

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5487214号
(P5487214)

(45) 発行日 平成26年5月7日 (2014.5.7)

(24) 登録日 平成26年2月28日 (2014.2.28)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 D 209/88 (2006.01)

C O 7 D 209/88 C S P

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 1 O 1

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/06

請求項の数 13 (全 281 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-542421 (P2011-542421)
 (86) (22) 出願日 平成21年12月17日 (2009.12.17)
 (65) 公表番号 特表2012-512888 (P2012-512888A)
 (43) 公表日 平成24年6月7日 (2012.6.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/068415
 (87) 国際公開番号 W02010/080481
 (87) 国際公開日 平成22年7月15日 (2010.7.15)
 審査請求日 平成24年10月26日 (2012.10.26)
 (31) 優先権主張番号 61/139,047
 (32) 優先日 平成20年12月19日 (2008.12.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
 4 ニューヨーク パーク アベニュー
 345
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鯨島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

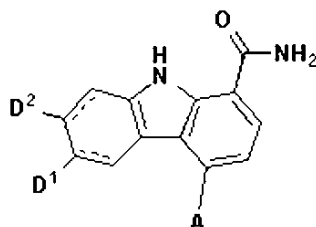
(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤として有用なカルバゾールカルボキシアミド化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



(I)

[式中:]

点線は単一または二重結合であり;

A はハロ、0 から 3 個の B で置換された C_{3-10} 炭素環、0 から 3 個の B で置換された C_{6-10} 単環式または二環式アリール、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の B で置換された 5 から 14 員のヘテロシクリル、または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の B で置換された

5 から 10 員のヘテロアリールであり；

B は R^1 、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-O-R^1$ 、 $-C(=O)-R^1$ 、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)O-R^1$ 、 $-N(C(=O)O-R^1)_2$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $-N(S(=O)_2-R^1)_2$ 、または $-NR^{11}-R^1$ であり；

R^1 は水素、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{2-6} アルキニル、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{3-10} シクロアルキル、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{6-10} アリール、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{1a} で置換された 5 から 10 員のヘテロシクリル、または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{1a} で置換された 5 から 10 員のヘテロアリールであり；

R^{1a} は水素、 $=O$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0 から 2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r-$ (0 から 1 個の R^a で置換される 3 から 14 員の炭素環)、または $-(CH_2)_r-$ (炭素原子、および N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み、0 から 1 個の R^a で置換された 5 から 7 員のヘテロ環) であり；

D^1 および D^2 の 1 つは D であり他の 1 つは H または ハロ であり；

D は $-R^2$ 、ハロゲン、 $-(C(R^{11}))_2-r-R^2$ 、 $-O-R^2$ 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-C(=O)O-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-S(=O)_2-R^2$ 、 $-S(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)O-R^2$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^2$ 、 $-NR^{11}-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}-O-R^2$ 、 $-OC(=O)O-R^2$ 、 $-O^1C(=O)-R^2$ 、または $CH=N-OH$ であり；

ただし D が $-C(=O)O-R^2$ のとき A は ハロ ではなく、

R^2 は水素、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{1-6} アルキル、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{2-6} アルキニル、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{3-10} シクロアルキル、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{6-10} アリール、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{2a} で置換された 5 から 10 員のヘテロシクリル、または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{2a} で置換された 5 から 10 員のヘテロアリールであり；

R^{2a} は水素、 $=O$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0 から 2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r-$ (0 から 1 個の R^a で置換される 3 から 14 員の炭素環)、または $-(CH_2)_r-$ (炭素原子、および N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み、0 から 2 個の R^a で置換された 5 から 7 員のヘテロ環) であり；

R^{11} は独立して水素もしくは 0 から 1 個の R^f で置換された C_{1-4} アルキル、 CH_2 -フェニル、または $-(CH_2)_r-$ (炭素原子、および N、O および $S(O)_p$ から

10

20

30

40

50

選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含む 5 から 7 員のヘテロ環) であり;

または、 R^{11} および同一の窒素原子上の別の R^{11} 、 R^1 、もしくは R^2 は結合してアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、または 4-(C_{1-6} アルキル) ピペラジニルを形成してもよく;

R^a は水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r SR^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2 R^c$ 、0 から 1 個の R^f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r$ -(3 から 14 員の炭素環)、または $-(CH_2)_r$ -(炭素原子、および N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含む 5 から 7 員のヘテロ環) であるか、または近傍もしくは同一の炭素原子上にある 2 つの R^a は式 $-O-(CH_2)_n-O-$ または $-O-CF_2-O-$ である環式アセタール (ここで n は 1 または 2 から選択される) を形成し;

R^b は水素、0 から 2 個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 から 2 個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ -(0 から 2 個の R^d で置換されたフェニル) であり;

R^c は 0 から 1 個の R^f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ -(0 から 1 個の R^f で置換されたフェニル) であり;

R^d は水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^c$ 、 $-NR^e R^e$ 、 $-NR^e C(O)OR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、または $(CH_2)_r$ -フェニルであり;

R^e は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ -フェニルであり;

R^f は水素、ハロ、 NH_2 、OH、または OCH_3 であり;

r は 0、1、2、3、または 4 であり;

p は 0、1、または 2 である] の化合物、またはその塩。

【請求項 2】

点線が単結合または二重結合であり;

A がハロ、0 から 3 個の B で置換された C_{3-10} シクロアルキル、0 から 3 個の B で置換された C_{6-10} 単環式または二環式アリール、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の B で置換された 5 から 10 員のヘテロシクリル、または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の B で置換された 5 から 10 員のヘテロアリールであり;

B が R^1 、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OR^1$ 、 $-C(=O)-R^1$ 、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)O-R^1$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $-N(S(=O)_2-R^1)_2$ 、 $-NR^{11}-R^1$ であり;

R^1 が水素、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{2-6} アルキニル、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{3-10} シクロアルキル、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{6-10} アリール、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{1a} で置換された 5 から 10 員のヘテロシクリル、または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{1a} で置換された 5 から 10 員のヘテロアリールであり;

R^{1a} は水素、 $=O$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r SR^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$ 、 $-(C$

10

20

30

40

50

$H_2)_r NR^b C(O) OR^c$ 、 $-NR^b C(O) NR^{11} R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11} R^{11}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、 $-S(O) R^c$ 、 $-S(O)_2 R^c$ 、0から2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r -$ (0から1個の R^a で置換される3から14員の炭素環)、または $-(CH_2)_r -$ (炭素原子、およびN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1から4個のヘテロ原子を含み、0から1個の R^a で置換された5から7員のヘテロ環)であり;

D^1 および D^2 の1つがDであり他の1つがHであり;

Dが $-R^2$ 、ハロゲン、 $-(C(R^{11})_2)_r -R^2$ 、 $-O-R^2$ 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-C(=O)O-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-S(=O)_2-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)OR^2$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^2$ 、または $-NR^{11}-R^2$ であり;

R^2 が水素、0から3個の R^{2a} で置換された C_{1-6} アルキル、0から3個の R^{2a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0から3個の R^{2a} で置換された C_{2-6} アルキニル、0から3個の R^{2a} で置換された C_{6-10} アリール、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{2a} で置換された5から10員のヘテロシクリル、またはN、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{2a} で置換された5から10員のヘテロアリールであり;

R^{2a} が水素、 $=O$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r SR^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11} R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11} R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11} R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11} R^{11}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2 R^c$ 、0から2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r -$ (0から1個の R^a で置換される3から14員の炭素環)、または $-(CH_2)_r -$ (炭素原子、およびN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1から4個のヘテロ原子を含み、0から1個の R^a で置換された5から7員ヘテロ環)であり;

R^{11} が独立して水素または C_{1-4} アルキルであるか;

または、 R^{11} および同一の窒素原子上の別の R^{11} 、 R^1 、もしくは R^2 が結合してアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたは4- $(C_{1-6}$ アルキル)ピペラジニルを形成してもよく;

R^a が水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r SR^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11} R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11} R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11} R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11} R^{11}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2 R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r -$ (3から14員の炭素環)、または $-(CH_2)_r -$ (炭素原子、およびN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1から4個のヘテロ原子を含む5から7員のヘテロ環)であるか、または近傍または同一の炭素原子上の2つの R^a が式 $-O-(CH_2)_n-O-$ または $-O-CF_2-O-$ である環式アセタール(ここでnは1または2から選択される)を形成し;

R^b が水素、0から2個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0から2個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r -$ (0から2個の R^d で置換されたフェニル)であり;

R^c が C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r -$ フェニルであり;

R^d が水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-NR^e C(O)OR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、または $(CH_2)_r -$ フェニルであり;

10

20

30

40

50

R^e が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ -フェニルであり；

r が 0、1、2、3、または 4 であり；

p が 0、1、または 2 である、請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

D が $-R^2$ 、 $-(CH_2)_r-R^2$ 、 $-O-R^2$ 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-C(=O)O-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-S(=O)_2-R^2$ 、 $-S(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)O-R^2$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^2$ 、または $-NR^{11}-R^2$ であり；

R^2 が水素、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{1-6} アルキル、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{3-10} シクロアルキル、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{6-10} アリール、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{2a} で置換された 5 から 10 員のヘテロシクリル、または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{2a} で置換された 5 から 10 員のヘテロアリールであり；

R^{2a} が水素、 $=O$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 OR^b 、 SR^b 、 $C(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $NR^{11}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bC(O)R^c$ 、 $NR^bC(O)OR^c$ 、 $NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0 から 2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_r-(0$ から 1 個の R^a で置換された 3 から 14 員の炭素環) (ここで炭素環はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである) であるか； $(CH_2)_r-($ 炭素原子、および N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み、0 から 2 個の R^a で置換された 5 から 7 員のヘテロ環) であり；

r が 0、1、または 2 である、請求項 1 の化合物。

【請求項 4】

A がハロ、0 から 3 個の B で置換された C_{3-10} 炭素環、0 から 3 個の B で置換された C_{6-10} 単環式または二環式アリール、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の B で置換された 5 から 14 員のヘテロシクリル、または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の B で置換された 5 から 10 員のヘテロアリールであり；

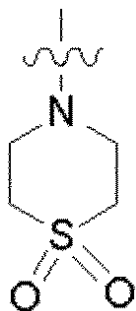
B が R^1 、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-O-R^1$ 、 $-C(=O)-R^1$ 、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $-N(S(=O)_2-R^1)_2$ 、または $-NR^{11}-R^1$ であり；

R^1 が、水素、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{6-10} アリール、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{1a} で置換された 5 から 10 員のヘテロシクリル、または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{1a} で置換された 5 から 10 員のヘテロアリールである、請求項 1 または 2 の化合物。

【請求項 5】

R^2 が水素、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{1-6} アルキル、エテニル、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{3-10} シクロアルキル、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{6-10} アリール、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{2a} で置換された 5 から 10 員のヘテロシクリル (ここでヘテロシクリルはピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルもしくはピペラジニル、テトラヒドロピラニル、オキサゾリジニル (オキサゾリジン-オン)、イミダゾリジニル (イミダゾリジン-オン)、ジオキサラニル、または

【化 2】



10

である) ; または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{2a} で置換された 5 から 10 員のヘテロアリアル (ここでヘテロアリアルはピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、チアジアゾリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、またはチアゾリルである) である、請求項 1 から 4 のいずれかの化合物。

【請求項 6】

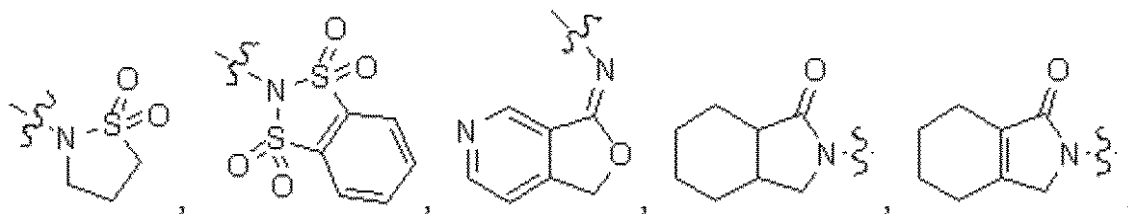
A が、0 から 3 個の B で置換された C_6 炭素環、0 から 3 個の B で置換された C_{6-10} 単環式または二環式アリアル、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の B で置換された 5 から 14 員のヘテロシクリル (ここでヘテロシクリルはクロマニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [e] [1, 3] オキサジニ-2-オン、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルである) ; または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の B で置換された 5 から 10 員のヘテロアリアル (ここでヘテロアリアルはピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、イミダゾリル、ピラゾリルまたはチアゾリルである) であり ;

20

R^1 が水素、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{6-10} アリアル、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{1a} で置換された 5 から 10 員のヘテロシクリル (ここでヘテロシクリルは 4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾリル、イソインドリニル、イミダゾ [1, 2-a] ピラジニ-8 (7H) -オン、1H-ピロロ [3, 4-c] ピリジニ-3 (2H) -オン、1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-c] ピリジニ、フタラジニ、イソキノリン-1 (2H) -オン、イソインドリニル、イソインドリン-1, 3-ジオン、キナゾリン-4 (3H) -オン、

30

【化 3】



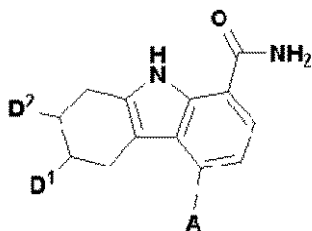
40

ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルである) ; または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{1a} で置換された 5 から 10 員のヘテロアリアル (ここでヘテロアリアルはインダゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、キナゾリニル、キナゾリン-4 (3H) -オン、ピリジニルまたはチアゾリルである) である請求項 1 から 5 のいずれか 一項 の化合物。

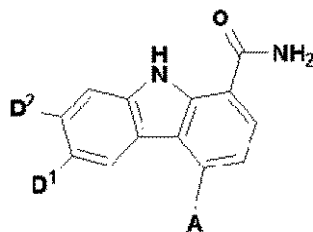
【請求項 7】

式 I の化合物が式 (I a) または (I b) の化合物である請求項 1 から 6 のいずれか 一項 の化合物。

【化 4】



(Ia)



(Ib)

10

【請求項 8】

R^a が水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^{11}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bC(O)R^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0 から 1 個の R^f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r-$ (3 から 6 員の炭素環) もしくは $-(CH_2)_r-$ (炭素原子、および N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含む 5 から 7 員のヘテロ環) (ここでヘテロ環はピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、トリアゾリル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾフリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾジアジニルまたはベンゾフラザニルである) であり；

20

R^b が水素、0 から 2 個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 から 2 個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキルまたは $(CH_2)_r-$ (0 から 2 個の R^d で置換されたフェニル) であり；

R^c が 0 から 1 個の R^f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルまたは $(CH_2)_r-$ (0 から 1 個の R^f で置換されたフェニル) であり；

30

R^d が水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 C_{1-6} アルキルまたは $(CH_2)_r-$ フェニルであり；

R^e が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルまたは $(CH_2)_r-$ フェニルであり；

R^f が水素、ハロまたは NH_2 であり；

r が 0 または 1 である、請求項 1 から 7 のいずれかの化合物。

【請求項 9】

R^a が水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^{11}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bC(O)R^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r-$ (3 から 6 員の炭素環フェニル) もしくは $-(CH_2)_r-$ (炭素原子、および N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含む 5 から 7 員のヘテロ環) (ここでヘテロ環はチアゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、またはピロリジン-オンである) であり；

40

R^b が水素、0 から 2 個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 から 2 個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r-$ (0 か

50

ら 2 個の R^d で置換されたフェニル) であり ;

R^c が C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ -フェニルであり ;

R^d が水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 OR^e 、 $-C(O)R^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^e$ 、 C_{1-6} アルキル、または $(CH_2)_r$ -フェニルであり ;

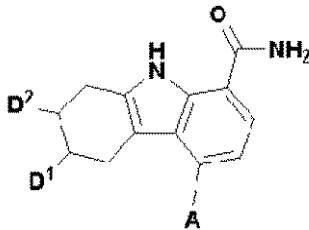
R^e が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ -フェニルである、請求項 1 から 8 のいずれか一項の化合物。

【請求項 10】

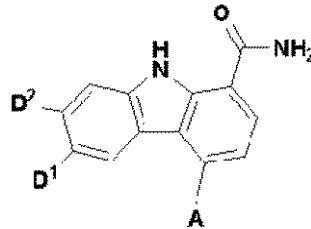
式 (I) の化合物が (Ia) または (Ib)

10

【化 5】



(Ia)



(Ib)

20

の化合物であり ;

A が、0 から 3 個の B で置換された C_{3-10} 炭素環 (ここで、炭素環はシクロヘキシルまたはシクロヘキセニルである) ; 0 から 3 個の B で置換された C_{6-10} 単環式または二環式アリール (ここで、アリール基はフェニルまたはナフチルである) ; N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の B で置換された 5 から 10 員のヘテロシクリル (ここで、ヘテロシクリル基はクロマニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 3]オキサジン-2-オン、ピロリジニルまたはピペリジニルである) ; または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の B で置換された 5 から 10 員のヘテロアリール (ここで、ヘテロアリール基はピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、イミダゾリル、ピラゾリルまたはチアゾリルである) であり ;

30

B が R^1 、ハロゲン、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $N(S(=O)_2-R^1)_2$ 、または $-NR^{11}-R^1$ であり ;

R^1 が水素、トリフルオロメチル、0 から 1 個の R^{1a} で置換された C_{1-4} アルキル、0 から 3 個の R^{1a} で置換されたフェニル、または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{1a} で置換された 5 から 10 員のヘテロアリール (ここで、ヘテロアリールはピリジニルまたはチアゾリルである) であり ;

40

D^1 および D^2 の 1 つが D であり他の 1 つが水素であり ;

D が R^2 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^2$ 、 $NR^{11}C(=O)R^2$ 、 $NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $NR^{11}S(=O)_2-R^2$ 、または $-NR^{11}-R^2$ であり ;

R^2 が水素、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{2-6} アルキル、または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{2a} で置換された 5 から 10 員のヘテロシクリル (ここで、ヘテロシクリルはテトラゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニルである) であり ;

R^{2a} が C_{1-4} アルキル (ここで、アルキルは 0 から 1 個の R^a で置換されたメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチルおよびt-ブチルである) である、請求項 1

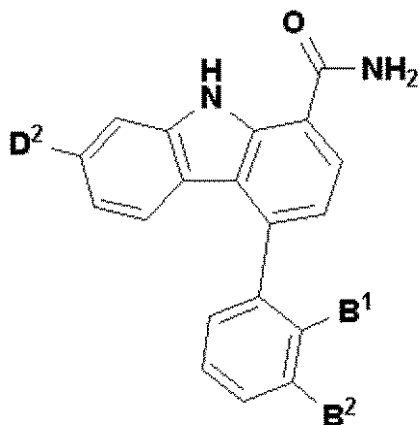
50

から 9 のいずれか一項の化合物。

【請求項 11】

式 (I) の化合物が式 (Ic) :

【化 6】



(Ic)

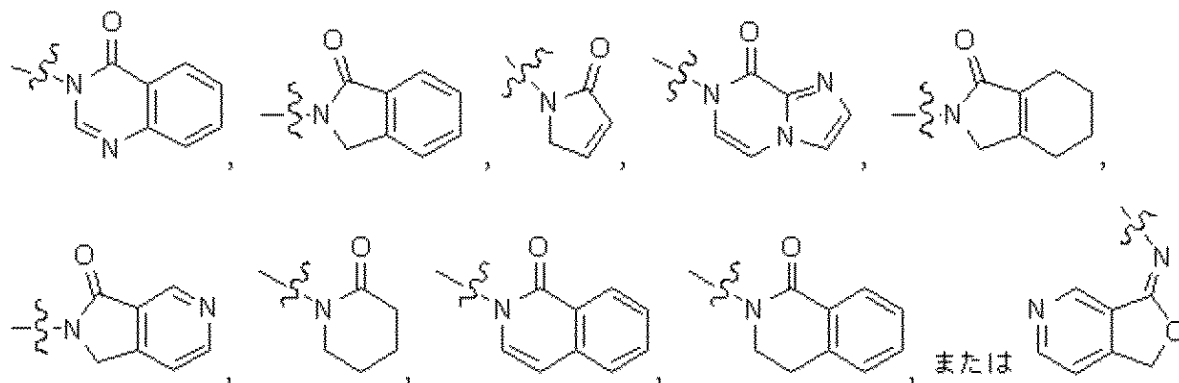
[式中:]

B^1 はメチルまたはフッ素であり;

B^2 は R^{1b} 、 $-NR^{11}C(=O)-R^{1c}$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^{1d}$ 、または $-NR^{11}-R^{1e}$ であり;

R^{1b} は

【化 7】



(いずれも 0 から 3 個の R^{1a} で置換されていてもよい) であり;

R^{1c} は C_{1-6} アルキル、0 から 2 個の R^a で置換されたフェニル、シクロプロピル、 CH_2 -テトラゾリルもしくはピリジル、チアゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、またはピリミジニル (いずれも 0 から 2 個の R^a で置換されていてもよい) であり;

R^{1d} は 0 から 1 個の R^{1a} で置換されたチアゾリルであり;

R^{1e} は 0 から 1 個の R^{1a} で置換されたキナゾリニルであり;

R^{1a} は水素、ハロ、CN、メチル、エチル、 CF_3 、OH、O-メチル、 CO_2CH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、または $NC(O)CH_3$ から選択され;

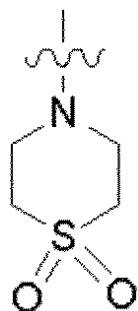
D^2 は $-R^2$ 、 $-(C(R^{11})_2)_r-R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}-R^2$ 、または $-OC(=O)-R^2$ であり;

ただし、 D^2 は水素ではなく;

R^2 は水素、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{1-6} アルキル、0 から 3 個の R^{2a}

で置換された C_{3-10} シクロプロピル、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{2a} で置換された 5 から 10 員のヘテロシクリル（ここで、ヘテロシクリルはピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、モルホリニル、ジオキサソラニル、ピペリジニル、オキサゾリジニル（オキサゾリジニン-オン）、イミダゾリジニル（イミダゾリジニン-オン）、

【化 8】



10

から選択される）、または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{2a} で置換された 5 から 10 員のヘテロアリール（ここで、ヘテロアリールはピリジニル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、またはチアジアゾリルから選択される）であり；

R^{2a} は水素、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、0 から 2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキルもしくは $-(CH_2)_r -$ （炭素原子、および N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み、0 から 2 個の R^a で置換された 5 から 7 員のヘテロ環）（ここでヘテロ環はピリジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピペリジニルから選択される）であり；

20

R^{11} は水素または 0 から 1 個の R^f で置換された C_{1-4} アルキルであり；

R^a は水素、 $-OR^b$ 、 $-NR^{11}R^{11}$ 、または $-(CH_2)_r -$ （炭素原子、および N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含む 5 から 7 員のヘテロ環）（ここでヘテロ環はイミダゾリルまたはモルホリニルである）であり；

30

R^b は水素または 0 から 2 個の R^d で置換された C_{1-6} アルキルであり；

R^c は C_{1-6} アルキルであり；

R^d は水素、 $-OR^e$ 、または $-NR^e R^e$ であり；

R^e は水素、または C_{1-6} アルキルであり；

R^f は水素、 NH_2 、 OH 、または OCH_3 である】の化合物である、請求項 1 の化合物、またはその塩。

【請求項 1 2】

請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の 1 つまたはそれ以上の化合物、および医薬的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

40

請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物を含む治療剤で、対象の疾患が全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ、多発性硬化症（MS）、または移植片拒絶である治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、米国仮出願第 61/139,047 号（2008 年 12 月 19 日出願）の優先権の利益を主張する。

本発明はキナーゼ阻害剤として、例えばブルトン型チロシンキナーゼ（Btk）、および Itk などの別の Tec ファミリーキナーゼの制御に有用な縮合カルバゾールカルボキ

50

シアミド化合物に関連する。本発明は、縮合ヘテロ環式化合物、かかる化合物を含む組成物、およびそれらの使用方法を提供する。本発明はさらに、キナーゼのモジュレーション (modulation) と関連する症状の治療に有用な本発明の化合物を少なくとも1つ含む医薬組成物および哺乳類におけるキナーゼ、例えば B t k、および I t k などの別の T e c ファミリーキナーゼの阻害方法に関連する。

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼはヒトの酵素において最大のファミリーであり、500を超えるタンパク質を包含する。B t k はチロシンキナーゼの T e c のメンバーであり、B細胞初期分化および成熟B細胞の活性化、シグナリングおよび生存のレギュレーターである。

10

【0003】

B細胞受容体 (B C R) を通したB細胞シグナリングは、広い範囲の生物学的アウトプットに通じ、これはB細胞の分化段階に依存する。B C Rシグナリングの規模および持続時間は正確に制御される必要がある。異常なB C R-仲介シグナリングはB細胞活性化の異常調節および／または多発性自己免疫疾患および／または炎症性疾患を引き起こす病原性自己抗体の形成を引き起こし得る。ヒトB t k変異はX連鎖無ガンマグロブリン血症 (X L A) を引き起こす。この疾患はB細胞の成熟不全を伴い、免疫グロブリンの産生が減少し、T細胞非依存性免疫応答が損なわれ、B C R刺激後の持続性のカルシウムシグナルが著しく減弱する。

【0004】

20

B t k 欠損マウスモデルにおいて、アレルギー性疾患および／または自己免疫疾患および／または炎症性疾患におけるB t kの役割に関する証拠が確立されてきた。例えば、全身性エリテマトーデス (S L E) の標準的な前臨床マウスモデルにおいて、B t kの欠損により疾患の進行が著しく改善されることが示された。さらに、B t k 欠損マウスはコラーゲン誘発関節炎の発症に抵抗性があり、ブドウ球菌 (Staphylococcus) 誘発関節炎にも感染しにくい。

【0005】

多くの証拠が、自己免疫疾患および／または炎症性疾患の発症におけるB細胞および液性免疫系の役割を支持する。B細胞を枯渇するタンパクベースの治療方法 (例えば R i t u x a n) が開発され、数多くの自己免疫疾患および／または炎症性疾患の治療に対する重要なアプローチとなっている。B t kはB細胞の活性化に関与するため、B t k阻害剤はB細胞を介した病原性活性 (例えば自己抗体の産生) の阻害剤として有用となり得る。

30

【0006】

B t kはまた、肥満細胞および単球においても発現されており、これらの細胞の機能に重要な役割を果たすことが示された。例えば、マウスにおけるB t kの欠損はI g E-仲介肥満細胞活性化の障害 (T N F-アルファおよび別の炎症性サイトカインの放出の著しい減少) を伴い、ヒトにおけるB t k欠損は活性化単球によるT N F-アルファ産生の著しい減少を伴う。

【0007】

故に、B t k活性の阻害はアレルギー性疾患および／または自己免疫疾患および／または炎症性疾患、例えば、限定されないが、S L E、関節リュウマチ、多発性血管炎、特発性血小板減少性紫斑病 (I T P)、重症筋無力症、アレルギー性鼻炎、多発性硬化症 (M S)、移植片拒絶、I型糖尿病、膜糸球体腎炎、炎症性腸疾患、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、寒冷および温暖凝集素症、エヴァンス症候群、溶血性尿毒症症候群／血栓性血小板減少性紫斑病 (H U S / T T P)、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、末梢神経障害 (例えば、ギラン・バレー症候群)、尋常性天疱瘡、および喘息の治療に有用となり得る。

40

【0008】

さらに、B t kが、いくつかのB細胞腫瘍において、B細胞の生存の制御に関与することが報告された。例えば、B t kはB C R-A b l陽性B細胞性急性リンパ芽球性白血病

50

細胞の生存に重要であることが示された。故に、B t k 活性の阻害はB細胞性リンパ腫および白血病の治療に有用となり得る。

【0009】

プロテインキナーゼの調節を含む治療が有効であると考えられる数多くの症状を考慮すると、B t k などのキナーゼを調節し得る新たな化合物およびこれらの化合物の使用方法が多様な患者に対し多大な治療上の効用を提供することは自明である。

【0010】

プロテインキナーゼの阻害剤は広く求められており、プロテインキナーゼの調節に有効な化合物が数多く報告されている。例えば、特許公開WO 2005/047290、WO 2005/014599、WO 2005/005429、WO 2006/099075、WO 2006/053121、およびUS 2006/0183746は、B t k 活性を含むプロテインキナーゼ活性を阻害すると言われるいくつかのイミダゾピラジン化合物を開示している。特許公開WO 2008/033858は、種々のB t k 結合化合物によりB t k 活性を阻害する方法を開示している。特許公開US 2006/0084650は、イミダゾピリミジン類およびピロロトリアジン類で例示されるプロテインキナーゼ阻害剤として使用され得る縮合ヘテロ環式化合物を開示している。さらに、いくつかのイミダゾピリダジンおよびイミダゾトリアジン化合物がWO 2007/038314 (2007年4月5日公開) およびWO 2008/0045536 (2008年2月21日公開) に開示されており、これらはいずれも本出願と同じ出願人による。

【0011】

本発明は、B t k および、I t k などの別のT e c ファミリーキナーゼを含むプロテインキナーゼの有効な阻害剤と認められる新しいクラスの置換縮合ヘテロ環式化合物に関連する。

【発明の概要】

【0012】

本発明において、一般的に置換カルバゾール類、テトラヒドロカルバゾール類、および関連化合物として記述されるキナーゼ活性のモジュレーターが提供される。

【0013】

本発明は、B t k 阻害剤として有用であり、増殖性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患および炎症性疾患の治療に有用な式Iの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容されるその塩、溶媒和物、またはプロドラッグに方向付けられる。

【0014】

本発明はまた、本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容されるその塩、溶媒和物、またはプロドラッグを製造するための方法および中間体を提供する。

【0015】

本発明はまた、医薬的に許容される担体および少なくとも1つの本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容されるその塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む医薬組成物を提供する。

【0016】

本発明はまた、少なくとも1つの本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容されるその塩、溶媒和物、またはプロドラッグの治療上の有効量を、かかる治療が必要な宿主に投与することを含むB t k の阻害方法を提供する。

【0017】

本発明はまた、少なくとも1つの本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容されるその塩、溶媒和物、またはプロドラッグの治療上の有効量を、かかる治療が必要な宿主に投与することを含む増殖性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、および炎症性疾患の治療方法を提供する。

【0018】

本発明はまた、治療に用いるための、本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異

性体、医薬的に許容されるその塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【0019】

本発明はまた、ガンの治療薬を製造するための、本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容されるその塩、溶媒和物、またはプロドラッグの使用を提供する。

【0020】

本発明のこれらおよび別の特性は、本開示の以下において、その拡充形で記載される。

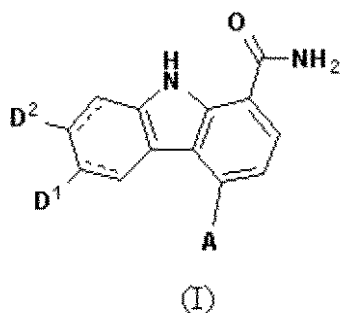
【0021】

(発明の詳細な説明)

本発明は、式 (I) :

10

【化1】



20

[式中:]

点線は単結合または二重結合であり、

Aはハロ、0から3個のBで置換された C_{3-10} 炭素環、0から3個のBで置換された C_{6-10} 単環式または二環式アリール、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のBで置換された5から14員のヘテロシクリル、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のBで置換された5から10員のヘテロアリールであり；

30

Bは R^1 、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-O-R^1$ 、 $-C(=O)-R^1$ 、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $NR^{11}C(=O)O-R^1$ 、 $-N(C(=O)O-R^1)_2$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $-N(S(=O)_2-R^1)_2$ 、または $-NR^{11}-R^1$ であり；

R^1 は水素、0から3個の R^{1a} で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0から3個の R^{1a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0から3個の R^{1a} で置換された C_{2-6} アルキニル、0から3個の R^{1a} で置換された C_{3-10} シクロアルキル、0から3個の R^{1a} で置換された C_{6-10} アリール、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{1a} で置換された5から10員のヘテロシクリル、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{1a} で置換された5から10員のヘテロアリールであり；

40

R^{1a} は水素、 $C=O$ 、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0から2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r-$ (0から1個の R^a で置換された3から14員の炭素環)、または $-(CH_2)_r-$ (炭素原子

50

、およびN、OおよびS (O)_pから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から1個のR^aで置換された5から7員のヘテロ環)であり;

D¹およびD²の1つはDであり、他の1つはHまたはハロであり;

Dは-R²、ハロゲン、-(C(R^{1 1})₂)_r-R²、-O-R²、-C(=O)-R²、-C(=O)O-R²、-C(=O)NR^{1 1}-R²、-S(=O)₂-R²、-S(=O)-R²、-NR^{1 1}C(=O)-R²、-NR^{1 1}C(=O)NR^{1 1}-R²、-NR^{1 1}C(=O)O-R²、-NR^{1 1}S(=O)₂-R²、-NR^{1 1}-R²、-C(=O)NR^{1 1}-O-R²、-OC(=O)O-R²、-O¹C(=O)-R²、またはCH=N-OHであり;

ただしDが-C(=O)O-R²のとき、Aはハロではなく;

R²は水素、0から3個のR^{2 a}で置換されたC₁₋₆アルキル、0から3個のR^{2 a}で置換されたC₂₋₆アルケニル、0から3個のR^{2 a}で置換されたC₂₋₆アルキニル、0から3個のR^{2 a}で置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、0から3個のR^{2 a}で置換されたC₆₋₁₀アリール、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のR^{2 a}で置換された5から10員のヘテロシクリル、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のR^{2 a}で置換された5から10員のヘテロアリールであり;

R^{2 a}は水素、C=O、F、Cl、Br、OCF₃、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rSR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR^{1 1}R^{1 1}、-(CH₂)_rC(O)NR^{1 1}R^{1 1}、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR^{1 1}R^{1 1}、-S(O)_pNR^{1 1}R^{1 1}、-NR^bS(O)_pR^c、-S(O)R^c、-S(O)₂R^c、0から2個のR^aで置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-(CH₂)_r-(0から1個のR^aで置換された3から14員の炭素環)、または-(CH₂)_r-(炭素原子、およびN、OおよびS(O)_pから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から2個のR^aで置換された5から7員のヘテロ環)であり;

R^{1 1}は独立して水素または0から1個のR^fで置換されたC₁₋₄アルキル、CH₂-フェニル、または-(CH₂)_r-(炭素原子、およびN、OおよびS(O)_pから選択される1から4個のヘテロ原子を含む5から7員のヘテロ環)であり;

または、R^{1 1}および同一の窒素原子上の別のR^{1 1}、R¹、もしくはR²は結合してアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、または4-(C₁₋₆アルキル)ピペラジニルを形成してもよく;

R^aは水素、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rSR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR^{1 1}R^{1 1}、-(CH₂)_rC(O)NR^{1 1}R^{1 1}、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR^{1 1}R^{1 1}、-S(O)_pNR^{1 1}R^{1 1}、-NR^bS(O)_pR^c、-S(O)R^c、-S(O)₂R^c、0から1個のR^fで置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-(CH₂)_r-(3から14員の炭素環)、または-(CH₂)_r-(炭素原子、およびN、OおよびS(O)_pから選択される1から4個のヘテロ原子を含む5から7員のヘテロ環)であり、または近傍もしくは同一炭素原子上の2つのR^aは式-O-(CH₂)_n-O-もしくは-O-CF₂-O-の環式アセタール(ここでnは1または2から選択される)を形成してもよく;

R^bは水素、0から2個のR^dで置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、0から2個のR^dで置換されたC₃₋₆シクロアルキル、または(CH₂)_r-(0から2個のR^dで置換されたフェニル)であり;

R^cは0から1個のR^fで置換されたC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、または(CH₂)_r-(0から1個のR^fで置換されたフェニル)であり;

R^dは水素、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、CN、NO₂、-OR^e、-(CH

10

20

30

40

50

$_2$) R^c (O) R^c 、 $-NR^e R^e$ 、 $-NR^e C(O)OR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、または $(CH_2)_r$ -フェニルであり；

R^e は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ -フェニルであり；

R^f は水素、ハロ、 NH_2 、 OH 、または OCH_3 であり；

r は 0、1、2、3、または 4 であり；

p は 0、1、または 2 である] の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、プロドラッグ、塩、または医薬的に許容される塩から選択される化学物質を少なくとも 1 つ提供する。

【0022】

本発明の別の態様において、

点線が単結合または二重結合であり；

A がハロ、0 から 3 個の B で置換された C_{3-10} シクロアルキル、0 から 3 個の B で置換された C_{6-10} 単環式または二環式アリール、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の B で置換された 5 から 10 員のヘテロシクリル、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の B で置換された 5 から 10 員のヘテロアリールであり；

B が R^1 、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-O-R^1$ 、 $-C(=O)-R^1$ 、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)O-R^1$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $-N(S(=O)_2-R^1)_2$ 、または $-NR^{11}-R^1$ であり；

R^1 が水素、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{2-6} アルキニル、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{3-10} シクロアルキル、0 から 3 個の R^{1a} で置換された C_{6-10} アリール、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{1a} で置換された 5 から 10 員のヘテロシクリル、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{1a} で置換された 5 から 10 員のヘテロアリールであり；

R^{1a} が水素、 $C=O$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rR^c(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rR^c(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rR^c(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0 から 2 個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r$ (0 から 1 個の R^a で置換された 3 から 14 員の炭素環)、または $-(CH_2)_r$ (炭素原子、および N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 1 個の R^a で置換された 5 から 7 員のヘテロ環) であり；

D^1 と D^2 の 1 つが D であり、他の 1 つが H であり；

D が R^2 、ハロゲン、 $-(C(R^{11})_2)_r-R^2$ 、 $-O-R^2$ 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-C(=O)O-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-S(=O)_2-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)O-R^2$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^2$ 、または $-NR^{11}-R^2$ であり；

R^2 が水素、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{1-6} アルキル、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{2-6} アルキニル、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{6-10} アリール、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{2a} で置換された 5 から 10 員のヘテロシクリル、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{2a} で置換された 5 から 10 員のヘテロアリールであり；

10

20

30

40

50

R^{2a} が水素、 $C=O$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rR^c(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rR^c(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rR^c(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0から2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r-$ (0から1個の R^a で置換された3から14員の炭素環)、または $-(CH_2)_r-$ (炭素原子、およびN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から1個の R^a で置換された5から7員のヘテロ環)であり;

10

R^{11} が独立して水素または C_{1-4} アルキルであり;

または、 R^{11} および同一窒素原子上の別の R^{11} 、 R^1 、もしくは R^2 は結合してアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、または4- $(C_{1-6}$ アルキル)ピペラジニルを形成してもよく;

R^a が水素、 F 、 Cl 、 Br 、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_rR^c(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rR^c(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rR^c(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r-$ (3から14員の炭素環)、または $-(CH_2)_r-$ (炭素原子、およびN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1から4個のヘテロ原子を含む5から7員のヘテロ環)であり、または近傍または同一炭素原子上の2つの R^a が式 $-O-(CH_2)_n-O-$ もしくは $-O-CF_2-O-$ の環式アセタール(ここでnは1または2から選択される)を形成してもよく

20

R^b が水素、0から2個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0から2個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r-$ (0から2個の R^d で置換されたフェニル)であり;

R^c が C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r-$ フェニルであり;

30

R^d が水素、 F 、 Cl 、 Br 、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_rR^c(O)R^b$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 C_{1-6} アルキル、または $(CH_2)_r-$ フェニルであり;

R^e が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r-$ フェニルであり;

rが0、1、2、3、または4であり;

pが0、1、または2である、式(I)の化合物が提供される。

【0023】

本発明の別の態様において、

Dが R^2 、 $-(CH_2)_r-R^2$ 、 $-O-R^2$ 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-C(=O)O-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-S(=O)_2-R^2$ 、 $-S(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)O-R^2$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^2$ 、または $-NR^{11}-R^2$ であり;

40

R^2 が水素、0から3個の R^{2a} で置換された C_{1-6} アルキル、0から3個の R^{2a} で置換された C_{6-10} アリール、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{2a} で置換された5から10員のヘテロシクリル、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{2a} で置換された5から10員のヘテロアリールであり;

R^{2a} が水素、 $C=O$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 OR^b 、 SR^b 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^{11}$

50

R^{11} 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bC(O)R^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0から2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_r-$ (0から1個の R^a で置換された3から14員の炭素環)(ここで、炭素環はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである)か；もしくは $-(CH_2)_r-$ (炭素原子、およびN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から1個の R^a で置換された5から7員のヘテロ環)であり；

r が0、1、または2である、式(I)の化合物が提供される。

【0024】

10

本発明の別の態様において、

Aがハロ、0から3個のBで置換された C_{6-10} 単環式または二環式アリール、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のBで置換された5から10員のヘテロシクリル、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のBで置換された5から10員のヘテロアリールであり；

Bが R^1 、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-O-R^1$ 、 $-C(=O)-R^1$ 、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $-N(S(=O)_2-R^1)_2$ 、または $-NR^{11}-R^1$ であり；

R^1 が水素、0から3個の R^{1a} で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0から3個の R^{1a} で置換された C_{6-10} アリール、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{1a} で置換された5から10員のヘテロシクリル、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{1a} で置換された5から10員のヘテロアリールである、式(I)の化合物が提供される。

20

【0025】

本発明の別の態様において、

R^2 が水素、0から3個の R^{2a} で置換された C_{2-6} アルキル、0から3個の R^{2a} で置換された C_{6-10} アリール、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{2a} で置換された5から10員のヘテロシクリル(ここで、ヘテロシクリルはピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルである)か；またはN、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{2a} で置換された5から10員のヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールはピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、またはチアゾリルである)である、式(I)の化合物が提供される。

30

【0026】

本発明の別の態様において、

Aが0から3個のBで置換された C_{6-10} 単環式または二環式アリール、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のBで置換された5から10員のヘテロシクリル(ここで、ヘテロシクリルはピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルである)か；N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のBで置換された5から10員のヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールはピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、またはチアゾリルである)であり；

40

R^1 が水素、0から3個の R^{1a} で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0から3個の R^{1a} で置換された C_{6-10} アリール、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{1a} で置換された5から10員のヘテロシクリル(ここで、ヘテロシクリルはピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルである)か；N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{1a} で置換された5から10員のヘテロアリール(ここで、ヘテロアリー

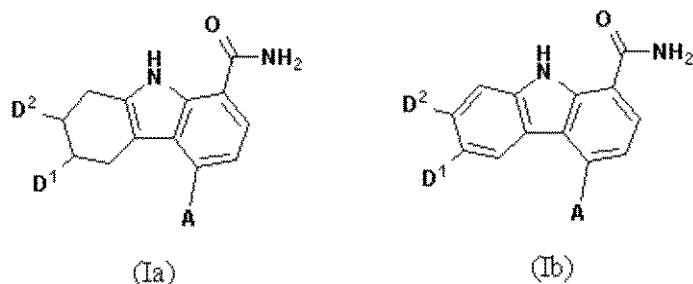
50

ルはピリジニルまたはチアゾリルである)である、式(I)の化合物が提供される。

【0027】

本発明の別の態様において、式(I)の化合物が式(Ia)または(Ib)：

【化2】



10

の化合物である化合物または医薬的に許容されるその塩が提供される。

【0028】

本発明の別の態様において、

R^aが水素、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-OR^b、
 -SR^b、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NR¹¹R¹¹、
 -C(O)NR¹¹R¹¹、-NR^bC(O)R^c、-NR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、
 -S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、-S(O)R^c、
 -S(O)₂R^c、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-(CH₂)_r-
 (3から6員の炭素環)、または-(CH₂)_r- (炭素原子、およびN、Oおよび
 S(O)_pから選択される1から4個のヘテロ原子を含む5から7員のヘテロ環) (こ
 こで、ヘテロ環はピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、
 イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、ピリジニル、ピラジ
 ニル、ピリミジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、トリアゾリル、インドリル、ベン
 ゴチアゾリル、ベンゴオキサゾリル、ベンゴチエニル、キノリニル、イソキノリニル、
 テトラヒドロイソキノリニル、ベンゴイミダゾリル、ベンゴピラニル、ベンゴフリル、ベン
 ゴイソチアゾリル、ベンゴイソオキサゾリル、ベンゴジアジニル、またはベンゴフラザ
 ニルである)であり；

20

R^bが水素、0から2個のR^dで置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、
 0から2個のR^dで置換されたC₃₋₆シクロアルキル、または(CH₂)_r- (0か
 ら2個のR^dで置換されたフェニル)であり；

R^cがC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、または(CH₂)_r-フェニルで
 あり；

R^dが水素、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、CN、NO₂、-OR^e、-C(O)
 R^b、-NR^eR^e、-NR^eC(O)OR^c、C₁₋₆アルキル、または(CH₂)_r-
 フェニルであり；

30

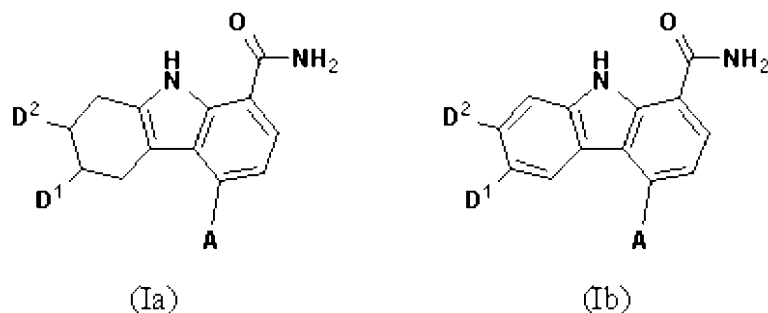
40

R^eが水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、または(CH₂)_r-フェ
 ニルである、式(I)の化合物が提供される。

【0029】

本発明の別の態様において、式(I)が(Ia)または(Ib)：

【化 3】



10

〔式中：

Aは0から3個のBで置換された C_{6-10} 単環式または二環式アリール（ここで、アリール基はフェニルまたはナフチルである）；N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のBで置換された5から10員のヘテロシクリル（ここで、ヘテロシクリル基はピロリジニルまたはピペリジニルである）か；N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のBで置換された5から10員のヘテロアリール（ここで、ヘテロアリール基はピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾリル、ピラゾリルまたはチアゾリルである）であり；

20

Bは R^1 、ハロゲン、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $N(S(=O)_2-R^1)_2$ 、または $-NR^{11}-R^1$ であり；

R^1 は水素、トリフルオロメチル、0から1個の R^{1a} で置換された C_{1-4} アルキル、0から3個の R^{1a} で置換されたフェニル、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{1a} で置換された5から10員のヘテロアリール（ここで、ヘテロアリールはピリジルまたはチアゾリルである）であり；

D^1 および D^2 の1つはDであり、他の1つは水素であり；

30

Dは R^2 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^2$ 、 $NR^{11}C(=O)R^2$ 、 $NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $NR^{11}S(=O)_2-R^2$ 、または $-NR^{11}-R^2$ であり；

R^2 は水素、0から3個の R^{2a} で置換された C_{2-6} アルキル、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{2a} で置換された5から10員のヘテロシクリル（ここで、ヘテロシクリルはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニルである）であり；

R^{2a} は0から1個の R^a で置換された C_{1-4} アルキル（ここで、アルキルはメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、およびt-ブチルである）である〕である、式(I)の化合物が提供される。

40

【0030】

本発明の別の態様において、

Dが $-R^2$ 、 $-(CH_2)_r-R^2$ 、 $-O-R^2$ 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-C(=O)O-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-S(=O)_2-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)O-R^2$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^2$ 、または $-NR^{11}-R^2$ であり；

R^2 が水素、0から3個の R^{2a} で置換された C_{1-6} アルキル、0から3個の R^{2a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0から3個の R^{2a} で置換された C_{3-10} シクロアルキル、0から3個の R^{2a} で置換された $-C_{6-10}$ アリール、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{2a} で置換された5から10員の

50

ヘテロシクリル、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{2a} で置換された5から10員のヘテロアリールであり；

R^{2a} が水素、C=O、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、OR^b、SR^b、-C(O)R^b、-C(O)OR^b、-OC(O)R^b、-NR¹¹R¹¹、-C(O)NR¹¹R¹¹、-NR^bC(O)R^c、-NR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、-S(O)R^c、-S(O)₂R^c、0から2個の R^a で置換されたC₁₋₆アルキル、-(CH₂)_r-(0から1個の R^a で置換された3から14員の炭素環) (ここで、炭素環はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである) か； (CH₂)_r-(炭素原子、およびN、OおよびS(O)_pから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から2個の R^a で置換された5から7員のヘテロ環) であり；
rが0、1、または2である、式(I)の化合物が提供される。

10

【0031】

本発明の別の態様において、

Aがハロ、0から3個のBで置換されたC₃₋₁₀炭素環、0から3個のBで置換されたC₆₋₁₀単環式または二環式アリール、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のBで置換された5から14員のヘテロシクリル、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のBで置換された5から10員のヘテロアリールであり；

BがR¹、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-O-R¹、-C(=O)-R¹、-C(=O)O-R¹、-C(=O)NR¹¹-R¹、-S(=O)₂-R¹、-NR¹¹C(=O)-R¹、-NR¹¹C(=O)NR¹¹-R¹、-NR¹¹S(=O)₂-R¹、-N(S(=O)₂-R¹)₂、または-NR¹¹-R¹であり；

20

R¹が水素、0から3個の R^{1a} で置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、0から3個の R^{1a} で置換されたC₆₋₁₀アリール、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{1a} で置換された5から10員のヘテロシクリル、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{1a} で置換された5から10員のヘテロアリールである、式(I)の化合物が提供される。

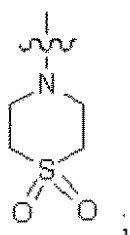
【0032】

30

本発明の別の態様において、

R^2 が水素、0から3個の R^{2a} で置換されたC₁₋₆アルキル、エテニル、0から3個の R^{2a} で置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、0から3個の R^{2a} で置換されたC₆₋₁₀アリール、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み、0から3個の R^{2a} で置換された5から10員のヘテロシクリル (ここで、ヘテロシクリルはピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニル、テトラヒドロピラニル、オキサゾリジニル (オキサゾリジニン-オン)、イミダゾリジニル (イミダゾリジニン-オン)、ジオキサラニル、または

【化4】



40

N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{2a} で置換された5から10員のヘテロアリール (ここで、ヘテロアリールはピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、チアジザオリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、またはチアゾリルである) である、式(I)の化合物が提供される。

50

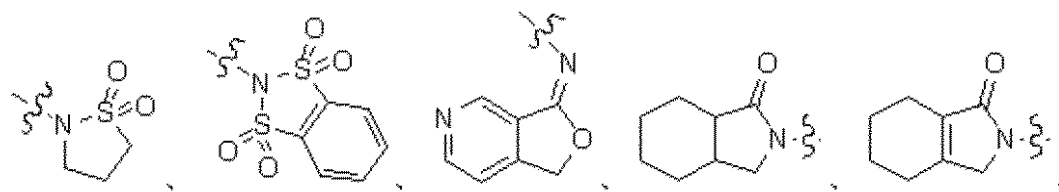
【0033】

本発明の別の態様において、

Aが、0から3個のBで置換されたC₆炭素環、0から3個のBで置換されたC₆₋₁₀単環式または二環式アリール、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のBで置換された5から14員のヘテロシクリル（ここで、ヘテロシクリルはクロマニル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-オン、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルである）；N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のBで置換された5から10員のヘテロアリール（ここで、ヘテロアリールはピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、またはチアゾリルである）であり；

R¹が水素、0から3個のR^{1a}で置換されたC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、0から3個のR^{1a}で置換されたC₆₋₁₀アリール、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のR^{1a}で置換された5から10員のヘテロシクリル（ここで、ヘテロシクリルは4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、イソインドリニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(7H)-オン、1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン、1,3-ジヒドロフロ[3,4-c]ピリジン、フタラジン、イソキノリン-1(2H)-オン、イソインドリニル、イソインドリン-1,3-ジオン、キナゾリン-4(3H)-オン、

【化5】

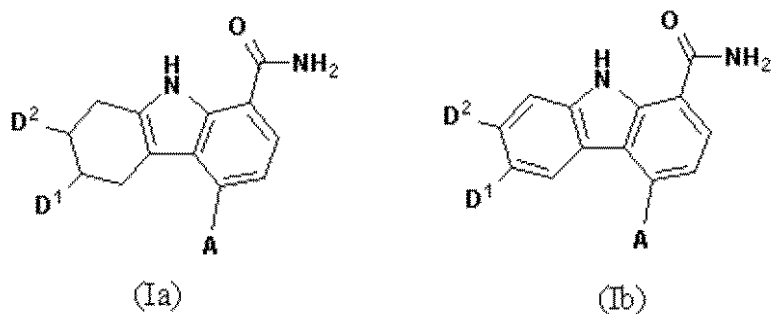


ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルである）；N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のR^{1a}で置換された5から10員のヘテロアリール（ここで、ヘテロアリールはインダゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、キナゾリニル、キナゾリン-4(3H)-オンピリジニルまたはチアゾリルである）である、式(I)の化合物が提供される。

【0034】

本発明の別の態様において、式(I)が(Ia)または(Ib)：

【化6】



である式(I)の化合物が提供される。

【0035】

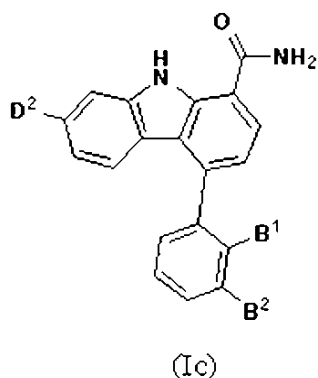
本発明の別の態様において、式(I)が(Ib)または(Ic)である式(I)の化合

物が提供される。

【0036】

本発明の別の態様において、式 (I) が (Ic) :

【化7】



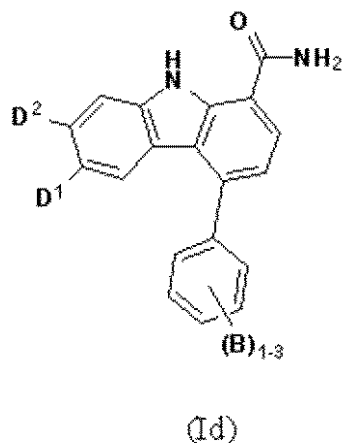
10

である式 (I) の化合物が提供される。

【0037】

本発明の別の態様において、式 (I) が (Id) :

【化8】



20

である式 (I) の化合物が提供される。

【0038】

本発明の別の態様において、

R^a が水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 OR^b 、 SR^b 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^{11}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bC(O)R^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、0 から 1 個の R^f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r-$ (3 から 6 員の炭素環)、または $-(CH_2)_r-$ (炭素原子、および N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含む 5 から 7 員のヘテロ環) (ここで、ヘテロ環はピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、トリアゾリル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾフリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾジアジニル、またはベンゾフラザニルである) であり；

40

50

R^b が水素、0 から 2 個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 から 2 個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ - (0 から 2 個の R^d で置換されたフェニル) であり；

R^c が 0 から 1 個の R^f で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または 0 から 1 個の R^f で置換された $(CH_2)_r$ -フェニルであり；

R^d が水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^e$ 、 C_{1-6} アルキル、または $(CH_2)_r$ -フェニルであり；

R^e が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ -フェニルであり；

R^f が水素、ハロ、または NH_2 であり；

r が 0 または 1 である、式 (I) の化合物が提供される。

【0039】

本発明の別の態様において、

R^a が水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-NR^{11}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bC(O)R^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-(CH_2)_r$ - (3 から 6 員の炭素環フェニル)、または $-(CH_2)_r$ - (炭素原子、および N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含む 5 から 7 員のヘテロ環) (ここで、ヘテロ環はチアゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピロリジン-オンである) であり；

R^b が水素、0 から 2 個の R^d で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 から 2 個の R^d で置換された C_{3-6} シクロアルキル、 $(CH_2)_r$ - (0 から 2 個の R^d で置換されたフェニル) であり；

R^c が C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ -フェニルであり；

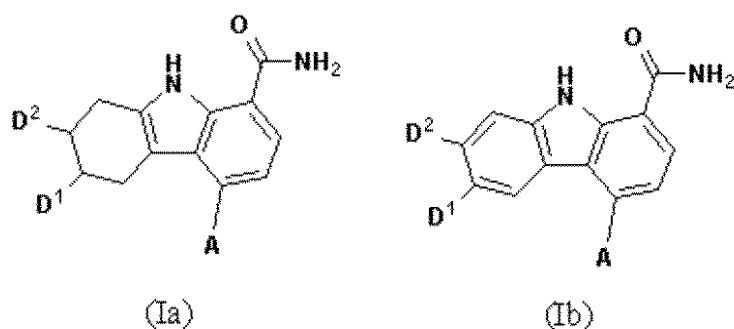
R^d が水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^e$ 、 C_{1-6} アルキル、または $(CH_2)_r$ -フェニルであり；

R^e が水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_r$ -フェニルである、式 (I) の化合物が提供される。

【0040】

本発明の別の態様において、式 (I) が式 (Ia) または (Ib)：

【化 9】



[式中：

A は 0 から 3 個の B で置換された C_{3-10} 炭素環 (ここで、炭素環はシクロヘキシル

10

20

30

40

50

またはシクロヘキセニルである)、0から3個のBで置換された C_{6-10} 単環式または二環式アリール(ここで、アリール基はフェニルまたはナフチルである); N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のBで置換された5から10員のヘテロシクリル(ここで、ヘテロシクリル基はクロマニル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジーン-2-オン、ピロリジニルまたはピペリジニルである)か; N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個のBで置換された5から10員のヘテロアリール(ここでヘテロアリール基はピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、イミダゾリル、ピラゾリルまたはチアゾリルである)であり;

10

Bは R^1 、ハロゲン、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $N(S(=O)_2-R^1)_2$ 、または $-NR^{11}-R^1$ であり;

R^1 は水素、トリフルオロメチル、0から1個の R^{1a} で置換された C_{1-4} アルキル、0から3個の R^{1a} で置換されたフェニル、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{1a} で置換された5から10員のヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールはピリジニルまたはチアゾリルである)であり;

D^1 および D^2 のうち、片方はDであり、他方は水素であり;

Dは R^2 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^2$ 、または $-NR^{11}-R^2$ であり;

20

R^2 は水素、0から3個の R^{2a} で置換された C_{2-6} アルキル、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{2a} で置換された5から10員のヘテロシクリル(ここで、ヘテロシクリルはテトラゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニルである)であり;

R^{2a} は0から1個の R^a で置換された C_{1-4} アルキル(ここで、アルキルはメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、およびt-ブチルである)である]

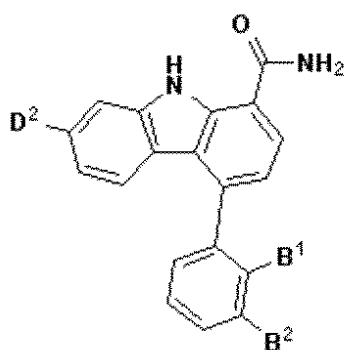
である、式(I)の化合物が提供される。

【0041】

本発明の別の態様において、式(I)が式(Ic):

30

【化10】



(Ic)

40

[式中:

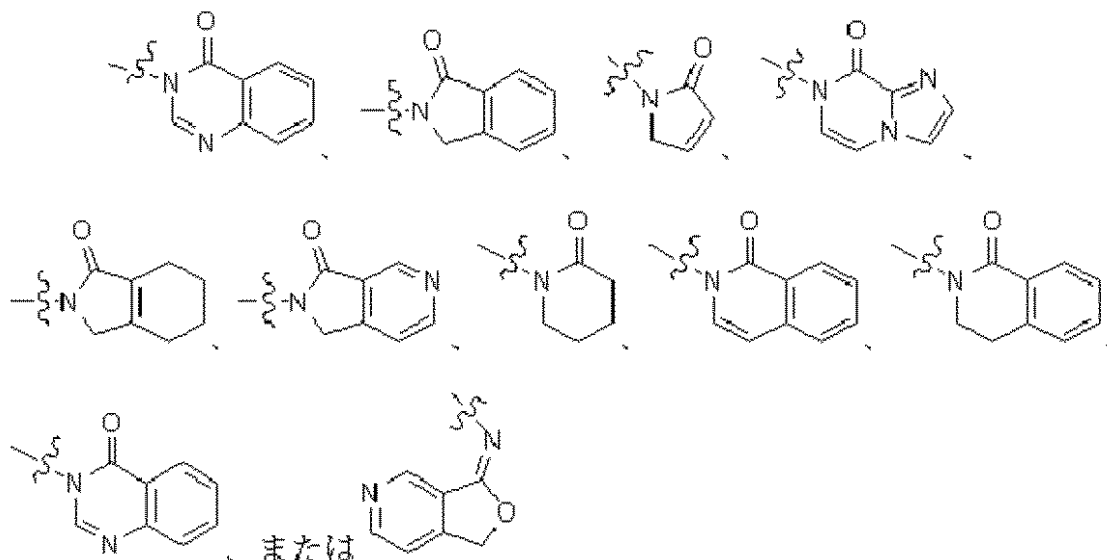
B^1 はメチルまたはフッ素であり;

B^2 は R^{1b} 、 $-NR^{11}C(=O)-R^{1c}$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^{1d}$ 、または $-NR^{11}-R^{1e}$ であり;

R^{1b} は

50

【化 1 1】



10

(ただしいずれも 0 から 3 個の R^{1a} で置換されてよい) であり；

R^{1c} は C_{1-6} アルキル、0 から 2 個の R^a で置換されたフェニル、シクロプロピル、 CH_2 -テトラゾリル、またはピリジル、チアゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピリミジニル (いずれも 0 から 2 個の R^a で置換されてよい) であり；

20

R^{1d} は 0 から 1 個の R^{1a} で置換されたチアゾリルであり；

R^{1e} は 0 から 1 個の R^{1a} で置換されたキナゾリニルであり；

R^{1a} は水素、ハロ、 CN 、メチル、エチル、 CF_3 、 OH 、 O -メチル、 CO_2CH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NC(O)CH_3$ から選択され；

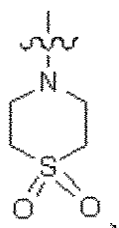
D^2 は R^2 、 $-(C(R^{11})_2)_r-R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}-R^2$ 、または $-OC(=O)-R^2$ であり；

ただし D^2 は水素ではなく；

R^2 は水素、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{1-6} アルキル、0 から 3 個の R^{2a} で置換された C_{3-10} シクロプロピル、 N 、 O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{2a} で置換された 5 から 10 員のヘテロシクリル (ここで、ヘテロシクリルはピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、モルホリニル、ジオキサラニル、ピペリジニル、オキサゾリジニル (オキサゾリジニン-オン)、イミダゾリジニル (イミダゾリジニン-オン)、

30

【化 1 2】



40

N 、 O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の R^{2a} で置換された 5 から 10 員のヘテロアリール (ここで、ヘテロアリールはピリジニル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、チアジアゾリルから選択される) であり；

R^{2a} は水素、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0 から 2

50

個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_r-$ (炭素原子、および N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 2 個の R^a で置換された 5 から 7 員のヘテロ環) (ここで、ヘテロ環はピリジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピペリジニルから選択される) であり；

R^{11} は水素または 0 から 1 個の R^f で置換された C_{1-4} アルキルであり；

R^a は水素、 $-OR^b$ 、 $-NR^{11}R^{11}$ 、または $-(CH_2)_r-$ (炭素原子、および N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含む 5 から 7 員のヘテロ環) (ここで、ヘテロ環はイミダゾリルまたはモルホリニルである) であり；

R^b は水素、または 0 から 2 個の R^d で置換された C_{1-6} アルキルであり；

R^c は C_{1-6} アルキルであり；

R^d は水素、 $-OR^e$ 、または $-NR^eR^e$ であり；

R^e は水素、または C_{1-6} アルキルであり；

R^f は水素、 NH_2 、 OH 、または OCH_3 である] である、式 (I) の化合物、またはその塩が提供される。

【0042】

本発明の別の態様において、 D^1 が水素であり、 D^2 が D である、式 (I) の化合物が提供される。

【0043】

本発明の別の態様において、 D^2 が水素であり、 D^1 が D である、式 (I) の化合物が提供される。

【0044】

本発明の別の態様において、式 (I) の化合物が式 (Ia) の化合物である式 (I) の化合物が提供される。別の態様の 1 つにおいては、式 (I) の化合物は式 (Ib) の化合物である。別の態様の 1 つにおいては、式 (I) の化合物は式 (Ic) の化合物である。

【0045】

別の態様の 1 つにおいて、A はハロ、0 から 3 個の B で置換された C_{3-10} 炭素環、0 から 3 個の B で置換された C_{6-10} 単環式または二環式アリール、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の B で置換された 5 から 14 員のヘテロシクリル、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の B で置換された 5 から 10 員のヘテロアリールである。

【0046】

別の態様の 1 つにおいて、A が 0 から 3 個の B で置換された C_6 炭素環、0 から 3 個の B で置換された C_{6-10} 単環式または二環式アリール、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の B で置換された 5 から 14 員のヘテロシクリル (ここで、ヘテロシクリルはクロマニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 3]オキサジーン-2-オン、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルである)；N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の B で置換された 5 から 10 員のヘテロアリール (ここで、ヘテロアリールはピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、またはチアゾリルである) である式 (I) の化合物が提供される。

【0047】

別の態様の 1 つにおいて、0 から 3 個の B で置換された A が C_{3-10} 炭素環 (ここで、炭素環はシクロヘキシルまたはシクロヘキセニルである)、0 から 3 個の B で置換された C_{6-10} 単環式または二環式 (ここで、アリール基はフェニルまたはナフチルである)；N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の B で置換された 5 から 10 員のヘテロシクリル (ここで、ヘテロシクリル基はクロマニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1, 3]オキサジーン-2-オン、ピロリジニルまたはピペリジニルである)；または N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含み 0 から 3 個の B で置換された 5 から 10 員のヘテロアリール (ここで、ヘテロアリー

10

20

30

40

50

ル基はピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、フラニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、イミダゾリル、ピラゾリルまたはチアゾリルである)である式(I)の化合物が提供される。

【0048】

別の態様の1つにおいて、Bが R^1 、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-O-R^1$ 、 $-C(=O)-R^1$ 、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $-N(S(=O)_2-R^1)_2$ 、または $-NR^{11}-R^1$ である式(I)の化合物が提供される。

【0049】

別の態様の1つにおいて、Bが R^1 、ハロゲン、 $-C(=O)O-R^1$ 、 $-S(=O)_2-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^1$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^1$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^1$ 、 $N(S(=O)_2-R^1)_2$ 、または $-NR^{11}-R^1$ である、式(I)の化合物が提供される。

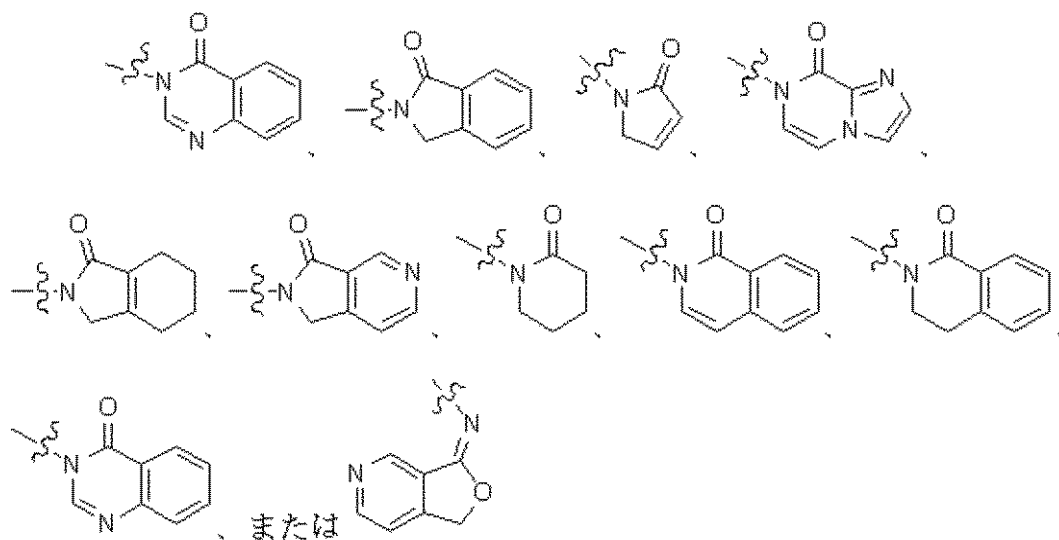
【0050】

別の態様の1つにおいて、 B^1 がメチルまたはフッ素であり；

B^2 が R^{1b} 、 $-NR^{11}C(=O)-R^{1c}$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^{1d}$ 、 $-NR^{11}-R^{1e}$ であり；

R^{1b} が

【化13】



(これらのいずれも0から3個の R^{1a} で置換される)である、式(Ic)の化合物が提供される。

【0051】

別の態様の1つにおいて、 R^1 が水素、0から3個の R^{1a} で置換された C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0から3個の R^{1a} で置換された C_{6-10} アリール、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{1a} で置換された5から10員のヘテロシクリル(ここで、ヘテロシクリルは4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、イソインドリニル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-8(7H)-オン、1H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-3(2H)-オン、1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-c]ピリジン、フタラジン、イソキノリン-1(2H)-オン、イソインドリニル、イソインドリン-1, 3-ジオン、キナゾリン-4(3H)-オン、

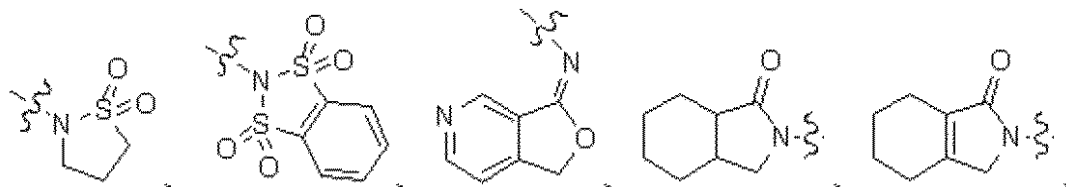
10

20

30

40

【化 1 4】



ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルである) ; N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{1a} で置換された5から10員のヘテロアリアル（ここで、ヘテロアリアルはインダゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、キナゾリニル、キナゾリン-4(3H)-オンピリジニルまたはチアゾリルである)である式(I)の化合物が提供される。

10

【0052】

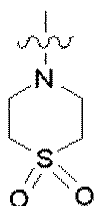
別の態様の1つにおいて、 R^1 が水素、トリフルオロメチル、0から1個の R^{1a} で置換された C_{1-4} アルキル、0から3個の R^{1a} で置換されたフェニル、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{1a} で置換された5から10員のヘテロアリアル（ここで、ヘテロアリアルはピリジニルまたはチアゾリルである)である式(I)の化合物が提供される。

【0053】

20

別の態様の1つにおいて、 R^2 が水素、0から3個の R^{2a} で置換された C_{1-6} アルキル、エテニル、0から3個の R^{2a} で置換された C_{3-10} シクロアルキル、0から3個の R^{2a} で置換された C_{6-10} アリアル、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{2a} で置換された5から10員のヘテロシクリル（ここで、ヘテロシクリルはピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニル、テトラヒドロピラニル、オキサゾリジニル（オキサゾリジン-オン）、イミダゾリジニル（イミダゾリジン-オン）、ジオキサラニル、または

【化 1 5】



30

である) ; N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{2a} で置換された5から10員のヘテロアリアル（ここで、ヘテロアリアルはピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、チアジザオリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、またはチアゾリルである)である式(I)の化合物が提供される。

【0054】

別の態様の1つにおいて、 R^2 が水素、0から3個の R^{2a} で置換された C_{2-6} アルキル、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{2a} で置換された5から10員のヘテロシクリル（ここで、ヘテロシクリルはテトラゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニルである)である式(I)の化合物が提供される。

40

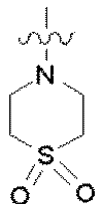
【0055】

別の態様の1つにおいて、 R^2 が水素、0から3個の R^{2a} で置換された C_{1-6} アルキル、0から3個の R^{2a} で置換された C_{2-6} アルケニル、0から3個の R^{2a} で置換された C_{2-6} アルキニル、0から3個の R^{2a} で置換された C_{3-10} シクロアルキル、0から3個の R^{2a} で置換された C_{6-10} アリアル、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{2a} で置換された5から10員のヘテロシ

50

クリル（ここで、ヘテロシクリルはピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、ジオキサニル、ピペリジニル、オキサゾリジニル（オキサゾリジンオン）、イミダゾリジニル（イミダゾリジンオン）、

【化 16】



10

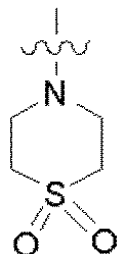
から選択される）、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{2a} で置換された5から10員のヘテロアリアル（ここで、ヘテロアリアルはピリジニル、イミダゾリル、ピラジニル、チアジアゾリルから選択される）である式（I）の化合物が提供される。

【0056】

別の態様の1つにおいて、 R^{2a} が水素、0から3個の R^{2a} で置換された C_{1-6} アルキル、0から3個の R^{2a} で置換された C_{3-10} シクロプロピル、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{2a} で置換された5から10員のヘテロシクリル（ここで、ヘテロシクリルはピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、ジオキサニル、ピペリジニル、オキサゾリジニル（オキサゾリジンオン）、イミダゾリジニル（イミダゾリジンオン）、

20

【化 17】



から選択される）、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含み0から3個の R^{2a} で置換された5から10員のヘテロアリアル（ここで、ヘテロアリアルはピリジニル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、チアジアゾリルから選択される）である式（I）の化合物が提供される。

30

【0057】

別の態様の1つにおいて、 R^{2a} は水素、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0から2個の R^a で置換された C_{1-6} アルキル、炭素原子、およびN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1から4個のヘテロ原子を含み、 $-(CH_2)_r-$ （0から2個の R^a で置換された5から7員のヘテロ環）（ここで、ヘテロ環はピリジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、モルホリニル、イミダゾリル、ピペリジニルから選

40

【0058】

別の態様の1つにおいて、 D^1 および D^2 の1つはDであり、他の1つはHであるが、この場合、Dは水素ではない。

【0059】

別の態様の1つにおいて、Dは $-R^2$ 、 $-(CH_2)_r-R^2$ 、 $-O-R^2$ 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-C(=O)O-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-S(=O)_2-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)O-R^2$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^2$ 、または $-NR^{11}-R^2$ である。

【0060】

50

別の態様の1つにおいて、Dは $-R^2$ 、 $-(CH_2)_r-R^2$ 、 $-O-R^2$ 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-C(=O)O-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-S(=O)_2-R^2$ 、 $-S(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)O-R^2$ 、 $-NR^{11}S(=O)_2-R^2$ 、または $-NR^{11}-R^2$ である。

【0061】

別の態様の1つにおいて、Dは R^2 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}R^2$ 、 $NR^{11}C(=O)R^2$ 、 $NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $NR^{11}S(=O)_2-R^2$ 、または $-NR^{11}-R^2$ である。

【0062】

別の態様の1つにおいて、 D^2 は $-R^2$ 、 $-(C(R^{11})_2)_r-R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}-R^2$ 、または $-OC(=O)-R^2$ である。

【0063】

別の態様の1つにおいて、 D^2 は $-R^2$ 、 $-(C(R^{11})_2)_r-R^2$ 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}-R^2$ 、または $-OC(=O)-R^2$ である。

【0064】

別の態様の1つにおいて、 D^2 は $-R^2$ 、 $-(C(R^{11})_2)_r-R^2$ 、 $-C(=O)-R^2$ 、 $-C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)-R^2$ 、 $-NR^{11}C(=O)NR^{11}-R^2$ 、 $-NR^{11}-R^2$ 、 $-S(=O)-R^2$ 、または $-OC(=O)-R^2$ である。

【0065】

別の態様の1つにおいて、1つまたはそれ以上の式(I)の化合物および医薬的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物が提供される。

【0066】

本発明はまた、キナーゼの調節、例えばBtkおよび別のTecファミリーキナーゼ(例えばItk)の調節(特に阻害)に関連する疾患の治療に有用である、式(I)の化合物または医薬的に許容されるその塩、および医薬的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物に方向付けられる。

【0067】

本発明はさらに、かかる治療が必要な患者に治療上有効量の式(I)の化合物を投与することを含む、キナーゼの調節(例えば、Btkおよび別のTecファミリーキナーゼ(例えばItk)の調節)に関連する疾患の治療方法に関連する。

【0068】

本発明はまた、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容されるその塩、溶媒和物、またはプロドラッグを製造するための工程および中間体を提供する。

【0069】

本発明はまた、かかる治療が必要な患者に治療上有効量の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容されるその塩、溶媒和物、またはプロドラッグを少なくとも1つ投与することを含む、増殖性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患および炎症性疾患の治療方法を提供する。

【0070】

本発明はまた、かかる治療が必要な患者に治療上有効量の式(I)の化合物を投与することを含む、疾患(ここで、疾患は全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ、多発性硬化症(MS)、または移植片拒絶である)の治療方法を提供する。

【0071】

本発明はまた、かかる治療が必要な患者に治療上有効量の式(I)の化合物を投与する

10

20

30

40

50

ことを含む、増殖性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患または炎症性疾患に伴う症状の治療方法を提供する。

【0072】

本発明はまた、かかる治療が必要な患者に治療上有効量の式(I)の化合物を投与することを含む、症状(ここで、症状は急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、固形腫瘍、眼新生血管(ocular neovascularization)、および幼児性血管腫、B細胞リンパ腫、全身性エリテマトーデス(SLE)、間接リュウマチ、乾癬性関節炎、多発性血管炎、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、重症筋無力症、アレルギー性鼻炎、多発性硬化症(MS)、移植片拒絶、1型糖尿病、膜性腎症、炎症性腸疾患、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、寒冷および温暖凝集素症、エヴァンス症候群、溶血性尿毒症症候群/血栓性血小板減少性紫斑病(HUS/TPP)、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、末梢神経障害、尋常性天疱瘡、および喘息から選択される)の治療方法を提供する。

10

【0073】

本発明はまた、かかる治療が必要な患者に治療上有効量の式(I)の化合物を投与することを含む、関節リュウマチの治療方法を提供する。

【0074】

本発明はまた、かかる治療が必要な患者に治療上有効量の式(I)の化合物を投与することを含む、B細胞性疾患(B-cell mediated disease)の治療方法を提供する。

【0075】

20

本発明はまた、かかる治療が必要な患者に治療上有効量の式(I)の化合物を投与することを含む、B細胞性疾患(ここで、B細胞性疾患はBtk、Bmx、Itk、TxkおよびTecから選択されるキナーゼにより調節される疾患である)の治療方法を提供する。

【0076】

本発明はまた、かかる治療が必要な患者に治療上有効量の式(I)の化合物、または医薬的に許容されるその塩を別の治療薬と組み合わせて投与することを含む、疾患の治療方法を提供する。

【0077】

本発明はまた、治療に使用するための本発明の化合物または立体異性体、互変異性体、医薬的に許容されるその塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

30

【0078】

別の態様の1つにおいて、式(I)の化合物は本明細書中において例示される例またはそれらの例もしくは別の態様との組み合わせから選択される。

【0079】

別の態様の1つにおいて、化合物は以下に記載されるBtkアッセイにおいて $IC_{50} < 10 \mu M$ を有する。

【0080】

別の態様の1つにおいて、化合物は以下に記載されるBtkアッセイにおいて $IC_{50} \leq 5 nM$ を有する。

40

【0081】

本発明はまた、癌、アレルギー性疾患、自己免疫疾患または炎症性疾患の治療薬の製造のための、本発明の化合物または立体異性体、互変異性体、医薬的に許容されるその塩、溶媒和物、またはプロドラッグの使用を提供する。

【0082】

本発明は、本発明の意図および本質的な特性から逸脱せずに具体化することができる。本発明は、本明細書中に記載される好ましい様態および/または態様の全ての組み合わせを包含する。本発明のいずれのおよび全ての態様は、より好ましい態様を表すために、いずれの別の態様とも組み合わせて使用され得ると理解される。好ましい態様の各要素はそれ自体が独立した好ましい態様であることも自明である。さらに、1つの態様のいずれの

50

要素はさらに別の態様を表すために、いずれの態様におけるいずれのまたは全ての別の要素と組み合わせるよう意図される。

【0083】

(発明の詳細な説明)

以下は本明細書および添付の請求項において使用される用語の定義である。特に断らない限り、本明細書中の基または用語の最初の定義は、単独または別の基の一部として、本明細書中および請求項を通してその基または用語に適用される。

【0084】

本発明の化合物は1つまたはそれ以上の非対称中心を有し得る。特に断らない限り、本発明の化合物の全てのキラル型（エナンチオマーおよびジアステレオマーの）およびラセミ体が本発明に包含される。オレフィン類、 $C=N$ 二重結合などの多くの幾何異性体は本発明の化合物には存在し得るが、これらの全ての幾何異性体は本発明において考慮に入れられる。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体は本明細書中に記載されており、混合物または分離された異性体として単離されてもよい。本発明の化合物は、光学活性体またはラセミ体として単離されてもよい。光学活性体の製造方法、例えばラセミ体の分割または光学活性な開始物質からの合成は技術的に周知である。具体的な立体化学または異性体が特に指示されていない限り、構造の全てのキラル型（エナンチオマーおよびジアステレオマーの）およびラセミ体および全ての幾何異性体が対象とされる。

10

【0085】

いずれの変数（例えば、 R^3 ）がいずれの成分または化合物の式に1回以上記載される場合、各記載におけるその定義は別の全ての記載におけるその定義と独立しているものとする。故に、例えば、基が0から2個の R^3 で置換されると記載される場合、その基は最大2個の R^3 基で適宜置換されていてもよく、各記載における R^3 は R^3 の定義と独立して選択される。また、置換基および／または変数の組み合わせは、かかる組み合わせにより安定な化合物が得られる場合においてのみ許容されるものとする。

20

【0086】

置換基との結合が環における2つの原子を結ぶ結合と交差すると指示される場合、かかる置換基は、環のいずれの原子と結合してもよい。かかる置換基と与えられた式の化合物の残りの部分との結合を経由する原子が指示されることなく置換基が記載された場合、かかる置換基は置換基中のいずれの原子を通して結合してもよい。置換基および／または変数の組み合わせは、かかる組み合わせにより安定な化合物が得られる場合においてのみ許容されるものとする。

30

【0087】

本発明の化合物に窒素原子（例えば、アミン類）が存在する場合、酸化剤（例えばMCPBAおよび／または過酸化水素）で処理することにより、これらはN-オキシドに変換され、本発明の別の化合物として得られてもよい。故に、全ての記載および請求された窒素原子は、記載の窒素およびそのN-オキシド（ $N \rightarrow O$ ）誘導体を範囲に含むものとする。

【0088】

当該技術分野で用いられる慣例により、本明細書中の構造式中で用いられる

40

【化18】



は、一部分または置換基が中心または骨格構造に結合する位置である結合を示すために用いられる。

【0089】

2つの文字または記号の間がないダッシュ「—」は、置換基が結合する位置を示すために用いられる。例えば、 $-CONH_2$ は炭素原子を通して結合する。

【0090】

50

式（I）の化合物の特定の部分（例えば、適宜置換されていてもよいヘテロアリール基）に関連する用語「適宜置換されていてもよい」は、0、1、2、またはそれ以上の置換基を持つ部分を意味する。例えば、「適宜置換されていてもよいアルキル」は、以下に定義されるように、「アルキル」および「置換アルキル」を包含する。1つまたはそれ以上の置換基を含むいずれの基についても、かかる基が、立体的に非現実的な、合成的に実行不可能な、および／または本質的に不安定な置換または置換パターンの導入を意図していないことは当業者に自明である。

【0091】

本明細書中で用いられるように、用語「少なくとも1つの化学物質」は用語「化合物」と置き換えることができる。

【0092】

本明細書中で用いられるように、用語「アルキル」または「アルキレン」は指定された数の炭素有する分岐または直鎖の脂肪族炭化水素基を意図する。例えば、「C₁₋₁₀アルキル」（またはアルキレン）は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、およびC₁₀アルキル基を含むよう意図される。さらに、例えば、「C_{1-C6}アルキル」は1から6個の炭素原子を持つアルキルを意味する。アルキル基は非置換または置換され、1つまたはそれ以上の水素が別の化学基で置き換えられていてもよい。アルキル基は、例えば、限定されないが、メチル（Me）、エチル（Et）、プロピル（例えば、n-プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル）、ペンチル（例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）、などである。

【0093】

「アルケニル」または「アルケニレン」は、直鎖または分岐構造、および炭化水素鎖上のいずれの安定な点における一つまたはそれ以上の炭素-炭素二重結合を有する炭化水素鎖を包含するよう意図される。例えば、「C₂₋₆アルケニル」（またはアルケニレン）は、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルケニル基を包含するよう意図される。アルケニルは、例えば、限定されないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、4-メチル-3-ペンテニル、などである。

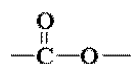
【0094】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、直鎖または分岐構造、および炭化水素鎖上のいずれの安定な点における一つまたはそれ以上の炭素-炭素三重結合を有する炭化水素鎖を包含するよう意図される。例えば、「C₂₋₆アルキニル」（またはアルキニレン）は、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルキニル基を包含するよう意図され；例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。

【0095】

本明細書中において記号「CO₂」が用いられた場合、当業者にはこれが

【化19】



基を意味すると意図されると理解される。

【0096】

用語「アルキル」が別の基と共に用いられる場合（例えば「アリールアルキル」）、この組み合わせは置換されたアルキルが含む少なくとも1つの置換基をより特異的に定義する。例えば、「アリールアルキル」は、少なくとも1つの置換基がアリール（例えばベンジル）である、上と同義の置換アルキル基を意味する。故に、用語アリール（C₀₋₄）アルキルは、少なくとも1つのアリール置換基を含む置換低級アルキルを含み、さらに直接別の基と結合したアリール、即ちアリール（C₀）アルキルを含む。用語「ヘテロアリールアルキル」は、置換基の少なくとも1つがヘテロアリールである、上と同義の置換ア

10

20

30

40

50

ルキル基を意味する。

【0097】

置換されたアルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン基に言及する場合、これらの基は、上の置換アルキル基で定義された1から3個の置換基で置換される。

【0098】

用語「アルコキシ」は、本明細書中で定義されるように、アルキルまたは置換されたアルキルにより置換された酸素原子を意味する。例えば、用語「アルコキシ」は、例えば、 $-O-C_{1-6}$ アルキル基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ、2-ペンチルオキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、3-メチルペントキシなど）である。「低級アルコキシ」は1から4個の炭素を有するアルコキシ基を意味する。

【0099】

選択される全ての基、例えばアルコキシ、チオアルキル、およびアミノアルキルは、当業者により製造され、安定な化合物として提供されることは自明である。

【0100】

本明細書中で用いられる用語「置換された」は、指定された原子または基のいずれの1つまたはそれ以上の水素が指示された基から選択されたもので置き換えられていることを意味するが、ただしこの場合、指定された原子の通常のバランスを超えないものとする。置換基がオキソ、またはケト（即ち、 $=O$ ）の場合、原子上の2個の水素が置き換えられる。ケト置換基は芳香環上には存在しない。特に断らない限り、置換基は中心構造内に命名される。例えば、（シクロアルキル）アルキルが有力な置換基としてリストアップされた場合、この置換基の中心構造への結合位置はアルキル部分にあると理解されるべきである。本明細書中で用いられる環二重結合は、近傍の2つの環上の原子間で形成される二重結合である（例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ 、または $N=N$ ）。

【0101】

置換基および／または変数の組み合わせは、かかる組み合わせにより安定な化合物または有用な合成中間体が得られる場合にのみ許容される。安定な化合物または安定な構造とは、反応混合物からの有用な純度となるような単離、およびそれに続く有効な治療薬への製剤化に耐え得る十分に強固な化合物を意味する。本発明に記載される化合物は、 $N-H$ 、 $S(O)_2H$ 、および $S(O)H$ 基を含まないことが望ましい。

【0102】

用語「シクロアルキル」は環化したアルキル基、例えば単、二または多環式環構造を意味する。 C_{3-7} シクロアルキルは、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、および C_7 シクロアルキル基を含むと意図される。シクロアルキル基の例は、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニルなどである。本明細書中で用いられるように、「炭素環」または「炭素環残基」はいずれの安定な3、4、5、6、もしくは7員の単環式もしくは二環式または7、8、9、10、11、12、もしくは13員の二環式もしくは三環式環（これらのいずれも飽和、一部不飽和、不飽和または芳香族でもよい）を意味すると意図される。かかる炭素環の例は、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニル、およびテトラヒドロナフチル（テトラリン）である。上に記載したように、架橋された環はまた、炭素環（例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン）の定義に包含される。好ましい炭素環は、特に断らない限り、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびフェニルである。用語「炭素環」が用いられた場合、

「アリール」も包含するよう意図される。架橋された環は、1つまたはそれ以上の炭素原子が非近傍の炭素原子を連結する場合に形成される。好ましい架橋は1つまたは2つの炭素原子による。架橋により単環式の環が必ず二環式の環に変換されることは記載しておくべきである。環が架橋されると、環上にある置換基が架橋上にも存在することがあり得る。

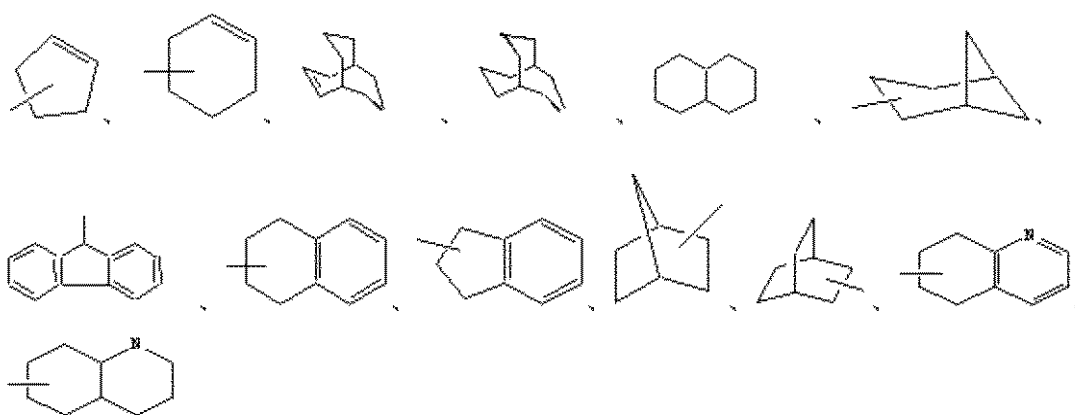
【0103】

用語「アリール」は、環部分に6から12個の炭素を有する単環式または二環式芳香族炭化水素基、例えばフェニル、およびナフチル基（それぞれ、置換されていてもよい）を意味する。

【0104】

かくして、式(I)の化合物において、用語「シクロアルキル」はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスシクロオクチルなど、および以下の環化合物

【化20】



など（環のいずれの利用可能な原子において適宜置換されていてもよい）を含む。好ましいシクロアルキル基は、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、および

【化21】



である。

【0105】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、クロロ、ブロモ、フルオロおよびヨードを意味する。

【0106】

用語「ハロアルキル」は、1つまたはそれ以上のハロ置換基を有する置換されたアルキルを意味する。例えば、「ハロアルキル」はモノ、ジ、およびトリフルオロメチルを含む。

【0107】

用語「ハロアルコキシ」は、1つまたはそれ以上のハロ置換基を有するアルコキシ基を意味する。例えば、「ハロアルコキシ」は OCF_3 を含む。

【0108】

故に、アリール基の例として：

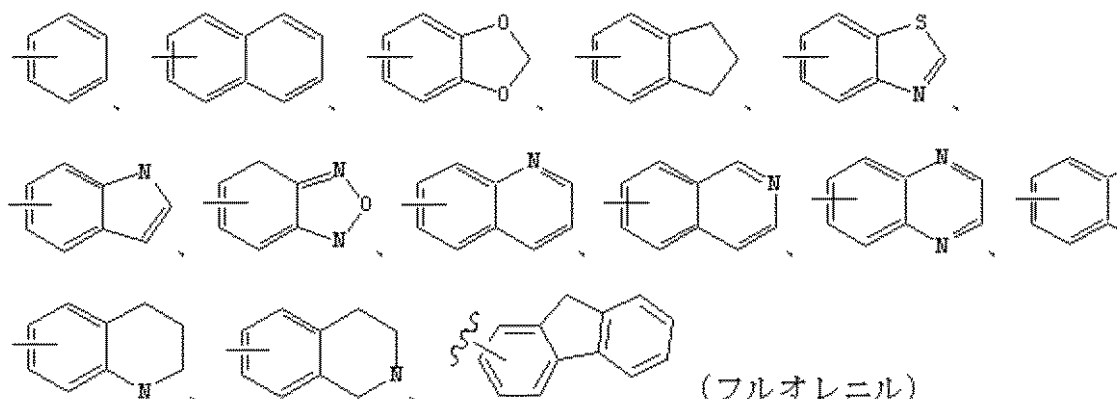
10

20

30

40

【化 2 2】



などが挙げられ、これらは利用可能ないずれの炭素または窒素原子において適宜置換されていてもよい。好ましいアリール基は、適宜置換されていてもよいフェニルである。

【0109】

用語「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロ」、「ヘテロ環式」、または「ヘテロシクリル」は、置換または非置換の非芳香族 3 から 7 員の単環式基、7 から 11 員の二環式基、および 10 から 15 員の三環式基（少なくとも 1 つの環は少なくとも 1 つのヘテロ原子（O、S または N）を有し、これらのヘテロ原子を含む環は、好ましくは O、S、および N から選択される 1、2、または 3 個のヘテロ原子を含む）を意味し、置き替えて用いてもよい。ヘテロ原子を含むかかる基の各環は、1 つもしくは 2 つの酸素または硫黄原子および／または 1 から 4 個の窒素原子を含んでいてもよく、ただしこの場合、各環の総ヘテロ原子数は 4 個またはそれ以下であり、さらにこの場合、該環は少なくとも 1 つの炭素原子を含む。窒素および硫黄原子は適宜酸化されていてもよく、窒素原子は適宜四級化されていてもよい。縮合して二環式および三環式基を形成している環は、炭素原子のみを含んでいてもよく、飽和、部分的に飽和、または不飽和でもよい。ヘテロシクロ基はいずれの利用可能な窒素または炭素原子で結合していてもよい。用語「ヘテロ環」は「ヘテロアリール」基を含む。原子価の許容範囲ある限り、該環がシクロアルキルまたはヘテロシクロである場合、さらに適宜＝O（オキソ）で置換されていてもよい。

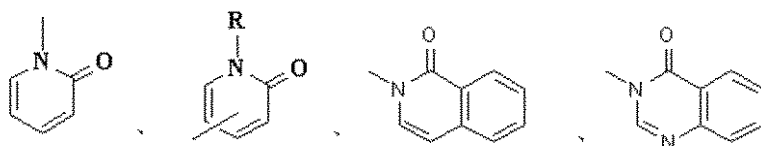
20
30

【0110】

代表的な単環式ヘテロシクリル基は、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、オキセタニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、1-ピリドニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1, 3-ジオキソランおよびテトラヒドロ-1, 1-ジオキソチエニルなどである。代表的な二環式ヘテロシクロ基は、例えばキヌクリジニルである。さらに、単環式ヘテロシクリル基は、

40

【化 2 3】



である。

【0111】

用語「ヘテロアリール」は、置換または非置換の芳香族 5 または 6 員の単環式基、9 ま

50

たは10員の二環式基、および11から14員の三環式基を意味し、ただしこれらは少なくとも1つの環内に少なくとも1つのヘテロ原子（O、SまたはN）を有し、これらヘテロ原子含有環は好ましくはO、S、およびNから選択される1、2、または3個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含有するヘテロアリアル基の各環は、1つまたは2つの酸素または硫黄原子および／または1から4個の窒素原子を含んでいてもよく、ただしこの場合、各環の総ヘテロ原子数は4またはそれ以下であり、各環は少なくとも1つの炭素原子を含む。縮合して二環式または三環式基を形成している環は炭素原子のみを含んでいてもよく、飽和、部分的に飽和、または不飽和でもよい。窒素および硫黄原子は適宜酸化されていてもよく、窒素原子は適宜四級化されていてもよい。二環式または三環式ヘテロアリアル基は、少なくとも1つの完全な（fully）芳香環を含まなければならないが、別の縮合環は芳香環でも非芳香環でもよい。ヘテロアリアル基はいずれの環のいずれの利用可能な窒素または炭素原子で結合していてもよい。原子価の許容範囲である限り、該環がシクロアルキルまたはヘテロシクロであれば、さらに適宜＝O（オキソ）で置換されていてもよい。

10

【0112】

代表的なヘテロアリアル基はピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニルなどである。

【0113】

20

代表的な二環式ヘテロアリアル基は、例えばインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロキノリニルなどである。

【0114】

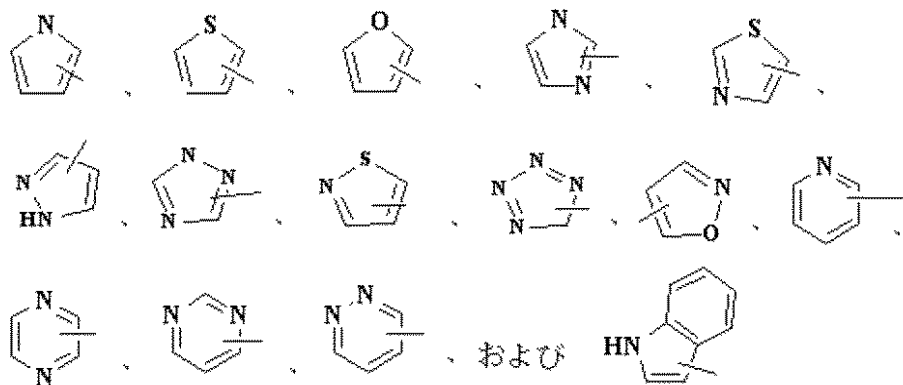
代表的な三環式ヘテロアリアル基は、例えばカルバゾリル、ベンゾインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサントニルなどである。

【0115】

30

式（I）の化合物において、好ましいヘテロアリアル基は例えば

【化24】



40

などであり、これらはいずれの利用可能な炭素または窒素原子において適宜置換されていてもよい。

【0116】

特に断らない限り、特別に命名されたアリアル（例えば、フェニル）、シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）、ヘテロシクロ（例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、およびモルホリニル）またはヘテロアリアル（例えば、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラ

50

ゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、およびフリル)に言及する場合、言及は上のアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロおよび／またはヘテロアリール基で列挙されたものから選択される0から3個、好ましくは0から2個の置換基を必要に応じて含む環を包含するよう意図される。

【0117】

用語「カルボシクリル」または「炭素環の」は、全ての環のすべての原子が炭素である飽和または不飽和の単環式または二環式環を意味する。故に、該用語はシクロアルキルおよびアリール環を含む。単環式炭素環は3から6個の環原子を有し、さらに典型的なものは5から6個の環原子を有する。二環式炭素環は7から12の環原子を有し、例えば、ビスクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]または[6, 6]系の配列をとり、または9または10個の有し、ビスクロ[5, 6]または[6, 6]系の配列をとる。単環式および二環式炭素環の例は、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペント-1-エニル、1-シクロペント-2-エニル、1-シクロペントタ-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、フェニルおよびナフチルである。この場合、炭素環の環はシクロアルキルおよびアリール基で列挙されたものから選択される置換基により置換されていてもよい。

10

【0118】

用語「ヘテロ原子」は酸素、硫黄および窒素を含む。

20

【0119】

本明細書中において、用語「不飽和」が環または基に言及するために用いられる場合、環または基は完全に不飽和であるか、部分的に不飽和である。

【0120】

本明細書中全体を通し、基およびその置換基は、安定な部分および化合物、および医薬的に許容される化合物として有用な化合物および／または医薬的に許容される化合物の製造に有用な中間体化合物を提供するために当業者によって選択されてもよい。

【0121】

式(I)の化合物は、遊離体(非イオン化)で存在してもよく、または塩を形成してもよく、塩もまた本発明の範囲に包含される。特に記載がなければ、発明の化合物への言及が遊離体への言及およびその塩への言及を含むことは自明である。用語「塩」は、無機および／または有機酸および塩基と共に形成される酸性および／または塩基性の塩を意味する。さらに、例えば、式(I)の化合物が塩基性部分(例えばアミンまたはピリジンまたはイミダゾール環)、および酸性部分(例えばカルボン酸)を含む場合、用語「塩」は、双性イオン(分子内塩)を含む。医薬的に許容される(即ち、無毒性で生理的に許容される)塩が好ましく、それは例えば、許容される金属およびアミンの塩(陽イオンが塩の毒性または生物活性に大きく寄与しないもの)である。しかしながら、別の塩も、例えば、製造中に行われる単離または精製の過程に有用であり、故に、それらも本発明の範囲に考慮される。式(I)の化合物の塩は、例えば式(I)の化合物をある量の、例えば等量の酸または塩基と、塩が沈殿するような溶媒中で反応させることにより、または水性の溶媒中で反応させ次いで凍結乾燥することにより、形成してもよい。

30

40

【0122】

代表的な酸付加塩は、例えば酢酸塩(酢酸、トリハロ酢酸、例えばトリフルオロ酢酸と共に形成される)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ビスルホン酸塩、ボロン酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンホレート、カンホルスルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコネート、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩(glucosheptanoate)、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩(塩酸と共に形成される)、臭化水素酸塩(臭化水素と共に形成される)、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩(マレイン酸と共に形成される)、メタンスルホン酸塩(メタンスルホン酸と共に形成される)、2-ナフタレンス

50

ルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチネート、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩（例えば硫酸と共に形成される）、スルホン酸塩（例えば本明細書中で記載）、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、例えばトシレート、ウンデカン酸塩などである。

【0123】

代表的な塩基性塩は、例えば、アンモニア塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム、リチウム、カリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムおよびマグネシウム塩；バリウム、亜鉛、アルミニウム塩；有機塩基の塩（例えば、有機アミン類）、トリアルキルアミン類、例えばトリエチルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェンアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、デヒドロアビエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミンまたは類似の医薬的に許容されるアミン類およびアミノ酸、例えばアルギニン、リジンなどの塩である。塩基性窒素含有基は低級アルキルハライド（例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチルクロリド、ブロミドおよびヨード）、ジアルキルスルフェート（例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルスルフェート）、長鎖ハライド（例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルクロリド、ブロミドおよびヨード）、アラルキルハライド（例えば、ベンジルおよびフェネチルブロミド）、およびその他のものなどの試薬により四級化されてもよい。好ましい塩はモノヒドロクロリド、硫酸水素塩、メタンスルホネート、ホスフェートまたは硝酸塩を含む。

【0124】

本明細書中で使用される語句「医薬的に許容される」は、健全な判断の範囲内において、過度な毒性、刺激作用、アレルギー反応、または別の問題もしくは合併症がなく、ヒトおよび哺乳類の組織と接触しての使用に適切であり、妥当なベネフィットリスク比に相応の化合物、物質、組成物、および／または投与剤形を意味する。

【0125】

本明細書中で使用されるように、「医薬的に許容される塩」は、酸または塩基と塩を形成することによる修飾を受けた本開示の化合物の誘導体を意味する。医薬的に許容される塩は、例えば、限定されないが、アミンなどの塩基性基のミネラルまたは有機酸塩；およびカルボン酸などの酸性基のアルカリまたは有機塩である。医薬的に許容される塩は、例えば、無毒な無機または有機酸から形成される本特許の塩のような、一般的に無毒な塩または四級アンモニア塩を含む。例えば、かかる一般的に無毒な塩は、無機酸に由来するもの、例えば塩酸、臭化水素、硫酸、スルファミン酸、リン酸、および硝酸塩；および有機酸から製造される塩、例えば酢酸、プロピオン酸、スクシン酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、およびイセチオン酸などの塩である。

【0126】

本発明の医薬的に許容される塩は、塩基性または酸性部位を含む本特許の化合物から、一般的な化学的方法により合成され得る。通常、かかる塩は、本発明の化合物の遊離酸または塩基体と化学量論量の適当な塩基または酸を水中、または有機溶媒中、またはこれら2つの混合物中；通常、非水性溶媒中（例えばエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルが好ましい）で反応させることにより、製造することができる。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990に記載されており、参照によりここに取り込む。

【0127】

本発明の全ての立体異性体は、混合物または純粋のまたは高純度の形でもよい。立体異性体は、1つまたはそれ以上のキラル原子を有することによる光学異性体である化合物、

および1つまたはそれ以上の結合の回転が限定されることによる光学異性体（アトロブ異性体）である化合物を含み得る。本発明の化合物の定義は、全ての存在し得る立体異性体およびそれらの混合物を包含する。特に、ラセミ体および特定の活性を有する単離された光学異性体を包含する。ラセミ体は、物理的方法、例えば分別結晶法、ジアステレオマー誘導体の分離もしくは晶出、またはキラルカラムクロマトグラフィによる分離により光学分割することができる。個々の光学異性体は、ラセミ化合物から一般的な方法、例えば光学活性な酸と塩を形成し、次いで結晶化することにより得ることができる。

【0128】

本発明は、本発明の化合物に存在する原子の全てのアイソトープを包含するよう意図される。アイソトープは、同じ原子番号を有しながら異なる質量数を有する原子を含む。一般的な例として、これらに限定しないが、水素のアイソトープはジュウテリウムおよびトリチウムを含む。炭素のアイソトープは ^{13}C および ^{14}C を含む。アイソトープ標識された本発明の化合物は、適切なアイソトープ標識試薬を非標識試薬の代わりに用いることにより、当業者に周知の一般的方法または本開示と類似の方法により製造することができる。

10

【0129】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた、本開示において考慮される。用語「プロドラッグ」は、対象への投与直後に、代謝的または化学的プロセスによる化学的変換を受け、式（I）の化合物および／またはその塩および／または溶媒和物となる化合物を意味する。インビボにおいて変換を受け生物活性試薬（即ち、式（I）の化合物）となるあらゆる化合物は、本発明の範囲および精神に包含されるプロドラッグである。例えば、カルボキシル基を含む化合物は、体内で加水分解され、式（I）の化合物を生成するプロドラッグとなる生理的に加水分解可能なエステルを形成することができる。多くの場合、加水分解は主に消化酵素の影響下で起こるため、かかるプロドラッグは、経口投与されることが望ましい。非経口投与は、エステル自体が活性である場合、または加水分解が血中で起こる場合に用いられ得る。生理的に加水分解可能な式（I）の化合物のエステルは、例えば、 C_{1-6} アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキル、例えばアセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル、例えばメトキシカルボニル-オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）-メチルおよび別の周知の生理的に加水分解可能なエステル、例えばペニシリンおよびセファロスポリンの技術分野において用いられるものである。かかるエステルは、技術的に周知の一般的方法により製造されてもよい。

20

30

【0130】

プロドラッグの様々な形が技術的に知られている。かかるプロドラッグ誘導体の例は：
a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 112, pp. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985) ;
b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs" by H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991) ; および
c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 8, pp. 1-38 (1992) , に記載されており、参照によりここに取り込む。

40

【0131】

式（I）の化合物およびその塩は、水素原子が別の部位に転置されており、その結果分子の原子間の化学結合が再配置される互変異性体の形で存在していてもよい。全ての互変異性体は、それらが存在する限り、本発明に包含されることは自明である。さらに、本発明の化合物はトランスおよびシス異性体を有し得る。

50

【0132】

さらに、式(I)の化合物の溶媒和物(例えば、水和物)もまた、本発明の範囲に含まれることは当然である。溶媒和の方法は技術的に周知である。

【0133】

(発明の有用性)

本発明の化合物は、キナーゼ活性を調節(例えば、Btkの調節)する。本発明の化合物により調節され得る別のタイプのキナーゼは、例えば、限定されないが、Tecファミリーのもの、例えばBmx、Btk、Itk、TxkおよびTec、およびそれらの変異体である。

【0134】

かくして、式(I)の化合物は、キナーゼ活性の調節、特にBtk活性の特異的な阻害またはBtkおよびItkなどの別のTecファミリーキナーゼの阻害に関連する症状の治療に関し、有用性を有する。かかる症状は、細胞内シグナリングによりサイトカインレベルが調節されるB細胞性疾患を含む。さらに、式(I)の化合物は、Btk活性およびItkなどの別のTecファミリーキナーゼに対し、Mk2活性に対するものと比べて有益な特異性を有し、好ましくは少なくとも20倍から1000倍以上特異的である。

【0135】

本明細書中で用いられるように、用語「治療の」または「治療」は哺乳類、特にヒトの症状を治療することを包含し、さらに:

(a) 哺乳類における症状の出現を予防または遅延させること(特に、哺乳類が罹患しやすい状態にありながら罹患していると診断されていない場合); (b) 病態を阻止すること、即ち、その進行を停止させること; および/または (c) 症状または病態の完全または部分的な減弱、および/または軽減、改善、緩和、または疾患もしくは障害および/またはその症状の治癒を含む。

【0136】

BtkまたはBtkおよび別のTecファミリーキナーゼの特異的な阻害剤としての活性の観点から、式(I)の化合物は、サイトカインに関連する症状、例えば、限定されないが、炎症性疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎、喘息、移植片対宿主病、慢性閉塞性肺疾患; 自己免疫疾患、例えばグレーブス病、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、乾癬; 骨破壊性障害、例えば骨吸収疾患、変形性関節症、骨粗鬆症、多発性骨髄腫関連骨障害; 増殖性障害、例えば急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病; 新生血管障害、例えば固形腫瘍における新生血管障害、眼新生血管、および幼児性血管腫; 感染症、例えば敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢; 神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、脳虚血または外傷による神経変性疾患、腫瘍およびウィルス性疾患、例えば転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、およびHIV感染およびサイトメガロウイルス性網膜炎、AIDSの治療に、それぞれ有用である。

【0137】

さらに具体的には、本発明の化合物で治療され得る特定の症状または障害は、限定されないが、例えば、肺炎(急性または慢性)、喘息、アレルギー、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、糸球体腎炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、糖尿病、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、移植臓器対個体反応疾患、エンドトキシンによる炎症反応、結核、アテローム動脈硬化症、筋変性、悪液質、乾癬性関節炎、ライター症候群、痛風、外傷性関節炎、風疹性関節炎、急性滑膜炎、脾β細胞疾患; 大量の好中球の浸潤を特徴とする疾患; リウマチ性脊椎炎、痛風性関節炎および別の関節炎の症状、脳性マラリア、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺サルコイドーシス、骨吸収疾患、移植片拒絶、感染による発熱および筋肉痛、感染による二次的な悪液質、骨髄形成、癒痕組織形成、潰瘍性大腸炎、発熱(pyresis)、インフルエンザ、骨粗鬆症、変形性関節症、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性黒色腫、カポジ肉腫、多発性骨髄腫

10

20

30

40

50

、敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢；アルツハイマー病、パーキンソン病、脳虚血または外傷による神経変性疾患；新生血管障害、例えば固形腫瘍、眼新生血管、および幼児性血管腫；ウィルス性疾患、例えば急性肝炎ウィルス感染（A型肝炎、B型肝炎およびC型肝炎を含む）、HIV感染およびサイトメガロウィルス性網膜炎、AIDS、ARCまたは悪性腫瘍、およびヘルペス；脳卒中、心筋虚血、脳卒中、心臓発作による虚血、低酸素症（organ hyposia）、血管過形成（vascular hyperplasia）、心臓および腎臓の再灌流傷害、血栓症、心肥大、トロンビン誘導性血小板凝集、内毒血症および／または毒素ショック症候群、プロスタグランジンエンドペルオキシダーゼシンターゼー2に関連する症状、および尋常性天疱瘡である。好ましい治療方法は、症状がクローン病、および潰瘍性大腸炎、移植片拒絶、関節リウマチ、乾癬、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、および尋常性天疱瘡から選択されるものである。もしくは、好ましい治療方法は、症状が虚血再灌流障害、例えば脳卒中による脳虚血再灌流障害および心筋梗塞による心虚血再灌流障害から選択されるものである。別の好ましい治療方法において、症状は多発性骨髄腫である。

10

【0138】

さらに、本発明のキナーゼ阻害剤は、誘導性の炎症性タンパク質、例えばプロスタグランジンエンドペルオキシダーゼシンターゼー2（PGHS-2、別名シクロオキシゲナーゼー2（COX-2））の発現を阻害する。かくして、さらなるBtk関連症状、例えば浮腫、痛覚消失、発熱および疼痛、例えば神経筋疼痛（neuromuscular pain）、頭痛、癌による疼痛、歯痛および関節痛が追加される。本発明の化合物はまた、レンチウィルス感染などの動物におけるウィルス感染、例えば、限定されないが、ウマ伝染性貧血ウィルス；またはレトロウィルス感染、例えばネコ免疫不全ウィルス、ウシ免疫不全ウィルス、およびイヌ免疫不全ウィルスの治療に用いることもできる。

20

【0139】

本明細書中において、用語「Btk関連症状」または「Btk関連疾患または障害」が用いられる場合、それぞれは上で詳細に繰り返し定義された全ての症状、およびBtkキナーゼ活性により冒されるいずれの別の症状をも包含するよう意図される。

【0140】

故に、本発明は、治療を必要とする対象に治療上有効量の少なくとも1つの式（I）の化合物またはその塩を投与することを含む、かかる症状の治療方法を提供する。「治療上有効量」は、単独または組み合わせでBtkおよび別のTecファミリーキナーゼを阻害する、および／または疾患を治療するために投与された場合に効果的である化合物の量を包含するよう意図される。

30

【0141】

Btkキナーゼ関連症状の治療方法は、式（I）の化合物を単独、またはそれぞれの組み合わせおよび／またはかかる症状の治療に有用な別の適切な治療薬との組み合わせで投与することを含んでいてもよい。かくして、「治療上有効量」はまた、Btkの阻害および／またはBtk関連疾患の治療に効果的な、請求項の化合物の組み合わせの量を包含するよう意図される。

【0142】

40

かかる別の治療薬の代表的なものとして、例えば副腎皮質ステロイド、ロリプラム、カルホスチン、サイトカイン抑制性抗炎症薬（CSAIDs）、インターロイキン-10、グルココルチコイド、サリチル酸塩、一酸化窒素、および別の免疫抑制剤；核移行抑制剤、例えばデオキシスパガリン（DSG）；非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、例えばイブプロフェン、セレコキシブおよびロフェコキシブ；ステロイド、例えばプレドニゾンまたはデキサメタゾン；抗ウィルス剤、例えばアバカビル；抗増殖剤、例えばメトトレキサート、レフルノミド、FK506（タクロリムス、プログラフ）；細胞障害性薬物、例えばアザチプリンおよびシクロホスファミド；TNF- α 阻害剤、例えばテニダップ、抗-TNF抗体または可溶性TNF受容体、およびラパマイシン（シロリムスまたはラパミューン）またはその誘導体が挙げられる。

50

【0143】

上記の別の治療薬は、本発明の化合物との組み合わせで用いられる場合、例えば、Physicians' Desk Reference (PDR) に指示または当業者により決定される量で用いられてもよい。本発明の方法において、かかる別の治療薬は、本発明の化合物の投与に先立って、または同時に、または次いで投与されてもよい。本発明はまた、上で述べたように、IL-1、IL-6、IL-8、IFN γ および TNF- α 介在症状を含む Btk キナーゼ関連症状を治療することができる医薬組成物を提供する。

【0144】

本発明の組成物は、上で述べたように別の治療薬を含んでいてもよく、例えば、一般的な固形または液状の媒体または希釈剤、および目的の投与方法に適したタイプの医薬的添加剤（例えば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定剤、香料など）を用い、医薬剤形の分野において周知の技術などによって製剤化されてもよい。

10

【0145】

かくして、本発明はさらに、1つまたはそれ以上の式(I)の化合物および医薬的に許容される担体を含む組成物を包含する。

【0146】

「医薬的に許容される担体」は、動物、特に哺乳類において生物学的に活性な薬剤の送達に関する技術分野において一般的に許容される媒体を意味する。医薬的に許容される担体は、当業者に周知の種々の因子に従い製剤化される。これらの因子は、限定されないが、例えば、製剤化される活性薬剤のタイプおよび性質；薬物含有組成物を投与する対象；組成物の目的の投与経路；および標的の治療症状などである。医薬的に許容される担体は、例えば、水性および非水性の液状媒体、および種々の固形および半固形投与剤形である。かかる担体は、活性薬剤に加え、数多くの異なる成分および添加剤を含み、かかる追加の成分は様々な、例えば活性薬剤の安定化、結合剤、などの当業者に周知の理由から製剤に含まれることになる。適切な医薬的に許容される担体、およびそれらの選択に関わる因子についての記述は、容易に入手できる種々の情報源、例えば Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., 1985 などに見られ、参照によりその全体をここに取り込む。

20

【0147】

式(I)の化合物は、治療する症状に応じて適切な方法で投与されてもよく、それらは部位特異的な治療の必要性または送達する薬剤の品質に依存する。局所投与は、一般的に皮膚関連疾患において好まれ、全身処置は癌、または前癌の状態において好まれるが、別の送達方式も考慮に入れられる。例えば、該化合物は、例えば錠剤、カプセル、顆粒、粉末、またはシロップなどの液状製剤などの剤形により経口で；液剤、懸濁剤、ゲル剤または軟膏などの剤形により局所的に；舌下から；口腔内で；皮下、静脈内、筋肉内または胸骨内注射、またはインフュージョン技術（例えば、滅菌注射用水溶液、または非水性溶液または懸濁液）などの非経口；吸入スプレーなどにより経鼻的に；クリーム剤または軟膏により局所的に；；坐薬などにより経直腸的に；またはリポソーム製剤により送達されてもよい。無毒の、医薬的に許容される媒体または希釈剤含む単位剤形で投与されてもよい。組成物は、即放または徐放に適した剤形で投与されてもよい。適切な医薬組成物にすることにより即放性もしくは徐放性にすることができ、特に、皮下インプラントまたは浸透圧ポンプなどの装置にすることにより、徐放性とすることができる。

30

40

【0148】

局所投与用の代表的な組成物として、PLASTIBASE（登録商標）（ポリエチレンでゲル化されたミネラル油）などの局所用担体が挙げられる。

【0149】

経口投与のための代表的な組成物は、例えば、容積を増すための結晶セルロース、懸濁剤としてのアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、増粘剤としてのメチルセルロース、技術的に周知の甘味料および香料を含む懸濁液であり；即放性の錠剤は、例えば結晶セルロース、リン酸水素カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび／または乳糖および／または別の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤、例えば

50

技術的に周知のものを含む。本発明の化合物はまた、例えば成形、圧縮、凍結乾燥された錠剤などにより、舌下および／または口腔内投与により、経口で送達されてもよい。代表的な組成物は、速溶解性希釈剤、例えばマンニトール、乳糖、ショ糖および／またはシクロデキストリンを含んでもよい。また、かかる製剤は、高分子賦形剤、例えばセルロース（AVICEL（登録商標））またはポリエチレングリコール（PEG）；粘膜への接着を補助する賦形剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ナトリウムカルボキシメチルセルロース（SCMC）、および／または無水マレイン酸共重合体（例えば、GANTREZ（登録商標））；放出を制御する薬剤、例えばポリアクリル共重合体（例えば、CARBOPOL 934（登録商標））を含んでいてもよい。滑沢剤、流動促進剤、香料、着色剤、および安定剤もまた、製造および使用を簡便にするため、添加されてもよい。

10

【0150】

経鼻噴霧剤または吸入投与用の代表的な組成物は、例えば、ベンジルアルコールまたは別の適切な保存剤、吸収および／またはバイオアベイラビリティを向上させるための吸収促進剤、および／または技術的に周知のものなどの溶解または分散剤を含み得る液剤を含む。

【0151】

局所投与用の代表的な組成物は、例えば、適切な無毒な、局所的に許容される希釈剤または溶解剤、例えばマンニトール、1，3-ブタンジオール、水、リンゲル液、等張食塩水、または別の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤、例えば合成モノーまたはジグリセリド、および脂肪酸、例えばオレイン酸を含み得る注射可能な液剤または懸濁剤を含む。

20

【0152】

代表的な直腸投与用の組成物は、例えば、適切な非刺激性の賦形剤、例えばココアバター、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコール（これらは通常の温度において固形であるが、直腸腔においては液化および／または溶解し、薬剤を放出する）を含み得る坐薬を含む。

【0153】

本発明の化合物の治療上有効量は当業者により決定されてもよく、哺乳類における代表的な投与量は、例えば、1日当たり約0.05から1000mg/kg；1-1000mg/kg；1-50mg/kg；5-250mg/kg；250-1000mg/kg（体重）の活性化化合物であり、これらは単回投与でも分割投与、例えば1日当たり1から4回に分けて投与してもよい。いずれの特定の対象における個別の投与量および投与回数は様々であり、種々の因子、例えば使用する個々の化合物の活性、化合物の代謝的安定性および作用の持続時間、対象の種、年齢、体重、全体的な健康状態、性別および食事、投与形式および時間、排泄速度、薬剤の組み合わせ、および特定の症状の重篤度に依存することは自明である。治療の好ましい対象は動物を含み、最も好ましくは哺乳類、例えばヒト、および家畜、例えばイヌ、ネコ、ウマなどである。故に、用語「患者」が本明細書中において用いられる場合、該用語はBtk酵素レベルを介して冒される全ての対象、もっとも好ましくは哺乳類を包含する。

30

40

【0154】

（生物アッセイ）

ヒト組み換えBtk酵素アッセイ

V字底384-ウェルプレートに試験化合物、ヒト組み換えBtk（1nM、Invitrogen Corporation）、蛍光標識ペプチド（1.5μM）、ATP（20μM）、およびアッセイバッファー（20mM HEPES pH7.4、10mM MgCl₂、0.015% Brij 35および4mM DTT／1.6% DMSO）を加え、総体積を30μLとした。室温で60分間インキュベート後、45μLの35mM EDTAを各サンプルに加えることにより、反応を停止させた。蛍光基質とリン酸化生成物を電気泳動で分離することにより、反応混合物をCaliper LabChip 3000（Caliper、ホブ

50

キントン、マサチューセッツ)で分析した。酵素不含コントロール反応(100%阻害)および阻害剤不含コントロール(0%阻害)と比較することにより、阻害データを算出した。キナーゼ活性の50%の阻害に必要な濃度(IC_{50})を求めるために、用量反応曲線を作成した。化合物はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し(濃度10mM)、11種類の濃度において評価した。

【0155】

このアッセイを用い、以下の化合物の IC_{50} 値を求めた。結果は表1に示す。

【表 1 - 1】

実施例	Btkの阻害IC ₅₀ (μ M)
1-3	0.49
2-2	1.3
2-12	0.016
2-13	0.015
2-16	0.016
2-18	0.016
2-24	0.80
2-25	3.1
2-35	0.016
2-43	0.52
3-9	0.017
3-18	2.7
3-19	1.8
3-39	0.016
3-45	0.016
3-48	0.39
3-49	0.69
3-69	0.015
3-75	0.92
3-83	0.94
3-101	0.018
3-114	0.54
3-116	1.6
3-122	0.018
3-124	1.8
3-130	0.002
4-3	0.39
5-2	0.016
5-7	0.018
5-9	0.0019
5-16	0.018
5-19	0.017
5-42	0.015
5-44	0.016
5-58	0.0022
5-62	0.017
5-69	0.002
5-73	0.018
5-86	0.91
8-3	0.016

10

20

30

40

【表 1 - 2】

10-2	4.5
10-3	4.9
10-4	0.017
11-1	0.015
12-1	0.018
17-1	1.1
19-1	0.017
20-1	0.51
24-1	0.017
24-17	0.015
24-33	0.47
24-34	0.41
31-2	0.70
31-3	1.5
33-1	0.0019
34-2	0.0020
38-2	0.0021
38-3	0.0014
39-4	0.0017
41-1	0.016
47-2	4.2
48-2	1.7
50-3	1.3
51-1	0.40
51-4	1.6
52-1	0.52
52-2	0.52
54-7	0.83
57-3	0.0021
57-13	0.015
57-16	0.0021
57-18	0.0022
57-20	0.015
57-37	0.0018
60-1	0.018
61-2	0.0022
66-2	0.016
66-16	0.0020
66-34	0.016
66-37	0.015
67-1	0.0022

10

20

30

40

【表 1 - 3】

70-2	0.0022
70-3	0.0023
70-5	0.0016
70-6	0.00080
70-9	0.0015
70-10	0.0010
70-11	0.0014
70-12	0.0013
70-13	0.00070
70-14	0.00090
73-1	0.54
75-3	0.0011
76-2	0.0013
76-10	0.018
76-15	0.0024
76-18	0.0018
76-25	0.0029
76-32	0.0032
76-41	0.018
76-44	0.018
76-51	0.0014
77-2	0.0019
78-2	0.0016
79-2	0.0169
79-3	0.015
79-4	0.016
80-1	0.0019
81-3	0.0019
81-15	0.0039
81-20	0.0022
82-1	0.0019
83-3	0.0014
83-4	0.0011

10

20

30

40

【0 1 5 6】

マウス脾臓 B 細胞増殖アッセイ

B a l b / c マウス (< 1 2 週 齢) の脾臓をふるいを通してすりつぶし、R B C 溶解バッファー (Sigma-Aldrich Chemical Co、セントルイス、ミズーリ) により脾細胞から赤血球を除去した。ナイロンウールカラム (Wako、リッチモンド、ヴァージニア) でインキュベートすることにより、T 細胞を枯渇させた。かくして得られた脾臓 B 細胞は、F A C S で分析した結果、通常、> 9 0 % C D 1 9 + であった。B 細胞 (ウェルあたり 1×10^5 細胞 / 9 6 - ウェル平底プレート、1 0 % 熱非働化ウシ胎児血清 (F C S、Summit Biotechnology、フォートコリンズ、コロラド)、1 % L - グルタミン (Invitrogen)、5 0 μ g / m l ゲンタマイシン (Invitrogen) および 5×10^{-5} M β - メルカプトエ

50

タノール (Sigma-Aldrich) / R P M I 1 6 4 0 (Invitrogen、グランドアイランド、ニューヨーク) に、段階希釈した化合物をトリプリケートで加えた。細胞を $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の A f f i n i p u r e F (a b ') 2 フラグメント ヤギ抗マウス I g G I g M (Jackson Immunoresearch、ウェストグローブ、ペンシルベニア) で刺激した。培養細胞を 72 時間インキュベート後、P a c k a r d セルハーベスター (PerkinElmer、ボストン、マサチューセッツ) で細胞を回収する前に、最後の 6 時間、 $1 \mu\text{Ci}$ / ウェルの 3 [H]ーチミジン (PerkinElmer) でパルス標識し、液体シンチレーション (Packard TopCount NXT (PerkinElmer)) でカウントした。最も強力なアナログは、 $1 \mu\text{M}$ 以下においても活性であった。

【0157】

10

ヒト扁桃腺 B 細胞増殖アッセイ

通常の扁桃腺摘出を受けた患者から扁桃腺を切除した。扁桃腺組織を細かく刻み、ふるいを通してつぶし、単核細胞をフィコール密度勾配法 (リンパ球分離メディウム; Mediatech Inc.、ハーンドン、ヴァージニア) により単離した。羊赤血球 (S R B C、Colorado Serum Company; デンバー、コロラド) とロゼット形成させることにより、T 細胞を単核細胞から枯渇させた。この方法により得られる扁桃腺 B 細胞は、F A C S で分析した結果、通常、 $>95\%$ C D 1 9 ⁺ であった。B 細胞 (ウェルあたり 1×10^5 細胞 / 96-ウェル平底プレート、 10% 熱非働化ウシ胎児血清 (F C S、Summit Biotechnology、フォートコリンズ、コロラド)、抗生剤 / 抗真菌剤 (Invitrogen、 $1:100$ 希釈で使用) およびゲンタマイシン (Invitrogen、 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$) / R P M I 1 6 4 0 (Invitrogen、グランドアイランド、ニューヨーク) に段階希釈した化合物をトリプリケートで加えた。細胞を $40 \mu\text{g}/\text{ml}$ A f f i n P u r e F (a b ') 2 フラグメント ヤギ抗ヒト I g G + I g M (Jackson Immunoresearch、ウェストグローブ、ペンシルベニア) / 総体積 0.2 mL で刺激した。培養細胞を 72 時間インキュベート後、P a c k a r d セルハーベスター (PerkinElmer、ボストン、マサチューセッツ) で細胞を回収する前に、最後の 6 時間、 $1 \mu\text{Ci}$ / ウェルの 3 [H]ーチミジン (PerkinElmer) でパルス標識し、液体シンチレーション (Packard TopCount NXT (PerkinElmer)) でカウントした。

20

【0158】

B t k リン酸化アッセイ

R a m o s 細胞 ($\sim 6 \times 10^6$ 細胞 / ml) を、抗ヒト I g M + I g G (F (a b ') 2 フラグメント (Jackson ImmunoResearch、カタログ#109-006-127)、 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ で正確に 2 分間 37°C で刺激する前に、B t k 阻害剤の存在下で 1 時間 37°C でインキュベートした。細胞懸濁液に、等量の予め暖めておいた B D P h o s F l o w F i x b u f f e r I (BD Biosciences、カタログ番号 557870) を加えることにより、細胞を直ちに固定した。 37°C で 10 分間インキュベート後、細胞を 1 回 3 mL の F A C S 洗浄バッファー (1% F B S / P B S) で洗浄し、 0.5 mL の冷 B D (登録商標) P h o s f l o w P e r m B u f f e r I I I (BD Biosciences、カタログ番号 558050) を加え、氷上で 30 分間インキュベートすることにより膜透過処理を行った。細胞をさらに 2 回 3 mL の B D F A C S w a s h i n g b u f f e r で洗浄し、 $100 \mu\text{L}$ の F A C S 洗浄バッファーに再懸濁し、 $20 \mu\text{L}$ A l e x a 6 4 7 抗-B t k (p Y 5 5 1) (BD Biosciences、カタログ番号 558134) で染色し、遮光し、室温で 30 分間インキュベートし、 3 mL の F A C S 洗浄バッファーで 1 回洗浄した。細胞を $400 \mu\text{L}$ の F A C S 洗浄バッファーで洗浄し、F A C S C a l i b u r (BD Biosciences) により分析した。A l e x a 6 4 7 (F L - 4) 蛍光強度の中央値 (M F I) データを収集し、阻害の算出に用いた。

30

40

【0159】

R a m o s F L I P R アッセイ

R a m o s R A 1 B 細胞 (ATCC CRL-1596、密度 2×10^6 細胞 / ml / 50 mM H E P E S (Invitrogen 15630-130)、 0.1% B S A (Sigma A8577) / フェノールレッド不含 R P M I (Invitrogen 11835-030) に、半分量のカルシウム負荷バッファー

50

(プロベネシド感受性アッセイ用BDバルクキット、# 640177)を加え、遮光し、室温で1時間インキュベートした。色素負荷細胞を沈殿させ(Beckmann GS-CKR、1200 rpm、室温、5分間)、室温で50 mM HEPES、10% FBS/フェノールレッド不含RPMIに密度が 1×10^6 細胞/mlとなるよう懸濁した。この一部(150 μ l、150、000/ウェル)を96ウェルポリ-D-リジンコートアッセイプレート(BD 354640)に播種し、簡単に遠心した(Beckmann GS-CKR、800 rpm、5分間、中断なし)。50 μ lの化合物希釈液/0.4% DMSO/フェノールレッド不含RPMI + 50 mM HEPES + 10% FBSをウェルに加え、プレートを遮光して1時間室温でインキュベートした。カルシウムレベルの測定前に、アッセイプレートを上記のように簡単に遠心した。

10

【0160】

FLIPR1 (Molecular devices)を用い、ヤギ抗-ヒトIgM (Invitrogen AHI0601)を2.5 μ g/mLになるよう加えることにより細胞を刺激した。細胞内カルシウム濃度の変化を180秒間測定し、%阻害を刺激のみの状態のカルシウムのピークレベルと比較して決定した。このアッセイによって評価したいいくつかの化合物の生物活性を表2に示す。

【表 2】

実施例	Ramos細胞におけるFLIPR assay の 阻害IC ₅₀ (μM)
3-61	3.0
3-62	2.9
3-65	1.2
3-66	1.4
3-92	1.4
3-98	1.9
3-120	1.3
3-121	1.5
5-48	1.4
8-1	5.4
11-6	0.28
38-3	0.023
62-1	0.25
66-5	0.26
66-10	0.27
66-14	0.26
66-39	0.26
66-40	0.27
70-13	0.011
70-14	0.014
75-3	0.016
76-7	0.24
76-15	0.048
76-25	0.014
76-28	0.018
76-32	0.038
76-43	0.26
76-49	0.014
76-51	0.017
80-2	0.016
81-1	0.015
81-7	0.26
81-14	0.021
81-15	0.042
82-1	0.017

【0161】

NFAT-b1a RA1レポーターアッセイ

NFAT応答エレメント (NFAT-b1a RA1、Invitrogen、K1434) の制御下
 におけるβ-ラクタマーゼレポーター遺伝子の安定的組み込みを含むRamos B細胞

10

20

30

40

50

(密度 1.00×10^3 細胞/ウェル) を試験化合物と共に 37°C で 30 分間インキュベートし、 $2.5 \mu\text{g/ml}$ の F(ab')₂ 抗-ヒト IgM (Jackson ImmunoResearch、109-006-129) で 4.5 時間、 37°C で刺激した。刺激後、LiveBIAzer™-FRET B/G substrate (CCF2/AM、または CCF4/AM、Invitrogen) を各ウェルに加え、遮光し、室温で 90 分間インキュベートした。アッセイプレートを用いて L J L A n a l y s t で分析し、基質を含む培地のみのブランク (細胞なし) から差し引かれた生発光値を得た。 $460 \text{ nm} / 530 \text{ nm}$ 発光比 (励起 405 nm) を刺激量の算出に用いた。

【0162】

K L H 抗原チャレンジおよび抗体測定

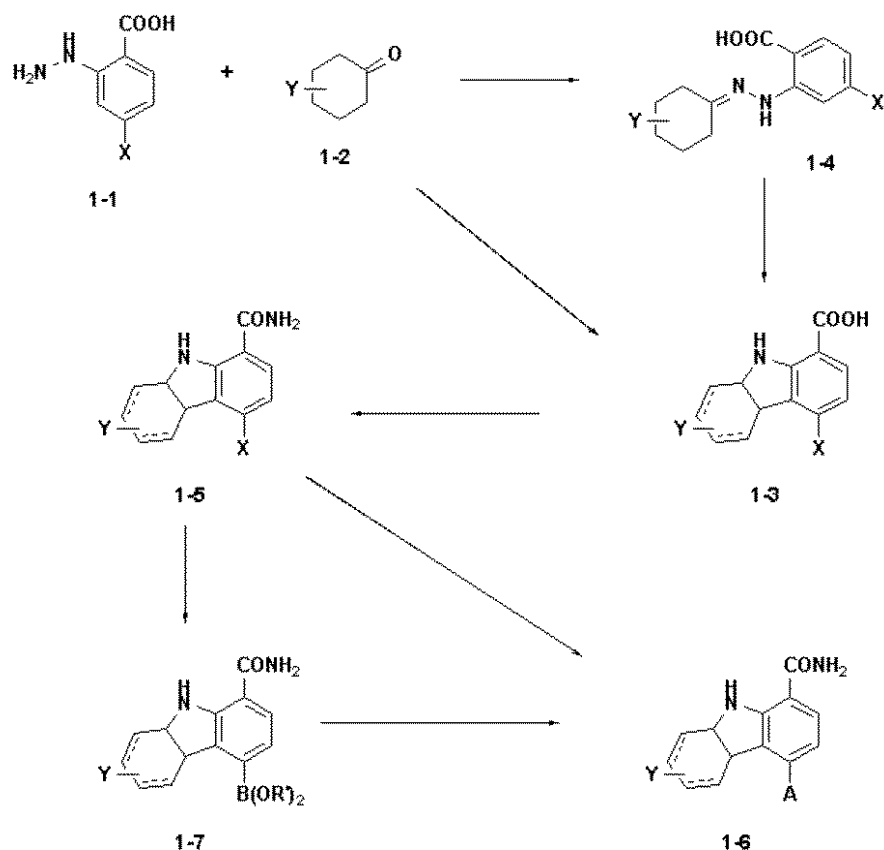
メス B A L B / c マウス (6-8 週齢) を $250 \mu\text{g}$ キーホールリンペットヘモシニン (K L H) (Pierce、ロックフォード、イリノイ) / リン酸緩衝生理食塩水 (P B S) により免疫した (腹腔内投与 (I P))。適当なグループのマウスに、示したように試験化合物を投与した。免疫後 14 日目に採血し、血清を分離し、抗-K L H I g G 抗体価を E L I S A により測定した。手短には、96 ウェルプレートを用いて K L H / P B S でコートし、ブロッキングし、試験血清のサンプルの段階希釈を加えた。キャプチャーされた抗-K L H 抗体をマウス I g G 特異的な西洋ワサビペルオキシダーゼ結合抗体 (Southern Biotechnology Associates、バーミンガム、アラバマ) および T M B ペルオキシダーゼ基質システム (Kirkegaard and Perry Laboratories、ゲイサースバーグ、メリーランド) を用いて検出した。これらのプレートの光学密度を S p e c t r a M a x P l u s E L I S A p l a t e r e a d e r (Molecular Devices、サニーベール、カリフォルニア) により定量化した。1 日当たり 2 回投与された場合、実施例 76-15 の化合物は抗-K L H I g G 反応を、 10 mg/kg および 30 mg/kg の投与量において、それぞれ 29% および 56% 阻害した。

【0163】

(製造方法)

式 (I) の化合物は、スキーム 1 に概説される経路により製造され得る。2-ヒドラジノ安息香酸 1-1 (X は式 (I) の置換基 A、またはブロモなど、かかる置換基の適切な前駆体のいずれかである) は、適当な溶媒中で、適当な触媒を用いて (例えば、エタノールと塩酸、または酢酸 (この場合、溶媒が触媒としても作用し得る))、適切な温度において (例えば、溶媒の還流温度)、適切なシクロヘキサノン 1-2 (Y は式 (I) の置換基 D¹ および / または D²、またはかかる置換基の前駆体のいずれかを表す) と反応し、対応するテトラヒドロカルバゾール誘導体 1-3 (点線は単結合を表す) を提供し得る。この反応は、一般的に F i s c h e r インドール合成として知られており、化学文献において周知である (例えば、J. Kamata et al., Chem. Pharm. Bull. 2004, 52, 1071 を参照)。もしくは、F i s c h e r インドール合成は、2 つの連続した過程により行われてもよい: 1-1 は適切な条件下 (例えば、エタノールまたは水などの適当な溶媒中において、p-トルエンスルホン酸などの触媒を適宜用いてもよい) において、1-2 と反応し、ヒドラゾン 1-4 を形成し得、これは適切な条件下 (例えば、エタノールと塩酸、酢酸と塩化亜鉛、またはトリフルオロ酢酸) において、さらに反応し、1-3 を形成し得る (例えば、J. Lancelot et al., Chem. Pharm. Bull. 1983, 31, 2652; X. Li and R. Vince, Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 2942; または G. Romeo et al., Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 5211 を参照)。

【化 2 5】



スキーム 1

【0164】

スキーム 1 に示される開始物質は、化学文献において周知の方法により製造することができる。例えば、化合物 1-1 は対応するアントラニル酸（例えば、L. Street et al., J. Med. Chem.1993、36、1529を参照）から製造することができる。別の例として、化合物 1-2（Y は 3 位において結合しているエトキシカルボニルである）はエチル 3-ヒドロキシ安息香酸（例えば、J. Hirsch et al., J. Org. Chem.1986、51、2218参照）から製造され得る。

【0165】

必要な場合、テトラヒドロカルバゾール 1-3（点線は単結合を表す）は、適切な酸化条件下における処理（例えば、トルエンなどの適切な溶媒中、適切な温度において、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノベンゾキノンによる処理（例えば、J. Kamata et al., Chem. Pharm. Bull.2004、52、1071参照））により、カルバゾール 1-3（点線は二重結合を表す）に変換され得る。このテトラヒドロカルバゾールのカルバゾールへの変換は、スキーム 1 で概説される、別の合成変換からなる異なる順序において、例えば構造 1-5 または 1-6 の段階において、行うこともできる。

【0166】

カルボン酸 1-3 は、化学文献において周知の方法により、カルボキシアミド 1-5 に変換され得る（例えば、1-3 を塩化オキサリルまたはスルホニルクロリドで処理することにより酸塩化物に変化し、次いでアンモニアで処理する；またはカルボジイミドまたは N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロリドなどのカップリング試薬、および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールの存在下においてアンモニアで処理する）。

【0167】

X がブロモなど、A の適切な前駆体である場合、化学文献で周知の方法により 1-5 は 1-6 に変換することができる。例えば、1-5（X = Br）をピペリジンと共に加熱す

10

20

30

40

50

ることにより、1-6 (A=1-ピペリジル) が得られる。また、1-5 (X=Br) を適切な触媒 (例えば (1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) ジクロロパラジウムまたはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム) の存在下において、適切な塩基 (例えば、炭酸カリウムまたはリン酸三カリウム) と共に、適切な溶媒または溶媒の混合物中 (例えばトルエン、1, 4-ジオキサン、またはトルエン-エタノール-水) で、適切なアリールボロン酸またはアリールボロン酸エステルで処理することにより、1-6 (A=例えば、適宜置換されていてもよいフェニル、ナフチル、ピリジル、気のリル、イソキノリル、などの芳香族基) に変換され得る。この反応は、一般的には鈴木カップリング反応として知られており、化学文献において周知である。もしくは、化合物1-5 (X=Br) は、例えば、適切な触媒およびリガンドの組み合わせ (例えば、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウムおよびトリシクロヘキシルホスフィン) の存在下、酢酸カリウムなどの適切な塩基と共に、1, 4-ジオキサンなどの適切な溶媒中において (例えば、L. Wang et al., J. Med. Chem. 2007, 50, 4162参照)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) で処理することにより、ボロン酸エステル 1-7 (B(OR'))₂ は、例えば、4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イルである) に変換され得る。ボロン酸エステル1-7、または化学文献において周知の方法を用いたボロン酸エステルの加水分解により製造される、それに由来するボロン酸1-7 (R'=H) は、鈴木カップリング反応または上記の1-5から1-6への直接の変換に類似の反応を用いて、化合物1-6に変換することができる。

10

20

【0168】

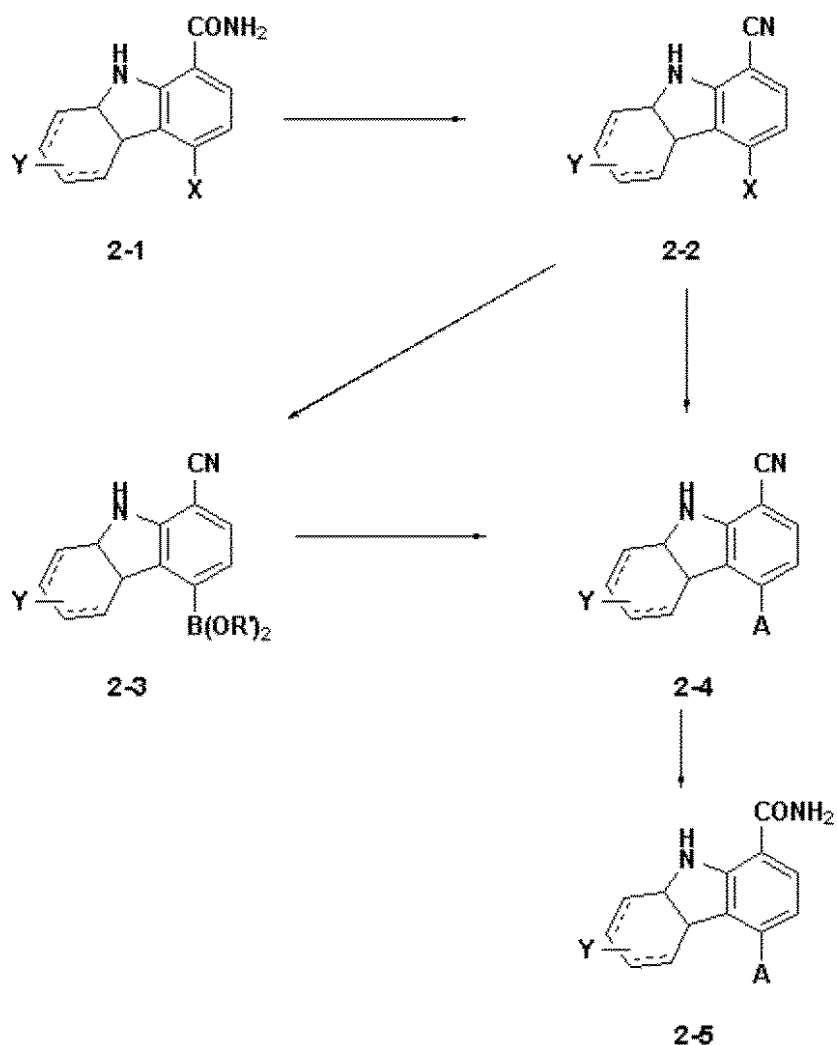
1-5から1-6への変換 (Aはアリールまたはヘテロアリール基である) の使用に適した多くのボロン酸およびボロン酸エステルは市販であるか、化学文献において周知の方法 (例えば上記の1-5の1-7への変換) を用いて、対応するアリールまたはヘテロアリール誘導体、例えばブロミド、クロリドまたはトリフルオロメタンスルホネートから製造されてもよい。かかるアリールブロミド、クロリドまたはトリフルオロメタンスルホネートは、市販であるか、化学文献において周知であるか、もしくは周知の合成変換により製造することができる。

【0169】

いくつかの場合において、例えば、望ましくない反応を防ぐ、または後続の合成変換のために溶解度を上昇させるために、構造1-5の第一アミドを異なる官能基に変換することが望ましいことがある。例をスキーム2に示す。例えば、適切な条件下においてオキシ塩化リンで処理することにより、化合物2-1 (スキーム1化合物1-5と同じものである) は対応するニトリル2-2に変換され得る。化合物2-2 (X=Br) は次いで、直接または中間体ボロン酸エステルもしくはボロン酸2-3への変換を経て化合物2-4に変換され、上記のように、次いで化学文献において周知の方法により、ニトリル2-4は加水分解されカルボキシアミド2-5となり得る。

30

【化 2 6】

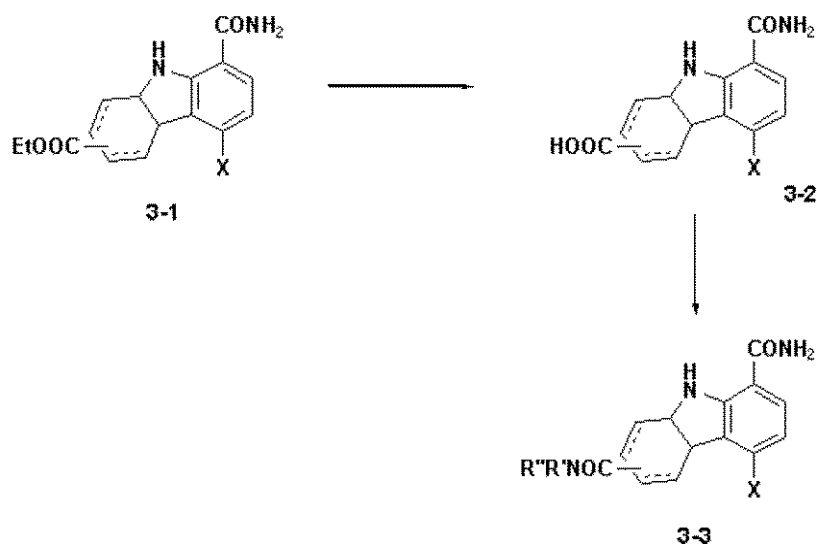


スキーム 2

【0170】

式 (I) の化合物の置換基の取り扱い、化学文献において周知の種々の方法により行うことができる。例えば、スキーム 3 に示すように、化合物 1-5 (X は式 (I) の A または A の前駆体である) の置換基 Y がエステル、例えばエチルエステル (化合物 3-1) である場合、このエステルは別の置換基に変換されてもよい (例えば、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどの塩基／水を用い、加水分解により対応する酸 3-2 に、次いで化学文献において周知の種々の方法を用いてアミド 3-3 に変換されてもよい)。

【化 2 7】



スキーム 3

【0171】

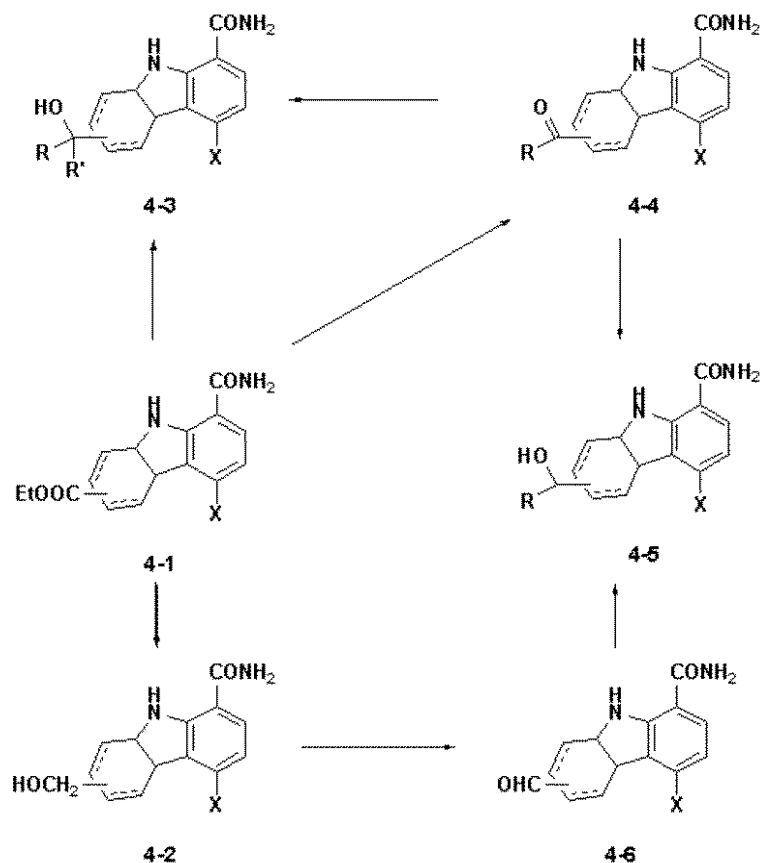
別の取り扱いの例をスキーム 4 に示す。エチルエステル（化合物 4-1）などのエステルは、化学文献において周知の一般的な方法により、アルコール、アルデヒドまたはケトンに変換されてもよい。例えば、エステルを水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤で処理すると、一級カルピノール 4-2 が得られる。もしくは、アルキルマグネシウムハライドまたはアルキルリチウムなどの適当な有機金属試薬で処理することにより、エステルは三級カルピノール 4-3（R および R' は同じである）に変換され得る。もしくは、エステルは、例えば、カルボン酸に加水分解し、N, O-ジアルキルヒドロキシアミドに変換し、この中間体を適当な有機金属試薬で処理することによりケトン 4-4 に変換され得る。ケトン 4-4 は、適当な有機金属試薬で処理することにより、三級アルコール 4-3（R および R' は同一または異なる）に、または水素化ホウ素ナトリウムもしくは水素化アルミニウムリチウムなどの還元剤で処理することにより、二級アルコール 4-5 に変換され得る。または、一級アルコール 4-2 は、アルデヒド 4-6 に変換され、これはさらに適当な有機金属試薬で処理することにより二級アルコール 4-5 に変換され得る。

10

20

30

【化 2 8】



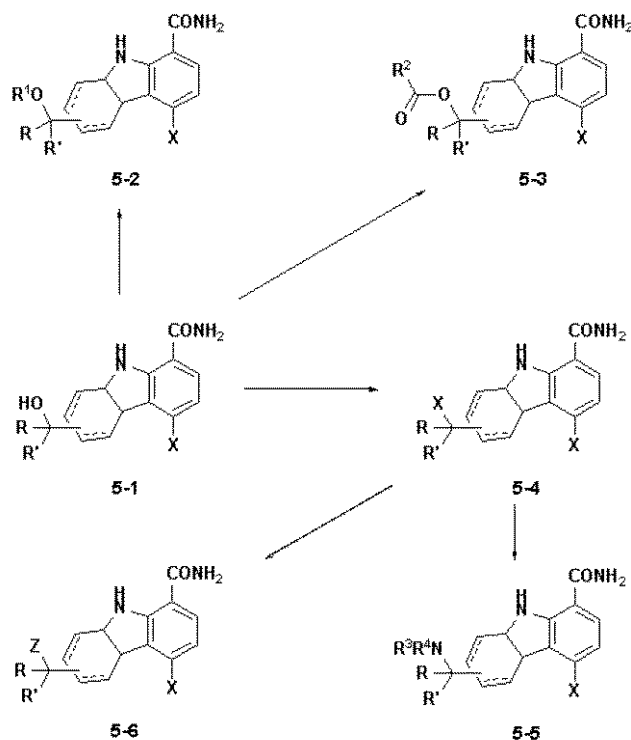
スキーム 4

【0172】

置換基の取り扱いの別の例をスキーム 5 に示す。これは化学文献において周知の変換を利用したものである。例えば、カルビノール 5-1 (R および R' は、例えば、水素またはアルキルであり；スキーム 4 で例示される変換を用いたエステルに由来する) は、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下におけるアルキルハライドまたはアルキルトリフルオロメタンスルホネートなどのアルキル化試薬による処理、またはトリフルオロ酢酸などの触媒存在下におけるカルビノール R^1OH による処理により、エーテル 5-2 (R^1 = 例えば、アルキル) に変換され得る。もしくは、カルビノール 5-1 は、トリアルキルアミンもしくはピリジンなどの塩基の存在下における酸無水物、酸塩化物もしくはカルバミルクロリドなどのアシル化試薬による処理、またはカルボジイミドもしくは N -(3-ジメチルアミノプロピル)- N' -エチルカルボジイミドヒドロクロリドなどのカップリング試薬および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールもしくは 1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾールの存在下における酸による処理により、エステル 5-3 (R^2 = 例えば、アルキルまたはアリール) またはカルバメート 5-3 (R^2 = 例えば、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ) に変換され得る。もしくは、カルビノール 5-1 は、誘導体 5-4 (X はブロミド、メタンスルホネート、トルエンスルホネートまたはトリフルオロメタンスルホネートなどの脱離基である) に変換され得る。化合物 5-4 は、次いで、適当なアミン HNR^3R^4 で処理することにより、アミン 5-5 (R^3 および R^4 は、例えば水素、アルキルまたはアリールであるか、 R^3 および R^4 はヘテロ環式環を形成する) に変換され得る。もしくは、化合物 5-4 は、アジ化ナトリウムによる処理により 5-4 (X は N_3) を得、次いで水の存在下におけるトリフェニルホスフィンなどの還元剤による処理 (一般的にはシュタウディンガー還元として知られる) により、一級アミン 5-5 (R^3 および R^4 は共に水素) に変換され得る。化合物 5-4 はまた、例えば、適切な条件下におけるヘテロ環 ZH による処理により、ヘテロ環式誘導体 5-6 に変換され得る。構造 5-

6 の Z の例は、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキソペリジン-1-イル、ピラゾール-1-イル、およびイミダゾール-1-イルである。

【化 29】

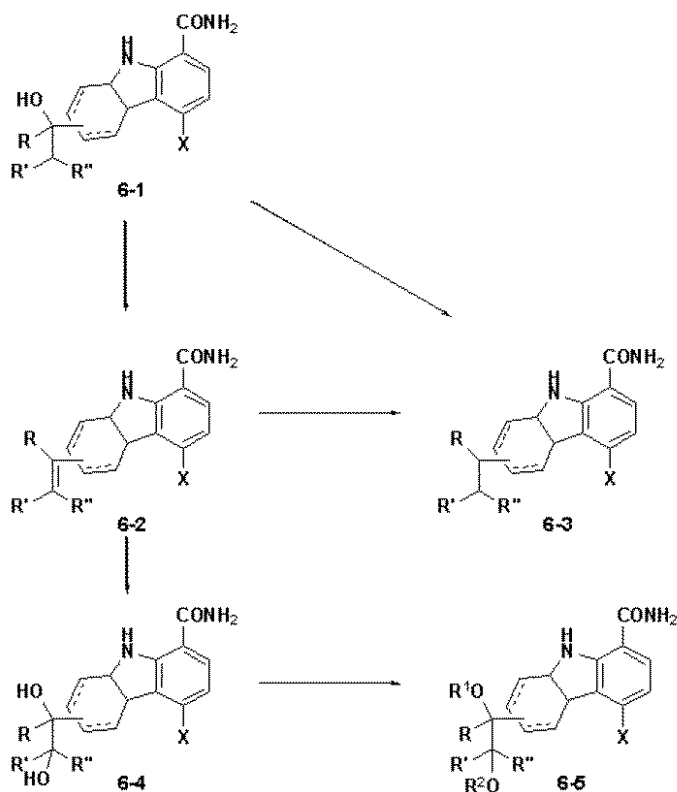


スキーム 5

【0173】

置換基の取り扱いの別の例をスキーム 6 に示す。これは化学文献において周知の変換を利用したものである。例えば、少なくとも 1 つの水素を水酸基の β 位に有するカルビノール 6-1 (R、R' および R'' は、例えば、水素またはアルキルであってもよく；スキーム 4 に例示される変換を用いて合成される) は、例えば、酸触媒の存在下における脱水反応、またはヒドロキシルのメタンスルホネート、トルエンスルホネートまたはトリフルオロメタンスルホネートなどの脱離基への変換、およびそれに次ぐ適切な塩基による処理により、アルケン 6-2 に変換され得る。アルケン 6-2 は、例えば、パラジウム活性炭などの適切な触媒の存在下における水素による処理により、二重結合が還元されることで 6-3 に変換され得る。もしくは、カルビノール 6-1 は、例えば、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下におけるトリアルキルシランによる処理により、直接 6-3 に還元され得る。もしくは、6-2 のようなアルケンは、例えば、四酸化オスミウムの存在下における 4-メチルモルホリン N-オキシドによる処理により、ジオール 6-4 に変換され得る。ジオール 6-4 は、化学文献において周知の方法により、モノエステルもしくはジエステル 6-5 (R¹ および R² の 1 つまたは両方はアシル基である)、またはモノエーテルもしくはジエーテル 6-5 (R¹ および R² の 1 つまたは両方は、例えば、アルキル基である)、またはモノカルバメートもしくはジカルバメート 6-5 (R¹ および R² はカルバミル基である)、または R¹ および R² が独立してアルキル、アシルもしくはカルバミルである化合物、または R¹ および R² が 1, 3-ジオキサラン、1, 3-ジオキサン、もしくは 1, 3-ジオキサラン-2-オンなどのヘテロ環式環を形成する化合物に変換され得る。

【化 30】



スキーム 6

【0174】

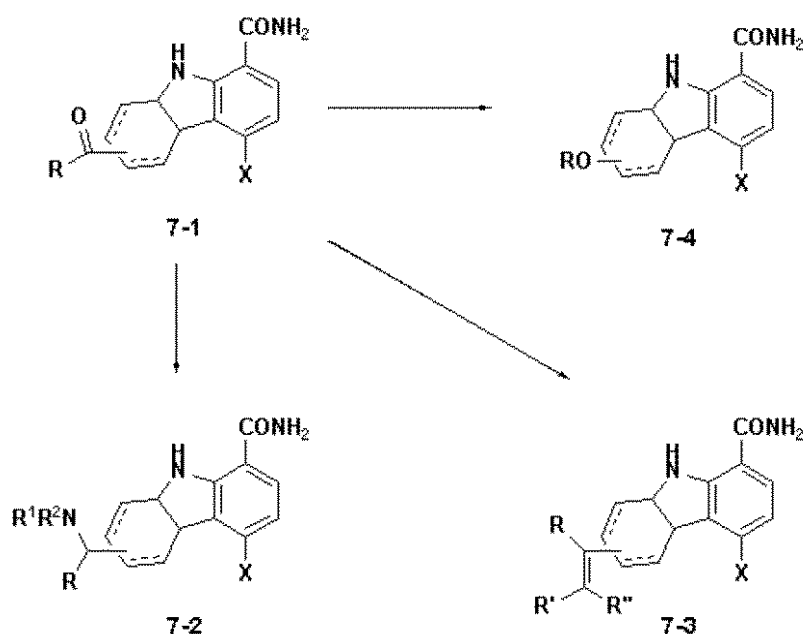
置換基の取り扱いの別の例をスキーム 7 に示す。これは化学文献において周知の変換を利用したものである。例えば、アルデヒドまたはケトン 7-1 (R = 水素または、例えば、アルキルであり、それぞれ、スキーム 4 に示される変換を用いて製造される) は、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドもしくはナトリウムシアノボロヒドリドなどの還元剤の存在下におけるアミン HNR¹R² による処理、またはアミン HNR¹R² による処理 (水を除去し、中間体イミンを形成する) に次ぐ適切な還元剤によるイミンの還元により、アミン 7-2 (例えば、R¹ および R² は独立して水素もしくはアルキルであるか、R¹ および R² は一緒になってピペリジン、ピロリジンもしくはモルホリンなどのヘテロ環式環を形成する) に変換され得る。もしくは、7-1 は、適切な塩基の存在下におけるアルキルトリアリールホスホニウムハライドまたはジアルキルホスホネートなどの適切な試薬による処理により (これは、ウィティッヒ反応として、化学文献において周知である)、オレフィン 7-3 に変換され得る。得られたオレフィン 7-3 は、次いで、例えば、上記のスキーム 6 の 6-2 の変換により、種々の別の化合物に変換され得る。もしくは、3-クロロペルオキシ安息香酸、ペルオキシ酢酸、ペルオキシトリフルオロ酢酸、または過酸化水素および硫酸などの強酸の混合物などの酸化剤による処理により、バイヤー・ピリ

30

40

ゲル転移として化学文献において周知の反応により、7-1 はフェノールエステルまたはカルビノールエステル 7-4 (R = ホルミルまたはアシル) に変換され得る。化合物 7-4 (R = ホルミルまたはアシル) は、周知の方法による加水分解により、フェノール類またはカルビノール 7-4 (R = H) に変換され得る。フェノール類またはカルビノール 7-4 は、次いで、周知の方法を用い、例えば、エステル 7-4 (R = アシル)、エーテル 7-4 (R = 例えばアルキル) またはカルバメート 7-4 (R = カルバミル) に変換され得る。

【化 3 1】

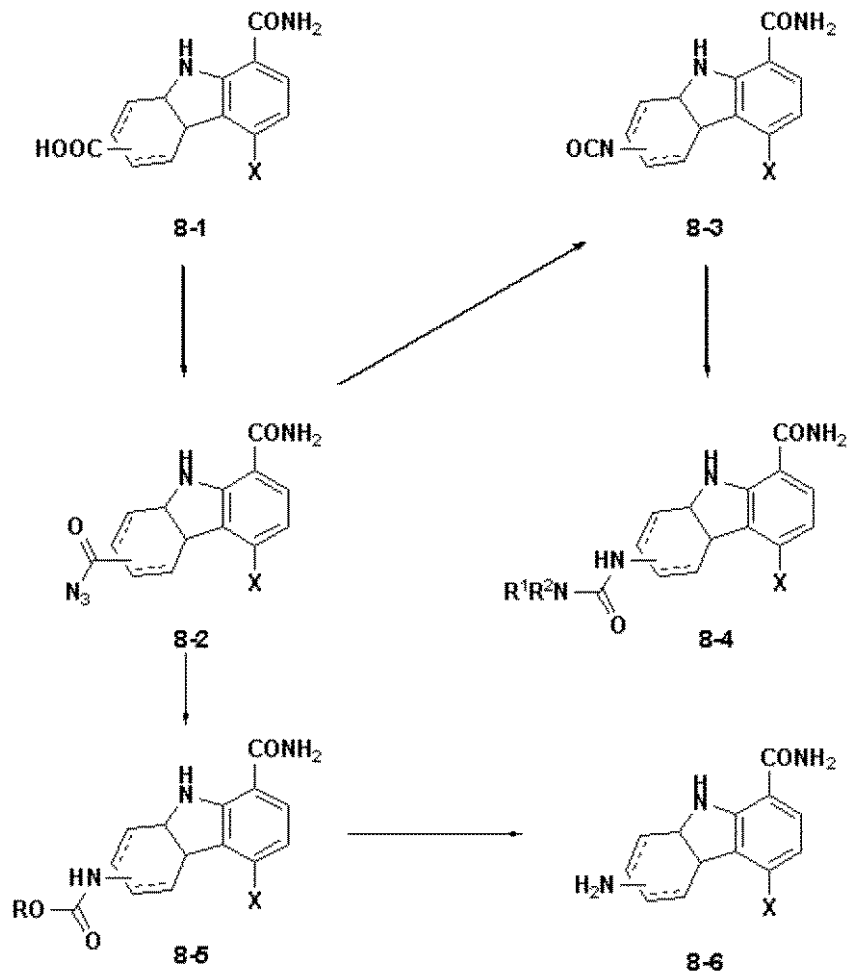


スキーム 7

【0175】

置換基の取り扱いの別の例をスキーム 8 に示す。これは化学文献において周知の変換を利用したものである。カルボン酸 8-1 (例えば、スキーム 3 で示したように製造される) は、例えば、ジフェニルホスホラジド (ジフェニルホスホリルアジド) で処理することにより、アシルアジド 8-2 に変換することができる、アシルアジドは、例えば、加熱することにより、単離することなくイソシアネート 8-3 に変換することができる。イソシアネートは、尿素化合物 8-4 (R および R' は独立して、例えば、水素またはアルキルであるか、一緒になってピペリジン、ピロリジンまたはモルホリンなどの環を形成する) に変換され得る。もしくは、アシルアジド 8-2 をアルコールの存在下で加熱することにより、カルバメート 8-5 (R は、例えば、アルキルまたはベンジルである) が得られる。カルバメート 8-5 は、加水分解、または (R がベンジルの場合)、例えば、パラジウム活性炭などの触媒の存在下における水素もしくはギ酸アンモニウムによる処理、または臭化/酢酸による処理により、一級アミン 8-6 に変換され得る。これらの変換において、中間体アシルアジド 8-2 および/またはイソシアネート 8-3 を単離可能であるか、または、酸 8-1 の尿素化合物 8-4 もしくはカルバメート 8-5 への変換の全過程は中間体の単離をすることなく行うことも可能である。

【化 3 2】

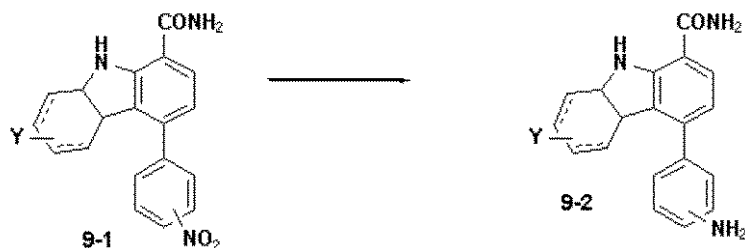


スキーム 8

【0176】

置換基の取り扱いの別の例をスキーム 9 に示す。化合物 9-1 (Y は式 (I) の D^1 および／または D^2 を表すか、 D^1 および／または D^2 の前駆体でもよい) のニトロ置換基 (例えば、スキーム 1 の化合物 1-5 とニトロ置換ベンゼンボロン酸の鈴木カップリング反応により製造される) を、周知の方法、例えばパラジウム活性炭などの触媒の存在下における水素による処理、または塩酸中の亜鉛もしくは塩化スズ (II) などの還元剤による処理、または鉄／酢酸による処理により還元することで、対応するアニリン 9-2 が得られる。

【化 3 3】



スキーム 9

【0177】

いずれのアミン置換基（例えば、スキーム5の5-5、スキーム7の7-2、スキーム8の8-6、スキーム9の9-2、ここで、アミンは一級または二級である）は、化学文献において周知の方法を用い、別の置換基に変換されてもよい。例として、カルボン酸、カルボン酸ハライドまたはカルボン酸無水物と反応し、アミドが得られる変換；イソシアネート、アリアルカルバメートまたはカルバミルクロリドと反応し、尿素化合物が得られる変換；クロロギ酸エステルと反応し、カルバメートが得られる変換；スルホンハライドまたはスルホン酸無水物と反応し、スルホンアミドまたはスルホンイミドが得られる変換；スルファミルハライドと反応し、スルファミドが得られる変換；および適切な還元剤の存在下においてアルデヒドまたはケトンと反応し、アルキル化アミンが得られる変換が挙げられる。

10

【0178】

かかるアミン置換基の別の変換の例として、アリアルまたはヘテロアリアルハライド（例えば、2-クロロピリジン、2-クロロキノリン、2-クロロイソキノリンまたは4-クロロキナゾリン）と、パラジウム触媒などの適切な触媒の存在下または非存在下において反応し、アリアル化アミンが得られる変換が挙げられる。（パラジウム触媒を用いるものは、ブッフバルトアミノ化として、化学文献において周知である）。別の例として、例えば、ヒドロキシ酸またはラクトンまたはハロアシルクロリドまたはハロアルカン酸（ラクタムを形成するための）またはジビニルスルホン（チオモルホリンジオキシドを形成するための）などの二官能性試薬との適切な条件下における反応が挙げられる。かかる二官能性試薬との反応においては、1つの合成操作により両方の過程を完了させることができるか、または1つの官能基との反応後、中間体を単離し、次いで別の官能基との反応を行うこともできる。

20

【0179】

置換基の取り扱いの別の例として、アリアル基上の適切な置換基（例えばブromo、クロロまたはトリフルオロメタンスルホネート）のアリアルまたはヘテロアリアル基への変換、例えば、既述の鈴木カップリング反応によるものが挙げられる。アリアル基上の適切な置換基（例えばブromo、クロロまたはトリフルオロメタンスルホネート）の取り扱いの別のさらなる例として、この置換基のアミンまたはアニリン置換基（適切な条件下における一級または二級アミンまたはアニリンによる処理による。これは化学文献において周知であり、パラジウム触媒などの適切な触媒の存在下で行われるときは、ブッフバルトアミノ化反応として知られる）への変換が挙げられる。アリアル基上の適切な置換基（例えばブromo、クロロまたはトリフルオロメタンスルホネート）の取り扱いの別のさらなる例として、この置換基を適切な条件下（化学文献において広く報告されている条件、例えば、銅（I）塩およびジアミンリガンドの存在下）において、一級もしくは二級アミドまたはラクタムと反応させることによりアミドに変換することが挙げられる。

30

【0180】

合成変換の順序（例えば、化合物1-3のXおよびY置換基およびカルボン酸基の取り扱いの順序）は、製造する化合物の性質に依存して様々であり、行われる反応条件における種々の置換基の安定性を考慮して当業者により決定されてもよい。

【0181】

いくつかの場合において、開始物質または中間体の1つまたはそれ以上の官能基が、保護された形で存在することが望ましいことがある。かかる場合、保護基の除去は合成手順の適切な段階において行われてもよく、次いで、望むなら、官能基をさらに処置することができる。かかる保護基およびその使用および除去は、当業者に周知である。

40

【0182】

上記の全ての変換および関連する変換において、反応は、溶解性、反応物および試薬との適合性、または沸点もしくは行うべき反応を促進する能力などの別の特性を考慮して選択される適切な溶媒中において行われてもよい。反応は通常、反応速度に適した状態となるよう選択される温度、通常外気温以下から溶媒の沸点までの温度、または反応を密閉管内で行うときは沸点より高い温度において行われる。記載の変換は化学文献において一般

50

的に周知のものであり、有機合成分野の当業者は適当な溶媒、触媒、試薬、目的の変換の実行に適した条件、および目的の生成物を得るために用いられる変換の順序の適切な変動に精通している。

【0183】

式(I)の点線が単結合を表し D^1 および/または D^2 が存在する場合、または置換基 D^1 および/または D^2 がキラル中心を有する場合、または置換基Aがキラル中心を有する場合、エナンチオマーが存在し得る。点線が単結合でありさらに置換基A、 D^1 および/または D^2 の1つまたはそれ以上がキラル中心を有する場合、または点線が二重結合であり置換基A、 D^1 および/または D^2 の2つまたはそれ以上がキラル中心を有する場合、ジアステレオマーが存在し得る。さらに、いくつかの場合において、いくつかの結合、特に置換基Aと式(I)との結合の回転が制限される場合、キラル原子が存在しない場合においても、アトロプ異性体として知られる光学異性体が存在し得る。エナンチオマーまたはジアステレオマーに富む化合物は、エナンチオマーまたはジアステレオマーを多く含む開始物質を用いる(例えば、スキーム1に概説される1-2、またはエナンチオマーを多く含む試薬と1-5もしくは1-7とのカップリング、またはエナンチオマーを多く含むアシル化試薬によるアミンもしくはヒドロキシル置換基のアシル化)ことにより製造することができる。もしくは、ラセミ体の開始物質または試薬を用い、次いでエナンチオマーまたはジアステレオマーを、例えば、キラルHPLCまたは化学文献において周知の方法を用いて分離することもできる。かかる分離は、合成手順のいずれの適切な段階において行われてもよく、または最終生成物である式(I)の化合物をエナンチオマーまたはジアステレオマーに分離してもよい。

【0184】

(実施例)

式(I)の化合物、および式(I)の化合物の製造に用いられる中間体は、以下の実施例に示される方法およびそれに関連する方法により製造され得る。これらの実施例で用いられた方法および条件、および実際に製造された化合物は、これらに限定することではなく、式(I)の化合物が以下に製造され得るかを記載することを意図する。これらの実施例で用いられた開始物質および試薬は、本明細書中に記載の方法で製造されたものではない場合、通常、市販のものであるか、化学文献に報告されたものであるか、もしくは科学文献に記載された方法により製造されてもよい。

【0185】

本明細書中の実施例において、用語「乾燥、濃縮する」は、通常、有機溶媒の溶液を硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムにより乾燥させ、次いで、濾過、および濾液から溶媒を除去(通常、減圧下、および製造される物質の安定性に適した温度において)することを意味する。カラムクロマトグラフィは、プレパックシリカゲルカートリッジおよびイスコ(Isco)中圧クロマトグラフィ装置(TELEDYNE CORPORATION)を用いて行い、記載の溶媒または溶媒の混合物で溶出を行った。プラパラティブ高速液体クロマトグラフィ(HPLC)は、分離される物質の量に適したサイズの逆相カラム(Waters Sunfire C18、Waters Xbridge C18、Phenomenex Axia C18、YMC S5 ODSなど)を用いて、通常、0.05%もしくは0.1%トリフルオロ酢酸または10mM酢酸アンモニウムを含む、メタノールまたはアセトニトリル/水の勾配増加条件で溶出し、カラムサイズおよび目的の分離に適した流速で行った。化学名はChemDraw Ultra(バージョン9.0.5、(CambridgeSoft))を用いて決定した。以下の略語を用いた:

炭酸水素ナトリウム水溶液- 炭酸水素ナトリウム水溶液

ブライン- 飽和食塩水

DCM- ジクロロメタン

DEA- N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMAp- 4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン

DMF- N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO- ジメチルスルホキシド

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

EtOAc- 酢酸エチル

HOAT- 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

HOBt- 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

rt- 室温 (通常、約 20-25 °C)

TEA- トリエチルアミン

TFA- トリフルオロ酢酸

THF-テトラヒドロフラン

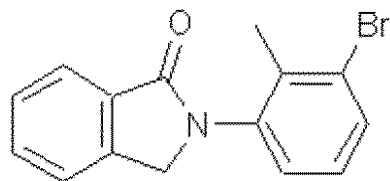
【0186】

10

中間体 1-1

2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)イソインドリン-1-オンの製造

【化34】



0 °C の 3-ブロモ-2-メチルアニリン (10 g、53.7 mmol) の DCM (200 mL) 溶液を TEA (14.98 mL、107 mmol) で処理し、次いで 2-(クロロメチル)ベンズイルクロリド (10.16 g、53.7 mmol) の DCM (50 mL) 溶液を 1 時間かけて滴加した。混合物を DCM (約 1 L) で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、濃縮して大半の溶媒を除去した。沈殿を濾過により回収し、DCM (2 x 10 mL) で洗浄し、N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-(クロロメチル)ベンズアミドを白色の固形物として得た (8.0 g)。濾液をさらに濃縮し、生じた沈殿を濾過により回収し、DCM (2 x 10 mL) で洗浄し、さらに N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-(クロロメチル)ベンズアミドを白色の固形物として得 (3.06 g)、双方合わせて収率は 61% であった。

20

質量スペクトル: 338、340、342.

30

濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィ (ヘキサン-EtOAc) で精製し、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)イソインドリン-1-オンを黄色の固形物として得た (2.0 g、12%)。N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-(クロロメチル)ベンズアミド (11.06 g、32.7 mmol) の DMF (50 mL) 溶液を 0 °C に冷却し、水素化ナトリウム (60% 油分散物、ヘキサンで予洗して用いる、1.70 g、42.5 mmol) および DMF (10 mL) の混合物で処理した。混合物を 0 °C で 1.5 時間攪拌し、次いで水で処理した。沈殿を濾過により回収し、乾燥し、カラムクロマトグラフィ (上記を参照) により精製した物質と合わせて、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)イソインドリン-1-オンを黄色の固形物 (9.41 g、95%) として得た。¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.96 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.58 - 7.67 (2 H, m), 7.49 - 7.57 (2 H, m), 7.20 - 7.25 (1 H, m), 7.15 (1 H, t, J=7.9 Hz), 4.72 (2 H, s), 2.31 (3 H, s).

40

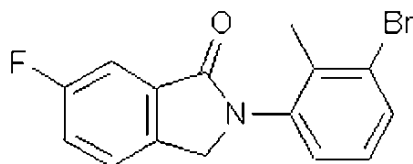
質量スペクトル m/z 302, 304 (M+H)⁺.

【0187】

中間体 1-2

2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-フルオロイソインドリン-1-オンの製造

【化 3 5】



工程 1：5-フルオロ-2-メチル安息香酸（500 mg、3.24 mmol）、N-ブロモスクシンイミド（606 mg、3.41 mmol）および過酸化ベンゾイル（47 mg、0.195 mmol）のテトラクロロメタン（10 mL）懸濁液を 78℃で 4 時間加熱した。熱混合物を濾過し、濾液を濃縮し、未精製の 2-（プロモメチル）-5-フル

10

オロ安息香酸を白色の固形物（730 mg）として得、さらに精製することなく用いた。¹H NMR（400 MHz, chloroform-d） δ 7.81（1 H, dd, J=9.2, 2.9 Hz）, 7.50（1 H, dd, J=8.5, 5.4 Hz）, 7.23 - 7.30（1 H, m）, 4.98（2 H, s）.

【0188】

工程 2：未精製の 2-（プロモメチル）-5-フルオロ安息香酸（3.05 g、13.1 mmol）の DCM（50 mL）溶液を塩化オキサリル（1.66 g、13.1 mmol）および 6 滴の DMF で処理した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を DCM（50 mL）に再溶解し、3-ブロモ-2-メチルアニリン（1.705 g、9.16 mmol）で処理した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで TEA（2.19 mL、15.7 mmol）を少量ずつ加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで DCM（100 mL）で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣を DCM でトリチュレートし、N-（3-ブロモ-2-メチルフェニル）-2-（プロモメチル）-5-フルオロベンズアミドを白色の固形物（0.9 g）として得た。母液を濃縮し、残渣を再び DCM でトリチュレートし、さらなる N-（3-ブロモ-2-メチルフェニル）-2-（プロモメチル）-5-フルオロベンズアミドを白色の固形物（0.46 g）として得た。母液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサンから 70:30、EtOAc-ヘキサンのグラジエントで溶出）で精製し、さらなる N-（3-ブロモ-2-メチルフェニル）-2-（プロモメチル）-5-フルオロベンズアミドを桃色の固形物（1.18 g）として得、総量は 2.54 g（48%）だった。

20

質量スペクトル m/z 400, 402, 404 (M+H)⁺.

30

【0189】

工程 3：N-（3-ブロモ-2-メチルフェニル）-2-（プロモメチル）-5-フルオロベンズアミド（2.54 g、6.33 mmol）およびナトリウム tert-ブトキシド（0.913 g、9.50 mmol）の THF（80 mL）混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCM で 2 回抽出した。有機層を合わせ、水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン-EtOAc で溶出）で精製し、2-（3-ブロモ-2-メチルフェニル）-6-フルオロイソインドリン-1-オンを白色の固形物（1.18 g、58%）として得た。

¹H NMR（400 MHz, chloroform-d） δ 7.59 - 7.65（2 H, m）, 7.45 - 7.50（1 H, m）, 7.33（1 H, td, J=8.6, 2.5 Hz）, 7.19 - 7.24（1 H, m）, 7.15（1 H, t, J=7.9 Hz）, 4.68（2 H, s）, 2.31（3 H, s）.

40

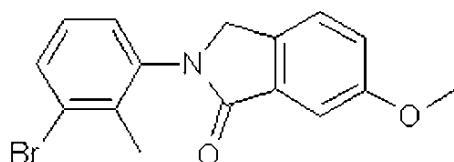
質量スペクトル m/z 320, 322 (M+H)⁺.

【0190】

中間体 1-3

2-（3-ブロモ-2-メチルフェニル）-6-メトキシイソインドリン-1-オンの製造

【化 3 6】



工程 1：メチル 5-メトキシ-2-メチル安息香酸（1.00 g、5.55 mmol）、N-ブロモスクシンイミド（1.037 g、5.83 mmol）および過酸化ベンゾイル（81 mg、0.333 mmol）のテトラクロロメタン（10 mL）懸濁液を 77℃ で 3 時間加熱した。混合物を DCM で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥、濃縮し、メチル 2-（ブロモメチル）-5-メトキシ安息香酸を黄色の固形物（1.435 g）として得、さらに精製することなく用いた。

^1H NMR（400 MHz, chloroform-d） δ 7.48（1 H, d, $J=2.64$ Hz），7.37（1 H, d, $J=8.36$ Hz），7.02（1 H, dd, $J=8.58, 2.86$ Hz），4.93（2 H, s），3.95（3 H, s），3.85（3 H, s）。

【0191】

工程 2：メチル 2-（ブロモメチル）-5-メトキシ安息香酸（1.435 g、5.54 mmol）、3-ブロモ-2-メチルアニリン（1.03 g、5.54 mmol）および TEA（1.158 mL、8.31 mmol）のメタノール（5 mL）混合物を 85℃ で 2 時間加熱した。混合物を DCM で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（EtOAc-ヘキサンで溶出）で精製し、メチル 2-（（3-ブロモ-2-メチルフェニルアミノ）メチル）-5-メトキシ安息香酸を黄色の油状物（361 mg、18%）として得た。

質量スペクトル m/z 364, 366 ($M+H$) $^+$ 。

【0192】

工程 3：メチル 2-（（3-ブロモ-2-メチルフェニルアミノ）メチル）-5-メトキシ安息香酸（360 mg、0.988 mmol）の THF（10 mL）溶液をナトリウム tert-ブトキシド（142 mg、1.483 mmol）で処理し、室温で終夜撹拌した。混合物を水で処理し、DCM で 2 回抽出した。有機層を合わせ、水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（EtOAc-ヘキサンで溶出）で精製し、2-（3-ブロモ-2-メチルフェニル）-6-メトキシイソインドリン-1-オンを白色の固形物（246 mg、75%）として得た。

^1H NMR（400 MHz, chloroform-d） δ 7.62（1 H, dd, $J=7.9, 1.1$ Hz），7.46（1 H, d, $J=2.4$ Hz），7.42（1 H, d, $J=8.4$ Hz），7.15 - 7.26（3 H, m），4.67（2 H, s），3.92（3 H, s），2.34（3 H, s）。

質量スペクトル m/z 332, 334 ($M+H$) $^+$ 。

【0193】

以下の中間体もまた、中間体 1-1 から 1-3 の製造に用いた方法を用いて製造された。

【表 3】

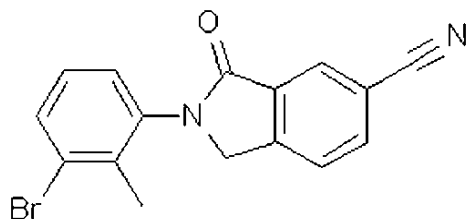
中間体	化合物名	質量 スペクトル
1-4	2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-メトキシイソインドリン-1-オン	332, 334 ($M+H$) $^+$
1-5	2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)イソインドリン-1-オン	370, 372 ($M+H$) $^+$
1-6	2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-メチルイソインドリン-1-オン	316, 318 ($M+H$) $^+$

【0194】

中間体 2-1

2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3-オキソイソインドリン-5-カルボニトリルの製造

【化 37】



工程 1: 3-ブロモ-2-メチルアニリン (0.67 g, 3.60 mmol) の DCM (18 mL) 溶液をトリメチルアルミニウム (2 M/トルエン, 1.80 mL, 3.60 mmol) を滴下して処理し、得られた溶液を室温で 30 分間攪拌した。3-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-カルボニトリル (0.573 g, 3.60 mmol) の DCM (18.00 mL) を加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を DCM で希釈し、酒石酸カリウムナトリウム水溶液 (フェーリング試薬 II) および水で洗浄し、次いで乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (80:20 ヘキサン-EtOAc から EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し、N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)ベンズアミドを白色の固形物 (170 mg, 14%) として得、さらに精製することなく用いた。

質量スペクトル m/z 345, 347 ($M+H$)⁺.

【0195】

工程 2: N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)ベンズアミド (170 mg, 0.492 mmol) の THF (20 mL) 溶液をアゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル (113 mg, 0.492 mmol) およびトリブチルホスフィン (0.119 mL, 0.492 mmol) で処理し、室温で攪拌した。2 時間後、混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (90:10 から 50:50 ヘキサン-EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル (100 mg, 62%) を白色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8.07 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.82 - 7.89 (2 H, m), 7.64 (1 H, dd, $J=7.8, 1.4$ Hz), 7.13 - 7.25 (2 H, m), 4.78 (2 H, s), 2.30 (3 H, s).

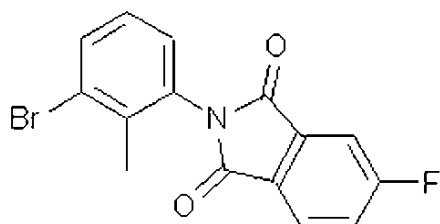
質量スペクトル m/z 327, 329 ($M+H$)⁺.

【0196】

中間体 3-1

2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオンの製造

【化 38】



3-ブロモ-2-メチルアニリン (200 mg, 1.075 mmol) および 5-フルオロイソベンゾフラン-1,3-ジオン (179 mg, 1.075 mmol) の酢酸 (2 mL) 混合物を 100 °C で 4.5 時間加熱した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサンから 60:40 ヘキサン-EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し

、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-フルオロイソインドリン-1,3-ジオンを白色の固形物(235mg、59%)として得た。

質量スペクトル m/z 334, 336 ($M+H$)⁺.

【0197】

以下の中間体もまた、中間体3-1の製造に用いられた方法を用いて製造された。

【表4】

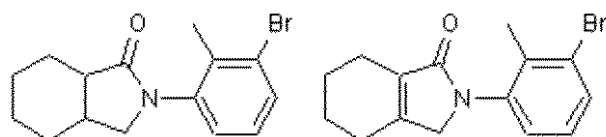
中間体	化合物名	質量 スペクトル
3-2	2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5- <i>tert</i> -ブチルイソインドリン-1,3-ジオン	372, 374 ($M+H$) ⁺
3-3	2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-クロロイソインドリン-1,3-ジオン	350, 352 ($M+H$) ⁺
3-4	2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-メチルイソインドリン-1,3-ジオン	330, 332 ($M+H$) ⁺
3-5	2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン	334, 336 ($M+H$) ⁺
3-6	2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)ヘキサヒドロ-1 <i>H</i> -イソインドール-1-オン	322, 324 ($M+H$) ⁺
3-7	2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-1 <i>H</i> -ピロロ[3,4- <i>c</i>]ピリジン-1,3(2 <i>H</i>)-ジオン	317, 319 ($M+H$) ⁺

【0198】

中間体4-1および4-2

2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)オクタヒドロ-1*H*-イソインドール-1-オンおよび2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1*H*-イソインドール-1-オンの製造

【化39】



2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)ヘキサヒドロ-1*H*-イソインドール-1,3(2*H*)-ジオン(中間体、4.5g、13.97mmol)のメタノール(150mL)懸濁液を水素化ホウ素ナトリウム(2.64g、69.8mmol)で処理し、室温で4時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をDCMに再溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、乾燥、濃縮し、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3-ヒドロキシオクタヒドロ-1*H*-イソインドール-1-オンを黄色の固形物(3.94g、87%)として得た。

質量スペクトル m/z 324, 326 ($M+H$)⁺.

さらに精製することなしに、この物質の一部(1.8g、5.55mmol)をDCM(50mL)に溶解し、トリエチルシラン(6.46g、55.5mmol)で処理した。室温でTFA(2.14mL、27.8mmol)を滴下して溶液を処理し、室温で30分間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をDCMに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(ヘキサン-EtOAcで溶出)で精製し、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)オクタヒドロ-1*H*-イソインドール-1-オン(中間体4-1、1.35g、79%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7.48 – 7.53 (1H, m), 7.06 – 7.09 (2H, m), 3.78 (1H, dd, $J=9.5, 5.7$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J=9.5, 2.4$ Hz), 2.64

— 2.70 (1 H, m), 2.45 — 2.54 (1 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.10 — 2.17 (1 H, m), 1.80 — 1.88 (1 H, m), 1.62 — 1.71 (2 H, m), 1.56 — 1.62 (1 H, m), 1.40 — 1.51 (1 H, m), 1.31 (2 H, s).

質量スペクトル m/z 308, 310 (M+H)⁺.

2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1H-イソインドール-1-オン(中間体4-2、224 mg、13%)もまた、単離された。

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.51 — 7.55 (1 H, m), 7.05 — 7.14 (2 H, m), 4.09 (2 H, t, J=1.9 Hz), 2.28 — 2.37 (4 H, m), 2.28 (3 H, s), 1.73 — 1.85 (4 H, m).

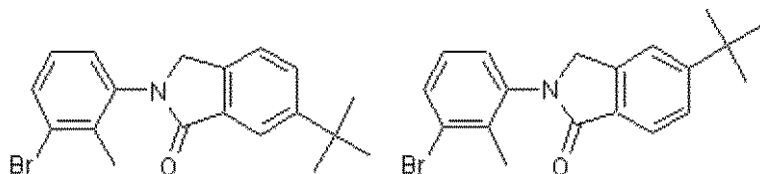
質量スペクトル m/z 306, 308 (M+H)⁺.

【0199】

中間体4-3および4-4

2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-tert-ブチルイソインドリン-1-オンおよび2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-tert-ブチルイソインドリン-1-オンの製造

【化40】



2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-tert-ブチルイソインドリン-1, 3-ジオン(中間体3-2、1.0 g、2.69 mmol)のメタノール(20 mL)懸濁液を水素化ホウ素ナトリウム(203 mg、5.37 mmol)で処理し、室温で攪拌した。数分後、さらに水素化ホウ素ナトリウム(203 mg、5.37 mmol)を加えた。40分後、混合物を濃縮し、残渣をDCMに溶解し、水をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し、白色の固形物を得た。この物質をDCM(10 mL)に溶解し、TFA(10 mL)で処理し、数分間攪拌し、次いでトリエチルシラン(6.40 mL、40.1 mmol)で処理し、室温で2.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をDCMに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(ヘキサン-EtOAcで溶出)で精製し、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-tert-ブチルイソインドリン-1-オン(中間体4-3、134 mg、28%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.99 (1 H, d, J=1.32 Hz), 7.68 (1 H, dd, J=7.91, 1.76 Hz), 7.60 (1 H, dd, J=7.69, 1.10 Hz), 7.45 (1 H, d, J=7.91 Hz), 7.19 — 7.23 (1 H, m), 7.15 (1 H, t, J=7.69 Hz), 4.68 (2 H, s), 2.31 (3 H, s), 1.39 (9 H, s).

質量スペクトル m/z 358, 360 (M+H)⁺.

2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-tert-ブチルイソインドリン-1-オン(中間体4-4、250 mg、52%)もまた、単離された。

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.88 (1 H, d, J=7.91 Hz), 7.59 (2 H, dd, J=8.13, 2.86 Hz), 7.53 (1 H, s), 7.20 — 7.23 (1 H, m), 7.12 — 7.17 (1 H, m), 4.69 (2 H, s), 2.31 (3 H, s), 1.40 (9 H, s).

質量スペクトル m/z 358, 260 (M+H)⁺.

【0200】

以下の中間体もまた、中間体4-1から4-4の製造に用いられた方法を用いて製造された。

【表 5】

中間体	化合物名	質量 スペクトル
4-5	2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-7-フルオロイソインドリン-1-オン	320, 322 (M+H) ⁺
4-6	2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-4-フルオロイソインドリン-1-オン	320, 322 (M+H) ⁺
4-7	2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-メチルイソインドリン-1-オン	316, 318 (M+H) ⁺
4-8	2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-フルオロイソインドリン-1-オン	320, 322 (M+H) ⁺

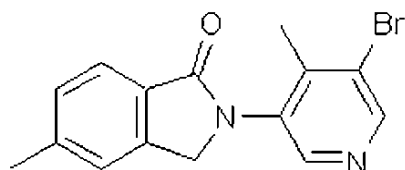
10

【0201】

中間体 5-1

2-(5-ブロモ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-メチルイソインドリン-1-オンの製造

【化 4 1】



20

工程 1：5-メチルイソインドリン-1, 3-ジオン (5.00 g、31.0 mmol) およびスズ削りくず (shavings) (8.84 g、74.5 mmol) / 酢酸 (30 mL) および濃塩酸 (15 mL) の混合物を 3 時間加熱還流した。熱溶液を濾過し、残渣のスズ削りくずを酢酸で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣を DCM (200 mL) で希釈し、水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥、濃縮した。濃縮中に生じた沈殿を濾過により回収し、DCM (5 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥し、5-メチルイソインドリン-1-オン (2.3 g、50%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.70 (1 H, d, J=7.77 Hz), 7.43 (1 H, s), 7.35 (1 H, d, J=7.77 Hz), 4.46 (2 H, s), 2.48 (3 H, s).

30

質量スペクトル m/z 148.0 (M+H)⁺.

【0202】

工程 2：3, 5-ジブロモ-4-メチルピリジン (2.00 g、7.97 mmol)、6-メチルイソインドリン-1-オン (1.173 g、7.97 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.076 g、0.399 mmol)、炭酸カリウム (2.203 g、15.94 mmol) および N¹, N²-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (0.070 g、0.797 mmol) の 1, 4-ジオキサン (20 mL) 混合物を 100 °C で 15 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、CELITE を通して濾過し、DCM で洗浄した。濾液を DCM (100 mL) で希釈し、水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、次いで乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (80:20 ヘキサン-EtOAc から EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し、2-(5-ブロモ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-メチルイソインドリン-1-オン (760 mg、30%) を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8.68 (1 H, s), 8.42 (1 H, s), 7.84 (1 H, d, J=7.77 Hz), 7.37 (1 H, d, J=7.77 Hz), 7.34 (1 H, s), 4.73 (2 H, s), 2.50 (3 H, s), 2.35 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 317, 319 (M+H)⁺.

【0203】

以下の中間体もまた、中間体 5-1 の製造に用いられた方法を用いて製造された。

【表 6】

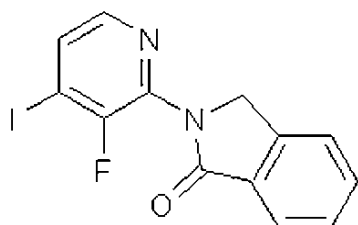
中間体	化合物名	質量 スペクトル
5-2	2-(5-ブロモ-4-メチルピリジン-3-イル)イソインドリン-1-オン	351.2 (M+H) ⁺

【0204】

中間体 6-1

2-(3-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル)イソインドリン-1-オンの製造

【化 4 2】



3-フルオロ-2, 4-ジヨードピリジン (300 mg、0.860 mmol)、イソインドリン-1-オン (114 mg、0.860 mmol)、ヨウ化銅 (I) (8.19 mg、0.043 mmol)、炭酸カリウム (238 mg、1.720 mmol) および N¹, N²-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (7.58 mg、0.086 mmol) の 1, 4-ジオキサン (5 mL) 混合物を密閉チューブ内で 110 °C で 15 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、CELITE を通して濾過し、DCM で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (80:20 ヘキサン-EtOAc から EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し、2-(3-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル)イソインドリン-1-オン (125 mg、41%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.86 – 8.06 (2 H, m), 7.41 – 7.71 (4 H, m), 5.04 (2 H, s).

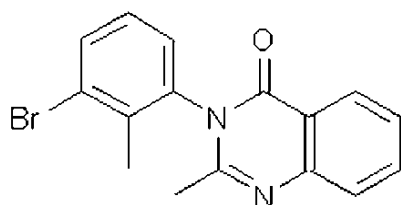
質量スペクトル m/z 354.9 (M+H)⁺.

【0205】

中間体 7-1

3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化 4 3】



2-メチル-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン (300 mg、1.862 mmol)、3-ブロモ-2-メチルアニリン (346 mg、1.862 mmol) およびトリエトキシメタン (276 mg、1.862 mmol) の THF (2 mL) 溶液を密閉チューブ内で 100 °C で終夜加熱した。混合物を室温に冷却し、DCM で希釈した。溶液を水および炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (90:10 から 50:50 ヘキサン-EtOAc で溶出) で精製し、粗生成物をヘキサンでトリチュレートし、3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オンを灰白色の固形物 (120 mg、20%) として得た。

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8.28 (1 H, dd, J=7.92, 1.10 Hz), 7.77 –

10

20

30

40

50

7.82 (1 H, m), 7.68 – 7.73 (2 H, m), 7.47 – 7.52 (1 H, m), 7.22 – 7.25 (1 H, m), 7.13 – 7.17 (1 H, m), 2.20 (6 H, s).

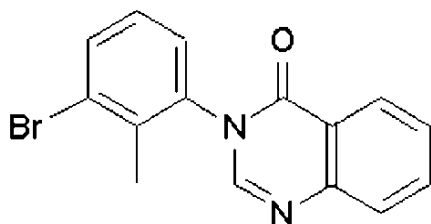
質量スペクトル m/z 329, 331 ($M+H$)⁺.

【0206】

中間体 8-1

3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化44】



10

1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン(200mg、1.226mmol)、3-ブロモ-2-メチルアニリン(228mg、1.226mmol)、およびトリメトキシメタン(390mg、3.68mmol)のTHF(2mL)混合物を密閉チューブ内で100℃で終夜加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ(90:10から50:50ヘキサン-EtOAcで溶出)で精製し、3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(140mg、36%)を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8.37 (1 H, dd, $J=8.3, 1.2$ Hz), 7.97 (1 H, s), 7.76 – 7.86 (2 H, m), 7.72 (1 H, t, $J=4.6$ Hz), 7.57 (1 H, ddd, $J=8.0, 6.7, 1.5$ Hz), 7.21 – 7.28 (2 H, m), 2.26 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 315, 317 ($M+H$)⁺.

【0207】

以下の中間体もまた、中間体 8-1 の製造に用いられた方法を用いて製造された。

【表7】

中間体	化合物名	質量 スペクトル
8-2	3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン	333, 335 ($M+H$) ⁺
8-3	3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-8-クロロキナゾリン-4(3H)-オン	349, 351, 353 ($M+H$) ⁺

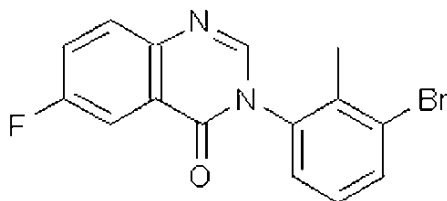
30

【0208】

中間体 9-1

3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-フルオロキナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化45】



40

2-アミノ-5-フルオロ安息香酸(1.00g、6.45mmol)、3-ブロモ-2-メチルアニリン(1.199g、6.45mmol)およびトリエトキシメタン(0.955g、6.45mmol)のTHF(2mL)混合物を密閉チューブ内で110℃で終夜加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。溶液を炭酸水素ナトリ

50

ウム水溶液および水で洗浄し、次いで乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（80:20から70:30ヘキサン-EtOAcで溶出）で精製し、3-（3-ブロモ-2-メチルフェニル）-6-フルオロキナゾリン-4（3H）-オンを白色の固形物（1.2 g、56%）として得た。

^1H NMR（400 MHz, chloroform-d） δ 8.00（1 H, dd, $J=8.4, 3.1$ Hz）, 7.93（1 H, s）, 7.81（1 H, dd, $J=9.0, 4.8$ Hz）, 7.74（1 H, dd, $J=6.9, 2.3$ Hz）, 7.50 - 7.58（1 H, m）, 7.21 - 7.26（2 H, m）, 2.25（3 H, s）.

質量スペクトル m/z 333, 335 ($M+H$) $^+$.

【0209】

以下の中間体もまた、中間体9-1の製造に用いられた方法を用いて製造された。

【表8】

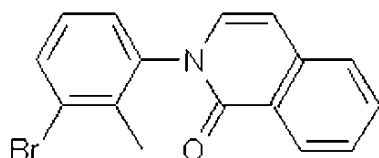
中間体	化合物名	質量 スペクトル
9-2	3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-メチルキナゾリン-4(3H)-オン	329, 331 ($M+H$) $^+$
9-3	3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-8-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン	333, 335 ($M+H$) $^+$
9-4	3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン	345, 347 ($M+H$) $^+$
9-5	3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン	345, 347 ($M+H$) $^+$
9-6	3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-7-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン	345, 347 ($M+H$) $^+$
9-7	3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4(3H)-オン	399, 401 ($M+H$) $^+$
9-8	3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-8-メチルキナゾリン-4(3H)-オン	329, 331 ($M+H$) $^+$
9-9	3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン	345, 347 ($M+H$) $^+$
9-10	3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-7-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン	333, 335 ($M+H$) $^+$

【0210】

中間体10-1

2-（3-ブロモ-2-メチルフェニル）イソキノリン-1（2H）-オンの製造

【化45】



工程1：3-ブロモ-2-メチルアニリン（1 g、5.37 mmol）およびイソクロマン-1, 3-ジオン（0.872 g、5.37 mmol）の酢酸（15 mL）を密閉チューブ内で100℃で終夜加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ（80:20ヘキサン-EtOAcからEtOAcのグラジエントで溶出）で精製し、2-（3-ブロモ-2-メチルフェニル）イソキノリン-1, 3（2H, 4H）-ジオンを黄褐色の固形物（630 mg、36%）として得た。

質量スペクトル m/z 330, 332 ($M+H$) $^+$.

【0211】

工程 2: 2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)イソキノリン-1, 3(2H, 4H)-ジオン(630mg、1.908mmol)のメタノール(100mL)懸濁液を水素化ホウ素ナトリウム(217mg、5.72mmol)で室温で処理した。1.5時間後、さらに水素化ホウ素ナトリウム(120mg)を加えた。7時間後、混合物を濃縮し、残渣を水とDCMで分液処理した。有機層を乾燥、濃縮し、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オンを薄黄色の泡沫(600mg、95%)として得、さらに精製することなく用いた。
質量スペクトル m/z 332, 334 (M+H)⁺。

【0212】

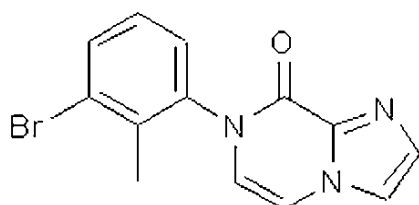
工程 3: 未精製の 2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(600mg、1.806mmol)のDCM(30mL)溶液をトリエチルシラン(15mL、94mmol)で処理し、得られた混合物をゆっくりとTFA(1.392mL、18.06mmol)で処理した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで濃縮し、残渣をDCMに溶解した。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、次いで乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(80:20から60:40ヘキサン-EtOAcグラジエントで溶出)で精製し、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)イソキノリン-1(2H)-オンを白色の固形物(380mg、67%)として得た。
質量スペクトル m/z 314, 316 (M+H)⁺。

【0213】

中間体 11-1

(3-ブロモ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-8(7H)-オンの製造

【化46】



工程 1: 3-ブロモ-2-メチルアニリン(0.63g、3.39mmol)、1H-イミダゾール-2-カルボン酸(0.455g、4.06mmol)、HOAT(0.830g、6.10mmol)、およびEDC(1.298g、6.77mmol)の2:1 DCM-THF(100mL)溶液をDIEA(1.774mL、10.16mmol)で処理し、室温で終夜攪拌した。さらに1H-イミダゾール-2-カルボン酸(0.6eq、0.228g)、EDC(0.64g)、HOAT(0.41g)、およびDIEA(0.8mL)を加え、混合物を室温で6日間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液およびDCMで分液処理し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(DCMから94:6 DCM-メタノールのグラジエントで溶出)で精製し、N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミドを固形物(純度80%、0.76g、64%)として得た。
質量スペクトル m/z 280, 282 (M+H)⁺。

【0214】

工程 2: N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミド(0.70g、2.499mmol)のDMF(12.5mL)溶液を炭酸カリウム(0.794g、5.75mmol)および2-ブロモ-1, 1-ジエトキシエタン(0.395mL、2.62mmol)で処理した。懸濁液を100℃で終夜加熱した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(85:15から20:80ヘキサン-EtOAcのグラジエントで溶出)で精製し、N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル

)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミドを白色の固形物(0.81g、82%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.17 (1 H, s), 7.51 (1 H, d, $J=2.6$ Hz), 7.49 (1 H, d, $J=2.6$ Hz), 7.44 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 7.18 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 7.10 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 4.75 (1 H, t, $J=5.4$ Hz), 4.52 (2 H, d, $J=5.3$ Hz), 3.63 (2 H, dq, $J=9.7, 7.0$ Hz), 3.35 – 3.44 (2 H, m), 2.31 (3 H, s), 1.05 (6 H, t, $J=7.0$ Hz).

質量スペクトル m/z 396, 398 ($M+H$) $^+$.

【0215】

工程3: N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-1-(2,2-ジエトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミド(0.81g、2.044mmol)の水溶液(10.2mL)を1M塩酸(8.2mL、8.2mmol)で処理し、混合物を終夜加熱還流した。混合物を室温に冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、EtOAcで抽出した。沈殿を濾過によって回収し、7-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(7H)-オンおよび7-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(5H)-オンの混合物(約1:1)である白色の固形物(0.33g)を得た(質量スペクトル m/z 322, 324 ($M+H$) $^+$)。濾液を乾燥、濃縮し、7-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(7H)-オンを白色の固形物(0.34g、66%、少量の7-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(5H)-オンが混合している)として得た。

質量スペクトル m/z 304, 306 ($M+H$) $^+$.

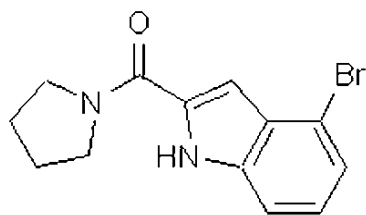
混合物は2時間、TFAと共に加熱還流することにより、7-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(7H)-オン、TFA塩に変換することができる。

【0216】

中間体12-1

(4-ブロモ-1H-インドール-2-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノンの製造

【化47】



4-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸(250mg、1.04mmol)、ピロリジン(0.129mL、1.56mmol)、およびHOAT(213mg、1.56mmol)のアセトニトリル(5mL)混合物をDIEA(0.364mL、2.08mmol)およびEDC(399mg、2.08mmol)で処理し、混合物を室温で攪拌した。18.25時間後、混合物をEtOAcで希釈し、濾過により黄褐色の固形物を除去し、1M塩酸、次いで炭酸水素ナトリウム水溶液で順に洗浄し、乾燥、濃縮し、(4-ブロモ-1H-インドール-2-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノンを黄褐色の固形物(205mg、67%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.96 (s, 1 H) 7.46 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.27 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H) 7.06 – 7.17 (m, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 3.85 (t, $J=6.8$ Hz, 2 H) 3.55 (t, $J=6.8$ Hz, 2 H) 1.93 – 2.04 (m, 2 H) 1.81 – 1.92 (m, 2 H).

質量スペクトル m/z 293, 295 ($M+H$) $^+$.

【0217】

以下の中間体もまた、中間体 12-1 の製造に用いられた方法を用いて製造された。

【表 9】

中間体	化合物名	質量 スペクトル
12-2	4-ブロモ-N-エチル-1H-インドール-2-カルボキシアミド	267, 269 (M+H) ⁺
12-3	4-ブロモ-N-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-カルボキシアミド	333, 335 (M+H) ⁺

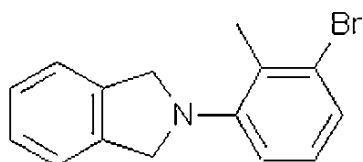
【0218】

10

中間体 13-1

2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)イソインドリンの製造

【化 48】



3-ブロモ-2-メチルアニリン (372 mg、2.00 mmol)、1,2-ビス(クロロメチル)ベンゼン (385 mg、2.20 mmol)、および炭酸カリウム (304 mg、2.20 mmol) の水 (2 mL) 混合物を密閉チューブ内でマイクロ波照射により 120℃ で 25 分間加熱した。混合物を EtOAc で抽出し、有機層を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサンから 30:70 EtOAc-ヘキサンのグラジエントで溶出) で精製し、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)イソインドリンを薄黄色の油状物 (360 mg、63%) として得た。質量スペクトル m/z 288, 290 (M+H)⁺。

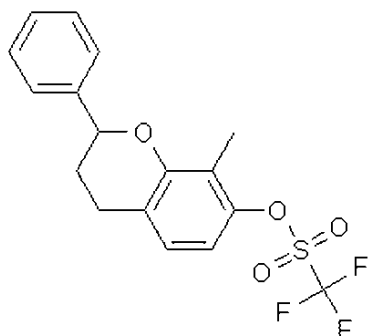
20

【0219】

中間体 14-1

8-メチル-2-フェニルクロマン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩の製造

【化 49】



工程 1: (E)-3-フェニルプロプ-2-エン-1-オール (2.22 g、16.51 mmol) および 2-メチルベンゼン-1,3-ジオール (2.05 g、16.51 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (100 mL) 懸濁液を p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.157 g、0.826 mmol) で処理し、混合物を 1 時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (90:10 から 75:25 ヘキサン-EtOAc のグラジエントで溶出) にかけて、4-シンナミル-2-メチルベンゼン-1,3-ジオールおよび 4,6-ジシンナミル-2-メチルベンゼン-1,3-ジオールの混合物 (2:1、1.97 g) を得た。この物質 (1.89 g) をトルエン (60 mL) に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (299 mg、1.57 mmol) で処理し、6 時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、EtOAc (100 mL) で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 x 30 mL)、水 (30 mL) およびブライン (3

40

50

0 mL) で洗浄し、乾燥、濃縮した。カラムクロマトグラフィ (95:5 から 70:30 ヘキサン-EtOAc のグラジエントで溶出) により、8-メチル-2-フェニルクロマン-7-オールを茶色の液体 (純度約 85%、672 mg、17%) を得、さらに精製することなく用いた。

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 7.35 – 7.50 (4 H, m), 7.27 – 7.35 (1 H, m), 6.79 (1 H, d, $J=8.36$ Hz), 6.38 (1 H, d, $J=8.14$ Hz), 5.07 (1 H, dd, $J=10.12, 2.42$ Hz), 4.64 (1 H, s), 2.83 – 3.02 (1 H, m), 2.71 (1 H, ddd, $J=16.01, 4.90, 3.74$ Hz), 2.16 – 2.27 (1 H, m), 2.14 (3 H, s), 1.86 – 2.04 (1 H, m) .

質量スペクトル m/z 241.0 ($M+H$) $^+$.

10

【0220】

工程 2: トリフルオロメタンスルホン酸一水和物 (0.613 mL、3.63 mmol) を 8-メチル-2-フェニルクロマン-7-オール (671 mg、2.79 mmol) の DCM (10 mL) およびピリジン (10 mL) 溶液に 0°C で滴下して加えた。30 分後、混合物を EtOAc (70 mL) で希釈し、水 (2 x 30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (95:5 から 85:15 ヘキサン-EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し、8-メチル-2-フェニルクロマン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩を無色の液体 (925 mg、89%) として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 7.28 – 7.61 (5 H, m), 6.97 (1 H, d, $J=8.58$ Hz), 6.79 (1 H, d, $J=8.58$ Hz), 5.11 (1 H, dd, $J=10.23, 2.31$ Hz), 2.99 (1 H, ddd, $J=16.73, 11.11, 5.83$ Hz), 2.68 – 2.88 (1 H, m), 2.17 – 2.32 (4 H, m), 1.88 – 2.12 (1 H, m) .

20

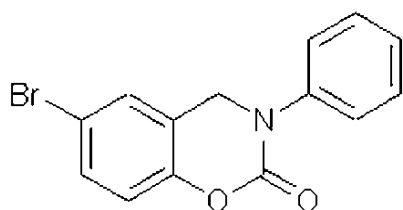
質量スペクトル m/z 390.0 ($M+H$) $^+$.

【0221】

中間体 15-1

6-ブロモ-3-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-オンの製造

【化50】



30

工程 1: アニリン (1.50 mL、16.42 mmol) を 5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (3.00 g、14.92 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (100 mL) 溶液に加えた。室温で 10 分後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (4.74 g、22.39 mmol) を加えた。混合物を室温で攪拌した。4 日後、さらにアニリン (1.50 mL、16.42 mmol) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (4.74 g、22.39 mmol) を加えた。さらに 2 日後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。相分離が起こり、その内、水相を DCM (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥、濃縮した。残渣をトルエン (25 mL) およびヘキサン (25 mL) で処理し、混合物を 30 分間攪拌した。沈殿をトルエン-ヘキサン 1:1 混合物 (3 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥し、4-ブロモ-2-((フェニルアミノ)メチル)フェノールを白色の固形物 (2.64 g、64%) として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (1 H, br. s.), 7.18 – 7.46 (4 H, m), 6.95 (1 H, t, $J=7.48$ Hz), 6.80 – 6.90 (2 H, m), 6.77 (1 H, d, $J=8.58$ Hz), 4.39 (2 H, s), 3.98 (1 H, br. s.) .

50

質量スペクトル m/z 278, 280 ($M+H$)⁺.

【0222】

工程2：カルボニルジイミダゾール（0.874 g、5.39 mmol）およびDMA P（0.088 g、0.719 mmol）を4-ブロモ-2-（（フェニルアミノ）メチル）フェノール（1.00 g、3.60 mmol）のDCM（100 mL）に加え、得られた混合物を室温で60時間攪拌した。混合物をヘキサン（100 mL）で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液（2 x 25 mL）、1 M 塩酸（25 mL）およびブライン（25 mL）で洗浄し、乾燥し、シリカゲルパッドを通して濾過した。固形物を1:1 EtOAc-ヘキサンで洗い、濾液を濃縮し、6-ブロモ-3-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-オンを白色の固形物（1.09 g、100 %）として得た。

10

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 7.41 – 7.56（3 H, m）, 7.30 – 7.41（3 H, m）, 7.21 – 7.29（1 H, m）, 7.01（1 H, d, J=8.80 Hz）, 4.80（2 H, s）.

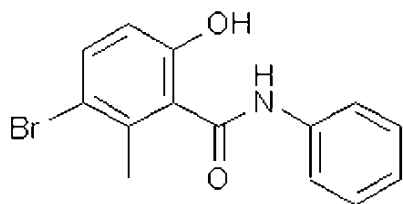
質量スペクトル m/z 304, 306 ($M+H$)⁺.

【0223】

中間体16-1

3-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-メチル-N-フェニルベンズアミドの製造

【化51】



20

工程1：エチル2-ヒドロキシ-6-メチル安息香酸（2.04 g、11.32 mmol）のメタノール（25 mL）溶液を室温で1 M 水酸化ナトリウム水溶液（45.3 mL、45.3 mmol）で処理し、混合物を6時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、減圧下してメタノールを除去した。水性の残渣を1 M塩酸で処理することによりpHを約1にした。沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、2-ヒドロキシ-6-メチル安息香酸を白色の固形物（1.62 g、94 %）として得た。

30

¹H NMR（400 MHz, methanol-d₄） δ 7.26（1 H, t, J=7.92 Hz）, 6.75（2 H, t, J=7.92 Hz）, 2.55（3 H, s）.

質量スペクトル m/z 153.1 ($M+H$)⁺.

【0224】

工程2：2-ヒドロキシ-6-メチル安息香酸（1.32 g、8.68 mmol）のアセトニトリル（20 mL）懸濁液（-20 °C）をテトラフルオロホウ酸 ジメチルエーテル錯体（1.109 mL、9.11 mmol）で処理し、次いでN-ブロモスクシンイミド（1.699 g、9.54 mmol）を30分かけて滴下して加えた。混合物を0 °Cまで昇温させ、1時間攪拌し、次いで40 %亜硫酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）で処理した。減圧下してアセトニトリルを除去し、水性の残渣をEtOAc（3 x 40 mL）で抽出した。有機層を合わせ、水およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し、3-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸を白色の固形物（1.60 g、80 %）として得た。

40

¹H NMR（400 MHz, methanol-d₄） δ 7.47（1 H, d, J=8.80 Hz）, 6.67（1 H, d, J=8.80 Hz）, 2.50（3 H, s）.

質量スペクトル m/z 231, 233 ($M-H$)⁻.

【0225】

工程3：塩化チオニル（0.111 mL、1.524 mmol）をベンゾトリアゾール（594 mg、4.99 mmol）のDCM（8 mL）溶液に室温に加え、混合物を30分間攪拌した。3-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸（320 mg、1.3

50

85 mmol) の THF (8.00 mL) 溶液を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濾過し、固形物を DCM (3 mL) で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をアニリン (2 g、21.48 mmol) に溶解し、密閉チューブ内でマイクロ波照射により 150 °C で 10 分間加熱した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、2 M 塩酸 (20 mL)、水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣を DCM (4 mL) でトリチュレートし、3-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-メチル-N-フェニルベンズアミドを淡色の固形物 (290 mg、68%) として得た。

質量スペクトル m/z 306, 308 ($M+H$)⁺.

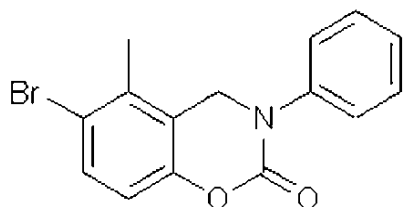
【0226】

中間体 17-1

10

6-ブロモ-5-メチル-3-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-オンの製造

【化52】



3-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-メチル-N-フェニルベンズアミド (中間体 16-1、50 mg、0.163 mmol) の THF (2 mL) 溶液を室温で水素化アルミニウムリチウム (50 mg、1.317 mmol) で処理し、混合物を2時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、慎重に飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 mL) で処理した。混合物を DCM (60 mL) で希釈し、水 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、乾燥、濃縮し、4-ブロモ-3-メチル-2-((フェニルアミノ)メチル)フェノール (45 mg) を得た。精製することなしに、この物質を DCM (3 mL) に溶解し、カルボニルジイミダゾール (30.5 mg、0.188 mmol) および DMA P (2.091 mg、0.017 mmol) で室温で処理し、混合物を1時間攪拌した。混合物を DCM (60 mL) で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (95:5 から 50:50 ヘキサン-EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し、6-ブロモ-5-メチル-3-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-オン (25 mg) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.33 – 7.57 (6 H, m), 6.88 (1 H, d, J = 8.88 Hz), 4.82 (2 H, s), 2.30 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 318, 320 ($M+H$)⁺.

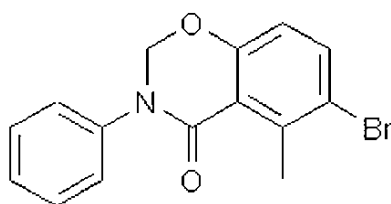
【0227】

中間体 18-1

30

6-ブロモ-5-メチル-3-フェニル-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オンの製造

【化53】



3-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-メチル-N-フェニルベンズアミド (中間体 16-1、40 mg、0.131 mmol) およびパラホルムアルデヒド (11.77 mg、0.392 mmol) の TFA (1 mL) 混合物を 100 °C で 4 時間加熱した。TFA を減

40

50

圧下して除去し、残渣をEtOAc（80 mL）で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）、水（10 mL）およびブライン（10 mL）で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（95:5から70:30ヘキサン-EtOAcのグラジエントで溶出）で精製し、6-ブロモ-5-メチル-3-フェニル-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン（25 mg、45%）を得た。

^1H NMR（400 MHz, chloroform-d） δ 7.63（1 H, d, $J=8.80$ Hz）, 7.37 – 7.50（3 H, m）, 7.29 – 7.35（2 H, m）, 6.81（1 H, d, $J=8.80$ Hz）, 5.48（2 H, s）, 2.80（3 H, s）.

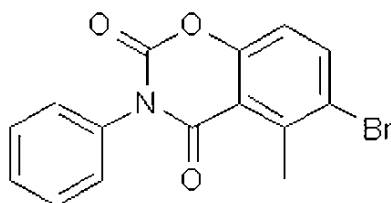
質量スペクトル m/z 318, 320 ($M+H$)⁺.

【0228】

中間体19-1

6-ブロモ-5-メチル-3-フェニル-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2,4(3H)-ジオンの製造

【化54】



工程1：3-ブロモ-6-ヒドロキシ-2-メチル-N-フェニルベンズアミド（中間体16-1、40 mg、0.131 mmol）のピリジン（1 mL）溶液をクロロギ酸エチル（0.015 mL、0.157 mmol）で室温で処理し、混合物を100℃で2時間加熱した。さらにクロロギ酸エチル（0.015 mL、0.157 mmol）を加え、混合物を100℃で15時間攪拌した。混合物を冷却し、EtOAc（80 mL）で希釈し、溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）、水（2 x 10 mL）およびブライン（10 mL）で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（95:5から70:30ヘキサン-EtOAcのグラジエントで溶出）で精製し、6-ブロモ-5-メチル-3-フェニル-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2,4(3H)-ジオン（19 mg、44%）を得た。

^1H NMR（400 MHz, chloroform-d） δ 7.90（1 H, d, $J=9.02$ Hz）, 7.43 – 7.68（3 H, m）, 7.27 – 7.40（2 H, m）, 7.12（1 H, d, $J=8.80$ Hz）, 2.90（3 H, s）.

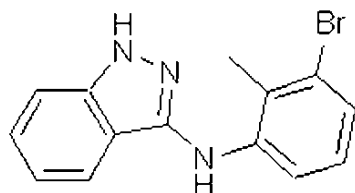
質量スペクトル m/z 332, 334 ($M+H$)⁺.

【0229】

中間体20-1

N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-1H-インダゾール-3-アミンの製造

【化55】



工程1：3-ブロモ-2-メチルアニリン（1.66 mL、13.4 mmol）、2-フルオロ安息香酸（1.883 g、13.4 mmol）、およびHOAT（2.74 g、20.2 mmol）のEtOAc（60 mL）混合物をDIEA（4.7 mL、26.9 mmol）およびEDC（5.15 g、26.9 mmol）で処理し、混合物を室温で攪拌した。19時間後、混合物をEtOAcで希釈し、水、1 M塩酸（2回）、炭酸水素ナトリウム水溶液（2回）およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し、N-(3-ブロモ-2

10

20

30

40

50

ーメチルフェニル)ー2ーフルオロベンズアミドを黄褐色の綿毛状の針状物(4.11g、99%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 8.34 – 8.50 (1 H, m), 8.20 (1 H, td, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.96 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.50 – 7.59 (1 H, m), 7.44 (1 H, dd, J = 8.0, 0.8 Hz), 7.30 – 7.37 (1 H, m), 7.21 (1 H, dd, J = 12.8, 7.9 Hz), 7.12 (1 H, t, J = 8.0 Hz), 2.45 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 308, 310 ($M+H$) $^+$.

【0230】

工程2: N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)ー2-フルオロベンズアミド(2.00g、6.49mmol)および2,4-ビス-(4-メトキシフェニル)ー1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン2,4-ジスルフィド(ローソン試薬、1.575g、3.89mmol)のトルエン(25mL)混合物を加熱還流した。3.5時間後、溶液を室温に冷却し、濃縮し、暗黄色の固形物を得た。これをカラムクロマトグラフィ(95:5から90:10ヘキサンーEtOAcのグラジエントで溶出)で精製し、N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)ー2-フルオロベンゾチオアミドを黄色の固形物(1.892g、90%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 9.18 (1 H, d, J = 7.7 Hz), 8.23 (1 H, td, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.60 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 7.45 – 7.52 (1 H, m), 7.43 (1 H, d, J = 7.7 Hz), 7.23 – 7.30 (1 H, m), 7.11 – 7.21 (2 H, m), 2.41 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 324, 326 ($M+H$) $^+$.

【0231】

工程3: N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)ー2-フルオロベンゾチオアミド(500mg、1.542mmol)のDMSO(5mL)溶液(黄色)を無水ヒドラジン(0.484mL、15.42mmol)で処理し、150℃で加熱した。2時間20分後、溶液を室温に冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、水で2回、ブラインで1回洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(85:15から50:50ヘキサンーEtOAcのグラジエントで溶出)で精製し、N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)ー1H-インダゾール-3-アミンを黄褐色のろう状の固形物(162mg、35%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 9.38 (1 H, br. s.), 7.49 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 7.40 (2 H, d, J = 3.5 Hz), 7.19 (1 H, dd, J = 7.9, 0.9 Hz), 7.10 (1 H, dt, J = 8.1, 4.0 Hz), 6.98 (1 H, t, J = 8.1 Hz), 6.10 (1 H, s), 2.49 (3 H, s).

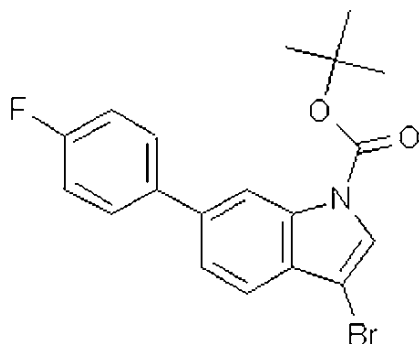
質量スペクトル m/z 302, 304 ($M+H$) $^+$.

【0232】

中間体21-1

tert-ブチル3-ブロモ-6-(4-フルオロフェニル)ー1H-インドール-1-カルボキシレートカルボキシレートの製造

【化56】



10

20

30

40

50

工程 1: 6-ブロモ-1H-インドール (0.25 g, 1.275 mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸 (0.178 g, 1.275 mmol)、および 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (2.0 mL、4.00 mmol) のトルエン (10 mL) およびエタノール (2.500 mL) 混合物をアルゴンでパージし、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.074 g, 0.064 mmol) で処理した。混合物を 90 °C で加熱した。17 時間後、混合物を室温に冷却し、水および EtOAc で分液処理した。有機層を乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (95:5 から 60:40 ヘキサン-EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し、6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドールを白色の固形物 (175.5 mg, 65%) として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.17 (1 H, br. s.), 7.65 – 7.71 (2 H, m), 7.56 – 7.62 (2 H, m), 7.37 (1 H, t, J=2.9 Hz), 7.22 – 7.31 (3 H, m), 6.44 (1 H, t, J=2.0 Hz).

質量スペクトル m/z 212.2 (M+H)⁺.

【0233】

工程 2: 6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール (172 mg, 0.814 mmol) の THF (5 mL) 溶液を二炭酸ジ-tert-ブチル (213 mg, 0.977 mmol) および DMA P (24.87 mg, 0.204 mmol) で処理し、室温で攪拌した。21 時間後、混合物を濃縮し、残渣を EtOAc に溶解し、0.2 M 塩酸で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (95:5 から 50:50 ヘキサン-EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し、tert-ブチル 6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-1-カルボキシレートが無色のガム (199.7 mg, 79%) として得た。

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8.39 (1 H, br. s.), 7.54 – 7.67 (4 H, m), 7.43 (1 H, dd, J=8.1, 1.5 Hz), 7.13 (2 H, t, J=8.6 Hz), 6.58 (1 H, d, J=3.5 Hz), 1.68 (9 H, s).

質量スペクトル m/z 312.2 (M+H)⁺.

【0234】

工程 3: tert-ブチル 6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-1-カルボキシレート (187.8 mg, 0.603 mmol) の THF (4 mL) 溶液を N-ブロモスクシンイミド (118 mg, 0.663 mmol) で処理し、室温で攪拌した。18 時間後、溶液をエーテルで希釈し、2 x 10 mL 重硫酸ナトリウム水溶液 (約 1.5 M)、次いで炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサンから 90:10 ヘキサン-EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し、tert-ブチル 3-ブロモ-6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-1-カルボキシレートは白色のガラス状の泡沫 (134 mg, 57%) として得た。

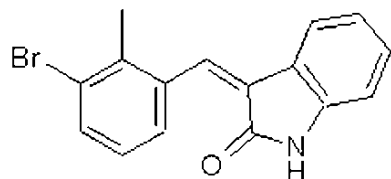
¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8.39 (1 H, br. s.), 7.59 – 7.68 (3 H, m), 7.54 – 7.59 (1 H, m), 7.48 – 7.53 (1 H, m), 7.14 (2 H, t, J=8.7 Hz), 1.67 (9 H, s).

【0235】

中間体 22-1

3-(3-ブロモ-2-メチルベンジリデン)インドリン-2-オンの製造

【化 57】



工程 1: (3-ブロモ-2-メチルフェニル)メタノール (米国特許出願 2006/0173183 で報告の方法により製造、500 mg, 2.49 mmol) の THF (20 mL) 溶液を室温で攪拌し、1, 1, 1-トリス (アセチルオキシ)-1, 1-ジヒドロ

10

20

30

40

50

1, 2-ベンズヨードキソール-3-(1H)-オン (デス・マーチン・ペルヨージナン、1.58 g、3.73 mmol) で処理した。2時間後、混合物をエーテル (約 100 mL) で希釈し、5% 重硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサンから 55:45 ヘキサン-EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し、3-ブロモ-2-メチルベンズアルデヒドを無色の油状物 (343 mg、70%) として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 10.26 (1 H, s), 7.78 (2 H, ddd, $J=9.7$, 8.0, 1.2 Hz), 7.20 - 7.27 (1 H, m), 2.75 (3 H, s) .

【0236】

工程 2: 3-ブロモ-2-メチルベンズアルデヒド (200 mg、1.01 mmol) およびインドリン-2-オン (134 mg、1.01 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液をピペリジン (0.099 mL, 1.01 mmol) で処理し、80-85 °C で加熱した。15.25 時間後、溶液を室温に冷却し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (80:20 から 30:70 ヘキサン-酢酸エチルのグラジエントで溶出) で精製し、3-(3-ブロモ-2-メチルベンジリデン) インドリン-2-オンを鮮黄色の固形物 (94.9 mg、30%) として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.89 (1 H, br. s.), 7.85 (1 H, s), 7.64 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.47 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.20 (1 H, td, $J=7.7$, 1.1 Hz), 7.07 - 7.16 (2 H, m), 6.87 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 6.81 (1 H, td, $J=7.6$, 1.0 Hz), 2.43 (3 H, s) .

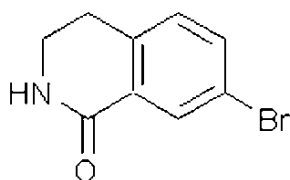
質量スペクトル m/z 314, 316 ($M+H$)⁺.

【0237】

中間体 23-1

7-ブロモ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1 (2H)-オンの製造

【化 58】



アジ化ナトリウム (0.431 g、6.63 mmol) を 6-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (1 g、4.74 mmol) およびメタンスルホン酸 (15 mL, 231 mmol) の DCM (30 mL) 混合物 (0 °C) にゆっくりと加えた。混合物を室温で 15 時間攪拌し、次いで、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) で慎重に反応を停止させた。水層を DCM (3 x 50 mL) で抽出し、有機層を合わせ、水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (90:10 ヘキサン-EtOAc から EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し、7-ブロモ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1 (2H)-オンを白色の固形物 (650 mg、61%) として得た。

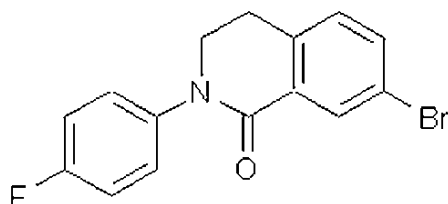
^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8.35 (1 H, br. s.), 7.08 - 7.17 (1 H, m), 6.98 - 7.06 (1 H, m), 6.95 (1 H, d, $J=1.98$ Hz), 2.93 (2 H, t, $J=7.59$ Hz), 2.49 - 2.68 (2 H, m) . 質量スペクトル m/z 226, 228 ($M+H$)⁺.

【0238】

中間体 24-1

7-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1 (2H)-オンの製造

【化 5 9】



7-ブロモ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(中間体23-1、60mg、0.265mmol)、1-フルオロ-4-ヨードベンゼン(118mg、0.531mmol)、炭酸カリウム(36.7mg、0.265mmol)およびヨウ化銅(I)(10.11mg、0.053mmol)のDMF(1.000mL)混合物を130℃で5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、Celiteパッドを通して濾過し、固形物をEtOAcで洗浄した。濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(90:10から60:40ヘキサン-EtOAcのグラジエントで溶出)で精製し、7-ブロモ-2-(4-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(40mg、47%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.15 – 7.27 (4 H, m), 7.04 – 7.13 (2 H, m), 6.48 (1 H, d, $J=1.94$ Hz), 2.96 – 3.08 (2 H, m), 2.73 – 2.84 (2 H, m).

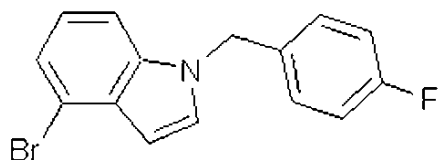
質量スペクトル m/z 320, 322 ($M+H$)⁺.

【0239】

中間体25-1

4-ブロモ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-インドールの製造

【化 6 0】



水素化ナトリウム(60%油分散物、112mg、2.81mmol)のTHF(12mL)懸濁液を室温で攪拌し、4-ブロモ-1H-インドール(500mg、2.55mmol)のTHF(3mL)溶液で処理した。1-2分後、混合物を4-フルオロベンジルブロミド(0.318mL、2.55mmol)で処理し、わずかに濁った溶液を室温で攪拌した。20時間後、混合物を濃縮した。残渣をEtOAcおよび0.1M塩酸で分液処理し、水相を再びEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(90:10から50:50ヘキサン-EtOAcのグラジエントで溶出)で精製し、4-ブロモ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-インドールを無色の油状物(461.4mg、純度85%、51%、約15重量%の4-ブロモ-1,3-ビス(4-フルオロベンジル)-1H-インドールが混合)として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.28 (1 H, dd, $J=7.6, 0.8$ Hz), 7.19 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.16 (1 H, d, $J=3.3$ Hz), 6.94 – 7.09 (5 H, m), 6.60 (1 H, dd, $J=3.1, 0.9$ Hz), 5.28 (2 H, s).

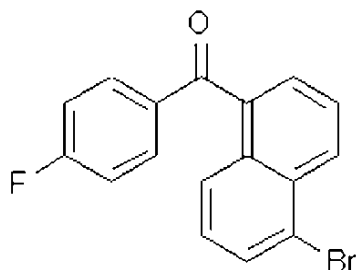
質量スペクトル m/z 304, 306 ($M+H$)⁺.

【0240】

中間体26-1

(5-プロモナフタレン-1-イル)(4-フルオロフェニル)メタノンの製造

【化 6 1】



工程 1 : 5-ブロモ-1-ナフトエ酸 (Hausmann, Chem. Ber., 1876, 9, 1519に記載の方法により製造; 2.00 g、7.97 mmol) の THF (50 mL) 溶液を TEA (2.22 mL、15.93 mmol)、次いでクロロギ酸イソブチル (1.088 g、7.97 mmol) で処理し、得られた懸濁液を室温で攪拌した。25分後、混合物をさらに TEA (2.22 mL、15.93 mmol)、次いで N, O-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (0.777 g、7.97 mmol) の水溶液 (5 mL) で処理し、混合物を室温で攪拌した。2.5時間後、混合物を濃縮し、残渣を EtOAc および水で処理した。混合物を濾過して層を分離し、その有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥、濃縮し、5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチル-1-ナフトアミドをペースト状固形物 (1.03 g、30%、約 30% イソブチル-5-ブロモ-1-ナフトエートが混合) として得た。

質量スペクトル m/z 294, 296 ($M+H$)⁺.

さらに精製することなしに、この物質 (1.01 g、2.404 mmol) の THF (15 mL) 溶液を氷上で攪拌し、2 M (4-フルオロフェニル) マグネシウムブロミド/エーテル (7.21 mL、14.42 mmol) で処理した。溶液を氷上で攪拌し、徐々に室温に昇温させた。16時間後、混合物を 1 M 塩酸で処理し、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサンから 85:15 ヘキサン-EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し、(5-ブロモナフタレン-1-イル) (4-フルオロフェニル) メタノンを淡黄色の粘性の高い油状物 (658 mg、83%) として得た。

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 8.49 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 7.86 – 7.93 (3 H, m), 7.74 (1 H, dd, $J=8.5, 7.2$ Hz), 7.64 – 7.68 (1 H, m), 7.40 (1 H, dd, $J=8.5, 7.6$ Hz), 7.25 (2 H, t, $J=8.8$ Hz).

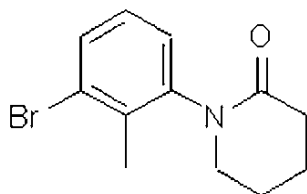
質量スペクトル m/z 329, 331 ($M+H$)⁺.

【0241】

中間体 27-1

1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)ピペリジン-2-オンの製造

【化 6 2】



3-ブロモ-2-メチルアニリン (1 g、5.37 mmol) の DCM (15 mL) 溶液を TEA (0.749 mL、5.37 mmol) で処理し、次いで 5-ブロモペンタノイルクロリド (1.072 g、5.37 mmol) の DCM (4 mL) 溶液を滴下して処理した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで DCM で希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣を THF (100 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60% 油分散物、ヘキサンで予洗して使用、0.430 g、10.75 mmol) の THF (50 mL) 懸濁液に加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、残

渣を1 M塩酸で酸性化した。混合物をDCMで抽出し、有機層を水で洗浄し、乾燥、濃縮し、1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)ピペリジン-2-オンを黄褐色の油状物(1.4 g、97%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.49 – 7.54 (1 H, m), 7.07 – 7.13 (2 H, m), 3.38 – 3.60 (2 H, m), 2.54 – 2.59 (2 H, m), 2.26 (3 H, s), 1.91 – 2.02 (4 H, m).

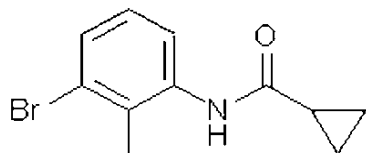
質量スペクトル m/z 268, 270 ($M+H$)⁺.

【0242】

中間体28-1

N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)シクロプロパンカルボキシアミドの製造

【化63】



3-ブロモ-2-メチルアニリン(2.00 g、10.75 mmol)のDCM(20 mL)溶液をTEA(3.00 mL、21.50 mmol)、次いで、4-ブロモブタノイルクロリド(2.392 g、12.90 mmol)のDCM(10 mL)溶液で処理し、得られた混合物を室温で攪拌した。2.5時間後、混合物をDCMで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をTHF(20 mL)に溶解し、ヘキサンで洗浄した水素化ナトリウム(60%油分散物、0.860 g、21.50 mmol)で処理した。混合物を室温で1.5時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣をDCMに溶解し、水、1 M塩酸およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(80:20ヘキサン-EtOAcからEtOAcのグラジエントで溶出)で精製し、N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)シクロプロパンカルボキシアミド(900 mg、33%)を白色の固形物として得た。

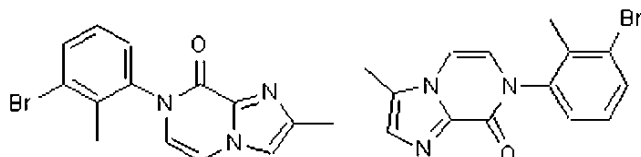
質量スペクトル m/z 254, 256 ($M+H$)⁺.

【0243】

中間体29-1および29-2

7-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(7H)-オンおよび7-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(7H)-オンの製造

【化64】



1H-イミダゾール-2-カルボン酸の代わりに4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸を用いた点を除き、中間体11-1の製造に用いた方法により、7-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(7H)-オンおよび7-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(7H)-オンの混合物(総収率5%)を製造した。

質量スペクトル m/z 318, 320 ($M+H$)⁺.

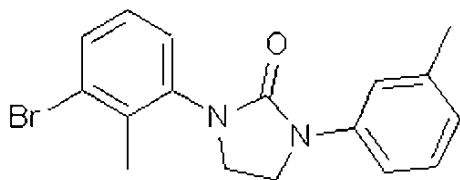
【0244】

中間体30-1

1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3-m-トリルイミダゾリジン-2-オンの

製造

【化 6 5】



1, 3-ジブロモ-2-メチルベンゼン (185 mg、0.740 mmol)、1-メ
ートリルイミダゾリジン-2-オン (50 mg、0.284 mmol)、ヨウ化銅 (I)
(5.40 mg、0.028 mmol)、リン酸三カリウム (120 mg、0.567 m
mol) および (+/-) -トランス-1, 2-ジアミノシクロヘキサン (3.4 μ L、
0.028 mmol) の1, 4-ジオキサン (1 mL) 懸濁液を窒素でパージし、密閉チ
ューブ内で120℃で加熱した。21.5時間後、混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマ
トグラフィ (ヘキサンから50:50ヘキサン-EtOAcのグラジエントで溶出) で精
製し、1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3-メートリルイミダゾリジン-2-
オンを白色の固形物 (70 mg、70%) として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.51 – 7.54 (1 H, m), 7.49 (1 H, s), 7.
.34 (1 H, dd, $J=8.05, 1.94$ Hz), 7.24 (2 H, d, $J=8.05$ Hz), 7.11 (1 H, t, J
=7.91 Hz), 6.90 (1 H, d, $J=7.49$ Hz), 3.98 – 4.04 (2 H, m), 3.81 – 3.87
(2 H, m), 2.38 (3 H, s), 2.36 (3 H, s).

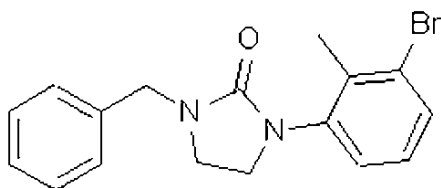
質量スペクトル m/z 345, 347 ($M+H$)⁺.

【0245】

中間体 30-2

1-ベンジル-3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)イミダゾリジン-2-オンの製
造

【化 6 6】



工程1: イミダゾリジン-2-オン (500 mg、5.81 mmol) のDMF (30
mL) 溶液を氷上で攪拌し、水素化ナトリウム (60%油分散物、264 mg、6.60
mmol) で処理した。混合物を室温で50分間攪拌し、次いで (ブロモメチル) ベンゼ
ン (0.691 mL、5.81 mmol) で処理した。2時間後、混合物を水に注ぎ、E
tOAcで3回抽出した。有機層を合わせ、乾燥、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフ
ィ (EtOAcで溶出) で精製し、1-ベンジルイミダゾリジン-2-オンを白色の固形
物 (160 mg、16%) として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.22 – 7.39 (5 H, m), 4.53 (1 H, br. s.
) , 4.37 (2 H, s), 3.25 – 3.46 (4 H, m).

【0246】

工程2: 1, 3-ジブロモ-2-メチルベンゼン (0.147 mL、1.064 mmol)、1-ベンジルイミダゾリジン-2-オン (75 mg、0.426 mmol)、ヨウ
化銅 (I) (8.11 mg、0.043 mmol)、(+/-) -トランス-1, 2-ジ
アミノシクロヘキサン (5.1 μ L、0.043 mmol) およびリン酸三カリウム (1
81 mg、0.851 mmol) のジオキサン (2 mL) 混合物をアルゴンでバブリング
しながら1分間超音波処理した。混合物を密閉チューブ内で120℃で加熱した。18.
25時間後、混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、CELITEを通して濾過し
た。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (20:80 EtOAc-ヘキサンか

ら EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し、1-ベンジル-3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)イミダゾリジン-2-オンをろう状の白色固形物(36 mg、25%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 7.49 (1 H, dd, $J=7.9, 0.9$ Hz), 7.28 – 7.40 (5 H, m), 7.19 (1 H, dd, $J=7.8, 1.0$ Hz), 7.08 (1 H, t, $J=7.9$ Hz), 4.46 (2 H, s), 3.64 (2 H, dd, $J=8.8, 6.8$ Hz), 3.37 (2 H, dd, $J=8.8, 7.0$ Hz), 2.36 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 346.8 ($M+H$) $^+$.

【0247】

以下の中間体もまた、中間体30-1および30-2の製造に用いられた方法を用いて製造された。

【表10】

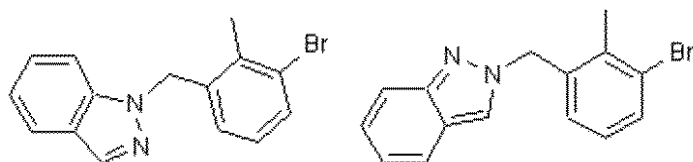
中間体	化合物名	質量 スペクトル
30-3	1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3-フェニルイミダゾリジン-2-オン	331, 333 ($M+H$) $^+$
30-4	1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3- <i>tert</i> -ブチルイミダゾリジン-2-オン	311, 313 ($M+H$) $^+$

【0248】

中間体31-1および31-2

1-(3-ブロモ-2-メチルベンジル)-1H-インダゾールおよび2-(3-ブロモ-2-メチルベンジル)-2H-インダゾールの製造

【化67】



1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-2-メチルベンゼン(米国特許出願2006/0173183に報告の方法により製造、250 mg、0.947 mmol)、1H-インダゾール(112 mg、0.947 mmol)および炭酸カリウム(131 mg、0.947 mmol)のアセトニトリル(5 mL)混合物を攪拌しながら80℃で加熱した。18.25時間後、混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。有機層を合わせ、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(95:5から65:35ヘキサン-EtOAcのグラジエントで溶出)で精製し、1-(3-ブロモ-2-メチルベンジル)-1H-インダゾールを油状物として得、直ちに結晶化した(中間体31-1、74 mg、26%)。

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 8.06 (1 H, d, $J=0.9$ Hz), 7.76 (1 H, dt, $J=8.1, 1.0$ Hz), 7.48 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.30 – 7.37 (1 H, m), 7.26 – 7.30 (1 H, m), 7.16 (1 H, ddd, $J=8.0, 6.8, 1.0$ Hz), 6.93 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 6.70 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 5.61 (2 H, s), 2.45 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 301, 303 ($M+H$) $^+$.

2-(3-ブロモ-2-メチルベンジル)-2H-インダゾールもまた、淡黄色のガム(中間体31-2、164 mg、58%)として得られた。

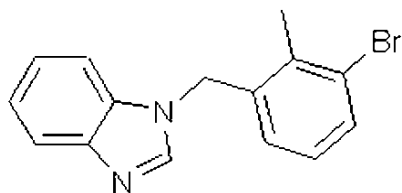
^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 7.68 – 7.76 (2 H, m), 7.54 – 7.63 (2 H, m), 7.28 (1 H, ddd, $J=8.2, 7.2, 1.1$ Hz), 6.97 – 7.10 (3 H, m), 5.63 (2 H, s), 2.37 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 301, 303 ($M+H$)⁺.

【0249】

中間体 31-3

1-(3-ブロモ-2-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの製造
【化68】



10

1-ブロモ-3-(ブロモメチル)-2-メチルベンゼン (250 mg、0.947 mmol)、1H-ベンゾ[d]イミダゾール (336 mg、2.84 mmol) および炭酸カリウム (131 mg、0.947 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 混合物を室温で5時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、濾過し、固形物をEtOAcで洗浄した。濾液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (60:40 ヘキサン-EtOAc から EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し、1-(3-ブロモ-2-メチルベンジル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを白色の固形物 (233 mg、82%) として得た。

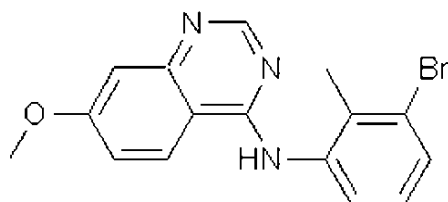
¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8.14 (1 H, s), 7.68 – 7.78 (1 H, m), 7.56 (1 H, d, J=7.9 Hz), 7.36 – 7.44 (1 H, m), 7.25 – 7.34 (2 H, m), 7.03 (1 H, t, J=7.8 Hz), 6.82 (1 H, d, J=7.7 Hz), 5.58 (2 H, s), 2.45 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 301, 303 ($M+H$)⁺.

【0250】

中間体 32-1

N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-7-メトキシキナゾリン-4-アミンの製造
【化69】



30

工程1: 2-アミノ-4-メトキシ安息香酸 (0.5 g、2.99 mmol) および酢酸ホルムアミジン (0.623 g、5.98 mmol) の2-メトキシエタノール (4 mL) 混合物を130℃で加熱した。15.25時間後、混合物を室温に冷却した。得られた沈殿を濾過により回収し、メタノールで洗浄し、乾燥し、7-メトキシキナゾリン-4-オールを黄褐色の固形物 (473 mg、90%) として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.08 (1 H, br. s.), 8.06 (1 H, s), 8.03 (1 H, d, J=9.5 Hz), 7.03 – 7.14 (2 H, m), 3.90 (3 H, s).

【0251】

工程2: 7-メトキシキナゾリン-4-オール (400 mg、2.271 mmol) のオキシ塩化リン (7 mL、75 mmol) を3時間加熱還流した。溶液を濃縮し、残渣をEtOAcで懸濁し、全ての固形物が溶解し、気体の産生が止まるまで炭酸水素ナトリウム水溶液と共に氷上で攪拌した。層を分離し、有機相を乾燥、濃縮し、4-クロロ-7-メトキシキナゾリンを薄黄色-黄褐色の固形物 (438 mg、99%) として得た。

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8.94 (1 H, s), 8.15 (1 H, d, J=9.7 Hz), 7.29 – 7.37 (2 H, m), 4.00 (3 H, s).

【0252】

50

工程 3：4-クロロ-7-メトキシキナゾリン（200 mg、1.028 mmol）および 3-ブロモ-2-メチルアニリン（0.253 mL、2.055 mmol）のイソプロパノール（11 mL）混合物を塩化水素（4 M / 1，4-ジオキサン、0.385 mL、1.541 mmol）で処理し、密閉チューブ内でマイクロ波照射により 140℃で 45 分間加熱した。冷却すると沈殿が生じ、その沈殿を濾過により回収し、減圧下で乾燥し N-（3-ブロモ-2-メチルフェニル）-7-メトキシキナゾリン-4-アミンの塩酸塩を黄褐色の固形物（281 mg、68%）として得た。

¹H NMR（400 MHz, methanol-d₄） δ 8.65（1 H, s），8.48（1 H, d, J=9.2 Hz），7.69（1 H, dd, J=8.0, 1.0 Hz），7.51（1 H, dd, J=9.4, 2.5 Hz），7.37（1 H, dd, J=7.9, 0.9 Hz），7.26 - 7.30（1 H, m），7.24（1 H, d, J=2.4 Hz），4.08（3 H, s），2.36（3 H, s）。

10

質量スペクトル m/z 344, 346（M+H）⁺。

濾液を濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液および EtOAc で分液処理した。有機相を乾燥、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ（75:25 から 25:75 ヘキサン-EtOAc のグラジエントで溶出）で精製し、N-（3-ブロモ-2-メチルフェニル）-7-メトキシキナゾリン-4-アミンを灰白色の固形物（61 mg、17%）として得た。

¹H NMR（400 MHz, chloroform-d） δ 8.64（1 H, s），7.76（1 H, d, J=9.0 Hz），7.62（1 H, dd, J=8.0, 0.8 Hz），7.51（1 H, dd, J=8.1, 0.9 Hz），7.08 - 7.20（3 H, m），5.30（1 H, s），3.96（3 H, s），2.41（3 H, s）。

20

質量スペクトル m/z 344, 346（M+H）⁺。

【0253】

以下の中間体もまた、中間体 32-1 の製造に用いられた方法を用いて製造された。

【表 11】

中間体	化合物名	質量 スペクトル
32-2	N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-8-メチルキナゾリン-4-アミン	328, 330 (M+H) ⁺
32-3	N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-7-フルオロキナゾリン-4-アミン	332, 334 (M+H) ⁺
32-4	N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-8-フルオロキナゾリン-4-アミン	332, 334 (M+H) ⁺
32-5	N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-7-メチルキナゾリン-4-アミン	328, 330 (M+H) ⁺
32-6	N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-フルオロキナゾリン-4-アミン	332, 334 (M+H) ⁺
32-7	N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-8-フルオロキナゾリン-4-アミン	332, 334 (M+H) ⁺
32-8	N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-アミン	344, 346 (M+H) ⁺
32-9	N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)キナゾリン-4-アミン	314, 316 (M+H) ⁺

30

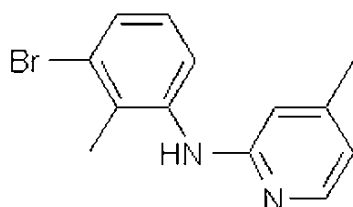
40

【0254】

中間体 33-1

N-（3-ブロモ-2-メチルフェニル）-4-メチルピリジン-2-アミンの製造

【化 7 0】



3-ブロモ-2-メチルアニリン (200 mg、1.075 mmol)、2-フルオロ-4-メチルピリジン (155 mg、1.397 mmol) およびカリウム *tert*-ブトキシド (193 mg、1.72 mmol) の DMSO (4 mL) 混合物を密閉チューブ内でマイクロ波照射により 190 °C で 40 分間加熱した。混合物を EtOAc および水で分液処理し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサンから 85:15 ヘキサン-EtOAc で溶出) で精製し、N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-4-メチルピリジン-2-アミンを黄色の固形物 (100 mg、34%) として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8.05 (1 H, d, $J=5.3$ Hz), 7.38 (2 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.06 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 6.58 (1 H, d, $J=5.3$ Hz), 6.40 (1 H, s), 6.23 (1 H, br. s.), 2.37 (3 H, s), 2.23 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 277, 279 ($M+H$)⁺.

【0255】

以下の中間体もまた、中間体 33-1 の製造に用いられた方法を用いて製造された。

【表 12】

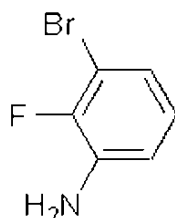
中間体	化合物名	質量 スペクトル
33-2	N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-メチルピリジン-2-アミン	277, 279 ($M+H$) ⁺
33-3	N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)ピリジン-2-アミン	263, 265 ($M+H$) ⁺
33-4	N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3-メチルピリジン-2-アミン	277, 279 ($M+H$) ⁺

【0256】

中間体 34-1

3-ブロモ-2-フルオロアニリンの製造

【化 71】



1-ブロモ-2-フルオロ-3-ニトロベンゼン (1.10 g、5.00 mmol) のエタノール-酢酸-水 (2:2:1) (25 mL) 溶液を鉄粉 (1.396 g、25.0 mmol) で処理し、混合物を 1 時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、CELITE パッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣を EtOAc および炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し、3-ブロモ-2-フルオロアニリンを茶色の油状物 (880 mg、93%) として得た。

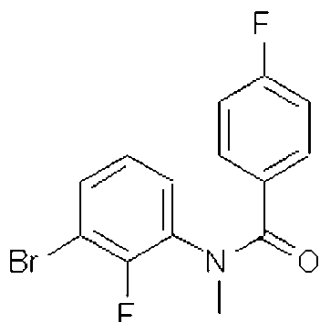
^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 6.85 – 6.92 (1 H, m), 6.80 (1 H, td, $J=8.0, 1.2$ Hz), 6.66 – 6.73 (1 H, m), 3.81 (2 H, br. s.).

【0257】

中間体 35-1

N-(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミドの製造

【化 7 2】



10

工程 1：中間体 34-1 (205 mg、1.079 mmol) のギ酸 (0.611 mL、16.18 mmol) 溶液を 90℃ で 5.5 時間加熱した。混合物を濃縮し、EtOAc および炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (85:15 から 70:30 ヘキサン-EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し、N-(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)ホルムアミドを灰白色の固形物 (216 mg、92%) として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8.49 (1 H, s), 8.27 – 8.37 (1 H, m), 7.44 (1 H, br. s.), 7.30 (1 H, ddd, $J=8.1, 6.6, 1.5$ Hz), 7.04 (1 H, td, $J=8.2, 1.5$ Hz), 1.58 (3 H, s).

20

質量スペクトル m/z 218, 220 ($M+H$)⁺.

【0258】

工程 2：N-(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)ホルムアミド (216 mg、0.991 mmol) の THF (8 mL) 懸濁液をボラン・ジメチルスルフィド錯体 (2.0 M/THF、1.486 mL、2.97 mmol) で処理し、得られた混合物を 2 時間加熱還流した。1 M 塩酸を加え、混合物を再び 1 時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液および EtOAc で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し、3-ブロモ-2-フルオロ-N-メチルアニリンを薄黄色の油状物 (60 mg、30%) として得た。

30

質量スペクトル m/z 204, 206 ($M+H$)⁺.

【0259】

工程 3：3-ブロモ-2-フルオロ-N-メチルアニリン (32 mg、0.157 mmol) およびジイソプロピルアミン (0.055 mL、0.314 mmol) の DCM (2 mL) 溶液を 4-フルオロベンゾイルクロリド (0.028 mL、0.235 mmol) で処理し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を DCM および炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、化合物、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (90:10 から 80:20 ヘキサン-EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し、N-(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミドを白色の固形物 (35 mg、68%) として得た。

40

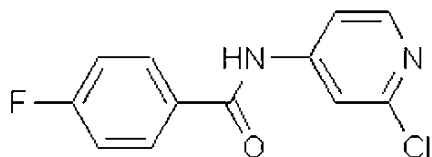
質量スペクトル m/z 326, 328 ($M+H$)⁺.

【0260】

中間体 35-2

N-(2-クロロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンズアミドの製造

【化 7 3】



2-ブロモピリジン-4-アミン（500 mg、2.89 mmol）のピリジン（8 mL）溶液を氷上で攪拌し、4-フルオロベンゾイルクロリド（0.376 mL、3.18 mmol）で処理した。得られた溶液を室温で20.25時間攪拌し、次いで濃縮し、残渣をEtOAcおよび水で分液処理した。有機相を炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗淨し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（80:20から20:80ヘキサン-EtOAcのグラジエントで溶出）で精製し、N-（2-クロロピリジン-4-イル）-4-フルオロベンズアミドを白色のガラス状固形物（532 mg、73%）として得た。

^1H NMR（400 MHz, chloroform-d） δ 8.29（d, $J=5.5$ Hz, 1 H） 8.14（br. s., 1 H） 7.89（dd, $J=8.8, 5.1$ Hz, 2 H） 7.77（d, $J=2.0$ Hz, 1 H） 7.48（dd, $J=5.7, 2.0$ Hz, 1 H） 7.18（t, $J=8.6$ Hz, 2 H）.

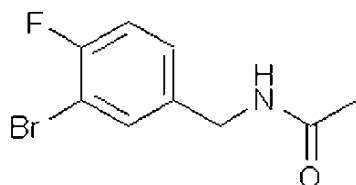
質量スペクトル m/z 251, 253 ($M+H$)⁺.

【0261】

中間体 35-3

N-（3-ブロモ-4-フルオロベンジル）アセトアミド

【化 7 4】



（3-ブロモ-4-フルオロフェニル）メタンアミン 塩酸塩（500 mg、2.079 mmol）のピリジン（6 mL）溶液を氷上で攪拌し、無水酢酸（0.235 mL、2.495 mmol）で処理した。得られた溶液を室温で17時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を1 M塩酸中で攪拌し、形成した沈殿を濾過により回収し、水で洗淨し、乾燥し、N-（3-ブロモ-4-フルオロベンジル）アセトアミドを白色の固形物（435 mg、85%）として得た。

^1H NMR（400 MHz, chloroform-d） δ 7.47（dd, $J=6.6, 2.2$ Hz, 1 H） 7.20（ddd, $J=8.6, 4.6, 2.2$ Hz, 1 H） 7.07（t, $J=8.3$ Hz, 1 H） 5.84（br. s., 1 H） 4.38（d, $J=5.9$ Hz, 2 H） 2.04（s, 3 H）.

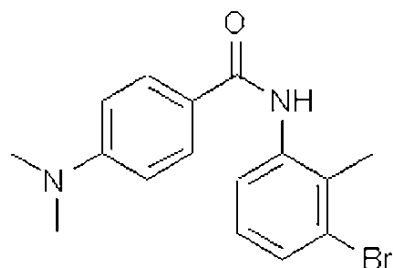
質量スペクトル m/z 246, 248 ($M+H$)⁺.

【0262】

中間体 35-4

N-（3-ブロモ-2-メチルフェニル）-4-（ジメチルアミノ）ベンズアミドの製造

【化 7 5】



10

20

30

40

50

4-(ジメチルアミノ)安息香酸(100mg、0.605mmol)のDCM(3mL)懸濁液を1-クロロ-N,N,2-トリメチルプロペ-1-エン-1-アミン(0.120mL、0.908mmol)で処理し、得られた溶液を室温で1.5時間攪拌した。3-ブロモ-2-メチルアニリン(0.053mL、0.432mmol)、次いで、DIEA(0.264mL、1.513mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、DCMおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。層を分離し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(85:15から65:35ヘキサン-EtOAcのグラジエントで溶出)で精製し、N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-4-(ジメチルアミノ)ベンズアミドを薄黄色の固形物(77mg、53%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.75 (s, 1 H) 7.85 (d, $J=9.0$ Hz, 2 H) 7.49 (dd, $J=8.0, 1.0$ Hz, 1 H) 7.30 (dd, $J=7.9, 0.9$ Hz, 1 H) 7.15 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=9.0$ Hz, 2 H) 2.99 (s, 6 H) 2.25 (s, 3 H).
質量スペクトル m/z 331, 333 ($M-H$) $^-$.

【0263】

以下の中間体もまた、中間体35-1から35-4の製造に用いられた方法を用いて製造された。

【表13】

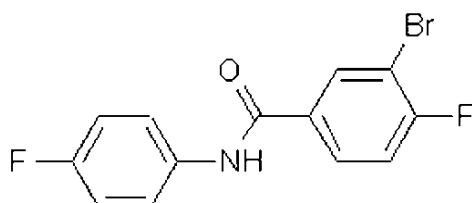
中間体	化合物名	質量 スペクトル
35-5	N-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)アセトアミド	232, 234 ($M+H$) $^+$
35-6	N-(3-ブロモフェニル)-4-フルオロベンズアミド	294, 296 ($M+H$) $^+$
35-7	N-(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンズアミド	312, 314 ($M+H$) $^+$
35-8	N-(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド	337, 339 ($M+H$) $^+$
35-9	N-(3-ブロモフェニル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド	308, 310 ($M+H$) $^+$
35-10	N-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンズアミド	312, 314 ($M+H$) $^+$
35-11	N-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-フルオロベンズアミド	312, 314 ($M+H$) $^+$
35-12	N-(3-ブロモ-4-フルオロベンジル)-4-フルオロベンズアミド	326, 328 ($M+H$) $^+$
35-13	N-(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)アセトアミド	232, 234 ($M+H$) $^+$

【0264】

中間体36-1

3-ブロモ-4-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル)ベンズアミドの製造

【化76】



10

20

30

40

50

3-ブロモ-4-フルオロ安息香酸 (976 mg、4.46 mmol) の DCM (25 mL) 溶液を室温で攪拌し、塩化オキサリル (1.950 mL、22.28 mmol)、次いで DMF 1 滴で処理すると、気体の産生が開始された。2.5 時間後、溶液を 1 から 2 分加熱して沸騰させ、室温に冷却した。合わせて 3 時間後、溶液を濃縮し、3-ブロモ-4-フルオロベンゾイルクロリドを白色の固形物 (1.00 g、94%) として得た。この物質の一部 (200 mg、0.842 mmol) を氷冷した 4-フルオロアニリン (0.081 mL、0.842 mmol) のピリジン (4 mL) 溶液に加え、溶液を室温で 6.5 時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣を 1 M 塩酸中で攪拌し、生じた沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥し、3-ブロモ-4-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル) ベンズアミドを灰白色の固形物 (227.5 mg、80%) として得た。

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1 H) 8.29 (dd, $J=6.7, 2.1$ Hz, 1 H) 8.01 (ddd, $J=8.6, 4.8, 2.2$ Hz, 1 H) 7.75 (dd, $J=9.0, 5.1$ Hz, 2 H) 7.55 (t, $J=8.6$ Hz, 1 H) 7.20 (t, $J=8.9$ Hz, 2 H).

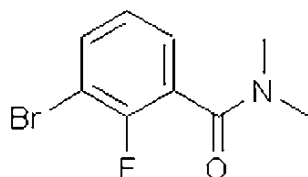
質量スペクトル m/z 312, 314 ($M+H$) $^+$.

【0265】

中間体 36-2

3-ブロモ-2-フルオロ-N, N-ジメチルベンズアミドの製造

【化77】



20

3-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 (1.009 g、4.61 mmol) の DCM (25 mL) 懸濁液を室温で攪拌し、塩化オキサリル (2.016 mL、23.04 mmol)、次いで、DMF 1 滴で処理すると、気体の産生が開始された。2.5 時間後、溶液を加熱して 1 から 2 分間沸騰させ、室温に冷却した。合わせて 3 時間後、溶液を濃縮し、3-ブロモ-2-フルオロベンゾイルクロリドを暗黄色の液体 (1.078 g、99%) として得た。これの一部 (200 mg、0.842 mmol) を THF (1.5 mL) に溶解し、ジメチルアミン (2 M/メタノール、2.0 mL、4.00 mmol) の THF (2 mL) 溶液に加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を EtOAc に溶解し、1 M 塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで順に洗浄し、乾燥、濃縮し、3-ブロモ-2-フルオロ-N, N-ジメチルベンズアミドを薄黄色の油状物 (192 mg、93%) として得た。

30

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 7.60 (ddd, $J=8.1, 6.5, 1.6$ Hz, 1 H) 7.32 (ddd, $J=7.6, 5.9, 1.6$ Hz, 1 H) 7.09 (td, $J=7.8, 0.7$ Hz, 1 H) 3.14 (s, 3 H) 2.93 (d, $J=1.5$ Hz, 3 H).

質量スペクトル m/z 246, 248 ($M+H$) $^+$.

【0266】

以下の中間体もまた、中間体 36-1 および 36-2 の製造に用いられた方法を用いて製造された。

40

【表 1 4】

中間体	化合物名	質量 スペクトル
36-3	3-ブロモ-2-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル)ベンズアミド	312, 314 (M+H) ⁺
36-4	3-ブロモ-4-フルオロベンズアミド	218, 220 (M+H) ⁺
36-5	3-ブロモ-2-フルオロベンズアミド	218, 220 (M+H) ⁺
36-6	3-ブロモ-2-フルオロ-N-メチルベンズアミド	232, 234 (M+H) ⁺
36-7	3-ブロモ-4-フルオロ-N,N-ジメチルベンズアミド	246, 248 (M+H) ⁺

10

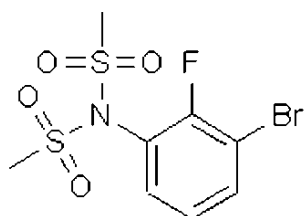
【0267】

中間体 37-1

N-(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミドの製造

【化78】

20



3-ブロモ-2-フルオロアニリン（中間体 34-1、160 mg、0.842 mmol）および DIEA（0.368 mL、2.105 mmol）の DCM（3 mL）溶液を約 -5℃ で攪拌し、メタンスルホニルクロリド（0.098 mL、1.263 mmol）で処理し、-5℃ で 2 時間攪拌した。混合物を DCM および炭酸水素ナトリウム水溶液で

30

分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し、N-(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)-N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミドを黄色の固形物（308 mg、定量的収率）を得、さらに精製することなく用いた。

¹H NMR（400 MHz, chloroform-d）δ 7.70（1 H, ddd, J=8.1, 6.4, 1.5 Hz）, 7.33（1 H, ddd, J=8.1, 6.5, 1.6 Hz）, 7.15（1 H, td, J=8.1, 1.4 Hz）, 3.46（6 H, s）.

質量スペクトル m/z 363, 365（M+NH₄）⁺.

【0268】

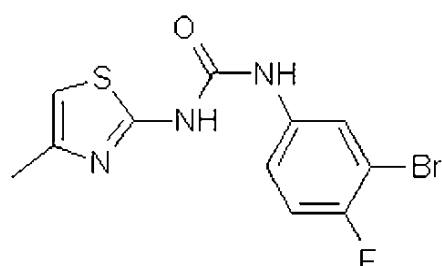
中間体 38-1

1-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-(4-メチルチアゾール-2-イル)

40

尿素の製造

【化79】



50

工程 1：2-アミノ-4-メチルチアゾール（11.42 g、0.10 mol）の DCM 溶液を 0℃ に冷却し、TEA（12.1 g、0.12 mol）で処理し、次いで、クロギ酸フェニル（15.6 g、0.10 mol）を攪拌しながら滴下して加えた。混合物を 10 分間攪拌し、次いで、炭酸水素ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄した。残渣をカラムクロマトグラフィ（60:40 ヘキサン-EtOAc で溶出）で精製し、フェニル 4-メチルチアゾール-2-イルカルバメートを白色の固形物（12 g、51%）として得た。

^1H NMR（300 MHz, chloroform- d ） δ 12.38（bs, 1 H） 7.47–7.40（m, 2 H） 7.30–7.19（m, 3 H） 6.52（d, J = 1.1 Hz, 1 H） 2.41（d, J = 0.8 Hz, 3 H）.

【0269】

工程 2：3-ブロモ-4-フルオロアニリン（250 mg、1.316 mmol）の THF（6 mL）溶液を氷上で攪拌し、TEA（0.367 mL、2.63 mmol）、次いでフェニル 4-メチルチアゾール-2-イルカルバメート（308 mg、1.316 mmol）で処理し、得られた溶液を室温で 70 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を 1 M 塩酸中で攪拌し、生じた沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、1-（3-ブロモ-4-フルオロフェニル）-3-（4-メチルチアゾール-2-イル）尿素を灰白色の固形物（400 mg、92%）として得た。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 9.62（s, 1 H） 7.94（dd, J =6.3, 2.5 Hz, 1 H） 7.37–7.45（m, 1 H） 7.32（t, J =8.7 Hz, 1 H） 6.67（d, J =1.1 Hz, 1 H） 2.23（d, J =1.1 Hz, 3 H）.

質量スペクトル m/z 330, 332（ $M+H$ ） $^+$.

【0270】

以下の中間体もまた、中間体 38-1 の製造に用いられた方法を用いて製造された。

【表 15】

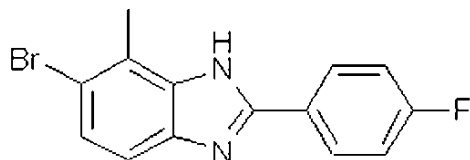
中間体	化合物名	質量 スペクトル
38-2	1-(3-ブロモ-4-フルオロベンジル)-3-(4-メチルチアゾール-2-イル)尿素	344, 346 ($M+H$) $^+$

【0271】

中間体 39-1

6-ブロモ-2-（4-フルオロフェニル）-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの製造

【化 80】



4-ブロモ-3-メチルベンゼン-1,2-ジアミン（国際特許出願 WO 2008/021851 に報告の方法により製造、400 mg、1.989 mmol）の DCM（10 mL）溶液を TEA（0.693 mL、4.97 mmol）で処理し、次いで、4-フルオロベンズイルクロリド（0.282 mL、2.387 mmol）を滴下して処理した。混合物を室温で 70 分間攪拌し、次いで濃縮した。残渣をエタノール（25 mL）に懸濁し、濃塩酸（3 mL、36.5 mmol）で処理し、90–95℃ で加熱した。42.5 時間後、混合物を室温に冷却し、減圧してエタノールを除去した。残渣のペーストを水に懸濁し、炭酸水素ナトリウム水溶液により pH を約 8 に調整した。沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥し、6-ブロモ-2-（4-フルオロフェニル）-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを淡桃色の固形物（636 mg、95%）として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.24 (2 H, dd, $J=8.9, 5.4$ Hz), 7.33 – 7.45 (4 H, m), 2.57 (3 H, s).

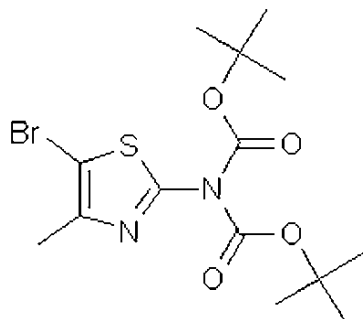
質量スペクトル m/z 305, 307 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0272】

中間体40-1

N, N-ビス(tert-ブチルオキシカルボニル)-5-ブロモ-4-メチルチアゾール-2-イルアミンの製造

【化81】



10

工程1: 5-ブロモ-4-メチルチアゾール-2-アミン (2.00 g, 10.36 mmol) のピリジン (10 mL) 溶液を室温で少量ずつの二炭酸ジ-tert-ブチル (2.487 g, 11.40 mmol) で処理した。室温で終夜攪拌したが、相当量の開始物質が残存した。混合物を0℃に冷却し、ヘキサメチルジシラザンリチウム (1M/THF, 25.9 mL, 25.9 mmol)、次いで、二炭酸ジ-tert-ブチル (2.487 g, 11.40 mmol) で処理した。混合物を1時間室温に昇温し、次いでEtOAcで希釈し、0.5 M塩酸で2回、次いで1 M水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン-EtOAcで溶出) で精製し、tert-ブチル5-ブロモ-4-メチルチアゾール-2-イルカルバメート (814 mg, 27%) を得た。

20

^1H NMR (400 MHz, $\text{chloroform}-d$) δ 2.27 (3 H, s), 1.53 (9 H, s).

質量スペクトル m/z 293, 295 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0273】

30

工程2: 二炭酸ジ-tert-ブチル (667 mg, 3.05 mmol)、tert-ブチル5-ブロモ-4-メチルチアゾール-2-イルカルバメート (814 mg, 2.78 mmol) およびDMA P (339 mg, 2.78 mmol) のDCM (10 mL) 混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン-EtOAcで溶出) で精製し、N, N-ビス(tert-ブチルオキシカルボニル)-5-ブロモ-4-メチルチアゾール-2-イルアミンを得た。

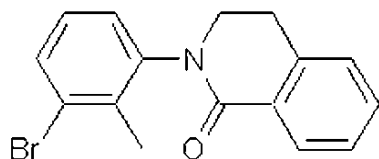
質量スペクトル m/z 393, 395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0274】

中間体41-1

2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-オンの製造

【化82】



40

工程1: 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (1 g, 7.57 mmol) のDCM (10 mL) 溶液メタンスルホン酸 (10 mL) で処理し、0℃で冷却した。アジ化ナトリウム (0.984 g, 15.13 mmol) を混合物に加え、0℃で2時間攪拌

50

し、次いで室温で終夜攪拌した。混合物を20%水酸化ナトリウムにより塩基性化し、DCMで抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン-EtOAcで溶出）で精製し、3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オンを白色の固形物(655mg、60%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 7.08 – 7.19 (2 H, m), 6.92 – 6.99 (1 H, m), 6.85 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 5.47 (1 H, s), 2.92 (2 H, t, $J=7.6$ Hz), 2.49 – 2.58 (2 H, m).

質量スペクトル m/z 148.1 (M+H) $^+$.

3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オンもまた、無色の油状物(162mg、15%)として得られた。

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 7.93 (1 H, dd, $J=7.8, 1.0$ Hz), 7.44 – 7.52 (1 H, m), 7.35 (1 H, td, $J=7.6, 1.2$ Hz), 7.29 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 3.50 (2 H, t, $J=6.6$ Hz), 2.98 (2 H, t, $J=6.7$ Hz).

質量スペクトル m/z 148.1 (M+H) $^+$.

【0275】

工程2: 1, 3-ジブロモ-2-メチルベンゼン(340mg、1.359mmol)、3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(100mg、0.679mmol)および炭酸カリウム(94mg、0.679mmol)のDMSO(2mL)混合物を窒素でバージし、ヨウ化銅(I)(25.9mg、0.136mmol)で処理し、150℃で3.5時間加熱した。混合物を、1, 3-ジブロモ-2-メチルベンゼン(2.59g、10.36mmol)および3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(508mg、3.45mmol)を用いた第2の反応の混合物と合わせ、DCMで希釈し、CELITEで濾過した。濾液を5%水酸化アンモニウムで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン-EtOAcで溶出）で精製し、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オンを黄色の固形物(142mg、11%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 8.15 (1 H, dd, $J=7.70, 1.10$ Hz), 7.55 (1 H, dd, $J=7.92, 1.10$ Hz), 7.46 – 7.51 (1 H, m), 7.37 – 7.42 (1 H, m), 7.24 – 7.28 (1 H, m), 7.17 – 7.21 (1 H, m), 7.09 – 7.16 (1 H, m), 3.95 (1 H, ddd, $J=12.21, 10.12, 4.73$ Hz), 3.73 (1 H, ddd, $J=11.94, 6.33, 5.28$ Hz), 3.26 (1 H, ddd, $J=15.74, 10.23, 5.28$ Hz), 3.06 – 3.14 (1 H, m), 2.36 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 316, 318 (M+H) $^+$.

【0276】

以下の中間体もまた、中間体41-1の製造に用いられた方法を用いて製造された。

【表 1 6】

中間体	化合物名	質量 スペクトル
41-2	2-(3-ブromo-2-メチルフェニル)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ イソキノリン-1(2H)-オン	346, 348 (M+H) ⁺
41-3	2-(3-ブromo-2-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3,4-ジヒド ロイソキノリン-1(2H)-オン	332, 334 (M+H) ⁺
41-4[a]	5-(3-ブromo-2-メチルフェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノ リン-1(2H)-オン	332, 334 (M+H) ⁺
41-5	2-(3-ブromo-2-メチルフェニル)-7-クロロ-3,4-ジヒドロイ ソキノリン-1(2H)-オン	350, 352 (M+H) ⁺
41-6	2-(3-ブromo-2-メチルフェニル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロ イソキノリン-1(2H)-オン	334, 336 (M+H) ⁺

[a] 中間体 41-3の製造と同じ反応で得られた。

10

【0 2 7 7】

以下の中間体はまた、中間体 4 1 - 1 の製造に用いられた方法の工程 2 により製造され
た。

【表 1 7】

中間体	化合物名	質量 スペクトル
41-7	1-(3-ブromo-2-メチルフェニル)-3,4-ジメチル-1H-ピロー ル-2(5H)-オン	280, 282 (M+H) ⁺
41-8	1-(3-ブromo-2-メチルフェニル)-3-メチルピリジン-2(1H)- オン	278, 280 (M+H) ⁺
41-9	1-(3-ブromo-2-メチルフェニル)-4,4-ジメチルピロリジン- 2-オン	282, 284 (M+H) ⁺
41-10	1-(3-ブromo-2-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カ ルボン酸	298, 300 (M+H) ⁺

20

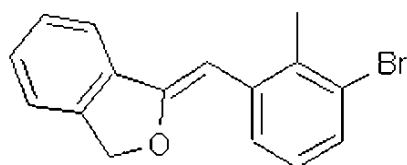
30

【0 2 7 8】

中間体 4 2 - 1

1 - (3 - ブromo - 2 - メチルベンジリデン) - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフランの製
造

【化 8 3】



40

工程 1 : (2 - エチニルフェニル) メタノール (1 0 0 m g 、 0 . 7 5 7 m m o l) 、
1 , 3 - ジブromo - 2 - メチルベンゼン (1 8 9 m g 、 0 . 7 5 7 m m o l) および T E
A (0 . 2 1 1 m L 、 1 . 5 1 3 m m o l) の T H F (2 m L) 混合物を窒素でパージし
、ヨウ化銅 (I) (2 . 8 8 m g 、 0 . 0 1 5 m m o l) およびビス (トリフェニルホス
フィン) パラジウム (I I) クロリド (2 6 . 6 m g 、 0 . 0 3 8 m m o l) で処理した
。混合物を密閉したチューブ内で 6 0 ° C で 1 . 5 時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を
炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグ
ラフィ (ヘキサン - E t O A c で溶出) で精製し、(2 - ((3 - ブromo - 2 - メチルフェ
ニル) エチニル) フェニル) メタノールを白色の固形物 (1 3 0 m g 、 5 7 %) として

50

得た。 ^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 7.44 – 7.58 (4 H, m), 7.39 (1 H, td, $J=7.54, 1.43$ Hz), 7.27 – 7.34 (1 H, m), 7.00 – 7.09 (1 H, m), 4.93 (2 H, d, $J=6.38$ Hz), 2.64 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 323, 325 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0279】

工程2: (2-((3-ブロモ-2-メチルフェニル)エチニル)フェニル)-メタノール (50 mg, 0.166 mmol) およびテトラブチルアンモニウムフルオリド (1.0 M/THF, 0.332 mL, 0.332 mmol) のTHF (0.5 mL) 混合物を67°Cで2時間加熱した。混合物をEtOAcで希釈し、水で2回、ブラインで1回洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサンから80:20 EtOAc-ヘキサンのグラジエントで溶出) で精製し、1-(3-ブロモ-2-メチルベンジリデン)-1,3-ジヒドロイソベンゾフランを薄黄色の固形物 (36 mg, 72%) として得た。

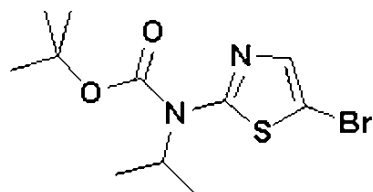
^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 8.00 – 8.06 (1 H, m), 7.58 – 7.64 (1 H, m), 7.32 – 7.41 (4 H, m), 7.04 (1 H, t, $J=7.92$ Hz), 6.07 (1 H, s), 5.49 (2 H, s), 2.51 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 301, 303 ($M+\text{H}$) $^+$.

【0280】

中間体43-1

tert-ブチル5-ブロモチアゾール-2-イル (イソプロピル) カルバメートの製造
【化84】



工程1: 二炭酸ジ-tert-ブチル (28.90 g, 132.4 mmol) を2-アミノ-5-ブロモチアゾール臭化水素酸塩 (28.64 g, 110.3 mmol) のピリジン (100 mL) 懸濁液に少量ずつ20分間かけて室温に加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を0.5 M塩酸 (200 mL) およびEtOAc (200 mL) で分液処理した。有機層を化合物、濃縮し、残渣を90:10ヘキサン-EtOAcを用いてシリカゲルパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、tert-ブチル5-ブロモチアゾール-2-イルカルバメートを白色の固形物 (19.5 g, 63%) として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 7.27 (s, 1 H) 1.60 (s, 9 H).

質量スペクトル m/z 223, 225 ($M+\text{H}$) $^+$.

【0281】

工程2: tert-ブチル5-ブロモチアゾール-2-イルカルバメート (3 g, 10.7 mmol)、イソプロパノール (6.40 g, 107.4 mmol) およびトリフェニルホスフィン (5.63 g, 21.5 mmol) のTHF (30 mL) 溶液をジエチルアゾジカルボキシレート (3.74 g, 21.5 mmol) を0°Cで滴下して処理し、ゆっくりと室温に昇温させながら終夜攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をDCM (20 mL) に溶解し、濾過して不溶の固形物を除き、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサンで溶出) で精製し、tert-ブチル5-ブロモチアゾール-2-イル (イソプロピル) カルバメートを薄黄色の油状物 (3.10 g, 90%) として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 7.34 (s, 1 H) 5.29 (m, 1 H) 1.59 (s, 9 H) 1.45 (d, 6.8 Hz, 6 H). 質量スペクトル m/z 265, 267 ($M+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_9$) $^+$.

【0282】

中間体44-1および44-2

10

20

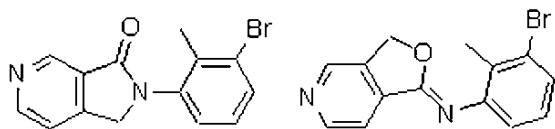
30

40

50

2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-1-オンおよび(Z)-3-ブロモ-N-(フロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-イリデン)-2-メチルアニリンの製造

【化 8 5】



2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-1, 3(2H)-ジオン (4.7 g、14.82 mmol) のメタノール(200 mL) 懸濁液を水素化ホウ素ナトリウム(2 g、52.9 mmol) で処理し、室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理した。混合物をDCMおよびメタノールの混合液で数回抽出した。有機相を合わせ、水で洗浄し、乾燥、濃縮し、N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-ニコチンアミドおよびN-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3-(ヒドロキシメチル) イソニコチンアミドの混合物を灰白色の固形物として得た。

質量スペクトル m/z 321, 323 ($M+H$)⁺.

精製することなしに、この物質をTHF(250 mL)に懸濁し、トリフェニルホスフィン(ポリマー担持、3 mmol P/g レジン、18.44 g、54.8 mmol) およびジエチルアゾジカルボキシレート(6.45 g、37.1 mmol) で処理し、混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、残渣をDCMに溶解し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(EtOAcで溶出)で精製し、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-1-オンを白色の固形物(中間体44-1、2.7 g、60%)として得た。

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 9.21 (1 H, d, $J=0.88$ Hz), 8.84 (1 H, d, $J=5.06$ Hz), 7.63 (1 H, dd, $J=7.70, 1.32$ Hz), 7.51 (1 H, dd, $J=5.06, 0.88$ Hz), 7.22 (1 H, dt, $J=7.70, 1.32$ Hz), 7.17 (1 H, d, $J=7.92$ Hz), 4.76 (2 H, s), 2.31 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 303, 305 ($M+H$)⁺.

(Z)-3-ブロモ-N-(フロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-イリデン)-2-メチルアニリンもまた、白色の固形物(中間体44-2、760 mg、17%)として得、これには異性体(Z)-3-ブロモ-N-(フロ[3,4-c]ピリジン-3(1H)-イリデン)-2-メチルアニリンも含まれていた。

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 9.26 (1 H, s), 8.80 (1 H, d, $J=5.06$ Hz), 7.42 (1 H, dd, $J=5.06, 0.88$ Hz), 7.31 - 7.35 (1 H, m), 7.02 - 7.08 (2 H, m), 5.39 (2 H, s), 2.35 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 303, 305 ($M+H$)⁺.

【0283】

中間体45-1

1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキシアミドの製造

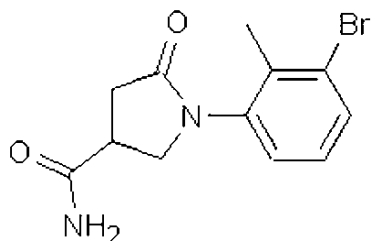
10

20

30

40

【化 8 6】



1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸 (中間体 41-10、100 mg、0.335 mmol)、EDC (129 mg、0.671 mmol)、HOBt (103 mg、0.671 mmol) および 28% アンモニア水の THF (2 mL) 混合物を室温で 5 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (90:10 DCM-メタノールで溶出) で精製し、1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキシアミドを白色の固形物 (26 mg、26%) として得た。

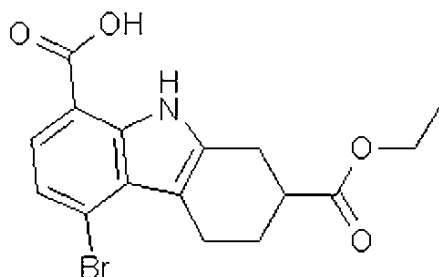
質量スペクトル m/z 297, 299 ($M+H$)⁺.

【0284】

中間体 46-1

5-ブロモ-2-(エトキシカルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボン酸の製造

【化 8 7】



工程 1：亜硝酸ナトリウム (2.448 g、35.5 mmol) の水溶液 (12 mL) を 2-アミノ-4-ブロモ安息香酸 (7.30 g、33.8 mmol) の濃塩酸 (34 mL) の -5℃ の懸濁液に液温が 0℃ を超えない速度で滴下して加えた。得られた懸濁液を -5℃ で 10 分間攪拌し、次いで、激しく攪拌している塩化スズ (II) (13.46 g、71.0 mmol) の濃塩酸 (10 mL) 溶液 (-5℃) に液温が 0℃ を超えない速度で滴下して加えた。得られた懸濁液を室温に昇温し、1 時間攪拌した。沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥し、4-ブロモ-2-ヒドラジニル安息香酸塩酸塩を淡黄色の固形物 (7.79 g、86%) として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (br. s., 1 H) 7.79 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=8.35, 1.76 Hz, 1 H).

質量スペクトル m/z 231, 233 ($M+H$)⁺.

【0285】

工程 2：4-ブロモ-2-ヒドラジニル安息香酸塩酸塩 (16.35 g、58.1 mmol) の酢酸 (171 mL) 懸濁液を攪拌しながらエチル 3-オキソシクロヘキサンカルボキシレート (9.88 g、58.1 mmol) で室温で処理した。混合物を 2.5 時間攪拌して還流し、次いで室温に冷却し、濃縮し、茶色の固形物を得た。これを EtOAc (20 mL) に懸濁し、沈殿を濾過により回収し、EtOAc で洗浄し、風乾し、5-ブロモ-2-(エトキシカルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボン酸 (11.46 g) を得た。濾液を濃縮し、残渣を EtOAc に再懸濁し、沈殿を濾過により回収し、乾燥し、さらなる生成物 (0.82 g) を得、合わせ

て 12.28 g (58%) であった。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.10 (br. s., 1 H) 11.06 (s, 1 H) 7.50 (d, $J=8.13$ Hz, 1 H) 7.19 (d, $J=8.13$ Hz, 1 H) 4.07 – 4.15 (m, 2 H) 3.08 – 3.19 (m, 1 H) 2.99 – 3.08 (m, 1 H) 2.89 – 2.99 (m, 2 H) 2.79 – 2.89 (m, 1 H) 2.09 – 2.22 (m, 1 H) 1.75 – 1.89 (m, 1 H) 1.20 (t, $J=7.14$ Hz, 3 H) .

質量スペクトル m/z 366.0, 368.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0286】

以下の中間体はまた、適当なケトンを経由してエチル 3-オキシシクロヘキサノカルボキシレート
の代わりに用いた点を除き、中間体 46-1 の製造に用いられて方法を用いて製造され
た。

【表 18】

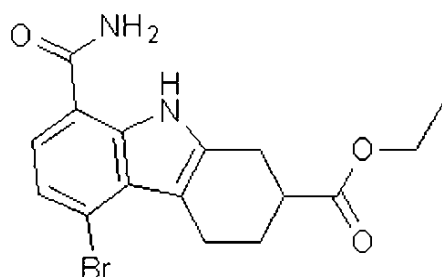
中間体	化合物名	質量 スペクトル
46-2	5-ブロモ-3-(エトキシカルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ- 1H-カルバゾール-8-カルボン酸	366, 368 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
46-3	5-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カル ボン酸	294, 296 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺

【0287】

中間体 47-1

エチル 5-ブロモ-8-カルバモイル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾ
ール-2-カルボキシレートの製造

【化 88】



5-ブロモ-2-(エトキシカルボニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カル
バゾール-8-カルボン酸 (中間体 46-1, 12.28 g, 33.5 mmol)、E
DC (7.71 g, 40.2 mmol)、HOBt (6.16 g, 40.2 mmol) の
THF-DCM (4:1, 335 mL) 懸濁液を 28% 水酸化アンモニウム水溶液 (7.
83 mL, 201 mmol) で処理し、得られた懸濁液を室温で終夜撹拌した。混合物を
濃縮し、残渣を水に懸濁した。沈殿を濾過により回収し、水および EtOAc で洗浄し、
乾燥し、エチル 5-ブロモ-8-カルバモイル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-
カルバゾール-2-カルボキシレート (8.92 g) を得た。濾液を濃縮し、残渣をメタ
ノールに懸濁した。固形物を濾過により回収し、メタノールで洗浄し、風乾し、さらなる
生成物 (0.39 g) を得、合わせて 9.31 g (76%) であった。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1 H) 8.02 (br. s., 1 H) 7.43 (d, $J=8.13$ Hz, 1 H) 7.39 (br. s., 1 H) 7.14 (d, $J=8.13$ Hz, 1 H) 4.02 – 4.17 (m, 2 H) 3.07 – 3.18 (m, 1 H) 2.97 – 3.06 (m, 1 H) 2.86 – 2.98 (m, 2 H) 2.77 – 2.86 (m, 1 H) 2.09 – 2.19 (m, 1 H) 1.72 – 1.86 (m, 1 H) 1.20 (t, $J=7.14$ Hz, 3 H) .

質量スペクトル m/z 365, 367 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0288】

以下の中間体はまた、中間体 46-1 の代わりに中間体 46-2 を用いた点を除き、中

間体 47-1 の製造に用いられた方法を用いて製造された。

【表 19】

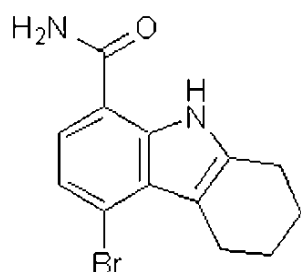
中間体	化合物名	質量 スペクトル
47-2	エチル 5-ブロモ-8-カルバモイル-2,3,4,9-テトラヒドロ- 1H-カルバゾール-3-カルボキシレート	365, 367 (M+H) ⁺

【0289】

中間体 47-3

5-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミ
ドの製造

【化 89】



5-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボン酸（
中間体 46-3、純度 70%、中間体 47-1 の製造方法による不完全な反応で生じた中
間体 47-3 との混合物； 3 g、7.14 mmol）の THF（80 mL）および DCM（
20 mL）混合物を HOAT（1.166 g、8.57 mmol）および EDC（1.6
42 g、8.57 mmol）で処理した。混合物を室温で 2.5 時間攪拌し、次いで、無
水アンモニアガスで約 2 分間処理すると、極めて濃いスラリーが形成された。混合物を 3
0 分間攪拌し、次いで再びアンモニアガスで約 1 分間処理した。さらに 1 時間攪拌後、混
合物を水および EtOAc（固形物を溶解）で希釈した。層を分離し、水相を再び EtO
Ac で抽出した。有機層を合わせ、0.1 M 水酸化ナトリウム水溶液で 2 回、次いで 1 M
塩酸およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し 5-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ
-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドを淡橙-黄褐色の固形物（2.47 g、8
4%、開始物質を産生する不完全な反応による生成物を含む）として得た。

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 10.95（1 H, s）, 8.02（1 H, br. s.）, 7.44（1
H, d, J=7.9 Hz）, 7.38（1 H, br. s.）, 7.14（1 H, d, J=8.1 Hz）, 2.99（2 H
, br. s.）, 2.75（2 H, br. s.）, 1.78（4 H, br. s.）。

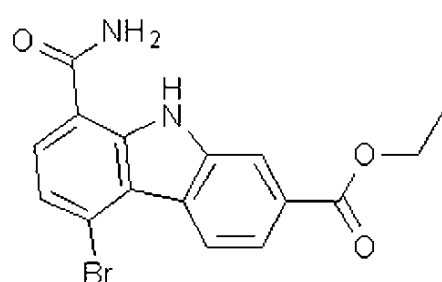
質量スペクトル m/z 293, 295（M+H）⁺。

【0290】

中間体 48-1

エチル 5-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-カルボキシレートの製
造

【化 90】



エチル 5-ブロモ-8-カルバモイル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバ

ゾール-2-カルボキシレート（中間体47-1、9.31g、25.5mmol）および2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン（12.73g、56.1mmol）のトルエン（127mL）懸濁液を攪拌しながら3時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、沈殿を濾過により回収し、トルエンおよび水で洗浄し、風乾した。固形物をメタノールに懸濁し、沈殿を濾過により回収し、メタノールで洗浄し、エチル5-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート（7.68g）を得た。濾液を濃縮し、残渣をメタノールに懸濁した。沈殿を濾過により回収し、メタノールで洗浄し、風乾し、さらなる生成物（0.60g）を得、合わせて8.28g（90%）であった。

^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 12.03（s, 1H） 8.69（d, $J=8.57$ Hz, 1H） 8.51（d, $J=1.10$ Hz, 1H） 8.26（br. s., 1H） 7.93（d, $J=8.13$ Hz, 1H） 7.87（dd, $J=8.57, 1.54$ Hz, 1H） 7.63（br. s., 1H） 7.50（d, $J=8.13$ Hz, 1H） 4.37（q, $J=7.03$ Hz, 2H） 1.37（t, $J=7.14$ Hz, 3H）.

質量スペクトル m/z 361, 363 ($M+H$)⁺.

【0291】

以下の中間体はまた、中間体47-1の代わりに適当な物質を用いた点を除き、中間体48-1の製造に用いられた方法を用いて製造された。

【表20】

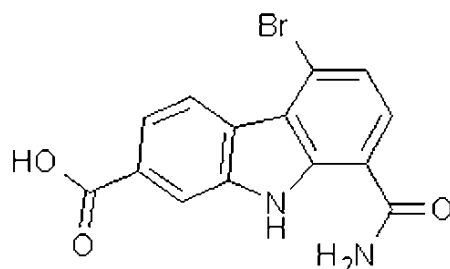
中間体	化合物名	質量 スペクトル
48-2	エチル 5-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-3-カルボキシレート	361, 363 ($M+H$) ⁺
48-3	4-ブロモ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	289, 291 ($M+H$) ⁺

【0292】

中間体49-1

5-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-カルボン酸の製造

【化91】



エチル5-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート（中間体48-1、1.81g、5.01mmol）および水酸化リチウム-水和物（0.601g、15.03mmol）のTHF-エタノール-水（3:1:1、50mL）懸濁液を2時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣を水中で攪拌し、1M塩酸でpH1-2に調整した。沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥し、5-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-カルボン酸を薄茶色の固形物（1.84g、純度約90%、99%）として得た。

^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 12.95（br. s., 1H） 12.02（s, 1H） 8.69（d, $J=8.53$ Hz, 1H） 8.47（s, 1H） 8.28（br. s., 1H） 7.94（d, $J=8.28$ Hz, 2H） 7.87（d, $J=8.28$ Hz, 1H） 7.65（br. s., 1H） 7.51（d, $J=8.03$ Hz, 1H）.

質量スペクトル m/z 331, 333 ($M-H$)⁻.

【0293】

以下の中間体はまた、中間体 48-1 の代わりに適当な物質を用いた点を除き、中間体 49-1 の製造に用いられて方法を用いて製造された。

【表 21】

中間体	化合物名	質量 スペクトル
49-2	5-ブromo-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-3-カルボン酸	331, 333 (M-H) ⁻
49-3	5-ブromo-8-カルバモイル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-カルボン酸	335, 337 (M-H) ⁻

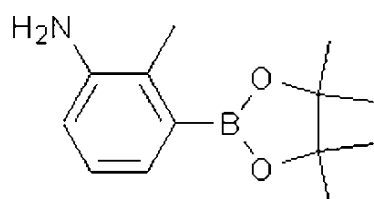
10

【0294】

中間体 50-1

2-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)アニリンの製造

【化92】



20

3-ブromo-2-メチルアニリン (4.00 g, 21.5 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (6.55 g, 25.8 mmol) および酢酸カリウム (4.22 g, 43.0 mmol) の 1,4-ジオキサン (44.8 mL) および DMSO (9.0 mL) 混合物に窒素を 10 分間パージした。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]—ジクロロパラジウム DCM 付加物 (0.527 g, 0.645 mmol) を加え、混合物にさらに 5 分間窒素をパージし、次いで 2 時間加熱還流した。混合物を冷却し、Celite を通して濾過した。固形物を EtOAc で洗浄し、濾液と合わせて水およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (95:5 から 85:15 ヘキサン—EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し、2-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)アニリンを薄黄色のろう状の固形物 (4.4 g, 88%) として得、さらに精製することなく用いた。

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.21 (1 H, dd, J=7.3, 1.0 Hz), 7.02 (1 H, t, J=7.7 Hz), 6.75 (1 H, dd, J=7.8, 1.0 Hz), 3.54 (2 H, br. s.), 2.37 (3 H, s), 1.34 (12 H, s).

質量スペクトル m/z 233.3, 234.3, 235.3 (M+H)⁺.

【0295】

以下の中間体もまた、中間体 50-1 の製造に用いられた方法、または密接に関連した方法を用いて製造された。

40

【表 2 2 - 1】

中間体	開始物質 [a]	化合物名	質量 スペクトル
50-2		2-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)ベンゾニトリル	[b]
50-3		3,5-ジフルオロ-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)アニリン	256.3 (M+H) ⁺
50-4	中間体 1-1	2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1-オン	350.3 (M+H) ⁺
50-5	中間体 1-2	6-フルオロ-2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1-オン	368.1 (M+H) ⁺
50-6	中間体 1-4	5-メトキシ-2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1-オン	380.1 (M+H) ⁺
50-7	中間体 1-5	2-(2-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)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)イソインドリン-1-オン	418.1 (M+H) ⁺
50-8	中間体 1-6	8-メチル-2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1-オン	364.0 (M+H) ⁺
50-9	中間体 2-1	2-(2-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)フェニル)-3-オキシイソインドリン-5-カルボニトリル	375.3 (M+H) ⁺
50-10	中間体 3-1	5-フルオロ-2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1,3-ジオン	382.1 (M+H) ⁺
50-11	中間体 3-2	5- <i>tert</i> -ブチル-2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1,3-ジオン	420.2 (M+H) ⁺
50-12	中間体 4-1	2-(2-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)フェニル)オクタヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	356.1 (M+H) ⁺
50-13	中間体 4-2	2-(2-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)フェニル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-1H-イソインドール-1-オン	354.2 (M+H) ⁺

10

20

30

【表 2 2 - 2】

50-14	中間体 4-3	6- <i>tert</i> -ブチル-2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1-オン	406.2 (M+H) ⁺
50-15	中間体 4-4	5- <i>tert</i> -ブチル-2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1-オン	406.2 (M+H) ⁺
50-16	中間体 4-5	7-フルオロ-2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1-オン	368.3 (M+H) ⁺
50-17	中間体 4-6	4-フルオロ-2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1-オン	368.3 (M+H) ⁺
50-18	中間体 4-7	5-メチル-2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1-オン	364.2 (M+H) ⁺
50-19	中間体 4-8	5-フルオロ-2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1-オン	368.2 (M+H) ⁺
50-20	中間体 5-1	5-メチル-2-(4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)イソインドリン-1-オン	365.2 (M+H) ⁺
50-21	中間体 5-2	2-(4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)イソインドリン-1-オン	351.2 (M+H) ⁺
50-22	中間体 6-1	2-(3-フルオロ-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)ピリジン-2-イル)イソインドリン-1-オン	355 (M+H) ⁺
50-23	中間体 7-1	2-メチル-3-(2-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)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン	377.3 (M+H) ⁺
50-24	中間体 8-1	3-(2-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)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン	363.3 (M+H) ⁺
50-25	中間体 8-2	5-フルオロ-3-(2-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)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン	381.3 (M+H) ⁺

10

20

30

【表 2 2 - 3】

50-26	中間体 8-3	6-クロロ-3-(2-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)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン	397, 399 (M+H) ⁺
50-27	中間体 9-1	6-フルオロ-3-(2-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)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン	381.3 (M+H) ⁺
50-28	中間体 9-2	6-メチル-3-(2-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)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン	377.3 (M+H) ⁺
50-29	中間体 10-1	2-(2-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)フェニル)イソキノリン-1(2H)-オン	362.3 (M+H) ⁺
50-30	中間体 11-1	7-(2-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)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8(7H)-オン	352.1 (M+H) ⁺
50-31	中間体 12-1	ピロリジン-1-イル(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-インドル-2-イル)メタノン	341.1 (M+H) ⁺
50-32	中間体 13-1	2-(2-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)フェニル)イソインドリン	336.2 (M+H) ⁺
50-33	中間体 17-1	5-メチル-3-フェニル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-オン	366.1 (M+H) ⁺
50-34	中間体 18-1	5-メチル-3-フェニル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4(3H)-オン	366.1 (M+H) ⁺
50-35	中間体 19-1	5-メチル-3-フェニル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2,4(3H)-ジオン	380.1 (M+H) ⁺
50-36	中間体 20-1	N-(2-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)フェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	350.3 (M+H) ⁺
50-37	中間体 21-1	<i>tert</i> -ブチル 6-(4-フルオロフェニル)-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)-1H-インドル-1-カルボキシレート	438.2 (M+H) ⁺

10

20

30

【表 2 2 - 4】

50-38	中間体 9-7	3-(2-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)フェニル)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4(3H)-オン	447.1 (M+H) ⁺
50-39	中間体 23-1	7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	274.1 (M+H) ⁺
50-40	中間体 24-1	2-(4-フルオロフェニル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン	368.1 (M+H) ⁺
50-41	中間体 25-1	1-(4-フルオロベンジル)-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-インドール	352.2 (M+H) ⁺
50-42	中間体 26-1	(4-フルオロフェニル)(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)メタノン	377.24 (M+H) ⁺
50-43	中間体 27-1	1-(2-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)フェニル)ピペリジン-2-オン	316.3 (M+H) ⁺
50-44	中間体 28-1	N-(2-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)フェニル)シクロプロパンカルボキシアミド	302.2 (M+H) ⁺
50-45	中間体 34-1	2-フルオロ-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)アニリン	238.1 (M+H) ⁺
50-46	中間体 39-1	2-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-6-(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-ベンゾ[d]イミダゾール	353.2 (M+H) ⁺
50-47	中間体 40-1	N,N-ビス(<i>tert</i> -ブチルオキシカルボニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4-メチルチアゾール-2-イルアミン	441.2 (M+H) ⁺
50-48	中間体 9-3	8-フルオロ-3-(2-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)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン	381.2 (M+H) ⁺
50-49	中間体 44-1	2-(2-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)フェニル)-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-3(2H)-オン	351.5 (M+H) ⁺

10

20

30

【表 2 2 - 5】

50-50	中間体 44-2	(Z)-N-(フロ[3,4-c]ピリジン-1(3H)-イルイデ ン)-2-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)アニリン	351.3 (M+H) ⁺
50-51	中間体 9- 4	8-メトキシ-3-(2-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)フェニル)キ ナゾリン-4(3H)-オン	393.1 (M+H) ⁺
50-52	中間体 9- 5	5-メトキシ-3-(2-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)フェニル)キ ナゾリン-4(3H)-オン	393.1 (M+H) ⁺
50-53	中間体 9- 6	7-メトキシ-3-(2-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)フェニル)キ ナゾリン-4(3H)-オン	393.1 (M+H) ⁺
50-54	中間体 32-9	N-(2-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)フェニル)キナゾリン-4- アミン	362.0 (M+H) ⁺
50-55	中間体 32-6	5-フルオロ-N-(2-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)フェニル)キ ナゾリン-4-アミン	379.9 (M+H) ⁺
50-56	中間体 32-3	7-フルオロ-N-(2-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)フェニル)キ ナゾリン-4-アミン	380.0 (M+H) ⁺
50-57	中間体 32-7	8-フルオロ-N-(2-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)フェニル)キ ナゾリン-4-アミン	380.0 (M+H) ⁺
50-58	中間体 9- 8	8-メチル-3-(2-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)フェニル)キ ナゾリン-4(3H)-オン	377.1 (M+H) ⁺
50-59	中間体 9- 9	8-メトキシ-3-(2-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)フェニル)キ ナゾリン-4(3H)-オン	393.1 (M+H) ⁺
50-60	中間体 9- 10	7-フルオロ-3-(2-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)フェニル)キ ナゾリン-4(3H)-オン	381.1 (M+H) ⁺
[a] 開始物質が市販のものである場合、記載はしない。			
[b] ¹ H NMR (400 MHz, methanol-d ₄) δ 7.96 (1 H, dd, J=7.59, 1.21 Hz), 7.72 (1 H, dd, J=7.70, 1.32 Hz), 7.33 (1 H, t, J=7.37 Hz), 2.72 (3 H, s), 1.37 (12 H, s).			

【0296】

中間体 5 1 - 1 および 5 1 - 2

6-クロロ-2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1-オンおよび5-クロロ-2
-(2-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)フェニル)イソインドリン-1-オンの製造

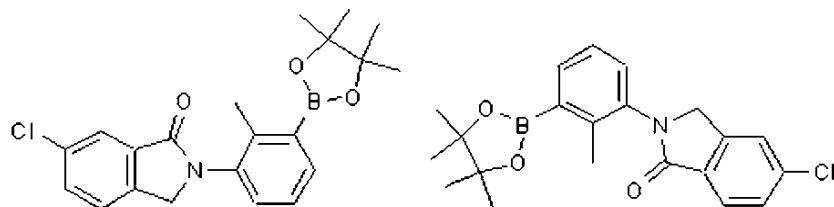
10

20

30

40

【化 9 3】



未精製の 2- (3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-クロロイソインドリン-1, 3-ジオン (中間体 3-3、3.77 g、10.75 mmol) のメタノール (100 mL) 懸濁液を水素化ホウ素ナトリウム (1.017 g、26.9 mmol) で処理し、室温で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮し、生じた固形物を DCM (20 mL) に懸濁し、トリエチルシラン (18.12 mL、113 mmol) で処理し、室温で撹拌した。数分後、混合物をゆっくりと TFA (4.37 mL、56.7 mmol) で処理し、10 分間撹拌した。さらに TFA (4.37 mL、56.7 mmol) を加え、溶液を室温で 1.5 時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を DCM に溶解した。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (25:75 EtOAc-ヘキサンで溶出) で精製し、固形物 (2- (3-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-クロロイソインドリン-1-オンおよび 2- (3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-クロロイソインドリン-1-オン両方を含む) を得た。中間体 50-1 の製造に用いた方法により、この物質 (0.85 g、2.53 mmol) を 6-クロロ-2- (2-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) フェニル) イソインドリン-1-オンおよび 5-クロロ-2- (2-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) フェニル) イソインドリン-1-オンの混合物に変換し、カラムクロマトグラフィ (95:5 から 75:25 ヘキサン-EtOAc のグラジエントで溶出) で分離した。

6-クロロ-2- (2-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) フェニル) イソインドリン-1-オン (中間体 51-1、126 mg、13%) : ^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 7.94 (1 H, d, $J=1.9$ Hz), 7.83 (1 H, dd, $J=7.1, 1.8$ Hz), 7.57 (1 H, dd, $J=8.0, 1.9$ Hz), 7.44 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.27 - 7.33 (2 H, m), 4.66 (2 H, s), 2.41 (3 H, s), 1.35 (12 H, s).

質量スペクトル m/z 384, 386 ($M+H$) $^+$.

5-クロロ-2- (2-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) フェニル) イソインドリン-1-オン (中間体 51-2、315 mg、33%) : ^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 7.88 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 7.82 (1 H, dd, $J=7.1, 1.8$ Hz), 7.48 - 7.54 (2 H, m), 7.27 - 7.32 (2 H, m), 4.66 (2 H, s), 2.41 (3 H, s), 1.35 (12 H, s).

質量スペクトル m/z 384, 386 ($M+H$) $^+$.

【0297】

中間体 52-1

4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (8-メチル-2-フェニルクロマン-7-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロランの製造

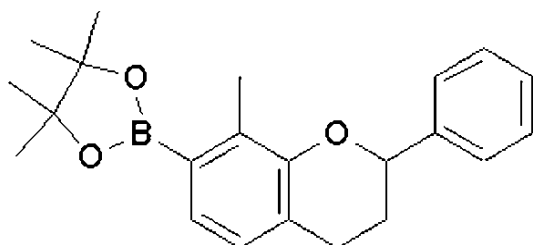
10

20

30

40

【化 9 4】



8-メチル-2-フェニルクロマン-7-イル トリフルオロメタンスルホン酸塩（中間体14-1、0.300g、0.806mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）（0.246g、0.967mmol）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]-ジクロロパラジウム DCM付加物（0.066g、0.081mmol）、ジフェニルホスホリルフェロセン（0.045g、0.081mmol）およびリン酸三カリウム（0.342g、1.611mmol）のDMF混合物を密閉チューブ内で窒素下、80℃で15時間加熱した。混合物を冷却し、EtOAc（30mL）で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液（10mL）、水（10mL）およびブライン（10mL）で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（97.5:2.5から95:5ヘキサン-EtOAcで溶出）で精製し、4,4,5,5-テトラメチル-2-（8-メチル-2-フェニルクロマン-7-イル）-1,3,2-ジオキサボロランを無色の液体（純度約85%）として得た。

^1H NMR（400 MHz, chloroform-d） δ 7.35 – 7.46（4 H, m）, 7.26 – 7.35（2 H, m）, 6.92（1 H, d, $J=7.48$ Hz）, 5.11（1 H, dd, $J=9.79, 2.31$ Hz）, 2.98（1 H, ddd, $J=16.84, 11.11, 6.16$ Hz）, 2.70 – 2.83（1 H, m）, 2.40 – 2.54（3 H, m）, 2.15 – 2.30（1 H, m）, 1.92 – 2.04（1 H, m）, 1.34（12 H, s）. 質量スペクトル m/z 351.1（ $M+H$ ） $^+$.

【0298】

以下の中間体もまた、中間体52-1の製造に用いられた方法を用いて製造された。

【表 2 3】

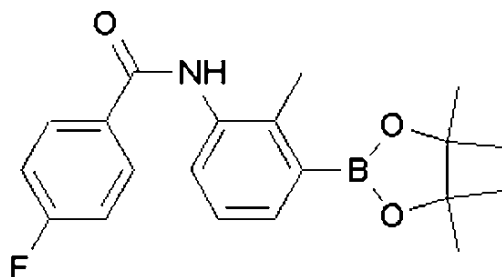
中間体	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
52-2	中間体 15-1	3-フェニル-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-オン	352.3 ($M+H$) $^+$

【0299】

中間体 53-1

4-フルオロ-N-（2-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）フェニル）ベンズアミドの製造

【化 9 5】



10

20

30

40

50

2-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)アニリン(中間体50-1、1.10g、4.72mmol)のEtOAc(25mL)溶液をTEA(0.789mL、5.66mmol)、次いで4-フルオロベンゾイルクロリド(0.577mL、4.81mmol)で処理し、混合物を室温で攪拌した。22時間後、混合物をEtOAcで希釈し、水で2回、次いでブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し、4-フルオロ-N-(2-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)フェニル)ベンズアミドをガラス状の泡沫(1.705g、純度約90%、92%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.96 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H) 7.90 (dd, $J=8.6, 5.3$ Hz, 2 H) 7.66 (dd, $J=7.4, 1.2$ Hz, 1 H) 7.63 (br. s., 1 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 7.18 (t, $J=8.6$ Hz, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 1.36 (s, 12 H).

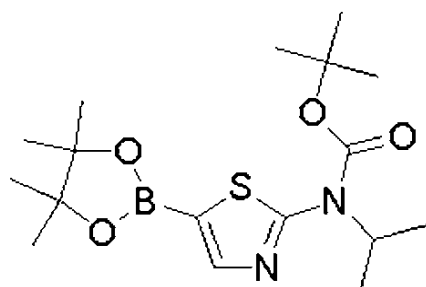
質量スペクトル m/z 356.1 (M+H) $^+$.

【0300】

中間体54-1

tert-ブチル-イソプロピル(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)チアゾール-2-イル)カルバメートの製造

【化96】



tert-ブチル5-プロモチアゾール-2-イル(イソプロピル)カルバメート(中間体43-1、7.5g、23.3mmol)のTHF(50mL)溶液をn-ブチルリチウム(1.6M/ヘキサン、21.8mL、34.88mmol)を-78℃で滴下して処理した。得られた溶液を-78℃で10分間攪拌し、次いで、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(6.49g、34.9mmol)を滴下して処理した。混合物を-78℃で2時間攪拌し、次いで室温に昇温し、50%塩化アンモニウム水溶液(50mL)で処理した。混合物をEtOAc(100mL)で抽出し、有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をヘキサン(30mL)でスラリー状にし、沈殿を濾過により回収し、ヘキサン(20mL)で洗浄し、乾燥し、tert-ブチル-イソプロピル(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)チアゾール-2-イル)カルバメートを黄色の固形物(4.17g、48%)として得た。

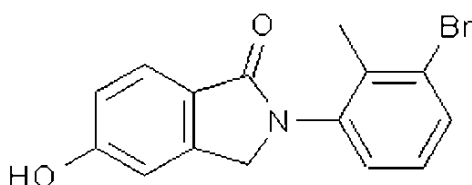
^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.95 (s, 1 H) 5.37 (m, 1 H) 1.60 (s, 9 H) 1.44 (d, 6.7 Hz, 6 H) 1.34 (s, 12 H).

【0301】

中間体55-1

2-(3-ブromo-2-メチルフェニル)-5-ヒドロキシインドリン-1-オンの製造

【化97】



10

20

30

40

50

2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-メトキシイソインドリン-1-オン(中間体1-4、100mg、0.30mmol)および1.0M三臭化ホウ素のDCM(900μL、0.90mmol)混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(EtOAc-ヘキサンで溶出)で精製し、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-ヒドロキシイソインドリン-1-オンを灰白色の固形物(62mg、65%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 10.27 (1 H, br. s.), 7.64 (1 H, dd, $J=7.9, 0.9$ Hz), 7.59 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.44 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.25 (1 H, t, $J=7.9$ Hz), 6.98 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 6.93 (1 H, dd, $J=8.3, 2.1$ Hz), 4.77 (2 H, s), 2.20 (3 H, s).

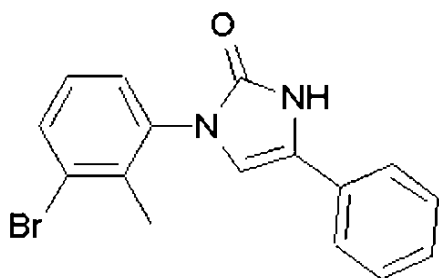
質量スペクトル m/z 318, 320 ($M+H$) $^+$.

【0302】

中間体56-1

1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-2(3H)-オンの製造

【化98】



工程1: 3-ブロモ-2-メチルアニリン(0.620mL、5.03mmol)および炭酸水素ナトリウム(565mg、6.73mmol)のアゼトニトリル(4.5mL)混合物を2-ブロモ-1-フェニルエタノン(500mg、2.51mmol)で処理し、混合物を室温で攪拌した。24時間後、懸濁液を濾過し、沈殿を水に懸濁し、超音波処理し、再度濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥し、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニルアミノ)-1-フェニルエタノンを灰白色の固形物(508mg、67%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 8.00 – 8.06 (2 H, m), 7.61 – 7.68 (1 H, m), 7.53 (2 H, t, $J=7.6$ Hz), 6.94 – 7.01 (2 H, m), 6.51 – 6.58 (1 H, m), 5.06 (1 H, t, $J=4.1$ Hz), 4.62 (2 H, d, $J=4.4$ Hz), 2.40 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 304, 306 ($M+H$) $^+$.

【0303】

工程2: Congiu et al. (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 989)の方法に従い、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニルアミノ)-1-フェニルエタノン(250mg、0.822mmol)を、カラムクロマトグラフィ(25:75 EtOAc-ヘキサンからEtOAcのグラジエントで溶出)による精製を経て、1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-4-フェニル-1H-イミダゾール-2(3H)-オンに、白色の固形物(59mg、22%)として変換した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (1 H, s), 7.70 (1 H, dd, $J=8.0, 1.0$ Hz), 7.59 (2 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.34 – 7.43 (3 H, m), 7.21 – 7.32 (3 H, m), 2.27 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 329, 331 ($M+H$) $^+$.

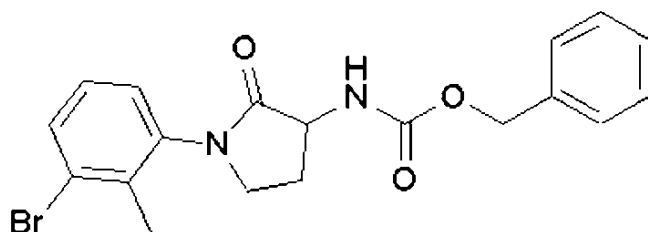
【0304】

中間体57-1

ラセミベンジル1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-オキシピロリジン-3-イ

ルカルバメートの製造

【化 9 9】



工程 1: 3-ブロモ-2-メチルアニリン(0.662 mL、5.37 mmol) および
ラセミ 2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-(メチルチオ)ブタン酸(1.52
3 g、5.37 mmol) のアセトニトリル(25 mL)溶液を 1-ヒドロキシ-7-アザ
ベンゾトリアゾール(0.878 g、6.45 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(
1.877 mL、10.75 mmol) および EDC(1.236 g、6.45 mmol)
で処理し、室温で攪拌した。20.5 時間後、混合物を水および酢酸エチルで希釈した。
有機相を分離し、1 M 塩酸水および炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、濾過して綿状の
白色の固形物を除去した。濾液を乾燥、濃縮し、残渣をエタノールから再結晶し、ラセミ
ベンジル 1-(3-ブロモ-2-メチルフェニルアミノ)-4-(メチルチオ)-1-オキ
ソブタン-2-イルカルバメートを黄褐色の固形物(1.33 g、69%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 8.08 (1 H, br. s.), 7.68 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.39 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.34 (5 H, s), 7.04 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 5.58 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 5.14 (2 H, s), 4.53 (1 H, q, $J=7.0$ Hz), 2.55 – 2.72 (2 H, m), 2.28 (3 H, br. s.), 2.17 – 2.27 (1 H, m), 2.12 (3 H, s), 2.01 – 2.10 (1 H, m).

質量スペクトル m/z 451, 453 ($M+H$) $^+$.

【0305】

工程 2: ラセミベンジル 1-(3-ブロモ-2-メチルフェニルアミノ)-4-(メチ
ルチオ)-1-オキソブタン-2-イルカルバメート(1.31 g、2.90 mmol) お
よび DCM (4 mL) をヨードメタン(7.5 mL、120 mmol) で希釈し、混合物
を室温で攪拌した。24.5 時間後、混合物(不溶性の赤みを帯びた油状物を含む溶液)
を減圧下で濃縮した。残渣を DCM で 3 回処理し、減圧下で濃縮し、ラセミ(3-(ベンジ
ルオキシカルボニルアミノ)-4-(3-ブロモ-2-メチルフェニルアミノ)-4-オ
キソブチル)ジメチルスルホニウムヨージドを橙-黄色のガラス状の泡沫(1.75 g、
97%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 9.16 (1 H, br. s.), 7.28 – 7.46 (7 H, m), 6.99 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 6.71 (1 H, d, $J=6.8$ Hz), 5.11 (2 H, s), 4.84 (1 H, br. s.), 3.75 (1 H, br. s.), 3.54 (1 H, br. s.), 3.14 (3 H, br. s.), 2.96 (3 H, s), 2.75 (1 H, br. s.), 2.33 – 2.41 (1 H, m), 2.30 (3 H, br. s.).

質量スペクトル m/z 465, 467 (M) $^+$.

【0306】

工程 3: ラセミ(3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-(3-ブロモ-2-メ
チルフェニルアミノ)-4-オキソブチル)ジメチルスルホニウムヨージド(1.96 g、
3.30 mmol) の無水 DMSO (33 mL) 溶液を室温で攪拌し、炭酸セシウム(2.
69 g、8.26 mmol) を 3 回に分けて 25 分間かけて処理した。4.5 時間後、
混合物を EtOAc で希釈し、水で 3 回、ブラインで 2 回洗浄し、乾燥、濃縮し、ラセミ
ベンジル 1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イルカル
バメートを黄褐色の固形物(1.248 g、94%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 7.52 – 7.58 (1 H, m), 7.30 – 7.40 (5 H, m), 7.10 (2 H, d, $J=5.1$ Hz), 5.47 (1 H, br. s.), 5.15 (2 H, s), 4.39

(1 H, ddd, $J=10.6, 8.3, 5.2$ Hz), 3.72 (1 H, td, $J=9.9, 6.4$ Hz), 3.60 (1 H, t, $J=9.4$ Hz), 2.27 (3 H, s), 2.11 – 2.26 (2 H, m).

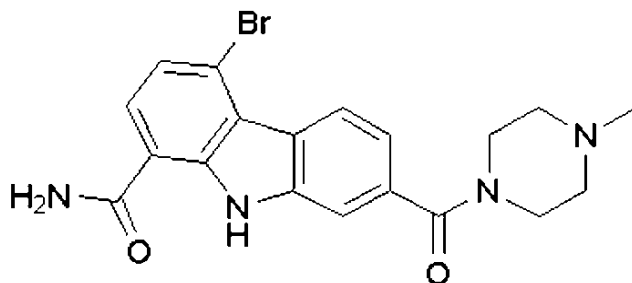
質量スペクトル m/z 425, 427 ($M+Na$)⁺.

【0307】

実施例 1-1

4-ブロモ-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化100】



10

5-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-カルボン酸 (中間体 49-1, 1.84 g, 4.97 mmol)、EDC (1.334 g, 6.96 mmol)、および HOBt (1.066 g, 6.96 mmol) の THF-DCM-DMF (4:1:1) (124 mL) 懸濁液を 1-メチルピペラジン (1.656 mL, 14.91 mmol) で処理し、混合物を室温で 3 日間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を DCM および炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し油状物を得た。これをカラムクロマトグラフィ (DCM-2 M メタノールアンモニア、100:0-95:5-92.5:7.5) で精製した。得られた固形物を EtOAc で懸濁し、濾過により回収し、乾燥し、4-ブロモ-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (1.57 g, 76%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (s, 1 H) 8.57 (d, $J=8.13$ Hz, 1 H) 8.20 (br. s., 1 H) 7.84 (d, $J=8.35$ Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.56 (br. s., 1 H) 7.42 (d, $J=8.13$ Hz, 1 H) 7.22 (d, $J=8.13$ Hz, 1 H) 3.30 – 3.70 (m, 4 H) 2.19 – 2.39 (m, 4 H) 2.16 (s, 3 H).

30

質量スペクトル m/z 415, 417 ($M+H$)⁺.

【0308】

以下の実施例および中間体もまた、実施例 1-1 の製造に用いられた方法、またはそれに密接に関連した方法を用いて製造された。

【表 2 4】

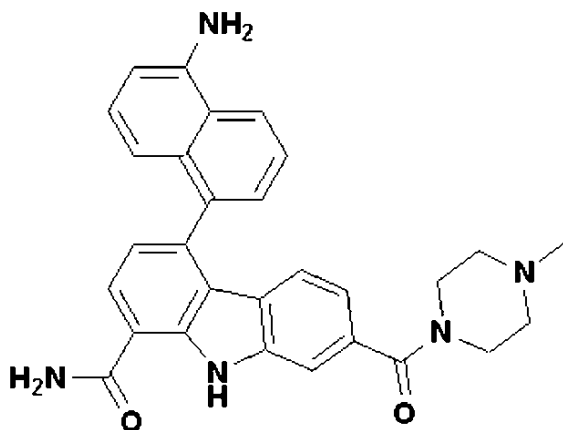
実施例 /中間 体	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
1-2	中間体 49-2	4-ブromo-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)- 9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	415, 417 (M+H) ⁺
1-3	中間体 49-3	5-ブromo-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)- 2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボ キシアミド	419, 421 (M+H) ⁺
中間体 1-4(a)	中間体 49-1	4-ブromo-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カル バゾール-1-カルボキシアミド	402, 404 (M+H) ⁺
中間体 1-5(a)	中間体 49-3	5-ブromo-N ² -(3-(ジメチルアミノ)プロピル)- 2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカル ボキシアミド	421, 423 (M+H) ⁺
中間体 1-6(a)	中間体 49-3	5-ブromo-N ² -(4-(ジメチルアミノ)ブチル)- 2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカル ボキシアミド	435, 437 (M+H) ⁺
中間体 1-7(a)	中間体 49-3	5-ブromo-N ² -(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)- 2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカル ボキシアミド	420, 422 (M+H) ⁺
中間体 1-8(a)	中間体 49-3	5-ブromo-N ² -(1-メチルピペリジン-4-イル)- 2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカル ボキシアミド	433, 435 (M+H) ⁺
中間体 1-9(a)	中間体 49-3	5-ブromo-N ² -メチル-N ² -(1-メチルピペリジン-4- イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール- 2,8-ジカルボキシアミド	447, 449 (M+H) ⁺
中間体 1- 10(a)	中間体 49-1	4-ブromo-N ⁷ ,N ⁷ -ジメチル-9H-カルバゾール-1,7- ジカルボキシアミド	380, 382 (M+H) ⁺

【0309】

実施例 2-1

4-(5-アミノナフタレン-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-
9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化101】



工程 1: トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (27.6 mg、0.031 mmol) およびトリクロヘキシルホスフィン (1.0 M/トルエン、0.144 mL、0.144 mmol) の 1,4-ジオキサン (8 mL) 溶液をアルゴンで 10 分間パー

ジした。4-ブロモ-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（実施例1-1、500mg、1.204mmol）、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン)（336mg、1.324mmol）および酢酸カリウム（177mg、1.806mmol）を加え、アルゴンによるパージをさらに5分間続け、混合物を密閉チューブ内で攪拌しながら85-90℃で18時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水およびEtOAcで希釈し、層を分離した。水相をEtOAcで2回抽出し、有機相を合わせ、乾燥、濃縮した。残渣をアセトニトリルで処理し、濾過し、濾液を濃縮し、7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-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)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを黄色-黄褐色のガラス状の泡沫(602mg)として得、さらに精製することなく用いた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.65 (s, 1H) 8.86 (d, J=8.3 Hz, 1H) 8.25 (br. s., 1H) 7.95 (d, J=7.7 Hz, 1H) 7.90 - 7.94 (m, 2H) 7.58 (d, J=7.5 Hz, 1H) 7.16 (d, J=6.8 Hz, 1H) 3.36 - 3.72 (m, 4H) 2.34 (br. s., 4H) 2.21 (s, 3H) 1.43 (s, 12H); 脂肪性の不純物が見られた。

質量スペクトル m/z 463.34 (M+H)⁺.

【0310】

工程2: 7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-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)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（工程1により製造された粗生成物、40mg、0.065mmol）、5-ブロモナフタレン-1-アミン（21.61mg、0.097mmol）、および炭酸カリウム（13.45mg、0.097mmol）のトルエン（1.5mL）およびエタノール（0.75mL）混合物を[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-フェロセン]ジクロロパラジウム（II）DCM錯体（5.3mg、0.007mmol）で処理し、アルゴンで約5分間パージした。混合物を90℃で19時間加熱し、次いで室温に冷却し、濃縮した。残渣をプラパラティブHPLCで濃縮し、次いで、EtOAcおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理し、水相を再びEtOAcで抽出し、有機相を合わせて乾燥、濃縮し、4-(5-アミノナフタレン-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを薄黄色の固形物（13.1mg、42%）として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.71 (s, 1H) 8.22 - 8.27 (m, 2H) 8.07 (d, J=7.7 Hz, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.55 (br. s., 1H) 7.52 (dd, J=8.6, 6.8 Hz, 1H) 7.42 (dd, J=6.9, 1.0 Hz, 1H) 7.09 (d, J=7.7 Hz, 1H) 6.96 (dd, J=8.2, 7.6 Hz, 1H) 6.64 - 6.70 (m, 2H) 6.49 (d, J=8.3 Hz, 1H) 6.38 (d, J=8.1 Hz, 1H) 5.85 (s, 2H) 3.48 - 3.59 (m, 4H) 2.17 - 2.37 (m, 4H) 2.14 (s, 3H).

質量スペクトル m/z 478.10 (M+H)⁺.

【0311】

実施例2-2

4-(イソキノリン-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

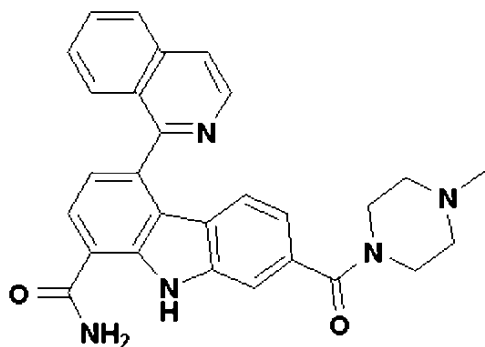
10

20

30

40

【化 1 0 2】



10

実施例 2-1 の工程 2 の方法を用いて、7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-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)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（実施例 2-1 の工程 1 により製造した粗生成物、40 mg、0.065 mmol）および 1-クロロイソキノリン（15.92 mg、0.097 mmol）を 4-(イソキノリン-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（6 mg、20%）に変換した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1 H) 8.71 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H) 8.32 (br. s., 1 H) 8.15 (d, $J=7.7$ Hz, 2 H) 8.06 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H) 7.80 (dd, $J=8.2, 6.5, 1.5$ Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.63 (br. s., 1 H) 7.46 – 7.55 (m, 2 H) 7.25 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 6.71 (dd, $J=8.2, 1.4$ Hz, 1 H) 6.24 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 3.46 – 3.62 (m, 4 H) 2.18 – 2.34 (m, 4 H) 2.16 (s, 3 H).

20

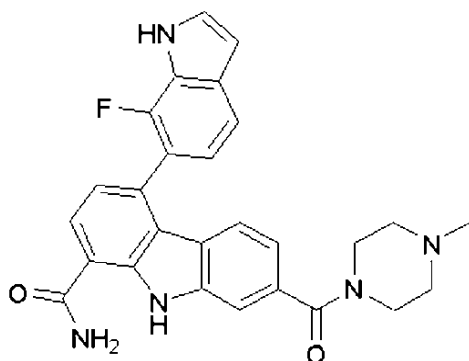
質量スペクトル m/z 464.3 ($M+H$) $^+$.

【0 3 1 2】

実施例 2-3

4-(7-フルオロ-1H-インドール-6-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 1 0 3】



30

40

7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-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)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（実施例 2-1 の工程 1 の方法により製造、75 mg、0.065 mmol）、6-ブロモ-7-フルオロ-1H-インドール（米国特許出願 2007/112005 により製造、18.7 mg、0.087 mmol）、および 2 M 炭酸ナトリウム水溶液（0.081 mL、0.162 mmol）のトルエン（0.8 mL）およびエタノール（0.2 mL）混合物をアルゴンでパージし、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（7.5 mg、0.007 mmol）で処理し、90℃で加熱した。16 時間後、混合物を室温に冷却した。残渣をプレパラティブ HPLC で精製した。得られた TFA 塩を炭酸水素ナトリウム水溶液および EtOAc で分液処理し、有機抽出物を乾燥、濃縮し、4-(

50

7-フルオロ-1H-インドール-6-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを灰白色の固形物(9 mg、30%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 7.99 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=0.9$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.39 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H) 7.25 (dd, $J=8.1$, 1.1 Hz, 1 H) 7.21 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H) 7.08 (dd, $J=8.1$, 6.4 Hz, 1 H) 6.92 (dd, $J=8.1$, 1.5 Hz, 1 H) 6.63 (t, $J=3.3$ Hz, 1 H) 3.77 (br. s., 2 H) 3.49 (br. s., 2 H) 2.51 (br. s., 2 H) 2.39 (br. s., 2 H) 2.30 (s, 3 H).

質量スペクトル m/z 470.1 ($M+H$) $^+$.

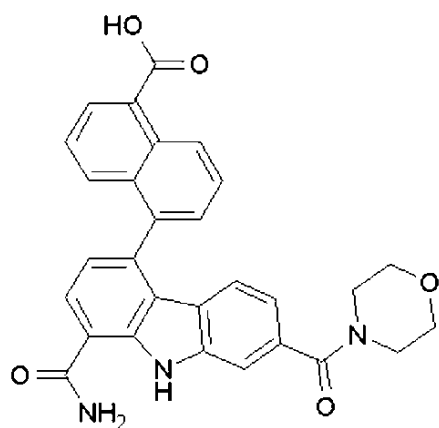
【0313】

10

実施例 2-4

5-(1-カルバモイル-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-1-ナフトエ酸の製造

【化104】



20

実施例 2-1 の方法を用いて、4-ブロモ-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (中間体 1-4(a)) および 4-ブロモ-1-ナフトエ酸 (Hausmann, Chem. Ber., 1876, 9, 1519の方法により製造) を 5-(1-カルバモイル-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-1-ナフトエ酸に変換した (総収率 42%)。

30

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 13.32 (br. s., 1 H) 11.80 (s, 1 H) 9.03 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H) 8.29 (br. s., 1 H) 8.08 - 8.17 (m, 2 H) 7.82 (dd, $J=8.7$, 7.1 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.64 (d, $J=6.4$ Hz, 1 H) 7.61 (br. s., 1 H) 7.55 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.37 (dd, $J=8.3$, 7.3 Hz, 1 H) 7.16 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H) 6.72 (dd, $J=8.3$, 1.3 Hz, 1 H) 6.28 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 3.53 (br. s., 8 H).

質量スペクトル m/z 494.3 ($M+H$) $^+$.

【0314】

以下の表中の実施例もまた、実施例 2-1 から 2-4 の製造に用いられた方法、またはそれらと密接に関連する方法を用いて製造された。

40

【表 2 5 - 1】

実施例	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
2-5	実施例 1-1 [a]	3-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-2-フルオロ安息香酸(TFA塩として製造)	475.3 (M+H) ⁺
2-8	実施例 1-1 [a]	2-(3-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-4-フルオロフェニル)酢酸(TFA塩として製造)	489.3 (M+H) ⁺
2-7	実施例 1-1 [a]	4-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	446.3 (M+H) ⁺
2-8	実施例 1-1 [a]	4-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	499.3 (M+H) ⁺
2-9	実施例 1-1 [a]	4-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	445.3 (M+H) ⁺
2-10	実施例 1-1 [a]	4-(5-シアノ-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	456.3 (M+H) ⁺
2-11	実施例 1-1 [a]	4-(5-アセチル-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	473.3 (M+H) ⁺
2-12	実施例 1-1 [a]	4-(2,5-ジフルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	449.2 (M+H) ⁺
2-13	実施例 1-1 [a]	4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	465, 467 (M+H) ⁺
2-14	実施例 1-1 [a]	4-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	449.2 (M+H) ⁺
2-15	実施例 1-1 [a]	4-(5-アセトアミドイソキノリン-8-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	521.4 (M+H) ⁺
2-16	中間体 1-4(a) [a]	3-(1-カルバモイル-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-4-フルオロ安息香酸	462.2 (M+H) ⁺

10

20

30

【表 2 5 - 2】

2-17	中間体 1-4(a) [a]	2-(3-(1-カルバモイル-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-4-フルオロフェニル)酢酸	476.2 (M+H) ⁺	10
2-18	実施例 1-2 [a]	4-(2-フルオロフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	431.2 (M+H) ⁺	
2-19	実施例 1-1 [a]	4-(1H-インダゾール-6-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	453.1 (M+H) ⁺	
2-20	実施例 1-1 [a]	4-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	446.1 (M+H) ⁺	
2-21	実施例 1-1 [a]	4-(4-アセトアミド-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	488.1 (M+H) ⁺	
2-22	実施例 1-1 [a]	4-(イソキノリン-8-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	464.3 (M+H) ⁺	20
2-23	実施例 1-1 [a]	3-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-4-フルオロ安息香酸(TFA塩として製造)	475.3 (M+H) ⁺	
2-24	実施例 1-1, 中間体 12-2	4-(2-(エチルカルバモイル)-1H-インドール-4-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	523.2 (M+H) ⁺	
2-25	実施例 1-1, 中間体 12-3	4-(2-(4-フルオロフェニルカルバモイル)-1H-インドール-4-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	589.2 (M+H) ⁺	30
2-26	実施例 1-1, 中間体 30-1	4-(2-メチル-3-(2-オキソ-3-m-トリルイミダゾリジン-1-イル)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	601.5 (M+H) ⁺	
2-27	実施例 1-1, 中間体 8-1	4-(3-フルオロ-2-(1-オキソイソインドリン-2-イル)ピリジン-4-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	563.3 (M+H) ⁺	
2-28	実施例 1-1 [b]	5-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-1-ナフトエ酸 (TFA塩として製造)	507.3 (M+H) ⁺	40

【表 2 5 - 3】

2-29	実施例 1-1 [a]	4-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-3-フルオロ安息香酸(TFA塩として製造)	475.3 (M+H) ⁺	10
2-30	実施例 1-1, 中間体 33-1	4-(2-メチル-3-(4-メチルピリジン-2-イルアミノ)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	533.3 (M+H) ⁺	
2-31	実施例 1-1, 中間体 33-2	4-(2-メチル-3-(5-メチルピリジン-2-イルアミノ)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	533.3 (M+H) ⁺	
2-32	実施例 1-1, 中間体 33-3	4-(2-メチル-3-(ピリジン-2-イルアミノ)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	519.3 (M+H) ⁺	
2-33	実施例 1-1, 中間体 33-4	4-(2-メチル-3-(3-メチルピリジン-2-イルアミノ)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	519.3 (M+H) ⁺	
2-34	実施例 1-1, 中間体 35-4	4-(3-(4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	589.4 (M+H) ⁺	20
2-35	実施例 1-1, 中間体 35-5	4-(5-アセトアミド-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	488.3 (M+H) ⁺	
2-36	実施例 1-1, 中間体 35-6	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	550.3 (M+H) ⁺	
2-37	実施例 1-1, 中間体 35-3	4-(5-(アセトアミドメチル)-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	502.3 (M+H) ⁺	
2-38	実施例 1-1, 中間体 35-7	4-(2-フルオロ-3-(4-フルオロベンズアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	568.2 (M+H) ⁺	30

【表 2 5 - 4】

2-39	実施例 1-1, 中間体 35-8	4-(3-(4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	593.3 (M+H) ⁺	10
2-40	実施例 1-1, 中間体 35-1	4-(2-フルオロ-3-(4-フルオロ-N-メチルベンズアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	582.3 (M+H) ⁺	
2-41	実施例 1-1, 中間体 35-9	4-(3-(4-フルオロ-N-メチルベンズアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	584.1 (M+H) ⁺	
2-42	実施例 1-1, 中間体 35-10	4-(4-フルオロ-3-(4-フルオロベンズアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	588.1 (M+H) ⁺	
2-43	実施例 1-1, 中間体 35-2	4-(4-(4-フルオロベンズアミド)ピリジン-2-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	551.3 (M+H) ⁺	20
2-44	実施例 1-1, 中間体 35-11	4-(2-フルオロ-5-(4-フルオロベンズアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	588.1 (M+H) ⁺	
2-45	実施例 1-1, 中間体 35-12	4-(2-フルオロ-5-((4-フルオロベンズアミド)メチル)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	582.1 (M+H) ⁺	
2-46	実施例 1-1, 中間体 35-13	4-(3-アセトアミド-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	488.3 (M+H) ⁺	
2-47	実施例 1-1, 中間体 38-1	4-(2-フルオロ-5-(4-フルオロフェニルカルバモイル)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	588.2 (M+H) ⁺	30
2-48	実施例 1-1, 中間体 38-3	4-(2-フルオロ-3-(4-フルオロフェニルカルバモイル)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	588.2 (M+H) ⁺	

【表 25-5】

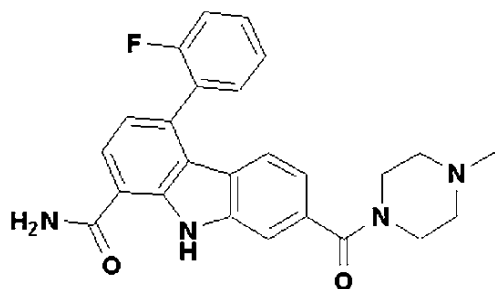
2-49	実施例 1-1, 中間体 36-4	4-(5-カルバモイル-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	474.2 (M+H) ⁺	10
2-50	実施例 1-1, 中間体 36-5	4-(3-カルバモイル-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド, (TFA塩として製造)	474.2 (M+H) ⁺	
2-51	実施例 1-1, 中間体 36-6	4-(2-フルオロ-3-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	488.2 (M+H) ⁺	
2-52	実施例 1-1, 中間体 36-7	4-(5-(ジメチルカルバモイル)-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	502.2 (M+H) ⁺	
2-53	実施例 1-1, 中間体 36-2	4-(3-(ジメチルカルバモイル)-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	502.2 (M+H) ⁺	20
2-54	実施例 1-1, 中間体 37-1	4-(2-フルオロ-3-(メチルスルホンアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	524.1 (M+H) ⁺	
2-55	実施例 1-1, 中間体 38-1	4-(2-フルオロ-5-(3-(4-メチルチアゾール-2-イル)ウレイド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	586.1 (M+H) ⁺	
2-56	実施例 1-1, 中間体 38-2	4-(2-フルオロ-5-((3-(4-メチルチアゾール-2-イル)ウレイド)メチル)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	600.1 (M+H) ⁺	
[a] 市販のアリールハライド。 [b] 4-ブロモ-1-ナフトエ酸 (Hausmann, <i>Chem. Ber.</i> , 1876, 9, 1519の方法により製造)。				30

【0315】

実施例 3-1

4-(2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化105】



4-ブロモ-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 1-1、25 mg、0.06 mmol)、2-フルオロフェニル-ボロン酸 (0.17 mg、0.12 mmol)、炭酸カリウム (21 mg、0.15 mmol)、および [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (5 mg、0.006 mmol) のトルエン-エタノール (2:1, 2.4 mL) 懸濁液を窒素で 5 分間パージし、次いで 90 °C で終夜加熱した。混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製し、4-(2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-

10

20

30

40

50

1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA塩を白色の固形物(23mg、70%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.79 (s, 1 H) 8.26 (br. s., 1 H) 8.06 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.57 – 7.67 (m, 2 H) 7.55 (td, $J=7.58$, 1.76 Hz, 1 H) 7.39 – 7.49 (m, 2 H) 7.13 (d, $J=7.69$ Hz, 1 H) 7.07 – 7.11 (m, 1 H) 7.02 – 7.07 (m, 1 H) 3.81 (br. s., 4 H) 3.10 – 3.30 (m, 4 H) 2.79 (s, 3 H).

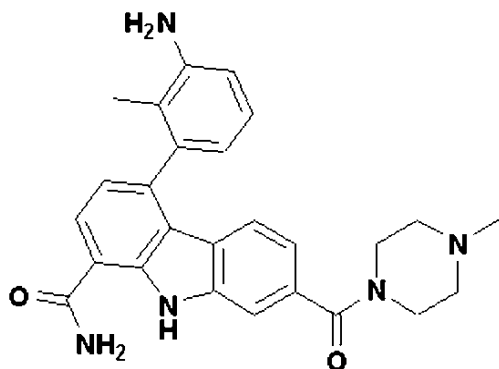
質量スペクトル m/z 431.2 ($M+H$) $^+$.

【0316】

実施例 3-2

4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化106】



4-ブロモ-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例1-1、300mg、0.722mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(33.4mg、0.029mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.9mL、1.806mmol)、および2-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)アニリン(中間体50-1、253mg、1.084mmol)のトルエン-エタノール(4:1、15mL)懸濁液を窒素で5分間パージし、次いで7.5時間加熱還流した。混合物を濃縮し、残渣をクロロホルムおよび水で分液処理した。水相をクロロホルムで抽出し、有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(DCM-2Mメタノールアンモニア、100:0から95:5のグラジエントで溶出)で精製し、4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを白色の固形物(207mg、65%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.65 (s, 1 H) 8.16 (br. s., 1 H) 7.97 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.48 (br. s., 1 H) 7.08 (t, $J=7.80$ Hz, 1 H) 6.81 – 6.97 (m, 4 H) 6.49 – 6.65 (m, 1 H) 3.12 – 3.25 (m, 4 H) 2.92 – 3.10 (m, 4 H) 2.76 (s, 3 H) 1.70 (s, 3 H).

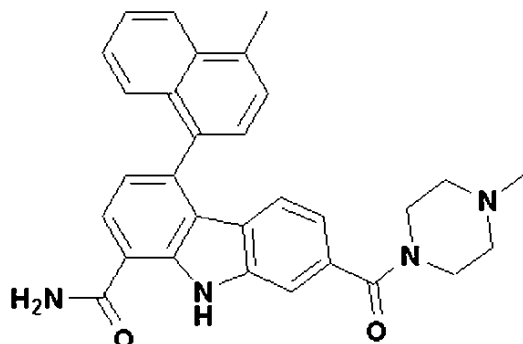
質量スペクトル m/z 442.2 ($M+H$) $^+$.

【0317】

実施例 3-3

4-(4-メチルナフタレン-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 1 0 7】



10

実施例 3-1 の方法を用いて、4-ブロモ-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（実施例 1-1、25 mg、0.06 mmol）および 4-メチルナフタレンボロン酸（23 mg、0.12 mmol）を 4-(4-メチルナフタレン-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドに変換し、次いで HPLC により TFA 塩として単離した。この物質を EtOAc および炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理し、水相を EtOAc で 2 回抽出した。有機相をあわせ、乾燥、濃縮し、4-(4-メチルナフタレン-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（23 mg、79%）を得た。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1 H) 8.26 (br. s., 1 H) 8.16 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 8.10 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.52 – 7.62 (m, 3 H) 7.45 (d, $J=7.0$ Hz, 1 H) 7.28 – 7.38 (m, 2 H) 7.11 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H) 6.67 (dd, $J=8.2, 1.4$ Hz, 1 H) 6.37 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 3.32 – 3.67 (m, 4 H) 2.80 (s, 3 H) 2.16 – 2.35 (m, 4 H) 2.14 (s, 3 H).
質量スペクトル m/z 477.3 (M+H) $^+$.

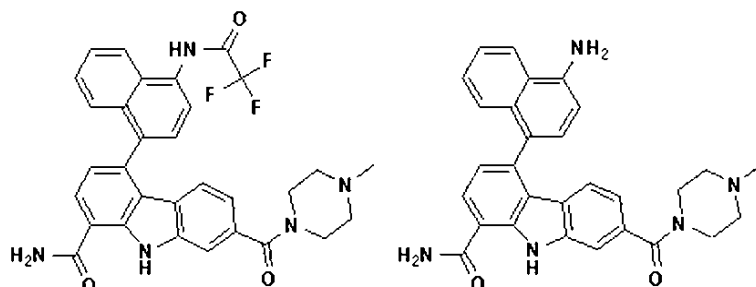
【0 3 1 8】

実施例 3-4 および 3-5

7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(4-(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)ナフタレン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドおよび 4-(4-アミノナフタレン-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

30

【化 1 0 8】



40

実施例 3-3 の方法を用い、4-ブロモ-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（実施例 1-1、25 mg、0.06 mmol）および 4-(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)ナフタレン-1-イルボロン酸（34 mg、0.12 mmol）を 7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(4-(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)ナフタレン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（9.7 mg、28%）に変換した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1 H) 11.63 (br. s., 1 H) 8.25 (br

50

. s., 1 H) 8.09 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=0.7 Hz, 1 H) 7.54 – 7.61 (m, 3 H) 7.31 – 7.38 (m, 2 H) 7.14 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 6.63 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1 H) 6.33 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 3.44 – 3.56 (m, 4 H) 2.14 – 2.31 (m, 4 H) 2.11 (s, 3 H). 質量スペクトル m/z 574.3 (M+H)⁺.

4-(4-アミノナフタレン-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドも得られた(14 mg、50%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1 H) 8.15 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.01 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.48 (br. s., 1 H) 7.32 (t, J=7.3 Hz, 1 H) 7.11 – 7.23 (m, 3 H) 7.03 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 6.79 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 6.64 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 6.49 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 5.93 (s, 2 H) 3.34 – 3.60 (m, 4 H) 2.13 – 2.31 (m, 4 H) 2.10 (s, 3 H).

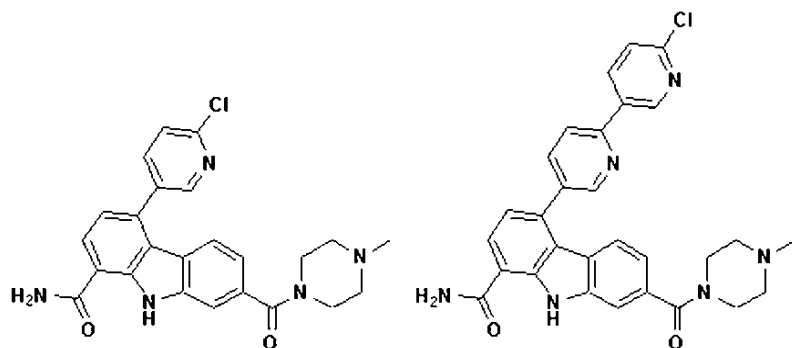
質量スペクトル m/z 478.3 (M+H)⁺.

【0319】

実施例 3-6 および 3-7

4-(6-クロロピリジン-3-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドおよび 4-(6'-クロロ-2,3'-ビピリジン-5-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化109】



実施例 3-2 の方法を用い、4-ブロモ-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 1-1、25 mg、0.060 mmol) および 6-クロロピリジン-3-イルボロン酸 (19 mg、0.120 mmol) を 4-(6-クロロピリジン-3-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA 塩を薄黄色の固形物(11 mg、26%)として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.87 (s, 1 H) 9.85 (br. s., 1 H) 8.65 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.29 (br. s., 1 H) 8.13 (dd, J=8.2, 2.5 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.77 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.62 (br. s., 1 H) 7.30 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1 H) 3.03 – 3.27 (m, 8 H) 2.82 (s, 3 H).

質量スペクトル m/z 448.1 (M+H)⁺.

4-(6'-クロロ-2,3'-ビピリジン-5-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA 塩も黄色の固形物(6 mg、11%)として得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.89 (s, 1 H) 9.99 (br. s., 1 H) 9.26 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.96 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.66 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 8.30 (br. s., 1 H) 8.22 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.72 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.62 (br. s.

., 1 H) 7.41 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=8.2, 1.4 Hz, 1 H) 3.02 – 3.53 (m, 8 H) 2.82 (s, 3 H) .

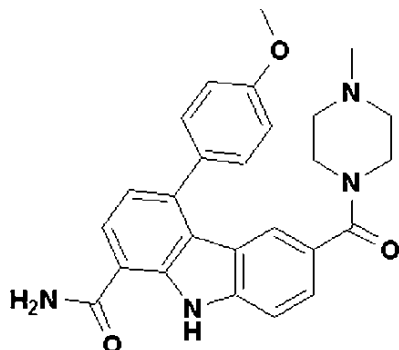
質量スペクトル m/z 525.2 (M+H)⁺.

【0320】

実施例 3-8

4-(4-メトキシフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化110】



10

実施例 3-1 の方法を用い、4-ブロモ-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 1-2、25 mg、0.06 mmol) および 4-メトキシフェニルボロン酸 (14 mg、0.09 mmol) を 4-(4-メトキシフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA 塩 (8 mg、22%) として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.84 (s, 1 H) 8.22 (br. s., 1 H) 8.03 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.53 – 7.62 (m, 4 H) 7.51 (dd, J=8.57, 1.54 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 7.06 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 4.11 – 4.38 (m, 2 H) 3.88 (s, 3H) 3.10 – 3.28 (m, 4 H) 2.87 – 3.04 (m, 2 H) 2.81 (s, 3 H) .

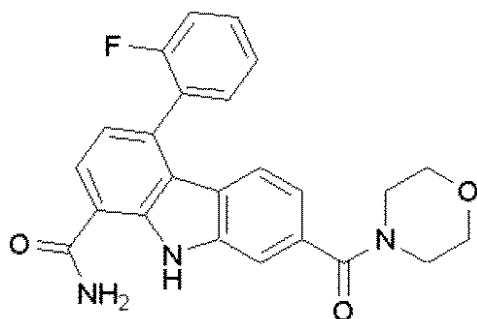
質量スペクトル m/z 443.3 (M+H)⁺.

【0321】

実施例 3-9

4-(2-フルオロフェニル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化111】



40

実施例 3-1 の方法を用い、4-ブロモ-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (中間体 1-4(a)、25 mg、0.06 mmol) および 2-フルオロフェニルボロン酸 (17.4 mg、0.124 mmol) を 4-(2-フルオロフェニル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (15.9 mg、61%) に変換した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1 H) 8.25 (br. s., 1 H) 8.06 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.53 – 7.66 (m, 3 H) 7.40 – 7.48 (m, 2 H)

50

7.12 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.09 (dd, $J=8.2$, 0.8 Hz, 1 H) 6.99 (dd, $J=8.2$, 1.0 Hz, 1 H) 3.59 (br. s., 8 H) .

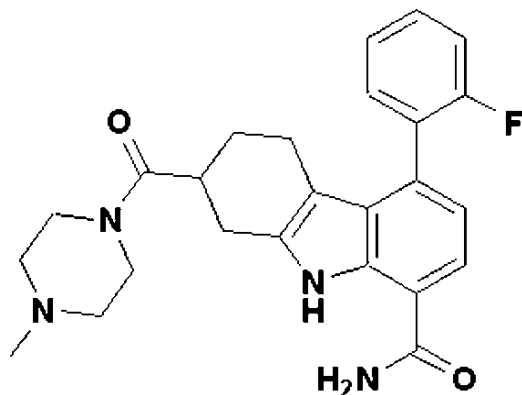
質量スペクトル m/z 418.2 ($M+H$)⁺ .

【0322】

実施例 3-10

5-(2-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドの製造

【化112】



10

実施例 3-1 の方法により、5-ブロモ-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド（実施例 1-3、30 mg、0.072 mmol）および 2-フルオロフェニルボロン酸（20 mg、0.143 mmol）を 5-(2-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド TFA 塩に、白色の固形物（25 mg、62%）として変換した。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.92 (d, 1 H) 8.04 (br. s., 1 H) 7.62 (d, $J=7.47$ Hz, 1 H) 7.42 – 7.50 (m, 1 H) 7.17 – 7.41 (m, 4 H) 6.76 – 6.89 (m, 1 H) 4.37 – 4.57 (m, 1 H) 4.09 – 4.29 (m, 2 H) 3.46 – 3.62 (m, 2 H) 2.83 – 3.15 (m, 6 H) 2.80 (s, 3 H) 2.10 – 2.42 (m, 1 H) 1.86 – 2.07 (m, 1 H) 1.68 – 1.84 (m, 1 H) 1.27 – 1.60 (m, 1 H) .

30

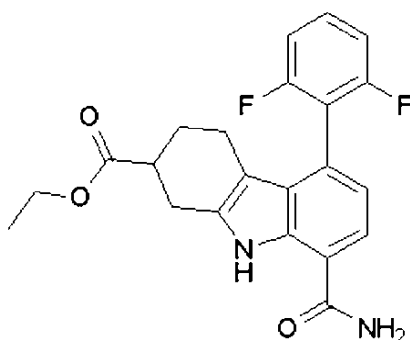
質量スペクトル m/z 435.3 ($M+H$)⁺ .

【0323】

実施例 3-11

エチル 8-カルバモイル-5-(2, 6-ジフルオロフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-カルボキシレートの製造

【化113】



40

エチル 5-ブロモ-8-カルバモイル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-カルボキシレート（中間体 47-1、20 mg、0.055 mmol）、2, 6-ジフルオロフェニルボロン酸（17.3 mg、0.110 mmol）、ジシクロヘキシル（2', 6'-ジメトキシビフェニル-2-イル）ホスフィン（4.5 mg、11.0 mmol）、炭酸カリウム（15.1 mg、0.110 mmol）およびトリス（ジベン

50

ジリデンアセトン) ジパラジウム(5.0 mg、0.005 mmol)のTHF (2 mL) 混合物を2分間窒素でパージし、次いで、密閉チューブ内で終夜加熱した。混合物を濾過、濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCで精製した。当該溶出フラクションを1 M水酸化ナトリウム水溶液により塩基性化し、DCMで2回抽出した。有機相を合わせ、水で洗浄し、乾燥、濃縮し、エチル 8-カルバモイル-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-カルボキシレート(薄黄色の固形物(10 mg、44%))として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 10.10 (1 H, br. s.), 7.31 – 7.44 (2 H, m), 6.95 – 7.06 (3 H, m), 4.10 – 4.22 (2 H, m), 2.96 – 3.12 (2 H, m), 2.80 (1 H, dddd, $J=17.52, 5.99, 3.08, 2.86$ Hz), 2.27 – 2.41 (1 H, m), 2.15 – 2.27 (1 H, m), 2.04 – 2.14 (1 H, m), 1.69 – 1.85 (1 H, m), 1.26 (3 H, t, $J=7.25$ Hz).

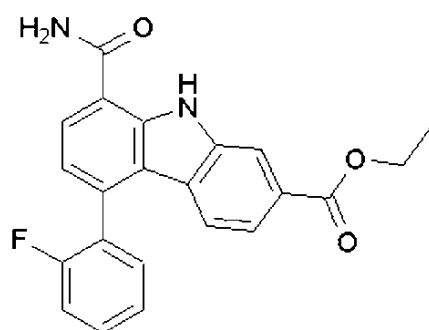
質量スペクトル m/z 399.1 (M+H)⁺.

【0324】

実施例 3-12

エチル 8-カルバモイル-5-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボキシレートの製造

【化114】



実施例 3-1 の方法により、エチル 5-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート(中間体 48-1、1.00 g、2.35 mmol)および 2-フルオロフェニルボロン酸(395 mg、2.82 mmol)をエチル 8-カルバモイル-5-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボキシレートに、白色の固形物(72%)として変換した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.91 (1 H, s), 8.46 (1 H, s), 8.26 (1 H, br. s.), 8.09 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.52 – 7.68 (4 H, m), 7.39 – 7.49 (2 H, m), 7.15 (2 H, d, $J=7.9$ Hz), 4.32 (2 H, q, $J=7.0$ Hz), 1.33 (3 H, t, $J=7.1$ Hz).

質量スペクトル m/z 377.1 (M+H)⁺.

【0325】

実施例 3-13

4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

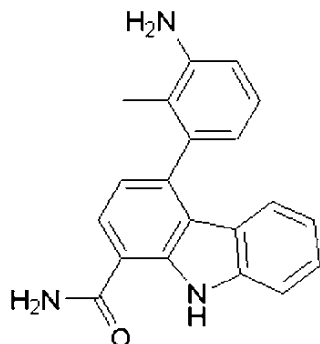
10

20

30

40

【化 1 1 5】



10

実施例 3-2 の方法を用い、4-ブロモ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（中間体 48-3、100 mg、0.35 mmol）を 4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを灰白色の固形物（109 mg、64%）として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.93 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.57 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.33 (1 H, ddd, $J=8.2, 7.1, 1.2$ Hz), 7.16 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 6.98 – 7.02 (2 H, m), 6.95 (1 H, dd, $J=7.9, 0.9$ Hz), 6.87 – 6.93 (1 H, m), 6.72 (1 H, dd, $J=7.5, 0.9$ Hz), 1.85 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 316.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

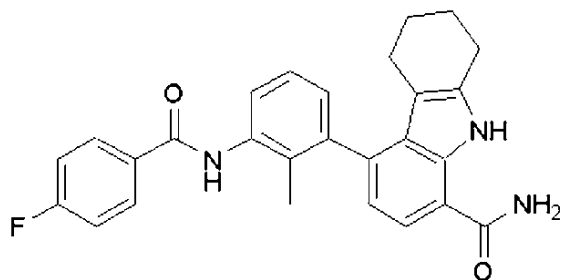
20

【0326】

実施例 3-14

5-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドの製造

【化 1 1 6】



30

実施例 3-2 の方法を用い、5-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド（中間体 47-3、30 mg、0.102 mmol）および 4-フルオロ-N-(2-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)フェニル)ベンズアミド（中間体 53-1、36.3 mg、0.102 mmol）を 5-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドに、灰白色の固形物（5.7 mg、12%）として変換した。

40

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.04 – 8.15 (2 H, m), 7.62 (1 H, d, $J=7.5$ Hz), 7.32 – 7.43 (3 H, m), 7.27 (1 H, t, $J=7.6$ Hz), 7.09 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 6.73 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 4.06 (2 H, s), 2.74 (2 H, br. s.), 1.89 (3 H, s), 1.65 – 1.75 (2 H, m), 1.48 – 1.60 (2 H, m).

質量スペクトル m/z 442.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0327】

以下の化合物もまた、実施例 3-1 から 3-14 に記載された方法および類似の方法を用いて製造された。

【表 26-1】

実施例/ 中間体	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
3-15	実施例 1-1 [a]	4-(2,3-ジフルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	449.2 (M+H) ⁺
3-16	実施例 1-1 [a]	4-(2,3-ジクロロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	481.1 (M+H) ⁺
3-17	実施例 1-1 [a]	4-(2,4-ジクロロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	481.1 (M+H) ⁺
3-18	実施例 1-1 [a]	4-(2-エトキシナフタレン-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	507.4 (M+H) ⁺
3-19	実施例 1-1 [a]	7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(キノリン-8-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	464.3 (M+H) ⁺
3-20	実施例 1-1 [a]	4-(イソキノリン-5-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	464.3 (M+H) ⁺
3-21	実施例 1-1 [a]	7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(キノリン-5-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	464.3 (M+H) ⁺
3-22	実施例 1-1 [a]	4-(イソキノリン-4-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	464.3 (M+H) ⁺
3-23	実施例 1-1 [a]	7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(キノリン-4-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	464.3 (M+H) ⁺
3-24	実施例 1-1 [a]	4-(4-アミノフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	428.2 (M+H) ⁺
3-25	実施例 1-1 [a]	7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(ピリジン-3-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA塩	414.2 (M+H) ⁺
3-26	実施例 1-1 [a]	4-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	429.2 (M+H) ⁺
3-27	実施例 1-2 [a]	4-(3-メトキシフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	443.3 (M+H) ⁺

10

20

30

【表 2 6 - 2】

3-28	実施例 1-2 [a]	4-(4-アセトアミドフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	470.3 (M+H) ⁺
3-29	実施例 1-2 [a]	4-(3-アセトアミドフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	470.3 (M+H) ⁺
3-30	実施例 1-2 [a]	6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(ナフタレン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	463.3 (M+H) ⁺
3-31	実施例 1-1 [a]	4-(1H-インドール-6-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	452.2 (M+H) ⁺
3-32	実施例 1-1 [a]	4-(1H-インドール-4-イル)-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	452.2 (M+H) ⁺
3-33	実施例 1-1 [a]	4-(3-フルオロピリジン-4-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	432.1 (M+H) ⁺
3-34	実施例 1-1 [a]	7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(3-メチルピリジン-4-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	428.1 (M+H) ⁺
3-35	実施例 1-1 [a]	4-(3-クロロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	447.2 (M+H) ⁺
3-36	実施例 1-1 [a]	4-(4-クロロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	447.2 (M+H) ⁺
3-37	実施例 1-1, 中間体 50-45	4-(3-アミノ-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	446.1 (M+H) ⁺
3-38	実施例 1-1 [a]	4-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	461.2 (M+H) ⁺
3-39	実施例 1-1 [a]	4-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	475.1 (M+H) ⁺
3-40	実施例 1-1 [a]	4-(2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	461.1 (M+H) ⁺

10

20

30

【表 2 6 - 3】

3-41	実施例 1-1 [a]	4-(4-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾール-5-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	578.2 (M+H) ⁺
3-42	実施例 1-1 [a]	4-(2-エチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	441.2 (M+H) ⁺
3-43	実施例 1-1 [a]	7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	481.2 (M+H) ⁺
3-44	実施例 1-1 [a]	4-(2,6-ジメチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	441.2 (M+H) ⁺
3-45	実施例 1-1 [a]	7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-フェニル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	413.1 (M+H) ⁺
3-46	実施例 1-1 [a]	4-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	442.2 (M+H) ⁺
3-47	実施例 1-1 [a]	4-(1H-インドール-4-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	452.2 (M+H) ⁺
3-48	実施例 1-1 [a]	4-(ピフェニル-3-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	489.4 (M+H) ⁺
3-49	実施例 1-1 [a]	4-(ジベンゾ[b,d]フラン-4-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	503.4 (M+H) ⁺
3-50	実施例 1-1, 中間体 50-2	4-(3-シアノ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	452.3 (M+H) ⁺
3-51	実施例 1-1, 中間体 50-3	4-(4-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	464.3 (M+H) ⁺
3-52	実施例 1-1 [a]	4-(4-メトキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	443.3 (M+H) ⁺

10

20

30

【表 2 6 - 4】

3-53	実施例 1-1 [a]	4-(3-メトキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	443.3 (M+H) ⁺
3-54	実施例 1-1 [a]	4-(2,4-ジフルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	449.3 (M+H) ⁺
3-55	実施例 1-1 [a]	7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(4-フェノキシフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	505.3 (M+H) ⁺
3-56	実施例 1-1 [a]	4-(3,4-ジクロロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	481.2 (M+H) ⁺
3-57	実施例 1-1 [a]	4-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)安息香酸(TFA塩として製造)	457.3 (M+H) ⁺
3-58	実施例 1-1 [a]	3-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)安息香酸(TFA塩として製造)	457.3 (M+H) ⁺
3-59	実施例 1-1 [a]	4-(4-アセトアミドフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	470.3 (M+H) ⁺
3-60	実施例 1-1 [a]	4-(3-アセトアミドフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	470.4 (M+H) ⁺
3-61	実施例 1-1 [a]	4-(4-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	470.3 (M+H) ⁺
3-62	実施例 1-1 [a]	4-(3-(メチルカルバモイル)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	470.4 (M+H) ⁺
3-63	実施例 1-1 [a]	7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(ナフタレン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	463.3 (M+H) ⁺
3-64	実施例 1-1 [a]	7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(ナフタレン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	463.3 (M+H) ⁺
3-65	実施例 1-1 [a]	4-(4- <i>tert</i> -ブチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	469.4 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【表 26-5】

3-66	実施例 1-1 [a]	7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(3-(メチルスルホンアミド)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	506.3 (M+H) ⁺	10
3-67	実施例 1-1 [a]	7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-o-トリル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	427.4 (M+H) ⁺	
3-68	実施例 1-1 [a]	4-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	461.2 (M+H) ⁺	
3-69	実施例 1-1 [a]	4-(2-クロロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	447.2 (M+H) ⁺	
3-70	実施例 1-1 [a]	4-(2-メトキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	443.2 (M+H) ⁺	
3-71	実施例 1-3 [a]	5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	453.2 (M+H) ⁺	20
3-72	実施例 1-3 [a]	5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	453.2 (M+H) ⁺	
3-73	実施例 1-3 [a]	5-(4-アセトアミドフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	474.3 (M+H) ⁺	
3-74	実施例 1-3 [a]	2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-5-(ナフタレン-1-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	467.3 (M+H) ⁺	30
3-75	実施例 1-1, 中間体 50-31	7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-4-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	549.2 (M+H) ⁺	
3-76	実施例 1-1, 中間体 50-4	4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	558.2 (M+H) ⁺	
3-77	実施例 1-1, 中間体 50-32	4-(3-(イソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	544.3 (M+H) ⁺	

【表 26-6】

3-78	実施例 1-1, 中間体 50-5	4-(3-(6-フルオロ-1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	576.3 (M+H) ⁺	10
3-79	実施例 1-1, 中間体 50-15	4-(3-(5- <i>tert</i> -ブチル-1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	614.4 (M+H) ⁺	
3-80	中間体 48-3, 中間体 50-4	4-(2-メチル-3-(1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	432.2 (M+H) ⁺	
3-81	実施例 1-1, 中間体 52-1	4-(8-メチル-2-フェニルクロマン-7-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	559.2 (M+H) ⁺	
3-82	実施例 1-1, 中間体 50-33	7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(2-オキシ-3-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-6-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	580.4 (M+H) ⁺	
3-83	実施例 1-1, 中間体 50-37	4-(6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-3-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	546.3 (M+H) ⁺	20
3-84	中間体 48-1, 中間体 50-4	エチル 8-カルパモイル-5-(2-メチル-3-(1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート	526.1 (M+Na) ⁺	
3-85	実施例 1-1, 中間体 50-46	4-(2-(4-フルオロフェニル)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	561.2 (M+H) ⁺	
3-86	実施例 1-1, 中間体 50-39	7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(1-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	482.2 (M+H) ⁺	30
3-87	実施例 1-1, 中間体 50-40	4-(2-(4-フルオロフェニル)-1-オキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	576.3 (M+H) ⁺	

【表 26-7】

3-88	実施例 1-1, 中間体 50-41	4-(1-(4-フルオロベンジル)-1H-インドール-4-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	580.3 (M+H) ⁺	10
3-89	実施例 1-1, 中間体 50-33	4-(5-メチル-2-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-6-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	574.3 (M+H) ⁺	
3-90	実施例 1-1, 中間体 50-34	4-(5-メチル-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-6-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	574.3 (M+H) ⁺	
3-91	実施例 1-1, 中間体 50-35	4-(4-ヒドロキシ-2-メチル-3-(フェニルカルバモイル)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	582.3 (M+H) ⁺	
3-92	実施例 1-1, 中間体 50-21	4-(4-メチル-5-(1-オキシイソインドリン-2-イル)ピリジン-3-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	559.4 (M+H) ⁺	20
3-93	中間体 1-4(a), 中間体 50-21	4-(4-メチル-5-(1-オキシイソインドリン-2-イル)ピリジン-3-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	548.4 (M+H) ⁺	
3-94	実施例 1-1, 中間体 50-20	4-(4-メチル-5-(5-メチル-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピリジン-3-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	573.4 (M+H) ⁺	30
3-95	中間体 1-4(a), 中間体 50-20	4-(4-メチル-5-(5-メチル-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピリジン-3-イル)-7-(モルホリン-4-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	580.3 (M+H) ⁺	
3-96	実施例 1-1, 中間体 50-42	4-(5-(4-フルオロベンゾイル)ナフタレン-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	585.4 (M+H) ⁺	
3-97	中間体 48-3, 中間体 53-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	438.2 (M+H) ⁺	

【表 26-8】

3-98	実施例 1-1, 中間体 50-36	4-(3-(1H-インダゾール-3-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	558.5 (M+H) ⁺
3-99	中間体 47-3, 中間体 50-4	5-(2-メチル-3-(1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	436.3 (M+H) ⁺
中間体 3-100	中間体 48-1, 中間体 53-1	エチル 8-カルバモイル-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート	510.13 (M+H) ⁺
3-101	中間体 1-5(a), 中間体 50-4	N ² -(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-(2-メチル-3-(1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	564.2 (M+H) ⁺
3-102	中間体 1-6(a), 中間体 50-4	N ² -(4-(ジメチルアミノ)ブチル)-5-(2-メチル-3-(1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	578.2 (M+H) ⁺
3-103	中間体 1-5(a) [a]	N ² -(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	467.2 (M+H) ⁺
3-104	中間体 1-5(a) [a]	N ² -(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	481.2 (M+H) ⁺
3-105	中間体 1-5(a) [a]	N ² -(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-(2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	467.2 (M+H) ⁺
3-106	中間体 1-7(a), 中間体 50-4	5-(2-メチル-3-(1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-N ² -(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	563.2 (M+H) ⁺
3-107	中間体 1-7(a), 中間体 50-32	5-(3-(イソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N ² -(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	549.3 (M+H) ⁺
3-108	中間体 1-8(a), 中間体 53-1	5-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-N ² -(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	582.3 (M+H) ⁺

10

20

30

【表 2 6 - 9】

3-109	中間体 1-8(a), [a]	5-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)-N ² -(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	466.2 (M+H) ⁺	10
3-110	中間体 1-8(a), 中間体 50-4	5-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-N ² -(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	576.3 (M+H) ⁺	
3-111	中間体 1-8(a), 中間体 54-1	<i>tert</i> -ブチル 5-(8-カルバモイル-2-(1-メチルピペリジン-4-イルカルバモイル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-5-イル)チアゾール-2-イル(イソプロピル)カルバメート	595.3 (M+H) ⁺	
3-112	中間体 1-8(a), [a]	5-(フラン-3-イル)-N ² -(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	421.1 (M+H) ⁺	
3-113	中間体 1-8(a), [a]	5-(ベンゾフラン-2-イル)-N ² -(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	471.2 (M+H) ⁺	
3-114	中間体 1-7(a), [a]	5-(3-ホルミルフラン-2-イル)-N ² -(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	436.1 (M+H) ⁺	20
3-115	中間体 1-7(a), [a]	5-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N ² -(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	422.2 (M+H) ⁺	
3-116	中間体 1-7(a), [a]	<i>tert</i> -ブチル 4-(8-カルバモイル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルバモイル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート	408.2 (M+H-Boc) ⁺	
3-117	中間体 1-7(a), [a]	5-シクロヘキセニル-N ² -(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	422.3 (M+H) ⁺	30
3-118	実施例 1-3, 中間体 50-19	5-(3-(5-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	580.4 (M+H) ⁺	
3-119	実施例 1-3, 中間体 50-5	5-(3-(6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	580.4 (M+H) ⁺	

【表 26-10】

3-120	実施例 1-3, 中間体 50-18	5-(2-メチル-3-(5-メチル-1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	576.4 (M+H) ⁺	10
3-121	実施例 1-3, 中間体 50-8	5-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	576.4 (M+H) ⁺	
3-122	実施例 1-3, 中間体 50-4	5-(2-メチル-3-(1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	582.4 (M+H) ⁺	
3-123	実施例 1-3, 中間体 50-43	5-(2-メチル-3-(2-オキシピペリジン-1-イル)フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	528.4 (M+H) ⁺	
3-124	中間体 1-7(a), 中間体 50-47	5-(2-(N,N-ビス(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルチアゾール-5-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	654.4 (M+H) ⁺	20
3-125	中間体 1-9(a), 中間体 50-4	N ² -メチル-5-(2-メチル-3-(1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-N ² -(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	590.4 (M+H) ⁺	
3-126	中間体 1-9(a), 中間体 50-19	5-(3-(5-フルオロ-1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N ² -メチル-N ² -(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	608.4 (M+H) ⁺	
3-127	中間体 1-9(a), 中間体 50-18	N ² -メチル-5-(2-メチル-3-(5-メチル-1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-N ² -(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	604.5 (M+H) ⁺	
3-128	中間体 1-9(a), 中間体 50-29	N ² -メチル-5-(2-メチル-3-(1-オキシソキノリン-2(1H)-イル)フェニル)-N ² -(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	602.5 (M+H) ⁺	30
3-129	中間体 1-9(a), 中間体 50-9	5-(3-(6-シアノ-1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N ² -メチル-N ² -(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	615.5 (M+H) ⁺	

【表 2 6 - 1 1】

3-130	中間体 1-9(a), 中間体 50-7	N ² -メチル-5-(2-メチル-3-(1-オキシ-6-(トリフルオロメチル)イソインドリン-2-イル)フェニル)-N ² -(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	858.3 (M+H) ⁺	10
3-131	実施例 1-3, 中間体 50-20	5-(4-メチル-5-(5-メチル-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	577.3 (M+H) ⁺	
3-132	中間体 48-1, 中間体 50-24	エチル 8-カルバモイル-5-(2-メチル-3-(4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート	517.0 (M+H) ⁺	
3-133	中間体 48-1, 中間体 50-48	エチル 8-カルバモイル-5-(3-(8-フルオロ-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート	535.1 (M+H) ⁺	
3-134	中間体 48-1, 中間体 50-27	エチル 8-カルバモイル-5-(3-(8-フルオロ-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート	535.3 (M+H) ⁺	20
3-135	中間体 48-1, 中間体 50-29	エチル 8-カルバモイル-5-(2-メチル-3-(6-メチル-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート	531.3 (M+H) ⁺	
3-136	中間体 1-7(a), 中間体 50-10	4-(3-(5-フルオロ-1,3-ジオキシイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N ⁷ -(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド ^[b]	591.3 (M+H) ⁺	
3-137	実施例 1-1 [a]	4-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	461.2 (M+H) ⁺	
3-138	中間体 48-1, 中間体 50-8	エチル 8-カルバモイル-5-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキシイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート	518.1 (M+H) ⁺	30
3-139	中間体 48-1, 中間体 50-5	エチル 8-カルバモイル-5-(3-(8-フルオロ-1-オキシイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート	544.1 (M+Na) ⁺	
3-140	中間体 48-1, 中間体 50-17	エチル 8-カルバモイル-5-(3-(4-フルオロ-1-オキシイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート	544.1 (M+Na) ⁺	
3-141	中間体 48-3, 中間体 50-27	4-(3-(6-フルオロ-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	463.1 (M+H) ⁺	

【表 26-12】

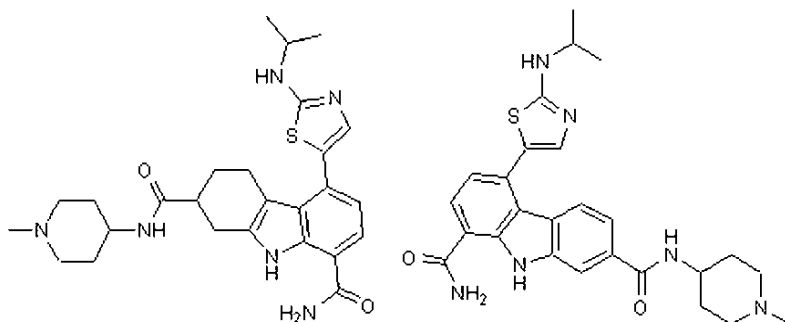
3-142	中間体 48-3, 中間体 50-24	4-(2-メチル-3-(4-オキシナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	445.1 (M+H) ⁺
3-143	中間体 1-10(a), 中間体 50-5	4-(3-(6-フルオロ-1-オキシインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N ⁷ ,N ⁷ -ジメチル-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	521.0 (M+H) ⁺
3-144	中間体 1-10(a), 中間体 50-24	N ⁷ ,N ⁷ -ジメチル-4-(2-メチル-3-(4-オキシナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	516.0 (M+H) ⁺
3-145	中間体 1-10(a), 中間体 50-8	N ⁷ ,N ⁷ -ジメチル-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキシインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	517.1 (M+H) ⁺
3-146	中間体 48-3, 中間体 50-48	4-(3-(8-フルオロ-4-オキシナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	463.1 (M+H) ⁺
[a] 市販のボロン酸またはボロン酸エステル。 [b] 5-フルオロ-2-(2-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)フェニル)インドリン-1,3-ジオン (中間体 50-10) と 5-ブromo-N ² -(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド (中間体 1-7(a)) との反応の副生成物。			

【0328】

実施例 4-1 および 4-2

5-(2-(イソプロピルアミノ)チアゾール-5-イル)-N²-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミドおよび 4-(2-(イソプロピルアミノ)チアゾール-5-イル)-N⁷-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミドの製造

【化 117】



tert-ブチル 5-(8-カルバモイル-2-(1-メチルピペリジン-4-イルカルバモイル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-5-イル)チアゾール-2-イル(イソプロピル)カルバメート(実施例 3-111、35 mg、0.059 mmol)の DCM (1 mL) および TFA (1 mL) 溶液を室温で 2 時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣を DCM および 1 M 炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相を濃縮し、残渣をプレパラティブ HPLC で精製した。当該溶出フラクションを 1 M 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化し、DCM で 2 回抽出し、有機相を水で洗浄し、乾燥、濃縮し、5-(2-(イソプロピルアミノ)チアゾール-5-イル)-N²-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド(実施例 4-1、18 mg、61%)を白色の固形物として得た

。
¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 7.51 (1 H, d, J=7.91 Hz), 6.95 (1 H, d, J=7.91 Hz), 6.89 (1 H, s), 3.81 – 3.89 (1 H, m), 3.64 – 3.73 (1 H, m), 2.79 – 3.07 (4 H, m), 2.59 – 2.75 (3 H, m), 2.27 (3 H, s), 2.09 – 2.18 (2 H, m), 1.97 – 2.06 (1 H, m), 1.84 – 1.92 (2 H, m), 1.70 – 1.83 (1 H, m), 1.48 – 1.61 (2 H, m), 1.27 (6 H, d, J=6.15 Hz)。

質量スペクトル m/z 495.2 (M+H)⁺。

4 – (2 – (イソプロピルアミノ)チアゾール – 5 – イル) – N 7 – (1 – メチルピペリジン – 4 – イル) – 9 H – カルバゾール – 1, 7 – ジカルボキシアミドを白色の固形物 (実施例 4 – 2、5. 2 mg、18%) として得た。

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 8.04 – 8.10 (2 H, m), 7.88 – 7.93 (1 H, m), 7.52 – 7.58 (1 H, m), 7.25 (1 H, s), 7.14 – 7.20 (1 H, m), 3.87 – 3.98 (2 H, m), 2.88 – 2.97 (2 H, m), 2.31 (3 H, s), 2.15 – 2.24 (2 H, m), 1.95 – 2.03 (2 H, m), 1.64 – 1.79 (2 H, m), 1.32 (6 H, d, J=6.59 Hz)。

質量スペクトル m/z 491.2 (M+H)⁺。

【0329】

以下の化合物はまた、実施例 3 – 1 2 4 の化合物から、実施例 4 – 1 の方法を用いて製造された：

【表 2 7】

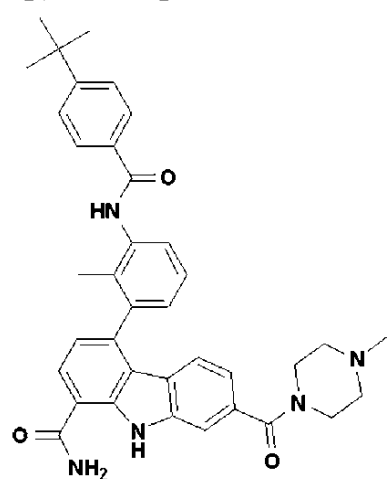
実施例	化合物名	質量 スペクトル
4-3	5-(2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-イル)-N ² -(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	454.2 (M+H) ⁺

【0330】

実施例 5 – 1

4 – (3 – (4 – t e r t – ブチルベンズアミド) – 2 – メチルフェニル) – 7 – (4 – メチルピペラジン – 1 – カルボニル) – 9 H – カルバゾール – 1 – カルボキシアミドの製造

【化 1 1 8】



4 – (3 – アミノ – 2 – メチルフェニル) – 7 – (4 – メチルピペラジン – 1 – カルボニル) – 9 H – カルバゾール – 1 – カルボキシアミド (実施例 3 – 2、40 mg、0. 045 mmol) および TEA (0. 013 mL、0. 091 mmol) の THF (2 mL) 溶液を 4 – t e r t – ブチルベンゾイルクロリド (0. 016 mL、0. 091 mmol) で処理した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、濃縮し、プレパラティブ HPLC

Cで精製し、4-(3-(4-tert-ブチルベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA塩を白色の固形物(22mg、65%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1 H) 10.03 (s, 1 H) 8.25 (br. s., 1 H) 8.08 (d, $J=7.69$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=8.57$ Hz, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 7.47 – 7.61 (m, 4 H) 7.41 (t, $J=7.69$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 6.98 – 7.07 (m, 3 H) 2.93 – 3.50 (m, 8 H) 2.81 (s, 3 H) 1.90 (s, 3 H) 1.30 (s, 9 H).

質量スペクトル m/z 602.4 (M+H) $^+$.

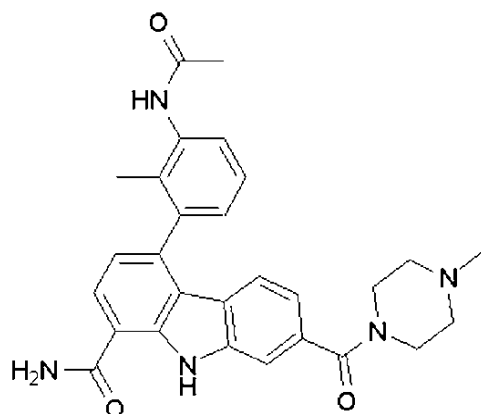
【0331】

10

実施例5-2

4-(3-アセトアミド-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化119】



20

4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例3-2、20mg、0.045mmol)およびDIEA(0.024mL、0.136mmol)のDCM(2mL)溶液を塩化アセチル(4 μ L、0.054mmol)で処理した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、濃縮し、プレパラティブHPLCで精製し、4-(3-アセトアミド-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA塩を白色の固形物(18mg、66%)として得た。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.69 (1 H, s), 9.44 (1 H, s), 8.18 (1 H, br. s.), 8.00 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.78 (1 H, s), 7.50 (2 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.28 (1 H, t, $J=7.7$ Hz), 7.05 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 6.88 – 6.98 (2 H, m), 6.83 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 2.86 – 3.11 (4 H, m), 2.75 (3 H, s), 2.02 (3 H, s), 1.80 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 484.3 (M+H) $^+$.

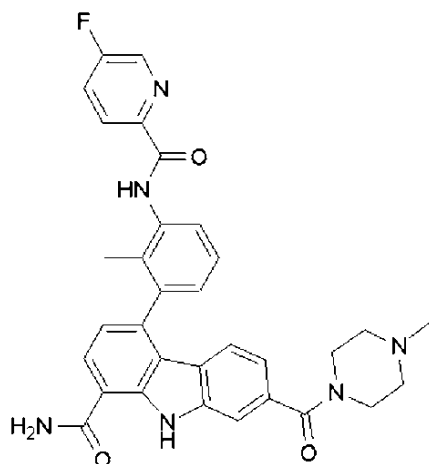
【0332】

40

実施例5-3

4-(3-(5-フルオロピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 1 2 0】



10

4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例3-2、100mg、0.204mmol)、5-フルオロピコリン酸(43.1mg、0.306mmol)、H O A T (41.6mg、0.306mmol)のアセトニトリル(2mL)混合物をD I E A (0.053mL、0.306mmol)およびE D C (78mg、0.408mmol)で処理し、混合物を室温で攪拌した。18時間後、混合物をメタノールで希釈し、プレパラティブH P L Cで精製した。当該溶出フラクションを濃縮して得た水性の残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性化し、E t O A cで3回抽出した。有機相を合わせ、乾燥、濃縮し、4-(3-(5-フルオロピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを薄灰色の粉末(111.5mg、92%)として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 8.58 (d, $J=3.1$ Hz, 1 H) 8.31 (dd, $J=8.8$, 4.8 Hz, 1 H) 7.96 – 8.03 (m, 2 H) 7.82 (td, $J=8.6$, 2.6 Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=0.9$ Hz, 1 H) 7.45 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.23 (dd, $J=7.5$, 0.9 Hz, 1 H) 7.09 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.03 – 7.08 (m, 1 H) 6.95 – 7.00 (m, 1 H) 3.78 (br. s., 2 H) 3.49 (br. s., 2 H) 2.52 (br. s., 2 H) 2.40 (br. s., 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H).

30

質量スペクトル m/z 565.2 ($M+H$) $^+$.

【0333】

以下の化合物もまた、実施例5-1から5-3に記載された方法および類似の方法を用いて製造された。この表において、「開始物質」は適当な市販のカルボン酸または酸塩化物と反応させたアミンを意味する。

【表 28-1】

実施例	開始物質	化合物名	質量 スペクト ル
5-4	実施例 3-2	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	584.3 (M+H) ⁺
5-5	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(ピコリンアミド)フェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	547.2 (M+H) ⁺
5-8	実施例 3-2	N-(3-(1-カルバモイル-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキシアミド	553.2 (M+H) ⁺
5-7	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(ニコチンアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	547.2 (M+H) ⁺
5-8	実施例 3-2	4-(3-(イソニコチンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	547.2 (M+H) ⁺
5-9	実施例 3-2	4-(3-(1H-イミダゾール-2-カルボキシアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	536.3 (M+H) ⁺
5-10	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(ピリミジン-4-カルボキシアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	548.2 (M+H) ⁺
5-11	実施例 3-2	4-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボキシアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	586.2 (M+H) ⁺
5-12	実施例 3-2	4-(2-フルオロ-4-(4-フルオロベンズアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	588.1 (M+H) ⁺
5-13	実施例 3-2	4-(3-(5-エチルピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	575.2 (M+H) ⁺
5-14	実施例 3-2	4-(3-(5-ブチルピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	603.3 (M+H) ⁺
5-15	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	550.2 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【表 28-2】

5-16	実施例 3-2	N-(3-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-2-メチルフェニル)-4-イソプロピルチアゾール-2-カルボキシアミド	595.2 (M+H) ⁺
5-17	実施例 3-2	N-(3-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-2-メチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキシアミド	607.2 (M+H) ⁺
5-18	実施例 3-2	N-(3-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-2-メチルフェニル)-5-メチルチアゾール-2-カルボキシアミド	587.2 (M+H) ⁺
5-19	実施例 3-2	4-(3-(3-ヒドロキシピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA 塩として製造)	583.2 (M+H) ⁺
5-20	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(ピリミジン-2-カルボキシアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	548.2 (M+H) ⁺
5-21	実施例 3-2	N-(3-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-2-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキシアミド	603.2 (M+H) ⁺
5-22	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボキシアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	600.2 (M+H) ⁺
5-23	実施例 3-2	4-(3-(5-クロロピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	581.2 (M+H) ⁺
5-24	実施例 3-2	4-(3-(5-ブromoピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	625, 627 (M+H) ⁺
5-25	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	615.2 (M+H) ⁺
5-26	実施例 3-2	4-(3-(6-ヒドロキシピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA 塩として製造)	583.2 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【表 28-3】

5-27	実施例 3-2	4-(3-(5-ヒドロキシピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA 塩として製造)	583.2 (M+H) ⁺
5-28	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(5-メチルピコリンアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	581.3 (M+H) ⁺
5-29	実施例 3-2	4-(3-(5-プロモピリミジン-2-カルボキシアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	626, 628 (M+H) ⁺
5-30	実施例 3-2	N-(3-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-2-メチルフェニル)-2-クロロチアゾール-5-カルボキシアミド	587.1 (M+H) ⁺
5-31	実施例 3-2	4-(3-(5-シアノピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	572.2 (M+H) ⁺
5-32	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(5-(ピロリジン-1-イル)ピコリンアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	616.3 (M+H) ⁺
5-33	実施例 3-37	4-(2-フルオロ-3-(ピコリンアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	551.2 (M+H) ⁺
5-34	実施例 3-37	4-(2-フルオロ-3-(5-フルオロピコリンアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	589.2 (M+H) ⁺
5-35	実施例 3-37	4-(3-(5-シアノピコリンアミド)-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	576.2 (M+H) ⁺
5-36	実施例 3-37	4-(2-フルオロ-3-(5-(ピロリジン-1-イル)ピコリンアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	620.3 (M+H) ⁺
5-37	実施例 3-37	4-(2-フルオロ-3-(ピリミジン-4-カルボキシアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	552.2 (M+H) ⁺
5-38	実施例 3-37	N-(3-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-2-フルオロフェニル)チアゾール-2-カルボキシアミド	557.1 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【表 28-4】

5-39	実施例 3-37	4-(2-フルオロ-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	554.2 (M+H) ⁺
5-40	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(2-(ピリジン-2-イル)アセトアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	581.2 (M+H) ⁺
5-41	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキシアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	587.3 (M+H) ⁺
5-42	実施例 3-2	4-(3-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボキシアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	604.2 (M+H) ⁺
5-43	実施例 3-2	4-(3-(1-(4-フルオロフェニル)シクロブタンカルボキシアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	618.2 (M+H) ⁺
5-44	実施例 3-2	4-(3-(2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	622.2 (M+H) ⁺
5-45	実施例 3-2	4-(3-ベンズアミド-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	546.3 (M+H) ⁺
5-46	実施例 3-13	4-(2-メチル-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボキシアミド)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	474.4 (M+H) ⁺
5-47	実施例 3-13	4-(2-メチル-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミド)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	424.3 (M+H) ⁺
5-48	実施例 3-51	4-(2,6-ジフルオロ-4-(4-フルオロベンズアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	586.4 (M+H) ⁺
5-49	実施例 3-2	4-(3-(シクロプロパンカルボキシアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA 塩として製造)	509.9 (M+H) ⁺
5-50	実施例 3-2	4-(3-(シクロヘキサンカルボキシアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA 塩として製造)	551.9 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【表 28-5】

5-51	実施例 3-2	4-(3-(2-クロロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	579.8 (M+H) ⁺
5-52	実施例 3-2	4-(3-(3-クロロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	579.8 (M+H) ⁺
5-53	実施例 3-2	4-(3-(3-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	588.9 (M+H) ⁺
5-54	実施例 3-2	4-(3-(4-シアノベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	570.8 (M+H) ⁺
5-55	実施例 3-2	4-(3-(4-クロロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	579.8 (M+H) ⁺
5-56	実施例 3-2	4-(3-(4-アセトアミドベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	602.8 (M+H) ⁺
5-57	実施例 3-2	4-(3-(4-メトキシベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	575.8 (M+H) ⁺
5-58	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(4-メチルベンズアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	559.8 (M+H) ⁺
5-59	実施例 3-2	4-(3-イソブチルアミド-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	511.9 (M+H) ⁺
5-60	実施例 3-2	4-(3-(2-シアノアセトアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	508.8 (M+H) ⁺

10

20

30

【表 28-6】

5-61	実施例 3-2	4-(3-(3,3-ジメチルブタンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	539.9 (M+H) ⁺
5-62	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(3-メチルブタンアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	525.8 (M+H) ⁺
5-63	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(4-メチルペンタンアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	539.9 (M+H) ⁺
5-64	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-ピバルアミドフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	525.9 (M+H) ⁺
5-65	実施例 3-2	4-(3-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	526.9 (M+H) ⁺
5-66	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(2-フェニルアセトアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	559.8 (M+H) ⁺
5-67	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-ペント-4-イナミドフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	521.9 (M+H) ⁺
5-68	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-ペンタンアミドフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	525.9 (M+H) ⁺
5-69	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(4-スルファモイルベンズアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	624.8 (M+H) ⁺
5-70	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(2-メチル-2-フェニルプロパンアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	587.9 (M+H) ⁺
5-71	実施例 3-2	4-(3-(2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	588.8 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【表 28-7】

5-72	実施例 3-2	N-(3-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-2-メチルフェニル)-2-フェニルチアゾール-4-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	628.8 (M+H) ⁺
5-73	実施例 3-2	4-(3-(1-シアノシクロプロパンカルボキシアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	534.8 (M+H) ⁺
5-74	実施例 3-2	N-(3-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-4-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	552.8 (M+H) ⁺
5-75	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(3-モルホリノプロパンアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	582.9 (M+H) ⁺
5-76	実施例 3-2	4-(3-(3-(1H-イミダゾ1-1-イル)プロパンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	583.8 (M+H) ⁺
5-77	実施例 3-2	4-(3-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)アセトアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	551.8 (M+H) ⁺
5-78	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(3-(2-オキシピロリジン-1-イル)プロパンアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	580.8 (M+H) ⁺
5-79	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(2-(ピラジン-2-イル)アセトアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	581.8 (M+H) ⁺
5-80	実施例 3-2	4-(3-ピフェニル-4-イルカルボキシアミド-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	622.0 (M+H) ⁺
5-81	実施例 3-2	メチル 4-(3-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)-2-メチルフェニルカルバモイル)ベンゾエート (TFA塩として製造)	603.9 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【表 28-8】

5-82	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(3-フェニルプロパンアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	573.9 (M+H) ⁺
5-83	実施例 3-48	4-(2-メチル-5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	550.2 (M+H) ⁺
5-84	実施例 3-48	4-(5-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	584.2 (M+H) ⁺
5-85	実施例 4-1	5-(2-(N-イソプロピルアセトアミド)チアゾール-5-イル)-N ² -(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	495.2 (M+H) ⁺
5-86	実施例 4-3	5-(2-ベンズアミド-4-メチルチアゾール-5-イル)-N ² -(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	558.1 (M+H) ⁺

10

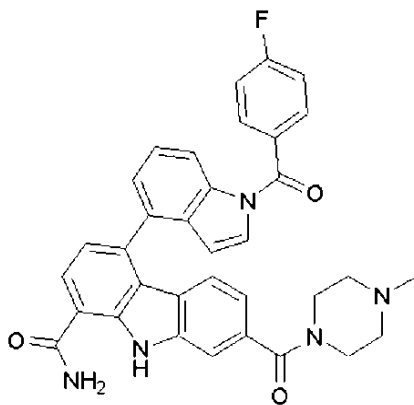
20

【0334】

実施例 6-1

4-(1-(4-フルオロベンゾイル)-1H-インドール-4-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化121】



30

4-(1H-インドール-4-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 3-47、50 mg、0.100 mmol) の DCM (1 mL) 溶液を DMAP (3.7 mg、0.030 mmol)、TEA (0.028 mL、0.199 mmol) および 4-フルオロベンゾイルクロリド (0.013 mL、0.110 mmol) で順に処理した。混合物を室温で 17 時間攪拌し、次いで、さらなる 4-フルオロベンゾイルクロリド (0.013 mL、0.110 mmol) および TEA (0.028 mL、0.199 mmol) で処理し、攪拌を 111 時間続けた。混合物を濃縮し、残渣をメタノールに溶解し、プレパラティブ HPLC で精製した。当該溶出フラクションを炭酸水素ナトリウム水溶液および EtOAc で分液処理し、水相を 2 回以上 EtOAc で抽出した。有機相を合わせ、乾燥、濃縮し、4-(1-(4-フルオロベンゾイル)-1H-インドール-4-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを黄色の固形物 (19.5 mg、31%) として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 8.51 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.03 (1 H, d, J

50

=7.9 Hz) , 7.84 (2 H, dd, J=8.8, 5.3 Hz) , 7.68 (1 H, s) , 7.57 (1 H, t, J=7.7 Hz) , 7.46 (1 H, d, J=7.5 Hz) , 7.26 – 7.36 (3 H, m) , 7.20 (1 H, d, J=7.9 Hz) , 6.96 (1 H, d, J=7.9 Hz) , 6.86 (1 H, dd, J=8.3, 1.3 Hz) , 6.19 (1 H, d, J=4.0 Hz) , 3.77 (2 H, br. s.) , 3.46 (2 H, br. s.) , 2.51 (2 H, br. s.) , 2.38 (2 H, br. s.) , 2.30 (3 H, s) .

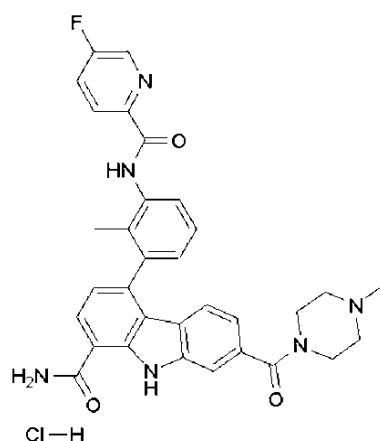
質量スペクトル m/z 574.3 (M+H)⁺.

【0335】

実施例 7-1

4-(3-(5-フルオロピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの塩酸塩としての製造

【化122】



4-(3-(5-フルオロピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 5-3、32.7 mg、0.058 mmol) の EtOAc (1 mL) 溶液を塩化水素 (4 M/1, 4-ジオキササン、0.1 mL、0.400 mmol) で処理した。生じた固形物をさらなる EtOAc に超音波処理して懸濁し、沈殿を濾過により回収し、EtOAc で洗浄し、乾燥し、4-(3-(5-フルオロピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの塩酸塩を灰白色の粉末 (30.5 mg、88%) として得た。

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 8.58 (d, J=2.6 Hz, 1 H) 8.31 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.82 (td, J=8.6, 2.6 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.46 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.10 (s, 3 H) 3.32 – 3.61 (m, 4 H) 3.09 – 3.24 (m, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) .

質量スペクトル m/z 565.2 (M+H)⁺.

【0336】

実施例 8-1

4-(3-(3-(3,4-ジメチルフェニル)ウレイド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

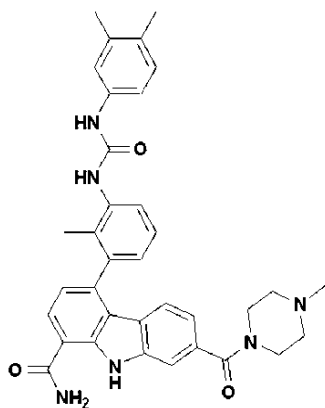
10

20

30

40

【化 1 2 3】



10

4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 3-2、25 mg、0.028 mmol) および TEA (8 μ L、0.057 mmol) の DCM (2 mL) 溶液を 4-イソシアナト-1,2-ジメチルベンゼン (8.33 mg、0.057 mmol) で処理し、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製し、4-(3-(3-(3,4-ジメチルフェニル)ウレイド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA 塩を白色の固形物 (11 mg、53%) として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.70 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 8.19 (br. s., 1 H) 8.00 (t, $J=7.40$ Hz, 3 H) 7.78 (s, 1 H) 7.51 (br. s., 1 H) 7.27 (t, $J=7.78$ Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.13 (d, $J=6.78$ Hz, 1 H) 6.87-7.00 (m, 4 H) 6.81 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 3.34-3.57 (m, 4 H) 2.97-3.17 (m, 4 H) 2.69 (br. s., 3 H) 2.13 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 1.85 (s, 3 H).

質量スペクトル m/z 589.4 (M+H) $^+$.

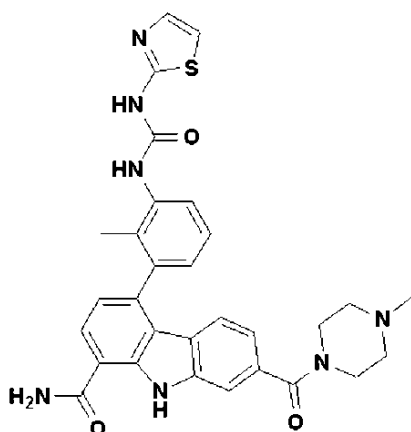
【0337】

実施例 8-2

4-(2-メチル-3-(3-チアゾール-2-イルウレイド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

30

【化 1 2 4】



40

4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 3-2、25 mg、0.028 mmol) および TEA (8 μ L、0.057 mmol) の DCM (2 mL) 溶液を フェニルチアゾール-2-イルカルバメート (12.47 mg、0.057 mmol) で処理し、室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製し、4-(2-メチル-3-(3-チアゾール-2-イルウレイド)フェニル)-7-(4-メチ

50

ルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA塩を白色の固形物(10mg、45%、約15%の4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドが混合)として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.80 (s, 1 H) 8.58 (br. s., 1 H) 8.28 (br. s., 1 H) 8.08 (t, $J=7.40$ Hz, 2 H) 7.87 (s, 1 H) 7.60 (br. s., 1 H) 7.36 – 7.44 (m, 2 H) 7.15 (d, $J=3.51$ Hz, 1 H) 7.00 – 7.10 (m, 4 H) 6.88 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 2.98 – 3.56 (m, 8 H) 2.83 (br. s., 3 H) 1.94 (s, 3 H)

質量スペクトル m/z 568.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0338】

以下の化合物もまた、実施例8-1から8-2に記載された方法および組成物の類似の方法により製造された。この表において、「開始物質」は適当な尿素形成試薬と反応させたアミンを意味する。

【表29】

実施例	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
8-3	実施例 3-2	4-(2-メチル-3-(3-フェニルウレイド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	560.8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
8-4	実施例 3-2	4-(3-(3-(4-クロロフェニル)ウレイド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	594.8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
8-5	実施例 3-2	4-(3-(3-(4-メトキシフェニル)ウレイド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	590.8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

20

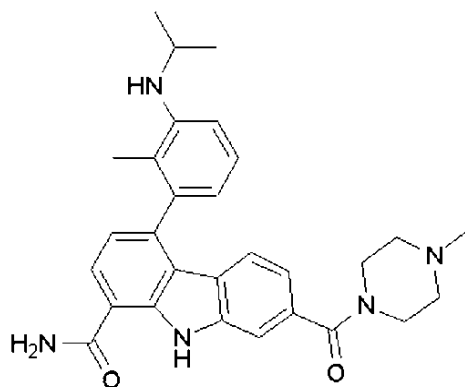
【0339】

実施例9-1

30

4-(3-(イソプロピルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化125】



40

ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(41mg、0.193mmol)を4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例3-2、30mg、0.068mmol)、酢酸(0.03mL、0.524mmol)およびアセトン(0.170mL、2.315mmol)のDCM(0.3mL)溶液に加え、混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒をエバポレートし、残渣を水に溶解し、プレパラティブHPLCで精製、凍結乾燥

50

し、4-(3-(イソプロピルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA塩を白色の粉末(31.7mg、56%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 8.07 (1 H, d, $J=7.70$ Hz), 7.79 (1 H, s), 7.58 – 7.66 (2 H, m), 7.50 – 7.54 (1 H, m), 7.11 (1 H, d, $J=7.70$ Hz), 7.03 (1 H, dd, $J=8.14, 1.54$ Hz), 6.82 (1 H, d, $J=7.92$ Hz), 3.84 (1 H, dt, $J=13.04, 6.57$ Hz), 3.37 – 3.69 (4 H, m), 3.05 – 3.27 (4 H, m), 2.94 (3 H, s), 2.11 (3 H, s), 1.50 (3 H, d, $J=6.38$ Hz), 1.45 (3 H, d, $J=6.60$ Hz)。

質量スペクトル m/z 484.2 ($M+H$) $^+$ 。

10

【0340】

以下の化合物はまた、アセトンの代わりに適当なアルデヒドまたはケトンを用いて、実施例9-1に記載された方法およびその類似の方法により製造された。

【表30】

実施例	化合物名	質量 スペクトル
9-2	4-(3-(4-フルオロベンジルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	550.2 ($M+H$) $^+$
9-3	4-(3-(1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	564.3 ($M+H$) $^+$

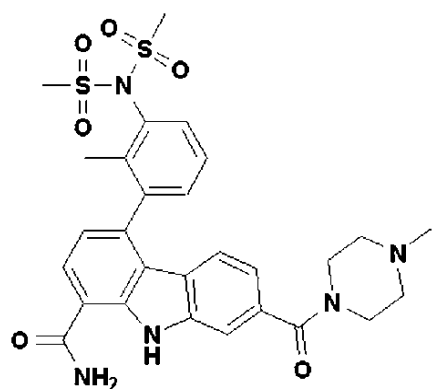
20

【0341】

実施例10-1

4-(2-メチル-3-(N-(メチルスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化126】



30

40

4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例3-2、20mg、0.045mmol)およびDIEA(0.024mL、0.136mmol)のDCM(2mL)溶液をメタンスルホニルクロリド(4 μ L、0.054mmol)で処理し、室温で2時間攪拌した。さらにメタンスルホニルクロリドを加え、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、プレパラティブHPLCで精製し、4-(2-メチル-3-(N-(メチルスルホニル)メチルスルホンアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA塩を白色の固形物(16mg、46%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.72 (s, 1 H) 8.21 (br. s., 1 H) 8.04 (d,

50

$J=7.9$ Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.63 (dd, $J=7.9$, 1.1 Hz, 1 H) 7.53 (br. s., 1 H) 7.45 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.37 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 7.03 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H) 6.83 – 6.88 (m, 1 H) 6.76 – 6.83 (m, 1 H) 3.53 (s, 6 H) 2.93 – 3.20 (m, 8 H) 2.75 (s, 3 H) 1.97 (s, 3 H) .

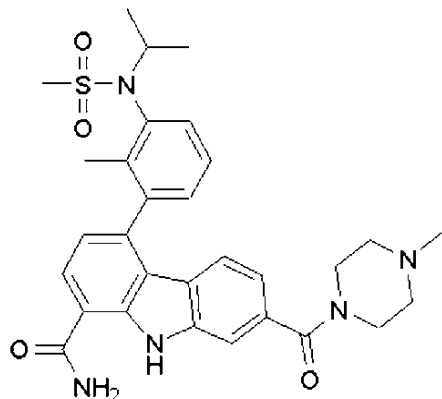
質量スペクトル m/z 598.2 (M+H)⁺ .

【0342】

実施例10-2および10-3

4- (3- (N-イソプロピルメチルスルホンアミド) -2-メチルフェニル) -7- (4-メチルピペラジン-1-カルボニル) -9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド
の2個の回転異性体の製造

【化127】



メタンスルホニルクロリド (1.3 μ L、0.016 mmol) を4- (3- (イソプロピルアミノ) -2-メチルフェニル) -7- (4-メチルピペラジン-1-カルボニル) -9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA塩 (実施例9-1、13 mg、0.016 mmol) のピリジン (0.2 mL) 溶液に室温で攪拌しながら加えた。30分後、さらにメタンスルホニルクロリド (2.4 μ L) を加え、混合物を終夜攪拌した。混合物を1M塩酸 (0.56 mL) で処理し、生じた固体をメタノールに溶解し、プレパラティブHPLCで精製、凍結乾燥し、4- (3- (N-イソプロピルメチルスルホンアミド) -2-メチルフェニル) -7- (4-メチルピペラジン-1-カルボニル) -9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの2個の回転異性体を、TFA塩として別々に単離した。

異性体A (3.3 mg、31%)、¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 9.58 (1 H, s), 7.81 (1 H, d, $J=7.70$ Hz), 7.68 (1 H, s), 7.41 – 7.47 (1 H, m), 7.32 – 7.37 (2 H, m), 7.11 (1 H, d, $J=7.70$ Hz), 7.05 (1 H, d, $J=8.14$ Hz), 6.86 (1 H, d, $J=8.14$ Hz), 4.60 – 4.72 (1 H, m), 3.66 (3 H, br. s.), 3.05 (8 H, br. s.), 2.90 (3 H, s), 1.91 (3 H, s), 1.40 (3 H, d, $J=6.60$ Hz), 1.12 (3 H, d, $J=6.82$ Hz) .

質量スペクトル m/z 562.1 (M+H)⁺ .

異性体B (2.9 mg、27%)、¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 9.41 (1 H, br. s.), 7.84 (1 H, d, $J=7.70$ Hz), 7.69 (1 H, s), 7.46 (1 H, t, $J=7.81$ Hz), 7.36 (2 H, t, $J=8.25$ Hz), 7.13 (1 H, d, $J=7.70$ Hz), 7.05 (1 H, d, $J=8.25$, 1.21 Hz), 6.92 (1 H, d, $J=8.36$ Hz), 4.71 – 4.82 (1 H, m), 3.67 (3 H, br. s.), 2.59 – 3.07 (11 H, m), 1.90 (3 H, s), 1.43 (3 H, d, $J=6.60$ Hz), 1.10 (3 H, d, $J=6.60$ Hz) .

質量スペクトル m/z 562.2 (M+H)⁺ .

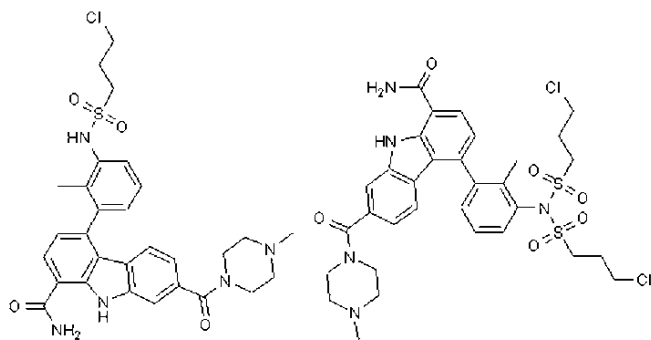
【0343】

実施例10-4および10-5

4- (3- (3-クロロプロピルスルホンアミド) -2-メチルフェニル) -7- (4-メチルピペラジン-1-カルボニル) -9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドおよ

び 4- (3- (3-クロロ-N- (3-クロロプロピルスルホニル) プロピルスルホンアミド) -2-メチルフェニル) -7- (4-メチルピペラジン-1-カルボニル) -9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 1 2 8】



10

実施例 10-2 および 10-3 の方法を用い、4- (3-アミノ-2-メチルフェニル) -7- (4-メチルピペラジン-1-カルボニル) -9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 3-2、33.5 mg、0.076 mmol) を 4- (3- (3-クロロプロピルスルホンアミド) -2-メチルフェニル) -7- (4-メチルピペラジン-1-カルボニル) -9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 10-4、12.6 mg、24%) に変換し、HPLC による精製および凍結乾燥により、その TFA 塩として単離した。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.77 (1 H, s), 9.79 (1 H, br. s.), 9.41 (1 H, s), 8.26 (1 H, br. s.), 8.07 (1 H, d, $J=7.92$ Hz), 7.85 (1 H, s), 7.53 - 7.62 (1 H, m), 7.47 - 7.51 (1 H, m), 7.41 (1 H, t, $J=7.70$ Hz), 7.21 (1 H, dd, $J=7.48, 1.10$ Hz), 7.03 (1 H, d, $J=7.70$ Hz), 6.97 (1 H, dd, $J=8.14, 1.32$ Hz), 6.83 (1 H, d, $J=8.14$ Hz), 3.80 (2 H, t, $J=6.49$ Hz), 3.36 - 3.64 (8 H, m), 3.30 - 3.36 (2 H, m), 2.82 (3 H, br. s.), 2.18 - 2.29 (2 H, m), 2.00 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 582.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

4- (3- (3-クロロ-N- (3-クロロプロピルスルホニル) プロピルスルホンアミド) -2-メチルフェニル) -7- (4-メチルピペラジン-1-カルボニル) -9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの TFA 塩もまた、白色の粉末 (実施例 10-5、3.7 mg、6%) として単離された。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.79 (1 H, s), 9.85 (1 H, br. s.), 8.28 (1 H, br. s.), 8.11 (1 H, d, $J=7.92$ Hz), 7.84 (1 H, s), 7.70 (1 H, dd, $J=7.92, 1.10$ Hz), 7.58 - 7.63 (1 H, m), 7.55 (1 H, t, $J=7.81$ Hz), 7.45 (1 H, dd, $J=7.59, 0.99$ Hz), 7.09 (1 H, d, $J=7.70$ Hz), 6.92 (1 H, dd, $J=8.14, 1.54$ Hz), 6.83 (1 H, d, $J=8.14$ Hz), 3.76 - 4.04 (10 H, m), 2.96 - 3.66 (5 H, m), 2.81 (3 H, br. s.), 2.23 - 2.35 (4 H, m), 2.06 (3 H, s).

40

質量スペクトル m/z 722.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0344】

以下の化合物もまた、実施例 10-1 から 10-5 に記載された方法により、適当なスルホニルクロリドを用いて製造された。

【表 3 1】

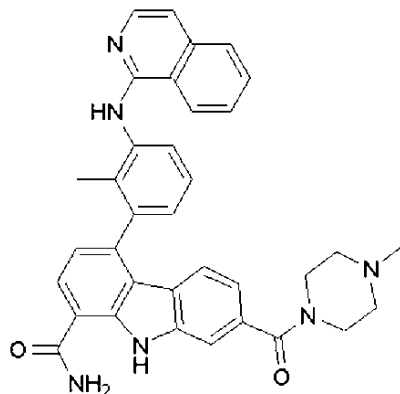
実施例	化合物名	質量 スペクトル
10-6	4-(2-メチル-3-(フェニルスルホンアミド)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	581.8 (M+H) ⁺
10-7	4-(3-(4-クロロフェニルスルホンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	615.7 (M+H) ⁺
10-8	4-(3-(4-メトキシフェニルスルホンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	611.8 (M+H) ⁺
10-9	4-(3-(1,1,3,3,-テトラオキソベンゾ[d][1,3,2]ジチアゾール-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	644.0 (M+H) ⁺

【0345】

実施例 11-1

4-(3-(イソキノリン-1-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 129】



4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 3-2、35 mg、0.079 mmol) および 1-クロロイソキノリン (19.45 mg、0.119 mmol) のイソプロパノール (0.5 mL) 懸濁液を 4 M 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン (3 滴) で処理し、混合物を密閉チューブ内でマイクロ波照射により 140℃ で 45 分間加熱した。さらに 4 M 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン (1 滴) を加え、混合物を再び密閉チューブ内でマイクロ波照射により 140℃ で 60 分間加熱した。混合物を濃縮し、残渣をプレパラティブ HPLC で精製した。当該溶出フラクションを濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液および EtOAc で分液処理し、水相を 2 回以上 EtOAc で抽出した。有機相を合わせ、乾燥、濃縮し、4-(3-(イソキノリン-1-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを白色の固形物 (16 mg、32%) として得た。

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 8.28 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.91 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.72 (1 H, d, J=6.1 Hz), 7.66 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.56 – 7.61 (2 H, m), 7.48 (1 H, ddd, J=8.0, 7.2, 0.8 Hz), 7.44 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.34 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.22 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.14 (1 H, d, J=6.7 Hz), 7.06 (1 H, d, J=7.8 Hz), 6.97 (1 H, d, J=6.1 Hz), 6.94 (1 H, dd, J=8.2, 1.5 Hz), 3.71 (2 H, br. s.), 3.42 (2 H, br. s.), 2.45 (2 H, br. s.),

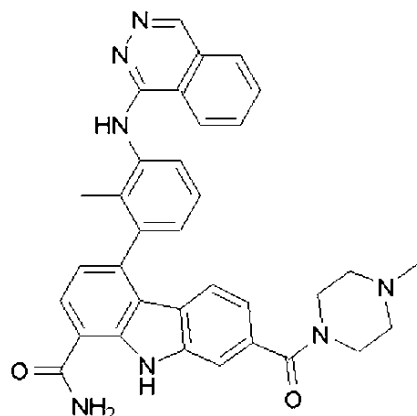
2.32 (2 H, br. s.), 2.23 (3 H, s), 1.81 (3 H, s).
質量スペクトル m/z 569.4 (M+H)⁺.

【0346】

実施例 11-2

4-(2-メチル-3-(フタラジン-1-イルアミノ)フェニル)-7-(4-メチル
ピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化130】



実施例 11-1 の方法により (ただし、140℃、45 分間の加熱のみ)、4-(3-
アミノ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-
カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 3-2、35 mg、0.079 mmol)
および 1-クロロフタラジン (19.57 mg、0.119 mmol) を 4-(2-メ
チル-3-(フタラジン-1-イルアミノ)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-
1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドに、薄黄色の固形物 (7
.3 mg、15%) として変換した。

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 8.88 (1 H, br. s.), 8.47 (1 H, d, J=7.0 Hz), 8.03 (1 H, d, J=7.7 Hz), 7.91 - 8.01 (3 H, m), 7.70 (1 H, s), 7.51 - 7.59 (1 H, m), 7.47 (1 H, t, J=7.7 Hz), 7.24 - 7.34 (2 H, m), 7.18 (1 H, d, J=7.9 Hz), 7.09 (1 H, dd, J=8.1, 1.3 Hz), 3.83 (2 H, br. s.), 3.54 (2 H, br. s.), 2.57 (2 H, br. s.), 2.44 (2 H, br. s.), 2.35 (3 H, s), 1.96 (3 H, s).

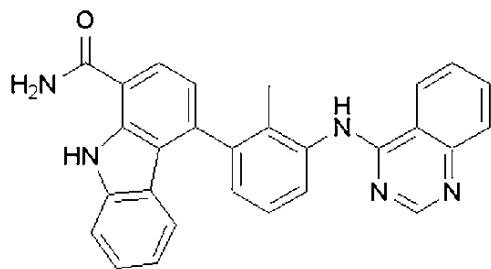
質量スペクトル m/z 570.4 (M+H)⁺.

【0347】

実施例 11-3

4-(2-メチル-3-(キナゾリン-4-イルアミノ)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化131】



実施例 11-1 の方法 (ただし 140℃で 2 回、30 分間加熱、1 回、45 分間加熱)
により、4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキ
シアミド (実施例 3-13、26.4 mg、0.084 mmol) および 4-クロロキナ
ゾリン (20.67 mg、0.126 mmol) を 4-(2-メチル-3-(キナゾリン
-4-イルアミノ)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドに、白色の

10

20

30

40

50

固形物（8.0 mg、20%）として変換した。

^1H NMR（400 MHz, methanol- d_4 ） δ 8.37（1 H, s）, 8.31（1 H, dd, $J=8.4$, 0.9 Hz）, 7.86（1 H, d, $J=7.9$ Hz）, 7.75 – 7.83（1 H, m）, 7.66 – 7.73（1 H, m）, 7.56（1 H, ddd, $J=8.3$, 7.0, 1.2 Hz）, 7.49（1 H, d, $J=8.4$ Hz）, 7.35 – 7.46（2 H, m）, 7.22 – 7.31（2 H, m）, 7.12（1 H, d, $J=7.7$ Hz）, 7.00（1 H, d, $J=7.9$ Hz）, 6.84 – 6.92（1 H, m）, 1.84（3 H, s）.

質量スペクトル m/z 444.2（ $M+H$ ） $^+$.

【0348】

以下の化合物もまた、実施例11-1から11-3に記載の方法により、実施例3-2を開始物質とし、クロロキナゾリン（中間体32-1の工程1、2により製造）を適切に代わりに用いて製造された。

【表32】

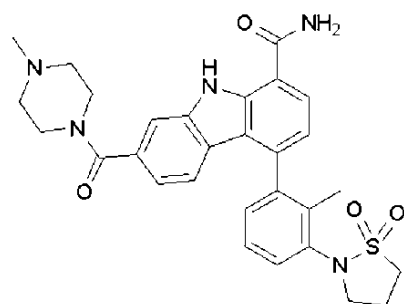
実施例	化合物名	質量 スペクトル
11-4	4-(2-メチル-3-(キナゾリン-4-イルアミノ)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	570.4 ($M+H$) $^+$
11-5	4-(3-(6-クロロキナゾリン-4-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	604.4 ($M+H$) $^+$
11-6	4-(3-(7-クロロキナゾリン-4-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	604.5 ($M+H$) $^+$
11-7	4-(3-(7-フルオロキナゾリン-4-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	588.5 ($M+H$) $^+$
11-8	4-(3-(6-フルオロキナゾリン-4-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	588.5 ($M+H$) $^+$
11-9	4-(2-メチル-3-(7-メチルキナゾリン-4-イルアミノ)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	584.5 ($M+H$) $^+$
11-10	4-(2-メチル-3-(8-メチルキナゾリン-4-イルアミノ)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	584.5 ($M+H$) $^+$

【0349】

実施例12-1

4-(3-(1,1-ジオキソイソチアゾリジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化132】



10

20

30

40

50

4-(3-(3-クロロプロピルスルホンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA塩(実施例10-4、10.7mg、0.015mmol)のTHF(0.5mL)溶液をヘキサメチルジシラゼンリチウム溶液(1M/THF、0.092mL、0.092mmol)で室温で処理した。60℃に加熱し、DMF(0.2mL)を加え、5時間攪拌した後、混合物を濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCで精製し、4-(3-(1,1-ジオキソイソチアゾリジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドをTFA塩(3.5mg、34%)として単離した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.77 (1 H, s), 9.85 (1 H, br. s.), 8.26 (1 H, br. s.), 8.08 (1 H, d, J=7.70 Hz), 7.85 (1 H, s), 7.61 (1 H, dd, J=8.03, 0.99 Hz), 7.48 (1 H, t, J=7.70 Hz), 7.30 - 7.34 (1 H, m), 7.06 (1 H, d, J=7.70 Hz), 6.97 (1 H, dd, J=8.25, 1.43 Hz), 6.86 (1 H, d, J=8.14 Hz), 3.69 - 3.76 (2 H, m), 3.29 - 3.64 (10 H, m), 2.82 (3 H, s), 2.42 - 2.48 (2 H, m), 2.00 (3 H, s).

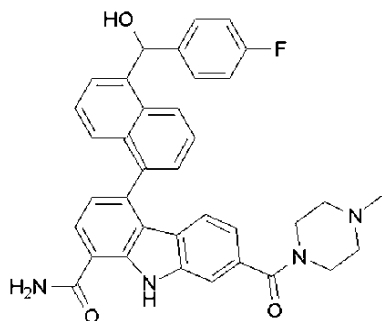
質量スペクトル m/z 546.1 (M+H)⁺.

【0350】

実施例13-1および13-2

4-(5-((4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)ナフタレン-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの2個のジアステレオマーの製造

【化133】



4-(5-(4-フルオロベンゾイル)ナフタレン-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例3-96、30mg、0.051mmol)のエタノール(0.5mL)溶液を水素化ホウ素ナトリウム顆粒2粒で処理し、室温で攪拌した。90分後、混合物を1M塩酸2滴で処理し、プレパラティブHPLCで精製し、4-(5-((4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)ナフタレン-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの2個のジアステレオマーを得た。ジアステレオマー1(実施例13-1)は白色の粉末(10.4mg、31%)として単離された。

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 8.23 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7.99 (1 H, d, J=7.7 Hz), 7.48 - 7.61 (3 H, m), 7.36 - 7.46 (3 H, m), 7.31 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (1 H, dd, J=8.4, 7.0 Hz), 7.12 (1 H, d, J=7.7 Hz), 7.02 (2 H, t, J=8.8 Hz), 6.59 (1 H, dd, J=8.1, 1.5 Hz), 6.51 (1 H, s), 6.31 (1 H, d, J=8.1 Hz), 3.68 (2 H, br. s.), 3.35 (2 H, br. s.), 2.43 (2 H, br. s.), 2.28 (2 H, br. s.), 2.23 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 587.4 (M+H)⁺.

ジアステレオマー2(実施例13-2)は白色の粉末(8mg、23%)として単離された。

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 8.19 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7.99 (1 H, d, J

=7.9 Hz), 7.61 (1 H, d, J=6.8 Hz), 7.59 (1 H, s), 7.49 – 7.56 (1 H, m), 7.43 (1 H, dd, J=6.8, 0.7 Hz), 7.38 (2 H, dd, J=8.5, 5.4 Hz), 7.26 – 7.32 (1 H, m), 7.16 – 7.24 (1 H, m), 7.11 (1 H, d, J=7.7 Hz), 7.00 (2 H, t, J=8.8 Hz), 6.61 (1 H, dd, J=8.1, 1.3 Hz), 6.58 (1 H, s), 6.36 (1 H, d, J=8.1 Hz), 3.68 (2 H, br. s.), 3.35 (2 H, br. s.), 2.43 (2 H, br. s.), 2.28 (2 H, br. s.), 2.22 (3 H, s).

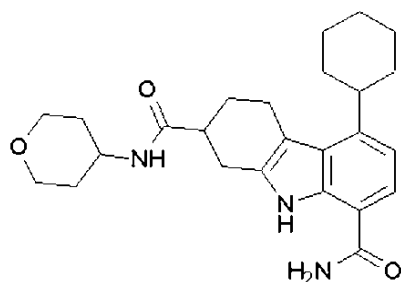
質量スペクトル m/z 587.4 (M+H)⁺.

【0351】

実施例 14-1

5-シクロヘキシル-N²-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2, 8-ジカルボキシアミドの製造

【化134】



5-シクロヘキシル-N²-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2, 8-ジカルボキシアミド (実施例 3-117、28 mg、0.066 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液を 10% パラジウム/活性炭 (80 mg) と合わせ、水素雰囲気下 (45 psi) で 1 時間振とうした。混合物を濾過し、固形物をメタノールで洗浄し、濾液を濃縮し、5-シクロヘキシル-N²-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2, 8-ジカルボキシアミドを灰白色の固形物 (28 mg、定量的収率)。

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 7.46 – 7.50 (1 H, m), 6.91 (1 H, d, J=8.05 Hz), 3.89 – 3.98 (3 H, m), 3.46 – 3.54 (2 H, m), 3.13 (1 H, dd, J=14.43, 4.16 Hz), 2.95 – 3.06 (2 H, m), 2.87 – 2.94 (1 H, m), 2.65 – 2.73 (1 H, m), 2.15 (1 H, dd, J=11.10, 3.05 Hz), 1.77 – 1.99 (8 H, m), 1.47 – 1.61 (6 H, m), 1.26 – 1.40 (2 H, m).

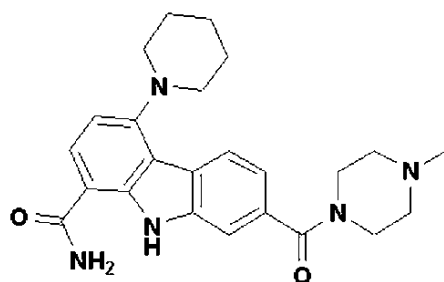
質量スペクトル m/z 424.3 (M+H)⁺.

【0352】

実施例 15-1

7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(ピペリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化135】



4-ブロモ-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 1-1、30 mg、0.072 mmol) およびピペリジン (1 mL) の混合物をマイクロ波照射により 170 °C で密閉チューブ内で加熱した。混

10

20

30

40

50

合物を室温に冷却し、プレパラティブHPLCで精製し、7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(ピペリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA塩を白色の固形物(22mg、56%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.61 (s, 1 H) 8.05 (d, $J=8.35$ Hz, 2 H) 7.95 (d, $J=8.13$ Hz, 1 H) 7.85 (d, $J=1.32$ Hz, 1 H) 7.32 (dd, $J=8.13, 1.54$ Hz, 2 H) 6.82 (d, $J=8.35$ Hz, 1 H) 3.92 - 4.13 (m, 4 H) 3.21 - 3.57 (m, 6 H) 3.14 (d, $J=13.40$ Hz, 6 H) 2.84 (s, 3 H) 1.66 (br. s., 2 H).

質量スペクトル m/z 420.3 ($M+H$) $^+$.

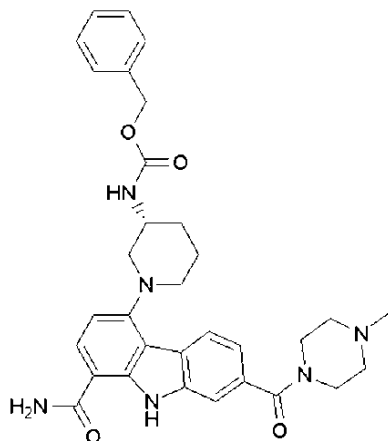
【0353】

実施例 16-1

10

(R)-ベンジル 1-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメートの製造

【化136】



20

工程1: エチル 5-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート(中間体48-1、2.2g、6.09mmol)のオキシ塩化リン(45.4mL、487mmol)懸濁液を105℃で1時間加熱した。懸濁液を室温に冷却し、濃縮し、茶色の固形物を得、これを水に懸濁した。沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥し、エチル 5-ブロモ-8-シアノ-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート(2.05g、98%)を薄茶色の固形物として得た。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (s, 1 H) 8.71 (d, $J=8.57$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 7.95 (d, $J=8.57$ Hz, 1 H) 7.89 (d, $J=8.13$ Hz, 1 H) 7.61 (d, $J=8.13$ Hz, 1 H) 4.39 (q, $J=7.10$ Hz, 2 H) 1.37 (t, 2 H).

質量スペクトル m/z 360, 362 ($M+NH_4$) $^+$.

【0354】

工程2: 炭酸セシウム(0.960g、2.95mmol)、(RS)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(0.059g、0.095mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0.058g、0.063mmol)、エチル 5-ブロモ-8-シアノ-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート(0.85g、2.105mmol)および(R)-ベンジルピペリジン-3-イルカルバメート(0.493g、2.105mmol)の混合物を1,4-ジオキサン(70mL)で懸濁した。混合物を窒素でパージし、100℃で18時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をEtOAcおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(80:20から60:40ヘキサン-EtOAcで溶出)で精製し、(R)-エチル 5-(3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-8-シアノ-9H-カルバゾール-2-カルボキシレートを茶色の固形物(0.68g、純度70%、収率37%)として得、さらに精製することなく用いた。

40

質量スペクトル m/z 497.2 ($M+H$) $^+$.

50

【0355】

工程3：(R)-エチル5-(3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-8-シアノ-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート(0.67g、1.349mmol)および炭酸カリウム(0.379g、6.75mmol)の10:1エタノール-水(33mL)溶液を85℃で2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、沈殿を濾過により回収し、エタノールで洗浄し、乾燥し、(R)-5-(3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-8-シアノ-9H-カルバゾール-2-カルボン酸を黄色の固形物(130mg、21%)として得た。
質量スペクトル m/z 469.1 (M+H)⁺.

(R)-5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-8-シアノ-9H-カルバゾール-2-カルボン酸もまた、濾液から単離された(150mg、33%)。
質量スペクトル m/z 335.2 (M+H)⁺.

【0356】

工程4：(R)-5-(3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-イル)-8-シアノ-9H-カルバゾール-2-カルボン酸(130mg、0.277mmol)、EDC(74.5mg、0.388mmol)、HOBt(59.5mg、0.388mmol)、および1-メチルピペラジン(0.092mL、0.832mmol)のTHF-DCM-DMF(4:1:1、6mL)溶液を室温で週末にかけて攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAcおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(100:0から92.5:7.5 DCM-2Mメタノールアンモニアで溶出)で精製し、(R)-ベンジル1-(1-シアノ-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメートを黄色の固形物(60mg)として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1 H) 8.09 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.49 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 7.24 - 7.40 (m, 6 H) 6.93 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 4.87 - 5.11 (m, 2 H) 3.00 - 3.96 (m, 12 H) 2.83 (s, 3 H) 2.55 - 2.70 (m, 1 H) 1.73 - 2.08 (m, 3 H) 1.34 - 1.57 (m, 1 H) .) .

質量スペクトル m/z 551.2 (M+H)⁺.

【0357】

工程5：(R)-ベンジル1-(1-シアノ-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメート(108mg、0.196mmol)のDMSO(2mL)溶液を22%水酸化カリウム水溶液(0.208mL、0.981mmol)で処理し、次いで30%過酸化水素水(0.200mL、1.961mmol)を滴下して処理した。混合物を室温で2.5時間攪拌した。水を加え、得られた懸濁液を室温で15分間攪拌し、固形物を濾過により回収し、水で洗浄し、(R)-ベンジル1-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-4-イル)ピペリジン-3-イルカルバメートを灰白色の固形物(89mg、80%)として得た。

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 8.17 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.30 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.09 - 7.26 (m, 5 H) 6.82 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 4.90 - 5.03 (m, 2 H) 3.87 - 3.99 (m, 1 H) 3.57 - 3.68 (m, 1 H) 3.27 - 3.54 (m, 5 H) 3.06 - 3.19 (m, 4 H) 2.69 - 2.82 (m, 1 H) 2.47 - 2.65 (m, 1 H) 1.98 - 2.11 (m, 1 H) 1.83 - 1.97 (m, 2 H) 1.32 - 1.53 (m, 1 H) .

質量スペクトル m/z 569.3 (M+H)⁺.

【0358】

実施例17-1

(R)-4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-

10

20

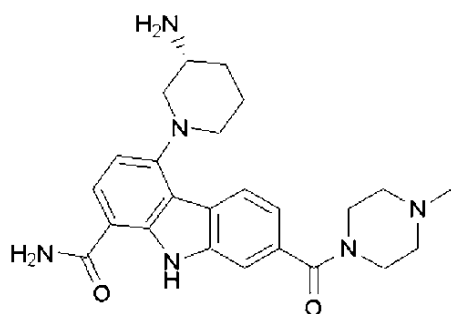
30

40

50

カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

【化 1 3 7】



10

(R) - ベンジル 1 - (1 - カルバモイル - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イルカルバメート (実施例 16 - 1、80 mg、0.141 mmol)、10%パラジウム炭素 (14.97 mg、0.014 mmol) およびギ酸アンモニウム (53.2 mg、0.844 mmol) のメタノール (8 mL) 混合物を窒素流下で 75℃で 1 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、Celite パッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、(R) - 4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを白色の固形物 (75 mg、98%) として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 8.13 (d, $J=8.13$ Hz, 1 H) 7.86 (d, $J=8.35$ Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.29 (d, $J=9.67$ Hz, 1 H) 6.86 (d, $J=8.35$ Hz, 1 H) 3.54 - 3.72 (m, 2 H) 3.24 - 3.53 (m, 5 H) 2.88 (s, 3 H) 2.11 - 2.29 (m, 1 H) 1.92 - 2.11 (m, 2 H) 1.44 - 1.73 (m, 1 H) .

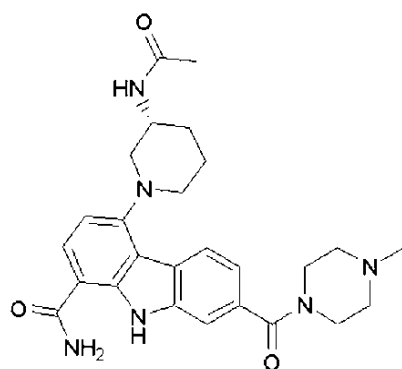
質量スペクトル m/z 435.2 (M+H) $^+$.

【0359】

実施例 18 - 1

(R) - 4 - (3 - アセトアミドピペリジン - 1 - イル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

【化 1 3 8】



30

(R) - 4 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (実施例 17 - 1、25 mg、0.058 mmol) および TEA (0.016 mL、0.115 mmol) の DCM-THF (2:1、3 mL) 溶液を塩化アセチル (4.9 μ L、0.069 mmol) で処理した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、次いで濃縮し、残渣をプレパラティブ HPLC で精製した。TFA 塩として単離された生成物を、DCM および炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し (R) - 4 - (3 - アセトアミドピペリジン - 1 - イル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを白色の固形物 (12 mg、39%) として得た。

40

50

^1H NMR (500 MHz, エタノール- d_6) δ 8.24 (d, $J=7.97$ Hz, 1 H) 7.89 (d, $J=8.52$ Hz, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.32 (d, $J=9.35$ Hz, 1 H) 6.90 (d, $J=8.52$ Hz, 1 H) 4.21 – 4.32 (m, 1 H) 3.73 – 3.93 (m, 2 H) 3.42 – 3.72 (m, 5 H) 2.96 – 3.11 (m, 1 H) 2.39 – 2.63 (m, 4 H) 2.35 (s, 3 H) 2.06 – 2.15 (m, 1 H) 1.97 – 2.06 (m, 2 H) 1.95 (s, 3 H) 1.48 – 1.59 (m, 1H) .

質量スペクトル m/z 477.3 ($M+H$) $^+$.

【0360】

以下の化合物はまた、ベンゾイルクロリドを塩化アセチルの代わりに用い、実施例 18-1 に記載された方法により製造された。

【表 33】

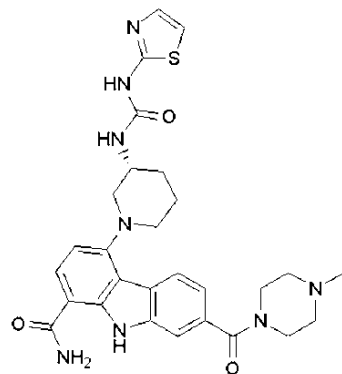
実施例	化合物名	質量 スペクトル
18-2	(R)-4-(3-ベンズアミドピペリジン-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	539.3 ($M+H$) $^+$

【0361】

実施例 19-1

(R)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(3-(3-チアゾール-2-イルウレイド)ピペリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 139】



(R)-4-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 17-1、23 mg、0.053 mmol) および TEA (0.015 mL、0.106 mmol) の THF (3 mL) 溶液をフェニルチアゾール-2-イルカルバメート (17.49 mg、0.079 mmol) で処理した。混合物を 60℃で 1.5 時間、次いで 70℃で 2 時間攪拌し、次いで濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製した。単離された TFA 塩を DCM および炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理し、有機相を乾燥、濃縮し、(R)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(3-(3-チアゾール-2-イルウレイド)ピペリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを白色の固形物 (14 mg、43%) として得た。

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 8.27 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.87 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.68 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 7.28 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.18 (1 H, br. s.), 6.93 (1 H, d, $J=3.7$ Hz), 6.87 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 4.25 (1 H, br.), 3.82 (2 H, br.), 3.41 – 3.68 (3 H, m), 3.19 (3 H, br.), 2.36 – 2.63 (4 H, m), 2.33 (3H, s), 1.84 – 2.20 (3 H, m), 1.71 (1 H, br. s.) .

質量スペクトル m/z 561.3 ($M+H$) $^+$.

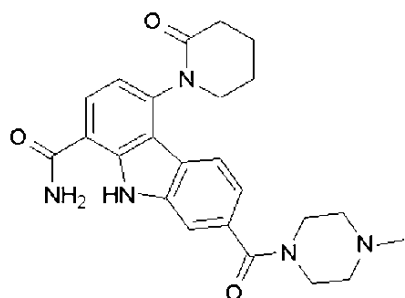
【0362】

実施例 20-1

7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(2-オキソピペリジン-1-イ

ル) - 9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化140】



工程1：4-ブロモ-7-（4-メチルピペラジン-1-カルボニル）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（実施例1-1、118.1mg、0.284mmol）、アジ化ナトリウム（37.0mg、0.569mmol）、ヨウ化銅（I）（36.4mg、0.191mmol）、（RS）-プロリン（24.6mg、0.214mmol）、1M水酸化ナトリウム水溶液（0.191mL、0.191mmol）、エタノール（1.5mL）および水（0.191mL）をアルゴンでパージし、密閉チューブ内で95℃で加熱した。17.5時間後、混合物を室温に冷却し、シリカゲルパッドを通して濾過し、固形物をメタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、1M塩酸で処理し、得られた沈殿を濾過により回収し、低純度の4-アジド-7-（4-メチルピペラジン-1-カルボニル）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、塩酸塩を薄茶色の固形物（31.8mg、27%）として得た。濾液をプレパラティブHPLCで精製し、4-アジド-7-（4-メチルピペラジン-1-カルボニル）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA塩を茶色の固形物（20.7mg、15%）として得た。

^1H NMR（400 MHz, methanol- d_4 ） δ 8.37（1 H, d, $J=8.14$ Hz）, 7.97（1 H, d, $J=8.14$ Hz）, 7.73（1 H, s）, 7.33（1 H, dd, $J=8.14$, 1.32 Hz）, 7.06（1 H, d, $J=8.36$ Hz）, 3.34 - 3.72（6 H, m）, 3.26（2 H, br. s.）, 2.96（3 H, s）. 質量スペクトル m/z 378.2（ $M+H$ ） $^+$.

【0363】

工程2：低純度の4-アジド-7-（4-メチルピペラジン-1-カルボニル）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、塩酸塩（31.8mg、0.060mmol）、塩化アンモニウム（25mg、0.467mmol）および亜鉛粉末（60mg、0.918mmol）のメタノール（1mL）およびTHF（1mL）懸濁液を室温で攪拌した。1時間後、混合物をカラムクロマトグラフィ（DCMから80：20 DCM-メタノールのグラジエントで溶出）で精製し、4-アミノ-7-（4-メチルピペラジン-1-カルボニル）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを薄茶色の固形物（11.8mg、56%）として得た。

質量スペクトル m/z 352.3（ $M+H$ ） $^+$.

【0364】

工程3：4-アミノ-7-（4-メチルピペラジン-1-カルボニル）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（11.8mg、0.034mmol）およびTEA（0.047mL、0.336mmol）のDCM（0.5mL）およびDMF（0.25mL）溶液を5-クロロペンタノイルクロリド（0.017mL、0.134mmol）で処理し、室温で攪拌した。3時間後、さらに5-クロロペンタノイルクロリド（0.017mL、0.134mmol）を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAcおよび飽和塩化アンモニウム水溶液で分液処理した。水相をプレパラティブHPLCで精製し、4-（5-クロロペンタンアミド）-7-（4-メチルピペラジン-1-カルボニル）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA塩を薄黄色の固形物（6.6mg、34%）として得た。

^1H NMR（400 MHz, methanol- d_4 ） δ 8.15（1 H, d, $J=8.14$ Hz）, 7.96（1 H, d, $J=8.14$ Hz）, 7.77（1 H, d, $J=0.88$ Hz）, 7.27 - 7.38（2 H, m）, 3.68（2 H, b

r. s.), 3.33 – 3.63 (4 H, m), 3.12 – 3.29 (2 H, m), 2.97 (3 H, s), 2.68 (2 H, br. s.), 1.98 (4 H, br. s.).

質量スペクトル m/z 470.4 (M+H)⁺.

【0365】

工程4: 4-(5-クロロペンタンアミド)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA塩(6.6 mg、0.011 mmol)のDMF(0.5 mL)溶液を水素化ナトリウム(60%油分散物、12.7 mg、0.318 mmol)で処理し、混合物を室温で35分間攪拌した。混合物を濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、プレパラティブHPLCで精製し、凍結乾燥後、7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(2-オキソピペリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドをTFA塩、白色の粉末として得た(4.3 mg、69%)。

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 8.03 (1 H, d, J=7.92 Hz), 7.96 (1 H, d, J=8.14 Hz), 7.79 (1 H, d, J=0.88 Hz), 7.36 (1 H, dd, J=8.03, 1.43 Hz), 7.17 (1 H, d, J=7.92 Hz), 3.84 – 3.93 (1 H, m), 3.73 – 3.82 (1 H, m), 3.34 – 3.64 (4 H, m), 3.13 – 3.27 (2 H, m), 2.97 (3 H, s), 2.60 – 2.82 (2 H, m), 2.08 – 2.25 (4 H, m).

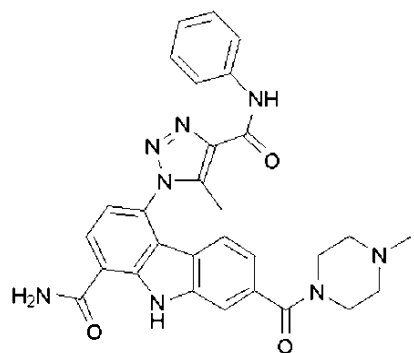
質量スペクトル m/z 434.4 (M+H)⁺.

【0366】

実施例21-1

4-(5-メチル-4-(フェニルカルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化141】



4-アジド-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(遊離塩基、実施例20-1の工程1により製造した物質から製造、24.1 mg、0.036 mmol)および3-オキソ-N-フェニルブタンアミド(17.5 mg、0.099 mmol)のエタノール(0.5 mL)およびTHF(0.5 mL)溶液を0℃でナトリウム(6.7 mg、0.291 mmol)およびエタノール(0.5 mL)から製造したナトリウムエトキシド溶液に加えた。2時間後、混合物を室温に昇温し、終夜攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCで精製し、凍結乾燥後、4-(5-メチル-4-(フェニルカルバモイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA塩を薄黄色の粉末(2.6 mg、10%)として得た。

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 8.19 (1 H, d, J=7.92 Hz), 7.85 (1 H, s), 7.77 – 7.82 (2 H, m), 7.41 (3 H, t, J=7.70 Hz), 7.17 – 7.23 (2 H, m), 6.75 (1 H, d, J=8.14 Hz), 3.34 – 3.64 (4 H, m), 3.09 – 3.27 (2 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.48 (3 H, s).

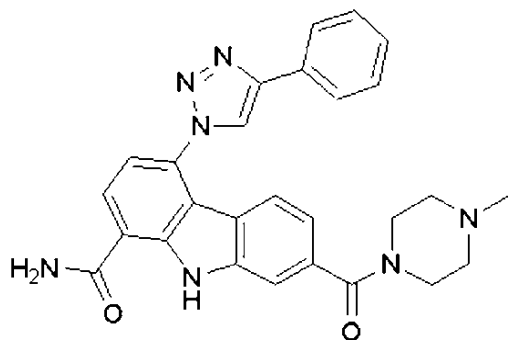
質量スペクトル m/z 537.3 (M+H)⁺.

【0367】

実施例22-1

7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化142】



4-アジド-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（遊離塩基、実施例20-1の工程1により製造された物質より製造、10mg、0.026mmol）、エチルベンゼン（3.2μL、0.029mmol）、硫酸銅（II）（0.42mg、0.003mmol）およびL-アスコルビン酸ナトリウム（1.1mg、0.005mmol）のTHF（0.5mL）および水（0.1mL）溶液を45度で終夜撹拌した。反応は完了せず、故に混合物を45℃で4.5時間撹拌し、次いで、95℃で終夜撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をメタノールおよび1M塩酸（2：1）の混合物に溶解し、濾過し、プレパラティブHPLCで精製し、凍結乾燥し、7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-(4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA塩を白色の粉末（5.2mg、33%）として得た。

¹H NMR（400 MHz, methanol-d₄） δ 8.90（1H, s）, 8.16（1H, d, J=7.92 Hz）, 8.00 - 8.04（2H, m）, 7.84（1H, s）, 7.50 - 7.55（2H, m）, 7.48（1H, d, J=7.92 Hz）, 7.40 - 7.46（1H, m）, 7.36（1H, d, J=8.80 Hz）, 7.20（1H, dd, J=8.25, 1.43 Hz）, 3.33 - 3.68（4H, m）, 3.10 - 3.28（2H, m）, 2.95（3H, s）。

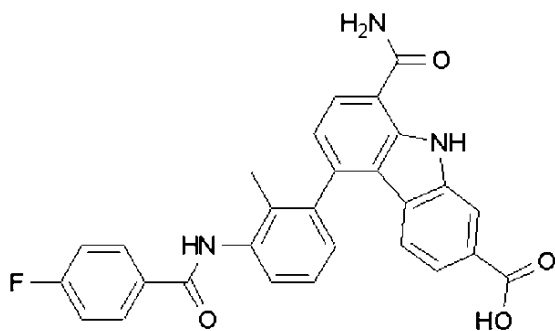
質量スペクトル m/z 480.3（M+H）⁺。

【0368】

実施例23-1

8-カルバモイル-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボン酸の製造

【化143】



エチル8-カルバモイル-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート（中間体3-10、0, 1.63g、3.20mmol）のエタノール（12mL）懸濁液を1M水酸化ナトリウム水溶液（1.5mL、1.500mmol）で処理し、得られた黄色の懸濁液を90-95℃で30分間加熱した。混合物を室温に冷却し、1M塩酸により酸性化した。沈殿を濾過によ

り回収し、水で洗浄し、乾燥し、8-カルバモイル-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボン酸を灰白色の固形物(1.496 g、92%)として得た。

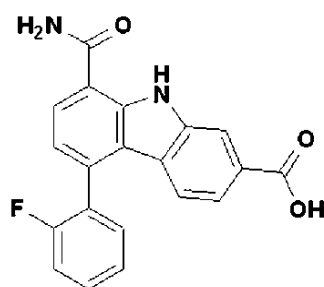
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.76 (br. s., 1 H) 11.84 (s, 1 H) 10.15 (s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.24 (br. s., 1 H) 8.03 – 8.13 (m, 3 H) 7.56 (br. s., 1 H) 7.46 – 7.54 (m, 2 H) 7.42 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H) 7.35 (t, $J=9.0$ Hz, 2 H) 7.23 (dd, $J=7.5, 1.3$ Hz, 1 H) 7.04 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H) 7.01 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 1.88 (s, 3 H). 質量スペクトル m/z 482.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0369】

実施例 23-2

8-カルバモイル-5-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボン酸の製造

【化144】



エチル 8-カルバモイル-5-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート(実施例 3-12、0.8 g、2.126 mmol)および水酸化リチウム-水和物(0.255 g、6.38 mmol)の THF-エタノール-水(3:1:1)(25.0 mL)懸濁液を4時間加熱還流した。混合物を濃縮し、残渣を水に懸濁した。1 M塩酸を加えることにより、pHを1-2に調整した。沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥し、8-カルバモイル-5-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボン酸を黄色の固形物(520 mg、71%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.77 (br. s., 1 H) 11.87 (s, 1 H) 8.41 (m, 1 H) 8.26 (br. s., 1 H) 8.08 (d, $J=7.69$ Hz, 1 H) 7.50 – 7.67 (m, 4 H) 7.40 – 7.49 (m, 2 H) 7.09 – 7.17 (m, 2 H).

質量スペクトル m/z 349.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0370】

以下の化合物もまた、実施例 23-1に記載された方法により製造された。

【表 34】

中間体	開始物質	化合物名	質量 スペクト ル
中間体 23-3	実施例 3-11	8-カルバモイル-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-カルボン酸	371.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0371】

実施例 24-1

4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミドの製造

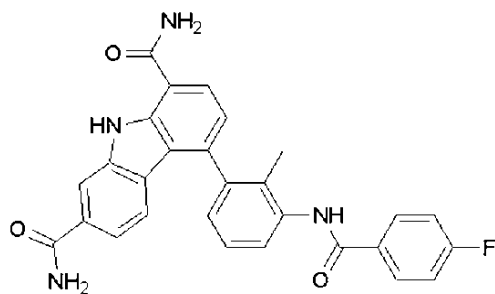
10

20

30

40

【化 1 4 5】



8-カルバモイル-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボン酸 (実施例 23-1、30 mg、0.062 mmol) および HOAT (12.72 mg、0.093 mmol) の THF (0.4 mL) 混合物を 28% 水酸化アンモニウム水溶液 (0.052 mL、0.374 mmol) および EDC (23.89 mg、0.125 mmol) で処理し、混合物を室温で攪拌した。22.5 時間後、混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製した。当該溶出フラクションを濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、EtOAc で 3 回抽出した。有機相を合わせ、乾燥、濃縮し、4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミドを灰白色の固形物 (9.6 mg、29%) として得た。

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 8.11 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H) 8.03 – 8.08 (m, 2 H) 8.01 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.51 – 7.55 (m, 1 H) 7.41 – 7.48 (m, 2 H) 7.29 (dd, $J=7.5, 1.3$ Hz, 1 H) 7.24 (t, $J=8.8$ Hz, 2 H) 7.08 – 7.12 (m, 2 H) 1.98 (s, 3 H).

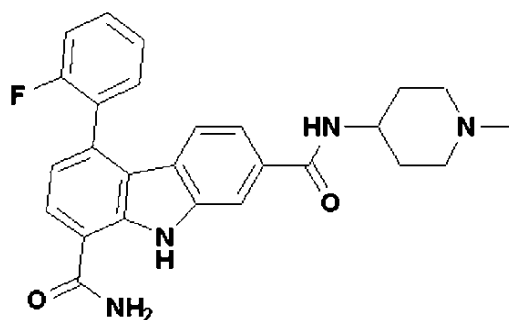
質量スペクトル m/z 481.1 ($M+H$) $^+$.

【0372】

実施例 24-2

4-(2-フルオロフェニル)-N ^{7} -(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド

【化 1 4 6】



8-カルバモイル-5-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボン酸 (実施例 23-2、30 mg、0.086 mmol)、EDC (23.11 mg、0.121 mmol)、HOBT (18.46 mg、0.121 mmol)、DIEA (30 μ L、0.172 mmol)、および 1-メチルピペリジン-4-アミン (9.83 mg、0.086 mmol) の THF および DMF (4:1、2 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製した。単離した生成物を DCM および炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相を乾燥、濃縮し、4-(2-フルオロフェニル)-N ^{7} -(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミドを白色の固形物 (25 mg、62%) として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1 H) 8.24 (br. s., 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.13 (d, $J=7.69$ Hz, 1 H) 8.05 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.52 – 7.68 (m, 3 H) 7.33 – 7.48 (m, 3 H) 7.13 (d, $J=7.69$ Hz, 1 H) 7.05 (d, $J=8.35$ Hz,

10

20

30

40

50

1 H) 3.64 – 3.80 (m, 1 H) 2.69 – 2.79 (m, 2 H) 1.87 – 2.00 (m, 2 H) 1.70 – 1.80 (m, 2 H) 1.48 – 1.65 (m, 2 H) .

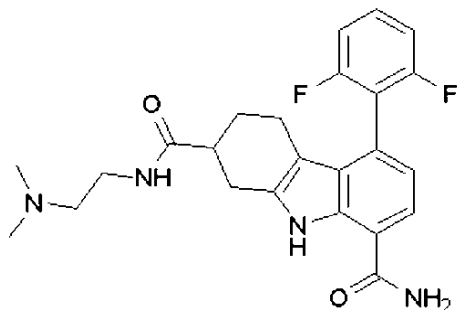
質量スペクトル m/z 445.2 (M+H)⁺.

【0373】

実施例 24-3

5-(2, 6-ジフルオロフェニル)-N²-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2, 8-ジカルボキシアミド

【化147】



10

実施例 24-2 の方法を用い、8-カルバモイル-5-(2, 6-ジフルオロフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-カルボン酸 (中間体 23-3、20 mg、0.054 mmol) および N¹, N¹-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (7.1 mg、0.081 mmol) を 5-(2, 6-ジフルオロフェニル)-N²-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2, 8-ジカルボキシアミド (25 mg、62%) に変換した。

20

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 10.08 (1 H, br. s.), 7.35 – 7.39 (2 H, m), 6.99 (3 H, d, J=8.35 Hz), 6.20 (2 H, br. s.), 3.28 – 3.43 (3 H, m), 2.84 – 3.13 (2 H, m), 2.54 – 2.62 (1 H, m), 2.27 – 2.45 (3 H, m), 2.18 (6 H, s), 1.91 – 2.03 (1 H, m), 1.74 – 1.86 (1 H, m) .

質量スペクトル m/z 441.1 (M+H)⁺.

【0374】

以下の化合物もまた、開始物質として適当なカルボン酸 (実施例 23-1 から 23-3 により製造) および適当なアミンを用い、実施例 24-1 から 24-3 に記載の方法により製造された。

30

【表 3 5 - 1】

実施例	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
24-4	実施例 23-2	N ⁷ -(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-N ⁷ -メチル-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	432.9 (M+H) ⁺
24-5	実施例 23-2	4-(2-フルオロフェニル)-7-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	475.2 (M+H) ⁺
24-6	実施例 23-2	4-(2-フルオロフェニル)-7-(4-(3-メトキシプロピル)ピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	489.3 (M+H) ⁺
24-7	実施例 23-2	7-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-4-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	459.2 (M+H) ⁺
24-8	実施例 23-2	4-(2-フルオロフェニル)-N ⁷ -メチル-N ⁷ -(2-(メチルスルホニル)エチル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド	468.1 (M+H) ⁺
24-9	実施例 23-2	7-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	445.5 (M+H) ⁺
24-10	実施例 23-2	7-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)-4-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	445.5 (M+H) ⁺
24-11	中間体 23-3	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N ² -(4-(ジメチルアミノ)ブチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	469.2 (M+H) ⁺
24-12	中間体 23-3	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	453.2 (M+H) ⁺
24-13	中間体 23-3	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N ² -(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	455.1 (M+H) ⁺
24-14	中間体 23-3	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N ² -(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	467.2 (M+H) ⁺
24-15	中間体 23-3	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N ² -(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド	454.2 (M+H) ⁺
24-16	実施例 23-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-N ⁷ -(2-(1-(RS)-メチルピロリジン-2-イル)エチル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	582.0 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【表 3 5 - 2】

24-17	実施例 23-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	584.0 (M+H) ⁺
24-18	実施例 23-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-N ⁷ -(2-モルホリノエチル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	584.0 (M+H) ⁺
24-19	実施例 23-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-N ⁷ -(ピリジン-3-イルメチル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	572.0 (M+H) ⁺
24-20	実施例 23-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-N ⁷ -(ピリジン-4-イルメチル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	572.0 (M+H) ⁺
24-21	実施例 23-1	N ⁷ -(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	589.0 (M+H) ⁺
24-22	実施例 23-1	7-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	592.0 (M+H) ⁺
24-23	実施例 23-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-N ⁷ -メチル-N ⁷ -(ピリジン-3-イルメチル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	588.1 (M+H) ⁺
24-24	実施例 23-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-N ⁷ -メチル-N ⁷ -(1-(RS)-メチルピロリジン-3-イル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	578.0 (M+H) ⁺
24-25	実施例 23-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-N ⁷ -(2-フェニルプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	599.0 (M+H) ⁺
24-26	実施例 23-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-N ⁷ -(ピリジン-3-イル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	557.9 (M+H) ⁺
24-27	実施例 23-1	N ⁷ -(3-(ジメチルアミノ)フェニル)-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	600.0 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【表 3 5 - 3】

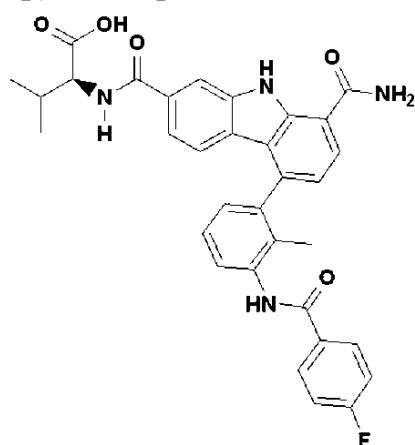
24-28	実施例 23-1	N ⁷ -(2-アミノ-2-オキシエチル)-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	537.9 (M+H) ⁺	10
24-29	実施例 23-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	580.0 (M+H) ⁺	
24-30	実施例 23-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-N ⁷ -(3-ヒドロキシベンジル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	588.9 (M+H) ⁺	
24-31	実施例 23-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(3-オキシピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	583.9 (M+H) ⁺	
24-32	実施例 23-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-N ⁷ -(チアゾール-2-イル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	583.9 (M+H) ⁺	20
24-33	実施例 23-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-N ⁷ -(3-メトキシフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	588.9 (M+H) ⁺	
24-34	実施例 23-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-N ⁷ -(4-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	575.0 (M+H) ⁺	
24-35	実施例 23-1	N ⁷ - <i>tert</i> -ブチル-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	537.0 (M+H) ⁺	
24-36	実施例 23-1	N ⁷ -ベンジル-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	571.0 (M+H) ⁺	30
24-37	実施例 23-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-N ⁷ -メチル-N ⁷ -フェニル-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	571.0 (M+H) ⁺	
24-38	実施例 23-1	N ⁷ -シクロプロピル-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	520.9 (M+H) ⁺	
24-39	実施例 23-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-N ⁷ -(ピリジン-2-イル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	558.0 (M+H) ⁺	
24-40	実施例 23-1	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-N ⁷ -(ピリジン-2-イルメチル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカルボキシアミド (TFA塩として製造)	572.1 (M+H) ⁺	40

【 0 3 7 5】

実施例 2 5 - 1

(2 S) - 2 - (8 - カルバモイル - 5 - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) - 2 - メチルフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - カルボキシアミド) - 3 - メチルブタン酸の製造

【化 1 4 8】



8-カルバモイル-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボン酸 (実施例 23-1、19.3 mg、0.04 mmol)、EDC (9.6 mg、0.05 mmol)、HOBT (7.7 mg、0.05 mmol)、DIEA (25.8 mg、0.20 mmol)、および (S)-tert-ブチル 2-アミノ-3-メチルブタノエート 塩酸塩 (10.5 mg、0.05 mmol) の DMF (0.36 mL) 混合物を室温で 21 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を DCM (0.5 mL) および TFA (0.5 mL) 中で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をプレパラティブ HPLC で精製し、(2S)-2-(8-カルバモイル-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボキシアミド)-3-メチルブタン酸、TFA 塩 (15.3 mg、55%) を得た。

質量スペクトル m/z 581.0 (M+H)⁺.

【0376】

以下の化合物もまた、実施例 25-1 に記載された方法により製造された。

【表 36】

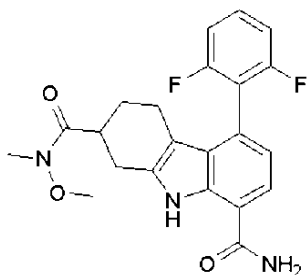
実施例	化合物名	質量 スペクトル
25-2	(2S,3S)-2-(8-カルバモイル-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボキシアミド)-3-メチルブタン酸 (TFA 塩として製造)	595.0 (M+H) ⁺
25-3	2-(8-カルバモイル-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボキシアミド)酢酸 (TFA 塩として製造)	538.9 (M+H) ⁺
25-4	(2R)-1-(8-カルバモイル-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (TFA 塩として製造)	579.0 (M+H) ⁺
25-5	(2S)-1-(8-カルバモイル-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (TFA 塩として製造)	578.9 (M+H) ⁺

【0377】

実施例 26-1

5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N²-メトキシ-N²-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミドの製造

【化 1 4 9】



8-カルバモイル-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-カルボン酸(中間体23-3、720mg、1.944mmol)およびTEA(1.084mL、7.78mmol)のTHF(5mL)をクロロギ酸イソブチル(266mg、1.944mmol)で0℃で処理した。10分間攪拌後、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(190mg、1.944mmol)THF(2mL)および水(0.5mL)を加えた。混合物を30分間攪拌し、次いで、DCMで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(EtOAcで溶出)で精製し、5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N²-メトキシ-N²-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミドを白色の固形物(802mg、93%)として得た。

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 1.70 – 1.82 (m, 1 H) 1.90 – 1.99 (m, 1 H) 2.19 – 2.25 (m, 2 H) 2.32 – 2.42 (m, 1 H) 2.84 – 2.92 (m, 1 H) 3.05 – 3.19 (m, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 6.98 – 7.06 (m, 3 H) 7.35 – 7.42 (m, 2 H) 10.10 (s, 1 H) .

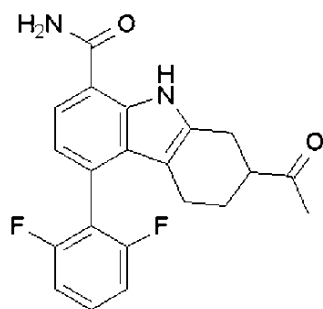
質量スペクトル m/z 414.2 (M+H)⁺.

【0378】

実施例27-1

2-アセチル-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドの製造

【化 1 5 0】



5-(2,6-ジフルオロフェニル)-N²-メトキシ-N²-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド(実施例26-1、719mg、1.739mmol)のTHF(1mL)溶液をメチルマグネシウムブロミド(3M/ジエチルエーテル、2.90mL、8.70mmol)で0℃で処理した。20分後、さらにメチルマグネシウムブロミド(2.90mL、8.70mmol)を加え、攪拌を30分以上続けた。混合物を1M塩酸で処理し、DCMで4回抽出した。有機相を合わせ、水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(ヘキサン-EtOAcで溶出)で精製し、得られた物質をDCMでトリチュレートし、2-アセチル-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドを灰白色の固形物(210mg、33%)として得た。

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 7.59 (1 H, d, J=7.91 Hz), 7.39 – 7.49 (2 H, m), 7.01 – 7.09 (3 H, m), 6.90 (1 H, d, J=7.91 Hz), 2.86 – 2.97 (3

H, m), 2.24 – 2.33 (1 H, m), 2.22 (3 H, s), 2.01 – 2.18 (2 H, m), 1.54 – 1.66 (1 H, m).

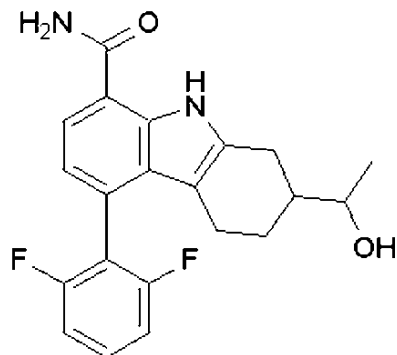
質量スペクトル m/z 369.1 (M+H)⁺.

【0379】

実施例 28-1 および 28-2

5-(2, 6-ジフルオロフェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドの2個のジアステレオマーの製造

【化151】



10

2-アセチル-5-(2, 6-ジフルオロフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド (実施例 27-1、30 mg、0.081 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム (6.2 mg、0.163 mmol) のメタノール (1 mL) 懸濁液を室温で1時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCで精製し、5-(2, 6-ジフルオロフェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドの2個にジアステレオマーを得た。それぞれを1M水酸化ナトリウム水溶液およびDCMで分液処理し、乾燥、濃縮し、5-(2, 6-ジフルオロフェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドのラセミジアステレオマーを分離した。より極性の高いジアステレオマー (実施例 28-1) は白色の固形物 (10 mg、33%) であった。

20

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 1.26 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 1.30 – 1.43 (m, 1 H) 1.78 – 1.89 (m, 1 H) 1.97 – 2.05 (m, J=12.74 Hz, 1 H) 2.14 – 2.22 (m, 1 H) 2.24 – 2.35 (m, 1 H) 2.57 (dd, J=16.04, 10.77 Hz, 1 H) 2.81 (dd, J=16.48, 5.05 Hz, 1 H) 3.70 – 3.79 (m, 1 H) 6.96 – 7.04 (m, 3 H) 7.32 – 7.41 (m, 2 H) 10.05 (s, 1 H).

30

質量スペクトル m/z 371.1 (M+H)⁺.

極性の低いジアステレオマー (実施例 28-2) も白色の固形物 (8 mg、27%) であった。

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 1.26 (d, J=6.15 Hz, 3 H) 1.34 – 1.40 (m, 1 H) 1.42 – 1.53 (m, 1 H) 1.75 – 1.90 (m, 2 H) 2.24 – 2.35 (m, 1 H) 2.68 (dd, J=16.26, 10.11 Hz, 1 H) 2.94 (dd, J=16.26, 5.27 Hz, 1 H) 3.80 (s, 1 H) 6.96 – 7.05 (m, 3 H) 7.34 – 7.40 (m, 2 H) 10.05 (s, 1 H).

40

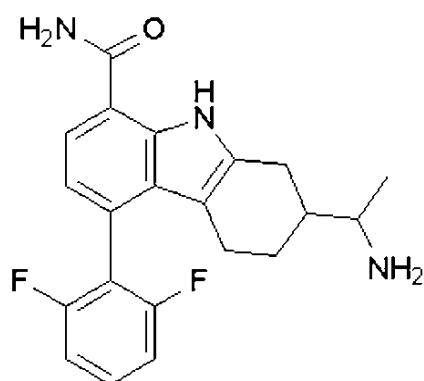
質量スペクトル m/z 371.1 (M+H)⁺.

【0380】

実施例 29-1

2-(1-アミノエチル)-5-(2, 6-ジフルオロフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドの製造

【化 1 5 2】



10

2-アセチル-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド (実施例 27-1、30 mg、0.081 mmol)、酢酸アンモニウム (25.1 mg、0.326 mmol) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (25.9 mg、0.122 mmol) の DCM (1 mL) 懸濁液を 50℃ で 1 時間加熱した。混合物を冷却し、DCM で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をプレパラティブ HPLC で精製し、当該溶出フラクションを 1 M 水酸化ナトリウム水溶液により塩基性化し、DCM で 2 回抽出した。有機相を合わせ、水で洗浄し、乾燥、濃縮し、2-(1-アミノエチル)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドのジアステレオマーの混合物を白色の固形物 (20 mg、67%) として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 7.59 (1 H, d, $J=7.47$ Hz), 7.39 – 7.49 (1 H, m), 7.01 – 7.09 (2 H, m), 6.89 (1 H, d), 2.78 – 2.94 (2 H, m), 2.46 – 2.61 (1 H, m), 2.06 – 2.28 (2 H, m), 1.77 – 1.94 (1 H, m), 1.62 – 1.74 (1 H, m), 1.26 – 1.40 (1 H, m), 1.13 (3 H, d, $J=6.59$ Hz).

質量スペクトル m/z 370.1 ($M+H$) $^+$.

【0381】

以下の化合物もまた、適当なアミンを酢酸アンモニウムの代わりに用い、実施例 29-1 に記載された方法により製造された。

30

【表 37】

実施例	化合物名	質量 スペクトル
29-2	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-(1-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)エチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド (ジアステレオマーの混合物として製造)	487.2 ($M+H$) $^+$
29-3	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-(1-モルホリノエチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド (ジアステレオマーの混合物として製造)	440.2 ($M+H$) $^+$

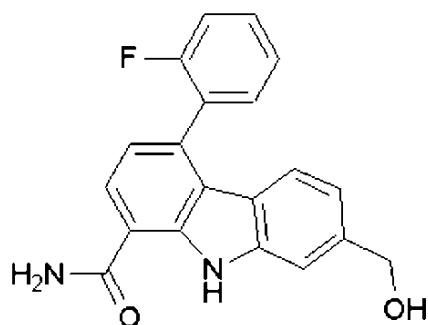
40

【0382】

実施例 30-1

4-(2-フルオロフェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 1 5 3】



エチル 8-カルバモイル-5-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート (実施例 3-12、0.81 g、2.152 mmol) の THF (26.9 mL) 溶液 (0℃) を水素化アルミニウムリチウム (1.0 M/THF、3.01 mL、3.01 mmol) で処理し、混合物を室温で 5 時間攪拌した。さらに水素化アルミニウムリチウム (1.3 mL、1.3 mmol) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物をメタノールおよび TFA で処理し、EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し、低純度の 4-(2-フルオロフェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (0.78 g、開始物質が混合) を得た。この少量をプレパラティブ HPLC で精製し、4-(2-フルオロフェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを TFA 塩として単離した。

¹H NMR (500 MHz, methanol-d₄) δ 7.82 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.51 (1 H, s), 7.44 – 7.50 (1 H, m), 7.42 (1 H, td, J=7.5, 1.9 Hz), 7.25 – 7.30 (1 H, m), 7.22 (1 H, t, J=9.2 Hz), 7.05 (1 H, d, J=8.3 Hz), 6.99 (1 H, d, J=7.8 Hz), 6.85 (1 H, dd, J=8.0, 1.4 Hz), 4.62 (2 H, s).

質量スペクトル m/z 334.9 (M+H)⁺.

【0383】

以下の実施例／中間体もまた、実施例 30-1 に記載の方法により製造された。

【表 3 8】

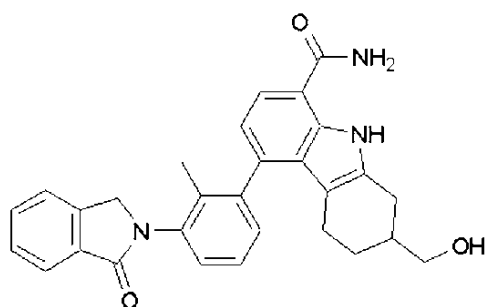
実施例/ 中間体	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
30-2	中間体 48-1	4-ブromo-7-(ヒドロキシメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	319, 321 (M+H) ⁺
中間体 30-3(a)	中間体 47-1	5-ブromo-2-(ヒドロキシメチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	323, 325 (M+H) ⁺

【0384】

実施例 31-1

2-(ヒドロキシメチル)-5-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドの製造

【化 1 5 4】



5-ブromo-2-(ヒドロキシメチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カル

バゾール-8-カルボキシアミド（中間体30-3(a)、80mg、0.248mmol）、2-（2-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）フェニル）イソインドリン-1-オン（中間体50-4、130mg、0.371mmol）、2Mリン酸三カリウム水溶液（0.371mL、0.743mmol）、およびテラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（14.30mg、0.012mmol）のトルエン（3mL）およびエタノール（1mL）混合物を密閉バイアル内で100℃で6時間加熱した。混合物を冷却し、EtOAcで希釈し、溶液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（DCMから96:3.6:0.4 DCM-メタノール-28%水酸化アンモニウム水溶液のグラジエントで溶出）で精製し、2-（ヒドロキシメチル）-5-（2-メチル-3-（1-オキソイソインドリン-2-イル）フェニル）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドを薄黄色の固形物（68mg、53%）として得た。

^1H NMR（400 MHz, chloroform-d） δ 7.79（1H, d, $J=7.91$ Hz）, 7.46 – 7.53（1H, m）, 7.38 – 7.44（2H, m）, 7.30（1H, dd, $J=7.91, 3.08$ Hz）, 7.14 – 7.26（3H, m）, 6.77（1H, dd, $J=7.69, 2.86$ Hz）, 4.59 – 4.74（2H, m）, 3.39 – 3.54（3H, m）, 2.72 – 2.80（2H, m）, 2.30 – 2.44（2H, m）, 1.80 – 2.10（3H, m）, 1.75（3H, d, $J=8.35$ Hz）.

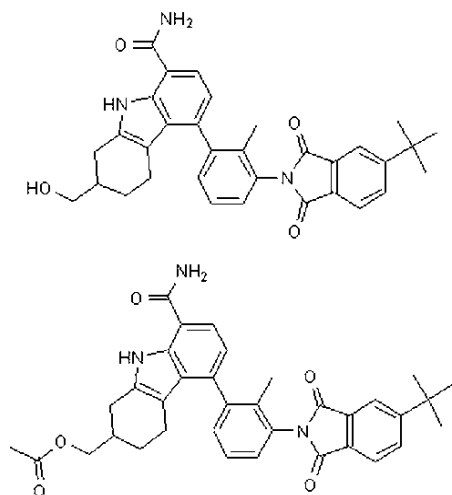
質量スペクトル m/z 466.1（ $M+H$ ） $^+$.

【0385】

実施例31-2および31-3

5-（3-（5-tert-ブチル-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル）-2-メチルフェニル）-2-（ヒドロキシメチル）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドおよび（5-（3-（5-tert-ブチル-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル）-2-メチルフェニル）-8-カルバモイル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-イル）mEtOAcの製造

【化155】



5-ブロモ-2-（ヒドロキシメチル）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド（中間体30-3(a)、50mg、0.155mmol）、5-tert-ブチル-2-（2-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）フェニル）イソインドリン-1,3-ジオン（中間体50-11、97mg、0.232mmol）、2Mリン酸三カリウム水溶液（0.232mL、0.464mmol）、テラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（8.9mg、7.7μmol）のトルエン（3mL）およびエタノール（1mL）混合物を密閉チューブ内で100℃で終夜加熱した。混合物を室温に冷却し、1M塩酸で処理し、EtOAcで抽出し、有機相を乾燥、濃縮し、5-tert-ブチル-2-（

3-(8-カルバモイル-2-(ヒドロキシメチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-5-イル)-2-メチルフェニルカルバモイル)安息香酸(質量スペクトル m/z 554.4 ($M+H$)⁺)を得た。精製することなしに、この物質を酢酸(4 mL)に溶解し、100℃で2時間加熱し、次いで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(DCMから90:9:1 DCM-メタノール-28%水酸化アンモニウム水溶液のグラジエントで溶出)で、次いでプレパラティブHPLCで精製した。当該溶出フラクションを炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性化し、DCMで抽出し、乾燥、濃縮し、5-(3-(5-tert-ブチル-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド(実施例31-2)を薄黄色の固形物(18 mg、18%)として得た。

10

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 10.05 (1 H, s), 7.98 – 8.02 (1 H, m), 7.86 – 7.91 (1 H, m), 7.79 – 7.84 (1 H, m), 7.33 – 7.45 (4 H, m), 7.24 – 7.28 (2 H, m), 6.89 – 6.94 (1 H, m), 3.56 – 3.71 (2 H, m), 2.91 (1 H, dd, $J=16.70, 4.83$ Hz), 2.48 – 2.61 (1 H, m), 1.99 – 2.10 (2 H, m), 1.88 – 1.99 (2 H, m), 1.86 (3 H, s), 1.43 – 1.55 (2 H, m), 1.41 (9 H, s).

質量スペクトル m/z 536.3 ($M+H$)⁺.

(5-(3-(5-tert-ブチル-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-8-カルバモイル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-イル)mEtOAc(実施例31-3)もまた、薄黄色の固形物(15 mg、14%)として得られた。

20

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 10.05 (1 H, s), 7.97 – 8.05 (1 H, m), 7.86 – 7.91 (1 H, m), 7.79 – 7.84 (1 H, m), 7.33 – 7.41 (3 H, m), 7.26 – 7.28 (1 H, m), 4.00 – 4.13 (2 H, m), 2.90 (2 H, td, $J=10.88, 5.05$ Hz), 2.46 – 2.71 (2 H, m), 2.12 – 2.34 (2 H, m), 2.08 (4 H, s), 1.87 (3 H, d, $J=7.03$ Hz), 1.45 – 1.54 (1 H, m), 1.41 (9 H, s).

質量スペクトル m/z 578.3 ($M+H$)⁺.

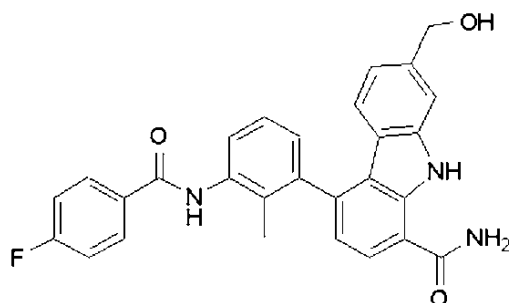
【0386】

実施例31-4

30

4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化156】



40

実施例3-2の方法を用い、4-ブロモ-7-(ヒドロキシメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例30-2、800 mg、2.51 mmol)および4-フルオロ-N-(2-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)フェニル)ベンズアミド(中間体53-1、979 mg、2.76 mmol)を4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(550 mg、47%)に変換した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 (1 H, s), 10.15 (1 H, s), 8.21 (1 H, br. s.), 8.05 – 8.15 (2 H, m), 7.99 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.70 (1 H, s),

50

7.46 – 7.57 (2 H, m), 7.32 – 7.46 (3 H, m), 7.22 (1 H, dd, $J=7.6, 1.0$ Hz), 6.97 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 6.80 – 6.93 (2 H, m), 5.18 (1 H, t, $J=5.7$ Hz), 4.58 (2 H, d, $J=5.5$ Hz), 1.90 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 466.3 ($M-H$)⁻.

【0387】

以下の化合物もまた、実施例 31-1 から 31-4 に記載の方法を用い、記載の開始物質から製造された。

【表 39-1】

実施例	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
31-5	中間体 30-3(a), 中間体 50-15	5-(3-(5- <i>tert</i> -ブチル-1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	522.3 ($M+H$) ⁺
31-6	中間体 30-3(a), 中間体 50-14	5-(3-(6- <i>tert</i> -ブチル-1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	522.3 ($M+H$) ⁺
31-7	中間体 30-3(a), 中間体 50-19	5-(3-(5-フルオロ-1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	484.2 ($M+H$) ⁺
31-8	中間体 30-3(a), 中間体 50-18	2-(ヒドロキシメチル)-5-(2-メチル-3-(5-メチル-1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	480.2 ($M+H$) ⁺
31-9	実施例 30-2, 中間体 50-24	7-(ヒドロキシメチル)-4-(2-メチル-3-(4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	475.0 ($M+H$) ⁺
31-10	実施例 30-2, 中間体 50-27	4-(3-(6-フルオロ-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	493.0 ($M+H$) ⁺
31-11	実施例 30-2, 中間体 50-8	7-(ヒドロキシメチル)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	458.0 ($M+H-H_2O$) ⁺
31-12	実施例 30-2, 中間体 50-5	4-(3-(6-フルオロ-1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	462.1 ($M+H-H_2O$) ⁺

10

20

30

【表 3 9 - 2】

31-13	実施例 30-2, 中間体 50-38	7-(ヒドロキシメチル)-4-(2-メチル-3-(4-オキシ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	541.0 (M+H ₂ O) ⁺
31-14	実施例 30-2, 中間体 50-48	4-(3-(8-フルオロ-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	475.1 (M+H ₂ O) ⁺
31-15	実施例 30-2, 中間体 50-54	7-(ヒドロキシメチル)-4-(2-メチル-3-(キナゾリン-4-イルアミノ)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	474.0 (M+H) ⁺
31-16	実施例 30-2, 中間体 50-55	4-(3-(5-フルオロキナゾリン-4-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	492.1 (M+H) ⁺
31-17	実施例 30-2, 中間体 50-56	4-(3-(7-フルオロキナゾリン-4-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	492.1 (M+H) ⁺
31-18	実施例 30-2, 中間体 50-57	4-(3-(8-フルオロキナゾリン-4-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	492.1 (M+H) ⁺

10

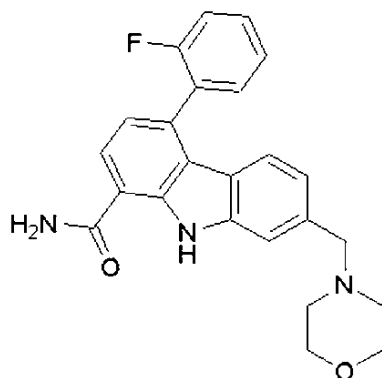
20

【0388】

実施例 3 2 - 1

4-(2-フルオロフェニル)-7-(モルホリノメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 1 5 7】



30

4-(2-フルオロフェニル)-7-(ヒドロキシメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 30-1、223 mg、0.667 mmol) および TEA (0.279 mL、2.001 mmol) の THF (8 mL) 溶液をメタンスルホンクロリド (0.104 mL、1.334 mmol) で処理した。得られた懸濁液を室温で 15 分間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し、未精製の (8-カルバモイル-5-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル) メチルメタンスルホネートを黄色のガラス状の泡沫 (300 mg、純度約 50%) として得た。この物質の一部 (80 mg、0.097 mmol) を DMF (1 mL) に溶解し、モルホリン (84 mg、0.970 mmol) で処理し、45℃で 3 日間加熱した。混合物をプレパラティブ HPLC で精製し、4-(2-フルオロフェニル)-7-(モルホリノメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (9.6 mg、23%) を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 7.94 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.59 (1 H, s), 7.52 - 7.58 (1 H, m), 7.48 - 7.52 (1 H, m), 7.33 - 7.39 (1 H, m), 7.30

50

(1 H, t, J=9.0 Hz), 7.21 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.14 (1 H, d, J=7.8 Hz), 6.99 (1 H, dd, J=8.3, 1.5 Hz), 3.81 (2 H, s), 3.71 – 3.77 (4 H, m), 2.66 (4 H, br. s.).

質量スペクトル m/z 404.2 (M+H)⁺.

【0389】

以下の化合物もまた、実施例32-1に記載された方法を用い、適当なアミンをモルホリンの代わりに用いて製造された。

【表40】

実施例	化合物名	質量 スペクトル
32-2	4-(2-フルオロフェニル)-7-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	417.2 (M+H) ⁺
32-3	4-(2-フルオロフェニル)-7-(ピペリジン-1-イルメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	402.2 (M+H) ⁺

10

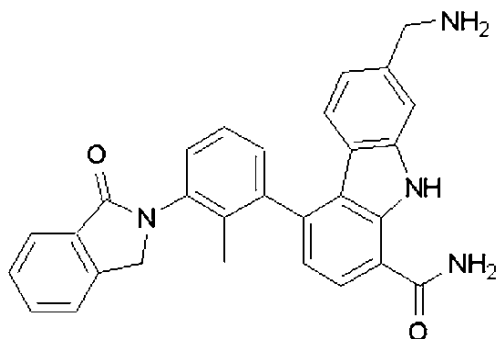
【0390】

実施例33-1

7-(アミノメチル)-4-(2-メチル-3-(1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

20

【化158】



30

工程1：4-ブロモ-7-(ヒドロキシメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（実施例30-2、300mg、0.940mmol）およびTEA（0.262mL、1.880mmol）のTHF（9.4mL）懸濁液をメタンスルホニルクロリド（0.077mL、0.987mmol）を滴下して処理し、混合物を室温で1時間攪拌した。これを炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、EtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し、未精製の（5-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-イル）メチルメタンスルホネートを薄黄色の固形物（390mg、89%）として得た。この物質をDMF（8.3mL）に懸濁し、アジ化ナトリウム（271mg、4.17mmol）で処理した。室温で終夜攪拌後、混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し、未精製の7-(アジドメチル)-4-ブロモ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを薄黄色の固形物（350mg、97%）として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.80 (1 H, s), 8.62 (1 H, d, J=8.4 Hz), 8.22 (1 H, br. s.), 7.88 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.83 (1 H, s), 7.58 (1 H, br. s.), 7.46 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.28 (1 H, dd, J=8.1, 1.5 Hz), 4.63 (2 H, s).

【0391】

工程2：7-(アジドメチル)-4-ブロモ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（350mg、0.814mmol）、トリフェニルホスフィン（427mg、1.627mmol）、および水（18μL、0.976mmol）のTHF（10mL）混

50

合物を70℃で3.5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAcおよび1M塩酸で分液処理した。水相のpHを水酸化ナトリウムペレットにより8-9に上昇させ、次いでEtOAcで抽出した。有機相を乾燥、濃縮し、未精製の7-(アミノメチル)-4-ブロモ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを黄色のガラス状の泡沫(320mg、99%)として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (1 H, br.), 8.47 - 8.55 (1 H, m), 8.19 (1 H, br. s.), 7.81 - 7.84 (1 H, m), 7.76 (1 H, s), 7.63 - 7.66 (1 H, m), 7.53 - 7.59 (2 H, m), 7.41 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.27 (1 H, dd, J=8.4, 1.3 Hz), 3.90 (2 H, s).

【0392】

工程3：実施例3-2の方法を用い、未精製の7-(アミノメチル)-4-ブロモ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(320mg、0.805mmol)および中間体50-4(309mg、0.885mmol)を未精製の7-(アミノメチル)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを薄黄色の固形物(純度約50%、570mg、77%)として得た。この内、少量をプレパラティブHPLCで精製し、そのTFA塩を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (1 H, s), 8.11 (3 H, br.), 7.98 (1 H, d, J=7.9 Hz), 7.68 - 7.74 (2 H, m), 7.62 (2 H, d, J=4.0 Hz), 7.57 (1 H, dd, J=7.9, 1.1 Hz), 7.51 (1 H, dd, J=7.8, 3.6 Hz), 7.44 (2 H, t, J=7.6 Hz), 7.27 (1 H, dd, J=7.6, 1.0 Hz), 6.96 - 7.08 (3 H, m), 4.78 - 5.00 (2 H, m), 4.06 (2 H, d, J=5.3 Hz), 1.76 (3 H, s).

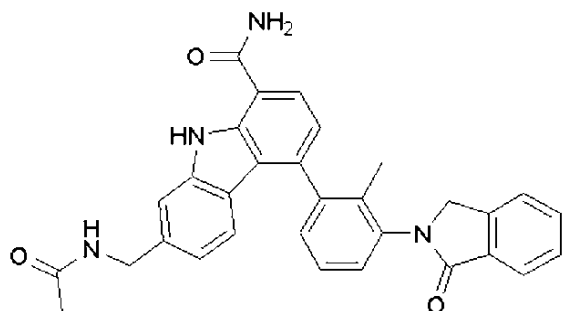
質量スペクトル m/z 483.2 (M+Na)⁺.

【0393】

実施例34-1

7-(アセトアミドメチル)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化159】



未精製の7-(アミノメチル)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例33-1、60mg、0.065mmol)およびTEA(23μL、0.163mmol)のTHF(1.3mL)溶液を無水酢酸(7.4μL、0.078mmol)で処理し、混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCで精製した。当該溶出フラクションを濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液およびEtOAcで分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し、7-(アセトアミドメチル)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを灰白色の固形物(12mg、36%)として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (1 H, s), 8.29 - 8.45 (1 H, m), 8.18 (1 H, br. s.), 8.01 (1 H, d, J=7.9 Hz), 7.81 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.69 (2 H, d, J=4.0 Hz), 7.60 - 7.65 (2 H, m), 7.57 (1 H, ddd, J=7.9, 4.2, 4.0 Hz), 7.50 (2 H, t, J=7.8 Hz), 7.34 (1 H, dd, J=7.7, 1.1 Hz), 6.94 - 7.06 (2 H, m), 6.87 (1 H, dd, J=8.3, 1.4 Hz), 4.90 - 5.04 (2 H, m), 4.35 (2

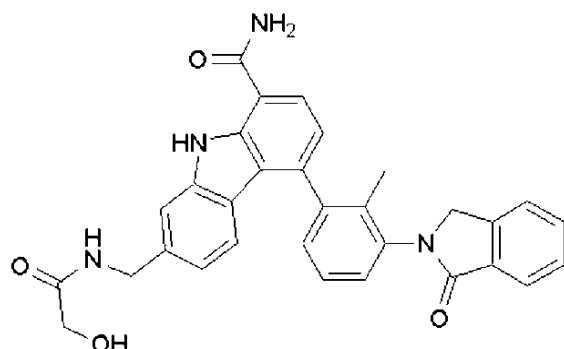
H, t, J=5.2 Hz), 1.89 (3 H, s), 1.84 (3 H, s).
質量スペクトル m/z 503.2 (M+H)⁺.

【0394】

実施例 34-2

7-((2-ヒドロキシアセトアミド)メチル)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化160】



10

未精製の 7-(アミノメチル)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 33-1、25 mg、0.054 mmol)、グリコール酸 (8.26 mg、0.109 mmol)、HOAT (13.30 mg、0.098 mmol)、および EDC (20.81 mg、0.109 mmol) のアセトニトリル-THF (2:1) (5 mL) 溶液を DIEA (0.028 mL、0.163 mmol) で処理し、室温で終夜撹拌した。混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製した。当該溶出フラクションを濃縮し、得られた水性の懸濁液を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理した。沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、7-((2-ヒドロキシアセトアミド)メチル)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (17 mg、59%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (1 H, s), 8.22 – 8.28 (1 H, m), 8.17 (1 H, br. s.), 7.97 – 8.05 (1 H, m), 7.81 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.69 (2 H, d, J=3.7 Hz), 7.54 – 7.66 (3 H, m), 7.42 – 7.54 (2 H, m), 7.28 – 7.38 (1 H, m), 7.03 (1 H, d, J=7.9 Hz), 6.94 – 7.00 (1 H, m), 6.86 – 6.94 (1 H, m), 5.45 (1H, br.), 4.88 – 5.05 (2 H, m), 4.33 – 4.48 (2 H, m), 3.88 (2 H, s), 1.83 (3 H, s).

30

質量スペクトル m/z 519.2 (M+H)⁺.

【0395】

以下の化合物もまた、実施例 34-1 に記載された方法を用い、適当な酸無水物または酸塩化物を用いて製造された。

【表 4 1】

40

実施例	化合物名	質量 スペクトル
34-3	4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-7-(ピパルアミドメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	545.3 (M+H) ⁺
34-4	7-(イソブチルアミドメチル)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	531.3 (M+H) ⁺

【0396】

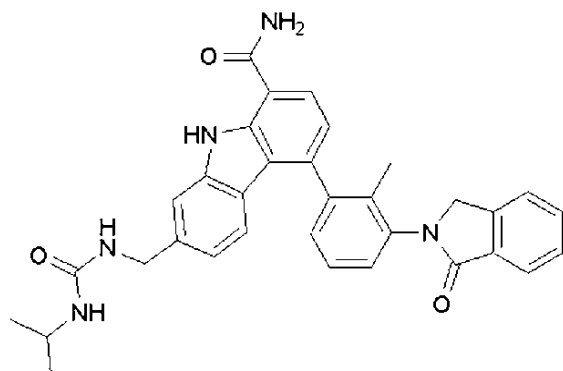
実施例 35-1

7-((3-イソプロピルウレイド)メチル)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイ

50

ソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化161】



10

7-(アミノメチル)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例33-1、30mg、0.065mmol)および2-イソシアナトプロパン(0.019mL、0.195mmol)のTHF(3mL)溶液を40℃で終夜撹拌した。混合物を濃縮し、プレパラティブHPLCで精製した。当該溶出フラクションを濃縮し、EtOAcおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相を乾燥、濃縮し、7-(3-イソプロピルウレイド)メチル)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを白色の固形物(5.8mg、14%)として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 7.84 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.77 (1 H, d, $J=7.5$ Hz), 7.53 – 7.63 (2 H, m), 7.38 – 7.51 (4 H, m), 7.30 (1 H, dd, $J=7.2, 1.7$ Hz), 6.93 – 6.99 (2 H, m), 6.85 (1 H, dd, $J=8.3, 1.4$ Hz), 4.79 – 4.91 (2 H, m), 4.33 (2 H, s), 3.69 – 3.78 (1 H, m), 1.79 (3 H, s), 1.03 (6 H, d, $J=6.4$ Hz).

質量スペクトル m/z 546.3 (M+H) $^+$.

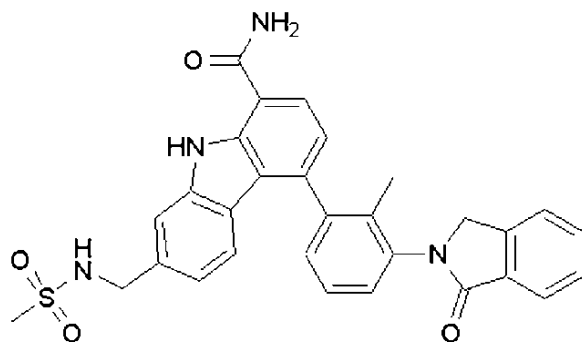
【0397】

実施例36-1

30

4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-7-(メチルスルホンアミドメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化162】



40

7-(アミノメチル)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例33-1、60mg、0.065mmol)およびTEA(23μL、0.163mmol)のTHF(1.3mL)溶液をメタンスルホンクロリド(5.6μL、0.072mmol)で処理し、混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を濃縮し、プレパラティブHPLCで精製した。当該溶出フラクションを濃縮し、EtOAcおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相を乾燥、濃縮し、残渣をさらにカラムクロマトグラフィ(40:60ヘキサン-EtOAcからEtOAcのグラジエントで溶出)で精製し、4-(2-メチル-

50

3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-7-(メチルスルホンアミドメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを灰白色の固形物(7mg、18%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.57 (1 H, s), 8.19 (1 H, br. s.), 8.02 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.81 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.73 (1 H, s), 7.69 (2 H, d, $J=3.7$ Hz), 7.61 – 7.65 (1 H, m), 7.54 – 7.61 (2 H, m), 7.51 (2 H, t, $J=7.7$ Hz), 7.35 (1 H, dd, $J=7.5, 1.1$ Hz), 7.00 – 7.08 (2 H, m), 6.93 – 6.99 (1 H, m), 4.88 – 5.05 (2 H, m), 4.26 (2 H, d, $J=5.9$ Hz), 2.87 (3 H, s), 1.84 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 539.2 ($M+H$)⁺.

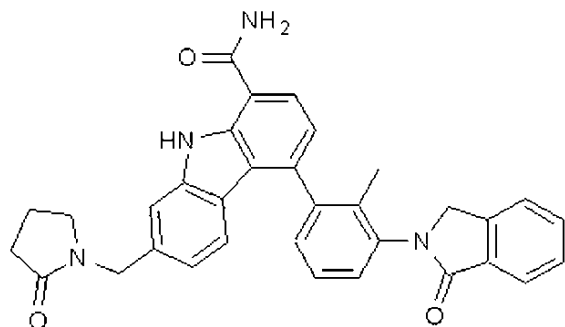
10

【0398】

実施例37-1

4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化163】



20

7-(アミノメチル)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例33-1、80mg、0.087mmol)のTHF(3mL)溶液をDIEA(0.030mL、0.174mmol)および4-ブロモブタノイルクロリド(10μL、0.087mmol)のDCM(1mL)溶液で処理し、混合物を室温で35分間攪拌した。反応混合液をEtOAcで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をTHF(6mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60%油分散物、24.32mg、0.608mmol)で処理した。得られた残渣を50℃で2時間攪拌し、次いで、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機相を乾燥、濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCで精製し、4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを白色の固形物(2mg、3%)として得た。

30

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.44 (1 H, s), 8.11 (1 H, br. s.), 7.95 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.73 (1 H, d, $J=7.5$ Hz), 7.62 (2 H, d, $J=3.7$ Hz), 7.46 – 7.57 (3 H, m), 7.42 (2 H, t, $J=7.7$ Hz), 7.23 – 7.29 (1 H, m), 6.90 – 6.99 (2 H, m), 6.74 (1 H, dd, $J=8.1, 1.5$ Hz), 4.79 – 5.00 (2 H, m), 4.25 – 4.51 (2 H, m), 3.11 – 3.22 (2 H, m), 2.19 – 2.29 (2 H, m), 1.80 – 1.93 (2 H, m), 1.77 (3 H, s).

40

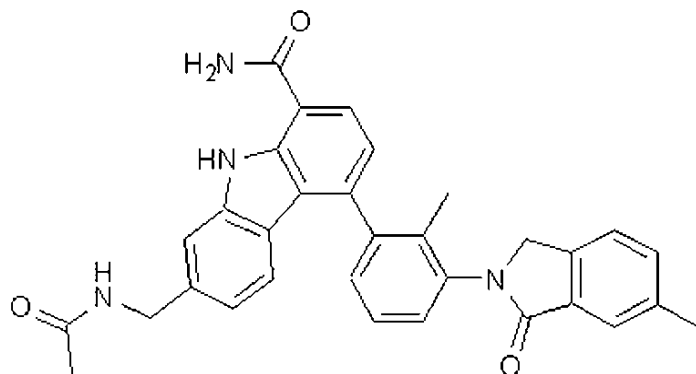
質量スペクトル m/z 529.2 ($M+H$)⁺.

【0399】

実施例38-1

7-(アセトアミドメチル)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 1 6 4】



10

工程 1：7-(アミノメチル)-4-ブロモ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（実施例 33-1 の工程 2 により製造、168 mg、0.528 mmol）および TEA（0.184 mL、1.320 mmol）の THF（18 mL）懸濁液を無水酢酸（0.080 mL、0.845 mmol）で処理した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで EtOAc および 1 M 塩酸で分液処理した。有機相を炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。7-(アセトアミドメチル)-4-ブロモ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを灰白色の固形物として得た。

質量スペクトル m/z 359.9 (M+H)⁺.

【0400】

20

工程 2：実施例 3-2 の方法を用い、7-(アセトアミドメチル)-4-ブロモ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（25 mg、0.069 mmol）および中間体 50-8（30.3 mg、0.083 mmol）を 7-(アセトアミドメチル)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドに、白色の固形物（19 mg、52%）として変換した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (1 H, s), 8.36 (1 H, t, J=5.8 Hz), 8.18 (1 H, br. s.), 8.01 (1 H, d, J=7.7 Hz), 7.54 – 7.66 (4 H, m), 7.49 (3 H, t, J=7.6 Hz), 7.33 (1 H, dd, J=7.7, 1.1 Hz), 6.93 – 7.07 (2 H, m), 6.87 (1 H, dd, J=8.1, 1.3 Hz), 4.83 – 4.99 (2 H, m), 4.27 – 4.43 (2 H, m), 2.44 (3 H, s), 1.89 (3 H, s), 1.83 (3 H, s).

30

質量スペクトル m/z 517.2 (M+H)⁺.

【0401】

以下の化合物もまた、実施例 38-1 に記載の方法およびその類似の方法を用い、中間体 50-8 の代わりに記載の開始物質を用いて製造された。

【表 4 2】

実施例	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
38-2	中間体 50-5	7-(アセトアミドメチル)-4-(3-(6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	521.2 (M+H) ⁺
38-3	中間体 50-27	7-(アセトアミドメチル)-4-(3-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	534.1 (M+H) ⁺
38-4	中間体 50-24	7-(アセトアミドメチル)-4-(2-メチル-3-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	516.1 (M+H) ⁺
38-5	中間体 50-48	7-(アセトアミドメチル)-4-(3-(8-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	534.1 (M+H) ⁺
38-6	中間体 50-51	7-(アセトアミドメチル)-4-(3-(8-メトキシ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	546.1 (M+H) ⁺

10

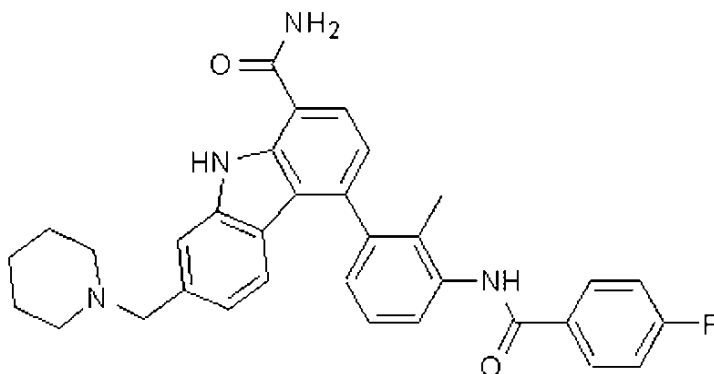
【0402】

20

実施例 39-1

4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(ピペリジン-1-イルメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 165】



30

工程 1: 4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(ピペリジン-1-イルメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 31-4、0.54 g、1.155 mmol) の THF (38.5 mL) 溶液を 1, 1, 1-トリス(アセチルオキシ)-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードオキソール-3-(1H)-オン (デス・マーチン・ペルヨージナン、0.784 g、1.848 mmol) で室温で処理し、混合物を 2 時間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液および EtOAc で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレートし、固形物を濾過により回収し、乾燥し、4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-ホルミル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを橙色の固形物 (458 mg、85%) として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.98 (1 H, s), 10.16 (1 H, s), 10.03 (1 H, s), 8.23 – 8.32 (2 H, m), 8.05 – 8.14 (3 H, m), 7.60 (1 H, br. s.), 7.49 – 7.55 (1 H, m), 7.39 – 7.49 (2 H, m), 7.32 – 7.39 (2 H, m), 7.21 – 7.27 (1 H, m), 7.09 (2 H, t, J=8.1 Hz), 1.88 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 466.3 (M+H)⁺.

【0403】

50

工程 2 : 4 - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) - 2 - メチルフェニル) - 7 - ホルミル - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (30 mg、0.064 mmol) の THF (3 mL) 懸濁液をピペリジン (16.46 mg、0.193 mmol) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (34.1 mg、0.161 mmol) で処理した。混合物を室温で 3.5 時間攪拌し、混合物をさらにピペリジン (16.5 mg、0.193 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (20 mg) で再度処理した。終夜攪拌後、混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をプレパラティブ HPLC で精製し、4 - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) - 2 - メチルフェニル) - 7 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (14 mg、39%) を得た。

10

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 8.06 (2 H, dd, $J=8.7, 5.4$ Hz), 7.98 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 7.63 (1 H, s), 7.52 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.44 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 7.18 - 7.31 (3 H, m), 7.07 (2 H, d, $J=7.5$ Hz), 6.96 - 7.02 (1 H, m), 3.96 (2 H, s), 2.72 - 2.88 (4 H, m), 1.99 (3 H, s), 1.63 - 1.75 (4 H, m), 1.48 - 1.60 (2 H, m).

質量スペクトル m/z 535.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 4 0 4 】

以下の化合物もまた、実施例 39 - 1 に記載された方法を用い、適当なアミンをピペリジンの代わりに用いて製造された。

【表 4 3】

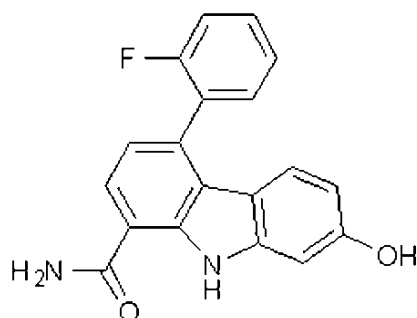
実施例	化合物名	質量 スペクトル
39-2	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(モルホリ ノメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	537.1 (M+H) ⁺
39-3	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-((4-メチル ピペラジン-1-イル)メチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	550.1 (M+H) ⁺
39-4	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(ピロリジ ン-1-イルメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	521.1 (M+H) ⁺
39-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-((2-ヒドロ キシエチルアミノ)メチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	511.0 (M+H) ⁺
39-6	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-((2-メトキ シエチルアミノ)メチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	525.1 (M+H) ⁺
39-7	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(((RS)-3- ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-9H-カルバゾール-1-カルボ キシアミド	537.1 (M+H) ⁺
39-8	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(((2-ヒド ロキシエチル)(メチル)アミノ)メチル)-9H-カルバゾール-1-カルボ キシアミド	524.9 (M+H) ⁺
39-9	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(((RS)-2- (ヒドロキシメチル)モルホリノ)メチル)-9H-カルバゾール-1-カル ボキシアミド	567.2 (M+H) ⁺
39-10	7-(シクロブチルアミノ)-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチ ルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	507.3 (M+H) ⁺
39-11	7-(シクロペンチルアミノ)-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メ チルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	520.9 (M+H) ⁺
39-12	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(ネオベン チルアミノ)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	522.9 (M+H) ⁺
39-13	7-(シクロプロピルメチルアミノ)-4-(3-(4-フルオロベンズアミ ド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	506.8 (M+H) ⁺
39-14	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(テトラヒ ドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-9H-カルバゾール-1-カルボキシア ミド	536.8 (M+H) ⁺
39-15	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-((1-メチ ル-1H-イミダゾ1-2-イル)メチルアミノ)-9H-カルバゾール-1-カル ボキシアミド	546.8 (M+H) ⁺
39-16	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-((1-メチル ピペリジン-4-イル)メチルアミノ)-9H-カルバゾール-1-カルボキシ アミド (TFA塩として製造)	563.9 (M+H) ⁺
39-17	7-(シクロペンチルメチルアミノ)-4-(3-(4-フルオロベンズアミ ド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	534.9 (M+H) ⁺
39-18	7-(シクロヘキシルアミノ)-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メ チルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	534.9 (M+H) ⁺

【0405】

実施例 40-1

4-(2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-1-カルボキシ
アミドの製造

【化 1 6 6】



10

工程 1：4-（2-フルオロフェニル）-7-（ヒドロキシメチル）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（実施例 30-1、147 mg、0.440 mmol）の DCM（3 mL）、アセトニトリル（5 mL）および THF（3 mL）溶液を 1, 1, 1-トリス（アセチルオキシ）-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードオキサール-3-（1H）-オン（デス・マーチン・ペルヨージナン、373 mg、0.879 mmol）で処理した。室温で 30 分間攪拌後、混合物を EtOAc（30 mL）で希釈し、1 M 亜硫酸ナトリウム水溶液およびブラインで 2 回洗浄し、乾燥、濃縮し、4-（2-フルオロフェニル）-7-ホルミル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを黄褐色の固形物（純度約 80%、163 mg、87%）として得、さらに精製することなく用いた。

質量スペクトル m/z 333.1 (M+H)⁺.

20

【0406】

工程 2：未精製の 4-（2-フルオロフェニル）-7-ホルミル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（25.2 mg、0.076 mmol）のメタノール（2 mL）溶液（0℃）を 30% 過酸化水素水（0.039 mL、0.379 mmol）および硫酸（0.020 mL、0.379 mmol）で処理した。1.5 時間後、さらに過酸化水素（0.100 mL）および硫酸（0.050 mL）を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。16 時間後、1 M 水酸化ナトリウム水溶液（2 mL）を加え、混合物を 1 時間攪拌した。pH を約 4 に調整し、減圧下で有機溶媒を除去した。水性の残渣を水で希釈し、沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し乾燥した。残渣をプレパラティブ HPLC で精製し、凍結乾燥後、4-（2-フルオロフェニル）-7-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを黄褐色の固形物として得た（5.1 mg、21%）。

30

¹H NMR（400 MHz, methanol-d₄） δ 7.81（1 H, d, J=7.70 Hz）, 7.45 – 7.64（2 H, m）, 7.21 – 7.42（2 H, m）, 7.03（1 H, d, J=7.92 Hz）, 6.90 – 6.99（2 H, m）, 6.45（1 H, dd, J=8.58, 2.20 Hz）.

質量スペクトル m/z 321.0 (M+H)⁺.

【0407】

以下の化合物もまた、実施例 40-1 の方法を用い、実施例 31-11 を実施例 30-1 の代わりに開始物質として用いて製造した：

【表 4 4】

実施例	化合物名	質量 スペクトル
40-2	7-ヒドロキシ-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキシインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	462.0 (M+H) ⁺

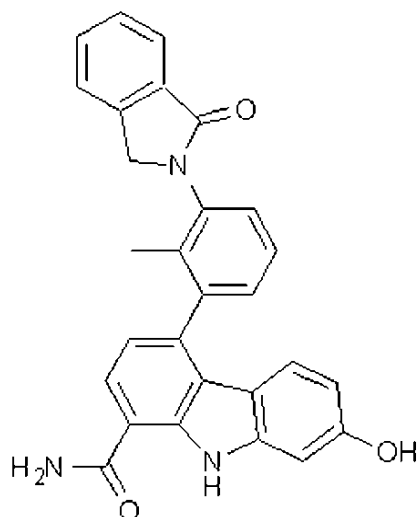
40

【0408】

実施例 41-1

7-ヒドロキシ-4-（2-メチル-3-（1-オキシインドリン-2-イル）フェニル）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 1 6 7】



10

工程 1：4-ブロモ-7-(ヒドロキシメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（実施例 30-2、1.00 g、3.13 mmol）の一部の THF（75 mL）溶液を室温で攪拌し、1,1,1-トリス（アセチルオキシ）-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードオキサール-3-(1H)-オン（デス・マーチン・ペルヨージナン、1.993 g、4.70 mmol）で処理した。45 分後、溶液を EtOAc で希釈し、5% 亜硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、およびブラインで洗浄し、次いで乾燥、濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレートし、沈殿を濾過により回収し、メタノールで洗浄し、乾燥、濃縮し、4-ブロモ-7-ホルミル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを黄褐色の粉末（純度約 85%、948 mg、81%）として得、さらに精製することなく用いた。

20

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 12.13（1 H, s）, 10.14（1 H, s）, 8.80（1 H, d, $J=8.1$ Hz）, 8.38（1 H, d, $J=0.9$ Hz）, 8.28（1 H, br. s.）, 7.97（1 H, d, $J=8.1$ Hz）, 7.83（1 H, dd, $J=8.3, 1.4$ Hz）, 7.64（1 H, br. s.）, 7.54（1 H, d, $J=8.1$ Hz）。質量スペクトル m/z 317, 319（ $M+H$ ） $^+$ 。

【0409】

30

実施例 3-2 の方法を用い、4-ブロモ-7-ホルミル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（75 mg、0.236 mmol）および 2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1-オン（中間体 50-4、83 mg、0.236 mmol）を 7-ホルミル-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドに変換し、灰色-緑色の粉末（純度約 90%、97 mg、89%）として得。さらに精製することなく用いた。

質量スペクトル m/z 460.2（ $M+H$ ） $^+$ 。

【0410】

40

工程 3：7-ホルミル-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（30 mg、0.052 mmol）のメタノール（1 mL）懸濁液を硫酸（4.2 μ L、0.078 mmol）、次いで 30% 過酸化水素水（0.032 mL、0.313 mmol）で処理し、室温で 23 時間攪拌した。混合物を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液（200 μ L）で処理し、1 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥した。残渣をプレパラティブ HPLC で精製し、7-ヒドロキシ-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを黄褐色の粉末（3.6 mg、15%）として得た。

^1H NMR（400 MHz, methanol- d_4 ） δ 7.90（1 H, d, $J=7.5$ Hz）, 7.86（1 H, d, $J=7.9$ Hz）, 7.65 - 7.76（2 H, m）, 7.48 - 7.63（3 H, m）, 7.42（1 H, d, $J=$

50

6.6 Hz), 7.03 (1 H, d, J=7.9 Hz), 6.98 (1 H, s), 6.92 (1 H, d, J=8.8 Hz), 6.54 (1 H, d, J=9.0 Hz), 4.97 (2 H, s), 1.94 (3 H, s).

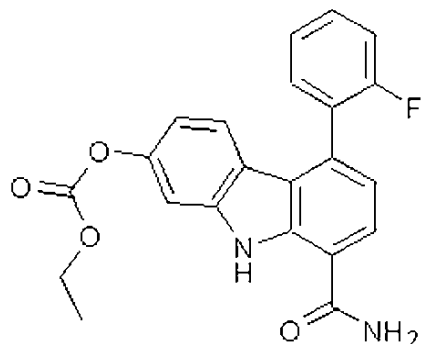
質量スペクトル m/z 448.1 (M+H)⁺.

【0411】

実施例 42-1

8-カルバモイル-5-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル エチル カーボネートの製造

【化168】



10

クロロギ酸エチル (8.19 mg, 0.075 mmol) を 4-(2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 40-1、18.6 mg, 0.058 mmol) のピリジン (1 mL) 溶液に加えた。17 時間後、さらにクロロギ酸エチル (8.19 mg, 0.075 mmol) を加えた。5 時間後、またさらにクロロギ酸エチル (0.05 mL) を加えた。15 時間後、混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (10 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をプレパラティブ HPLC で精製し、8-カルバモイル-5-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル エチル カーボネートを白色の固形物 (7.0 mg, 28%) として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 10.44 (1 H, br. s.), 7.62 (1 H, dd, J=7.92, 1.98 Hz), 7.41 - 7.57 (2 H, m), 7.20 - 7.40 (4 H, m), 7.16 (1 H, dd, J=7.81, 1.65 Hz), 6.79 - 6.92 (1 H, m), 6.60 (2 H, br. s.), 4.34 (2 H, q, J=7.26 Hz), 1.41 (3 H, t, J=7.15 Hz).

30

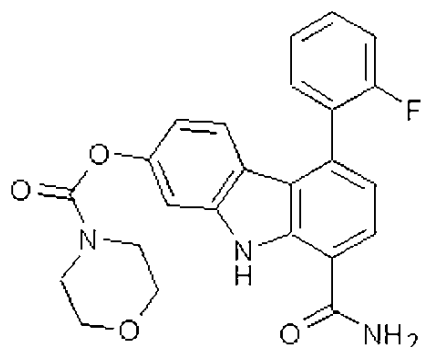
質量スペクトル m/z 393.0 (M+H)⁺.

【0412】

実施例 43-1

8-カルバモイル-5-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル モルホリン-4-カルボキシレート

【化169】



40

モルホリン-4-カルボニルクロリド (11.29 mg, 0.075 mmol) を 4-(2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 40-1、18.6 mg, 0.058 mmol) のピリジン (1 mL) 溶液に

50

加えた。室温で22時間攪拌後、さらにモルホリン-4-カルボニルクロリド (11.29 mg、0.075 mmol) を加えた。15時間後、混合物をEtOAc (30 mL) で希釈し、水 (10 mL) ブライン (5 mL) で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCで精製し、8-カルバモイル-5-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル モルホリン-4-カルボキシレート白色の固形物 (7.9 mg、27%) として得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 9.94 (1 H, br. s.), 7.41 – 7.65 (3 H, m), 7.33 (2 H, t, $J=8.14$ Hz), 7.20 (1 H, d, $J=8.58$ Hz), 6.92 – 7.15 (4 H, m), 6.73 (1 H, dd, $J=8.58, 1.98$ Hz), 3.80 (4 H, t, $J=4.62$ Hz), 3.67 – 3.76 (2 H, m), 3.62 (2 H, br. s.).

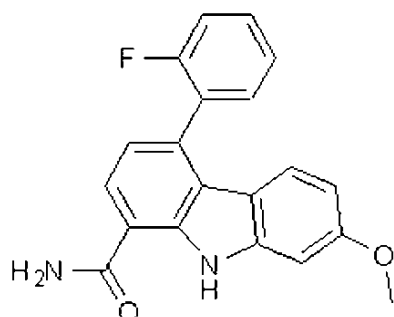
質量スペクトル m/z 434.0 ($M+H$) $^+$.

【0413】

実施例44-1

4-(2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化170】



炭酸カリウム (25.1 mg、0.182 mmol) およびヨードメタン (4.9 μ L、0.079 mmol) を4-(2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例40-1、19.4 mg、0.061 mmol) のDMSO (1 mL) 溶液に加え、混合物を室温で攪拌した。17時間後、混合物をEtOAc (30 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL)、水 (2 x 5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCで精製し、4-(2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (1.9 mg、9%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 10.39 (1 H, br. s.), 7.58 (1 H, d, $J=7.70$ Hz), 7.44 – 7.55 (2 H, m), 7.28 – 7.39 (2 H, m), 7.07 – 7.22 (2 H, m), 7.00 (1 H, d, $J=2.20$ Hz), 6.65 (1 H, dd, $J=8.80, 2.42$ Hz), 6.57 (2 H, br. s.), 3.88 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 335.0 ($M+H$) $^+$.

【0414】

実施例44-2

7-(2-メトキシエトキシ)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

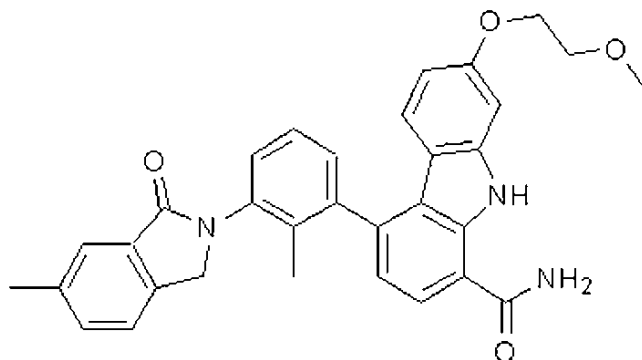
10

20

30

40

【化 1 7 1】



10

7-ヒドロキシ-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例40-2、30mg、0.065mmol)および炭酸カリウム(18mg、0.130mmol)のDMF(1.0mL)混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、1-ブロモ-2-メトキシエタン(14mg、0.098mmol)で処理した。混合物を90℃で4時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCで精製し、7-(2-メトキシエトキシ)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを白色の固形物(12.5mg、35%)として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.39 (1 H, s), 8.17 (1 H, br. s.), 7.95 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.54 – 7.64 (3 H, m), 7.49 (3 H, t, $J=8.0$ Hz), 7.27 – 7.38 (2 H, m), 7.00 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 6.91 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.59 (1 H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 4.91 (2 H, d, $J=3.3$ Hz), 4.12 (2 H, dd, $J=5.5, 3.1$ Hz), 3.63 – 3.75 (2 H, m), 3.33 (3 H, s), 2.44 (3 H, s), 1.83 (3 H, s). 質量スペクトル m/z 520.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

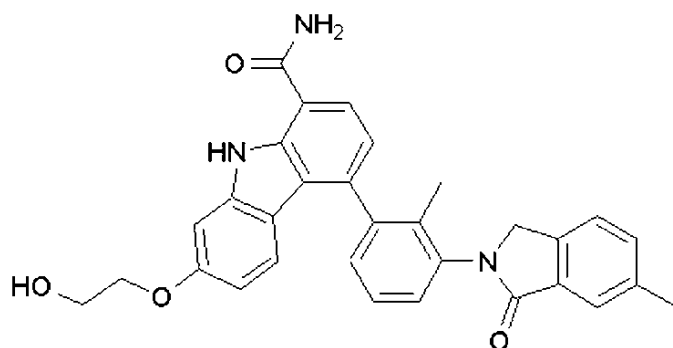
【0415】

実施例44-3

7-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

30

【化 1 7 2】



40

7-ヒドロキシ-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例40-2、30mg、0.065mmol)および炭酸カリウム(36mg、0.260mmol)のDMF(1.0mL)混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、(2-ブロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(62.2mg、0.260mmol)で処理し、90℃で4時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を塩化水素(4M/ジオキサン、1mL)で処理し、溶液を終夜室温で攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCで精製し、7-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(2-メチル-3-(6-

50

メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを灰白色の固形物(16.5mg、45%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.39 (1 H, s), 8.17 (1 H, br. s.), 7.94 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.53 – 7.65 (3 H, m), 7.49 (3 H, t, $J=7.8$ Hz), 7.27 – 7.39 (2 H, m), 6.99 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 6.92 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.59 (1 H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 4.75 – 4.98 (3 H, m), 3.95 – 4.07 (2 H, m), 3.69 – 3.80 (2 H, m), 2.44 (3 H, s).

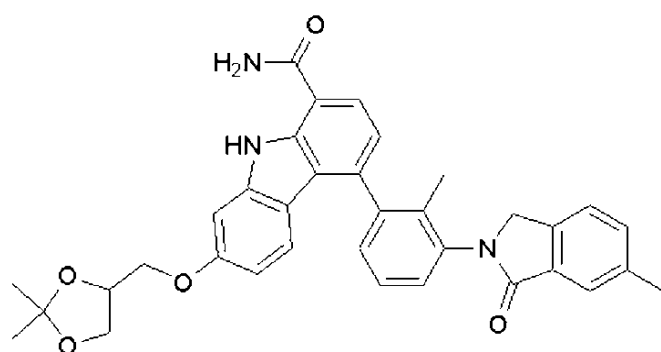
質量スペクトル m/z 506.0 ($M+H$) $^+$.

【0416】

実施例44-4

ラセミ7-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化173】



7-ヒドロキシ-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例40-2、50mg、0.108mmol)および炭酸カリウム(30mg、0.217mmol)のDMF(1.7mL)混合物を30分間室温で攪拌し、次いで、ラセミ(4, 4-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホン酸(46.5mg、0.163mmol)で処理した。得られた混合物を80℃で終夜攪拌した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(50:50から80:20 EtOAc-ヘキサンのグラジエントで溶出)で精製し、ラセミ7-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを薄黄色の固形物(30mg、48%)として得た。

質量スペクトル m/z 576.1 ($M+H$) $^+$.

【0417】

実施例44-5および44-6

7-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドおよび7-(3-(ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

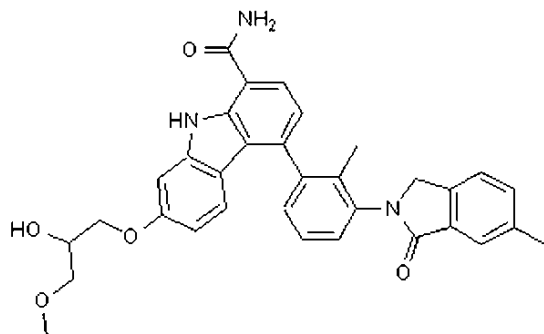
10

20

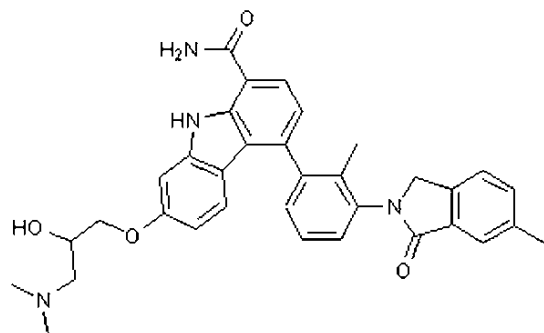
30

40

【化 1 7 4】



10



20

7-ヒドロキシ-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例40-2、30mg、0.065mmol)および炭酸カリウム(36mg、0.260mmol)のDMF(1.0mL)混合物を30分間室温で攪拌し、次いで2-(ブロモメチル)オキシラン(27mg、0.195mmol)で処理した。得られた混合物を90℃で3.5時間加熱し、室温に冷却し、濾過した。濾液をメタノールで処理し、室温で2時間攪拌し、次いで90℃で1時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、プレパラティブHPLCで精製し、7-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例44-5、4.7mg、13%)を得た。

30

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 7.83 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=0.7$ Hz), 7.46 – 7.52 (4 H, m), 7.38 – 7.45 (1 H, m), 7.04 – 7.12 (2 H, m), 6.99 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.70 (1 H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz), 4.86 (2 H, d, $J=1.8$ Hz), 4.03 – 4.22 (3 H, m), 3.53 – 3.65 (2 H, m), 3.42 (3 H, s), 2.50 (3 H, s), 1.93 (3 H, s). 質量スペクトル m/z 550.1 ($M+H$) $^+$.

7-(3-(ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例44-6、2.0mg、5%)もまた、単離された。質量スペクトル m/z 563.1 ($M+H$) $^+$.

40

【0418】

以下の化合物もまた、実施例44-2に記載された方法により製造された：

【表 4 5】

実施例	化合物名	質量 スペクトル
44-7	7-(2-フルオロエトキシ)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	508.1 (M+H) ⁺
44-8	7-(2-ヒドロキシプロポキシ)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	520.1 (M+H) ⁺

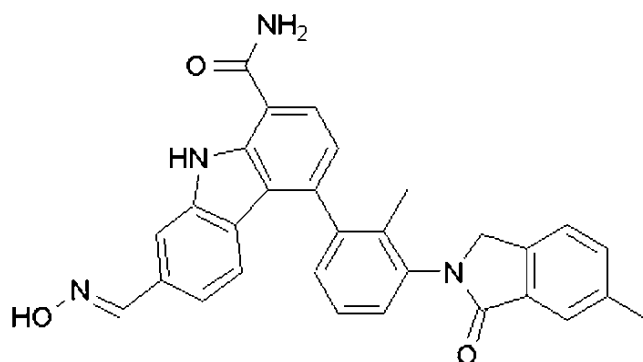
10

【0419】

実施例 4 5 - 1

(E)-7-((ヒドロキシイミノ)メチル)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 1 7 5】



20

工程 1 : 4-ブromo-7-ホルミル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 4 1 - 1 の工程 1 により製造、200 mg、0.631 mmol) およびヒドロキシルアミン 塩酸塩 (65.7 mg、0.946 mmol) のエタノール (3 mL) 混合物を 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.236 mL、0.473 mmol) で処理し、80-90℃で加熱した。17.5 時間後、混合物を室温に冷却し、EtOAc および水で分液処理した。有機相を乾燥、濃縮し、残渣をメタノールで精製し、トリチュレートし、沈殿を濾過により回収し、メタノールで精製し、洗浄し、乾燥、濃縮し、(E)-4-ブromo-7-((ヒドロキシイミノ)メチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを灰色-黄褐色の固形物 (110 mg、53%) として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.87 (1 H, s), 11.33 (1 H, s), 8.65 (1 H, d, J=8.4 Hz), 8.32 (1 H, s), 8.28 (1 H, br. s.), 8.09 (1 H, s), 7.92 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.64 (1 H, br. s.), 7.58 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7.51 (1 H, d, J=8.1 Hz).

質量スペクトル m/z 332, 334 (M+H)⁺.

40

【0420】

工程 2 : 実施例 3 - 2 の方法を用い、(E)-4-ブromo-7-((ヒドロキシイミノ)メチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (82 mg、0.247 mmol) および 6-メチル-2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1-オン (中間体 50-8、90 mg、0.247 mmol) を (E)-7-((ヒドロキシイミノ)メチル)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドに、淡桃色の固形物 (52 mg、40%) として変換した。

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 8.20 (1 H, s), 8.00 (1 H, d, J=7.7 Hz),

50

7.82 (1 H, s), 7.70 (1 H, s), 7.49 – 7.59 (4 H, m), 7.43 (1 H, dd, J=6.7, 2.1 Hz), 7.31 (1 H, dd, J=8.3, 1.2 Hz), 7.11 (2 H, d, J=7.7 Hz), 4.92 (2 H, s), 2.50 (3 H, s), 1.92 (3 H, s).

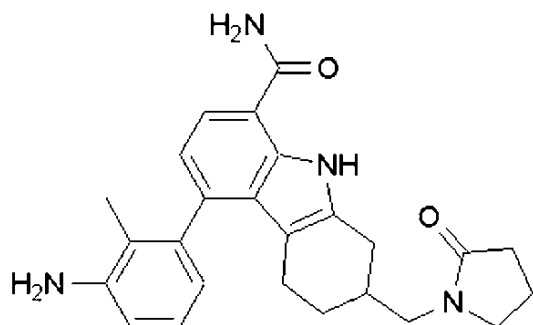
質量スペクトル m/z 489.3 (M+H)⁺.

【0421】

実施例 46-1

5-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドの製造

【化176】



工程 1: 5-ブロモ-8-カルバモイル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-カルボン酸 (中間体 49-3, 2 g, 5.93 mmol) および TEA (2.067 mL, 14.83 mmol) の THF (20 mL) 溶液をクロロギ酸イソブチル (0.810 g, 5.93 mmol) で 0℃ で処理した。混合物を 10 分間攪拌し、次いで N, O-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (0.579 g, 5.93 mmol) の THF (2 mL) および水 (1 mL) 溶液で処理した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次いで DCM で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣を DCM でトリチュレートし、5-ブロモ-N²-メトキシ-N²-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミドを薄黄色の固形物 (1.73 g, 77%) として得た。

質量スペクトル m/z 380, 382 (M+H)⁺.

【0422】

工程 2: 5-ブロモ-N²-メトキシ-N²-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2,8-ジカルボキシアミド (1.73 g, 4.55 mmol) の THF (40 mL) 懸濁液を水素化アルミニウムリチウム (0.259 g, 6.82 mmol) で少量ずつ、30 分間かけて 0℃ で処理した。20 分後、さらに水素化アルミニウムリチウム (120 mg) を少量ずつ加え、混合物を 20 分間室温で攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、0.5 M 塩酸を滴下して処理し、得られた混合物を DCM で 3 回抽出した。有機相を合わせ、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、濃縮し、5-ブロモ-2-ホルミル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドを黄色の固形物 (1.31 g, 90%) として得、さらに精製することなく用いた。

質量スペクトル m/z 321, 323 (M+H)⁺.

【0423】

工程 3: 未精製の 5-ブロモ-2-ホルミル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド (1 g, 3.11 mmol) の DCM (20 mL) 溶液を酢酸アンモニウム (3.60 g, 46.7 mmol) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.990 g, 4.67 mmol) で室温で処理し、10 分間攪拌した。開始物質を溶解させるために THF (2 mL) を加えたが、1 時間後でも反応は観察されなかった。混合物を濃縮し、残渣を DMSO (10 mL) に溶解した。さらなるナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (500 mg) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した

。混合物を水で希釈し、沈殿を濾過により除去した。濾液を1 M水酸化ナトリウム水溶液で処理し、EtOAcで3回抽出した。有機相をあわせ、水で洗浄し、乾燥、濃縮し、2-(アミノメチル)-5-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドを白色の固形物(130 mg、13%)として得、さらに精製することなく用いた。

質量スペクトル m/z 322, 324 (M+H)⁺.

【0424】

工程4: 2-(アミノメチル)-5-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド(130 mg、0.403 mmol)およびTEA(0.067 mL、0.484 mmol)のTHF(2 mL)懸濁液を4-ブロモブタノイルクロリド(74.8 mg、0.403 mmol)で処理した。混合物を20分間室温で攪拌し、DCMで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(EtOAcで溶出)で精製し、5-ブロモ-2-(4-ブロモブタンアミド)メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドを白色の固形物(80 mg、42%)として得た。

質量スペクトル m/z 470, 472, 474 (M+H)⁺.

【0425】

工程5: 5-ブロモ-2-(4-ブロモブタンアミド)メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド(80 mg、0.170 mmol)のDMF(1 mL)溶液をNaH(60%ミネラル油分散物、ヘキサンで予洗して使用、34 mg、0.849 mmol)で処理した。混合物を30分間室温で攪拌し、水で希釈し、DCMで3回抽出した。有機相を合わせ、乾燥、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ(5%水酸化アンモニウム水溶液-メタノール-DCMで溶出)で精製し、5-ブロモ-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドを薄黄色の固形物として得(40 mg、60%)、さらに精製することなく用いた。

質量スペクトル m/z 390, 392 (M+H)⁺.

【0426】

工程6: 実施例3-2の方法を用い、5-ブロモ-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド(40 mg、0.102 mmol)および中間体50-1(22.5 mg、0.102 mmol)を5-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドに、白色の固形物(2 mg、5%)として変換した。

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 7.51 – 7.56 (1 H, m), 6.94 – 7.01 (1 H, m), 6.72 – 6.81 (2 H, m), 6.57 (1 H, t, J=6.59 Hz), 3.44 – 3.53 (2 H, m), 3.28 – 3.32 (7 H, m), 2.84 (1 H, dd, J=16.70, 4.83 Hz), 2.36 – 2.50 (3 H, m), 2.11 – 2.22 (1 H, m), 1.96 – 2.10 (4 H, m), 1.77 – 1.85 (3 H, m), 1.65 (1 H, sxt), 1.20 – 1.37 (2 H, m).

質量スペクトル m/z 417.3 (M+H)⁺.

【0427】

実施例47-1

5-(2-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドの製造

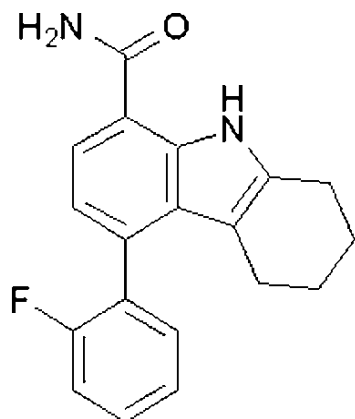
10

20

30

40

【化 1 7 7】



10

工程 1：メチル 2-アミノ-4-ブロモ安息香酸（3.06 g、13.3 mmol）、2-フルオロフェニルボロン酸（2.23 g、16.0 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（1.54 g、1.33 mmol）および 1 M 炭酸ナトリウム水溶液（16.6 mL、16.6 mmol）の 1, 2-ジメトキシエタン（66.5 mL）混合物を 90 °C で終夜撹拌した。混合物を室温に冷却し、Celite パッドを通して濾過し、固形物を EtOAc で洗浄した。濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサンから 90：10 ヘキサン-EtOAc のグラジエントで溶出）し、メチル 3-アミノ-2'-フルオロビフェニル-4-カルボキシレート（2.63 g、81%）を白色の固形物として得た。

20

^1H NMR（400 MHz, chloroform- d ） δ 7.90（d, J = 8.25 Hz, 1H）, 7.38–7.46（m, 1H）, 7.27–7.35（m, 1H）, 7.08–7.22（m, 2H）, 6.85（s, 1H）, 6.82（d, J = 8.25 Hz, 1H）, 5.83（br s, 1H）, 3.88（s, 3H）.

質量スペクトル m/z 246.1（ $M+H$ ） $^+$.

【0 4 2 8】

工程 2：メチル 3-アミノ-2'-フルオロビフェニル-4-カルボキシレート（0.425 g、1.73 mmol）の 1 M 水酸化ナトリウム水溶液（6.9 mL、6.9 mmol）および THF（3.5 mL）溶液を終夜加熱還流した。混合物を室温に冷却し、ほぼ乾燥するまで濃縮した。6 M 塩酸（0.1 mL）を 0 °C で溶液に加え、沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥し、3-アミノ-2'-フルオロビフェニル-4-カルボン酸（0.338 g、84%）を白色の固形物として得た。

30

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.87, d, 8.25, 1H）, 7.50（t, J = 7.97, 1H）, 7.47–7.55（m, 1H）, 7.25–7.36（m, 2H）, 6.92（br s, 1H）, 6.76（s, 1H）, 6.59（d, J = 7.70, 1H）.

質量スペクトル m/z 232.1（ $M+H$ ） $^+$.

【0 4 2 9】

工程 3：3-アミノ-2'-フルオロビフェニル-4-カルボン酸（0.104 g、0.452 mmol）の濃塩酸（1.13 mL）溶液（-10 °C）を亜硝酸ナトリウム（0.037 g、0.542 mmol）の水（1.13 mL）溶液で処理した。混合物を約 0 °C に 30 分間保ち、塩化スズ（II）二水和物（0.306 g、1.355 mmol）の水（1.13 mL）溶液で処理し、その間温度を 0–3 °C に保った。混合物を終夜撹拌し、温度が室温に上昇した。沈殿を濾過により回収し、水およびエーテルで洗浄し、2'-フルオロ-3-ヒドラジニルビフェニル-4-カルボン酸をその塩酸塩（0.068 g、48%）として白色の固形物として得た。

40

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 9.09（br s, 1H）, 7.91（d, J = 8.25 Hz, 1H）, 7.58（t, J = 7.15 Hz, 1H）, 7.38–7.49（m, 1H）, 7.19–7.33（m, 3H）, 7.12（d, J = 8.25 Hz, 1H）.

質量スペクトル m/z 247.1（ $M+H$ ） $^+$.

50

【0430】

工程4：2'-フルオロ-3-ヒドラジニルビフェニル-4-カルボン酸（0.306 g、1.24 mmol）およびシクロヘキサノン（0.183 g、1.86 mmol）の酢酸（6.2 mL）溶液を窒素下で2時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をEtOAcおよび1 M塩酸で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をEtOAcおよびDCMでトリチュレートし、5-（2-フルオロフェニル）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボン酸（0.132 g）を白色の固形物として得た。濾液をカラムクロマトグラフィ（ヘキサンから50:50 EtOAc-ヘキサンのグラジエントで溶出）で精製し、さらなる生成物（0.029 g、合わせて41%）を得た。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 12.95（br s, 1H）, 10.79（s, 1H）, 7.68（d, J = 7.15, 1H）, 7.42-7.51（m, 1H）, 7.24-7.34（m, 3H）, 6.87（d, J = 7.15, 1H）, 2.67-2.82（m, 2H）, 1.89-2.10（m, 2H）, 1.65-1.81（m, 2H）, 1.44-1.63（m, 2H）.

質量スペクトル m/z 310.1（ $M+H$ ） $^+$.

【0431】

工程5：5-（2-フルオロフェニル）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボン酸（0.097 g、0.314 mmol）、EDC（0.072 g、0.376 mmol）およびHOBT（0.058 g、0.376 mmol）のTHF（2.5 mL）およびDCM（0.6 mL）溶液を28%水酸化アンモニウム水溶液（0.073 mL、1.88 mmol）で処理した。混合物を終夜攪拌した。さらにEDC（0.072 g、0.376 mmol）、HOBT（0.058 g、0.376 mmol）および28%水酸化アンモニウム水溶液（0.073 mL、1.88 mmol）を加え、混合物を密閉チューブ内で50℃で2日間加熱した。混合物を室温に冷却し、EtOAcに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（DCMから98:2 DCM-メタノールのグラジエントで溶出）で精製し、5-（2-フルオロフェニル）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド（0.030 g、30%）を灰白色の固形物として得た。

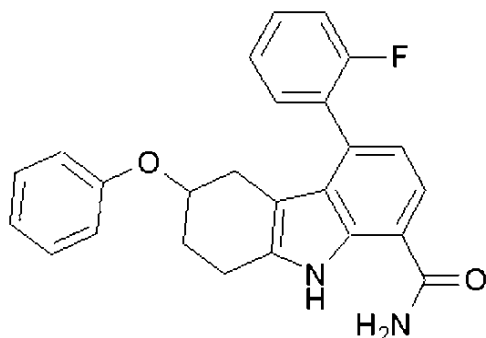
質量スペクトル m/z 309.0（ $M+H$ ） $^+$.

【0432】

実施例47-2

5-（2-フルオロフェニル）-3-フェノキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドの製造

【化178】



工程1：1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール（1.00 g、6.32 mmol）、フェノール（0.714 g、7.59 mmol）およびトリフェニルホスフィン（1.824 g、6.95 mmol）のDCM（21.07 mL）溶液をジイソプロピルアゾカルボキシレート（1.48 mL、7.59 mmol）で処理し、混合物を5日間室温で攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ（ヘキサンから80:20 ヘキサン-EtOAcのグラジエントで溶出）で精製した。粗生成物をEt

ＯＡｃで溶解し、溶液を１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液およびブラインで２回洗浄し、乾燥、濃縮し、８－フェノキシ－１，４－ジオキサスピロ〔４．５〕デカンを無色の液体（０．４６８ｇ、３２％）として得た。

$^1\text{H NMR}$ （５００ MHz，chloroform- d ） δ 7.16 – 7.24（２ H， m）， 6.81 – 6.89（３ H， m）， 4.30 – 4.38（１ H， m）， 3.85 – 3.93（４ H， m）， 1.80 – 1.90（６ H， m）， 1.50 – 1.59（２ H， m）。

【０４３３】

工程２：８－フェノキシ－１，４－ジオキサスピロ〔４．５〕デカン（０．４６０ｇ、１．９６３ mmol）のTHF（５．０ mL）および３ M塩酸（５ mL）溶液を室温で２日間攪拌した。混合物をEtOAcで抽出し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し、４－フェノキシクロヘキサノンを無色の油状物（０．３４４ｇ、９２％）として得た。

$^1\text{H NMR}$ （５００ MHz，chloroform- d ） δ 7.22 – 7.27（２ H， m）， 6.87 – 6.94（３ H， m）， 4.62 – 4.66（１ H， m）， 2.59 – 2.68（２ H， m）， 2.19 – 2.30（４ H， m）， 1.96 – 2.04（２ H， m）。

質量スペクトル m/z 191.1（M+H） $^+$ 。

【０４３４】

工程３：実施例４７－１の工程４および５の方法を用い、４－フェノキシクロヘキサノンを５－（２－フルオロフェニル）－３－フェノキシ－２，３，４，９－テトラヒドロ－１ H－カルバゾール－８－カルボキシアミドに変換（総収率２．１％）した。

$^1\text{H NMR}$ （５００ MHz，DMSO- d_6 ） δ 11.06（１ H， s）， 8.13（１ H， br. s.）， 7.71（１ H， d， $J=7.1$ Hz）， 7.26 – 7.53（７ H， m）， 6.89 – 6.97（４ H， m）， 4.65 – 4.78（１ H， m）， 2.95（２ H， t， $J=6.3$ Hz）， 2.48（１ H， dd， $J=15.4$ ， 3.8 Hz）， 2.24 – 2.41（１ H， m）， 2.13（１ H， br. s.）， 1.91 – 2.04（１ H， m）。

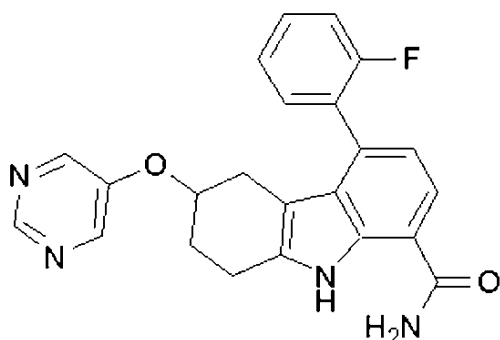
質量スペクトル m/z 401.2（M+H） $^+$ 。

【０４３５】

中間体４７－３（a）

５－（２－フルオロフェニル）－３－（ピリミジン－５－イルオキシ）－２，３，４，９－テトラヒドロ－１ H－カルバゾール－８－カルボキシアミドの製造

【化１７９】



工程１：実施例４７－１の工程４の方法を用い、２’－フルオロ－３－ヒドラジニルピフェニル－４－カルボン酸（０．１９０ｇ、０．７７０ mmol）および４－ヒドロキシクロヘキサノン（０．１３２ｇ、１．１５４ mmol）を５－（２－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシ－２，３，４，９－テトラヒドロ－１ H－カルバゾール－８－カルボン酸に、薄黄色の固形物（０．０８９ｇ、３６％）として変換した。

質量スペクトル m/z 326.1（M+H） $^+$ 。

【０４３６】

工程２：５－（２－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシ－２，３，４，９－テトラヒドロ－１ H－カルバゾール－８－カルボン酸（０．０６９ｇ、０．２１３ mmol）のDMF（１．０７ mL）溶液を塩化アンモニウム（０．０２３ｇ、０．４２７ mmol）、HOAT（０．０５８ｇ、０．４２７ mmol）、EDC（０．０８２ｇ、０．４２７ mmol）を用い、室温で２日間攪拌した。混合物をEtOAcで抽出し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し、４－フェノキシクロヘキサノンを無色の油状物（０．３４４ｇ、９２％）として得た。

mol) および DIEA (0.149 mL、0.853 mmol) で処理し、週末にかけて攪拌した。混合物を DCM で希釈し、5% 塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインおよび 10% 塩化リチウム水溶液で洗浄し、乾燥、濃縮し、5-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドを薄黄色の泡沫 (0.045 g、65%) として得た。

質量スペクトル m/z 325.1 (M+H)⁺.

【0437】

工程 3：実施例 47-2 の工程 1 の方法を用い、5-(2-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド (0.099 g、0.306 mmol) およびピリミジン-5-オール (0.035 g、0.368 mmol) を 5-(2-フルオロフェニル)-3-(ピリミジン-5-イルオキシ)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドを薄黄色の泡沫 (0.054 g、34%) として得た。

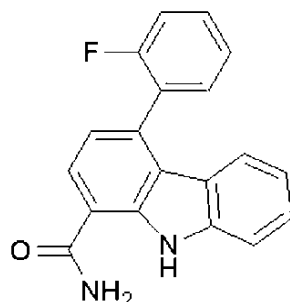
質量スペクトル m/z 403.1 (M+H)⁺.

【0438】

実施例 48-1

4-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化180】



5-(2-フルオロフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド (実施例 47-1、0.024 g、0.078 mmol) のトルエン (0.39 mL) 溶液を 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノ (0.039 g、0.171 mmol) で処理し、混合物を加熱還流した。4 時間後、混合物を室温に冷却した。固形物を濾過により除去し、EtOAc で洗浄した。濾液を濃縮し、メタノールで希釈し、プレパラティブ HPLC で精製した。生成物を含む溶出液を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理、濃縮した。残渣を DCM で 3 回洗浄し、有機相を合わせ、乾燥、濃縮し、4-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (0.0045 g、19%) を薄黄褐色の固形物として得た。

質量スペクトル m/z 305.0 (M+H)⁺.

【0439】

以下の化合物もまた、実施例 48-1 に記載の方法を用いて製造された。

【表 46】

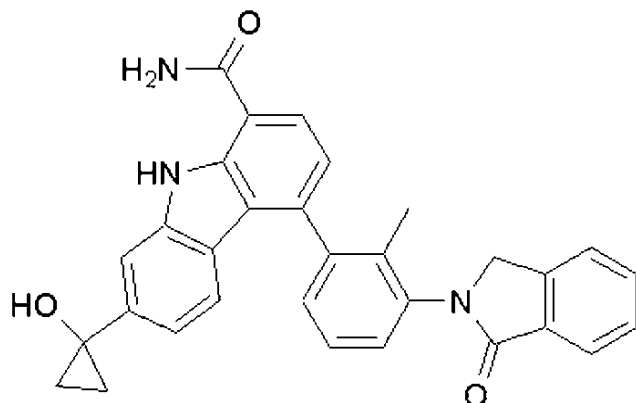
実施例	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
48-2	実施例 47-2	4-(2-フルオロフェニル)-6-フェノキシ-9H-カルバ ゾール-1-カルボキシアミド	397.0 (M+H) ⁺
48-3	中間体 47- 3(a)	4-(2-フルオロフェニル)-6-(ピリミジン-5-イルオ キシ)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	399.0 (M+H) ⁺
48-4	実施例 24-15	4-(2,6-ジフルオロフェニル)-N ⁷ -(テトラヒドロ- 2H-ピラン-4-イル)-9H-カルバゾール-1,7-ジカル ボキシアミド	450.2 (M+H) ⁺

【0440】

実施例 49-1

7-(1-ヒドロキシシクロプロピル)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 181】



エチル 5-ブromo-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-カルボキシレート (中間体 48-1、0.275 g、0.761 mmol) の溶液をチタン (IV) イソプロポキシド (0.31 mL、1.07 mmol)、次いでエチルマグネシウムクロリド (2 M/THF、3.81 mL、7.61 mmol) で処理した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで氷上で冷却し、水 (10 mL) で処理した。30 分後、固形物を濾過により除去し、エーテル (150 mL) で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、4-ブromo-7-(1-ヒドロキシシクロプロピル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを黄色の固形物 (0.220 g、79%) として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.65 (1 H, s), 8.52 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 8.25 (1 H, br. s.), 7.84 – 7.89 (2 H, m), 7.61 (1 H, br. s.), 7.45 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.13 (1 H, dd, $J=8.5, 1.7$ Hz), 6.11 (1 H, s), 1.21 – 1.27 (2 H, m), 1.06 – 1.11 (2 H, m).

【0441】

工程 2: 4-ブromo-7-(1-ヒドロキシシクロプロピル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (0.151 g、0.436 mmol)、tert-ブチルクロロジメチルシラン (0.079 g、0.524 mmol) およびイミダゾール (0.074 g、1.091 mmol) の DMF (2.2 mL) 溶液を 18 時間室温で攪拌した。さらに tert-ブチルクロロジメチルシラン (0.079 g、0.524 mmol) およびイミダゾール (0.074 g、1.091 mmol) を加え、攪拌を 1 時間続けた。混合物を EtOAc (75 mL) で希釈し、ブラインで 7 回洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (90:10 から 50:50 ヘキサン-EtOAc のグラジエントで溶出) で精製し、4-ブromo-7-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)シクロプロピル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (0.144 g、67%) を得た。

【0442】

工程 3: 実施例 31-1 の方法を用い、4-ブromo-7-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)シクロプロピル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (0.059 g、0.129 mmol) および 2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1-オン (中間体 50-4、0.054 g、0.154 mmol) を 7-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)シクロプロピル)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (0.048 g、60%) を得た。

【0443】

工程 4: 7-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)シクロプロピル)-4-

ー（２－メチルー３－（１－オキシソインドリン－２－イル）フェニル）－９Ｈ－カルバゾール－１－カルボキシアミド（０．０３９ｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（０．６６ｍＬ）溶液をテトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオリド（１Ｍ／ＴＨＦ、０．０９８ｍＬ、０．０９８ｍｍｏｌ）で処理した。１０分後、混合物を上記の２２％のスケールで行った同一の反応混合物と合わせ、混合物を濃縮した。残渣をプレパラティブＨＰＬＣで精製した。当該溶出フラクションを炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、部分的に濃縮した。水性の残渣をＤＣＭで３回抽出し、有機相を合わせ、濃縮し、７－（１－ヒドロキシシクロプロピル）－４－（２－メチルー３－（１－オキシソインドリン－２－イル）フェニル）－９Ｈ－カルバゾール－１－カルボキシアミドを白色の固形物（２３．３ｍｇ、６０％）として得た。

10

^1H NMR（５００ MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 11.42（１ H， s）， 8.18（１ H， br. s.）， 7.98（１ H， d， $J=7.7$ Hz）， 7.80（１ H， d， $J=7.7$ Hz）， 7.72（１ H， s）， 7.68（２ H， d， $J=3.8$ Hz）， 7.60（１ H， d， $J=7.7$ Hz）， 7.56（１ H， ddd， $J=7.8$ ， 4.1， 4.0 Hz）， 7.49（２ H， t， $J=7.7$ Hz）， 7.33（１ H， d， $J=7.1$ Hz）， 7.01（１ H， d， $J=7.7$ Hz）， 6.95（１ H， d， $J=8.2$ Hz）， 6.79（１ H， d， $J=8.2$ Hz）， 5.95（１ H， s）， 4.90－５.02（２ H， m）， 1.84（３ H， s）， 1.07－１.15（２ H， m）， 0.91－１.00（２ H， m）。

質量スペクトル m/z 488.3（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。

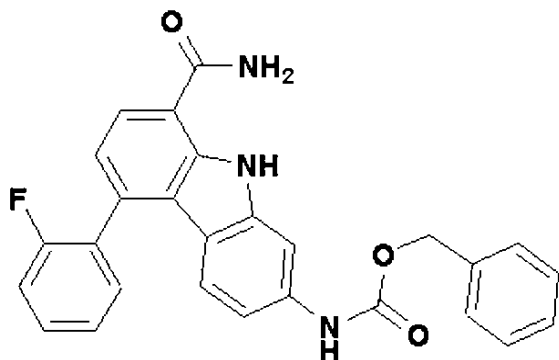
【０４４４】

実施例５０－１

20

ベンジル８－カルバモイル－５－（２－フルオロフェニル）－９Ｈ－カルバゾール－２－イルカルバメートの製造

【化１８２】



30

８－カルバモイル－５－（２－フルオロフェニル）－９Ｈ－カルバゾール－２－カルボン酸（実施例２３－２、３２０ｍｇ、０．９１９ｍｍｏｌ）および４ Åモレキュラーシーブ（６０ｍｇ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）懸濁液（５０℃）をＴＥＡ（０．３１６ｍＬ、２．２６９ｍｍｏｌ）およびジフェニルホスホリルアジド（０．４９１ｍＬ、２．２６９ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を５０℃で１．５時間攪拌し、次いでフェニルメタノール（０．９５１ｍＬ、９．１９ｍｍｏｌ）を加えた。次いで混合物を８０℃で１８時間攪拌した。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃおよび炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（３５：６５ ヘキサン－ＥｔＯＡｃで溶出）で精製した。濃縮後の残渣をヘキサンで懸濁し、沈殿を濾過により回収し、ベンジル８－カルバモイル－５－（２－フルオロフェニル）－９Ｈ－カルバゾール－２－イルカルバメートを灰白色の固形物（４００ｍｇ、８３％）として得た。

40

^1H NMR（４００ MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 11.50（s，１ H） 9.83（s，１ H） 8.15（br. s.，１ H） 8.00（s，１ H） 7.91（d， $J=7.69$ Hz，１ H） 7.45－７.64（m，３ H） 7.32－７.46（m，７ H） 7.03（d， $J=7.91$ Hz，１ H） 6.87－６.98（m，２ H） 5.15（s，２ H）。

質量スペクトル m/z 454.1（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。

50

【0445】

以下の実施例／中間体もまた、実施例50-1に記載の方法により製造された。

【表47】

実施例/ 中間体	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
中間体 50-2(a)	中間体 23-3	ベンジル 8-カルバモイル-5-(2,6-ジフルオロ フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバ ゾール-2-イルカルバメート	476.1 (M+H) ⁺
50-3	中間体 49-1	ベンジル 5-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバ ゾール-2-イルカルバメート	438, 440 (M+H) ⁺
中間体 50-4(a)	中間体 49-3	ベンジル 5-ブロモ-8-カルバモイル-2,3,4,9-テ トラヒドロ-1H-カルバゾール-2-イルカルバメート	442, 444 (M+H) ⁺

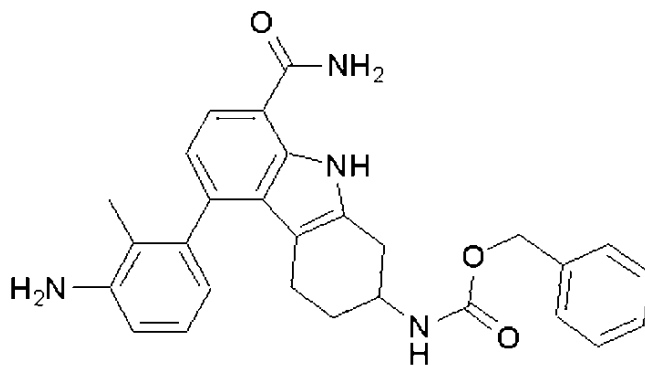
10

【0446】

実施例51-1

ベンジル 5-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-8-カルバモイル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-イルカルバメートの製造

【化183】



20

実施例3-2の方法を用い、ベンジル 5-ブロモ-8-カルバモイル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-イルカルバメート (中間体50-4(a)、300mg、0.678mmol) および 2-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) アニリン (中間体50-1、237mg、1.017mmol) をベンジル 5-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-8-カルバモイル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-イルカルバメート TFA塩に変換し、プレパラティブHPLCによる精製を経て、白色の固形物 (60mg、15%) として単離した。

30

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 7.63 (1 H, dd, J=7.7, 2.9 Hz), 7.18 – 7.46 (8 H, m), 6.82 (1 H, dd, J=7.5, 2.8 Hz), 5.10 (2 H, s), 3.90 (1 H, br. s.), 3.14 (1 H, d, J=4.8 Hz), 2.72 (1 H, br. s.), 1.77 – 2.19 (6 H, m), 1.51 – 1.68 (1 H, m).

40

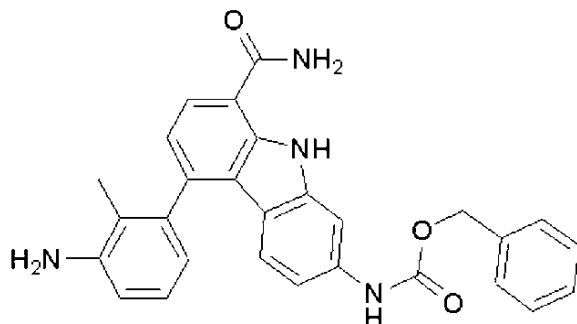
質量スペクトル m/z 469.3 (M+H)⁺.

【0447】

実施例51-2

ベンジル 5-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-イルカルバメートの製造

【化 1 8 4】



10

実施例 3-2 の方法を用い、ベンジル 5-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-イルカルバメート（実施例 50-3、1.00 g、2.28 mmol）および 2-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）アニリン（中間体 50-1、638 mg、2.74 mmol）をベンジル 5-（3-アミノ-2-メチルフェニル）-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-イルカルバメートに変換し、メタノールによるトリチュレートを経て灰白色の固形物として得た（純度約 80-85%、860 mg、65%）。この一部をプレパラティブ HPLC により精製し、その TFA 塩を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.45 (1 H, s), 9.81 (1 H, s), 8.13 (1 H, br. s.), 7.95 (1 H, s), 7.89 (1 H, d, $J=7.5$ Hz), 7.29 - 7.51 (6 H, m), 7.25 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.16 (1 H, d, $J=7.5$ Hz), 6.81 - 6.96 (3 H, m), 6.65 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 5.14 (2 H, s), 1.83 (3 H, s).

20

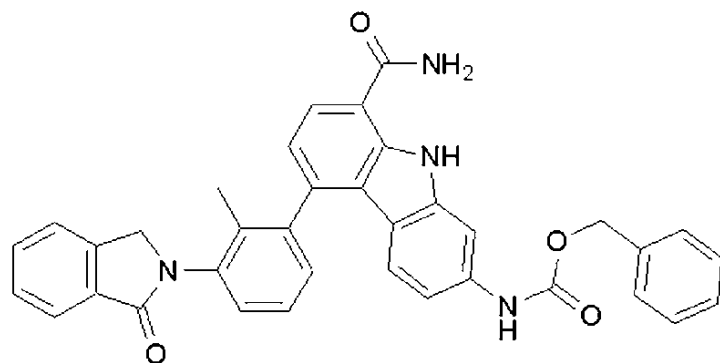
質量スペクトル m/z 465.1 (M+H) $^+$.

【0 4 4 8】

実施例 51-3

ベンジル 8-カルバモイル-5-（2-メチル-3-（1-オキソイソインドリン-2-イル）フェニル）-9H-カルバゾール-2-イルカルバメートの製造

【化 1 8 5】



30

実施例 31-1 の方法を用い、ベンジル 5-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-イルカルバメート（実施例 50-3、400 mg、0.913 mmol）および 2-（2-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）フェニル）イソインドリン-1-オン（中間体 50-4、414 mg、1.19 mmol）をベンジル 8-カルバモイル-5-（2-メチル-3-（1-オキソイソインドリン-2-イル）フェニル）-9H-カルバゾール-2-イルカルバメートに、白色の固形物（純度 90%、530 mg、90%）として変換した。

40

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 10.58 (1 H, s), 7.96 (1 H, d, $J=7.91$ Hz), 7.85 (1 H, br. s.), 7.61 (2 H, d, $J=7.47$ Hz), 7.54 (2 H, d, $J=4.83$ Hz), 7.33 - 7.45 (7 H, m), 7.06 (2 H, dd, $J=12.52, 8.13$ Hz), 6.93 (1 H, s), 6.84 - 6.88 (1 H, m), 5.22 (2 H, s), 4.82 (2 H, s), 1.94 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 581.3 (M+H) $^+$.

50

【0449】

以下の化合物もまた、実施例51-3に記載の方法を用い、中間体50-15を中間体50-4の代わりに用いて製造された。

【表48】

実施例	化合物名	質量 スペクトル
51-4	ベンジル 5-(3-(5- <i>tert</i> -ブチル-1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-イルカルバメート	637.2 (M+H) ⁺

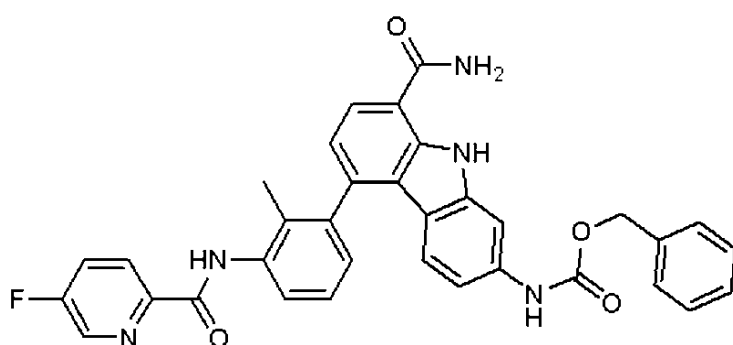
10

【0450】

実施例52-1

ベンジル 8-カルバモイル-5-(3-(5-フルオロピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-イルカルバメートの製造

【化186】



20

ベンジル 5-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-イルカルバメート (実施例51-2、100mg、0.215mmol)、5-フルオロピコリン酸 (45.6mg、0.323mmol)、HOAT (44.0mg、0.323mmol)、およびEDC (83mg、0.431mmol) のDCM-THF (80:20、12mL) 混合物をDIEA (0.150mL、0.861mmol) で処理し、溶液を終夜室温で攪拌した。混合物を濃縮し、プレパラティブHPLCで精製し、ベンジル 8-カルバモイル-5-(3-(5-フルオロピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-イルカルバメートを白色の固形物 (47mg、36%) として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (1 H, s), 10.41 (1 H, s), 9.83 (1 H, s), 8.74 (1 H, d, J=3.0 Hz), 8.27 (1 H, dd, J=8.8, 4.8 Hz), 8.09 - 8.21 (1 H, m), 7.96 - 8.03 (2 H, m), 7.94 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.85 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.29 - 7.51 (7 H, m), 7.15 - 7.21 (1 H, m), 6.91 - 6.98 (2 H, m), 6.79 (1 H, d, J=8.8 Hz), 5.16 (2 H, s), 1.96 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 588.1 (M+H)⁺.

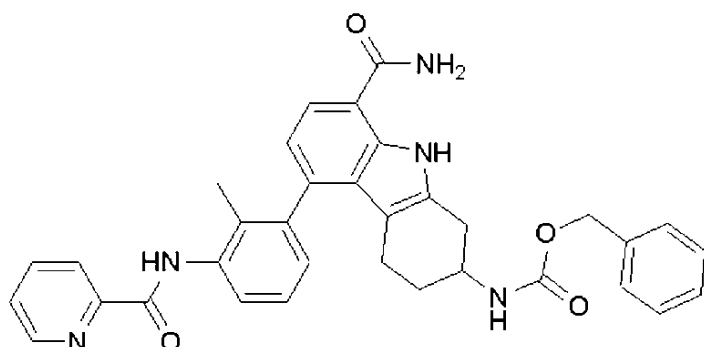
【0451】

40

実施例52-2

ベンジル 8-カルバモイル-5-(2-メチル-3-(ピコリンアミド)フェニル)-9H-カルバゾール-2-イルカルバメートの製造

【化 1 8 7】



10

ベンジル 5-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-8-カルバモイル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-イルカルバメート TFA 塩 (実施例 51-1、55 mg、0.094 mmol)、TEA (0.066 mL、0.472 mmol)、およびピコリノイルクロリド 塩酸塩 (50.4 mg、0.283 mmol) の DCM (8 mL) 溶液を終夜室温で撹拌した。混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製し、ベンジル 8-カルバモイル-5-(2-メチル-3-(ピコリンアミド)フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-イルカルバメートをその TFA 塩として白色の固形物 (26 mg、39%) として単離した。

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 8.59 (1 H, t, $J=4.8$ Hz), 8.14 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.89 – 7.99 (1 H, m), 7.85 (1 H, dd, $J=9.9, 8.1$ Hz), 7.50 (2 H, dd, $J=7.7, 2.0$ Hz), 7.11 – 7.32 (6 H, m), 7.01 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 6.74 (1 H, d, $J=7.5$ Hz), 4.96 (2 H, s), 3.68 – 3.87 (1 H, m), 2.96 – 3.10 (1 H, m), 2.49 – 2.66 (1 H, m), 1.82 – 2.11 (5 H, m), 1.73 (1 H, br. s.), 1.34 – 1.62 (1 H, m).

20

質量スペクトル m/z 575.1 ($M+H$) $^+$.

以下の化合物もまた、実施例 52-1 および 52-2 に記載の方法を用い、適当なカルボン酸またはカルボン酸クロリドを用いて製造された。

【表 4 9】

実施例/ 中間体	化合物名	質量 スペクトル
52-3	ベンジル 8-カルバモイル-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-イルカルバメート	585.4 ($M-H$) $^-$
52-4	ベンジル 8-カルバモイル-5-(2-メチル-3-(ピコリンアミド)フェニル)-9H-カルバゾール-2-イルカルバメート (TFA 塩として製造)	570.0 ($M+H$) $^+$
中間体 52-5	ベンジル 8-カルバモイル-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-イルカルバメート	591.3 ($M+H$) $^+$
中間体 52-6	ベンジル 8-カルバモイル-5-(2-メチル-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミド)フェニル)-9H-カルバゾール-2-イルカルバメート	573.4 ($M+H$) $^+$

30

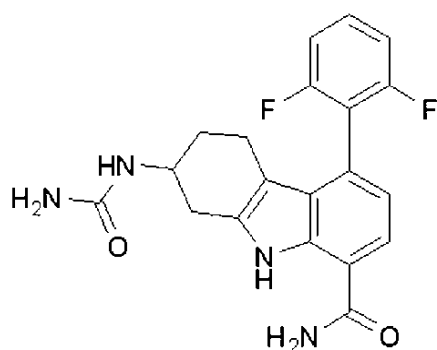
40

【0 4 5 2】

実施例 53-1

5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-ウレイド-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドの製造

【化 1 8 8】



10

8-カルバモイル-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-カルボン酸(中間体23-3、30mg、0.081mmol)、アジドリン酸ジフェニル(55.7mg、0.203mmol)、およびTEA(0.028mL、0.203mmol)の1,4-ジオキサン(2mL)溶液を50℃で2時間熱した。混合物を室温に冷却し、28%水酸化アンモニウム水溶液(2mL)で処理した。20分後、混合物をDCMで希釈し、水で洗浄し、乾燥、濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCで精製した。当該溶出フラクションを1M水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化し、DCMで2回抽出した。有機相を合わせ、水で洗浄し、乾燥、濃縮し、5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-ウレイド-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドを白色の固形物(9mg、28%)として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 1.60 – 1.72 (m, 1 H) 1.79 – 1.89 (m, 1 H) 2.13 – 2.32 (m, 2 H) 2.68 (dd, $J=16.48, 7.25$ Hz, 1 H) 3.13 (dd, $J=16.70, 5.27$ Hz, 1 H) 3.98 – 4.09 (m, $J=6.15$ Hz, 1 H) 4.58 (s, 1 H) 6.91 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.05 (t, $J=8.13$ Hz, 2 H) 7.38 – 7.50 (m, 1 H) 7.60 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) .

質量スペクトル m/z 385.1 ($M+H$) $^+$.

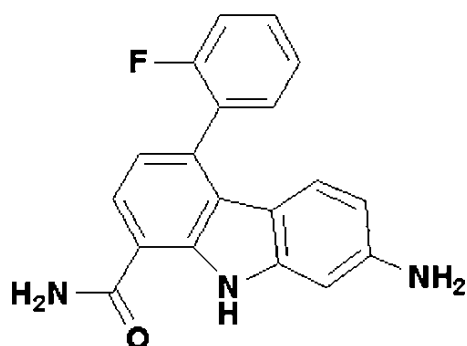
【0453】

実施例54-1

30

7-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 1 8 9】



40

ベンジル8-カルバモイル-5-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-2-イルカルバメート(実施例50-1、400mg、0.882mmol)、10%パラジウム/活性炭(94mg、0.088mmol)およびギ酸アンモニウム(334mg、5.29mmol)のメタノール(20mL)混合物を1時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、メタノールで希釈し、Celiteパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、7-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを定量的収率で得た。

50

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.07 (s, 1 H) 8.11 (br. s., 1 H) 7.78 (d, $J=7.78$ Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=2.01$ Hz, 2 H) 7.35 – 7.47 (m, 3 H) 6.93 (d, $J=7.78$ Hz, 1 H) 6.79 – 6.84 (m, 1 H) 6.72 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 6.24 (dd, $J=8.41, 1.88$ Hz, 1 H) 5.22 (s, 2 H) .

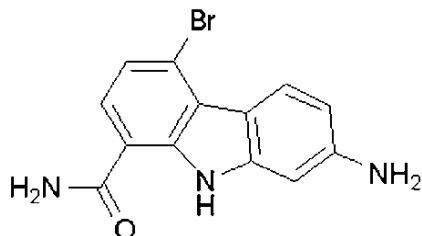
質量スペクトル m/z 320.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0454】

実施例 54-2

7-アミノ-4-ブロモ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化190】



ベンジル 5-ブロモ-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-イルカルバメート (実施例 50-3、2.18 g、4.97 mmol) の臭化水素 (30-35% / 酢酸、11.9 mL、59.7 mmol) 懸濁液を 30 分間室温で攪拌した。混合物をエーテル (100 mL) で希釈し、沈殿を濾過により回収し、エーテルで洗浄し、乾燥し、7-ア

ミノ-4-ブロモ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド 臭化水素酸塩を薄黄色の固形物 (2.20 g) として得た。
 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.02 (1 H, s), 8.69 (1 H, d, $J=8.5$ Hz), 8.28 (1 H, br. s.), 7.91 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.84 (1 H, d, $J=1.8$ Hz), 7.65 (1 H, br. s.), 7.51 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.25 (1 H, dd, $J=8.4, 1.9$ Hz) .
 質量スペクトル m/z 304, 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

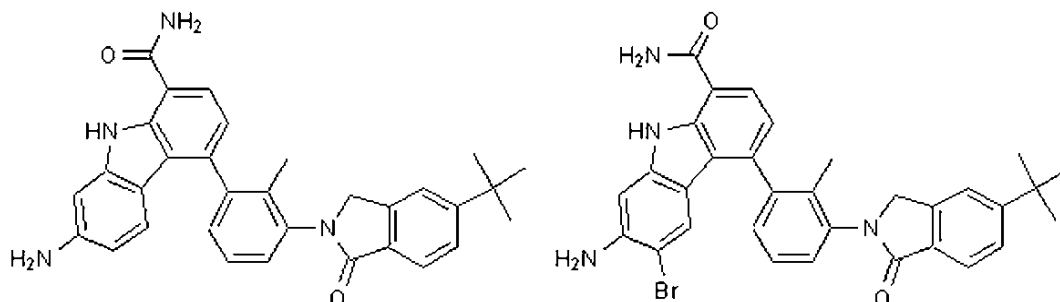
塩を EtOAc および炭酸水素ナトリウム水溶液で分液処理した。残渣の固形物を濾過により回収し、EtOAc および水で洗浄した。濾液の有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。固形の残渣を濾過された固形物と合わせ、アセトンに溶解し、不溶の固形物を濾過により除去し、濾液を濃縮し、7-アミノ-4-ブロモ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド 臭化水素酸塩を薄黄色の固形物 (1.62 g、96%) として得た。

【0455】

実施例 54-3 および 54-4

7-アミノ-4-(3-(5-tert-ブチル-1-オキシインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドおよび7-アミノ-6-ブロモ-4-(3-(5-tert-ブチル-1-オキシインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化191】



10

20

30

40

50

ベンジル 5-(3-(5-tert-ブチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-8-カルバモイル-9H-カルバゾール-2-イルカルバメート (実施例 51-4、65 mg、0.102 mmol) の臭化水素 (30-35% / 酢酸、5 mL、27.6 mmol) 溶液を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を DCM で希釈し、濃縮した。残渣を少量のメタノールを含む DCM に溶解し、溶液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液と混合した。有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥、濃縮し、残渣をヘキサンでトリチュレートした。残渣をカラムクロマトグラフィ (97:2.7:0.3 から 90:9:1 DCM-メタノール-28% 水酸化アンモニウム水溶液のグラジエントで溶出) し、7-アミノ-4-(3-(5-tert-ブチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを白色の固

10

形物 (実施例 54-3、45 mg、88%) として得た。
 ^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 10.32 (1 H, s), 7.89 (1 H, d, $J=8.35$ Hz), 7.57 (1 H, d, $J=7.91$ Hz), 7.49-7.55 (2 H, m), 7.35-7.47 (3 H, m), 7.04 (1 H, d, $J=7.47$ Hz), 6.93 (1 H, d, $J=8.35$ Hz), 6.74 (1 H, d, $J=1.76$ Hz), 6.46 (1 H, dd, $J=8.57, 1.98$ Hz), 4.79 (2 H, d, $J=2.20$ Hz), 3.84 (2 H, br. s.), 1.96 (3 H, s), 1.40 (9 H, s).

質量スペクトル m/z 503.3 (M+H)⁺.

7-アミノ-6-ブromo-4-(3-(5-tert-ブチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドもまた、白色の固形物 (実施例 54-4、5 mg、8%) として得られた。

20

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 10.34 (1 H, s), 7.89 (1 H, d, $J=7.91$ Hz), 7.53-7.59 (3 H, m), 7.44-7.48 (2 H, m), 7.35 (1 H, dd, $J=5.71, 3.08$ Hz), 7.05-7.08 (2 H, m), 6.84 (1 H, s), 4.83 (2 H, s), 4.22 (2 H, br. s.), 1.95 (3 H, s), 1.40 (9 H, s).

質量スペクトル m/z 581, 583 (M+H)⁺.

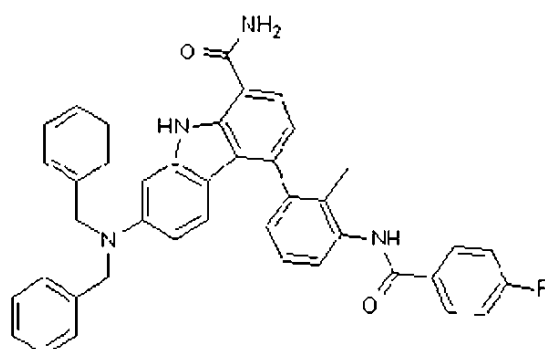
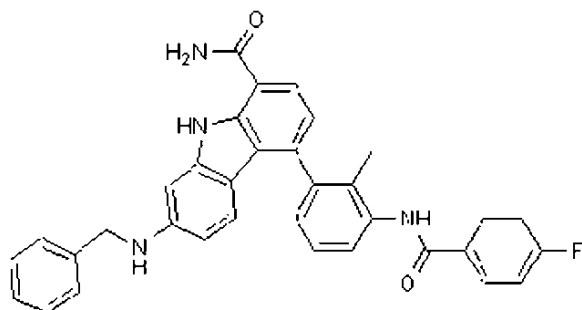
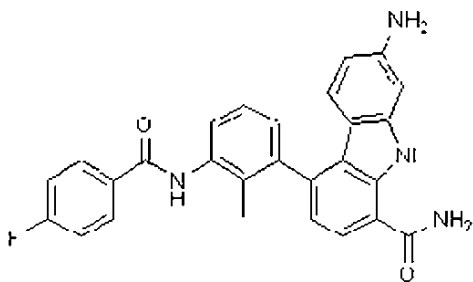
【0456】

実施例 54-5、54-6 および 54-7

7-アミノ-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、7-(ベンジルアミノ)-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドおよび 7-(ジベンジルアミノ)-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

30

【化 1 9 2】



実施例 5 4 - 3 および 5 4 - 4 の方法を用い、ベンジル 8 - カルバモイル - 5 - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) - 2 - メチルフェニル) - 9 H - カルバゾール - 2 - イル
カルバメート (実施例 5 2 - 3 、 7 2 0 m g 、 1 . 2 2 7 m m o l) を 7 - アミノ - 4 -
(3 - (4 - フルオロベンズアミド) - 2 - メチルフェニル) - 9 H - カルバゾール - 1
- カルボキシアミドに変換し、プレパラティブ H P L C により精製し、遊離塩基 (実施例
5 4 - 5 、 3 3 0 m g 、 5 9 %) に変換した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (1 H, s) , 10.10 (1 H, s) , 8.00 - 8.17
(3 H, m) , 7.77 (1 H, d, $J=7.9$ Hz) , 7.43 - 7.48 (1 H, m) , 7.29 - 7.42
(4 H, m) , 7.17 (1 H, d, $J=6.6$ Hz) , 6.73 - 6.86 (2 H, m) , 6.60 (1 H, d,
 $J=8.8$ Hz) , 6.21 (1 H, dd, $J=8.6, 2.0$ Hz) , 5.17 (2 H, s) , 1.90 (3 H, s) .

質量スペクトル m/z 453.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

7 - (ベンジルアミノ) - 4 - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) - 2 - メチルフェ
ニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (実施例 5 4 - 6 、 4 . 1 m g 、 0
. 6 %) もまた得られた。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (1 H, br. s.) , 10.09 (1 H, s) , 8.02 -
8.12 (3 H, m) , 7.79 (1 H, d, $J=7.5$ Hz) , 7.43 - 7.48 (1 H, m) , 7.25 - 7
. 41 (8 H, m) , 7.18 - 7.24 (1 H, m) , 7.16 (1 H, d, $J=6.2$ Hz) , 6.84 (2 H,
d, $J=7.9$ Hz) , 6.61 (1 H, d, $J=8.3$ Hz) , 6.28 - 6.36 (1 H, m) , 4.29 (2 H
, s) , 1.89 (3 H, s) .

質量スペクトル m/z 543.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

7 - (ジベンジルアミノ) - 4 - (3 - (4 - フルオロベンズアミド) - 2 - メチルフ

ェニル) - 9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 54-7、4.2 mg、0.5%) も得られた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (1 H, s), 10.04 (1 H, s), 8.05 (3 H, dd, $J=8.8, 5.3$ Hz), 7.79 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.16 - 7.45 (15 H, m), 7.12 (1 H, d, $J=6.2$ Hz), 7.04 (1 H, d, $J=2.2$ Hz), 6.83 (1 H, d, $J=7.5$ Hz), 6.57 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.33 (1 H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz), 4.71 (4 H, s), 1.88 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 633.1 (M+H) $^+$.

【0457】

以下の化合物もまた、実施例 54-1 から 54-7 に記載の方法を用いて製造された。

【表 50】

実施例	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
54-8	実施例 52-4	7-アミノ-4-(2-メチル-3-(ピコリンアミド)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (ビスTFA塩として製造)	436.1 (M+H) $^+$
54-9	中間体 52-5	2-アミノ-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	457.2 (M+H) $^+$
54-10	実施例 51-2	7-アミノ-4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	331.2 (M+H) $^+$
54-11	実施例 52-1	7-アミノ-4-(3-(5-フルオロピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	450.0 (M+H) $^+$
54-12	実施例 52-1	7-(ベンジルアミノ)-4-(3-(5-フルオロピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	544.0 (M+H) $^+$
54-13	実施例 52-2	2-アミノ-5-(2-メチル-3-(ピコリンアミド)フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド (ビスTFA塩として製造)	440.1 (M+H) $^+$
54-14	実施例 51-3	7-アミノ-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	447.2 (M+H) $^+$
54-15	中間体 52-6	7-アミノ-4-(2-メチル-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミド)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	439.2 (M+H) $^+$
54-16	中間体 50-2(a)	2-アミノ-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	342.1 (M+H) $^+$

【0458】

実施例 55-1

4-(2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

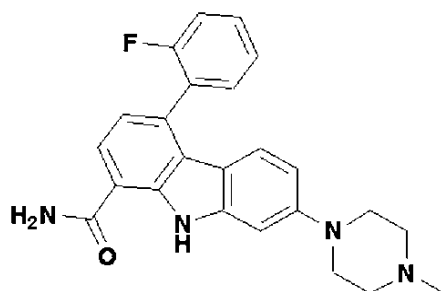
10

20

30

40

【化 1 9 3】



7-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（実施例 54-1、30 mg、0.094 mmol）、2-クロロ-N-(2-クロロエチル)-N-メチルエタンアミン 塩酸塩（27.1 mg、0.141 mmol）および炭酸カルシウム（49.8 mg、0.470 mmol）／tert-ブタノール（2 mL）の混合物を終夜加熱還流した。混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をプレパラティブ HPLC で精製し、4-(2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド TFA 塩を薄黄色の固形物（11 mg、20%）として得た。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 11.28（s, 1 H）8.13（br. s., 1 H）7.85（d, $J=7.91$ Hz, 1 H）7.41 – 7.59（m, 3 H）7.30 – 7.41（m, 2 H）7.25（d, $J=2.20$ Hz, 1 H）6.97（d, $J=7.91$ Hz, 1 H）6.89（d, $J=0.88$ Hz, 1 H）6.67（d, $J=2.20$ Hz, 1 H）3.70 – 3.82（m, 2 H）3.43 – 3.52（m, 2 H）3.08 – 3.19（m, 2 H）2.86 – 2.99（m, 2 H）2.80（s, 3 H）.

質量スペクトル m/z 403.2（ $M+H$ ） $^+$.

【0459】

以下の実施例／中間体もまた、実施例 55-1 に記載の方法を用い、1-クロロ-2-(2-クロロエトキシ)エタンを 2-クロロ-N-(2-クロロエチル)-N-メチルエタンアミン 塩酸塩の代わりに用いて製造された（実施例 55-2 の場合）。

【表 5 1】

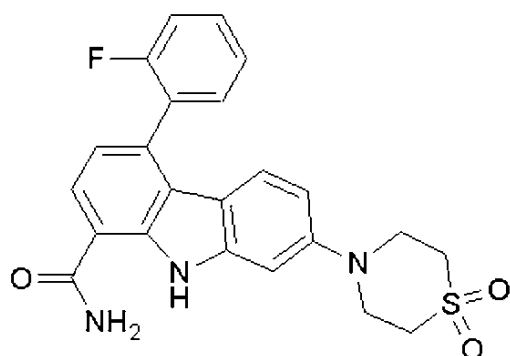
実施例/ 中間体	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
55-2	実施例 54-1	4-(2-フルオロフェニル)-7-モルホリノ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド, (トリフルオロ酢酸塩として製造)	390.1 ($M+H$) $^+$
中間体 55-3	実施例 54-2	4-ブロモ-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	387, 389 ($M+H$) $^+$

【0460】

実施例 56-1

4-(2-フルオロフェニル)-7-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 1 9 4】



10

7-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（実施例 54-1、36 mg、0.113 mmol）の2-プロパノール（1.0 mL）をビニルスルホニルエテン（20 μ L、0.199 mmol）で室温で処理した。反応混合物を100℃で26時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCで精製し、4-(2-フルオロフェニル)-7-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを黄色の固形物（14 mg、28%）として得た。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 11.26（1 H, s）, 8.17（1 H, br. s.）, 7.90（1 H, d, $J=7.9$ Hz）, 7.47 – 7.62（3 H, m）, 7.37 – 7.46（2 H, m）, 7.35（1 H, d, $J=1.8$ Hz）, 7.01（1 H, d, $J=7.9$ Hz）, 6.93（1 H, d, $J=8.3$ Hz）, 6.74（1 H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz）, 3.77 – 3.81（4 H, m）, 3.08 – 3.19（4 H, m）. 質量スペクトル m/z 438.1（ $M+H$ ） $^+$.

20

【0461】

以下の化合物もまた、実施例 56-1に記載の方法を用い、実施例 54-5を実施例 54-1の代わりに開始物質として用いて製造された。

【表 5 2】

実施例	化合物名	質量 スペクトル
56-2	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(1,1-ジオキソチオモルホリノ)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	571.3 ($M-H$) $^-$

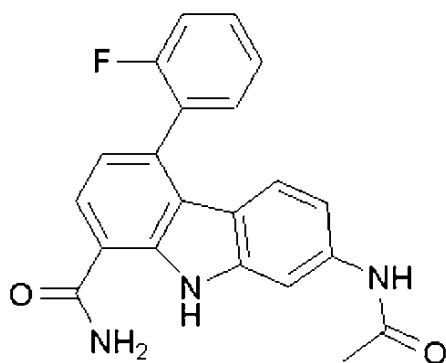
30

【0462】

実施例 57-1

7-アセトアミド-4-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 1 9 5】



40

7-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（実施例 54-1、25 mg、0.078 mmol）および TEA（0.022 mL）

50

、0.157 mmol) の DCM-THF (2:1、3 mL) 溶液を塩化アセチル (6.7 μ L、0.094 mmol) で処理した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣をプレパラティブ HPLC で精製し、7-アセトアミド-4-(2-フルオロフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド TFA 塩を白色の固形物 (13 mg、45%) として得た。

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 7.95 (s, 1 H) 7.79 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.36 – 7.53 (m, 2 H) 7.13 – 7.33 (m, 2 H) 6.98 (d, $J=7.69$ Hz, 2 H) 6.85 (d, $J=10.33$ Hz, 1 H) 2.05 (s, 3 H) .

質量スペクトル m/z 360.3 (M+H) $^+$.

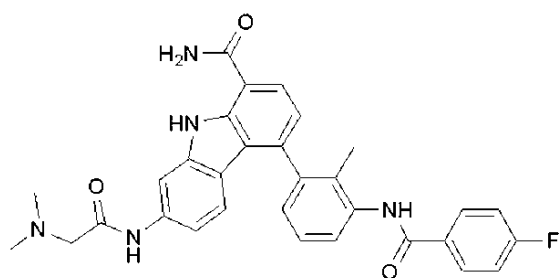
【0463】

10

実施例 57-2

7-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化196】



20

7-アミノ-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 54-5、30 mg、0.066 mmol)、2-(ジメチルアミノ)酢酸 塩酸塩 (13.9 mg、0.099 mmol)、HOAT (18.1 mg、0.133 mmol)、EDC (31.8 mg、0.166 mmol)、および TEA (0.037 mL、0.265 mmol) の DCM-THF (2:1、3 mL) 溶液を室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製し、7-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド TFA 塩を白色の固形物 (22 mg、50%) として得た。

30

^1H NMR (500 MHz, methanol- d_4) δ 8.02 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 7.96 (2 H, dd, $J=8.7, 5.4$ Hz), 7.84 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 7.42 (1 H, d, $J=7.2$ Hz), 7.34 (1 H, t, $J=7.6$ Hz), 7.12 – 7.21 (3 H, m), 6.95 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 6.86 – 6.94 (2 H, m), 4.04 (2 H, s), 2.91 (s, 6H), 1.90 (3 H, s) .

質量スペクトル m/z 538.1 (M+H) $^+$.

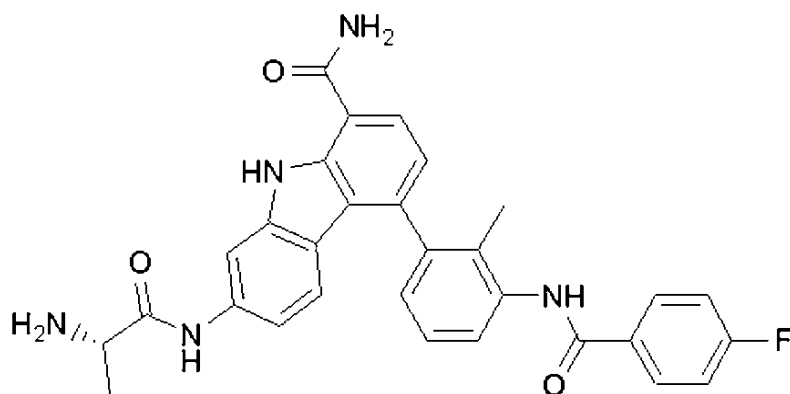
【0464】

実施例 57-3

7-((S)-2-アミノプロパンアミド)-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

40

【化 1 9 7】



10

7-アミノ-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 54-5、21.8 mg、0.049 mmol)、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸 (10.6 mg、0.056 mmol)、HOBt (8.6 mg、0.056 mmol)、EDC (10.8 mg、0.056 mmol)、および DIEA (0.043 mL、0.250 mmol) の DMF (0.675 mL) 溶液を室温で終夜撹拌した。混合物を濃縮し、TFA (0.5 mL) および DCM (0.5 mL) で処理した。2 時間後、溶液を濃縮し、残渣をプレパラティブ HPLC で精製し、7-((S)-2-アミノプロパンアミド)-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド TFA 塩 (5.7 mg、15%) を得た。

20

質量スペクトル m/z 523.9 ($M+H$)⁺.

【0465】

以下の実施例／中間体もまた、実施例 57-1 から 57-3 に記載の方法を用い、適当な酸または酸塩化物を用いて製造された。

【表 5 3 - 1】

実施例/ 中間体	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
57-4	実施例 54-16	2-アセトアミド-5-(2,6-ジフルオロフェニル)- 2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキ シアミド	384.2 (M+H) ⁺
57-5	実施例 54-5	7-アセトアミド-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2- メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミ ド	495.2 (M+H) ⁺
57-6	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(ニコチンアミド)-9H-カルバゾール-1-カルボキシ アミド (TFA塩として製造)	558.1 (M+H) ⁺
57-7	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(イソニコチンアミド)-9H-カルバゾール-1-カルボ キシアミド (TFA塩として製造)	558.1 (M+H) ⁺
57-8	実施例 54-5	7-(3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド)-4-(3-(4-フ ルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバ ゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	552.1 (M+H) ⁺
57-9	実施例 54-5	7-(シクロプロパンカルボキシアミド)-4-(3-(4-フル オロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバ ゾール-1-カルボキシアミド	521.0 (M+H) ⁺
57-10	実施例 54-1	7-アクリルアミド-4-(2-フルオロフェニル)-9H-カル バゾール-1-カルボキシアミド	374.0 (M+H) ⁺
57-11	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド)-9H-カル バゾール-1-カルボキシアミド	600.9 (M+H) ⁺
57-12	実施例 54-5	2-(8-カルバモイル-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)- 2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-イルアミノ)- 2-オキソEtOAc	552.9 (M+H) ⁺
57-13	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(2-(ピリジン-4-イル)アセトアミド)-9H-カルバ ゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	571.9 (M+H) ⁺
57-14	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(3-ヒドロキシプロパンアミド)-9H-カルバゾール- 1-カルボキシアミド	524.9 (M+H) ⁺
57-15	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(2-(ピリジン-3-イル)アセトアミド)-9H-カルバ ゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	571.9 (M+H) ⁺

10

20

30

【表 5 3 - 2】

57-16	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(4-モルホリノブタンアミド)-9H-カルバゾール-1- カルボキシアミド (TFA塩として製造)	608.0 (M+H) ⁺
57-17	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミド)- 9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として 製造)	560.9 (M+H) ⁺
57-18	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(3-モルホリノプロパンアミド)-9H-カルバゾール- 1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	594.0 (M+H) ⁺
57-19	実施例 54-5	7-(4-クロロベンズアミド)-4-(3-(4-フルオロベンズ アミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カル ボキシアミド	590.9 (M+H) ⁺
57-20	実施例 54-5	7-(4-シアノベンズアミド)-4-(3-(4-フルオロベンズ アミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カル ボキシアミド	581.9 (M+H) ⁺
57-21	実施例 54-5	7-(4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)-4-(3-(4-フル オロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバ ゾール-1-カルボキシアミド	599.9 (M+H) ⁺
57-22	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(4-メトキシベンズアミド)-9H-カルバゾール-1-カ ルボキシアミド	586.9 (M+H) ⁺
57-23	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-イソブチルアミド-9H-カルバゾール-1-カルボキシ アミド	522.9 (M+H) ⁺
57-24	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-ピバルアミド-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミ ド	537.0 (M+H) ⁺
57-25	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(2-フェニルアセトアミド)-9H-カルバゾール-1-カ ルボキシアミド	570.9 (M+H) ⁺
57-26	実施例 54-5	N-(8-カルバモイル-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)- 2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)-1,2,3- チアジアゾール-4-カルボキシアミド	564.8 (M+H) ⁺
57-27	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド)-9H-カル バゾール-1-カルボキシアミド	588.9 (M+H) ⁺
57-28	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(ピリミジン-5-カルボキシアミド)-9H-カルバゾー ル-1-カルボキシアミド	558.9 (M+H) ⁺

10

20

30

【表 5 3 - 3】

57-29	実施例 54-5	7-(2-シアノアセトアミド)-4-(3-(4-フルオロベンズ アミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カル ボキシアミド	519.9 (M+H) ⁺
57-30	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(3-メトキシプロパンアミド)-9H-カルバゾール-1- カルボキシアミド	538.9 (M+H) ⁺
57-31	実施例 54-5	7-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)アセトアミド)-4-(3- (4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カル バゾール-1-カルボキシアミド	562.8 (M+H) ⁺
57-32	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(3-(2-オキシピロリジン-1-イル)プロパンアミド)- 9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	591.9 (M+H) ⁺
57-33	実施例 54-5	7-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)-4-(3- (4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カル バゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	574.9 (M+H) ⁺
57-34	実施例 54-5	N-(8-カルバモイル-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)- 2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)モルホ リン-2-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	565.9 (M+H) ⁺
57-35	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(ピペリジン-3-カルボキシアミド)-9H-カルバゾー ル-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	584.0 (M+H) ⁺
57-36	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-((R)-ピペリジン-2-カルボキシアミド)-9H-カルバ ゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	584.0 (M+H) ⁺
57-37	実施例 54-5	7-(2-アミノアセトアミド)-4-(3-(4-フルオロベンズ アミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カル ボキシアミド (TFA塩として製造)	509.9 (M+H) ⁺
57-38	実施例 54-5	7-(3-クロロベンズアミド)-4-(3-(4-フルオロベンズ アミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カル ボキシアミド	590.8 (M+H) ⁺
57-39	実施例 54-5	7-ベンズアミド-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2- メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミ ド	556.9 (M+H) ⁺
57-40	実施例 54-5	7-(2-クロロベンズアミド)-4-(3-(4-フルオロベンズ アミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カル ボキシアミド	590.8 (M+H) ⁺
57-41	実施例 54-5	7-(4-アセトアミドベンズアミド)-4-(3-(4-フルオロ ベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール- 1-カルボキシアミド	613.9 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【表 5 3 - 4】

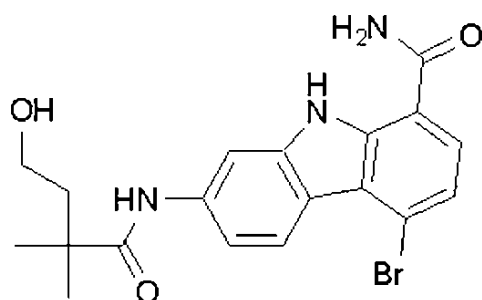
57-42	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(3-メチルブタンアミド)-9H-カルバゾール-1-カル ボキシアミド	538.9 (M+H) ⁺
57-43	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(ピラジン-2-カルボキシアミド)-9H-カルバゾール- 1-カルボキシアミド	558.9 (M+H) ⁺
57-44	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(ピコリンアミド)-9H-カルバゾール-1-カルボキシ アミド (TFA塩として製造)	557.9 (M+H) ⁺
57-45	実施例 54-5	N-(8-カルバモイル-5-(3-(4-フルオロベンズアミド)- 2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)チア ゾール-4-カルボキシアミド	583.8 (M+H) ⁺
57-46	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(2-(ピラジン-2-イル)アセトアミド)-9H-カルパ ゾール-1-カルボキシアミド	572.9 (M+H) ⁺
57-47	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)- 7-(2-(ピリジン-2-イル)アセトアミド)-9H-カルパ ゾール-1-カルボキシアミド	571.9 (M+H) ⁺
57-48	実施例 54-14	7-イソブチルアミド-4-(2-メチル-3-(1-オキシソイン ドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カル ボキシアミド	517.3 (M+H) ⁺
57-49	実施例 54-14	4-(2-メチル-3-(1-オキシソインドリン-2-イル) フェニル)-7-ピバルアミド-9H-カルバゾール-1-カル ボキシアミド	531.3 (M+H) ⁺
57-50	実施例 54-15	4-(2-メチル-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボ キシアミド)フェニル)-7-ピバルアミド-9H-カルバ ゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	523.4 (M+H) ⁺
中間体 57-51	実施例 54-2	4-ブromo-7-ピバルアミド-9H-カルバゾール-1-カルボ キシアミド	388, 390 (M+H) ⁺
中間体 57-52	実施例 54-2	4-ブromo-7-(シクロプロパンカルボキシアミド)-9H- カルバゾール-1-カルボキシアミド	372, 374 (M+H) ⁺

【0466】

中間体 58-1

4-ブromo-7-(4-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルブタンアミド)-9H-カルバゾ
ール-1-カルボキシアミドの製造

【化198】



7-アミノ-4-ブromo-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドヒドロブromid
(実施例 54-2, 500 mg, 1.299 mmol) および 3, 3-ジメチルジヒドロ
フラン-2 (3H)-オン (222 mg, 1.948 mmol) の THF (10 mL) 混
合物にトリメチルアルミニウム (2 M/トルエン, 562 mg, 7.79 mmol) を室

10

20

30

40

50

温で滴下して処理した。混合物を 50℃で 1.5 時間加熱し、室温に冷却し、水で処理した。混合物を Celite を通して濾過し、固形物を順に DCM およびメタノールで洗浄した。濾液を水で洗浄し、乾燥、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (DCM から 10% アンモニア-メタノール-DCM のグラジエントで溶出) で精製し、4-ブromo-7-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブタンアミド)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを黄色の固形物 (250 mg、46%) として得た。

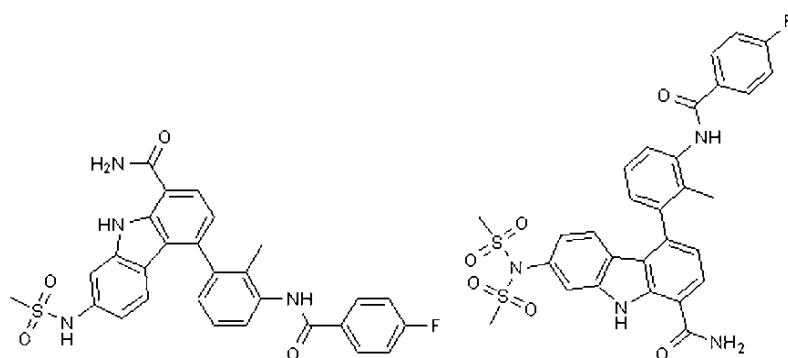
質量スペクトル m/z 418, 420 ($M+H$)⁺.

【0467】

実施例 59-1 および 59-2

4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(メチルスルホンアミド)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドおよび 4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(N-(メチルスルホニル)メチルスルホンアミド)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化199】



7-アミノ-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 54-5、30 mg、0.066 mmol) および TEA (0.018 mL、0.133 mmol) の DCM-THF (2:1、3 mL) 溶液をメタンスルホンクロリド (10 μL、0.133 mmol) で処理した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製し、4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(メチルスルホンアミド)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを白色の固形物 (実施例 59-1、3.5 mg、9%) として得た。

¹H NMR (500 MHz, methanol-d₄) δ 7.91 – 8.01 (2 H, m), 7.83 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.45 (1 H, d, J=1.7 Hz), 7.42 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.34 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.12 – 7.20 (3 H, m), 6.95 (1 H, d, J=7.8 Hz), 6.88 (1 H, d, J=8.6 Hz), 6.73 (1 H, dd, J=8.5, 2.1 Hz), 2.85 (3 H, s), 1.90 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 531.0 ($M+H$)⁺.

4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(N-(メチルスルホニル)メチルスルホンアミド)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドもまた、白色の固形物 (実施例 59-2、14 mg、28%) として得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (1 H, s), 10.08 (1 H, s), 8.21 (1 H, br. s.), 7.97 – 8.08 (3 H, m), 7.79 (1 H, d, J=1.8 Hz), 7.53 (1 H, br. s.), 7.48 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.26 – 7.39 (3 H, m), 7.15 (1 H, d, J=6.5 Hz), 6.93 – 7.03 (2 H, m), 6.86 (1 H, d, J=8.3 Hz), 3.46 (6 H, d, J=9.0 Hz), 1.86 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 607.2 ($M-H$)⁻.

【0468】

以下の化合物もまた、実施例 5 9 - 1 および 5 9 - 2 に記載の方法を用い、実施例 5 4 - 1 を実施例 5 4 - 5 の代わりに開始物質として用いて製造された：

【表 5 4】

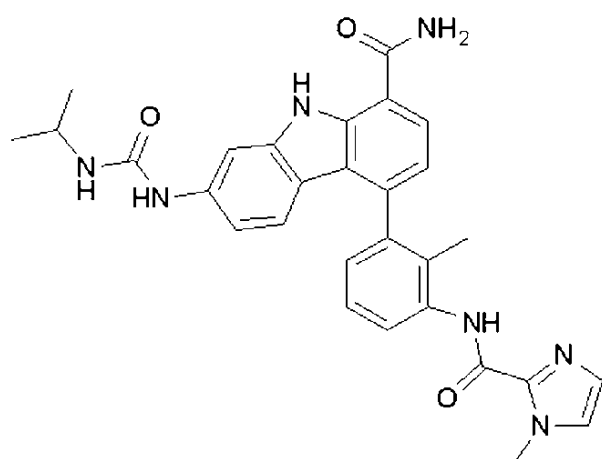
実施例	化合物名	質量 スペクトル
59-3	4-(2-フルオロフェニル)-7-(メチルスルホンアミド)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	398.1 (M+H) ⁺

【0 4 6 9】

実施例 6 0 - 1

7 - (3 - イソプロピルウレイド) - 4 - (2 - メチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキシアミド) フェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

【化 2 0 0】



7 - アミノ - 4 - (2 - メチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキシアミド) フェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (実施例 5 4 - 1 5、2 9 m g、0 . 0 6 6 m m o l) および 2 - イソシアナトプロパン (0 . 0 1 9 m L、0 . 1 9 8 m m o l) の 1 , 2 - ジクロロエタン (3 m L) 溶液を室温で 2 . 5 時間「

攪拌し、次いで、5 0 ° C で 2 時間加熱した。さらに 2 - イソシアナトプロパンを加え、混合物を 4 0 ° C で 1 6 時間加熱した。混合物を濃縮し、H P L C で精製した。当該溶出フラクションを部分的に濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、E t O A c で抽出した。有機相を乾燥、濃縮し、7 - (3 - イソプロピルウレイド) - 4 - (2 - メチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキシアミド) フェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドを淡桃色の固形物 (1 5 m g、4 3 %) として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 11.32 (1 H, s) , 9.97 (1 H, s) , 8.37 (1 H, s) , 8.13 (1 H, br. s.) , 7.88 (1 H, d, J = 7.9 Hz) , 7.81 (1 H, d, J = 1.8 Hz) , 7.76 (1 H, d, J = 7.9 Hz) , 7.40 - 7.48 (2 H, m) , 7.38 (1 H, t, J = 7.7 Hz) , 7.13 (1 H, d, J = 7.5 Hz) , 7.06 (1 H, s) , 6.82 - 6.92 (2 H, m) , 6.73 (1 H, d, J = 8.3 Hz) , 5.98 (1 H, d, J = 7.5 Hz) , 4.01 (3 H, s) , 3.68 - 3.81 (1 H, m) , 1.89 - 1.95 (3 H, m) , 1.07 (6 H, d) .

質量スペクトル m/z 524.3 (M + H) ⁺ .

【0 4 7 0】

以下の化合物もまた、実施例 6 0 - 1 に記載の方法を用い、実施例 5 4 - 5 を実施例 5 4 - 1 5 の代わりに開始物質として用い、適当なイソシアン酸を 2 - イソシアナトプロパンの代わりに用いて製造された。

【表 5 5】

実施例	化合物名	質量 スペクトル
60-2	7-(3-(4-クロロフェニル)ウレイド)-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	605.8 (M+H) ⁺
60-3	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(3-フェニルウレイド)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	571.9 (M+H) ⁺
60-4	7-(3-エチルウレイド)-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	523.9 (M+H) ⁺
60-5	7-(3- <i>tert</i> -ブチルウレイド)-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	551.9 (M+H) ⁺
60-6	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(3-イソプロピルウレイド)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	537.9 (M+H) ⁺

10

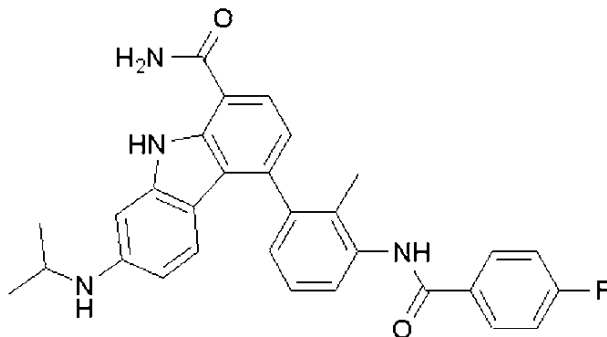
【0 4 7 1】

実施例 6 1 - 1

4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(イソプロピルアミノ)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

20

【化 2 0 1】



30

7-アミノ-4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（実施例 5 4 - 5、1 g、2.210 mmol）、アセトン（3.4 mL、20 eq.）、および酢酸（0.443 mL、7.74 mmol）の 1, 2-ジクロロエタン（220 mL）懸濁液をナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（1.639 g、7.74 mmol）で処理し、40℃で4時間攪拌した。さらにナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（520 mg、1.1 eq）および酢酸（0.19 mL、1.5 eq）を加え、混合物を終夜攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をプレパラティブ HPLC で精製した。当該溶出フラクションを炭酸水素ナトリウム水溶液により塩基性化し、EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレートし、4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(イソプロピルアミノ)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを灰白色の固形物（520 mg、48%）として得た。

40

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 11.01（1 H, s）, 10.09（1 H, s）, 8.07（3 H, dd, J=8.8, 5.3 Hz）, 7.77（1 H, d, J=7.9 Hz）, 7.27 - 7.51（5 H, m）, 7.17（1 H, d, J=6.2 Hz）, 6.73 - 6.88（2 H, m）, 6.60（1 H, d, J=8.3 Hz）, 6.23（1 H, dd, J=8.8, 2.2 Hz）, 5.49（1 H, d, J=7.9 Hz）, 3.53（1 H, dd, J=13.8, 6.4 Hz）, 1.90（3 H, s）, 1.04 - 1.21（6 H, m）.

質量スペクトル m/z 495.1（M+H）⁺.

【0 4 7 2】

50

以下の実施例／中間体もまた、実施例 6 1－1 に記載の方法を用い、適当なアルデヒドまたはケトンのアセトンの代わりに用いて製造された。

【表 5 6】

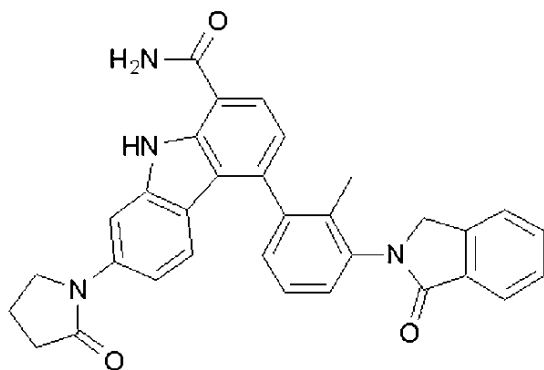
実施例/ 中間体	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
61-2	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	550.1 (M+H) ⁺
61-3	実施例 54-14	7-(イソプロピルアミノ)-4-(2-メチル-3-(1-オキシソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	489.3 (M+H) ⁺
61-4	実施例 54-15	7-(イソプロピルアミノ)-4-(2-メチル-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミド)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	481.2 (M+H) ⁺
61-5	実施例 54-2	4-ブromo-7-(イソプロピルアミノ)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	346, 348 (M+H) ⁺
中間体 61-6	実施例 54-2	(S)-4-ブromo-7-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル)アミノ)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	418, 420 (M+H) ⁺

【0 4 7 3】

実施例 6 2－1

4－(2－メチル－3－(1－オキシソイソインドリン－2－イル)フェニル)－7－(2－オキソピロリジン－1－イル)－9H－カルバゾール－1－カルボキシアミドの製造

【化 2 0 2】



7-アミノ-4-(2-メチル-3-(1-オキシソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 5 4－1 4、6 0 m g、0. 1 3 4 m m o l) の T H F (3 m L) 溶液を T E A (0. 0 1 9 m L、0. 1 3 4 m m o l) および 4-ブromoブタノイルクロリド (2 4. 9 2 m g、0. 1 3 4 m m o l) の D C M (1 m L) 溶液で処理した。混合物を 4 0 分間室温で攪拌し、次いで D C M で希釈し、水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣を T H F (5 m L) に溶解し、水素化ナトリウム (6 0 % 油分散物、4 0 m g、1. 0 0 0 m m o l、ヘキサンで予洗して使用) の T H F (5 m L) 懸濁液に加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、次いで 6 5 °C で 3 0 分間加熱した。混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、E t O A c で抽出した。有機相を乾燥、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (9 9 : 0. 9 : 0. 1 から 9 0 : 9 : 1 D C M－メタノール－2 8 % 水酸化アンモニウム水溶液のグラジエントで溶出) で精製し、4-(2-メチル-3-(1-オキシソイソインドリン-2-イル)フェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (5 0 m g、6 6 %) を白色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 10.67 (1 H, s), 7.96 (1 H, d, J=7.47 Hz

), 7.91 (1 H, s), 7.74 (1 H, d, J=7.91 Hz), 7.62 – 7.67 (1 H, m), 7.52 – 7.58 (2 H, m), 7.45 – 7.48 (2 H, m), 7.38 – 7.42 (1 H, m), 7.22 (1 H, dd, J=8.79, 1.76 Hz), 7.11 (2 H, d, J=7.91 Hz), 4.86 (2 H, s), 3.90 – 4.02 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=8.13 Hz), 2.16 – 2.25 (2 H, m), 1.94 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 515.3 (M+H)⁺.

【0474】

以下の化合物もまた、実施例62-1に記載の方法により製造された。

【表57】

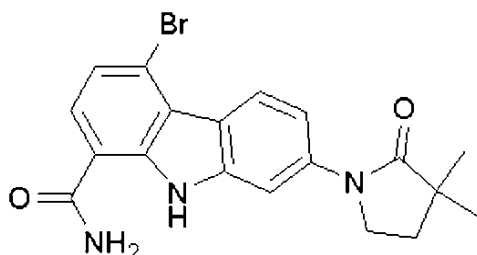
実施例/ 中間体	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
62-2	実施例 54-5	4-(3-(4-フルオロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	521.1 (M+H) ⁺
62-3	実施例 54-15	4-(2-メチル-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミド)フェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (TFA塩として製造)	507.1 (M+H) ⁺
中間体 62-4	実施例 54-2	4-プロモ-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	372, 374 (M+H) ⁺

【0475】

中間体63-1

4-プロモ-7-(3,3-ジメチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化203】



4-プロモ-7-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブタンアミド)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (中間体58-1, 89mg, 0.213mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート (0.051mL, 0.319mmol) およびトリフェニルホスフィン (84mg, 0.319mmol) のTHF (1mL) 溶液を室温で1時間攪拌した。さらにジエチルアゾジカルボキシレート (0.051mL, 0.319mmol) およびトリフェニルホスフィン (84mg, 0.319mmol) を加え、1時間後にこの添加を再度繰り返した。混合物をDCMで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (DCMから90:9:1 DCM-メタノール-28%水酸化アンモニウム水溶液のグラジエントで溶出)、次いでプレパラティブHPLCで精製した。当該溶出フラクションを1M水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化し、DCMで2回抽出した。有機相を合わせ、水で洗浄し、乾燥、濃縮し、4-プロモ-7-(3,3-ジメチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを黄色の固形物 (44mg, 52%) として得た。

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 8.66 (1 H, d, J=8.58 Hz), 7.94 (1 H, d, J=1.54 Hz), 7.73 (1 H, d, J=8.36 Hz), 7.55 (1 H, dd, J=8.80, 1.98 Hz), 7.39 (1 H, d, J=8.14 Hz), 3.97 (2 H, t, J=6.93 Hz), 2.11 (2 H, t, J=6.93 Hz)

z), 1.28 (6 H, s).

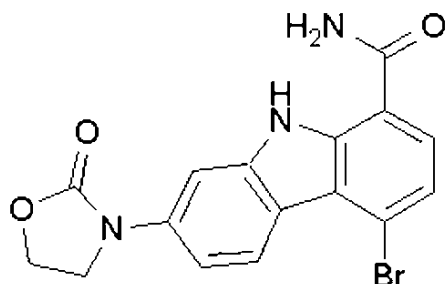
質量スペクトル m/z 400, 402 ($M+H$)⁺.

【0476】

中間体64-1

4-ブロモ-7-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化204】



10

実施例62-1の方法を用い、7-アミノ-4-ブロモ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（実施例54-2、650mg、2.14mmol）および2-ブロモクロロギ酸エチル（534mg、2.56mmol）を4-ブロモ-7-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドに、薄黄色の固形物（688mg、71%）として変換した。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.72 (1 H, s), 8.55 (1 H, d, $J=8.88$ Hz), 8.20 (1 H, br. s.), 8.02 (1 H, d, $J=2.22$ Hz), 7.82 (1 H, d, $J=8.32$ Hz), 7.52 – 7.60 (2 H, m), 7.42 (1 H, d, $J=8.05$ Hz), 4.47 – 4.52 (2 H, m), 4.14 – 4.20 (2 H, m).

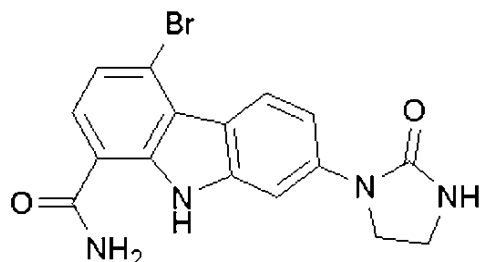
質量スペクトル m/z 374, 376 ($M+H$)⁺.

【0477】

中間体65-1

4-ブロモ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化205】



30

7-アミノ-4-ブロモ-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドヒドロブロミド（実施例54-2、700mg、1.818mmol）およびDIEA（0.381mL、2.182mmol）のDMF（5mL）溶液を1-クロロ-2-イソシアナトエタン（230mg、2.182mmol）で処理した。2時間後、混合物をNaH（60%ミネラル油分散物、582mg、14.54mmol）で処理した。10分後、混合物を水で希釈した。沈殿を濾過により回収し、乾燥し、メタノールでトリチュレートし、再度濾過により回収し、乾燥し、4-ブロモ-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを薄黄色の固形物（410mg、60%）として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.55 (1 H, s), 8.46 (1 H, d, $J=8.80$ Hz), 8.16 (1 H, br. s.), 7.92 (1 H, s), 7.77 (1 H, d, $J=8.14$ Hz), 7.63 – 7.68 (1 H, m), 7.52 (1 H, br. s.), 7.36 – 7.41 (1 H, m), 6.99 (1 H, s), 3.92

50

－ 3.98 (2 H, m), 3.43 － 3.50 (2 H, m) .

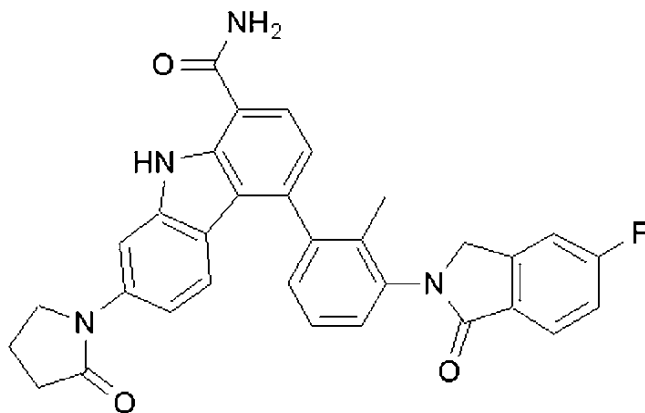
質量スペクトル m/z 373, 375 (M+H)⁺.

【0478】

実施例 66-1

4- (3- (5-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル) -2-メチルフェニル) -7- (2-オキソピロリジン-1-イル) -9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化206】



10

実施例 31-1 の方法を用い、4-ブロモ-7- (2-オキソピロリジン-1-イル) -9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (中間体 62-4、40 mg、0.107 mmol) および 5-フルオロ-2- (2-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) フェニル) イソインドリン-1-オン (中間体 50-19、51.3 mg、0.140 mmol) を 4- (3- (5-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル) -2-メチルフェニル) -7- (2-オキソピロリジン-1-イル) -9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (30 mg、52%) に変換した。

20

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 7.86 － 7.96 (3 H, m), 7.46 － 7.53 (2 H, m), 7.40 － 7.45 (1 H, m), 7.35 (1 H, dd, J=8.03, 2.01 Hz), 7.25 － 7.32 (1 H, m), 7.20 (1 H, dd, J=8.53, 2.01 Hz), 7.07 － 7.13 (2 H, m), 4.92 (2 H, s), 3.97 － 4.06 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=8.03 Hz), 2.18 － 2.29 (2 H, m), 1.94 (3 H, s) .

30

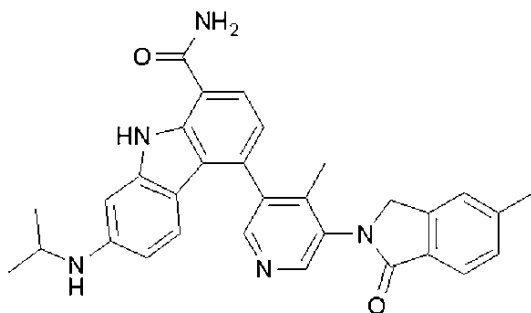
質量スペクトル m/z 533.1 (M+H)⁺.

【0479】

実施例 66-2

7- (イソプロピルアミノ) -4- (4-メチル-5- (5-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピリジン-3-イル) -9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化207】



40

実施例 3-2 の方法を用い、4-ブロモ-7- (イソプロピルアミノ) -9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 61-5、19.01 mg、0.055 mmol)

50

）および 5-メチル-2-(4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)イソインドリン-1-オン(中間体 50-20、20 mg、0.055 mmol)を 7-(イソプロピルアミノ)-4-(4-メチル-5-(5-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピリジン-3-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(18 mg、65%)に変換した。

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 8.65 (1 H, s), 8.46 (1 H, s), 7.79 (1 H, d, $J=7.92$ Hz), 7.73 (1 H, d, $J=7.70$ Hz), 7.40 (1 H, s), 7.36 (1 H, d, $J=7.70$ Hz), 6.96 (1 H, d, $J=7.92$ Hz), 6.80 (1 H, d, $J=8.58$ Hz), 6.74 (1 H, d, $J=1.98$ Hz), 6.35 – 6.54 (1 H, m), 4.81 – 4.97 (2 H, m), 3.53 – 3.82 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 1.97 (3 H, s), 1.06 – 1.24 (6 H, m).

質量スペクトル m/z 504.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0480】

以下の化合物もまた、実施例 66-1 および 66-2 に記載の方法およびそれらと密接に関連した方法を用い、記載の実施例および中間体を開始物質として製造された。

【表 5 8 - 1】

実施例	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
86-3	中間体 55-3, 中間 体 50-1	4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペ ラジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシア ミド (TFA塩として製造)	414.2 (M+H) ⁺
86-4	実施例 61-5, 中間 体 50-1	4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(イソプロピル アミノ)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	373.3 (M+H) ⁺
86-5	中間体 62-4, 中間 体 50-18	4-(2-メチル-3-(5-メチル-1-オキシソインドリ ン-2-イル)フェニル)-7-(2-オキシピロリジン-1- イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	529.3 (M+H) ⁺
86-6	中間体 62-4, 中間 体 51-2	4-(3-(5-クロロ-1-オキシソインドリン-2-イ ル)-2-メチルフェニル)-7-(2-オキシピロリジン- 1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	549.2 (M+H) ⁺
86-7	中間体 62-4, 中間 体 50-1	4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(2-オキシピロ リジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシア ミド	399.1 (M+H) ⁺
86-8	中間体 64-1, 中間 体 50-18	4-(2-メチル-3-(5-メチル-1-オキシソインドリ ン-2-イル)フェニル)-7-(2-オキシオキサゾリジ ン-3-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	531.3 (M+H) ⁺
86-9	中間体 64-1, 中間 体 51-2	4-(3-(5-クロロ-1-オキシソインドリン-2-イ ル)-2-メチルフェニル)-7-(2-オキシオキサゾリジ ン-3-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	551.2 (M+H) ⁺
86-10	中間体 64-1, 中間 体 50-4	4-(2-メチル-3-(1-オキシソインドリン-2-イル) フェニル)-7-(2-オキシオキサゾリジン-3-イル)- 9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	517.3 (M+H) ⁺
86-11	中間体 65-1, 中間 体 50-4	4-(2-メチル-3-(1-オキシソインドリン-2-イル) フェニル)-7-(2-オキシイミダゾリジン-1-イル)- 9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	516.3 (M+H) ⁺
86-12	中間体 65-1, 中間 体 50-18	4-(2-メチル-3-(5-メチル-1-オキシソインドリ ン-2-イル)フェニル)-7-(2-オキシイミダゾリジ ン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	530.3 (M+H) ⁺
86-13	中間体 65-1, 中間 体 51-2	4-(3-(5-クロロ-1-オキシソインドリン-2-イ ル)-2-メチルフェニル)-7-(2-オキシイミダゾリジ ン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	550.3 (M+H) ⁺

10

20

30

【表 5 8 - 2】

86-14	中間体 65-1, 中間 体 50-19	4-(3-(5-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	534.3 (M+H) ⁺	10
86-15	中間体 61-8, 中間 体 50-4	7-(((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルアミノ)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	561.3 (M+H) ⁺	
86-16	中間体 62-4, 中間 体 50-8	4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	529.3 (M+H) ⁺	
86-17	中間体 62-4, 中間 体 50-44	4-(3-(シクロプロパンカルボキシアミド)-2-メチルフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	487.2 (M+H) ⁺	
86-18	中間体 62-4, 中間 体 50-43	4-(2-メチル-3-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	481.3 (M+H) ⁺	
86-19	中間体 62-4, 中間 体 50-29	4-(2-メチル-3-(1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)フェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	527.4 (M+H) ⁺	20
86-20	中間体 62-4, 中間 体 50-9	4-(3-(6-シアノ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	540.4 (M+H) ⁺	
86-21	中間体 64-1, 中間 体 50-44	4-(3-(シクロプロパンカルボキシアミド)-2-メチルフェニル)-7-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	469.2 (M+H) ⁺	
86-22	中間体 64-1, 中間 体 50-19	4-(3-(5-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	535.1 (M+H) ⁺	30
86-23	中間体 64-1, 中間 体 50-29	4-(2-メチル-3-(1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)フェニル)-7-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	529.3 (M+H) ⁺	
86-24	中間体 65-1, 中間 体 50-29	4-(2-メチル-3-(1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)フェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	528.3 (M+H) ⁺	
86-25	中間体 64-1, 中間 体 51-1	4-(3-(6-クロロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	551.1 (M+H) ⁺	

【表 5 8 - 3】

86-26	中間体 84-1, 中間 体 50-8	4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-7-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	531.2 (M+H) ⁺	10
86-27	中間体 65-1, 中間 体 50-8	4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	530.1 (M+H) ⁺	
86-28	中間体 65-1, 中間 体 51-1	4-(3-(6-クロロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	550.1 (M+H) ⁺	
86-29	中間体 65-1, 中間 体 50-5	4-(3-(6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	534.2 (M+H) ⁺	
86-30	中間体 57-51, 中間 体 50-8	4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-7-ピバルアミド-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	545.2 (M+H) ⁺	20
86-31	中間体 57-51, 中間 体 50-5	4-(3-(6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-ピバルアミド-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	549.2 (M+H) ⁺	
86-32	中間体 57-51, 中間 体 50-18	4-(2-メチル-3-(5-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-7-ピバルアミド-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	545.2 (M+H) ⁺	
86-33	中間体 57-51, 中間 体 51-2	4-(3-(5-クロロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-ピバルアミド-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	565.2 (M+H) ⁺	
86-34	中間体 57-51, 中間 体 50-19	4-(3-(5-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-ピバルアミド-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	549.3 (M+H) ⁺	30
86-35	中間体 58-1, 中間 体 50-5	4-(3-(6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブタンアミド)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	579.4 (M+H) ⁺	
86-36	中間体 58-1, 中間 体 50-8	7-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブタンアミド)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	575.2 (M+H) ⁺	

【表 58-4】

86-37	中間体 63-1, 中間 体 50-8	7-(3,3-ジメチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	557.4 (M+H) ⁺
86-38	中間体 63-1, 中間 体 50-5	7-(3,3-ジメチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-4-(3-(6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	581.4 (M+H) ⁺
86-39	中間体 57-52, 中間 体 50-4	7-(シクロプロパンカルボキシアミド)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	515.1 (M+H) ⁺
86-40	中間体 64-1, 中間 体 50-20	4-(4-メチル-5-(5-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピリジン-3-イル)-7-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	532.2 (M+H) ⁺
86-41	中間体 65-1, 中間 体 50-20	4-(4-メチル-5-(5-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピリジン-3-イル)-7-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	531.3 (M+H) ⁺

10

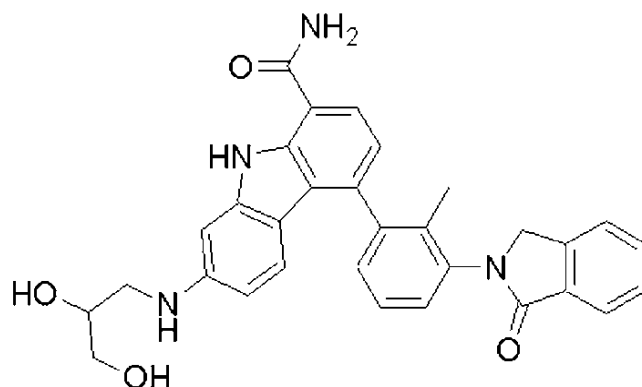
20

【0481】

実施例 67-1

7-(2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化208】



30

7-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチルアミノ)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例66-15、50mg、0.089mmol)のTHF(1mL)溶液を2M塩酸(4.46mL、8.92mmol)で処理し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を1M水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化し、DCMで2回抽出した。有機相を合わせ、多少の不溶性の沈殿と共に乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(DCMから90:9:1 DCM-メタノール-28%水酸化アンモニウム水溶液のグラジエントで溶出)で精製し、7-(2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-4-(2-メチル-3-(1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを橙色の固形物(20mg、39%)として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 7.90 (1 H, d, J=7.49 Hz), 7.79 (1 H, d, J=7.77 Hz), 7.67 - 7.74 (2 H, m), 7.58 - 7.62 (1 H, m), 7.49 - 7.55 (2

50

H, m), 7.42 (1 H, dd, J=6.94, 1.94 Hz), 6.99 (1 H, d, J=7.77 Hz), 6.86 (1 H, d, J=8.32 Hz), 6.81 (1 H, d, J=1.94 Hz), 6.45 (1 H, dd, J=8.74, 1.80 Hz), 4.97 (2 H, s), 3.88 – 3.93 (1 H, m), 3.59 – 3.68 (2 H, m), 3.36 – 3.39 (1 H, m), 3.14 – 3.20 (1 H, m), 1.95 (3 H, s).

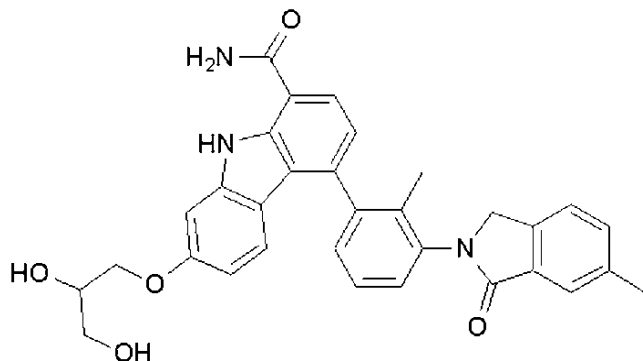
質量スペクトル m/z 521.3 (M+H)⁺.

【0482】

実施例 67-2

ラセミ 7- (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) -4- (2-メチル-3- (6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル) フェニル) -9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化209】



ラセミ 7- (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ) -4- (2-メチル-3- (6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル) フェニル) -9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 44-4、30 mg、0.052 mmol) のメタノール-DMSO 溶液を TFA (0.5 mL) で処理し、溶液を室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製し、7- (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) -4- (2-メチル-3- (6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル) フェニル) -9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを白色の固形物 (9.4 mg、32%) として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (1 H, s), 8.16 (1 H, br. s.), 7.94 (1 H, d, J=7.7 Hz), 7.54 – 7.65 (3 H, m), 7.49 (3 H, t, J=7.9 Hz), 7.25 – 7.38 (2 H, m), 6.99 (1 H, d, J=7.7 Hz), 6.92 (1 H, d, J=8.8 Hz), 6.60 (1 H, d, J=1.3 Hz), 4.82 – 5.01 (3 H, m), 4.60 – 4.71 (1 H, m), 3.96 – 4.08 (1 H, m), 3.76 – 3.96 (2 H, m), 3.48 (2 H, t, J=5.6 Hz), 2.44 (3 H, s), 1.77 – 1.88 (3 H, m).

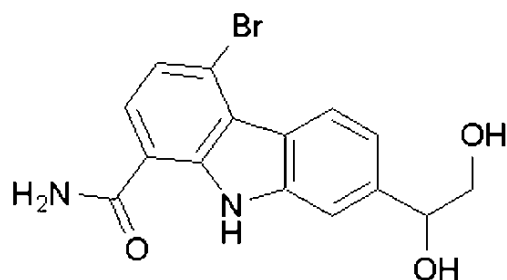
質量スペクトル m/z 536.1 (M+H)⁺.

【0483】

実施例 68-1

4-ブロモ-7- ((R,S)-1, 2-ジヒドロキシエチル) -9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化210】



工程 1: カリウム *tert*-ブトキシド (3.40 g、30.3 mmol) の THF (

10

20

30

40

50

249 mL) 溶液を 0℃でメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (8.79 g、24.60 mmol) で処理し、山吹色の懸濁液を形成した。1 時間後、4-ブロモ-7-ホルミル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 41-1 の工程 1 により製造、4 g、9.46 mmol) を加え、得られた懸濁液を室温に昇温し、3 時間攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (70:30 ヘキサン-EtOAc から EtOAc のグラジエントで溶出) で精製した。粗物質をメタノールに懸濁し、沈殿を濾過により回収し、乾燥した。濾液を濃縮し、生じたさらなる固形物を濾過により回収し、乾燥し、先に得られた生成物と合わせ、4-ブロモ-7-ビニル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを薄茶色の固形物 (1.66 g、純度約 90%、50%) として得た。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (1 H, s), 8.52 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.06 - 8.29 (1 H, m), 7.79 - 7.88 (2 H, m), 7.58 (1 H, br. s.), 7.35 - 7.45 (2 H, m), 6.78 - 6.98 (1 H, m), 5.88 (1 H, d, J=17.6 Hz), 5.32 (1 H, d). 質量スペクトル m/z 344, 346 (M+H)⁺.

【0484】

工程 2: 4-ブロモ-7-ビニル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (1.66 g、4.74 mmol) および 4-メチルモルホリン N-オキシド (0.833 g、7.11 mmol) のアセトン (172 mL) および水 (17.2 mL) 溶液を四酸化オスミウム、2.5 wt % / tert-ブタノール (0.238 mL、0.019 mmol) で処理した。混合物を終夜室温で攪拌し、次いで、さらなる 4-メチルモルホリン N-オキシド (0.8 eq., 0.42 g) および四酸化オスミウム溶液 (0.004 eq., 0.2 mL) で処理した。混合物を週末にかけて攪拌し、次いで亜硫酸ナトリウム (2.99 g、23.70 mmol) で処理し、30 分間攪拌した。混合物を Celite パッドを通して濾過し、固形物をアセトンおよび THF で洗浄した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィ (70:30 EtOAc-ヘキサンから EtOAc、次いで 95:5 EtOAc-メタノールのグラジエントで溶出) で精製し、4-ブロモ-7-((RS)-1, 2-ジヒドロキシエチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを灰白色の固形物 (1.47 g、86%) として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (1 H, s), 8.33 (1 H, d, J=8.1 Hz), 8.00 (1 H, br. s.), 7.58 - 7.68 (2 H, m), 7.35 (1 H, br. s.), 7.22 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.07 (1 H, d, J=8.4 Hz), 5.14 (1 H, d, J=4.0 Hz), 4.41 - 4.62 (2 H, m), 3.32 (2 H, t, J=5.7 Hz).

30

質量スペクトル m/z 331, 333 (M+H-H₂O)⁺.

【0485】

中間体 69-1 および 69-2

4-ブロモ-7-((1, 2-ジヒドロキシエチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの精製エナンチオマーの製造

4-ブロモ-7-((RS)-1, 2-ジヒドロキシエチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 68-1、453 mg) をキラル超臨界流体クロマトグラフィ (Whealok-O-1 (R, R) 25 x 3 cm、5 mM カラム、35℃、75:25 二酸化炭素-メタノール、180 mL/分) で分離し、溶出の早いエナンチオマー (中間体 69-1、181 Mg) および溶出の遅いエナンチオマー (中間体 69-2) を得た。エナンチオマー純度は、分析キラルクロマトグラフィによると、>99.5% であった。絶対配置は決定しなかった。

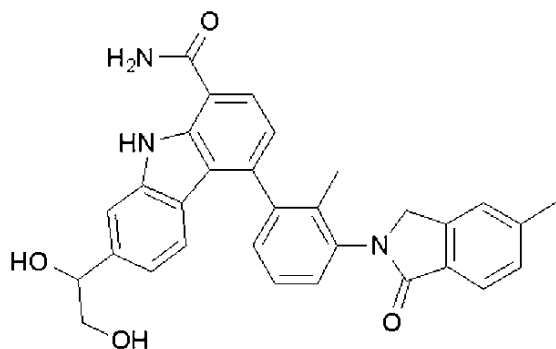
40

【0486】

実施例 70-1

7-((R, S)-1, 2-ジヒドロキシエチル)-4-(2-メチル-3-(5-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 2 1 1】



10

実施例 3-2 の方法を用い、4-ブromo-7-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 68-1、40 mg、0.115 mmol) および 5-メチル-2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1-オン (中間体 50-18、41.6 mg、0.115 mmol) を 7-((R,S)-1, 2-ジヒドロキシエチル)-4-(2-メチル-3-(5-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドに、白色の固形物 (30 mg、49%) として変換した。

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 7.96 (1 H, d, $J=7.70$ Hz), 7.76 (1 H, d, $J=7.70$ Hz), 7.66 (1 H, d, $J=4.18$ Hz), 7.47 – 7.57 (3 H, m), 7.38 – 7.44 (2 H, m), 7.02 – 7.12 (3 H, m), 4.81 – 4.85 (1 H, m), 3.68 – 3.72 (2 H, m), 2.52 (3 H, s), 1.91 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 488.3 ($M+H$) $^+$.

【0487】

以下の化合物もまた、実施例 70-1 に記載の方法、およびそれらと密接に関連した方法を用い、記載の中間体を中間体 50-18 の代わりに用いて製造された。

20

【表 59-1】

実施例	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
70-2	中間体 53-1	7-((RS)-1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(3-(4-フル オロベンズアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバ ゾール-1-カルボキシアミド	520.3 (M+Na) ⁺
70-3	中間体 50-4	7-((RS)-1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(2-メチル- 3-(1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)- 9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	515.4 (M+Na) ⁺
70-4	中間体 50-1	4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-((RS)-1,2-ジ ヒドロキシエチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキ シアミド	376.3 (M+H) ⁺
70-5	中間体 50-8	7-((RS)-1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(2-メチル- 3-(6-メチル-1-オキシソインドリン-2-イル) フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	529.2 (M+Na) ⁺
70-6	中間体 50-5	7-((RS)-1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(3-(6-フル オロ-1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチル フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	533.2 (M+Na) ⁺
70-7	中間体 50- 19	7-((RS)-1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(3-(5-フル オロ-1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチル フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	492.3 (M+H- H ₂ O) ⁺
70-8	中間体 50- 20	7-((RS)-1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(4-メチル- 5-(5-メチル-1-オキシソインドリン-2-イル)ピ リジン-3-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシア ミド (TFA塩として製造)	507.2 (M+H) ⁺
70-9	中間体 50-5	7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(3-(6-フルオロ- 1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニ ル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド [a]	532.2 (M+Na) ⁺
70-10	中間体 50-5	7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(3-(6-フルオロ- 1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニ ル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド [b]	532.2 (M+Na) ⁺
70-11	中間体 50-8	7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(2-メチル-3-(6- メチル-1-オキシソインドリン-2-イル)フェニ ル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド [a]	529.2 (M+Na) ⁺
70-12	中間体 50-8	7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(2-メチル-3-(6- メチル-1-オキシソインドリン-2-イル)フェニ ル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド [b]	529.2 (M+Na) ⁺
70-13	中間体 50- 27	7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(3-(6-フルオロ- 4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニ ル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	523.3 (M+H) ⁺
70-14	中間体 50- 26	4-(3-(6-クロロ-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イ ル)-2-メチルフェニル)-7-(1,2-ジヒドロキシエチ ル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	539.0 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【表 59-2】

70-15	中間体 50-13	7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(2-メチル-3-(1-オキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドル-2(3H)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	478.1 (M+H-H ₂ O) ⁺
70-16	中間体 50-6	7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(3-(5-メトキシ-1-オキシインドル-2-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	504.1 (M+H-H ₂ O) ⁺
70-17	中間体 50-54	7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(2-メチル-3-(キナゾリン-4-イルアミノ)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	504.1 (M+H) ⁺

10

[a]中間体 69-1から製造。

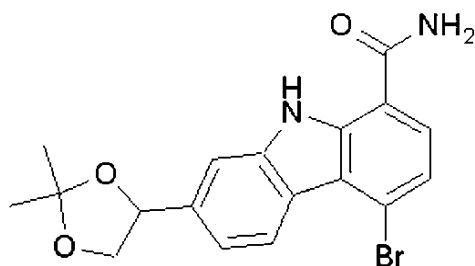
[b]中間体 69-2から製造

【0488】

中間体 71-1

4-ブロモ-7-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化212】



20

4-ブロモ-7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（実施例68-1、50mg、0.143mmol）およびp-トルエンスルホン酸一水和物（8.2mg、0.043mmol）の2,2-ジメトキシプロパン（1.76mL、14.32mmol）混合物を室温で攪拌し、DMF（0.5mL）を加え、混合物を終夜攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（75：25から50：50 ヘキサン-EtOAcのグラジエントで溶出）で精製し、4-ブロモ-7-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを薄黄色の固形物（40mg、純度75%、54%）として得た。

30

質量スペクトル m/z 389, 391 (M+H)⁺.

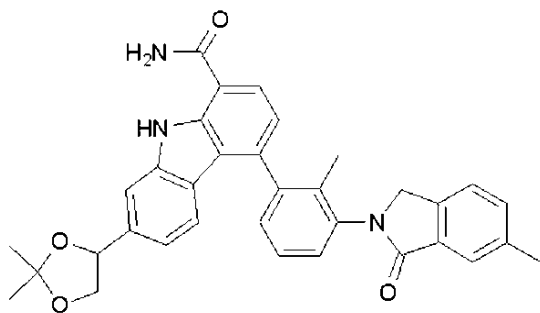
【0489】

実施例 72-1

7-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキシインドル-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

40

【化 2 1 3】



10

実施例 3-2 の方法を用い、4-ブromo-7-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (中間体 71-1、40 mg、0.077 mmol) および 6-メチル-2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1-オン (中間体 50-8、30.8 mg、0.085 mmol) を 7-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドに、白色の固形物 (23 mg、純度 88%、43%) として変換した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (1 H, s), 8.21 (1 H, br. s.), 8.03 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.81 (1 H, s), 7.55 – 7.64 (3 H, m), 7.44 – 7.55 (3 H, m), 7.34 (1 H, dd, $J=7.5, 1.1$ Hz), 6.98 – 7.07 (2 H, m), 6.87 – 6.98 (1 H, m), 5.11 – 5.20 (1 H, m), 4.83 – 4.99 (2 H, m), 4.32 (1 H, ddd, $J=8.0, 6.3, 1.5$ Hz), 3.56 – 3.67 (1 H, m), 2.44 (3 H, s), 1.83 (3 H, d, $J=2.9$ Hz), 1.51 (3 H, d, $J=3.7$ Hz), 1.43 (3 H, s).

20

質量スペクトル m/z 568.2 ($M+\text{Na}$) $^+$.

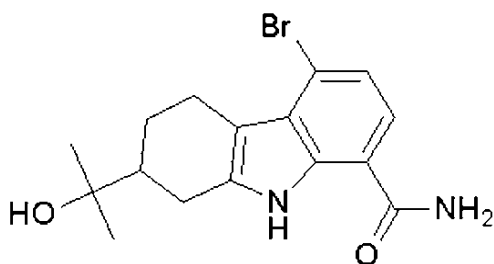
【0490】

実施例 73-1

5-ブromo-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドの製造

【化 2 1 4】

30



氷浴で冷却しているエチル 5-ブromo-8-カルバモイル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-2-カルボキシレート (中間体 46-1、2 g、5.48 mmol) の THF (100 mL) 溶液をメチルリチウム (1.6 M/ジエチルエーテル、17.11 mL、27.4 mmol) で処理した。1 時間後、混合物をゆっくりと 1 M 塩酸 (20 mL) および氷 (20 g) で処理した。有機層を分離し、水層を DCM で 2 回抽出した。有機相を合わせ、水およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣を DCM でトリチュレートし、5-ブromo-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドを薄黄色の固形物 (1.72 g、89%) として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 7.38 (1 H, d, $J=8.14$ Hz), 7.16 (1 H, d, $J=8.14$ Hz), 3.37 – 3.45 (1 H, m), 2.90 – 2.97 (1 H, m), 2.79 – 2.89 (1 H, m), 2.54 – 2.64 (1 H, m), 2.20 – 2.28 (1 H, m), 1.80 – 1.90 (1 H, m),

50

$J=11.94, 11.94, 4.95, 2.20$ Hz), $1.41 - 1.53$ (1 H, m, $J=12.43, 12.43, 12.32, 5.28$ Hz), 1.30 (6 H, s) .

質量スペクトル m/z 351, 353 ($M+H$)⁺.

【0491】

以下の中間体もまた、実施例73-1に記載の方法を用い、中間体48-1を中間体46-1の代わりに開始物質として用いて製造された。

【表60】

中間体	化合物名	質量 スペクトル
73-2	4-ブロモ-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	329, 331 ($M+H-H_2O$) ⁺

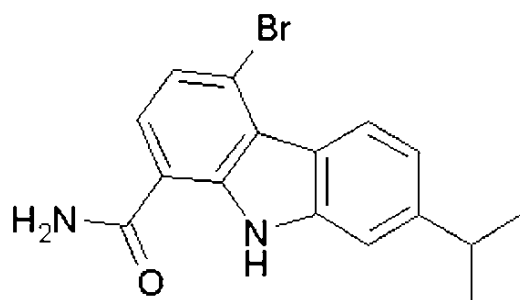
10

【0492】

中間体74-1

4-ブロモ-7-イソプロピル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化215】



20

4-ブロモ-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (中間体73-2、300 mg、0.864 mmol) のDCM (2 mL) 懸濁液をトリエチルシラン (1.380 mL、8.64 mmol) で、次いでゆっくりとTFA (0.666 mL、8.64 mmol) で処理し、混合物を室温で40分間攪拌した。得られた懸濁液をDCMで希釈し、得られた溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を水およびブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し、4-ブロモ-7-イソプロピル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを白色の固形物 (280 mg、98%) として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 10.50 (1 H, br. s.), 8.63 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.32 - 7.40 (3 H, m), 7.22 (1 H, dd, $J=8.4, 1.3$ Hz), 5.97 (2 H, br. s.), 3.02 - 3.18 (1 H, m), 1.35 (6 H, d, $J=6.8$ Hz) .

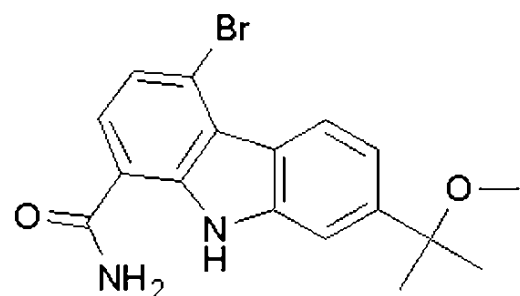
質量スペクトル m/z 331, 333 ($M+H$)⁺.

【0493】

中間体75-1

4-ブロモ-7-(2-メトキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化216】



40

4-ブロモ-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-

50

カルボキシアミド（中間体 73-2、120 mg、0.346 mmol）および TFA（0.013 mL、0.173 mmol）のメタノール（2 mL）溶液を室温で週末にかけて攪拌した。混合物を DCM で希釈し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣を、中間体 73-2（20 mg）を用いて行った反応で得られた残渣と合わせ、カラムクロマトグラフィ（ヘキサン-EtOAc で溶出）で精製し、4-ブロモ-7-（2-メトキシプロパン-2-イル）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを白色の固形物（112 mg、77%）として得た。

^1H NMR（400 MHz, chloroform-d） δ 10.53（1 H, br. s.）, 8.68（1 H, d, $J=8.36$ Hz）, 7.59（1 H, d, $J=1.10$ Hz）, 7.36 – 7.44（3 H, m）, 3.13（3 H, s）, 1.64（6 H, s）.

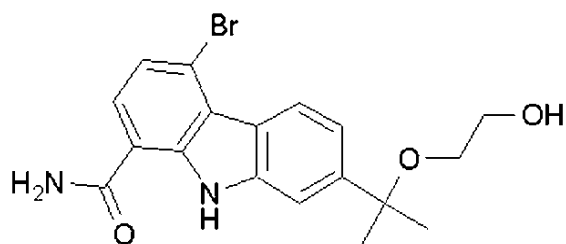
質量スペクトル m/z 361, 363 ($M+H$)⁺.

【0494】

中間体 75-2

4-ブロモ-7-（2-（2-ヒドロキシエトキシ）プロパン-2-イル）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 217】



4-ブロモ-7-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（中間体 73-2、300 mg、0.864 mmol）、p-トルエンスルホン酸一水和物（8.2 mg、0.043 mmol）およびエチレングリコール（1.45 mL）の混合物を終夜室温で攪拌した。得られた懸濁液を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、水で希釈した。沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥し、4-ブロモ-7-（2-（2-ヒドロキシエトキシ）プロパン-2-イル）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを白色の固形物（324 mg、96%）として得た。

^1H NMR（400 MHz, methanol- d_4 ） δ 8.65（1 H, d, $J=8.58$ Hz）, 7.77（1 H, d, $J=1.10$ Hz）, 7.75（1 H, d, $J=8.14$ Hz）, 7.44（1 H, dd, $J=8.36, 1.54$ Hz）, 7.40（1 H, d）, 3.69（2 H, t, $J=5.17$ Hz）, 3.32 – 3.34（2 H, m）, 1.68（6 H, s）.

質量スペクトル m/z 413, 415 ($M+Na$)⁺.

【0495】

以下の化合物もまた、中間体 75-1 および 75-2 に記載の方法を用い、実施例 70-11 を中間体 46-1 の代わりに開始物質として用いて製造された。

【表 61】

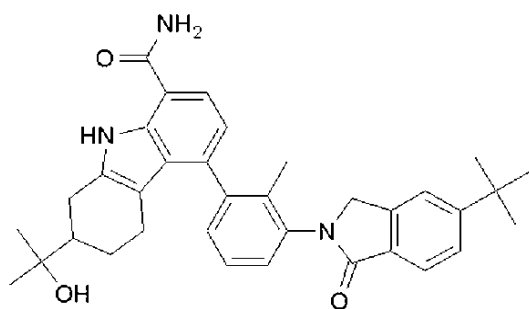
実施例	化合物名	質量 スペクトル
75-3	(RS)-7-(2-(2-ヒドロキシ-1-メトキシエチル)-4-(2-メチル-3-(8-メチル-1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	543.1 ($M+Na$) ⁺

【0496】

実施例 76-1

5-（3-（5-tert-ブチル-1-オキシソインドリン-2-イル）-2-メチルフェニル）-2-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミドの製造

【化 2 1 8】



実施例 3 1 - 1 の方法を用い、5 - ブロモ - 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 8 - カルボキシアミド (実施例 7 3 - 1、3 0 m g、0. 0 8 5 m m o l) および 5 - t e r t - ブチル - 2 - (2 - 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) フェニル) イソインドリン - 1 - オン (中間体 5 0 - 1 5、5 1. 9 m g、0. 1 2 8 m m o l) を 5 - (3 - (5 - t e r t - ブチル - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 8 - カルボキシアミド (2 5 m g、5 1 %) に変換した。

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 10.05 (1 H, s), 7.88 (1 H, dd, $J=8.35$, 2.20 Hz), 7.53 - 7.59 (2 H, m), 7.36 (1 H, dd, $J=7.47$, 3.95 Hz), 7.28 - 7.33 (2 H, m), 7.26 - 7.28 (1 H, m), 6.90 (1 H, t, $J=7.91$ Hz), 4.69 - 4.83 (2 H, m), 2.90 (1 H, dd, $J=16.04$, 5.05 Hz), 2.54 - 2.67 (1 H, m), 1.96 - 2.23 (3 H, m), 1.93 (3 H, d, $J=17.14$ Hz), 1.74 - 1.89 (1 H, m), 1.58 - 1.68 (1 H, m), 1.39 (9 H, s), 1.31 - 1.37 (1 H, m), 1.23 - 1.26 (6 H, m).

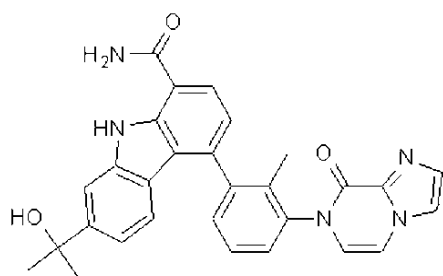
質量スペクトル m/z 550.3 ($M+H$) $^+$.

【0 4 9 7】

実施例 7 6 - 2

7 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 4 - (2 - メチル - 3 - (8 - オキソイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) フェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミドの製造

【化 2 1 9】



実施例 3 - 2 の方法を用い、4 - ブロモ - 7 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (中間体 7 3 - 2、3 0 m g、0. 0 8 6 m m o l) および 7 - (2 - 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) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 (7 H) - オン (中間体 5 0 - 3 0、4 8. 6 m g、0. 1 0 4 m m o l) を 7 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 4 - (2 - メチル - 3 - (8 - オキソイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) フェニル) - 9 H - カルバゾール - 1 - カルボキシアミド (4. 3 m g、8. 5 %) に変換した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 7.94 (1 H, br. s.), 7.77 (1 H, dd, $J=9.7$, 7.9 Hz), 7.66 - 7.70 (1 H, m), 7.61 - 7.66 (1

10

20

30

40

50

H, m), 7.49 (1 H, dd, J=14.2, 5.8 Hz), 7.28 – 7.36 (3 H, m), 7.15 – 7.29 (2 H, m), 6.93 – 7.00 (1 H, m), 6.85 – 6.90 (1 H, m), 6.79 (1 H, dd, J=15.4, 7.7 Hz), 6.57 (1 H, d, J=8.4 Hz), 4.76 (1 H, d, J=12.5 Hz), 1.52 – 1.60 (3 H, m), 1.21 – 1.30 (6 H, m).

質量スペクトル m/z 514.2 (M+Na)⁺.

【0498】

以下の化合物もまた、実施例76-1および76-2に記載の方法およびそれらと密接に関連した方法を用い、記載の実施例および中間体を開始物質として用いて製造された。

【表62-1】

実施例	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
76-3	実施例 73-1, 中間 体 50-14	5-(3-(6- <i>tert</i> -ブチル-1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	550.3 (M+H) ⁺
76-4	実施例 73-1, 中間 体 50-5	5-(3-(6-フルオロ-1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	512.4 (M+H) ⁺
76-5	実施例 73-1, 中間 体 50-8	2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	508.4 (M+H) ⁺
76-6	実施例 73-1, 中間 体 50-49	2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(2-メチル-3-(3-オキシ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2(3H)-イル)フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	495.4 (M+H) ⁺
76-7	実施例 73-1, 中間 体 50-50	(Z)-5-(3-(フロ[3,4-c]ピリジン-3(1H)-イルイデンアミノ)-2-メチルフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	495.4 (M+H) ⁺
76-8	中間体 74-1, 中間体 50-49	7-イソプロピル-4-(2-メチル-3-(3-オキシ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2(3H)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	475.4 (M+H) ⁺
76-9	中間体 74-1, 中間 体 50-50	(Z)-4-(3-(フロ[3,4-c]ピリジン-3(1H)-イルイデンアミノ)-2-メチルフェニル)-7-イソプロピル-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	475.4 (M+H) ⁺
76-10	実施例 73-1, 中間 体 50-23	2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(2-メチル-3-(2-メチル-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	421.4 (M+H) ⁺
76-11	中間体 73-2, 中間 体 50-19	4-(3-(5-フルオロ-1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	490.3 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-12	中間体 73-2, 中間 体 50-4	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル-3-(1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	472.3 (M+H-H ₂ O) ⁺
76-13	中間体 73-2, 中間 体 51-2	4-(3-(5-クロロ-1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	506.2 (M+H-H ₂ O) ⁺

10

20

30

40

50

【表 6 2 - 2】

76-14	中間体 73-2, 中間 体 50-8	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル- 3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル) フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	486.3 (M+H- H ₂ O) ⁺
76-15	中間体 73-2, 中間 体 50-5	4-(3-(6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イ ル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	530.4 (M+Na) ⁺
76-16	中間体 73-2, 中間 体 50-18	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル- 3-(5-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル) フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	486.3 (M+H- H ₂ O) ⁺
76-17	中間体 73-2, 中間 体 50-29	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル- 3-(1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)フェニル)- 9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	502.4 (M+H) ⁺
76-18	中間体 73-2, 中間 体 50-49	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル- 3-(3-オキソ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2(3H)-イ ル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミ ド	491.4 (M+H) ⁺
76-19	中間体 73-2, 中間 体 50-50	(Z)-4-(3-(フロ[3,4-c]ピリジン-3(1H)-イルイデ ンアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプ ロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシア ミド	491.4 (M+H) ⁺
76-20	中間体 73-2, 中間 体 50-7	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル- 3-(1-オキソ-8-(トリフルオロメチル)イソインド リン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カル ボキシアミド	540.1 (M+H- H ₂ O) ⁺
76-21	中間体 75-1, 中間体 50-7	7-(2-メトキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル-3- (1-オキソ-8-(トリフルオロメチル)イソインドリ ン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボ キシアミド	594.2 (M+Na) ⁺
76-22	中間体 73-2, 中間 体 50-23	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル- 3-(2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル) フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	517.4 (M+H) ⁺
76-23	中間体 73-2, 中間 体 50-17	4-(3-(4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イ ル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	490.3 (M+H- H ₂ O) ⁺
76-24	中間体 73-2, 中間 体 50-16	4-(3-(7-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イ ル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	490.4 (M+H- H ₂ O) ⁺

10

20

30

【表 6 2 - 3】

76-25	中間体 73-2, 中間 体 50-24	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル- 3-(4-オキシナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)- 9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	503.4 (M+H) ⁺
76-26	中間体 73-2, 中間 体 50-25	4-(3-(5-フルオロ-4-オキシナゾリン-3(4H)-イ ル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	521.3 (M+H) ⁺
76-27	中間体 73-2, 中間 体 50-26	4-(3-(6-クロロ-4-オキシナゾリン-3(4H)-イ ル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	537.4 (M+H) ⁺
76-28	中間体 73-2, 中間 体 50-28	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル- 3-(6-メチル-4-オキシナゾリン-3(4H)-イル) フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	517.4 (M+H) ⁺
76-29	中間体 74-1, 中間体 50- 16	4-(3-(7-フルオロ-1-オキシソインドリン-2-イ ル)-2-メチルフェニル)-7-イソプロピル-9H-カル バゾール-1-カルボキシアミド	482.4 (M+H) ⁺
76-30	中間体 74-1, 中間 体 50-5	4-(3-(6-フルオロ-1-オキシソインドリン-2-イ ル)-2-メチルフェニル)-7-イソプロピル-9H-カル バゾール-1-カルボキシアミド	482.4 (M+H) ⁺
76-31	中間体 74-1, 中間 体 50-7	7-イソプロピル-4-(2-メチル-3-(1-オキシ-6-(ト リフルオロメチル)イソインドリン-2-イル)フェニ ル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	542.4 (M+H) ⁺
76-32	中間体 73-2, 中間 体 50-6	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(3-(5-メト キシ-1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチル フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	502.1 (M+H- H ₂ O) ⁺
76-33	中間体 73-2, 中間 体 50-27	4-(3-(6-フルオロ-4-オキシナゾリン-3(4H)-イ ル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	521.4 (M+H) ⁺
76-34	中間体 74-1, 中間体 50- 27	4-(3-(6-フルオロ-4-オキシナゾリン-3(4H)-イ ル)-2-メチルフェニル)-7-イソプロピル-9H-カル バゾール-1-カルボキシアミド	505.4 (M+H) ⁺
76-35	実施例 73-1, 中間 体 50-27	5-(3-(6-フルオロ-4-オキシナゾリン-3(4H)-イ ル)-2-メチルフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾ ール-8-カルボキシアミド	525.4 (M+H) ⁺
76-36	中間体 73-2, 中間 体 50-1	4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシ プロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシ アミド	374.1 (M+H) ⁺

10

20

30

【表 6 2 - 4】

76-37	中間体 75-1, 中間 体 50-1	4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(2-メトキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	356.1 (M+H- CH ₃ OH) ⁺
76-38	中間体 73-2, 中間 体 50-12	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル-3-(1-オキシ-1H-イソインドール-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	478.1 (M+H- H ₂ O) ⁺
76-39	中間体 73-2, 中間 体 50-13	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル-3-(1-オキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	476.2 (M+H- H ₂ O) ⁺
76-40	実施例 73-1, 中間 体 50-24	2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(2-メチル-3-(4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	507.4 (M+H) ⁺
76-41	実施例 73-1, 中間 体 50-25	5-(3-(5-フルオロ-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	525.4 (M+H) ⁺
76-42	実施例 73-1, 中間 体 50-26	5-(3-(6-クロロ-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	541.4 (M+H) ⁺
76-43	実施例 73-1, 中間 体 50-28	2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(2-メチル-3-(8-メチル-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	521.4 (M+H) ⁺
76-44	実施例 73-1, 中間 体 50-7	2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(2-メチル-3-(1-オキシ-6-(トリフルオロメチル)イソインドリン-2-イル)フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	562.4 (M+H) ⁺
76-45	実施例 73-1, 中間 体 50-12	2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(2-メチル-3-(1-オキシ-1H-イソインドール-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-イル)フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	500.2 (M+H) ⁺
76-46	実施例 73-1, 中間 体 50-13	2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(2-メチル-3-(1-オキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イソインドール-2(3H)-イル)フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	498.2 (M+H) ⁺
76-47	実施例 73-1, 中間 体 50-1	5-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	378.2 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【表 6 2 - 5】

76-48	中間体 75-2, 中間体 50-7	7-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)プロパン-2-イル)- 4-(2-メチル-3-(1-オキシ-6-(トリフルオロメチ ル)イソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバ ゾール-1-カルボキシアミド	624.2 (M+Na) ⁺	10
76-49	中間体 75-2, 中間 体 50-50	(Z)-4-(3-(フロ[3,4-c]ピリジン-3(1H)-イルイデ ンアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(2-(2-ヒドロキ シエトキシ)プロパン-2-イル)-9H-カルバゾール- 1-カルボキシアミド	535.2 (M+H) ⁺	
76-50	中間体 75-1, 中間体 50- 48	7-(2-メトキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル-3- (3-オキシ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2(3H)-イ ル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミ ド	473.1 (M+H- CH ₃ OH) ⁺	
76-51	中間体 73-2, 中間体 50- 48	4-(3-(8-フルオロ-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イ ル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	521.3 (M+H) ⁺	20
76-52	中間体 75-2, 中間体 50- 24	7-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)プロパン-2-イル)- 4-(2-メチル-3-(4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル) フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	569.1 (M+Na) ⁺	
76-53	中間体 75-1, 中間 体 50-27	4-(3-(8-フルオロ-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イ ル)-2-メチルフェニル)-7-(2-メトキシプロパン- 2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	557.1 (M+Na) ⁺	
76-54	中間体 75-2, 中間 体 50-27	4-(3-(6-フルオロ-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イ ル)-2-メチルフェニル)-7-(2-(2-ヒドロキシエ トキシ)プロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カル ボキシアミド	587.1 (M+Na) ⁺	30
76-55	中間体 75-1, 中間体 50- 24	7-(2-メトキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル-3- (4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-9H- カルバゾール-1-カルボキシアミド	517.1 (M+H) ⁺	
76-56	中間体 75-1, 中間 体 50-5	4-(3-(6-フルオロ-1-オキシイソインドリン-2-イ ル)-2-メチルフェニル)-7-(2-メトキシプロパン- 2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	490.0 (M+H- CH ₃ OH) ⁺	
76-57	中間体 73-2, 中間体 50- 51	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(3-(8-メ トキシ-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチ ルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミ ド	533.2 (M+H) ⁺	
76-58	中間体 73-2, 中間 体 50-52	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(3-(5-メ トキシ-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチ ルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミ ド	533.2 (M+H) ⁺	

【表 6 2 - 6】

76-59	中間体 73-2, 中間 体 50-53	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(3-(7-メトキシ-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	533.2 (M+H) ⁺
76-60	実施例 73-1, 中間 体 50-38	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル-3-(4-オキシ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	587.1 (M+H) ⁺
76-61	中間体 73-2, 中間体 50- 43	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル-3-(2-オキシピペリジン-1-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	458.2 (M+H) ⁺
76-62	中間体 73-2, 中間 体 50-9	4-(3-(6-シアノ-1-オキシイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	497.1 (M+H- H ₂ O) ⁺
76-63	実施例 73-1, 中間 体 50-48	5-(3-(8-フルオロ-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	525.2 (M+H) ⁺
76-64	実施例 73-1, 中間 体 50-51	2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(3-(8-メトキシ-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-8-カルボキシアミド	537.2 (M+H) ⁺
76-65	中間体 73-2, 中間体 50- 58	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル-3-(8-メチル-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	517.2 (M+H) ⁺
76-66	中間体 73-2, 中間 体 50-59	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(3-(6-メトキシ-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	533.2 (M+H) ⁺
76-67	中間体 73-2, 中間 体 50-60	4-(3-(7-フルオロ-4-オキシキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	521.1 (M+H) ⁺

10

20

30

【0 4 9 9】

実施例 7 6 - 1 5

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm 10.60 (1 H, s), 7.70 (1 H, d, J=1.10 Hz), 7.63 - 7.68 (2 H, m), 7.52 (1 H, dd, J=8.36, 4.40 Hz), 7.44 - 7.48 (2 H, m), 7.31 - 7.41 (2 H, m), 7.21 (1 H, dd, J=8.36, 1.76 Hz), 7.06 - 7.11 (2 H, m), 4.82 (2 H, s), 2.01 (1 H, s), 1.97 (3 H, s), 1.66 (6 H, s).

【0 5 0 0】

実施例 7 6 - 2 5

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm 10.57 (1 H, d, J=15.19 Hz), 8.38 - 8.43 (1 H, m), 8.15 (1 H, d, J=6.60 Hz), 7.78 - 7.84 (2 H, m), 7.68 - 7.72 (1 H, m), 7.66 (1 H, dd, J=7.92, 2.20 Hz), 7.42 - 7.60 (4 H, m), 7.27 (1 H, d), 7.12 - 7.16 (1 H, m), 6.90 - 7.08 (1 H, m), 1.91 (3 H, d, J=11.88 Hz), 1.63 - 1.67 (6 H, m).

40

【0 5 0 1】

実施例 7 6 - 3 2

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm 10.56 (1 H, s), 7.86 (1 H, d, J=8.36 Hz), 7.67 (1 H, d, J=1.32 Hz), 7.64 (1 H, d, J=7.92 Hz), 7.41 - 7.44 (2 H, m), 7.32 - 7.37 (1 H, m), 7.19 (1 H, dd, J=8.36, 1.54 Hz), 7.00 - 7.10 (4 H, m), 4.77 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 1.95 (3 H, s), 1.63 (6

50

H, s)

【0502】

実施例 76-51

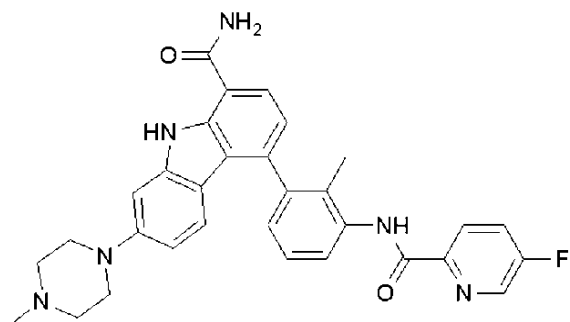
^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm 10.59 (1 H, d), 8.18 (2 H, d, $J=7.26$ Hz), 7.71 (1 H, dd, $J=10.01, 0.99$ Hz), 7.65 (1 H, t, $J=7.70$ Hz), 7.41 – 7.59 (5 H, m), 7.20 – 7.29 (1 H, m), 7.07 (1 H, dd, $J=17.83, 7.70$ Hz), 6.87 – 7.15 (1 H, m), 2.00 (1 H, d, $J=14.97$ Hz), 1.89 (3 H, d, $J=12.54$ Hz), 1.64 (6 H, s).

【0503】

実施例 77-1

4-(3-(5-フルオロピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化220】



4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA塩(実施例66-3、40mg、0.076mmol)、5-フルオロピコリン酸(16.1mg、0.114mmol)、HOAT(15.5mg、0.114mmol)、およびEDC(29.1mg、0.152mmol)のアセトニトリル(4mL)混合物をDIEA(0.265mL、1.516mmol)で処理した。得られた溶液を室温で4時間攪拌し、次いで濃縮し、プレパラティブHPLCで精製し、4-(3-(5-フルオロピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA塩を薄茶色の固形物(20mg、37%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 8.47 (1 H, d, $J=2.8$ Hz), 8.21 (1 H, dd, $J=8.8, 4.5$ Hz), 7.85 – 7.91 (1 H, m), 7.78 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 7.72 (1 H, td, $J=8.6, 2.9$ Hz), 7.33 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 7.09 – 7.16 (1 H, m), 7.07 (1 H, d, $J=2.0$ Hz), 6.91 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 6.81 (1 H, d, $J=8.5$ Hz), 6.59 (1 H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 3.71 – 3.84 (2 H, m), 3.44 – 3.55 (2 H, m), 3.10 – 3.19 (2 H, m), 2.91 – 3.04 (2 H, m), 2.87 (3 H, s), 1.93 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 537.1 ($M+H$)⁺.

【0504】

実施例 77-2

N-(3-(1-カルバモイル-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-9H-カルバゾール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキシアミドの製造

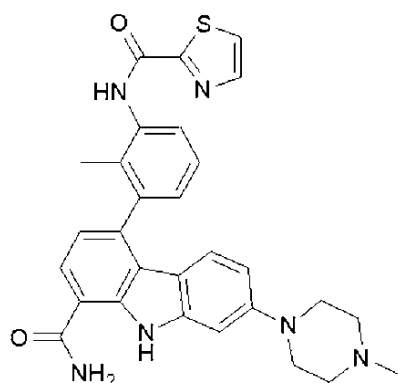
10

20

30

40

【化 2 2 1】



10

4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド、TFA塩（実施例66-3、30mg、0.047mmol）およびTEA（0.026mL、0.187mmol）のDCM-THF（2：1、3mL）溶液をチアゾール-2-カルボニルクロリド、塩酸塩（8.3mg、0.056mmol）で処理し、室温で1.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、プレパラティブHPLCで精製し、N-(3-(1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-9H-カルバゾール-4-イル)-2-メチルフェニル)チアゾール-2-カルボキシアミド、TFA塩を白色の固形物（19mg、56%）として得た。

^1H NMR（500 MHz, DMSO- d_6 ） δ 11.24（1 H, s）, 10.38（1 H, s）, 8.09 – 8.14（1 H, m）, 8.07（1 H, d, $J=3.1$ Hz）, 8.04（1 H, d, $J=3.1$ Hz）, 7.86（1 H, d, $J=8.0$ Hz）, 7.57（1 H, d, $J=7.5$ Hz）, 7.41（1 H, br. s.）, 7.34（1 H, t, $J=7.8$ Hz）, 7.23（1 H, d, $J=1.9$ Hz）, 7.13（1 H, d, $J=6.7$ Hz）, 6.87（1 H, d, $J=7.8$ Hz）, 6.75（1 H, d, $J=8.9$ Hz）, 6.63（1 H, dd, $J=8.9, 2.2$ Hz）, 3.69 – 3.79（2 H, m）, 3.43 – 3.50（2 H, m）, 3.06 – 3.18（2 H, m）, 2.87 – 2.97（2 H, m）, 2.79（3 H, br. s.）, 1.87（3 H, s）.

20

質量スペクトル m/z 525.1（ $M+H$ ） $^+$.

【0505】

以下の化合物もまた、実施例77-1に記載の方法により製造された：

【表 6 3】

30

実施例	化合物名	質量 スペクトル
77-3	N-(3-(1-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-9H-カルバゾール-4-イル)-2-メチルフェニル)-5-メチルチアゾール-2-カルボキシアミド（TFA塩として製造）	539.1 ($M+H$) $^+$

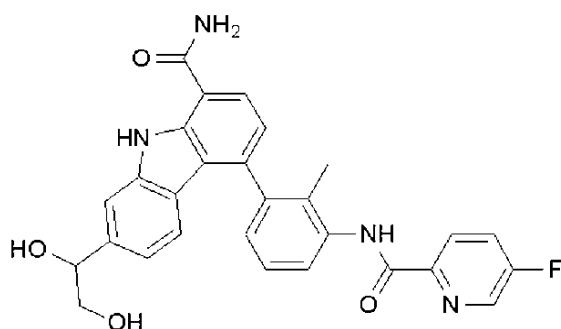
【0506】

実施例78-1

7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(3-(5-フルオロピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

40

【化 2 2 2】



50

4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例70-4、28mg、0.075mmol)、5-フルオロピコリン酸(15.8mg、0.112mmol)、HOAT(18.3mg、0.134mmol)、およびEDC(28.6mg、0.149mmol)のアセトニトリル-THF(2:1、3mL)溶液をDIEA(0.039mL、0.224mmol)で処理し、室温で終夜撹拌した。混合物を濃縮し、プレパラティブHPLCで精製した。当該溶出フラクションを濃縮し、得られた残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液およびEtOAcで分液処理し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し、7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(3-(5-フルオロピコリンアミド)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを灰白色の固形物(20mg、53%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.47 (1 H, s), 10.38 (1 H, s), 8.74 (1 H, d, $J=2.6$ Hz), 8.28 (1 H, dd, $J=8.8, 4.8$ Hz), 8.10 - 8.23 (1 H, m), 7.95 - 8.04 (2 H, m), 7.87 - 7.93 (1 H, m), 7.72 (1 H, s), 7.46 - 7.52 (1 H, m), 7.43 (1 H, t, $J=7.6$ Hz), 7.18 (1 H, d, $J=6.6$ Hz), 6.97 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 6.82 - 6.92 (2 H, m), 5.22 (1 H, t, $J=3.5$ Hz), 4.66 - 4.72 (1 H, m), 4.56 - 4.64 (1 H, m), 3.44 (2 H, t, $J=6.1$ Hz), 1.97 (3 H, s). 質量スペクトル m/z 521.3 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0507】

以下の化合物もまた、実施例78-1に記載の方法により製造された。

【表64】

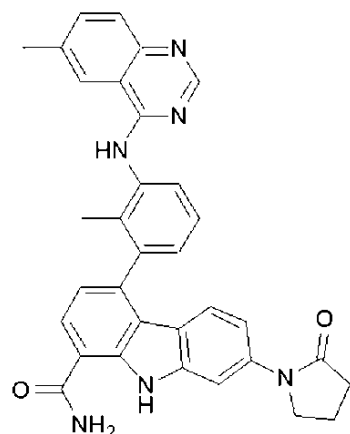
実施例	化合物名	質量 スペクトル
78-2	7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(2-メチル-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミド)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	484.4 ($M+\text{H}$) $^+$

【0508】

実施例79-1

4-(2-メチル-3-(6-メチルキナゾリン-4-イルアミノ)フェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化223】



4-クロロ-6-メチルキナゾリン(中間体32-1の工程1および2の方法により製造、16.81mg、0.094mmol)および4-(3-アミノ-2-メチルフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(中間体65-1、25mg、0.063mmol)のイソプロパノール(0.75mL)懸濁液を塩化水素(4M/1, 4-ジオキサン)(0.019mL、0.075mmol)で処理し、密閉チューブ内でマイクロ波照射により140℃で45分間加熱し

た。混合物を濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCで精製した。当該溶出フラクションを濃縮し、その残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液およびEtOAcで分液処理し、水相をEtOAcで2回以上抽出した。有機相を合わせ、乾燥、濃縮し、4-(2-メチル-3-(6-メチルキナゾリン-4-イルアミノ)フェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを黄褐色の固形物(7.4mg、20%)として得た。

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 8.43 (1 H, s), 8.22 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.84 (1 H, d, $J=1.3$ Hz), 7.67 – 7.77 (2 H, m), 7.46 – 7.58 (2 H, m), 7.36 (1 H, dd, $J=7.3, 1.5$ Hz), 7.21 – 7.30 (2 H, m), 7.13 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 3.98 – 4.07 (2 H, m), 2.65 (2 H, t, $J=8.1$ Hz), 2.60 (3 H, s), 2.18 – 2.28 (2 H, m), 1.96 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 541.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0509】

以下の化合物もまた、実施例79-1に記載の方法を用い、適当なクロロキナゾリンを4-クロロ-6-メチルキナゾリンの代わりに用いて製造された。

【表65】

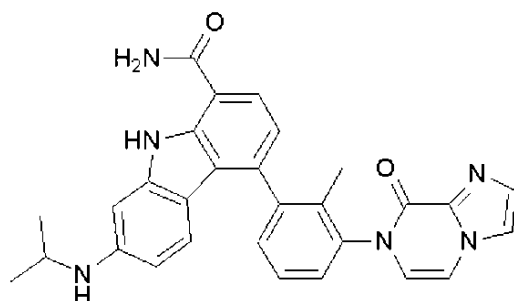
実施例	化合物名	質量 スペクトル
79-2	4-(2-メチル-3-(7-メチルキナゾリン-4-イルアミノ)フェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	541.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
79-3	4-(3-(6-フルオロキナゾリン-4-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	545.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
79-4	4-(3-(7-フルオロキナゾリン-4-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(2-オキソピロリジン-1-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	545.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0510】

実施例80-1

7-(イソプロピルアミノ)-4-(2-メチル-3-(8-オキソイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化224】



工程1：トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(33mg、0.036mmol)およびトリクロヘキシルホスフィン(0.182mL、0.173mmol)の1,4-ジオキサン(9mL)溶液に窒素をパージし、4-ブromo-7-(イソプロピルアミノ)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(実施例61-5、250mg、0.722mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(202mg、0.794mmol)および酢酸カリウム(142mg、1.444mmol)と混合した。混合物を密閉チューブ内で攪拌しながら90℃で5.5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水およびEtOAc

cで分液処理した。水相をEtOAcで2回抽出し、有機相を合わせ、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（60：40から20：80 ヘキサン-EtOAc濃縮グラジエントで溶出）で精製し、7-（イソプロピルアミノ）-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）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを低純度の黄色の固形物（純度約35%、170mg、21%）として得、さらに精製することなく用いた。

質量スペクトル m/z 394.2 (M+H)⁺.

【0511】

工程2：低純度の7-（イソプロピルアミノ）-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）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（60mg、0.053mmol）、7-（3-ブromo-2-メチルフェニル）イミダゾ[1，2-a]ピラジン-8（7H）-オン、TFA塩（中間体11-1、22.3mg、0.053mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（3.1mg、0.003mmol）および2M炭酸ナトリウム水溶液（0.080mL、0.160mmol）のトルエン-エタノール（4：1、1.3mL）懸濁液を窒素下で終夜90℃で加熱した。混合物を濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCで精製した。当該溶出フラクションを濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液およびEtOAcで分液処理した。有機相を乾燥、濃縮し、7-（イソプロピルアミノ）-4-（2-メチル-3-（8-オキシイミダゾ[1，2-a]ピラジン-7（8H）-イル）フェニル）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを薄黄色の固形物として得た。

¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 10.83 - 10.99（1 H，m），8.01（1 H，br. s.），7.83（1 H，dd，J=4.5，1.0 Hz），7.68 - 7.77（1 H，m），7.59 - 7.67（1 H，m），7.38 - 7.50（3 H，m），7.24 - 7.38（2 H，m），7.08（1 H，dd，J=8.4，5.9 Hz），6.76 - 6.87（1.55 H，m），6.73（1 H，dd，J=7.4，1.9 Hz），6.48（0.45 H，d，J=8.8 Hz），6.13 - 6.29（1 H，m），5.44（1 H，t，J=8.3 Hz），3.40 - 3.55（1 H，m），1.70（3 H，d，J=11.4 Hz），1.09（6 H，td，J=5.8，3.4 Hz）。

質量スペクトル m/z 491.3 (M+H)⁺.

【0512】

以下の化合物もまた、実施例80-1に記載の方法を用い、中間体29-1を中間体11-1の代わりに用いて製造された。

【表66】

実施例	化合物名	質量 スペクトル
80-2	7-(イソプロピルアミノ)-4-(2-メチル-3-(2-メチル-8-オキシイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	505.2 (M+H) ⁺

【0513】

実施例81-1

4-（3-（8-フルオロキナゾリン-4-イルアミノ）-2-メチルフェニル）-7-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

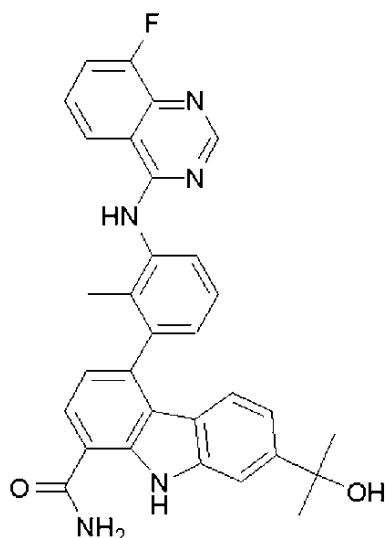
10

20

30

40

【化 2 2 5】



10

工程 1：トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（274 mg、0.30 mmol）およびトリシクロヘキシルホスフィン（1.51 mL、1.438 mmol）の 1, 4-ジオキサン（75 mL）溶液に窒素をパージし、4-ブromo-7-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（実施例 73-1、2.08 g、5.99 mmol）、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ（1, 3, 2-ジオキサボロラン）（1.826 g、7.19 mmol）および酢酸カリウム（1.176 g、11.98 mmol）と混合した。混合物を密閉チューブ内で攪拌しながら 90 °C で 5 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、Celite を通して濾過し、固形物を EtOAc で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ（60：40 ヘキサン-EtOAc から EtOAc のグラジエントで溶出）で分離し、7-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-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）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを低純度の固形物（2.03 g、72%）として得、さらに精製することなく用いた。

20

30

質量スペクトル m/z 377.2 ($M+H-H_2O$)⁺.

【0 5 1 4】

工程 2：7-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-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）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（純度約 60%、35 mg、0.053 mmol）、N-（3-ブromo-2-メチルフェニル）-8-フルオロキナゾリン-4-アミン（中間体 32-7、17.69 mg、0.053 mmol）、および 2 M 炭酸ナトリウム水溶液（0.067 mL、0.133 mmol）のトルエン（0.8 mL）およびエタノール（0.200 mL）混合物にアルゴン进行パージし、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（3.1 mg、0.003 mmol）で処理し、密閉チューブ内で 90 °C で 16.5 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をプレパラティブ HPLC で精製し、当該溶出フラクションを炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、室温で部分的に濃縮した。得られた水性の懸濁液を濾過し、水で洗浄し、乾燥し、4-（3-（8-フルオロキナゾリン-4-イルアミノ）-2-メチルフェニル）-7-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを白色の固形物（18.0 mg、61%）として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.41 (1 H, s), 10.08 (1 H, s), 8.56 (1 H, s), 8.35 (1 H, d, *J*=8.4 Hz), 8.16 (1 H, br. s.), 7.99 (1 H, d, *J*=7.9 Hz), 7.87 (1 H, s), 7.70 (1 H, dd, *J*=10.2, 8.3 Hz), 7.60 (1 H, td, *J*=8.1, 5.2 Hz), 7.42 – 7.54 (3 H, m), 7.28 (1 H, dd, *J*=7.3, 1.3 Hz), 7.11 (2 H,

50

s), 7.01 (1 H, d, J=7.7 Hz), 5.00 (1 H, s), 1.85 (3 H, s), 1.49 (6 H, s).

質量スペクトル m/z 520.1 (M+H)⁺.

【0515】

以下の化合物もまた、実施例 81-1 に記載の方法およびそれらと密接に関連した方法を用い、記載の中間体を中間体 32-7 の代わりに用いて製造された。

【表 67-1】

実施例/ 中間体	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
81-2	中間体 29-2	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル-3-(2-メチル-8-オキシイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	506.3 (M+H) ⁺
81-3	中間体 29-1	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル-3-(3-メチル-8-オキシイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	506.3 (M+H) ⁺
81-4	中間体 31-1	4-(3-((1H-インダゾール-1-イル)メチル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	489.3 (M+H) ⁺
81-5	中間体 31-2	4-(3-((2H-インダゾール-2-イル)メチル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	489.3 (M+H) ⁺
81-6	中間体 31-3	4-(3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾ1-1-イル)メチル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	489.3 (M+H) ⁺
81-7	中間体 30-1	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル-3-(2-オキシ-3-m-トリルイミダゾリジン-1-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	555.3 (M+Na) ⁺
81-8	中間体 32-2	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル-3-(6-メチルキナゾリン-4-イルアミノ)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	516.4 (M+H) ⁺
81-9	中間体 32-5	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル-3-(7-メチルキナゾリン-4-イルアミノ)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	516.5 (M+H) ⁺
81-10	中間体 32-4	4-(3-(6-フルオロキナゾリン-4-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	520.4 (M+H) ⁺
81-11	中間体 32-3	4-(3-(7-フルオロキナゾリン-4-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	520.4 (M+H) ⁺
81-12	中間体 32-8	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(3-(6-メトキシキナゾリン-4-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	532.1 (M+H) ⁺
81-13	中間体 32-1	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(3-(7-メトキシキナゾリン-4-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	532.1 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【表 6 7 - 2】

81-14	中間体 32-6	4-(3-(5-フルオロキナゾリン-4-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	520.1 (M+H) ⁺	10
81-15	中間体 41-2	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(3-(6-メトキシ-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	535.2 (M+H) ⁺	
81-16	中間体 41-4	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル-3-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	502.1 (M+H-H ₂ O) ⁺	
81-17	中間体 41-3	4-(3-(5-ヒドロキシ-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	542.1 (M+Na) ⁺	20
81-18	中間体 41-5	4-(3-(7-クロロ-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	538.2 (M+H) ⁺	
81-19	中間体 41-1	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル-3-(1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	504.1 (M+H) ⁺	
81-20	中間体 41-6	4-(3-(6-フルオロ-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	522.1 (M+H) ⁺	30
81-21	中間体 41-7	4-(3-(3,4-ジメチル-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	490.1 (M+Na) ⁺	
81-22	中間体 41-8	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル-3-(3-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	466.1 (M+H) ⁺	
81-23	中間体 41-9	4-(3-(4,4-ジメチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	452.1 (M+H-H ₂ O) ⁺	40
81-24	中間体 42-1	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(3-(イソペンゾフラン-1(3H)-イルイデンメチル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	471.0 (M+H-H ₂ O) ⁺	

【表 67-3】

中間体 81-25	2,6-ジプロ モ-toluene	4-(3-ブromo-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシ プロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシ アミド	419, 421 (M+H) ⁺	10
81-26	中間体 32-9	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル- 3-(キナゾリン-4-イルアミノ)フェニル)-9H-カル バゾール-1-カルボキシアミド	502.2 (M+H) ⁺	
中間体 81-27	中間体 41- 10	1-(3-(1-カルバモイル-7-(2-ヒドロキシプロパン- 2-イル)-9H-カルバゾール-4-イル)-2-メチルフェ ニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸	468.3 (M+H-H ₂ O) ⁺	
81-28	中間体 30-3	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル- 3-(2-オキソ-3-フェニルイミダゾリジン-1-イル) フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	542.1 (M+Na) ⁺	
81-29	中間体 30-4	4-(3-(3-tert-ブチル-2-オキソイミダゾリジン-1- イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	521.1 (M+Na) ⁺	
81-30	中間体 45-1	4-(3-(4-カルバモイル-2-オキソピロリジン-1-イル)- 2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	507.0 (M+Na) ⁺	20
81-31	中間体 22-1	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル- 3-((2-オキシインドリン-3-イルイデン)メチル) フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	484.1 (M+H-H ₂ O) ⁺	
81-32	中間体 55-1	4-(3-(5-ヒドロキシ-1-オキシインドリン-2- イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	528.0 (M+Na) ⁺	
81-33	中間体 1-3	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(3-(6-メト キシ-1-オキシインドリン-2-イル)-2-メチル フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	502.0 (M+H-H ₂ O) ⁺	30
81-34	中間体 30-2	4-(3-(3-ベンジル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)- 2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパ ン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	555.2 (M+Na) ⁺	
81-35	中間体 56-1	7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(2-メチル- 3-(2-オキソ-4-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イミダ ゾ1-1-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボ キシアミド	539.1 (M+Na) ⁺	
81-36	中間体 57-1	ベンジル 1-(3-(1-カルバモイル-7-(2-ヒドロキシ プロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-4-イル)-2-メ チルフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イルカルバ メート	573.2 (M+H-H ₂ O) ⁺	

【0516】

実施例 81-15

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ ppm 8.09 – 8.15 (1 H, m), 7.61 – 7.68 (2 H, m), 7.38 – 7.42 (2 H, m), 7.22 – 7.33 (3 H, m), 7.09 – 7.15 (1 H, m), 6.86 – 6.93 (1 H, m), 6.74 (1 H, t), 4.03 – 4.09 (1 H, m), 3.87 (3 H, d, J=2.42 Hz), 3.76 – 3.85 (1 H, m), 3.18 – 3.30 (1 H, m), 3.09 (1 H, ddd, J=16.29, 5.39, 5.17 Hz), 1.97 – 2.02 (3 H, m), 1.61 – 1.66 (6 H, m).

【0517】

実施例 82-1

7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-(3-(4-メトキシ-2-オキソ-

10

20

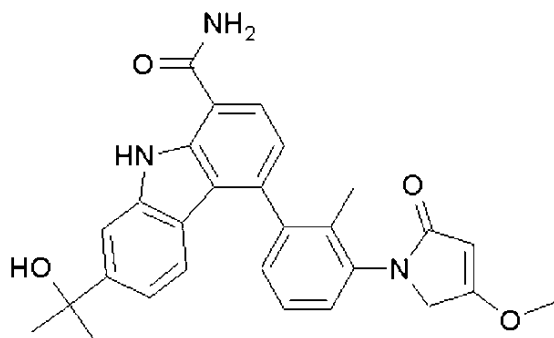
30

40

50

2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2-メチルフェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 2 2 6】



10

4-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド(中間体81-25、70mg、0.160mmol)、4-メトキシ-1H-ピロール-2(5H)-オン(362mg、3.20mmol)、炭酸セシウム(78mg、0.24mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(14.7mg、0.016mmol)および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(キサントホス、27.8mg、0.048mmol)の1,4-ジオキサン(2mL)混合物に窒素をパージし、マイクロ波照射により密閉チューブ内で100℃で1時間加熱した。混合物をDCMで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCで精製し、当該溶出フラクションを炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、DCMで抽出した。有機相を合わせ、水で洗浄し、乾燥、濃縮し、表題化合物を白色の固形物(20mg、27%)として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, methanol- d_4) δ 7.91 (1 H, d, $J=7.70$ Hz), 7.73 (1 H, d, $J=0.88$ Hz), 7.39 – 7.46 (2 H, m), 7.31 – 7.34 (1 H, m), 7.09 (1 H, dd, $J=8.47, 1.65$ Hz), 7.01 (1 H, d, $J=7.70$ Hz), 6.98 (1 H, d, $J=8.36$ Hz), 5.29 (1 H, s), 4.37 – 4.49 (2 H, m), 3.91 (3 H, s), 1.90 (3 H, s), 1.58 (3 H, s), 1.57 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 492.0 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

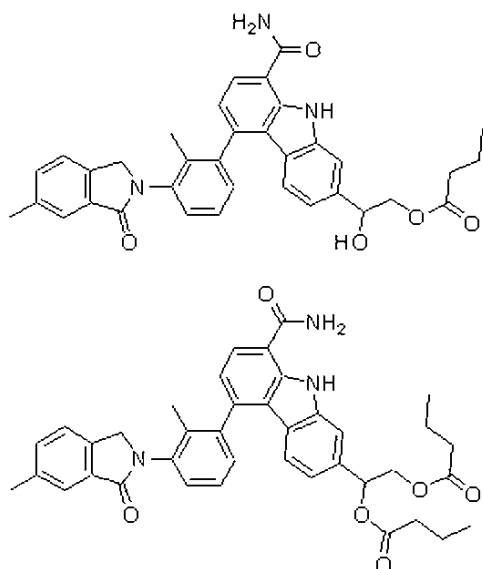
30

【0518】

実施例83-1および83-2

(RS)-2-(8-カルバモイル-5-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)-2-ヒドロキシエチルブチレートおよび(RS)-1-(8-カルバモイル-5-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)エタン-1,2-ジイルジブチレートの製造

【化 2 2 7】



10

7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキシソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 70-11、30 mg、0.059 mmol)、酪酸無水物 (29 μ L、0.178 mmol)、およびピリジン (48 μ L、0.593 mmol) の THF-DCM (1:1、2.4 mL) 溶液を終夜室温で攪拌した。さらに酢酸無水物 (0.03 mL、3 eq.) を加え、混合物を再度、室温で終夜攪拌した。混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製した。当該溶出フラクションを部分的に濃縮し、得られた水性の懸濁液を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理した。沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、(R,S)-2-(8-カルバモイル-5-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキシソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)-2-ヒドロキシエチルブチレート白色の固形物 (実施例 83-1、10.5 mg、28%) として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.53 (1 H, s), 8.19 (1 H, br. s.), 8.02 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.76 (1 H, d, $J=10.1$ Hz), 7.54 - 7.64 (3 H, m), 7.50 (3 H, t, $J=7.0$ Hz), 7.34 (1 H, dd, $J=7.7, 1.1$ Hz), 6.93 - 7.06 (3 H, m), 5.60 (1 H, dd, $J=8.9, 4.3$ Hz), 4.89 - 4.94 (2 H, m), 4.82 - 4.89 (1 H, m), 4.05 - 4.13 (2 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.27 (2 H, td, $J=7.3, 1.1$ Hz), 1.83 (3 H, s), 1.51 (2 H, qd, $J=7.3, 1.8$ Hz), 0.83 (3 H, td, $J=7.4, 2.2$ Hz).

30

質量スペクトル m/z 599.2 ($M+\text{Na}$) $^+$.

(R,S)-1-(8-カルバモイル-5-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキシソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)エタン-1,2-ジイルジブチレートもまた、白色の固形物 (実施例 83-2、16 mg、41%) として単離された。

40

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 7.87 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.57 (2 H, d, $J=10.1$ Hz), 7.34 - 7.48 (4 H, m), 7.30 (1 H, dd, $J=6.9, 1.9$ Hz), 6.89 - 7.06 (3 H, m), 5.95 - 6.11 (1 H, m), 4.80 (2 H, s), 4.21 - 4.36 (2 H, m), 2.38 (3 H, s), 2.24 - 2.33 (2 H, m), 2.19 (2 H, td, $J=7.3, 1.1$ Hz), 1.80 (3 H, s), 1.44 - 1.63 (4 H, m), 0.76 - 0.90 (6 H, m).

質量スペクトル m/z 668.3 ($M+\text{Na}$) $^+$.

【0519】

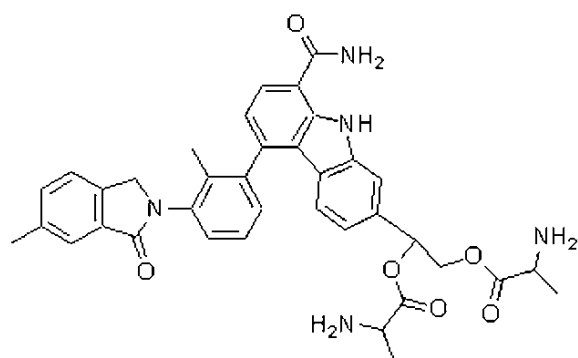
実施例 83-3 および 83-4

1-(8-カルバモイル-5-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキシソイソインド

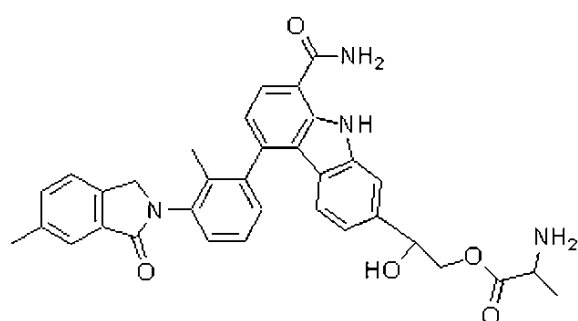
50

リン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)エタン-1,2-ジイル
 ビス(2-アミノプロパノエート)および2-(8-カルバモイル-5-(2-メチル-
 3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾ
 ール-2-イル)-2-ヒドロキシエチル2-アミノプロパノエートの製造

【化228】



10



20

7-(1,2-ジヒドロキシエチル)-4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オ
 キソイソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミ
 ド(実施例70-11、30mg、0.059mmol)、2-(tert-ブトキシカル
 ボニルアミノ)プロパン酸(11.8mg、0.062mmol)、EDC(34.1
 mg、0.178mmol)、およびDMAP(2.2mg、0.018mmol)のD
 MF(2.4mL)溶液を室温で終夜攪拌した。さらに2-(tert-ブトキシカル
 ボニルアミノ)プロパン酸(16mg)およびEDC(17mg、1.5eq.)を加え、
 混合物を再度、室温で終夜攪拌した。TFA(0.3mL)を加え、混合物を室温で1時
 間攪拌し、次いで、60℃で2時間攪拌し、次いで、室温で終夜攪拌した。反応混合物を
 濃縮し、プレパラティブHPLCで精製した。当該溶出フラクションを濃縮し、塩化水素
 (4M/1,4-ジオキサン)および水で処理し、混合物を凍結乾燥し、1-(8-カル
 バモイル-5-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)
)フェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)エタン-1,2-ジイルビス(2-アミ
 ノプロパノエート)、塩酸塩を白色の固形物(17mg、37%)として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.44 - 11.63 (1 H, m), 8.43 (6 H, br. s.),
 8.17 (1 H, br. s.), 7.93 - 8.06 (1 H, m), 7.69 - 7.85 (1 H, m), 7.34 -
 7.62 (6 H, m), 7.16 - 7.29 (1 H, m), 6.86 - 7.09 (3 H, m), 5.98 - 6.17
 (1 H, m), 4.72 - 4.96 (2 H, m), 4.31 - 4.65 (2 H, m), 3.96 - 4.25 (2
 H, m), 2.38 (3 H, s), 1.76 (3 H, s), 1.43 (3 H, dd, $J=7.0, 3.7$ Hz), 1.24
 - 1.38 (3 H, m).

40

質量スペクトル m/z 648.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(8-カルバモイル-5-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソイン
 ドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)-2-ヒドロキシエチ
 ル2-アミノプロパノエート、TFA塩もまた、白色の固形物(4mg、9%)として単
 離された。

50

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 7.85 – 7.91 (1 H, m), 7.53 – 7.60 (2 H, m), 7.38 – 7.48 (4 H, m), 7.26 – 7.33 (1 H, m), 7.02 – 7.09 (1 H, m), 6.94 – 7.02 (2 H, m), 5.90 – 5.97 (0.3 H, m), 4.99 (0.7 H, dd, $J=7.3, 3.7$ Hz), 4.78 – 4.84 (2 H, m), 3.72 – 4.42 (3 H, m), 2.38 (3 H, s), 1.75 – 1.82 (3 H, m), 1.34 – 1.57 (3 H, m).

質量スペクトル m/z 577.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0520】

以下の化合物もまた、実施例 83-1 から 83-4 に記載の方法を用い、適当な酸または酸無水物を用いて製造された。

【表 68】

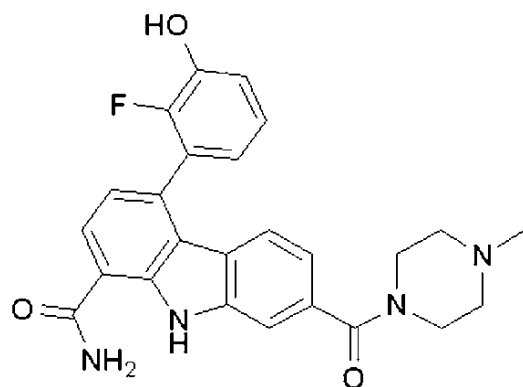
実施例	化合物名	質量 スペクトル
83-5	1-(8-カルバモイル-5-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)エタン-1,2-ジイル ジアセテート	612.2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$
83-6	1-(8-カルバモイル-5-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)エタン-1,2-ジイル ビス(2-アミノ-3-メチルプタノエート) (塩酸塩として製造)	704.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
83-7	2-(8-カルバモイル-5-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキシソインドリン-2-イル)フェニル)-9H-カルバゾール-2-イル)-2-ヒドロキシエチル 2-アミノ-3-メチルプタノエート (TFA塩として製造)	605.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【0521】

中間体 84-1

4-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 229】



4-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 3-137、3.6 g、7.82 mmol) の DCM (42 mL) 溶液を 0℃ で攪拌し、三臭化ホウ素 (1 M / DCM、94 mL、94 mmol) で処理し、混合物を終夜室温で攪拌した。混合物を再び 0℃ に冷却し、メタノールでゆっくりと処理した。混合物を濃縮し、中性アルミナカラムクロマトグラフィ (90:10 EtOAc-メタノールで溶出) で精製し、4-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを淡色の固形物 (2.0 g、57%) として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1 H), 10.08 (s, 1 H), 8.25 (br. s., 1 H), 8.05 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.59 (br. s., 1 H), 7.1

7 (m, 3 H) , 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1 H) , 6.99 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H) , 6.91 (t, J = 7.2 Hz, 1 H) , 3.51 (br. s., 2 H) , 3.34 (m, 5 H) , 2.34 (br. s., 4 H) .

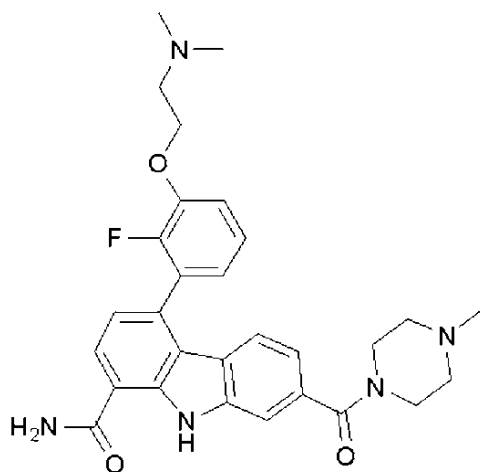
質量スペクトル m/z 447.0 (M+H)⁺.

【0522】

実施例 85-1

4-(3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキサミドの製造

【化230】



4-(2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキサミド (中間体 84-1、20 mg、0.045 mmol) および高分子担持トリフェニルホスフィン (2.63 mmol/g、0.358 mmol) の 1, 4-ジオキサン混合物を 0℃ でジエチルアゾジカルボキシレート (19.5 mg、0.157 mmol) の THF (0.5 mL) 溶液、次いで 5 分後に、2-(ジメチルアミノ)エタノール (10 mg、0.112 mmol) の THF (0.5 mL) 溶液で処理した。混合物を密閉チューブ内でマイクロ波照射により 90-100℃ で 30 分間加熱した。得られた混合物を濾過し、固形物をメタノールで洗浄し、濾液を濃縮し、プレパラティブ HPLC で精製し、4-(3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキサミドを得た。

質量スペクトル m/z 518.2 (M+H)⁺.

【0523】

以下の化合物もまた、実施例 85-1 に記載の方法を用い、適当なアルコールを 2-(ジメチルアミノ)エタノールの代わりに用いて製造された。

10

20

30

【表 6 9 - 1】

実施例	化合物名	質量 スペクトル
85-2	4-(2-フルオロ-3-フェネトキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	551.2 (M+H) ⁺
85-3	4-(2-フルオロ-3-(イソベンチルオキシ)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	517.2 (M+H) ⁺
85-4	4-(2-フルオロ-3-プロポキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	489.2 (M+H) ⁺
85-5	4-(2-フルオロ-3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	585.2 (M+H) ⁺
85-6	4-(2-フルオロ-3-(4-フェニルブトキシ)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	579.2 (M+H) ⁺
85-7	4-(2-フルオロ-3-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	558.2 (M+H) ⁺
85-8	4-(3-エトキシ-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	475.2 (M+H) ⁺
85-9	4-(3-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	537.2 (M+H) ⁺
85-10	4-(2-フルオロ-3-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	587.2 (M+H) ⁺
85-11	4-(2-フルオロ-3-イソブトキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	503.2 (M+H) ⁺
85-12	4-(2-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	544.2 (M+H) ⁺
85-13	4-(2-フルオロ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	558.2 (M+H) ⁺

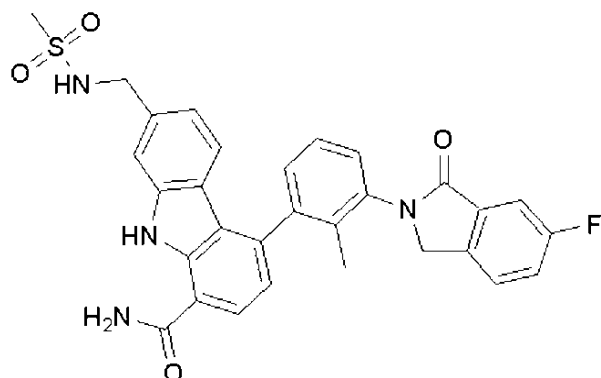
【表 6 9 - 2】

85-14	4-(2-フルオロ-3-イソプロポキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	489.2 (M+H) ⁺
85-15	4-(3-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ)-2-フルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	541.2 (M+H) ⁺
85-16	4-(2-フルオロ-3-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	539.2 (M+H) ⁺
85-17	4-(2-フルオロ-3-(チアゾール-2-イルメトキシ)フェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	544.2 (M+H) ⁺

実施例 86-1

4-(3-(6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(メチルスルホンアミドメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 231】



7-(アミノメチル)-4-ブromo-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（実施例 33-1 の工程 2、100 mg、0.314 mmol）および TEA（0.110 mL、0.786 mmol）の DMF-THF-DCM（25：25：50、6 mL）懸濁液にメタンスルホニルクロリド（37 μ L、0.471 mmol）を滴下して処理し、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液および EtOAc で分液処理し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥、濃縮し、未精製の 4-ブromo-7-(メチルスルホンアミドメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを黄色の固形物（130 mg、88%）として得た。精製することなしに、実施例 3-2 の方法を用いて、この物質（25 mg、0.063 mmol）および 6-フルオロ-2-(2-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)フェニル)イソインドリン-1-オン（中間体 50-5、27.8 mg、0.076 mmol）を 4-(3-(6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(メチルスルホンアミドメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド（22 mg、58%）に変換した。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 11.58（1 H, s），8.20（1 H, br. s.），8.03（1 H, d, $J=7.9$ Hz），7.70 - 7.78（2 H, m），7.45 - 7.67（6 H, m），7.36（1 H, dd, $J=7.7, 1.1$ Hz），7.00 - 7.07（2 H, m），6.93 - 7.00（1 H, m），4.86 - 5.04（2 H, m），4.26（2 H, d, $J=6.2$ Hz），2.87（3 H, s），1.84（3 H, s）。

質量スペクトル m/z 557.1（ $M+H$ ） $^+$ 。

【0525】

以下の化合物もまた、実施例 86-1 に記載の方法およびそれらと密接に関連した方法を用い、記載の中間体を中間体 50-5 の代わりに用いて製造された。

【表 70】

実施例	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
86-2	中間体 50-8	4-(2-メチル-3-(6-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)フェニル)-7-(メチルスルホンアミドメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	553.1 (M+H) ⁺
86-3	中間体 50-51	4-(3-(8-メトキシ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-7-(メチルスルホンアミドメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	582.1 (M+H) ⁺
86-4	中間体 50-48	4-(3-(8-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-7-(メチルスルホンアミドメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	570.0 (M+H) ⁺

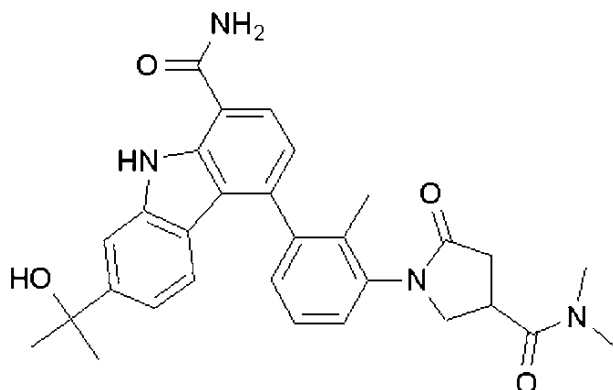
10

【0526】

実施例 87-1

4-(3-(4-(ジメチルカルバモイル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化 232】



20

1-(3-(1-カルバモイル-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-4-イル)-2-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸(中間体 81-27、49 mg、0.101 mmol)、ジメチルアミン(2 M/THF、0.252 mL、0.505 mmol)、EDC(38.7 mg、0.202 mmol)およびHOBT(30.9 mg、0.202 mmol)のTHF(2 mL)溶液を室温で終夜攪拌した。さらにジメチルアミン(2 M/THF、0.252 mL、0.505 mmol)、EDC(38.7 mg、0.202 mmol)およびHOBT(30.9 mg、0.202 mmol)をDMF(0.5 mL)と共に加え、混合物を再度、終夜攪拌した。混合物をDCMで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCで精製し、当該溶出フラクションを1 M水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化し、DCMで2回抽出した。有機相を水で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(DCM-メタノール-アンモニアで溶出)で精製し、4-(3-(4-(ジメチルカルバモイル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを白色の固形物(8 mg、15%)として得た。

30

40

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 7.91 (1 H, d, J=7.7 Hz), 7.73 (1 H, d, J=1.1 Hz), 7.40 - 7.49 (2 H, m), 7.33 (1 H, dd, J=6.5, 2.3 Hz), 7.07 (1 H, ddd, J=8.5, 1.4, 1.3 Hz), 7.01 (1 H, d, J=7.9 Hz), 6.94 (1 H, br. s.), 3.84 - 4.13 (3 H, m), 3.13 (3 H, 2 s), 2.97 (3 H, 2 s), 2.85 - 2.94 (1 H, m), 2.74 - 2.83 (1 H, m), 1.93 (3 H, s), 1.57 (6 H, 2 s).

50

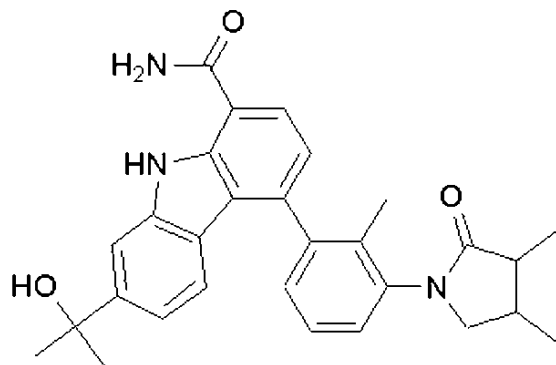
質量スペクトル m/z 495.1 ($M+H-H_2O$)⁺.

【0527】

実施例 88-1

4-(3-(3, 4-ジメチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化233】



10

4-(3-(3, 4-ジメチル-2-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 81-21、20 mg、0.043 mmol) およびギ酸アンモニウム (27.0 mg、0.428 mmol) のメタノール (5 mL) 混合物を 10% パラジウム/活性炭 (20 mg、0.019 mmol) で処理した。混合物を窒素下、室温で 2 時間攪拌した。さらにギ酸アンモニウム (27.0 mg、0.428 mmol) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。さらに、ギ酸アンモニウム (57 mg) および 10% パラジウム/活性炭 (40 mg) を加え、6 時間後、さらにギ酸アンモニウム (57 mg) を加えた。混合物を再度、終夜攪拌し、次いで DCM で希釈し、Celite を通して濾過した。濾液を水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をプレパラティブ HPLC で精製し、当該溶出フラクションを 1 M 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化し、DCM で 2 回抽出した。有機相を合わせ、水で洗浄し、乾燥、濃縮し、4-(3-(3, 4-ジメチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-2-メチルフェニル)-7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを白色の固形物 (11 mg、55%) として得、生成物はジアステレオマーの混合物であった。

20

30

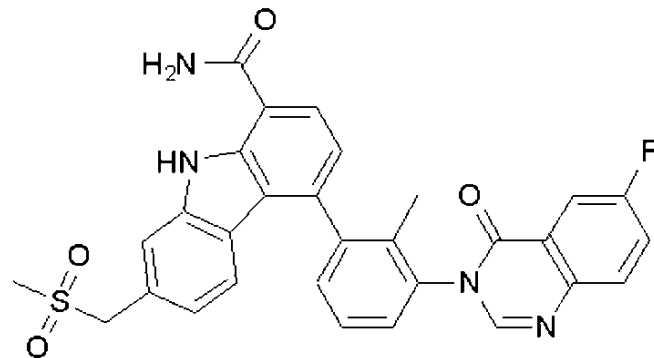
質量スペクトル m/z 452.1 ($M+H-H_2O$)⁺.

【0528】

実施例 89-1

4-(3-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-7-(メチルスルホニルメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドの製造

【化234】



40

50

工程 1 : 4-ブロモ-7-(ヒドロキシメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (実施例 30-2、403 mg、1.263 mmol)、N-クロロスクシンイミド (219 mg、1.642 mmol) およびトリフェニルホスフィン (431 mg、1.642 mmol) の DCM (50 mL) 混合物を 1 時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、ブラインで洗浄し、水層を DCM で抽出した。水相を濾過し、集めた沈殿を水で洗浄した。有機層および回収した沈殿を合わせ、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を THF (20 mL) および DMSO (5 mL) に溶解し、溶液をナトリウムチオメトキシド (115 mg、1.642 mmol) で処理した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、EtOAc で希釈し、水で 2 回洗浄し、水相を EtOAc で抽出した。有機相を合わせ、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (EtOAc-ヘキサンで溶出) で精製し、4-ブロモ-7-(メチルチオメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを白色の固形物 (168 mg、38%) として得、さらに精製することなく用いた。

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8.67 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.46 – 7.52 (2 H, m), 7.36 – 7.41 (1 H, m), 7.26 – 7.29 (1 H, m), 3.87 (2 H, s), 2.03 (3 H, s). 質量スペクトル m/z 349, 351 ($M+H$)⁺.

【0529】

工程 2 : 4-ブロモ-7-(メチルチオメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (168 mg、0.481 mmol) の DCM (10 mL) および THF (2 mL) 懸濁液を 3-クロロペルオキシ安息香酸 (166 mg、0.962 mmol) で処理し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、有機相を分離した。水相中の不溶性の固形物を濾過により回収し、水で洗浄した。有機相および沈殿を合わせ、混合物を濃縮した。残渣をメタノールでトリチュレートし、4-ブロモ-7-(メチルスルホニルメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドを白色の固形物 (180 mg、98%) として得、さらに精製することなく用いた。

^1H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ xx. 質量スペクトル m/z 403, 405 ($M+H$)⁺.

【0530】

工程 3 : トルエン-エタノールの代わりに THF を溶媒として用い、実施例 31-1 の方法により、4-ブロモ-7-(メチルスルホニルメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド (50 mg、0.131 mmol) および 6-フルオロ-3-(2-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)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン (中間体 50-27、50 mg、0.131 mmol) を 4-(3-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-メチルフェニル)-7-(メチルスルホニルメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミドに、白色の固形物 (16 mg、22%) として変換した。

^1H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 8.20 – 8.28 (1 H, m), 7.95 – 8.02 (2 H, m), 7.82 – 7.89 (1 H, m), 7.66 – 7.71 (1 H, m), 7.56 – 7.66 (2 H, m), 7.47 – 7.56 (1 H, m), 6.97 – 7.33 (3 H, m), 4.46 – 4.52 (2 H, m), 2.84 (3 H, s), 1.90 (3 H, s).

質量スペクトル m/z 555.0 ($M+H$)⁺.

【0531】

以下の化合物もまた、実施例 89-1 に記載の方法およびそれらと密接に関連した方法を用い、記載の中間体を中間体 50-27 の代わりに用いて製造された。

【表 7 1】

実施例	開始物質	化合物名	質量 スペクトル
89-2	中間体 50-5	4-(3-(6-フルオロ-1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(メチルスルホンイルメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	542.1 (M+H) ⁺
89-3	中間体 50-6	4-(3-(5-メトキシ-1-オキシソインドリン-2-イル)-2-メチルフェニル)-7-(メチルスルホンイルメチル)-9H-カルバゾール-1-カルボキシアミド	554.1 (M+H) ⁺

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/403 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/502 (2006.01)
 A 6 1 K 31/517 (2006.01)
 C 0 7 D 417/10 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4035 (2006.01)
 C 0 7 D 403/14 (2006.01)
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 C 0 7 D 403/06 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/541 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4985 (2006.01)
 C 0 7 D 403/10 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/496
 C 0 7 D 401/04
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 401/14
 A 6 1 K 31/403
 C 0 7 D 417/14
 A 6 1 K 31/454
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 403/12
 A 6 1 K 31/502
 A 6 1 K 31/517
 C 0 7 D 417/10
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 403/04
 A 6 1 K 31/4035
 C 0 7 D 403/14
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 403/06
 A 6 1 K 31/4439
 C 0 7 D 417/04
 A 6 1 K 31/541
 A 6 1 K 31/4178
 C 0 7 D 487/04 1 4 4
 A 6 1 K 31/4985
 C 0 7 D 403/10

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(72)発明者 キンジエ・リュウ

アメリカ合衆国08543 ニュージャージー州プリンストン、ルート206 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ダグラス・ジー・バット

アメリカ合衆国08543 ニュージャージー州プリンストン、ルート206 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジョージ・ブイ・デルッカ

アメリカ合衆国08543 ニュージャージー州プリンストン、ルート206 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 キン・シ

アメリカ合衆国08543 ニュージャージー州プリンストン、ルート206 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 アンドリュー・ジェイ・テッベン

アメリカ合衆国08543 ニュージャージー州プリンストン、ルート206 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特表2008-513500 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAplus/REGISTRY (STN)