1,3-ジハイドロキシテトラヒドロピランベンゼン (化合物 Z9、20.98 g)、ナトリウム トーブトキシド (5.88 g)、酢酸パラジウム (550 mg)、トリ-*t*-ブチルホスホニウム テトラフルオロホウ酸塩 (710 mg) にトルエン (40 mL) を加え、窒素雰囲気下 70 度で 6 時間加熱攪拌した。反応混合物に冷却後、室温でメタノール (38 mL)、トリフルオロ酢酸 (14.54 mL) を加え、室温で一昼夜攪拌した。残渣に塩化メチレン、飽和リン酸水素二カリウムを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (5.53 g、36%) を得た。

40

LCMS: m/z 312 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.39 分 (分析条件 F)

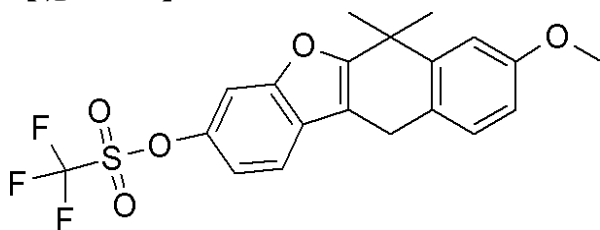
【0934】

[実施例 738]

化合物 Z11

50

トリフルオロメタンスルホン酸 8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エステル
【化752】



10

3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン(化合物Z10、5.53g)を塩化メチレン(40mL)に溶解し、無水トリフルオロメタンスルホン酸(2.98mL)を室温で加えた。5度に冷却後、ジイソプロピルエチルアミン(9.25mL)、無水トリフルオロメタンスルホン酸(4.47mL)を加えた。反応混合物に塩化メチレン、飽和リン酸水素二カリウムを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(4.82g、64%)を得た。

LCMS: m/z 427 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 8.95分 (分析条件H)

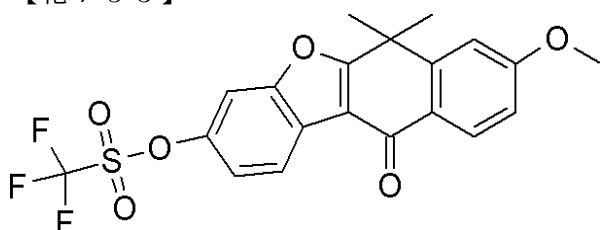
20

【0935】

[実施例739]

化合物Z12

トリフルオロメタンスルホン酸 8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エステル
【化753】



30

トリフルオロメタンスルホン酸 8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エステル(化合物Z11、4.82g)をアセトニトリル(48mL)、水(24mL)に溶解し、亜塩素酸ナトリウム(2.55g)、N-ヒドロキシフタルイミド(369mg)を加え、40度で1時間攪拌した。反応混合物に塩化メチレンを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(2.80g、56%)を得た。

LCMS: m/z 441 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 8.02分 (分析条件H)

40

【0936】

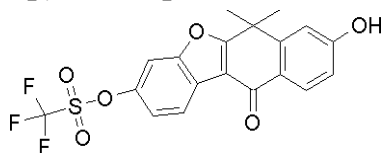
[実施例740]

化合物Z13

トリフルオロメタンスルホン酸 8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エステル

50

【化 7 5 4】



化合物 A 6 と同様の条件で、化合物 Z 1 2 より標題化合物を粗生成物として得た。

【0 9 3 7】

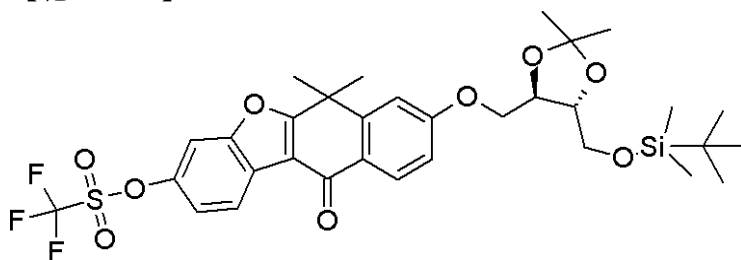
[実施例 7 4 1]

10

化合物 Z 1 4

トリフルオロメタンスルホン酸 8-[(4R, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキソラン-4-イルメトキシ]-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロベンゾ[b]ナフト[2, 3-d]フラン-3-イル エステル

【化 7 5 5】



20

化合物 A 7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 Z 1 3 と [5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキソラン-4-イル]-メタノール (化合物 T 2 2-0) より、標題化合物を粗生成物として得た。

【0 9 3 8】

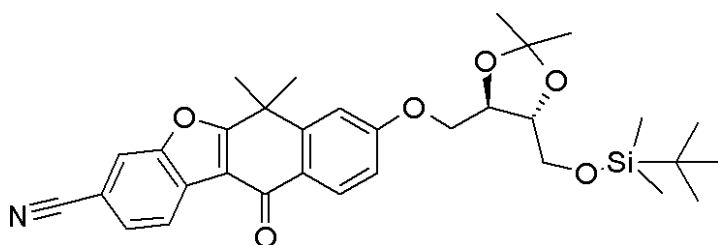
[実施例 7 4 2]

30

化合物 Z 1 5

8-[(4R, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキソラン-4-イルメトキシ]-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロベンゾ[b]ナフト[2, 3-d]フラン-3-カルボニトリル

【化 7 5 6】



40

トリフルオロメタンスルホン酸 8-[(4R, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキソラン-4-イルメトキシ]-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロベンゾ[b]ナフト[2, 3-d]フラン-3-イル エステル (化合物 Z 1 4、24 mg) を DMF (0.5 mL) に溶解し、シアン化亜鉛 (I I) (8.2 mg)、パラジウムテトラキストリフェニルフォスフィン (2.0 mg) を加え、マイクロ波照射により 200 度で 20 分間

50

加熱攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（15 mg）を得た。

LCMS: m/z 562 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 4.14 分（分析条件 F）

【0939】

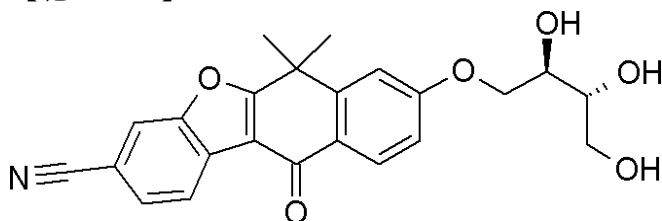
〔実施例 743〕

化合物 Z16

6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブトキシ)-6, 11-ジヒドロベンゾ[b]ナフト[2, 3-d]フラン-3-カルボニトリル

10

【化 757】



20

化合物 S7-2 と同様の条件で、化合物 Z15 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 408 $[M+H]^+$

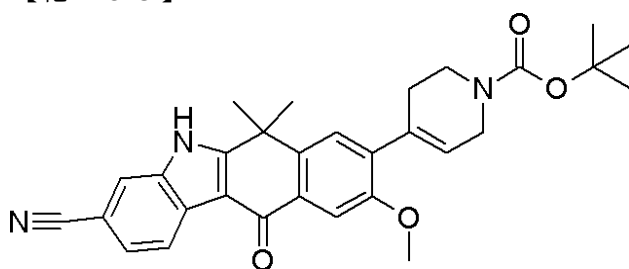
HPLC 保持時間: 4.51 分（分析条件 H）

【0940】

〔実施例 744〕

化合物 K7-5 4-(3-シアノ-9-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

【化 758】



30

化合物 B2-22-1 の合成法と同様の条件で、化合物 K6 と 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステルより標題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 498 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 4.24 分（分析条件 W）

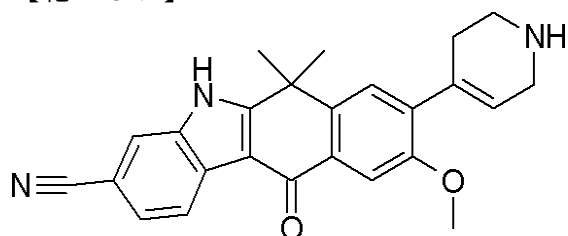
【0941】

〔実施例 745〕

化合物 K7-6

9-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 7 5 9】



化合物 A 8 - 1 の合成に用いた手法と同様の条件で、化合物 K 7 - 5 より標題化合物を合成した。LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.57 分 (分析条件 W)

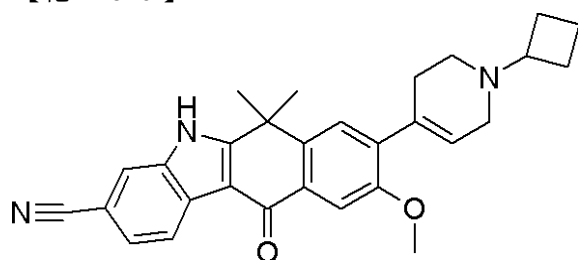
【0942】

[実施例 746]

化合物 K 8 - 1

8 - (1 - シクロブチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 9 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 7 6 0】



化合物 B 3 - 32 の合成に用いた手法と同様の条件で、化合物 K 7 - 6 とシクロブタノンより標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.72 分 (分析条件 W)

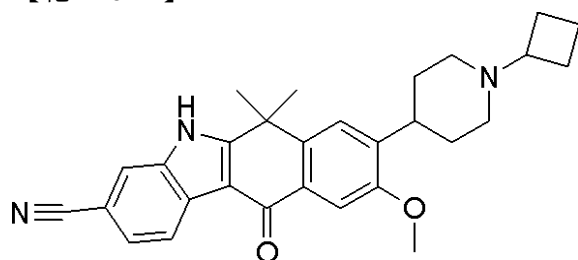
【0943】

[実施例 747]

化合物 K 8 - 2

8 - (1 - シクロブチル - ピペリジン - 4 - イル) - 9 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 7 6 1】



化合物 B 3 - 13 - 1 の合成に用いた手法と同様の条件で、化合物 K 8 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.76 分 (分析条件 W)

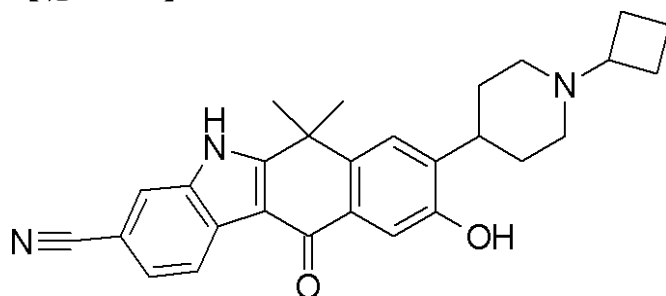
【0944】

[実施例 748]

化合物 K9-5

8-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イル)-9-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリアル

【化762】



10

化合物 E3-2 の合成に用いた手法と同様の条件で、化合物 K8-2 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 440 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.57 分 (分析条件 W)

【0945】

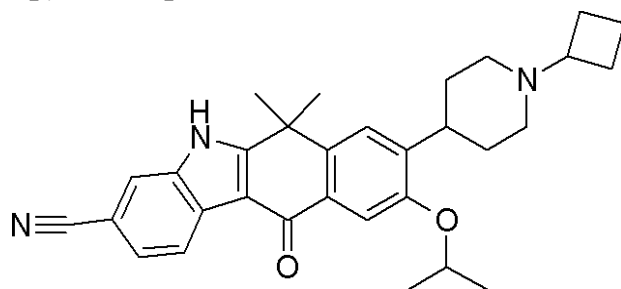
20

[実施例 749]

化合物 K10-8

8-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イル)-9-イソプロポキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリアル

【化763】



30

化合物 A7-17 と同様の条件で化合物 K9-5 とヨウ化イソプロピルより標題の化合物を合成した。

LCMS: m/z 482 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.74 分 (分析条件 S)

40

以下の表 2 および 3 の化合物は化合物 K、L の系統の中間体を用いて化合物 A7-1 に用いた光延反応、あるいは化合物 A7-17 の合成に用いた手法をもちいて (表記載)、水酸基をアルキル化し合成した。

【0946】

【表 2】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 750	化合物 K10-9		6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル- ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-9-(テトラ ヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-6,11-ジヒド ロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボ ニトリル	U	1.85	555	A7-1
実施例 751	化合物 K10-10		9-(2-メトキシ-エトキシ)-5-(2-メトキシ- エチル)-6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン- 4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ- 6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール -3-カルボニトリル	S	1.50	587	A7-17
実施例 752	化合物 K10-11		9-(2-メトキシ-エトキシ)-6,6-ジメチル- 8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1- イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベン ゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	S	1.37	529	A7-17
実施例 753	化合物 K10-12		9-エトキシ-6,6-ジメチル-8-(4-モルホリ ン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキ ソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバ ゾール-3-カルボニトリル	U	1.95	499	A7-17
実施例 754	化合物 K10-13		6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル- ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-9-(テトラ ヒドロ-フラン-3-イルオキシ)-6,11-ジヒド ロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボ ニトリル	S	1.40	541	A7-1
実施例 755	化合物 K10-14		9-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメ チル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジ ン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ- 5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニ トリル	S	1.13	570	A7-17
実施例 756	化合物 K10-15		8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)- 9-(2-メトキシ-エトキシ)-6,6-ジメチル- 11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b] カルバゾール-3-カルボニトリル	S	1.45	499	A7-17
実施例 757	化合物 K10-16		8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)- 5,6,6-トリメチル-11-オキソ-9-(テトラヒド ロ-フラン-3-イルオキシ)-6,11-ジヒドロ- 5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニ トリル	S	1.98	525	A7-1
実施例 758	化合物 K10-17		8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)- 9-(1-エチル-プロポキシ)-5,6,6-トリメチ ル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b]カルバゾール-3-カルボニトリル	S	2.43	525	A7-1
実施例 759	化合物 K10-18		8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)- 6,6-ジメチル-11-オキソ-9-(テトラヒドロ -フラン-3-イルオキシ)-6,11-ジヒドロ- 5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニ トリル	S	1.92	511	A7-1
実施例 760	化合物 K10-19		8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)- 6,6-ジメチル-11-オキソ-9-(テトラヒドロ -ピラン-4-イルオキシ)-6,11-ジヒドロ- 5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニ トリル	U	1.97	525	A7-1
実施例 761	化合物 K10-20		8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)- 9-(1-エチル-プロポキシ)-6,6-ジメチル- 11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b] カルバゾール-3-カルボニトリル	S	1.82	511	A7-1
実施例 762	化合物 L10-3		9-イソプロポキシ-8-(2-メトキシ-エトキ シ)-5-(2-メトキシ-エチル)-6,6-ジメチル -11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b] カルバゾール-3-カルボニトリル	S	2.68	477	A7-17
実施例 763	化合物 L10-4		9-イソプロポキシ-8-(2-メトキシ-エトキ シ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒド ロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボ ニトリル	S	2.68	419	A7-17

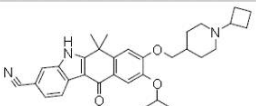
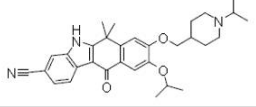
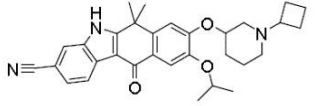
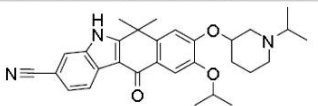
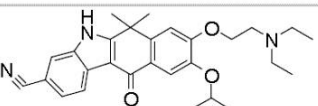
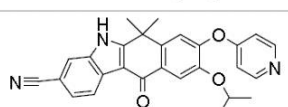
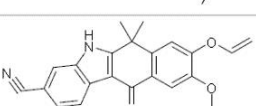
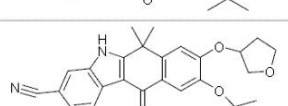
10

20

30

40

【表 3】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 764	化合物 L10-5		8-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルメ トキシ)-9-イソプロポキシ-6,6-ジメチル- 11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b] カルバゾール-3-カルボニトリル	S	1.65	512	A7-1
実施例 765	化合物 L10-6		9-イソプロポキシ-8-(1-イソプロピル-ピ ペリジン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル- 11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b] カルバゾール-3-カルボニトリル	S	1.62	500	A7-1
実施例 766	化合物 L10-7		8-(1-シクロブチル-ピペリジン-3-イル オキシ)-9-イソプロポキシ-6,6-ジメチル- 11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b] カルバゾール-3-カルボニトリル	S	1.65	498	A7-1
実施例 767	化合物 L10-8		9-イソプロポキシ-8-(1-イソプロピル-ピ ペリジン-3-イルオキシ)-6,6-ジメチル- 11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b] カルバゾール-3-カルボニトリル	S	1.59	486	A7-1
実施例 768	化合物 L10-9		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-9-イソプ ロポキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11- ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3- カルボニトリル	U	2.07	460	A7-17
実施例 769	化合物 L10-10		9-イソプロポキシ-6,6-ジメチル-11-オ キシ-8-(ピリジン-4-イルオキシ)-6,11- ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3- カルボニトリル	U	2.07	438	A7-17
実施例 770	化合物 L10-11		9-イソプロポキシ-6,6-ジメチル-11-オ キシ-8-ビニルオキシ-6,11-ジヒドロ- 5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニ トリル	U	2.77	387	A7-17
実施例 771	化合物 L10-12		9-イソプロポキシ-6,6-ジメチル-11-オ キシ-8-(テトラヒドロ-フラン-3-イルオキ シ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバ ゾール-3-カルボニトリル	S	2.45	431	A7-1

10

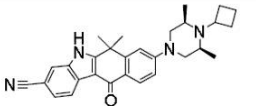
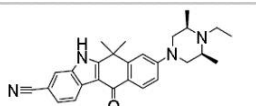
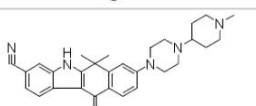
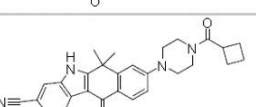
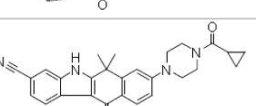
20

以下の表 4 の化合物は化合物 B の系統の中間体から表に記載の手法で合成した。

【 0 9 4 8 】

30

【表 4】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 772	化合物 B3-39		8-((3R,5S)-4-シクロブチル-3,5-ジメチ ル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル- 11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b] カルバゾール-3-カルボニトリル	U	1.90	453	B3-32
実施例 773	化合物 B3-40		8-((3R,5S)-4-エチル-3,5-ジメチル-ピ ペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキ ソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバ ゾール-3-カルボニトリル	U	1.82	427	B3-32
実施例 774	化合物B 2-30		6,6-ジメチル-8-[4-(1-メチル-ピペリジ ン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-11-オ キシ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバ ゾール-3-カルボニトリル	U	1.58	468	B2-1
実施例 775	化合物B 3-41		8-(4-シクロブタンカルボニル-ピペラジ ン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ- 6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール -3-カルボニトリル	U	2.35	453	A9-10
実施例 776	化合物B 3-42		8-(4-シクロプロパンカルボニル-ピペラ ジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ- 6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール -3-カルボニトリル	U	2.22	439	A9-10

40

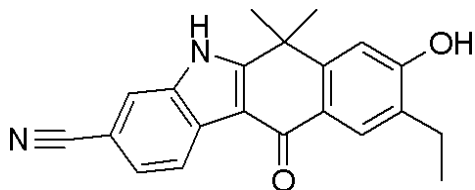
【 0 9 4 9 】

[実施例 7 7 7]

50

化合物 E 6-4

9-エチル-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
【化764】



10

化合物 E 3-2 の合成法と同様の条件で、化合物 E 5-1 より表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 331 $[M+H]^+$

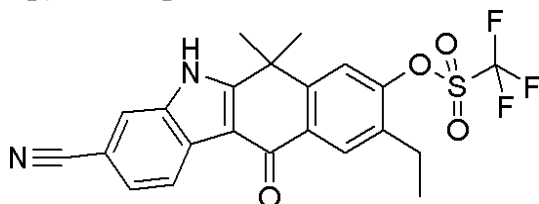
HPLC 保持時間: 3.42 分 (分析条件 W)

【0950】

[実施例 778]

化合物 E 7

トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル
【化765】



20

化合物 B 1 の合成法と同様の条件で、化合物 E 6-4 より標題化合物を合成した。

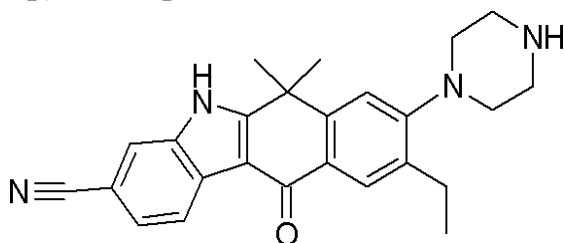
LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 4.39 分 (分析条件 W)

【0951】

[実施例 779]

化合物 E 8-1 9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-ピペラジン-1-イル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
【化766】



40

化合物 B 2-1 の合成法と同様の手法で、化合物 E 7 とピペラジンより標題の化合物を合成した。

LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.88 分 (分析条件 U)

【0952】

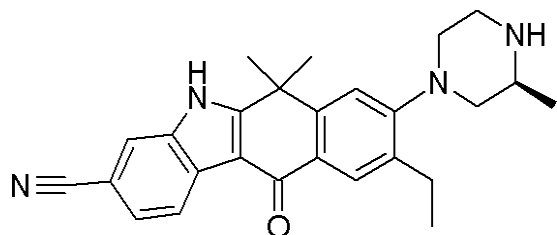
[実施例 780]

化合物 E 8-2 9-エチル-6,6-ジメチル-8-((S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
【化767】

50

3-カルボニトリル

【化767】



化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物E7および2-(S)-メチルピペラジンより標題の化合物を合成した。

LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

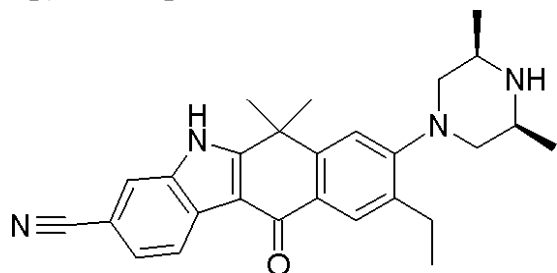
HPLC保持時間: 2.76分 (分析条件W)

【0953】

[実施例781]

化合物E8-3 8-((3R, 5S)-3, 5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化768】



化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物E7とシス-2, 6-ジメチルピペラジンより標題の化合物を合成した。

LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.00分 (分析条件U)

【0954】

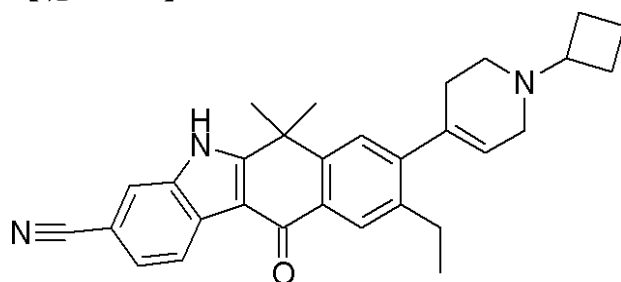
[実施例782]

化合物E8-4

8-(1-シクロブチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-9-エチル-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b]カルバゾール-3-カルボニトリル

化合物7を化合物B2-22-1および2と同様の手法で変換し、ついで化合物B3-32と同様の手法で還元的アミノ化を行い表題の化合物を合成した。

【化769】



LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

10

20

30

40

50

HPLC 保持時間： 2.12 分 (分析条件U)

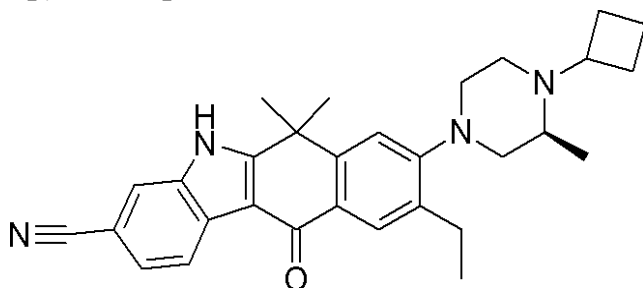
【0955】

[実施例783]

化合物E9-1

8-((S)-4-シクロブチル-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-
6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾー
ル-3-カルボニトリル

【化770】



10

化合物B3-32の合成法と同様の条件で、化合物E8-2とシクロブタノンより標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 467 [M+H]⁺

20

HPLC 保持時間： 2.90 分 (分析条件W)

以下の表5化合物は化合物E8-1を用いて化合物A9-10と同様の手法でアシル化して調製した。

【0956】

【表 5】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z
実施例 784	化合物E 9-2		8-(4-シクロプロパンカルボニル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	2.58	467
実施例 785	化合物E 9-3		8-(4-シクロブタンカルボニル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	2.74	481
実施例 786	化合物E 9-4		8-[4-(2-ジメチルアミノ-アセチル)-ピペラジン-1-イル]-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	1.98	484
実施例 787	化合物E 9-5		9-エチル-8-(4-イソブチリル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	2.67	469
実施例 788	化合物E 9-6		8-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	2.35	441
実施例 789	化合物E 9-7		8-(4-シクロペンタンカルボニル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	S	2.87	495
実施例 790	化合物E 9-8		8-(4-シクロヘキサンカルボニル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	S	2.97	509

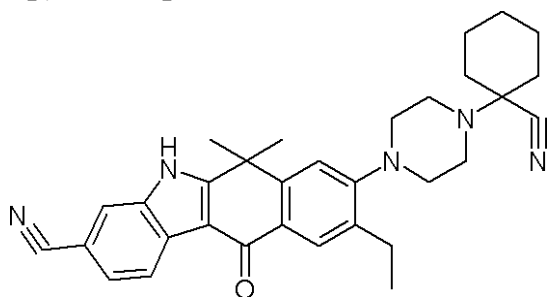
【0957】

[実施例791]

化合物 E 9-9

8-[4-(1-シアノシクロヘキシル)-ピペラジン-1-イル]-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化771】



9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-ピペラジン-1-イル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル 45 mg, シクロヘキサノン 25 mg をクロロホルム 2 ml に懸濁しトリメチルシリルシアニド 30 mg およびヨウ化亜鉛 5 mg を加え 60℃ にて 17 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 20 ml で希釈し有機層を 10% 食塩水液で洗浄した後に減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ジクロロメタン/メタノール=99/1) で精製し表題化合物 12 mg (収率 30%) を得た。

10

20

30

40

50

LCMS: m/z 506 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 3.00分 (分析条件U)

以下の表6の化合物は化合物E9-9と同様の手法で化合物E8-1または化合物PR10-1より調製した。

【表6】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z
実施例 792	化合物E 9-10		8-[4-(1-シアノシクロブチル)-ピペラジン-1-イル]-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	2.88	478
実施例 793	化合物P R11-20		8-(4-シアノ-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	Y	3.05	439
実施例 794	化合物P R11-21		8-(4-シアノ-4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	Y	3.35	508

以下の表7の化合物は化合物F2をもちいて化合物B2-1同様の手法でアミノ化した。ついで化合物B3-32同様の手法で還元的アミノ化することで調製した。

【0958】

【表7】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 795	化合物F 3-12		9-ブロモ-8-((3R,5S)-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	2.05	477,479	B2-1
実施例 796	化合物F 4-11		9-ブロモ-8-((3R,5S)-4-シクロブチル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	2.28	531,533	B3-32

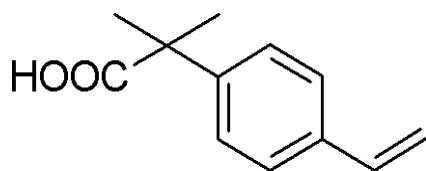
【0959】

[実施例797]

化合物PR1

2-(4-ビニルフェニル)-2-メチルプロパン酸

【化772】



2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパン酸 30g、 PPh_3 5.0g、カリウムビニルトリフルオロボレート 24.8g、炭酸カリウム 51.2g、酢酸パラジウム 1.43gを1-プロパノール 198mLおよび蒸留水 99mLに溶解し脱気したのち窒素雰囲気下6時間還流攪拌した。不溶物をろ去し1-プロパノール 210mLで洗浄し、ろ液を減圧下濃縮した。濃縮残渣をCPE 300mL、蒸留水 150mL (エチレンジアミン 4.17mLを含む)で分配した後、有機層を除去し、水層は2N塩酸でpH5に調製した。水層を酢酸イソプロピル 240mLおよびヘプタン 240mLの混合物で抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮した。これにエタノール 300mLを

加えて懸濁洗浄した。固体をセライトで濾去し、濾液を減圧下濃縮して表題化合物 21.7 g (93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ ppm 7.49–7.34 (4H, m), 6.69 (1H, dd, $J=17.6, 11.0$ Hz), 5.72 (1H, d, $J=17.6$ Hz), 5.23 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 1.59 (s, 6H)

HPLC 保持時間: 2.05 分 (分析条件 S)

【0960】

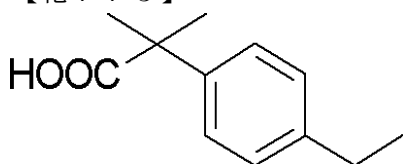
[実施例 798]

化合物 PR2

10

2-(4-エチルフェニル)-2-メチルプロパン酸

【化 773】



2-(4-ビニルフェニル)-2-メチルプロパン酸 58 g をエタノールに溶解し 10% パラジウム炭素 5.8 g 上で 3 時間常圧水素雰囲気下攪拌した。触媒をろ過によって除去した後、ろ液を濃縮し粗生成物をヘキサンで懸濁洗浄して表題化合物 56.5 g (94.8%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.28 (1H, s), 7.27–7.22 (2H, m), 7.18–7.14 (2H, m), 2.56 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 1.45 (6H, s), 1.16 (3H, t, $J=7.6$ Hz)

LCMS: m/z 193 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.18 分 (分析条件 S)

【0961】

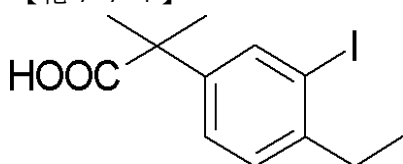
[実施例 799]

30

化合物 PR3

2-(4-エチル-3-ヨードフェニル)-2-メチルプロパン酸

【化 774】



2-(4-エチルフェニル)-2-メチルプロパン酸 58.1 g (302.2 mmol) を酢酸 (175 mL) に溶解し、N-ヨードスクシンイミド 71.4 g (317.3 mmol, 1.05 等量) および濃硫酸 75 mL を 0 度にて加え、その後室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を 0 度に冷却後、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、1 時間攪拌した。H₂O (450 mL) を加え、析出した固体を濾取し粗生成物として表題化合物を得た。粗生成物にエタノール (150 mL)、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、50 度にて加熱溶解させた。溶解を確認後、室温まで冷却し、H₂O (300 mL) を加えた後、0 度で 1 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、表題化合物 95.8 g (99%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.46 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J=8.1, 1.8$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 2.64 (2H, q, $J=7.5$ Hz)

50

z)、1.43 (6H, s)、1.12 (3H, t, J = 7.5 Hz)

HPLC保持時間: 2.53分 (分析条件S)

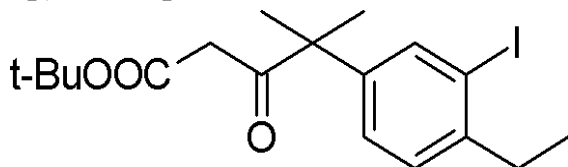
【0962】

[実施例800]

化合物PR4

4-(4-エチル-3-ヨードフェニル)-4-メチル-3-オキソペンタン酸 tert-ブチル

【化775】



10

マロン酸モノ-tert-ブチル72.5gをDME360mLに溶解しTEA189mLおよびマグネシウムクロリド29.63gを加え2時間攪拌した。別容器にて、2-(4-エチル-3-ヨードフェニル)-2-メチルプロパン酸90gのDME360mL溶液にCDI52.75gを加え室温にて1時間攪拌した溶液を調製し、これを前述の混合物に滴下しDME90mLで洗いこみ後70℃にて3時間攪拌した。反応混合物を酢酸イソプロピル225mLおよびヘプタン225mLで希釈し有機層を2N塩酸684mL、0.17N塩酸540mL、15%塩化アンモニウム水溶液540mL、1N水酸化ナトリウム水溶液540mL、15%食塩水540mLで順に洗浄した。有機層を減圧下濃縮し表題化合物の粗生成物を得、これを更に精製することなく次工程に使用した。

20

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ: 7.64 (1H, d, J = 2.0 Hz)、7.30 (1H, d, J = 8.1 Hz)、7.24 (1H, d, J = 8.0、2.0 Hz)、3.32 (2H, s)、2.65 (2H, q, J = 7.4 Hz)、1.40 (6H, s)、1.34 (9H, s)、1.13 (3H, t, J = 7.4 Hz)

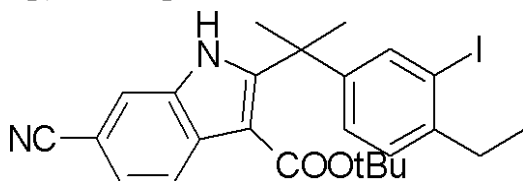
【0963】

[実施例801]

化合物PR5-1

6-シアノ-2-(2-(4-エチル-3-ヨードフェニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル

【化776】



40

4-(4-エチル-3-ヨードフェニル)-4-メチル-3-オキソペンタン酸 tert-ブチル117.76gをDMF471mLに溶解し炭酸セシウム276.5gを加えた。4-クロロ-3-ニトロベンズニトリル63.9gのDMF176.6mL溶液を滴下(洗い込みDMF58.8mL)し35℃にて6時間攪拌した。混合物にTHF588.8mL、酢酸エチル588.8mL、酢酸72.87mL、蒸留水588.8mLを加え分配し水層を除去した。有機層にTHF588.8mLおよび水588.8mLを加え攪拌しながらハイドロサルファイトナトリウム(80%)147.76gを少しずつ投入しながら、室温で3時間攪拌した。水層を除去した後に有機層を15%食塩水588.8mLで洗浄した。有機層に1N塩酸94.2mLを加え1時間攪拌後1N水酸化ナトリウム水溶液329.7mLを加えた。水層を除去した後に、有機層を減圧濃縮した。濃縮残

50

渣をエタノール 824.3 mL に溶解し蒸留水 247.3 mL を滴下し析出した結晶をろ集し、水：エタノール = 1：2 の混液 588.8 mL で洗浄した後乾燥し表題化合物 98.12 g (2工程 63.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.04 (1H, br. s)、8.01 (1H, d、 $J=8.4$ Hz)、7.91 (1H, d、 $J=0.8$ Hz)、7.55 (1H, d、 $J=1.8$ Hz)、7.49 (1H, dd、 $J=1.5$ 、8.4 Hz)、7.16 (1H, d、 $J=8.1$ Hz)、7.07 (1H, dd、 $J=2.0$ 、8.1 Hz)、2.58 (2H, q、 $J=7.4$ Hz)、1.79 (6H, s)、1.23 (9H, s)、1.06 (3H, t、 $J=7.4$ Hz)

LCMS: m/z 459、515 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

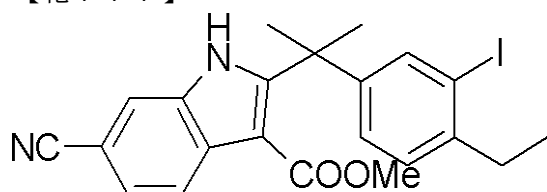
【0964】

[実施例 802]

化合物 PR5-2

6-シアノ-2-(2-(4-エチル-3-ヨードフェニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸 メチル

【化 777】



20

マロン酸モノメチルおよび 2-(4-エチル-3-ヨードフェニル)-2-メチルプロパン酸より化合物 PR4 および化合物 PR5-1 と同様の手法で表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.20 (s, 1H)、8.06-8.03 (m, 1H)、7.95-7.94 (m, 1H)、7.58-7.57 (m, 1H)、7.53-7.49 (m, 1H)、7.17-7.14 (m, 1H)、7.06-7.02 (m, 1H)、3.46 (s, 3H)、2.65-2.56 (q, 2H、 $J=7.5$ Hz)、1.78 (s, 6H)、1.12-1.07 (t, 3H、 $J=7.5$ Hz)

30

LCMS: m/z 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$

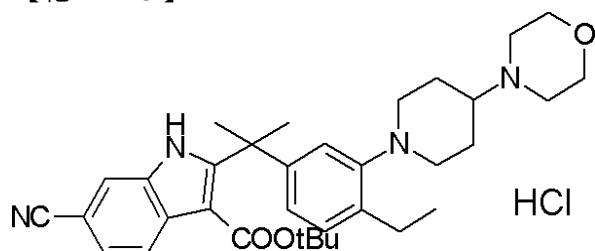
【0965】

[実施例 803]

化合物 PR6

6-シアノ-2-(2-(4-エチル-3-(4-モルホリン-4-イルピペリジン-1-イル)フェニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル 塩酸塩

【化 778】



40

6-シアノ-2-(2-(4-エチル-3-ヨードフェニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル 390.5 g、4-モルホリン-4-イルピペリジン 158 g、1,3-ビス-(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾイル-2-イリデン-(アリル)パラジウム(II)クロリド 8.83 g を N

50

a HMD S (1.9 M、THF 溶液) 1.32 L および DME 1.95 L の混合物に窒素気流下溶解し 40℃ にて 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸イソプロピル 1.95 L および 20% 塩化アンモニウム溶液 1.95 L で分配し有機層を 10% 食塩水液 1.56 L で 2 回洗浄した後に減圧下濃縮した。残渣を DME 3.9 L、水 78.1 mL の混合物に溶解し N-アセチルシステイン 12.39 g を加え 45℃ にて 1 時間攪拌した後に不溶物をろ過し DME 1.95 L で洗浄し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をアセトン 5.5 L に溶解しピリジン塩酸塩 96.5 g のアセトン 195 mL およびエタノール 78 mL に溶解させた溶液を加え析出した固体をろ集し、アセトン 1.95 L で洗浄した後乾燥し表題化合物 373 g (83%) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz DMSO- D_6) δ : 12.03 (1H, s)、10.75–10.88 (1H, m)、7.99 (1H, d、 $J=8.3$ Hz)、7.93 (1H, d、 $J=1.3$ Hz)、7.46 (1H, dd、 $J=1.3$ 、8.1 Hz)、7.10 (1H, d、 $J=7.9$ Hz)、6.88 (1H, dd、 $J=1.7$ 、7.9 Hz)、6.79 (1H, d、 $J=1.7$ Hz)、3.91–4.01 (2H, m)、3.76–3.87 (2H, m)、3.37–3.46 (2H, m)、3.22 (1H, m)、2.94–3.11 (4H, m)、2.57 (2H, q、 $J=7.5$ Hz)、2.45–2.53 (2H, m)、2.09–2.16 (2H, m)、1.80 (6H, s)、1.71–1.77 (2H, m)、1.19 (9H, s)、1.14 (3H, t、 $J=7.5$ Hz)

20

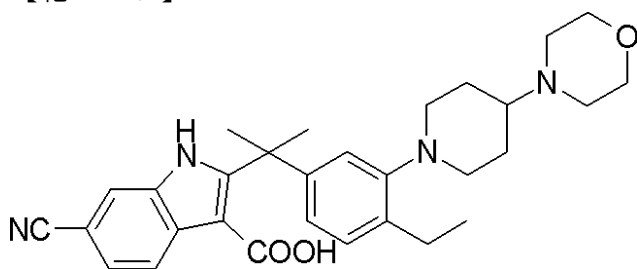
LCMS: m/z 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0966】

[実施例 804]

化合物 PR7

6-シアノ-2-(2-(4-エチル-3-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)フェニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸
【化 779】



30

6-シアノ-2-(2-(4-エチル-3-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)フェニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸 *tert*-ブチル塩酸塩 1400 g を窒素気流下 TFE 7 L に懸濁させ、8℃ にて TMSCl 554 mL を滴下した。3 時間攪拌後、反応液にアセトン 5.6 L を加え NaOH 水溶液 (1N) 4.39 L、10% K_2HPO_4 水溶液 1.4 L を加え中和した。析出した固体をろ集し、水：アセトン=1：1 の混液 2.8 L で 2 回洗浄した後乾燥し表題化合物 1061 g (96.6%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz DMSO- D_6) δ : 11.95 (1H, s), 11.92 (1H, bs), 8.04 (1H, d、 $J=8.4$ Hz), 7.89 (1H, d、 $J=1.3$ Hz), 7.44 (1H, dd、 $J=1.3$ 、8.4 Hz), 7.00 (1H, d、 $J=8.4$ Hz), 6.88 (1H, d、 $J=1.8$ Hz), 6.71 (1H, dd、 $J=2.2$ 、7.9 Hz), 3.50–3.55 (4H, m), 2.92–2.96 (2H, m), 2.54 (2H, q、 $J=7.5$ Hz), 2.39–2.50

50

(6H, m), 2.15–2.22 (1H, m), 1.74–1.85 (8H, m), 1.43–1.52 (2H, m), 1.13 (3H, t, J = 7.5 Hz)

LCMS: m/z 501 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.53分 (分析条件U)

【0967】

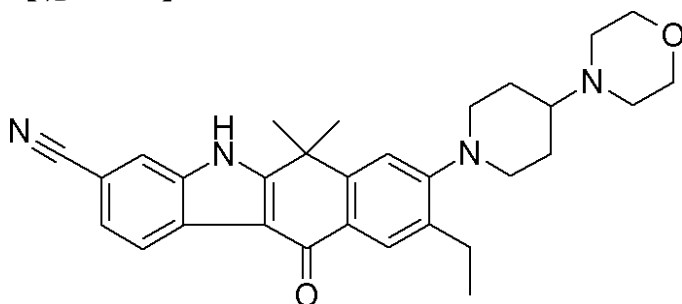
[実施例805]

化合物F6-20

9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

10

【化780】



20

6-シアノ-2-(2-(4-エチル-3-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)フェニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸 500gを窒素気流下にDMA 9.4L、無水酢酸 270mL、DIPEA 1170mLの混合物に溶解し90℃で1時間攪拌した。室温冷却後、メタノール 3.525Lついで蒸留水 5.875Lを加え析出した固体をろ集し、メタノール：水=3：5の混液 1.41Lで2回洗浄した後乾燥し表題化合物 389.6g (85%)を得た。

¹H-NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ: 12.70 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.04 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (1H, s), 3.64–3.57 (4H, m), 3.27–3.18 (2H, m), 2.82–2.66 (4H, m), 2.39–2.28 (1H, m), 1.96–1.87 (2H, m), 1.76 (6H, s), 1.69–1.53 (2H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz)

30

LCMS: m/z 483 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.98分 (分析条件U)

化合物F6-20の塩酸塩

40

9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル 400gをメチルエチルケトン 4.8L、酢酸 1.44Lおよび蒸留水 1.68Lの混合溶媒に室温にて溶解しこの溶液をエタノール 12Lおよび2N塩酸 0.8Lの混合物中に滴下した。析出した固体を濾取しエタノール 2Lで洗浄乾燥し化合物F6-20の塩酸塩 357gを得た。

¹H-NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ: 12.83 (1H, s), 10.78 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.06 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (1H, s), 4.02 (2H, m), 3.8

50

5 (2H, m)、3.51 (2H, m)、3.34 (1H, m)、3.32 (2H, m)、3.15 (2H, m)、2.81 (2H, dd、J = 11.98、11.7 Hz)、2.72 (2H, q、J = 7.5 Hz)、2.23 (2H, m)、1.89 (2H, m)、1.77 (6H, s)、1.29 (3H, t、J = 7.5 Hz)
FABMS: m/z 483.4 [M+H]⁺

【0968】

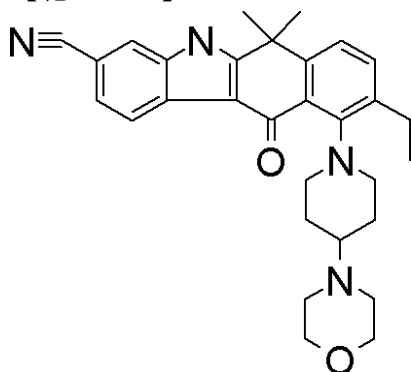
[実施例806]

化合物F6-22

9-エチル-6, 6-ジメチル-10-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

10

【化781】



20

化合物F6-20調製の際のろ過母液より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400MHz DMSO-D₆) δ : 12.56 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.96 (1H, s), 7.45-7.59 (3H, m), 3.55-3.62 (4H, m), 3.36-3.50 (2H, m), 2.75-2.86 (2H, m), 2.71 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.45-2.56 (4H, m), 2.27-2.38 (1H, m), 1.73-1.84 (2H, m), 1.69 (6H, s), 1.43-1.58 (2H, m), 1.21 (3H, t, J = 7.5 Hz).

30

LCMS: m/z 483 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.52分 (分析条件U)

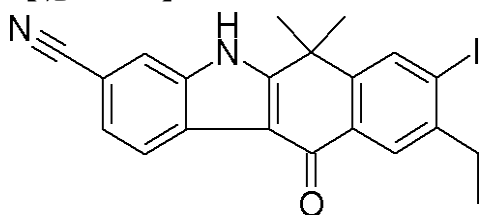
【0969】

[実施例807]

化合物PR8

9-エチル-6, 6-ジメチル-8-ヨード-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化782】



40

6-シアノ-2-(2-(4-エチル-3-ヨードフェニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル11gをイートン試薬200gに溶解し室温にて30分攪拌した。反応液をアセトニトリル200mLおよび蒸留水400m

50

Lで希釈し析出した固体をろ集し蒸留水で洗浄し乾燥した。粗生成物をDMA 45 mLで溶解後アセトニトリル 20 mLおよび蒸留水 18 mLで希釈し再沈殿し表題化合物 6.62 g (70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz DMSO- D_6) δ : 12.79 (1H, s)、8.32–8.29 (2H, m)、8.06 (1H, s)、8.01 (1H, s)、7.62 (1H, dd, $J=1.3, 7.9$ Hz)、2.78 (2H, q, $J=7.5$ Hz)、1.75 (6H, s)、1.20 (3H, t, $J=7.5$ Hz)

LCMS: m/z 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 3.17分 (分析条件U)

10

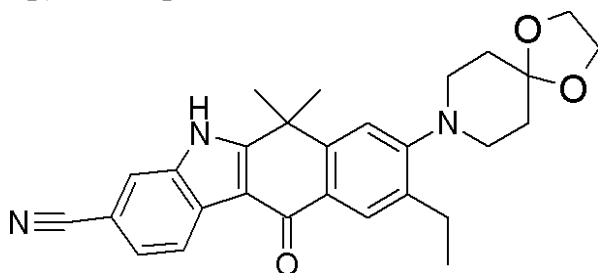
【0970】

[実施例808]

化合物PR9-1

8-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化783】



20

9-エチル-6,6-ジメチル-8-ヨード-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル 5.0 g, 1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン 2.08 mL、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 520 mg、 S-Phos 963 mgのジオキササン50 mL溶液を窒素置換した後、 NaHMDS (1 M、THF溶液) 40 mLを加え60℃で1時間攪拌した反応混合物を酢酸エチル 200 mLで希釈し有機層を10%食塩水液で3回洗浄した後に減圧下濃縮し表題化合物を粗生成物として得た。これを更に精製することなく次の工程に使用した

30

LCMS: m/z 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 2.78分 (分析条件U)

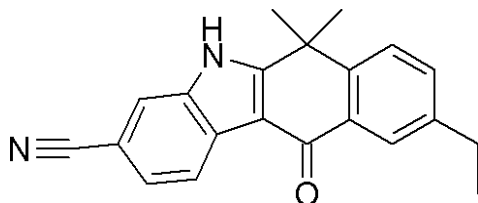
【0971】

[実施例809]

化合物PR9-2

9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化784】



40

化合物PR9-1の際の副生成物として実施例810のシリカゲルカラムによる分離で標的化合物を得た。

LCMS: m/z 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$

50

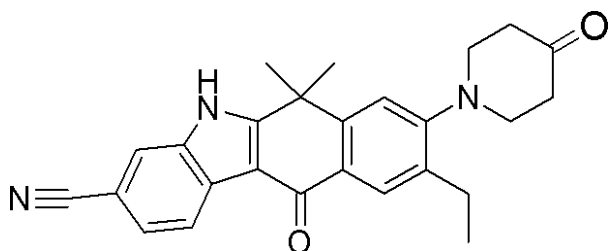
HPLC 保持時間： 2.77 分 (分析条件 U)

【0972】

[実施例 810]

化合物 PR10-1

9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-オキソピペリジン-1-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
【化785】



10

実施例 809 にて調製した 8-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリルを THF 10 mL に溶解し 5 N 塩酸 50 mL を加え 17 時間攪拌した。反応混合物を 5 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和し酢酸エチル 200 mL で希釈し有機層を 10% 食塩水液で洗浄した後に減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ジクロロメタン/メタノール=99/1~90/10) で精製し表題化合物 2.9 g (2 工程収率 64%) を得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.70 (1H, s)、8.32 (1H, d, J=8.4)、8.07 (1H, s)、7.99 (1H, s)、7.60 (1H, dd, J=1.3, 7.9 Hz)、7.42 (1H, s)、3.28 (4H, t, J=5.7)、2.80 (q, 2H, J=7.5 Hz)、2.55 (4H, t, J=5.7)、1.75 (6H, s)、1.31 (3H, t, J=7.5 Hz)

LCMS: m/z 412 [M+H]⁺

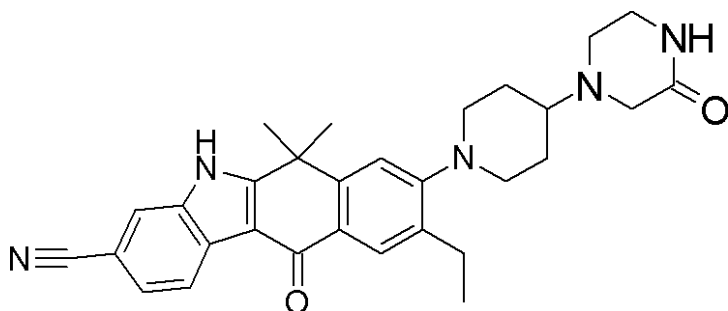
HPLC 保持時間： 2.57 分 (分析条件 U)

【0973】

[実施例 811]

化合物 PR11-1

9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-[4-(3-オキソピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
【化786】



40

9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-オキソピペリジン-1-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル 30 mg, 2-ケトピペラジン 10 mg を THF 2 mL に溶解しナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 30 mg を加え 30 °C にて 6 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 20 mL で希釈し有機層を 10% 食塩水液で洗浄した後に減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラ

50

ム（ジクロロメタン／メタノール＝９９／１～９０／１０）で精製し表題化合物１１．５
mg（収率３２％）を得た。

LCMS： m/z 496 [M+H]⁺

HPLC保持時間： １．９０分（分析条件Ｕ）

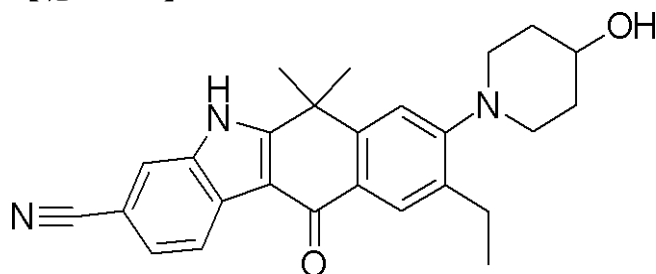
【０９７４】

[実施例８１２]

化合物PR11-2

９－エチル－８－（４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－イル）－６，６－ジメチル－１１
－オキソ－６，１１－ジヒドロ－５H－ベンゾ[b]カルバゾール－３－カルボニトリル
【化７８７】

10



化合物PR11-1の際の副生成物として標的化合物を得た。

20

LCMS： m/z 414 [M+H]⁺

HPLC保持時間： ２．１３分（分析条件Ｓ）

以下の表８～１０の化合物を９－エチル－６，６－ジメチル－８－ヨード－１１－オキソ
－６，１１－ジヒドロ－５H－ベンゾ[b]カルバゾール－３－カルボニトリルに化合物
PR9-1の合成に用いた手法で対応するアミンを導入して合成した。窒素原子に３級アル
キル基が付いたアミンの一部は文献未知であるがJournal of Medicinal Chemistry, 45(14), 3143-3160、2002に記載の方法
で調製した。または９－エチル－６，６－ジメチル－１１－オキソ－８－（４－オキソ
ピペリジン－１－イル）－６，１１－ジヒドロ－５H－ベンゾ[b]カルバゾール－３－
カルボニトリルに対応するアミンを化合物PR11-1の合成に用いた手法（還元的アミ
ノ化）で導入し調製した。

30

【０９７５】

【表 8】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間	m/z
実施例 813	化合物P R9-3		8-(4-tert-ブチル-ピペラジン-1-イル)- 9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ- 6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール -3-カルボニトリル	S	1.63	455
実施例 814	化合物P R9-4		9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8- (4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)- 6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバ ゾール-3-カルボニトリル	U	2.13	467
実施例 815	化合物P R9-5		9-エチル-8-(4-イソプロピル-ピペラジン -1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ- 6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール -3-カルボニトリル	U	2.08	441
実施例 816	化合物P R9-6		9-エチル-6,6-ジメチル-8-(4-メチル-ピ ペラジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒ ドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カル ボニトリル	U	1.97	413
実施例 817	化合物P R9-7		9-エチル-8-(4-エチル-ピペラジン-1-イ ル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒ ドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カル ボニトリル	U	2.03	427
実施例 818	化合物P R9-8		9-エチル-6,6-ジメチル-8-モルホリン- 4-イル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベ ンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	2.65	400
実施例 819	化合物P R11-3		8-[4-(2R,6S)-2,6-ジメチル-モルホリン -4-イル]-ピペリジン-1-イル-9-エチル -6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ -5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニ トリル	S	1.65	511
実施例 820	化合物P R11-4		8-[1,4']ビペリジニル-1'-イル-9-エチ ル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒ ドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カル ボニトリル	S	1.63	481
実施例 821	化合物P R11-5		8-(4,4-ジフルオロ-[1,4']ビペリジニル -1'-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11- オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カル バゾール-3-カルボニトリル	S	1.70	517
実施例 822	化合物P R11-6		8-(4-アゼチジン-1-イル-ピペリジン-1- イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ -6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾ ール-3-カルボニトリル	S	1.55	453
実施例 823	化合物P R11-7		9-エチル-8-(4-ヒドロキシ-[1,4']ビペ リジニル-1'-イル)-6,6-ジメチル-11-オ キソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバ ゾール-3-カルボニトリル	U	1.95	497
実施例 824	化合物P R9-9		8-(4-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-ピ ペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル- 11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b] カルバゾール-3-カルボニトリル	U	2.53	454
実施例 825	化合物P R11-8		9-エチル-8-(4-フルオロ-[1,4']ビペリ ジニル-1'-イル)-6,6-ジメチル-11-オキ ソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバ ゾール-3-カルボニトリル	U	2.13	499
実施例 826	化合物P R9-10		9-エチル-6,6-ジメチル-8-(3-モルホリ ン-4-イル-アゼチジン-1-イル)-11-オキ ソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバ ゾール-3-カルボニトリル	S	1.48	455

【表 9】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z
実施例 827	化合物P R9-11		9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(3-ビペリジン-1-イル-アゼチジン-1-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	S	1.57	453
実施例 828	化合物P R9-12		9-エチル-6,6-ジメチル-8-[4-(1-メチル-ビペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	1.70	496
実施例 829	化合物P R9-13		9-エチル-6,6-ジメチル-8-[4-(4-メチル-ビペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	1.73	496
実施例 830	化合物P R11-9		8-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	2.12	467
実施例 831	化合物P R11-1 O		9-エチル-8-[4-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-ビペリジン-1-イル]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	1.90	457
実施例 832	化合物P R11-1 1		9-エチル-8-[4-(3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-ビペリジン-1-イル]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	S	1.90	471
実施例 833	化合物P R9-14		9-エチル-6,6-ジメチル-8-(4-メチル-4-モルホリン-4-イル-ビペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	2.00	497
実施例 834	化合物P R9-15		9-エチル-8-[4-(1-エチル-シクロブチル)-ビペラジン-1-イル]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	Y	2.25	481
実施例 835	化合物P R9-16		9-エチル-8-(4-エチル-4-モルホリン-4-イル-ビペリジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	Y	2.17	511
実施例 836	化合物P R9-17		9-エチル-8-(4-イソプロピル-4-モルホリン-4-イル-ビペリジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	2.12	525
実施例 837	化合物P R9-18		9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-[4-(1-プロピル-シクロブチル)-ピペラジン-1-イル]-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	2.28	495
実施例 838	化合物P R9-19		9-エチル-8-[4-(1-イソプロピル-シクロブチル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	2.25	495
実施例 839	化合物P R9-20		9-エチル-6,6-ジメチル-8-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	Y	1.85	443
実施例 840	化合物P R9-21		9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(2-ビペリジン-1-イル-エチルアミノ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	Y	1.85	441

【表 10】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z
実施例 841	化合物P R11-1 2		8-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	1.92	413
実施例 842	化合物P R11-1 3		9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-2,2,3,3,5,5,6,6-d8-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	U	1.98	491
実施例 843	化合物P R9-22		9-エチル-8-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピペリジン-1-イル]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	Y	3.23	472
実施例 844	化合物P R9-23		8-[4-(2-エトキシ-エトキシ)-ピペリジン-1-イル]-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	Y	3.35	486
実施例 845	化合物P R9-24		8-(4-シクロプロピルメトキシ-ピペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	Y	3.50	468
実施例 846	化合物P R9-25		8-[4-(2-シクロヘキシル-エトキシ)-ピペリジン-1-イル]-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	Y	4.00	524
実施例 847	化合物P R11-1 4		8-(4-シクロヘキシルアミノ-ピペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	Y	2.33	495
実施例 848	化合物P R11-1 5		8-(4-シクロペンチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	Y	2.15	481
実施例 849	化合物P R11-1 6		8-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	Y	2.15	467
実施例 850	化合物P R11-1 7		8-(4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	Y	2.08	453
実施例 851	化合物P R11-1 8		8-(4-シクロブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	Y	2.13	467
実施例 852	化合物P R11-1 9		8-[4-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	Y	2.42	509

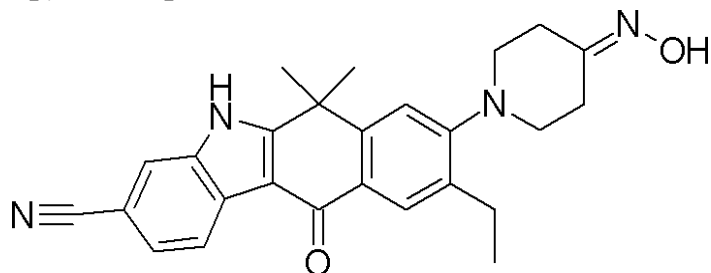
【0978】

[実施例 853]

化合物 P R 11 - 2 2

9-エチル-8-(4-ヒドロキシイミノ-ピペリジン-1-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 7 8 8】



9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-オキソピペリジン-1-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル 30 mg, ヒドロキシルアミン塩酸塩 10 mg をエタノール 5 mL に溶解し 60℃ にて 6 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 20 mL で希釈し有機層を 10% 食塩水液で洗浄した後に減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ジクロロメタン/メタノール = 99/1 ~ 90/10) で精製し表題化合物 23.5 mg (収率 74%) を得た。

LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.08 分 (分析条件 Y)

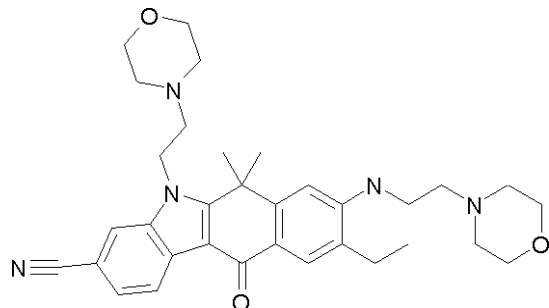
【0979】

[実施例 854]

化合物 PR10-2

9-エチル-6,6-ジメチル-5-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-8-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 7 8 9】



9-エチル-6,6-ジメチル-8-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル 10 mg を DMF 1 mL に溶解し K_2CO_3 10 mg および 1-(2-クロロエチル)モルホリン 8 mg を加え 90℃ で 17 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 10 mL で希釈し有機層を 10% 食塩水液で洗浄した後に減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ジクロロメタン/メタノール = 99/1 ~ 90/10) で精製し表題化合物 6.4 mg (収率 58%) を得た。

LCMS: m/z 556 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.78 分 (分析条件 Y)

【0980】

[実施例 855]

化合物 F7

9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-[4-(4-オキシモルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

10

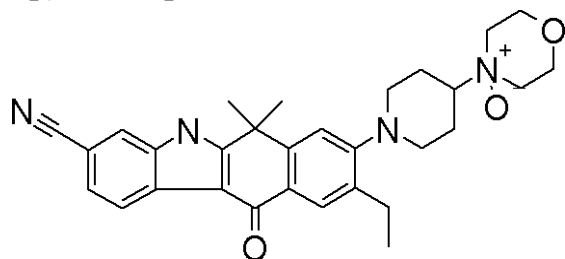
20

30

40

50

【化 7 9 0】



9-エチル-6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル 400 mg をトリフルオロエタノール 80 mL に溶解し 30% 過酸化水素水 0.8 mL を加え 60℃ で 17 時間攪拌した。反応混合物を 30 mL に濃縮したのち水 20 mL で希釈した。析出物をろ集し、乾燥し表題化合物 375 mg (収率 90%) を得た。

LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.05 分 (分析条件 U)

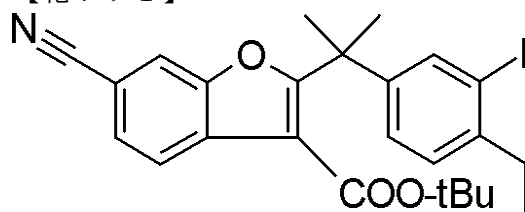
【0981】

[実施例 856]

化合物 FR1

6-シアノ-2-[1-(4-エチル-3-ヨードフェニル)-1-メチル-エチル]-ベンゾフラン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル

【化 7 9 1】



4-(4-エチル-3-ヨードフェニル)-4-メチル-3-オキソペンタン酸 tert-ブチル エステル (1.00 g、2.40 mmol) を NMP (4 mL) に溶解し、炭酸セシウム (1.56 g、4.80 mmol、2.0 等量) を加えて 5 分間攪拌した。4-クロロ-3-ニトロベンゾニトリル (542 mg、2.88 mmol、1.2 等量) の NMP 溶液 (2 mL) を加え、窒素雰囲気下 50℃ で 64 時間攪拌した。室温まで冷却した後、酢酸エチル 20 mL を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液 20 mL で有機層を洗浄した。さらに有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (白色アモルファス、320 mg、26%) を得た。

LCMS: m/z 516 $[M+H]^+$

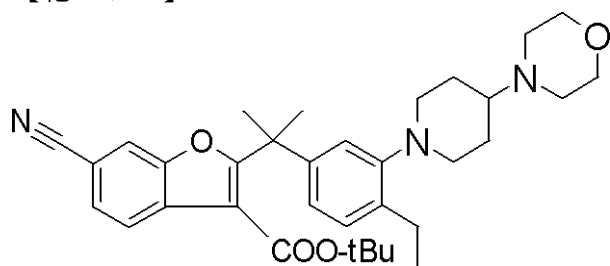
【0982】

[実施例 857]

化合物 FR2

6-シアノ-2-{1-[4-エチル-3-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-1-メチル-エチル}-ベンゾフラン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル

【化 7 9 2】



6-シアノ-2-[1-(4-エチル-3-ヨードフェニル)-1-メチル-エチル]-ベンゾフラン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステルを化合物PR6と同様の手法で変換し表題化合物を得た。

10

LCMS: m/z 558 $[M+H]^+$

【0983】

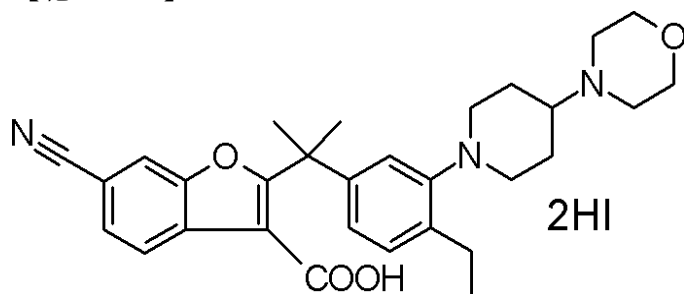
[実施例858]

化合物FR3

6-シアノ-2-{1-[4-エチル-3-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-1-メチル-エチル}-ベンゾフラン-3-カルボン酸 ヨウ
化水素酸塩

20

【化 7 9 3】



30

6-シアノ-2-{1-[4-エチル-3-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-1-メチル-エチル}-ベンゾフラン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステルをトリメチルシリルヨードを用いて化合物PR7と同様の手法で脱保護し表題化合物を得た。

LCMS: m/z 502 $[M+H]^+$

【0984】

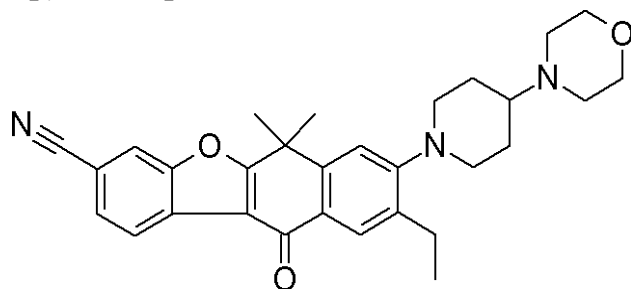
[実施例859]

化合物FR4

9-エチル-6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-カルボニトリル

40

【化 7 9 4】



10

6-シアノ-2- {1- [4-エチル-3- (4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル) -フェニル] -1-メチル-エチル} -ベンゾフラン-3-カルボン酸 ヨウ化水素酸塩を実施例 8 0 5 記載の方法と同様にして変換し表題化合物を得た。

LCMS : m/z 484 $[M+H]^+$

【0 9 8 5】

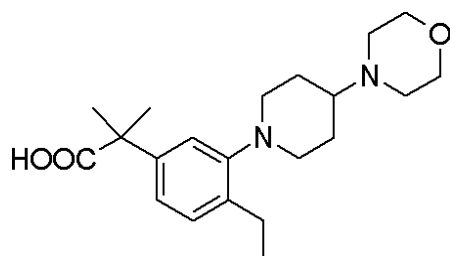
[実施例 8 6 0]

化合物 LB 1

2- [4-エチル-3- (4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル) -フェニル] -2-メチル-プロピオン酸

20

【化 7 9 5】



2- (4-エチル-3-ヨードフェニル) -2-メチルプロパン酸を用いて化合物 PR 6 の調製に用いた手法でアミノ化を行い表題化合物を得た。

30

LCMS : m/z 361 $[M+H]^+$

【0 9 8 6】

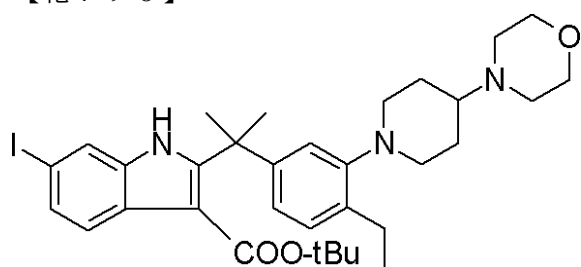
[実施例 8 6 1]

化合物 LB 2

2- {1- [4-エチル-3- (4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル) -フェニル] -1-メチル-エチル} -6-ヨード-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル

40

【化 7 9 6】



2- [4-エチル-3- (4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル) -フェニル]

50

ル] - 2 - メチル - プロピオン酸を化合物 P R 5 - 1 の合成に用いた手法で変換し表題化合物を得た。

L C M S : m/z 658 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.76 分 (分析条件 U)

【0987】

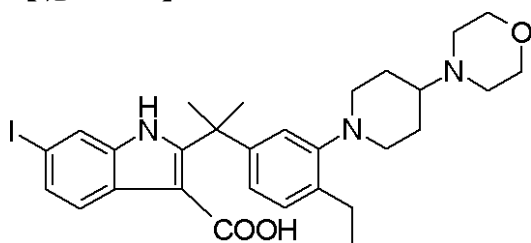
[実施例 862]

化合物 L B 3

2 - { 1 - [4 - エチル - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 - メチル - エチル } - 6 - ヨード - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸

【化 797】

10



2 - { 1 - [4 - エチル - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 - メチル - エチル } - 6 - ヨード - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸

20

tert - ブチル エステルを化合物 P R 7 の調製に用いた手法で脱保護し表題化合物を得た

L C M S : m/z 602 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.17 分 (分析条件 U)

【0988】

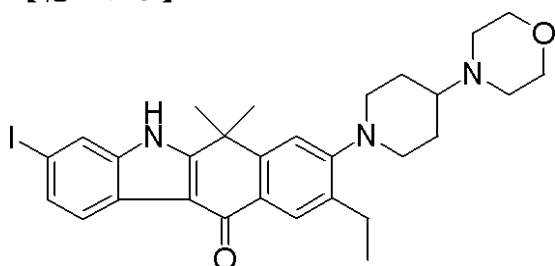
[実施例 863]

化合物 L B 4

9 - エチル - 3 - ヨード - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化 798】

30



2 - { 1 - [4 - エチル - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 - メチル - エチル } - 6 - ヨード - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸を

40

実施例 805 記載の方法と同様にして変換し表題化合物を得た。

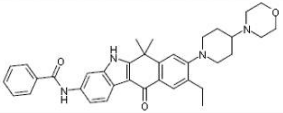
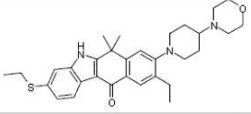
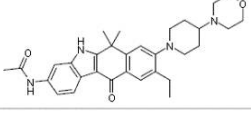
L C M S : m/z 584 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.25 分 (分析条件 U)

以下の表 11 の化合物は 9 - エチル - 3 - ヨード - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オンより表記載の手法で変換し調製した。

【0989】

【表 1 1】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 864	化合物L B5-1		N-[9-エチル-6,6-ジメチル-8-(4-モル ホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11- オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カル バゾール-3-イル]-ベンズアミド	Y	1.78	577	B2-10
実施例 865	化合物L B5-2		9-エチル-3-エチルスルファニル-6,6-ジ メチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリ ジン-1-イル)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カル バゾール-11-オン	Y	2.28	518	B2-17
実施例 866	化合物L B5-3		N-[9-エチル-6,6-ジメチル-8-(4-モル ホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11- オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カル バゾール-3-イル]-アセトアミド	Y	1.50	515	B2-10

10

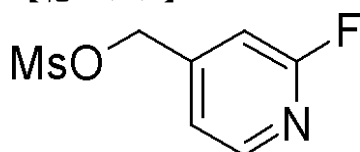
【0990】

[実施例 867]

化合物 A Z 1

メタンスルホン酸 (2-フルオロピリジン-4-イル) メチルエステル

【化 799】



20

(2-フルオロピリジン-4-イル) メタノール 1 g を DCM 40 mL に溶解し、T
EA 3.3 mL 及びメシルクロリド 0.67 mL を加え 0 °C で 1 時間攪拌した。混合物を
濃縮後シリカゲルカラム (n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製し表題化合物 1.
18 g (77%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz DMSO-d₆) δ: 3.21 (3H, s)、5.38 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 5.0), 8.29 (1H, d, J = 5.0)

30

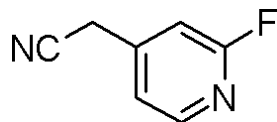
【0991】

[実施例 868]

化合物 A Z 2

(2-フルオロピリジン-4-イル) アセトニトリル

【化 800】



メタンスルホン酸 (2-フルオロピリジン-4-イル) メチル エステル 1.16 g の
DMF 28 mL 溶液にシアン化ナトリウム 0.42 g を加え 80 °C にて 1 時間攪拌した。
混合物を酢酸エチル 100 mL で希釈し、15% 食塩水、蒸留水で順に洗浄した。有機層
を濃縮後、シリカゲルカラム (n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製し表題化合物
278 mg (36%) を得た。

40

¹H-NMR (270 MHz DMSO-d₆) δ: 4.22 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 5.0), 8.27 (1H, d, J = 5.0)

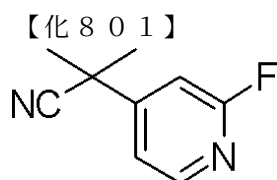
【0992】

[実施例 869]

化合物 A Z 3

(2-フルオロピリジン-4-イル) 2-メチルプロピオニトリル

50



(2-フルオロピリジン-4-イル) アセトニトリルより化合物 K 2 と同様の手法で表題化合物を合成した。

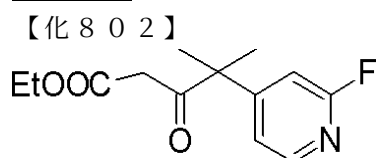
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.72 (6H, s), 7.34 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J=5.3$), 8.31 (1H, d, $J=5.3$)

【0993】

[実施例 870]

化合物 A Z 4

4-(2-フルオロピリジン-4-イル)-4-メチル-3-オキソペンタン酸 エチル
エステル



(2-フルオロピリジン-4-イル) 2-メチルプロピオニトリルより化合物 K 3 と同様の手法で表題化合物を合成した。

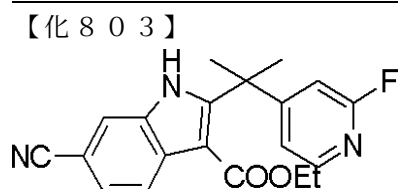
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.13 (3H, t, $J=7.3$), 1.48 (6H, s), 3.57 (2H, s), 4.01 (2H, q, $J=7.3$), 7.12 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J=5.3$), 8.22 (1H, d, $J=5.3$)

【0994】

[実施例 871]

化合物 A Z 5

6-シアノ-2-[1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-エチル]-
1H-インドール-3-カルボン酸 エチルエステル



4-(2-フルオロピリジン-4-イル)-4-メチル-3-オキソペンタン酸 エチル
エステルより化合物 K 4 および K 5 と同様の手法で表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 352 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.05 (3H, t, $J=7.3$), 1.82 (6H, s), 3.98 (2H, q, $J=7.3$), 6.99-7.02 (2H, m), 7.16 (1H, dd, $J=8.4, 1.5$), 7.97 (1H, s), 8.05-8.11 (2H, m)

【0995】

[実施例 872]

化合物 A Z 6

6-シアノ-2-[1-(2-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル))ピ
リジン-4-イル)-1-メチル-エチル]-1H-インドール-3-カルボン酸 エチ
ルエステル

10

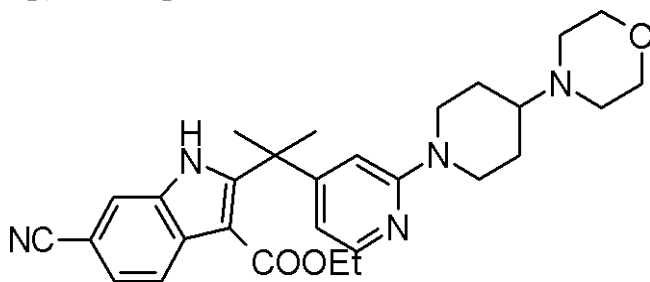
20

30

40

50

【化 8 0 4】



10

6-シアノ-2-〔1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-エチル〕-1H-インドール-3-カルボン酸 エチルエステル 110mgをNMP 3.3mLに溶解し4-モルホリン-4-イル-ピペリジン 319mgを加え封管中120℃にて1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル50mLで希釈し、15%食塩水、蒸留水で順に洗浄した。有機層を濃縮後、シリカゲルカラム（DCM/メタノール=20/1）で精製し表題化合物120mg（76%）を得た。

LCMS: m/z 502 $[M+H]^+$

【0996】

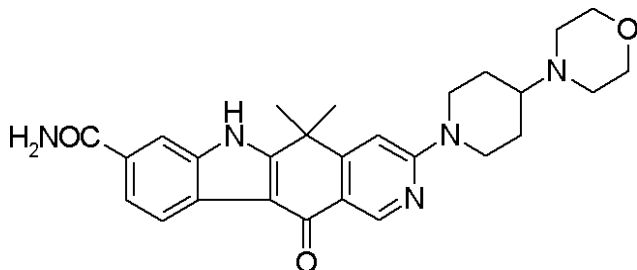
[実施例873]

化合物AZ7-1

20

5,5-ジメチル-3-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド

【化 8 0 5】



30

6-シアノ-2-〔1-(2-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-エチル〕-1H-インドール-3-カルボン酸 エチルエステル110mgをイートン試薬2.5mLに溶解し55℃にて17時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で中和し析出物をろ集し、水で洗浄し表題化合物72mg（70%）を得た。

LCMS: m/z 474 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.17分（分析条件U）

40

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz DMSO- d_6) δ : 1.38 (2H, m), 1.75 (6H, s), 1.88 (2H, m), 2.44 (5H, m), 2.94 (2H, m), 3.57 (4H, m), 4.58 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J=8.4$), 8.00 (2H, m), 8.15 (1H, d, $J=8.4$), 8.85 (1H, s), 12.3 (1H, s)

【0997】

[実施例874]

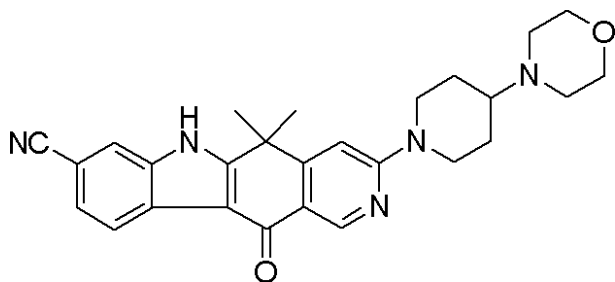
化合物AZ7-2

5,5-ジメチル-3-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸

50

オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-b] カルバゾール-8-カルボニ
トリル

【化 8 0 6】



10

5, 5-ジメチル-3-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-
オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ピリド [4, 3-b] カルバゾール-8-カルボン
酸 アミド 5.4 mg を DMF 1 mL に溶解しチオニルクロリド 25 μ L を加え室温にて1
時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し析出物をろ集し表題化合物 2.5 mg (49%) を
得た。

LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.55 分 (分析条件U)

20

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.36 (2H, m), 1.76 (6H, s), 1.89 (2H, m), 2.44 (5H, m), 2.95 (2H, m), 3.57 (4H, m), 4.58 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=8.0$), 7.99 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J=8.0$), 8.86 (1H, s), 12.7 (1H, s)

以下の表 12 および 13 の化合物を 6-シアノ-2-[1-(2-フルオロピリジン-4-
イル)-1-メチル-エチル]-1H-インドール-3-カルボン酸 エチルエステル
に対応するアミノ基を導入したのちに、化合物 AZ7-1 の合成に用いた手法で環化し調
製した。また化合物 AZ7-2 の合成に用いた手法で3位の置換基をカルボキシアミド基
からシアノ基に変換することで調製した。

30

【0998】

【表 1 2】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間	m/z
実施例 875	化合物A Z7-3		3-[4-((2R,6S)-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド	U	1.32	502
実施例 876	化合物A Z7-4		3-[4-((2R,6S)-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル	U	1.70	484
実施例 877	化合物A Z7-5		3-[1,4]ビペリジニル-1'-イル-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド	U	1.30	472
実施例 878	化合物A Z7-6		5,5-ジメチル-3-(4-メチル-4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド	Y	1.00	488
実施例 879	化合物A Z7-7		5,5-ジメチル-3-(4-メチル-4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル	Y	1.62	470
実施例 880	化合物A Z7-8		3-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド	Y	1.22	444
実施例 881	化合物A Z7-9		3-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル	Y	1.55	426
実施例 882	化合物A Z7-10		3-[1,4]ビペリジニル-1'-イル-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル	Y	1.73	454
実施例 883	化合物A Z7-11		5,5-ジメチル-3-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド	U	1.33	391
実施例 884	化合物A Z7-12		5,5-ジメチル-3-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル	U	1.77	373
実施例 885	化合物A Z7-13		3-[4-(1-エチル-シクロブチル)-ピペラジン-1-イル]-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル	Y	1.93	464
実施例 886	化合物A Z7-14		3-(4-エチル-4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド	Y	1.18	502
実施例 887	化合物A Z7-15		3-(4-エチル-4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル	Y	1.78	484
実施例 888	化合物A Z7-16		3-[4-(1-エチル-シクロブチル)-ピペラジン-1-イル]-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド	Y	1.25	472

【表 1 3】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z
実施例 889	化合物A Z7-17		3-(4-イソプロピル-4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド	U	1.27	516
実施例 890	化合物A Z7-18		5,5-ジメチル-3-(4-モルホリン-4-イル-4-プロピル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド	U	1.36	516
実施例 891	化合物A Z7-19		5,5-ジメチル-3-(4-モルホリン-4-イル-4-プロピル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル	U	1.68	498
実施例 892	化合物A Z7-20		3-(4-イソプロピル-4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル	U	1.60	498
実施例 893	化合物A Z7-21		5,5-ジメチル-11-オキソ-3-[4-(1-プロピル-シクロプロピル)-ピペラジン-1-イル]-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド	U	1.58	486
実施例 894	化合物A Z7-22		5,5-ジメチル-11-オキソ-3-[4-(1-プロピル-シクロプロピル)-ピペラジン-1-イル]-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル	U	1.97	468

以下の表 1 4 の化合物を (2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル) メタノールから化合物 A Z 1 ~ A Z 7-2 の合成に用いた手法で調製した。

【1 0 0 0】

【表 1 4】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z
実施例 895	化合物A Z7-23		4-フルオロ-5,5-ジメチル-3-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド	U	1.37	492
実施例 896	化合物A Z7-24		4-フルオロ-5,5-ジメチル-3-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル	U	1.74	474
実施例 897	化合物A Z7-25		4-フルオロ-5,5-ジメチル-11-オキソ-3-[4-(3-オキソ-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド	U	1.32	505
実施例 898	化合物A Z7-26		3-[1,4]ピペリジニル-1'-イル-4-フルオロ-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド	U	1.45	490
実施例 899	化合物A Z7-27		3-[1,4]ピペリジニル-1'-イル-4-フルオロ-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル	U	1.87	472

【1 0 0 1】

[実施例 9 0 0]

化合物 B Z 1

2-シアノ-4-ヒドラジノピリジン

10

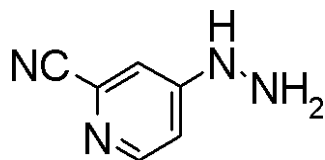
20

30

40

50

【化 8 0 7】



4-クロロ-2-シアノピリジン 1 g をヒドラジン 1 水和物 1 mL および 1, 4-ジオキサン 10 mL に溶解し終夜還流攪拌した。反応溶液を水 30 mL で希釈し酢酸エチルで繰り返し抽出した。有機層を濃縮し表題化合物を粗生成物として得た。これを精製することなく次の反応に使用した。

LCMS: m/z 135 $[M+H]^+$

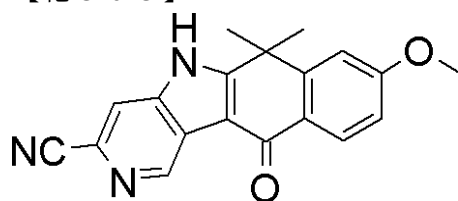
【1002】

[実施例 901]

化合物 B Z 2-1

8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[f]ピリド[4, 3-b]インドール-3-カルボニトリル

【化 8 0 8】



2-シアノ-4-ヒドラジノピリジンおよび7-メトキシ-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オンより化合物 A 3-1 の調製に用いた手法で中間体を調製し、これを精製することなく化合物 A 4 の調製に用いた手法で酸化し表題化合物を得た。

LCMS: m/z 318 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.10 分 (分析条件 U)

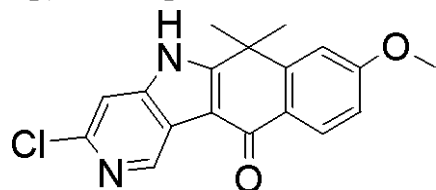
【1003】

[実施例 902]

化合物 B Z 2-2

3-クロロ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ[f]ピリド[4, 3-b]インドール-11-オン

【化 8 0 9】



2-クロロ-4-ヒドラジノピリジンおよび7-メトキシ-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オンより化合物 A 3-1 の調製に用いた手法で中間体を調製し、これを精製することなく化合物 A 4 の調製に用いた手法で酸化し表題化合物を得た。

LCMS: m/z 327, 329 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.80 分 (分析条件 S)

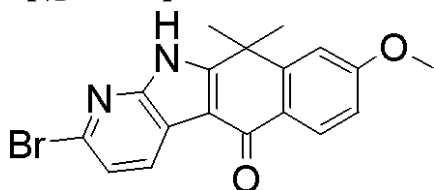
【1004】

[実施例903]

化合物CZ1

2-ブロモ-8-メトキシ-10, 10-ジメチル-10, 11-ジヒドロ-1, 11-ジアザ-ベンゾ [b] フルオレン-5-オン

【化810】



10

2-ブロモ-6-ヒドラジノピリジンおよび7-メトキシ-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オンより化合物A3-1の調製に用いた手法で中間体を調製し、これを精製することなく化合物A4の調製に用いた手法で酸化し表題化合物を得た。

LCMS: m/z 371, 373 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.85分 (分析条件U)

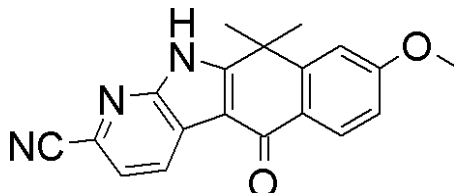
【1005】

[実施例904]

化合物CZ2

8-メトキシ-10, 10-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザ-ベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリル

【化811】



30

2-ブロモ-8-メトキシ-10, 10-ジメチル-10, 11-ジヒドロ-1, 11-ジアザ-ベンゾ [b] フルオレン-5-オンより化合物A5-2の手法1でシアノ化を行い表題化合物を得た。

LCMS: m/z 318 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.35分 (分析条件U)

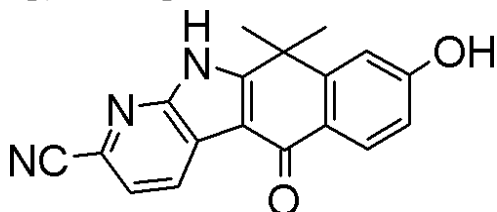
【1006】

[実施例905]

化合物CZ3

8-ヒドロキシ-10, 10-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザ-ベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリル

【化812】



40

8-メトキシ-10, 10-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-1,

50

11-ジアザベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリルを化合物 A 6 の調製にもちいた手法で脱メチル化し表題化合物を得た。

LCMS: m/z 304 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.72 分 (分析条件 S)

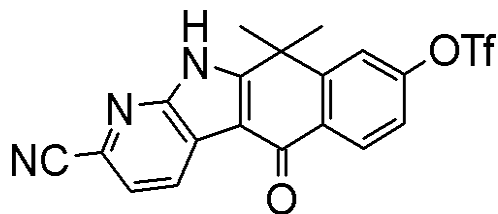
【1007】

[実施例 906]

化合物 CZ 4

トリフルオロメタンスルホン酸 2-シアノ-10, 10-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザベンゾ [b] フルオレン-8-イル エステル

【化 813】



8-ヒドロキシ-10, 10-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリルを化合物 B 1 の調製に用いた手法でトリフルオロメタンスルホンエステル化し表題化合物を得た。

LCMS: m/z 436 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.32 分 (分析条件 Y)

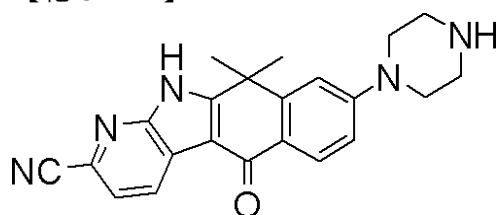
【1008】

[実施例 907]

化合物 CZ 5-1

10, 10-ジメチル-5-オキソ-8-ピペラジン-1-イル-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリル

【化 814】



トリフルオロメタンスルホン酸 2-シアノ-10, 10-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザベンゾ [b] フルオレン-8-イル エステル

を化合物 B 2-1 の調製に用いた手法でピペラジンを導入し表題化合物を得た。

LCMS: m/z 372 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.17 分 (分析条件 S)

【1009】

[実施例 908]

化合物 CZ 5-2

10, 10-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリル

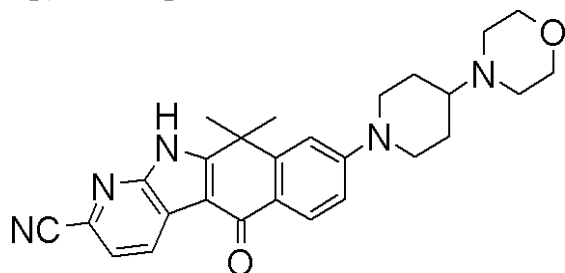
10

20

30

40

【化 8 1 5】



トリフルオロメタンスルホン酸 2-シアノ-10, 10-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザーベンゾ [b] フルオレン-8-イル エステル

を化合物 B 2-1 の調製に用いた手法で 4-モルホリン-4-イルピペリジンを導入し表題化合物を得た。

LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.68 分 (分析条件 U)

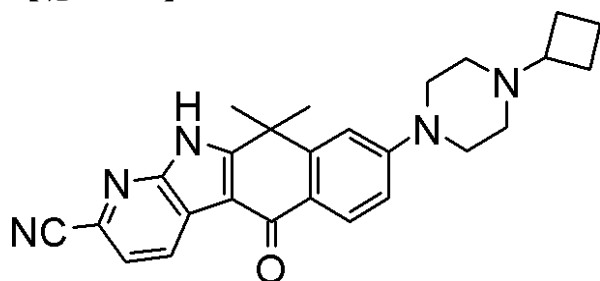
【1010】

[実施例 909]

化合物 CZ 6

8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-10, 10-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザーベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリル

【化 8 1 6】



10, 10-ジメチル-5-オキソ-8-ピペラジン-1-イル-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザーベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリルを化合物 B 3-32 の合成に用いた手法でシクロブタノンと還元的アミノ化を行い表題化合物を得た。

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.60 分 (分析条件 U)

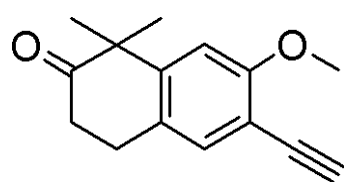
【1011】

[実施例 910]

化合物 DZ 1

6-エチニル-7-メトキシ-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン

【化 8 1 7】



6-ブロモ-7-メトキシ-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-

2-オン 1 g をアセトニトリル 50 mL に溶解し $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 45 mg、X-phos 168 mg、 CsCO_3 1.2 g、トリメチルシリルアセチレン 0.9 mL を加え 85 °C にて 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 100 mL で希釈し有機層を 10 % 食塩水液で 2 回洗浄した後に減圧下濃縮した。残渣を THF 10 mL に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリドの THF 溶液 4 mL を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 100 mL で希釈し有機層を 10 % 食塩水液で 2 回洗浄した後に減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (n-ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) で精製し表題化合物 346 mg (2 工程収率 43 %) を得た。

LCMS: m/z 229 $[\text{M}+\text{H}]^+$

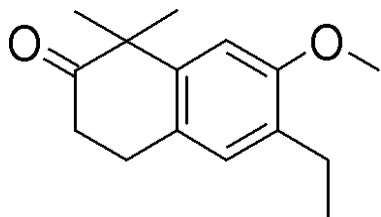
【1012】

[実施例 911]

化合物 DZ2

6-エチル-7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン

【化 818】



6-エチル-7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン 346 mg をエタノール:THF = 2:1 の混合溶媒 20 mL に溶解し 10 % Pd/C 170 mg を加え水素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。触媒をろ過によって除き有機層を減圧下濃縮し表題化合物 322 mg (収率 91 %) を得た。

LCMS: m/z 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$

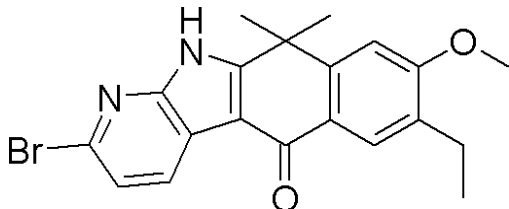
【1013】

[実施例 912]

化合物 DZ3

2-ブロモ-7-エチル-8-メトキシ-10,10-ジメチル-10,11-ジヒドロ-1,11-ジアザベンゾ [b] フルオレン-5-オン

【化 819】



2-ブロモ-6-ヒドラジノピリジンおよび 6-エチル-7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オンより化合物 A3-1 の調製に用いた手法で中間体を調製し、これを精製することなく化合物 A4 の調製に用いた手法で酸化し表題化合物を得た。

LCMS: m/z 399, 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 3.35 分 (分析条件 Y)

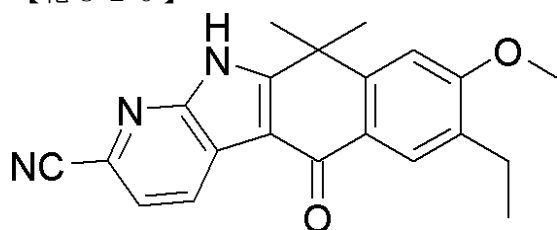
【1014】

[実施例 913]

化合物 D Z 4

7-エチル-8-メトキシ-10, 10-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリル

【化 820】



10

2-ブロモ-7-エチル-8-メトキシ-10, 10-ジメチル-10, 11-ジヒドロ-1, 11-ジアザベンゾ [b] フルオレン-5-オンより化合物 A 5-2 の手法 1 でシアノ化を行い表題化合物を得た。

LCMS: m/z 346 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.05 分 (分析条件 Y)

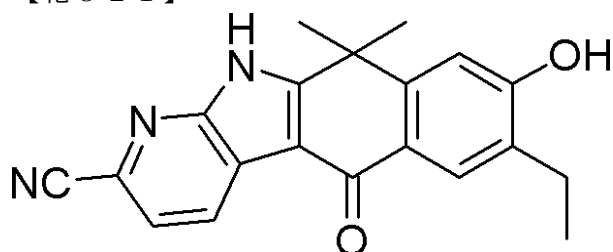
【1015】

[実施例 914]

化合物 D Z 5

7-エチル-8-ヒドロキシ-10, 10-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリル

【化 821】



30

7-エチル-8-メトキシ-10, 10-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリルを化合物 A 5 の調製にもちいた手法で脱メチル化し表題化合物を得た。

LCMS: m/z 332 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.60 分 (分析条件 Y)

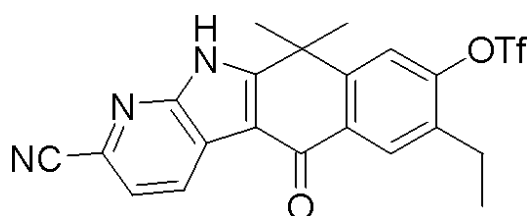
【1016】

[実施例 915]

化合物 D Z 6-1

トリフルオロメタンスルホン酸 2-シアノ-7-エチル-10, 10-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザベンゾ [b] フルオレン-8-イル エステル

【化 822】



40

50

7-エチル-8-ヒドロキシ-10, 10-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザ-ベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリルを化合物 B 1 の調製に用いた手法でトリフルオロメタンスルホンエステル化し表題化合物を得た。

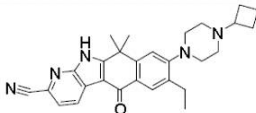
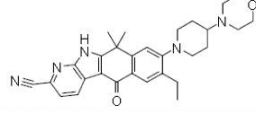
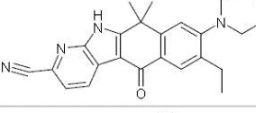
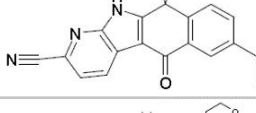
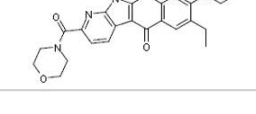
LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.50 分 (分析条件 Y)

以下の表 15 の化合物をトリフルオロメタンスルホン酸 2-シアノ-7-エチル-10, 10-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザ-ベンゾ [b] フルオレン-8-イル エステルと対応するアミンより化合物 B 2-10 の合成に用いた手法で調製した。実施例 919、920 は反応の際の副生成物として得られた。

【1017】

【表 15】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間	m/z
実施例 916	化合物 D Z7-1		8-(4-シクロプロチル-ピペラジン-1-イル)-7-エチル-10,10-ジメチル-5-オキソ-10,11-ジヒドロ-5H-1,11-ジアザ-ベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリル	Y	1.83	454
実施例 917	化合物 D Z7-2		7-エチル-10,10-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-5-オキソ-10,11-ジヒドロ-5H-1,11-ジアザ-ベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリル	Y	1.85	484
実施例 918	化合物 D Z7-3		7-エチル-10,10-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-5-オキソ-10,11-ジヒドロ-5H-1,11-ジアザ-ベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリル	Y	3.02	401
実施例 919	化合物 D Z7-4		7-エチル-10,10-ジメチル-5-オキソ-10,11-ジヒドロ-5H-1,11-ジアザ-ベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリル	Y	3.07	316
実施例 920	化合物 D Z7-5		7-エチル-10,10-ジメチル-2-(モルホリン-4-カルボニル)-8-モルホリン-4-イル-10,11-ジヒドロ-5H-1,11-ジアザ-ベンゾ [b] フルオレン-5-オン	Y	2.70	489

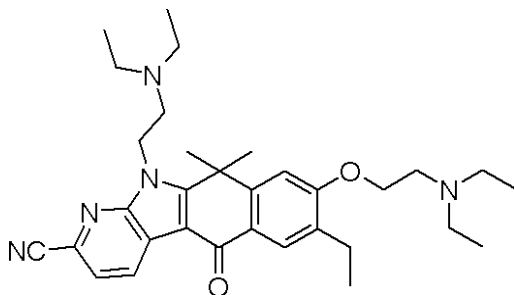
【1018】

[実施例 921]

化合物 D Z6-2

8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-11-(2-ジエチルアミノ-エチル)-7-エチル-10, 10-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザ-ベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリル

【化 823】



7-エチル-8-ヒドロキシ-10, 10-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-1, 11-ジアザ-ベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリル

ロー 5H-1, 11-ジアザベンゾ [b] フルオレン-2-カルボニトリルを化合物 A 7-17 の調製に用いた手法でアルキル化し表題化合物を得た。

LCMS: m/z 530 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.38 分 (分析条件 Y)

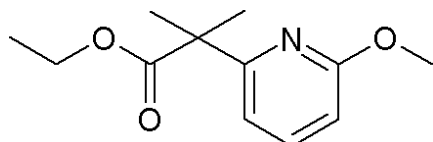
【1019】

[実施例 922]

化合物 EZ1

2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸 エチル エステル

【化 824】



10

2-ブロモ-6-メトキシピリジン 7.0 g、イソ酪酸エチル 4.75 g、トリ t-ブチルホスフィン 300 mg、 $Pd_2(dba)_3$ 680 mg をトルエン 200 mL に窒素雰囲気下で溶解し LiHMDS THF 溶液 (1.6 M) 24 mL を加え 100 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 300 mL で希釈し 15% 食塩水 200 mL で 3 回洗浄した。有機層を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラム (n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製し表題化合物 5.353 g (収率 60%) を得た。

20

LCMS: m/z 224 $[M+H]^+$

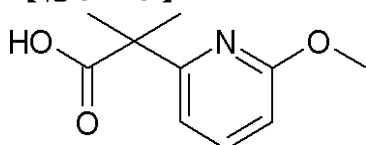
【1020】

[実施例 923]

化合物 EZ2

2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸

【化 825】



30

2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸 エチル エステル 5.33 g をメタノール 200 mL に溶解し 5 N 水酸化カリウム水溶液 25 mL を加え還流攪拌した。反応混合物を濃縮し 2 N 塩酸で中和し析出物をろ集、乾燥し表題化合物 3.55 g を得た。

LCMS: m/z 196 $[M+H]^+$

40

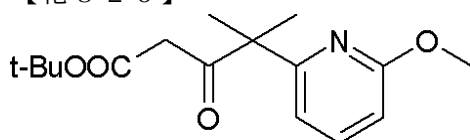
【1021】

[実施例 924]

化合物 EZ3

4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-4-メチル-3-オキソペンタン酸 tert-ブチル エステル

【化 826】



50

2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸およびマロン酸モノ-tert-ブチルより化合物PR4の調製に用いた手法で表題化合物を合成し更に精製することなく次工程に使用した。

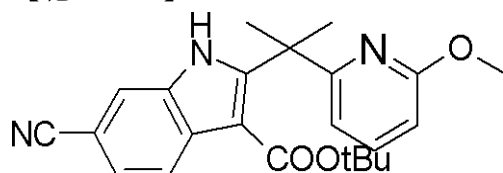
【1022】

[実施例925]

化合物EZ4-1

6-シアノ-2-[1-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-エチル]-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル

【化827】



10

4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-4-メチル-3-オキソペンタン酸 tert-ブチル エステルおよび4-クロロ-3-ニトロベンズニトリルより化合物PR5-1の調製に用いた手法で表題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 392 [M+H]⁺

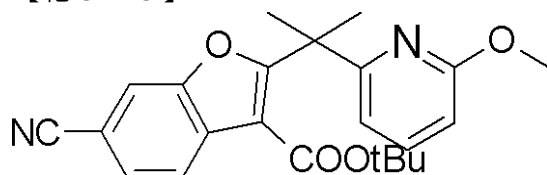
【1023】

[実施例926]

化合物EZ4-2

6-シアノ-2-[1-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-エチル]-ベンゾフラン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル

【化828】



30

4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-4-メチル-3-オキソペンタン酸 tert-ブチル エステルおよび4-クロロ-3-ニトロベンズニトリルより化合物FR1の調製に用いた手法で表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 393 [M+H]⁺

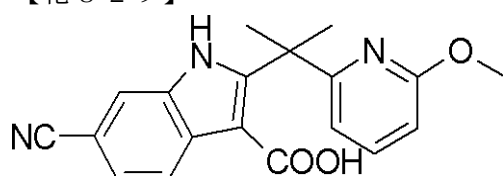
【1024】

[実施例927]

化合物EZ5-1

6-シアノ-2-[1-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1-メチル-エチル]-1H-インドール-3-カルボン酸

【化829】



50

6-シアノ-2-[1-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1-メチル-エチル]-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル エステルより化合物PR7の調製に用いた手法で表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 336 [M+H]⁺

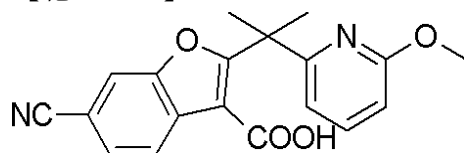
【1025】

[実施例928]

化合物EZ5-2

6-シアノ-2-[1-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1-メチル-エチル]-
ベンゾフラン-3-カルボン酸

【化830】



10

6-シアノ-2-[1-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1-メチル-エチル]-ベンゾフラン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステルより化合物PR7の調製に用いた手法で表題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 337 [M+H]⁺

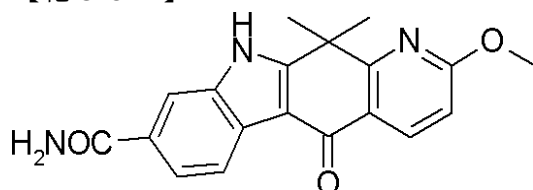
【1026】

[実施例929]

化合物EZ6-1

2-メトキシ-11, 11-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-ピリ
ド[2, 3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド

【化831】



30

6-シアノ-2-[1-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1-メチル-エチル]-1H-インドール-3-カルボン酸より化合物AZ7-1の調製に用いた手法で表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 336 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.98分 (分析条件S)

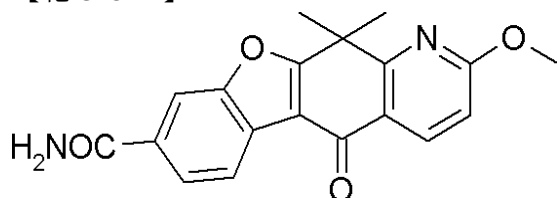
【1027】

[実施例930]

化合物EZ6-2

2-メトキシ-11, 11-ジメチル-5-オキソ-5, 11-ジヒドロ-ベンゾ[4,
5]フロ[3, 2-g]キノリン-8-カルボン酸 アミド

【化832】



50

6-シアノ-2-[1-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1-メチル-エチル]-ベンゾフラン-3-カルボン酸より化合物 A Z 7-1 の調製に用いた手法で表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.38 分 (分析条件 S)

【1028】

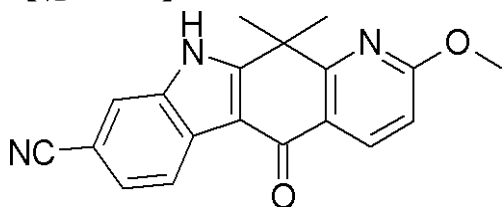
[実施例 931]

化合物 E Z 7-1

10

2-メトキシ-11, 11-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-ピリド [2, 3-b] カルバゾール-8-カルボニトリル

【化 833】



20

2-メトキシ-11, 11-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-ピリド [2, 3-b] カルバゾール-8-カルボン酸 アミドより A Z 7-2 の調製に用いた手法で表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 318 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.60 分 (分析条件 S)

【1029】

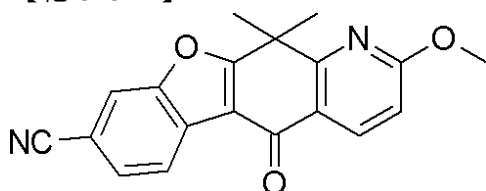
[実施例 932]

化合物 E Z 7-2

30

2-メトキシ-11, 11-ジメチル-5-オキソ-5, 11-ジヒドロ-ベンゾ [4, 5] フロ [3, 2-g] キノリン-8-カルボニトリル

【化 834】



40

2-メトキシ-11, 11-ジメチル-5-オキソ-5, 11-ジヒドロ-ベンゾ [4, 5] フロ [3, 2-g] キノリン-8-カルボン酸 アミドより A Z 7-2 の調製に用いた手法で表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 319 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.18 分 (分析条件 S)

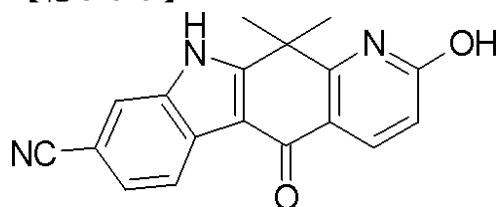
【1030】

[実施例 933]

化合物 E Z 8-1

2-ヒドロキシ-11, 11-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-ピリド [2, 3-b] カルバゾール-8-カルボニトリル

【化 8 3 5】



2-メトキシ-11, 11-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-ピリ
ド〔2, 3-b〕カルバゾール-8-カルボニトリルより化合物 A 5 の調製に用いた手法
で脱メチル化し表題化合物を合成した。

10

LCMS: m/z 304 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 1.70 分 (分析条件 U)

【1031】

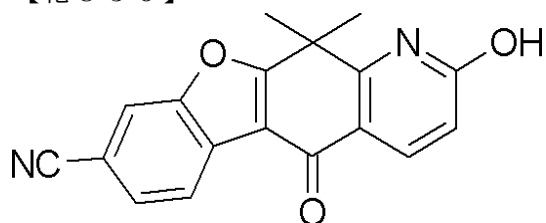
[実施例 934]

化合物 EZ 8-2

2-ヒドロキシ-11, 11-ジメチル-5-オキソ-5, 11-ジヒドロ-ベンゾ〔4,
5〕フロ〔3, 2-g〕キノリン-8-カルボニトリル

【化 8 3 6】

20



2-メトキシ-11, 11-ジメチル-5-オキソ-5, 11-ジヒドロ-ベンゾ〔4,
5〕フロ〔3, 2-g〕キノリン-8-カルボニトリルより化合物 A 5 の調製に用いた手
法で脱メチル化し表題化合物を合成した。

30

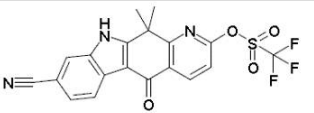
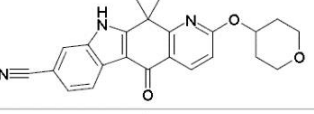
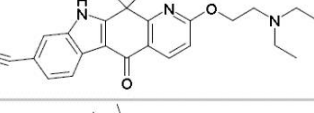
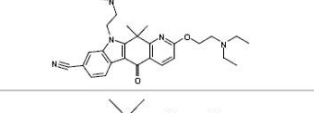
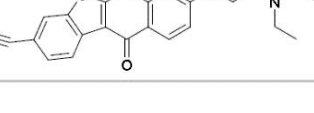
LCMS: m/z 305 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 2.17 分 (分析条件 U)

以下の表 16 の化合物は 2-ヒドロキシ-11, 11-ジメチル-5-オキソ-10, 11-ジヒドロ-5H-ピリ
ド〔2, 3-b〕カルバゾール-8-カルボニトリルまたは 2-ヒドロキシ-11, 11-ジメチル-5-オキソ-5, 11-ジヒドロ-ベンゾ〔4,
5〕フロ〔3, 2-g〕キノリン-8-カルボニトリルより表に記載の手法を用いて調製
した。

【1032】

40

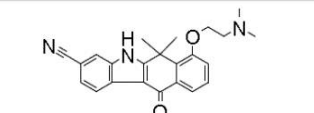
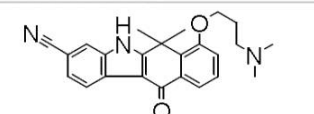
【表 16】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 935	化合物E Z9-1		トリフルオロメタンスルホン酸 8-シアノ -11,11-ジメチル-5-オキソ-10,11-ジヒド ロ-5H-ピリド[2,3-b]カルバゾール-2-イル エステル	U	2.93	436	B1
実施例 936	化合物E Z9-2		11,11-ジメチル-5-オキソ-2-(テトラヒド ロ-ピラン-4-イルオキシ)-10,11-ジヒドロ -5H-ピリド[2,3-b]カルバゾール-8-カル ボニトリル	U	2.57	388	A7-1
実施例 937	化合物E Z9-3		2-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-11,11- ジメチル-5-オキソ-10,11-ジヒドロ-5H- ピリド[2,3-b]カルバゾール-8-カルボニ トリル	Y	1.63	403	A7-17
実施例 938	化合物E Z9-4		2-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-10-(2- ジエチルアミノ-エチル)-11,11-ジメチル- 5-オキソ-10,11-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3- b]カルバゾール-8-カルボニトリル	Y	1.82	502	A7-17
実施例 939	化合物E Z9-5		2-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-11,11- ジメチル-5-オキソ-5,11-ジヒドロ-ベンゾ [4,5]フロ[3,2-b]キノリン-8-カルボニ トリル	Y	1.77	404	A7-17

以下の表 17 の化合物を化合物 W 3 および対応するハライドから化合物 A 7-17 の合成
に用いた手法で水酸基をアルキル化し調製した。

【1033】

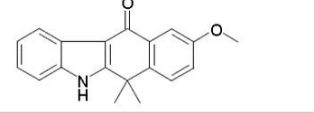
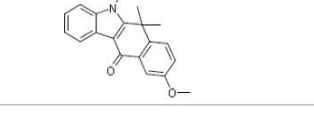
【表 17】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z
実施例 940	化合物 W4-3		7-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメ チル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベン ゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	I	0.96	374.0
実施例 941	化合物 W4-4		7-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-6,6-ジ メチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベン ゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル	I	0.92	388.0

以下の表 18 の化合物は以下の方法により調製した。すなわち化合物 J 2 およびフェニル
ヒドラジンから化合物 A 3、A 4 の調製に用いた方法で化合物 G T 1-1 を調製した。つ
いで化合物 A 10-1 と同様の手法でメチル化して化合物 G T 1-2 を調製した。

【1034】

【表 18】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 942	化合物 GT1-1		9-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ- ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	A	2.36	292.0	A3 A4
実施例 943	化合物 GT1-2		9-メトキシ-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒド ロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	A	2.53	306.0	A10-1

以下の表 19 の化合物は以下の方法により調製した。すなわち化合物 A 2 およびフェニル
ヒドラジンから化合物 A 3、A 4 の調製に用いた方法で化合物 G T 2-1 を調製した。
ついで化合物 A 10-1 と同様の手法でアルキル化して化合物 G T 2-2、化合物 G T 2
-8 を調製した。

10

20

30

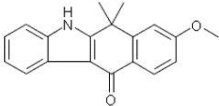
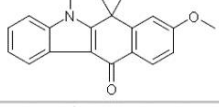
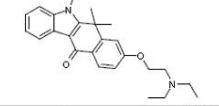
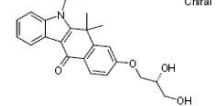
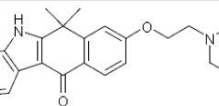
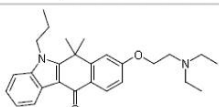
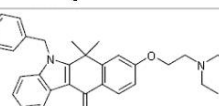
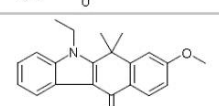
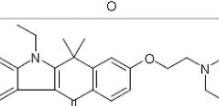
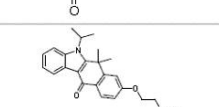
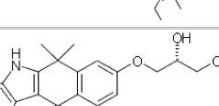
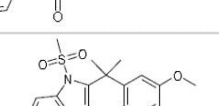
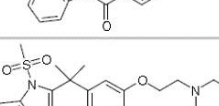
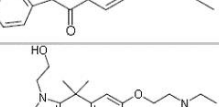
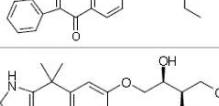
40

50

化合物 G T 2 - 1 または化合物 G T 2 - 1 の 5 - アルキル体からの化学的変換を表に記載する既述の官能基変換（化合物 A 6 の調製に用いた手法で脱メチル化しその後官能基導入など）を組み合わせ実施し表の化合物を得た。

【 1 0 3 5 】

【表 19】

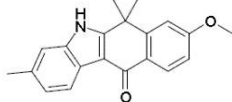
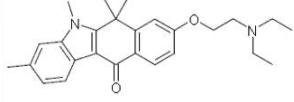
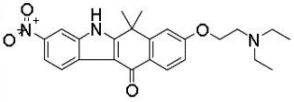
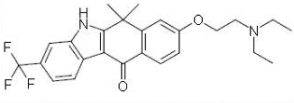
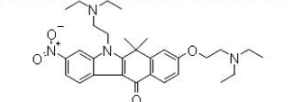
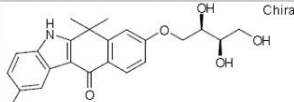
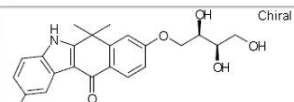
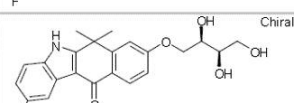
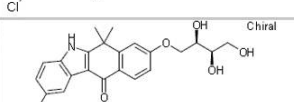
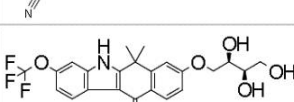
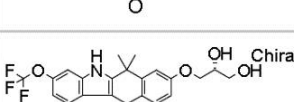
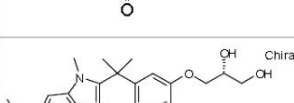
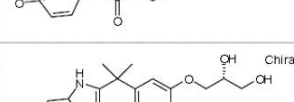
実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 944	化合物 GT2-1		8-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ- ベンゾ[<i>b</i>]カルバゾール-11-オン	A	2.30	292.0	A3 A4
実施例 945	化合物 GT2-2		8-メトキシ-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒド ロ-ベンゾ[<i>b</i>]カルバゾール-11-オン	A	2.55	306.0	A10-1
実施例 946	化合物 GT2-3		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-5,6,6-トリ メチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[<i>b</i>]カルバ ゾール-11-オン	A	1.90	391.0	A6 A7-17 A10-1
実施例 947	化合物 GT2-4		8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[<i>b</i>] カルバゾール-11-オン	A	1.90	366.0	A6 A7-17 A10-1
実施例 948	化合物 GT2-5		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメ チル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[<i>b</i>]カルバゾ ール-11-オン	F	1.93	377.3	A6 A7-17
実施例 949	化合物 GT2-6		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメ チル-5-プロピル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[<i>b</i>] カルバゾール-11-オン	A	2.09	419.0	A6 A7-17 A10-1
実施例 950	化合物 GT2-7		5-ベンジル-8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[<i>b</i>] カルバゾール-11-オン	B	4.83	467.3	A6 A7-17 A10-1
実施例 951	化合物 GT2-8		5-エチル-8-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6- ジヒドロ-ベンゾ[<i>b</i>]カルバゾール-11-オン	F	2.94	320.0	A10-1
実施例 952	化合物 GT2-9		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-5-エチ ル-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[<i>b</i>] カルバゾール-11-オン	F	2.16	405.0	A6 A7-17 A10-1
実施例 953	化合物 GT2-10		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-5-イソプ ロピル-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベン ゾ[<i>b</i>]カルバゾール-11-オン	A	2.02	419.0	A6 A7-17 A10-1
実施例 954	化合物 GT2-11		8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[<i>b</i>]カル バゾール-11-オン	C	2.17	352.2	A6 A7-17 A7-14- 2
実施例 955	化合物 GT2-12		5-メタンスルホニル-8-メトキシ-6,6-ジ メチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[<i>b</i>]カルバゾ ール-11-オン	C	2.87	370.1	A9-1
実施例 956	化合物 GT2-13		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-5-メタン スルホニル-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ- ベンゾ[<i>b</i>]カルバゾール-11-オン	F	2.20	455.1	A6 A7-17 A9-1
実施例 957	化合物 GT2-14		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-5-(2-ヒ ドロキシ-エチル)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒ ドロ-ベンゾ[<i>b</i>]カルバゾール-11-オン	H	3.73	421.0	A6 A7-17 A10-1
実施例 958	化合物 GT2-15		6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒド ロキシ-ブトキシ)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[<i>b</i>] カルバゾール-11-オン	H	3.73	382.4	A7-1 A7-14- 2

以下の表 20 の化合物は以下の方法により調製した。すなわち化合物 A 2 および対応する

置換基をもつフェニルヒドラジンから化合物 A 3、A 4 の調製に用いた方法で 2（または 3）-置換-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オンに導いた。ついでこれらからの化学的変換を表に記載する既述の官能基変換を組み合わせる実施し表の化合物を得た。

【1036】

【表20】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 959	化合物 GT3-1		8-メトキシ-3,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	A	2.39	306.0	A3 A4
実施例 960	化合物 GT3-2		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-3,5,6,6-テトラメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	A	1.97	405.0	A6 A7-17 A10-1
実施例 961	化合物 GT3-3		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-3-ニトロ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	B	3.86	422.2	A6 A7-17
実施例 962	化合物 GT3-4		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-3-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	A	2.03	445.0	A6 A7-17
実施例 963	化合物 GT3-5		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-5-(2-ジエチルアミノ-エチル)-6,6-ジメチル-3-ニトロ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	F	1.74	521.3	A6 A7-17 A10-1
実施例 964	化合物 GT3-6		2,6,6-トリメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	F	2.03	396.0	A6 A7-17 A7-14-2
実施例 965	化合物 GT3-7		2-フルオロ-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	F	1.99	400.0	A6 A7-17 A7-14-2
実施例 966	化合物 GT3-8		2-クロロ-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	F	2.14	416.0	A6 A7-17 A7-14-2
実施例 967	化合物 GT3-9		6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-2-カルボニトリル	F	1.90	407.4	A6 A7-17 A7-14-2
実施例 968	化合物 GT3-10		6,6-ジメチル-3-トリフルオロメトキシ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	F	2.31	466.4	A6 A7-17 A7-14-2
実施例 969	化合物 GT3-11		8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-3-トリフルオロメトキシ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	F	2.43	436.4	A6 A7-17 A7-14-2
実施例 970	化合物 GT3-12		8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-メトキシ-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	B	3.79	396.5	A6 A7-17 A10-1 A7-14-2
実施例 971	化合物 GT3-13		8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	B	3.40	382.4	A6 A7-17 A7-14-2

以下の表 2 1 の化合物は以下の方法により調製した。すなわち化合物 E 1 および対応する置換基をもつフェニルヒドラジンから化合物 A 3、A 4 の調製に用いた方法で 9-プロモ

10

20

30

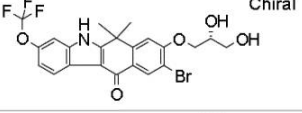
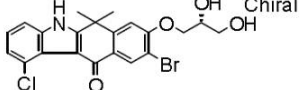
40

50

－1－クロロ－8－メトキシ－6，6－ジメチル－5，6－ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール－11－オンまたは9－ブロモ－8－メトキシ－6，6－ジメチル－3－トリフルオロメトキシ－5，6－ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール－11－オンに導いた。ついでこれらからの化学的変換を表に記載する既述の官能基変換を組み合わせる実施し表の化合物を得た。

【1037】

【表21】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 972	化合物 GT4-1		9-ブロモ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-3-トリフルオロメトキシ-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	C	2.68	514.0	A6 A7-17 A7-14- 2
実施例 973	化合物 GT4-2		9-ブロモ-1-クロロ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	C	2.58	464.0	A6 A7-17 A7-14- 2

10

以下の表22および23の化合物を以下の方法により調製した。すなわち化合物GT3-3を化合物D2の調製に用いた手法で接触還元し化合物GT5-1に導いた。

化合物GT5-1をB3-32の調製に用いた手法で還元的アルキル化しメチル基またはベンジル基を導入した（化合物GT5-2、化合物GT5-3）。

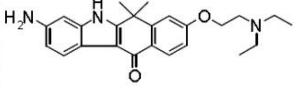
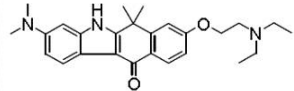
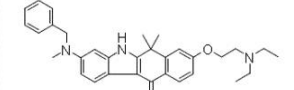
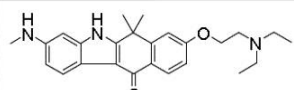
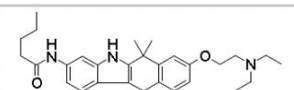
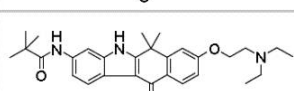
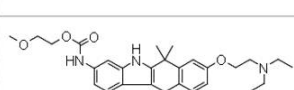
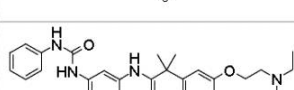
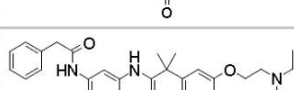
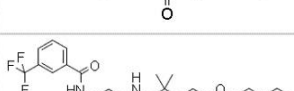
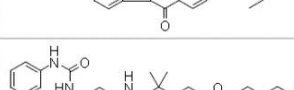
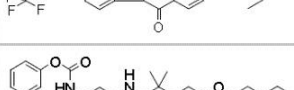
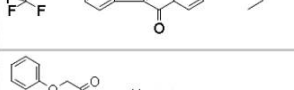
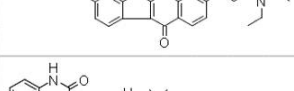
20

化合物GT5-3を化合物D2の調製に用いた手法で接触還元し化合物GT5-4を調製した。

得られた化合物GT5-1～4のアミノ誘導体に対して化合物A9-1の調製に用いた手法で対応するアシルクロリド、イソシアネートまたはクロロフォルメートを反応させることで表の化合物を得た。

【1038】

【表 2 2】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 974	化合物 GT5-1		3-アミノ-8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	A	1.15	392.3	D2
実施例 975	化合物 GT5-2		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-3-ジメチルアミノ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	A	1.18	420.2	B3-32
実施例 976	化合物 GT5-3		3-(ベンジル-メチル-アミノ)-8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	B	3.05	496.4	B3-32
実施例 977	化合物 GT5-4		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-3-メチルアミノ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	B	2.46	406.3	B3-32 D2
実施例 978	化合物 GT5-5		ペンタン酸 [8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシノ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-アミド	C	2.52	476.5	A9-1
実施例 979	化合物 GT5-6		N-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシノ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-2,2-ジメチル-プロピオンアミド	A	1.74	476.4	A9-1
実施例 980	化合物 GT5-7		[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシノ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-カルバミン酸 2-メトキシエチル エステル	A	1.55	494.3	A9-1
実施例 981	化合物 GT5-8		1-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシノ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-3-フェニル-尿素	B	3.79	511.3	A9-1
実施例 982	化合物 GT5-9		N-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシノ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-2-フェニル-アセトアミド	B	3.81	510.4	A9-1
実施例 983	化合物 GT5-10		N-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシノ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	B	4.47	564.4	A9-1
実施例 984	化合物 GT5-11		1-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシノ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素	B	4.55	579.4	A9-1
実施例 985	化合物 GT5-12		[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシノ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-カルバミン酸 3-トリフルオロメチル-フェニル エステル	H	5.17	580.1	A9-1
実施例 986	化合物 GT5-13		N-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシノ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-2-フェノキシ-アセトアミド	C	2.57	526.1	A9-1
実施例 987	化合物 GT5-14		1-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシノ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-1-メチル-3-フェニル-尿素	B	3.83	525.6	A9-1

【表 2 3】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 988	化合物 GT5-15		1-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-1-メチル-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素	B	4.58	593.4	A9-1
実施例 989	化合物 GT5-16		3-ベンジル-1-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-1-メチル-尿素	B	3.81	539.4	A9-1
実施例 990	化合物 GT5-17		N-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-N-メチル-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	B	4.15	578.3	A9-1
実施例 991	化合物 GT5-18		N-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-N-メチル-2-フェノキシ-アセトアミド	C	2.62	540.4	A9-1
実施例 992	化合物 GT5-19		3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-1-メチル-尿素	F	2.45	581.6	A9-1
実施例 993	化合物 GT5-20		1-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-3-(4-メトキシ-フェニル)-1-メチル-尿素	B	3.77	555.4	A9-1
実施例 994	化合物 GT5-21		[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-カルバミン酸 フェニル エステル	A	1.89	512.2	A9-1

以下の表 2 4 の化合物を以下の方法により調製した。すなわち化合物 T 2 2 - 1 を出発原料として、化合物 B 2 - 2 8 の調製に用いた手法を用いて 8 - [(4 R , 5 R) - 5 - (t e r t - ブチル-ジメチルシラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 1 - オキソ - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボン酸を調製した。

このカルボン酸に対して化合物 A 9 - 1 0 の調製に用いた手法で対応するアミン、アルコールを脱水縮合させ、ついで化合物 T 2 2 - 1 - 1 、および T 2 2 - 1 - 2 の手法で脱保護を実施し表の化合物を得た。

【 1 0 4 0 】

10

20

30

【表 2 4】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 995	化合物 GT6-1		6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 フェニルアミド	A	1.79	501.0	A9-10
実施例 996	化合物 GT6-2		6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 ジメチルアミド	D	1.33	453.0	A9-10
実施例 997	化合物 GT6-3		6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 2-ヒドロキシエチル エステル	A	1.40	470.0	A9-10
実施例 998	化合物 GT6-4		6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 ブチルアミド	D	1.55	481.0	A9-10
実施例 999	化合物 GT6-5		6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 (2-メトキシエチル)-アミド	D	1.30	483.0	A9-10
実施例 1000	化合物 GT6-6		6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 メチルアミド	D	1.24	439.0	A9-10
実施例 1001	化合物 GT6-7		6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 ベンジルアミド	D	1.58	515.0	A9-10
実施例 1002	化合物 GT6-8		6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 アミド	D	1.18	425.0	A9-10
実施例 1003	化合物 GT6-9		6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 ピリジン-4-イルアミド	D	1.40	502.0	A9-10
実施例 1004	化合物 GT6-10		6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸	D	1.01	426.0	B2-28
実施例 1005	化合物 GT6-11		6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 ピリジン-2-イルアミド	D	1.52	502.0	A9-10
実施例 1006	化合物 GT6-12		6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 ピリジン-3-イルアミド	D	1.34	502.0	A9-10
実施例 1007	化合物 GT6-13		6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 フェネチルアミド	D	1.67	529.0	A9-10
実施例 1008	化合物 GT6-14		N-[6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド	D	1.23	565.0	A9-10

以下の表 2 5 の化合物を化合物 T 1 7 - 3 より J A C S 2 0 0 6 年 1 2 8 巻 1 0 9 6 4 ページに記載の方法で水酸基を導入し、次いで A 7 - 1 4 - 2 および T 2 2 - 2 の方法で脱保護を行い下記の化合物を得た。

【 1 0 4 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z
実施例 1009	化合物 GT7-1		8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 3-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ- ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	B	2.59	368.4
実施例 1010	化合物 GT7-2		8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 3-ヒドロキシ-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒド ロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	C	1.90	382.4

以下の表 2 6 の化合物を化合物 G T 7 - 1 または G T 7 - 2 より化合物 A 7 - 1 の調製に用いた手法でアルキル化、または A 9 - 1 の調製に用いた手法でカルバメート化することにより調製した。

【1042】

【表 2 6】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 1011	化合物 GT8-1		8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 3-エトキシ-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロ ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	C	2.43	410.5	A7-1
実施例 1012	化合物 GT8-2		8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 3-エトキシ-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロ ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	C	2.30	396.5	A7-1
実施例 1013	化合物 GT8-3		8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 5,6,6-トリメチル-3-(オキセタン-3-イル オキシ)-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバ ゾール-11-オン	B	1.72	438.5	A7-1
実施例 1014	化合物 GT8-4		フェニル-カルバミン酸 8-((R)-2,3-ジヒ ドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-11- オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カル バゾール-3-イル エステル	B	4.23	487.0	A9-1

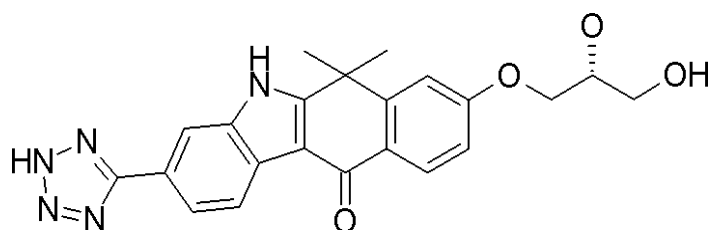
【1043】

[実施例 1015]

化合物 G T 9 - 1

8 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ-プロポキシ) - 6 , 6 - ジメチル-3 - (2 H - テトラゾール-5-イル) - 5 , 6 - ジヒドロ-ベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 8 3 7】



8 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル- [1 , 3] ジオキソラン-4-イルメトキシ) - 6 , 6 - ジメチル-11-オキソ-6 , 11 - ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル (20 . 0 m g 、 0 . 0 4 8 m m o l) 、 塩化アンモニウム (1 . 2 8 m g 、 0 . 0 2 4 m m o l) および NaN_3 (6 . 2 4 m g 、 0 . 0 9 6 m m o l) を DMF に溶かし、120 度で 14 時間攪拌した。さらに NaN_3 (6 . 2 4 m g 、 0 . 0 9 6 m m o l) を追加し、120 度で 30 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。濃縮して

得られた個体をヘキサン：酢酸エチル＝１：１で洗浄し、８－（（Ｓ）－２，２－ジメチル－〔１，３〕ジオキソラン－４－イルメトキシ）－６，６－ジメチル－３－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－５，６－ジヒドロベンゾ〔ｂ〕カルバゾール－１１－オンを白色固体として得た。

生成物をＭｅＯＨ（１．０ｍｌ）に懸濁させ、１規定塩酸水溶液を加えて６０度で１時間半攪拌した。室温まで冷却した後、反応液を減圧濃縮し、得られた固体をＤＣＭで洗浄し、標題化合物を淡黄色固体（１３．４ｍｇ、６６．３％）として得た。

ＬＣＭＳ： m/z ４２０ $[M+H]^+$

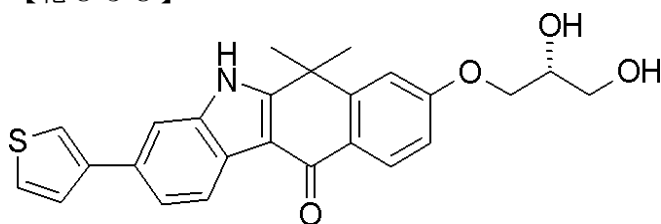
【１０４４】

〔実施例１０１６〕

化合物ＧＴ９－２

８－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシ－プロポキシ）－６，６－ジメチル－３－チオフェン－３－イル－５，６－ジヒドロベンゾ〔ｂ〕カルバゾール－１１－オン

【化８３８】



３－ブromo－８－（（Ｓ）－２，２－ジメチル－〔１，３〕ジオキソラン－４－イルメトキシ）－６，６－ジメチル－５，６－ジヒドロベンゾ〔ｂ〕カルバゾール－１１－オン（２０．０ｍｇ、０．０４３ｍｍol）、チオフェン－３－ボロン酸（１０．９ｍｇ、０．０８５ｍｍol）、 K_3PO_4 （４０ｍｇ）および $Pd(PPh_3)_4$ （９．９ｍｇ、０．００８６ｍｍol）をDMA（０．８ｍｌ）および水（０．２ｍｌ）に溶解し、マイクロウェーブ照射下１４０度で１０分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、８－（（Ｓ）－２，２－ジメチル－〔１，３〕ジオキソラン－４－イルメトキシ）－６，６－ジメチル－３－チオフェン－３－イル－５，６－ジヒドロベンゾ〔ｂ〕カルバゾール－１１－オンを得た。

この生成物をＭｅＯＨ（１．０ｍｌ）に懸濁させ、１規定塩酸を加えて６０度で１時間半攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた固体をＤＣＭで洗浄し、標題化合物を黄色固体（１２．６ｍｇ、６７．１％）として得た。

ＬＣＭＳ： m/z ４３４ $[M+H]^+$

化合物Ｔ１８－１と対応するボロン酸の組み合わせ、または（Ｓ）－８－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）－６，６－ジメチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－５Ｈ－ベンゾ〔ｂ〕カルバゾール－１１（６Ｈ）－オンと対応するブロミドの組み合わせで化合物ＧＴ９－２と同様の方法を実施し、以下の表２７の化合物を合成した。

【１０４５】

【表 27】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z
実施例 1017	化合物 GT9-3		8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)- 6,6-ジメチル-3-チオフェン-2-イル-5,6- ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	B	4.59	434.0
実施例 1018	化合物 GT9-4		8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)- 6,6-ジメチル-3-(1H-ピラゾール-4-イ ル)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール -11-オン	B	4.04	418.0
実施例 1019	化合物 GT9-5		8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)- 6,6-ジメチル-3-(2H-ピラゾール-3-イ ル)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール -11-オン	A	1.51	418.0
実施例 1020	化合物 GT9-6		8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)- 6,6-ジメチル-3-チアゾール-5-イル-5,6- ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	F	1.97	435.0
実施例 1021	化合物 GT9-7		8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)- 3-(3H-イミダゾール-4-イル)-6,6-ジメ チル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール -11-オン	H	2.91	418.0

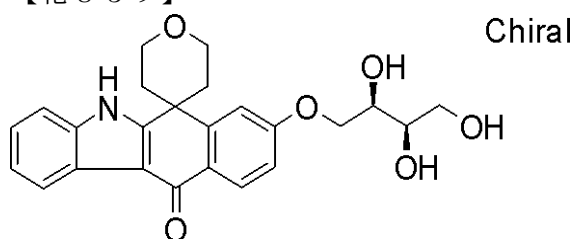
【1046】

[実施例1022]

化合物GT10-1

8-((2R, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブトキシ)-2', 3', 5', 6'-テトラヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6, 4'-ピラン]-11(5H)-オン

【化839】



化合物N6-1-2と同様の手法で調製した。

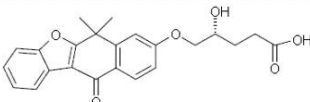
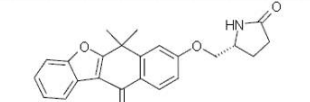
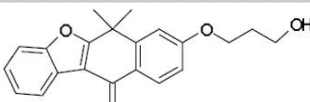
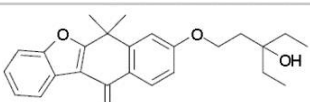
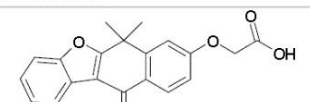
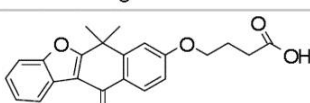
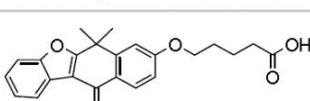
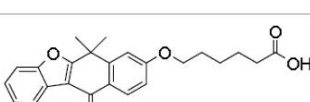
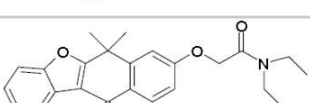
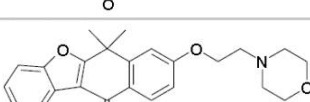
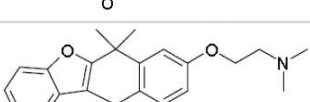
LCMS: m/z 434 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.56分(分析条件A)

以下の表28～32の化合物を以下の方法により調製した。すなわち化合物A2とプロモフェノールより化合物Z10、Z11、Z12およびZ13の調製に用いた手法を用いて8-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2, 3-d]フラン-11-オンを調製した。これに化合物A7-1の調製に用いた光延反応、A7-17の方法等に対応する側鎖あるいはその合成等価体を導入後、必要に応じ脱保護操作等の官能基変換を行い以下の化合物を調製した。

【1047】

【表 28】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z
実施例 1023	化合物 GT11-1		(R)-5-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-4-ヒドロキシ-ペンタン酸	H	5.37	395.0
実施例 1024	化合物 GT11-2		(R)-5-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシメチル)-ピロリジン-2-オン	H	5.50	376.0
実施例 1025	化合物 GT11-3		8-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	H	5.97	337.0
実施例 1026	化合物 GT11-4		8-(3-エチル-3-ヒドロキシ-ペンチルオキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	H	9.29	393.0
実施例 1027	化合物 GT11-5		(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-酢酸	H	5.65	336.0
実施例 1028	化合物 GT11-6		4-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-酪酸	H	6.15	365.0
実施例 1029	化合物 GT11-7		5-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-ペンタン酸	H	6.44	379.0
実施例 1030	化合物 GT11-8		6-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-ヘキサン酸	H	6.77	393.0
実施例 1031	化合物 GT11-9		2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-N,N-ジエチル-アセトアミド	H	6.39	392.0
実施例 1032	化合物 GT11-10		6,6-ジメチル-8-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	H	4.45	392.0
実施例 1033	化合物 GT11-11		8-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	H	4.59	350.0

【表 29】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z
実施例 1034	化合物 GT11- 12		8-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d] フラン-11-オン	F	2.40	353.0
実施例 1035	化合物 GT11- 13		8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d] フラン-11-オン	H	5.07	353.0
実施例 1036	化合物 GT11- 14		6,6-ジメチル-8-(2-ピロリジン-1-イル- エトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラ ン-11-オン	G	3.03	375.9
実施例 1037	化合物 GT11- 15		6,6-ジメチル-8-(2-ピペリジン-1-イル- エトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラ ン-11-オン	G	3.15	389.9
実施例 1038	化合物 GT11- 16		8-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-6,6-ジ メチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン- 11-オン	G	3.30	364.2
実施例 1039	化合物 GT11- 17		8-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-6,6- ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラ ン-11-オン	F	2.35	404.3
実施例 1040	化合物 GT11- 18		(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒド ロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオ キシ)-酢酸 メチル エステル	D	2.38	351.0
実施例 1041	化合物 GT11- 19		2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒド ロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イル オキシ)-N-(2-モルホリン-4-イル-エチ ル)-アセトアミド	D	2.03	450.0
実施例 1042	化合物 GT11- 20		6,6-ジメチル-8-(2-ピペラジン-1-イル- エトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラ ン-11-オン	G	2.81	391.2
実施例 1043	化合物 GT11- 21		8-[2-(4-メタンスルホニル-ピペラジン- 1-イル)-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベ ンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	F	2.21	469.1
実施例 1044	化合物 GT11- 22		2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒド ロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イル オキシ)-アセトアミド	D	1.95	336.0
実施例 1045	化合物 GT11- 23		4-[2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジ ヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イル オキシ)-エチル]-ピペラジン-1-カルボ ン酸 アミド	F	2.04	434.0
実施例 1046	化合物 GT11- 24		N-(2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-2-(6,6- ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベン ゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)- アセトアミド	D	1.82	410.0

【表 30】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z
実施例 1047	化合物 GT11- 25		8-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)- エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナ フト[2,3-d]フラン-11-オン	F	2.10	433.1
実施例 1048	化合物 GT11- 26		4-[2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジ ヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イ ルオキシ)-アセチル]-ピペラジン-1-カル ボン酸 tert-ブチル エステル	D	2.53	505.0
実施例 1049	化合物 GT11- 27		8-[2-(2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エトキ シ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト [2,3-d]フラン-11-オン	H	5.62	367.0
実施例 1050	化合物 GT11- 28		8-[2-[2-(2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エトキ シ)-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ [b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	H	5.64	411.0
実施例 1051	化合物 GT11- 29		8-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)- 6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d] フラン-11-オン	F	2.05	373.1
実施例 1052	化合物 GT11- 30		2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒド ロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イル オキシ)-N-(2-ピリジン-4-イル-エチル)- アセトアミド	D	2.10	441.0
実施例 1053	化合物 GT11- 31		N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-2-(6,6-ジ メチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ [b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-ア セトアミド	D	2.01	407.0
実施例 1054	化合物 GT11- 32		2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒド ロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イル オキシ)-N-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)- エチル]-アセトアミド	D	1.88	424.0
実施例 1055	化合物 GT11- 33		6,6-ジメチル-8-[2-(4-メチル-ピペラジ ン-1-イル)-エトキシ]-6H-ベンゾ[b]ナフト [2,3-d]フラン-11-オン	F	1.99	405.2
実施例 1056	化合物 GT11- 34		6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒド ロキシ-ブトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト [2,3-d]フラン-11-オン	F	2.21	383.0
実施例 1057	化合物 GT11- 35		8-((R)-2-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イ ル-プロポキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ [b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	F	2.25	420.0
実施例 1058	化合物 GT11- 36		6,6-ジメチル-8-(2-オキソ-2-ピペラジ ン-1-イル-エトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト [2,3-d]フラン-11-オン	D	1.92	405.0
実施例 1059	化合物 GT11- 37		8-[2-[4-(2-ヒドロキシ-アセチル)-ピペ ラジン-1-イル)-エトキシ]-6,6-ジメチル- 6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オ ン	F	2.06	449.1
実施例 1060	化合物 GT11- 38		8-((S)-2-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イ ル-プロポキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ [b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	F	2.24	420.0

【表 3 1】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z
実施例 1061	化合物 GT11- 39		8-[2-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロピルア ミノ)-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ [b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	H	4.18	396.0
実施例 1062	化合物 GT11- 40		8-((S)-4,5-ジヒドロキシ-ペンチルオキ シ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト [2,3-d]フラン-11-オン	F	2.56	381.0
実施例 1063	化合物 GT11- 41		4-[2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジ ヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イ ルオキシ)-エチル]-ピペラジン-2-オン	F	2.06	405.0
実施例 1064	化合物 GT11- 42		2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒド ロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イル オキシ)-N-ピペリジン-4-イル-アセトアミ ド	D	1.92	419.0
実施例 1065	化合物 GT11- 43		N-[2-(ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミ ノ)-エチル]-2-(6,6-ジメチル-11-オキソ -6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フ ラン-8-イルオキシ)-アセトアミド	D	1.83	467.0
実施例 1066	化合物 GT11- 44		N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-2-(6,6- ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベン ゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)- アセトアミド	D	2.08	422.0
実施例 1067	化合物 GT11- 45		N-(2-ジエチルアミノ-エチル)-2-(6,6-ジ メチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ [b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-ア セトアミド	D	2.10	436.0
実施例 1068	化合物 GT11- 46		6,6-ジメチル-8-(ピリミジン-2-イルオキ シ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11- オン	H	6.35	357.0
実施例 1069	化合物 GT11- 47		8-(2-エチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメ チル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11- オン	F	2.15	350.0
実施例 1070	化合物 GT11- 48		1-[2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジ ヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イ ルオキシ)-エチル]-ピペラジン-2-オン	H	4.42	405.0
実施例 1071	化合物 GT11- 49		4-[2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジ ヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イ ルオキシ)-エチル]-1-メチル-ピペラジン -2-オン	H	4.33	419.0
実施例 1072	化合物 GT11- 50		2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒド ロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イル オキシ)-N-(2-ピペラジン-1-イル-エチ ル)-アセトアミド	A	3.99	448.0
実施例 1073	化合物 GT11- 51		2-ジメチルアミノ-N-[2-(6,6-ジメチル- 11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト [2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-エチル]-ア セトアミド	D	2.13	408.0
実施例 1074	化合物 GT11- 52		4-[2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジ ヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イ ルオキシ)-エチル]-1,1-ジメチル-3-オキ ソ-ピペラジン-1-イウム; クロリド	H	4.47	433.0

【表 3 2】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z
実施例 1075	化合物 GT11- 53		8-[2-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	A	1.75	435.0
実施例 1076	化合物 GT11- 54		1-[2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-エチル]-4-メチル-ピペラジン-2-オン	B	4.09	419.0
実施例 1077	化合物 GT11- 55		6,6-ジメチル-8-(3-ピペラジン-1-イルプロポキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	A	1.75	405.0
実施例 1078	化合物 GT11- 56		8-[2-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	A	1.72	465.0
実施例 1079	化合物 GT11- 57		8-[2-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチルアミノ)-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	C	2.57	394.0
実施例 1080	化合物 GT11- 58		8-[2-[ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	C	2.77	410.0
実施例 1081	化合物 GT11- 59		8-[2-(3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	C	2.88	406.0
実施例 1082	化合物 GT11- 60		8-[2-(2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	C	2.82	406.0
実施例 1083	化合物 GT11- 61		8-[2-[エチル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	C	2.85	394.0
実施例 1084	化合物 GT11- 62		6,6-ジメチル-8-(3-メチル-オキセタン-3-イルメトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	C	3.03	363.0
実施例 1085	化合物 GT11- 63		8-[2-(1-ヒドロキシメチル-シクロペンチルアミノ)-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	C	2.72	420.0
実施例 1086	化合物 GT11- 64		8-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-2-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	Y	2.96	378.0
実施例 1087	化合物 GT11- 65		6,6-ジメチル-8-(ピペリジン-3-イルメトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	Y	3.03	362.0

以下の表 3 3 の化合物を以下の方法により調製した。化合物 A 2 および対応する位置にフッ素原子を持つ 2-ブロモフェノールより化合物 Z 1 0、Z 1 1 および Z 1 2 の調製に用いた手法を用いて対応する位置にフッ素原子を持つ 8-メトキシ-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン（化合物 GT 1 2-1、GT 1 2-2、GT 1 2-5 および GT 1 2-7）を調製した。次いで化合物 A 6 の調製に用いた手法で脱メチル

10

20

30

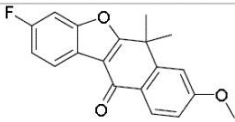
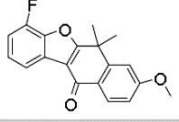
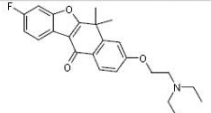
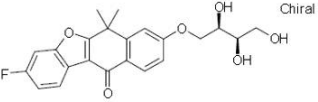
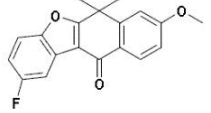
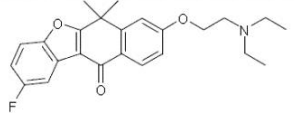
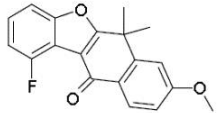
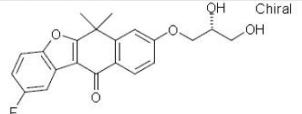
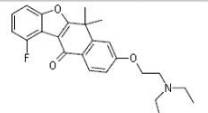
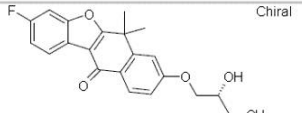
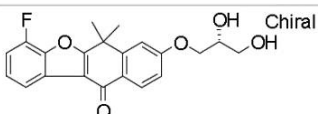
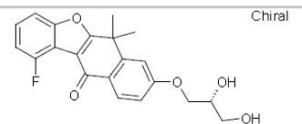
40

50

化し対応する位置にフッ素原子を持つ 8-ヒドロキシ-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オンに導いた。その後、化合物 A 7-1 の調製に用いた光延反応または化合物 A 7-17 の調製に用いたアルキル化で対応する側鎖を導入し必要に応じ脱保護操作等の官能基変換を行い以下の化合物を調製した。

【1052】

【表33】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間	m/z
実施例 1088	化合物 GT12-1		3-フルオロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	A	3.02	311.0
実施例 1089	化合物 GT12-2		4-フルオロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	A	3.00	311.0
実施例 1090	化合物 GT12-3		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-3-フルオロ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	B	4.48	396.0
実施例 1091	化合物 GT12-4		3-フルオロ-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	H	4.91	401.4
実施例 1092	化合物 GT12-5		2-フルオロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	C	3.01	311.0
実施例 1093	化合物 GT12-6		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-2-フルオロ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	C	2.09	395.0
実施例 1094	化合物 GT12-7		1-フルオロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	B	6.26	311.0
実施例 1095	化合物 GT12-8		8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-フルオロ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	C	2.22	371.0
実施例 1096	化合物 GT12-9		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-1-フルオロ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	B	4.20	396.0
実施例 1097	化合物 GT12-10		8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-フルオロ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	B	4.82	371.0
実施例 1098	化合物 GT12-11		8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-4-フルオロ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	D	1.80	371.0
実施例 1099	化合物 GT12-12		8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-1-フルオロ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	D	1.85	371.0

以下の表 3 4 の化合物を以下の方法により調製した。8-ヒドロキシ-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オンを化合物 B 1 の調製に用いた手法を用いてト

10

20

30

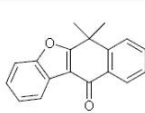
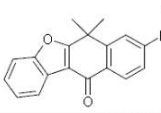
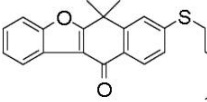
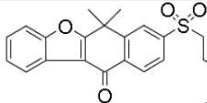
40

50

リフルオロメタンスルホン酸エステルとした。次いでこれに対し化合物 B 2-1 あるいは化合物 B 2-18 の調製に用いた手法を実施し化合物 G T 1 3-1, 化合物 G T 1 3-2 および化合物 G T 1 3-3 を調製した。化合物 G T 1 3-3 を化合物 B 3-8 の調製に用いた手法で酸化し化合物 1 3-4 を調製した。

【1053】

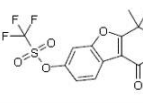
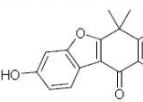
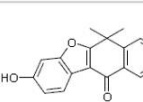
【表34】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 1100	化合物 GT13-1		6,6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	F	3.04	348.2	B1, B2-1
実施例 1101	化合物 GT13-2		6,6-ジメチル-8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	F	2.13	361.3	B1, B2-1
実施例 1102	化合物 GT13-3		8-(2-ジイソプロピルアミノ-エチルスルファニル)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	C	3.45	422.0	B1, B2-18
実施例 1103	化合物 GT13-4		8-(2-ジイソプロピルアミノ-エタンスルホニル)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	C	3.23	454.0	B3-8

以下の表35の化合物を以下の方法により調製した。すなわち化合物 Z 1 3 に対し化合物 A 7-17 の調製に用いた手法で側鎖を導入し化合物 G T 1 3-5 を調製した。更に化合物 G T 1 3-5 または化合物 Z 1 4 のトリフルオロメタンスルホン酸エステルを化合物 T 20 の調製に用いた手法で加水分解を行い化合物 G T 1 3-6 および化合物 G T 1 3-7 を調製した。

【1054】

【表35】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 1104	化合物 GT13-5		トリフルオロ-メタンスルホン酸 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エステル	H	5.37	526.0	A7-17
実施例 1105	化合物 GT13-6		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-3-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	B	3.40	394.0	T20
実施例 1106	化合物 GT13-7		3-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	F	1.87	399.0	T20

以下の表36の化合物を化合物 G T 1 3-6 または G T 1 3-7 に化合物 A 7-1 の調製に用いた光延反応を実施し対応する側鎖あるいはその合成等価体を導入後、必要に応じ脱保護操作を行い以下の化合物を調製した。

【1055】

10

20

30

40

【表 3 6】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 1107	化合物 GT13-8		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-3-メトキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	H	4.72	408.0	A7-1
実施例 1108	化合物 GT13-9		3-メトキシ-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	B	4.23	413.2	A7-1
実施例 1109	化合物 GT13-10		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-3-エトキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	H	5.10	422.0	A7-1
実施例 1110	化合物 GT13-11		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-3-プロポキシ-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	H	5.63	436.0	A7-1
実施例 1111	化合物 GT13-12		3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	F	1.83	443.0	A7-1
実施例 1112	化合物 GT13-13		3-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	F	1.94	457.0	A7-1
実施例 1113	化合物 GT13-14		3-(4-ヒドロキシ-ブトキシ)-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	F	2.01	471.0	A7-1
実施例 1114	化合物 GT13-15		3-イソプロポキシ-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	H	5.40	441.0	A7-1
実施例 1115	化合物 GT13-16		3-(2-メトキシ-エトキシ)-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	F	2.17	457.0	A7-1
実施例 1116	化合物 GT13-17		3-(3-メトキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	F	2.34	471.0	A7-1
実施例 1117	化合物 GT13-18		3-(4-メトキシ-ブトキシ)-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	F	2.45	485.0	A7-1
実施例 1118	化合物 GT13-19		3-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	F	1.69	473.0	A7-1 A7-14-1
実施例 1119	化合物 GT13-20		3-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	F	1.69	473.0	A7-1 A7-14-1

以下の表 3 7 の化合物を化合物 G T 1 3 - 7 より化合物 A 9 - 1 の調製に用いた手法でカルバメート化し調製した。

【 1 0 5 6 】

10

20

30

40

【表 37】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z
実施例 1120	化合物 GT13- 21		(4-メトキシフェニル)-カルバミン酸 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)- 2,3,4-トリヒドロキシ-プロポキシ)-6,11-ジヒ ドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エステル	B	4.34	548.2
実施例 1121	化合物 GT13- 22		(3-メトキシフェニル)-カルバミン酸 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)- 2,3,4-トリヒドロキシ-プロポキシ)-6,11-ジヒ ドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エステル	B	4.69	548.2
実施例 1122	化合物 GT13- 23		(2-メトキシフェニル)-カルバミン酸 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)- 2,3,4-トリヒドロキシ-プロポキシ)-6,11-ジヒ ドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エステル	B	4.99	548.3
実施例 1123	化合物 GT13- 24		フェニル-カルバミン酸 6,6-ジメチル- 11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキ シ-プロポキシ)-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフ ト[2,3-d]フラン-3-イル エステル	B	4.67	518.2
実施例 1124	化合物 GT13- 25		シクロヘキシル-カルバミン酸 6,6-ジメチ ル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒド ロキシ-プロポキシ)-6,11-ジヒドロ-ベンゾ [b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エステル	B	4.94	524.2
実施例 1125	化合物 GT13- 26		ベンジル-カルバミン酸 6,6-ジメチル- 11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキ シ-プロポキシ)-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフ ト[2,3-d]フラン-3-イル エステル	A	2.09	532.3
実施例 1126	化合物 GT13- 27		メチル-フェニル-カルバミン酸 6,6-ジメ チル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒ ドロキシ-プロポキシ)-6,11-ジヒドロ-ベンゾ [b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エステル	B	4.88	532.3

以下の表 38 の化合物を対応する中間体から表に記載の手法でアルキル化、カルバメート
化して調製した。

【1057】

【表 38】

実施例	化合物	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 1128	化合物 GT13- 29		3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-8-メトキ シ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト [2,3-d]フラン-11-オン	H	4.65	408.0	A7-17
実施例 1129	化合物 GT13- 30		2-[8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒド ロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル オキシ]-N-フェニル-アセトアミド	B	4.70	502.0	A7-17 A8-1 T13-3
実施例 1130	化合物 GT13- 31		(4-tert-ブチルフェニル)-カルバミン酸 8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ- ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エス テル	B	6.19	544.3	A9-1
実施例 1131	化合物 GT13- 32		(2-tert-ブチルフェニル)-カルバミン酸 8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ- ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エス テル	B	5.74	544.3	A9-1
実施例 1132	化合物 GT13- 33		(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-カル バミン酸 8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロ ポキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11- ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3- イル エステル	B	6.52	574.3	A9-1

【1058】

[実施例 1133]

10

20

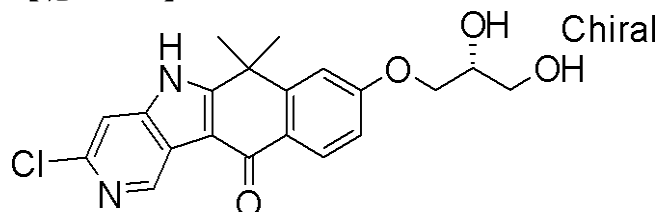
30

40

50

化合物 G T 1 4 - 1

3-クロロ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-
5,6-ジヒドロベンゾ[f]ピリド[4,3-b]インドール-11-オン
【化840】



10

化合物 B Z 2 - 2 より化合物 A 6 の調製に用いた手法で脱メチル化を行い、ついで化合物
A 7 - 1 4 - 1 および A 7 - 1 4 - 2 の調製に用いた手法で置換基導入と脱保護を実施し
て調製した

L C M S : m/z 386 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 3.02 分 (分析条件 B)

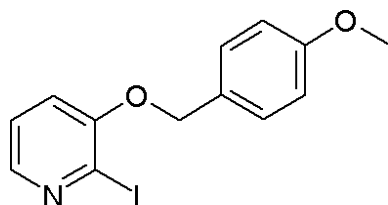
【1059】

[実施例 1134]

化合物 G T 1 5 - 1

2-ヨード-3-((4-メトキシベンジルオキシ)-ピリジン
【化841】

20



2-ヨード-ピリジン-3-オール (50 mg、0.226 mmol)、 K_2CO_3 (62 mg、0.452 mmol) および DMF (2 mL) にパラメトキシベンジルクロリド
(46 μ L、0.339 mmol) を加え、45度で終夜加熱攪拌した。水を加え、酢酸
エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリ
カゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (21 mg、27%) を得
た。

30

L C M S : m/z 342 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 3.44 分 (分析条件 Y)

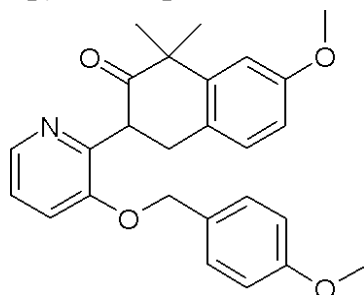
【1060】

[実施例 1135]

化合物 G T 1 5 - 2

7-メトキシ-3-[[3-((4-メトキシベンジルオキシ)-ピリジン-2-イル)-
1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン
【化842】

40



50

7-メトキシ-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン（化合物GT15-1、50mg）、2-ヨード-3-（4-メトキシベンジルオキシ）-ピリジン（化合物GT15-1、50mg）、ナトリウムt-ブトキシド（35.3mg）、Pd₂dba₃（13.5mg）、Xantphos（17mg）にトルエン0.5mlを加え、窒素雰囲気下80度で2.5時間加熱攪拌した。反応混合物に冷却後、酢酸エチルで希釈し、セライト濾過した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（27mg、44%）を得た。

LCMS: m/z 419 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.31分（分析条件Y）

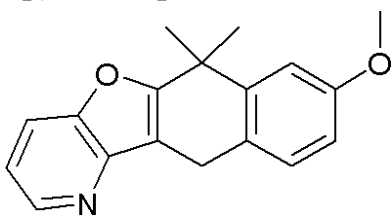
【1061】

〔実施例1136〕

化合物GT15-3

8-メトキシ-10, 10-ジメチル-5, 10-ジヒドロ-11-オキサ-4-アザ-ベンゾ [b] フルオレン

【化843】



7-メトキシ-3-〔3-（4-メトキシベンジルオキシ）-ピリジン-2-イル〕-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン（化合物GT15-2、21mg）、酢酸エチル（0.8mL）の混合物に硫酸（0.2mL）を加え、70度で5時間加熱攪拌した。反応混合物に冷却後、2規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（7mg、50%）を得た。

LCMS: m/z 280 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.71分（分析条件Y）

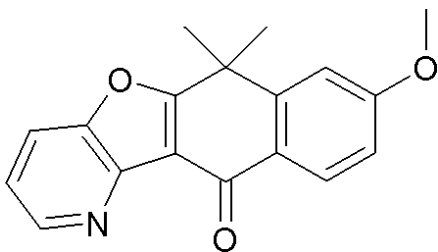
【1062】

〔実施例1137〕

化合物GT15-4

8-メトキシ-10, 10-ジメチル-10H-11-オキサ-4-アザ-ベンゾ [b] フルオレン-5-オン

【化844】



8-メトキシ-10, 10-ジメチル-5, 10-ジヒドロ-11-オキサ-4-アザ-ベンゾ [b] フルオレン（化合物GT15-3、22mg）をMeCN（0.26mL）、水（0.13mL）に溶解し、亜塩素酸ナトリウム（14mg）、N-ハイドロキシ

フタルイミド（2.6 mg）を加え、40度で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（16 mg、70%）を得た。

LCMS: m/z 294 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.85分（分析条件Y）

【1063】

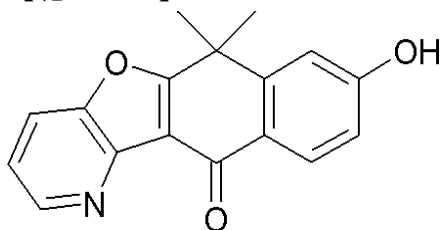
〔実施例1138〕

化合物GT15-5

8-ヒドロキシ-10, 10-ジメチル-10H-11-オキサ-4-アザベンゾ [b] フルオレン-5-オン

10

【化845】



8-メトキシ-10, 10-ジメチル-10H-11-オキサ-4-アザベンゾ [b] フルオレン-5-オン（化合物GT15-4、25 mg）およびピリジン塩酸塩（492 mg）の混合物を、178度で終夜加熱攪拌した。反応混合物を冷却後、水を加えた。混合物を飽和重曹水で中和した後、DCMで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム（DCM／MeOH）で精製し、標題化合物（13 mg、54%）を得た。

20

LCMS: m/z 280 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.30分（分析条件Y）

【1064】

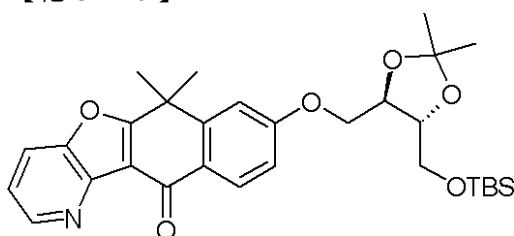
〔実施例1139〕

化合物GT15-6

8-〔(4R, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イルメトキシ〕-10, 10-ジメチル-10H-11-オキサ-4-アザベンゾ [b] フルオレン-5-オン

30

【化846】



40

化合物GT15-5および化合物T22-0より、化合物A7-1と同様の手法で、標題化合物（29 mg、50%）を合成した。

LCMS: m/z 538 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.64分（分析条件Y）

【1065】

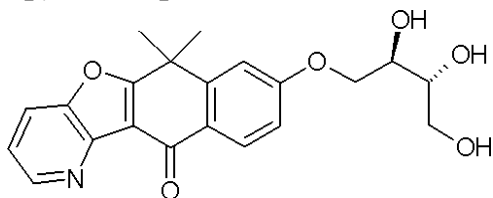
〔実施例1140〕

化合物GT15-7

10, 10-ジメチル-8-((2R, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブトキシ)-10H-11-オキサ-4-アザベンゾ [b] フルオレン-5-オン

50

【化 8 4 7】



8-[(4R, 5R)-5-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-2,2-dimethyl-10,10-dimethyl-11-oxa-4-azabenzob[1,5-c]pyridine-5-yl]-1,1-dimethyl-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one (化合物 GT 15-6, 27 mg)、MeOH (0.1 mL)、THF (0.3 mL) の混合物に 0.5 規定硫酸 (0.1 mL) を加え、55-60 度で 4 時間加熱攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で中和した。生じた固体を濾取後、固体はジエチルエーテルにて洗浄した。ろ液を DCM:MeOH=10:1 混合液で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾取した固体と減圧濃縮して得られた残渣を合わせシリカゲルカラム (DCM/MeOH) で精製し、標題化合物 (5.4 mg, 28%) を得た。

LCMS: m/z 384 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.02 分 (分析条件 Y)

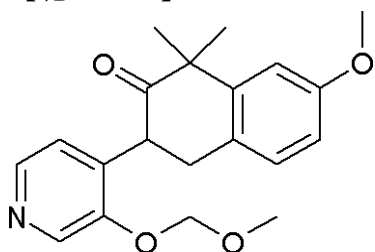
【1066】

[実施例 1141]

化合物 GT 15-8

7-メトキシ-3-(3-メトキシメトキシピリジン-4-イル)-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン

【化 8 4 8】



7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物 A 2, 924 mg)、4-ヨード-3-メトキシメトキシピリジン (1 g)、ナトリウム t-ブトキシド (906 mg)、Pd₂dba₃ (173 mg)、S-Phos (185 mg) にトルエン (19 mL) を加え、窒素雰囲気下 70 度で 2 時間加熱攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライト濾過した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (610 mg, 47%) を得た。

LCMS: m/z 342 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.60 分 (分析条件 Y)

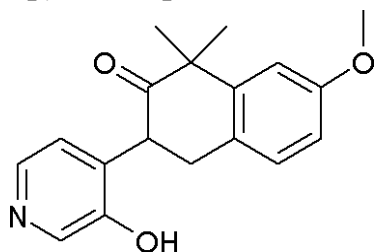
【1067】

[実施例 1142]

化合物 GT 15-9

3-(3-ヒドロキシピリジン-4-イル)-7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン

【化 8 4 9】



7-メトキシ-3-(3-メトキシメトキシ-ピリジン-4-イル)-1,1-ジメチル-4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物GT15-8、430mg)、4規定塩酸ジオキサン溶液 (5mL) の混合物を、室温で1.5時間加熱攪拌した。反応混合物を2規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。混合物をDCM:MeOH=9:1で抽出した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH) で精製し、標題化合物 (280mg、75%) を得た。

LCMS: m/z 298 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.41分 (分析条件Y)

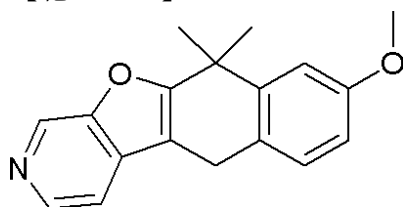
【1068】

[実施例1143]

化合物GT15-10

8-メトキシ-10,10-ジメチル-5,10-ジヒドロ-11-オキサ-2-アザ-ベンゾ [b] フルオレン

【化 8 5 0】



3-(3-ヒドロキシ-ピリジン-4-イル)-7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物GT15-9、270mg) およびメタンスルホン酸 (1mL) の混合物を、110度で0.5時間加熱攪拌した。反応混合物に冷却後、2規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。混合物をDCM:MeOH (9:1) 混合物で抽出した。有機層を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH) で精製し、標題化合物 (110mg、43%) を得た。

LCMS: m/z 280 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.53分 (分析条件Y)

【1069】

[実施例1144]

化合物GT15-11

8-メトキシ-10,10-ジメチル-10H-11-オキサ-2-アザ-ベンゾ [b] フルオレン-5-オン

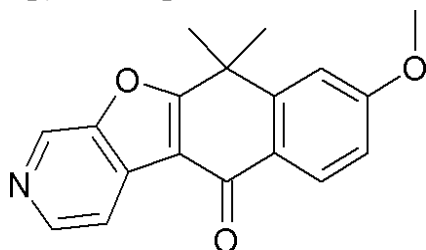
10

20

30

40

【化 8 5 1】



8-メトキシ-10, 10-ジメチル-5, 10-ジヒドロ-11-オキサ-2-アザ-ベンゾ [b] フルオレン (化合物 GT 15-10、20 mg) をアセトニトリル (0.2 mL)、水 (0.15 mL) に溶解し、亜塩素酸ナトリウム (16 mg)、N-ヒドロキシフタルイミド (2.3 mg) を加え、40度で40分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (12 mg、57%) を得た。

LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.51 分 (分析条件 Y)

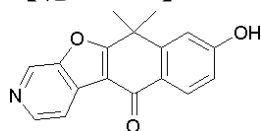
【1070】

[実施例 1145]

化合物 GT 15-12

8-ヒドロキシ-10, 10-ジメチル-10H-11-オキサ-2-アザ-ベンゾ [b] フルオレン-5-オン

【化 8 5 2】



8-メトキシ-10, 10-ジメチル-10H-11-オキサ-2-アザ-ベンゾ [b] フルオレン-5-オン (化合物 GT 15-11、10 mg) の DCM (0.34 mL) 溶液を-78度で冷却し、1.0 M BBr₃ DCM 溶液 (0.17 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水および飽和重曹水を加え、生じた固体を濾取した。ろ液を DCM: MeOH = 9:1 混合液で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。濾取した固体と減圧濃縮して得られた残渣を合わせ、標題化合物 (9.5 mg、99%) を得た。

LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.50 分 (分析条件 Y)

【1071】

[実施例 1146]

化合物 GT 15-13

8-[(4R, 5R)-5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2, 2-ジメチル-[1, 3] ジオキソラン-4-イルメトキシ]-10, 10-ジメチル-10H-11-オキサ-2-アザ-ベンゾ [b] フルオレン-5-オン

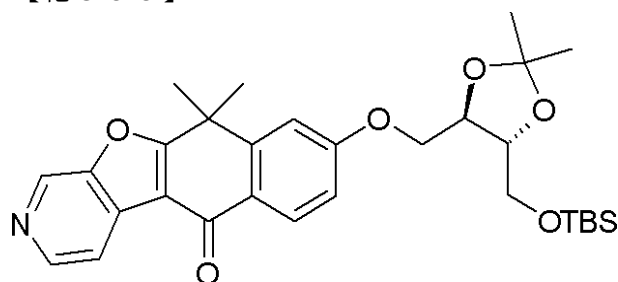
10

20

30

40

【化 8 5 3】



10

化合物 A 7-1 の合成法と同様の条件で、化合物 G T 1 5-1 2 および化合物 T 2 2-0 より、標題化合物（38 mg，66%）を合成した。

LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.55 分（分析条件 Y）

【1072】

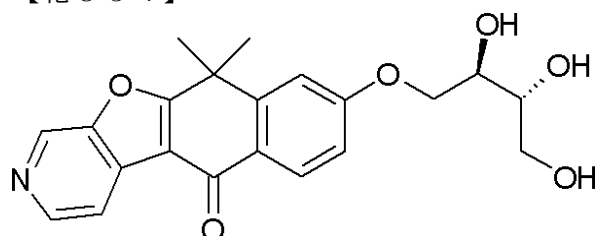
[実施例 1147]

化合物 G T 1 5-1 4

10, 10-ジメチル-8-((2R, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブトキシ)-10H-11-オキサ-2-アザベンゾ [b] フルオレン-5-オン

【化 8 5 4】

20



化合物 G T 1 5-7 の合成法と同様の条件で、化合物 G T 1 5-1 3 より、表題化合物（2.1 mg，84%）を合成した。

LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.70 分（分析条件 Y）

【1073】

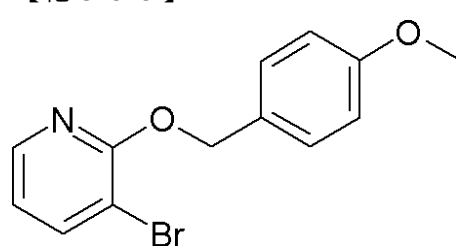
[実施例 1148]

化合物 G T 1 5-1 5

3-ブロモ-2-(4-メトキシベンジルオキシ)-ピリジン

【化 8 5 5】

30



40

化合物 G 1 5-1 の合成法と同様の条件で、3-ブロモ-ピリジン-2-オールより、標題化合物（740 mg，88%）を合成した。

LCMS: m/z 295 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.86 分（分析条件 Y）

【1074】

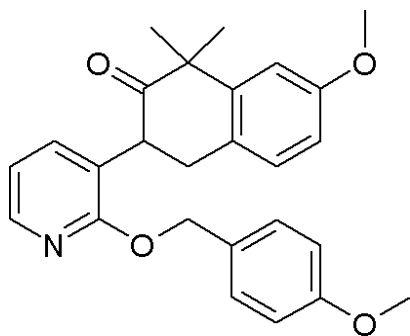
[実施例 1149]

化合物 G T 1 5-1 6

50

7-メトキシ-3-[2-(4-メトキシベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル]-
1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン

【化856】



10

7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン（化
合物A2、845mg）、3-ブromo-2-(4-メトキシベンジルオキシ)-ピリジ
ン（化合物GT15-15、1.46g）、ナトリウムt-ブトキシド（597mg）、

酢酸パラジウム（18.6mg）、テトラフルオロほう酸トリ-tert-ブチルホス
フィン（21mg）にトルエン（10mL）およびTHF（2mL）を加え、窒素雰囲気
下90度で2.5時間加熱攪拌した。反応混合物に冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液
を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し減圧濃縮して得られた残渣
をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（140mg、8%
）を得た。

20

LCMS: m/z 419 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.50分（分析条件Y）

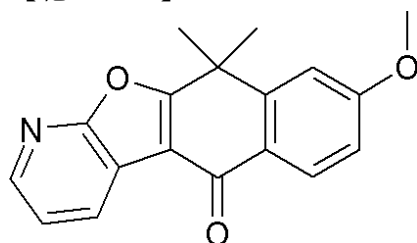
【1075】

[実施例1150]

化合物GT15-17

8-メトキシ-10,10-ジメチル-10H-11-オキサ-1-アザベンゾ [b]
フルオレン-5-オン

【化857】



30

化合物GT15-3の合成法と同様の条件で、化合物GT15-16より、表題化合物（
49mg、52%）を合成した。

40

LCMS: m/z 294 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.39分（分析条件Y）

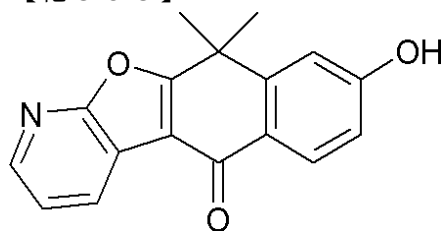
【1076】

[実施例1151]

化合物GT15-18

8-ヒドロキシ-10,10-ジメチル-10H-11-オキサ-1-アザベンゾ [b]
フルオレン-5-オン

【化 8 5 8】



化合物 G T 1 5 - 5 の合成法と同様の条件で、化合物 G T 1 5 - 1 7 より、標題化合物（
6. 5 m g , 5 1 %）を合成した。

L C M S : m / z 2 8 0 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 3. 1 0 分 (分析条件 Y)

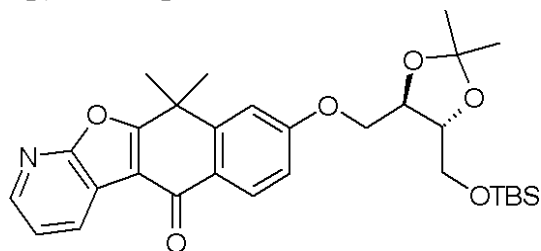
【1 0 7 7】

[実施例 1 1 5 2]

化合物 G T 1 5 - 1 9

8 - [(4 R , 5 R) - 5 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) -
2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 1 0 , 1 0 - ジメチ
ル - 1 0 H - 1 1 - オキサ - 1 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン

【化 8 5 9】



化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 G T 1 5 - 1 8 および化合物 T 2 2 - 0
より、標題化合物（4. 5 m g , 1 1 %）を合成した。

L C M S : m / z 5 3 8 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 3. 8 8 分 (分析条件 Y)

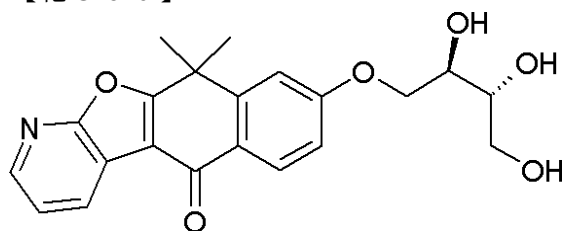
【1 0 7 8】

[実施例 1 1 5 3]

化合物 G T 1 5 - 2 0

1 0 , 1 0 - ジメチル - 8 - ((2 R , 3 R) - 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ブトキシ
) - 1 0 H - 1 1 - オキサ - 1 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン

【化 8 6 0】



化合物 G T 1 5 - 7 の合成法と同様の条件で、化合物 G T 1 5 - 1 9 より、標題化合物
（7. 9 m g , 5 1 %）を合成した。

L C M S : m / z 3 8 4 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 2. 5 7 分 (分析条件 Y)

【1 0 7 9】

[実施例 1 1 5 4]

10

20

30

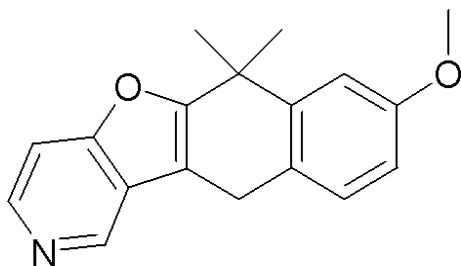
40

50

化合物 G T 1 5 - 2 1

8-メトキシ-10, 10-ジメチル-5, 10-ジヒドロ-11-オキサ-3-アザ-
ベンゾ [b] フルオレン

【化 8 6 1】



10

7-メトキシ-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物 A 2、2.5 g)、3-ブromo-4-クロロピリジン (2 g)、ナトリウム t-ブトキシド (3 g)、Pd₂dba₃ (476 mg)、S-Phos (512 mg) にトルエン (20 mL) を加え、窒素雰囲気下 100 度で終夜加熱攪拌した。反応混合物に冷却後、酢酸エチルで希釈し、セライト濾過した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (112 mg、4%) を得た。

20

LCMS: m/z 280 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.46 分 (分析条件 Y)

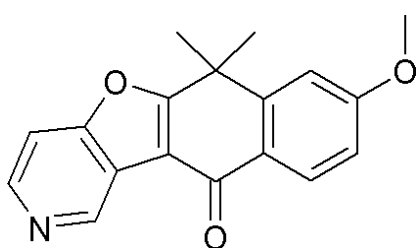
【1080】

[実施例 1155]

化合物 G T 1 5 - 2 2

8-メトキシ-10, 10-ジメチル-10H-11-オキサ-3-アザ-ベンゾ [b]
フルオレン-5-オン

【化 8 6 2】



30

化合物 G T 1 5 - 3 の合成法と同様の条件で、化合物 G T 1 5 - 2 1 より、標題化合物 (49 mg、52%) を合成した。

LCMS: m/z 294 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.30 分 (分析条件 Y)

40

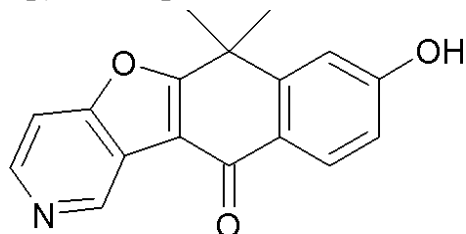
【1081】

[実施例 1156]

化合物 G T 1 5 - 2 3

8-ヒドロキシ-10, 10-ジメチル-10H-11-オキサ-3-アザ-ベンゾ [b]
フルオレン-5-オン

【化 8 6 3】



化合物 G T 1 5 - 1 2 の合成法と同様の条件で、化合物 G T 1 5 - 2 2 より、標題化合物
(1 1 0 m g , 7 7 %) を合成した。

L C M S : m / z 2 8 0 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 1 . 9 5 分 (分析条件 Y)

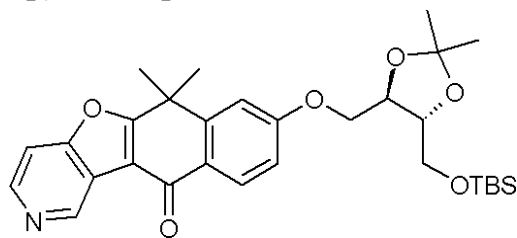
【 1 0 8 2 】

[実施例 1 1 5 7]

化合物 G T 1 5 - 2 4

8 - [(4 R , 5 R) - 5 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) -
2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 1 0 , 1 0 - ジメチ
ル - 1 0 H - 1 1 - オキサ - 3 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン

【化 8 6 4】



化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 G T 1 5 - 2 3 および化合物 T 2 2 - 0
より、標題化合物 (3 8 m g , 4 9 %) を合成した。

L C M S : m / z 5 3 8 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 3 . 4 0 分 (分析条件 Y)

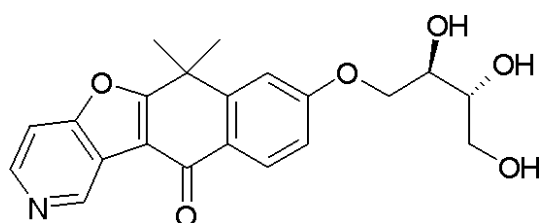
【 1 0 8 3 】

[実施例 1 1 5 8]

化合物 G T 1 5 - 2 5

1 0 , 1 0 - ジメチル - 8 - ((2 R , 3 R) - 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ブトキシ
) - 1 0 H - 1 1 - オキサ - 3 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン

【化 8 6 5】



化合物 G T 1 5 - 7 の合成法と同様の条件で、化合物 G T 1 5 - 2 4 より、標題化合物 (1 7 m g , 7 2 %) を合成した。

L C M S : m / z 3 8 4 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 1 . 4 8 分 (分析条件 Y)

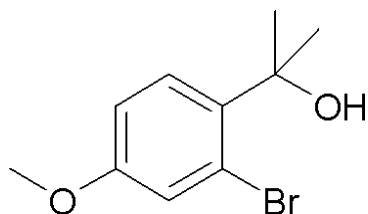
【 1 0 8 4 】

[実施例 1 1 5 9]

化合物 G T 1 6 - 1

2- (2-ブロモ-4-メトキシフェニル) -プロパン-2-オール

【化 8 6 6】



1- (2-ブロモ-4-メトキシフェニル) -エタノン (300 mg) の THF 溶液 (3 mL) の混合物に、窒素雰囲気下 0 °C にて MeMgBr (3 M THF 溶液) 0.52 mL を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (220 mg、69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.55 (1H, d)、7.14 (1H, d)、6.83 (1H, dd)、3.79 (3H, s)、2.72 (1H, s)、1.73 (6H, s)

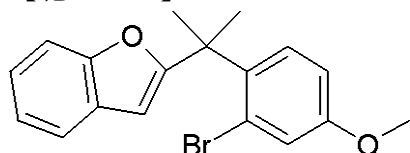
【1085】

[実施例 1160]

化合物 GT16-2

2- [1- (2-ブロモ-4-メトキシフェニル) -1-メチルエチル] ベンゾフラン

【化 8 6 7】



2- (2-ブロモ-4-メトキシフェニル) -プロパン-2-オール (100 mg)、2, 3-ベンゾフラン (0.19 mL) およびポリリン酸 (1 g) の混合物を 90 度で 30 分間加熱攪拌した。反応混合物に水を加え、DCM で抽出した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (DCM/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (143 mg、51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.4-7.5 (1H, m)、7.3-7.4 (2H, m)、7.1-7.25 (3H, m)、6.87 (1H, dd)、6.42 (1H, s) 3.79 (3H, s)、1.84 (6H, s)

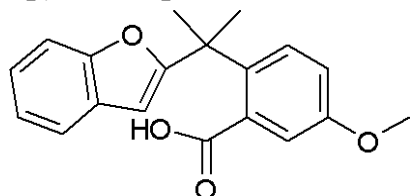
【1086】

[実施例 1161]

化合物 GT16-3

2- (1-ベンゾフラン-2-イル-1-メチル-エチル) -5-メトキシ安息香酸

【化 8 6 8】



2- [1- (2-ブロモ-4-メトキシフェニル) -1-メチルエチル] ベンゾフラン (

10

20

30

40

50

140 mg) および THF (2 mL) の混合物に窒素雰囲気下、 -78°C で *n*-ブチルリチウム (2.5 M 溶液、0.17 mL) を加え、20 分間攪拌した。得られた反応混合物に二酸化炭素ガスを 15 分間吹き込んだ。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH) で精製し、標題化合物 (68 mg、54%) を得た。

LCMS: m/z 311 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

HPLC 保持時間: 2.92 分 (分析条件 Y)

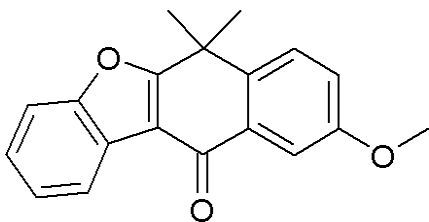
【1087】

[実施例 1162]

化合物 GT16-4

9-メトキシ-6, 6-ジメチル-6H-ベンゾ [b] ナフト [2, 3-d] フラン-11-オン

【化 869】



2-(1-ベンゾフラン-2-イル-1-メチルエチル)-5-メトキシ安息香酸 (63 mg) の DCM 溶液 (1 mL) に窒素雰囲気下、室温でトリフルオロ酢酸無水物 (0.03 mL) を加え、30 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、DCM で抽出し有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (DCM) で精製し、標題化合物 (50 mg、84%) を得た。

LCMS: m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

HPLC 保持時間: 3.49 分 (分析条件 Y)

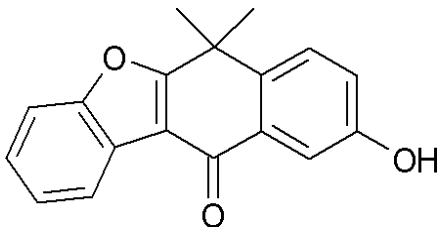
【1088】

[実施例 1163]

化合物 GT16-5

9-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-6H-ベンゾ [b] ナフト [2, 3-d] フラン-11-オン

【化 870】



化合物 A6 と同様の条件で、化合物 GT16-4 より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 279 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

HPLC 保持時間: 3.05 分 (分析条件 Y)

【1089】

[実施例 1164]

化合物 GT16-6

9-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6, 6-ジメチル-6H-ベンゾ [b] ナフト [2, 3-d] フラン-11-オン

10

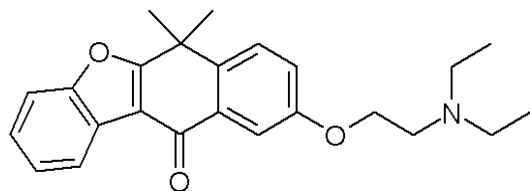
20

30

40

50

【化 8 7 1】



化合物 A 7-1 7 と同様の条件で、化合物 G T 1 6-5 より、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 378 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.41 分 (分析条件 Y)

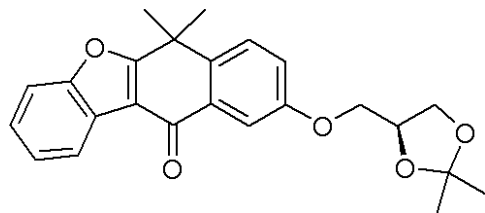
【1090】

[実施例 1165]

化合物 G T 1 6-7

9-((S)-2, 2-ジメチル-[1, 3] ジオキソラン-4-イルメトキシ)-6, 6-ジメチル-6H-ベンゾ [b] ナフト [2, 3-d] フラン-11-オン

【化 8 7 2】



化合物 A 7-1 7 と同様の条件で、化合物 G T 1 6-5 とトルエン-4-スルホン酸 (R)-2, 2-ジメチル-[1, 3] ジオキソラン-4-イルメチル エステルより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 393 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 3.22 分 (分析条件 Y)

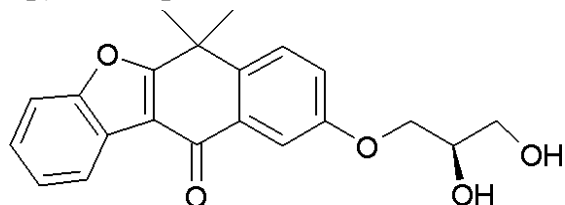
【1091】

[実施例 1166]

化合物 G T 1 6-8

9-((R)-2, 3-ジヒドロキシープロポキシ)-6, 6-ジメチル-6H-ベンゾ [b] ナフト [2, 3-d] フラン-11-オン

【化 8 7 3】



化合物 A 7-1 4-2 と同様の条件で、化合物 G T 1 6-7 より、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 353 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.83 分 (分析条件 Y)

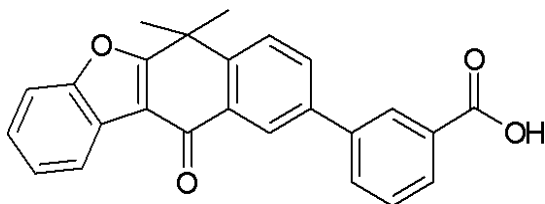
【1092】

[実施例 1167]

化合物 GT 16-9

3-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-9-イル)-安息香酸

【化 874】



10

化合物 GT 9-2 と同様の手法で、化合物 GT 16-5 より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 383 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 7.11 分 (分析条件 H)

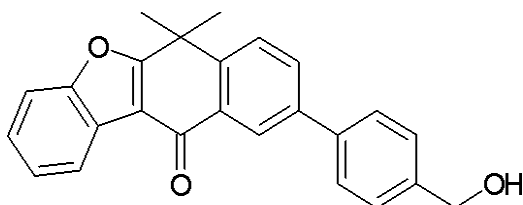
【1093】

[実施例 1168]

化合物 GT 16-10

9-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン

【化 875】



20

化合物 GT 9-2 と同様の手法で、化合物 GT 16-5 より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 369 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 6.97 分 (分析条件 H)

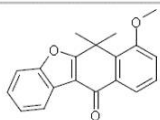
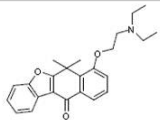
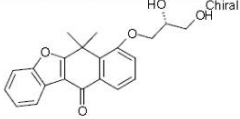
30

以下の表 39 の化合物は以下の方法により調製した。すなわち 8-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1Hナフタレン-2-オンとブロモフェノールより化合物 Z10、Z11 および Z12 の調製に用いた手法を用いて化合物 GT 17-1 を調製した。化合物 GT 17-1 を化合物 A6 の調製に用いた手法で脱メチル化し 7-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オンを調製した。得られたヒドロキシ体を化合物 A7-1 の調製に用いたアルキル化、あるいは化合物 A7-17 の調製に用いた光延反応で対応する側鎖あるいはその合成等価体を導入後、必要に応じ官能基変換を行い化合物 GT 17-2 および化合物 GT 17-3 を調製した。

40

【1094】

【表 39】

実施例	化合物 番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z
実施例 1169	化合物 GT17-1		7-メトキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b] ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	Y	13.42	293.0
実施例 1170	化合物 GT17-2		7-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメ チル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン- 11-オン	Y	9.92	378.0
実施例 1171	化合物 GT17-3		7-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d] フラン-11-オン	Y	11.68	353.0

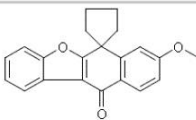
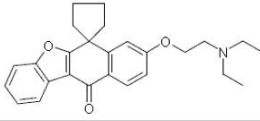
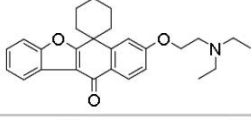
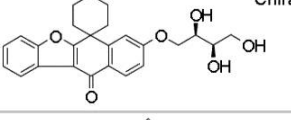
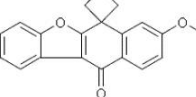
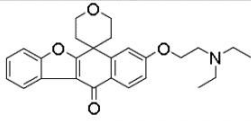
以下の表 40 の化合物は以下の方法により調製した。

化合物 M1 とブロモフェノールより化合物 Z10、Z11 および Z12 の調製に用いた手法を用いて化合物 GT18-1 を調製した。化合物 GT18-1 は化合物 A6 の調製に用いた手法で脱メチル化し 8-ヒドロキシ-11H-スピロ[ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-6,1'-シクロペンタン]-11-オンを調製し、これを化合物 A7-1 の調製に用いたアルキル化で側鎖導入し化合物 GT18-2 を調製した。

同様にして 7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オンおよび対応するジプロミドより以下のスピロ化合物を調製した。

【1095】

【表 40】

実施例	化合物 番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z
実施例 1172	化合物 GT18-1		8-メトキシ-11H-スピロ[ベンゾ[b]ナフト [2,3-d]フラン-6,1'-シクロペンタン]-11- オン	Y	10.00	319.0
実施例 1173	化合物 GT18-2		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-11H-ス ピロ[ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-6,1'-シ クロペンタン]-11-オン	C	2.19	404.0
実施例 1174	化合物 GT18-3		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-11H-ス ピロ[ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-6,1'-シ クロヘキサン]-11-オン	C	3.28	418.2
実施例 1175	化合物 GT18-4		8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ ブトキシ)-11H-スピロ[ベンゾ[b]ナフト [2,3-d]フラン-6,1'-シクロヘキサン]-11- オン	A	2.26	423.2
実施例 1176	化合物 GT18-5		8-メトキシ-11H-スピロ[ベンゾ[b]ナフト [2,3-d]フラン-6,1'-シクロブタン]-11-オン	Y	9.00	305.0
実施例 1177	化合物 GT18-6		8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)- 2',3',5',6'-テトラヒドロ-11H-スピロ[ベン ゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-6,4'-ピラン]-11- オン	B	4.05	420.3

【1096】

[実施例 1178]

化合物 GT19-1

8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-3-トリフルオロメチル-

10

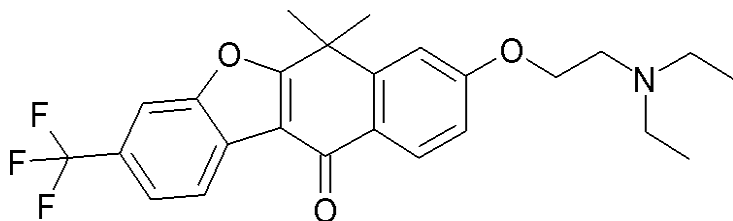
20

30

40

50

6 H-ベンゾ [B] ナフト [2, 3-d] フラン-11-オン
【化 8 7 6】



7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1Hナフタレン-2-オンと2-
ブromo-5-トリフルオロフェノールより記述の手法で調製した。

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.25分 (分析条件C)

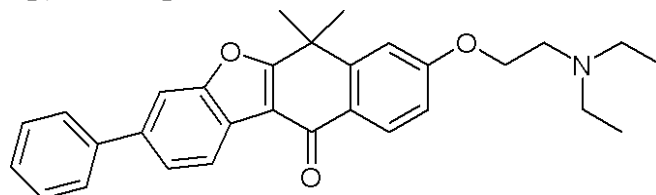
【1097】

[実施例1179]

化合物GT19-2

8-(2-ジエチルアミノエトキシ)-6,6-ジメチル-3-フェニル-6H-ベン
ゾ [b] ナフト [2, 3-d] フラン-11-オン

【化 8 7 7】



化合物GT23-5および対応するボロン酸試薬を用いて化合物GT9-2の調製に用い
た手法で鈴木カップリングを行うことにより表題化合物を調製した。

LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.67分 (分析条件F)

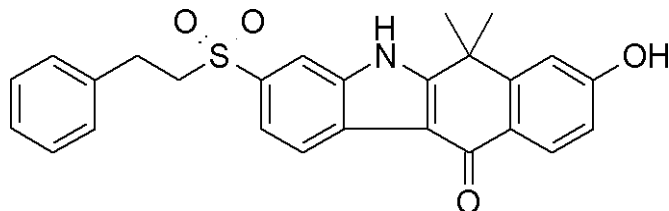
【1098】

[実施例1180]

化合物GT20-1

8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-3-(2-フェニルエタンスルホニル)-5,6-
ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 8 7 8】



3-ブromo-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ [b] カル
バゾール-11-オン (72.2mg, 0.203mmol)、2-フェニルエタント
ール (0.0297ml, 0.221mmol)、Pd₂dab₃ (9.3mg, 0.0102mmol)、Xantphos (11.6mg, 0.020mmol) およびエチ
ルジイソプロピルアミン (0.068ml, 0.40mmol) をジオキサン (0.6m
l) に溶解し、窒素雰囲気下110℃にて16時間攪拌した。水および酢酸エチルを加え
て得られた懸濁液をろ過し、有機層を水および飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮して得ら
れた残渣を、シリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた残渣をT

H F (4 m l) に溶解し、上澄み液 2 m l を採取し、それに水 (1 m l) を加え、O X O N E (9 9 m g) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液を水-酢酸エチルにて分配し、有機層を食塩水にて洗浄し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (3 7 . 1 m g) を得た。

L C M S : m / z 4 4 6 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 2 . 5 1 分 (分析条件 F)

【 1 0 9 9 】

[実施例 1 1 8 1]

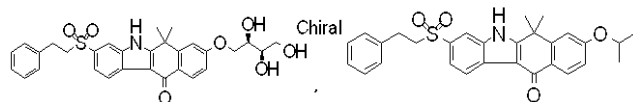
化合物 G T 2 0 - 2

6 , 6 - ジメチル - 3 - (2 - フェニル - エタンスルホニル) - 8 - ((2 R , 3 R) - 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ブトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オンおよび

化合物 G T 2 0 - 3

8 - イソプロポキシ - 6 , 6 - ジメチル - 3 - (2 - フェニル - エタンスルホニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【 化 8 7 9 】



8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 3 - (2 - フェニル - エタンスルホニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン (3 0 m g 、 0 . 0 6 7 3 m m o l) 、 [(4 R , 5 R) - 5 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イル] メタノール (2 2 . 3 m g 、 0 . 0 8 0 8 m m o l) 、 P P h ₃ (2 3 m g 、 0 . 0 8 7 5 m m o l) を T H F (0 . 5 m l) に溶解し、D I A D (0 . 0 1 6 9 m l 、 0 . 0 8 0 8 m m o l) を加え、5 0 ° C にて終夜撹拌した。放冷後反応液をろ過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製して得られた残渣を T H F (0 . 4 m l) および水 (0 . 1 3 m l) に溶解し、カンファースルホン酸 (2 8 . 1 m g 、 0 . 1 2 1 m m o l) を加え、窒素雰囲気下 8 0 ° C にて 1 5 分間マイクロ波照射した。酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮し得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (M e O H / D C M) にて精製し、化合物 G T 2 0 - 2 (1 0 . 5 m g) および化合物 G T 2 0 - 3 (2 . 4 m g) を得た。

化合物 G T 2 0 - 2

L C M S : m / z 5 5 0 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 2 . 2 0 分 (分析条件 F)

化合物 G T 2 0 - 3

L C M S : m / z 4 8 8 [M + H] ⁺

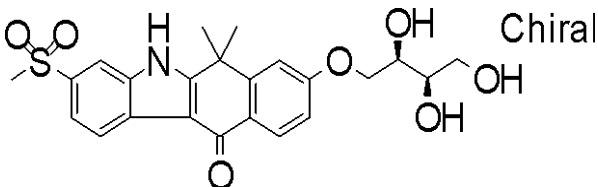
H P L C 保持時間 : 3 . 1 3 分 (分析条件 F)

【 1 1 0 0 】

[実施例 1 1 8 2]

化合物 G T 2 0 - 4

3 - メタンスルホニル - 6 , 6 - ジメチル - 8 - ((2 R , 3 R) - 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ブトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン



10

20

30

40

50

化合物GT23-2 (59.6 mg、0.167 mmol)、ナトリウム メタンチオラート (77 mg、1.10 mmol)、Pd₂dba₃ (23.7 mg、0.0259 mmol)、Xantphos (29.7 mg、0.0513 mmol) のDMA溶液 (0.6 ml) を窒素雰囲気下180℃にて30分間マイクロ波照射した。反応液をリン酸二水素カリウム水溶液、酢酸エチルにて分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン および MeOH/DCM) にて精製した。得られた固体をTHF (1 ml) および水 (0.5 ml) に溶解し、OXONE (101.4 mg) を加え、室温にて2時間撹拌した。反応液を水および酢酸エチルにて分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮し得られた残渣をMTBEで懸濁洗浄した。得られた固体をTHF (0.4 ml) に溶解し、PPh₃ (37 mg、0.141 mmol)、[(4R, 5R)-5-(tert-butyl-dimethylsilyloxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-yl]-methanol (39.0 mg、0.141 mmol) およびDEAD (2.2 Mトルエン溶液、0.064 ml、0.141 mmol) を加え、窒素雰囲気下40℃にて4時間撹拌した。反応液を、水、酢酸エチルにて分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラム (MeOH/DCM) にて精製した。得られた生成物をTHF (0.25 ml) およびMeOH (0.05 ml) に溶解し、0.5 M硫酸 (0.1 ml) を加え、60℃にて5時間撹拌した。放冷後ジエチルエーテルを加え、炭酸水素ナトリウム (13 mg、0.15 mmol) を加え、分離した水層をろ過し、減圧濃縮し、MeOHにて懸濁精製し、標題化合物を白色固体として得た (10.4 mg、14%)。

LCMS: m/z 460 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.71分 (分析条件 F)

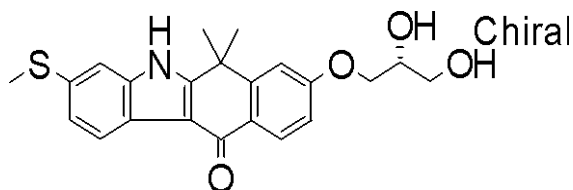
【1101】

[実施例1183]

化合物GT20-5

8-((R)-2,3-dihydroxypropoxy)-6,6-dimethyl-3-methylsulfonyl-5,6-dihydrobenzo[b]carbazole-11-one

【化880】



3-bromo-8-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-ylmethoxy)-6,6-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[b]carbazole-11-one (47.3 mg、0.101 mmol)、ナトリウム メタンチオラート (34.6 mg、0.493 mmol)、Pd₂(dba)₃ (13.1 mg、0.0413 mmol)、およびXantphos (17.9 mg、0.0309 mmol) をDMA (0.5 ml) に溶解し、窒素雰囲気下200℃にて30分間マイクロ波照射した。リン酸二水素カリウム水溶液と酢酸エチルにて分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮し得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/DCM) にて精製した。得られた固体をTHF (0.23 ml) およびMeOH (0.06 ml) に溶解し、0.5 M硫酸 (0.12 ml) を加え、60℃にて2時間撹拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、炭酸水素ナトリウム (15.5 mg、0.185 mmol) で中和した後、食塩水および酢酸エチルで分配した。有機層を減圧濃縮し得られた残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取り、標題化合物を白色固体として得た (15.8 mg、39%)。

LCMS: m/z 398 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 4.46分 (分析条件 H)

【1102】

10

20

30

40

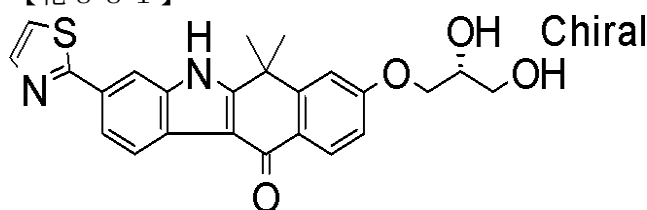
50

[実施例 1184]

化合物 GT20-5

8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-3-チアゾール-2-イル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 881】



10

3-ブromo-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン (47 mg, 0.10 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン (33 mg, 0.13 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂·DCM (8.2 mg, 0.010 mmol) および酢酸カリウム (294 mg, 0.3 mmol) をジオキサン (0.6 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、100℃にて終夜撹拌した。リン酸二水素カリウム水溶液、酢酸エチルにて分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/DCM) にて精製し8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン (30.2 mg) を得た。生成物 11 mg を DMA (0.4 ml) に溶解し、2-ブromoチアゾール (0.0038 ml, 0.0428 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (5.3 mg, 0.00459 mmol) リン酸カリウム (27.4 mg, 0.129 mmol) および水 (0.1 ml) を加え、窒素雰囲気下 140℃にて7分間マイクロ波照射した。リン酸二水素カリウム水溶液、酢酸エチルにて分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮し得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (MeOH/DCM) にて精製して得られた固体を MeOH (1 ml) に溶解し、1N-HCl (3 滴) を加え、60℃にて2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を、DCM/ヘキサン (2/1) で懸濁洗浄し乾燥し標題化合物を黄色固体として得た (8.7 mg)。

20

LCMS: m/z 435 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.76 分 (分析条件 A)

30

同様の手法で以下の表 41 の化合物を合成した。

【1103】

【表 41】

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間	m/z
実施例 1185	化合物 GT20-6		8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-3-(1-メトキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	B	2.63	462.0
実施例 1186	化合物 GT20-7		8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン	B	2.45	418.5

40

【1104】

[実施例 1187]

化合物 GT20-8

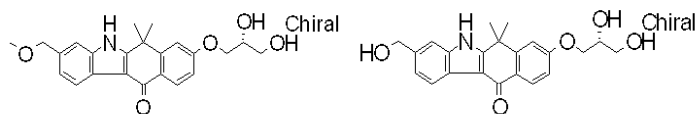
8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-3-メトキシメチル-6,6-ジ

50

メチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オンおよび
化合物 GT 20-9

8-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-3-ヒドロキシメチル-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン

【化 8 8 2】



3-ブロモ-8-((S)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール-11-オン (200.2 mg、0.426 mmol)、酢酸パラジウム (II) (19 mg、0.0848 mmol)、ヘキサカルボニルモリブデン (115.5 mg、0.438 mmol) およびトリス (オートリル) ホスフィン (52.5 mg、0.172 mmol) を THF (1.3 ml) およびエタノール (0.075 ml) に溶解し、DBU (0.195 ml) を加え、窒素雰囲気下 160 °C にて 15 分間マイクロ波照射した。反応液をリン酸二水素カリウム水溶液、酢酸エチルにて分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール (10 ml) および THF (3 ml) に溶解し、2 N-KOH (2 ml) を加え、室温にて 2 時間、50 °C にて終夜、70 °C にて 2 時間撹拌した。反応液をリン酸二水素カリウム水溶液、酢酸エチルにて分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣を MTBE/ヘキサン (1/1) に懸濁精製した (155.4 mg)。このうち 109 mg の THF 溶液 (1.5 ml) に氷冷下 TEA (0.052 ml、0.373 mmol) およびクロロギ酸エチル (0.029 ml、0.303 mmol) を加え、0 °C にて 2 時間撹拌した。次いでエタノール (1 ml) および水素化ホウ素ナトリウム (75.7 mg、2.0 mmol) を加え、室温にて 2 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル、リン酸二水素カリウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (MeOH/DCM) にて精製した (35.2 mg)。得られた固体の 9.6 mg を MeOH (1 ml) に溶解し、1 N-HCl (3 滴) を加え、60 °C にて 90 分間撹拌した。放冷後減圧濃縮し、TLC (MeOH/DCM) にて精製し、化合物 GT 20-8 (6.2 mg、白色固体) および化合物 GT 20-9 (4.3 mg、白色固体) を得た。

化合物 GT 20-8

LCMS: m/z 396 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.66 分 (分析条件 A)

化合物 GT 20-9

LCMS: m/z 382 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.37 分 (分析条件 A)

【1105】

[実施例 1188]

化合物 GT 21-1

8-[(E)-2-(2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イル)-ビニル]-6, 6-ジメチル-6H-ベンゾ [b] ナフト [2, 3-d] フラン-11-オン

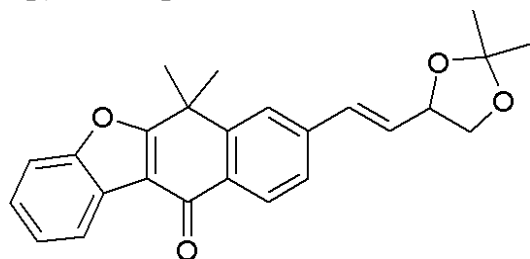
10

20

30

40

【化 8 8 3】



トリフルオロメタンスルホン酸 6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロベンゾ [b] ナフト [2, 3-d] フラン-8-イル エステル (300 mg)、2, 2-ジメチル-4-ビニル- [1, 3] ジオキソラン (469 mg)、PdCl₂ (PPh₃)₂ (103 mg) の DMF 溶液 (4 mL) に炭酸水素ナトリウム (184 mg) を加え、窒素雰囲気下 100 °C にて終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (130 mg、46%) を得た。

LCMS: m/z 389 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.28 分 (分析条件 Y)

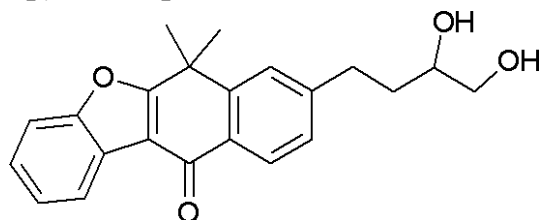
【1106】

[実施例 1189]

化合物 GT 21-2

8-((3, 4-ジヒドロキシブチル)-6, 6-ジメチル-6H-ベンゾ [b] ナフト [2, 3-d] フラン-11-オン

【化 8 8 4】



8-[(E)-2-((2, 2-ジメチル- [1, 3] ジオキソラン-4-イル)-ビニル)-6, 6-ジメチル-6H-ベンゾ [b] ナフト [2, 3-d] フラン-11-オン (125 mg) の MeOH 溶液 (5 mL) に 10% Pd-C (25 mg) を加え、水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。触媒を濾過で除去した後、減圧濃縮して得られた残渣を HPLC 精製し、標題化合物 (35 mg、31%) を得た。

LCMS: m/z 351 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.79 分 (分析条件 Y)

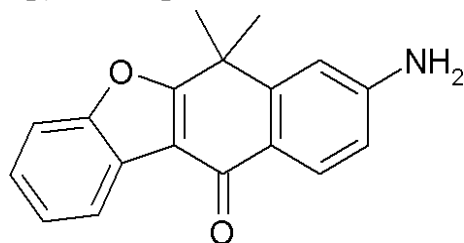
【1107】

[実施例 1190]

化合物 GT 21-3

8-アミノ-6, 6-ジメチル-6H-ベンゾ [b] ナフト [2, 3-d] フラン-11-オン

【化 8 8 5】



トリフルオロメタンスルホン酸 6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-ベンゾ [b] ナフト [2, 3-d] フラン-8-イルエステル (100 mg)、ベンズヒドリリデンアミン (0.05 mL)、炭酸セシウム (110 mg)、酢酸パラジウム (2 mg)、BINAP (7 mg) に THF (2 mL) を加え、窒素雰囲気下 65 度で終夜加熱攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (16 mg、23%) を得た。

LCMS: m/z 278 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.52 分 (分析条件 Y)

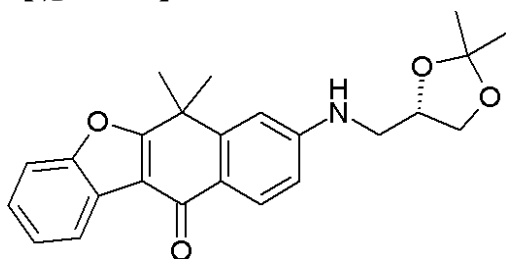
【1108】

[実施例 1191]

化合物 GT 21-4

8-[(S)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イルメチル]-アミノ-6, 6-ジメチル-6H-ベンゾ [b] ナフト [2, 3-d] フラン-11-オン

【化 8 8 6】



8-アミノ-6, 6-ジメチル-6H-ベンゾ [b] ナフト [2, 3-d] フラン-11-オン (50 mg)、(R)-4-ヨードメチル-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン (104 mg)、炭酸カリウム (150 mg)、DMF (2 mL) の混合物を窒素下 160 度で 2 日間加熱攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた化合物 (71 mg) に THF (1 mL) および濃塩酸 (8 滴) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し標題化合物 (34 mg、51%) を得た。

LCMS: m/z 392 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.11 分 (分析条件 Y)

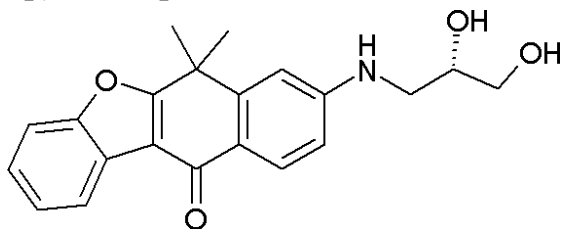
【1109】

[実施例 1192]

化合物 GT 21-5

8-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロピルアミノ)-6, 6-ジメチル-6H-ベンゾ [b] ナフト [2, 3-d] フラン-11-オン

【化 8 8 7】



化合物 G T 2 1 - 4 を化合物 A 7 - 1 4 - 2 と同様な方法で脱保護し標題化合物を得た。

L C M S : m/z 352 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 2.26 分 (分析条件 Y)

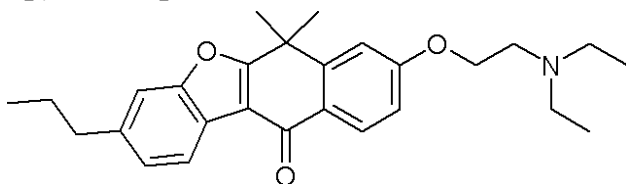
【1 1 1 0】

[実施例 1 1 9 3]

化合物 G T 2 2 - 1

8 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - 6, 6 - ジメチル - 3 - プロピル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2, 3 - d] フラン - 11 - オン

【化 8 8 8】



化合物 A 7 - 2 5 と同様の手法で調製したトリフルオロメタンスルホン酸 8 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - ベンゾ [b] ナフト [2, 3 - d] フラン - 3 - イル エステル (15 mg)、トリス (1 - メチル - 3 - オキソ - 1 - プテニルオキシ) 鉄 (I I I) (1 mg) N M P (0.3 mL) および T H F (0.3 mL) 混合物に窒素雰囲気下、0 度で $n\text{-PrMgBr}$ (0.88 M、T H F 溶液、0.291 mL) および塩化亜鉛 (0.5 M T H F 溶液、0.114 mL) を加え、0 度で 10 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (4.5 mg、38%) を得た。

L C M S : m/z 420 $[M+H]^+$

H P L C 保持時間: 5.77 分 (分析条件 H)

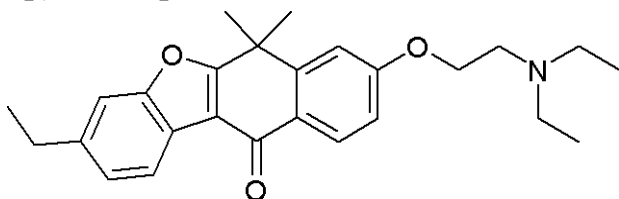
【1 1 1 1】

[実施例 1 1 9 4]

化合物 G T 2 2 - 2

8 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - 3 - エチル - 6, 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2, 3 - d] フラン - 11 - オン

【化 8 8 9】



化合物 G T 2 2 - 2 と同様にして標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 406 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間： 5.12 分 (分析条件 B)

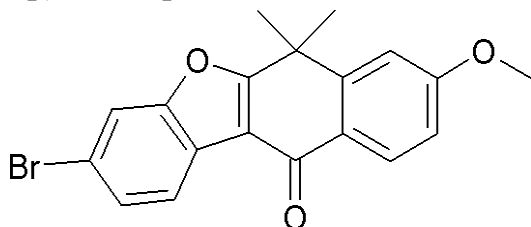
【1112】

[実施例 1195]

化合物 GT23-1

3-ブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]
フラン-11-オン

【化890】



10

化合物 GT20-5 と同様の条件で、化合物 Z12 より調製した 8-メトキシ-6,6-ジメチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン (10.3 mg) を臭化銅 (II) (16.5 mg)、MeOH (0.5 mL)、水 (0.25 mL) と混合し 70 °C にて 2 時間加熱攪拌した。反応液に DCM を加え抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し標題化合物 (9.4 mg) を得た。

20

LCMS: m/z 371 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 7.55 分 (分析条件 B)

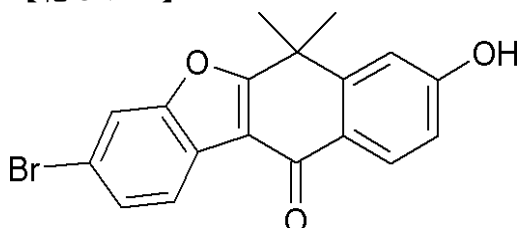
【1113】

[実施例 1196]

化合物 GT23-2

3-ブロモ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]
フラン-11-オン

【化891】



30

3-ブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オンを化合物 GT15-5 と同様の手法で脱保護し標題化合物を合成した。

40

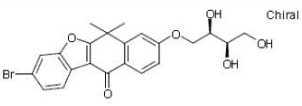
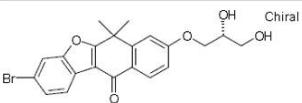
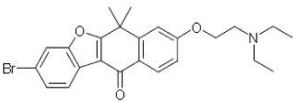
LCMS: m/z 357 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 2.82 分 (分析条件 A)

以下の表 42 の化合物を化合物 GT23-2 より表の調製法に従い合成した。

【1114】

【表 4 2】

実施例	化合物 番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時 間	m/z	調製法
実施例 1197	化合物 GT23-3		3-ブロモ-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)- 2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6H-ベンゾ [b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	D	2.30	461.0	T22-1- 1 T22-2
実施例 1198	化合物 GT23-4		3-ブロモ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロ ポキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフ ト[2,3-d]フラン-11-オン	A	5.42	431.0	A7-14- 1 A7-14- 2
実施例 1199	化合物 GT23-5		3-ブロモ-8-(2-ジエチルアミノ-エトキ シ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト [2,3-d]フラン-11-オン	H	5.37	456.0	A7-17

10

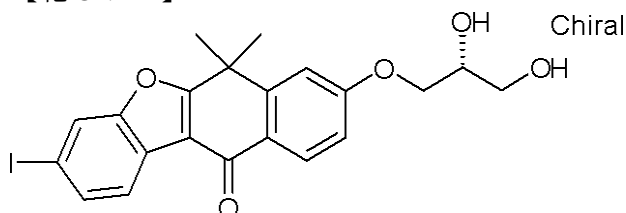
【1115】

[実施例 1200]

化合物 GT 24-1

8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-3-ヨード-6,6-ジメチル-
6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン

【化 8 9 2】



20

3-ブロモ-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン (15 mg, 0.032 mmol), CuI (6.2 mg, 0.032 mmol), NaI (9.6 mg, 0.064 mmol), トランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (0.01 ml) を加え窒素下、48 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-3-ヨード-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン (16 mg, 97%) を得、これを A-14-2 の方法に従い脱保護を行い標題化合物を得た。

LCMS: m/z 479 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 4.26 分 (分析条件 A)

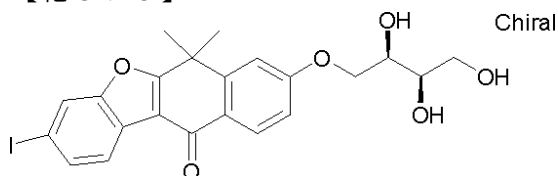
【1116】

[実施例 1201]

化合物 GT 24-2

3-ヨード-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン

【化 8 9 3】



50

化合物 G T 2 4 - 1 と同様にして 3 - ブロモ - 8 - [(4 R , 5 R) - 5 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オンより 3 - ヨード - 8 - [(4 R , 5 R) - 5 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オンを合成し、ついで化合物 T 2 2 - 2 の手法により脱保護し標題化合物を得た。

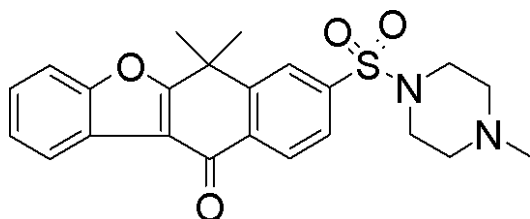
【 1 1 1 7 】

[実施例 1 2 0 2]

化合物 G T 2 5 - 1

6 , 6 - ジメチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニル) - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オン

【化 8 9 4】



8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オンより化合物 B 1 の調製手法をもちいて、トリフルオロメタンスルホン酸 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 8 - イル エステルを調製した。このトリフルオロメタンスルホン酸エステル 2 0 5 m g 、 (2 R) - 1 - [(1 R) - 1 - [ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) ホスフィノ] エチル] - 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) フェロセン 1 3 m g 、 酢酸パラジウム 6 m g 、 2 - トリメチルシラニル - エタンチオール 9 0 μ L 、 炭酸カリウム 8 5 m g を D M E 中反応させることにより、1 2 0 m g の生成物を得た。生成物 5 0 m g 、ベンジルアルコール溶液 9 0 μ L に N - クロロスクシンイミド 9 0 m g の D C M 溶液を加え室温で攪拌した。反応液を水、酢酸エチルで分配した後、有機層を減圧濃縮した。得られた白色固体の D C M 溶液に N - メチルピペラジン 1 0 μ L を加え攪拌した。溶媒を留去した残渣を T L C により精製し、表題化合物 6 m g を白色固体として得た。

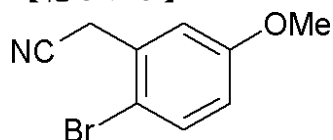
【 1 1 1 8 】

[実施例 1 2 0 3]

化合物 G T 2 6 - 1

(2 - ブロモ - 5 - メトキシフェニル) - アセトニトリル

【化 8 9 5】



2 - ブロモ - 5 - メトキシ安息香酸 メチル エステル (2 0 g 、 8 1 . 6 m m o l) の T H F 溶液 (1 0 0 0 m l) に、氷冷下、L A H (4 . 0 7 g 、 1 0 2 m m o l) の T H F 懸濁液 (5 0 m l) を加え、氷冷下 3 0 分攪拌した。反応液を飽和 N a ₂ S O ₄ 水溶液、酢酸エチルで分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮して得られた残渣を D C M (2 0 0 m l) に溶解し、氷冷下、T E A (1 2 . 5 1 m l 、 8 9 . 7 6 m m o l) 、 M s C l (6 . 6 3 m l 、 8 5 . 6 8 m m o l) を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物を D C M で希釈し、1 0 % クエン酸水溶液、飽和 N a H C O ₃ 水溶液、飽和食塩水で

10

20

30

40

50

順に洗浄した。減圧濃縮して得られた残渣をDMF（100ml）に溶解し、NaCN（40g、81.6mmol）のDMF（500ml）溶液を、氷冷下で加えた。氷冷下で2時間攪拌後、反応混合物をエーテルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、表題化合物（12.1g、67%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ 3.82（s, 3H）, 6.77（d, 1H）, 7.07（s, 1H）, 7.47（d, 1H）

【1119】

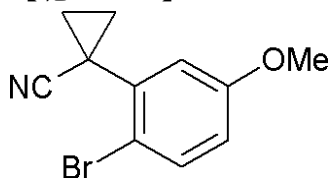
[実施例1204]

1-（2-ブロモ-5-メトキシフェニル）-シクロプロパンカルボニトリル

10

化合物GT26-2

【化896】



2-ブロモ-5-メトキシフェニル）-アセトニトリル（12.2g、53.97mmol）をトルエン（50ml）に溶解し、テトラブチルアンモニウムブロマイド（3.55g、10.79mmol）、ジブロモエタン（7.05ml、80.95mmol）、50%NaOH水溶液（50ml）室温に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル）で精製し、表題化合物（11.18g、82%）を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ 1.33（t, 1H）, 1.76（t, 1H）, 3.79（s, 3H）, 6.75-6.79（m, 1H）, 6.89（d, 1H）, 7.47（d, 1H）

【1120】

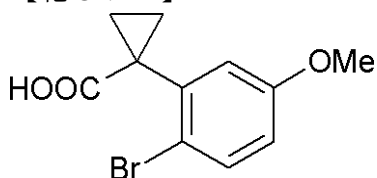
[実施例1205]

1-（2-ブロモ-5-メトキシフェニル）-シクロプロパンカルボン酸

30

化合物GT26-3

【化897】



1-（2-ブロモ-5-メトキシフェニル）-シクロプロパンカルボニトリル（3.0g、11.9mmol）をエチレングリコール（30ml）に溶解し、KOH（2.1g、33.3mmol）を加え、180度で7時間加熱攪拌した。反応混合物を冷却後、1NHC1を90ml加えた。混合物をエーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して表題化合物（12.3g、72%）を得た。

40

LCMS: m/z 272 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.03分（分析条件Y）

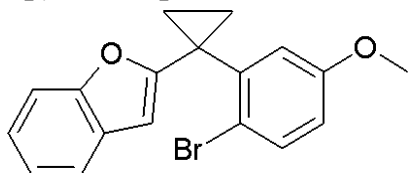
【1121】

[実施例1206]

化合物GT26-4

2-[1-（2-ブロモ-5-メトキシフェニル）-シクロプロピル]-ベンゾフラン

【化 8 9 8】



1- (2-ブロモ-5-メトキシフェニル) -シクロプロパンカルボン酸 (0.3 g、1.1 mmol) の DCM 溶液 (6 ml) に DMF 2 滴、オキザリルクロライド (0.23 ml、2.5 mmol) を室温に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をトルエン (6 ml) に溶解し、(2-ヒドロキシベンジル) トリフェニルホスホニウム 臭化物 (0.605 g、1.32 mmol)、TEA (0.46 ml、3.3 mmol) を加え、100 度で終夜加熱攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン：DCM) で精製し、表題化合物 (0.309 g、81%) を得た。

LCMS: m/z 343 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.55 分 (分析条件 Y)

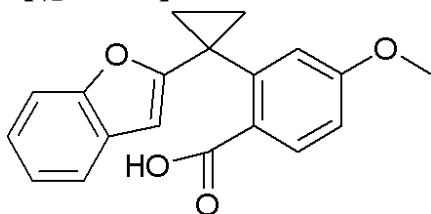
【1122】

[実施例 1207]

化合物 GT 26-5

2- (1-ベンゾフラン-2-イル-シクロプロピル) -4-メトキシ安息香酸

【化 8 9 9】



2- [1- (2-ブロモ-5-メトキシフェニル) -シクロプロピル] -ベンゾフラン (0.259 g、0.75 mmol) の THF 溶液 (3 ml) に -78 度で n-BuLi を加え -78 度で 20 分攪拌した後、二酸化炭素ガスを吹き付けた。反応混合物に飽和 NH₄Cl 溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (DCM：MeOH) で精製し、表題化合物 (0.163 g、70%) を得た。

LCMS: m/z 309 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.67 分 (分析条件 Y)

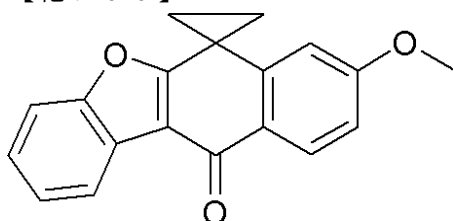
【1123】

[実施例 1208]

化合物 GT 26-6

8-メトキシ-11H-スピロ [ベンゾ [d] ナフト [2, 3-b] フラン-6, 1'-シクロプロパン] -11-オン

【化 9 0 0】



2-(1-ベンゾフラン-2-イル-シクロプロピル)-4-メトキシ安息香酸(1.0 g、3.24 mmol)のDCM溶液(10 ml)に-78度で無水トリフルオロ酢酸(0.45 ml、3.24 mmol)を加え、-78度で10分、-50度で10分、-30度で20分、攪拌した。水を加え、DCMで抽出した。減圧濃縮して得られた残渣をDCM、ヘキサンで洗浄し、表題化合物を得た(0.163 g、70%)を得た。

LCMS: m/z 291 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.90分 (分析条件Y)

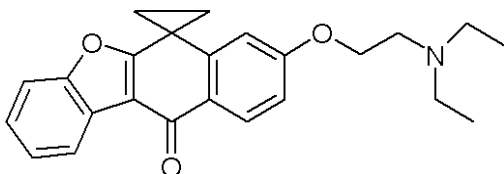
【1124】

[実施例1209]

化合物GT26-7

8-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)-11H-スピロ[ベンゾ[d]ナフト[2,3-b]フラン-6,1'-シクロプロパン]-11-オン

【化901】



8-メトキシ-11H-スピロ[ベンゾ[d]ナフト[2,3-b]フラン-6,1'-シクロプロパン]-11-オンより、化合物A6およびA7-17と同様な方法で、表題化合物を得た。

LCMS: m/z 376 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.65分 (分析条件Y)

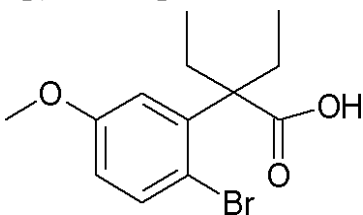
【1125】

[実施例1210]

化合物GT27-1

2-(2-ブロモ-5-メトキシフェニル)-2-エチル酪酸

【化902】



(2-ブロモ-5-メトキシフェニル)-酪酸 メチル エステル(3.51 g、13.5 mmol)をDMF(4.5 ml)に溶解し、NaH(2.1 g、67.7 mmol)を加えた。次いで15-crown-5(1.38 ml、6.8 mmol)、EtI(5.5 ml、67.7 mmol)を0度に冷却して加えた。混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し減圧濃縮した残渣を、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。ついで、エタノール(80 ml)、水(80 ml)に溶解しKOH(91 g)を加え、140度攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮し目的物を得た(10.62 g、78%)。

LCMS: m/z 301 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.07分 (分析条件Y)

【1126】

[実施例1211]

化合物GT27-2

10

20

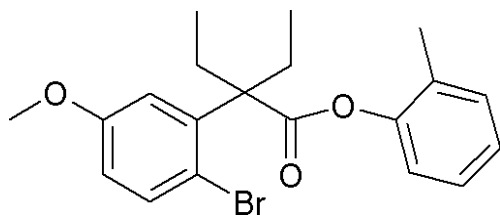
30

40

50

2- (2-ブロモ-5-メトキシフェニル) -2-エチル酪酸 オートリル エステル

【化903】



10

化合物GT27-1 (0.5 g、1.66 mmol) をDCM (10 ml) に溶解し、DMF (2 滴)、オキサリルクロライド (0.28 ml、3.32 mmol) を加え、2 時間攪拌した。減圧濃縮した反応混合物をトルエン (5 ml) に溶解し、DMAP (406 mg、3.32 mmol) を加え、加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、1 N HCl、飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した残渣を、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し目的物を得た (0.36 g、86%)。

LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.03 分 (分析条件 Y)

【1127】

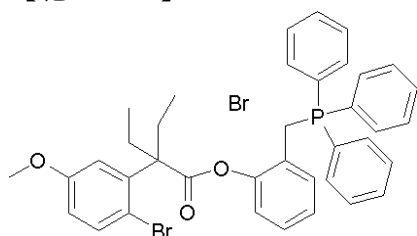
[実施例1212]

20

化合物GT27-3

2- (2-ブロモ-5-メトキシフェニル) -2-エチル酪酸 2- [(トリフェニル-ホスファニル) -メチル] -フェニル エステル 臭素酸塩

【化904】



30

化合物GT27-2 (0.118 g、0.302 mmol) を四塩化炭素 (3 ml) に溶解し、N-ブロモスクシンイミド (54 mg、0.302 mmol) を加え加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製した (酢酸エチル-ヘキサン)。生成物をトルエン (3 ml) に溶解し、PPh₃ (77 mg、0.302 mmol) を加え加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し目的物を得た (130 mg、57%)。

【1128】

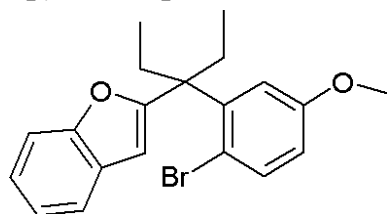
[実施例1213]

化合物GT27-4

2- [1- (2-ブロモ-5-メトキシフェニル) -1-エチルプロピル] -ベンゾフラン

40

【化905】



化合物GT27-3 (0.14 g、0.137 mmol) のトルエン溶液 (3 ml) に1

50

M L i H M D S トルエン溶液を (0.16 ml, 0.164 mmol) 加え 4 時間加熱攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル：ヘキサン) で精製し、表題化合物 (28 mg, 35%) を得た。

L C M S : m/z 373 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 2.73 分 (分析条件 Y)

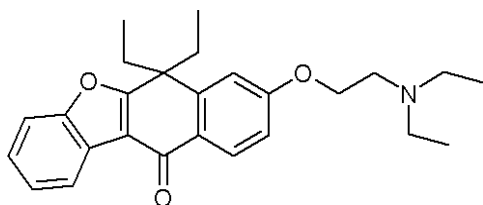
【1129】

[実施例 1214]

化合物 G T 27-5

8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジエチル-6H-ベンゾ [b] ナフト [2,3-d] フラン-11-オン

【化906】



10

化合物 G T 27-4 より A 7-17 と同様の方法で、表題化合物を得た。

L C M S : m/z 407 [M+H]⁺

H P L C 保持時間: 1.92 分 (分析条件 Y)

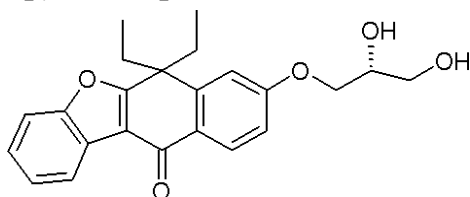
【1130】

[実施例 1215]

化合物 G T 27-6

8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジエチル-6H-ベンゾ [b] ナフト [2,3-d] フラン-11-オン

【化907】



30

化合物 G T 27-4 より化合物 A 7-14-1 および A 7-14-2 と同様の手法で表題化合物を得た。

L C M S : m/z 381 [M+H]⁺

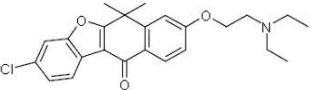
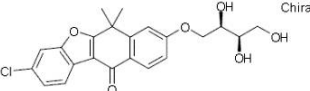
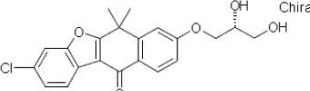
H P L C 保持時間: 2.38 分 (分析条件 Y)

以下の表 43 の化合物を以下の方法により調製した。化合物 A 2 および 2-ブロモ-5-クロロフェノールより化合物 Z 10、Z 11 および Z 12 の調製に用いた手法を用いて 3-クロロ-8-メトキシ-6H-ベンゾ [b] ナフト [2,3-d] フラン-11-オンを調製した。次いで化合物 A 6 の調製に用いた手法で脱メチル化し 3-クロロ-8-ヒドロキシ-6H-ベンゾ [b] ナフト [2,3-d] フラン-11-オンに導いた。その後、化合物 A 7-1 の調製に用いた光延反応または化合物 A 7-17 の調製に用いたアルキル化で対応する側鎖を導入し必要に応じ脱保護操作等の官能基変換を行い以下の化合物を調製した。

【1131】

40

【表 4 3】

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC条件	保持時間	m/z
実施例 1216	化合物 GT28-1		3-クロロ-8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	F	2.52	412.0
実施例 1217	化合物 GT28-2		3-クロロ-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	H	5.39	417.0
実施例 1218	化合物 GT28-3		3-クロロ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン	H	5.77	387.0

10

【1132】

薬理学的試験法

1. ALKのエンザイムの阻害活性

ALK阻害活性は、ビオチン化ペプチド（EGPWLEEEEA YGWMD F）のリン酸化反応の阻害活性により測定した。リン酸化ビオチン化ペプチドの検出は、ユーロピウムクリプテートを結合させた抗リン酸化チロシン抗体およびアロフィコシアニンの誘導体であるXL665を結合させたストレプトアビジンを用いた時間分解蛍光測定法で行い、被検物質を含まない対照群に対する阻害率より50%阻害濃度（IC₅₀値）を算出した。

20

2. Karpas-299細胞生育阻害活性の測定

被験化合物はジメチルスルホキシドにて系列希釈後、Ca²⁺、Mg²⁺不含リン酸緩衝生理食塩水で50倍希釈し、その10μLを96穴プレートに分注した。ヒトリンパ腫細胞株KARPAS-299は、RPMI-1640培地に10%牛胎児血清を添加した培地で、10,000細胞/190μLとなるよう細胞懸濁液を調製した。この細胞懸濁液を被験化合物添加済みプレートに1ウェルあたり190μL分注し、37℃、5%炭酸ガスインキュベーターにて培養した。96時間後、10μLのWST-8（同仁）を各ウェルに添加し、450nmの吸光度を測定した。被験化合物無添加の対照に対する被験化合物添加時の増殖阻害率より、被験化合物の50%増殖阻害濃度（IC₅₀値）を算出した。結果を表44～49に記す。

30

【1133】

【表 4 4】

実施例	ALK 阻害活性 I C ₅₀ (μM)	Karpas-299 細胞生育阻害活性 I C ₅₀ (μM)
123(化合物B2-27)	0.00228	0.0138
177(化合物B4-7)	0.00084	0.0105
178(化合物B4-8)	0.00153	0.0214
304(化合物F5-11)	0.00081	0.0061
338(化合物F5-43)	0.00032	0.0086
341(化合物F5-46)	0.01056	0.0289
364(化合物F6-18)	0.00177	0.0231
366(化合物F6-20)	0.0053	0.0093
372(化合物G6)	0.03074	0.1682
380(化合物H6-2)	0.00053	0.0062
429 (化合物J7-10-2)	0.00083	0.0303
543(化合物 O8-5)	0.00032	0.03
550(化合物 O9-7)	0.00090	0.0044
735(化合物 Z7)	0.09385	1.1924
516(化合物 N6-2)	0.003906748	0.0248
725(化合物 X5)	0.687683357	2.8765
882(化合物 AZ7-10)	0.000493765	0.005769
916(化合物 DZ7-1)	0.001836659	0.357381
937(化合物 EZ9-3)	0.006473484	0.056914
939(化合物 EZ9-5)	0.399865279	13.421227
1175(化合物 GT18-4)	0.093	2.012

【 1 1 3 4 】

10

20

30

【表 4 5】

実施例	化合物	ALK 阻害活性 IC ₅₀ (μ M)
13	A7-1	0.052707597
14	A7-2	0.006159417
38	A7-20	0.026183852
39	A7-21	0.017713716
40	A7-22	0.030434111
41	A7-23	0.029469872
45	A8-2	0.008009528
47	A8-4	0.010253392
51	A8-6-3	0.097920152
52	A8-7	0.045959643
55	A8-10	0.00673264
57	A8-12	0.003594618
63	A8-18	0.016005139
65	A8-20	0.0029
67	A9-1	0.004943
70	A9-3-2	0.007649647
73	A9-6-2	0.001398207
74	A9-7	0.0034607
76	A9-9	0.017148495
78	A9-11	0.051123952
79	A9-12	0.017501168
83	A9-15-2	0.0035
84	A9-16	0.08468
90	B2-1	0.033572
100	B2-9	0.016225317
101	B2-10	0.039433518
102	B2-11	0.072607257
104	B2-13	0.001681324
109	B2-16-3	0.000980809
117	B2-23	0.005436966
118	B2-24	0.014834642
122	B2-26-2	0.007278245
124	B2-28	0.059632226
128	B3-2-2	0.003183521
130	B3-4	0.063798146
135	B3-9	0.01492317
137	B3-11	0.071084446
141	B3-14	0.011893599
142	B3-15	0.030133825

実施例	化合物	ALK 阻害活性 IC ₅₀ (μ M)
143	B3-16	0.027324427
146	B3-19	0.010369469
147	B3-20	0.026851192
149	B3-22	0.272356381
150	B3-23	0.023088404
151	B3-24	0.003610645
157	B3-27-2	0.002114607
158	B3-28	0.042375341
159	B3-29	0.006002322
165	B3-34	0.006783031
166	B3-35	0.003473067
168	B3-37	0.011859342
179	B4-9	0.002000975
187	CC4-2	0.096115639
189	C1-1	0.051102036
206	C4-9	0.005101172
210	C4-13	0.008752733
212	C4-15	0.009616778
226	D1	0.000991134
227	D2	0.003611773
228	D3-1	0.006279559
245	E4-5	0.009450575
256	E5-2	0.00133756
264	E6-2	0.006668071
265	E6-3	0.008113087
268	F1-3	0.005054399
277	F3-6-2	0.000167996
283	F4-1-1	0.001625048
286	F4-3	0.000951804
290	F4-7	0.001133931
293	F4-10	0.002098847
298	F5-5	0.002385717
300	F5-7	0.002575475
306	F5-13	0.002051837
314	F5-20	0.000996109
319	F5-25	0.000881378
322	F5-28	0.01227125
331	F5-36-2	0.001778367
334	F5-39	0.014824288
340	F5-45	0.000579745

10

20

30

40

【表 4 6】

実施例	化合物	ALK 阻害活性 IC ₅₀ (μM)	実施例	化合物	ALK 阻害活性 IC ₅₀ (μM)
346	F5-51	0.002610782	630	T12-2	0.15422
350	F6-4	0.00715425	633	T13-3	0.16211
353	F6-7	0.020276801	637	T13-7	0.16821
355	F6-9	0.001092627	639	T13-9	0.16189
358	F6-12	0.015047658	645	T14-5	0.41327
359	F6-13	0.000399685	650	T14-10	0.18923
389	H9-3	0.002622129	654	T16-1	0.01951
403	I6-4	0.000391036	657	T16-4	0.07941
407	I7-1	0.001863642	668	T21	0.8521
421	J7-3	0.015290853	671	T22-1-1	0.151061541
422	J7-4	0.004631153	678	T22-7	2.8135
423	J7-5	0.012009506	679	T22-8	0.583
424	J7-6	0.001570404	686	T26-2	0.08320
426	J7-8	0.001170682	702	U8-6-2	0.00260
431	J7-11-2	0.01172814	704	U8-7-2	0.00604
435	J7-15	0.02319	706	U8-8-2	0.35976
437	J7-17	0.007091939	707	U8-8-3	0.84884
438	J8-1	0.012517614	709	U10-1	0.55215
443	J8-6	0.00396	711	U11	0.00193
455	JJ5	0.862941682	720	W4-2	0.13445
458	JJ7-2	0.028993627	730	Y5-2	0.554738402
461	JJ9-1	0.004337558	751	K10-10	0.0085
465	JJ10-1	0.492725332	753	K10-12	0.0022
472	K6	0.029284532	755	K10-14	0.0118
486	K10-5	0.000589765	758	K10-17	0.1422
501	L10-2	0.00160	760	K10-19	0.0015
508	M6-2	0.006136762	762	L10-3	0.0099
517	N6-3	0.03272871	770	L10-11	0.0231
519	N6-5	0.026853329	776	B3-42	0.0042
531	O5-4	0.00431	786	E9-4	0.0004
546	O9-3	0.00086	790	E9-8	0.0075
571	Q8	0.005719259	796	F4-11	0.0003
579	R8-2	0.000769618	822	PR11-6	0.0003
591	S4	1.664818863	823	PR11-7	0.0003
599	S8-2	0.04064	824	PR9-9	0.0142
601	S9-2	0.000456356	829	PR9-13	0.0007
607	T2-1	0.432812267	832	PR11-11	0.0006
618	T6-1	0.614075453	846	PR9-25	0.021743738
621	T6-4	0.341433432	847	PR11-14	0.001890642
628	T11	0.271479209	849	PR11-16	0.000813047

【表 4 7】

実施例	化合物	ALK 阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例	化合物	ALK 阻害活性 IC ₅₀ (μ M)
864	LB5-1	0.424843491	1039	GT11-17	0.7938
866	LB5-3	2.398295	1042	GT11-20	0.5083
875	AZ7-3	0.113911239	1043	GT11-21	2.2822
892	AZ7-20	0.009369855	1047	GT11-25	1.9038
893	AZ7-21	0.142933634	1048	GT11-26	5.3708
920	DZ7-5	0.326374265	1050	GT11-28	3.2813
938	EZ9-4	0.300760062	1051	GT11-29	1.811
949	GT2-6	1.3255	1052	GT11-30	4.0931
956	GT2-13	0.1617	1054	GT11-32	7.0451
960	GT3-2	5.9473	1059	GT11-37	2.7739
962	GT3-4	1.0829	1060	GT11-38	1.1587
963	GT3-5	4.224	1061	GT11-39	1.0914
967	GT3-9	0.8981	1065	GT11-43	3.7028
970	GT3-12	1.6214	1066	GT11-44	3.1203
972	GT4-1	0.29	1072	GT11-50	3.3428
973	GT4-2	0.104	1073	GT11-51	2.547
981	GT5-8	2.9743	1074	GT11-52	1.2588
982	GT5-9	21.3078	1081	GT11-59	1.0586
983	GT5-10	3.2	1083	GT11-61	0.7928
994	GT5-21	1.2466	1085	GT11-63	0.9013
995	GT6-1	12.9519	1086	GT11-64	0.3127
996	GT6-2	12.9704	1087	GT11-65	0.206
997	GT6-3	0.575	1090	GT12-3	0.8541
998	GT6-4	4.3855	1096	GT12-9	5.7571
999	GT6-5	3.9	1102	GT13-3	0.4209
1000	GT6-6	5.4	1105	GT13-6	0.3894
1001	GT6-7	3.7	1113	GT13-14	0.1571
1004	GT6-10	0.9	1114	GT13-15	0.7
1005	GT6-11	1.4385	1117	GT13-18	2.2
1007	GT6-13	0.7526	1118	GT13-19	0.5
1008	GT6-14	4.8429	1119	GT13-20	0.42
1013	GT8-3	0.93	1125	GT13-26	0.028
1017	GT9-3	0.3785	1126	GT13-27	3.0645
1019	GT9-5	0.77	1127	GT13-28	5.6311
1030	GT11-8	5.9346	1128	GT13-29	17.4641
1031	GT11-9	7.7947	1129	GT13-30	0.51
1034	GT11-12	2.076	1130	GT13-31	0.54
1035	GT11-13	1.6274	1164	GT16-5	0.4149
1036	GT11-14	1.3107	1177	GT18-6	0.7527
1038	GT11-16	0.9925	1185	GT20-6	1.8

【表 4 8】

実施例	化合物	Karpas-299 細胞生 育阻害活性 IC ₅₀ (μ M)	実施例	化合物	Karpas-299 細胞生 育阻害活性 IC ₅₀ (μ M)
15	A7-3	0.1138	309	F5-15-2	0.0098
17	A7-5	0.6268	310	F5-16	0.0042
19	A7-7	0.3293	315	F5-21	0.0663
21	A7-9	0.2037	316	F5-22	0.0066
22	A7-10	0.3031	323	F5-29	0.0076
25	A7-12	0.1119	325	F5-31	0.0727
46	A8-3	0.0866	326	F5-32	0.0240
56	A8-11	0.0677	335	F5-40	0.0256
58	A8-13	0.0226	336	F5-41	0.1491
60	A8-15	0.2322	339	F5-44	0.0060
61	A8-16	0.0345	348	F6-2	0.0295
62	A8-17	0.1269	351	F6-5	0.0274
64	A8-19	0.0726	352	F6-6	0.0364
66	A8-21	0.1050	357	F6-11	0.0776
68	A9-2	0.1372	359	F6-13	0.0079
72	A9-5	0.0523	420	J7-2-3	0.0295
93	B2-4	0.0365	434	J7-14	0.5567
138	B3-12	1.4358	446	J9-3	0.0532
154	B3-25-3	0.7298	467	JJ10-3	6.0632
155	B3-26	1.3613	488	K10-7	0.0518
160	B3-30	0.2282	518	N6-4	0.1224
163	B3-32	0.0652	562	P5	27.7670
167	B3-36	0.0390	605	T1-1	1.8669
174	B4-4	0.0812	636	T13-6	1.2901
229	D3-2	0.9700	640	T13-10	1.3775
230	D3-3	0.1320	642	T14-2	0.6324
244	E4-4	0.1090	646	T14-6	1.9418
257	E5-3	0.1895	649	T14-9	1.08
260	E5-6	0.0527	656	T16-3	2.25
273	F3-3	0.0162	672	T22-1-2	1.7820
287	F4-4	0.0071	680	T23-1	4.2526
289	F4-6	0.0291	681	T23-2	7.0799
291	F4-8	0.0221	688	T27-2	0.9970
292	F4-9	0.0650	689	U5	0.1217
294	F5-1	0.0091	695	U8-3-2	0.6773
297	F5-4	0.0018	698	U8-4-3	1.10
301	F5-8	0.0297	700	U8-5-2	0.3573
302	F5-9	0.0043	708	U9	0.4070
303	F5-10	0.0135	710	U10-2	0.94

【表 4 9】

実施例	化合物	Karpas-299 細胞生 育阻害活性 IC ₅₀ (μ M)
745	K7-6	0.016
764	L10-5	0.019
766	L10-7	0.037
767	L10-8	0.024
769	L10-10	0.159
773	B3-40	0.022
787	E9-5	0.041
792	E9-9	0.004
793	PR11-20	0.020313
794	PR11-21	0.06439
827	PR9-11	0.036
839	PR9-20	0.018772
844	PR9-23	0.020492
845	PR9-24	0.067888
850	PR11-17	0.005766
852	PR11-19	0.034632
865	LB5-2	1.287666
878	AZ7-6	1.126471
896	AZ7-24	0.054
935	EZ9-1	16.635
941	W4-4	0.116
976	GT5-3	1.868
979	GT5-6	8.231
980	GT5-7	17.135
984	GT5-11	1.957
985	GT5-12	19.989
986	GT5-13	1.332
987	GT5-14	3.787
990	GT5-17	2.359
991	GT5-18	4.255
993	GT5-20	6.081
1020	GT9-6	2.655
1115	GT13-16	7.875
1123	GT13-24	3.951
1124	GT13-25	5.511
1131	GT13-32	2.501
1132	GT13-33	10.887

10

20

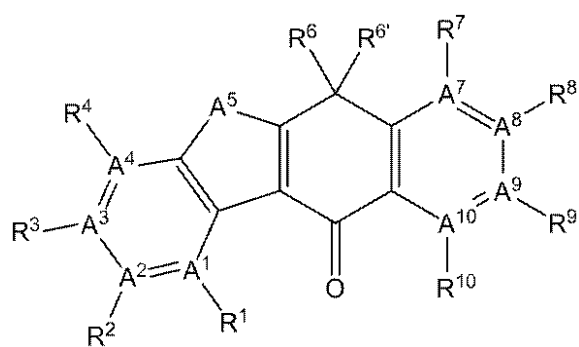
30

40

【要約】

【課題】A L K阻害化合物を含有する、A L Kの異常を伴う疾患、例えばがん、がん転移、うつまたは認知機能障害に有効な治療および予防薬を提供すること。

【解決手段】上記課題は、下記一般式（I）：



10

【選択図】なし

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 35/02 (2006.01) A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 35/04 (2006.01) A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 麻生 康輔
 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 古市 紀之
 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 伊藤 俊也
 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 河田 発夫
 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 石井 暢也
 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 坂本 洋
 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 ホン ウーサン
 大韓民国 京畿道 華城市 安寧洞 1 4 6 - 1 4 1 シー・アンド・シー・リサーチ・ラボラト
 リーズ内
- (72)発明者 パク ミンジョン
 大韓民国 京畿道 華城市 安寧洞 1 4 6 - 1 4 1 シー・アンド・シー・リサーチ・ラボラト
 リーズ内
- (72)発明者 小野 芳幸
 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 加藤 泰晴
 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 森上 賢治
 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 江村 岳
 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 及川 信宏
 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 8 / 0 5 1 5 4 7 (WO, A 1)
 特開平 0 8 - 0 9 2 0 9 0 (JP, A)
 特開平 0 8 - 2 9 1 2 8 5 (JP, A)
 国際公開第 2 0 0 9 / 0 7 3 6 2 0 (WO, A 2)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07D209/88
 C07D307/92
 C07D333/76
 C07D401/04
 C07D401/06
 C07D403/04

C07D405/12

C07D405/14

C07D471/04

C07D491/107

A61K31/343-31/5377

CA/REGISTRY (STN)