

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-532768

(P2024-532768A)

(43)公表日 令和6年9月10日(2024.9.10)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 491/22 (2006.01)	C 0 7 D 491/22	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/4745(2006.01)	A 6 1 K 31/4745	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全136頁)

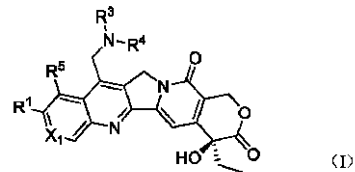
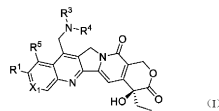
(21)出願番号	特願2024-508407(P2024-508407)	(71)出願人	524052561
(86)(22)出願日	令和4年8月19日(2022.8.19)		ハイナン シムセレ ザイミン ファーマ
(85)翻訳文提出日	令和6年2月7日(2024.2.7)		シューティカル カンパニー リミテッド
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/113499		中華人民共和国 5 7 0 3 1 1 ハイナン
(87)国際公開番号	WO2023/020605		ハイコウ シューイン ディストリクト
(87)国際公開日	令和5年2月23日(2023.2.23)		ヤオゲー イーホン ロード ナンバー 2 0
(31)優先権主張番号	202110955364.5	(74)代理人	100147485
(32)優先日	令和3年8月19日(2021.8.19)		弁理士 杉村 憲司
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(74)代理人	230118913
			弁護士 杉村 光嗣
(31)優先権主張番号	202111515247.3	(74)代理人	100181847
(32)優先日	令和3年12月13日(2021.12.13)		弁理士 大島 かおり
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(72)発明者	リー ジェン
			中華人民共和国 2 0 1 3 1 8 シャンハ
(31)優先権主張番号	202210515797.3		イ ブードン ニュー ディストリクト フ
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 カンプトテシン誘導体、その薬物組成物およびその応用

(57)【要約】

式(I)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩、その薬物組成物、および抗腫瘍におけるそれらの使用が提供される。

【化1】

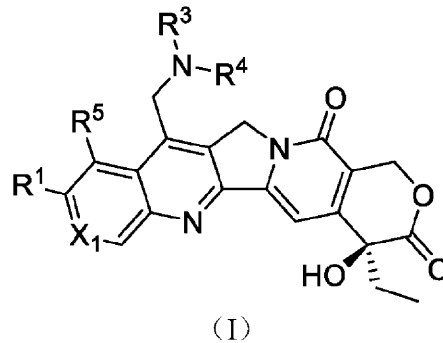


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩であって、

## 【化 1】



10

ここで、

$R^1$  は、ハロゲン、CN、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基または  
 $C_2 - C_6$ アルキニル基から選択され、前記  $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアル  
キル基または  $C_2 - C_6$ アルキニル基は、任意選択的に、 $R^{a1}$  で置換され、

$X_1$  は、 $CR^2$  または N から選択され、

20

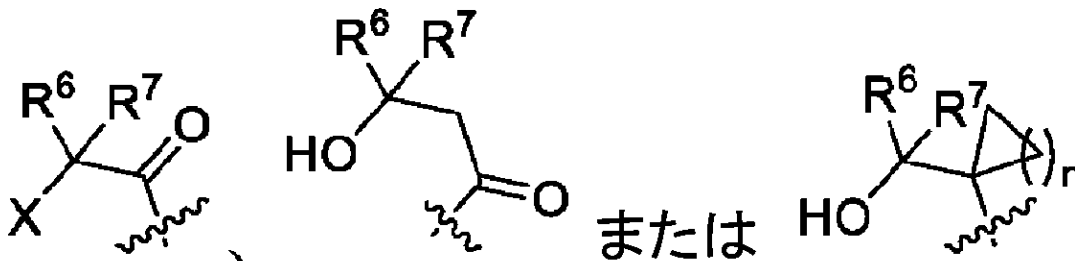
$R^2$  は、H、ハロゲン、CN から選択され、または  $R^1$ 、 $R^2$  は、それらに連結される  
原子と共に 5 ~ 6 員複素環式基を形成し、前記 5 ~ 6 員複素環式基は、任意選択的に、 $R^{a2}$   
で置換され、

$R^5$  は、H、ハロゲン、CN、 $NH_2$  もしくは  $NO_2$  から選択され、または  $R^1$ 、 $R^5$   
は、それらに連結される原子と共に 5 ~ 6 員複素環式基、5 ~ 6 員ヘテロアリール基または  
 $C_5 - C_7$ シクロアルケニル基を形成し、前記 5 ~ 6 員複素環式基、5 ~ 6 員ヘテロア  
リール基または  $C_5 - C_7$ シクロアルケニル基は、任意選択的に、 $R^{a5}$  で置換され、

$R^3$  は、H、

## 【化 2】

30



から選択され、 $X$  は、 $NH_2$  または  $OH$  から選択され、 $R^6$  は、H または  $C_1 - C_3$ アル  
キル基から選択され、 $R^7$  は、H、 $C_1 - C_3$ アルキル基または  $C_3 - C_6$ シクロアルキ  
ル基から選択され、または  $R^6$ 、 $R^7$  は、それらに連結される C 原子と共に  $C_3 - C_6$ シ  
クロアルキル基を形成し、前記  $C_3 - C_6$ シクロアルキル基は、任意選択的に、 $R^{a3}$  で  
置換され、

40

$n$  は、1、2、3 または 4 から選択され、

$R^4$  は H から選択され、または  $R^4$ 、 $R^7$  は、それらに連結される原子と共に 5 ~ 6 員  
複素環式基を形成し、前記 5 ~ 6 員複素環式基は、任意選択的に、 $R^{a4}$  で置換され、

各  $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 、 $R^{a3}$ 、 $R^{a4}$ 、 $R^{a5}$  は、D、ハロゲン、CN、=O、OH、 $NH_2$ 、 $C_1 - C_3$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基または 4 ~ 7 員複素環式基から  
独立して選択され、前記 OH、 $NH_2$ 、 $C_1 - C_3$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキ

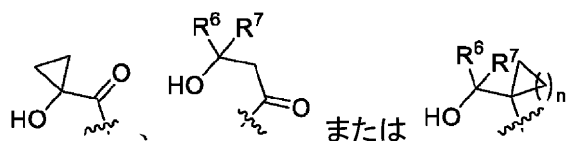
50

ル基または 4 ~ 7 員複素環式基は、任意選択的に、 $R^b$  で置換され、

各  $R^b$  は、ハロゲン、 $CN$ 、 $=O$ 、 $C_1 - C_3$  アルキル基、 $OH$ 、 $O$  ( $C_1 - C_3$  アルキル基)、 $NH_2$ 、 $NH$  ( $C_1 - C_3$  アルキル基) または  $N$  ( $C_1 - C_3$  アルキル基) $_2$  から独立して選択され、

その条件として、*i*)  $R^1$  がメチル基から選択され、 $R^2$  が  $F$  から選択される場合、 $R^3$  は、

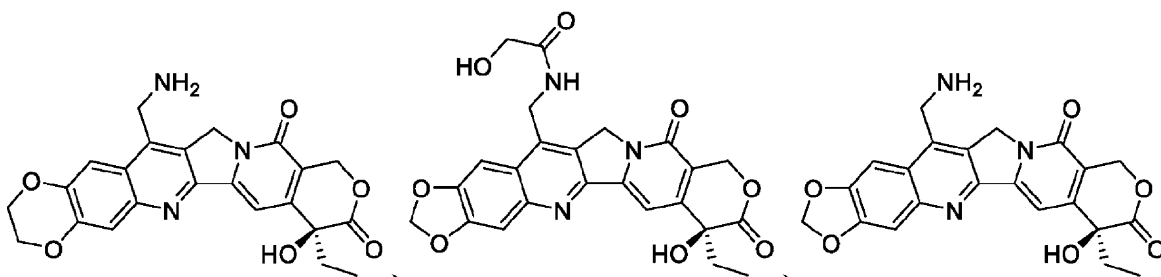
【化 3】



10

から選択され、ここで、 $R^6$  は、 $H$  または  $C_1 - C_3$  アルキル基から選択され、 $R^7$  は、 $H$ 、 $C_1 - C_3$  アルキル基または  $C_3 - C_6$  シクロアルキル基から選択され、 $n$  は、1、2、3 または 4 から選択され、*ii*)  $X$  が  $NH_2$  から選択される場合、 $R^5$  は  $H$  から選択されなく、且つ *iii*) 式 (I) に示す化合物は、化合物

【化 4】



20

を含まない、式 (I) に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

$R^1$  は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$  アルキル基、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル基もしくは  $C_2 - C_3$  アルキニル基から選択され、または、

30

$R^1$  は、 $Cl$ 、 $Br$ 、メチル基、シクロプロピル基またはエチニル基から選択される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の式 (I) に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

$R^2$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $CN$  から選択され、または  $R^1$ 、 $R^2$  は、それらに連結される原子と共に 5 ~ 6 員複素環式基を形成し、前記 5 ~ 6 員複素環式基は、環原子として 1 または 2 個の酸素原子を含有し、前記 5 ~ 6 員複素環式基は、任意選択的に、 $D$  原子で置換され、または、

$R^2$  は、 $H$  またはハロゲンから選択され、または  $R^1$ 、 $R^2$  は、それらに連結される原子と共に 5 ~ 6 員複素環式基を形成し、前記 5 ~ 6 員複素環式基は、環原子として 1 または 2 個の酸素原子を含有し、前記 5 ~ 6 員複素環式基は、任意選択的に、 $D$  原子で置換される、ことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の式 (I) に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩。

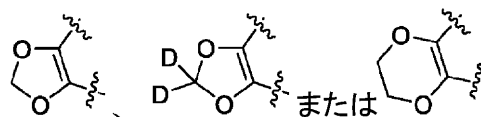
40

【請求項 4】

$R^2$  は、 $H$ 、 $F$  または  $Cl$  から選択され、または  $R^1$ 、 $R^2$  は、それらに連結される原子と共に

50

## 【化5】



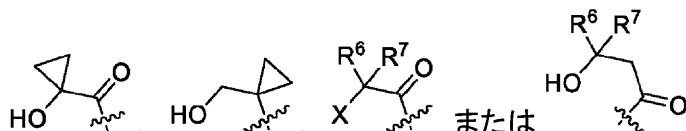
を形成する、ことを特徴とする請求項1～3のいずれか一項に記載の式(I)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項5】

R<sup>3</sup>は、H、

10

## 【化6】

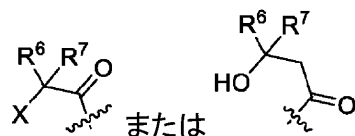


から選択され、ここで、XはNH<sub>2</sub>またはOHから選択され、R<sup>6</sup>はHまたはメチル基から選択され、R<sup>7</sup>はH、メチル基、イソプロピル基または任意選択的にD原子で置換されるシクロプロピル基から選択され、R<sup>4</sup>は、Hから選択され、またはR<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>は、それぞれに連結される原子と共に5員複素環式基を形成し、または、

20

R<sup>3</sup>は

## 【化7】

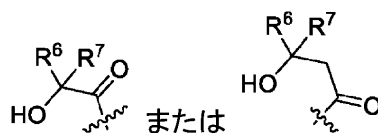


から選択され、XはNH<sub>2</sub>またはOHから選択され、R<sup>6</sup>はHまたはメチル基から選択され、R<sup>7</sup>は、H、メチル基、イソプロピル基または任意選択的にD原子で置換されるシクロプロピル基から選択され、または、

30

R<sup>3</sup>は

## 【化8】



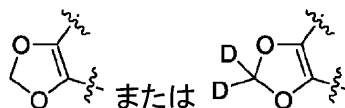
から選択され、R<sup>6</sup>はHから選択され、R<sup>7</sup>はHまたはシクロプロピル基から選択され、またはR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は、それらに連結されるC原子と共にC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基を形成する、ことを特徴とする請求項1～4のいずれか一項に記載の式(I)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩。

40

## 【請求項6】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は、それぞれに連結される原子と共に

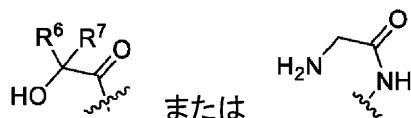
## 【化9】



を形成し、R<sup>3</sup>はH、

50

【化 1 0】

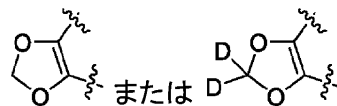


から選択され、 $R^4$  は H から選択され、 $R^6$  は H から選択され、 $R^7$  は、H または任意選択的に D 原子で置換されるシクロプロピル基から選択され、または  $R^6$ 、 $R^7$  は、それらに連結される C 原子と共に  $C_3 - C_6$  シクロアルキル基を形成し、または、

$R^1$ 、 $R^2$  は、それぞれに連結される原子と共に

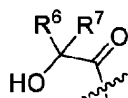
10

【化 1 1】



を形成し、 $R^3$  は

【化 1 2】



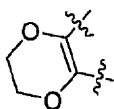
20

から選択され、 $R^4$  は H から選択され、 $R^6$  は H から選択され、 $R^7$  は、任意選択的に D 原子で置換されるシクロプロピル基から選択され、または  $R^6$ 、 $R^7$  は、それらに連結される C 原子と共にシクロプロピル基を形成する、ことを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 (I) に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

$R^1$ 、 $R^2$  は、それぞれに連結される原子と共に

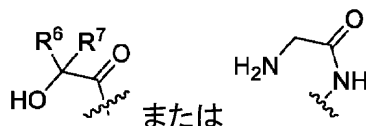
【化 1 3】



30

を形成し、 $R^3$  は H、

【化 1 4】

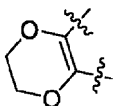


40

から選択され、 $R^4$  は H から選択され、 $R^6$  は H から選択され、 $R^7$  は H またはシクロプロピル基から選択され、または  $R^6$ 、 $R^7$  は、それらに連結される C 原子と共に  $C_3 - C_6$  シクロアルキル基を形成し、または、

$R^1$ 、 $R^2$  は、それらに連結される原子と共に

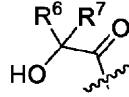
【化 1 5】



を形成し、 $R^3$  は

50

## 【化 1 6】



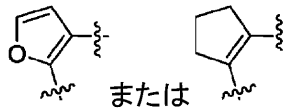
から選択され、 $R^4$  は H から選択され、 $R^6$  は H から選択され、 $R^7$  は H またはシクロプロピル基から選択され、または  $R^6$ 、 $R^7$  は、それらに連結される C 原子と共に  $C_3 - C_6$  シクロアルキル基を形成する、ことを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 (I) に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 8】

$R^5$  は、H、ハロゲン、 $NH_2$  または  $NO_2$  から選択され、または  $R^1$ 、 $R^5$  は、それらに連結される原子と共に 5 ~ 6 員ヘテロアリアル基または  $C_5 - C_6$  シクロアルケニル基を形成し、前記 5 ~ 6 員ヘテロアリアル基または  $C_5 - C_6$  シクロアルケニル基は、任意選択的に、 $R^{a5}$  で置換され、または、

$R^5$  は、H、Cl、F、 $NH_2$  または  $NO_2$  から選択され、または  $R^1$ 、 $R^5$  は、それらに連結される原子と共に

## 【化 1 7】

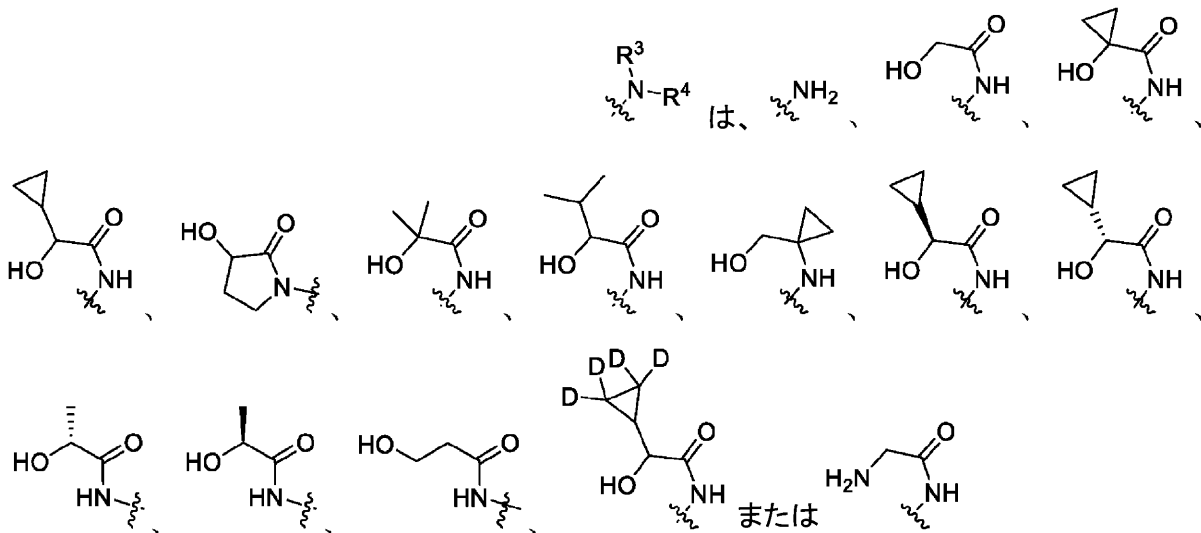


を形成する、ことを特徴とする請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の式 (I) に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 9】

構造単位

## 【化 1 8】



から選択される、ことを特徴とする請求項 1 ~ 4 および 8 のいずれか一項に記載の式 (I) に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 10】

前記式 (I) に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩は、式 (I a) 化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩から選択され、

10

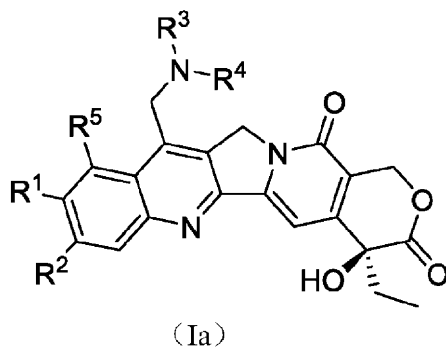
20

30

40

50

## 【化 1 9】



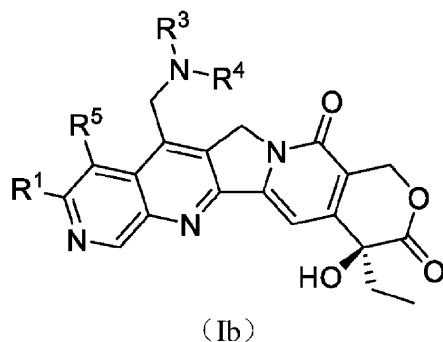
10

ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ は、請求項 1 ~ 9 に定義されるとおりである、ことを特徴とする請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の式 (I) に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 1 1】

前記式 (I) に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩は、式 (I b) 化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩から選択され、

## 【化 2 0】



20

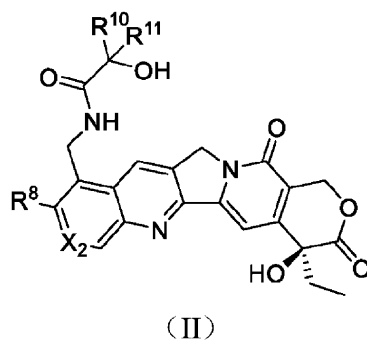
ここで、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ は、請求項 1 ~ 2、5 および 8 ~ 9 に定義されるとおりである、ことを特徴とする請求項 1 ~ 2、5 および 8 ~ 9 のいずれか一項に記載の式 (I) に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩。

30

## 【請求項 1 2】

式 (I I) に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩であって、

## 【化 2 1】



40

ここで、

$R^8$ は、ヒドロキシ基、ハロゲン、CN、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基または $C_2 - C_6$ アルキニル基から選択され、

$X_2$ は、 $CR^9$ またはNから選択され、

$R^9$ は、H、ハロゲン、CNから選択され、または $R^8$ 、 $R^9$ は、それぞれに連結され

50

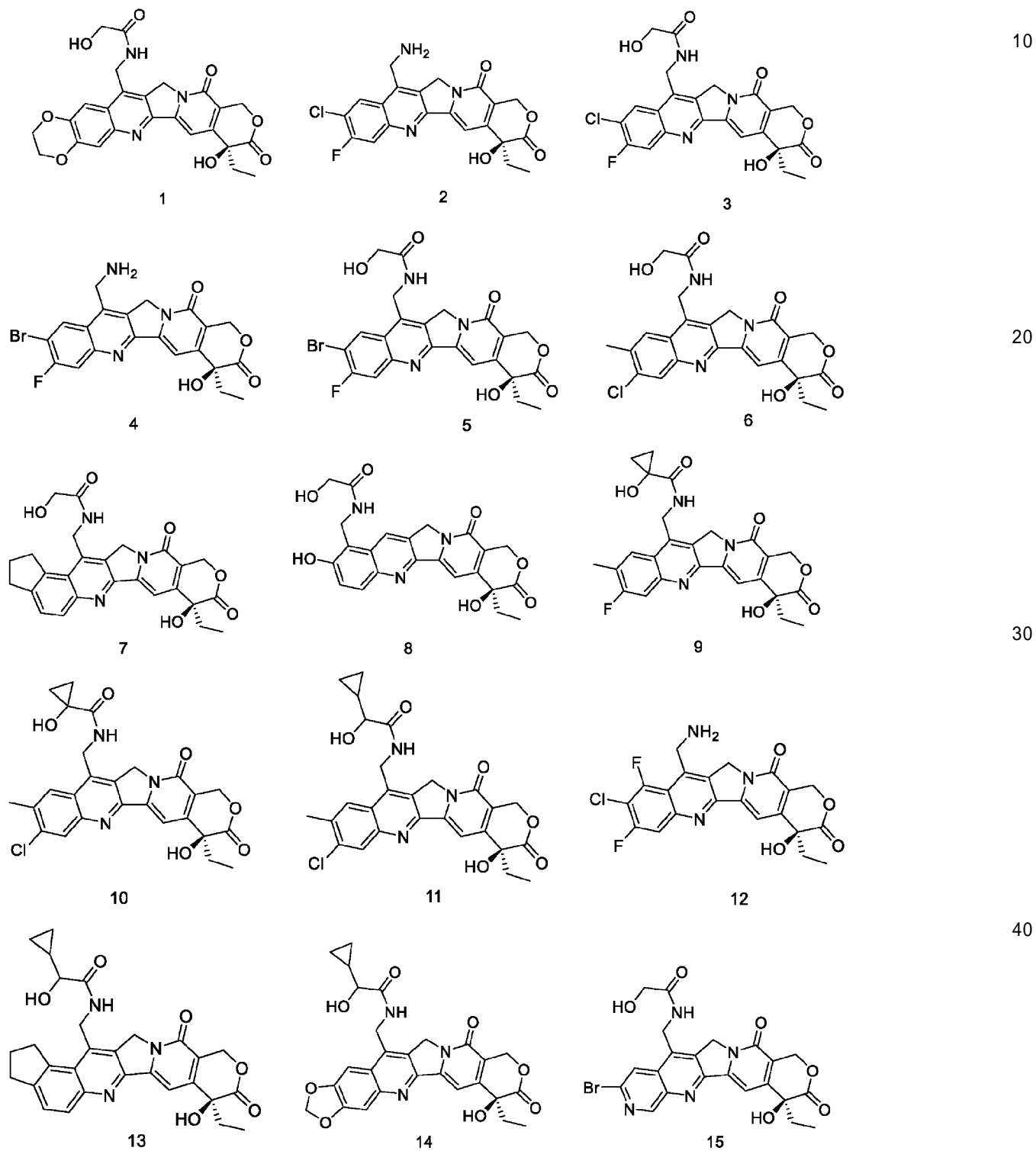
る原子と共に5～6員複素環式基を形成し、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ は、 $H$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基から独立して選択され、または $R^{10}$ 、 $R^{11}$ は、それらに連結されるC原子と共に $C_3 - C_6$ シクロアルキル基を形成する、式(I I)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項13】

化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩であって、前記化合物は

【化22】



10

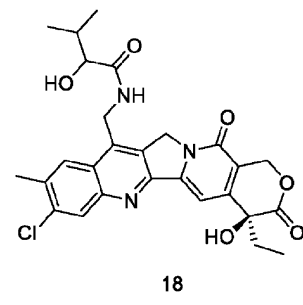
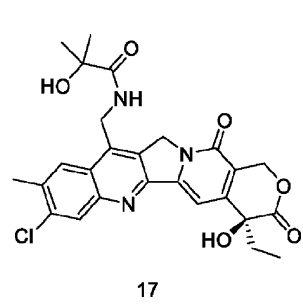
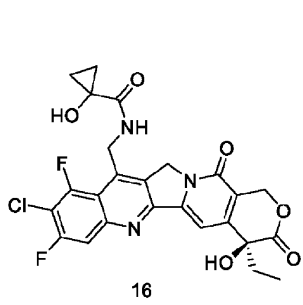
20

30

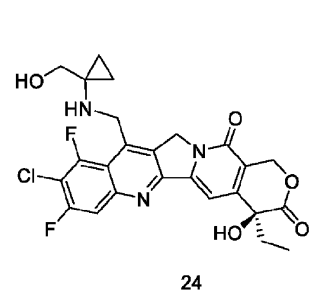
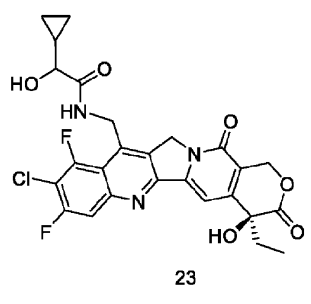
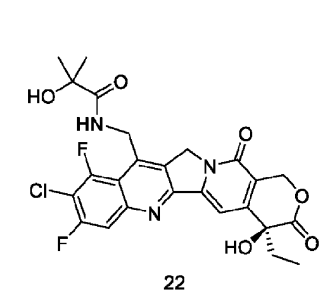
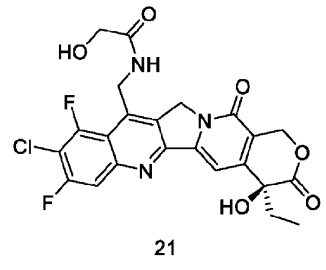
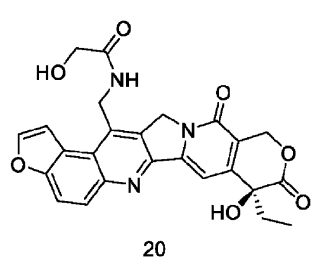
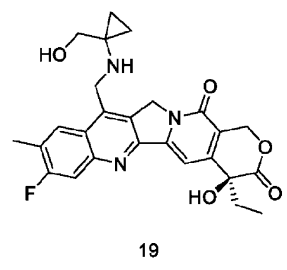
40

50

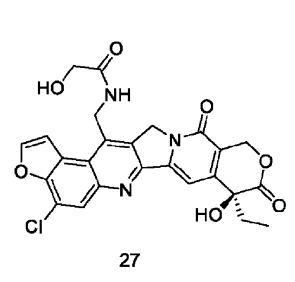
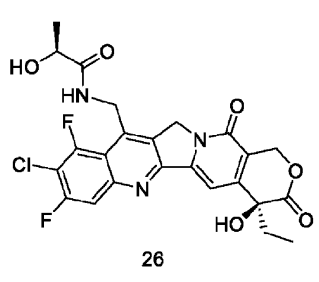
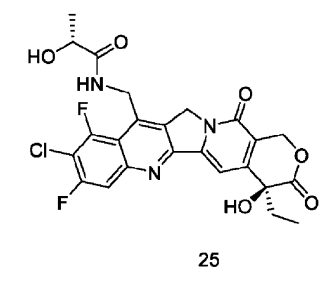
【化 2 3】



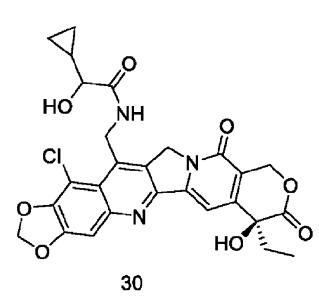
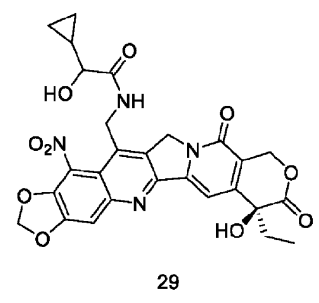
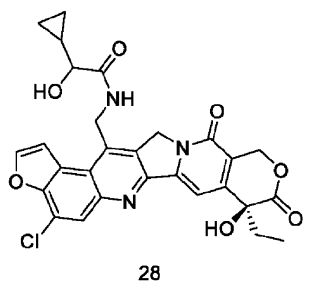
10



20

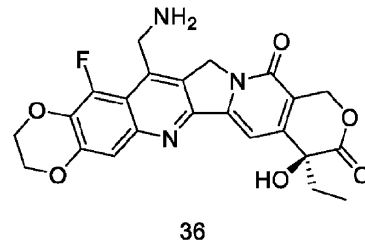
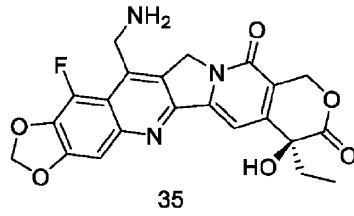
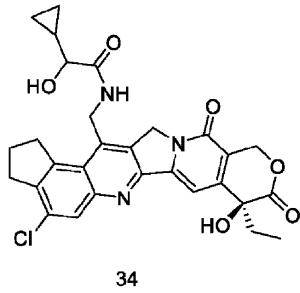
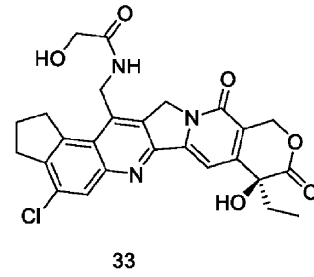
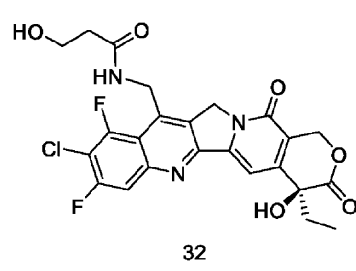
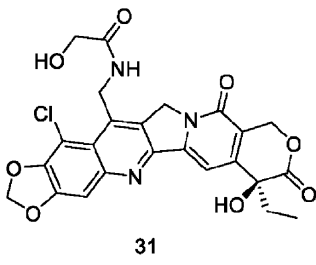


30

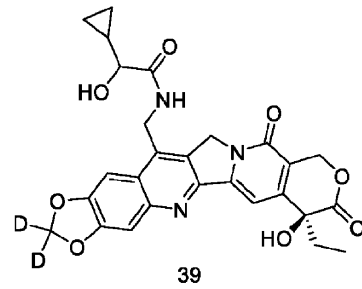
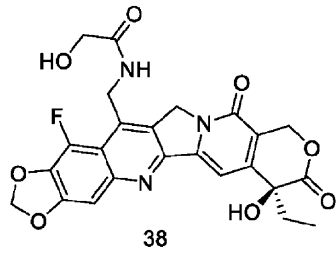
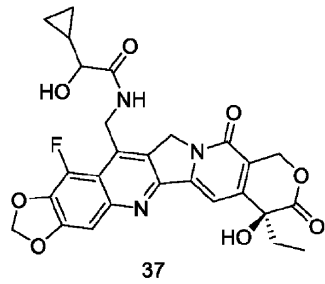


40

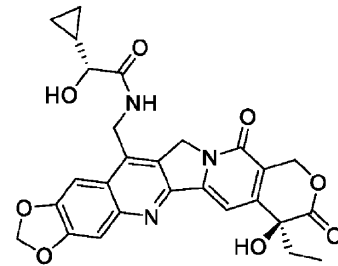
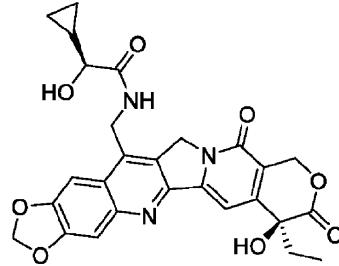
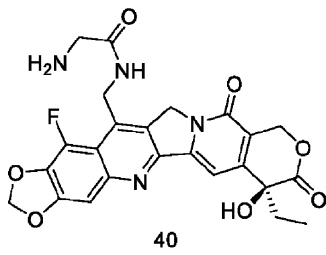
【化 2 4】



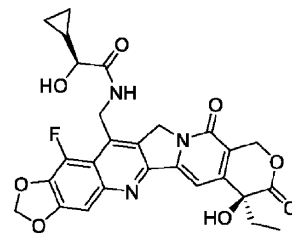
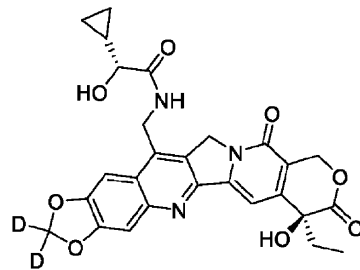
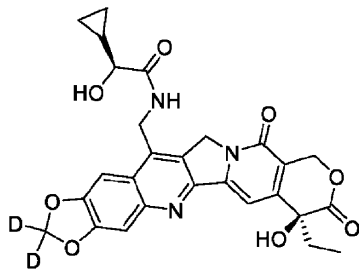
10



20



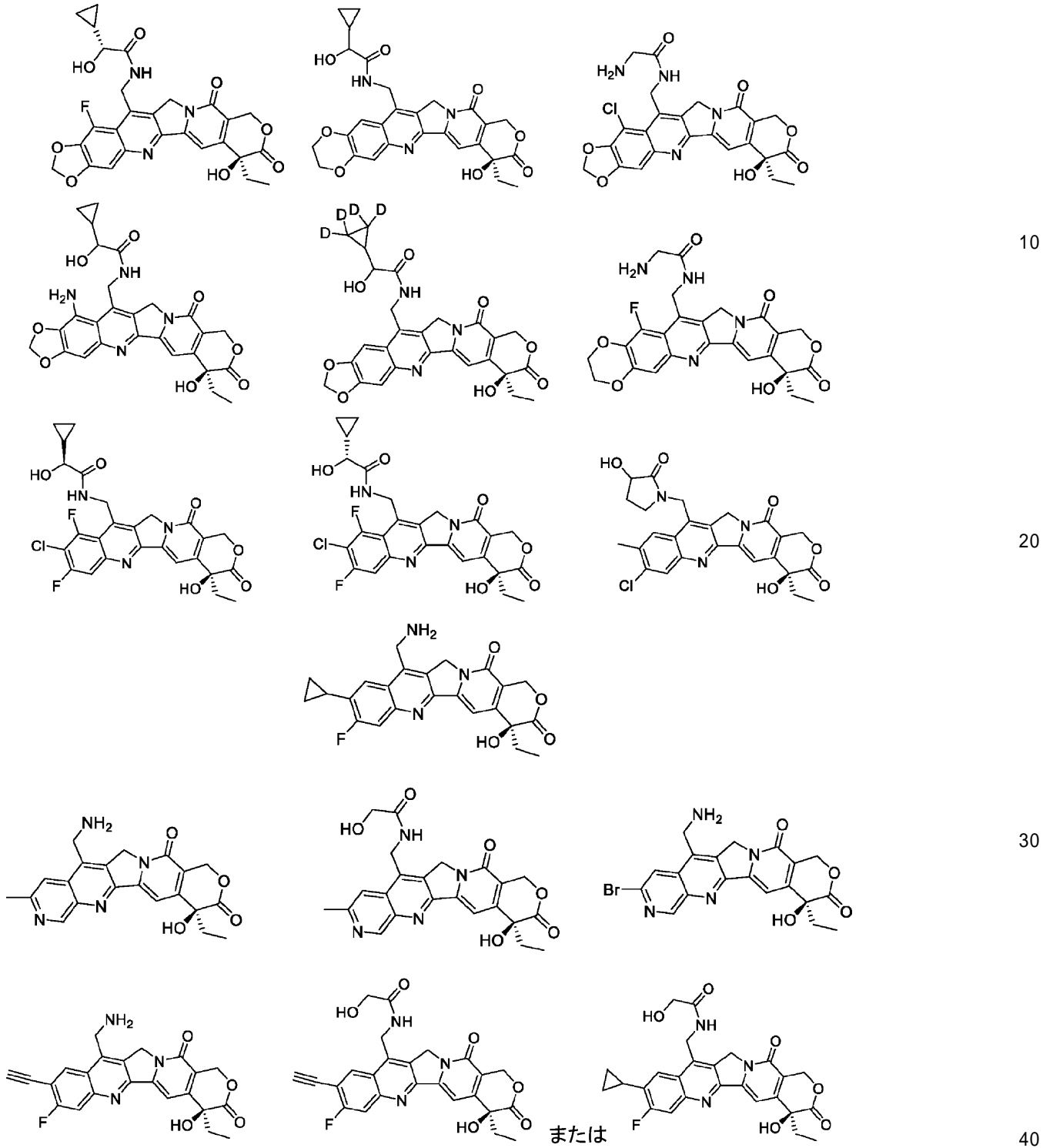
30



40

50

【化 2 5】



という構造のうちの一つから選択される、化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、薬物組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくは請求項 1 4 に記載の薬物組成物の抗腫瘍薬物の調製における使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、2021年8月19日に中国国家知的財産局に提案された、特許出願番号がCN202110955364.5、発明名称が「カンプトテシン誘導体およびその応用」であり、2021年12月13日に中国国家知的財産局に提案された、特許出願番号がCN202111515247.3、発明名称が「カンプトテシン誘導体およびその応用」である中国特許出願、および2022年5月12日に中国国家知的財産局に提案された、特許出願番号がCN202210515797.3、発明名称が「カンプトテシン誘導体およびその応用」である中国特許出願の優先権を主張する。上記先願は、その全体が参照により全体として本明細書に組み込まれる。

10

【0002】

本開示は、新たなカンプトテシン系化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩、それらを含む薬物組成物および抗腫瘍薬物としてのその使用に関する。

【背景技術】

【0003】

カンプトテシン (Camptothecin) は、中国のヌマミズキ科植物のカンレンボク (Camptotheca acuminata) から抽出されたキノリン系アルカロイドである。それは、顕著な細胞傷害活性を有するため、癌治療に関連する研究によく用いられている。後続の関連メカニズムの研究によると、カンプトテシンは、トポイソメラーゼIを阻害する活性を有し、トポイソメラーゼIとDNAとの複合体に結合して安定的な三元複合体を形成することによって、トポイソメラーゼI媒介性DNA切断を阻止し、さらにDNA複製、転写および修復などのプロセスを遮断し、最終的に細胞周期ブロック、アポトーシスをもたらすことができる。

20

【0004】

初期の臨床では、カンプトテシンには溶解度が低く、化学的安定性が悪く、毒性の副作用が明らかであるなどの問題が存在し、最終的にはその臨床応用を阻害することが示された。その後、カンプトテシンを改造して得られたトポテカン (topotecan)、イリノテカン (irinotecan) などのカンプトテシン系誘導体は、卵巣癌、肺癌および結腸直腸癌などの悪性腫瘍の治療に成功した。しかし、これらの臨床薬物には、溶解度が低く、化学的安定性が悪いため、経口バイオアベイラビリティが低いという問題が依然として存在し、嘔吐、骨髄抑制などの重篤な臨床的な副作用の発生も伴っている。そのため、現在、カンプトテシン系薬物の物理化学的性質を改善し、活性および安全性を向上させることは、依然として早急な解決の待たれる課題である。

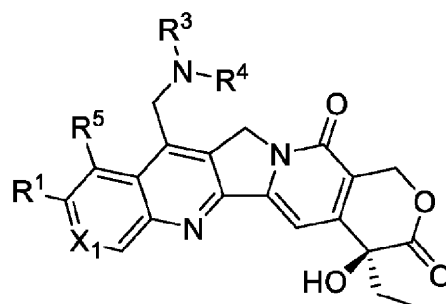
30

【発明の概要】

【0005】

本開示は、式(I)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩を提供し、

【化1】



(I)

40

ここで、

50

$R^1$  は、ハロゲン、CN、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基または $C_2 - C_6$ アルキニル基から選択され、前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基または $C_2 - C_6$ アルキニル基は、任意選択的に、 $R^{a1}$ で置換され、

$X_1$  は、 $CR^2$ またはNから選択され、

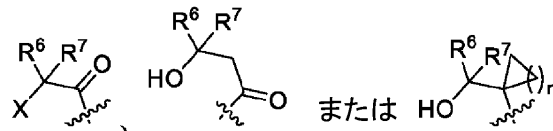
$R^2$  は、H、ハロゲン、CNから選択され、または $R^1$ 、 $R^2$ は、それらに連結される原子と共に5～6員複素環式基を形成し、前記5～6員複素環式基は、任意選択的に、 $R^{a2}$ で置換され、

$R^5$  は、H、ハロゲン、CN、 $NH_2$ または $NO_2$ から選択され、または $R^1$ 、 $R^5$ は、それらに連結される原子と共に5～6員複素環式基、5～6員ヘテロアリール基または $C_5 - C_7$ シクロアルケニル基を形成し、前記5～6員複素環式基、5～6員ヘテロアリール基または $C_5 - C_7$ シクロアルケニル基は、任意選択的に、 $R^{a5}$ で置換され、

10

$R^3$  は、H、

【化2】



から選択され、 $X$ は、 $NH_2$ またはOHから選択され、 $R^6$ は、Hまたは $C_1 - C_3$ アルキル基から選択され、 $R^7$ は、H、 $C_1 - C_3$ アルキル基または $C_3 - C_6$ シクロアルキル基から選択され、または $R^6$ 、 $R^7$ は、それらに連結されるC原子と共に $C_3 - C_6$ シクロアルキル基を形成し、前記 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基は、任意選択的に、 $R^{a3}$ で置換され、

20

$n$ は、1、2、3または4から選択され、

$R^4$ はHから選択され、または $R^4$ 、 $R^7$ は、それらに連結される原子と共に5～6員複素環式基を形成し、前記5～6員複素環式基は、任意選択的に、 $R^{a4}$ で置換され、

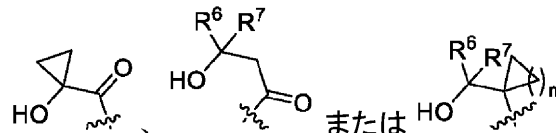
各 $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 、 $R^{a3}$ 、 $R^{a4}$ 、 $R^{a5}$ は、D、ハロゲン、CN、=O、OH、 $NH_2$ 、 $C_1 - C_3$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基または4～7員複素環式基から独立して選択され、前記OH、 $NH_2$ 、 $C_1 - C_3$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基または4～7員複素環式基は、任意選択的に、 $R^b$ で置換され、

30

各 $R^b$ は、ハロゲン、CN、=O、 $C_1 - C_3$ アルキル基、OH、O( $C_1 - C_3$ アルキル基)、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 - C_3$ アルキル基)または $N(C_1 - C_3$ アルキル基) $_2$ から独立して選択され、

その条件として、i)  $R^1$ がメチル基から選択され、 $R^2$ がFから選択される場合、 $R^3$ は、

【化3】

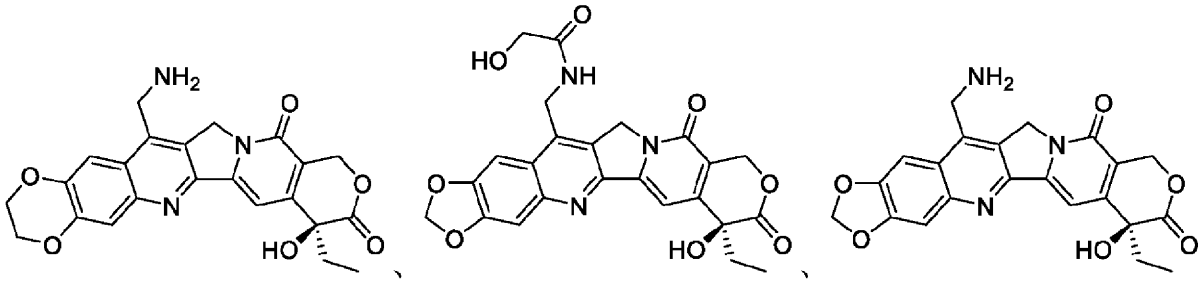


40

から選択され、ここで、 $R^6$ は、Hまたは $C_1 - C_3$ アルキル基から選択され、 $R^7$ は、H、 $C_1 - C_3$ アルキル基または $C_3 - C_6$ シクロアルキル基から選択され、 $n$ は、1、2、3または4から選択され、ii)  $X$ が $NH_2$ から選択される場合、 $R^5$ はHから選択されなく、且つiii)式(I)に示す化合物は、化合物：

50

## 【化4】



10

を含まない。

## 【0006】

いくつかの実施形態において、前述の式(I)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩であって、 $R^1$ は、ハロゲン、CN、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基または $C_2 - C_6$ アルキニル基から選択され、前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基または $C_2 - C_6$ アルキニル基は、任意選択的に、 $R^{a1}$ で置換され、

$X_1$ は、 $CR^2$ またはNから選択され、

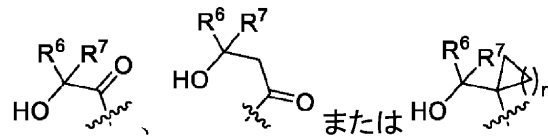
$R^2$ は、H、ハロゲン、CNから選択され、または $R^1$ 、 $R^2$ は、それらに連結される原子と共に5~6員複素環式基を形成し、前記5~6員複素環式基は、任意選択的に、 $R^{a2}$ で置換され、

20

$R^5$ は、H、ハロゲン、CNまたは $NO_2$ から選択され、または $R^1$ 、 $R^5$ は、それらに連結される原子と共に5~6員ヘテロアリアル基または $C_5 - C_7$ シクロアルケニル基を形成し、前記5~6員ヘテロアリアル基または $C_5 - C_7$ シクロアルケニル基は、任意選択的に、 $R^{a5}$ で置換され、

$R^3$ は、H、

## 【化5】



30

から選択され、 $R^6$ は、Hまたは $C_1 - C_3$ アルキル基から選択され、 $R^7$ は、H、 $C_1 - C_3$ アルキル基または $C_3 - C_6$ シクロアルキル基から選択され、または $R^6$ 、 $R^7$ は、それらに連結されるC原子と共に $C_3 - C_6$ シクロアルキル基を形成し、前記 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基は、任意選択的に、 $R^{a3}$ で置換され、

$n$ は、1、2、3または4から選択され、

$R^4$ はHから選択され、または $R^4$ 、 $R^7$ は、それらに連結される原子と共に5~6員複素環式基を形成し、前記5~6員複素環式基は、任意選択的に、 $R^{a4}$ で置換され、

各 $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 、 $R^{a3}$ 、 $R^{a4}$ 、 $R^{a5}$ は、ハロゲン、CN、=O、OH、 $NH_2$ 、 $C_1 - C_3$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基または4~7員複素環式基から独立して選択され、前記OH、 $NH_2$ 、 $C_1 - C_3$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基または4~7員複素環式基は、任意選択的に、 $R^b$ で置換され、

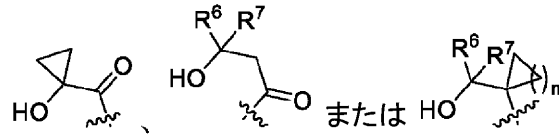
40

各 $R^b$ は、ハロゲン、CN、=O、 $C_1 - C_3$ アルキル基、OH、O( $C_1 - C_3$ アルキル基)、 $NH_2$ 、NH( $C_1 - C_3$ アルキル基)またはN( $C_1 - C_3$ アルキル基) $_2$ から独立して選択され、

その条件として、i)  $R^1$ がメチル基から選択され、 $R^2$ がFから選択される場合、 $R^3$ は、

50

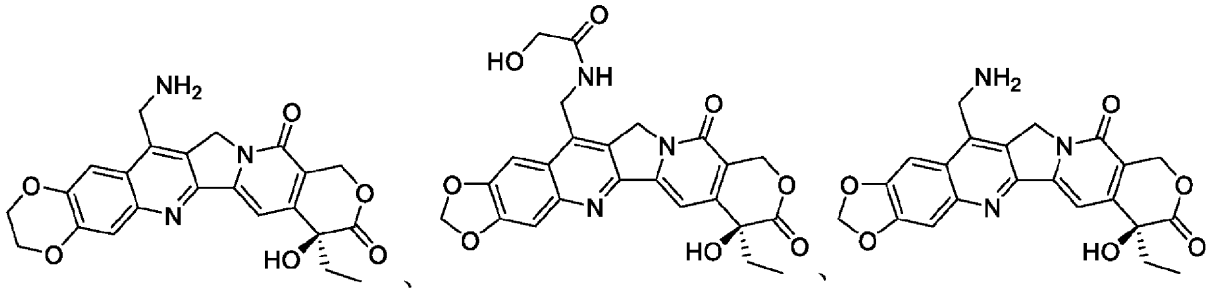
## 【化6】



から選択され、ここで、 $R^6$ は、Hまたは $C_1 - C_3$ アルキル基から選択され、 $R^7$ は、H、 $C_1 - C_3$ アルキル基または $C_3 - C_6$ シクロアルキル基から選択され、 $n$ は、1、2、3または4から選択され、且つ  $i i$ ) 式 (I) に示す化合物は、化合物：

10

## 【化7】



20

を含まない、式 (I) に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩。

## 【0007】

いくつかの実施形態において、前述の式 (I) に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩であって、

$R^1$ は、ハロゲン、CN、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基または $C_2 - C_6$ アルキニル基から選択され、前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基または $C_2 - C_6$ アルキニル基は、任意選択的に、 $R^{a1}$ で置換され、

$X_1$ は、 $CR^2$ またはNから選択され、

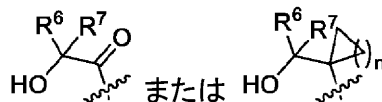
$R^2$ は、H、ハロゲン、CNから選択され、または $R^1$ 、 $R^2$ は、それらに連結される原子と共に5~6員複素環式基を形成し、前記5~6員複素環式基は、任意選択的に、 $R^{a2}$ で置換され、

30

$R^5$ は、H、ハロゲンまたはCNから選択され、または $R^1$ 、 $R^5$ は、それらに連結される原子と共に5~6員ヘテロアリアル基を形成し、前記5~6員ヘテロアリアル基は、任意選択的に、 $R^{a5}$ で置換され、

$R^3$ は、H、

## 【化8】



40

から選択され、 $R^6$ は、Hまたは $C_1 - C_3$ アルキル基から選択され、 $R^7$ は、H、 $C_1 - C_3$ アルキル基または $C_3 - C_6$ シクロアルキル基から選択され、または $R^6$ 、 $R^7$ は、それらに連結されるC原子と共に $C_3 - C_6$ シクロアルキル基を形成し、前記 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基は、任意選択的に、 $R^{a3}$ で置換され、

$n$ は、1、2、3または4から選択され、

$R^4$ はHから選択され、または $R^4$ 、 $R^7$ は、それらに連結される原子と共に5~6員複素環式基を形成し、前記5~6員複素環式基は、任意選択的に、 $R^{a4}$ で置換され、

各 $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 、 $R^{a3}$ 、 $R^{a4}$ 、 $R^{a5}$ は、ハロゲン、CN、=O、OH、 $NH_2$ 、 $C_1 - C_3$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基または4~7員複素環式基から独立

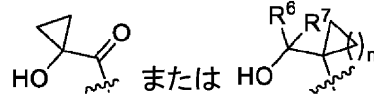
50

して選択され、前記OH、NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基または4~7員複素環式基は、任意選択的に、R<sup>b</sup>で置換され、

各R<sup>b</sup>は、ハロゲン、CN、=O、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル基、OH、O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル基)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル基)またはN(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル基)<sub>2</sub>から独立して選択され、

その条件として、i) R<sup>1</sup>がメチル基から選択され、R<sup>2</sup>がFから選択される場合、R<sup>3</sup>は、

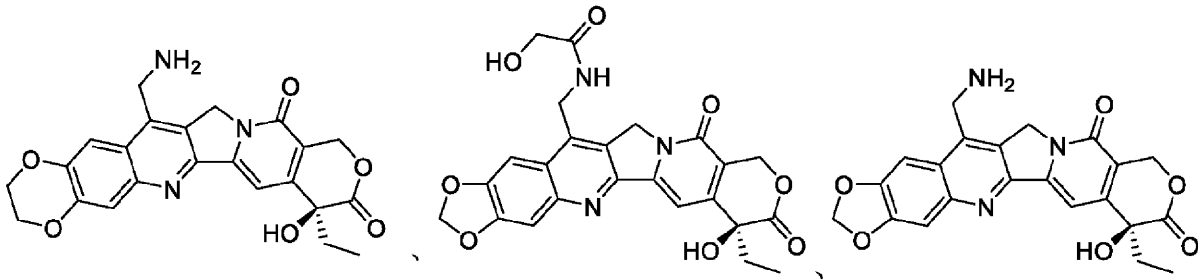
【化9】



10

から選択され、ここで、R<sup>6</sup>は、HまたはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル基から選択され、R<sup>7</sup>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル基またはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基から選択され、nは、1、2、3または4から選択され、且つii)式(I)に示す化合物は、化合物：

【化10】



20

を含まない、式(I)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩。

【0008】

いくつかの実施形態において、前述の式(I)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩であって、

30

R<sup>1</sup>は、ハロゲン、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基またはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基から選択され、前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基またはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基は、任意選択的に、R<sup>a1</sup>で置換され、

X<sub>1</sub>は、CR<sup>2</sup>またはNから選択され、

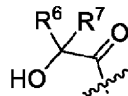
R<sup>2</sup>は、ハロゲン、CNから選択され、またはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は、それらに連結される原子と共に5~6員複素環式基を形成し、前記5~6員複素環式基は、任意選択的に、R<sup>a2</sup>で置換され、

R<sup>5</sup>は、H、ハロゲンまたはCNから選択され、

R<sup>3</sup>は、Hまたは

【化11】

40



から選択され、R<sup>6</sup>はHから選択され、R<sup>7</sup>は、HまたはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基から選択され、またはR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>は、それらに連結されるC原子と共にC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基を形成し、前記C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基は、任意選択的に、R<sup>a3</sup>で置換され、

R<sup>4</sup>はHから選択され、またはR<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>は、それらに連結される原子と共に5~6員複素環式基を形成し、前記5~6員複素環式基は、任意選択的に、R<sup>a4</sup>で置換され、

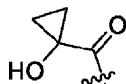
50

各  $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 、 $R^{a3}$ 、 $R^{a4}$  は、ハロゲン、CN、=O、OH、 $NH_2$ 、 $C_1 - C_3$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基または4～7員複素環式基から独立して選択され、前記OH、 $NH_2$ 、 $C_1 - C_3$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基または4～7員複素環式基は、任意選択的に、 $R^b$ で置換され、

各  $R^b$  は、ハロゲン、CN、=O、 $C_1 - C_3$ アルキル基、OH、O( $C_1 - C_3$ アルキル基)、 $NH_2$ 、NH( $C_1 - C_3$ アルキル基)またはN( $C_1 - C_3$ アルキル基)<sub>2</sub>から独立して選択され、

その条件として、i)  $R^1$ がメチル基から選択され、 $R^2$ がFから選択される場合、 $R^3$ は

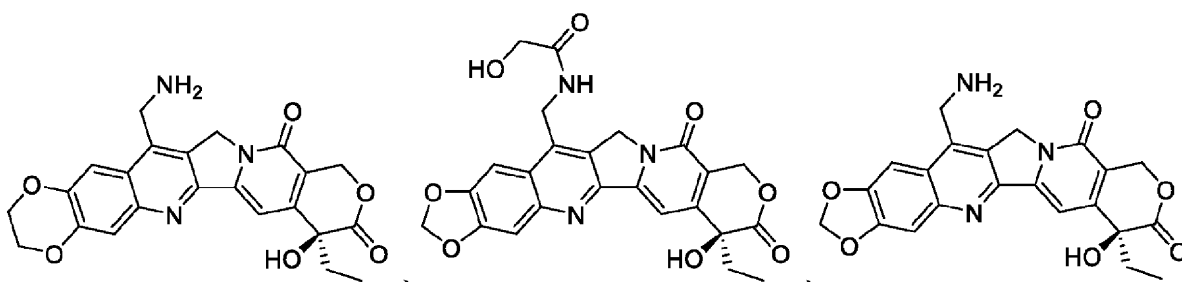
【化12】



10

から選択され、且つii)式(I)に示す化合物は、化合物：

【化13】



20

を含まない、式(I)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩。

【0009】

いくつかの実施形態において、 $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 、 $R^{a3}$ 、 $R^{a4}$ 、 $R^{a5}$ は、D、ハロゲン、CN、=OまたはOHから独立して選択される。

【0010】

いくつかの実施形態において、 $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 、 $R^{a3}$ 、 $R^{a4}$ 、 $R^{a5}$ は、ハロゲン、CN、=OまたはOHから独立して選択される。

30

【0011】

いくつかの実施形態において、 $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 、 $R^{a3}$ 、 $R^{a4}$ は、ハロゲン、CN、=OまたはOHから独立して選択される。

【0012】

いくつかの実施形態において、 $R^{a2}$ 、 $R^{a3}$ はDから独立して選択される。

【0013】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基または $C_2 - C_3$ アルキニル基から選択される。

40

【0014】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、Cl、Br、メチル基、シクロプロピル基またはエチニル基から選択される。

【0015】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、Cl、Brまたはメチル基から選択される。

【0016】

いくつかの実施形態において、 $X_1$ はNから選択される。

【0017】

いくつかの実施形態において、 $X_1$ は $CR^2$ から選択される。

【0018】

50

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、H、ハロゲン、CNから選択される、または $R^1$ 、 $R^2$ は、それらに連結される原子と共に5～6員複素環式基を形成し、前記5～6員複素環式基は、環原子として1または2個の酸素原子を含有し、前記5～6員複素環式基は、任意選択的に、D原子で置換される。

## 【0019】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、H、ハロゲン、CNから選択され、または $R^1$ 、 $R^2$ は、それらに連結される原子と共に5～6員複素環式基を形成し、前記5～6員複素環式基は、環原子として1または2個の酸素原子を含有する。

## 【0020】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、ハロゲン、CNから選択され、または $R^1$ 、 $R^2$ は、それらに連結される原子と共に5～6員複素環式基を形成し、前記5～6員複素環式基は、環原子として1または2個の酸素原子を含有する。

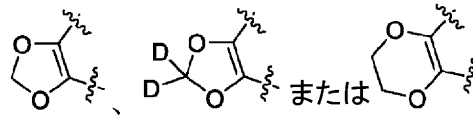
## 【0021】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、Hおよびハロゲンから選択され、または $R^1$ 、 $R^2$ は、それらに連結される原子と共に5～6員複素環式基を形成し、前記5～6員複素環式基は、環原子として1または2個の酸素原子を含有する。

## 【0022】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、H、FまたはClから選択され、または $R^1$ 、 $R^2$ は、それらに連結される原子と共に

## 【化14】

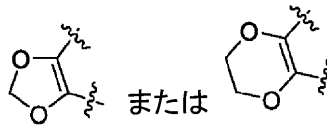


を形成する。

## 【0023】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、H、FまたはClから選択され、または $R^1$ 、 $R^2$ は、それらに連結される原子と共に

## 【化15】

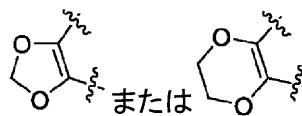


を形成する。

## 【0024】

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、FまたはClから選択され、または $R^1$ 、 $R^2$ は、それらに連結される原子と共に

## 【化16】



を形成する。

## 【0025】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、メチル基から選択され、 $R^2$ は、FまたはClから選択される。

## 【0026】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、メチル基から選択され、 $R^2$ は、Clから選択

される。

【0027】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ は、Cl、Br、シクロプロピル基またはエチニル基から選択され、 $R^2$ は、Fから選択される。

【0028】

いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、H、ハロゲン、 $NH_2$ または $NO_2$ から選択され、または $R^1$ 、 $R^5$ は、それらに連結される原子と共に5～6員ヘテロアリアル基または $C_5 - C_6$ シクロアルケニル基を形成し、前記5～6員ヘテロアリアル基または $C_5 - C_6$ シクロアルケニル基は、任意選択的に、 $R^{a5}$ で置換される。

【0029】

いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、H、ハロゲンまたは $NO_2$ から選択され、または $R^1$ 、 $R^5$ は、それらに連結される原子と共に5～6員ヘテロアリアル基または $C_5 - C_6$ シクロアルケニル基を形成し、前記5～6員ヘテロアリアル基または $C_5 - C_6$ シクロアルケニル基は、任意選択的に、 $R^{a5}$ で置換される。

10

【0030】

いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、Hまたはハロゲンから選択され、または $R^1$ 、 $R^5$ は、それらに連結される原子と共に5～6員ヘテロアリアル基を形成する。

【0031】

いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、H、ハロゲンまたは $NO_2$ から選択される。

【0032】

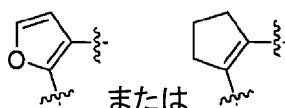
いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、Hまたはハロゲンから選択される。

20

【0033】

いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、H、Cl、F、 $NH_2$ または $NO_2$ から選択され、または $R^1$ 、 $R^5$ は、それらに連結される原子と共に

【化17】



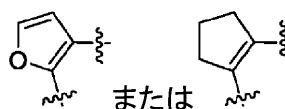
を形成する。

30

【0034】

いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、H、Cl、Fまたは $NO_2$ から選択され、または $R^1$ 、 $R^5$ は、それらに連結される原子と共に

【化18】



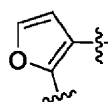
を形成する。

40

【0035】

いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、HまたはFから選択され、または $R^1$ 、 $R^5$ は、それらに連結される原子と共に

【化19】



を形成する。

【0036】

いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、H、Cl、Fまたは $NO_2$ から選択される。

50

【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^5$ は、HまたはFから選択される。

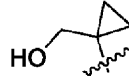
【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、Hから選択される。

【 0 0 3 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、

【 化 2 0 】



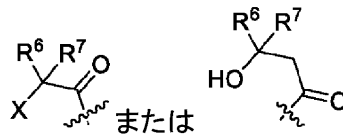
10

から選択される。

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、

【 化 2 1 】



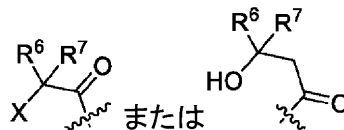
20

から選択され、Xは、 $NH_2$ またはOHから選択され、 $R^6$ は、Hまたはメチル基から選択され、 $R^7$ は、H、メチル基、イソプロピル基または任意選択的にD原子で置換されるシクロプロピル基から選択される。

【 0 0 4 1 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、

【 化 2 2 】



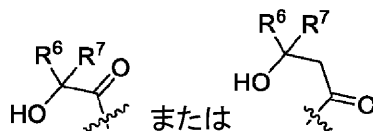
30

から選択され、Xは、 $NH_2$ またはOHから選択され、 $R^6$ は、Hまたはメチル基から選択され、 $R^7$ は、H、メチル基、イソプロピル基またはシクロプロピル基から選択される。

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、

【 化 2 3 】



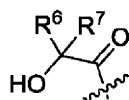
40

から選択され、 $R^6$ は、Hまたはメチル基から選択され、 $R^7$ は、H、メチル基、シクロプロピル基またはイソプロピル基から選択される。

【 0 0 4 3 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、

【 化 2 4 】



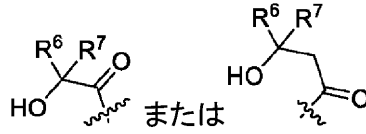
50

から選択され、 $R^6$  は、H またはメチル基から選択され、 $R^7$  は、H、メチル基、シクロプロピル基またはイソプロピル基から選択される。

【0044】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、

【化25】



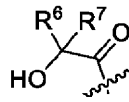
10

から選択され、 $R^6$  は、H から選択され、 $R^7$  は、H またはシクロプロピル基から選択される。

【0045】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、

【化26】



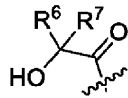
から選択され、 $R^6$  は、H から選択され、 $R^7$  は、H またはシクロプロピル基から選択される。

20

【0046】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、

【化27】



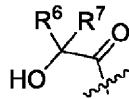
から選択され、 $R^6$ 、 $R^7$  は、それらに連結されるC原子と共にC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基を形成する。

30

【0047】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、

【化28】



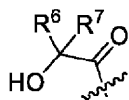
から選択され、 $R^6$ 、 $R^7$  は、それらに連結されるC原子と共にシクロプロピル基を形成する。

40

【0048】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、メチル基から選択され、 $X_1$  は、CFおよびC<sub>1</sub>から選択され、 $R^3$  は、

【化29】



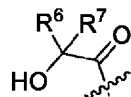
から選択され、 $R^6$ 、 $R^7$  は、それらに連結されるC原子と共にC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基を形成する。

50

【0049】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、メチル基から選択され、 $X_1$  は、 $CF$  から選択され、 $R^3$  は、

【化30】



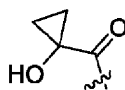
から選択され、 $R^6$ 、 $R^7$  は、それらに連結されるC原子と共に $C_3 - C_6$ シクロアルキル基を形成する。

【0050】

10

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、メチル基から選択され、 $R^2$  は、 $F$ または $Cl$ から選択され、 $R^3$  は、

【化31】



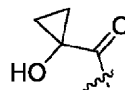
から選択される。

【0051】

いくつかの実施形態において、 $R^1$  は、メチル基から選択され、 $R^2$  は、 $F$ から選択され、 $R^3$  は、

20

【化32】



から選択される。

【0052】

いくつかの実施形態において、 $R^4$  は、 $H$ から選択される。

【0053】

30

いくつかの実施形態において、 $R^4$ 、 $R^7$  は、それぞれに連結される原子と共に5~6員複素環式基を形成する。

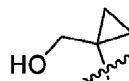
【0054】

いくつかの実施形態において、 $R^4$ 、 $R^7$  は、それぞれに連結される原子と共に5員複素環式基を形成する。

【0055】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、 $H$ または

【化33】



40

から選択され、 $R^4$  は、 $H$ から選択される。

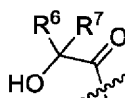
【0056】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ 、 $R^4$  は、いずれも $H$ から選択される。

【0057】

いくつかの実施形態において、 $R^4$  は、 $H$ から選択され、 $R^3$  は、

【化34】



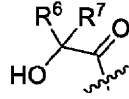
50

から選択され、 $R^6$  は、Hから選択され、 $R^7$  は、Hまたはシクロプロピル基から選択され、または $R^6$ 、 $R^7$  は、それらに連結されるC原子と共にシクロプロピル基を形成する。

【0058】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、

【化35】



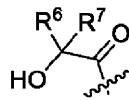
10

から選択され、 $R^6$  は、Hから選択され、 $R^4$ 、 $R^7$  は、それぞれに連結される原子と共に5～6員複素環式基を形成する。

【0059】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、

【化36】



から選択され、 $R^6$  は、Hから選択され、 $R^4$ 、 $R^7$  は、それぞれに連結される原子と共に5員複素環式基を形成する。

20

【0060】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$  は、それぞれに連結される原子と共に

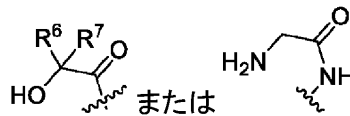
【化37】



を形成し、 $R^3$  は、H、

【化38】

30



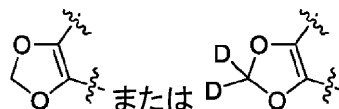
から選択され、 $R^4$  は、Hから選択され、 $R^6$  は、Hから選択され、 $R^7$  は、Hまたは任意選択的にD原子で置換されるシクロプロピル基から選択され、または $R^6$ 、 $R^7$  は、それらに連結されるC原子と共に $C_3 - C_6$ シクロアルキル基を形成する。

【0061】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$  は、それぞれに連結される原子と共に

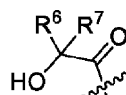
【化39】

40



を形成し、 $R^3$  は、

【化40】

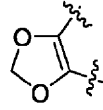


50

から選択され、 $R^4$ は、Hから選択され、 $R^6$ は、Hから選択され、 $R^7$ は、任意選択的にD原子で置換されるシクロプロピル基から選択され、または $R^6$ 、 $R^7$ は、それらに連結されるC原子と共にシクロプロピル基を形成する。

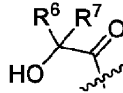
【0062】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ は、それぞれに連結される原子と共に  
【化41】



10

を形成し、 $R^3$ は、  
【化42】

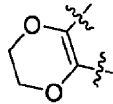


から選択され、 $R^4$ は、Hから選択され、 $R^6$ は、Hから選択され、 $R^7$ は、シクロプロピル基から選択され、または $R^6$ 、 $R^7$ は、それらに連結されるC原子と共に $C_3 - C_6$ シクロアルキル基を形成する。

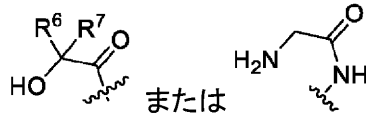
【0063】

20

いくつかの実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ は、それぞれに連結される原子と共に  
【化43】



を形成し、 $R^3$ は、H、  
【化44】

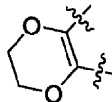


30

から選択され、 $R^4$ は、Hから選択され、 $R^6$ は、Hから選択され、 $R^7$ は、Hまたはシクロプロピル基から選択され、または $R^6$ 、 $R^7$ は、それらに連結されるC原子と共に $C_3 - C_6$ シクロアルキル基を形成する。

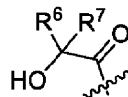
【0064】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ は、それぞれに連結される原子と共に  
【化45】



40

形成し、 $R^3$ は、  
【化46】



から選択され、 $R^4$ は、Hから選択され、 $R^6$ は、Hから選択され、 $R^7$ は、Hまたはシクロプロピル基から選択され、または $R^6$ 、 $R^7$ は、それらに連結されるC原子と共にC

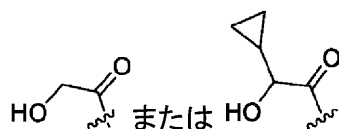
50

3 - C<sub>6</sub>シクロアルキル基を形成する。

【0065】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>は、それらに連結される原子と共に5～6員ヘテロアリール基またはC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルケニル基を形成し、R<sup>3</sup>は、

【化47】



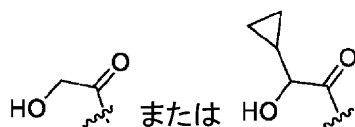
10

から選択される。

【0066】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>は、それらに連結される原子と共に5～6員ヘテロアリール基を形成し、R<sup>3</sup>は、

【化48】



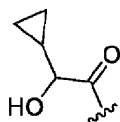
20

から選択される。

【0067】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>は、それらに連結される原子と共に5～6員ヘテロアリール基を形成し、R<sup>3</sup>は、

【化49】



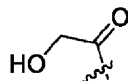
30

から選択される。

【0068】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>は、それらに連結される原子と共に5～6員ヘテロアリール基を形成し、R<sup>3</sup>は、

【化50】



から選択される。

【0069】

いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は、Hから選択され、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>は、それらに連結される原子と共に5～6員ヘテロアリール基またはC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルケニル基を形成する。

【0070】

いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は、Hから選択され、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>は、それらに連結される原子と共にC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルケニル基を形成する。

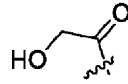
【0071】

いくつかの実施形態において、R<sup>2</sup>は、Hから選択され、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>は、それらに連結される原子と共に5～6員ヘテロアリール基を形成する。

【0072】

50

いくつかの実施形態において、 $R^2$ は、Hから選択され、 $R^1$ 、 $R^5$ は、それらに連結される原子と共に5～6員ヘテロアリール基を形成し、 $R^3$ は、  
 【化51】



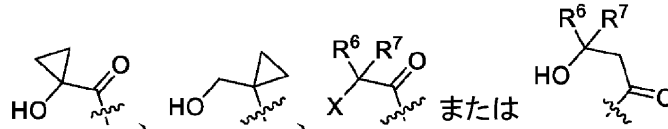
から選択される。

【0073】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、H、

10

【化52】



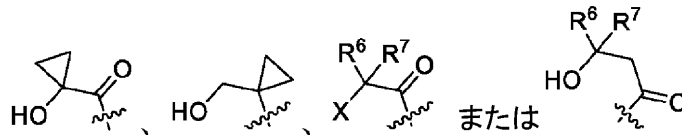
から選択され、ここで、Xは、 $NH_2$ またはOHから選択され、 $R^6$ は、Hまたはメチル基から選択され、 $R^7$ は、H、メチル基、イソプロピル基または任意選択的にD原子で置換されるシクロプロピル基から選択され、 $R^4$ は、Hから選択され、または $R^4$ 、 $R^7$ は、それぞれに連結される原子と共に5員複素環式基を形成する。

20

【0074】

いくつかの実施形態において、 $R^3$ は、H、

【化53】



から選択され、ここで、Xは、 $NH_2$ またはOHから選択され、 $R^6$ は、Hまたはメチル基から選択され、 $R^7$ は、H、メチル基、イソプロピル基またはシクロプロピル基から選択され、 $R^4$ は、Hから選択される。

30

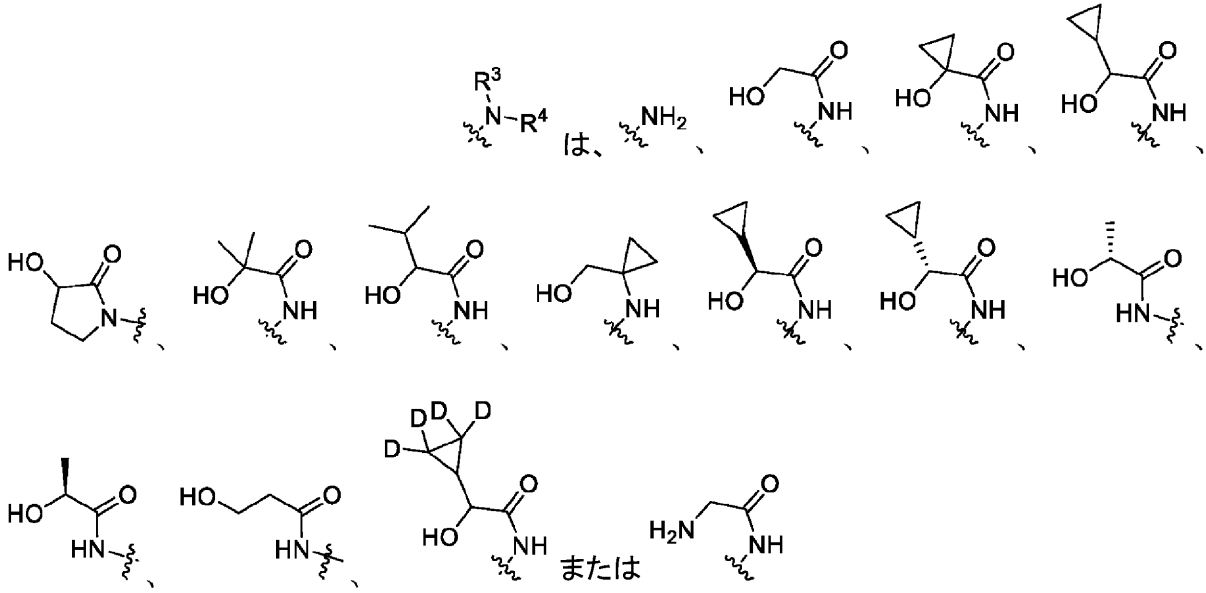
【0075】

いくつかの実施形態において、構造単位

40

50

【化54】



10

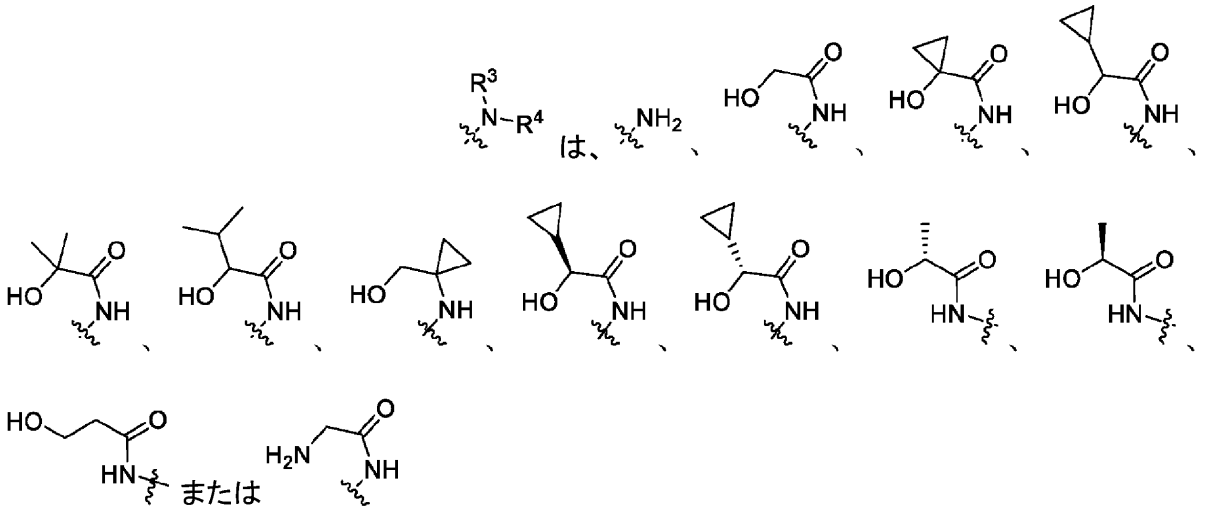
から選択される。

【0076】

20

いくつかの実施形態において、構造単位

【化55】



30

から選択される。

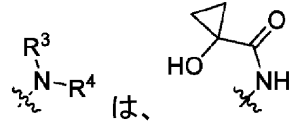
【0077】

40

いくつかの実施形態において、構造単位



【化59】

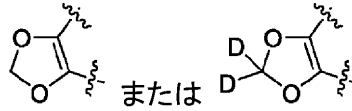


から選択される。

【0081】

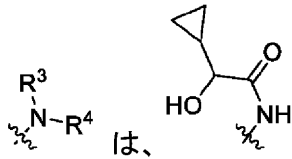
いくつかの実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ は、それらに連結される原子と共に  
【化60】

10



を形成し、構造単位

【化61】

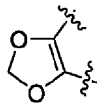


20

から選択される。

【0082】

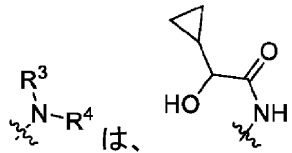
いくつかの実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ は、それぞれに連結される原子と共に  
【化62】



30

を形成し、構造単位

【化63】

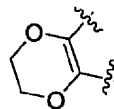


から選択される。

【0083】

いくつかの実施形態において、 $R^1$ 、 $R^2$ は、それぞれに連結される原子と共に  
【化64】

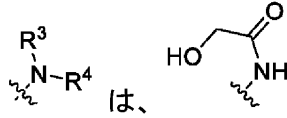
40



を形成し、構造単位

50

【化65】

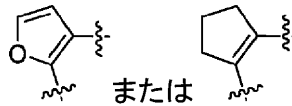


から選択される。

【0084】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>は、それらに連結される原子と共に

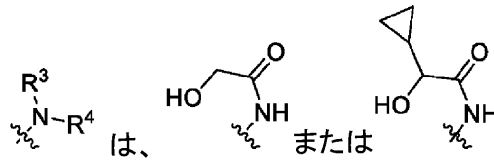
【化66】



10

を形成し、構造単位

【化67】



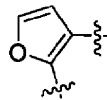
20

から選択される。

【0085】

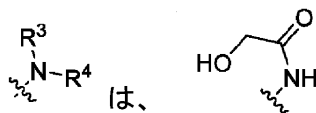
いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>は、それらに連結される原子と共に

【化68】



を形成し、構造単位

【化69】



30

から選択される。

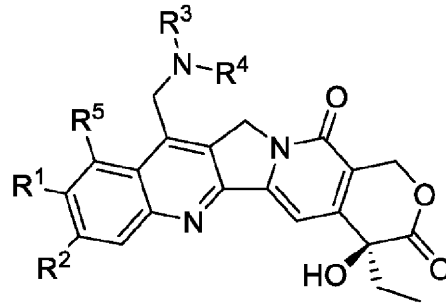
【0086】

いくつかの実施形態において、式(I)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩は、式(Ia)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩から選択され、

40

50

【化 7 0】



(Ia)

10

ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ は以上に定義されるとおりである。

【0087】

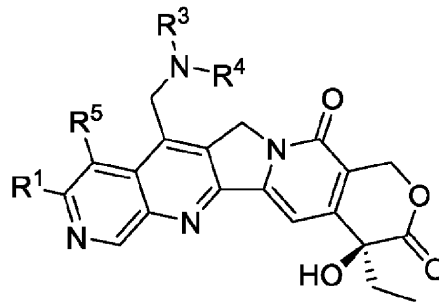
理解すべきこととして、式(Ia)に関する請求項11では、請求項11が前述の請求項xを引用する場合、前記式(Ia)における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ は、請求項xに定義されるとおりである。例えば、請求項11が前述の請求項1を引用する場合、前記式(Ia)における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ は、請求項1に定義されるとおりであり、請求項11が前述の請求項2を引用する場合、前記式(Ia)における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ は、請求項2に定義されるとおりであり、以下同様である。

【0088】

20

いくつかの実施形態において、式(I)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩は、式(Ib)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩から選択され、

【化 7 1】



(Ib)

30

ここで、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ は、以上に定義されるとおりである。

【0089】

理解すべきこととして、式(Ib)に関する請求項12では、請求項12が前述の請求項xを引用する場合、前記式(Ib)における $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ は、請求項xに定義されるとおりである。例えば、請求項12が前述の請求項1を引用する場合、前記式(Ib)における $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ は、請求項1に定義されるとおりであり、請求項12が前述の請求項2を引用する場合、前記式(Ib)における $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ は、請求項2に定義されるとおりであり、以下同様である。

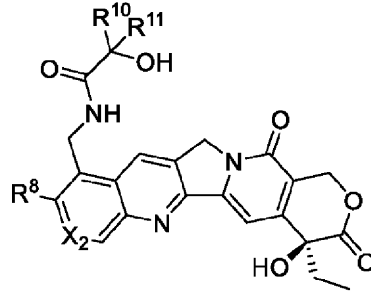
40

【0090】

本開示は、式(II)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩を提供し、

50

## 【化 7 2】



(II)

10

ここで、

$R^8$  は、ヒドロキシ基、ハロゲン、CN、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基または $C_2 - C_6$ アルキニル基から選択され、

$X_2$  は、 $CR^9$ またはNから選択され、

$R^9$  は、H、ハロゲン、CNから選択され、または $R^8$ 、 $R^9$ は、それぞれに連結される原子と共に5～6員複素環式基を形成し、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ は、H、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基から独立して選択され、または $R^{10}$ 、 $R^{11}$ は、それらに連結されるC原子と共に $C_3 - C_6$ シクロアルキル基を形成する。

20

## 【0091】

いくつかの実施形態において、 $R^8$ は、ヒドロキシ基、ハロゲンまたはCNから選択される。

## 【0092】

いくつかの実施形態において、 $R^8$ は、ヒドロキシ基から選択される。

## 【0093】

いくつかの実施形態において、 $X_2$ は、CHから選択される。

## 【0094】

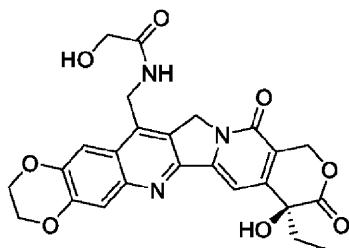
いくつかの実施形態において、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ は、いずれもHから選択される。

## 【0095】

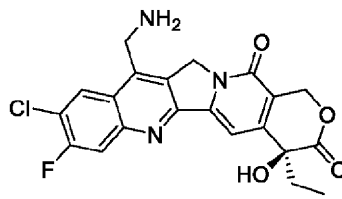
矛盾しない限り、上記実施形態は、組み合わせられた実施形態の特徴を含む技術案を形成するように、任意に組み合わせられてもよいことが理解されるべきである。このような組み合わせられた技術案は、本発明の範囲内にある。いくつかの実施形態において、前記式(I)または式(II)に示す化合物、またはその立体異性体または薬学的に許容可能な塩は、以下の化合物、またはその立体異性体または薬学的に許容可能な塩を含み、

30

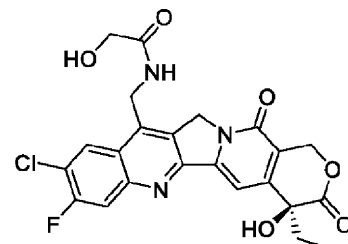
## 【化 7 3】



1



2

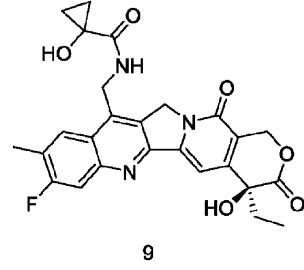
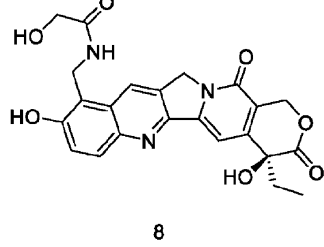
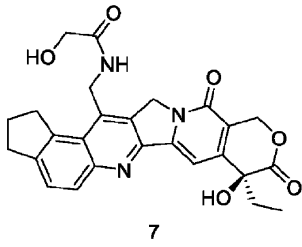
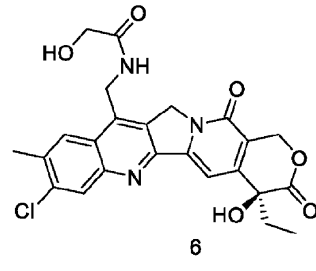
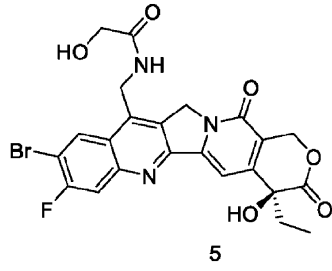
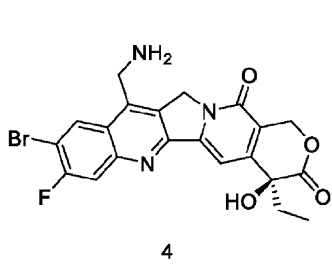


3

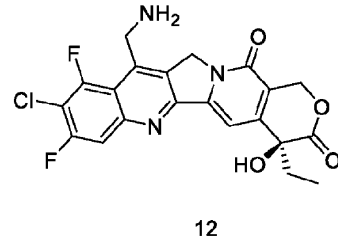
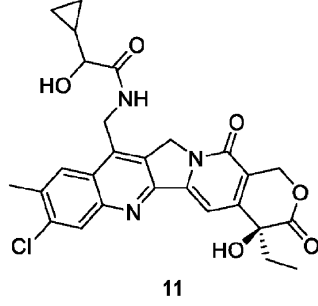
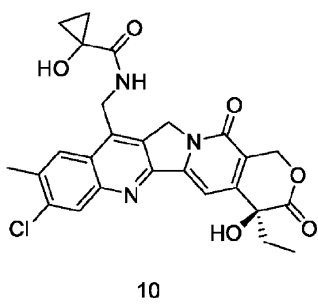
40

50

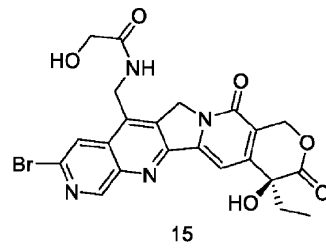
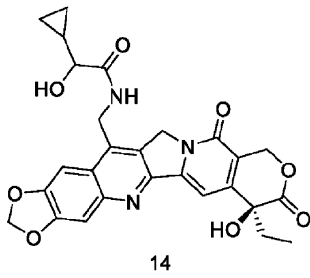
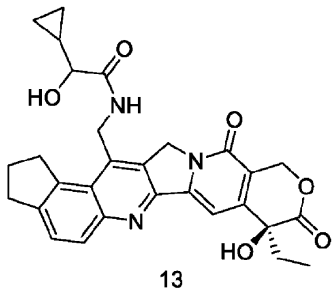
【化 7 4】



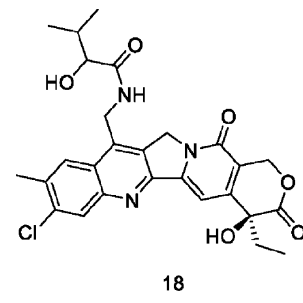
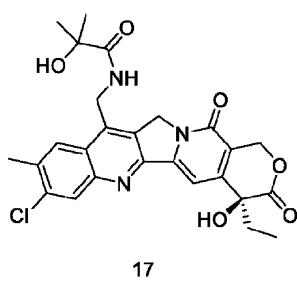
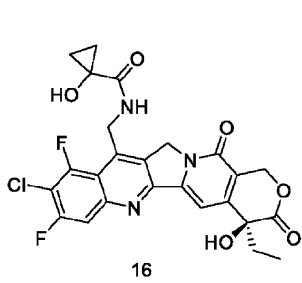
10



20

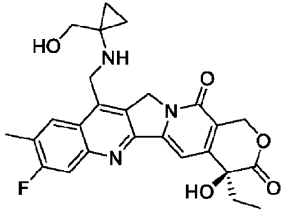


30

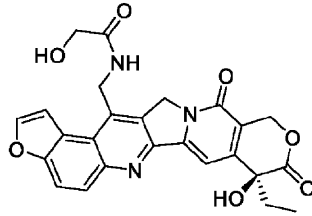


40

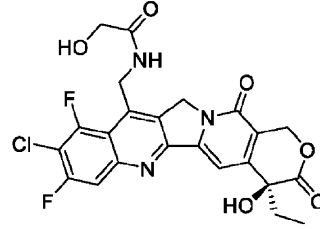
【化 7 5】



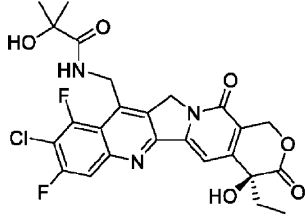
19



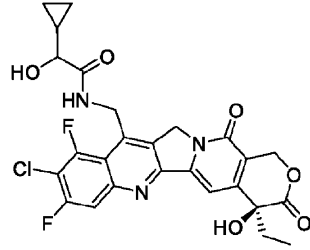
20



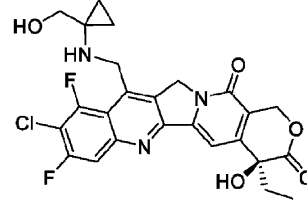
21



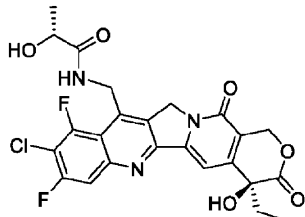
22



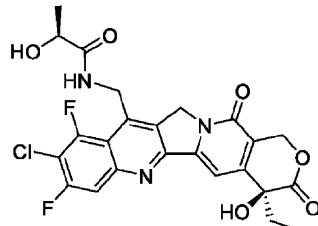
23



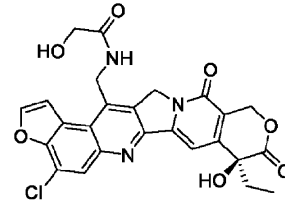
24



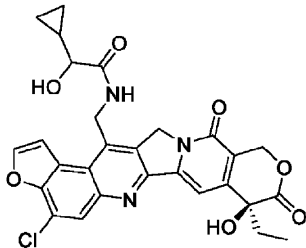
25



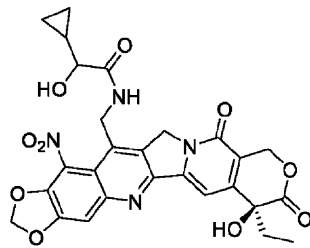
26



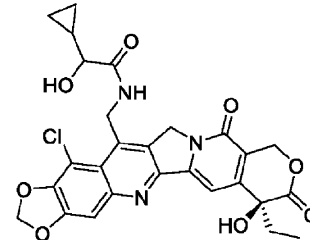
27



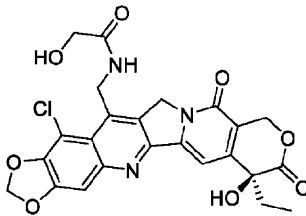
28



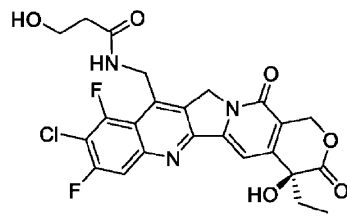
29



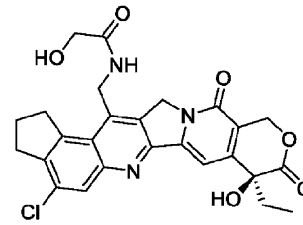
30



31



32



33

10

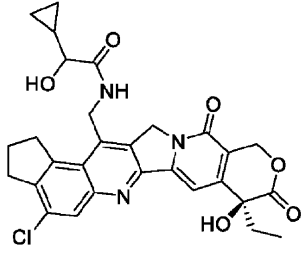
20

30

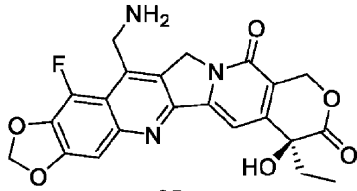
40

50

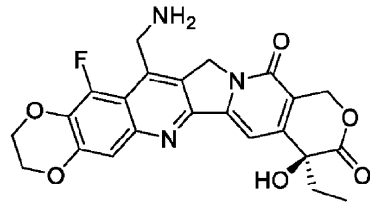
【化 7 6】



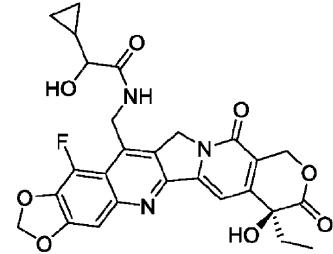
34



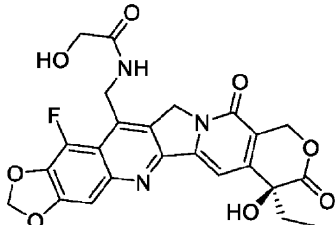
35



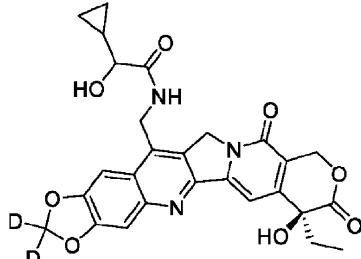
36



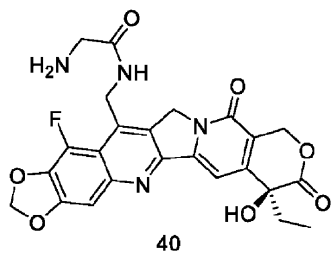
37



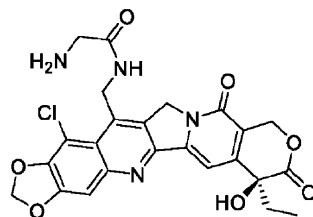
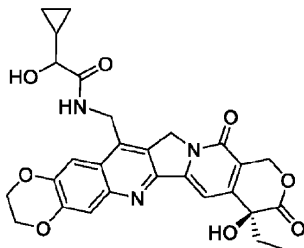
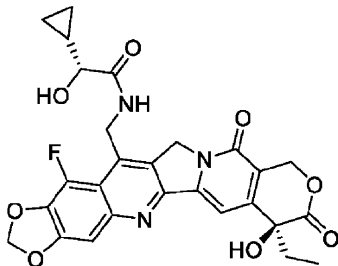
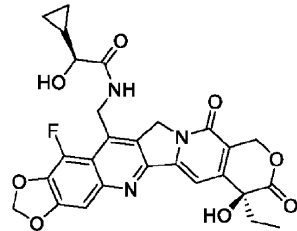
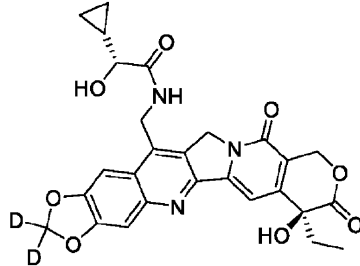
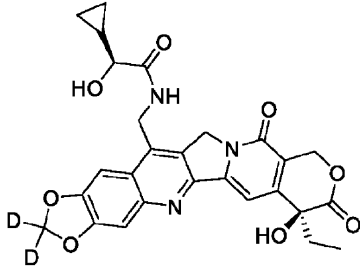
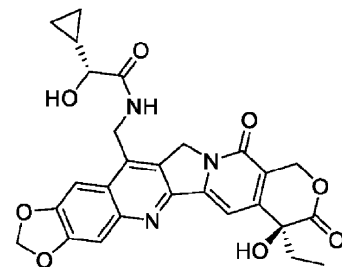
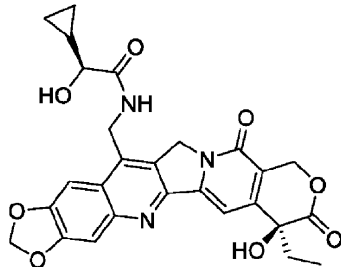
38



39



40



10

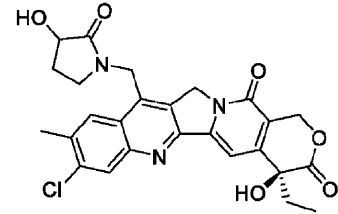
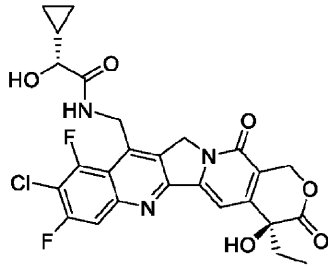
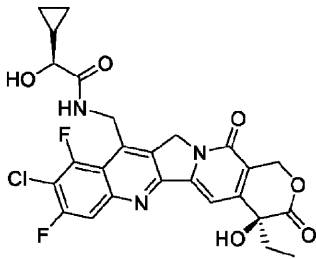
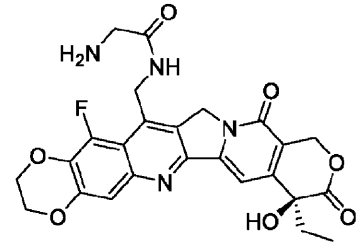
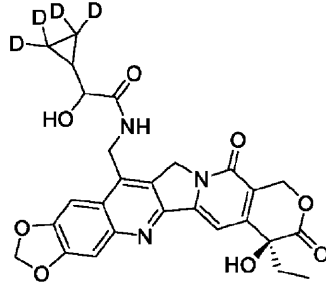
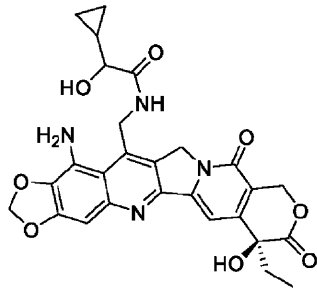
20

30

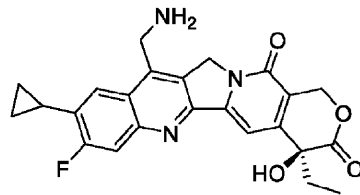
40

50

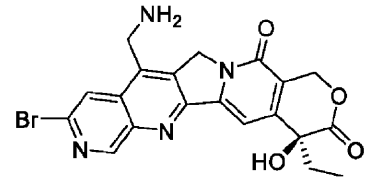
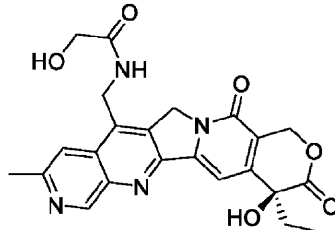
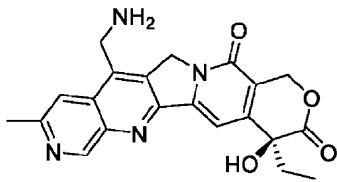
## 【化 7 7】



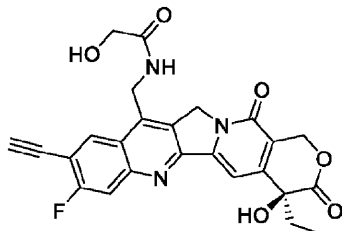
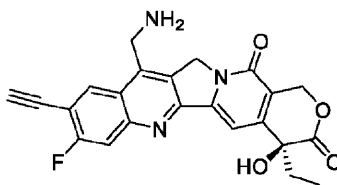
10



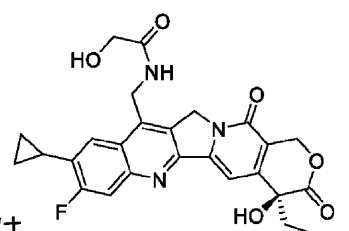
20



30



または



。

## 【0096】

本開示は、薬物組成物をさらに提供し、それは、式(I)もしくは式(II)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩および薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

40

## 【0097】

さらに、本開示は、式(I)もしくは式(II)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはその薬物組成物の、トポイソメラーゼI関連疾患を予防または治療するための薬物の調製における使用を提供する。

## 【0098】

さらに、本開示は、式(I)もしくは式(II)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはその薬物組成物の、トポイソメラーゼI関連疾患の予防または治療における使用を提供する。

## 【0099】

50

さらに、本開示は、トポイソメラーゼⅠ関連疾患を予防または治療するための式(Ⅰ)もしくは式(ⅠⅠ)化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはその薬物組成物を提供する。

【0100】

本開示は、トポイソメラーゼⅠ関連疾患を治療する方法をさらに提供し、該方法は、治療上有効量の式(Ⅰ)もしくは式(ⅠⅠ)化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはその薬物組成物、または本開示に記載の式(Ⅰ)もしくは式(ⅠⅠ)化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩を含む薬物製剤を患者に投与することを含む。

【0101】

いくつかの実施形態において、前記トポイソメラーゼⅠ関連疾患は、癌を含むが、それらに限らない。

【0102】

さらに、本開示は、式(Ⅰ)もしくは式(ⅠⅠ)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはその薬物組成物の、抗腫瘍薬物の調製における使用を提供する。

【0103】

さらに、本開示は、式(Ⅰ)もしくは式(ⅠⅠ)に示す化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはその薬物組成物の抗腫瘍における使用を提供する。

【0104】

さらに、本開示は、抗腫瘍のための式(Ⅰ)もしくは式(ⅠⅠ)化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはその薬物組成物を提供する。

【0105】

本開示は、腫瘍を治療する方法をさらに提供し、該方法は、治療上有効量の式(Ⅰ)もしくは式(ⅠⅠ)化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩、もしくはその薬物組成物、または本開示に記載の式(Ⅰ)もしくは式(ⅠⅠ)化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩を含む薬物製剤を患者に投与することを含む。

用語の定義および説明

【0106】

特に断りのない限り、本開示で使用される用語は、以下の意味を有し、本開示に記載の基および用語定義は、その例としての定義、例示的定義、好ましい定義、表に記載の定義、実施例における具体的な化合物の定義などを含み、互いに任意に組み合わせ結合してもよい。特定の用語は、特に定義されない限り、不確定または不明確であると見なされるべきではなく、当分野の一般的な意味に従って解釈されるべきである。商品名が本明細書に存在する場合、それに対応する商品またはその活性成分を指すことが意図される。

【0107】

本明細書では、

【化78】



は、連結部位を表す。

【0108】

本明細書におけるラセミ化合物またはエナンチオピュアな化合物の図示法は、Maeher, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120に由来したものである。特に断りのない限り、くさび結合およびハッシュくさび結合

10

20

30

40

50

## 【化 7 9】



で立体中心の絶対配置を示し、黒実線の結合および点線の結合

## 【化 8 0】



で立体中心の相対配置（例えば、脂環式化合物のシス - トランス配置）を示す。

10

## 【0 1 0 9】

「互変異性体」という用語は、分子におけるある原子が二つの位置で迅速に移動して産生した官能基異性体を指す。本開示の化合物は、互変異性化現象を示し得る。互変異性化した化合物には、二つまたは複数の相互変換可能な種類が存在し得る。互変異性体は、一般的に平衡形態で存在し、単一の互変異性体を分離しようとする場合、通常、混合物を生成し、その物理化学的性質が化合物の混合物と一致する。平衡の位置は、分子内の化学的性質に依存する。例えば、多くの脂肪族アルデヒドおよびケトン、例えば、アセトアルデヒドにおいて、ケトン型が優勢であり、一方、フェノールでは、エノール型が優勢である。本開示は、化合物の全ての互変異性形態を含む。

## 【0 1 1 0】

20

「立体異性体」という用語は、分子における原子の立体配列方式が異なることにより生じる異性体を指し、シス - トランス異性体、鏡像異性体および非鏡像異性体を含む。

## 【0 1 1 1】

本開示の化合物は、不斉原子、例えば、炭素原子、硫黄原子、窒素原子、リン原子または不斉二重結合を有し得るため、本開示の化合物に特定の幾何または立体異性体形態が存在し得る。特定の幾何または立体異性体形態は、シスおよびトランス異性体、E型およびZ型幾何異性体、(-) - および(+) - エナンチオマー、(R) - および(S) - エナンチオマー、非鏡像異性体、(D) - 異性体、(L) - 異性体、並びにそのラセミ混合物または他の混合物、例えば、鏡像異性体またはジアステレオマーから濃縮された混合物を含んでもよく、以上の全てのこれらの異性体およびそれらの混合物は、いずれも本開示の化合物の定義範囲内にある。アルキル基などの置換基には、別の不斉炭素原子、不斉硫黄原子、不斉窒素原子または不斉リン原子が存在してもよく、全ての置換基に関与するこれらの異性体およびそれらの混合物も、いずれも本開示の化合物の定義範囲に含まれている。本開示の不斉原子含有化合物は、光学活性が純粋な形態またはラセミ形態で分離され得、光学活性が純粋な形態は、ラセミ混合物から分割されるか、またはキラル原料またはキラル試薬を用いて合成され得る。

30

## 【0 1 1 2】

「置換される」という用語は、特定の原子上の任意の一つまたは複数の水素原子が置換基で置換されることを指し、特定の原子の原子価が正常であり、且つ置換後の化合物が安定的であればよい。置換基がオキソ（即ち=O）である場合、二つの水素原子が置換されることを意味し、オキソがアリール基には発生しない。

40

## 【0 1 1 3】

「任意選択」または「任意選択的に」という用語は、後述する事象または状況が発生する可能性があるか、または発生しない可能性があることを意味し、該記述は前記事象または状況が発生することと、発生しないこととを含む。例えば、エチル基が「任意選択」的にハロゲンで置換されることは、エチル基が、非置換(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、単置換（例えば、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Clなど）、多置換（例えば、CHFCH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、CHFCH<sub>2</sub>Cl、CH<sub>2</sub>CHCl<sub>2</sub>など）または完全置換（CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>、CCl<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>など）であってもよい。当業者であれば理解できるように、一つまたは複数の置換基を含む任意の基について、空間的に存在不可能および/ま

50

たは合成不可能いかなる置換または置換パターンも導入されない。

【0114】

いずれかの変数（例えば、 $R^a$ 、 $R^b$ ）が化合物の組成または構造に一回以上現れる場合、その定義は、いずれの場合にも独立している。例えば、一つの基が2つの $R^b$ で置換されれば、各 $R^b$ は、いずれも独立した選択肢を有する。

【0115】

一つ連結基の数が0であり、例えば、 $-(CH_2)_0-$ の場合、該連結基が結合であることを示す。

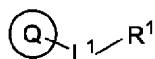
【0116】

そのうちの一つ変数が化学結合から選択されるかまたは存在しない場合、それに連結される二つの基が直接連結されることを示し、例えば、 $A-L-Z$ では、 $L$ が結合を表す場合、該構造は、実際には $A-Z$ であることを示す。

【0117】

本明細書に關与する連結基は、その連結方向が指定されていない場合、任意の連結方向を有する。例えば、構造単位

【化81】



における $L^1$ が「 $C_1-C_3$ アルキレン- $O$ 」から選択される場合、 $L^1$ は、左から右への読み取り順序と同じ方向に環 $Q$ および $R^1$ を連結して「環 $Q-C_1-C_3$ アルキレン- $O-R^1$ 」を構成してもよいし、左から右への読み取り順序の逆方向に環 $Q$ および $R^1$ を連結して「環 $Q-O-C_1-C_3$ アルキレン- $R^1$ 」を構成してもよい。

【0118】

本明細書における $C_m-C_n$ は、 $m \sim n$ の範囲中の整数個の炭素原子を有することを意味する。例えば「 $C_1-C_{10}$ 」は、該基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、6個の炭素原子、7個の炭素原子、8個の炭素原子、9個の炭素原子または10個の炭素原子を有し得ることを意味する。

【0119】

「アルキル基」という用語は、一般式が $C_nH_{2n+1}$ である炭化水素基を指し、該アルキル基は、直鎖または分岐鎖であってもよい。「 $C_1-C_6$ アルキル基」という用語は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖飽和炭化水素基を表すと理解されるべきである。前記アルキル基は、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、 $s$ -ブチル基、 $t$ -ブチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、1-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、ネオペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、2-エチルブチル基、1-エチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基または1,2-ジメチルブチル基などを含むが、それらに限らず、「 $C_1-C_3$ アルキル基」という用語は、1~3個の炭素原子を含有するアルキル基、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基を指す。

【0120】

本明細書に記載の「 $C_1-C_6$ アルキル基」は、「 $C_1-C_3$ アルキル基」をさらに含んでもよい。

【0121】

「アルキニル基」という用語は、少なくとも一つの三重結合を有する、炭素原子および水素原子からなる直鎖または分岐鎖の不飽和脂肪族炭化水素基を指す。例えば、「 $C_2-C_6$ アルキニル基」という用語は、直鎖または分岐鎖の炭化水素基として理解されるべきであり、それは、一つまたは複数の三重結合を含み、且つ2、3、4、5または6個の炭

10

20

30

40

50

素原子を有する。「C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニル基」の例は、エチニル基(-C≡CH)、プロパ-1-アルキニル基(1-プロピニル基、-C≡CCH<sub>3</sub>)、プロパ-2-アルキニル基(-CH<sub>2</sub>C≡CH)、ブタ-1-アルキニル基、ブタ-2-アルキニル基またはブタ-3-アルキニル基を含むが、それらに限らない。「C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニル基」は、「C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub>アルキニル基」を含んでもよく、「C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub>アルキニル基」の例としては、エチニル基(-C≡CH)、プロパ-1-アルキニル基(1-プロピニル基、-C≡CCH<sub>3</sub>)、プロパ-2-アルキニル基(-CH<sub>2</sub>C≡CH)が挙げられる。

## 【0122】

「シクロアルキル基」という用語は、完全に飽和し、単環、縮合環、架橋環またはスピロ環などの形態で存在する炭素環基を指す。「C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキル基」という用語は、3、4、5または6個の環炭素原子を有するシクロアルキル基を指し、具体的な例は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などを含むが、それらに限らない。

10

## 【0123】

「シクロアルケニル基」という用語は、不完全に飽和し、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有し、単環、縮合環、架橋環またはスピロ環などの形態で存在する非芳香族炭素環基を指す。別段の指示がない限り、該炭素環は、通常、5~8員環である。「C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルケニル基」という用語は、環原子数が5、6または7であるシクロアルケニル基を指し、具体的な例は、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプテニル基またはシクロヘプタジエニル基などを含むが、それらに限らない。「C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルケニル基」という用語は、「C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルケニル基」などの範囲を含んでもよい。「C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルケニル基」という用語は、環原子数が5または6であるシクロアルケニル基を指し、具体的な例は、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基などを含むが、それらに限らない。

20

## 【0124】

「複素環式基」という用語は、完全に飽和するかまたは部分的に飽和する単環、縮合環、スピロ環または架橋環基を指し、その環原子には1~5個(例えば1~3個または1~2個)のヘテロ原子またはヘテロ原子団(即ちヘテロ原子を含有する原子団)が含有されており、前記「ヘテロ原子またはヘテロ原子団」は、窒素原子(N)、酸素原子(O)、硫黄原子(S)、リン原子(P)、ホウ素原子(B)、-S(=O)<sub>2</sub>-、-S(=O)-、-P(=O)<sub>2</sub>-、-P(=O)-、-NH-、-S(=O)(=NH)-、-C(=O)NH-または-NHC(=O)NH-などを含むが、それらに限らない。「4~7員複素環式基」という用語は、環原子数が4、5、6または7である複素環式基を指し、その環原子には、以上の記載から独立して選択される1~3個のヘテロ原子またはヘテロ原子団が含有されている。ここで、4員複素環式基の例は、アゼチジニル基、オキセタニル基を含むが、それらに限らず、5員複素環式基の例は、テトラヒドロフラニル基、ジオキソリル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピロリニル基、4,5-ジヒドロオキサゾールまたは2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル基を含むが、それらに限らず、6員複素環式基の例は、テトラヒドロピラニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、ジチアニル基、チオモルホリニル基、ピペラジニル基、トリチアニル基、テトラヒドロピリジニル基または4H-[1,3,4]チアジアニル基を含むが、それらに限らず、7員複素環式基の例は、ジアザシクロヘプチル基を含むが、それらに限らない。「4~7員複素環式基」は、「4~7員ヘテロシクロアルキル基」、「5~6員複素環式基」、「5~6員ヘテロシクロアルキル基」などの範囲を含んでもよい。

30

40

## 【0125】

「5~6員ヘテロアリアル基」という用語は、5または6個の環原子を有する芳香族環式基を指し、それは、N、OおよびSから独立して選択される1~3個、例えば、1~2個のヘテロ原子を含む。5~6員ヘテロアリアル基の例は、チエニル基、フラニル基、ピロール基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソオキサ

50

ゾリル基、イソチアゾリル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、チアジアゾール基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピリジニル基またはトリアジニル基などを含むが、それらに限らない。

【0126】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。

【0127】

「治療有効量」という用語は、(i)特定の疾患、病態または障害を治療し、(ii)特定の疾患、病態または障害の一つまたは複数の症状を軽減、改善または除去し、または(iii)本明細書に記載の特定の疾患、病態または障害の一つまたは複数の症状の発作を遅延させる本開示の化合物の用量を意味することが意図されている。「治療有効量」となる本開示の化合物の量は、該化合物、疾患状態およびその重症度、投与方式並びに治療対象である哺乳動物の年齢に応じて変化するが、一般的には、当業者により、その自身が持っている知識および本開示の内容に基づいて確定されてもよい。

10

【0128】

「予防」という用語は、本開示に記載の化合物または製剤を投与して、疾患または前記疾患に関連する一つまたは複数の症状を予防することを意味し、特にこのような個体（例えば、哺乳動物）が該疾患状態に罹患しやすいが、該疾患状態に罹患していると診断されていない場合、疾患または疾患状態が個体（例えば、哺乳動物）に現れることを予防することを含む。

【0129】

「薬学的に許容可能な」という用語は、信頼できる医学的判断の範囲において、過度の毒性、刺激性、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒトおよび動物の組織と接触して好適に使用され、合理的なリスク/ベネフィット比に見合った化合物、材料、組成物および/または剤形に関するものである。

20

【0130】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、薬学的に許容可能な酸または塩基の塩を指し、化合物と無機酸または有機酸との間で形成される塩、および化合物と無機塩基または有機塩基との間で形成される塩を含む。

【0131】

「薬物組成物」という用語は、一つまたは複数の本開示の化合物またはその塩と、薬学的に許容可能な賦形剤との混合物を指す。薬物組成物の目的は、本開示の化合物の有機体への投与を容易にすることである。

30

【0132】

「薬学的に許容可能な賦形剤」という用語は、有機体に対して明らかな刺激作用がなく、且つ該活性化合物の生物学的活性および性能を損なわない賦形剤を指す。適切な賦形剤は、当業者に周知のものであり、例えば、炭水化物、ワックス、水溶性および/または水膨潤性ポリマー、親水性または疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、水などである。

【0133】

「患者」という用語は、哺乳動物と非哺乳動物とを含む。哺乳動物の例は、哺乳類の任意のメンバーを含むが、それらに限らない：ヒト、非ヒト霊長類動物（例えば、チンパンジーおよび他の類人猿およびサル）、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタのような家畜、ウサギ、イヌおよびネコのような家庭飼育動物、齧歯類動物、例えば、ラット、マウスおよびモルモットなどを含む実験動物。非ヒト哺乳動物の例は、鳥類および魚類などを含むが、それらに限らない。本明細書による、方法および組成物に関連する一実施形態では、前記哺乳動物はヒトである。「患者」および「個体」という用語は、交換可能に使用される。

40

【0134】

用語「含む (comprise)」または「包含する (comprise)」およびそれらの英語の変形、例えば、comprisesまたはcomprisingは、オープンで非排他的な意味、即ち「含むが、それらに限らない」として理解されるべきである。

50

## 【0135】

本開示は、本明細書に記載のものと同じであるが、一つまたは複数の原子が、自然に一般に見られる原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子で置換される、同位体により標識される本開示の化合物をさらに含む。本開示の化合物に結合可能な同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素の同位体が挙げられ、例えば、それぞれ $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ および $^{36}\text{Cl}$ などである。

## 【0136】

いくつかの同位体により標識される本開示の化合物（例えば、 $^3\text{H}$ および $^{14}\text{C}$ により標識されるもの）は、化合物および/または基質組織分布分析に用いられてもよい。トリチウム化（即ち $^3\text{H}$ ）および炭素-14（即ち $^{14}\text{C}$ ）同位体は、それらの容易な調製および検出可能性のために特に好ましい。陽電子放出同位体、例えば、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{11}\text{C}$ と $^{18}\text{F}$ は、陽電子放出断層撮影（PET）研究に使用して、基質占有率を測定することができる。同位体により標識される本開示の化合物は、通常、以下のスキームおよび/または実施例に開示されるものと類似する下記手順により、同位体により標識されていない試薬を同位体により標識される試薬で置換することによって調製することができる。

10

## 【0137】

本開示の薬物組成物は、本開示の化合物を薬学的に許容可能な適切な賦形剤と組み合わせることによって調製することができ、例えば、錠剤、丸薬、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤、吸入剤、ゲル剤、マイクロスフェアおよびエアゾール剤などのような固形、半固形、液体または気体制剤として製剤化されてもよい。

20

## 【0138】

本開示の化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容可能な塩もしくはその薬物組成物を投与する典型的な経路は、経口、直腸、局所、吸入、非経口、舌下、腔内、鼻腔内、眼内、腹膜内、筋肉内、皮下、静脈内投与を含むが、それらに限らない。

## 【0139】

本開示の薬物組成物は、従来 of 混合法、溶解法、造粒法、乳化法、凍結乾燥法などのような当分野に周知の方法で製造され得る。

## 【0140】

いくつかの実施形態において、薬物組成物は、経口形態である。経口投与について、活性化合物を当分野に周知の薬学的に許容可能な賦形剤と混合することによって、該薬物組成物を製剤化することができる。これらの賦形剤は、患者への経口投与のために、本開示の化合物を錠剤、丸薬、トローチ剤、糖衣剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、スラリー剤、懸濁剤などとして製剤化することができる。

30

## 【0141】

固形経口組成物は、従来 of 混合、充填または打錠方法によって調製され得る。例えば、下記方法によって得られ得る。前記の活性化合物を固体賦形剤と混合し、得られた混合物を任意選択的に粉碎し、必要であれば、他の適切な賦形剤を加え、そして該混合物を顆粒に加工して、錠剤または糖衣剤のコアを得た。適切な賦形剤は、粘着剤、希釈剤、崩壊剤、潤滑剤、流動化剤、甘味剤または矯味剤などを含むが、それらに限らない。

40

## 【0142】

薬物組成物は、非経口投与、例えば、適切な単位剤形の無菌溶液剤、懸濁剤または凍結乾燥製品にも適する。

## 【0143】

本明細書に記載の一般式I化合物の全ての投与方法において、1日あたりの投与量は、単独または個別用量の形態で、 $0.01 \sim 200 \text{ mg/kg}$  体重であり、好ましくは、 $0.05 \sim 50 \text{ mg/kg}$  体重であり、さらに好ましくは、 $0.1 \sim 30 \text{ mg/kg}$  体重である。

## 【発明を実施するための形態】

50

## 【0144】

以下では、本開示のスキームを実施例によって詳しく説明するが、本開示に対するいかなる不利な限定も意味するものではない。本明細書では、本開示のスキームが詳しく説明され、その発明を実施するための形態も開示されており、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、本開示の発明を実施するための形態に対する様々な改変および改良を行うことが当業者には明らかであろう。本開示で使用される全ての試薬は、市販されており、さらなる精製を必要とせずに使用することができる。

## 【0145】

特に明記されていない限り、混合溶媒で示される割合は体積混合比である。

## 【0146】

特に明記されていない限り、%はwt%を指す。

## 【0147】

化合物は、手作業またはChemDraw（登録商標）ソフトウェアにより命名され、市販の化合物は、サプライヤーカタログ名を用いる。

## 【0148】

化合物の構造は、核磁気共鳴（NMR）および/または質量分析（MS）によって確定される。NMRシフトの単位は、 $10^{-6}$ （ppm）である。NMRアッセイの溶媒は、重水素化ジメチルスルホキシド、重水素化クロロホルム、重水素化メタノールなどであり、内部標準は、テトラメチルシラン（TMS）であり、「IC<sub>50</sub>」とは、半数抑制濃度のことで、最大抑制効果の半分に達したときの濃度を指す。

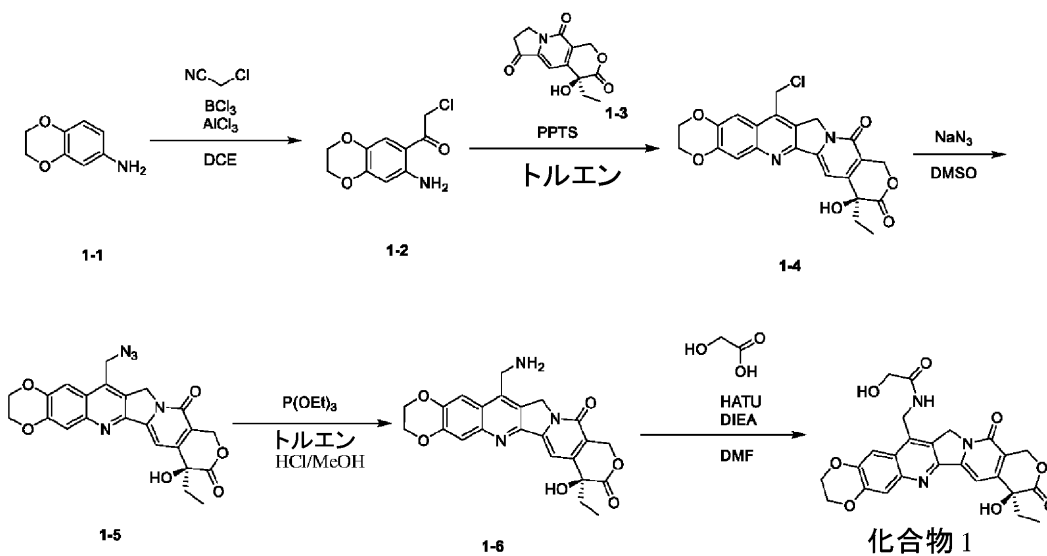
## 【0149】

以下の溶出剤または移動相は、二つまたは複数の溶媒からなる混合溶出剤または移動相を形成することができ、その比は、各溶媒の体積比であり、例えば、「0~10%メタノール/ジクロロメタン」は、勾配溶出プロセスにおいて、混合溶出剤におけるメタノールとジクロロメタンとの体積用量比が0:100~10:100であることを示す。

## 【0150】

実施例1、(S)-N-(8-エチル-8-ヒドロキシ-9,12-ジオキソ-2,3,8,9,12,14-ヘキサヒドロ-11H-[1,4]ジオキサシクロ[2,3-g]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-15-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物1)

## 【化82】



## 【0151】

ステップ1: 1-(7-アミノ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサソ-6-イル)-2-クロロエタン-1-オン(中間体1-2)の合成

反応物1-1(500mg, 3.31mmol)を1,2-ジクロロエタン(3mL)

10

20

30

40

50

に溶解させ、反応液を 0 に降温させ、その中に三塩化ホウ素 (1 M, 2.65 mL) および三塩化アルミニウム (573.36 mg, 4.30 mmol) を加え、窒素ガスの保護下で、クロロアセトニトリル (299.67 mg, 3.97 mmol) を 0 で反応液に加え、窒素ガスの保護下で、反応液を 90 で 16 h 攪拌した。LC-MS で反応の終了を検出した。反応が室温まで冷却した後、氷水 (30 mL) および 1 N HCl (10 mL) を順次加え、そして 30 min 攪拌した。反応液中にジクロロメタン (30 mL \* 3) を加え 3 回抽出し、有機相を合わせた後に、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥まで減圧濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー (シリカ、石油エーテル：酢酸エチル = 9 : 1) により粗製物から表題化合物 (210 mg) を得た。

10

【0152】

MS m/z (ESI): 228.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0153】

ステップ 2 : (S) - 15 - (クロロメチル) - 8 - エチル - 8 - ヒドロキシ - 2, 3, 11, 14 - テトラヒドロ - 12 H - [1, 4] ジオキサシクロ [2, 3 - g] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 9, 12 (8 H) - ジオン (中間体 1 - 4) の合成

【0154】

中間体 1 - 2 (100 mg, 439.28 μmol) および中間体 1 - 3 (115.64 mg, 439.28 μmol) を無水トルエン (3 mL) に溶解させ、その中に p - トルエンスルホン酸ピリジニウム (PPTS, 22.08 mg, 87.86 μmol) を加え、窒素ガスの保護下で、反応液を 100 で 16 h 攪拌した。LC-MS で反応の終了を検出した。反応が室温まで冷却した後、反応液を濾過し、濾過ケーキをエタノール (5 mL \* 2) で洗浄して表題化合物粗製物 (130 mg) を得た。

20

【0155】

MS m/z (ESI): 455.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0156】

ステップ 3 : (S) - 15 - (アジドメチル) - 8 - エチル - 8 - ヒドロキシ - 2, 3, 11, 14 - テトラヒドロ - 12 H - [1, 4] ジオキサシクロ [2, 3 - g] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 9, 12 (8 H) - ジオン (中間体 1 - 5) の合成

30

【0157】

中間体 1 - 4 (120 mg, 263.82 μmol) をジメチルスルホキシド (1 mL) に溶解させ、その中にアジ化ナトリウム (25.73 mg, 395.73 μmol) を加え、窒素ガスの保護下で、反応液を 25 で 3 h 攪拌した。LC-MS で反応の終了を検出した。その中に氷水 (2 mL) を加え 0.5 h 攪拌し、濾過して表題化合物の粗製物 (90 mg) を得た。

【0158】

MS m/z (ESI): 462.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0159】

ステップ 4 : (S) - 15 - (アミノメチル) - 8 - エチル - 8 - ヒドロキシ - 2, 3, 11, 14 - テトラヒドロ - 12 H - [1, 4] ジオキサシクロ [2, 3 - g] ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 9, 12 (8 H) - ジオン (中間体 1 - 6) の合成

40

【0160】

中間体 1 - 5 (90 mg, 195.05 μmol) を無水トルエン (1 mL) に溶解させ、その中に亜リン酸トリエチル (81.02 mg, 487.62 μmol) を加え、窒素ガスの保護下で、反応液を 100 で 3 h 攪拌した。反応液を 25 に降温させ、その中に塩酸メタノール溶液 (0.5 mL) を加え、窒素ガスの保護下で、反応液を 85 で 16 h 攪拌した。LC-MS で反応の終了を検出した。反応が室温まで冷却した後、濾過

50

して表題化合物 ( 18 mg ) を得た。

【 0 1 6 1 】

MS  $m/z$  (ESI): 436.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 1 6 2 】

ステップ5: (S)-N-(8-エチル-8-ヒドロキシ-9,12-ジオキソ-2,3,8,9,12,14-ヘキサヒドロ-11H-[1,4]ジオキサシクロ[2,3-g]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-15-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物1)の合成

【 0 1 6 3 】

中間体1-6 (18 mg, 41.34  $\mu\text{mol}$ ) および2-ヒドロキシ酢酸 (15.7 10  
2 mg, 206.69  $\mu\text{mol}$ ) を無水N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解  
させ、その中に2-(7-アザベンゾトリアゾール)-N,N,N',N'-テトラメチル  
ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) (23.58 mg, 62.01  $\mu\text{mol}$ )  
およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (16.03 mg, 12  
4.02  $\mu\text{mol}$ ) を加え、反応液を25 で3 h 攪拌した。LC-MSで反応の終了を  
検出した。反応液を濾過し、分取高速液体クロマトグラフィー (YMC-Actus T  
riart C18カラム5  $\mu\text{m}$ シリカ、直径が25 mmであり、長さが100 mmであ  
り、水(0.05%カルボン酸含有)とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とす  
る(アセトニトリル勾配割合が10%~30%であり、溶出時間が12分間である)によ  
り精製して、表題化合物(7 mg)を得た。 20

【 0 1 6 4 】

MS  $m/z$  (ESI): 494.1 [M+H]<sup>+</sup>。

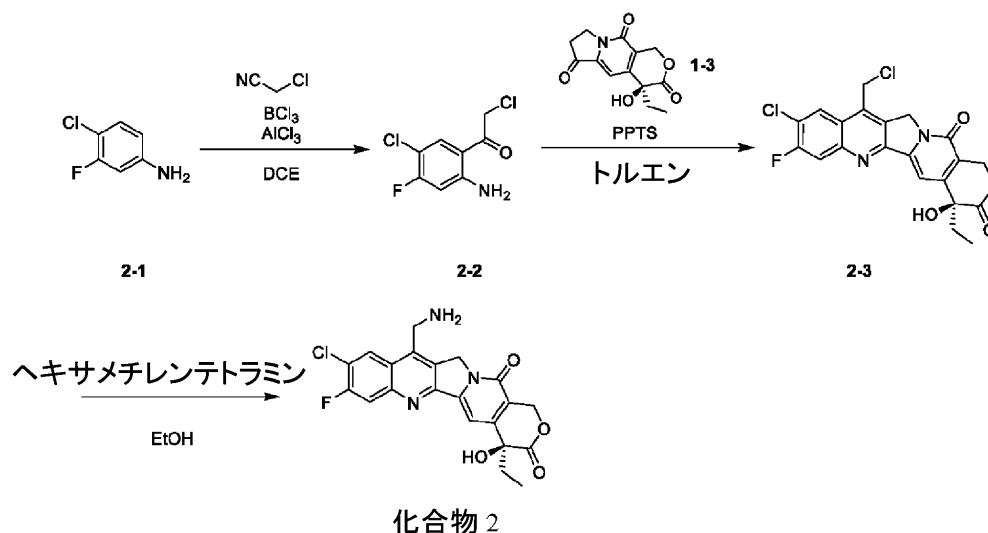
【 0 1 6 5 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.69 (t, J =  
6.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (s, 1H),  
7.26 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.57 (t, J =  
5.7 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.43 (s, 2H),  
4.74 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.44 (s, 4H), 3  
.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 2H  
) , 0.88 (m, 3H)。 30

【 0 1 6 6 】

実施例2、(S)-11-(アミノメチル)-9-クロロ-4-エチル-8-フルオロ-  
4-ヒドロキシ-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジ  
ノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H)-ジオン(化合物2)

【化83】



40

50

## 【0167】

ステップ1：1-(2-アミノ-5-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-クロロエタン-1-オン(中間体2-2)の合成

三塩化ホウ素(1M、13.74mL)を1,2-ジクロロエタン(24mL)に溶解させ、反応液を0℃に降温させ、その中に反応物2-1(2g、13.74mmol)およびクロロアセトニトリル(1.56g、20.61mmol)を加え、反応を0℃で10min攪拌し、その中に三塩化アルミニウム(2.38g、17.86mmol)を加えた。その後、窒素ガスの保護下で、反応液を25℃に昇温させ、10min攪拌した。窒素ガスの保護下で、反応液を90℃で18h攪拌した。LC-MSで反応の終了を検出した。反応が室温まで冷却した後、氷水(50mL)および5% HCl(10mL)を順次ゆっくりと加え、25℃で30min攪拌し、次にジクロロメタン(50mL)を加え、有機相を水(2mL\*2)で洗浄し、洗浄された有機相を適量の無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥まで減圧濃縮し、粗製物を分取高速液体クロマトグラフィー(YMC-Actus Triart C18カラム5μmシリカ、直径が25mmであり、長さが100mmであり、水(0.05%カルボン酸含有)とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする(アセトニトリル勾配割合が40%~60%であり、溶出時間が10分間である)により精製して、表題化合物(320mg)を得た。

10

## 【0168】

MS m/z (ESI): 222.0 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0169】

ステップ2：(S)-9-クロロ-11-(クロロメチル)-4-エチル-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H)-ジオン(中間体2-3)の合成

20

## 【0170】

中間体2-2(220mg, 990.80μmol)および中間体1-3(273.86mg, 1.04mmol)をトルエン(2mL)に溶解させ、その中にp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(24.90mg, 99.08μmol)を加えた。反応液を100℃で18h攪拌した。LC-MSで反応の終了を検出した。反応が室温まで冷却した後、エタノール(1mL)を加え、反応液を25℃で0.5h攪拌した。反応液を濾過し、濾過ケーキをエタノール(2mL\*2)で洗浄して表題化合物粗製物(270mg)を得た。

30

## 【0171】

MS m/z (ESI): 449.0 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0172】

ステップ3：(S)-11-(アミノメチル)-9-クロロ-4-エチル-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H)-ジオン(化合物2)の合成

## 【0173】

中間体2-3(50mg, 111.29μmol)をエタノール(1mL)に溶解させ、その中にメテナミン(23.40mg, 166.94μmol)を加えた。反応液を90℃で1.5h攪拌した。LC-MSで反応の終了を検出した。反応が室温まで冷却した後、乾燥まで減圧濃縮し、分取高速液体クロマトグラフィー(YMC-Actus Triart C18カラム5μmシリカ、直径が25mmであり、長さが100mmであり、水(0.225%カルボン酸含有)とメタノールとの極性遞減混合物を溶出液とする(メタノール勾配割合が0%~30%であり、溶出時間が12分間である)により精製して、表題化合物(22mg)を得た。

40

## 【0174】

MS m/z (ESI): 430.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0175】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.71(d, J = 50

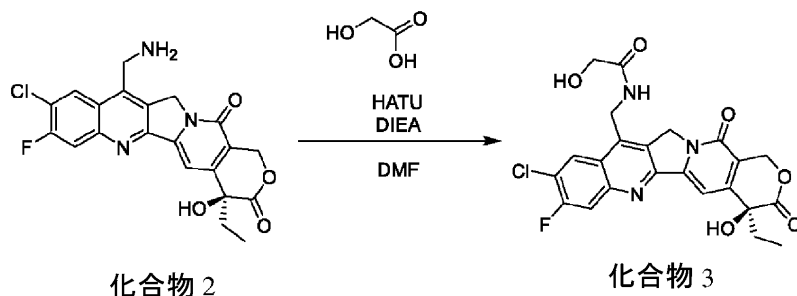
8.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 0.3H, HCOOH), 7.36 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 0.90 - 0.85 (m, 3H)。

## 【0176】

実施例3、(S)-N-(9-クロロ-4-エチル-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-11-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物3)

10

## 【化84】



20

## 【0177】

化合物2 (22 mg, 51.18 μmol) および2-ヒドロキシ酢酸 (19.46 mg, 255.92 μmol) を無水N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL) に溶解させ、その中にHATU (29.19 mg, 76.77 μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (19.84 mg, 153.55 μmol) を加え、反応液を25°Cで1.5 h 撹拌した。LC-MSで反応の終了を検出した。反応液を濾過し、乾燥まで減圧濃縮し、粗製物を分取高速液体クロマトグラフィー(YMC-Actus Triart C18カラム5 μmシリカ、直径が25 mmであり、長さが100 mmであり、水(0.05%カルボン酸含有)とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする(アセトニトリル勾配割合が10%~40%であり、溶出時間が12分間である)により精製して、表題化合物(2.20 mg)を得た。

30

## 【0178】

MS m/z (ESI): 488.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0179】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.90 - 8.85 (m, 2H), 8.20 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.60 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 0.88 (m, 3H)。

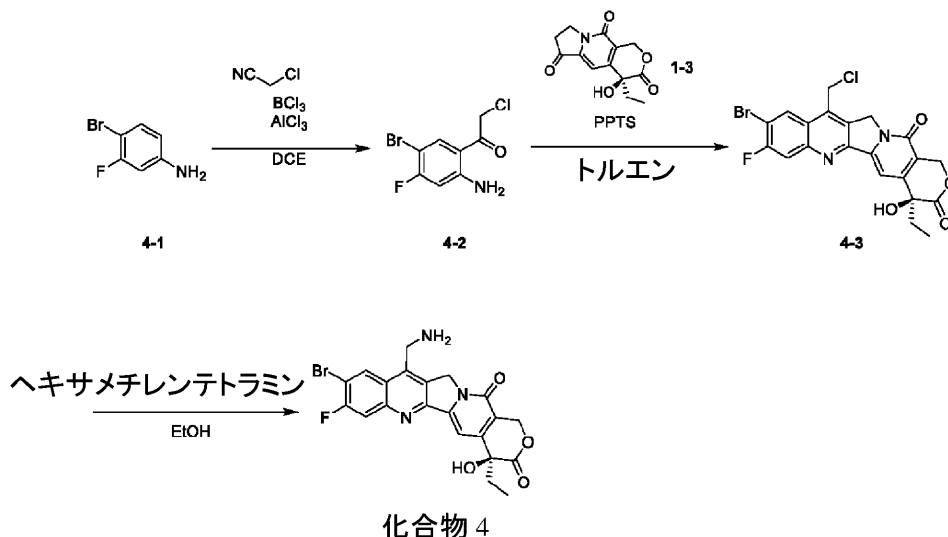
40

## 【0180】

実施例4、(S)-11-(アミノメチル)-9-ブromo-4-エチル-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H)-ジオン(化合物4)

50

## 【化 8 5】



10

## 【 0 1 8 1】

ステップ 1 : 1 - ( 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - クロロエタン - 1 - オン ( 中間体 4 - 2 ) の合成

三塩化ホウ素 ( 1 M、10.53 mL ) を 1, 2 - ジクロロエタン ( 24 mL ) に溶解させ、反応液を 0 に降温させ、その中に中間体 4 - 1 ( 2 g、10.53 mmol ) およびクロロアセトニトリル ( 1.19 g、15.79 mmol ) を加え、反応を 0 で 10 min 攪拌し、その中に三塩化アルミニウム ( 1.82 g、13.68 mmol ) を加えた。窒素ガスの保護下で、反応液を 25 で 10 min 攪拌した。その後、90 に昇温させ、18 h 攪拌した。LC - MS で反応の終了を検出した。反応が室温まで冷却した後、氷水 ( 50 mL ) および 5 % HCl ( 10 mL ) を順次ゆっくりと加え、25 で 30 min 攪拌し、次にジクロロメタン ( 50 mL ) を加え、有機相を水 ( 2 mL \* 2 ) で洗浄し、洗浄された有機相を適量の無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。分取高速液体クロマトグラフィー ( YMC - Actus Triart C18 カラム 5 μm シリカ、直径が 25 mm であり、長さが 100 mm であり、水 ( 0.05 % カルボン酸含有 ) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする ( アセトニトリル勾配割合が 39 % ~ 49 % であり、溶出時間が 12 分間である ) ) により精製して、表題化合物 ( 380 mg ) を得た。

20

30

## 【 0 1 8 2】

MS m/z (ESI) : 265.9 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 1 8 3】

ステップ 2 : ( S ) - 9 - ブロモ - 11 - ( クロロメチル ) - 4 - エチル - 8 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1, 12 - ジヒドロ - 14 H - ピラノ [ 3', 4' : 6, 7 ] インドリジノ [ 1, 2 - b ] キノリン - 3, 14 ( 4 H ) - ジオン ( 中間体 4 - 3 ) の合成

## 【 0 1 8 4】

中間体 4 - 2 ( 200 mg、750.48 μmol ) および中間体 1 - 3 ( 207.44 mg、788.01 μmol ) を無水トルエン ( 4 mL ) に溶解させ、その中に p - トルエンスルホン酸ピリジニウム ( 22.63 mg、90.06 μmol ) を加えた。反応液を 100 で 18 h 攪拌した。LC - MS で反応の終了を検出した。反応が室温まで冷却した後、エタノール ( 1 mL ) を加え、反応液を 25 で 0.5 h 攪拌した。反応液を濾過し、濾過ケーキをエタノール ( 2 mL \* 2 ) で洗浄して表題化合物の粗製物 ( 200 mg ) を得た。

40

## 【 0 1 8 5】

MS m/z (ESI) : 493.0 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 1 8 6】

50

ステップ3：(S)-11-(アミノメチル)-9-ブromo-4-エチル-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H)-ジオン(化合物4)の合成

【0187】

中間体4-3(200mg, 405.10 $\mu$ mol)をエタノール(4mL)に溶解させ、その中にメテナミン(113.58mg, 810.19 $\mu$ mol)を加えた。反応液を90 $^{\circ}$ で1.5h攪拌した。LC-MSで反応の終了を検出した。反応が室温まで冷却した後、乾燥まで減圧濃縮し、粗製物を分取高速液体クロマトグラフィー(YMC-Actus Triart C18カラム5 $\mu$ m、直径が25mmであり、長さが100mmであり、水(0.225%カルボン酸含有)とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする(アセトニトリル勾配割合が6%~26%であり、溶出時間が12分間である)により精製して、表題化合物(30mg)を得た。

【0188】

MS m/z (ESI): 476.0 [M+H]<sup>+</sup>。

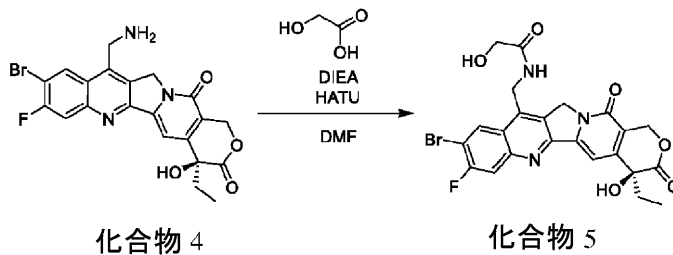
【0189】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 0.4H, HCOOH), 7.36 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0190】

実施例5、(S)-N-((9-ブromo-4-エチル-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-11-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物5)

【化86】



【0191】

化合物4(15mg, 26.88 $\mu$ mol)および2-ヒドロキシ酢酸(10.22mg, 134.41 $\mu$ mol)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)に溶解させ、その中にHATU(15.33mg, 40.32 $\mu$ mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(10.42mg, 80.65 $\mu$ mol)を加え、反応液を25 $^{\circ}$ で1h攪拌した。LC-MSで反応の終了を検出した。反応液を濾過し、乾燥まで減圧濃縮し、粗製物を分取高速液体クロマトグラフィー(YMC-Actus Triart C18カラム5 $\mu$ m、直径が25mmであり、長さが100mmであり、水(0.05%カルボン酸含有)とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする(アセトニトリル勾配割合が6%~36%、溶出時間が12分間である)により精製して、表題化合物(2.09mg)を得た。

【0192】

MS m/z (ESI): 532.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0193】

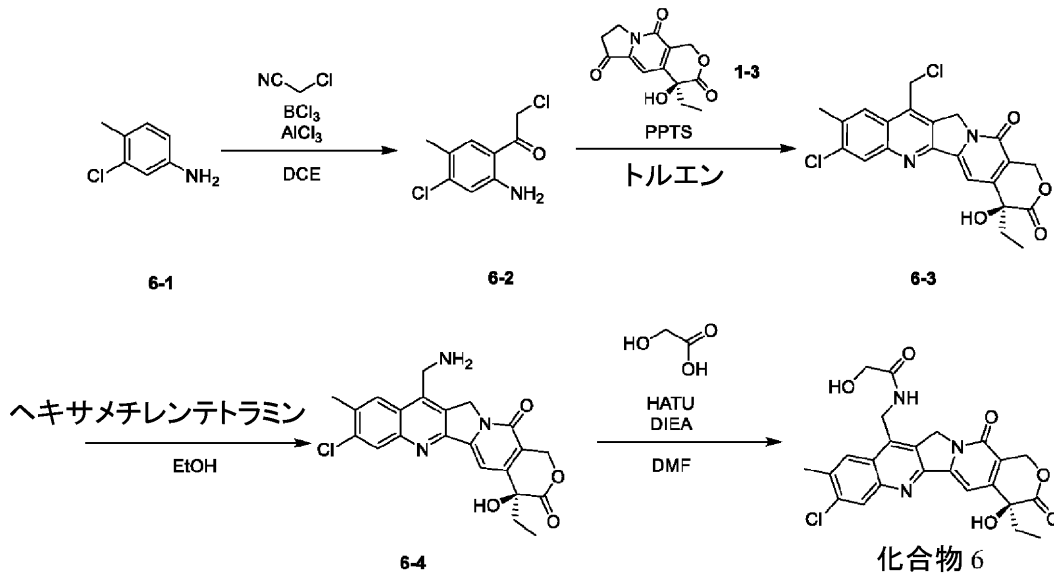
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 9.00 (d, J =

7.5 Hz, 1H), 8.86 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.60 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.83 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0194】

実施例6、(S)-N-(8-クロロ-4-エチル-4-ヒドロキシ-9-メチル-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-11-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物6)

【化87】



20

【0195】

ステップ1：1-(2-アミノ-4-クロロ-5-メチルフェニル)-2-クロロエタン-1-オン(中間体6-2)の合成

三塩化ホウ素(1M、2.82mL)を1,2-ジクロロエタン(8mL)に溶解させ、反応液を0に降温させ、その中に反応物6-1(0.5g、3.53mmol)およびクロロアセトニトリル(319.91g、4.24mmol)を加え、反応を0で10min攪拌し、その中に三塩化アルミニウム(612.09mg、4.59mmol)を加えた。窒素ガスの保護下で、反応液を25で10min攪拌した。その後、反応液を90に昇温させ、18h攪拌した。LC-MSで反応の終了を検出した。反応が室温まで冷却した後、氷水(25mL)および5%HCl(5mL)を順次ゆっくりと加え、25で30min攪拌し、次にジクロロメタン(20mL)を加え、有機相を水(20mL\*2)で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。分取薄層クロマトグラフィー(シリカ、石油エーテル：酢酸エチル=9：1)により表題化合物(500mg)を得た。

40

【0196】

MS m/z (ESI): 218.0 [M+H]<sup>+</sup>

【0197】

ステップ2：(S)-8-クロロ-11-(クロロメチル)-4-エチル-4-ヒドロキシ-9-メチル-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H)-ジオン(中間体6-3)の合成

【0198】

中間体6-2(250mg, 1.15mmol)および中間体1-3(316.87m 50

g, 1.20 mmol) をトルエン (5 mL) に溶解させ、その中に p - トルエンスルホン酸ピリジニウム (34.57 mg, 137.56 μmol) を加えた。反応液を 100 で 18 h 攪拌した。LC - MS で反応の終了を検出した。反応が室温まで冷却した後、エタノール (1 mL) を加え、反応液を 25 で 0.5 h 攪拌した。反応液を濾過し、濾過ケーキをエタノール (2 mL \* 2) で洗浄して、表題化合物の粗製物 (230 mg) を得た。

【0199】

MS m/z (ESI): 445.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0200】

ステップ3: (S) - 11 - (アミノメチル) - 8 - クロロ - 4 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 1, 12 - 14H - ピラノ [3', 4': 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 3, 14 (4H) - ジオン (中間体 6 - 4) の合成 10

【0201】

中間体 6 - 3 (49.56 mg, 111.29 μmol) をエタノール (0.5 mL) に溶解させ、その中にメテナミン (23.40 mg, 166.94 μmol) を加えた。反応液を 90 で 1.5 h 攪拌した。LC - MS で反応の終了を検出した。反応が室温まで冷却した後、乾燥まで減圧濃縮し、分取高速液体クロマトグラフィー (YMC - Actus Triart C18 カラム 5 μm、直径が 25 mm であり、長さが 100 mm であり、水 (0.225% カルボン酸含有) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする (アセトニトリル勾配割合が 2% ~ 32% であり、溶出時間が 12 分間である) により精製して、表題化合物 (11.0 mg) を得た。 20

【0202】

MS m/z (ESI): 426.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0203】

ステップ4: (S) - N - ((8 - クロロ - 4 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 3, 14 - ジオキソ - 3, 4, 12, 14 - テトラヒドロ - 1H - ピラノ [3', 4': 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 11 - イル) メチル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド (化合物 6) の合成

【0204】

中間体 6 - 4 (11 mg, 25.83 μmol) および 2 - ヒドロキシ酢酸 (9.82 mg, 129.15 μmol) を無水 N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解させ、その中に HATU (14.73 mg, 38.74 μmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (10.01 mg, 77.49 μmol) を加え、反応液を 25 で 1 h 攪拌した。LC - MS で反応の終了を検出した。反応液を濾過し、乾燥まで減圧濃縮し、粗製物を分取高速液体クロマトグラフィー (YMC - Actus Triart C18 カラム 5 μm、直径が 25 mm であり、長さが 100 mm であり、水 (0.05% カルボン酸含有) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする (アセトニトリル勾配割合が 10% ~ 40% であり、溶出時間が 12 分間である) により精製して、表題化合物 (3.00 mg) を得た。 30

【0205】

MS m/z (ESI): 484.1 [M + H]<sup>+</sup>。 40

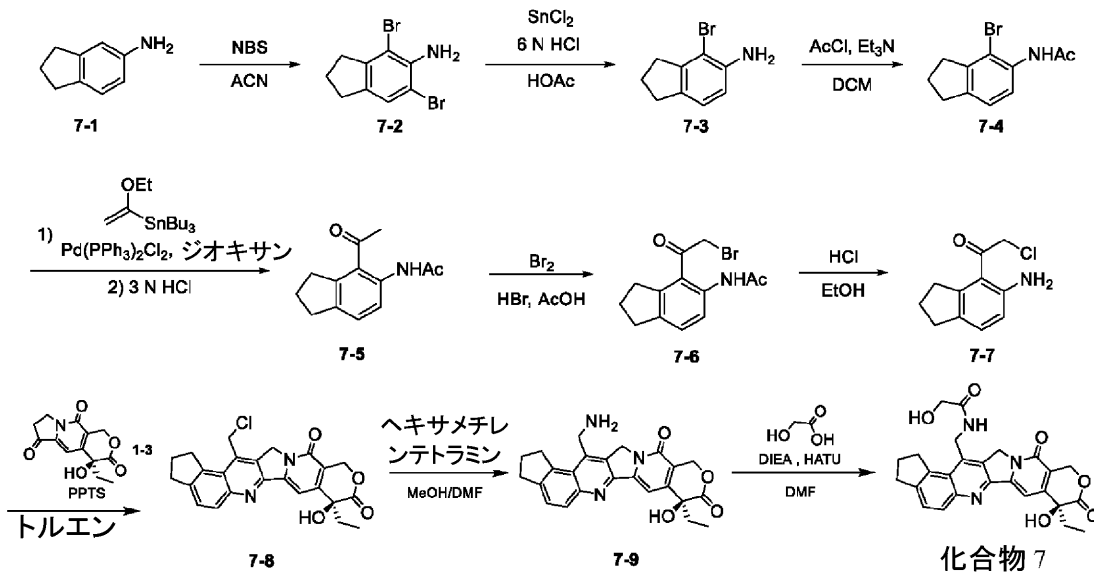
【0206】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) = 8.77 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.85 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0207】

実施例 7、(S)-N-(8-エチル-8-ヒドロキシ-9,12-ジオキソ-2,3,8,9,12,14-ヘキサヒドロ-1H,11H-シクロペンタ[f]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-15-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物7)

【化88】



10

20

【0208】

ステップ1: 4,6-ジプロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン(中間体7-2)の合成

中間体7-1(10.0g)を無水アセトニトリルに溶解させ、0 でN-ブロモスクシンイミド(NBS)(27.5g)を少しずつ加え、その後、室温で一晩攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、残留物を200mL酢酸エチルに溶解させ、水(100mL\*2)で洗浄した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカゲルと混ぜ合わせ、そして珪藻土に置き、500mL石油エーテルで洗浄し、濾液を濃縮して表題化合物(17.0g)を得た。

30

【0209】

MS m/z (ESI): 289.9 [M+H]<sup>+</sup>。

【0210】

ステップ2: 4-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-アミン(中間体7-3)の合成

【0211】

中間体7-2(15.0g)および塩化第一スズ(15.0g)を75mL酢酸に溶解させ、6Nの濃塩酸140mLを加え、90 で3h反応させた。反応系を室温まで冷却させ、濃縮して酢酸を除去し、残留物を酢酸エチル100mLに溶解させ、飽和炭酸ナトリウム水溶液でpHを約8に調節し、濾過し、濾液から有機相を分離し、水相を酢酸エチル(50mL\*3)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮して、表題化合物(10g)を得た。

40

【0212】

MS m/z (ESI): 212.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0213】

ステップ3: N-(4-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド(中間体7-4)の合成

【0214】

中間体7-3(10.0g)を無水ジクロロメタン100mLに溶解させ、トリエチルアミン(10.6g)を加え、0 でアセチルクロリド(5.5g)をゆっくりと滴加し

50

、そして反応系を室温で一晩攪拌した。反応液を水 ( 1 0 0 m L \* 2 ) で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 9 0 : 1 0 ) により精製して、表題化合物 ( 7 . 1 g ) を得た。

【 0 2 1 5 】

M S m / z ( E S I ) : 2 5 4 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 1 6 】

ステップ 4 : N - ( 4 - アセチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル ) アセトアミド ( 中間体 7 - 5 ) の合成

【 0 2 1 7 】

窒素ガスの保護下で、中間体 7 - 4 ( 6 . 7 g ) およびトリブチル - ( 2 - エトキシビニル ) スズ ( 1 0 . 4 g ) を 1 0 0 m L 無水 1 , 4 - ジオキサンに溶解させ、そしてジ ( トリフェニルホスフィン ) 二塩化パラジウム ( 1 . 8 g ) を加え、そして反応系を 1 0 0 で一晩攪拌した。反応液が室温まで冷却した後、3 N の塩酸 3 0 m L を加え、室温で 1 h 攪拌した。反応液を珪藻土で濾過し、得られた濾液を酢酸エチル 1 0 0 m L で希釈し、水 ( 1 0 0 m L \* 2 ) で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 8 5 : 1 5 ) により精製して、表題化合物 ( 4 . 7 g ) を得た。

【 0 2 1 8 】

M S m / z ( E S I ) : 2 1 8 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 1 9 】

ステップ 5 : N - ( 4 - ( 2 - ブロモアセチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル ) アセトアミド ( 中間体 7 - 6 ) の合成

【 0 2 2 0 】

中間体 7 - 5 ( 4 . 7 g ) を 5 0 m L 酢酸に溶解させ、3 3 % の臭化水素酸 - 酢酸溶液 7 . 3 g を加え、室温で臭素 ( 2 . 8 5 g ) をゆっくりと滴加し、そして室温で 3 h 攪拌し反応させ続けた。反応が終了した後、反応液を氷水に注ぎ、大量の固体が析出したまで攪拌し、濾過し、石油エーテルで濾過ケーキを洗浄し、得られた固体を乾燥させて、表題化合物 ( 5 . 0 g ) を得た。

【 0 2 2 1 】

M S m / z ( E S I ) : 2 9 6 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 2 2 】

ステップ 6 : 1 - ( 5 - アミノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル ) - 2 - クロロエチル - 1 - オン ( 中間体 7 - 7 ) の合成

【 0 2 2 3 】

中間体 7 - 6 ( 5 . 0 g ) を 3 0 m L エタノールに溶解させ、6 N 濃塩酸 3 5 m L を加え、反応系を 8 0 で 2 h 攪拌した。反応系を室温まで冷却させ、減圧濃縮して溶媒を除去し、残留物をジクロロメタン 1 0 0 m L に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH を約 7 に調節し、有機相を分離し、水相をジクロロメタン ( 5 0 m L \* 2 ) で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 7 5 : 2 5 ) により精製して、表題化合物 ( 8 4 0 m g ) を得た。

【 0 2 2 4 】

M S m / z ( E S I ) : 2 1 0 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 2 5 】

ステップ 7 : ( S ) - 1 5 - ( クロロメチル ) - 8 - エチル - 8 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 8 , 1 1 , 1 4 - ヘキサヒドロ - 9 H , 1 2 H - シクロペンタ [ f ] ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 9 , 1 2 - ジオン ( 中間体 7 - 8 ) の合成

【 0 2 2 6 】

10

20

30

40

50

中間体 7 - 7 ( 1 0 0 m g ) および中間体 1 - 3 ( 1 2 5 . 5 5 m g ) をトルエン ( 5 m L ) に溶解させ、その中に p - トルエンスルホン酸ピリジニウム ( 5 . 9 9 m g ) を加えた。反応液を 9 0 で 1 8 h 攪拌した。反応が室温まで冷却した後、エタノール ( 1 m L ) を加え、反応液を 2 5 で 0 . 5 h 攪拌した。反応液を濾過し、濾過ケーキを石油エーテル ( 2 m L \* 2 ) で洗浄して、表題化合物 ( 1 8 0 m g ) を得た。

【 0 2 2 7 】

MS m / z ( E S I ) : 4 3 7 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 2 8 】

ステップ 8 : ( S ) - 1 5 - ( アミノメチル ) - 8 - エチル - 8 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 8 , 1 1 , 1 4 - ヘキサヒドロ - 9 H , 1 2 H - シクロペンタ [ f ] ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 9 , 1 2 - ジオン ( 中間体 7 - 9 ) の合成

10

【 0 2 2 9 】

中間体 7 - 8 ( 5 0 m g ) をメタノール ( 1 m L ) と N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 m L ) との混合溶液に溶解させ、その中にメテナミン ( 4 8 3 . 1 3 m g ) を加えた。反応液を 5 0 で 4 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を室温まで冷却させ、濃塩酸 ( 0 . 5 m L ) を加えて 0 . 5 h 攪拌し、そして乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー ( Waters X bridge C 1 8 カラム 5 μ m 、直径が 2 5 m m であり、長さが 1 0 0 m m であり、水 ( 0 . 2 2 5 % カルボン酸含有 ) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とし、アセトニトリル勾配割合が 2 0 % ~ 4 0 % であり、溶出時間が 1 2 分間である ) により精製して、表題化合物 ( 2 2 . 0 m g ) を得た。

20

【 0 2 3 0 】

MS m / z ( E S I ) : 4 1 8 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 2 3 1 】

ステップ 9 : ( S ) - N - ( ( 8 - エチル - 8 - ヒドロキシ - 9 , 1 2 - ジオキソ - 2 , 3 , 8 , 9 , 1 2 , 1 4 - ヘキサヒドロ - 1 H , 1 1 H - シクロペンタ [ f ] ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 1 5 - イル ) メチル ) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ( 化合物 7 ) の合成

【 0 2 3 2 】

中間体 7 - 9 ( 1 5 m g ) およびヒドロキシ酢酸 ( 1 0 . 9 3 m g ) を無水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 5 m L ) に溶解させ、その中に H A T U ( 2 7 . 3 2 m g ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 4 . 6 4 m g ) を加え、反応液を 2 5 で 1 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、濾液乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー ( Waters X bridge C 1 8 カラム 5 μ m 、直径が 2 5 m m であり、長さが 1 0 0 m m であり、水 ( 0 . 0 5 % カルボン酸含有 ) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする ( アセトニトリル勾配割合が 3 0 % ~ 5 0 % であり、溶出時間が 1 2 分間である ) により精製して、表題化合物 ( 9 . 0 m g ) を得た。

30

【 0 2 3 3 】

MS m / z ( E S I ) : 4 7 6 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

40

【 0 2 3 4 】

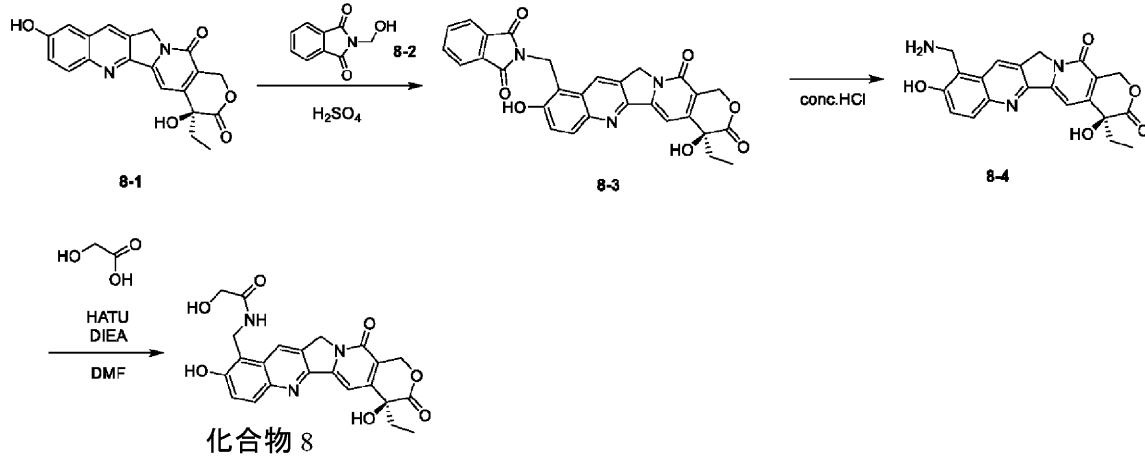
<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) = 8 . 2 8 ( t , J = 5 . 1 H z , 1 H ) , 8 . 0 2 ( d , J = 8 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 7 8 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 3 0 ( s , 1 H ) , 6 . 5 3 ( s , 1 H ) , 5 . 4 9 - 5 . 4 5 ( m , 1 H ) , 5 . 4 3 ( s , 2 H ) , 5 . 3 6 ( s , 2 H ) , 4 . 9 7 ( d , J = 5 . 0 H z , 2 H ) , 3 . 8 8 ( d , J = 5 . 5 H z , 2 H ) , 3 . 5 7 ( t , J = 7 . 2 H z , 2 H ) , 3 . 0 9 ( t , J = 7 . 4 H z , 2 H ) , 2 . 2 3 - 2 . 1 5 ( m , 2 H ) , 1 . 9 5 - 1 . 8 0 ( m , 2 H ) , 0 . 8 8 ( t , J = 7 . 3 H z , 3 H ) 。

50

## 【 0 2 3 5 】

実施例 8、(S) - N - ( ( 4 - エチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - 3 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 H - ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 1 0 - イル ) メチル ) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ( 化合物 8 )

## 【 化 8 9 】



10

## 【 0 2 3 6 】

ステップ 1 : ( S ) - 1 0 - ( ( 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - エチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - 1 , 1 2 - ジヒドロ - 1 4 H - ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 3 , 1 4 ( 4 H ) - ジオン ( 中間体 8 - 3 ) の合成

20

## 【 0 2 3 7 】

反応物 8 - 1 ( 2 0 0 m g , 5 4 8 . 9 2 μ m o l ) を濃硫酸 ( 2 m L ) に溶解させ、反応液を 0 ° C に降温させた。反応物 8 - 2 ( 1 1 6 . 6 9 m g , 6 5 8 . 7 1 μ m o l ) をその中にゆっくりと加え、窒素ガスの保護下で、反応液を 0 ° C で 0 . 5 h 攪拌した。0 . 5 h 後、窒素ガスの保護下で、反応液を 2 5 ° C 昇温させ、5 h 攪拌した。LC - MS で反応の終了を検出した。氷水 ( 1 0 m L ) およびジクロロメタン ( 2 5 m L ) を順次加え、有機相を水 ( 2 0 m L \* 2 ) で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥まで減圧濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー ( シリカ、ジクロロメタン : メタノール = 1 0 : 1 ) により粗製物から表題化合物 ( 2 8 0 m g ) を得た。

30

## 【 0 2 3 8 】

MS  $m/z$  (ESI) : 524.3 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 3 9 】

ステップ 2 : ( S ) - 1 0 - ( アミノメチル ) - 4 - エチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - 1 , 1 2 - ジヒドロ - 1 4 H - ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 3 , 1 4 ( 4 H ) - ジオン ( 中間体 8 - 4 ) の合成

40

## 【 0 2 4 0 】

中間体 8 - 3 ( 2 4 0 m g , 4 5 8 . 4 6 μ m o l ) を濃塩酸 ( 3 m L ) に溶解させ、反応液を 9 0 ° C で 1 6 h 攪拌した。LC - MS で反応の終了を検出した。反応が室温まで冷却した後、氷水 ( 5 m L ) を加え、アンモニア水を滴下して pH を 8 ~ 9 に調節した。反応液を濾過し、濾過ケーキを乾燥まで濃縮し、中間体 8 - 4 の粗製物 ( 1 5 0 m g ) を得た。

## 【 0 2 4 1 】

MS  $m/z$  (ESI) : 394.1 [M+H]<sup>+</sup>

## 【 0 2 4 2 】

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) = 8 . 7 5 ( s , 1 H ) , 8 . 0 4 ( d , J = 9 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 5 1 ( d , J = 9

50

. 1 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 5.43 (s, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 1.92 - 1.82 (m, 2 H), 0.92 - 0.83 (m, 3 H)。

## 【0243】

ステップ3：(S)-N-((4-エチル-4,9-ジヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物8)の合成

## 【0244】

中間体8-4(80 mg, 203.36  $\mu\text{mol}$ )およびヒドロキシ酢酸(30.94 mg, 406.72  $\mu\text{mol}$ )をN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解させ、その中にHATU(115.99 mg, 305.04  $\mu\text{mol}$ )およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(78.85 mg, 610.08  $\mu\text{mol}$ )を加え、反応液を25で1.5 h 攪拌した。LC-MSで反応の終了を検出した。反応液を濾過し、乾燥まで減圧濃縮し、粗製物を分取高速液体クロマトグラフィー(YMC-Actus Triart C18 カラム 5  $\mu\text{m}$  シリカ、直径が25 mm であり、長さが100 mm であり、水(0.05%カルボン酸含有)とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする(アセトニトリル勾配割合が11%~41%であり、溶出時間が12分間である)により精製して、表題化合物(46 mg)を得た。

## 【0245】

MS  $m/z$  (ESI): 452.1 [M+H]<sup>+</sup>。

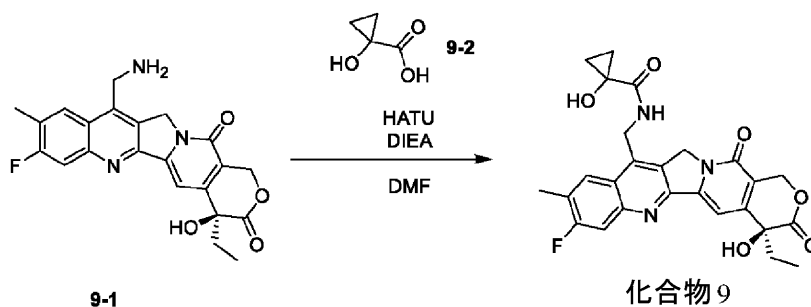
## 【0246】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) = 10.91 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.49 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 5.60 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 4.73 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.88 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 1.95 - 1.81 (m, 2 H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。

## 【0247】

実施例9、(S)-N-((4-エチル-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-9-メチル-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-11-イル)メチル)-1-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキサミド(化合物9)

## 【化90】



## 【0248】

中間体9-1(6.00 mg, 14.66  $\mu\text{mol}$ 、特許文献WO2020219287で報告される方法により合成可能)および中間体9-2(4.49 mg, 43.97  $\mu\text{mol}$ )を無水N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)に溶解させ、その中にHATU

TU ( 8 . 3 6 m g , 2 1 . 9 8 μ m o l ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 5 . 6 8 m g , 4 3 . 9 7 μ m o l ) に加え、反応液を 25 で 1 h 攪拌した。LC - MS で反応の終了を検出した。反応液を濾過し、分取高速液体クロマトグラフィー ( YMC - Actus Triart C18 カラム 5 μ m シリカ、直径が 25 mm であり、長さが 100 mm であり、水 ( 0 . 0 5 % カルボン酸含有 ) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする ( アセトニトリル勾配割合が 6 % ~ 36 % であり、溶出時間が 12 分間である ) ) により精製して、表題化合物 ( 3 . 0 0 m g ) を得た。

【 0 2 4 9 】

MS m / z ( ESI ) : 494 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 0 2 5 0 】

10

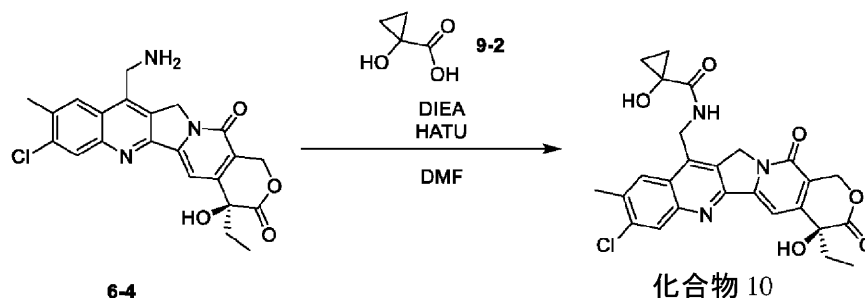
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) = 8 . 9 6 ( t , J = 6 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 5 0 ( d , J = 8 . 3 Hz , 1 H ) , 7 . 9 0 ( d , J = 10 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 3 2 ( s , 1 H ) , 6 . 5 3 ( s , 1 H ) , 6 . 3 0 ( s , 1 H ) , 5 . 5 2 ( s , 2 H ) , 5 . 4 4 ( s , 2 H ) , 4 . 8 5 ( d , J = 5 . 9 Hz , 2 H ) , 2 . 5 3 ( s , 3 H ) , 1 . 9 2 - 1 . 8 3 ( m , 2 H ) , 1 . 0 5 - 1 . 0 0 ( m , 2 H ) , 0 . 8 8 ( t , J = 7 . 3 Hz , 3 H ) , 0 . 8 5 - 0 . 8 1 ( m , 2 H ) .

【 0 2 5 1 】

実施例 10、( S ) - N - ( ( 8 - クロロ - 4 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 3 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 H - ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 1 1 - イル ) メチル ) - 1 - ヒドロキシシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ( 化合物 10 )

20

【 化 9 1 】



30

【 0 2 5 2 】

中間体 6 - 4 ( 6 . 2 4 m g , 1 4 . 6 6 μ m o l ) および中間体 9 - 2 ( 4 . 4 9 m g , 4 3 . 9 7 μ m o l ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 m L ) に溶解させ、その中に HATU ( 8 . 3 6 m g , 2 1 . 9 8 μ m o l ) および DIEA ( 5 . 6 8 m g , 4 3 . 9 7 μ m o l ) を加え、反応液を 25 で 1 h 攪拌した。LC - MS で反応の終了を検出した。反応液を濾過し、乾燥まで減圧濃縮した。粗製物を分取高速液体クロマトグラフィー ( YMC - Actus Triart C18 カラム 5 μ m シリカ、直径が 25 mm であり、長さが 100 mm であり、水 ( 0 . 2 2 5 % カルボン酸含有 ) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする ( アセトニトリル勾配割合が 16 % ~ 46 % であり、溶出時間が 12 分間である ) ) により精製して、表題化合物 ( 2 . 2 0 m g ) を得た。

40

【 0 2 5 3 】

MS m / z ( ESI ) : 510 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 0 2 5 4 】

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) = 8 . 9 6 ( t , J = 5 . 9 Hz , 1 H ) , 8 . 5 4 ( s , 1 H ) , 8 . 2 6 ( s , 1 H ) , 7 . 3 2 ( s , 1 H ) , 6 . 5 4 ( s , 1 H ) , 6 . 2 9 ( s , 1 H ) , 5 . 5 2 ( s , 2 H ) , 5 . 4 4 ( s , 2 H ) , 4 . 8 4 ( d , J

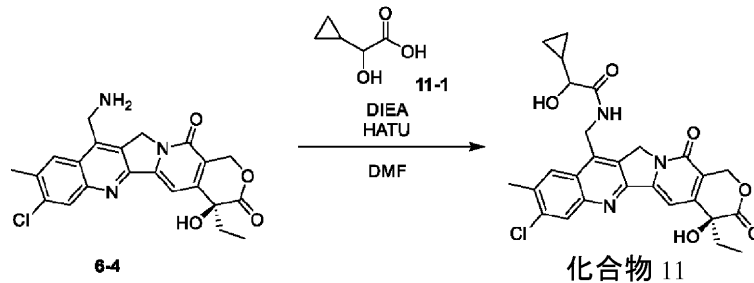
50

= 6.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.01 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 3.0 Hz, 2H)。

## 【0255】

実施例11、N-((S)-8-クロロ-4-エチル-4-ヒドロキシ-9-メチル-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-11-イル)メチル)-2-シクロプロピル-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物11)

## 【化92】



10

## 【0256】

中間体6-4(6.0mg, 14.09 $\mu$ mol)および中間体11-1(8.18mg, 70.45 $\mu$ mol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)に溶解させ、その中にHATU(8.04mg, 21.13 $\mu$ mol)およびDIEA(5.46mg, 42.27 $\mu$ mol)を加え、反応液を25 $^{\circ}$ Cで1h攪拌した。LC-MSで反応の終了を検出した。反応液を濾過し、乾燥まで減圧濃縮し、粗製物を分取高速液体クロマトグラフィー(YMC-Actus Triart C18カラム5 $\mu$ m、直径が25mmであり、長さが100mmであり、水(0.225%カルボン酸含有)とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする(アセトニトリル勾配割合が16%~46%であり、溶出時間が12分間である)により精製して、表題化合物(3.0mg)を得た。

20

## 【0257】

MS m/z (ESI): 524.1 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0258】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.91 - 4.76 (m, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.05 - 0.97 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.34 - 0.31 (m, 2H), 0.29 - 0.20 (m, 2H)。

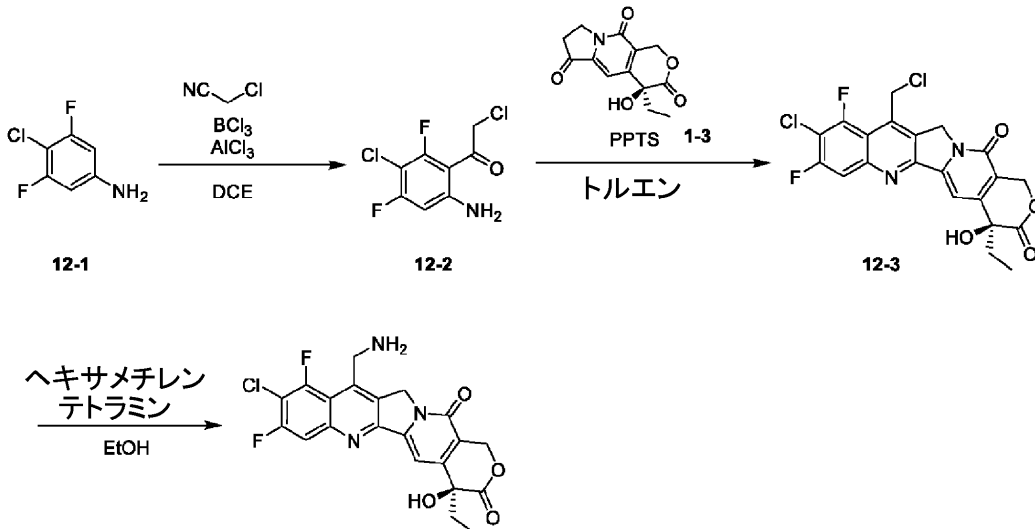
## 【0259】

実施例12、(S)-11-(アミノメチル)-9-クロロ-4-エチル-8,10-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H)-ジオン(化合物12)

40

50

## 【化 9 3】



化合物 12

10

## 【 0 2 6 0】

ステップ 1 : 1 - ( 6 - アミノ - 3 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 2 - クロロエタン - 1 - オン ( 中間体 1 2 - 2 ) の合成

20

## 【 0 2 6 1】

三塩化ホウ素 ( 1 M、6 . 1 1 m L ) を 1 , 2 - ジクロロエタン ( 1 2 m L ) に溶解させ、反応液を 0 に降温させ、その中に反応物 1 2 - 1 ( 1 g、6 . 1 1 m m o l ) およびクロロアセトニトリル ( 7 8 4 . 7 3 m g、1 0 . 3 9 m m o l ) を加え、反応を 0 で 1 0 m i n 攪拌し、その中に三塩化アルミニウム ( 1 . 0 6 g、7 . 9 5 m m o l ) を加えた。その後、窒素ガスの保護下で、反応液を 2 5 に昇温させ、1 0 m i n 攪拌した。窒素ガスの保護下で、反応液を 9 0 で 1 8 h 攪拌した。LC - MS で反応の終了を検出した。反応が室温まで冷却した後、氷水 ( 2 5 m L ) および 5 % 塩酸 ( 5 m L ) を順次ゆっくりと加え、2 5 で 3 0 m i n 攪拌し、次にジクロロメタン ( 5 0 m L ) を加え、有機相を水 ( 2 m L \* 2 ) で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥まで減圧濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー ( シリカ、石油エーテル : 酢酸エチル = 9 : 1 ) により、粗製物から表題化合物 ( 3 4 0 m g ) を得た。

30

## 【 0 2 6 2】

MS  $m/z$  (ESI) : 240 . 0 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 6 3】

ステップ 2 : ( S ) - 9 - クロロ - 1 1 - ( クロロメチル ) - 4 - エチル - 8 , 1 0 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 1 , 1 2 - ジヒドロ - 1 4 H - ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 3 , 1 4 ( 4 H ) - ジオン ( 中間体 1 2 - 3 ) の合成

## 【 0 2 6 4】

中間体 1 2 - 2 ( 0 . 2 g、8 3 3 . 2 2  $\mu$  m o l ) および中間体 1 - 3 ( 2 1 9 . 3 4 m g、8 3 3 . 2 2  $\mu$  m o l ) をトルエン ( 4 m L ) に溶解させ、その中に p - トルエンスルホン酸ピリジニウム ( 2 0 . 9 4 m g、8 3 . 3 2  $\mu$  m o l ) を加えた。反応液を 1 0 0 で 1 8 h 攪拌した。LC - MS で反応の終了を検出した。反応が室温まで冷却した後、エタノール ( 1 m L ) を加え、反応液を 2 5 で 0 . 5 h 攪拌した。反応液を濾過し、濾過ケーキをエタノール ( 2 m L \* 2 ) で洗浄して、表題化合物の粗製物 ( 1 9 0 m g ) を得た。

40

## 【 0 2 6 5】

MS  $m/z$  (ESI) : 467 . 1 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 6 6】

50

ステップ3：(S)-11-(アミノメチル)-9-クロロ-4-エチル-8,10-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H)-ジオン(化合物12)の合成【0267】

中間体12-3(50mg、107.01 $\mu$ mol)をエタノール(1mL)に溶解させ、その中にメテナミン(45.00mg、321.03 $\mu$ mol)を加えた。反応液を80で1.5h攪拌した。LC-MSで反応の終了を検出した。反応が室温まで冷却した後、乾燥まで減圧濃縮し、分取高速液体クロマトグラフィー(YMC-Actus Triart C18カラム5 $\mu$ mシリカ、直径が25mmであり、長さが100mmであり、水(0.225%カルボン酸含有)とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする(アセトニトリル勾配割合が2%~32%であり、溶出時間が12分間である)により精製して、表題化合物(1.22mg)を得た。

【0268】

MS m/z (ESI): 448.0 [M+H]<sup>+</sup>.

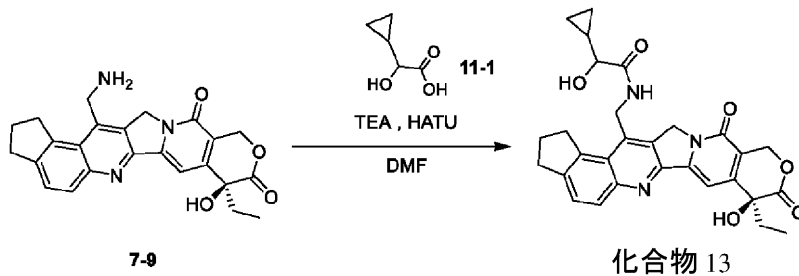
【0269】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.14 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.35 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0270】

実施例13、2-シクロプロピル-N-((S)-8-エチル-8-ヒドロキシ-9,12-ジオキソ-2,3,8,9,12,14-ヘキサヒドロ-1H,11H-シクロペンタ[f]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-15-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物13)

【化94】



【0271】

ステップ1：2-シクロプロピル-N-((S)-8-エチル-8-ヒドロキシ-9,12-ジオキソ-2,3,8,9,12,14-ヘキサヒドロ-1H,11H-シクロペンタ[f]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-15-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物13)の合成

【0272】

中間体7-9(10mg)および中間体11-1(8.34mg)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)に溶解させ、その中にHATU(13.66mg)およびジイソプロピルエチルアミン(3.10mg)を加え、反応液を25で1h攪拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、濾液乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー(Waters Xbridge C18カラム5 $\mu$ m、直径が25mmであり、長さが100mmであり、水(0.05%カルボン酸含有)とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする(アセトニトリル勾配割合が34%~54%であり、溶出時間が12分間である)により精製して、表題化合物(0.8mg)を得た。

【0273】

MS m/z (ESI): 516.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0274】

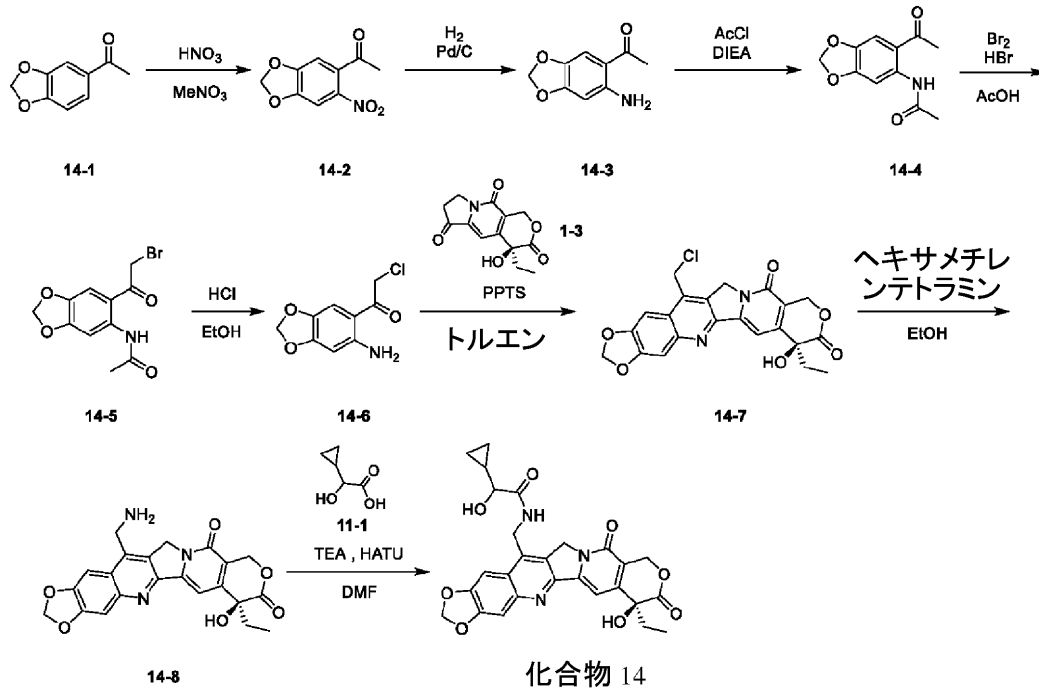
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) = 8.25 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.99 - 4.85 (m, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.56 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 3.08 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 1.92 - 1.72 (m, 2H), 1.15 - 1.01 (m, 1H), 0.88 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 0.46 - 0.19 (m, 4H).

10

## 【0275】

実施例 14、2 - シクロプロピル - N - ( ( S ) - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 8 , 11 - ジオキソ - 7 , 8 , 11 , 13 - テトラヒドロ - 10 H - [ 1 , 3 ] ジオキソロ [ 4 , 5 - g ] ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 14 - イル) メチル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド (化合物 14)

## 【化95】



20

30

## 【0276】

ステップ 1 : 1 - ( 6 - ニトロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) エタノン ( 中間体 14 - 2 ) の合成

## 【0277】

中間体 14 - 1 ( 10.0 g , 60.92 mmol ) をニトロメタン ( 100 mL ) に溶解させ、その中に硝酸 ( 35.43 g , 365.50 mmol , 65% 純度 ) をゆっくりと加え、反応液を 25 で 2.5 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液をゆっくりと加え、pH を 7 ~ 8 に調節し、次にその中にジクロロメタン ( 100 mL ) を加え、有機相を水 ( 50 mL \* 2 ) で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。分取薄層クロマトグラフィー ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 2 ) により精製して、表題化合物 ( 5 g ) を得た。

40

## 【0278】

MS  $m/z$  (ESI) : 210.0 [M+H] $^+$ 。

## 【0279】

ステップ 2 : 1 - ( 6 - アミノベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) エタノン

50

ン（中間体 14 - 3）の合成

【0280】

中間体 14 - 2（2.37 g, 11.33 mmol）を無水エタノール（25 mL）に溶解させ、その中にパラジウムカーボン（0.2 g, 10% 純度）を加え、水素ガス保護下で、反応液を 25 で 16 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで 2 回洗浄し、濾液を乾燥まで減圧濃縮して、表題化合物（1.6 g）を得た。

【0281】

MS m/z (ESI): 180.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0282】

ステップ 3: N - (6 - アセチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) アセトアミド（中間体 14 - 4）の合成

【0283】

中間体 14 - 3（1.0 g, 5.58 mmol）をジクロロメタン（10 mL）に溶解させ、反応液を 0 に冷却させ、その中に N, N - ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）（1.08 g, 8.37 mmol）およびアセチルクロリド（569.55 mg, 7.26 mmol）を加えた。反応液を 25 で 1.5 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を乾燥まで減圧濃縮して、表題化合物（1.23 g）を得た。

【0284】

MS m/z (ESI): 222.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0285】

ステップ 4: N - (6 - (2 - ブロモアセチル)ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) アセトアミド（中間体 14 - 5）の合成

【0286】

中間体 14 - 4（1.23 g, 5.00 mmol）を酢酸（12 mL）に溶解させ、その中に臭化水素の酢酸溶液（1.84 g, 7.51 mmol, 33% 純度）を加え、次にその中に液体臭素（959.69 mg, 6.01 mmol）をゆっくりと加え、反応液を 25 で 1 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を氷水に注ぎ、10 min 攪拌した。濾過し、濾過ケーキを水で 2 回せんじょう、乾燥まで減圧濃縮し、残留物に酢酸エチル（2 mL）および石油エーテル（10 mL）を加え、反応液を 25 で 0.5 h 攪拌した。反応液を濾過し、濾過ケーキを乾燥させて表題化合物（500 mg）を得た。

【0287】

MS m/z (ESI): 300.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0288】

ステップ 5: 1 - (6 - アミノベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - クロロケトン（中間体 14 - 6）の合成

【0289】

中間体 14 - 5（0.2 g, 666.43 μmol）を無水エタノール（1 mL）および濃塩酸（1 mL）に溶解させ、反応液を 60 で 16 h 攪拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、氷水（10 mL）および飽和炭酸水素ナトリウム（10 mL）を順次ゆっくりと加え、次にジクロロメタン（50 mL）を加え、有機相を水（20 mL \* 2）で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。分取薄層クロマトグラフィ（石油エーテル：酢酸エチル = 6：1）により表題化合物（160 mg）を得た。

【0290】

MS m/z (ESI): 214.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0291】

ステップ 6: (S) - 14 - (プロモメチル) - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 10, 13 - ジヒドロ - 11H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - g] ピラノ [3', 4': 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 8, 11 (7H) - ジオン（中間体 14 - 7）

10

20

30

40

50

## の合成

## 【0292】

中間体14-6 (50 mg, 234.06  $\mu\text{mol}$ ) および中間体1-3 (61.62 mg, 234.06  $\mu\text{mol}$ ) をトルエン (1 mL) に溶解させ、その中に p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (5.88 mg, 23.41  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。反応液を90 で16 h 攪拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、エタノール (1 mL) を加え、反応液を25 で0.5 h 攪拌した。反応液を濾過し、濾過ケーキをエタノール (2 mL \* 2) で洗浄した後に乾燥させて、表題化合物 (60 mg) を得た。

## 【0293】

MS m/z (ESI): 441.1 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【0294】

ステップ7: (S)-14-(アミノメチル)-7-エチル-7-ヒドロキシ-10,13-ジヒドロ-11H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-8,11(7H)-ジオン(中間体14-8)

## の合成

## 【0295】

中間体14-7 (55.00 mg, 124.76  $\mu\text{mol}$ ) をエタノール (1 mL) に溶解させ、その中にメテナミン (52.47 mg, 374.29  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。反応液を80 で1.5 h 攪拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、乾燥まで減圧濃縮し、分取高速液体クロマトグラフィー (YMC-Actus Triart C18 カラム 5  $\mu\text{m}$ 、直径が25 mm であり、長さが100 mm であり、水 (0.225 % カルボン酸含有) とメタノールとの極性遞減混合物を溶出液とする (メタノール勾配割合が0% ~ 27% であり、溶出時間が12分間である) により精製して、表題化合物 (10 mg) を得た。

20

## 【0296】

MS m/z (ESI): 422.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0297】

ステップ8: 2-シクロプロピル-N-(((S)-7-エチル-7-ヒドロキシ-8,11-ジオキソ-7,8,11,13-テトラヒドロ-10H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-14-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物14)の合成

30

## 【0298】

中間体14-8 (10.00 mg, 20.17  $\mu\text{mol}$ ) および中間体11-1 (23.42 mg, 201.71  $\mu\text{mol}$ ) を無水N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解させ、その中に2-(7-アザベンゾトリアゾール)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) (11.50 mg, 30.26  $\mu\text{mol}$ ) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (7.82 mg, 60.51  $\mu\text{mol}$ ) を加え、反応液を25 で1.5 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、分取高速液体クロマトグラフィー (YMC-Actus Triart C18 カラム 5  $\mu\text{m}$ 、直径が30 mm であり、長さが150 mm であり、水 (0.225 % カルボン酸含有) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする (アセトニトリル勾配割合が4% ~ 44% であり、溶出時間が9分間である) により精製して、表題化合物 (3 mg) を得た。

40

## 【0299】

MS m/z (ESI): 520.1 [M+H]<sup>+</sup>.

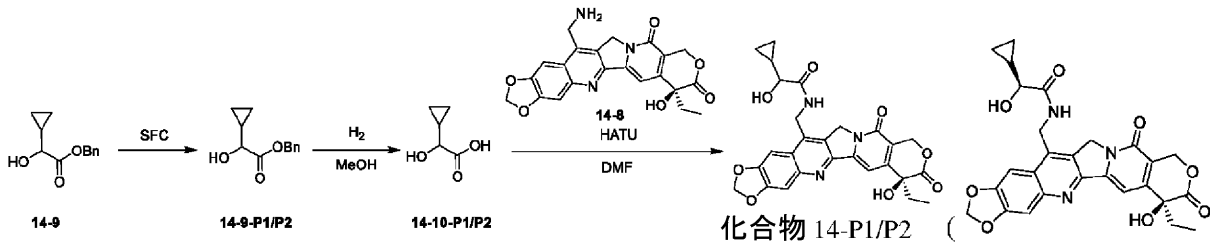
## 【0300】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.

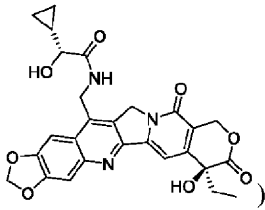
50

4.2 (s, 2H), 4.72 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.40 - 0.29 (m, 2H), 0.29 - 0.19 (m, 2H)。

## 【化96】



10



## 【0301】

ステップ9：2-シクロプロピル-2-ヒドロキシ酢酸ベンジル（中間体14-9-P1/P2）の調製

20

## 【0302】

中間体14-9を分割して、異性体14-9-P1および14-9-P2を調製した。中間体14-9（1.3g）を取り、超臨界流体クロマトグラフィー（DAICEL CHIRALPAK ADカラム、10 $\mu$ mシリカ、直径30mm、長さ250mm、エタノール（0.1%アンモニア水含有）を溶出液として用いる）により、中間体14-9-P1（600mg）および中間体14-9-P2（600mg）を調製して分割する。

## 【0303】

以下のキラル超臨界流体クロマトグラフィー条件によって、上記二つの異性体をさらに

30

## 【0304】

## 【表1】

カラム	Chiralpak AD-3 150*4.6mm I.D., 3 $\mu$ m	
移動相	A:二酸化炭素	
	B:メタノール(0.05% ジエチルアミン)	
	時間(分間)	B相%
	0	5
	4	40
流速	0.2	5
	1.8	5
	2.5 ミリリットル/分間	
波長	PDA 220nm	
カラム温度	35°C	
カラム圧力	1500 Psi	
計器の型番	Waters UPCC with PDA Detector	

40

## 【0305】

50

中間体 14 - 9 - P 1 :

上記キラル超臨界流体クロマトグラフィー条件下で、その保持時間は 2 . 9 9 0 分間であり、

【 0 3 0 6 】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz , METHANOL -  $d_4$  ) 7 . 4 3 - 7 . 2 9 ( m , 5 H ) , 5 . 2 9 - 5 . 1 6 ( m , 2 H ) , 3 . 6 7 ( d ,  $J$  = 7 . 6 Hz , 1 H ) , 1 . 1 9 - 1 . 0 7 ( m , 1 H ) , 0 . 5 8 - 0 . 3 8 ( m , 4 H ) 。

【 0 3 0 7 】

中間体 14 - 9 - P 2 :

10

上記キラル超臨界流体クロマトグラフィー条件下で、その保持時間は 2 . 6 6 1 分間であり、

【 0 3 0 8 】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz , METHANOL -  $d_4$  ) 7 . 4 6 - 7 . 2 8 ( m , 5 H ) , 5 . 3 0 - 5 . 1 6 ( m , 2 H ) , 3 . 6 7 ( d ,  $J$  = 7 . 6 Hz , 1 H ) , 1 . 2 1 - 1 . 0 3 ( m , 1 H ) , 0 . 6 0 - 0 . 3 6 ( m , 4 H ) 。

【 0 3 0 9 】

ステップ 1 0 : 2 - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシ酢酸 ( 中間体 14 - 1 0 - P 1 / P 2 ) の合成

20

【 0 3 1 0 】

水素ガス雰囲気下で、中間体 14 - 9 - P 1 ( 5 0 0 mg ) をメタノール ( 1 5 mL ) に加え、反応液に湿ったパラジウムカーボン ( 1 0 mg , 1 0 % ) を加え、水素ガス雰囲気下で、反応液を 2 5 で 1 6 時間攪拌した。反応が終了した後、反応物を濾過し、濾液を減圧濃縮して、中間体 14 - 1 0 - P 1 ( 2 7 3 mg ) を得た。

【 0 3 1 1 】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz , METHANOL -  $d_4$  ) 3 . 6 3 ( d ,  $J$  = 7 . 2 Hz , 1 H ) , 1 . 2 1 - 1 . 0 9 ( m , 1 H ) , 0 . 6 1 - 0 . 4 0 ( m , 4 H ) 。

【 0 3 1 2 】

30

水素ガス雰囲気下で、中間体 14 - 9 - P 2 ( 5 0 0 mg ) をメタノール ( 1 5 mL ) に加え、反応液に湿ったパラジウムカーボン ( 1 0 mg , 1 0 % ) を加え、水素ガス雰囲気下で反応液を 2 5 で 1 6 時間攪拌した。反応が終了した後、反応物を濾過し、濾液を減圧濃縮して、中間体 14 - 1 0 - P 2 ( 2 7 9 mg ) を得た。

【 0 3 1 3 】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz , METHANOL -  $d_4$  ) 3 . 6 3 ( d ,  $J$  = 7 . 2 Hz , 1 H ) , 1 . 1 9 - 1 . 0 8 ( m , 1 H ) , 0 . 6 0 - 0 . 3 9 ( m , 4 H ) 。

【 0 3 1 4 】

ステップ 1 1 : 2 - シクロプロピル - N - ( ( ( S ) - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 8 , 1 1 - ジオキソ - 7 , 8 , 1 1 , 1 3 - テトラヒドロ - 1 0 H - [ 1 , 3 ] ジオキソロ [ 4 , 5 - g ] ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 1 4 - イル)メチル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ( 化合物 14 - P 1 / P 2 ) の合成

40

【 0 3 1 5 】

中間体 14 - 8 ( 4 0 . 0 0 mg ) および中間体 14 - 1 0 - P 1 ( 2 8 . 1 1 mg ) を無水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 mL ) に溶解させ、その中に 2 - ( 7 - アザベンゾトリアゾール ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート ( H A T U ) ( 4 6 . 0 2 mg ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 3 1 . 2 8 mg ) を加え、反応液を 2 5 で 1 . 5 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を分取高速液体クロマトグラフィー ( Boston Green ODS C 1 8 カラ

50

△ 5 μm シリカ、直径が 30 mm であり、長さが 150 mm であり、水 (0.225% カルボン酸含有) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする (アセトニトリル勾配割合が 16% ~ 46% であり、溶出時間が 12 分間である) により精製して、化合物 14 - P 1 (22.00 mg) を得た。

## 【0316】

MS m/z (ESI): 520.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0317】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.62 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.73 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.06 - 0.96 (m, 1H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.39 - 0.30 (m, 2H), 0.29 - 0.21 (m, 2H)。

10

## 【0318】

中間体 14 - 8 (10.00 mg) および中間体 14 - 10 - P 2 (8.27 mg) を無水 N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解させ、その中に 2 - (7 - アザベンゾトリアゾール) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (18.05 mg) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (6.13 mg) を加え、反応液を 25 で 1.5 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を直接分取高速液体クロマトグラフィー (Boston Green ODS C18 カラム 5 μm シリカ、直径が 30 mm であり、長さが 150 mm であり、水 (0.225% カルボン酸含有) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする (アセトニトリル勾配割合が 16% ~ 46% であり、溶出時間が 12 分間である) により精製して、化合物 14 - P 2 (8.00 mg) を得た。

20

## 【0319】

MS m/z (ESI): 520.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0320】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.63 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.03 - 0.97 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.38 - 0.30 (m, 2H), 0.28 - 0.22 (m, 2H)。

30

## 【0321】

以下のキラル超臨界流体クロマトグラフィー分析方法によって、二つの異性体をそれぞれさらに分析した。

## 【0322】

40

【表 2】

カラム	Chiralcel OJ-3 100A 4.6mm I.D., 3 $\mu$ m
移動相	A:二酸化炭素
	B:エタノール(0.05% ジエチルアミン)
流速	2.8 ミリリットル/分間
波長	PDA 254nm
カラム温度	35°C
カラム圧力	1500 Psi
計器の型番	Waters UPCC with PDA Detector and QDa Detector

10

## 【0323】

化合物 14 - P 1 :

上記キラル超臨界流体クロマトグラフィー条件下で、その保持時間は 3 . 6 7 3 分間であり、

## 【0324】

化合物 14 - P 2 :

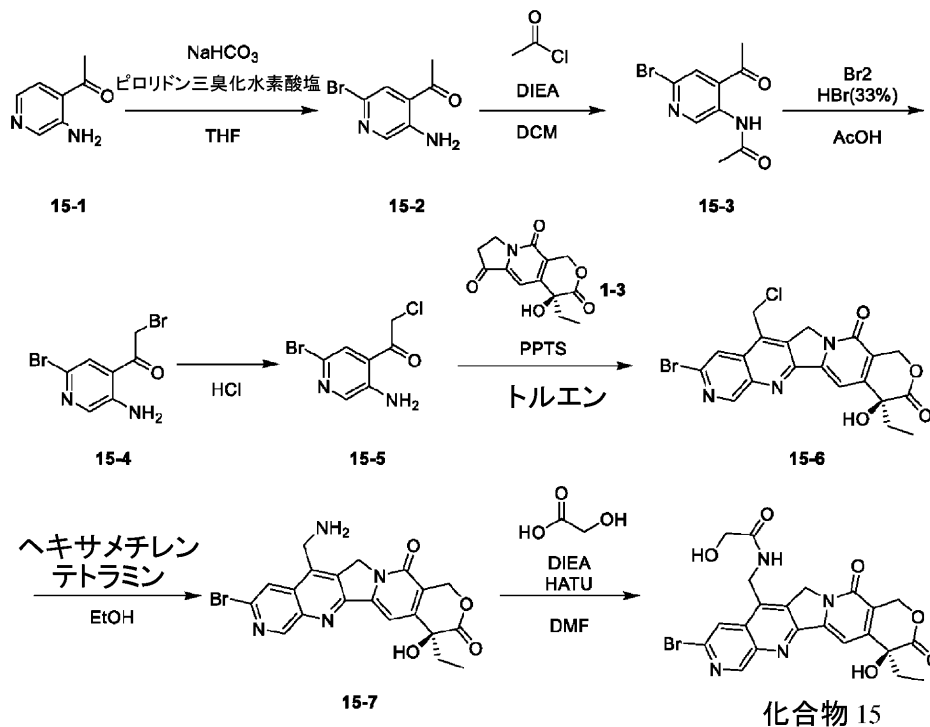
上記キラル超臨界流体クロマトグラフィー条件下で、その保持時間は 3 . 7 3 5 分間である。

20

## 【0325】

実施例 15、(S)-N-(9-ブロモ-4-エチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキサ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b][1,7]ナフチリジン-11-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物 15)

## 【化 9 7】



30

40

## 【0326】

ステップ 1: 1-(5-アミノ-2-ブロモピリジン-4-イル)エタノン(中間体 15-2)の合成

中間体 15-1 (500 mg, 3.67 mmol) を無水テトラヒドロフラン(90

50

mL)に溶解させ、その中に炭酸水素ナトリウム(617.04 mg, 7.34 mmol)および2-ピロリドン三臭化水素酸塩(1.64 g, 5.03 mmol)を加え、反応液を25℃で8 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、分取薄層クロマトグラフィー(シリカ、石油エーテル：酢酸エチル = 20 : 1)により表題化合物(300 mg)を得た。

【0327】

MS m/z (ESI) : 214.9 [M+H]<sup>+</sup>。

【0328】

ステップ2 : N-(4-アセチル-6-プロモピリジン-3-イル)アセトアミド(中間体15-3)の合成

10

【0329】

中間体15-2(150 mg, 697.52 mmol)をジクロロメタン(2 mL)に溶解させ、反応液を0℃に冷却させ、その中にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(180.30 mg, 1.40 mmol)およびアセチルクロリド(109.51 mg, 1.40 mmol)を加えた。反応液を25℃で3 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液乾燥まで減圧濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(シリカ、石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1)により表題化合物(100 mg)を得た。

【0330】

MS m/z (ESI) : 257.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0331】

20

ステップ3 : 1-(5-アミノ-2-プロモピリジン-4-イル)-2-プロモエタン(中間体15-4)の合成

【0332】

中間体15-3(95.00 mg, 273.45 μmol)を酢酸(2 mL)に溶解させ、その中に臭化水素の酢酸溶液(100.57 g, 410.18 μmol, 33%純度)を加え、次にその中に液体臭素(48.07 mg, 300.80 μmol)をゆっくりと加え、反応液を25℃で1 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液乾燥まで減圧濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(シリカ、石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1)により表題化合物(45 mg)を得た。

【0333】

30

MS m/z (ESI) : 292.9 [M+H]<sup>+</sup>。

【0334】

ステップ4 : 1-(5-アミノ-2-プロモピリジン-4-イル)-2-クロロケトン(中間体15-5)の合成

【0335】

中間体15-4(50.00 mg, 170.10 μmol)を濃塩酸(1 mL)に溶解させ、反応液を60℃で16 h 攪拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、氷水(10 mL)および飽和炭酸水素ナトリウム(10 mL)を順次ゆっくりと加え、次にジクロロメタン(30 mL)を加え、有機相を水(20 mL \* 2)で洗浄し、洗浄された有機相を適量の無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を乾燥まで減圧濃縮して、表題化合物(25 mg)を得た。

40

【0336】

MS m/z (ESI) : 248.9 [M+H]<sup>+</sup>。

【0337】

ステップ5 : (S)-9-プロモ-11-(クロロメチル)-4-エチル-4-ヒドロキシ-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b][1,7]ナフチリジン-3,14(4H)-ジオン(中間体15-6)の合成

【0338】

中間体15-5(25 mg, 100.20 μmol)および中間体1-3(26.38 mg, 100.20 μmol)をトルエン(0.5 mL)に溶解させ、その中にp-トル

50

エンスルホン酸ピリジニウム (2.52 mg, 10.02  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。反応液を 90 で 16 h 攪拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、エタノール (1 mL) を加え、反応液を 25 で 0.5 h 攪拌した。反応液を濾過し、濾過ケーキをエタノール (2 mL \* 2) で洗浄して、表題化合物 (30 mg) を得た。

【0339】

MS  $m/z$  (ESI): 475.9 [M+H]<sup>+</sup>。

【0340】

ステップ6: (S)-11-(アミノメチル)-9-ブromo-4-エチル-4-ヒドロキシ-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b][1,7]ナフチリジン-3,14(4H)-ジオン(中間体15-7)の合成

10

【0341】

中間体15-6 (30 mg, 62.93  $\mu\text{mol}$ ) をエタノール (1 mL) に溶解させ、その中にメテナミン (17.64 mg, 125.86  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。反応液を 80 で 2 h 攪拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、乾燥まで減圧濃縮し、分取高速液体クロマトグラフィー (YMC-Actus Triart C18 カラム 5  $\mu\text{m}$ 、直径が 25 mm であり、長さが 100 mm であり、水 (0.225% カルボン酸含有) とメタノールとの極性遞減混合物を溶出液とする (メタノール勾配割合が 0% ~ 25% であり、溶出時間が 12 分間である) により精製して、表題化合物 (4 mg) を得た。

【0342】

20

MS  $m/z$  (ESI): 457.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0343】

ステップ7: (S)-N-((9-ブromo-4-エチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b][1,7]ナフチリジン-11-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物15)の合成

【0344】

中間体15-7 (4 mg, 8.75  $\mu\text{mol}$ ) およびヒドロキシ酢酸 (3.33 mg, 43.74  $\mu\text{mol}$ ) を無水N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解させ、その中にHATU (4.99 mg, 13.12  $\mu\text{mol}$ ) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.39 mg, 26.24  $\mu\text{mol}$ ) を加え、反応液を 25 で 2 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、分取高速液体クロマトグラフィー (YMC-Actus Triart C18 カラム 5  $\mu\text{m}$ 、直径が 25 mm であり、長さが 100 mm であり、水 (0.05% カルボン酸含有) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする (アセトニトリル勾配割合が 8% ~ 28% であり、溶出時間が 12 分間である) により精製して、表題化合物 (1.00 mg) を得た。

30

【0345】

MS  $m/z$  (ESI): 515.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0346】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 9.38 (s, 1H), 8.88 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.64-5.61 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

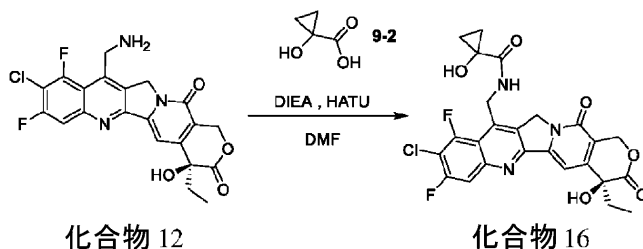
40

【0347】

実施例16、(S)-N-((9-クロロ-4-エチル-8,10-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-11-イル)メチル)-1-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキサミド(化合物16)

50

【化98】



【0348】

10

ステップ1：(S)-N-((9-クロロ-4-エチル-8,10-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-11-イル)メチル)-1-ヒドロキシシクロプロパン-1-カルボキサミド(化合物16)

【0349】

化合物12(5.75mg, 12.84μmol)および中間体9-2(3.93mg, 38.52μmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)に溶解させ、その中にHATU(7.32mg, 19.26μmol)およびエチルジイソプロピルアミン(4.98mg, 38.52μmol)を加え、反応液を30℃で1h攪拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、分取高速液体クロマトグラフィー(YMC-Actus Triart C18カラム5μm、直径が25mmであり、長さが100mmであり、水(0.225%カルボン酸含有)とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする(アセトニトリル勾配割合が14%~34%であり、溶出時間が12分間である)により精製して、表題化合物(3mg)を得た。

20

【0350】

MS m/z (ESI): 532.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0351】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.93 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.04-0.99 (m, 2H), 0.90-0.87 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 3H)。

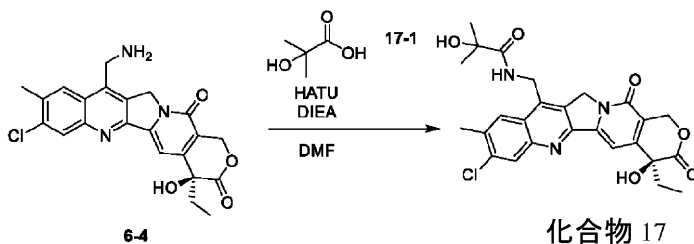
30

【0352】

実施例17、(S)-N-((8-クロロ-4-エチル-4-ヒドロキシ-9-メチル-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-11-イル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド(化合物17)

【化99】

40



【0353】

ステップ1：(S)-N-((8-クロロ-4-エチル-4-ヒドロキシ-9-メチル-

50

3, 14 - ジオキソ - 3, 4, 12, 14 - テトラヒドロ - 1H - ピラノ [ 3', 4' : 6, 7 ] インドリジノ [ 1, 2 - b ] キノリン - 11 - イル) メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンアミド (化合物 17) の合成

【0354】

中間体 6 - 4 ( 5 mg, 11.74  $\mu\text{mol}$  ) および中間体 17 - 1 ( 2.44 mg, 23.48  $\mu\text{mol}$  ) を無水 N, N - ジメチルホルムアミド ( 0.5 mL ) に溶解させ、その中に HATU ( 8.95 mg, 23.48  $\mu\text{mol}$  ) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 1.19 mg, 11.74  $\mu\text{mol}$  ) を加え、反応液を 25 °C で 1 h 撹拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、分取高速液体クロマトグラフィー ( Waters X bridge C18 カラム 5  $\mu\text{m}$  シリカ、直径が 25 mm であり、長さが 100 mm であり、水 ( 0.05 % カルボン酸含有 ) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする ( アセトニトリル勾配割合が 22 % ~ 42 % であり、溶出時間が 12 分間である ) ) により精製して、表題化合物 ( 1 mg ) を得た。

10

【0355】

MS  $m/z$  (ESI): 512.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0356】

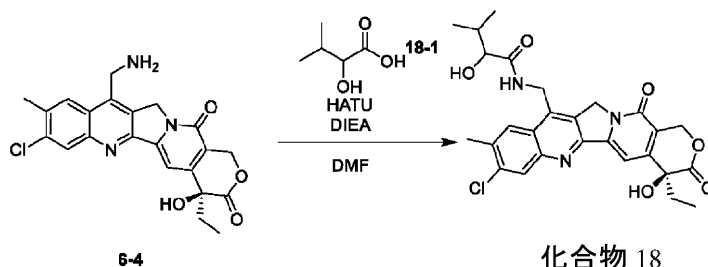
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, Methanol - d<sub>4</sub> ) = 8.32 ( s, 1H ), 8.22 ( s, 1H ), 7.67 ( s, 1H ), 5.62 ( d, J = 16.4 Hz, 1H ), 5.52 ( s, 2H ), 5.42 ( d, J = 16.4 Hz, 1H ), 5.01 ( s, 2H ), 2.65 ( s, 3H ), 2.05 - 1.94 ( m, 2H ), 1.38 ( s, 6H ), 1.03 ( t, J = 7.5 Hz, 3H )。

20

【0357】

実施例 18、N - ( ( ( S ) - 8 - クロロ - 4 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 3, 14 - ジオキソ - 3, 4, 12, 14 - テトラヒドロ - 1H - ピラノ [ 3', 4' : 6, 7 ] インドリジノ [ 1, 2 - b ] キノリン - 11 - イル) メチル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタンアミド (化合物 18)

【化100】



30

【0358】

ステップ 1: N - ( ( ( S ) - 8 - クロロ - 4 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 3, 14 - ジオキソ - 3, 4, 12, 14 - テトラヒドロ - 1H - ピラノ [ 3', 4' : 6, 7 ] インドリジノ [ 1, 2 - b ] キノリン - 11 - イル) メチル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタンアミド (化合物 18) の合成

40

【0359】

中間体 6 - 4 ( 5 mg, 11.74  $\mu\text{mol}$  ) および中間体 18 - 1 ( 2.77 mg, 23.48  $\mu\text{mol}$  ) を無水 N, N - ジメチルホルムアミド ( 0.5 mL ) に溶解させ、その中に HATU ( 8.95 mg, 23.48  $\mu\text{mol}$  ) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 1.19 mg, 11.74  $\mu\text{mol}$  ) を加え、反応液を 25 °C で 1 h 撹拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、分取高速液体クロマトグラフィー ( Waters X bridge C18 カラム 5  $\mu\text{m}$ 、直径が 25 mm であり、長さが 100 mm であり、水 ( 0.05 % カルボン酸含有 ) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする ( アセトニトリル勾配割合が 25 % ~ 45 % であり、溶出時間が 12 分間である ) ) により精製して、表題化合物 ( 1 mg ) を得た。

50

により精製して、表題化合物 ( 1 . 2 0 m g ) を得た。

【 0 3 6 0 】

MS  $m/z$  (ESI): 526.1 [M+H]<sup>+</sup>。

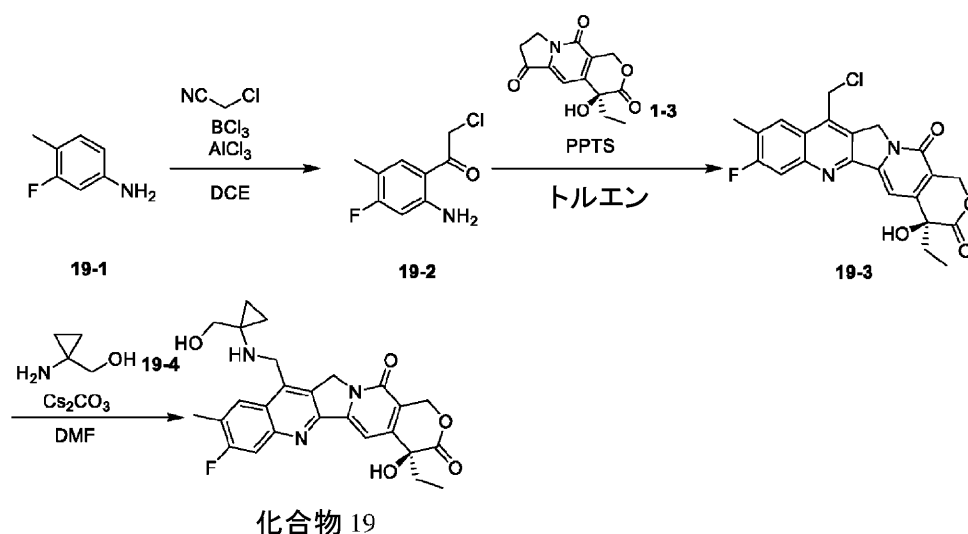
【 0 3 6 1 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) = 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.60 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.56 - 5.45 (m, 2H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 5.00 - 4.90 (m, 2H), 3.91 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.05 - 1.00 (m, 6H), 0.77 - 0.70 (m, 3H)。

【 0 3 6 2 】

実施例 19、(S)-4-エチル-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-11-(((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アミノ)メチル)-9-メチル-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H)-ジオン(化合物 19)

【化101】



【 0 3 6 3 】

ステップ 1: 1-(2-アミノ-4-フルオロ-5-メチルフェニル)-2-クロロケトン(中間体 19-2)の合成

【 0 3 6 4 】

三塩化ホウ素 ( 7 4 9 . 0 3 m g , 6 . 3 9 m m o l ) をジクロロエタン ( 8 m L ) に溶解させ、反応液を 0 に降温させ、その中に中間体 19-1 ( 1 g , 7 . 9 9 m m o l ) およびクロロアセトニトリル ( 7 2 3 . 9 4 m g , 9 . 5 9 m m o l ) を加え、反応を 0 で 1 0 m i n 攪拌し、その中に三塩化アルミニウム ( 1 . 3 9 m g , 1 0 . 3 9 m m o l ) を加えた。その後、窒素ガスの保護下で、反応液を 2 5 に昇温させ、10 min 攪拌した。窒素ガスの保護下で、反応液を 9 0 で 1 8 h 攪拌した。反応が終了した後、反応を室温まで冷却させ、氷水 ( 3 0 m L ) および 5 % H C l ( 1 0 m L ) を順次ゆっくりと加え、2 5 で 3 0 m i n 攪拌し、次にジクロロメタン ( 5 0 m L ) を加え、有機相を水 ( 2 0 m L \* 2 ) で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。分取薄層クロマトグラフィー ( シリカ、石油エーテル : 酢酸エチル = 9 : 1 , 少量エタノール ) により表題化合物 ( 3 0 0 m g ) を得た。

【 0 3 6 5 】

MS  $m/z$  (ESI): 201.8 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 3 6 6 】

20

30

50

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 重水素化クロロホルム) = 7.47 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.20 (s, 3H)。

【0367】

ステップ2: (S)-11-(クロロメチル)-4-エチル-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-9-メチル-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H)-ジオン(中間体19-3)の合成

【0368】

中間体19-2(200 mg, 991.94  $\mu\text{mol}$ )および中間体1-3(260.12 mg, 991.94  $\mu\text{mol}$ )を無水トルエン(3 mL)に溶解させ、その中にp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(12.46 mg, 49.60  $\mu\text{mol}$ )を加え、窒素ガスの保護下で、反応液を90 で18 h 攪拌した。反応が終了した後、反応を室温まで冷却させ、反応液を濾過し、濾過ケーキをエタノール(3 mL \* 2)で洗浄して、表題化合物の粗製物(223 mg)を得た。

10

【0369】

MS  $m/z$  (ESI): 429.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0370】

ステップ3: (S)-4-エチル-8-フルオロ-4-ヒドロキシ-11-(((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アミノ)メチル)-9-メチル-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H)-ジオン(化合物19)の合成

20

【0371】

中間体19-3(20 mg, 46.64  $\mu\text{mol}$ )および中間体19-4(6.09 mg, 69.96  $\mu\text{mol}$ )をN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解させ、その中に炭酸セシウム(30.39 mg, 93.27  $\mu\text{mol}$ )を加え、窒素ガスの保護下で、反応液を40 で1 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、分取高速液体クロマトグラフィー(Waters Xbridge C18カラム5  $\mu\text{m}$ 、直径が25 mmであり、長さが100 mmであり、水(0.05%カルボン酸含有)とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする(アセトニトリル勾配割合が10%~40%であり、溶出時間が12分間である)により精製して、表題化合物(1.3 mg)を得た。

30

【0372】

MS  $m/z$  (ESI): 480.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0373】

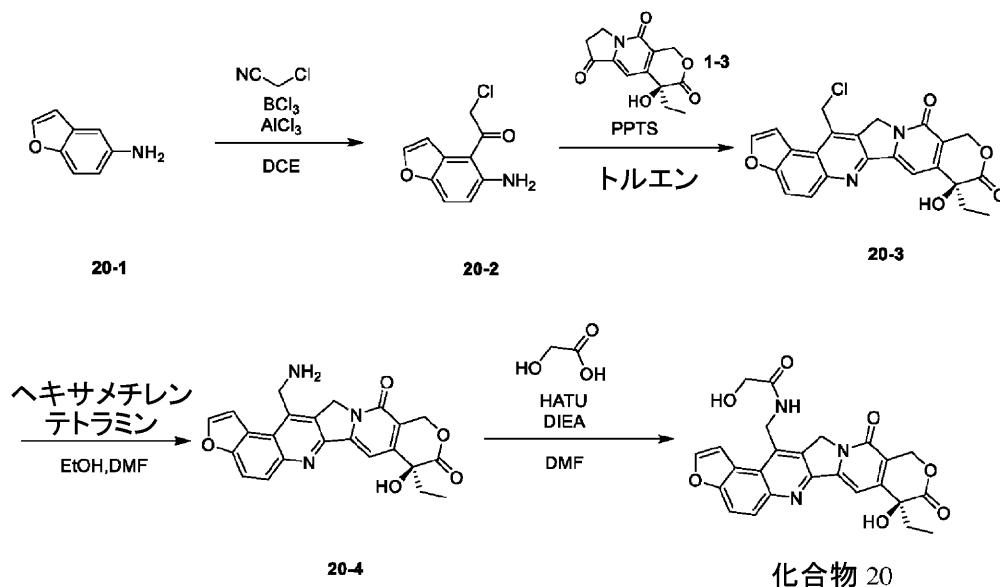
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) = 9.35-9.20 (m, 1H), 8.45-8.30 (m, 1H), 8.12-7.84 (m, 1H), 7.35 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 6.62-6.50 (m, 1H), 5.57-5.43 (m, 4H), 5.20-4.75 (m, 2H), 3.90-3.75 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.98-1.76 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.90-0.80 (m, 5H)。

40

【0374】

実施例20、(S)-N-((8-エチル-8-ヒドロキシ-9,12-ジオキソ-8,9,12,14-テトラヒドロ-11H-フロ[3,2-f]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-15-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物20)

## 【化 1 0 2】



10

## 【0375】

ステップ1: 1 - (5 - アミノベンゾフラン - 4 - イル) - 2 - クロロケトン (中間体 20 - 2) の合成

20

## 【0376】

三塩化ホウ素 (1 M、9.61 mL) をジクロロエタン (14 mL) に溶解させ、反応液を 0 に降温させ、その中に中間体 20 - 1 (1.6 g、12.02 mmol) およびクロロアセトニトリル (1.36 g、18.03 mmol) を加え、反応を 0 で 10 min 攪拌し、その中に三塩化アルミニウム (1.92 g、14.42 mmol) を加えた。窒素ガスの保護下で、反応液を 25 に降温させ、10 min 攪拌した。窒素ガスの保護下で、反応液を 90 で 18 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を室温まで冷却させ、氷水 (50 mL) および 5% HCl (10 mL) を順次ゆっくりと加え、25 で 30 min 攪拌し、次にジクロロメタン (60 mL) を加え、有機相を水 (30 mL \* 2) で洗浄し、洗浄された有機相を適量の無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。分取薄層クロマトグラフィー (石油エーテル : (酢酸エチル + エタノール = 3 : 1) = 9 : 1) により表題化合物 (300 mg) を得た。

30

## 【0377】

MS  $m/z$  (ESI): 210.0 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0378】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) = 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H)

40

## 【0379】

ステップ2: (S) - 15 - (クロロメチル) - 8 - エチル - 8 - ヒドロキシ - 11, 14 - ジヒドロ - 12H - フロ [3, 2 - f] ピラノ [3', 4': 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 9, 12 (8H) - ジオン (中間体 20 - 3) の合成

## 【0380】

中間体 20 - 2 (200 mg、954.07 μmol) および中間体 1 - 3 (251.15 mg、954.07 μmol) を無水トルエン (4 mL) に溶解させ、その中に p - トルエンスルホン酸ピリジニウム (23.98 mg、95.41 μmol) を加え、窒素ガスの保護下で、反応液を 90 で 16 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を室温まで冷却させ、反応液を濾過し、濾過ケーキをエタノール (3 mL \* 2) で洗浄して、表

50

題化合物 ( 3 0 0 m g ) を得た。

【 0 3 8 1 】

MS m / z ( E S I ) : 4 3 7 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 3 8 2 】

ステップ 3 : ( S ) - 1 5 - ( アミノメチル ) - 8 - エチル - 8 - ヒドロキシ - 1 1 , 1 4 - ジヒドロ - 1 2 H - フロ [ 3 , 2 - f ] ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 9 , 1 2 ( 8 H ) - ジオン ( 中間体 2 0 - 4 ) の合成

【 0 3 8 3 】

中間体 2 0 - 3 ( 7 0 m g , 1 6 0 . 2 4 μ m o l ) をエタノール ( 0 . 5 m L ) および無水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 5 m L ) に溶解させ、その中にメテナミン ( 8 9 . 8 5 m g , 6 4 0 . 9 6 μ m o l ) を加えた。反応液を 2 5 ° C で 3 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を室温まで冷却させ、乾燥まで減圧濃縮し、分取高速液体クロマトグラフィー ( Y M C - A c t u s T r i a r t C 1 8 カラム 5 μ m 、直径が 2 5 m m であり、長さが 1 0 0 m m であり、水 ( 0 . 2 2 5 % カルボン酸 ) とメタノールとの極性遞減混合物を溶出液とし、メタノール勾配割合が 5 % ~ 2 5 % であり、溶出時間が 1 2 分間である ) により精製して、表題化合物 ( 1 7 m g ) を得た。

【 0 3 8 4 】

MS m / z ( E S I ) : 4 1 8 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 3 8 5 】

ステップ 4 : ( S ) - N - ( ( 8 - エチル - 8 - ヒドロキシ - 9 , 1 2 - ジオキソ - 8 , 9 , 1 2 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 1 H - フロ [ 3 , 2 - f ] ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 1 5 - イル ) メチル ) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ( 化合物 2 0 )

【 0 3 8 6 】

中間体 2 0 - 4 ( 5 . 0 0 m g , 1 1 . 9 8 μ m o l ) およびヒドロキシ酢酸 ( 4 . 5 5 m g , 5 9 . 8 9 μ m o l ) を無水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 5 m L ) に溶解させ、その中に H A T U ( 6 . 8 3 m g , 1 7 . 9 7 μ m o l ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 4 . 6 4 m g , 3 5 . 9 4 μ m o l ) を加え、反応液を 2 5 ° C で 1 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、分取高速液体クロマトグラフィー ( Y M C - A c t u s T r i a r t C 1 8 カラム 5 μ m 、直径が 2 5 m m であり、長さが 1 0 0 m m であり、水 ( 0 . 0 5 % カルボン酸含有 ) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする ( アセトニトリル勾配割合が 1 5 % ~ 3 5 % であり、溶出時間が 1 2 分間である ) により精製して、表題化合物 ( 3 m g ) を得た。

【 0 3 8 7 】

MS m / z ( E S I ) : 4 7 6 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

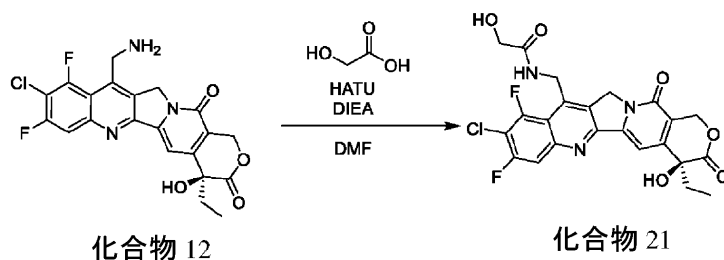
【 0 3 8 8 】

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

【 0 3 8 9 】

実施例 2 1、( S ) - N - ( ( 9 - クロロ - 4 - エチル - 8 , 1 0 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 3 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 4 - テトラヒドロ - 1 H - ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 1 1 - イル ) メチル ) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ( 化合物 2 1 )

## 【化103】



## 【0390】

10

ステップ1：(S)-N-((9-クロロ-4-エチル-8,10-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-11-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物21)の合成

## 【0391】

化合物12(7mg, 15.63 μmol)およびヒドロキシ酢酸(1.78mg, 25.48 μmol)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)に溶解させ、その中にHATU(11.89mg, 31.26 μmol)およびジイソプロピルエチルアミン(2.02mg, 15.63 μmol)を加え、反応液を25℃で1h攪拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、分取高速液体クロマトグラフィー(Waters Xbridge C18カラム5 μm、直径が25mmであり、長さが100mmであり、水(0.05%カルボン酸含有)とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする(アセトニトリル勾配割合が20%~40%であり、溶出時間が12分間である)により精製して、表題化合物(1mg)を得た。

20

## 【0392】

MS m/z (ESI): 506.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0393】

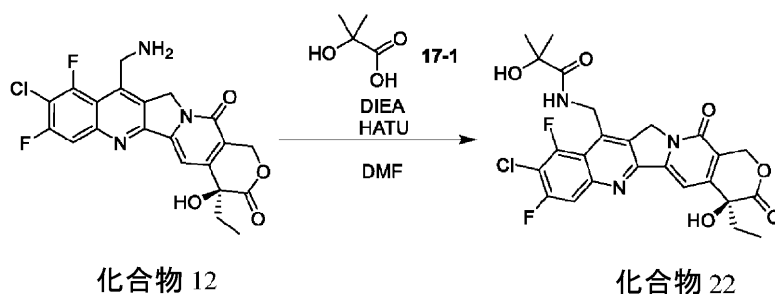
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) = 8.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 1.8, 9.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.59 - 5.50 (m, 3H), 5.45 (s, 2H), 4.91 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

30

## 【0394】

実施例22、(S)-N-((9-クロロ-4-エチル-8,10-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-11-イル)メチル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパンアミド(化合物22)

## 【化104】



40

## 【0395】

ステップ1：(S)-N-((9-クロロ-4-エチル-8,10-ジフルオロ-4-ヒ

50

ドロキシ - 3 , 14 - ジオキソ - 3 , 4 , 12 , 14 - テトラヒドロ - 1 H - ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 11 - イル ) メチル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンアミド ( 化合物 22 )

【 0396 】

化合物 12 ( 20 mg , 44.66  $\mu\text{mol}$  ) および中間体 17 - 1 ( 13.95 mg , 133.98  $\mu\text{mol}$  ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 0.5 mL ) に溶解させ、その中に HATU ( 25.47 mg , 66.99  $\mu\text{mol}$  ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 17.32 mg , 133.98  $\mu\text{mol}$  ) を加え、反応液を 25 °C で 1 h 撹拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、分取高速液体クロマトグラフィー ( YMC - Actus Triart C18 カラム 5  $\mu\text{m}$ 、直径が 25 mm であり、長さが 100 mm であり、水 ( 0.225 % カルボン酸含有 ) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする ( アセトニトリル勾配割合が 20 % ~ 40 % であり、溶出時間が 12 分間である ) ) により精製して、表題化合物 ( 1.07 mg ) を得た。

10

【 0397 】

MS  $m/z$  ( ESI ) : 534.2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0398 】

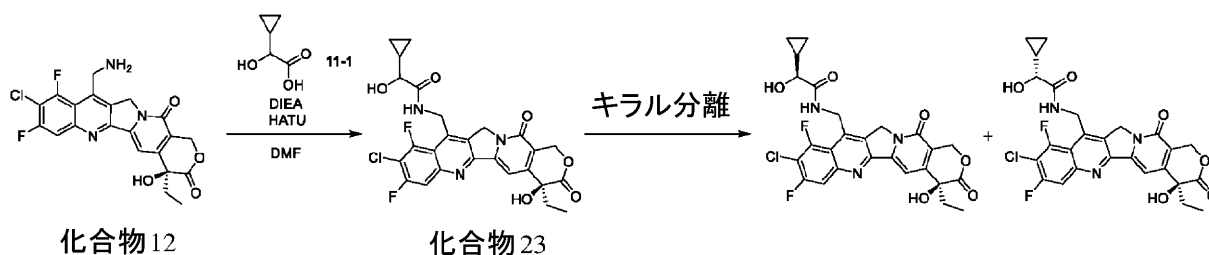
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) = 8.30 ( t , J = 5.9 Hz , 1H ) , 8.19 - 8.07 ( m , 1H ) , 7.36 ( s , 1H ) , 6.56 ( s , 1H ) , 5.55 - 5.45 ( m , 3H ) , 5.45 ( s , 2H ) , 4.90 ( d , J = 3.7 Hz , 2H ) , 1.90 - 1.82 ( m , 2H ) , 1.24 ( d , J = 4.3 Hz , 6H ) , 0.87 ( t , J = 7.3 Hz , 3H )。

20

【 0399 】

実施例 23、N - ( ( ( S ) - 9 - クロロ - 4 - エチル - 8 , 10 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 3 , 14 - ジオキソ - 3 , 4 , 12 , 14 - テトラヒドロ - 1 H - ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 11 - イル ) メチル ) - 2 - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシアセトアミド ( 化合物 23 )

【 化 105 】



30

【 0400 】

ステップ 1 : N - ( ( ( S ) - 9 - クロロ - 4 - エチル - 8 , 10 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 3 , 14 - ジオキソ - 3 , 4 , 12 , 14 - テトラヒドロ - 1 H - ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 11 - イル ) メチル ) - 2 - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシアセトアミド ( 化合物 23 )

40

【 0401 】

化合物 12 ( 7.0 mg , 15.63  $\mu\text{mol}$  ) および中間体 11 - 1 ( 9.08 mg , 78.16  $\mu\text{mol}$  ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 0.5 mL ) に溶解させ、その中に HATU ( 8.92 mg , 23.45  $\mu\text{mol}$  ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 6.06 mg , 46.89  $\mu\text{mol}$  ) を加え、反応液を 25 °C で 1 h 撹拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、分取高速液体クロマトグラフィー ( YMC - Actus Triart C18 カラム 5  $\mu\text{m}$ 、直径が 25 mm であり、長さが 100 mm であり、水 ( 0.225 % カルボン酸含有 ) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする ( アセトニトリル勾配割合が 41 % ~ 61 % であり、溶出時間が 12 分間である ) ) により精製して、表題化合物 ( 1.07 mg ) を得た。

50

より精製して、表題化合物 ( 7 m g ) を得た。

【 0 4 0 2 】

MS  $m/z$  (ESI): 546.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 4 0 3 】

化合物 23 ( 7 m g ) を分取超臨界流体クロマトグラフィーにより分離精製 ( カラム : DAICEL CHIRALCEL OD-H ( 250 mm \* 30 mm , 5 μ m ) ; 移動相 : A : 二酸化炭素 ; B : エタノール ; B % : 50 % ; 流速 : 80 ミリリットル / 分間 ) して、化合物 23 - P1 ( 2.1 m g , RT : 5.106 min ) および化合物 23 - P2 ( 2.09 m g , RT : 5.641 min ) を得た。

【 0 4 0 4 】

化合物 23 - P1 :

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) = 8.32 ( t , J = 5.5 Hz , 1H ) , 8.15 ( d , J = 9.7 Hz , 1H ) , 7.36 ( s , 1H ) , 6.57 ( s , 1H ) , 5.53 ( s , 2H ) , 5.47 ( d , J = 5.1 Hz , 1H ) , 5.45 ( s , 2H ) , 4.93 - 4.86 ( m , 2H ) , 2.02 - 1.96 ( m , 1H ) , 1.91 - 1.81 ( m , 2H ) , 1.04 - 0.96 ( m , 1H ) , 0.87 ( t , J = 7.3 Hz , 3H ) , 0.37 - 0.31 ( m , 2H ) , 0.29 - 0.23 ( m , 2H ) 。

【 0 4 0 5 】

MS  $m/z$  (ESI): 546.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 4 0 6 】

化合物 23 - P2 :

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) = 8.37 - 8.29 ( m , 1H ) , 8.15 ( d , J = 9.9 Hz , 1H ) , 7.36 ( s , 1H ) , 6.57 ( s , 1H ) , 5.53 ( s , 2H ) , 5.50 - 5.46 ( m , 1H ) , 5.45 ( s , 2H ) , 4.96 - 4.86 ( m , 2H ) , 2.10 - 1.95 ( m , 1H ) , 1.92 - 1.81 ( m , 2H ) , 1.04 - 0.98 ( m , 1H ) , 0.87 ( t , J = 7.3 Hz , 3H ) , 0.40 - 0.31 ( m , 2H ) , 0.30 - 0.25 ( m , 2H ) 。

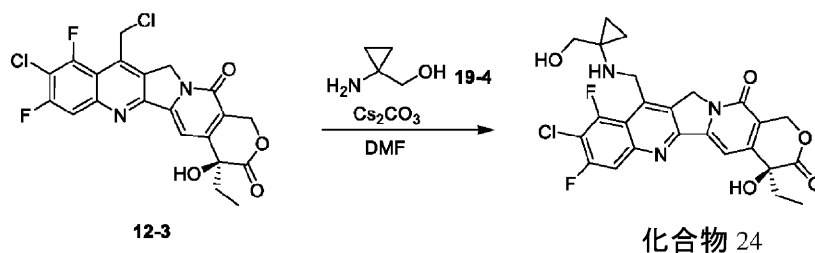
【 0 4 0 7 】

MS  $m/z$  (ESI): 546.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 4 0 8 】

実施例 24、(S)-9-クロロ-4-エチル-8,10-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-11-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アミノ)メチル)-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H)-ジオン(化合物 24)

【化 106】



40

【 0 4 0 9 】

ステップ 1 : (S)-9-クロロ-4-エチル-8,10-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-11-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アミノ)メチル)-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン 50

- 3, 14 (4H) - ジオン (化合物 24) の合成

【0410】

中間体 12 - 3 (30 mg, 64.21  $\mu\text{mol}$ ) および中間体 19 - 4 (27.97 mg, 321.03  $\mu\text{mol}$ ) を N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、その中に炭酸セシウム (41.84 mg, 128.41  $\mu\text{mol}$ ) を加え、窒素ガスの保護下で、反応液を 40 で 1 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、濾液を分取高速液体クロマトグラフィー (Waters Xbridge C18 カラム 5  $\mu\text{m}$ 、直径が 25 mm であり、長さが 100 mm であり、水 (0.05% カルボン酸含有) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする (アセトニトリル勾配割合が 30% ~ 50% であり、溶出時間が 12 分間である) により精製して、表題化合物 (3.1 mg) を得た。

10

【0411】

MS  $m/z$  (ESI): 518.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0412】

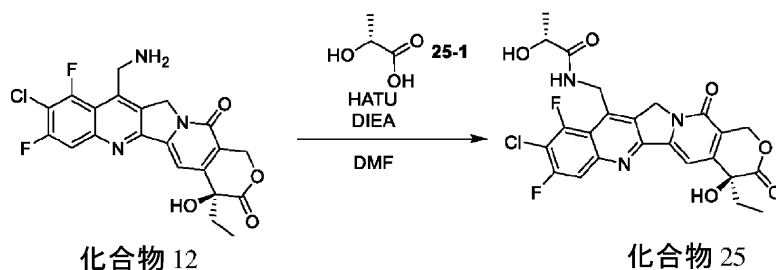
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.13 - 7.97 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.80 - 6.68 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.45 - 5.35 (m, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 3H), 2.87 - 2.72 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.00 - 1.78 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.32 - 0.19 (m, 2H), 0.18 - 0.01 (m, 2H)。

20

【0413】

実施例 25、(R) - N - ((S) - 9 - クロロ - 4 - エチル - 8, 10 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 3, 14 - ジオキソ - 3, 4, 12, 14 - テトラヒドロ - 1H - ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 11 - イル) メチル - 2 - ヒドロキシプロパンアミド (化合物 25)

【化 107】



30

【0414】

ステップ 1: (R) - N - ((S) - 9 - クロロ - 4 - エチル - 8, 10 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 3, 14 - ジオキソ - 3, 4, 12, 14 - テトラヒドロ - 1H - ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 11 - イル) メチル - 2 - ヒドロキシプロパンアミド (化合物 25) の合成

40

【0415】

化合物 12 (6 mg, 13.40  $\mu\text{mol}$ ) および中間体 25 - 1 (2.41 mg, 26.80  $\mu\text{mol}$ ) を無水 N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解させ、その中に HATU (10.09 mg, 26.80  $\mu\text{mol}$ ) およびジイソプロピルエチルアミン (1.73 mg, 13.49  $\mu\text{mol}$ ) を加え、反応液を 25 で 1 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、分取高速液体クロマトグラフィー (Waters Xbridge C18 カラム 5  $\mu\text{m}$ 、直径が 25 mm であり、長さが 100 mm であり、水 (0.05% カルボン酸含有) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする (アセトニトリル勾配割合が 20% ~ 40% であり、溶出時間が 12 分間である) により精製して、表題化合物 (1.80 mg) を得た。

50

## 【0416】

MS  $m/z$  (ESI): 520.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0417】

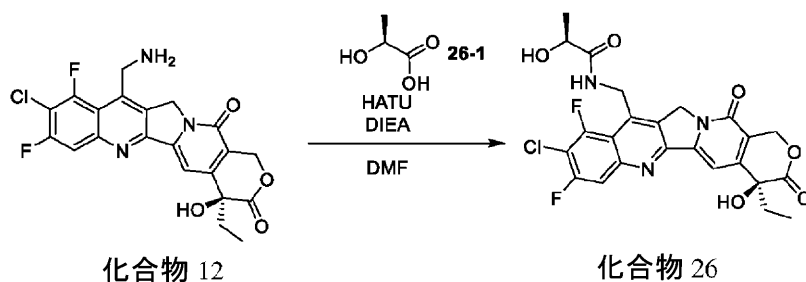
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) = 8.34 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.59 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.13 - 3.89 (m, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

10

## 【0418】

実施例 26、(S)-N-((S)-9-クロロ-4-エチル-8,10-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-11-イル)メチル)-2-ヒドロキシプロパンアミド(化合物 26)

## 【化108】



20

## 【0419】

ステップ 1: (S)-N-((S)-9-クロロ-4-エチル-8,10-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-11-イル)メチル)-2-ヒドロキシプロパンアミド(化合物 26)の合成

30

## 【0420】

化合物 12 (6 mg, 13.40 μmol) および中間体 26-1 (2.41 mg, 26.80 μmol) を無水 N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解させ、その中に HATU (10.09 mg, 26.80 μmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.73 mg, 13.49 μmol) を加え、反応液を 25 °C で 1 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、分取高速液体クロマトグラフィー (Waters Xbridge C18 カラム 5 μm、直径が 2.5 mm であり、長さが 100 mm であり、水 (0.05% カルボン酸含有) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とし、アセトニトリル勾配割合が 20% ~ 40% であり、溶出時間が 12 分間である) により精製して、表題化合物 (1.60 mg) を得た。

40

## 【0421】

MS  $m/z$  (ESI): 520.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0422】

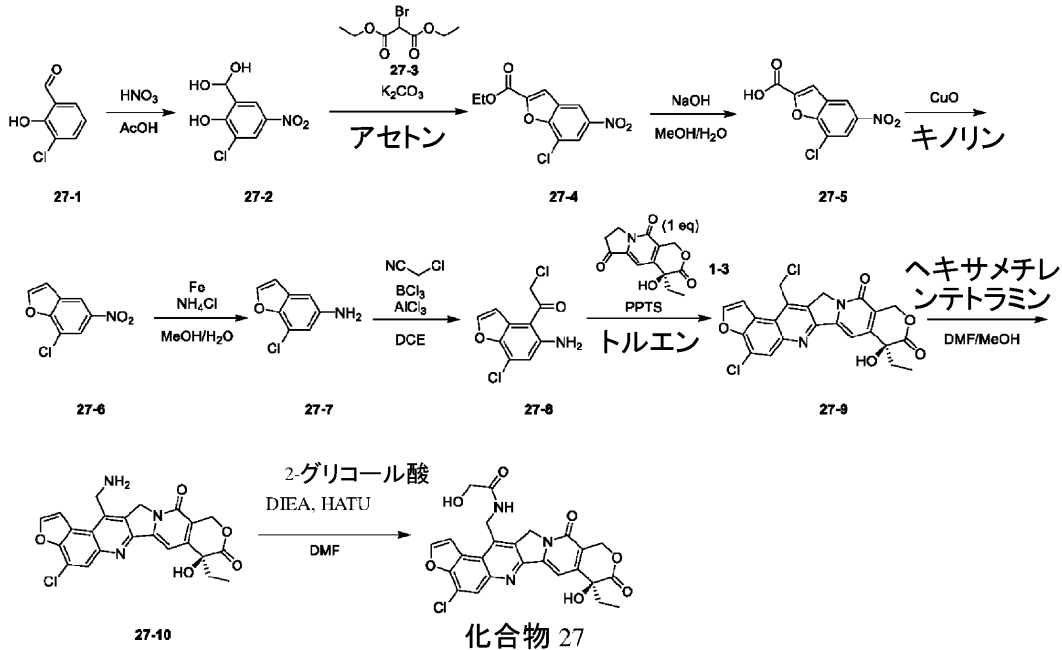
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) = 8.34 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.23 - 8.03 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.59 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

50

## 【 0 4 2 3 】

実施例 27、(S)-N-( (4-クロロ-8-エチル-8-ヒドロキシ-9,12-ジオキソ-8,9,12,14-テトラヒドロ-11H-フロ[3,2-f]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-15-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物 27)

## 【 化 1 0 9 】



## 【 0 4 2 4 】

ステップ 1：(3-クロロ-2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)メタンジオール(中間体 27-2)の合成

## 【 0 4 2 5 】

中間体 27-2 (6 g) を酢酸 (25 mL) に溶解させ、反応液を 0 に降温させ、その中に硝酸 (9.64 g) をゆっくりと加えた。反応液を 25 で 4 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を氷水にゆっくりと滴加し、そして酢酸エチル (60 mL) で三回抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、乾燥まで減圧濃縮して、表題化合物 (5.88 g) を得た。

## 【 0 4 2 6 】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, METHANOL- $d_4$ ) = 8.16 (d,  $J = 1.4$ , 2.4 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 5.68 (s, 1H)。

## 【 0 4 2 7 】

ステップ 2：7-クロロ-5-ニトロベンゾフラン-2-カルボキシレート(中間体 27-4)の合成

## 【 0 4 2 8 】

中間体 27-2 (5.88 g)、中間体 27-3 (7.69 g) および炭酸カリウム (7.41 g) をピルビン (60 mL) に溶解させ、反応液を 70 で 6 h 攪拌した。反応が終了した後、その中に水 (50 mL) を加え、そして酢酸エチル (50 mL) で三回抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、乾燥まで減圧濃縮して、表題化合物 (4.5 g) を得た。

## 【 0 4 2 9 】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 重水素化クロロホルム) = 8.55 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.39 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.49 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H),

10

20

30

40

50

1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0430】

ステップ3：7-クロロ-5-ニトロベンゾフラン-2-カルボン酸（中間体27-5）の合成

【0431】

中間体27-4（4.5g）をメタノール（50mL）に溶解させ、その中に水酸化ナトリウム水溶液（2g in 25mL H<sub>2</sub>O）をゆっくりと滴加し、反応液を25℃で3h撹拌した。反応が終了した後、その中に水（120mL）を加え、そして酢酸エチル（50mL）で二回抽出した。稀塩酸で水相のpH値を1に調節し、次に酢酸エチル（50mL）で三回抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、乾燥まで減圧濃縮して、表題化合物（4.0g）を得た

10

【0432】

<sup>1</sup>H NMR（400MHz, 重水素化クロロホルム） = 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H)。

【0433】

ステップ4：7-クロロ-5-ニトロベンゾフラン（中間体27-6）の合成

【0434】

中間体27-5（4g）および酸化銅（1.05g）をキノリン（28mL）に溶解させ、反応液に窒素ガスを入れ、200℃で0.5h撹拌した。反応が終了した後、0℃に降温させ、その中に稀塩酸（80mL）をゆっくりと滴加し、そして水（30mL）を加え、酢酸エチル（30mL）で三回抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、乾燥まで減圧濃縮して、表題化合物（2.4g）を得た

20

<sup>1</sup>H NMR（400MHz, 重水素化クロロホルム） = 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H)

【0435】

ステップ5：7-クロロベンゾフラン-5-アミン（中間体27-7）の合成

【0436】

中間体27-6（2.4g）および鉄粉（1.55g）をメタノール（5mL）に溶解させ、その中に塩化アンモニウム水溶液（148.91mg, 5mL）を滴加し、反応液に窒素ガスを入れ、80℃で0.5h撹拌した。反応が終了した後、25℃に降温させ、その中に水（10mL）を加え、酢酸エチル（10mL）で三回抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、乾燥まで減圧濃縮して、表題化合物（1.2g）を得た。

30

【0437】

MS m/z (ESI): 167.8 [M+H]<sup>+</sup>。

【0438】

ステップ6：1-(5-アミノ-7-クロロベンゾフラン-4-イル)-2-クロロエチル-1-オン（中間体27-8）の合成

40

【0439】

三塩化ホウ素（671.17mg）を1,2ジクロロエタン（8mL）に溶解させ、反応液を0℃まで降温させ、その中に中間体27-7（1.2g）およびクロロアセトニトリル（702.75mg）を加え、反応を0℃で10min撹拌し、その中に三塩化アルミニウム（1.24g）を加えた。その後、窒素ガスの保護下で、反応液を25℃に昇温させ、10min撹拌した。窒素ガスの保護下で、反応液を90℃で18h撹拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、氷水（5mL）および5% HCl（1mL）を順次ゆっくりと加え、25℃で30min撹拌し、次にジクロロメタン（4mL）を加え、有機相を水（2mL \* 2）で洗浄し、洗浄された有機相を適量の無水硫酸ナトリウ

50

ムで乾燥させた。濾過した後、乾燥まで減圧濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー（シリカ、石油エーテル：（酢酸エチルとエタノールとの3/1混合溶媒）=9:1）により、残留物から表題化合物（500mg）を得た。

【0440】

MS m/z (ESI): 243.8 [M+H]<sup>+</sup>。

【0441】

ステップ7：（S）-4-クロロ-15-（クロロメチル）-8-エチル-8-ヒドロキシ-11,14-ジヒドロ-12H-フロ[3,2-f]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9,12(8H)-ジオン（中間体27-9）の合成

10

【0442】

中間体27-8（450mg）および中間体1-3（480.35mg）をトルエン（5mL）に溶解させ、その中にp-トルエンスルホン酸ピリジニウム（23.17mg）を加えた。反応液を90で18h撹拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、エタノール（1mL）を加え、反応液を25で0.5h撹拌した。反応液を濾過し、濾過ケーキを石油エーテル（2mL\*2）で洗浄し、乾燥した後に、表題化合物（500mg）を得た。

【0443】

MS m/z (ESI): 471.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0444】

ステップ8：（S）-15-（アミノメチル）-4-クロロ-8-エチル-8-ヒドロキシ-11,14-ジヒドロ-12H-フロ[3,2-f]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9,12(8H)-ジオン（中間体27-10）の合成

20

【0445】

中間体27-9（450mg）をメタノール（1mL）とN,N-ジメチルホルムアミド（1mL）との混合溶液に溶解させ、その中にメテナミン（267.71mg）を加えた。反応液を50で4h撹拌した。反応が終了した後、反応液を室温まで冷却させ、濃塩酸（2mL）を加えて撹拌し、そして乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー（Waters Xbridge C18カラム5μm、直径が25mmであり、長さが100mmであり、水（0.225%カルボン酸含有）とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とし、アセトニトリル勾配割合が13%~43%であり、溶出時間が12分間である）により精製して、表題化合物（60.0mg）を得た。

30

【0446】

MS m/z (ESI): 451.9 [M+H]<sup>+</sup>。

【0447】

ステップ9：（S）-N-（（4-クロロ-8-エチル-8-ヒドロキシ-9,12-ジオキソ-8,9,12,14-テトラヒドロ-11H-フロ[3,2-f]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-15-イル）メチル）-2-ヒドロキシアセトアミド（化合物27）の合成

40

【0448】

中間体27-10（10mg）およびヒドロキシ酢酸（5.05mg）を無水N,N-ジメチルホルムアミド（0.5mL）に溶解させ、その中にHATU（16.83mg）およびジイソプロピルエチルアミン（2.86mg）を加え、反応液を25で1h撹拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー（Waters Xbridge C18カラム5μm、直径が25mmであり、長さが100mmであり、水（0.05%カルボン酸含有）とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする（アセトニトリル勾配割合が28%~48%であり、溶出時間が12分間である））により精製して、表題化合物（6.0mg）を得た。

【0449】

50

MS  $m/z$  (ESI): 510.1 [M+H]<sup>+</sup>.

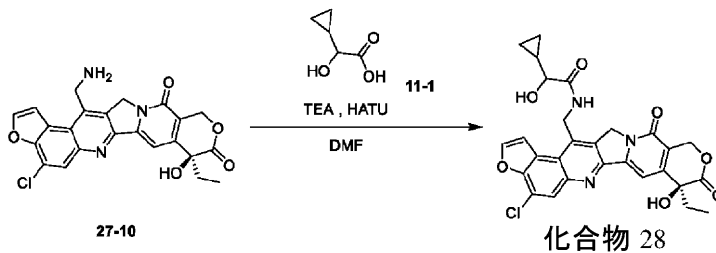
【0450】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.46 (s, 2H), 8.36-8.20 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.88 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.02-1.75 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

【0451】

実施例 28、N-((S)-4-クロロ-8-エチル-8-ヒドロキシ-9,12-ジオキソ-8,9,12,14-テトラヒドロ-11H-フロ[3,2-f]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-15-イル)メチル)-2-シクロプロピル-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物 28)

【化110】



【0452】

ステップ 1: N-((S)-4-クロロ-8-エチル-8-ヒドロキシ-9,12-ジオキソ-8,9,12,14-テトラヒドロ-11H-フロ[3,2-f]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-15-イル)メチル)-2-シクロプロピル-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物 28)の合成

【0453】

中間体 27-10 (10 mg) および 中間体 11-1 (8.34 mg) を無水 N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解させ、その中に HATU (13.65 mg) および ジイソプロピルエチルアミン (3.10 mg) を加え、反応液を 25 °C で 1 h 撹拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、濾液乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー (Waters Xbridge C18 カラム 5 μm、直径が 2.5 mm であり、長さが 100 mm であり、水 (0.05% カルボン酸含有) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする (アセトニトリル勾配割合が 34% ~ 54% であり、溶出時間が 12 分間である) により精製して、表題化合物 (6.2 mg) を得た。

【0454】

MS  $m/z$  (ESI): 550.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【0455】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.48-8.43 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 5.15-4.98 (m, 2H), 3.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.41-0.32 (m, 2H), 0.32-0.24 (m, 2H).

【0456】

実施例 29、2-シクロプロピル-N-((S)-7-エチル-7-ヒドロキシ-15-ニトロ-8,11-ジオキソ-7,8,11,13-テトラヒドロ-10H-[1,3

10

20

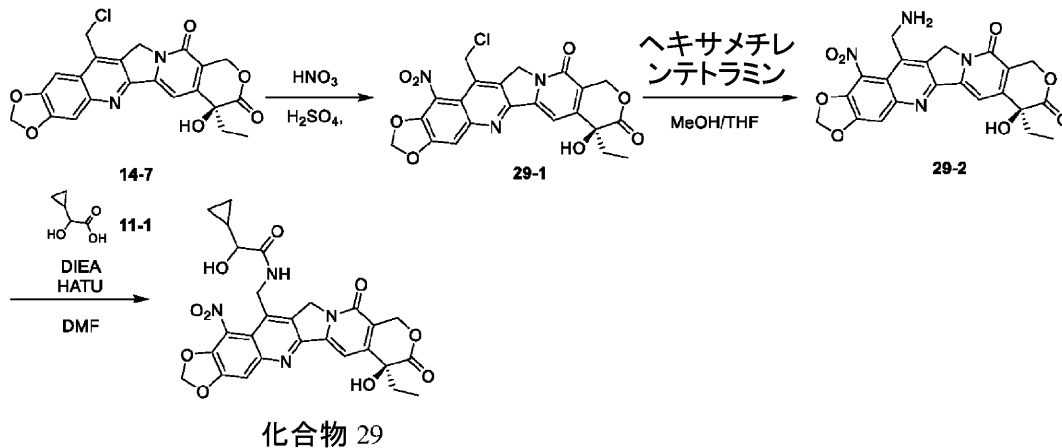
30

40

50

]ジオキソロ[4,5-g]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-14-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物29)

【化111】



10

【0457】

ステップ1: (S)-14-(クロロメチル)-7-エチル-7-ヒドロキシ-15-ニトロ-10,13-ジヒドロ-11H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-8,11(7H)-ジオン(中間体29-1)の合成

【0458】

中間体14-7(500.0mg)を硫酸(15mL)に溶解させ、反応液を0℃に冷却させた。次にその中に硝酸(357.35g、70%純度)をゆっくりと加え、反応液を25℃で1.5h攪拌し、反応が完了した後、氷水(10mL)を順次ゆっくりと加え、次にジクロロメタン(30mL)を加え、有機相を水40mL(20mL\*2)で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過した後、濾液を乾燥まで減圧濃縮して、表題化合物粗製物(280.0mg)を得た。

【0459】

MS m/z (ESI): 486.0 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0460】

ステップ2: (S)-14-(アミノメチル)-7-エチル-7-ヒドロキシ-15-ニトロ-10,13-ジヒドロ-11H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-8,11(7H)-ジオン(中間体29-2)の合成

【0461】

中間体29-1(270.0mg)をメタノール(2mL)およびテトラヒドロフラン(2mL)に溶解させ、その中にメテナミン(233.73mg)を加えた。反応液を60℃で16h攪拌した。反応が完了した後、反応が室温まで冷却した後、乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー(YMC-Pack CN C18カラム5μmシリカ、直径が30mmであり、長さが150mmであり、水(0.225%FA)とメタノールとの極性遞減混合物を溶出液とする(メタノール勾配割合が9%~29%であり、溶出時間が12分間である)により精製して、表題化合物(15.0mg)を得た。

40

【0462】

MS m/z (ESI): 467.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【0463】

ステップ3: 2-シクロプロピル-N-((S)-7-エチル-7-ヒドロキシ-15-ニトロ-8,11-ジオキソ-7,8,11,13-テトラヒドロ-10H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-8,11(7H)-ジオン)エチルアミン(化合物29)の合成

50

ノリン - 14 - イル)メチル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド (化合物 29) の合成

【0464】

中間体 29 - 2 (12.00 mg) および中間体 11 - 1 (14.94 mg) を無水 N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させ、その中に HATU (14.67 mg) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (9.98 mg) を加え、反応液を 25 で 1.5 h 撹拌した。反応が完了した後、反応液を濾過し、濾液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー (Boston Prime C18 カラム 5 μm シリカ、直径が 30 mm であり、長さが 150 mm であり、水 (0.05% カルボン酸含有) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液として、アセトニトリル勾配割合が 15% ~ 45% であり、溶出時間が 12 分間である) により精製して、表題化合物 (5.20 mg) を得た。

10

【0465】

MS m/z (ESI): 565.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0466】

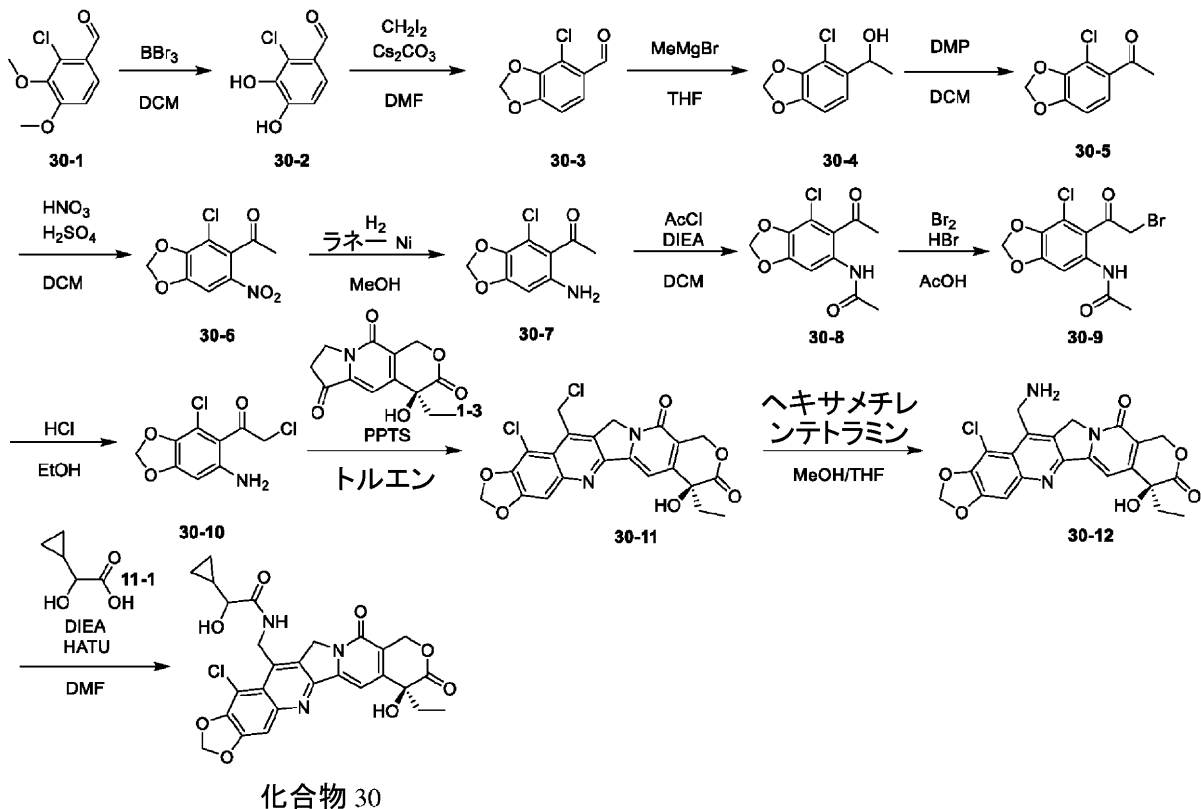
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.25 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.52 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 5.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.48 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.10 - 0.98 (s, 1H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.42 - 0.28 (m, 4H)。

20

【0467】

実施例 30、N - ((S) - 15 - クロロ - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 8, 11 - ジオキソ - 7, 8, 11, 13 - テトラヒドロ - 10H - [1, 3]ジオキソロ[4, 5 - g]ピラノ[3', 4': 6, 7]インドリジノ[1, 2 - b]キノリン - 14 - イル)メチル) - 2 - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシアセトアミド (化合物 30)

【化 112】



30

40

50

## 【0468】

ステップ1：2-クロロ-3,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(中間体30-2)の合成

## 【0469】

中間体30-1(20.0g)を無水ジクロロメタン(100mL)に溶解させ、反応液を0℃に冷却させ、その中に三臭化ホウ素(87.41g)をゆっくりと加え、反応液を25℃で4h攪拌した。反応が終了した後、反応液を氷水にゆっくりと注ぎ、次に酢酸エチル(200mL)を加え、有機相を水(100mL\*2)で洗浄し、洗浄された有機相を適量の無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、濾液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル：石油エーテル=1：4の溶液で攪拌洗浄し、濾過した後、表題化合物(14g)を得た。

10

## 【0470】

MS m/z (ESI) : 173.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0471】

ステップ2：4-クロロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-アセタール(中間体30-3)の合成

## 【0472】

中間体30-2(10.0g)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解させ、その中に炭酸セシウム(28.32g)およびジヨードメタン(23.28g)を加えた。反応液を100℃で1h攪拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、水(100mL)を順次ゆっくりと加え、次に酢酸エチル(150mL)を加え、有機相を水(50mL\*2)で洗浄し、洗浄された有機相を適量の無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、濾液を乾燥まで減圧濃縮して、表題化合物(5.2g)を得た。

20

## 【0473】

MS m/z (ESI) : 185.4 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0474】

ステップ3：1-(4-クロロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エタン-1-オール(中間体30-4)の合成

## 【0475】

中間体30-3(5.0g)を無水テトラヒドロフラン(100mL)に溶解させ、反応液を-78℃に冷却させ、その中にメチル臭化マグネシウム(4.85g, 3M)をゆっくりと加えた。窒素ガス保護下で、反応液を25℃で4h攪拌した。反応が終了した後、水(50mL)を順次ゆっくりと加え、次に酢酸エチル(100mL)を加え、有機相を水(50mL\*2)で洗浄し、洗浄された有機相を適量の無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、濾液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取カラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=2：1)により精製して、表題化合物(5.3g)を得た。

30

## 【0476】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 重水素化クロロホルム) = 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.13 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

40

## 【0477】

ステップ4：1-(4-クロロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)エタン-1-オン(中間体30-5)の合成

## 【0478】

中間体30-4(5.2g)を無水ジクロロメタン(100mL)に溶解させ、反応液を0℃に冷却させ、その中にデスマーチン試薬(DMP)(16.49g)をゆっくりと加えた。窒素ガス保護下で、反応液を25℃で2h攪拌した。反応が終了した後、水(

50

50 mL)を順次ゆっくりと加え、次に酢酸エチル(100 mL)を加え、有機相を水(50 mL \* 2)で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過した後、濾液乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取カラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1)により精製して、表題化合物(3.0 g)を得た。

【0479】

MS m/z (ESI) : 199.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0480】

ステップ5 : 1 - (4 - クロロ - 6 - ニトロベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル)エタン - 1 - オン(中間体30 - 6)の合成

【0481】

中間体30 - 5(2.50 g)を無水ジクロロメタン(20 mL)に溶解させ、その中に濃硫酸(1.23 g)および硝酸(5.67 g)をゆっくりと加えた。反応液を25で3 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を氷水にゆっくりと注ぎ、次に酢酸エチル(150 mL)を加え、有機相を水(50 mL \* 2)で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、濾液を乾燥まで減圧濃縮し、分取カラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1)により、残留物から表題化合物(1.8 g)を得た。

【0482】

MS m/z (ESI) : 244.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0483】

ステップ6 : 1 - (6 - アミノ - 4 - クロロベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル)エタン - 1 - オン(中間体30 - 7)の合成

【0484】

中間体30 - 6(0.80 g)を無水メタノール(6 mL)に溶解させ、その中にRaney Ni(400.0 mg)を加えた。水素ガス雰囲気下で、反応液を25で16 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、濾液を乾燥まで減圧濃縮して、表題化合物(510.0 mg)を得た。

【0485】

MS m/z (ESI) : 214.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0486】

ステップ7 : N - (6 - アセチル - 7 - クロロベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル)アセトアミド(中間体30 - 8)の合成

【0487】

中間体30 - 7(260.0 mg)を無水ジクロロメタン(5 mL)に溶解させ、反応液を0に冷却させ、その中にN, N - ジイソプロピルエチルアミン(235.95 mg)および塩化アセチル(143.32 mg)を加えた。反応液を25で1.5 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物をクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル = 5 : 1)により精製して、表題化合物(140.0 mg)を得た。

【0488】

MS m/z (ESI) : 256.0 [M + H]<sup>+</sup>。

【0489】

ステップ8 : N - (6 - (2 - ブロモアセチル) - 7 - クロロベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル)アセトアミド(中間体30 - 9)の合成

【0490】

中間体30 - 8(110.00 mg)を酢酸(2 mL)に溶解させ、その中に臭化水素の酢酸溶液(158.24 mg, 33%含有量)を加え、次にその中に液体臭素(72.20 mg)をゆっくりと加え、反応液を25で1 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を氷水にゆっくりと注ぎ、次に酢酸エチル(30 mL)を加え、有機相を水(20 mL \* 2)で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を

10

20

30

40

50

乾燥まで減圧濃縮して、表題化合物 ( 110.0 mg ) を得た。

【 0491 】

MS m/z (ESI) : 334.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0492 】

ステップ 9 : 1 - ( 6 - アミノ - 4 - クロロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) - 2 - クロロエチル - 1 - オン ( 中間体 30 - 10 ) の合成

【 0493 】

中間体 30 - 9 ( 110.00 mg ) を無水エタノール ( 1 mL ) および濃塩酸 ( 1 mL ) に溶解させ、反応液を 60 で 16 h 攪拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、氷水 ( 10 mL ) および飽和炭酸水素ナトリウム ( 10 mL ) を順次ゆっく  
りに加え、次にジクロロメタン ( 30 mL ) を加え、有機相を水 ( 20 mL \* 2 ) で洗浄し、  
洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過した後、濾液を乾  
燥まで減圧濃縮し、残留物を分取薄層クロマトグラフィー ( 石油エーテル : 酢酸エチル =  
3 : 1 ) により精製して、表題化合物 ( 75 mg ) を得た。

10

【 0494 】

MS m/z (ESI) : 248.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0495 】

ステップ 10 : ( S ) - 15 - クロロ - 14 - ( クロロメチル ) - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 10 , 13 - ジヒドロ - 11 H - [ 1 , 3 ] ジオキソロ [ 4 , 5 - g ] ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 8 , 11 ( 7 H ) - ジオン ( 20  
中間体 30 - 11 ) の合成

【 0496 】

中間体 30 - 10 ( 75.00 mg ) および中間体 1 - 3 ( 83.57 mg ) をトルエン ( 3 mL ) に溶解させ、その中に p - トルエンスルホン酸ピリジニウム ( PPTS ) ( 11.4 mg ) を加えた。反応液を 90 で 16 h 攪拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、エタノール ( 1 mL ) を加え、反応液を 25 で 0.5 h 攪拌した。反応液を濾過し、濾過ケーキをエタノール ( 2 mL \* 2 ) で洗浄し、乾燥させた後に、表題化合物 ( 75.0 mg ) を得た。

【 0497 】

MS m/z (ESI) : 475.1 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【 0498 】

ステップ 11 : ( S ) - 14 - ( アミノメチル ) - 15 - クロロ - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 10 , 13 - ジヒドロ - 11 H - [ 1 , 3 ] ジオキソロ [ 4 , 5 - g ] ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 8 , 11 ( 7 H ) - ジオン ( 中間体 30 - 12 ) の合成

【 0499 】

中間体 30 - 11 ( 70.00 mg ) を無水メタノール ( 2 mL ) および無水テトラヒドロフラン ( 1 mL ) に溶解させ、その中にメテナミン ( 61.94 mg ) を加えた。反応液を 80 で 2 h 攪拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー ( Boston Prime  
C18 カラム 5 μm シリカ、直径が 30 mm であり、長さが 150 mm であり、水 ( 0.225 % カルボン酸含有 ) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする ( アセトニトリル勾配割合が 5 % ~ 25 % であり、溶出時間が 12 分間である ) ) により精製して、表題化合物 ( 16.0 mg ) を得た。

40

【 0500 】

MS m/z (ESI) : 456.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0501 】

ステップ 12 : N - ( ( ( S ) - 15 - クロロ - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 8 , 11 - ジオキソ - 7 , 8 , 11 , 13 - テトラヒドロ - 10 H - [ 1 , 3 ] ジオキソロ [ 4 , 5 - g ] ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 14 - イル 50

)メチル)-2-シクロプロピル-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物30)の合成  
【0502】

中間体30-12(5.00mg)および中間体11-1(6.37mg)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)に溶解させ、その中にHATU(6.26mg)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.25mg)を加え、反応液を25で1h攪拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、濾液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー(Boston Prime C18カラム5 $\mu$ mシリカ、直径が30mmであり、長さが150mmであり、水(0.05%カルボン酸含有)とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする(アセトニトリル勾配割合が31%~51%であり、溶出時間が12分間である)により精製して、表題化合物(2.30mg)を得た。

【0503】

MS m/z (ESI): 554.2 [M+H]<sup>+</sup>。

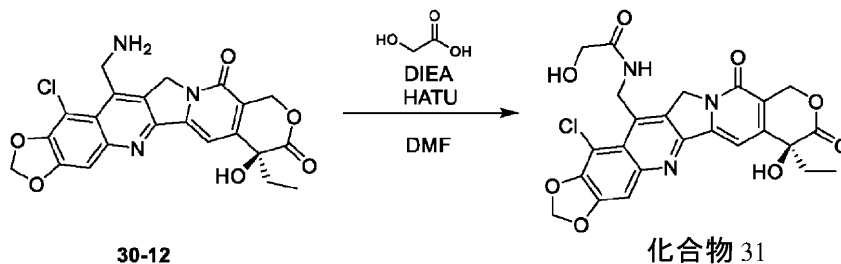
【0504】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 7.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.30 - 6.25 (m, 1H), 6.16 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 5.27 - 5.21 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.93 - 4.78 (m, 2H), 3.29 (dd, J = 2.4, 6.1 Hz, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 0.81 - 0.72 (m, 1H), 0.63 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.14 - 0.06 (m, 2H), 0.05 - 0.03 (m, 2H)。

【0505】

実施例31、(S)-N-((15-クロロ-7-エチル-7-ヒドロキシ-8,11-ジオキソ-7,8,11,13-テトラヒドロ-10H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-14-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物31)

【化113】



【0506】

ステップ1:(S)-N-((15-クロロ-7-エチル-7-ヒドロキシ-8,11-ジオキソ-7,8,11,13-テトラヒドロ-10H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-14-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物31)の合成

【0507】

中間体30-12(5mg)およびヒドロキシ酢酸(4.17mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)に溶解させ、その中にHATU(6.26mg)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.25mg)を加え、反応液25で1h攪拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、濾液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー(Boston Prime C18カラム5 $\mu$ mシリカ、直径が30mmであり、長さが150mmであり、水(0.225%カルボン酸含有)とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とし、アセトニトリル勾配割合が20%~40%

であり、溶出時間が12分間である)により精製して、表題化合物(2.50mg)を得た。

【0508】

MS  $m/z$  (ESI): 514.2 [M+H]<sup>+</sup>。

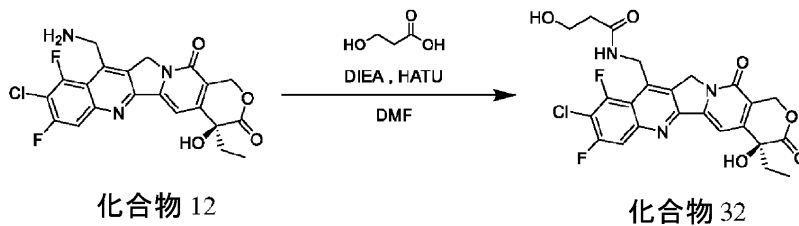
【0509】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.03 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.54 - 6.48 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0510】

実施例32、(S)-N-(9-クロロ-4-エチル-8,10-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-11-イル)メチル)-3-ヒドロキシプロパンアミド(化合物32)

【化114】



20

【0511】

化合物12(10mg)およびヒドロキシプロピオン酸(2.21mg)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)に溶解させ、その中にHATU(12.70mg)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.89mg)を加え、反応液を25で1h攪拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、濾液乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー(Waters Xbridge C18カラム5μm、直径が25mmであり、長さが100mmであり、水(0.05%カルボン酸含有)とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする(アセトニトリル勾配割合が28%~48%であり、溶出時間が12分間である)により精製して、表題化合物(0.80mg)を得た。

【0512】

MS  $m/z$  (ESI): 520.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0513】

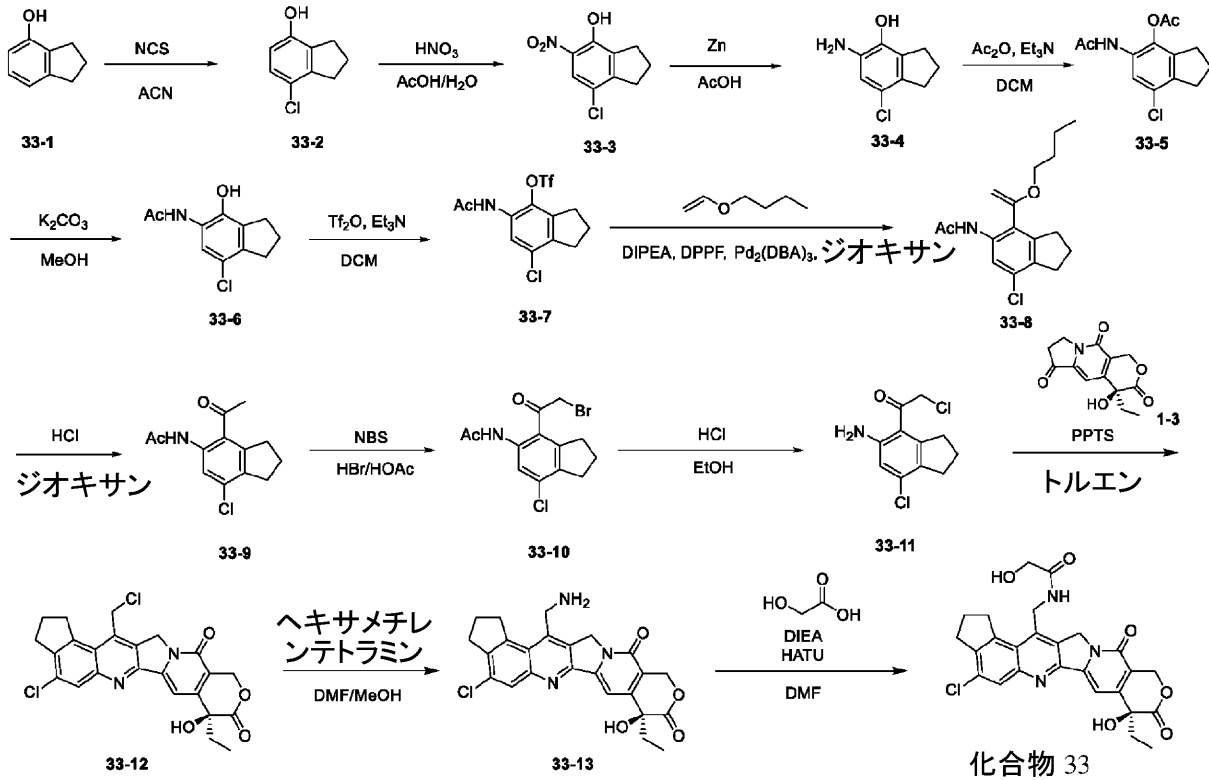
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 3.57 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 1.99 - 1.75 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【0514】

実施例33、(S)-N-(4-クロロ-8-エチル-8-ヒドロキシ-9,12-ジオキソ-2,3,8,9,12,14-ヘキサヒドロ-1H,11H-シクロペンタ[f]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-15-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物33)

50

## 【化 1 1 5】



10

20

## 【0 5 1 5】

ステップ 1 : 7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - オール ( 中間体 3 3 - 2 ) の合成

## 【0 5 1 6】

中間体 3 3 - 1 ( 5 0 0 m g ) を無水アセトニトリル ( 5 m L ) に溶解させ、その中に N C S ( 5 4 7 m g ) を加え、完了後、2 5 の条件で 2 時間攪拌した。反応が終了した後、反応液に水 ( 1 0 m L ) を加え、酢酸エチルで抽出し ( 1 0 m L \* 3 回 ) 、飽和食塩水 ( 3 0 m L ) で有機層を洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過した後、有機相を減圧濃縮して溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 1 0 0 : 1 ~ 1 0 : 1 ) により精製して、表題化合物 ( 6 0 0 m g ) を得た。

30

## 【0 5 1 7】

M S m / z ( E S I ) : 1 6 9 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【0 5 1 8】

ステップ 2 : 7 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - オール ( 中間体 3 3 - 3 ) の合成

## 【0 5 1 9】

中間体 3 3 - 2 ( 1 0 g ) を A c O H ( 5 0 m L ) および H <sub>2</sub> O ( 1 0 m L ) に溶解させ、0 でその中に H N O <sub>3</sub> ( 8 . 6 2 g , 6 5 % 質量部数 ) を加えた。反応液を 0 で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、反応液を氷水 ( 2 0 0 m L ) にゆっくりと加えた。濾過した後、減圧濃縮により溶媒を除去して、表題化合物 ( 1 0 g ) を得た。

40

## 【0 5 2 0】

M S m / z ( E S I ) : 2 1 4 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【0 5 2 1】

ステップ 3 : 5 - アミノ - 7 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - オール ( 中間体 3 3 - 4 ) の合成

## 【0 5 2 2】

中間体 3 3 - 3 ( 5 g ) を無水 D C M ( 5 0 m L ) に溶解させ、その中に A c O H ( 1

50

4.04 g) および Zn (7.61 g) を加え、反応液を 25 で 12 時間攪拌した。反応が完了した後、水 (200 mL) および酢酸エチル (200 mL) を順次加え、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL \* 2) で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を減圧濃縮して溶媒を除去して、表題化合物 (4 g) を得た。

【0523】

MS m/z (ESI): 184.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0524】

ステップ4: 5-アセトアミノ-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルアセテート (中間体33-5) の合成

10

【0525】

中間体33-4 (4 g) を無水ジクロロメタン (40 mL) に溶解させ、その中に無水酢酸 (Ac<sub>2</sub>O) (6.67 g) およびトリエチルアミン (TEA) (6.61 g) を加え、反応液を 25 で 12 時間攪拌した。反応が完了した後、水 (200 mL) および酢酸エチル (200 mL) を順次加え、有機相を飽和 NaCl 水溶液 (50 mL \* 2) で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を減圧濃縮して溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 20:1~5:1) により精製して、表題化合物 (4 g) を得た。

【0526】

MS m/z (ESI): 268.0 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0527】

ステップ5: N-(7-クロロ-4-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド (中間体33-6) の合成

【0528】

中間体33-5 (4 g) を無水メタノール (20 mL) に溶解させ、その中に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.19 g) を加え、反応液を 25 で 12 時間攪拌した。反応が完了した後、水 (200 mL) および酢酸エチル (200 mL) を順次加え、有機相を飽和 NaCl 水溶液 (50 mL \* 2) で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を減圧濃縮して溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 20:1~1:1) により精製して、表題化合物 (2.8 g) を得た。

30

【0529】

MS m/z (ESI): 226.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0530】

ステップ6: 5-アセトアミノ-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルトリフルオロメタンスルホン酸メチル (中間体33-7) の合成

【0531】

中間体33-6 (500 mg) をジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、その中にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (Tf<sub>2</sub>O) (749 mg) およびトリエチルアミン (TEA) (672 mg) を加え、反応液を 25 で 12 時間攪拌した。反応が完了した後、水 (50 mL) および酢酸エチル (50 mL) を順次加え、有機相を飽和 NaCl 水溶液 (50 mL \* 2) で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を減圧濃縮して溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 20:1~1:1) により精製して、表題化合物 (580 mg) を得た。

40

【0532】

MS m/z (ESI): 358.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0533】

ステップ7: N-(4-(1-ブトキシビニル)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド (中間体33-8) の合成

50

## 【0534】

中間体33-7 (430 mg) および n-ブチルビニルエーテル (360.60 mg) をジオキサン (20 mL) に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (466 mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (DPPF) (66 mg) およびトリ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) (110 mg) を加え、窒素ガス保護下で、反応液を 80 で 16 時間反応させた。反応が終了した後、反応液を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチルで (50 mL \* 3 回) 抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過した後、有機相を減圧濃縮して溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 20 : 1 ~ 1 : 1) により精製して、表題化合物 (300 mg) を得た。

10

## 【0535】

MS m/z (ESI) : 308.0 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0536】

ステップ8 : N-(4-アセチル-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド (中間体33-9) の合成

## 【0537】

中間体33-8 (200 mg) をジオキサン (5 mL) に溶解させ、1N HCl (5 mL) を加え、25 °C で 2 時間反応させた。反応が終了した後、有機相を減圧濃縮して溶媒を除去して、表題化合物 (150 mg) を得た。

## 【0538】

MS m/z (ESI) : 252.0 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0539】

ステップ9 : N-(4-(2-プロモアセチル)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アセトアミド (中間体33-10) の合成

## 【0540】

中間体33-9 (300 mg) を HBr / AcOH (4 mL、33% 質量部数) に溶解させ、NBS (318.20 mg) を加え、反応液を 25 で 2 時間反応させた。反応が完了した後、反応液を減圧濃縮して溶媒を除去して、表題化合物 (390 mg) を得た。

## 【0541】

MS m/z (ESI) : 330.0 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0542】

ステップ10 : 1-(5-アミノ-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-クロロエタン-1-オン (中間体33-11) の合成

## 【0543】

中間体33-10 (300 mg) を無水エタノールに溶解させ、HCl (12 M, 8.00 mL) を加え、反応液を 80 で 2 時間反応させた。反応が完了した後、反応液を減圧濃縮して溶媒を除去し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー (クロマトグラフィーカラム : Gemini NX C18 5 μm \* 10 \* 150 mm ; 移動相 : A : 水 (0.225% カルボン酸 v/v), B : アセトニトリル ; B% : 30% ~ 70%) により精製して、表題化合物 (64 mg) を得た。

40

## 【0544】

MS m/z (ESI) : 244.0 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0545】

ステップ11 : (S)-4-クロロ-15-(クロロメチル)-8-エチル-1,2,3,8,11,14-ヘキサヒドロ-9H,12H-シクロペンタ[f]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9,12-ジオン (中間体33-12) の合成

## 【0546】

中間体33-11 (45.00 mg) および中間体1-3 (48.53 mg) をトルエン (1 mL) に溶解させ、その中に p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (4.63 mg

50

)を加えた。反応液を90 で16 h 攪拌した。反応が完了した後、室温まで冷却させ、エタノール(1 mL)を加え、反応液を25 で0.5 h 攪拌した。反応液を濾過し、濾過ケーキをエタノール(2 mL \* 2)で洗浄し、乾燥して、表題化合物(80.0 mg)を得た。

【0547】

MS m/z (ESI): 471.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0548】

ステップ12: (S)-15-(アミノメチル)-4-クロロ-8-エチル-8-ヒドロキシ-1,2,3,8,11,14-ヘキサヒドロ-9H,12H-シクロペンタ[f]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9,12-ジオン(10 中間体33-13)の合成

【0549】

中間体33-12(40.00 mg)を無水メタノール(1 mL)および無水N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)に溶解させ、その中にメテナミン(35.69 mg)を加えた。反応液を50 で16 h 攪拌した。反応が完了した後、室温まで冷却させ、反応液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー(Boston Prime C18カラム5 μmシリカ、直径が30 mmであり、長さが150 mmであり、水(0.225% FA含有)とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする(アセトニトリル勾配割合が35%~55%であり、溶出時間が12分間である)により精製して、表題化合物(15.0 mg)を得た。

20

【0550】

MS m/z (ESI): 452.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0551】

ステップ13: (S)-N-((4-クロロ-8-エチル-8-ヒドロキシ-9,12-ジオキソ-2,3,8,9,12,14-ヘキサヒドロ-1H,11H-シクロペンタ[f]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-15-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物33)の合成

【0552】

中間体33-13(5.00 mg)およびヒドロキシ酢酸(4.21 mg, 55.30 μmol)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)に溶解させ、その中にHATU(6.31 mg)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.29 mg)を加え、反応液を25 で1 h 攪拌した。反応が完了し、反応液を濾過し、分取高速液体クロマトグラフィー(Boston Green ODS C18カラム5 μmシリカ、直径が30 mmであり、長さが150 mmであり、水(0.05% FA含有)とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする(アセトニトリル勾配割合が32%~52%であり、溶出時間が12分間である)により精製して、表題化合物(2.0 mg)を得た。

30

【0553】

MS m/z (ESI): 510.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0554】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.36-8.30 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.96 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.14 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.27-2.19 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

40

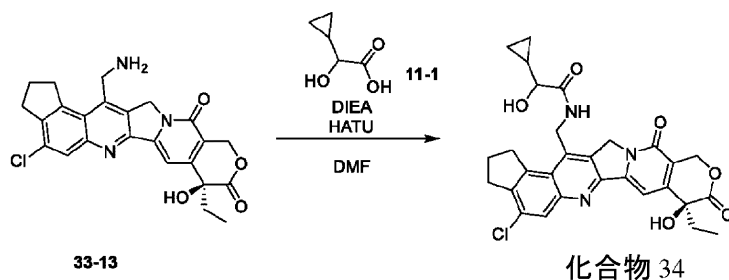
【0555】

実施例34、N-((S)-4-クロロ-8-エチル-8-ヒドロキシ-9,12-ジオキソ-2,3,8,9,12,14-ヘキサヒドロ-1H,11H-シクロペンタ[f]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-15-イル)メチ

50

ル) - 2 - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシアセトアミド (化合物 34)

【化 1 1 6】



10

【0556】

中間体 33 - 13 ( 5 . 0 0 m g ) および中間体 11 - 1 ( 6 . 4 2 m g ) を無水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 5 m L ) に溶解させ、その中に H A T U ( 6 . 3 1 m g ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 4 . 2 9 m g ) を加え、反応液を 25 で 1 h 攪拌した。反応が完了した後、反応液を濾過し、分取高速液体クロマトグラフィー ( B o s t o n P r i m e C 1 8 カラム 5 μ m シリカ、直径が 3 0 m m であり、長さが 1 5 0 m m であり、水 ( 0 . 0 5 % F A 含有 ) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液 ; アセトニトリル勾配割合が 3 5 % ~ 5 5 % であり、溶出時間が 1 2 分間である ) により精製して、表題化合物 ( 2 . 0 m g ) を得た。

20

【0557】

M S m / z ( E S I ) : 5 5 0 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0558】

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

30

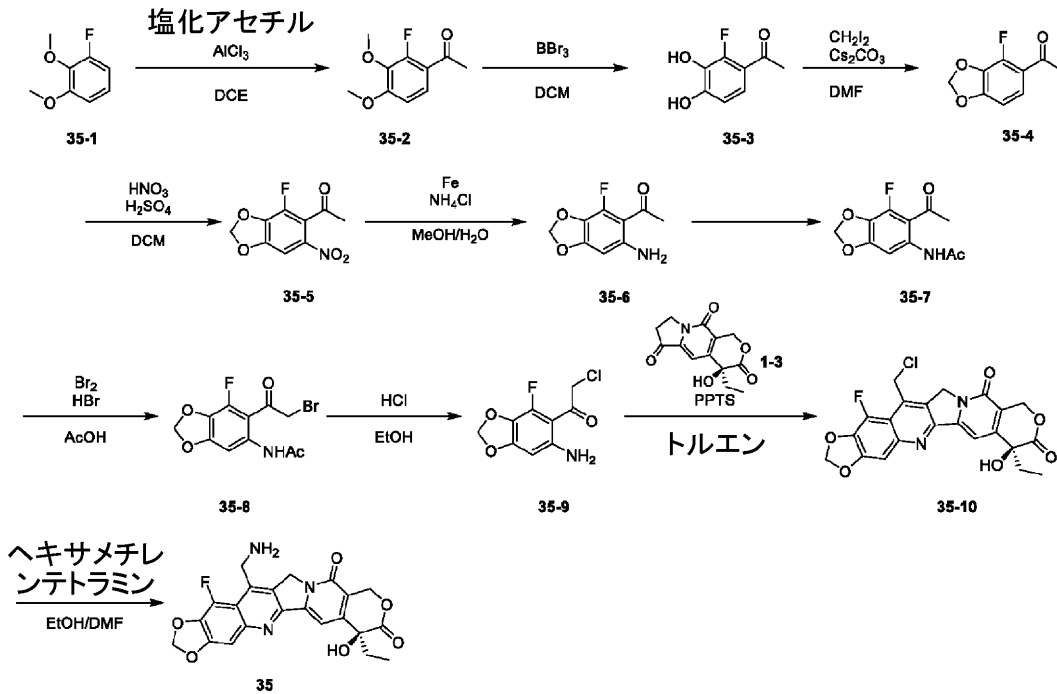
【0559】

実施例 35、( S ) - 14 - ( アミノメチル ) - 7 - エチル - 15 - フルオロ - 7 - ヒドロキシ - 10 , 13 - ジヒドロ - 11 H - [ 1 , 3 ] ジオキソロ [ 4 , 5 - g ] ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 8 , 11 ( 7 H ) - ジオン ( 化合物 35 )

40

50

## 【化 1 1 7】



10

20

## 【0560】

ステップ 1 : 1 - ( 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) エタン - 1 - オン ( 中間体 35 - 2 ) の合成

## 【0561】

中間体 35 - 1 ( 25 . 0 g ) を 1 , 2 - ジクロロエタン ( 250 mL ) に溶解させ、反応液を 0 に冷却させ、その中に三塩化アルミニウム ( 64 . 04 g ) をゆっくりと加え、次に反応液にアセチルクロリド ( 64 . 04 g ) を滴加した。窒素ガス雰囲気下で、反応液を 0 で 2 h 撹拌した。反応が終了した後、その中に水 ( 300 mL ) を加え、酢酸エチル ( 150 mL \* 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過した後、有機相を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( I S C O ( 登録商標 ) ; 120 g S e p a F l a s h ( 登録商標 ) フラッシュシリカゲルカラム、勾配が 0 ~ 50 % である石油エーテル / 酢酸エチル、流速 70 mL / min ) により精製して、表題化合物 ( 21 . 0 g ) を得た。

30

## 【0562】

M S m / z ( E S I ) : 199 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup> .

## 【0563】

ステップ 2 : 1 - ( 2 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロキシフェニル ) エタン - 1 - オン ( 中間体 35 - 3 ) の合成

## 【0564】

中間体 35 - 2 ( 15 . 00 g ) を無水ジクロロメタン ( 150 mL ) に溶解させ、反応液を - 78 に冷却させ、その中に三臭化ホウ素 ( 56 . 88 g ) をゆっくりと滴加し、窒素ガス雰囲気下で、反応液を - 78 で 2 h 撹拌し、次に 0 に昇温させ、4 h 反応させた。反応が終了した後、反応液を氷水にゆっくりと滴加しクエンチし、クエンチが完了した後、酢酸エチル ( 150 mL \* 3 回 ) で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過した後、有機相を減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( I S C O ( 登録商標 ) ; 120 g S e p a F l a s h ( 登録商標 ) フラッシュシリカゲルカラム、勾配が 0 ~ 50 % である石油エーテル / 酢酸エチル、流速 70 mL / min ) により精製して、表題化合物 ( 8 . 50 g ) を得た。

40

## 【0565】

M S m / z ( E S I ) : 171 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup> .

50

## 【0566】

ステップ3：1 - (4 - フルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル) エタン - 1 - オン (中間体 35 - 4) の合成

## 【0567】

中間体 35 - 3 (4.0 g) を無水 N, N - ジメチルホルムアミド (40 mL) に溶解させ、その中に炭酸セシウム (11.49 g) および 1, 2 - ジヨードメタン (18.89 g) を加えた。窒素ガス雰囲気下で、反応液を 100 で 8 min 攪拌した。反応が終了した後、反応液を水にゆっくりと注ぎ、酢酸エチルで (50 mL \* 3回) 抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過した後、有機相を減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 24 g SepaFlash (登録商標) フラッシュシリカゲルカラム、勾配が 0 ~ 15 % である石油エーテル / 酢酸エチル、流速 60 mL / min) により精製して、表題化合物 (2.0 g) を得た。

10

## 【0568】

MS m / z (ESI): 183.0 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0569】

ステップ4：1 - (4 - フルオロ - 6 - ニトロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル) エタン - 1 - オン (中間体 35 - 5) の合成

## 【0570】

中間体 35 - 4 (2.0 g) を無水ジクロロメタン (15 mL) に溶解させ、その中に濃硫酸 (5.38 g, 98 % 質量部数) を加え、反応液を 0 に降温させた。次に反応液に濃硝酸 (3.46 g, 68 % 質量部数) をゆっくりと滴加した。反応液を 25 で 2 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を氷水 (50 mL) にゆっくりと滴加し、次に酢酸エチル (50 mL) を加え、有機相を水 (50 mL \* 2) で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を乾燥まで減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 24 g SepaFlash (登録商標) フラッシュシリカゲルカラム、勾配が 0 ~ 40 % である石油エーテル / 酢酸エチル、流速 60 mL / min) により精製して、表題化合物 (1.8 g) を得た。

20

## 【0571】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) = 7.51 (s, 1 H), 6.26 (s, 2 H), 2.63 (s, 3 H)。

30

## 【0572】

ステップ5：1 - (6 - アミノ - 4 - フルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル) エタン - 1 - オン (中間体 35 - 6) の合成

## 【0573】

中間体 35 - 5 (1.8 g) を無水メタノール (18 mL) および水 (9 mL) に溶解させ、その中に塩化アンモニウム (635.83 mg) および鉄粉 (2.21 mg) を加えた。窒素ガス雰囲気下で、反応液を 80 で 2 h 攪拌した。反応が終了した後、反応を室温まで冷却させた。反応液を濾過し、濾液を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、有機相を水 (50 mL \* 2) で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を乾燥まで減圧濃縮して、表題化合物 (1.5 g) を得た。

40

## 【0574】

MS m / z (ESI): 198.0 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0575】

ステップ6：N - (6 - アセチル - 7 - フルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル) アセトアミド (中間体 35 - 7) の合成

## 【0576】

中間体 35 - 6 (500.0 mg) を無水ジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、その中にピリジン (601.79 mg) を加え、窒素ガス雰囲気下で、反応にアセチルクロリド (398.14 mg) を滴加した。窒素ガス雰囲気下で、反応液を 25 で 1.5 h 攪

50

拌した。反応が終了した後、有機相を乾燥まで減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ISCO（登録商標）；12g SepaFlash（登録商標）フラッシュシリカゲルカラム、勾配が0～40%である石油エーテル/酢酸エチル、流速60mL/min）により精製して、表題化合物（380.0mg）を得た。

【0577】

$^1\text{H NMR}$ （400MHz，重水素化クロロホルム） = 11.72（s，1H），8.18（d， $J = 1.0\text{ Hz}$ ，1H），6.10（s，2H），2.64（d， $J = 8.4\text{ Hz}$ ，3H），2.22（s，3H）。

【0578】

ステップ7：N-（6-（2-ブromoアセチル）-7-フルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）アセトアミド（中間体35-8）の合成 10

【0579】

中間体35-7（380.0mg）を酢酸（3mL）に溶解させ、その中に臭化水素の酢酸溶液（1.95g，33%含有量）を加え、次に反応液に液体臭素（256.42mg）をゆっくりと滴加した。反応液を25℃で1h撹拌した。反応が終了した後、反応液を氷水にゆっくりと注ぎ、0.5h撹拌し、濾過し、濾過ケーキを水（20mL\*2）で洗浄し、濾過ケーキを乾燥させて、表題化合物（400.0mg）を得た。

【0580】

MS  $m/z$ （ESI）：317.8 [M+H]<sup>+</sup>。

【0581】

ステップ8：1-（6-アミノ-4-フルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル）-2-クロロエタン-1-オン（中間体35-9）の合成 20

【0582】

中間体35-8（400.0mg）を無水エタノール（2mL）および濃塩酸（2mL）に溶解させ、反応液を60℃で3h撹拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、氷水（20mL）を順次ゆっくりと加え、飽和炭酸水素ナトリウムでpH=8に調節し、次に酢酸エチル（40mL）を加え、有機相を水（20mL\*2）で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を乾燥まで減圧濃縮して、表題化合物（220.0mg）を得た。

【0583】

MS  $m/z$ （ESI）：232.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0584】

ステップ9：（S）-14-（クロロメチル）-7-エチル-15-フルオロ-7-ヒドロキシ-10,13-ジヒドロ-11H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-8,11（7H）-ジオン（中間体35-10）の合成 30

【0585】

中間体35-9（200.0mg）および中間体1-3（227.32mg）をトルエン（3mL）に溶解させ、その中にp-トルエンスルホン酸ピリジニウム（21.70mg）を加えた。反応液を90℃で16h撹拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、エタノール（1mL）を加え、反応液を25℃で0.5h撹拌した。反応液を濾過し、濾過ケーキをエタノール（5mL\*2）で洗浄して、表題化合物（320.0mg）を得た。 40

【0586】

MS  $m/z$ （ESI）：459.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0587】

ステップ10：（S）-14-（アミノメチル）-7-エチル-15-フルオロ-7-ヒドロキシ-10,13-ジヒドロ-11H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-8,11（7H）-ジオン（化合物35）の合成 50

## 【0588】

中間体 35-10 (260.00 mg) を無水メタノール (1 mL) および無水 N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させ、その中にメテナミン (238.32 mg) を加えた。反応液を 50 で 3 h 攪拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、乾燥まで減圧濃縮し、分取高速液体クロマトグラフィー (Boston Prime C18 カラム 5 μm シリカ、直径が 30 mm であり、長さが 150 mm であり、水 (0.225% カルボン酸含有) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする (アセトニトリル勾配割合が 0% ~ 30% であり、溶出時間が 14 分間である) により精製して、表題化合物 (85.0 mg) を得た。

## 【0589】

MS m/z (ESI): 440.0 [M+H]<sup>+</sup>.

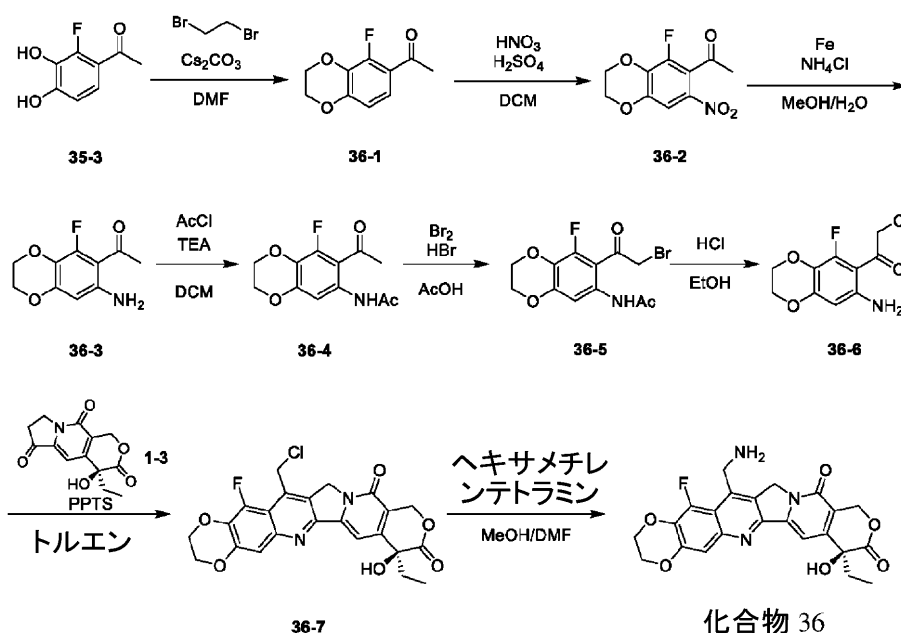
## 【0590】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 7.49 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.44 (s, 4H), 4.27 (s, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

## 【0591】

実施例 36、(S)-15-(アミノメチル)-8-エチル-16-フルオロ-8-ヒドロキシ-2,3,11,14-テトラヒドロ-12H-[1,4]ジオキサゾ[2,3-g]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9,12(8H 20)-ジオン (化合物 36)

## 【化118】



30

## 【0592】

ステップ 1: 1-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシ-6-イル)エタン-1-オン (中間体 36-1) の合成

## 【0593】

中間体 35-3 (0.5 g) および 1,2-ジブロモエタンを無水 N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解させ、その中に炭酸カリウム (1.44 g) を加え、反応液を 100 で 10 min 攪拌した。反応が完了した後、反応液を氷水にゆっくりと注ぎ、次に酢酸エチル (50 mL) を加え、有機相を水 (30 mL \* 2) で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 12 g SepaFlash (登録商標) フラッシュシリカゲルカラム、勾配が 0 ~ 40% である石油エーテル / 酢酸エチ

40

50

ル、流速 60 mL/min) により精製して、表題化合物 (0.2 g) を得た。

【0594】

MS m/z (ESI): 197.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0595】

ステップ 2: 1-(5-フルオロ-7-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)エタン-1-オン(中間体 36-2)の合成

【0596】

中間体 36-1 (0.7 g) を無水ジクロロメタン (6 mL) に溶解させ、その中に濃硫酸 (1.75 g, 98% 質量部数) を加え、反応液を 0 に降温させた。次に反応液に濃硝酸 (1.12 g, 68% 質量部数) をゆっくりと滴加し、反応液を 25 で 2 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を氷水 (20 mL) にゆっくりと滴加し、次に酢酸エチル (50 mL) を加え、有機相を水 (30 mL \* 2) で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を乾燥まで減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 12 g SepaFlash (登録商標) フラッシュシリカゲルカラム、勾配が 0~50% である石油エーテル/酢酸エチル、流速 60 mL/min) により精製して、表題化合物 (0.3 g) を得た。

10

【0597】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 重水素化クロロホルム) = 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.44 (m, 2H), 4.43 - 4.38 (m, 2H), 2.63 (s, 3H)。

20

【0598】

ステップ 3: 1-(7-アミノ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)エタン-1-オン(中間体 36-3)の合成

【0599】

中間体 36-2 (300.0 mg) を無水メタノール (3 mL) および水 (0.5 mL) に溶解させ、その中に塩化アンモニウム (79.85 mg) および鉄粉 (347.33 mg) を加えた。窒素ガス雰囲気下で、反応液を 80 で 1.5 h 攪拌した。反応が終了した後、反応を室温まで冷却させた。反応液を濾過し、濾液を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、有機相を水 (50 mL \* 2) で洗浄し、洗浄された有機相を適量な無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を乾燥まで減圧濃縮して、表題化合物 (250.0 mg) を得た。

30

【0600】

MS m/z (ESI): 212.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0601】

ステップ 4: N-(7-アセチル-8-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)アセトアミド(中間体 36-4)の合成

【0602】

中間体 36-3 (250.0 mg) を無水ジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、その中にトリエチルアミン (598.93 mg) を加え、窒素ガス雰囲気下で、反応液にアセチルクロリド (278.77 mg) を滴加した。窒素ガス雰囲気下で、反応液を 25 で 0.5 h 攪拌した。反応が終了した後、有機相を乾燥まで減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 12 g SepaFlash (登録商標) フラッシュシリカゲルカラム、勾配が 0~70% である石油エーテル/酢酸エチル、流速 60 mL/min) により精製して、表題化合物 (0.1 g) を得た。

40

【0603】

MS m/z (ESI): 254.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0604】

ステップ 5: N-(7-(2-ブロモアセチル)-8-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)アセトアミド(中間体 36-5)の合成

【0605】

50

中間体 36 - 4 ( 100 . 0 m g ) を酢酸 ( 2 m L ) に溶解させ、その中に臭化水素の酢酸溶液 ( 290 . 48 m g , 33 % 含有量 ) を加え、次に反応液に液体臭素 ( 75 . 73 m g ) をゆっくりと滴加した。反応液を 25 で 0 . 5 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を氷水にゆっくりと注ぎ、0 . 5 h 攪拌し、濾過し、濾過ケーキを乾燥させて、表題化合物 ( 80 . 0 m g ) を得た。

## 【 0606 】

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz , 重水素化クロロホルム ) = 11 . 04 ( s , 1 H ) , 8 . 15 ( d , J = 2 . 1 Hz , 1 H ) , 4 . 56 ( d , J = 4 . 3 Hz , 2 H ) , 4 . 43 - 4 . 38 ( m , 2 H ) , 4 . 37 - 4 . 32 ( m , 2 H ) , 2 . 22 ( s , 3 H ) 。

10

## 【 0607 】

ステップ 6 : 1 - ( 7 - アミノ - 5 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イル ) - 2 - クロロエタン - 1 - オン ( 中間体 36 - 6 ) の合成

## 【 0608 】

中間体 36 - 5 ( 80 . 0 m g ) を無水エタノール ( 0 . 5 m L ) および濃塩酸 ( 0 . 5 m L ) に溶解させ、反応液を 60 で 2 h 攪拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、氷水 ( 10 m L ) および飽和炭酸水素ナトリウム ( 10 m L ) を順次ゆっくりと加え、次にジクロロメタン ( 30 m L ) を加え、有機相を水 ( 20 m L \* 2 ) で洗浄し、洗浄された有機相を適量の無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を乾燥まで減圧濃縮して、表題化合物 ( 60 . 0 m g ) を得た。

20

## 【 0609 】

MS m / z ( ESI ) : 246 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

## 【 0610 】

ステップ 7 : ( S ) - 15 - ( クロロメチル ) - 8 - エチル - 16 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 2 , 3 , 11 , 14 - テトラヒドロ - 12 H - [ 1 , 4 ] ジオキサゾ [ 2 , 3 - g ] ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 9 , 12 ( 8 H ) - ジオン ( 中間体 36 - 7 ) の合成

## 【 0611 】

中間体 36 - 6 ( 60 . 0 m g ) および中間体 1 - 3 ( 64 . 3 m g ) をトルエン ( 3 m L ) に溶解させ、その中に p - トルエンスルホン酸ピリジニウム ( 12 . 28 m g ) を加えた。反応液を 95 で 16 h 攪拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、エタノール ( 1 m L ) を加え、反応液を 25 で 0 . 5 h 攪拌した。反応液を濾過し、濾過ケーキをエタノール ( 2 m L \* 2 ) で洗浄して、表題化合物 ( 60 . 0 m g ) を得た。

30

## 【 0612 】

MS m / z ( ESI ) : 473 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

## 【 0613 】

ステップ 8 : ( S ) - 15 - ( アミノメチル ) - 8 - エチル - 16 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 2 , 3 , 11 , 14 - テトラヒドロ - 12 H - [ 1 , 4 ] ジオキサゾ [ 2 , 3 - g ] ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 9 , 12 ( 8 H ) - ジオン ( 化合物 36 ) の合成

40

## 【 0614 】

中間体 36 - 7 ( 60 . 00 m g ) を無水メタノール ( 1 m L ) および無水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 5 m L ) に溶解させ、その中にメテナミン ( 53 . 36 m g ) を加えた。反応液を 50 で 3 h 攪拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、反応液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー ( Boston Prime C18 カラム 5 μ m シリカ、直径が 30 mm であり、長さが 150 m m であり、水 ( 0 . 225 % カルボン酸含有 ) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする ( アセトニトリル勾配割合が 0 % ~ 25 % であり、溶出時間が 12 分間である ) ) により精製して、表題化合物 ( 24 . 0 m g ) を得た。

50

## 【0615】

MS  $m/z$  (ESI): 454.1 [M+H]<sup>+</sup>.

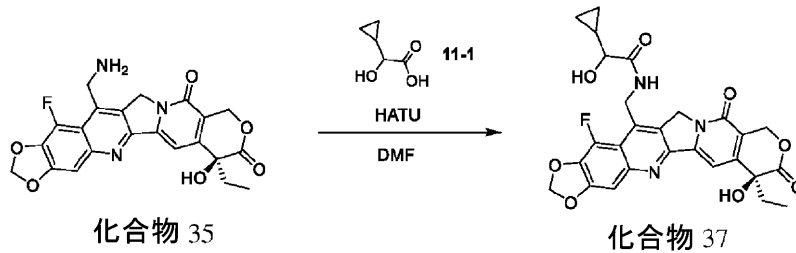
## 【0616】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.60 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.54 (s, 4H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

## 【0617】

実施例 37、2-シクロプロピル-N-((S)-7-エチル-15-フルオロ-7-ヒドロキシ-8,11-ジオキソ-7,8,11,13-テトラヒドロ-10H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-14-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物 37)

## 【化119】



20

## 【0618】

化合物 35 (6 mg) および中間体 11-1 (7.93 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解させ、その中に 2-(7-アザベンゾトリアゾール)-N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (7.79 mg) および N,N-ジメチルジイソプロピルアミン (5.29 mg) を加え、反応液を 25 で 1 h 撹拌した。反応が終了した後、反応液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー (Boston Prime C18 カラム 5 μm シリカ、直径が 30 mm であり、長さが 150 mm であり、水 (0.225% カルボン酸含有) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする (アセトニトリル勾配割合が 15% ~ 45% であり、溶出時間が 12 分間である) により精製して、表題化合物 (6.50 mg) を得た。

30

## 【0619】

MS  $m/z$  (ESI): 538.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0620】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.21 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.84 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.53 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.01 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 0.89 - 0.85 (m, 3H), 0.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 0.30 - 0.25 (m, 2H)。

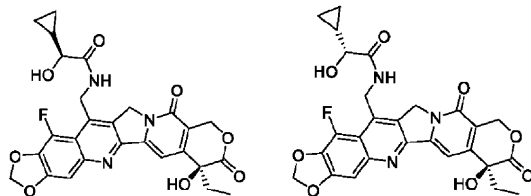
40

## 【0621】

化合物 37 - P1 および 37 - P2 の合成

50

## 【化 1 2 0】



## 【0 6 2 2】

化合物 35 (6 mg) および中間体 14 - 10 - P1 (7.93 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させ、その中に 2 - (7 - アザベンゾトリアゾール) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (7.79 mg) および N, N - ジメチルジイソプロピルアミン (5.29 mg) を加え、反応液を 25 で 1 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー (Boston Green ODS C18 カラム 5 μm シリカ、直径が 30 mm であり、長さが 150 mm であり、水 (0.225% カルボン酸含有) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とし、アセトニトリル勾配割合が 17% ~ 47% であり、溶出時間が 12 分間である) により精製して、化合物 37 - P1 (2.87 mg) を得た。

10

## 【0 6 2 3】

MS m/z (ESI): 538.1 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0 6 2 4】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) = 8.19 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.84 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.06 - 0.97 (m, 1H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.38 - 0.31 (m, 2H), 0.31 - 0.24 (m, 2H)。

## 【0 6 2 5】

化合物 35 (6 mg) および中間体 14 - 10 - P2 (4.76 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させ、その中に 2 - (7 - アザベンゾトリアゾール) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (10.38 mg) および N, N - ジメチルジイソプロピルアミン (1.76 mg) を加え、反応液を 25 で 1 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー (Boston Green ODS C18 カラム 5 μm シリカ、直径が 30 mm であり、長さが 150 mm であり、水 (0.225% カルボン酸含有) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とし、アセトニトリル勾配割合が 17% ~ 47% であり、溶出時間が 12 分間である) により精製して、化合物 37 - P2 (2.01 mg) を得た。

30

40

## 【0 6 2 6】

MS m/z (ESI): 538.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0 6 2 7】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) = 8.26 - 8.16 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.87 - 4.82 (m, 2H), 3.53 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.05 - 0.96 (m, 1H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.39 - 0.30 (m, 2H), 0.31 - 0.20 (m, 2H)。

50

## 【0628】

以下のキラル超臨界流体クロマトグラフィー分析方法によって、二つの異性体をそれぞれさらに分析した。

## 【0629】

## 【表3】

カラム	Chiralcel OJ-3 100A 4.6mm I.D., 3 $\mu$ m
移動相	A:二酸化炭素
	B:エタノール(0.05% ジエチルアミン)
流速	2.8 ミリリットル/分間
波長	PDA 220nm
カラム温度	35°C
カラム圧力	1500 Psi
計器の型番	Waters UPCC with PDA Detector

10

## 【0630】

化合物37 - P1:

上記キラル超臨界流体クロマトグラフィー条件下で、その保持時間は3.519分間であり、

20

## 【0631】

化合物37 - P2:

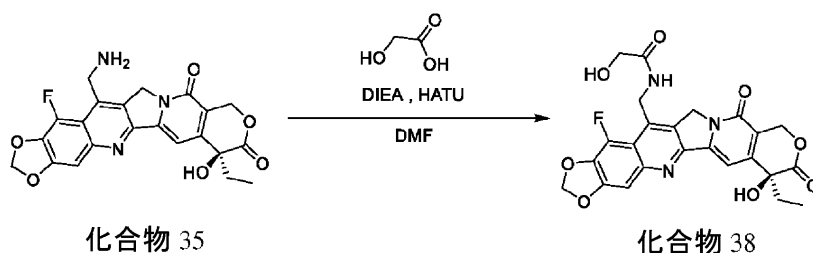
上記キラル超臨界流体クロマトグラフィー条件下で、その保持時間は3.573分間である。

## 【0632】

実施例38、(S)-N-(7-エチル-15-フルオロ-7-ヒドロキシ-8,11-ジオキソ-7,8,11,13-テトラヒドロ-10H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-14-イル)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物38)

## 【化121】

30



## 【0633】

化合物35(6mg)およびヒドロキシ酢酸(3.21mg)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)に溶解させ、その中に2-(7-アザベンゾトリアゾール)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(10.38mg)およびジイソプロピルエチルアミン(1.76mg)を加え、反応液を25で1h攪拌した。反応が終了した後、反応液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー(Waters Xbridge C18カラム5 $\mu$ m、直径が25mmであり、長さが100mmであり、水(0.05%カルボン酸)とアセトニトリルとの極性逡減混合物を溶出液とする(アセトニトリル勾配割合が18%~48%であり、溶出時間が12分間である)により精製して、表題化合物(2.40mg)を得た。

40

## 【0634】

MS m/z (ESI): 498.1 [M+H]<sup>+</sup>。

50

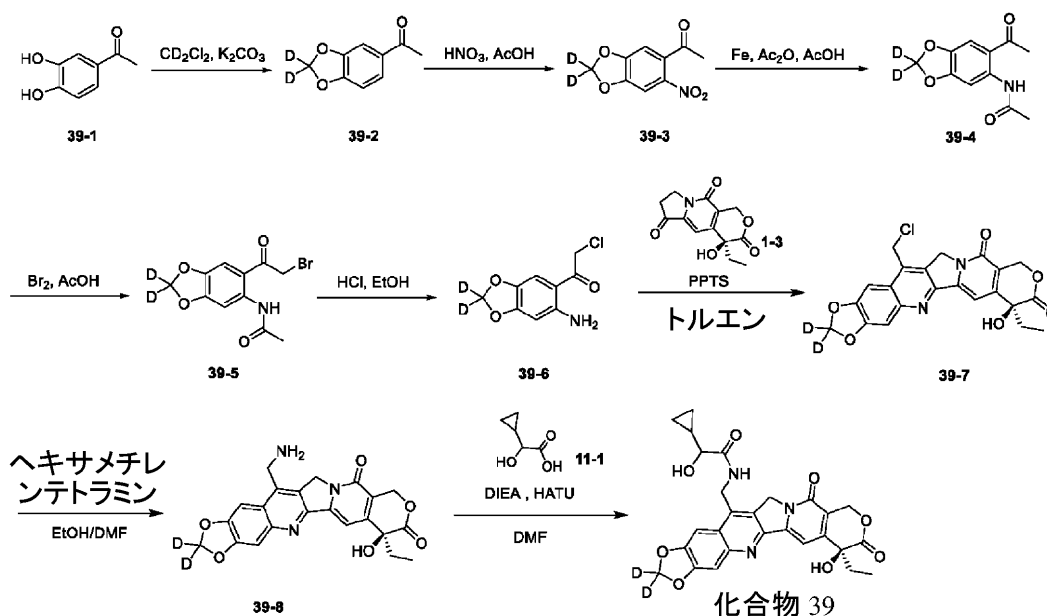
## 【0635】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) = 8.20 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.85 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 0.87 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H)。

## 【0636】

実施例39、2-シクロプロピル-N-((S)-7-エチル-7-ヒドロキシ-8,11-ジオキソ-7,8,11,13-テトラヒドロ-10H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-14-イル-2,2-d<sub>2</sub>)メチル)-2-ヒドロキシアセトアミド(化合物39、化合物39-P1/P2)

## 【化122】



20

30

## 【0637】

ステップ1: 1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル-2,2-d<sub>2</sub>)エタン-1-オン(中間体39-2)の合成

## 【0638】

中間体39-1(3g)を無水DMF溶液(25mL)に溶解させ、重水素化ジクロロメタン(8.57g)および炭酸カリウム(8.18g)を加え、完了後、90に昇温させ、16h攪拌した。その後、反応液を水(100mL)に加え、酢酸エチル(200mL\*2)で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過した後、濾液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル=5:1)により精製して、表題化合物(2.4g)を得た。

40

## 【0639】

MS  $m/z$  (ESI): 167.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0640】

ステップ2: 1-(6-ニトロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル-2,2-d<sub>2</sub>)エタン-1-オン(中間体39-3)の合成

## 【0641】

中間体39-2(2.4g)を無水酢酸(10mL)に溶解させ、0で濃硝酸(32.50g, 70%含有量)を滴加し、完了後、0で10min攪拌した。その後、室温まで昇温させ、1h攪拌した。反応が完了した後、反応液を氷水(200mL)に滴加し

50

、濾過した後、濾過ケーキを乾燥させて、表題化合物 ( 1 . 9 g ) を得た。

【 0 6 4 2 】

MS m / z ( E S I ) : 2 1 2 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 6 4 3 】

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 7 . 6 9 ( s , 1 H ) , 7 . 3 0 ( s , 1 H ) , 2 . 4 9 ( s , 3 H ) 。

【 0 6 4 4 】

ステップ 3 : N - ( 6 - アセチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 2 , 2 - d <sub>2</sub> ) アセトアミド ( 中間体 3 9 - 4 ) の合成

【 0 6 4 5 】

中間体 3 9 - 3 ( 1 . 8 g ) を酢酸 ( 2 5 m L ) に溶解させ、無水酢酸 ( 1 . 8 4 g ) および還元鉄粉 ( 4 . 7 6 g ) を加え、室温で 1 h 攪拌した。反応が完了した後、濾過し、濾液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル / 石油エーテル = 5 : 1 ) により精製して、表題化合物 ( 1 . 5 g ) を得た。

【 0 6 4 6 】

MS m / z ( E S I ) : 2 2 4 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 6 4 7 】

ステップ 4 : N - ( 6 - ( 2 - ブロモアセチル ) ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 2 , 2 - d <sub>2</sub> ) アセトアミド ( 中間体 3 9 - 5 ) の合成

【 0 6 4 8 】

H B r の酢酸溶液 ( 2 . 3 9 g , 3 3 % 含有量 ) を中間体 3 9 - 4 ( 1 . 4 5 g ) の無水酢酸 ( 2 5 m L ) 溶液に滴加し、そして B r <sub>2</sub> ( 1 . 0 7 g ) を滴加し、滴加が完了した後、室温で 1 h 攪拌した。反応が完了した後、反応液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物を水 ( 5 0 m L ) に加え、酢酸エチル ( 5 0 m L \* 2 ) で抽出し、有機相を飽和食塩水 ( 5 0 m L ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、残留物をカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル / 石油エーテル = 5 : 1 ) により精製して、表題化合物 ( 1 . 3 g , ) を得た。

【 0 6 4 9 】

MS m / z ( E S I ) : 3 0 2 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 6 5 0 】

ステップ 5 : 1 - ( 6 - アミノベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル - 2 , 2 - d <sub>2</sub> ) - 2 - クロロエタン - 1 - オン ( 中間体 3 9 - 6 ) の合成

【 0 6 5 1 】

中間体 3 9 - 5 ( 1 . 2 g ) および濃塩酸 ( 1 4 4 . 8 2 m g ) をエタノール ( 1 5 m L ) に溶解させ、反応液を 6 0 ° で 1 6 h 攪拌した。反応が完了した後、反応液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物を高速液体クロマトグラフィー ( Y M C - A c t u s T r i a r t C 1 8 カラム 5 μ m シリカ、直径が 3 0 m m であり、長さが 1 5 0 m m であり、水 ( 0 . 0 5 % N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub> ) とアセトニトリルとの極性逡減混合物を溶出液とする ( アセトニトリル勾配割合が 4 0 % ~ 5 0 % である ) により精製して、表題化合物 ( 5 7 7 m g ) を得た。

【 0 6 5 2 】

MS m / z ( E S I ) : 2 1 6 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 6 5 3 】

ステップ 6 : ( S ) - 1 4 - ( クロロメチル ) - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 1 0 , 1 3 - ジヒドロ - 1 1 H - [ 1 , 3 ] ジオキソロ [ 4 , 5 - g ] ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 8 , 1 1 ( 7 H ) - ジオン - 2 , 2 - d <sub>2</sub> ( 中間体 3 9 - 7 ) の合成

【 0 6 5 4 】

中間体 3 9 - 6 ( 1 0 0 . 0 m g ) および中間体 1 - 3 ( 1 0 9 . 8 7 m g ) をトルエン ( 1 m L ) および酢酸 ( 1 m L ) に溶解させ、その中に p - トルエンスルホン酸ピリジ

10

20

30

40

50

ニウム (5.24 mg) を加えた。反応液を 100 で 16 h 攪拌した。反応が終了した後、反応が室温まで冷却した後、反応液を直接乾燥まで減圧濃縮した。エタノール (5 mL) を加え、反応液を 25 で 0.5 h 攪拌した。反応液を濾過し、濾過ケーキをエタノール (5 mL \* 2) で洗浄して、表題化合物 (100.0 mg) を得た。

【0655】

MS m/z (ESI): 443.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0656】

ステップ7: (S) - 14 - (アミノメチル) - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 10, 13 - ジヒドロ - 11H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - g] ピラノ [3', 4': 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 8, 11 (7H) - ジオン - 2, 2 - d<sub>2</sub> (中間体 39 - 8) の合成 10

【0657】

中間体 39 - 7 (100.00 mg) を無水エタノール (1.5 mL) および無水 N, N - ジメチルホルムアミド (1.5 mL) に溶解させ、その中にメテナミン (94.97 mg) を加えた。反応液を 50 で 6 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物を高速液体クロマトグラフィー (カラム: Boston Green ODS 150 \* 30 mm \* 5 μm; 移動相: [A: 水 (カルボン酸)、B: アセトニトリル]; B%: 0% ~ 30%, 12 min) により精製して、表題化合物 (25.0 mg) を得た。

【0658】

MS m/z (ESI): 424.0 [M+H]<sup>+</sup>。 20

【0659】

ステップ8: 2 - シクロプロピル - N - ( ( (S) - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 8, 11 - ジオキソ - 7, 8, 11, 13 - テトラヒドロ - 10H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - g] ピラノ [3', 4': 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 14 - イル - 2, 2 - d<sub>2</sub> ) メチル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド (化合物 39) の合成

【0660】

中間体 39 - 8 (7 mg) および中間体 11 - 1 (5.76 mg) を無水 N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に溶解させ、その中に 2 - (7 - アザベンゾトリアゾール) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (12.57 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (4.27 mg) を加え、反応液を 25 で 1 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を濾過し、分取高速液体クロマトグラフィー (Waters Xbridge C18 カラム 5 μm、直径が 2.5 mm であり、長さが 100 mm であり、水 (0.05% カルボン酸含有) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする (アセトニトリル勾配割合が 20% ~ 50% であり、溶出時間が 12 分間である) により精製して、表題化合物 (2.60 mg) を得た。 30

【0661】

MS m/z (ESI): 522.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0662】

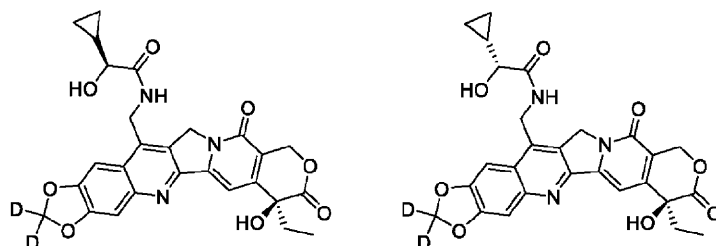
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) = 8.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.48 - 5.41 (m, 5H), 4.72 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 2.00 - 1.76 (m, 2H), 1.05 - 0.96 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.37 - 0.30 (m, 2H), 0.29 - 0.19 (m, 2H)。 40

【0663】

ステップ9: 2 - シクロプロピル - N - ( ( (S) - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 8, 11 - ジオキソ - 7, 8, 11, 13 - テトラヒドロ - 10H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - g] ピラノ [3', 4': 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 14 - 50

イル - 2 , 2 - d<sub>2</sub>)メチル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド (化合物 39 - P 1 / P 2 ) の合成

【化 1 2 3】



10

【0664】

中間体 39 - 8 ( 7 m g ) および中間体 14 - 10 - P 1 ( 5 . 7 6 m g ) を無水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 5 m L ) に溶解させ、その中に 2 - ( 7 - アザベンゾトリアゾール ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート ( 12 . 57 m g ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 4 . 27 m g ) を加え、反応液を 25 で 1 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー ( Waters X bridge C18 カラム 5 μ m 、直径が 25 mm であり、長さが 100 mm であり、水 ( 0 . 05 % カルボン酸含有 ) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とし、アセトニトリル勾配割合が 15 % ~ 45 % であり、溶出時間が 12 分間である ) により精製して、化合物 39 - P 1 ( 3 . 30 m g ) を得た。

20

【0665】

MS m / z ( E S I ) : 522 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【0666】

<sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) = 8 . 62 ( t , J = 6 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 86 ( s , 1 H ) , 7 . 52 ( s , 1 H ) , 7 . 25 ( s , 1 H ) , 6 . 51 ( s , 1 H ) , 5 . 54 - 5 . 51 ( m , 1 H ) , 5 . 47 ( s , 2 H ) , 5 . 43 ( s , 2 H ) , 4 . 72 ( d , J = 6 . 0 H z , 2 H ) , 3 . 55 - 3 . 53 ( m , 1 H ) , 1 . 94 - 1 . 78 ( m , 2 H ) , 1 . 05 - 0 . 96 ( m , 1 H ) , 0 . 88 ( t , J = 7 . 3 H z , 3 H ) , 0 . 40 - 0 . 30 ( m , 2 H ) , 0 . 29 - 0 . 19 ( m , 2 H ) .

30

【0667】

中間体 39 - 8 ( 7 m g ) および中間体 14 - 10 - P 2 ( 5 . 76 m g ) を無水 N , N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 5 m L ) に溶解させ、その中に 2 - ( 7 - アザベンゾトリアゾール ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート ( 12 . 57 m g ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 4 . 27 m g ) を加え、反応液を 25 で 1 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー ( Waters X bridge C18 カラム 5 μ m 、直径が 25 mm であり、長さが 100 mm であり、水 ( 0 . 05 % カルボン酸含有 ) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする ( アセトニトリル勾配割合が 15 % ~ 45 % であり、溶出時間が 12 分間である ) ) により精製して、化合物 39 - P 2 ( 4 . 0 m g ) を得た。

40

【0668】

MS m / z ( E S I ) : 522 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【0669】

<sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) = 8 . 62 ( t , J = 6 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 86 ( s , 1 H ) , 7 . 52 ( s , 1 H ) , 7 . 25 ( s , 1 H ) , 6 . 50 ( s , 1 H ) , 5 . 54 - 5 . 51 ( m ,

50

1 H), 5.46 (s, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 4.72 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.55 - 3.52 (m, 1 H), 1.94 - 1.80 (m, 2 H), 1.04 - 0.95 (m, 1 H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.39 - 0.30 (m, 2 H), 0.29 - 0.21 (m, 2 H)。

【0670】

以下のキラル超臨界流体クロマトグラフィー分析方法によって、二つの異性体をそれぞれさらに分析した。

【0671】

【表4】

カラム	Chiralcel OD-3 50A 4.6mm I.D., 3 $\mu$ m
移動相	A:二酸化炭素
	B:エタノール(0.05% ジエチルアミン)
流速	4 ミリリットル/分間
波長	PDA 254nm
カラム温度	35°C
カラム圧力	1500 Psi
計器の型番	Waters UPCC with PDA Detector and QDa Detector

10

20

【0672】

化合物39 - P1:

上記キラル超臨界流体クロマトグラフィー条件下で、その保持時間は2.877分間であり、

【0673】

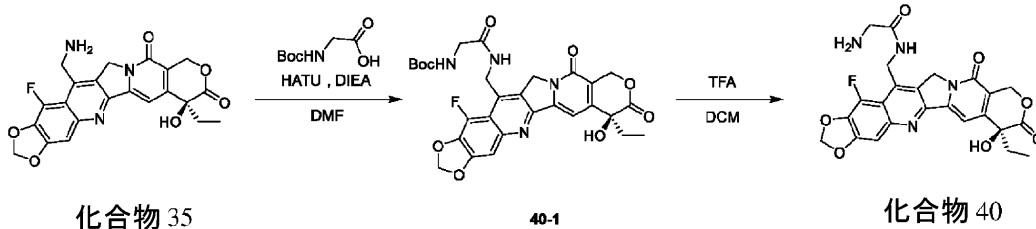
化合物39 - P2:

上記キラル超臨界流体クロマトグラフィー条件下で、その保持時間は2.690分間である。

【0674】

実施例40、(S)-2-アミノ-N-((7-エチル-15-フルオロ-7-ヒドロキシ-8,11-ジオキソ-7,8,11,13-テトラヒドロ-10H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-14-イル)メチル)アセトアミド(化合物40)

【化124】



30

40

【0675】

ステップ1:(S)-((2-((7-エチル-15-フルオロ-7-ヒドロキシ-8,11-ジオキソ-8,10,11,13-テトラヒドロ-10H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-14-イル)メチル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノカルボン酸t-ブチルエステル(中間体40-1)の合成

【0676】

化合物35(7mg)および2-((t-ブトキシカルボニル)アミノ)酢酸(5.5 50

8 mg) を無水 N, N - ジメチルホルムアミド ( 1 mL ) に溶解させ、その中に 2 - ( 7 - アザベンゾトリアゾール ) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート ( 12.11 mg ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 2.06 mg ) を加え、反応液を 25 で 1 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を乾燥まで濃縮して、表題化合物 ( 8.00 mg ) を得た。

【 0 6 7 7 】

MS m/z (ESI): 597.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 6 7 8 】

ステップ 2 : ( S ) - 2 - アミノ - N - ( ( 7 - エチル - 15 - フルオロ - 7 - ヒドロキシ - 8 , 11 - ジオキソ - 7 , 8 , 11 , 13 - テトラヒドロ - 10 H - [ 1 , 3 ] ジオキソロ [ 4 , 5 - g ] ピラノ [ 3 ' , 4 ' : 6 , 7 ] インドリジノ [ 1 , 2 - b ] キノリン - 14 - イル ) メチル ) アセトアミド ( 化合物 40 ) の合成 10

【 0 6 7 9 】

中間体 40 - 1 ( 6 mg ) をジクロロメタン ( 0.5 mL ) に溶解させ、その中にトリフルオロ酢酸 ( 902.27 mg ) を加え、反応液を 25 で 1 h 攪拌した。反応が終了した後、反応液を乾燥まで減圧濃縮し、残留物を分取高速液体クロマトグラフィー ( Waters Xbridge C18 カラム 5 μm、直径が 25 mm であり、長さが 100 mm であり、水 ( 0.05 % カルボン酸含有 ) とアセトニトリルとの極性遞減混合物を溶出液とする ( アセトニトリル勾配割合が 2 % ~ 32 % であり、溶出時間が 12 分間である ) ) により精製して、表題化合物 ( 1.3 mg ) を得た。 20

【 0 6 8 0 】

MS m/z (ESI): 497.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 6 8 1 】

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) = 8.80 - 8.58 ( m, 1H ), 7.51 ( s, 1H ), 7.26 ( s, 1H ), 6.52 ( s, 1H ), 6.40 ( s, 2H ), 5.50 ( s, 2H ), 5.43 ( s, 2H ), 4.85 ( s, 2H ), 3.09 - 2.75 ( m, 2H ), 1.92 - 1.79 ( m, 2H ), 0.87 ( t, J = 7.1 Hz, 3H )。

【 0 6 8 2 】

実施例 1 ~ 40 で合成された化合物以外の他の化合物は、実施例 1 ~ 40 における合成経路および原料を参照して合成され得る。 30

生物学的活性および関連性質の試験例

【 0 6 8 3 】

以下試験例における化合物は、いずれも本開示の上記実施例の方法に従って調製して得た。

試験例 1、腫瘍細胞抗増殖活性試験 1

【 0 6 8 4 】

細胞および材料：ヒト結腸直腸癌細胞株 HCT 116 は康源博創から購入され、ヒト乳癌細胞株 SKBR3 は ATCC から購入され、ヒト卵巣癌細胞株 OVCAR3 は ATCC から購入され、ウシ血清 ( Gibco # 10099 - 141C # 2186958 )、McCoy's 5a 培地 ( Gibco # 16600 - 082 # 2192439 )、1640 培地 ( Gibco # A10491 - 01 # 2193156 )、ペニシリン - ストレプトマイシン ( Gibco # 15140 - 122 # 2211091 ) および 0.25 % Trypsin - EDTA ( Gibco # 25200 - 056 # 2186958 ) は Gibco 社 ( 米国 ) から購入され、ウシインスリン ( Solarbio # I8040 ) は Solarbio 社から購入され、96 ウェルプレート ( Greiner Bio-one # 655098 # E20103H8 ) はコーニング社 ( 米国 ) から購入され、Cell-Titer Glo 試薬 ( Promega # G7568 # 0000411325 ) はプロメガ社 ( 米国 ) から購入された。 40

【 0 6 8 5 】

細胞培養：HCT116細胞およびSKBR3細胞を、いずれも10%ウシ胎仔血清+1%ペニシリン-ストレプトマイシンを含有するMcCoy's 5a培養液において、37℃、5%CO<sub>2</sub>の条件下で培養し、OVCAR3細胞を20%ウシ胎仔血清+2μg/mLウシインスリン+1%ペニシリン-ストレプトマイシンを含有する1640培養液において、37℃、5%CO<sub>2</sub>の条件下で培養した。対数増殖期にある細胞のみは、実験に用いられ得る。

【0686】

細胞増殖活性検出：Cell-Titer Glo試薬を利用して、HCT116、SKBR3およびOVCAR3という三つの細胞株の増殖に対する化合物の阻害活性を検出した。HCT116細胞（1ウェルあたり1500個）、SKBR3細胞（1ウェルあたり3000個）およびOVCAR3細胞（1ウェルあたり5000個）を96ウェルプレートに接種し、37℃、5%CO<sub>2</sub>の条件下で24時間培養した。被検化合物溶液（化合物をDMSOに溶解させ、化合物濃度を1mMにし、そしてDMSOを利用して化合物を3μMに希釈し、3倍希釈で合計9個の濃度であり、10μLの調製された化合物溶液を96ウェルプレートに移し、その最終濃度を0~300nMにする）を加えた後、37℃、5%CO<sub>2</sub>の条件下で培養し続けた。HCT116細胞を3日間培養し、SKBR3細胞およびOVCAR3細胞を5日間培養した。Cell-Titer Glo試薬を加え、細胞活性を検出した。

10

【0687】

さらに、陰性対照群および陽性対照群を設け、それぞれBottomおよびTopとした。陰性対照群は、細胞を加えず、同体積の培地のみを加え、他の操作が実験群と一致し、陽性対照群は、被験化合物を加えず、同体積のDMSOのみを加え、他の操作が実験群と一致した。

20

【0688】

データ分析：化合物阻害パーセント(% Compound inhibition)を計算し、化合物IC<sub>50</sub>をフィッティングした。

【数1】

化合物阻害パーセント(% Compound inhibition) =  $1 - 100\% * (\text{Signal} - \text{Bottom}) / (\text{Top} - \text{Bottom})$ 。

【0689】

Signalは、実験群の信号値を表し、Bottomは、陰性対照群の平均信号値を表し、Topは、陽性対照群の平均信号値を表す。

30

【0690】

実験結果：

本実験条件下で、本開示の化合物は、HCT116細胞、SKBR3細胞およびOVCAR3細胞のいずれかに対しても強い増殖阻害活性を示した。本開示の化合物の対応する抗細胞増殖活性の詳細は、表1に示されている。

【0691】

40

50

## 【表 5 - 1】

表 1 本開示の化合物の抗細胞増殖活性

化合物	HCT116 抗増殖活性 IC <sub>50</sub> (nM)	SKBR3 抗増殖活性 IC <sub>50</sub> (nM)	OVCAR3 抗増殖活性 IC <sub>50</sub> (nM)
化合物 1	36.8	8.5	N/A
化合物 2	3.6	2.5	N/A
化合物 3	18.2	3.6	N/A
化合物 4	3.6	2.7	N/A
化合物 5	16.9	3.3	N/A
化合物 6	12.6	4.8	2.1
化合物 7	22.8	N/A	N/A
化合物 8	289.0	55.1	N/A
化合物 9	4.6	2.1	N/A
化合物 10	5.6	2.3	N/A
化合物 11	10.4	3.2	N/A
化合物 12	13.7	4.8	N/A
化合物 13	8.0	N/A	0.7
化合物 14	8.4	2.2	0.9
化合物 14-P1	9.8	2.1	0.6
化合物 14-P2	12.4	3.5	1.0
化合物 15	81.3	N/A	N/A
化合物 16	3.0	2.3	N/A
化合物 17	6.0	2.7	N/A
化合物 18	10.5	5.1	N/A
化合物 19	5.0	4.0	N/A
化合物 20	20.7	10.5	N/A
化合物 21	7.1	4.0	1.7
化合物 22	4.0	3.5	1.4
化合物 23	5.6	5.3	3.9
化合物 23-P1	7.9	5.8	1.9
化合物 23-P2	9.5	4.5	1.5
化合物 25	7.9	3.7	2.0
化合物 26	9.5	4.2	1.6
化合物 27	24.3	N/A	N/A
化合物 28	8.8	N/A	N/A
化合物 29	55.1	N/A	N/A
化合物 30	4.6	N/A	0.4
化合物 31	1.2	N/A	0.2
化合物 32	9.8	N/A	1.0
化合物 33	5.5	N/A	0.8

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

化合物 34	2.3	N/A	0.6
化合物 35	N/A	N/A	0.9
化合物 36	N/A	N/A	N/A
化合物 37	8.1	3.5	1.2
化合物 37-P1	4.8	2.1	0.5
化合物 37-P2	N/A	3.6	1.8
化合物 38	N/A	N/A	2.9
化合物 39	9.5	2.9	1.0
化合物 39-P1	4.6	1.9	0.6
化合物 39-P2	6.5	2.9	1.0
化合物 40	N/A	N/A	11.3

「N/A」は、試験されていないことを表す。

## 試験例 2、腫瘍細胞抗増殖活性試験 2

### 【0692】

細胞および材料：ヒト卵巣癌細胞株 SK-OV-3 は ATCC から購入され、ヒト卵巣癌細胞株 PA-1 は ATCC から購入され、ヒト小細胞肺癌細胞株 NCI-H82 は ATCC から購入され、ヒト乳癌細胞株 MDA-MB-231 は ATCC から購入され、ヒト非小細胞肺癌細胞株 A549 は ATCC から購入され、ウシ血清 (Gibco # 10099-141C)、McCoy's 5a 培地 (Gibco # 16600-082)、MEM 培地 (Gibco # 11095-080)、1640 培地 (Gibco # A10491-01)、DMEM 培地 (Gibco # 11995-065)、MEM NEAA (Gibco # 11140-050)、ピルビン酸ナトリウム (Gibco # 11360-070)、ペニシリン-ストレプトマイシン (Gibco # 15140-122) および 0.25% Trypsin-EDTA (Gibco # 25200-056) は Gibco 社 (米国) から購入され、ウシインスリン (Solarbio # I8040) は Solarbio 社から購入され、96 ウェルプレート (Greiner Bio-one # 655098) は コーニング社 (米国) から購入され、Cell-Titer Glo 試薬 (Promega # G7568) は プロメガ社 (米国) から購入される。

### 【0693】

細胞培養：SK-OV-3 細胞が 10% ウシ胎仔血清 + 1% ペニシリン-ストレプトマイシン含有の McCoy's 5a 培養液を用い、PA-1 細胞が 10% ウシ胎仔血清 + 1% MEM NEAA + 1% ピルビン酸ナトリウム + 1% ペニシリン-ストレプトマイシン含有の MEM 培養液を用い、NCI-H82 細胞および MDA-MB-231 細胞がいずれも 10% ウシ胎仔血清 + 1% ペニシリン-ストレプトマイシン含有の 1640 培養液を用い、A549 細胞が 10% ウシ胎仔血清 + 1% ペニシリン-ストレプトマイシン含有の DMEM 培養液を用い、五株の細胞は、いずれも 37、5% CO<sub>2</sub> の条件下で培養された。対数増殖期にある細胞のみは、実験に用いられ得る。

### 【0694】

細胞増殖活性の検出：Cell-Titer Glo 試薬を利用して、SK-OV-3、PA-1、NCI-H82、MDA-MB-231 および A549 という五株の細胞の増殖に対する化合物の阻害活性を検出した。SK-OV-3 細胞 (1 ウェルあたり 1000 個)、PA-1 細胞 (1 ウェルあたり 800 個)、NCI-H82 細胞 (1 ウェルあたり 5000 個)、MDA-MB-231 細胞 (1 ウェルあたり 3000 個) および A549 細胞 (1 ウェルあたり 400 個) を 96 ウェルプレートに接種し、37、5% CO<sub>2</sub> の条件下で 24 時間培養した。被検化合物を DMSO に溶解させ、被検化合物の濃度を 1 mM にし、そして DMSO および対応する培地を利用して被検化合物を勾配希釈し、96

10

20

30

40

50

ウェル細胞プレートに移し、最終濃度を300 nM以上にし、3倍希釈し、9点の濃度点である。37℃、5% CO<sub>2</sub>の条件下で5日間培養し続けた。Cell-Titer Glo試薬を加え、細胞活性を検出した。

【0695】

さらに、陰性対照群および陽性対照群を設け、それぞれBottomおよびTopとした。陰性対照群は、細胞を加えず、同体積の培地のみを加え、他の操作が実験群と一致し、陽性対照群は、被験化合物を加えず、同体積のDMSOのみを加え、他の操作が実験群と一致した。

【0696】

データ分析：化合物阻害パーセント(Compound inhibition)を計算し、フィッティングして、化合物のIC<sub>50</sub>を得た。 10

【数2】

化合物阻害パーセント(% Compound inhibition) =  $1 - 100\% * (\text{Signal} - \text{Bottom}) / (\text{Top} - \text{Bottom})$ 。

Signalは、実験群の信号値を表し、Bottomは、陰性対照群の平均信号値を表し、Topは、陽性対照群の平均信号値を表す。

【0697】

実験結果：

本実験条件下で、本開示の化合物は、PA-1、SK-OV-3、NCI-H82、MDA-MB-231およびA549という五株の細胞のいずれに対しても強い増殖阻害活性を示した。本開示の化合物の対応する抗細胞増殖活性の詳細は、表2に示されている。表1および表2により、本開示の化合物は、ヒト結腸直腸癌細胞株HCT116、ヒト乳癌細胞株SKBR3およびMDA-MB-231、ヒト小細胞肺癌細胞株NCI-H82、ヒト非小細胞肺癌細胞株A549並びにヒト卵巣癌細胞株OVCAR3、PA-1、SK-OV-3などの腫瘍細胞のいずれかに対しても強い増殖阻害活性を示し、腸癌、乳癌、肺癌などのような複数の高発難治性腫瘍に対して良好な治療可能性を有することが示されている。 20

【0698】

30

40

50

## 【表 6】

表 2 本開示の化合物の抗細胞増殖活性

化合物	PA-1 抗増殖活性 IC <sub>50</sub> (nM)	SK-OV-3 抗増殖活性 IC <sub>50</sub> (nM)	NCI-H82 抗増殖活性 IC <sub>50</sub> (nM)	MDA-MB-231 抗増殖活性 IC <sub>50</sub> (nM)	A549 抗増殖活性 IC <sub>50</sub> (nM)
化合物 14	1.0	3.0	3.9	10.4	9.7
化合物 14-P1	0.7	2.2	2.2	7.5	10.2
化合物 14-P2	0.9	3.2	4.7	8.8	14.3
化合物 31	1.7	12.3	4.0	13.5	15.9
化合物 35	0.8	N/A	N/A	N/A	N/A
化合物 37	0.9	3.5	N/A	23.9	19.6
化合物 37-P1	0.9	2.1	N/A	13.2	9.1
化合物 37-P2	1.1	3.0	N/A	25.9	16.1
化合物 39	1.5	2.6	N/A	26.4	19.1
化合物 39-P1	0.9	1.9	N/A	15.6	13.9
化合物 39-P2	1.2	2.1	N/A	23.2	15.7

「N/A」は、試験されていないことを表す。

## 試験例 3、本開示の化合物の肝臓ミクロソームでの代謝安定性アッセイ

## 【0699】

本開示の化合物の肝臓ミクロソームでの代謝安定性は、以下の試験方法を用いて測定される。

## 【0700】

## 一、試験材料および計器

1. ヒト肝臓ミクロソーム (Corning 452117)、ビーグル犬肝臓ミクロソーム (XENOTECH D1000)、SDラット肝臓ミクロソーム (XENOTECH R1000) および CD-1 マウス肝臓ミクロソーム (XENOTECH M1000)

2. Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (天津市光復精細化工研究所 20180130)

3. KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (天津市光復精細化工研究所 20180920)

4. mgCl<sub>2</sub> (天津市光復精細化工研究所 20191216)

5. NADPH (Solarbio 1216C022)

6. 陽性対照化合物ベラパミル (Sigma MKBV4993V)

7. AB Sciex API4000 液体クロマトグラフ質量分析計

## 【0701】

## 二、試験ステップ

1. 100 mL リン酸緩衝液 (PBS) の調製: 7.098 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> を秤量し、500 mL 純水を加え、超音波により溶解させ、溶液 A とした。3.400 g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> を秤量し、250 mL 純水を加え、超音波により溶解させ、溶液 B とした。A 溶液をスターラーに置き、pH 値が 7.4 に達するまで B 溶液をゆっくりと加え、100 mL の PBS 緩衝液を調製した。

2. 反応系の調製

10

20

30

40

50

## 【0702】

以下の表に従って反応系を調製する：

## 【0703】

## 【表7】

試薬	原液濃度	体積	最終濃度
肝臓ミクロソーム	20 mg/mL	10 $\mu$ L	0.5 mg/mL
リン酸緩衝液	100 mM	346 $\mu$ L	100 mM

3．反応系を37℃の水浴に置き、10分間プレインキュベートした。反応系に40  $\mu$ Lの10 mM NADPH溶液（NADPHを100 mMのリン酸緩衝液に溶解させる）を加え、NADPHの最終濃度は1 mMである。NADPH溶液の代わりに、40  $\mu$ Lのリン酸緩衝液を陰性対照として用いた。陰性対照の作用は、化合物自体の化学的安定性の影響を排除することである。

4．反応系に4  $\mu$ Lの100  $\mu$ Mの本開示の化合物および陽性対照化合物ベラパミルを加え、反応を開始させ、化合物の最終濃度は1  $\mu$ Mである。

5．ボルテックスオシレーターにより十分に均一に混合した後、0.5、15、30、45および60分において、それぞれ50  $\mu$ Lのインキュベーション試料を取り出し、内部標準を含有する200  $\mu$ Lの氷アセトニトリルで反応を終了させた。試料を3220 gの回転速度で45分間遠心分離した。遠心分離が完了した後、90  $\mu$ Lの上清をローディングプレートに移し、LC-MS/MS分析のために、90  $\mu$ Lの超純水を加えて均一に混合した。

## 【0704】

全てのデータは、いずれもMicrosoft Excelソフトウェアにより計算された。イオンプロファイルの検出ピーク面積を抽出し、化合物除去パーセントの自然対数および時間に対して線状フィッティングを行うことによって、化合物のインビトロ半減期（ $t_{1/2}$ ）を測定した。

## 【0705】

インビトロ（*in vitro*）半減期（ $t_{1/2}$ ）は、傾き  $k$  により計算される：

## 【数3】

$$\textit{in vitro } t_{1/2} = 0.693 / k$$

## 【0706】

インビトロ固有クリアランス（単位： $\mu$ L/min/mgタンパク質（protein））は以下の式により計算される：

## 【数4】

$$\textit{in vitro } CL_{\text{int}} = k \times \text{volume of incubation } (\mu\text{L}) / \text{amount of proteins (mg)}$$

$CL_{\text{int}}$  は固有クリアランスであり、 $k$  は、除去速度定数であり、 $\text{volume of incubation}$  は、インキュベーション体積（ $\mu$ L）であり、 $\text{amount of proteins}$  は、タンパク質量（mg）である

## 【0707】

本開示の化合物は、良好な肝臓ミクロソーム安定性を有し、具体的には、表3に示されている。

## 【0708】

## 【表 8】

表 3

化合物	ヒト肝臓ミクロソーム安定性 t <sub>1/2</sub> (分間)	マウス肝臓ミクロソーム安定性 t <sub>1/2</sub> (分間)
化合物 14-P1	66.3	72.8
化合物 14-P2	50.1	65.0
化合物 37-P1	105.1	133.8
化合物 39	240.9	268.4

10

試験例 4、本開示の化合物の膜透過性および輸送特性アッセイ

## 【0709】

本開示の化合物の膜透過性および輸送特性は、以下の試験方法を用いて測定される。

## 【0710】

## 一、試験材料および計器

1. Caco-2 細胞 (ATCC)
2. HEPES (Solarbio 804D049)、ペニシリン/ストレプトマイシン (Solarbio 20200109) および PBS (Solarbio 20200620)
3. ウシ胎仔血清 (FBS) (Sigma WXBD0055V)、フルオレセイン (Sigma MKCJ3738) および NaHCO<sub>3</sub> (Sigma SLBZ4647)
4. Hank's 平衡塩類溶液 (HBSS) (Gibco 2085528)、非必須アミノ酸 (NEAA) (Gibco 2211548) および Trypsin/EDTA (Gibco 2120732)
5. 高グルコース DMEM (Corning 20319014)
6. HTS Transwell-96 Well Permeable (Corning, 3391)
7. 抵抗検出器 (Millipore, Millicell (登録商標) ERS-2)
8. Cellometer (登録商標) Vision (Nexcelom Bioscience)
9. Infinite 200 PRO マイクロプレートリーダー (Tecan, Infinite M200 PRO)
10. 陽性対照化合物であるメトプロロール (Sinopharm 100084-201403)、エリスロマイシン (MCE 84550) およびシメチジン (Sinopharm 100158-201406)
11. ABI QTrap 5500 液体クロマトグラフ質量分析計

20

30

## 【0711】

## 二、試験ステップ

1. Caco-2 細胞培養
  - 1) 輸送緩衝液 (25 mm HEPES を含む HBSS、pH 7.4) の調製: 5.958 g HEPES および 0.35 g NaHCO<sub>3</sub> を正確に秤量し、900 mL 純水を加えて溶解させ、そして 100 mL 10 × HBSS を加えて均一に攪拌し、pH を 7.4 に調節し、濾過した。
  - 2) Caco-2 細胞培地の調製: 高グルコース DMEM (L-グルタミン) 含有培地に FBS、ペニシリン/ストレプトマイシン、カナマイシン および NEAA を加え、10% FBS、100 単位のペニシリン/0.1 mg/mL ストレプトマイシン、0.6 μg/mL カナマイシン および 1 × NEAA を含有する細胞培地を調製した。
  - 3) 37 °C、5% CO<sub>2</sub> のインキュベーター中において、T-75 培養フラスコで細胞を培養し、細胞が 80~90% の密度に達すると成長した時点で培地を捨てた。5 mL PBS で細胞を洗浄し、1.5 mL Trypsin/EDTA を加え、そして 37 °C の

40

50

インキュベーター中で、細胞が流砂状で脱落するまで5～10分間インキュベートし、最後にFBS含有培地でTrypsin/EDTAを中和した。

4) 細胞懸濁液を120gで10分間遠心分離し、上清を捨てた。

5) 細胞培地を加えて細胞を再懸濁し、密度が $6.86 \times 10^5$  cells/mL (個細胞/mL)である細胞懸濁液に調整した。

## 2. Caco-2細胞接種

1) Transwellチャンバに1ウェルあたり50μLの培地を加え、下層に25mL培地を加え、37℃、5%CO<sub>2</sub>のインキュベーター中で1時間予熱した。

2) 予熱されたTranswellチャンバに1ウェルあたり50μLの細胞懸濁液を加え、最終的な接種密度は $2.4 \times 10^5$  cells/cm<sup>2</sup>である。

3) 14～18日間培養し、1日おきに培地を交換し、最初のプレート接種から48時間以内に培地を交換した。実験前日に培地を交換しなければならない。

## 3. 単層細胞膜の完全性の評価

1) 細胞を14日間培養した後に融合且つ分化させ、輸送実験の準備を行った。

2) 単層膜抵抗を抵抗計で測定し、ウェルごとの抵抗を記録した。

3) 測定が完了した後、Transwell培養プレートを再インキュベートした。

4) TEER値の計算：

【数5】

TEER値 = TEER測定値 (Ω) × 膜面積 (cm<sup>2</sup>)

単層細胞膜の抵抗 < 230 Ω・cm<sup>2</sup>であり、単層細胞膜の緻密性が低く、試験に使用できないことを示した。

## 4. 輸送実験

1) 本開示の化合物または陽性対照化合物の10mmの原液をDMSOにより希釈して、2mmの原液を得て、そして輸送緩衝液で2mmの原液を希釈して、10μmの本開示の化合物または陽性対照化合物の作動液を得た。

2) インキュベーターからCaco-2細胞プレートを取り出し、そして予熱された輸送緩衝液でTranswell培養プレートを二回洗浄し、次に37℃インキュベーターに入れて30分間インキュベートした。

3) 化合物の先端から基端へ(A→B)の輸送速度を測定するために、108μLの化合物の作動液をTranswellチャンバ(先端)に加えた途端、直ちに先端から8μLの試料を取り出し、72μLの輸送緩衝液に入れ、内部標準を含有する240μLの停止液を加えて輸送を停止させて、初期先端試料とした。それとともに、受け入れ端(基端)に300μLの輸送緩衝液を加えた。試験は二重サンプルを設定した。

4) 化合物の基端から先端へ(B→A)の輸送速度を測定するために、308μLの化合物の作動液を基端に加えた途端、直ちに基端から8μLの試料を取り出し、72μLの輸送緩衝液に入れ、内部標準を含有する240μLの停止液を加えて輸送を停止させて、初期基端試料とした。それとともに、Transwellチャンバ(先端)に100μLの輸送緩衝液を加えた。試験は二重サンプルを設定した。

5) 細胞培養プレートを37℃、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中に入れて2時間インキュベートした。

6) 輸送実験が完了した後、投与端(即ちA→B方向の先端およびB→A方向の基端)から8μLの試料を取り、72μLの輸送緩衝液に入れ、そして内部標準を含有する240μLの停止液を加えて輸送を停止した。受け入れ端(即ちA→B方向の基端およびB→A方向の先端)から80μLの試料を取り、内部標準を含有する240μLの停止液に入れ、1000rpmで10分間ボルテックスにかけ、3220gで30分間遠心分離した。100μLの上清を取り、ローディングプレートに入れ、LC-MS/MS分析のために、100μLの超純水を加えて均一に混合した。

7) 輸送実験が完了した後に蛍光値を測定し、水で10mMフルオレセイン原液を調製

し、そして輸送緩衝液溶液で100 μmに希釈した。Transwellチャンバ(先端)に100 μLのフルオレセイン溶液を加え、基端に300 μLの輸送緩衝液溶液を加え、37、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中に入れて30分間インキュベートした。先端および基端から80 μLの溶液を取り、96ウェルプレートに入れ、485 nmの励起波長および530 nmの励起波長下で、マイクロプレートリーダーにより細胞蛍光値を測定した(膜完整性を検出した)。

## 【0712】

以下の式で漏出率(Percentage leakage(%))またはLY(%)を計算した:

## 【数6】

$$\text{Percentage Leakage} = \{I_{\text{acceptor}} \times 0.3 / (I_{\text{acceptor}} \times 0.3 + I_{\text{donor}} \times 0.1)\} \times 100\%$$

I<sub>acceptor</sub>(I受け入れ端)は、受け入れ側(0.3 mL)の蛍光密度を指し、I<sub>donor</sub>(Iドナー)は、投与側(0.1 mL)の蛍光密度を指す。LY > 1.0%は、単層細胞膜の緻密性が低いことを示し、対応する結果は評価から除外される。

## 【0713】

化合物の投与側および受け入れ側でのピーク面積を測定し、化合物の見かけの透過係数(P<sub>app</sub>、単位: cm/s)および排出比(Efflux ratio)を計算した:

## 【数7】

$$P_{\text{app}} = \{V_A \times [\text{drug}]_{\text{acceptor}} / (\text{Area} \times \text{incubation time} \times [\text{drug}]_{\text{initial donor}})\}$$

V<sub>A</sub>は、受け入れ端溶液の体積(A-Bが0.3 mLであり、B-Aが0.1 mLである)であり、Area(膜面積)は、Transwell-96ウェルプレート膜面積(0.143 cm<sup>2</sup>)であり、incubation timeは、インキュベート時間(単位: s)であり、[drug]<sub>acceptor</sub>([薬物]受け入れ端)は、受け入れ端の薬物濃度であり、[drug]<sub>initial donor</sub>([薬物]初期、ドナー)は、投与側の薬物の初期濃度である。

## 【数8】

$$\text{排出比} = \frac{P_{\text{app}(B-A)}}{P_{\text{app}(A-B)}}$$

P<sub>app</sub>(B-A)は、基端から先端への見かけの透過係数であり、P<sub>app</sub>(A-B)は、先端から基端への見かけの透過係数である。

## 【0714】

本開示の化合物は、良好な膜透過性および輸送特性を有し、具体的には、表4に示されている。

## 【0715】

## 【表9】

表4

化合物	P <sub>app</sub> (A-B) (10 <sup>-6</sup> cm/s)	P <sub>app</sub> (B-A) (10 <sup>-6</sup> cm/s)	排出比
化合物 14	0.26	3.95	15.2
化合物 39	0.71	4.21	5.9

## 【0716】

本開示の化合物のヒトおよびマウス血漿におけるタンパク質結合率は、以下の試験方法で測定された。

## 【0717】

## 一、試験材料および計器

1. ヒト血漿 (Bio I V T)、CD - 1マウス血漿 (Bio I V T)
2.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (Sigma S 5 1 3 6 - 5 0 0 G)
3.  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (Sigma S 3 1 3 9 - 5 0 0 G)
4.  $\text{NaCl}$  (Sigma S 5 8 8 6 - I K G)
5. 96ウェル平衡透析プレート (HTDialysis LLC, Gales Ferry, CT, HTD96B) および平衡透析膜 (MWC O 1 2 - 1 4 K, 1 1 0 1)
6. 陽性対照化合物ワルファリン
7. ABI Q Trap 5 5 0 0 液体クロマトグラフ質量分析計

## 【0718】

## 二、試験ステップ

1. 100mmリン酸ナトリウム塩および150mm  $\text{NaCl}$ の濃度を有する緩衝液の調製：14.2g/L  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ および8.77g/L  $\text{NaCl}$ の濃度を有する塩基性溶液を超純水により調製し、12.0g/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ および8.77g/L  $\text{NaCl}$ の濃度を有する酸性溶液を超純水により調製し、そして塩基性溶液を酸性溶液によりpH7.4まで滴定し、100mmリン酸ナトリウム塩および150mm  $\text{NaCl}$ 濃度を有する緩衝液を調製した。

2. 透析膜の調製：透析膜を超純水に60分間浸漬して、膜を2枚に分離し、そして20%エタノール中に20分間浸漬して、最後に透析に使用される緩衝液に20分間浸漬した。

3. 血漿の調製：凍結血漿を室温で急速に解凍し、そして血漿を3,220gで4°Cで10分間遠心分離して血餅を除去し、上清を新たな遠心分離管に回収した。血漿のpH値を測定し、記録して、7~8のpHを有する血漿を使用した。

4. 化合物含有血漿試料の調製：本開示の化合物または陽性対照化合物の10mmの原液をDMSOにより希釈して、200 $\mu\text{m}$ の作動液を得た。597 $\mu\text{L}$ のヒトまたはマウス血漿に3 $\mu\text{L}$ の200 $\mu\text{m}$ 化合物作動液を加えて、最終濃度が1 $\mu\text{m}$ である血漿試料を得た。

5. 平衡透析ステップ：透析装置を操作説明書に従って組み立てた。透析膜の片側に1 $\mu\text{m}$ 化合物を含む120 $\mu\text{L}$ の血漿試料を加え、等体積の透析液(リン酸緩衝液)を他側に加えた。試験は二重サンプルを設定した。透析プレートをフィルムで密封し、インキュベーション装置に入れ、37°C、5%CO<sub>2</sub>および約100rpm回転速度下で6時間インキュベートした。インキュベーションが完了した後、密封フィルムを除去し、各ウェルの緩衝液側および血漿側から、50 $\mu\text{L}$ の試料を吸引し、新たなプレートの異なるウェルに入れた。リン酸塩緩衝液試料に50 $\mu\text{L}$ のブランク血漿を加え、血漿試料に等体積のブランクリン酸塩緩衝液を加え、そして300 $\mu\text{L}$ の内部標準を含有するアセトニトリルを加えて、タンパク質を沈殿させた。5分間ボルテックスにかけ、4°C、3220g下で30分間遠心分離した。100 $\mu\text{L}$ の上清を取り、ローディングプレートに入れ、LC-MS/MS分析のために、100 $\mu\text{L}$ の超純水を加えて均一に混合した。

## 【0719】

緩衝液側および血漿側の化合物のピーク面積を測定した。化合物の血漿タンパク結合率を計算する式は下記の通りである：

## 【数9】

$$\%遊離率 = \left( \frac{\text{内部標準ピーク面積に対する化合物ピーク面積の比}_{\text{緩衝液側}}}{\text{内部標準ピーク面積に対する化合物ピーク面積の比}_{\text{血漿側}}} \right) \times 100\%$$

【数 1 0】

%結合率=100% - %遊離率。

【0 7 2 0】

【表 1 0】

表 5

化合物	ヒト血漿タンパク質結合率%	マウス血漿タンパク質結合率%
化合物 14-P1	89.4	63.7
化合物 37-P1	87.2	67.3
化合物 39	91.9	65.8

10

試験例 6、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 酵素活性に対する本開示の化合物の阻害作用

【0 7 2 1】

本開示の化合物による CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 酵素活性の阻害を、以下の試験方法により測定した。

【0 7 2 2】

20

一、試験材料および計器

1. ヒト肝臓ミクロソーム (Corning 452117)
2. NADPH (Solarbio 705Y021)
3. 陽性基質ジクロフェナク (Sigma SLBV3438)、デキストロメトルファン (TRC 3-EDO-175-1) およびミダゾラム (Cerilliant FE01161704)
4. 陽性阻害剤スルファフェナゾール (D. Ehrenstorfer GmbH 109012)、キニジン (TCI WEODL-RE) およびケトコナゾール (Sigma 100M1091V)
5. AB Sciex Triple Quad 5500 液体クロマトグラフ質量分析計

30

【0 7 2 3】

二、試験ステップ

1. 100mmリン酸緩衝液 (PBS) の調製: 7.098g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  を秤量し、500mL 純水を加え、超音波により溶解させ、溶液 A とした。3.400g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  を秤量し、250mL 純水を加え、超音波により溶解させ、溶液 B とした。A 溶液をスターラーに置き、pH 値が 7.4 に達するまで B 溶液をゆっくりと加え、100mm の PBS 緩衝液を調製した。

【0 7 2 4】

2. 100mm の PBS 緩衝液で 10mm の NADPH 溶液を調製した。本開示化合物の 10mm の原液を DMSO により希釈して、200x 濃度の化合物作動液 (6000、2000、600、200、60、20、0  $\mu\text{m}$ ) を得た。陽性阻害剤原液を DMSO により希釈して、200x 濃度の陽性阻害剤作動液 (スルファフェナゾール、1000、300、100、30、10、3、0  $\mu\text{m}$ 、キニジン/ケトコナゾール、100、30、10、3、1、0.3、0  $\mu\text{m}$ ) を得た。水、アセトニトリルまたはアセトニトリル/メタノールにより、200x 濃度の基質作動液 (120  $\mu\text{m}$  ジクロフェナク、400  $\mu\text{m}$  デキストロメトルファンおよび 200  $\mu\text{m}$  ミダゾラム) を調製した。

40

3. 2  $\mu\text{L}$  の 20mg/ml 肝臓ミクロソーム溶液、1  $\mu\text{L}$  の基質作動液、1  $\mu\text{L}$  の化合物作動液および 176  $\mu\text{L}$  の PBS 緩衝液を取り、均一に混合し、37 の水浴中で 15 分間ブレインキュベートした。陽性対照群に、化合物作動液の代わりに、1  $\mu\text{L}$  のジクロフェナク、デキストロメトルファン、またはミダゾラム作動液を加えた。それと

50

もに、10 mmのNADPH溶液を、37 の水浴中で15分間共にプレインキュベートした。15分間後、20 μLのNADPHを取り、各ウェルに加え、反応を開始させ、37 で5分間(CYP2C9)、20分間(CYP2D6)または5分間(CYP3A4)インキュベートした。二重サンプルを全てのインキュベーション試料に設定した。対応する時間のインキュベーションの後に、全てのサンプルに内部標準を含有する400 μLの氷メタノールを加えて、反応を停止させた。ボルテックスにより均一に混合し、3220 gで、4 で40分間遠心分離した。遠心分離が完了した後、100 μLの上清をローディングプレートに移し、LC-MS/MS分析のために、100 μLの超純水を加えて均一に混合した。

## 【0725】

10

内部標準ピーク面積に対する試料の比によって、対照群に対する薬物投与群の代謝物産生の減少を比較し、Excel XLFIT 5.3.1.3によりIC<sub>50</sub>値を計算した。

## 【0726】

残存活性率を以下の式で計算した：

## 【数11】

$$\text{残存活性率} = \frac{\text{内部標準ピーク面積に対する代謝産物ピーク面積の比}_{\text{試験物}}}{\text{内部標準ピーク面積に対する代謝産物ピーク面積の比}_{\text{ブランク溶媒}}} \times 100\%$$

20

## 【0727】

薬物間相互作用 (drug-drug interaction、DDI) は、2つまたは2つ以上の薬物による物理または化学的变化、およびこれら変化による薬効の変化を指す。薬物間相互作用を知ることにより、患者により良い薬学的サービスを提供し、合理的な薬品使用を促進し、有害反応の発生を最大限に回避することができる。薬物間の相互作用は主に代謝的相互作用であり、代謝的相互作用は主に薬物の代謝に関与するCYP450酵素に関連する。表6の実験結果は、本開示の化合物のCYP450に対する阻害力が弱いことを示しており、本開示の化合物にDDIが発生する潜在的リスクが小さいことを示唆している。

## 【0728】

30

## 【表11】

表6

化合物	CYP2C9 阻害 IC <sub>50</sub> (μM)	CYP2D6 阻害 IC <sub>50</sub> (μM)	CYP3A4 阻害 IC <sub>50</sub> (μM)
化合物 14-P1	>50	>50	>50
化合物 14-P2	>50	>50	>50
化合物 37-P1	>50	>50	>50
化合物 39	>50	>50	>50

40

試験例7、本開示の化合物のhERG阻害活性アッセイ

## 【0729】

本開示の化合物によるhERG活性に対する阻害を、以下の試験方法により測定した。

## 【0730】

50

原料/計器	メーカー (カタログ番号)	
1. F-12培地	Gibco (11765054)	
2. ウシ血清タンパク質	Hyclone (SH30070)	
3. ジメチルスルホキシド	Merck (102952)	
4. リン酸塩緩衝液 (カルシウム・マ グネシウムイオンを含まない)	Gibco (14190)	
5. ペニシリン-ストレプトマイシン (10000U/mL)	Gibco (15140122)	10
6. TrypLE™ Express細胞消化液	Gibco (12604) Invivogen (ant-hg-5)	
7. ハイグロマイシン	Gibco (11811031)	
8. 遺伝子マイシン	Gibco (11811031)	
9. StemPro™ Accutase™細胞消化液	Gibco (A1110501)	
10. 1M HEPES緩衝液 (10 0mL)	Gibco (15630-080)	
11. UltraPure™ 0.5 M EDTA	Invitrogen (15575020)	20
12. エスシン	Sigma (C4740)	
13. 384マイクロウェルプレート	Greiner (781201)	
14. 10cm細胞培養皿	NEST (704001)	
15. 5mLピペット	BIOFIL (GSP110005)	
16. 10mLピペット	BIOFIL (GSP110010)	
17. 175cm <sup>2</sup> 細胞培養フラスコ	CORNING (431082)	
18. iSeries, 50μLのチップ	Beckman coulter (B85753)	30
19. NPC-384パッチクランプ チップ	Nanion (221401, 4xhigh)	
20. 二酸化炭素恒温インキュベーター	Thermo (371)	
21. Apricotハイスループット自動化ピペッティングワークステーション	Apricot Designs	
22. Echo	LABCYTE (550)	
23. マイクロウェルプレートオシレーター	IKA (MS3 digital)	40
24. Countess全自動サイト メーター	Invitrogen (Countess II)	
25. SyncroPatch 384i	Nanion (384i)	

## 二、細胞株および細胞培養

hERGイオンチャネルを安定的に発現するCHO細胞株をスイスのB'SYS GmbH社から購入した。該細胞株を、10% FBS緩衝液、100 U/mLペニシリン-ストレプトマイシン、100 μg/mLハイグロマイシンおよび100 μg/mL G418を含有するF-12 (HAM)培地中で培養した。パンクレアチン代替物TrypLE T<sup>M</sup> Expressを用いて、消化し、継代し、週に三回継代し、約80%の融合を維持した。

【0732】

## 三、細胞内/外液の調製、被検化合物溶液の調製

### 細胞外液

1) NMDG 60標準外液：80 mm塩化ナトリウム、60 mm NMDG、4 mm塩化カリウム、2 mm塩化カルシウム、1 mm塩化マグネシウム、5 mmポリグルコース、10 mm HEPES、HClによりpHを7.4に調節し、浸透圧が289 mOsm/kgであり、

2) NMDG 60細胞封止液：80 mm塩化ナトリウム、60 mm NMDG、4 mm塩化カリウム、10 mm塩化カルシウム、1 mm塩化マグネシウム、5 mmポリグルコース、10 mm HEPES、HClによりpHを7.4に調節し、浸透圧が313 mOsm/kgであり、

3) チップ充填液：140 mm塩化ナトリウム、4 mm塩化カリウム、5 mmポリグルコース、10 mm HEPES、NaOHによりpHを7.4に調節し、浸透圧が289 mOsm/kgであり、

4) Standard標準外液：140 mm塩化ナトリウム、4 mm塩化カリウム、2 mm塩化カルシウム、1 mm塩化マグネシウム、5 mmポリグルコース、10 mm HEPES、NaOHによりpHを7.4に調節し、浸透圧が298 mOsm/kgである。

【0733】

### 細胞内液

KF110細胞内液：10 mm EGTA、10 mm HEPES、10 mm塩化カリウム、10 mm塩化ナトリウム、110 mmフッ化カリウム、KOHによりpHを7.2に調節し、浸透圧が280 mOsm/kgより大きい。

【0734】

### 被検化合物溶液

1) 被検化合物をDMSOに溶解させ、最終濃度が10 mmである原液を調製した。

2) DMSOを溶媒とし、1:3の割合で原液を勾配希釈して、他の三つの中間濃度溶液を形成し、濃度は、それぞれ、3.33、1.11および0.37 (mM)である。

3) 実験開始前、被検化合物の勾配溶液を細胞外液により1:500の割合で再希釈して、一連の濃度の作動液を形成し、その最終濃度は、それぞれ、20、6.66、2.22および0.74 (μM)であり、60 μm作動液を10 mm原液により3:500の割合で希釈して得た。実験中、40 μLの作動液を40 μLの細胞溶液に加えて、2倍の試験濃度の化合物作動液を得た。

4) 30、10、3.33、1.11および0.37 μmという指定された濃度勾配における5つの異なる濃度点のhERGチャネルに対する潜在的阻害作用を試験することによって、用量効果曲線をフィッティングし、対応するIC<sub>50</sub>値を計算した。

【0735】

## 四、実験ステップ

### 実験前の準備

1) SyncroPatch 384iシステムで「Home All Axes」を実行した。

2) 「LH\_\_Startup」方法を実行し、実験開始前に、計器を洗浄した。

3) 内部溶液が入れた瓶に1号管を入れ、1号位置に置き、細胞内液を予め充填した。

4) 調製された細胞外液、作動濃度の化合物プレート計器における対応するプレート

10

20

30

40

50

位置に置き、実験の準備が整った。

【0736】

細胞処理

- 1) 二つのT175培養フラスコの接着細胞を取り、上層の培地を捨てた。
- 2) 室温で、10 mLのピペットで8 mLのDPBS-2 mm EDTAを吸引し、2回洗浄し、余分な培地を除去した。
- 3) 培養フラスコに3 mLのTrypLE™ Expressを加え、溶液が細胞平面全体を覆うように軽く振とうした。
- 4) 半分の体積の消化液を除去し、細胞の表面に薄い層だけが敷かれるようにした。
- 5) 細胞を37 °Cで8~10分間インキュベートし、顕微鏡下で軽く揺らして、細胞の浮き状況を観察した。 10
- 6) 15 mm HEPESを含有する10 mLのF-12培地を遠心管により調製し、10 mLの標準外液を加えた。各培養フラスコに3 mLの混合溶液を加え、4~8 °Cの冷蔵庫で5分間インキュベートした。
- 7) 細胞をピペットで3~5回軽くピペッティングして細胞を分散するように吹き、10 cm細胞培養皿に移した。
- 8) 細胞計数を行い、冷たい標準外液で細胞を希釈し、最終密度が $0.5 \sim 2 \times 10^6$  cells/mLであるように確保した。
- 9) 希釈された細胞懸濁液を10 cm低吸着細胞培養皿に移し、4~10 °Cで10分間インキュベートした。 20
- 10) 細胞を軽くピペッティングして均一に混合し、細胞をSyncroPatch 384 iシステム専用のテフロンプレートに移し、自動パッチクランプシステムの細胞インキュベーター槽に入れ、15 °Cでインキュベートした。

【0737】

SyncroPatch 384 iシステムを用いて、電気生理学的信号を記録した。

- 1) ピペットチップを積載して洗浄した。
- 2) チップ内部にチップ充填液を充填し、結合電位を補償した。
- 3) チップ内部に細胞懸濁液を加えた。
- 4) 細胞封止液を加え、クランプ電位を $-90$  mVに設定した。
- 5) 細胞外液を細胞4回洗浄した。 30
- 6) 内部溶液中の $5 \mu\text{m}$  Escinを細胞内に穿孔し、完全な細胞構造を得た。
- 7) Analog CslowおよびDigital Cslowを補償した。
- 8)  $500$  ms、 $-90$  mVのクランプ電圧を設定し、電流サンプリング周波数が $500$  Hzであり、濾過周波数が $3$  kHzである。リーク電流の検出条件は、 $-90$  mVになり、時間を $500$  msとしたことである。
- 9) 脱分極電圧を $4.8$  秒印加して膜電位を $-90$  mVから $+30$  mVに脱分極させ、そして瞬間的に再分極電圧を印加して膜電位を $-50$  mVに下げ、 $5.2$  秒持続してチャネル非活性化を除去することによって、hERGテール電流を観察することができ、テール電流のピーク値はhERG電流の大きさである。該刺激パターンのサンプリング間隔は $15$  秒である。 40
- 10) 被検化合物を検出するためのhERG電流は、投与前にいずれも $120$  秒間継続して記録されて被験細胞のhERG電流生成の安定性を評価した。評価基準の許容範囲内にある安定化細胞のみは、その後続の検出結果が信頼できる。
- 11) 安定的なhERG電流をその中から測定したことを検出ベースラインとした。hERG電流を少なくとも5分間安定させた後に、被検化合物を含む溶液を細胞周辺に灌流した。電流が安定的になった後、5つの安定的なhERG電流値を読み取った。 $10$  分以内に安定状態に達していない場合、記録した最後の5つの電流ピーク値を読み取り値とする。実験では、実験細胞の安定性および実験結果の正確性を検証するために、シサプリドを陽性対照として用いた。本実験では、互いに独立する2つの実験ウェル位置 ( $n = 2$ ) において、5つ異なる濃度の試料のhERG電流に対する阻害作用を検出し、IC<sub>50</sub>曲 50

線のフィッティングに用いた。

【0738】

#### 五、データ検収標準

以下の標準を、データの許容性を確定するために用いた：

- 1) 初期封止抵抗が100Mより大きく、
- 2) 直列抵抗が25Mより小さく、
- 3) 検出電圧におけるリーク電流が該条件下の電流値の50%より小さく、
- 4) テール電流がプレパルスのプラットフォーム電流の大きさより大きく、初期テール電流値が150pAより大きく、
- 5) テール電流の減衰率が30%より低い。

10

【0739】

#### 六、データ分析

上記hERG電流品質標準を満たすデータをさらに分析し、具体的なステップは以下の通りである：

- 1) 以下の式によって電流率を計算した。

[注] データはData control 384ソフトウェアにより出力された。

【数12】

$$\text{テール電流抑制率 \%} = \frac{\text{テール電流の大きさ}_{\text{化合物}} - \text{テール電流の大きさ}_{\text{陽性対照}}}{\text{テール電流の大きさ}_{\text{ブランク}} - \text{テール電流の大きさ}_{\text{陽性対照}}} \times 100\%$$

20

- 2) 用量効果曲線をGraphpad Prism 8.0ソフトウェアによりフィッティングし、IC<sub>50</sub>を計算した。

【0740】

本開示の化合物は、いずれもhERGカリウムイオンチャンネルを有意に阻害せず、化合物が、hERGカリウムイオンチャンネル阻害で心毒性の発生を引き起こすリスクが低いことを示している。本開示の化合物のhERGカリウムイオンチャンネル阻害活性の詳細は、表7に示されている。

【0741】

30

【表12】

表7

化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
化合物 14-P1	>30
化合物 14-P2	>30
化合物 37-P1	>30
化合物 39	>30

40

50

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/CN2022/113499</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07D 491/147(2006.01)i; C07D 491/22(2006.01)i; A61K 31/436(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) DWPI; SIPOABS; CNKI; CNABS; STNext; Web of Science: 江苏先声药业有限公司, 喜树碱, 肿瘤, 癌症, camptothecin, tumor, cancer, structural formula search		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022166762 A1 (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICA CO., LTD.) 11 August 2022 (2022-08-11) description, abstract, and claims 1-14	1-15
PX	WO 2022170971 A1 (MEDILINK THERAPEUTICS (SUZHOU) CO., LTD.) 18 August 2022 (2022-08-18) description, abstract, and description, pages 82-83 and 89	1-15
X	WO 2020219287 A1 (IMMUNOGEN INC.) 29 October 2020 (2020-10-29) claims 1, 25 and 114-117, and description, table 1a	1-15
X	CN 1074908 A (GLAXO INC.) 04 August 1993 (1993-08-04) description, abstract, and claims 1-20	1, 3-5, 7-10, 13-15
X	JP H11-71280 A (TANABE SEIYAKU CO.) 16 March 1999 (1999-03-16) description, abstract, and claims 1-15, manufacturing example 1	1, 3-5, 7-10, 13-15
X	CN 1072683 A (GLAXO INC.) 02 June 1993 (1993-06-02) description, abstract, and claims 1-12	1, 3-5, 7-10, 13-15
X	WO 2019236954 A1 (SEATTLE GENETICS INC.) 12 December 2019 (2019-12-12) description, embodiment 6	1, 3-5, 7-10, 13-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>02 November 2022</b>		Date of mailing of the international search report <b>17 November 2022</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China</b>		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2022/113499**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022166762	A1	11 August 2022	None			
WO	2022170971	A1	18 August 2022	None			
WO	2020219287	A1	29 October 2020	TW	202106691	A	16 February 2021
				AU	2020263231	A1	18 November 2021
				JP	2022529854	A	24 June 2022
				US	2021077482	A1	18 March 2021
				KR	20220027828	A	08 March 2022
				SG	11202110922 Q	A	28 October 2021
				CA	3137125	A1	29 October 2020
				US	2022133711	A1	05 May 2022
				EP	3958977	A1	02 March 2022
				IL	286846	A	31 October 2021
				CN	113766954	A	07 December 2021
CN	1074908	A	04 August 1993	None			
JP	特开平11-71280	A	16 March 1999	JP	H1171280	A	16 March 1999
CN	1072683	A	02 June 1993	GR	3020120	T3	31 August 1996
				TW	221994	B	01 April 1994
				DK	0540099	T3	17 June 1996
				HU	9203384	D0	28 January 1993
				DE	69209969	D1	23 May 1996
				RU	2119921	C1	10 October 1998
				FI	924878	A0	28 October 1992
				MX	9206211	A	01 May 1993
				FI	982185	A0	08 October 1998
				CA	2081580	A1	30 April 1993
				EP	0540099	A1	05 May 1993
				ES	2086643	T3	01 July 1996
				NZ	244914	A	27 January 1995
				MY	108261	A	30 September 1996
				NO	924158	D0	28 October 1992
				JP	H05222048	A	31 August 1993
				AP	9200439	A0	31 October 1992
				AU	2738592	A	06 May 1993
				FI	20021090	A	07 June 2002
				KR	100246154	B1	01 April 2000
				IL	103571	D0	15 March 1993
				OA	9767	A	30 November 1993
				AT	136898	T	15 May 1996
				SK	279298	B6	09 September 1998
				IS	3936	A	30 April 1993
				CZ	323792	A3	13 October 1993
				JP	2000109475	A	18 April 2000
				HU	211349	A9	28 November 1995
WO	2019236954	A1	12 December 2019	JP	2021527040	A	11 October 2021
				EP	3801633	A1	14 April 2021
				IL	278990	A	31 January 2021
				CN	112512592	A	16 March 2021
				CA	3101866	A1	12 December 2019
				AU	2019282767	A1	07 January 2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/CN2022/113499**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				TW	202015740	A	01 May 2020
				BR	112020024915	A2	09 March 2021
				SG	11202011915 T	A	30 December 2020
				KR	20210053871	A	12 May 2021
WO	2019195665	A1	10 October 2019	SG	11202009527 P	A	29 October 2020
				BR	112020020466	A2	12 January 2021
				TW	202010498	A	16 March 2020
				US	2022193069	A1	23 June 2022
				CA	3094313	A1	10 October 2019
				AR	114473	A1	09 September 2020
				AU	2019247434	A1	08 October 2020
				IL	277748	A	30 November 2020
				MA	52669	A	17 February 2021
				EA	202092410	A1	09 February 2021
				KR	20210006362	A	18 January 2021
				EP	3773736	A1	17 February 2021
				JP	2021521111	A	26 August 2021
				CN	111936169	A	13 November 2020
				US	2019343828	A1	14 November 2019

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/113499

<b>A. 主题的分类</b> C07D 491/147(2006.01)i; C07D 491/22(2006.01)i; A61K 31/436(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
<b>B. 检索领域</b> 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) DWPI; SIPOABS; CNKI; CNABS; STNext; Web of Science: 江苏先声药业有限公司, 喜树碱, 肿瘤, 癌症, camptothecin, tumor, cancer, 结构式检索		
<b>C. 相关文件</b>		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2022166762 A1 (四川科伦博泰生物医药股份有限公司) 2022年8月11日 (2022 - 08 - 11) 说明书摘要, 权利要求1-14	1-15
PX	WO 2022170971 A1 (苏州宜联生物医药有限公司) 2022年8月18日 (2022 - 08 - 18) 说明书摘要, 说明书第82-83、89页	1-15
X	WO 2020219287 A1 (IMMUNOGEN INC.) 2020年10月29日 (2020 - 10 - 29) 权利要求1, 25, 114-117, 说明书表1a	1-15
X	CN 1074908 A (格拉克索有限公司) 1993年8月4日 (1993 - 08 - 04) 说明书摘要, 权利要求1-20	1, 3-5, 7-10, 13-15
X	JP 特开平11-71280 A (TANABE SEIYAKU CO.) 1999年3月16日 (1999 - 03 - 16) 说明书摘要, 权利要求1-15, 制造例1	1, 3-5, 7-10, 13-15
X	CN 1072683 A (格拉克索有限公司) 1993年6月2日 (1993 - 06 - 02) 说明书摘要, 权利要求1-12	1, 3-5, 7-10, 13-15
X	WO 2019236954 A1 (SEATTLE GENETICS INC.) 2019年12月12日 (2019 - 12 - 12) 说明书实施例6	1, 3-5, 7-10, 13-15
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或以其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2022年11月2日		国际检索报告邮寄日期 2022年11月17日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 崔传明 电话号码 (86-10)53961869

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/113499

G. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2019195665 A1 (SEATTLE GENETICS INC.) 2019年10月10日 (2019 - 10 - 10) 说明书实施例4	1, 3-5, 7-10, 13-15

10

20

30

40

50

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/113499

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2022166762	A1	2022年8月11日	无			
WO	2022170971	A1	2022年8月18日	无			
WO	2020219287	A1	2020年10月29日	TW	202106691	A	2021年2月16日
				AU	2020263231	A1	2021年11月18日
				JP	2022529854	A	2022年6月24日
				US	2021077482	A1	2021年3月18日
				KR	20220027828	A	2022年3月8日
				SG	11202110922Q	A	2021年10月28日
				CA	3137125	A1	2020年10月29日
				US	2022133711	A1	2022年5月5日
				EP	3958977	A1	2022年3月2日
				IL	286846	A	2021年10月31日
				CN	113766954	A	2021年12月7日
CN	1074908	A	1993年8月4日	无			
JP	特开平11-71280	A	1999年3月16日	JP	H1171280	A	1999年3月16日
CN	1072683	A	1993年6月2日	GR	3020120	T3	1996年8月31日
				TW	221994	B	1994年4月1日
				DK	0540099	T3	1996年6月17日
				HU	9203384	D0	1993年1月28日
				DE	69209969	D1	1996年5月23日
				RU	2119921	C1	1998年10月10日
				FI	924878	A0	1992年10月28日
				MX	9206211	A	1993年5月1日
				FI	982185	A0	1998年10月8日
				CA	2081580	A1	1993年4月30日
				EP	0540099	A1	1993年5月5日
				ES	2086643	T3	1996年7月1日
				NZ	244914	A	1995年1月27日
				MY	108261	A	1996年9月30日
				NO	924158	D0	1992年10月28日
				JP	H05222048	A	1993年8月31日
				AP	9200439	A0	1992年10月31日
				AU	2738592	A	1993年5月6日
				FI	20021090	A	2002年6月7日
				KR	100246154	B1	2000年4月1日
				IL	103571	D0	1993年3月15日
				DA	9767	A	1993年11月30日
				AT	136898	T	1996年5月15日
				SK	279298	B6	1998年9月9日
				IS	3936	A	1993年4月30日
				CZ	323792	A3	1993年10月13日
				JP	2000109475	A	2000年4月18日
				HU	211349	A9	1995年11月28日
WO	2019236954	A1	2019年12月12日	JP	2021527040	A	2021年10月11日
				EP	3801633	A1	2021年4月14日
				IL	278990	A	2021年1月31日
				CN	112512592	A	2021年3月16日
				CA	3101866	A1	2019年12月12日
				AU	2019282767	A1	2021年1月7日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/113499

检索报告引用的专利文件		公布日 (年/月/日)		同族专利			公布日 (年/月/日)	
				TW	202015740	A	2020年5月1日	
				BR	112020024915	A2	2021年3月9日	
				SG	11202011915T	A	2020年12月30日	
				KR	20210053871	A	2021年5月12日	
WO	2019195665	A1	2019年10月10日	SG	11202009527P	A	2020年10月29日	
				BR	112020020466	A2	2021年1月12日	
				TW	202010498	A	2020年3月16日	
				US	2022193069	A1	2022年6月23日	
				CA	3094313	A1	2019年10月10日	
				AR	114473	A1	2020年9月9日	
				AU	2019247434	A1	2020年10月8日	
				IL	277748	A	2020年11月30日	
				MA	52669	A	2021年2月17日	
				EA	202092410	A1	2021年2月9日	
				KR	20210006362	A	2021年1月18日	
				EP	3773735	A1	2021年2月17日	
				JP	2021521111	A	2021年8月26日	
				CN	111936169	A	2020年11月13日	
				US	2019343828	A1	2019年11月14日	

10

20

30

40

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

50

## フロントページの続き

(32)優先日 令和4年5月12日(2022.5.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
中国(CN)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

## 1. テフロン

ーロンフワ ロード レーン 118

(72)発明者 タン フォン  
中華人民共和国 201318 シャンハイ プードン ニュー ディストリクト フーロンフワ ロード レーン 118(72)発明者 フー ヤーユエン  
中華人民共和国 201318 シャンハイ プードン ニュー ディストリクト フーロンフワ ロード レーン 118(72)発明者 リュー リーフォン  
中華人民共和国 201318 シャンハイ プードン ニュー ディストリクト フーロンフワ ロード レーン 118(72)発明者 ジャオ チュンヤン  
中華人民共和国 201318 シャンハイ プードン ニュー ディストリクト フーロンフワ ロード レーン 118(72)発明者 タン レンホン  
中華人民共和国 201318 シャンハイ プードン ニュー ディストリクト フーロンフワ ロード レーン 118(72)発明者 レン ジンシヨン  
中華人民共和国 210042 ジアンス ナンジン シュエンウー ディストリクト シュエンウー アベニュー ナンバー 699 - 18F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 MA01 MA04 NA02 NA03 NA05 NA11  
NA14 ZB26