

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5006987号
(P5006987)

(45) 発行日 平成24年8月22日(2012.8.22)

(24) 登録日 平成24年6月1日(2012.6.1)

| | | |
|-----------------|-----------|-----------------|
| (51) Int.Cl. | | F I |
| A 6 1 K 31/403 | (2006.01) | A 6 1 K 31/403 |
| A 6 1 K 31/454 | (2006.01) | A 6 1 K 31/454 |
| A 6 1 K 31/496 | (2006.01) | A 6 1 K 31/496 |
| A 6 1 K 31/5377 | (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 |
| A 6 1 P 25/24 | (2006.01) | A 6 1 P 25/24 |

請求項の数 10 (全 561 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|--------------|-------------------------------|-----------|--------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2011-253797 (P2011-253797) | (73) 特許権者 | 000003311 |
| (22) 出願日 | 平成23年11月21日(2011.11.21) | | 中外製薬株式会社 |
| (65) 公開番号 | 特開2012-126711 (P2012-126711A) | | 東京都北区浮間5丁目5番1号 |
| (43) 公開日 | 平成24年7月5日(2012.7.5) | (74) 代理人 | 100092783 |
| 審査請求日 | 平成24年1月10日(2012.1.10) | | 弁理士 小林 浩 |
| (31) 優先権主張番号 | 特願2010-259772 (P2010-259772) | (74) 代理人 | 100139310 |
| (32) 優先日 | 平成22年11月22日(2010.11.22) | | 弁理士 吉光 真紀 |
| (33) 優先権主張国 | 日本国(JP) | (74) 代理人 | 100104282 |
| 早期審査対象出願 | | | 弁理士 鈴木 康仁 |
| | | (72) 発明者 | 木下 和夫 |
| | | | 神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬株式会社内 |
| | | (72) 発明者 | 麻生 康輔 |
| | | | 神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬株式会社内 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4環性化合物を含む医薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

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

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

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

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

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

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

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

ボニトリル；

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

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

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

10

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

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

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

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

20

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

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

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

30

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

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

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

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

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

40

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

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

9 - エチニル - 6 , 6 - ジメチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

50

から選択される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、A L K 阻害剤である医薬。

【請求項 2】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

リル；

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

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

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

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

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

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

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

9 - エチニル - 6 , 6 - ジメチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

から選択される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、がん、がん転移、うつ、または認知機能障害の予防剤または治療剤である医薬。

【請求項3】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9 - エチル - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキセタン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イ

10

20

30

40

50

ル) - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

から選択される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、ALKの融合遺伝子に点変異を有する腫瘍の治療剤である医薬。

【請求項4】

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

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

10

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

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

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

20

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

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

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

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

30

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

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

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

40

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

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

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

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

50

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

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

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

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

10

ル - 3 - カルボニトリル ; および
9 - エチニル - 6 , 6 - ジメチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

から選択される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、A L K 遺伝子に点変異を有し、薬剤に対する耐性を獲得した腫瘍の治療剤である医薬。

【請求項5】

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

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

20

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

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

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

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

30

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

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

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

40

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

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

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

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9 - エチニル - 6 , 6 - ジメチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

から選択される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、神経芽細胞腫、および肺癌からなる群より選択される腫瘍に対する予防剤または治療剤である医薬。

【請求項 6】

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

ボニトリル ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

ル；

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

9 - エチニル - 6, 6 - ジメチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 1 1 - オキソ - 6, 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

から選択される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、A L K 遺伝子異常を有する腫瘍に対する予防剤または治療剤である医薬。

【請求項 7】

前記肺癌が非小細胞肺癌である請求項 5 に記載の医薬。

10

【請求項 8】

前記腫瘍が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、脳腫瘍、神経芽細胞腫、神経膠腫、甲状腺癌、骨髄異形成症候群、頭頸部癌、食道癌、胃癌、大腸癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、胆嚢癌、皮膚癌、悪性黒色腫、腎癌、腎盂尿管癌、膀胱癌、子宮癌、精巣癌、および前立腺癌からなる群より選択される、請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 9】

前記腫瘍が、非ホジキンリンパ腫、神経芽細胞腫、および肺癌からなる群より選択される、請求項 8 に記載の医薬。

20

【請求項 10】

前記化合物が、以下：

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

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

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

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

30

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

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

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

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

40

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

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

から選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

本発明は、4環性化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含む医薬、及び前記化合物を含有する癌、がん転移、うつまたは認知機能障害を含む疾患の予防または治療用医薬を提供する。

【背景技術】

【0002】

Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) はインスリン受容体ファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼの一つである(Proc Natl Acad Sci USA、第101巻、第13306-13311頁、2004年(以下、文献1)、Nature、第448巻、第561-566頁、2007年)。

10

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

例えば、肺がんでは、ALKが染色体の転座により細胞内骨格たんぱく質EML4と結合して、活性型チロシンキナーゼ活性をもつEML4-ALKを生成し、癌化能を得る(文献1)。また、ALKの転座による異常キナーゼの生成は、全身性anaplastic large cell lymphoma (ALCL)およびinflammatory myofibroblastic tumors (IMTs)(Blood、第72巻、第234-240頁、1988年、Cancer Res、第59巻、第2776-2780頁、1999年)、食道癌(World J Gastroenterol、第12巻、第7104-7112頁、2006年)においても報告され、神経芽腫は、ALKの活性型点変異(約10%)や遺伝子増幅に起因することが明らかにされた(Nature、第455巻、第930-935頁、2008年、Nature、第455巻、第971-974頁、2008年)。

20

一方、ALKのリガンドであるpleiotrophin (PTN)やmidkine (MK)(J Biol Chem、第276巻、第16772-16779頁、2001年、J Biol Chem、第277巻、第35990-35999頁、2002年)によって活性化される癌も報告されている。

さらに、ALKのノックアウトマウスの解析から、ALK阻害物質が抗うつや認知機能障害の予防あるいは治療薬として有用であることが示唆されている(Neuropsychopharmacology、第33巻、第685-700頁、2008年、WO 2007/023310 A2)。

30

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

【0003】

一方、ALK阻害物質としては、マルチキナーゼ阻害剤の中にその作用の一つとしてALKの阻害作用を有する化合物の例が存在する。例えば、c-MET(mesenchymal-epithelial transition factor)およびALKの阻害剤として2-アミノピリジン構造を有するPF02341066(WO 2006/021884 A2、Proc Am Assoc Cancer Res (AACR) 2006年、47: Abst LB-271、Proc Am Assoc Cancer Res (AACR) 2006年、47: Abst LB-273)、FAK、ZAP70、IGF-1R、ALKなどの阻害剤として、2、4-ジアミノピリミジン構造を持つNVP-TAE684が報告されている(WO 2004/080980 A1、Proc Natl Acad Sci USA 第104巻、第270-275頁、2007年)。その他、2、4-ジアミノピリミジン類および2、4-ジアミノキナゾリン類(WO 2009/008371 A1)、ピリドピラジン類(WO 2007/130468 A2)、ピラゾロ[3,4-C]イソキノリン類(WO 2005/009389 A2)、チアゾール類(WO 2005/097765 A1)、3環性化合物(WO 2008/021369 A2)、インダゾール類(WO 2009/013126 A1)などが報告されている。

40

50

【0004】

しかしながら、いずれの文献においても、本発明の医薬の有効成分である4環性化合物についての記載は一切無い。

また、抗腫瘍活性を示す4環性化合物として、エリプチシンのようなカルバゾール構造を含む4環性化合物が知られている（非特許文献1）。

しかし、その作用機構はDNAとの相互作用により細胞毒性を示すものであり（非特許文献2）、これら4環性化合物とのALK阻害活性の有無に関する報告は全くなされていない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

10

【0005】

【非特許文献1】Current Organic Chemistry、第5巻、第5号、第507-518頁、2001年

【非特許文献2】Current Medicinal Chemistry: Anti-Cancer Agents、第4巻、第2号、第149-172頁、2004年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

ALK阻害化合物を含有する、ALKの異常を伴う疾患、例えばがん、がん転移、うつ、認知機能障害に有効な、新規な構造を有する医薬が求められていた。

20

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

【0008】

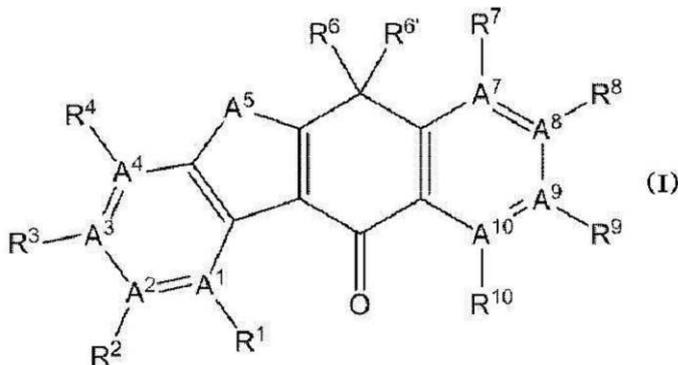
すなわち、本発明の1つの側面によれば、以下に示す、4環性化合物またはその塩等を含有する医薬等を提供する。

【0009】

30

〔1〕下記式（以下、式（I）と表記）で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬：

【化1】



40

[式中、

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

A⁵は、NR⁵、O、Sから選択され、

R¹およびR¹⁰はそれぞれ独立して、〔1〕水素原子、〔2〕シアノ基、〔3〕ハロゲ

50

ン原子または [4] 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基を示し；

R² は、

- (1) 水素原子，
 - (2) C_{1 - 8} アルキル基，
 - (3) C_{2 - 8} アルケニル基，
 - (4) C_{2 - 8} アルキニル基，
 - (5) シアノ基，
 - (6) ハロゲン原子，
 - (7) C_{1 - 8} アルキルスルホニル基で置換されていてもよい (C_{1 - 8} アルキル)_{m₂} - アミノ基，
m₂ : 0 ~ 2 ，および
 - (8) ニトロ基
- から選択され；

R³ は、

- (1) 水素原子，
- (2) [1] ハロゲン原子， [2] 水酸基または [3] C_{1 - 8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1 - 8} アルキル基，
- (3) C_{6 - 10} アリール基，
- (4) シアノ基，
- (5) C_{6 - 10} アリール基で置換されていてもよい C_{1 - 8} アルカノイル基，
- (6) 1 以上の R^{3A} で置換されていてもよい (C_{1 - 8} アルキル)_{m_{3a}} - アミノカルボニル基，
R^{3A} : [1] C_{6 - 10} アリール基， [2] C_{1 - 8} アルコキシ基， [3] 5 ~ 14 員ヘテロアリール基，または [4] C_{6 - 10} アリールスルホニル基，
m_{3a} : 0 ~ 2 ，
- (7) ヒドロキシカルボニル基，
- (8) [1] 水酸基または [2] C_{1 - 8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1 - 8} アルコキシカルボニル基，
- (9) ハロゲン原子，
- (10) C_{6 - 10} アリール基で置換されていてもよい (C_{1 - 8} アルキル)_{m_{3b}} - アミノ基，
m_{3b} : 0 ~ 2 ，
- (11) [1] C_{6 - 10} アリール基または [2] C_{6 - 10} アリールオキシ基で置換されていてもよい C_{1 - 8} アルキルカルボニル (C_{0 - 8} アルキル) アミノ基，
- (12) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1 - 8} アルキル基で置換されていてもよい C_{6 - 10} アリールカルボニル (C_{0 - 8} アルキル) アミノ基，
- (13) C_{6 - 10} アリール基で置換されていてもよい (C_{1 - 8} アルキル)_{m_{3c}} - アミノカルボニル (C_{0 - 8} アルキル) アミノ基，
m_{3c} : 0 ~ 2 ，
- (14) ニトロ基，
- (15) 水酸基，
- (16) 1 以上の R^{3B} で置換されていてもよい C_{1 - 8} アルコキシ基，
R^{3B} : [1] 水酸基， [2] C_{1 - 8} アルコキシ基， [3] C_{6 - 10} アリール (C_{0 - 8} アルキル) アミノカルボニル基， [4] (C_{1 - 8} アルキル)_{m_{3d}} - アミノ基，または [5] ハロゲン原子，
m_{3d} : 0 ~ 2 ，
- (17) 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルオキシ基，
- (18) 5 ~ 14 員ヘテロアリールオキシ基，

- (19) C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{3e} - アミノカルボニルオキシ基
 $m_{3e} : 0 \sim 2$,
- (20) 4 ~ 10 員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基,
- (21) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルホニルオキシ基,
- (22) C_{1-8} アルキルチオ基,
- (23) C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルホニル基,
- (24) C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 5 ~ 14 員ヘテロアリール基,
- (25) C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基, 10
- (26) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,
- (27) 1 以上の R^{3C} で置換されていてもよい C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,
 $R^{3C} : [1]$ ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基, または
 $[2]$ C_{1-8} アルコキシ基,
- (28) C_{3-8} シクロアルキル (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニルオキシ基, および
- (29) $[1]$ C_{1-8} アルキル基および $[2]$ C_{1-8} アルコキシ基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニルオキシ基 20
 から選択され;

R^4 は、

- (1) 水素原子,
- (2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
- (3) C_{2-8} アルケニル基,
- (4) C_{2-8} アルキニル基,
- (5) C_{3-8} シクロアルキル基, 30
- (6) シアノ基,
- (7) アミノカルボニル基,
- (8) (C_{1-8} アルキル) m_{4a} - アミノカルボニル基,
 $m_{4a} : 1 \sim 2$,
- (9) ヒドロキシカルボニル基,
- (10) C_{1-8} アルコキシカルボニル基,
- (11) ハロゲン原子,
- (12) (C_{1-8} アルキル) m_{4b} - アミノ基,
 $m_{4b} : 0 \sim 2$,
- (13) 水酸基, および 40
- (14) 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基
 から選択され;

R^5 は、

- (1) 水素原子,
- (2) 1 以上の R^{5A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
 $R^{5A} : [1]$ ヒドロキシカルボニル基, $[2]$ C_{1-8} アルコキシカルボニル基,
 $[3]$ 水酸基, $[4]$ C_{1-8} アルコキシ基, $[5]$ (C_{1-8} アルキル) m_5 - アミノ基,
 $[6]$ C_{6-10} アリール基, または $[7]$ C_{1-8} アルキルチオ基,
 $m_5 : 0 \sim 2$, 50

- (3) C_{2-8} アルケニル基,
 (4) C_{2-8} アルキニル基,
 (5) C_{3-8} シクロアルキル基, および
 (6) C_{1-8} アルキルスルホニル基
 から選択され;

R^6 および $R^{6'}$ はそれぞれ独立して、

- (1) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
 (2) C_{2-8} アルケニル基, および
 (3) C_{2-8} アルキニル基;

10

から選択されるか、または、 R^6 および $R^{6'}$ が結合する炭素原子と一体となって、

- (4) C_{3-8} シクロアルキル基, または、
 (5) C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル C_{6-10} アリール
 スルホニル基で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基
 を形成し;

R^7 は、

- (1) 水素原子,
 (2) ハロゲン原子,
 (3) 1 以上の R^{7A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,
 R^{7A} : [1] (C_{1-8} アルキル) $_{m7a}$ -アミノ基, [2] ヒドロキシ, [3]
] C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基,
 $m7a$: 0 ~ 2,
 (4) C_{1-8} アルキルスルホニル基,
 (5) ニトロ基, および
 (6) ヒドロキシ基
 から選択され;

20

R^8 は、

- (1) 水素原子,
 (2) 1 以上の R^{8A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
 R^{8A} : [1] 1 以上の R^{8A1} で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロ
 アルキル基, [2] ハロゲン原子により置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) $_{m8a}$ -
 アミノ基, または [3] 水酸基:

30

- $m8a$: 0 ~ 2,
 R^{8A1} : [1] C_{1-8} アルキル基, [2] C_{1-8} アルキルスルホニル基, [3]
] (C_{1-8} アルキル) $_{m8b}$ -アミノスルホニル基, [4] オキシ基, [5] C_{1-8}
 アルコキシカルボニル, または [6] C_{1-8} アルコキシカルボニル (C_{0-8} アルキ
 ル) アミノスルホニル,

$m8b$: 0 ~ 2,

40

- (3) C_{2-8} アルケニル基,
 (4) 1 以上の R^{8B} で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基,
 R^{8B} :

- <1> 1 以上の R^{8B1} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
 <2> C_{2-8} アルケニル基,
 <3> C_{2-8} アルキニル基,
 <4> [1] シアノ基または [2] C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8}
 シクロアルキル基,
 <5> 1 以上の R^{8B2} で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基,
 <6> [1] C_{1-8} アルコキシ基および [2] C_{3-8} シクロアルキル基からなる群

50

- より選択される置換基により置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,
- <7> C_{1-8} アルコシカルボニル基,
- <8> C_{1-8} アルキルスルホニル基,
- <9> 5 ~ 14 員ヘテロアリーールスルホニル基,
- <10> オキソ基,
- <11> シアノ基,
- <12> 1 以上の R^{8B3} で置換されていてもよい C_{1-8} アルカノイル基,
- <13> C_{3-8} シクロアルキルカルボニル基,
- <14> (C_{1-8} アルキル) $_{m8c}$ -アミノスルホニル基,
- <15> C_{1-8} アルキルスルホニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基, 10
- <16> 1 以上の R^{8B4} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) $_{m8d}$ -アミノ基,
- <17> 水酸基,
- <18> (C_{1-8} アルキル) $_{m8e}$ -アミノカルボニル基, または、
- <19> C_{1-8} アルコシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基
- $m8c$: 0 ~ 2、
- $m8d$: 0 ~ 2、
- $m8e$: 0 ~ 2、
- R^{8B1} : [1] C_{3-8} シクロアルキル基, [2] 水酸基, または [3] C_{1-8} アルコキシ基, 20
- R^{8B2} : [1] ハロゲン原子, [2] C_{1-8} アルキル基, [3] オキソ基, [4] 水酸基, または [5] 重水素,
- R^{8B3} : (C_{1-8} アルキル) $_{m8f}$ -アミノ基,
- $m8f$: 0 ~ 2、
- R^{8B4} : [1] C_{3-8} シクロアルキル基, または [2] 水酸基,
- (5) C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 5 ~ 14 員ヘテロアリーール基,
- (6) 1 以上の R^{8C} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) $_{m8g}$ -アミノカルボニル基,
- $m8g$: 0 ~ 2、
- R^{8C} : [1] 水酸基, [2] <1> (C_{1-8} アルキル) $_{m8i}$ -アミノスルホニル基, <2> C_{1-8} アルキルスルホニル基, <3> C_{1-8} アルコシカルボニル基および <4> C_{1-8} アルコシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノスルホニル基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) $_{m8h}$ -アミノ基, [3] C_{1-8} アルキルスルホニル基, または [4] 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基, 30
- $m8h$: 0 ~ 2、
- $m8i$: 0 ~ 2、
- (7) オキソ基で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル基,
- (8) 1 以上の R^{8D} で置換されていてもよい 4 ~ 10 員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基, 40
- R^{8D} : [1] 1 以上の R^{8D1} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基, [2] 水酸基, [3] C_{1-8} アルキルスルホニル基, または [4] C_{1-8} アルコシカルボニル基,
- R^{8D1} : [1] 水酸基, または [2] C_{1-8} アルコキシ基,
- (9) ヒドロキシカルボニル基,
- (10) 水酸基で置換されていてもよい C_{0-8} アルコキシ (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル基,
- (11) ハロゲン原子,
- (12) 1 以上の R^{8H} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) $_{m8j}$ -アミノ基 50

- m_{8j} : 0 ~ 2 ,
 R^{8H} : [1] 水酸基 , または [2] 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基 ,
 (13) ヒドロキシ基 ,
 (14) 1 以上の R^{8E} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基 ,
 R^{8E} :
 < 1 > 水酸基 ,
 < 2 > ハロゲン原子 ,
 < 3 > ヒドロキシカルボニル基 ,
 < 4 > C_{1-8} アルコキシカルボニル基 , 10
 < 5 > 1 以上の R^{8E1} で置換されていてもよい 4 ~ 10 員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基 ,
 < 6 > 1 以上の R^{8E2} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{8k1} - アミノ基 ,
 m_{8k1} : 0 ~ 2 ,
 < 7 > 1 以上の R^{8E3} で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基 ,
 < 8 > 5 ~ 14 員ヘテロアリール基 ,
 < 9 > 1 以上の R^{8E6} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{8k2} - アミノカルボニル基 , 20
 m_{8k2} : 0 ~ 2 ,
 < 10 > 1 以上の R^{8E7} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基 ,
 < 11 > C_{1-8} アルキルチオ基 ,
 < 12 > C_{1-8} アルキルスルフィニル基 ,
 < 13 > C_{1-8} アルキルスルホニル基 ,
 R^{8E1} :
 < 1 > C_{1-8} アルコキシカルボニル基 ,
 < 2 > C_{1-8} アルカノイル基 ,
 < 3 > C_{1-8} アルキルスルホニル基 ,
 < 4 > (C_{1-8} アルキル) m_{8k3} - アミノスルホニル基 , 30
 m_{8k3} : 0 ~ 2 , または、
 < 5 > 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基 ,
 R^{8E2} :
 < 1 > 水酸基 ,
 < 2 > ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシカルボニル基 ,
 < 3 > 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基 ,
 < 4 > [1] (C_{1-8} アルキル) m_{8k4} - アミノ基および [2] ハロゲン原子からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい C_{1-8} アルカノイル基 ,
 m_{8k4} : 0 ~ 2 ,
 < 5 > (C_{1-8} アルキル) m_{8k5} - アミノカルボニル基 , 40
 m_{8k5} : 0 ~ 2 ,
 < 6 > C_{1-8} アルキルスルホニル基 ,
 < 7 > C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 4 ~ 10 員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基 ,
 < 8 > C_{1-8} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{8k6} - アミノスルホニル基 ,
 m_{8k6} : 0 ~ 2 , または、
 R^{8E3} :
 < 1 > [1] 水酸基および [2] C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基 , 50

- <2> C₁₋₈ アルキルカルボニルオキシ基,
 <3> 水酸基,
 <4> C₃₋₈ シクロアルキル基,
 <5> C₁₋₈ アルコキシ基,
 <6> C₁₋₈ アルコキシカルボニル基,
 <7> C₁₋₈ アルキルスルホニル基,
 <8> (C₁₋₈ アルキル)_{m₈k₈} - アミノカルボニル基
 m₈k₈: 0 ~ 2,
 <9> 水酸基で置換されていてもよい C₁₋₈ アルカノイル基,
 <10> オキソ基, または、
 <11> [1] C₁₋₈ アルカノイル基, [2] C₁₋₈ アルコキシカルボニル基および [3] C₁₋₈ アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基,
 R^{8E6}:
 <1> C₂₋₈ アルケニルカルボニルオキシ基,
 <2> 水酸基,
 <3> シアノ基,
 <4> 水酸基で置換されていてもよい (C₁₋₈ アルキル)_{m₈k₉} - アミノ基
 m₈k₉: 0 ~ 2,
 <5> 水酸基で置換されていてもよい C₁₋₈ アルコキシ基,
 <6> C₁₋₈ アルキルカルボニルオキシ基,
 <7> C₁₋₈ アルキル基で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基, または,
 <8> 5 ~ 14 員ヘテロアリール基,
 R^{8E7}:
 <1> 水酸基, または,
 <2> 水酸基で置換されていてもよい C₁₋₈ アルコキシ基,
 (15) 1 以上の R^{8F} で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルオキシ基,
 R^{8F}:
 <1> 1 以上の R^{8F1} で置換されていてもよい C₁₋₈ アルキル基,
 <2> C₃₋₈ シクロアルキル基,
 <3> ハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₈ アルカノイル基,
 <4> C₁₋₈ アルキルカルボニルオキシ基,
 <5> C₁₋₈ アルコキシカルボニル基,
 <6> 1 以上の R^{8F2} で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基,
 <7> C₁₋₈ アルキルスルホニル基,
 <8> 水酸基, または,
 <9> C₆₋₁₀ アリール基,
 R^{8F1}: [1] 水酸基, [2] C₁₋₈ アルコキシ基, または [3] ハロゲン原子,
 R^{8F2}: [1] 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基, [2] C₁₋₈ アルコキシカルボニル基, または [3] C₁₋₈ アルキルスルホニル基,
 (16) 5 ~ 14 員ヘテロアリールオキシ基,
 (17) 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルカルボニルオキシ基,
 (18) (C₁₋₈ アルキル)_{m₈l₁} - アミノスルホニルオキシ基,
 m₈l₁: 0 ~ 2,
 (19) [1] (C₁₋₈ アルキル)_{m₈l₂} - アミノ基, [2] 水酸基または [3] ヒドロキシカルボニル基で置換されていてもよい C₁₋₈ アルキルチオ基,
 m₈l₂: 0 ~ 2,

10

20

30

40

50

- (20) 1以上のR^{8G}で置換されていてもよいC₁₋₈アルキルスルホニル基,
 R^{8G}: [1]ヒドロキシカルボニル基, [2]水酸基, または [3] (C₁₋₈アルキル)_{m_{8l3}}-アミノ基,
 m_{8l3}: 0~2,
 (21) C₁₋₈アルキル基で置換されていてもよい4~10員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニルオキシ基,
 (22) C₂₋₈アルケニルオキシ基, および
 (23) ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₈アルキルスルホニルオキシ基から選択され;

10

R⁹は、

- (1) 水素原子,
 (2) 1以上のR^{9A}で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基,
 R^{9A}: [1]C₃₋₈シクロアルキル基, [2]1以上のR^{9A1}で置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基, [3]水酸基, [4]C₁₋₈アルコキシ基, または [5]ヒドロキシカルボニル基,
 R^{9A1}: [1]C₁₋₈アルキル基, [2]C₃₋₈シクロアルキル基, または [3]4~10員ヘテロシクロアルキル基,
 (3) 1以上のR^{9B}で置換されていてもよいC₂₋₈アルケニル基,
 R^{9B}: [1](C₁₋₈アルキル)_{m_{9a}}-アミノ基, [2]1以上のR^{9B1}で置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基,
 R^{9B1}: [1]C₃₋₈シクロアルキル基, または [2]4~10員ヘテロシクロアルキル基,
 m_{9a}: 0~2,
 (4) 1以上のR^{9C}で置換されていてもよいC₂₋₈アルケニル基,
 R^{9C}: [1]C₁₋₈アルコキシ基, [2]C₆₋₁₀アリール基で置換されていてもよい(C₁₋₈アルキル)_{m_{9b}}-アミノ基, [3]1以上のR^{9C1}で置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基, [4]C₃₋₈シクロアルキル基, [5]水酸基, [6]ヒドロキシカルボニル基, または [7]C₁₋₈アルキルオキシカルボニル基,
 m_{9b}: 0~2,
 R^{9C1}: [1]C₃₋₈シクロアルキル基, [2]4~10員ヘテロシクロアルキル基, または [3]オキシ基,
 (5) C₃₋₈シクロアルキル基,
 (6) 1以上のR^{9D}で置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基,
 R^{9D}: [1]4~10員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基, [2]C₃₋₈シクロアルキル基, [3]4~10員ヘテロシクロアルキル基, または [4]C₁₋₆アルキルスルホニル基, または [5]C₁₋₈アルコキシカルボニル基,
 (7) 1以上のR^{9E}で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基,
 R^{9E}: [1]ハロゲン原子, [2]水酸基, [3]ヒドロキシカルボニル基, または [4]水酸基で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基, または [5]C₁₋₈アルコキシ基,
 (8) C₁₋₈アルキル基で置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール基,
 (9) シアノ基,
 (10) C₁₋₈アルカノイル基,
 (11) C₁₋₈アルキル基で置換されていてもよい4~10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基,
 (12) ハロゲン原子,
 (13) 1以上のR^{9F}で置換されていてもよい(C₁₋₈アルキル)_{m_{9c}}-アミノ基

50

- ,
 $m_{9c} : 0 \sim 2$,
 (14) (C_{1-8} アルキル) m_{9d} - アミノ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基 ,
 $m_{9d} : 0 \sim 2$,
 (15) C_{1-8} アルキルスルホニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基 ,
 (16) (C_{1-8} アルキル) m_{9e} - アミノスルホニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基
 ,
 $m_{9e} : 0 \sim 2$,
 (17) ニトロ基 , 10
 (18) 水酸基 ,
 (19) 1 以上の R^{9G} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基 ,
 $R^{9G} : [1]$ 水酸基 , $[2]$ ヒドロキシカルボニル基 , $[3]$ C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基 , $[4]$ (C_{1-8} アルキル) m_{9g} $_1$ - アミノ基 , $[5]$ 1 以上の R^{9G1} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基 , $[6]$ 5 ~ 14 員ヘテロアリール基 , または $[7]$ C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルオキシ基 ,
 $m_{9g1} : 0 \sim 2$,
 $R^{9G1} : [1]$ C_{1-8} アルコキシ基 , または $[2]$ ヒドロキシカルボニル基 ,
 (20) $[1]$ 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基または $[2]$ C_{1-8} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルオキシ基 , 20
 (21) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルホニルオキシ基 ,
 (22) (C_{1-8} アルキル) m_{9f} - アミノ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルチオ基 ,
 $m_{9f} : 0 \sim 2$,
 (23) (C_{1-8} アルキル) m_{9g} - アミノ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルホニル基 ,
 $m_{9g} : 0 \sim 2$,
 (24) (C_{1-8} アルキル) m_{9h} - アミノスルホニル基 ,
 $m_{9h} : 0 \sim 2$, 30
 (25) C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 4 ~ 10 員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基 , および
 (26) ヒドロキシカルボニル基
 から選択される。]。
 [2]
 式中、 R^3 がシアノ基またはハロゲン原子である、前記 [1] に記載の医薬。
 [3]
 式中、 A^5 が NR^5 であり、 R^5 が水素原子である、前記 [1] に記載の医薬。
 [4]
 式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^7 、 A^8 、 A^9 および A^{10} が全て C である、前記 [40
 1] に記載の医薬。
 [5]
 式中、
 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^7 、 A^8 、 A^9 および A^{10} は全て C であるか、または A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^7 、 A^8 および A^9 のうち、いずれか1つが N であり (但し、N の場合は置換基を有さない)、それ以外は C であり ;
 A^5 は NR^5 、O および S から選択され ;
 R^1 は [1] 水素原子、[2] シアノ基、または [3] ハロゲン原子を示し ;
 R^2 は、
 (1) 水素原子、 50

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

R^3 は、

- (1) 水素原子, 10
 (2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
 (3) シアノ基,
 (4) 1以上の R^{3A} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{3a} -アミノカルボニル基,
 $R^{3A}: [1] C_{6-10}$ アリール基, [2] C_{1-8} アルコキシ基, [3] 5~14員ヘテロアリール基, または [4] C_{6-10} アリールスルホニル基,
 $m_{3a}: 0 \sim 2$,
 (5) ヒドロキシカルボニル基,
 (6) 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシカルボニル基,
 (7) ハロゲン原子, 20
 (8) C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{3b} -アミノ基,
 $m_{3b}: 0 \sim 2$,
 (9) [1] C_{6-10} アリール基または [2] C_{6-10} アリールオキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,
 (10) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,
 (11) ニトロ基,
 (12) 水酸基,
 (13) 1以上の R^{3B} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基, 30
 $R^{3B}: [1]$ 水酸基, [2] C_{1-8} アルコキシ基, [3] C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル基, [4] (C_{1-8} アルキル) m_{3d} -アミノ基, または [5] ハロゲン原子,
 $m_{3d}: 0 \sim 2$,
 (14) 4~10員ヘテロシクロアルキルオキシ基,
 (15) 5~14員ヘテロアリールオキシ基,
 (16) C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{3e} -アミノカルボニルオキシ基,
 $m_{3e}: 0 \sim 2$,
 (17) 4~10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基, 40
 (18) C_{1-8} アルキルチオ基,
 (19) C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 5~14員ヘテロアリール基,
 (20) C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,
 (21) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,
 (22) C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,
 (23) C_{3-8} シクロアルキル (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニルオキシ基, およ 50

び

(24) [1] C_{1-8} アルキル基および [2] C_{1-8} アルコキシ基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニルオキシ基から選択され;

R^4 は、

- (1) 水素原子,
- (2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
- (3) C_{3-8} シクロアルキル基,
- (4) シアノ基,
- (5) アミノカルボニル基,
- (6) ヒドロキシカルボニル基,
- (7) ハロゲン原子,
- (8) (C_{1-8} アルキル) $_{m_4 b}$ - アミノ基,
 $m_4 b: 0 \sim 2$,
- (9) 水酸基, および
- (10) 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基

10

から選択され;

20

R^5 は、

- (1) 水素原子,
 - (2) 1以上の R^{5A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
 $R^{5A}: [1]$ ヒドロキシカルボニル基, $[2]$ C_{1-8} アルコキシカルボニル基, $[3]$ 水酸基, $[4]$ C_{1-8} アルコキシ基, $[5]$ (C_{1-8} アルキル) $_{m_5}$ - アミノ基, または $[6]$ C_{1-8} アルキルチオ基,
 $m_5: 0 \sim 2$, および
 - (3) C_{1-8} アルキルスルホニル基
- から選択され;

30

R^6 および $R^{6'}$ はそれぞれ独立して

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

R^7 は、

- (1) 水素原子,
 - (2) ハロゲン原子, および
 - (3) 1以上の R^{7A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基
 $R^{7A}: [1]$ (C_{1-8} アルキル) $_{m_7 a}$ - アミノ基, または $[2]$ 水酸基,
 $m_7 a: 0 \sim 2$
- から選択され;

40

R^8 は、

- (1) 水素原子,
- (2) 1以上の R^{8A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
 $R^{8A}: [1]$ 1以上の R^{8A1} で置換されていてもよい 4 ~ 10員ヘテロシクロアルキル基, $[2]$ ハロゲン原子により置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) $_{m_8}$

50

- a - アミノ基, または [3] 水酸基,
 $m_{8a} : 0 \sim 2$,
 $R^{8A1} : [1] C_{1-8}$ アルキル基, [2] C_{1-8} アルキルスルホニル基, [3] $(C_{1-8}$ アルキル) $_{m_{8b}}$ - アミノスルホニル基, または [4] オキシ基,
 $m_{8b} : 0 \sim 2$,
 (3) C_{2-8} アルケニル基,
 (4) 1 以上の R^{8B} で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基,
 R^{8B} :
 <1> 1 以上の R^{8B1} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
 <2> C_{2-8} アルキニル基, 10
 <3> [1] シアノ基または [2] C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基,
 <4> 1 以上の R^{8B2} で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基,
 <5> [1] C_{1-8} アルコキシ基および [2] C_{3-8} シクロアルキル基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,
 <6> C_{1-8} アルキルスルホニル基,
 <7> オキシ基,
 <8> シアノ基,
 <9> 1 以上の R^{8B3} で置換されていてもよい C_{1-8} アルカノイル基,
 <10> C_{3-8} シクロアルキルカルボニル基, 20
 <11> $(C_{1-8}$ アルキル) $_{m_{8c}}$ - アミノスルホニル基,
 <12> C_{1-8} アルキルスルホニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,
 <13> 1 以上の R^{8B4} で置換されていてもよい $(C_{1-8}$ アルキル) $_{m_{8d}}$ - アミノ基,
 <14> 水酸基, または,
 <15> $(C_{1-8}$ アルキル) $_{m_{8e}}$ - アミノカルボニル基,
 $m_{8c} : 0 \sim 2$,
 $m_{8d} : 0 \sim 2$,
 $m_{8e} : 0 \sim 2$,
 $R^{8B1} : [1] C_{3-8}$ シクロアルキル基, [2] 水酸基, または [3] C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基, 30
 $R^{8B2} : [1]$ ハロゲン原子, [2] C_{1-8} アルキル基, [3] オキシ基, または [4] 水酸基,
 $R^{8B3} : (C_{1-8}$ アルキル) $_{m_{8f}}$ - アミノ基,
 $m_{8f} : 0 \sim 2$,
 $R^{8B4} : [1] C_{3-8}$ シクロアルキル基, または [2] 水酸基,
 (5) C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 5 ~ 14 員ヘテロアリーール基,
 (6) 1 以上の R^{8C} で置換されていてもよい $(C_{1-8}$ アルキル) $_{m_{8g}}$ - アミノカルボニル基, 40
 $m_{8g} : 0 \sim 2$,
 $R^{8C} : [1]$ 水酸基, [2] <1> $(C_{1-8}$ アルキル) $_{m_{8i}}$ - アミノスルホニル基および <2> C_{1-8} アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい $(C_{1-8}$ アルキル) $_{m_{8h}}$ - アミノ基, または [3] C_{1-8} アルキルスルホニル基,
 $m_{8h} : 0 \sim 2$,
 $m_{8i} : 0 \sim 2$,
 (7) 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル基 (オキシ基で置換されていてもよい) : ,
 (8) (1 以上の R^{8D} で置換されていてもよい 4 ~ 10 員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基 : , 50

R^{8D} : [1] 1 以上の R^{8D1} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基, [2] 水酸基, または [3] C_{1-8} アルキルスルホニル基,

R^{8D1} : [1] 水酸基, または [2] C_{1-8} アルコキシ基,

(9) ヒドロキシカルボニル基,

(10) 水酸基で置換されていてもよい C_{0-8} アルコキシ (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル基,

(11) ハロゲン原子,

(12) 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{8j} - アミノ基,

m_{8j} : 0 ~ 2,

10

(13) ヒドロキシ基,

(14) 1 以上の R^{8E} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,

R^{8E} :

< 1 > 水酸基,

< 2 > C_{1-8} アルコキシカルボニル基,

< 3 > 1 以上の R^{8E1} で置換されていてもよい 4 ~ 10 員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基,

< 4 > 1 以上の R^{8E2} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{8k1} - アミノ基,

m_{8k1} : 0 ~ 2,

20

< 5 > 1 以上の R^{8E3} で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基,

< 6 > 5 ~ 14 員ヘテロアリアル基,

< 7 > 1 以上の R^{8E6} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{8k2} - アミノカルボニル基

m_{8k2} : 0 ~ 2,

< 8 > 1 以上の R^{8E7} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,

< 9 > C_{1-8} アルキルチオ基,

< 10 > C_{1-8} アルキルスルフィニル基, または、

< 11 > C_{1-8} アルキルスルホニル基,

R^{8E1} :

30

< 1 > C_{1-8} アルコキシカルボニル基,

< 2 > C_{1-8} アルカノイル基,

< 3 > C_{1-8} アルキルスルホニル基,

< 4 > (C_{1-8} アルキル) m_{8k3} - アミノスルホニル基

m_{8k3} : 0 ~ 2, または、

< 5 > 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基,

R^{8E2} :

< 1 > 水酸基,

< 2 > C_{1-8} アルコキシカルボニル基,

< 3 > 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基,

40

< 4 > [1] (C_{1-8} アルキル) m_{8k4} - アミノ基および [2] ハロゲン原子からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい C_{1-8} アルカノイル基,

m_{8k4} : 0 ~ 2,

< 5 > (C_{1-8} アルキル) m_{8k5} - アミノカルボニル基,

m_{8k5} : 0 ~ 2,

< 6 > C_{1-8} アルキルスルホニル基,

< 7 > C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 4 ~ 10 員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基,

< 8 > (C_{1-8} アルキル) m_{8k6} - アミノスルホニル基,

50

$m_8 k_6 : 0 \sim 2$, または

$R^{8 E 3} :$

<1> [1] 水酸基および [2] C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基 ,

<2> 水酸基 ,

<3> C_{3-8} シクロアルキル基 ,

<4> C_{1-8} アルキルスルホニル基 ,

<5> $(C_{1-8}$ アルキル) $_{m_8 k_8}$ - アミノカルボニル基 ,
 $m_8 k_8 : 0 \sim 2$,

<6> 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルカノイル基 ,

10

<7> オキシ基 , または、

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

$R^{8 E 6} :$

<1> C_{2-8} アルケニルカルボニルオキシ基 ,

<2> 水酸基 ,

<3> シアノ基 ,

<4> 水酸基で置換されていてもよい $(C_{1-8}$ アルキル) $_{m_8 k_9}$ - アミノ基 ,
 $m_8 k_9 : 0 \sim 2$,

20

<5> 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基 ,

<6> C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基 , または、

<7> 5 ~ 14 員ヘテロアリアル基 ,

$R^{8 E 7} :$

<1> 水酸基 , または、

<2> 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基 ,

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

$R^{8 F} :$

30

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

<2> C_{3-8} シクロアルキル基 ,

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

<4> C_{1-8} アルコキシカルボニル基 ,

<5> 1 以上の $R^{8 F 2}$ で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基 ,

<6> C_{1-8} アルキルスルホニル基 , または、

<7> 水酸基 ,

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

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

40

(16) 5 ~ 14 員ヘテロアリアルオキシ基 ,

(17) $(C_{1-8}$ アルキル) $_{m_8 l_1}$ - アミノスルホニルオキシ基 ,

$m_8 l_1 : 0 \sim 2$,

(18) $(C_{1-8}$ アルキル) $_{m_8 l_2}$ - アミノ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルチオ基 ,

$m_8 l_2 : 0 \sim 2$,

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

$R^{8 G} :$ [1] ヒドロキシカルボニル基 , [2] 水酸基 , または [3] $(C_{1-8}$ アルキル) $_{m_8 l_3}$ - アミノ基 ,

50

$m_{813} : 0 \sim 2$,

(20) C_{2-8} アルケニルオキシ基, および

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

R^9 は、

(1) 水素原子,

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

$R^{9A} : [1] C_{3-8}$ シクロアルキル基, [2] 1以上の R^{9A1} で置換されているもよい 4 ~ 10員ヘテロシクロアルキル基, [3] 水酸基, または [4] C_{1-8} アルコキシ基,

10

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

(3) C_{2-8} アルケニル基,

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

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

$m_{9b} : 0 \sim 2$,

20

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

(5) C_{3-8} シクロアルキル基,

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

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

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

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

30

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

(9) シアノ基,

(10) C_{1-8} アルカノイル基,

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

(12) ハロゲン原子,

(13) (C_{1-8} アルキル) m_{9c} -アミノ基,

$m_{9c} : 0 \sim 2$,

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

40

$m_{9d} : 0 \sim 2$,

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

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

$m_{9e} : 0 \sim 2$,

(17) ニトロ基,

(18) 水酸基,

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

$R^{9G} : [1]$ 水酸基, [2] ヒドロキシカルボニル基, [3] C_{1-8} アルコキシ基で置換されているもよい C_{6-10} アリール基, [4] (C_{1-8} アルキル) m_{9g1} -ア

50

ミノ基，[5] 1 以上の R^{9G1} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基，または
[6] 5 ~ 14 員ヘテロアリアル基，

$m_{9g1} : 0 \sim 2$ ，

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

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

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

$m_{9f} : 0 \sim 2$ ，

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

$m_{9g} : 0 \sim 2$ ，

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

$m_{9h} : 0 \sim 2$ ，および

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

から選択され；

10

R^{10} は [1] 水素原子，または [2] 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基で置換されて
いてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基を示す、前記 [1] に記載の医薬。

20

[6]

式中、

A^1 ， A^2 ， A^3 ， A^4 ， A^7 ， A^8 ， A^9 および A^{10} は全て C であり、

A^5 は NR^5 であり；

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 および R^{10} は水素原子を示し；

R^3 は、シアノ基を示し；

R^6 および $R^{6'}$ はそれぞれ独立して、 C_{1-8} アルキル基であり；

R^8 は、

(1) 水素原子，

(2) 1 以上の R^{8B} で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基，

R^{8B} ：

< 1 > C_{1-8} アルキル基，

< 2 > C_{3-8} シクロアルキル基，

< 3 > 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基，または

< 4 > C_{1-8} アルキルスルホニル基，

(3) (C_{1-8} アルキル) m_{8k1} - アミノ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコ
キシ基，

$m_{8k1} : 0 \sim 2$ ，および

(4) 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルオキシ基

から選択され；

30

40

R^9 は、

(1) 水素原子，

(2) C_{1-8} アルキル基，

(3) C_{3-8} シクロアルキル基で置換されていてもよい C_{2-8} アルキニル基，

(4) C_{3-8} シクロアルキル基，および

(5) ハロゲン原子，

から選択される、

前記 [1] に記載の医薬。

[7]

50

前記化合物が、以下：

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

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

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

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

10

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

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

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

20

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

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

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

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

30

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

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

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

40

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

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

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

8 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ -

50

- 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ;
- 8 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ;
- 8 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 9 - シクロプロピル - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ;
- 8 - (2 - tert - ブチルアミノ - エトキシ) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ;
- 9 - エチニル - 8 - (4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ;
- 9 - プロモ - 8 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ;
- 6, 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキセタン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 9 - プロピル - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ;
- 9 - エチニル - 6, 6 - ジメチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ;
- 9 - シクロプロピルエチニル - 6, 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキセタン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ;
- 9 - (1 - メタンスルホニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ; および
- 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルオキシ) - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル
- から選択される、前記 [1] に記載の医薬。
- [8]
- 前記化合物が、以下 :
- 8 - (2 - tert - ブチルアミノ - エトキシ) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ;
- 8 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ;
- 6, 6 - ジメチル - 8 - (1 - オキセタン - 3 - イル - ピペリジン - 4 - イル) - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ;
- 9 - プロモ - 8 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ;
- 9 - エチニル - 8 - (4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ;
- 9 - シクロプロピルエチニル - 6, 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキセタン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ;
- 8 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 9 - シクロプロピル - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ;
- 8 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 9 - エチル - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ;

ル；

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

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

9 - (1 - メタンシルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル；および

6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルオキシ) - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル
から選択される、前記〔 1 〕に記載の医薬。 10

〔 9 〕

A L K 阻害剤である、前記〔 1 〕～〔 8 〕のいずれかに記載の医薬。

〔 1 0 〕

がん、がん転移、うつ、または認知機能障害の予防剤または治療剤である、前記〔 1 〕～〔 8 〕のいずれかに記載の医薬。

〔 1 0 - 1 〕

A L K の融合遺伝子に点変異を有する腫瘍の治療剤である、前記〔 1 〕～〔 8 〕のいずれかに記載の医薬。 20

〔 1 0 - 2 〕

A L K 遺伝子に点変異を有し、薬剤に対する耐性を獲得した腫瘍の治療剤である、前記〔 1 〕～〔 8 〕のいずれかに記載の医薬。

〔 1 1 〕

神経芽細胞腫、および肺癌からなる群より選択される腫瘍に対する予防剤または治療剤である、前記〔 1 〕～〔 8 〕のいずれかに記載の医薬。

〔 1 2 〕

前記腫瘍が非小細胞肺癌である前記〔 1 1 〕に記載の医薬。

〔 1 3 〕

A L K 遺伝子異常を有する腫瘍に対する予防剤または治療剤である、前記〔 1 〕～〔 8 〕のいずれかに記載の医薬。 30

〔 1 4 〕

前記腫瘍が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、脳腫瘍、神経芽細胞腫、神経膠腫、甲状腺癌、骨髄異形成症候群、頭頸部癌、食道癌、胃癌、大腸癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、胆嚢癌、皮膚癌、悪性黒色腫、腎癌、腎盂尿管癌、膀胱癌、子宮癌、精巣癌、および前立腺癌からなる群より選択される、前記〔 1 3 〕に記載の医薬。

〔 1 5 〕

前記腫瘍が、非ホジキンリンパ腫、神経芽細胞腫、および肺癌からなる群より選択される、前記〔 1 3 〕に記載の医薬。 40

【 0 0 1 0 〕

〔 1 5 - 1 〕

前記腫瘍が、神経芽細胞腫、および肺癌からなる群より選択される、前記〔 1 3 〕に記載の医薬。

〔 1 5 - 2 〕

前記腫瘍が非小細胞肺癌である前記〔 1 3 〕に記載の医薬。

〔 1 6 〕

前記式 (I) で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するがん、がん転移、うつ、または認知機能障害の予防または治療剤。 50

〔 17 〕

前記式 (I) で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する非ホジキンリンパ腫、神経芽細胞腫、および肺癌の予防または治療剤。

〔 18 〕

前記式 (I) で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する神経芽細胞腫、および肺癌の予防または治療剤。

〔 19 〕

前記式 (I) で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する非小細胞肺癌の予防または治療剤。

〔 20 〕

前記式 (I) で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する A L K 遺伝子異常を有する腫瘍に対する予防または治療剤。

〔 21 〕

前記腫瘍が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、脳腫瘍、神経芽細胞腫、神経膠腫、甲状腺癌、骨髄異形成症候群、頭頸部癌、食道癌、胃癌、大腸癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、胆嚢癌、皮膚癌、悪性黒色腫、腎癌、腎盂尿管癌、膀胱癌、子宮癌、精巣癌、および前立腺癌からなる群より選択される、前記〔 20 〕に記載の予防または治療剤。

〔 22 〕

前記腫瘍が非ホジキンリンパ腫、神経芽細胞腫、および肺癌からなる群より選択される、〔 20 〕に記載の予防または治療剤。

〔 23 〕

前記腫瘍が神経芽細胞腫、および肺癌からなる群より選択される、〔 20 〕に記載の予防または治療剤。

〔 24 〕

前記腫瘍が非小細胞肺癌である〔 20 〕に記載の予防または治療剤。

〔 25 〕

前記化合物が、以下：

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

9 - (1 - メタンシルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル ; および

6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルオキシ) - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

10

から選択される、〔16〕～〔24〕に記載の予防または治療剤。

【発明の効果】

【0011】

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

20

また、本発明の医薬は、ALK遺伝子異常を有する腫瘍の予防剤または治療剤としても有効である。

これまで、EGFR (epidermal growth factor receptor) やABL (c-abl oncogene 1 non-receptor tyrosine kinase) 等、一般にチロシンキナーゼの阻害薬が耐性を示す場合、共通に見られる変異部位として「ゲートキーパー部位」がよく知られており (Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101, 13306-13311, Blood 2002, 99, 3472-3475), in vitro の変異スクリーニングからも (Proc Am Assoc Cancer Res (AACR) 2010年, 51: Abst LB-298)、臨床サンプルからも (The New England Journal of Medicine, 2010, 363(18), 1734-9), ALKおよびmet proto-oncogene (MET) の阻害薬であるPF-02341066投与の後に引き起こされる耐性変異として、EML4-ALKのゲートキーパー部位であるL1196に、L1196Mの変異が起こり、PF-02341066に対して強い耐性を示すことが報告されている。

30

40

本発明の医薬の有効成分である4環性化合物は、このL1196M変異が起こったEML4-ALKに対しても、nativeと同等の阻害活性あるいはin vivo 抗腫瘍効果を示し、PF-02341066で耐性を生じた場合にも有効である。

【0012】

さらに、本発明の医薬の有効成分である4環性化合物は、非小細胞肺癌の患者における脳へのがん転移の予防剤または治療剤（特に治療剤）として有用である。

【0013】

本発明は、本発明の医薬の医薬的に有効な量を、このような治療を必要とするかまたはこのような疾患または状態にかかった患者に投与する工程を包含する。

【図面の簡単な説明】

50

【0014】

【図1A】ALK遺伝子異常を有する非小細胞肺癌株NCI-H2228の移植マウスモデルにおける化合物F6-20の抗腫瘍効果を示す。

【図1B】ALK遺伝子異常を有する未分化大細胞型リンパ腫株KARPAS-299の移植マウスモデルにおける化合物F6-20の抗腫瘍効果を示す。

【図1C】ALK遺伝子異常を有する神経芽腫株NB-1の移植マウスモデルにおける化合物F6-20の抗腫瘍効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0015】

以下、本発明の医薬、その製法等について説明する。

10

(定義)

【0016】

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

20

【0017】

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

30

【0018】

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

【0019】

「 C_{2-8} アルケニル基」は、炭素数2~8の直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基のうち、少なくとも1個の二重結合(2個の隣接SP²炭素原子)を有する1価の基である。 C_{2-8} アルケニル基としては、具体的には、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基(シス、トランスを含む)、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などが挙げられる。好ましくは C_{2-6} アルケニル基であり、より好ましくは C_{2-5} アルケニル基であり、より好ましくは C_{2-4} アルケニル基であり、さらに好ましくは C_{2-3} アルケニル基である。

40

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

50

基である。より好ましくは、 C_{2-6} アルケニル基および C_{2-5} アルケニル基に対し、1～3置換基であり、 C_{2-3} アルケニル基に対しては1～2置換基である。

【0020】

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

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

【0021】

「 C_{3-8} シクロアルキル基」は、環状の脂肪族炭化水素基を意味し、好ましくは C_{3-6} シクロアルキル基が挙げられる。具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などが挙げられる。好ましくは C_{3-6} シクロアルキル基である。

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

【0022】

「4～10員ヘテロシクロアルキル基」とは、O、S及びNから選択された1～3個のヘテロ原子を含有し、環構成原子数4～10個からなる飽和もしくは部分不飽和の複素環基を意味する。当該ヘテロシクロアルキル基は単環、または2環もしくはスピロ環式ヘテロシクロアルキル基であってもよい。具体的には、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジノ基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペリジニル基、ピペラジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基、モルホリニル基、テトラヒドロチオピラニル基、チオモルホリノ基、イミダゾリジニル基、1,3-ジオキサジニル基、テトラヒドロピラニル基、1,3-ジオキサジニル基、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル基、1-オキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカニル基、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカニル基などが挙げられる。好ましくは、4～8員ヘテロシクロアルキル基、より好ましくは4～6員ヘテロシクロアルキル基である。

【0023】

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

10

20

30

40

50

「 C_{6-10} アリール基」は、1 価の芳香族炭化水素環を意味する。 C_{6-10} アリール基としては具体的には、たとえば、フェニル基、1 - ナフチル基、2 - ナフチル基などが挙げられる。

【0024】

「置換されていてもよい C_{6-10} アリール基」とは、無置換の前記 C_{6-10} アリール基、または前記 C_{6-10} アリール基の1 以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2 以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。好ましくは、所定の置換基により1 ~ 3 置換されていてもよい C_{6-10} アリール基である。

【0025】

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

【0026】

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

【0027】

「 C_{1-8} アルカノイル基」とは、 C_{1-8} アルキル - C(O) - 基を意味し、 C_{1-8} アルキル基は前記の通りである。具体的には、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、tert - ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等があげられる。好ましくは、 C_{1-6} アルカノイル基であり、さらに好ましくは、 C_{1-3} アルカノイル基である。

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

【0028】

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

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

【0029】

10

20

30

40

50

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

「(C_{1-8} アルキル) $_x$ アミノカルボニル基」(式中、 x は請求項において定義された記号を示す)とは、 $NH_2-C(O)-$ 基、(C_{1-8} アルキル)-N-C(O)-基または(C_{1-8} アルキル) $_2$ -N-C(O)-基を意味する。具体的には、N-メチルアミノカルボニル基、N-エチルアミノカルボニル基、N-n-ブチル-アミノカルボニル基、およびN,N-ジメチルアミノカルボニル基等があげられる。

10

【0030】

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

【0031】

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

20

【0032】

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

30

【0033】

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

40

【0034】

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

「1以上のオキソ基で置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキルアミノカル

50

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

【0035】

「 C_{6-10} アリアルスルホニル基」とは、 C_{6-10} アリアル-S(O)₂-基を意味し、 C_{6-10} アリアル基は前記の通りである。具体的には、フェニルスルホニル基などがあげられる。

「5～14員ヘテロアリアルスルホニル基」とは、5～14員ヘテロアリアル-S(O)₂-基を意味し、5～14員ヘテロアリアル基は前記の通りである。具体的には、イミダゾールスルホニル基などがあげられる。

「 C_{1-8} アルキル C_{6-10} アリアルスルホニル基」とは、 C_{1-8} アルキル- C_{6-10} アリアル-S(O)₂-基を意味し、 C_{1-8} アルキルおよび C_{6-10} アリアル基は前記の通りである。具体的には、4-メチル-フェニルスルホニル基などがあげられる。

10

【0036】

「(C_{1-8} アルキル)_x-アミノ基」(式中、xは請求項において定義された記号を示す)とは、アミノ基、NH(C_{1-8} アルキル)基、またはNH(C_{1-8} アルキル)₂基を意味する。具体的には、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ブチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどがあげられる。好ましくは、 C_{1-3} アルキルアミノ基である。

【0037】

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

20

【0038】

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

30

【0039】

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

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

40

【0040】

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

50

である。

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

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

【0041】

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

【0042】

「 C_{1-8} アルコキシ基」とは C_{1-8} アルキル - O - 基を意味する。具体的には、メトキシ基、エトキシ基、1 - プロポキシ基、2 - プロポキシ基、 n - ブトキシ基、 i - ブトキシ基、*sec* - ブトキシ基、*t* - ブトキシ基、1 - ペンチルオキシ基、2 - ペンチルオキシ基、3 - ペンチルオキシ基、2 - メチル - 1 - ブチルオキシ基、3 - メチル - 1 - ブチルオキシ基、2 - メチル - 2 - ブチルオキシ基、3 - メチル - 2 - ブチルオキシ基、2, 2 - ジメチル - 1 - プロピルオキシ基、1 - ヘキシルオキシ基、2 - ヘキシルオキシ基、3 - ヘキシルオキシ基、2 - メチル - 1 - ペンチルオキシ基、3 - メチル - 1 - ペンチルオキシ基、4 - メチル - 1 - ペンチルオキシ基、2 - メチル - 2 - ペンチルオキシ基、3 - メチル - 2 - ペンチルオキシ基、2 - メチル - 3 - ペンチルオキシ基、3 - メチル - 3 - ペンチルオキシ基、2, 3 - ジメチル - 1 - ブチルオキシ基、3, 3 - ジメチル - 1 - ブチルオキシ基、2, 2 - ジメチル - 1 - ブチルオキシ基、2 - エチル - 1 - ブチルオキシ基、3, 3 - ジメチル - 2 - ブチルオキシ基、2, 3 - ジメチル - 2 - ブチルオキシ基、1 - メチル - シクロプロピルメトキシ基などがあげられる。好ましくは C_{1-6} アルコキシ基、より好ましくは C_{1-5} アルコキシ基、より好ましくは C_{1-4} アルコキシ基、さらに好ましくは C_{1-3} アルコキシ基である。

【0043】

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

【0044】

「 C_{1-8} アルコキシカルボニル基」とは、 C_{1-8} アルキル - O - C(O) - 基を意味し、 C_{1-8} アルキル基は前記の通りである。具体的には、メトキシカルボニル基、エ

10

20

30

40

50

トキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、*i*-プロポキシカルボニル基等があげられる。好ましくは C_{1-6} アルコキシカルボニル基であり、さらに好ましくは、 C_{1-3} アルコキシカルボニル基である。

【0045】

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

10

【0046】

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

【0047】

20

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

【0048】

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

30

【0049】

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

【0050】

「 C_{6-10} アリールオキシ基」は、 C_{6-10} アリール- $O-$ 基を意味し、 C_{6-10} アリール基は前記の通りである。

40

【0051】

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

【0052】

「 C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ基」とは、 C_{1-8} アルキル- $C(O)-O-$ 基を意味し、前記 C_{1-8} アルキルを有する。具体的には、メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、プロピルカルボニルオキシ基等があげられる。

【0053】

50

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

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

【0054】

「 $(C_{1-8}$ アルキル) $_x$ アミノカルボニルオキシ基」(式中、 x は請求項において定義された記号を示す)とは、 $NHC(O) - O$ - 基、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $C(O) - O$ - 基、または $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2C(O) - O$ - 基を意味する。具体的には、メチルアミノ - カルボニルオキシ基、エチルアミノ - カルボニルオキシ基、およびプロピルアミノ - カルボニルオキシ基等が挙げられる。

10

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

「4 ~ 10員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基」とは、前記4 ~ 10員含窒素ヘテロシクロアルキル - $S(O)_2$ - 基を意味する。具体的には、モルホリノ - スルホニル基等が挙げられる。

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

20

「4 ~ 10員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニルオキシ基」とは、前記4 ~ 10員含窒素ヘテロシクロアルキル - $S(O)_2 - O$ - 基を意味する。具体的には、モルホリノ - スルホニルオキシ基およびピペラジノ - スルホニルオキシ基等が挙げられる。

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

30

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

【0055】

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

40

【0056】

「 $(C_{1-8}$ アルキル) $_x$ アミノスルホニルオキシ基」(式中、 x は請求項において定義された記号を示す)とは、 $NH_2S(O)_2O$ - 基、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $S(O)_2O$ - 基、または $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2S(O)_2O$ - 基を意味する。具体的には、 N - メチルアミノスルホニルオキシ基等が挙げられる。

【0057】

「 C_{1-8} アルキルチオ基」とは、 C_{1-8} アルキル - S - 基を意味し、 C_{1-8} アル

50

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

【0058】

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

10

【0059】

「 C_{1-8} アルキルスルホニル基」とは、 C_{1-8} アルキル-S(O)₂-基を意味し、 C_{1-8} アルキル基は前記の通りである。具体的には、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基等があげられる。好ましくは、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、さらに好ましくは C_{1-3} アルキルスルホニル基である。

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

20

【0060】

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

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

30

【0061】

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

【0062】

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

40

【0063】

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

50

チルアミノスルホニル基等があげられる。

【0064】

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

「C₁₋₈アルコキシカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基」とは、C₁₋₈アルコキシ-C(O)-NH基、またはC₁₋₈アルコキシ-C(O)-N(C₁₋₈アルキル)基を意味し、C₁₋₈アルコキシおよびC₁₋₈アルキルは前記の通りである。具体的には、メトキシカルバモイル基およびN-エチルカルボニル-N-メチルアミノ基等が

10

挙げられる。
「置換されていてもよいC₁₋₈アルコキシカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基」とは、無置換の前記C₁₋₈アルコキシカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基または、窒素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも1つの水素原子が所定の置換基により置換されていてもよいC₁₋₈アルコキシカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基を意味する。好ましくは、1~3置換基で置換されたC₁₋₈アルコキシカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基である。

「C₁₋₈アルコキシカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノスルホニル基」とは、C₁₋₈アルコキシ-C(O)-NHS(O)₂-基、またはC₁₋₈アルコキシ-C(O)-N(C₁₋₈アルキル)S(O)₂-基を意味し、C₁₋₈アルコキシおよびC₁₋₈アルキルは前記の通りである。具体的には、メトキシカルボニルアミノスルホニル基およびエトキシカルボニル-N-メチルアミノスルホニル基等が挙げられる。

20

「C₆₋₁₀アリアルオキシカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基」とは、C₆₋₁₀アリアル-O-C(O)-NH基、またはC₆₋₁₀アリアル-O-C(O)-N(C₁₋₈アルキル)基を意味し、C₆₋₁₀アリアルおよびC₁₋₈アルキル基は前記の通りである。具体的には、フェニルオキシカルボニルアミノ基およびN-メチル-N-フェニルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「置換されていてもよいC₆₋₁₀アリアルオキシカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基」とは、無置換の前記C₆₋₁₀アリアルオキシカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基または窒素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも1つの水素原子が所定の置換基により置換されたC₆₋₁₀アリアルオキシカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。好ましくは、所定の置換基により1~3置換されていてもよいC₆₋₁₀アリアルオキシカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基である。

30

「C₆₋₁₀アリアル(C₀₋₈アルキル)アミノカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基」とは、C₆₋₁₀アリアル-NH-C(O)-NH基、C₆₋₁₀アリアル-N(C₁₋₈アルキル)-C(O)-NH基、またはC₆₋₁₀アリアル-N(C₁₋₈アルキル)-C(O)-N(C₁₋₈アルキル)基を意味し、C₆₋₁₀アリアルおよびC₁₋₈アルキル基は前記の通りである。具体的には、フェニルアミノカルボニルアミノ基およびフェニルアミノカルボニル(N-メチル)アミノ基等が挙げられる。

40

「置換されていてもよいC₆₋₁₀アリアル(C₀₋₈アルキル)アミノカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基」とは、無置換の前記C₆₋₁₀アリアル(C₀₋₈アルキル)アミノカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基または窒素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも1つの水素原子が所定の置換基により置換されたC₆₋₁₀アリアル(C₀₋₈アルキル)アミノカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。好ましくは、所定の置換基により1~3置換されていてもよいC₆₋₁₀アリアル(C₀₋₈アルキル)アミノカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基である。

「C₆₋₁₀アリアル(C₀₋₈アルキル)アミノカルボニルオキシ基」とは、C₆₋₁₀アリアル-NH-C(O)-O-基、またはC₆₋₁₀アリアル-N(C₁₋₈アル

50

キル) - C (O) - O - 基を意味し、C₆₋₁₀ アリールおよび C₁₋₈ アルキル基は前記の通りである。具体的には、フェニルアミノカルボニルオキシ基およびフェニル (N - メチル) アミノカルボニルオキシ基等が挙げられる。

「置換されていてもよい C₆₋₁₀ アリール (C₀₋₈ アルキル) アミノカルボニルオキシ基」とは、無置換の前記 C₆₋₁₀ アリール (C₀₋₈ アルキル) アミノカルボニルオキシ基または窒素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも1つの水素原子が所定の置換基により置換された C₆₋₁₀ アリール (C₀₋₈ アルキル) アミノカルボニルオキシ基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なってもよい。好ましくは、所定の置換基により1~3置換されていてもよい C₆₋₁₀ アリール (C₀₋₈ アルキル) アミノカルボニルオキシ基である。

10

「C₁₋₈ アルキルスルホニル (C₀₋₈ アルキル) アミノ基」とは、C₁₋₈ アルキル - S (O)₂ - NH - 基または C₁₋₈ アルキル - S (O)₂ - N (C₁₋₈ アルキル) - 基を意味し、C₁₋₈ アルキル基は前記の通りである。具体的には、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基およびメチルスルホニル (N - メチル) アミノ基等があげられる。

「C₂₋₈ アルケニルオキシ基」とは、C₂₋₈ アルケニル - O - 基を意味し、C₂₋₈ アルケニルは前記の通りである。C₂₋₈ アルケニルオキシ基の具体例としては、ビニルオキシ基、アリルオキシ基等があげられる。

【 0 0 6 5 】

好ましくは、A¹ , A² , A³ , A⁴ , A⁷ , A⁸ , A⁹ および A¹⁰ の全てが C であるか、A² , A⁴ , A⁷ および A⁹ のいずれか1つは N であり、それ以外は C (但し、A² , A⁴ , A⁷ または A⁹ が N のときは、R² , R⁴ , R⁷ または R⁹ の置換基を有しない)。より好適には、全てが C であるか、A⁴ が N であり、それ以外は C、さらに好適には、全てが C であるか、A⁴ , A⁷ , および A⁹ が N であり、それ以外は C (但し、A⁴ , A⁷ , または A⁹ が N のときは、R⁴ , R⁷ , R⁹ の置換基は有さない) である。

20

A⁵ は、好適には NR⁵ または O、より好適には、NR⁵、さらに好適には、NH である。

R¹ は、好適には

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

30

R¹⁰ は、好適には水素原子。

【 0 0 6 6 】

R² は、好適には

- [1] 水素原子,
- [2] C₁₋₅ アルキル基,
- [3] シアノ,
- [4] ハロゲン原子,
- より好適には、
- [1] 水素原子,
- [2] C₁₋₃ アルキル基,
- [3] フッ素原子,
- [4] 塩素原子,
- [5] 臭素原子。

40

さらに好適には、

- [1] 水素原子,

50

- [2] ハロゲン原子，
さらにより好適には、
[1] 水素原子である。

【 0 0 6 7 】

R⁴ は、好適には

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

10

より好適には、

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

20

さらに好適には、

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

30

さらにより好適には、

- [1] 水素原子，
[2] ハロゲン原子である。

【 0 0 6 8 】

R⁵ は、好適には

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

40

さらに好適には、

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

- [1] 水素原子。

【 0 0 6 9 】

R^{5 A} は、好適には

50

- [1] C_{1 - 5} アルコキシカルボニル基 ,
 [2] ヒドロキシ ,
 [3] C_{1 - 5} アルコキシ基 ,
 [4] (C_{1 - 5} アルキル)_{m 5} - アミノ基 (m 5 : 0 - 2) ,
 [5] C₆ アリール ,
 [6] C_{1 - 5} アルキルチオ基 ,
 より好適には、
 [1] C_{1 - 3} アルコキシカルボニル基 ,
 [2] ヒドロキシ ,
 [3] C_{1 - 3} アルコキシ基 , 10
 [4] (C_{1 - 3} アルキル)_{m 5} - アミノ基 (m 5 : 0 - 2) ,
 [5] C_{1 - 3} アルキルチオ基 ,
 さらに好適には、
 [1] ヒドロキシ ,
 [2] C_{1 - 5} アルコキシ基 ,
 [3] (C_{1 - 5} アルキル)_{m 5} - アミノ基 (m 5 : 0 - 2) ,
 [4] C_{1 - 5} アルキルチオ基。
- 【 0 0 7 0 】
 R⁶ および R^{6'} は、好適には、
 [1] C_{1 - 8} アルキル基 , 20
 または、それらが結合する炭素原子と一体となって
 [2] C_{3 - 8} シクロアルキル基 ,
 [3] 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基 ,
 より好適には、
 [1] C_{1 - 3} アルキル基 ,
 または、それらが結合する炭素原子と一体となって
 [2] C_{3 - 6} シクロアルキル基 ,
 [3] 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基 ,
 さらに好適には
 [1] メチル , 30
 または、それらが結合する炭素原子と一体となって
 [2] シクロペンタン ,
 [3] テトラヒドロピラン , または
 [4] ピペラジン。
- 【 0 0 7 1 】
 R⁷ は、好適には
 [1] 水素原子 ,
 [2] フッ素原子 ,
 [3] 臭素原子 ,
 [4] 塩素原子 , 40
 [5] 1 - 4 の置換基 R^{7A} で置換されていてもよい C_{1 - 5} アルコキシ基 ,
 より好適には
 [1] 水素原子 ,
 [2] ハロゲン原子 ,
 さらに好適には、
 [1] 水素原子 ,
 [2] フッ素原子 ,
 [3] 臭素原子 ,
 [4] 塩素原子 , そして
 さらにより好適には、 50

[1] 水素原子。

【 0 0 7 2 】

R^{7A} は、好適には

[1] (C₁₋₅ アルキル)_{m7} - アミノ基 (m7 : 0 ~ 2) ,

[2] ヒドロキシ ,

[3] C₁₋₅ アルキル基で置換されているもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基 ,
より好適には、

[1] (C₁₋₃ アルキル)_{m7} - アミノ基 (m7 : 2) ,

[2] ヒドロキシ。

【 0 0 7 3 】

R³ は、好適には

[1] 水素原子 ,

[2] 1 - 1 のハロゲン原子で置換されているもよい C₁₋₅ アルキル基 ,

[3] シアノ ,

[4] 1 - 5 の置換基 R^{3A} で置換されているもよい (C₁₋₅ アルキル)_{m3a} - アミノカルボニル基 (m3a : 0 ~ 2) ,

[5] ヒドロキシカルボニル ,

[6] 1 - 4 のヒドロキシで置換されているもよい C₁₋₅ アルキルカルボニル ,

[7] ハロゲン原子 ,

[8] 1 - 2 の C₆ アリールで置換されているもよい (C₁₋₃ アルキル)_{m3b} - アミノ基 (m3b : 0 ~ 2) ,

[9] 1 - 2 の C₆ アリールまたは 1 - 2 の C₆ アリールオキシで置換されているもよい C₁₋₅ アルキルカルボニル (C₀₋₃ アルキル) アミノ基 ,

[10] 1 - 7 のハロゲン原子で置換されているもよい 1 - 5 の C₁₋₃ アルキル基で置換されているもよい C₆ アリールカルボニル (C₀₋₃ アルキル) アミノ基 ,

[11] C₆ アリールで置換されているもよい (C₁₋₃ アルキル)_{m3c} - アミノカルボニル (C₀₋₃ アルキル) アミノ基 (m3c : 0 - 1) ,

[12] ニトロ ,

[13] ヒドロキシ ,

[14] 1 - 4 の R^{3B} で置換されているもよい C₁₋₅ アルコキシ基 ,

[15] 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルオキシ基

[16] 6 員ヘテロアリールオキシ ,

[17] 1 - 3 の C₆ アリールで置換されているもよい (C₁₋₅ アルキル)_{m3e} - アミノカルボニルオキシ基 (m3e : 0 ~ 2) ,

[18] 4 ~ 6 員含窒素ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基 ,

[19] C₁₋₅ アルキルチオ基 ,

[20] 1 - 3 の C₁₋₅ アルコキシ基で置換されているもよい 1 - 4 の C₁₋₅ アルキル基で置換されているもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリール基 ,

[21] C₁₋₃ アルコキシ基で置換されているもよい C₁₋₃ アルコキシカルボニル (C₀₋₃ アルキル) アミノ基 ,

[22] 1 - 9 のハロゲン原子で置換されているもよい 1 - 3 の C₁₋₃ アルキル基で置換されているもよい C₆ アリールオキシカルボニル (C₀₋₃ アルキル) アミノ基 ,

[23] 1 - 3 の R^{3C} で置換されているもよい C₆ アリールオキシカルボニル (C₀₋₃ アルキル) アミノカルボニル (C₀₋₃ アルキル) アミノ基 ,

[24] C₃₋₆ シクロアルキル (C₀₋₃ アルキル) アミノカルボニルオキシ基 , および

[25] C₁₋₅ アルキル基および C₁₋₅ アルコキシ基からなる群より選択される 1 - 3 の置換基で置換されているもよい C₆ アリール (C₀₋₃ アルキル) アミノカルボニルオキシ基。

R³ は、より好適には、

10

20

30

40

50

- [1] 水素原子,
- [2] 1 - 7 のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基,
- [3] シアノ,
- [4] 1 - 4 の置換基 R^{3A} で置換されていてもよい (C_{1-4} アルキル) m_{3a} - アミノカルボニル基 ($m_{3a} : 0 \sim 1$)
- [5] ヒドロキシカルボニル,
- [6] ハロゲン原子,
- [7] 1 - 2 の C_6 アリールまたは 1 - 2 の C_6 アリールオキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキルカルボニル (C_{1-3} アルキル) アミノ基,
- [8] C_6 アリールカルボニル (C_{0-3} アルキル) アミノ基 (1 - 7 のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい), 10
- [9] ニトロ,
- [10] ヒドロキシ,
- [11] 1 - 3 の置換基 R^{3B} で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基,
- [12] 4 員ヘテロシクロアルキルオキシ基,
- [13] C_6 アリールで置換されていてもよい (C_{1-3} アルキル) m_{3e} - アミノカルボニルオキシ基 ($m_{3e} : 1$),
- [14] 6 員含窒素ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル基,
- [15] C_{1-3} アルキルチオ基,
- [16] C_{1-3} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基で置換されて 20
- [17] 置換基 R^{3C} で置換されていてもよい C_6 アリールオキシカルボニル (C_{0-3} アルキル) アミノカルボニル (C_{0-3} アルキル) アミノ基,
- [18] C_6 シクロアルキル (C_{0-2} アルキル) アミノカルボニルオキシ基, および
- [19] C_{1-4} アルキル基および C_{1-3} アルコキシ基からなる群より選択される 1 - 2 の置換基で置換されていてもよい C_6 アリール (C_{0-3} アルキル) アミノカルボニルオキシ基。

R^3 は、さらにより好適には、

- [1] 水素原子,
- [2] シアノ,
- [3] ハロゲン原子,

R^3 は、よりさらに好適には、

- [1] シアノ,
- [2] ハロゲン原子。

【 0 0 7 4 】

R^{3A} は、好適には

- [1] C_6 アリール,
- [2] C_{1-5} アルコキシ基,
- [3] 5 ~ 6 員ヘテロアリール基,
- [4] C_6 アリールスルホニル。 40

【 0 0 7 5 】

R^{3B} は、より好適には

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

より好適には、

- [1] ヒドロキシ,
- [2] C_{1-5} アルコキシ基。 50

【0076】

R^{3C}は、好適には

[1] 1 - 11のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₅アルキル基，

[2] C₁₋₅アルコキシ基，

より好適には、

[1] 1 - 9のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基，

[2] C₁₋₃アルコキシ基。

【0077】

R⁸は、好適には

[1] 水素原子，

[2] 1 - 5の置換基R^{8A}で置換されていてもよいC₁₋₅アルキル基，

[3] C₂₋₅アルケニル基，

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

[5] 1 - 4のC₁₋₈アルキル基で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール基，

[6] 1 - 3の置換基R^{8C}で置換されていてもよい(C₁₋₅アルキル)_{m8g}-アミノカルボニル基(m8g: 0～2)，

[7] 1 - 2のオキシ基で置換されていてもよい4～6員ヘテロシクロアルキル(C₀₋₃アルキル)アミノカルボニル基，

[8] 1 - 4の置換基R^{8D}で置換されていてもよい4～6員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基，

[9] ヒドロキシカルボニル，

[10] 1 - 3のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₅アルコキシ(C₀₋₃アルキル)アミノカルボニル基，

[11] ハロゲン原子，

[12] 1 - 2の置換基R^{8H}で置換されていてもよい(C₁₋₅アルキル)_{m8j}-アミノ基(m8j: 0～2)，

[13] ヒドロキシ，

[14] 1 - 4の置換基R^{8E}で置換されていてもよいC₁₋₅アルコキシ基，

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

[16] 6員ヘテロアリールオキシ基，

[17] (C₁₋₅アルキル)_{m8l1}-アミノスルホニルオキシ基(m8l1: 0 - 2)，

[18] 1 - 4の置換基R^{8I}で置換されていてもよいC₁₋₅アルキルチオ基，

[19] 1 - 4の置換基R^{8G}で置換されていてもよいC₁₋₅アルキルスルホニル基，

[20] C₁₋₃アルキル基で置換されていてもよい6員ヘテロシクロアルキルスルホニル基，

[21] C₂₋₅アルケニルオキシ基，および

[22] 1 - 7のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルスルホニルオキシ基。

より好適には、

[1] 水素原子，

[2] 1 - 3の置換基R^{8A}で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル基，

[3] C₂₋₄アルケニル基，

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

[5] 1 - 2のC₁₋₃アルキル基で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール基，

[6] 1 - 2の置換基R^{8C}で置換されていてもよい(C₁₋₃アルキル)_{m8g}-アミノカルボニル基(m8g: 0～2)，

[7] 1 - 2のオキシ基で置換されていてもよい4～6員ヘテロシクロアルキル(C₀₋₃アルキル)アミノカルボニル基，

[1] アルキル)アミノカルボニル基，

10

20

30

40

50

- [8] 1 - 2 の置換基 R^{8D} で置換されていてもよい 6 員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基,
- [9] ヒドロキシカルボニル,
- [10] 1 - 2 のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ (C_{0-3} アルキル) アミノカルボニル基,
- [11] 臭素原子,
- [12] 1 - 2 の置換基 R^{8H} で置換されていてもよい (C_{1-3} アルキル) m_{8j} - アミノ基 ($m_{8j} : 0 \sim 2$),
- [13] ヒドロキシ,
- [14] 1 - 3 の置換基 R^{8E} で置換されていてもよい C_{1-5} アルコキシ基, 10
- [15] 1 - 3 の置換基 R^{8F} で置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルオキシ基,
- [16] 6 員ヘテロアリアルオキシ基,
- [17] (C_{1-3} アルキル) m_{8l1} - アミノスルホニルオキシ基 ($m_{8l1} : 0 - 2$),
- [18] 1 - 2 の置換基 R^{8I} で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルチオ基,
- [19] 1 - 2 の置換基 R^{8G} で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルスルホニル基,
- [20] C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい 6 員ヘテロシクロアルキルスルホニル基,
- [21] C_{2-3} アルケニルオキシ基, および 20
- [22] トリフルオロメチルスルホニルオキシ基,
- さらに好適には、
- [1] 水素原子,
- [2] 1 - 3 の置換基 R^{8A} で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、
- [3] 1 - 3 の置換基 R^{8B} で置換されていてもよい 6 員ヘテロシクロアルキル基,
- [4] 1 - 2 の C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリアル基,
- [5] 1 - 2 のオキシ基で置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル (C_{0-3} アルキル) アミノカルボニル基,
- [6] 1 - 2 の置換基 R^{8D} で置換されていてもよい 6 員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基, 30
- [7] 1 - 2 の置換基 R^{8H} で置換されていてもよい (C_{1-3} アルキル) m_{8j} - アミノ基 ($m_{8j} : 0 \sim 2$),
- [8] ヒドロキシ,
- [9] 1 - 3 の置換基 R^{8E} で置換されていてもよい C_{1-5} アルコキシ基,
- [10] 1 - 3 の置換基 R^{8F} で置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルオキシ基,
- [11] 6 員ヘテロアリアルオキシ基,
- [12] 1 - 2 の置換基 R^{8I} で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルチオ基,
- [13] 1 - 2 の置換基 R^{8G} で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルスルホニル基, および 40
- [14] C_{2-3} アルケニルオキシ基,
- よりさらに好適には、
- [1] 水素原子,
- [2] 1 - 3 の置換基 R^{8A} で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基,
- [3] 1 - 3 の置換基 R^{8B} で置換されていてもよい 6 員ヘテロシクロアルキル基,
- [4] 1 - 2 の置換基 R^{8H} で置換されていてもよい (C_{1-3} アルキル) m_{8j} - アミノ基 ($m_{8j} : 0 \sim 2$),
- [5] 1 - 3 の置換基 R^{8E} で置換されていてもよい C_{1-5} アルコキシ基, および
- [6] 1 - 3 の置換基 R^{8F} で置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルオキシ基, 50

さらにより好適には、

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

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

【 0078 】

R^{8A} は、好適には

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

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

[8A - 3] ヒドロキシ；

R^{8A} は、より好適には、

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

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

[8A - 3] ヒドロキシ。

R^{8A1} は、好適には

[8A1 - 1] C_{1-5} アルキル基、

[8A1 - 2] C_{1-5} アルキルスルホニル基、

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

[8A1 - 4] オキソ基、

より好適には、

[8A1 - 1] C_{1-3} アルキル基、

[8A1 - 2] C_{1-3} アルキルスルホニル基、または、

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

【 0079 】

R^{8B} は、好適には

[8B - 1] 1 - 13 の置換基 R^{8B1} で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

[8B - 2] C_{2-6} アルキニル基、

[8B - 3] [1] シアノまたは [2] C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、

[8B - 4] 1 - 10 の置換基 R^{8B2} で置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基、

[8B - 5] [1] C_{1-5} アルコキシ基および [2] C_{3-6} シクロアルキル基からなる群より選択される 1 - 5 の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

[8B - 6] C_{1-5} アルコキシカルボニル基、

[8B - 7] C_{1-5} アルキルスルホニル基、

[8B - 8] 5 ~ 6 員ヘテロアリールスルホニル基、

[8B - 9] シアノ、

[8B - 10] 1 - 2 の置換基 R^{8B3} で置換されていてもよい C_{1-6} アルカノイル基、

[8B - 11] C_{3-8} シクロアルキルカルボニル基、

[8B - 12] (C_{1-5} アルキル) m_{8c} - アミノスルホニル基 ($m_{8c} : 0 - 2$)、

[8B - 13] C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{0-6} アルキル) アミノ基、

[8B - 14] 1 - 3 の置換基 R^{8B4} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{8d} - アミノ基 ($m_{8d} : 0 - 2$)、

[8B - 15] ヒドロキシ、

10

20

30

40

50

[8 B - 1 6] (C _{1 - 6} アルキル) _{m 8 e} - アミノカルボニル基 (m 8 e : 0 - 2) ,
または

[8 B - 1 7] C _{1 - 4} アルコキシカルボニルアミノ基。

より好適には、

[8 B - 1] 1 - 3 の R ^{8 B 1} で置換されていてもよい C _{1 - 5} アルキル基 ,

[8 B - 2] C _{2 - 5} アルキニル基 ,

[8 B - 3] [1] シアノまたは [2] C _{1 - 6} アルキル基で置換されていてもよい C _{3 - 5} シクロアルキル基 ,

[8 B - 4] 1 - 8 の置換基 R ^{8 B 2} で置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基 ,

10

[8 B - 5] [1] C _{1 - 3} アルコキシ基および [2] C _{3 - 6} シクロアルキル基からなる群より選択される 1 - 2 の置換基で置換されていてもよい C _{1 - 5} アルコキシ基 ,

[8 B - 6] C _{1 - 3} アルキルスルホニル基 ,

[8 B - 7] シアノ ,

[8 B - 8] 置換基 R ^{8 B 3} で置換されていてもよい C _{1 - 6} アルカノイル基 ,

[8 B - 9] C _{3 - 5} シクロアルキルカルボニル基 ,

[8 B - 1 0] (C _{1 - 3} アルキル) _{m 8 c} - アミノスルホニル基 (m 8 c : 1 - 2) ,

[8 B - 1 1] C _{1 - 3} アルキルスルホニル (C _{0 - 3} アルキル) アミノ基 ,

[8 B - 1 2] 1 - 2 の置換基 R ^{8 B 4} で置換されていてもよい (C _{1 - 5} アルキル) _{m 8 d} - アミノ基 (m 8 d : 0 - 1) ,

20

[8 B - 1 3] ヒドロキシ , または、

[8 B - 1 4] (C _{1 - 3} アルキル) _{m 8 e} - アミノカルボニル基 (m 8 e : 0 - 1) 。

【 0 0 8 0 】

R ^{8 B 1} は、好適には

[8 B 1 - 1] C _{3 - 6} シクロアルキル基 ,

[8 B 1 - 2] ヒドロキシ ,

[8 B 1 - 3] 1 - 2 の C _{1 - 5} アルコキシ基で置換されていてもよい C _{1 - 8} アルコキシ基 , または

[8 B 1 - 4] シアノ ,

より好適には、

30

[8 B 1 - 1] C _{3 - 5} シクロアルキル基 ,

[8 B 1 - 2] ヒドロキシ ,

[8 B 1 - 3] 1 つの C _{1 - 3} アルコキシ基で置換されていてもよい C _{1 - 8} アルコキシ基 , または

[8 B 1 - 4] シアノ。

【 0 0 8 1 】

R ^{8 B 2} は、好適には

[8 B 2 - 1] ハロゲン原子 ,

[8 B 2 - 2] C _{1 - 6} アルキル基 ,

[8 B 2 - 3] オキソ ,

40

[8 B 2 - 4] ヒドロキシ , または

[8 B 2 - 5] 重水素 ,

より好適には、

[8 B 2 - 1] フッ素原子 ,

[8 B 2 - 2] C _{1 - 3} アルキル基 ,

[8 B 2 - 3] オキソ , または、

[8 B 2 - 4] ヒドロキシ。

【 0 0 8 2 】

R ^{8 B 3} は、好適には

[8 B 3 - 1] (C _{1 - 6} アルキル) _{m 8 f} - アミノ基 (m 8 f : 0 - 2) ,

50

より好適には、

[8 B 3 - 1] (C_{1 - 3} アルキル)_{m 8 f} - アミノ基 (m 8 f : 2)。

【 0 0 8 3 】

R^{8 B 4} は、好適には

[8 B 4 - 1] C_{3 - 6} シクロアルキル基 , または

[8 B 4 - 2] ヒドロキシ。

【 0 0 8 4 】

R^{8 C} は、好適には

[8 C - 1] ヒドロキシ ,

[8 C - 2] C_{1 - 3} アルキル)_{m 8 i} - アミノスルホニル基で置換されていてもよい (10

C_{1 - 3} アルキル)_{m 8 h} - アミノ基 (m 8 h : 0 - 1) (m 8 i : 0 - 2) ,

[8 C - 3] C_{1 - 3} アルキルスルホニル基。

【 0 0 8 5 】

R^{8 D} は、好適には

[8 D - 1] 置換基 R^{8 D 1} で置換されていてもよい C_{1 - 6} アルキル基 ,

[8 D - 2] ヒドロキシ基 ,

[8 D - 3] C_{1 - 3} アルキルスルホニル基 , または

[8 D - 4] C_{1 - 4} アルコキシカルボニル基。

【 0 0 8 6 】

R^{8 D 1} は、好適には 20

[8 D 1 - 1] ヒドロキシ基 , または

[8 D 1 - 2] C_{1 - 3} アルコキシ基。

【 0 0 8 7 】

R^{8 H} は、好適には

[8 H - 1] 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基。

【 0 0 8 8 】

R^{8 E} は、好適には

[8 E - 1] ヒドロキシ基 ,

[8 E - 2] 1 - 2 の置換基 R^{8 E 7} で置換されていてもよい C_{1 - 8} アルコキシ基 ,

[8 E - 3] C_{1 - 3} アルキルスルホニル基 , 30

[8 E - 4] C_{1 - 4} アルコキシカルボニル基 ,

[8 E - 5] 1 - 2 の置換基 R^{8 E 1} で置換されていてもよい 4 ~ 6 員含窒素ヘテロシク
ロアルキルカルボニル基 ,

[8 E - 6] 置換基 R^{8 E 2} で置換されていてもよい (C_{1 - 5} アルキル)_{m 8 k 1} - ア
ミノ基 (m 8 k 1 : 0 ~ 2) ,

[8 E - 7] 1 - 4 の置換基 R^{8 E 3} で置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアル
キル基 ,

[8 E - 8] 5 ~ 6 員ヘテロアリアル基 ,

[8 E - 9] 1 - 2 の置換基 R^{8 E 6} で置換されていてもよい (C_{1 - 6} アルキル)<sub>m 8
k 2</sub> - アミノカルボニル基 (m 8 k 2 : 0 ~ 2) , 40

[8 E - 1 0] 置換基 R^{8 E 7} で置換されていてもよい C_{1 - 5} アルコキシ基 ,

[8 E - 1 1] C_{1 - 3} アルキルチオ基 ,

[8 E - 1 2] C_{1 - 3} アルキルスルフィニル基 ,

[8 E - 1 3] C_{1 - 5} アルキルスルホニル基 ,

[8 E - 1 4] C_{1 - 3} アルキルスルホニル (C_{0 - 8} アルキル) アミノ基 ,

[8 E - 1 5] 1 - 3 の C_{1 - 5} アルキル基で置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシク
ロアルキルスルホニル (C_{0 - 3} アルキル) アミノ基、

より好適には、

[8 E - 1] 1 以上の R^{8 E 2} で置換されていてもよい (C_{1 - 3} アルキル)_{m 8 k 1} -
アミノ基 (m 8 k 1 : 2) , 50

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

$R^{8 E 1}$ は、好適には

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

【 0 0 8 9 】

$R^{8 E 2}$ は、好適には

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

より好適には、

[8 E 2 - 1] ヒドロキシ基。

【 0 0 9 0 】

$R^{8 E 3}$ は、好適には

[8 E 3 - 1] [1] ヒドロキシ基および [2] C_{1-3} アルキルカルボニルオキシ基からなる群より選択される 1 - 3 の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 ,
 [8 E 3 - 2] C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ基 ,
 [8 E 3 - 3] ヒドロキシ基 ,
 [8 E 3 - 4] C_{3-5} シクロアルキル基 ,
 [8 E 3 - 5] C_{1-4} アルコキシカルボニル基 ,
 [8 E 3 - 6] C_{1-5} アルキルスルホニル基 ,
 [8 E 3 - 7] (C_{1-3} アルキル) $m_{8 k 8}$ - アミノカルボニル基 ($m_{8 k 8} : 0 \sim 2$) ,
 [8 E 3 - 8] ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-3} アルカノイル基 ,
 [8 E 3 - 9] オキシ基 , または、
 [8 E 3 - 10] [1] C_{1-3} アルカノイル基 , [2] C_{1-4} アルコキシカルボニル基および [3] C_{1-3} アルキルスルホニル基からなる群より選択される 1 - 3 の置換基で置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基、

より好適には、

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

10

20

30

40

50

[8 E 3 - 2] オキシ基。

【 0 0 9 1 】

R^{8 E 4} は、好適には

[8 E 4 - 1] 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基，

[8 E 4 - 2] C_{1 - 3} アルカノイル基，

[8 E 4 - 3] C_{1 - 3} アルコキシカルボニル基，

[8 E 4 - 4] C_{1 - 3} アルキルスルホニル基，

[8 E 4 - 5] C_{1 - 3} アルキルアミノスルホニル基。

【 0 0 9 2 】

R^{8 E 6} は、好適には

[8 E 6 - 1] C_{2 - 3} アルケニルカルボニルオキシ基，

[8 E 6 - 2] ヒドロキシ基，

[8 E 6 - 3] シアノ，

[8 E 6 - 4] 1 - 2 のヒドロキシ基で置換されていてもよい (C_{1 - 3} アルキル)_{m 8 k 9} - アミノ基 (m 8 k 9 : 0 ~ 2) ，

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

[8 E 6 - 6] C_{1 - 4} アルキルカルボニルオキシ基，

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

[8 E 6 - 8] 5 ~ 6 員ヘテロアリール基。

【 0 0 9 3 】

R^{8 E 7} は、好適には

[8 E 7 - 1] ヒドロキシ基，

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

【 0 0 9 4 】

R^{8 F} は、好適には

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

[8 F - 2] C_{3 - 6} シクロアルキル基，

[8 F - 3] 1 - 7 のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1 - 3} アルカノイル基，

[8 F - 4] C_{1 - 5} アルキルカルボニルオキシ基，

[8 F - 5] C_{1 - 5} アルコキシカルボニル基，

[8 F - 6] 1 - 3 の置換基 R^{8 F 2} で置換されていてもよい 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基，

[8 F - 7] C_{1 - 5} アルキルスルホニル基，または、

[8 F - 8] ヒドロキシ基；

より好適には、

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

[8 F - 2] C_{3 - 5} シクロアルキル基，

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

[8 F - 4] C_{1 - 3} アルキルスルホニル基，

【 0 0 9 5 】

R^{8 F 1} は、好適には

[8 F 1 - 1] ヒドロキシ基，

[8 F 1 - 2] C_{1 - 5} アルコキシ基，または

[8 F 1 - 3] ハロゲン原子。

【 0 0 9 6 】

R^{8 F 2} は、好適には

[8 F 2 - 1] 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基，

[8 F 2 - 2] C_{1 - 5} アルコキシカルボニル基，または

[8 F 2 - 3] C_{1 - 3} アルキルスルホニル基。

10

20

30

40

50

【0097】

R^{8G}は、好適には

[8G-1]ヒドロキシカルボニル基，

[8G-2]ヒドロキシ基，または

[8G-3] (C₁₋₅アルキル)_{m8l3}-アミノ基 (m8l3: 0~2)。

【0098】

R⁹は、好適には

[1]水素原子，

[2]1-8の置換基R^{9A}で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基，

[3]C₂₋₆アルケニル基，

[4]1-6の置換基R^{9C}で置換されていてもよいC₂₋₈アルキニル基，

[5]C₃₋₆シクロアルキル基，

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

[7]1-2の置換基R^{9E}で置換されていてもよいC₆アリール基，

[8]1-3のC₁₋₅アルキル基で置換されていてもよい5~6員ヘテロアリール基，

[9]シアノ，

[10]C₁₋₆アルカノイル基，

[11]C₁₋₅アルキル基で置換されていてもよい4~6員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基，

[12]ハロゲン原子，

[13]置換基R^{9F}で置換されていてもよい(C₁₋₄アルキル)_{m9c}-アミノ基 (m9c: 0~2)，

[14]ヒドロキシ，

[15]1-5の置換基R^{9G}で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基，

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

[17](C₁₋₃アルキル)_{m9f}-アミノ基で置換されていてもよいC₁₋₅アルキルチオ基 (m9f: 0~2)，

[18](C₁₋₃アルキル)_{m9g}-アミノ基で置換されていてもよいC₁₋₅アルキルスルホニル基 (m9g: 0~2)，

[19](C₁₋₃アルキル)_{m9h}-アミノスルホニル基 (m9h: 0~2)，

[20]C₁₋₃アルキル基で置換されていてもよい4~6員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基、

より好適には、

[1]水素原子，

[2]置換基R^{9A}で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基，

[3]C₂₋₅アルケニル基，

[4]置換基R^{9C}で置換されていてもよいC₂₋₈アルキニル基，

[5]C₃₋₆シクロアルキル基，

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

[7]C₁₋₅アルキル基，で置換されていてもよい5~6員ヘテロアリール基

[8]シアノ，

[9]C₁₋₃アルカノイル基，

[10]ハロゲン原子，

[11](C₁₋₄アルキル)_{m9b}-アミノ基 (m9b: 0)，

[12]ヒドロキシ，

[13]1-3の置換基R^{9G}で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基，

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

よりさらに好適には、

10

20

30

40

50

- [1] 水素原子,
 - [2] 1以上の置換基 R^{9A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
 - [3] 1以上の置換基 R^{9B} で置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル基,
 - [4] 1以上の置換基 R^{9C} で置換されていてもよい C_{2-8} アルキニル基,
 - [5] C_{3-8} シクロアルキル基,
 - [6] ハロゲン原子,
- さらにより好適には、

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

10

【 0 0 9 9 】

R^{9A} は、好適には

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

- [9A - 3] ヒドロキシ基, または
- [9A - 4] C_{1-6} アルコキシ基,

より好適には、

- [9A - 1] 置換基 R^{9A1} で置換されていてもよい 4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル基,
- [9A - 2] ヒドロキシ基, または,
- [9A - 3] C_{1-3} アルコキシ基。

20

【 0 1 0 0 】

R^{9A1} は、好適には

- [9A1 - 1] C_{1-5} アルキル基,
- [9A1 - 2] C_{3-5} シクロアルキル基, または
- [9A1 - 3] 4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル基,

より好適には、

- [9A1 - 1] C_{1-3} アルキル基,
- [9A1 - 2] C_3 シクロアルキル基, または
- [9A1 - 3] 4員ヘテロシクロアルキル基。

30

R^{9C} は、好適には

- [9C - 1] C_{1-8} アルコキシ基,
- [9C - 2] 1 - 2の C_6 アリール基で置換されていてもよい (C_{1-5} アルキル) $_{m9b}$ -アミノ基 ($m9b: 0 \sim 2$),
- [9C - 3] 1 - 3の置換基 R^{9C1} で置換されていてもよい 4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル基,

- [9C - 4] C_{3-6} シクロアルキル基,

- [9C - 5] ヒドロキシ基, または

- [9C - 6] ヒドロキシカルボニル基;

40

より好適には、

- [9C - 1] C_{1-5} アルコキシ基,
- [9C - 2] 1 - 2の C_6 アリール基で置換されていてもよい (C_{1-3} アルキル) $_{m9b}$ -アミノ基 ($m9b: 2$),
- [9C - 3] 1 - 2の置換基 R^{9C1} で置換されていてもよい 4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル基,

- [9C - 4] C_{3-5} シクロアルキル基,

- [9C - 5] ヒドロキシ基。

【 0 1 0 1 】

R^{9C1} は、好適には

50

- [9 C 1 - 1] C_{3-5} シクロアルキル基,
 [9 C 1 - 2] 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基, または
 [9 C 1 - 3] オキシ基,
 より好適には、
 [9 C 1 - 1] C_3 シクロアルキル基,
 [9 C 1 - 2] 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基, または、
 [9 C 1 - 3] オキシ基。
- 【 0 1 0 2 】
 R^{9D} は、好適には
 [9 D - 1] 1 ~ 2 の 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基, 10
 [9 D - 2] C_{3-5} シクロアルキル基,
 [9 D - 3] 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基, または
 [9 D - 4] C_{1-3} アルキルスルホニル基;
 より好適には、
 [9 D - 1] 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基,
 [9 D - 2] 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル基, または
 [9 D - 3] メチルスルホニル基。
- 【 0 1 0 3 】 20
 R^{9E} は、好適には
 [9 E - 1] ハロゲン原子,
 [9 E - 2] ヒドロキシ基,
 [9 E - 3] ヒドロキシカルボニル基, または
 [9 E - 4] ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基。
- 【 0 1 0 4 】
 R^{9F} は、好適には
 [9 F - 1] C_{1-3} アルキルスルホニル基,
 [9 F - 2] (C_{1-3} アルキル) $_{m9f1}$ - アミノスルホニル基 ($m9f1 : 0 \sim 2$) 30
 , または
 [9 F - 3] (C_{1-3} アルキル) $_{m9f2}$ - アミノ基で置換されていてもよい C_{1-3} アルカノイル基 ($m9f2 : 0 \sim 2$)。
- 【 0 1 0 5 】
 R^{9G} は、好適には
 [9 G - 1] ヒドロキシ基,
 [9 G - 2] ヒドロキシカルボニル基,
 [9 G - 3] C_{1-3} アルコキシ基で置換されていてもよい C_6 アリール基,
 [9 G - 4] (C_{1-3} アルキル) $_{m9g1}$ - アミノ基 ($m9g1 : 0 \sim 2$),
 [9 G - 5] 1 - 3 の置換基 R^{9G1} で置換されていてもよい C_{1-5} アルコキシ基, または 40
 [9 G - 6] 5 ~ 6 員ヘテロアリール基、
 より好適には、
 [9 G - 1] ヒドロキシ基,
 [9 G - 2] (C_{1-3} アルキル) $_{m9g1}$ - アミノ基 ($m9g1 : 0 \sim 2$),
 [9 G - 3] 置換基 R^{9G1} で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基, または、
 [9 G - 4] 5 ~ 6 員ヘテロアリール基。
- 【 0 1 0 6 】
 R^{9G1} は、好適には
 [9 G 1 - 1] C_{1-3} アルコキシ基, または
 [9 G 1 - 2] ヒドロキシカルボニル基。 50

【0107】

好ましくは、 A^5 がNHであり、それ以外がCであり、 R^3 がシアノ基、 R^6 および R^6 がメチル、 R^8 が (1) 水素原子、(2) 1以上の R^{8A} で置換されているもよい C_{1-8} アルキル基、(3) C_{2-8} アルケニル基、(4) 1以上の R^{8B} で置換されているもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基、(5) C_{1-8} アルキル基で置換されているもよい5~14員ヘテロアリール基、(6) 1以上の R^{8C} で置換されているもよい(C_{1-8} アルキル) m_{8g} -アミノカルボニル基、(7) 1以上の R^{8D} で置換されているもよい4~10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基、(8) ヒドロキシカルボニル基、(9) 1以上のヒドロキシ基で置換されているもよい C_{0-8} アルコキシ(C_{0-8} アルキル)アミノカルボニル基、(10) ハロゲン原子、(11) ヒドロキシ基、(12) 1以上の R^{8E} で置換されているもよい C_{1-8} アルコキシ基、(13) 1以上の R^{8F} で置換されているもよい4~10員ヘテロシクロアルキルオキシ基、(14) 1以上の C_{1-8} アルキル基で置換されているもよいアミノスルホニルオキシ基、(15) (C_{1-8} アルキル) n -アミノ基で置換されているもよい C_{1-8} アルキルチオ基、または(16) R^{8G} で置換されているもよい C_{1-8} アルキルスルホニル基、 R^9 は(1) 水素原子、(2) 1以上の R^{9A} で置換されているもよい C_{1-8} アルキル基、(3) 1以上の R^{9B} で置換されているもよい C_{2-8} アルケニル基、(4) 1以上の R^{9C} で置換されているもよい C_{2-8} アルキニル基、(5) C_{3-8} シクロアルキル基、(6) 1以上の R^{9D} で置換されているもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基、(7) 1以上の R^{9E} で置換されているもよい C_{6-10} アリール基、(8) C_{1-8} アルキル基で置換されているもよい5~14員ヘテロアリール基、(9) シアノ基、(10) C_{1-8} アルカノイル基、(11) C_{1-8} アルキル基で置換されているもよい4~10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基、(12) ハロゲン原子、(13) 1以上の R^{9F} で置換されているもよい(C_{1-8} アルキル) m_{9c} -アミノ基、(14) C_{1-8} アルキルスルホニルアミノ基、(15) ニトロ基、(16) ヒドロキシ基、(17) 1以上の R^{9G} で置換されているもよい C_{1-8} アルコキシ基、(18) (C_{1-8} アルキル) m_{9f} -アミノ基で置換されているもよい C_{1-8} アルキルチオ基、(19) (C_{1-8} アルキル) m_{9g} -アミノ基で置換されているもよい C_{1-8} アルキルスルホニル基、(20) (C_{1-8} アルキル) m_{9h} -アミノスルホニル基、または(21) C_{1-8} アルキル基で置換されているもよい4~10員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基、および R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^7 および R^{10} は上記の通りである。

【0108】

より好適には、 A^5 がNHであり、それ以外はCであり、 R^3 はシアノ基、 R^6 および R^6 はメチル基、 R^8 は(1) 水素原子、(2) 1以上の R^{8A} で置換されているもよい C_{1-8} アルキル基、(3) 1以上の R^{8B} で置換されているもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基、または(4) 1以上の R^{8E} で置換されているもよい C_{1-8} アルコキシ基、 R^9 は(1) 水素原子、(2) 1以上の R^{9A} で置換されているもよい C_{1-8} アルキル基、(3) 1以上の R^{9C} で置換されているもよい C_{2-8} アルキニル基、(4) C_{3-8} シクロアルキル基、または(5) ハロゲン原子、および R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^7 および R^{10} は水素原子である。

【0109】

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

10

20

30

40

50

【0110】

本発明において式(1)で表される化合物またはその塩は、無水物であってもよく、水和物などの溶媒和物を形成していてもよい。ここでいう「溶媒和」とは、溶液中で溶質分子あるいはイオンがそれに隣接している溶媒分子を強く引き付け、一つの分子集団をつくる現象をいい、例えば溶媒が水であれば水和という。溶媒和物は水和物、非水和物のいずれであってもよい。非水和物としては、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール)、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。

【0111】

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

10

【0112】

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

20

【0113】

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

【0114】

また、本発明の医薬の有効成分である化合物が、当該化合物の塩、水和物、または溶媒和物として得られる場合、化合物のフリー体に常法に従って変換することができる。

【0115】

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

30

【0116】

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

40

【0117】

例えば、プロドラッグは、特定のpHになった時、あるいは酵素の作用によって所望の薬物形態に転化する。典型的なプロドラッグは、生体内で遊離酸を生成する化合物であり、加水分解性のエステル残基を有する化合物である。そのような加水分解性のエステル残

50

基は、これらに限定されないが、例えば、遊離水素（例えば、式（I）中のYがカルボキシル基を有する場合は、そのカルボキシル基中の遊離水素）がC₁₋₄アルキル基、C₂₋₇アルカノイルオキシメチル基、4～9個の炭素原子を有する1-（アルカノイルオキシ）エチル基、5～10個の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルカノイルオキシ）-エチル基、3～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル基、4～7個の炭素原子を有する1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル基、5～8個の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル基、3～9個の炭素原子を有するN-（アルコキシカルボニル）アミノメチル、4～10個の炭素原子を有する1-（N-（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル基、3-フタリジル基、4-クロトノラクトニル基、 β -ブチロラクトン-4-イル基、ジ-N,N-（C₁₋₂）アルキルアミノ（C₂₋₃）アルキル基（例えばN,N-ジメチルアミノエチル基）、カルバモイル-（C₁₋₂）アルキル基、N,N-ジ（C₁₋₂）アルキルカルバモイル-（C₁₋₂）アルキル基、ピペリジノ（C₂₋₃）アルキル基、ピロリジノ（C₂₋₃）アルキル基、又はモルホリノ（C₂₋₃）アルキル基で置換されているカルボキシル部分を有する残基を含む。

10

【0118】

代表的製造方法

【0119】

本発明の医薬の有効成分である式（I）で表される化合物は例えば下記の方法に従って製造することができるが、本発明の医薬の有効成分である化合物の製造方法はこれらに限定されるものでない。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。なお製造に際して用いる原料化合物としては市販されているものを用いても、または必要に応じて常法により製造しても良い。

20

【0120】

以下の反応工程を表す式中、A¹～A¹⁰およびR¹～R¹⁰は式（I）において定義されたとおりである。PR¹～PR¹⁰はそれぞれ、式（I）の定義におけるR¹～R¹⁰と同じ定義であるかあるいは官能基修飾あるいは脱保護によって、R¹～R¹⁰に変換されうる基を表す。

【0121】

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

30

【0122】

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

【0123】

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

40

【0124】

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

【0125】

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

9-BBN 9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン

50

| | | |
|--|---|----|
| A c O H | 酢酸 | |
| B I N A P | 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル | |
| B F ₃ O E t ₂ | 三弗化ホウ素エーテラート | |
| t - B u O K | t - ブトキシカリウム | |
| n - B u L i | n - ブチルリチウム | |
| t - B u O N a | t - ブトキシナトリウム | |
| C D I | カルボニルジイミダゾール | |
| C P M E | c - ペンチルメチルエーテル | |
| D B U | 1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] - 7 - ウンデセン | |
| D C M | ジクロロメタン | 10 |
| D E A D | アゾジカルボン酸ジエチル | |
| D D Q | 2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - p - ベンゾキノン | |
| D I P E A | N, N - ジイソプロピルエチルアミン | |
| D M A | N, N - ジメチルアセトアミド | |
| D M E | ジメトキシエタン | |
| D M F | N, N - ジメチルホルムアミド | |
| D M S O | ジメチルスルホキシド | |
| D P P F | ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン | |
| E D C | 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 | |
| E t O A c | 酢酸エチル | 20 |
| H O B t | 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール | |
| K H M D S | カリウムヘキサメチルジシラジド | |
| L D A | リチウムジイソプロピルアミド | |
| L i H M D S | リチウムヘキサメチルジシラジド | |
| M e C N | アセトニトリル | |
| M e I | ヨウ化メチル | |
| M e O H | メタノール | |
| M T B E | t - ブチルメチルエーテル | |
| N a H M D S | ナトリウムヘキサメチルジシラジド | |
| N M P | N - メチルピロリドン | 30 |
| P d ₂ (d b a) ₃ | トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) | |
| P d (O A c) ₂ | 酢酸パラジウム | |
| P d C l ₂ (C H ₃ C N) ₂ | ジクロロ (ビスアセトニトリル) パラジウム (I I) | |
| P d C l ₂ (P P h ₃) ₂ | ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) | |
| P d (P P h ₃) ₄ | テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) | |
| P (t - B u) ₃ | トリ t - ブチルホスフィン | |
| P P h ₃ | トリフェニルホスフィン | |
| P (o - t o l) ₃ | トリ o - トリルホスフィン | |
| T E A | トリエチルアミン | 40 |
| T E M P O | 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン 1 - オキシド | |
| T F A | トリフルオロ酢酸 | |
| T F A A | 無水トリフルオロ酢酸 | |
| T F E | トリフルオロエタノール | |
| T H F | テトラヒドロフラン | |
| T M A D | 1, 1' - アゾビス (N, N - ジメチルホルムアミド) | |
| T M S C l | トリメチルシリルクロリド | |
| T M S I | トリメチルシリルヨージド | |
| D a v e P h o s | 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' - (N, N - ジメチルアミノ) ビフェニル | 50 |

JohnPhos 2 - (ジ - t - ブチルホスフィノ) ビフェニル
 c - Hexyl JohnPhos 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル
 S - Phos 2', 6' - ジメトキシ - 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル
 X - Phos 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル
 t - Butyl X - Phos 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 2 - (ジ - t - ブチルホスフィノ) ビフェニル
 Xantphos 4, 5' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 9, 9' - ジメチルキサンテン

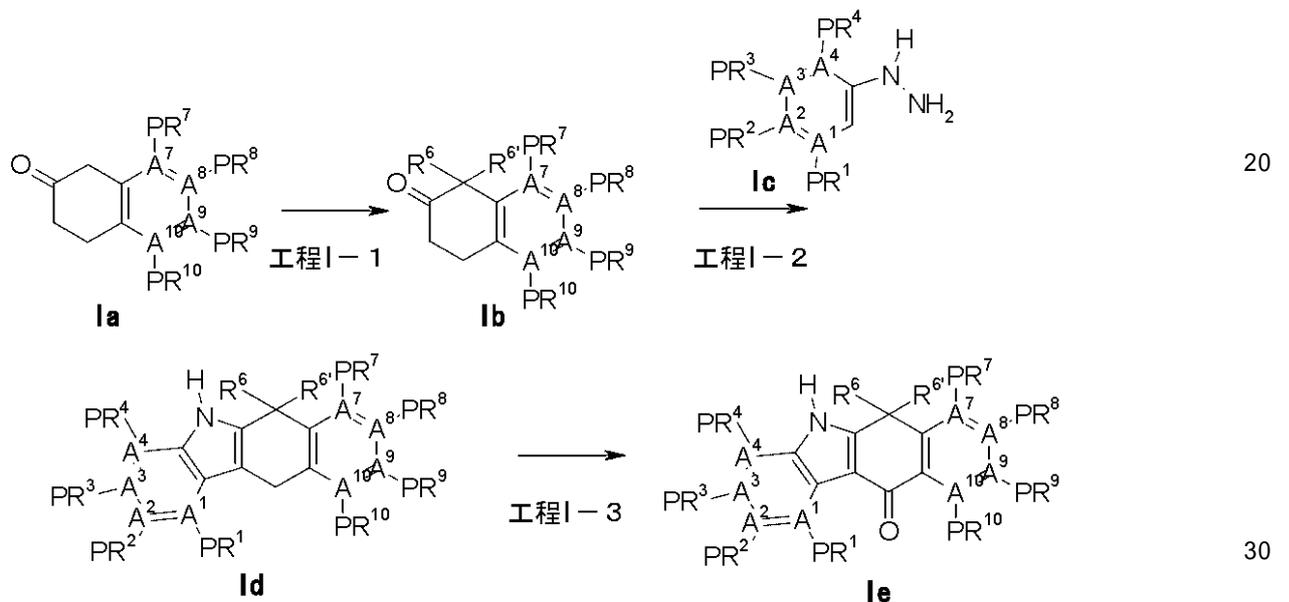
10

【0126】

製造方法 I

式 (I) において A⁵ が N、R⁵ が H の場合の骨格を構築する方法の一つである。

【化2】



20

30

【0127】

工程 I - 1

環状ケトン誘導体 Ia のアルキル化工程である。当工程は環状ケトン Ia を塩基の存在下 R⁶ および R^{6'} に対応するアルキル化剤と反応させることで実施可能であり、例えば Journal of the American Chemical Society, 115 (23), 10628 - 36; 1993, Organic Letters, 9 (24), 5027 - 5029; 2007 に記載の方法などを参考に実施可能である。反応は触媒の存在または非存在下、溶媒中、-20 ~ 溶媒沸点の反応条件で行われる。R⁶ と R^{6'} が水素原子でない異なる原子団の場合の反応順序は任意に選択でき、段階ごとに単離精製を行っても連続的に反応を行っても良い。

40

【0128】

アルキル化剤としては MeI、ヨウ化エチル、2 - ヨードプロパン、1, 4 - ジブロモブタン、1, 1' - オキシビス(2 - プロモエタン) などのアルキルハライド、ジメチル硫酸、メチルメタンスルホネート、メチルトシレート、メチルトリフルオロメタンスルホネートなどのスルホン酸エステルを挙げることができ、好ましくは MeI などのアルキルハライドである。触媒としては、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアン

50

モニウムヒドロゲンサルフェートなどの相関移動触媒を挙げることができ、好ましくはテトラブチルアンモニウムヒドロゲンサルフェートである。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の無機塩基、あるいは $t\text{-BuOK}$ 、 $t\text{-BuONa}$ 、ピリジン、TEA、DIPEA、LDA、LiHMDS、 $n\text{-BuLi}$ 等の有機塩基が挙げられる、好ましくは水酸化カリウム、 $t\text{-ブトキシカリウム}$ 、 $t\text{-ブトキシナトリウム}$ である。溶媒としては例えばトルエン、キシレン、 $n\text{-ヘキサン}$ 、シクロヘキサン、DMF、DMA、EtOAc、DMSO、ジクロロメタン、四塩化炭素、THF、ジオキサン、アセトニトリルなど、水、メタノール、エタノールなどおよびそれらの混合物を挙げることができ、好ましくは水-THFの混合溶媒、THF、である。

10

【0129】

工程 I - 2

Fischer法によるカルバゾール骨格 Id の合成である。当工程は一般的には環状ケトン Ib をヒドラジン化合物 Ic と酸の存在下、溶媒中あるいは酸そのものを溶媒として、0 ~ 溶媒沸点の反応条件で行われ、例えば *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 28(2), 321-3; 1991、*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2008), 18(24), 6479-6481 に記載の方法を参考に実施可能である。また反応速度が遅い場合、例えば *Organic Letters* (2006) 8(3), 367-370 記載の条件などを参考に塩化亜鉛触媒などを用いることも可能である。反応はフェニルヒドラゾンの生成過程とシグマトロピー転位の過程より成るが段階ごとに単離精製を行っても連続的に反応を行っても良い。また当工程においては原料のアリアルヒドラジンの構造によっては反応成績体として位置異性体混合物を与える場合がある。これら位置異性体は分離しても混合物として次の工程に用いても使用しても良い。

20

【0130】

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

30

【0131】

工程 I - 3

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

40

【0132】

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

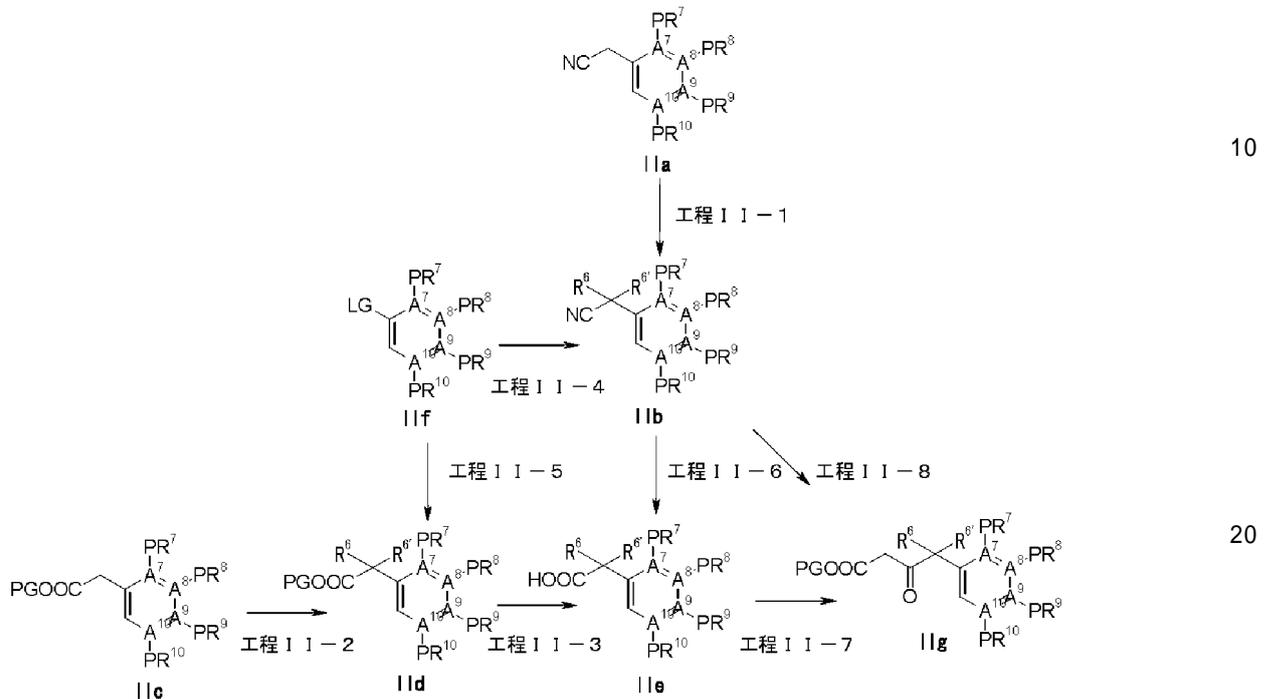
50

【 0 1 3 3 】

製造方法 I I

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

【 化 3 】



【 0 1 3 4 】

工程 I I - 1、工程 I I - 2

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

30

【 0 1 3 5 】

工程 I I - 3

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

40

【 0 1 3 6 】

工程 I I - 4、工程 I I - 5

カルボン酸エステルあるいはニトリルの位における直接(ヘテロ)アリール化工程である。当工程は脱離基を持つ芳香族化合物 I I f にカルボン酸エステル、またはニトリルを塩基の存在下作用させる S_NAr 反応によって実施可能であり、例えば J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 712-713 に記載の方法が使用可能である。あるいは脱離基を持つ芳香族化合物 I I f に触媒とリガンドの存在下カルボン酸エステル、またはニトリルを塩基の存在下作用させる方法によっても実施可能であり、例えば Org. Lett., 2008, 10(8), 1545, J. Org. Chem. 2003, 68, 8003, Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5051 に記載の方法などをあげることができる。

【0137】

反応に用いる塩基としてはリン酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、LiHMDS、NaHMDS、LDA、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピロリジド、KHMDS、t-BuONa、t-BuOK などを使用することができ好ましくは NaHMDS、KHMDS、t-BuONa である。反応に用いる触媒、リガンド、または触媒リガンド複合体としては例えば、酢酸パラジウム、Pd₂(dba)₃、一アリルパラジウムクロリドダイマー、PdCl₂(CH₃CN)₂、トリアルキルプロアザホスファトラン、{P(t-Bu)₃PdBr}₂、PPh₃、P(o-tol)₃、BINAP、DPPF、P(t-Bu)₃、DavePhos、JohnPhos、c-Hexyl JohnPhos、S-Phos、X-Phos、t-ButylX-Phos、Xantphos、4,5-ビス[ビス(3,5-ピストリフルオロメチルフェニル)ホスファニル]-9,9-ジメチル-9H-キサテン、1,3-ジアリルジヒドロイミダゾリウム塩などを使用することができ、好ましくはトリスブチルプロアザホスファトランである。

【0138】

工程 I I - 6

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

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

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

【0139】

工程 I I - 7

カルボン酸 I I e より - ケトエステルへの変換の工程である。当工程においては原料のカルボン酸は溶媒中、活性化剤により酸クロリド、活性エステルなどに 0 ~ 溶媒沸点の反応条件で変換される。その後酸クロリド、活性エステルはマロン酸モノエステルのエノレートと脱炭酸を伴い 0 ~ 溶媒沸点の反応条件で反応し目的物を与える。反応条件としては例えば、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1988, 2345-2352, Synthesis 1993, 290-292. に記載

10

20

30

40

50

の方法を用いることができる。カルボン酸の活性化剤方法としてはチオニルクロリド、オキサリルクロリド、オキシ塩化りんなどを用いて酸クロリドに変換する方法、あるいはC D Iなどを用いて、活性エステルに変換する方法を用いることが出来、好ましくはチオニルクロリド、C D Iである。活性化されたカルボン酸はその状態で単離精製を行っても連続的に反応を行っても良い。マロン酸モノエステルのエノレートの発生方法としてはマグネシウムクロリドなどマグネシウム塩とマロン酸モノエステル（およびその塩）の組み合わせやi プロピルマグネシウムクロリドなどのグリニャール試薬とマロン酸モノエステル（およびその塩）などを用いることが出来る。反応収率の改善のためにT E A、D I P E Aなど有機塩基を反応系に加えることも可能である。溶媒としてはトルエン、キシレン、Me C N、T H F、C P M E、M T B E、N M P、D M F、D M A、D M S O、スルホラン、ジオキサン、D M E、などおよびそれらの混合物を挙げることができ、好ましくはMe C N、T H F、D M Eである。

10

【 0 1 4 0 】

工程 I I - 8

ニトリル I I b より - ケトエステルへの変換の工程である。当工程は B l a i s e 反応と呼ばれる 2 - ハロカルボン酸エステルを活性化した亜鉛末の存在下ニトリルに 0 ~ 溶媒沸点の反応条件で作用させる方法によって実施可能であり例えば、S Y N T H E S I S 2 0 0 4 , N o . 1 6 , p p 2 6 2 9 - 2 6 3 2 x . に記載の方法などが用いることができる。亜鉛末の活性化方法としてはあらかじめ酸による洗浄と乾燥を行う方法、あるいは系内にメタンスルホン酸などの酸を触媒量存在させる方法を用いることができる。

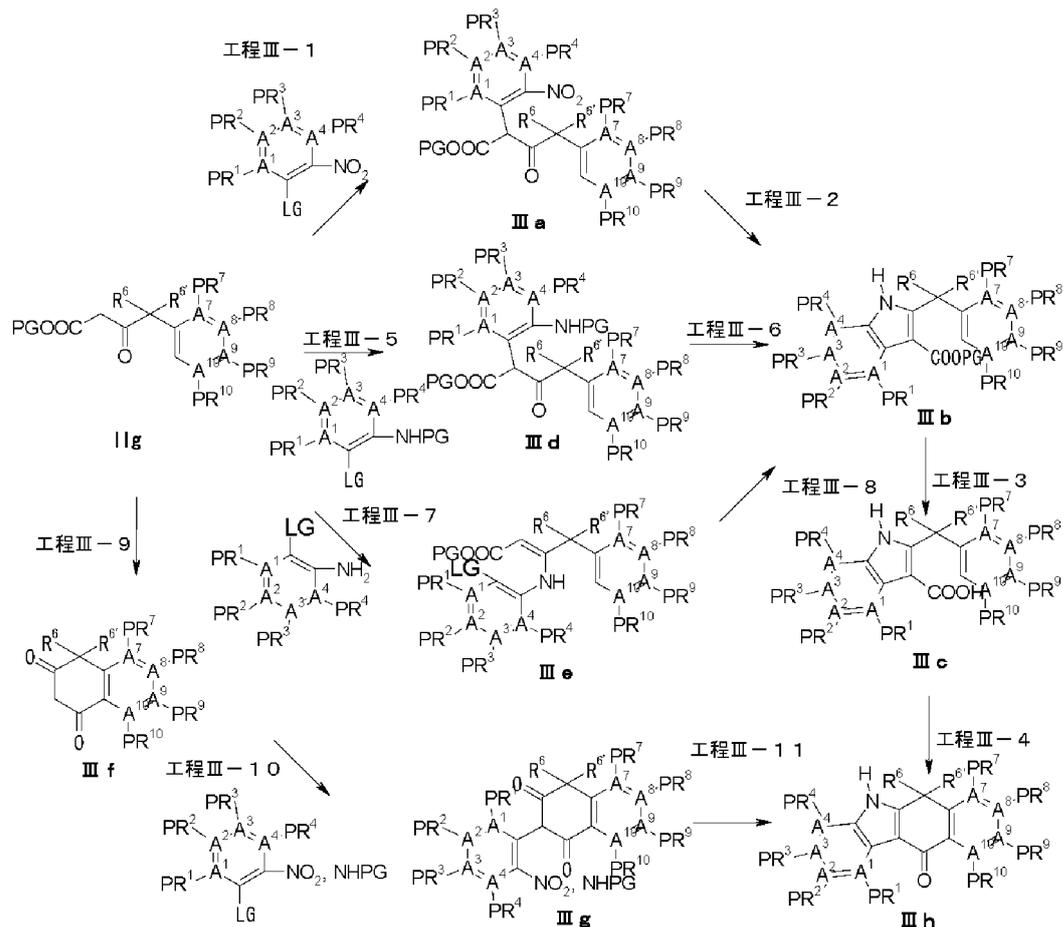
20

【 0 1 4 1 】

製造方法 I I I

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

【化4】



10

20

【0142】

工程III-1

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

30

【0143】

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

40

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

【0144】

工程III-2

ニトロ基の還元ついでインドール環の形成をおこなう還元的環化工程である。本反応は

50

- ケトエステル I I I a に還元剤を 0 ~ 溶媒沸点の反応条件で作用させニトロ基の還元を行うことで実施可能である。反応に用いる還元剤としては *Synthesis*、(18)、2943 - 2952；2008年に挙げられる鉄、*Tetrahedron*、64(40)、9607 - 9618；2008年のような亜鉛、*Organic & Biomolecular Chemistry*、3(2)、213 - 215；2005年に挙げられる塩化チタン(III)、*Journal of Organic Chemistry*、58(19)、5209 - 5220；1993年に挙げられる塩化スズ(II)、*Gazzetta Chimica Italiana*、121(11)、499 - 504；1991年に挙げられるハイドロサルファイトナトリウム、*Synlett*、(17)、2689 - 2691；2008年に挙げられる接触還元条件など通常ニトロ基の還元

10

【0145】

工程 I I I - 3

インドール-3-カルボン酸エステル I I I b のエステル保護基の脱保護工程である。エステル保護基は例えばメチル基、エチル基、*t*-ブチル基、ベンジル基、置換ベンジル基などを用いることができるが望ましくは *t*-ブチルである。これらの脱保護は例えば、「*Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis"* (第4版, John Wiley & Sons 2007年)」に記載の方法を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。エステル保護基が *t*-Butyl の場合の脱保護条件としては例えば TMSI、TMSCl、 $BF_3 \cdot OEt_2$ を用いることができる。溶媒としてはトルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、CPME、MTBE、NMP、DMF、DMA、DMSO、スルホラン、ジオキサン、DME、TFE などおよびそれらの混合物を挙げることができるが望ましくは THF、TFE である。

20

【0146】

工程 I I I - 4

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

30

その後溶媒中 0 ~ 溶媒沸点の反応条件で無触媒、ブレンステッド酸あるいはルイス酸の触媒の存在下環化を行う (*Heterocycles* 1999, 51, 2127)。

ルイス酸触媒としては塩化アルミニウム、アルミニウムトリフレート、ビスマストリフレート、イッテルピウムトリフレート、 $BF_3 \cdot OEt_2$ が挙げられ好ましくは $BF_3 \cdot OEt_2$ である。置換基の種類によっては工程 I I I - 3 を経由せず直接インドール-3-カルボン酸エステル I I I b に *methanesulfonic acid-phosphorus pentoxide* (Eaton 試薬)、ポリリン酸などを作用させることによっても実施可能である。

40

【0147】

工程 I I I - 5、I I I - 6

当工程は脱離基を持つ芳香族アシルアミド化合物に - ケトエステル I I g を塩基、触

50

媒、配位子の存在下 0 ~ 溶媒沸点の反応条件で作用させついでアシル保護基を脱保護する方法によって実施可能である。例えば *Journal of Organic Chemistry* 2007、72、9329 - 9334、*Organic Letters* 10(4)、625 - 628、2008年に記載の方法が挙げられる。金属触媒としてはヨウ化銅(I)、酢酸パラジウム、配位子としては(S)-プロリン、トリ t-ブチルホスフィン、ビス(t-ブチル)(2'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィンなどが使用可能である。反応に用いる塩基としてはリン酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、LiHMDS、NaHMDS、LDA、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピロリジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、t-BuONa、t-BuOKなどを使用することができる。

10

【0148】

工程 III - 7、III - 8

当工程は芳香族アミノ化合物に - ケトエステル II g を作用させエナミン中間体を得た後について触媒的に環化を行う反応であり、例えば *Journal of Organic Chemistry*, 68(15), 6011 - 6019; 2003、*European Journal of Organic Chemistry*, (24), 3977 - 3980; 2007の条件に記載の方法が挙げられる。

あるいは環化は酸化的にも実施可能であり、例えば *Angewandte Chemie International Edition*, 47(38), 7230 - 7233; 2008に記載の条件を用いることも可能である。

20

【0149】

工程 III - 9

- ケトエステル II g の環化反応による環化工程による 1,3-ジケトン合成である。本反応の条件、試薬としては - ケトエステル II g を *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(2), 568 - 570; 2008記載条件のように溶媒中ブレンステッド酸触媒、ルイス酸触媒を作用させる方法、あるいは methanesulfonic acid-phosphorus pentoxide (Eaton 試薬)、ポリリン酸など縮合剤を作用させることによって実施可能である。

30

【0150】

工程 III - 10、III - 11

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

【0151】

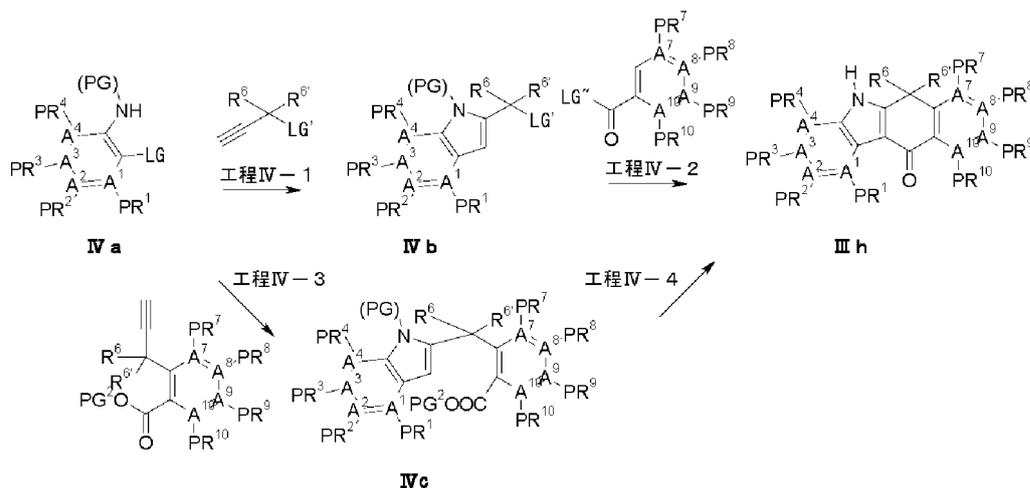
製造方法 IV

40

【0152】

式 IV a を出発物質とする化合物 III h の製造方法の例である。

【化5】



10

【0153】

工程IV-1、IV-3

本工程はオルソ位に脱離基を持つ芳香族アミン誘導体IVaに対し触媒、塩基の存在下、触媒量の銅試薬の存在下あるいは非存在下末端アルキンを反応させる園頭反応を利用した2-置換インドール誘導体の構築反応であり、具体的にはOrganic Letters, 11(1), 221-224; 2009に記載の方法が挙げられる。反応は適当な溶媒中、パラジウム触媒とリガンド(あるいはその複合体)の存在下、塩基の存在下、あるいは非存在下、銅触媒の存在下あるいは非存在下行われる。反応に用いる銅触媒としては例えばヨウ化銅を挙げることができる。触媒とリガンド(あるいは触媒リガンド複合体)としては例えば、酢酸パラジウム、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、一アシルパラジウムクロリドダイマー、 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、トリアルキルプロアザホスファトラン、 $\{\text{P}(\text{t-Bu})_3\text{PdBr}\}_2$ 、 PPh_3 、 $\text{P}(\text{o-tol})_3$ 、BINAP、DPPF、 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ 、DavePhos、JohnPhos、c-Hexyl JohnPhos、S-Phos、X-Phos、t-Butyl X-Phos、Xantphos、4,5-ビス[ビス(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)ホスファニル]-9,9-ジメチル-9H-キサテン、1,3-ジアリルジヒドロイミダゾリウム塩などを使用することができる。反応に用いる塩基としてはリン酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、TEA、DIPEAなどを使用することができ好ましくは炭酸セシウム、TEA、DIPEAである。

20

30

【0154】

工程IV-2

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

40

【0155】

工程IV-4

本工程は2-置換インドール誘導体IVcのカルボン酸エステルを脱保護した後にインドール3位において触媒的、非触媒的に分子内環化を行う反応である。脱保護は例えば、「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第4版, John Wiley & Sons 2007年)」に記載の方法を挙げることができ、これらを保護基の種類に応じて適宜用い

50

ればよい。反応は活性化されたインドール誘導体の場合には容易に環化が起るため非触媒的に実施できる。またポリリン酸、methanesulfonic acid-phosphorus pentoxide (イートン試薬) などの縮合剤を用いて環化を実施することも可能である。または工程 III - 4 同様の条件にてカルボン酸をカルボン酸クロリド、混合酸無水物などに変換後ルイス酸触媒の存在下フリーデルクラフツ条件で環化させることもでき、この際用いるルイス酸触媒としては塩化アルミニウム、アルミニウムトリフレート、ビスマストリフレート、イッテルビウムトリフレート、 $BF_3 \cdot OEt_2$ などを用いることができる。

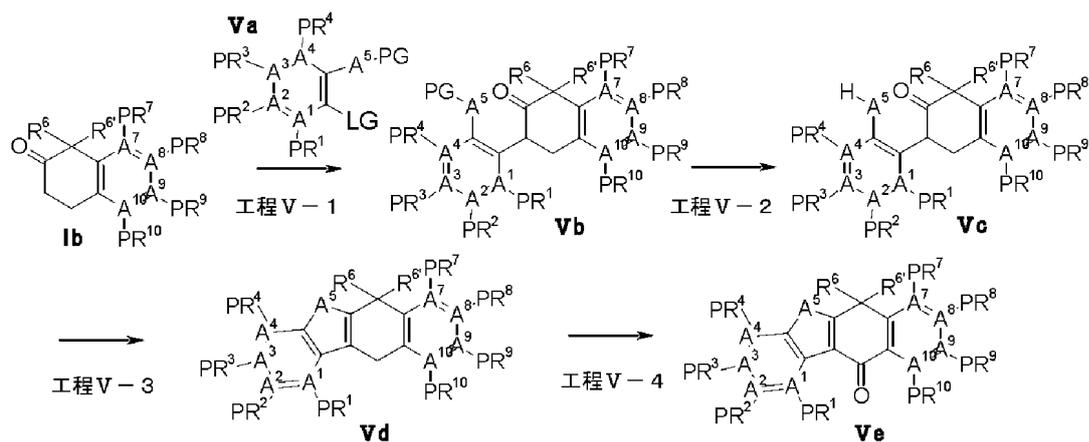
【0156】

製造方法 V

【0157】

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

【化6】



10

20

【0158】

工程 V - 1

環状ケトン誘導体 Ib に対する脱離基を持つ芳香族化合物 Va によるアリール化工程である。反応は塩基の存在下、遷移金属触媒と配位子の組み合わせによる触媒的に行われ例えば *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 1360-1370、*Journal of Organic Chemistry* (2003), 68(25), 9865-9866 記載の条件などを使用することができる。反応に用いられる塩基としては例えば *t*-BuONa、*t*-BuOK、LiHMDS、NaHMDS、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどを用いることができる。触媒とリガンド (あるいは触媒リガンド複合体) としては例えば、酢酸パラジウム、 $Pd_2(dba)_3$ 、一アリルパラジウムクロリドダイマー、 $PdCl_2(CH_3CN)_2$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、トリアルキルプロアザホスファトラン、 $\{P(t-Bu)_3PdBr\}_2$ 、 PPh_3 、 $P(o-tol)_3$ 、BINAP、DPPF、 $P(t-Bu)_3$ 、DavePhos、JohnPhos、*c*-Hexyl JohnPhos、*S*-Phos、*X*-Phos、*t*-Butyl*X*-Phos、Xantphos、4,5-ビス[ビス(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)ホスファニル]-9,9-ジメチル-9*H*-キサテン、1,3-ジアリルジヒドロイミダゾリウム塩などを使用することができる。

30

40

【0159】

工程 V - 2

保護基の脱保護工程である。 A^5 が O、S の場合の保護基は例えば *t*-ブチル基、ベン

50

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

【0160】

工程V-3

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

10

【0161】

工程V-4

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

20

【0162】

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

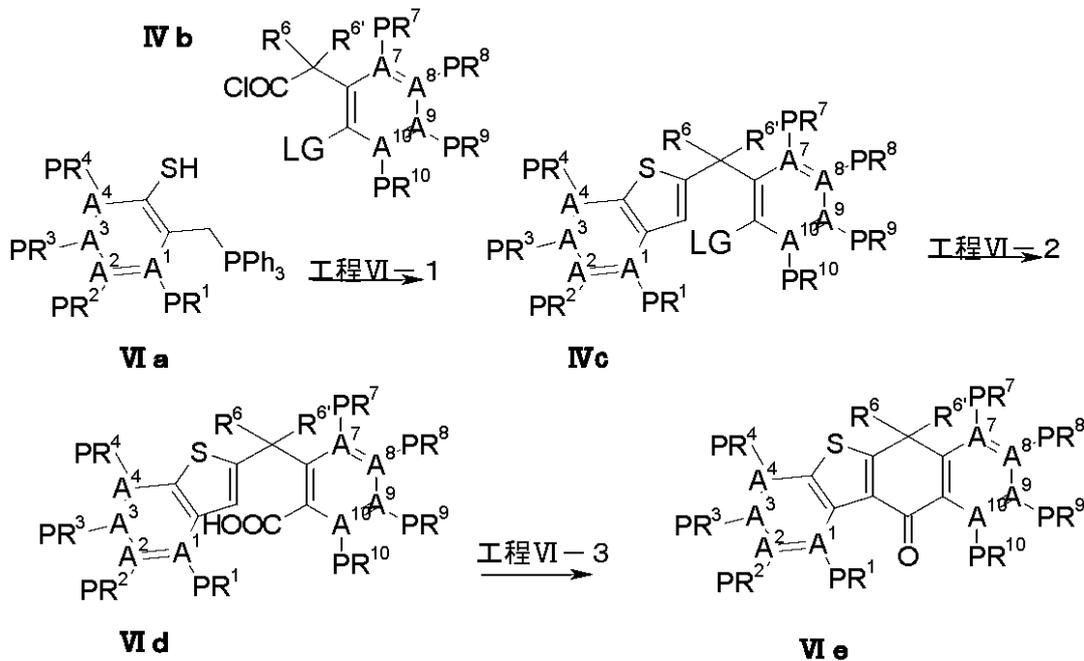
30

【0163】

製造方法VI

式(I)においてA⁵がSで表される化合物の骨格を構築する方法の一つである。

【化7】



10

【0164】

工程VI-1

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

20

【0165】

工程VI-2

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

30

40

【0166】

工程VI-3

本工程は2-置換ベンゾチオフェン誘導体VI dの3位において触媒的、非触媒的に分子内環化を行う反応であり例えばJournal of the American Chemical Society, 130(23), 7286-7299; 2008記載の条件などが使用可能である。反応はポリリン酸、methanesulfonic acid-phosphorus pentoxide(イトン試薬)などの縮合剤を用いて実施することが可能である。またはカルボン酸をカルボン酸クロリド、混合酸無水物などに変換後ルイス酸触媒の存在下フリーデルクラフツ条件で環化させることもで

50

き、この際用いるルイス酸触媒としては塩化アルミニウム、アルミニウムトリフレート、ビスマストリフレート、イッテルビウムトリフレート、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ などを用いることができる。

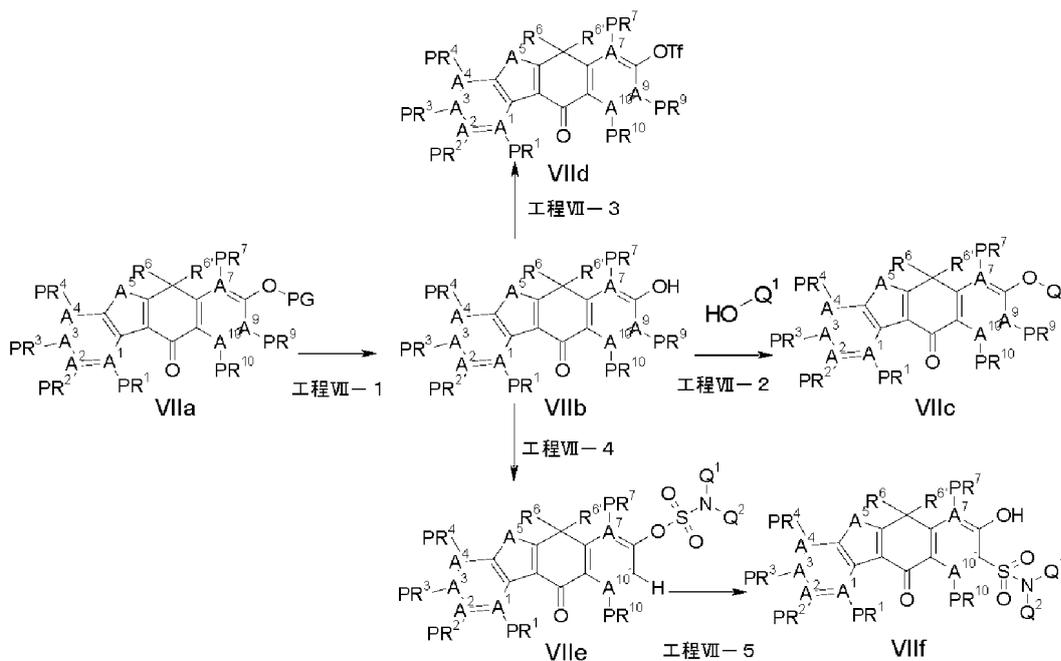
【0167】

製造方法VII 官能基変換、官能基修飾

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

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

【化8】



【0168】

工程VII-1

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

【0169】

工程VII-2

芳香族の水酸基からエーテル結合の形成により置換基導入する手法の一つである。エーテル結合の形成には例えば公知の文献(Mitsunobuら, Synthesis, 第1

10

20

30

40

50

号、第1頁、1981年)に記載の光延法あるいは類似の手法を用いることができリン化合物およびアゾ化合物の存在下溶媒中で-78 ~ 溶媒沸点の反応温度で行われる。リン化合物としては例えば PPh_3 、トリ-n-ブチルホスフィンなどが挙げられまたアゾ化合物としては例えばDEAD、TMAD、アゾジカルボン酸ジソプロピルなどを挙げる事ができ、これらを任意に組み合わせてもちいることにより目的化合物を得ることができる。

工程VII-3

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

10

【0170】

工程VII-4

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

20

【0171】

工程VII-5

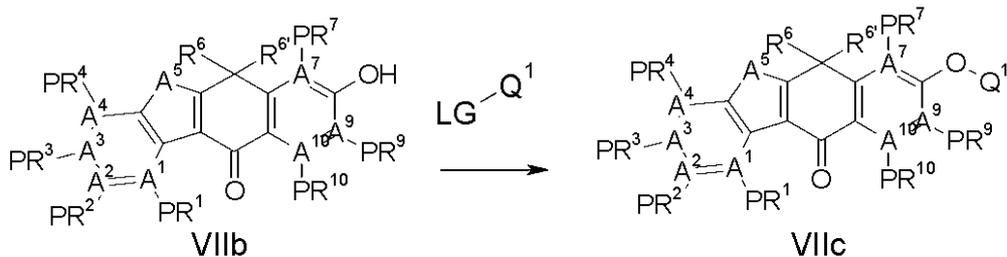
本工程はスルファミン酸エステルの隣接位が無置換(C-H)の場合ルイス酸触媒の存在下、0 ~ 溶媒沸点の反応条件でスルファモイル基を隣接位に転位させる反応であり、チアフリース転位と呼ばれる反応である。反応に用いる触媒としては塩化アルミニウム、アルミニウムトリフレート、ピスマストリフレート、イッテルビウムトリフレート、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ などを用いることができ、望ましくは塩化アルミニウムである。

30

【0172】

工程VII-6

【化9】



40

【0173】

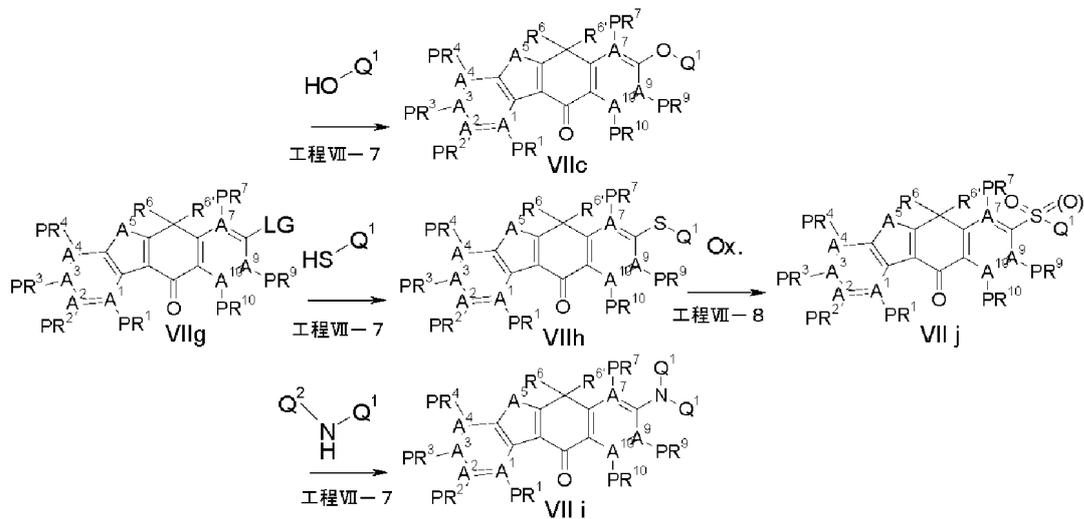
エーテル結合の形成により置換基導入する工程の別の手法である。本工程においては適当な塩基の存在下にアルキルハライドなど適当な脱離基を持つ試薬を化合物VII bの水酸基と求核的に反応させエーテル結合を形成する。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の無機塩基、あるいはピリジン、TEA、DIPEAの有機塩基が挙げられる。

また脱離基を持つ試薬としてアリールハライド、アリールホウ酸などを用いることにより

50

ジアリールエーテル結合の形成も使用可能である。反応性が十分でない場合は銅粉末、酢酸銅、ヨウ化銅などの触媒、フェナントロリン、*trans*-1,2-シクロヘキサンジアミンなどの配位子の使用が可能である。

【化10】



10

【0174】

工程VII-7

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

30

【0175】

工程VII-8

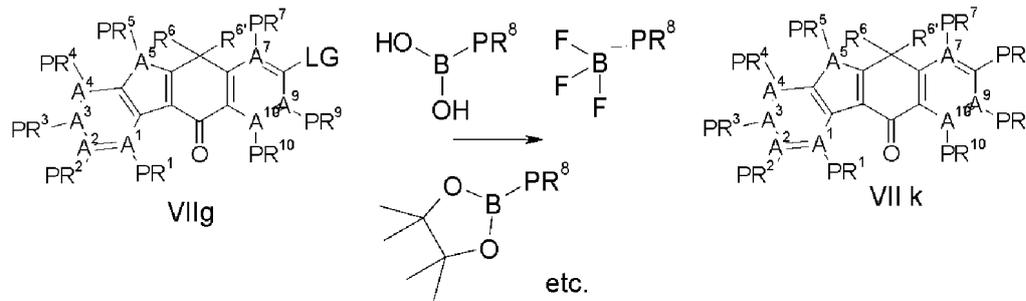
工程VII-7の反応成績体がチオエーテルVIIhの場合、*m*クロロ過安息香酸、オキシゾン、TEMPO等で酸化することによりスルホキシド、スルホン化合物VIIjに導くことが可能である。

40

【0176】

工程VII-9

【化11】



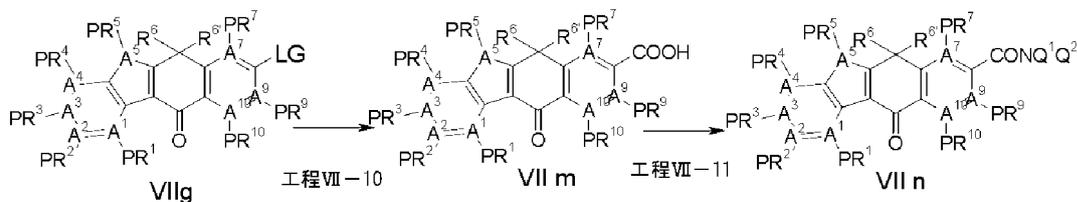
【0177】

10

脱離基を持つ化合物VIIgを用いたアリール-S²炭素、アリール-S³炭素結合反応であり、反応は反応に不活性な適当な溶媒中、塩基の存在下行われる。脱離基LGとしては、ハロゲン、トリフラートなどが使用可能である。溶媒としては例えばトルエン、キシレン、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、DMF、DMA、EtOAc、DMSO、NMP、THF、DME、ジオキサン、アセトニトリル、水、イソプロパノール、などおよびそれらの混合物を挙げることができる。反応に用いられる塩基としては例えば*t*-BuONa、*t*-BuOK、LiHMDS、NaHMDS、KHMDS、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、TEA、DIPEA、などを用いることができる。当工程は触媒、配位子を用いて行うことも可能であり、触媒とリガンド（あるいは触媒リガンド複合体）としては例えば、酢酸パラジウム、Pd₂(dba)₃、一アリルパラジウムクロリドダイマー、PdCl₂(CH₃CN)₂、PdCl₂(PPh₃)₂、トリアルキルプロアザホスファトラン、{P(*t*-Bu)₃PdBr}₂、PPh₃、P(*o*-tol)₃、BINAP、DPPF、P(*t*-Bu)₃、DavePhos、JohnPhos、*c*-Hexyl JohnPhos、S-Phos、X-Phos、*t*-ButylX-Phos、Xantphos、4,5-ビス[ビス(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)ホスファニル]-9,9-ジメチル-9H-キサンテン、1,3-ジアルキルジヒドロイミダゾリウム塩などを使用することができる。

20

【化12】



30

【0178】

工程VII-10

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

40

【0179】

工程VII-11

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

【0180】

酸ハロゲン化剤としては例えば塩化オキサリル、塩化チオニル等を挙げることができる

50

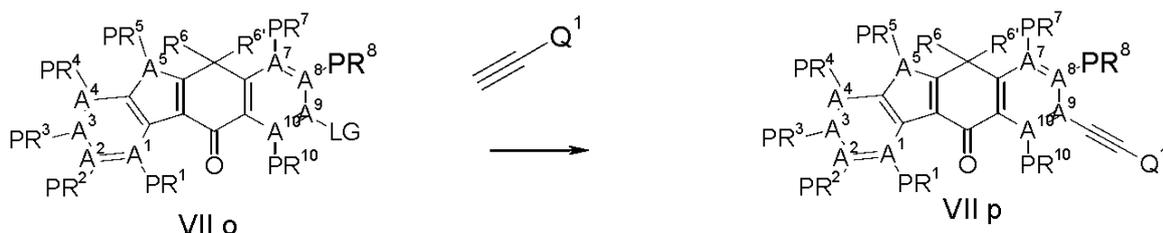
。脱水縮合剤としては例えば 1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、2 - エトキシ - 1 - エトキシカルボニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン (EEDQ)、プロモトリス (ピロリジノ) - ホスホニウム ヘキサフルオロホスファート (PyBrOP)、EDC、(ベンゾトリアゾールイルオキシ)トリピロリジノ - ホスホニウム = ヘキサフルオロホスファート (PyBOP) などを挙げることができる。活性エステル化剤としては例えば HOBt、炭酸ジ (N - スクシンイミジル)、カルボニルジイミダゾール等を挙げることができる。塩基としては例えば TEA、DIPEA、DBU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

10

【0181】

工程VII-12

【化13】



20

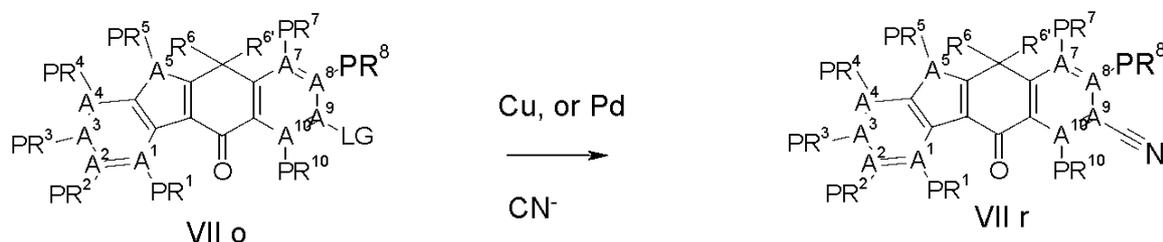
【0182】

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

【0183】

工程VII-13

【化14】



30

【0184】

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

40

【0185】

原料化合物の合成

50

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

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

【 0 1 8 6 】

本発明の医薬

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

【 0 1 8 7 】

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

【 0 1 8 8 】

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

【 0 1 8 9 】

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

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

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

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

崩壊剤としては、例えば前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾さ

10

20

30

40

50

れたデンプン・セルロース類を挙げることができる。

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

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

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

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

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

【0190】

また、本発明の医薬は、他の化学療法剤、ホルモン療法剤、免疫療法剤または分子標的薬などから選ばれる 1 種以上の薬剤（以下、併用薬剤と略記することがある）と組み合わせ用いてもよい。これらの活性成分は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。また、活性成分は、2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0191】

例えば、該「化学療法剤」としては、例えばアルキル化剤、白金製剤、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼ阻害剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤などが挙げられる。「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、プスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピボプロマン、エトグルシド、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスビジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、カルボコン、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシンなどが挙げられる。「白金製剤」としては、例えば、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチンなどが挙げられる。「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、エノシタピン、シタラピン、シタラピンオクフォスファート、塩酸アンシタピン、5-FU系薬剤（例、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタピン、エミテフルなど）、アミノプテリン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、プトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリピン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタピン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチンなどが挙げられる。トポイソメラーゼ I 阻害薬（例、イリノテカン、トポテカンなど）、トポイソメラーゼ II 阻害薬（例えば、ソブゾキサンなど）、「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アントラサイクリン系抗癌薬（塩酸ドキソ

10

20

30

40

50

ルピシン、塩酸ダウノルピシン、塩酸アクラルピシン、塩酸ピラルピシン、塩酸エピルピシンなど)、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルピシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルピシンなどが挙げられる。「植物由来抗癌剤」としては、例えば、ピンカアルカロイド系抗癌薬(硫酸ピンブラスチン、硫酸ピンクリスチン、硫酸ピンデシンなど)、タキサン系抗癌薬(パクリタキセル、ドセタキセルなど)、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシド、ビノレルピンなどが挙げられる。

【0192】

該「ホルモン療法剤」としては、例えば、副腎皮質ホルモン系薬剤(例、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロンなど)が挙げられ、なかでもプレドニゾロンが好ましい。

10

【0193】

該「免疫療法剤(BRM)」として、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファーゴコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾールなどが挙げられる。

【0194】

該「分子標的薬」は「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」等を含み、「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が挙げられ、具体的には、(1)EGF(epidermal growth factor)またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、EGF、ハレグリン(HER2リガンド)など〕、(2)インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、インシュリン、IGF(insulin-like growth factor)-1、IGF-2など〕、(3)FGF(fibroblast growth factor)またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、酸性FGF、塩基性FGF、KGF(keratinocyte growth factor)、FGF-10など〕、(4)VEGF(vascular endothelial growth factor)、(5)その他の細胞増殖因子〔例、CSF(colony stimulating factor)、EPO(erythropoietin)、IL-2(interleukin-2)、NGF(nerve growth factor)、PDGF(platelet-derived growth factor)、TGF(transforming growth factor)、HGF(hepatocyte growth factor)、など)などがあげられる。

20

30

【0195】

該「細胞増殖因子の受容体」としては、上記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF受容体、ハレグリン受容体(HER2)、インシュリン受容体、IGF受容体、FGF受容体-1またはFGF受容体-2、HGF受容体(c-met)、VEGF受容体、SCF受容体(c-kit)などがあげられる。該「細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤」としては、ハーセプチン(HER2抗体)、GLEEVEC(c-kit、abl阻害薬)、Iressa(EGF受容体阻害薬)などがあげられる。

40

また、一つの薬剤で複数の細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤や、細胞増殖因子によって発せられる細胞内の情報を遮断する薬剤も含まれる。

前記の薬剤の他に、L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトポルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン・ナトリウム、分化誘導剤(例、レチノイド、ビタミンD類など)、血管新生阻害薬、-ブロッカー(例、塩酸タムロシンなど)なども用いることができる。

上記した中でも、併用薬としては、白金錯体(例、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチンなど)、代謝拮抗剤(例、ゲムシタピン、ペメトレキセドなど)、トポイソメラーゼI阻害薬(例、イリノテカン、トポテカンなど)、植物由来抗癌剤(タキサン系

50

薬剤（例、パクリタキセル、ドセタキセル）、ビノレルピン）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシンC）等、さらに、ホルモン療法剤（例、プレドニゾロン）、免疫療法剤（例、ピシバニール、クレスチンなど）、分子標的薬（例、ベバシズマブ等抗VEGF抗体、エルロチニブ等EGFR阻害剤、スニチニブ等VEGFR阻害剤）などが好ましい。さらに、シスプラチン、ゲムシタピン、パクリタキセル、ベバシズマブなどが好ましい。また、これら薬剤の併用療法と併用して用いることもできる。例えば、シスプラチンとビンブラスチンとマイトマイシンC、シスプラチンとビノレルピン、シスプラチンとパクリタキセル、シスプラチンとゲムシタピン、カルボプラチンとパクリタキセル、ペメトレキセドとシスプラチン、ベバシズマブとシスプラチンとペメトレキセド等の併用療法に組み合わせた併用が挙げられる。

10

【0196】

本発明の固形製剤および併用薬剤の投与時期は限定されず、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、本発明の固形製剤および併用薬剤を、これらを含む単一の製剤として投与対象に投与してもよい。例えば、3~6ヵ月にわたり、複数の薬を組み合わせる点滴注射する多剤併用療法や、約2年間にわたって経口剤を服用する方法などがある。

【0197】

また、既に散らばってしまっているがん細胞を抑え、転移による再発を防ぐためや、手術範囲を小さくする目的で、手術施行前に「化学療法」などの術前補助療法を行うこともある。

20

【0198】

さらには、手術や放射線などの局所的治療だけでは充分でなく、残っているがん細胞の発育を抑え、転移による再発を防ぐために、「化学療法」などの術後補助療法が行われることもある。

【0199】

さらには、併用する抗がん剤は、がん細胞と同時に正常な細胞にも作用し、それが副作用となって現れる。代表的な副作用には、消化器粘膜の障害による吐き気、嘔吐、食欲不振、口内炎、下痢あるいは便秘、味覚異常、骨髄の障害による白血球・赤血球・血小板の減少・脱毛、免疫力の低下などがあり、これらを抑制するための副作用軽減薬を併用することもできる。例えば、吐き気を効果的に抑える制吐剤（例、グラニセトロン塩酸塩）や、骨髄障害の回復を早める薬（例えば、エリスロポイエチン、G-CSF、GM-CSF）等が挙げられる。

30

【0200】

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、本発明の固形製剤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、固形製剤1重量部に対し、併用薬剤を0.01ないし100重量部用いればよい。

【0201】

以下に本発明の医薬の有効成分である化合物の製造例を示す。

NMR解析

JEOL社製JNM-EX270(270MHz)あるいは同社製JNM-GSX400(400MHz)、Varian社製400MR(400MHz)を用いて行ない、NMRデータは、ppm(parts per million)()で示し、サンプル溶媒からのデューテリウムロック信号を参照した。

40

質量スペクトル

JEOL社製JMS-DX303あるいは同社製JMS-SX/SX102Aを用いて得た。

高速液体クロマトグラフィーを備えた質量スペクトルデータ(LC-MS)

Waters社製996-600E勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス(micromass社製ZMD)あるいはWaters社製2525勾配高速液体クロマ

50

トグラフィー付きマイクロマス (micromass 社製 ZQ) を用いて得た。

高速液体クロマトグラフィーの条件は、下記表 1 のいずれかを用いた。

【表 1】

| 分析条件 | 装置 | 使用カラム | カラム温度 | 移動相、グラジエント | 流速 (mL/min) | 検出波長 | |
|------|-----|---|------------|--|-------------|------------------------|----|
| A | ZMD | Cadenza CD-C18 (Intakt) 3.0mmI.D. x 30mm, 3um | 35deg. | A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):95/5 => 0/100(3.5min) => 0/100(1min) | 1.5 | 210-400nm PDA total | |
| B | ZMD | Cadenza CD-C18 (Intakt) 3.0mmI.D. x 30mm, 3um | 35deg. | A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):95/5 => 0/100(9.5min) => 0/100(2.5min) | 1.0 | 210-400nm PDA total | 10 |
| C | ZQ | Chromolith Flash RP-18e (Merck KGaA) 4.6mmI.D. x 25mm | Room Temp. | A) 10mM AcONH ₄ , H ₂ O B) MeOH (A/B):95/5 => 0/100(3min) => 0/100(2min) | 2.0 | 210-400nm PDA total | |
| D | ZQ | Chromolith Flash RP-18e (Merck KGaA) 4.6mmI.D. x 25mm | Room Temp. | A) 10mM AcONH ₄ , H ₂ O B) MeCN (A/B):95/5 => 0/100(3min) => 0/100(2min) | 2.0 | 210-400nm PDA total | |
| F | ZQ | Cadenza CD-C18 (Intakt) 3.0mmI.D. x 30mm, 3um | 35deg. | A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):95/5 => 0/100(3.5min) => 0/100(1min) | 1.5 | 210-400nm PDA total | 20 |
| H | ZQ | Cadenza CD-C18 (Intakt) 3.0mmI.D. x 30mm, 3um | 35deg. | A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):95/5 => 0/100(9.5min) => 0/100(2.5min) | 1.0 | 210-400nm PDA total | |
| I | ZQ | Ascentis Express C18 (Sigma Aldrich) 2.1mmI.D. x 50mm | Room Temp. | A) 10mM AcONH ₄ , H ₂ O B) MeOH (A/B):95/5 => 0/100(9.5min) => 0/100(1min) | 1.0 | 210-400nm PDA total | |
| S | ZQ | Sunfire C18 (Waters) 4.5mmI.D. x50mm, 5um | Room Temp. | A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):90/10 => 5/95(3.5min) => 90/10(1min) => 90/10(0.5min) | 4.0 | 200-400nm PDA total | 30 |
| T | ZQ | Sunfire C18 (Waters) 4.5mmI.D. x50mm, 5um | Room Temp. | A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):90/10 => 5/95(2min) => 5/95(1.5min) => 90/10(1.0min) => 90/10(0.5min) | 4.0 | 200-400nm PDA total | |
| U | ZQ | WAKOsil 3C18 AR, (和光) 4.6mmI.D x 30mm | Room Temp. | A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):90/10 => 90/10(0.2 min) => 5/95(3.1min) => 5/95(1.4min) | 2.0 | 210-400nm PDA total | |
| W | ZMD | Sunfire C18 (Waters) 4.5mmI.D. x50mm, 5um | Room Temp. | A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):90/10 => 5/95(3.5min) => 90/10(1min) => 90/10(0.5min) | 4.0 | 200-400nm PDA total | 40 |
| Y | ZMD | Sunfire C18 (Waters) 4.5mmI.D. x50mm, 7um | Room Temp. | A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05% TFA, MeCN (A/B):90/10 => 0/100(3.5min) => 0/100(1min) | 2.0 | 210-400nm PDA total | |

【 0 2 0 2 】

マイクロウェーブ反応

C E M Microwave Technology 社製 Explorer または B i o t a g e 社製 Initiator によって、スナップキャップ反応バイアルを用いて行われた。最大出力のセッティングはマイクロウェーブによる温度上昇を避けるための、反応

容器の空気冷却を含む。

【0203】

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

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

10

【0204】

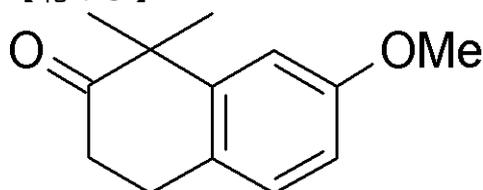
[合成例]

[製造例1]

化合物A2

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

【化15】



20

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

30

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

LCMS: m/z 205 [M+H]⁺

【0205】

[製造例2]

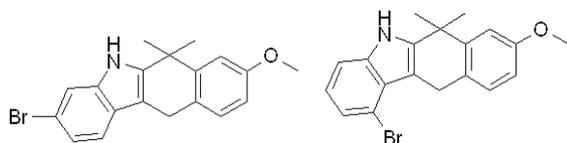
化合物A3-1、化合物A3-2

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

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

40

【化16】



7 - メトキシ - 1、1 - ジメチル - 3、4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 A 2、66.2 g、324 mmol) および 3 - プロモフェニルヒドラジン塩酸塩 (71.0 g、318 mmol) を AcOH (350 ml) に溶解し 6 時間環流攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、標題化合物 A 3 - 1、A 3 - 2 の混合物として、粗生成物を得た。

10

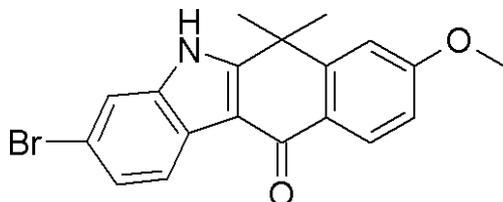
【0206】

[製造例3]

化合物 A 4

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

【化17】



20

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

30

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

LCMS: m/z 370、372 [M+H]⁺

【0207】

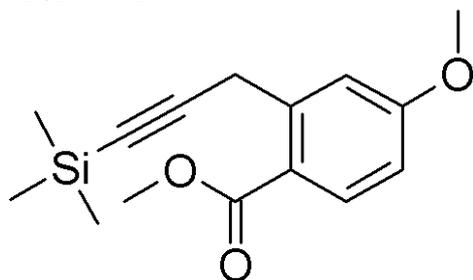
[製造例4]

化合物 A A 1

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

40

【化18】



10

2 - ブロモメチル - 4 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル (961 mg、4.09 mmol) の THF (16 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (107 mg、0.1 当量)、炭酸セシウム (1.87 g、1.4 当量)、ヨウ化銅 (59 mg、0.076 当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (86 mg、0.023 当量) を加え脱気、窒素置換した後、トリメチルシリルアセチレン (734 μ l、1.3 当量) を加え、55 で一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (茶色油状物、606 mg、54%) を得た。

20

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

LCMS: m/z 277 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.30 分 (分析条件 U)

【0208】

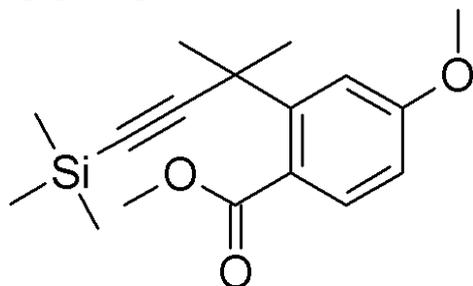
30

[製造例5]

化合物 AA2

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

【化19】



40

4 - メトキシ - 2 - (3 - トリメチルシリル - プロパ - 2 - イニル) - 安息香酸メチルエステル (化合物 AA1、273 mg、0.988 mmol) のトルエン (4 ml) 溶液にナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド (2.1 ml、1.9 M 溶液、4 当量) とヨードメタン (308 μ l、5 当量) を -78 で加えた後、室温に昇温し2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩

50

化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（黄色油状物、226 mg、75%）を得た。

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

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

HPLC 保持時間: 3.38分 (分析条件U)

10

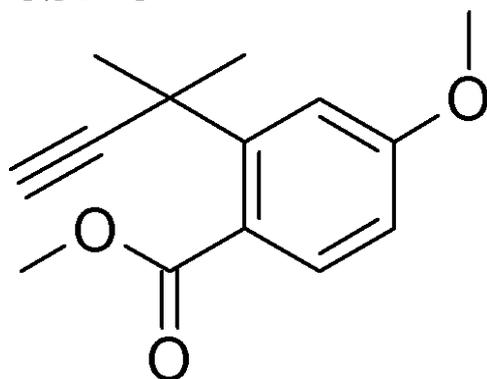
【0209】

[製造例6]

化合物AA3

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

【化20】



20

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

30

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

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

HPLC 保持時間: 2.55分 (分析条件U)

40

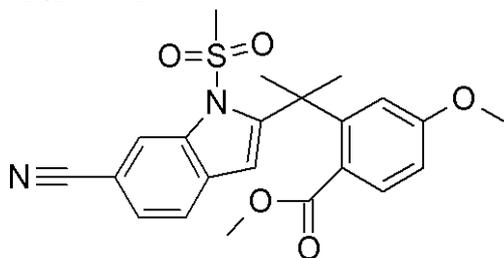
【0210】

[製造例7]

化合物AA4

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

【化21】



2 - (1 , 1 - ジメチルプロパ - 2 - イニル) - 4 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル (化合物 AA 3 、 1 3 4 m g 、 0 . 5 7 7 m m o l) と N - (2 - ブロモ - 5 - シアノフェニル) メタンスルホンアミド (化合物 AA 5 、 1 6 7 m g 、 1 . 0 5 当量) の DMF (2 m l) 溶液にヨウ化銅 (9 m g 、 0 . 0 8 当量) と TEA (1 2 9 μ l 、 1 . 6 当量) を加え脱気、窒素置換した後、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 0 m g 、 0 . 0 5 当量) を加え再び脱気、窒素置換した。90 にて2時間攪拌した後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (白色固体、152 mg、62%) を得た。

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

LCMS: m/z 427 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

HPLC 保持時間: 2.77分 (分析条件 U)

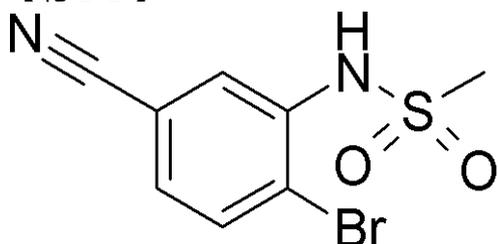
【0211】

[製造例 8]

化合物 AA 5

N - (2 - ブロモ - 5 - シアノフェニル) メタンスルホンアミド

【化22】



3 - アミノ - 4 - ブロモ - ベンゾニトリル (1 . 9 8 g 、 1 0 m m o l) TEA (5 . 0 6 g 、 5 0 m m o l) 、 塩化メチレン (5 0 m l) の混合物にメシルクロリド (2 . 7 1 m l 、 3 5 m m o l) を 0 で加え、室温で30分攪拌した。反応液に水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣にテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) 、水 (4 0 0 μ l) 、水素化ナトリウム (5 4 0 m g 、 1 5 . 5 m m o l) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に飽和塩

化アンモニウム水溶液 (200 ml) を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (2.48 g、90%) を得た。

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

HPLC 保持時間: 1.63分 (分析条件U)

10

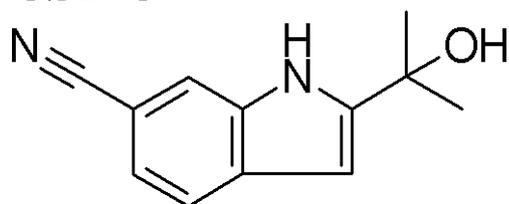
【0212】

[製造例9]

化合物AA6

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

【化23】



20

N-(2-ブロモ-5-シアノフェニル)メタンスルホンアミド (化合物AA5、230 mg、1 mmol)、3-メチル-2-ブチン-3-オール (0.15 ml、1.5 mmol)、X-Phos (72 mg、15% mol)、 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (13 mg、5% mol)、炭酸セシウム (390 mg、2 mmol) にDMA (2 ml) を加え、100 で3時間攪拌した。反応液に水、5N塩酸を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (130 mg、75%) を得た

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 8.76 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J = 8\text{ Hz}, 4\text{ Hz}$), 6.37 (1H, m), 1.93 (1H, s), 1.70 (6H, s)

LCMS: m/z 201 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.12分 (分析条件U)

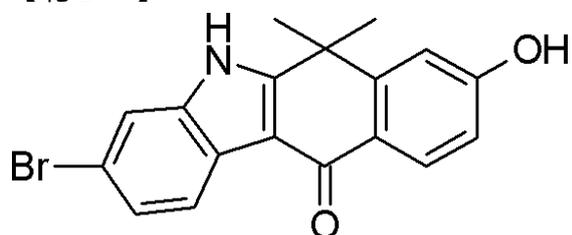
【0213】

[製造例10]

化合物A5-1

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

【化24】



50

化合物 A 6 の合成法と同様の条件で、化合物 A 4 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.30 (1H, s), 10.21 (1H, s), 8.06 - 8.11 (1H, m), 8.01 - 8.05 (1H, m), 7.62 - 7.66 (1H, m), 7.32 - 7.37 (1H, m), 7.08 - 7.12 (1H, m), 6.84 - 6.90 (1H, m), 1.69 (6H, s).

LCMS: m/z 356、358 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.30分 (分析条件U)

10

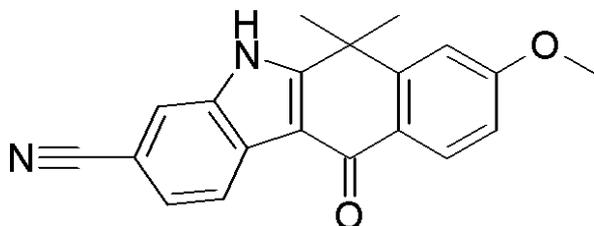
【0214】

[製造例11]

化合物 A 5 - 2

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

【化25】



20

(手法1) 3 - プロモ - 8 - メトキシ - 6、6 - ジメチル - 5、6 - ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン (化合物 A 4、10.45 g、28.2 mmol) およびアン化第一銅 (5.0 g、50.2 mmol) を NMP (100 ml) に溶解し 170 にて 17 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 500 ml および蒸留水 200 ml に懸濁し、不溶物をセライトろ過で除き、酢酸エチル (300 ml x 2) で洗浄した。有機層を EDTA 2 ナトリウム塩水溶液 200 ml で 1 回、飽和食塩水 200 ml で 2 回順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、生成物を少量の CPME で懸濁洗浄し、標題化合物を無色結晶 (6.58 g、73%) として得た。

30

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

40

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

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 1.71 (6 H, s), 3.89 (3 H, s), 7.07 - 7.09 (1 H, m), 7.34 (1 H, s), 7.58 - 7.60 (1 H, m), 7.99 (1 H, s), 8.14 - 8.16 (1 H, m), 8.30 - 8.32 (1 H, m), 12.32 (1 H, br. s),
 LCMS: m/z 317 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 2.56分 (分析条件U)

【0215】

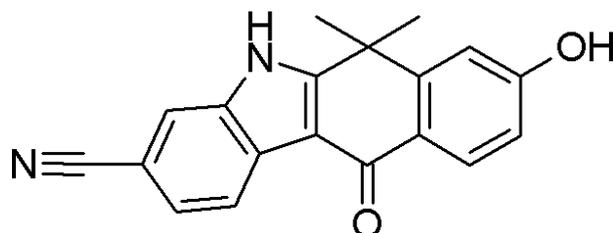
[製造例12]

化合物A6

8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ

[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化26】



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

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

【0216】

[製造例13]

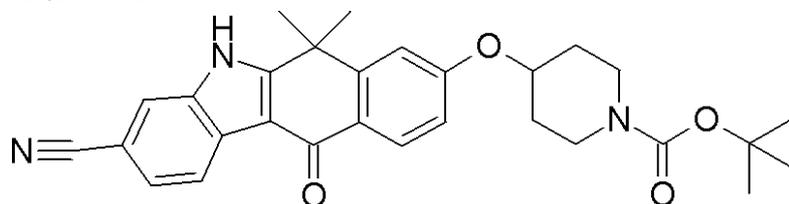
化合物A7-1

4-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベン

ゾ [b]カルバゾール-8-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブ

チルエステル

【化27】



10

20

30

40

50

8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ
[b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 A 6 , 3 0 m g , 0 . 0 9 9 m m o l)
を T H F (1 m L) に溶解し、4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t -
ブチルエステル (4 0 m g , 2 当量)、トリフェニルホスフィン (5 2 m g , 2 当量)、
ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (4 3 μ L , 2 当量) を順に加え、室温で 4
時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、
硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (3 7 m g , 7
6 %) を得た。

10

1 H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l $_3$) : 9 . 4 4 (1 H , s) , 8
. 7 7 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 8 . 6 2 (1 H , d , J
= 8 . 2 H z) , 8 . 0 0 (1 H , s) , 7 . 8 1 (1 H , d , J
= 8 . 2 H z) , 7 . 3 4 (1 H , s) , 7 . 2 6 (1 H , d , J
= 7 . 8 H z) , 4 . 8 5 - 4 . 9 3 (1 H , m) , 3 . 9 6 - 4 . 0 4
(2 H , m) , 3 . 6 0 - 3 . 7 0 (2 H , m) , 2 . 1 9 - 2 . 3 2 (2
H , m) , 1 . 8 9 - 2 . 1 5 (8 H , m) , 1 . 7 4 (9 H , s)
L C M S : m / z 4 3 0 [M + H] +
H P L C 保持時間 : 4 . 0 9 分 (分析条件 W)

20

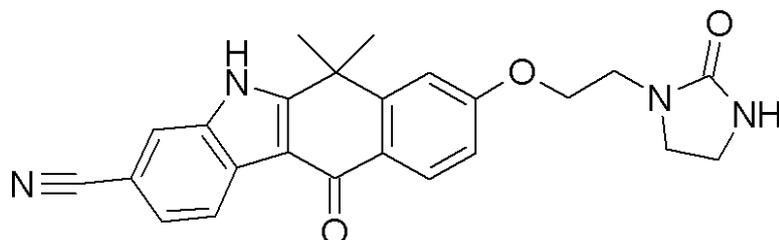
【 0 2 1 7 】

[製造例 1 4]

化合物 A 7 - 2

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

【 化 2 8 】



30

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 と 1 - (2 - ヒドロキシ - エチル)
- イミダゾリジン - 2 - オンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m / z 4 1 5 [M + H] +

H P L C 保持時間 : 2 . 9 6 分 (分析条件 W)

40

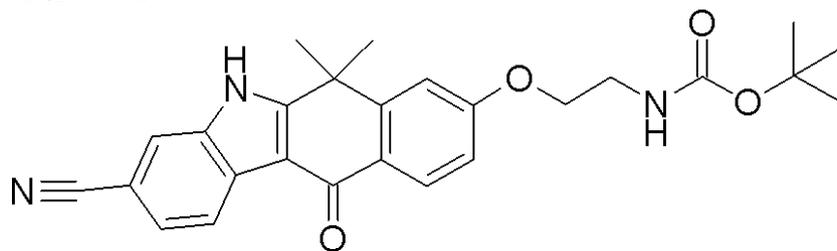
【 0 2 1 8 】

[製造例 1 5]

化合物 A 7 - 3

[2 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベ
ンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - エチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチ
ル エステル

【化29】



10

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

LCMS : m / z 346 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2.40 分 (分析条件 W)

【0219】

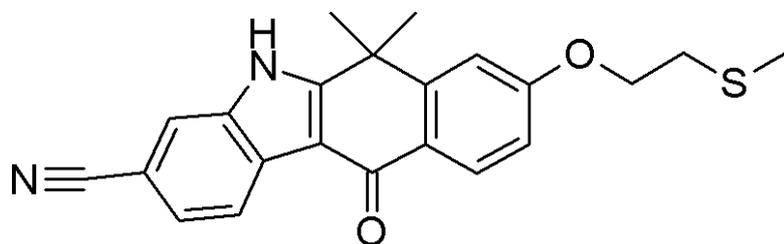
[製造例 16]

化合物 A 7 - 4

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

20

【化30】



30

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

LCMS : m / z 451 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 4.23 分 (分析条件 W)

【0220】

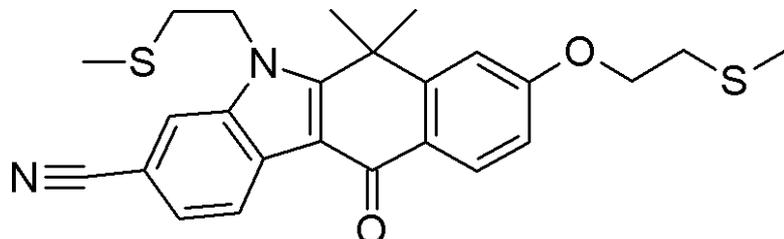
[製造例 17]

化合物 A 7 - 5

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

40

【化31】



50

化合物 A 7 - 4 の合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

LCMS : m/z 377 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.75 分 (分析条件 W)

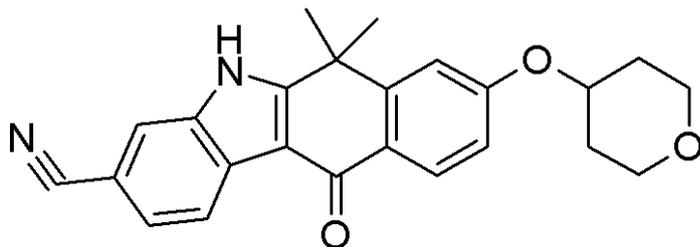
【0221】

[製造例 18]

化合物 A 7 - 6

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

【化32】



10

20

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

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.72 (1H, br. s), 8.32 (1H, d, 8.5 Hz), 8.15 (1H, d, 8.5 Hz), 8.01 (1H, s), 7.61 (1H, d, 8.5 Hz), 7.38 (1H, s), 7.15 (1H, d, 8.5 Hz), 4.86 - 4.81 (1H, m), 3.93 - 3.88 (2H, m), 3.58 - 3.52 (2H, m), 2.06 - 2.00 (2H, m), 1.85 (6H, s), 1.69 - 1.60 (2H, m)

LCMS : m/z 387 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.47 分 (分析条件 W)

30

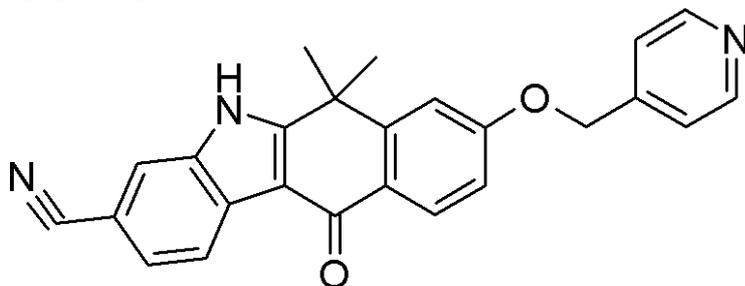
【0222】

[製造例 19]

化合物 A 7 - 7

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

【化33】



40

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 とピリジン - 4 - イル - メタノールより、標題化合物を合成した。

50

LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.56分 (分析条件W)

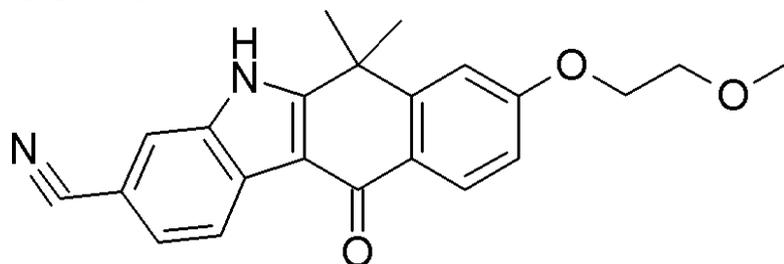
【0223】

[製造例20]

化合物A7-8

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

【化34】



10

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

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 11.69 (1H, br. s), 8.27 (1H, d, 7.9 Hz), 8.10 (1H, d, 8.5 Hz), 7.95 (1H, s), 7.55 (1H, d, 7.9 Hz), 7.32 (1H, d, 2.4 Hz), 7.05 (1H, d, 8.5 Hz), 4.22 (2H, t, 4.3 Hz), 3.67 (2H, t, 4.3 Hz), 1.72 (6H, s)

LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 3.38分 (分析条件W)

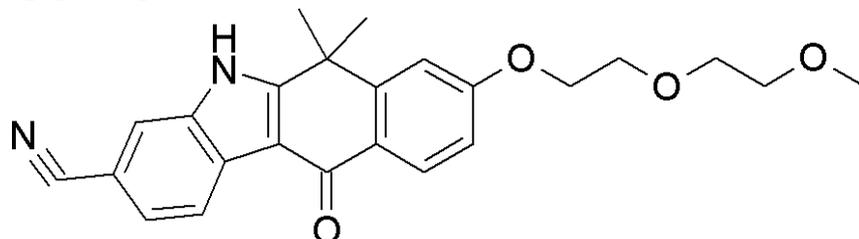
【0224】

[製造例21]

化合物A7-9

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

【化35】



40

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

LCMS: m/z 405 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 3.32分 (分析条件W)

【0225】

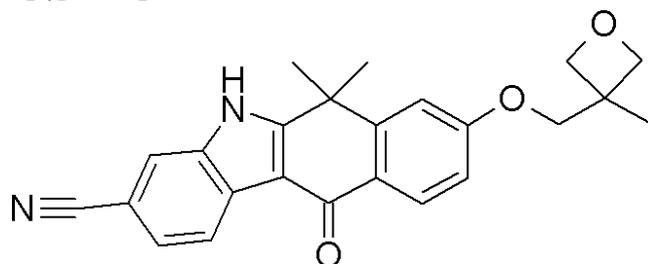
50

[製造例 2 2]

化合物 A 7 - 1 0

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

【化 3 6】



10

化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 と 3 - クロロメチル - 3 - メチルオキセタンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 387 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.23 分 (分析条件 S)

【0226】

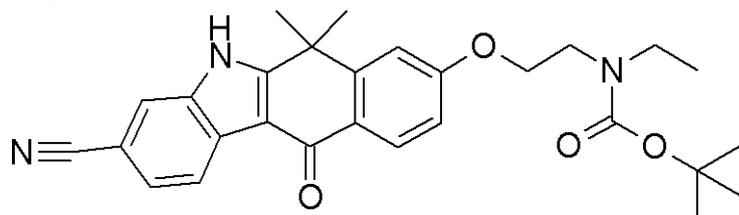
20

[製造例 2 3]

化合物 A 7 - 1 1 - 1

[2 - (3 - シアノ - 6, 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6, 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) エチル] エチル - カルバミン酸 tert - ブチル エステル

【化 3 7】



30

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

LCMS : m/z 474 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.93 分 (分析条件 U)

【0227】

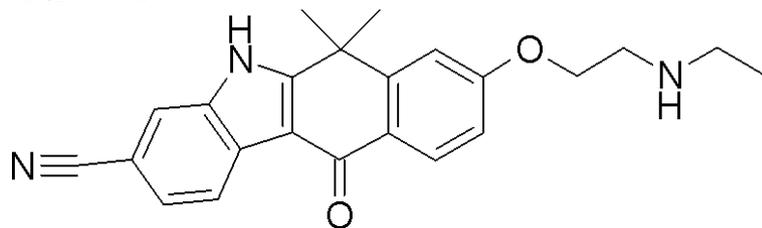
40

[製造例 2 4]

化合物 A 7 - 1 1 - 2

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

【化38】



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

LCMS : m/z 374 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.35 分 (分析条件 U)

10

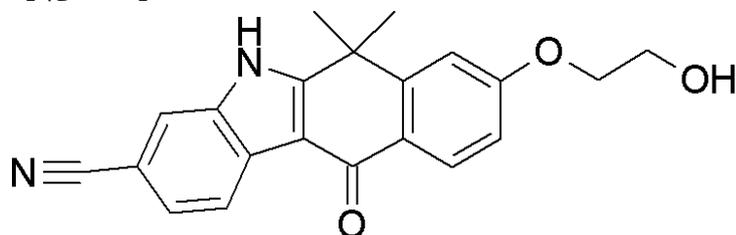
【0228】

[製造例 25]

化合物 A 7 - 1 2

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

【化39】



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

LCMS : m/z 437 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.93 分 (分析条件 U)

30

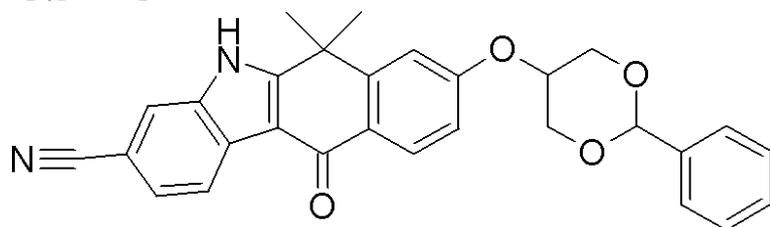
【0229】

[製造例 26]

化合物 A 7 - 1 3 - 1

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

【化40】



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

40

50

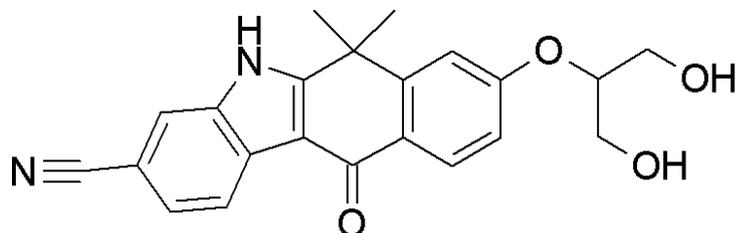
LCMS: m/z 465 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 4.10分 (分析条件W)

【0230】

[製造例27]

化合物A7-13-2

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



10

無水三塩化鉄(56mg、5当量)を6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(2-フェニル-[1,3]ジオキサン-5-イルオキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物A7-13-1、13mg、0.028mmol)のジクロロメタン(2mL)懸濁液に加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィーで精製し、標題化合物(7mg、46%)を得た。

20

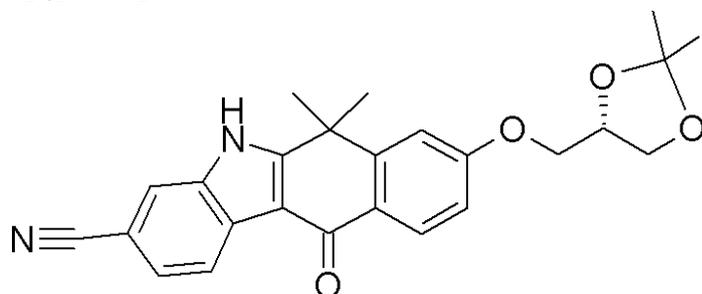
LCMS: m/z 377 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 2.70分 (分析条件W)

【0231】

[製造例28]

化合物A7-14-1

8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
 【化42】



40

化合物A7-17の合成法と同様の条件で、化合物A6とトルエン-4-スルホン酸(R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル エステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 417 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 3.47分 (分析条件Y)

50

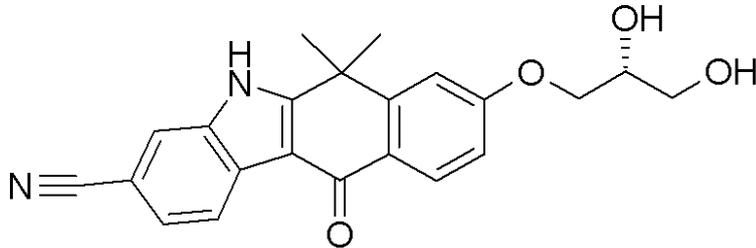
【0232】

[製造例29]

化合物A7-14-2

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

【化43】



10

8-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物A14-1、30mg、0.07mmol)のTHF/水溶液(4:1、1mL)にカンファースルホン酸(36mg、0.14mmol)を室温に加えた。38時間、室温で攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製し、標題化合物(白色固体、28mg、72%)を得た。

20

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) ppm; 12.7(s, 1H), 8.31(d, 1H, J=8.01Hz), 8.15(d, 1H, J=8.77Hz), 8.00(s, 1H), 7.60(d, 1H, J=8.01Hz), 7.12(s, 1H), 7.09(d, 1H, J=8.77Hz), 4.46(m, 1H), 4.15(m, 3H), 3.78(m, 1H), 1.76(s, 6H), 1.38(s, 3H), 1.32(s, 3H)

30

LCMS: m/z 377 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.80分(分析条件U)

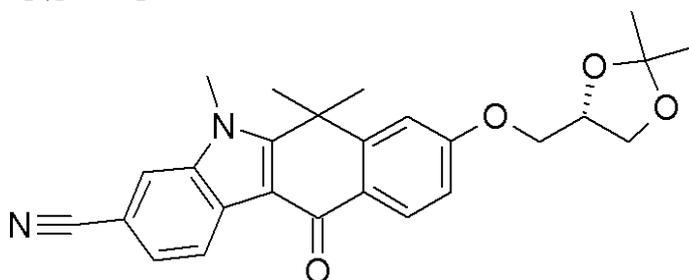
【0233】

[製造例30]

化合物A7-14-3

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

【化44】



40

50

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

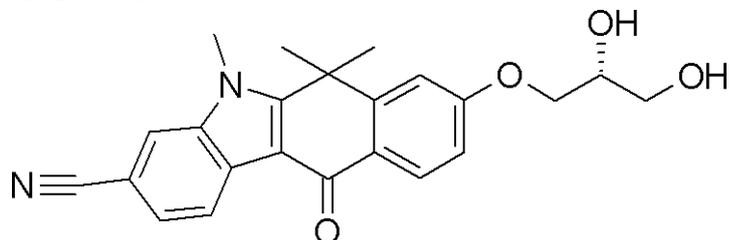
【 0 2 3 4 】

[製造例 3 1]

化合物 A 7 - 1 4 - 4

8 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 5 , 6 , 6 - トリメチル - 1 1 -
オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 4 5】



10

化合物 A 7 - 1 4 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 A 7 - 1 4 - 3 より標題化合物 (3 0 3 m g , 9 8 %) を合成した。

20

L C M S : m / z 4 8 4 [M + H] +

H P L C 保持時間 : 2 . 0 8 分 (分析条件 D)

【 0 2 3 5 】

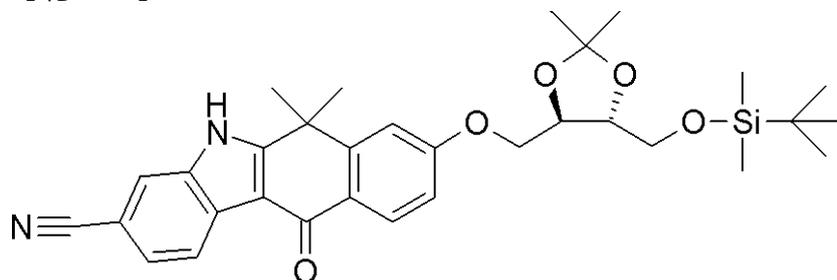
[製造例 3 2]

化合物 A 7 - 1 5 - 1

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

30

【化 4 6】



40

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

L C M S : m / z 5 1 6 [M + H] +

H P L C 保持時間 : 3 . 9 7 分 (分析条件 Y)

【 0 2 3 6 】

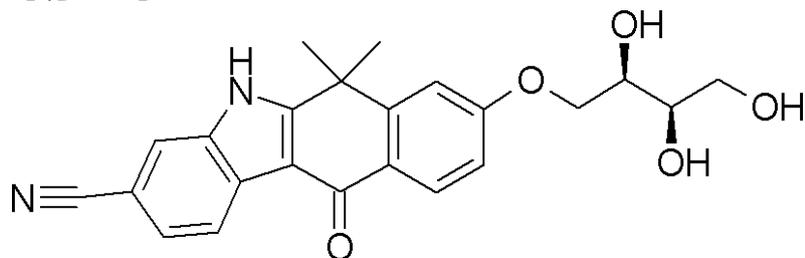
[製造例 3 3]

化合物 A 7 - 1 5 - 2

50

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-
-ブトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニト
リル

【化47】



10

化合物 A 7 - 1 4 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 A 7 - 1 5 - 1 より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 407 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.73 分 (分析条件 U)

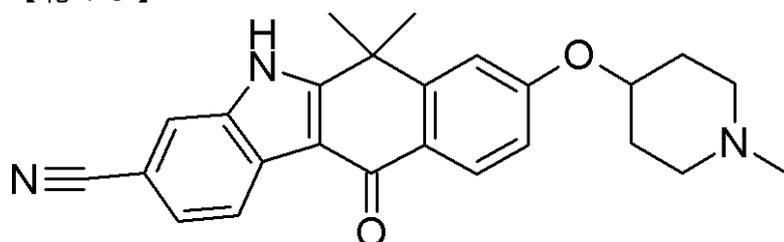
【0237】

[製造例 34]

化合物 A 7 - 1 6

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

【化48】



30

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

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.75 (1H, s),
8.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.14 (1H, d,
J = 9.8 Hz), 8.00 (1H, s), 7.60 (1H, d,
J = 7.9 Hz), 7.34 (1H, s), 7.11 (1H, d,
J = 9.1 Hz), 4.62 (1H, m), 2.64 (2H, m),
2.23 (2H, m), 2.21 (s, 3H), 1.99 (2H, m),
1.77 (s, 6H), 1.73 (2H, m).

LCMS: m/z 400 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.42 分 (分析条件 S)

40

【0238】

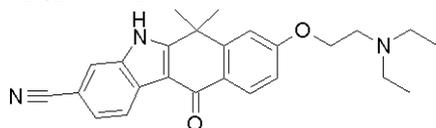
[製造例 35]

化合物 A 7 - 1 7

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

50

【化49】



8 - ヒドロキシ - 6、6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6、11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ
[b]カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物A6、25 mg、0.083 mmol)
)をN,N - ジメチルアセタミド (1 mL)に溶解し、2 - クロロエチルジエチルアミン 10
(16 mg、1.1当量)、炭酸セシウム (54 mg、2当量)を順に加え、100 で
4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し
、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物 (11
mg、32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.32 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.7$ Hz),
8.01 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.09 (1H, dd,
 $J = 8.7, 1.8$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.58 (4H,
q, $J = 7.0$ Hz), 1.78 (6H, s), 1.00 (6H, t, $J = 7.0$ Hz) 20

LCMS: m/z 402 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.52分 (分析条件W)

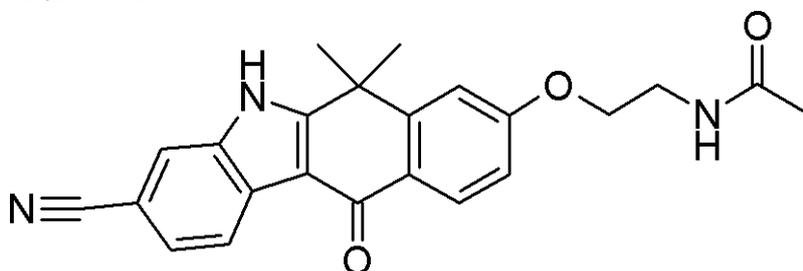
【0239】

[製造例36]

化合物A7-18

N - [2 - (3 - シアノ - 6、6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6、11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b]カルバゾール - 8 - イルオキシ) - エチル] - アセトアミド 30

【化50】



40

化合物A7-17の合成法と同様の条件で、化合物A6と2 - クロロエチルアセタミドより、
標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 388 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.91分 (分析条件W)

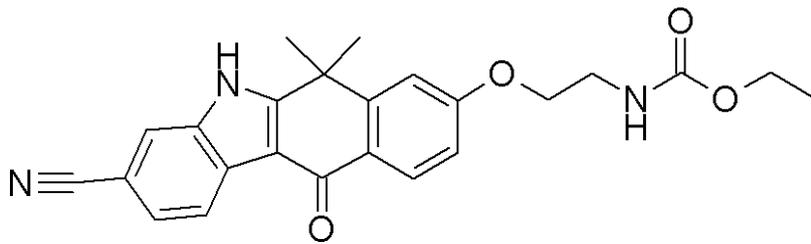
【0240】

[製造例37]

化合物A7-19

[2 - (3 - シアノ - 6、6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6、11 - ジヒドロ - 5H - ベ 50

ンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - エチル] - カルバミン酸エチルエステル
 【化 5 1】



10

化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 とエチル - 2 - クロロエチルカルバメートより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 418 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.35 分 (分析条件 W)

【0241】

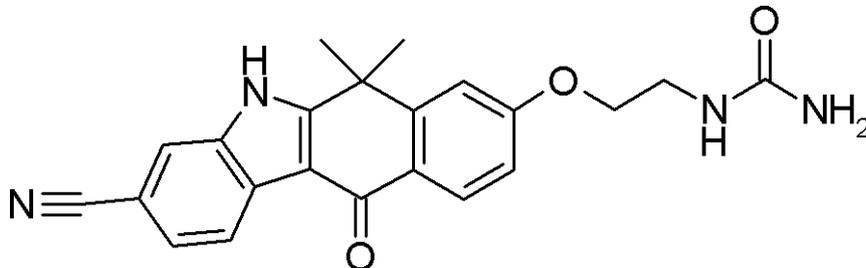
[製造例 38]

化合物 A 7 - 2 0

[2 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - エチル] - ウレア

20

【化 5 2】



30

化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 と 2 - クロロエチルウレアより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 399 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.80 分 (分析条件 W)

【0242】

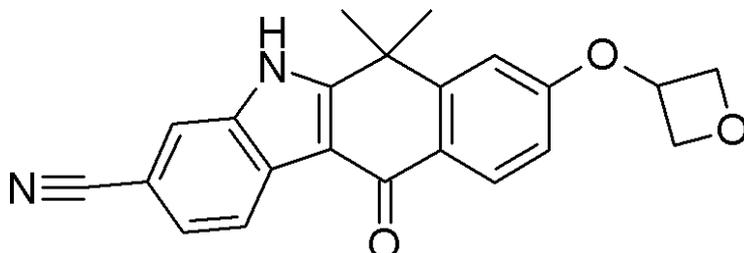
[製造例 39]

化合物 A 7 - 2 1

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

40

【化 5 3】



50

化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 とトルエン - 4 - スルホン酸オキセタン - 3 - イル エステルより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 359 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.00 分 (分析条件 S)

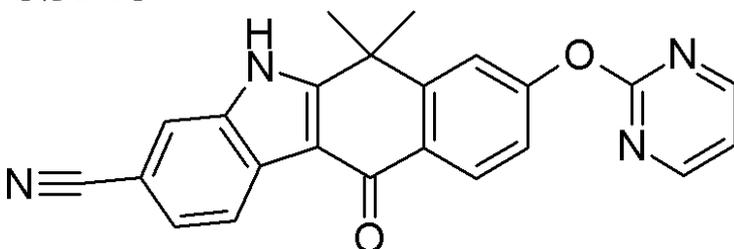
【0243】

[製造例 40]

化合物 A 7 - 2 2

6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - (ピリミジン - 2 - イルオキシ) - 6, 11 - ジ

ヒドロ - 5H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル



10

20

化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 と 2 - プロモピリミジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 381 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.00 分 (分析条件 S)

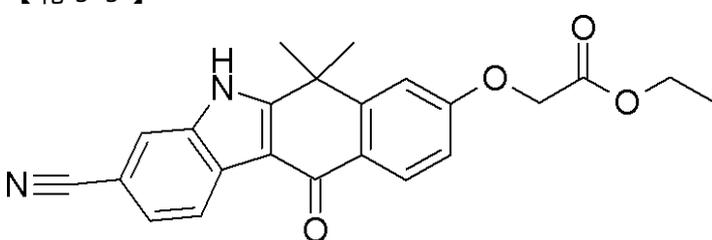
【0244】

[製造例 41]

化合物 A 7 - 2 3

(3 - シアノ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [

b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - 酢酸エチルエステル



【化 5 5】

30

40

化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 と 3 - クロロ - プロピオン酸エチルエステルより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 389 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.37 分 (分析条件 U)

【0245】

[製造例 42]

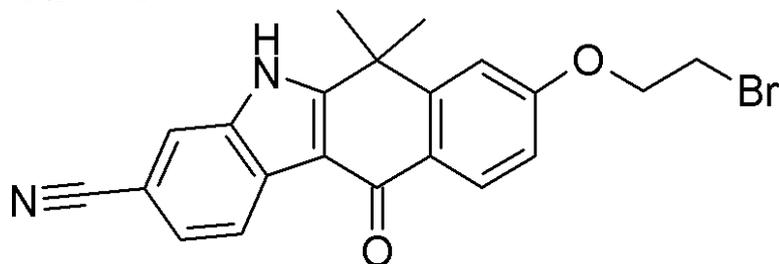
化合物 A 7 - 2 4

8 - (2 - プロモ - エトキシ) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ

- 5H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

50

【化56】



10

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

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

LCMS: m/z 409、411 [$M+H$] $^+$

HPLC 保持時間: 2.48 分 (分析条件 S)

20

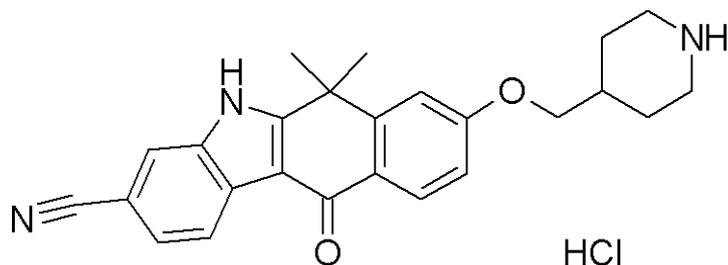
【0246】

[製造例43]

化合物 A 7 - 2 5

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

【化57】



30

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

40

得られた化合物に 4 N 塩酸ジオキサン溶液を冷却しながら加えた。室温で 2 時間攪拌した後、窒素気流で溶媒を除去し、ジエチルエーテルで洗浄した後、トルエンで共沸し、真空

50

下乾燥を行い濾取することにより、標題化合物 (79 mg) を得た。

LCMS: m/z 399 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.22分 (分析条件C)

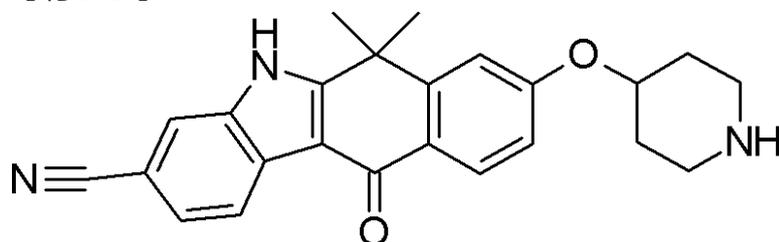
【0247】

[製造例44]

化合物A8-1

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

【化58】



10

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

20

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.38 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.27 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.67-4.76 (1H, m), 3.07-3.20 (2H, m), 2.77-2.87 (2H, m), 2.03-2.15 (2H, m), 1.80 (6H, s), 1.69-1.77 (2H, m)

30

LCMS: m/z 386 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.51分 (分析条件W)

【0248】

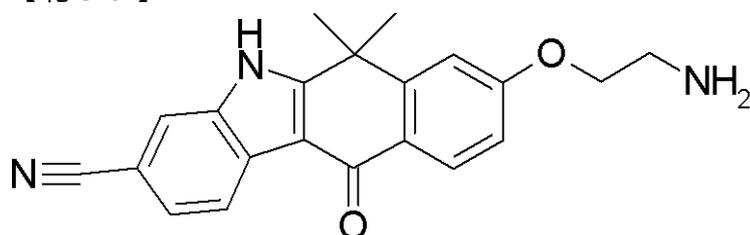
[製造例45]

化合物A8-2

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

40

【化59】



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

50

LCMS: m/z 346 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.40分 (分析条件W)

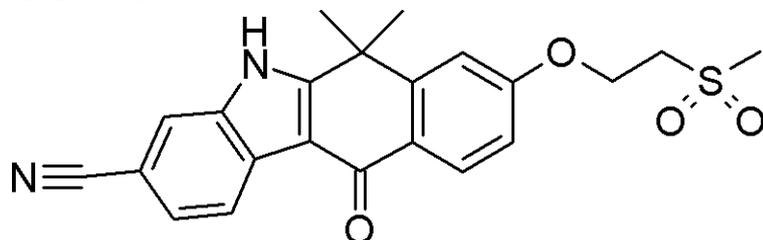
【0249】

[製造例46]

化合物A8-3

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

【化60】



10

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

LCMS: m/z 409 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 3.13分 (分析条件W)

20

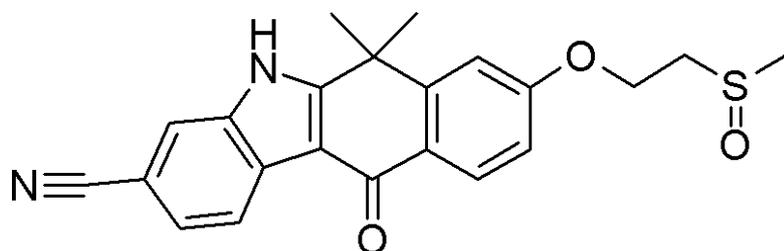
【0250】

[製造例47]

化合物A8-4

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

【化61】



30

化合物A8-3を合成した際の副生成物として、標題化合物を得た。

LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.87分 (分析条件W)

40

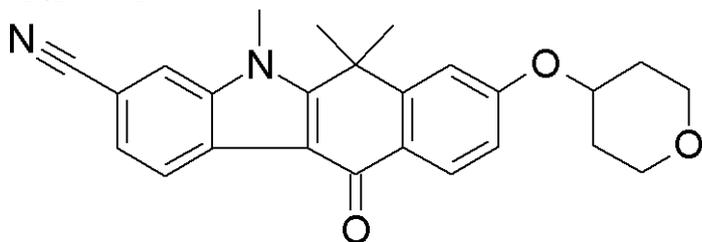
【0251】

[製造例48]

化合物A8-5

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

【化62】



10

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

LCMS: m/z 401 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.72 分 (分析条件 S)

【0252】

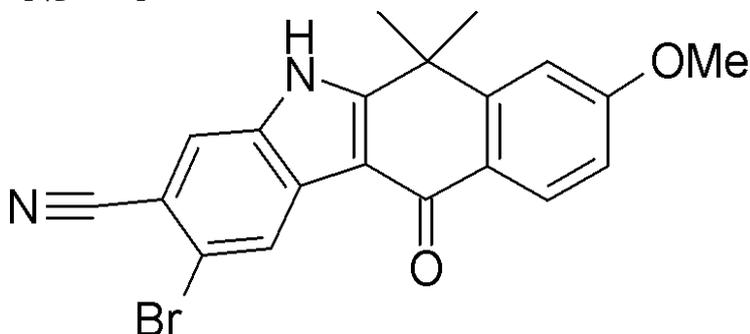
[製造例 49]

化合物 A 8 - 6 - 1

2 - プロモ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5

H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化63】



20

30

8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 A 5 - 2、50 mg、0.158 mmol) を CH₃CN (1 mL) に溶解し、NBS (56 mg、2 等量) を加え、80 で一昼夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣に MeOH を加え、溶け残った固体を濾取することで目的物 (黄色粉末、20 mg、38%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 12.92 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.14 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 3.92 (3H, s), 1.78 (6H, s).

LCMS: m/z 395、397 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.57 分 (分析条件 S)

40

【0253】

[製造例 50]

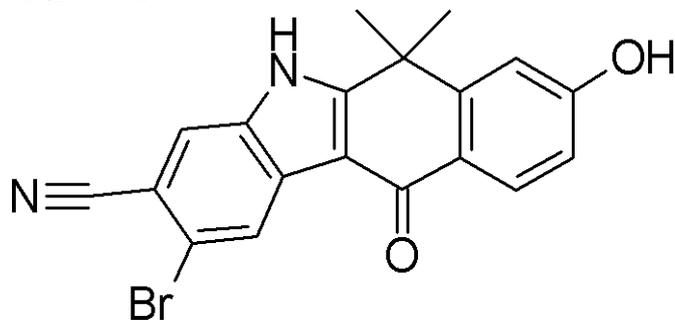
化合物 A 8 - 6 - 2

2 - プロモ - 8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ -

5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

50

【化64】



10

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

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

LCMS: m/z 381、383 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.10分 (分析条件S)

【0254】

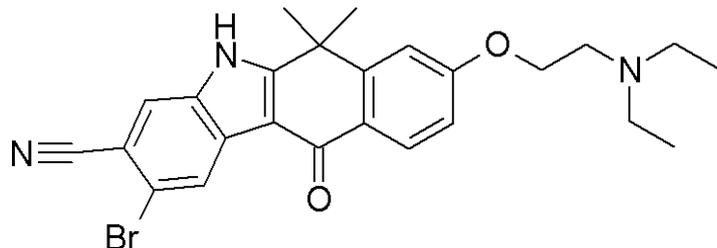
20

[製造例51]

化合物A8-6-3

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

【化65】



30

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

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD $_3$ OD) : 8.53 (1H, d, $J = 0.5$ Hz),
8.20 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 0.5$ Hz),
7.28 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz),
4.24 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.96 (2H, t, $J = 5.7$ Hz),
2.70 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 1.79 (6H, s),
1.12 (6H, t, $J = 7.2$ Hz).

40

LCMS: m/z 480、482 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 1.73分 (分析条件S)

【0255】

[製造例52]

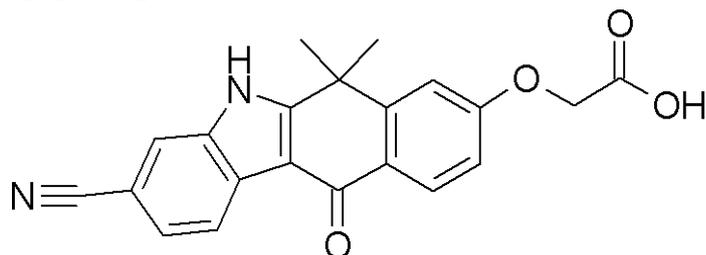
化合物A8-7

(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[

50

b]カルバゾール-8-イルオキシ)-酢酸

【化66】



10

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

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

20

LCMS: m/z 361 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.97分(分析条件U)

【0256】

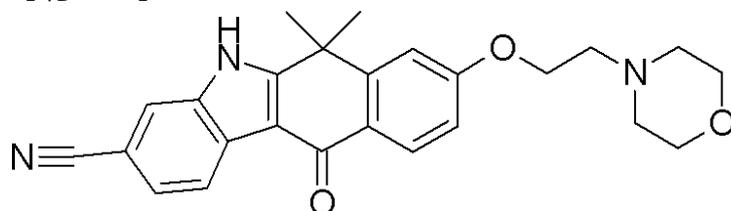
[製造例53]

化合物A8-8

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

30

【化67】



化合物A8-17の合成法と同様の条件で、化合物A7-24とモルホリンより、標題化合物を合成した。

40

¹H-NMR(500MHz, CD₃OD+CDCl₃) ppm; 8.4(d, 1H, J=8.2Hz), 8.3(d, 1H, J=8.7Hz), 7.8(s, 1H), 7.5(dd, 1H, J=1.1Hz, J=8.2Hz), 7.2(d, 1H, J=2.3Hz), 7.0(dd, 1H, J=2.2Hz, J=8.7Hz), 4.2(t, 2H, J=5.3Hz), 3.7(t, 4H, J=4.5Hz), 2.9(t, 2H, J=5.3Hz), 2.6(t, 4H, J=4.5Hz), 1.8(s, 6H)

LCMS: m/z 416 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.40分(分析条件U)

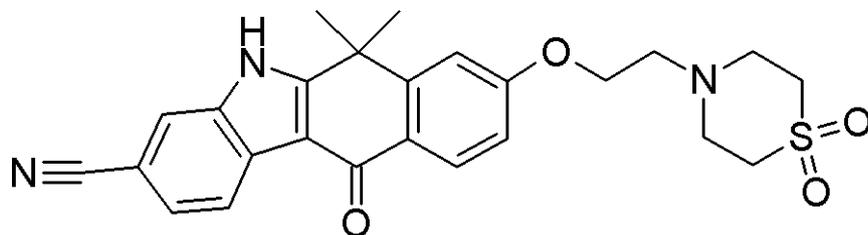
50

【 0 2 5 7 】

[製造例 5 4]

化合物 A 8 - 9

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



10

化合物 A 7 - 1 7 の合成と同様の手法で、化合物 A 7 - 2 4 とチオモルホリン - 1 , 1 - ジオキシドより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) : 12.72 (1 H , s) , 8.31 (1 H , d , 8.5 Hz) , 8.15 (1 H , d , 8.5 Hz) , 8.00 (1 H , s) , 7.60 (1 H , d , 8.5 Hz) , 7.36 (1 H , d , 1.8 Hz) , 7.10 (1 H , d d , 1.8 , 8.5) , 4.25 (2 H , t , 5.5 Hz) , 3.06 - 3.33 (8 H , m) , 2.97 (2 H , t , 5.5) , 1.77 (6 H , s)

20

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

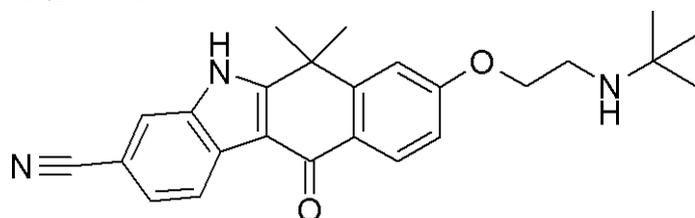
HPLC 保持時間 : 2.70 分 (分析条件 W)

【 0 2 5 8 】

[製造例 5 5]

化合物 A 8 - 1 0

8 - (2 - tert - ブチルアミノ - エトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6
, 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル
 【 化 6 9 】



30

40

化合物 A 7 - 1 7 の合成と同様の手法で、化合物 A 7 - 2 4 と tert - ブチルアミンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , DMSO - d_6) : 12.71 (1 H , s) , 8.32 (1 H , d , 7.9 Hz) , 8.15 (1 H , d , 9.1 Hz) , 8.07 (1 H , d , 1.8 Hz) , 7.60 (1 H , d d , 1.8 , 7.9 Hz) , 7.35 (1 H , d , 2.4 Hz) , 7.09 (1 H , d d , 2.4 , 9.1 Hz) , 4.16 (2 H , t , 6.1 Hz) , 2.91 (2 H , t , 6.1 Hz) , 1.77 (6 H , s) , 1.08 (9 H , s)

50

LCMS: m/z 402 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 2.55分 (分析条件W)

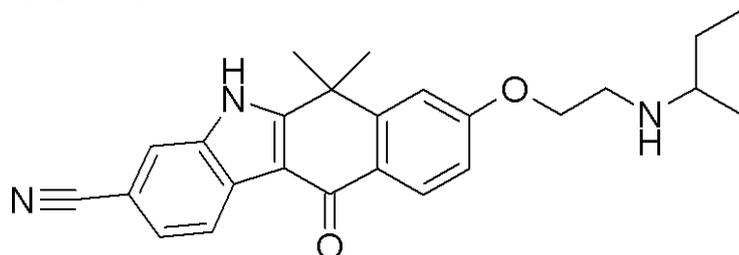
【0259】

[製造例56]

化合物A8-11

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

【化70】



10

化合物A8-17の合成法と同様の条件で、化合物A7-24とsec-ブチルアミンより、標題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 402 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 1.88分 (分析条件U)

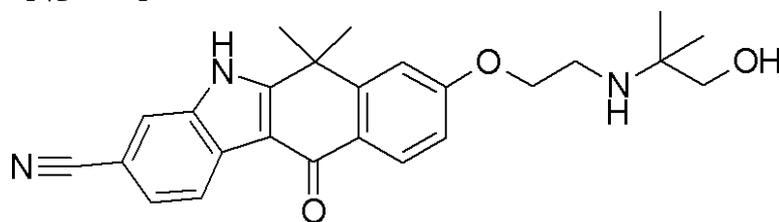
【0260】

[製造例57]

化合物A8-12

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

【化71】



30

化合物A8-17の合成法と同様の条件で、化合物A7-24と2-アミノ-2-メチル-プロパン-1-オールより、標題化合物を合成した。

40

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) ppm; 12.65 (brs, 1H), 8.31 (d, 1H, J=8.0Hz), 8.15 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.99 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.34 (d, 1H, J=2.3Hz), 7.08 (dd, 1H, J=2.2Hz, J=8.8Hz), 4.58 (brs, 1H), 4.16 (t, 2H, J=5.7Hz), 3.20 (s, 2H), 2.88 (t, 2H, J=5.7Hz), 1.76 (s, 6H), 0.97 (s, 6H),

LCMS: m/z 418 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.47分 (分析条件U)

50

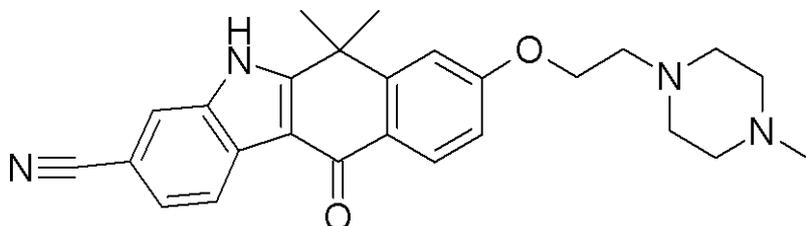
【0261】

[製造例58]

化合物A8-13

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

【化72】



10

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

LCMS: m/z 443 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.68分 (分析条件U)

20

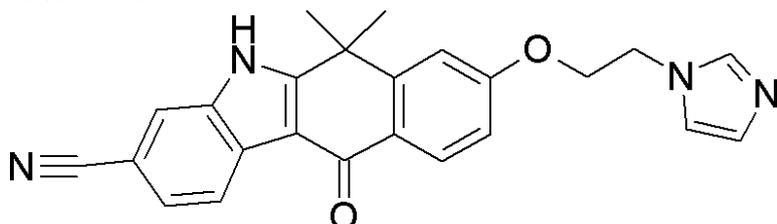
【0262】

[製造例59]

化合物A8-14

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

【化73】



30

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

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm; 12.71 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.99 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.91 (s, 1H), 4.20 (s, 4H), 1.76 (s, 6H)

40

LCMS: m/z 387 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.77分 (分析条件U)

【0263】

[製造例60]

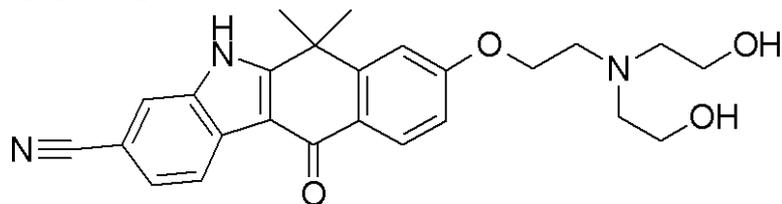
化合物A8-15

8 - { 2 - [ビス - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミノ] - エトキシ } - 6 , 6 - ジメ
チル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カル

50

ポニトリル

【化74】



10

化合物 A 7 - 1 7 の合成と同様の手法で、化合物 A 7 - 2 4 と 2 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - エタノールより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 434 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.40 分 (分析条件 U)

【0264】

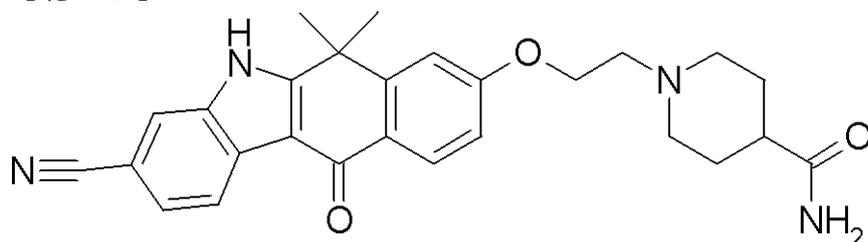
[製造例 6 1]

化合物 A 8 - 1 6

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

20

【化75】



30

化合物 A 8 - 1 7 と同様の条件で、化合物 A 7 - 2 4 とピペリジン - 4 - カルボン酸アミドより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 457 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.28 分 (分析条件 S)

【0265】

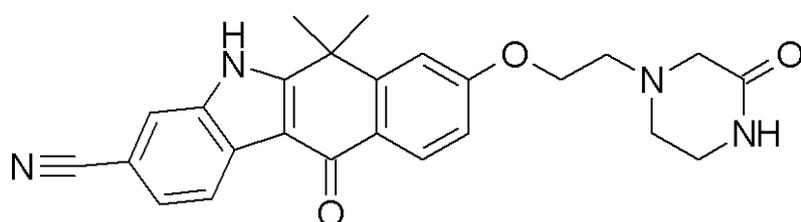
[製造例 6 2]

化合物 A 8 - 1 7

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

40

【化76】



50

8 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 A 7 - 24、30 mg、0.07 mmol) の DMF 溶液 (5 mL) に、ピペラジン - 2 - オン (44.9 mg、0.35 mmol) と N,N - ジイソプロピルエチルアミン (0.061 mL、0.35 mmol) を室温で加え、80 で 18 時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を分取 TLC (ジクロロメタン / メタノール) で精製し、標題化合物 (白色固体、24 mg、80%) を得た。

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

LCMS: m/z 429 [M + H]⁺

HPLC 保持時間: 1.29 分 (分析条件 S)

10

20

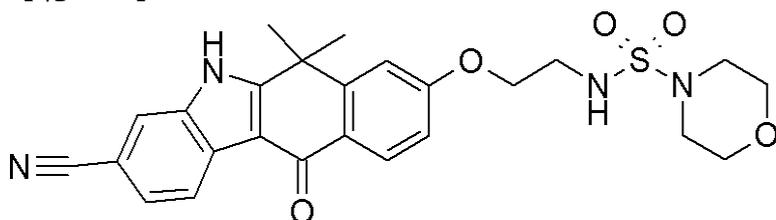
【 0266 】

[製造例 63]

化合物 A 8 - 18

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

【 化 77 】



30

化合物 C 1 - 2 合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

LCMS: m/z 495 [M + H]⁺

HPLC 保持時間: 2.00 分 (分析条件 S)

【 0267 】

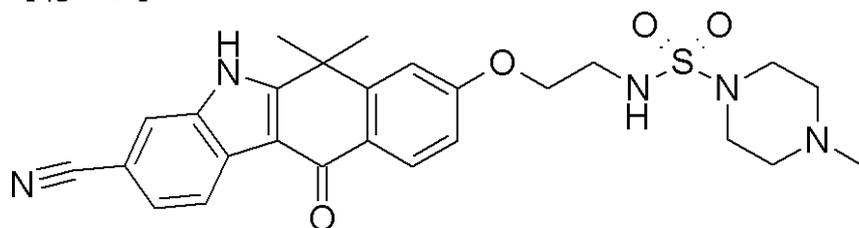
[製造例 64]

化合物 A 8 - 19

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

40

【化78】



化合物 C 1 - 4 合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

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

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

HPLC 保持時間: 1.43分 (分析条件 S)

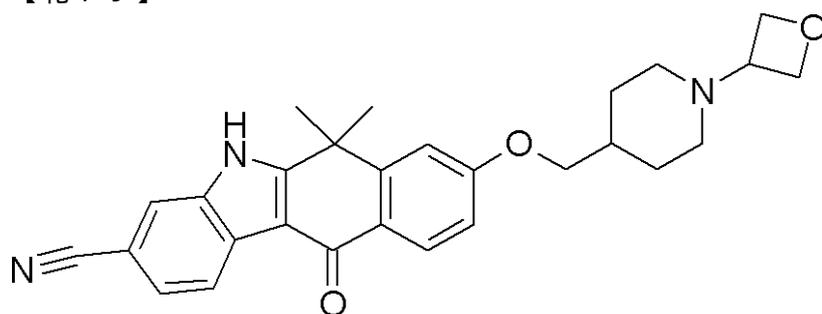
【0268】

[製造例65]

化合物 A 8 - 20

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

【化79】



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

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

HPLC 保持時間: 2.78分 (分析条件 C)

【0269】

[製造例66]

10

20

30

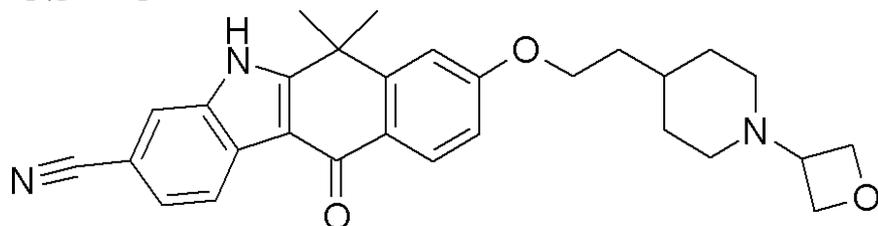
40

50

化合物 A 8 - 2 1

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

【化 8 0】



10

化合物 A 7 - 2 5、A 8 - 2 0 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 と 4 - (2 - ヒドロ
 キシ - エチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステルより、標題
 化合物 (1 5 m g) を合成した。

LCMS : m / z 4 7 0 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 8 5 分 (分析条件 C)

【 0 2 7 0 】

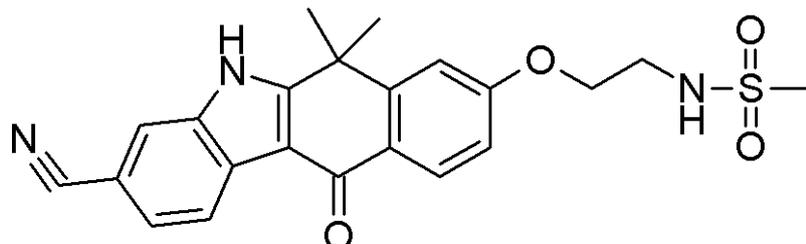
20

[製造例 6 7]

化合物 A 9 - 1

N - [2 - (3 - シアノ - 6, 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6, 1 1 - ジヒドロ - 5 H
 - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - エチル] - メタンスルホンアミド

【化 8 1】



30

8 - (2 - アミノ - エトキシ) - 6, 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6, 1 1 - ジヒドロ
 - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリルのトリフルオロ酢酸塩 (化合物
 A 8 - 2、1 9 m g、0 . 0 4 4 m m o l) をジクロロメタン (0 . 5 m L) に懸濁し、
 ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 1 5 7 m L、2 当量)、塩化メタンスルホニル (0
 . 0 0 3 4 m L、1 等量) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジクロロ
 メタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾
 去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル 1 0
 0 %) で分離し、目的物 (5 . 5 m g、2 9 %) を得た。

40

¹H - NMR (4 0 0 M H z、DMSO - d₆) : 8 . 4 7 (1 H, d, J
 = 8 . 2 H z), 8 . 3 2 (1 H, d, J = 8 . 7 H z), 8 .
 1 6 (1 H, s), 7 . 7 6 (1 H, d, J = 8 . 2 H z), 7 .
 5 3 - 7 . 4 6 (2 H, m), 7 . 2 6 (1 H, d, J = 8 . 7 H z
), 4 . 3 9 - 4 . 3 3 (2 H, m), 3 . 5 8 - 3 . 5 1 (2 H, m),
 3 . 1 2 (3 H, s), 1 . 9 3 (6 H, s)

LCMS : m / z 4 2 4 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 3 . 1 0 分 (分析条件 W)

50

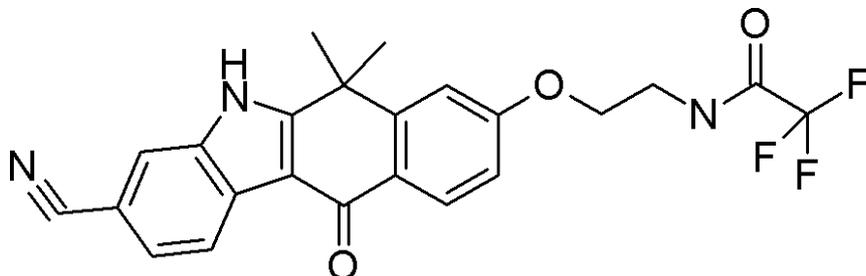
【 0 2 7 1 】

[製造例 6 8]

化合物 A 9 - 2

N - [2 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H
- ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - エチル] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ
- アセトアミド]

【 化 8 2 】



10

化合物 A 9 - 1 の合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

LCMS: m/z 442 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.45 分 (分析条件 W)

20

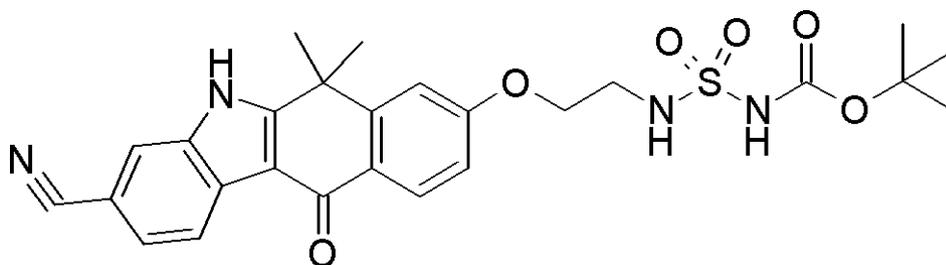
【 0 2 7 2 】

[製造例 6 9]

化合物 A 9 - 3 - 1

8 - { 2 - (tert - ブチルオキシカルボニルアミノスルホニル) アミノ - エトキシ }
- 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾ
ール - 3 - カルボニトリル

【 化 8 3 】



30

8 - (2 - アミノ - エトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ
 - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリルのトリフルオロ酢酸塩 (化合物
 A 8 - 2 、 2 0 m g 、 0 . 0 4 4 m m o l) をピリジン (0 . 5 m L) に溶解し、N - (tert -
 ブトキシカルボニル) - N - [4 - (ジメチルアザニウミリデン) - 1 , 4 -
 ジヒドロピリジン - 1 - イルスルホニル] アザニド (1 3 . 5 m g 、 1 当量) を加え、室
 温で 1 4 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、
 有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリ
 カゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) で分離し、標題化合物 (1 6 . 1 m g 、 6
 8 %) を得た。

40

¹H - NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) : 1 2 . 7 4 (1 H , s) ,
 1 0 . 9 4 (1 H , s) , 8 . 3 3 (1 H , d , J = 8 . 5 H z)
 , 8 . 1 6 (1 H , d , J = 9 . 1 H z) , 8 . 0 2 (1 H , s)

50

, 7.84 (1H, br. s), 7.62 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.36 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.24 - 4.18 (2H, m), 1.78 (6H, s), 1.32 (9H, s)

LCMS: m/z 525 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.48分 (分析条件W)

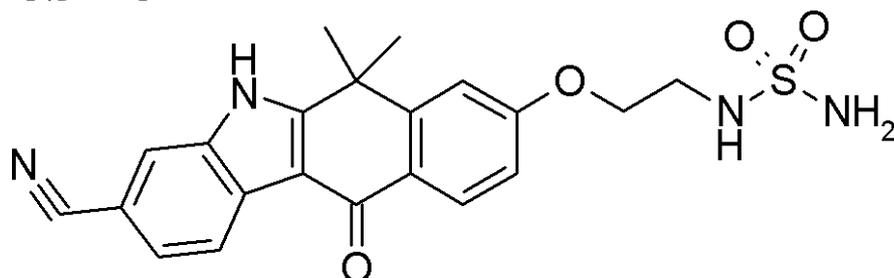
【0273】

[製造例70]

化合物A9-3-2

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

【化84】



10

20

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

LCMS: m/z 425 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.95分 (分析条件W)

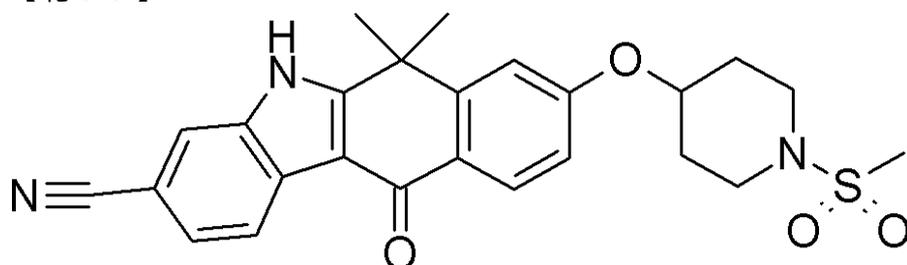
【0274】

[製造例71]

化合物A9-4

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

【化85】



30

40

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

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) : 12.72 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.38 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.81 (1H, s), 3.39 - 3.38 (

50

2 H, m), 3.19 - 3.13 (2 H, m), 2.93 (3 H, s),
2.11 - 2.04 (2 H, m), 1.83 - 1.75 (8 H, m).

LCMS: m/z 464 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.41分 (分析条件U)

【0275】

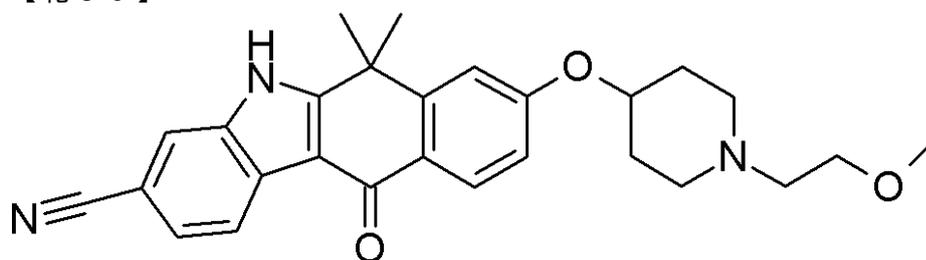
[製造例72]

化合物A9-5

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

10

【化86】



20

化合物A9-1の合成法と同様の条件で、化合物A8-1と1-ブromo-2-メトキシ-エタンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.48 - 8.53 (1 H, m), 8.32 - 8.38 (1 H, m), 7.74 - 7.77 (1 H, m), 7.50 - 7.55 (1 H, m), 7.07 - 7.10 (1 H, m), 6.95 - 7.00 (1 H, m), 4.43 - 4.51 (1 H, m), 3.53 (2 H, t, J = 5.6 Hz), 3.36 (3 H, s), 2.77 - 2.87 (2 H, m), 2.62 (2 H, t, J = 5.6 Hz), 2.35 - 2.47 (2 H, m), 2.02 - 2.12 (2 H, m), 1.78 - 1.95 (2 H, m), 1.82 (6 H, s).

30

LCMS: m/z 444 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.00分 (分析条件U)

【0276】

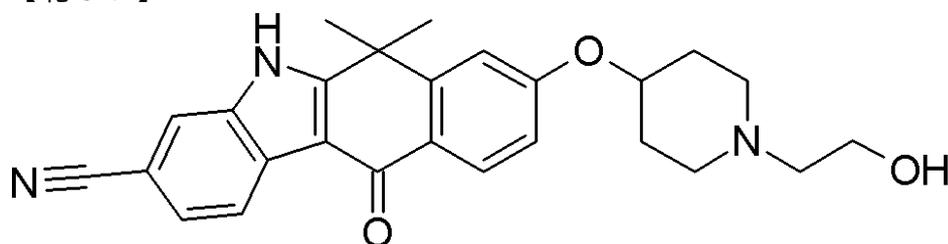
[製造例73]

化合物A9-6-2

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

40

【化87】



50

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

LCMS : m/z 430 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.45 分 (分析条件 S)

【 0 2 7 7 】

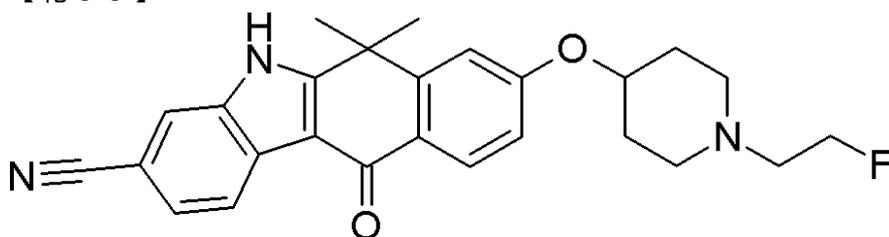
[製造例 7 4]

化合物 A 9 - 7

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

10

【 化 8 8 】



20

化合物 A 7 - 17 の合成と同様の手法で、化合物 A 8 - 1 とメタンスルホン酸 2 - フルオロエチルエステルより、標題化合物を合成した。

¹H - NMR (300 MHz , DMSO - d₆) : 1.67 (2 H , m) , 1.76 (6 H , s) , 2.01 (2 H , m) , 2.37 (2 H , t , 11.0 Hz) , 2.61 (1 H , t , 4.20 Hz) , 2.70 (1 H , t , 4.58) , 2.78 (2 H , m) , 4.46 (1 H , t , 4.58 Hz) , 4.62 (2 H , t , 5.34 Hz) , 7.10 (1 H , dd , 9.16 Hz , 2.29 Hz) , 7.34 (1 H , bs , 1.53 Hz) , 7.60 (1 H , dd , 8.40 Hz , 1.53 Hz) , 7.99 (1 H , s) , 8.13 (1 H , d , 8.39 Hz) , 8.30 (1 H , d , 8.39 Hz) , 12.7 (1 H , s) .

30

LCMS : m/z 432 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.52 分 (分析条件 S)

【 0 2 7 8 】

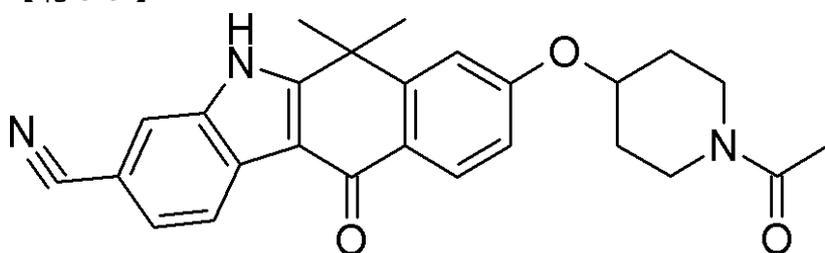
[製造例 7 5]

化合物 A 9 - 8

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

40

【 化 8 9 】



50

化合物 A 7 - 1 7 の合成と同様の手法で、化合物 A 8 - 1 と塩化アセチルより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 428 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.91 分 (分析条件 S)

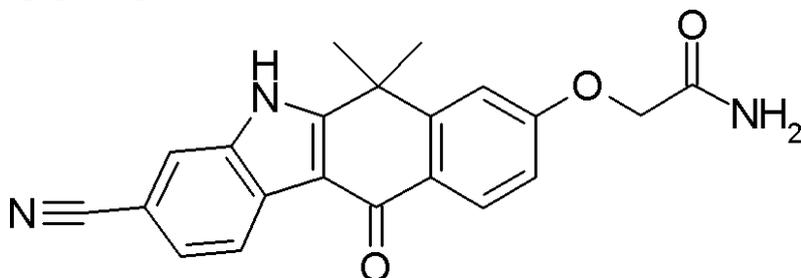
【0279】

[製造例 76]

化合物 A 9 - 9

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

【化 9 0】



10

20

化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 A 6 と 2 - ブロモ - アセトアミドより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 360 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.83 分 (分析条件 U)

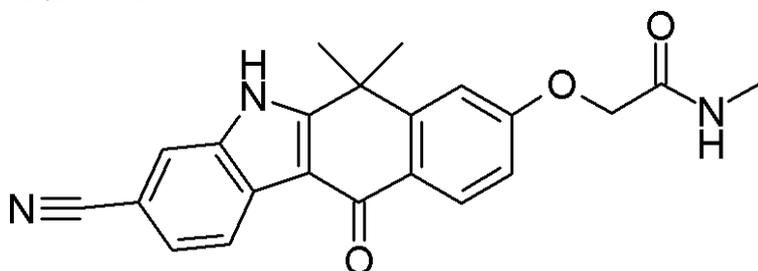
【0280】

[製造例 77]

化合物 A 9 - 1 0

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

【化 9 1】



30

40

(3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - 酢酸 (化合物 A 8 - 7 、 3 0 m g 、 0 . 0 8 3 8 m m o l) 、 メチルアミン塩酸塩 (2 8 . 1 m g 、 0 . 4 1 7 m m o l) 、 E D C (3 2 m g 、 0 . 1 6 7 m m o l) 、 H O B T (0 . 0 2 3 m g 、 0 . 1 6 7 m m o l) を D M F (1 m L) に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 4 5 m L 、 0 . 8 3 3 m m o l) を室温で加えた。室温で 1 8 時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をジクロロメタンに溶解させ、ジエチルエーテルを加え、析出してきた標題化合物 (白色固体、19.7 mg、63%) を得た。

50

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

LCMS: m/z 374 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.43分 (分析条件U)

10

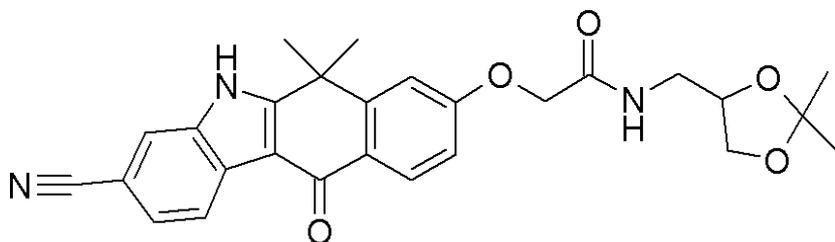
【0281】

[製造例78]

化合物A9-11

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

【化92】



20

化合物A9-10の合成法と同様の条件で、化合物A8-7とC-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-メチルアミンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 474 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.20分 (分析条件U)

30

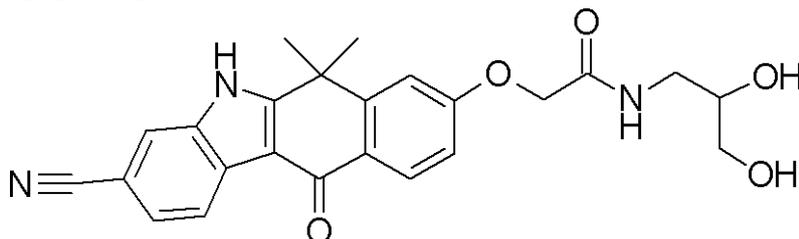
【0282】

[製造例79]

化合物A9-12

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

【化93】



40

化合物A7-14-2の合成法と同様の条件で、A9-11より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 434 $[\text{M} + \text{H}]^+$

50

HPLC 保持時間： 1.72分 (分析条件U)

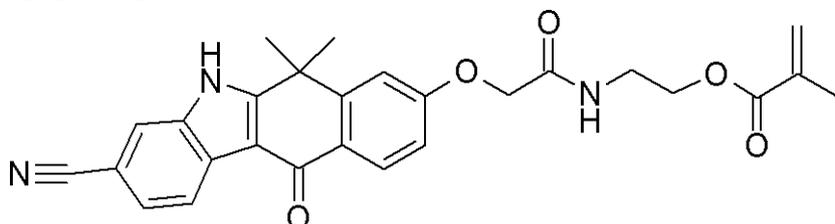
【0283】

[製造例80]

化合物A9-13

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

【化94】



10

化合物A9-10の合成法と同様の条件で、化合物A8-7と2-メチル-アクリル酸 2-アミノ-エチル エステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 472 [M+H]⁺

20

HPLC 保持時間： 3.30分 (分析条件U)

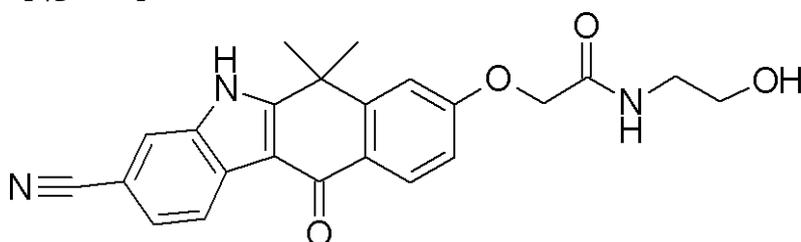
【0284】

[製造例81]

化合物A9-14

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

【化95】



30

2-メチル-アクリル酸 2-[2-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-アセチルアミノ]-エチル エステル (化合物A9-13、40mg、0.085mmol) をメタノール(2mL)、水(2mL)の混合溶媒に溶解させ、水酸化カリウム(48mg、0.85mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。1規定塩酸で中和後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をアミノシリカゲルで精製し、標題化合物(白色固体、8.9mg、26%)を得た。

40

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

50

H), 3.48 (dd, 2H, J = 12.0 Hz, 6.0 Hz), 3.26 (dd, 2H, J = 12.0 Hz, 6.0 Hz), 1.76 (s, 6H)

LCMS: m/z 404 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.83分 (分析条件U)

【0285】

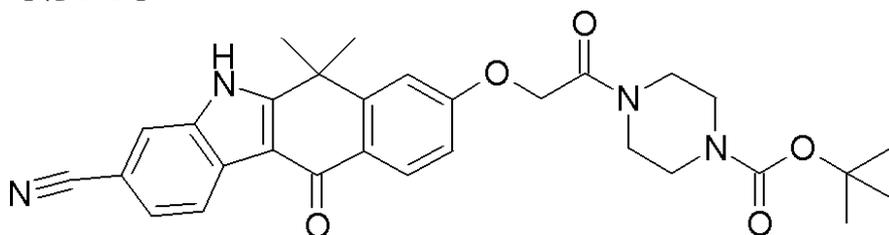
[製造例82]

化合物A9-15-1

4-[2-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-アセチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

10

【化96】



20

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

LCMS: m/z 527, 471, 427 [M-H]⁻

HPLC 保持時間: 2.77分 (分析条件C)

【0286】

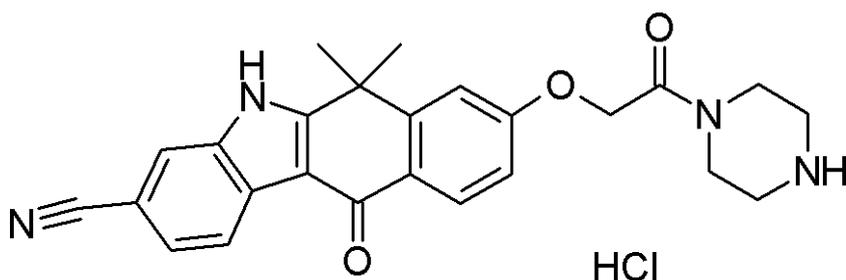
[製造例83]

化合物A9-15-2

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

30

【化97】



40

4-[2-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-アセチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル(化合物A9-15-1、20mg)に4N塩酸ジオキサン溶液(1ml)を加え、10 (水浴)で4時間攪拌した。反応溶液に水を加え、

50

生じた沈殿物を濾取し、乾燥することで、標題化合物 (1 5 m g 、 白色粉末) を得た。

LCMS : m/z 429 [M+H]⁺

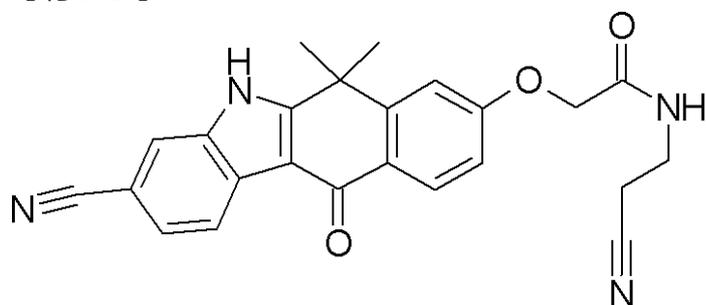
HPLC 保持時間 : 0.81分 (分析条件 I)

【0287】

[製造例 84]

化合物 A9-16

2 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - N - (2 - シアノ - エチル) - アセトアミド
【化 9 8】



10

20

(3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - 酢酸 (化合物 A 8 - 7 、 30 m g 、 0.083 mmol) 、 3 - アミノプロピオニトリル (12 m g 、 2 当量) 、 HOBt (30 m g 、 3 当量) を 0.5 ml の DMF に溶解し、EDC (48 m g 、 3 当量) を加えた。室温で一晩攪拌した後、溶媒を減圧下除去し、残渣を分取 TLC にて精製を行い、23 mg の目的物を得た。

LCMS : m/z 411 [M+H]⁺

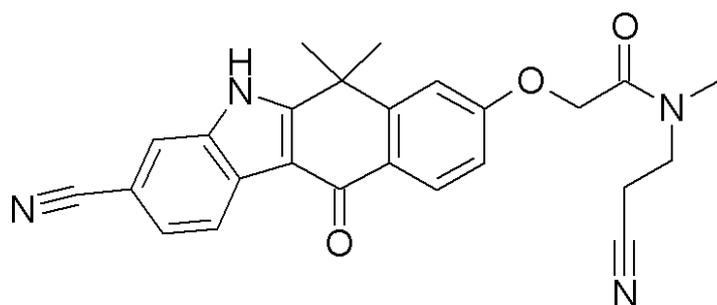
HPLC 保持時間 : 2.27分 (分析条件 C)

【0288】

[製造例 85]

化合物 A9-17

2 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - N - (2 - シアノ - エチル) - N - メチル - アセトアミド
【化 9 9】



40

(3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - 酢酸 (化合物 A 8 - 7 、 30 m g 、 0.083 mmol) 、 N - メチル - 3 - アミノプロピオニトリル (14 m g 、 2 当量) 、 HOBt (30 m g 、 3 当量) を 0.5 ml の DMF に溶解し、EDC (48 m g 、 3 当量)

50

を加えた。室温で一晩攪拌した後、溶媒を減圧下除去し、残渣を分取TLCにて精製を行い、7mgの目的物を得た。

LCMS: m/z 411 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.33分 (分析条件C)

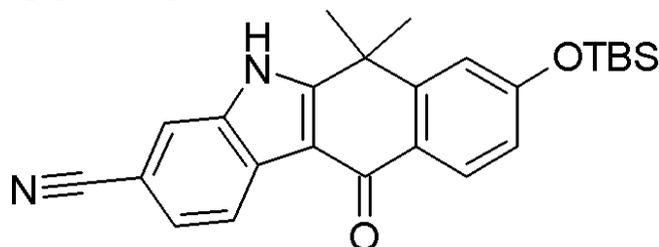
【0289】

[製造例86]

化合物A10

8-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化100】



10

20

8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物A6、100mg、0.331mmol)、イミダゾール(67.5mg、3当量)、tert-ブチルククロジメチルシラン(92.4mg、1.5当量)のDMF溶液を室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、tert-ブチルメチルエーテルで抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、目的物(白色固体、170mg、100%)を得た。

LCMS: m/z 417 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.38分 (分析条件S)

30

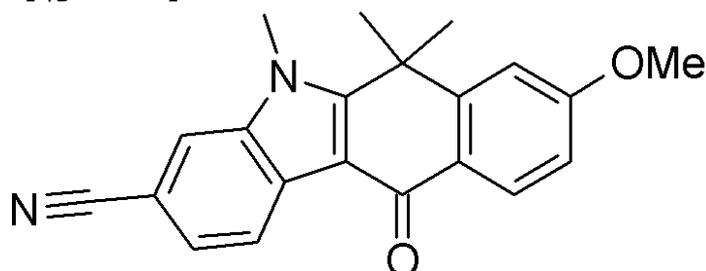
【0290】

[製造例87]

化合物A10-1

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

【化101】



40

トリフェニルホスフィン(260mg、3当量)のTHF溶液にアゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル(0.195ml、3当量)を加え、室温で1時間攪拌し、8-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物A10、13

50

8 mg、0.331 mmol)、メタノール(1 ml)を加えて終夜攪拌した。反応液を HPLC にかけて精製し、標的化合物(44.8 mg、41%)を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 8.44 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.33 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 4.17 (3H, s), 3.92 (3H, s), 1.88 (6H, s).

LCMS: m/z 331 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.35 分 (分析条件 S)

10

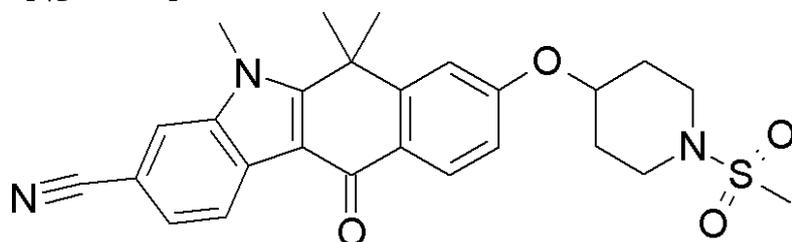
【0291】

[製造例 88]

化合物 A10-2

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

【化102】



20

化合物 B3-4 の合成法と同様の条件で、化合物 A9-4 より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 478 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.68 分 (分析条件 U)

30

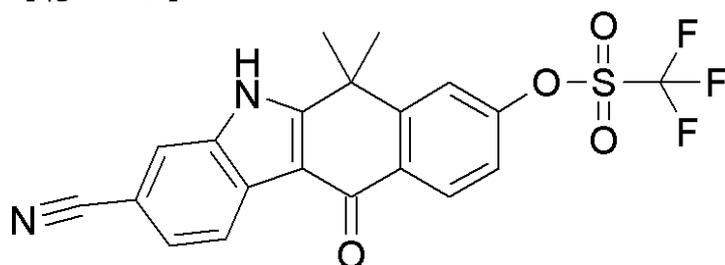
【0292】

[製造例 89]

化合物 B1

トリフルオロ-メタンシルホン酸 3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル

【化103】



40

8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物 A6、550 mg、0.189 mmol)をピリジン(18 mL)に溶解し、無水トリフルオロメタンシルホン酸(0.758 mL、3 等量)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジクロロメタンで

50

抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、目的物（白色粉末、641mg、81%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.89 (1H, br. s), 8.36 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.31 (1H, dd, $J = 8.1, 0.7$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 1.5, 0.7$ Hz), 7.65 - 7.60 (2H, m), 1.76 (6H, s)

LCMS: m/z 435 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 3.10分 (分析条件U)

10

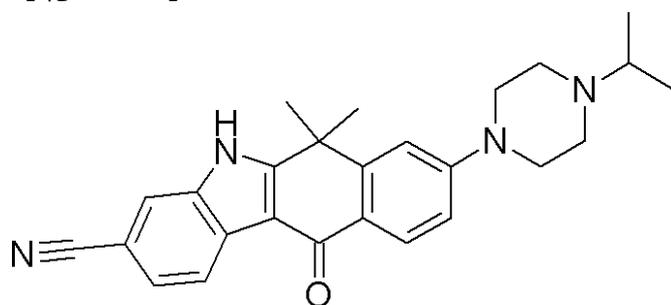
【0293】

[製造例90]

化合物B2-1

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

【化104】



20

トリフルオロ - メタンスルホン酸 3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル エステル (化合物B1、40mg、0.0921mmol) をNMP (1ml) に溶解し、1 - イソプロピルピペラジン (236mg、2.0等量) を加えた。これを120 で3時間攪拌した。室温に冷却した後HPLCで精製し、目的物 (白色粉末、12.8mg、34%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 8.30 (1H, d, 8.1 Hz), 8.03 (1H, d, 8.6 Hz), 7.98 (1H, s), 7.56 (1H, d, 8.6 Hz), 7.21 (1H, s), 7.04 (1H, d, 9.1 Hz), 3.40 - 3.37 (4H, m), 2.73 - 2.65 (1H, m), 2.61 - 2.58 (4H, m), 1.75 (6H, s), 1.02 (6H, d, 6.6 Hz)

LCMS: m/z 413 [M+H] $^+$

40

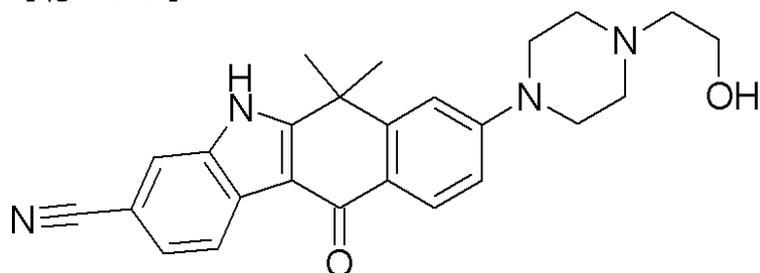
【0294】

[製造例91]

化合物B2-2

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

【化105】



10

化合物B2-1の合成法と同様の手法で、化合物B1とN-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 8.30 (1H, d, 8.1 Hz), 8.03 (1H, d, 8.7 Hz), 7.99 (1H, s), 7.58 (1H, d, 7.9 Hz), 7.21 (1H, s), 7.04 (1H, d, 8.7 Hz), 4.50 - 4.46 (1H, br m), 3.59 - 3.53 (2H, m), 3.39 - 3.35 (4H, m), 2.59 - 2.56 (4H, m), 2.45 (2H, t, 6.1 Hz), 1.76 (6H, s)

LCMS: m/z 415 [M+H] $^+$

20

HPLC保持時間: 1.27分 (分析条件S)

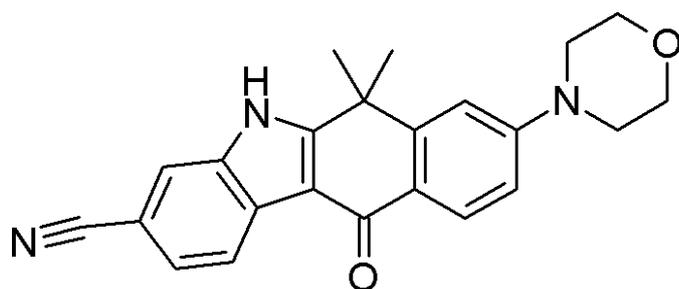
【0295】

[製造例92]

化合物B2-3

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

【化106】



30

化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物B1とモルホリンより、標題化合物を合成した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.62 (1H, br. s), 8.29 (1H, d, 8.2 Hz), 8.04 (1H, d, 9.0 Hz), 7.96 (1H, s), 7.56 (1H, d, 8.2 Hz), 7.22 (1H, s), 7.04 (1H, d, 9.0 Hz), 3.77 - 3.75 (4H, m), 3.35 - 3.30 (4H, m), 1.74 (6H, s)

LCMS: m/z 372 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.45分 (分析条件U)

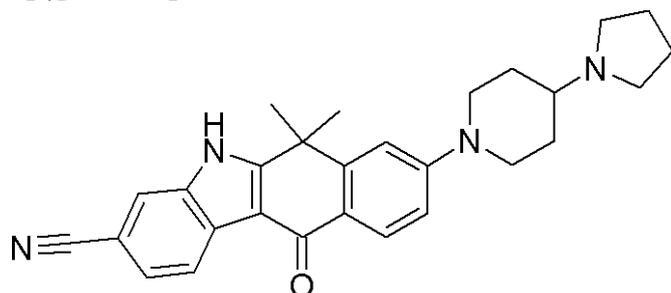
【0296】

50

[製造例 9 3]

化合物 B 2 - 4

6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 -
イル) - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル
 【化 1 0 7】



10

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 1 と 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 8.30 (1H, d, 8.1 Hz), 8.01 (1H, d, 8.7 Hz), 7.97 (1H, s), 7.56 (1H, d, 8.6 Hz), 7.20 (1H, s), 3.94 - 3.90 (2H, m), 3.30 - 3.28 (4H, m), 2.95 (2H, t, 11.8 Hz), 2.24 - 2.20 (1H, m), 1.95 - 1.91 (2H, m), 1.75 (6H, s), 1.70 - 1.66 (4H, m), 1.54 - 1.52 (2H, m)

20

LCMS: m/z 439 [$M+H$]⁺

【 0 2 9 7 】

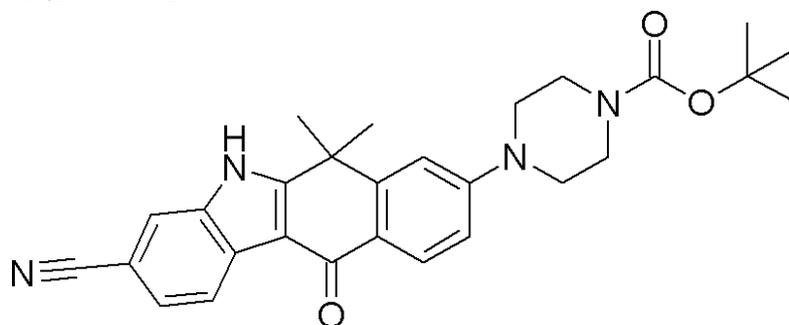
[製造例 9 4]

化合物 B 2 - 5 - 1

4 - (3 - シアノ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベン
ゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエ
ステル

30

【化 1 0 8】



40

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 1 とピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 471 [$M+H$]⁺

HPLC 保持時間: 2.67 分 (分析条件 S)

【 0 2 9 8 】

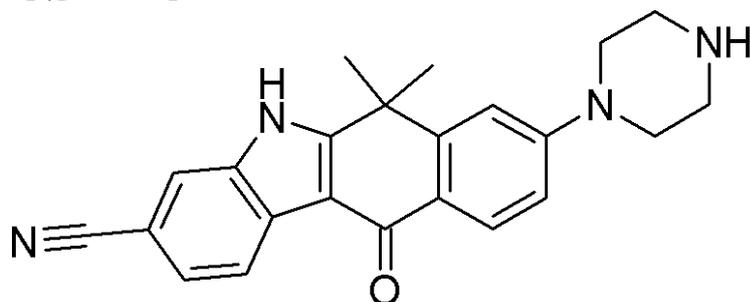
50

[製造例 95]

化合物 B 2 - 5 - 2

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

【化 109】



10

化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 5 - 1 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.32 (1H, d, 8.5 Hz), 8.03 (1H, d, 9.1 Hz), 7.99 (1H, s), 7.59 (1H, dd, 8.2, 1.5 Hz), 7.20 (1H, d, 2.4 Hz), 7.04 (1H, dd, 8.8, 2.1 Hz), 3.32 - 3.30 (4H, m), 2.88 - 2.87 (4H, m), 1.77 (6H, s)

20

LCMS: m/z 371 [M+H] $^+$

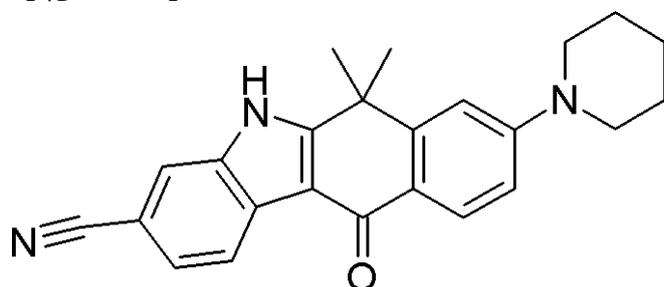
【0299】

[製造例 96]

化合物 B 2 - 6

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

【化 110】



40

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 1 とピペリジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 370 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.40 分 (分析条件 U)

【0300】

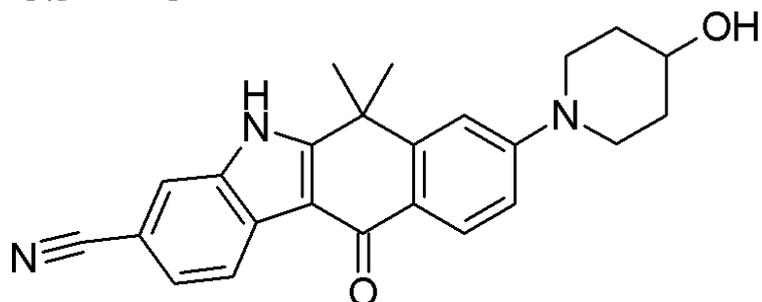
[製造例 97]

化合物 B 2 - 7 - 1

8 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6

50

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
【化111】



10

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 1 とピペリジン - 4 - オールより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 8.30 (1H, d, 8.1 Hz), 8.01 (1H, d, 8.7 Hz), 7.97 (1H, s), 7.56 (1H, d, 7.7 Hz), 7.19 (1H, s), 7.04 (1H, d, 10.6 Hz), 4.76 - 4.71 (1H, br m), 3.81 - 3.75 (3H, m), 3.08 (2H, t, 10.2 Hz), 1.86 - 1.82 (2H, m), 1.75 (6H, s), 1.49 - 1.42 (2H, m)

20

LCMS: m/z 386 [M+H] $^+$

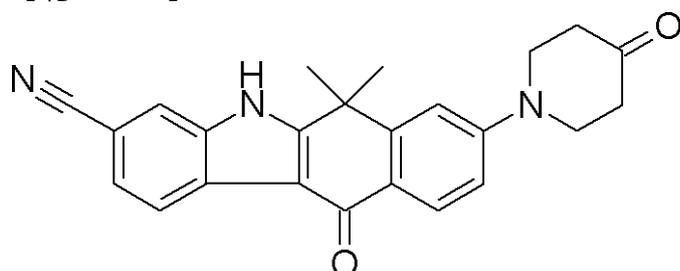
【0301】

[製造例98]

化合物 B 2 - 7 - 2

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

【化112】



30

8-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 B 2 - 7 - 1、210 mg、0.545 mmol) を DCM (2 mL) と DMF (0.6 mL) の混合溶媒に溶解させ、1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン (300 mg、1.3 当量) を加えて室温にて 2 時間攪拌した。反応液に 0.25 mol/L チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水、CPME を加えて室温にてさらに 1 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物 (黄白色粉末、109 mg、52%) を得た。

40

LCMS: m/z 384 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.17 分 (分析条件 U)

50

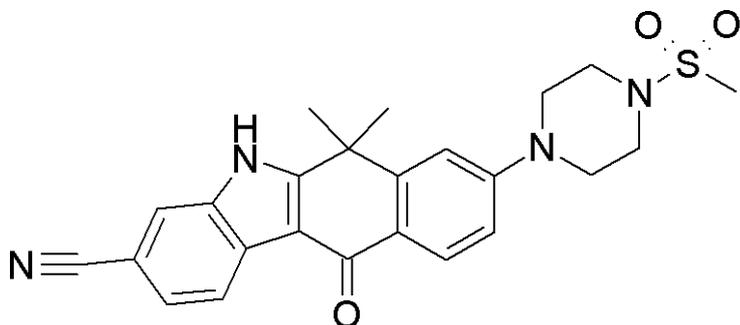
【 0 3 0 2 】

[製造例 9 9]

化合物 B 2 - 8

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

【 化 1 1 3 】



10

化合物 B 2 - 1 と同様の条件で、化合物 B 1 と 1 - メタンスルホニルピペラジンより、標題化合物を合成した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (2 7 0 M H z , D M S O - d_6) : 1 2 . 6 6 (1 H , b r . s) , 8 . 3 1 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) , 8 . 0 6 (1 H , d , J = 8 . 7 H z) , 7 . 9 9 (1 H , s) , 7 . 5 9 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 3 0 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) , 7 . 0 9 (1 H , d d , J = 8 . 7 , 1 . 8 H z) , 3 . 5 3 (4 H , t , J = 4 . 8 H z) , 3 . 2 7 (4 H , t , J = 4 . 8 H z) , 2 . 9 4 (3 H , s) , 1 . 7 7 (6 H , s) .

L C M S : m / z 4 4 9 [M + H] $^+$

H P L C 保持時間 : 1 . 9 8 分 (分析条件 S)

30

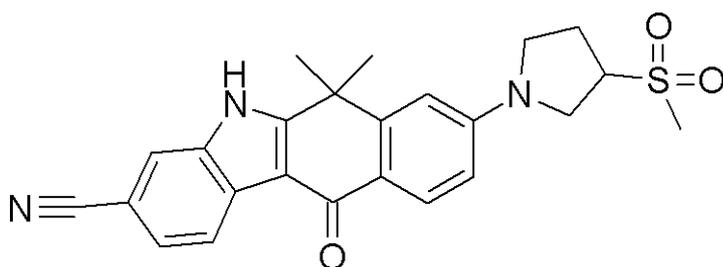
【 0 3 0 3 】

[製造例 1 0 0]

化合物 B 2 - 9

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

【 化 1 1 4 】



40

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 1 と 3 - メタンスルホニルピロリジンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m / z 4 3 4 [M + H] $^+$

H P L C 保持時間 : 1 . 8 3 分 (分析条件 S)

50

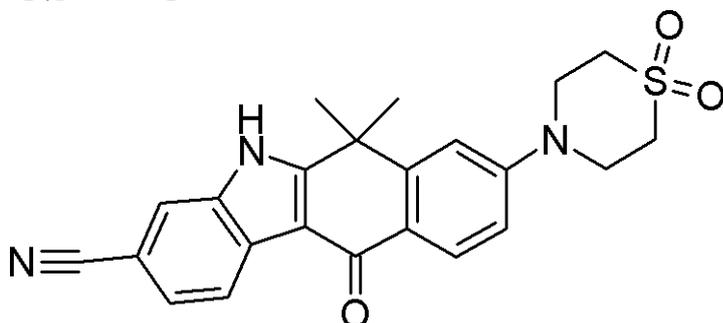
【0304】

[製造例101]

化合物B2-10

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

【化115】



10

トリフルオロ - メタンスルホン酸 3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル エステル (化合物 B 1、30 mg、0.069 mmol) を 1、4 - ジオキサン (1 mL) に溶解し、チオモルホリン 1,1 - 二酸化物 (19 mg、2 等量)、Pd₂dba₃ (6.3 mg、0.1 等量)、BINAP (8.6 mg、0.2 等量)、K₃PO₄ (29 mg、2 等量) を加え、100 で一昼夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、目的物 (白色粉末、2.1 mg、7%) を得た。

20

¹H - NMR (270 MHz、DMSO - d₆) : 8.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.00 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 4.01 (4H, s), 3.16 (4H, s), 1.77 (6H, s).

30

LCMS: m/z 420 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.80 分 (分析条件 S)

【0305】

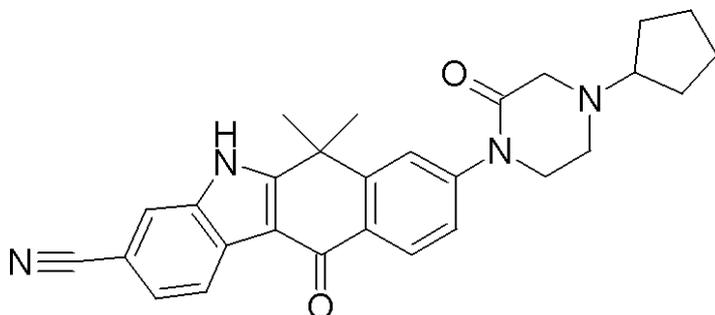
[製造例102]

化合物B2-11

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

40

【化116】



50

化合物 B 2 - 1 0 の合成法と同様の条件で、化合物 B 1 と 4 - シクロペンチルピペラジン - 2 - オンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 453 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.30 分 (分析条件 S)

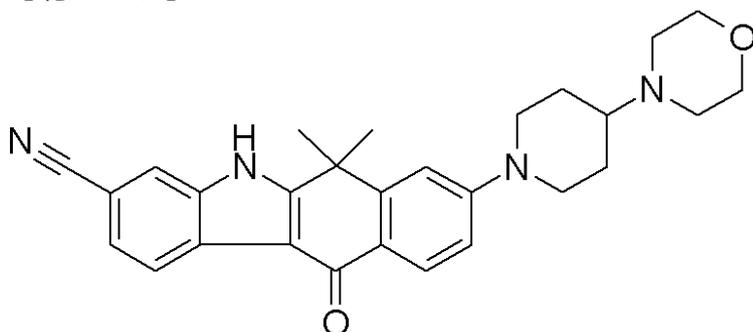
【0306】

[製造例 103]

化合物 B 2 - 1 2

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

【化 1 1 7】



化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 1 と 4 - ピペリジン - 4 - イルモルホリンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.73 (1H, s), 8.27 - 8.31 (1H, m), 7.98 - 8.02 (1H, m), 7.95 - 7.97 (1H, m), 7.53 - 7.58 (1H, m), 7.17 - 7.21 (1H, m), 6.99 - 7.05 (1H, m), 3.97 - 4.05 (2H, m), 3.53 - 3.59 (4H, m), 2.80 - 2.90 (2H, m), 2.43 - 2.51 (4H, m), 2.31 - 2.40 (1H, m), 1.83 - 1.92 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.39 - 1.52 (2H, m)

LCMS : m/z 455 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.73 分 (分析条件 U)

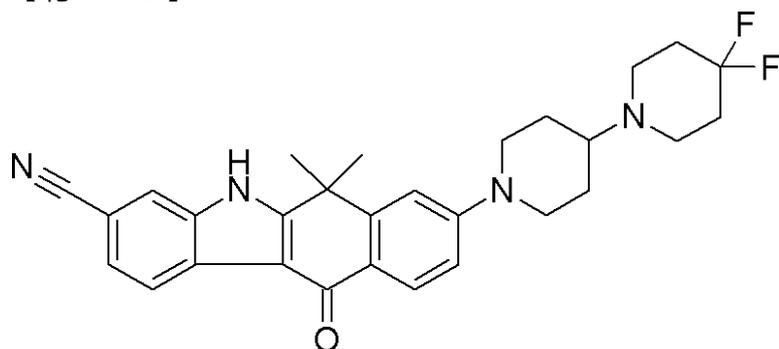
【0307】

[製造例 104]

化合物 B 2 - 1 3

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

【化 1 1 8】



10

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 7 - 2 と 4 , 4 - ジフルオロピペリジン塩酸塩より、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.59 (1H, s), 8.25 - 8.32 (1H, m), 7.97 - 8.02 (1H, m), 7.96 (1H, s), 7.52 - 7.59 (1H, m), 7.16 - 7.21 (1H, m), 6.99 - 7.05 (1H, m), 4.00 - 4.09 (2H, m), 3.55 - 3.62 (2H, m), 2.79 - 2.90 (2H, m), 2.55 - 2.67 (4H, m), 1.78 - 1.98 (5H, m), 1.74 (6H, s), 1.44 - 1.58 (2H, m)

20

LCMS: m/z 489 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.88 分 (分析条件 U)

【 0 3 0 8】

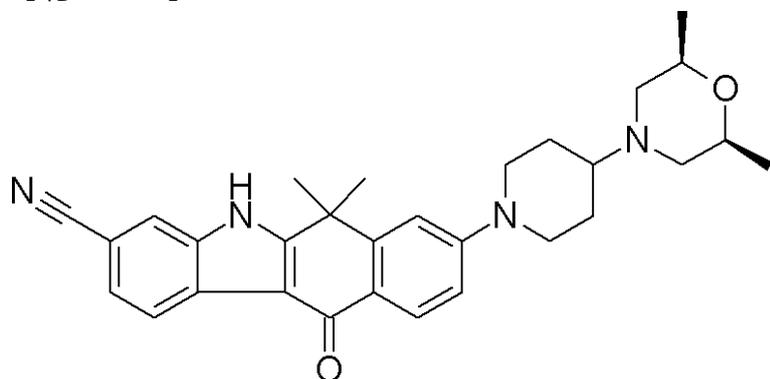
[製造例 1 0 5]

化合物 B 2 - 1 4

8 - [4 - ((2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

30

【化 1 1 9】



40

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 7 - 2 と (2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.60 (1H, s), 8.25 - 8.31 (1H, m), 7.97 - 8.02 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.51 - 7.58 (1H, m), 7.18 (1H, s), 6.99 - 7.05 (1H, m), 3.96 - 4.06 (2H, m), 3.45 - 3.55 (2H, m), 2.80 - 2.91 (2H, m)

50

m), 2.72 - 2.79 (2H, m), 2.29 - 2.41 (1H, m),
 , 1.70 - 1.90 (10H, m), 1.40 - 1.53 (2H, m),
 1.03 (6H, d, 6.3 Hz)
 LCMS: m/z 483 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 1.83分 (分析条件U)

【0309】

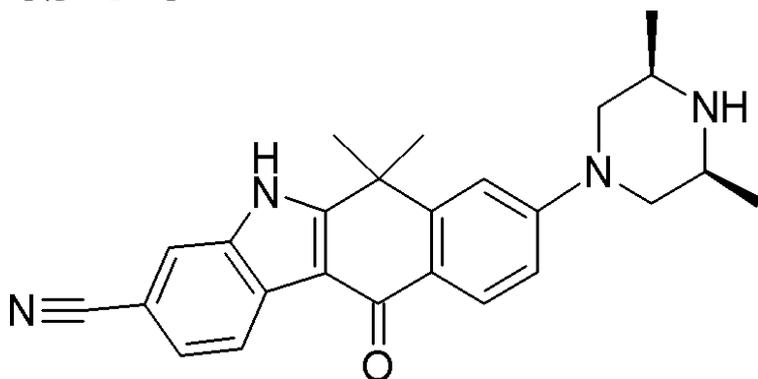
[製造例106]

化合物B2-15

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

10

【化120】



20

化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物B1と2, 6 - ジメチルピペラジンより、
 標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 399 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.76分 (分析条件U)

30

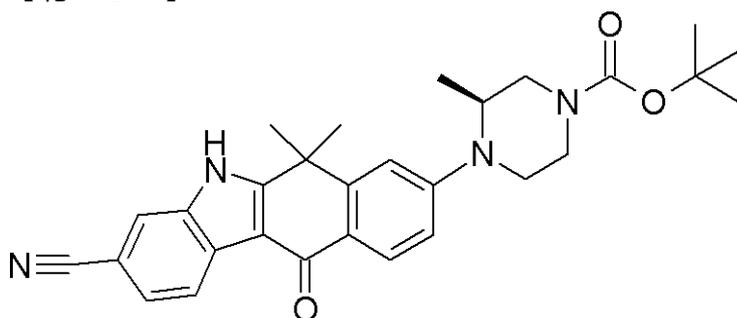
【0310】

[製造例107]

化合物B2-16-1

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

【化121】



40

化合物B2-10の合成法と同様の条件で、化合物B1と(S) - 3 - メチルピペラジン
 - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルより標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 485 [M+H]⁺

50

HPLC 保持時間： 3.97分 (分析条件W)

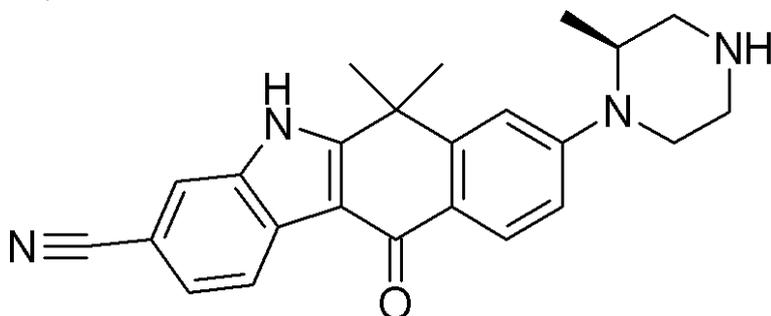
【0311】

[製造例108]

化合物B2-16-2

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

【化122】



10

化合物A8-1の合成法と同様の条件で、化合物2-16-1より標題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 385 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 2.43分 (分析条件W)

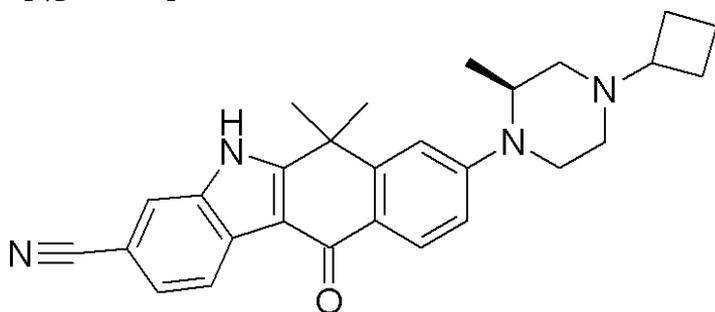
【0312】

[製造例109]

化合物B2-16-3

8-((S)-4-シクロブチル-2-メチル-ピペラジン-1-イル)-6、6-ジメ
チル-11-オキソ-6、11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾ-ル-3-カル
ボニトリル

【化123】



30

化合物B3-32の合成法と同様の条件で、化合物B2-16-2とシクロブタノンより、標題化合物を合成した。

40

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.31 (1H, d, 8 Hz), 8.03 (1H, d, 12 Hz), 7.98 (1H, s), 7.59 (1H, d, 12 Hz), 7.13 (1H, s), 6.98 (1H, d, 8 Hz), 4.35-4.28 (1H, m), 3.70 (1H, d, 12 Hz), 3.02 (1H, ddd, 12, 12, 4 Hz), 2.87 (1H, d, 8 Hz), 2.74-2.67 (2H, m), 2.08-1.99 (2H, m), 1.92-1.64 (10H, m), 1.70-1.62 (2H, m), 1.12 (3H, d, 8 Hz)

50

LCMS: m/z 439 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 2.59分 (分析条件W)

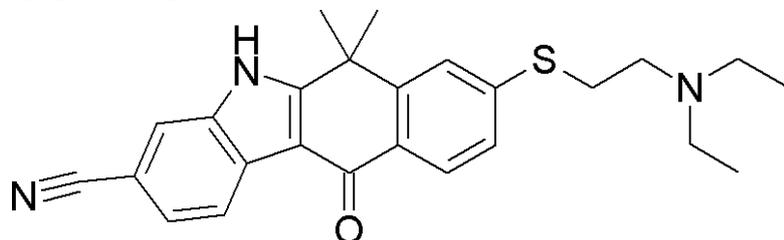
【0313】

[製造例110]

化合物B2-17

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

【化124】



10

トリフルオロ-メタンスルホン酸 3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル (化合物B1、
 25mg、0.057mmol) をジメトキシエタン (0.5mL) に溶解し、2-ジエ
 チルアミノエタンチオール塩酸塩 (19.6mg、2等量)、Pd₂(dba)₃ (2.
 6mg、0.05等量)、Xantphos (3.3mg、0.1等量)、DIPEA (0.06mg、6
 等量) を加え、160 で30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸
 エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減
 圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジ
 クロロメタン/メタノール) で精製し、目的物 (白色アモルファス、
 22.4mg、93%) を得た。

20

¹H-NMR (400MHz、CDCl₃) : 9.60 (1H, s), 8.
 53-8.48 (1H, m), 8.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (1H, s), 7.53-7.50 (2H, m), 7.3
 8-7.35 (1H, m), 3.18-3.12 (2H, m), 2.81-
 2.75 (2H, m), 2.65-2.57 (4H, m), 1.76 (6H,
 s), 1.08-1.04 (6H, m)

30

LCMS: m/z 418 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.10分 (分析条件U)

【0314】

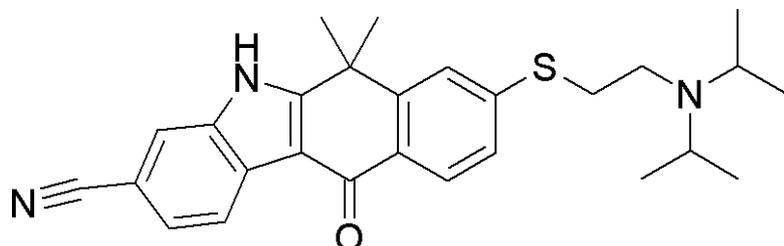
[製造例111]

化合物B2-18

8-(2-ジイソプロピルアミノ-エチルスルファニル)-6,6-ジメチル-11-オ
キソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

40

【化125】



50

化合物 B 2 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 B 1 と 2 - ジイソプロピルアミノエタンチオール塩酸塩より、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 446 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.22 分 (分析条件 U)

【0315】

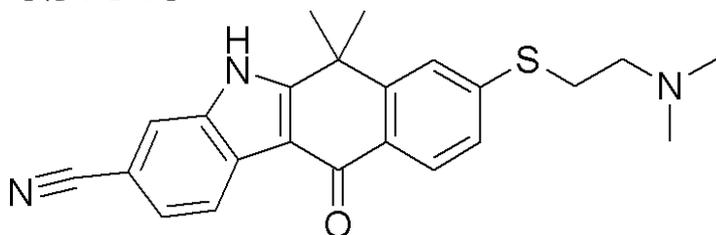
[製造例 112]

化合物 B 2 - 1 9

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

10

【化 1 2 6】



20

化合物 B 2 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 B 1 と 2 - ジメチルアミノエタンチオール塩酸塩より、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 390 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.98 分 (分析条件 U)

【0316】

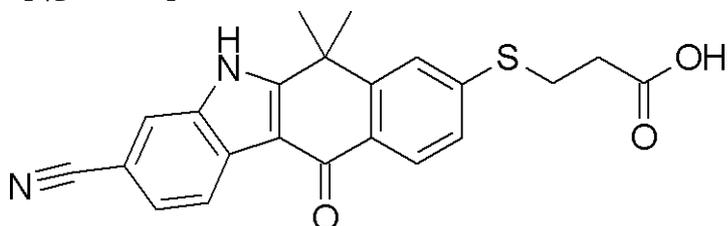
[製造例 113]

化合物 B 2 - 2 0

3 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルスルファニル) - プロピオン酸

30

【化 1 2 7】



化合物 B 2 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 B 1 と 3 - メルカプトプロピオン酸より、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 391 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.45 分 (分析条件 U)

40

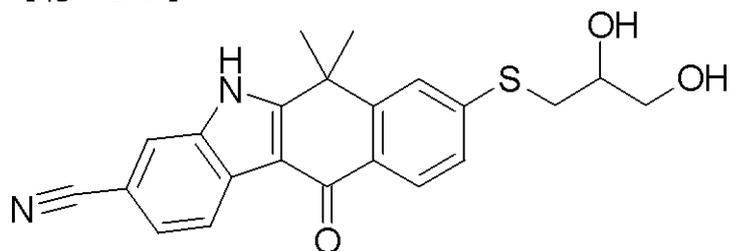
【0317】

[製造例 114]

化合物 B 2 - 2 1

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

【化128】



10

化合物 B 2 - 17 の合成法と同様の条件で、化合物 B 1 と 3 - メルカプトプロパン - 1 , 2 - ジオールより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 393 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.15 分 (分析条件 U)

【0318】

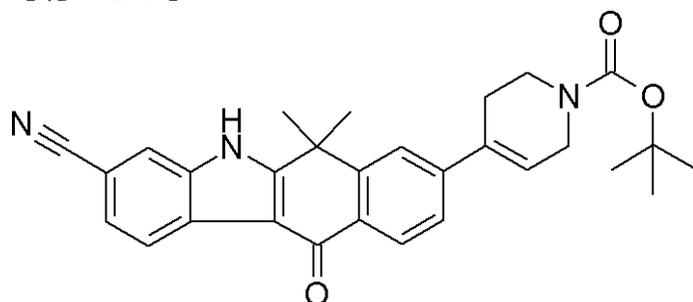
[製造例 115]

化合物 B 2 - 22 - 1

4 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステル

20

【化129】



30

トリフルオロ - メタンスルホン酸 3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル エステル (化合物 B 1、7.80 g、18.0 mmol)、4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステル (6.11 g、19.8 mmol、1.1 等量)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (630 mg、0.898 mmol、0.05 等量)、炭酸ナトリウム (5.71 g、53.9 mmol、3.0 等量) に DME (125 ml) と水 (25 ml) を加えた。これを超音波を照射しながら減圧した後、窒素を充填した。この作業を 5 回繰り返して脱気を行った。窒素雰囲気下 80 °C で 2 時間攪拌した後、室温まで冷却し、水 (250 ml) を加えてさらに 30 分間攪拌した。析出物を濾取し、水 (50 ml) で洗浄した。さらに CH₃CN (50 ml) で洗浄し、目的物 (灰色粉末、7.54 g、90%) を粗生成物として得た。

40

LCMS : m/z 468 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.90 分 (分析条件 S)

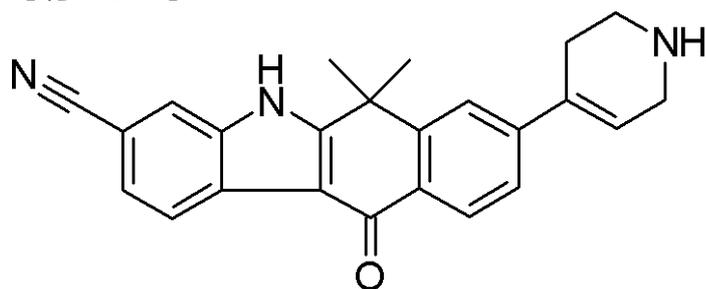
【0319】

[製造例 116]

化合物 B 2 - 22 - 2

50

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
【化130】



10

化合物A8-1の合成法と同様の条件で、化合物B2-22-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 368 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.47分 (分析条件S)

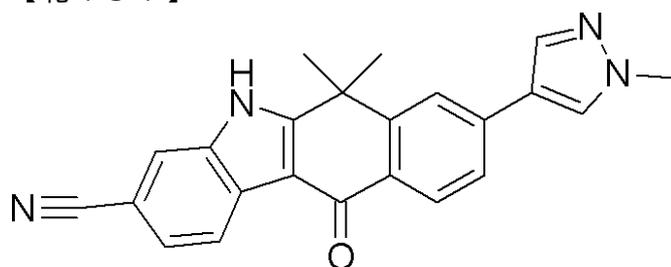
【0320】

[製造例117]

化合物B2-23

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

【化131】



30

化合物B2-22-1の合成法と同様の条件で、化合物B1と1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールより標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 367 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.42分 (分析条件U)

【0321】

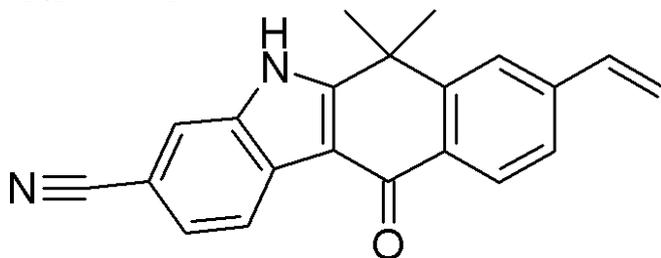
[製造例118]

化合物B2-24

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

40

【化132】



10

窒素雰囲気下、トリフルオロ-メタンスルホン酸 3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル (化合物B1、1.00g、2.302mmol) に n-プロパノール (20mL)、ポタシウムビニルトリフルオロボレート (854mg、3.0当量)、ジクロロ-((ビス-ジフェニルホスフィノ)フェロセニル)パラジウム (217mg、0.1当量)、トリエチルアミン (1.11mL、3.0当量) を順に加えた後、60 で4時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を注ぎ、生じた析出物をろ過および蒸留水で洗浄し、得られた残渣を乾燥することで標題化合物 (666mg、80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 8.90 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.58-7.61 (3H, m), 6.85 (1H, dd, $J = 17.7, 11.0$ Hz), 5.95 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 5.46 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 1.84 (6H, s)

20

LCMS: m/z 313 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.75分 (分析条件W)

【0322】

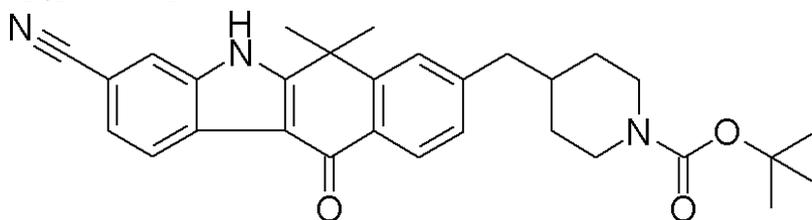
[製造例119]

化合物B2-25-1

30

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

【化133】



40

4-メチレン-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (409mg、2.07mmol、1.2等量) を THF (2mL) に溶解し、窒素雰囲気下 9-BBN (0.5M-THF溶液、4.83mL、2.42mmol、1.4等量) を加え、60 で1時間攪拌した。さらに 9-BBN (0.5M-THF溶液、5.52mL、2.77mmol、1.6等量) を加え、60 で1時間攪拌した。これを室温まで冷却し、フッ化セシウム (1.31g、8.60mmol、5.0等量) を加え、室温で30分攪拌した。

上記で調整した溶液に、トリフルオロ-メタンスルホン酸 3-シアノ-6,6-ジメチ

50

ル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル
 エステル (化合物 B 1、750 mg、1.73 mmol) とジクロロ - ((ビス - ジフェ
 ニルホスフィノ) フェロセニル) パラジウム (70.5 mg、0.0863 mmol、0
 .05 等量) を DMF (18 ml) に懸濁させた溶液を加え、100 で3時間攪拌した
 。室温まで冷却した後、水 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食
 塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、4 - (3 -
 シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カ
 ルバゾール - 8 - イルメチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステ
 ル (黄色粉末、763 mg、91%) を得た。

LCMS: m/z 484 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.97分 (分析条件 S)

10

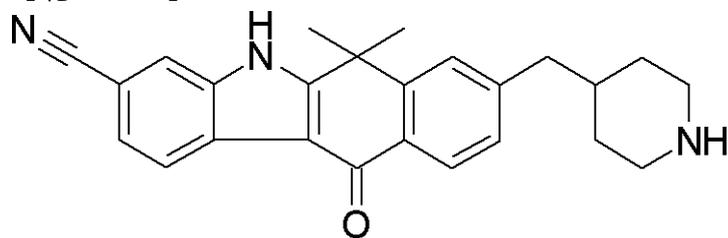
【0323】

[製造例120]

化合物 B 2 - 25 - 2

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

【化134】



20

化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 25 - 1 より標題化合物を合成し
 た。

LCMS: m/z 384 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.40分 (分析条件 S)

30

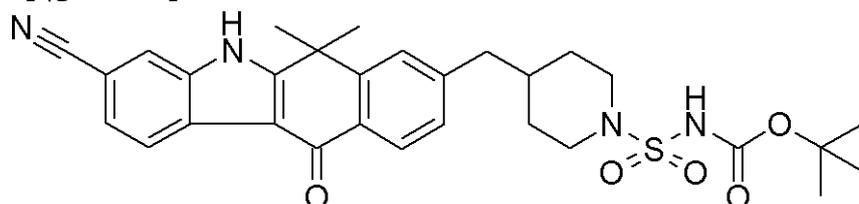
【0324】

[製造例121]

化合物 B 2 - 26 - 1

4 - ((3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベ
 ンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イルスルホニルカルバミ
 ン酸 tert - プチル

【化135】



40

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 25 - 2 と N - (tert - ブト
 キシカルボニル) - N - [4 - (ジメチルアザニウミリデン) - 1 , 4 - ジヒドロピリジ
 ン - 1 - イルスルホニル] アザニド (CAS 番号 872496 - 91 - 8) より、標題化

50

化合物を合成した。LCMS: m/z 563 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 2.63分 (分析条件S)

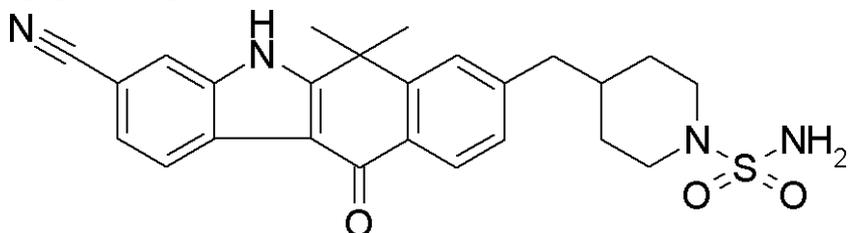
【0325】

[製造例122]

化合物B2-26-2

4-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルメチル)-ピペリジン-1-スルホン酸 アミド

【化136】



10

化合物A8-1と同様の条件で、化合物B2-26-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.10分 (分析条件S)

20

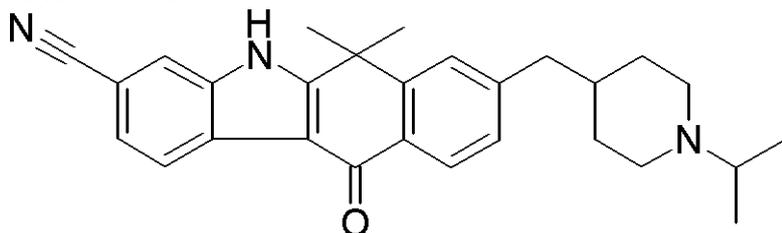
【0326】

[製造例123]

化合物B2-27

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

【化137】



30

化合物B3-32の合成法と同様の条件で、化合物B2-25-2とアセトンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 12.80 (1H, s), 8.32 (1H, d, 7.9Hz), 8.12 (1H, d, 7.9Hz), 8.01 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.61 (1H, d, 9.1Hz), 7.30 (1H, d, 7.9Hz), 2.75 (2H, d, 11.0Hz), 2.65 (3H, q, 6.5Hz), 2.04 (2H, t, 11.0Hz), 1.77 (6H, s), 1.60-1.57 (3H, m), 1.22 (2H, t, 11.6Hz), 0.94 (6H, d, 6.7Hz)

40

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

【0327】

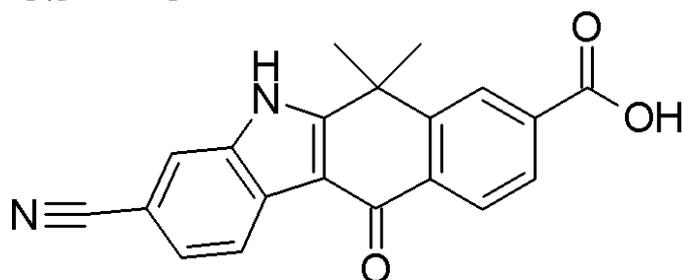
[製造例124]

化合物B2-28

50

3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - カルボン酸

【化 1 3 8】



10

窒素雰囲気下、トリフルオロメタンカルボン酸 3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル エステル (化合物 B 1、150 mg、0.345 mmol) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、ギ酸リチウム一水和物 (90 mg、5.0 当量)、4,5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9,9 - ジメチルキサンテン (Xantphos) (20 mg、0.1 当量)、Pd₂(dba)₃ (32 mg、0.1 当量)、塩化リチウム (88 mg、6.0 当量)、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (241 μl、4.0 当量)、無水酢酸 (131 μl、4.0 当量) を加え、80 °C で 15 時間攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルを注ぎ、有機層を 1 M 塩酸、蒸留水、飽和塩化ナトリウム水溶液の順に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (88 mg、76%) を得た。

20

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 13.17 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.34 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.07 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 1.80 (6H, s)

30

LCMS: m/z 331 [M + H]⁺

HPLC 保持時間: 3.08 分 (分析条件 W)

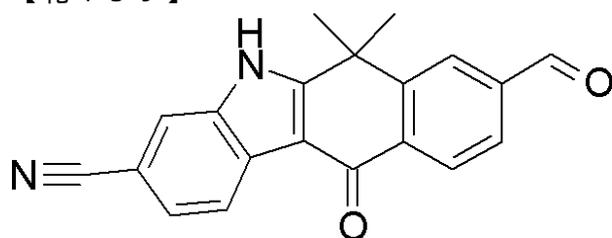
【0328】

[製造例 125]

化合物 B 2 - 29

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

【化 1 3 9】



40

6,6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - ビニル - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 B 2 - 24、600 mg、1.920 mmol) の THF (24 ml)、蒸留水 (6 ml) の懸濁液に、オスミウムテトラオキシド

50

の t - ブタノール溶液 (192 μ l、0.1 当量)、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (821 mg、2.0 当量) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に0.3 M チオ硫酸ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を10%エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (470 mg、77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.95 (1H, s), 10.20 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.9 Hz), 1.85 (6H, s)

LCMS : m/z 315 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.38分 (分析条件 W)

10

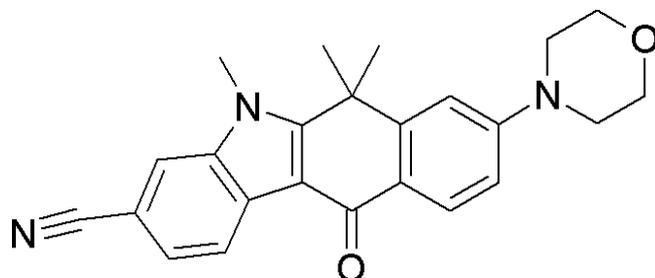
【 0329 】

[製造例 126]

化合物 B 3 - 1

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

【 化 140 】



20

30

化合物 A 10 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 3 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 386 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.62分 (分析条件 U)

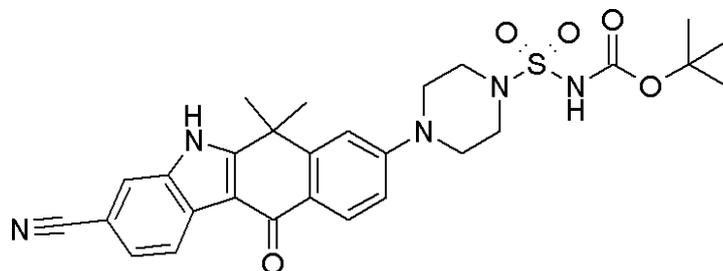
【 0330 】

[製造例 127]

化合物 B 3 - 2 - 1

4 - (3 - シアノ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) ピペラジン - 1 - イルスルホニルカルバミン酸 tert - ブチル

【 化 141 】



40

50

化合物 A 9 - 1 と同様の条件で、化合物 B 2 - 5 - 2 と N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - [4 - (ジメチルアザニウミリデン) - 1 , 4 - ジヒドロピリジン - 1 - イルスルホニル] アザニド (C A S 番号 8 7 2 4 9 6 - 9 1 - 8) より標題化合物を合成した。

LCMS : m / z 550 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 3 9 分 (分析条件 S)

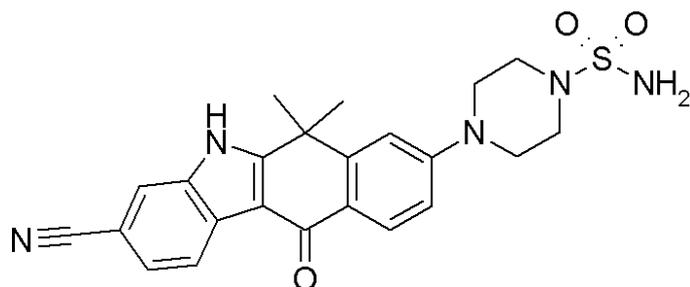
【 0 3 3 1 】

[製造例 1 2 8]

化合物 B 3 - 2 - 2

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

【 化 1 4 2 】



10

20

化合物 A 8 - 1 と同様の条件で、化合物 B 3 - 2 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS : m / z 450 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1 . 8 2 分 (分析条件 S)

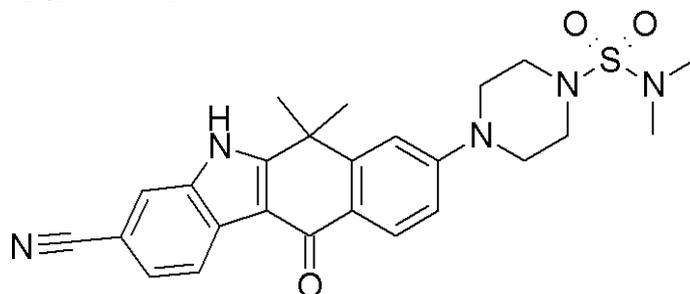
【 0 3 3 2 】

[製造例 1 2 9]

化合物 B 3 - 3

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

【 化 1 4 3 】



30

40

化合物 A 9 - 1 と同様の条件で、化合物 B 2 - 5 - 2 と塩化ジメチルスルファモイルより、標題化合物を合成した。

LCMS : m / z 478 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 4 5 分 (分析条件 S)

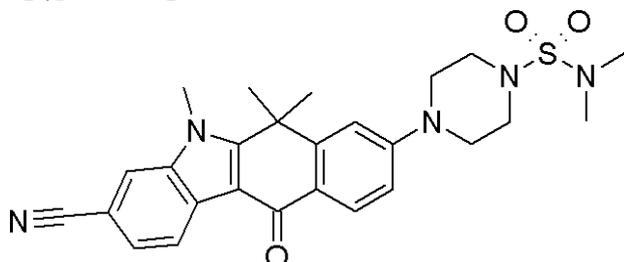
【 0 3 3 3 】

50

[製造例 1 3 0]

化合物 B 3 - 4

4 - (3 - シアノ - 5 , 6 , 6 - トリメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H
- ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) - ピペラジン - 1 - スルホン酸 ジメチルアミ
ド
【化 1 4 4】



10

4 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベン
ゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) - ピペラジン - 1 - スルホン酸アミド (化合物 B 3 -
2 - 2、20 mg、0.04 mmol)、水素化ナトリウム (21.4 mg、12 当量)
の DMF 懸濁溶液にヨードメタン (28 μ l、10 当量) を加え、室温で終夜攪拌した。
反応液に水を加えた後、ろ過により標的化合物 (25.8 mg、100%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 8.43 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 4.16 (3H, s), 3.43-3.53 (4H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.26-3.41 (4H, s), 2.82 (6H, s), 1.87 (6H, s).

LCMS: m/z 492 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.69 分 (分析条件 S)

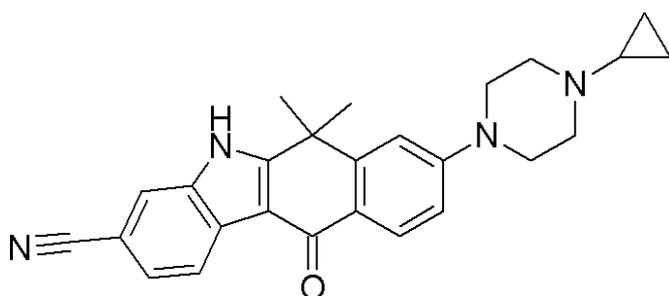
30

【 0 3 3 4 】

[製造例 1 3 1]

化合物 B 3 - 5

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



40

化合物 F 5 - 3 6 合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

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

HPLC 保持時間: 1.31 分 (分析条件 S)

50

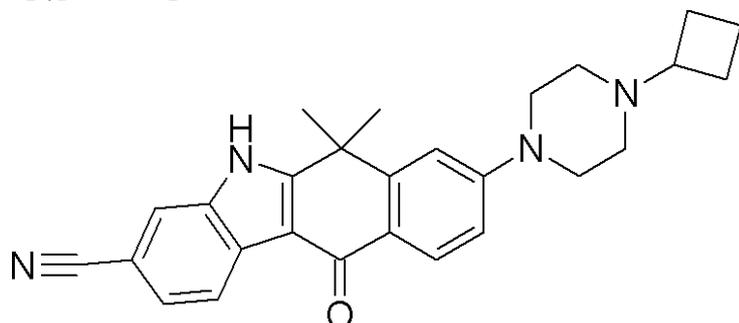
【 0 3 3 5 】

[製造例 1 3 2]

化合物 B 3 - 6

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

【 化 1 4 6 】



10

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 5 - 2 とシクロブタノンより、
標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.29 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.96 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 2.71 - 2.75 (1H, m), 2.37 - 2.39 (4H, m), 1.98 - 2.00 (2H, m), 1.77 - 1.85 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.63 - 1.68 (2H, m).

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

HPLC 保持時間: 1.80 分 (分析条件 U)

20

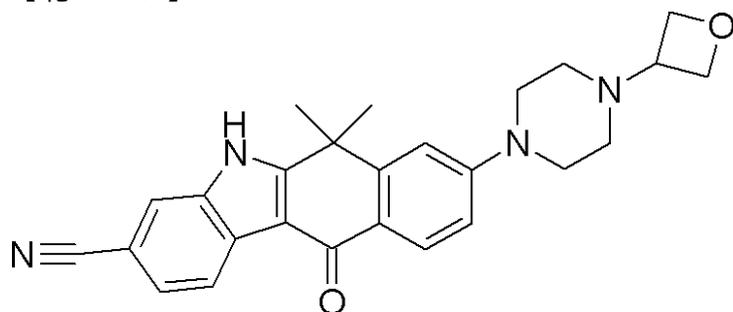
【 0 3 3 6 】

[製造例 1 3 3]

化合物 B 3 - 7

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

【 化 1 4 7 】



40

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 5 - 2 と 3 - オキサタンより、
標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.29 (1H, dd, $J = 8.2, 0.59$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 0.59$ Hz), 7.56 (1H, dd

50

, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 4.56 - 4.59 (2H, m), 4.47 - 4.50 (2H, m), 3.43 - 3.48 (1H, m), 3.39 - 3.42 (4H, m), 2.40 - 2.42 (4H, m), 1.74 (6H, s)

LCMS: m/z 427 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.67分 (分析条件U)

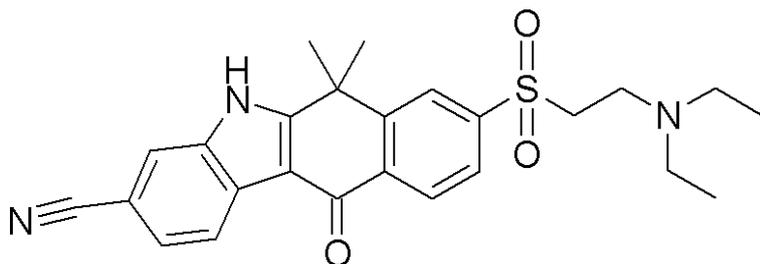
【0337】

[製造例134]

化合物B3-8

8-(2-ジエチルアミノ-エタンスルホニル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化148】



8-(2-ジエチルアミノ-エチルスルファニル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物B2-17、16.8mg、0.0402mmol)をメタノール(1.5mL)に溶解し、オキソン(54.3mg、2.2等量)を水(0.5mL)に溶解させて加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した後に硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製し、目的物(白色固体、5.8mg、32%)を得た。

¹H-NMR (400MHz、CDCl₃) : 9.29 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.52 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.21 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.81 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.33 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.95 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.41 (4H, q, J = 7.2 Hz), 1.86 (6H, s), 0.89 (4H, t, J = 7.1 Hz)

LCMS: m/z 450 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.05分 (分析条件U)

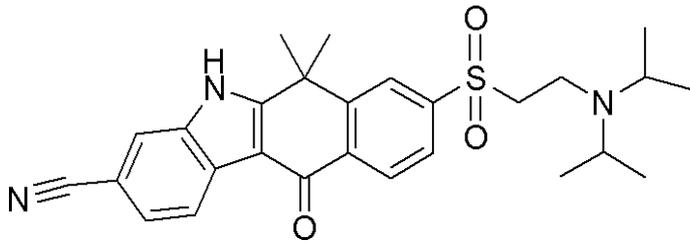
【0338】

[製造例135]

化合物B3-9

8-(2-ジイソプロピルアミノ-エタンスルホニル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化149】



10

化合物 B 3 - 8 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 1 8 より、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 478 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.18 分 (分析条件 U)

【0339】

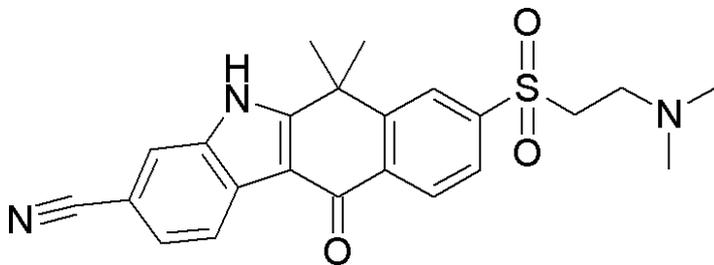
[製造例 136]

化合物 B 3 - 1 0

8 - (2 - ジメチルアミノ - エタンスルホニル) - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6
, 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

20

【化150】



30

化合物 B 3 - 8 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 1 9 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 422 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.03 分 (分析条件 U)

【0340】

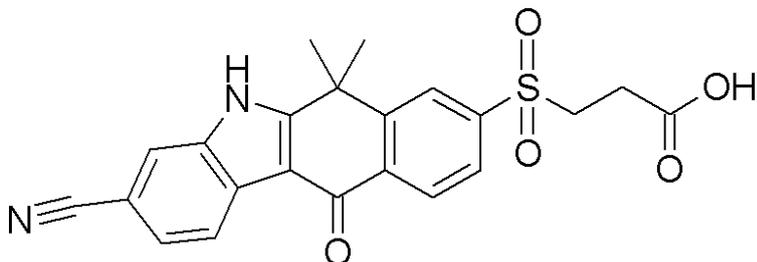
[製造例 137]

化合物 B 3 - 1 1

3 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベン
ゾ [b] カルバゾール - 8 - スルホニル) - プロピオン酸

40

【化151】



化合物 B 3 - 8 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 0 より標題化合物を合成した。

50

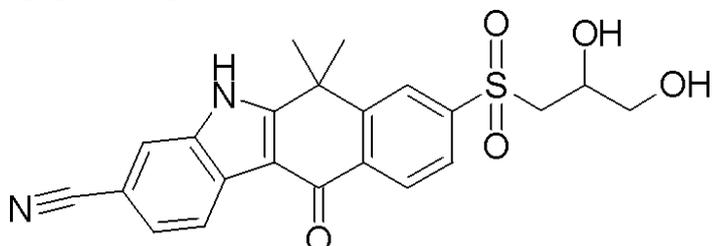
LCMS: m/z 423 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.28分 (分析条件U)

【0341】

[製造例138]

化合物B3-12

8-(2,3-ジヒドロキシ-プロパン-1-スルホニル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
 【化152】



10

化合物B3-8の合成法と同様の条件で、化合物B2-21より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.17分 (分析条件U)

20

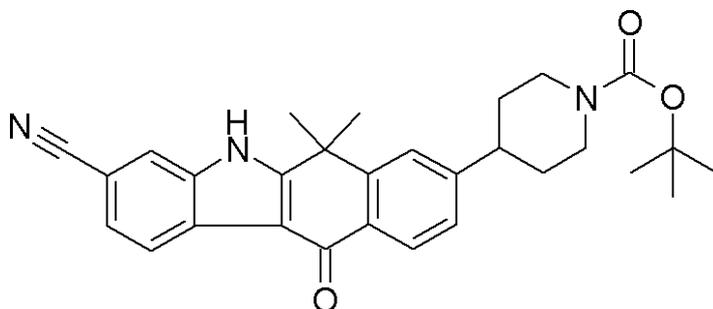
【0342】

[製造例139]

化合物B3-13-1

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

【化153】



30

4-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル (化合物B2-22-1、16.2g、34.6mmol) をTHF (800ml) とメタノール (230ml) に溶解し、10wt% Pd/C (3.2g) を加えて水素雰囲気下19時間攪拌した。固体をセライトでろ過し、THF/メタノール=4/1の混合溶媒400mlで溶出した後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル400mlに溶解させ、これを1%-N-アセチルシステイン水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して標題化合物 (白色粉末、14.0g、86%) を粗生成物として得た。

40

LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.88分 (分析条件S)

50

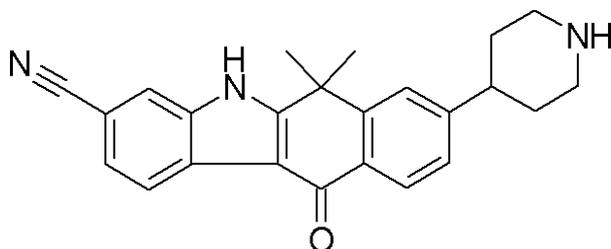
【0343】

[製造例140]

化合物B3-13-2

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

【化154】



10

化合物A8-1の合成法と同様の条件で、化合物B3-13-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 370 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.30分 (分析条件S)

20

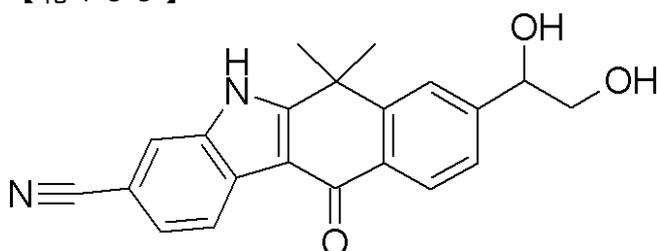
【0344】

[製造例141]

化合物B3-14

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

【化155】



30

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-ビニル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物B2-24、20mg、0.064mmol)のTHF(1ml)溶液に、オスmiumテトラオキシドのt-ブタノール溶液(19μl、0.3当量)、N-メチルモルホリン-N-オキシドの50%水溶液(30μl、2.0当量)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に10%エチレンジアミン4酢酸2ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィーで精製し、標題化合物(21mg、63%)を得た。

40

¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) : 8.41 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.87 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.52 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.85 (1H, dd, J = 7.0, 4.6 Hz), 3.73 (1H, dd, J = 11.3, 4.6 Hz), 3.68 (1H, dd, J =

50

11.3, 7.0 Hz), 1.83 (6H, s)
 LCMS: m/z 347 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 2.68分 (分析条件W)

【0345】

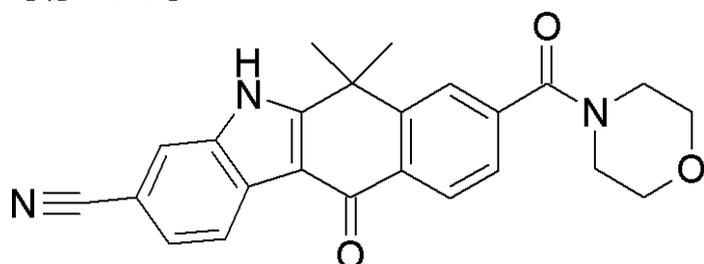
[製造例142]

化合物B3-15

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

【化156】

10



3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-カルボン酸 (化合物B2-28、15mg、0.045mmol) のテトラヒドロフラン(1ml)溶液に、モルホリン(6μl、1.5当量)、ヘキサフルオロリン酸ウロニウム 2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルメタンアミニウム(HATU)(26mg、1.5当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(24μl、3.0当量)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液をろ過して不溶物をろ別した後、減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィーで精製し、標題化合物(11mg、55%)を得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): 12.85 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.27 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.03 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 3.52-3.77 (6H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 1.79 (6H, s)

30

LCMS: m/z 400 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.96分 (分析条件W)

【0346】

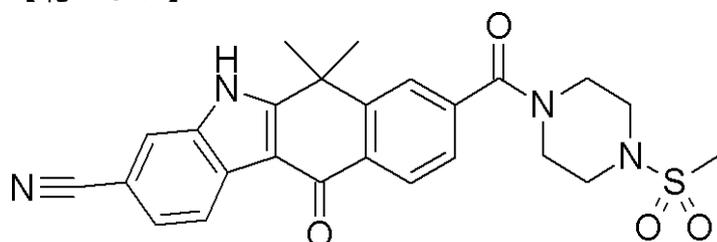
[製造例143]

化合物B3-16

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

40

【化157】



50

化合物 B 3 - 1 5 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 8 と 1 - メタンスルホニルピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 477 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.03 分 (分析条件 W)

【0347】

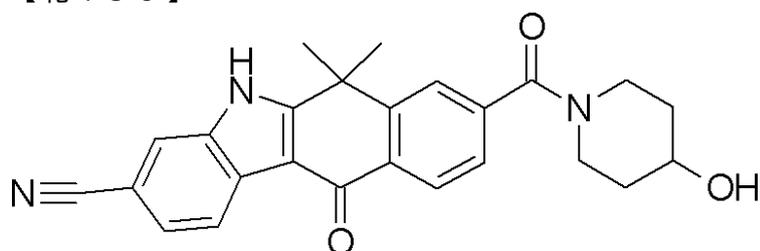
[製造例 144]

化合物 B 3 - 1 7

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

10

【化 1 5 8】



20

化合物 B 3 - 1 5 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 8 とピペリジン - 4 - オールより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 414 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.75 分 (分析条件 W)

【0348】

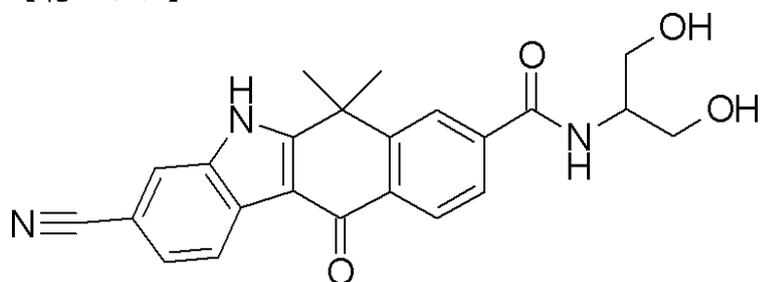
[製造例 145]

化合物 B 3 - 1 8

3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - アミド

30

【化 1 5 9】



40

化合物 B 3 - 1 5 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 8 と 2 - アミノプロパン - 1 , 3 - ジオールより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 404 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.60 分 (分析条件 W)

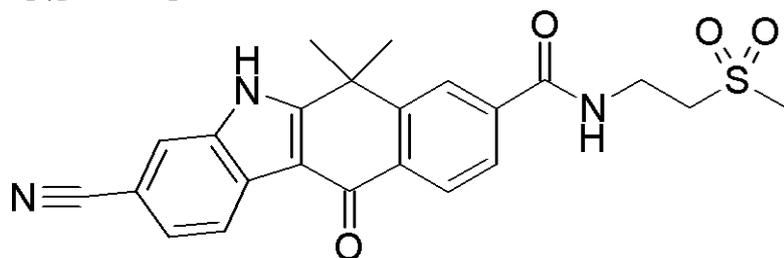
【0349】

[製造例 146]

50

化合物 B 3 - 1 9

3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b]
カルバゾール - 8 - カルボン酸 (2 - メタンスルホニル - エチル) - アミド
【化 1 6 0】



10

化合物 B 3 - 1 5 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 8 と 2 - メタンスルホニルエチルアミンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 436 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.87 分 (分析条件 W)

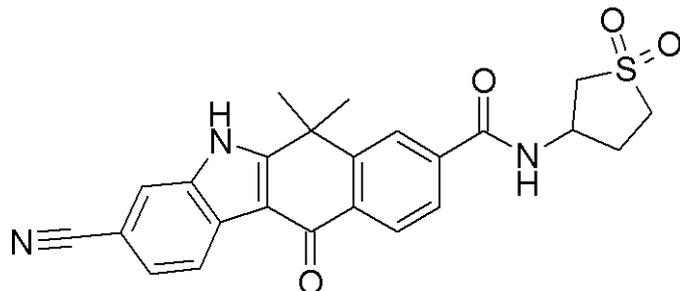
【0350】

[製造例 147]

化合物 B 3 - 2 0

3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b]
カルバゾール - 8 - カルボン酸 (1 , 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - チオフェン - 3
- イル) - アミド

【化 1 6 1】



30

化合物 B 3 - 1 5 と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 8 と (1 , 1 - ジオキソテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) アミンより標題化合物を合成した

LCMS : m/z 448 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.70 分 (分析条件 S)

【0351】

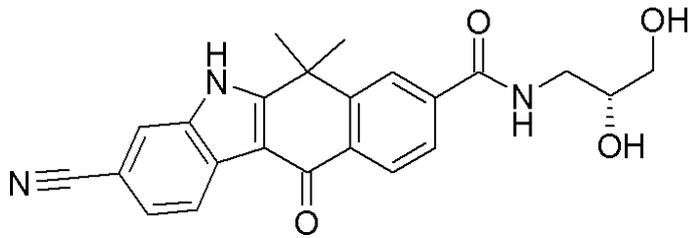
[製造例 148]

化合物 B 3 - 2 1

3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b]
カルバゾール - 8 - カルボン酸 ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - アミド

40

【化162】



化合物 B 3 - 1 5 と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 8 と (R) - (+) - 3 - アミノ - 1 , 2 - プロパンジオールより標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 404 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.38 分 (分析条件 S)

【0352】

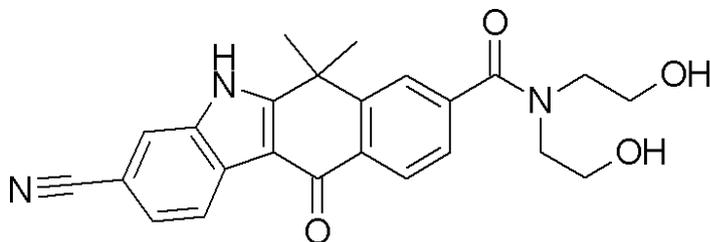
[製造例 149]

化合物 B 3 - 2 2

3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b

]カルバゾール - 8 - カルボン酸 ビス - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミド

【化163】



化合物 B 3 - 1 5 と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 8 と N , N - ジエタノールアミンより標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 418 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.35 分 (分析条件 S)

【0353】

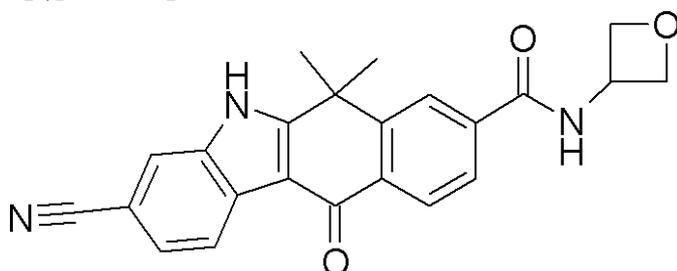
[製造例 150]

化合物 B 3 - 2 3

3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b

]カルバゾール - 8 - カルボン酸 オキサタン - 3 - イルアミド

【化164】



化合物 B 3 - 1 5 と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 8 とオキサタン - 3 - イルアミンより

標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 386 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.63分 (分析条件S)

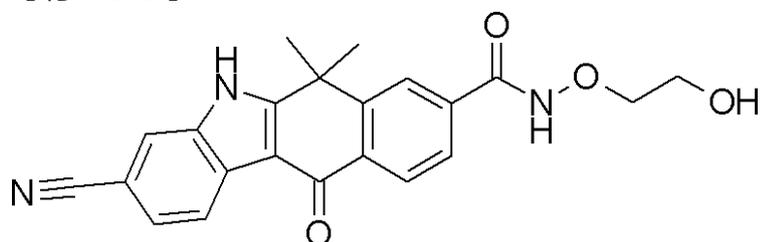
【0354】

[製造例151]

化合物B3-24

3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]
カルバゾール-8-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド

【化165】



10

化合物B3-15と同様の条件で、化合物B2-28と2-アミノオキシ-エタノールより標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 390 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.54分 (分析条件S)

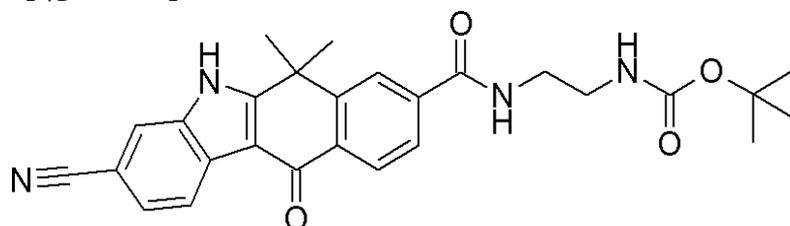
【0355】

[製造例152]

化合物B3-25-1

2-[(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]
カルバゾール-8-カルボニル)-アミノ]-エチル}-カルバミン酸 tert-
ブチル エステル

【化166】



30

化合物B3-15と同様の条件で、化合物B2-28と(2-アミノ-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルより標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 473 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.08分 (分析条件S)

【0356】

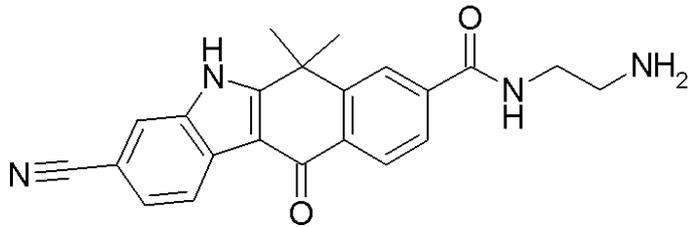
[製造例153]

化合物B3-25-2

3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]
カルバゾール-8-カルボン酸 (2-アミノ-エチル)-アミド

40

【化167】



化合物 A 8 - 1 と同様の条件で、化合物 B 3 - 2 5 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 373 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.19分 (分析条件 S)

10

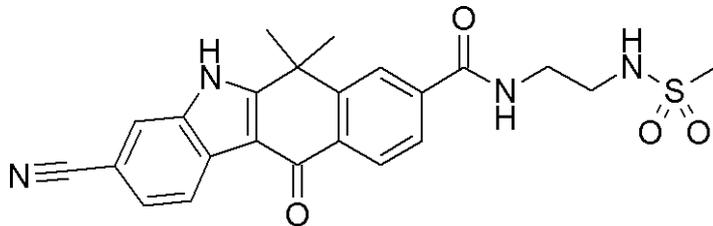
【0357】

[製造例154]

化合物 B 3 - 2 5 - 3

3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - カルボン酸 (2 - メタンスルホニルアミノ - エチル) - アミド

【化168】



化合物 A 9 - 1 と同様の条件で、化合物 B 3 - 2 5 - 2 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 451 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.62分 (分析条件 S)

20

30

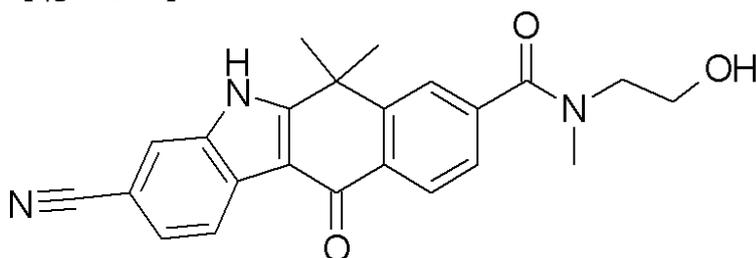
【0358】

[製造例155]

化合物 B 3 - 2 6

3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミド

【化169】



化合物 B 3 - 1 5 と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 8 と 2 - メチルアミノ - エタノールより標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 388 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.53分 (分析条件 S)

40

50

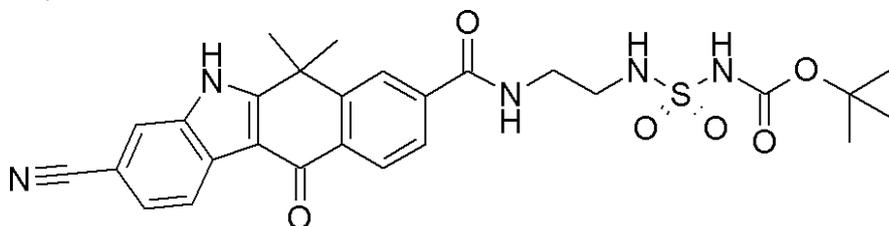
【0359】

[製造例156]

化合物B3-27-1

N - (2 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - カルボキサミド) エチル) スルファモイルカルバミン酸 tert - ブチル

【化170】



10

化合物A9-1と同様の条件で、化合物B3-25-2とN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[4-(ジメチルアザニウミリデン)-1,4-ジヒドロピリジン-1-イルスルホニル]アザニド(CAS番号872496-91-8)より標題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 552 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.03分 (分析条件S)

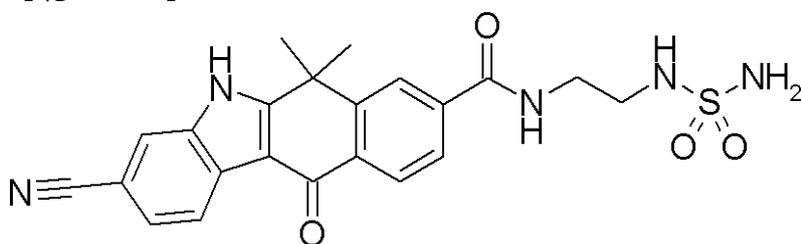
【0360】

[製造例157]

化合物B3-27-2

3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - N - (2 - (スルファモイルアミノ) エチル) - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - カルボキサミド

【化171】



30

化合物A8-1と同様の条件で、化合物B3-27-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 452 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.57分 (分析条件S)

40

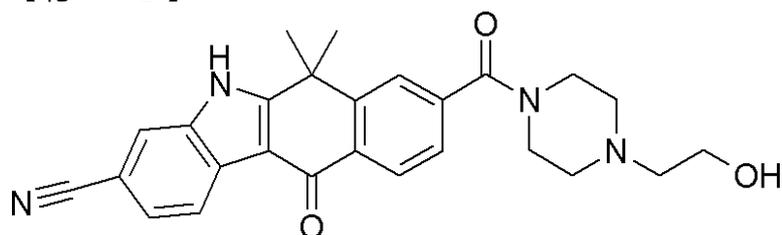
【0361】

[製造例158]

化合物B3-28

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

【化172】



化合物 B 3 - 1 5 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 8 と 2 - ピペラジン - 1 - イ
ルエタノールより、標題化合物を合成した。 10

LCMS: m/z 443 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.75 分 (分析条件 U)

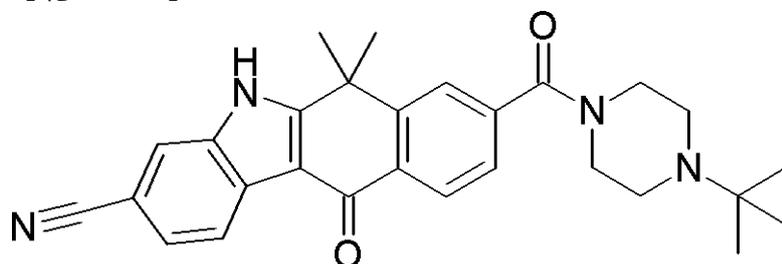
【0362】

[製造例 159]

化合物 B 3 - 2 9

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

【化173】



化合物 B 3 - 1 5 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 8 と 1 - tert - ブチルピ
ペラジンより、標題化合物を合成した。 30

LCMS: m/z 455 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.88 分 (分析条件 U)

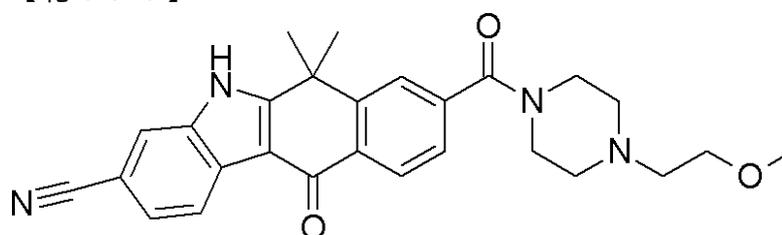
【0363】

[製造例 160]

化合物 B 3 - 3 0

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

【化174】



化合物 B 3 - 1 5 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 8 と 1 - (2 - メトキシエチ 50

ル) ピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 457 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.83分 (分析条件U)

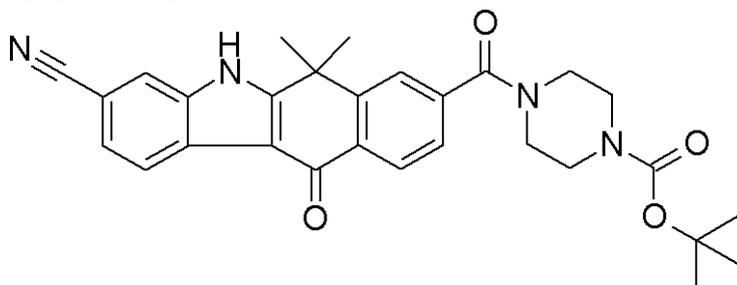
【0364】

[製造例161]

化合物B3-31-1

4-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-カルボニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化175】



10

20

化合物B3-15の合成法と同様の条件で、化合物B2-28とピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.63分 (分析条件U)

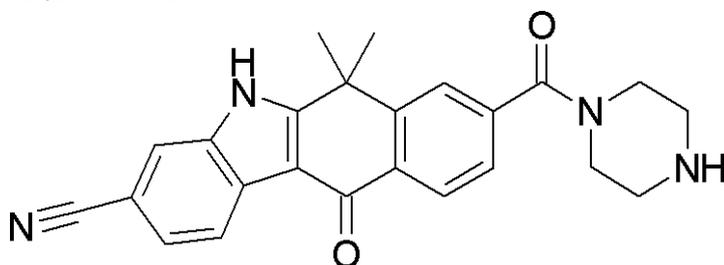
【0365】

[製造例162]

化合物B3-31-2

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

【化176】



30

40

化合物A8-1の合成法と同様の条件で、化合物B3-31-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.78分 (分析条件U)

【0366】

[製造例163]

化合物B3-32

6,6-ジメチル-8-モルホリン-4-イルメチル-11-オキソ-6,11-ジヒド

50

ロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル
 【化 1 7 7】



10

化合物 B 2 - 2 9 (3 0 m g 、 0 . 0 9 5 m m o l) の T H F (1 m l) 溶液に、モルホリン (6 μ l 、 1 . 5 当量) 、 ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (8 1 m g 、 2 . 0 当量) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過して不溶物をろ別した後、減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (1 9 m g 、 5 0 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D 3 O D) : 8 . 4 1 (1 H , d , 7 . 9 H z) , 8 . 2 7 (1 H , d , 8 . 5 H z) , 7 . 8 7 (1 s) , 7 . 8 1 (1 H , s) , 7 . 5 6 (1 H , d , 8 . 5 H z) , 7 . 4 9 (1 H , d , 7 . 9 H z) , 3 . 7 1 (4 H , t , 4 . 6 H z) , 3 . 6 8 (2 H , s) , 2 . 5 1 (4 H , t , 4 . 6 H z) , 1 . 8 2 (6 H , s)

20

LCMS : m / z 3 8 6 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 4 1 分 (分析条件 W)

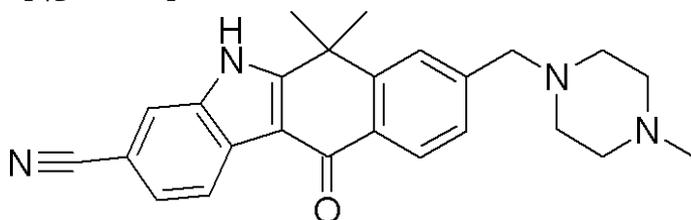
【 0 3 6 7 】

[製造例 1 6 4]

化合物 B 3 - 3 3

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

【化 1 7 8】



30

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 9 と 1 - メチルピペラジンより、標題化合物を合成した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , C D 3 O D) : 8 . 4 1 (1 H , d , 7 . 9 H z) , 8 . 2 6 (1 H , d , 7 . 9 H z) , 7 . 8 8 (1 s) , 7 . 8 1 (1 H , s) , 7 . 5 6 (1 H , d , 7 . 9 H z) , 7 . 4 8 (1 H , d , 7 . 9 H z) , 3 . 7 0 (2 H , s) , 2 . 4 2 - 2 . 7 8 (8 H , m) , 2 . 3 1 (3 H , s) , 1 . 8 2 (6 H , s)

LCMS : m / z 3 9 9 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 3 0 分 (分析条件 W)

【 0 3 6 8 】

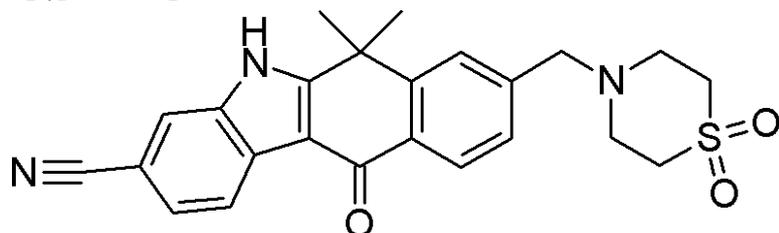
50

[製造例 1 6 5]

化合物 B 3 - 3 4

8 - [4 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 - チオモルホリニル) メチル] - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 1 7 9】



10

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 9 とチオモルホリン 1 , 1 - ジオキシドより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 434 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.75 分 (分析条件 W)

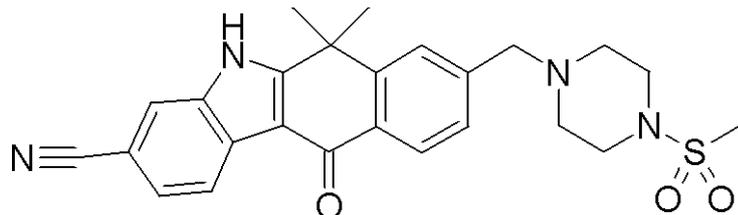
【 0 3 6 9 】

[製造例 1 6 6]

化合物 B 3 - 3 5

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

【化 1 8 0】



30

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 9 と 1 - メタンシルホニルピペラジンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.41 (1 H, d, 8.5 Hz), 8.28 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.87 (1 s), 7.80 (1 H, s), 7.56 (1 H, d, 8.5 Hz), 7.50 (1 H, d, 7.9 Hz), 3.73 (2 H, s), 3.24 - 3.28 (4 H, m), 2.85 (3 H, s), 2.59 - 2.65 (4 H, m), 1.82 (6 H, s)

LCMS : m/z 463 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.47 分 (分析条件 W)

40

【 0 3 7 0 】

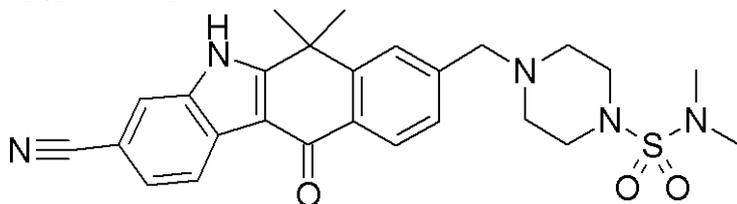
[製造例 1 6 7]

化合物 B 3 - 3 6

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

50

【化181】



化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 9 とピペラジン - 1 - スルホン酸ジメチルアミドより、標題化合物を合成した。 10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.79 (1 H, s), 8.32 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.18 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.00 (1 s), 7.77 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.46 (1 H, d, 7.9 Hz), 3.67 (2 H, s), 3.18 - 3.23 (4 H, m), 2.76 (6 H, s), 2.45 - 2.50 (4 H, m), 1.77 (6 H, s)

LCMS: m/z 492 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.58分 (分析条件W) 20

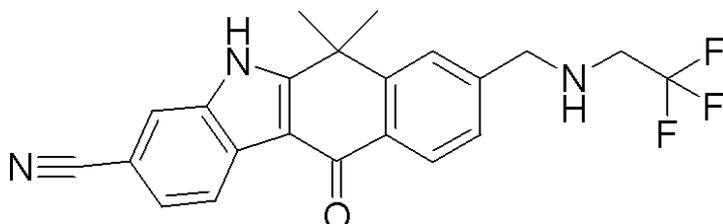
【0371】

[製造例168]

化合物 B 3 - 3 7

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

【化182】



30

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 B 2 - 2 9 と 2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 398 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.73分 (分析条件W) 40

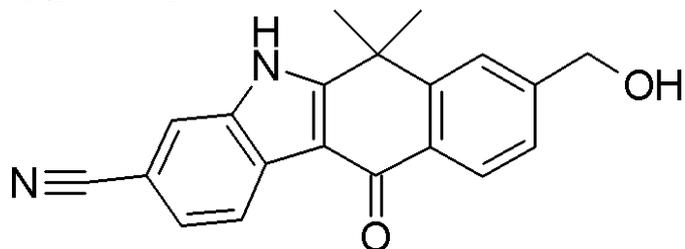
【0372】

[製造例169]

化合物 B 3 - 3 8

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

【化183】



10

化合物B3-37を合成した際の反応副生成物を高速液体クロマトグラフィーで精製することで、標題化合物を得た。

LCMS: m/z 317 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.91分 (分析条件W)

【0373】

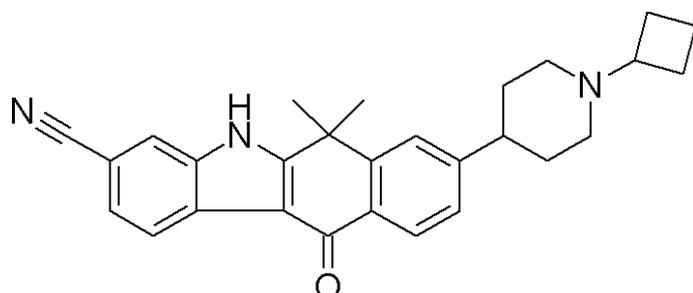
[製造例170]

化合物B4-1

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

20

【化184】



30

化合物B3-32の合成法と同様の条件で、化合物B3-13-2とシクロブタノンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.73 (1H, s), 8.28-8.33 (1H, m), 8.09-8.14 (1H, m), 7.99 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.56-7.62 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 3.52-3.64 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 2.56-2.75 (2H, m), 1.91-2.04 (2H, m), 1.56-1.84 (14H, m)

40

LCMS: m/z 424 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.87分 (分析条件U)

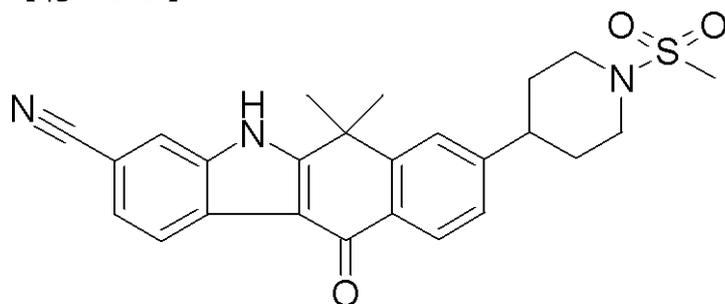
【0374】

[製造例171]

化合物B4-2

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

【化185】



10

化合物A9-1の合成法と同様の条件で、化合物B3-13-2とメシルクロライドより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 12.77 (1H, s), 8.31 (1H, d, 8.6 Hz), 8.15 (1H, d, 8.2 Hz), 8.00 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.59 (1H, d, 7.3 Hz), 7.42 (1H, d, 8.6 Hz), 3.74 - 3.70 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.86 - 2.77 (4H, m), 1.93 - 1.87 (4H, m), 1.77 (6.0H, s)
 LCMS: m/z 448 [M+H]⁺
 HPLC保持時間: 2.37分 (分析条件S)

20

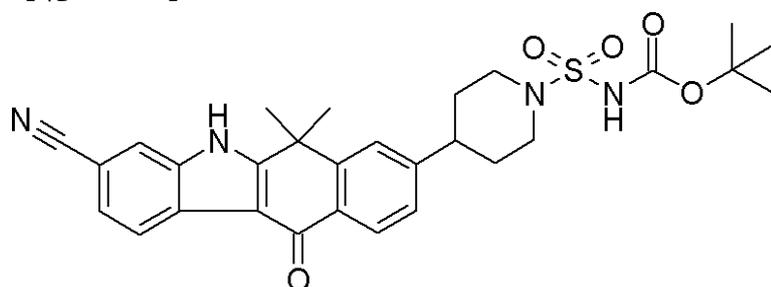
【0375】

[製造例172]

化合物B4-3-1

4-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル)ピペリジン-1-イルスルホニルカルバミン酸 tert-ブチル

【化186】



30

化合物A9-1の合成法と同様の条件で、化合物B3-13-2とN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[4-(ジメチルアザニウミリデン)-1,4-ジヒドロピリジン-1-イルスルホニル]アザニドより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 549 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.72分 (分析条件S)

40

【0376】

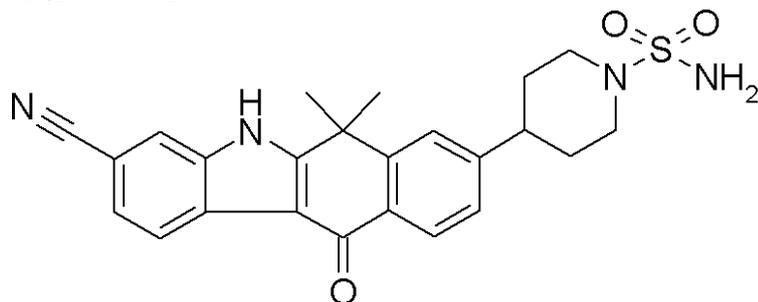
[製造例173]

化合物B4-3-2

4-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル)-ピペリジン-1-スルホン酸アミド

50

【化 1 8 7】



10

化合物 A 8 - 1 と同様の条件で、化合物 B 4 - 3 - 1 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.78 (1H, s), 8.29 (1H, d, 7.9 Hz), 8.14 (1H, d, 8.5 Hz), 7.97 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.55 (1H, d, 8.5 Hz), 7.41 (1H, d, 7.9 Hz), 6.79 (2H, s), 3.63 (2H, d, 12.2 Hz), 2.80 - 2.73 (1H, m), 2.70 - 2.64 (2H, m), 1.96 - 1.93 (2H, m), 1.87 - 1.81 (2H, m), 1.77 (6H, s)

20

LCMS: m/z 449 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.03 分 (分析条件 S)

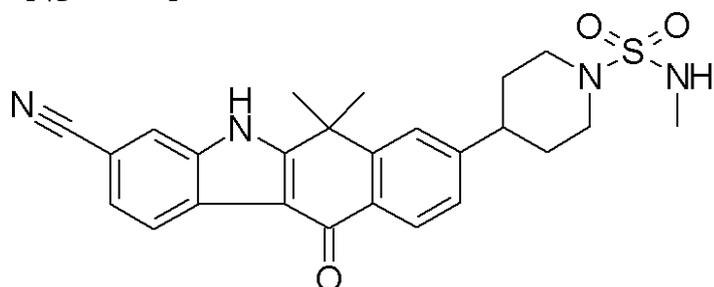
【0377】

[製造例 174]

化合物 B 4 - 4

4 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) - ピペリジン - 1 - スルホン酸 メチルアミド

【化 1 8 8】



30

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 3 - 13 - 2 と 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - スルホン酸 メチルアミドより、標題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 463 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.40 分 (分析条件 S)

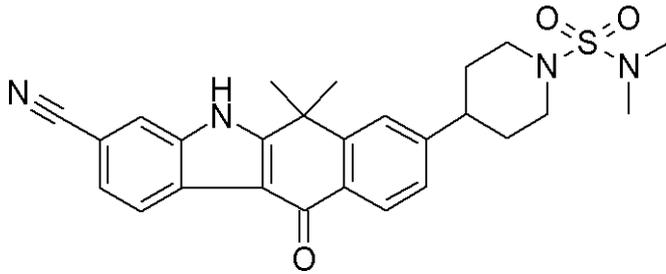
【0378】

[製造例 175]

化合物 B 4 - 5

4 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) - ピペリジン - 1 - スルホン酸 ジメチルアミド

【化189】



10

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 3 - 1 3 - 2 と塩化ジメチルスルファモイルより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 477 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.65 分 (分析条件 S)

【0379】

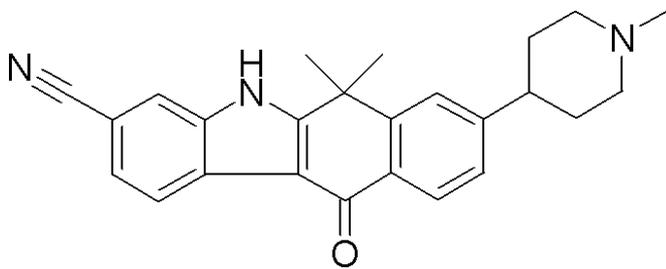
[製造例 176]

化合物 B 4 - 6

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

20

【化190】



30

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 3 - 1 3 - 2 とヨードメタンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 384 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.50 分 (分析条件 S)

【0380】

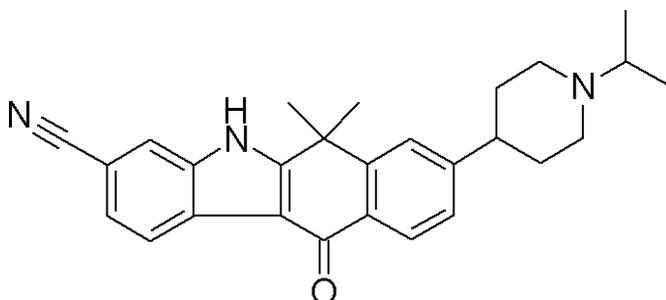
[製造例 177]

化合物 B 4 - 7

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

40

【化191】



50

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 B 3 - 1 3 - 2 とアセトンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.77 (1H, s), 8.32 (1H, d, 7.9 Hz), 8.13 (1H, d, 7.9 Hz), 8.01 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.61 (1H, d, 9.1 Hz), 7.39 (1H, d, 9.8 Hz), 2.93 (2H, d, 11.0 Hz), 2.77 - 2.71 (1H, m), 2.67 - 2.62 (1H, m), 2.25 (2H, t, 10.1 Hz), 1.80 - 1.73 (10H, m), 1.02 (6H, d, 6.7 Hz)

LCMS: m/z 412 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.60分 (分析条件 S)

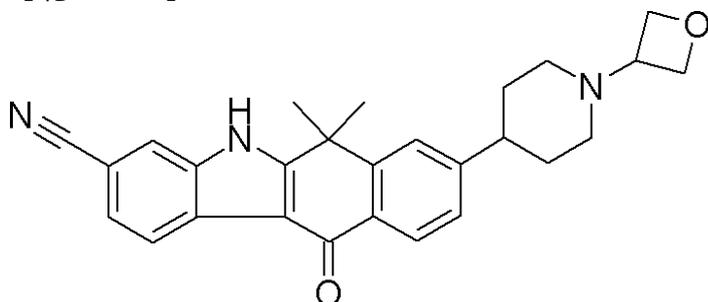
10

【0381】

[製造例178]

化合物 B 4 - 8

6,6-ジメチル-8-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
【化192】



20

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 B 3 - 1 3 - 2 とオキセタン - 3 - オンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.74 (1H, s), 8.32 (1H, d, 7.9 Hz), 8.13 (1H, d, 7.9 Hz), 8.00 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.61 (1H, d, 9.8 Hz), 7.40 (1H, d, 7.9 Hz), 4.56 (2H, t, 6.7 Hz), 4.46 (2H, t, 6.1 Hz), 3.46 - 3.39 (1H, m), 2.85 - 2.82 (2H, m), 2.71 - 2.64 (1H, m), 1.92 - 1.86 (2H, m), 1.82 - 1.79 (4H, m), 1.77 (6H, s)

LCMS: m/z 426 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.53分 (分析条件 S)

40

化合物 B 4 - 8 の硫酸塩

6,6-ジメチル-8-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリルを DMA 5 容および 2 規定硫酸 1.4 容の混液に 80 にて溶解した。室温に冷却後アセトン 15 容を滴下し析出した固体をろ過、乾燥し 6,6-ジメチル-8-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル硫酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.81 (1H, s)

50

s), 10.26 (1H, br.s), 8.33 (1H, d, 8.3 Hz), 8.21 (1H, d, 8.3 Hz), 8.04 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.63 (1H, d, 8.3 Hz), 7.41 (1H, d, 8.3 Hz), 4.85 - 4.70 (4H, m), 4.50 - 4.40 (1H, br.s), 3.60 - 3.00 (6H, br.m), 2.20 - 2.10 (2H, m), 2.05 - 1.90 (2H, m), 1.79 (6H, s)

LCMS: m/z 426 [M+H]⁺

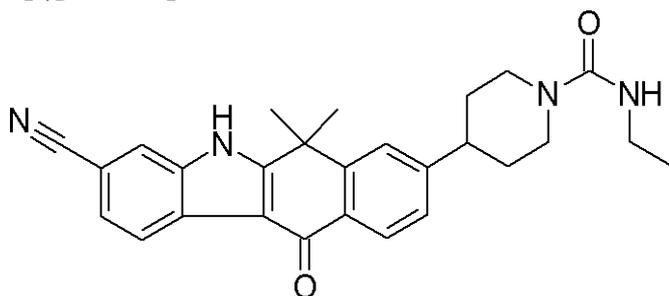
【0382】

[製造例179]

化合物B4-9

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

【化193】



化合物A9-1の合成法と同様の条件で、化合物B-3-13-2とエチルイソシアナートより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 441 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.20分 (分析条件S)

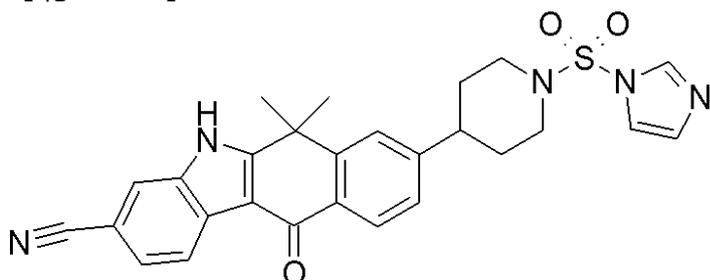
【0383】

[製造例180]

化合物B4-10

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

【化194】



Journal of Organic Chemistry, 2003年、115ページの文献記載の方法に基づき、6,6-ジメチル-11-オキソ-8-ピペリジン-4-イル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(

10

20

30

40

50

化合物 B 3 - 1 3 - 2、10 mg、0.027 mmol)、3-(イミダゾール-1-スルホニル)-1-メチル-3H-イミダゾール-1-イウム(19 mg, 2当量)と反応させた後、溶媒を除去し、残渣を液体クロマトグラフィーで精製し、標題化合物(3 mg)を得た。

LCMS: m/z 500 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.80分 (分析条件 C)

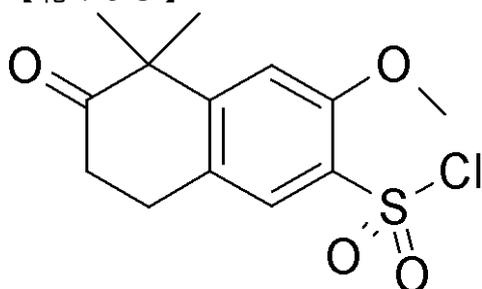
【0384】

[製造例181]

化合物 CC 1

3-メトキシ-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-スルホニルクロリド

【化195】



10

20

7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン(化合物 A 2、200 mg、0.980 mmol)のジクロロメタン(2 ml)溶液にクロロスルホン酸(110 μl、1.70当量)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に塩化オキサリル(297 μl、3.0当量)およびN,N-ジメチルホルムアミド(45 μl、0.6当量)を3回に分けて加えた後、室温で30分攪拌した。反応液を減圧濃縮して標題化合物(295 mg)を得た。表題化合物は不安定なため、次ステップで構造確認を行なった。

30

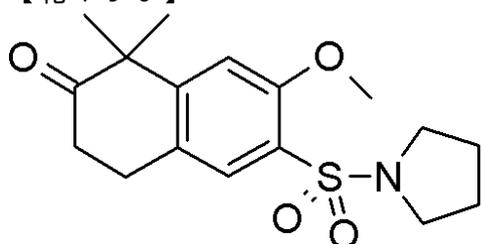
【0385】

[製造例182]

化合物 CC 2 - 1

7-メトキシ-1,1-ジメチル-6-(ピロリジン-1-スルホニル)-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン

【化196】



40

3-メトキシ-5,5-ジメチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-スルホニルクロリド(化合物 CC 1、295 mg、0.974 mmol)のTHF(4 ml)溶液を0℃に冷却し、ピロリジン(121 μl、1.5当量)とトリエチルアミン(272 μl、2当量)を併せたテトラフラン(1 ml)溶液を2分間かけて滴

50

下した。化合物 C C - 1 が消失するまで 0 で攪拌した後、反応液に蒸留水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤の濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（246 mg、75%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 7.76 (1H, s), 6.93 (1H, s), 3.95 (3H, s), 3.37 - 3.46 (4H, m), 3.09 (0.0H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.69 (0.0H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.82 - 1.91 (4H, m), 1.47 (6H, s)

LCMS: m/z 338 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 3.21 分 (分析条件 W)

10

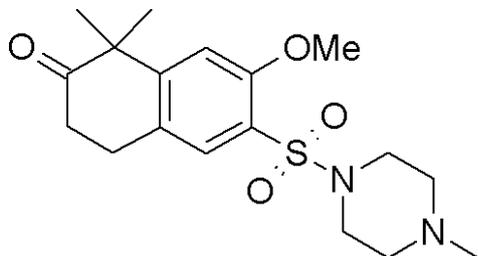
【0386】

[製造例 183]

化合物 C C 2 - 2

7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン

【化 197】



20

化合物 C C 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C C 1 と N - メチルピペラジンより標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 367 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.22 分 (分析条件 Y)

30

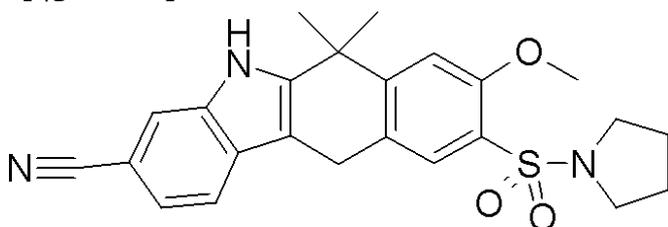
【0387】

[製造例 184]

化合物 C C 3 - 1

8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 9 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 198】



40

化合物 E 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C C 2 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 436 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 3.76 分 (分析条件 W)

50

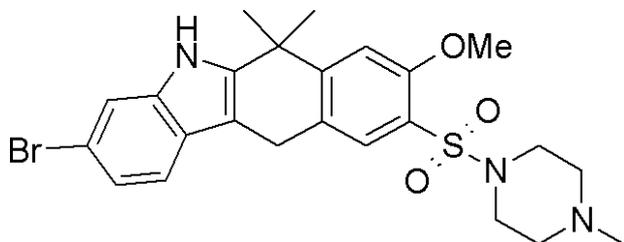
【0388】

[製造例185]

化合物CC3-2

3-プロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-9-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール

【化199】



10

化合物A3-1の合成法と同様の条件で、化合物CC2-2より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 519 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.99分 (分析条件Y)

20

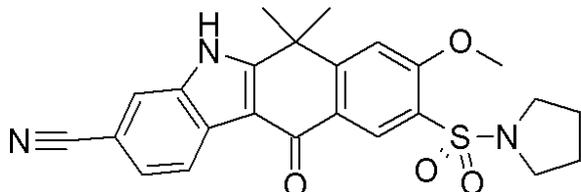
【0389】

[製造例186]

化合物CC4-1

8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-9-(ピロリジン-1-スルホニル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化200】



30

化合物A4の合成法と同様の条件で、化合物CC3-1より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) : 12.86 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.09 (3H, s), 3.21-3.42 (4H, m), 1.72-1.90 (10H, m)

LCMS: m/z 450 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.40分 (分析条件W)

40

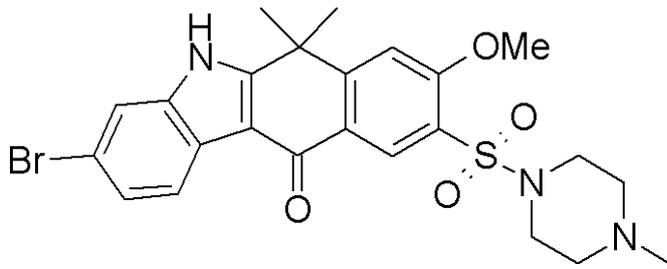
【0390】

[製造例187]

化合物CC4-2

3-プロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-9-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化201】



10

化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 C C 3 - 2 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 532、534 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.18 分 (分析条件 U)

【0391】

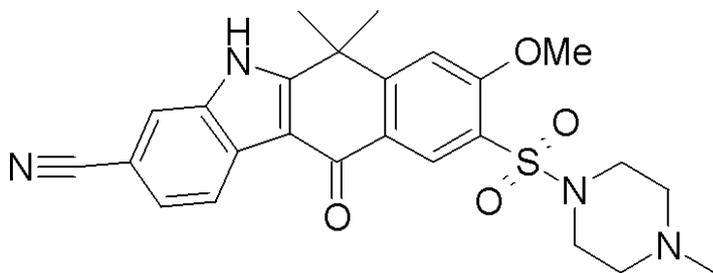
[製造例 188]

化合物 C C - 4 - 3

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

20

【化202】



30

化合物 A 5 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 C C 4 - 2 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.93 分 (分析条件 U)

【0392】

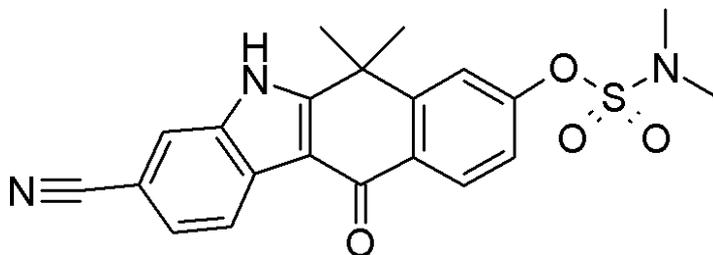
[製造例 189]

化合物 C 1 - 1

ジメチル - スルファミン酸 3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル エステル

40

【化203】



8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ

50

[b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 A 6、50 mg、0.165 mmol) を DMF (1.5 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (13 mg、2.0 等量)、ジメチルスルファモイルクロリド (0.02 mL、1.2 等量) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して、目的物 (黄白色粉末、62 mg、92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 12.87 (1H, s), 8.40 - 8.30 (2H, m), 8.05 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 2.96 (6H, s), 1.81 (6H, s)

LCMS: m/z 410 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.38 分 (分析条件 S)

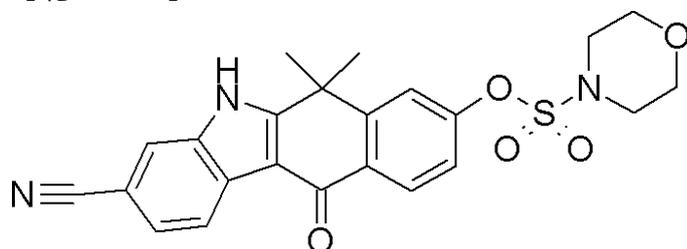
【0393】

[製造例 190]

化合物 C 1 - 2

モルホリン - 4 - スルホン酸 3 - シアノ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル エステル

【化 204】



化合物 A 8 - 17 の合成と同様の手法で、化合物 A 6 と A 8 - 18 - 0 より標題化合物を粗生成物として得た。

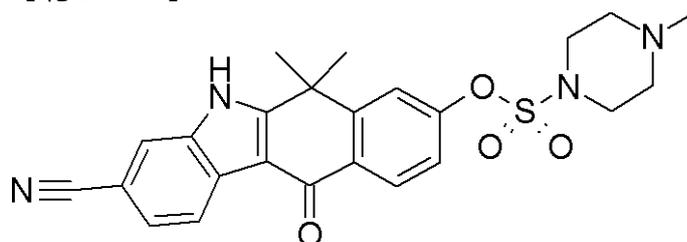
【0394】

[製造例 191]

化合物 C 1 - 4

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

【化 205】



化合物 A 8 - 17 の合成と同様の手法で、化合物 A 6 と A 8 - 19 - 0 より標題化合物を粗生成物として得た。

10

20

30

40

50

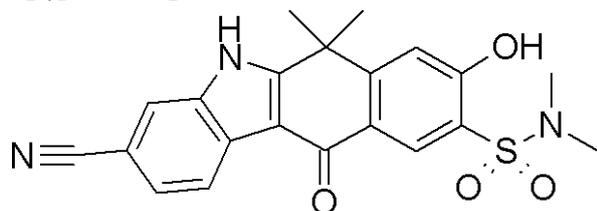
【0395】

[製造例192]

化合物C2-1

3-シアノ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-スルホン酸 ジメチルアミド

【化206】



10

ジメチル-スルファミン酸 3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル (化合物C1-1、250 mg、0.610 mmol) に塩化アルミニウム (1.0 M、ニトロメタン溶液 (1.8 mL、3.0 等量)) を加え、マイクロウェーブ照射下、160 で10分攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製し、目的物 (黄白色粉末、99 mg、40%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 12.78 (1H, s), 11.72 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.02 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.25 (1H, s), 2.80 (6H, s), 1.75 (6H, s).

LCMS: m/z 410 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.00分 (分析条件S)

30

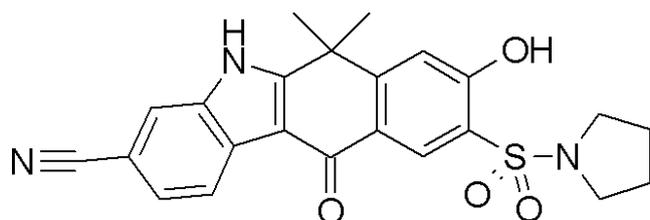
【0396】

[製造例193]

化合物C2-2

8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-9-(ピロリジン-1-スルホニル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化207】



40

化合物E3-2の合成法と同様の条件で、化合物CC4-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 436 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 3.32分 (分析条件W)

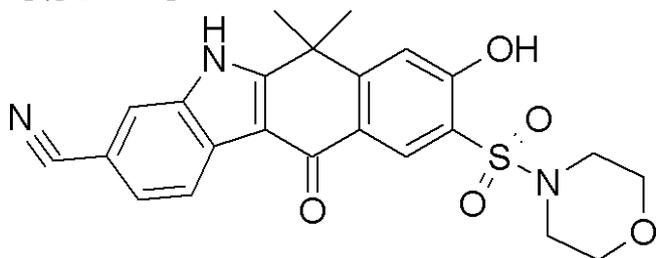
【0397】

[製造例194]

50

化合物 C 2 - 3

8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 9 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル
【化 2 0 8】



10

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

LCMS : m/z 452 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.89 分 (分析条件 S)

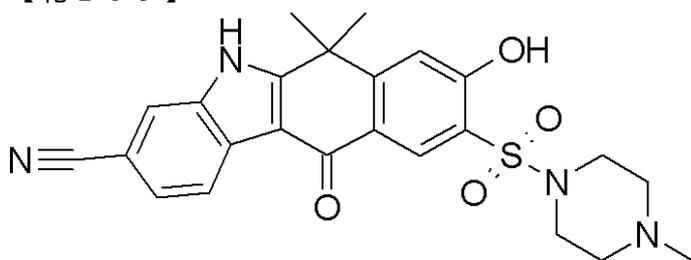
【0398】

[製造例 195]

化合物 C 2 - 4

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

【化 2 0 9】



30

化合物 E 3 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 C C 4 - 3 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 465 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.87 分 (分析条件 U)

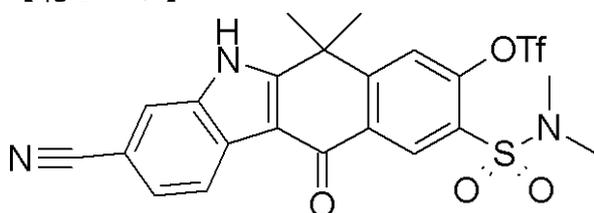
【0399】

[製造例 196]

化合物 C 3 - 1

トリフルオロ - メタン スルホン酸 3 - シアノ - 9 - ジメチルスルファモイル - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル エステル

【化 2 1 0】



50

化合物 B 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C 2 - 1 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 13.05 (1H, s),
8.67 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J = 8.2$ Hz),
8.06 (2H, m), 7.67 (1H, dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz),
2.79 (6H, s), 1.84 (6H, s).

LCMS: m/z 542 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.67 分 (分析条件 S)

10

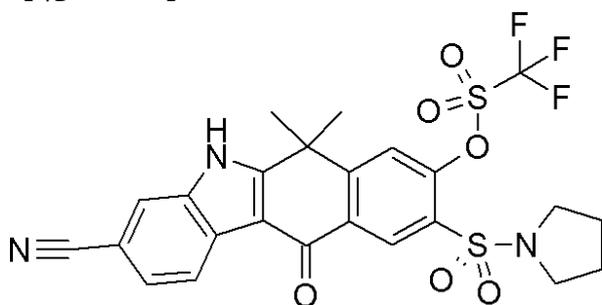
【0400】

[製造例 197]

化合物 C 3 - 2

トリフルオロ-メタンスルホン酸 3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-9-(ピロリジン-1-スルホニル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル

【化 211】



20

化合物 B 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C 2 - 2 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 568 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 4.00 分 (分析条件 W)

30

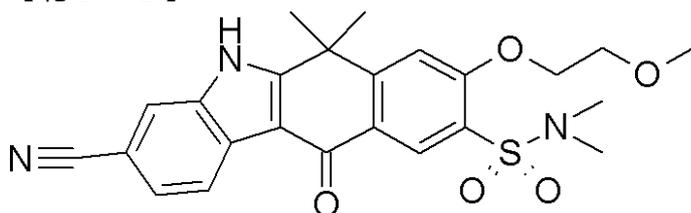
【0401】

[製造例 198]

化合物 C 4 - 1

3-シアノ-8-(2-メトキシ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-スルホン酸 ジメチルアミド

【化 212】



40

化合物 A 7 - 17 の合成法と同様の条件で、化合物 C 2 - 1 と 1-プロモ-2-メトキシ-エタンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) ppm; 12.8 (s, 1H),
8.58 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz),
8.03 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 4.47 (m, 2

50

H), 3.75 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.83 (s, 6H)

LCMS: m/z 468 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.68分 (分析条件U)

【0402】

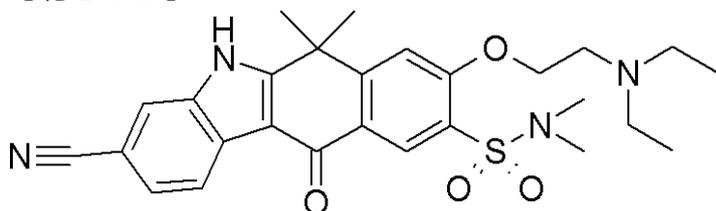
[製造例199]

化合物C4-2

3-シアノ-8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-スルホン酸 ジメチルアミド

10

【化213】



20

化合物A7-17の合成法と同様の条件で、化合物C2-1より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270MHz、DMSO-D₆) : 8.57 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.02 (1H, s), 7.70-7.60 (2H, m), 4.37 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.84 (2H, m), 2.80 (6H, s), 2.64-2.53 (4H, m), 1.83 (6H, s), 0.98 (6H, t, J = 7.1 Hz).

LCMS: m/z 509 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.55分 (分析条件S)

30

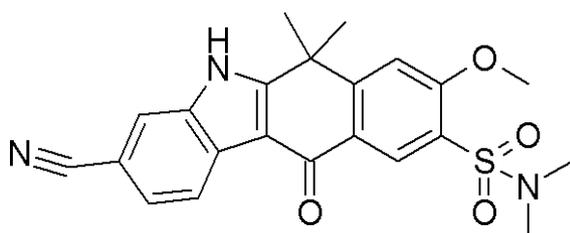
【0403】

[製造例200]

化合物C4-3

3-シアノ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-スルホン酸 ジメチルアミド

【化214】



40

化合物A7-17と同様の条件で、化合物C2-1とヨードメタンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 424 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.17分 (分析条件S)

【0404】

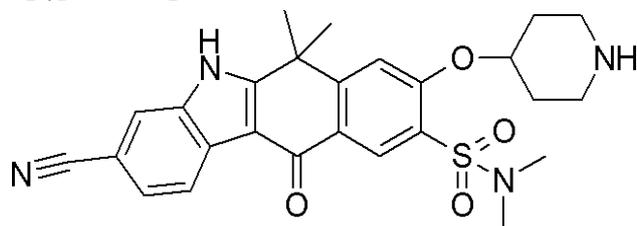
50

[製造例 2 0 1]

化合物 C 4 - 4

3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 8 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - スルホン酸 ジメチルアミド

【化 2 1 5】



10

化合物 A 7 - 1 および A 8 - 1 と同様の条件で、化合物 C 2 - 1 と 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルより、標題化合物を合成した。

LCMS : m / z 493 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1 . 4 9 分 (分析条件 S)

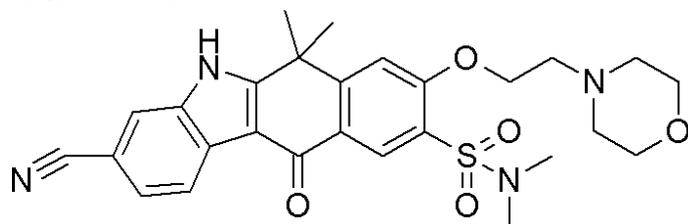
【 0 4 0 5 】

[製造例 2 0 2]

化合物 C 4 - 5

3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - スルホン酸 ジメチルアミド

【化 2 1 6】



30

化合物 A 7 - 1 と同様の条件で、化合物 C 2 - 1 と 2 - モルホリン - 4 - イル - エタノールより、標題化合物を合成した。

LCMS : m / z 523 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1 . 6 4 分 (分析条件 S)

【 0 4 0 6 】

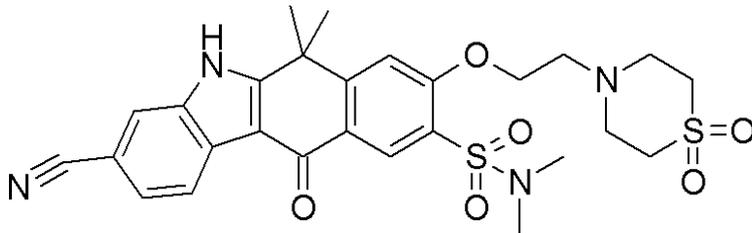
[製造例 2 0 3]

化合物 C 4 - 6

3 - シアノ - 8 - [2 - (1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル) - エトキシ] - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - スルホン酸 ジメチルアミド

40

【化 2 1 7】



化合物 A 7 - 1 と同様の条件で、化合物 C 2 - 1 と 2 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリ
ノ) エタノールより、 標題化合物を合成した。 10

LCMS : m/z 571 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.75 分 (分析条件 S)

【 0 4 0 7】

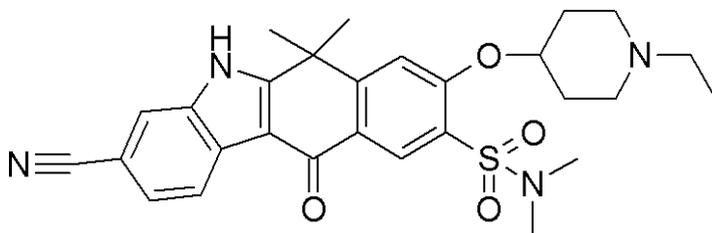
[製造例 2 0 4]

化合物 C 4 - 7

3 - シアノ - 8 - (1 - エチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 1
1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - スルホン酸
ジメチルアミド

20

【化 2 1 8】



化合物 A 7 - 1 と同様の条件で、化合物 C 2 - 1 と 1 - エチル - ピペリジン - 4 - オール
より 標題化合物を合成した。 30

LCMS : m/z 521 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.52 分 (分析条件 S)

【 0 4 0 8】

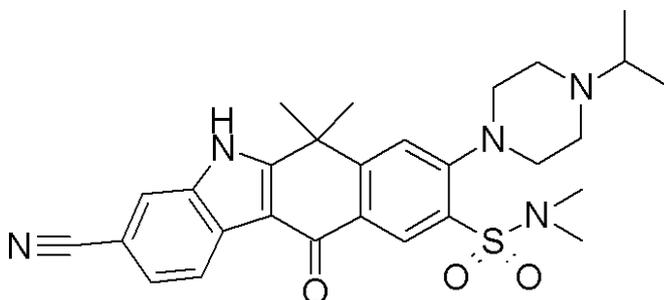
[製造例 2 0 5]

化合物 C 4 - 8

3 - シアノ - 8 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 6 - ジメチル - 1
1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - スルホン酸
ジメチルアミド

40

【化 2 1 9】



50

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C 3 - 1 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 8.61 (1H, s),
8.30 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.04 (1H, s),
7.87 (1H, s), 7.62 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$
Hz), 3.17 - 3.06 (2H, m), 2.75 - 2.70 (6H, s),
2.67 - 2.58 (2H, m), 1.81 (6H, s), 1.02 (6H, d, $J = 6.4$ Hz).

LCMS: m/z 520 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.52 分 (分析条件 S)

10

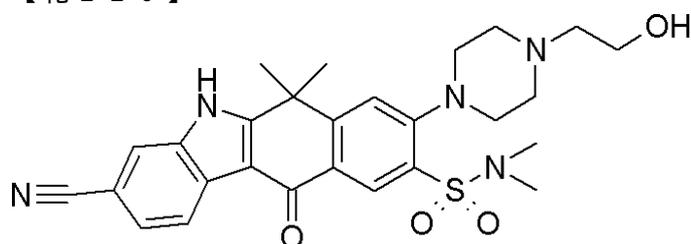
【0409】

[製造例 206]

化合物 C 4 - 9

3 - シアノ - 8 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 6
- ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9
- スルホン酸 ジメチルアミド

【化 2 2 0】



20

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C 3 - 1 と 2 - ピペラジン - 1 - イル - エタノールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 522 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.40 分 (分析条件 S)

30

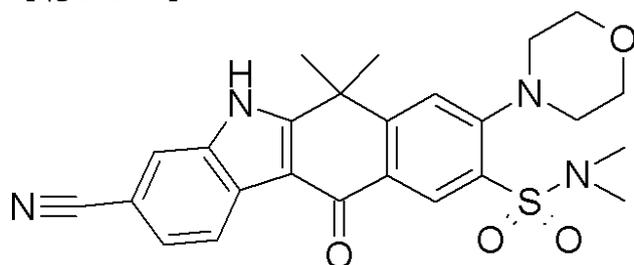
【0410】

[製造例 207]

化合物 C 4 - 10

3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 11 - オキソ - 6 , 11 -
ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - スルホン酸 ジメチルアミド

【化 2 2 1】



40

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C 3 - 1 とモルホリンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 479 $[\text{M} + \text{H}]^+$

50

HPLC 保持時間： 2.22分 (分析条件S)

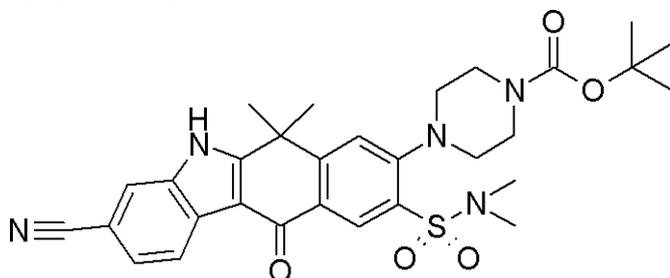
【0411】

[製造例208]

化合物C4-11

4-(3-シアノ-9-ジメチルスルファモイル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

【化222】



10

化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物C3-1とピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルより、標題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 578 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 2.72分 (分析条件S)

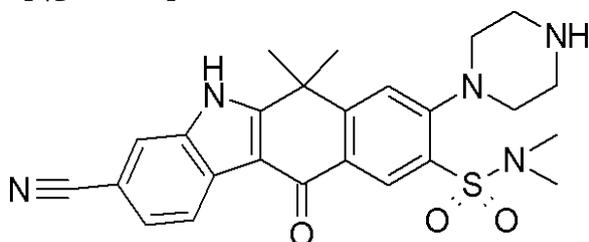
【0412】

[製造例209]

化合物C4-12

3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-ピペラジン-1-イル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-スルホン酸 ジメチルアミド

【化223】



30

化合物A8-1の合成法と同様の条件で、化合物C4-11より標題化合物を合成した。

40

¹H-NMR (270MHz、CD₃OD) : 8.78 (1H, s), 8.39 (1H, dd, J = 8.2, 0.7 Hz), 7.88 (1H, m), 7.75 (1.1H, s), 7.55 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 3.15 (4H, m), 3.04 (4H, m), 2.82 (s, 6H), 1.85 (6H, s)

LCMS: m/z 478 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 1.43分 (分析条件S)

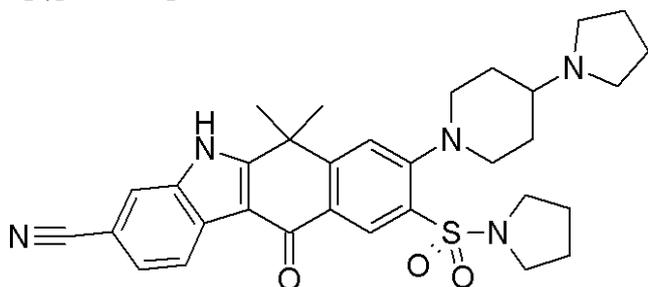
【0413】

[製造例210]

50

化合物 C 4 - 1 3

6, 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 9 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - 8 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 6, 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル
【化 2 2 4】



10

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C 3 - 2 と 4 - (1 - ピロリジル) - ピペリジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.83 (1 H, s), 8.64 (1 H, s), 8.32 (1 H, d, 8.2 Hz), 8.03 (1 H, s), 7.80 (1 H, s), 7.63 (1 H, d, 8.2 Hz), 2.87 - 2.94 (4 H, m), 1.94 - 1.99 (4 H, m), 1.80 (6 H, s), 1.58 - 1.76 (10 H, m)

20

LCMS: m/z 572 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.81分 (分析条件 W)

【0414】

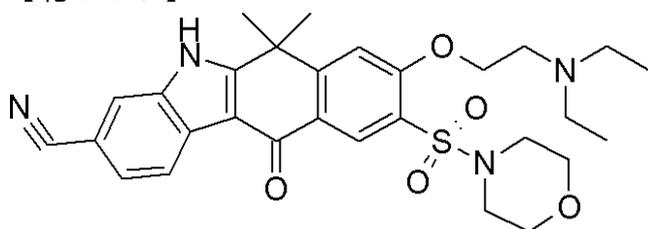
[製造例 2 1 1]

化合物 C 4 - 1 4

8 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - 6, 6 - ジメチル - 9 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - 1 1 - オキソ - 6, 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

30

【化 2 2 5】



40

化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 C 2 - 3 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 551 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.46分 (分析条件 S)

【0415】

[製造例 2 1 2]

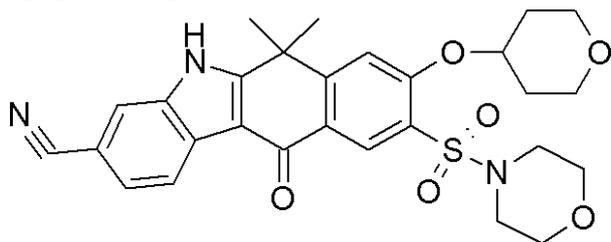
化合物 C 4 - 1 5

6, 6 - ジメチル - 9 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - 1 1 - オキソ - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルオキシ) - 6, 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾ

50

ール - 3 - カルボニトリル

【化 2 2 6】



10

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C 2 - 3 とテトラヒドロピラン - 4 - オールより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 536 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.05 分 (分析条件 S)

【0 4 1 6】

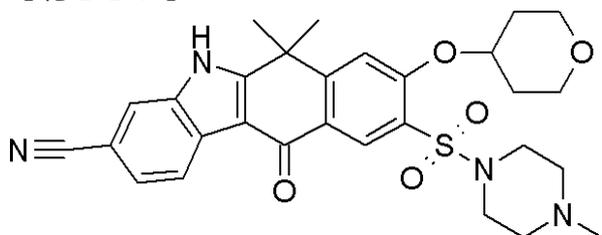
[製造例 2 1 3]

化合物 C 4 - 1 6

6, 6 - ジメチル - 9 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニル) - 11 - オキシ - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルオキシ) - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

20

【化 2 2 7】



30

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C 2 - 4 とテトラヒドロピラン - 4 - オールより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 549 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.03 分 (分析条件 U)

【0 4 1 7】

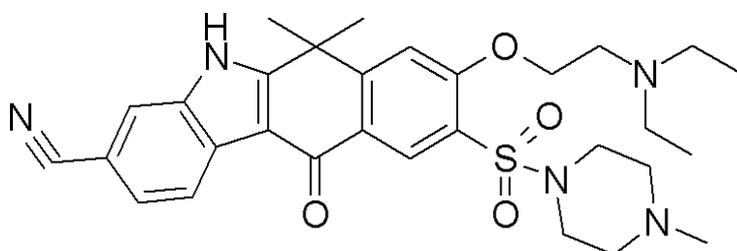
[製造例 2 1 4]

化合物 C 4 - 1 7

8 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - 6, 6 - ジメチル - 9 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニル) - 11 - オキシ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

40

【化 2 2 8】



50

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 C 2 - 3 より標的化合物を合成した。

LCMS : m/z 564 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.20 分 (分析条件 S)

【0418】

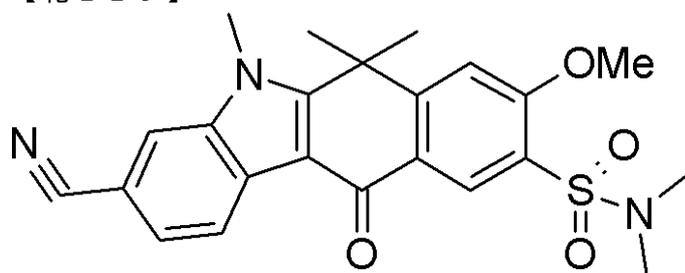
[製造例 215]

化合物 C 5

3 - シアノ - 8 - メトキシ - 5 , 6 , 6 - トリメチル - 11 - オキシ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - スルホン酸 ジメチルアミド

10

【化 2 2 9】



20

化合物 C 4 - 3 を合成する際の副生成物として標題化合物を得た。

LCMS : m/z 438 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.29 分 (分析条件 S)

【0419】

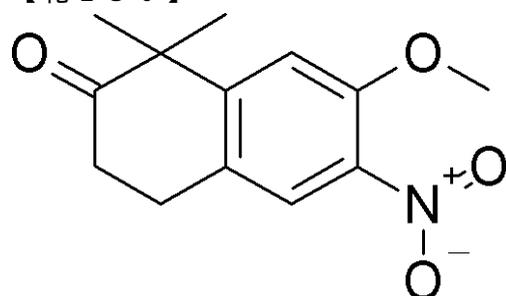
[製造例 216]

化合物 D 0 - 1 - 1

7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 6 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン

30

【化 2 3 0】



40

硝酸テトラブチルアンモニウム (2.47 g、1.07 当量) をジクロロメタンに溶解し、0 度でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.33 ml、1.07 当量) を加え 1 時間攪拌した後、7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 A 2、1.55 g、7.59 mmol) の DCM 溶液を加えて 0 度で 2 時間半攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (淡黄色固体、1.144 g、60%) を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 7.79 (1H, s),
7.28 (1H, s), 3.95 (3H, s), 3.06 (2H, t,
 $J = 6.9$ Hz), 2.64 (2H, t, $J = 6.9$ Hz),
1.41 (6H, s).

HPLC 保持時間: 2.03分 (分析条件S)

【0420】

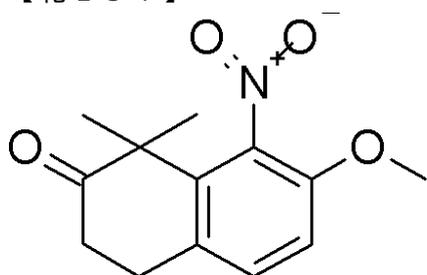
[製造例217]

化合物D0-1-2

7-メトキシ-1,1-ジメチル-8-ニトロ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-
2-オン

10

【化231】



20

化合物D0-1-1合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- D_6) : 7.44 (1H, d,
 $J = 8.6$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.
84 (3H, s), 3.07 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.
65 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.35 (6H, s)

HPLC 保持時間: 2.15分 (分析条件S)

【0421】

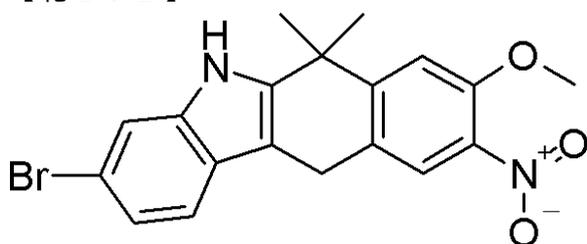
[製造例218]

化合物D0-2-1

3-ブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-9-ニトロ-6,11-ジヒドロ-5H-
-ベンゾ[b]カルバゾール

30

【化232】



40

化合物A3-1の合成法と同様の条件で、化合物D0-1-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 401, 403 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 3.07分 (分析条件S)

【0422】

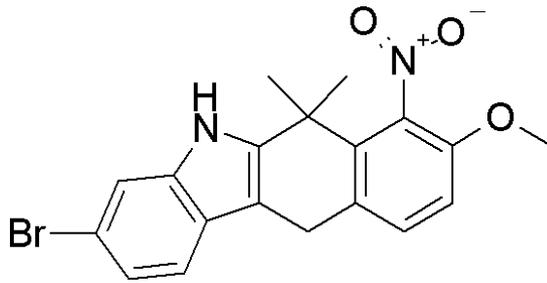
[製造例219]

50

化合物 D 0 - 2 - 2

3 - プロモ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 7 - ニトロ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H
- ベンゾ [b] カルバゾール

【化 2 3 3】



10

化合物 A 3 - 1 と同様の条件で、化合物 D 0 - 1 - 2 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 401、403 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.10分 (分析条件 S)

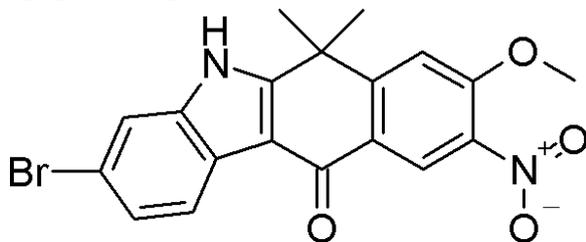
【0423】

[製造例 220]

化合物 D 0 - 3 - 1

3 - プロモ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 9 - ニトロ - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ
[b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化 2 3 4】



30

化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 D 0 - 2 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 415、417 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.07分 (分析条件 S)

【0424】

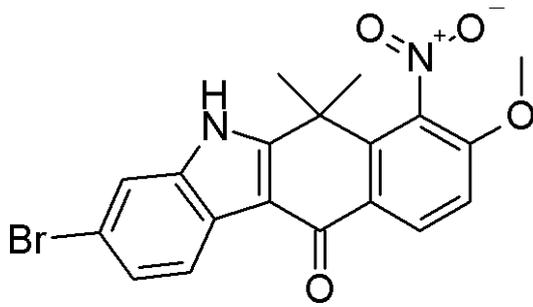
[製造例 221]

化合物 D 0 - 3 - 2

3 - プロモ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 7 - ニトロ - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ
[b] カルバゾール - 1 1 - オン

40

【化235】



10

化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 D 0 - 2 - 2 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 415、417 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.72 分 (分析条件 S)

【0425】

[製造例 222]

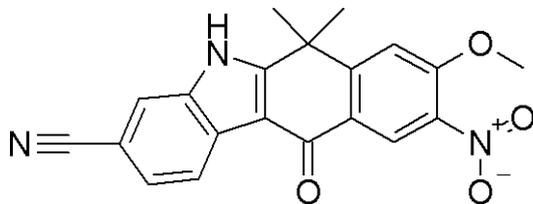
化合物 D 0 - 4 - 1

8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 9 - ニトロ - 11 - オキシノ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5

H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

20

【化236】



化合物 A 5 - 2 と同様の条件で、化合物 D 0 - 3 - 1 より標題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 362 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.35 分 (分析条件 S)

【0426】

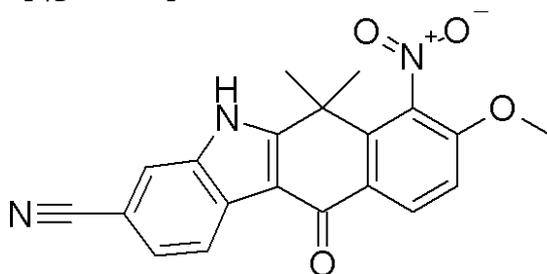
[製造例 223]

化合物 D 0 - 4 - 2

8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 7 - ニトロ - 11 - オキシノ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5

H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化237】



40

化合物 A 5 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 D 0 - 3 - 2 より標題化合物を合成した。

。

50

LCMS: m/z 362 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.35分 (分析条件S)

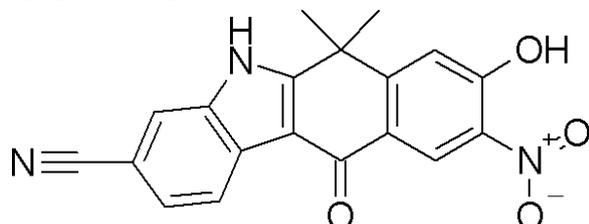
【0427】

[製造例224]

化合物D0-5-1

8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-9-ニトロ-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化238】



10

化合物A6の合成法と同様の条件で、化合物D0-4-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 348 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.28分 (分析条件S)

20

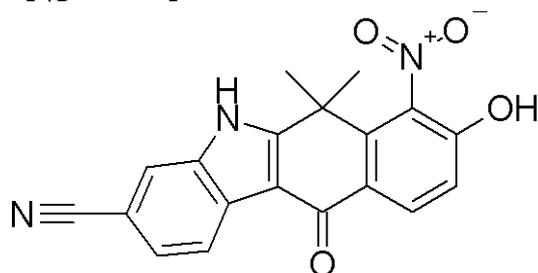
【0428】

[製造例225]

化合物D0-5-2

8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-7-ニトロ-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化239】



30

化合物A6の合成法と同様の条件で、化合物D0-4-2より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 348 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.23分 (分析条件S)

40

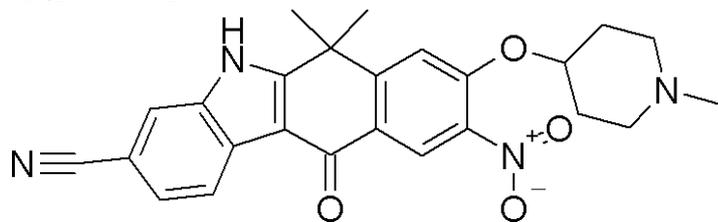
【0429】

[製造例226]

化合物D1

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

【化240】



化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 D 0 - 5 - 1 と 1 - メチルピペリジン - 4 - オールより、標題化合物を合成した。 10

LCMS: m/z 445 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.64 分 (分析条件 S)

【0430】

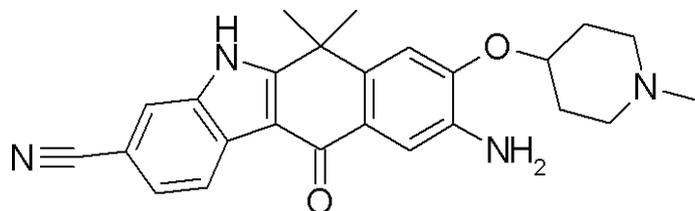
[製造例 227]

化合物 D 2

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

20

【化241】



6 , 6 - ジメチル - 8 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 9 - ニトロ - 1
1 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリ
ル (化合物 D 1、83 mg、0.19 mmol) をエタノールに溶解し、酢酸アンモニウ
ム水溶液、塩化チタン (III) 水溶液を加え室温で 45 分攪拌した。反応液を飽和炭酸
水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で
洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し、表題化
合物 (黄色固体、60 mg、78%) を得た。 30

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) : 12.61 (1H, b
r. s), 8.28 - 8.34 (1H, m), 7.94 - 8.00 (1H,
m), 7.57 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.46
(1H, s), 7.19 (1H, s), 4.93 (1.8H, s),
4.65 (1.0H, s), 4.06 - 4.15 (1H, m), 3.34
(5.7H, s), 3.16 - 3.18 (2H, m), 2.55 - 2.67
(2H, m), 2.17 - 2.33 (5H, m), 1.89 - 2.07 (2
H, m), 1.65 - 1.81 (8H, m)

40

LCMS: m/z 415 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.12 分 (分析条件 S)

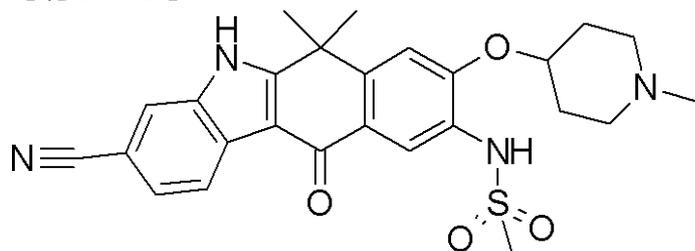
【0431】

[製造例 228]

化合物 D 3 - 1

50

N - [3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - イル] - メタンスルホンアミド
 【化 2 4 2】



10

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 D 2 とメタンスルホニルクロリドより、
 標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 493 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.43 分 (分析条件 S)

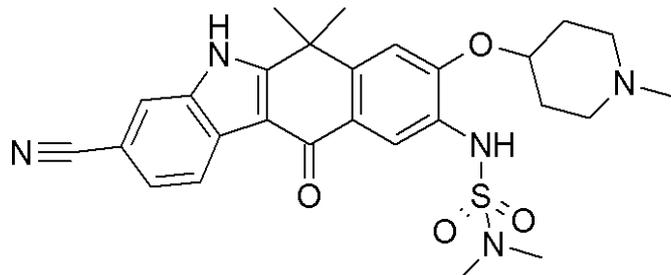
【0432】

[製造例 229]

化合物 D 3 - 2

3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - スルホン酸 ジメチルアミド

【化 2 4 3】



30

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 D 2 と塩化ジメチルスルファモイルより、
 標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270 MHz、CD₃OD) : 8.34 - 8.42 (2.0 H, m), 7.85 (1.0 H, s), 7.47 - 7.58 (1.0 H, m), 7.32 (1.0 H, s), 4.73 - 4.89 (1 H, m), 2.75 - 2.91 (8 H, m), 2.38 - 2.52 (2 H, m), 2.34 (3 H, s), 2.06 - 2.21 (2 H, m), 1.87 - 2.05 (2 H, m), 1.80 (6 H, s).

LCMS : m/z 522 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.66 分 (分析条件 S)

40

【0433】

[製造例 230]

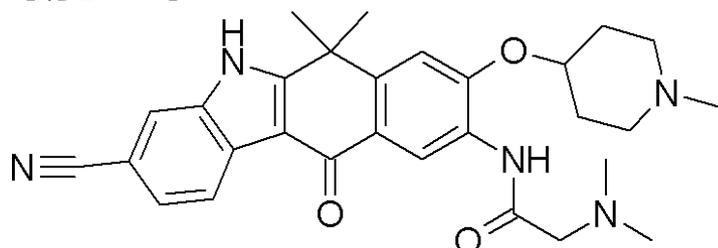
化合物 D 3 - 3

N - [3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ

50

)- 11 - オキシ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - イル]
- 2 - ジメチルアミノ - アセトアミド

【化 2 4 4】



10

化合物 A 9 - 1 0 と同様の条件で、化合物 D 2 と N , N - ジメチルグリシンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 500 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.31 分 (分析条件 S)

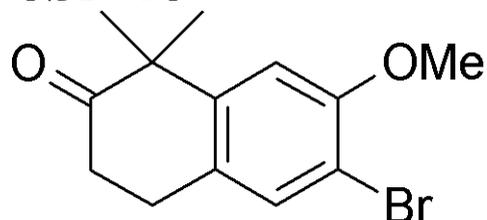
【0434】

[製造例 231]

化合物 E1

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

【化 2 4 5】



20

30

7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 A 2、2.0 g、9.791 mmol) を CH₃CN (40 mL) に溶解し、NBS (1.92 g、1.1 等量) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に水 (40 mL) に注ぎ、析出した固体を濾取することで標題化合物 (白色粉末、2.55 g、92%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz、CDCl₃) : 7.36 (1H, s), 6.84 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.02 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.66 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.42 (6H, s).

LCMS : m/z 283、285 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.67 分 (分析条件 S)

40

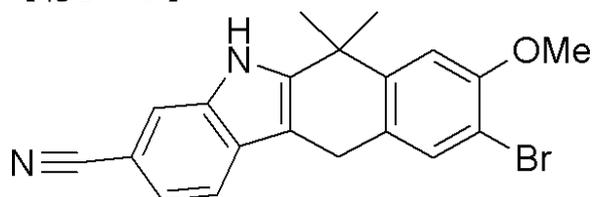
【0435】

[製造例 232]

化合物 E 2 - 1

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

【化246】



6 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 E 1、7 . 8 9 g、2 7 . 8 5 m m o l) と 3 - ヒドラジノ - ベンゾニトリル (4 . 4 5 g、1 . 2 等量) を T F A (2 5 0 m L) に溶解し、1 0 0 で 2 時間攪拌した。減圧濃縮により T F A を除去した後に、残渣に飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (5 0 0 m L) を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、室温で攪拌し析出した固体を濾別した (化合物 E 2 - 2)。濾液を減圧濃縮することにより E 2 - 2 との混合物として、表題化合物 (黄白色粉末、2 . 6 5 g) を得た。

L C M S : m / z 3 8 1、3 8 3 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 3 . 0 3 分 (分析条件 S)

10

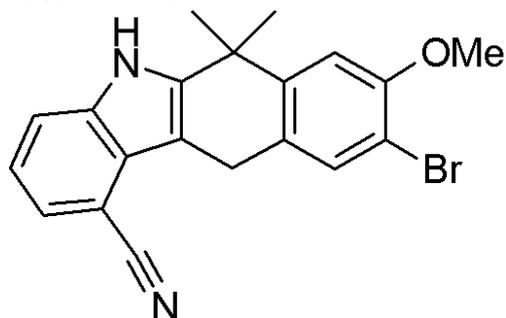
【0436】

[製造例 2 3 3]

化合物 E 2 - 2

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

【化247】



化合物 E 2 - 1 合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

¹ H - N M R (2 7 0 M H z、D M S O - D ₆) : 1 1 . 7 0 (1 H , s) , 7 . 6 9 (1 H , d d , J = 8 . 1 , 0 . 8 H z) , 7 . 5 5 (1 H , s) , 7 . 4 8 (1 H , d d , J = 7 . 4 , 0 . 8 H z) , 7 . 2 7 (1 H , s) , 7 . 2 2 (1 H , d d , J = 8 . 1 , 7 . 4 H z) , 4 . 2 3 (2 H , s) , 3 . 9 1 (3 H , s) , 1 . 7 0 (6 H , s) .

L C M S : m / z 3 8 1、3 8 3 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 2 . 9 2 分 (分析条件 S)

40

【0437】

[製造例 2 3 4]

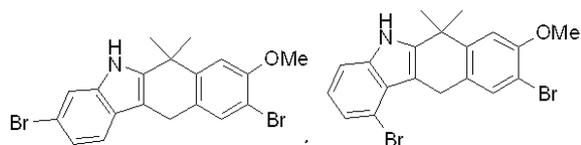
化合物 E 2 - 3、化合物 E 2 - 4

3 , 9 - ジブロモ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール

50

1, 9 - ジブromo - 8 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b] カルバゾール

【化 2 4 8】



化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 E 1 より標題化合物（混合物）を合成した。

10

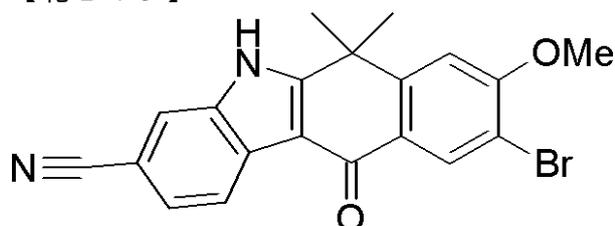
【 0 4 3 8 】

[製造例 2 3 5]

化合物 E 3 - 1 - 1

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

【化 2 4 9】



20

化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 E 2 - 1 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz、DMSO- D_6) : 12.82 (1H, s), 8.30 (2H, s+d), 8.03 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 7.49 (1H, s), 4.04 (3H, s), 1.81 (6H, s).

LCMS: m/z 395、397 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.77分 (分析条件 S)

30

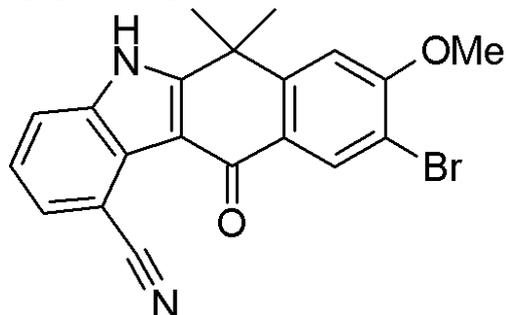
【 0 4 3 9 】

[製造例 2 3 6]

化合物 E 3 - 1 - 2

9 - ブromo - 8 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキシ - 6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 - カルボニトリル

【化 2 5 0】



40

化合物 E 3 - 1 - 1 合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz、DMSO- D_6) : 12.84 (1H, s)

50

, 8.31 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 8.2, 0.9 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.47 (1H, s), 7.43 (1H, t, J = 7.8 Hz), 4.04 (3H, s), 1.81 (6H, s).

LCMS: m/z 395、397 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.42分 (分析条件S)

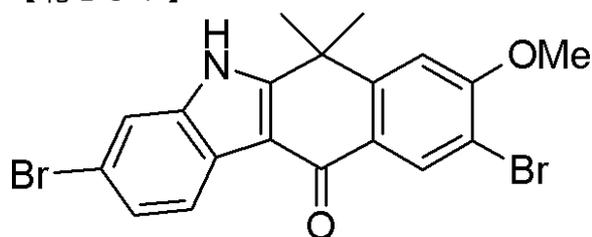
【0440】

[製造例237]

化合物E3-1-3

3,9-ジブromo-8-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化251】



10

20

化合物A4の合成法と同様の条件で、化合物E2-3、E2-4(混合物)より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270MHz、DMSO-d₆) : 12.42 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.47 (1H, s), 7.39 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 4.03 (3H, s), 1.78 (6H, s).

LCMS: m/z 448、450、452 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.93分 (分析条件S)

30

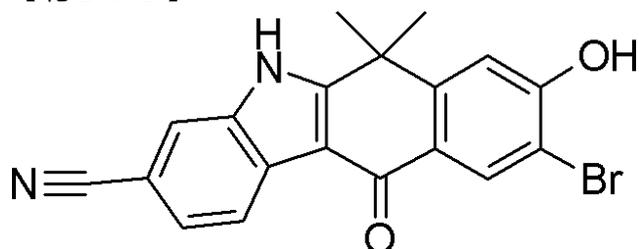
【0441】

[製造例238]

化合物E3-2

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

【化252】



40

9-ブromo-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物E3-1-1、1.0g、2.53mmol)をNMP(10mL)に溶解し、NaOMe(683mg、5等量)、1-ドデカンチオール(3.0mL、5等量)を加え、160 で1時間攪拌した。反

50

応液を 0.5 N 塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣に MeOH を加え、溶け残った固体を濾取することで標題化合物 (黄色粉末、1.88 g、65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : 12.77 (1H, s), 11.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.31 (1H, dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.01 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.74 (6H, s).

LCMS: m/z 381, 383 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.40 分 (分析条件 S)

10

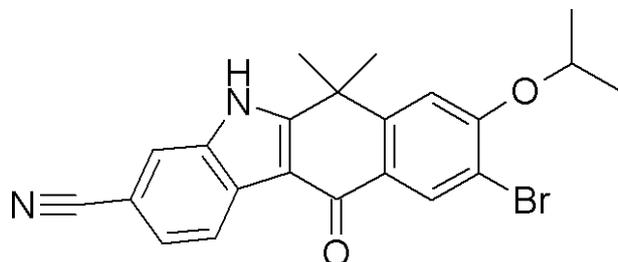
【0442】

[製造例 239]

化合物 E3-3

9-プロモ-8-イソプロポキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 253】



20

化合物 A7-17 の合成法と同様の条件で、化合物 E3-2 と 2-プロモプロパンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 12.77 (1H, s), 8.29 (2H, s+d), 8.01 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.50 (1H, s), 5.03 (1H, m), 1.79 (6H, s), 1.36 (6H, d, $J = 5.9$ Hz).

LCMS: m/z 423, 425 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.98 分 (分析条件 S)

30

【0443】

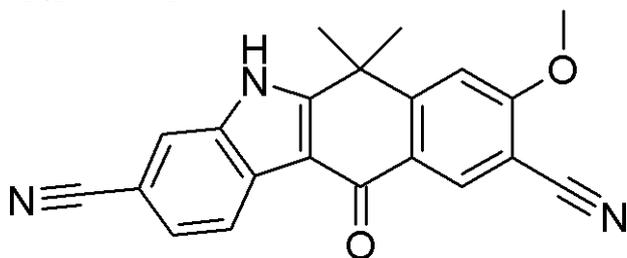
[製造例 240]

化合物 E4-1

8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3,9-ジカルボニトリル

40

【化254】



10

化合物A5-2と同様の条件で、化合物E3-1-1より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz、DMSO- d_6) : 12.88 (1H, br. s), 8.43 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 0.5$ Hz), 7.65-7.62 (2H, m), 4.11 (3H, s), 1.84 (6H, s).

LCMS: m/z 342 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.23分 (分析条件S)

【0444】

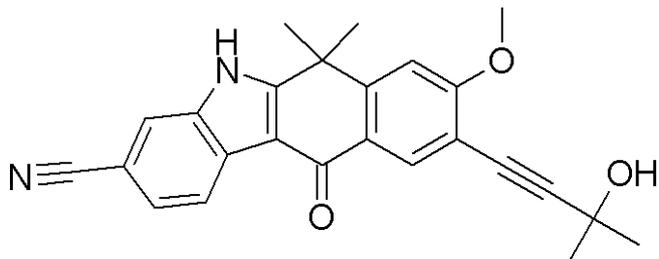
[製造例241]

20

化合物E4-2-1

9-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化255】



30

9-プロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物E3-1-1、50mg、0.13mmol)、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)(1.64mg、0.05当量)、XPhos(9.05mg、0.15当量)、炭酸セシウム(185mg、4.5当量)、3-メチル-1-ブチン-1-オール(18.6 μ l、1.5当量)をアセトニトリルに溶解し、85 $^\circ\text{C}$ で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をHPLCで精製し、標題化合物(茶色固体、21.3mg、42%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz、DMSO- d_6) : 8.29 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.11 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.40 (1H, s), 5.50 (1H, s), 3.95 (3H, s), 2.54 (1H, s), 1.79 (6H, s), 1.49 (6H, s).

LCMS: m/z 399 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.10分 (分析条件S)

50

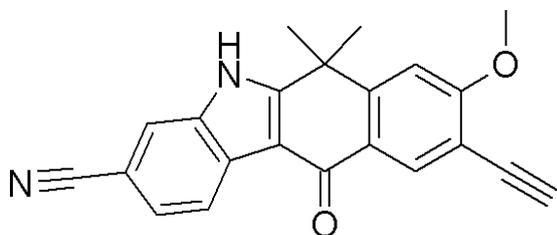
【0445】

[製造例242]

化合物E4-2-2

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

【化256】



10

9-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物E4-2-1、21.3mg、0.05mmol)、水素化ナトリウム(3.2mg、1.5当量)をTHFに溶解し、50℃で一晩攪拌した。反応液に水を加え、減圧濃縮して得られた残渣をHPLCで精製し、標題化合物(茶色固体、9.6mg、31%)を得た。

20

¹H-NMR (270MHz、DMSO-d₆) : 8.26 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.16 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.41 (1H, s), 4.32 (1H, s), 4.00 (3H, s), 1.79 (6H, s).

LCMS: m/z 341 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.27分 (分析条件S)

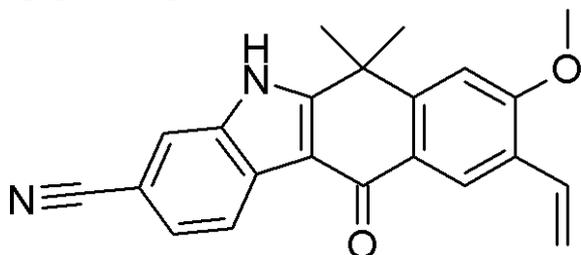
【0446】

[製造例243]

化合物E4-3

8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-9-ビニル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化257】



40

9-プロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物E3-1-1、50mg、0.13mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(1:1)(10.3mg、0.1当量)、TEA(53μl、3当量)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(51mg、3当量)をn-プロパノールに溶解し、60℃で5日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチ

50

ルで抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（茶色粉末、25 mg、19%）を得た。

LCMS: m/z 343 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.55分 (分析条件S)

【0447】

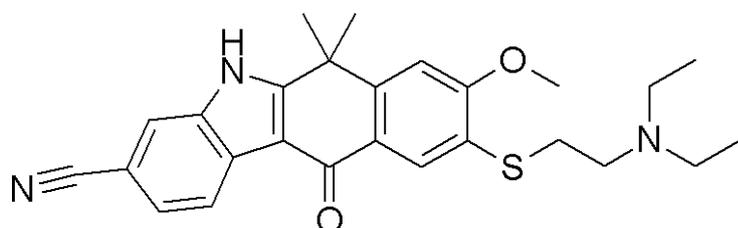
[製造例244]

化合物E4-4

10

9-(2-ジエチルアミノ-エチルスルファニル)-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化258】



20

化合物B2-17の合成法と同様の条件で、化合物E3-1-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 448 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.05分 (分析条件U)

【0448】

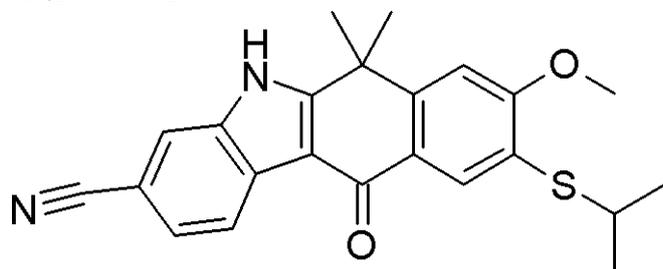
[製造例245]

化合物E4-5

30

9-イソプロピルスルファニル-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化259】



40

化合物B2-17の合成法と同様の条件で、化合物E3-1-1とプロパン-2-チオールナトリウム塩より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 391 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.98分 (分析条件U)

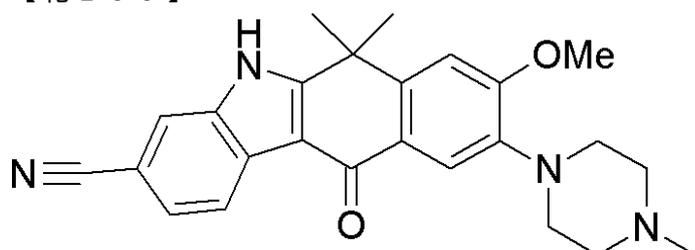
【0449】

[製造例246]

化合物E4-6

50

8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 9 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル
【化 2 6 0】



10

化合物 B 2 - 1 0 の合成法と同様の条件で、化合物 E 3 - 1 - 1 と 1 - メチルピペラジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- D_6) : 8.25 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.93 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.25 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.02 (4H, br), 2.22 (3H, s), 1.73 (6H, s).

LCMS: m/z 415 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.80 分 (分析条件 U)

20

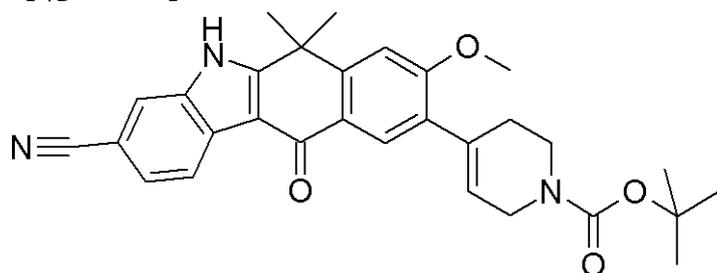
【0450】

[製造例 247]

化合物 E 4 - 7 - 1

4 - (3 - シアノ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステル

【化 2 6 1】



30

9 - ブロモ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 E 3 - 1 - 1、300 mg、0.759 mmol)、4 - (4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (282 mg、0.911 mmol、1.2 等量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26.6 mg、0.0379 mmol、0.05 等量)、炭酸ナトリウム (241 mg、2.28 mmol、3.0 等量) に DME (5 ml) と水 (1 ml) を加えた。これを超音波を照射しながら減圧した後、窒素を充填した。この作業を 5 回繰り返して脱気を行った。窒素雰囲気下 80 で 80 分撹拌した。Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26.6 mg、0.0379 mmol、0.05 等量) を加え、80 でさらに 20 分撹拌した。室温まで冷却した後、水と酢酸エチルを加えて不溶物をセライトで濾去した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して標題化合物 (灰色粉末) を

40

50

粗生成物として得た。

LCMS: m/z 498 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.85分 (分析条件S)

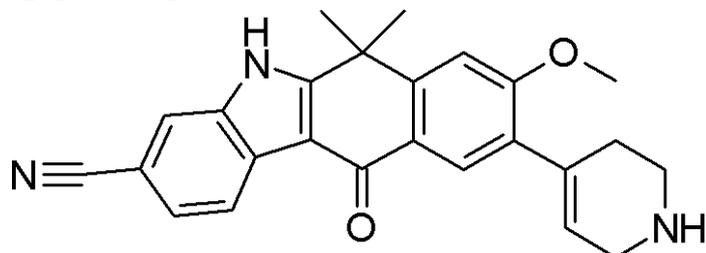
【0451】

[製造例248]

化合物E4-7-2

8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-9-(1,2,3,6-テトラヒドロ-
ピリジン-4-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-
カルボニトリル

【化262】



10

20

化合物A8-1の合成法と同様の条件で、化合物B4-4-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 368 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.27分 (分析条件S)

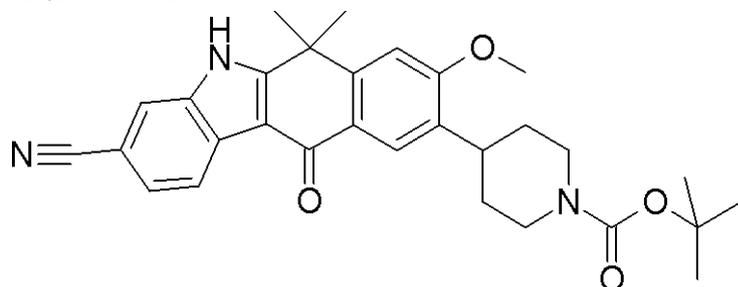
【0452】

[製造例249]

化合物E4-8-1

4-(3-シアノ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-
5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 t e
r t - プチル エステル

【化263】



40

化合物B3-13-1の合成法と同様の条件で、化合物B4-7-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 500 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 4.18分 (分析条件W)

【0453】

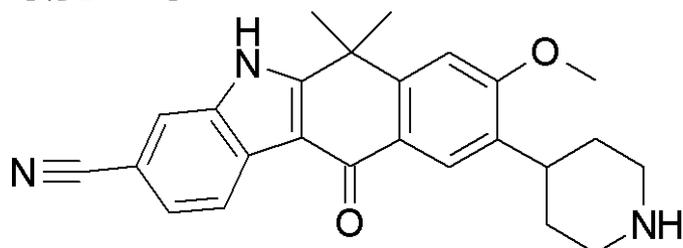
[製造例250]

化合物E4-8-2

50

8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 9 - ピペリジン - 4 - イル - 6 , 11 -
- ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 2 6 4】



10

化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 B 4 - 8 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 400 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.35 分 (分析条件 S)

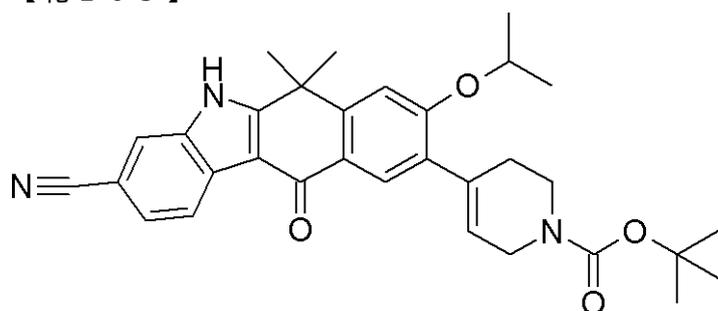
【0454】

[製造例 251]

化合物 E 4 - 9 - 1

4 - (3 - シアノ - 8 - イソプロポキシ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 -
- ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピ
リジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステル

【化 2 6 5】



30

化合物 E 4 - 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 E 3 - 3 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 526 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.13 分 (分析条件 S)

【0455】

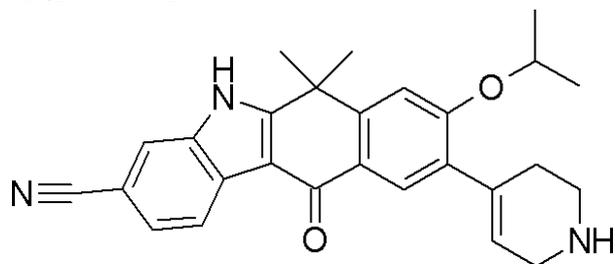
[製造例 252]

化合物 E 4 - 9 - 2

8 - イソプロポキシ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 9 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラ
ヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール
- 3 - カルボニトリル

40

【化 2 6 6】



10

化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 E 4 - 9 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 426 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.40 分 (分析条件 S)

【0 4 5 6】

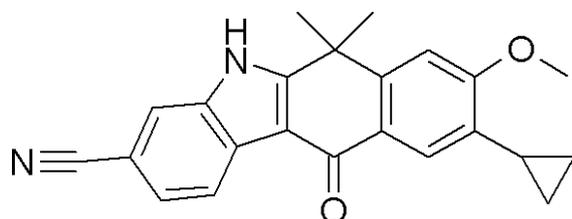
[製造例 2 5 3]

化合物 E 4 - 1 0

9 - シクロプロピル - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

20

【化 2 6 7】



化合物 E 4 - 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 E 3 - 1 - 1 とシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウムより、標題化合物を合成した。

30

LCMS : m/z 357 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.62 分 (分析条件 S)

【0 4 5 7】

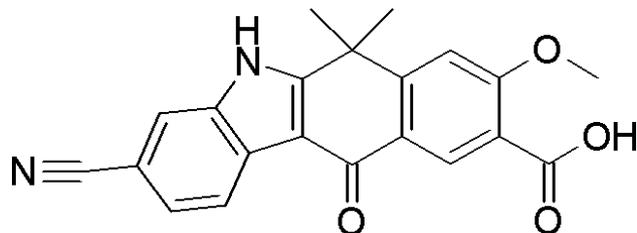
[製造例 2 5 4]

化合物 E 4 - 1 1

3 - シアノ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - カルボン酸

【化 2 6 8】

40



化合物 B 2 - 2 8 の合成法と同様の条件で、E 3 - 1 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 361 [M+H]⁺

50

HPLC 保持時間： 1.68分 (分析条件S)

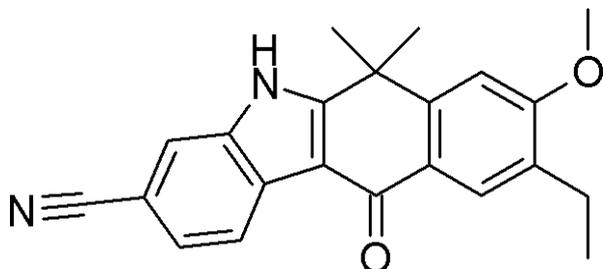
【0458】

[製造例255]

化合物E5-1

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

【化269】



10

8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-9-ビニル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物E4-3、25mg、0.07mmol)、パラジウム炭素(25mg)の酢酸エチル懸濁溶液を水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過した後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィーで精製し、標題化合物(白色固体、3.2mg、13%)を得た。

20

LCMS: m/z 345 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 2.62分 (分析条件S)

【0459】

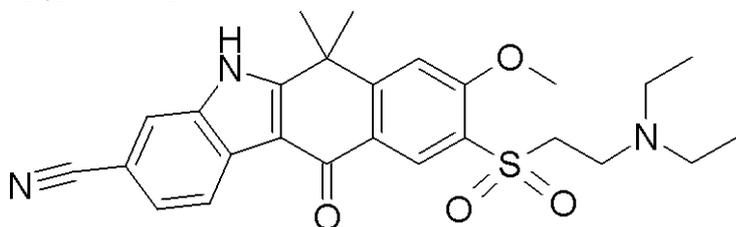
[製造例256]

化合物E5-2

9-(2-ジエチルアミノ-エタンスルホニル)-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

30

【化270】



40

化合物B3-8の合成法と同様の条件で、化合物E4-4より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 480 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 1.97分 (分析条件U)

【0460】

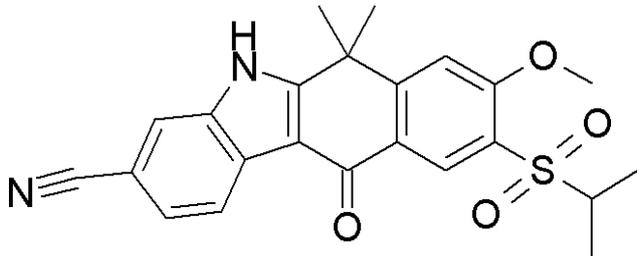
[製造例257]

化合物E5-3

8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-9-(プロパン-2-スルホニル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

50

【化271】



10

化合物 B 3 - 8 の合成法と同様の条件で、化合物 E 4 - 5 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 423 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.40 分 (分析条件 U)

【0461】

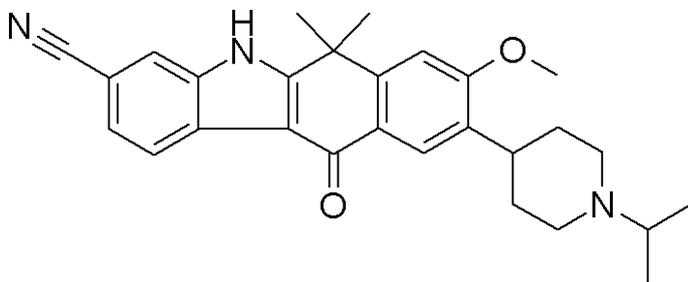
[製造例 258]

化合物 E 5 - 4

9 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - 8 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

20

【化272】



30

化合物 B 3 - 32 の合成法と同様の条件で、E 4 - 8 - 2 とアセトンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 442 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.48 分 (分析条件 S)

【0462】

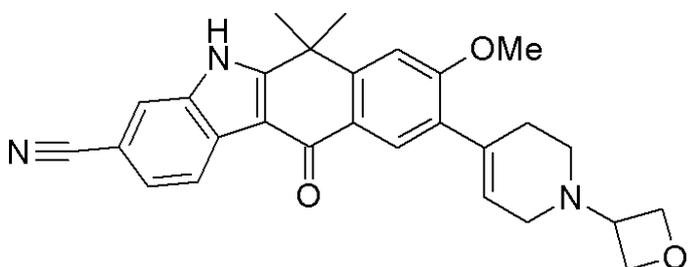
[製造例 259]

化合物 E 5 - 5

8 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 9 - (1 - オキサタン - 3 - イル - 1, 2, 3, 6 - テ트라ヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

40

【化273】



50

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 E 4 - 7 - 2 とオキセタン - 3 - オンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.32 分 (分析条件 S)

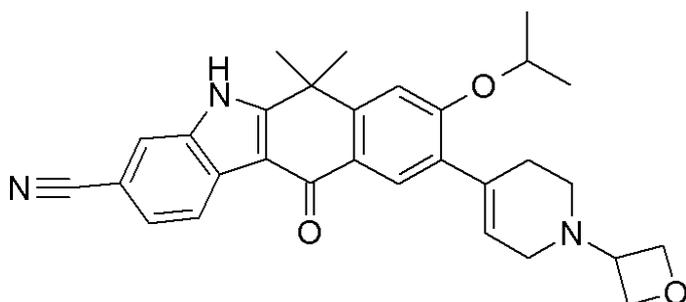
【0463】

[製造例 260]

化合物 E 5 - 6

8 - イソプロポキシ - 6 , 6 - ジメチル - 9 - (1 - オキセタン - 3 - イル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 274】



10

20

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 E 4 - 9 - 2 とオキセタン - 3 - オンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- D_6) : 12.71 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.99 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.33 (1H, s), 5.84 (1.0H, m), 4.95 (1H, m), 4.56 (4H, dt, $J = 17.4, 6.3$ Hz), 3.56 (1H, m), 3.01 (2H, br), 1.78 (6H, s), 1.34 (6H, d, $J = 5.9$ Hz).

LCMS: m/z 482 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.43 分 (分析条件 S)

30

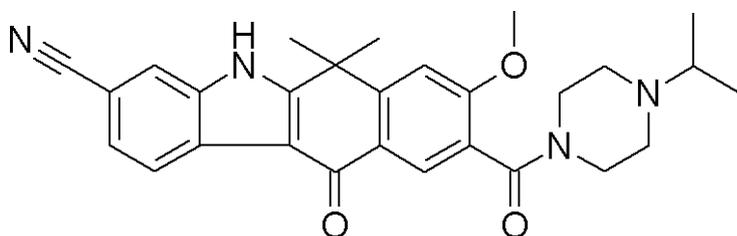
【0464】

[製造例 261]

化合物 E 5 - 7

9 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 275】



40

50

化合物 B 3 - 1 5 の合成法と同様の条件で、化合物 E 4 - 1 1 と 1 - イソプロピルピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 471 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.18 分 (分析条件 S)

【0465】

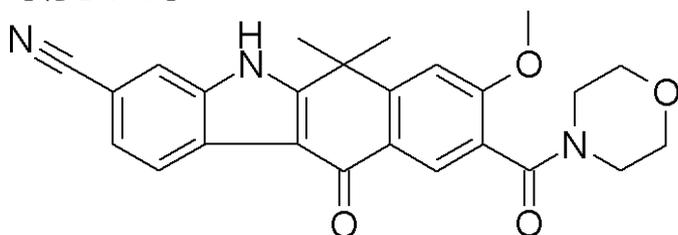
[製造例 262]

化合物 E 5 - 8

8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 9 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 11 - オキサ
- 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

10

【化 276】



20

化合物 B 3 - 1 5 の合成法と同様の条件で、化合物 E 4 - 1 1 とモルホリンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 430 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.68 分 (分析条件 S)

【0466】

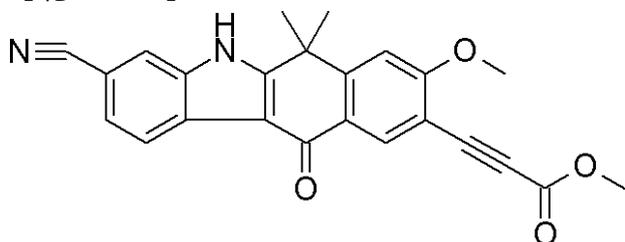
[製造例 263]

化合物 E 6 - 1

(3 - シアノ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキサ - 6 , 11 - ジヒドロ -
5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - イル) - プロピオン酸メチルエステル

30

【化 277】



40

9 - エチニル - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキサ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 E 4 - 2 、 27 mg , 0.079 mmol) 、 塩化パラジウム (II) (2.0 mg , 0.14 等量) 、 塩化銅 (II) (25.0 mg , 2.2 等量) 、 および酢酸ナトリウム (14.1 mg , 2.13 等量) の混合物にメタノール (1.5 mL) を加え、一酸化炭素雰囲気下室温にて 2 日間攪拌した。水および酢酸エチルを加え抽出し、不溶物をろ別したのちに有機層を食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をジクロロメタンにより洗浄し、標題化合物 (13.9 mg , 44%) を得た。

LCMS : m/z 399 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.81 分 (分析条件 F)

50

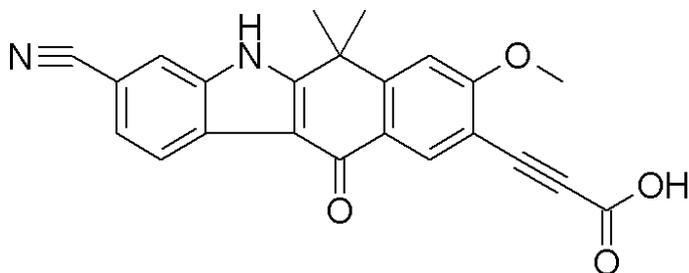
【0467】

[製造例264]

化合物E6-2

(3-シアノ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-イル)-プロピン酸

【化278】



10

(3-シアノ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-イル)-プロピン酸メチルエステル(化合物E6-1、15.2mg, 0.038mmol)をメタノール(1.5mL)およびTHF(0.5mL)の混合溶媒に溶解し、2N水酸化カリウム水溶液(5滴)を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液に0.5N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた固体をジクロロメタンにより洗浄したのちにHPLCにより精製し、標題化合物(白色固体、9.6mg, 66%)を得た。

20

LCMS: m/z 385 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.35分(分析条件F)

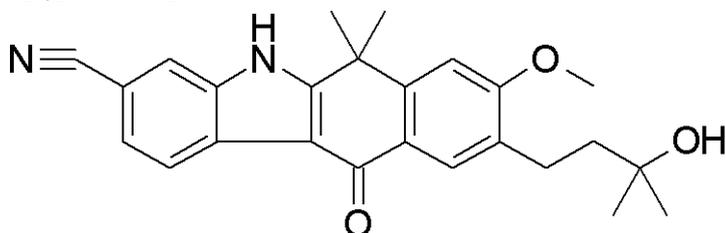
【0468】

[製造例265]

化合物E6-3

9-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化279】



40

9-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物E4-2-1、21.0mg, 0.0527mmol)をエタノール(15mL)およびN,N-ジメチルアセタミド(2mL)に溶解し、10% Pd/C(6.7mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜撹拌した。反応液をろ過し、減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルにて希釈し、食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、得られた固体をジクロロメタンにて洗浄し、標題化合物(黄色粉末、16.9mg, 80%)を得た。

LCMS: m/z 403 [M+H]⁺

50

HPLC 保持時間： 5.39分 (分析条件H)

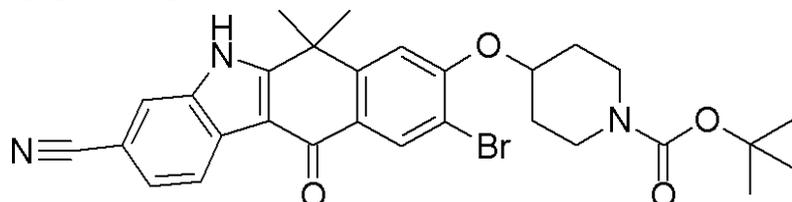
【0469】

[製造例266]

化合物F1-1

4-(9-プロモ-3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化280】



10

化合物A7-17の合成と同様の手法で、化合物E3-2と4-トリフルオロメタンシルホニルオキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 564、566 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 3.30分 (分析条件S)

20

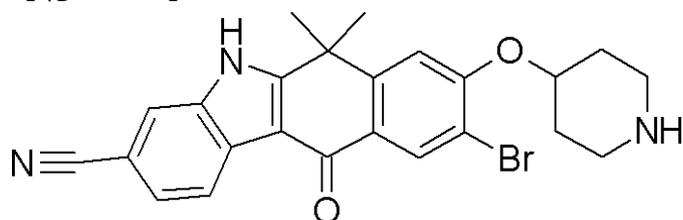
【0470】

[製造例267]

化合物F1-2

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

【化281】



30

化合物A8-1の合成法と同様の条件で、化合物F1-1より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 464、466 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 1.52分 (分析条件S)

40

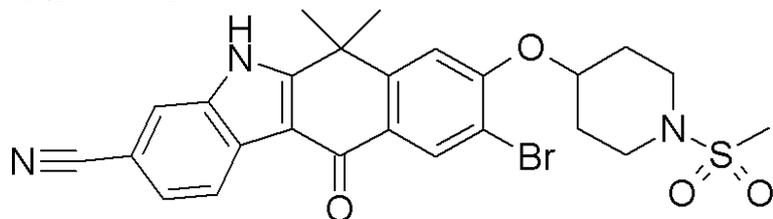
【0471】

[製造例268]

化合物F1-3

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

【化 2 8 2】



化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 1 - 2 とメタンスルホニルクロリドより、
 10
 標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 542、544 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.57 分 (分析条件 S)

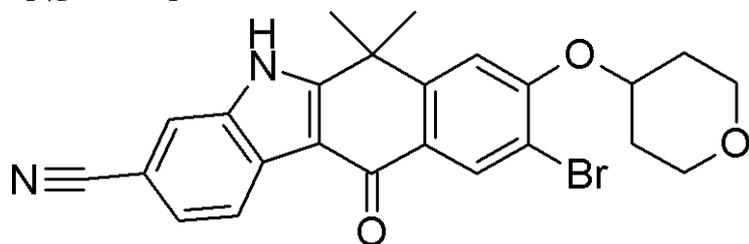
【0472】

[製造例 269]

化合物 F 1 - 4

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

【化 2 8 3】



20

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 E 3 - 2 とテトラヒドロピラン - 4 - オールより、
 30
 標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 465、467 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.70 分 (分析条件 S)

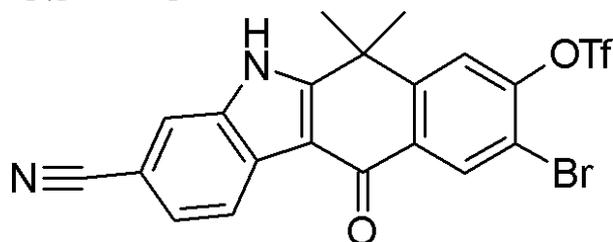
【0473】

[製造例 270]

化合物 F 2

トリフルオロ - メタンスルホン酸 9 - プロモ - 3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 -
 オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル エステル

【化 2 8 4】



40

化合物 B 1 の合成法と同様の条件で、化合物 E 3 - 2 より標題化合物を合成した。
 50

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 12.99 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.31 (1H, dd, $J = 8.2, 0.7$ Hz), 8.17 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.67 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 1.81 (6H, s).

LCMS: m/z 513, 515 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 3.13分 (分析条件S)

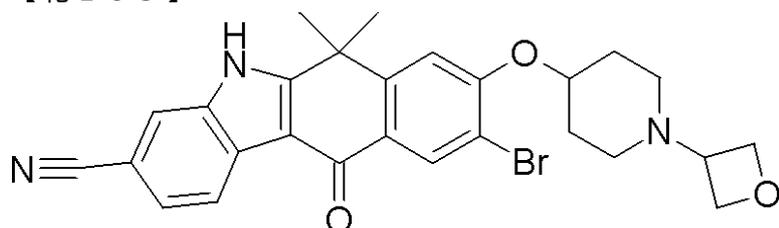
【0474】

[製造例271]

化合物F3-1

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

【化285】



化合物B3-32の合成法と同様の条件で、化合物F1-2とオキセタン-3-オンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.29 (1H, d, 8Hz), 8.29 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.60 (1H, d, 8Hz), 7.55 (1H, s), 5.00-4.95 (1H, m), 4.55 (2H, dd, 8, 8Hz), 4.44 (2H, dd, 8, 8Hz), 2.52-2.46 (1H, m), 2.33-2.29 (2H, m), 1.96-1.94 (2H, m), 1.79 (8H, br. s)

LCMS: m/z 519, 521 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.78分 (分析条件W)

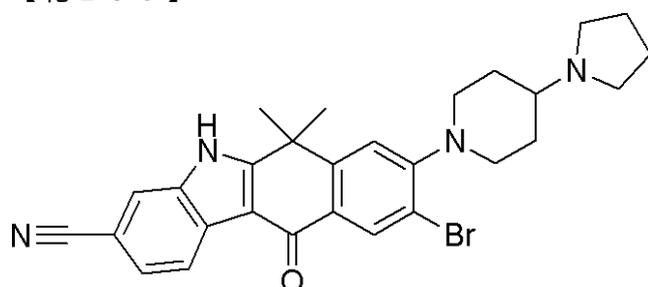
【0475】

[製造例272]

化合物F3-2

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

【化286】



10

20

30

40

50

化合物 B 2 - 1 と同様の条件で、化合物 F 2 と 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 517, 519 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.70 分 (分析条件 S)

【0476】

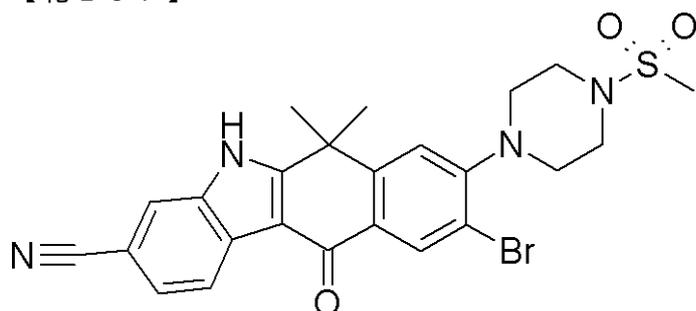
[製造例 273]

化合物 F 3 - 3

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

10

【化 287】



20

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 2 と 1 - メタンスルホニルピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 527, 529 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.48 分 (分析条件 S)

【0477】

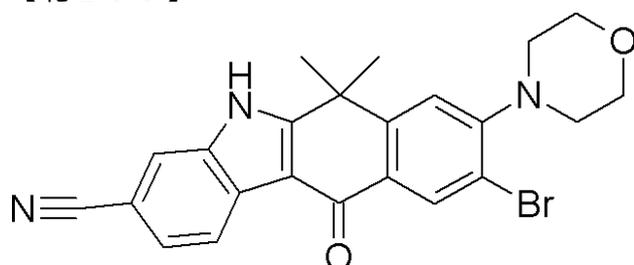
[製造例 274]

化合物 F 3 - 4

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

30

【化 288】



40

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 2 と モルホリンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 450, 452 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.65 分 (分析条件 S)

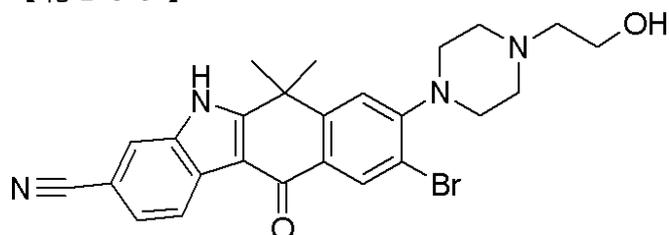
【0478】

[製造例 275]

50

化合物 F 3 - 5

9 - プロモ - 8 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル
【化 2 8 9】



10

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 2 と 2 - ピペラジン - 1 - イル - エタノールより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO - d_6) : 8.26 (2.0 H, s + d), 7.97 (1 H, s), 7.54 (1 H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.43 (1 H, s), 4.45 (1 H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.55 (2 H, q, $J = 5.8$ Hz), 3.17 (4 H, br), 2.66 (2 H, br), 1.76 (6 H, s).

20

LCMS: m/z 493, 495 [$M+H$] $^+$

HPLC 保持時間: 1.43 分 (分析条件 S)

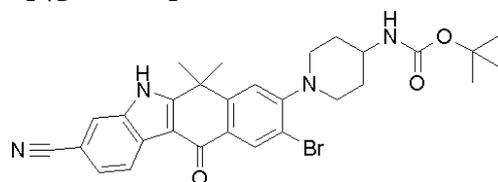
【 0 4 7 9 】

[製造例 2 7 6]

化合物 F 3 - 6 - 1

[1 - (9 - プロモ - 3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチル エステル

【化 2 9 0】



30

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 2 とピペリジン - 4 - イル - カルバミン酸 tert - ブチルエステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 563, 565 [$M+H$] $^+$

40

HPLC 保持時間: 3.05 分 (分析条件 S)

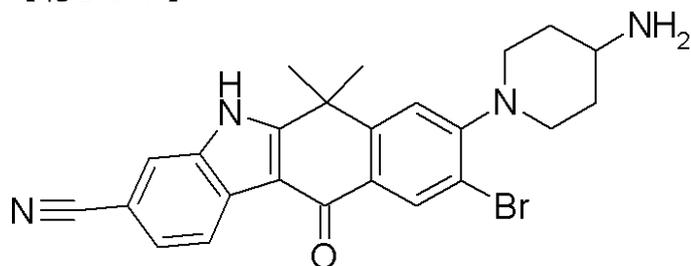
【 0 4 8 0 】

[製造例 2 7 7]

化合物 F 3 - 6 - 2

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

【化 2 9 1】



10

化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 6 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 463、465 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 1.47分 (分析条件 S)

【0481】

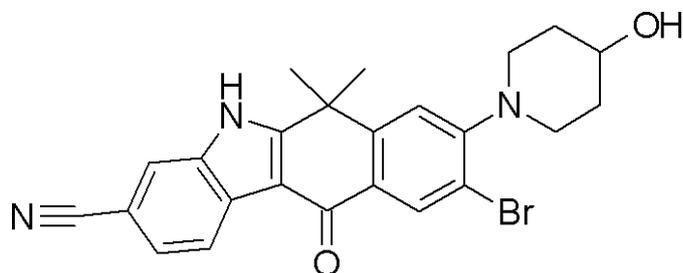
[製造例 278]

化合物 F 3 - 7

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

20

【化 2 9 2】



30

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 2 とピペリジン - 4 - オールより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 464、466 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間 : 2.25分 (分析条件 S)

【0482】

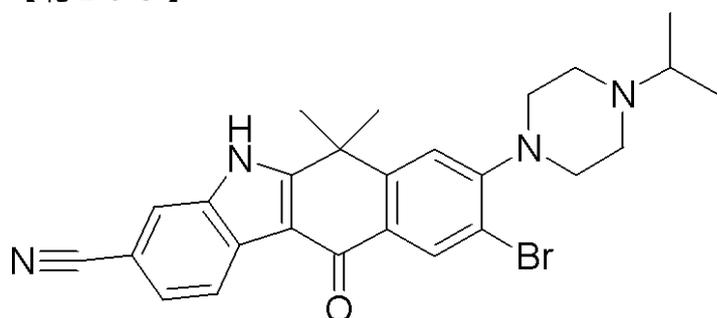
[製造例 279]

化合物 F 3 - 8

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

40

【化 2 9 3】



50

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 2 と 1 - イソプロピルピペラジンより、
 標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 491、493 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.58 分 (分析条件 S)

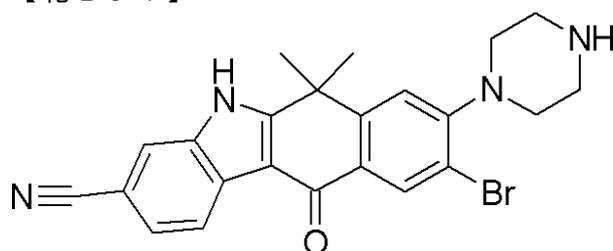
【0483】

[製造例 280]

化合物 F 3 - 9

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

【化 294】



10

20

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 2 とピペラジンより、標題化合物を合
 成した。

¹H-NMR (DMSO-D₆) : 8.30 - 8.24 (2H, m), 8.00 (1H, s), 7.63 - 7.58 (1H, m), 7.37 (1H, s), 3.10 - 3.01 (4H, m), 2.91 - 2.85 (4H, m), 1.76 (6H, s)

LCMS : m/z 449、451 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.45 分 (分析条件 S)

30

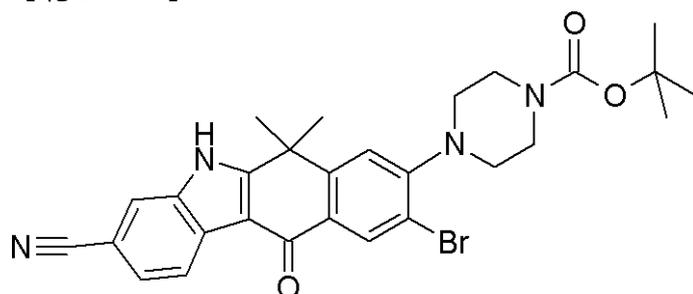
【0484】

[製造例 281]

化合物 F 3 - 10

4 - (9 - プロモ - 3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ
- 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r
t - ブチル エステル

【化 295】



40

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 2 とピペラジン - 1 - カルボン酸 t
 e r t - ブチルエステルより、標題化合物を合成した。

50

LCMS: m/z 549、551 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 4.61分 (分析条件W)

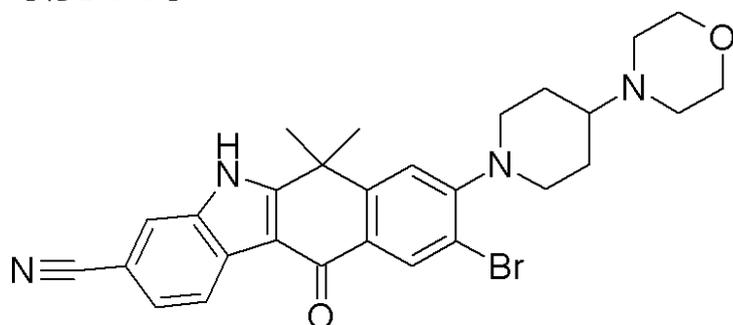
【0485】

[製造例282]

化合物F3-11

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

【化296】



10

20

化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物F2と4-ピペリジン-4-イルモルホリンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 8.30-8.24 (2H, m), 8.00 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.42 (1H, s), 3.66-3.45 (6H, m), 2.80 (2H, t, J = 11.1 Hz), 2.38-2.28 (1H, m), 1.96-1.87 (2H, m), 1.75 (6H, s), 1.66-1.56 (2H, m)

LCMS: m/z 533、535 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.53分 (分析条件S)

30

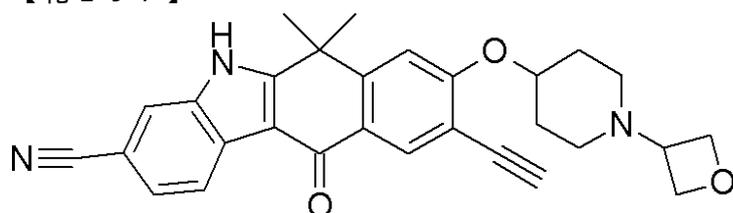
【0486】

[製造例283]

化合物F4-1-1

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

【化297】



40

化合物F5-43の合成法と同様の条件で、F3-1より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.30 (1H, d, 8 Hz), 8.17 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.60 (1H, s)

50

d, 8 Hz), 7.50 (1H, s), 4.87 - 4.83 (1H, m), 4.55 (2H, dd, 4, 4 Hz), 4.45 (2H, dd, 4, 4 Hz), 3.44 (1H, ddd, 4, 4, 4 Hz), 2.33 - 2.24 (2H, m), 1.99 - 1.91 (2H, m), 1.78 (8H, br. s)
 LCMS: m/z 466 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 2.67分 (分析条件W)

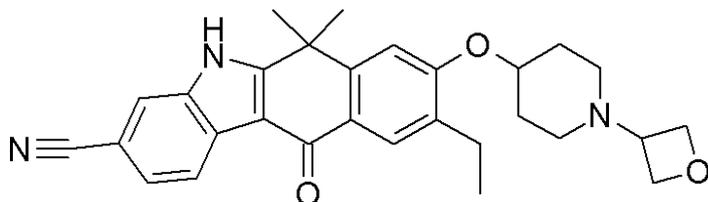
【0487】

[製造例284]

化合物F4-1-2

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

【化298】



10

20

化合物B3-13-1の合成法と同様の条件で、化合物F4-1-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 470 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.74分 (分析条件W)

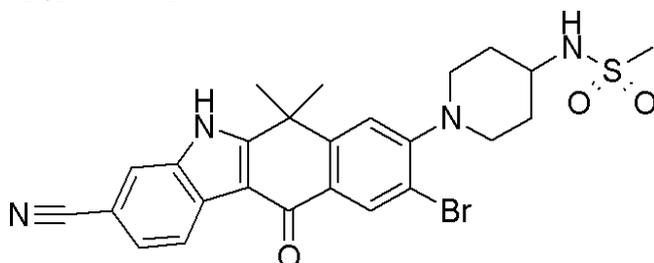
【0488】

[製造例285]

化合物F4-2

N-[1-(9-ブロモ-3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル)-ピペリジン-4-イル]-メタンスルホンアミド

【化299】



30

40

化合物A9-1の合成法と同様の条件で、化合物F3-6-2と塩化メタンスルホニルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 541, 543 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.37分 (分析条件S)

【0489】

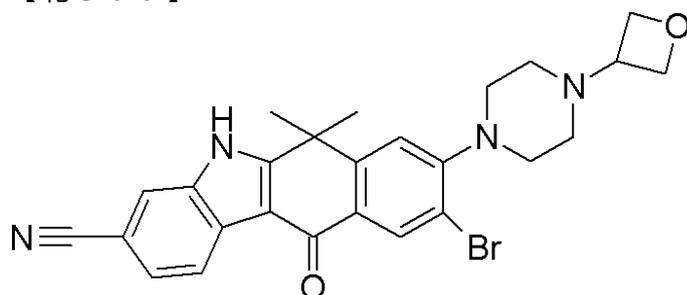
[製造例286]

50

化合物 F 4 - 3

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

【化 3 0 0】



10

化合物 B 3 - 3 2 と同様の条件で、化合物 F 3 - 9 と 1 - オキセタン - 3 - オンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 12.83 (1H, br. s), 8.31-8.32 (1H, m), 8.27-8.29 (1H, m), 8.01-8.04 (1H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.48 (1H, s), 4.59 (2H, dd, $J = 6.3, 6.3$ Hz), 4.48 (2H, dd, $J = 6.3, 6.3$ Hz), 3.52 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.12-3.25 (4H, m), 2.44-2.54 (4H, m), 1.78 (6H, s).

20

LCMS: m/z 505、507 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.45 分 (分析条件 S)

化合物 F 4 - 3 の塩酸塩

9 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキセタン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリルを DMSO および 6 N 塩酸 1.05 等量を加え溶解した。凍結乾燥後 25% 含水エタノールより結晶化し 9 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキセタン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル塩酸塩を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 12.91 (1H, br. s)、11.70 (1H, br. s)、8.32-8.29 (2H, m)、8.04 (1H, s)、7.64-7.62 (1H, m)、7.52 (1H, s)、4.89-4.62 (4H, br. m)、3.66-3.39 (1H, m)、3.31-3.05 (8H, br. m)、1.81 (6H, s)

LCMS: m/z 505、507 [M+H] $^+$

40

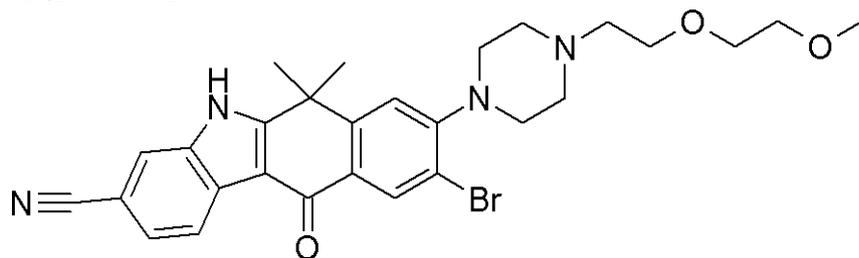
【0490】

[製造例 287]

化合物 F 4 - 4

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

【化301】



10

化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 9 と 1 - ブロモ - 2 - (2 - メトキシエトキシ) エタンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 551, 553 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.80 分 (分析条件 W)

【0491】

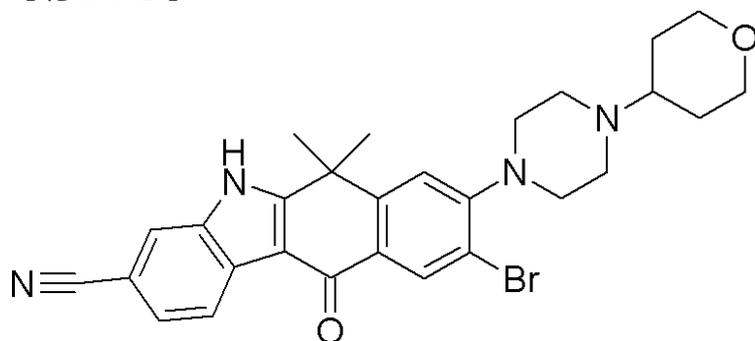
[製造例 288]

化合物 F 4 - 5

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

20

【化302】



30

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 9 とテトラヒドロピラン - 4 - オンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 533, 535 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.67 分 (分析条件 W)

【0492】

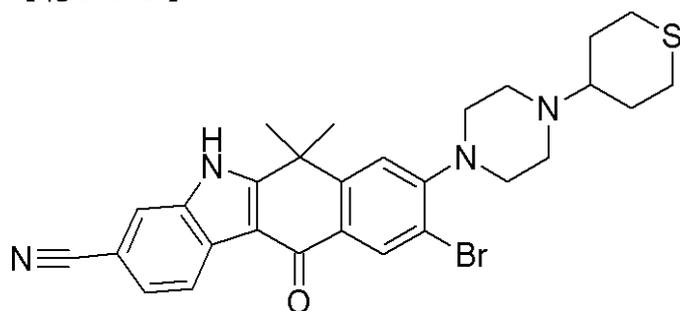
[製造例 289]

化合物 F 4 - 6

9 - ブロモ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - [4 - (テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

40

【化303】



10

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 9 とテトラヒドロチオピラン - 4 - オンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 549, 551 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.86 分 (分析条件 W)

【0493】

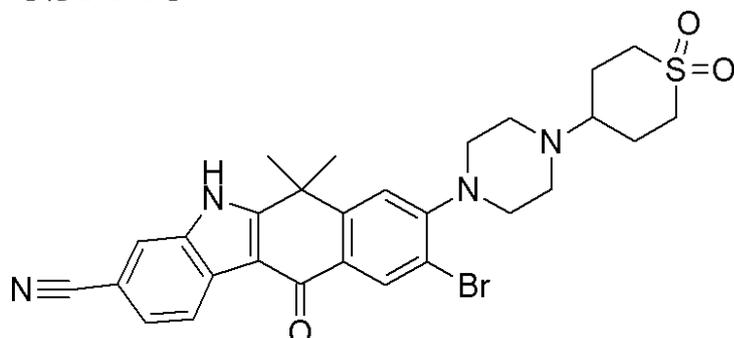
[製造例 290]

化合物 F 4 - 7

9 - プロモ - 8 - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 , 6 - チオピラン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 6 - ジメチル - 1 , 1 - オキソ - 6 , 1 , 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

20

【化304】



30

化合物 B 3 - 8 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 6 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 581, 583 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.66 分 (分析条件 W)

【0494】

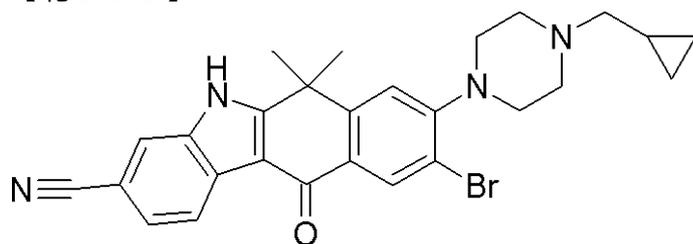
[製造例 291]

化合物 F 4 - 8

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

40

【化305】



10

化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 9 とプロモメチルシクロプロパンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 503, 505 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.81 分 (分析条件 W)

【0495】

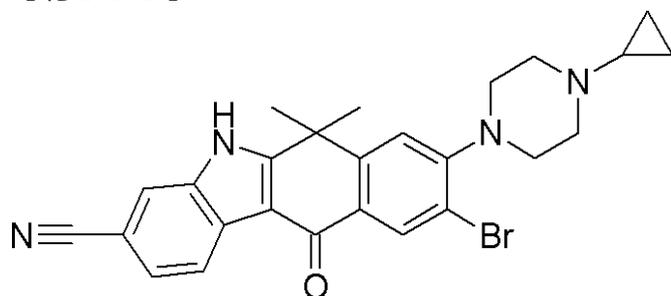
[製造例 292]

化合物 F 4 - 9

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

20

【化306】



30

化合物 B 3 - 3 2 と同様の条件で、化合物 F 3 - 9 と (1 - エトキシ - シクロプロポキシ) - トリメチル - シランより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270 MHz、DMSO - D₆) : 8.22 - 8.30 (2H, m), 8.00 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.43 (1H, s), 3.30 (1H, d, J = 5.8 Hz), 3.11 (4H, s), 2.75 (4H, s), 1.75 (6H, s), 0.47 (2H, d, J = 5.8 Hz), 0.34 (2H, d, J = 5.8 Hz)

40

LCMS: m/z 489, 491 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.68 分 (分析条件 S)

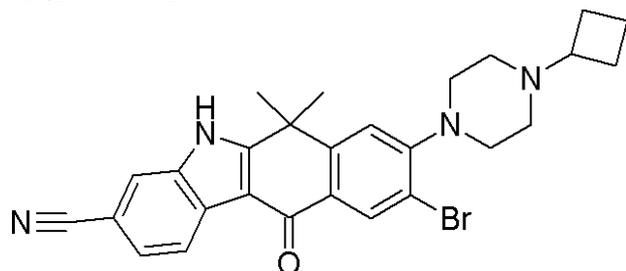
【0496】

[製造例 293]

化合物 F 4 - 1 0

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

【化307】



10

化合物B3-32の合成法と同様の条件で、化合物F3-9とシクロブタノンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.23 - 8.29 (2 H, m), 8.00 (1 H, s), 7.55 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.45 (1 H, s), 4.04 - 4.15 (1 H, m), 3.10 - 3.20 (4 H, m), 2.39 - 2.48 (4 H, m), 1.97 - 2.06 (2 H, m), 1.78 - 1.88 (2 H, m), 1.77 (6 H, s), 1.61 - 1.72 (2 H, m)

LCMS: m/z 503, 505 [$M+H$] $^+$

HPLC保持時間: 2.78分 (分析条件W)

20

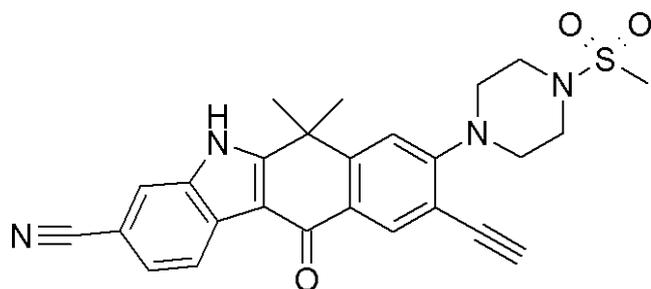
【0497】

[製造例294]

化合物F5-1

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

【化308】



30

化合物F5-43の合成法と同様の条件で、化合物F3-3より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- D_6) : 12.78 (1 H, s), 8.31 (1 H, dd, $J = 8.1, 0.7$ Hz), 8.19 (1 H, s), 8.02 (1 H, dd, $J = 1.4, 0.7$ Hz), 7.61 (1 H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 7.33 (1 H, s), 4.55 (1 H, s), 3.43 (4 H, br), 2.98 (3 H, s), 1.79 (6 H, s).

LCMS: m/z 473 [$M+H$] $^+$

HPLC保持時間: 2.27分 (分析条件S)

40

【0498】

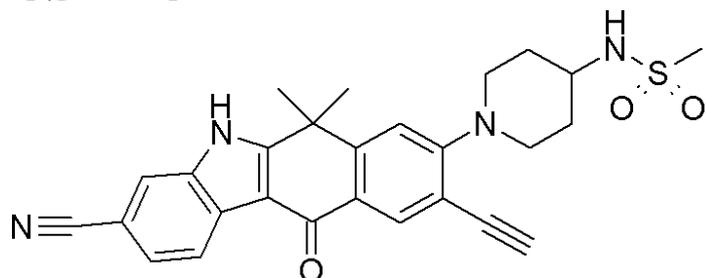
[製造例295]

50

化合物 F 5 - 2

N - [1 - (3 - シアノ - 9 - エチニル - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 -
ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - メ
タンスルホンアミド

【化 3 0 9】



10

化合物 F 5 - 4 3 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 2 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- D_6) : 12.98 (1H, s)
, 8.30 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.15 (1H, s)
, 8.02 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)
, 7.23 (2H, s+d), 4.55 (1H, s), 3.79 (2H
, brd), 2.95 (4H, br), 1.96 (2H, brd), 1.
78 (3H, s), 1.65 (2H, brd).

20

LCMS: m/z 487 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.15 分 (分析条件 S)

【0499】

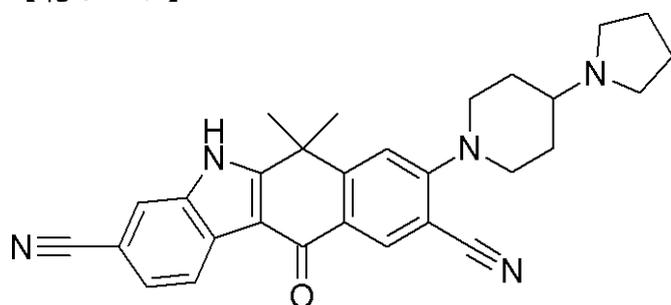
[製造例 296]

化合物 F 5 - 3

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

30

【化 3 1 0】



40

化合物 A 5 - 2 と同様の条件で、化合物 F 3 - 2 より標的化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- D_6) : 8.33 (1H, d,
 $J = 1.3$ Hz), 8.27 (1H, dd, $J = 7.7, 1.3$
Hz), 8.00 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 7.7$
Hz), 7.40 (1H, s), 3.74 (2H, m), 3.19 - 3.
33 (1H, m), 2.98 - 3.12 (2H, m), 2.35 - 2.62
(2H, m), 2.11 - 2.29 (2H, m), 1.89 - 2.06
(2H, m), 1.78 (6H, s), 1.54 - 1.70 (6H, m)

50

LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 1.55分 (分析条件S)

【0500】

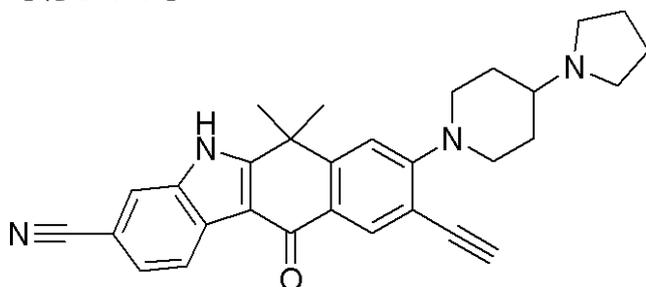
[製造例297]

化合物F5-4

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

10

【化311】



20

化合物E4-2-1、E4-2-2の合成法と同様の条件で、化合物F3-2より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz、DMSO- D_6) : 8.29 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.14 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz), 7.24 (1H, s), 4.50 (1H, s), 3.70-3.83 (2H, m), 3.34-3.48 (1H, m), 2.83-2.98 (2H, m), 2.45-2.58 (2H, m), 2.10-2.23 (2H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 1.76 (6H, s), 1.51-1.74 (6H, m).

30

LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 1.60分 (分析条件S)

【0501】

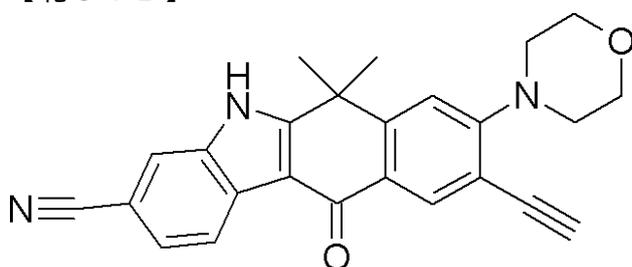
[製造例298]

化合物F5-5

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

40

【化312】



50

化合物 E 4 - 2 - 1、E 4 - 2 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 4 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : 12.82 (1H, s),
8.31 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.18 (1H, s),
8.02 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 7.9$ Hz),
7.28 (1H, s), 4.53 (1H, s), 3.80 (4H, s),
3.36 (4H, s), 1.79 (6H, s).

LCMS: m/z 396 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.32 分 (分析条件 S)

10

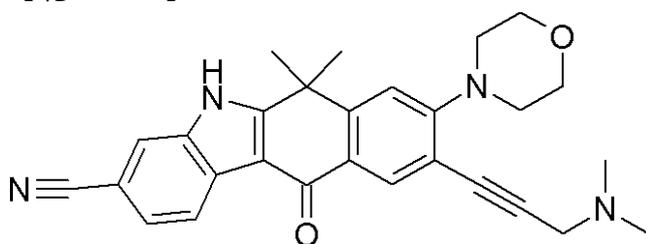
【0502】

[製造例 299]

化合物 F 5 - 6

9 - (3 - ジメチルアミノ - プロパ - 1 - イニル) - 6, 6 - ジメチル - 8 - モルホリン
- 4 - イル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3
- カルボニトリル

【化 313】



20

化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 4 と 3 - ジメチルアミノプロピンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.52 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.47 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.03 (1H, s), 3.92 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.39 (4H, m), 2.37 (6H, s), 1.83 (6H, s)

LCMS: m/z 453 [M+H] $^+$

30

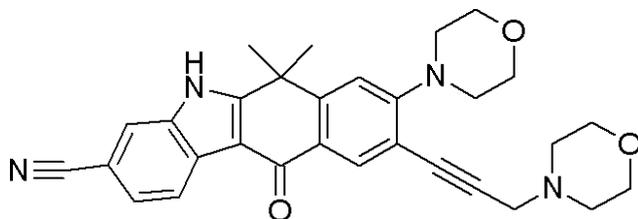
【0503】

[製造例 300]

化合物 F 5 - 7

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

【化 314】



40

50

9 - ブロモ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 F 3 - 4 、 30 mg 、 0 . 067 mmol) 、 3 - ブロモプロピン (0 . 01 ml 、 0 . 13 mmol) 、 モルホリン (0 . 029 ml 、 0 . 33 mmol) 、 X - Phos (4 . 8 mg 、 15 % mol) 、 PdCl₂ (CH₃CN)₂ (0 . 9 mg 、 5 % mol) 、 炭酸セシウム (87 mg 、 0 . 27 mmol) にアセトニトリル (2 ml) を加え、80 で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール) で精製し、目的物 (薄茶色固体、18 mg 、 64 %) を得た。

¹H - NMR (270 MHz , DMSO - d₆) : 8 . 29 (1H , d , J = 7 . 8 Hz) , 8 . 14 (1H , s) , 8 . 00 (1H , s) , 7 . 59 (1H , d , J = 7 . 8 Hz) , 7 . 27 (1H , s) , 3 . 79 (4H , m) , 3 . 64 (4H , m) , 3 . 61 (2H , s) , 3 . 33 (4H , m) , 2 . 56 (4H , m) , 1 . 77 (6H , s)
LCMS : m / z 495 [M + H]⁺

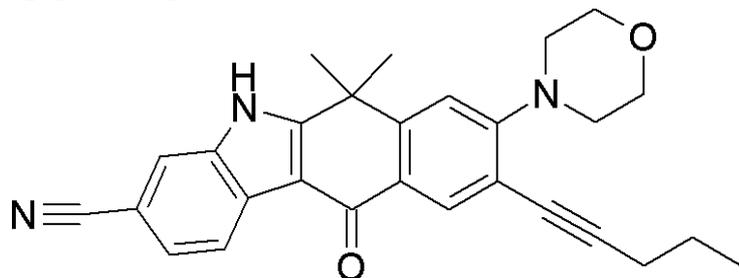
【 0504 】

[製造例 301]

化合物 F5 - 8

6 , 6 - ジメチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 11 - オキソ - 9 - ペンタ - 1 - イニル - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【 化 315 】



化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 4 と 1 - ペンチンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m / z 438 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 88 分 (分析条件 S)

【 0505 】

[製造例 302]

化合物 F5 - 9

9 - (3 - メトキシ - プロパ - 1 - イニル) - 6 , 6 - ジメチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

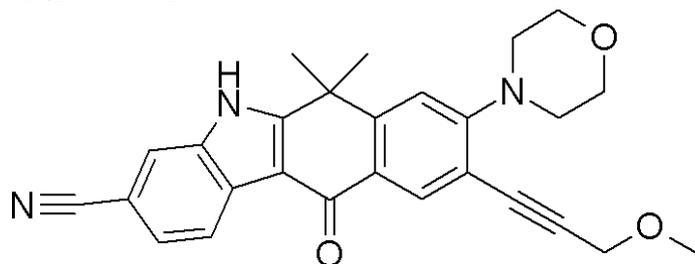
10

20

30

40

【化 3 1 6】



10

化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 4 と 3 - メトキシプロピンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 8.30 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.15 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.28 (1H, s), 4.41 (2H, s), 3.79 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.34 (4H, m), 1.78 (6H, s)

LCMS: m/z 440 [M+H] $^+$

【0506】

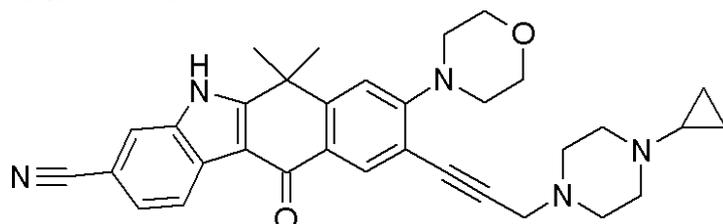
20

[製造例 303]

化合物 F 5 - 10

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

【化 3 1 7】



30

化合物 F 5 - 7 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 4 と 3 - プロモプロピンと 4 - シクロプロピルピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 534 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.40 分 (分析条件 S)

【0507】

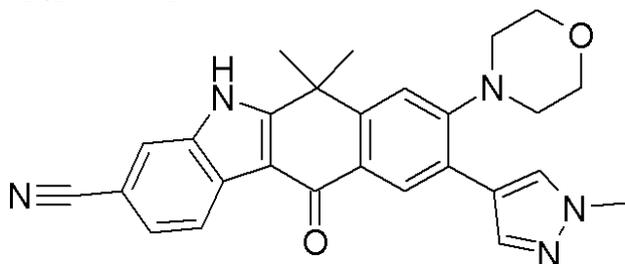
40

[製造例 304]

化合物 F 5 - 11

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

【化 3 1 8】



10

化合物 E 4 - 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 4 と 1 - メチル 4 (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン 2 - イル) 1 H - ピラゾールより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz、DMSO - d_6) : 8 . 2 9 (1 H , d , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$) , 8 . 2 2 (1 H , s) , 8 . 0 9 (1 H , s) , 7 . 9 9 (1 H , s) , 7 . 9 5 (1 H , s) , 7 . 5 6 - 7 . 6 1 (1 H , m) , 7 . 3 6 (1 H , s) , 3 . 9 0 (3 H , s) , 3 . 7 3 (4 H , s) , 2 . 9 5 (4 H , s) , 1 . 7 7 (6 H , s) .

LCMS : m/z 4 5 2 [$M+H$] $^+$

HPLC 保持時間 : 2 . 1 8 分 (分析条件 U)

20

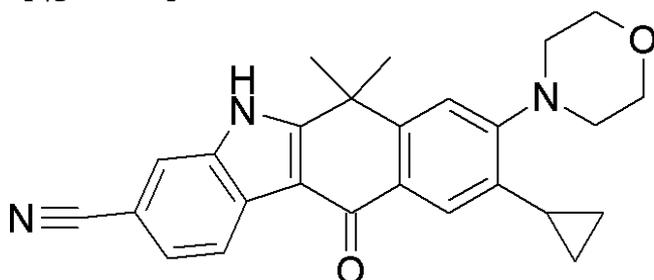
【 0 5 0 8 】

[製造例 3 0 5]

化合物 F 5 - 1 2

9 - シクロプロピル - 6 , 6 - ジメチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 3 1 9】



30

化合物 E 4 - 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 4 とシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウムより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (2 7 0 MHz , $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) : 8 . 4 5 (1 H , d , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$) , 7 . 8 3 (2 H , m) , 7 . 5 4 (1 H , d , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$) , 7 . 2 0 (1 H , s) , 3 . 9 6 (4 H , m) , 3 . 2 4 (4 H , m) , 2 . 2 5 (1 H , m) , 1 . 8 0 (6 H , s) , 1 . 0 9 (2 H , m) , 0 . 9 3 (2 H , m)

LCMS : m/z 4 1 2 [$M+H$] $^+$

40

【 0 5 0 9 】

[製造例 3 0 6]

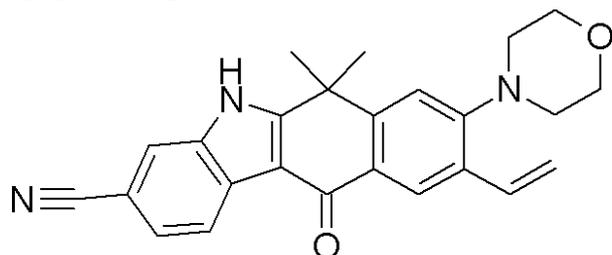
化合物 F 5 - 1 3

6 , 6 - ジメチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 1 1 - オキソ - 9 - ビニル - 6 , 1 1 -

50

ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 3 2 0】



10

化合物 B 2 - 2 4 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 4 とビニルトリフルオロホウ酸カリウムより、標題化合物を合成した。

LCMS : m / z 398 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2.67 分 (分析条件 U)

【0510】

[製造例 307]

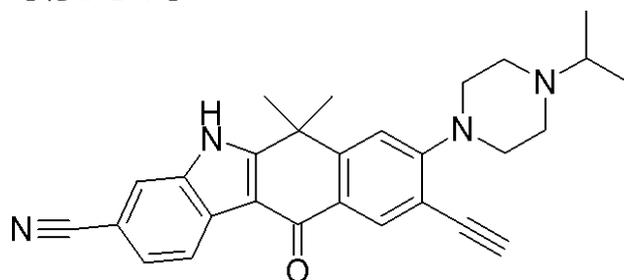
化合物 F 5 - 1 4

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

20

トリル

【化 3 2 1】



30

化合物 F 5 - 4 3 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 8 より標題化合物を合成した。

¹H - NMR (400 MHz、DMSO - D₆) : 12.73 (1H, s)
 , 8.31 (1H, d, J = 9.1 Hz) , 8.16 (1H, d,
 J = 1.2 Hz) , 8.00 (1H, s) , 7.60 (1H, d,
 J = 7.9 Hz) , 7.25 (1H, s) , 4.50 (1H, d,
 J = 1.8 Hz) , 2.72 (1H, m) , 2.65 (4H, s)
 , 1.78 (6H, s) , 1.04 (6H, d, J = 5.5 Hz)

40

LCMS : m / z 437 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1.48 分 (分析条件 S)

【0511】

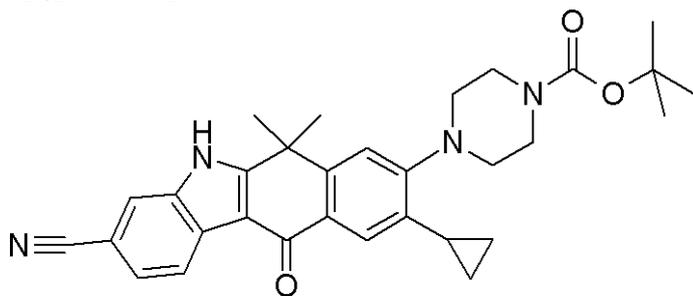
[製造例 308]

化合物 F 5 - 1 5 - 1

4 - (3 - シアノ - 9 - シクロプロピル - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 -
ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸
tert - ブチル エステル

50

【化322】



10

化合物 E 4 - 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 1 0 とシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウムより、標題の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.55 (1H, s)、
8.28 - 8.25 (1H, m)、7.98 - 7.95 (1H, m)、7.62
(1H, s)、7.32 (1H, s)、3.56 - 3.53 (4H, m)、3
.09 - 3.07 (4H, m)、2.22 - 2.18 (1H, m)、1.73 (6H, br s)、1.44 (9H, s)、1.08 - 1.05 (2H, m)、
0.77 - 0.76 (2H, m)

LCMS: m/z 511 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 4.50分 (分析条件W)

20

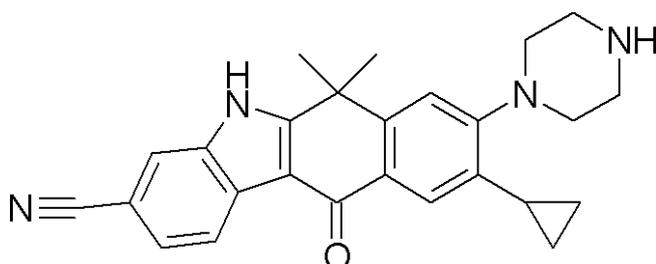
【0512】

[製造例309]

化合物 F 5 - 1 5 - 2

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

【化323】



30

化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 1 5 - 1 より標題化合物を合成した。

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

HPLC 保持時間: 2.67分 (分析条件W)

40

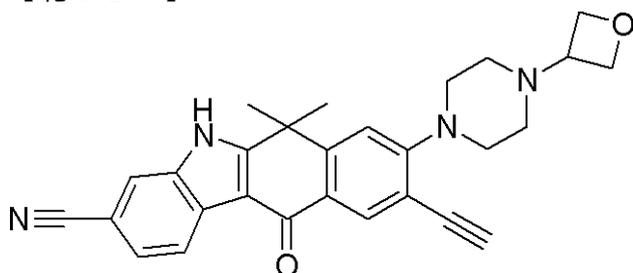
【0513】

[製造例310]

化合物 F 5 - 1 6

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

【化324】



10

化合物 F 5 - 4 3 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 3 より、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- D_6) : 12.77 (1H, br.s), 8.31 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.16 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz), 7.27 (1H, s), 4.59 (2H, dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz), 4.51 (1H, s), 4.49 (2H, dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz), 3.51 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.35 - 3.43 (4H, m), 2.43 - 2.50 (4H, s), 1.78 (6H, s).

20

LCMS: m/z 451 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

HPLC 保持時間: 1.40 分 (分析条件 S)

【0514】

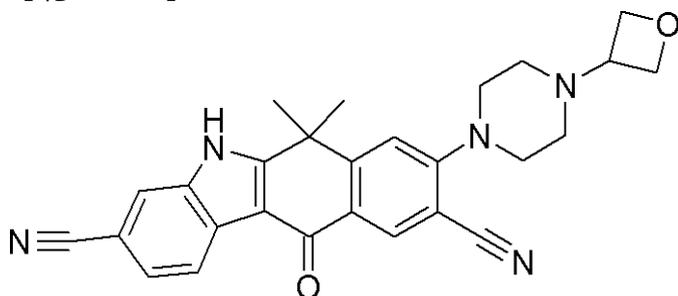
[製造例311]

化合物 F 5 - 1 7

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

【化325】

30



40

化合物 A 5 - 2 の合成と同様の手法で、化合物 F 4 - 3 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 12.84 (1H, br.s), 8.36 (1H, s), 8.32 - 8.29 (1H, d, 8.08 Hz), 8.04 (1H, s), 7.65 - 7.62 (1H, d, 8.08 Hz), 7.44 (1H, s), 4.62 - 4.57 (2H, m), 4.52 - 4.47 (2H, m), 3.81 - 3.78 (2H, t, 4.61 Hz), 3.57 - 3.50 (1H, m), 3.43 (4H, m), 2.51 (4H, m), 1.80 (6H, s)

LCMS: m/z 452 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

50

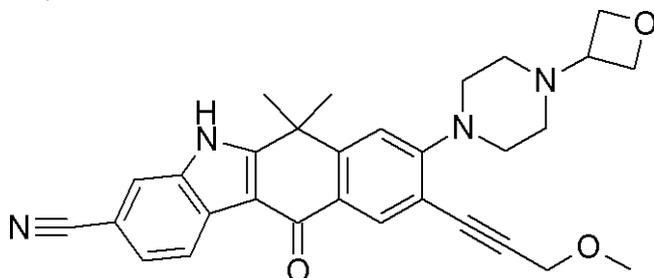
【0515】

[製造例312]

化合物F5-18

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

【化326】



10

化合物E4-2-1の合成法と同様の条件で、化合物F4-3と3-メトキシプロピンより、標題化合物を合成した。

20

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 12.77 (1 H, br. s), 8.32-8.29 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.13 (1 H, s), 8.01 (1 H, s), 7.62-7.59 (1 H, d, 8.08 Hz), 7.27 (1 H, s), 4.62-4.57 (2 H, m), 4.52-4.47 (2 H, m), 4.39 (2 H, s), 3.53-3.47 (1 H, m), 3.38 (4 H, m), 3.36 (3 H, s), 2.51 (4 H, m), 1.77 (6 H, s)

LCMS: m/z 495 [M+H] $^+$

30

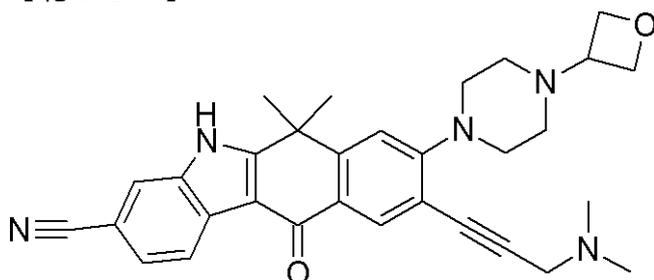
【0516】

[製造例313]

化合物F5-19

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

【化327】



40

化合物E4-2-1の合成法と同様の条件で、化合物F4-3とジメチル-プロパ-2-イニルアミンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 508 [M+H] $^+$

50

HPLC 保持時間： 1.07分 (分析条件S)

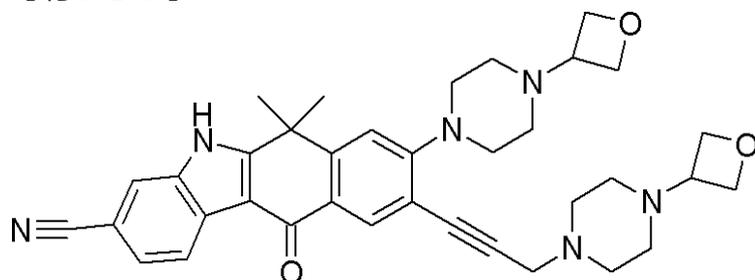
【0517】

[製造例314]

化合物F5-20

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

【化328】



10

20

化合物F5-7の合成法と同様の条件で、化合物F4-3と3-プロモプロピンと4-オキセタン-3-イル-ピペラジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 8.30 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.12 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.26 (1H, s), 4.60-4.42 (8H, m),

3.61 (2H, s), 3.60-3.30 (6H, m), 2.60-2.30 (12H, m), 1.77 (6H, s)

LCMS: m/z 605 [M+H] $^+$

30

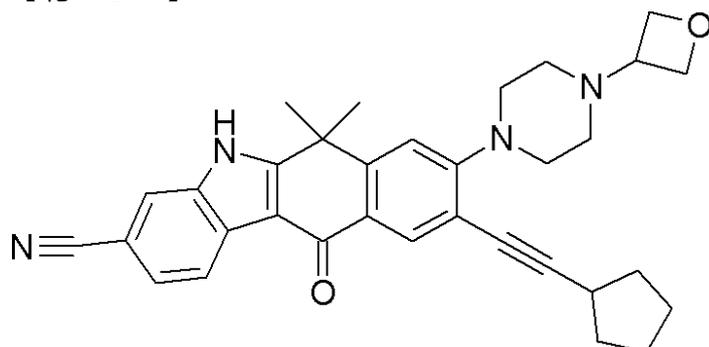
【0518】

[製造例315]

化合物F5-21

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

【化329】



40

化合物E4-2-1の合成法と同様の条件で、化合物F4-3とシクロペンチルアセチレンより、標題化合物を合成した。

50

LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 1.80分 (分析条件S)

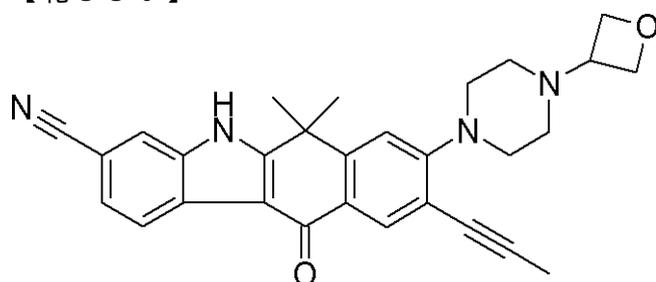
【0519】

[製造例316]

化合物F5-22

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

【化330】



10

20

化合物E4-2-1の合成法と同様の条件で、化合物F4-3とプロピンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : 8.37 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.18 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.19 (1H, s), 4.70-4.77 (2H, m), 4.62-4.68 (2H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 3.38-3.45 (4H, m), 2.54-2.61 (4H, m), 2.10 (3H, s), 1.79 (6H, s)

LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 1.90分 (分析条件U)

30

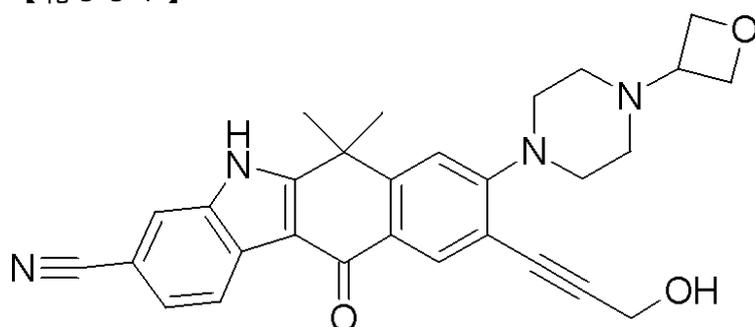
【0520】

[製造例317]

化合物F5-23

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

【化331】



40

50

化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 3 とトリメチルプロパ - 2 - イニルオキシシランより、標題化合物の TMS 体を合成した。得られた TMS 体をテトラブチルアンモニウムフルオリドで処理することで、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 481 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.30 分 (分析条件 S)

【0521】

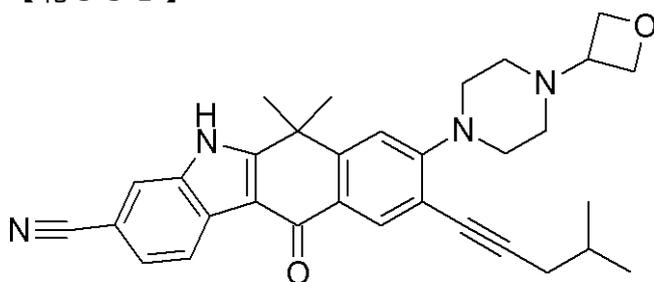
[製造例 318]

化合物 F 5 - 2 4

6,6-ジメチル-9-(4-メチル-ペンタ-1-イニル)-8-(4-オキサタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ

[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化332】



10

20

化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 3 と 4 - メチルペンタ - 1 - インより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) : 12.75 (1 H, br. s), 8.32 - 8.29 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.08 (1 H, s), 8.01 (1 H, s), 7.62 - 7.59 (1 H, m), 7.23 (1 H, s), 4.61 - 4.57 (2 H, m), 4.51 - 4.46 (2 H, m), 3.51 - 3.47 (1 H, m), 3.37 (4 H, m), 2.46 (4 H, m), 2.41 - 2.39 (2 H, d, 5.94 Hz), 1.92 - 1.80 (1 H, m), 1.77 (6 H, s), 1.04 (3 H, s), 1.01 (3 H, s)

LCMS : m/z 507 [M+H]⁺

30

【0522】

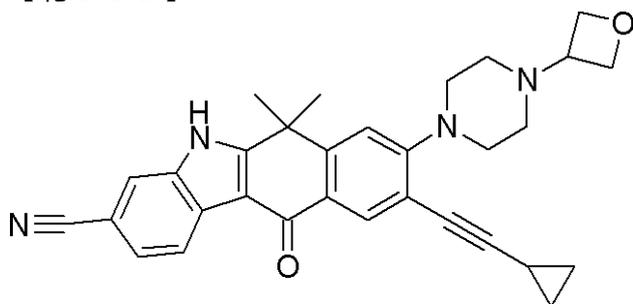
[製造例 319]

化合物 F 5 - 2 5

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

40

【化 3 3 3】



10

化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 3 とエチニルシクロプロパンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 12.74 (1 H, br. s), 8.32 - 8.29 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.05 (1 H, s), 8.00 (1 H, s), 7.62 - 7.58 (1 H, m), 7.21 (1 H, s), 4.62 - 4.57 (2 H, m), 4.51 - 4.47 (2 H, m), 3.53 - 3.48 (1 H, m), 3.34 (4 H, m), 2.46 (4 H, m), 1.76 (6 H, s), 1.64 - 1.58 (1 H, m), 0.97 - 0.89 (2 H, m), 0.76 - 0.70 (2 H, m)

20

LCMS: m/z 491 [M+H]⁺

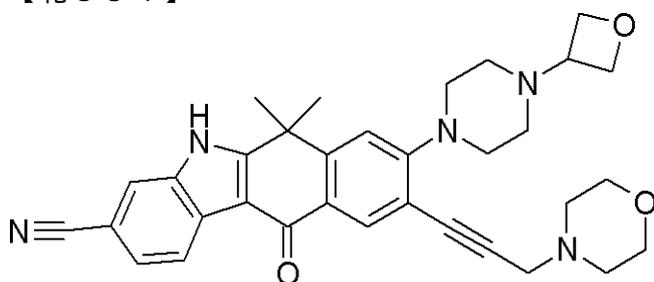
【0523】

[製造例 320]

化合物 F 5 - 26

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

【化 3 3 4】



30

40

化合物 F 5 - 7 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 3 と 3 - プロモプロピンとモルホリンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 8.29 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 8.13 (1 H, s), 8.02 (1 H, s), 7.59 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.25 (1 H, s), 4.61 - 4.48 (4 H, m), 3.64 - 3.32 (11 H, m), 2.60 - 2.40 (8 H, m), 1.78 (6 H, s)

LCMS: m/z 550 [M+H]⁺

【0524】

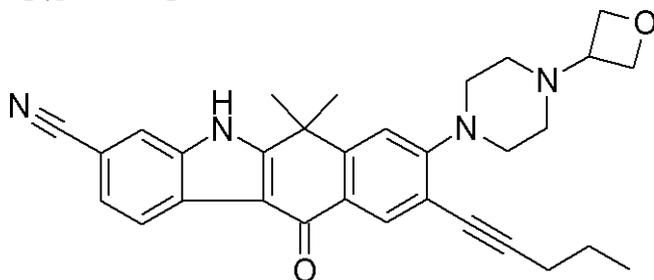
50

[製造例 3 2 1]

化合物 F 5 - 2 7

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

【化 3 3 5】



10

化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 3 と 1 - ペンチンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.72 (1H, br s), 8.28 (1H, d, 8.1 Hz), 8.06 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.58 (1H, d, 8.1 Hz), 7.21 (1H, s), 4.60 - 4.43 (4H, m), 3.53 - 3.44 (1H, m), 3.39 - 3.32 (2H, m), 1.75 (6H, s), 1.60 - 1.53 (4H, m), 1.01 (3H, t, 7.3 Hz)

20

LCMS: m/z 493 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.17 分 (分析条件 U)

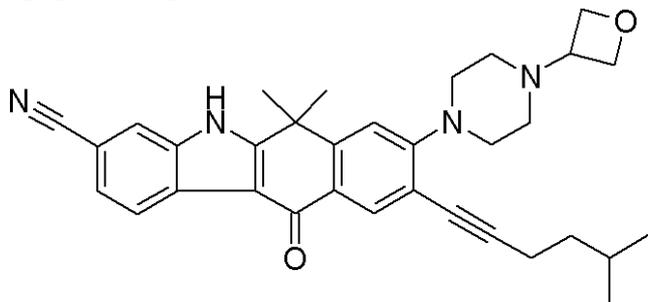
【0 5 2 5】

[製造例 3 2 2]

化合物 F 5 - 2 8

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

【化 3 3 6】



40

化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 3 と 5 - メチルヘキサ - 1 - インより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 521 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.37 分 (分析条件 U)

50

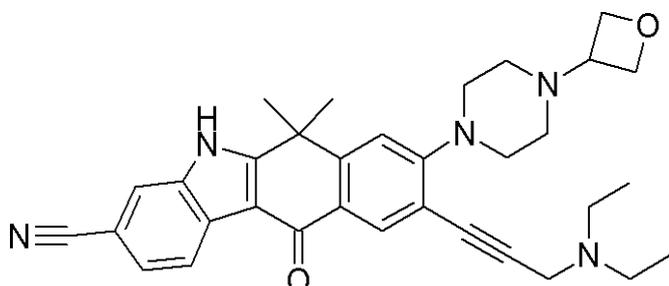
【 0 5 2 6 】

[製造例 3 2 3]

化合物 F 5 - 2 9

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

【 化 3 3 7 】



10

化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 3 と 3 - ジエチルアミノプロピンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 536 [M+H]⁺

20

HPLC 保持時間: 1.13 分 (分析条件 S)

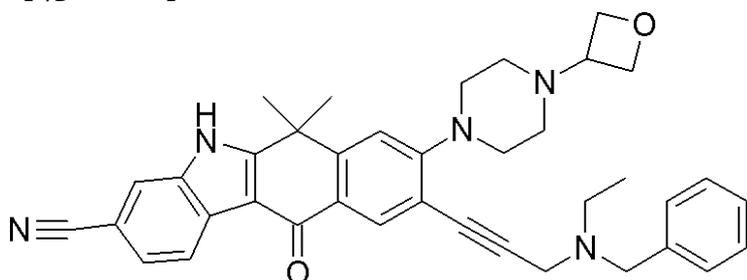
【 0 5 2 7 】

[製造例 3 2 4]

化合物 F 5 - 3 0

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

【 化 3 3 8 】



30

化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 3 と 3 - ベンジル - 3 - エチルアミノプロピンより、標題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 584 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.32 分 (分析条件 S)

【 0 5 2 8 】

[製造例 3 2 5]

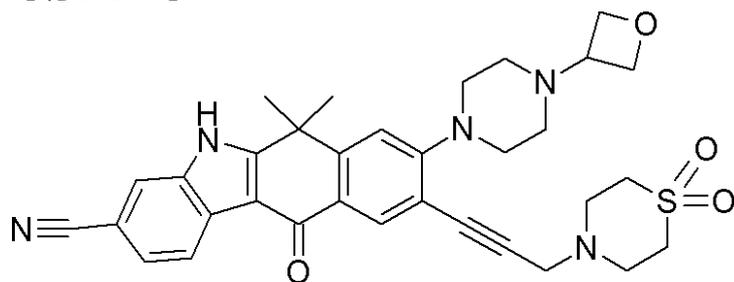
化合物 F 5 - 3 1

9 - [3 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 6 - チオモルホリン - 4 - イル) - プロパ - 1 - イニル] - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキセタン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニ

50

トリル

【化339】



10

化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 3 と 3 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 6 - チオモルホリン - 4 - イル) - プロピンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 598 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.35 分 (分析条件 S)

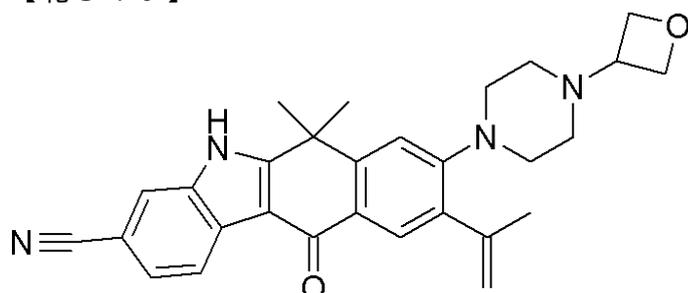
【0529】

[製造例326]

化合物 F 5 - 3 2

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

【化340】



30

化合物 E 4 - 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 3 と 2 - イソプロペニル - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロランより、標題化合物を合成した。

¹H - NMR (270 MHz , CD₃OD + CDCl₃) : 8.44 (1 H , d , J = 7.8 Hz) , 8.09 (1 H , s) , 7.83 (1 H , s) , 7.54 (1 H , d , J = 7.8 Hz) , 7.18 (1 H , s) , 5.24 - 5.20 (2 H , m) , 4.81 - 4.68 (4 H , m) , 3.66 (1 H , m) , 3.30 (4 H , m) , 2.57 (4 H , m) , 2.21 (3 H , s) , 1.82 (6 H , s)

LCMS : m/z 467 [M+H]⁺

40

【0530】

[製造例327]

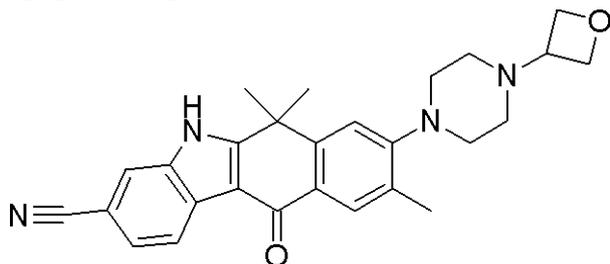
化合物 F 5 - 3 3

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

50

リル

【化341】



10

化合物F5-47の合成法と同様の条件で、化合物F4-3より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 12.71 (1 H, br. s), 8.33 - 8.31 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.01 (1 H, s), 7.97 (1 H, s), 7.62 - 7.59 (1 H, m), 7.32 (1 H, s), 4.61 - 4.57 (2 H, m), 4.51 - 4.47 (2 H, m), 3.55 - 3.49 (1 H, m), 3.05 (4 H, m), 2.47 (4 H, m), 2.33 (3 H, s), 1.76 (6 H, s)

LCMS: m/z 441 [M+H] $^+$

20

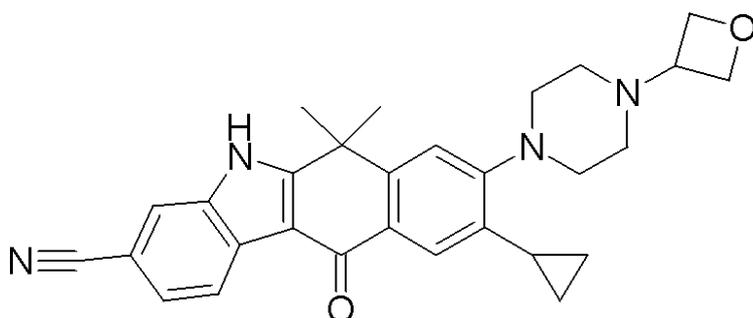
【0531】

[製造例328]

化合物F5-34

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

【化342】



30

化合物B3-32の合成法と同様の条件で、化合物F5-15-2とオキセタン-3-オンより、標題化合物を合成した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.32 - 8.29 (1 H, m), 8.00 - 7.99 (1 H, m), 7.62 - 7.58 (2 H, m), 7.32 - 7.31 (1 H, m), 4.61 - 4.57 (2 H, m), 4.52 - 4.49 (2 H, m), 3.53 (1 H, br. s), 3.18 (4 H, br. s), 1.75 (6 H, s), 1.25 - 1.23 (1 H, m), 1.09 - 1.04 (2 H, m), 0.79 - 0.75 (2 H, m)

LCMS: m/z 467 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.74分 (分析条件W)

【0532】

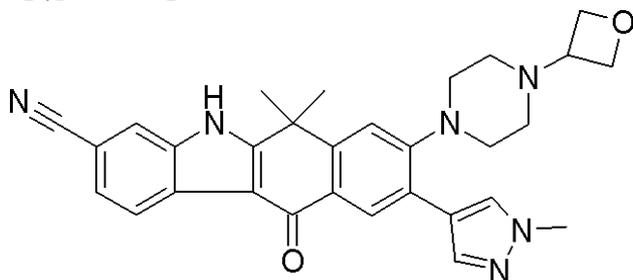
50

[製造例 3 2 9]

化合物 F 5 - 3 5

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

【化 3 4 3】



10

化合物 E 4 - 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 3 と 1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 507 [M+H]⁺

20

HPLC 保持時間: 1.75 分 (分析条件 U)

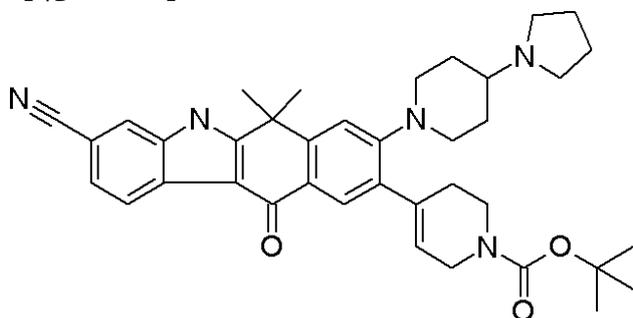
【0533】

[製造例 3 3 0]

化合物 F 5 - 3 6 - 1

4 - [3 - シアノ - 6, 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 8 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 6, 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - イル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステル

【化 3 4 4】



30

化合物 E 4 - 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 2 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 621 [M+H]⁺

40

HPLC 保持時間: 2.58 分 (分析条件 U)

【0534】

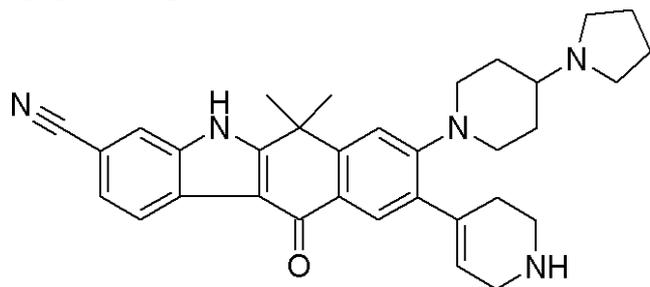
[製造例 3 3 1]

化合物 F 5 - 3 6 - 2

6, 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 8 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 9 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 6, 1 1 - ジヒ

50

ドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル
 【化 3 4 5】



10

化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 3 6 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 520 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.82 分 (分析条件 U)

【0535】

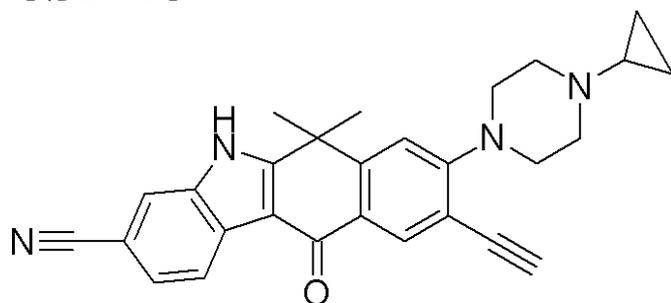
[製造例 332]

化合物 F 5 - 3 7

20

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

【化 3 4 6】



30

化合物 F 5 - 4 3 と同様の条件で、化合物 F 4 - 9 より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270MHz、DMSO-d₆) : 12.76 (1H, br s), 8.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.15 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.24 (1H, s), 4.52 (1H, s), 3.28 - 3.36 (4H, m), 3.17 (1H, d, J = 5.3 Hz), 2.70 - 2.77 (4H, m), 1.76 (6H, s), 0.47 (2H, d, J = 5.3 Hz), 0.36 (2H, d, J = 5.3 Hz).

40

LCMS : m/z 435 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.57 分 (分析条件 S)

【0536】

[製造例 333]

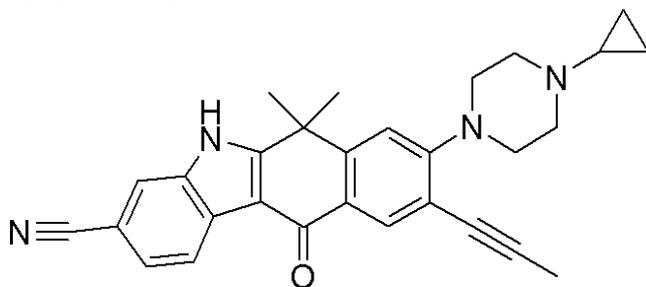
化合物 F 5 - 3 8

8 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ

50

- 9 - プロパ - 1 - イニル - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 3 4 7】



10

化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 9 とプロピンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 12.76 (1 H, br. s), 8.31 - 8.28 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.06 (1 H, s), 8.00 (1 H, s), 7.60 - 7.57 (1 H, m), 7.19 (1 H, s), 3.29 (4 H, m), 2.74 (4 H, m), 2.55 (1 H, m), 2.13 (3 H, s), 1.75 (6 H, s), 0.51 - 0.43 (2 H, m), 0.38 - 0.32 (2 H, m)

20

LCMS: m/z 449 [M+H] $^+$

【0537】

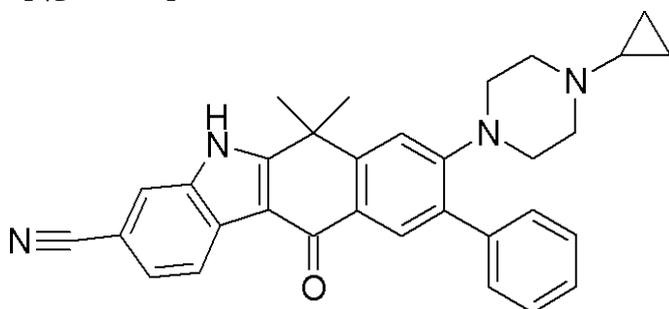
[製造例 334]

化合物 F 5 - 39

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

30

【化 3 4 8】



40

化合物 E 4 - 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 9 とフェニルホウ酸より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 487 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.15 分 (分析条件 U)

【0538】

[製造例 335]

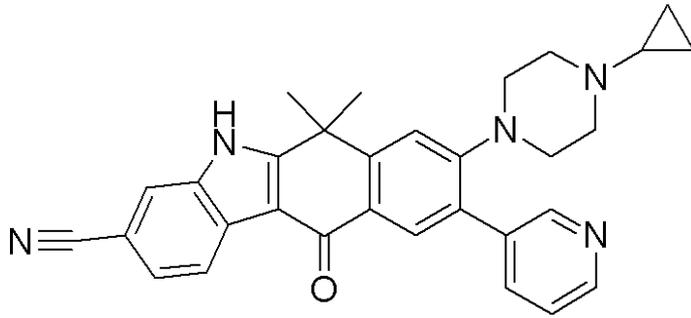
化合物 F 5 - 40

8 (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキシ

50

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

【化 3 4 9】



10

化合物 E 4 - 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 9 とピリジン 3 ホウ酸より、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 488 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.53 分 (分析条件 U)

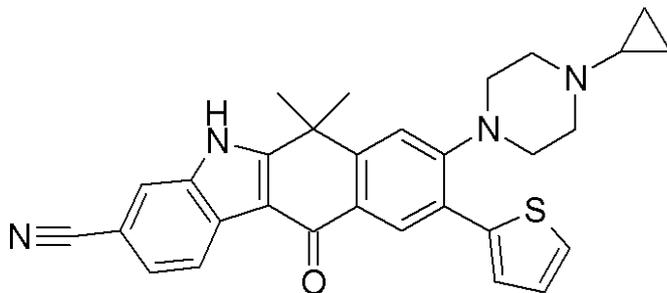
【0539】

[製造例 336]

化合物 F 5 - 4 1

8 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 9 - チオフェン 2 イル 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 3 5 0】



30

化合物 E 4 - 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 9 とチオフェン 2 ホウ酸より、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 493 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.13 分 (分析条件 U)

【0540】

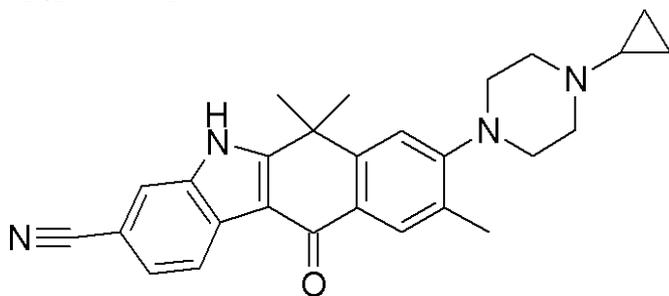
[製造例 337]

化合物 F 5 - 4 2

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

40

【化351】



10

化合物 F 5 - 4 7 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 9 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 12.71 (1 H, br. s), 8.33 - 8.30 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.00 (1 H, s), 7.96 (1 H, s), 7.61 - 7.58 (1 H, m), 7.29 (1 H, s), 2.97 (4 H, m), 2.73 (4 H, m), 2.56 (1 H, m), 2.34 (3 H, s), 1.76 (6 H, s), 1.64 - 1.58 (1 H, m), 0.50 - 0.44 (2 H, m), 0.37 - 0.32 (2 H, m)

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

20

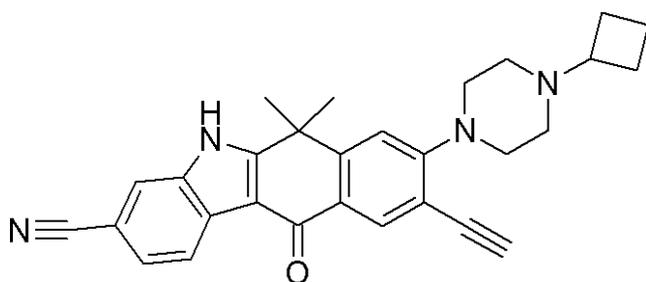
【0541】

[製造例338]

化合物 F 5 - 4 3

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

【化352】



30

窒素雰囲気下、9 - プロモ - 8 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 F 4 - 10、200 mg、0.397 mmol) の MeCN (8 ml) 懸濁液に、エチニルトリイソプロピルシラン (268 mg、3.0 当量)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2, 4, 6 - トリイソプロピルピフェニル (Xphos) (39 mg、0.2 当量)、Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (11 mg、0.1 当量)、炭酸セシウム (518 mg、4.0 当量) を加え、加熱還流条件下で反応が完結するまで攪拌した。反応終了後、反応液に蒸留水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) で精製し、8 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 9 - [(トリイソプロピルシラニル) - エチニル] - 6, 11 - ジヒドロ

40

50

- 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (1 7 9 m g 、 7 4 %) を得た。

得られた化合物 (1 7 9 m g 、 0 . 2 9 5 m m o l) の T H F (6 m l) 溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリドの 1 M T H F 溶液 (7 1 0 μ l) を加え、反応が完結するまで攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルを注ぎ、蒸留水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をエタノールと蒸留水の混合溶媒で洗浄し、標題化合物 (6 7 m g 、 9 2 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) : 1 2 . 8 5 (1 H , s) , 8 . 3 1 (1 H , d , 7 . 9 H z) , 8 . 2 0 (1 H , s) , 8 . 0 3 (1 H , s) , 7 . 6 2 (1 H , d , 7 . 9 H z) , 7 . 3 5 (1 H , s) , 4 . 6 2 (1 H , s) , 3 . 9 4 - 4 . 0 3 (2 H , m) , 3 . 7 9 - 3 . 8 9 (1 H , m) , 3 . 4 8 - 3 . 5 4 (2 H , m) , 3 . 2 7 - 3 . 3 8 (2 H , m) , 2 . 9 6 - 3 . 1 6 (2 H , m) , 2 . 3 0 - 2 . 4 1 (2 H , m) , 2 . 1 6 - 2 . 2 6 (2 H , m) , 1 . 7 2 - 1 . 8 5 (8 H , m)

L C M S : m / z 4 4 9 [M + H] $^+$

H P L C 保持時間 : 2 . 6 9 分 (分析条件 W)

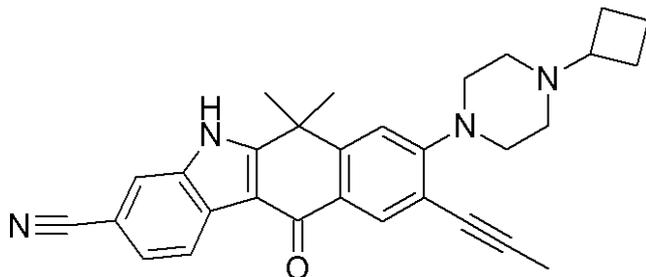
【 0 5 4 2 】

[製造例 3 3 9]

化合物 F 5 - 4 4

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

【 化 3 5 3 】



化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 1 0 よりプロピンガス雰囲気下で、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) : 1 2 . 7 1 (1 H , s) , 8 . 3 0 (1 H , d , 7 . 9 H z) , 8 . 0 6 (1 H , s) , 8 . 0 0 (1 H , s) , 7 . 5 9 (1 H , d , 7 . 9 H z) , 7 . 2 0 (1 H , s) , 2 . 7 5 - 2 . 8 3 (1 H , m) , 2 . 4 0 - 2 . 4 8 (4 H , m) , 2 . 1 1 (3 H , s) , 1 . 9 7 - 2 . 0 6 (2 H , m) , 1 . 7 6 (6 H , s) , 1 . 6 2 - 1 . 7 1 (2 H , m)

L C M S : m / z 4 6 3 [M + H] $^+$

H P L C 保持時間 : 2 . 8 0 分 (分析条件 W)

【 0 5 4 3 】

[製造例 3 4 0]

化合物 F 5 - 4 5

10

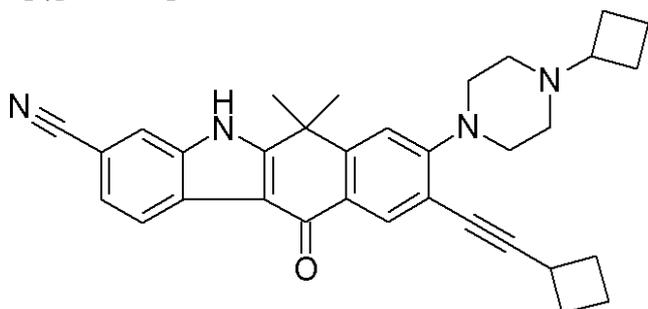
20

30

40

50

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



10

化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 1 0 とエチニルシクロブタンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 503 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.85 分 (分析条件 S)

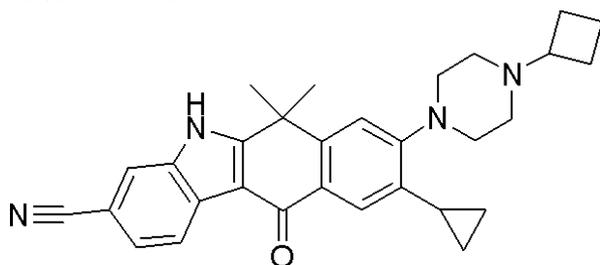
【0544】

[製造例 341]

化合物 F 5 - 4 6

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

【化 3 5 5】



30

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 1 5 - 2 とシクロブタノンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.23 (1H, d, 8 Hz), 7.92 (1H, br. s), 7.59 (1H, s), 7.47 (1H, br. d, 8 Hz), 7.28 (1H, s), 3.12 (4H, br. s), 2.80 (1H, dddd, 8, 8, 8, 8 Hz), 2.20 - 2.13 (1H, m), 2.01 (2H, br. s), 1.86 - 1.68 (10H, m), 1.05 (2H, d, 8 Hz), 0.76 (2H, d, 4 Hz)

LCMS : m/z 465 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.79 分 (分析条件 W)

40

化合物 F 5 - 4 6 の塩酸塩

8 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 9 - シクロプロピル - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリルを DMSO および 6 N 塩酸 1.05 等量を加え溶解した。凍結乾燥後 25% 含

50

水エタノールより結晶化し 8 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 9 - シクロプロピル - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル 塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - d_6) : 12.81 (1 H , s) , 10.64 (1 H , br . s) , 8.32 - 8.29 (1 H , m) , 8.01 (1 H , s) , 7.67 (1 H , s) , 7.61 - 7.60 (1 H , m) , 7.33 (1 H , s) , 4.00 - 3.39 (6 H , m) , 3.28 - 3.02 (3 H , m) , 2.45 - 2.05 (5 H , m) , 1.83 - 1.77 (8 H , m) , 1.09 - 1.07 (2 H , m) , 0.81 - 0.80 (2 H , m)

LCMS : m/z 465 [M + H] $^+$

10

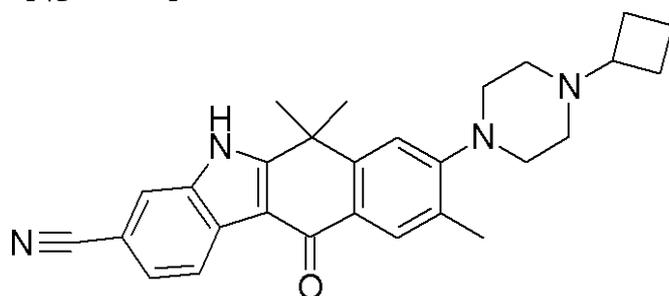
【 0 5 4 5 】

[製造例 3 4 2]

化合物 F 5 - 4 7

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

【 化 3 5 6 】



20

窒素雰囲気下、9 - プロモ - 8 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 F 4 - 1 0 , 50 mg , 0.099 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (1.5 ml) 溶液に、トリメチルボロキシン (12 mg , 0.1 当量) 、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (39 mg , 0.2 当量) 、炭酸カリウム (41 mg , 3.0 当量) を加え、100 で 2 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液に蒸留水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール) で精製し、標題化合物 (25 mg , 58%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - d_6) : 12.67 (1 H , s) , 8.31 (1 H , d , 7.9 Hz) , 7.98 (1 H , s) , 7.95 (1 H , s) , 7.59 (1 H , d , 7.9 Hz) , 7.30 (1 H , s) , 2.96 - 3.04 (4 H , m) , 2.76 - 2.84 (1 H , m) , 2.39 - 2.48 (4 H , m) , 2.32 (3 H , s) , 1.78 - 1.87 (2 H , m) , 1.75 (6 H , s) , 1.63 - 1.71 (2 H , m)

40

LCMS : m/z 439 [M + H] $^+$

HPLC 保持時間 : 2.66 分 (分析条件 W)

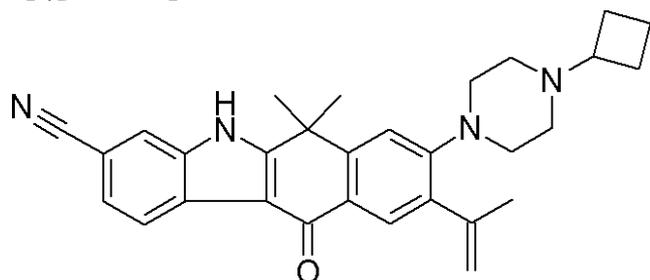
【 0 5 4 6 】

[製造例 3 4 3]

化合物 F 5 - 4 8

50

8 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 9 - イソプロペニル - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル
 【化 3 5 7】



10

化合物 E 4 - 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 4 - 10 と 2 - イソプロペニル - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロランより、標題化合物を合成した。

LCMS : m / z 465 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1 . 63 分 (分析条件 S)

20

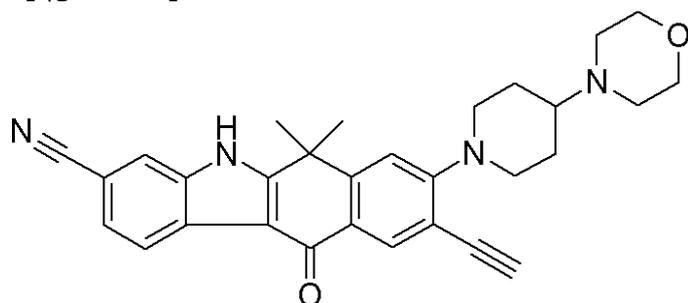
【 0 5 4 7 】

[製造例 3 4 4]

化合物 F 5 - 49

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

【化 3 5 8】



30

化合物 F 5 - 43 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 11 より標題化合物を合成した。

LCMS : m / z 479 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1 . 90 分 (分析条件 U)

40

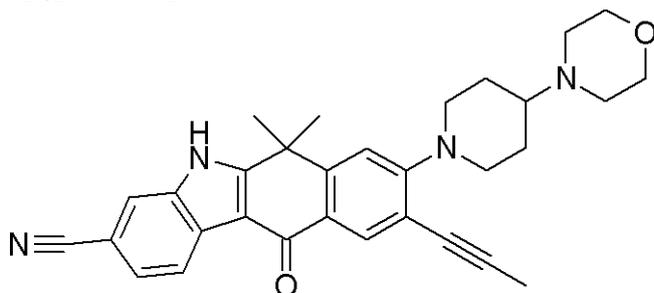
【 0 5 4 8 】

[製造例 3 4 5]

化合物 F 5 - 50

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

【化359】



10

化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 1 1 とプロピンガスより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) : 8.40 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.24 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.14 (1H, s), 4.01 - 3.96 (2H, m), 3.78 (4H, m), 2.88 - 2.84 (2H, m), 2.68 (4H, m), 2.16 - 1.73 (5H, m), 2.16 (3H, s), 1.80 (6H, s)

LCMS: m/z 493 [M+H]⁺

20

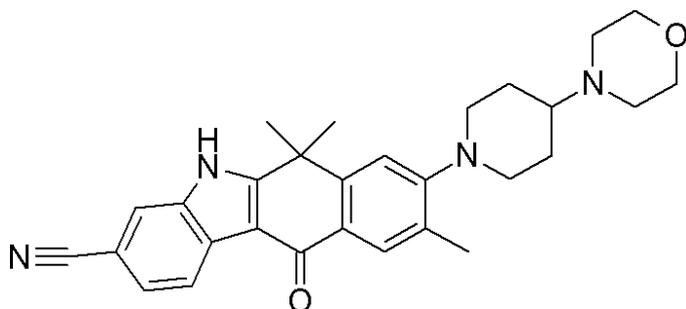
【0549】

[製造例346]

化合物 F 5 - 5 1

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

【化360】



30

化合物 F 5 - 4 7 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 1 1 より標題化合物を合成した

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) : 12.70 (1H, br.s), 8.33 - 8.30 (1H, d, 8.08 Hz), 8.00 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.61 - 7.58 (1H, m), 7.28 (1H, s), 3.60 (4H, m), 3.32 - 3.26 (2H, m), 2.79 - 2.69 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.95 - 1.90 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.65 - 1.52 (2H, m),

LCMS: m/z 469 [M+H]⁺

40

化合物 F 5 - 5 1 のメタンスルホン酸塩

6,6,9-トリメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-

50

11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリルを DMSO および 2 N メタンスルホン酸 1.05 等量を加え溶解した。凍結乾燥後エタノールより結晶化し 6 , 6 , 9 - トリメチル - 8 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリルメタンスルホン酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO - d_6) : 12.72 (1H , br . s) , 9.60 (1H , br . s) , 8.33 - 8.31 (1H , d , 9.8 Hz) , 8.01 (1H , s) , 7.99 (1H , s) , 7.61 - 7.59 (1H , m) , 7.31 (1H , s) , 4.07 - 4.04 (2H , m) , 3.73 - 3.67 (2H , m) , 3.55 - 3.40 (8H , m) , 3.32 - 3.26 (1H , m) , 2.70 - 2.60 (2H , m) , 2.34 (3H , s) , 2.30 (3H , s) , 1.95 - 1.90 (2 H , m) , 1.75 (6H , s)

LCMS : m/z 469 [M + H] $^+$

10

【 0550 】

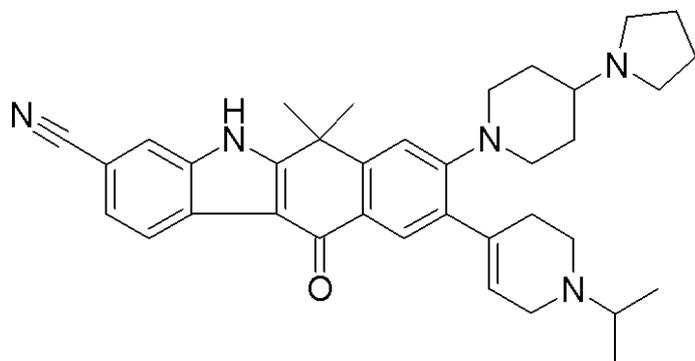
[製造例 347]

化合物 F6 - 1

9 - (1 - イソプロピル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

20

【 化 361 】



30

化合物 B3 - 32 の合成法と同様の条件で、化合物 F5 - 36 - 2 とアセトンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - D_6) : 12.68 (1H , br . s) , 8.30 (1H , d , 8.1 Hz) , 7.98 (1H , s) , 7.82 (1H , s) , 7.58 (1H , d , 8.1 Hz) , 7.20 (1H , s) , 5.85 (1H , s) , 3.56 - 3.44 (2H , m) , 3.21 - 3.14 (2H , m) , 2.77 - 2.66 (5H , m) , 2.12 - 2.09 (1H , m) , 1.98 - 1.88 (2H , m) , 1.74 (6H , s) , 1.70 - 1.63 (1H , m) , 1.58 - 1.45 (2H , m) , 1.09 - 1.00 (6H , m)

40

LCMS : m/z 563 [M + H] $^+$

HPLC 保持時間 : 1.90 分 (分析条件 U)

【 0551 】

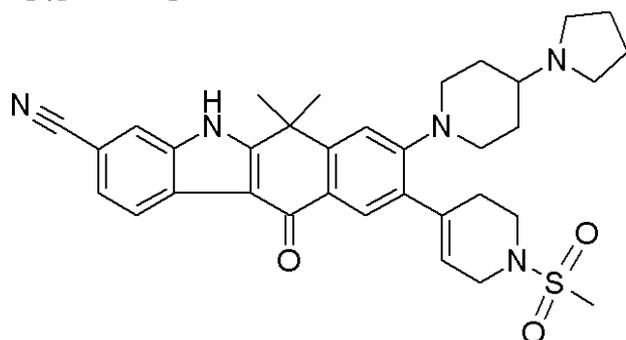
[製造例 348]

化合物 F6 - 2

9 - (1 - メタンスルホニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) -

50

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
【化362】



10

化合物A9-1の合成法と同様の条件で、化合物F5-36-2より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 598 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.52分 (分析条件S)

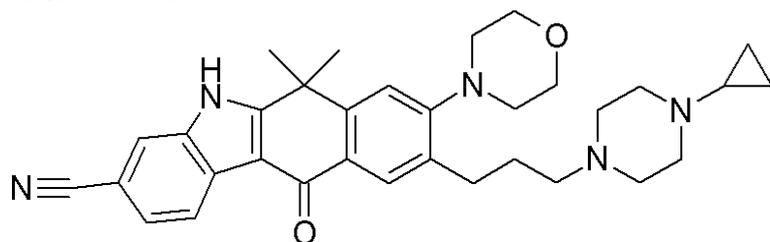
【0552】

[製造例349]

化合物F6-3

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

【化363】



30

化合物B3-13-1の合成法と同様の条件で、化合物F5-10より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 538 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.32分 (分析条件S)

【0553】

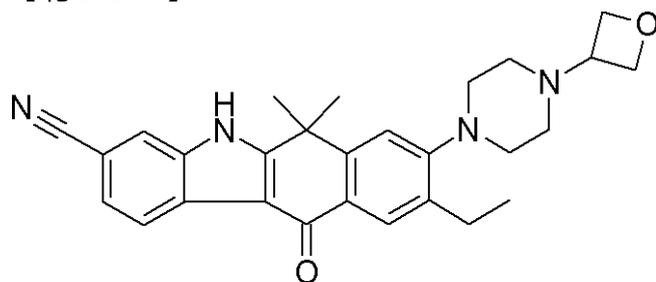
[製造例350]

化合物F6-4

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

40

【化 3 6 4】



10

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 1 6 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : 12.70 (1H, br. s), 8.29 (1H, d, 8.0 Hz), 8.03 - 7.94 (2H, m), 7.59 - 7.55 (1H, m), 7.38 (1H, s), 4.59 - 4.47 (4H, m), 3.53 - 5.47 (1H, m), 3.03 - 2.97 (2H, m), 2.73 - 2.62 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.29 - 1.98 (3H, m)

LCMS: m/z 455 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.92 分 (分析条件 U)

20

化合物 F 6 - 4 の塩酸塩

9 - エチル - 6, 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキセタン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリルを DMSO および 6N 塩酸 1.05 等量を加え溶解した。凍結乾燥後 25% 含水エタノールより結晶化し 9 - エチル - 6, 6 - ジメチル - 8 - (4 - オキセタン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 12.83 (1H, br. s)、11.59 (1H, br. s)、8.33 - 8.31 (1H, m)、8.09 (1H, s)、8.02 (1H, s)、7.63 - 7.61 (1H, m)、7.39 (1H, s)、4.91 - 4.60 (4H, br. m)、3.58 - 3.40 (1H, m)、3.31 - 3.05 (8H, br. m)、2.73 (2H, q、 $J = 7.3$)、1.81 (6H, s)、1.29 (3H, t、 $J = 7.3$)

LCMS: m/z 455 [M+H] $^+$

30

【0554】

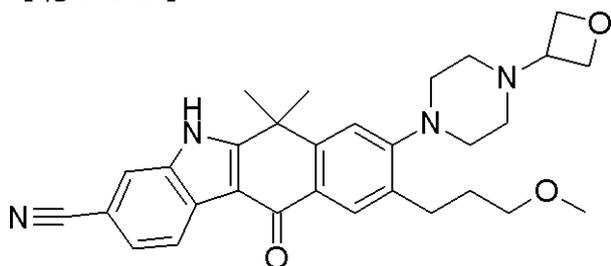
[製造例 351]

化合物 F 6 - 5

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

40

【化365】



10

化合物B3-13-1の合成法と同様の条件で、化合物F5-18より、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 12.73 (1 H, br. s), 8.33 - 8.30 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.01 (1 H, s), 8.00 (1 H, s), 7.62 - 7.59 (1 H, d, 8.08 Hz), 7.42 (1 H, s), 4.61 - 4.56 (2 H, m), 4.51 - 4.46 (2 H, m), 3.53 - 3.47 (1 H, m), 3.42 - 3.37 (2 H, m), 3.02 (4 H, m), 2.75 - 2.68 (2 H, m), 2.51 (4 H, m), 1.93 - 1.82 (2 H, m), 1.76 (6 H, s)

20

LCMS: m/z 499 [M+H] $^+$

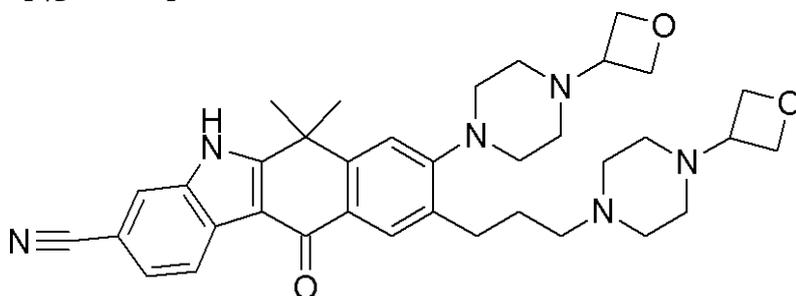
【0555】

[製造例352]

化合物F6-6

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

【化366】



30

化合物B3-13-1の合成法と同様の条件で、化合物F5-20より標題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 609 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 1.00分 (分析条件S)

【0556】

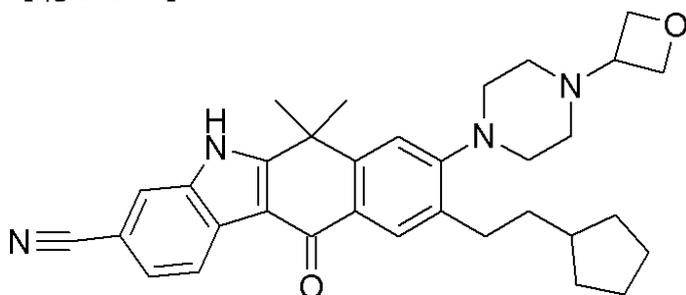
[製造例353]

化合物F6-7

9-(2-シクロペンチル-エチル)-6,6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

50

【化367】



10

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 2 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 523 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.92 分 (分析条件 S)

【0557】

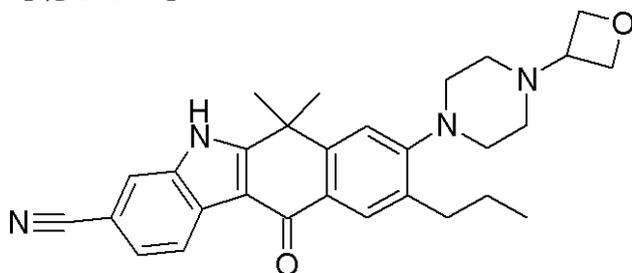
[製造例 354]

化合物 F 6 - 8

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

20

【化368】



30

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 2 2 より、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) : 12.75 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.01 - 7.97 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.38 (1H, s), 4.51 (4H, dt, J = 27.7, 6.3 Hz), 3.55 - 3.49 (1H, m), 3.02 - 2.96 (4H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.47 - 2.41 (4H, m), 1.73 (6H, s), 1.70 - 1.61 (2H, m), 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz).

40

LCMS: m/z 469 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.57 分 (分析条件 S)

【0558】

[製造例 355]

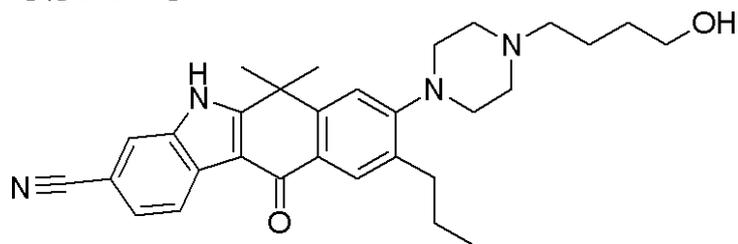
化合物 F 6 - 9

8 - [4 - (4 - ヒドロキシ - ブチル) - ピペラジン - 1 - イル] - 6, 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 9 - プロピル - 6, 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール -

50

3 - カルボニトリル

【化 3 6 9】



10

化合物 F 6 - 8 を合成する際の副生成物として、標題化合物を得た。

LCMS : m/z 485 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.61 分 (分析条件 S)

【0559】

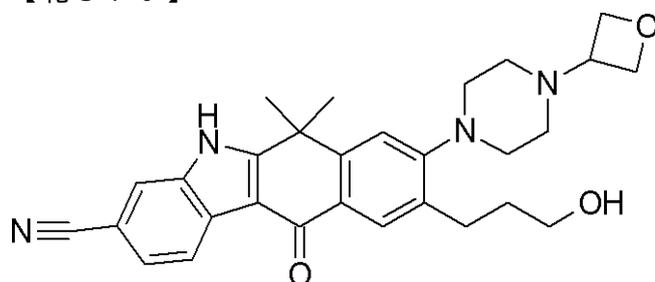
[製造例 356]

化合物 F 6 - 10

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

20

【化 3 7 0】



30

化合物 B 3 - 13 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 23 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 499 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.42 分 (分析条件 S)

【0560】

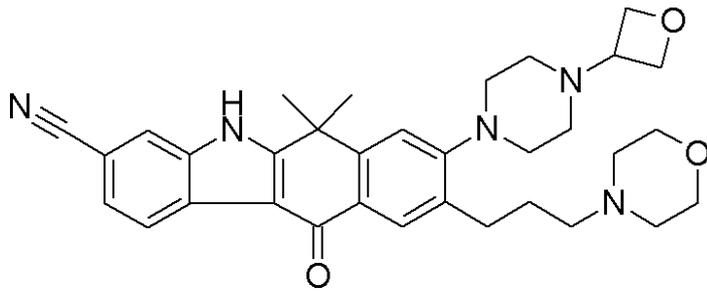
[製造例 357]

化合物 F 6 - 11

6 , 6 - ジメチル - 9 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 8 - (4 - オキサ
タン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5H - ベ
ンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

40

【化 3 7 1】



10

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 2 6 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 554 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.50 分 (分析条件 U)

【0561】

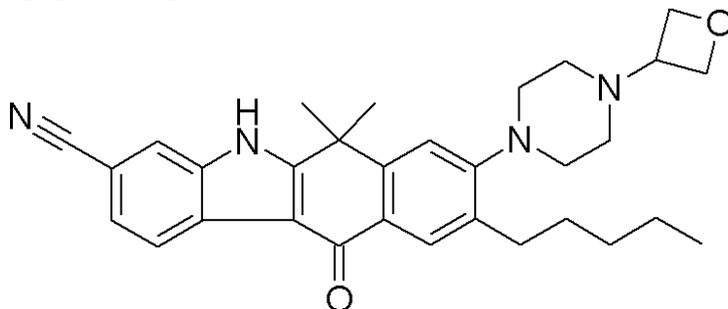
[製造例 358]

化合物 F 6 - 1 2

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

20

【化 3 7 2】



30

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 2 7 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 497 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.25 分 (分析条件 U)

【0562】

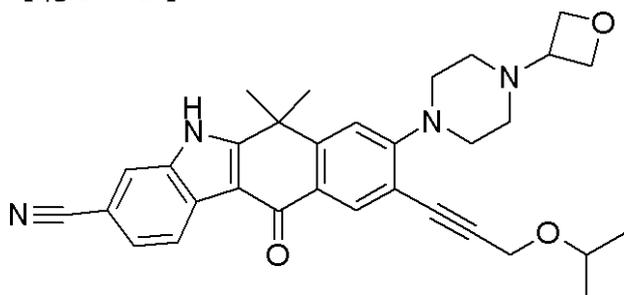
[製造例 359]

化合物 F 6 - 1 3

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

40

【化373】



10

化合物A7-17の合成法と同様の条件で、化合物F5-23と2-プロモプロパンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) : 8.40 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.32 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.18 (1H, s), 4.80 - 4.68 (4H, m), 4.46 (2H, s), 3.95 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.46 (4H, m), 2.62 (4H, m), 1.82 (6H, s), 1.24 (6H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$)

20

LCMS: m/z 523 $[\text{M} + \text{H}]^+$

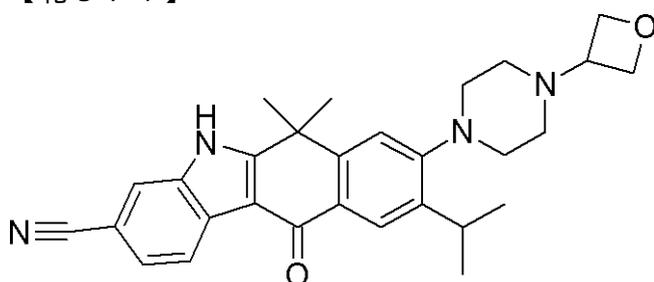
【0563】

[製造例360]

化合物F6-14

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

【化374】



30

化合物B3-13-1の合成法と同様の条件で、化合物F5-32より標題化合物を合成した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) : 8.44 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.27 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.36 (1H, s), 4.82 - 4.70 (4H, m), 3.68 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.13 - 3.09 (4H, m), 2.64 - 2.62 (4H, m), 1.81 (6H, s), 1.31 (6H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$)

LCMS: m/z 469 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【0564】

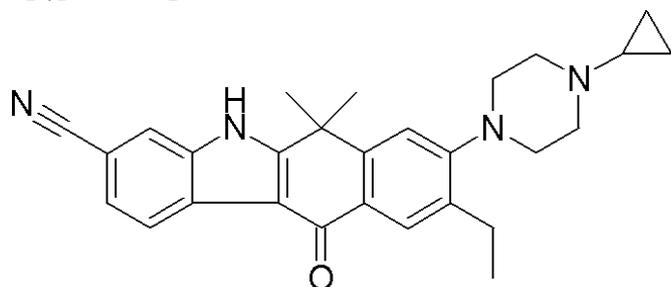
50

[製造例 3 6 1]

化合物 F 6 - 1 5

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

【化 3 7 5】



10

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 3 7 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 439 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.98 分 (分析条件 U)

20

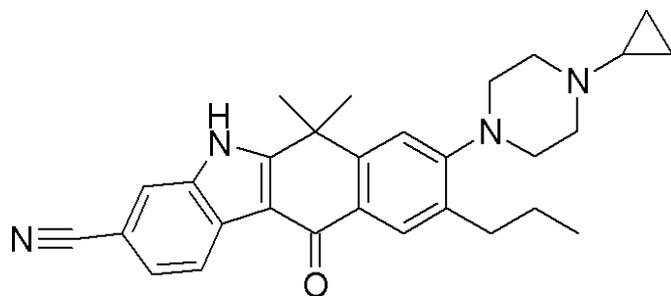
【 0 5 6 5 】

[製造例 3 6 2]

化合物 F 6 - 1 6

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

【化 3 7 6】



30

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 3 8 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 453 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.63 分 (分析条件 S)

40

【 0 5 6 6 】

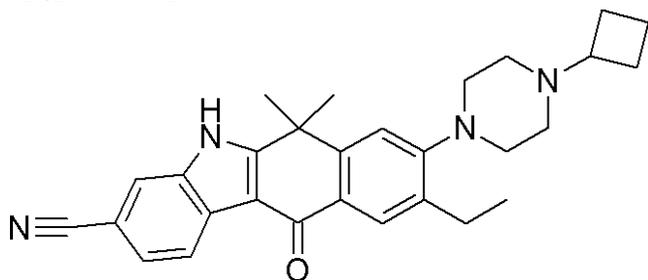
[製造例 3 6 3]

化合物 F 6 - 1 7

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

ル

【化 3 7 7】



10

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 4 3 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.80 (1 H, s), 8.32 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.10 (1 H, s), 8.02 (1 H, s), 7.62 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.38 (1 H, s), 3.78 - 3.88 (1 H, m), 3.79 - 3.89 (1 H, m), 3.48 - 3.54 (2 H, m), 3.40 - 3.47 (2 H, m), 3.30 - 3.39 (2 H, m), 3.02 - 3.24 (4 H, m), 2.73 (2 H, q, 7.3 Hz), 2.30 - 2.41 (2 H, m), 2.17 - 2.26 (2 H, m), 1.71 - 1.86 (8 H, m), 1.29 (3 H, t, 7.3 Hz)

20

LCMS: m/z 453 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.76 分 (分析条件 W)

化合物 F 6 - 1 7 のメタンスルホン酸塩

8 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 9 - エチル - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリルを DMF 6 容に室温にて溶解しメタンスルホン酸水溶液 (2 M) 1.05 等量を滴下した。この溶液をアセトニトリル 60 容中に滴下し析出した固体を、ろ過、乾燥し 8 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 9 - エチル - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル - メタンスルホン酸塩を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) : 12.75 (1 H, s)、8.31 (1 H, J = 8.4 Hz)、8.07 (1 H, s)、8.01 (1 H, s)、7.59 (1 H, d, J = 7.9 Hz)、7.38 (1 H, s)、3.58 - 2.84 (10 H, m)、2.71 (2 H, q, J = 7.5 Hz)、2.34 (3 H, s)、2.20 - 2.04 (4 H, m)、1.76 - 1.68 (8 H, m)、1.26 (3 H, t, J = 7.5 Hz)

FABMS: m/z 453 [M+H] $^+$

40

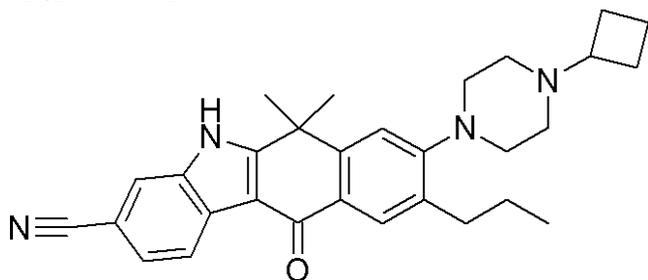
【0 5 6 7】

[製造例 3 6 4]

化合物 F 6 - 1 8

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

【化 3 7 8】



10

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 4 4 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.69 (1 H, s), 8.31 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.01 (1 H, s), 7.99 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.39 (1 H, s), 2.92 - 3.02 (4 H, m), 2.75 - 2.84 (1 H, m), 2.65 (2 H, t, 7.3 Hz), 2.38 - 2.48 (4 H, m), 1.96 - 2.06 (2 H, m), 1.78 - 1.87 (2 H, m), 1.75 (6 H, s), 1.62 - 1.73 (4 H, m), 0.97 (3 H, t, 7.3 Hz)

20

LCMS: m/z 467 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.96 分 (分析条件 W)

【0568】

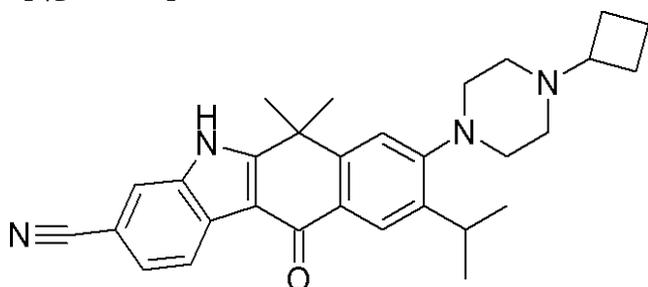
[製造例 365]

化合物 F 6 - 19

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

30

【化 3 7 9】



40

化合物 B 3 - 1 3 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 4 8 より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 467 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.67 分 (分析条件 S)

【0569】

[製造例 366]

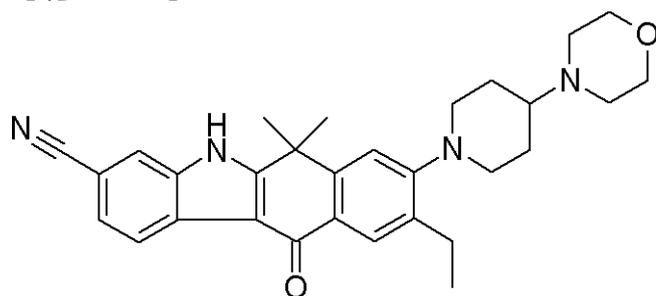
化合物 F 6 - 20

9 - エチル - 6, 6 - ジメチル - 8 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イ

50

ル) - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カル
ボニトリル

【化 3 8 0】



10

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5 - 4 9 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- D_6) : 12.70 (1H, s),
8.32 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.04 (1H, s),
8.00 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 8.5$ Hz),
7.34 (1H, s), 3.64 - 3.57 (4H, m), 3.27
- 3.18 (2H, m), 2.82 - 2.66 (4H, m), 2.39 - 2.
28 (1H, m), 1.96 - 1.87 (2H, m), 1.76 (6H,
s), 1.69 - 1.53 (2H, m), 1.29 (3H, t, $J =$
7.3 Hz)

20

LCMS: m/z 483 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.98 分 (分析条件 U)

化合物 F 6 - 2 0 の塩酸塩

9 - エチル - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリルをメチルエチルケトン 10 容、水 4 容および酢酸 3 容の混液に 60 にて溶解した。溶解液に塩酸 (2 規定) 1 容を滴下した。60 にて 30 分攪拌後、エタノール 25 容を滴下し析出した固体をろ過、乾燥し 9 - エチル - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル塩酸塩を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、DMSO- D_6) : 12.78 (1H, s)、
10.57 (1H, br. s)、8.30 (1H, $J = 8.4$ Hz)、
8.05 (1H, s)、7.99 (1H, s)、7.59 (1H, d, $J = 7.9$
Hz)、7.36 (1H, s)、4.02 - 3.99 (2H, m)、3.84 - 3.78
(2H, m)、3.51 - 3.48 (2H, m)、3.15 - 3.13 (1H, s)、2.
.83 - 2.73 (2H, s)、2.71 - 2.67 (2H, s)、2.23 - 2.20
(2H, m)、1.94 - 1.83 (2H, m)、1.75 (6H, s)、1.27 (3
H, t, $J = 7.5$ Hz)

40

FABMS: m/z 483 [M+H] $^+$

【 0 5 7 0】

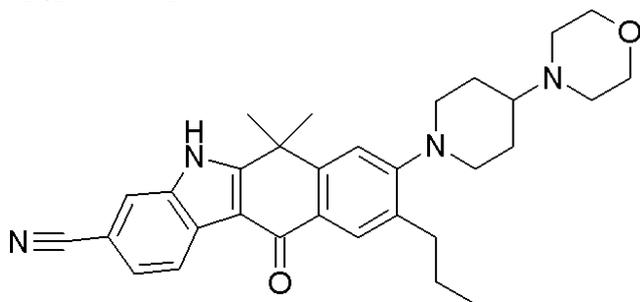
[製造例 3 6 7]

化合物 F 6 - 2 1

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

50

【化381】



10

化合物B3-13-1の合成法と同様の条件で、化合物F5-50より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) : 8.41 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.14 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.31 (1H, s), 3.77 (4H, m), 3.32 (2H, m), 2.86 - 2.66 (8H, m), 2.43 - 2.05 (3H, m), 1.79 (6H, s), 1.79 - 1.66 (4H, m), 1.02 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$)
 LCMS: m/z 497 [M+H]⁺

20

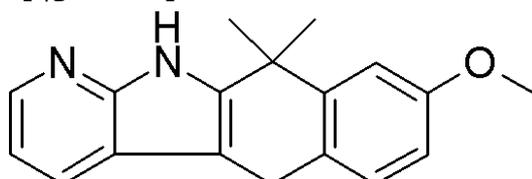
【0571】

[製造例368]

化合物G2

8-メトキシ-10,10-ジメチル-10,11-ジヒドロ-5H-1,11-ジアザ-ベンゾ[B]フルオレン

【化382】



30

2-ヒドラジノピリジン(1.3g、11.8mmol)と7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン(化合物A2、2.4g、11.8mmol)をNMP(60mL)に溶解し、190℃で48時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後に硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、目的物(白色固体、101mg、3%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 11.53 (1H, s), 8.16 - 8.12 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.11 (1H, s), 7.03 - 6.98 (1H, m), 6.85 - 6.81 (1H, m), 3.96 (2H, s), 3.77 (3H, s), 1.64 (6H, s)

LCMS: m/z 279 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.08分 (分析条件U)

【0572】

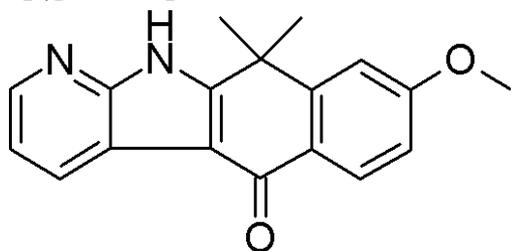
50

[製造例 3 6 9]

化合物 G 3

8 - メトキシ - 1 0 , 1 0 - ジメチル - 1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 1 , 1 1 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン

【化 3 8 3】



10

化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 G 2 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : 12.95 (1H, br. s), 8.78 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 7.7, 5.0$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.04 - 7.00 (1H, m), 3.94 (3H, s), 1.98 (6H, s)

20

LCMS: m/z 293 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.13 分 (分析条件 U)

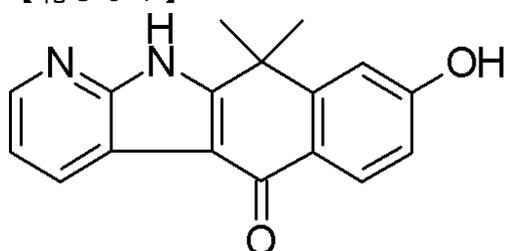
【0 5 7 3】

[製造例 3 7 0]

化合物 G 4

8 - ヒドロキシ - 1 0 , 1 0 - ジメチル - 1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 1 , 1 1 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン

【化 3 8 4】



30

化合物 E 3 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 G 3 より標題化合物を合成した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : 8.66 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 7.7, 5.0$ Hz), 7.12 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 1.71 (6H, s)

LCMS: m/z 279 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.72 分 (分析条件 U)

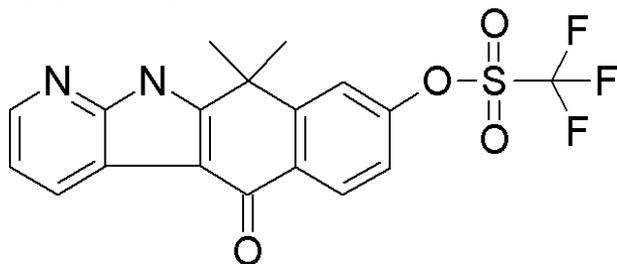
【0 5 7 4】

[製造例 3 7 1]

50

化合物 G 5

トリフルオロ - メタンスルホン酸 10,10 - ジメチル - 5 - オキソ - 10,11 - ジ
ヒドロ - 5H - 1,11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 8 - イル エステル
 【化 3 8 5】



10

化合物 B 1 の合成法と同様の条件で、化合物 G 4 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : 8.81 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.60 - 8.52 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.46 - 7.40 (2H, m), 2.01 (6H, s)

LCMS: m/z 411 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.75 分 (分析条件 U)

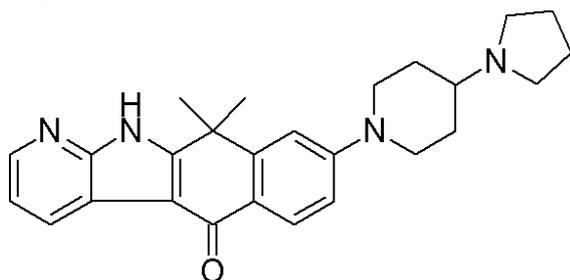
20

【0575】

[製造例 372]

化合物 G 6

10,10 - ジメチル - 8 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 1
0,11 - ジヒドロ - 1,11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン
 【化 3 8 6】



30

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 G 5 と 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) : 13.12 (1H, s), 8.78 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 7.7, 5.0$ Hz), 7.06 - 6.98 (2H, m), 3.96 - 3.88 (2H, m), 3.02 - 3.92 (2H, m), 2.69 - 2.60 (4H, m), 2.32 - 2.23 (1H, m), 2.09 - 2.00 (4H, m), 1.92 (6H, s), 1.26 - 1.19 (4H, m)

LCMS: m/z 415 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 1.57 分 (分析条件 U)

40

【0576】

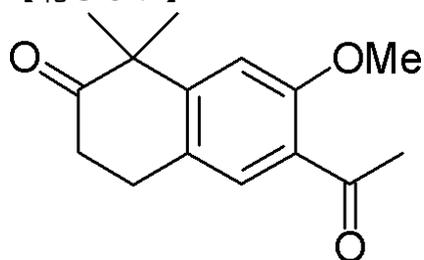
50

[製造例 3 7 3]

化合物 H 1

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

【化 3 8 7】



10

7 - メトキシ - 1, 1 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 A 2、3 g、14.7 mmol) のジクロロメタン (70 ml) 溶液に 0 にて無水酢酸 (1.7 ml、1.2 当量) と塩化アルミニウム ニトロベンゼン溶液 (1 M、44 ml、3 当量) を加え 3 時間攪拌した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで 2 回抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、目的物を粗生成物として得た。

20

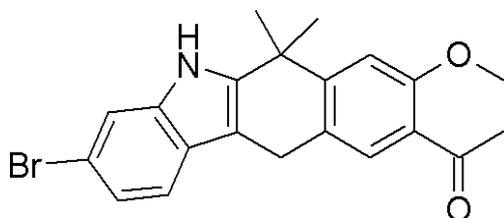
【0 5 7 7】

[製造例 3 7 4]

化合物 H 2 - 1

1 - (3 - プロモ - 8 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 6, 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベン
ゾ [b] カルバゾール - 9 - イル) - エタノン

【化 3 8 8】



30

化合物 A 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 H 1 と (3 - プロモ - フェニル) - ヒドラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m / z 398 [M + H] +

HPLC 保持時間 : 3.97 分 (分析条件 Y)

40

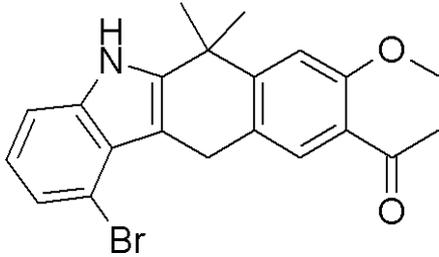
【0 5 7 8】

[製造例 3 7 5]

化合物 H 2 - 2

1 - (1 - プロモ - 8 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 6, 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベン
ゾ [b] カルバゾール - 9 - イル) - エタノン

【化389】



10

化合物H2-1の合成の際の、副生成物として、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 398 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.97分 (分析条件Y)

【0579】

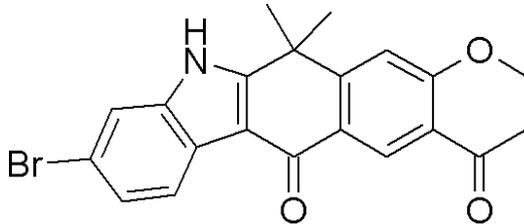
[製造例376]

化合物H3

9-アセチル-3-プロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化390】

20



化合物A4の合成法と同様の条件で、化合物H2より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : 1.80 (6H, s) 30
 , 2.58 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.38 (1H,
 dd, 8.39Hz, 1.91Hz), 7.51 (1H, s), 7.67
 (1H, bs, 1.53Hz), 8.10 (1H, d, 8.39Hz),
 8.41 (1H, s), 12.3 (1H, s)

LCMS: m/z 412, 414 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.73分 (分析条件U)

【0580】

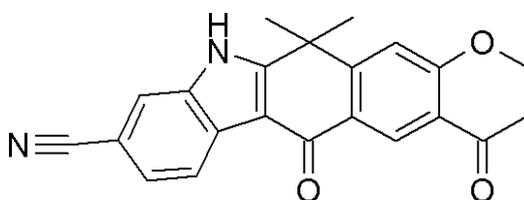
[製造例377]

化合物H4

40

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

【化391】



50

化合物 A 5 - 2 の合成と同様の手法で、化合物 H 3 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : 1.83 (6H, s),
2.58 (3H, s), 4.07 (3H, s), 7.53 (1H, s),
7.61 (1H, d, 8.01Hz), 8.03 (1H, s),
8.31 (1H, d, 8.77Hz), 8.42 (1H, s), 12.8
(1H, s).

LCMS: m/z 359 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.47分 (分析条件U)

【0581】

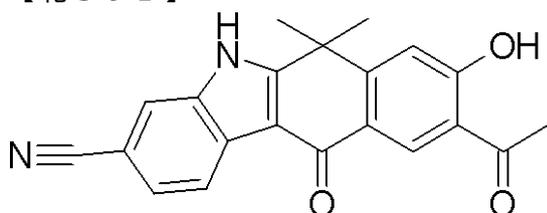
10

[製造例378]

化合物 H 5

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

【化392】



20

化合物 A 6 の合成法と同様の条件で、化合物 H 4 より、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : 1.77 (6H, s),
2.75 (3H, s), 7.43 (1H, s), 7.63 (1H, d,
8.01Hz), 8.02 (1H, s), 8.32 (1H, d, 8
.01Hz), 8.67 (1H, s), 12.2 (1H, s), 12.8
(1H, s).

LCMS: m/z 345 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.27分 (分析条件S)

30

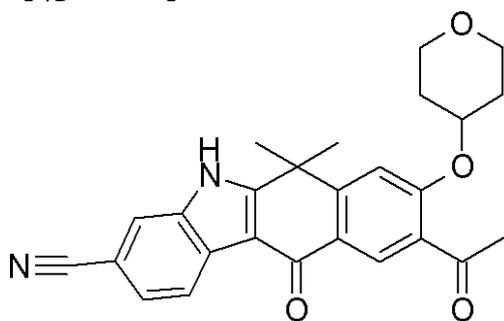
【0582】

[製造例379]

化合物 H 6 - 1

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

【化393】



40

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 H 5 とテトラヒドロピラン - 4 - オール

50

より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 429 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.48分 (分析条件U)

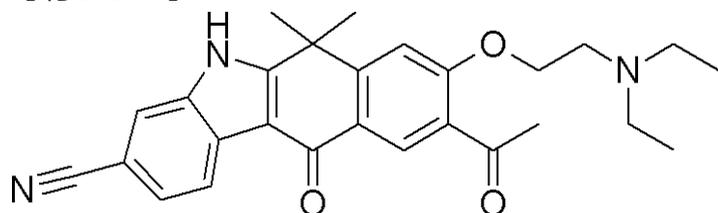
【0583】

[製造例380]

化合物H6-2

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

【化394】



10

化合物A7-17の合成法と同様の条件で、化合物H5より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 444 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.05分 (分析条件U)

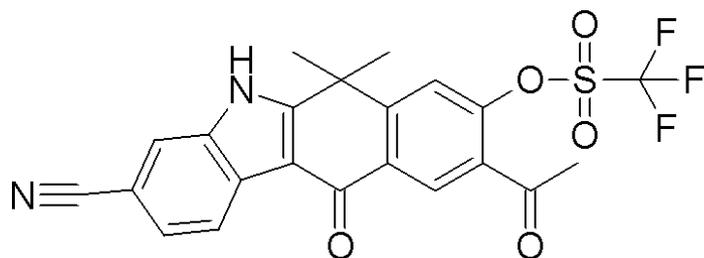
【0584】

[製造例381]

化合物H7

トリフルオロメタンスルホン酸 9-アセチル-3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル

【化395】



30

化合物B1の合成法と同様の条件で、化合物H5より、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) : 1.83 (6H, s), 2.74 (3H, s), 7.68 (1H, dd, 8.01Hz, 1.53Hz), 8.08 (2H, s), 8.33 (1H, d, 8.77Hz), 8.79 (1H, s), 12.9 (1H, s).

40

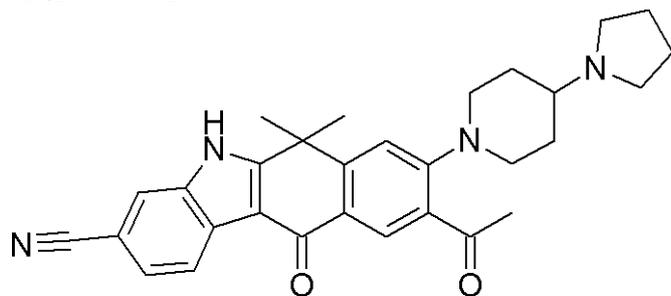
【0585】

[製造例382]

化合物H8-1

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

【化396】



10

化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物H7と4-ピロリジン-1-イル-ピペリジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : 1.65 (2H, m), 1.69 (4H, s), 1.79 (6H, s), 1.95 (2H, m), 2.18 (1H, m), 2.54 (4H, s), 2.59 (3H, s), 2.93 (2H, t, 11.8Hz), 3.37 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.60 (1H, d, 8.01), 8.01 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.30 (1H, d, 8.39), 12.7 (1H, s).

20

LCMS: m/z 481 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.03分 (分析条件U)

【0586】

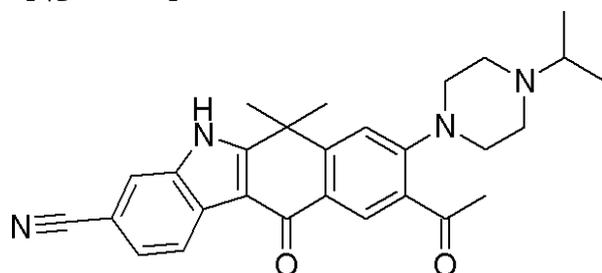
[製造例383]

化合物H8-2

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

【化397】

30



化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物H7より、標題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 455 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.02分 (分析条件U)

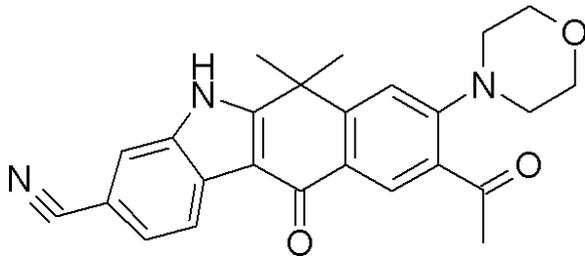
【0587】

[製造例384]

化合物H8-3

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

【化 3 9 8】



10

化合物 B 2 - 1 と同様の条件で、化合物 H 7 とモルホリンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 414 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.11 分 (分析条件 S)

【0588】

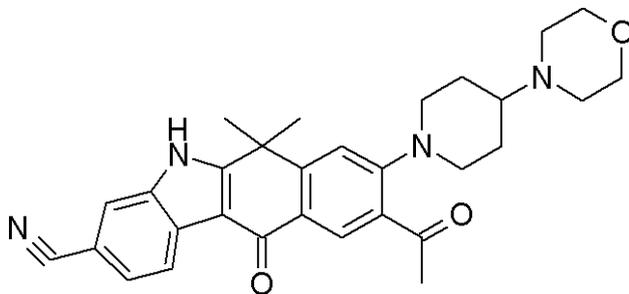
[製造例 385]

化合物 H 8 - 4

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

20

【化 3 9 9】



30

化合物 B 2 - 1 と同様の条件で、化合物 H 7 と 4 - ピペリジン - 4 - イル - モルホリンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 497 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.45 分 (分析条件 S)

【0589】

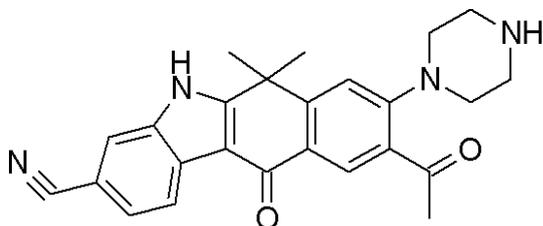
[製造例 386]

化合物 H 8 - 5

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

40

【化 4 0 0】



50

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 H 7 とピペラジンより標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 413 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.71 分 (分析条件 U)

【0590】

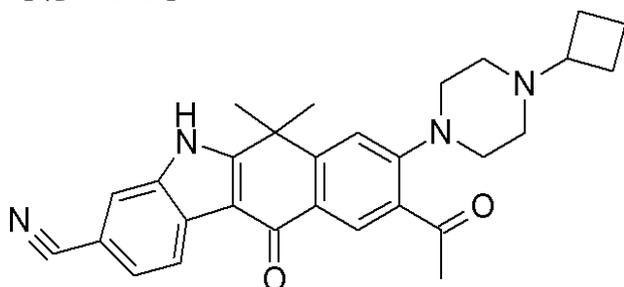
[製造例 387]

化合物 H 9 - 1

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

10

【化 401】



20

化合物 B 3 - 32 の合成法と同様の条件で、化合物 H 8 - 5 とシクロブタノンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 467 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.82 分 (分析条件 U)

【0591】

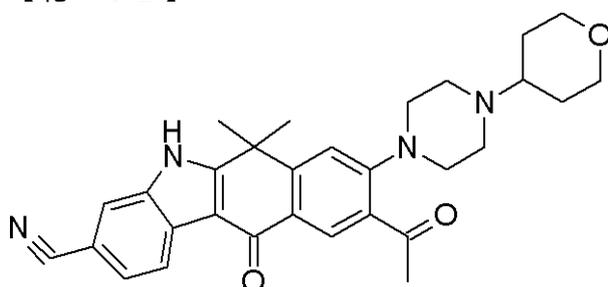
[製造例 388]

化合物 H 9 - 2

9 - アセチル - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

30

【化 402】



40

化合物 B 3 - 32 の合成法と同様の条件で、化合物 H 8 - 5 とテトラヒドロピラン - 4 - オンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 497 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.76 分 (分析条件 U)

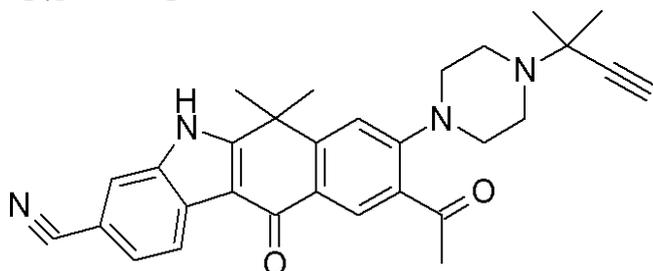
【0592】

50

[製造例 389]

化合物 H9-3

9 - アセチル - 8 - [4 - (1 , 1 - ジメチル - プロパ - 2 - イニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル
【化 403】



10

9 - アセチル - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 H8 - 5、25 mg、0.06 mmol) の脱水 THF 溶液 (0.5 mL) に、3 - クロロ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イン (0.013 mL、0.12 mmol) と塩化銅 (I) (0.6 mg、0.006 mmol)、トリエチルアミン (0.017 mL、0.12 mmol) を室温で加え、30 分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール) で精製し、標題化合物 (白色固体、9.8 mg、35%) を得た。

20

LCMS: m/z 479 [M+H]⁺

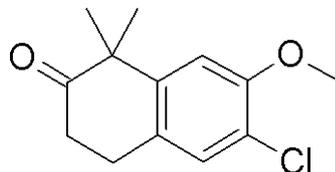
HPLC 保持時間: 1.88 分 (分析条件 U)

【0593】

[製造例 390]

化合物 I1-1

6 - クロロ - 7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン
【化 404】



30

40

7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 A2、3.37 g、16.5 mmol) を CH₃CN (82 mL) に溶解し、NCS (2.42 g、1.1 等量) を加え、90 で 1.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧濃縮することにより目的物 (黄色油状物質、4.45 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.16 (1H, s), 6.85 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.00 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.65 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.42 (6H, s).

LCMS: m/z 239 [M+H]⁺

50

HPLC 保持時間： 2.80分 (分析条件U)

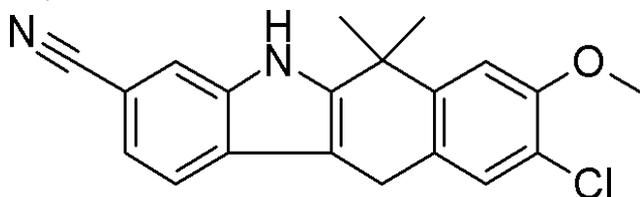
【0594】

[製造例391]

化合物I1-2

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

【化405】



10

6-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-
2-オン(化合物I1-1、4.45g、16.5mmol)と3-ヒドラジノベンゾニ
トリル(2.63g、1.2等量)をTFA(91mL)に溶解し、90 で3時間攪拌
した。減圧濃縮によりTFAを除去した後に、残渣に飽和NaHCO₃水溶液を加え、酢
酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を
濾去後、減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、室温で攪拌し析出した固体を濾
別した。濾液を減圧濃縮することによりI1-3との混合物として、目的物(赤色粉末、
6.46g)を得た。

20

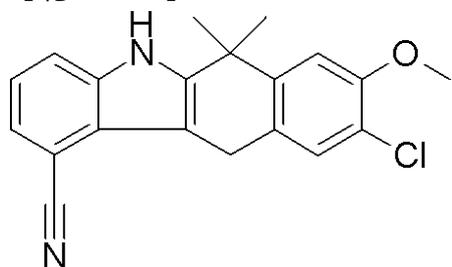
【0595】

[製造例392]

化合物I1-3

9-クロロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]
カルバゾール-1-カルボニトリル

【化406】



30

化合物I1-2合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

40

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 11.66 (1H, s),
7.65-7.69 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m),
7.39 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.17-7.23 (1H, m),
4.21 (2H, s), 3.91 (3H, s), 1.69 (6H, s).

LCMS: m/z 337 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 3.15分 (分析条件U)

【0596】

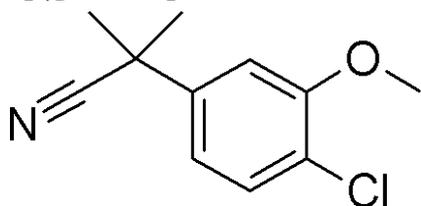
[製造例393]

50

化合物 I 2 - 1

2 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニトリル

【化 4 0 7】



10

1 - クロロ - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - ベンゼン (4.3 g、26.78 mmol)、イソブチロニトリル (9.61 mL、4.0 等量) をトルエン (9.0 mL) に溶解し、KHMDS (80 mL、0.5 Mトルエン溶液) を添加し、65度で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、1 N塩酸水溶液を加え、MTBEで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後に硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (1.72 g、31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、 CDCl_3) : 7.37 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 3.95 (3H, s), 1.73 (6H, s).

20

HPLC保持時間: 2.33分 (分析条件S)

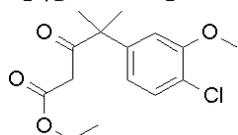
【0597】

[製造例394]

化合物 I 2 - 2

4 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸エチル エステル

【化 4 0 8】



30

化合物 K 3 の合成法と同様の条件で、化合物 I 2 - 1 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) : 7.42 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 4.01 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.43 (2H, s), 1.44 (6H, s), 1.12 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

40

LCMS: m/z 299、301 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC保持時間: 2.52、3.05分 (分析条件S)

【0598】

[製造例395]

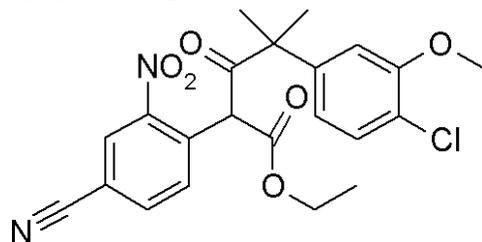
化合物 I 2 - 3

4 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - (4 - シアノ - 2 - ニトロ - フェニル)

50

ル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 エチル エステル

【化 4 0 9】



10

化合物 K 4 の合成法と同様の条件で、化合物 I 2 - 2 より標題化合物を粗生成物として得た。

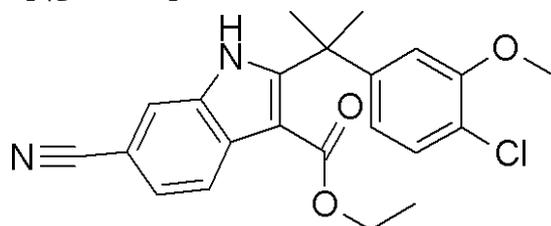
【 0 5 9 9 】

[製造例 3 9 6]

化合物 I 2 - 4

2 - [1 - (4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニル) - 1 - メチル - エチル] - 6 - シア
ノ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 エチル エステル

【化 4 1 0】



20

化合物 K 5 の合成法と同様の条件で、化合物 I 2 - 3 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 397、399 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.83 分 (分析条件 S)

30

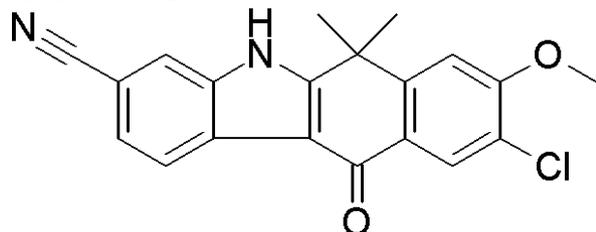
【 0 6 0 0 】

[製造例 3 9 7]

化合物 I 3

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

【化 4 1 1】



40

(手法 1) 化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 I 1 - 2 より標題化合物を合成した。

(手法 2) 化合物 L 8 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 2 - 4 より標題化合物を合成した。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.79 (1H, s), 8.27 - 8.31 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.00 - 8.02 (1H, m), 7.58 - 7.63 (1H, m), 7.51 (1H, s), 4.03 (3H, s), 1.80 (6H, s).

LCMS: m/z 351 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.87分 (分析条件U)

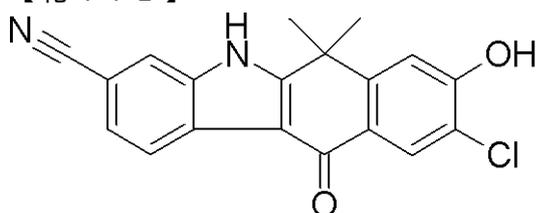
【0601】

[製造例398]

化合物I4

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

【化412】



10

20

化合物E3-2の合成法と同様の条件で、化合物I3より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 337 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.47分 (分析条件U)

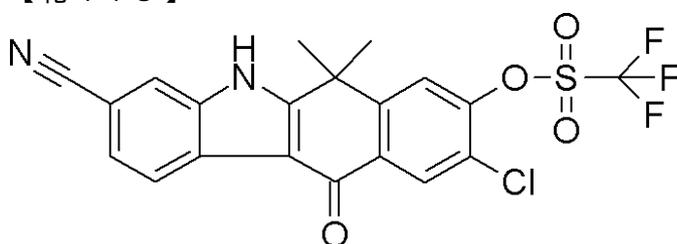
【0602】

[製造例399]

化合物I5

トリフルオロ-メタンスルホン酸 9-クロロ-3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル

【化413】



30

40

化合物B1の合成法と同様の条件で、化合物I4より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 469 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 3.40分 (分析条件U)

【0603】

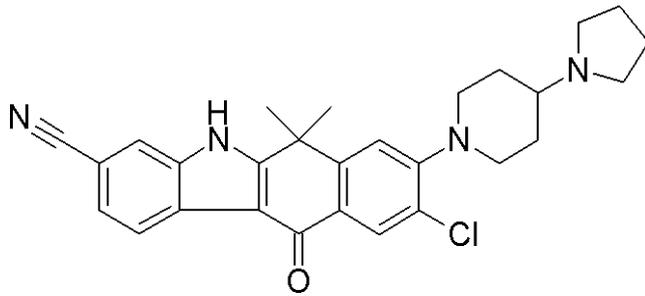
[製造例400]

化合物I6-1

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

50

【化 4 1 4】



10

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 5 と 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 473 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.25 分 (分析条件 U)

【0604】

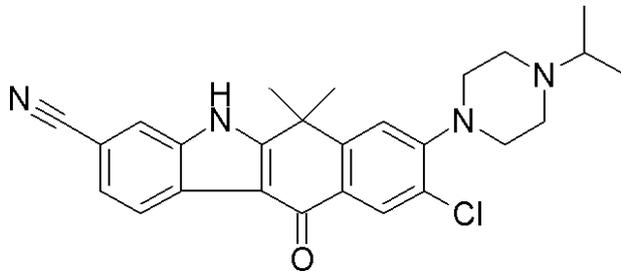
[製造例 401]

化合物 I 6 - 2

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

20

【化 4 1 5】



30

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 5 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 447 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.30 分 (分析条件 U)

【0605】

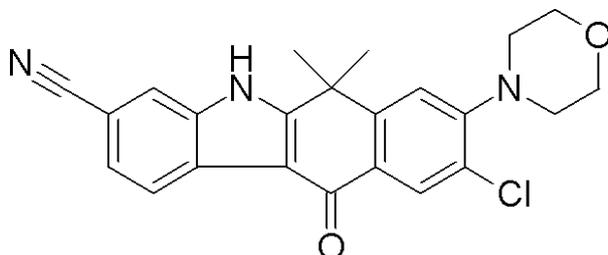
[製造例 402]

化合物 I 6 - 3

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

40

【化 4 1 6】



50

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 5 とモルホリンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.79 (1H, s), 8.28 (1H, d, 8.0 Hz), 8.09 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.59 (1H, d, 8.0 Hz), 7.45 (1H, s), 3.75 - 3.81 (4H, m), 3.13 - 3.19 (4H, m), 1.76 (6H, s)

LCMS: m/z 406 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.88分 (分析条件U)

10

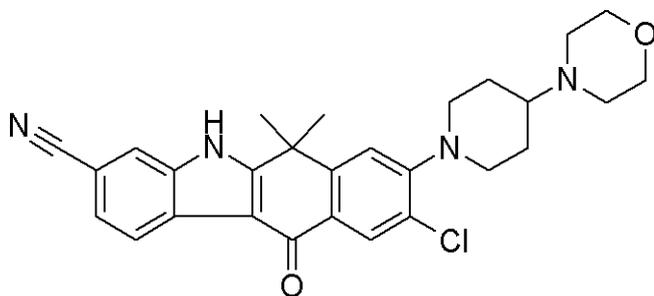
【0606】

[製造例403]

化合物 I 6 - 4

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

【化417】



20

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 5 と 4 - ピペリジン - 4 - イル - モルホリンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.75 (1H, s), 8.28 (1H, d, 8.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.59 (1H, d, 8.0 Hz), 7.41 (1H, s), 3.55 - 3.62 (4H, m), 3.47 - 3.56 (4H, m), 2.75 - 2.86 (2H, m), 2.45 - 2.55 (4H, m), 2.28 - 2.39 (1H, m), 1.86 - 1.96 (2H, m), 1.76 (6H, s), 1.52 - 1.66 (2H, m)

LCMS: m/z 489 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.97分 (分析条件U)

30

40

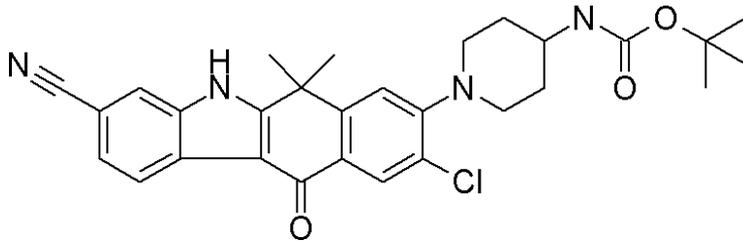
【0607】

[製造例404]

化合物 I 6 - 5 - 1

[1 - (9 - クロロ - 3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチル エステル

【化418】



10

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 5 とピペリジン - 4 - イル - カルバミン酸 tert - ブチルエステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 519 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.27分 (分析条件U)

【0608】

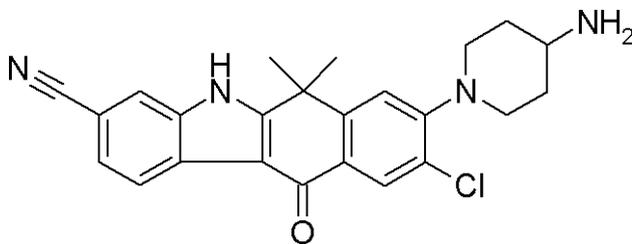
[製造例405]

化合物 I 6 - 5 - 2

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

20

【化419】



30

化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 6 - 5 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 419 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.12分 (分析条件U)

【0609】

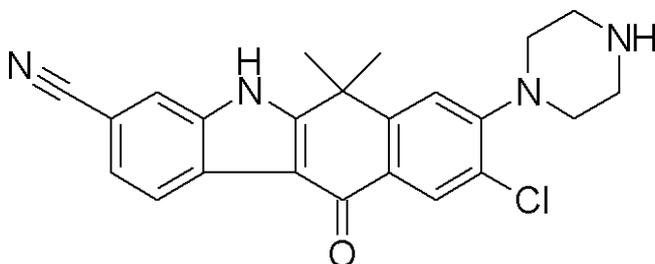
[製造例406]

化合物 I 6 - 6

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

40

【化420】



50

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 5 とピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 405 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.87 分 (分析条件 U)

【0610】

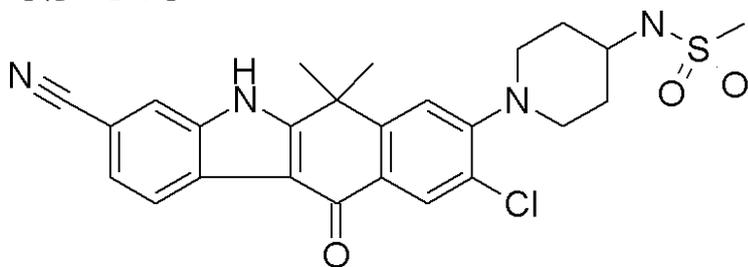
[製造例 407]

化合物 I 7 - 1

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

スルホンアミド

【化 4 2 1】



10

20

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 6 - 5 - 2 より、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 497 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.62 分 (分析条件 U)

【0611】

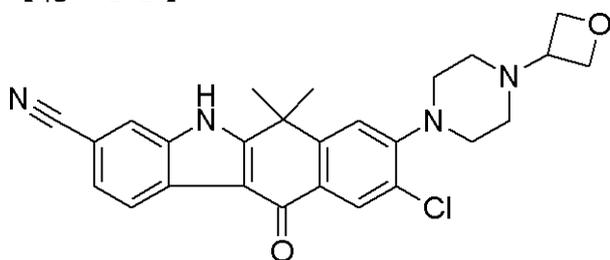
[製造例 408]

化合物 I 7 - 2

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

ボニトリル

【化 4 2 2】



30

40

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 I 5 と 1 - オキセタン - 3 - イル - ピペラジンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.78 (1H, s), 8.27 - 8.31 (1H, m), 8.07 - 8.09 (1H, s), 7.99 - 8.02 (1H, m), 7.59 - 7.62 (1H, m), 7.44 - 7.46 (1H, s), 4.54 - 4.60 (2H, m), 4.44 - 4.51 (2H, m), 3.47 - 3.55 (1H, m), 3.16 - 3.24 (4H, m), 2.40 - 2.55 (4H, m), 1.77 (6

50

H, s)

LCMS: m/z 461 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.13分 (分析条件U)

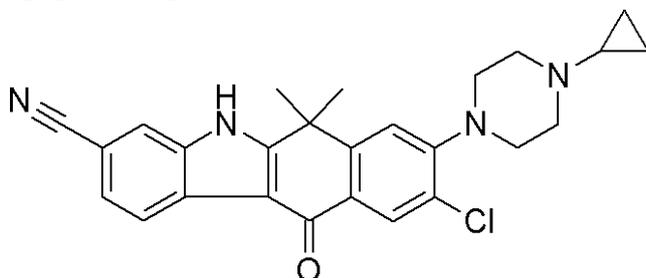
【0612】

[製造例409]

化合物I7-3

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

【化423】



10

20

化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物I5と1-シクロプロピルピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 445 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.97分 (分析条件U)

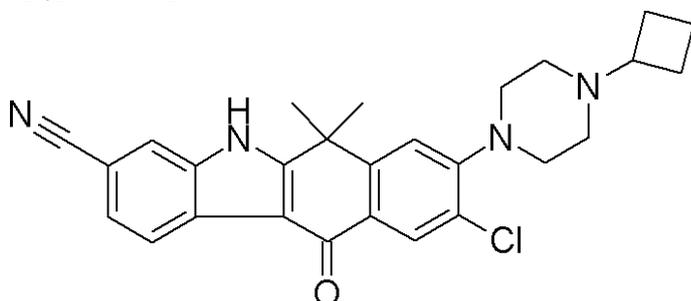
【0613】

[製造例410]

化合物I7-4

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

【化424】



30

40

化合物B3-32の合成法と同様の条件で、化合物I6-6とシクロブタノンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 12.78 (1H, s), 8.29 (1H, d, 8.5Hz), 8.08 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.60 (1H, d, 8.5Hz), 7.44 (1H, s), 3.17-3.15 (4H, m), 2.83-2.76 (1H, m), 2.47-2.44 (4H, m), 2.04-1.97 (2H, m)

50

, 1.82 (2H, t, 9.8 Hz), 1.77 (6H, s), 1.70 - 1.63 (2H, m)

LCMS: m/z 459, 461 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.63分 (分析条件S)

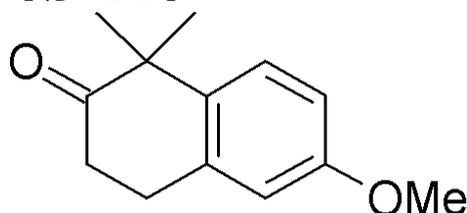
【0614】

[製造例411]

化合物J2

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

【化425】



10

化合物A2と同様の条件で、6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オンとヨードメタンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 205 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.54分 (分析条件S)

20

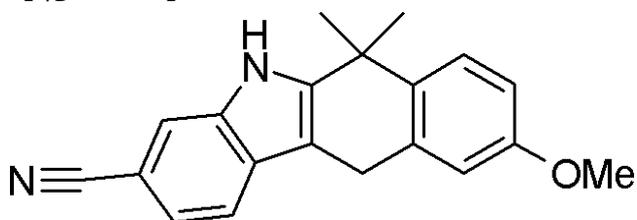
【0615】

[製造例412]

化合物J3-1

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

【化426】



30

化合物E2-1の合成と同様の条件で、化合物J2と3-ヒドラジノ-ベンゾニトリルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 303 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.73分 (分析条件S)

40

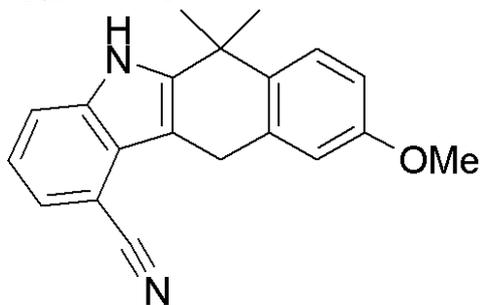
【0616】

[製造例413]

化合物J3-2

9-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-1-カルボニトリル

【化 4 2 7】



10

化合物 J 3 - 1 合成の際の副生成物として、化合物 J 3 - 2 を得た。

LCMS: m/z 303 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.67 分 (分析条件 S)

【0617】

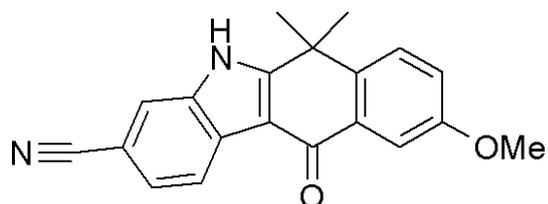
[製造例 414]

化合物 J 4

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

20

【化 4 2 8】



化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 J 3 - 1、J 3 - 2 (混合物) より標題化合物を合成した。

30

¹H-NMR (DMSO-D₆) : 12.79 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.02 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.3, 1.4 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 3.87 (3H, s), 1.74 (6H, s).

LCMS: m/z 317 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.25 分 (分析条件 S)

40

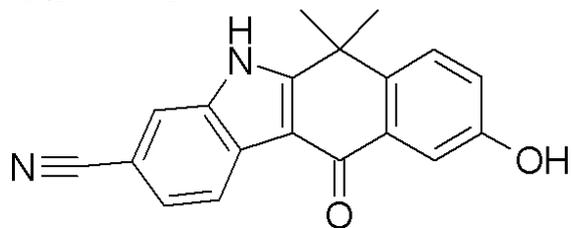
【0618】

[製造例 415]

化合物 J 5

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

【化 4 2 9】



化合物 A 6 の合成法と同様の条件で、化合物 J 4 より標題化合物を合成した。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 12.75 (1H, s), 9.77 (1H, s), 8.32 (1H, dd, $J = 8.2, 0.7$ Hz), 8.01 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz), 1.72 (6H, s).

LCMS: m/z 303 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.75 分 (分析条件 S)

【0619】

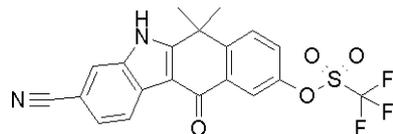
20

[製造例 416]

化合物 J 6

トリフルオロ-メタンスルホン酸 3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-イル エステル

【化 4 3 0】



30

化合物 B 1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 5 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 12.95 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.15 (2H, m), 8.05 (1H, s), 7.87 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 1.80 (6H, s).

LCMS: m/z 435 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.75 分 (分析条件 S)

【0620】

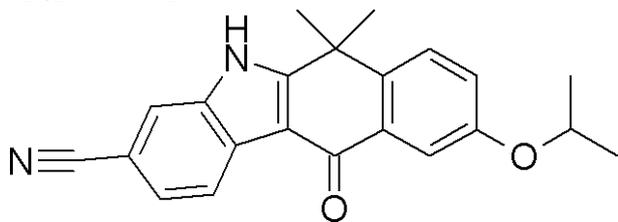
40

[製造例 417]

化合物 J 7-1

9-イソプロポキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化431】



化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 4 とイソプロパノールより標題化合物を合成した。 10

LCMS : m/z 345 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.87 分 (分析条件 W)

【0621】

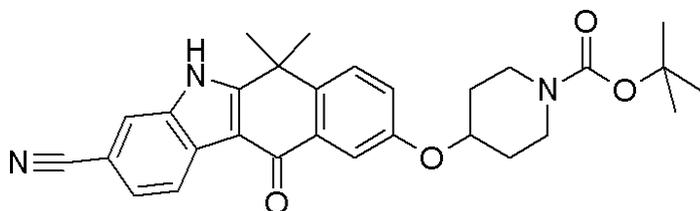
[製造例 418]

化合物 J 7 - 2 - 1

4 - (3 - シアノ - 6、6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6、11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b] カルバゾ - ル - 9 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステル

20

【化432】



化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 5 より標題化合物を合成した。 30

LCMS : m/z 486 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 4.15 分 (分析条件 W)

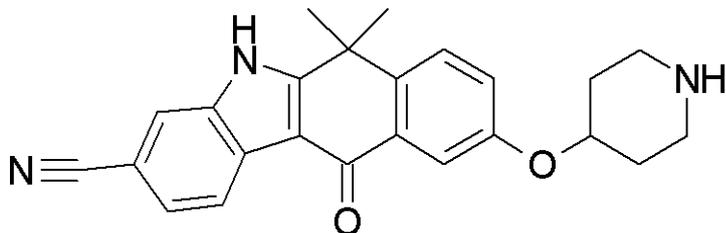
【0622】

[製造例 419]

化合物 J 7 - 2 - 2

6、6 - ジメチル - 11 - オキソ - 9 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 6、11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b] カルバゾ - ル - 3 - カルボニトリル

【化433】



40

A 8 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 7 - 2 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 386 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.48 分 (分析条件 W)

50

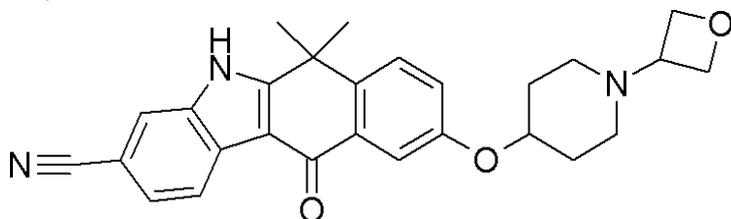
【 0 6 2 3 】

[製造例 4 2 0]

化合物 J 7 - 2 - 3

6、6 - ジメチル - 9 - (1 - オキセタン - 3 - イル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) -
1 1 - オキソ - 6、1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾ - ル - 3 - カルボニト
リル

【 化 4 3 4 】



10

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 J 7 - 2 - 2 とオキセタン - 3 - オン
より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 442 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.61分 (分析条件W)

20

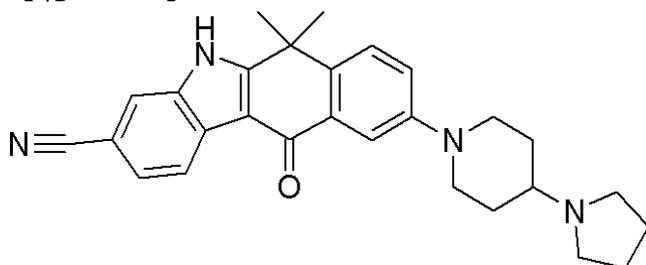
【 0 6 2 4 】

[製造例 4 2 1]

化合物 J 7 - 3

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

【 化 4 3 5 】



30

化合物 B 2 - 1 0 の合成法と同様の条件で、化合物 J 6 と 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピ
ペリジンより、標題化合物を合成した。

¹H - NMR (2 7 0 MHz、DMSO - d₆) : 13.12 (1H, s)
, 8.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.01 (1H, s)
, 7.72 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.68 (1H, d,
J = 2.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.2, 1.2
Hz), 7.38 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 3.
90 (2H, d, J = 11.5 Hz), 2.76 (2H, t, J
= 12.2 Hz), 2.14 (2H, d, J = 10.9 Hz), 1.
91 (4H, br), 1.74 (6H, s).

40

LCMS: m/z 439 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.35分 (分析条件S)

【 0 6 2 5 】

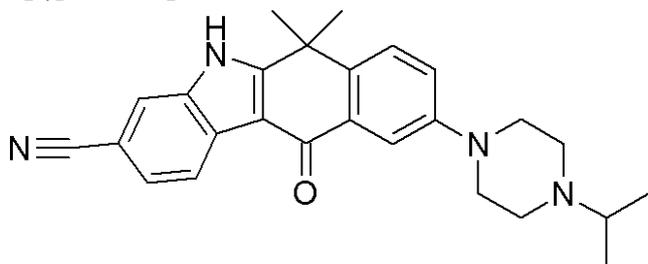
50

[製造例 4 2 2]

化合物 J 7 - 4

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

【化 4 3 6】



10

化合物 B 2 - 1 0 の合成法と同様の条件で、化合物 J 6 と 1 - イソプロピル - ピペラジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (2 7 0 MHz、DMSO - d_6) : 1 2 . 8 0 (1 H , s) , 8 . 3 3 (1 H , d , J = 7 . 6 Hz) , 8 . 0 2 (1 H , s) , 7 . 6 6 (3 H , m) , 7 . 3 3 (1 H , d , J = 8 . 2 Hz) , 3 . 2 1 (4 H , br) , 2 . 6 6 (5 H , m) , 1 . 7 2 (6 H , s) , 1 . 0 2 (6 H , d , J = 6 . 3 Hz) .

20

LCMS : m/z 4 1 3 [M + H] $^+$

HPLC 保持時間 : 1 . 3 8 分 (分析条件 S)

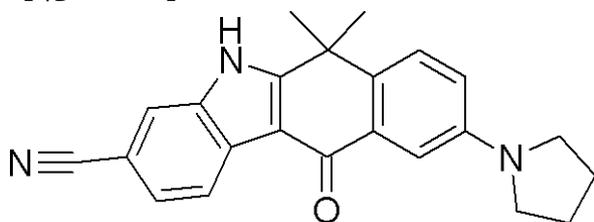
【 0 6 2 6 】

[製造例 4 2 3]

化合物 J 7 - 5

6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 9 - ピロリジン - 1 - イル - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 4 3 7】



30

化合物 B 2 - 1 0 の合成法と同様の条件で、化合物 J 6 とピロリジンより、標題化合物を合成した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (2 7 0 MHz、DMSO - D_6) : 8 . 2 4 (1 H , d , J = 8 . 1 Hz) , 7 . 9 1 (1 H , s) , 7 . 5 9 (1 H , d , J = 8 . 6 Hz) , 7 . 4 5 (1 H , d , J = 7 . 9 Hz) , 7 . 3 0 (1 H , d , J = 2 . 6 Hz) , 6 . 8 5 (1 H , dd , J = 8 . 6 , 2 . 8 Hz) , 3 . 3 1 (4 H , t , J = 6 . 3 Hz) , 1 . 9 9 (4 H , t , J = 6 . 2 Hz) , 1 . 6 7 (6 H , s) .

LCMS : m/z 3 5 6 [M + H] $^+$

HPLC 保持時間 : 2 . 3 8 分 (分析条件 S)

50

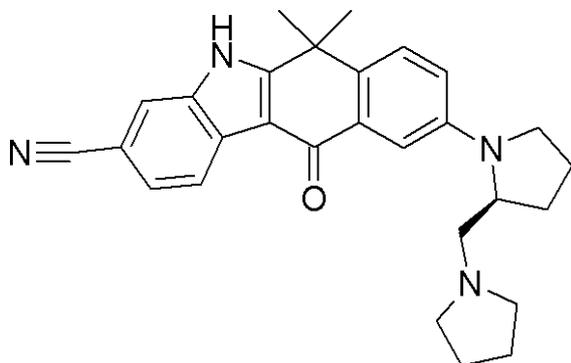
【 0 6 2 7 】

[製造例 4 2 4]

化合物 J 7 - 6

6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 9 - ((S) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【 化 4 3 8 】



10

化合物 B 2 - 1 0 の合成法と同様の条件で、化合物 J 6 と (S) - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - ピロリジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m / z 439 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1.50 分 (分析条件 S)

20

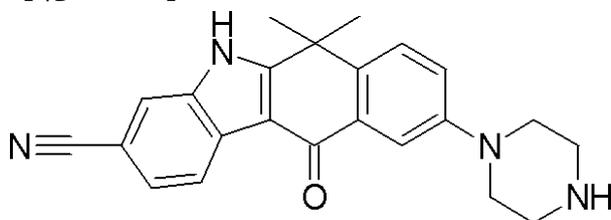
【 0 6 2 8 】

[製造例 4 2 5]

化合物 J 7 - 7

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

【 化 4 3 9 】



30

化合物 B 2 - 1 0 と同様の条件で、化合物 J 6 とピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m / z 371 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1.31 分 (分析条件 S)

40

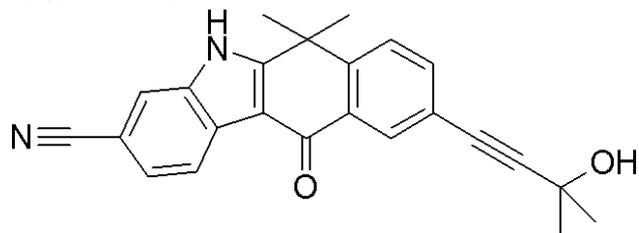
【 0 6 2 9 】

[製造例 4 2 6]

化合物 J 7 - 8

9 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル) - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化440】



化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 6 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 369 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.16 分 (分析条件 S)

10

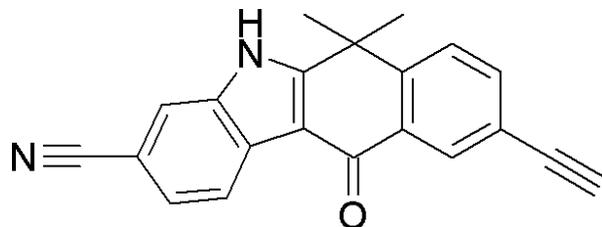
【0630】

[製造例 427]

化合物 J 7 - 9

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

【化441】



20

化合物 E 4 - 2 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 J 7 - 8 より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270 MHz、DMSO-d₆) : 8.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.1, 1.3 Hz), 4.31 (1H, s), 1.77 (6H, s).

LCMS : m/z 311 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.40 分 (分析条件 S)

30

【0631】

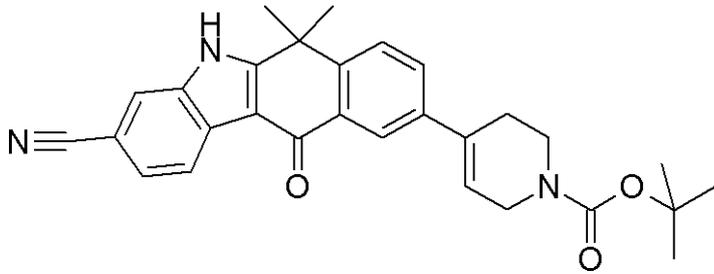
[製造例 428]

化合物 J 7 - 10 - 1

4 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステル

40

【化 4 4 2】



10

化合物 B 2 - 2 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 6 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 468 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.90 分 (分析条件 S)

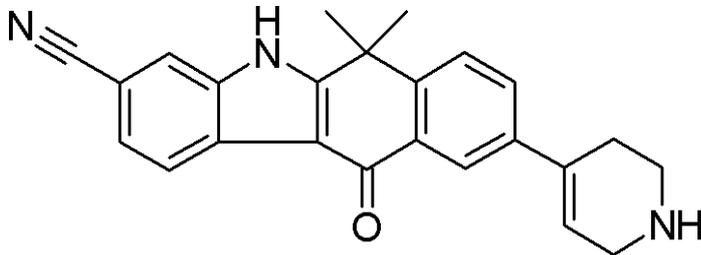
【0 6 3 2】

[製造例 4 2 9]

化合物 J 7 - 1 0 - 2

6, 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 9 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 4 4 3】



20

化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 7 - 1 0 - 1 より標題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 368 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.27 分 (分析条件 S)

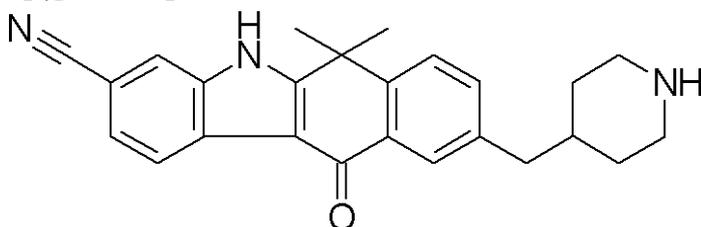
【0 6 3 3】

[製造例 4 3 0]

化合物 J 7 - 1 1 - 1

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

【化 4 4 4】



40

化合物 B 2 - 2 5 - 1、B 2 - 2 5 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 J 6 より標題化合物を合成した。

50

LCMS: m/z 384 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 1.42分 (分析条件S)

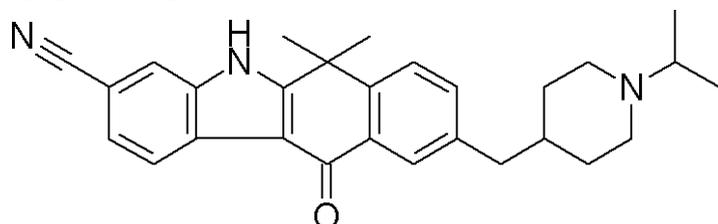
【0634】

[製造例431]

化合物J7-11-2

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

【化445】



10

化合物B3-32の合成法と同様の条件で、化合物J7-11-1とアセトンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.79 (1H, s), 8.33 (1H, d, 7.9 Hz), 8.01 (1H, s), 7.98 (1H, d, 1.8 Hz), 7.79 (1H, d, 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, 7.9 Hz), 7.51-7.49 (1H, m), 2.74 (2H, d, 11.0 Hz), 2.64-2.60 (3H, m), 2.04 (2H, t, 10.7 Hz), 1.77 (6H, s), 1.60-1.51 (3H, m), 1.23-1.14 (2H, m), 0.94 (6H, d, 6.7 Hz)

20

LCMS: m/z 426 [M+H]⁺

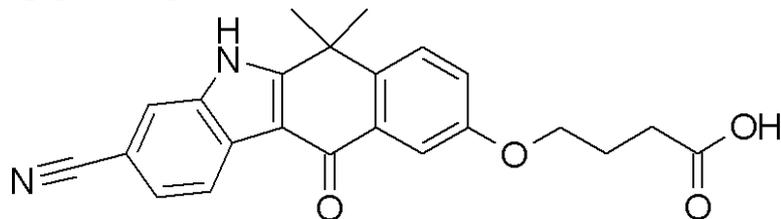
【0635】

[製造例432]

化合物J7-12

4-(3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-イルオキシ)-酪酸

【化446】



40

9-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物J5、30mg、0.099mmol)、4-プロモ-酪酸メチルエステル(24.9μl、0.198mmol)、炭酸セシウム(64.5mg、0.198mmol)をDMA(0.20ml)溶解し、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して得られた黄色個体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/MeOH)で精製し、4-(3-

50

シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - イルオキシ) - 酪酸 メチル エステルを中間体として得た。

これを MeOH (0 . 5 0 ml) に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 (6 mol / l) を加え、室温で 3 0 分攪拌した。反応液に塩酸 (3 mol / l) を加え、ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することで白色固体を得た。この白色固体を塩化メチレンで洗浄し、標題化合物 (19 . 0 mg , 7 0 %) を得た。

LCMS : m / z 389 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 3 9 分 (分析条件 F)

10

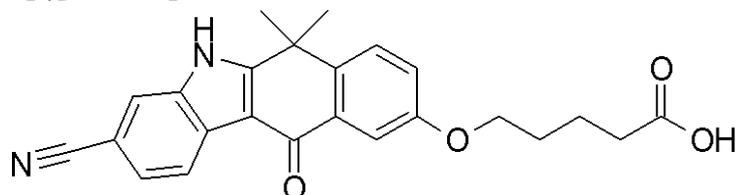
【 0 6 3 6 】

[製造例 4 3 3]

化合物 J 7 - 1 3

5 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - イルオキシ) - ペンタン酸

【化 4 4 7】



20

化合物 J 7 - 1 2 の合成法と同様の条件で、化合物 J 5 と 5 - ブロモ - ペンタン酸メチル エステルを反応させて、標題化合物 (19 . 5 mg , 6 4 %) を得た。

LCMS : m / z 403 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 4 9 分 (分析条件 F)

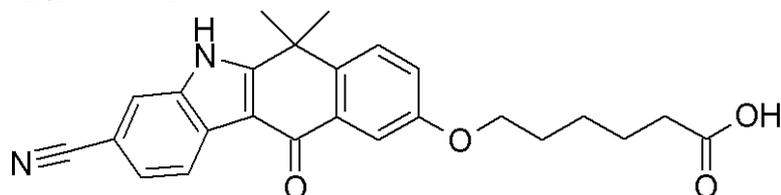
【 0 6 3 7 】

[製造例 4 3 4]

化合物 J 7 - 1 4

6 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - イルオキシ) - ヘキサン酸

【化 4 4 8】



40

化合物 J 7 - 1 2 の合成法と同様の条件で、化合物 J 5 と 6 - ブロモ - ヘキサン酸 エチル エステルを反応させて、標題化合物 (19 . 6 mg , 6 6 %) を得た。

LCMS : m / z 417 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 6 1 分 (分析条件 F)

【 0 6 3 8 】

[製造例 4 3 5]

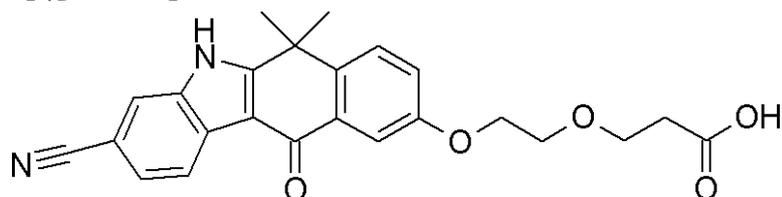
化合物 J 7 - 1 5

3 - [2 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H

50

- ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - イルオキシ) - エトキシ] - プロピオン酸

【化 4 4 9】



10

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 J J 2 と 3 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - プロピオン酸 tert - ブチル エステルを反応させて、3 - [2 - (3 - ブロモ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキシ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - イルオキシ) - エトキシ] - プロピオン酸 tert - ブチル エステルを得た。

これを DMA (0 . 3 0 m l) に溶解し、シアン化銅 (2 5 . 5 m g 、 0 . 2 8 5 m m o l) を加え、マイクロウェーブ照射条件化、2 0 0 ° C で 1 時間 攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣を塩化メチレン (0 . 7 5 m l) に溶解した。これに T F A (2 5 0 μ l) を加え、室温で 5 分 攪拌した後、反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル

20

LCMS : m / z 4 1 9 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 3 1 分 (分析条件 F)

【 0 6 3 9 】

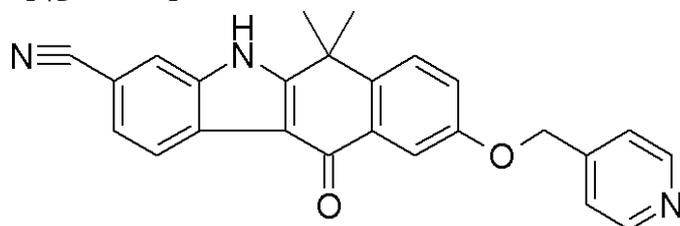
[製造例 4 3 6]

化合物 J 7 - 1 6

6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキシ - 9 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

30

【化 4 5 0】



化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 5 とピリジン - 4 - イル - メタノールより、標題化合物 (淡黄色固体、6 . 1 m g , 3 1 %) を得た。

40

LCMS : m / z 3 9 4 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1 . 9 7 分 (分析条件 F)

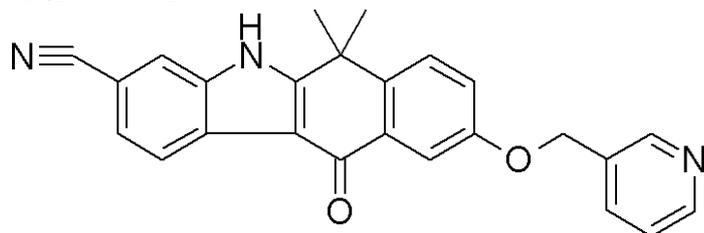
【 0 6 4 0 】

[製造例 4 3 7]

化合物 J 7 - 1 7

6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキシ - 9 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 4 5 1】



化合物 J J 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 5 とピリジン - 3 - イル - メタノールより、
 10
 標題化合物（淡黄色固体、7.9 mg, 38%）を得た。

LCMS: m/z 394 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.99 分 (分析条件 F)

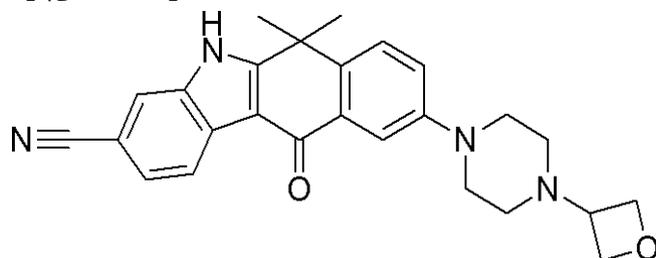
【0641】

[製造例 438]

化合物 J 8 - 1

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

【化 4 5 2】



化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 J 7 - 7 とオキセタン - 3 - オンより
 30
 標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 427 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.31 分 (分析条件 S)

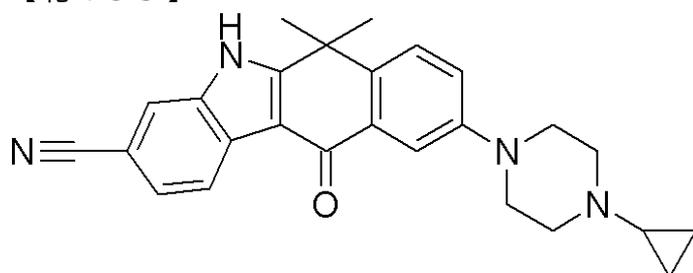
【0642】

[製造例 439]

化合物 J 8 - 2

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

【化 4 5 3】



化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 J 7 - 7 と (1 - エトキシシクロプロ
 50

ポキシ)トリメチルシランより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 411 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.39分 (分析条件S)

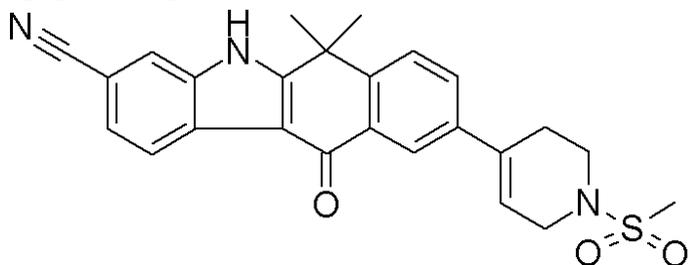
【0643】

[製造例440]

化合物J8-3

9-(1-メタンシルホニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化454】



10

20

化合物A9-1の合成法と同様の条件で、化合物J7-10-2より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.81 (1H, s), 8.33 (1H, d, 7.9 Hz), 8.26 (1H, d, 2.4 Hz), 8.01 (1H, s), 7.88-7.81 (2H, m), 7.61 (1H, d, 7.9 Hz), 6.36 (1H, s), 3.93 (2H, d, 3.0 Hz), 3.45 (2H, t, 5.8 Hz), 2.97 (3H, s), 2.73-2.70 (2H, m), 1.78 (6H, s)

LCMS: m/z 446 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.15分 (分析条件S)

30

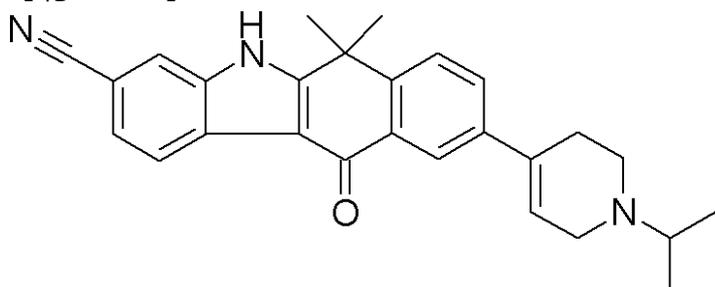
【0644】

[製造例441]

化合物J8-4

9-(1-イソプロピル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化455】



40

化合物B3-32の合成法と同様の条件で、化合物J7-10-2とアセトンより、標題

50

化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.82 (1H, s), 8.33 (1H, d, 7.9 Hz), 8.22 (1H, d, 1.8 Hz), 8.02 (1H, s), 7.84 (1H, d, 8.5 Hz), 7.78 (1H, dd, 8.2, 2.1 Hz), 7.62 (1H, d, 7.9 Hz), 6.32 (1H, t, 3.7 Hz), 3.23 - 3.20 (2H, m), 2.83 - 2.76 (1H, m), 2.72 (2H, t, 5.5 Hz), 2.56 - 2.54 (2H, m), 1.78 (6H, s), 1.06 (6H, d, 6.7 Hz)

LCMS: m/z 410 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.38分 (分析条件S)

10

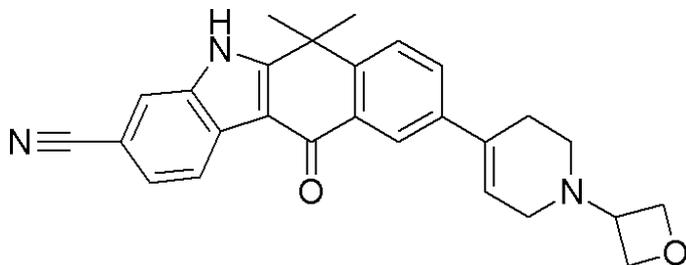
【0645】

[製造例442]

化合物J8-5

6,6-ジメチル-9-(1-オキサタン-3-イル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化456】



20

化合物B3-32と同様の条件で、化合物J7-10-2とオキサタン-3-オンより、
標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- D_6) : 12.81 (1H, br s), 8.34 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.03 (1H, s), 7.76 - 7.90 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 6.25 - 6.34 (1H, m), 4.60 (2H, dd, J = 6.6, 6.0 Hz), 4.52 (2H, dd, J = 6.6, 6.0 Hz), 3.57 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.03 (2H, m), 2.55 (4H, m), 1.77 (6H, s).

LCMS: m/z 424 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.34分 (分析条件S)

30

40

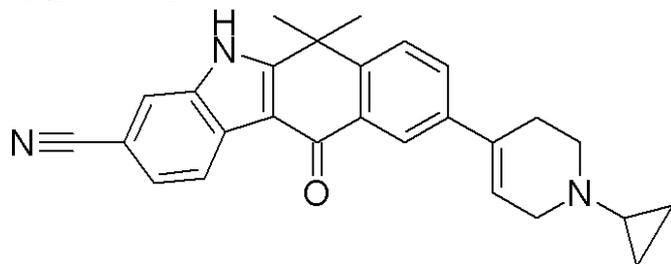
【0646】

[製造例443]

化合物J8-6

9-(1-シクロプロピル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 4 5 7】



10

化合物 B 3 - 3 2 と同様の条件で、化合物 J 7 - 1 0 - 2 と (1 - エトキシシクロプロポキシ) トリメチルシランより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 408 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.36 分 (分析条件 S)

【 0 6 4 7】

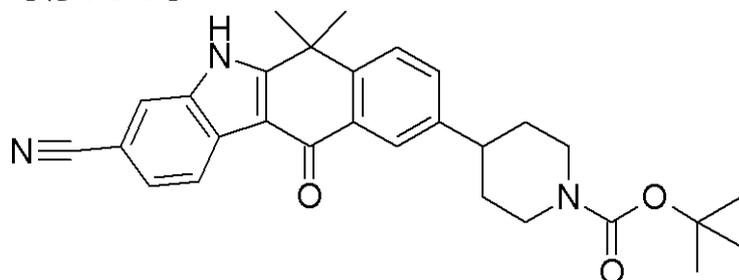
[製造例 4 4 4]

化合物 J 9 - 1

4 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル
エステル

20

【化 4 5 8】



30

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 7 - 1 0 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 414、470 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.83 分 (分析条件 S)

【 0 6 4 8】

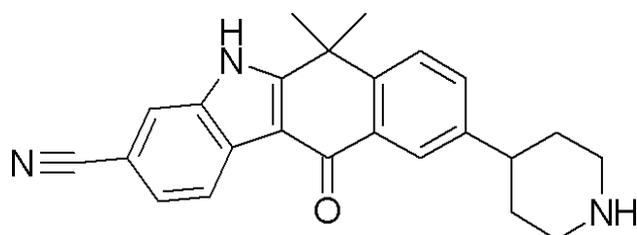
[製造例 4 4 5]

化合物 J 9 - 2

6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 9 - ピペリジン - 4 - イル - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

40

【化 4 5 9】



50

化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 9 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 370 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.30 分 (分析条件 S)

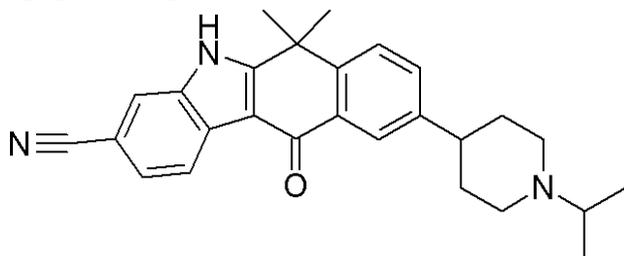
【0649】

[製造例 446]

化合物 J 9 - 3

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

【化 460】



10

20

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 J 9 - 2 と 2 - プロモプロパンより、標題化合物を合成した。

¹H - NMR (270 MHz, DMSO - D₆) : 12.83 (1H, s), 8.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.05 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (2H, m), 3.02 (2H, br), 2.42 (2H, br), 1.76 (6H, s), 1.06 (6H, d, J = 6.4 Hz).

LCMS: m/z 412 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.45 分 (分析条件 S)

30

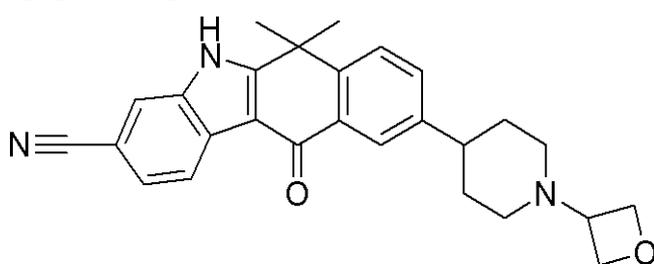
【0650】

[製造例 447]

化合物 J 9 - 4

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

【化 461】



40

化合物 B 3 - 13 - 1 と同様の条件で、化合物 J 8 - 5 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 426 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.26 分 (分析条件 S)

【0651】

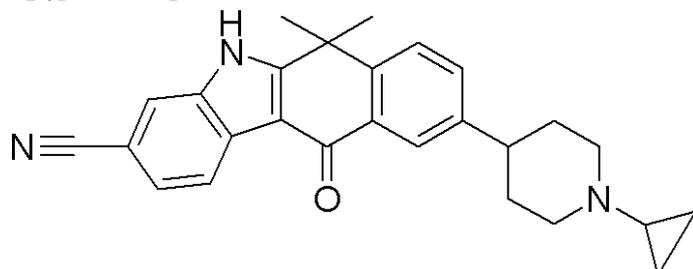
50

[製造例 4 4 8]

化合物 J 9 - 5

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

【化 4 6 2】



10

化合物 B 3 - 1 3 - 1 と同様の条件で、化合物 J 8 - 6 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 410 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.43 分 (分析条件 S)

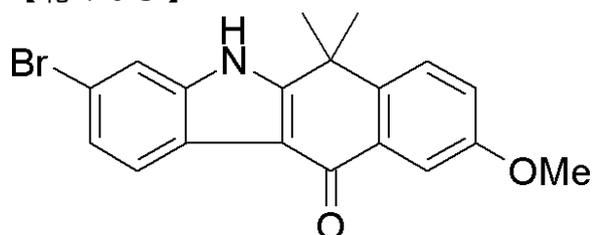
【0652】

[製造例 4 4 9]

化合物 J J 1

3 - ブロモ - 9 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバ
ゾール - 1 1 - オン

【化 4 6 3】



30

6 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 J 2、2.15 g, 10.5 mmol) および 3 - ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩 (3.11 g, 1.3 等量) を酢酸 (12 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、100 にて 2.5 時間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣を THF (30 mL) および水 (3 mL) に溶解し、0 にて DDQ (5.96 g, 2.5 等量) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に MTBE を加え、0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣を MTBE にて洗浄し、標題化合物 (褐色固体、1.80 g, 46%) を得た。

40

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) : 12.4 (1 H, s), 8.12 (1 H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (1 H, d, J = 8.9 Hz), 7.67 - 7.68 (2 H, m), 7.40 (1 H, dd, J = 1.7, 8.6 Hz), 7.26 (1 H, dd, J = 2.6, 8.9 Hz), 3.86 (3 H, s), 1.72 (6 H, s)、

LCMS : m/z 370 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 6.45 分 (分析条件 H)

50

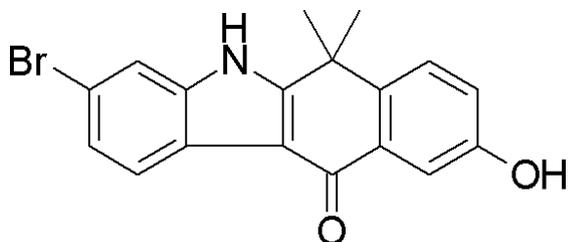
【0653】

[製造例450]

化合物JJ2

3-ブロモ-9-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化464】



10

3-ブロモ-9-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(化合物JJ1、1.50g、4.05mmol)および塩化ピリジニウム(15.2g、32.5等量)を窒素雰囲気下160℃にて12時間撹拌した。放冷後、水および酢酸エチルを加えて得られた懸濁液をろ過し、有機層を水および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をMTBEにて洗浄し、標題化合物(褐色固体、1.47g、100%)を得た。

20

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) : 12.4(1H, s), 9.71(1H, s), 8.11(1H, d, J=8.2Hz), 7.64-7.68(2H, m), 7.57(1H, d, J=3.0Hz), 7.38(1H, dd, J=1.7, 8.2Hz), 7.07(1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 1.69(6H, s)、

LCMS: m/z 356 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.52分(分析条件F)

30

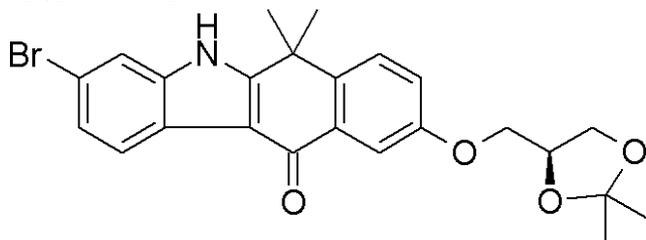
【0654】

[製造例451]

化合物JJ3-1

3-ブロモ-9-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化465】



40

窒素雰囲気下、3-ブロモ-9-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(化合物JJ2、356mg、1.00mmol)およびトリフェニルホスフィン(317mg、1.2等量)にTHF(3ml)を加え、((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-メタノー

50

ル (1 4 8 μ L , 1 . 2 等量) およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル (2 5 2 μ L , 1 . 3 等量) を滴下し、5 0 で2時間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ジクロロメタン) で精製し、得られた固体をジクロロメタンにて洗浄し、標題化合物 (白色粉末、2 4 1 . 6 m g、5 1 %) を得た。

1 H - NMR (2 7 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 2 . 4 (1 H , s) , 8 . 1 2 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 7 9 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 6 7 - 7 . 6 9 (2 H , m) , 7 . 4 0 (1 H , d d , J = 1 . 8 , 8 . 2 H z) , 7 . 2 8 (1 H , d d , J = 3 . 0 , 8 . 9 H z) , 4 . 4 1 - 4 . 4 8 (1 H , m) , 4 . 0 6 - 4 . 1 7 (2 H , m) , 3 . 7 9 - 3 . 8 5 (1 H , m) , 1 . 7 2 (3 H , s) , 1 . 3 8 (3 H , s) , 1 . 3 3 (3 H , s)、

L C M S : m / z 4 7 0 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 3 . 0 8 分 (分析条件 F)

10

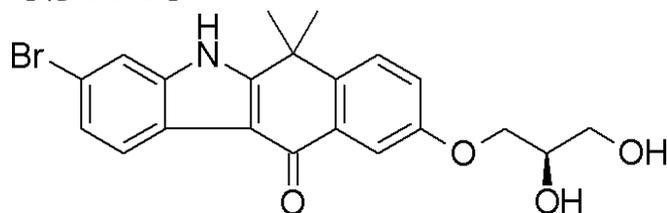
【 0 6 5 5 】

[製造例 4 5 2]

化合物 J J 3 - 2

3 - プロモ - 9 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【 化 4 6 6 】



30

3 - プロモ - 9 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン (化合物 J J 3 - 1、1 8 . 7 m g、0 . 0 3 9 8 m m o l) をメタノール (1 m L) および T H F (0 . 3 m L) に溶解し、1 N 塩酸 (5 滴) を加え、5 0 で1時間攪拌した。放冷後反応液を減圧濃縮し、得られた残渣にジクロロメタンを加え、固体をろ取り、標題化合物 (黄色粉末、1 6 . 8 m g、9 8 %) を得た。

1 H - NMR (2 7 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 2 . 4 3 (1 H , s) , 8 . 1 2 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 7 8 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 6 7 - 7 . 7 0 (2 H , m) , 7 . 4 0 (2 H , d d , J = 1 . 8 , 8 . 6 H z) , 7 . 2 7 (2 H , d d , J = 2 . 8 , 8 . 9 H z) , 4 . 4 3 (2 H , b r s) , 4 . 1 2 (1 H , d d , J = 9 . 9 , 4 . 3 H z) , 3 . 9 6 (1 H , d d , J = 9 . 7 , 6 . 1 H z) , 3 . 8 5 (1 H , d d , J = 9 . 9 , 5 . 6 H z) , 3 . 4 8 (2 H , d , J = 5 . 6 H z) , 1 . 7 2 (6 H , s)、

L C M S : m / z 4 3 0 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 2 . 0 2 分 (分析条件 F)

40

【 0 6 5 6 】

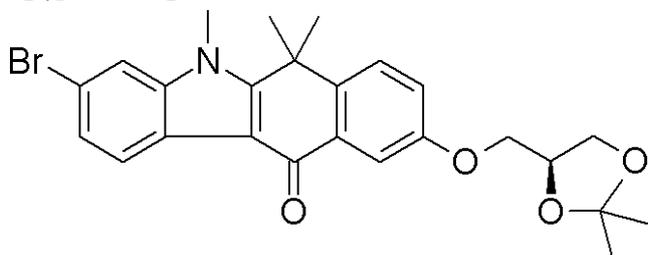
50

[製造例 4 5 3]

化合物 J J 4 - 1

3 - プロモ - 9 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 5 , 6 , 6 - トリメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化 4 6 7】



10

3 - プロモ - 9 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン (化合物 J J 3 - 1 , 3 3 . 2 m g , 0 . 0 7 0 6 m m o l) および水素化ナトリウム (6 0 % i n o i l , 6 . 4 m g , 2 . 3 等量) の混合物に、窒素雰囲気下、0

20

にて DMA (0 . 5 5 m L) およびヨウ化メチル (0 . 0 1 5 m L , 3 . 4 等量) を加え

室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた固体を MTB E にて洗浄し、標題化合物 (白色固体、3 1 . 2 m g , 9 1 %) を得た。

【 0 6 5 7 】

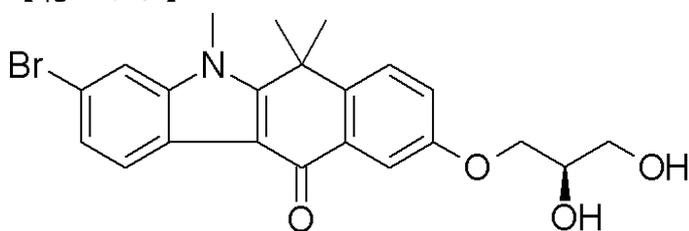
[製造例 4 5 4]

化合物 J J 4 - 2

3 - プロモ - 9 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 5 , 6 , 6 - トリメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

30

【化 4 6 8】



40

化合物 J J 3 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 J J 4 - 1 より、標題化合物 (黄色固体、1 3 . 3 m g , 8 3 %) を得た。

L C M S : m / z 4 4 4 [M + H] +

H P L C 保持時間 : 2 . 4 7 分 (分析条件 F)

【 0 6 5 8 】

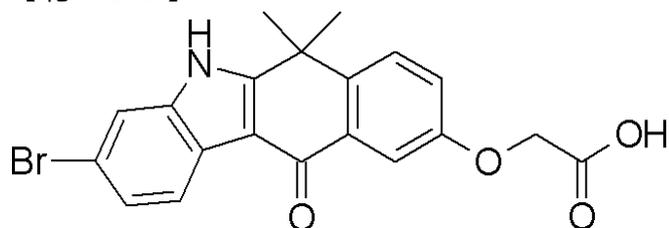
[製造例 4 5 5]

化合物 J J 5

(3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - イルオキシ) - 酢酸

50

【化469】



化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物JJ2とヒドロキシ-酢酸メチルエステルより(3-プロモ-6,6-ジメチル-11-オキシ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-イルオキシ)-酢酸メチルエステルを得た。これをMeOH(0.35ml)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(6mol/l)を加え、室温で10分撹拌した。反応液に塩酸(3mol/l)を加え、ジエチルエーテルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することで白色固体を得た。この白色固体を塩化メチレンで洗浄し、標題化合物(11.2mg, 48%)を得た。

LCMS: m/z 414 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.50分 (分析条件F)

10

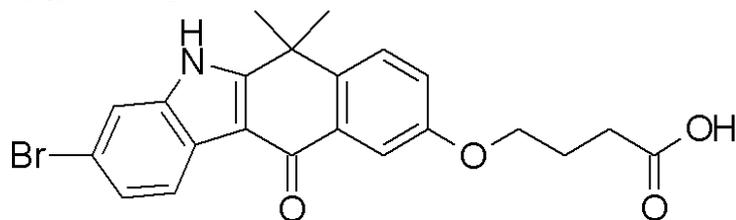
【0659】

[製造例456]

化合物JJ6

4-(3-プロモ-6,6-ジメチル-11-オキシ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-イルオキシ)-酪酸

【化470】



3-プロモ-9-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(化合物JJ2, 20mg, 0.056mmol)、4-プロモ-酪酸メチルエステル(7.0μl, 0.056mmol)、炭酸セシウム(36.6mg, 0.112mmol)をDMA(0.09ml)溶解し、室温で1時間撹拌した。その後、4-プロモ-酪酸メチルエステル(7.0μl, 0.056mmol)を加え、室温で3時間撹拌した後、45℃で30分撹拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、4-(3-プロモ-6,6-ジメチル-11-オキシ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-イルオキシ)-酪酸メチルエステルを得た。これをMeOH(0.50ml)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(6mol/l)を加え、室温で10分撹拌した。反応液に塩酸(3mol/l)を加え、ジエチルエーテルで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することで白色固体を得た。この白色固体を塩化メチレンで洗浄し、標題化合物(6.1mg, 25%)を得た。

LCMS: m/z 442 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.65分 (分析条件F)

20

30

40

50

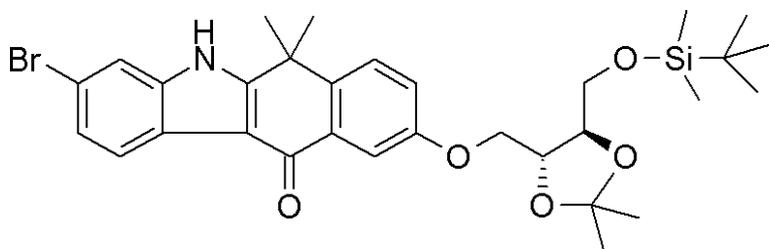
【0660】

[製造例457]

化合物JJ7-1

3-プロモ-9-[(4R, 5R) - 5 - (tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ[b]カルバゾール - 11 - オン

【化471】



10

化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物JJ2と[(4R, 5R) - 5 - (tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イル] - メタノールより、標題化合物 (白色固体、111.5 mg, 65%) を得た。

20

LCMS: m/z 614 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 4.04分 (分析条件F)

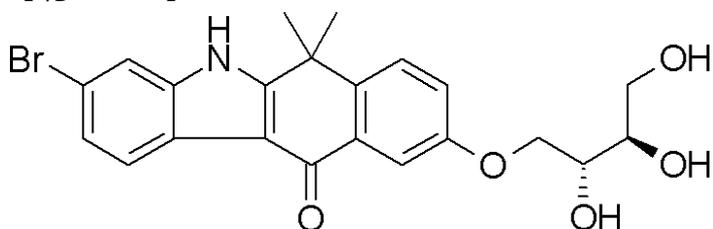
【0661】

[製造例458]

化合物JJ7-2

3-プロモ-6, 6 - ジメチル - 9 - ((2R, 3R) - 2, 3, 4 - トリヒドロキシ - ブトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ[b]カルバゾール - 11 - オン

【化472】



30

3-プロモ-9-[(4R, 5R) - 5 - (tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ[b]カルバゾール - 11 - オン (化合物JJ7-1、13.7 mg, 0.0223 mmol) をTHF (0.15 mL) およびメタノール (0.1 mL) に溶解し、0.5 M硫酸 (0.05 mL) を加え、60 にて3時間攪拌した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた固体をジクロロメタンにて洗浄し、標題化合物 (白色固体、8.4 mg, 82%) を得た。

40

LCMS: m/z 460 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.18分 (分析条件F)

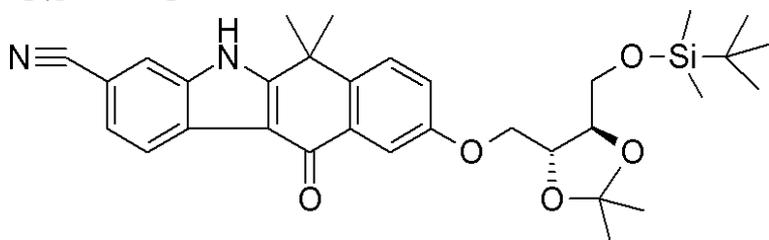
【0662】

[製造例459]

50

化合物 J J 8 - 1

9 - [(4 R , 5 R) - 5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル
【化 4 7 3】



10

化合物 A 5 - 2 の合成と同様の手法で、化合物 J J 7 - 1 と [(4 R , 5 R) - 5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イル] - メタノールより、標題化合物 (11 : 1 mg , 50 %) を得た。

LCMS: m/z 561 [M+H]⁺

20

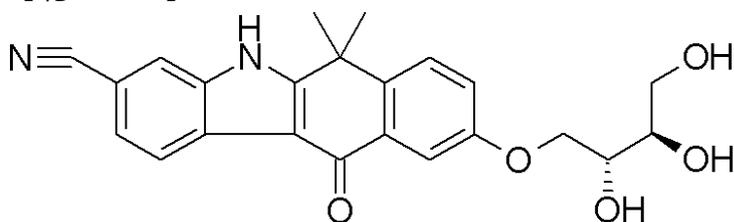
HPLC 保持時間: 3.84 分 (分析条件 F)

【0663】

[製造例 460]

化合物 J J 8 - 2

6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 9 - ((2 R , 3 R) - 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ブトキシ) - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル
【化 4 7 4】



30

化合物 J J 7 - 2 の合成法と同様の条件で、9 - [(4 R , 5 R) - 5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 J J 8 - 1) より、標題化合物 (白色固体、7.8 mg , 97 %) を得た。

40

LCMS: m/z 407 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.92 分 (分析条件 F)

【0664】

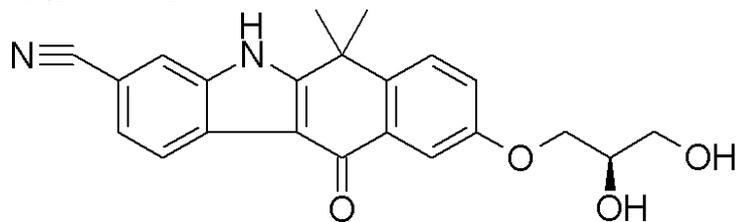
[製造例 461]

化合物 J J 9 - 1

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

50

【化475】



3 - ブロモ - 9 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン (化合物 J J 3 - 1 , 49.5 mg , 0.105 mmol) およびシアン化銅 (90% , 35.3 mg , 3.4 等量) に DMA (0.5 mL) を加え、窒素雰囲気下、200 にて1時間マイクロ波照射した。放冷後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。不溶物をろ別し、有機層を食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣を薄層シリカゲルカラムプレート (メタノール / ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (白色固体、8.5 mg , 22%) を得た。

LCMS : m / z 377 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2.02 分 (分析条件 F)

10

20

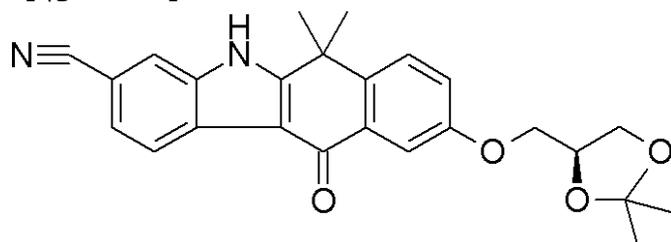
【0665】

[製造例 462]

化合物 J J 9 - 2

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

【化476】



化合物 J J 9 - 1 を合成する際の副生成物として、標題化合物 (白色固体、24.8 mg , 57%) を得た。

LCMS : m / z 417 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2.81 分 (分析条件 F)

30

40

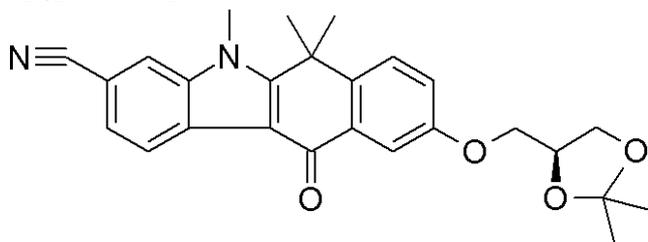
【0666】

[製造例 463]

化合物 J J 9 - 3

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

【化 4 7 7】



10

化合物 J J 4 - 1 の合成法と同様の条件で、9 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 J J 9 - 2) より、標題化合物 (1 7 . 0 m g , 8 4 %) を得た。

LCMS : m / z 431 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 3 . 0 0 分 (分析条件 F)

【 0 6 6 7】

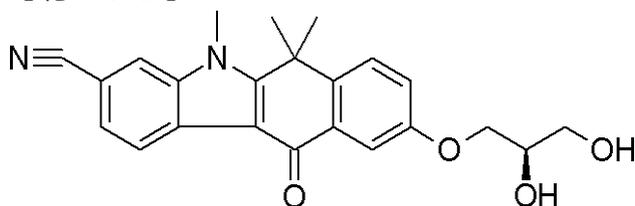
[製造例 4 6 4]

化合物 J J 9 - 4

20

9 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 5 , 6 , 6 - トリメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 4 7 8】



30

化合物 J J 3 - 2 の合成法と同様の条件で、9 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 5 , 6 , 6 - トリメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (J J 9 - 3) より、標題化合物 (白色固体、1 2 . 1 m g , 9 0 %) を得た。

LCMS : m / z 391 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 1 3 分 (分析条件 F)

【 0 6 6 8】

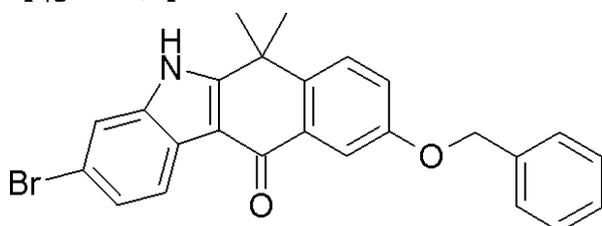
[製造例 4 6 5]

化合物 J J 1 0 - 1

40

9 - ベンジルオキシ - 3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化 4 7 9】



50

化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 J J 2 とベンジルブロミドより、標題化合物 (1 8 . 2 m g , 6 1 %) を合成した。

LCMS : m / z 4 4 6 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 6 8 分 (分析条件 D)

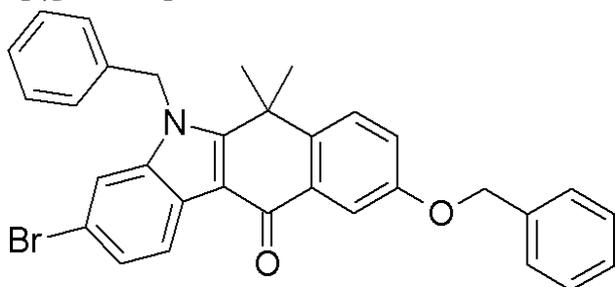
【 0 6 6 9 】

[製造例 4 6 6]

化合物 J J 1 0 - 2

5 - ベンジル - 9 - ベンジルオキシ - 3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【 化 4 8 0 】



10

20

化合物 J J 1 0 - 1 の合成の際の副生成物として、標題化合物 (5 . 3 m g , 2 1 %) を得た。

LCMS : m / z 5 3 6 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 3 . 1 7 分 (分析条件 D)

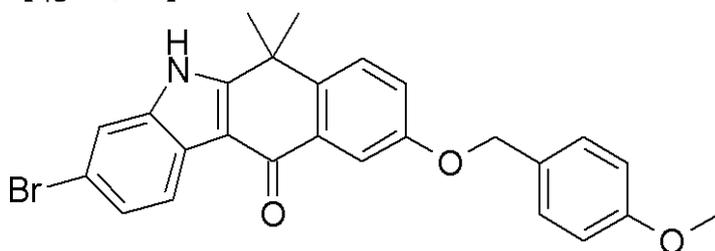
【 0 6 7 0 】

[製造例 4 6 7]

化合物 J J 1 0 - 3

3 - プロモ - 9 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【 化 4 8 1 】



30

40

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 J J 2 と (4 - メトキシフェニル) - メタノールを反応させて、標題化合物 (7 . 5 m g , 2 8 %) を合成した。

LCMS : m / z 4 7 6 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 7 0 分 (分析条件 D)

【 0 6 7 1 】

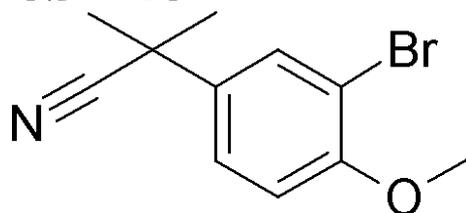
[製造例 4 6 8]

50

化合物 K 2

2 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニトリル

【化 4 8 2】



10

カリウム tert - ブトキシド (15 . 35 g , 3 当量) の T H F 懸濁溶液に (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) アセトニトリル (化合物 K 1、10 g、0 . 044 mmol) を加え 0 ° にて 1 時間攪拌した後、ヨードメタン (8 . 26 ml、3 当量) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加え酢酸エチルで抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (無色油状物、11 . 24 g、100 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO - d_6) : 7 . 69 (1 H , d , $J = 2 . 5$ Hz) , 7 . 50 (1 H , dd , $J = 8 . 6 , 2 . 5$ Hz) , 7 . 16 (1 H , d , $J = 8 . 6$ Hz) , 3 . 86 (3 H , s) , 1 . 67 (6 H , s) .

HPLC 保持時間 : 2 . 30 分 (分析条件 S)

20

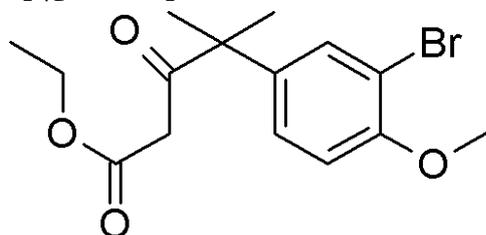
【 0 6 7 2 】

[製造例 4 6 9]

化合物 K 3

4 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - メチル - 3 - オキシ - ペンタン酸
エチル エステル

【化 4 8 3】



30

亜鉛 (5 . 72 g、2 当量) の T H F 懸濁溶液にメタンスルホン酸 (25 . 6 μ l、0 . 01 当量) を加え 80 ° で 10 分攪拌した後、2 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニトリル (10 g、39 . 35 mmol) の T H F 溶液を加えた。そこへブプロモ酢酸エチル (11 . 07 ml、1 . 6 当量) を 1 時間かけて加えた後、更に 30 分攪拌した。反応液に 4 M 塩酸を加え室温で一晩攪拌し、酢酸エチルで抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (橙色油状物、9 . 74 g、72 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、CDCl $_3$) : 7 . 46 (1 H , d , $J = 2 . 5$ Hz) , 7 . 16 (1 H , dd , $J = 8 . 6 , 2 . 5$ Hz

40

50

) , 6.89 (1H, d, J = 8.6 Hz) , 4.17 - 4.08 (2H, m) , 3.90 (3H, s) , 3.26 (2H, s) , 1.49 (6H, s) , 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz) .
 LCMS : m/z 343、345 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間 : 2.64分 (分析条件S)

【0673】

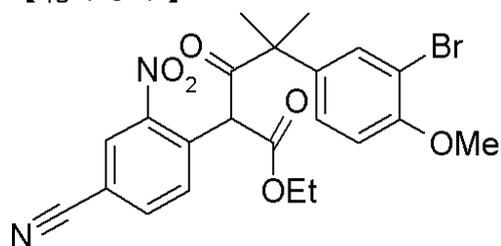
[製造例470]

化合物K4

4-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェニル)-2-(4-シアノ-2-ニトロ-フェニル)-4-メチル-3-オキソ-ペンタン酸 エチル エステル

10

【化484】



20

4-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェニル)-4-メチル-3-オキソ-ペンタン酸 エチル エステル (化合物K3、10.3g、30.01mmol) をDMF (80mL) に溶解し、炭酸セシウム (24.4g、2.5等量)、4-クロロ-3-ニトロ-ベンゾニトリル (7.12g、1.3等量) を加え、45 で4時間攪拌した。反応液を1N塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮により、粗生成物として標題化合物 (黄色油状物) を得た。

LCMS : m/z 489、491 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.85、3.20分 (分析条件S)

30

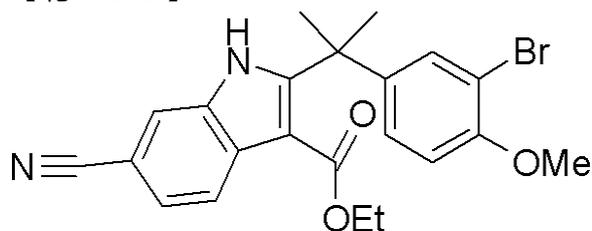
【0674】

[製造例471]

化合物K5

2-[1-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェニル)-1-メチル-エチル]-6-シアノ-1H-インドール-3-カルボン酸 エチル エステル

【化485】



40

上記で合成した4-(3-ブロモ-4-メトキシ-フェニル)-2-(4-シアノ-2-ニトロ-フェニル)-4-メチル-3-オキソ-ペンタン酸 エチル エステル (化合物K4) をTHF (140mL) と水 (70mL) に溶解し、Na₂S₂O₄ (26.13g、5.0等量) を加え、50 で一昼夜攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を1M炭酸カリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナト

50

リウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を MeCN (80 mL) での晶析により精製し、標題化合物 (黄色固体、8.20 g、62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- D_6) : 12.15 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.94 (1H, s), 7.51 (1H, dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.97 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.78 (3H, s), 1.80 (6H, s), 1.09 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

LCMS: m/z 441、443 [$M+H$] $^+$

HPLC 保持時間: 2.85 分 (分析条件 S)

10

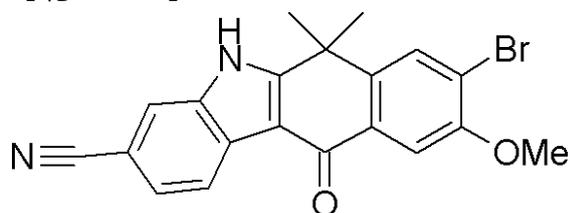
【0675】

[製造例 472]

化合物 K 6

8 - プロモ - 9 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 486】



20

五酸化リン メタンスルホン酸 (12 mL) に、2 - [1 - (3 - プロモ - 4 - メトキシ - フェニル) - 1 - メチル - エチル] - 6 - シアノ - 1H - インドール - 3 - カルボン酸 エチル エステル (化合物 K 5、1.0 g、2.27 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液を MeCN (20 mL) で希釈した後に、反応液を水 (20 mL) に注ぎ、析出した固体を濾取し、標題化合物 (黄色固体、763 mg、85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- D_6) : 12.84 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.15 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.64 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 3.97 (3H, s), 1.75 (6H, s).

LCMS: m/z 395、397 [$M+H$] $^+$

HPLC 保持時間: 2.58 分 (分析条件 S)

30

【0676】

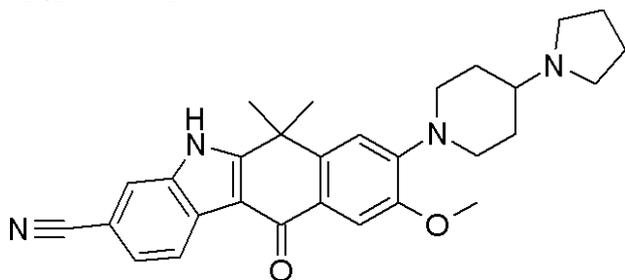
[製造例 473]

化合物 K 7 - 1

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

40

【化 4 8 7】



10

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 K 6 と 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 469 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.37 分 (分析条件 S)

【0677】

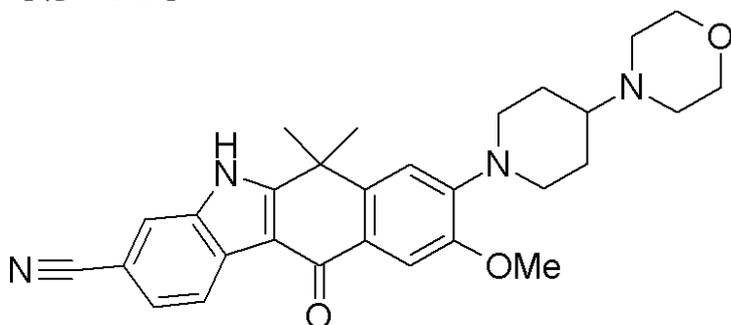
[製造例 474]

化合物 K 7 - 2

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

20

【化 4 8 8】



30

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 K 6 と 4 - ピペリジン - 4 - イル - モルホリンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270 MHz、DMSO-D₆) : 12.70 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.99 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 8.2, 1.2 Hz), 7.16 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.64 (2H, brd), 2.72 (2H, brd), 1.91 (2H, brd), 1.73 (6H, s), 1.57 (2H, brd).

40

LCMS : m/z 485 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.33 分 (分析条件 S)

【0678】

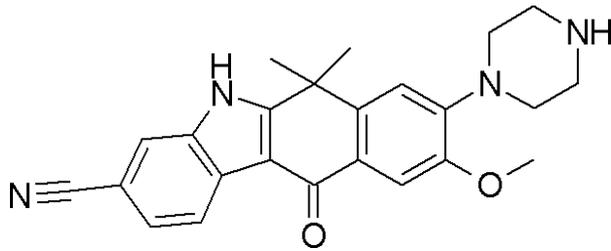
[製造例 475]

化合物 K 7 - 3

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

50

【化489】



10

化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物K6とピペラジンより、標的化合物を合成した。

LCMS: m/z 401 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.31分 (分析条件S)

【0679】

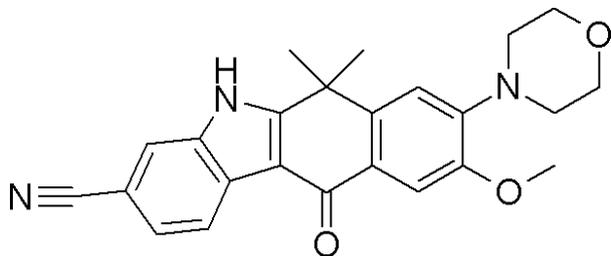
[製造例476]

化合物K7-4

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

20

【化490】



30

化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物K6とモルホリンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 402 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.10分 (分析条件S)

【0680】

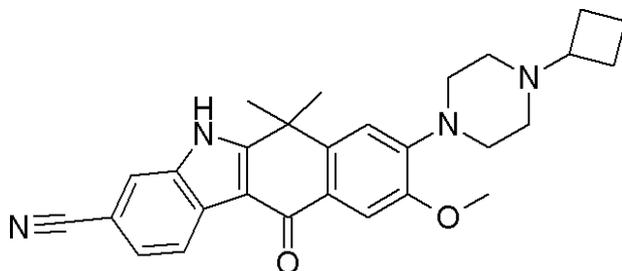
[製造例477]

化合物K8

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

40

【化491】



50

化合物 B 3 - 3 2 と同様の条件で、化合物 K 7 - 3 とシクロブタノンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 12.70 (1H, br. s), 8.31 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.00 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz), 7.16 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.60 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.10 - 3.25 (4H, m), 2.77 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.35 - 2.51 (4H, m), 1.74 (6H, s), 1.58 - 2.08 (6H, m).
 LCMS: m/z 455 [M+H] $^+$
 HPLC 保持時間: 1.45 分 (分析条件 S)

10

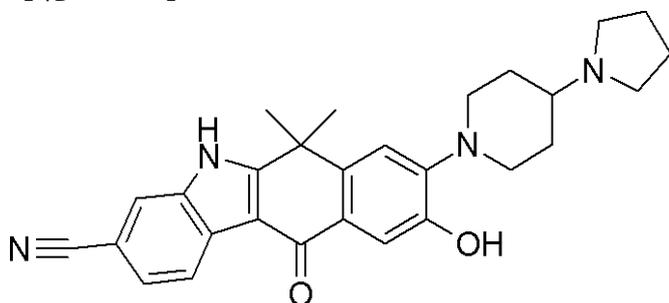
【0681】

[製造例 478]

化合物 K 9 - 1

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

【化 492】



20

30

化合物 K 7 - 1 を合成する際の副生成物として標題化合物を得た。

LCMS: m/z 455 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.22 分 (分析条件 S)

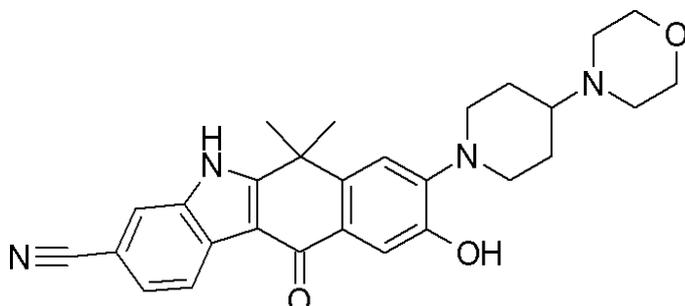
【0682】

[製造例 479]

化合物 K 9 - 2

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

【化 493】



40

50

化合物 E 3 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 K 7 - 2 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 12.65 (1H, s), 9.61 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.98 (1H, s), 7.59 - 7.56 (2H, m), 7.10 (1H, s), 3.71 (2H, brd, $J = 11.2$ Hz), 3.60 (4H, m), 2.66 (2H, m), 1.88 (2H, brd, $J = 9.7$ Hz), 1.71 (6H, s), 1.57 (2H, brd).

LCMS: m/z 471 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.20 分 (分析条件 S)

10

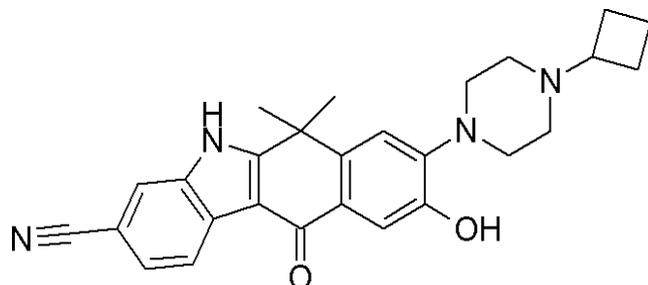
【0683】

[製造例 480]

化合物 K 9 - 3

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

【化 494】



20

化合物 E 3 - 2 と同様の条件で、化合物 K 8 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 12.66 (1H, br.s), 9.67 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.98 (1H, s), 7.56 - 7.60 (2H, m), 7.09 (1H, s), 3.10 - 3.24 (4H, m), 2.77 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.37 - 2.49 (4H, m), 1.52 - 2.07 (6H, m), 1.72 (6H, s).

LCMS: m/z 441 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.31 分 (分析条件 S)

30

【0684】

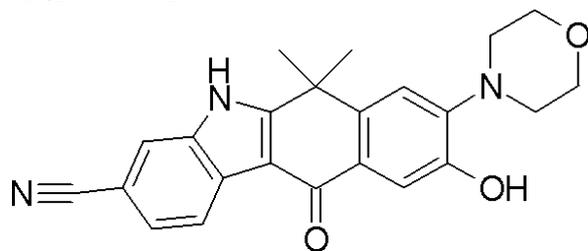
[製造例 481]

化合物 K 9 - 4

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

40

【化495】



10

化合物E3-2の合成法と同様の条件で、化合物K7-4より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 388 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.67分 (分析条件S)

【0685】

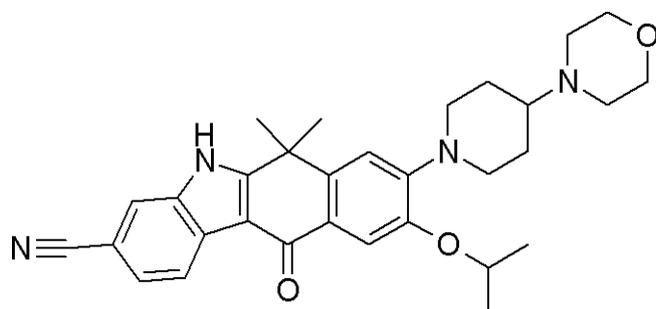
[製造例482]

化合物K10-1

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

20

【化496】



30

化合物A7-17の合成法と同様の条件で、化合物K9-2と2-プロモプロパンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270MHz、DMSO-d₆) : 12.68 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.99 (1H, s), 7.60 (2H, m), 7.14 (1H, s), 4.72-4.63 (2H, m), 3.71 (2H, brd, J = 10.7 Hz), 3.59 (6H, m), 2.68 (2H, t, J = 12.9 Hz), 2.27 (2H, brd), 1.90 (2H, brd), 1.73 (6H, s), 1.56 (2H, br), 1.34 (6H, d, J = 5.9 Hz).

40

LCMS: m/z 513 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.48分 (分析条件S)

【0686】

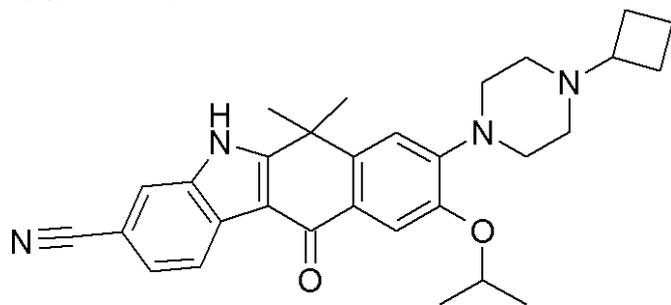
[製造例483]

化合物K10-2

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

50

【化497】



10

化合物A7-17と同様の条件で、化合物K9-3と2-ヨードプロパンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz、DMSO- d_6) : 8.29 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.98 (1H, s), 7.56-7.63 (2H, m), 7.14 (1H, s), 4.62-4.74 (1H, m), 3.10-3.26 (4H, m), 2.69-2.85 (1H, m), 2.35-2.48 (4H, m), 1.57-2.08 (6H, m), 1.73 (6H, s), 1.32 (6H, d, $J = 6.1$ Hz).

LCMS: m/z 483 [M+H] $^+$

20

HPLC保持時間: 1.65分 (分析条件S)

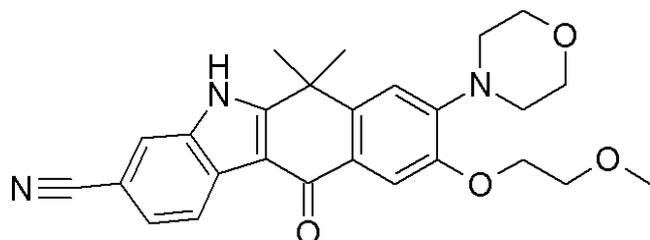
【0687】

[製造例484]

化合物K10-3

9-(2-メトキシ-エトキシ)-6,6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化498】



30

化合物A7-17の合成法と同様の条件で、化合物K9-4と1-ブロモ-2-メトキシエタンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : 12.67 (1H, s), 8.30 (1H, d, 7.9 Hz), 7.98 (1H, s), 7.64 (1, s), 7.58 (1H, d, 7.9 Hz), 7.16 (1H, s), 4.18-4.22 (2H, m), 3.72-3.80 (6H, m), 3.35 (3H, s), 3.18-3.24 (4H, s), 1.74 (1H, s)

40

LCMS: m/z 446 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 3.23分 (分析条件W)

【0688】

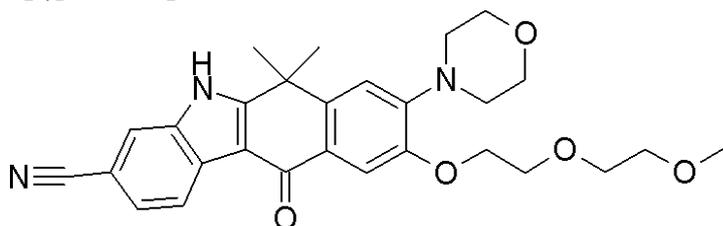
[製造例485]

50

化合物 K 10 - 4

9 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - エトキシ] - 6 , 6 - ジメチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 4 9 9】



10

化合物 A 7 - 17 の合成法と同様の条件で、化合物 K 9 - 4 と 1 - ブロモ - 2 - (2 - メトキシエトキシ) エタンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 490 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.16 分 (分析条件 W)

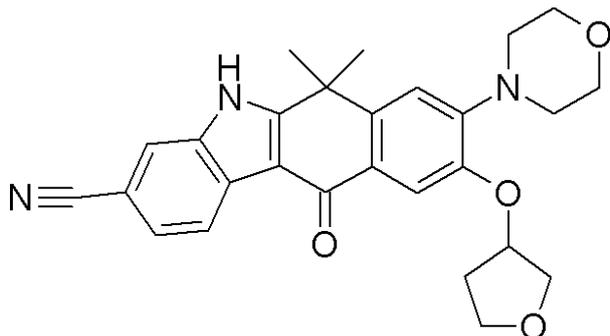
【0689】

[製造例 486]

化合物 K 10 - 5

6 , 6 - ジメチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 11 - オキソ - 9 - [(S) - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) オキシ] - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 5 0 0】



30

化合物 A 7 - 17 の合成法と同様の条件で、化合物 K 9 - 4 と 3 - メシロキシテトラヒドロフランより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 458 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.20 分 (分析条件 W)

【0690】

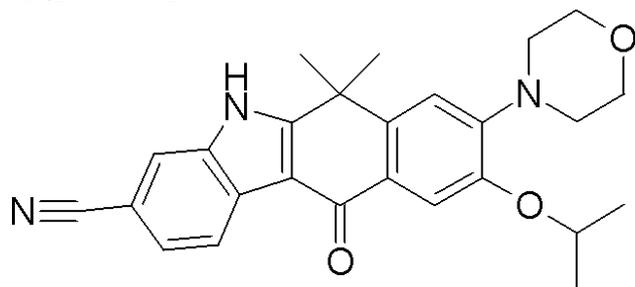
[製造例 487]

化合物 K 10 - 6

9 - - イソプロポキシ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

40

【化501】



10

化合物A7-17の合成法と同様の条件で、化合物K9-4と2-プロモプロパンより、
 標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 12.70 (1 H, br. s), 8.32-8.29 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.00 (1 H, s), 7.63 (1 H, s), 7.62-7.59 (1 H, d, 8.08 Hz), 7.16 (1 H, s), 4.75-4.66 (1 H, m), 3.77 (4 H, m) 3.19 (4 H, m), 1.74 (6 H, s), 1.35 (3 H, s), 1.33 (3 H, s)

20

LCMS: m/z 430 [M+H] $^+$

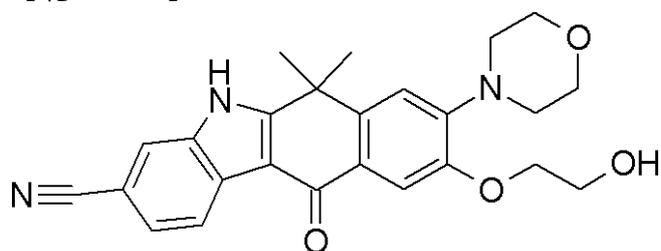
【0691】

[製造例488]

化合物K10-7

9-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-6,6-ジメチル-8-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化502】



30

化合物A7-17の合成法と同様の条件で、化合物K9-4と2-プロモエタノールより、
 標題化合物を合成した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 12.71 (1 H, br. s), 8.33-8.30 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.00 (1 H, s), 7.63 (1 H, s), 7.62-7.59 (1 H, d, 8.08 Hz), 7.16 (1 H, s), 4.13-4.09 (2 H, t, 4.61 Hz), 3.81-3.78 (2 H, t, 4.61 Hz), 3.78 (4 H, m) 3.23 (4 H, m), 1.75 (6 H, s)

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

【0692】

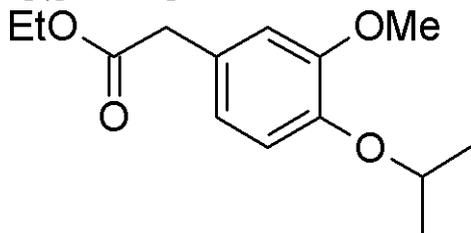
50

[製造例 489]

化合物 L 2 - 1

(4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 酢酸 エチル エステル

【化 503】



10

(4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 酢酸エチルエステル (化合物 L 1 - 1、3.0 g、14.27 mmol) を DMF (70 mL) に溶解し、2 - ヨードプロパン (2.9 mL、2.0 等量)、炭酸カリウム (3.94 g、2.0 等量) を加え、80 で一昼夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、目的物 (黄色油状物、2.61 g、73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO - d_6) : 6.88 (2H, m), 6.74 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 4.52 - 4.43 (1H, m), 4.07 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.56 (2H, s), 1.23 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.18 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

20

LCMS: m/z 253 [$M+H$]⁺

HPLC 保持時間: 2.18 分 (分析条件 S)

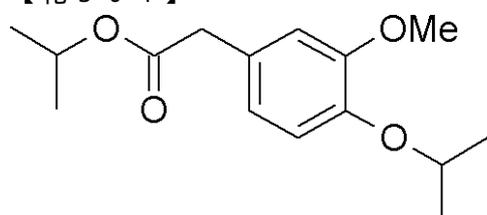
【 0693 】

[製造例 490]

化合物 L 2 - 2

(4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 酢酸 イソプロピル エステル

【化 504】



30

(4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 酢酸 (化合物 L 1 - 2、1.5 g、8.23 mmol) を DMF (30 mL) に溶解し、2 - ヨードプロパン (3.3 mL、4.0 等量)、炭酸カリウム (4.55 g、4.0 等量) を加え、80 で一昼夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、目的物 (黄色油状物、1.21 g、55%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO - d_6) : 6.87 (2H, s + d), 6.73 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 4.94 - 4.84 (1H, m), 4.52 - 4.43 (1H, m), 3.72 (3

50

H, s), 3.52 (2H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.18 (6H, d, J = 6.1 Hz).

LCMS: m/z 267 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.40分 (分析条件S)

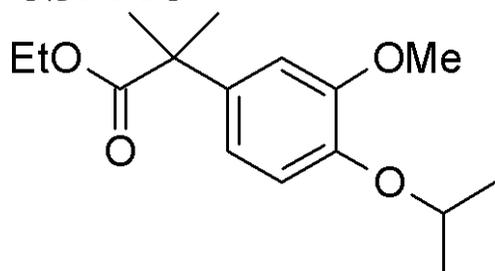
【0694】

[製造例491]

化合物L3-1

2-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)-2-メチル-プロピオン酸 エチル エステル

【化505】



10

20

化合物K2の合成法と同様の条件で、化合物L2-1より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270MHz、DMSO-d₆) : 6.90-6.76 (3H, m), 4.53-4.44 (1H, m), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.73 (3H, s), 1.47 (6H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz).

LCMS: m/z 281 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.57分 (分析条件S)

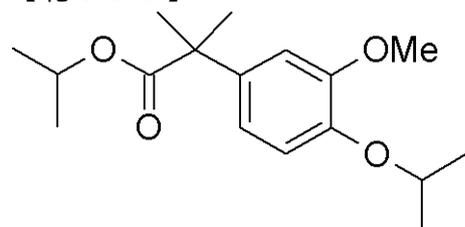
【0695】

[製造例492]

化合物L3-2

2-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)-2-メチル-プロピオン酸 イソプロピル エステル

【化506】



40

化合物K2の合成法と同様の条件で、化合物L2-2より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270MHz、DMSO-d₆) : 6.88 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.79 (2H, m), 4.94-4.84 (1H, m), 4.53-4.44 (1H, m), 3.72 (3H, s), 1.45 (6H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.12 (6H, d, J = 6.3 Hz).

LCMS: m/z 295 [M+H]⁺

50

HPLC 保持時間： 2.75 分 (分析条件 S)

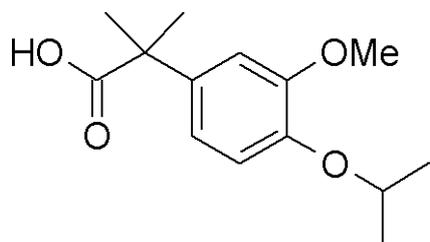
【0696】

[製造例 493]

化合物 L 4

2 - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオン酸

【化 507】



10

2 - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオン酸 エチル エステル (化合物 L 3 - 1、1.45 g、5.17 mmol) を THF (13 mL)、EtOH (13 mL) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10.3 mL、2.0 等量) を加え、80 で一昼夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水層を 1 N 塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物 (白色固体、1.10 g、84%) を得た。

20

¹H-NMR (270 MHz、DMSO-d₆) : 12.26 (1H, s), 6.90 - 6.80 (3H, m), 4.49 (1H, m), 3.73 (3H, s), 1.45 (6H, s), 1.23 (6H, d, J = 6.1 Hz).

LCMS: m/z 253 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 1.83 分 (分析条件 S)

30

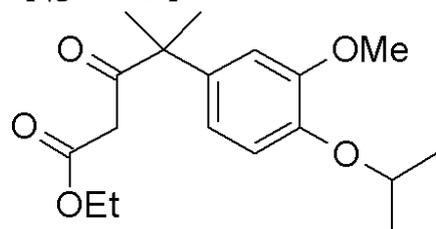
【0697】

[製造例 494]

化合物 L 5

4 - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 エチル エステル

【化 508】



40

2 - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオン酸 (化合物 L 4、1.4 g、5.55 mmol) に、塩化チオニル (10 mL) を加え、室温で 5 時間攪拌した。減圧濃縮により、未反応の塩化チオニルを留去して、対応する酸塩化物を得た。

MeCN (40 mL) にマロン酸モノエチルエステル カリウム塩 (1.98 g、2.1

50

等量)、トリエチルアミン(2.47 mL、3.2等量)、塩化マグネシウム(1.32 g、2.5等量)を加え、室温で2時間攪拌した。この反応液に、上記で合成した酸塩化物のMeCN(15 mL)溶液を滴下し、滴下終了後室温で一昼夜攪拌した。減圧濃縮により、MeCNを留去した後に、残渣に1 N塩酸水溶液を加え、トルエンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、目的物(黄色油状物、1.45 g、81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 6.94 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.76 (2H, m), 4.56 - 4.47 (1H, m), 4.00 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.38 (2H, s), 1.41 (6H, s), 1.24 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.12 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

LCMS: m/z 323 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.45、3.03分 (分析条件S)

10

【0698】

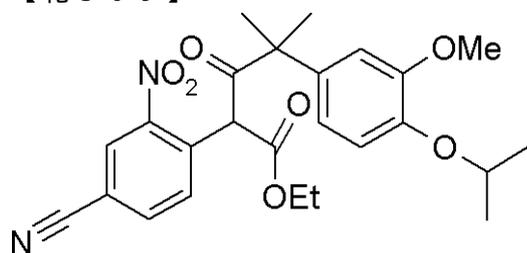
[製造例495]

化合物L6

2-(4-シアノ-2-ニトロ-フェニル)-4-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)-4-メチル-3-オキソ-ペンタン酸 エチル エステル

20

【化509】



30

化合物K4の合成法と同様の条件で、化合物L5より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 8.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 5.44 (1H, s), 4.43 (1H, m), 4.09 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.53 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.35 (3H, s), 1.24 (6H, dx2), 1.13 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

LCMS: m/z 469 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.85、3.10分 (分析条件S)

40

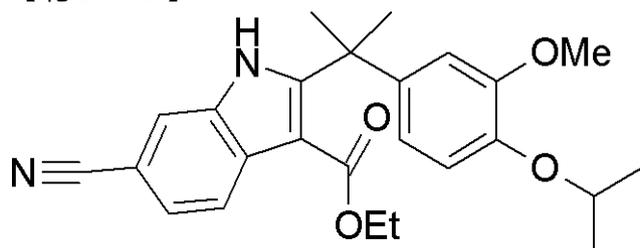
【0699】

[製造例496]

化合物L7

6-シアノ-2-[1-(4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル)-1-メチル-エチル]-1H-インドール-3-カルボン酸 エチル エステル

【化510】



10

化合物 K 5 の合成法と同様の条件で、化合物 L 6 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 12.04 (1H, s), 8.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.93 (1H, s), 7.49 (1H, dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 6.79 (2H, m), 6.54 (1H, dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz), 4.43 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.94 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.65 (3H, s), 1.81 (6H, s), 1.21 (6H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.05 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

LCMS: m/z 421 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.82分 (分析条件 S)

20

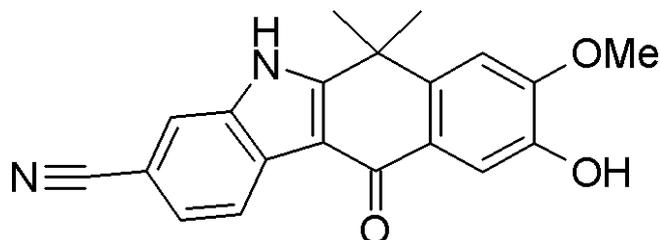
【0700】

[製造例497]

化合物 L 8 - 1

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

【化511】



30

6 - シアノ - 2 - [1 - (4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 1 - メチル - エチル] - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 エチル エステル (化合物 L 7、1.25 g、2.97 mmol) を MeCN (18 mL) に溶解し、メタンサルホン酸 (3.75 mL) を加え、50 で 8 時間攪拌した。反応液にヘキサンを加え、析出した固体を濾取し、標題化合物 (黄色固体、185 mg、19%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 12.67 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.99 (1H, s), 7.59 (2H, m), 7.28 (1H, s), 3.93 (3H, s), 1.75 (6H, s).

LCMS: m/z 333 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.73分 (分析条件 S)

【0701】

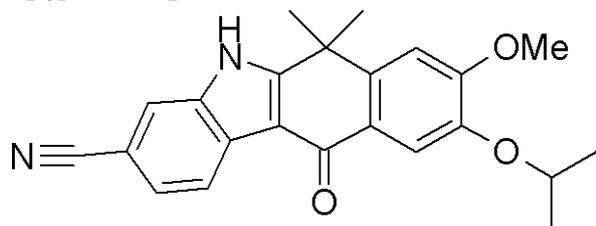
50

[製造例 4 9 8]

化合物 L 8 - 2

9 - イソプロポキシ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 5 1 2】



10

化合物 L 8 - 1 の合成の際の濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して、標題化合物（赤色アモルファス、830 mg、75%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 12.72 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 7.66 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 7.33 (1H, s), 4.65 (1H, m), 3.93 (3H, s), 1.77 (6H, s), 1.32 (6H, d, $J = 6.1$ Hz).

20

LCMS: m/z 375 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.38 分 (分析条件 S)

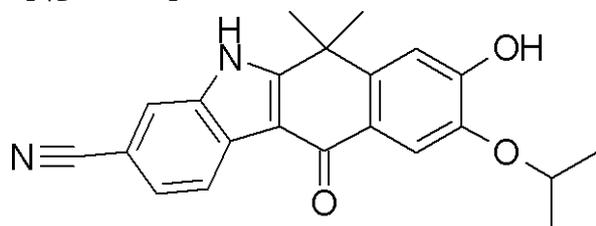
【0702】

[製造例 4 9 9]

化合物 L 9

8 - ヒドロキシ - 9 - イソプロポキシ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 5 1 3】



30

化合物 E 3 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 L 8 - 2 より標題化合物を合成した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz、DMSO- d_6) : 12.69 (1H, s), 9.69 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.99 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.60 (1H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz), 7.17 (1H, s), 4.64 (1H, m), 1.69 (6H, s), 1.32 (6H, d, $J = 6.1$ Hz).

LCMS: m/z 361 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 2.20 分 (分析条件 S)

【0703】

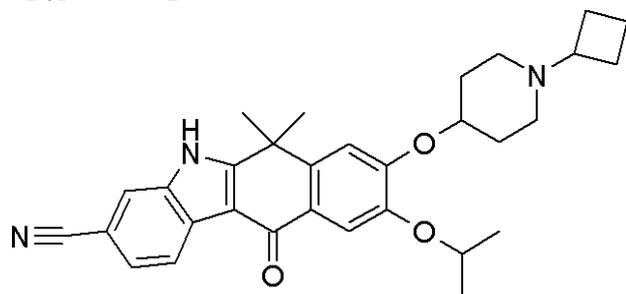
50

[製造例 5 0 0]

化合物 L 1 0 - 1

8 - (1 - シクロブチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 9 - イソプロポキシ - 6 , 6
- ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3
- カルボニトリル

【化 5 1 4】



10

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 L 9 と 1 - シクロブチルピペリジン - 4 - オールより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (2 7 0 MHz , CDCl₃) : 9 . 3 1 (1 H , br . s) , 8 . 5 4 - 8 . 5 0 (1 H , d , 8 . 0 8 Hz) , 7 . 9 0 (1 H , s) , 7 . 7 7 (1 H , s) , 7 . 5 9 - 7 . 5 5 (1 H , m) , 7 . 0 9 (1 H , s) , 4 . 7 0 - 4 . 6 1 (1 H , m) , 4 . 5 2 - 4 . 4 3 (1 H , m) , 2 . 7 9 - 2 . 7 3 (1 H , m) , 2 . 7 0 - 2 . 6 0 (2 H , m) , 2 . 2 5 - 2 . 1 6 (2 H , m) , 2 . 0 9 - 1 . 9 9 (4 H , m) , 1 . 9 8 - 1 . 8 8 (4 H , m) , 1 . 7 7 (6 H , s) , 1 . 7 2 - 1 . 5 8 (2 H , m) , 1 . 3 9 (3 H , s) , 1 . 3 7 (3 H , s)

20

LCMS : m/z 498 [M + H]⁺

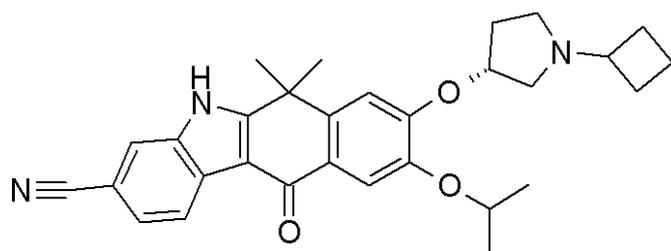
【 0 7 0 4 】

[製造例 5 0 1]

化合物 L 1 0 - 2

8 - ((R) - 1 - シクロブチル - ピロリジン - 3 - イルオキシ) - 9 - イソプロポキシ
- 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 5 1 5】



40

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 L 9 と (S) - 1 - シクロブチルピロリジン - 3 - オールより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (2 7 0 MHz , CDCl₃) : 1 0 . 6 3 (1 H , br . s) , 8 . 5 1 - 8 . 4 8 (1 H , d , 8 . 0 8 Hz) , 7 . 8 9 (1 H , s) , 7 . 8 5 (1 H , s) , 7 . 5 5 - 7 . 5 1 (1 H ,

50

m), 6.99 (1 H, s), 5.03 - 4.97 (1 H, m), 4.71 - 4.62 (1 H, m), 3.07 - 2.92 (2 H, m), 2.84 - 2.73 (2 H, m), 2.64 - 2.53 (1 H, m), 2.36 - 2.23 (2 H, m), 2.10 - 1.97 (2 H, m), 1.83 - 1.67 (2 H, m), 1.78 (6 H, s), 1.53 - 1.46 (2 H, m), 1.39 (3 H, s), 1.37 (3 H, s)

LCMS: m/z 484 [M+H]⁺

【0705】

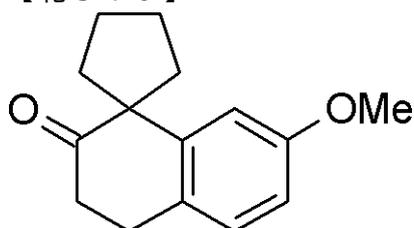
10

[製造例502]

化合物M1

7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-スピロ[シクロペンタン-1,1'-ナフタレン]-2-オン

【化516】



20

7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン(化合物A1、0.5g、2.84mmol)のTHF(300ml)溶液に0にて水素化ナトリウム(36.4mg、2.2当量)を加え20分攪拌した後、1,4-ジブロモブタン(0.74ml、1.2当量)を滴下し80にて4時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(黄色固体、0.31g、47%)を得た。

30

¹H-NMR(CDC1₃, 300MHz) : 1.79 - 1.92 (6H, m), 2.42 - 2.27 (m, 2H), 3.03 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.81 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.81 (s, 3H), 6.73 (dd, 1H, J = 2.7 Hz, 8.0 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 8.0 Hz)

LCMS: m/z 231 [M+H]⁺

【0706】

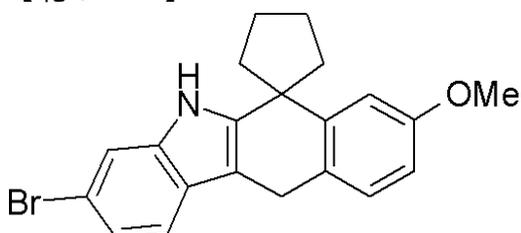
40

[製造例503]

化合物M2

3-ブromo-8-メトキシ-5,11-ジヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,1'-シクロペンタン]

【化517】



50

化合物 A 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 M 1 と (3 - ブロモ - フェニル) - ヒドラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 380, 382 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.90 分 (分析条件 Y)

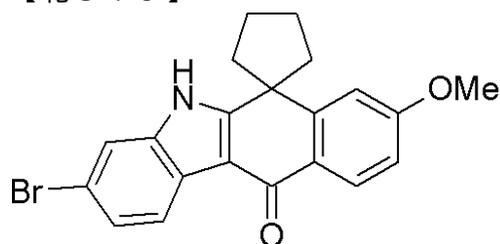
【 0 7 0 7 】

[製造例 5 0 4]

化合物 M 3

3 - ブロモ - 8 - メトキシスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 1 ' - シクロペンタン] - 1 1 (5 H) - オン

【 化 5 1 8 】



10

20

化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 M 2 より、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) : 2.11 - 2.51 (8 H, m), 3.91 (s, 3 H), 6.98 (dd, 1 H, J = 2.3 Hz, 8.8 Hz), 7.01 (d, 1 H, J = 2.3 Hz), 7.41 (dd, 1 H, J = 1.5 Hz, 8.4 Hz), 7.57 (d, 1 H, J = 1.5 Hz), 8.30 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 8.35 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 8.69 (s, 1 H)

LCMS : m/z 396, 398 [M+H]⁺

30

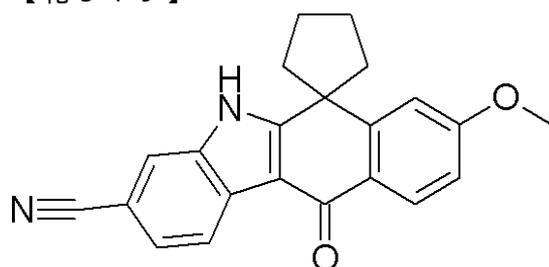
【 0 7 0 8 】

[製造例 5 0 5]

化合物 M 4

8 - メトキシ - 1 1 - オキソ - 5 , 1 1 - ジヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 1 ' - シクロペンタン] - 3 - カルボニトリル

【 化 5 1 9 】



40

化合物 A 5 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 M 3 より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) : 2.14 - 2.37 (m, 8 H), 3.90 (s, 3 H), 7.05 - 7.10 (m, 2 H), 7.60 (dd, 1 H, J = 1.5 Hz, 8.4 Hz), 7.95 (s, 1 H)

50

, 8.13 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 8.30 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 12.24 (s, 1H)

LCMS: m/z 343 [M+H]⁺

【0709】

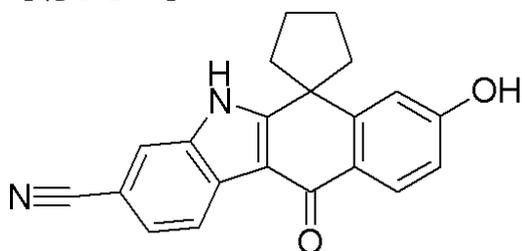
[製造例506]

化合物M5

8-ヒドロキシ-11-オキソ-5,11-ジヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,1'-シクロペンタン]-3-カルボニトリル

【化520】

10



化合物A6の合成法と同様の条件で、化合物M4より標題化合物を合成した。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) : 2.06 - 2.39 (m, 8H), 6.87 (dd, 1H, J = 1.9 Hz, 8.8 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.57 (dd, 1H, J = 1.1 Hz, 8.0 Hz), 7.95 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.30 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 10.29 (s, 1H), 12.25 (s, 1H)

LCMS: m/z 329 [M+H]⁺

【0710】

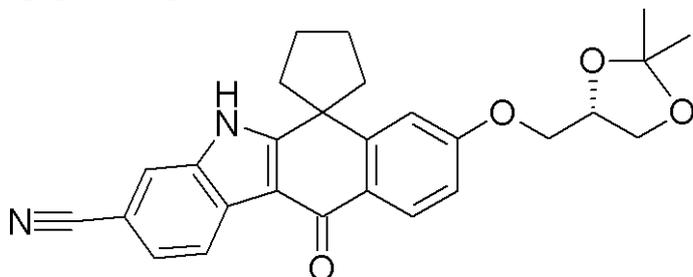
[製造例507]

化合物M6-1

(S)-8-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-11-オキソ-5,11-ジヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,1'-シクロペンタン]-3-カルボニトリル

【化521】

30



40

化合物A7-17の合成法と同様の条件で、化合物M5とトルエン-4-スルホン酸 (R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル エステルより、標題化合物を粗生成物として得た。

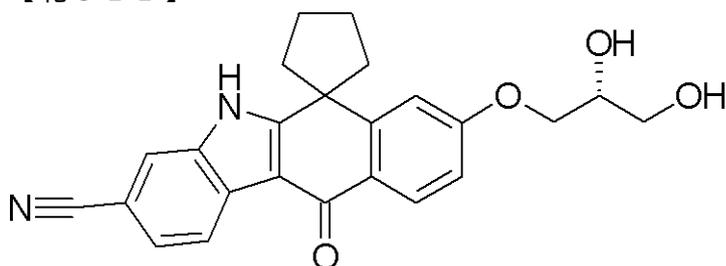
【0711】

50

[製造例 5 0 8]

化合物 M 6 - 2

(R) - 8 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 1 1 - オキソ - 5 , 1 1 - ジヒドロ
スピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 1 ' - シクロペンタン] - 3 - カルボニトリル
【 化 5 2 2 】



10

化合物 A 7 - 1 4 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 M 6 - 1 より、標題化合物を合成した。

L C M S : m / z 4 0 3 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 2 . 8 8 分 (分析条件 U)

【 0 7 1 2 】

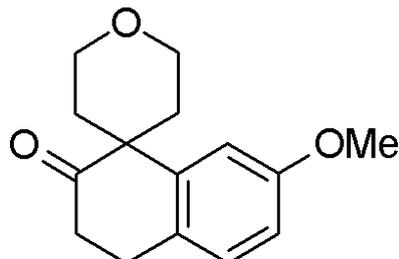
20

[製造例 5 0 9]

化合物 N 1

7 - メトキシ - 2 ' , 3 , 3 ' , 4 , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - 2 H - スピロ [ナフタ
レン - 1 , 4 ' - ピラン] - 2 - オン

【 化 5 2 3 】



30

7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 A 1 、 2 0 g 、 0 . 1 1 m o l) の T H F (3 0 0 m l) 溶液に 0 にて水素化ナトリウム (9 . 9 g 、 3 . 7 当量) を加え 1 0 分攪拌した後、1 - ブロモ - 2 - (2 - ブロモ - エトキシ) - エタン (1 9 m l 、 1 2 当量) を滴下し 8 0 にて 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (白色固体、1 3 g 、 5 1 %) を得た。

40

¹ H - N M R (3 0 0 M H z , C D C l 3) : 2 . 0 7 (4 H , m) , 2 . 7 0 (t , 2 H , 6 . 8 H z) , 3 . 1 2 (t , 2 H , 6 . 8 H z) , 3 . 8 1 (s , 3 H) , 3 . 8 9 (m , 4 H) , 6 . 7 5 (d d , 1 H , 2 . 6 H z , 8 . 3 H z) , 6 . 9 (d , 1 H , 2 . 6 H z) , 7 . 0 (d , 1 H , 8 . 3 H z)

L C M S : m / z 2 4 7 [M + H] ⁺

【 0 7 1 3 】

[製造例 5 1 0]

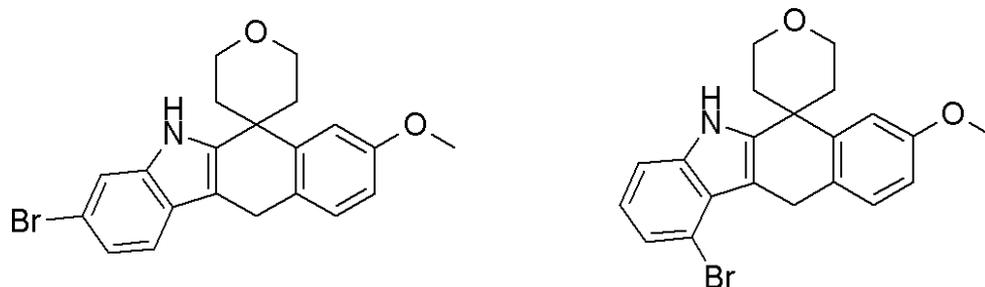
50

化合物 N 2 - 1、化合物 N 2 - 2

3 - プロモ - 8 - メトキシ - 2', 3', 5, 5', 6', 11 - ヘキサヒドロスピロ [

ベンゾ [b] カルバゾール - 6, 4' - ピラン]

【化 5 2 4】



10

化合物 A 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 N 1 より標題化合物を混合物として得た。

【 0 7 1 4 】

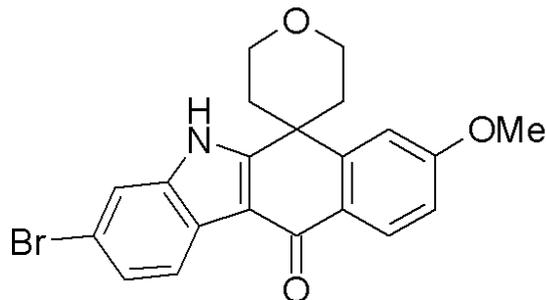
[製造例 5 1 1]

化合物 N 3

3 - プロモ - 8 - メトキシ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロスピロ [ベンゾ [b]

] カルバゾール - 6, 4' - ピラン] - 11 (5 H) - オン

【化 5 2 5】



30

化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 N 2 - 1 より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 1.9 (2H, m), 2.4 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.0 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 7.1 (dd, 1H, 2.2 Hz, 8.7 Hz), 7.3 (m, 2H), 7.8 (d, 1H, 2.2 Hz), 8.1 (d, 2H, 8.7 Hz), 11.8 (s, 1H)

LCMS : m/z 413 (M+1) +

40

【 0 7 1 5 】

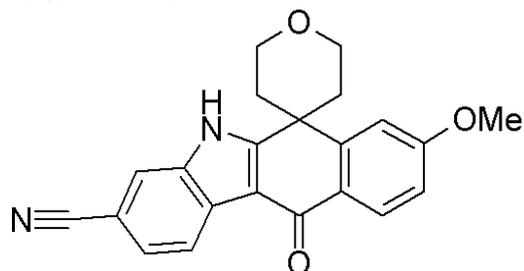
[製造例 5 1 2]

化合物 N 4

8 - メトキシ - 11 - オキシ - 2', 3', 5, 5', 6', 11 - ヘキサヒドロスピロ [

ベンゾ [b] カルバゾール - 6, 4' - ピラン] - 3 - カルボニリル

【化526】



10

化合物A5-2の合成法と同様の条件で、化合物N3より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 1.9 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.0 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 7.1 (dd, 1H, 2.2 Hz, 8.7 Hz), 7.4 (d, 1H, 2.2 Hz), 7.6 (dd, 1H, 1.5 Hz, 8.3 Hz), 8.0 (s, 1H), 8.1 (d, 1H, 8.7 Hz), 8.3 (d, 1H, 8.3 Hz), 12.2 (s, 1H)

LCMS: m/z 359 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.80分 (分析条件U)

20

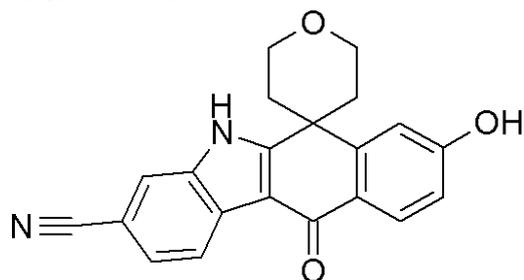
【0716】

[製造例513]

化合物N5

8-ヒドロキシ-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化527】



30

化合物A6の合成法と同様の条件で、化合物N4より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.0 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 6.9 (dd, 1H, 1.9 Hz, 8.3 Hz), 7.3 (d, 1H, 1.9 Hz), 7.6 (dd, 1H, 1.5 Hz, 8.3 Hz), 8.0 (s, 1H), 8.1 (d, 1H, 8.3 Hz), 8.3 (d, 1H, 8.3 Hz), 10.3 (s, 1H), 12.2 (s, 1H)

40

LCMS: m/z 345 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.37分 (分析条件U)

【0717】

[製造例514]

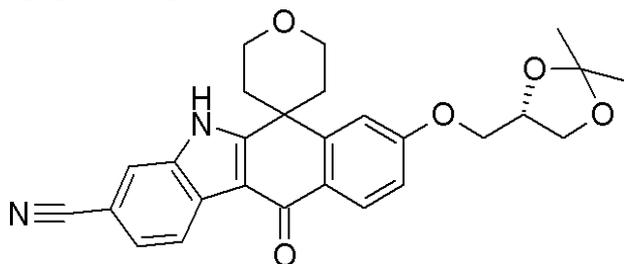
化合物N6-1-1

(S)-8-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-1

50

1 - オキソ - 2', 3', 5, 5', 6', 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6, 4' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

【化 5 2 8】



10

化合物 A 7 - 1 と同様の条件で、化合物 N 6 - 2 と (S) - 2, 2 - ジメチル - 4 - p - トリルオキシメチル - [1, 3] ジオキソランより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 459 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.93 分 (分析条件 Y)

【0718】

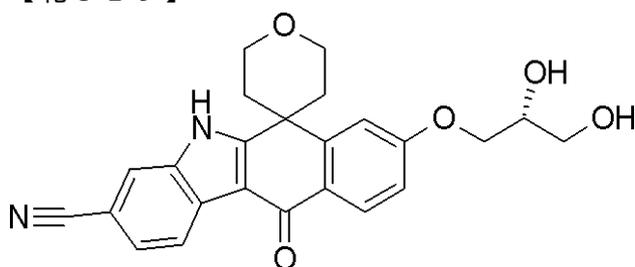
[製造例 515]

化合物 N 6 - 1 - 2

20

(R) - 8 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 11 - オキソ - 2', 3', 5, 5', 6', 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6, 4' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

【化 5 2 9】



30

化合物 A 7 - 1 4 - 2 と同様の条件で、化合物 N 6 - 1 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 419 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.52 分 (分析条件 S)

【0719】

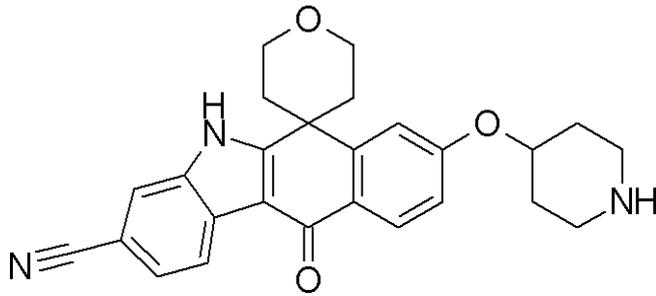
[製造例 516]

化合物 N 6 - 2

40

11 - オキソ - 8 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2', 3', 5, 5', 6', 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6, 4' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

【化530】



10

化合物 A 7 - 1、A 8 - 1 と同様の条件で、化合物 N 5 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 428 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.38分 (分析条件 S)

【0720】

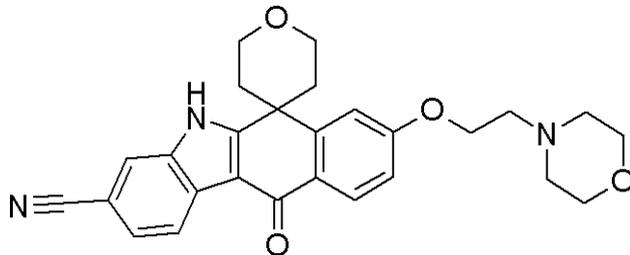
[製造例 517]

化合物 N 6 - 3

8 - (3 - モルホリノエトキシ) - 11 - オキソ - 2', 3', 5, 5', 6', 11 -
ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール - 6, 4' - ピラン] - 3 - カルボニ
トリル

20

【化531】



30

化合物 A 8 - 17 と同様の条件で、化合物 N 5 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 458 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.33分 (分析条件 S)

【0721】

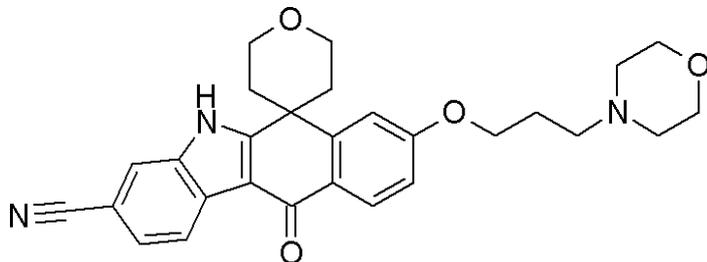
[製造例 518]

化合物 N 6 - 4

8 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 11 - オキソ - 2', 3', 5, 5', 6', 11 -
ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール - 6, 4' - ピラン] - 3 - カルボニ
トリル

40

【化532】



50

化合物 A 8 - 17 と同様の条件で、化合物 N 5 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 472 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.41 分 (分析条件 S)

【0722】

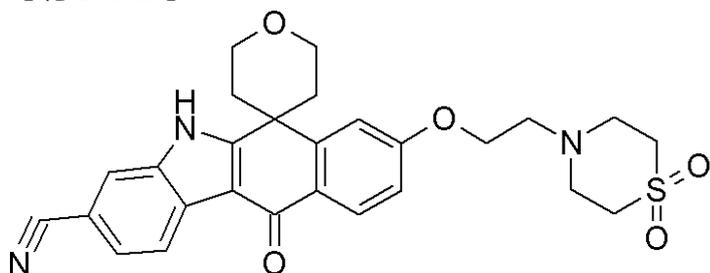
[製造例 519]

化合物 N 6 - 5

3 - シアノ - 8 - [2 - (1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル) - エトキシ] - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 9 - スルホン酸 ジメチルアミド

10

【化 5 3 3】



20

化合物 A 8 - 17 と同様の条件で、化合物 N 5 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 506 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.53 分 (分析条件 S)

【0723】

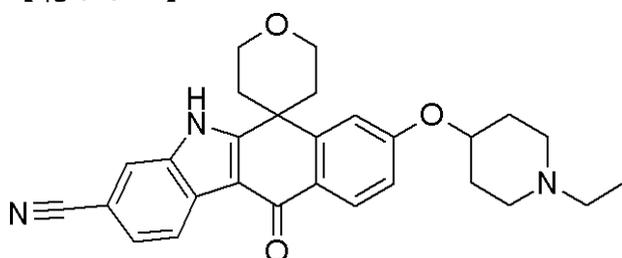
[製造例 520]

化合物 N 6 - 6

8 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 11 - オキソ - 2 ' , 3 ' , 5 , 5 ' , 6 ' , 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 4 ' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

30

【化 5 3 4】



40

化合物 A 7 - 1 と同様の条件で、化合物 N 6 - 2 より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 1.02 (3H, t, 7.25 Hz), 1.18 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.97 (4H, m), 2.27 (2H, m), 2.38 (3H, m), 2.71 (2H, m), 4.03 (2H, m), 4.21 (2H, m), 4.66 (1H, s), 7.13 (1H, dd, 8.77 Hz, 1.91 Hz), 7.39 (1H, bs, 1.91 Hz), 7.60 (1H, d, 8.40 Hz), 8.07 (1H, s), 8.15 (1H, d, 8.40 Hz), 8.37 (1H, d, 8.01 Hz), 12.2 (1H,

50

s) .

LCMS : m/z 456 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.48分 (分析条件S)

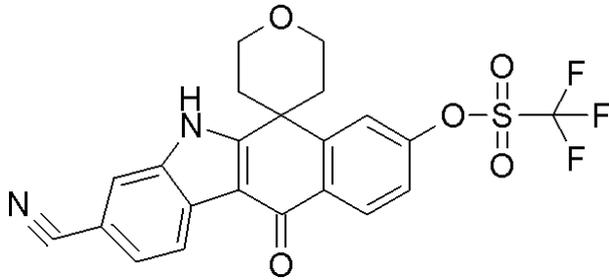
【0724】

[製造例521]

化合物N7

トリフルオロメタンスルホン酸 3 - シアノ - 11 - オキソ - 2', 3', 5, 5', 6', 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6, 4' - ピラン] - 8 -
イル

【化535】



10

20

化合物B1の合成法と同様の条件で、化合物N5より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 477 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.58分 (分析条件Y)

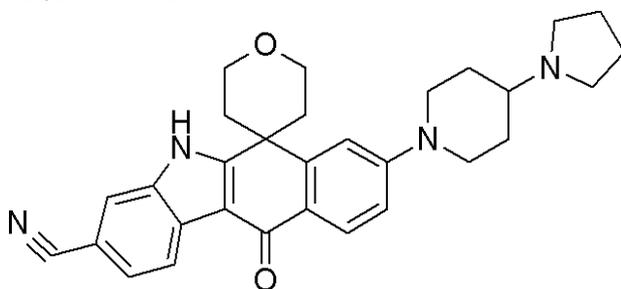
【0725】

[製造例522]

化合物N8-1

11 - オキソ - 8 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2', 3', 5, 5', 6', 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6, 4' -
- ピラン] - 3 - カルボニトリル

【化536】



40

化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物N7と4-ピロリジン-1-イル-ピペリジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 481 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.75分 (分析条件U)

【0726】

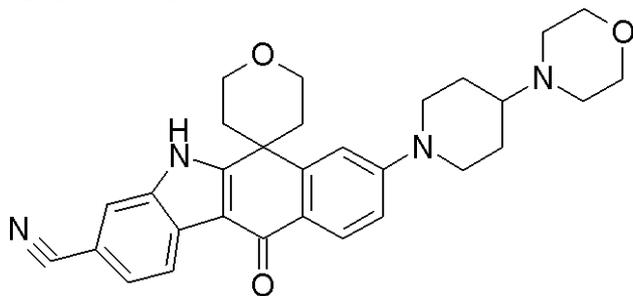
[製造例523]

化合物N8-2

50

8 - (4 - モルホリノピペリジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 2 ' , 3 ' , 5 , 5 ' , 6 ' , 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 4 ' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

【化 5 3 7】



10

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 N 7 と 4 - ピペリジン - 4 - イル - モルホリンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 497 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.70 分 (分析条件 U)

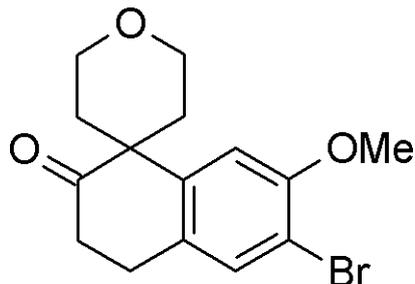
【0727】

[製造例 524]

化合物 O 1

6 - プロモ - 7 - メトキシ - 2 ' , 3 , 3 ' , 4 , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - 2 H - スピロ [ナフタレン - 1 , 4 ' - ピラン] - 2 - オン

【化 5 3 8】



30

化合物 E 1 の合成法と同様の条件で、化合物 N 1 より、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 2.01 (4H, m), 2.66 (2H, t, 6.87 Hz), 3.08 (2H, t, 6.87 Hz), 3.62 (2H, m), 3.78 (2H, m), 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, s), 7.43 (1H, s)

40

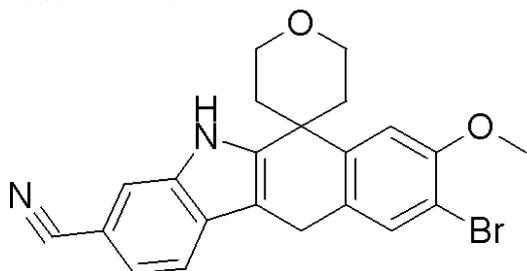
【0728】

[製造例 525]

化合物 O 2

9 - プロモ - 8 - メトキシ - 2 ' , 3 ' , 5 , 5 ' , 6 ' , 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 4 ' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

【化539】



10

化合物E2-1の合成法と同様の条件で、化合物O1より標題化合物を粗生成物として得た。

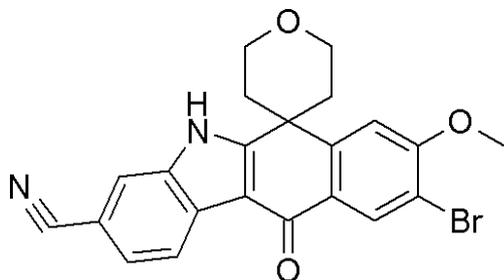
【0729】

[製造例526]

化合物O3

9-プロモ-8-メトキシ-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化540】



20

化合物A4の合成法と同様の条件で、化合物O2より標題化合物を合成した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : 1.95 (2H, d, 14.87Hz), 2.55 (2H, m), 4.04 (2H, m), 4.09 (3H, s), 4.22 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.63 (1H, dd, 8.01Hz, 1.53Hz), 8.09 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.36 (1H, d, 8.01Hz), 12.3 (1H, s).

LCMS: m/z 437、439 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.65分 (分析条件U)

【0730】

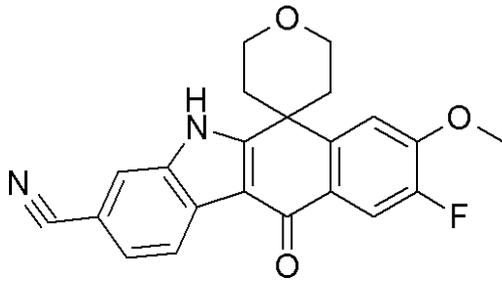
40

[製造例527]

化合物O4

9-フルオロ-8-メトキシ-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化541】



10

化合物O5-3の合成法と同様の条件で、化合物O3より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 377 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.29分 (分析条件S)

【0731】

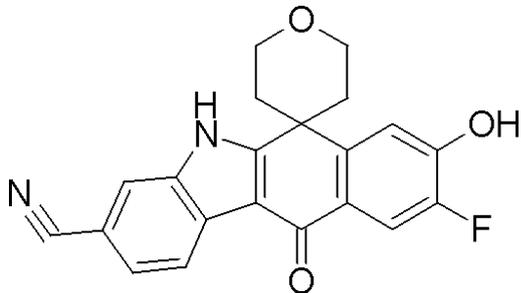
[製造例528]

化合物O5-1

9-フルオロ-8-ヒドロキシ-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

20

【化542】



30

化合物E3-2と同様の条件で、化合物O4より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 363 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.88分 (分析条件S)

【0732】

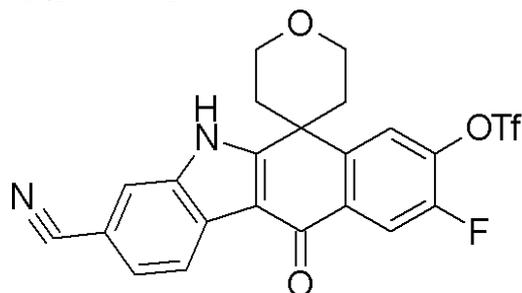
[製造例529]

化合物O5-2

トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-9-フルオロ-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-8-イル

40

【化543】



10

化合物B1の合成法と同様の条件で、化合物O5-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 495 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.47分 (分析条件Y)

【0733】

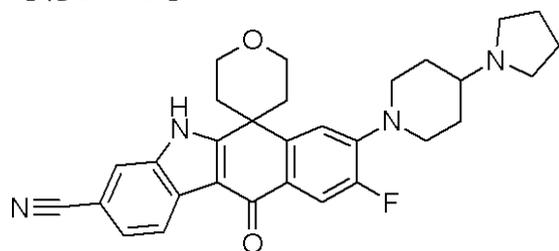
[製造例530]

化合物O5-3

9-フルオロ-11-オキソ-8-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

20

【化544】



30

9-ブロモ-6-テトラヒドロピラン-8-ピロリジノピペリジン-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物O8-1、90mg、0.161mmol)のTHF(0.9ml)溶液に-78にてn-ブチルリチウムTHF溶液(2M-溶液、0.241ml、3当量)を加え30分攪拌した後、N-フルオロベンゼン スルホンイミド(152mg、3当量)のTHF(1ml)溶液を滴下し、室温に昇温して18時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィーで精製し、目的物(白色固体、0.44mg、0.5%)を得た。

40

¹H-NMR(CDC13+CD3OD, 300MHz) : 1.75-1.94(m, 11H), 2.02-2.01(m, 2H), 2.30-2.27(m, 1H), 2.75-2.72(m, 2H), 2.90-3.00(m, 2H), 3.61-3.47(m, 4H), 4.01-3.90(m, 4H), 7.08(dd, 1H, J = 1, 2Hz, 8.4Hz), 7.29(dd, 1H, J = 1, 5Hz, 8.1Hz), 7.68(d, 1H, J = 12.9Hz), 7.72(s, 1H), 8.22(d, 1H, J = 8.4Hz)

LCMS: m/z 499 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.95分 (分析条件U)

50

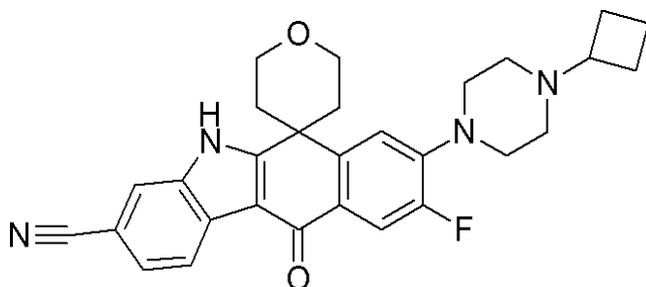
【 0 7 3 4 】

[製造例 5 3 1]

化合物 O 5 - 4

8 - (4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル) - 9 - フルオロ - 1 1 - オキソ - 2 ' , 3 ' , 5 , 5 ' , 6 ' , 1 1 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 4 ' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

【 化 5 4 5 】



10

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 O 5 - 2 と 1 - シクロブチルピペラジンより標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 485 [M+H]⁺

20

HPLC 保持時間: 1.97 分 (分析条件 U)

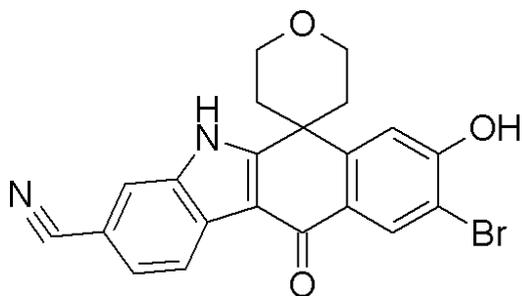
【 0 7 3 5 】

[製造例 5 3 2]

化合物 O 6 - 1

9 - プロモ - 8 - ヒドロキシ - 1 1 - オキソ - 2 ' , 3 ' , 5 , 5 ' , 6 ' , 1 1 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 4 ' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

【 化 5 4 6 】



30

化合物 A 6 の合成法と同様の条件で、化合物 O 3 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 423、425 [M+H]⁺

40

HPLC 保持時間: 2.30 分 (分析条件 U)

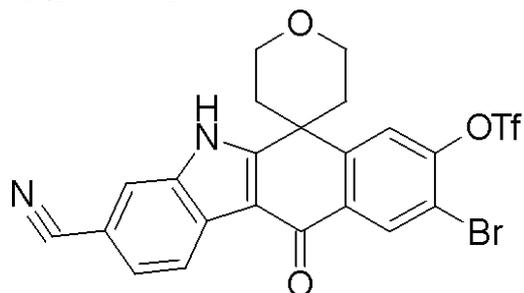
【 0 7 3 6 】

[製造例 5 3 3]

化合物 O 6 - 2

トリフルオロメタンスルホン酸 9 - プロモ - 3 - シアノ - 1 1 - オキソ - 2 ' , 3 ' , 5 , 5 ' , 6 ' , 1 1 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 4 ' - ピラン] - 8 - イル

【化547】



10

化合物B1の合成法と同様の条件で、化合物O6-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 555、557 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 3.13分 (分析条件U)

【0737】

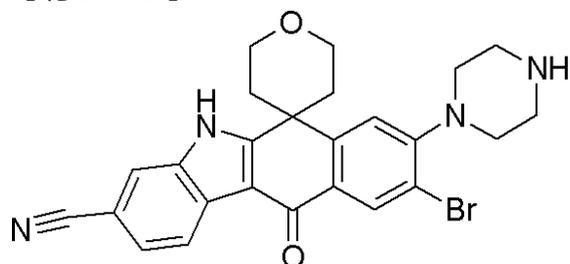
[製造例534]

化合物O7-1

9-プロモ-11-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

20

【化548】



30

化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物O6-2とピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 491、493 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.88分 (分析条件U)

【0738】

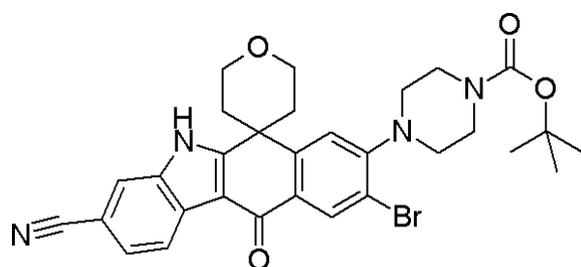
[製造例535]

化合物O7-2

4-(9-プロモ-3-シアノ-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

40

【化549】



50

9 - ブロモ - 11 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2', 3', 5, 5', 6', 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6, 4' - ピラン] - 3 - カルボニトリル (化合物 O7 - 1、250 mg、0.509 mmol) と炭酸 tert - ブチル エステル無水物 (122 mg、0.560 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 mL) にトリエチルアミン (0.21 mL、1.53 mmol) を 0 で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (メタノール / ジクロロメタン) で精製し、白色固体の目的物 (212 mg、70%) を得た。

10

¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) δ ppm: 1.44 (9H, s), 1.97 (2H, m), 2.44 (2H, m), 1.35 (4H, m), 3.54 (4H, m), 4.06 (2H, m), 4.18 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.63 (1H, dd, 8.01 Hz, 1.52 Hz), 8.08 (1H, d, 1.52 Hz), 8.31 (1H, s), 8.36 (1H, d, 8.01 Hz), 12.3 (1H, s)

LCMS: m/z 591、593 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.23 分 (分析条件 T)

20

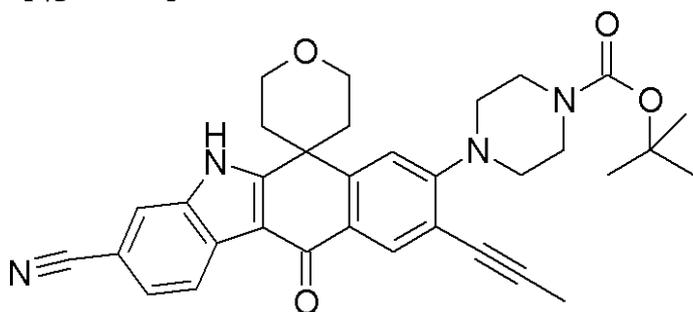
【0739】

[製造例 536]

化合物 O7 - 3

4 - (3 - シアノ - 11 - オキソ - 9 - (プロパ - 1 - イニル) - 2', 3', 5, 5', 6', 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6, 4' - ピラン] - 8 - イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 550】



30

化合物 O9 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 O7 - 2 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 551 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.92 分 (分析条件 Y)

40

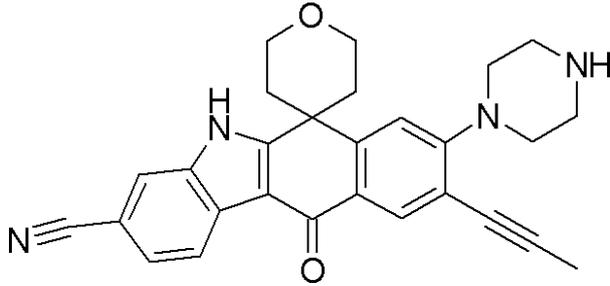
【0740】

[製造例 537]

化合物 O7 - 4

11 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 9 - (プロパ - 1 - イニル) - 2', 3', 5, 5', 6', 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6, 4' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

【化551】



10

化合物A8-1の合成法と同様の条件で、化合物O7-3より標題化合物を合成した。

LCMS: 451 m/z [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.87分 (分析条件U)

【0741】

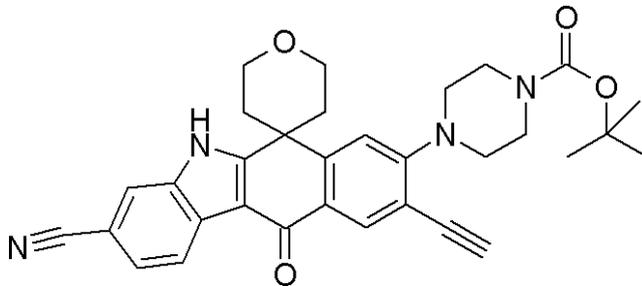
[製造例538]

化合物O7-5

4-(3-シアノ-9-エチニル-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-8-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

20

【化552】



30

LCMS: m/z 537 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.82分 (分析条件Y)

【0742】

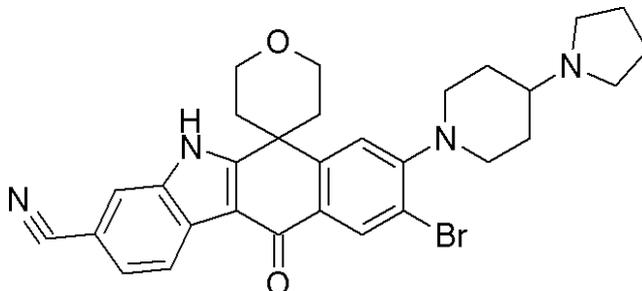
[製造例539]

化合物O8-1

9-プロモ-11-オキソ-8-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

40

【化553】



50

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 O 6 - 2 と 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 559、561 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.05 分 (分析条件 U)

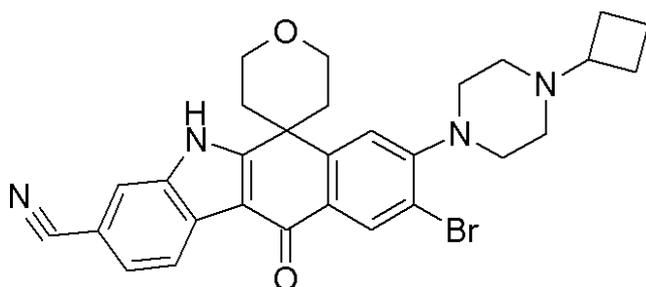
【0743】

[製造例 540]

化合物 O 8 - 2

9 - プロモ - 8 - (4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 2', 3', 5, 5', 6', 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6, 4' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

【化 554】



10

20

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 O 6 - 2 と 1 - シクロブチルピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 547 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.61 分 (分析条件 S)

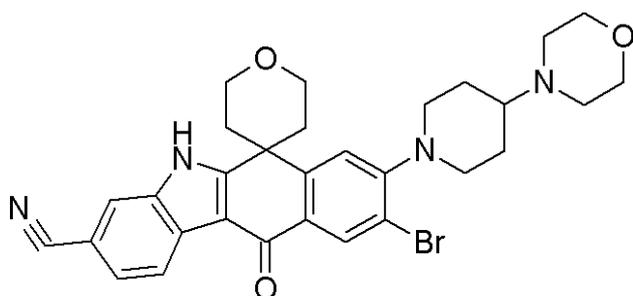
【0744】

[製造例 541]

化合物 O 8 - 3

9 - プロモ - 8 - (4 - モルホリノピペリジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 2', 3', 5, 5', 6', 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6, 4' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

【化 555】



30

40

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 O 6 - 2 と 4 - ピペリジン - 4 - イル - モルホリンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 575、577 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.95 分 (分析条件 U)

50

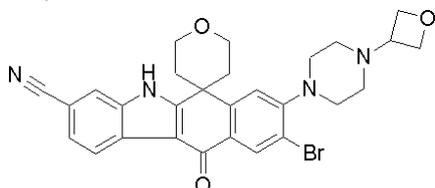
【 0 7 4 5 】

[製造例 5 4 2]

化合物 O 8 - 4

9 - プロモ - 8 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 1 - オキソ - 2 ' , 3 ' , 5 , 5 ' , 6 ' , 1 1 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 4 ' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

【 化 5 5 6 】



10

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 O 7 - 1 とオキセタン - 3 - オンより、
 標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 547、549 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1.43 分 (分析条件 S)

20

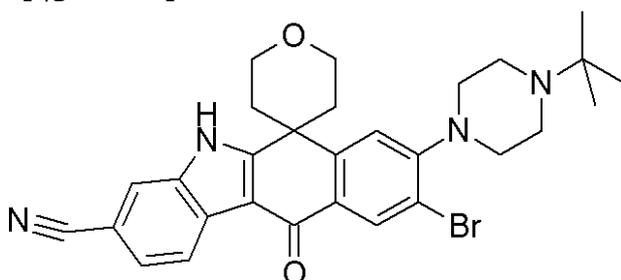
【 0 7 4 6 】

[製造例 5 4 3]

化合物 O 8 - 5

9 - プロモ - 8 - (4 - tert - ブチルピペラジン - 1 - イル) - 1 1 - オキソ - 2 ' , 3 ' , 5 , 5 ' , 6 ' , 1 1 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 4 ' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

【 化 5 5 7 】



30

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 O 6 - 2 と 1 - tert - ブチルピペラジンより、
 標題化合物を合成した。

LCMS : 547、549 m/z [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2.07 分 (分析条件 U)

40

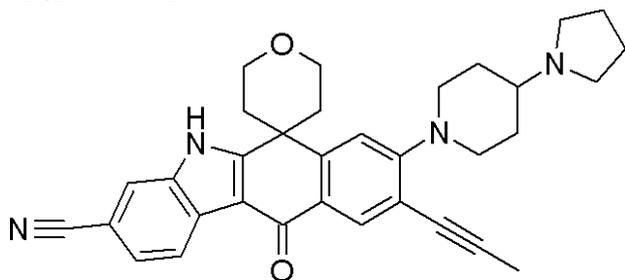
【 0 7 4 7 】

[製造例 5 4 4]

化合物 O 9 - 1

1 1 - オキソ - 9 - (プロパ - 1 - イニル) - 8 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 ' , 3 ' , 5 , 5 ' , 6 ' , 1 1 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 4 ' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

【化558】



10

9 - ブロモ - 11 - オキソ - 8 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 ' , 3 ' , 5 , 5 ' , 6 ' , 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 4 ' - ピラン] - 3 - カルボニトリル (化合物 O 8 - 1 , 100 mg , 0.170 mmol) 、トリブチル (1 - プロピニル) スズ (0.082 mL , 0.268 mmol) 、ビス (アセトニトリル) ジクロリド パラジウム (II) (2.64 mg , 0.00895 mmol) 、 X - Phos (12.8 mg , 0.0269 mmol) 、炭酸セシウム (262.4 mg , 0.806 mmol) をアセトニトリル (1 mL) に懸濁させ、80 で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上乾燥させた。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール) で精製し、目的物 (薄黄色固体、3.8 mg , 4.1%) を得た。

20

¹H - NMR (300 MHz , DMSO) ppm 12.20 (bs , 1H) , 8.35 (d , 1H , J = 8.1 Hz) , 8.06 (s , 1H) , 8.06 (d , 1H , J = 10.8 Hz) , 7.58 (d , 1H , J = 8.4 Hz) , 7.29 (s , 1H) , 4.25 - 4.23 (m , 2H) , 4.02 - 3.98 (m , 2H) , 3.78 (d , 2H , J = 11.4 Hz) , 2.93 (t , 2H , J = 11.1 Hz) , 2.55 (s , 1H) , 2.45 - 2.28 (m , 2H) , 2.24 - 2.05 (m , 4H) , 2.08 - 1.81 (m , 4H) , 1.75 - 1.50 (m , 7H)

30

LCMS : m/z 519 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1.98 分 (分析条件 U)

【0748】

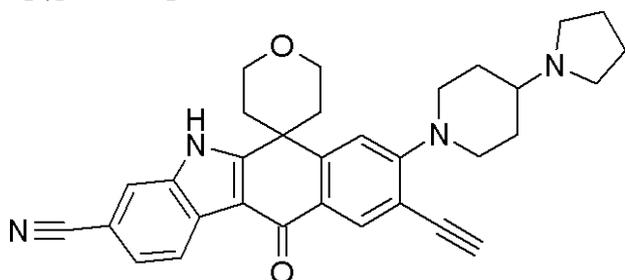
[製造例 545]

化合物 O 9 - 2

9 - エチニル - 11 - オキソ - 8 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 ' , 3 ' , 5 , 5 ' , 6 ' , 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 4 ' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

【化559】

40



50

化合物 F 5 - 4 3 の合成法と同様の条件で、化合物 O 8 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 505 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.92 分 (分析条件 U)

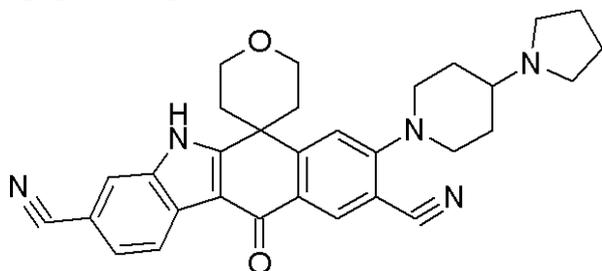
【0749】

[製造例 546]

化合物 O 9 - 3

11 - オキソ - 8 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 ' , 3 ' , 5 , 5 ' , 6 ' , 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 4 ' - ピラン] - 3 , 9 - ジカルボニトリル

【化 560】



10

20

化合物 A 5 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 O 8 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 506 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.87 分 (分析条件 U)

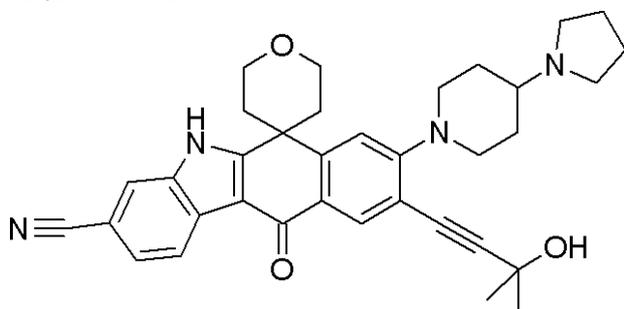
【0750】

[製造例 547]

化合物 O 9 - 4

9 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタ - 1 - イニル) - 11 - オキソ - 8 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 ' , 3 ' , 5 , 5 ' , 6 ' , 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 4 ' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

【化 561】



40

化合物 E 4 - 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 O 8 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 563 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.92 分 (分析条件 U)

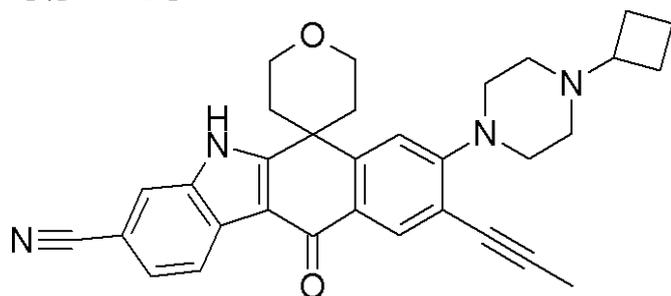
【0751】

[製造例 548]

化合物 O 9 - 5

50

8 - (4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 9 - (プロパ - 1 - イ
ニル) - 2 ' , 3 ' , 5 , 5 ' , 6 ' , 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバ
ゾール - 6 , 4 ' - ピラン] - 3 - カルボニトリル
【化562】



10

化合物O9-1の合成法と同様の条件で、化合物O8-2より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.9 (m, 4H), 2.1 (s, 3H), 2.4 (m, 6H), 2.8 (m, 1H), 3.4 (m, 4H), 4.0 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.6 (d, 1H, 8.0 Hz), 8.0 (m, 2H), 8.3 (d, 1H, 8.0 Hz), 12.2 (s, 1H)

20

LCMS: m/z 505 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.03分 (分析条件U)

【0752】

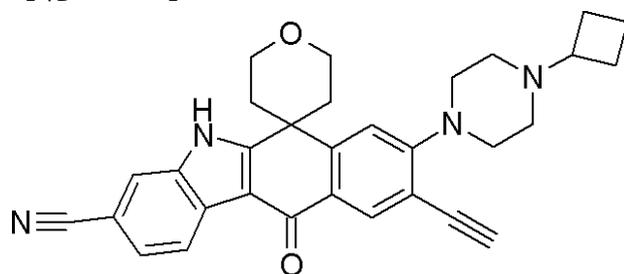
[製造例549]

化合物O9-6

8 - (4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル) - 9 - エチニル - 11 - オキソ - 2 ' ,
3 ' , 5 , 5 ' , 6 ' , 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 4
' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

30

【化563】



40

化合物F5-43の合成法と同様の条件で、化合物O8-2より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 1.66 (2H, m), 1.83 (2H, t, 8.77 Hz), 1.99 (4H, m), 2.41 (6H, m), 2.79 (1H, t, 7.63 Hz), 3.35 (4H, m), 4.01 (2H, m), 4.27 (2H, m), 4.51 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.54 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.32 (1H, d, 8.40 Hz), 12.3 (1H, s).

LCMS: m/z 491 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.95分 (分析条件U)

50

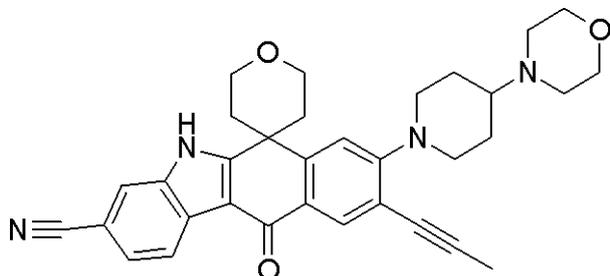
【0753】

[製造例550]

化合物09-7

8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-11-オキソ-9-(プロパ-1-イニル)-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化564】



10

化合物09-1の合成法と同様の条件で、化合物08-3より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : 1.57 (2H, m), 1.95 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.37 (3H, m), 3.35 (4H, m), 2.83 (2H, t, 12.6Hz), 3.56 (4H, s), 3.86 (2H, d, 11.8Hz), 4.04 (2H, m), 4.17 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.61 (1H, d, 8.01Hz), 8.06 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.36 (1H, d, 8.01Hz), 12.3 (1H, s).

LCMS: m/z 535 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 1.95分 (分析条件U)

20

30

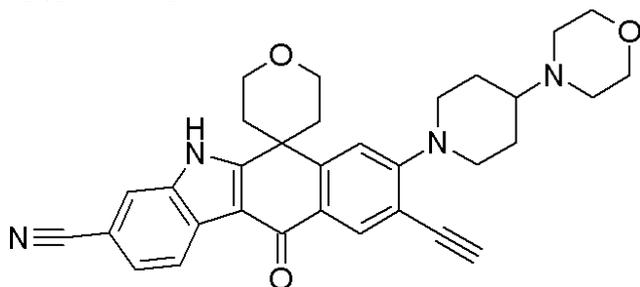
【0754】

[製造例551]

化合物09-8

9-エチニル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

【化565】



40

化合物F5-43の合成法と同様の条件で、化合物08-3より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 521 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 1.90分 (分析条件U)

50

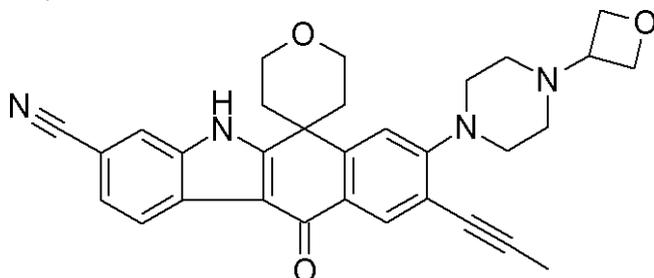
【 0 7 5 5 】

[製造例 5 5 2]

化合物 O 9 - 9

8 - (4 - (オキシタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 1 - オキソ - 9 - (プ
ロパ - 1 - イニル) - 2 ' , 3 ' , 5 , 5 ' , 6 ' , 1 1 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ
[b] カルバゾール - 6 , 4 ' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

【 化 5 6 6 】



10

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 O 7 - 4 とオキシタン - 3 - オンより、
標題化合物を合成した。

20

LCMS : m/z 507 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.43 分 (分析条件 S)

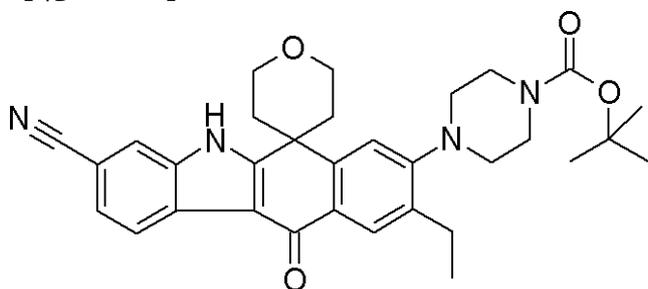
【 0 7 5 6 】

[製造例 5 5 3]

化合物 O 1 0 - 1 - 1

4 - (3 - シアノ - 9 - エチル - 1 1 - オキソ - 2 ' , 3 ' , 5 , 5 a , 5 ' , 6 ' , 1
1 , 1 1 a - オクタヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 4 ' - ピラン] - 8
- イル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【 化 5 6 7 】



30

化合物 B 3 - 1 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 O 7 - 5 より標題化合物を合成し
た。

40

LCMS : m/z 541 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.08 分 (分析条件 S)

【 0 7 5 7 】

[製造例 5 5 4]

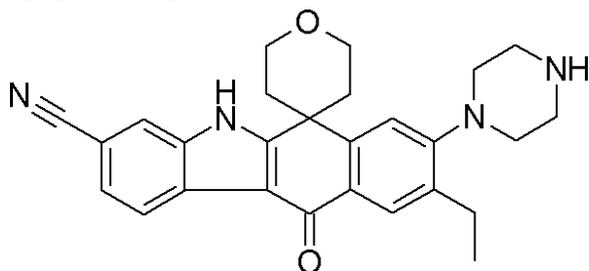
化合物 O 1 0 - 1 - 2

9 - エチル - 1 1 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 ' , 3 ' , 5 , 5 ' , 6
' , 1 1 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6 , 4 ' - ピラン] - 3 -

50

カルボニトリル

【化568】



10

化合物A8-1の合成と同様の条件で、化合物O10-1-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 441 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.42分 (分析条件S)

【0758】

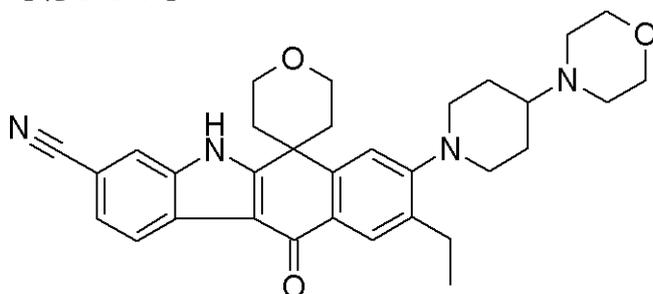
[製造例555]

化合物O10-2

9-エチル-8-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-11-オキソ-2',3',5,5',6',11-ヘキサヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-3-カルボニトリル

20

【化569】



30

化合物B3-13-1の合成と同様の手法で、化合物O9-8より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 8.23-8.21 (1H, m), 8.02-8.00 (1H, m), 7.88-7.86 (1H, m), 7.39-7.36 (2H, m), 4.63-4.59 (2H, m), 3.89-3.85 (2H, m), 3.60-3.56 (6H, m), 3.22-3.19 (4H, m), 2.76-2.68 (4H, m), 2.37-2.32 (3H, m), 1.92-1.88 (2H, m), 1.75-1.72 (2H, m), 1.61-1.57 (2H, m), 1.27-1.25 (3H, m)

40

LCMS: m/z 525 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.48分 (分析条件S)

【0759】

[製造例556]

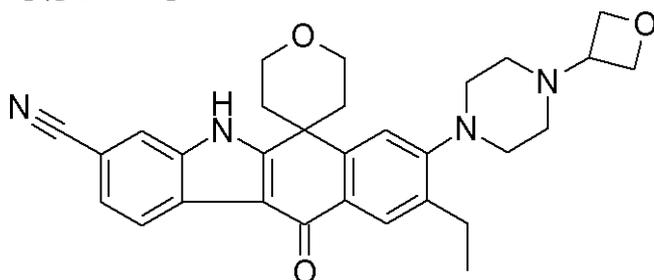
化合物O10-3

9-エチル-8-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-11-オキ

50

ソ - 2', 3', 5, 5', 6', 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6, 4' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

【化 5 7 0】



10

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 O 1 0 - 1 - 2 とオキセタン - 3 - オンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.26 (1H, s), 8.39 (1H, d, 7.9 Hz), 8.09 - 8.07 (2H, m), 7.63 (1H, d, 8.5 Hz), 7.51 (1H, s), 4.60 - 4.50 (4H, m), 4.20 - 4.09 (4H, m), 3.56 - 3.51 (1H, m), 3.07 - 3.05 (4H, m), 2.76 - 2.70 (2H, m), 2.44 - 2.40 (2H, m), 2.02 - 1.98 (2H, m), 1.29 - 1.26 (4H, m)

20

LCMS: m/z 497 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.42 分 (分析条件 S)

【0760】

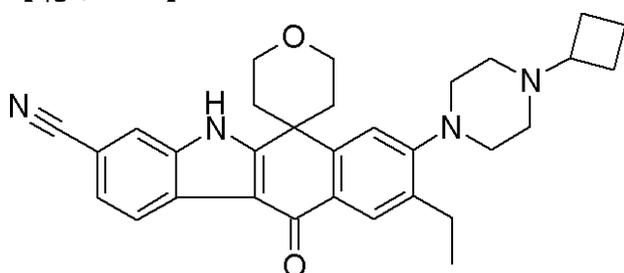
[製造例 557]

化合物 O 1 0 - 4

8 - (4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル) - 9 - エチル - 11 - オキシ - 2', 3', 5, 5', 6', 11 - ヘキサヒドロスピロ [ベンゾ [b] カルバゾール - 6, 4' - ピラン] - 3 - カルボニトリル

30

【化 5 7 1】



40

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の条件で、化合物 O 1 0 - 1 - 2 とシクロブタノンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 495 [M+H] $^+$

HPLC 保持時間: 1.57 分 (分析条件 S)

【0761】

[製造例 558]

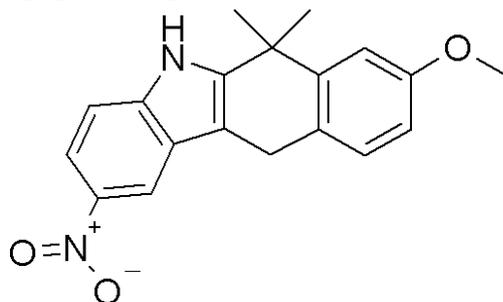
化合物 P 1 (中間体)

8 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 2 - ニトロ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b]

50

】カルバゾール

【化572】



10

化合物 A 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 A 2 と 4 - ニトロフェニルヒドラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 323 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 4.08 分 (分析条件 W)

【0762】

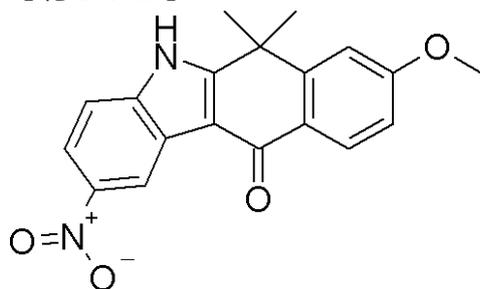
[製造例 559]

化合物 P 2 (中間体)

20

8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 2 - ニトロ - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化573】



30

化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 P 1 より 標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.85 (1H, s), 9.03 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.17 - 8.20 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 3.93 (3H, s), 1.79 (6H, s)

LCMS: m/z 337 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.55 分 (分析条件 W)

40

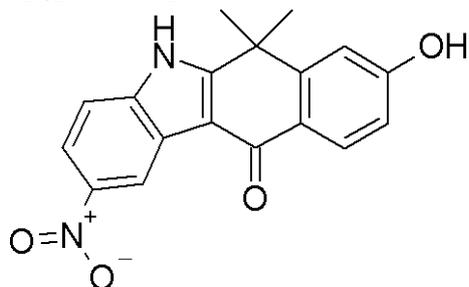
【0763】

[製造例 560]

化合物 P 3 (中間体)

8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 2 - ニトロ - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化574】



10

化合物A6の合成法と同様の条件で、化合物P2より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 323 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.11分 (分析条件W)

【0764】

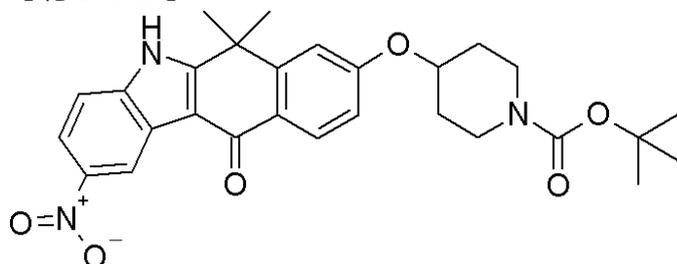
[製造例561]

化合物P4 (中間体)

4-(6,6-ジメチル-2-ニトロ-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

20

【化575】



30

化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物P3より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 9.40 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.24 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.13 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.61-4.71 (1H, m), 3.69-3.84 (2H, m), 3.35-3.49 (2H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 1.75-1.93 (8H, m), 1.50 (9H, s)

LCMS: m/z 506 [M+H]⁺

40

HPLC保持時間: 4.17分 (分析条件W)

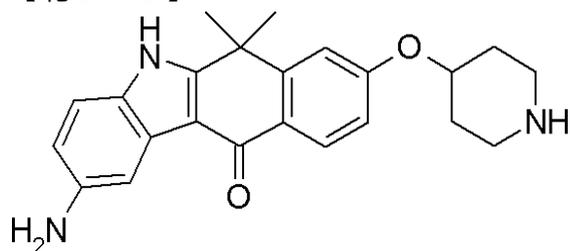
【0765】

[製造例562]

化合物P5

2-アミノ-6,6-ジメチル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化576】



10

化合物A8-1の合成法と同様の条件で、化合物P6より標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : 8.23 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 4.64 - 4.71 (1H, m), 3.06 - 3.15 (2H, m), 2.73 - 2.83 (2H, m), 2.02 - 2.13 (2H, m), 1.67 - 1.82 (8H, m)

LCMS: m/z 506 $[\text{M} + \text{H}]^+$

20

HPLC保持時間: 4.17分 (分析条件W)

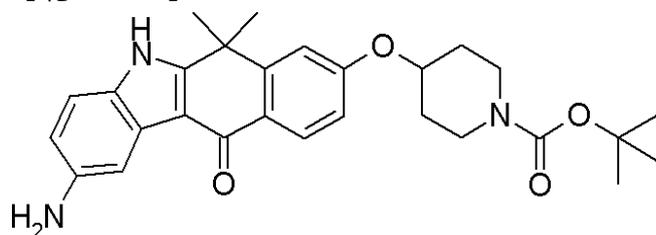
【0766】

[製造例563]

化合物P6(中間体)

4-(2-アミノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化577】



30

4-(6,6-ジメチル-2-ニトロ-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(化合物P4、103mg、0.204mmol)のエタノール(8ml)懸濁液に、鉄粉(228mg、20当量)、塩化アンモニウム(109mg、10当量)、蒸留水(4ml)を加え、90で30分間攪拌した。反応終了後、不溶物をろ別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(115mg、57%)を得た。

40

LCMS: m/z 476 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC保持時間: 2.82分 (分析条件W)

【0767】

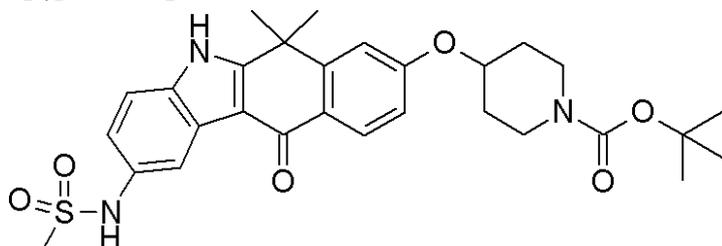
50

[製造例 5 6 4]

化合物 P 7 (中間体)

4 - (2 - メタンシルホニルアミノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化 5 7 8】



10

4 - (2 - アミノ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (化合物 P 6 、 5 0 m g 、 0 . 1 0 5 m m o l) のピリジン (2 m l) 溶液に、メシルクロリド (9 μ l 、 1 . 2 当量) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮して未精製物として標題化合物を得た。

20

LCMS : m / z 5 5 4 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 3 . 6 0 分 (分析条件 W)

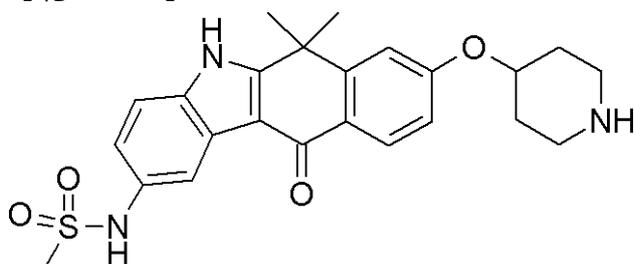
【 0 7 6 8 】

[製造例 5 6 5]

化合物 P 8

N - [6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 8 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 2 - イル] - メタンシルホニアミド

【化 5 7 9】



30

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

¹H - NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 8 . 2 5 (1 H , d , J = 8 . 5 H z) , 8 . 1 6 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) , 7 . 4 6 (1 H , d , J = 9 . 1 H z) , 7 . 2 7 - 7 . 2 9 (2 H , m) , 7 . 0 9 (1 H , d d , J = 9 . 1 , 1 . 8 H z) , 4 . 6 7 - 4 . 7 5 (1 H , m) , 3 . 0 9 - 3 . 1 8 (2 H , m) , 2 . 9 5 (3 H , s) , 2 . 7 7 - 2 . 8 7 (2 H , m) , 1 . 7 0 - 1 . 8 4 (8 H , m)

40

LCMS : m / z 4 5 4 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 2 2 分 (分析条件 W)

【 0 7 6 9 】

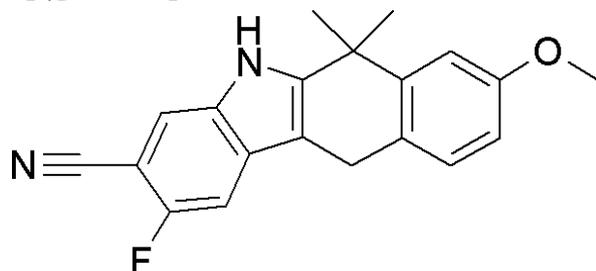
50

[製造例 5 6 6]

化合物 Q 3 (中間体)

2 - フルオロ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 5 8 0】



10

化合物 A 3 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 A 2 と 3 - シアノ - 4 - フルオロフェニルヒドラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 321 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 4.13 分 (分析条件 W)

【 0 7 7 0 】

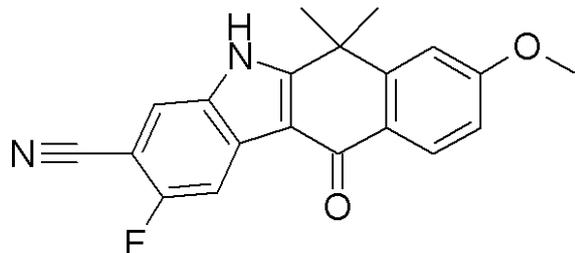
20

[製造例 5 6 7]

化合物 Q 4 (中間体)

2 - フルオロ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 5 8 1】



30

化合物 A 4 の合成法と同様の条件で、化合物 Q 3 より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 12.89 (1H , s) , 8.16 (1H , d , J = 8.5 Hz) , 8.07 (1H , d , J = 4.9 Hz) , 8.04 (1H , d , J = 9.8 Hz) , 7.36 (1H , d , J = 2.4 Hz) , 7.10 (1H , dd , J = 8.5 , 2.4 Hz) , 3.91 (3H , s) , 1.78 (3

40

LCMS : m/z 335 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.61 分 (分析条件 W)

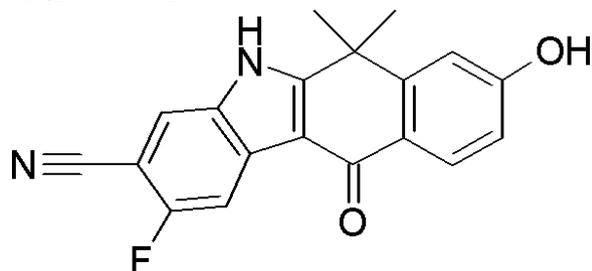
【 0 7 7 1 】

[製造例 5 6 8]

化合物 Q 5 (中間体)

2 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化582】



10

化合物A6の合成法と同様の条件で、化合物Q4より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 321 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.16分 (分析条件W)

【0772】

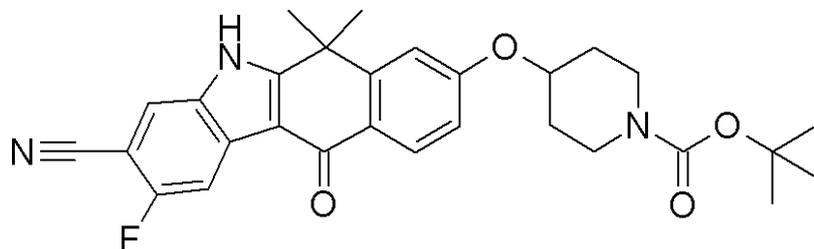
[製造例569]

化合物Q6 (中間体)

4 - (3 - シアノ - 2 - フルオロ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキシ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

20

【化583】



30

化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物Q5より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 504 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 4.25分 (分析条件W)

【0773】

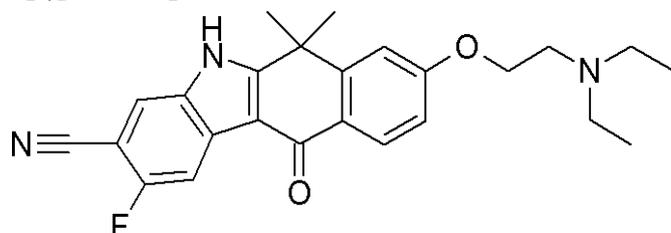
[製造例570]

化合物Q7

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

【化584】

40



化合物A7-17の合成法と同様の条件で、化合物Q5より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) : 8.25 (1H, d, J

50

= 8.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 4.26 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.98 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.72 (4H, q, J = 7.2 Hz), 1.81 (6H, s), 1.13 (6H, t, J = 7.2 Hz)

LCMS: m/z 420 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.65分 (分析条件W)

【0774】

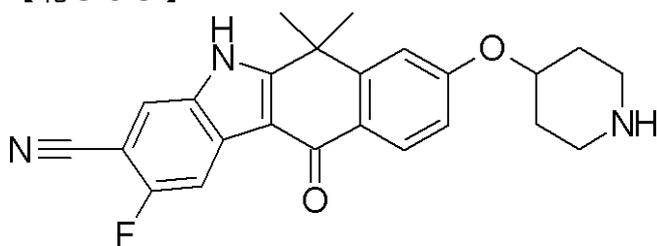
10

[製造例571]

化合物Q8

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

【化585】



20

化合物A8-1の合成法と同様の条件で、化合物Q6より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.98 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.96 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.29 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.58-4.69 (1H, m), 2.93-3.05 (2H, m), 2.60-2.69 (2H, m), 1.94-2.03 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.45-1.57 (2H, m)

30

LCMS: m/z 404 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.67分 (分析条件W)

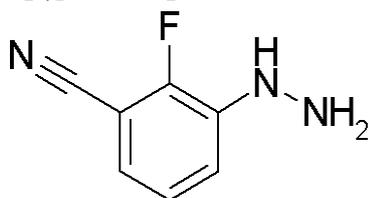
【0775】

[製造例572]

化合物R2

2-フルオロ-3-ヒドラジニルベンゾニトリル

【化586】



40

3-アミノ-2-フルオロ-ベンゾニトリル(100mg、0.735mmol)を水(0.94mL)に溶解させ、濃塩酸(0.74mL)を0 で加えた後に、亜硝酸ナトリウム(61mg、0.882mmol)の水溶液(0.294mL)を加え、0 で1時

50

間攪拌した。反応混合物に塩化スズ（321 mg、1.69 mmol）の濃塩酸溶液（0.94 mL）を加え、室温で1時間攪拌した後、水酸化ナトリウム水溶液で反応液を中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して目的物を粗生成物として得た。

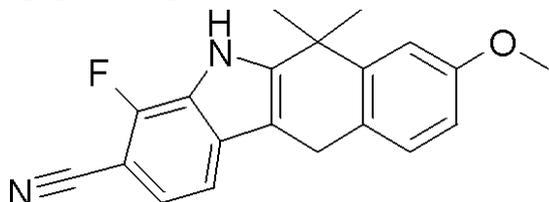
【0776】

[製造例573]

化合物R3

4 - フルオロ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化587】



10

化合物E2-1の合成と同様の条件で、化合物A2と化合物R2より、標題化合物の粗生成物を得た。

20

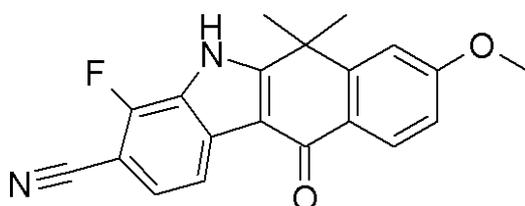
【0777】

[製造例574]

化合物R4

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

【化588】



30

化合物A4の合成法と同様の条件で、化合物R3より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 335 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.70分 (分析条件U)

40

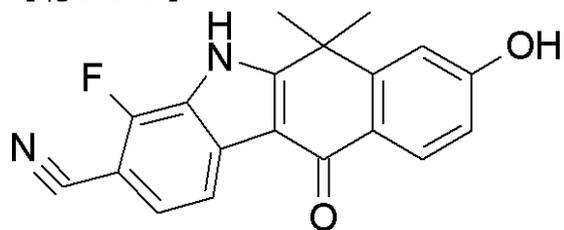
【0778】

[製造例575]

化合物R5

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

【化589】



化合物A6の合成法と同様の条件で、化合物R4より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 321 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.32分 (分析条件U)

10

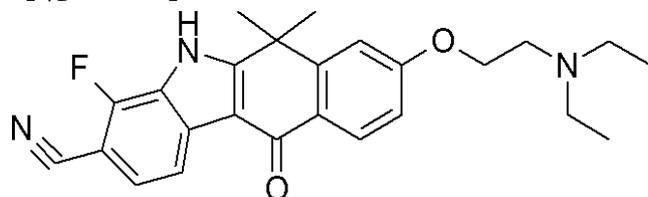
【0779】

[製造例576]

化合物R6

8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-4-フルオロ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化590】



化合物A7-17と同様の条件で、化合物R5より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 420 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.51分 (分析条件S)

20

30

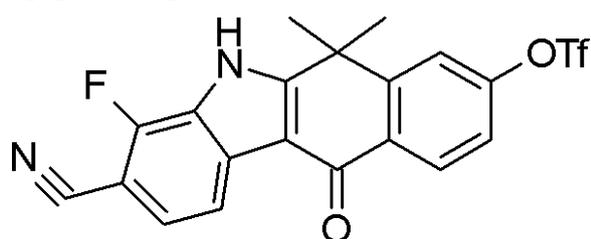
【0780】

[製造例577]

化合物R7

トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-4-フルオロ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル

【化591】



化合物B1の合成法と同様の条件で、化合物R5より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 453 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.82分 (分析条件Y)

40

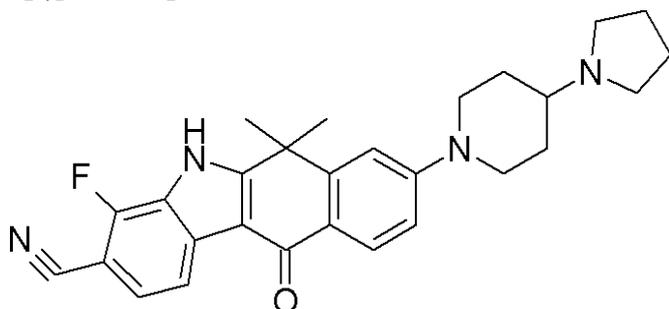
【0781】

[製造例578]

50

化合物 R 8 - 1

4 - フルオロ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル
【化 5 9 2】



10

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 R 7 と 4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 457 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.10 分 (分析条件 U)

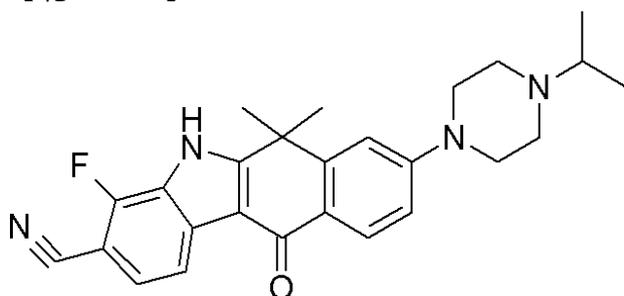
20

【0782】

[製造例 579]

化合物 R 8 - 2

4 - フルオロ - 8 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル
【化 5 9 3】



30

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

LCMS : m/z 431 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.07 分 (分析条件 U)

40

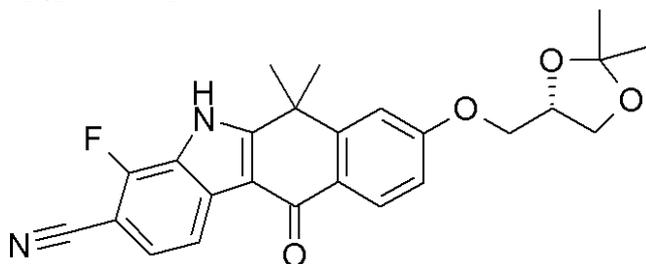
【0783】

[製造例 580]

化合物 R 9 - 1

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

【化594】



10

化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物R5と(R)-(-)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-メタノールより、粗生成物として標題化合物を得た。

【0784】

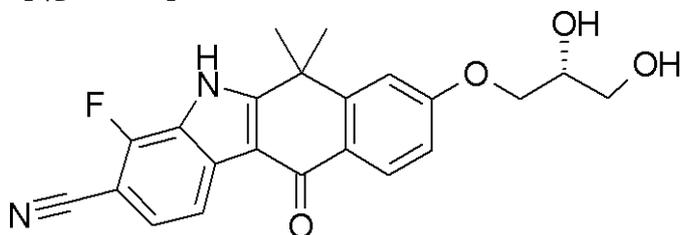
[製造例581]

化合物R9-2

8-(R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ-4-フルオロ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニ

トリル

【化595】



20

化合物A7-14-2の合成法と同様の条件で、化合物R9-1より標題化合物(9.9 mg, 80%)を合成した。

30

LCMS: m/z 395 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.38分 (分析条件C)

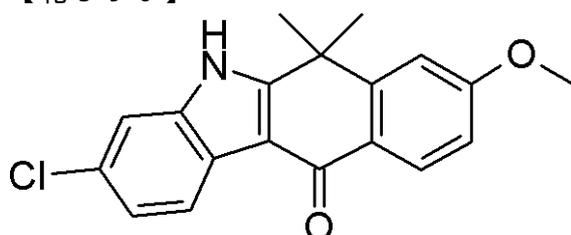
【0785】

[製造例582]

化合物S1-1

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

【化596】



40

化合物A3-1、A4の合成法と同様の条件で、化合物A2、(3-クロロフェニル)-ヒドラジン塩酸塩より、標題化合物を粗生成物として得た。

50

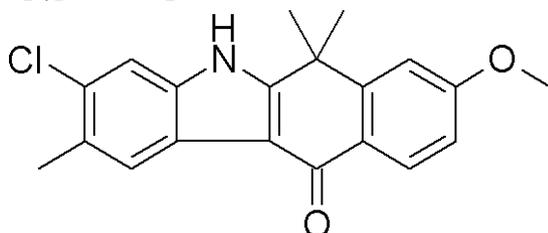
【 0 7 8 6 】

[製造例 5 8 3]

化合物 S 1 - 2

3 - クロロ - 8 - メトキシ - 2 , 6 , 6 - トリメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b]
カルバゾール - 1 1 - オン

【 化 5 9 7 】



10

7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフトレン - 2 - オン (化合物 A 2 , 9 9 . 1 m g , 0 . 4 8 5 m m o l) および (3 - クロロ - 4 - メチル - フェニル) ヒドラジン塩酸塩 (1 0 0 . 4 m g , 1 . 1 等量) を T F A (1 m L) に溶解し、窒素雰囲気下、80 にて10分間マイクロ波を照射した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣を T H F (2 m L) および水 (0 . 2 m L) に溶解し、D D Q (1 2 5 . 7 m g , 1 . 1 等量) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液にヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒を加え、乾式シリカゲルカラムにて原点成分を除去し、溶出液を減圧濃縮して得られた残渣を薄層クロマトグラフィ (メタノール / ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (1 9 . 4 m g , 1 2 %) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 2 . 2 (1 H , s) , 8 . 1 5 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 8 . 1 2 (1 H , s) , 7 . 5 2 (1 H , s) , 7 . 3 2 (1 H , s) , 7 . 0 7 (1 H , d d , J = 2 . 4 , 8 . 8 H z) , 3 . 9 0 (3 H , s) , 2 . 4 5 (3 H , s) , 1 . 7 3 (6 H , s) 、

L C M S : m / z 3 4 0 [M + H] ⁺

30

H P L C 保持時間 : 2 . 8 0 分 (分析条件 F)

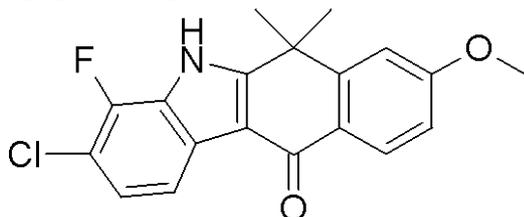
【 0 7 8 7 】

[製造例 5 8 4]

化合物 S 1 - 3

3 - クロロ - 4 - フルオロ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベン
ゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【 化 5 9 8 】



40

化合物 A 3 - 1 の合成法と同様の手法にて、化合物 A 2 と (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - ヒドラジンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m / z 3 4 4 , 3 4 6 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 2 . 6 8 分 (分析条件 S)

50

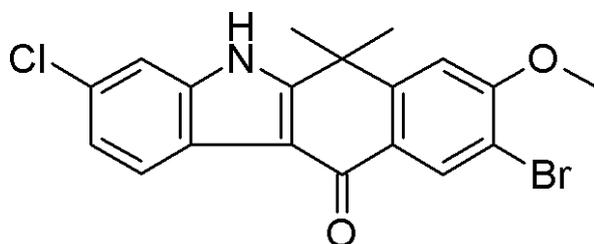
【0788】

[製造例585]

化合物S1-4

9-プロモ-3-クロロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化599】



10

6-プロモ-7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン(化合物E1、0.2g、0.71mmol)および3-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩(0.17g、1.3当量)を酢酸(0.5mL)に溶解し、窒素雰囲気下、90℃にて8時間撹拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣を10%含水THF(3mL)に溶解し、室温にてDDQ(227mg、3等量)を加え、室温にて2時間撹拌した。反応液にTHF/ジエチルエーテル1:1の混合液を加え、0.5N水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ソーダにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をヘキサン/ジエチルエーテル1:1の混合液にて洗浄し、標題化合物(褐色粉末、86mg)を得た。

20

LCMS: m/z 404, 406, 408 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.02分(分析条件C)

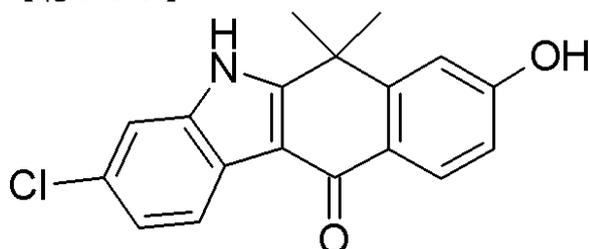
【0789】

[製造例586]

化合物S2-1

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

【化600】



40

化合物A6の合成法と同様の条件で、化合物S1-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 312 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 4.18分(分析条件H)

【0790】

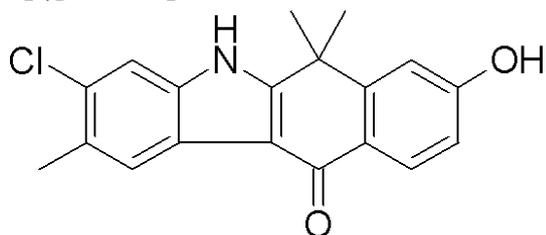
[製造例587]

50

化合物 S 2 - 2

3 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - 2 , 6 , 6 - トリメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b]
カルバゾール - 1 1 - オン

【化 6 0 1】



10

3 - クロロ - 8 - メトキシ - 2 , 6 , 6 - トリメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b]
カルバゾール - 1 1 - オン (化合物 S 1 - 2 , 1 8 . 9 m g , 0 . 0 5 5 6 m m o l) お
よび塩化ピリジニウム (2 2 0 m g , 3 4 等量) を 1 8 5 にて 2 . 5 時間攪拌した。放
冷後、水および酢酸エチルを加え、有機層を水および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネ
シウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮により、粗生成物として、標題化合物を得た。

【 0 7 9 1 】

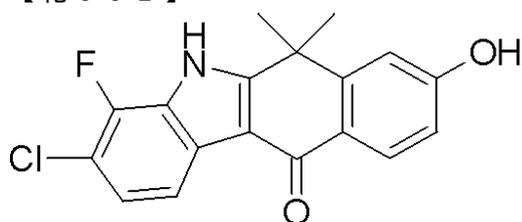
[製造例 5 8 8]

20

化合物 S 2 - 3

3 - クロロ - 4 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベ
ンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化 6 0 2】



30

3 - クロロ - 4 - フルオロ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベン
ゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン (化合物 S 1 - 3 , 2 2 0 . 0 m g , 0 . 6 4 0
m m o l) と塩化ピリジニウム (8 0 0 m g , 6 . 9 2 2 m m o l) を混合し、1 6 0
に加熱して 2 0 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出してきた黒色固体をろ過し、シ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1
3 9 . 4 m g , 6 6 %) を得た。

L C M S : m / z 3 3 0 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 2 . 6 0 分 (分析条件 F)

40

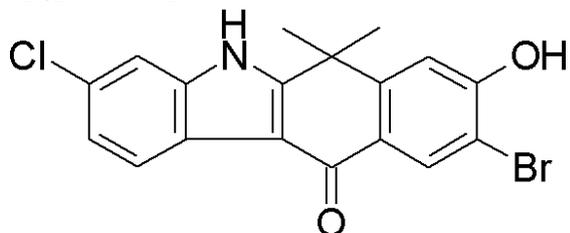
【 0 7 9 2 】

[製造例 5 8 9]

化合物 S 2 - 4

9 - プロモ - 3 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベン
ゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化603】



化合物A6と同様の条件で、化合物S1-4より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 390, 392, 394 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.75分 (分析条件C)

10

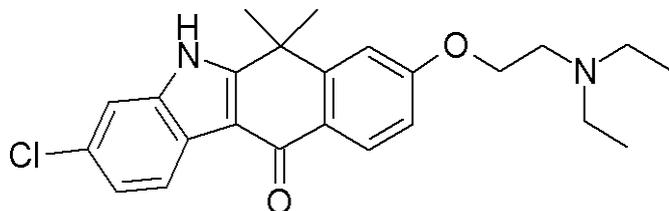
【0793】

[製造例590]

化合物S3

3-クロロ-8-(2-ジエチルアミノエトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン (CH₅263231-000)

【化604】



20

3-クロロ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(化合物S2-1、10mg, 0.03207mmol)をDMF(0.1mL)に溶解し、(2-クロロエチル)ジエチルアミン(5.5mg, 0.03207mmol)、炭酸セシウム(20.9mg, 0.06414mmol)を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(11.6mg, 76%)を得た。

LCMS: m/z 411 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 4.49分 (分析条件H)

30

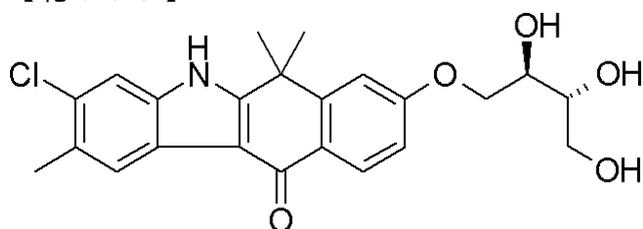
【0794】

[製造例591]

化合物S4

3-クロロ-2,6,6-トリメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化605】



50

化合物 S 2 - 2 の粗生成物をトリフェニルホスフィン (1 8 . 9 m g , 1 . 3 等量) および [(4 R , 5 R) - 5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イル] - メタノール (1 7 m g , 1 . 2 等量) の T H F 溶液 (0 . 2 m L) とともに、窒素雰囲気下 T H F (0 . 4 m L) に溶解し、D E A D (4 0 % トルエン溶液、0 . 0 0 3 1 m L , 1 . 2 等量) を加え、室温にて 4 0 分間および 4 0 にて 4 時間攪拌した。反応液にトリフェニルホスフィン (1 8 . 9 m g , 1 . 3 等量) および D E A D (4 0 % トルエン溶液、0 . 0 0 2 m L , 0 . 8 等量) を加え 4 0 にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水にて洗淨し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣を薄層クロマトグラフィ (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、8 - [(4 R , 5 R) - 5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 3 - クロロ - 2 , 6 , 6 - トリメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オンの粗精製物 (1 2 . 6 m g) を得た。

これを窒素雰囲気下 T H F (0 . 1 5 m L) およびメタノール (0 . 0 3 m L) に溶解し、0 . 5 M 硫酸 (0 . 0 5 m L) を加え、6 0 にて 3 時間攪拌した。放冷後、ジエチルエーテルを加え、炭酸水素ナトリウム (8 . 4 m g) および水を加えた。有機層を飽和食塩水にて洗淨した。水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層をあわせて硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた固体をジクロロメタンにて洗淨し、標題化合物 (白色固体、5 . 3 m g 、 2 2 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) : 1 2 . 1 8 (1 H , s) , 8 . 1 4 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 8 . 1 2 (1 H , s) , 7 . 5 2 (1 H , s) , 7 . 3 1 (1 H , d , J = 2 . 4 H z) , 7 . 0 6 (1 H , d d , J = 2 . 4 , 8 . 8 H z) , 4 . 7 8 (1 H , d , J = 5 . 9 H z) , 4 . 6 0 (1 H , d , J = 5 . 9 H z) , 4 . 5 2 (1 H , t , J = 5 . 4 H z) , 4 . 1 8 - 4 . 2 2 (1 H , m) , 4 . 0 2 - 4 . 0 6 (1 H , m) , 3 . 8 5 - 3 . 9 5 (1 H , m) , 3 . 5 0 - 3 . 6 0 (2 H , m) , 3 . 4 0 - 3 . 4 6 (1 H , m) , 2 . 4 5 (3 H , s) , 1 . 7 3 (3 H , s) 、

L C M S : m / z 4 3 0 [M + H] $^+$

H P L C 保持時間 : 2 . 2 7 分 (分析条件 F)

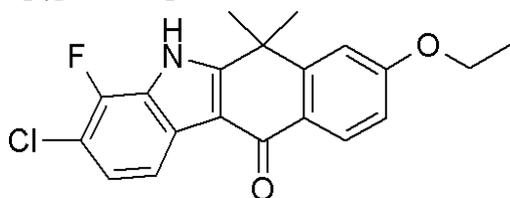
【 0 7 9 5 】

[製造例 5 9 2]

化合物 S 5

3 - クロロ - 8 - エトキシ - 4 - フルオロ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【 化 6 0 6 】



化合物 S 6 を合成する際の副生成物として、表題化合物を得た。

L C M S : m / z 3 5 8 [M + H] $^+$

H P L C 保持時間 : 3 . 1 6 分 (分析条件 F)

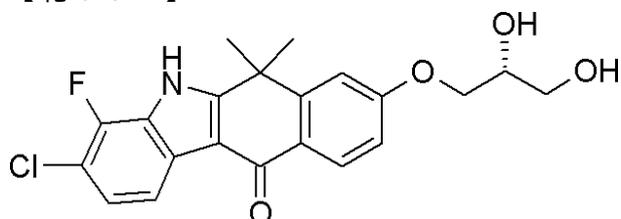
【0796】

[製造例593]

化合物S6

3 - クロロ - 8 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 4 - フルオロ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化607】



10

3 - クロロ - 4 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン (化合物 S 2 - 3 , 20.0 mg , 0.061 mmol) を THF (0.25 mL) に溶解し、 ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イル) - メタノール (9.8 μL , 0.079 mmol)、トリフェニルホスフィン (20.7 mg , 0.079 mmol)、アゾジカルボン酸ジエチル (35.9 μl , 0.079 mmol) を加え 40 °C で 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、中間体 3 - クロロ - 8 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 4 - フルオロ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オンを得た。これを THF (0.10 mL) および MeOH (0.08 mL) に溶解し、硫酸 (0.5 M , 0.045 mL) を加え、60 °C で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた黄色固体を塩化メチレン / ヘキサン溶媒で洗浄し、ろ過することで標題化合物 (4.3 mg , 18%) を得た。

20

30

LCMS: m/z 404 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.34 分 (分析条件 F)

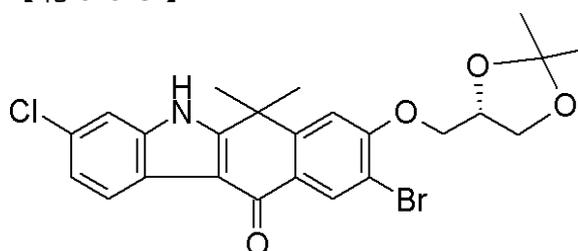
【0797】

[製造例594]

化合物S7-1

3 - クロロ - 9 - ブロモ - 8 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化608】



40

窒素雰囲気下、9 - ブロモ - 3 - クロロ - 8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 -

50

ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン (化合物 S 2 - 4、76 mg, 0.2 mmol) およびトリフェニルホスフィン (69 mg, 1.3 等量) に THF (2 mL) を加え、(S) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イル) - メタノール (35 mg, 1.3 等量) およびアゾジカルボン酸ジエチル トルエン溶液 2.19 規定 (118 μ L, 1.3 等量) を滴下し、50 で 2 時間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、食塩水にて洗浄し、硫酸ソーダにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ジクロロメタン) で精製し、得られた固体をジクロロメタンにて洗浄し、標題化合物 (褐色粉末、53 mg) を得た。

LCMS: m/z 504, 506, 508 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.17 分 (分析条件 C)

10

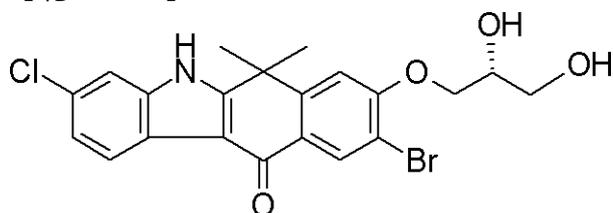
【0798】

[製造例 595]

化合物 S 7 - 2

9 - プロモ - 3 - クロロ - 8 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化 609】



20

3 - クロロ - 9 - プロモ - 8 - ((S) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン (化合物 S 7 - 1、56 mg, 0.11 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、1N 塩酸 (0.2 mL) を加え、50 で 2 時間攪拌した。放冷後反応液を減圧濃縮し、得られた残渣にメタノールを加え、析出した固体をろ取し、標題化合物 (白色粉末、26 mg) を得た。

LCMS: m/z 464, 466, 468 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.77 分 (分析条件 C)

30

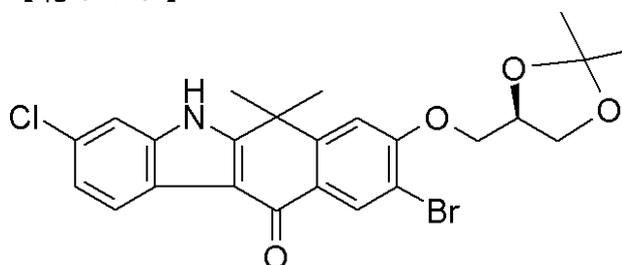
【0799】

[製造例 596]

化合物 S 7 - 3

3 - クロロ - 9 - プロモ - 8 - ((S) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化 610】



50

窒素雰囲気下、9-プロモ-3-クロロ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[*b*]カルバゾール-11-オン(化合物S 2-4、112 mg, 0.29 mmol)およびトリフェニルホスフィン(227 mg, 3等量)にTHF(2 mL)を加え、((*R*)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-メタノール(114 mg, 3等量)およびアゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 2.19規定(0.4 mL, 3等量)を滴下し、40℃で窒素雰囲気下12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ジクロロメタン)で精製し、標題化合物(白色粉末、100 mg)を得た。

LCMS: m/z 504, 506, 508 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.15分(分析条件C)

10

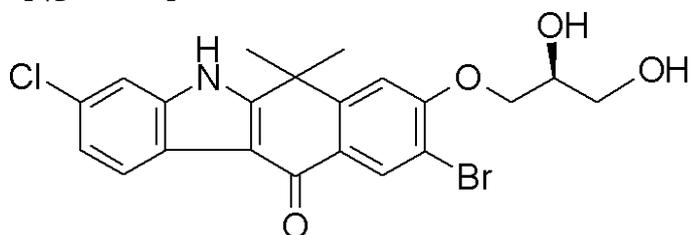
【0800】

[製造例597]

化合物S 7-4

9-プロモ-3-クロロ-8-((*S*)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[*b*]カルバゾール-11-オン

【化611】



20

化合物S 7-2と同様の条件で、化合物S 7-3より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 464, 466, 468 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.77分(分析条件C)

30

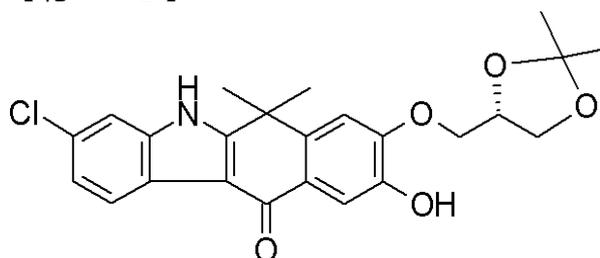
【0801】

[製造例598]

化合物S 8-1

9-ヒドロキシ-3-クロロ-8-((*S*)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[*b*]カルバゾール-11-オン

【化612】



40

9-プロモ-3-クロロ-8-((*S*)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[*b*]カルバゾール-11-オン(化合物S 7-1、30 mg, 0.06 mmol)を水・ジオキサン1:1の混合溶媒(0.5 mL)に溶解し、トリス(ベンジリデン アセトン 2パラジウ

50

△) クロロホルム錯体 (3 . 1 m g , 0 . 0 5 当量)、2 - ジ - t e r t - ブチルホスフィノ - 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルピフェニル (2 . 5 m g , 0 . 1 当量)、K O H (0 . 5 規定水溶液 1 8 0 μ L , 1 . 5 と当量) を加え、6 0 で 1 2 時間攪拌した。放冷後反応液を減圧濃縮し、得られた残渣 H P L C で精製することにより、標題化合物 (白色固体、4 . 6 m g) を得た。

L C M S : m / z 4 4 2 , 4 4 4 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 2 . 7 8 分 (分析条件 C)

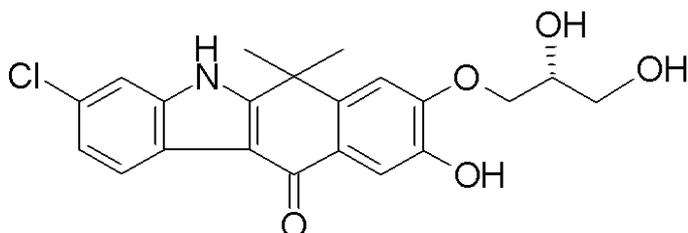
【 0 8 0 2 】

[製造例 5 9 9]

化合物 S 8 - 2

3 - クロロ - 8 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 9 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【 化 6 1 3 】



10

20

化合物 S 7 - 2 と同様の条件で、化合物 S 8 - 1 より、標題化合物を合成した。

L C M S : m / z 4 0 2 , 4 0 4 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 0 . 9 0 分 (分析条件 I)

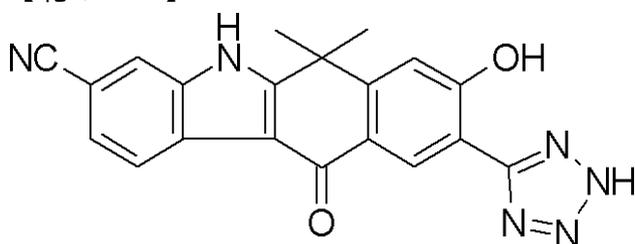
【 0 8 0 3 】

[製造例 6 0 0]

化合物 S 9 - 1

8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 9 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【 化 6 1 4 】



30

40

9 - プロモ - 3 - クロロ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン (化合物 S 1 - 4 , 1 5 0 m g , 0 . 3 7 m M o l) を N M P に溶解し、C u C N (1 0 0 m g , 3 当量) を加え、マイクロウェーブ照射下、2 1 0 で 1 . 5 時間攪拌した。放冷後反応液に水、および酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取し、溶媒を除去した。得られた残渣を D M F (1 m l) に溶解し、アジ化ソーダ (1 0 0 m g , 8 当量)、塩化アンモニウム (5 m g) を加え封管中 1 2 0 で 2 4 時間攪拌した。水を加え、不溶物を濾取し、H P L C で精製することにより、標題化合物 (6 . 5 m g) を得た。

L C M S : m / z 3 7 1 [M + H] ⁺

50

HPLC 保持時間： 2.22分 (分析条件C)

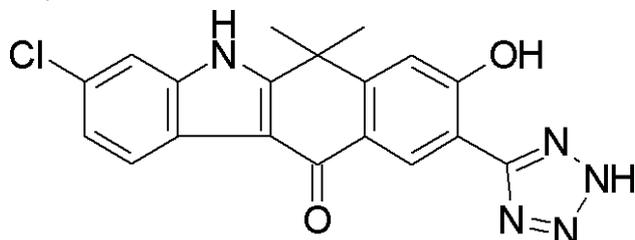
【0804】

[製造例601]

化合物S9-2

3-クロロ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-9-(1H-テトラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化615】



10

化合物S9-1を合成する際の合成中間体として、標題化合物を得た。

LCMS: m/z 380、382 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 2.38分 (分析条件C)

20

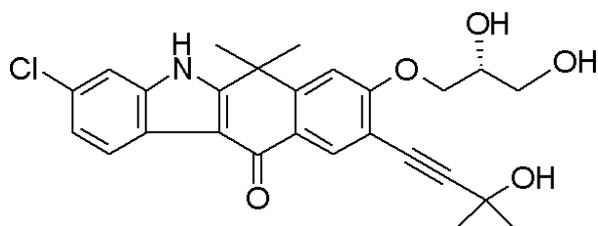
【0805】

[製造例602]

化合物S10

3-クロロ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-9-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化616】



30

9-プロモ-3-クロロ-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(化合物S7-1、50mg、0.1 mmol)、ビス(アセトニトリル)パラジウム(II)ジクロリド(2.6mg、0.01等量)、炭酸セシウム(195mg、6当量)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,4,6-トリスプロピルピフェニル(14.3mg、0.03当量)の混合物にアセトニトリル(2mL)を加え、80℃で12時間撹拌した。減圧濃縮して得られたタール状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、3-クロロ-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-9-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(褐色粉末、105mg)を得た。

40

得られた3-クロロ-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-9-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(20mg、0.0

50

4 mmol) をメタノール (3 mL) に溶解し、1 N塩酸 (1 mL) を加え、室温で 12 時間攪拌した。放冷後反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を塩化メチレンで洗浄することにより、標題化合物 (薄黄色粉末、5.2 mg) を得た。

LCMS: m/z 468, 470 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.70 分 (分析条件 C)

【0806】

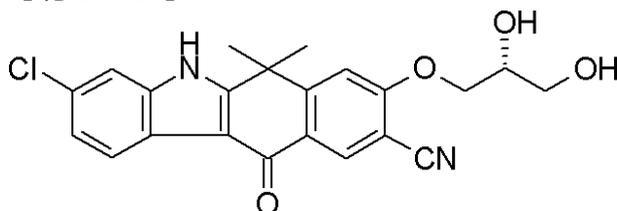
[製造例 603]

化合物 S11-1

3-クロロ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-カルボニトリル

10

【化 617】



20

3-クロロ-9-ブromo-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン (化合物 S7-2、17 mg、37 μmol) を DMA に溶解し、CuCN (17 mg、5 当量) を加え、マイクロウェーブ照射下、220 °C で 2 時間攪拌した。放冷後反応液に酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取り、溶媒を除去し、得られた残渣を HPLC で精製することにより、標題化合物 (4 mg) を得た。

LCMS: m/z 409, 411 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.65 分 (分析条件 C)

30

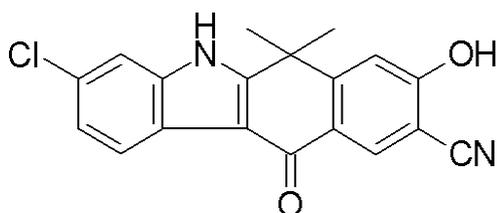
【0807】

[製造例 604]

化合物 S11-2

3-クロロ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-カルボニトリル

【化 618】



40

化合物 S11-1 合成の副生成物として、標題化合物を得た。

LCMS: m/z 337, 339 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.35 分 (分析条件 C)

【0808】

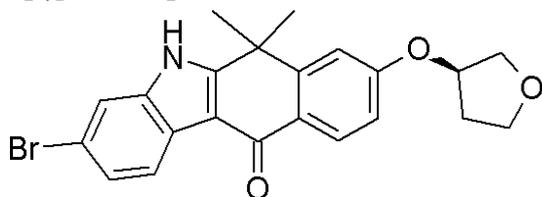
[製造例 605]

50

化合物 T 1 - 1

3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - [(R) - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) オキシ] - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化 6 1 9】



10

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 A 5 - 1 と (S) - テトラヒドロ - フラン - 3 - オールより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 426 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.08 分 (分析条件 D)

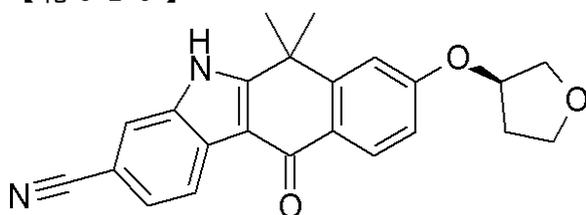
【0809】

[製造例 606]

化合物 T 1 - 2

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

【化 6 2 0】



30

化合物 A 5 - 2 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 373 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.98 分 (分析条件 A)

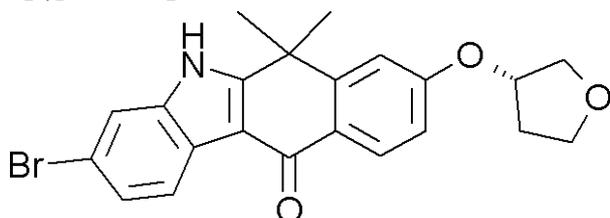
【0810】

[製造例 607]

化合物 T 2 - 1

3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - [(S) - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) オキシ] - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化 6 2 1】



40

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 A 5 - 1 と (R) - テトラヒドロ - フラン - 3 - オールより、標題化合物を合成した。

50

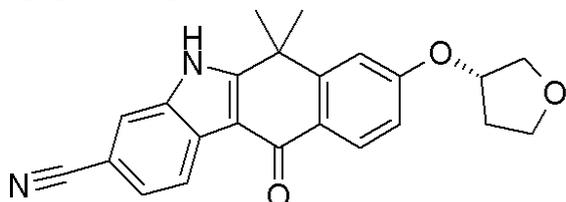
LCMS: m/z 426 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 6.12分 (分析条件H)

【0811】

[製造例608]

化合物T2-2

6,6-ジメチル-11-オキソ-8-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル
 【化622】



10

化合物A5-2の合成法と同様の手法で、化合物T2-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 373 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 2.00分 (分析条件D)

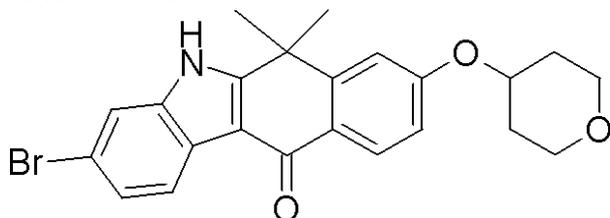
20

【0812】

[製造例609]

化合物T3-1

3-ブromo-6,6-ジメチル-8-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン
 【化623】



30

化合物A7-1の合成法と同様の手法で、化合物A5-1とテトラヒドロピラン-4-オールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 440 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 8.07分 (分析条件H)

40

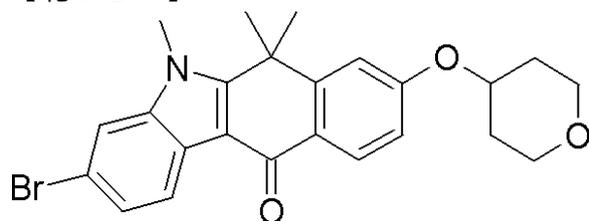
【0813】

[製造例610]

化合物T3-2

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

【化624】



化合物 A 1 0 - 2 の合成法と同様の手法で、化合物 T 3 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 454 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 6.88分 (分析条件H)

10

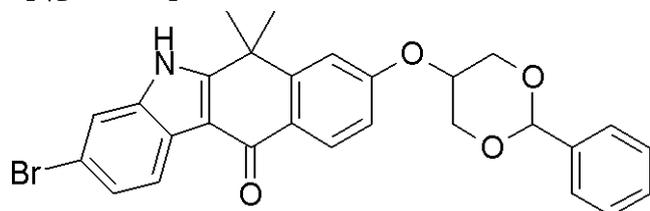
【0814】

[製造例611]

化合物 T 4 - 1

3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (2 - フェニル - [1 , 3] ジオキサン - 5 - イル
オキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化625】



20

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 A 5 - 1 と 5 - フェニル - [1 , 3] ジオキサン - 2 - オールより標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 518 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.68分 (分析条件D)

30

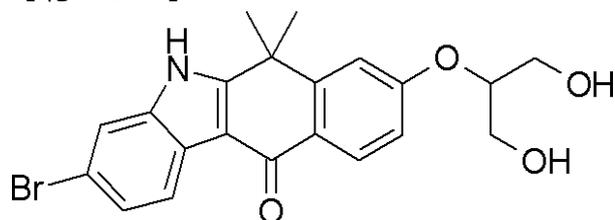
【0815】

[製造例612]

化合物 T 4 - 2

3 - プロモ - 8 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エトキシ) - 6 , 6 - ジメ
チル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化626】



40

化合物 A 7 - 1 3 - 2 の合成法と同様の手法で、化合物 T 4 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 430 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 4.64分 (分析条件H)

50

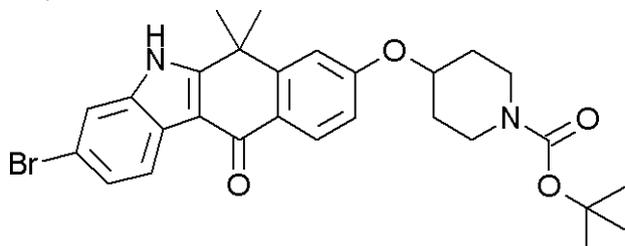
【0816】

[製造例613]

化合物T5-1

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

【化627】



10

化合物A7-1の合成法と同様の手法で、化合物A5-1と4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 539 [M+H]⁺

20

HPLC保持時間: 2.72分 (分析条件D)

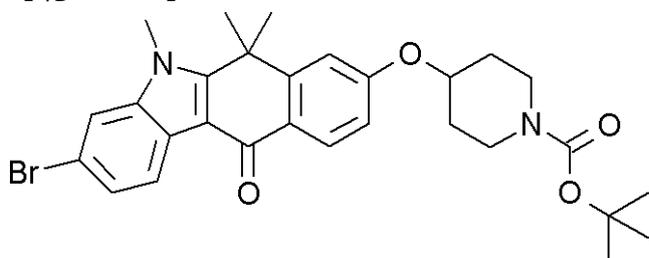
【0817】

[製造例614]

化合物T5-2

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

【化628】



30

化合物A10-1の合成法と同様の手法で、化合物T5-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 553 [M+H]⁺

40

HPLC保持時間: 2.93分 (分析条件D)

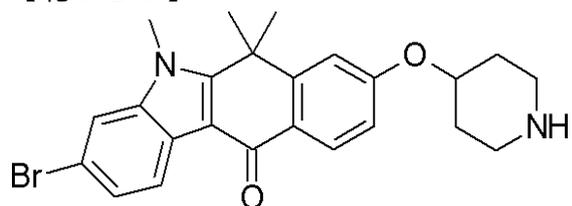
【0818】

[製造例615]

化合物T5-3

3-ブromo-5,6,6-トリメチル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 6 2 9】



化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 5 - 2 より、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 453 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.98 分 (分析条件 D)

10

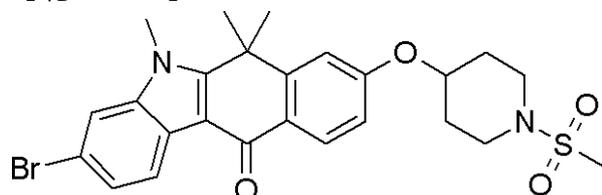
【0819】

[製造例 616]

化合物 T 5 - 4

3 - プロモ - 8 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 , 6 , 6
- トリメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化 6 3 0】



化合物 A 9 - 7 の合成法と同様の手法で、化合物 T 5 - 3 とメタンスルホニルクロリドより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 531 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.38 分 (分析条件 D)

20

30

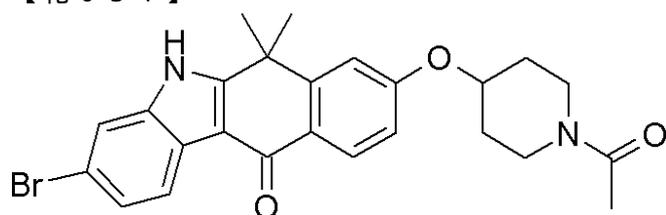
【0820】

[製造例 617]

化合物 T 5 - 5

8 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル -
5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化 6 3 1】



化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 5 - 3 と無水酢酸より、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 482 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.10 分 (分析条件 D)

40

50

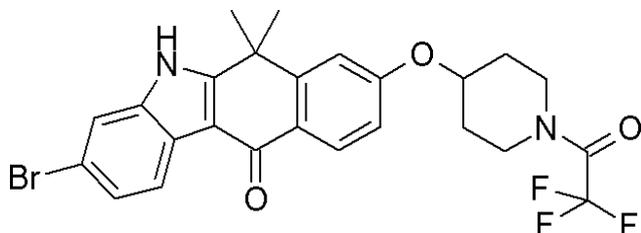
【 0 8 2 1 】

[製造例 6 1 8]

化合物 T 6 - 1

3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチル) -
ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 -
オン

【 化 6 3 2 】



10

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 6 - 2 と無水トリフルオロ酢酸より、
 標題化合物を合成した。

LCMS : m / z 535 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 5 3 分 (分析条件 D)

20

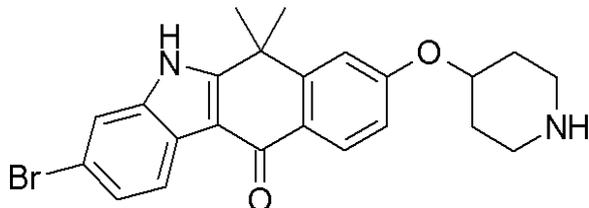
【 0 8 2 2 】

[製造例 6 1 9]

化合物 T 6 - 2

3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 , 6 - ジヒド
ロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【 化 6 3 3 】



30

3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチル) -
 ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 -
 オン (化合物 T 6 - 1 、 2 8 . 0 m g , 5 2 . 3 μ m o l) を T H F (1 . 0 0 m L)
) とメタノール (0 . 5 0 m L) に溶解し、水酸化カリウム水溶液 (1 . 0 0 m L , 2
 0 w t %) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、クロロホルムとメタノール
 の混合溶液で抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して 3 - プロモ - 6
 , 6 - ジメチル - 8 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b]
 カルバゾール - 1 1 - オンを粗生成物として得た。

40

LCMS : m / z 439 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1 . 8 3 分 (分析条件 D)

【 0 8 2 3 】

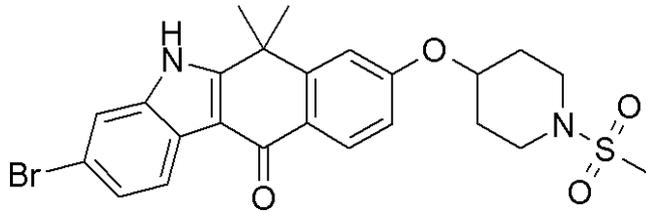
[製造例 6 2 0]

化合物 T 6 - 3

3 - プロモ - 8 - (1 - メタンシルホニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 6 , 6 - ジ
メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

50

【化634】



化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 6 - 2 とメシルクロライドより、標題化合物を合成した。 10

LCMS : m/z 517 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.23 分 (分析条件 D)

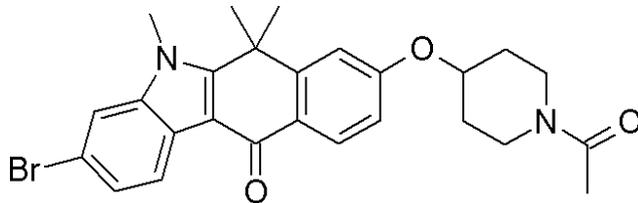
【0824】

[製造例 621]

化合物 T 6 - 4

8 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - ブロモ - 5, 6, 6 - トリメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化635】



20

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 6 - 2 と無水酢酸より、標題化合物を合成した。 30

LCMS : m/z 496 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.27 分 (分析条件 D)

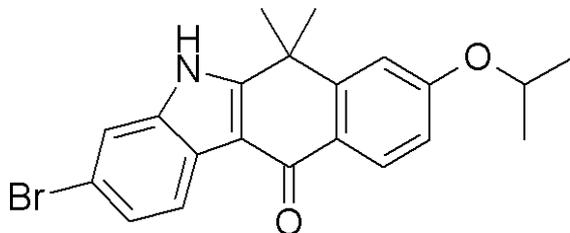
【0825】

[製造例 622]

化合物 T 7 - 1

3 - ブロモ - 8 - イソプロポキシ - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化636】



40

化合物 T 4 - 1 の合成の際の副生成物として、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 398 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.18 分 (分析条件 F)

50

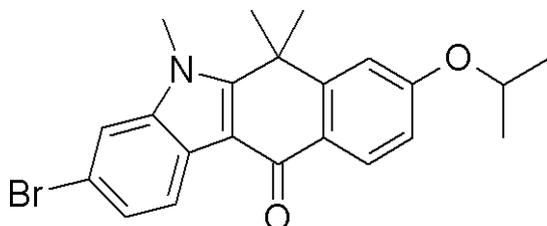
【 0 8 2 6 】

[製造例 6 2 3]

化合物 T 7 - 2

3 - ブロモ - 8 - イソプロポキシ - 5 , 6 , 6 - トリメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ[b] カルバゾール - 1 1 - オン

【 化 6 3 7 】



10

化合物 A 1 0 - 2 の合成法と同様の手法で、化合物 T 7 - 1 より、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 413 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.70 分 (分析条件 D)

20

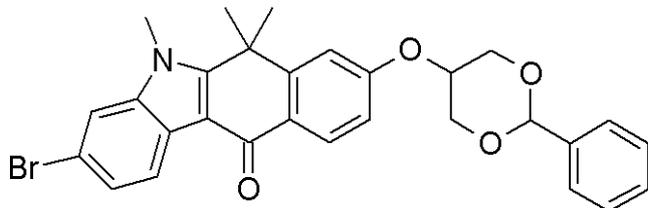
【 0 8 2 7 】

[製造例 6 2 4]

化合物 T 8 - 1

3 - ブロモ - 5 , 6 , 6 - トリメチル - 8 - (2 - フェニル - [1 , 3] ジオキサン - 5- イルオキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【 化 6 3 8 】



30

化合物 A 1 0 - 2 の合成法と同様の手法で、化合物 T 4 - 1 より、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 532 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.90 分 (分析条件 D)

40

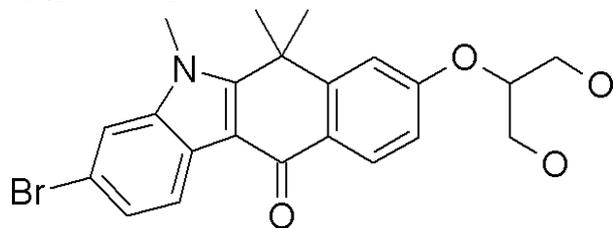
【 0 8 2 8 】

[製造例 6 2 5]

化合物 T 8 - 2

3 - ブロモ - 8 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エトキシ) - 5 , 6 , 6 -トリメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化639】



化合物 A 7 - 1 3 - 2 の合成法と同様の手法で、化合物 T 4 - 1 より、標題化合物を合成した。 10

LCMS: m/z 444 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.90分 (分析条件D)

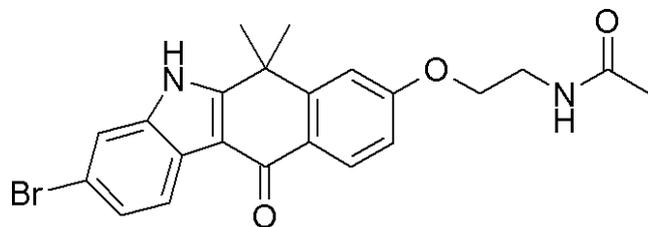
【0829】

[製造例626]

化合物 T 9

N - [2 - (3 - ブロモ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H
- ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - エチル] - アセトアミド

【化640】



20

化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の手法で、化合物 A 5 - 1 と (N - (2 - クロロ - エチル) - アセトアミドより、標題化合物を合成した。 30

LCMS: m/z 441 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.92分 (分析条件D)

【0830】

[製造例627]

化合物 T 1 0

3 - ブロモ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (オキシタン - 3 - イルオキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ
ロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化641】



40

化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の手法で、化合物 A 5 - 1 とトルエン - 4 - スルホン酸 オキシタン - 3 - イル エステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 412 [M+H]⁺

50

HPLC 保持時間： 2.17分 (分析条件D)

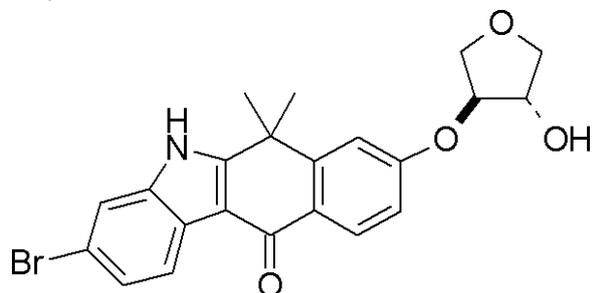
【0831】

[製造例628]

化合物T11

3-プロモ-8-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化642】



10

窒素雰囲気下、テトラヒドロ-フロ[3,4-d][1,3,2]ジオキサチオール 2,2-ジオキシド (71.5 mg, 0.420 mmol) を DMF (1.40 mL) に溶解し、3-プロモ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン (化合物A5-1、50.0 mg, 0.140 mmol)、炭酸セシウム (228 mg, 0.700 mmol) を加え 80 で 15 時間攪拌した。続いて、硫酸 (0.10 mL, 18 M)、THF (3.00 mL) および水 (0.50 mL) を加え室温で 24 時間、60 で 24 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をジクロロメタンにて洗浄した後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/THF) で精製し、目的物 (44.7 mg, 72%) を得た。

20

LCMS: m/z 442 [M+H]⁺

30

HPLC 保持時間： 1.98分 (分析条件D)

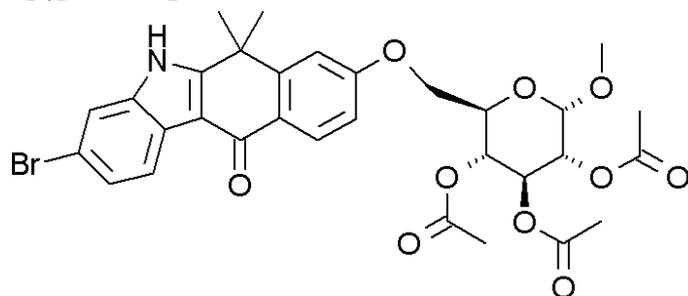
【0832】

[製造例629]

化合物T12-1

酢酸 (2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 4,5-ジアセトキシ-6-(3-プロモ-6,6-ジメチル-11-オキシ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシメチル)-2-メトキシ-テトラヒドロ-ピラン-3-イル エステル

【化643】



40

50

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 A 5 - 1 とメチル 2, 3, 4 - トリ - O - アセチル - D - グルコピラノシドより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 658 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.38 分 (分析条件 D)

【0833】

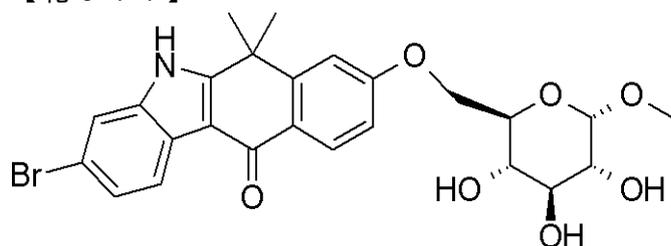
[製造例 630]

化合物 T 12 - 2

3 - プロモ - 6, 6 - ジメチル - 8 - ((2R, 3S, 4S, 5R, 6S) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - メトキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメトキシ) - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

10

【化 6 4 4】



20

窒素雰囲気下、酢酸 (2S, 3R, 4S, 5R, 6R) - 4, 5 - ジアセトキシ - 6 - (3 - プロモ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシメチル) - 2 - メトキシ - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル エステル (化合物 T 12 - 1, 34.0 mg, 51.63 μmol) にアンモニアのメタノール溶液 (2.50 mL, 2 M) を加え室温で 21 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、目的物 (25.7 mg, 94%) を得た。

LCMS: m/z 532 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.42 分 (分析条件 D)

30

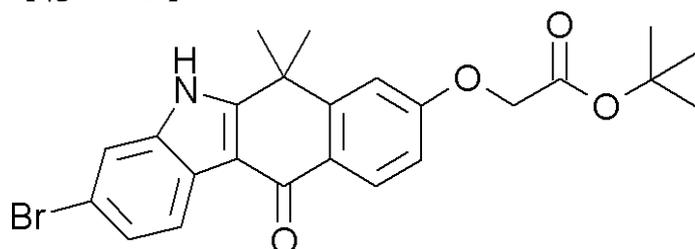
【0834】

[製造例 631]

化合物 T 13 - 1

(3 - プロモ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - 酢酸 tert - ブチル エステル

【化 6 4 5】



40

化合物 A 7 - 17 の合成法と同様の手法で、化合物 A 5 - 1 とプロモ - 酢酸 tert - ブチル エステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 470 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.53 分 (分析条件 D)

50

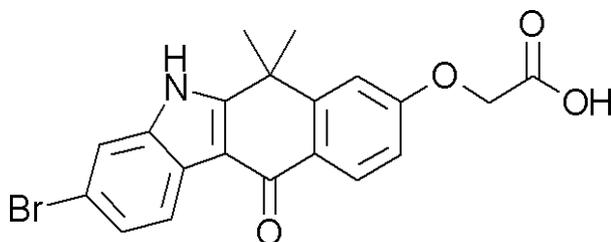
【0835】

[製造例632]

化合物T13-2

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

【化646】



10

化合物A8-1の合成法と同様の手法で、化合物T13-1より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 414 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.50分 (分析条件D)

20

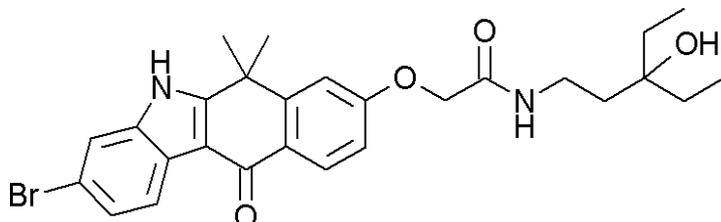
【0836】

[製造例633]

化合物T13-3

2-(3-プロモ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベン
ゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-N-(3-エチル-3-ヒドロキシ-ペンチ
ル)-アセトアミド

【化647】



30

窒素雰囲気下、(3-アジド-1,1-ジエチル-プロポキシ)-トリメチル-シラン(16.6mg, 72.42μmol)をトルエン(0.48mL)に溶解し、3-プロモ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-酢酸(20.0mg, 48.28μmol)とモレキュラーシーブス4を加え室温で5分間攪拌した後、トリメチルホスフィン(10.2μL, 96.56μmol)を加え80で22時間攪拌した。反応液を塩酸(1M)に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン)で精製し、目的物(0.7mg, 3%)を得た。

40

LCMS: m/z 527 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.93分 (分析条件D)

【0837】

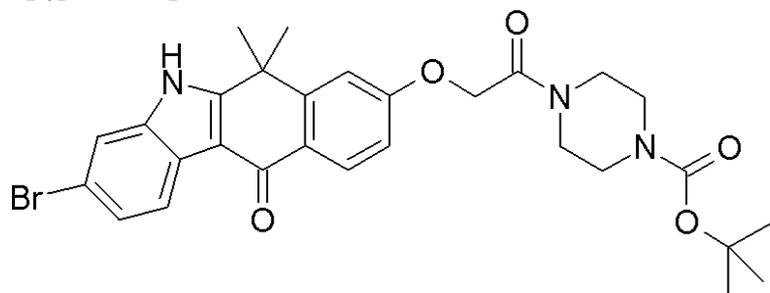
[製造例634]

50

化合物 T 1 3 - 4

4 - [2 - (3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H
- ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - アセチル] - ピペラジン - 1 - カルボ
ン酸 tert - ブチル エステル

【化 6 4 8】



10

化合物 A 9 - 1 0 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 3 - 2 と 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 582 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.32 分 (分析条件 D)

20

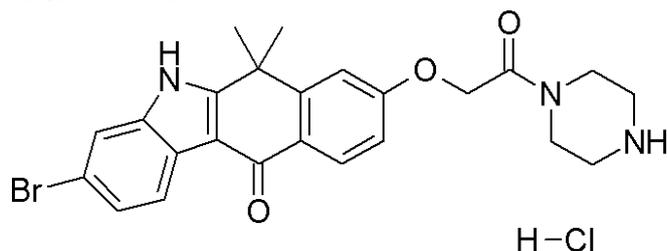
【0838】

[製造例 635]

化合物 T 1 3 - 5

3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (2 - オキソ - 2 - ピペラジン - 1 - イル - エトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン 塩酸塩

【化 6 4 9】



30

化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 3 - 4 より 標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 482 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.75 分 (分析条件 D)

【0839】

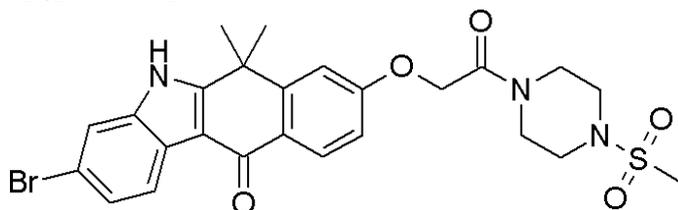
[製造例 636]

化合物 T 1 3 - 6

3 - プロモ - 8 - [2 - (4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ
- エトキシ] - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1
- オン

40

【化650】



化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 3 - 5 とメタンスルホニルクロリドより、
 10
 標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 560 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.00分 (分析条件 D)

【0840】

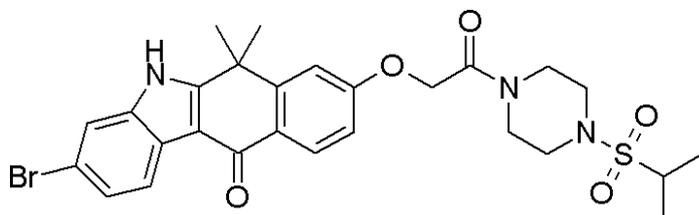
[製造例 637]

化合物 T 1 3 - 7

3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - { 2 - オキソ - 2 - [4 - (プロパン - 2 - スルホ
 ニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エトキシ } - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバ
 ザール - 1 1 - オン

20

【化651】



化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 3 - 5 と塩化イソプロピルスルホニルより、
 30
 標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 588 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.47分 (分析条件 D)

【0841】

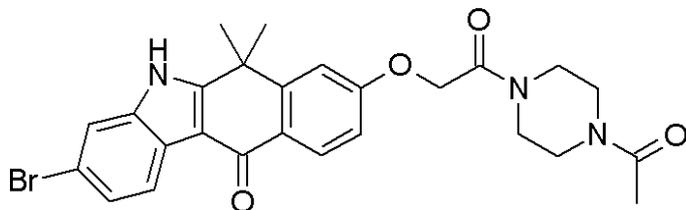
[製造例 638]

化合物 T 1 3 - 8

8 - [2 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エトキシ] - 3 - プ
 ロモ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバザール - 1 1 - オン

40

【化652】



化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 3 - 5 と無水酢酸より、
 50
 標題化合物を合成した。

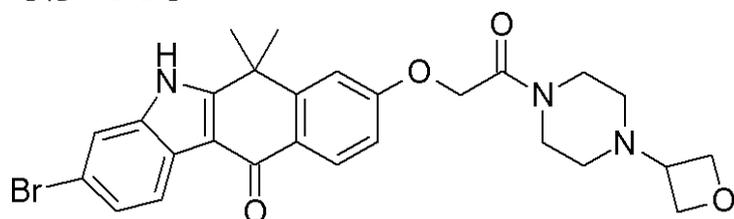
LCMS: m/z 524 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 1.85分 (分析条件D)

【0842】

[製造例639]
 化合物T13-9

3-プロモ-6,6-ジメチル-8-[2-(4-オキサタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エトキシ]-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化653】



10

化合物B3-32の合成法と同様の手法で、化合物T13-5と3-オキサノンより、
 標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 538 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 1.88分 (分析条件D)

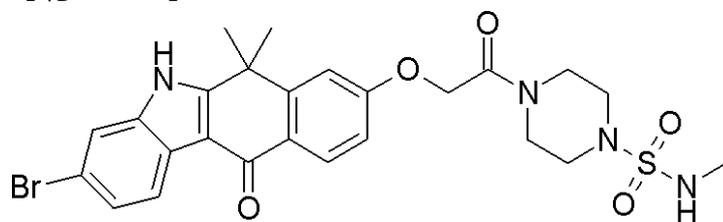
20

【0843】

[製造例640]
 化合物T13-10

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

【化654】



30

化合物A9-1の合成法と同様の手法で、化合物T13-5と2-オキソ-オキサゾリジン-3-スルホン酸 メチルアミドより、
 標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 575 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 2.29分 (分析条件A)

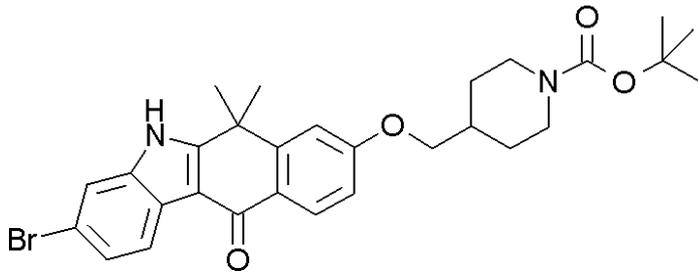
40

【0844】

[製造例641]
 化合物T14-1

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

【化655】



10

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 A 5 - 1 と 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 553 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.80 分 (分析条件 D)

【0845】

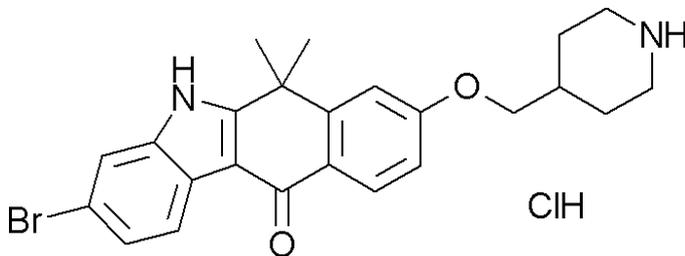
[製造例 642]

化合物 T 1 4 - 2

3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン 塩酸塩

20

【化656】



30

化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 4 - 1 より、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 454 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.90 分 (分析条件 D)

【0846】

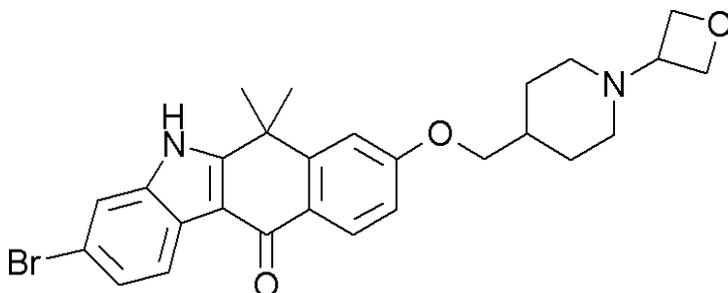
[製造例 643]

化合物 T 1 4 - 3

3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (1 - オキサタン - 3 - イル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

40

【化657】



50

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 4 - 2 と 3 - オキセタノンより、
 標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) : 9.24 (1 H, s),
 8.37 (1 H, d, 8.8 Hz), 8.30 (1 H, d, 8.3 Hz), 7.57 (1 H, d, 1.5 Hz), 7.41 (1 H, dd, 8.3, 1.5 Hz), 7.08 (1 H, d, 2.4 Hz), 6.98 (1 H, dd, 8.8, 2.4 Hz) 4.60 - 4.95 (7 H, m), 3.93 (2 H, d, 5.9 Hz), 3.50 (1 H, m), 2.83 (2 H, d, 11.2 Hz), 1.89 (4 H, m), 1.78 (6 H, s)、
 LCMS: m/z 509 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 2.10分 (分析条件 A)

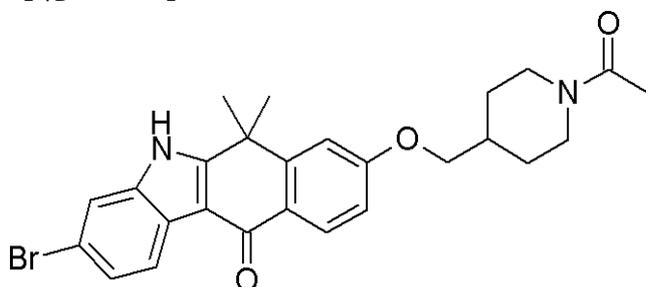
【0847】

[製造例 644]

化合物 T 1 4 - 4

8 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 3 - プロモ - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化 6 5 8】



20

30

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 4 - 2 と無水酢酸より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 495 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 2.53分 (分析条件 A)

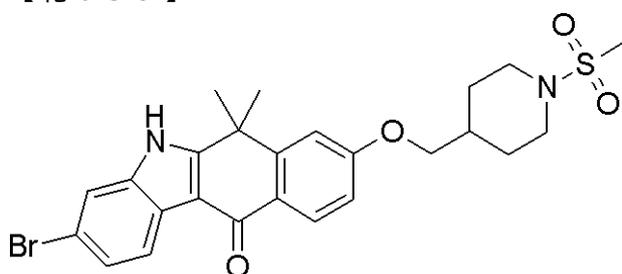
【0848】

[製造例 645]

化合物 T 1 4 - 5

3 - プロモ - 8 - (1 - メタンシルホニル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化 6 5 9】



40

50

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 4 - 2 とメタンスルホニルクロリドより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 531 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.30 分 (分析条件 D)

【0849】

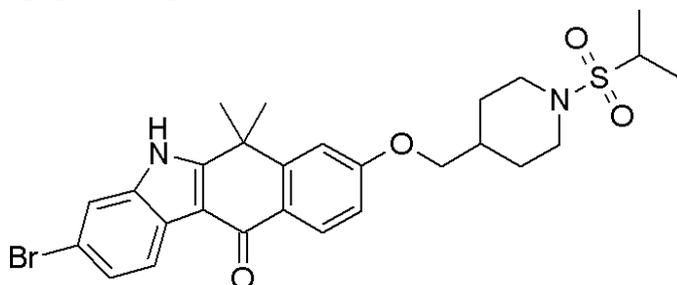
[製造例 646]

化合物 T 1 4 - 6

3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - [1 - (プロパン - 2 - スルホニル) - ピペリジン

- 4 - イルメトキシ] - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化 6 6 0】



10

20

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 4 - 2 と塩化イソプロピルスルホニルより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 559 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.58 分 (分析条件 D)

【0850】

[製造例 647]

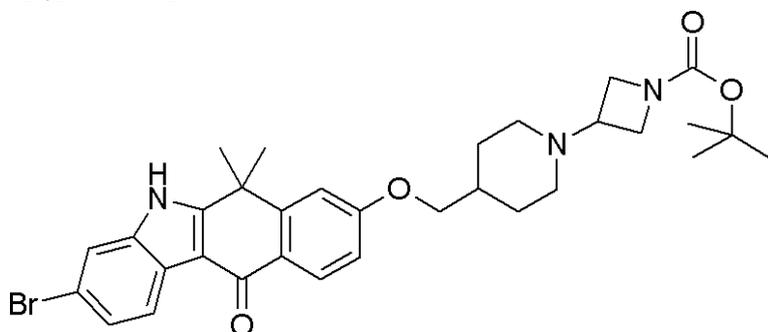
化合物 T 1 4 - 7

3 - [4 - (3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキシ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H

- ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシメチル) - ピペリジン - 1 - イル - アゼ

チジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステル

【化 6 6 1】



30

40

化合物 B 3 - 3 2 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 4 - 2 と 3 - オキシ - アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステルより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 608 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.29 分 (分析条件 A)

【0851】

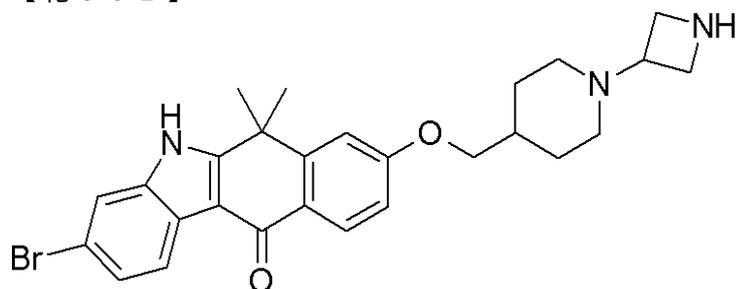
50

[製造例 6 4 8]

化合物 T 1 4 - 8

8 - (1 - アゼチジン - 3 - イル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - 3 - プロモ - 6 ,
6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化 6 6 2】



10

化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 4 - 7 より、標題化合物を合成した。

LCMS : m / z 508 [M + H] +

HPLC 保持時間 : 1.90 分 (分析条件 A)

20

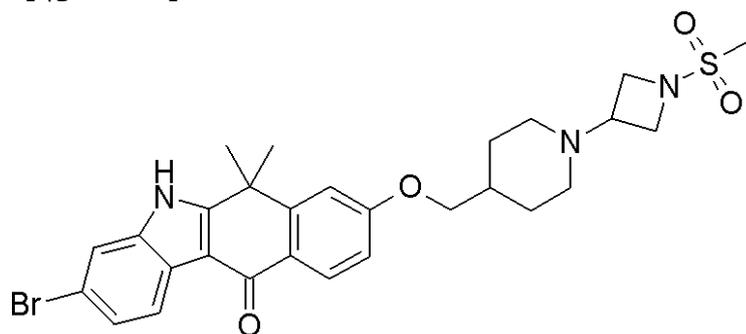
【 0 8 5 2 】

[製造例 6 4 9]

化合物 T 1 4 - 9

3 - プロモ - 8 - [1 - (1 - メタンシルホニル - アゼチジン - 3 - イル) - ピペリジン
- 4 - イルメトキシ] - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化 6 6 3】



30

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 4 - 8 とメシルクロライドより、標題化合物を合成した。

LCMS : m / z 586 [M + H] +

HPLC 保持時間 : 2.06 分 (分析条件 A)

40

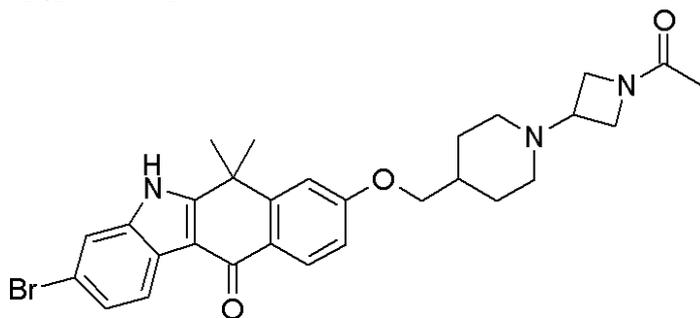
【 0 8 5 3 】

[製造例 6 5 0]

化合物 T 1 4 - 1 0

8 - [1 - (1 - アセチル - アゼチジン - 3 - イル) - ピペリジン - 4 - イルメトキシ]
- 3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1
- オン

【化664】



10

化合物A9-1の合成法と同様の手法で、化合物T14-8と無水酢酸より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 550 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.53分 (分析条件A)

【0854】

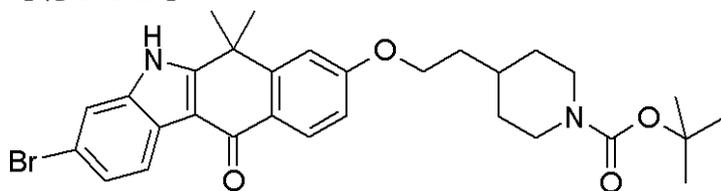
[製造例651]

化合物T15-1

4-[2-(3-プロモ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-エチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

20

【化665】



30

化合物A7-1の合成法と同様の手法で、化合物A5-1とN-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジンエタノールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 567 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.29分 (分析条件D)

【0855】

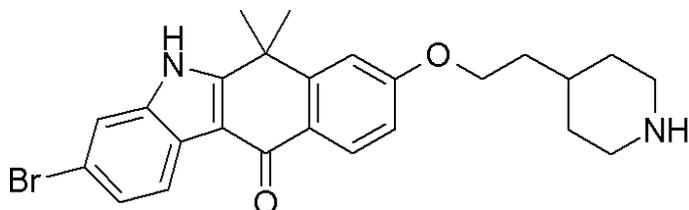
[製造例652]

化合物T15-2

3-プロモ-6,6-ジメチル-8-(2-ピペリジン-4-イル-エトキシ)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

40

【化666】



化合物A8-1の合成法と同様の手法で、化合物T15-1より、標題化合物を合成した

50

。 LCMS : m/z 467 [M+H]⁺
HPLC 保持時間 : 1.95分 (分析条件D)

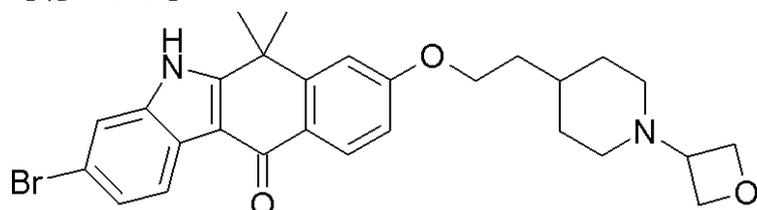
【0856】

[製造例653]

化合物T15-3

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

【化667】



10

化合物B3-32の合成法と同様の手法で、化合物T15-2と3-オキセタノンより、
標題化合物を合成した。

20

LCMS : m/z 523 [M+H]⁺
HPLC 保持時間 : 2.28分 (分析条件D)

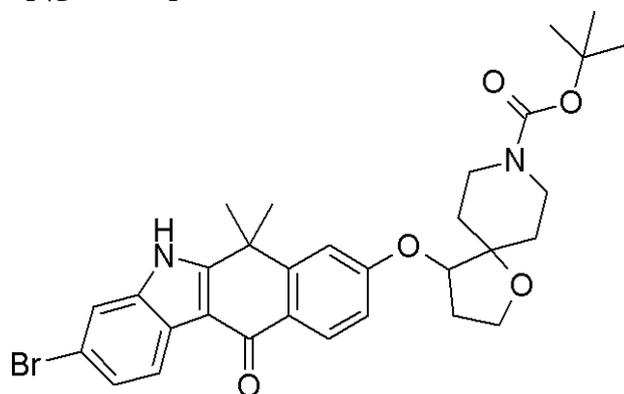
【0857】

[製造例654]

化合物T16-1

4-(3-ブロモ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-1-オキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル エステル

【化668】



30

40

化合物A7-1の合成法と同様の手法で、化合物A5-1と3-ヒドロキシ-1-オキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル エステルより、
標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 595 [M+H]⁺
HPLC 保持時間 : 3.08分 (分析条件A)

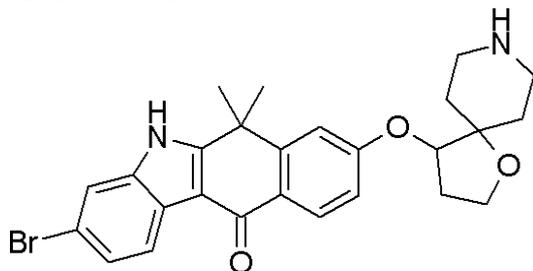
【0858】

[製造例655]

50

化合物 T 1 6 - 2

3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (1 - オキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカ - 4 - イルオキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン
【化 6 6 9】



10

化合物 A 8 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 6 - 1 より、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 496 [M+H]⁺

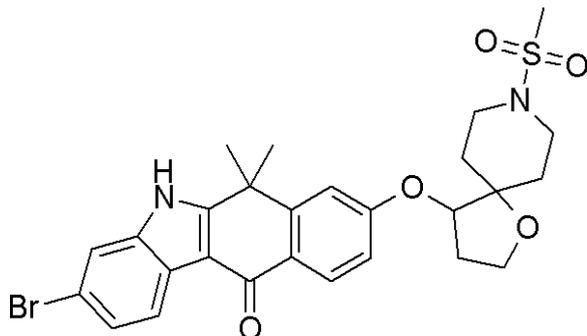
HPLC 保持時間 : 1.99 分 (分析条件 A)

【0859】

[製造例 656]

化合物 T 1 6 - 3

3 - プロモ - 8 - (8 - メタンスルホニル - 1 - オキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカ - 4 - イルオキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン
【化 6 7 0】



30

化合物 A 9 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 6 - 2 とメシルクロライドより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 573 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.56 分 (分析条件 A)

40

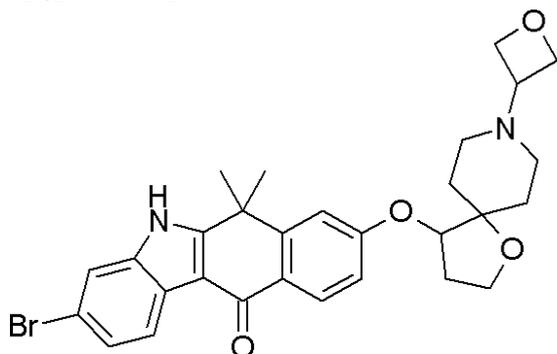
【0860】

[製造例 657]

化合物 T 1 6 - 4

3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (8 - オキサタン - 3 - イル - 1 - オキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカ - 4 - イルオキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化671】



10

化合物B3-32の合成法と同様の手法で、化合物T16-2と3-オキセタノンより、
標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 551 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.01分 (分析条件A)

【0861】

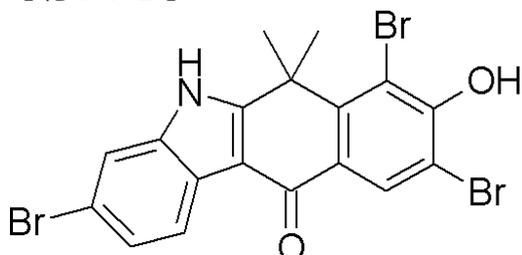
[製造例658]

化合物T17-1

20

3,7,9-トリブロモ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化672】



30

窒素雰囲気下、4-[1,3]ジチアン-2-イリデン-ピペリジン-1-カルボン酸
tert-ブチル エステル (100g, 0.332mmol) をジクロロメタン (2
.50mL) に溶解し、トリフルオロメタンスホン酸 (30.8μL, 0.348mm
ol) を -20 で加え室温で30分攪拌した。反応液を -70 に冷却した後、3-ブ
ロモ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾ
ール-11-オン (化合物A5-1、177mg, 0.498mmol) とトリエチル
アミン (78.6μL, 0.564mmol) をジクロロメタン (2.50mL) に溶
解した溶液を滴下した後、トリエチルアミン 三フッ化水素酸塩 (262μL, 1.6
10mmol) と1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン (460mg, 1
.610mmol) を加え、-70 で1時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶
液 (1M) に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸
ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィ (酢酸エチル/ヘキサン) およびアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィ
(酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的物 (42.0mg, 25%) を得た。

40

LCMS: m/z 511 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 6.34分 (分析条件B)

【0862】

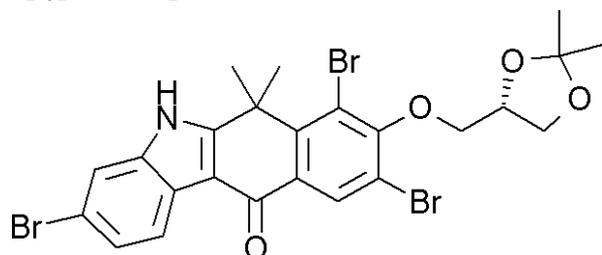
50

[製造例 6 5 9]

化合物 T 1 7 - 2

3, 7, 9 - トリブロモ - 8 - ((S) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化 6 7 3】



10

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 A 1 7 - 1 と (S) - (+) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - メタノールより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 625 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.41 分 (分析条件 A)

20

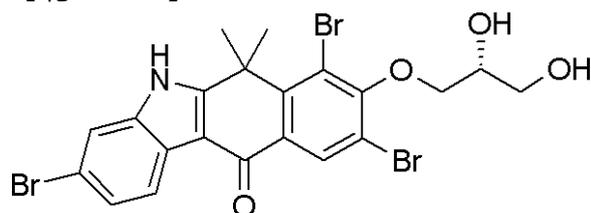
【0 8 6 3】

[製造例 6 6 0]

化合物 T 1 7 - 3

3, 7, 9 - トリブロモ - 8 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化 6 7 4】



30

化合物 A 7 - 1 4 - 2 の合成法と同様の手法で、化合物 T 1 7 - 2 より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 585 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.44 分 (分析条件 A)

【0 8 6 4】

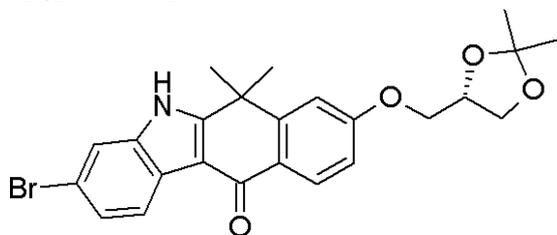
[製造例 6 6 1]

化合物 T 1 8 - 1

3 - ブロモ - 8 - ((S) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

40

【化675】



3 - プロモ - 8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン (化合物 A 5 - 1、18.0 mg, 50.5 μmol) を DMF (0.18 mL) に溶解し、トルエン - 4 - スルホン酸 (R) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イルメチル エステル (14.5 mg, 0.0505 mmol)、炭酸カリウム (10.0 mg, 0.07575 mmol) を加え 70 °C で 3 日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をプレパラティブ TLC (塩化メチレン/メタノール) で精製し、標題化合物 (16.6 mg, 70%) を得た。

LCMS: m/z 470 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.01 分 (分析条件 F)

10

20

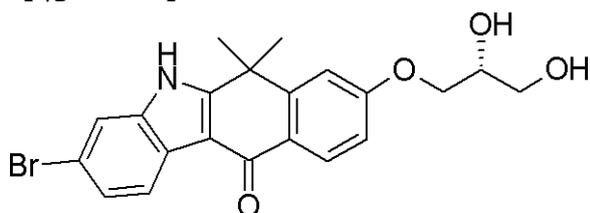
【0865】

[製造例 662]

化合物 T 18 - 2

3 - プロモ - 8 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化676】



30

化合物 A 7 - 14 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 T 18 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 430 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 4.72 分 (分析条件 H)

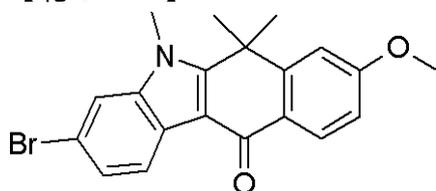
【0866】

[製造例 663]

化合物 T 19 - 1 - 1

3 - プロモ - 8 - メトキシ - 5, 6, 6 - トリメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化677】



50

化合物 A 1 0 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 A 4 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 384 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.84 分 (分析条件 D)

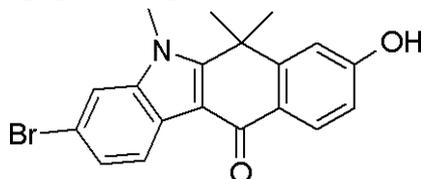
【0867】

[製造例 664]

化合物 T 1 9 - 1

3 - プロモ - 8 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 6 - トリメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン 10

【化 6 7 8】



化合物 A 6 の合成法と同様の条件で、化合物 T 1 9 - 1 - 1 より標題化合物を合成した。 20

LCMS : m/z 370 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.40 分 (分析条件 D)

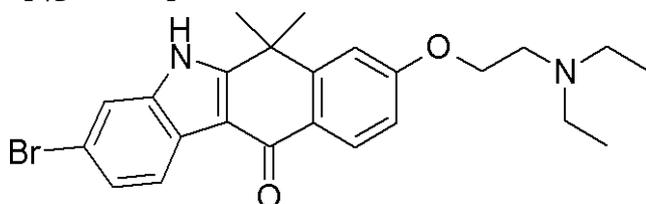
【0868】

[製造例 665]

化合物 T 1 9 - 2

3 - プロモ - 8 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) - 6 , 6 - トリメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【化 6 7 9】



化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 A 5 - 1 より標題化合物 (9 . 8 m g , 3 6 %) を合成した。

LCMS : m/z 455 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.96 分 (分析条件 D)

【0869】

[製造例 666]

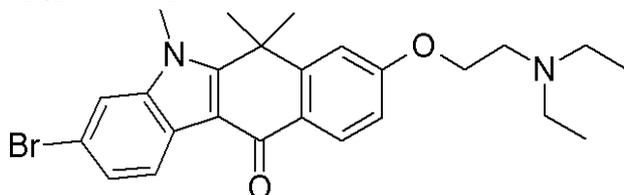
化合物 T 1 9 - 3

3 - プロモ - 8 - (2 - ジエチルアミノエトキシ) - 5 , 6 , 6 - トリメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

30

40

【化680】



化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 T 1 9 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 2.09 分 (分析条件 D)

10

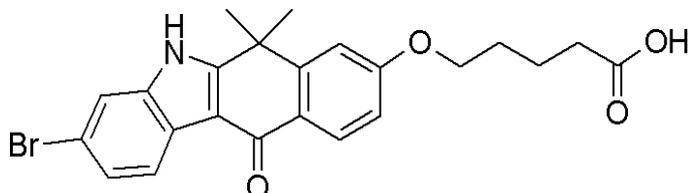
【0870】

[製造例 667]

化合物 T 2 0

5 - (3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - ペンタン酸

【化681】



20

化合物 A 7 - 1 7 の合成法と同様の条件で、化合物 A 5 - 1 とメチル 5 - プロモバレネイトを反応させた後、1 N - NaOH (1 4 0 μ L) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 2 N - HCl (7 0 μ L) を加え減圧濃縮した。残渣をプレパラティブ TLC (塩化メチレン : メタノール = 1 5 : 1) で精製し、7 mg (5 5 %) を得た。

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

HPLC 保持時間: 5.88 分 (分析条件 H)

30

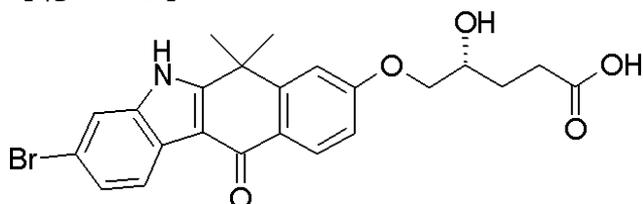
【0871】

[製造例 668]

化合物 T 2 1

(R) - 5 - (3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - ペンタン酸

【化682】



40

化合物 T 2 0 の合成法と同様の条件で、化合物 A 5 - 1 とトルエン - 4 - スルホン酸 (R) - 5 - オキソ - テトラヒドロフラン - 2 - イルメチルエステルを反応させ、標題化合物を合成した。

50

LCMS: m/z 471 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 4.57分 (分析条件H)

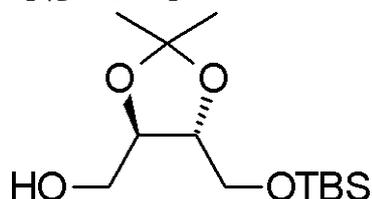
【0872】

[製造例669]

化合物T22-0

[5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル]-メタノール

【化683】



10

THF (50 mL) に室温で NaH (1.41 g, 0.032 mmol) を加えた後、((4R,5R)-5-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-メタノール (5.0 g, 0.031 mmol) を室温に加え、室温で1時間攪拌した。TBSCl (5.11 g, 0.034 mmol) を室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (8.21 g, 96%) を得た。

20

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) : 3.64-4.98 (6 H, m), 2.37 (1 H, m), 1.41 (3 H, s), 1.40 (3 H, s), 0.90 (9 H, s), 0.08 (6 H, s)

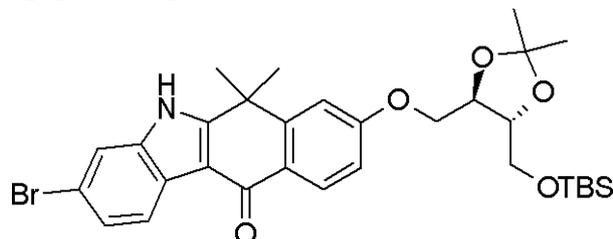
【0873】

[製造例670]

化合物T22-1

3-ブromo-8-[(4R,5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ]-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化684】



40

化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物A5-1と[5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル]-メタノール (化合物T22-0) より、標題化合物 (704 mg, 80%) を合成した。

LCMS: m/z 614 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 4.00分 (分析条件F)

50

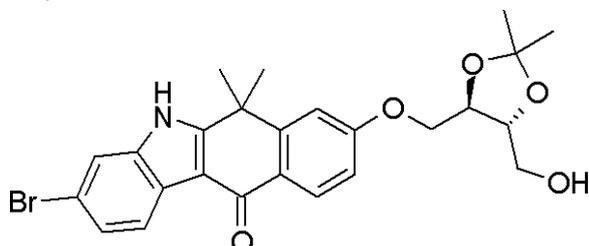
【0874】

[製造例671]

化合物T22-1-1

3 - ブロモ - 8 - ((1 R , 5 R) - 5 - ヒドロキシメチル - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化685】



10

窒素雰囲気下、3 - ブロモ - 8 - [(1 R , 5 R) - 5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン (化合物 T 2 2 - 1 , 5 0 . 3 m g , 0 . 0 8 1 8 m m o l) とヨウ化銅 (I) (3 4 m g) の D M F (0 . 4 m L) 懸濁液にナトリウムメトキシド (1 M メタノール溶液 , 0 . 8 2 m L , 0 . 8 1 8 m m o l) を添加し、外温 9 0 で 6 時間 4 5 分間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物にジエチルエーテル及び酢酸エチルを添加し、不溶物をセライトで濾去した。濃縮残渣にジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル及び水を添加し、混合物をジエチルエーテルで 2 回抽出した。有機層を水、続いて食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を preparative TLC (Merck 6 0 F 2 5 4 , 0 . 5 m m) にて精製 { 溶離液 : ヘキサン / 酢酸エチル (1 : 2) } し、標題化合物 (無色油状物 , 2 2 . 6 m g , 5 5 %) を得た。

20

¹H - NMR (2 7 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 4 4 - 8 . 3 8 (1 H , b) , 8 . 3 9 (1 H , d , 8 . 6 H z) , 8 . 3 1 (1 H , d , 8 . 2 H z) , 7 . 6 0 (1 H , d , 1 . 3 H z) , 7 . 4 4 (1 H , d d , 8 . 2 H z , 1 . 3 H z) , 7 . 1 2 (1 H , d , 2 . 3 H z) , 7 . 0 2 (1 H , d d , 8 . 6 H z , 2 . 3 H z) , 4 . 4 1 - 4 . 1 0 (4 H , m) , 4 . 0 0 - 3 . 8 8 (1 H , m) , 3 . 8 6 - 3 . 7 6 (1 H , m) , 1 . 7 8 (6 H , s) , 1 . 5 0 (3 H , s) , 1 . 4 9 (3 H , s)

30

LCMS : m / z 500 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 8 5 分 (分析条件 C)

40

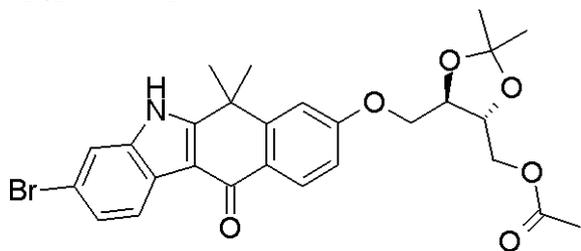
【0875】

[製造例672]

化合物T22-1-2

酢酸 (3 R , 4 R) - 5 - (3 - ブロモ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキシ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメチル エステル

【化686】



10

化合物T22-1-1の合成の際の副生成物として、標題化合物（白色固体，17.8mg，40%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.92 - 8.80 (1 H, b), 8.40 (1 H, d, 8.9 Hz), 8.31 (1 H, d, 8.6 Hz), 7.58 (1 H, d, 1.7 Hz), 7.43 (1 H, dd, 8.6 Hz, 1.7 Hz), 7.14 (1 H, d, 2.3 Hz), 7.02 (1 H, dd, 8.9 Hz, 2.3 Hz), 4.51 - 4.38 (1 H, m), 4.34 - 4.16 (4 H, m), 2.13 (3 H, s), 1.78 (6 H, s), 1.50 (6 H, s)

20

LCMS: m/z 542 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC保持時間: 3.00分 (分析条件C)

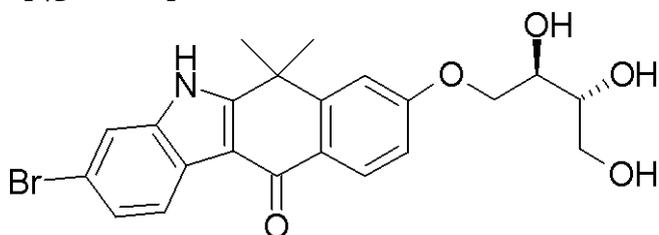
【0876】

[製造例673]

化合物T22-2

3-プロモ-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プトキシ)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化687】



30

化合物A7-14-2の合成法と同様の条件で、化合物T22-1より標題化合物（2.83g，95%）を合成した。

LCMS: m/z 460 $[\text{M} + \text{H}]^+$

40

HPLC保持時間: 4.50分 (分析条件H)

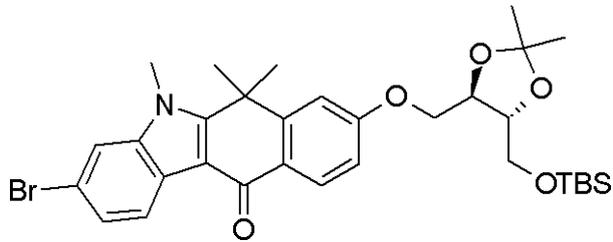
【0877】

[製造例674]

化合物T22-3

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

【化688】



10

化合物 B 3 - 4 の合成法と同様の条件で、化合物 T 2 2 - 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 628 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 4.74 分 (分析条件 F)

【0878】

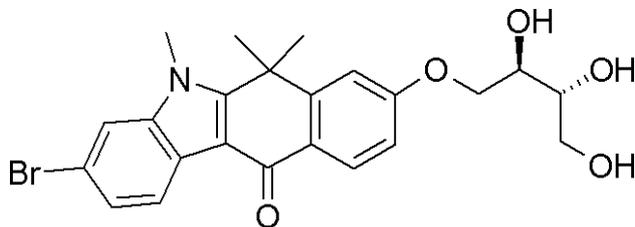
[製造例 675]

化合物 T 2 2 - 4

3 - プロモ - 8 - ((2R, 3R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - ペンチルオキシ) - 5, 6
, 6 - トリメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化689】

20



化合物 A 7 - 1 4 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 T 2 2 - 3 より標題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 475 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 4.86 分 (分析条件 H)

【0879】

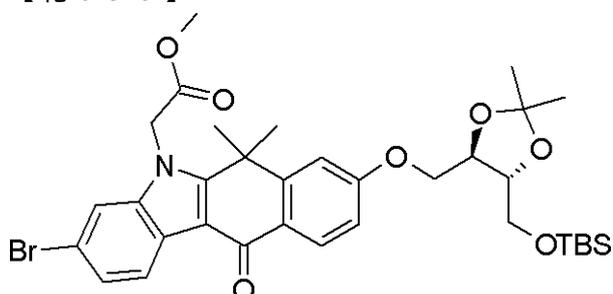
[製造例 676]

化合物 T 2 2 - 5

{ 3 - プロモ - 8 - [(4R, 5R) - 5 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシ
メチル) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 6, 6 -
ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 5 - イル}
- 酢酸 メチル エステル

40

【化690】



50

窒素雰囲気下、3-ブロモ-8-[(4R, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ]-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(化合物T22-1、40.0mg, 65.2 μ mol)をDMF(0.20mL)に溶解し、プロモ酢酸メチル(30.5 μ L, 134.5 μ mol)、水素化ナトリウム(4.5mg, 132 μ mol)を0で加え室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(44.5mg, 85%)を得た。

LCMS: m/z 686 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.35分(分析条件D)

10

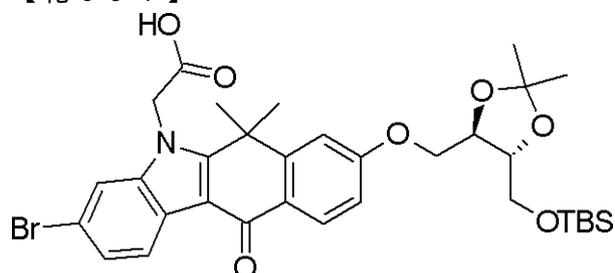
【0880】

[製造例677]

化合物T22-6

{3-ブロモ-8-[(4R, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-5-イル}-酢酸

【化691】



20

{3-ブロモ-8-[(4R, 5R)-5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-5-イル}-酢酸メチルエステル(化合物T22-5、40mg, 60.0 μ mol)をメタノール(120 μ l)と水(30 μ l)の混合溶媒に溶解させ、水酸化リチウム-水和物(10mg, 240 μ mol)を加え、40度において15分攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール)で精製し、目的物(35.2mg, 96%)を得た。

LCMS: m/z 672 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.41分(分析条件D)

30

40

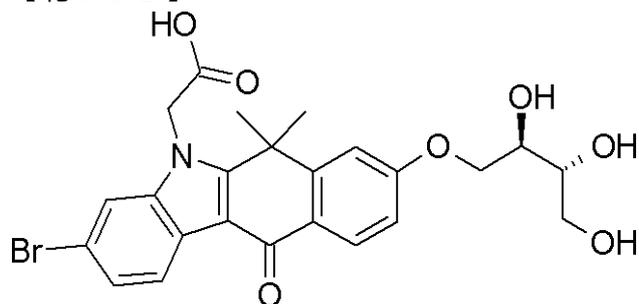
【0881】

[製造例678]

化合物T22-7

[3-ブロモ-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R, 3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-5-イル]-酢酸

【化692】



10

化合物 A 7 - 1 4 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 T 2 2 - 6 より標題化合物 (6 . 2 mg , 3 1 %) を合成した。

LCMS : m / z 5 1 8 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1 . 3 0 分 (分析条件 D)

【0882】

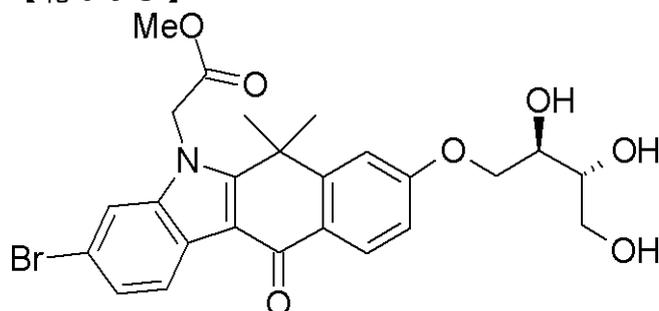
[製造例 6 7 9]

化合物 T 2 2 - 8

[3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 8 - ((2 R , 3 R) - 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - プトキシ) - 6 , 1 1 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 5 - イル] - 酢酸 メチル エステル

20

【化693】



30

[3 - プロモ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 8 - ((2 R , 3 R) - 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - プトキシ) - 6 , 1 1 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 5 - イル] - 酢酸 (化合物 T 2 2 - 6 、 1 5 . 0 mg , 2 9 . 0 μ m o l) をメタノール (0 . 3 0 m L) に溶解させ、トリメチルシリルジアゾメタン (0 . 1 0 m L) を加え、室温 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン / メタノール) で精製し、目的物 (1 5 . 2 mg , 9 6 %) を得た。

LCMS : m / z 5 3 2 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1 . 8 0 分 (分析条件 D)

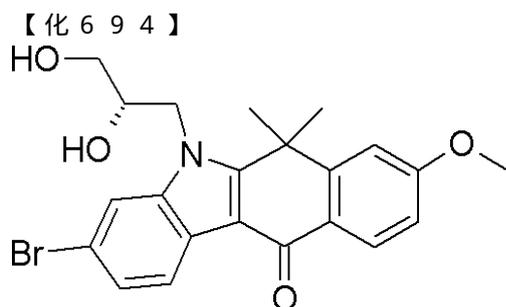
40

【0883】

[製造例 6 8 0]

化合物 T 2 3 - 1

3 - プロモ - 5 - ((R) - 1 , 2 - ジヒドロキシエチル) - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン



10

化合物 T 1 8 - 1、T 1 8 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 A 5 - 1、トルエン - 4 - スルホン酸 (R) - 2、2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメチルエステルより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 366 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 4 . 5 0 分 (分析条件 H)

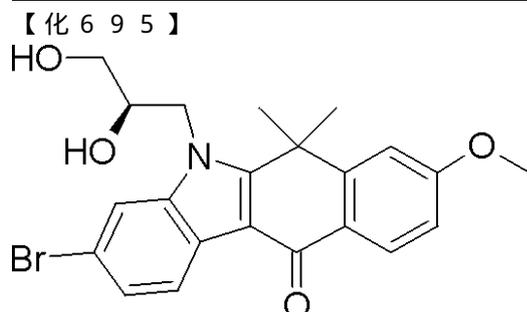
【 0 8 8 4 】

[製造例 6 8 1]

化合物 T 2 3 - 2

3 - プロモ - 5 - ((S) - 1 , 2 - ジヒドロキシエチル) - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

20



30

化合物 T 1 8 - 1、T 1 8 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 A 4、トルエン - 4 - スルホン酸 (S) - 2、2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメチルエステルより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 366 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 4 . 5 0 分 (分析条件 H)

【 0 8 8 5 】

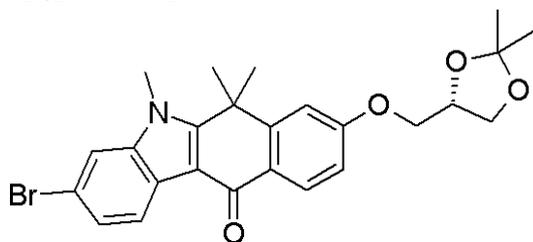
[製造例 6 8 2]

化合物 T 2 4 - 1

3 - プロモ - 8 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 5 , 6 , 6 - トリメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

40

【化696】



10

窒素雰囲気下、3-プロモ-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(化合物T18-1, 112.2 mg, 0.239 mmol)と水素化ナトリウム(60%)(19 mg, 0.477 mmol)の氷浴で冷却したDMF(1 mL)懸濁液にヨウ化メチル(37 mL, 0.596 mmol)を添加した。反応混合物を室温にて45分間攪拌後、氷冷下で飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を添加した。混合物を酢酸エチル/ジエチルエーテル/ヘキサンで2回抽出した。有機層を水、続いて塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー{Merck Kiesegel 60, 溶離液:ヘキサン/酢酸エチル(1:1)}にて精製し、標題化合物(白色固体, 107.3 mg, 93%)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.41 (1 H, d, 8.6 Hz), 8.35 (1 H, d, 8.9 Hz), 7.56 (1 H, d, 1.7 Hz), 7.46 (1 H, dd, 8.6 Hz, 1.7 Hz), 7.14 (1 H, d, 2.3 Hz), 7.00 (1 H, dd, 8.9 Hz, 2.3 Hz), 4.60-4.49 (1 H, m), 4.20-3.90 (4 H, m), 4.03 (3 H, s), 1.88 (6 H, s), 1.50 (3 H, s), 1.43 (3 H, s)

LCMS: m/z 484 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 6.59分 (分析条件B)

30

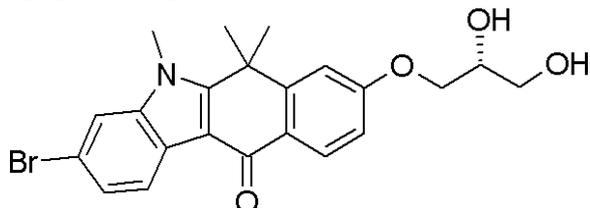
【0886】

[製造例683]

化合物T24-2

3-プロモ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化697】



40

窒素雰囲気下、3-プロモ-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(化合物T24-1, 15.5 mg, 0.0320 mmol)のTHF(0.15 mL)-MeOH(0.1 mL)溶液に室温で0.5 M硫酸水溶液(12

50

8 μ L, 0.0640 mmol) を添加した。反応混合物を外温 55 で 2 時間攪拌後、室温に冷却してジエチルエーテル、続いて炭酸水素ナトリウム (11 mg) を添加した。混合物をジエチルエーテル/酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標題化合物 (白色固体, 11.9 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) : 8.26 (1 H, d, 8.6 Hz), 8.20 (1 H, d, 8.9 Hz), 7.77 (1 H, d, 1.7 Hz), 7.42 (1 H, dd, 8.6 Hz, 1.7 Hz), 7.33 (1 H, d, 2.3 Hz), 7.09 (1 H, dd, 8.9 Hz, 2.3 Hz), 4.26 - 3.96 (3 H, m), 4.10 (3 H, s), 3.74 - 3.66 (1 H, m), 1.92 (6 H, s)

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

HPLC 保持時間: 4.65 分 (分析条件 B)

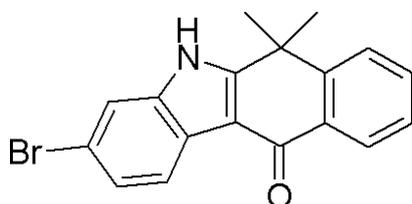
【0887】

[製造例 684]

化合物 T25

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

【化 698】



化合物 A3-1、A4 の合成法と同様の条件で、3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オンより、標題化合物 (560 mg) を得た。

LCMS: m/z 340 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 4.57 分 (分析条件 H)

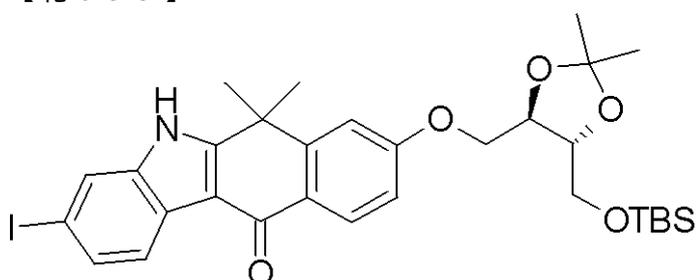
【0888】

[製造例 685]

化合物 T26-1

8 - [(4R, 5R) - 5 - (tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキサラン - 4 - イルメトキシ] - 3 - ヨード - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化 699】



10

20

30

40

50

窒素雰囲気下、3-プロモ-8-[(4R, 5R)-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ]-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(化合物T22-1, 300mg, 0.47mmol)と、ヨウ素化ナトリウム(147mg, 0.94mmol)及びヨウ化銅(9.40mg, 0.047mmol)をジオキサラン(1.00ml)に溶解させた後、(1R, 2R)-N,N,N',N'-テトラメチル-シクロヘキサ-1,2-ジアミン(15.4μl, 0.094mmol)を加えた後、110において16時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール)で精製し、標題化合物

10

(220 mg, 70%)を得た。

LCMS: m/z 662 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.40分 (分析条件D)

【0889】

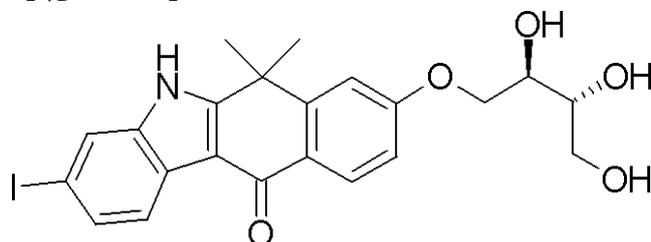
[製造例686]

化合物T26-2

3-ヨード-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プトキシ)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化700】

20



化合物A7-14-2の合成法と同様の条件で、化合物T26-1より標題化合物(17.0mg, 90%)を得た。

30

LCMS: m/z 508 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.77分 (分析条件D)

【0890】

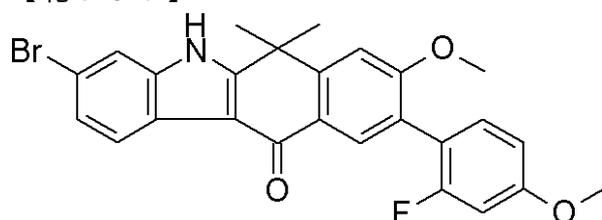
[製造例687]

化合物T27-1

3-プロモ-9-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-8-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化701】

40



6-プロモ-7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン(化合物E1, 410mg, 1.44mmol)、テトラキストリフェニルホス

50

フィンパラジウム (80 mg, 0.05 当量)、炭酸ナトリウム (614 mg, 4 当量) の混合物にトルエン (3 mL)、水 (1 mL) を加え、室温にて 90 で 3 時間攪拌した。水およびジエチルエーテルを加え抽出し、有機層を食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、6 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 7 - メトホキシ - 1, 1 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (白色固体、320 mg) を得た。

得られた 6 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1, 1 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (320 mg, 0.1 mmol) および 3 - プロモフェニルヒドラジン (0.29 g, 1.3 当量) を酢酸 (1 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、90 にて 8 時間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣を 10% 含水 THF (3 mL) に溶解し、室温にて DDQ (227 mg, 3 当量) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に THF / ジエチルエーテル 1 : 1 の混合液を加え、0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ソーダにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (赤色固体、75 mg) を得た。

LCMS: m/z 494, 496 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.10 分 (分析条件 C)

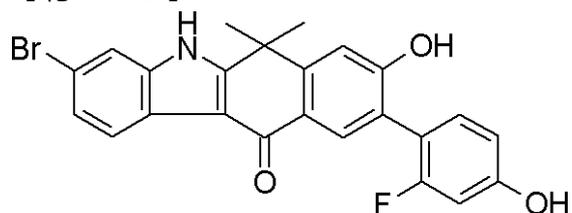
【0891】

[製造例 688]

化合物 T27-2

3 - プロモ - 9 - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - 8 - ヒドロキシ - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化 702】



化合物 A6 と同様の条件で、化合物 T27-1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 464, 466 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.68 分 (分析条件 C)

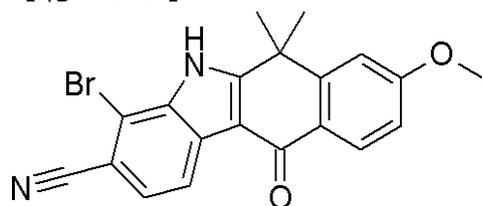
【0892】

[製造例 689]

化合物 U5

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

【化703】



2 - ブロモ - 3 - ニトロ - ベンゾニトリル (化合物 U 1、678 mg、2.987 mmol) をエタノール (20.9 mL) と水 (8.96 mL) に溶解し、酢酸 (2.39 mL、41.81 mmol) と鉄 (1.17 g、20.91 mmol) を加え 60 で 18 時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液 (1 M) に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して 3 - アミノ - 2 - ブロモ - ベンゾニトリル (化合物 U 2) の粗生成物を得た。

上記の粗生成物を 12 M 塩酸水溶液 (4.00 mL) に溶解し、亜硝酸ナトリウム (247 mg、3.584 mmol) を水 (3.58 mL) に溶解した水溶液を 0 でゆっくりと加え 0 で 30 分間攪拌した。遮光条件下、反応液に塩化スズ二水和物 (2.02 g、8.961 mmol) を 12 M 塩酸水溶液 (4.00 mL) に溶解した水溶液を 0 でゆっくりと加え 0 で 1 時間攪拌した。反応液を 5 M 水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して 2 - ブロモ - 3 - ヒドラジノ - ベンゾニトリル (化合物 U 3) の粗生成物を得た。

窒素雰囲気下、上記の粗生成物と 7 - メトキシ - 1, 1 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 A 2、462 mg、2.260 mmol) に TFA (6.78 mL) を加え 100 で 2 時間攪拌した。放冷後、反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して 4 - ブロモ - 8 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 U 4) の粗生成物を得た。

上記の粗生成物を THF (10.0 mL) と水 (1.00 mL) に溶解し、2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン (1.54 g、6.780 mmol) を加え室温で 20 時間攪拌した。反応液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、シクロペンチルメチルエーテルで抽出し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシクロペンチルメチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (460 mg、52%) を得た。

LCMS: m/z 395 [M + H]⁺

HPLC 保持時間: 2.25 分 (分析条件 D)

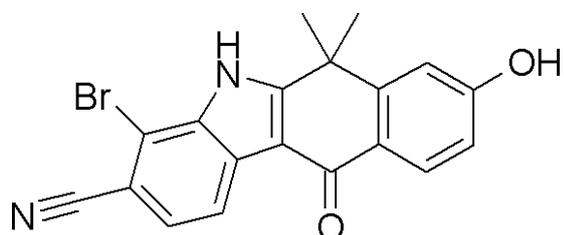
【0893】

[製造例 690]

化合物 U 6

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

【化704】



10

20

30

40

50

4 - プロモ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 U 5、325 mg , 0 . 822 mmol) にピリジン塩酸塩 (3 . 80 g , 32 . 89 mmol) を加え 160 で 28 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して粗生成物として標題化合物を得た。

LCMS : m / z 381 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1 . 92 分 (分析条件 D)

【 0894 】

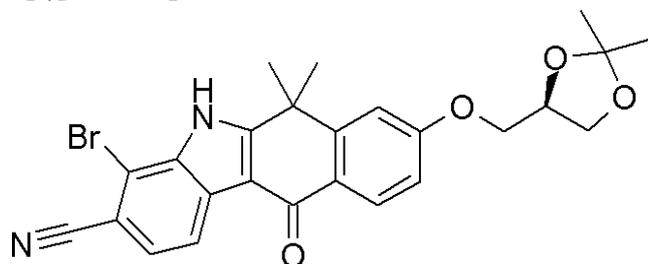
10

[製造例 691]

化合物 U 7 - 1

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

【 化 705 】



20

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 U 6 と (R) - (-) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - メタノールを反応させて、目的物 (354 mg , 87 %) を合成した。

LCMS : m / z 495 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 35 分 (分析条件 D)

30

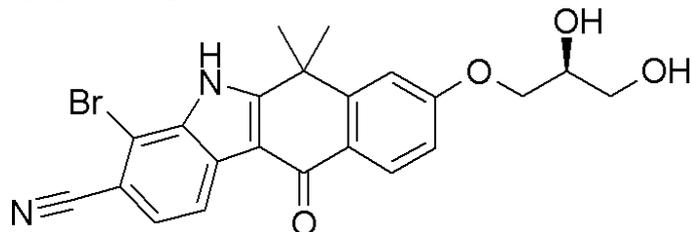
【 0895 】

[製造例 692]

化合物 U 7 - 2

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

【 化 706 】



40

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

LCMS : m / z 455 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 40 分 (分析条件 C)

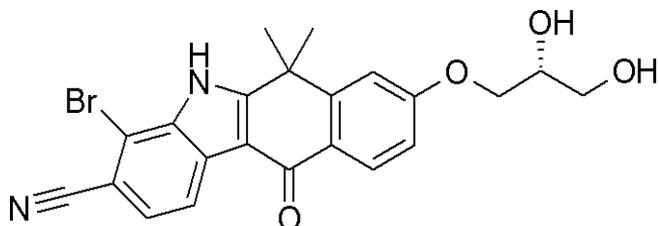
50

【 0 8 9 6 】

[製造例 6 9 3]

化合物 U 8 - 2

8 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 5 , 6 , 6 - トリメチル - 1 1 -
オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル
 【 化 7 0 7 】



10

化合物 U 7 - 1、U 7 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 U 6 と (S) - (+) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - メタノールを反応させて、目的物 (4 . 5 m g , 2 9 %) を合成した。

L C M S : m / z 4 5 5 [M + H] +

H P L C 保持時間 : 2 . 3 7 分 (分析条件 C)

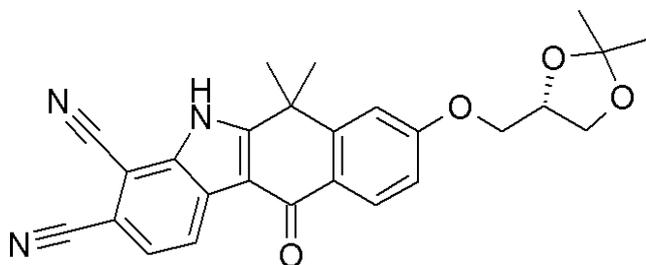
20

【 0 8 9 7 】

[製造例 6 9 4]

化合物 U 8 - 3 - 1

8 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6 ,
6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール -
3 , 4 - ジカルボニトリル
 【 化 7 0 8 】



30

窒素雰囲気下、4 - プロモ - 8 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 U 6、2 0 . 0 m g , 4 0 . 3 7 μ m o l) を DMA (0 . 3 5 m L) に溶解し、シアン化銅 (I) (1 8 . 1 m g , 2 0 1 . 9 μ m o l) を加えマイクロウェーブ波照射下、2 0 0 ° で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、粗生成物として標題化合物得た。

L C M S : m / z 4 4 2 [M + H] +

H P L C 保持時間 : 2 . 3 0 分 (分析条件 D)

40

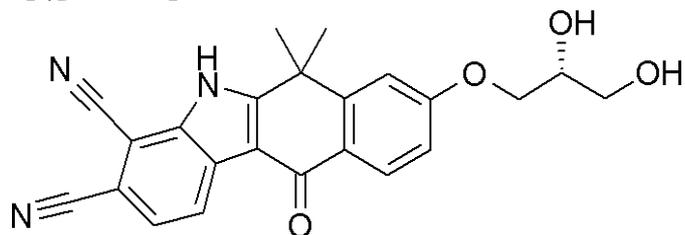
【 0 8 9 8 】

[製造例 6 9 5]

50

化合物 U 8 - 3 - 2

8 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 , 4 - ジカルボニトリル
【化 7 0 9】



10

化合物 A 7 - 1 4 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 U 8 - 3 - 1 より標題化合物 (9 . 5 m g , 5 9 %) を得た。

LCMS : m / z 4 0 2 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 4 0 分 (分析条件 D)

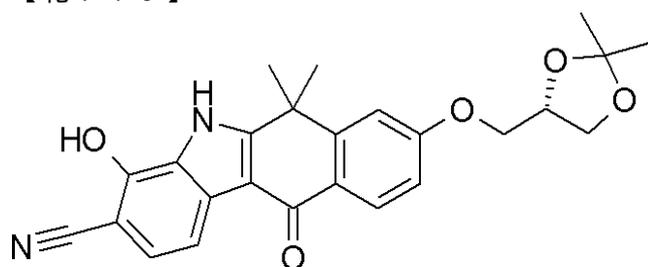
【 0 8 9 9 】

[製造例 6 9 6]

化合物 U 8 - 4 - 1

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

【化 7 1 0】



30

化合物 U 9 の合成法と同様の条件で、化合物 U 8 - 1 より標題化合物 (9 . 5 m g , 5 9 %) を粗生成物として合成した。

LCMS : m / z 4 3 3 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 3 4 分 (分析条件 A)

【 0 9 0 0 】

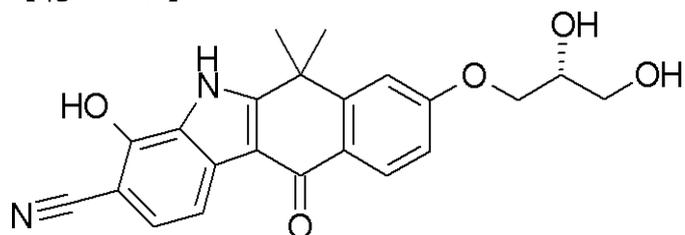
[製造例 6 9 7]

化合物 U 8 - 4 - 2

8 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 4 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

40

【化711】



化合物 A 7 - 1 4 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 U 8 - 4 - 1 (粗生成物) より標 10
題化合物 (9 . 7 m g , 5 2 %) を得た。

LCMS : m / z 3 9 3 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1 . 6 9 分 (分析条件 A)

【0901】

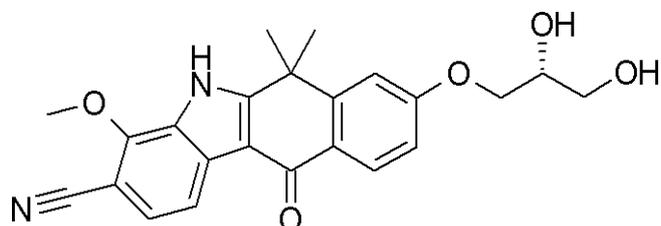
[製造例 6 9 8]

化合物 U 8 - 4 - 3

8 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 4 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル
- 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニ
トリアル

20

【化712】



窒素雰囲気下、8 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 4 - ヒドロキシ - 30
6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリアル (化合物 U 8 - 4 - 2 、 8 . 0 m g , 2 0 . 3 9 μ m o l) を
メタノール (2 . 0 m L) とクロロホルム (2 . 0 0 m L) に溶解し、トリメチルシリル
ジアゾメタン (ジエチルエーテル溶液 , 2 M , 1 5 . 3 μ L , 3 0 . 5 8 μ m o l)
とジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 5 m L) を加え、室温で 3 1 時間攪拌した。反
応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール /
ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (5 . 1 m g , 6 2 %) を得た。

LCMS : m / z 4 0 7 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 3 . 7 4 分 (分析条件 A)

40

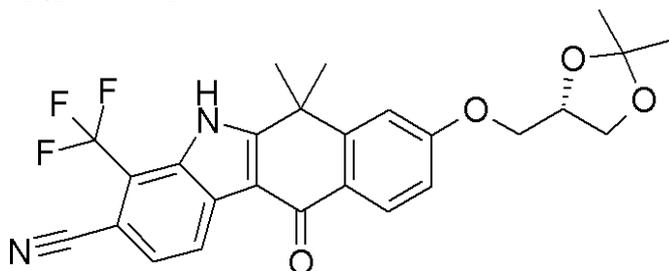
【0902】

[製造例 6 9 9]

化合物 U 8 - 5 - 1

8 - ((R) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6 ,
6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 4 - トリフルオロメチル - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベ
ンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリアル

【化 7 1 3】



10

窒素雰囲気下、4-ブromo-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物U8-1、25.0mg, 50.47 μ mol)をDMF(0.75mL)に溶解し、ヨウ化銅(I)(48.0mg, 252.3 μ mol)とジフルオロ-フルオロスルホニル-酢酸メチルエステル(31.9 μ L, 252.3 μ mol)を加え100で2日間攪拌した。反応液を塩酸(1M)に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、粗生成物として標題化合物を得た。

LCMS: m/z 485 [M+H]⁺

20

HPLC保持時間: 2.88分 (分析条件A)

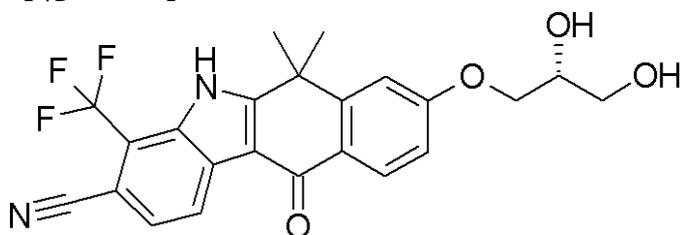
【0903】

[製造例700]

化合物U8-5-2

8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-4-トリフルオロメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化 7 1 4】



30

化合物A7-14-2の合成法と同様の条件で、化合物U8-5-1より標題化合物(4.0mg, 30%)を合成した。

LCMS: m/z 445 [M+H]⁺

40

HPLC保持時間: 2.17分 (分析条件A)

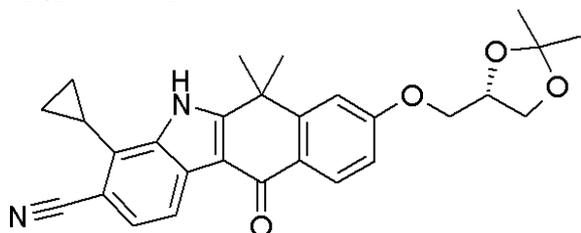
【0904】

[製造例701]

化合物U8-6-1

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

【化 7 1 5】



窒素雰囲気下、2-シクロプロピル-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン(13.2 mg, 78.73 μmol)とリン酸カリウム(212.27 mg, 212.0 μmol)を水(0.20 mL)に溶解し、室温で15分間攪拌した。反応液に4-プロモ-8-(S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物U8-1、30.0 mg, 60.56 μmol)、酢酸パラジウム(1.36 mg, 6.056 μmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(トルエン溶液, 20 wt%, 17.0 mg, 12.11 μmol)を加え、80 で24時間攪拌した。反応液を塩酸(1 M)に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(13.6 mg, 49%)を得た。 10

LCMS: m/z 457 [M+H]⁺
HPLC 保持時間: 2.38分 (分析条件D) 20

【0905】

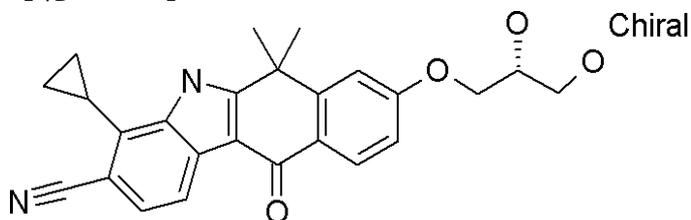
[製造例702]

化合物U8-6-2

4-シクロプロピル-8-(R)-2,3-ジヒドロキシ-プロボキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

30

【化 7 1 6】



化合物A7-14-2の合成法と同様の条件で、化合物U8-6-1より標題化合物を合成した。 40

LCMS: m/z 417 [M+H]⁺
HPLC 保持時間: 2.42分 (分析条件A)

【0906】

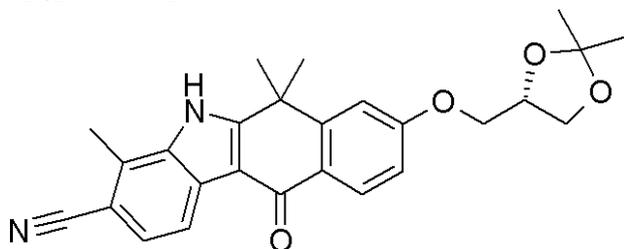
[製造例703]

化合物U8-7-1

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

50

【化 7 1 7】



10

窒素雰囲気下、4 - プロモ - 8 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 U 8 - 1 , 3 0 . 0 mg , 6 0 . 5 6 μ m o l) と塩化リチウム (7 . 7 0 mg , 1 8 1 . 7 μ m o l) を DMF (1 . 0 0 mL) に溶解し、テトラメチルスズ (1 2 . 5 μ L , 9 0 . 8 4 μ m o l) 、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (3 . 5 0 mg , 6 . 0 5 6 μ m o l) 、トリシクロヘキシルホスフィン (トルエン溶液 , 2 0 w t % , 1 7 . 0 mg , 3 . 0 2 8 μ m o l) を加え、1 0 0 で 2 4 時間攪拌した。反応液を塩酸 (1 M) に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、8 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 4 , 6 , 6 - トリメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (2 0 . 9 mg , 8 0 %) を粗生成物として得た。

20

【 0 9 0 7】

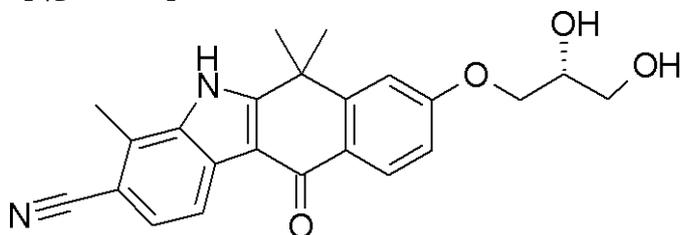
[製造例 7 0 4]

化合物 U 8 - 7 - 2

8 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 4 , 6 , 6 - トリメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

30

【化 7 1 8】



化合物 A 7 - 1 4 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 U 8 - 7 - 1 より標題化合物を合成した。

40

LCMS : m / z 3 9 1 [M + H] +

HPLC 保持時間 : 1 . 8 2 分 (分析条件 A)

【 0 9 0 8】

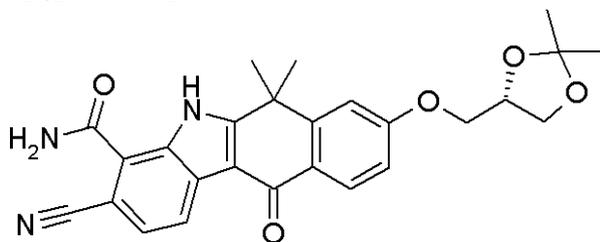
[製造例 7 0 5]

化合物 U 8 - 8 - 1

3 - シアノ - 8 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 4 - カルボン酸 アミド

50

【化 7 1 9】



10

窒素雰囲気下、4-ブromo-8-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物U8-1、30.0mg, 60.56 μ mol)、酢酸パラジウム(1.36mg, 6.056 μ mol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(3.36mg, 6.056 μ mol)、イミダゾール(4.12mg, 60.56 μ mol)、tert-ブトキシカリウム(10.2mg, 90.84 μ mol)をホルムアミド(3.00 mL)に溶解し、マイクロウェーブ照射下、180 で5分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン)で

20

精製し、目的物(7.6mg, 27%)を得た。

LCMS: m/z 460 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.82分 (分析条件A)

【0909】

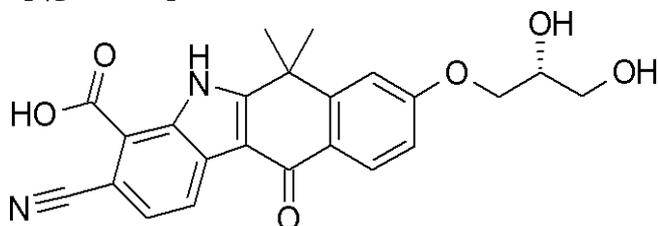
[製造例706]

化合物U8-8-2

3-シアノ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-4-カルボン酸

30

【化 7 2 0】



化合物A7-14-2の合成法と同様の条件で、化合物U8-8-1より標題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 421 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.57分 (分析条件A)

【0910】

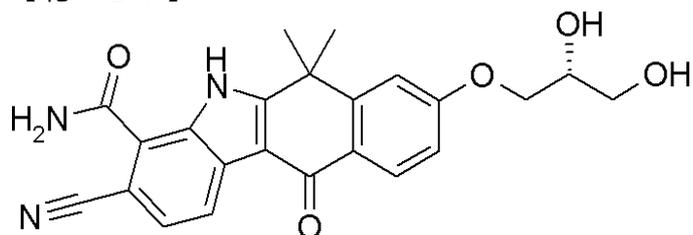
[製造例707]

化合物U8-8-3

3-シアノ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-4-カルボン酸
アミド

50

【化721】



化合物U8-8-2の合成の際の副生成物として、標題化合物を得た。

LCMS: m/z 420 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.27分 (分析条件A)

10

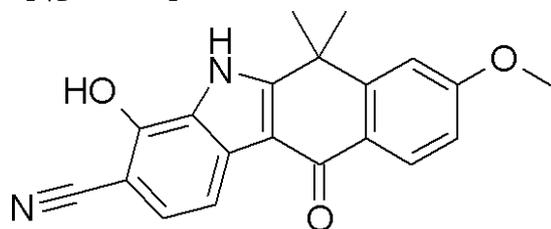
【0911】

[製造例708]

化合物U9

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

【化722】



20

窒素雰囲気下、4-プロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物U5、10.0mg, 25.30 μ mol)、X-phos(1.07mg, 2.530 μ mol)、水酸化ナトリウム(4.36mg, 75.90 μ mol)およびPd₂dba₃·CHCl₃(1.31mg, 1.265 μ mol)をジオキサン(0.50mL)と水(0.50mL)に溶解し、100で1時間攪拌した。反応液を塩酸(1M)に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した後、ジクロロメタンで洗浄し標題化合物(5.4mg, 64%)を得た。

30

LCMS: m/z 333 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.62分 (分析条件D)

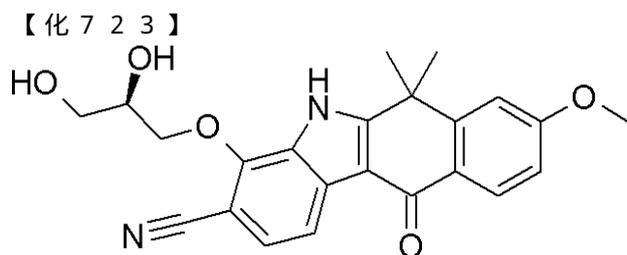
40

【0912】

[製造例709]

化合物U10-1

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



化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物U9と(S)-(+)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-メタノールを反応させて、標題化合物を合成した。 10

LCMS: m/z 407 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.06分 (分析条件A)

【0913】

[製造例710]

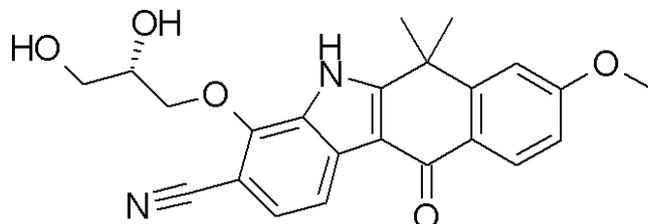
化合物U10-2

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

トリル

20

【化724】



化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物U9と(R)-(-)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-メタノールを反応させて、標題化合物を合成した。。 30

LCMS: m/z 407 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.06分 (分析条件A)

【0914】

[製造例711]

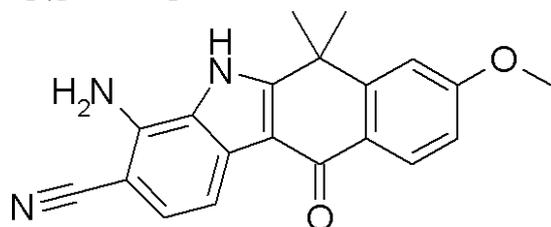
化合物U11

4-アミノ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5

H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化725】

40



窒素雰囲気下、4-ブromo-8-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物U5、25 50

. 0 mg , 63.25 μmol)、ヨウ化銅 (2.41 mg , 12.65 μmol)、アジ化ナトリウム (20.6 mg , 316.3 μmol)、(1S , 2S) - N , N' - ジメチル - シクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン (2.70 mg , 18.98 μmol)、アスコルビン酸ナトリウム (1.25 mg , 6.325 μmol) をエタノール (0.70 mL) と水 (0.30 mL) に溶解し、100 で2時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液 (1 M) に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール / ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (5.6 mg , 27%) を得た。

LCMS : m/z 332 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.16 分 (分析条件 A)

10

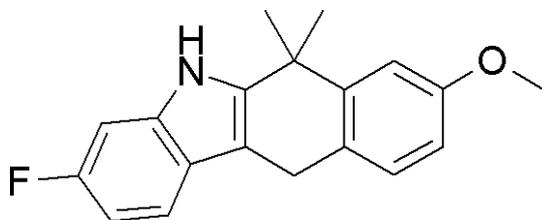
【 0915 】

[製造例 712]

化合物 V 2

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

【 化 726 】



20

窒素雰囲気下、7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 A 2 , 101.0 mg , 0.495 mmol) と (3 - フルオロ - フェニル) - ヒドラジン塩酸塩 (化合物 V 1 , 96.5 mg , 0.593 mmol) の酢酸 (1 mL) 懸濁液を外温 95 で3.75時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物に水 (1 mL) 及びヘキサン / 酢酸エチル (15 : 1) (0.5 mL) を添加し、室温で15分間攪拌した。固体を濾取し、ヘキサン / 酢酸エチル (15 : 1) で洗浄後、減圧下乾燥して標題化合物 (ベージュ粉末 , 72.7 mg , 50%) を得た。

¹H - NMR (270 MHz , CDCl₃) : 7.92 - 7.82 (1 H , b) , 7.47 (1 H , dd , 8.9 Hz , 5.6 Hz) , 7.10 - 7.03 (2 H , m) , 6.95 - 6.81 (2 H , m) , 4.05 (2 H , s) , 3.86 (3 H , s) , 1.67 (6 H , s)

30

【 0916 】

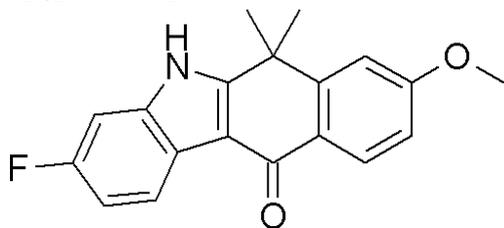
[製造例 713]

化合物 V 3

3 - フルオロ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

40

【化727】



窒素雰囲気下、3-フルオロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール(化合物V2, 72.4 mg, 0.245 mmol)のTHF(1.8 mL)-水(0.18 mL)溶液にDDQ(122.4 mg, 0.539 mmol)を添加し、室温で5時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル及び0.5 N水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)を添加し、混合物をジエチルエーテルで2回抽出した。有機層を0.5 N水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)で2回、続いて食塩水(2 mL)で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物にヘキサン/酢酸エチル(5:1)及びジエチルエーテルを添加し、固体を粉碎後、上澄みを除去して減圧乾燥後、標題化合物(黄色固体, 57.0 mg, 75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.54 - 8.44 (1 H, b), 8.43 - 8.33 (2 H, m), 7.16 - 6.98 (4 H, m), 3.93 (3 H, s), 1.77 (6 H, s)

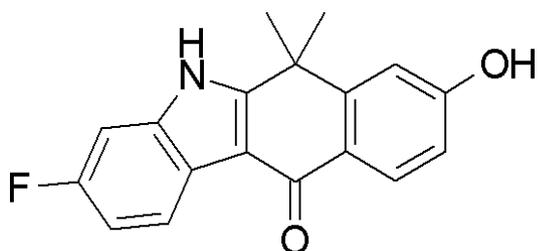
【0917】

[製造例714]

化合物V4

3-フルオロ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化728】



3-フルオロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(化合物V3, 56.6 mg, 0.183 mmol)と塩化ピリジニウム(0.65 g)の混合物を外温160 で12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、酢酸エチル及び水を添加し、混合物を酢酸エチルで4回抽出した。有機層を水で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物(褐色固体, 61.6 mg, 100%)を精製せずに次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) : 8.20 (1 H, dd, 8.9 Hz, 5.3 Hz), 8.15 (1 H, d, 9.6 Hz), 7.17 (1 H, dd, 9.6 Hz, 2.3 Hz), 7.12 (1 H, d, 2.3 Hz), 7.05 - 6.95 (1 H, m), 6.88 (1 H, dd, 8.9 Hz, 2.3 Hz), 1.74 (6 H, s)

10

20

30

40

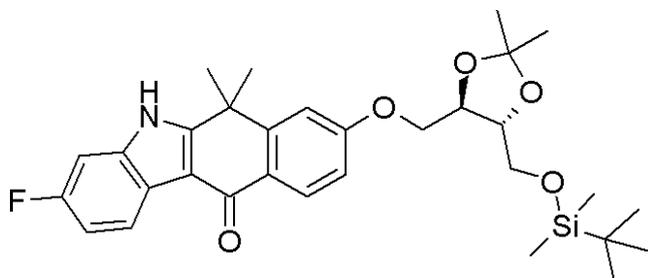
50

【0918】

[製造例715]

化合物V5-1

8 - [(1 R , 5 R) - 5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 3 - フルオロ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン
【化729】



10

窒素雰囲気下、3 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン (化合物 V 4 , 0 . 1 8 3 m m o l) 、 (4 S , 5 R) - 5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - オール (7 5 . 9 m g , 0 . 2 7 5 m m o l) 及びトリフェニルホスフィン (7 2 m g , 0 . 2 7 5 m m o l) の T H F (1 . 5 m L) 溶液に室温で DEAD のトルエン溶液 (1 2 5 μ L , 0 . 2 7 5 m m o l) を滴下した。反応混合物を外温 4 0 ° で 7 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を減圧濃縮し、得られた粗生成物を preparative TLC (Merck 6 0 F 2 5 4 , 0 . 5 m m) にて精製 { 溶離液 : ヘキサン / 酢酸エチル (3 : 1) } し、標題化合物 (淡橙色アモルファス , 5 4 . 1 m g , 5 3 . 4 %) を得た。

20

¹H - NMR (2 7 0 M H z , C D C L 3) : 8 . 5 4 - 8 . 4 5 (1 H , b) , 8 . 4 2 - 8 . 3 3 (2 H , m) , 7 . 1 7 - 6 . 9 9 (4 H , m) , 4 . 4 1 - 4 . 2 7 (2 H , m) , 4 . 2 5 - 4 . 1 5 (1 H , m) , 4 . 0 6 - 3 . 9 6 (1 H , m) , 3 . 9 6 - 3 . 8 8 (1 H , m) , 3 . 8 3 - 3 . 7 4 (1 H , m) , 1 . 7 6 (3 H , s) , 1 . 7 5 (3 H , s) , 1 . 4 8 (3 H , s) , 1 . 4 7 (3 H , s) , 0 . 8 7 (9 H , s) , 0 . 0 9 2 (6 H , s)

30

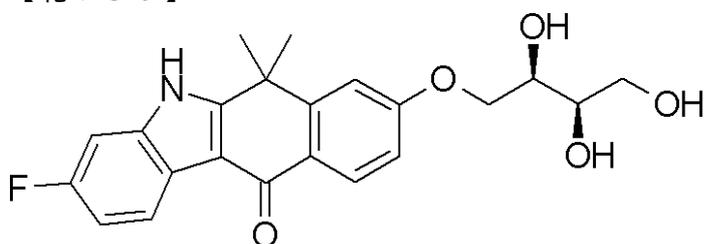
【0919】

[製造例716]

化合物V5-2

3 - フルオロ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - ((3 R , 4 R) - 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ブトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン
【化730】

40



50

窒素雰囲気下、8 - [(1 R , 5 R) - 5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 3 - フルオロ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン (化合物 V 5 - 1 , 52 . 8 mg , 0 . 0954 mmol) の THF (0 . 3 mL) - MeOH (0 . 1 mL) 溶液に室温で 0 . 5 M 硫酸水溶液 (0 . 19 mL , 0 . 0954 mmol) を添加した。反応混合物を外温 55 で 4 時間攪拌後、室温に冷却してジエチルエーテル、続いて炭酸水素ナトリウム (20 mg) 及び水を添加した。混合物をジエチルエーテルで 2 回続いて酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をジクロロメタンで洗浄後、減圧下乾燥して標題化合物 (白色粉末 , 29 . 9 mg , 78 %) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , CD_3OD) : 8 . 24 (1 H , d , 8 . 9 Hz) , 8 . 19 (1 H , dd , 8 . 6 Hz , 5 . 3 Hz) , 7 . 30 (1 H , d , 2 . 3 Hz) , 7 . 18 (1 H , dd , 9 . 2 Hz , 2 . 3 Hz) , 7 . 09 (1 H , dd , 8 . 9 Hz , 2 . 3 Hz) , 7 . 06 - 6 . 96 (1 H , m) , 4 . 32 - 4 . 22 (1 H , m) , 4 . 21 - 4 . 12 (1 H , m) , 4 . 11 - 4 . 02 (1 H , m) , 3 . 84 - 3 . 75 (1 H , m) , 3 . 74 - 3 . 61 (2 H , m) , 1 . 77 (6 H , s)

LCMS : m/z 400 [M + H] $^+$

HPLC 保持時間 : 4 . 02 分 (分析条件 H)

20

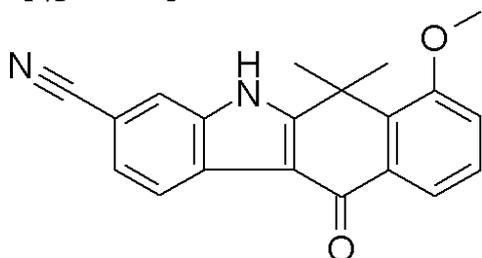
【 0920 】

[製造例 717]

化合物 W 2

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

【 化 731 】



30

ナトリウム - t - ブトキシド (700 mg , 2 . 5 当量) のトルエン懸濁液に、8 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 W 1 , 500 mg , 2 . 9 mmol) を 0 で滴下した。15 分後には溶液は黒緑色に変化した。当混合溶液に対して、メチルヨード (1 . 03 g , 2 . 5 当量) を滴下して加え、15 で終夜攪拌を行った。褐色の沈殿が生じた。反応液を飽和塩化アンモニウム水 / ジエチルエーテルに攪拌しながら冷却下加え、ジエチルエーテルで抽出を行い、硫酸ソーダで乾燥した。減圧下溶媒を除去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製を行い、8 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (350 mg) 得た。

40

得られた 8 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (250 mg , 1 . 23 mmol) と 3 - シアノフェニルヒドラジン (0 . 2 g , 1 . 2 等量) をトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解し、マイクロウェーブ照射下、120 にて 1 時間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮

50

して得られた残渣を10%含水THF(3mL)に溶解し、室温にてDDQ(227mg, 3等量)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にTHF/ジエチルエーテル1:1の混合液を加え、0.5N水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ソーダにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、7-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(褐色固体、54mg)を得た。

LCMS: m/z 317 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.00分 (分析条件I)

10

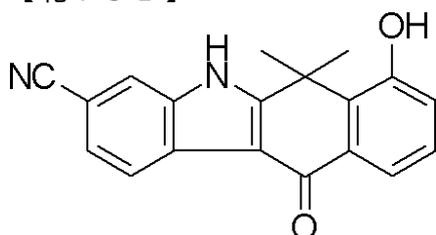
【0921】

[製造例718]

化合物W3

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

【化732】



20

化合物A6と同様の条件で、化合物W2より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 316 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.93分 (分析条件I)

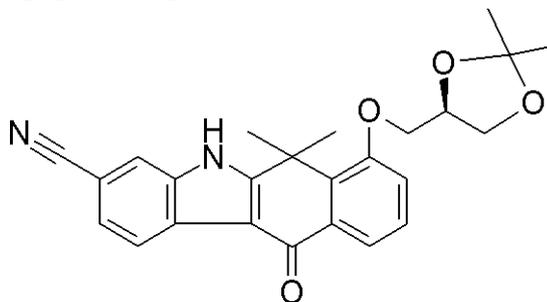
【0922】

[製造例719]

化合物W4-1

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

【化733】



40

窒素雰囲気下、7-メトキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物W3、15mg, 0.05mmol)およびトリフェニルホスフィン(40mg, 3等量)にTHF(1mL)を加え、(R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-メタノール(20mg, 3等量)およびアゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 2.19規定(

50

68 μ L, 3等量)を滴下し、50 で2時間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、食塩水にて洗浄し、硫酸ソーダにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮して得られた残渣を分取TLC(酢酸エチル/ジクロロメタン)で精製し、得られた固体をジクロロメタンにて洗浄し、目的物(褐色粉末、5mg)を得た。

LCMS: m/z 417 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.04分(分析条件I)

【0923】

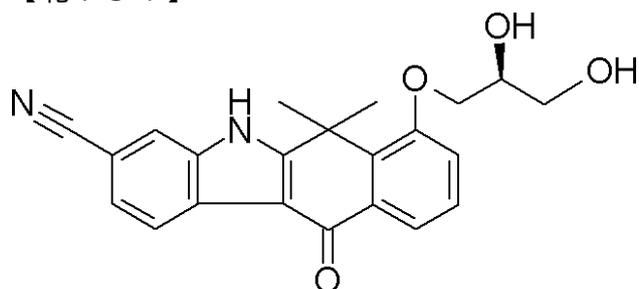
[製造例720]

化合物W4-2

10

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

【化734】



20

化合物S7-2と同様の条件で、化合物W4-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 377 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.88分(分析条件I)

【0924】

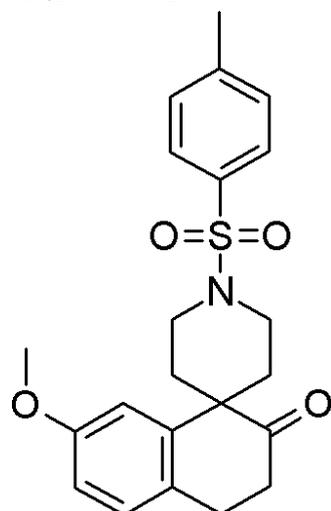
[製造例721]

化合物X1

30

1,1-スピロ-4-ピペリジン-N-パラトルエンスルホニル-7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン

【化735】



40

7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン(化合物A1、100m

50

g, 0.568 mmol) をトルエン (4 mL) に溶解し、NaH (60% in oil, 68 mg, 3 eq) を加え、室温で 10 分間攪拌した。この混合液にビス-(2-ヨード-エチル)-p-トルエンスルホンアミド (172 mg, 0.568 mmol) を加え窒素気流下 70 度で 2 時間攪拌した。放冷後反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に空け、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル / 3 : 1) で精製し、標題化合物 (無色油状物、62 mg, 33%) を得た。

LCMS: m/z 400 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.02 分 (分析条件 B)

10

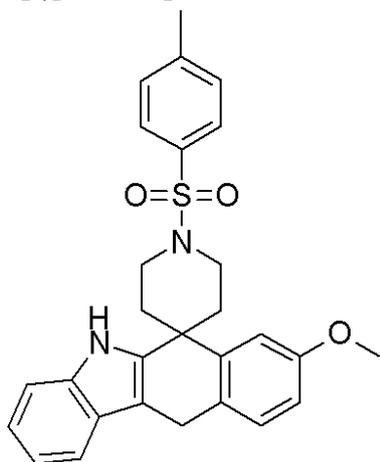
【0925】

[製造例 722]

化合物 X 2

1, 1-スピロ-4-ピペリジン-N-パラトルエンスルホニル-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン

【化 736】



20

30

1, 1-スピロ-4-ピペリジン-N-パラトルエンスルホニル-7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (化合物 X 1, 400 mg, 1.0 mmol)、フェニルヒドラジン (217 mg, 1.5 eq)、酢酸 (6 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、120 度、4 時間攪拌した。放冷後反応液を水に空け、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル / 4 : 1) で精製し標題化合物 (茶色固体、185 mg, 43%) を得た。

LCMS: m/z 473 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 7.23 分 (分析条件 B)

40

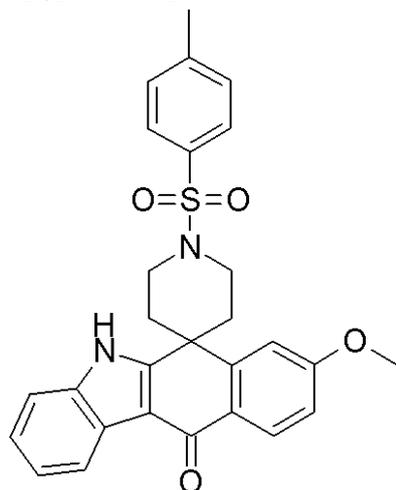
【0926】

[製造例 723]

化合物 X 3

6, 6-スピロ-4-ピペリジン-N-パラトルエンスルホニル-8-メトキシ-5, 6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 7 3 7】



10

6,6-スピロ-4-ピペリジン-N-パラトルエンスルホニル-8-メトキシ-5,6-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール(化合物X2, 400mg, 0.848mmol)、DDQ(770mg, 4eq)をTHF(10mL)、水(2mL)に溶解し、50度、5時間撹拌した。放冷後反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に空け、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル/3:1)で精製し得られた固体をエチルエーテルで洗浄し、標題化合物(黄色固体、86mg、21%)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 11.9 (1 H, s), 8.22 (2 H, m), 7.75 (2 H, d), 7.60 (4 H, m), 7.30 (2 H, m), 7.11 (1 H, d), 3.81 (2 H, m), 3.68 (3 H, s), 3.62 (2 H, m), 2.49 (3 H, s), 2.21 (2 H, m), 2.10 (2 H, m),

LCMS: m/z 487 [M+H] $^+$

30

HPLC 保持時間: 6.05分 (分析条件B)

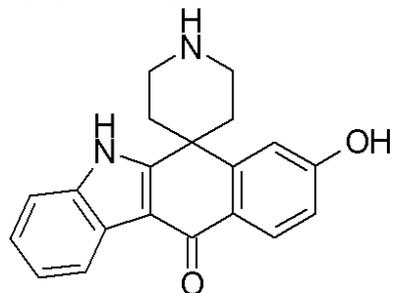
【0927】

[製造例724]

化合物X4

6,6-スピロ-4-ピペリジン-8-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化 7 3 8】



40

6,6-スピロ-4-ピペリジン-N-パラトルエンスルホニル-8-メトキシ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(化合物X3, 35mg, 0.07

50

2 mmol)、ピリジン塩酸塩(800 mg)の混合物を、封管中160度、10時間攪拌した。放冷後、反応液を水に空け、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール/4:1)で精製し、標題化合物(黄色固体、30 mg、98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.20 (1H, m), 8.10 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.25 (3H, m), 6.80 (1H, m), 3.60 (2H, m), 3.45 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.05 (2H, m).

LCMS: m/z 319 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.86分 (分析条件B)

10

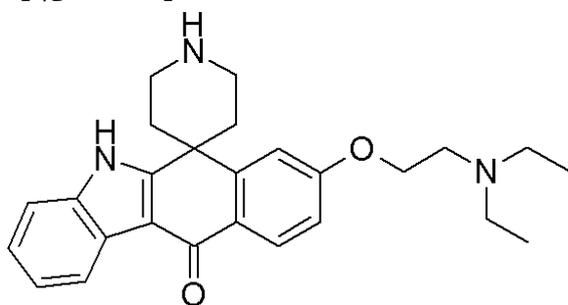
【0928】

[製造例725]

化合物X5

8-(2-ジエチルアミノエトキシ)-6,6-スピロ-4-ピペリジン-8-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

【化739】



20

6,6-スピロ-4-ピペリジン-8-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン(化合物X4, 30 mg, 0.094 mmol)、ジエチルアミノエタノール(22 mg, 2 eq), トリフェニルフォスフィン(50 mg, 2 eq), DIAD(39 mg, 2 eq)をTHF(4 mL)に溶解し、室温で4時間攪拌した。反応液を水に空け、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール/4:1)で精製し、標題化合物(黄色油状物、6.8 mg、17%)を得た。

LCMS: m/z 418 [M+H] $^+$

HPLC保持時間: 2.75分 (分析条件B)

30

【0929】

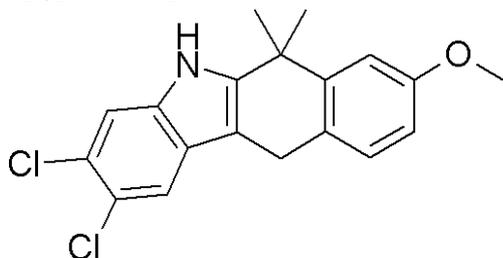
[製造例726]

化合物Y2

2,3-ジクロロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール

40

【化740】



10

窒素雰囲気下、7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン(化合物A2, 92.3mg, 0.452mmol)と(3,4-ジクロロフェニル)ヒドラジン塩酸塩(化合物Y1, 96.5mg, 0.452mmol)の酢酸(1mL)懸濁液を外温90で3.5時間撹拌した。室温に冷却後、反応混合物にジエチルエーテル及び水を添加し、得られた混合物をジエチルエーテルで2回抽出した。有機層を水で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー{Merck Kieselgel 60, 溶離液:ヘキサン/酢酸エチル(4:1)}にて精製し、標題化合物(淡黄色固体, 62.1mg, 40%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 7.92 - 7.84 (1 H, b), 7.62 (1 H, s), 7.46 (1 H, s), 7.05 (1 H, d, 2.6), 6.84 (1 H, dd, 8.6 Hz, 2.6 Hz), 4.01 (2 H, s), 3.86 (3 H, s), 1.67 (6 H, s)

20

【0930】

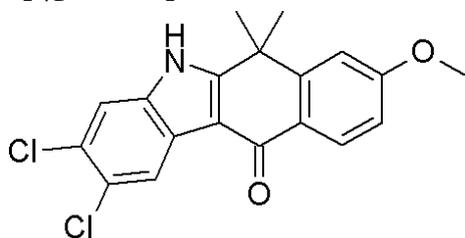
[製造例727]

化合物Y3

2,3-ジクロロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン

30

【化741】



窒素雰囲気下、2,3-ジクロロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール(化合物Y2, 61.0mg, 0.176mmol)の1,4-ジオキサン(1.7mL)-水(0.1mL)溶液にDDQ(120mg, 0.529mmol)を添加し、室温で16時間15分間撹拌した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー{Merck Kieselgel 60, 溶離液:ヘキサン/酢酸エチル(2:1)}にて精製し、標題化合物(淡橙色固体, 16.7mg, 26%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) : 8.55 (1 H, s), 8.42 - 8.36 (1 H, b), 8.39 (1 H, d, 8.6 Hz), 7.54 (1 H, s), 7.08 (1 H, d, 2.3 Hz), 7.03 (1 H, dd, 8.6 Hz, 2.3 Hz), 3.93

50

(3 H , s) , 1 . 7 6 (6 H , s)

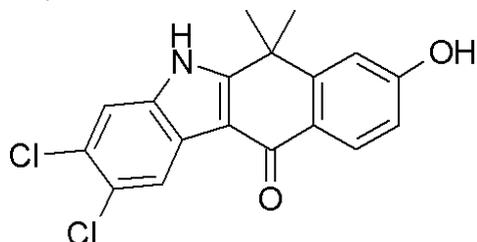
【 0 9 3 1 】

[製造例 7 2 8]

化合物 Y 4

2, 3 - ジクロロ - 8 - ヒドロキシ - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【 化 7 4 2 】



10

2, 3 - ジクロロ - 8 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン (化合物 Y 3 , 1 6 . 5 m g , 0 . 0 4 5 7 m m o l) と塩化ピリジニウム (0 . 2 g) の混合物を外温 1 6 0 で 7 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、酢酸エチル及び水を添加し、混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を水で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物 (褐色固体 , 1 4 . 8 m g , 9 4 %) を精製せずに次工程に用いた。

20

¹ H - NMR (2 7 0 M H z , C D ₃ O D) : 8 . 3 4 (1 H , s) , 8 . 1 4 (1 H , d , 8 . 6 H z) , 7 . 6 1 (1 H , s) , 7 . 1 0 (1 H , d , 2 . 3 H z) , 6 . 8 9 (1 H , d d , 8 . 6 H z , 2 . 3 H z) , 1 . 7 5 (1 H , s)

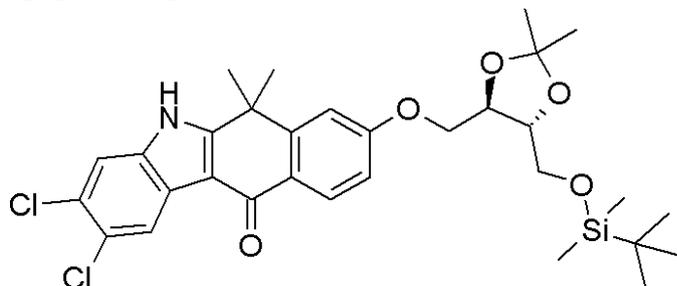
【 0 9 3 2 】

[製造例 7 2 9]

化合物 Y 5 - 1

8 - [(1 R , 5 R) - 5 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 2 , 3 - ジクロロ - 6 , 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【 化 7 4 3 】



40

窒素雰囲気下、2, 3 - ジクロロ - 8 - ヒドロキシ - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン (化合物 Y 4 , 1 2 . 9 m g , 0 . 0 3 7 3 m m o l) 、 (4 S , 5 R) - 5 - (tert - ブチルジメチルシラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - オール (1 5 . 5 m g , 0 . 0 5 5 9 m m o l) 及びトリフェニルホスフィン (1 4 . 7 m g , 0 . 0 5 5 9 m m o l) の T

50

H F (0 . 3 m L) 溶液に室温でD E A Dのトルエン溶液 (2 5 . 4 μ L , 0 . 0 5 5 9 m m o l) を滴下した。反応混合物を外温 4 0 で4時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を減圧濃縮し、得られた粗生成物を p r e p a r a t i v e T L C (M e r c k 6 0 F ₂₅₄ , 0 . 5 m m) にて精製 { 溶離液 : ヘキサン / 酢酸エチル (3 : 1) } し、標題化合物 (白色固体 , 1 5 . 1 m g , 6 7 %) を得た。

¹ H - N M R (2 7 0 M H z , C D C L ₃) : 8 . 5 5 (1 H , s) , 8 . 4 4 - 8 . 3 7 (1 H , b) , 8 . 3 7 (1 H , d , 8 . 6 H z) , 7 . 5 4 (1 H , s) , 7 . 1 5 (1 H , d , 2 . 6 H z) , 7 . 0 3 (1 H , d d , 8 . 6 H z , 2 . 6 H z) , 4 . 4 1 - 4 . 2 6 (2 H , m) , 4 . 2 5 - 4 . 1 5 (1 H , m) , 4 . 0 6 - 3 . 8 6 (2 H , m) , 3 . 8 3 - 3 . 7 3 (1 H , m) , 1 . 7 6 (3 H , s) , 1 . 7 5 (3 H , s) , 1 . 4 8 (3 H , s) , 1 . 4 7 (3 H , s) , 0 . 9 0 (9 H , s) , 0 . 0 9 2 (6 H , s)

10

【 0 9 3 3 】

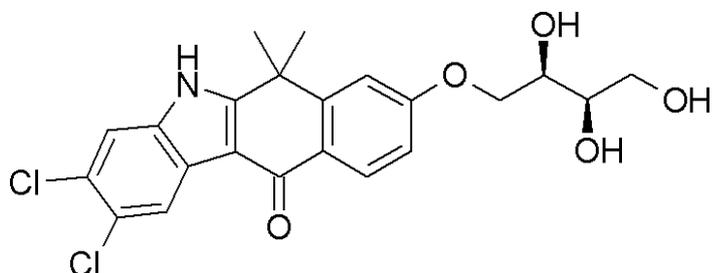
[製造例 7 3 0]

化合物 Y 5 - 2

2 , 3 - ジクロロ - 6 , 6 - ジメチル - 8 - ((3 R , 4 R) - 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ブトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

20

【 化 7 4 4 】



30

窒素雰囲気下、8 - [(1 R , 5 R) - 5 - (t e r t - ブチルジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 2 , 3 - ジクロロ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン (化合物 Y 5 - 1 , 1 4 . 6 m g , 0 . 0 2 4 2 m m o l) の T H F (0 . 2 m L) - M e O H (0 . 1 m L) 溶液に室温で 0 . 5 M 硫酸水溶液 (9 6 . 6 μ L , 0 . 0 4 8 3 m m o l) を添加した。反応混合物を外温 5 5 で3時間攪拌後、室温に冷却してジエチルエーテル、続いて炭酸水素ナトリウム (1 0 m g) を添加した。混合物をジエチルエーテルで2回抽出し、有機層を水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をジクロロメタンで洗浄後、減圧下乾燥して標題化合物 (白色固体 , 8 . 3 m g , 7 6 %) を得た。

40

¹ H - N M R (2 7 0 M H z , C D ₃ O D) : 8 . 3 5 (1 H , s) , 8 . 2 4 (1 H , d , 8 . 9 H z) , 7 . 6 2 (1 H , s) , 7 . 3 1 (1 H , d , 2 . 3 H z) , 7 . 1 0 (1 H , d d , 8 . 9 H z , 2 . 3 H z) , 4 . 3 1 - 4 . 2 3 (1 H , m) , 4 . 1 2 - 4 . 1 2 (1 H , m) , 4 . 1 1 - 4 . 0 2 (1 H , m) , 3 . 8 4 - 3 . 7 4 (1 H , m) , 3 . 7 3 - 3 . 6 1 (1 H , m) , 1 . 7 8 (6 H , s)

L C M S : m / z 4 5 0 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 4 . 9 2 分 (分析条件 H)

50

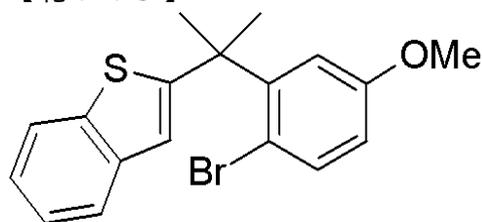
【 0 9 3 4 】

[製造例 7 3 1]

化合物 Z 3

2 - [1 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 - メチルエチル] - ベンゾ [b] チオフェン

【 化 7 4 5 】



10

2 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - プロピオン酸 (1 . 5 g 、 5 . 5 m m o l) を塩化メチレン (1 5 m L) に溶解し、オキサリルクロライド (1 . 5 m L) 、ジメチルフォルムアミド (2 マイクロ L) を室温に加え、室温で 3 0 分攪拌した。溶媒を除去後、残渣をトルエンに溶解し、室温で 2 - [(トリフェニル - 5 - ホスファニル) - メチル] - ベンゼンチオール ハイドロプロマイド (2 . 5 6 g 、 5 . 5 m m o l) 、トリエチルアミン (2 . 2 7 m L) を加え、3 0 分加熱還流後、0 度に冷却しリチウムヘキサメチルジシラジド (1 M テトラヒドロフラン溶液、5 . 5 m L) を加え、2 4 時間加熱還流した。反応混合物を、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (0 . 5 5 g 、 2 8 %) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (2 7 0 M H z 、 C D C l 3) : 6 . 6 1 (1 H , s) , 3 . 3 7 (3 H , s) , 1 . 8 3 (6 H , s)

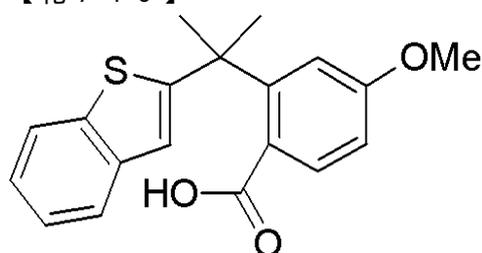
【 0 9 3 5 】

[製造例 7 3 2]

化合物 Z 4

2 - (1 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 1 - メチル - エチル) - 4 - メトキシ - 安息香酸

【 化 7 4 6 】



40

2 - [1 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシ - フェニル) - 1 - メチルエチル] - ベンゾ [b] チオフェン (化合物 Z 3 、 4 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l) をテトラヒドロフラン (0 . 5 m L) に溶解し、- 7 8 度に冷却後、n - ブチルリチウム (1 . 5 7 M 、ヘキサン溶液、0 . 0 7 m L) を加え、1 0 分間攪拌した。反応混合物にドライアイスを加え、1 時間放置後、0 . 5 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2 2 m g 、 5 5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (2 7 0 M H z 、 C D C l 3) : 7 . 4 6 (1 H , d) , 7

50

. 4 4 (1 H , d) , 6 . 9 2 (s , 1 H) , 6 . 7 0 (d , 1 H) ,
3 . 8 4 (s , 3 H) , 1 . 8 9 (6 H , s)

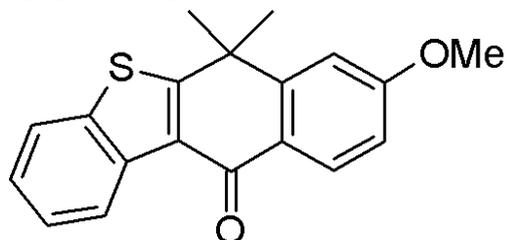
【 0 9 3 6 】

[製 造 例 7 3 3]

化合物 Z 5

8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] チオフェン
- 1 1 - オン

【 化 7 4 7 】



10

2 - (1 - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル - 1 - メチルエチル) - 4 - メトキシ - 安息香酸 (化合物 Z 4 、 6 8 m g 、 0 . 2 2 m m o l) にポリリン酸 (3 . 5 g) を加え、100度で1時間加熱攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (4 1 m g 、 6 3 %) を得た。

20

LCMS : m / z 3 0 9 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 8 9 分 (分析条件 C)

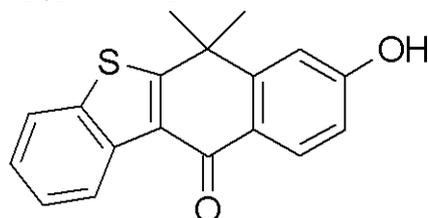
【 0 9 3 7 】

[製 造 例 7 3 4]

化合物 Z 6

8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] チオフェン
- 1 1 - オン

【 化 7 4 8 】



30

40

化合物 A 6 と同様の条件で、化合物 Z 5 より標題化合物を合成した。

LCMS : m / z 2 9 5 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 9 1 分 (分析条件 F)

【 0 9 3 8 】

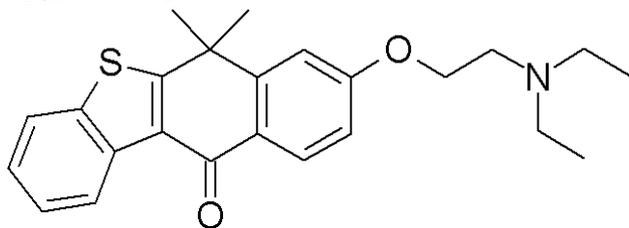
[製 造 例 7 3 5]

化合物 Z 7

8 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト
[2 , 3 - d] チオフェン - 1 1 - オン

50

【化 7 4 9】



化合物 A 7 - 1 7 の合成と同様の手法で、化合物 Z 6 より標題化合物を得た。

LCMS : m/z 394 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 5.06 分 (分析条件 F)

10

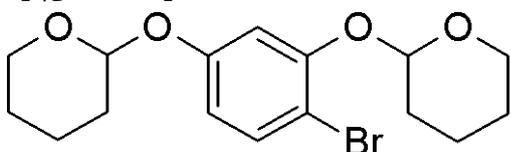
【0939】

[製造例 736]

化合物 Z 9

2 - プロモ - 1 , 3 - ジハイドロキシテトラヒドロピランベンゼン

【化 7 5 0】



20

4 - プロモ - ベンゼン - 1 , 3 - ジオール (化合物 Z 8、20 g、105.8 mmol)、および 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (38.6 mL) にピリジウムパラトルエンスルフォネイト (266 mg) を加え、50 度で 1 時間攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (31.82 mg、84%) を得た。

LCMS : m/z 358 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.15 分 (分析条件 C)

30

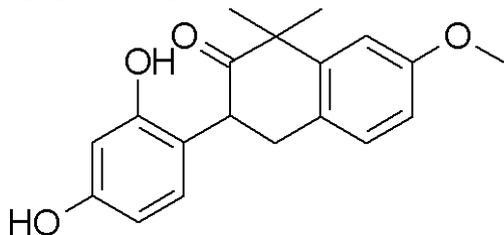
【0940】

[製造例 737]

化合物 Z 10

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン

【化 7 5 1】



40

7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 A 2、10 g)、2 - プロモ - 1 , 3 - ジハイドロキシテトラヒドロピランベンゼン (化合物 Z 9、20.98 g)、ナトリウム t - ブトキシド (5.88 g)、酢酸パラジウム (550 mg)、トリ - t - ブチルホスホニウム テトラフルオロホウ酸塩 (71

50

0 mg) にトルエン (40 mL) を加え、窒素雰囲気下 70 度で 6 時間加熱攪拌した。反応混合物に冷却後、室温でメタノール (38 mL)、トリフルオロ酢酸 (14.54 mL) を加え、室温で一昼夜攪拌した。残渣に塩化メチレン、飽和リン酸水素二カリウムを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (5.53 g、36%) を得た。

LCMS: m/z 312 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.39 分 (分析条件 F)

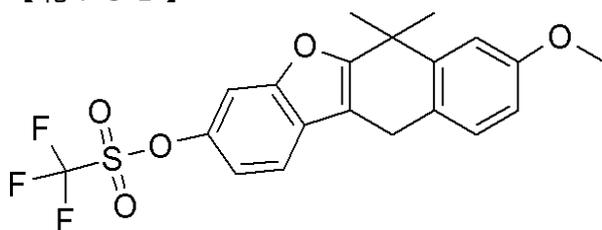
【0941】

[製造例 738]

化合物 Z11

トリフルオロメタンスルホン酸 8 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 6, 11 - ジヒドロ - ベンゾ [b] ナフト [2, 3 - d] フラン - 3 - イル エステル

【化 752】



3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - 7 - メトキシ - 1, 1 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 Z10、5.53 g) を塩化メチレン (40 mL) に溶解し、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (2.98 mL) を室温で加えた。5 度に冷却後、ジイソプロピルエチルアミン (9.25 mL)、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (4.47 mL) を加えた。反応混合物に塩化メチレン、飽和リン酸水素二カリウムを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (4.82 g、64%) を得た。

LCMS: m/z 427 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 8.95 分 (分析条件 H)

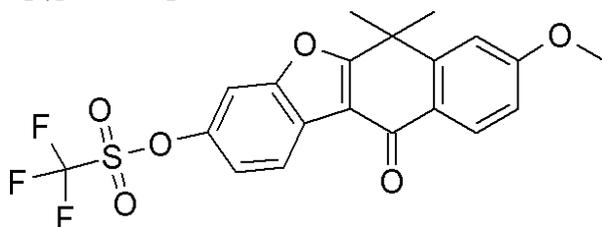
【0942】

[製造例 739]

化合物 Z12

トリフルオロメタンスルホン酸 8 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - ベンゾ [b] ナフト [2, 3 - d] フラン - 3 - イル エステル

【化 753】



トリフルオロメタンスルホン酸 8 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 6, 11 - ジヒドロ - ベンゾ [b] ナフト [2, 3 - d] フラン - 3 - イル エステル (化合物 Z11、4.

10

20

30

40

50

8.2 g) をアセトニトリル (48 mL)、水 (24 mL) に溶解し、亜塩素酸ナトリウム (2.55 g)、N-ヒドロキシフタルイミド (369 mg) を加え、40度で1時間攪拌した。反応混合物に塩化メチレンを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.80 g、56%) を得た。

LCMS: m/z 441 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 8.02分 (分析条件H)

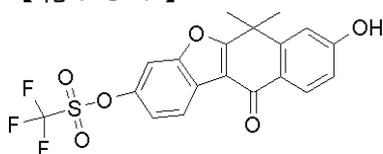
【0943】

[製造例740]

化合物Z13

トリフルオロメタンスルホン酸 8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エステル

【化754】



10

20

化合物A6と同様の条件で、化合物Z12より標題化合物を粗生成物として得た。

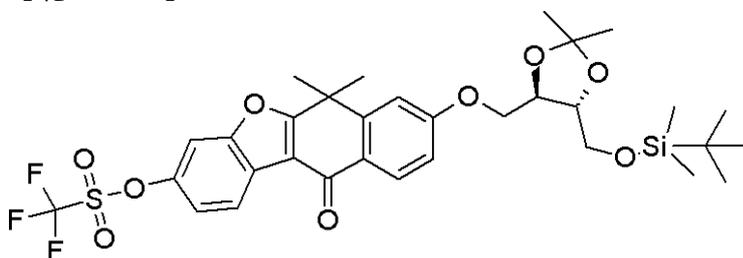
【0944】

[製造例741]

化合物Z14

トリフルオロ-メタンスルホン酸 8-[(4R,5R)-5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エステル

【化755】



30

40

化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物Z13と[5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル]-メタノール(化合物T22-0)より、標題化合物を粗生成物として得た。

【0945】

[製造例742]

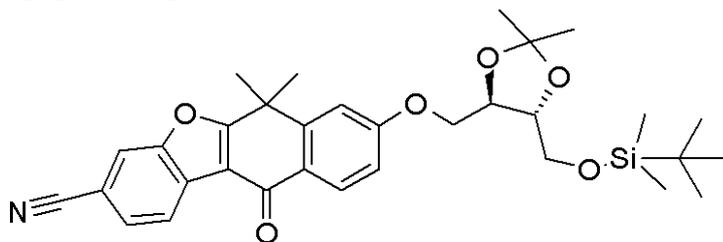
化合物Z15

8-[(4R,5R)-5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-カ

50

ルボニトリル

【化756】



10

トリフルオロ - メタンスルホン酸 8 - [(4 R , 5 R) - 5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 6 , 6 ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 3 - イル エステル (化合物 Z 14 , 24 mg) を DMF (0 . 5 mL) に溶解し、シアン化亜鉛 (II) (8 . 2 mg)、パラジウムテトラキストリフェニルフォスフィン (2 . 0 mg) を加え、マイクロ波照射により 200 度で 20 分間加熱攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (15 mg) を得た。

20

LCMS : m/z 562 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 4 . 14 分 (分析条件 F)

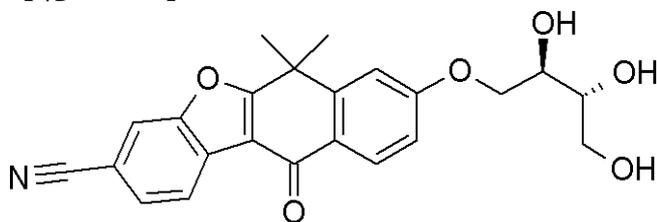
【0946】

[製造例 743]

化合物 Z 16

6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - ((2 R , 3 R) - 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ブトキシ) - 6 , 11 - ジヒドロ - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 3 - カルボニトリル

【化757】



30

化合物 S 7 - 2 と同様の条件で、化合物 Z 15 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 408 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 4 . 51 分 (分析条件 H)

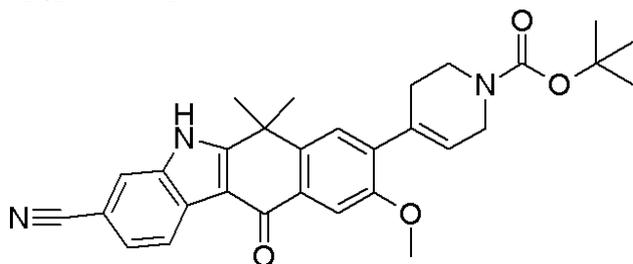
【0947】

[製造例 744]

4 - (3 - シアノ - 9 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾ - ル - 8 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステル

40

【化758】



10

化合物 B 2 - 2 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 K 6 と 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステルより標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 498 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 4.24 分 (分析条件 W)

【0948】

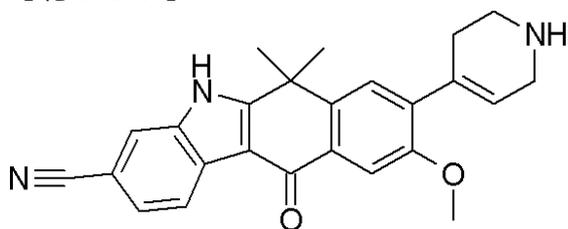
[製造例 745]

化合物 K 7 - 6

9 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 8 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾ - ル - 3 - カルボニトリル

20

【化759】



30

化合物 A 8 - 1 の合成に用いた手法と同様の条件で、化合物 K 7 - 5 より標題化合物を合成した。LCMS : m/z 398 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.57 分 (分析条件 W)

【0949】

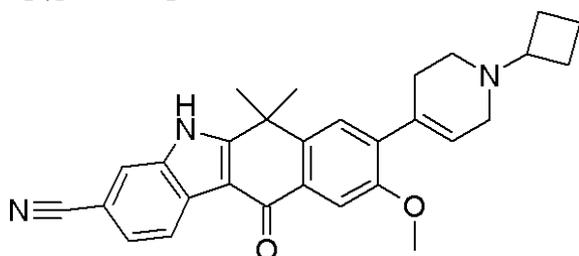
[製造例 746]

化合物 K 8 - 1

8 - (1 - シクロブチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 9 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾ - ル - 3 - カルボニトリル

【化760】

40



化合物 B 3 - 3 2 の合成に用いた手法と同様の条件で、化合物 K 7 - 6 とシクロブタノン

50

より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 452 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.72分 (分析条件W)

【0950】

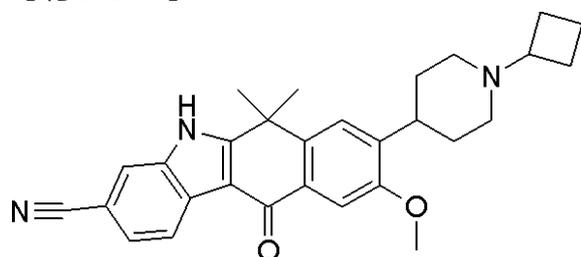
[製造例747]

化合物K8-2

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

【化761】

10



化合物B3-13-1の合成に用いた手法と同様の条件で、化合物K8-1より標題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 454 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.76分 (分析条件W)

【0951】

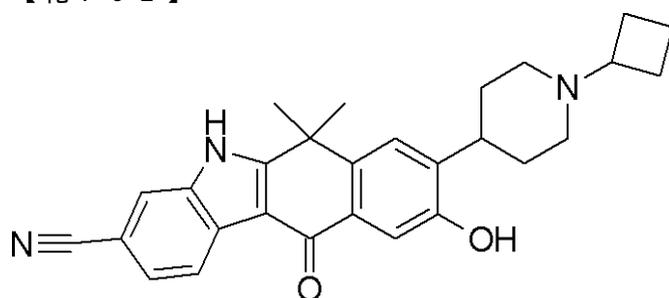
[製造例748]

化合物K9-5

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

【化762】

30



化合物E3-2の合成に用いた手法と同様の条件で、化合物K8-2より標題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 440 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.57分 (分析条件W)

【0952】

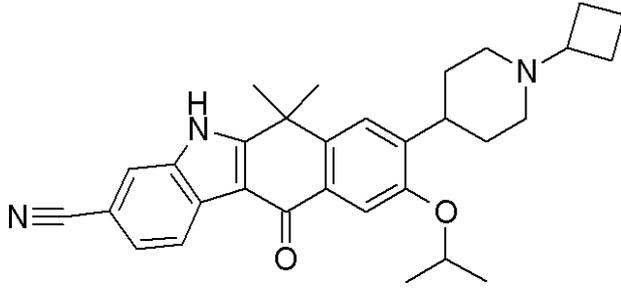
[製造例749]

化合物K10-8

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

50

【化 7 6 3】



10

化合物 A 7 - 1 7 と同様の条件で化合物 K 9 - 5 とヨウ化イソプロピルより標題の化合物を合成した。

LCMS : m/z 482 [M + H]⁺

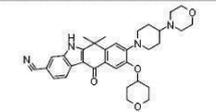
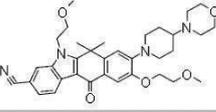
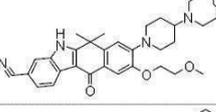
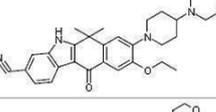
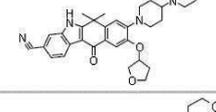
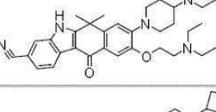
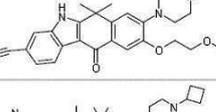
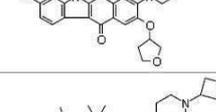
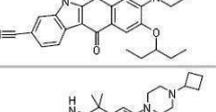
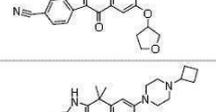
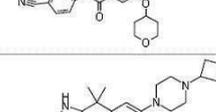
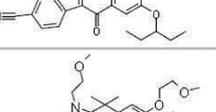
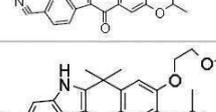
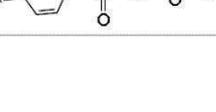
HPLC 保持時間 : 1.74 分 (分析条件 S)

以下の表 2 および 3 の化合物は化合物 K、L の系統の中間体を用いて化合物 A 7 - 1 に用いた光延反応、あるいは化合物 A 7 - 1 7 の合成に用いた手法をもちいて (表記載)、水酸基をアルキル化し合成した。

【0 9 5 3】

20

【表 2】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z | 調製法 |
|-----|---------------|---|--|------------|----------|-----|-------|
| 750 | 化合物 K10-9 |  | 6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル- ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-9-(テトラ ヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-6,11-ジヒド ロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボ ニトリル | U | 1.85 | 555 | A7-1 |
| 751 | 化合物 K10-10 |  | 9-(2-メトキシ-エトキシ)-5-(2-メトキシ- エチル)-6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン- 4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ- 6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール -3-カルボニトリル | S | 1.50 | 587 | A7-17 |
| 752 | 化合物 K10-11 |  | 9-(2-メトキシ-エトキシ)-6,6-ジメチル- 8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1- イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベン ゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | S | 1.37 | 529 | A7-17 |
| 753 | 化合物 K10-12 |  | 9-エトキシ-6,6-ジメチル-8-(4-モルホリ ン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキ ソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバ ゾール-3-カルボニトリル | U | 1.95 | 499 | A7-17 |
| 754 | 化合物 K10-13 |  | 6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル- ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-9-(テトラ ヒドロ-フラン-3-イルオキシ)-6,11-ジヒド ロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボ ニトリル | S | 1.40 | 541 | A7-1 |
| 755 | 化合物 K10-14 |  | 9-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメ チル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジ ン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ- 5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニ トリル | S | 1.13 | 570 | A7-17 |
| 756 | 化合物 K10-15 |  | 8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)- 9-(2-メトキシ-エトキシ)-6,6-ジメチル- 11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b] カルバゾール-3-カルボニトリル | S | 1.45 | 499 | A7-17 |
| 757 | 化合物 K10-16 |  | 8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)- 5,6,6-トリメチル-11-オキソ-9-(テトラヒ ドロ-フラン-3-イルオキシ)-6,11-ジヒド ロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボ ニトリル | S | 1.98 | 525 | A7-1 |
| 758 | 化合物 K10-17 |  | 8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)- 9-(1-エチル-プロポキシ)-5,6,6-トリメ チル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベン ゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | S | 2.43 | 525 | A7-1 |
| 759 | 化合物 K10-18 |  | 8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)- 6,6-ジメチル-11-オキソ-9-(テトラヒド ロ-フラン-3-イルオキシ)-6,11-ジヒド ロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボ ニトリル | S | 1.92 | 511 | A7-1 |
| 760 | 化合物 K10-19 |  | 8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)- 6,6-ジメチル-11-オキソ-9-(テトラヒド ロ-ピラン-4-イルオキシ)-6,11-ジヒド ロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボ ニトリル | U | 1.97 | 525 | A7-1 |
| 761 | 化合物 K10-20 |  | 8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)- 9-(1-エチル-プロポキシ)-6,6-ジメチル- 11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b] カルバゾール-3-カルボニトリル | S | 1.82 | 511 | A7-1 |
| 762 | 化合物 L10-3 |  | 9-イソプロポキシ-8-(2-メトキシ-エトキ シ)-5-(2-メトキシ-エチル)-6,6-ジメチ ル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベン ゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | S | 2.68 | 477 | A7-17 |
| 763 | 化合物 L10-4 |  | 9-イソプロポキシ-8-(2-メトキシ-エトキ シ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒ ドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カル ボニトリル | S | 2.68 | 419 | A7-17 |

10

20

30

40

【表 3】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時間 | m/z | 調製法 |
|-----|------------|----|---|---------|------|-----|-------|
| 764 | 化合物 L10-5 | | 8-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-9-イソプロポキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | S | 1.65 | 512 | A7-1 |
| 765 | 化合物 L10-6 | | 9-イソプロポキシ-8-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | S | 1.62 | 500 | A7-1 |
| 766 | 化合物 L10-7 | | 8-(1-シクロブチル-ピペリジン-3-イルオキシ)-9-イソプロポキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | S | 1.65 | 498 | A7-1 |
| 767 | 化合物 L10-8 | | 9-イソプロポキシ-8-(1-イソプロピル-ピペリジン-3-イルオキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | S | 1.59 | 486 | A7-1 |
| 768 | 化合物 L10-9 | | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-9-イソプロポキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.07 | 460 | A7-17 |
| 769 | 化合物 L10-10 | | 9-イソプロポキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(ピリジン-4-イルオキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.07 | 438 | A7-17 |
| 770 | 化合物 L10-11 | | 9-イソプロポキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(ビニルオキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.77 | 387 | A7-17 |
| 771 | 化合物 L10-12 | | 9-イソプロポキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | S | 2.45 | 431 | A7-1 |

10

20

以下の表 4 の化合物は化合物 B の系統の中間体から表に記載の手法で合成した。

30

【 0 9 5 5 】

【表 4】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時間 | m/z | 調製法 |
|-----|-----------|----|--|---------|------|-----|-------|
| 772 | 化合物 B3-39 | | 8-((3R,5S)-4-シクロブチル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 1.90 | 453 | B3-32 |
| 773 | 化合物 B3-40 | | 8-((3R,5S)-4-エチル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 1.82 | 427 | B3-32 |
| 774 | 化合物 B2-30 | | 6,6-ジメチル-8-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 1.58 | 468 | B2-1 |
| 775 | 化合物 B3-41 | | 8-(4-シクロブタンカルボニル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.35 | 453 | A9-10 |
| 776 | 化合物 B3-42 | | 8-(4-シクロプロパンカルボニル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.22 | 439 | A9-10 |

40

【 0 9 5 6 】

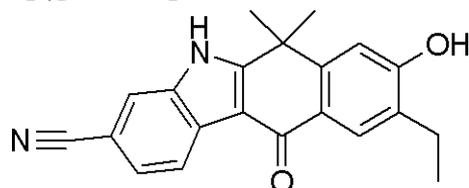
50

[製造例 777]

化合物 E 6 - 4

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

【化 764】



10

化合物 E 3 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 E 5 - 1 より表題化合物を合成した。

LCMS : m/z 331 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.42 分 (分析条件 W)

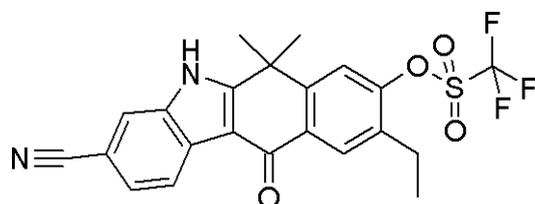
【0957】

[製造例 778]

化合物 E 7

トリフルオロ - メタン スルホン酸 3 - シアノ - 9 - エチル - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イル エステル

【化 765】



20

化合物 B 1 の合成法と同様の条件で、化合物 E 6 - 4 より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 463 [M+H]⁺

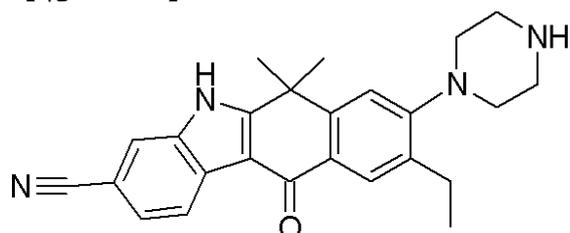
HPLC 保持時間 : 4.39 分 (分析条件 W)

【0958】

[製造例 779]

化合物 E 8 - 1 9 - エチル - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 766】



40

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の手法で、化合物 E 7 とピペラジンより標題の化合物を合成した。

LCMS : m/z 399 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.88 分 (分析条件 U)

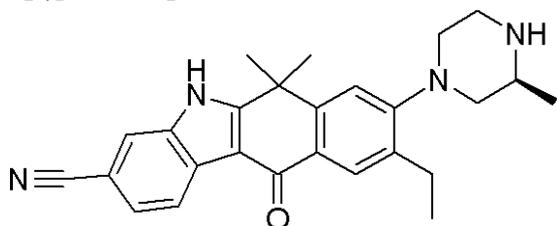
【0959】

50

[製造例 780]

化合物 E 8 - 29 - エチル - 6, 6 - ジメチル - 8 - ((S) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

【化 767】



10

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 E 7 および 2 - (S) - メチルピペラジンより標題の化合物を合成した。

LCMS : m / z 413 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2.76 分 (分析条件 W)

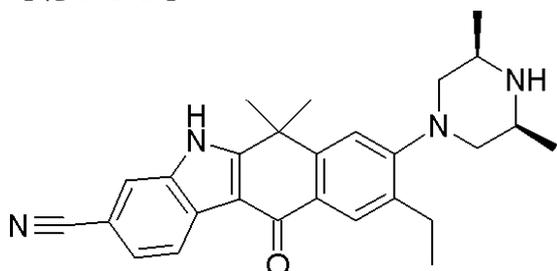
【0960】

[製造例 781]

化合物 E 8 - 38 - ((3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - 9 - エチル - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

20

【化 768】



30

化合物 B 2 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 E 7 とシス - 2 , 6 - ジメチルピペラジンより標題の化合物を合成した。

LCMS : m / z 427 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2.00 分 (分析条件 U)

【0961】

[製造例 782]

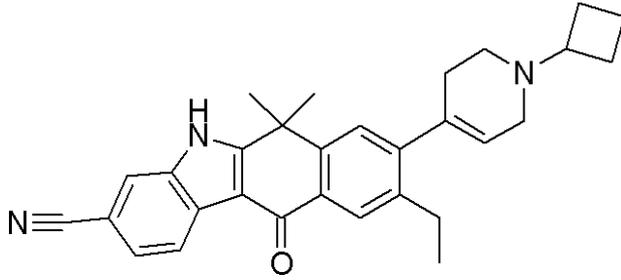
化合物 E 8 - 4

8 - (1 - シクロブチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 9 - エチル - 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル

40

化合物 7 を化合物 B 2 - 22 - 1 および 2 と同様の手法で変換し、ついで化合物 B 3 - 32 と同様の手法で還元的アミノ化を行い表題の化合物を合成した。

【化769】



10

LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.12分 (分析条件U)

【0962】

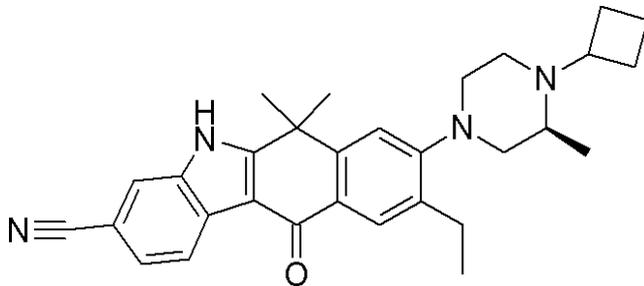
[製造例783]

化合物E9-1

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

【化770】

20



30

化合物B3-32の合成法と同様の条件で、化合物E8-2とシクロブタノンより標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.90分 (分析条件W)

以下の表5化合物は化合物E8-1を用いて化合物A9-10と同様の手法でアシル化して調製した。

【0963】

【表5】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z |
|-----|-------------|----|---|------------|----------|-----|
| 784 | 化合物E 9-2 | | 8-(4-シクロプロパンカルボニル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.58 | 467 |
| 785 | 化合物E 9-3 | | 8-(4-シクロブタンカルボニル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.74 | 481 |
| 786 | 化合物E 9-4 | | 8-[4-(2-ジメチルアミノ-アセチル)-ピペラジン-1-イル]-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 1.98 | 484 |
| 787 | 化合物E 9-5 | | 9-エチル-8-(4-イソブチリル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.67 | 469 |
| 788 | 化合物E 9-6 | | 8-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.35 | 441 |
| 789 | 化合物E 9-7 | | 8-(4-シクロペンタンカルボニル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | S | 2.87 | 495 |
| 790 | 化合物E 9-8 | | 8-(4-シクロヘキサンカルボニル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | S | 2.97 | 509 |

10

20

【0964】

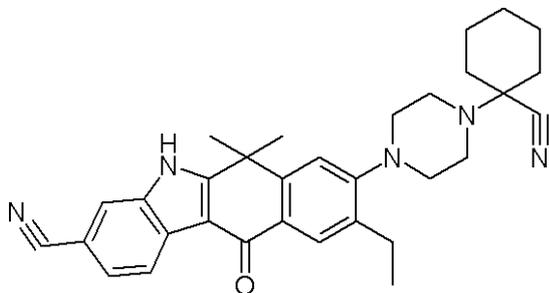
[製造例791]

化合物E9-9

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

30

【化771】



40

9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-ピペラジン-1-イル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル 45 mg, シクロヘキサノン 25 mg をクロロホルム 2 ml に懸濁しトリメチルシリルシアニド 30 mg およびヨウ化亜鉛 5 mg を加え 60 にて 17 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 20 ml で希釈し有機層を 10% 食塩水液で洗浄した後に減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ジクロロメタン/メタノール = 99/1) で精製し表題化合物 12 mg (収率 30%) を得た。

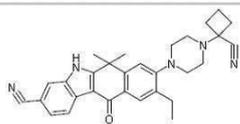
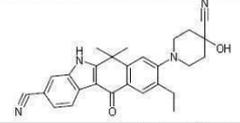
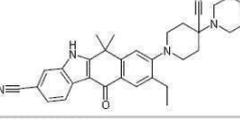
50

LCMS: m/z 506 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.00分 (分析条件U)

以下の表6の化合物は化合物E9と同様の手法で化合物E8-1または化合物PR10-1より調製した。

【表6】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC条件 | 保持時間 | m/z |
|-----|------------|---|---|--------|------|-----|
| 792 | 化合物E9-10 |  | 8-[4-(1-シアノシクロプロチル)-ピペラジン-1-イル]-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.88 | 478 |
| 793 | 化合物PR11-20 |  | 8-(4-シアノ-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | Y | 3.05 | 439 |
| 794 | 化合物PR11-21 |  | 8-(4-シアノ-4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | Y | 3.35 | 508 |

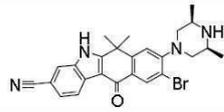
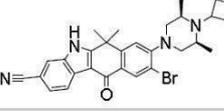
10

20

以下の表7の化合物は化合物F2をもちいて化合物B2-1同様の手法でアミノ化した。ついで化合物B3-32同様の手法で還元的アミノ化することで調製した。

【0965】

【表7】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC条件 | 保持時間 | m/z | 調製法 |
|-----|----------|---|---|--------|------|---------|-------|
| 795 | 化合物F3-12 |  | 9-ブロモ-8-((3R,5S)-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.05 | 477,479 | B2-1 |
| 796 | 化合物F4-11 |  | 9-ブロモ-8-((3R,5S)-4-シクロプロチル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.28 | 531,533 | B3-32 |

30

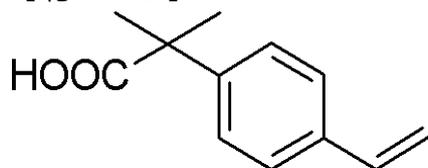
【0966】

[製造例797]

化合物PR1

2-(4-ビニルフェニル)-2-メチルプロパン酸

【化772】



40

2-(4-プロモフェニル)-2-メチルプロパン酸30g、PPh₃5.0g、カリウムビニルトリフルオロボレート24.8g、炭酸カリウム51.2g、酢酸パラジウム1.43gを1-プロパノール198mLおよび蒸留水99mLに溶解し脱気したのち窒素雰囲気下6時間還流攪拌した。不溶物をろ去し1-プロパノール210mLで洗浄し、ろ液を減圧下濃縮した。濃縮残渣をCPME300mL、蒸留水150mL(エチレンジア

50

ミン 4.17 ml を含む) で分配した後、有機層を除去し、水層は 2 N 塩酸で pH 5 に調製した。水層を酢酸イソプロピル 240 ml およびヘプタン 240 ml の混合物で抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮した。これにエタノール 300 ml を加えて懸濁洗浄した。固体をセライトで濾去し、濾液を減圧下濃縮して表題化合物 21.7 g (93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3) ppm 7.49 - 7.34 (4 H, m), 6.69 (1 H, dd, $J = 17.6, 11.0$ Hz), 5.72 (1 H, d, $J = 17.6$ Hz), 5.23 (1 H, d, $J = 11.0$ Hz), 1.59 (s, 6 H)

HPLC 保持時間: 2.05 分 (分析条件 S)

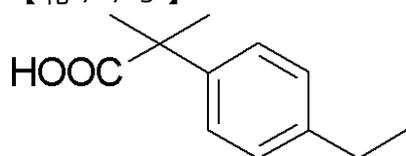
【0967】

[製造例 798]

化合物 PR 2

2 - (4 - エチルフェニル) - 2 - メチルプロパン酸

【化 773】



10

20

2 - (4 - ビニルフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 5.8 g をエタノールに溶解し 10% パラジウム炭素 5.8 g 上で 3 時間常圧水素雰囲気下攪拌した。触媒をろ過によって除去した後、ろ液を濃縮し粗生成物をヘキサンで懸濁洗浄して表題化合物 56.5 g (94.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz DMSO-d_6) ppm 12.28 (1 H, s), 7.27 - 7.22 (2 H, m), 7.18 - 7.14 (2 H, m), 2.56 (2 H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.45 (6 H, s), 1.16 (3 H, t, $J = 7.6$ Hz)

LCMS: m/z 193 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 2.18 分 (分析条件 S)

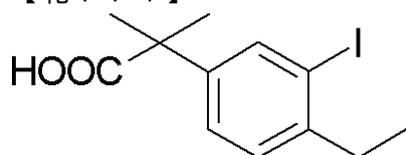
【0968】

[製造例 799]

化合物 PR 3

2 - (4 - エチル - 3 - ヨードフェニル) - 2 - メチルプロパン酸

【化 774】



30

40

2 - (4 - エチルフェニル) - 2 - メチルプロパン酸 58.1 g (302.2 mmol) を酢酸 (175 ml) に溶解し、N - ヨードスクシンイミド 71.4 g (317.3 mmol, 1.05 等量) および濃硫酸 75 ml を 0 度にて加え、その後室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を 0 度に冷却後、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) を加え、1 時間攪拌した。H₂O (450 ml) を加え、析出した固体を濾取し粗生成物として表題化合物を得た。粗生成物にエタノール (150 ml)、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、50 度にて加熱溶解させた。溶解を確認後、室温まで冷却し

50

、H₂O (300 mL) を加えた後、0 度で1時間攪拌した。析出した固体を濾取し、表題化合物 95.8 g (99%) を得た。

¹H-NMR (270 MHz DMSO-d₆) ppm 12.46 (1H, s)、7.70 (1H, d, J = 1.8 Hz)、7.32 (1H, dd, J = 8.1、1.8 Hz)、7.26 (1H, d, J = 8.1 Hz)、2.64 (2H, q, J = 7.5 Hz)、1.43 (6H, s)、1.12 (3H, t, J = 7.5 Hz)

HPLC 保持時間: 2.53 分 (分析条件 S)

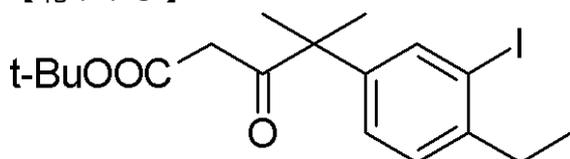
【0969】

[製造例 800]

化合物 PR 4

4-(4-エチル-3-ヨードフェニル)-4-メチル-3-オキソペンタン酸 tert-ブチル

【化775】



マロン酸モノ-tert-ブチル 72.5 g を DME 360 mL に溶解し TEA 189 mL およびマグネシウムクロリド 29.63 g を加え 2 時間攪拌した。別容器にて、2-(4-エチル-3-ヨードフェニル)-2-メチルプロパン酸 90 g の DME 360 mL 溶液に CDI 52.75 g を加え室温にて 1 時間攪拌した溶液を調製し、これを前述の混合物に滴下し DME 90 mL で洗いこみ後 70 にて 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸イソプロピル 225 mL およびヘプタン 225 mL で希釈し有機層を 2 N 塩酸 684 mL、0.17 N 塩酸 540 mL、15% 塩化アンモニウム水溶液 540 mL、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 540 mL、15% 食塩水 540 mL で順に洗浄した。有機層を減圧下濃縮し表題化合物の粗生成物を得、これを更に精製することなく次工程に使用した。

¹H-NMR (270 MHz DMSO-d₆) : 7.64 (1H, d, J = 2.0 Hz)、7.30 (1H, d, J = 8.1 Hz)、7.24 (1H, d, J = 8.0、2.0 Hz)、3.32 (2H, s)、2.65 (2H, q, J = 7.4 Hz)、1.40 (6H, s)、1.34 (9H, s)、1.13 (3H, t, J = 7.4 Hz)

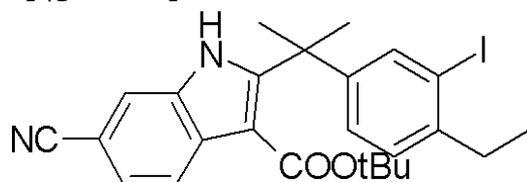
【0970】

[製造例 801]

化合物 PR 5 - 1

6-シアノ-2-(2-(4-エチル-3-ヨードフェニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル

【化776】



4-(4-エチル-3-ヨードフェニル)-4-メチル-3-オキソペンタン酸 tert-ブチル 117.76 g を DMF 471 mL に溶解し炭酸セシウム 276.5 g を加えた。4-クロロ-3-ニトロベンゾニトリル 63.9 g の DMF 176.6 mL 溶液を滴下(洗い込み DMF 58.8 mL)し 35 にて 6 時間攪拌した。混合物に THF 588

10

20

30

40

50

. 8 mL、酢酸エチル 588.8 mL、酢酸 72.87 mL、蒸留水 588.8 mL を加え分配し水層を除去した。有機層に THF 588.8 mL および水 588.8 mL を加え攪拌しながらヒドロサルファイトナトリウム (80%) 147.76 g を少しずつ投入しながら、室温で 3 時間攪拌した。水層を除去した後に有機層を 15% 食塩水 588.8 mL で洗浄した。有機層に 1 N 塩酸 94.2 mL を加え 1 時間攪拌後 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 329.7 mL を加えた。水層を除去した後に、有機層を減圧濃縮した。濃縮残渣をエタノール 824.3 mL に溶解し蒸留水 247.3 mL を滴下し析出した結晶をろ集し、水：エタノール = 1：2 の混液 588.8 mL で洗浄した後乾燥し表題化合物 98.12 g (2 工程 63.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz DMSO- d_6) : 12.04 (1H, br. s), 8.01 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 1.5, 8.4$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz), 2.58 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.79 (6H, s), 1.23 (9H, s), 1.06 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)
LCMS: m/z 459, 515 [M+H] $^+$

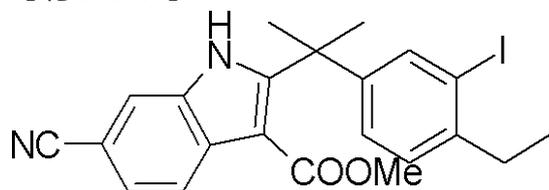
【0971】

[製造例 802]

化合物 PR5-2

6-シアノ-2-(2-(4-エチル-3-ヨードフェニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸 メチル

【化777】



マロン酸モノメチルおよび 2-(4-エチル-3-ヨードフェニル)-2-メチルプロパン酸より化合物 PR4 および化合物 PR5-1 と同様の手法で表題化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz DMSO- D_6) : 12.20 (s, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 1H), 7.95 - 7.94 (m, 1H), 7.58 - 7.57 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.65 - 2.56 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.78 (s, 6H), 1.12 - 1.07 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz)

LCMS: m/z 473 [M+H] $^+$

【0972】

[製造例 803]

化合物 PR6

6-シアノ-2-(2-(4-エチル-3-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)フェニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル 塩酸塩

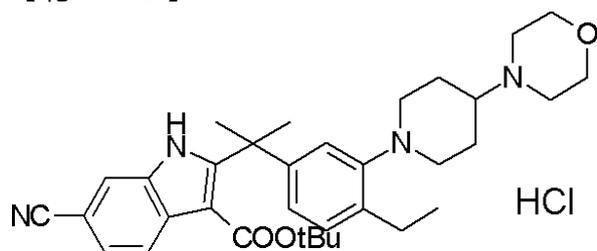
10

20

30

40

【化 778】



10

6 - シアノ - 2 - (2 - (4 - エチル - 3 - ヨードフェニル) プロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル 390.5 g、4 - モルホリン - 4 - イルピペリジン 158 g、1,3 - ビス - (2,6 - ジイソプロピルフェニル) - イミダゾイル - 2 - イリデン - (アリル) パラジウム (I I) クロリド 8.83 g を NaHMDS (1.9 M、THF 溶液) 1.32 L および DME 1.95 L の混合物に窒素気流下溶解し 40 にて 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸イソプロピル 1.95 L および 20% 塩化アンモニウム溶液 1.95 L で分配し有機層を 10% 食塩水液 1.56 L で 2 回洗浄した後に減圧下濃縮した。残渣を DME 3.9 L、水 78.1 mL の混合物に溶解し N - アセチルシステイン 12.39 g を加え 45 にて 1 時間攪拌した後に不溶物をろ過し DME 1.95 L で洗浄し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をアセトン 5.5 L に溶解しピリジン塩酸塩 96.5 g のアセトン 195 mL およびエタノール 78 mL に溶解させた溶液を加え析出した固体をろ集し、アセトン 1.95 L で洗浄した後乾燥し表題化合物 373 g (83%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz DMSO - D_6) : 12.03 (1H, s)、10.75 - 10.88 (1H, m)、7.99 (1H, d、 $J = 8.3\text{ Hz}$)、7.93 (1H, d、 $J = 1.3\text{ Hz}$)、7.46 (1H, dd、 $J = 1.3、8.1\text{ Hz}$)、7.10 (1H, d、 $J = 7.9\text{ Hz}$)、6.88 (1H, dd、 $J = 1.7、7.9\text{ Hz}$)、6.79 (1H, d、 $J = 1.7\text{ Hz}$)、3.91 - 4.01 (2H, m)、3.76 - 3.87 (2H, m)、3.37 - 3.46 (2H, m)、3.22 (1H, m)、2.94 - 3.11 (4H, m)、2.57 (2H, q、 $J = 7.5\text{ Hz}$)、2.45 - 2.53 (2H, m)、2.09 - 2.16 (2H, m)、1.80 (6H, s)、1.71 - 1.77 (2H, m)、1.19 (9H, s)、1.14 (3H, t、 $J = 7.5\text{ Hz}$)

30

LCMS : m/z 557 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

【0973】

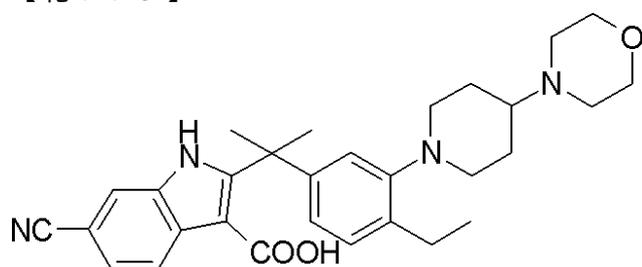
[製造例 804]

化合物 PR 7

6 - シアノ - 2 - (2 - (4 - エチル - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸

40

【化 779】



50

6 - シアノ - 2 - (2 - (4 - エチル - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル塩酸塩 1400 g を窒素気流下 T F E 7 L に懸濁させ、8 にて T M S C 1 554 mL を滴下した。3 時間攪拌後、反応液にアセトン 5.6 L を加え NaOH 水溶液 (1 N) 4.39 L、10% K₂HPO₄ 水溶液 1.4 L を加え中和した。析出した固体をろ集し、水 : アセトン = 1 : 1 の混液 2.8 L で 2 回洗浄した後乾燥し表題化合物 1061 g (96.6%) を得た。

¹H - NMR (270 MHz DMSO - D₆) : 11.95 (1H, s), 11.92 (1H, bs), 8.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.44 (1H, J = dd, 1.3, 8.4 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 2.2, 7.9 Hz), 3.50 - 3.55 (4H, m), 2.92 - 2.96 (2H, m), 2.54 (2H, q, 7.5 Hz), 2.39 - 2.50 (6H, m), 2.15 - 2.22 (1H, m), 1.74 - 1.85 (8H, m), 1.43 - 1.52 (2H, m), 1.13 (3H, t, J = 7.5 Hz)

10

LCMS : m/z 501 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.53 分 (分析条件 U)

20

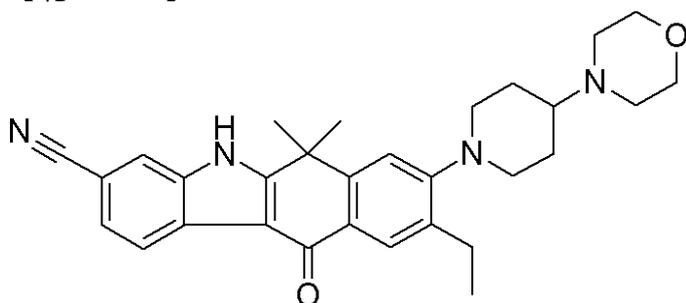
【 0974 】

[製造例 805]

化合物 F6 - 20

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

【 化 780 】



30

6 - シアノ - 2 - (2 - (4 - エチル - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) フェニル) プロパン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 500 g を窒素気流下に DMA 9.4 L、無水酢酸 270 mL、DIPEA 1170 mL の混合物に溶解し 90 で 1 時間攪拌した。室温冷却後、メタノール 3.525 L ついで蒸留水 5.875 L を加え析出した固体をろ集し、メタノール : 水 = 3 : 5 の混液 1.41 L で 2 回洗浄した後乾燥し表題化合物 389.6 g (85%) を得た。

40

¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 12.70 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.04 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (1H, s), 3.64 - 3.57 (4H, m), 3.27 - 3.18 (2H, m), 2.82 - 2.66 (4H, m), 2.39 - 2.28 (1H, m), 1.96 - 1.87 (2H, m), 1.76 (6H, s

50

) , 1.69 - 1.53 (2H, m) , 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz)

LCMS: m/z 483 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.98分 (分析条件U)

化合物 F6-20 の塩酸塩

9-エチル-6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル 400g をメチルエチルケトン 4.8L、酢酸 1.44L および蒸留水 1.68L の混合溶媒に室温にて溶解しこの溶液をエタノール 12L および 2N 塩酸 0.8L の混合物中に滴下した。析出した固体を濾取しエタノール 2L で洗浄乾燥し化合物 F6-20 の塩酸塩 357g を得た。

¹H-NMR (400MHz、DMSO-d₆) : 12.83 (1H, s) , 10.78 (1H, s) , 8.32 (1H, d, J = 8.1 Hz) , 8.06 (1H, s) , 8.01 (1H, s) , 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz) , 7.37 (1H, s) , 4.02 (2H, m) , 3.85 (2H, m) , 3.51 (2H, m) , 3.34 (1H, m) , 3.32 (2H, m) , 3.15 (2H, m) , 2.81 (2H, dd, J = 11.98, 11.7 Hz) , 2.72 (2H, q, J = 7.5 Hz) , 2.23 (2H, m) , 1.89 (2H, m) , 1.77 (6H, s) , 1.29 (3H, t, J = 7.5 Hz)

FABMS: m/z 483.4 [M+H]⁺

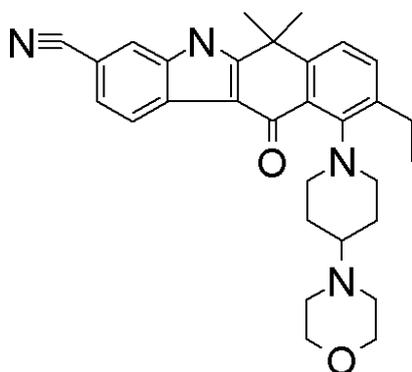
【0975】

[製造例 806]

化合物 F6-22

9-エチル-6,6-ジメチル-10-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化781】



化合物 F6-20 調製の際のろ過母液より表題化合物を得た。

¹H-NMR (400MHz DMSO-D₆) : 12.56 (1H, s) , 8.32 (1H, d, J = 7.9 Hz) , 7.96 (1H, s) , 7.45 - 7.59 (3H, m) , 3.55 - 3.62 (4H, m) , 3.36 - 3.50 (2H, m) , 2.75 - 2.86 (2H, m) , 2.71 (2H, q, J = 7.5 Hz) , 2.45 - 2.56 (4H, m) , 2.27 - 2.38 (1H, m) , 1.73 - 1.84 (2H, m) , 1.69 (6H, s) , 1.43 - 1.58 (2H, m) , 1.21 (3H, t, J = 7.5 Hz) .

LCMS: m/z 483 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 1.52分 (分析条件U)

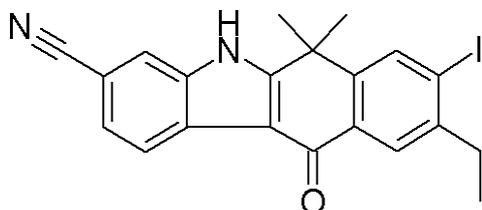
【0976】

[製造例807]

化合物PR8

9-エチル-6,6-ジメチル-8-ヨード-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化782】



10

6-シアノ-2-(2-(4-エチル-3-ヨードフェニル)プロパン-2-イル)-1H-インドール-3-カルボン酸 tert-ブチル 1g をイートン試薬 200g に溶解し室温にて30分攪拌した。反応液をアセトニトリル 200mL および蒸留水 400mL で希釈し析出した固体をろ集し蒸留水で洗浄し乾燥した。粗生成物を DMA 45mL で溶解後アセトニトリル 20mL および蒸留水 18mL で希釈し再沈殿し表題化合物 6.62g (70%) を得た。

20

¹H-NMR (400MHz DMSO-D₆) : 12.79 (1H, s)、8.32-8.29 (2H, m)、8.06 (1H, s)、8.01 (1H, s)、7.62 (1H, dd, J = 1.3, 7.9 Hz)、2.78 (2H, q, J = 7.5 Hz)、1.75 (6H, s)、1.20 (3H, t, J = 7.5 Hz)

LCMS: m/z 441 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 3.17分 (分析条件U)

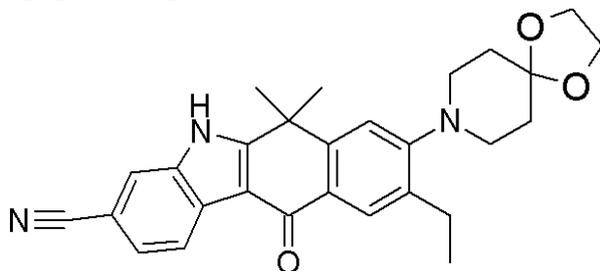
【0977】

[製造例808]

化合物PR9-1

8-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

【化783】



40

9-エチル-6,6-ジメチル-8-ヨード-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル 5.0g, 1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン 2.08mL、Pd₂(dba)₃ 520mg、S-Phos 963mg のジオキサン 50mL 溶液を窒素置換した後、NaHMDS (1M、THF 溶液) 40mL を加え 60 で1時間攪拌した反応混合物を酢酸エチル 200mL で希釈し有機層を 10% 食塩水液で3回洗浄した後に減圧下濃縮し表題化合物を粗生成

50

物として得た。これを更に精製することなく次の工程に使用した

LCMS: m/z 456 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.78分 (分析条件U)

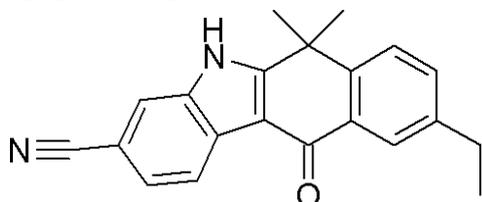
【0978】

[製造例809]

化合物PR9-2

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

【化784】



10

化合物PR9-1の際の副生成物として製造例810のシリカゲルカラムによる分離で標的化合物を得た。

LCMS: m/z 315 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.77分 (分析条件U)

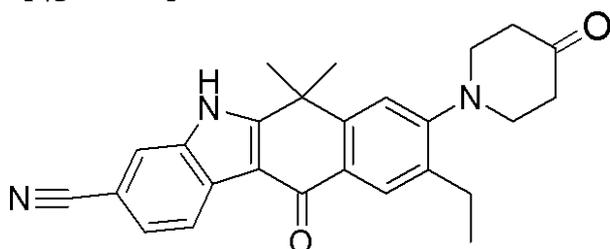
【0979】

[製造例810]

化合物PR10-1

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

【化785】



30

製造例809にて調製した8-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリルをTHF 10 mLに溶解し5 N塩酸50 mLを加え17時間攪拌した。反応混合物を5 N水酸化ナトリウム水溶液で中和し酢酸エチル200 mLで希釈し有機層を10%食塩水液で洗浄した後に減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ジクロロメタン/メタノール=99/1~90/10)で精製し表題化合物2.9 g(2工程収率64%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz DMSO-D₆) : 12.70 (1H, s)、8.32 (1H, d, J = 8.4)、8.07 (1H, s)、7.99 (1H, s)、7.60 (1H, dd, J = 1.3, 7.9 Hz)、7.42 (1H, s)、3.28 (4H, t, J = 5.7)、2.80 (q, 2H, J = 7.5 Hz)、2.55 (4H, t, J = 5.7)、1.75 (6H, s)、1.31 (3H, t, J = 7.5 Hz)

LCMS: m/z 412 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.57分 (分析条件U)

50

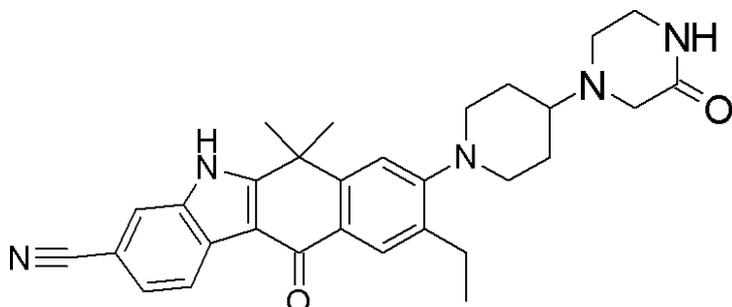
【0980】

[製造例811]

化合物PR11-1

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

【化786】



10

9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-オキソピペリジン-1-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル 30 mg, 2-ケトピペラジン10 mgをTHF 2 mlに溶解しナトリウムトリアセトキシボロヒドリド30 mgを加え30にて6時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル20 mLで希釈し有機層を10%食塩水液で洗浄した後に減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ジクロロメタン/メタノール=99/1~90/10)で精製し表題化合物11.5 mg(収率32%)を得た。

20

LCMS: m/z 496 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.90分(分析条件U)

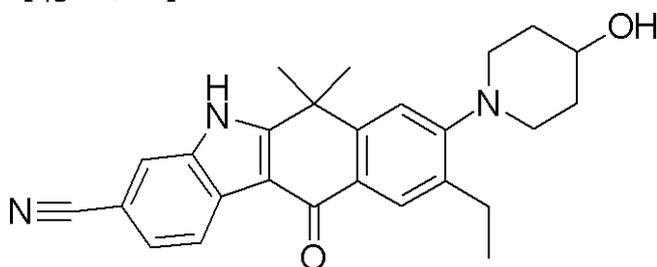
【0981】

[製造例812]

化合物PR11-2

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

【化787】



40

化合物PR11-1の際の副生成物として標的化合物を得た。

LCMS: m/z 414 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.13分(分析条件S)

以下の表8~10の化合物を9-エチル-6,6-ジメチル-8-ヨード-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリルに化合物PR9-1の合成に用いた手法で対応するアミンを導入して合成した。窒素原子に3級アルキル基が付いたアミンの一部は文献未知であるがJournal of Medici

50

nal Chemistry, 45(14), 3143-3160、2002に記載の方法で調製した。または9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-オキソピペリジン-1-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリルに対応するアミンを化合物PR11-1の合成に用いた手法(還元的アミノ化)で導入し調製した。

【0982】

【表 8】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時間 | m/z |
|-----|---------------|----|--|------------|------|-----|
| 813 | 化合物P R9-3 | | 8-(4-tert-ブチル-ピペラジン-1-イル)- 9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ- 6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール- 3-カルボニトリル | S | 1.63 | 455 |
| 814 | 化合物P R9-4 | | 9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8- (4-ピロリジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル)- 6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバ ゾール-3-カルボニトリル | U | 2.13 | 467 |
| 815 | 化合物P R9-5 | | 9-エチル-8-(4-イソプロピル-ピペラジン -1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ- 6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール- 3-カルボニトリル | U | 2.08 | 441 |
| 816 | 化合物P R9-6 | | 9-エチル-6,6-ジメチル-8-(4-メチル-ピ ペラジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒ ドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カル ボニトリル | U | 1.97 | 413 |
| 817 | 化合物P R9-7 | | 9-エチル-8-(4-エチル-ピペラジン-1-イ ル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒ ドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カル ボニトリル | U | 2.03 | 427 |
| 818 | 化合物P R9-8 | | 9-エチル-6,6-ジメチル-8-モルホリン- 4-イル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベ ンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.65 | 400 |
| 819 | 化合物P R11-3 | | 8-[4-((2R,6S)-2,6-ジメチル-モルホリン -4-イル)-ピペリジン-1-イル]-9-エチル -6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ -5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニ トリル | S | 1.65 | 511 |
| 820 | 化合物P R11-4 | | 8-[1,4]ピペリジニル-1'-イル-9-エチ ル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒド ロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボ ニトリル | S | 1.63 | 481 |
| 821 | 化合物P R11-5 | | 8-(4,4-ジフルオロ-[1,4]ピペリジニル -1'-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11- オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カル バゾール-3-カルボニトリル | S | 1.70 | 517 |
| 822 | 化合物P R11-6 | | 8-(4-アゼチン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジ メチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベ ンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | S | 1.55 | 453 |
| 823 | 化合物P R11-7 | | 9-エチル-8-(4-ヒドロキシ-[1,4]ピペ リジニル-1'-イル)-6,6-ジメチル-11-オ キソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバ ゾール-3-カルボニトリル | U | 1.95 | 497 |
| 824 | 化合物P R9-9 | | 8-(4-シクロプロピル-4-ヒドロキシ-ピ ペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチ ル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベン ゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.53 | 454 |
| 825 | 化合物P R11-8 | | 9-エチル-8-(4-フルオロ-[1,4]ピペリ ジニル-1'-イル)-6,6-ジメチル-11-オキ ソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバ ゾール-3-カルボニトリル | U | 2.13 | 499 |
| 826 | 化合物P R9-10 | | 9-エチル-6,6-ジメチル-8-(3-モルホリ ン-4-イル)-アゼチン-1-イル)-11-オキ ソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバ ゾール-3-カルボニトリル | S | 1.48 | 455 |

10

20

30

40

【表 9】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z |
|-----|--------------------|----|--|------------|----------|-----|
| 827 | 化合物P R9-11 | | 9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(3-ピペリジン-1-イル-アゼチジン-1-イル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | S | 1.57 | 453 |
| 828 | 化合物P R9-12 | | 9-エチル-6,6-ジメチル-8-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 1.70 | 496 |
| 829 | 化合物P R9-13 | | 9-エチル-6,6-ジメチル-8-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 1.73 | 496 |
| 830 | 化合物P R11-9 | | 8-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.12 | 467 |
| 831 | 化合物P R11-1 O | | 9-エチル-8-[4-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 1.90 | 457 |
| 832 | 化合物P R11-1 1 | | 9-エチル-8-[4-(3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | S | 1.90 | 471 |
| 833 | 化合物P R9-14 | | 9-エチル-6,6-ジメチル-8-(4-メチル-4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.00 | 497 |
| 834 | 化合物P R9-15 | | 9-エチル-8-[4-(1-エチル-シクロプロチル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | Y | 2.25 | 481 |
| 835 | 化合物P R9-16 | | 9-エチル-8-(4-エチル-4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | Y | 2.17 | 511 |
| 836 | 化合物P R9-17 | | 9-エチル-8-(4-イソプロピル-4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.12 | 525 |
| 837 | 化合物P R9-18 | | 9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-[4-(1-プロピル-シクロプロチル)-ピペラジン-1-イル]-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.28 | 495 |
| 838 | 化合物P R9-19 | | 9-エチル-8-[4-(1-イソプロピル-シクロプロチル)-ピペラジン-1-イル]-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 2.25 | 495 |
| 839 | 化合物P R9-20 | | 9-エチル-6,6-ジメチル-8-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | Y | 1.85 | 443 |
| 840 | 化合物P R9-21 | | 9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-8-(2-ピペリジン-1-イル-エチルアミノ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | Y | 1.85 | 441 |

10

20

30

40

【表 10】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時間 | m/z |
|-----|--------------------|----|--|------------|------|-----|
| 841 | 化合物P R11-1 2 | | 8-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 1.92 | 413 |
| 842 | 化合物P R11-1 3 | | 9-エチル-6,6-ジメチル-8-(4-(2,2,3,3,5,5,6,6-d8-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | U | 1.98 | 491 |
| 843 | 化合物P R9-22 | | 9-エチル-8-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピペリジン-1-イル]-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | Y | 3.23 | 472 |
| 844 | 化合物P R9-23 | | 8-[4-(2-エトキシ-エトキシ)-ピペリジン-1-イル]-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | Y | 3.35 | 486 |
| 845 | 化合物P R9-24 | | 8-(4-シクロプロピルメチル-ピペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | Y | 3.50 | 468 |
| 846 | 化合物P R9-25 | | 8-[4-(2-シクロヘキシル-エトキシ)-ピペリジン-1-イル]-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | Y | 4.00 | 524 |
| 847 | 化合物P R11-1 4 | | 8-(4-シクロヘキシルアミノ-ピペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | Y | 2.33 | 495 |
| 848 | 化合物P R11-1 5 | | 8-(4-シクロペンチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | Y | 2.15 | 481 |
| 849 | 化合物P R11-1 6 | | 8-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | Y | 2.15 | 467 |
| 850 | 化合物P R11-1 7 | | 8-(4-シクロプロピルアミノ-ピペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | Y | 2.08 | 453 |
| 851 | 化合物P R11-1 8 | | 8-(4-シクロブチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | Y | 2.13 | 467 |
| 852 | 化合物P R11-1 9 | | 8-[4-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-ピペリジン-1-イル]-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | Y | 2.42 | 509 |

10

20

30

40

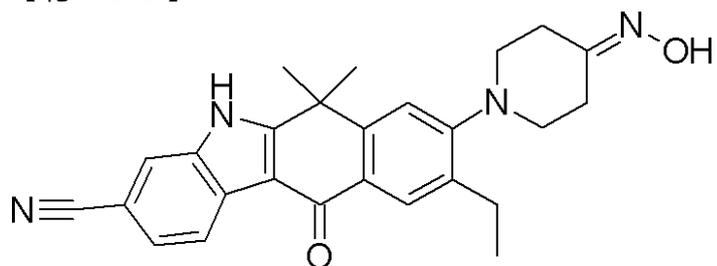
【0985】

[製造例 853]

化合物 P R 1 1 - 2 2

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

【化788】



10

9 - エチル - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - (4 - オキソピペリジン - 1 - イル) - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル 30 mg , ヒドロキシルアミン塩酸塩 10 mg をエタノール 5 ml に溶解し 60 °C にて 6 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 20 mL で希釈し有機層を 10 % 食塩水液で洗浄した後に減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ジクロロメタン / メタノール = 99 / 1 ~ 90 / 10) で精製し表題化合物 23.5 mg (収率 74 %) を得た。

LCMS : m / z 427 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 3.08 分 (分析条件 Y)

【0986】

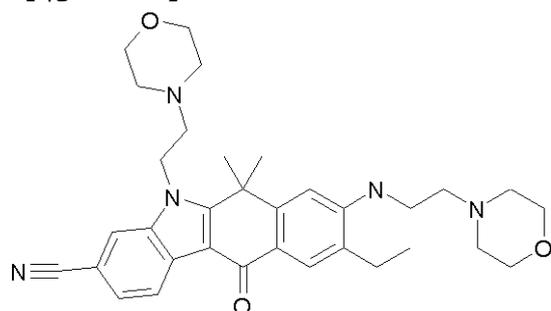
20

[製造例 854]

化合物 PR10 - 2

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

【化789】



30

9 - エチル - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル 10 mg を DMF 1 mL に溶解し K₂CO₃ 10 mg および 1 - (2 - クロロエチル) モルホリン 8 mg を加え 90 °C で 17 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 10 mL で希釈し有機層を 10 % 食塩水液で洗浄した後に減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ジクロロメタン / メタノール = 99 / 1 ~ 90 / 10) で精製し表題化合物 6.4 mg (収率 58 %) を得た。

40

LCMS : m / z 556 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1.78 分 (分析条件 Y)

【0987】

[製造例 855]

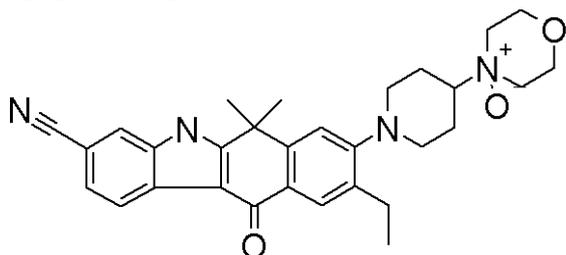
化合物 F7

9 - エチル - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 8 - [4 - (4 - オキシ - モルホリン -

50

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

【化 7 9 0】



10

9 - エチル - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イ
ル) - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カル
ボニトリル 4 0 0 m g をトリフルオロエタノール 8 0 m L に溶解し 3 0 % 過酸化水素水
0 . 8 m L を加え 6 0 で 1 7 時間攪拌した。反応混合物を 3 0 m L に濃縮したのち水 2
0 m L で希釈した。析出物をろ集し、乾燥し表題化合物 3 7 5 m g (収率 9 0 %) を得
た。

LCMS: m/z 499 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.05 分 (分析条件 U)

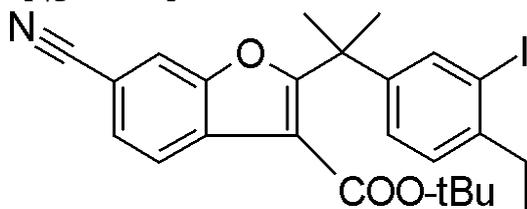
【0988】

[製造例 856]

化合物 FR 1

6 - シアノ - 2 - [1 - (4 - エチル - 3 - ヨードフェニル) - 1 - メチル - エチル] -
ベンゾフラン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル エステル

【化 7 9 1】



30

4 - (4 - エチル - 3 - ヨード - フェニル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 t
ert - ブチル エステル (1 . 0 0 g , 2 . 4 0 m m o l) を N M P (4 m l) に溶解
し、炭酸セシウム (1 . 5 6 g , 4 . 8 0 m m o l , 2 . 0 等量) を加えて 5 分間攪拌し
た。4 - クロロ - 3 - ニトロ - ベンゾニトリル (5 4 2 m g , 2 . 8 8 m m o l , 1 . 2
等量) の N M P 溶液 (2 m l) を加え、窒素雰囲気下 5 0 で 6 4 時間攪拌した。室温ま
で冷却した後、酢酸エチル 2 0 m l を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液 2 0 m l で有機
層を洗浄した。さらに有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤
を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチ
ル / ヘキサン) で精製し、表題化合物 (白色アモルファス、3 2 0 m g , 2 6 %) を得た
。

40

LCMS: m/z 516 [M+H]⁺

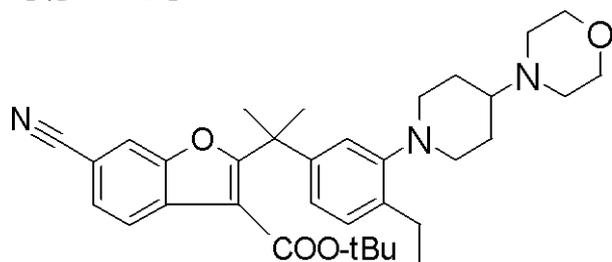
【0989】

[製造例 857]

化合物 FR 2

50

6 - シアノ - 2 - { 1 - [4 - エチル - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 - メチル - エチル } - ベンゾフラン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル エステル
 【化 7 9 2】



10

6 - シアノ - 2 - [1 - (4 - エチル - 3 - ヨードフェニル) - 1 - メチル - エチル] - ベンゾフラン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル エステルを化合物 P R 6 と同様の手法で変換し表題化合物を得た。

LCMS : m / z 558 [M + H] ⁺

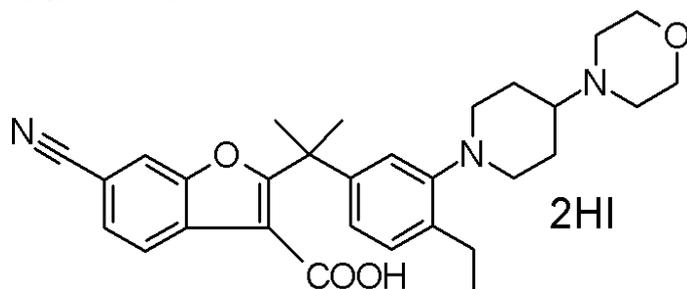
【 0 9 9 0 】

20

[製造例 8 5 8]

化合物 F R 3

6 - シアノ - 2 - { 1 - [4 - エチル - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 - メチル - エチル } - ベンゾフラン - 3 - カルボン酸 ヨウ化水素酸塩
 【化 7 9 3】



30

6 - シアノ - 2 - { 1 - [4 - エチル - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 - メチル - エチル } - ベンゾフラン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル エステルをトリメチルシリルヨードを用いて化合物 P R 7 と同様の手法で脱保護し表題化合物を得た。

40

LCMS : m / z 502 [M + H] ⁺

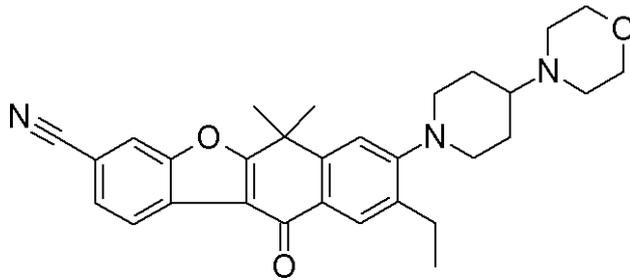
【 0 9 9 1 】

[製造例 8 5 9]

化合物 F R 4

9 - エチル - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 3 - カルボニトリル

【化794】



10

6 - シアノ - 2 - { 1 - [4 - エチル - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 - メチル - エチル } - ベンゾフラン - 3 - カルボン酸 ヨウ化水素酸塩を製造例 805 記載の方法と同様にして変換し表題化合物を得た。

LCMS : m/z 484 [M+H]⁺

【0992】

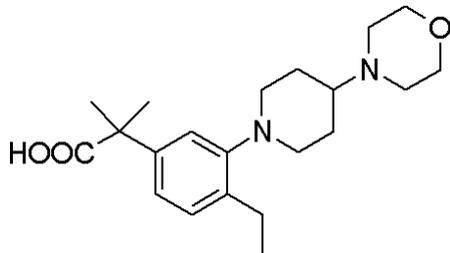
[製造例 860]

化合物 LB1

2 - [4 - エチル - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 2 - メチル - プロピオン酸

20

【化795】



30

2 - (4 - エチル - 3 - ヨードフェニル) - 2 - メチルプロパン酸を用いて化合物 PR6 の調製に用いた手法でアミノ化を行い表題化合物を得た。

LCMS : m/z 361 [M+H]⁺

【0993】

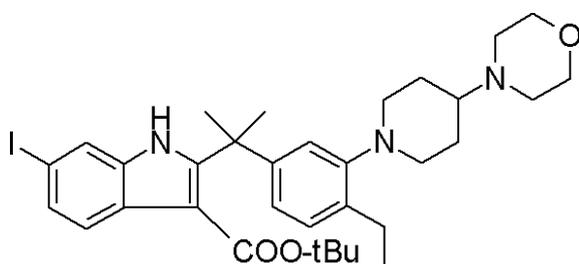
[製造例 861]

化合物 LB2

2 - { 1 - [4 - エチル - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 - メチル - エチル } - 6 - ヨード - 1H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル エステル

40

【化796】



50

2 - [4 - エチル - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 2 - メチル - プロピオン酸を化合物 P R 5 - 1 の合成に用いた手法で変換し表題化合物を得た。

LCMS : m/z 658 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2.76 分 (分析条件 U)

【 0994 】

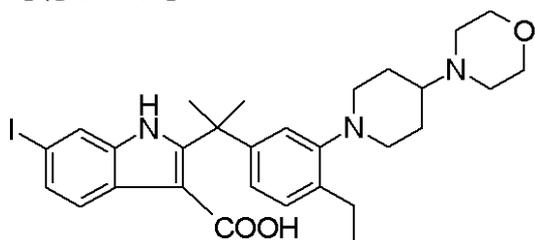
[製造例 862]

化合物 L B 3

10

2 - { 1 - [4 - エチル - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 - メチル - エチル } - 6 - ヨード - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸

【 化 797 】



20

2 - { 1 - [4 - エチル - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 - メチル - エチル } - 6 - ヨード - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル エステルを化合物 P R 7 の調製に用いた手法で脱保護し表題化合物を得た

LCMS : m/z 602 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2.17 分 (分析条件 U)

【 0995 】

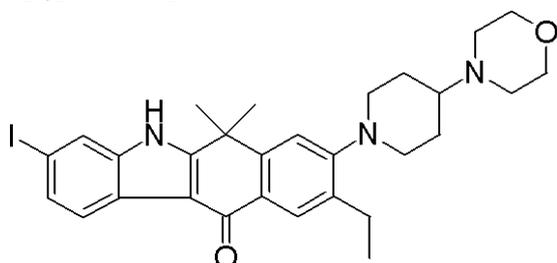
[製造例 863]

化合物 L B 4

30

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

【 化 798 】



40

2 - { 1 - [4 - エチル - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 - メチル - エチル } - 6 - ヨード - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸を製造例 805 記載の方法と同様にして変換し表題化合物を得た。

LCMS : m/z 584 [M + H] ⁺

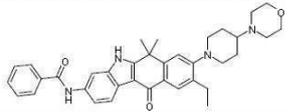
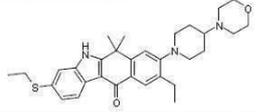
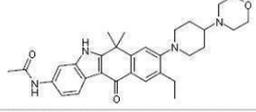
HPLC 保持時間 : 2.25 分 (分析条件 U)

50

以下の表 1 1 の化合物は 9 - エチル - 3 - ヨード - 6 , 6 - ジメチル - 8 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オンより表記載の手法で変換し調製した。

【 0 9 9 6 】

【 表 1 1 】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時間 | m/z | 調製法 |
|-----|--------------|---|---|---------|------|-----|-------|
| 864 | 化合物L B5-1 |  | N-[9-エチル-6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-ベンズアミド | Y | 1.78 | 577 | B2-10 |
| 865 | 化合物L B5-2 |  | 9-エチル-3-エチルスルファニル-6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | Y | 2.28 | 518 | B2-17 |
| 866 | 化合物L B5-3 |  | N-[9-エチル-6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-アセトアミド | Y | 1.50 | 515 | B2-10 |

10

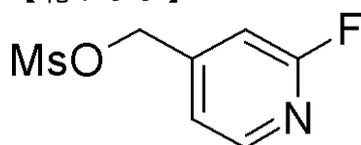
【 0 9 9 7 】

[製造例 8 6 7]

化合物 A Z 1

メタンスルホン酸 (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチルエステル

【 化 7 9 9 】



(2 - フルオロピリジン - 4 - イル) メタノール 1 g を D C M 4 0 m L に溶解し、 T E A 3 . 3 m L 及びメシルクロリド 0 . 6 7 m L を加え 0 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮後シリカゲルカラム (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1) で精製し表題化合物 1 . 1 8 g (7 7 %) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (2 7 0 M H z D M S O - d ₆) : 3 . 2 1 (3 H , s) , 5 . 3 8 (2 H , s) , 7 . 2 2 (1 H , s) , 7 . 3 9 (1 H , d , J = 5 . 0) , 8 . 2 9 (1 H , d , J = 5 . 0)

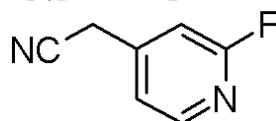
【 0 9 9 8 】

[製造例 8 6 8]

化合物 A Z 2

(2 - フルオロピリジン - 4 - イル) アセトニトリル

【 化 8 0 0 】



40

メタンスルホン酸 (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) メチル エステル 1 . 1 6 g の D M F 2 8 m L 溶液にシアン化ナトリウム 0 . 4 2 g を加え 8 0 にて 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル 1 0 0 m L で希釈し、 1 5 % 食塩水、蒸留水で順に洗浄した。有機層を濃縮後、シリカゲルカラム (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 5 / 1) で精製し表題化合物 2 7 8 m g (3 6 %) を得た。

50

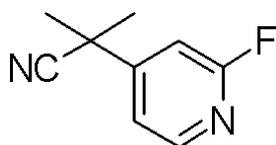
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz DMSO- d_6) : 4.22 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J = 5.0$), 8.27 (1H, d, $J = 5.0$)
【0999】

[製造例869]

化合物AZ3

(2-フルオロピリジン-4-イル)2-メチルプロピオニトリル

【化801】



10

(2-フルオロピリジン-4-イル)アセトニトリルより化合物K2と同様の手法で表題化合物を合成した。

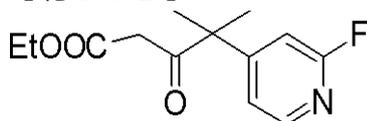
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz DMSO- d_6) : 1.72 (6H, s), 7.34 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J = 5.3$), 8.31 (1H, d, $J = 5.3$)
【1000】

[製造例870]

化合物AZ4

4-(2-フルオロピリジン-4-イル)-4-メチル-3-オキソペンタン酸 エチルエステル

【化802】



20

(2-フルオロピリジン-4-イル)2-メチルプロピオニトリルより化合物K3と同様の手法で表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz DMSO- d_6) : 1.13 (3H, t, $J = 7.3$), 1.48 (6H, s), 3.57 (2H, s), 4.01 (2H, q, $J = 7.3$), 7.12 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J = 5.3$), 8.22 (1H, d, $J = 5.3$)

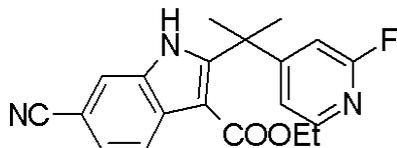
【1001】

[製造例871]

化合物AZ5

6-シアノ-2-[1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-エチル]-1H-インドール-3-カルボン酸 エチルエステル

【化803】



40

4-(2-フルオロピリジン-4-イル)-4-メチル-3-オキソペンタン酸 エチルエステルより化合物K4およびK5と同様の手法で表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 352 [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz DMSO- d_6) : 1.05 (3H, t, $J = 7.3$)

50

, 1.82 (6H, s), 3.98 (2H, q, J = 7.3), 6.99 - 7.02 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.4, 1.5), 7.97 (1H, s), 8.05 - 8.11 (2H, m)

【1002】

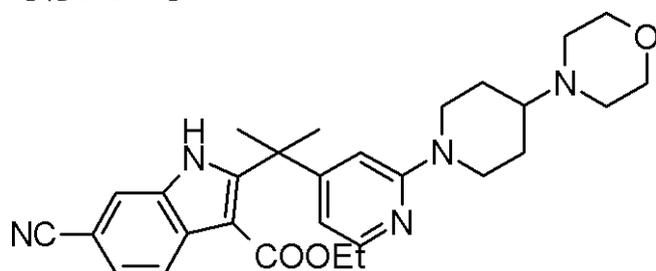
[製造例872]

化合物AZ6

6 - シアノ - 2 - [1 - (2 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル)) ピ
リジン - 4 - イル) - 1 - メチル - エチル] - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 エチ
ルエステル

【化804】

10



6 - シアノ - 2 - [1 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 - メチル - エチル] - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 エチルエステル 110 mg を NMP 3.3 mL に溶解し 4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン 319 mg を加え封管中 120 にて 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 50 mL で希釈し、15% 食塩水、蒸留水で順に洗浄した。有機層を濃縮後、シリカゲルカラム (DCM / メタノール = 20 / 1) で精製し表題化合物 120 mg (76%) を得た。

20

LCMS: m/z 502 [M + H]⁺

【1003】

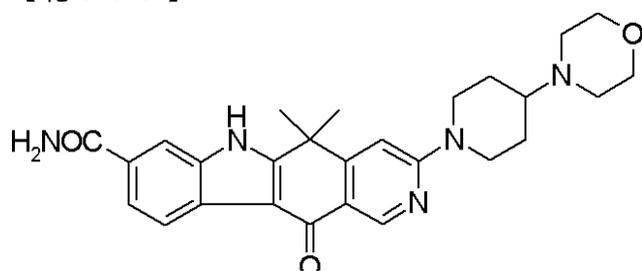
[製造例873]

化合物AZ7-1

5,5 - ジメチル - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 11 -
オキソ - 6,11 - ジヒドロ - 5H - ピリド [4,3 - b] カルバゾール - 8 - カルボン
酸 アミド

30

【化805】



40

6 - シアノ - 2 - [1 - (2 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル)) ピ
リジン - 4 - イル) - 1 - メチル - エチル] - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 エチ
ルエステル 110 mg を イートン試薬 2.5 mL に溶解し 55 にて 17 時間攪拌した。
反応混合物を飽和重曹水で中和し析出物をろ集し、水で洗浄し表題化合物 72 mg (70%) を得た。

LCMS: m/z 474 [M + H]⁺

HPLC 保持時間: 1.17 分 (分析条件 U)

50

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 1.38 (2H, m), 1.75 (6H, s), 1.88 (2H, m), 2.44 (5H, m), 2.94 (2H, m), 3.57 (4H, m), 4.58 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 8.4$), 8.00 (2H, m), 8.15 (1H, d, $J = 8.4$), 8.85 (1H, s), 12.3 (1H, s)

【1004】

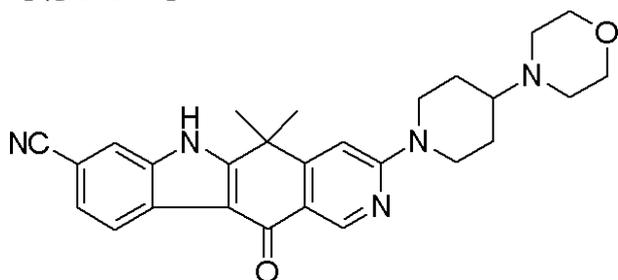
[製造例874]

化合物AZ7-2

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

10

【化806】



20

5,5-ジメチル-3-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド54mgをDMF 1mLに溶解しチオニルクロリド25 μ Lを加え室温にて1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し析出物をろ集し表題化合物25mg(49%)を得た。

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

30

HPLC保持時間: 1.55分 (分析条件U)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) : 1.36 (2H, m), 1.76 (6H, s), 1.89 (2H, m), 2.44 (5H, m), 2.95 (2H, m), 3.57 (4H, m), 4.58 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 8.0$), 7.99 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J = 8.0$), 8.86 (1H, s), 12.7 (1H, s)

以下の表12および13の化合物を6-シアノ-2-[1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-エチル]-1H-インドール-3-カルボン酸 エチルエステルに対応するアミノ基を導入したのちに、化合物AZ7-1の合成に用いた手法で環化し調製した。また化合物AZ7-2の合成に用いた手法で3位の置換基をカルボキシアミド基からシアノ基に変換することで調製した。

40

【1005】

【表 1 2】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時間 | m/z |
|-----|---------------|----|--|------------|------|-----|
| 875 | 化合物A Z7-3 | | 3-[4-((2R,6S)-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド | U | 1.32 | 502 |
| 876 | 化合物A Z7-4 | | 3-[4-((2R,6S)-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル | U | 1.70 | 484 |
| 877 | 化合物A Z7-5 | | 3-[1,4]ピペリジニル-1'-イル-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド | U | 1.30 | 472 |
| 878 | 化合物A Z7-6 | | 5,5-ジメチル-3-(4-メチル-4-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド | Y | 1.00 | 488 |
| 879 | 化合物A Z7-7 | | 5,5-ジメチル-3-(4-メチル-4-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル | Y | 1.62 | 470 |
| 880 | 化合物A Z7-8 | | 3-(4-シクロプロチル-ピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド | Y | 1.22 | 444 |
| 881 | 化合物A Z7-9 | | 3-(4-シクロプロチル-ピペラジン-1-イル)-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル | Y | 1.55 | 426 |
| 882 | 化合物A Z7-10 | | 3-[1,4]ピペリジニル-1'-イル-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル | Y | 1.73 | 454 |
| 883 | 化合物A Z7-11 | | 5,5-ジメチル-3-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド | U | 1.33 | 391 |
| 884 | 化合物A Z7-12 | | 5,5-ジメチル-3-モルホリン-4-イル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル | U | 1.77 | 373 |
| 885 | 化合物A Z7-13 | | 3-[4-(1-エチル-シクロプロチル)-ピペラジン-1-イル]-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル | Y | 1.93 | 464 |
| 886 | 化合物A Z7-14 | | 3-(4-エチル-4-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル)-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド | Y | 1.18 | 502 |
| 887 | 化合物A Z7-15 | | 3-(4-エチル-4-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル)-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル | Y | 1.78 | 484 |
| 888 | 化合物A Z7-16 | | 3-[4-(1-エチル-シクロプロチル)-ピペラジン-1-イル]-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド | Y | 1.25 | 472 |

10

20

30

40

【表 1 3】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z |
|-----|---------------|----|--|------------|----------|-----|
| 889 | 化合物A Z7-17 | | 3-(4-イソプロピル-4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド | U | 1.27 | 516 |
| 890 | 化合物A Z7-18 | | 5,5-ジメチル-3-(4-モルホリン-4-イル-4-プロピル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド | U | 1.36 | 516 |
| 891 | 化合物A Z7-19 | | 5,5-ジメチル-3-(4-モルホリン-4-イル-4-プロピル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル | U | 1.68 | 498 |
| 892 | 化合物A Z7-20 | | 3-(4-イソプロピル-4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル | U | 1.60 | 498 |
| 893 | 化合物A Z7-21 | | 5,5-ジメチル-11-オキソ-3-[4-(1-プロピル-シクロプロチル)-ピペラジン-1-イル]-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド | U | 1.58 | 486 |
| 894 | 化合物A Z7-22 | | 5,5-ジメチル-11-オキソ-3-[4-(1-プロピル-シクロプロチル)-ピペラジン-1-イル]-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル | U | 1.97 | 468 |

10

20

以下の表 1 4 の化合物を (2 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) メタノールから化合物 A Z 1 ~ A Z 7 - 2 の合成に用いた手法で調製した。

【 1 0 0 7 】

【表 1 4】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z |
|-----|---------------|----|--|------------|----------|-----|
| 895 | 化合物A Z7-23 | | 4-フルオロ-5,5-ジメチル-3-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド | U | 1.37 | 492 |
| 896 | 化合物A Z7-24 | | 4-フルオロ-5,5-ジメチル-3-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル | U | 1.74 | 474 |
| 897 | 化合物A Z7-25 | | 4-フルオロ-5,5-ジメチル-11-オキソ-3-[4-(3-オキソ-ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル]-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド | U | 1.32 | 505 |
| 898 | 化合物A Z7-26 | | 3-[1,4]ピペリジニル-1'-イル-4-フルオロ-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド | U | 1.45 | 490 |
| 899 | 化合物A Z7-27 | | 3-[1,4]ピペリジニル-1'-イル-4-フルオロ-5,5-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ピリド[4,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル | U | 1.87 | 472 |

30

40

【 1 0 0 8 】

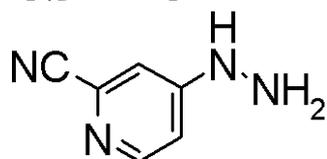
[製造例 9 0 0]

化合物 B Z 1

50

2 - シアノ - 4 - ヒドラジノピリジン

【化 8 0 7】



4 - クロロ - 2 - シアノピリジン 1 g をヒドラジン 1 水和物 1 mL および 1 , 4 - ジオキサン 10 mL に溶解し終夜還流攪拌した。反応溶液を水 30 mL で希釈し酢酸エチルで繰り返し抽出した。有機層を濃縮し表題化合物を粗生成物として得た。これを精製することなく次の反応に使用した。

LCMS : m / z 135 [M + H] ⁺

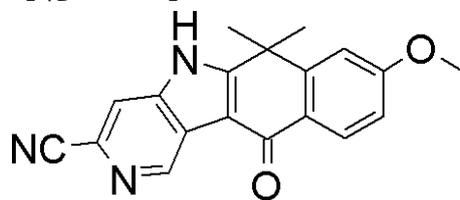
【 1 0 0 9 】

[製造例 9 0 1]

化合物 B Z 2 - 1

8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [f] ピリド [4 , 3 - b] インドール - 3 - カルボニトリル

【化 8 0 8】



2 - シアノ - 4 - ヒドラジノピリジンおよび 7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オンより化合物 A 3 - 1 の調製に用いた手法で中間体を調製し、これを精製することなく化合物 A 4 の調製に用いた手法で酸化し表題化合物を得た。

LCMS : m / z 318 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 1 0 分 (分析条件 U)

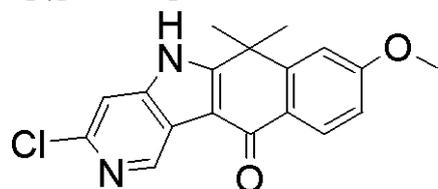
【 1 0 1 0 】

[製造例 9 0 2]

化合物 B Z 2 - 2

3 - クロロ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [f] ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 1 - オン

【化 8 0 9】



2 - クロロ - 4 - ヒドラジノピリジンおよび 7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オンより化合物 A 3 - 1 の調製に用いた手法で中間体を調製し、これを精製することなく化合物 A 4 の調製に用いた手法で酸化し表題化合物を得

10

20

30

40

50

た。

LCMS: m/z 327, 329 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.80分 (分析条件S)

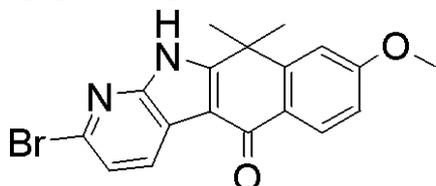
【1011】

[製造例903]

化合物CZ1

2-ブロモ-8-メトキシ-10,10-ジメチル-10,11-ジヒドロ-1,11-ジアザ-ベンゾ[b]フルオレン-5-オン

【化810】



10

2-ブロモ-6-ヒドラジノピリジンおよび7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オンより化合物A3-1の調製に用いた手法で中間体を調製し、これを精製することなく化合物A4の調製に用いた手法で酸化し表題化合物を得た。

20

LCMS: m/z 371, 373 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.85分 (分析条件U)

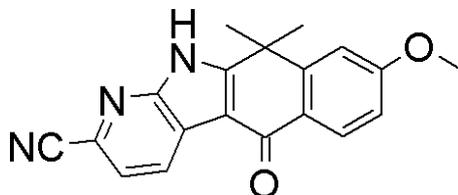
【1012】

[製造例904]

化合物CZ2

8-メトキシ-10,10-ジメチル-5-オキソ-10,11-ジヒドロ-5H-1,11-ジアザ-ベンゾ[b]フルオレン-2-カルボニトリル

【化811】



30

2-ブロモ-8-メトキシ-10,10-ジメチル-10,11-ジヒドロ-1,11-ジアザ-ベンゾ[b]フルオレン-5-オンより化合物A5-2の手法1でシアノ化を行い表題化合物を得た。

40

LCMS: m/z 318 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.35分 (分析条件U)

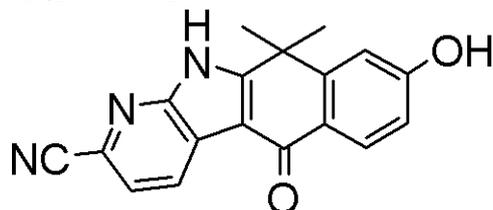
【1013】

[製造例905]

化合物CZ3

8-ヒドロキシ-10,10-ジメチル-5-オキソ-10,11-ジヒドロ-5H-1,11-ジアザ-ベンゾ[b]フルオレン-2-カルボニトリル

【化 8 1 2】



8 - メトキシ - 10 , 10 - ジメチル - 5 - オキソ - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 2 - カルボニトリルを化合物 A 6 の調製にもちいた手法で脱メチル化し表題化合物を得た。

LCMS : m/z 304 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.72 分 (分析条件 S)

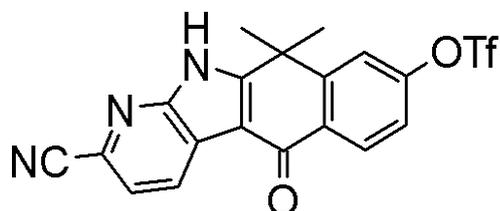
【1014】

[製造例 906]

化合物 CZ 4

トリフルオロメタンスルホン酸 2 - シアノ - 10 , 10 - ジメチル - 5 - オキソ - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 8 - イル エステル

【化 8 1 3】



8 - ヒドロキシ - 10 , 10 - ジメチル - 5 - オキソ - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 2 - カルボニトリルを化合物 B 1 の調製に用いた手法でトリフルオロメタンスルホンエステル化し表題化合物を得た。

LCMS : m/z 436 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 3.32 分 (分析条件 Y)

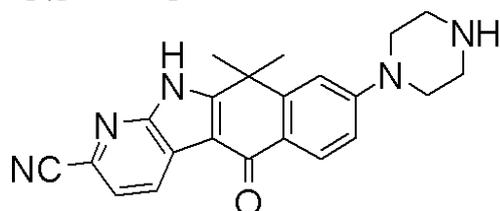
【1015】

[製造例 907]

化合物 CZ 5 - 1

10 , 10 - ジメチル - 5 - オキソ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 2 - カルボニトリル

【化 8 1 4】



トリフルオロメタンスルホン酸 2 - シアノ - 10 , 10 - ジメチル - 5 - オキソ - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 8 - イル エス 50

テル

を化合物 B 2 - 1 の調製に用いた手法でピペラジンを導入し表題化合物を得た。

LCMS : m/z 372 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.17 分 (分析条件 S)

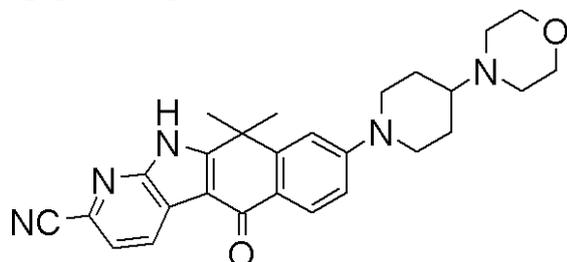
【1016】

[製造例 908]

化合物 CZ 5 - 2

10, 10 - ジメチル - 8 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - オキシ - 10, 11 - ジヒドロ - 5 H - 1, 11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 2 - カルボニトリル

【化 815】



10

トリフルオロメタンスルホン酸 2 - シアノ - 10, 10 - ジメチル - 5 - オキシ - 10, 11 - ジヒドロ - 5 H - 1, 11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 8 - イル エステル

を化合物 B 2 - 1 の調製に用いた手法で 4 - モルホリン - 4 - イルピペリジンを導入し表題化合物を得た。

LCMS : m/z 456 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.68 分 (分析条件 U)

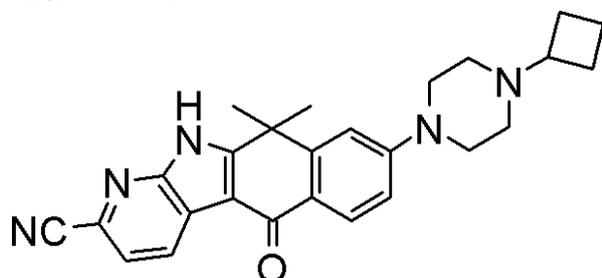
【1017】

[製造例 909]

化合物 CZ 6

8 - (4 - シクロブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 10, 10 - ジメチル - 5 - オキシ - 10, 11 - ジヒドロ - 5 H - 1, 11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 2 - カルボニトリル

【化 816】



20

30

40

10, 10 - ジメチル - 5 - オキシ - 8 - ピペラジン - 1 - イル - 10, 11 - ジヒドロ - 5 H - 1, 11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 2 - カルボニトリルを化合物 B 3 - 32 の合成に用いた手法でシクロブタノンと還元的アミノ化を行い表題化合物を得た。

LCMS : m/z 426 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.60 分 (分析条件 U)

【1018】

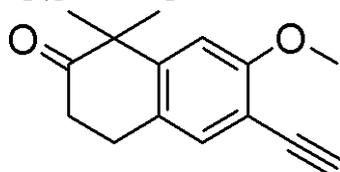
50

[製造例 9 1 0]

化合物 D Z 1

6 - エチニル - 7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン

【化 8 1 7】



10

6 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン 1 g をアセトニトリル 5 0 m L に溶解し P d C l ₂ (C H ₃ C N) ₂ 4 5 m g 、 X - p h o s 1 6 8 m g 、 C s C O ₃ 1 . 2 g 、 トリメチルシリルアセチレン 0 . 9 m L を加え 8 5 ° にて 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 1 0 0 m L で希釈し有機層を 1 0 % 食塩水液で 2 回洗浄した後に減圧下濃縮した。残渣を T H F 1 0 m L に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリドの T H F 溶液 4 m L を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 1 0 0 m L で希釈し有機層を 1 0 % 食塩水液で 2 回洗浄した後に減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 9 / 1) で精製し表題化合物 3 4 6 m g (2 工程収率 4 3 %) を得た。

20

L C M S : m / z 2 2 9 [M + H] ⁺

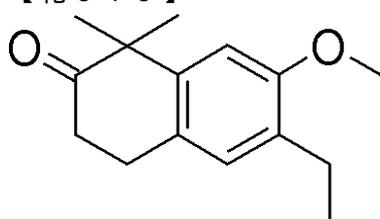
【 1 0 1 9 】

[製造例 9 1 1]

化合物 D Z 2

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

【化 8 1 8】



30

6 - エチニル - 7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン 3 4 6 m g をエタノール : T H F = 2 : 1 の混合溶媒 2 0 m L に溶解し 1 0 % P d / C l 7 0 m g を加え水素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。触媒をろ過によって除き有機層を減圧下濃縮し表題化合物 3 2 2 m g (収率 9 1 %) を得た。

40

L C M S : m / z 2 3 3 [M + H] ⁺

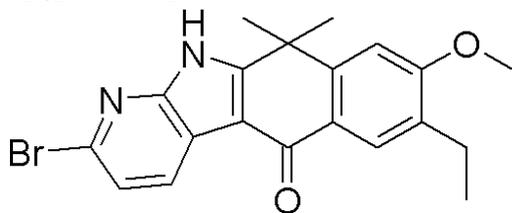
【 1 0 2 0 】

[製造例 9 1 2]

化合物 D Z 3

2 - ブロモ - 7 - エチル - 8 - メトキシ - 1 0 , 1 0 - ジメチル - 1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 1 , 1 1 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン

【化 8 1 9】



2 - ブロモ - 6 - ヒドラジノピリジンおよび 6 - エチル - 7 - メトキシ - 1, 1 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ナフタレン - 2 - オンより化合物 A 3 - 1 の調製に用いた手法で中間体を調製し、これを精製することなく化合物 A 4 の調製に用いた手法で酸化し表題化合物を得た。

10

LCMS: m/z 399, 401 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.35 分 (分析条件 Y)

【1021】

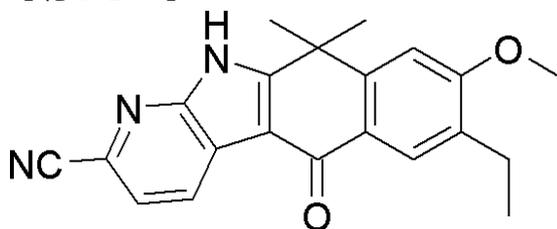
[製造例 913]

化合物 D Z 4

7 - エチル - 8 - メトキシ - 10, 10 - ジメチル - 5 - オキソ - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - 1, 11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 2 - カルボニトリル

20

【化 8 2 0】



30

2 - ブロモ - 7 - エチル - 8 - メトキシ - 10, 10 - ジメチル - 10, 11 - ジヒドロ - 1, 11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オンより化合物 A 5 - 2 の手法 1 でシアノ化を行い表題化合物を得た。

LCMS: m/z 346 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 3.05 分 (分析条件 Y)

【1022】

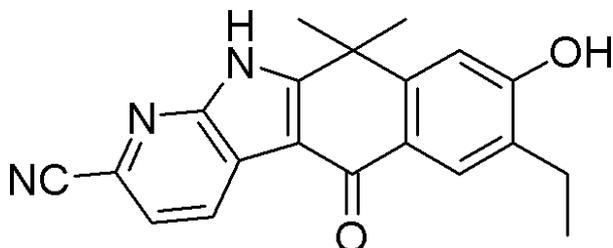
[製造例 914]

化合物 D Z 5

7 - エチル - 8 - ヒドロキシ - 10, 10 - ジメチル - 5 - オキソ - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - 1, 11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 2 - カルボニトリル

40

【化 8 2 1】



50

7 - エチル - 8 - メトキシ - 10 , 10 - ジメチル - 5 - オキソ - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 2 - カルボニトリルを化合物 A 5 の調製にもちいた手法で脱メチル化し表題化合物を得た。

LCMS : m/z 332 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.60分 (分析条件 Y)

【1023】

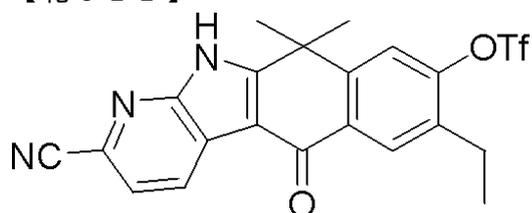
[製造例 915]

化合物 DZ6-1

トリフルオロ - メタンスルホン酸 2 - シアノ - 7 - エチル - 10 , 10 - ジメチル - 5 - オキソ - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 8 - イル エステル

10

【化 8 2 2】



20

7 - エチル - 8 - ヒドロキシ - 10 , 10 - ジメチル - 5 - オキソ - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 2 - カルボニトリルを化合物 B 1 の調製に用いた手法でトリフルオロメタンスルホンエステル化し表題化合物を得た。

LCMS : m/z 464 [M+H]⁺

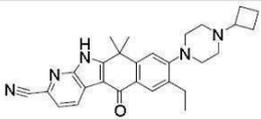
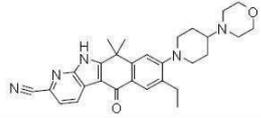
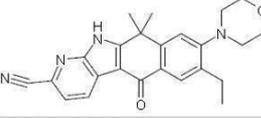
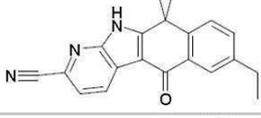
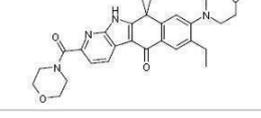
HPLC 保持時間 : 3.50分 (分析条件 Y)

以下の表 15 の化合物をトリフルオロ - メタンスルホン酸 2 - シアノ - 7 - エチル - 10 , 10 - ジメチル - 5 - オキソ - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 8 - イル エステルと対応するアミンより化合物 B 2 - 10 の合成に用いた手法で調製した。製造例 919、920 は反応の際の副生成物として得られた。

30

【1024】

【表 15】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z |
|-----|--------------|---|---|------------|----------|-----|
| 916 | 化合物D Z7-1 |  | 8-(4-シクロプロチル-ピペラジン-1-イル)- 7-エチル-10,10-ジメチル-5-オキソ- 10,11-ジヒドロ-5H-1,11-ジアザ-ベンゾ [b]フルオレン-2-カルボニトリル | Y | 1.83 | 454 |
| 917 | 化合物D Z7-2 |  | 7-エチル-10,10-ジメチル-8-(4-モルホ リン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-5-オキ ソ-10,11-ジヒドロ-5H-1,11-ジアザ-ベン ゾ[b]フルオレン-2-カルボニトリル | Y | 1.85 | 484 |
| 918 | 化合物D Z7-3 |  | 7-エチル-10,10-ジメチル-8-モルホリ ン-4-イル-5-オキソ-10,11-ジヒドロ-5H- 1,11-ジアザ-ベンゾ[b]フルオレン-2-カル ボニトリル | Y | 3.02 | 401 |
| 919 | 化合物D Z7-4 |  | 7-エチル-10,10-ジメチル-5-オキソ- 10,11-ジヒドロ-5H-1,11-ジアザ-ベンゾ [b]フルオレン-2-カルボニトリル | Y | 3.07 | 316 |
| 920 | 化合物D Z7-5 |  | 7-エチル-10,10-ジメチル-2-(モルホリ ン-4-カルボニル)-8-モルホリン-4-イル -10,11-ジヒドロ-1,11-ジアザ-ベンゾ[b] フルオレン-5-オン | Y | 2.70 | 489 |

10

20

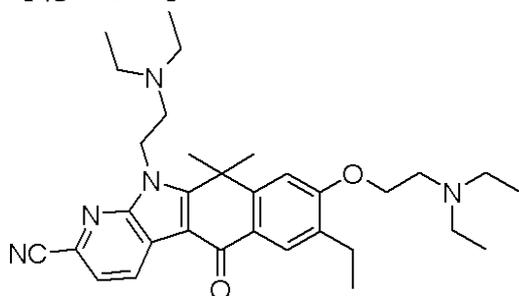
【1025】

[製造例 921]

化合物 D Z 6 - 2

8 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - 11 - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - 7 -
エチル - 10 , 10 - ジメチル - 5 - オキソ - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 11 -
ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 2 - カルボニトリル

【化 8 2 3】



30

7 - エチル - 8 - ヒドロキシ - 10 , 10 - ジメチル - 5 - オキソ - 10 , 11 - ジヒド
ロ - 5 H - 1 , 11 - ジアザ - ベンゾ [b] フルオレン - 2 - カルボニトリルを化合物 A
7 - 17 の調製に用いた手法でアルキル化し表題化合物を得た。

40

LCMS : m / z 530 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1.38 分 (分析条件 Y)

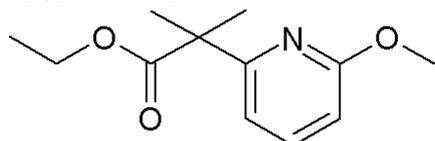
【1026】

[製造例 922]

化合物 E Z 1

2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピオン酸 エチル エス
テル

【化 8 2 4】



2 - プロモ - 6 - メトキシピリジン 7 . 0 g、イソ酪酸エチル 4 . 7 5 g、トリ t - ブチルホスフィン 3 0 0 m g、Pd₂(dba)₃ 6 8 0 m g をトルエン 2 0 0 m L に窒素雰囲気下に溶解し LiHMDS THF 溶液 (1 . 6 M) 2 4 m L を加え 1 0 0 で 6 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 3 0 0 m L で希釈し 1 5 % 食塩水 2 0 0 m L で 3 回洗浄した。有機層を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラム (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1) で精製し表題化合物 5 . 3 5 3 g (収率 6 0 %) を得た。

10

LCMS : m / z 224 [M + H]⁺

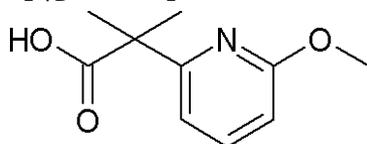
【1027】

[製造例 9 2 3]

化合物 E Z 2

2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピオン酸

【化 8 2 5】



20

2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピオン酸 エチル エステル 5 . 3 3 g をメタノール 2 0 0 m L に溶解し 5 N 水酸化カリウム水溶液 2 5 m L を加え還流攪拌した。反応混合物を濃縮し 2 N 塩酸で中和し析出物をろ集、乾燥し表題化合物 3 . 5 5 g を得た。

30

LCMS : m / z 196 [M + H]⁺

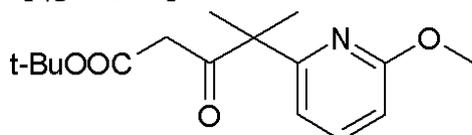
【1028】

[製造例 9 2 4]

化合物 E Z 3

4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキソ - ペンタン酸 tert - ブチル エステル

【化 8 2 6】



40

2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピオン酸およびマロン酸モノ - tert - ブチルより化合物 P R 4 の調製に用いた手法で表題化合物を合成し更に精製することなく次工程に使用した。

【1029】

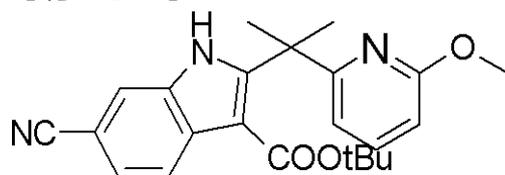
[製造例 9 2 5]

化合物 E Z 4 - 1

50

6 - シアノ - 2 - [1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - エチル]
- 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル エステル

【化 8 2 7】



10

4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキシ - ペンタン酸 tert - ブチル エステルおよび4 - クロロ - 3 - ニトロベンゾニトリルより化合物 P R 5 - 1 の調製に用いた手法で表題化合物を合成した。

LCMS : m / z 392 [M + H] ⁺

【 1 0 3 0 】

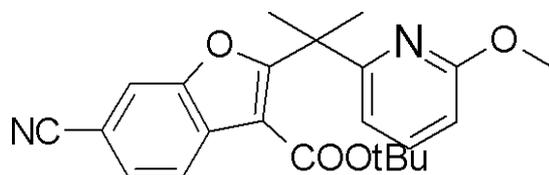
[製造例 9 2 6]

化合物 E Z 4 - 2

6 - シアノ - 2 - [1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - エチル]
- ベンゾフラン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル エステル

20

【化 8 2 8】



4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチル - 3 - オキシ - ペンタン酸 tert - ブチル エステルおよび4 - クロロ - 3 - ニトロベンゾニトリルより化合物 F R 1 の調製に用いた手法で表題化合物を合成した。

30

LCMS : m / z 393 [M + H] ⁺

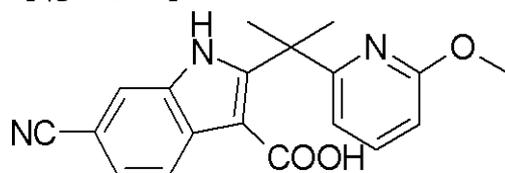
【 1 0 3 1 】

[製造例 9 2 7]

化合物 E Z 5 - 1

6 - シアノ - 2 - [1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - エチル]
- 1 H - インドール - 3 - カルボン酸

【化 8 2 9】



40

6 - シアノ - 2 - [1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - エチル]
- 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 tert - ブチル エステルより化合物 P R 7 の
調製に用いた手法で表題化合物を合成した。

50

LCMS: m/z 336 [M+H]⁺

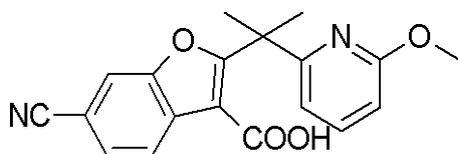
【1032】

[製造例928]

化合物EZ5-2

6-シアノ-2-[1-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1-メチル-エチル]-
ベンゾフラン-3-カルボン酸

【化830】



10

6-シアノ-2-[1-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1-メチル-エチル]-
ベンゾフラン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステルより化合物PR7の調製
に用いた手法で表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 337 [M+H]⁺

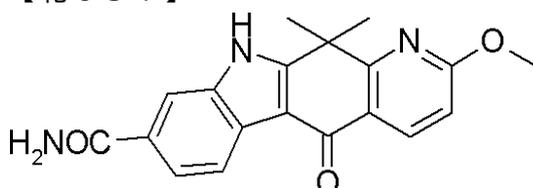
【1033】

[製造例929]

化合物EZ6-1

2-メトキシ-11,11-ジメチル-5-オキソ-10,11-ジヒドロ-5H-ピリ
ド[2,3-b]カルバゾール-8-カルボン酸 アミド

【化831】



30

6-シアノ-2-[1-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1-メチル-エチル]-
1H-インドール-3-カルボン酸より化合物AZ7-1の調製に用いた手法で表題化
合物を合成した。

LCMS: m/z 336 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.98分 (分析条件S)

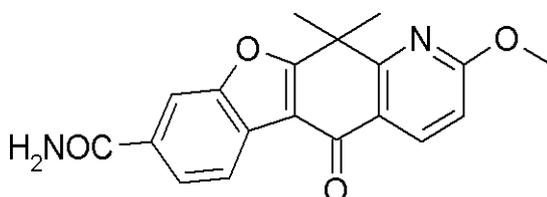
【1034】

[製造例930]

化合物EZ6-2

2-メトキシ-11,11-ジメチル-5-オキソ-5,11-ジヒドロ-ベンゾ[4,
5]フロ[3,2-g]キノリン-8-カルボン酸 アミド

【化832】



50

6 - シアノ - 2 - [1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - 1 - メチル - エチル]
- ベンゾフラン - 3 - カルボン酸より化合物 A Z 7 - 1 の調製に用いた手法で表題化合物
を合成した。

LCMS : m / z 337 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2.38 分 (分析条件 S)

【 1035 】

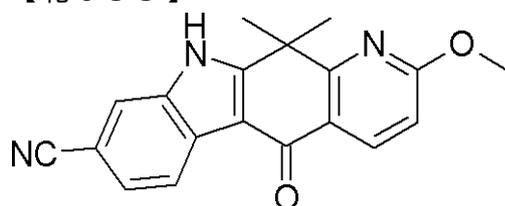
[製造例 931]

化合物 E Z 7 - 1

2 - メトキシ - 11 , 11 - ジメチル - 5 - オキソ - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ピリ
ド [2 , 3 - b] カルバゾール - 8 - カルボニトリル

10

【 化 833 】



20

2 - メトキシ - 11 , 11 - ジメチル - 5 - オキソ - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ピリ
ド [2 , 3 - b] カルバゾール - 8 - カルボン酸 アミドより A Z 7 - 2 の調製に用いた
手法で表題化合物を合成した。

LCMS : m / z 318 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2.60 分 (分析条件 S)

【 1036 】

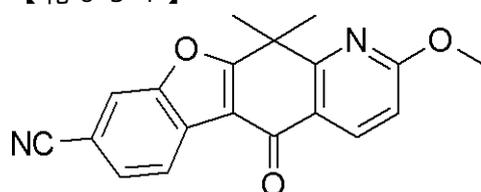
[製造例 932]

化合物 E Z 7 - 2

2 - メトキシ - 11 , 11 - ジメチル - 5 - オキソ - 5 , 11 - ジヒドロ - ベンゾ [4 ,
5] フロ [3 , 2 - g] キノリン - 8 - カルボニトリル

30

【 化 834 】



40

2 - メトキシ - 11 , 11 - ジメチル - 5 - オキソ - 5 , 11 - ジヒドロ - ベンゾ [4 ,
5] フロ [3 , 2 - g] キノリン - 8 - カルボン酸 アミドより A Z 7 - 2 の調製に用い
た手法で表題化合物を合成した。

LCMS : m / z 319 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 3.18 分 (分析条件 S)

【 1037 】

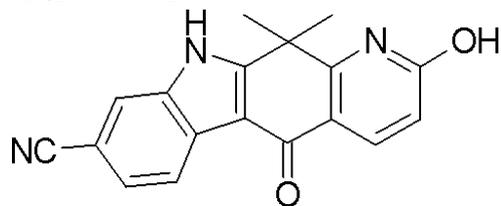
[製造例 933]

化合物 E Z 8 - 1

2 - ヒドロキシ - 11 , 11 - ジメチル - 5 - オキソ - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ピ
リド [2 , 3 - b] カルバゾール - 8 - カルボニトリル

50

【化 8 3 5】



2 - メトキシ - 11 , 11 - ジメチル - 5 - オキソ - 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ピリ
ド [2 , 3 - b] カルバゾール - 8 - カルボニトリルより化合物 A 5 の調製に用いた手法
で脱メチル化し表題化合物を合成した。 10

LCMS : m / z 304 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1 . 70 分 (分析条件 U)

【 1038】

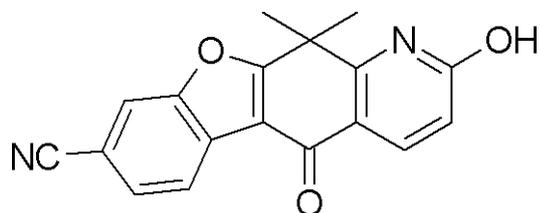
[製造例 934]

化合物 EZ 8 - 2

2 - ヒドロキシ - 11 , 11 - ジメチル - 5 - オキソ - 5 , 11 - ジヒドロ - ベンゾ [4
, 5] フロ [3 , 2 - g] キノリン - 8 - カルボニトリル

20

【化 8 3 6】



2 - メトキシ - 11 , 11 - ジメチル - 5 - オキソ - 5 , 11 - ジヒドロ - ベンゾ [4 ,
5] フロ [3 , 2 - g] キノリン - 8 - カルボニトリルより化合物 A 5 の調製に用いた手
法で脱メチル化し表題化合物を合成した。 30

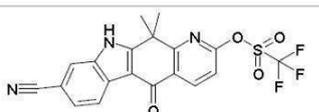
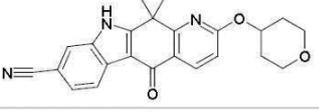
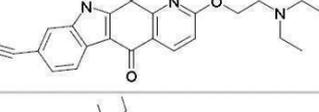
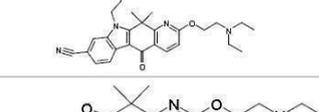
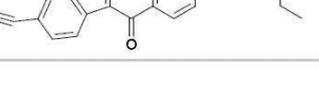
LCMS : m / z 305 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 17 分 (分析条件 U)

以下の表 16 の化合物は 2 - ヒドロキシ - 11 , 11 - ジメチル - 5 - オキソ - 10 , 1
1 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] カルバゾール - 8 - カルボニトリルまたは 2
- ヒドロキシ - 11 , 11 - ジメチル - 5 - オキソ - 5 , 11 - ジヒドロ - ベンゾ [4 ,
5] フロ [3 , 2 - g] キノリン - 8 - カルボニトリルより表に記載の手法を用いて調製
した。 40

【 1039】

【表 16】

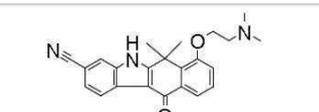
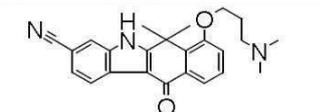
| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z | 調製法 |
|-----|--------------|---|---|------------|----------|-----|-------|
| 935 | 化合物E Z9-1 |  | トリフルオロメタンスルホン酸 8-シアノ-11,11-ジメチル-5-オキソ-10,11-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]カルバゾール-2-イル エステル | U | 2.93 | 436 | B1 |
| 936 | 化合物E Z9-2 |  | 11,11-ジメチル-5-オキソ-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-10,11-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル | U | 2.57 | 388 | A7-1 |
| 937 | 化合物E Z9-3 |  | 2-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-11,11-ジメチル-5-オキソ-10,11-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル | Y | 1.63 | 403 | A7-17 |
| 938 | 化合物E Z9-4 |  | 2-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-10-(2-ジエチルアミノ-エチル)-11,11-ジメチル-5-オキソ-10,11-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]カルバゾール-8-カルボニトリル | Y | 1.82 | 502 | A7-17 |
| 939 | 化合物E Z9-5 |  | 2-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-11,11-ジメチル-5-オキソ-5,11-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]アロ[3,2-b]キノリン-8-カルボニトリル | Y | 1.77 | 404 | A7-17 |

10

以下の表 17 の化合物を化合物 W3 および対応するハライドから化合物 A7 - 17 の合成に用いた手法で水酸基をアルキル化し調製した。

【 1040】

【表 17】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z |
|-----|-------------|---|---|------------|----------|-------|
| 940 | 化合物 W4-3 |  | 7-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | I | 0.96 | 374.0 |
| 941 | 化合物 W4-4 |  | 7-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル | I | 0.92 | 388.0 |

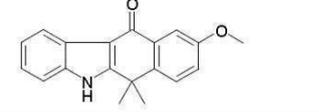
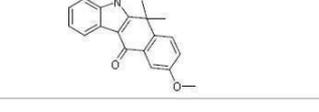
20

30

以下の表 18 の化合物は以下の方法により調製した。すなわち化合物 J2 およびフェニルヒドラジンから化合物 A3、A4 の調製に用いた方法で化合物 GT1 - 1 を調製した。ついで化合物 A10 - 1 と同様の手法でメチル化して化合物 GT1 - 2 を調製した。

【 1041】

【表 18】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z | 調製法 |
|-----|--------------|---|--|------------|----------|-------|----------|
| 942 | 化合物 GT1-1 |  | 9-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | A | 2.36 | 292.0 | A3 A4 |
| 943 | 化合物 GT1-2 |  | 9-メトキシ-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | A | 2.53 | 306.0 | A10-1 |

40

以下の表 19 の化合物は以下の方法により調製した。すなわち化合物 A2 およびフェニル

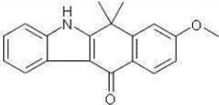
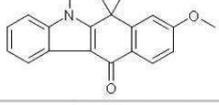
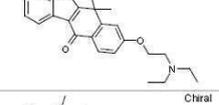
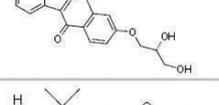
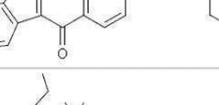
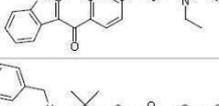
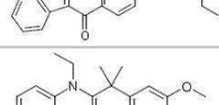
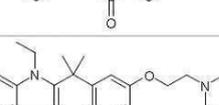
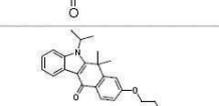
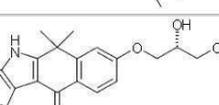
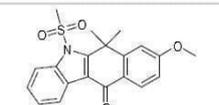
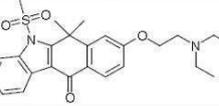
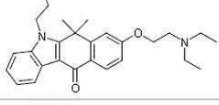
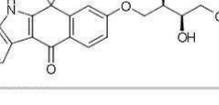
50

ヒドラジンから化合物 A 3、A 4 の調製に用いた方法で化合物 G T 2 - 1 を調製した。
ついで化合物 A 1 0 - 1 と同様の手法でアルキル化して化合物 G T 2 - 2、化合物 G T 2 - 8 を調製した。

化合物 G T 2 - 1 または化合物 G T 2 - 1 の 5 - アルキル体からの化学的変換を表に記載する既述の官能基変換（化合物 A 6 の調製に用いた手法で脱メチル化しその後官能基導入など）を組み合わせて実施し表の化合物を得た。

【 1 0 4 2 】

【表 19】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z | 調製法 |
|-----|---------------|---|---|------------|----------|-------|----------------------------|
| 944 | 化合物 GT2-1 |  | 8-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ- ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | A | 2.30 | 292.0 | A3 A4 |
| 945 | 化合物 GT2-2 |  | 8-メトキシ-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒド ロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | A | 2.55 | 306.0 | A10-1 |
| 946 | 化合物 GT2-3 |  | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-5,6,6-トリ メチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバ ゾール-11-オン | A | 1.90 | 391.0 | A6 A7-17 A10-1 |
| 947 | 化合物 GT2-4 |  | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b] カルバゾール-11-オン | A | 1.90 | 366.0 | A6 A7-17 A10-1 |
| 948 | 化合物 GT2-5 |  | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメ チル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾ ール-11-オン | F | 1.93 | 377.3 | A6 A7-17 |
| 949 | 化合物 GT2-6 |  | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメ チル-5-プロピル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b] カルバゾール-11-オン | A | 2.09 | 419.0 | A6 A7-17 A10-1 |
| 950 | 化合物 GT2-7 |  | 5-ベンジル-8-(2-ジエチルアミノ-エトキ シ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b] カルバゾール-11-オン | B | 4.83 | 467.3 | A6 A7-17 A10-1 |
| 951 | 化合物 GT2-8 |  | 5-エチル-8-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6- ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | F | 2.94 | 320.0 | A10-1 |
| 952 | 化合物 GT2-9 |  | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-5-エチ ル-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b] カルバゾール-11-オン | F | 2.16 | 405.0 | A6 A7-17 A10-1 |
| 953 | 化合物 GT2-10 |  | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-5-イソ プロピル-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベ ンゾ[b]カルバゾール-11-オン | A | 2.02 | 419.0 | A6 A7-17 A10-1 |
| 954 | 化合物 GT2-11 |  | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カル バゾール-11-オン | C | 2.17 | 352.2 | A6 A7-17 A7-14- 2 |
| 955 | 化合物 GT2-12 |  | 5-メタンサルホニル-8-メトキシ-6,6-ジ メチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾ ール-11-オン | C | 2.87 | 370.1 | A9-1 |
| 956 | 化合物 GT2-13 |  | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-5-メタン サルホニル-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ -ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | F | 2.20 | 455.1 | A6 A7-17 A9-1 |
| 957 | 化合物 GT2-14 |  | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-5-(2-ヒ ドロキシ-エチル)-6,6-ジメチル-5,6-ジ ヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | H | 3.73 | 421.0 | A6 A7-17 A10-1 |
| 958 | 化合物 GT2-15 |  | 6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒ ドロキシ-ブトキシ)-5,6-ジヒドロ-ベン ゾ[b]カルバゾール-11-オン | H | 3.73 | 382.4 | A7-1 A7-14- 2 |

10

20

30

40

50

以下の表 20 の化合物は以下の方法により調製した。すなわち化合物 A 2 および対応する置換基をもつフェニルヒドラジンから化合物 A 3、A 4 の調製に用いた方法で 2 (または 3) - 置換 - 8 - メトキシ - 6, 6 - ジメチル - 6, 11 - ジヒドロ - 5H - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オンに導いた。ついでこれらからの化学的変換を表に記載する既述の官能基変換を組み合わせる実施し表の化合物を得た。

【 1 0 4 3 】

【 表 2 0 】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時間 | m/z | 調製法 |
|-----|------------|----|--|---------|------|-------|---------------------------------|
| 959 | 化合物 GT3-1 | | 8-メトキシ-3,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | A | 2.39 | 306.0 | A3 A4 |
| 960 | 化合物 GT3-2 | | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-3,5,6,6-テトラメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | A | 1.97 | 405.0 | A6 A7-17 A10-1 |
| 961 | 化合物 GT3-3 | | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-3-ニトロ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | B | 3.86 | 422.2 | A6 A7-17 |
| 962 | 化合物 GT3-4 | | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-3-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | A | 2.03 | 445.0 | A6 A7-17 |
| 963 | 化合物 GT3-5 | | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-5-(2-ジエチルアミノ-エチル)-6,6-ジメチル-3-ニトロ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | F | 1.74 | 521.3 | A6 A7-17 A10-1 |
| 964 | 化合物 GT3-6 | | 2,6,6-トリメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブチル)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | F | 2.03 | 396.0 | A6 A7-17 A7-14-2 |
| 965 | 化合物 GT3-7 | | 2-フルオロ-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブチル)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | F | 1.99 | 400.0 | A6 A7-17 A7-14-2 |
| 966 | 化合物 GT3-8 | | 2-クロロ-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブチル)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | F | 2.14 | 416.0 | A6 A7-17 A7-14-2 |
| 967 | 化合物 GT3-9 | | 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブチル)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-2-カルボニトリル | F | 1.90 | 407.4 | A6 A7-17 A7-14-2 |
| 968 | 化合物 GT3-10 | | 6,6-ジメチル-3-トリフルオロメトキシ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブチル)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | F | 2.31 | 466.4 | A6 A7-17 A7-14-2 |
| 969 | 化合物 GT3-11 | | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-3-トリフルオロメトキシ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | F | 2.43 | 436.4 | A6 A7-17 A7-14-2 |
| 970 | 化合物 GT3-12 | | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-3-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | B | 3.79 | 396.5 | A6 A7-17 A10-1 A7-14-2 |
| 971 | 化合物 GT3-13 | | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-3-メトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | B | 3.40 | 382.4 | A6 A7-17 A7-14-2 |

10

20

30

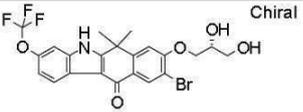
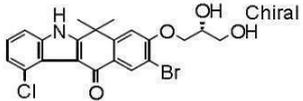
40

50

以下の表 2 1 の化合物は以下の方法により調製した。すなわち化合物 E 1 および対応する置換基をもつフェニルヒドラジンから化合物 A 3、A 4 の調製に用いた方法で 9 - プロモ - 1 - クロロ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オンまたは 9 - プロモ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 3 - トリフルオロメトキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オンに導いた。ついでこれらからの化学的変換を表に記載する既述の官能基変換を組み合わせ実施し表の化合物を得た。

【 1 0 4 4 】

【表 2 1】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時間 | m/z | 調製法 |
|-----|-----------|---|---|---------|------|-------|------------------------|
| 972 | 化合物 GT4-1 |  | 9-プロモ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-3-トリフルオロメトキシ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | C | 2.68 | 514.0 | A6 A7-17 A7-14-2 |
| 973 | 化合物 GT4-2 |  | 9-プロモ-1-クロロ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | C | 2.58 | 464.0 | A6 A7-17 A7-14-2 |

10

以下の表 2 2 および 2 3 の化合物を以下の方法により調製した。すなわち化合物 G T 3 - 3 を化合物 D 2 の調製に用いた手法で接触還元し化合物 G T 5 - 1 に導いた。

20

化合物 G T 5 - 1 を B 3 - 3 2 の調製に用いた手法で還元的アルキル化しメチル基またはベンジル基を導入した (化合物 G T 5 - 2、化合物 G T 5 - 3)。

化合物 G T 5 - 3 を化合物 D 2 の調製に用いた手法で接触還元し化合物 G T 5 - 4 を調製した。

得られた化合物 G T 5 - 1 ~ 4 のアミノ誘導体に対して化合物 A 9 - 1 の調製に用いた手法で対応するアシルクロリド、イソシアネートまたはクロロフォルメートを反応させることで表の化合物を得た。

【 1 0 4 5 】

【表 2 2】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z | 調製法 |
|-----|---------------|----|--|------------|----------|-------|-------------|
| 974 | 化合物 GT5-1 | | 3-アミノ-8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | A | 1.15 | 392.3 | D2 |
| 975 | 化合物 GT5-2 | | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-3-ジメチルアミノ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | A | 1.18 | 420.2 | B3-32 |
| 976 | 化合物 GT5-3 | | 3-(ベンジル-メチル-アミノ)-8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | B | 3.05 | 496.4 | B3-32 |
| 977 | 化合物 GT5-4 | | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-3-メチルアミノ-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | B | 2.46 | 406.3 | B3-32 D2 |
| 978 | 化合物 GT5-5 | | ペンタン酸 [8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-アミド | C | 2.52 | 476.5 | A9-1 |
| 979 | 化合物 GT5-6 | | N-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-2,2-ジメチル-プロピオンアミド | A | 1.74 | 476.4 | A9-1 |
| 980 | 化合物 GT5-7 | | [8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-カルバミン酸 2-メトキシ-エチル エステル | A | 1.55 | 494.3 | A9-1 |
| 981 | 化合物 GT5-8 | | 1-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-3-フェニル-尿素 | B | 3.79 | 511.3 | A9-1 |
| 982 | 化合物 GT5-9 | | N-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-2-フェニル-アセトアミド | B | 3.81 | 510.4 | A9-1 |
| 983 | 化合物 GT5-10 | | N-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド | B | 4.47 | 564.4 | A9-1 |
| 984 | 化合物 GT5-11 | | 1-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素 | B | 4.55 | 579.4 | A9-1 |
| 985 | 化合物 GT5-12 | | [8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-カルバミン酸 3-トリフルオロメチル-フェニル エステル | H | 5.17 | 580.1 | A9-1 |
| 986 | 化合物 GT5-13 | | N-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-2-フェノキシ-アセトアミド | C | 2.57 | 526.1 | A9-1 |
| 987 | 化合物 GT5-14 | | 1-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-1-メチル-3-フェニル-尿素 | B | 3.83 | 525.6 | A9-1 |

10

20

30

40

【表 2 3】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z | 調製法 |
|-----|---------------|----|---|------------|----------|-------|------|
| 988 | 化合物 GT5-15 | | 1-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-1-メチル-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素 | B | 4.58 | 593.4 | A9-1 |
| 989 | 化合物 GT5-16 | | 3-ベンジル-1-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-1-メチル-尿素 | B | 3.81 | 539.4 | A9-1 |
| 990 | 化合物 GT5-17 | | N-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-N-メチル-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド | B | 4.15 | 578.3 | A9-1 |
| 991 | 化合物 GT5-18 | | N-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-N-メチル-2-フェニル-アセトアミド | C | 2.62 | 540.4 | A9-1 |
| 992 | 化合物 GT5-19 | | 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-1-メチル-尿素 | F | 2.45 | 581.6 | A9-1 |
| 993 | 化合物 GT5-20 | | 1-[8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-3-(4-メトキシ-フェニル)-1-メチル-尿素 | B | 3.77 | 555.4 | A9-1 |
| 994 | 化合物 GT5-21 | | [8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-イル]-カルバミン酸 フェニル エステル | A | 1.89 | 512.2 | A9-1 |

10

20

以下の表 2 4 の化合物を以下の方法により調製した。すなわち化合物 T 2 2 - 1 を出発原料として、化合物 B 2 - 2 8 の調製に用いた手法を用いて 8 - [(4 R , 5 R) - 5 - (tert - ブチル - ジメチルシラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサラン - 4 - イルメトキシ] - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 1 - オキソ - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボン酸を調製した。

30

このカルボン酸に対して化合物 A 9 - 1 0 の調製に用いた手法で対応するアミン、アルコールを脱水縮合させ、ついで化合物 T 2 2 - 1 - 1、および T 2 2 - 1 - 2 の手法で脱保護を実施し表の化合物を得た。

【 1 0 4 7 】

【表 2 4】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z | 調製法 |
|------|---------------|----|---|------------|----------|-------|-------|
| 995 | 化合物 GT6-1 | | 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 フェニルアミド | A | 1.79 | 501.0 | A9-10 |
| 996 | 化合物 GT6-2 | | 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 ジメチルアミド | D | 1.33 | 453.0 | A9-10 |
| 997 | 化合物 GT6-3 | | 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 2-ヒドロキシ-エチル エステル | A | 1.40 | 470.0 | A9-10 |
| 998 | 化合物 GT6-4 | | 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 プロピルアミド | D | 1.55 | 481.0 | A9-10 |
| 999 | 化合物 GT6-5 | | 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 (2-メトキシ-エチル)-アミド | D | 1.30 | 483.0 | A9-10 |
| 1000 | 化合物 GT6-6 | | 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 メチルアミド | D | 1.24 | 439.0 | A9-10 |
| 1001 | 化合物 GT6-7 | | 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 ベンジルアミド | D | 1.58 | 515.0 | A9-10 |
| 1002 | 化合物 GT6-8 | | 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 アミド | D | 1.18 | 425.0 | A9-10 |
| 1003 | 化合物 GT6-9 | | 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 ピリジン-4-イルアミド | D | 1.40 | 502.0 | A9-10 |
| 1004 | 化合物 GT6-10 | | 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 | D | 1.01 | 426.0 | B2-28 |
| 1005 | 化合物 GT6-11 | | 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 ピリジン-2-イルアミド | D | 1.52 | 502.0 | A9-10 |
| 1006 | 化合物 GT6-12 | | 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 ピリジン-3-イルアミド | D | 1.34 | 502.0 | A9-10 |
| 1007 | 化合物 GT6-13 | | 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボン酸 フェニルアミド | D | 1.67 | 529.0 | A9-10 |
| 1008 | 化合物 GT6-14 | | N-[6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プトキシ)-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド | D | 1.23 | 565.0 | A9-10 |

10

20

30

40

以下の表 2 5 の化合物を化合物 T 1 7 - 3 より J A C S 2 0 0 6 年 1 2 8 巻 1 0 9 6 4 ページに記載の方法で水酸基を導入し、次いで A 7 - 1 4 - 2 および T 2 2 - 2 の方法で脱保護を行い下記の化合物を得た。

50

【 1 0 4 8 】

【 表 2 5 】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z |
|------|--------------|----|--|------------|----------|-------|
| 1009 | 化合物 GT7-1 | | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 3-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ- ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | B | 2.59 | 368.4 |
| 1010 | 化合物 GT7-2 | | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 3-ヒドロキシ-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒド ロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | C | 1.90 | 382.4 |

10

以下の表 2 6 の化合物を化合物 G T 7 - 1 または G T 7 - 2 より化合物 A 7 - 1 の調製に用いた手法でアルキル化、または A 9 - 1 の調製に用いた手法でカルバメート化することにより調製した。

【 1 0 4 9 】

【 表 2 6 】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z | 調製法 |
|------|--------------|----|--|------------|----------|-------|------|
| 1011 | 化合物 GT8-1 | | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 3-エトキシ-5,6,6-トリメチル-5,6-ジヒドロ -ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | C | 2.43 | 410.5 | A7-1 |
| 1012 | 化合物 GT8-2 | | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 3-エトキシ-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ- ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | C | 2.30 | 396.5 | A7-1 |
| 1013 | 化合物 GT8-3 | | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 5,6,6-トリメチル-3-(オキセタン-3-イル オキシ)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバ ゾール-11-オン | B | 1.72 | 438.5 | A7-1 |
| 1014 | 化合物 GT8-4 | | フェニル-カルバミン酸 8-((R)-2,3-ジヒ ドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-11- オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カル バゾール-3-イル エステル | B | 4.23 | 487.0 | A9-1 |

20

30

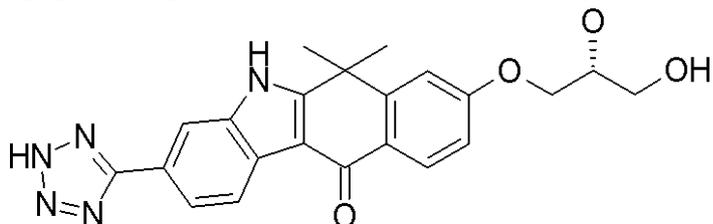
【 1 0 5 0 】

[製造例 1 0 1 5]

化合物 G T 9 - 1

8 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 3 - (2 H -
テトラゾール - 5 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 1 1 - オン

【 化 8 3 7 】



40

8 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6 ,
6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール -
3 - カルボニトリル (2 0 . 0 m g 、 0 . 0 4 8 m m o l) 、 塩化アンモニウム (1 . 2
8 m g 、 0 . 0 2 4 m m o l) および N a N ₃ (6 . 2 4 m g 、 0 . 0 9 6 m m o l) を

50

DMFに溶かし、120度で14時間攪拌した。さらにNaN₃ (6.24 mg、0.096 mmol)を追加し、120度で30時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。濃縮して得られた個体をヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1で洗浄し、8 - ((S) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6, 6 - ジメチル - 3 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オンを白色固体として得た。

生成物をMeOH (1.0 ml)に懸濁させ、1規定塩酸水溶液を加えて60度で1時間半攪拌した。室温まで冷却した後、反応液を減圧濃縮し、得られた固体をDCMで洗浄し、標題化合物を淡黄色固体 (13.4 mg、66.3%)として得た。

10

LCMS: m/z 420 [M+H]⁺

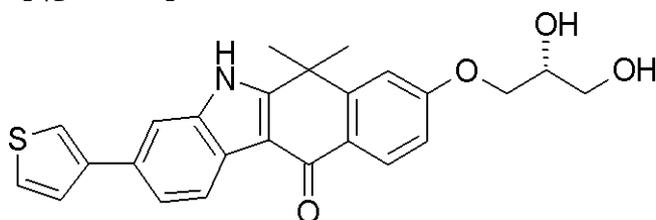
【1051】

[製造例1016]

化合物GT9-2

8 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 6, 6 - ジメチル - 3 - チオフェン - 3 - イル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化838】



20

3 - ブロモ - 8 - ((S) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン (20.0 mg、0.043 mmol)、チオフェン - 3 - ボロン酸 (10.9 mg、0.085 mmol)、K₃PO₄ (40 mg) および Pd(PPh₃)₄ (9.9 mg、0.0086 mmol)をDMA (0.8 ml) および水 (0.2 ml)に溶解し、マイクロウェーブ照射下140度で10分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル)で精製し、8 - ((S) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6, 6 - ジメチル - 3 - チオフェン - 3 - イル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オンを得た。

30

この生成物をMeOH (1.0 ml)に懸濁させ、1規定塩酸を加えて60度で1時間半攪拌した。反応液を減圧濃縮し得られた固体をDCMで洗浄し、標題化合物を黄色固体 (12.6 mg、67.1%)として得た。

40

LCMS: m/z 434 [M+H]⁺

化合物T18-1と対応するボロン酸の組み合わせ、または(S) - 8 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ) - 6, 6 - ジメチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5H - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 (6H) - オンと対応するブロミドの組み合わせで化合物GT9-2と同様の方法を実施し、以下の表27の化合物を合成した。

【1052】

【表 27】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時間 | m/z |
|------|-----------|----|---|---------|------|-------|
| 1017 | 化合物 GT9-3 | | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-3-チオフェン-2-イル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | B | 4.59 | 434.0 |
| 1018 | 化合物 GT9-4 | | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | B | 4.04 | 418.0 |
| 1019 | 化合物 GT9-5 | | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-3-(2H-ピラゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | A | 1.51 | 418.0 |
| 1020 | 化合物 GT9-6 | | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-6,6-ジメチル-3-チアゾール-5-イル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | F | 1.97 | 435.0 |
| 1021 | 化合物 GT9-7 | | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-3-(3H-イミダゾール-4-イル)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | H | 2.91 | 418.0 |

10

20

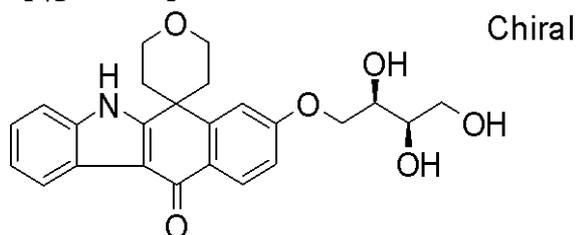
【1053】

[製造例 1022]

化合物 GT10-1

8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシプロポキシ)-2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[ベンゾ[b]カルバゾール-6,4'-ピラン]-11(5H)-オン

【化 839】



30

化合物 N6-1-2 と同様の手法で調製した。

LCMS: m/z 434 [M+H]⁺

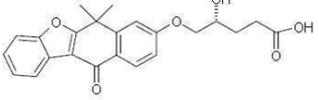
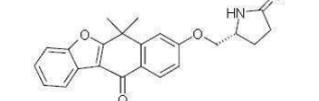
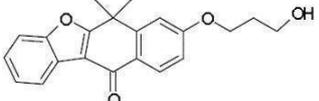
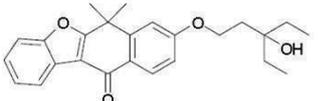
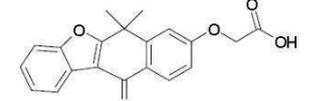
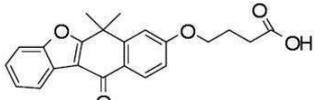
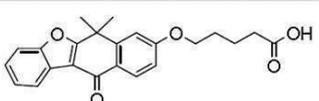
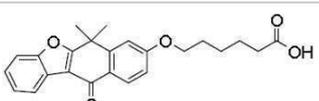
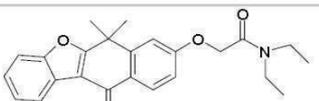
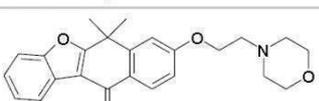
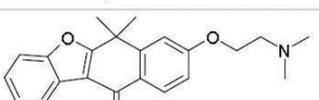
HPLC 保持時間: 1.56 分 (分析条件 A)

以下の表 28 ~ 32 の化合物を以下の方法により調製した。すなわち化合物 A2 とプロモフェノールより化合物 Z10、Z11、Z12 および Z13 の調製に用いた手法を用いて 8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オンを調製した。これに化合物 A7-1 の調製に用いた光延反応、A7-17 の方法等に対応する側鎖あるいはその合成等価体を導入後、必要に応じ脱保護操作等の官能基変換を行い以下の化合物を調製した。

40

【1054】

【表 28】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z |
|------|----------------|---|---|------------|----------|-------|
| 1023 | 化合物 GT11-1 |  | (R)-5-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-4-ヒドロキシ-ペンタン酸 | H | 5.37 | 395.0 |
| 1024 | 化合物 GT11-2 |  | (R)-5-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシメチル)-ピロリジン-2-オン | H | 5.50 | 376.0 |
| 1025 | 化合物 GT11-3 |  | 8-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | H | 5.97 | 337.0 |
| 1026 | 化合物 GT11-4 |  | 8-(3-エチル-3-ヒドロキシ-ペンチルオキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | H | 9.29 | 393.0 |
| 1027 | 化合物 GT11-5 |  | (6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-酢酸 | H | 5.65 | 336.0 |
| 1028 | 化合物 GT11-6 |  | 4-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-酪酸 | H | 6.15 | 365.0 |
| 1029 | 化合物 GT11-7 |  | 5-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-ペンタン酸 | H | 6.44 | 379.0 |
| 1030 | 化合物 GT11-8 |  | 6-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-ヘキサン酸 | H | 6.77 | 393.0 |
| 1031 | 化合物 GT11-9 |  | 2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-N,N-ジエチル-アセトアミド | H | 6.39 | 392.0 |
| 1032 | 化合物 GT11-10 |  | 6,6-ジメチル-8-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | H | 4.45 | 392.0 |
| 1033 | 化合物 GT11-11 |  | 8-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | H | 4.59 | 350.0 |

10

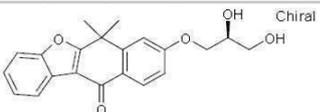
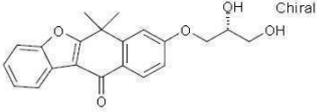
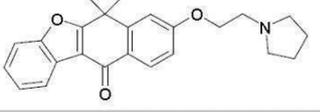
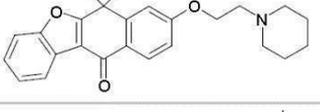
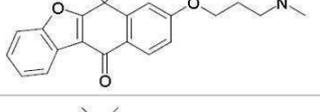
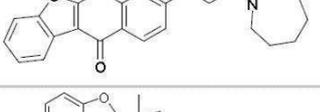
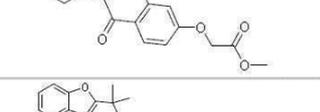
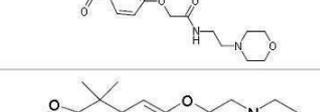
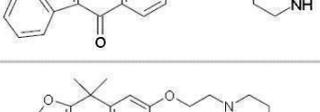
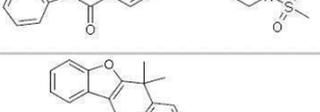
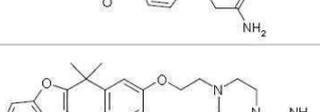
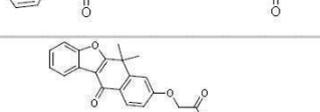
20

30

【 1 0 5 5 】

40

【表 29】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時間 | m/z |
|------|--------------------|---|---|------------|------|-------|
| 1034 | 化合物 GT11- 12 |  | 8-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d] フラン-11-オン | F | 2.40 | 353.0 |
| 1035 | 化合物 GT11- 13 |  | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)- 6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d] フラン-11-オン | H | 5.07 | 353.0 |
| 1036 | 化合物 GT11- 14 |  | 6,6-ジメチル-8-(2-ピロリジン-1-イル エトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラ ン-11-オン | G | 3.03 | 375.9 |
| 1037 | 化合物 GT11- 15 |  | 6,6-ジメチル-8-(2-ピペリジン-1-イル エトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラ ン-11-オン | C | 3.15 | 389.9 |
| 1038 | 化合物 GT11- 16 |  | 8-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-6,6-ジ メチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン -11-オン | G | 3.30 | 364.2 |
| 1039 | 化合物 GT11- 17 |  | 8-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-6,6- ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラ ン-11-オン | F | 2.35 | 404.3 |
| 1040 | 化合物 GT11- 18 |  | (6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒド ロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオ キシ)-酢酸 メチル エステル | D | 2.38 | 351.0 |
| 1041 | 化合物 GT11- 19 |  | 2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒド ロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イル オキシ)-N-(2-モルホリン-4-イル-エチ ル)-アセトアミド | D | 2.03 | 450.0 |
| 1042 | 化合物 GT11- 20 |  | 6,6-ジメチル-8-(2-ピペラジン-1-イル エトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラ ン-11-オン | G | 2.81 | 391.2 |
| 1043 | 化合物 GT11- 21 |  | 8-[2-(4-メタンスルホニル-ピペラジン- 1-イル)-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベ ンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | F | 2.21 | 469.1 |
| 1044 | 化合物 GT11- 22 |  | 2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒド ロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イル オキシ)-アセトアミド | D | 1.95 | 336.0 |
| 1045 | 化合物 GT11- 23 |  | 4-[2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジ ヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イ ルオキシ)-エチル]-ピペラジン-1-カルボ ン酸 アミド | F | 2.04 | 434.0 |
| 1046 | 化合物 GT11- 24 |  | N-(2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-2-(6,6- ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベン ゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)- アセトアミド | D | 1.82 | 410.0 |

10

20

30

40

【表 30】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z |
|------|--------------------|----|---|------------|----------|-------|
| 1047 | 化合物 GT11- 25 | | 8-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)- エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナ フト[2,3-d]フラン-11-オン | F | 2.10 | 433.1 |
| 1048 | 化合物 GT11- 26 | | 4-[2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジ ヒドロベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イ ルオキシ)-アセチル]-ピペラジン-1-カル ボン酸 tert-ブチル エステル | D | 2.53 | 505.0 |
| 1049 | 化合物 GT11- 27 | | 8-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エトキ シ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト [2,3-d]フラン-11-オン | H | 5.62 | 367.0 |
| 1050 | 化合物 GT11- 28 | | 8-[2-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エトキ シ]-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ [b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | H | 5.64 | 411.0 |
| 1051 | 化合物 GT11- 29 | | 8-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)- 6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d] フラン-11-オン | F | 2.05 | 373.1 |
| 1052 | 化合物 GT11- 30 | | 2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒド ロベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イル オキシ)-N-(2-ピリジン-4-イル-エチル)- アセトアミド | D | 2.10 | 441.0 |
| 1053 | 化合物 GT11- 31 | | N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-2-(6,6-ジ メチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロベンゾ [b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-ア セトアミド | D | 2.01 | 407.0 |
| 1054 | 化合物 GT11- 32 | | 2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒド ロベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イル オキシ)-N-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)- エチル]-アセトアミド | D | 1.88 | 424.0 |
| 1055 | 化合物 GT11- 33 | | 6,6-ジメチル-8-[2-(4-メチル-ピペラジ ン-1-イル)-エトキシ]-6H-ベンゾ[b]ナフト [2,3-d]フラン-11-オン | F | 1.99 | 405.2 |
| 1056 | 化合物 GT11- 34 | | 6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒド ロキシ-プロポキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト [2,3-d]フラン-11-オン | F | 2.21 | 383.0 |
| 1057 | 化合物 GT11- 35 | | 8-((R)-2-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イ ル-プロポキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ [b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | F | 2.25 | 420.0 |
| 1058 | 化合物 GT11- 36 | | 6,6-ジメチル-8-(2-オキソ-2-ピペラジ ン-1-イル-エトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト [2,3-d]フラン-11-オン | D | 1.92 | 405.0 |
| 1059 | 化合物 GT11- 37 | | 8-[2-[4-(2-ヒドロキシ-アセチル)-ピペ ラジン-1-イル]-エトキシ]-6,6-ジメチル- 6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オ ン | F | 2.06 | 449.1 |
| 1060 | 化合物 GT11- 38 | | 8-((S)-2-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イ ル-プロポキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ [b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | F | 2.24 | 420.0 |

10

20

30

40

【表 3 1】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z |
|------|--------------------|----|--|------------|----------|-------|
| 1061 | 化合物 GT11- 39 | | 8-[2-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロピルアミノ)-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | H | 4.18 | 396.0 |
| 1062 | 化合物 GT11- 40 | | 8-((S)-4,5-ジヒドロキシ-ペンチルオキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | F | 2.56 | 381.0 |
| 1063 | 化合物 GT11- 41 | | 4-[2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-エチル]-ピペラジン-2-オン | F | 2.06 | 405.0 |
| 1064 | 化合物 GT11- 42 | | 2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-N-ピペリジン-4-イル-アセトアミド | D | 1.92 | 419.0 |
| 1065 | 化合物 GT11- 43 | | N-[2-(ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ)-エチル]-2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-アセトアミド | D | 1.83 | 467.0 |
| 1066 | 化合物 GT11- 44 | | N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-アセトアミド | D | 2.08 | 422.0 |
| 1067 | 化合物 GT11- 45 | | N-(2-ジエチルアミノ-エチル)-2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-アセトアミド | D | 2.10 | 436.0 |
| 1068 | 化合物 GT11- 46 | | 6,6-ジメチル-8-(ピリミジン-2-イルオキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | H | 6.35 | 357.0 |
| 1069 | 化合物 GT11- 47 | | 8-(2-エチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | F | 2.15 | 350.0 |
| 1070 | 化合物 GT11- 48 | | 1-[2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-エチル]-ピペラジン-2-オン | H | 4.42 | 405.0 |
| 1071 | 化合物 GT11- 49 | | 4-[2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-エチル]-1-メチル-ピペラジン-2-オン | H | 4.33 | 419.0 |
| 1072 | 化合物 GT11- 50 | | 2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-N-(2-ピペラジン-1-イル-エチル)-アセトアミド | A | 3.99 | 448.0 |
| 1073 | 化合物 GT11- 51 | | 2-ジメチルアミノ-N-[2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-エチル]-アセトアミド | D | 2.13 | 408.0 |
| 1074 | 化合物 GT11- 52 | | 4-[2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-エチル]-1,1-ジメチル-3-オキソ-ピペラジン-1-イウム; クロリド | H | 4.47 | 433.0 |

【表 3 2】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z |
|------|--------------------|----|---|------------|----------|-------|
| 1075 | 化合物 GT11- 53 | | 8-[2-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | A | 1.75 | 435.0 |
| 1076 | 化合物 GT11- 54 | | 1-[2-(6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルオキシ)-エチル]-4-メチル-ピペラジン-2-オン | B | 4.09 | 419.0 |
| 1077 | 化合物 GT11- 55 | | 6,6-ジメチル-8-(3-ピペラジン-1-イルプロポキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | A | 1.75 | 405.0 |
| 1078 | 化合物 GT11- 56 | | 8-[2-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | A | 1.72 | 465.0 |
| 1079 | 化合物 GT11- 57 | | 8-[2-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチルアミノ)-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | C | 2.57 | 394.0 |
| 1080 | 化合物 GT11- 58 | | 8-[2-[ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | C | 2.77 | 410.0 |
| 1081 | 化合物 GT11- 59 | | 8-[2-(3-ヒドロキシ-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | C | 2.88 | 406.0 |
| 1082 | 化合物 GT11- 60 | | 8-[2-(2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | C | 2.82 | 406.0 |
| 1083 | 化合物 GT11- 61 | | 8-[2-[エチル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | C | 2.85 | 394.0 |
| 1084 | 化合物 GT11- 62 | | 6,6-ジメチル-8-(3-メチル-オキセタン-3-イルメトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | C | 3.03 | 363.0 |
| 1085 | 化合物 GT11- 63 | | 8-[2-(1-ヒドロキシメチル-シクロペンチルアミノ)-エトキシ]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | C | 2.72 | 420.0 |
| 1086 | 化合物 GT11- 64 | | 8-(4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-イルメトキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | Y | 2.96 | 378.0 |
| 1087 | 化合物 GT11- 65 | | 6,6-ジメチル-8-(ピペラジン-3-イルオキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | Y | 3.03 | 362.0 |

以下の表 3 3 の化合物を以下の方法により調製した。化合物 A 2 および対応する位置にフッ素原子を持つ 2 - プロモフェノールより化合物 Z 1 0、Z 1 1 および Z 1 2 の調製に用いた手法を用いて対応する位置にフッ素原子を持つ 8 - メトキシ - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オン (化合物 G T 1 2 - 1 , G T 1 2 - 2 , G T 1 2

10

20

30

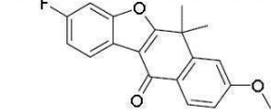
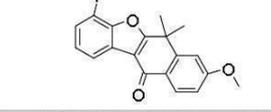
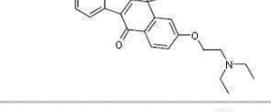
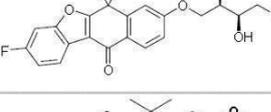
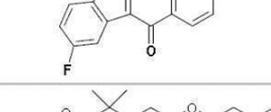
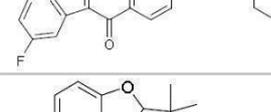
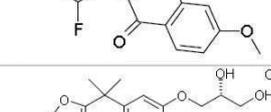
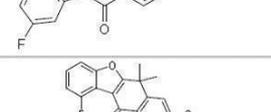
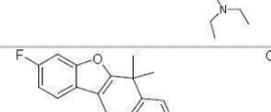
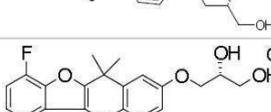
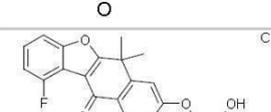
40

50

- 5 および G T 1 2 - 7) を調製した。次いで化合物 A 6 の調製に用いた手法で脱メチル化し対応する位置にフッ素原子を持つ 8 - ヒドロキシ - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オンに導いた。その後、化合物 A 7 - 1 の調製に用いた光延反応または化合物 A 7 - 1 7 の調製に用いたアルキル化で対応する側鎖を導入し必要に応じ脱保護操作等の官能基変換を行い以下の化合物を調製した。

【 1 0 5 9 】

【 表 3 3 】

| 実施例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時間 | m/z |
|----------|-------------|---|---|---------|------|-------|
| 実施例 1088 | 化合物 GT12-1 |  | 3-フルオロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | A | 3.02 | 311.0 |
| 実施例 1089 | 化合物 GT12-2 |  | 4-フルオロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | A | 3.00 | 311.0 |
| 実施例 1090 | 化合物 GT12-3 |  | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-3-フルオロ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | B | 4.48 | 396.0 |
| 実施例 1091 | 化合物 GT12-4 |  | 3-フルオロ-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | H | 4.91 | 401.4 |
| 実施例 1092 | 化合物 GT12-5 |  | 2-フルオロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | C | 3.01 | 311.0 |
| 実施例 1093 | 化合物 GT12-6 |  | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-2-フルオロ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | C | 2.09 | 395.0 |
| 実施例 1094 | 化合物 GT12-7 |  | 1-フルオロ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | B | 6.26 | 311.0 |
| 実施例 1095 | 化合物 GT12-8 |  | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-フルオロ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | C | 2.22 | 371.0 |
| 実施例 1096 | 化合物 GT12-9 |  | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-1-フルオロ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | B | 4.20 | 396.0 |
| 実施例 1097 | 化合物 GT12-10 |  | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-フルオロ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | B | 4.82 | 371.0 |
| 実施例 1098 | 化合物 GT12-11 |  | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-4-フルオロ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | D | 1.80 | 371.0 |
| 実施例 1099 | 化合物 GT12-12 |  | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-1-フルオロ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | D | 1.85 | 371.0 |

10

20

30

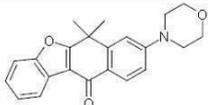
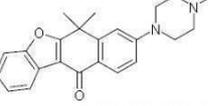
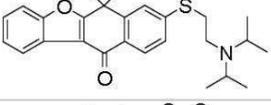
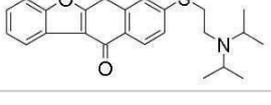
40

50

以下の表 3 4 の化合物を以下の方法により調製した。8 - ヒドロキシ - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オンを化合物 B 1 の調製に用いた手法を用いてトリフルオロメタンスルホン酸エステルとした。次いでこれに対し化合物 B 2 - 1 あるいは化合物 B 2 - 1 8 の調製に用いた手法を実施し化合物 G T 1 3 - 1 , 化合物 G T 1 3 - 2 および化合物 G T 1 3 - 3 を調製した。化合物 G T 1 3 - 3 を化合物 B 3 - 8 の調製に用いた手法で酸化し化合物 1 3 - 4 を調製した。

【 1 0 6 0 】

【表 3 4】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時間 | m/z | 調製法 |
|------|------------|--|---|---------|------|-------|-----------|
| 1100 | 化合物 GT13-1 |  | 6,6-ジメチル-8-(モルホリン-4-イル)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | F | 3.04 | 348.2 | B1, B2-1 |
| 1101 | 化合物 GT13-2 |  | 6,6-ジメチル-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | F | 2.13 | 361.3 | B1, B2-1 |
| 1102 | 化合物 GT13-3 |  | 8-(2-ジイソプロピルアミノエチルスルファニル)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | C | 3.45 | 422.0 | B1, B2-18 |
| 1103 | 化合物 GT13-4 |  | 8-(2-ジイソプロピルアミノエチルスルホニル)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | C | 3.23 | 454.0 | B3-8 |

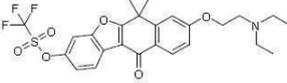
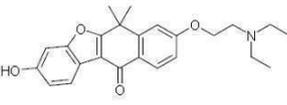
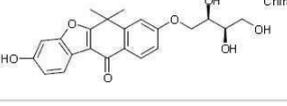
10

20

以下の表 3 5 の化合物を以下の方法により調製した。すなわち化合物 Z 1 3 に対し化合物 A 7 - 1 7 の調製に用いた手法で側鎖を導入し化合物 G T 1 3 - 5 を調製した。更に化合物 G T 1 3 - 5 または化合物 Z 1 4 のトリフルオロメタンスルホン酸エステルを化合物 T 2 0 の調製に用いた手法で加水分解を行い化合物 G T 1 3 - 6 および化合物 G T 1 3 - 7 を調製した。

【 1 0 6 1 】

【表 3 5】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時間 | m/z | 調製法 |
|------|------------|---|---|---------|------|-------|-------|
| 1104 | 化合物 GT13-5 |  | トリフルオロメタンスルホン酸 8-(2-ジエチルアミノエトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキシ-6,11-ジヒドロベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エステル | H | 5.37 | 526.0 | A7-17 |
| 1105 | 化合物 GT13-8 |  | 8-(2-ジエチルアミノエトキシ)-3-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | B | 3.40 | 394.0 | T20 |
| 1106 | 化合物 GT13-7 |  | 3-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブチル)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | F | 1.87 | 399.0 | T20 |

30

40

以下の表 3 6 の化合物を化合物 G T 1 3 - 6 または G T 1 3 - 7 に化合物 A 7 - 1 の調製に用いた光延反応を実施し対応する側鎖あるいはその合成等価体を導入後、必要に応じ脱保護操作を行い以下の化合物を調製した。

【 1 0 6 2 】

【表 3 6】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z | 調製法 |
|------|----------------|----|--|------------|----------|-------|-----------------|
| 1107 | 化合物 GT13-8 | | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-3-メトキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | H | 4.72 | 408.0 | A7-1 |
| 1108 | 化合物 GT13-9 | | 3-メトキシ-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プロトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | B | 4.23 | 413.2 | A7-1 |
| 1109 | 化合物 GT13-10 | | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-3-エトキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | H | 5.10 | 422.0 | A7-1 |
| 1110 | 化合物 GT13-11 | | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-3-プロポキシ-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | H | 5.63 | 436.0 | A7-1 |
| 1111 | 化合物 GT13-12 | | 3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プロトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | F | 1.83 | 443.0 | A7-1 |
| 1112 | 化合物 GT13-13 | | 3-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プロトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | F | 1.94 | 457.0 | A7-1 |
| 1113 | 化合物 GT13-14 | | 3-(4-ヒドロキシ-ブトキシ)-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プロトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | F | 2.01 | 471.0 | A7-1 |
| 1114 | 化合物 GT13-15 | | 3-イソプロポキシ-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プロトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | H | 5.40 | 441.0 | A7-1 |
| 1115 | 化合物 GT13-16 | | 3-(2-メトキシ-エトキシ)-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プロトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | F | 2.17 | 457.0 | A7-1 |
| 1116 | 化合物 GT13-17 | | 3-(3-メトキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プロトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | F | 2.34 | 471.0 | A7-1 |
| 1117 | 化合物 GT13-18 | | 3-(4-メトキシ-ブトキシ)-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プロトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | F | 2.45 | 485.0 | A7-1 |
| 1118 | 化合物 GT13-19 | | 3-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プロトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | F | 1.69 | 473.0 | A7-1 A7-14-1 |
| 1119 | 化合物 GT13-20 | | 3-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プロトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | F | 1.69 | 473.0 | A7-1 A7-14-1 |

10

20

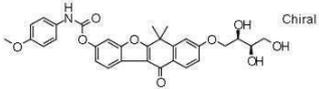
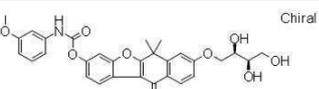
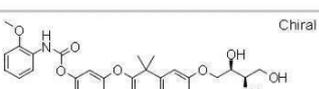
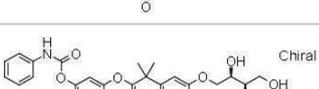
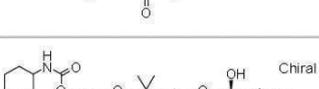
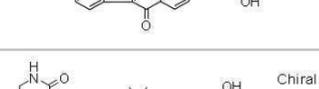
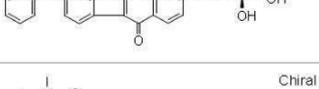
30

40

以下の表 3 7 の化合物を化合物 G T 1 3 - 7 より化合物 A 9 - 1 の調製に用いた手法でカルバメート化し調製した。

【 1 0 6 3 】

【表 3 7】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z |
|------|--------------------|--|--|------------|----------|-------|
| 1120 | 化合物 GT13- 21 |  | (4-メトキシフェニル)-カルバミン酸 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)- 2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6,11-ジヒ ドロベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エステル | B | 4.34 | 548.2 |
| 1121 | 化合物 GT13- 22 |  | (3-メトキシフェニル)-カルバミン酸 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)- 2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6,11-ジヒ ドロベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エステル | B | 4.69 | 548.2 |
| 1122 | 化合物 GT13- 23 |  | (2-メトキシフェニル)-カルバミン酸 6,6-ジメチル-11-オキソ-8-((2R,3R)- 2,3,4-トリヒドロキシブトキシ)-6,11-ジヒ ドロベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エステル | B | 4.99 | 548.3 |
| 1123 | 化合物 GT13- 24 |  | フェニル-カルバミン酸 6,6-ジメチル- 11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキ シブトキシ)-6,11-ジヒドロベンゾ[b]ナフ ト[2,3-d]フラン-3-イル エステル | B | 4.67 | 518.2 |
| 1124 | 化合物 GT13- 25 |  | シクロヘキシル-カルバミン酸 6,6-ジメチ ル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒド ロキシブトキシ)-6,11-ジヒドロベンゾ [b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エステル | B | 4.94 | 524.2 |
| 1125 | 化合物 GT13- 26 |  | ベンジル-カルバミン酸 6,6-ジメチル- 11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキ シブトキシ)-6,11-ジヒドロベンゾ[b]ナフ ト[2,3-d]フラン-3-イル エステル | A | 2.09 | 532.3 |
| 1126 | 化合物 GT13- 27 |  | メチルフェニル-カルバミン酸 6,6-ジメ チル-11-オキソ-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒ ドロキシブトキシ)-6,11-ジヒドロベンゾ [b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エステル | B | 4.88 | 532.3 |

10

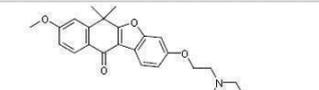
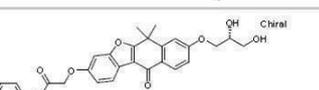
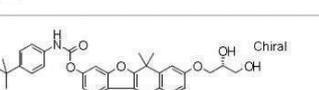
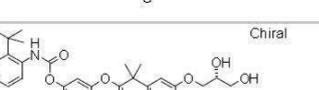
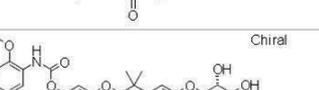
20

以下の表 3 8 の化合物を対応する中間体から表に記載の手法でアルキル化、カルバメート
化して調製した。

【 1 0 6 4 】

30

【表 3 8】

| 製造例 | 化合物 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z | 調製法 |
|------|--------------------|---|---|------------|----------|-------|------------------------|
| 1128 | 化合物 GT13- 29 |  | 3-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-8-メトキ シ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト [2,3-d]フラン-11-オン | H | 4.65 | 408.0 | A7-17 |
| 1129 | 化合物 GT13- 30 |  | 2-[8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)- 6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒド ロベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル オキシ]-N-フェニル-アセトアミド | B | 4.70 | 502.0 | A7-17 A8-1 T13-3 |
| 1130 | 化合物 GT13- 31 |  | (4-tert-ブチルフェニル)-カルバミン酸 8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)- 6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エス テル | B | 6.19 | 544.3 | A9-1 |
| 1131 | 化合物 GT13- 32 |  | (2-tert-ブチルフェニル)-カルバミン酸 8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)- 6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3-イル エス テル | B | 5.74 | 544.3 | A9-1 |
| 1132 | 化合物 GT13- 33 |  | (5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-カ ルバミン酸 8-((R)-2,3-ジヒドロキシプロ ポキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11- ジヒドロベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-3- イル エステル | B | 6.52 | 574.3 | A9-1 |

40

【 1 0 6 5 】

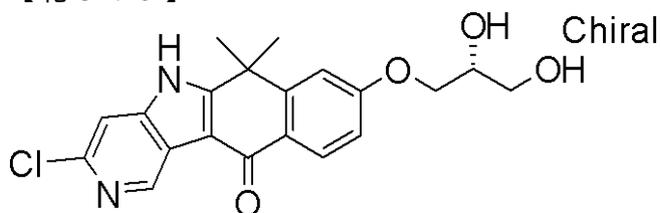
50

[製造例 1 1 3 3]

化合物 GT 1 4 - 1

3 - クロロ - 8 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [f] ピリド [4 , 3 - b] インドール - 1 1 - オン

【化 8 4 0】



10

化合物 B Z 2 - 2 より化合物 A 6 の調製に用いた手法で脱メチル化を行い、ついで化合物 A 7 - 1 4 - 1 および A 7 - 1 4 - 2 の調製に用いた手法で置換基導入と脱保護を実施して調製した

LCMS : m/z 386 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 3 . 0 2 分 (分析条件 B)

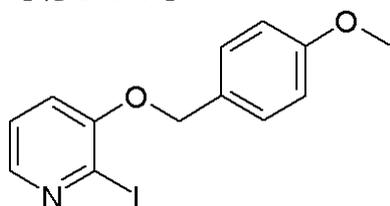
【 1 0 6 6 】

[製造例 1 1 3 4]

化合物 GT 1 5 - 1

2 - ヨード - 3 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ピリジン

【化 8 4 1】



20

30

2 - ヨード - ピリジン - 3 - オール (5 0 m g 、 0 . 2 2 6 m m o l) 、 K₂CO₃ (6 2 m g 、 0 . 4 5 2 m m o l) および DMF (2 m L) にパラメトキシベンジルクロリド (4 6 μ L 、 0 . 3 3 9 m m o l) を加え、45度で終夜加熱攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2 1 m g 、 2 7 %) を得た。

LCMS : m/z 342 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 3 . 4 4 分 (分析条件 Y)

【 1 0 6 7 】

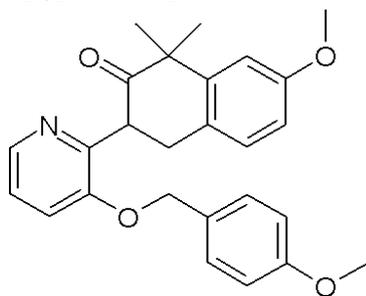
[製造例 1 1 3 5]

化合物 GT 1 5 - 2

7 - メトキシ - 3 - [3 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ピリジン - 2 - イル] - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン

40

【化 8 4 2】



10

7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 A 2 , 3 6 m g) 、 2 - ヨード - 3 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ピリジン (化合物 G T 1 5 - 1 , 5 0 m g) 、 ナトリウム t - ブトキシド (3 5 . 3 m g) 、 P d ₂ d b a ₃ (1 3 . 5 m g) 、 X a n t p h o s (1 7 m g) にトルエン 0 . 5 m l を加え、窒素雰囲気下 8 0 度で 2 . 5 時間加熱攪拌した。反応混合物に冷却後、酢酸エチルで希釈し、セライト濾過した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2 7 m g 、 4 4 %) を得た。

L C M S : m / z 4 1 9 [M + H] ⁺

20

H P L C 保持時間 : 3 . 3 1 分 (分析条件 Y)

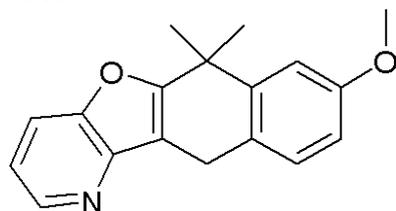
【 1 0 6 8 】

[製造例 1 1 3 6]

化合物 G T 1 5 - 3

8 - メトキシ - 1 0 , 1 0 - ジメチル - 5 , 1 0 - ジヒドロ - 1 1 - オキサ - 4 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン

【化 8 4 3】



30

7 - メトキシ - 3 - [3 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ピリジン - 2 - イル] - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 G T 1 5 - 2 , 2 1 m g) 、 酢酸エチル (0 . 8 m L) の混合物に硫酸 (0 . 2 m L) を加え、7 0 度で 5 時間加熱攪拌した。反応混合物に冷却後、2 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (7 m g 、 5 0 %) を得た。

40

L C M S : m / z 2 8 0 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 2 . 7 1 分 (分析条件 Y)

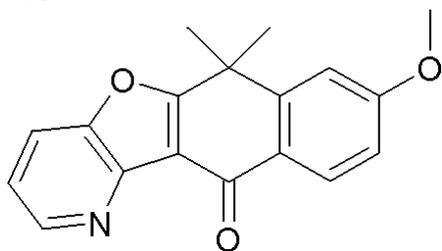
【 1 0 6 9 】

[製造例 1 1 3 7]

化合物 G T 1 5 - 4

8 - メトキシ - 1 0 , 1 0 - ジメチル - 1 0 H - 1 1 - オキサ - 4 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン

【化844】



10

8 - メトキシ - 10 , 10 - ジメチル - 5 , 10 - ジヒドロ - 11 - オキサ - 4 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン (化合物 G T 15 - 3 , 22 mg) を MeCN (0.26 mL) 、水 (0.13 mL) に溶解し、亜塩素酸ナトリウム (14 mg) 、N - ハイドロキシフタルイミド (2.6 mg) を加え、40度で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (16 mg 、 70 %) を得た。

LCMS : m / z 294 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2.85分 (分析条件 Y)

【1070】

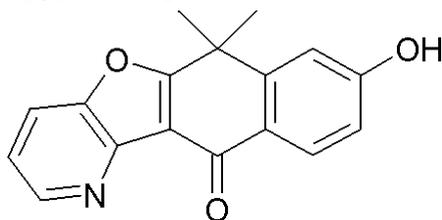
20

[製造例 1138]

化合物 G T 15 - 5

8 - ヒドロキシ - 10 , 10 - ジメチル - 10H - 11 - オキサ - 4 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン

【化845】



30

8 - メトキシ - 10 , 10 - ジメチル - 10H - 11 - オキサ - 4 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン (化合物 G T 15 - 4 , 25 mg) およびピリジン塩酸塩 (492 mg) の混合物を、178度で終夜加熱攪拌した。反応混合物を冷却後、水を加えた。混合物を飽和重曹水で中和した後、DCMで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (DCM / MeOH) で精製し、標題化合物 (13 mg 、 54 %) を得た。

LCMS : m / z 280 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2.30分 (分析条件 Y)

【1071】

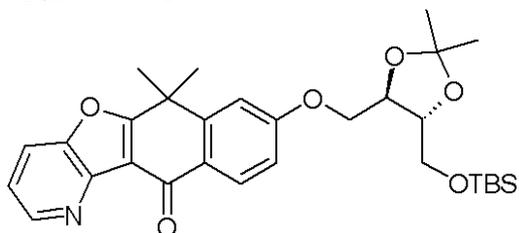
40

[製造例 1139]

化合物 G T 15 - 6

8 - [(4R , 5R) - 5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサラン - 4 - イルメトキシ] - 10 , 10 - ジメチル - 10H - 11 - オキサ - 4 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン

【化 8 4 6】



化合物 G T 1 5 - 5 および化合物 T 2 2 - 0 より、化合物 A 7 - 1 と同様の手法で、標題化合物 (2 9 m g , 5 0 %) を合成した。

L C M S : m / z 5 3 8 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 3 . 6 4 分 (分析条件 Y)

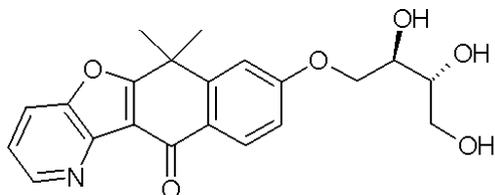
【 1 0 7 2 】

[製造例 1 1 4 0]

化合物 G T 1 5 - 7

1 0 , 1 0 - ジメチル - 8 - ((2 R , 3 R) - 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ブトキシ) - 1 0 H - 1 1 - オキサ - 4 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン

【化 8 4 7】



8 - [(4 R , 5 R) - 5 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 1 0 , 1 0 - ジメチル - 1 0 H - 1 1 - オキサ - 4 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン (化合物 G T 1 5 - 6 , 2 7 m g) 、 M e O H (0 . 1 m L) 、 T H F (0 . 3 m L) の混合物に 0 . 5 規定硫酸 (0 . 1 m L) を加え、5 5 - 6 0 度で 4 時間加熱攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で中和した。生じた固体を濾取後、固体はジエチルエーテルにて洗浄した。ろ液を D C M : M e O H = 1 0 : 1 混合液で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾取した固体と減圧濃縮して得られた残渣を合わせシリカゲルカラム (D C M / M e O H) で精製し、標題化合物 (5 . 4 m g , 2 8 %) を得た。

L C M S : m / z 3 8 4 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 2 . 0 2 分 (分析条件 Y)

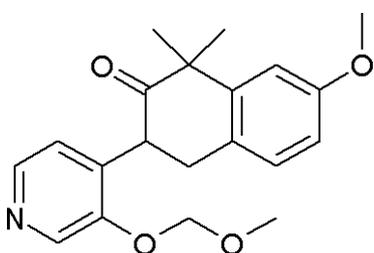
【 1 0 7 3 】

[製造例 1 1 4 1]

化合物 G T 1 5 - 8

7 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシメトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフトレン - 2 - オン

【化 8 4 8】



7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 A 2、924 mg)、4 - ヨード - 3 - メトキシメトキシ - ピリジン (1 g)、ナトリウム t - ブトキシド (906 mg)、Pd₂dba₃ (173 mg)、S - Phos (185 mg) にトルエン (19 mL) を加え、窒素雰囲気下 70 度で 2 時間加熱攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライト濾過した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (610 mg、47%) を得た。

LCMS: m/z 342 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.60 分 (分析条件 Y)

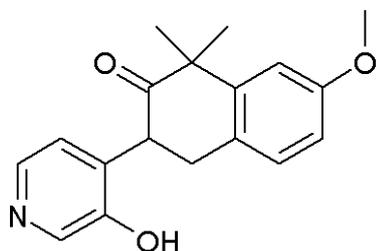
【1074】

[製造例 1142]

化合物 GT15-9

3 - (3 - ヒドロキシ - ピリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン

【化 849】



7 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシメトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 GT15-8、430 mg)、4 規定塩酸ジオキサン溶液 (5 mL) の混合物を、室温で 1.5 時間加熱攪拌した。反応混合物を 2 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。混合物を DCM : MeOH = 9 : 1 で抽出した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (DCM / MeOH) で精製し、標題化合物 (280 mg、75%) を得た。

LCMS: m/z 298 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.41 分 (分析条件 Y)

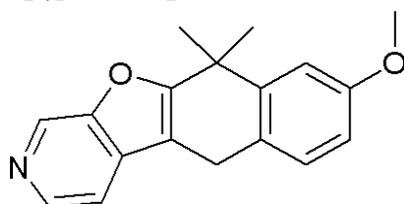
【1075】

[製造例 1143]

化合物 GT15-10

8 - メトキシ - 10 , 10 - ジメチル - 5 , 10 - ジヒドロ - 11 - オキサ - 2 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン

【化 850】



3 - (3 - ヒドロキシ - ピリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 GT15-9、270 mg) および

10

20

30

40

50

メタンスルホン酸 (1 m L) の混合物を、 1 1 0 度で 0 . 5 時間加熱攪拌した。反応混合物に冷却後、 2 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。混合物を D C M : M e O H (9 : 1) 混合物で抽出した。有機層を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (D C M / M e O H) で精製し、標題化合物 (1 1 0 m g 、 4 3 %) を得た。

L C M S : m / z 2 8 0 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 2 . 5 3 分 (分析条件 Y)

【 1 0 7 6 】

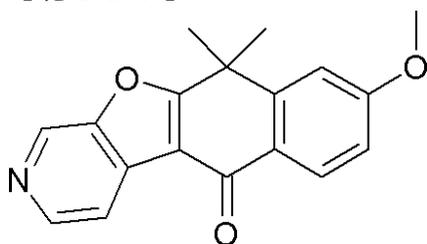
[製造例 1 1 4 4]

化合物 G T 1 5 - 1 1

8 - メトキシ - 1 0 , 1 0 - ジメチル - 1 0 H - 1 1 - オキサ - 2 - アザ - ベンゾ [b]
フルオレン - 5 - オン

10

【化 8 5 1】



20

8 - メトキシ - 1 0 , 1 0 - ジメチル - 5 , 1 0 - ジヒドロ - 1 1 - オキサ - 2 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン (化合物 G T 1 5 - 1 0 、 2 0 m g) をアセトニトリル (0 . 2 m L) 、水 (0 . 1 5 m L) に溶解し、亜塩素酸ナトリウム (1 6 m g) 、 N - ハイドロキシフタルイミド (2 . 3 m g) を加え、 4 0 度で 4 0 分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1 2 m g 、 5 7 %) を得た。

L C M S : m / z 2 9 4 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 2 . 5 1 分 (分析条件 Y)

【 1 0 7 7 】

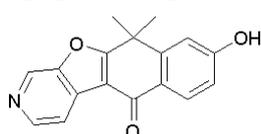
[製造例 1 1 4 5]

化合物 G T 1 5 - 1 2

8 - ヒドロキシ - 1 0 , 1 0 - ジメチル - 1 0 H - 1 1 - オキサ - 2 - アザ - ベンゾ [b]
フルオレン - 5 - オン

30

【化 8 5 2】



40

8 - メトキシ - 1 0 , 1 0 - ジメチル - 1 0 H - 1 1 - オキサ - 2 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン (化合物 G T 1 5 - 1 1 、 1 0 m g) の D C M (0 . 3 4 m L) 溶液を - 7 8 度に冷却し、 1 . 0 M B B r ₃ D C M 溶液 (0 . 1 7 m L) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水および飽和重曹水を加え、生じた固体を濾取した。ろ液を D C M : M e O H = 9 : 1 混合液で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。濾取した固体と減圧濃縮して得られた残渣を合わせ、標題化合物 (9 . 5 m g 、 9 9 %) を得た。

L C M S : m / z 2 8 0 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 2 . 5 0 分 (分析条件 Y)

50

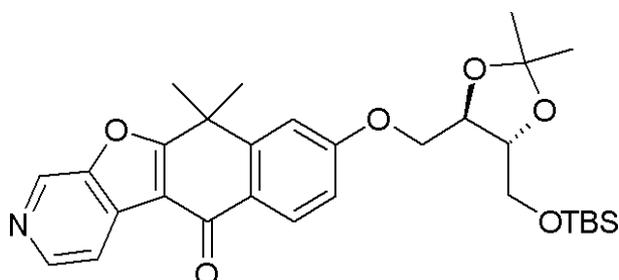
【 1 0 7 8 】

[製造例 1 1 4 6]

化合物 G T 1 5 - 1 3

8 - [(4 R , 5 R) - 5 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) -
 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 1 0 , 1 0 - ジメチ
 ル - 1 0 H - 1 1 - オキサ - 2 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン

【 化 8 5 3 】



10

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 G T 1 5 - 1 2 および化合物 T 2 2 - 0
 より、標題化合物 (3 8 m g , 6 6 %) を合成した。

LCMS: m/z 538 [M + H] ⁺

20

HPLC 保持時間: 3.55 分 (分析条件 Y)

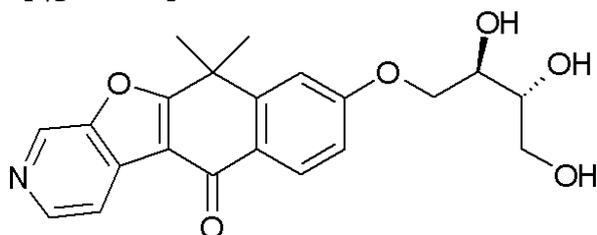
【 1 0 7 9 】

[製造例 1 1 4 7]

化合物 G T 1 5 - 1 4

1 0 , 1 0 - ジメチル - 8 - ((2 R , 3 R) - 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ブトキシ)
) - 1 0 H - 1 1 - オキサ - 2 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン

【 化 8 5 4 】



30

化合物 G T 1 5 - 7 の合成法と同様の条件で、化合物 G T 1 5 - 1 3 より、表題化合物 (
 2 . 1 m g , 8 4 %) を合成した。

LCMS: m/z 384 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間: 1.70 分 (分析条件 Y)

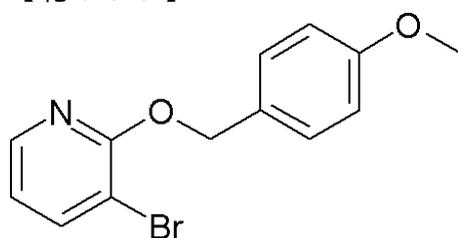
【 1 0 8 0 】

[製造例 1 1 4 8]

化合物 G T 1 5 - 1 5

3 - ブロモ - 2 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ピリジン

【 化 8 5 5 】



50

化合物 G 1 5 - 1 の合成法と同様の条件で、3 - プロモ - ピリジン - 2 - オールより、標題化合物 (7 4 0 m g , 8 8 %) を合成した。

L C M S : m / z 2 9 5 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 2 . 8 6 分 (分析条件 Y)

【 1 0 8 1 】

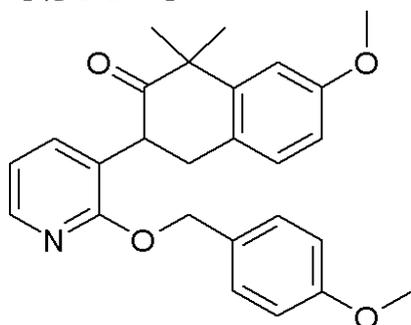
[製造例 1 1 4 9]

化合物 G T 1 5 - 1 6

7 - メトキシ - 3 - [2 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン

10

【 化 8 5 6 】



20

7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 A 2 , 8 4 5 m g) 、 3 - プロモ - 2 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ピリジン (化合物 G T 1 5 - 1 5 , 1 . 4 6 g) 、 ナトリウム t - ブトキシド (5 9 7 m g) 、

酢酸パラジウム (1 8 . 6 m g) 、 テトラフルオロホウ酸トリ - T E R T - ブチルホスフィン (2 1 m g) にトルエン (1 0 m L) および T H F (2 m L) を加え、窒素雰囲気下 9 0 度で 2 . 5 時間加熱攪拌した。反応混合物に冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し減圧濃縮して得られた残渣

30

をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1 4 0 m g 、 8 %) を得た。

L C M S : m / z 4 1 9 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 3 . 5 0 分 (分析条件 Y)

【 1 0 8 2 】

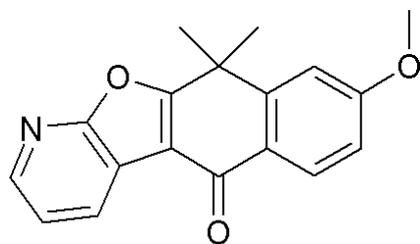
[製造例 1 1 5 0]

化合物 G T 1 5 - 1 7

8 - メトキシ - 1 0 , 1 0 - ジメチル - 1 0 H - 1 1 - オキサ - 1 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン

40

【 化 8 5 7 】



50

化合物GT15-3の合成法と同様の条件で、化合物GT15-16より、表題化合物(49mg, 52%)を合成した。

LCMS: m/z 294 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.39分 (分析条件Y)

【1083】

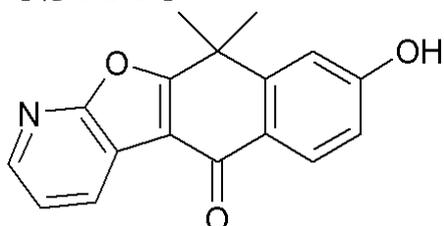
[製造例1151]

化合物GT15-18

8-ヒドロキシ-10,10-ジメチル-10H-11-オキサ-1-アザ-ベンゾ[b]

フルオレン-5-オン

【化858】



10

化合物GT15-5の合成法と同様の条件で、化合物GT15-17より、標題化合物(6.5mg, 51%)を合成した。

LCMS: m/z 280 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.10分 (分析条件Y)

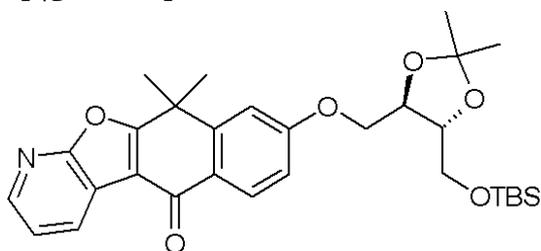
【1084】

[製造例1152]

化合物GT15-19

8-[(4R,5R)-5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ]-10,10-ジメチル-10H-11-オキサ-1-アザ-ベンゾ[b]フルオレン-5-オン

【化859】



30

化合物A7-1の合成法と同様の条件で、化合物GT15-18および化合物T22-0より、標題化合物(4.5mg, 11%)を合成した。

LCMS: m/z 538 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.88分 (分析条件Y)

【1085】

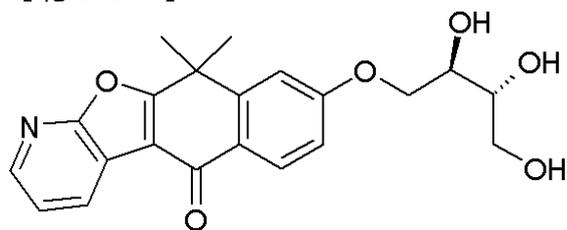
[製造例1153]

化合物GT15-20

10,10-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-10H-11-オキサ-1-アザ-ベンゾ[b]フルオレン-5-オン

40

【化 8 6 0】



化合物 GT 15 - 7 の合成法と同様の条件で、化合物 GT 15 - 19 より、標題化合物 (7 . 9 m g , 5 1 %) を合成した。

LCMS : m / z 384 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 57 分 (分析条件 Y)

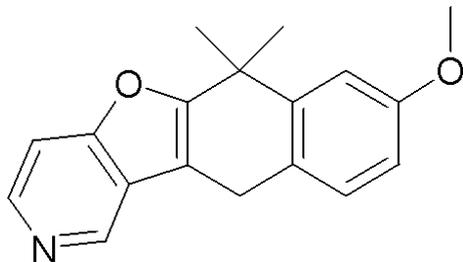
【 1 0 8 6 】

[製造例 1 1 5 4]

化合物 GT 15 - 2 1

8 - メトキシ - 1 0 , 1 0 - ジメチル - 5 , 1 0 - ジヒドロ - 1 1 - オキサ - 3 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン

【化 8 6 1】



7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ナフタレン - 2 - オン (化合物 A 2 , 2 . 5 g) 、 3 - プロモ - 4 - クロロ - ピリジン (2 g) 、 ナトリウム t - ブトキシド (3 g) 、 Pd₂dba₃ (476 mg) 、 S - Phos (512 mg) にトルエン (20 mL) を加え、窒素雰囲気下 100 度で終夜加熱攪拌した。反応混合物に冷却後、酢酸エチルで希釈し、セライト濾過した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (112 mg , 4 %) を得た。

LCMS : m / z 280 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 46 分 (分析条件 Y)

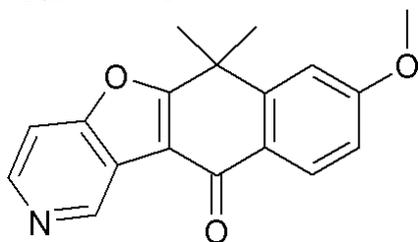
【 1 0 8 7 】

[製造例 1 1 5 5]

化合物 GT 15 - 2 2

8 - メトキシ - 1 0 , 1 0 - ジメチル - 1 0 H - 1 1 - オキサ - 3 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン

【化 8 6 2】



10

化合物 G T 1 5 - 3 の合成法と同様の条件で、化合物 G T 1 5 - 2 1 より、標題化合物 (4 9 m g , 5 2 %) を合成した。

LCMS : m/z 294 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2 . 3 0 分 (分析条件 Y)

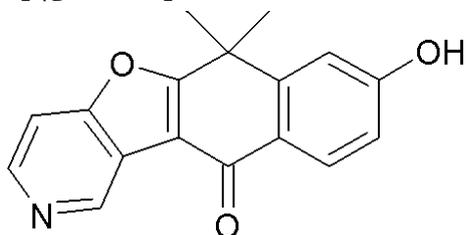
【 1 0 8 8 】

[製造例 1 1 5 6]

化合物 G T 1 5 - 2 3

8 - ヒドロキシ - 1 0 , 1 0 - ジメチル - 1 0 H - 1 1 - オキサ - 3 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン

【化 8 6 3】



20

化合物 G T 1 5 - 1 2 の合成法と同様の条件で、化合物 G T 1 5 - 2 2 より、標題化合物 (1 1 0 m g , 7 7 %) を合成した。

30

LCMS : m/z 280 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 1 . 9 5 分 (分析条件 Y)

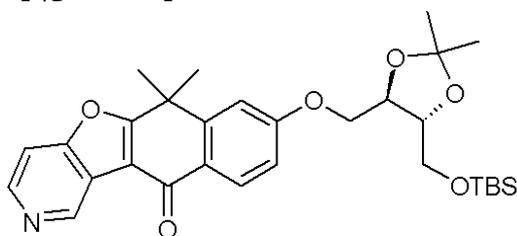
【 1 0 8 9 】

[製造例 1 1 5 7]

化合物 G T 1 5 - 2 4

8 - [(4 R , 5 R) - 5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサラン - 4 - イルメトキシ] - 1 0 , 1 0 - ジメチル - 1 0 H - 1 1 - オキサ - 3 - アザ - ベンゾ [b] フルオレン - 5 - オン

【化 8 6 4】



40

化合物 A 7 - 1 の合成法と同様の条件で、化合物 G T 1 5 - 2 3 および化合物 T 2 2 - 0 より、標題化合物 (3 8 m g , 4 9 %) を合成した。

LCMS : m/z 538 [M + H] ⁺

50

HPLC 保持時間： 3.40分 (分析条件 Y)

【1090】

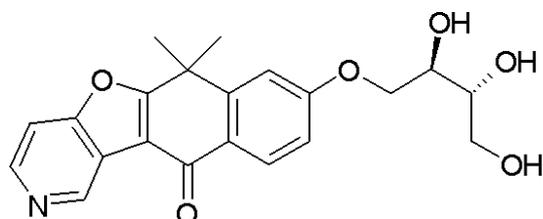
[製造例 1158]

化合物 GT15-25

10,10-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)

-10H-11-オキサ-3-アザ-ベンゾ[b]フルオレン-5-オン

【化865】



10

化合物 GT15-7 の合成法と同様の条件で、化合物 GT15-24 より、標題化合物 (17 mg, 72%) を合成した。

LCMS: m/z 384 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 1.48分 (分析条件 Y)

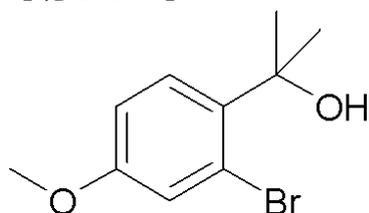
【1091】

[製造例 1159]

化合物 GT16-1

2-(2-ブロモ-4-メトキシ-フェニル)-プロパン-2-オール

【化866】



30

1-(2-ブロモ-4-メトキシフェニル)-エタノン (300 mg) の THF 溶液 (3 mL) の混合物に、窒素雰囲気下 0 °C にて MeMgBr (3 M THF 溶液) 0.52 mL を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (220 mg, 69%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.55 (1H, d)、7.14 (1H, d)、6.83 (1H, dd)、3.79 (3H, s)、2.72 (1H, s)、1.73 (6H, s)

40

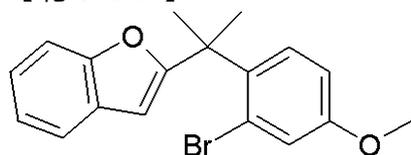
【1092】

[製造例 1160]

化合物 GT16-2

2-[1-(2-ブロモ-4-メトキシフェニル)-1-メチルエチル]ベンゾフラン

【化867】



50

2 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - プロパン - 2 - オール (1 0 0 m g)、2 , 3 - ベンゾフラン (0 . 1 9 m L) およびポリリン酸 (1 g) の混合物を 9 0 度で 3 0 分間加熱攪拌した。反応混合物に水を加え、DCMで抽出した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (D C M / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1 4 3 m g、5 1 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 4 - 7 . 5 (1 H , m)、7 . 3 - 7 . 4 (2 H , m)、7 . 1 - 7 . 2 5 (3 H , m)、6 . 8 7 (1 H , d d)、6 . 4 2 (1 H , s) 3 . 7 9 (3 H , s)、1 . 8 4 (6 H , s)

10

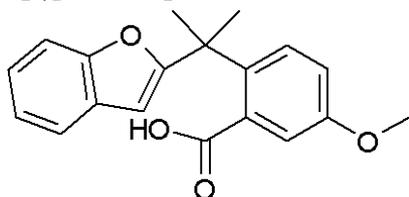
【 1 0 9 3 】

[製造例 1 1 6 1]

化合物 GT 1 6 - 3

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル - 1 - メチル - エチル) - 5 - メトキシ - 安息香酸

【 化 8 6 8 】



20

2 - [1 - (2 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - メチルエチル] ベンゾフラン (1 4 0 m g) および THF (2 m L) の混合物に窒素雰囲気下、- 7 8 度で n - ブチルリチウム (2 . 5 M 溶液、0 . 1 7 m L) を加え、2 0 分間攪拌した。得られた反応混合物に二酸化炭素ガスを 1 5 分間吹き込んだ。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (D C M / M e O H) で精製し、標題化合物 (6 8 m g、5 4 %) を得た。

30

LCMS : m / z 3 1 1 [M + H] $^+$

HPLC 保持時間 : 2 . 9 2 分 (分析条件 Y)

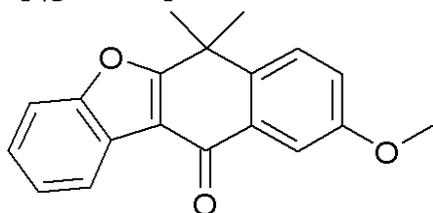
【 1 0 9 4 】

[製造例 1 1 6 2]

化合物 GT 1 6 - 4

9 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 - オン

【 化 8 6 9 】



40

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル - 1 - メチルエチル) - 5 - メトキシ安息香酸 (6 3 m g) の D C M 溶液 (1 m L) に窒素雰囲気下、室温でトリフルオロ酢酸無水物 (0 . 0 3 m L) を加え、3 0 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、DCMで抽出し有機層を

50

硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (D C M) で精製し、標題化合物 (5 0 m g 、 8 4 %) を得た。

L C M S : m / z 2 9 3 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 3 . 4 9 分 (分析条件 Y)

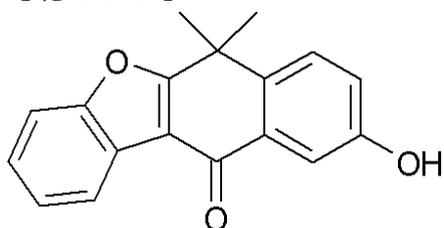
【 1 0 9 5 】

[製造例 1 1 6 3]

化合物 G T 1 6 - 5

9 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オン

【化 8 7 0】



10

化合物 A 6 と同様の条件で、化合物 G T 1 6 - 4 より、標題化合物を合成した。

L C M S : m / z 2 7 9 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 3 . 0 5 分 (分析条件 Y)

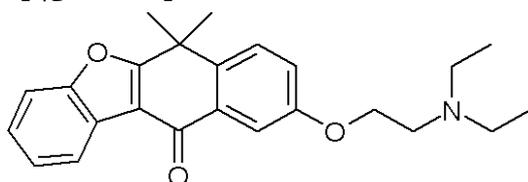
【 1 0 9 6 】

[製造例 1 1 6 4]

化合物 G T 1 6 - 6

9 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オン

【化 8 7 1】



30

化合物 A 7 - 1 7 と同様の条件で、化合物 G T 1 6 - 5 より、標題化合物を合成した。

L C M S : m / z 3 7 8 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 2 . 4 1 分 (分析条件 Y)

【 1 0 9 7 】

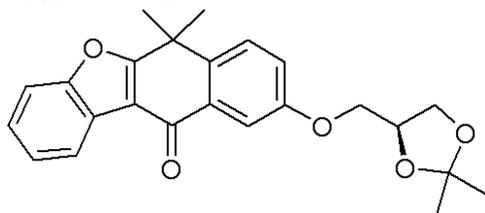
[製造例 1 1 6 5]

化合物 G T 1 6 - 7

9 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オン

40

【化 8 7 2】



10

化合物 A 7 - 1 7 と同様の条件で、化合物 G T 1 6 - 5 とトルエン - 4 - スルホン酸 (R) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメチル エステルより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 393 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 3.22 分 (分析条件 Y)

【 1 0 9 8 】

[製造例 1 1 6 6]

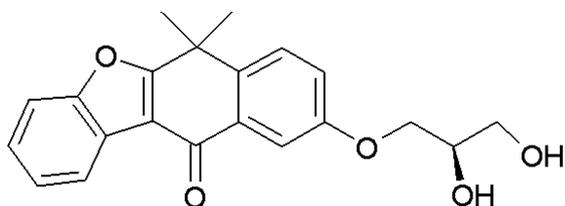
化合物 G T 1 6 - 8

9 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ

[b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オン

20

【化 8 7 3】



30

化合物 A 7 - 1 4 - 2 と同様の条件で、化合物 G T 1 6 - 7 より、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 353 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 2.83 分 (分析条件 Y)

【 1 0 9 9 】

[製造例 1 1 6 7]

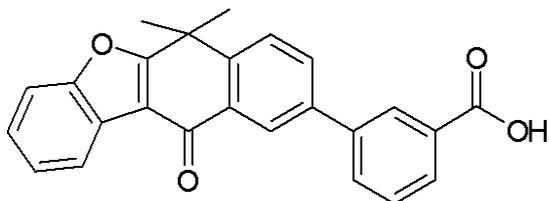
化合物 G T 1 6 - 9

3 - (6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - ベンゾ [b] ナフト [2

, 3 - d] フラン - 9 - イル) - 安息香酸

【化 8 7 4】

40



化合物 G T 9 - 2 と同様の手法で、化合物 G T 1 6 - 5 より、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 383 [M + H] ⁺

50

HPLC 保持時間： 7.11分 (分析条件 H)

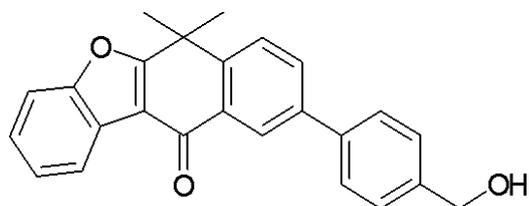
【1100】

[製造例 1168]

化合物 GT16-10

9-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン

【化875】



10

化合物 GT9-2 と同様の手法で、化合物 GT16-5 より、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 369 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 6.97分 (分析条件 H)

以下の表 39 の化合物は以下の方法により調製した。すなわち 8-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1Hナフタレン-2-オンとプロモフェノールより化合物 Z10、Z11 および Z12 の調製に用いた手法を用いて化合物 GT17-1 を調製した。化合物 GT17-1 を化合物 A6 の調製に用いた手法で脱メチル化し 7-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オンを調製した。得られたヒドロキシ体を化合物 A7-1 の調製に用いたアルキル化、あるいは化合物 A7-17 の調製に用いた光延反応で対応する側鎖あるいはその合成等価体を導入後、必要に応じ官能基変換を行い化合物 GT17-2 および化合物 GT17-3 を調製した。

20

【1101】

【表 39】

| 製造例 | 化合物番号 | 構造 | 化合物名 | HPLC条件 | 保持時間 | m/z |
|------|------------|----|--|--------|-------|-------|
| 1169 | 化合物 GT17-1 | | 7-メトキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | Y | 13.42 | 293.0 |
| 1170 | 化合物 GT17-2 | | 7-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | Y | 9.92 | 378.0 |
| 1171 | 化合物 GT17-3 | | 7-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | Y | 11.68 | 353.0 |

30

40

以下の表 40 の化合物は以下の方法により調製した。

化合物 M1 とプロモフェノールより化合物 Z10、Z11 および Z12 の調製に用いた手法を用いて化合物 GT18-1 を調製した。化合物 GT18-1 は化合物 A6 の調製に用いた手法で脱メチル化し 8-ヒドロキシ-11H-スピロ[ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-6,1'-シクロペンタン]-11-オンを調製し、これを化合物 A7-1 の調製に用いたアルキル化で側鎖導入し化合物 GT18-2 を調製した。

同様にして 7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オンおよび対応す

50

るジプロミドより以下のスピロ化合物を調製した。

【 1 1 0 2 】

【表 4 0】

| 製造例 | 化合物 番号 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時 間 | m/z |
|------|---------------|----|---|------------|----------|-------|
| 1172 | 化合物 GT18-1 | | 8-メトキシ-11H-スピロ[ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-6,1'-シクロペンタン]-11-オン | Y | 10.00 | 319.0 |
| 1173 | 化合物 GT18-2 | | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-11H-スピロ[ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-6,1'-シクロペンタン]-11-オン | C | 2.19 | 404.0 |
| 1174 | 化合物 GT18-3 | | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-11H-スピロ[ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-6,1'-シクロヘキサン]-11-オン | C | 3.28 | 418.2 |
| 1175 | 化合物 GT18-4 | | 8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシスピロキシ)-11H-スピロ[ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-6,1'-シクロヘキサン]-11-オン | A | 2.26 | 423.2 |
| 1176 | 化合物 GT18-5 | | 8-メトキシ-11H-スピロ[ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-6,1'-シクロペンタン]-11-オン | Y | 9.00 | 305.0 |
| 1177 | 化合物 GT18-6 | | 8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-2',3',5',6'-テトラヒドロ-11H-スピロ[ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-6,4'-ピラン]-11-オン | B | 4.05 | 420.3 |

10

20

【 1 1 0 3 】

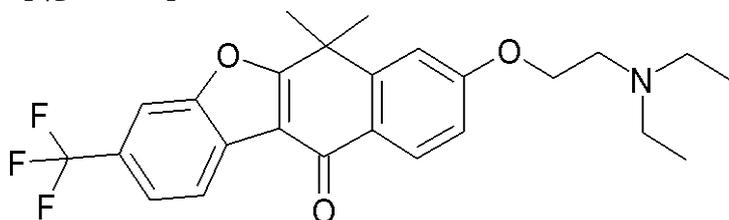
[製造例 1 1 7 8]

化合物 G T 1 9 - 1

8 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 3 - トリフルオロメチル - 6 H - ベンゾ [B] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オン

30

【化 8 7 6】



7 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H ナフタレン - 2 - オンと 2 - ブロモ - 5 - トリフルオロフェノールより記述の手法で調製した。

40

LCMS : m/z 446 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 3 . 2 5 分 (分析条件 C)

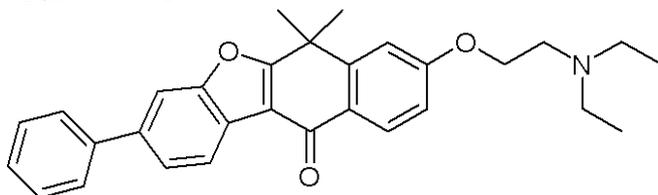
【 1 1 0 4 】

[製造例 1 1 7 9]

化合物 G T 1 9 - 2

8 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 3 - フェニル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オン

【化 8 7 7】



化合物 GT 23 - 5 および対応するボロン酸試薬を用いて化合物 GT 9 - 2 の調製に用いた手法で鈴木カップリングを行うことにより表題化合物を調製した。

10

LCMS: m/z 454 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.67 分 (分析条件 F)

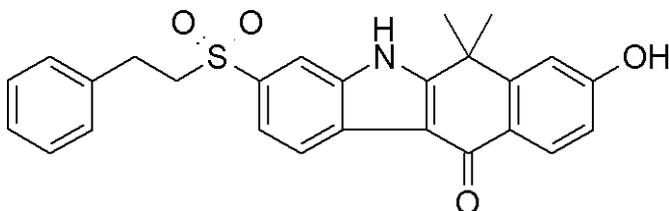
【1105】

[製造例 1180]

化合物 GT 20 - 1

8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 3 - (2 - フェニル - エタンスルホニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化 8 7 8】



20

3 - ブロモ - 8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン (72.2 mg、0.203 mmol)、2 - フェニルエタンチオール (0.0297 ml、0.221 mmol)、Pd₂dba₃ (9.3 mg、0.0102 mmol)、Xantphos (11.6 mg、0.020 mmol) およびエチルジイソプロピルアミン (0.068 ml、0.40 mmol) をジオキサン (0.6 ml) に溶解し、窒素雰囲気下 110 °C にて 16 時間攪拌した。水および酢酸エチルを加えて得られた懸濁液をろ過し、有機層を水および飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製した。得られた残渣を THF (4 ml) に溶解し、上澄み液 2 ml を採取し、それに水 (1 ml) を加え、OXONE (99 mg) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を水 - 酢酸エチルにて分配し、有機層を食塩水にて洗浄し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (37.1 mg) を得た。

30

LCMS: m/z 446 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.51 分 (分析条件 F)

40

【1106】

[製造例 1181]

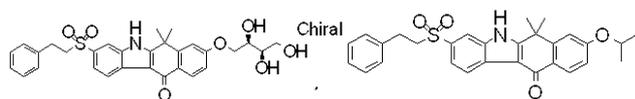
化合物 GT 20 - 2

6 , 6 - ジメチル - 3 - (2 - フェニル - エタンスルホニル) - 8 - ((2 R , 3 R) - 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ブトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン および

化合物 GT 20 - 3

8 - イソプロポキシ - 6 , 6 - ジメチル - 3 - (2 - フェニル - エタンスルホニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化 8 7 9】



8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 3 - (2 - フェニル - エタンスルホニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン (30 mg、0 . 0673 mmol)、[(4 R , 5 R) - 5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イル] メタノール (22 . 3 mg、0 . 0808 mmol)、PPh₃ (23 mg、0 . 0875 mmol) を THF (0 . 5 ml) に溶解し、DIAD (0 . 0169 ml、0 . 0808 mmol) を加え、50 10
にて終夜攪拌した。放冷後反応液をろ過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製して得られた残渣を THF (0 . 4 ml) および水 (0 . 13 ml) に溶解し、カンファースルホン酸 (28 . 1 mg、0 . 121 mmol) を加え、窒素雰囲気下 80 にて 15 分間マイクロ波照射した。酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮し得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (MeOH / DCM) にて精製し、化合物 GT 20 - 2 (10 . 5 mg) および化合物 GT 20 - 3 (2 . 4 mg) を得た。

化合物 GT 20 - 2

LCMS: m/z 550 [M + H]⁺

HPLC 保持時間: 2 . 20 分 (分析条件 F)

20

化合物 GT 20 - 3

LCMS: m/z 488 [M + H]⁺

HPLC 保持時間: 3 . 13 分 (分析条件 F)

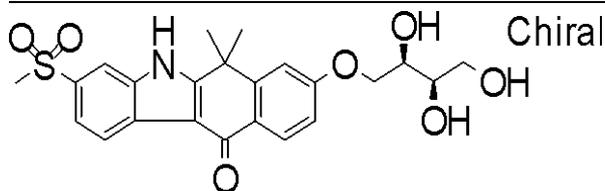
【 1 1 0 7 】

[製造例 1 1 8 2]

化合物 GT 20 - 4

3 - メタンスルホニル - 6 , 6 - ジメチル - 8 - ((2 R , 3 R) - 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ブトキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

30



化合物 GT 23 - 2 (59 . 6 mg、0 . 167 mmol)、ナトリウム メタンチオラート (77 mg、1 . 10 mmol)、Pd₂dba₃ (23 . 7 mg、0 . 0259 mmol)、Xantphos (29 . 7 mg、0 . 0513 mmol) の DMA 溶液 (0 . 6 ml) を窒素雰囲気下 180 にて 30 分間マイクロ波照射した。反応液をリン酸二水素カリウム水溶液、酢酸エチルにて分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン および MeOH / DCM) にて精製した。得られた固体を THF (1 ml) および水 (0 . 5 ml) に溶解し、OXONE (101 . 4 mg) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を水および酢酸エチルにて分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮し得られた残渣を MTBE で懸濁洗浄した。得られた固体を THF (0 . 4 ml) に溶解し、PPh₃ (37 mg、0 . 141 mmol)、[(4 R , 5 R) - 5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イル] - メタノール (39 . 0 mg、0 . 141 mmol) および DEAD (2 . 2 M トルエン溶液、0 . 0 40
50

64 ml、0.141 mmol)を加え、窒素雰囲気下40℃にて4時間撹拌した。反応液を、水、酢酸エチルにて分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラム(MeOH/DCM)にて精製した。得られた生成物をTHF(0.25 ml)およびMeOH(0.05 ml)に溶解し、0.5 M硫酸(0.1 ml)を加え、60℃にて5時間撹拌した。放冷後ジエチルエーテルを加え、炭酸水素ナトリウム(13 mg、0.15 mmol)を加え、分離した水層をろ過し、減圧濃縮し、MeOHにて懸濁精製し、標題化合物を白色固体として得た(10.4 mg、14%)。

LCMS: m/z 460 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.71分(分析条件 F)

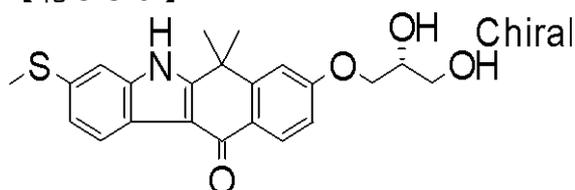
【1108】

[製造例1183]

化合物GT20-5

8 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 6, 6 - ジメチル - 3 - メチルスルファニル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化880】



10

20

3 - ブロモ - 8 - ((S) - 2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキサラン - 4 - イルメトキシ) - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン (47.3 mg、0.101 mmol)、ナトリウムメタンチオラート(34.6 mg、0.493 mmol)、Pd₂(dba)₃(13.1 mg、0.0413 mmol)、およびXantphos(17.9 mg、0.0309 mmol)をDMA(0.5 ml)に溶解し、窒素雰囲気下200℃にて30分間マイクロ波照射した。リン酸二水素カリウム水溶液と酢酸エチルにて分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮し得られた残渣を薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/DCM)にて精製した。得られた固体をTHF(0.23 ml)およびMeOH(0.06 ml)に溶解し、0.5 M硫酸(0.12 ml)を加え、60℃にて2時間撹拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、炭酸水素ナトリウム(15.5 mg、0.185 mmol)で中和した後、食塩水および酢酸エチルで分配した。有機層を減圧濃縮し得られた残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取し、標題化合物を白色固体として得た(15.8 mg、39%)。

LCMS: m/z 398 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 4.46分(分析条件 H)

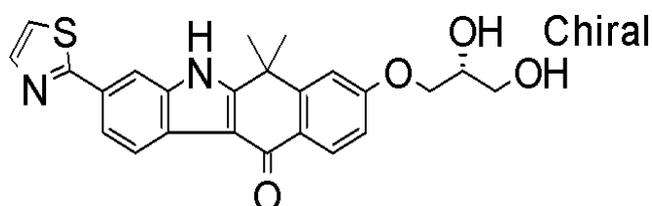
【1109】

[製造例1184]

化合物GT20-5

8 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 6, 6 - ジメチル - 3 - チアゾール - 2 - イル - 5, 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【化881】



30

40

50

3 - プロモ - 8 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン (47 mg , 0 . 10 mmol)、ビス (ピナコレート) ジボロン (33 mg , 0 . 13 mmol)、Pd (dppf)₂ Cl₂ · DCM (8 . 2 mg , 0 . 010 mmol) および酢酸カリウム (294 mg , 0 . 3 mmol) をジオキサン (0 . 6 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、100 にて終夜攪拌した。リン酸二水素カリウム水溶液、酢酸エチルにて分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / DCM) にて精製し 8 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン (30 . 2 mg) を得た。生成物 11 mg を DMA (0 . 4 ml) に溶解し、2 - プロモチアゾール (0 . 0038 ml , 0 . 0428 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (5 . 3 mg , 0 . 00459 mmol) リン酸カリウム (27 . 4 mg , 0 . 129 mmol) および水 (0 . 1 ml) を加え、窒素雰囲気下 140 にて7分間マイクロ波照射した。リン酸二水素カリウム水溶液、酢酸エチルにて分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮し得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (MeOH / DCM) にて精製して得られた固体を MeOH (1 ml) に溶解し、1 N - HCl (3 滴) を加え、60 にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を、DCM / ヘキサン (2 / 1) で懸濁洗浄し乾燥し標題化合物を黄色固体として得た (8 . 7 mg)。

LCMS : m / z 435 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1 . 76 分 (分析条件 A)

同様の手法で以下の表 4 1 の化合物を合成した。

【 1 1 1 0 】

【 表 4 1 】

| 製造例 | 化合物番号 | 構造 | 化合物名 | HPLC 条件 | 保持時間 | m/z |
|------|------------|----|--|---------|------|-------|
| 1185 | 化合物 GT20-6 | | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-(1-メトキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | B | 2.63 | 462.0 |
| 1186 | 化合物 GT20-7 | | 8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-6,6-ジメチル-5,6-ジヒドロ-ベンゾ[b]カルバゾール-11-オン | B | 2.45 | 418.5 |

【 1 1 1 1 】

[製造例 1 1 8 7]

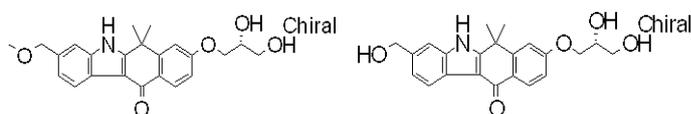
化合物 GT 2 0 - 8

8 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 3 - メトキシメチル - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オンおよび

化合物 GT 2 0 - 9

8 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 3 - ヒドロキシメチル - 6 , 6 - ジメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - ベンゾ [b] カルバゾール - 11 - オン

【 化 8 8 2 】



3 - プロモ - 8 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメト

キシ) - 6, 6 - ジメチル - 5, 6 - ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール - 11 - オン (200.2 mg, 0.426 mmol)、酢酸パラジウム (II) (19 mg, 0.0848 mmol)、ヘキサカルボニルモリブデン (115.5 mg, 0.438 mmol) およびトリス (o - トリル) ホスフィン (52.5 mg, 0.172 mmol) を THF (1.3 ml) およびエタノール (0.075 ml) に溶解し、DBU (0.195 ml) を加え、窒素雰囲気下 160 にて 15 時間マイクロ波照射した。反応液をリン酸二水素カリウム水溶液、酢酸エチルにて分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール (10 ml) および THF (3 ml) に溶解し、2 N - KOH (2 ml) を加え、室温にて 2 時間、50 にて終夜、70 にて 2 時間撹拌した。反応液をリン酸二水素カリウム水溶液、酢酸エチルにて分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣を MTBE / ヘキサン (1 / 1) に懸濁精製した (155.4 mg)。このうち 109 mg の THF 溶液 (1.5 ml) に氷冷下 TEA (0.052 ml, 0.373 mmol) およびクロロギ酸エチル (0.029 ml, 0.303 mmol) を加え、0 にて 2 時間撹拌した。次いでエタノール (1 ml) および水素化ホウ素ナトリウム (75.7 mg, 2.0 mmol) を加え、室温にて 2 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル、リン酸二水素カリウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (MeOH / DCM) にて精製した (35.2 mg)。得られた固体の 9.6 mg を MeOH (1 ml) に溶解し、1 N - HCl (3 滴) を加え、60 にて 90 分間撹拌した。放冷後減圧濃縮し、TLC (MeOH / DCM) にて精製し、化合物 GT20 - 8 (6.2 mg, 白色固体) および化合物 GT20 - 9 (4.3 mg, 白色固体) を得た。

10

20

化合物 GT20 - 8

LCMS : m/z 396 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.66 分 (分析条件 A)

化合物 GT20 - 9

LCMS : m/z 382 [M + H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.37 分 (分析条件 A)

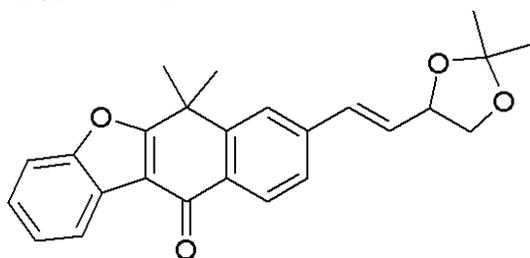
【 1112 】

[製造例 1188]

30

化合物 GT21 - 1

8 - [(E) - 2 - (2, 2 - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4 - イル) - ビニル] - 6, 6 - ジメチル - 6H - ベンゾ[b]ナフト[2, 3 - d]フラン - 11 - オン
【化 883】



40

トリフルオロ - メタンスルホン酸 6, 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6, 11 - ジヒドロ - ベンゾ[b]ナフト[2, 3 - d]フラン - 8 - イル エステル (300 mg)、2, 2 - ジメチル - 4 - ビニル - [1, 3] ジオキソラン (469 mg)、PdCl₂ (PPh₃)₂ (103 mg) の DMF 溶液 (4 mL) に炭酸水素ナトリウム (184 mg) を加え、窒素雰囲気下 100 にて終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (130 mg, 46%) を得た。

50

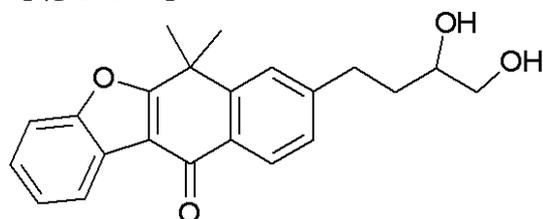
LCMS: m/z 389 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 3.28分 (分析条件 Y)

【1113】

[製造例 1189]
 化合物 GT 21-2

8-(3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト
 [2,3-d]フラン-11-オン

【化 884】



10

8-[(E)-2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-ビニル]-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン (125 mg) の MeOH 溶液 (5 mL) に 10% Pd-C (25 mg) を加え、水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。触媒を濾過で除去した後、減圧濃縮して得られた残渣を HPLC 精製し、標題化合物 (35 mg、31%) を得た。

20

LCMS: m/z 351 [M+H]⁺
 HPLC 保持時間: 1.79分 (分析条件 Y)

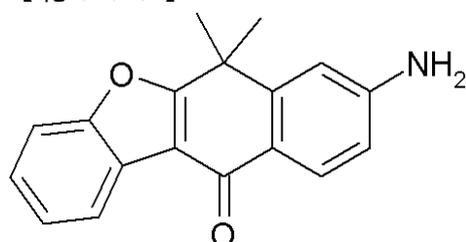
【1114】

[製造例 1190]
 化合物 GT 21-3

8-アミノ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン

30

【化 885】



40

トリフルオロ-メタンスルホン酸 6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-8-イルエステル (100 mg)、ベンズヒドリリデンアミン (0.05 mL)、炭酸セシウム (110 mg)、酢酸パラジウム (2 mg)、BINAP (7 mg) に THF (2 mL) を加え、窒素雰囲気下 65 度で終夜加熱攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (16 mg、23%) を得た。

LCMS: m/z 278 [M+H]⁺

50

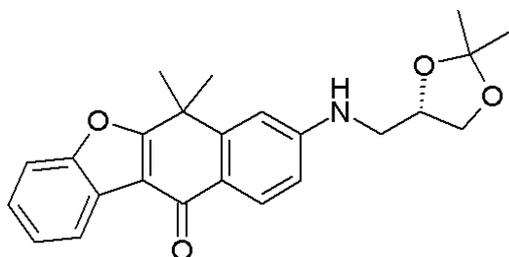
HPLC 保持時間： 2.52分 (分析条件 Y)

【1115】

[製造例 1191]

化合物 GT 21-4

8 - [(S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメチル) - アミノ] - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 11 - オン
【化 886】



10

8 - アミノ - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 11 - オン (50 mg)、(R) - 4 - ヨードメチル - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン (104 mg)、炭酸カリウム (150 mg)、DMF (2 mL) の混合物を窒素下 160 度で 2 日間加熱攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製した。得られた化合物 (71 mg) に THF (1 mL) および濃塩酸 (8 滴) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し標題化合物 (34 mg、51%) を得た。

20

LCMS: m/z 392 [M+H]⁺

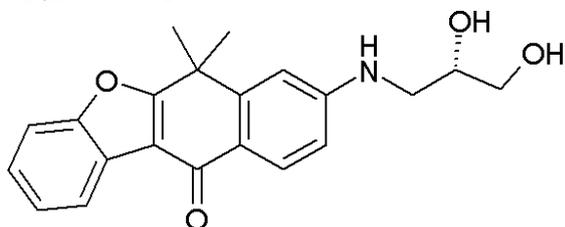
HPLC 保持時間： 3.11分 (分析条件 Y)

【1116】

[製造例 1192]

化合物 GT 21-5

8 - ((S) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピルアミノ) - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 11 - オン
【化 887】



30

40

化合物 GT 21-4 を化合物 A 7 - 14 - 2 と同様な方法で脱保護し標題化合物を得た。

LCMS: m/z 352 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 2.26分 (分析条件 Y)

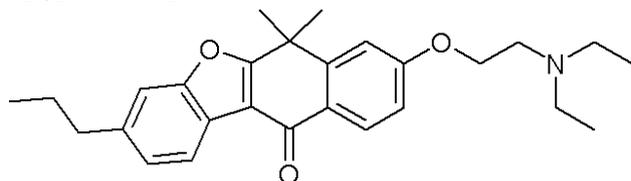
【1117】

[製造例 1193]

化合物 GT 22-1

8 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 3 - プロピル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 11 - オン

【化 8 8 8】



化合物 A 7 - 2 5 と同様の手法で調製したトリフルオロ - メタンスルホン酸 8 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 1 1 - オキシ - 6 , 1 1 - ジヒドロ - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 3 - イル エステル (1 5 m g)、トリス (1 - メチル - 3 - オキシ - 1 - プテニルオキシ) 鉄 (I I I) (1 m g) N M P (0 . 3 m L) および T H F (0 . 3 m L) 混合物に窒素雰囲気下、0 度で n - P r M g B r (0 . 8 8 M、T H F 溶液、0 . 2 9 1 m L) および塩化亜鉛 (0 . 5 M T H F 溶液、0 . 1 1 4 m L) を加え、0 度で 1 0 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、標題化合物 (4 . 5 m g、3 8 %) を得た。

L C M S : m / z 4 2 0 [M + H] +

H P L C 保持時間 : 5 . 7 7 分 (分析条件 H)

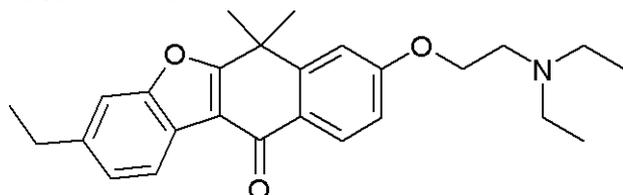
【 1 1 1 8 】

[製造例 1 1 9 4]

化合物 G T 2 2 - 2

8 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - 3 - エチル - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オン

【化 8 8 9】



化合物 G T 2 2 - 2 と同様にして標題化合物を合成した。

L C M S : m / z 4 0 6 [M + H] +

H P L C 保持時間 : 5 . 1 2 分 (分析条件 B)

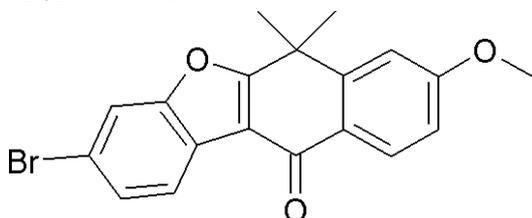
【 1 1 1 9 】

[製造例 1 1 9 5]

化合物 G T 2 3 - 1

3 - ブロモ - 8 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オン

【化 8 9 0】



10

20

30

40

50

化合物GT20-5と同様の条件で、化合物Z12より調製した8-メトキシ-6,6-ジメチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン(10.3 mg)を臭化銅(II)(16.5 mg)、MeOH(0.5 mL)、水(0.25 mL)と混合し70℃にて2時間加熱攪拌した。反応液にDCMを加え抽出した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し標題化合物(9.4 mg)を得た。

LCMS: m/z 371 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 7.55分(分析条件B)

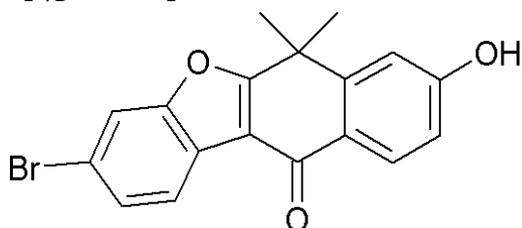
【1120】

[製造例1196]

化合物GT23-2

3-プロモ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン

【化891】



3-プロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オンを化合物GT15-5と同様の手法で脱保護し標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 357 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 2.82分(分析条件A)

以下の表42の化合物を化合物GT23-2より表の調製法に従い合成した。

【1121】

【表42】

| 製造例 | 化合物番号 | 構造 | 化合物名 | HPLC条件 | 保持時間 | m/z | 調製法 |
|------|-----------|----|---|--------|------|-------|--------------------|
| 1197 | 化合物GT23-3 | | 3-プロモ-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-プロポキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | D | 2.30 | 461.0 | T22-1-1 T22-2 |
| 1198 | 化合物GT23-4 | | 3-プロモ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | A | 5.42 | 431.0 | A7-14-1 A7-14-2 |
| 1199 | 化合物GT23-5 | | 3-プロモ-8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | H | 5.37 | 456.0 | A7-17 |

【1122】

[製造例1200]

化合物GT24-1

8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-3-ヨード-6,6-ジメチル-

10

20

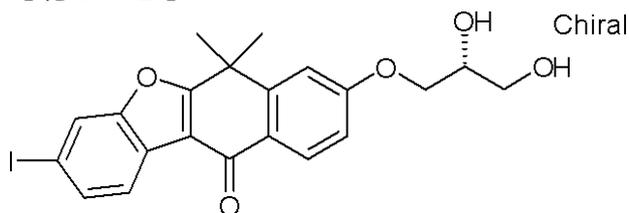
30

40

50

6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オン

【化 8 9 2】



10

3 - プロモ - 8 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オン (15 mg , 0 . 0 3 2 mmol) , CuI (6 . 2 mg , 0 . 0 3 2 mmol) , NaI (9 . 6 mg , 0 . 0 6 4 mmol) , トランス - N , N ' - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン (0 . 0 1 ml) を加え窒素下、48 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、8 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ) - 3 - ヨード - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オン (16 mg , 9 7 %) を得、これを A - 1 4 - 2 の方法に従い脱保護を行い標題化合物を得た。

20

LCMS : m / z 479 [M + H] ⁺

HPLC 保持時間 : 4 . 2 6 分 (分析条件 A)

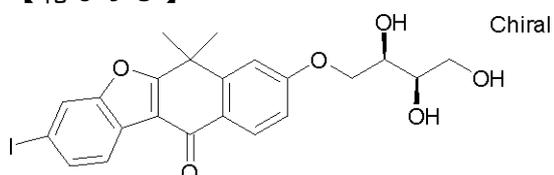
【 1 1 2 3 】

[製造例 1 2 0 1]

化合物 GT 2 4 - 2

3 - ヨード - 6 , 6 - ジメチル - 8 - ((2 R , 3 R) - 2 , 3 , 4 - トリヒドロキシ - ブトキシ) - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オン

【化 8 9 3】



30

化合物 GT 2 4 - 1 と同様にして 3 - プロモ - 8 - [(4 R , 5 R) - 5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オンより 3 - ヨード - 8 - [(4 R , 5 R) - 5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメトキシ] - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オンを合成し、ついで化合物 T 2 2 - 2 の手法により脱保護し標題化合物を得た。

40

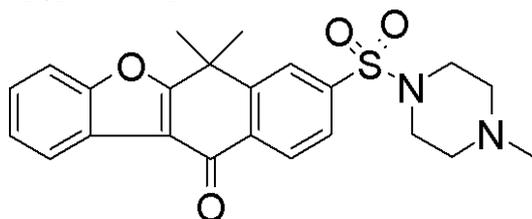
【 1 1 2 4 】

[製造例 1 2 0 2]

化合物 GT 2 5 - 1

6 , 6 - ジメチル - 8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニル) - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 1 1 - オン

【化 8 9 4】



8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 11 - オンより化合物 B 1 の調製手法をもちいて、トリフルオロ - メタンスルホン酸 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 8 - イル エステルを調製した。このトリフルオロメタンスルホン酸エステル 205 mg、(2 R) - 1 - [(1 R) - 1 - [ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) ホスフィノ] エチル] - 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) フェロセン 13 mg、酢酸パラジウム 6 mg、2 - トリメチルシラニル - エタンチオール 90 μ L、炭酸カリウム 85 mg を DME 中反応させることにより、120 mg の生成物を得た。生成物 50 mg、ベンジルアルコール溶液 90 μ L に N - クロロスクシンイミド 90 mg の DCM 溶液を加え室温で攪拌した。反応液を水、酢酸エチルで分配した後、有機層を減圧濃縮した。得られた白色固体の DCM 溶液に N - メチルピペラジン 10 μ L を加え攪拌した。溶媒を留去した残渣を TLC により精製し、表題化合物 6 mg を白色固体として得た。

10

20

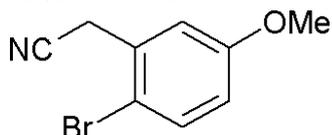
【 1 1 2 5 】

[製造例 1 2 0 3]

化合物 GT 2 6 - 1

(2 - プロモ - 5 - メトキシ - フェニル) - アセトニトリル

【化 8 9 5】



30

2 - プロモ - 5 - メトキシ - 安息香酸 メチル エステル (20 g、81.6 mmol) の THF 溶液 (1000 ml) に、氷冷下、LAH (4.07 g、102 mmol) の THF 懸濁液 (50 ml) を加え、氷冷下 30 分攪拌した。反応液を飽和 Na_2SO_4 水溶液、酢酸エチルで分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮して得られた残渣を DCM (200 ml) に溶解し、氷冷下、TEA (12.51 ml、89.76 mmol)、 MsCl (6.63 ml、85.68 mmol) を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、10% クエン酸水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液、飽和食塩水で順に洗浄した。減圧濃縮して得られた残渣を DMF (100 ml) に溶解し、 NaCN (40 g、81.6 mmol) の DMF (500 ml) 溶液を、氷冷下で加えた。氷冷下で 2 時間攪拌後、反応混合物をエーテルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、表題化合物 (12.1 g、67%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 3.82 (s, 3 H), 6.77 (d, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H)

【 1 1 2 6 】

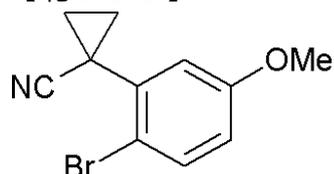
[製造例 1 2 0 4]

1 - (2 - プロモ - 5 - メトキシ - フェニル) - シクロプロパンカルボニトリル

化合物 GT 2 6 - 2

50

【化 8 9 6】



2 - ブロモ - 5 - メトキシ - フェニル) - アセトニトリル (12 . 2 g、53 . 97 mmol) をトルエン (50 ml) に溶解し、テトラブチルアンモニウムプロマイド (3 . 55 g、10 . 79 mmol)、ジブromoエタン (7 . 05 ml、80 . 95 mmol)、50 % NaOH 水溶液 (50 ml) 室温で加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン : 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (11 . 18 g、82 %) を得た。

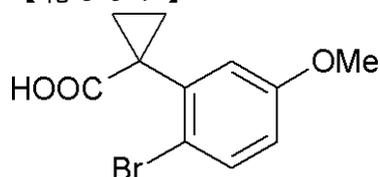
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1 . 33 (t, 1 H), 1 . 76 (t, 1 H), 3 . 79 (s, 3 H), 6 . 75 - 6 . 79 (m, 1 H), 6 . 89 (d, 1 H), 7 . 47 (d, 1 H)

【 1 1 2 7】

[製造例 1 2 0 5]

1 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシ - フェニル) - シクロプロパンカルボン酸
化合物 GT 2 6 - 3 20

【化 8 9 7】



1 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシ - フェニル) - シクロプロパンカルボニトリル (3 . 0 g、11 . 9 mmol) をエチレングリコール (30 ml) に溶解し、KOH (2 . 1 g、33 . 3 mmol) を加え、180度で7時間加熱攪拌した。反応混合物を冷却後、1 N HCl を 90 ml 加えた。混合物をエーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して表題化合物 (12 . 3 g、72 %) を得た。

LCMS: m/z 272 [$M+H$]⁺

HPLC 保持時間: 2 . 03 分 (分析条件 Y)

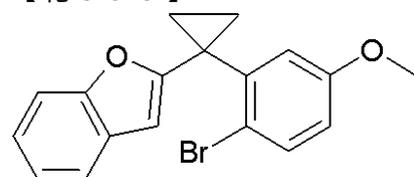
【 1 1 2 8】

[製造例 1 2 0 6]

化合物 GT 2 6 - 4

2 - [1 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシ - フェニル) - シクロプロピル] - ベンゾフラン 40

【化 8 9 8】



1 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシ - フェニル) - シクロプロパンカルボン酸 (0 . 3 g、1 . 1 mmol) の DCM 溶液 (6 ml) に DMF 2 滴、オキサリルクロライド (0 . 2 50

3 ml、2.5 mmol) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をトルエン(6 ml)に溶解し、(2-ヒドロキシベンジル)トリフェニルホスホニウム 臭化物(0.605 g、1.32 mmol)、TEA(0.46 ml、3.3 mmol) を加え、100度で終夜加熱攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン:DCM)で精製し、表題化合物(0.309 g、81%)を得た。

LCMS: m/z 343 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 3.55分 (分析条件Y)

【1129】

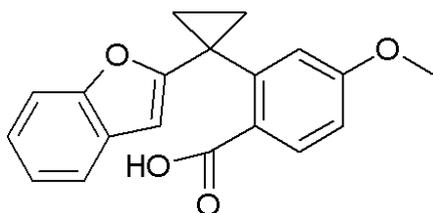
[製造例1207]

化合物GT26-5

10

2-(1-ベンゾフラン-2-イル-シクロプロピル)-4-メトキシ-安息香酸

【化899】



20

2-[1-(2-ブromo-5-メトキシ-フェニル)-シクロプロピル]-ベンゾフラン(0.259 g、0.75 mmol)のTHF溶液(3 ml)に-78度でn-BuLiを加え-78度で20分攪拌した後、二酸化炭素ガスを吹き付けた。反応混合物に飽和NH₄Cl溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH)で精製し、表題化合物(0.163 g、70%)を得た。

LCMS: m/z 309 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.67分 (分析条件Y)

【1130】

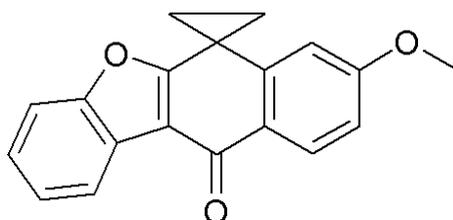
[製造例1208]

化合物GT26-6

30

8-メトキシ-11H-スピロ[ベンゾ[d]ナフト[2,3-b]フラン-6,1'-シクロプロパン]-11-オン

【化900】



40

2-(1-ベンゾフラン-2-イル-シクロプロピル)-4-メトキシ-安息香酸(1.0 g、3.24 mmol)のDCM溶液(10 ml)に-78度で無水トリフルオロ酢酸(0.45 ml、3.24 mmol)を加え、78度で10分、50度で10分、30度で20分、攪拌した。水を加え、DCMで抽出した。減圧濃縮して得られた残渣をDCM、ヘキサンで洗浄し、表題化合物を得た(0.163 g、70%)を得た。

LCMS: m/z 291 [M+H]⁺

50

HPLC 保持時間： 2.90分 (分析条件 Y)

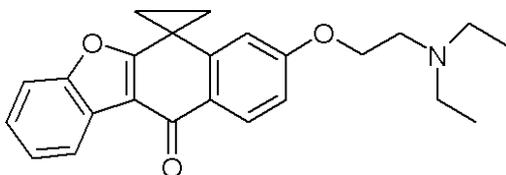
【1131】

[製造例 1209]

化合物 GT 26-7

8-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)-11H-スピロ[ベンゾ[d]ナフト[2,3-b]フラン-6,1'-シクロプロパン]-11-オン

【化901】



10

8-メトキシ-11H-スピロ[ベンゾ[d]ナフト[2,3-b]フラン-6,1'-シクロプロパン]-11-オンより、化合物 A6 および A7-17 と同様な方法で、表題化合物を得た。

LCMS: m/z 376 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 1.65分 (分析条件 Y)

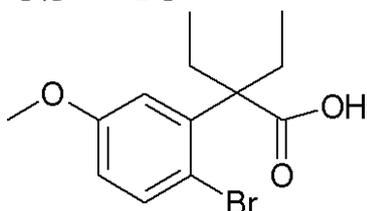
【1132】

[製造例 1210]

化合物 GT 27-1

2-(2-ブロモ-5-メトキシ-フェニル)-2-エチル-酪酸

【化902】



30

(2-ブロモ-5-メトキシ-フェニル)-酪酸 メチル エステル (3.51g、13.5mmol) を DMF (4.5ml) に溶解し、NaH (2.1g、67.7mmol) を加えた。次いで 15-crown-5 (1.38ml、6.8mmol)、EtI (5.5ml、67.7mmol) を 0 度に冷却して加えた。混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し減圧濃縮した残渣を、シリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル) で精製した。ついで、エタノール (80ml)、水 (80ml) に溶解し KOH (91g) を加え、140度攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮し目的物を得た (10.62g、78%)。

40

LCMS: m/z 301 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 3.07分 (分析条件 Y)

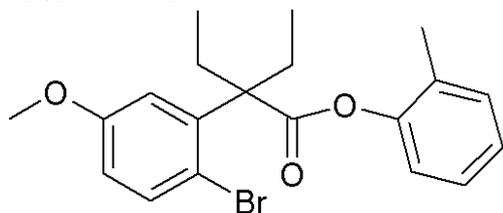
【1133】

[製造例 1211]

化合物 GT 27-2

2-(2-ブロモ-5-メトキシ-フェニル)-2-エチル-酪酸 o-トリル エステル

【化903】



化合物GT27-1(0.5g、1.66mmol)をDCM(10ml)に溶解し、DMF(2滴)、オキサリルクロライド(0.28ml、3.32mmol)を加え、2時間攪拌した。減圧濃縮した反応混合物をトルエン(5ml)に溶解し、DMA P(406mg、3.32mmol)を加え、加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、1NHCl、飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した残渣を、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し目的物を得た(0.36g、86%)。

LCMS: m/z 393 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 3.03分(分析条件Y)

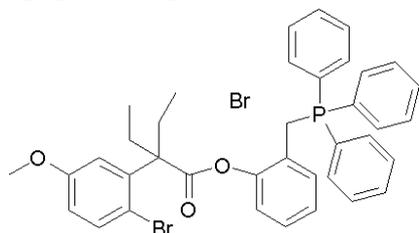
【1134】

[製造例1212]

化合物GT27-3

2-(2-ブromo-5-メトキシ-フェニル)-2-エチル-酪酸 2-[(トリフェニル-ホスファニル)-メチル]-フェニル エステル 臭素酸塩

【化904】



化合物GT27-2(0.118g、0.302mmol)を四塩化炭素(3ml)に溶解し、N-ブromosuccinimide(54mg、0.302mmol)を加え加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製した(酢酸エチル-ヘキサン)。生成物をトルエン(3ml)に溶解し、PPh₃(77mg、0.302mmol)を加え加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し目的物を得た(130mg、57%)。

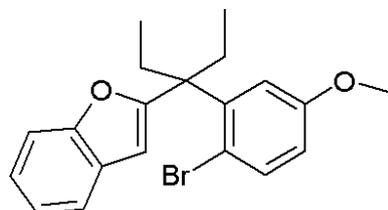
【1135】

[製造例1213]

化合物GT27-4

2-[1-(2-ブromo-5-メトキシ-フェニル)-1-エチル-プロピル]-ベンゾフラン

【化905】



10

20

30

40

50

化合物GT27-3 (0.14 g, 0.137 mmol) のトルエン溶液 (3 ml) に 1 M LiHMDS トルエン溶液を (0.16 ml, 0.164 mmol) 加え 4 時間加熱攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル : ヘキサン) で精製し、表題化合物 (28 mg, 35%) を得た。

LCMS: m/z 373 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.73 分 (分析条件 Y)

【1136】

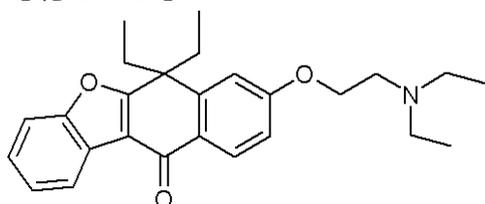
[製造例 1214]

化合物GT27-5

8 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - 6 , 6 - ジエチル - 6 H - ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 11 - オン

10

【化906】



20

化合物GT27-4よりA7-17と同様の方法で、表題化合物を得た。

LCMS: m/z 407 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.92 分 (分析条件 Y)

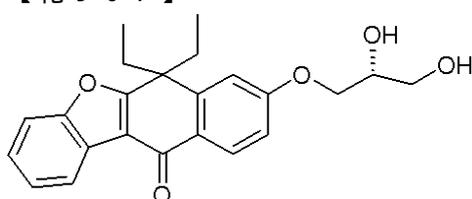
【1137】

[製造例 1215]

化合物GT27-6

8 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ) - 6 , 6 - ジエチル - 6 H ベンゾ [b] ナフト [2 , 3 - d] フラン - 11 - オン

【化907】



30

化合物GT27-4より化合物A7-14-1およびA7-14-2と同様の手法で表題化合物を得た。

LCMS: m/z 381 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 2.38 分 (分析条件 Y)

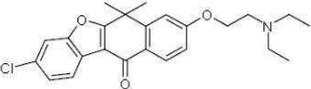
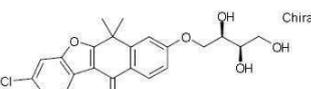
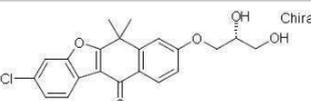
40

以下の表43の化合物を以下の方法により調製した。化合物A2および2-ブロモ-5-クロロフェノールより化合物Z10、Z11およびZ12の調製に用いた手法を用いて3-クロロ-8-メトキシ-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オンを調製した。次いで化合物A6の調製に用いた手法で脱メチル化し3-クロロ-8-ヒドロキシ-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オンに導いた。その後、化合物A7-1の調製に用いた光延反応または化合物A7-17の調製に用いたアルキル化で対応する側鎖を導入し必要に応じ脱保護操作等の官能基変換を行い以下の化合物を調製した。

【1138】

50

【表 4 3】

| 製造例 | 化合物番号 | 構造 | 化合物名 | HPLC条件 | 保持時間 | m/z |
|------|-----------|---|--|--------|------|-------|
| 1216 | 化合物GT28-1 |  | 3-クロロ-8-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | F | 2.52 | 412.0 |
| 1217 | 化合物GT28-2 |  | 3-クロロ-6,6-ジメチル-8-((2R,3R)-2,3,4-トリヒドロキシ-ブトキシ)-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | H | 5.39 | 417.0 |
| 1218 | 化合物GT28-3 |  | 3-クロロ-8-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-6,6-ジメチル-6H-ベンゾ[b]ナフト[2,3-d]フラン-11-オン | H | 5.77 | 387.0 |

10

【実施例】

【1139】

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

【実施例1】

【1140】

20

薬理的試験法 - 1

1. ALKのエンザイムの阻害活性

ALK阻害活性は、ピオチン化ペプチド(EGPWLEEEEA YGWDF)のリン酸化反応の阻害活性により測定した。リン酸化ピオチン化ペプチドの検出は、ユーロピウムクリプテートを結合させた抗リン酸化チロシン抗体およびアロフィコシアニンの誘導体であるXL665を結合させたストレプトアビジンを用いた時間分解蛍光測定法で行い、被検物質を含まない対照群に対する阻害率より50%阻害濃度(IC₅₀値)を算出した。

2. Karpas-299細胞生育阻害活性の測定

30

被験化合物はジメチルスルホキシドにて系列希釈後、Ca²⁺、Mg²⁺不含リン酸緩衝生理食塩水で50倍希釈し、その10μLを96穴プレートに分注した。ヒトリンパ腫細胞株KARPAS-299は、RPMI-1640培地に10%牛胎児血清を添加した培地で、10,000細胞/190μLとなるよう細胞懸濁液を調製した。この細胞懸濁液を被験化合物添加済みプレートに1ウェルあたり190μL分注し、37℃、5%炭酸ガスインキュベーターにて培養した。96時間後、10μLのWST-8(同仁)を各ウェルに添加し、450nmの吸光度を測定した。被験化合物無添加の対照に対する被験化合物添加時の増殖阻害率より、被験化合物の50%増殖阻害濃度(IC₅₀値)を算出した。結果を表44~49に記す。

【1141】

40

【表 4 4】

| 製造例 | ALK 阻害活性 I C ₅₀ (μM) | Karpas-299 細胞生育阻害活性 I C ₅₀ (μM) |
|---------------------|------------------------------------|---|
| 123(化合物B2-27) | 0.00228 | 0.0138 |
| 177(化合物B4-7) | 0.00084 | 0.0105 |
| 178(化合物B4-8) | 0.00153 | 0.0214 |
| 304(化合物F5-11) | 0.00081 | 0.0061 |
| 338(化合物F5-43) | 0.00032 | 0.0086 |
| 341(化合物F5-46) | 0.01056 | 0.0289 |
| 364(化合物F6-18) | 0.00177 | 0.0231 |
| 366(化合物F6-20) | 0.0053 | 0.0093 |
| 372(化合物G6) | 0.03074 | 0.1682 |
| 380(化合物H6-2) | 0.00053 | 0.0062 |
| 429 (化合物J7-10-2) | 0.00083 | 0.0303 |
| 543(化合物 O8-5) | 0.00032 | 0.03 |
| 550(化合物 O9-7) | 0.00090 | 0.0044 |
| 735(化合物 Z7) | 0.09385 | 1.1924 |
| 516(化合物 N6-2) | 0.003906748 | 0.0248 |
| 725(化合物 X5) | 0.687683357 | 2.8765 |
| 882(化合物 AZ7-10) | 0.000493765 | 0.005769 |
| 916(化合物 DZ7-1) | 0.001836659 | 0.357381 |
| 937(化合物 EZ9-3) | 0.006473484 | 0.056914 |
| 939(化合物 EZ9-5) | 0.399865279 | 13.421227 |
| 1175(化合物 GT18-4) | 0.093 | 2.012 |

10

20

【 1 1 4 2 】

30

【表 4 5】

| 製造例 | 化合物 | ALK 阻害活性 IC ₅₀ (μM) |
|-----|---------|-----------------------------------|
| 13 | A7-1 | 0.052707597 |
| 14 | A7-2 | 0.006159417 |
| 38 | A7-20 | 0.026183852 |
| 39 | A7-21 | 0.017713716 |
| 40 | A7-22 | 0.030434111 |
| 41 | A7-23 | 0.029469872 |
| 45 | A8-2 | 0.008009528 |
| 47 | A8-4 | 0.010253392 |
| 51 | A8-6-3 | 0.097920152 |
| 52 | A8-7 | 0.045959643 |
| 55 | A8-10 | 0.00673264 |
| 57 | A8-12 | 0.003594618 |
| 63 | A8-18 | 0.016005139 |
| 65 | A8-20 | 0.0029 |
| 67 | A9-1 | 0.004943 |
| 70 | A9-3-2 | 0.007649647 |
| 73 | A9-6-2 | 0.001398207 |
| 74 | A9-7 | 0.0034607 |
| 76 | A9-9 | 0.017148495 |
| 78 | A9-11 | 0.051123952 |
| 79 | A9-12 | 0.017501168 |
| 83 | A9-15-2 | 0.0035 |
| 84 | A9-16 | 0.08468 |
| 90 | B2-1 | 0.033572 |
| 100 | B2-9 | 0.016225317 |
| 101 | B2-10 | 0.039433518 |
| 102 | B2-11 | 0.072607257 |
| 104 | B2-13 | 0.001681324 |
| 109 | B2-16-3 | 0.000980809 |
| 117 | B2-23 | 0.005436966 |
| 118 | B2-24 | 0.014834642 |
| 122 | B2-26-2 | 0.007278245 |
| 124 | B2-28 | 0.059632226 |
| 128 | B3-2-2 | 0.003183521 |
| 130 | B3-4 | 0.063798146 |
| 135 | B3-9 | 0.01492317 |
| 137 | B3-11 | 0.071084446 |
| 141 | B3-14 | 0.011893599 |
| 142 | B3-15 | 0.030133825 |

| 製造例 | 化合物 | ALK 阻害活性 IC ₅₀ (μM) |
|-----|---------|-----------------------------------|
| 143 | B3-16 | 0.027324427 |
| 146 | B3-19 | 0.010369469 |
| 147 | B3-20 | 0.026851192 |
| 149 | B3-22 | 0.272356381 |
| 150 | B3-23 | 0.023088404 |
| 151 | B3-24 | 0.003610645 |
| 157 | B3-27-2 | 0.002114607 |
| 158 | B3-28 | 0.042375341 |
| 159 | B3-29 | 0.006002322 |
| 165 | B3-34 | 0.006783031 |
| 166 | B3-35 | 0.003473067 |
| 168 | B3-37 | 0.011859342 |
| 179 | B4-9 | 0.002000975 |
| 187 | CC4-2 | 0.096115639 |
| 189 | C1-1 | 0.051102036 |
| 206 | C4-9 | 0.005101172 |
| 210 | C4-13 | 0.008752733 |
| 212 | C4-15 | 0.009616778 |
| 226 | D1 | 0.000991134 |
| 227 | D2 | 0.003611773 |
| 228 | D3-1 | 0.006279559 |
| 245 | E4-5 | 0.009450575 |
| 256 | E5-2 | 0.00133756 |
| 264 | E6-2 | 0.006668071 |
| 265 | E6-3 | 0.008113087 |
| 268 | F1-3 | 0.005054399 |
| 277 | F3-6-2 | 0.000167996 |
| 283 | F4-1-1 | 0.001625048 |
| 286 | F4-3 | 0.000951804 |
| 290 | F4-7 | 0.001133931 |
| 293 | F4-10 | 0.002098847 |
| 298 | F5-5 | 0.002385717 |
| 300 | F5-7 | 0.002575475 |
| 306 | F5-13 | 0.002051837 |
| 314 | F5-20 | 0.000996109 |
| 319 | F5-25 | 0.000881378 |
| 322 | F5-28 | 0.01227125 |
| 331 | F5-36-2 | 0.001778367 |
| 334 | F5-39 | 0.014824288 |
| 340 | F5-45 | 0.000579745 |

10

20

30

40

【表 4 6】

| 製造例 | 化合物 | ALK 阻害活性 IC ₅₀ (μM) | 製造例 | 化合物 | ALK 阻害活性 IC ₅₀ (μM) |
|-----|---------|-----------------------------------|-----|---------|-----------------------------------|
| 346 | F5-51 | 0.002610782 | 630 | T12-2 | 0.15422 |
| 350 | F6-4 | 0.00715425 | 633 | T13-3 | 0.16211 |
| 353 | F6-7 | 0.020276801 | 637 | T13-7 | 0.16821 |
| 355 | F6-9 | 0.001092627 | 639 | T13-9 | 0.16189 |
| 358 | F6-12 | 0.015047658 | 645 | T14-5 | 0.41327 |
| 359 | F6-13 | 0.000399685 | 650 | T14-10 | 0.18923 |
| 389 | H9-3 | 0.002622129 | 654 | T16-1 | 0.01951 |
| 403 | I6-4 | 0.000391036 | 657 | T16-4 | 0.07941 |
| 407 | I7-1 | 0.001863642 | 668 | T21 | 0.8521 |
| 421 | J7-3 | 0.015290853 | 671 | T22-1-1 | 0.151061541 |
| 422 | J7-4 | 0.004631153 | 678 | T22-7 | 2.8135 |
| 423 | J7-5 | 0.012009506 | 679 | T22-8 | 0.583 |
| 424 | J7-6 | 0.001570404 | 686 | T26-2 | 0.08320 |
| 426 | J7-8 | 0.001170682 | 702 | U8-6-2 | 0.00260 |
| 431 | J7-11-2 | 0.01172814 | 704 | U8-7-2 | 0.00604 |
| 435 | J7-15 | 0.02319 | 706 | U8-8-2 | 0.35976 |
| 437 | J7-17 | 0.007091939 | 707 | U8-8-3 | 0.84884 |
| 438 | J8-1 | 0.012517614 | 709 | U10-1 | 0.55215 |
| 443 | J8-6 | 0.00396 | 711 | U11 | 0.00193 |
| 455 | JJ5 | 0.862941682 | 720 | W4-2 | 0.13445 |
| 458 | JJ7-2 | 0.028993627 | 730 | Y5-2 | 0.554738402 |
| 461 | JJ9-1 | 0.004337558 | 751 | K10-10 | 0.0085 |
| 465 | JJ10-1 | 0.492725332 | 753 | K10-12 | 0.0022 |
| 472 | K6 | 0.029284532 | 755 | K10-14 | 0.0118 |
| 486 | K10-5 | 0.000589765 | 758 | K10-17 | 0.1422 |
| 501 | L10-2 | 0.00160 | 760 | K10-19 | 0.0015 |
| 508 | M6-2 | 0.006136762 | 762 | L10-3 | 0.0099 |
| 517 | N6-3 | 0.03272871 | 770 | L10-11 | 0.0231 |
| 519 | N6-5 | 0.026853329 | 776 | B3-42 | 0.0042 |
| 531 | O5-4 | 0.00431 | 786 | E9-4 | 0.0004 |
| 546 | O9-3 | 0.00086 | 790 | E9-8 | 0.0075 |
| 571 | Q8 | 0.005719259 | 796 | F4-11 | 0.0003 |
| 579 | R8-2 | 0.000769618 | 822 | PR11-6 | 0.0003 |
| 591 | S4 | 1.664818863 | 823 | PR11-7 | 0.0003 |
| 599 | S8-2 | 0.04064 | 824 | PR9-9 | 0.0142 |
| 601 | S9-2 | 0.000456356 | 829 | PR9-13 | 0.0007 |
| 607 | T2-1 | 0.432812267 | 832 | PR11-11 | 0.0006 |
| 618 | T6-1 | 0.614075453 | 846 | PR9-25 | 0.021743738 |
| 621 | T6-4 | 0.341433432 | 847 | PR11-14 | 0.001890642 |
| 628 | T11 | 0.271479209 | 849 | PR11-16 | 0.000813047 |

10

20

30

40

【表 4 7】

| 製造例 | 化合物 | ALK 阻害活性 IC ₅₀ (μ M) | 製造例 | 化合物 | ALK 阻害活性 IC ₅₀ (μ M) |
|------|---------|---|------|---------|---|
| 864 | LB5-1 | 0.424843491 | 1039 | GT11-17 | 0.7938 |
| 866 | LB5-3 | 2.398295 | 1042 | GT11-20 | 0.5083 |
| 875 | AZ7-3 | 0.113911239 | 1043 | GT11-21 | 2.2822 |
| 892 | AZ7-20 | 0.009369855 | 1047 | GT11-25 | 1.9038 |
| 893 | AZ7-21 | 0.142933634 | 1048 | GT11-26 | 5.3708 |
| 920 | DZ7-5 | 0.326374265 | 1050 | GT11-28 | 3.2813 |
| 938 | EZ9-4 | 0.300760062 | 1051 | GT11-29 | 1.811 |
| 949 | GT2-6 | 1.3255 | 1052 | GT11-30 | 4.0931 |
| 956 | GT2-13 | 0.1617 | 1054 | GT11-32 | 7.0451 |
| 960 | GT3-2 | 5.9473 | 1059 | GT11-37 | 2.7739 |
| 962 | GT3-4 | 1.0829 | 1060 | GT11-38 | 1.1587 |
| 963 | GT3-5 | 4.224 | 1061 | GT11-39 | 1.0914 |
| 967 | GT3-9 | 0.8981 | 1065 | GT11-43 | 3.7028 |
| 970 | GT3-12 | 1.6214 | 1066 | GT11-44 | 3.1203 |
| 972 | GT4-1 | 0.29 | 1072 | GT11-50 | 3.3428 |
| 973 | GT4-2 | 0.104 | 1073 | GT11-51 | 2.547 |
| 981 | GT5-8 | 2.9743 | 1074 | GT11-52 | 1.2588 |
| 982 | GT5-9 | 21.3078 | 1081 | GT11-59 | 1.0586 |
| 983 | GT5-10 | 3.2 | 1083 | GT11-61 | 0.7928 |
| 994 | GT5-21 | 1.2466 | 1085 | GT11-63 | 0.9013 |
| 995 | GT6-1 | 12.9519 | 1086 | GT11-64 | 0.3127 |
| 996 | GT6-2 | 12.9704 | 1087 | GT11-65 | 0.206 |
| 997 | GT6-3 | 0.575 | 1090 | GT12-3 | 0.8541 |
| 998 | GT6-4 | 4.3855 | 1096 | GT12-9 | 5.7571 |
| 999 | GT6-5 | 3.9 | 1102 | GT13-3 | 0.4209 |
| 1000 | GT6-6 | 5.4 | 1105 | GT13-6 | 0.3894 |
| 1001 | GT6-7 | 3.7 | 1113 | GT13-14 | 0.1571 |
| 1004 | GT6-10 | 0.9 | 1114 | GT13-15 | 0.7 |
| 1005 | GT6-11 | 1.4385 | 1117 | GT13-18 | 2.2 |
| 1007 | GT6-13 | 0.7526 | 1118 | GT13-19 | 0.5 |
| 1008 | GT6-14 | 4.8429 | 1119 | GT13-20 | 0.42 |
| 1013 | GT8-3 | 0.93 | 1125 | GT13-26 | 0.028 |
| 1017 | GT9-3 | 0.3785 | 1126 | GT13-27 | 3.0645 |
| 1019 | GT9-5 | 0.77 | 1127 | GT13-28 | 5.6311 |
| 1030 | GT11-8 | 5.9346 | 1128 | GT13-29 | 17.4641 |
| 1031 | GT11-9 | 7.7947 | 1129 | GT13-30 | 0.51 |
| 1034 | GT11-12 | 2.076 | 1130 | GT13-31 | 0.54 |
| 1035 | GT11-13 | 1.6274 | 1164 | GT16-5 | 0.4149 |
| 1036 | GT11-14 | 1.3107 | 1177 | GT18-6 | 0.7527 |
| 1038 | GT11-16 | 0.9925 | 1185 | GT20-6 | 1.8 |

10

20

30

40

【表 4 8】

| 製造例 | 化合物 | Karpas-299 細胞生育阻害活性 IC ₅₀ (μ M) |
|-----|---------|--|
| 15 | A7-3 | 0.1138 |
| 17 | A7-5 | 0.6268 |
| 19 | A7-7 | 0.3293 |
| 21 | A7-9 | 0.2037 |
| 22 | A7-10 | 0.3031 |
| 25 | A7-12 | 0.1119 |
| 46 | A8-3 | 0.0866 |
| 56 | A8-11 | 0.0677 |
| 58 | A8-13 | 0.0226 |
| 60 | A8-15 | 0.2322 |
| 61 | A8-16 | 0.0345 |
| 62 | A8-17 | 0.1269 |
| 64 | A8-19 | 0.0726 |
| 66 | A8-21 | 0.1050 |
| 68 | A9-2 | 0.1372 |
| 72 | A9-5 | 0.0523 |
| 93 | B2-4 | 0.0365 |
| 138 | B3-12 | 1.4358 |
| 154 | B3-25-3 | 0.7298 |
| 155 | B3-26 | 1.3613 |
| 160 | B3-30 | 0.2282 |
| 163 | B3-32 | 0.0652 |
| 167 | B3-36 | 0.0390 |
| 174 | B4-4 | 0.0812 |
| 229 | D3-2 | 0.9700 |
| 230 | D3-3 | 0.1320 |
| 244 | E4-4 | 0.1090 |
| 257 | E5-3 | 0.1895 |
| 260 | E5-6 | 0.0527 |
| 273 | F3-3 | 0.0162 |
| 287 | F4-4 | 0.0071 |
| 289 | F4-6 | 0.0291 |
| 291 | F4-8 | 0.0221 |
| 292 | F4-9 | 0.0650 |
| 294 | F5-1 | 0.0091 |
| 297 | F5-4 | 0.0018 |
| 301 | F5-8 | 0.0297 |
| 302 | F5-9 | 0.0043 |
| 303 | F5-10 | 0.0135 |

| 製造例 | 化合物 | Karpas-299 細胞生育阻害活性 IC ₅₀ (μ M) |
|-----|---------|--|
| 309 | F5-15-2 | 0.0098 |
| 310 | F5-16 | 0.0042 |
| 315 | F5-21 | 0.0663 |
| 316 | F5-22 | 0.0066 |
| 323 | F5-29 | 0.0076 |
| 325 | F5-31 | 0.0727 |
| 326 | F5-32 | 0.0240 |
| 335 | F5-40 | 0.0256 |
| 336 | F5-41 | 0.1491 |
| 339 | F5-44 | 0.0060 |
| 348 | F6-2 | 0.0295 |
| 351 | F6-5 | 0.0274 |
| 352 | F6-6 | 0.0364 |
| 357 | F6-11 | 0.0776 |
| 359 | F6-13 | 0.0079 |
| 420 | J7-2-3 | 0.0295 |
| 434 | J7-14 | 0.5567 |
| 446 | J9-3 | 0.0532 |
| 467 | JJ10-3 | 6.0632 |
| 488 | K10-7 | 0.0518 |
| 518 | N6-4 | 0.1224 |
| 562 | P5 | 27.7670 |
| 605 | T1-1 | 1.8669 |
| 636 | T13-6 | 1.2901 |
| 640 | T13-10 | 1.3775 |
| 642 | T14-2 | 0.6324 |
| 646 | T14-6 | 1.9418 |
| 649 | T14-9 | 1.08 |
| 656 | T16-3 | 2.25 |
| 672 | T22-1-2 | 1.7820 |
| 680 | T23-1 | 4.2526 |
| 681 | T23-2 | 7.0799 |
| 688 | T27-2 | 0.9970 |
| 689 | U5 | 0.1217 |
| 695 | U8-3-2 | 0.6773 |
| 698 | U8-4-3 | 1.10 |
| 700 | U8-5-2 | 0.3573 |
| 708 | U9 | 0.4070 |
| 710 | U10-2 | 0.94 |

10

20

30

40

【表 4 9】

| 製造例 | 化合物 | Karpas-299 細胞生育阻害活性 IC ₅₀ (μ M) |
|------|---------|--|
| 745 | K7-6 | 0.016 |
| 764 | L10-5 | 0.019 |
| 766 | L10-7 | 0.037 |
| 767 | L10-8 | 0.024 |
| 769 | L10-10 | 0.159 |
| 773 | B3-40 | 0.022 |
| 787 | E9-5 | 0.041 |
| 792 | E9-9 | 0.004 |
| 793 | PR11-20 | 0.020313 |
| 794 | PR11-21 | 0.06439 |
| 827 | PR9-11 | 0.036 |
| 839 | PR9-20 | 0.018772 |
| 844 | PR9-23 | 0.020492 |
| 845 | PR9-24 | 0.067888 |
| 850 | PR11-17 | 0.005766 |
| 852 | PR11-19 | 0.034632 |
| 865 | LB5-2 | 1.287666 |
| 878 | AZ7-6 | 1.126471 |
| 896 | AZ7-24 | 0.054 |
| 935 | EZ9-1 | 16.635 |
| 941 | W4-4 | 0.116 |
| 976 | GT5-3 | 1.868 |
| 979 | GT5-6 | 8.231 |
| 980 | GT5-7 | 17.135 |
| 984 | GT5-11 | 1.957 |
| 985 | GT5-12 | 19.989 |
| 986 | GT5-13 | 1.332 |
| 987 | GT5-14 | 3.787 |
| 990 | GT5-17 | 2.359 |
| 991 | GT5-18 | 4.255 |
| 993 | GT5-20 | 6.081 |
| 1020 | GT9-6 | 2.655 |
| 1115 | GT13-16 | 7.875 |
| 1123 | GT13-24 | 3.951 |
| 1124 | GT13-25 | 5.511 |
| 1131 | GT13-32 | 2.501 |
| 1132 | GT13-33 | 10.887 |

10

20

30

40

【実施例 2】

【1147】

薬理学的試験法 - 2

ALK遺伝子異常を有する腫瘍に対するゼノグラフトモデルによる抗腫瘍活性評価

製造例 366 に従って合成した化合物 F6-20 の *in vivo* における抗腫瘍活性を、EML4-ALK

50

の融合遺伝子が発現する非小細胞肺癌株NCI-H2228、NPM-ALKの融合遺伝子が発現する未分化大細胞型非ホジキンリンパ腫株KARPAS-299及びALK遺伝子増幅の認められる神経芽腫株NB-1の3細胞株を移植したマウスゼノグラフトモデルを用いて評価した。それぞれの細胞をSCIDマウスの皮下に移植し、腫瘍の大きさが200～250 mm³に到達した後にランダムサイズし、化合物の投与を開始した。化合物を溶解するための溶媒（最終濃度）は、10% DMSO, 10% Cremophor EL, 15% PEG400, および 15% HPCD (2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin) (F6-20のKARPAS-299及びNB-1の評価時のみ、これらの溶媒に0.02N HClを添加)を用いた。6mg/kg及び20mg/kgのF6-20を1日1回11日間経口投与した。その結果、いずれの腫瘍に対しても、用量依存的な腫瘍増殖抑制効果と腫瘍の退縮が認められた。抗腫瘍効果の結果を図1 A～Cに示す。

10

腫瘍増殖抑制効果 (TGI) は、以下の計算式により算出した。

【数1】

$$1 - \frac{\text{(薬剤処理群の腫瘍体積変化量平均値)}}{\text{(対照群の腫瘍体積変化量平均値)}} \times 100 (\%)$$

最終投与日の腫瘍増殖抑制率 (TGI) は、NCI-H2228モデルにおいて、6mg/kgで147%、20 mg/kgで168%、KARPAS-299モデルにおいて、6mg/kgで94%、20 mg/kgで119%、NB-1モデルにおいて、6mg/kgで63%、20 mg/kgで104%であった。

20

化合物F6-20以外の誘導体のTGIは、NCI-H2228のモデルにおいて、化合物F6-17では、6 mg/kgで161%、20 mg/kgで171%、化合物B4-8では6 mg/kgで156%、20mg/kgで182%、化合物F5-46では6 mg/kgで141%、20 mg/kgで164%の腫瘍増殖抑制率を示した。

さらに、化合物F6-20及びその誘導体のKARPAS-299ゼノグラフトモデルの腫瘍増殖抑制効果を以下の表に示す。複数の誘導体において、腫瘍増殖抑制効果が認められた。

【表 5 0】

KARPAS-299 ゼノグラフトモデルでの腫瘍増殖抑制率

| 製造例 | 化合物 | 投与量 (mg/kg) | TGI (%) |
|-----|-------|-------------|---------|
| 366 | F6-20 | 6 | 94 |
| | | 20 | 119 |
| 363 | F6-17 | 6 | 112 |
| | | 20 | 120 |
| 178 | B4-8 | 6 | 105 |
| | | 20 | 116 |
| 341 | F5-46 | 6 | 72 |
| | | 20 | 124 |
| 319 | F5-25 | 6 | 67 |
| | | 20 | 102 |
| 294 | F5-1 | 20 | 77 |
| 422 | J7-4 | 20 | 58 |
| | | 60 | 100 |
| 292 | F4-9 | 6 | 76 |
| | | 20 | 115 |
| 440 | J8-3 | 20 | 60 |
| 90 | B2-1 | 25 | 81 |
| | | 50 | 123 |
| 55 | A8-10 | 50 | 61 |
| | | 100 | 128 |
| 18 | A7-6 | 50 | 59 |

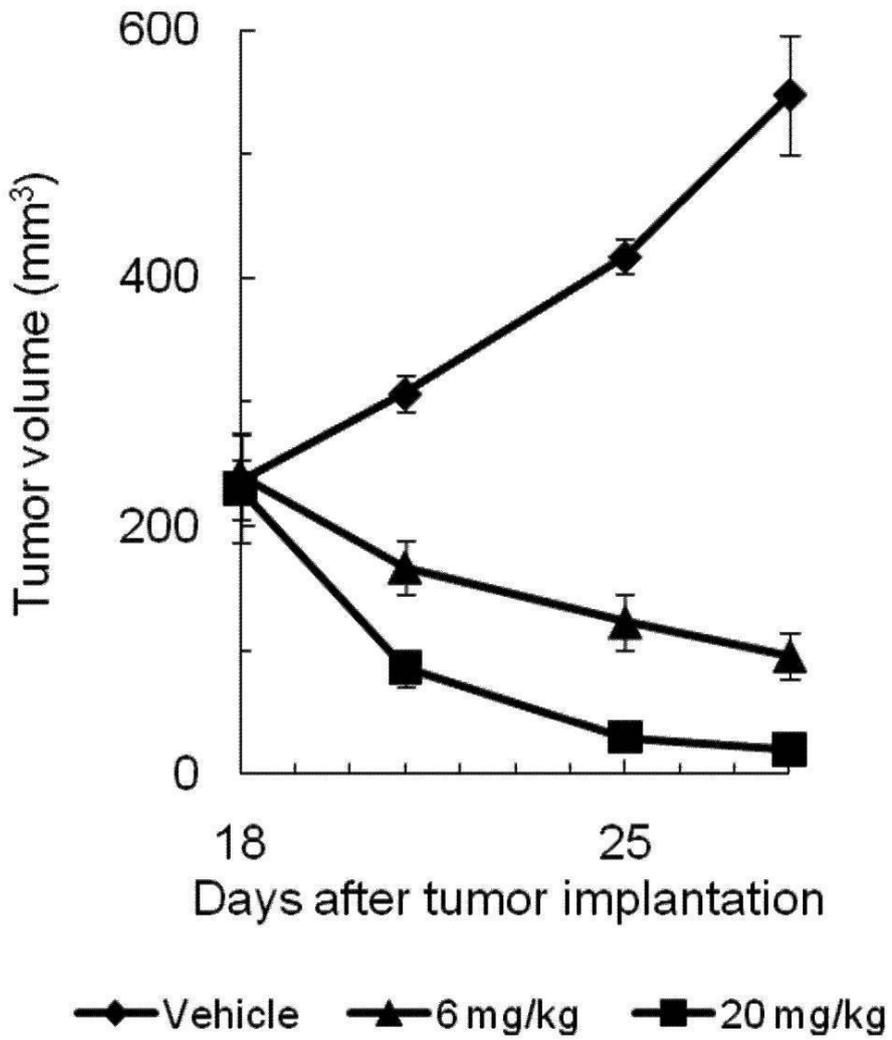
10

20

30

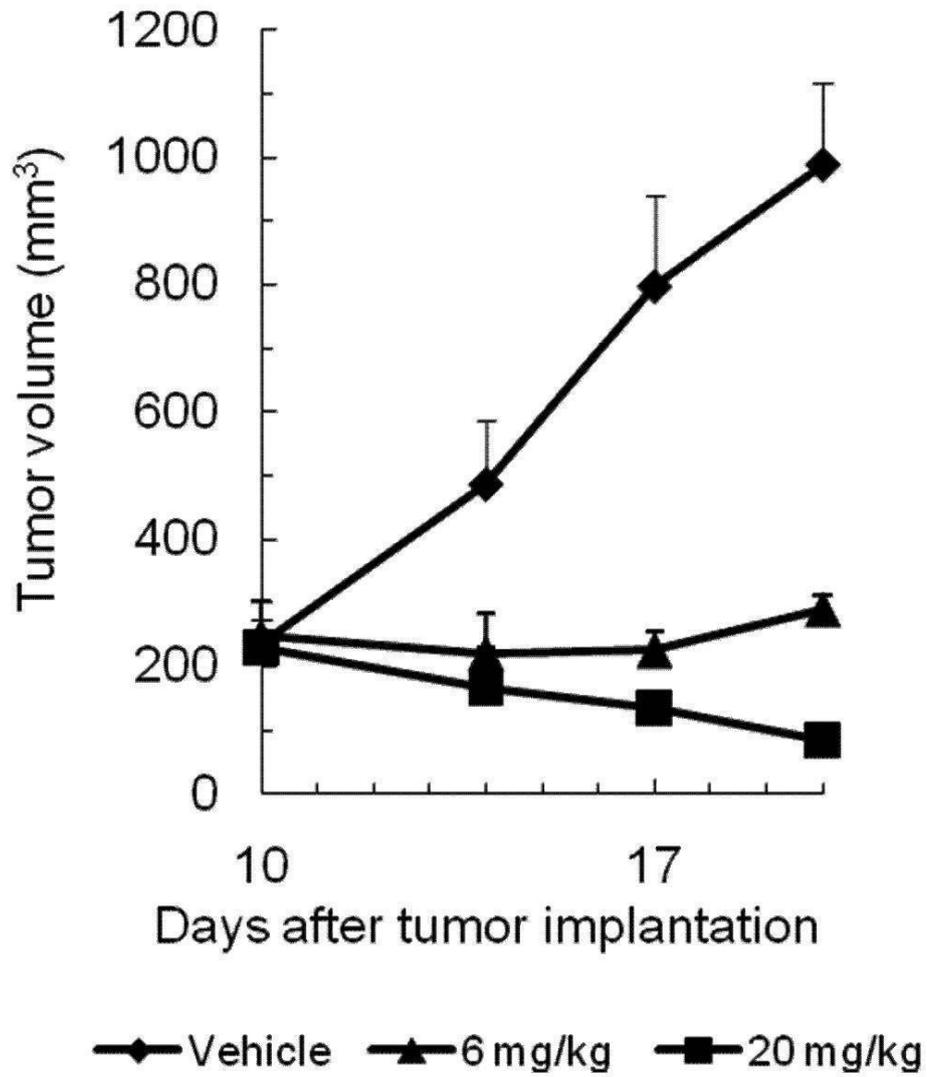
【 1 A 】

(A) NCI-H2228



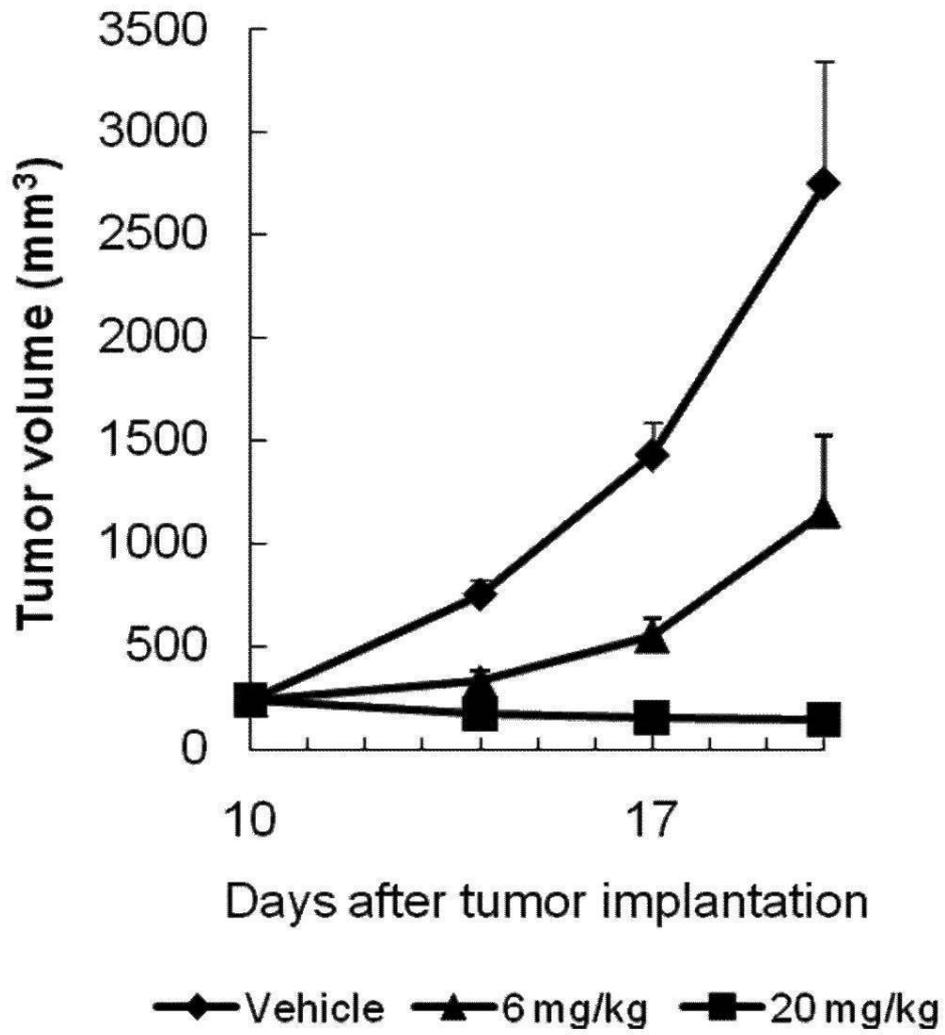
【 図 1 B 】

(B) KARPAS-299



【 図 1 C 】

(C) NB-1



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)
A 6 1 P 35/04 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 D 209/80 (2006.01)
 C 0 7 D 307/77 (2006.01)
 C 0 7 D 307/94 (2006.01)
 C 0 7 D 333/50 (2006.01)
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)
 C 0 7 D 401/06 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 C 0 7 D 407/12 (2006.01)
 C 0 7 D 409/04 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 471/10 (2006.01)
 C 0 7 D 491/048 (2006.01)
 C 0 7 D 491/107 (2006.01)
 C 0 7 D 493/10 (2006.01)
 C 0 7 H 17/02 (2006.01)
 A 6 1 K 31/343 (2006.01)
 A 6 1 K 31/352 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4025 (2006.01)
 A 6 1 K 31/407 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4155 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4355 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/438 (2006.01)
 A 6 1 K 31/443 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4525 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4745 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/541 (2006.01)
 A 6 1 K 31/55 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7056 (2006.01)

F I

A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 209/80
 C 0 7 D 307/77
 C 0 7 D 307/94
 C 0 7 D 333/50
 C 0 7 D 401/04
 C 0 7 D 401/06
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 403/04
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 407/12
 C 0 7 D 409/04
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 417/04
 C 0 7 D 471/04 1 0 2
 C 0 7 D 471/10 1 0 1
 C 0 7 D 491/048
 C 0 7 D 491/107
 C 0 7 D 493/10 F
 C 0 7 H 17/02
 A 6 1 K 31/343
 A 6 1 K 31/352
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/4025
 A 6 1 K 31/407
 A 6 1 K 31/4155
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/4355
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/438
 A 6 1 K 31/443
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/4525
 A 6 1 K 31/4745
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/541
 A 6 1 K 31/55
 A 6 1 K 31/7056

(72)発明者 古市 紀之

神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内

- (72)発明者 伊藤 俊也
神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 河田 発夫
神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 石井 暢也
神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 坂本 洋
神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 ホン ウーサン
大韓民国 京畿道 華城市 台安邑 安寧里 146-141 シー・アンド・シー・リサーチ・
ラボラトリーズ内
- (72)発明者 パク ミンジョン
大韓民国 京畿道 華城市 台安邑 安寧里 146-141 シー・アンド・シー・リサーチ・
ラボラトリーズ内
- (72)発明者 小野 芳幸
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 加藤 泰晴
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 森上 賢治
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 江村 岳
静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 及川 信宏
神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬株式会社内

審査官 鳥居 福代

- (56)参考文献 特許第4588121(JP, B2)
特開2011-016830(JP, A)
国際公開第2008/051547(WO, A1)
特開平08-092090(JP, A)
特開平08-291285(JP, A)
国際公開第2009/073620(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 209/80
C07D 401/04
C07D 405/12
C07D 405/14
A61K 31/403
A61K 31/454
A61K 31/496
A61K 31/5377
CAplus/REGISTRY(STN)