

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 12 月 29 日(29.12.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/208592 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 233/88 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) C07D 491/056 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/068424

(22) 国際出願日: 2016 年 6 月 21 日(21.06.2016)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2015-125175 2015 年 6 月 22 日(22.06.2015) JP

(71) 出願人: 大日本住友製薬株式会社 (SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 6 番 8 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 坂 仁志 (BAN, Hitoshi); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 渡邊 学

(WATANABE, Manabu); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). ▲高▼梨 洋輔 (TAKANASHI, Yosuke); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 長谷川 太志 (HASEGAWA, Futoshi); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 鮫島 睦, 外 (SAMEJIMA, Mutsumi et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町 8 番 1 号 梅田阪急ビルオフィスタワー青山特許事務所 Osaka (JP).

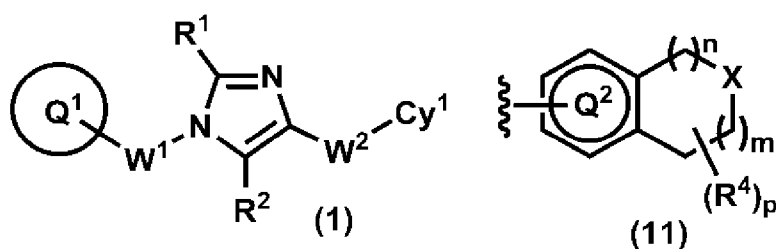
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,

[続葉有]

(54) Title: BICYCLIC HETEROCYCLIC AMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 二環性複素環アミド誘導体



(57) Abstract: The present invention provides: a bicyclic heterocyclic amide derivative that is represented by formula (1), that shows excellent cancer cell sphere forming ability suppressing effect, and that is useful as an orally administrable antitumor agent; and a pharmaceutically acceptable salt thereof. [In the formula: ring Q¹ represents an optionally substituted C₆₋₁₀ aryl group or the like; R¹ and R² independently represent a hydrogen atom or the like; W¹ represents an optionally substituted C₁₋₄ alkylene group; W² represents -NR^{3a}C(O)- or the like (wherein, R^{3a} represents a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group); Cy¹ represents a group represented by formula (11) or the like; ring Q² represents an optionally substituted benzene ring or the like; n and m each independently represent 0, 1, or 2; n and m are not simultaneously 0; X represents NR⁵ or the like; R⁵ represents a hydrogen atom or the like; p represents 1, 2, 3, 4, or 5; and R⁴ represents, independently when more than one thereof exists, a hydrogen atom or the like.]

(57) 要約: 本発明は、優れたがん細胞スフィア形成能抑制作用を示し、経口投与可能な抗腫瘍剤として有用な式 (1) で表される二環性複素環アミド誘導体およびその製薬学的に許容される塩を提供する。 [式中、環 Q¹ は、置換されていてもよい C₆₋₁₀ アリール基等を表し; R¹ および R² は、独立して、水素原子等を表し; W¹ は、置換されていてもよい C₁₋₄ アルキレン基を表し; W² は、-NR^{3a}C(O)-等 (ここにおいて、R^{3a} は、水素原子または C₁₋₆ アルキル基を表す) を表し; Cy¹ は、下記式 (11) で表される基等を表し、環 Q² は、置換されていてもよいベンゼン環等を表し; n および m は、それぞれ独立して、0、1 または 2 を表し; ここにおいて、n および m が同時に 0 であることはなく; X は NR⁵ 等を表し; R⁵ は水素原子等を表し; p は、1、2、3、4 または 5 を表し; R⁴ は、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子等を表す。]

WO 2016/208592 A1



MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユー
ラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨー
ロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：二環性複素環アミド誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、医薬として有用な二環性複素環アミド誘導体およびその製薬学的に許容される塩、並びにそれらを有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

背景技術

[0002] 従来のがん治療は、がん腫瘍を退縮できても、悪性腫瘍の持続的増殖、がんの転移・再発及び抗腫瘍剤への耐性により、意味のある生存効果が期待できないことがあり、近年その理由の一つとして、がん幹細胞（cancer stem cell（以下、「CSC」と表記することがある）が悪性腫瘍の持続的増殖等に密接に関与していると示唆されている。現在、乳がん、結腸がん、肺がん、血液悪性腫瘍など、ヒトの主要ながん種のほぼすべてにおいてCSCが同定されている（非特許文献1）。また、CSCは、CSCから分化した通常のがん細胞とその生物学的特性が著しく異なることもあり、CSCを標的とした抗腫瘍剤の創製は、これまでにない新しいがん治療のターゲットとして期待されている（非特許文献2）。

[0003] CSCの特性の一つは自己複製能を有することである（非特許文献3）。細胞の自己複製能の測定法として確立され信頼できる手法として、血清非存在下、非接着状態でのがん細胞スフィア形成能測定が挙げられる（非特許文献4）。

[0004] 非特許文献5には、N-イミダゾリルアミド骨格を有するPF-03084014が、CSCを阻害することで抗癌作用を有していることが開示されている。しかしながら、非特許文献5には、本発明の式（1）で表される化合物は、一切開示されていない。

先行技術文献

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Boman et al., Journal of Clinical Oncology 26(17): 2795-

2799, 2008

非特許文献2: Lobo et al., Annu Rev Cell Dev Biol 23: 675-99, 2007

非特許文献3: Al-Hajj et al., Oncogene 23(43): 7274-82, 2004

非特許文献4: Ponti et al., Cancer Res 65(13): 5506-11, 2005

非特許文献5: Zhang et al., Stem Cells Translational Medicine 2: 233-242, 2013

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の課題は、悪性腫瘍の持続的増殖、がんの転移、再発及び抗腫瘍剤への耐性に深く関わっていると考えられるCSCを標的とする新規抗腫瘍剤として有用な化合物を提供することにある。

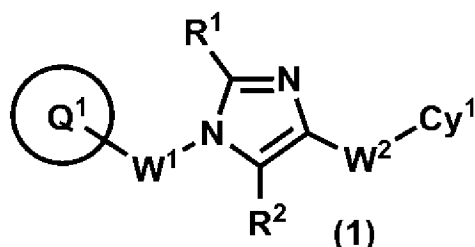
課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、鋭意検討した結果、下記式(1)で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩(以下、「本発明化合物」と称することもある。)が、優れたがん細胞スフィア形成能の抑制作用を有し、新規抗腫瘍剤として非常に有用であることを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0008] すなわち本発明は、以下の通りである。

[1] 式(1) :

[化1]



[式中、環Q¹は、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基、または置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール基を表し；

R¹およびR²は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはC₁

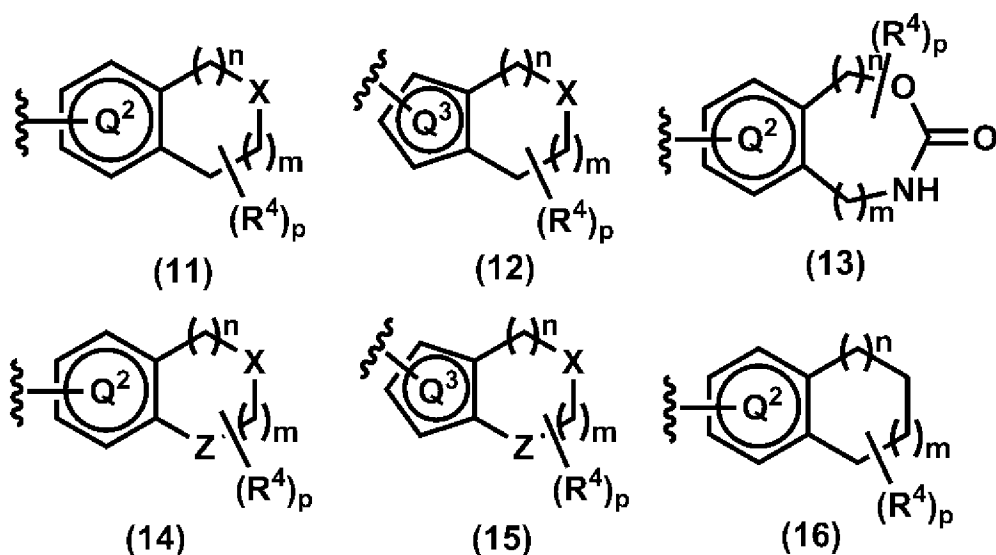
—₆アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表し；

W¹は、置換されていてもよいC₁₋₄アルキレン基を表し；

W²—Cy¹は、—NR^{3a}C(O)—Cy¹、—NR^{3a}C(O)O—Cy¹、—NR^{3a}C(O)OCH₂—Cy¹、—NR^{3a}C(O)NR^{3b}—Cy¹、—NR^{3a}C(O)NR^{3b}CH₂—Cy¹、—NR^{3a}C(O)CH₂O—Cy¹、—NR^{3a}C(O)CH₂—Cy¹、—NR^{3a}C(O)CH₂CH₂—Cy¹、—C(O)NR^{3a}—Cy¹、—C(O)NR^{3a}CH₂—Cy¹、—C(O)NR^{3a}CH₂CH₂—Cy¹、または—NR^{3a}C(O)—CR^{3c}=CR^{3d}—Cy¹（ここで、R^{3a}およびR^{3b}は、独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表し；R^{3c}およびR^{3d}は、独立して、水素原子、フッ素原子、またはC₁₋₆アルキル基を表す）を表し；

Cy¹は、下記式（11）、（12）、（13）、（14）、（15）、または（16）：

[化2]



（式中、環Q²は、置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいピリミジン環、置換されていてもよいピリダジン環、または置換されていてもよいピラジン環を表し；

環Q³は、置換されていてもよい5員のヘテロアリアル環を表し；

n および m は、それぞれ独立して、0、1 または 2 を表し；

ここにおいて、n および m が同時に 0 であることはなく；

X および Z は、それぞれ独立して、 NR^5 、 $-\text{NR}^{3*}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3*}-$ 、または O を表し（ここにおいて、 R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の 1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい）、または C_{1-6} アルキルカルボニルを表し； R^{3*} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）；

p は、1、2、3、4 または 5 を表し；

R^4 は、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ、オキシ、 C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の 1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい）、または C_{1-6} アルコキシ基（該基は同種または異種の 1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表すか；

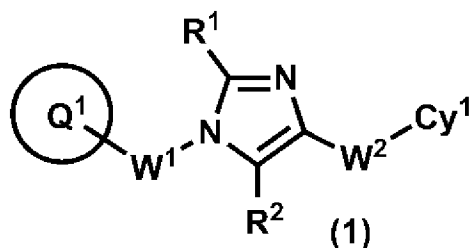
あるいは、 R^4 は、環上の同一の炭素原子または隣接する炭素原子に結合する場合、それらが結合する炭素原子と一緒に、

(1) 5 員～8 員の飽和または部分不飽和の炭素環（該環は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の 1～4 個の基で置換されていてもよい）、または

(2) 5 員～8 員の飽和または部分不飽和のヘテロ環（該環は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の 1～4 個の基で置換されていてもよい）を形成していてもよい。）で表される基を表す。] で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[0009] [2] 式 (1)：

[化3]



[式中、環 Q^1 は、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール基を表し；

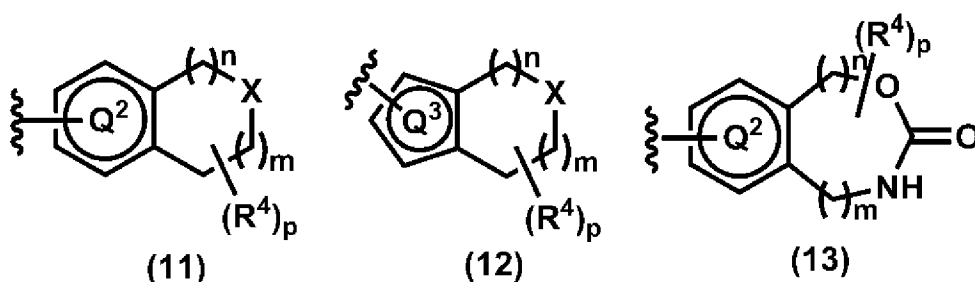
R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表し；

W^1 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルキレン基を表し；

W^2-Cy^1 は、 $-NR^{3a}C(O)-Cy^1$ 、 $-NR^{3a}C(O)O-Cy^1$ 、 $-NR^{3a}C(O)OCH_2-Cy^1$ 、 $-NR^{3a}C(O)NR^{3b}-Cy^1$ 、 $-NR^{3a}C(O)NR^{3b}CH_2-Cy^1$ 、 $-NR^{3a}C(O)CH_2O-Cy^1$ 、 $-NR^{3a}C(O)CH_2-Cy^1$ 、 $-NR^{3a}C(O)CH_2CH_2-Cy^1$ 、 $-C(O)NR^{3a}-Cy^1$ 、 $-C(O)NR^{3a}CH_2-Cy^1$ 、または $-C(O)NR^{3a}CH_2CH_2-Cy^1$ （ここにおいて、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す）を表し；

Cy^1 は、下記式（11）、（12）、または（13）：

[化4]



（式中、環 Q^2 は、置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいピリミジン環、置換されていてもよいピリダジン環、または置換されていてもよいピラジン環を表し；

環 Q^3 は、置換されていてもよい5員のヘテロアリール環を表し；

n および m は、それぞれ独立して、0、1または2を表し；

ここにおいて、 n および m が同時に0であることはなく；

X は、 NR^5 または O を表し（ここにおいて、 R^5 は、水素原子または C_{1-6}

アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表す。）を表す）；

pは、1、2、3、4または5を表し；

R⁴は、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはC₁₋₆アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表す。）で表される基を表す。]で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[0010] [3] 環Q¹が、

(1) C₆₋₁₀アリール基（該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) C₁₋₆アルキル（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(c) C₁₋₆アルコキシ（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(d) シアノ、

(e) C₆₋₁₀アリール（該基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、

(f) 5員もしくは6員のヘテロアリール（該基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、

(g) C₆₋₁₀アリールオキシ（該基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、

(h) ヒドロキシ、

(i) アミノ（該基は同種または異種の1～2個のC₁₋₆アルキルで置換さ

れていてもよい)、

(j) アミノカルボニル (該アミノは同種または異種の 1 ~ 2 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい)、

(k) C_{1-6} アルコキシカルボニル (該アルコキシは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい)、

(l) C_{1-6} アルキルカルボニル (該アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい)、

(m) C_{1-6} アルキルスルホニル (該アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい)、

(n) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ (該アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい)、

(o) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (該アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい)、

(p) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ (該アルコキシは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい)、

(q) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ (該アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい)、

(r) アミノスルホニル (該アミノは同種または異種の 1 ~ 2 個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい)、および

(s) C_{3-10} シクロアルキル (該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の 1 ~ 4 個の基

で置換されていてもよい)

からなる群から選択される同種または異種の 1 ～ 5 個の基で置換されていてもよい)、

(2) C_{3-10} シクロアルキル基 (該基は、本項中の前記 (1) の (a) ～ (s) からなる群から選択される同種または異種の 1 ～ 5 個の基で置換されていてもよい)、または

(3) 5 員～10 員のヘテロアリール基 (該基は、本項中の前記 (1) の (a) ～ (s) からなる群から選択される同種または異種の 1 ～ 5 個の基で置換されていてもよい) であり;

W^1 が、 C_{1-4} アルキレン基 (該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の 1 ～ 4 個の基で置換されていてもよい) であり;

環 Q^2 が、ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、またはピラジン環 (該ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、およびピラジン環は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル (該基は同種または異種の 1 ～ 3 個のハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の 1 ～ 4 個の基で置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルコキシ (該基は同種または異種の 1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい)、ヒドロキシ、およびシアノからなる群から選択される同種または異種の 1 ～ 3 個の基で置換されていてもよい) であり;

環 Q^3 が、5 員のヘテロアリール環 (該環は、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル (該基は同種または異種の 1 ～ 3 個のハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の 1 ～ 4 個の基で置換されていてもよい) で置換されていてもよい) である、〔1〕または〔2〕に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[0011] 〔4〕 環 Q^1 が、

(1) フェニル基 (該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(c) C_{1-6} アルコキシ（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(d) シアノ、

(e) フェニル（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、

(f) 5員もしくは6員のヘテロアリール（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、および

(g) フェノキシ（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）

からなる群から選択される同種または異種の1～5個の基で置換されていてもよい）、

(2) C_{3-7} シクロアルキル基（該基は、本項中の前記(1)の(a)～(g)からなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、または

(3) ピリジル基（該基は、本項中の前記(1)の(a)～(g)からなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）である、〔1〕～〔3〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[0012] 〔5〕 環 Q^1 が、フェニル基（該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で

置換されていてもよい)、および

(c) C_{1-6} アルコキシ(該基は同種または異種の1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよい)

からなる群から選択される同種または異種の1~5個の基で置換されていてもよい)である、〔1〕~〔4〕のいずれか一項記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

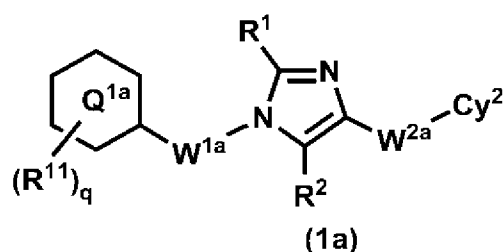
[0013] 〔6〕 W^1 が、メチレン基(該基は同種または異種の1~2個のハロゲン原子で置換されていてもよい)またはエチレン基(該基は同種または異種の1~4個のハロゲン原子で置換されていてもよい)である、〔1〕~〔5〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[0014] 〔7〕 W^2-Cy^1 が、 $-NR^{3a}C(O)-Cy^1$ 、または $-C(O)NR^{3a}-Cy^1$ (ここにおいて、 R^{3a} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す)である、〔1〕~〔6〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[0015] 〔8〕 W^2-Cy^1 が $-NR^{3a}C(O)-Cy^1$ (ここにおいて、 R^{3a} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す)である、〔1〕~〔7〕のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[0016] 〔9〕 式(1a) :

[化5]



[式中、環 Q^{1a} は、フェニル基、ピリジル基、またはシクロヘキシル基を表し ;

q は、1、2、3、4または5を表し ;

R^{11} は、複数ある場合はそれぞれ独立して、

(1) 水素原子

(2) ハロゲン原子、

(3) C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）、または

(4) C_{1-6} アルコキシ基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表し；

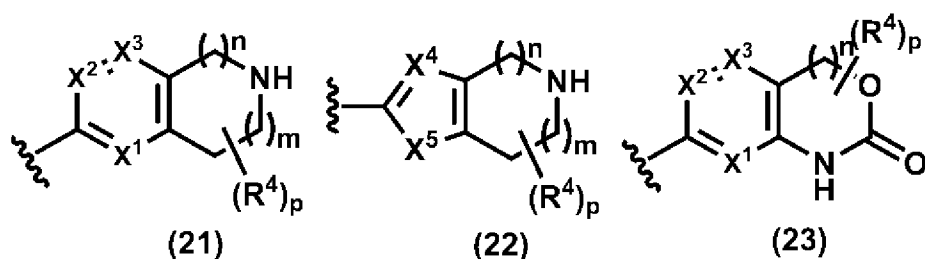
R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表し；

W^{1a} は、メチレン基（該基は同種または異種の1～2個のハロゲン原子で置換されていてもよい）またはエチレン基（該基は同種または異種の1～4個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表し；

$W^{2a}-Cy^2$ は、 $-NR^{3a}C(O)-Cy^2$ 、または $-C(O)NR^{3a}-Cy^2$ （ここにおいて、 R^{3a} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す）を表し；

Cy^2 は、下記式(21)、(22)、または(23)：

[化6]



(式中、 X^1 は、Nまたは CR^{12} を表し；

X^2 は、Nまたは CR^{13} を表し；

X^3 は、Nまたは CR^{14} を表し；

X^4 は、Nまたは CR^{15} を表し；

X^5 は、S、OまたはNHを表し；

ここにおいて、 X^1 、 X^2 および X^3 が同時にNであることはなく；

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）、または
- (4) C_{1-6} アルコキシ基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表し；

nおよびmは、それぞれ独立して、0、1または2を表し；

ここにおいて、nおよびmが同時に0であることはなく；

pは、1、2、3、4または5を表し；

R^4 は、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表す。）で表される基を表す。]で表される、[1]に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[0017] [1 0] 環 Q^{1a} がフェニル基である、[9]に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[0018] [1 1] $W^{2a}-Cy^2$ が $-NHC(O)-Cy^2$ である、[9]または[1 0]に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[0019] [1 2] $W^{2a}-Cy^2$ が $-C(O)NH-Cy^2$ である、[9]または[1 0]に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

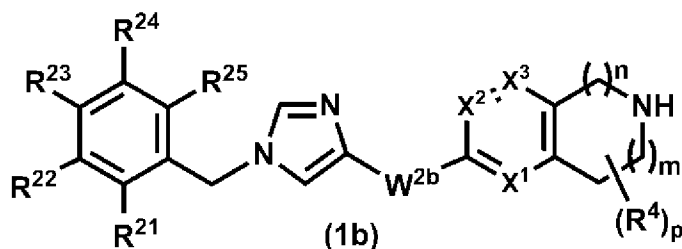
[0020] [1 3] Cy^2 が式(21)または(23)で表される基である、[9]～[1 2]のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[0021] [1 4] Cy^2 が式(22)で表される基であり； X^4 が、NまたはCHであり； X^5 がSである、[9]～[1 2]のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[0022] [1 5] R^1 および R^2 が水素原子である、[1]～[1 4]のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[0023] [1 6] 式(1b)：

[化7]



[式中、 X^1 は、Nまたは CR^{12} を表し；

X^2 は、Nまたは CR^{13} を表し；

X^3 は、Nまたは CR^{14} を表し；

ここにおいて、 X^1 、 X^2 および X^3 が同時にNであることはなく；

W^{2b} は、 $-NHC(O)-$ 、または $-C(O)NH-$ を表し；

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）、または
- (4) C_{1-6} アルコキシ基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表し；

n および m は、それぞれ独立して、0、1または2を表し；

ここにおいて、 n および m が同時に0であることはなく；

p は、1、2、3、4または5を表し；

R^4 は、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表す]で表される、[1]に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[0024] [17] R^{22} が、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）である、[16]に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

- [0025] [18] R^{22} がハロゲン原子である、[16]に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。
- [0026] [19] R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} および R^{25} が、それぞれ独立して、
- (1) 水素原子、
 - (2) ハロゲン原子、または
 - (3) C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）である、[16]～[18]のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。
- [0027] [20] W^{2b} が $-NHC(O)-$ である、[16]～[19]のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。
- [0028] [21] W^{2b} が $-C(O)NH-$ である、[16]～[19]のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。
- [0029] [22] X^1 、 X^2 および X^3 のうち、いずれか一つのみがNである、[9]～[21]のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。
- [0030] [23] R^4 が水素原子である、[1]～[22]のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。
- [0031] [24] n が1であり、 m が1であるか； n が2であり m が0である、[1]～[23]のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。
- [0032] [25] n が1であり、 m が1である、[1]～[24]のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。
- [0033] [26] 以下の化合物から選択される、[1]に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩：
- $N-(7\text{-フルオロ}-1, 2, 3, 4\text{-テトラヒドロイソキノリン}-6\text{-イル})-1-(3, 4, 5\text{-トリフルオロベンジル})-1\text{-H-イミダゾール}-4\text{-カルボキサミド}$ （実施例1）、
- $N-(5, 6, 7, 8\text{-テトラヒドロ}-2, 7\text{-ナフチリジン}-3\text{-イル})$

) - 1 - (3, 4, 5-トリフルオロベンジル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボキサミド (実施例3)、

N - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) - 1 - (3, 4, 5-トリフルオロベンジル) - 1 H-イミダゾール-4-カルボキサミド (実施例4)、

8-フルオロ-N - [1 - (3, 4, 5-トリフルオロベンジル) - 1 H-イミダゾール-4-イル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (実施例5)、

N - [1 - (3, 4, 5-トリフルオロベンジル) - 1 H-イミダゾール-4-イル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (実施例6)、

N - [1 - (3, 4, 5-トリフルオロベンジル) - 1 H-イミダゾール-4-イル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド (実施例8)、

N - {1 - [3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H-イミダゾール-4-イル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド (実施例9)、

N - {1 - [3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H-イミダゾール-4-イル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド (実施例10)、

N - [1 - (3, 4, 5-トリフルオロベンジル) - 1 H-イミダゾール-4-イル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド (実施例11)、

N - [1 - (3, 4, 5-トリフルオロベンジル) - 1 H-イミダゾール-4-イル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド (実施例12)、

N - {1 - [3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 H-イミダゾール-4-イル} - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-

3-カルボキサミド（実施例13）、

N- {1- [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1H-イミダゾール-4-イル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（実施例19）、

1- (3, 4-ジフルオロベンジル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-4-カルボキサミド（実施例35）、

N- [1- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-イミダゾール-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド（実施例47）、

N- [1- (3, 4-ジフルオロベンジル) -1H-イミダゾール-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド（実施例48）、

N- {1- [3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -1H-イミダゾール-4-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド（実施例49）、

N- [1- (3-フェノキシベンジル) -1H-イミダゾール-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド（実施例50）、

N- [1- (4-クロロ-3-フルオロベンジル) -1H-イミダゾール-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド（実施例51）、

N- [1- (3-クロロ-5-フルオロベンジル) -1H-イミダゾール-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド（実施例52）、

N- {1- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1H-イミダゾール-4-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド（実施例53）、

N- {1- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1 H-イミダゾール-4-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド (実施例54)、

N- {1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1 H-イミダゾール-4-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド (実施例64)、

N- [1- (4-クロロベンジル) -1 H-イミダゾール-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド (実施例65)、

N- {1- [3-クロロ-5- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -1 H-イミダゾール-4-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド (実施例70)、

N- [1- (3-フェノキシベンジル) -1 H-イミダゾール-4-イル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (実施例89)、

N- [1- (4-クロロ-3-フルオロシベンジル) -1 H-イミダゾール-4-イル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (実施例90)、

N- [1- (3-クロロ-5-フルオロシベンジル) -1 H-イミダゾール-4-イル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (実施例91)、

N- {1- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1 H-イミダゾール-4-イル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (実施例92)、

N- {1- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1 H-イミダゾール-4-イル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド (実施例93)、

N- [1- (3-クロロ-4-フルオロシベンジル) -1 H-イミダゾール

ー４－イル]ー１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンー６－カルボキサミド（実施例９５）、

N－{１－[４－メチル－３－（トリフルオロメチル）ベンジル]ー１Ｈ－イミダゾールー４－イル}ー１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンー６－カルボキサミド（実施例９７）、

N－{１－[３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）ベンジル]ー１Ｈ－イミダゾールー４－イル}ー１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンー６－カルボキサミド（実施例９９）、

N－{１－[３－クロロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジル]ー１Ｈ－イミダゾールー４－イル}ー１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンー６－カルボキサミド（実施例１００）、

N－[１－（３，５－ジクロロベンジル）ー１Ｈ－イミダゾールー４－イル]ー１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンー６－カルボキサミド（実施例１０１）、および

N－[１－（３，４－ジクロロベンジル）ー１Ｈ－イミダゾールー４－イル]ー１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンー６－カルボキサミド（実施例１０２）。

[0034] [２７] 以下の化合物から選択される、[１]に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩：

N－（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，７－ナフチリジンー３－イル）ー１－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ー１Ｈ－イミダゾールー４－カルボキサミド（実施例３）、

８－フルオロ－N－[１－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ー１Ｈ－イミダゾールー４－イル]ー１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンー６－カルボキサミド（実施例５）、

N－[１－（３，４，５－トリフルオロベンジル）ー１Ｈ－イミダゾールー４－イル]ー１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンー６－カルボキサミド（実施例６）、

N- {1- [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1H-イミダゾール-4-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド (実施例10)、

N- [1- (3, 4, 5-トリフルオロベンジル) -1H-イミダゾール-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド (実施例11)、

N- [1- (3, 4, 5-トリフルオロベンジル) -1H-イミダゾール-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド (実施例12)、および

N- {1- [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1H-イミダゾール-4-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド (実施例13)。

[0035] [28] [1] ~ [27] のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[0036] [29] [1] ~ [27] のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

[0037] [30] 腫瘍が、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、骨髄腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、腎細胞がん、前立腺がん、睾丸腫瘍、ウィルムス腫瘍、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉種、ユーイング肉腫、または軟部肉腫である、[29]に記載の抗腫瘍剤。

[0038] [31] [1] ~ [27] のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩と、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、セリンスレオニンキナーゼ、リン脂質キナーゼ、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物

学的応答調節剤、ホルモン製剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、タンパク質翻訳後修飾阻害剤、およびその他抗腫瘍剤からなる群から選択される別の抗がん剤又はその製薬学的に許容される塩とを組み合わせる医療。

[0039] [32] 治療が必要な患者に、治療上の有効量の〔1〕～〔27〕のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を投与することを特徴とする、がんの治療方法。

[0040] [33] がんの治療剤を製造するための、〔1〕～〔27〕のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用。

[0041] [34] がんの治療に使用する、〔1〕～〔27〕のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

[0042] [35] がんの治療に使用するための、〔1〕～〔27〕のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

発明の効果

[0043] 本発明化合物は、優れたがん細胞スフィア形成能抑制作用を示す。加えて、本発明化合物のうち好ましい態様においては、経口投与時の生物学的利用率（バイオアベイラビリティ）が高い。したがって、本発明化合物は、経口投与可能な抗がん剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0044] 以下に、本発明を詳細に説明する。本明細書において「置換基」の定義における炭素の数を、例えば、「C₁₋₆」等と表記する場合もある。具体的には、「C₁₋₆アルキル」なる表記は、炭素数1から6のアルキル基と同義である。

[0045] 「ハロゲン原子」の具体例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられる。

[0046] 「C₁₋₆アルキル基」は、炭素数1～6個を有する直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基を意味する。好ましくは、「C₁₋₄アルキル基」である。「C₁₋₆アルキル基」の具体例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イ

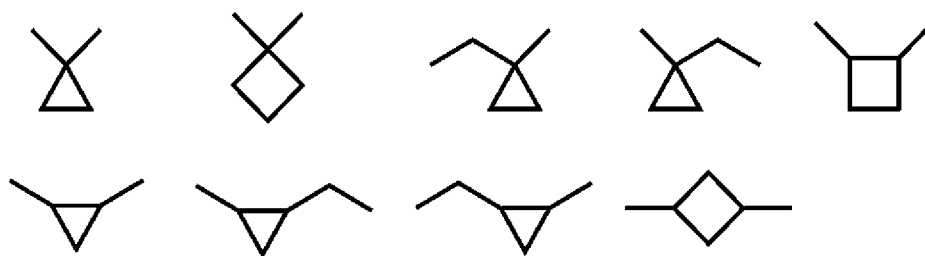
ソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。

[0047] 「C₁₋₄アルキレン基」は、炭素数1～4個を有する直鎖状もしくは分枝状の二価の飽和炭化水素基、または炭素数3～4個を有する環状構造を含む二価の飽和炭化水素基を意味する。

直鎖状もしくは分枝状「C₁₋₄アルキレン基」の具体例としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、1-メチルメチレン、1-エチルメチレン、1-プロピルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1-エチルエチレン等が挙げられ、好ましくは、メチレン、エチレンが挙げられる。

環状構造を含む「C₁₋₄アルキレン基」の具体例としては、例えば、下記群で表される基等が挙げられる。

[化8]



[0048] 「C₁₋₆アルコキシ基」の「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。好ましくは、「C₁₋₄アルコキシ基」である。「C₁₋₆アルコキシ基」の具体例としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等が挙げられる。

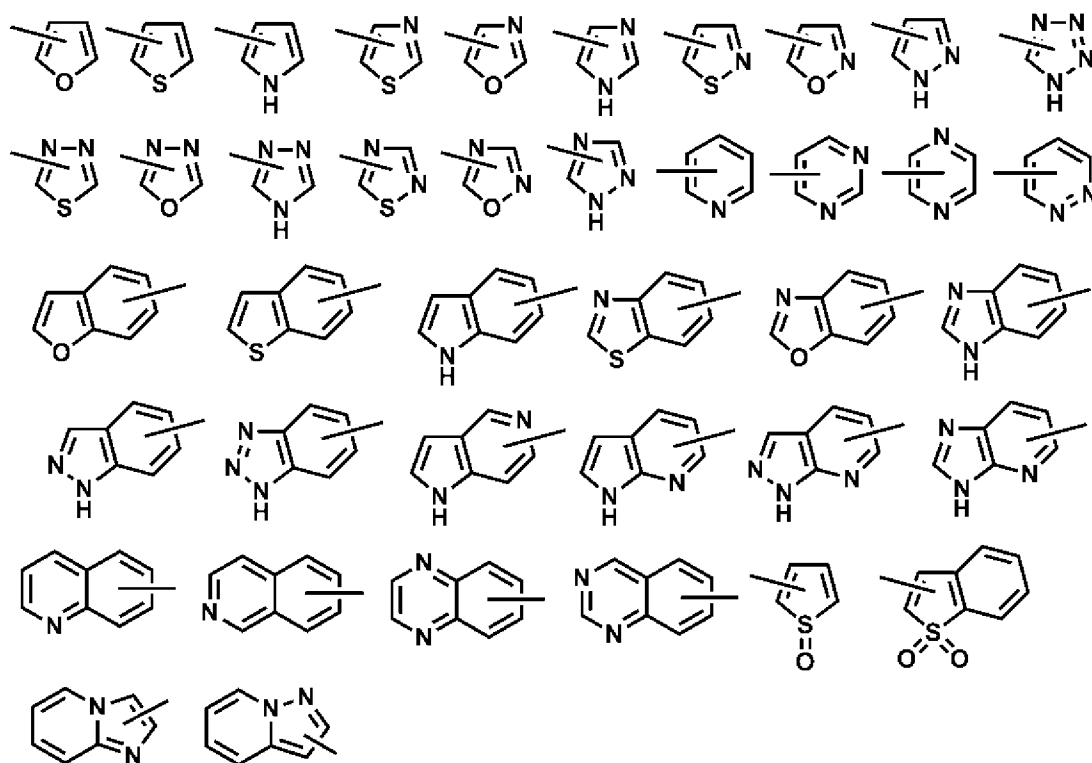
[0049] 「C₃₋₁₀シクロアルキル基」は、3員～10員の単環式もしくは多環式環状の飽和または部分不飽和の炭化水素基を意味する。好ましくは、「C₃₋₇シクロアルキル基」であり、より好ましくはシクロヘキシル基である。「C₃₋₁₀シクロアルキル基」の具体例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブ

チル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、デカリニル、アダマンチル、ノルボルニル等が挙げられる。

[0050] 「C₆₋₁₀アリール基」は、炭素数6～10個を有する芳香族炭化水素基を意味する。好ましくは「C₆アリール基」（フェニル）である。「C₆₋₁₀アリール基」の具体例としては、例えば、フェニル、1-ナフチルまたは2-ナフチル等が挙げられる。

[0051] 「5員～10員のヘテロアリール基」としては、例えば、5員～10員の単環式もしくは二環式の芳香族基等が挙げられ、該基は、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1個以上（例えば1～4個）含有する。二環式のヘテロアリール基には、前記単環式のヘテロアリール基と芳香族環（ベンゼン、ピリジン等）または非芳香族環（シクロヘキシル、ピペリジン等）とが縮環したものも含む。「ヘテロアリール基」の具体例としては、例えば、下記式で表される基等が挙げられる。

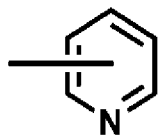
[化9]



[0052] 前記式において環を横切る結合手は、「基」が該環における置換可能な位

置で結合することを意味する。例えば、下記式

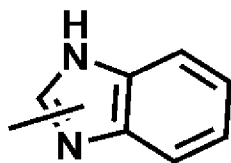
[化10]



のヘテロアリール基の場合には、2-ピリジル基、3-ピリジル基または4-ピリジル基であることを意味する。

[0053] 更に、「ヘテロアリール基」が二環式の基である場合において、例えば、下記式

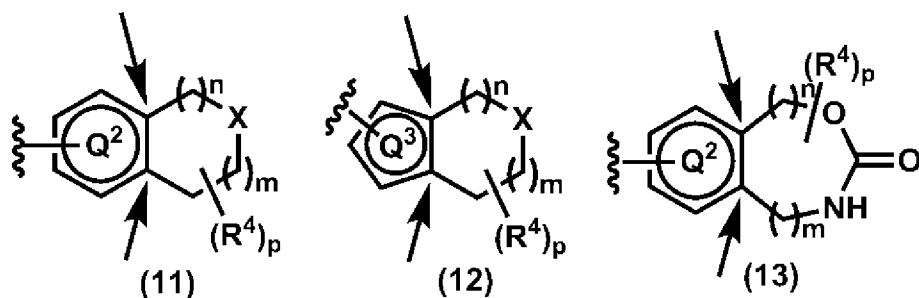
[化11]



で表される場合には、1-ベンゾイミダゾリル、または2-ベンゾイミダゾリルの他に、4-、5-、6-または7-ベンゾイミダゾリルであってもよい。

[0054] 前記〔1〕の式(11)、(12)および(13)で表される基において、環 Q^2 または環 Q^3 と、それらが縮環する環とが共有している矢印で示した2つの原子は、炭素である。

[化12]



[0055] 「アミノカルボニル基」は、ホルミル基の水素原子がアミノ基で置換された基を意味する。

[0056] 「 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基」の「 C_{1-6} アルキル」部分は、前

記「C₁₋₆アルキル」と同義である。好ましくは「C₁₋₄アルキル-カルボニルアミノ基」が挙げられ、より好ましくはメチルカルボニルアミノ基（アセトアミド基）が挙げられる。

[0057] 「C₆₋₁₀アリールオキシ基」の「C₆₋₁₀アリール」部分は、前記「C₆₋₁₀アリール」と同義である。好ましくは「C₆アリールオキシ基」（フェノキシ基）が挙げられる。

[0058] 「C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基」の「C₁₋₆アルコキシ」部分は、前記「C₁₋₆アルコキシ」と同義である。好ましくは、「C₁₋₄アルコキシ-カルボニル基」である。「C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基」の具体例としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等が挙げられる。

[0059] 「C₁₋₆アルキル-カルボニル基」の「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。好ましくは、「C₁₋₄アルキル-カルボニル基」である。「C₁₋₆アルキル-カルボニル基」の具体例としては、例えば、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル等が挙げられる。

[0060] 「C₁₋₆アルキルスルホニル基」の「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。好ましくは、「C₁₋₄アルキルスルホニル基」である。「C₁₋₆アルキルスルホニル基」の具体例としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等が挙げられる。

[0061] 「C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基」の「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。好ましくは、「C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ基」である。「C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基」の具体例としては、例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ等が挙げられる。

[0062] 「C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ基」の「C₁₋₆アルコキシ」部分は、前記「C₁₋₆アルコキシ」と同義である。好ましくは、「C₁₋₄アルコキシ-カルボニルアミノ基」である。「C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ基」の具体例としては、例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニル

ルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ等が挙げられる。

[0063] 「 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基」は、前記「 C_{1-6} アルキル-カルボニル基」で置換されたオキシ基を意味する。好ましくは、「 C_{1-4} アルキル-カルボニルオキシ基」である。「 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基」の具体例としては、例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ等が挙げられる。

[0064] 「アミノスルホニル基」は、スルホ基のヒドロキシ基がアミノ基で置換された基を意味する。

[0065] 「置換されていてもよい C_{1-4} アルキレン基」における置換基としては、例えば、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基等が挙げられ、好ましくはフッ素原子が挙げられる。

[0066] 「置換されていてもよい C_{6-10} アリール基」、「置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」、「置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール基」、「置換されていてもよいベンゼン環」、「置換されていてもよいピリジン環」、「置換されていてもよいピリミジン環」、「置換されていてもよいピリダジン環」、「置換されていてもよいピラジン環」、「置換されていてもよい5員のヘテロアリール環」における置換基としては、例えば、

(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(c) C_{1-6} アルコキシ（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(d) シアノ、

(e) C_{6-10} アリール（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、および

(f) 5員もしくは6員のヘテロアリール（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）からなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、

(g) C_{6-10} アリールオキシ（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、

(h) ヒドロキシ、

(i) アミノ（該基は同種または異種の1～2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい）、

(j) アミノカルボニル（該アミノは同種または異種の1～2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい）、

(k) C_{1-6} アルコキシカルボニル（該アルコキシは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(l) C_{1-6} アルキルカルボニル（該アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(m) C_{1-6} アルキルスルホニル（該アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(n) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ（該アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(o) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（該アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(p) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ（該アルコキシは、ハロゲン原

子、ヒドロキシ、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(q) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ（該アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(r) アミノスルホニル（該アミノは同種または異種の1～2個のC₁₋₆アルキルで置換されていてもよい）、および

(s) C₃₋₁₀シクロアルキル（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）等が挙げられる。

[0067] 式(1)で表される本発明化合物の中でも、W¹、W²、R¹、R²、R⁴、X、n、m、p、環Q¹、およびCy¹で、好ましいものは以下のとおりであるが、本発明の技術的範囲は下記に挙げる化合物の範囲に限定されるものではない。

[0068] W¹として好ましくは、C₁₋₄アルキレン基（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）が挙げられる。より好ましくは、メチレン基（該基は同種または異種の1～2個のハロゲン原子で置換されていてもよい）またはエチレン基（該基は同種または異種の1～4個のハロゲン原子で置換されていてもよい）であり、更に好ましくはメチレン基である。

[0069] W²-Cy¹として好ましくは、-NR^{3a}C(O)-Cy¹、または-C(O)NR^{3a}-Cy¹（ここにおいて、R^{3a}は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す）が挙げられる。より好ましくは、-NHC(O)-Cy¹または-C(O)NH-Cy¹であり、更に好ましくは-NHC(O)-Cy¹である。

[0070] R¹およびR²として好ましくは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）が挙げられる。より好ましくは、水素原子、塩素原子、またはメチル基であり、更に好ましくは水素原子である。

[0071] 環 Q^1 として好ましくは、

(1) C_{6-10} アリール基（該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されている）、

(c) C_{1-6} アルコキシ（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されている）、

(d) シアノ、

(e) フェニル（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されている）、

(f) 5員もしくは6員のヘテロアリール（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されている）、

(g) フェノキシ（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されている）、

(h) ヒドロキシ、

(i) アミノ（該基は同種または異種の1～2個の C_{1-6} アルキルで置換されている）、および

(j) アミノカルボニル（該アミノは同種または異種の1～2個の C_{1-6} アルキルで置換されている）

からなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されている）、

(2) C_{3-10} シクロアルキル基（該基は、本項中の前記(1)の(a)～(j)からなる群から選択される同種または異種の1～5個の基で置換されて

いてもよい)、または

(3) 5員～10員のヘテロアリール基(該基は、本項中の前記(1)の(a)～(j)からなる群から選択される同種または異種の1～5個の基で置換されていてよい)が挙げられる。

[0072] 環Q¹としてより好ましくは、

(1) フェニル基(該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) C₁₋₆アルキル(該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてよい)、

(c) C₁₋₆アルコキシ(該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてよい)、

(d) シアノ、

(e) フェニル(該基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてよい)、および

(f) 5員もしくは6員のヘテロアリール(該基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてよい)

からなる群から選択される同種または異種の1～5個の基で置換されていてよい)、または

(2) ピリジル基(該基は、本項中の前記(1)の(a)～(f)からなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてよい)が挙げられる。

[0073] 環Q¹としてさらに好ましくは、

フェニル基(該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）、および

(c) C_{1-6} アルコキシ（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）

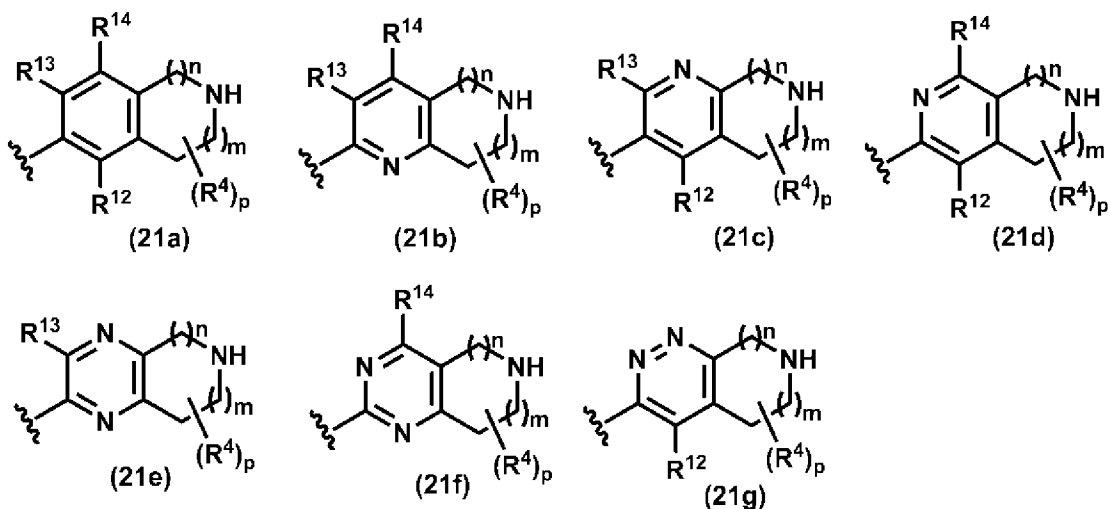
からなる群から選択される同種または異種の1～5個の基で置換されていてもよい）が挙げられる。

[0074] Cy^1 として好ましくは、前記〔1〕の式（11）で表される基が挙げられる。

[0075] 前記〔1〕の式（11）で表される基の好ましい態様としては、前記〔9〕の式（21）で表される基が挙げられる。

より好ましくは下記式で表される基等が挙げられる。

[化13]



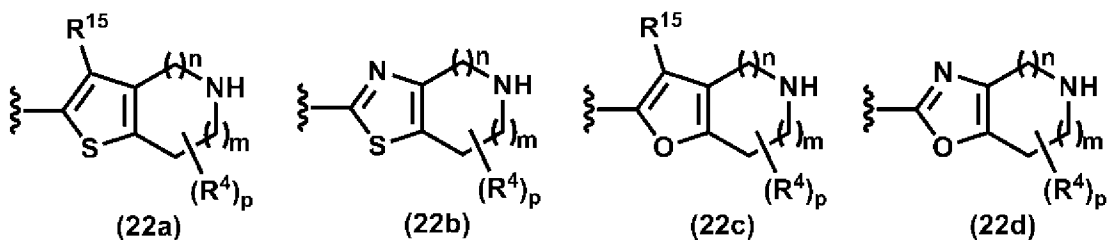
[式中、 R^4 、 n 、 m 、および p は、前記〔1〕と同義であり； R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、前記〔9〕と同義である]

さらに好ましくは、上記式（21a）、（21b）、（21c）および（21d）で表される基が挙げられる。

[0076] 前記〔1〕の式（12）で表される基の好ましい態様としては、前記〔9〕の式（22）で表される基が挙げられる。

より好ましくは下記式で表される基等が挙げられる。

[化14]



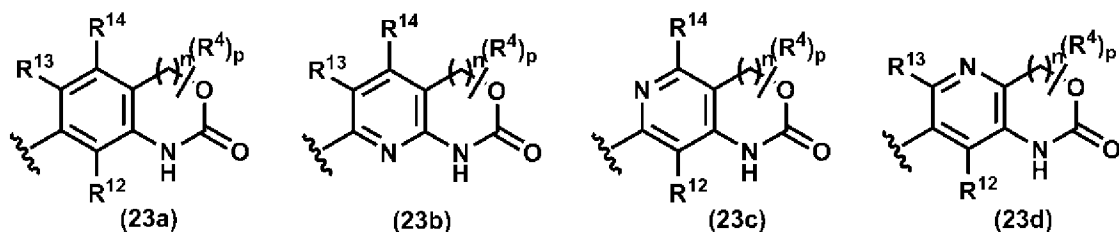
[式中、 R^4 、 n 、 m 、および p は、前記〔1〕と同義であり； R^{15} は、前記〔9〕と同義である]

さらに好ましくは、上記式(22a)および(22b)で表される基が挙げられ、最も好ましくは、上記式(22a)で表される基が挙げられる。

[0077] 前記〔1〕の式(13)で表される基の好ましい態様としては、前記〔9〕の式(23)で表される基が挙げられる。

より好ましくは下記式で表される基等が挙げられる。

[化15]



[式中、 R^4 、 n 、および p は、前記〔1〕と同義であり； R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、前記〔9〕と同義である]

さらに好ましくは、上記式(23a)で表される基が挙げられる。

[0078] R^4 として好ましくは、水素原子、フッ素原子、または C_{1-4} アルキルが挙げられる。より好ましくは水素原子である。

[0079] 前記〔1〕の p 、および前記〔9〕の q は、それぞれ独立して、1、2、3、4、および5から選択される。好ましくは、1、2または3である。ただし、 R^4 または R^{11} が置換する環上に置換可能な位置が5未満の場合は、 p および q は、 R^4 または R^{11} が置換可能な数を最大として選択される。例えば環Q¹がピリジル基の場合は、 q は、1、2、3、および4から選択される。

[0080] Xとして好ましくは NR^5 （ここにおいて、 R^5 は、水素原子または C_{1-6} ア

ルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）が挙げられる。より好ましくはNHである。

[0081] nおよびmとして、好ましくは、nが1であり、mが1であるか；nが2でありmが0である。より好ましくは、nが1であり、mが1である。

[0082] 本発明化合物は、水和物および／または溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物またはエタノール溶媒和物等の溶媒和物も本発明化合物に含まれる。さらに、本発明化合物はあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

式（1）で表される化合物の製薬学的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸塩；および酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トールエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩等が具体例として挙げられる。

[0083] 式（1）で表される化合物は、互変異性体として存在する場合もあり得る。従って、本発明化合物は、式（1）で表される化合物の互変異性体も包含する。

[0084] 式（1）で表される化合物は、少なくとも一つの不斉炭素原子を有する場合もあり得る。従って、本発明化合物は、式（1）で表される化合物のラセミ体のみならず、これらの化合物の光学活性体も包含する。式（1）で表される化合物が2個以上の不斉炭素原子を有する場合、立体異性を生じる場合がある。従って、本発明化合物は、これらの化合物の立体異性体およびその混合物や単離されたものも包含する。

また、式（1）で表される化合物のいずれか1つ又は2つ以上の¹Hを²H（D）に変換した重水素変換体も式（1）で表される化合物に包含される。

[0085] 製造法

本発明化合物は、下記に示す製造法、および公知化合物と公知の合成方法を組み合わせた方法により合成される。

原料化合物として用いられる化合物は、それぞれ塩として用いられることもある。なお、これらの反応は単なる例示であり、有機合成に習熟している者の知識に基づき、適宜、他の方法で本発明化合物を製造することもできる。

[0086] 下記において説明する各製造法において、具体的に保護基の使用を明示していない場合であっても、保護が必要な官能基が存在する場合は、当該官能基を必要に応じて保護し、反応終了後または一連の反応を行った後に脱保護することにより目的物を得ることもある。

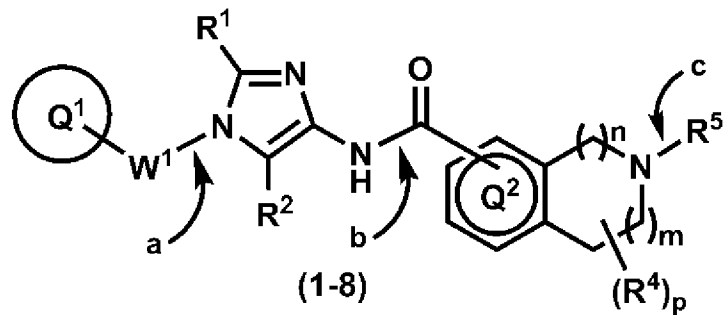
[0087] 保護基としては、文献 (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999)) 等に記載されている通常の保護基を用いることができ、更に具体的には、アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジル等を、またヒドロキシ基の保護基としては、例えば、トリアルキルシリル、アセチル、ベンジル等をそれぞれ挙げることができる。

[0088] 保護基の導入及び脱離は、有機合成化学で常用される方法 (例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999) に記載されている方法等) またはそれに準じた方法により行うことができる。

[0089] 製造法 1

式 (1) で表される化合物のうち、式 (1-8) で表される化合物は、a、b、c の部分でそれぞれの部分構造を結合させることにより製造される。

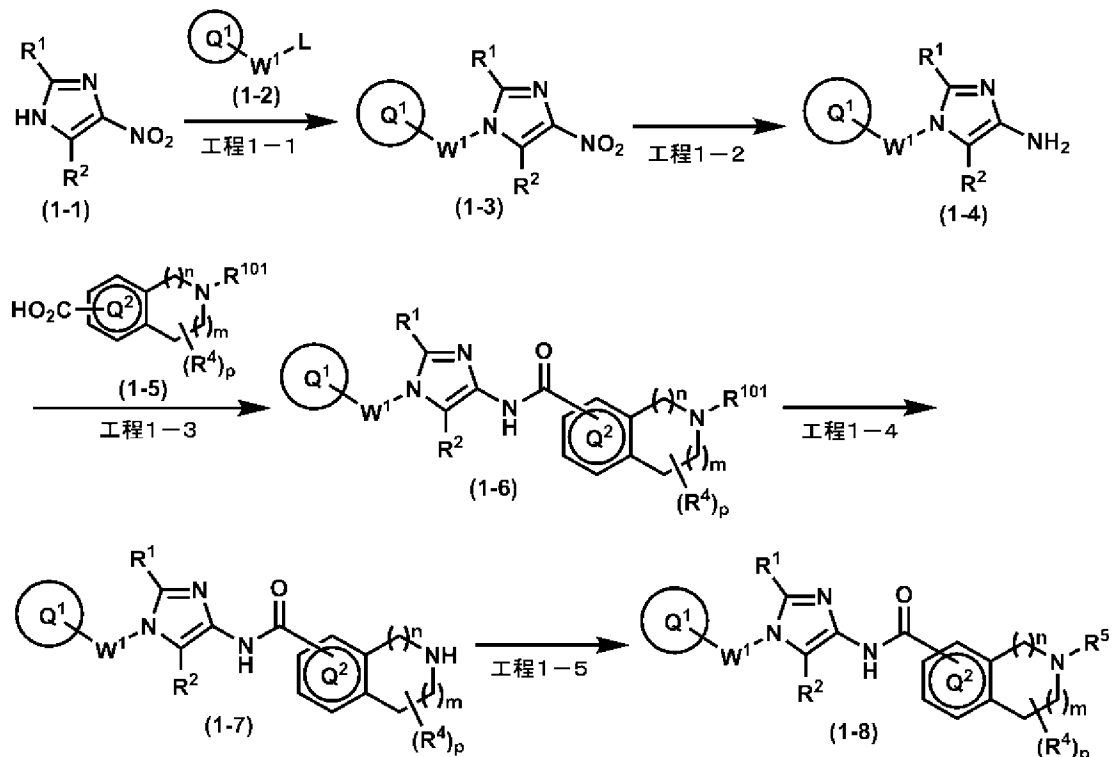
[化16]



[式中、 W^1 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 n 、 m 、 p 、環 Q^1 、および環 Q^2 は、前記〔1〕と同義である。]

[0090] a、b、cの部分の結合形成方法は、下記のように例示することができるが、結合形成の順番については適宜変更することができる。

[化17]



[式中、 W^1 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 n 、 m 、 p 、環 Q^1 、および環 Q^2 は、前記〔1〕と同義であり； L は脱離基（例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、置換スルホニル基（例えば、メタンスルホニル基、 p -トルエンスルホニル基等）等）を表し； R^{101} は、ベンジルオキシカルボニル（ Cbz ）

基、Boc基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、または9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)基等を表す。]

[0091] 化合物(1-1)は、市販品もしくは既知の合成法(例えば、新編ヘテロ環化合物応用編(講談社サイエンティフィック編)等)により製造したものをを用いることができる。

[0092] 工程1-1: 化合物(1-3)の製造工程

化合物(1-3)は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物(1-1)と化合物(1-2)を用いたアルキル化反応によって製造される。

[0093] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

[0094] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素；トルエン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；ピリジン等の塩基性溶媒；およびこれらの混合溶媒等が挙げられる。

[0095] 反応温度は、特に限定されないが、通常0℃から150℃、好ましくは20℃から100℃の範囲から選択される。反応時間は、通常30分から48時間、好ましくは30分から10時間である。

[0096] 工程1-2: 化合物(1-4)の製造工程

化合物(1-4)は、化合物(1-3)のニトロ基を還元することにより製造される。例えば、亜鉛、鉄、スズなどの金属または塩化スズ(II)な

どの金属塩を用いた酸性条件下での還元；亜ジチオン酸ナトリウム ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) などの硫化物を用いた還元；水素雰囲気下でのパラジウム／炭素、ラネーニッケル、酸化白金／炭素、ロジウム／炭素などの金属触媒を用いた接触還元などが適用される。

[0097] 金属または金属塩を用いた還元反応では、金属または金属塩の使用量は化合物（１－３）の１モルに対して、通常約１モル～１００モル、好ましくは約１０モル～３０モルである。また、酸の使用量は、化合物（１－３）１モルに対して、通常約１モル～１００モル、好ましくは約１０モル～３０モルである。還元反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒（例、エタノール）中で行われる。反応温度は、特に限定されないが、通常０℃から１００℃の範囲から選択される。反応時間は、通常３０分間から８時間である。

[0098] 接触還元反応では、金属触媒の使用量は化合物（１－３）に対して、通常０．１重量％から１０００重量％、好ましくは１重量％から１００重量％である。本反応は、例えば、メタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフランなどのエーテル類；酢酸エチルなどのエステル類中で行うことができる。水素圧は通常１気圧から１００気圧、好ましくは１気圧から５気圧である。反応温度は、特に限定されないが、通常０℃から１２０℃、好ましくは２０℃から８０℃の範囲から選択される。反応時間は、通常３０分から７２時間、好ましくは１時間から４８時間である。

[0099] また本反応は、必要に応じて酸触媒の存在下で行うことができる。酸触媒としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の無機酸などが用いられる。酸の使用量は、化合物（１－３）の１モルに対し、０．１モル以上である。

[0100] 工程１－３：化合物（１－６）の製造工程

化合物（１－６）は、不活性溶媒中、化合物（１－４）と化合物（１－５）とを縮合剤の存在下で反応させることにより製造される。

[0101] 当該反応はさらに塩基の存在下で行ってもよい。反応温度は、特に限定されないが、通常約－２０℃から用いた溶媒の沸点までの範囲から選択される

。反応時間は、反応温度、使用される縮合剤、原料、および溶媒等の条件によって異なるが、通常10分から48時間である。

[0102] 縮合剤の具体例としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ジイソプロピルカルボジイミド（DIPC）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）-カルボジイミド（WSC）、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化物塩（BOP）、ジフェニルホスホニルジアミド（DPPA）、N,N-カルボニルジミイダゾール（CDI）、O-（ベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（HBTU）、O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（HATU）等が挙げられる。必要に応じて、例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド（HOSu）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT）、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン（HOObt）等の添加剤を加えて当該反応を行うことができる。

[0103] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

[0104] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素；トルエン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；ピリジン等の塩基性溶媒；およびこれらの混合溶媒等が挙げられる。

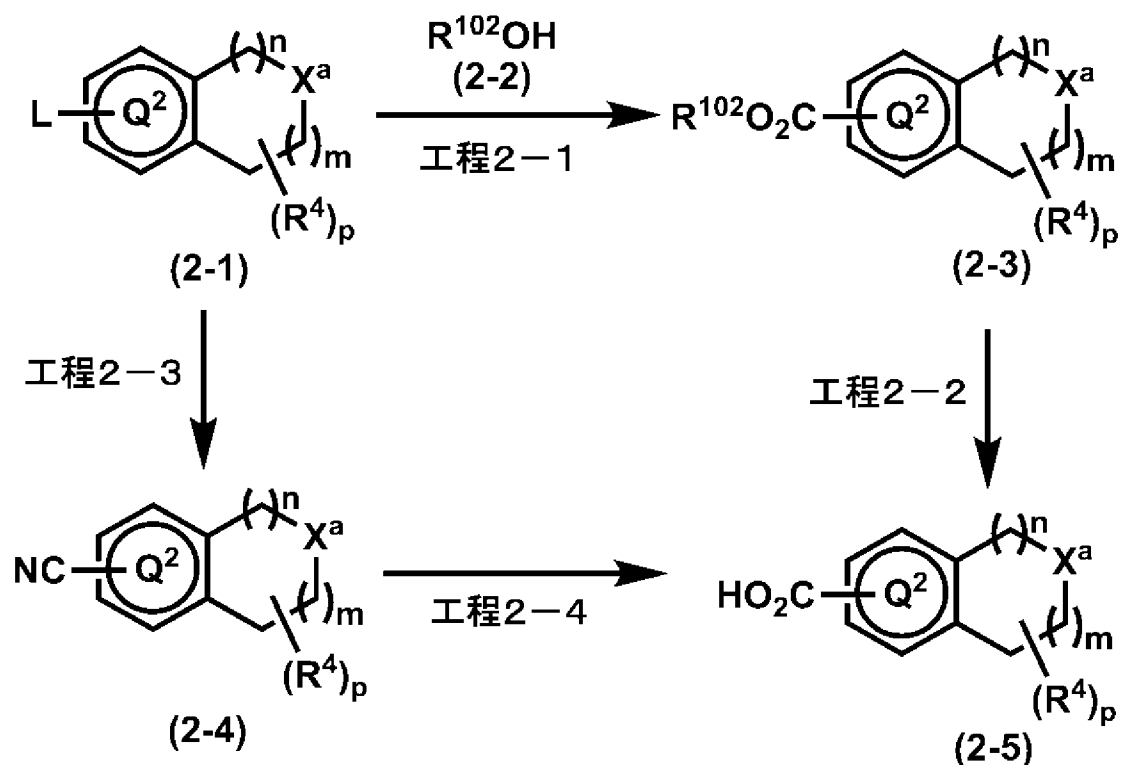
- 。
- [0105] 化合物（１－６）は、不活性溶媒中、化合物（１－４）と、化合物（１－５）から誘導される酸ハロゲン化物または酸無水物等とを塩基の存在下で反応させることによって製造される。
- [0106] 工程１－４：化合物（１－７）の製造工程
- 化合物（１－７）は、化合物（１－６）を原料として用い、文献（Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition (John Wiley & Sons, Inc.) 等）に記載されている方法と同様の方法により製造される。
- [0107] 工程１－５：化合物（１－８）の製造工程
- 化合物（１－８）は、化合物（１－７）とアルキルケトンまたはアルキルアルデヒドを、還元剤存在下、適当な不活性溶媒中で還元的アミノ化を行うことにより製造される。
- [0108] 当該反応は必要に応じて塩基、酸、またはその他の添加剤の存在下で行ってもよい。反応温度は、通常約－２０℃から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、使用される還元剤、原料、および溶媒等の条件によって異なるが、通常１０分から４８時間である。
- [0109] 還元剤の具体例としては、例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。
- [0110] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。
- [0111] 酸の具体例としては、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等の有機酸；塩酸、硫酸等の無機酸等が挙げられる。
- [0112] 溶媒の具体例としては、例えば、水、アセトニトリルや、クロロホルム、

ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素；1，2－ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、2－プロパノール等のアルコール系溶媒；ジメチルホルムアミド、N－メチル－2－ピロリジノン等の非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒等が挙げられる。

[0113] 製造法 2

式（2－5）で表される化合物は、例えば下記に示す方法により製造される。

[化18]



[式中、 R^4 、 n 、 m 、 p 、および環 Q^2 は、前記〔1〕と同義であり； X^a はOまたは NR^{101} を表し； R^{101} は、Cbz基、Boc基、ベンジル基、4－メトキシベンジル基、またはFmoc基等を表し； R^{102} は C_{1-6} アルキル基を表し；Lは脱離基（例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、置換スルホニル基（例えば、メタンスルホニル基、p－トルエンスルホニル基等）等）を表す。]

[0114] 化合物（２－１）は、市販品もしくは既知の合成法（例えば、国際公開第２００９／０５６５５６号、国際公開第２００６／０６５２１５号等）により製造したものを用いることができる。

[0115] 工程２－１：化合物（２－３）の製造工程

化合物（２－３）は、不活性溶媒中、一酸化炭素雰囲気下、パラジウム触媒、リン配位子及び式（２－２）で表されるアルコール存在下、化合物（２－１）にエステル基を導入することにより製造される。

[0116] 一酸化炭素の圧力は反応温度、原料及び溶媒などの条件によって適宜選択されるが、通常１気圧から１００気圧、好ましくは１気圧から５気圧の範囲から選択される。反応温度は通常約－２０℃から用いた溶媒の沸点までの範囲であり、好ましくは室温から用いた溶媒の沸点までの範囲である。また、マイクロウェーブ反応装置を用いて、反応を行うこともできる。反応時間は、使用される試薬、反応温度、原料、および溶媒等の条件によって異なるが、通常１０分から４８時間である。

[0117] パラジウム触媒としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジ－*tert*－ブチルホスフィンパラジウム等が挙げられる。

不活性溶媒としては、例えば、*N,N*－ジメチルホルムアミド、*N*－メチル－２－ピロリジノン、１，４－ジオキサンおよびこれらの混合溶媒等が挙げられる。

また、必要に応じて、*N,N*－ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の有機塩基を添加してもよい。

[0118] 工程２－２：化合物（２－５）の製造工程

化合物（２－５）は、化合物（２－３）を公知の方法（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)、Comprehensive Organic Transformation, R. C. ラロック著等、VCH publisher Inc., 1989等）と同様の方法で加水分解することにより製造される。

[0119] 工程２－３：化合物（２－４）の製造工程

化合物（２－４）は、化合物（２－１）を不活性溶媒中、パラジウム触媒、リン配位子及びシアノ化剤存在下、シアノ化することにより製造される。

[0120] 反応温度は通常約－２０℃から用いた溶媒の沸点までの範囲であり、好ましくは室温から用いた溶媒の沸点までの範囲である。また、マイクロウェーブ反応装置を用いて、反応を行うこともできる。反応時間は、反応温度、使用される試薬、原料、および溶媒等の条件によって異なるが、通常１０分から４８時間である。

[0121] シアノ化剤としては、例えば、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化亜鉛などが挙げられ、好ましくはシアン化亜鉛が挙げられる。

パラジウム触媒としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジ－t e r t－ブチルホスフィンパラジウム等が挙げられる。

不活性溶媒としては、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチル－２－ピロリジノン、１，４－ジオキサンおよびこれらの混合溶媒等が挙げられる。

[0122] 工程２－４：化合物（２－５）の製造工程

化合物（２－５）は、化合物（２－４）を適切な溶媒中、塩基存在下、シアノ基を加水分解することで得られる。

[0123] 反応温度は通常約－２０℃から用いた溶媒の沸点までの範囲であり、好ましくは室温から用いた溶媒の沸点までの範囲である。反応時間は、反応温度、原料、および溶媒等の条件によって異なるが、通常１０分から４８時間である。

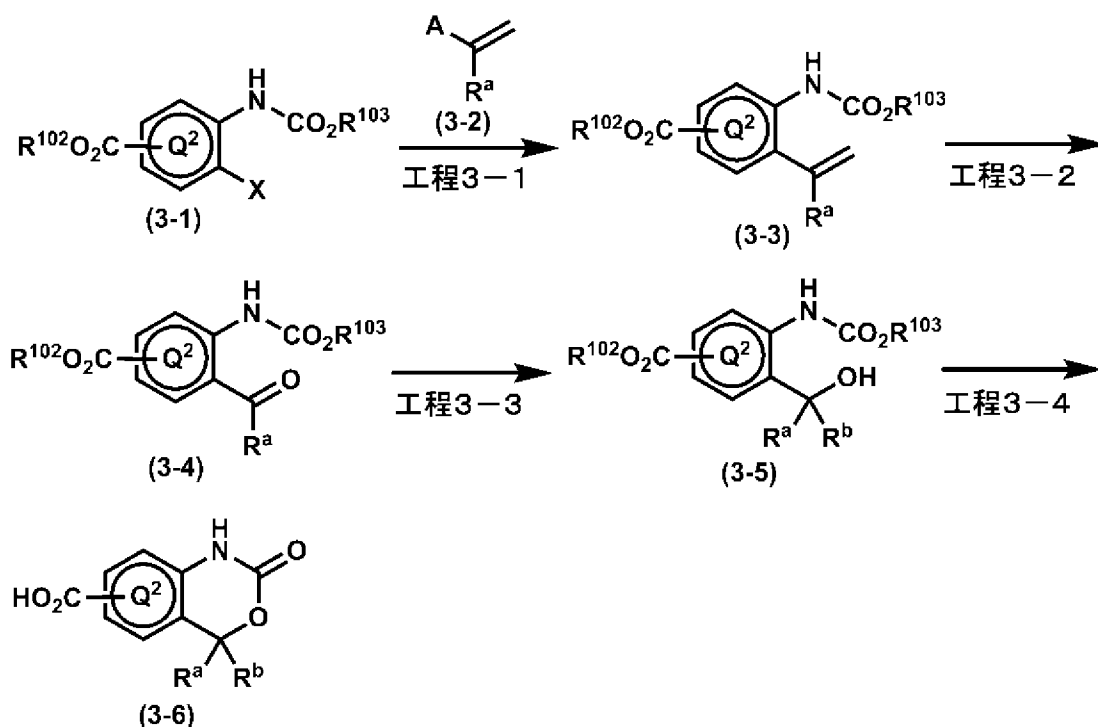
[0124] 塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。

用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、２－プロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、水およびこれらの混合溶媒等が挙げられる。

[0125] 製造法３

式（３－６）で表される化合物は、例えば下記に示す方法により製造される。

[化19]



〔式中、環 Q^2 は、前記〔１〕と同義であり； A はボロン酸またはボロン酸エステルを表し； R^{102} は、 C_{1-6} アルキル基を表し、 R^{103} は、 C_{1-6} アルキル基、ベンジル基、アリル基等を表し； R^a および R^b は、同一または異なって、水素原子またはメチル基を表し； X はハロゲン原子を表す。〕

[0126] 工程３－１：化合物（３－３）の製造工程

化合物（３－３）は、不活性溶媒中、パラジウム触媒および塩基の存在下、化合物（３－１）と化合物（３－２）とを反応させることにより製造される。

[0127] パラジウム触媒の具体例としては、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、ビス（トリ－*tert*－ブチルホスフィン）パラジウム（０）、〔１、１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロライド等が挙

げられる。

塩基の具体例としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。

不活性溶媒としては、例えば、トルエン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、DMFおよびこれらの混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、特に限定されないが、通常50℃から150℃、好ましくは80℃から120℃の範囲から選択され、マイクロ波照射下での反応も実施可能である。反応時間は、通常1時間から24時間、好ましくは2時間から12時間である。

[0128] 工程3-2：化合物(3-4)の製造工程

化合物(3-4)は、化合物(3-3)と四酸化オスミウムまたはカリウム オスメート(IV)二水和物とを、過ヨウ素酸ナトリウム共存下で反応させることにより製造される。

[0129] 用いられる溶媒としては、例えば、アセトン、1, 4-ジオキサン、THF、tert-ブタノール、水およびこれらの混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、特に限定されないが、通常0℃から100℃、好ましくは25℃から50℃の範囲から選択される。反応時間は、通常1時間から72時間、好ましくは6時間から24時間である。

[0130] また、化合物(3-4)は、ジクロロメタン、酢酸エチル、メタノール等の溶媒中、室温あるいは-78℃にてオゾンを含む酸素気流を通じた後、ジメチルスルフィド等の還元剤を反応させることによっても製造される。反応温度は、特に限定されないが、通常-78℃から室温の範囲から選択される。反応時間は、通常1時間から72時間、好ましくは6時間から24時間である。

[0131] 工程3-3：化合物(3-5)の製造工程

化合物(3-5)は、化合物(3-4)に有機金属試薬またはヒドリド還元剤を作用させることによっても製造される。

[0132] 有機金属試薬の具体例としては、例えば、メチルリチウム試薬、メチルグリニャール試薬等が挙げられる。

ヒドリド還元剤の具体例としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

[0133] 有機金属試薬との反応に用いられる溶媒としては、THF、ジエチルエーテルおよびこれらの混合溶媒等が挙げられ、ヒドリド還元剤との反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、トルエンおよびこれらの混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、特に限定されないが、通常 -78°C から 50°C 、好ましくは 0°C から 25°C の範囲から選択される。反応時間は、通常5分から12時間、好ましくは30分から6時間である。

[0134] 工程3-4：化合物(3-6)の製造工程

化合物(3-6)は、化合物(3-5)にアルカリ水溶液を反応させることにより製造される。

アルカリ水溶液としては、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液等が挙げられ、それらの濃度は通常 $1\sim 10\text{ mol/L}$ 、好ましくは $1\sim 5\text{ mol/L}$ である。

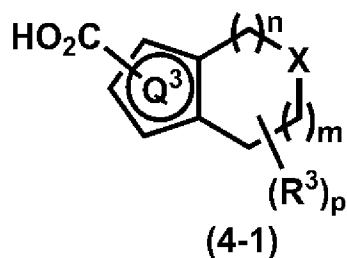
用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、THF、1,4-ジオキサンおよびこれらの混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、特に限定されないが、通常 0°C から 100°C 、好ましくは 0°C から 50°C の範囲から選択される。反応時間は、通常10分から24時間、好ましくは30分から12時間である。

[0135] 製造法4

式(4-1)で表される化合物は、市販品もしくは既知の合成法(例えば、J. Med. Chem., 2004, 5167-5182., Bioorg. Med. Chem., 2006, 1309-1330.等)により製造したものを用いることができる。

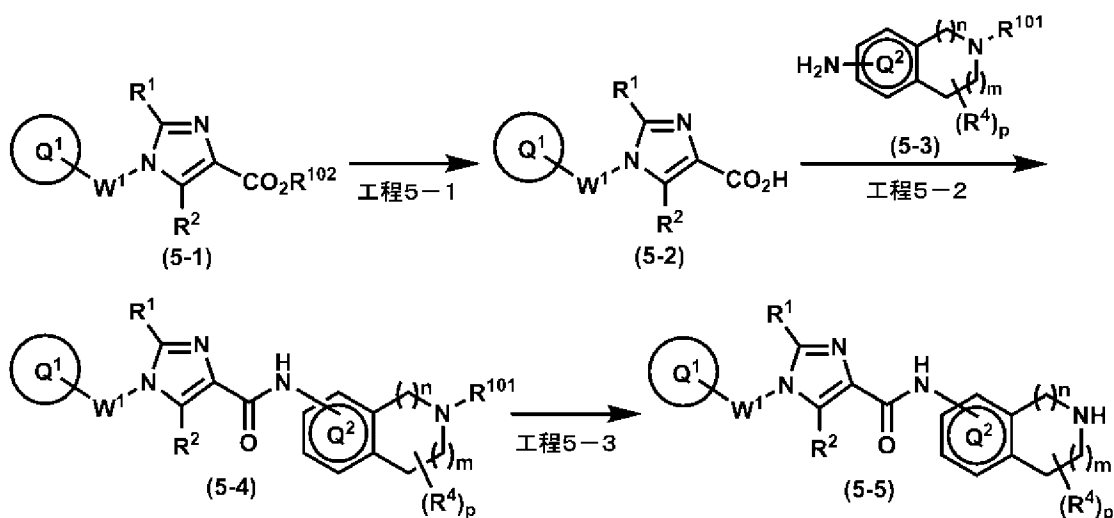
[化20]



[0136] 製造法 5

式(1)で表される化合物のうち、式(5-5)で表される化合物は、例えば下記に示す方法により製造される。

[化21]



[式中、 W^1 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 n 、 m 、 p 、環 Q^1 、および環 Q^2 は、前記〔1〕と同義であり； R^{101} は、Cbz基、Boc基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、またはFmoc基等を表し； R^{102} は C_{1-6} アルキル基を表す。]

[0137] 化合物(5-1)は、市販品もしくは既知の合成法(例えば、国際公開第2014/125444号等)により製造したものを用いることができる。

[0138] 工程5-1：化合物(5-2)の製造工程

化合物(5-2)は、化合物(5-1)を公知の方法(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)、Comprehensive Organic Transformation, R. C. ラロック著等、VCH publishe

r Inc., 1989等)と同様の方法で加水分解することにより製造される。

[0139] 工程5-2: 化合物(5-4)の製造工程

化合物(5-4)は、化合物(5-2)と化合物(5-3)を用い、工程1-3に記載の方法に準じて製造される。

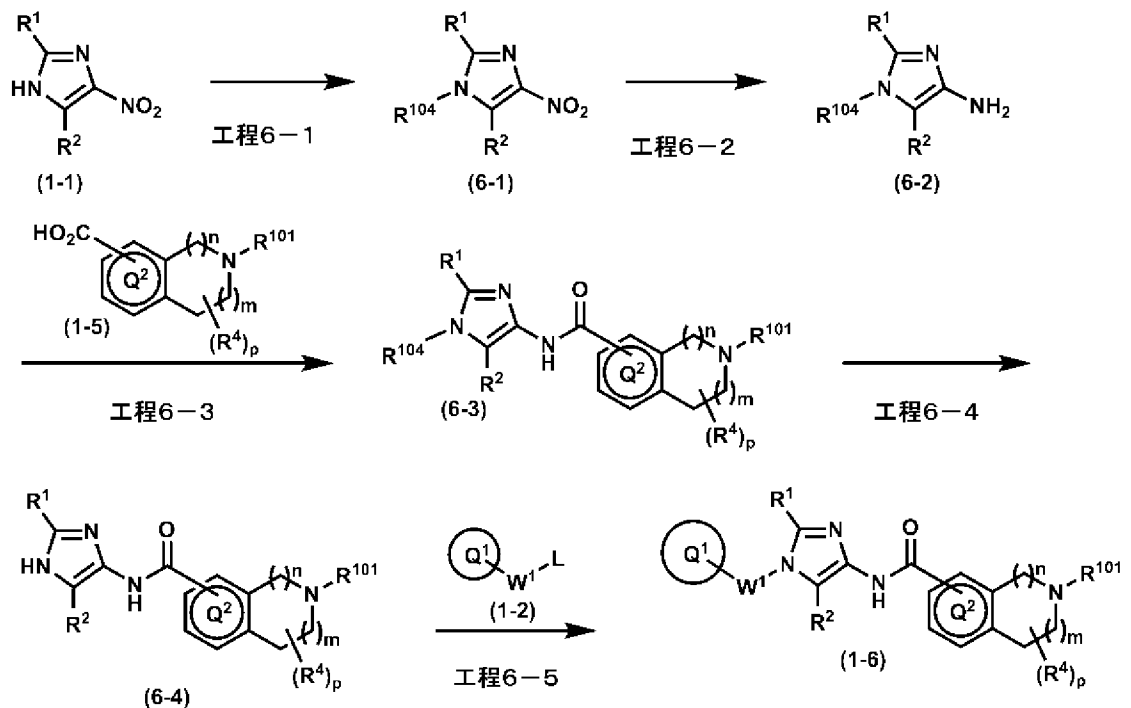
[0140] 工程5-3: 化合物(5-5)の製造工程

化合物(5-5)は、化合物(5-4)を原料として用い、文献(Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)等)に記載されている方法と同様の方法により製造される。

[0141] 製造法6

式(1-6)で表される化合物は、例えば、下記に示される方法によって製造される。

[化22]



[式中、 W^1 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 n 、 m 、 p 、環 Q^1 、および環 Q^2 は、前記〔1〕と同義であり； L は脱離基（例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、置換スルホニルオキシ基（例えば、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等）等）を表し； R^{101} 、 R^{104} は、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）基、Boc基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基

、 2-（トリメチルシリル）エトキシメチル基または 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）基等を表す。]

[0142] 工程 6-1：化合物（6-1）の製造工程

化合物（6-1）は、不活性溶媒中、化合物（1-1）のイミダゾール基の窒素原子に保護基を導入することにより製造される。保護基としては、例えば、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジル等を挙げることができる。

[0143] 例えば、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル基を導入する反応では、不活性溶媒中、塩基存在下、2-（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリドを反応させることにより製造される。

[0144] 塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、カリウム-tert-ブトキシド、水素化ナトリウム、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。

不活性溶媒としては、例えば、DMF、THF、アセトニトリルおよびこれらの混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、特に限定されないが、通常 0℃から 150℃、好ましくは 0℃から 100℃の範囲から選択される。反応時間は、通常 10分から 24時間、好ましくは 20分から 6時間である。

[0145] 工程 6-2：化合物（6-2）の製造工程

化合物（6-2）は、化合物（6-1）より、工程 1-2に記載の方法に準じて製造される。

[0146] 工程 6-3：化合物（6-3）の製造工程

化合物（6-3）は、化合物（6-2）と化合物（1-5）より、工程 1-3に記載の方法に準じて製造される。

[0147] 工程 6-4：化合物（6-4）の製造工程

化合物（６－４）は、不活性溶媒中、化合物（６－３）のイミダゾール基の窒素原子の保護基を脱保護することにより製造される。

[0148] 例えば、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル基を脱保護する反応では、不活性溶媒中、酸またはフッ素試薬を作用させることにより製造される。

[0149] 酸としては、例えば、ＴＦＡ、ギ酸、塩酸、硫酸、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、（±）１０－カンファースルホン酸等が挙げられる。

フッ素試薬としては、例えば、テトラブチルアンモニウムフルオリド等が挙げられる。

用いられる溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、１，４－ジオキサン、ＴＨＦ、トルエン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、２－プロパノールおよびこれらの混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、特に限定されないが、通常０℃から１５０℃、好ましくは０℃から５０℃の範囲から選択される。反応時間は、通常５分間から２４時間、好ましくは１時間から９時間である。

[0150] 工程６－４において、イミダゾール基の窒素原子の保護基の脱保護と同時に R^{101} の脱保護が進行した場合、再度 R^{101} の保護基を導入して化合物（６－４）を製造する。

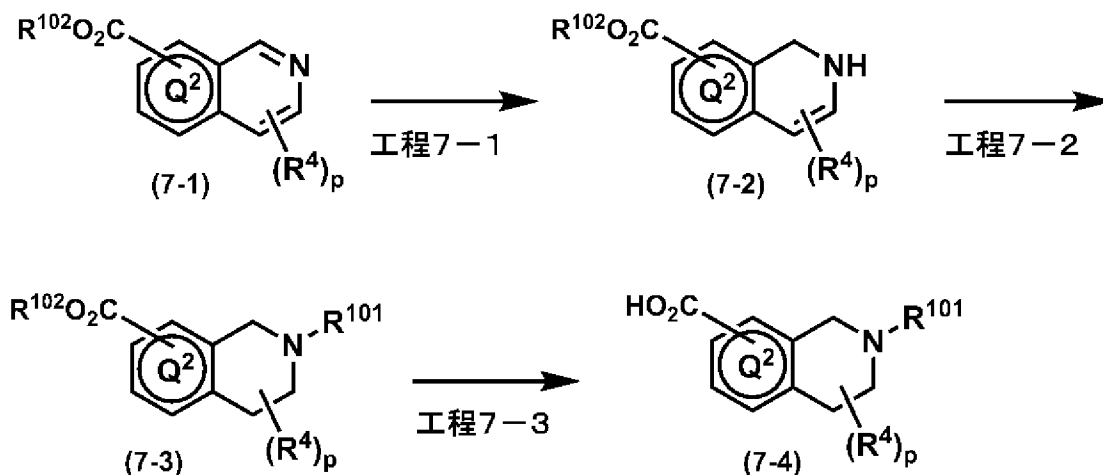
[0151] 工程６－５：化合物（１－６）の製造工程

化合物（１－６）は、化合物（６－４）と化合物（１－２）より、工程１－１に記載の方法に準じて製造される。

[0152] 製造法 7

式（１－５）で表される化合物のうち、式（７－４）で表される化合物は、例えば、下記に示される方法によって製造される。

[化23]



[式中、 R^4 、 p 、および環 Q^2 は、前記〔1〕と同義であり； R^{101} は、Cbz基、Boc基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、またはFmoc基等を表し； R^{102} は C_{1-6} アルキル基を表す。]

[0153] 化合物(7-1)は、市販品もしくは製造法8により製造したものを用いることができる。

[0154] 工程7-1：化合物(7-2)の製造工程

化合物(7-2)は、不活性溶媒中、化合物(7-1)にヒドリド還元剤を作用させることにより製造される。

[0155] ヒドリド還元剤の具体例としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ボラン、水素化アルミニウムヒドリド等が挙げられる。

[0156] ヒドリド還元剤との反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、トルエン、テトラヒドロフランおよびこれらの混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、特に限定されないが、通常 $-78^{\circ}C$ から $100^{\circ}C$ 、好ましくは $0^{\circ}C$ から $50^{\circ}C$ の範囲から選択される。反応時間は、通常5分から12時間、好ましくは30分から6時間である。

[0157] 工程7-2：化合物(7-3)の製造工程

化合物(7-3)は、保護基を導入する試薬存在下、化合物(7-2)の

オレフィンを還元することにより製造される。例えば、 Boc_2O 存在下、水素雰囲気下で、パラジウム／炭素、ラネーニッケル、酸化白金／炭素、ロジウム／炭素等の金属触媒を用いた接触還元などが適用される。

[0158] 接触還元反応では、金属触媒の使用量は化合物（7-2）に対して、通常0.1重量%から1000重量%、好ましくは1重量%から100重量%である。本反応は、例えば、メタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフランなどのエーテル類；酢酸エチルなどのエステル類中で行うことができる。水素圧は通常1気圧から100気圧、好ましくは1気圧から5気圧である。反応温度は、特に限定されないが、通常0℃から120℃、好ましくは20℃から80℃の範囲から選択される。反応時間は、通常30分から72時間、好ましくは1時間から48時間である。

[0159] なお、 R^{101} が、ベンジル基、4-メトキシベンジル基等である場合は、化合物（7-1）のピリジニウム塩中間体を経て、直接、化合物（7-3）を製造することもできる。例えば、化合物（7-1）とベンジルブロミド等を反応させて合成できる化合物（7-1）のピリジニウム塩を還元することにより製造される。還元反応としては、ヒドリド還元剤を用いた還元、水素雰囲気下でパラジウム／炭素、ラネーニッケル、酸化白金／炭素、ロジウム／炭素等の金属触媒を用いた接触還元などが適用される。

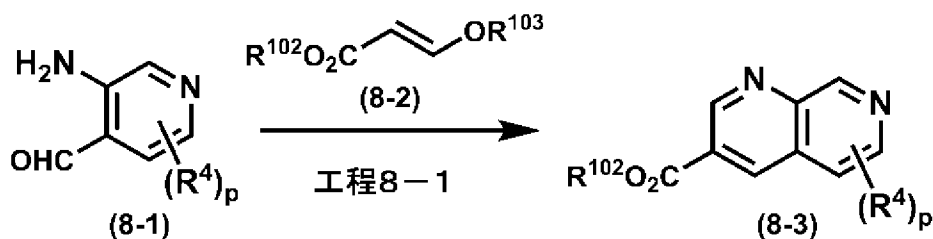
[0160] 工程7-3：化合物（7-4）の製造工程

化合物（7-4）は、化合物（7-3）を公知の方法（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition (John Wiley & Sons, Inc.)、Comprehensive Organic Transformation, R. C. ラロック著等、VCH publisher Inc., 1989等）と同様の方法で加水分解することにより製造される。

[0161] 製造法8

式（7-1）で表される化合物のうち、式（8-3）で表される化合物は、例えば、下記に示される方法によって製造される。

[化24]



[式中、 R^4 、 p は前記〔1〕と同義であり； R^{102} 、 R^{103} は C_{1-6} アルキル基を表す。]

[0162] 工程8-1：化合物（8-3）の製造工程

化合物（8-3）は、不活性溶媒中、化合物（8-1）に酸性条件下、化合物（8-2）を作用させることにより製造される。

[0163] 酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸などが挙げられる。

反応温度は、特に限定されないが、通常 0°C から 150°C 、好ましくは 0°C から 100°C の範囲から選択される。反応時間は、通常5分から72時間、好ましくは30分から12時間である。

不活性溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、THF、トルエン、酢酸エチルおよびこれらの混合溶媒等が挙げられる。

[0164] 上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、中和、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、各中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

[0165] 光学活性な出発原料や中間体を用いることにより、あるいは最終品のラセミ体を光学分割することにより、本発明化合物の光学活性体を製造することができる。光学分割の方法としては、光学活性カラムを用いた物理的な分離方法、分別結晶化法等の化学的な分離方法が挙げられる。本発明化合物のジアステレオマーは、例えば、分別結晶化法によって製造される。

[0166] 式（1）で表される化合物の製薬学的に許容される塩は、例えば、水、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒中で、式（1）で表される化合物

と、製薬学的に許容される酸とを混合することにより製造される。

[0167] 本発明化合物は、例えば抗腫瘍剤（抗がん剤）として提供され、その適応されるがん種は問わないが、例えば、造血器腫瘍、固形がん等が挙げられる。具体的には、造血器腫瘍としては急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髓性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、骨髓腫を挙げることができ、固形がんとしては脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、腎細胞がん、前立腺がん、睾丸腫瘍、ウィルムス腫瘍、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉種、ユーイング肉腫、軟部肉腫等が挙げられる。

抗腫瘍剤の提供は、がんを予防及び／又は治療する目的で、がん腫を縮小若しくは消滅させるか又はがん腫の増大を一定以下に抑制する効果を期待するものである。なお、本発明において、「予防」とは、疾患を発症していない健常人に対して本発明の有効成分を投与する行為であり、例えば、疾患の発症を防止することを目的とするものである。「治療」とは、医師により疾患を発症していると診断をされた人（患者）に対して本発明の有効成分を投与する行為であり、例えば、疾患や症状を軽減すること、がん腫を増大させないこと又は疾患発症前の状態に戻すことを目的とするものである。また、投与の目的が疾患や症状の悪化防止又はがん腫の増大防止であっても、投与されるのが患者であれば、治療行為である。

[0168] 本発明化合物は、優れたCSCの自己複製能阻害作用を有することから、CSCに起因する、悪性腫瘍の持続的増殖、転移、および再発を抑制可能な新規抗腫瘍剤として期待できる。

[0169] 本発明化合物は、経口投与または非経口投与により、適当な剤形を用いて製剤にし、投与できる。剤形は、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、注射剤、貼付剤、パップ剤等が挙げられるがこれに限らない。製剤は、薬学的に許容される添加剤を用いて、公知の方法で製造される。

。

[0170] 添加剤は、目的に応じて、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、コーティング剤、溶解剤、溶解補助剤、増粘剤、分散剤、安定化剤、甘味剤、香料等を用いることができる。具体的には、例えば、乳糖、マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、部分 α 化デンプン、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク等が挙げられる。

[0171] 本発明化合物は、その効果の増強および／または副作用の軽減を目的として、他の薬物と併用して用いることができる。具体的には、本発明化合物は、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤または細胞増殖因子ならびにその受容体作用を阻害する薬剤等の薬物と併用して用いることができる。以下、本発明化合物と併用し得る薬物を併用薬物と略記する。

[0172] 併用薬物としては、例えば、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、セリンスレオニンキナーゼ、リン脂質キナーゼ、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン製剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、タンパク質翻訳後修飾阻害剤、及びその他の抗がん剤が挙げられる。

[0173] 本発明化合物および併用薬剤の投与期間は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明化合物と併用薬剤の合剤としてもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトであ

る場合、本発明化合物 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.01～100 重量部用いればよい。また、その副作用抑制の目的として、制吐剤、睡眠導入剤、抗痙攣薬などの薬剤（併用薬剤）と組み合わせて用いることができる。

[0174] 用量は、個々の化合物により、また患者の疾患、年齢、体重、性別、症状、投与経路等により変化するが、通常は成人（体重 50 kg）に対して、本発明化合物を、0.1～1000 mg/日、好ましくは 0.1～300 mg/日を 1 日 1 回または 2 ないし 3 回に分けて投与する。また、数日～数週に 1 回投与することもできる。

実施例

[0175] 以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例及び実施例において示された化合物名は、必ずしも IUPAC 命名法に従うものではない。

[0176] 本明細書において、以下の略語を使用することがある。

THF：テトラヒドロフラン

TFA：トリフルオロ酢酸

(Boc)₂O：二炭酸ジ-tert-ブチル

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

DEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン

EDCI：1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

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

HOBt：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HOBt·H₂O：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物

Me：メチル

Et：エチル

Ac：アセチル

Boc : tert-ブトキシカルボニル

SEM : 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル

DMAP : N,N-ジメチル-4-アミノピリジン

Rt : 保持時間

[0177] 化合物同定のLC/MS分析条件は以下の通りである。

LC/MS 測定法:

検出機器: ACQUITY (登録商標) SQ detector (Waters社)

HPLC : ACQUITY UPLC (登録商標) system

Column: Waters ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18(1.7 μ m, 2.1 mm X 30 mm)

Solvent: A液: 0.06%ギ酸/H₂O, B液: 0.06%ギ酸/MeCN

Gradient condition: 0.0-1.3 min Linear gradient from B 2% to 96%

Flow rate: 0.8 mL/min

UV: 220 nm and 254 nm

[0178] ただし、実施例38~41の化合物に関しては、以下のLC/MS分析条件を用いて同定を行った。

LC/MS 測定法:

検出機器: detector Perkin-Elmer Sciex API 150EX Mass spectrometer (40 eV)

HPLC : Shimadzu LC 10ATVP

Column: Shiseido CAPCELL PAK C18 ACR (S-5 μ m, 4.6 mm X 50 mm)

Solvent: A液: 0.035%TFA/MeCN, B液: 0.05%TFA/H₂O

Gradient condition: 0.0-0.5 min A 10%, 0.5-4.8 min Linear gradient from A 10% to 99%, 4.8-5.0 min A 99%

Flow rate: 3.5 mL/min

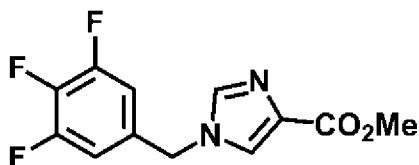
UV: 220 nm and 254 nm

[0179] 参考例1-1

メチル 1-(3, 4, 5-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール

－４－カルボキシレート

[化25]



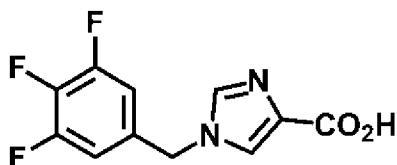
メチル－４－イミダゾールカルボキシレート（１４．０ｇ）のアセトニトリル（２００ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（１９．９ｇ）、ヨウ化カリウム（０．０９２ｇ）を加えた後、室温にて３，４，５－トリフルオロベンジルブロミド（１４．６ｍＬ）を滴下した。７０℃にて６時間攪拌した後、室温に冷却し、反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、ろ過、減圧濃縮した。得られた粗生成物をヘキサン／酢酸エチル（１／２，６０ｍＬ）で洗浄し、表題化合物（１４．０ｇ）を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 271.4/0.725

[0180] 参考例 １－２

１－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸

[化26]



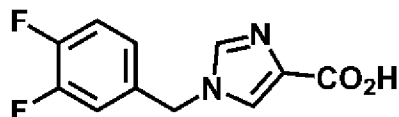
参考例 １－１ の化合物（４．７５ｇ）のメタノール／ＴＨＦ（５０ｍＬ／５０ｍＬ）溶液に２ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（１３．２ｍＬ）を加え、５０℃にて５時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水に溶解した後に、塩酸水溶液によってｐＨを５に調整した。沈殿した固体をろ取り、水およびヘキサンで洗浄後、５０℃で減圧乾燥し表題化合物（４．５２ｇ）を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 257.1/0.513

[0181] 参考例 2

1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

[化27]



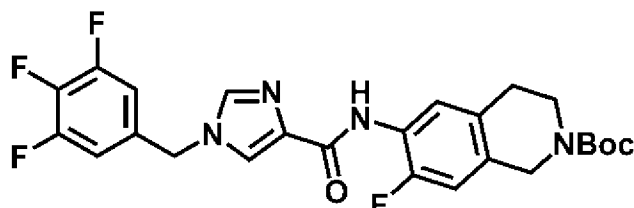
参考例 1 - 1 および参考例 1 - 2 に記載の方法に準じ、3, 4 - ジフルオロベンジルブロミドから表題化合物を得た。

LC-MS ($[M+H]^+/R_t$ (min)) : 239.1/0.460

[0182] 参考例 3

t e r t - ブチル 7 - フルオロ - 6 - ({ [1 - (3, 4, 5 - トリフルオロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] カルボニル } アミノ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシレート

[化28]



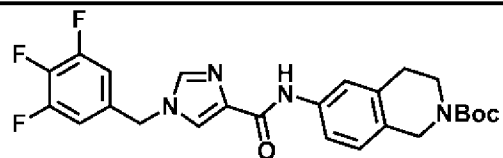
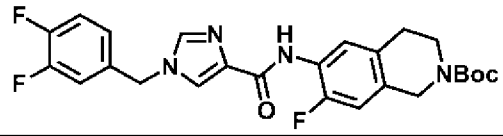
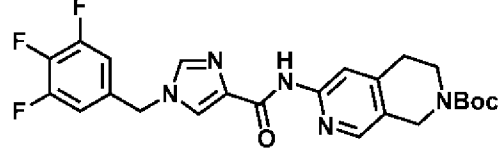
参考例 1 - 2 の化合物 (8 9 7 m g) の DMF (1 5 m L) 溶液に、t e r t - ブチル 6 - アミノ - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシレート (9 3 2 m g) 、 E D C I ・ H C l (8 0 5 m g) 、 H O B t (5 6 7 m g) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 2 2 m L) を加え 8 0 ° C で 7 時間攪拌した。反応混合物に水、水酸化ナトリウム水溶液を順に加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール) にて精製し、表題化合物 (1 . 5 0 g) を得た。

LC-MS ($[M+H]^+/R_t$ (min)) : 505.3/1.137

[0183] 参考例 4 ～ 6

参考例 3 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 4 ～ 6 の化合物を得た。

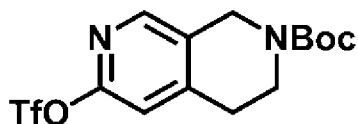
[表1]

参考例	化学構造式	LC-MS : [M+H] ⁺ /Rt (min)
4		487.6/1.084
5		487.0/1.112
6		488.3/1.006

[0184] 参考例 7

tert-ブチル 6- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} -3, 4-ジヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2 (1H) -カルボキシレート

[化29]



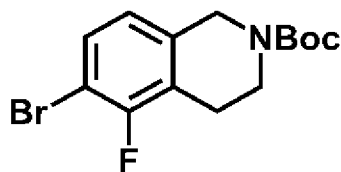
tert-ブチル 6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-2-カルボキシレート (1.73 g) のピリジン (20 mL) 溶液に、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.28 mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (1.72 g) を得た。

LC-MS ([M+H]⁺/Rt (min)) : 383.2/1.112

[0185] 参考例 8

tert-ブチル 6-ブロモ-5-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2-(1*H*)-カルボキシレート

[化30]



酢酸（15 mL）に水素化ホウ素ナトリウム（340 mg）を室温にて加えた。反応液に6-ブロモ-5-フルオロイソキノリン（1.0 g）を加え、室温にて15時間攪拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム（345 mg）を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をTHF（20 mL）に溶解した。そこに二炭酸ジ-*tert*-ブチル（2.04 g）、トリエチルアミン（3.1 mL）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物（1.17 g）を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 330.2/1.213

[0186] 参考例 9～10

参考例 8 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 9～10 の化合物を得た。

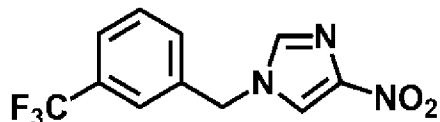
[表2]

参考例	化学構造式	LC-MS : $[M+H]^+$ /Rt (min)
9		330.1/1.244
10		330.4/1.217

[0187] 参考例 1 1 - 1

4-ニトロ-1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール

[化31]



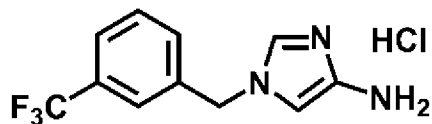
4-ニトロ-1H-イミダゾール (35.8 g)、3-トリフルオロメチルベンジルブロミド (75.7 g)、ヨウ化カリウム (0.131 g)、炭酸カリウム (48.1 g) とアセトニトリル (270 mL) を混合し、80℃で5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた固体にジイソプロピルエーテル (300 mL) を加え、室温で1時間撹拌した。析出した固体をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、50℃で減圧乾燥して表題化合物 (69.0 g) を得た。

LC-MS ([M+H]⁺/Rt (min)) : 272.1/0.835

[0188] 参考例 1 1 - 2

1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-4-アミン 塩酸塩

[化32]



参考例 1 1 - 1 の化合物 (34.0 g) の酢酸エチル (330 mL) 溶液にロジウム-活性炭素 (5%, 17.0 g) を加え、水素雰囲気下、室温で14時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、酢酸エチル (50 mL × 4) で洗浄後、ろ液に塩化水素 (4 mol/L in 酢酸エチル, 38.0 mL) を加えた。ろ液を減圧濃縮した後、得られた粗生成物に酢酸エチル (200 mL) とヘキサン (200 mL) を加え、室温で10分間撹拌した。

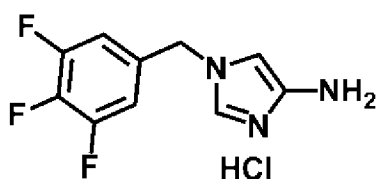
。析出した固体をろ取して、ヘキサン／酢酸エチル（１／１，２０ｍＬ×３）で洗浄後、得られた固体を４０℃で減圧乾燥し、表題化合物（３１．４ｇ）を得た。

LC-MS ($[M+H]^+/R_t$ (min)) : 242.1/0.548

[0189] 参考例 1 2

１－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン 塩酸塩

[化33]



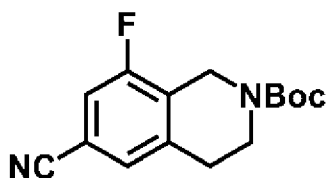
参考例 1 1－１ および 1 1－２ に記載の方法に準じ、３，４，５－トリフルオロベンジルブロミドから表題化合物を得た。

LC-MS ($[M+H]^+/R_t$ (min)) : 228.1/0.473

[0190] 参考例 1 3－１

tert-ブチル 6-シアノ-8-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

[化34]



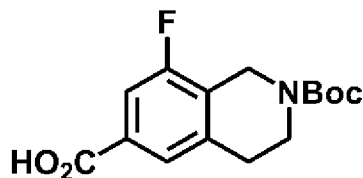
参考例 9 の化合物（１２４ｍｇ）の DMF（１ｍＬ）溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（４５ｍｇ）、シアン化亜鉛（５７ｍｇ）を加え、１２０℃にて８時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物（４８ｍｇ）を得た。

LC-MS ($[M+H]^+/R_t$ (min)) : 277.2/1.048

[0191] 参考例 1 3 - 2 - 1

2 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 8 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 4 -
テトラヒドロイソキノリン - 6 - カルボン酸

[化35]



参考例 1 3 - 1 の化合物 (2 . 1 3 g) の 2 - プロパノール (4 0 m L)
溶液に、水 (1 0 m L) 、水酸化ナトリウム (5 g) を加えて 1 1 0 ° C にて
1 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を飽和重曹水で抽出した。
水層を硫酸水素ナトリウムで酸性に調整し、クロロホルムにて抽出した。
得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧濃縮し、表題化合物 (2
. 5 4 g) を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 296.2/0.907

[0192] 参考例 1 3 - 2 - 2 ~ 1 3 - 2 - 4

参考例 1 3 - 1 及び 1 3 - 2 - 1 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物
を用いて、参考例 1 3 - 2 - 2 ~ 1 3 - 2 - 4 の化合物を得た。

[表3]

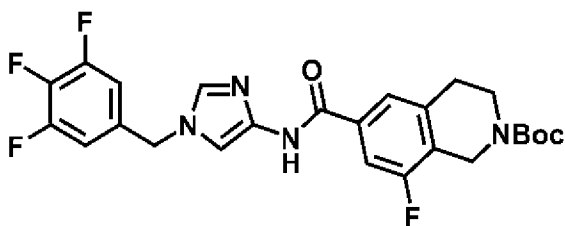
参考例	化学構造式	LC-MS : $[M+H]^+$ /Rt (min)
1 3 - 2 - 2		296.2/0.867
1 3 - 2 - 3		296.1/0.864
1 3 - 2 - 4		279.0/0.537

[0193] 参考例 1 3 - 3

t e r t - ブチル 8 - フルオロ - 6 - { [1 - (3 , 4 , 5 - トリフルオ

ロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] カルバモイル} - 3, 4 -
ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキシレート

[化36]



参考例 3 に記載の方法に準じ、参考例 1 3 - 2 - 1 の化合物と参考例 1 2
の化合物を用い、表題化合物を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 505.3/1.084

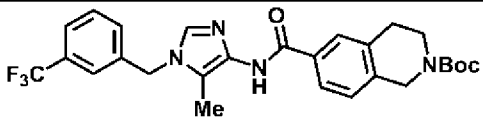
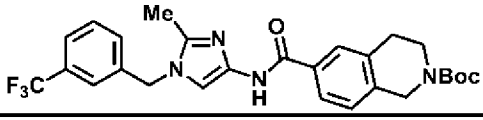
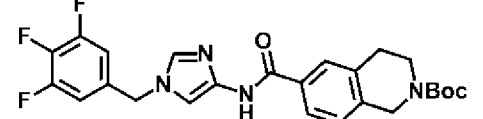
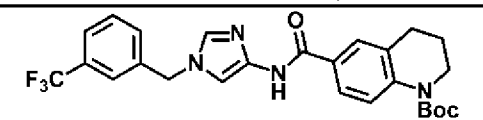
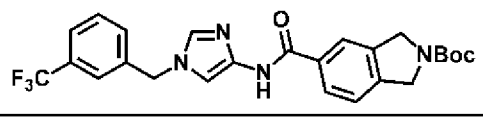
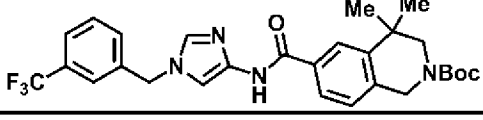
[0194] 参考例 1 4 ~ 3 1

参考例 3 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 1 4
~ 3 1 の化合物を得た。

[表4]

参考例	化学構造式	LC-MS : [M+H] ⁺ /Rt (min)
14		505.3/1.076
15		488.3/1.019
16		501.9/1.048
17		502.0/1.033
18		488.0/1.012
19		488.3/0.955
20		502.2/0.951
21		505.3/1.071
22		519.3/1.098
23		502.3/1.042
24		502.3/1.031
25		507.9/1.077

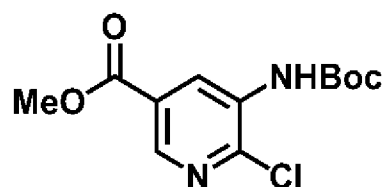
[表5]

参考例	化学構造式	LC-MS : [M+H] ⁺ /Rt (min)
2 6		515.3/1.149
2 7		515.3/0.966
2 8		487.4/1.014
2 9		501.4/1.070
3 0		487.3/1.023
3 1		529.6/1.147

[0195] 参考例 3 2 - 1

5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-クロロニコチン酸メチル

[化37]



5-アミノ-6-クロロニコチン酸メチル (325 mg) の THF (10 mL) 溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (760 mg)、DMAP (11 mg) を加え、室温にて15.5時間攪拌した。さらに二炭酸ジ-tert-ブチル (38 mg) を加え、60℃にて45分間攪拌した。室温に冷却後、溶媒を留去した。残渣にメタノール (5 mL)、炭酸カリウム (481 mg) を加え、室温にて2.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶

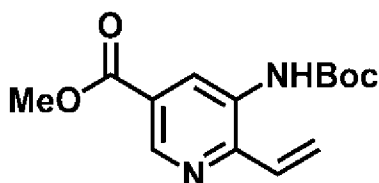
液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、表題化合物（321 mg）を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 287.1/0.985

[0196] 参考例 3 2 - 2

5 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 6 - エテニル - ニコチン酸メチル

[化38]



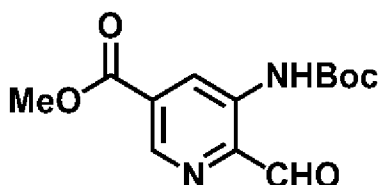
参考例 3 2 - 1 の化合物（321 mg）の 1, 2 - ジメトキシエタン（9 mL）／水（0.9 mL）混合液にビニルボロン酸ピナコールエステル（0.575 mL）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（129 mg）、炭酸カリウム（465 mg）を加え、マイクロ波照射下、120℃で1時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製し、表題化合物（207 mg）を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 279.5/0.885

[0197] 参考例 3 2 - 3

5 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 6 - ホルミル - ニコチン酸メチル

[化39]



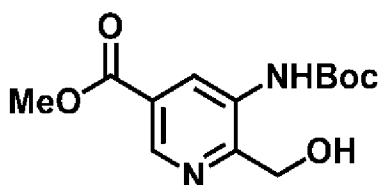
参考例 3 2 - 2 の化合物 (2 0 7 m g) のアセトン (8 m L) / 水 (4 m L) 混合液に過ヨウ素酸ナトリウム (6 5 9 m g) 、四酸化オスミウム (2 . 5 w t % i n t e r t - ブタノール, 0 . 7 1 m L) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製して表題化合物 (1 1 0 m g) を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 281.2/1.037

[0198] 参考例 3 2 - 4

5 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 6 - (ヒドロキシメチル) - ニコチン酸メチル

[化40]



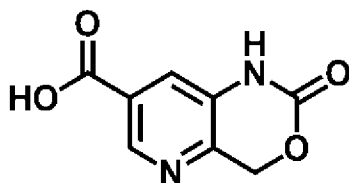
参考例 3 2 - 3 の化合物 (1 1 0 m g) のメタノール溶液に水素化ホウ素ナトリウムを加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮して表題化合物 (1 1 1 m g) を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 282.8/0.761

[0199] 参考例 3 2 - 5

2 - オキソー 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3 , 2 - d] [1 , 3] オキサジン - 7 - カルボン酸

[化41]



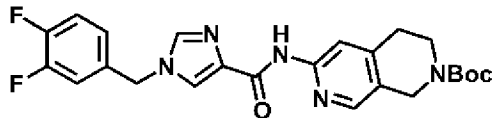
参考例 3 2 - 4 の化合物 (1 1 1 m g) の T H F (2 m L) / メタノール (4 m L) 溶液に 2 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 (0. 3 9 m L) を加え、室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物に 2 m o l / L 塩酸 (0. 2 5 m L) を加え、p H を 7 に調整した。反応混合物を減圧濃縮し、表題化合物 (7 6 m g) を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 195.1/0.325

[0200] 参考例 3 3

参考例 3 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 3 3 の化合物を得た。

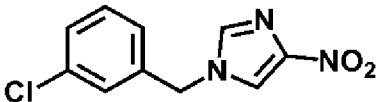
[表6]

参考例	化学構造式	LC-MS : $[M+H]^+$ /Rt (min)
3 3		470. 3/0. 976

[0201] 参考例 3 4

参考例 1 1 - 1 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 3 4 の化合物を得た。

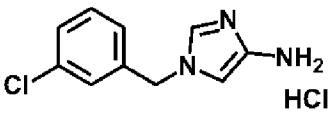
[表7]

参考例	化学構造式	LC-MS : $[M+H]^+$ /Rt (min)
3 4		238. 1/0. 776

[0202] 参考例 3 5

参考例 1 1 - 2 に記載の方法に準じ、参考例 3 4 の化合物より参考例 3 5 の化合物を得た。

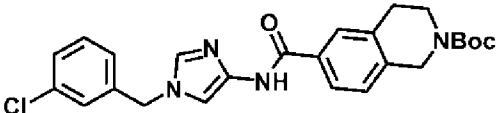
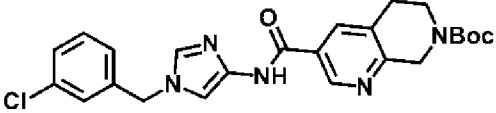
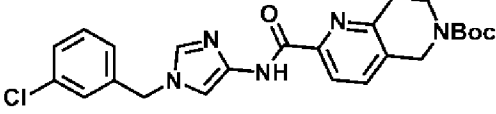
[表8]

参考例	化学構造式	LC-MS : [M+H] ⁺ /Rt (min)
3 5		208.1/0.460

[0203] 参考例 3 6 ~ 3 8

参考例 3 に記載の方法に準じ、参考例 3 5 の化合物と対応する原料化合物を用いて、参考例 3 6 ~ 3 8 の化合物を得た。

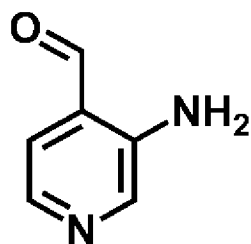
[表9]

参考例	化学構造式	LC-MS : [M+H] ⁺ /Rt (min)
3 6		467.4/1.033
3 7		468.4/0.940
3 8		468.4/1.020

[0204] 参考例 3 9 - 1

3-アミノピリジン-4-カルボアルデヒド

[化42]



(3-アミノピリジン-4-イル)-メタノール (10.4 g) と二酸化マンガン (50.3 g) のクロロホルム (100 mL) 溶液を、室温にて 1

8時間撹拌した。反応液をセライトろ過、濃縮し、表題化合物（10.1 g）を得た。

LC-MS ($[M+H]^+/R_t$ (min)) : 123.0/0.218

[0205] 参考例 39-2

エチル 1, 7-ナフチリジン-3-カルボキシレート 塩酸塩

[化43]



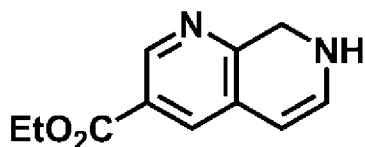
参考例 39-1 の化合物（10.1 g）と 3-エトキシアクリル酸エチル（13.8 mL）のクロロホルム（100 mL）溶液に、氷冷下、TFA（63.9 mL）を加え、加熱還流下 1 時間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルにて溶解後、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過、減圧濃縮した。得られた粗生成物を酢酸エチル（350 mL）に溶解後、4 mol/L 塩酸 酢酸エチル溶液（42 mL）を加え、1 時間撹拌した。得られた固体をろ過することで表題化合物（16.8 g）を得た。

LC-MS ($[M+H]^+/R_t$ (min)) : 203.1/0.619

[0206] 参考例 39-3

エチル 7, 8-ジヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキシレート

[化44]



参考例 39-2 の化合物（3.13 g）のメタノール（60 mL）溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（1.49 g）を加え、室温にて 30 分撹拌した。反応液に更に水素化ホウ素ナトリウム（0.8 g）を氷冷下に加え、30 分撹拌した。反応液を濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩

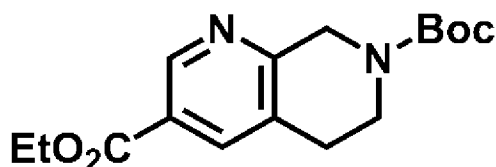
水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、濃縮し表題化合物（2.68 g）を得た。

LC-MS ($[M+H]^+/R_t$ (min)) : 205.1/0.420

[0207] 参考例 39-4

7-tert-ブチル 3-エチル 5,8-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-3,7(6H)-ジカルボキシレート

[化45]



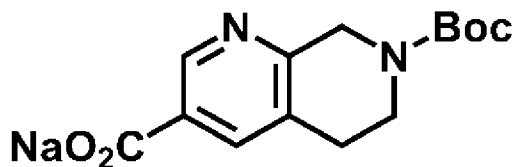
参考例 39-3 の化合物（2.68 g）、 Boc_2O （12.6 g）、パラジウム／炭素（1.6 g）の THF（100 mL）溶液を水素気流下、室温にて 18 時間撹拌した。反応液をセライトろ過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、表題化合物（1.51 g）を得た。

LC-MS ($[M+H]^+/R_t$ (min)) : 307.47/0.967

[0208] 参考例 39-5

ナトリウム 7-(tert-ブトキシカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-カルボキシレート

[化46]



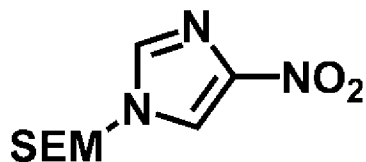
参考例 39-4 の化合物（1.51 g）の THF（20 mL）溶液に氷冷下、水（5 mL）及び 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液（1.5 mL）を加え、室温にて 7 時間撹拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄後、水相を濃縮することで表題化合物（1.51 g）を得た。

LC-MS ($[M+H]^+/R_t$ (min)) : 279.2/0.707

[0209] 参考例 40-1

4-ニトロ-1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-イミダゾール

[化47]



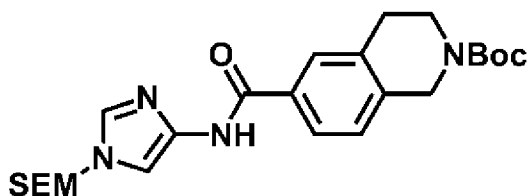
4-ニトロイミダゾールのDMF溶液 (50 mL) を、水素化ナトリウム (10.3 g) のDMF (50 mL) 溶液に氷冷下滴下し、氷冷下30分撹拌した。2- (トリメチルシリル) エトキシメチルクロライド (17.5 mL) を氷冷下滴下後、室温にて1時間撹拌した。メタノール (30 mL) と氷を反応液に加えた後、ヘキサン/酢酸エチル=1/1で水層を抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、ろ過、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (19.4 g) を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)): 244.1/0.929

[0210] 参考例 40-2

tert-ブチル 6- [(1- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -1H-イミダゾール-4-イル) カルバモイル] -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボキシレート

[化48]



参考例 40-1 の化合物 (3.01 g) とパラジウム/炭素 (1.57 g) の酢酸エチル (30 mL) 溶液を水素雰囲気下、室温にて6時間撹拌した。反応液をセライトろ過した。得られたろ液にWSC (2.48 g)、2-

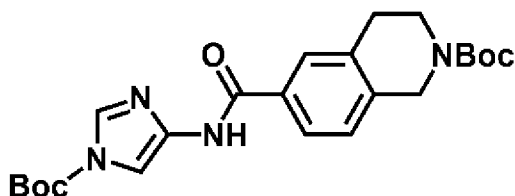
(tert-ブトキシカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボン酸 (2.29 g)、DIEA (4.33 mL) を加え室温にて18時間攪拌した。反応液を飽和重層水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸水素ナトリウムで乾燥、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することで表題化合物 (2.95 g) を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 473.4/1.106

[0211] 参考例 40-3

tert-ブチル 6- { [1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-イミダゾール-4-イル] カルバモイル } -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシレート

[化49]



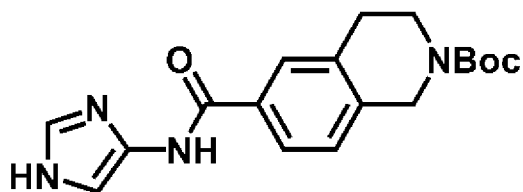
参考例 40-2 の化合物 (1.08 g) の 4 mol/L 塩酸ジオキサン (50 mL) 溶液を、加熱還流下 8 時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に (Boc)₂O (2.11 g) とトリエチルアミン (1.6 mL) を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (0.35 g) を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 443.4/1.085

[0212] 参考例 40-4

tert-ブチル 6-(1H-イミダゾール-4-イルカルバモイル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボキシレート

[化50]



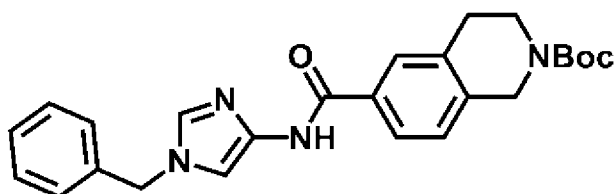
参考例40-3の化合物(0.35g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、氷冷下5mole/L水酸化ナトリウム水溶液(0.5mL)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機相を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、ろ過、減圧濃縮し表題化合物(0.26g)を得た。

LC-MS ($[M+H]^+/R_t$ (min)): 343.2/0.697

[0213] 参考例40-5

tert-ブチル 6-[(1-ベンジル-1H-イミダゾール-4-イル)カルバモイル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

[化51]



参考例40-4の化合物(0.07g)のDMF(1mL)溶液に炭酸ナトリウム(0.03g)およびベンジルブロミド(0.04g)を加え、100℃にて4時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、表題化合物(0.03g)を得た。

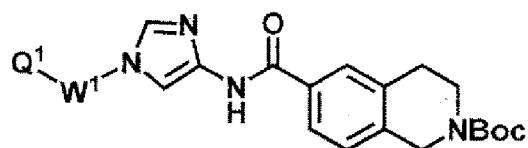
LC-MS ($[M+H]^+/R_t$ (min)): 433.4/0.903

[0214] 参考例41~62

参考例40-5に記載の方法に準じ、参考例40-4の化合物と対応する

原料化合物を用いて、参考例 4 1 ～ 6 2 の化合物を得た。

[表10]

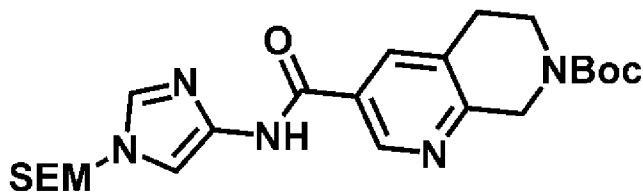


参考例	Q ¹ -W ¹ -	LC-MS : [M+H] ⁺ /Rt (min)	参考例	Q ¹ -W ¹ -	LC-MS : [M+H] ⁺ /Rt (min)
4 1		451. 3/0. 981	5 2		501. 4/1. 139
4 2		469. 4/1. 014	5 3		463. 4/1. 019
4 3		469. 4/1. 019	5 4		439. 4/0. 960
4 4		517. 4/1. 096	5 5		453. 4/1. 021
4 5		447. 3/1. 020	5 6		467. 3/1. 006
4 6		451. 3/0. 988	5 7		458. 3/0. 896
4 7		463. 3/1. 001	5 8		525. 4/1. 094
4 8		451. 3/1. 013	5 9		485. 3/1. 028
4 9		447. 3/1. 057	6 0		485. 3/1. 040
5 0		447. 1/1. 093	6 1		519. 3/1. 049
5 1		501. 4/1. 128	6 2		535. 3/1. 200

[0215] 参考例 6 3 - 1

tert-ブチル 3-[(1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-4-イル)カルバモイル]-5, 8-ジヒドロ-1, 7-ナフチリジン-7(6H)-カルボキシレート

[化52]



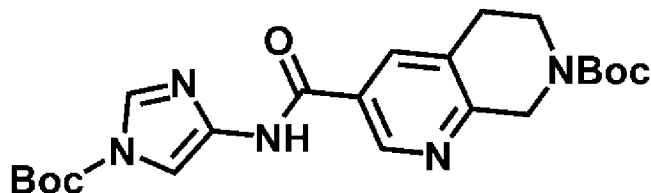
参考例 40-2 に記載の方法に準じ、参考例 39-5 の化合物と参考例 40-1 の化合物を用いて、表題化合物を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 474.4/1.012

[0216] 参考例 63-2

tert-ブチル 3- { [1- (tert-ブトキシカルボニル) -1H-イミダゾール-4-イル] カルバモイル} -5, 8-ジヒドロ-1, 7-ナフチリジン-7 (6H) -カルボキシレート

[化53]

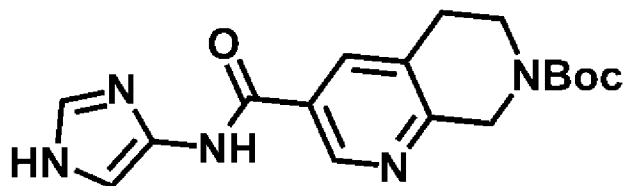


参考例 40-3 に記載の方法に準じ、参考例 63-1 の化合物より表題化合物を得た。

[0217] 参考例 63-3

tert-ブチル 3- (1H-イミダゾール-4-イルカルバモイル) -5, 8-ジヒドロ-1, 7-ナフチリジン-7 (6H) -カルボキシレート

[化54]



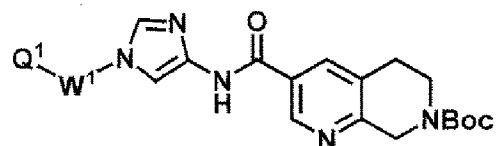
参考例 40-4 に記載の方法に準じ、参考例 63-2 の化合物より表題化合物を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 344.2/0.572

[0218] 参考例 6 4 ～ 8 8

参考例 4 0 – 5 に記載の方法に準じ、参考例 6 3 – 3 の化合物と対応する原料化合物を用いて、参考例 6 4 ～ 8 8 の化合物を得た。

[表11]

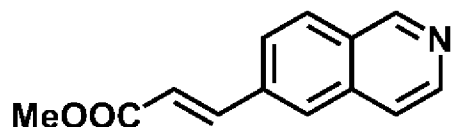


参考例	Q^1-W^1-	LC-MS : [M+H] ⁺ /Rt (min)	参考例	Q^1-W^1-	LC-MS : [M+H] ⁺ /Rt (min)
6 4		452. 4/0. 851	7 7		434. 3/0. 850
6 5		470. 3/0. 890	7 8		448. 3/0. 895
6 6		470. 3/0. 897	7 9		452. 4/0. 866
6 7		518. 3/0. 987	8 0		502. 3/0. 960
6 8		526. 4/1. 038	8 1		459. 3/0. 819
6 9		486. 3/0. 951	8 2		502. 3/0. 969
7 0		466. 3/0. 953	8 3		468. 3/0. 933
7 1		520. 3/0. 971	8 4		484. 4. /0. 966
7 2		536. 3/1. 022	8 5		549. 4/0. 951
7 3		440. 4/0. 931	8 6		448. 3/0. 909
7 4		454. 4/1. 010	8 7		462. 4. /0. 906
7 5		435. 4/0. 635	8 8		552. 3/1. 067
7 6		464. 3/0. 863			

[0219] 参考例 89-1

メチル (2E)-3-(イソキノリン-6-イル) プロプ-2-エノエート

[化55]



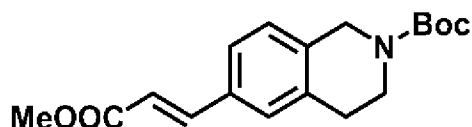
6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソキノリン (0.98 g) の DMF (10 mL) 溶液に、酢酸パラジウム (0.09 g)、酢酸銅 (1.40 g)、酢酸リチウム・二水和物 (0.78 g)、アクリル酸メチル (334 μ L) を加えた後、100℃にて4時間撹拌した。反応溶液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することで、表題化合物 (0.46 g) を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 214.1/0.475

[0220] 参考例 89-2

tert-ブチル 6-[(1E)-3-メトキシ-3-オキソプロプ-1-エン-1-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

[化56]



参考例 89-1 の化合物 (0.46 g) の酢酸 (1 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.10 g) を加え、室温にて30分撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした後に、THF (10 mL)、 Boc_2O (0.49 g) を加え、室温にて16時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ

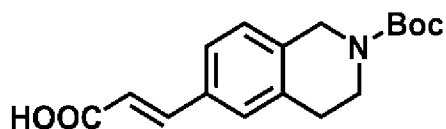
サン／酢酸エチル）で精製することで、表題化合物（0.03 g）を得た。

LC-MS ($[M+H]^+/R_t$ (min)) : 318.2/1.103

[0221] 参考例 89-3

(2E)-3-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]プロプ-2-エノイックアシッド

[化57]



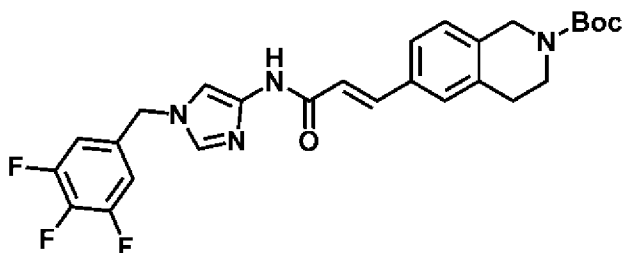
参考例 89-2 の化合物（0.03 g）の THF（4 mL）および水（1 mL）溶液に氷冷下、水酸化リチウム（0.01 g）を加え、室温にて 13 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した後、ジエチルエーテルにて洗浄した。得られた水相を硫酸水素ナトリウムで酸性にした後、クロロホルムにて抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮することで表題化合物（0.03 g）を得た。

LC-MS ($[M-H]^-/R_t$ (min)) : 302.5/0.916

[0222] 参考例 89-4

tert-ブチル 6-[(1E)-3-オキソ-3-{[1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]アミノ}プロプ-1-エン-1-イル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

[化58]



参考例 3 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、表題化合物

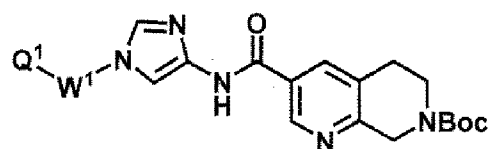
を得た。

LC-MS ($[M+H]^+/Rt$ (min)) : 513.0/1.084

[0223] 参考例 90～98

参考例 40～5に記載の方法に準じ、参考例 63-3の化合物と対応する原料化合物を用いて、参考例 90～98の化合物を得た。

[表12]

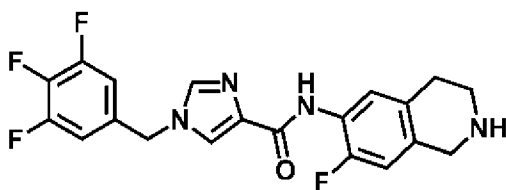


参考例	Q^1-W^1-	LC-MS : $[M+H]^+/Rt$ (min)	参考例	Q^1-W^1-	LC-MS : $[M+H]^+/Rt$ (min)
90		493.3/0.879	95		442.4/0.858
91		512.3/0.779	96		479.3/0.867
92		477.4/1.031	97		453.3/1.060
93		465.4/0.902	98		448.4/1.200
94		479.3/0.934			

[0224] 実施例 1

N-(7-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

[化59]



参考例 3 の化合物 (1.5 g) のメタノール (40 mL) 溶液に、4 mol/L 塩酸ジオキサン (2.97 mL) を加え室温で終夜攪拌した。反応混

合物を減圧濃縮した後、水と200 mL水酸化ナトリウム水溶液を加えた。沈殿した固体をろ取し、水、ヘキサン／酢酸エチル（2／1）で洗浄後、減圧乾燥し、表題化合物（0.89 g）を得た。

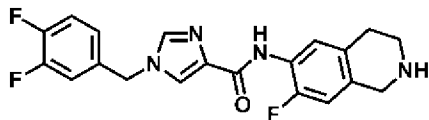
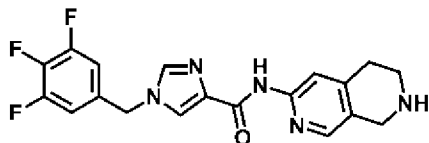
LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 405.2/0.665

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 9.27 (1H, s), 7.96–7.93 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.43–7.34 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 5.23 (2H, s), 3.75 (2H, s), 2.90–2.86 (2H, m), 2.62–2.57 (2H, m).

[0225] 実施例2～3

実施例1に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物を用いて、実施例2～3の化合物を得た。

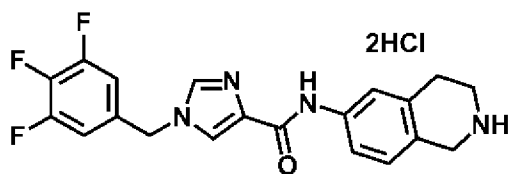
[表13]

実施例	化学構造式	機器分析データ
2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 9.28 (1H, s), 7.96–7.93 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.53–7.42 (2H, m), 7.22–7.18 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 5.24 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.93–2.89 (2H, m), 2.65–2.59 (2H, m). LC-MS : $[M+H]^+$ /Rt (min) : 387.0/0.660
3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 9.30 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.43–7.37 (2H, m), 5.23 (2H, s), 3.78 (2H, s), 2.92–2.88 (2H, m), 2.71–2.66 (2H, m). LC-MS : $[M+H]^+$ /Rt (min) : 388.2/0.601

[0226] 実施例4

N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-1-(3, 4, 5-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド 二塩酸塩

[化60]



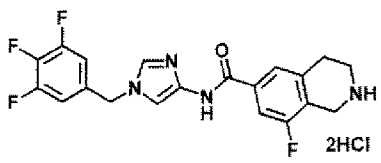
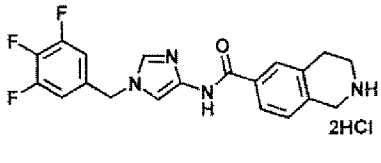
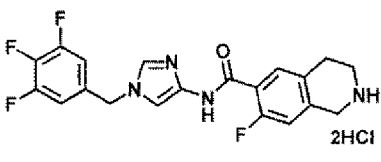
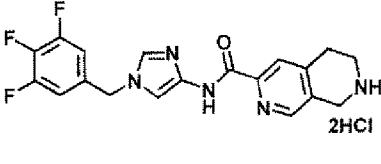
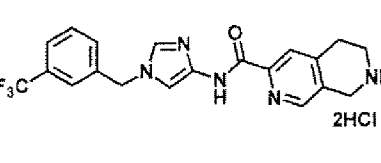
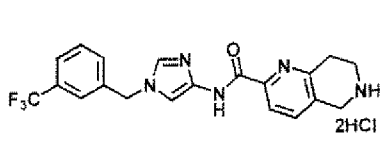
参考例 4 の化合物（75 mg）のメタノール（5 mL）溶液に、4 mol/L 塩酸ジオキサン（0.12 mL）を加え 80℃にて攪拌した。沈殿した固体をろ取り、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥し、表題化合物（35.8 mg）を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 387.2/0.615

[0227] 実施例 5 ～ 15

実施例 4 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より実施例 5 ～ 15 の化合物を得た。

[表14]

実施例	化学構造式	機器分析データ
5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.94 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.33–7.30 (2H, m), 5.44 (2H, s), 4.46 (2H, s), 3.56 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.24 (2H, t, $J = 6.0$ Hz). LC-MS ($[\text{M}+\text{H}]^+$ /Rt (min)): 405.2/0.645
6		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.89 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.87 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33–7.27 (2H, m), 5.43 (2H, s), 4.46 (2H, s), 3.56 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.22 (2H, t, $J = 6.4$ Hz). LC-MS ($[\text{M}+\text{H}]^+$ /Rt (min)): 387.2/0.635
7		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 7.77 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.58 (1H, s), 7.27–7.22 (4H, m), 5.37 (2H, s), 4.44 (2H, s), 3.54 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.16 (2H, t, $J = 6.4$ Hz). LC-MS ($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ /Rt (min)): 203.1/0.620
8		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.90 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.61 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.35–7.28 (2H, m), 5.43 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.58 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.26 (2H, t, $J = 6.4$ Hz). LC-MS ($[\text{M}+\text{H}]^+$ /Rt (min)): 388.2/0.554
9		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.94 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.76–7.65 (4H, m), 5.55 (2H, s), 4.53 (2H, s), 3.58 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.26 (2H, t, $J = 6.4$ Hz). LC-MS ($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ /Rt (min)): 201.7/0.659
10		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.84 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.75–7.64 (4H, m), 5.54 (2H, s), 4.53 (2H, s), 3.69 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.36 (2H, t, $J = 6.4$ Hz). LC-MS ($[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ /Rt (min)): 201.7/0.620

[表15]

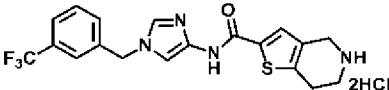
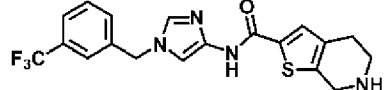
実施例	化学構造式	機器分析データ
1 1		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.80 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.33–7.26 (2H, m), 5.42 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.70 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.37 (2H, t, $J = 6.4$ Hz). LC-MS: $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}$ (min): 194.7/0.636
1 2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 9.03 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.32 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.44 (2H, s), 4.50 (2H, s), 3.61 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.26 (2H, t, $J = 6.4$ Hz). LC-MS: $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}$ (min): 194.7/0.624
1 3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 9.00 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.76 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.78–7.57 (4H, m), 7.56 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 5.51 (2H, s), 4.48 (2H, s), 3.60 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.24 (2H, t, $J = 6.4$ Hz). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}$ (min): 402.3/0.590
1 4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.72 (1H, s), 7.77 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.29–7.24 (3H, m), 5.39 (2H, s), 4.47 (2H, s), 3.58 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.15 (2H, t, $J = 6.4$ Hz). LC-MS: $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}$ (min): 203.1/0.650
1 5		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 8.83 (1H, s), 7.80–7.61 (5H, m), 7.59 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.52 (2H, s), 4.47 (2H, s), 3.58 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.15 (2H, t, $J = 6.4$ Hz). LC-MS: $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}$ (min): 210.1/0.708

[0228] 実施例 1 6 ~ 1 7

参考例 3 の方法に準じ、対応する中間体を合成した後、精製することなく

実施例 4 に記載の方法に準じ、対応する中間体より実施例 16～17 の化合物を得た。

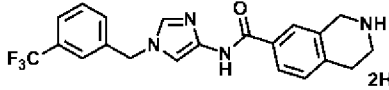
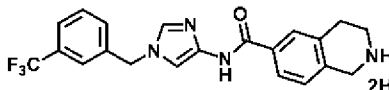
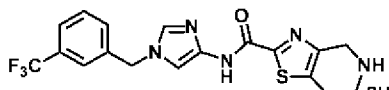
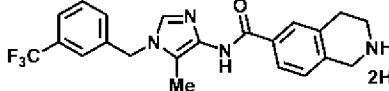
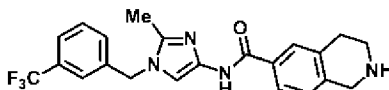
[表16]

実施例	化学構造式	機器分析データ
16		LC-MS : [M+2H] ²⁺ /Rt (min) : 204.2/0.632
17		LC-MS : [M+2H] ²⁺ /Rt (min) : 204.2/0.634

[0229] 実施例 18～22

実施例 4 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より実施例 18～22 の化合物を得た。

[表17]

実施例	化学構造式	機器分析データ
18		LC-MS : [M+H] ⁺ /Rt (min) : 401.3/0.588
19		LC-MS : [M+2H] ²⁺ /Rt (min) : 201.2/0.663
20		LC-MS : [M+H] ⁺ /Rt (min) : 408.2/0.603
21		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : 8.93 (1H, s), 7.91–7.88 (2H, m), 7.78–7.60 (4H, m), 7.42 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.57 (2H, s), 4.47 (2H, s), 3.56 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.22 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.21 (3H, d, J = 1.2 Hz). LC-MS : [M+2H] ²⁺ /Rt (min) : 208.2/0.668
22		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : 7.88–7.85 (2H, m), 7.75–7.73 (2H, m), 7.68–7.60 (2H, m), 7.42–7.38 (2H, m), 5.49 (2H, s), 4.46 (2H, s), 3.55 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.21 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.68 (3H, d, J = 2.4 Hz). LC-MS : [M+2H] ²⁺ /Rt (min) : 208.2/0.583

[0230] 実施例 23～24

参考例 3 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物と対応する原料化合物より実施例 23～24 の化合物を得た。

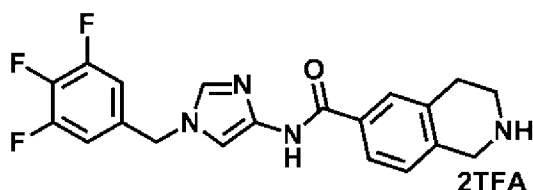
[表18]

実施例	化学構造式	LC-MS : [M+H] ⁺ /Rt (min)
23		401.9/0.844
24		418.2/0.711

[0231] 実施例 25

N-[1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1H-イミダゾール-4-イル]-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド) ニトリフルオロ酢酸塩

[化61]



参考例 28 の化合物 (103 mg) のクロロホルム (9 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にヘキサン・酢酸エチル混合溶媒を加え室温にて 1 時間攪拌した。得られた固体をろ取し、減圧乾燥することで表題化合物 (91 mg) を得た。

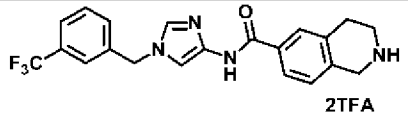
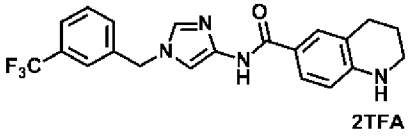
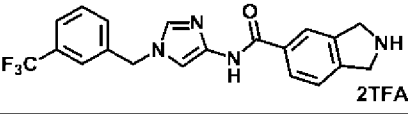
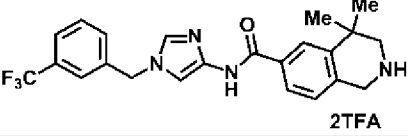
LC-MS ([M+2H]²⁺/Rt (min)): 194.1/0.580

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.85–7.83 (2H, m), 7.47 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.14 (dd, 2H, J = 8.4, 6.8 Hz), 5.26 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.55 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.20 (t, 2H, J = 6.4 Hz).

[0232] 実施例 26～29

実施例 25 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より実施例 26～29 の化合物を得た。

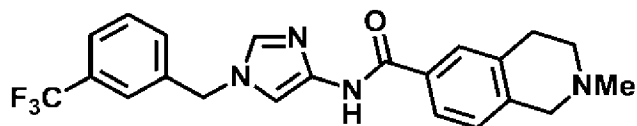
[表19]

実施例	化学構造式	機器分析データ
26		LC-MS : [M+H] ⁺ /Rt (min) : 401.3/0.588
27		LC-MS : [M+H] ⁺ /Rt (min) : 401.3/0.899
28		LC-MS : [M+2H] ²⁺ /Rt (min) : 194.5/0.601
29		LC-MS : [M+H] ⁺ /Rt (min) : 429.3/0.706

[0233] 実施例 30

2-メチル-N- {1- [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1H-イミダゾール-4-イル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド

[化62]



実施例 26 の化合物 (33 mg) の THF (1 mL) 溶液にホルムアルデヒド水溶液 (1 mL) と水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (23 mg) を加え、室温にて 19 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解し飽和重曹水と飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製し、表題化合物 (12

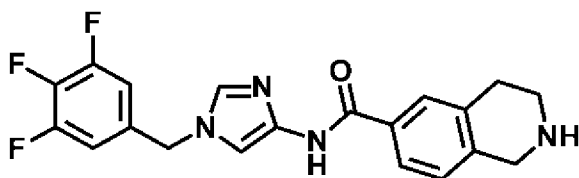
mg) を得た。

LC-MS ($[M+H]^+/Rt$ (min)): 415.6/0.575

[0234] 実施例 3 1

N- [1- (3, 4, 5-トリフルオロベンジル) -1H-イミダゾール-4-イル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド

[化63]



実施例 25 の化合物 (80 mg) の酢酸エチル (100 mL) 懸濁液を飽和重曹水にて洗浄し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して表題化合物 (50 mg) を得た。

LC-MS ($[M+2H]^{2+}/Rt$ (min)): 194.1/0.580

[0235] 実施例 3 2 ~ 3 4

実施例 3 1 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より実施例 3 2 ~ 3 4 の化合物を得た。

[表20]

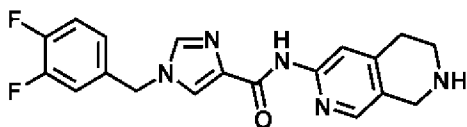
実施例	化学構造式	機器分析データ
3 2		LC-MS : $[M+H]^+ /Rt$ (min) : 429.3/0.706
3 3		LC-MS : $[M+2H]^{2+} /Rt$ (min) : 194.5/0.601
3 4		LC-MS : $[M+2H]^{2+} /Rt$ (min) : 201.2/0.617

[0236] 実施例 3 5

1- (3, 4-ジフルオロベンジル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒド

ロー 2, 7-ナフチリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

[化64]



参考例 33 の化合物 (111 mg) のメタノール (4 mL) 溶液に、4 mol/L 塩酸ジオキサン (1.66 mL) を加え室温で終夜撹拌した。その後、50℃にて6時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、水と2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。沈殿した固体をろ取し、水、ヘキサン/酢酸エチル (2/1) で洗浄した。得られた粗生成物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) により精製し、表題化合物 (29.5 mg) を得た。

LC-MS ([M+H]⁺/Rt (min)) : 370.2/0.618

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 9.31 (1H, s), 8.02-7.97 (3H, m), 7.90 (1H, s), 7.57-7.41 (2H, m), 7.25-7.21 (2H, m), 5.26 (2H, s), 3.79 (2H, s), 2.93-2.89 (2H, m), 2.72-2.68 (2H, m).

[0237] 実施例 36～42

参考例 3 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より実施例 36～42 の化合物を得た。

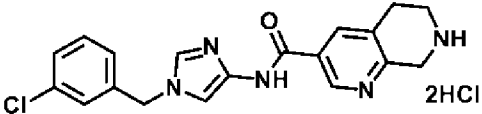
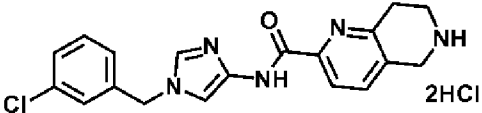
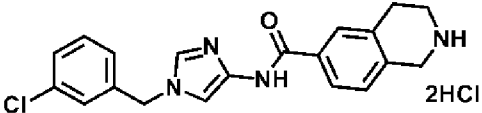
[表21]

実施例	化学構造式	LC-MS : [M+H] ⁺ /Rt (min)
36		416.3/0.754
37		401.2/0.715
38		382.1/3.23
39		396.1/3.21
40		418.0/3.58
41		380.2/3.23
42		404.9/0.781

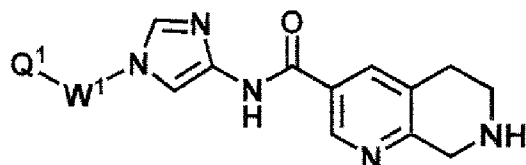
[0238] 実施例 43～70

実施例 4 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より実施例 43～70 の化合物を得た。

[表22]

実施例	化学構造式	LC-MS : [M+H] ⁺ /Rt (min)
4 3		368.2/0.563
4 4		368.2/0.577
4 5		367.2/0.569

[表23]



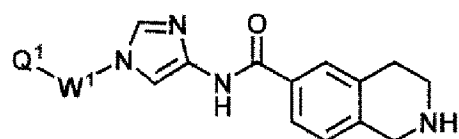
実施例	Q¹-W¹-	LC-MS : [M+H]⁺/Rt (min)	実施例	Q¹-W¹-	LC-MS : [M+H]⁺/Rt (min)
46		352.2/0.491	59		334.3/0.466
47		370.3/0.524	60		348.4/0.534
48		379.3/0.523	61		352.3/0.487
49		418.3/0.641	62		402.4/0.595
50		426.3/0.664	63		359.3/0.443
51		386.2/0.584	64		402.3/0.610
52		386.2/0.580	65		368.3/0.567
53		420.3/0.616	66		384.4/0.618
54		436.2/0.661	67		349.3/0.324
55		340.3/0.520	68		348.3/0.536
56		354.4/0.617	69		362.3/0.531
57		335.3/0.280	70		452.3/0.687
58		364.4/0.498			

[0239] 実施例 71 ~ 93

実施例 1 に記載の方法に準じ、対応する参考例（実施例）の化合物より実

施例 7 1 ～ 9 3 の化合物を得た。

[表24]



実施例	Q¹-W¹-	LC-MS : [M+H]⁺/Rt (min)	実施例	Q¹-W¹-	LC-MS : [M+H]⁺/Rt (min)
7 1		333. 2/0. 558	8 3		401. 3/0. 627
7 2		351. 3/0. 581	8 4		363. 2/0. 494
7 3		369. 2/0. 633	8 5		339. 2/0. 568
7 4		369. 2/0. 626	8 6		353. 3/0. 633
7 5		417. 3/0. 744	8 7		367. 1/0. 562
7 6		347. 3/0. 626	8 8		358. 4/0. 444
7 7		351. 2/0. 593	8 9		425. 3/0. 691
7 8		363. 3/0. 660	9 0		385. 3/0. 587
7 9		351. 2/0. 668	9 1		385. 2/0. 590
8 0		347. 3/0. 739	9 2		419. 3/0. 629
8 1		347. 2/0. 551	9 3		435. 2/0. 663
8 2		401. 3/0. 609			

[0240] 実施例 9 4 ～ 1 0 7

実施例 1 または 4 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より実施例 9 4 ～ 1 0 7 の化合物を得た。

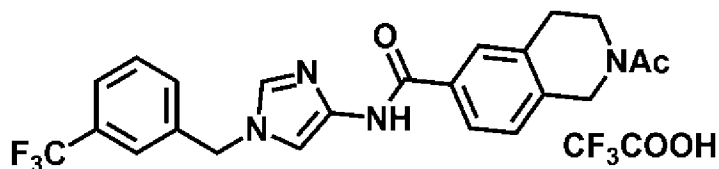
[表25]

実施例	化学構造式	機器分析データ
94		LC-MS ($[M+2H]^{2+}$ /Rt (min)) : 197.3/0.510
95		LC-MS ($[M+2H]^{2+}$ /Rt (min)) : 193.2/0.575
96		LC-MS ($[M+2H]^{2+}$ /Rt (min)) : 246.1/0.669
97		LC-MS ($[M+2H]^{2+}$ /Rt (min)) : 208.2/0.656
98		LC-MS ($[M+2H]^{2+}$ /Rt (min)) : 216.3/0.638
99		LC-MS ($[M+2H]^{2+}$ /Rt (min)) : 210.2/0.658
100		LC-MS ($[M+2H]^{2+}$ /Rt (min)) : 226.2/0.740
101		LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 401.2/0.656
102		LC-MS ($[M+2H]^{2+}$ /Rt (min)) : 201.2/0.630
103		LC-MS ($[M+2H]^{2+}$ /Rt (min)) : 192.2/0.607
104		LC-MS ($[M+2H]^{2+}$ /Rt (min)) : 196.2/0.574
105		LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 376.3/0.426
106		LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 334.2/0.296
107		LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 349.2/0.416

[0241] 実施例 108

2-アセチル-N- {1- [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1H-イミダゾール-4-イル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

[化65]



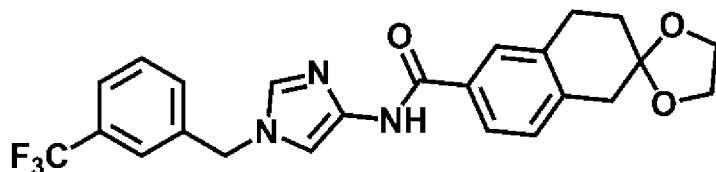
実施例26 (0.03 g) のTHF溶液 (1 mL) にピリジン (25 μ L) 及び無水酢酸 (12 μ L) を加え室温にて3時間撹拌した。反応液を濃縮後、逆相HPLC (移動相は0.05 %TFA/水及び0.035 %TFA/アセトニトリル) にて精製し、表題化合物 (0.02 g) を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 443.3/0.825

[0242] 実施例109

N- {1- [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1H-イミダゾール-4-イル} -3', 4'-ジヒドロ-1'H-スピロ [1, 3-ジオキサラン-2, 2'-ナフタレン] -6'-カルボキサミド

[化66]



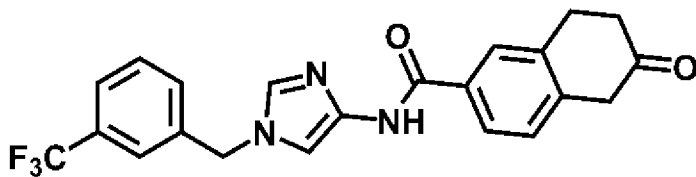
参考例3に記載の方法に準じ、参考例11-2およびUS5786356に記載の化合物を用いて、表題化合物を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 458.4/0.870

[0243] 実施例110

6-オキソ-N- {1- [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1H-イミダゾール-4-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド

[化67]



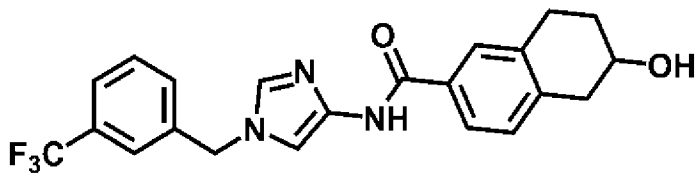
実施例109の化合物（0.20g）の4mol/L塩酸ジオキサン（4mL）および水（1mL）混合溶媒溶液を、室温にて20時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水及び飽和食塩水にて洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）にて精製することで、表題化合物（0.15g）を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 414.2/0.805

[0244] 実施例111

6-ヒドロキシ-N- {1- [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1H-イミダゾール-4-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド

[化68]



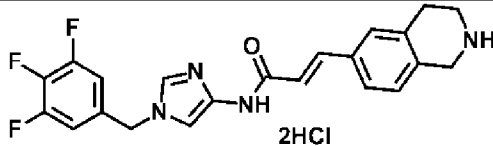
実施例110の化合物（0.06g）のメタノール溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（0.01g）を加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、水及び飽和食塩水にて洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）にて精製することで、表題化合物（0.06g）を得た。

LC-MS ($[M+H]^+$ /Rt (min)) : 416.3/0.754

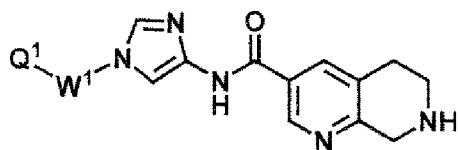
[0245] 実施例112～121

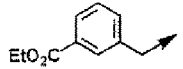
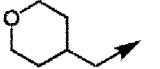
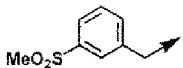
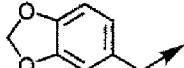
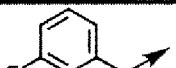
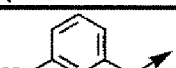
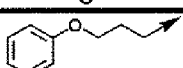
実施例 4 に記載の方法に準じ、対応する参考例の化合物より実施例 1 1 2 ~ 1 2 1 の化合物を得た。

[表26]

実施例	化学構造式	機器分析データ
1 1 2		LC-MS ($[M+2H]^{2+}/Rt$ (min)) : 207.2/0.649

[表27]



実施例	Q¹-W¹-	LC-MS : [M+H]⁺/Rt (min)	実施例	Q¹-W¹-	LC-MS : [M+H]⁺/Rt (min)
1 1 3		392.3/0.562	1 1 8		342.3/0.430
1 1 4		412.3/0.472	1 1 9		378.3/0.517
1 1 5		477.4/1.031	1 2 0		352.3/0.615
1 1 6		364.3/0.572	1 2 1		348.3/0.647
1 1 7		378.3/0.579			

[0246] 試験例 1 : がん細胞スフィア形成能抑制試験

CSCの特性の一つである、細胞の自己複製能の測定法として確立され信頼できる手法として、血清非存在下、非接着状態でのがん細胞スフィア形成能測定が挙げられる (Cancer Res 65, 5506-5511 (2005))。HCT-116細胞はアメリカ培養細胞系統保存機関(ATCC)より入手した。HCT-116細胞は10% ウシ胎児血清 (FBS)、1% ペニシリン/ストレプトマイシン含有McCoy's 5a培地を用い、37℃、5% CO₂存在下にて培養した。HCT-116細胞を2% B27 supplement(GIBC0)、20 ng/mL 上皮細胞成長因子(EGF) (peprotech)、10 ng/mL 塩基性線

維芽細胞増殖因子(bFGF) (peprotech)、5 $\mu\text{g/mL}$ インスリン(Sigma)、1% ペニシリン/ストレプトマイシンを含むDMEM/F12培地にて、350-800 cells/well となるように384 Well Black Clear Bottom Ultra-Low Attachment Microplate (Corning Cat. No.3827)に播種した。DMSO終濃度が0.1%となるように被験物質を添加し4日間培養した。その後、CellTiter-Glo (登録商標) Luminescent Cell Viability Assay (Promega) を用いて生細胞数を計測し、各被験物質の50%細胞増殖を抑制する濃度 (Sphere IC₅₀値 ; $\mu\text{mol/L}$) を算出した。

[0247] 実施例で得られた各化合物について、試験例1に示す試験を行った。各被験物質の50%細胞増殖を抑制する濃度 (Sphere IC₅₀値 ; $\mu\text{mol/L}$) について下表に示す。

[表28]

実施例	IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)	実施例	IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)
1	0.08	16	5.85
2	0.66	17	0.62
3	0.06	18	0.67
4	0.66	20	65.15
5	0.07	21	6.20
6	0.06	22	0.20
7	0.39	23	4.94
8	0.09	24	0.52
9	0.07	25	0.06
10	0.04	26	0.08
11	0.05	27	0.69
12	0.07	30	6.16
13	0.03	32	72.29
14	0.43	33	1.48
15	0.36	35	0.08

[表29]

実施例	IC ₅₀ (μmol/L)	実施例	IC ₅₀ (μmol/L)
36	6.32	79	0.55
37	0.09	80	0.62
38	0.07	81	0.95
39	0.91	82	3.79
40	0.08	83	0.72
41	0.01	84	6.78
43	0.72	85	0.61
44	0.78	86	0.47
45	0.82	87	0.60
46	0.75	88	5.03
47	0.08	89	0.07
48	0.08	90	0.07
49	0.07	91	0.07
50	0.05	92	0.07
51	0.06	93	<0.01
52	0.06	94	6.99
53	0.06	95	0.08
54	<0.01	96	0.06
55	0.08	97	0.07
56	0.07	98	0.50
58	0.18	99	0.06
59	0.61	100	0.06
60	0.25	101	0.07
61	0.37	102	0.06
62	0.71	103	4.18
63	3.59	104	0.62
64	0.09	105	5.90
65	0.08	108	6.63
66	0.70	109	7.07
68	0.56	110	0.68
69	0.76	111	0.69
70	0.04	112	0.71
71	0.92	113	0.76
72	3.45	115	0.57
73	0.61	116	5.99
74	0.49	117	6.81
75	0.40	119	0.73
76	0.68	120	0.08
77	0.62	121	0.08
78	0.56		

[0248] 試験例2：がん細胞スフィア形成能抑制試験（BSA存在下）

HCT-116細胞はアメリカ培養細胞系統保存機関(ATCC)より入手した。HCT-11

6細胞は10% ウシ胎児血清 (FBS)、1% ペニシリン/ストレプトマイシン含有McCoy's 5a培地を用い、37°C、5% CO₂存在下にて培養した。HCT-116細胞を、2% B27 supplement(GIBCO)、20ng/mL 上皮細胞成長因子(EGF)(peprotech)、10 ng/mL 塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)(peprotech)、5 μ g/mL インスリン(Sigma)、5% ウシ血清アルブミン(BSA)、1% ペニシリン/ストレプトマイシンを含むDMEM/F12培地にて、350-800 cells/wellとなるように384 Well Black Clear Bottom Ultra-Low Attachment Microplate (Corning Cat. No.3827)に播種した。DMSO終濃度が0.1%となるように被験物質を添加し4日間培養した。その後、CellTiter-Glo (登録商標) Luminescent Cell Viability Assay (Promega) を用いて生細胞数を計測し、各被験物質の50%細胞増殖を抑制する濃度 (Sphere IC₅₀値 ; μ mol/L) を算出した。

[0249] 実施例で得られた各化合物について、試験例2に示す試験を行った。各被験物質の50%細胞増殖を抑制する濃度 (Sphere IC₅₀値 ; μ mol/L) について下表に示す。

[表30]

実施例	IC ₅₀ (μ mol/L)	実施例	IC ₅₀ (μ mol/L)
1	0.17	14	0.46
2	0.49	15	0.55
3	0.03	16	6.00
4	0.56	17	0.72
5	0.06	18	0.70
6	0.05	21	6.19
7	0.61	22	0.58
8	0.44	24	0.67
9	0.50	25	0.09
10	0.05	26	0.10
11	0.05	27	6.01
12	0.06	35	0.05
13	0.06		

[表31]

実施例	IC ₅₀ (μmol/L)	実施例	IC ₅₀ (μmol/L)
37	0.59	74	0.49
38	0.09	75	0.61
39	0.79	76	0.59
40	0.07	77	0.60
41	0.02	78	0.56
43	0.54	79	0.49
44	0.58	80	0.60
45	0.66	81	6.22
46	0.44	82	4.90
47	0.05	83	0.54
48	0.06	89	0.64
49	0.07	90	0.10
50	0.66	91	0.08
51	0.05	92	0.09
52	0.06	93	0.07
53	0.06	94	6.11
54	0.03	95	0.09
55	0.05	96	0.20
56	0.16	97	0.59
58	0.08	98	0.51
59	0.37	99	0.06
60	0.10	100	0.07
61	0.06	101	0.06
62	0.59	102	0.06
63	0.71	103	6.10
64	0.17	104	0.53
65	0.38	105	5.12
66	5.49	107	6.34
67	8.52	110	0.58
68	0.65	111	0.98
69	0.68	112	6.34
70	0.06	113	0.58
71	0.77	115	0.54
72	5.46	116	1.97
73	0.54	117	5.68
85	0.59	118	6.18
86	0.56	119	0.63
87	0.58	120	0.07
88	0.95	121	0.07

[0250] 試験例 3. マウスを用いた薬物動態試験

7 週齢のマウス (BALB/c AnNCrI CrIj、雌性、日本チャールス・リバー) に 0.5% メチルセルロース溶液に懸濁した化合物を 10 mg/kg または 100 mg/kg の用量で単回経口投与する。投与後 0.5、1、2、4、8、24 時間後に採血し、遠心分離により血漿を得る。この濃度推移から血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) を算出し、下記の式にあてはめることにより、生物学的利用率を算出することができる。

$$\text{生物学的利用率 (\%)} = \text{経口投与後の AUC} / \text{静脈内投与後の AUC} \times 100$$

なお、血漿はメタノールを終濃度 80% となるように添加し、遠心分離、さらにフィルターろ過することにより、除タンパク処理を行なった後、LC-MS/MS (API4000, AB SCIEX) で化合物を検出、定量する。定量の際には、既知量の化合物を添加したマウス血漿を用いて検量線を作成し、内部標準として Bezafibrate を使用する。

[0251] 試験例 4. HCT-116 を細胞移植した担がんマウスを用いた薬効評価試験

本発明化合物を処置し、抗腫瘍作用を評価することができる。4～7 週齢のヌードマウス (BALB/cAnNCrj-nu/nu、雌性、日本チャールス・リバー) に HCT-116 細胞 (ATCC) を 3×10^6 cells/mouse となるように腹側部周辺に皮内移植する。移植 5～14 日後に HCT-116 細胞の生着を確認した後、0.5% メチルセルロース溶液等の溶媒に懸濁した化合物を 1～100 mg/kg の用量で 1 日 1～2 回経口投与する。投与開始から経時的に腫瘍容積を測定し、化合物投与による腫瘍容積の縮小作用を評価する。腫瘍容積は電子ノギス (Mitutoyo) にて計測した腫瘍の短径、長径を用いて、次式にて算出することができる。

$$\text{腫瘍容積 [mm}^3\text{]} = 0.5 \times \text{短径 [mm]} \times (\text{長径 [mm]})^2$$

0.5% メチルセルロース溶液等の溶媒のみを投与した対照投与群と、本発明化合物投与群を比較し、以下の式で T/C を算出し、抗腫瘍効果を評価した。

$$\text{T/C (\%)} = (\text{本発明化合物投与群の投与終了時の腫瘍容積} - \text{本発明化合物投与群の投与開始時の腫瘍容積}) / (\text{対照投与群の投与終了時の腫瘍容積} - \text{対照投与群の投与開始時の腫瘍容積}) \times 100$$

照投与群の投与開始時の腫瘍容積) × 100

以下に、本発明化合物の各投与量、投与期間における、HCT-116を細胞移植した担がんマウスに対するT/C (%)を示す。

[表32]

実施例	投与量 (mg/kg)	投与期間 (日)	T/C (%)
3	10	17	90
3	30	17	79
5	30	17	71
5	100	17	42
6	30	17	73
10	30	17	55
10	100	17	49
11	30	17	62
11	100	17	46
12	30	17	79
12	100	17	73
13	30	17	62
13	100	17	59

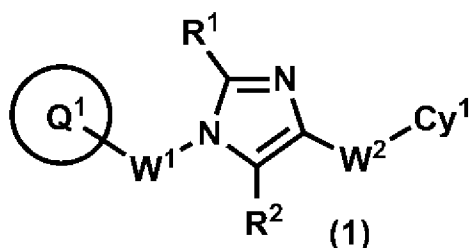
産業上の利用可能性

[0252] 本発明化合物は、優れたがん細胞スフィア形成能抑制作用を示し、経口投与可能な抗がん剤として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 式(1) :

[化1]



[式中、環 Q^1 は、置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール基を表し；

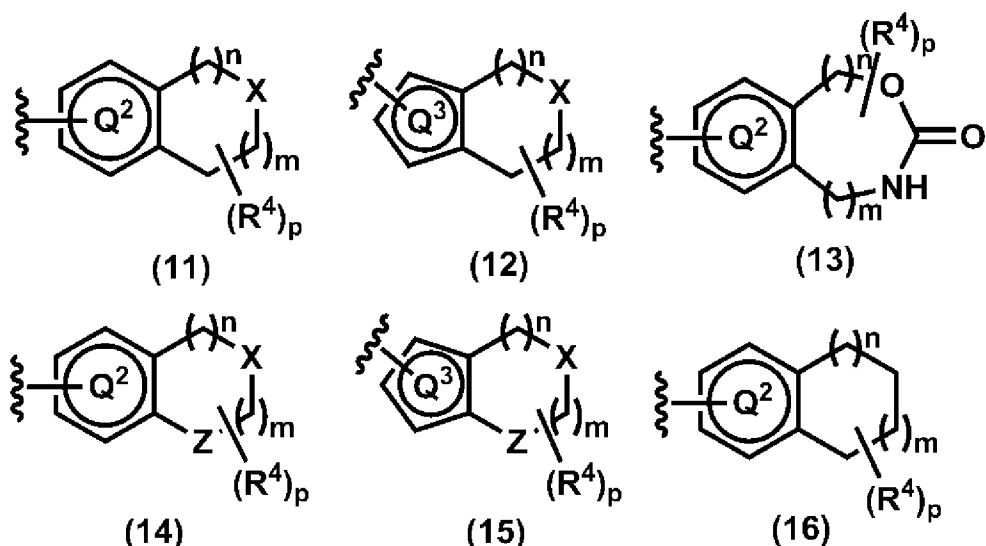
R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表し；

W^1 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルキレン基を表し；

W^2-Cy^1 は、 $-NR^{3a}C(O)-Cy^1$ 、 $-NR^{3a}C(O)O-Cy^1$ 、 $-NR^{3a}C(O)OCH_2-Cy^1$ 、 $-NR^{3a}C(O)NR^{3b}-Cy^1$ 、 $-NR^{3a}C(O)NR^{3b}CH_2-Cy^1$ 、 $-NR^{3a}C(O)CH_2O-Cy^1$ 、 $-NR^{3a}C(O)CH_2-Cy^1$ 、 $-NR^{3a}C(O)CH_2CH_2-Cy^1$ 、 $-C(O)NR^{3a}-Cy^1$ 、 $-C(O)NR^{3a}CH_2-Cy^1$ 、 $-C(O)NR^{3a}CH_2CH_2-Cy^1$ 、または $-NR^{3a}C(O)-CR^{3c}=CR^{3d}-Cy^1$ （ここにおいて、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表し； R^{3c} および R^{3d} は、独立して、水素原子、フッ素原子、または C_{1-6} アルキル基を表す）を表し；

Cy^1 は、下記式(11)、(12)、(13)、(14)、(15)、または(16)：

[化2]



(式中、環 Q^2 は、置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいピリミジン環、置換されていてもよいピリダジン環、または置換されていてもよいピラジン環を表し；

環 Q^3 は、置換されていてもよい5員のヘテロアリアル環を表し；

n および m は、それぞれ独立して、0、1または2を表し；

ここにおいて、 n および m が同時に0であることはなく；

X および Z は、それぞれ独立して、 NR^5 、 $-NR^{3*}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{3*}-$ 、または O を表し（ここにおいて、 R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）、または C_{1-6} アルキルカルボニルを表し； R^{3*} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す。）；

p は、1、2、3、4または5を表し；

R^4 は、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）、または C_{1-6} アルコキシ基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表すか；

あるいは、 R^4 は、環上の同一の炭素原子または隣接する炭素原子に結合する場合、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、

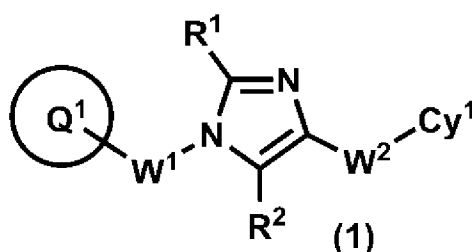
(1) 5員～8員の飽和または部分不飽和の炭素環（該環は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、または

(2) 5員～8員の飽和または部分不飽和のヘテロ環（該環は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）を形成していてもよい。）で表される基を表す。]で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項2]

式 (1) :

[化3]



[式中、環Q¹は、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基、置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基、または置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール基を表し；

R¹およびR²は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはC₁₋₆アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表し；

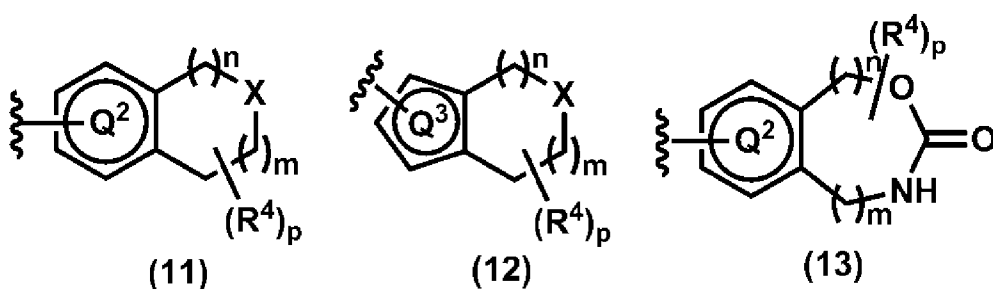
W¹は、置換されていてもよいC₁₋₄アルキレン基を表し；

[illegible]

O) $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Cy}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3a}-\text{Cy}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3a}\text{CH}_2-\text{Cy}^1$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3a}\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Cy}^1$ （
 ここにおいて、 R^{3a} および R^{3b} は、独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す）を表し；

Cy^1 は、下記式（11）、（12）、または（13）：

[化4]



（式中、環 Q^2 は、置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいピリジン環、置換されていてもよいピリミジン環、置換されていてもよいピリダジン環、または置換されていてもよいピラジン環を表し；

環 Q^3 は、置換されていてもよい5員のヘテロアリアル環を表し；

n および m は、それぞれ独立して、0、1または2を表し；

ここにおいて、 n および m が同時に0であることはなく；

X は、 NR^5 または O を表し（ここにおいて、 R^5 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表す。）を表す）；

p は、1、2、3、4または5を表し；

R^4 は、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表す。）で表される基を表す。
]で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項3]

環 Q^1 が、

(1) C_{6-10} アリール基（該基は、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) C_{1-6} アルキル（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、
- (c) C_{1-6} アルコキシ（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、
- (d) シアノ、
- (e) C_{6-10} アリール（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、
- (f) 5員もしくは6員のヘテロアリール（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、
- (g) C_{6-10} アリールオキシ（該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、
- (h) ヒドロキシ、
- (i) アミノ（該基は同種または異種の1～2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい）、
- (j) アミノカルボニル（該アミノは同種または異種の1～2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい）、
- (k) C_{1-6} アルコキシカルボニル（該アルコキシは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、
- (l) C_{1-6} アルキルカルボニル（該アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(m) C_{1-6} アルキルスルホニル（該アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(n) C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ（該アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(o) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（該アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(p) C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ（該アルコキシは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(q) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ（該アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(r) アミノスルホニル（該アミノは同種または異種の1～2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい）、および

(s) C_{3-10} シクロアルキル（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）
からなる群から選択される同種または異種の1～5個の基で置換されていてもよい）、

(2) C_{3-10} シクロアルキル基（該基は、本項中の前記(1)の(a)～(s)からなる群から選択される同種または異種の1～5個の基で置換されていてもよい）、または

(3) 5員～10員のヘテロアリール基（該基は、本項中の前記(1)の(a)～(s)からなる群から選択される同種または異種の1～5個の基で置換されていてもよい）であり；

W¹が、C₁₋₄アルキレン基（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）であり；

環Q²が、ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、またはピラジン環（該ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、およびピラジン環は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子、ヒドロキシ、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）、C₁₋₆アルコキシ（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）、ヒドロキシ、およびシアノからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）であり；

環Q³が、5員のヘテロアリール環（該環は、ハロゲン原子、またはC₁₋₆アルキル（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子、ヒドロキシ、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい）で置換されていてもよい）である、請求項1または2に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項4]

環Q¹が、

(1) フェニル基（該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) C₁₋₆アルキル（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(c) C₁₋₆アルコキシ（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、およびC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～3個の基で置換されていてもよい）、

(d) シアノ、

(e) フェニル (該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい)、

(f) 5員もしくは6員のヘテロアリール (該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい)、および

(g) フェノキシ (該基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい)

からなる群から選択される同種または異種の1～5個の基で置換されていてもよい)、

(2) C_{3-7} シクロアルキル基 (該基は、本項中の前記(1)の(a)～(g)からなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい)、または

(3) ピリジル基 (該基は、本項中の前記(1)の(a)～(g)からなる群から選択される同種または異種の1～4個の基で置換されていてもよい)

である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項5] 環 Q^1 が、フェニル基 (該基は、

(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルキル (該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい)、および

(c) C_{1-6} アルコキシ (該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい)

からなる群から選択される同種または異種の1～5個の基で置換されていてもよい) である、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

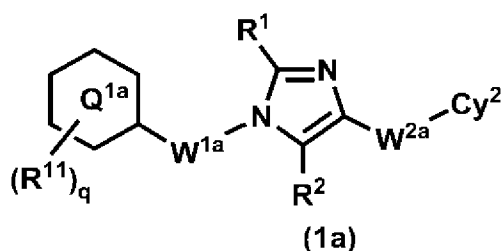
[請求項6] W^1 が、メチレン基（該基は同種または異種の1～2個のハロゲン原子で置換されていてもよい）またはエチレン基（該基は同種または異種の1～4個のハロゲン原子で置換されていてもよい）である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項7] W^2-Cy^1 が、 $-NR^{3a}C(O)-Cy^1$ 、または $-C(O)NR^{3a}-Cy^1$ （ここにおいて、 R^{3a} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す）である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項8] W^2-Cy^1 が $-NR^{3a}C(O)-Cy^1$ （ここにおいて、 R^{3a} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す）である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項9] 式(1a)：

[化5]



[式中、環 Q^{1a} は、フェニル基、ピリジル基、またはシクロヘキシル基を表し；

q は、1、2、3、4または5を表し；

R^{11} は、複数ある場合はそれぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）、または

(4) C_{1-6} アルコキシ基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表し；

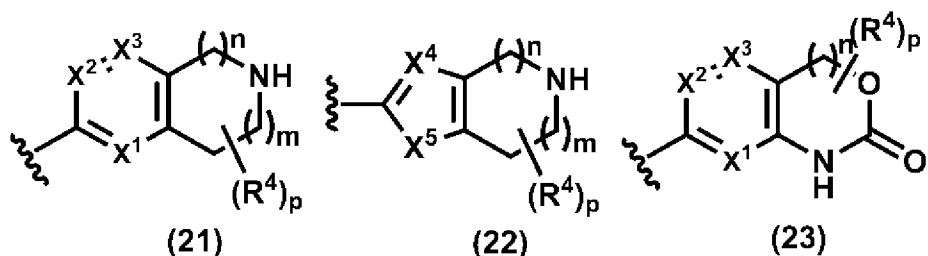
R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表し；

W^{1a} は、メチレン基（該基は同種または異種の1～2個のハロゲン原子で置換されていてもよい）またはエチレン基（該基は同種または異種の1～4個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表し；

$W^{2a}-Cy^2$ は、 $-NR^{3a}C(O)-Cy^2$ 、または $-C(O)NR^{3a}-Cy^2$ （ここにおいて、 R^{3a} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す）を表し；

Cy^2 は、下記式（21）、（22）、または（23）：

[化6]



（式中、 X^1 は、Nまたは CR^{12} を表し；

X^2 は、Nまたは CR^{13} を表し；

X^3 は、Nまたは CR^{14} を表し；

X^4 は、Nまたは CR^{15} を表し；

X^5 は、S、OまたはNHを表し；

ここにおいて、 X^1 、 X^2 および X^3 が同時にNであることはなく；

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）、または

(4) C_{1-6} アルコキシ基（該基は同種または異種の1～3個のハロ

ゲン原子で置換されていてもよい)を表し;

n および m は、それぞれ独立して、0、1 または 2 を表し;

ここにおいて、n および m が同時に 0 であることはなく;

p は、1、2、3、4 または 5 を表し;

R^4 は、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基 (該基は同種または異種の 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい) を表す。) で表される基を表す。] で表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項10] 環 Q^{1a} がフェニル基である、請求項 9 に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項11] $W^{2a}-Cy^2$ が $-NHC(O)-Cy^2$ である、請求項 9 または 10 に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項12] $W^{2a}-Cy^2$ が $-C(O)NH-Cy^2$ である、請求項 9 または 10 に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

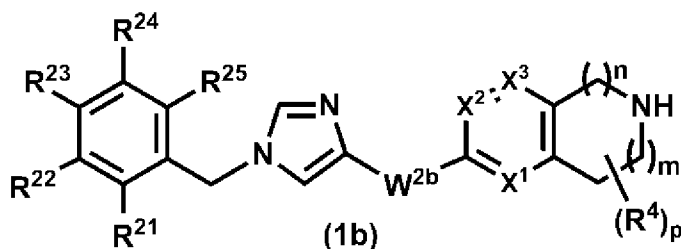
[請求項13] Cy^2 が式 (21) または (23) で表される基である、請求項 9 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項14] Cy^2 が式 (22) で表される基であり; X^4 が、N または CH であり; X^5 が S である、請求項 9 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項15] R^1 および R^2 が水素原子である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項16] 式 (1b) :

[化7]



[式中、 X^1 は、Nまたは CR^{12} を表し；

X^2 は、Nまたは CR^{13} を表し；

X^3 は、Nまたは CR^{14} を表し；

ここにおいて、 X^1 、 X^2 および X^3 が同時にNであることはなく；

W^{2b} は、 $-NHC(O)-$ 、または $-C(O)NH-$ を表し；

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）、または

(4) C_{1-6} アルコキシ基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表し；

n および m は、それぞれ独立して、0、1または2を表し；

ここにおいて、 n および m が同時に0であることはなく；

p は、1、2、3、4または5を表し；

R^4 は、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を表す]で表される、請求項1に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

[請求項17]

R^{22} が、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）である、請求項16に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。

- [請求項18] R^{22} がハロゲン原子である、請求項16に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。
- [請求項19] R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} および R^{25} が、それぞれ独立して、
- (1) 水素原子、
 - (2) ハロゲン原子、または
 - (3) C_{1-6} アルキル基（該基は同種または異種の1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）である、請求項16～18のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。
- [請求項20] W^{2b} が $-NHC(O)-$ である、請求項16～19のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。
- [請求項21] W^{2b} が $-C(O)NH-$ である、請求項16～19のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。
- [請求項22] X^1 、 X^2 および X^3 のうち、いずれか一つのみがNである、請求項9～21のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。
- [請求項23] R^4 が水素原子である、請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。
- [請求項24] n が1であり、 m が1であるか； n が2であり m が0である、請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。
- [請求項25] n が1であり、 m が1である、請求項1～24のいずれか一項に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩。
- [請求項26] 以下の化合物から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその製薬学的に許容される塩：
- $N-(7\text{-フルオロ}-1, 2, 3, 4\text{-テトラヒドロイソキノリン}-6\text{-イル})-1-(3, 4, 5\text{-トリフルオロベンジル})-1\text{-H-イミダゾール}-4\text{-カルボキサミド}$ （実施例1）、
- $N-(5, 6, 7, 8\text{-テトラヒドロ}-2, 7\text{-ナフチリジン}-3$

－イル)－1－(3, 4, 5－トリフルオロベンジル)－1 H－イミダゾール－4－カルボキサミド (実施例3)、

N－(1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－6－イル)－1－(3, 4, 5－トリフルオロベンジル)－1 H－イミダゾール－4－カルボキサミド (実施例4)、

8－フルオロ－N－[1－(3, 4, 5－トリフルオロベンジル)－1 H－イミダゾール－4－イル]－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－6－カルボキサミド (実施例5)、

N－[1－(3, 4, 5－トリフルオロベンジル)－1 H－イミダゾール－4－イル]－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－6－カルボキサミド (実施例6)、

N－[1－(3, 4, 5－トリフルオロベンジル)－1 H－イミダゾール－4－イル]－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－2, 7－ナフチリジン－3－カルボキサミド (実施例8)、

N－{1－[3－(トリフルオロメチル)ベンジル]－1 H－イミダゾール－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－2, 7－ナフチリジン－3－カルボキサミド (実施例9)、

N－{1－[3－(トリフルオロメチル)ベンジル]－1 H－イミダゾール－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 6－ナフチリジン－2－カルボキサミド (実施例10)、

N－[1－(3, 4, 5－トリフルオロベンジル)－1 H－イミダゾール－4－イル]－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 6－ナフチリジン－2－カルボキサミド (実施例11)、

N－[1－(3, 4, 5－トリフルオロベンジル)－1 H－イミダゾール－4－イル]－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 7－ナフチリジン－3－カルボキサミド (実施例12)、

N－{1－[3－(トリフルオロメチル)ベンジル]－1 H－イミダゾール－4－イル}－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1, 7－ナ

フチリジン-3-カルボキサミド（実施例13）、

N- {1- [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1H-イミダゾール-4-イル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド（実施例19）、

1- (3, 4-ジフルオロベンジル) -N- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2, 7-ナフチリジン-3-イル) -1H-イミダゾール-4-カルボキサミド（実施例35）、

N- [1- (3, 5-ジフルオロベンジル) -1H-イミダゾール-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド（実施例47）、

N- [1- (3, 4-ジフルオロベンジル) -1H-イミダゾール-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド（実施例48）、

N- {1- [3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -1H-イミダゾール-4-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド（実施例49）、

N- [1- (3-フェノキシベンジル) -1H-イミダゾール-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド（実施例50）、

N- [1- (4-クロロ-3-フルオロベンジル) -1H-イミダゾール-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド（実施例51）、

N- [1- (3-クロロ-5-フルオロベンジル) -1H-イミダゾール-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド（実施例52）、

N- {1- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1H-イミダゾール-4-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド（実施例53）、

N- {1- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -
1 H-イミダゾール-4-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-
1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド (実施例54)、

N- {1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1 H-イミダ
ゾール-4-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフ
チリジン-3-カルボキサミド (実施例64)、

N- [1- (4-クロロベンジル) -1 H-イミダゾール-4-イル
] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カ
ルボキサミド (実施例65)、

N- {1- [3-クロロ-5- (トリフルオロメトキシ) ベンジル]
-1 H-イミダゾール-4-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド (実施例70)、

N- [1- (3-フェノキシベンジル) -1 H-イミダゾール-4-
イル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキ
サミド (実施例89)、

N- [1- (4-クロロ-3-フルオロシベンジル) -1 H-イミダ
ゾール-4-イル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-
6-カルボキサミド (実施例90)、

N- [1- (3-クロロ-5-フルオロシベンジル) -1 H-イミダ
ゾール-4-イル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-
6-カルボキサミド (実施例91)、

N- {1- [4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル]
-1 H-イミダゾール-4-イル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
イソキノリン-6-カルボキサミド (実施例92)、

N- {1- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -
1 H-イミダゾール-4-イル} -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイ
ソキノリン-6-カルボキサミド (実施例93)、

N- [1- (3-クロロ-4-フルオロシベンジル) -1 H-イミダ

ゾールー４－イル]－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンー
６－カルボキサミド（実施例９５）、
N－{１－[４－メチルー３－（トリフルオロメチル）ベンジル]－
１Ｈ－イミダゾールー４－イル}－１，２，３，４－テトラヒドロイ
ソキノリンー６－カルボキサミド（実施例９７）、
N－{１－[３－フルオロー５－（トリフルオロメチル）ベンジル]
－１Ｈ－イミダゾールー４－イル}－１，２，３，４－テトラヒドロ
イソキノリンー６－カルボキサミド（実施例９９）、
N－{１－[３－クロロー５－（トリフルオロメトキシ）ベンジル]
－１Ｈ－イミダゾールー４－イル}－１，２，３，４－テトラヒドロ
イソキノリンー６－カルボキサミド（実施例１００）、
N－[１－（３，５－ジクロロベンジル）－１Ｈ－イミダゾールー４
－イル]－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンー６－カルボ
キサミド（実施例１０１）、および
N－[１－（３，４－ジクロロベンジル）－１Ｈ－イミダゾールー４
－イル]－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンー６－カルボ
キサミド（実施例１０２）。

[請求項27] 以下の化合物から選択される、請求項１に記載の化合物、またはそ
の製薬学的に許容される塩：

N－（５，６，７，８－テトラヒドロ－２，７－ナフチリジンー３
－イル）－１－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－１Ｈ－イミ
ダゾールー４－カルボキサミド（実施例３）、

８－フルオローN－[１－（３，４，５－トリフルオロベンジル）
－１Ｈ－イミダゾールー４－イル]－１，２，３，４－テトラヒドロ
イソキノリンー６－カルボキサミド（実施例５）、

N－[１－（３，４，５－トリフルオロベンジル）－１Ｈ－イミダ
ゾールー４－イル]－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンー
６－カルボキサミド（実施例６）、

N- {1- [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1 H-イミダゾール-4-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド (実施例10)、

N- [1- (3, 4, 5-トリフルオロベンジル) -1 H-イミダゾール-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-カルボキサミド (実施例11)、

N- [1- (3, 4, 5-トリフルオロベンジル) -1 H-イミダゾール-4-イル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド (実施例12)、および

N- {1- [3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1 H-イミダゾール-4-イル} -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド (実施例13)。

[請求項28] 請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[請求項29] 請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

[請求項30] 腫瘍が、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、骨髄腫、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、腎細胞がん、前立腺がん、睾丸腫瘍、ウィルムス腫瘍、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉種、ユーイング肉腫、または軟部肉腫である、請求項29に記載の抗腫瘍剤。

[請求項31] 請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩と、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、セリ

ンスレオニンキナーゼ、リン脂質キナーゼ、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン製剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、タンパク質翻訳後修飾阻害剤、およびその他抗腫瘍剤からなる群から選択される別の抗がん剤又はその製薬学的に許容される塩とを組み合わせる医療薬。

[請求項32] 治療が必要な患者に、治療上の有効量の請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を投与することを特徴とする、がんの治療方法。

[請求項33] がんの治療剤を製造するための、請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用。

[請求項34] がんの治療に使用する、請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

[請求項35] がんの治療に使用するための、請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/068424

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D233/88, A61K31/4365, A61K31/437, A61K31/4375, A61K31/4709, A61K45/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00, C07D401/12, C07D403/12, C07D405/12, C07D405/14, C07D471/04, C07D491/056, C07D495/04, C07D498/04, C07D513/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN REGISTRY[online] RN: 1351788-43-6 (ED: 23 Dec 2011), RN: 1351771-27-1 (ED: 23 Dec 2011) RN: 1251699-10-1 (ED: 03 Nov 2010), RN: 1251594-36-1 (ED: 03 Nov 2010)	1, 3, 6-7, 15, 23, 35
X	DELEST B. et al., Synthesis of 1-benzyl-8,9-dihydroimidazo[4,5-c] pyrrolo[3,2-g]-quinolin-4(5H)-one via palladium-catalyzed intramolecular arylation, Tetrahedron Letters, 2004, Vol.60, p.6079-83, Scheme 4 Compounds 9-10, ISSN:0040-4020	1-7, 15, 23, 35

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ 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
08 August 2016 (08.08.16)

Date of mailing of the international search report
16 August 2016 (16.08.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/068424

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/125444 A1 (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LTD.), 21 August 2014 (21.08.2014), examples 37, 39, 44, 50, 200, 204 to 206, 213; claims 1 to 60 & CA 2900695 A & UY 35330 A & TW 201443042 A & AU 2014217453 A & AR 94773 A & IL 240280 A & CR 20150420 A & KR 10-2015-0119174 A & MX 2015010572 A & PE 17522015 A & CN 105121432 A & US 2015/0353533 A1 & EP 2956452 A1 & EA 201591506 A & JP 2016-512488 A	1-35
A	WO 2007/073299 A1 (ASTRAZENECA AB), 28 June 2007 (28.06.2007), examples 24 to 25; claims 1 to 49 & CA 2632020 A & AU 2006327316 A & NO 20083248 A & EP 1968946 A1 & KR 10-2008-0090448 A & US 2008/0312305 A1 & CN 101341131 A & JP 2009-521429 A & ZA 200805160 A & BR 620373 A	1-35
A	WO 2006/001750 A1 (ASTRAZENECA AB), 05 January 2006 (05.01.2006), page 43, 2nd compound; claims 1 to 34 & CA 2570619 A & AU 2005257706 A & MX 6015034 A & EP 1761531 A1 & CN 1972942 A & JP 2008-503571 A & BR 512517 A & RU 2006146871 A & ZA 200610429 A & US 2008/0269216 A1 & NZ 551968 A	1-35
A	WO 2007/034326 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.), 29 March 2007 (29.03.2007), claims 1 to 19; examples 34, 36 to 49 & US 2007/0066613 A1 & NL 1032552 A & CA 2619068 A & AU 2006293619 A & UY 29806 A & GT 200600425 A & PE 6172007 A & AR 55205 A & TW 200804300 A & CR 9815 A & EC 88280 A & KR 10-2008-0040010 A & NO 20081845 A & EP 1940802 A2 & EA 200800659 A & MA 29793 B & CN 101282941 A & JP 2009-508934 A & RS 20080139 A & US 2010/0184737 A1 & BR 616141 A	1-35
A	ZHANG C.C. et al., Synergistic Effect of the γ - Secretase Inhibitor PF-03084014 and Docetaxel in Breast Cancer Models, Stem Cells Translational Medicine, 2013, Vol.2, p.233-42, ISSN:2157-6580, Abstract	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/068424

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/087355 A1 (SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.), 24 August 2006 (24.08.2006), claims 1 to 12; compounds 24, 46, 59, 76, 87, 88, 94, 106 & CA 2597896 A & AU 2006215567 A & US 2006/0194779 A1 & AR 52666 A & NO 20074710 A & KR 10-2007-0107130 A & EP 1874734 A1 & CN 101107233 A & JP 2008-530179 A & ZA 200706351 A & RU 2007134428 A & BR 607439 A	1-35
P, A	WO 2015/151490 A1 (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), 08 October 2015 (08.10.2015), claims; each example (Family: none)	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/068424

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

*C07D233/88(2006.01)i, A61K31/4365(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i,
A61K31/4375(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D401/12(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i,
C07D405/14(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i, C07D491/056(2006.01)i,
C07D495/04(2006.01)i, C07D498/04(2006.01)i, C07D513/04(2006.01)i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D233/88, A61K31/4365, A61K31/437, A61K31/4375, A61K31/4709, A61K45/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00, C07D401/12, C07D403/12, C07D405/12, C07D405/14, C07D471/04, C07D491/056, C07D495/04, C07D498/04, C07D513/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	STN REGISTRY[online] RN: 1351788-43-6 (ED: 23 Dec 2011), RN: 1351771-27-1 (ED: 23 Dec 2011) RN: 1251699-10-1 (ED: 03 Nov 2010), RN: 1251594-36-1 (ED: 03 Nov 2010)	1, 3, 6-7, 15, 23, 35
X	DELEST B. et al., Synthesis of 1-benzyl-8,9-dihydroimidazo[4,5-c]pyrrolo[3,2-g]-quinolin-4(5H)-one via palladium-catalyzed intramolecular arylation, Tetrahedron Letters, 2004, Vol. 60, p. 6079-83, Scheme 4 Compounds 9-10, ISSN:0040-4020	1-7, 15, 23, 35

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.08.2016

国際調査報告の発送日

16.08.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

清水 紀子

4 P

4669

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2014/125444 A1 (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 2014.08.21, Ex. 37, 39, 44, 50, 200, 204-6, 213, Claims 1-60 & CA 2900695 A & UY 35330 A & TW 201443042 A & AU 2014217453 A & AR 94773 A & IL 240280 A & CR 20150420 A & KR 10-2015-0119174 A & MX 2015010572 A & PE 17522015 A & CN 105121432 A & US 2015/0353533 A1 & EP 2956452 A1 & EA 201591506 A & JP 2016-512488 A	1-35
A	WO 2007/073299 A1 (ASTRAZENECA AB) 2007.06.28, Examples 24-5, Claims 1-49 & CA 2632020 A & AU 2006327316 A & NO 20083248 A & EP 1968946 A1 & KR 10-2008-0090448 A & US 2008/0312305 A1 & CN 101341131 A & JP 2009-521429 A & ZA 200805160 A & BR 620373 A	1-35
A	WO 2006/001750 A1 (ASTRAZENECA AB) 2006.01.05, p. 43 2 番目の化合物, Claims 1-34 & CA 2570619 A & AU 2005257706 A & MX 6015034 A & EP 1761531 A1 & CN 1972942 A & JP 2008-503571 A & BR 512517 A & RU 2006146871 A & ZA 200610429 A & US 2008/0269216 A1 & NZ 551968 A	1-35
A	WO 2007/034326 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2007.03.29, Claims 1-19, Examples 34, 36-49 等 & US 2007/0066613 A1 & NL 1032552 A & CA 2619068 A & AU 2006293619 A & UY 29806 A & GT 200600425 A & PE 6172007 A & AR 55205 A & TW 200804300 A & CR 9815 A & EC 88280 A & KR 10-2008-0040010 A & NO 20081845 A & EP 1940802 A2 & EA 200800659 A & MA 29793 B & CN 101282941 A & JP 2009-508934 A & RS 20080139 A & US 2010/0184737 A1 & BR 616141 A	1-35
A	ZHANG C.C. et al., Synergistic Effect of the γ -Secretase Inhibitor PF-03084014 and Docetaxel in Breast Cancer Models, Stem Cells Translational Medicine, 2013, Vol. 2, p. 233-42, ISSN:2157-6580, Abstract	1-35
A	WO 2006/087355 A1 (SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.) 2006.08.24, Claims 1-12, Compounds 24, 46, 59, 76, 87, 88, 94, 106 & CA 2597896 A & AU 2006215567 A & US 2006/0194779 A1 & AR 52666 A & NO 20074710 A & KR 10-2007-0107130 A & EP 1874734 A1 & CN 101107233 A & JP 2008-530179 A & ZA 200706351 A & RU 2007134428 A & BR 607439 A	1-35
P, A	WO 2015/151490 A1 (大日本住友製薬株式会社) 2015.10.08, 請求の範囲, 各実施例 (ファミリーなし)	1-35

発明の属する分野の分類

C07D233/88(2006.01)i, A61K31/4365(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i,
A61K31/4375(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i,
C07D403/12(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i,
C07D471/04(2006.01)i, C07D491/056(2006.01)i, C07D495/04(2006.01)i,
C07D498/04(2006.01)i, C07D513/04(2006.01)i