

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-534250  
(P2021-534250A)

(43) 公表日 令和3年12月9日(2021.12.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 487/06 (2006.01)</b>	C07D 487/06	4C050
<b>A61P 35/00 (2006.01)</b>	A61P 35/00	4C072
<b>A61P 31/12 (2006.01)</b>	A61P 31/12	4C084
<b>A61P 37/06 (2006.01)</b>	A61P 37/06	4C086
<b>A61P 25/00 (2006.01)</b>	A61P 25/00	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 229 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2021-532508 (P2021-532508)  
 (86) (22) 出願日 令和1年8月21日 (2019.8.21)  
 (85) 翻訳文提出日 令和3年2月15日 (2021.2.15)  
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2019/101707  
 (87) 国際公開番号 W02020/038387  
 (87) 国際公開日 令和2年2月27日 (2020.2.27)  
 (31) 優先権主張番号 201810973172.5  
 (32) 優先日 平成30年8月24日 (2018.8.24)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 中国 (CN)  
 (31) 優先権主張番号 201811592949.X  
 (32) 優先日 平成30年12月25日 (2018.12.25)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 中国 (CN)

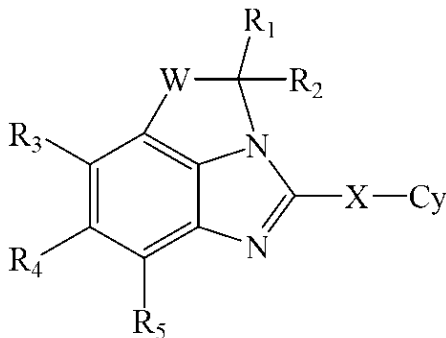
(71) 出願人 521068264  
 アドライ・ノーティ・バイオフィーマ・カンパニー・リミテッド  
 ADLAI NORTYE BIOPHARMA CO., LTD.  
 中華人民共和国311121ジャージャン、ハンジョウ、ユーハン・ディストリクト、シャンワン・ストリート、ナンバー1008、ブロック8  
 (74) 代理人 100145403  
 弁理士 山尾 憲人  
 (74) 代理人 100156144  
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

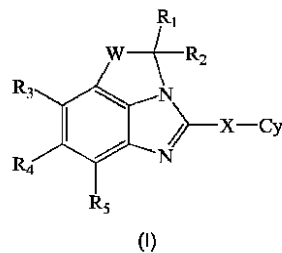
(54) 【発明の名称】 高活性STINGタンパク質アゴニスト

(57) 【要約】

式(I)の化合物及びその医薬組成物、並びに式(I)の化合物を用いる免疫関連障害の予防及び/又は治療方法である。



式 (I)



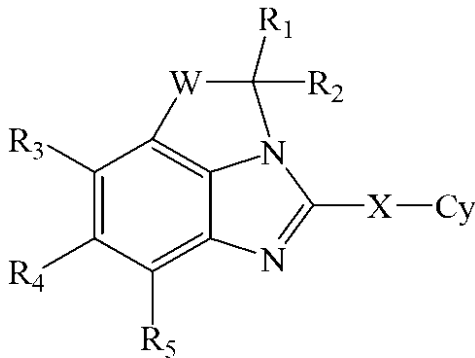
(I)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I)

## 【化 1】



式 (I)

の構造を有する化合物であって、

式中、Wは $(CR^aR^{a'})_m$ を表し、任意の1つの $CR^aR^{a'}$ は所望により0、1又は2個のO、S又はNR<sup>b</sup>によって置換され、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>はそれぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、メルカプト基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、(ジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (4~7員のヘテロシクロアルキル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (6~12員のアリール)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (5~12員のヘテロアリール)から選ばれ、又はR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びそれに隣り合う原子が環化して3~6員環が形成され、当該環では所望により、O、N及びSから選ばれる0、1又は2個のヘテロ原子を有し、

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>はそれぞれ独立的に、水素、ハロゲン、シアノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (4~7員のヘテロシクロアルキル)、-OR<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c'</sup>、-OC(O)R<sup>c'</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CON(R<sup>c</sup>)(R<sup>c'</sup>)、-C(=NR<sup>c</sup>)N(R<sup>c'</sup>)(R<sup>c''</sup>)、-NHC(O)R<sup>c</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-NHS(O)R<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c'</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (6~12員のアリール)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (5~12員のヘテロアリール)から選ばれ、

又は、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が環化して5~8員環が形成され、当該環では所望により、O、S及びNから選ばれる0、1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、

又は、R<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>が環化して5~8員環が形成され、当該環では所望により、O、S及びNから選ばれる0、1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、

Xは-NR<sup>d</sup>C(O)-、-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>-、又は-NR<sup>d</sup>C(=NR<sup>d'</sup>)-を表し

Cyは6~12員のアリール基、又は5~12員のヘテロアリール基を表し、

mは整数1、2又は3を表し、

R<sup>a</sup>、R<sup>a'</sup>はそれぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (4~7員のヘテロシクロアルキル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (6~12員のアリール)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (5~12員のヘテロアリール)、-NR<sup>e</sup>R<sup>e'</sup>、-NR<sup>e</sup>COR<sup>e'</sup>、-NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e'</sup>、-OR<sup>e</sup>、もしくは-OCOR<sup>e</sup>を表し、又は、R<sup>a</sup>、R<sup>a'</sup>及びそれに隣り合う原子が環化して3~6員環が形成され、当該環では所望により、O、N及びSから選ばれ

10

20

30

40

50

る0、1又は2個のヘテロ原子を有し、又は、任意の1つの $CR^aR^a'$ によって $-C=O$ が形成され、

$R^b$ はそれぞれ独立的に、水素、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル)、 $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-(4\sim 7$ 員のヘテロシクロアルキル)、 $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-(6\sim 12$ 員のアリール)、 $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-(5\sim 12$ 員のヘテロアリール)、 $-C(O)R^f$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $-SOR^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、又は $-C(O)NR^fR^f'$ を表し、

$R^c$ 、 $R^c'$ 、 $R^c''$ 、 $R^d$ 、 $R^d'$ 、 $R^e$ 、 $R^e'$ 、 $R^f$ 、 $R^f'$ はそれぞれ独立的に、水素、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル)、 $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-(4\sim 7$ 員のヘテロシクロアルキル)、 $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-(6\sim 12$ 員のアリール)、もしくは $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-(5\sim 12$ 員のヘテロアリール)を表し、又は、前記置換基が同じN原子に接続された場合に、所望により、接続されたN原子と環化して3~8員の環が形成され、

10

前記アルキル基、アルキレン基、アリール基、ヘテロアリール基、環、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基において、所望により、それぞれ独立的に、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_1-C_6$ アルキル基、 $C_1-C_6$ ハロアルキル基、スルホン酸基、 $-OR^g$ 、 $-SR^g$ 、 $-NR^gR^g'$ 、 $-NR^gCOR^g'$ 、 $-NR^gCOOR^g'$ 、 $-COR^g$ 、 $-CO_2R^g$ 、 $-SOR^g$ 、 $-SO_2R^g$ 、 $-OCONR^gR^g'$ 、 $-OCOR^g$ 、 $-CONR^gR^g'$ 、 $-NR^gSO_2R^g'$ 、 $-SO_2NR^gR^g'$ 、 $-OP(O)(OR^gR^g')$ <sub>2</sub>から選ばれ0、1、2、3又は4個の置換基によって置換され、

20

又は、前記アリール基、ヘテロアリール基において、置換基の数量が2つである場合に、隣り合う2つの置換基は所望により互いに環化して5~6員の飽和のもしくは不飽和の炭素環又は複素環が形成され、前記複素環はO、S及びNから選ばれる0、1、2、3又は4個のヘテロ原子を有する環であり、

ただし、 $R^g$ 、 $R^g'$ はそれぞれ独立的に水素であり、又は、所望により、ヒドロキシ基、ハロゲン、ニトロ基、 $C_1-C_6$ アルキル基、ハロ( $C_1-C_6$ アルキル)、アミノ基、スルホニル基、シアノ基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルキルチオ基、 $C_1-C_6$ アミノ基、(ジ $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基から選ばれる0、1、2、3又は4個の基によって置換される $C_1-C_6$ アルキル基、 $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-(C_3-C_6$ シクロアルキル)、 $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-O-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-O-CO(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-C(O)O(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-(6\sim 12$ 員のアリール)、 $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-(5\sim 12$ 員のヘテロアリール)、 $-(C_2-C_6$ アルケニレン) $-(6\sim 12$ 員のアリール)、 $-(C_2-C_6$ アルケニレン) $-(5\sim 12$ 員のヘテロアリール)、 $-O-(C_0-C_6$ アルキレン) $-(6\sim 12$ 員のアリール)、 $-O-(C_0-C_6$ アルキレン) $-(5\sim 12$ 員のヘテロアリール)、 $-O-(C_2-C_6$ アルケニレン) $-(6\sim 12$ 員のアリール)、 $-O-(C_2-C_6$ アルケニレン) $-(5\sim 12$ 員のヘテロアリール)、 $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-O-(6\sim 12$ 員のアリール)、 $-(C_2-C_6$ アルケニレン) $-O-(6\sim 12$ 員のアリール)、もしくは $-(C_2-C_6$ アルケニレン) $-O-(5\sim 12$ 員のヘテロアリール)であり、

30

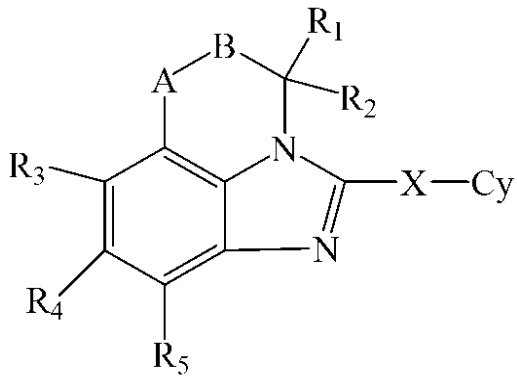
ただし、前記6~12員のアリール基はフェニル基であることが好ましく、前記5~12員のヘテロアリール基はピリジル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基であることが好ましく、又は、前記6~12員のアリール基もしくは5~12員のヘテロアリール基において、置換基の数量が2つである場合に、隣り合う2つの置換基は互いに環化して5~6員の飽和のもしくは不飽和の炭素環又は複素環が形成されてもよい、化合物。

40

【請求項2】

式(II)

【化 2】



式 (II)

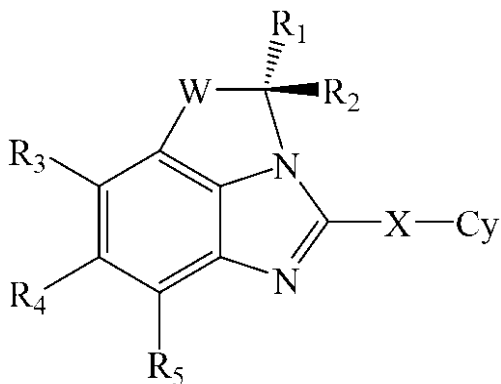
の構造を有する化合物であって、

式中、A、Bはそれぞれ独立的に  $CR^aR^{a'}$ 、 $NR^b$ 、O、又はSを表し、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、X、Cy、 $R^a$ 、 $R^{a'}$ 、 $R^b$ は請求項1と同じ定義である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

式 (III)

【化 3】



式 (III)

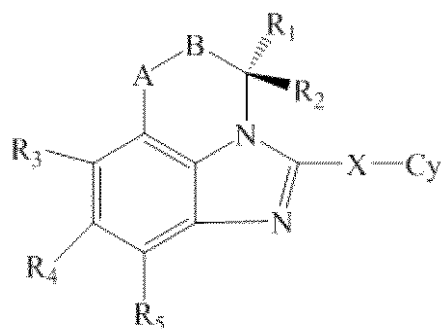
の構造を有する化合物であって、

式中、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、W、X、Cyは請求項1と同じ定義であり、 $R_2$ は水素又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を表し、且つ $R_1$ と $R_2$ は異なる置換基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (IV)

【化 4】



式 (IV)

の構造を有する化合物であって、

10

20

30

40

50

式中、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $X$ 、 $C_y$ 、 $A$ 、 $B$ は請求項2と同じ定義であり、 $R_2$ は水素又は $C_1 - C_6$ アルキル基を表し、且つ $R_1$ と $R_2$ は異なる置換基を表す、請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

$A$ は $O$ であり、且つ $B$ は $CR^aR^a'$ である、請求項2又は4に記載の化合物。

【請求項6】

$R_4$ は $-CONR^cR^c'$ であり、且つ $R^c$ 、 $R^c'$ は独立的に水素又は $C_1 - C_6$ アルキル基である、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

$X$ は $-NR^dC(O)-$ であり、且つ $R^d$ は水素又は $C_1 - C_6$ アルキル基である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項8】

前記 $C_y$ はそれぞれ独立的に、フェニル基、ピリジル基、ピラゾリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、フリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基から選ばれ、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基であることが好ましく、イミダゾリル基であることが好ましく、且つ所望により $C_y$ はそれぞれ独立的に、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、スルホン酸基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、-アミノ基、ニトロ基、( $C_1 - C_6$ アルキル)アミノ基和(ジ $C_1 - C_6$ アルキル)アミノ基から選ばれる0、1、2、3又は4個の置換基によって置換される、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項9】

$R_1$ は $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (4 - 7$ 員のヘテロシクロアルキル)、又は $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (6 - 12$ 員のアリール)であり、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (C_3 - C_6$ シクロアルキル)であることが好ましく、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基であることがより好ましく、且つ所望により、 $-NR^gCOR^g'$ から選ばれる置換基によって置換され、且つ $R^g$ は水素又は $C_1 - C_6$ アルキル基であり、 $R^g'$ はヒドロキシ基、ハロゲン、ニトロ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、ハロ( $C_1 - C_6$ アルキル)、

30

アミノ基、スルホニル基、シアノ基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ基、 $C_1 - C_6$ アミノ基、(ジ $C_1 - C_6$ アルキル)アミノ基から選ばれる0、1、2、3又は4個の置換基によって置換される $C_1 - C_6$ アルキル基、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- O - (C_1 - C_6$ アルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- O - CO(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- C(O)O(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (6 - 12$ 員のアリール)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (5 - 12$ 員のヘテロアリール)、 $-(C_2 - C_6$ アルケニレン) $- (6 - 12$ 員のアリール)、 $-(C_2 - C_6$ アルケニレン) $- (5 - 12$ 員のヘテロアリール)、 $- O - (C_0 - C_6$ アルキレン) $- (6 - 12$ 員のアリール)、 $- O - (C_0 - C_6$ アルキレン) $- (5 - 12$ 員のヘテロアリール)、 $- O - (C_2 - C_6$ アルケニレン) $- (6 - 12$ 員のアリール)、 $- O - (C_2 - C_6$ アルケニレン) $- (5 - 12$ 員のヘテロアリール)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- O - (6 - 12$ 員のアリール)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- O - (5 - 12$ 員のヘテロアリール)、 $-(C_2 - C_6$ アルケニレン) $- O - (6 - 12$ 員のアリール)、又は $-(C_2 - C_6$ アルケニレン) $- O - (5 - 12$ 員のヘテロアリール)であり、

40

ただし、前記6～12員のアリール基はフェニル基であることが好ましく、前記5～12員のヘテロアリール基はピリジル基、イミダゾリル基、又はピラゾリル基であることが好ましく、又は、前記6～12員のアリール基もしくは5～12員のヘテロアリール基において、置換基の数量が2つである場合に、隣り合う2つの置換基は所望により互いに環化して5～6員の飽和のもしくは不飽和の炭素環又は複素環が形成される、請求項1～8

50

のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

$R_1$  は - (  $C_1 - C_6$  アルキレン ) -  $NR^gCOR^{g'}$ 、 - (  $C_2 - C_6$  アルケニレン ) -  $NR^gCOR^{g'}$  であり、ただし、 $R^g$  は水素又は  $C_1 - C_6$  アルキル基であり、 $R^{g'}$  はヒドロキシ基、ハロゲン、ニトロ基、 $C_1 - C_6$  アルキル基、ハロ (  $C_1 - C_6$  アルキル )、アミノ基、スルホニル基、シアノ基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基、 $C_1 - C_6$  アルキルチオ基、 $C_1 - C_6$  アミノ基、(ジ  $C_1 - C_6$  アルキル)アミノ基から選ばれる 0、1、2、3 又は 4 個の置換基によって置換される - (  $C_0 - C_6$  アルキレン ) - ( 6 ~ 12 員のアリール )、 - (  $C_0 - C_6$  アルキレン ) - ( 5 ~ 12 員のヘテロアリール )、 - (  $C_2 - C_6$  アルケニレン ) - ( 6 ~ 12 員のアリール )、 - (  $C_2 - C_6$  アルケニレン ) - ( 5 ~ 12 員のヘテロアリール )、 - O - (  $C_0 - C_6$  アルキレン ) - ( 6 ~ 12 員のアリール )、 - O - (  $C_0 - C_6$  アルキレン ) - ( 5 ~ 12 員のヘテロアリール )、 - O - (  $C_2 - C_6$  アルケニレン ) - ( 6 ~ 12 員のアリール )、 - O - (  $C_2 - C_6$  アルケニレン ) - ( 5 ~ 12 員のヘテロアリール )、 - (  $C_0 - C_6$  アルキレン ) - O - ( 6 ~ 12 員のアリール )、 - (  $C_0 - C_6$  アルキレン ) - O - ( 5 ~ 12 員のヘテロアリール )、 - (  $C_2 - C_6$  アルケニレン ) - O - ( 6 ~ 12 員のアリール )、又は - (  $C_2 - C_6$  アルケニレン ) - O - ( 5 ~ 12 員のヘテロアリール ) であり、

ただし、前記 6 ~ 12 員のアリール基はフェニル基であることが好ましく、前記 5 ~ 12 員のヘテロアリール基はピリジル基であることが好ましく、又は、前記 6 ~ 12 員のアリール基もしくは 5 ~ 12 員のヘテロアリール基において、置換基の数量が 2 つである場合に、隣り合う 2 つの置換基は所望により互いに環化して 5 ~ 6 員の飽和のもしくは不飽和の炭素環又は複素環が形成され、 - O - (  $C_1 - C_6$  アルキレン ) - フェニル基、 - O - (  $C_1 - C_6$  アルキレン ) - ピリジル基、 - (  $C_1 - C_6$  アルキレン ) - O - フェニル基、 - (  $C_1 - C_6$  アルキレン ) - O - ピリジル基、 - (  $C_1 - C_6$  アルキレン ) - フェニル基、 - (  $C_1 - C_6$  アルキレン ) - ピリジル基、 - (  $C_2 - C_6$  アルケニレン ) - フェニル基、又は - (  $C_2 - C_6$  アルケニレン ) - ピリジル基であることがより好ましく、前記フェニル基、ピリジル基は所望により、独立的にヒドロキシ基、ハロゲン、アミノ基、スルホニル基、シアノ基、ニトロ基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基、 $C_1 - C_6$  ハロアルキル基から選ばれる 0、1、2、3 又は 4 個の置換基によって置換される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

$R_2$  は水素又は  $C_1 - C_6$  アルキル基である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

$R_3$ 、 $R_5$  はそれぞれ独立的に水素、ハロゲン、又は  $C_1 - C_6$  アルキル基である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

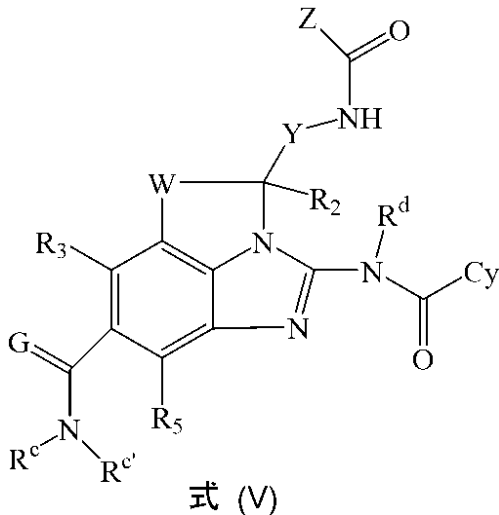
式 ( V )

10

20

30

## 【化5】



10

の構造を有する化合物であって、

式中、Wは $(CR^aR^{a'})_m$ を表し、任意の1つの $CR^aR^{a'}$ は所望により0、1又は2個のO、S又は $NR^b$ によって置換され、

$R_2$ は独立的に水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、メルカプト基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ基、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ基、(ジ $C_1 - C_6$ アルキル)アミノ基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、 $C_2 - C_6$ アルキニル基、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $-(C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $-(4 \sim 7$ 員のヘテロシクロアルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $-(6 \sim 12$ 員のアリール)、又は $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $-(5 \sim 12$ 員のヘテロアリール)を表し、

20

$R_3$ 、 $R_5$ はそれぞれ独立的に、水素、ハロゲン、シアノ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、 $C_2 - C_6$ アルキニル基、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $-(C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $-OR^c$ 、 $-NR^cR^{c'}$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-CON(R^c)(R^{c'})$ 、 $-C(=NR^c)N(R^{c'})$ 、 $-NHC(O)R^c$ 、 $-NHS(O)_2R^c$ 、 $-NHS(O)R^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-SO_2NR^cR^{c'}$ 、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $-(4 \sim 7$ ヘテロシクロアルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $-(6 \sim 12$ 員のアリール)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $-(5 \sim 12$ 員のヘテロアリール)から選ばれ、

30

Cyは6～12員のアリール基、又は5～12員のヘテロアリール基を表し、

mは整数1、2又は3を表し、

$R^a$ 、 $R^{a'}$ はそれぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ基、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $-(C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $-(4 \sim 7$ 員のヘテロシクロアルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $-(6 \sim 12$ 員のアリール)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $-(5 \sim 12$ 員のヘテロアリール)、 $-NR^eR^{e'}$ 、 $-NR^eCOR^{e'}$ 、 $-NR^eSO_2R^{e'}$ 、 $-OR^e$ 、 $-OCOR^e$ を表し、又は、 $R^a$ 、 $R^{a'}$ 及びそれに隣り合う原子が環化して3～6員環が形成され、当該環では所望により、O、N及びSから選ばれる0、1又は2個のヘテロ原子を有し、又は、任意の1つの $CR^aR^{a'}$ によって $-C=O$ が形成され、

40

$R^b$ はそれぞれ独立的に、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $-(C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $-(4 \sim 7$ 員のヘテロシクロアルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $-(6 \sim 12$ 員のアリール)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $-(5 \sim 12$ 員のヘテロアリール)、 $-C(O)R^f$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $-SOR^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、又は $-C(O)NR^fR^{f'}$ を表し、

GはO又は $NR^c$ を表し、

50

$R^c$ 、 $R^{c'}$ 、 $R^{c''}$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^{e'}$ 、 $R^f$ 、 $R^{f'}$  はそれぞれ独立的に、水素、 $C_1 - C_6$  アルキル基、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - (C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - (4 \sim 7 \text{ 員のヘテロシクロアルキル})$ 、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - (6 \sim 12 \text{ 員のアリール})$ 、もしくは $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - (5 \sim 12 \text{ 員のヘテロアリール})$ を表し、又は、前記置換基が同じN原子に接続された場合に、所望により、接続されたN原子と環化して3～8員の環が形成され、

前記アルキル基、アルキレン基、アリール基、ヘテロアリール基、環、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基において、所望により、それぞれ独立的に、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_1 - C_6$  アルキル基、 $C_1 - C_6$  ハロアルキル基、スルホン酸基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基、 $-OR^g$ 、 $-SR^g$ 、 $-N(R^g)(R^{g'})$ 、 $-NR^gCOR^{g'}$ 、 $-NR^gCOOR^{g'}$ 、 $-COR^g$ 、 $-CO_2R^g$ 、 $-SOR^g$ 、 $-SO_2R^g$ 、 $-OCONR^gR^{g'}$ 、 $-OCOR^g$ 、 $-CONR^gR^{g'}$ 、 $-NR^gSO_2R^{g'}$ 、 $-SO_2NR^gR^{g'}$ 、 $-OP(O)(OR^gR^{g'})_2$  から選ばれる0、1、2、3又は4個の置換基によって置換され、

又は、前記アリール基、ヘテロアリール基において、置換基の数量が2つである場合に、隣り合う2つの置換基は所望により互いに環化して5～6員の飽和のもしくは不飽和の炭素環又は複素環が形成され、前記複素環はO、S及びNから選ばれる0、1、2、3又は4個のヘテロ原子を有する環であり、

ただし、 $R^g$ 、 $R^{g'}$  はそれぞれ独立的に水素であり、又は、所望により、ヒドロキシ基、ハロゲン、ニトロ基、 $C_1 - C_6$  アルキル基、ハロ( $C_1 - C_6$  アルキル)、アミノ基、スルホニル基、シアノ基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基、 $C_1 - C_6$  アルキルチオ基、 $C_1 - C_6$  アミノ基、(ジ $C_1 - C_6$  アルキル)アミノ基から選ばれる0、1、2、3又は4個の基によって置換される $C_1 - C_6$  アルキル基、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - (C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、ハロ( $C_1 - C_6$  アルキル)、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキル}) - OH$ 、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - O - CO(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - C(O)O(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - (6 \sim 12 \text{ 員のアリール})$ 、 $-C_2 - C_6$  アルケニレン $-(6 \sim 12 \text{ 員のアリール})$ 、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - O - (6 \sim 12 \text{ 員のアリール})$ 、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - O - C_1 - C_6$  アルキル基、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキレン}) - (6 \sim 12 \text{ 員のアリール})$ 、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - (5 \sim 12 \text{ 員のヘテロアリール})$ 、 $-C_2 - C_6$  アルケニレン $-(5 \sim 12 \text{ 員のヘテロアリール})$ 、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - O - (5 \sim 12 \text{ 員のヘテロアリール})$ 、もしくは $-O - (C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - (5 \sim 12 \text{ 員のヘテロアリール})$ であり、又は、前記6～12員のアリール基もしくは5～12員のヘテロアリール基において、置換基の数量が2つである場合に、隣り合う2つの置換基は所望により互いに環化して5～6員の飽和のもしくは不飽和の炭素環又は複素環が形成され、

Yは所望により、ヒドロキシ基、ハロゲン、ニトロ基、 $C_1 - C_6$  アルキル基、ハロ( $C_1 - C_6$  アルキル)、アミノ基、スルホニル基、シアノ基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基、 $C_1 - C_6$  アルキルチオ基、 $C_1 - C_6$  アミノ基、(ジ $C_1 - C_6$  アルキル)アミノ基から選ばれる0、1、2、3又は4個の基によって置換される $-C_1 - C_6$  アルキレン、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - (C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル}) - (C_0 - C_6 \text{ アルキレン})$ 、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - (4 \sim 7 \text{ 員のヘテロシクロアルキル}) - (C_0 - C_6 \text{ アルキレン})$ 、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - (6 \sim 12 \text{ 員のアリール}) - (C_0 - C_6 \text{ アルキレン})$ 、 $-(C_0 - C_6 \text{ アルキレン}) - (5 \sim 12 \text{ 員のヘテロアリール}) - (C_0 - C_6 \text{ アルキレン})$ 、又は $-C_2 - C_6$  アルケニレンを表し、

Zは所望により、ヒドロキシ基、ハロゲン、ニトロ基、 $C_1 - C_6$  アルキル基、ハロ( $C_1 - C_6$  アルキル)、アミノ基、スルホニル基、シアノ基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基、 $C_1 - C_6$  アルキルチオ基、 $C_1 - C_6$  アミノ基、(ジ $C_1 - C_6$  アルキル)アミノ基から選ばれる0、1、2、3又は4個の基によって置換される $C_1 - C_6$  アルキル基、 $-($

10

20

30

40

50



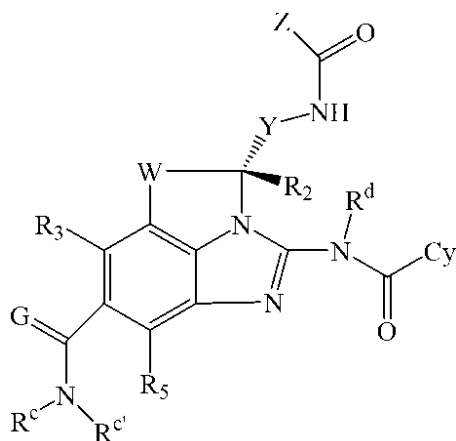
C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン) - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル)、 - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン) - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、 - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン) - O - CO (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、 - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン) - C(O)O (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、 - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン) - (6 ~ 12 員のアリール)、 - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン) - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、 - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレン) - (6 ~ 12 員のアリール)、 - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレン) - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、 - O - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン) - (6 ~ 12 員のアリール)、 - O - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン) - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、 - O - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレン) - (6 ~ 12 員のアリール)、 - O - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレン) - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、 - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン) - O - (6 ~ 12 員のアリール)、 - (C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン) - O - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、 - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレン) - O - (6 ~ 12 員のアリール)、もしくは - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレン) - O - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)を表し、又は、前記 6 ~ 12 員のアリール基もしくは 5 ~ 12 員のヘテロアリール基において、置換基の数量が 2 つである場合に、隣り合う 2 つの置換基は所望により互いに環化して 5 ~ 6 員の飽和のもしくは不飽和の炭素環又は複素環が形成され、

ただし、前記 6 ~ 12 員のアリール基はフェニル基であることが好ましく、前記 5 ~ 12 員のヘテロアリール基はピリジル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基であることが好ましく、又は、前記 6 ~ 12 員のアリール基もしくは 5 ~ 12 員のヘテロアリール基において、置換基の数量が 2 つである場合に、隣り合う 2 つの置換基は所望により互いに環化して 5 ~ 6 員の飽和のもしくは不飽和の炭素環又は複素環が形成される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

式 (VI)

【化 6】



式 (VI)

の構造を有する化合物であって、

式中、R<sub>2</sub> は水素、又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基から選ばれ、且つ W、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup>、R<sup>d</sup>、G、Z、Y、Cy は請求項 1 3 と同じ定義である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

G は O、又は NH である、請求項 1 3 又は 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

Y はヒドロキシ基、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基から選ばれる 0、1、2、3 又は 4 個の置換基によって置換される - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン -、- C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレン -、又は - C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル - である、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

W は - CR<sup>a</sup>R<sup>a'</sup> - O、- O - CR<sup>a</sup>R<sup>a'</sup> -、- C(O) - NR<sup>b</sup> -、又は - NR

10

20

30

40

50

$R^b$  - C(O) - であり、ただし、 $R^a$ 、 $R^{a'}$ 、 $R^b$  はそれぞれ独立的に、水素、 $C_1$  -  $C_6$  アルキル基、又は  $C_3$  -  $C_6$  シクロアルキル基を表す、請求項 13 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

Z は - O - ( $C_0$  -  $C_6$  アルキレン) - (6 ~ 12 員のアリール)、- ( $C_0$  -  $C_6$  アルキレン) - (6 ~ 12 員のアリール)、- ( $C_2$  -  $C_6$  アルケニレン) - (6 ~ 12 員のアリール)、- ( $C_0$  -  $C_6$  アルキレン) - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、- ( $C_2$  -  $C_6$  アルケニレン) - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、- O - ( $C_2$  -  $C_6$  アルケニレン) - (6 ~ 12 員のアリール)、- ( $C_0$  -  $C_6$  アルキレン) - O - (6 ~ 12 員のアリール)、- O - ( $C_0$  -  $C_6$  アルキレン) - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、- O - ( $C_2$  -  $C_6$  アルケニレン) - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、又は - ( $C_0$  -  $C_6$  アルキレン) - O - (5 ~ 12 員のヘテロアリール) であり、且つ所望により前記 6 ~ 12 員のアリール基 (好ましくはフェニル基) 又は 5 ~ 12 員のヘテロアリール基 (好ましくはピリジル基) はそれぞれ独立的に、ハロゲン、ヒドロキシ基、ニトロ基、 $C_1$  -  $C_6$  アルキル基、ハロ ( $C_1$  -  $C_6$  アルキル)、アミノ基、スルホニル基、シアノ基、 $C_1$  -  $C_6$  アルコキシ基、 $C_1$  -  $C_6$  アルキルチオ基、 $C_1$  -  $C_6$  アミノ基、(ジ  $C_1$  -  $C_6$  アルキル) アミノ基から選ばれ 0、1、2、3 又は 4 個の置換基によって置換される、請求項 13 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 19】

$R^2$  は水素、又は  $C_1$  -  $C_6$  アルキル基である、請求項 13 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 20】

$R^3$ 、 $R^5$  はそれぞれ独立的に、ハロゲン、水素、又は  $C_1$  -  $C_6$  アルキル基である、請求項 13 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

$R^c$ 、 $R^{c'}$  は水素、又は  $C_1$  -  $C_6$  アルキル基である、請求項 13 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 22】

$R^d$  は水素、又は  $C_1$  -  $C_6$  アルキル基である、請求項 13 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 23】

$C_y$  はピラゾリル基であり、且つ所望により、0、1、2 又は 3 個の  $C_1$  -  $C_6$  アルキル基によって置換される、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 24】

【表 1 - 1】

番号	化合物構造	番号	化合物構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

10

20

30

40

【表 1 - 2】

9		10		10
11		12		20
13		14		30
15		16		40

【表 1 - 3】

17		18	
19		20	
21		22	

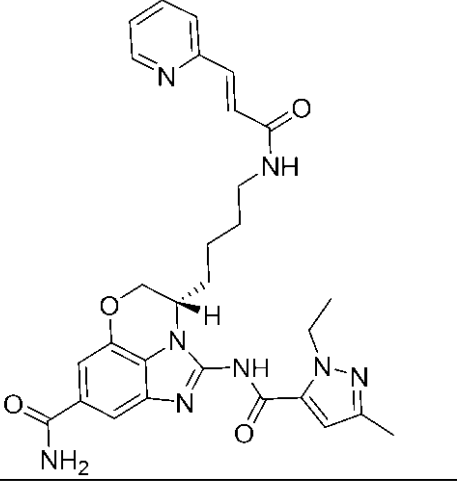
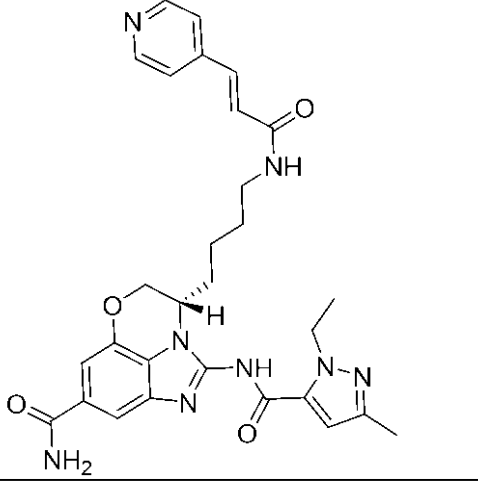
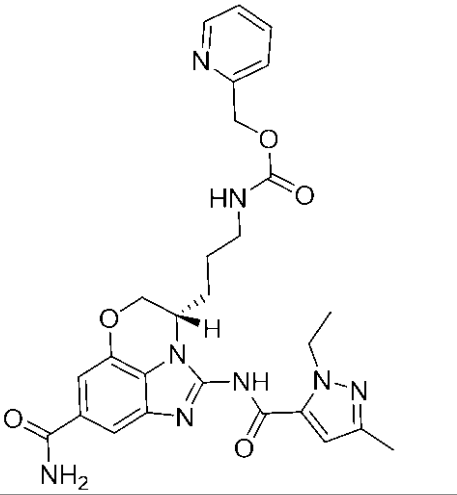
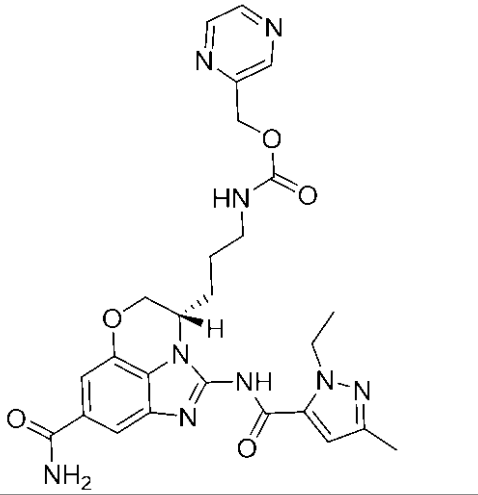
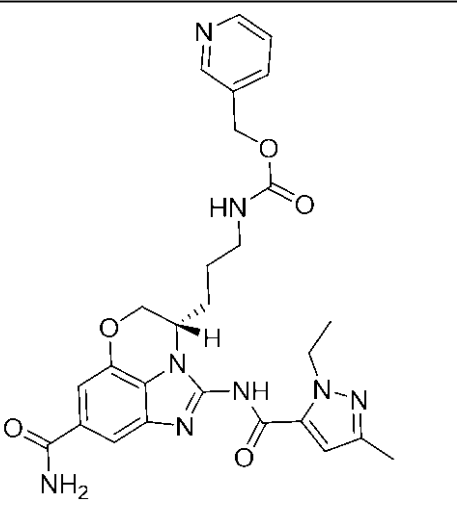
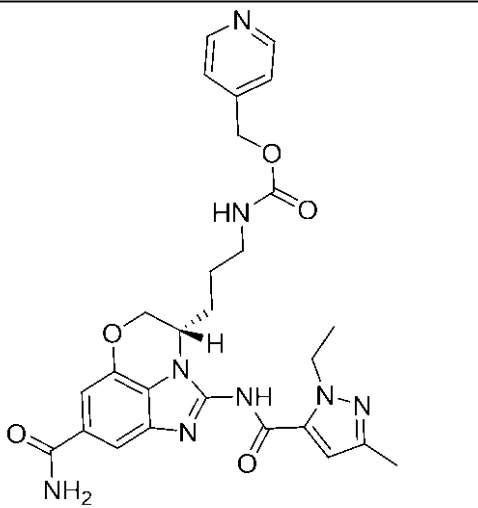
10

20

30

40

【表 1 - 4】

23		24	
25		26	
27		28	

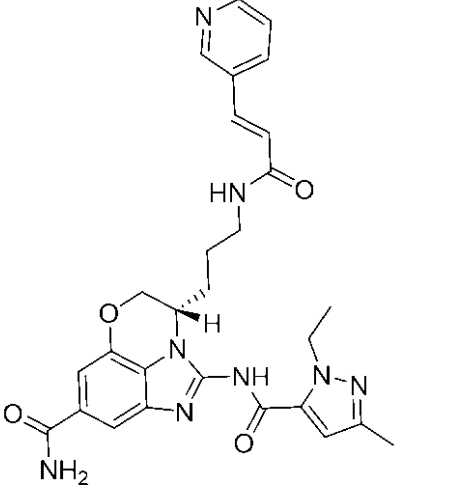
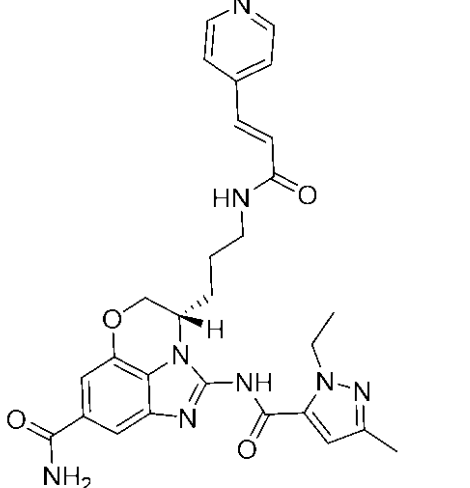
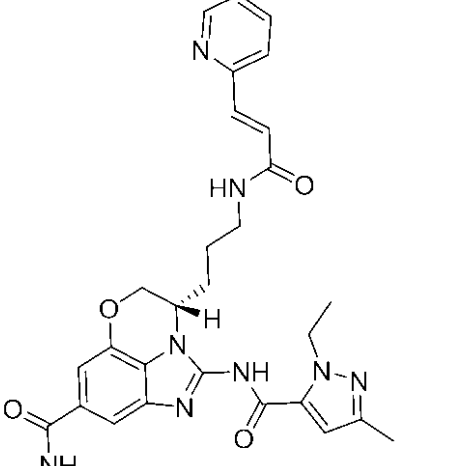
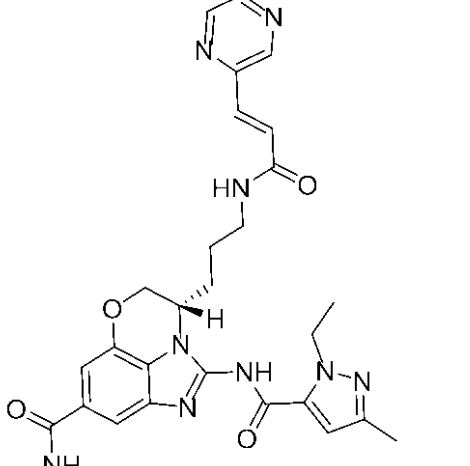
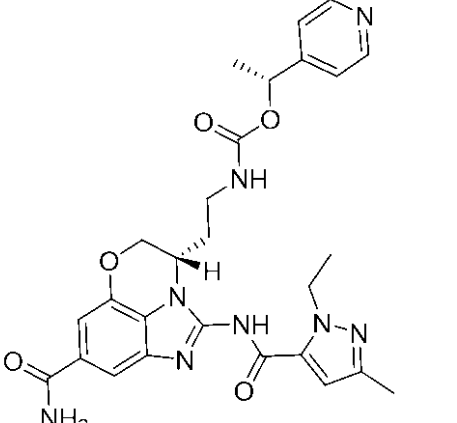
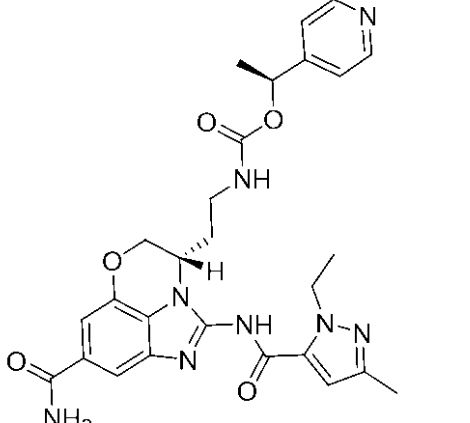
10

20

30

40

【表 1 - 5】

29		30	
31		32	
33		34	

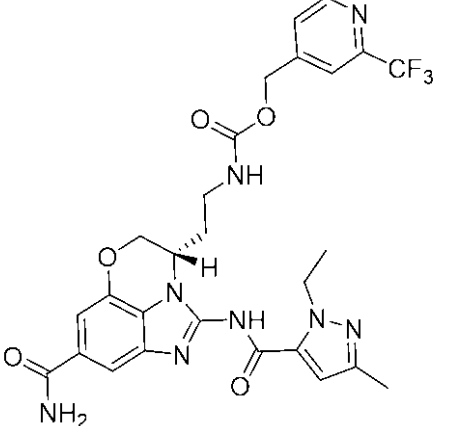
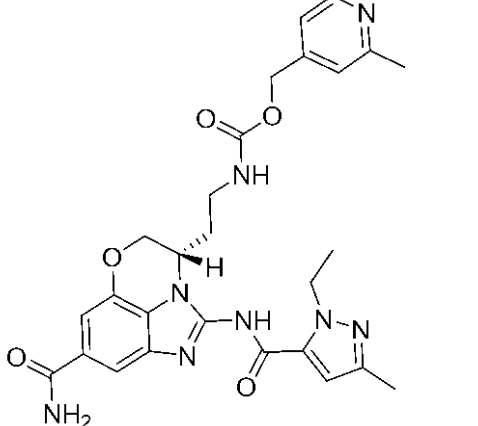
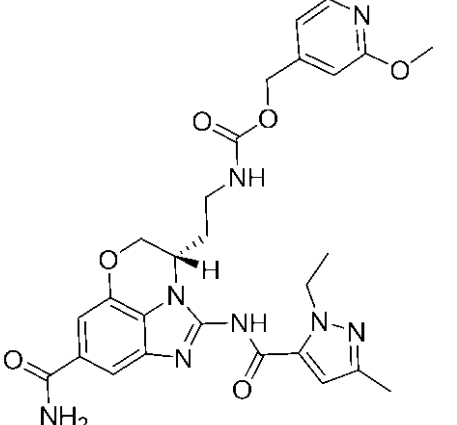
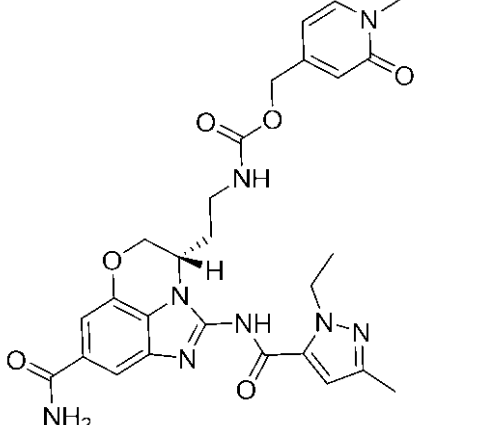
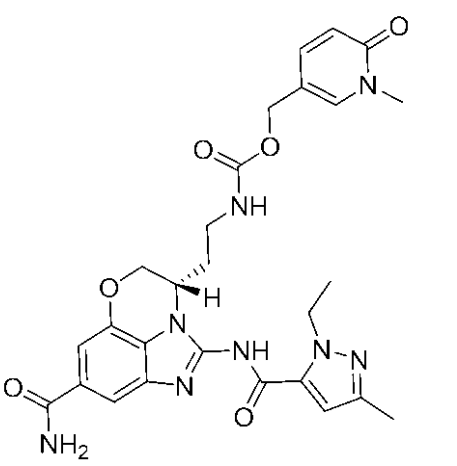
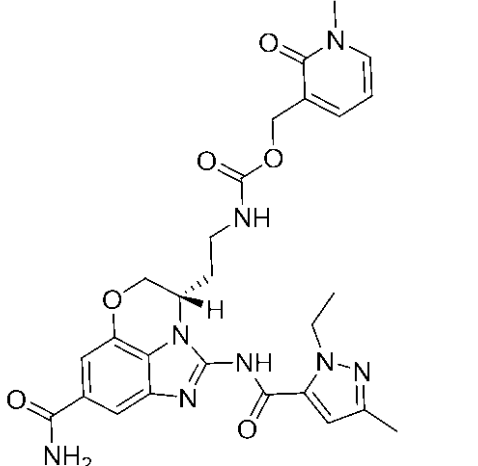
10

20

30

40

【表 1 - 6】

35		36	
37		38	
39		40	

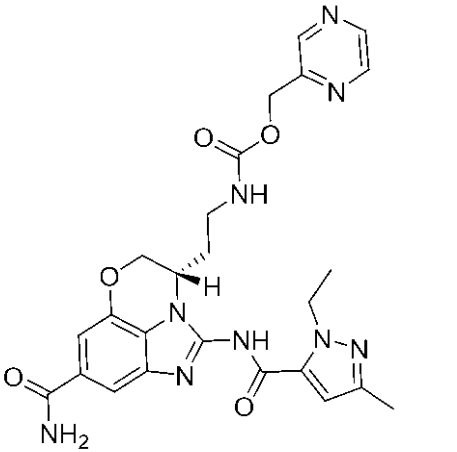
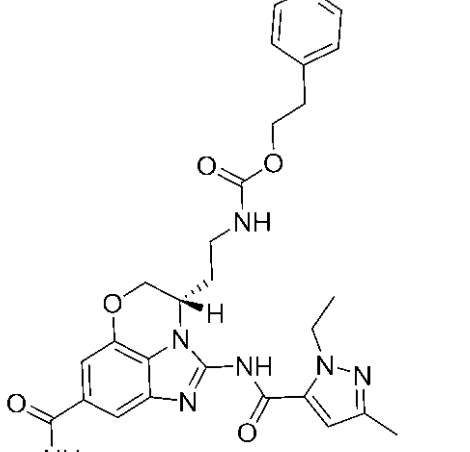
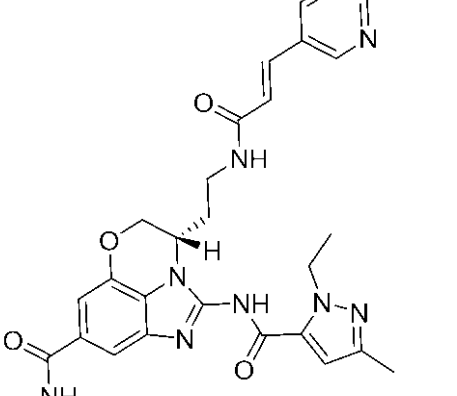
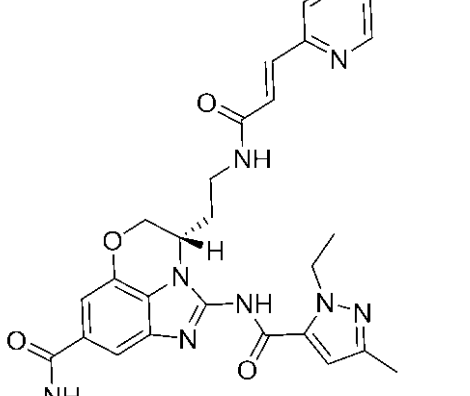
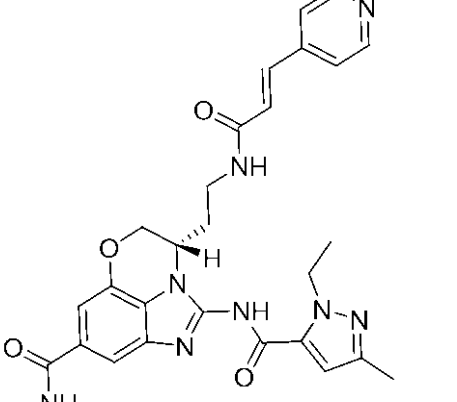
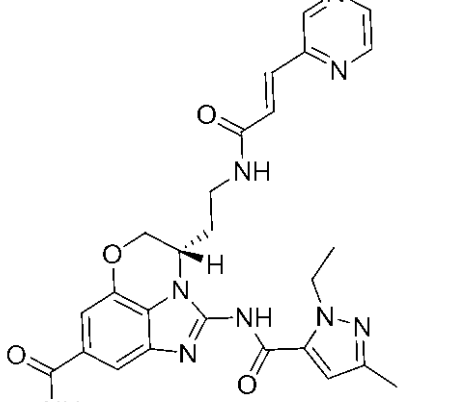
10

20

30



【表 1 - 7】

41		42	
43		44	
45		46	

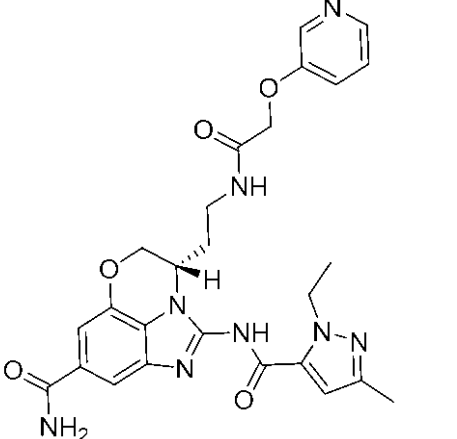
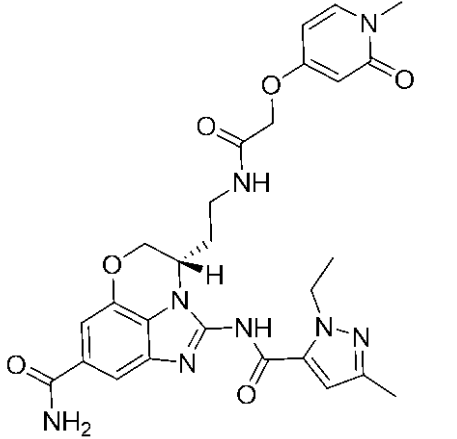
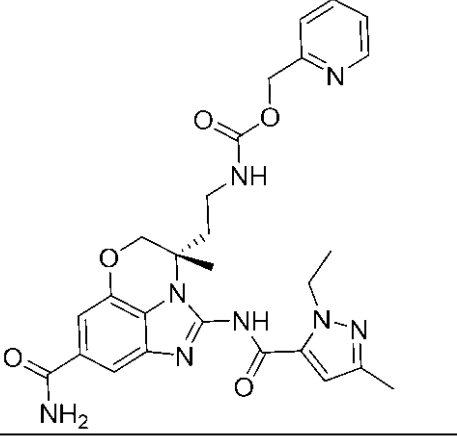
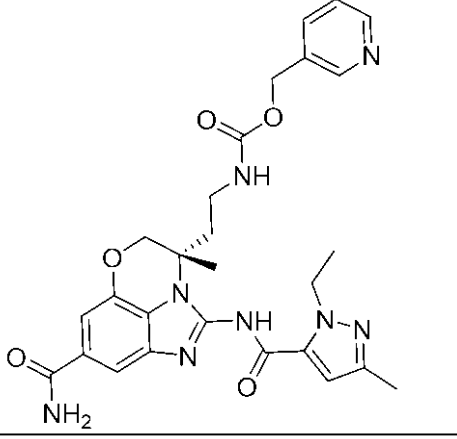
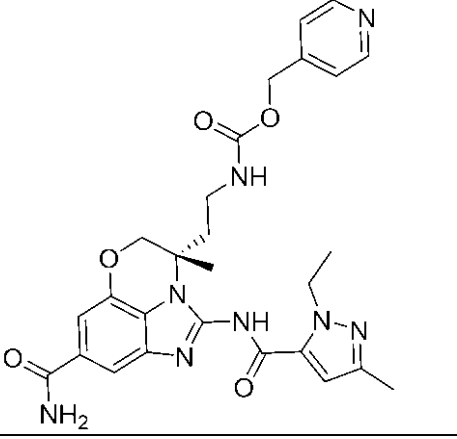
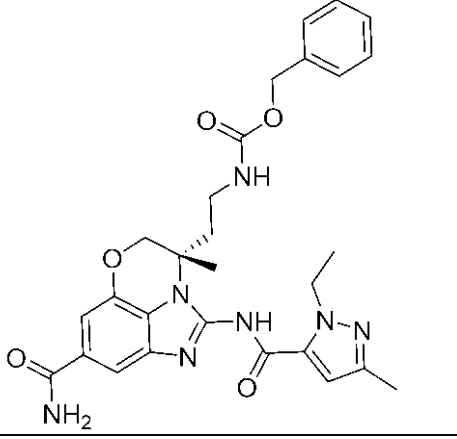
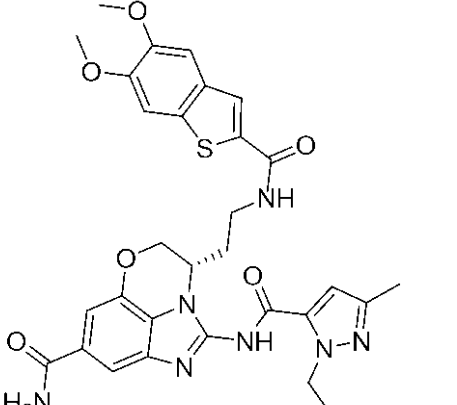
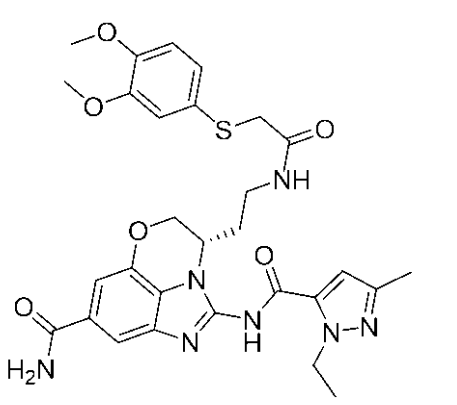
10

20

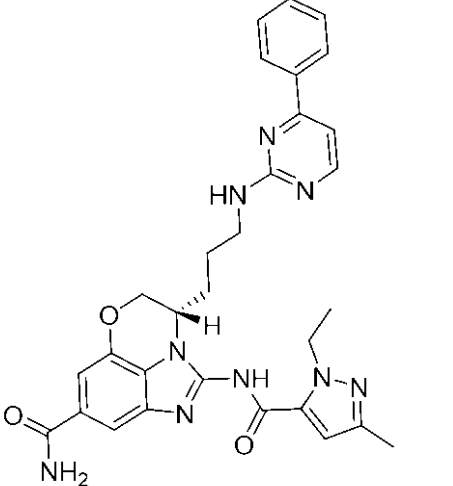
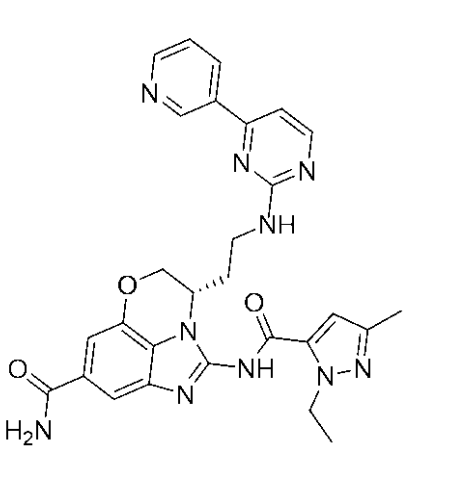
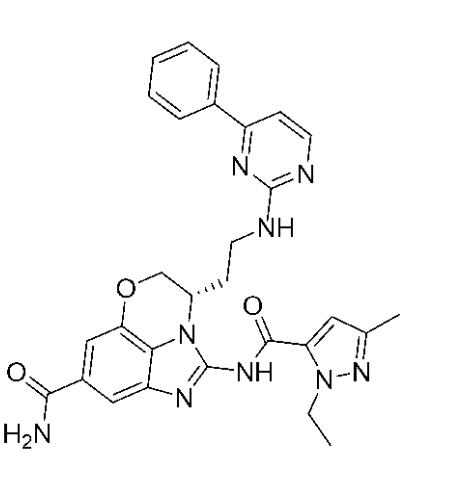
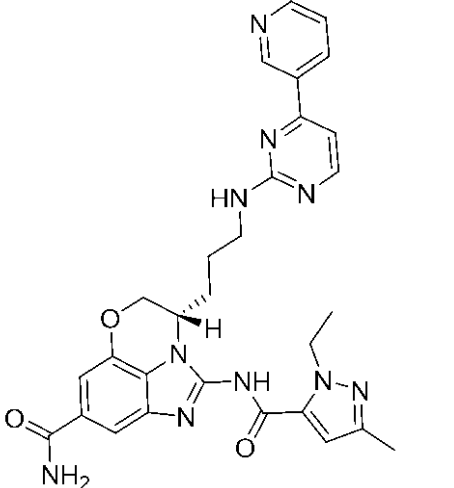
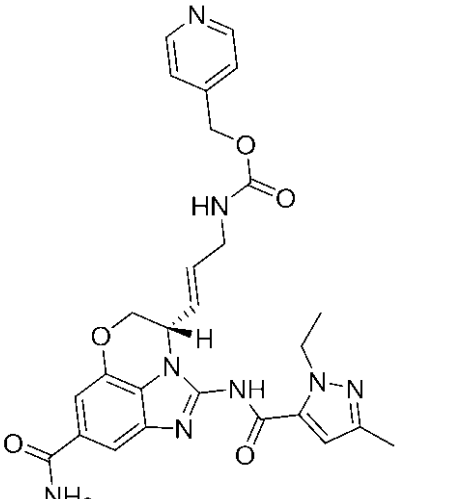
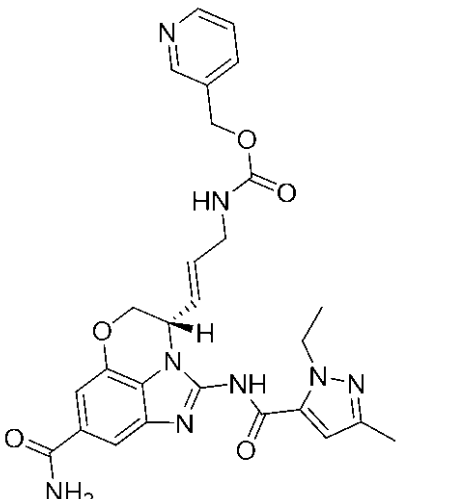
30

40

【表 1 - 8】

47		48		10
49		50		20
51		52		30
53		54		40

【表 1 - 9】

55		56		10
57		58		20
59		60		30
				40

【表 1 - 10】

61		62	
63		64	
65		66	

10

20

30

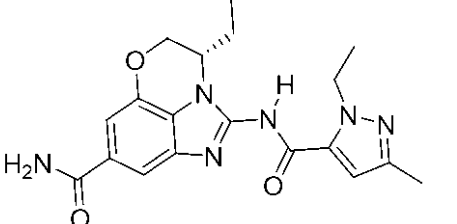
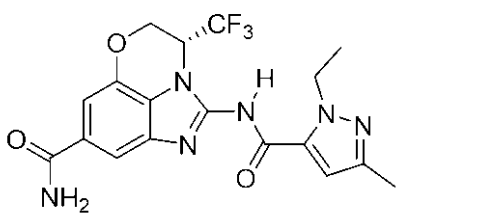
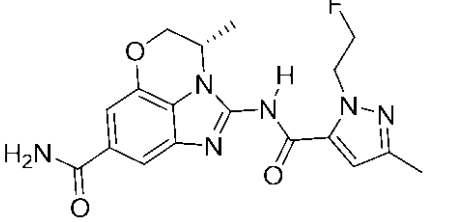
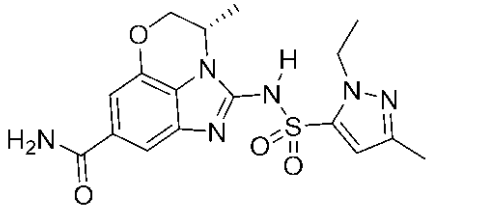
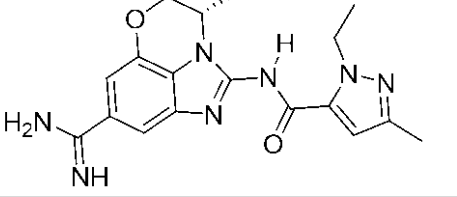
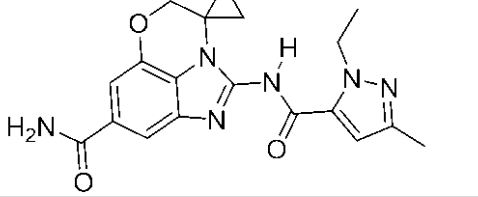
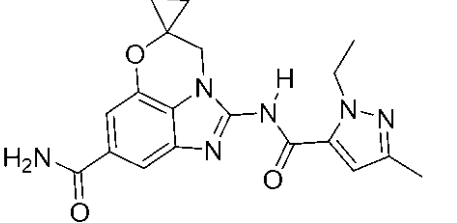
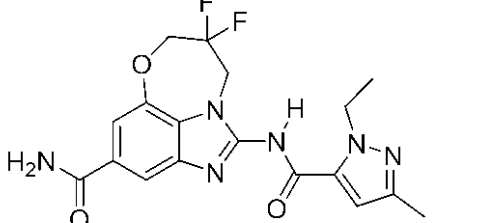
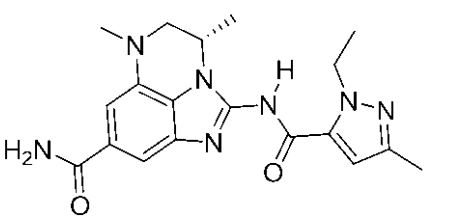
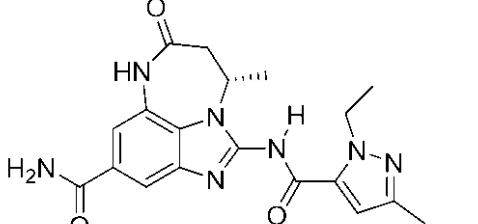
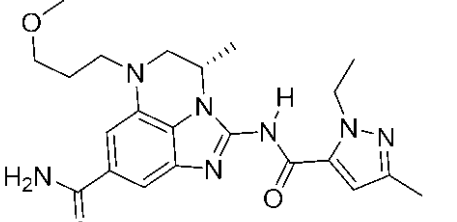
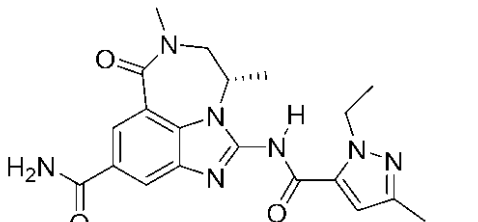
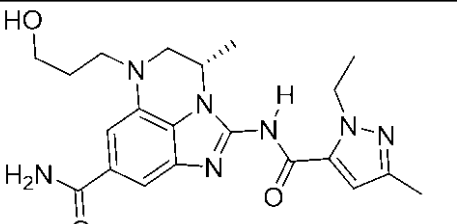
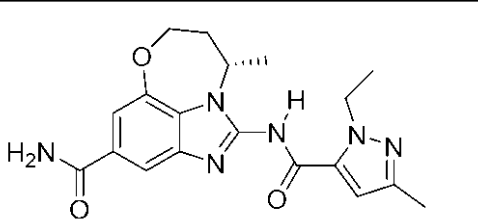
40



【表 1 - 1 2】

73		74		10
75		76		20
77		78		30
79		80		40

【表 1 - 13】

81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	

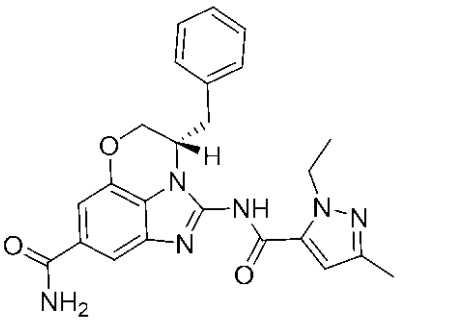
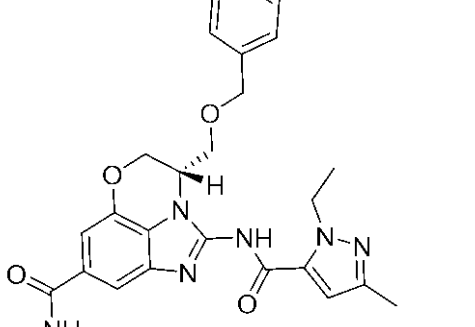
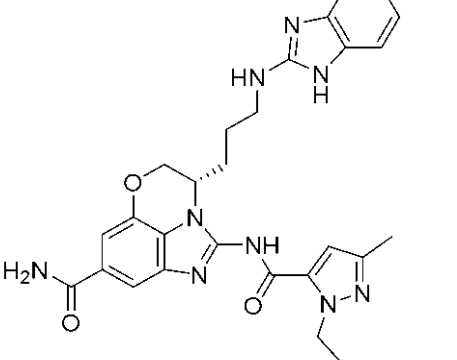
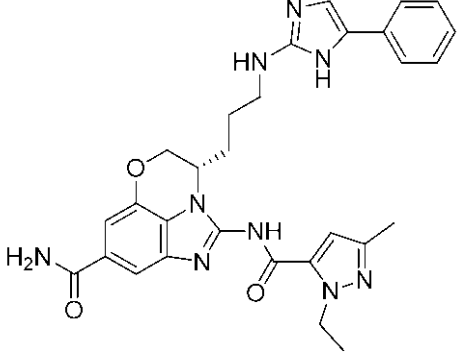
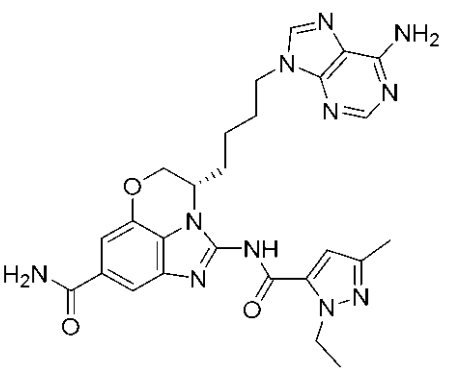
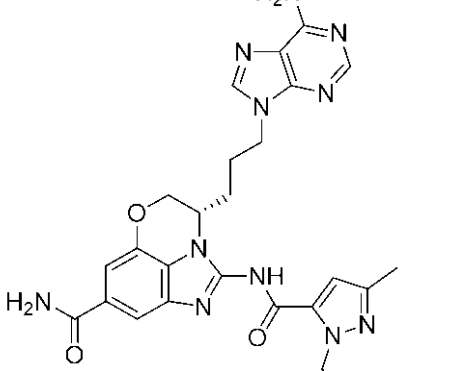
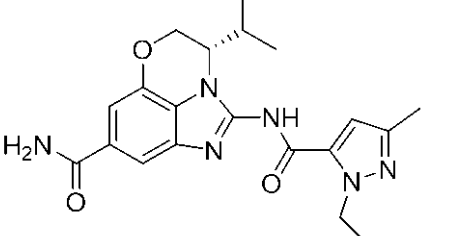
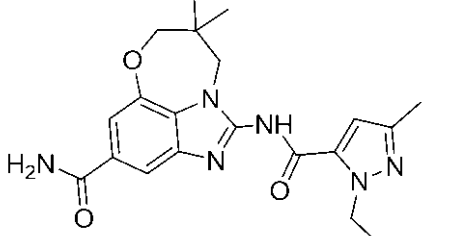
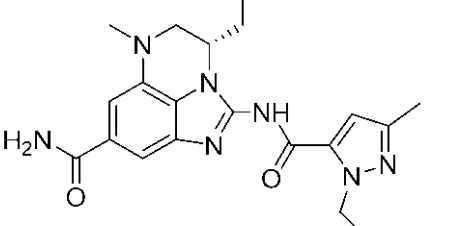
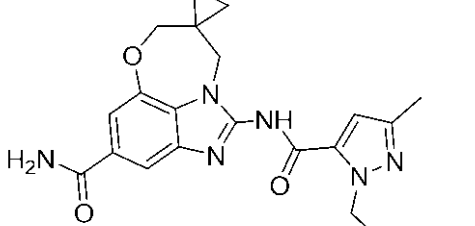
10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

95		96		10
97		98		20
99		100		30
101		102		40
103		104		40



【表 1 - 15】

105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	

10

20

30

40

【表 1 - 16】

117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

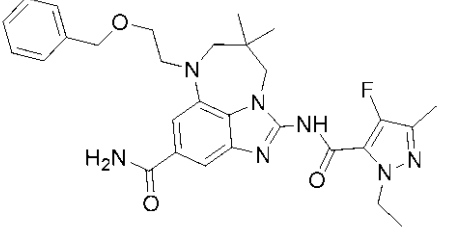
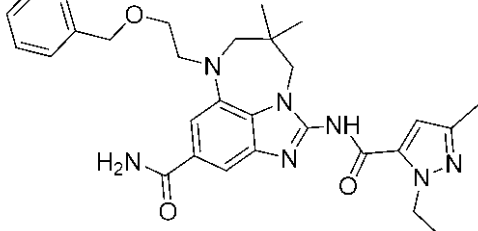
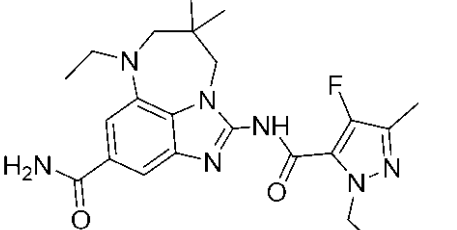
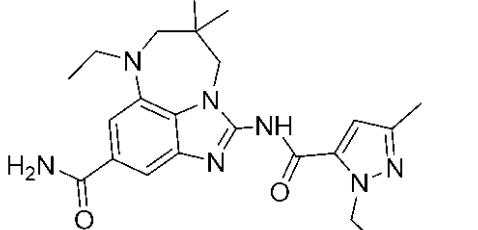
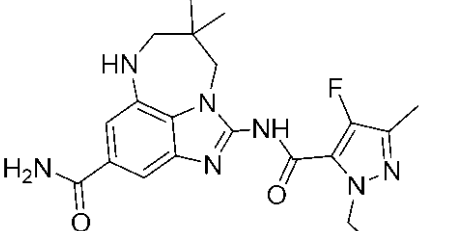
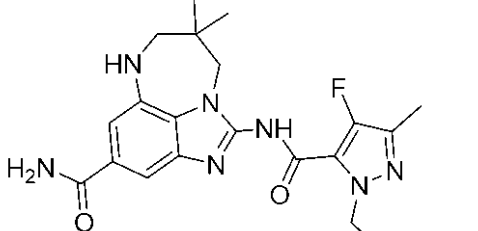
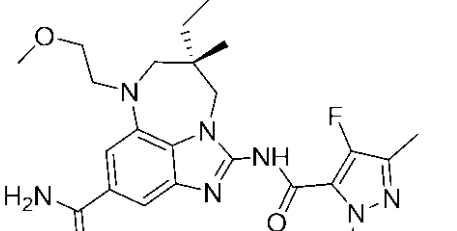
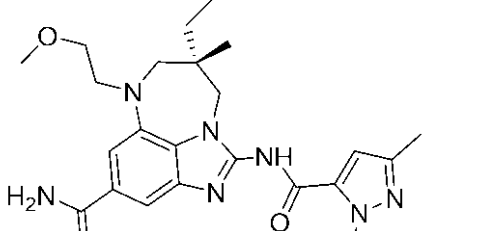
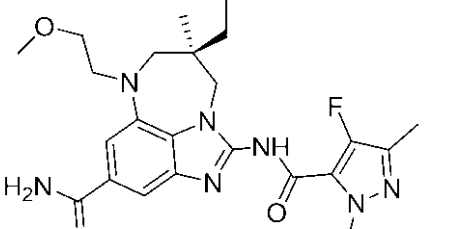
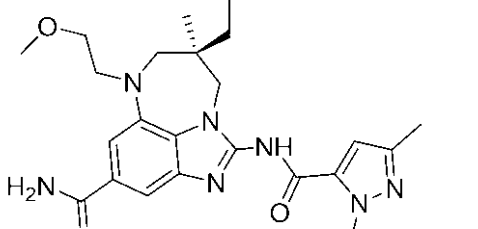
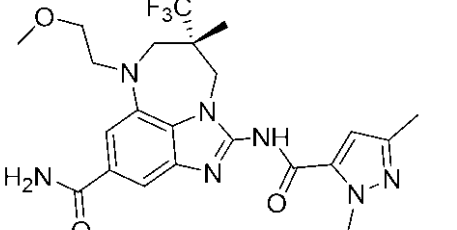
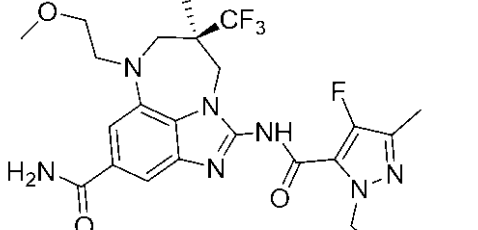
10

20

30

40

【表 1 - 17】

129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

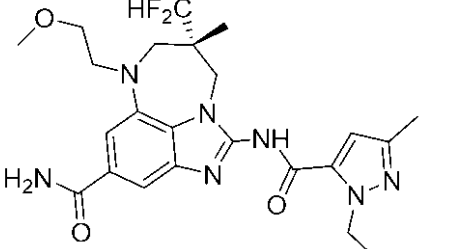
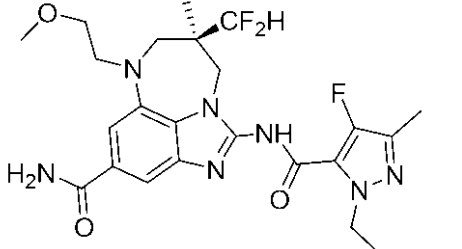
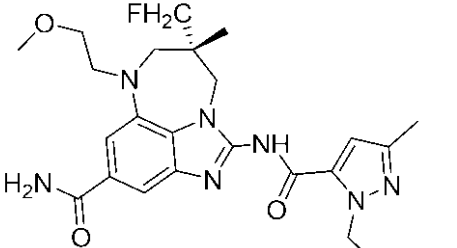
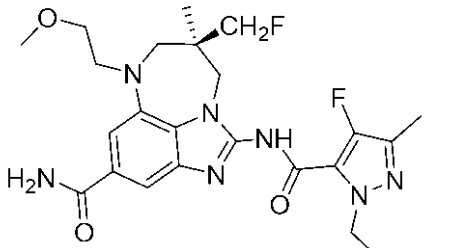
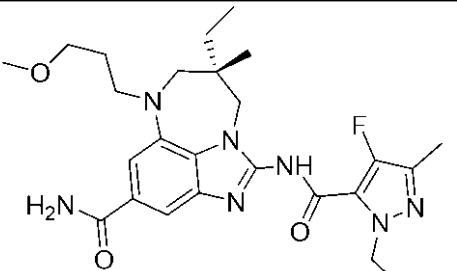
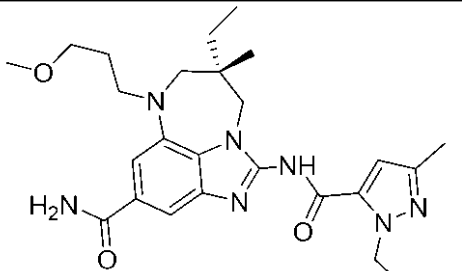
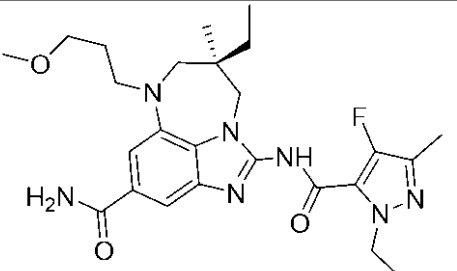
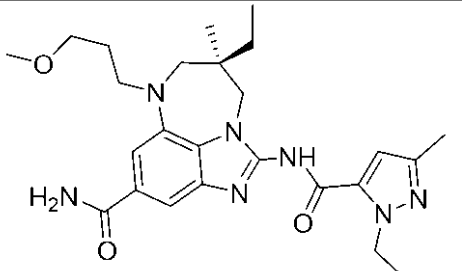
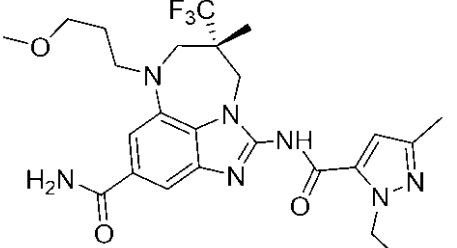
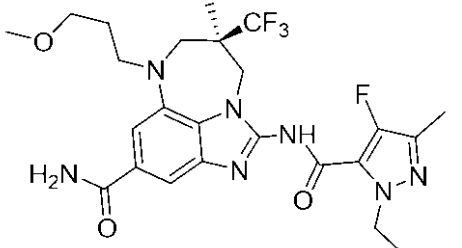
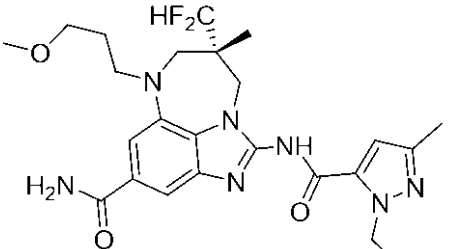
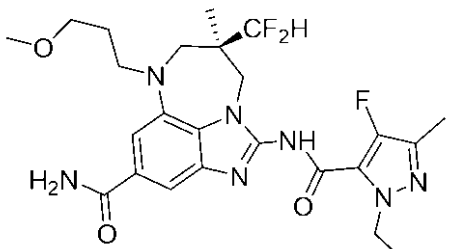
10

20

30

40

【表 1 - 18】

141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

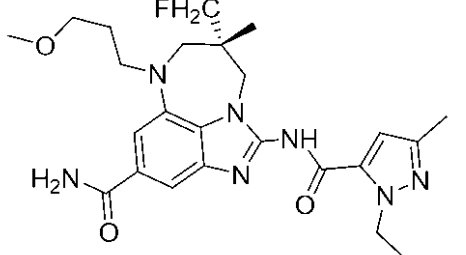
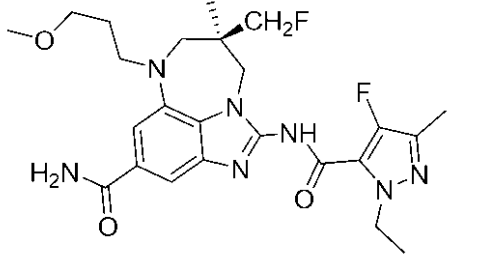
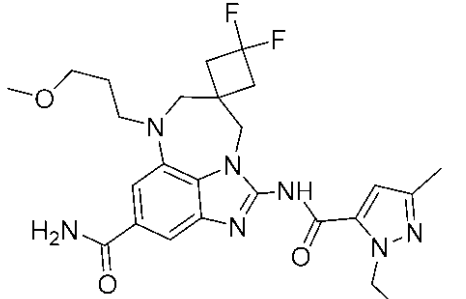
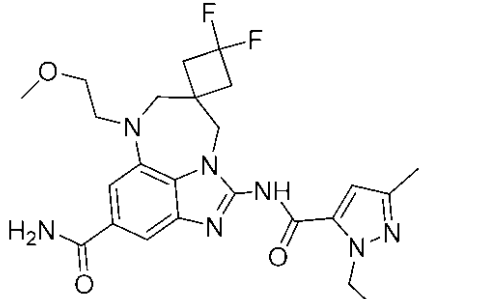
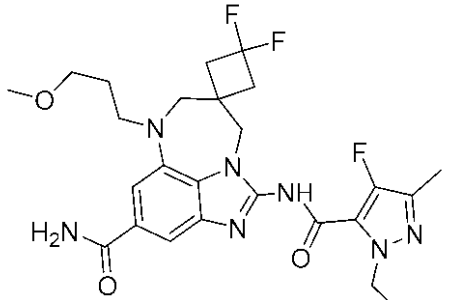
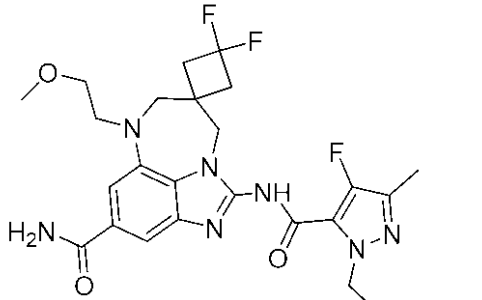
10

20

30

40

【表 1 - 19】

153		154	
155		156	
157		158	

10

20

から選ばれる構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 25】

請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

30

## 【請求項 26】

クロラムブシル、メルファラン、シクロホスファミド、イホスファミド、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾトシン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ダカルバジン、テモゾロミド、プロカルバジン、メトトレキサート、フルオロウラシル、シタラビン、ゲムシタビン、メルカプトプリン、フルダラビン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、パクリタキセル、ドセタキセル、トポテカン、イリノテカン、エトポシド、トラベクテジン、ダクチノマイシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、ダウノマイシン、ミトキサントロン、プレオマイシン、マイトマイシン C、イクサベピロン、タモキシフェン、フルタミド、ゴナドレリン類似体、メゲストロール、

プレドニゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、サリドマイド、インターフェロン、ロイコボリン、シロリムス、テムシロリムス、エベロリムス、アフアチニブ、アリスーチブ (alisertib)、アムバチニブ (amuvatinib)、アパチニブ、アキシチニブ、ボルテゾミブ、ボスチニブ、プリバニブ、カボザンチニブ、セディラニブ、クレノラニブ (crenolanib)、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、ダコミチニブ、ダヌセルチブ、ダサチニブ、ドピチニブ、エルロチニブ、フォレチニブ (foretinib)、ガネテスピブ (ganetespib)、ゲフィチニブ、イブルチニブ、イコチニブ、イマチニブ、イニパリブ (iniparib)、ラパチニブ、レンバチニブ (lenvatinib)、リニファニブ (linifanib)、リンシチニブ (linsitinib)、マシチニブ、モメロチニブ (mometinib)、モテサニ

40

50

ブ、ネラチニブ、ニロチニブ、ニラパリブ (niraparib)、オプロゾミブ (oprozomib)、オラパリブ (olaparib)、パゾパニブ、ピクチリシブ (pictilisib)、ポナチニブ、キザルチニブ (quizartinib)、レゴラフェニブ、リゴサチブ (rigosertib)、ルカパリブ (rucaparib)、ルキソリチニブ、サラカチニブ、サリデギブ (saridegib)、ソラフェニブ、スニチニブ、テラチニブ、チバンチニブ (tivantinib)、チボザニブ、トファシチニブ、トラメチニブ、バンデタニブ、ベリパリブ、ベムラフェニブ、ビスモデギブ、ボラセルチブ (volasertib)、アテムツズマブ、ベバシズマブ、ブレンツキシマブ、ベドチン、カツマキソマブ、セツキシマブ、デノスマブ、ゲムツズマブ、イピリムマブ、ニモツズマブ、オフアツムマブ、パニツズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、PI3K阻害薬、CSF1R阻害薬、A2A及び/又はA2B受容体拮抗薬、IDO阻害薬、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、LAG3抗体、TIM-3抗体、抗CTLA-4抗体又はそれらの任意の組み合わせから選ばれるのが好ましい他の治療薬及び/又は免疫チェックポイント阻害薬をさらに含む、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項27】

腫瘍、がん、ウイルス感染、臓器移植拒絶反応、神経変性疾患、注意障害又は自己免疫疾患を予防及び/又は治療する薬物の製造における請求項1~24のいずれか1項に記載の化合物、又は請求項25もしくは26に記載の医薬組成物の用途。

【請求項28】

前記腫瘍又はがんは皮膚がん、膀胱がん、卵巣がん、乳がん、胃がん、膵臓がん、前立腺がん、結腸がん、肺がん、骨がん、脳がん、神経細胞腫、直腸がん、結腸がん、家族性腺腫性ポリポーシス、遺伝性非ポリポーシス大腸がん、食道がん、口唇がん、喉頭がん、下咽頭がん、舌がん、唾液腺がん、胃がん、腺がん、甲状腺髄様がん、甲状腺乳頭がん、腎臓がん、腎実質がん、卵巣がん、子宮頸がん、子宮体がん、子宮内膜がん、絨毛がん、膵臓がん、前立腺がん、精巣がん、泌尿器系がん、黒色腫、脳腫瘍(例えば、膠芽腫、星状細胞腫、髄膜腫、髄芽腫、原始神経外胚葉性腫瘍)、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、成人T細胞白血病リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、肝細胞がん、胆嚢がん、気管支がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、多発性骨髄腫、基底細胞腫瘍、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、セミノーマ、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、ユーイング肉腫、形質細胞腫から選ばれる、請求項27に記載の用途。

【請求項29】

適用対象に請求項1~26のいずれか1項に記載の化合物、又は請求項25もしくは26に記載の医薬組成物を投与することを含む、腫瘍、がん、ウイルス感染、臓器移植拒絶反応、神経変性疾患、注意障害又は自己免疫疾患の予防及び/又は治療方法。

【請求項30】

請求項1~24のいずれか1項に記載の化合物、又は請求項25もしくは26に記載の医薬組成物又は薬物製剤にSTINGタンパク質を露出させることを含む、STINGタンパク質の活性化方法。

【請求項31】

適用対象に請求項1~24のいずれか1項に記載の化合物、又は請求項25もしくは26に記載の医薬組成物を投与することを含む、STINGタンパク質の活性化により予防及び/又は治療できる疾患の予防及び/又は治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、(1)2018年8月24日に中国專利局に提出された発明の名称が「高活性

STINGタンパク質アゴニスト」である中国特許出願第201810973172.5号、及び(2)2018年12月25日に中国專利局に提出された発明の名称が「高活性STINGタンパク質アゴニスト」である中国特許出願第201811592949.X号の優先権を主張し、前記2件の特許の全ての内容は引用により本明細書に組み込まれる。

#### 【0002】

(発明の分野)

本発明は複素環式化合物に関し、具体的には、高活性STINGタンパク質アゴニスト及びその用途に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0003】

免疫療法の陽性反応は一般に腫瘍細胞と腫瘍微小環境(TME)での免疫調節の相互作用に依存する。これらの相互作用によって、免疫応答を阻害又は増強する上で腫瘍微小環境が重要な役割を果たす。免疫療法とTMEの相互作用を理解することは、作用のメカニズムを分析するためのカギであるだけでなく、現行の免疫療法の効果を改善させるための新しい方法を提供する。サイトカインは免疫応答を調整する1種のタンパク質で、免疫エフェクター細胞を直接活性化又は腫瘍間質細胞を刺激することによって、リンパ球を動員するためにケモカイン及び接着分子を産生することができる。これらの機能は、腫瘍微小環境に応じてサイトカインを標的とすることが、1種の効果的な腫瘍免疫療法として有望であることを示している。

#### 【0004】

STING(インターフェロン遺伝子刺激タンパク質)は、現在腫瘍免疫療法分野における薬剤開発で最も注目度の高い新しい免疫療法標的として知られる。インターフェロン遺伝子刺激タンパク質は1種の膜貫通タンパク質であり、通常152-173領域で連結して二量体が形成され、自己抑制状態にある。一部のリガンドの刺激により分子配置が変化し活性化されると、細胞質中のTANK結合キナーゼ1を動員し、IRF3に対するTBK1のリン酸化を媒介することによって、インターフェロン-及び他の様々なサイトカインが生成される。IFNの産生がSTING活性化のマークである。腫瘍微小環境の自然免疫のシグナル伝達が腫瘍特異的T細胞の活性化及び腫瘍浸潤性リンパ球の浸潤で重要な一環である。中でもI型IFNは腫瘍特異的T細胞の活性化において重要な役割を果たす。このように、STINGはI型インターフェロン遺伝子の発現を誘導するだけでなく、自然免疫のシグナル経路において重要な役割を果たす。STINGアゴニストは樹状細胞等の免疫刺激細胞を活性化させ、腫瘍微小環境を変化させ腫瘍特異的T細胞の産生を誘導することができる。ネズミを用いる動物実験では、フラボノイド血管破壊剤のDMXAAがネズミ由来のSTINGタンパク質を活性化させることによって、IFN-及び他の天然サイトカインの産生を誘導し、様々な固形腫瘍の増殖を効果的に阻害している。しかし、この薬物は標準的な化学療法と組み合わせるヒト非小細胞臨床試験で明らかな効果が見られなかった。その後の実験で、ヒト由来のSTINGタンパク質とネズミ由来のSTINGタンパク質で類似性が81%が高く、前者の遺伝子が379個のアミノ酸をコードし、後者の遺伝子が378個のアミノ酸をコードする一方、DMXAAはヒト由来のSTINGタンパク質を活性化できないことが判明した。これまでに発見されたSTINGアゴニストの中で、ネズミ由来のSTINGタンパク質及びヒト由来のSTINGタンパク質の両方を直接活性化できるものは環状ジヌクレオチドだけである。B16悪性黒色腫、CT26直腸がん、4T1乳がんの組織塊にCDNを直接注射した後、明らかな抑制効果が現われ、腫瘍が消失するだけでなく、全身の持続的な抗原特異的T細胞免疫が誘導され、動物の他の部位で薬物注射を受けなかった腫瘍も、増殖が阻害された。MLRR-S2CDAは様々な固形腫瘍微小環境の変化を引き起こし、腫瘍関連のCD8+T細胞を活性化させ、持続的な効果をもたらす。近年、多くの研究報告からSTING経路は身体の内自然免疫系を効果的に活性化できることが証明され、サイトカインインターフェロンの産生を誘導できることが各方面から証明された有数のシグナル伝達経路の1つであり、

10

20

30

40

50

当該経路は自然免疫で特に重要である。リンパ球が腫瘍組織に十分に浸潤することが免疫療法を成功させるカギである。当該標的経路の活性化は腫瘍微小環境におけるエフェクターT細胞の浸潤及び応答をも促すため、当該標的は抗腫瘍療法、特に免疫療法研究で重要な標的とされる。多くのマウス接種モデルで様々な難治性、転移性の固形腫瘍に効果的であり、直接注射された場合に腫瘍が消失し、他の部位での腫瘍の増殖も明らかに抑制され、腫瘍の発生を防ぐこともできる。

【発明の概要】

【0005】

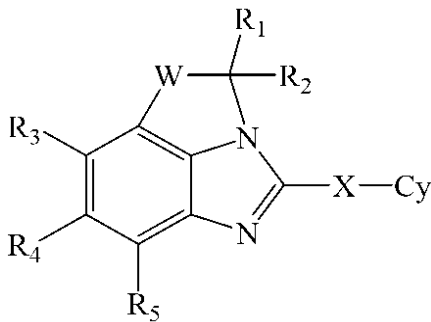
本発明は、STINGタンパク質アゴニストとしての活性を有する化合物を提供する。

【0006】

本発明の一態様では、式(I)の構造を有する化合物を提供し、

式(I)

【化1】



式(I)

式中、Wは $(CR^aR^{a'})_m$ を表し、任意の1つの $CR^aR^{a'}$ は所望により0、1又は2個のO、S又はNR<sup>b</sup>によって置換され、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>はそれぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、メルカプト基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、(ジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (4~7員のヘテロシクロアルキル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (6~12員のアリール)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (5~12員のヘテロアリール)から選ばれ、又はR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びそれに隣り合う原子が環化して3~6員環が形成され、当該環では所望により、O、N及びSから選ばれる0、1又は2個のヘテロ原子を有し、

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>はそれぞれ独立的に、水素、ハロゲン、シアノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (4~7員のヘテロシクロアルキル)、-OR<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c'</sup>、-OC(O)R<sup>c'</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CON(R<sup>c</sup>)(R<sup>c'</sup>)、-C(=NR<sup>c</sup>)N(R<sup>c'</sup>)(R<sup>c''</sup>)、-NHC(O)R<sup>c</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-NHS(O)R<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c'</sup>、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (4~6員のヘテロシクロアルキル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (6~12員のアリール)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)- (5~12員のヘテロアリール)から選ばれ、

又は、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が環化して5~8員環が形成され、当該環では所望により、O、S及びNから選ばれる0、1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、

又は、R<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>が環化して5~8員環が形成され、当該環では所望により、O、S及びNから選ばれる0、1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、

Xは-NR<sup>d</sup>C(O)-、-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>-、又は-NR<sup>d</sup>C(=NR<sup>d'</sup>)-を表し、

Cyは6~12員のアリール基、又は5~12員のヘテロアリール基を表し、



mは整数1、2又は3を表し、

$R^a$ 、 $R^{a'}$ はそれぞれ独立的に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ基、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (4 \sim 7$ 員のヘテロシクロアルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (6 \sim 12$ 員のアリール)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (5 \sim 12$ 員のヘテロアリール)、 $-NR^eR^{e'}$ 、 $-NR^eCOR^{e'}$ 、 $-NR^eSO_2R^{e'}$ 、 $-OR^e$ 、もしくは $-OCOR^e$ を表し、又は、 $R^a$ 、 $R^{a'}$ 及びそれに隣り合う原子が環化して3～6員環が形成され、当該環では所望により、O、N及びSから選ばれる0、1もしくは2個のヘテロ原子を有し、又は、任意の1つの $CR^aR^{a'}$ によって $-C=O$ が形成され、

10

$R^b$ はそれぞれ独立的に、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (4 \sim 7$ 員のヘテロシクロアルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (6 \sim 12$ 員のアリール)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (5 \sim 12$ 員のヘテロアリール)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (6 \sim 12$ 員のアリール)、 $-C(O)R^f$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $-SOR^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、又は $-C(O)NR^fR^{f'}$ を表し、

$R^c$ 、 $R^{c'}$ 、 $R^{c''}$ 、 $R^d$ 、 $R^{d'}$ 、 $R^e$ 、 $R^{e'}$ 、 $R^f$ 、 $R^{f'}$ はそれぞれ独立的に、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (4 \sim 7$ 員のヘテロシクロアルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (6 \sim 12$ 員のアリール)、もしくは $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (5 \sim 12$ 員のヘテロアリール)を表し、又は、前記置換基が同じN原子に接続された場合に、所望により、接続されたN原子と環化して3～8員の環が形成され、

20

前記アルキル基、アルキレン基、アリール基、ヘテロアリール基、環、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基において、所望により、それぞれ独立的に、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、スルホン酸基、 $-OR^g$ 、 $-SR^g$ 、 $-NR^gR^{g'}$ 、 $-NR^gCOR^{g'}$ 、 $-NR^gCOOR^{g'}$ 、 $-COR^g$ 、 $-CO_2R^g$ 、 $-SOR^g$ 、 $-SO_2R^g$ 、 $-OCONR^gR^{g'}$ 、 $-OCOR^g$ 、 $-CONR^gR^{g'}$ 、 $-NR^gSO_2R^{g'}$ 、 $-SO_2NR^gR^{g'}$ 、 $-OP(O)(OR^gR^{g'})_2$ から選ばれる0、1、2、3又は4個の置換基によって置換され、

30

又は、前記アリール基、ヘテロアリール基において、置換基の数量が2つである場合に、隣り合う2つの置換基は互いに環化して5～6員の飽和のもしくは不飽和の炭素環又は複素環が形成されてもよく、前記複素環はO、S及びNから選ばれる0、1、2、3又は4個のヘテロ原子を有する環であり、

ただし、 $R^g$ 、 $R^{g'}$ はそれぞれ独立的に水素であり、又は、所望により、ヒドロキシ基、ハロゲン、ニトロ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、ハロ( $C_1 - C_6$ アルキル)、アミノ基、スルホニル基、シアノ基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ基、 $C_1 - C_6$ アミノ基、(ジ $C_1 - C_6$ アルキル)アミノ基から選ばれる0、1、2、3又は4個の基によって置換される $C_1 - C_6$ アルキル基、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- O - (C_1 - C_6$ アルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- O - CO(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- C(O)O(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (6 \sim 12$ 員のアリール)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (5 \sim 12$ 員のヘテロアリール)、 $-(C_2 - C_6$ アルケニレン) $- (6 \sim 12$ 員のアリール)、 $-(C_2 - C_6$ アルケニレン) $- (5 \sim 12$ 員のヘテロアリール)、 $-O - (C_0 - C_6$ アルキレン) $- (6 \sim 12$ 員のアリール)、 $-O - (C_0 - C_6$ アルキレン) $- (5 \sim 12$ 員のヘテロアリール)、 $-O - (C_2 - C_6$ アルケニレン) $- (6 \sim 12$ 員のアリール)、 $-O - (C_2 - C_6$ アルケニレン) $- (5 \sim 12$ 員のヘテロアリール)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- O - (6 \sim 12$ 員のアリール)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- O - (5 \sim 12$ 員のヘテロアリール)、 $-(C_2 - C_6$ アルケニレン) $- O - (6 \sim 12$ 員のアリール)、もしくは $-(C$

40

50

2 - C<sub>6</sub>アルケニレン) - O - (5 ~ 12員のヘテロアリアル)であり、  
 ただし、前記6 ~ 12員のアリール基はフェニル基であることが好ましく、前記5 ~ 12員のヘテロアリアル基はピリジル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基であることが好ましく、又は、前記6 ~ 12員のアリール基もしくは5 ~ 12員のヘテロアリアル基において、置換基の数量が2つである場合に、隣り合う2つの置換基は互いに環化して5 ~ 6員の飽和のもしくは不飽和の炭素環又は複素環が形成されてもよい。

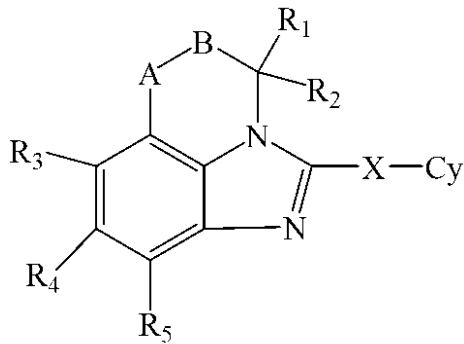
## 【0007】

本発明の一態様では、式(II)の構造を有する化合物を提供し、

式(II)

## 【化2】

10



式(II)

20

式中、A、Bはそれぞれ独立的にC R<sup>a</sup> R<sup>a'</sup>、N R<sup>b</sup>、O、又はSを表し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、X、Cy、R<sup>a</sup>、R<sup>a'</sup>、R<sup>b</sup>は式(I)と同じ定義である。

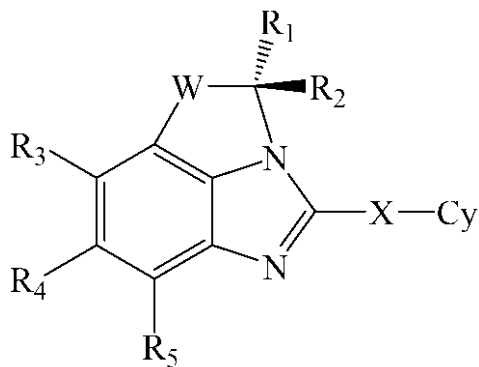
## 【0008】

本発明の一態様では、式(III)の構造を有する化合物を提供し、

式(III)

## 【化3】

30



式(III)

式中、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、W、X、Cyは式(I)と同じ定義であり、R<sub>2</sub>は水素又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を表し、且つR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は異なる置換基を表す。

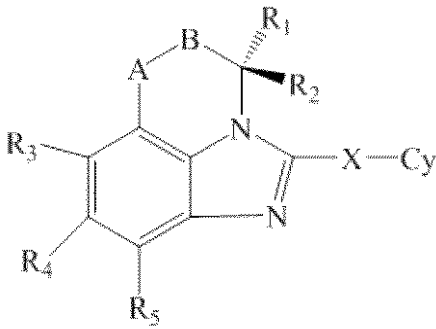
40

## 【0009】

本発明の一態様では、式(IV)の構造を有する化合物を提供し、

式(IV)

## 【化4】



式 (IV)

式中、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $X$ 、 $Cy$ 、 $A$ 、 $B$ は式 (I I) と同じ定義であり、 $R_2$ は水素又は $C_1 - C_6$ アルキル基を表し、且つ $R_1$ と $R_2$ は異なる置換基を表す。

## 【0010】

一実施形態では、本発明の式 (I I) 又は式 (I V) の化合物で、 $A$ は $O$ であることが好ましく、 $B$ は $CR^aR^a'$ であることが好ましい。

## 【0011】

一実施形態では、本発明の式 (I) から式 (I V) の化合物で、 $R_4$ は $-CONR^cR^c'$ であることが好ましく、且つ $R^c$ 、 $R^c'$ は独立的に水素又は $C_1 - C_6$ アルキル基であることが好ましい。

## 【0012】

一実施形態では、本発明の式 (I) から式 (I V) の化合物で、 $X$ は $-NR^dC(O)-$ であることが好ましく、且つ $R^d$ は水素又は $C_1 - C_6$ アルキル基であることが好ましい。

## 【0013】

一実施形態では、本発明の式 (I) から式 (I V) の化合物で、前記 $Cy$ はそれぞれ独立的に、フェニル基、ピリジル基、ピラゾリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、フリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基から選ばれ、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基であることが好ましく、イミダゾリル基であることが好ましく、且つ $Cy$ はそれぞれ独立的に、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル基、スルホン酸基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $-$ アミノ基、ニトロ基、( $C_1 - C_6$ アルキル)アミノ基、(ジ $C_1 - C_6$ アルキル)アミノ基から選ばれる0、1、2、3又は4個の置換基によって置換されてもよい。

## 【0014】

一実施形態では、本発明の式 (I) から式 (I V) の化合物で、 $R_1$ は $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (4 \sim 7$ 員のヘテロシクロアルキル)、又は $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (6 \sim 12$ 員のアリール)であることが好ましく、 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、又は $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (C_3 - C_6$ シクロアルキル)であることがより好ましく、 $C_1 - C_6$ アルキル基、又は $C_2 - C_6$ アルケニル基であることが最も好ましく、且つ所望により、 $-NR^gCOR^g'$ から選ばれる置換基によって置換され、且つ $R^g$ は水素又は $C_1 - C_6$ アルキル基であることが好ましく、 $R^g'$ はヒドロキシ基、ハロゲン、ニトロ基、 $C_1 - C_6$ アルキル基、ハロ( $C_1 - C_6$ アルキル)、アミノ基、スルホニル基、シアノ基、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ基、 $C_1 - C_6$ アミノ基、(ジ $C_1 - C_6$ アルキル)アミノ基から選ばれる0、1、2、3又は4個の置換基によって置換される $C_1 - C_6$ アルキル基、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- (C_3 - C_6$ シクロアルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- O - (C_1 - C_6$ アルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- O - CO(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-(C_0 - C_6$ アルキレン) $- C(O)O(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-(C$

10

20

30

40

50

$C_0 - C_6$  アルキレン) - (6 ~ 12 員のアリール)、 - ( $C_0 - C_6$  アルキレン) - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、 - ( $C_2 - C_6$  アルケニレン) - (6 ~ 12 員のアリール)、 - ( $C_2 - C_6$  アルケニレン) - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、 - O - ( $C_0 - C_6$  アルキレン) - (6 ~ 12 員のアリール)、 - O - ( $C_0 - C_6$  アルキレン) - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、 - O - ( $C_2 - C_6$  アルケニレン) - (6 ~ 12 員のアリール)、 - O - ( $C_2 - C_6$  アルケニレン) - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、 - ( $C_0 - C_6$  アルキレン) - O - (6 ~ 12 員のアリール)、 - ( $C_0 - C_6$  アルキレン) - O - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、 - ( $C_2 - C_6$  アルケニレン) - O - (6 ~ 12 員のアリール)、 又は - ( $C_2 - C_6$  アルケニレン) - O - (5 ~ 12 員のヘテロアリール) であることが好ましく、

ただし、前記 6 ~ 12 員のアリール基はフェニル基であることが好ましく、前記 5 ~ 12 員のヘテロアリール基はピリジル基、イミダゾリル基、又はピラゾリル基であることが好ましく、又は、前記 6 ~ 12 員のアリール基もしくは 5 ~ 12 員のヘテロアリール基において、置換基の数量が 2 つである場合に、隣り合う 2 つの置換基は互いに環化して 5 ~ 6 員の飽和のもしくは不飽和の炭素環又は複素環が形成されてもよい。

#### 【0015】

もう 1 つの実施形態では、本発明の式 (I) から式 (IV) の化合物で、 $R^1$  は - ( $C_1 - C_6$  アルキレン) -  $NR^gCOR^g$ 、 - ( $C_2 - C_6$  アルケニレン) -  $NR^gCOR^g$  の構造を有し、ただし、 $R^g$  は水素又は  $C_1 - C_6$  アルキル基であることが好ましく、 $R^g$  はヒドロキシ基、ハロゲン、ニトロ基、 $C_1 - C_6$  アルキル基、ハロ ( $C_1 - C_6$  アルキル)、アミノ基、スルホニル基、シアノ基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基、 $C_1 - C_6$  アルキルチオ基、 $C_1 - C_6$  アミノ基、(ジ  $C_1 - C_6$  アルキル) アミノ基から選ばれる 0、1、2、3 又は 4 個の置換基によって置換される - ( $C_0 - C_6$  アルキレン) - (6 ~ 12 員のアリール)、 - ( $C_0 - C_6$  アルキレン) - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、 - ( $C_2 - C_6$  アルケニレン) - (6 ~ 12 員のアリール)、 - ( $C_2 - C_6$  アルケニレン) - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、 - O - ( $C_0 - C_6$  アルキレン) - (6 ~ 12 員のアリール)、 - O - ( $C_0 - C_6$  アルキレン) - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、 - O - ( $C_2 - C_6$  アルケニレン) - (6 ~ 12 員のアリール)、 - O - ( $C_2 - C_6$  アルケニレン) - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、 - ( $C_0 - C_6$  アルキレン) - O - (6 ~ 12 員のアリール)、 - ( $C_0 - C_6$  アルキレン) - O - (5 ~ 12 員のヘテロアリール)、 - ( $C_2 - C_6$  アルケニレン) - O - (6 ~ 12 員のアリール)、 又は - ( $C_2 - C_6$  アルケニレン) - O - (5 ~ 12 員のヘテロアリール) であることが好ましく、ただし、前記 6 ~ 12 員のアリール基はフェニル基であることが好ましく、前記 5 ~ 12 員のヘテロアリール基はピリジル基であることが好ましく、又は、前記 6 ~ 12 員のアリール基もしくは 5 ~ 12 員のヘテロアリール基において、置換基の数量が 2 つである場合に、隣り合う 2 つの置換基は互いに環化して 5 ~ 6 員の飽和のもしくは不飽和の炭素環又は複素環が形成されてもよく、 - O - ( $C_1 - C_6$  アルキレン) - フェニル基、 - O - ( $C_1 - C_6$  アルキレン) - ピリジル基、 - ( $C_1 - C_6$  アルキレン) - O - フェニル基、 - ( $C_1 - C_6$  アルキレン) - O - ピリジル基、 - ( $C_1 - C_6$  アルキレン) - フェニル基、 - ( $C_1 - C_6$  アルキレン) - ピリジル基、 - ( $C_2 - C_6$  アルケニレン) - フェニル基、 又は - ( $C_2 - C_6$  アルケニレン) - ピリジル基であることがより好ましく、前記フェニル基、ピリジル基は独立的にヒドロキシ基、ハロゲン、アミノ基、スルホニル基、シアノ基、ニトロ基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基、 $C_1 - C_6$  ハロアルキル基から選ばれる 0、1、2、3 又は 4 個の置換基によって置換されてもよい。

#### 【0016】

もう 1 つの実施形態では、本発明の式 (I) から式 (IV) の化合物で、 $R^2$  は水素、又は  $C_1 - C_6$  アルキル基であることが好ましい。

#### 【0017】

もう 1 つの実施形態では、本発明の式 (I) から式 (IV) の化合物で、 $R^3$ 、 $R^5$  はそれぞれ独立的に水素、ハロゲン、又は  $C_1 - C_6$  アルキル基であることが好ましい。

10

20

30

40

50



GはO又はNR<sup>c</sup>を表し、

R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup>、R<sup>c''</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>e'</sup>、R<sup>f</sup>、R<sup>f'</sup>はそれぞれ独立的に、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-(4~7員のヘテロシクロアルキル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-(6~12員のアリール)、もしくは-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-(5~12員のヘテロアリール)を表し、又は、前記置換基が同じN原子に接続された場合に、接続されたN原子と環化して3~8員の環が形成されてもよく、

前記アルキル基、アルキレン基、アリール基、ヘテロアリール基、環、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基において、所望により、それぞれ独立的に、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル基、スルホン酸基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、-OR<sup>g</sup>、-SR<sup>g</sup>、-N(R<sup>g</sup>)(R<sup>g'</sup>)、-NR<sup>g</sup>COR<sup>g'</sup>、-NR<sup>g</sup>COOR<sup>g'</sup>、-COR<sup>g</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>、-SOR<sup>g</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>、-OCONR<sup>g</sup>R<sup>g'</sup>、-OCOR<sup>g</sup>、-CONR<sup>g</sup>R<sup>g'</sup>、-NR<sup>g</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>g'</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>g'</sup>、-OP(O)(OR<sup>g</sup>R<sup>g'</sup>)<sub>2</sub>から選ばれる0、1、2、3又は4個の置換基によって置換され、

又は、前記アリール基、ヘテロアリール基において、置換基の数量が2つである場合に、隣り合う2つの置換基は互いに環化して5~6員の飽和のもしくは不飽和の炭素環又は複素環が形成されてもよく、前記複素環はO、S及びNから選ばれる0、1、2、3又は4個のヘテロ原子を有する環であり、

ただし、R<sup>g</sup>、R<sup>g'</sup>はそれぞれ独立的に水素であり、又は、所望により、ヒドロキシ基、ハロゲン、ニトロ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ハロ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アミノ基、スルホニル基、シアノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノ基、(ジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基から選ばれる0、1、2、3又は4個の基によって置換されるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、ハロ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-OH、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-O-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-(6~12員のアリール)、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレン-(6~12員のアリール)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-O-(6~12員のアリール)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-(6~12員のアリール)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-(5~12員のヘテロアリール)、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレン-(5~12員のヘテロアリール)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-O-(5~12員のヘテロアリール)、もしくは-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-(5~12員のヘテロアリール)であり、又は、前記6~12員のアリール基もしくは5~12員のヘテロアリール基において、置換基の数量が2つである場合に、隣り合う2つの置換基は互いに環化して5~6員の飽和のもしくは不飽和の炭素環又は複素環が形成されてもよく、

Yは所望により、ヒドロキシ基、ハロゲン、ニトロ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ハロ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アミノ基、スルホニル基、シアノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノ基、(ジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基から選ばれる0、1、2、3又は4個の基によって置換される-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-(4~7員のヘテロシクロアルキル)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-(6~12員のアリール)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)、-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)-(5~12員のヘテロアリール)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)、又は-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレン-を表し、

Zは所望により、ヒドロキシ基、ハロゲン、ニトロ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ハロ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、アミノ基、スルホニル基、シアノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アミノ基、(ジC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基か

10

20

30

40

50



本発明の式(V)又は式(VI)の化合物で、Wは $-CR^aR^{a'}$ -O、 $-O-CR^aR^{a'}$ -、 $-C(O)-NR^b$ -、又は $-NR^b-C(O)-$ であることが好ましく、 $R^a$ 、 $R^{a'}$ 、 $R^b$ はそれぞれ独立的に、水素、 $C_1$ - $C_6$ アルキル基、又は $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル基を表す。

【0023】

本発明の式(V)又は式(VI)の化合物で、Zは $-O-(C_0-C_6$ アルキレン) $-$ (6~12員のアリール)、 $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-$ (6~12員のアリール)、 $-(C_2-C_6$ アルケニレン) $-$ (6~12員のアリール)、 $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-$ (5~12員のヘテロアリール)、 $-(C_2-C_6$ アルケニレン) $-$ (5~12員のヘテロアリール)、 $-O-(C_2-C_6$ アルケニレン) $-$ (6~12員のアリール)、 $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-O-$ (6~12員のアリール)、 $-O-(C_0-C_6$ アルキレン) $-$ (5~12員のヘテロアリール)、 $-O-(C_2-C_6$ アルケニレン) $-$ (5~12員のヘテロアリール)、又は $-(C_0-C_6$ アルキレン) $-O-$ (5~12員のヘテロアリール)であることが好ましく、且つ所望により前記6~12員のアリール基(好ましくはフェニル基)又は5~12員のヘテロアリール基(好ましくはピリジル基)はそれぞれ独立的に、ハロゲン、ヒドロキシ基、ニトロ基、 $C_1$ - $C_6$ アルキル基、ハロ( $C_1$ - $C_6$ アルキル)、アミノ基、スルホニル基、シアノ基、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシ基、 $C_1$ - $C_6$ アルキルチオ基、 $C_1$ - $C_6$ アミノ基、(ジ $C_1$ - $C_6$ アルキル)アミノ基から選ばれる0、1、2、3又は4個の置換基によって置換される。

10

【0024】

本発明の式(V)又は式(VI)の化合物で、 $R^2$ は水素、又は $C_1$ - $C_6$ アルキル基であることが好ましい。

20

【0025】

本発明の式(V)又は式(VI)の化合物で、 $R^3$ 、 $R^5$ はそれぞれ独立的に、ハロゲン、水素、又は $C_1$ - $C_6$ アルキル基であることが好ましい。

【0026】

本発明の式(V)又は式(VI)の化合物で、 $R^c$ 、 $R^{c'}$ は水素、又は $C_1$ - $C_6$ アルキル基であることが好ましい。

【0027】

本発明の式(V)又は式(VI)の化合物で、 $R^d$ は水素、又は $C_1$ - $C_6$ アルキル基であることが好ましい。

30

【0028】

本発明の式(V)又は式(VI)の化合物で、 $C_y$ はピラゾリル基であることが好ましく、且つ所望により、0、1、2又は3個の $C_1$ - $C_6$ アルキル基によって置換されてもよい。

【0029】

具体的には、本発明は次の構造を有する化合物を提供する。

【0030】



【表 1 - 1】

番号	化合物構造	番号	化合物構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

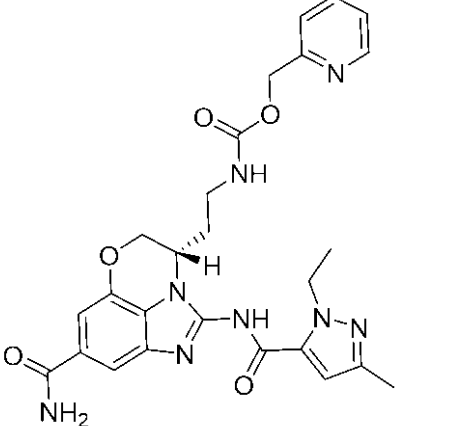
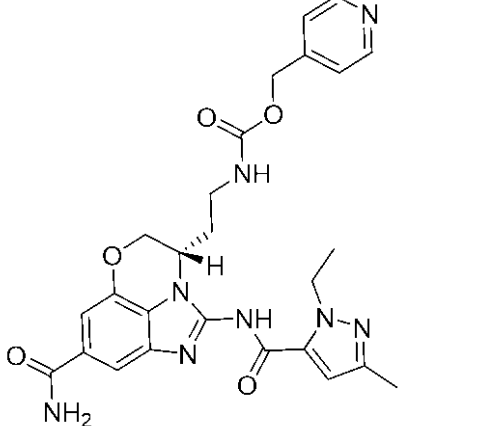
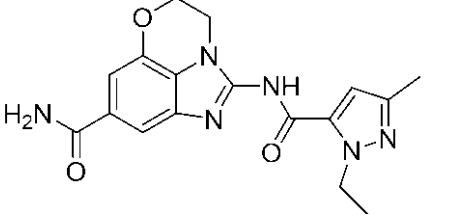
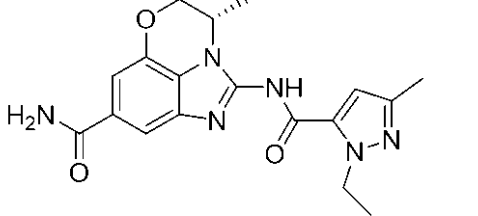
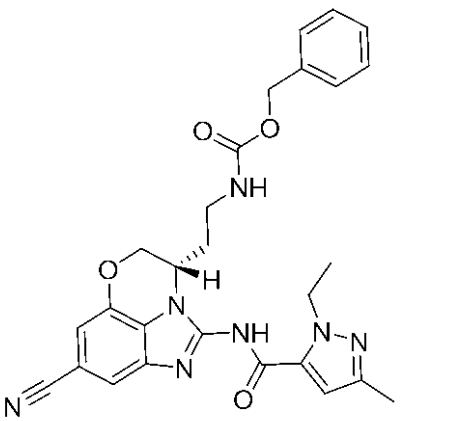
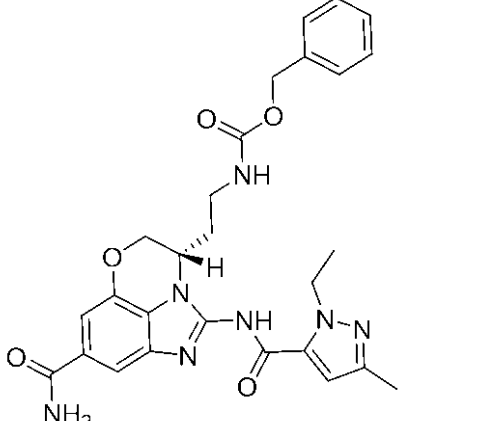
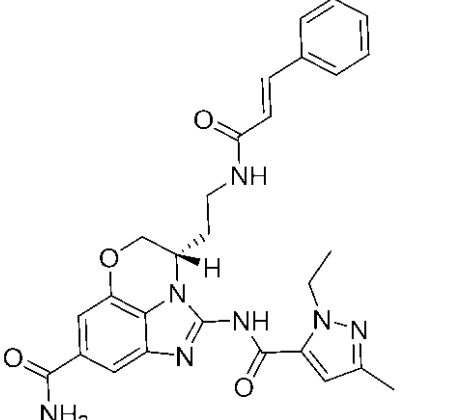
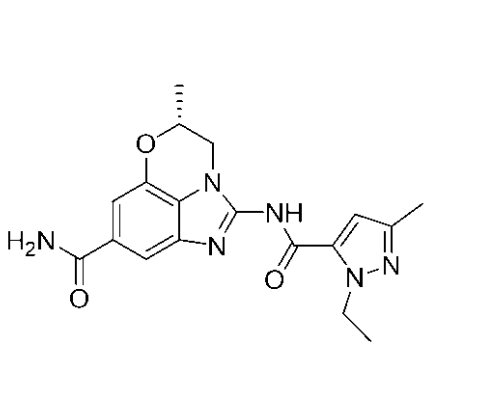
10

20

30

40

【表 1 - 2】

9		10		10
11		12		20
13		14		30
15		16		40

【表 1 - 3】

17		18	
19		20	
21		22	

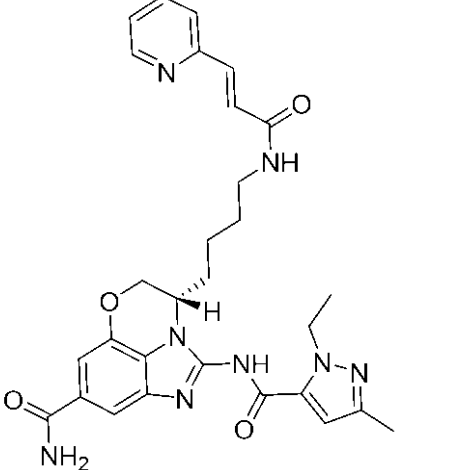
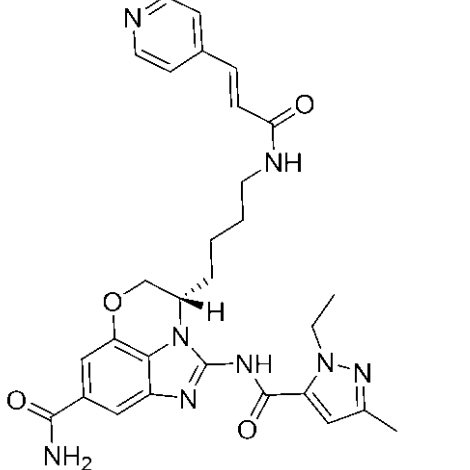
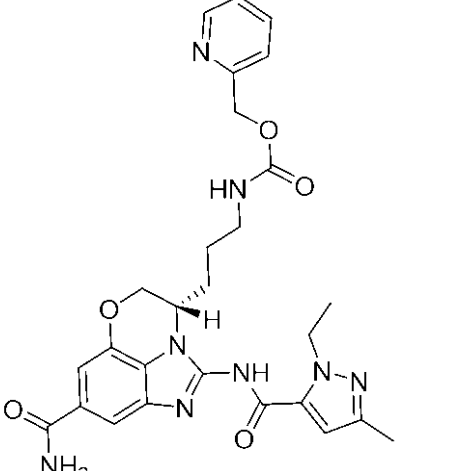
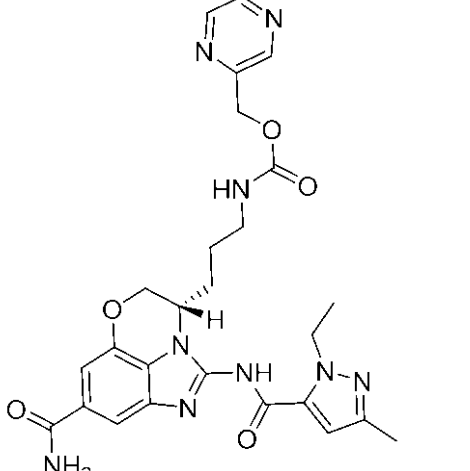
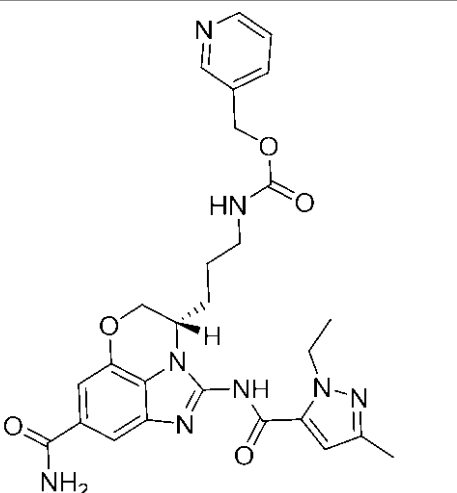
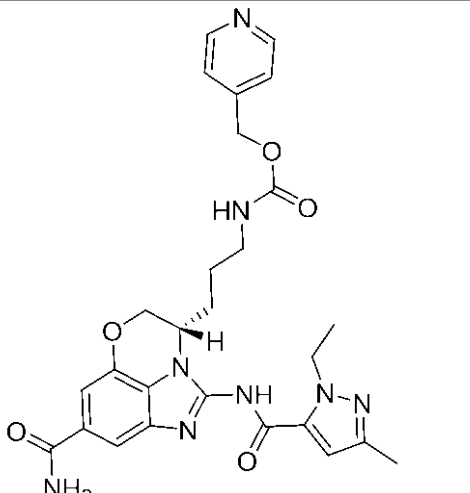
10

20

30

40

【表 1 - 4】

23		24	
25		26	
27		28	

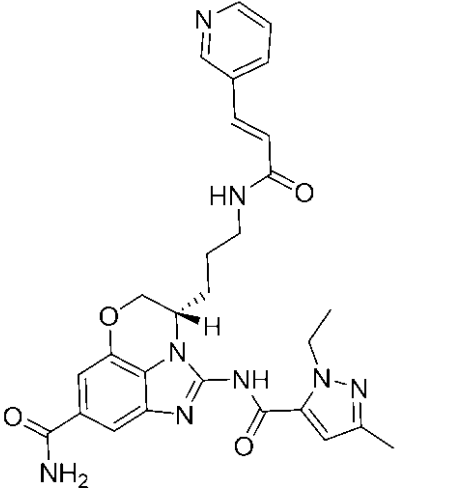
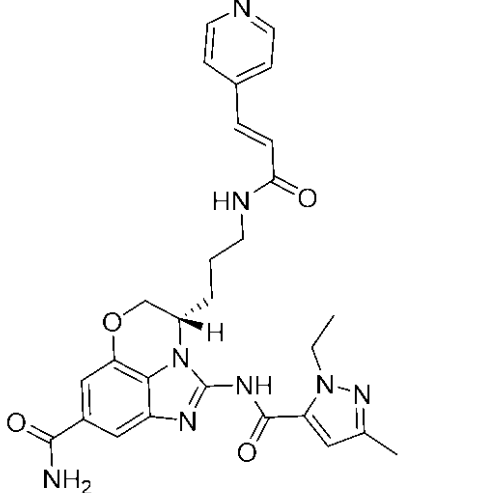
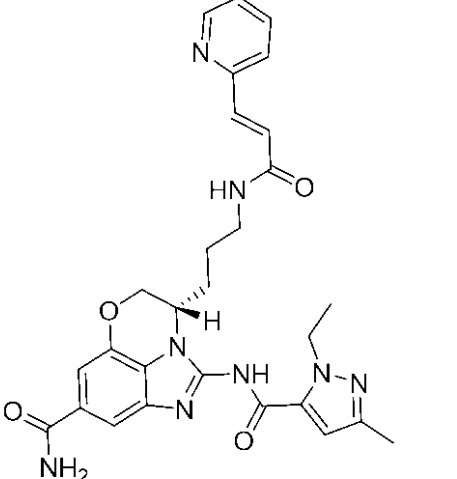
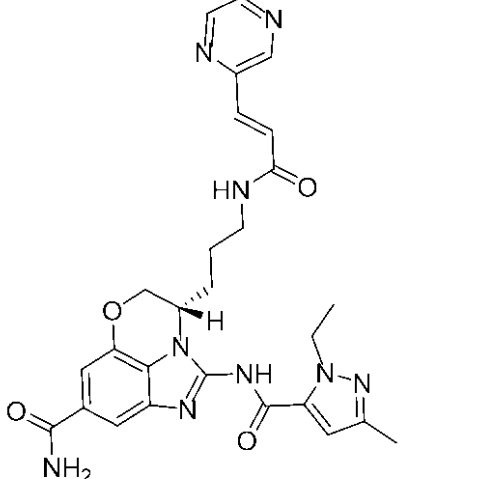
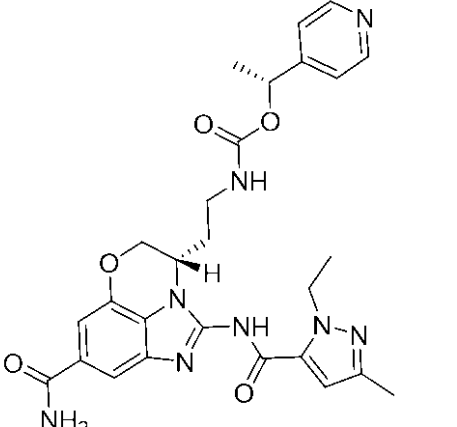
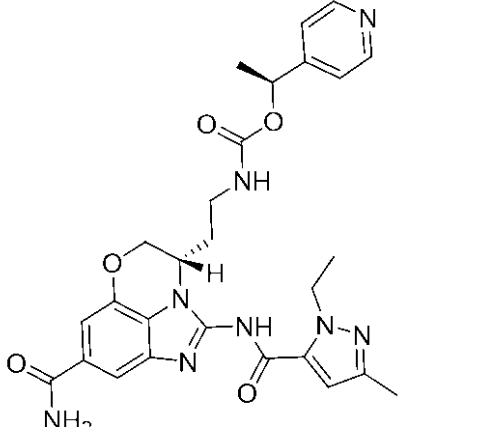
10

20

30

40

【表 1 - 5】

29		30	
31		32	
33		34	

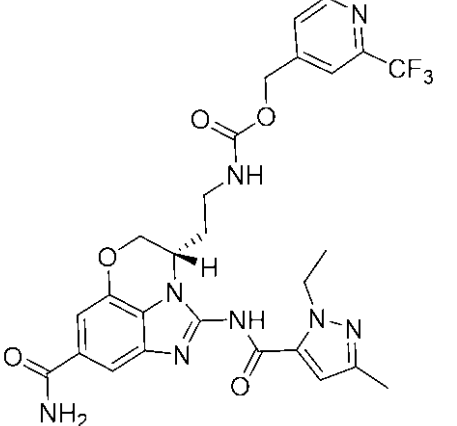
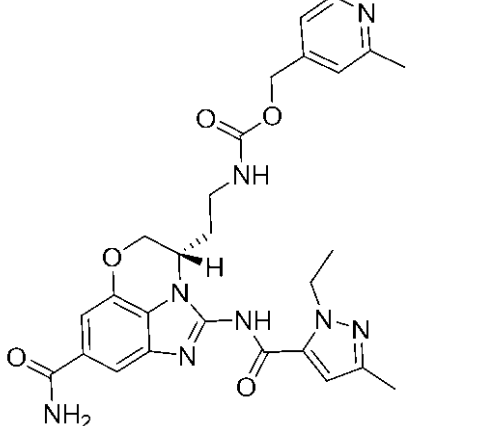
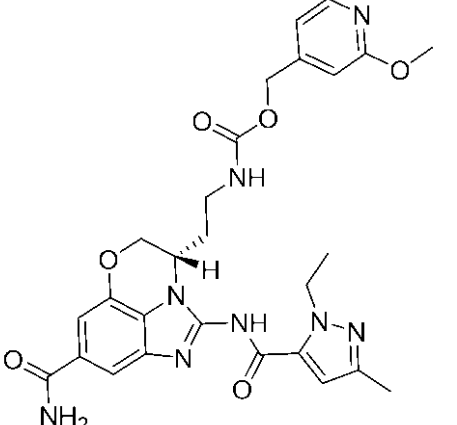
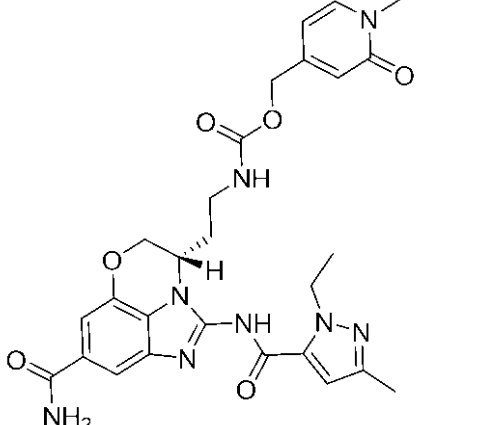
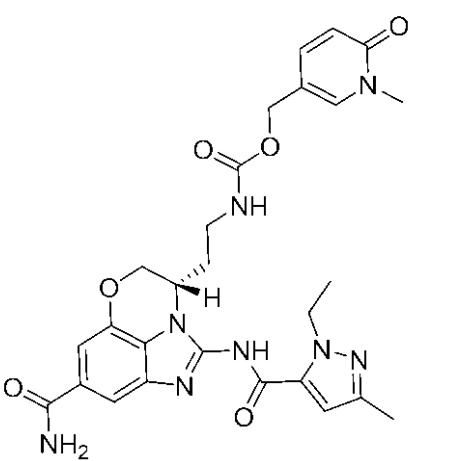
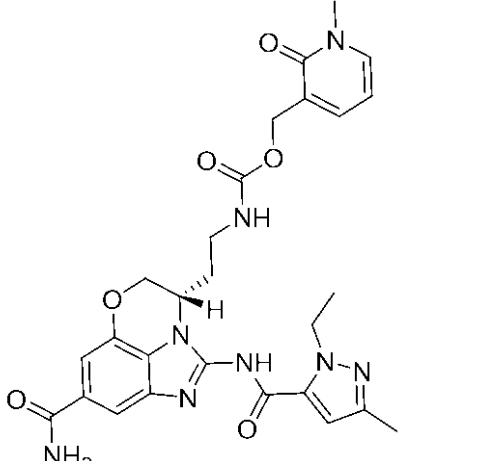
10

20

30

40

【表 1 - 6】

35		36	
37		38	
39		40	

10

20

30

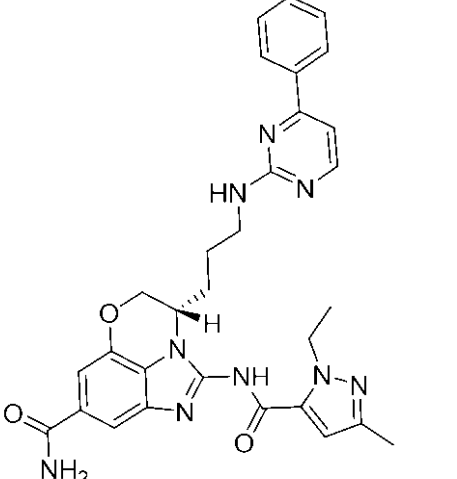
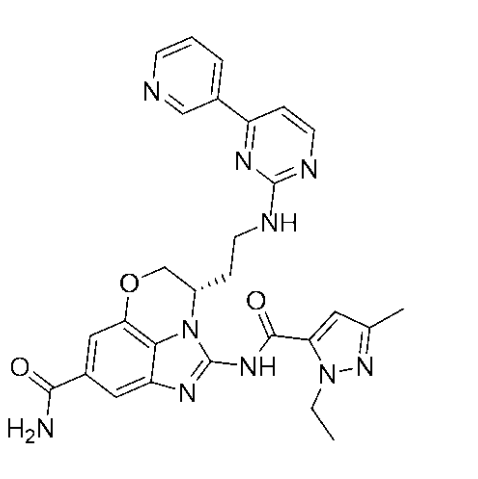
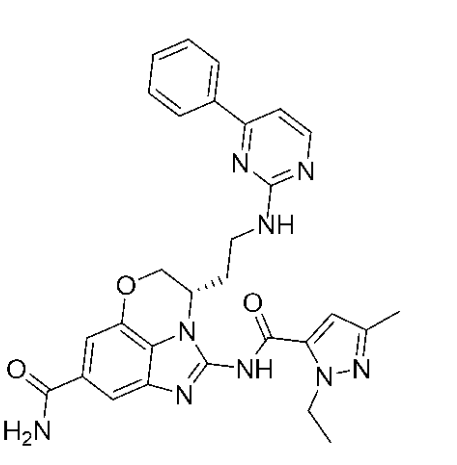
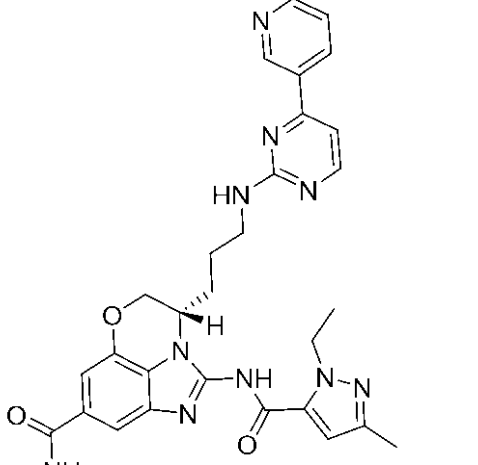
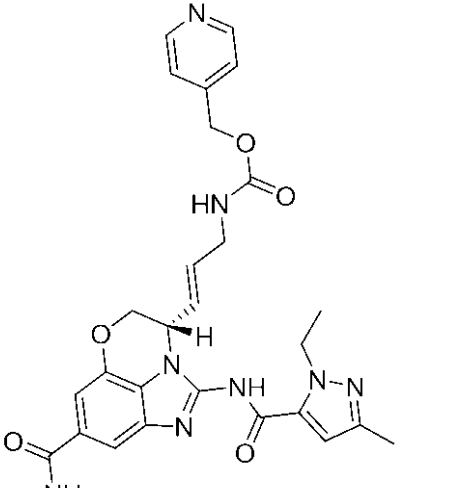
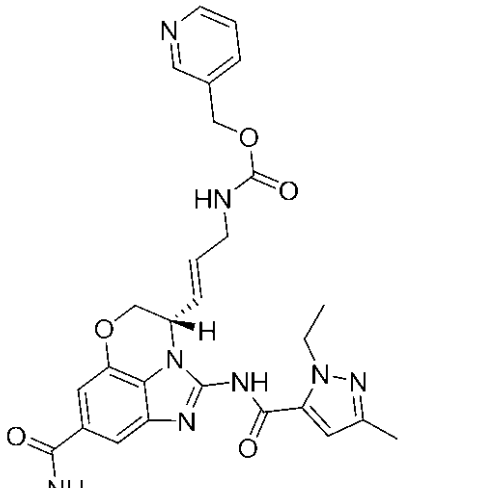


【表 1 - 8】

47		48		10
49		50		20
51		52		30
53		54		40



【表 1 - 9】

55		56		10
57		58		20
59		60		30
				40

【表 1 - 10】

61		62	
63		64	
65		66	

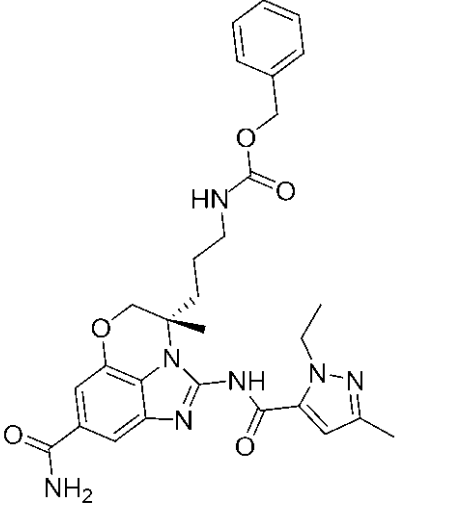
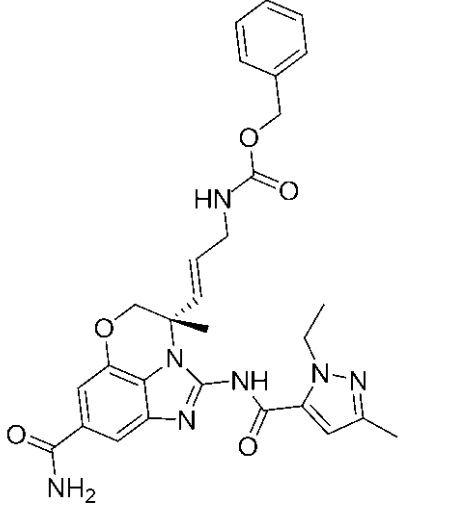
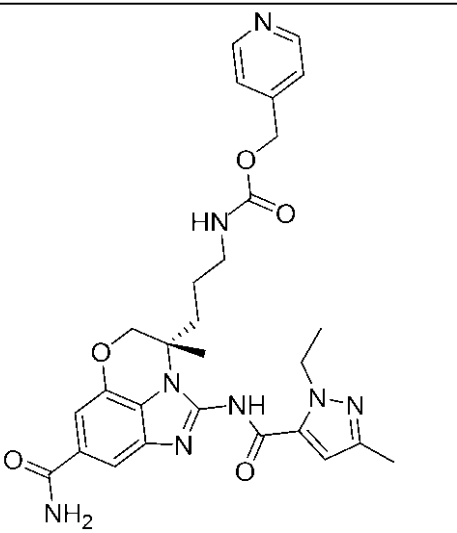
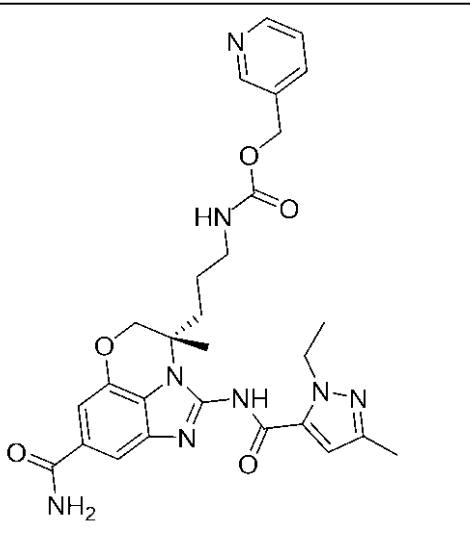
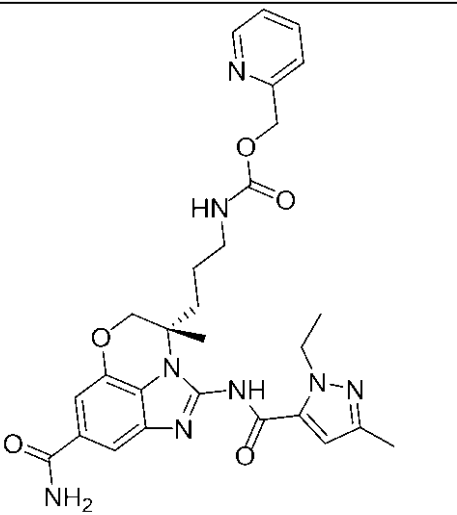
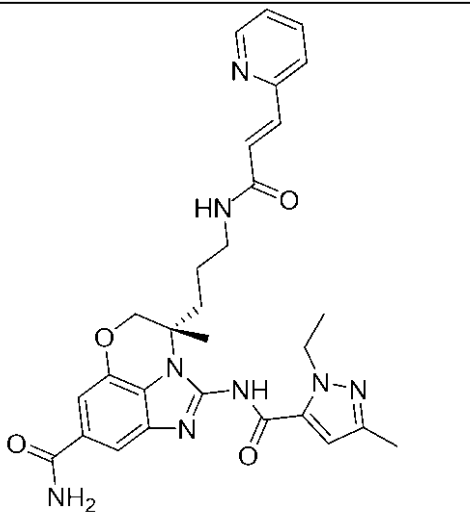
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

67		68	
69		70	
71		72	

10

20

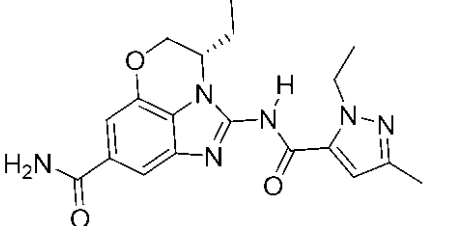
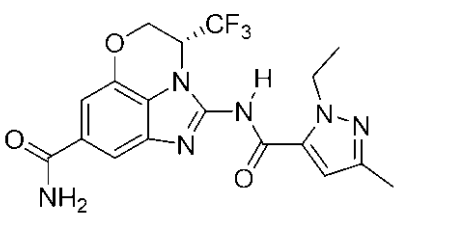
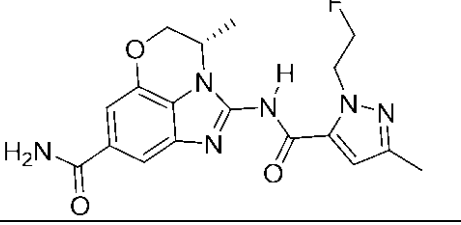
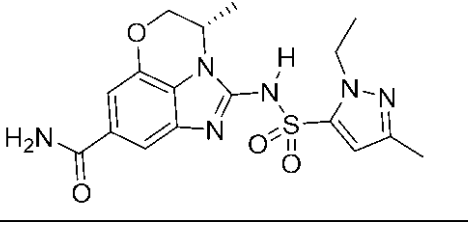
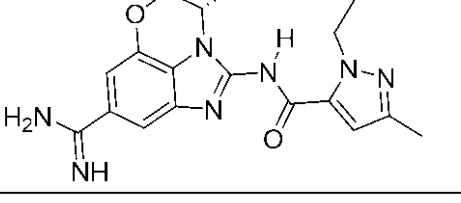
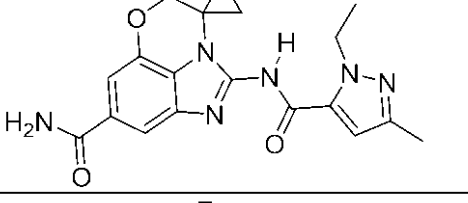
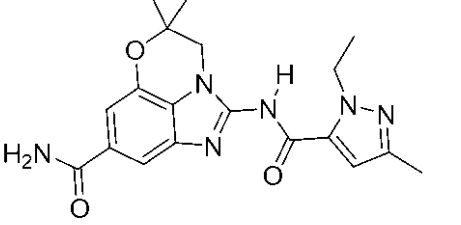
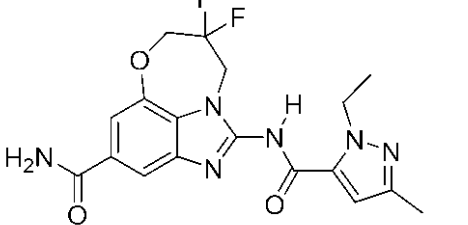
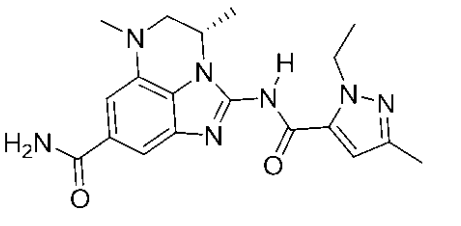
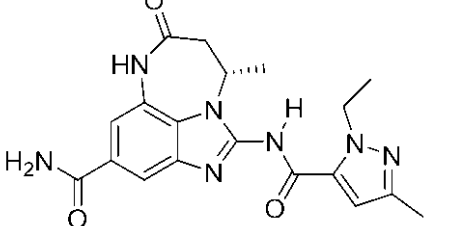
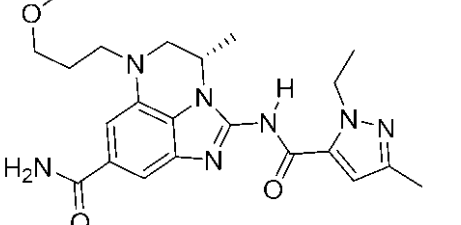
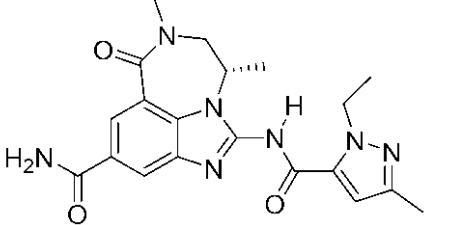
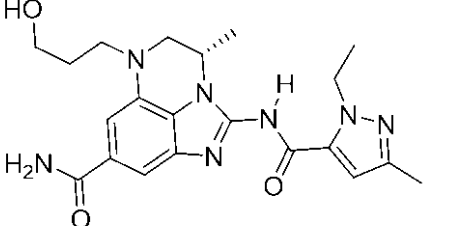
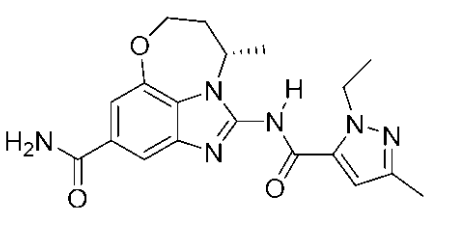
30

40

【表 1 - 1 2】

73		74		10
75		76		20
77		78		30
79		80		40

【表 1 - 13】

81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	

10

20

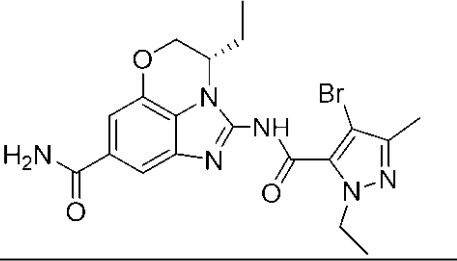
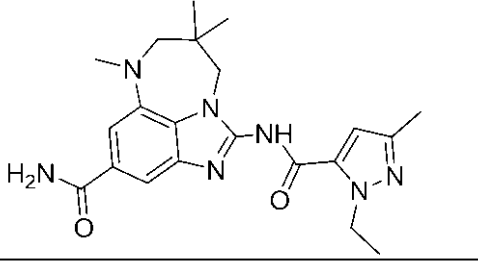
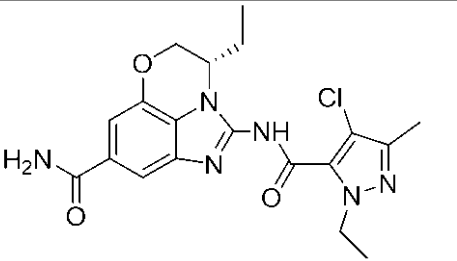
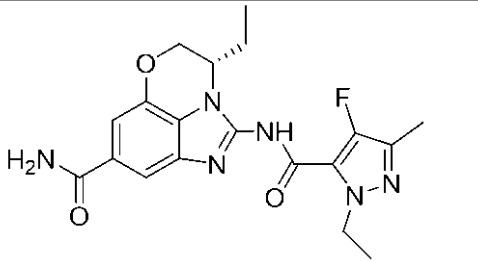
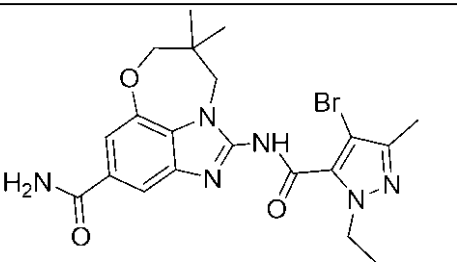
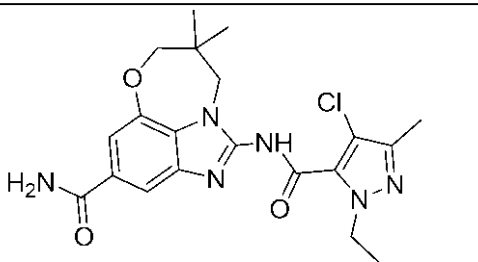
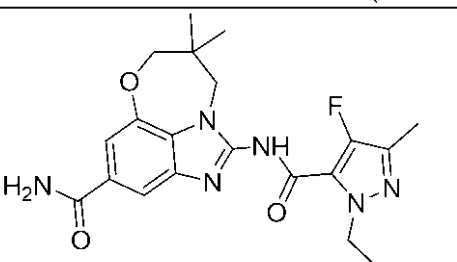
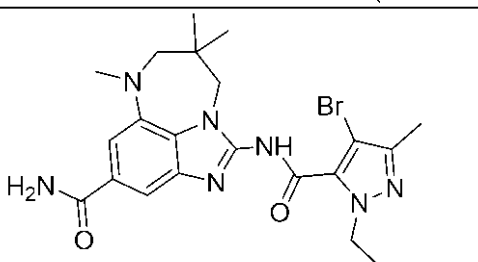
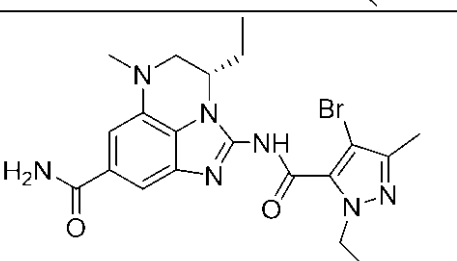
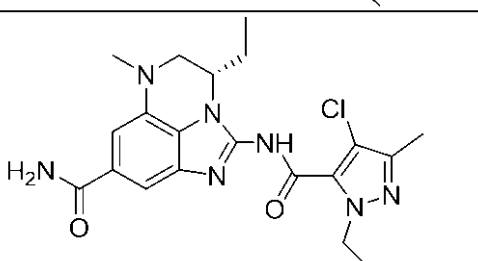
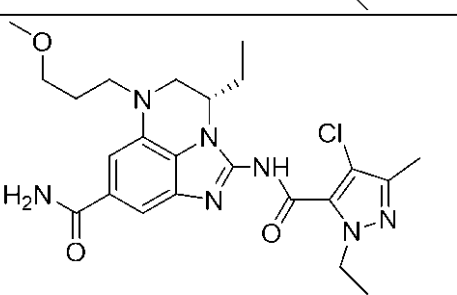
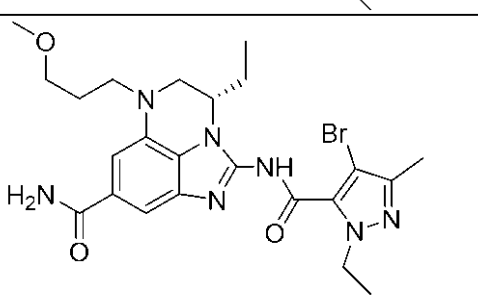
30

40

【表 1 - 1 4】

95		96		10
97		98		20
99		100		30
101		102		40
103		104		40

【表 1 - 15】

105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	

10

20

30

40

【表 1 - 16】

117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

10

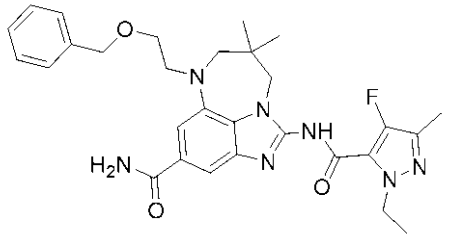
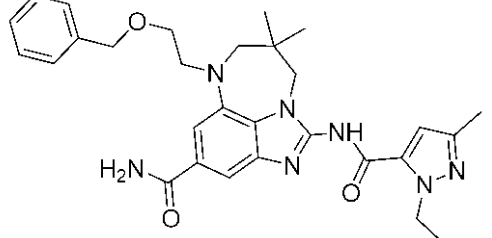
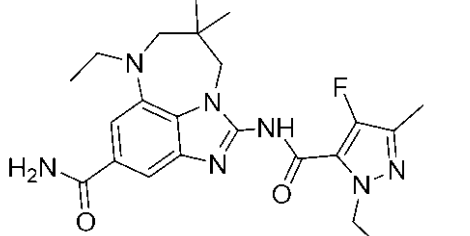
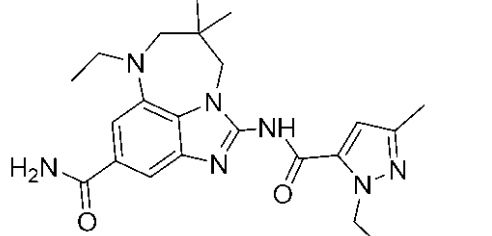
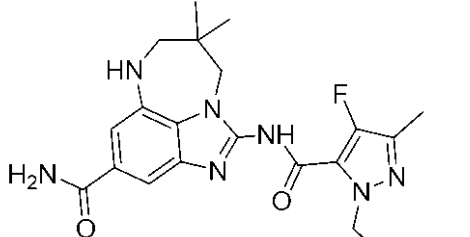
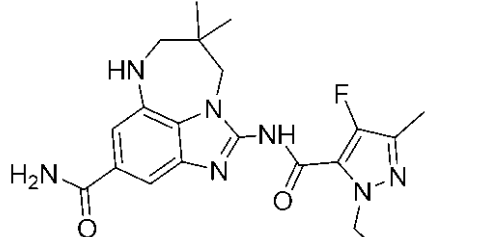
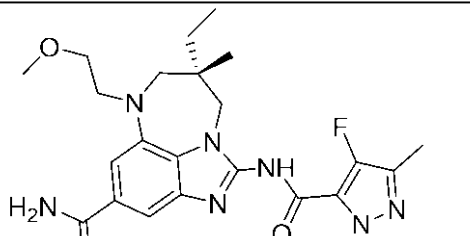
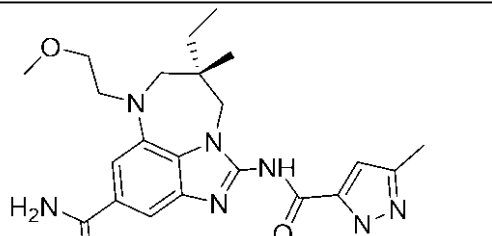
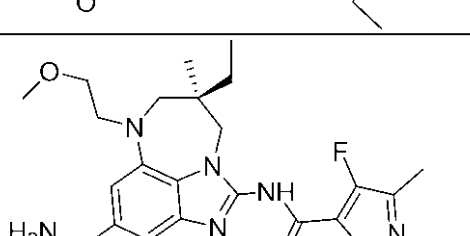
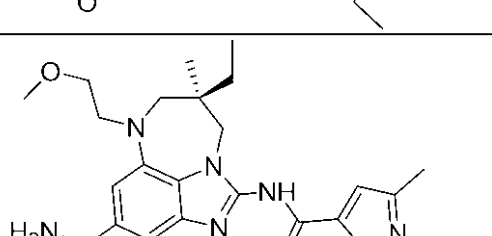
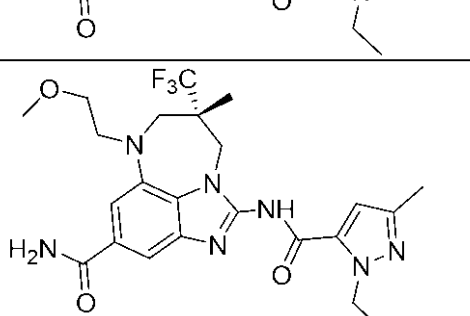
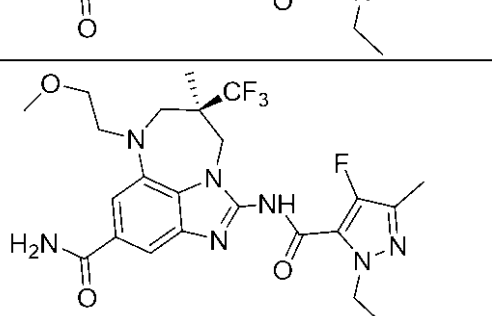
20

30

40



【表 1 - 17】

129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

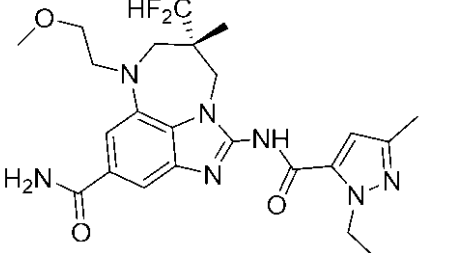
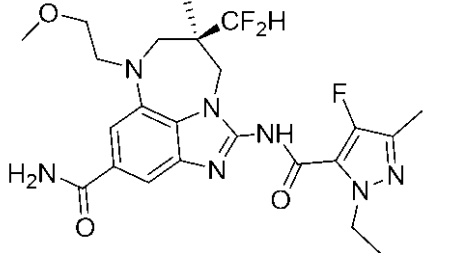
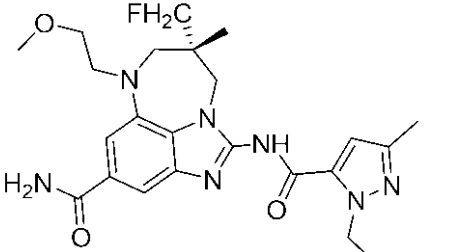
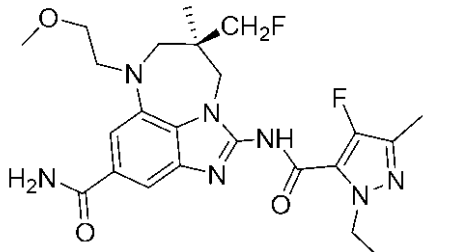
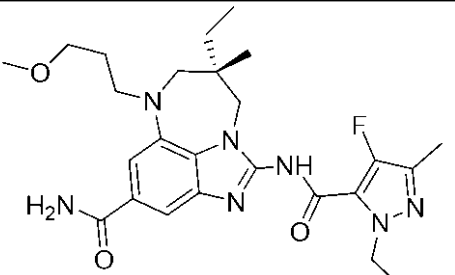
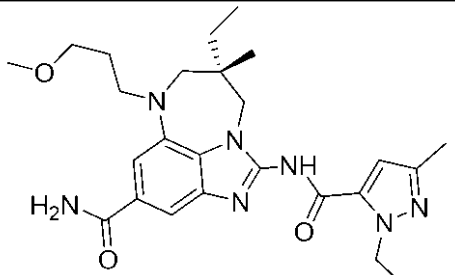
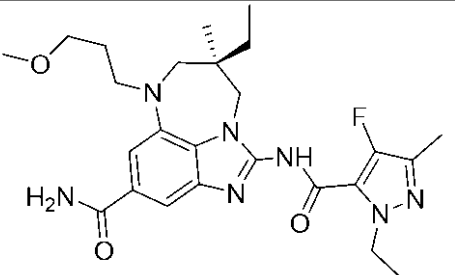
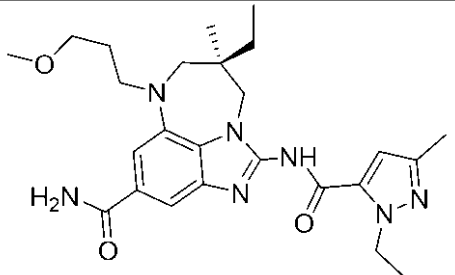
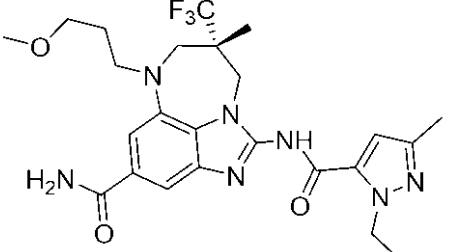
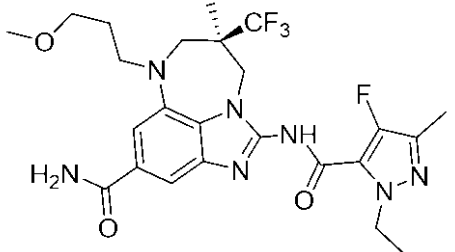
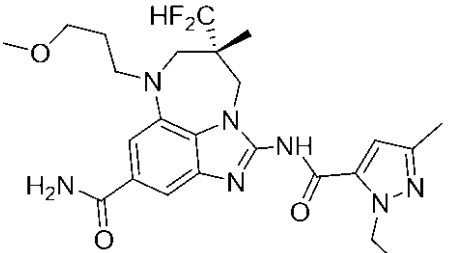
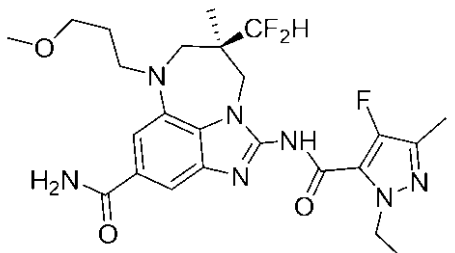
10

20

30

40

【表 1 - 18】

141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

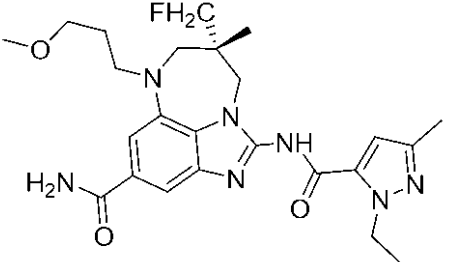
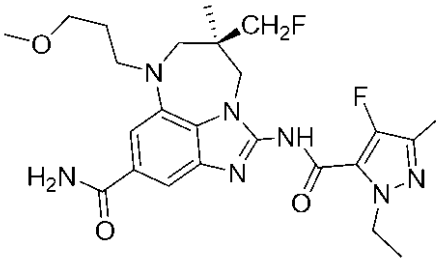
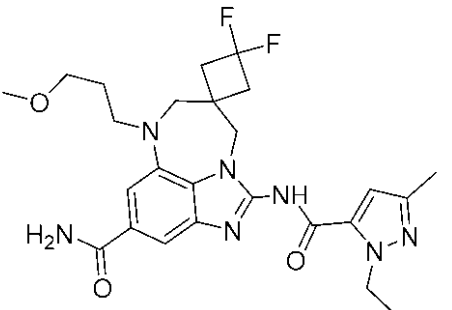
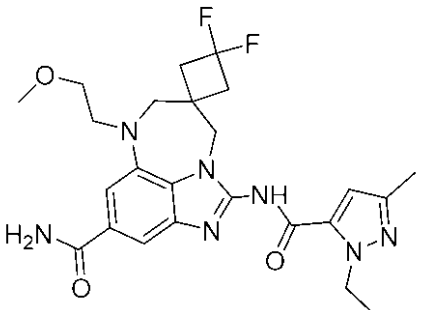
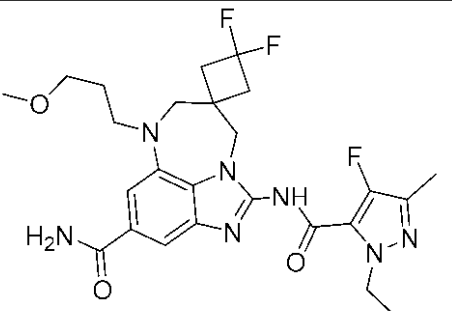
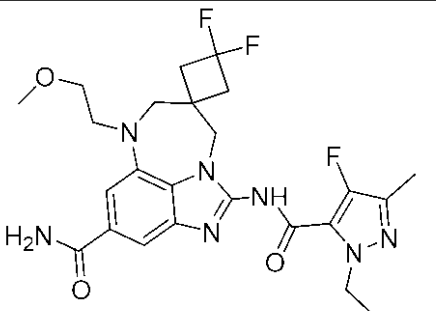
10

20

30

40

【表 1 - 19】

153		154	
155		156	
157		158	

10

20

## 【0031】

なお、本明細書で特定の構造式を有する「化合物」が言及される場合に、一般に、その立体異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ混合物及び同位体誘導体が含まれる。

30

## 【0032】

当業者に知られるように、化合物の塩、溶媒和物、水和物が化合物の代替的な形態として存在し、特定の条件下で当該化合物に変換される。したがって、本明細書で対象化合物が言及される場合に、一般に薬学的に許容されるその塩が含まれ、その溶媒和物及び水和物が含まれる。

## 【0033】

同様のよう、本明細書で対象化合物が言及される場合に、一般にそのプロドラッグ、代謝物、窒素酸化物が含まれる。

## 【0034】

本発明の薬学的に許容される塩は、合理的な医学的判断では、ヒト及び下等動物の組織と接触して使用することに適し、不適切な毒性、刺激性、アレルギー反応等がなく、合理的な利益/リスク比に見合うように、例えば、無機酸又は有機酸を使用して形成させることができる。本発明の化合物の最終的な分離及び精製において前記塩をその場合成してもよいし、下記のように、遊離塩基又は遊離酸と適切な試薬を反応させて前記塩を製造してもよい。例えば、遊離塩基は適切な酸と反応することができる。また、本発明の化合物が酸性部分を持つ場合に、薬学的に許容されるその適切な塩には、金属塩、例えば、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩）及びアルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩又はマグネシウム塩）が含まれる。薬学的に許容される非毒性酸付加塩の例としては、アミノ基が無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、過塩素酸）もしくは有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、マロ

40

50

ン酸)と形成した塩、又は従来技術の他の方法、例えば、イオン交換を利用して形成させた塩が挙げられる。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸ナトリウム、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンチルプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ラウリル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセリンリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩(hernisulfate)、ヘプタン酸、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が含まれる。代表的なアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩にはナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の塩が含まれる。他の薬学的に許容される塩には、(適切であれば)非毒性のアンモニウム塩、第四アンモニウム塩、対イオンによって形成させたアミンカチオン、例えば、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩が含まれる。

10

20

30

40

50

**【0035】**

本発明の薬学的に許容される塩は従来方法により製造することができ、例えば、本発明の化合物を水混和性有機溶媒(例えば、アセトン、メタノール、エタノール、アセトニトリル)に溶解し、その後、過剰量の有機酸又は無機酸の水溶液を加えて混合物から塩を沈殿させ、中から溶媒及び余剰の遊離酸を除去して、沈殿した塩を分離する。

**【0036】**

本発明の前駆体又は代謝物は、体内での代謝によって化合物に変換されるものであれば、本分野で周知の前駆体又は代謝物であってもよい。例えば「プロドラッグ」とは、合理的な医学的判断では、ヒト及び下等動物の組織と接触して使用することに適し、不適切な毒性、刺激性、アレルギー反応等がなく、合理的な利益/リスク比に見合い、所望の用途に効果的であるような本発明の化合物のプロドラッグをいう。用語「プロドラッグ」とは、(例えば、体内での代謝、又は本発明の化合物のN-脱メチル化によって)体内で速やかに変換されて前記式に示す母体化合物が産生されるような化合物をいう。

**【0037】**

本発明で使用される用語「溶媒和物」は本発明の化合物が(有機分子でも無機分子でもよい)1つ以上の溶媒分子と物理的に結合されたものを意味する。当該物理的結合には水素結合を含む。特定の状況において、例えば、1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に取り込まれた場合に、溶媒和物を分離することができる。溶媒和物中の溶媒分子は規則的に配置されてもよい且つ/又は無秩序に配置されてもよい。溶媒和物には化学量論的に溶媒分子を含んでもよいし、又は非化学量論的に溶媒分子を含んでもよい。「溶媒和物」には溶液相及び分離可能な溶媒和物を含む。溶媒和物の例としては、水和物、エタノラート、メタノラート、イソプロパノラートを含むが、これらに限定されない。溶媒和物の方法は本分野で周知の内容である。

**【0038】**

本発明で「立体異性」は立体配座異性及び立体配置異性に分けられ、立体配置異性はシス・トランス異性及び光学異性に分けられ、立体配座異性とは、炭素-炭素単結合の回転又はねじれにより特定の配置を有する有機分子で各原子又は原子集団の空間的配列が変わる立体異性の現象をいい、アルカン、シクロアルカン類化合物の構造に良く見られ、例えば、シクロヘキサン構造におけるいす形配座及び舟形配座である。「立体異性体」とは、本発明の化合物が1つ以上の不斉中心を有するため、ラセミ体及びラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び単一のジアステレオマーであり得ることをいう。本発明の化合物が不斉中心を有し、不斉中心ごとに2つの光学異性体が生まれ、本

発明には、光学異性体、ジアステレオマー混合物及び純粋な又は部分的に純粋な化合物が存在するものであれば、その全てが含まれる。本発明の化合物は互変異性体として存在することができ、1つ以上の二重結合の変位によって異なる水素接続点を有する。例えば、同じ対象のケトン形態及びエノール形態はケトン-エノール互変異性体である。各互変異性体及びその混合物が本発明の化合物に含まれる。式(I)の化合物のエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、メソマー、シス・トランス異性体、互変異性体、幾何異性体、エピ異性体及びその混合物等は本発明に含まれる。

#### 【0039】

本発明で「同位体誘導體」とは、同位体で標識された本願の化合物の分子をいう。一般に同位体標識として用いられる同位体は、水素同位体( $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ )、炭素同位体( $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ )、塩素同位体( $^{35}\text{Cl}$ 、 $^{37}\text{Cl}$ )、フッ素同位体( $^{18}\text{F}$ )、ヨウ素同位体( $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ )、窒素同位体( $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ )、酸素同位体( $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ )、硫黄同位体( $^{35}\text{S}$ )である。これらの同位体で標識される化合物は組織内の薬用分子の分布状況を研究するために用いることができる。特に、三重水素 $^3\text{H}$ 及び炭素 $^{13}\text{C}$ は、標識しやすく検出しやすいため幅広く利用される。特定の重同位体(例えば、重水素( $^2\text{H}$ ))で置換される場合に代謝の安定性を向上させ、半減期を引き伸ばすことによって用量の低減と効果の確保を両立できる。同位体で標識される化合物は一般に標識された出発物質から従来の合成技術を用いて、非同位体標識化合物の合成のように合成することができる。

10

#### 【0040】

本発明は、さらに、がん、腫瘍、炎症性疾患、自己免疫疾患又は免疫媒介性疾患を予防及び/又は治療する薬物の製造における本発明の化合物の用途を提供する。

20

#### 【0041】

本発明は、さらに、がん、腫瘍、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、注意障害又は免疫媒介性疾患を予防及び/又は治療するための、本発明の化合物を有効成分として含む医薬組成物を提供する。

#### 【0042】

本発明は、さらに、本発明の化合物、医薬組成物又は薬物製剤にSTINGタンパク質を露出させることを含む、STINGタンパク質の活性化方法を提供する。

30

#### 【0043】

本発明は、さらに、適用対象に本発明の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、STINGタンパク質の活性化により予防及び/又は治療できる疾患の予防及び/又は治療方法を提供する。

#### 【0044】

本発明は、さらに、適用対象である哺乳動物に本発明の化合物を投与することを含む、がん、腫瘍、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、注意障害又は免疫媒介性疾患の予防及び/又は治療方法を提供する。

#### 【0045】

炎症性疾患、自己免疫疾患及び免疫媒介性疾患の代表的な例には、関節炎、リウマチ性関節炎、脊椎関節炎、痛風性関節炎、骨関節炎、若年性関節炎、その他関節炎性疾患、狼瘡、全身性エリテマトーデス(SLE)、皮膚関連疾患、乾癬、湿疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、痛み、肺疾患、肺部炎症、成人急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、肺サルコイドーシス、慢性肺炎症性疾患、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、うっ血性心不全、心筋虚血再灌流障害、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、喘息、シェーグレン症候群、自己免疫性甲状腺疾患、じんま疹(風疹)、多発性硬化症、強皮症、臓器移植拒絶反応、異種移植、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病関連疾患、炎症、骨盤内炎症性疾患、アレルギー性鼻炎、アレルギー性気管支炎、アレルギー性副鼻腔炎、白血病、リンパ腫、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、骨髄腫、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄

40

50

性白血病（CML）、有毛細胞白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄異形成腫瘍（MPN）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫を含むが、これらに限定されない。

【0046】

がん又は腫瘍の代表的な例には、皮膚がん、膀胱がん、卵巣がん、乳がん、胃がん、膵臓がん、前立腺がん、結腸がん、肺がん、骨がん、脳がん、神経細胞腫、直腸がん、結腸がん、家族性腺腫性ポリポーシス、遺伝性非ポリポーシス大腸がん、食道がん、口唇がん、喉頭がん、下咽頭がん、舌がん、唾液腺がん、胃がん、腺がん、甲状腺髄様がん、甲状腺乳頭がん、腎臓がん、腎実質がん、卵巣がん、子宮頸がん、子宮体がん、子宮内膜がん、絨毛がん、膵臓がん、前立腺がん、精巣がん、泌尿器系がん、黒色腫、脳腫瘍（例えば、膠芽腫、星状細胞腫、髄膜腫、髄芽腫、原始神経外胚葉性腫瘍）、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、成人T細胞白血病リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、肝細胞がん、胆嚢がん、気管支がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、多発性骨髄腫、基底細胞腫瘍、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、セミノーマ、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、ユーイング肉腫、形質細胞腫を含むが、これらに限定されない。

10

【0047】

本発明の化合物又は薬学的に許容されるその塩は、がん又は腫瘍を治療する他の抗がん剤又は免疫チェックポイント阻害薬と組み合わせて使用される場合に、増強された抗がん効果を示す。

20

【0048】

がん又は腫瘍を治療する抗がん剤の代表的な例には、細胞シグナル伝達阻害薬、クロラムブシル、メルファラン、シクロホスファミド、イホスファミド、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾトシン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ダカルバジン、テモゾロミド、プロカルバジン、メトトレキサート、フルオロウラシル、シタラビン、ゲムシタビン、メルカプトプリン、フルダラビン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、パクリタキセル、ドセタキセル、トボテカン、イリノテカン、エトポシド、トラベクテジン、ダクチノマイシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、ダウノマイシン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、マイトマイシンC、イクサベピロン、タモキシフェン、フルタミド、ゴナドレリン類似体、メゲストロール、プレドニゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、サリドマイド、インターフェロン、ロイコボリン、シロリムス、テムシロリムス、エベロリムス、アフアチニブ、アリサーチブ（alisertib）、アムパチニブ（amuvatinib）、アパチニブ、アキシチニブ、ボルテゾミブ、ボスチニブ、プリバニブ、カボザンチニブ、セディラニブ、クレノラニブ（crenolanib）、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、ダコミチニブ、ダヌセルチブ、ダサチニブ、ドピチニブ、エルロチニブ、フォレチニブ（foretinib）、ガネテスピブ（ganetespib）、ゲフィチニブ、イブルチニブ、イコチニブ、イマチニブ、イニパリブ（iniparib）、ラパチニブ、レンバチニブ（lenvatinib）、リニファニブ（linifanib）、リンシチニブ（linsitinib）、マシチニブ、モメロチニブ（mometinib）、モテサニブ、ネラチニブ、ニロチニブ、ニラパリブ（niraparib）、オプロゾミブ（oprozomib）、オラパリブ（olaparib）、パゾパニブ、ピクチリシブ（pictilisib）、ボナチニブ、キザルチニブ（quizartinib）、レゴラフェニブ、リゴサチブ（rigosertib）、ルカパリブ（rucaparib）、ルキシロチニブ、サラカチニブ、サリデギブ（saridegib）、ソラフェニブ、スニチニブ、テラチニブ、チバンチニブ（tivantinib）、チボザニブ、トファシチニブ、トラメチニブ、バンデタニブ、ベリパリブ、ベムラフェニブ、ビスモデギブ、ボラセルチブ（volasertib）、アレムツズマブ、ベバシズマブ、ブレンツキシマブ、ベドチ

30

40

50

ン、カツマキソマブ、セツキシマブ、デノスマブ、ゲムツズマブ、イピリムマブ、ニモツズマブ、オフアツムマブ、パニツズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、P I 3 K 阻害薬、C S F 1 R 阻害薬、A 2 A 及び / 又は A 2 B 受容体拮抗薬、I D O 阻害薬、抗 P D - 1 抗体、抗 P D - L 1 抗体、L A G 3 抗体、T I M - 3 抗体、抗 C T L A - 4 抗体又はそれらの任意の組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【 0 0 4 9 】

本発明の化合物又は薬学的に許容されるその塩は、炎症性疾患、自己免疫疾患、又は免疫媒介性疾患を治療する他の治療薬と組み合わせて使用される場合に、増強された治療効果を示す。

【 0 0 5 0 】

炎症性疾患、自己免疫疾患及び免疫媒介性疾患の治療薬の代表的な例には、ステロイド薬（例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、コルチゾン、ヒドロキシコルチゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン等）、メトトレキサート、レフルノミド、抗 T N F 薬（例えば、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリズマブ等）、カルシニューリン阻害薬（例えば、タクロリムス、ピメクロリムス等）及び抗ヒスタミン薬（例えば、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、ロラタジン、エバステン、ケトチフェン、セチリジン、レボセチリジン、フェキソフェナジン等）を含むが、これらに限定されず、この中から選ばれた少なくとも 1 種の治療薬を本発明の医薬組成物に含んでもよい。

【 0 0 5 1 】

本発明の化合物又は薬学的に許容されるその塩は有効成分として経口又は非経口投与することができ、その有効量の範囲はヒトを含む哺乳動物（体重は約 7 0 k g ）の場合には 0 . 1 ないし 2 , 0 0 0 m g / k g 体重 / 日であり、1 ないし 1 , 0 0 0 m g / k g 体重 / 日であることが好ましく、且つ 1 日に単回でもしくは 4 回に分けて投与され、又は所定の時刻もしくは任意の時刻で投与される。有効成分の用量は複数の関連要因（例えば、治療対象の状況、疾患のタイプ及び重症度、投与速度及び医師の意見）に基づいて調整することができる。場合によっては、上記より少ない用量が適切であることもある。有害な副作用が出現しない限り、上記より多い用量を、1 日に数回に分けて投与することもできる。

【 0 0 5 2 】

本発明は、さらに、適用対象である哺乳動物に本発明の化合物又は本発明の医薬組成物を投与することを含む、腫瘍、がん、ウイルス感染、臓器移植拒絶反応、神経変性疾患、注意障害又は自己免疫疾患の予防及び / 又は治療方法を提供する。

【 0 0 5 3 】

本発明は、さらに、本発明の化合物、医薬組成物又は薬物製剤に S T I N G タンパク質を露出させることを含む、S T I N G タンパク質の活性化方法を提供する。

【 0 0 5 4 】

本発明は、さらに、適用対象に本発明の化合物又は本発明の医薬組成物を投与することを含む、S T I N G タンパク質の活性化により予防及び / 又は治療できる疾患の予防及び / 又は治療方法を提供する。

【 0 0 5 5 】

任意の従来の方法で本発明の医薬組成物を経口投与又は（筋肉内、静脈内、皮下、腫瘍内注射を含む）非経口投与用の剤形、例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル、シロップ、エマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液又は懸濁液として製剤化することができる。

【 0 0 5 6 】

経口投与用の本発明の医薬組成物は有効成分を、セルロース、ケイ酸カルシウム、コーンスターチ、ラクトース、スクロース、デキストロース、リン酸カルシウム、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ゼラチン、タルク、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤、希釈剤などの担体と混合することで製造することができる。本発明の注射用組成物に用いる担体の例としては、水、塩溶液、グルコース溶液、グルコース

10

20

30

40

50

様溶液 (glucose-like solution)、アルコール、グリコール、エーテル (例えば、ポリエチレングリコール 400)、油、脂肪酸、脂肪酸エステル、グリセリド、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤が挙げられる。

【0057】

本発明では、例示的な実施形態の説明により、本発明のその他の特徴が明瞭なものになり、これらの実施形態は本発明を非限定的に説明するものに過ぎず、下記の実施例では本発明が開示する方法を利用して、製造、分離及び同定を行う。

【0058】

有機成分野の技術者に知られる様々な手法で本発明の化合物を製造することができ、下記の方法及び有機合成化学分野で周知の合成方法、又は当業者の知っている代替的な手法で本発明の化合物を合成することができる。好ましい方法としては下記の方法を含むが、これらに限定されない。使用する包装材料及び所望の変化の実現に適する溶媒又は溶媒混合物において反応を行う。有機成分野の技術者に理解されるように、分子中の官能性は所望の変化に適合する。場合によっては、所望の本発明の化合物を得るために合成ステップの順番又は原料を適宜判断して変更する必要がある。

【発明を実施するための形態】

【0059】

(用語)

特段の説明がない限り、本願の明細書及び特許請求の範囲で使用される用語は、次の定義に準じるものである。なお、明細書及び特許請求の範囲において、特段の説明がない限り、単数形の「1つ」は複数の意味を含む。特段の説明がない限り、質量分析、核磁気共鳴、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術、薬理学分野の従来の方法を用いる。本願では、特段の説明がない限り、「又は」又は「及び」が「及び/又は」を意味する。

【0060】

明細書及び特許請求の範囲では、記載された化学式又は名称には全ての立体異性体及び光学異性体並びに前記異性体が存在するラセミ体が含まれる。特段の説明がない限り、全てのキラル分子 (鏡像異性体及びジアステレオマー) 及びラセミ体は本発明の範囲に含まれる。前記化合物にはC=C二重結合、C=N二重結合、環系等による様々な幾何異性体が存在してもよく、前記安定的な異性体も本発明に含まれる。本発明では、本発明の化合物のシス-及びトランス- (又はE-及びZ-) 幾何異性体であって、異性体の混合物又は個別の異性体として分離され得るものが開示される。本発明の化合物は光学活性又はラセミ化により分離することができる。本発明の化合物の製造方法及びその中間体の調製方法はいずれも本発明に含まれる。鏡像異性体又はジアステレオマー生成物を得ようとする場合に、従来の方法 (例えば、クロマトグラフィー又は分別晶析) により分離することができる。方法の条件によって、遊離 (中性) の形態又は塩として本発明の最終生成物を得ることができる。遊離形態及び塩であるこれらの最終生成物も本発明の範囲に含まれる。必要があれば、化合物を1種の形態から別の形態に変換することができる。遊離塩基もしくは酸を塩に変換し、又は塩を遊離化合物もしくは別の塩に変換することができ、あるいは本発明の化合物の異性体の混合物を個別な異性体として分離することができる。本発明の化合物、その遊離形態及び塩は、水素原子が分子のその他の部位に転位されることで当該分子の原子間の化学結合が再配置される様々な互変異性体として存在することができる。なお、存在し得る前記互変異性体が全て本発明に含まれる。

【0061】

特に定義されない限り、本発明の置換基は互いに関係するものではなく、それぞれ独立的に定義されたものであり、例えば、置換基中の $R^a$  (又は $R^{a'}$ ) は、異なる置換基でそれぞれ独立的に定義されたものである。具体的には、 $R^a$  (又は $R^{a'}$ ) が特定の置換基ですでに定義されている場合には、他の置換基における同 $R^a$  (又は $R^{a'}$ ) は必ずしも当該定義を有することを意味しない。より具体的には、例えば (例示的なものに過ぎないが)、 $NR^aR^{a'}$  で、 $R^a$  (又は $R^{a'}$ ) が水素として定義された場合には、 $-C$  (



O) -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>’で、R<sup>a</sup> (又はR<sup>a</sup>’)は必ずしも水素であることを意味しない。

【0062】

特に定義されない限り、置換基について「所望により……に置換された」と記載された場合は、前記置換基は、例えば、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、ハロゲン、ヒドロキシ基、アルコキシ基、オキソ、アルカノイル基、アリールオキシ基、アルカノイルオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アリールアミノ基、アリールアルキルアミノ基、二置換アミノ基(2つのアミノ基置換基はアルキル基、アリール基、アリールアルキル基から選ばれる)、アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、アラルカノイルアミノ基、置換アルカノイルアミノ基、置換アリールアミノ基、置換アラルカノイルアミノ基、チオ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アリールアルキルチオ基、アリールチオカルボニル基、アリールアルキルチオカルボニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アリールアルキルスルホニル基、スルホニルアミノ基(例えば、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)、置換スルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、カルバモイル基(例えば、-CONH<sub>2</sub>)、置換カルバモイル基(例えば、-CONHアルキル基、-CONHアリール基、-CONHアリールアルキル基又は窒素でアルキル基、アリール基、アリールアルキル基から選ばれた2つの置換基を有するもの)、アルコキシカルボニル基、アリール基、置換アリール基、グアニジノ基、複素環基(例えば、インドリル基、イミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピロリジニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピロリジニル基、ペリリジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基等)及び置換複素環基から選ばれる。

10

20

【0063】

本明細書で使用される用語「アルキル基」又は「アルキレン基」は、所定の炭素原子数の分岐及び直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図するものである。例えば、「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基」は1個ないし6個の炭素原子を有するアルキル基を表す。アルキル基の例には、メチル基(Me)、エチル基(Et)、プロピル基(例えば、n-プロピル基、イソプロピル基)、ブチル基(例えば、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基)及びペンチル基(例えば、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基)を含むが、これらに限定されない。

【0064】

用語「アルケニル基」は1つ以上の二重結合を有し、且つ炭素原子数が一般に2個ないし20個の直鎖又は分岐の炭化水素基を表す。例えば、「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基」は2個ないし6個の炭素原子を有する。アルケニル基の例には、エテニル基、プロペニル基、ブテニル基、1-メチル-2-ブテン-1-イル基等を含むが、これらに限定されない。

30

【0065】

用語「アルキニル基」は1つ以上の三重結合を有し、且つ炭素原子数が一般に2個ないし20個の直鎖又は分岐の炭化水素基を表す。例えば、「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基」は2個ないし6個の炭素原子を有する。アルキニル基の例には、エチニル基、1-プロピニル基、1-ブチニル基等を含むが、これらに限定されない。

【0066】

用語「アルコキシ基」又は「アルキルオキシ基」は-O-アルキル基を表す。「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基」(又はアルキルオキシ基)はC<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>アルコキシ基を含むことを意図するものである。アルコキシ基の例には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基(例えば、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基)、tert-ブトキシ基を含むが、これらに限定されない。同様に、「アルキルチオ基」又は「チオアルコキシ基」は上記で定義したアルキル基で所定の数の炭素原子が硫黄による架橋で接続されたものを表すもので、例えば、メチル-S-、エチル-S-である。

40

【0067】

用語「カルボニル基」は炭素及び酸素の2種の原子が二重結合により接続されてなる有機官能基(C=O)を意味する。

【0068】

50

用語「アリアル基」は、それ自体で又は例えば、「アラルキル基」、「アラルコキシ基」又は「アリアルオキシアルキル基」の一部として、合計で5個ないし12個の環上原子からなる単環、二環又は三環の環系を意味するもので、ここで、前記環系中の少なくとも1つの環は芳香族環であり、且つ前記環系中の各環は3個ないし7個の環上原子を有する。本発明のいくつかの実施形態では、「アリアル基」は、フェニル基、ビフェニル基、インダニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、テトラヒドロナフチル基を含むがこれらに限定されない芳香族環系を意味する。用語「アラルキル基」又は「アリアルアルキル基」は芳香族環に接続されたアルキル残基を意味する。非限定的な例として、ベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。縮合アリアル基はシクロアルキル環又は芳香族環の適切な位置において他の基に接続されたものであってもよい。例えば、環系から出発した破線が、任意の適切な環上原子に結合が接続され得ることを意味する。

10

【0069】

用語「シクロアルキル基」は単環又は二環の環状アルキル基を意味する。単環の環状アルキル基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、ノルボルナニル基を含むがこれらに限定されない $C_3 - C_8$ の環状アルキル基を意味する。1-メチルシクロプロピル基、2-メチルシクロプロピル基等の分岐シクロアルキル基も「シクロアルキル基」の定義に含まれる。二環の環状アルキル基は架橋環、スピロ環又は縮合環のシクロアルキル基を含む。

【0070】

用語「シクロアルケニル基」は単環又は二環の環状アルケニル基を意味する。単環の環状アルケニル基はシクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、ノルボルネニル基を含むがこれらに限定されない $C_3 - C_8$ の環状アルケニル基を意味する。1-メチルシクロプロペニル基、2-メチルシクロプロペニル基等の分岐シクロアルケニル基も「シクロアルケニル基」の定義に含まれる。二環の環状アルケニル基は架橋環、スピロ環又は縮合環の環状アルケニル基を含む。

20

【0071】

用語「ハロ」又は「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を含む。「ハロアルキル基」は所定の炭素原子数を有し、且つ1つ以上のハロゲンにより置換された分岐及び直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図するものである。ハロアルキル基の例には、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、ペンタフルオロエチル基、ペンタクロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基、ヘプタクロロプロピル基を含むが、これらに限定されない。ハロアルキル基には、所定の炭素原子数を有し、且つ1つ以上のフッ素原子により置換された分岐及び直鎖の飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図された「フルオロアルキル基」が例としてさらに含まれる。

30

【0072】

用語「ハロアルコキシ基」又は「ハロアルキルオキシ基」は上記で定義したハロアルキル基で所定の数量の炭素原子が酸素による架橋で接続されたものを表すものである。例えば、「 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基」は $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ ハロアルコキシ基を含むことを意図するものである。ハロアルコキシ基の例には、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基を含むが、これらに限定されない。同様に、用語「ハロアルキルチオ基」又は「チオハロアルコキシ基」は上記で定義したハロアルキル基で所定の数量の炭素原子が硫黄による架橋で接続されたものを表すもので、例えば、トリフルオロメチル-S-、ペンタフルオロエチル-S-である。

40

【0073】

本開示で、一部の置換基の説明で使用される「 $C_{x_1} - C_{x_2}$ 」という表現は、前記置換基中の炭素原子数が $x_1$ ないし $x_2$ 個であることを表す。例えば、 $C_0 - C_8$ は対象基が0、1、2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を有することを表し、 $C_1 - C_8$ は対象基が1、2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を有することを表し、 $C_2 -$

50

C<sub>8</sub>は対象基が2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を有することを表し、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>は対象基が3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を有することを表し、C<sub>4</sub> - C<sub>8</sub>は対象基が4、5、6、7又は8個の炭素原子を有することを表し、C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>は対象基が0、1、2、3、4、5又は6個の炭素原子を有することを表し、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>は対象基が1、2、3、4、5又は6個の炭素原子を有することを表し、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>は対象基が2、3、4、5又は6個の炭素原子を有することを表し、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>は対象基が3、4、5又は6個の炭素原子を有することを表す。

【0074】

本開示で、環状基（例えば、アリアル基、ヘテロアリアル基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基）の説明で使用される「x1～x2員環」という表現は、対象基中の環上原子数がx1ないしx2個であることを表す。例えば、3～12員の環状基である場合に、3、4、5、6、7、8、9、10、11又は12員環で、その環上原子数は3、4、5、6、7、8、9、10、11又は12個であることを表す。3～6員環である場合に、当該環状基が3、4、5又は6員環で、その環上原子数は3、4、5又は6個であることを表す。3～8員環である場合に、当該環状基が3、4、5、6、7又は8員環で、その環上原子数は3、4、5、6、7又は8個であることを表す。3～9員環である場合に、当該環状基が3、4、5、6、7、8又は9員環で、その環上原子数は3、4、5、6、7、8又は9個であることを表す。4～7員環である場合に、当該環状基が4、5、6又は7員環で、その環上原子数は4、5、6又は7個であることを表す。5～8員環である場合に、当該環状基が5、6、7又は8員環で、その環上原子数は5、6、7又は8個であることを表す。5～12員環である場合に、当該環状基が5、6、7、8、9、10、11又は12員環で、その環上原子数は5、6、7、8、9、10、11又は12個であることを表す。6～12員環である場合に、当該環状基が6、7、8、9、10、11又は12員環で、その環上原子数は6、7、8、9、10、11又は12個であることを表す。前記環上原子は炭素原子又はヘテロ原子であり、例えば、N、O及びSから選ばれたヘテロ原子である。前記環が複素環である場合に、前記複素環は1、2、3、4、5、6、7、8、9個又は10個以上のヘテロ環上原子であって、例えば、N、O及びSから選ばれたヘテロ原子を有してもよい。

10

20

【0075】

本開示で、1つ又は複数のハロゲンはそれぞれ独立的にフッ素、塩素、臭素及びヨウ素から選ばれる。

30

【0076】

用語「ヘテロアリアル基」は、安定的な3員、4員、5員、6員、又は7員の芳香族単環もしくは芳香族二環、又は7員、8員、9員、10員、11員、12員の芳香族多環式複素環であって、炭素原子及びN、O、Sから独立的に選ばれる1、2、3又は4個のヘテロ原子を有する完全に不飽和の又は部分的に不飽和のもので、上記で定義した任意の複素環とベンゼン環が縮合されてなる多環式基を含むものを意味する。窒素及び硫黄ヘテロ原子は所望により酸化されてもよい。窒素原子が置換されたものでもよいし置換されていないものでもよい（即ちN又はNRで、ここでRはH、又は定義がある場合は他の置換基である）。複素環は、安定的な構造にできる任意のヘテロ原子又は炭素原子においてペンダント基に接続されてもよい。得られた化合物が安定的なものである場合に、本明細書に記載の複素環基は炭素又は窒素原子において置換されてもよい。複素環中の窒素原子は所望により四級化されてもよい。なお、複素環でSとO原子の総数が1を超えた場合には、これらのヘテロ原子が互いに隣接しないことが好ましい。複素環でSとO原子の総数が1以下であることが好ましい。用語「複素環」が使用される場合は、芳香族複素環を含むことが意図される。芳香族複素環の例には、アクリジニル基、アゼチジニル基、アゾシニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾフリル基、ベンゾチオフリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾオキサゾリニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾテトラゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイミダゾリニル基、カルバゾリル基、4aH-カルバゾリル基、カルボリニル基、

40

50

クロマニル基、クロメニル基、シンノリニル基、デカヒドロキノリニル基、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル基、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフリル基、フリル基、フラザニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、イミダゾリル基、1H-インダゾリル基、イミダゾピリジニル基、インドレニル基(indolenyl)、ジヒドロインドリル基、インダジニル基、インドリル基、3H-インドリル基、イサチノイル基(isatinoyl)、イソベンゾフリル基、イソクロマニル基、イソインダゾリル基、イソジヒドロインドリル基、イソインドリル基、イソキノリニル基、イソチアゾリル基、イソチアゾロピリジニル基、イソオキサゾリル基、イソキサゾロピリジニル基、メチレンジオキシフェニル基、モルホリニル基、フタラジニル基、オクタヒドロイソキノリニル基、オキサジアゾリル基、1, 2, 3-オキサジアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 2, 5-オキサジアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、オキサゾリジニル基、オキサゾリル基、オキサゾピリジニル基、オキサゾリジニル基、ペリミジニル基、インドキシル基、ピリミジニル基、フェナントリジニル基、フェナントロリニル基、フェナジニル基、フェノチアジニル基、フェノキサチイニル基、フェノキサジニル基、フタラジニル基、ピペラジニル基、ペペリジニル基、ペペリドニル基、4-ペペリドニル基、ピペロニル基、プテリジニル基、プリニル基、ピラニル基、ピラジニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾリル基、ピリダジニル基、ピリドオキサゾリル基、ピリドイミダゾリル基、ピリドチアゾリル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、2-ピロリドニル基、2H-ピロリル基、ピロリル基、キナゾリニル基、キノリニル基、4H-キノリジニル基、キノキサリル基、キヌクリジニル基、テトラゾリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロイソキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、6H-1, 2, 5-チアジニル基、1, 2, 3-チアジニル基、1, 2, 4-チアジニル基、1, 2, 5-チアジニル基、1, 3, 4-チアジニル基、チアントレニル基、チアゾリル基、チエニル基、チアゾロピリジニル基、チエノチアゾリル基、チエノオキサゾリル基、チエノイミダゾリル基、チエニル基、トリアジニル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、1, 2, 5-トリアゾリル基、1, 3, 4-トリアゾリル基、キサントニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基、インドリル基、イソインドリル基、ジヒドロインドリル基、1H-インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-キノリニル基、2, 3-ジヒドロ-ベンゾフリル基、クロマニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノキサリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キナゾリニル基を含むが、これらに限定されない。用語「ヘテロアリール基」は上記で定義した「アリール基」と単環式「ヘテロアリール基」が形成したビアリール基構造(例えば、-フェニルピピリジニル-、-フェニルピピリミジニル-、-ピリジニルピフェニル-、-ピリミジニルピフェニル-)をさらに含んでもよく、本発明は、例えば前記複素環を有する縮合環化合物及びスピロ環化合物をさらに含む。

10

20

30

40

50

#### 【0077】

本明細書で使用される用語「ヘテロシクロアルキル基」は単環のヘテロシクロアルキル系、又は二環のヘテロシクロアルキル系を意味し、スピロヘテロシクロアルキル基及び架橋ヘテロシクロアルキル基をさらに含む。単環のヘテロシクロアルキル基は3~8員で少なくとも1つがO、N、S、Pから選ばれた飽和又は不飽和である非芳香族の環状アルキル系を意味する。二環のヘテロシクロアルキル系は1つのヘテロシクロアルキル基が1つのフェニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、又はヘテロアリール基に縮合されたものである。

#### 【0078】

本明細書で使用される用語「架橋シクロアルキル基」は2つ以上の炭素原子を共有する多環式化合物を意味する。二環架橋環状炭化水素及び多環架橋環状炭化水素に分けることができる。前者は2つの脂環が2つ以上の炭素原子を共有することで構成され、後者は3つ以上の環からなる架橋環状炭化水素である。

## 【0079】

本明細書で使用される用語「スピロシクロアルキル基」は単環同士が1つの炭素原子（スピロ原子）を共有してなる多環式炭化水素を意味する。

## 【0080】

本明細書で使用される用語「架橋複素環基」は2つ以上の炭素原子が共有されてなる多環式化合物を意味するもので、当該環はO、N、Sから選ばれた原子を少なくとも1つ含む。二環架橋複素環及び多環架橋複素環に分けることができる。

## 【0081】

本明細書で使用される用語「ヘテロスピロ環基」は単環同士が1つの炭素原子（スピロ原子）を共有してなる多環式炭化水素を意味するもので、当該環はO、N、Sから選ばれた原子を少なくとも1つ含む。

10

## 【0082】

本明細書で使用される用語「置換」は少なくとも1つの水素原子が非水素基に置き換えられたことを意味し、ただし正常な原子価が維持され且つ前記置換により安定的な化合物が得られることが条件である。本明細書で使用される「環二重結合」は2つの隣り合う環上原子において形成された二重結合（例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ 又は $N=N$ ）を意味する。

## 【0083】

本発明の化合物に窒素原子が存在する（例えば、アミンである）場合には、酸化剤（例えば、 $mCPBA$ 及び/又は過酸化水素）で処理してこれらの窒素原子をN-オキシドに変換することで、本発明のその他の化合物を得ることができる。したがって、窒素原子が表示された又はその保護を求める場合は、本発明の誘導体を得るために、前記窒素及びそのN-オキシドの両方が含まれるものである。

20

## 【0084】

変数が化合物の任意の組成又は化学式に1回以上出現する場合には、その都度、互いに関係なく独立的に定義される。したがって、例えば、0～3個のRにより置換された基と記載された場合には、前記基は所望により最大3つのR基まで置換されてもよく、しかもRは出現するたびに、それぞれ独立的にRの定義から選ばれる。また、置換基及び/又は変数の組み合わせは、当該組み合わせにより安定的な化合物を得られる場合にのみ、存在が許容される。

## 【0085】

本明細書で使用される用語「患者」は、本発明の方法で治療される生物を意味する。このような生物には哺乳動物（例えば、ネズミ、サル、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ等）を非限定的に含むことが好ましく、ヒトであることが最も好ましい。

30

## 【0086】

本明細書で使用される用語「有効量」は組織、系、動物又はヒトにおいて研究者や臨床医師が期待する生物学的又は医学的応答を引き起こせる薬物もしくは薬剤（本発明の化合物）の量を意味する。また、用語「治療有効量」は、当該量の投与を受けない被験者と比べて、治療効果、治癒、予防効果の改善が見られ、又は疾患、病的状態もしくは副作用の軽減が見られ、又は疾患もしくは病的状態の進行速度の低減が見られるような量を意味する。有効量は特定の製剤又は投与経路に限定されることなく、1回以上に分けて又は1種以上の用量で投与することができる。当該用語には、正常な生理学的機能を増強できる範囲という意味での有効量をさらに含む。

40

## 【0087】

本明細書で使用される用語「治療」には、病的状態、疾患、障害等の改善と認められる任意の効果、例えば、軽減、低減、調節、改善、解消、又は症状の改善が含まれる。

## 【0088】

本明細書で使用される用語「薬用」は、合理的な医学的判断では、ヒト及び動物の組織と接触して使用することに適し、過度の毒性、刺激性、アレルギー反応及び/又はその他の問題や合併症がなく、合理的な利益/リスク比に見合う化合物、物質、組成物及び/又は剤形を意味する。

50

## 【0089】

本明細書で使用される用語「薬用担体」は薬用物質、組成物又はビヒクルを意味するもので、例えば、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、各種助剤（例えば、潤滑剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛もしくはステアリン酸）又は溶媒封入物質であって、対象化合物を担持しながら特定の器官又は身体の部分から他の器官又は身体の部分に輸送するように機能するものを意味する。各担体は製剤のその他成分に適合し、患者に無害であるという意味で「許容される」ものでなければならない。

## 【0090】

用語「医薬組成物」は本発明の化合物と、少なくとも1種のその他の薬用担体とを含む組成物を意味する。「薬用担体」は本分野で一般に使用が許容される生物活性剤を動物（具体的には哺乳動物）に送達するための媒体を意味し、投与方法及び剤形の特性によって、アジュバント、賦形剤又はビヒクル、例えば、希釈剤、防腐剤、充填剤、流動調整剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味料、矯味剤、香料、抗菌剤、抗真菌剤、潤滑剤、分散剤を含む。

10

## 【0091】

（薬学用語及び医学用語）

本明細書で使用される用語「許容される」は、配合成分又は有効成分は治療対象の健康に一般的に過度の不利な影響がないことを意味する。

## 【0092】

本明細書で使用される用語「がん」は、制御できない状態で、しかも特定の条件において転移（拡散）し得る細胞の異常増殖を意味するものである。がんには、固形腫瘍（例えば、膀胱、腸、脳、胸部、子宮、心臓、腎臓、肺、リンパ組織（リンパ腫）、卵巣、膵臓、その他内分泌器官（例えば、甲状腺）、前立腺、皮膚（黒色腫））又は血液系腫瘍（例えば、非白血性白血病）を含むが、これらに限定されない。

20

## 【0093】

本明細書で使用される用語「組み合わせて使用」又は類似する用語は、所定の複数種の治療薬物を、同じ又は異なる投与方式で同じ又は異なる時刻に同一の患者に投与することを意味する。

## 【0094】

本明細書で使用される用語「増強」又は「増強できる」は、期待される結果は効能が増し又は持続期間が延長されることを意味する。したがって、薬物の治療効果の増強に関する文脈中に使用される場合、用語「増強できる」は薬物とその投与対象において効能を増し又は持続期間を延長させる能力を有することを意味する。本明細書で使用される用語「相乗効果」は、理想的な環境において他の治療薬物の効果を最大限に高められる能力をいう。

30

## 【0095】

用語「免疫疾患」は内因性又は外因性の抗原に対して生じる好ましくない又は有害な反応としての疾患又は症状を意味する。結果的には、一般に細胞の機能障害、破壊もしくは機能不全、又は免疫応答を起こす器官もしくは組織の破壊が生じる。

40

## 【0096】

用語「薬品箱」と「製品包装」は同じ意味である。

## 【0097】

用語「被験者」又は「患者」には哺乳動物及び非哺乳動物が含まれる。哺乳動物には、哺乳類（ヒト、ヒト以外の霊長類、例えば、オランウータン、サル）、産業動物（例えば、ウシ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、ブタ）、家畜（ウサギ、イヌ）、実験動物（げっ歯類、例えば、ラット、マウス、モルモット等）を含むが、これらに限定されない。非哺乳類動物には、鳥類、魚類等を含むが、これらに限定されない。好ましい一例では、哺乳動物はヒトである。

## 【0098】

50

本明細書で使用される用語「治療」、「治療手順」又は「療法」には、疾患の症状もしくは状態の緩和、阻害もしくは改善、合併症の発生の阻害、潜在的なメタボリックシンドロームの改善もしくは予防、疾患もしくは症状の発生の阻害（例えば、疾患もしくは症状の進行の制御）、疾患もしくは症状の軽減、疾患もしくは症状の解消、疾患もしくは症状が引き起こす合併症の軽減、疾患もしくは症状に関連する兆候の予防及び／又は治療が含まれる。

#### 【0099】

本明細書に記載の特定の化合物又は医薬組成物は、投与された後、特定の疾患、症状もしくは状態を改善することができ、特に重症度を軽減し、発症を遅延させ、疾患の進行を遅らせ、又は疾患の持続期間を短縮させることができる。固定用量投与か一時投与に関わらず、連続投与か間欠投与に関わらず、投与による結果と認められる。

10

#### 【0100】

（投与経路）

適切な投与経路は、経口、静脈注射、経直腸、エアゾール剤、非経口投与、眼内投与、肺内投与、経皮投与、経膈投与、耳道内投与、鼻腔投与、局所投与を含むが、これらに限定されない。また、例示的に、非経口投与は、筋肉内注射、皮下注射、静脈注射、髄内注射、心室注射、腹腔内注射、リンパ内注射、鼻腔内注射を含む。

#### 【0101】

ここで、化合物の投与方式というのは全身投与ではなく局所投与である。特定の実施例では、長時間作用型製剤は注入（例えば、皮下又は筋肉内）又は筋肉内注射により投与される。また、別の特定の一実施例では、薬物は標的薬物送達システム、例えば、器官特異的抗体によって内包されたりポソームにより投与される。このような実施例では、前記ポソームは選択的に特定の器官にガイドされて吸収される。

20

#### 【0102】

（医薬組成物及び用量）

本発明は、1種以上の薬用担体（添加剤）及び／又は希釈剤と配合された治療有効量の1種以上の本発明の化合物と、所望により1種以上の上記のその他治療薬とを含む薬用組成物をさらに提供する。上記の任意の用途に用いるために、任意の適切な方式で、例えば、経口（例えば、錠剤、丸剤、粉末剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液（ナノ懸濁液、マイクロ懸濁液、噴霧乾燥された分散液を含む）、シロップ、乳濁液）、舌下、頬側、非経口（例えば、皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内注射又は注入技術（例えば、注射用の無菌水性もしくは非水性溶液もしくは懸濁液））、経鼻（例えば、鼻膜への投与（例えば、吸入スプレー））、局所（例えば、クリーム剤もしくは軟膏剤）、経直腸（例えば、坐剤）、又は腫瘍内注射により本発明の化合物を投与することができる。また、単独で投与することができるが、一般には所定の投与経路及び標準的な薬学実験に基づいて医薬担体を選んで投与する。

30

#### 【0103】

薬用担体は当業者の知識範囲において様々な要因を考慮して調製することができる。このような要因には、配合される活性剤のタイプ及び特性、活性剤を有する組成物の投与対象、組成物の所定の投与経路、適応症を含むが、これらに限定されない。薬用担体は水性と非水性の液体媒体、及び各種の固体と半固体剤形を含む。

40

#### 【0104】

上記の担体には活性剤の他に様々な成分及び添加剤が含まれてもよく、前記その他の成分、例えば、安定活性剤、接着剤等は当業者の知っている各種の要因から製剤に使用される。適切な薬用担体及び担体の選択に関わる要因の説明に関しては複数の文献を参照することができる（例えば、Allen L. V. Jr. et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition (2012), Pharmaceutical Press)。

#### 【0105】

50

なお、本発明の化合物の投与計画は既知の要因、例えば、薬剤の薬力学的特性、投与頻度及び経路、投与対象の生物種、年齢、性別、健康状態、病状及び重量、症状の特徴及び程度、同時に実施する治療の種類、治療頻度、投与経路、患者の腎機能と肝機能及び期待効果によって変わる。一般には、所定の効果が得られるように、各有効成分の1日経口用量は約0.001mg/日ないし約10~5000mg/日であり、約0.01mg/日ないし約1000mg/日であることが好ましく、約0.1mg/日ないし約250mg/日であることが最も好ましい。定速注入投与の場合には、静脈内用量は約0.01mg/kg/分ないし約10mg/kg/分であることが最も好ましい。本発明の化合物は1日用量を一度に投与し、又は1日用量を2回、3回又は4回に分けて一日中に投与することができる。

10

**【0106】**

前記化合物は一般に所望の投与経路（例えば、経口の錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、シロップ剤）に応じて、且つ一般的な薬学的実験に基づいて適切に選ばれた薬物希釈剤、賦形剤、担体（本明細書では一括して医薬担体と称される）と混合物として投与される。

**【0107】**

投与用剤形（医薬組成物）は約1mgないし約2000mgの有効成分/用量ユニットを有している。このような医薬組成物には、組成物の総重量に対し、有効成分が一般に約0.1~95重量%の割合で存在する。

20

**【0108】**

経口投与用の典型的なカプセル剤は少なくとも1種の本発明の化合物（250mg）と、ラクトース（75mg）と、ステアリン酸マグネシウム（15mg）とを有する。当該混合物を60メッシュのスクリーンで選別した後、#1ゼラチンカプセルに詰める。

**【0109】**

典型的な注射用製剤の製造方法は以下のとおりである。無菌の状態ですべて少なくとも1種の本発明の化合物（250mg）をボトルに入れ、無菌の状態ですべて凍結乾燥させて密封する。使用時は、ボトルの内容物を生理食塩水2mLと混合して、注射用製剤を得る。

**【0110】**

本発明には、（単独で又は医薬担体との組み合わせとして）治療有効量の少なくとも1種の本発明の化合物を有効成分とする医薬組成物が含まれる。所望により、本発明の化合物は単独で使用し、又は本発明の他の化合物と組み合わせて使用し、又は1種以上のその他の治療薬（例えば、抗がん剤もしくはその他の薬学活性物質）と組み合わせて使用することができる。

30

**【0111】**

選択された投与経路に関係なく、当業者の知っている従来の方法で本発明の化合物（適切な水和物でもよい）及び/又は本発明の医薬組成物を薬用用量で配合する。

**【0112】**

本発明の医薬組成物における有効成分の実際の用量レベルを調整することで、特定の患者に期待される治療応答、組成及び投与方式を効果的に実現でき、且つ患者に毒性がない有効成分の量を得る。

40

**【0113】**

用量レベルは、使用される本発明の化合物、そのエステル、塩又はアミドの活性、投与経路、投与期間、使用される化合物の代謝速度、吸収の速度及び程度、治療の持続期間、使用される化合物と組み合わせて投与されるその他の薬物、化合物及び/又は物質、治療患者の年齢、性別、体重、状態、基本健康状態及び病歴等医学分野での多くの既知の要因により決定される。

**【0114】**

当業者である医師又は獣医は、有効量の医薬組成物を容易に決定及び処方することができる。例えば、所望の治療効果を達成するために、医師又は獣医は目標レベルより低い量の本発明の化合物を含む医薬組成物から、期待効果が出現するまで段階的に用量を増やす

50



ことができる。一般に、本発明の化合物の適切な1日用量は治療効果を達成するために最低限の化合物の用量である。当該有効用量は一般に上記の要因により決定される。一般に、患者に対する本発明の化合物の経口、静脈内、脳室内又は皮下用量の範囲は約0.01ないし約50mg/kg体重/日である。必要があれば、1日有効用量の活性化合物は2つ、3つ、4つ、5つ、6つ以上の分割用量で1日中に適切な間隔で投与することができる。本発明のいくつかの実施形態では、薬物は1日1回で投与される。

**【0115】**

本発明の化合物は単独で投与することができるが、薬物製剤（組成物）として化合物を投与することが好ましい。

10

**【0116】**

（薬品箱／製品包装）

ここで、上記の適応症を治療するために使用される薬品箱／製品包装を説明する。これらの薬品箱は輸送装置、薬品パック又はコンテナボックスから構成されてもよく、コンテナボックスはいくつかの部分に分割して、1種以上の容器（例えば、バイアル、試験管等）を収容することでき、各容器には前記方法に係る1種の成分が含まれる。適切な容器にはボトル、バイアル、注射器、試験管等を含む。容器は使用が許容されるガラス又はプラスチック等の材料から製造される。

**【0117】**

例えば、容器には1種以上の前記化合物が含まれてもよく、化合物は薬物の成分として存在してもよいし、本明細書に記載の他の成分との混合物として存在してもよい。容器に1つの無菌送出口が設けられてもよい（例えば、容器は、栓の部分を皮下注射器の針先で穿破できる点滴静脈注射用薬剤バッグ又はボトルである）。このような製品包装は化合物、及び本明細書に記載の使用法の説明、ラベル又はマニュアルを備えてもよい。

20

**【0118】**

典型的な製品包装は1種以上の容器を含み、販売上及び化合物の使用上の要求事項を満たすように、各容器に1種以上の材料（例えば、試薬、濃縮された母液、及び／又は機器）が含まれる。これらの材料、例えば、バッファ、希釈剤、フィルタ、針先、注射器、輸送装置、バッグ、容器、ボトル及び／又は試験管は内容リスト及び／又は取扱い説明書とともに提供され、内部の包装にも取扱い説明書が提供される。説明として提供される内容は、漏れなく提供されなければならない。

30

**【0119】**

ラベルは容器に貼り付けられ、又は容器に関連付けられるように設置される。ラベルが容器に設置される場合は、文字、数字又はその他の特徴が容器に貼り付けられ、成形され、刻印されることである。また、ラベルは例えば、製品の説明として、複数種の容器を含むコンテナボックス又は配送箱内に設置されてもよい。ラベルは内容物の特定の治療用途を示すものである。また、上記の方法で説明されるように、ラベルは内容物の使用方法を示すものであってもよい。

**【0120】**

本明細書で説明される全ての特徴（特許請求の範囲、要約書及び図面の全てを含む）、及び／又は任意の方法もしくは手順に関連する全てのステップは、一つの組み合わせで一部の特徴もしくはステップが互いに矛盾するものでなければ、いずれも任意の組み合わせとして存在することができる。

40

**【0121】**

本発明に係る上記の特徴、又は実施例に係る特徴は任意に組み合わせることができる。本明細書に記載の全ての特徴は適切な組成物の形態で提供されることが可能で、明細書に記載の各特徴は、同一の、均等な又は類似する目的を達成できる代替的な特徴に置き換えられてもよい。したがって、特段の説明がない限り、記載された特徴は均等な又は類似する特徴の一例に過ぎない。

**【0122】**

50

次に、特定の実施例と結び付けて、本発明をさらに説明する。なお、これらの実施例は本発明の範囲を限定するものではなく本発明の説明に過ぎない。次の実施例で具体的な条件を示さない実験方法は、通常の状態又はメーカーの推奨する条件で行われる。特段の説明がない限り、パーセンテージ、割合、比率、部数はいずれも重量に基づく。

【 0 1 2 3 】

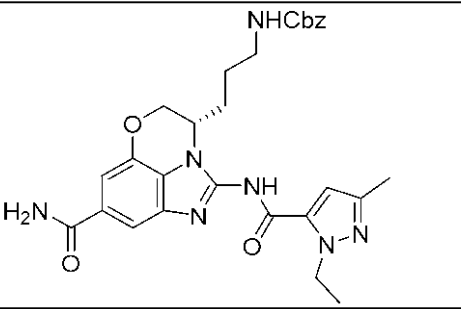
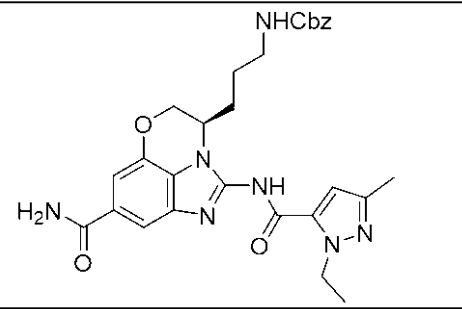
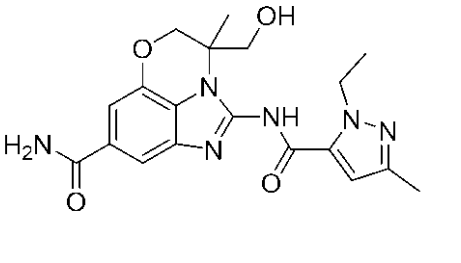
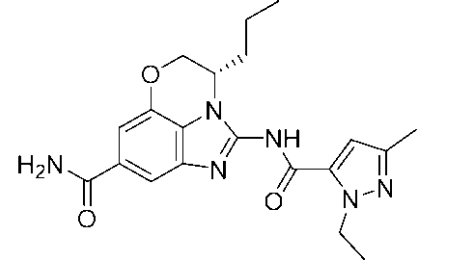
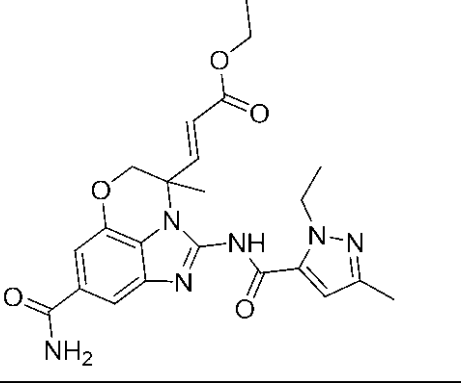
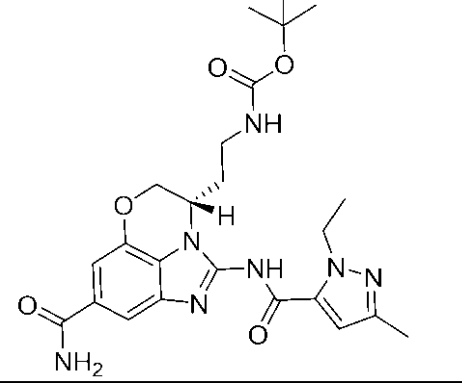
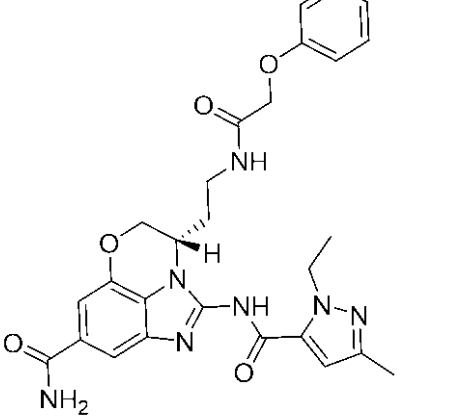
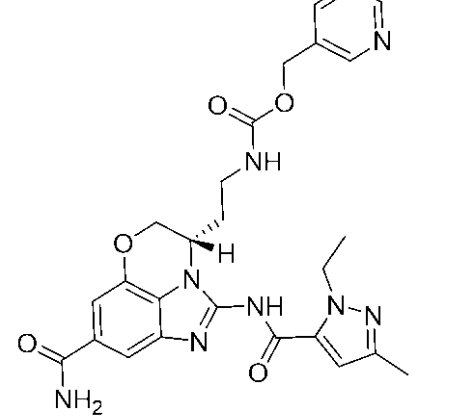
本発明では、重量体積百分率を示す時に使用される単位は当業者の知っている事項であり、例えば、100 mLの溶液中の溶質の重量を意味する。特段の定義がない限り、本明細書で使用される専門用語及び科学用語はいずれも当業者が一般に理解している意味のものである。また、記載された内容に類似する又は均等な方法及び材料はいずれも本発明の方法に用いることができる。本明細書に記載の好ましい実施形態及び材料は例示的なものに過ぎない。

【 0 1 2 4 】

本発明の好ましい例として、下記の化合物が提供され、ただしこれらに限定されない。

【 0 1 2 5 】

【表 2 - 1】

番号	化合物構造	番号	化合物構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

10

20

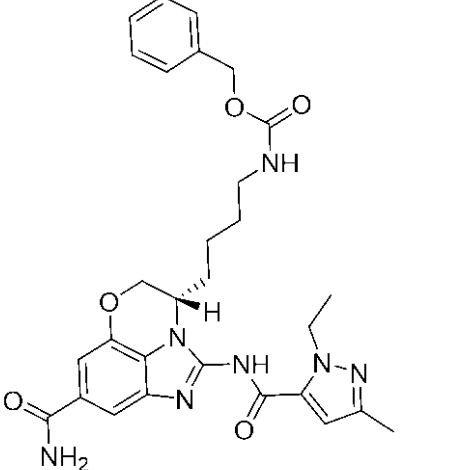
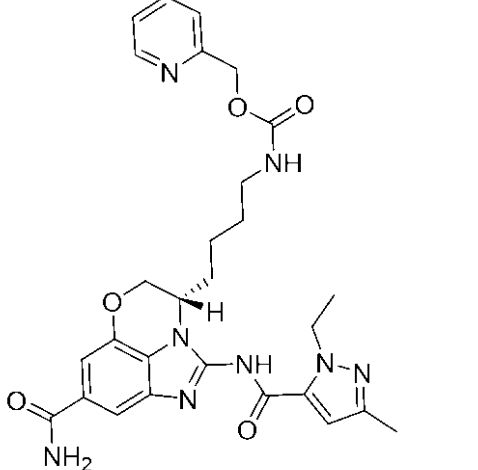
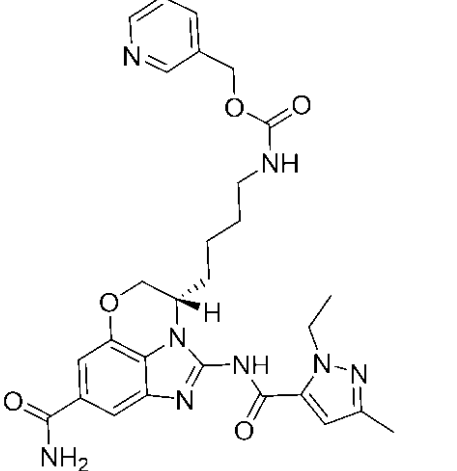
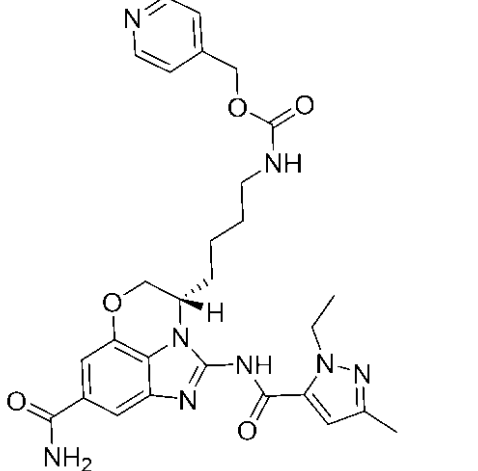
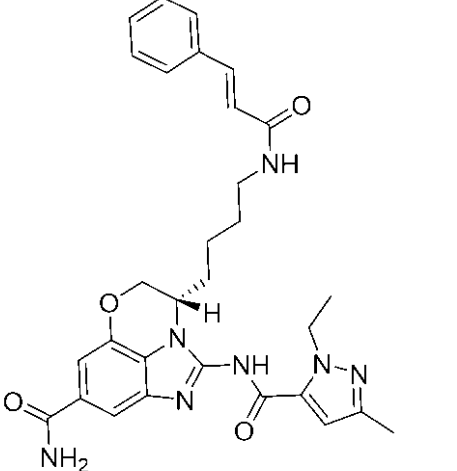
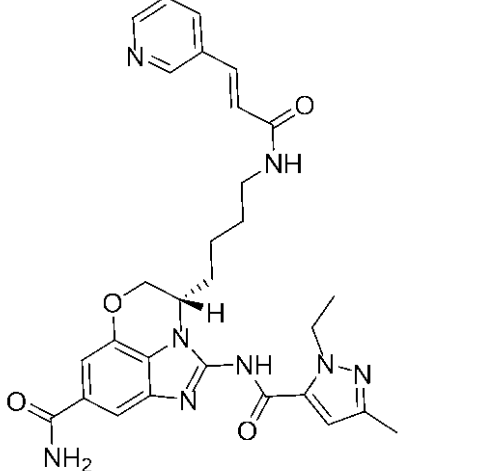
30

40

【表 2 - 2】

9		10		10
11		12		20
13		14		30
15		16		40

【表 2 - 3】

17		18	
19		20	
21		22	

10

20

30

40

【表 2 - 4】

23		24	
25		26	
27		28	

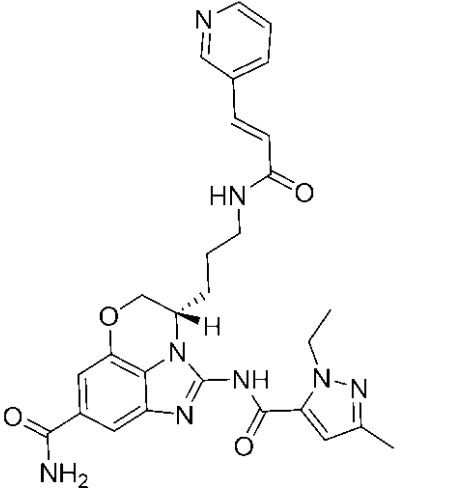
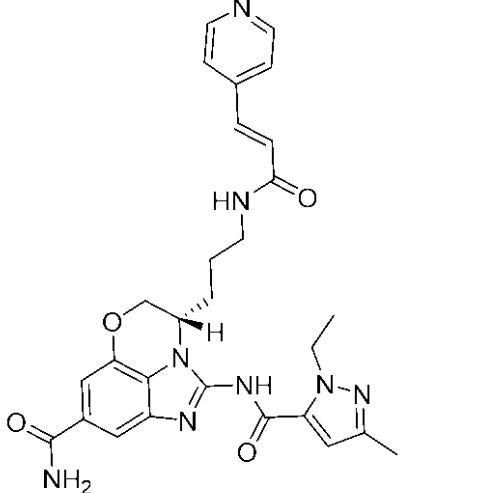
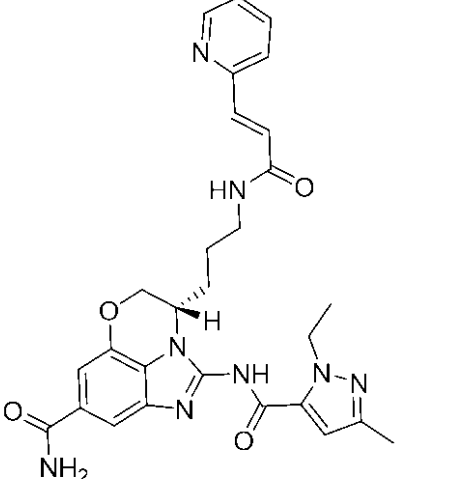
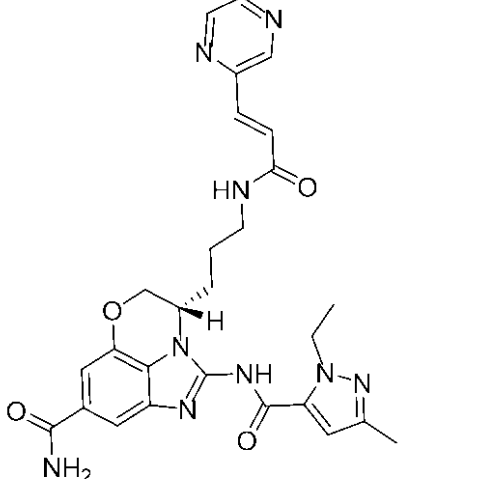
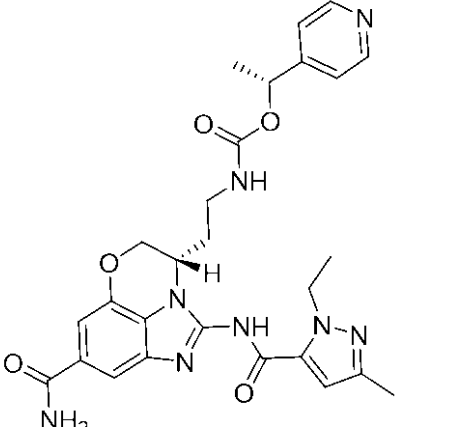
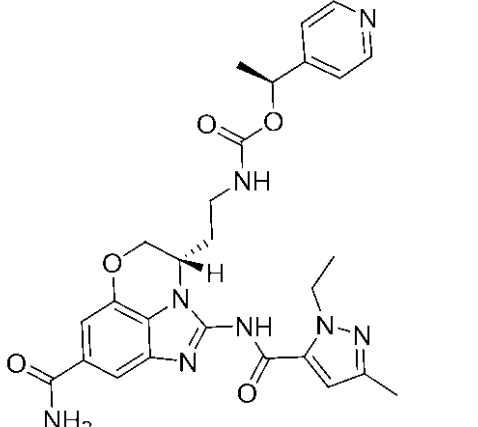
10

20

30

40

【表 2 - 5】

29		30	
31		32	
33		34	

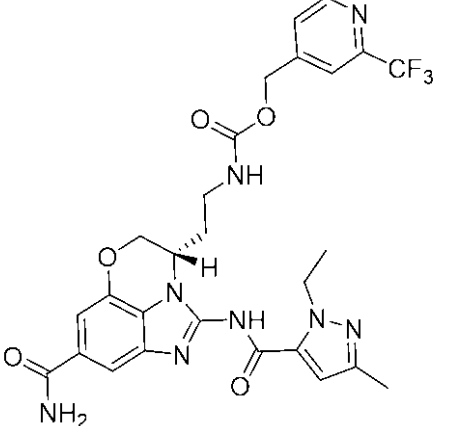
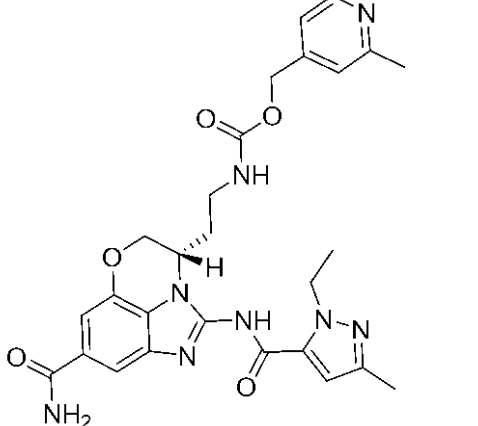
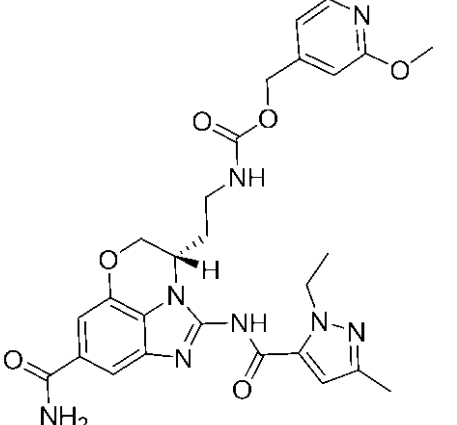
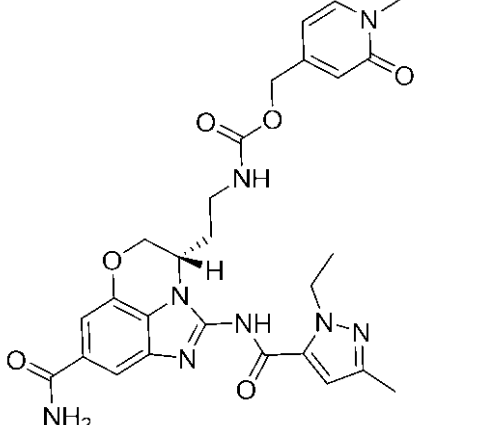
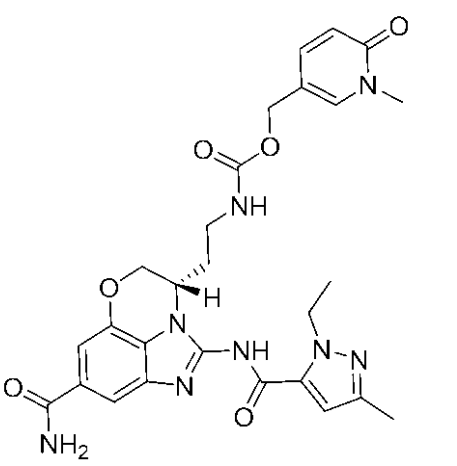
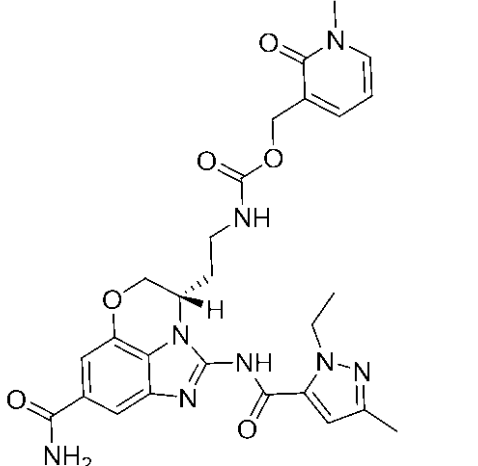
10

20

30

40

【表 2 - 6】

35		36	
37		38	
39		40	

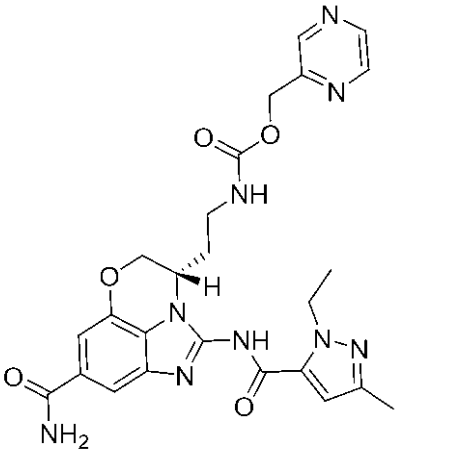
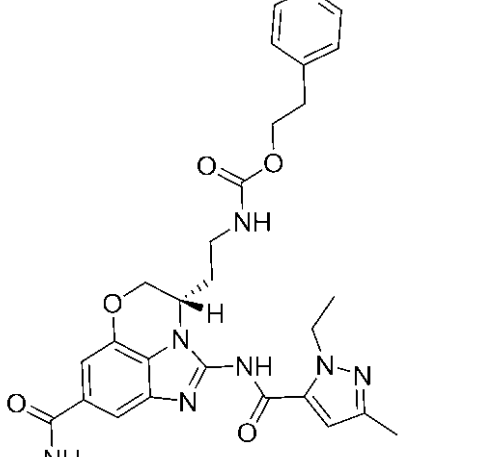
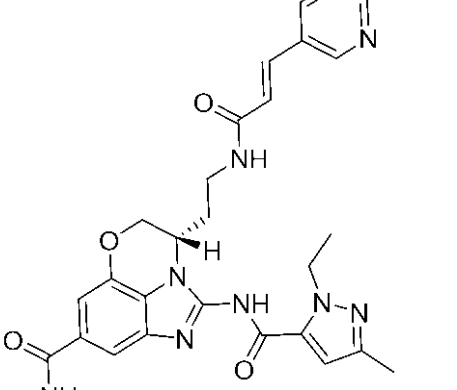
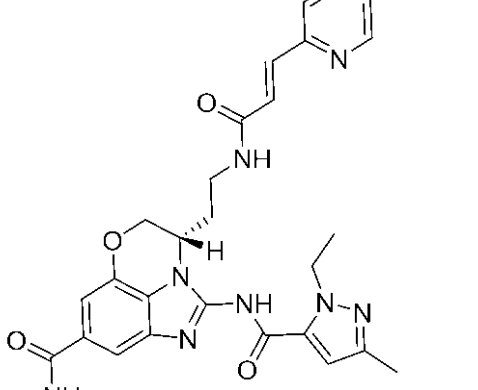
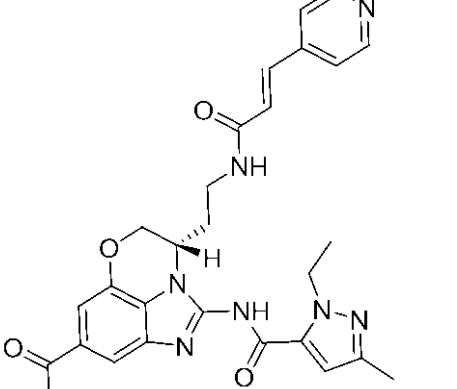
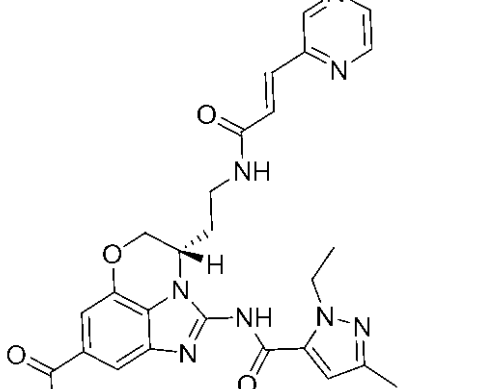
10

20

30



【表 2 - 7】

41		42	
43		44	
45		46	

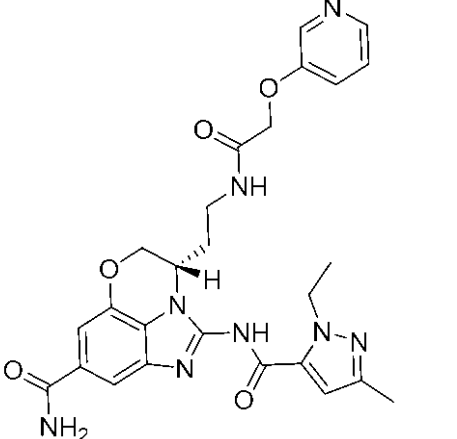
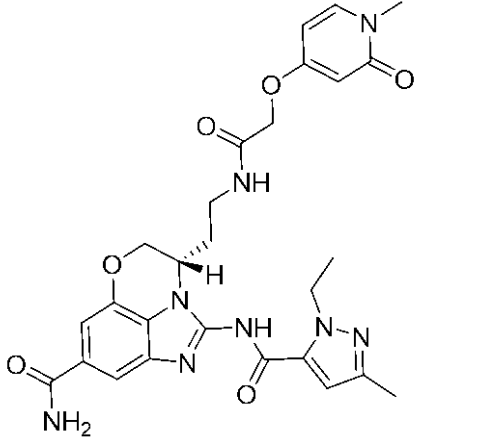
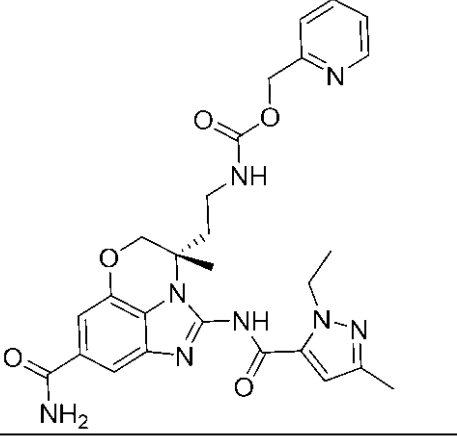
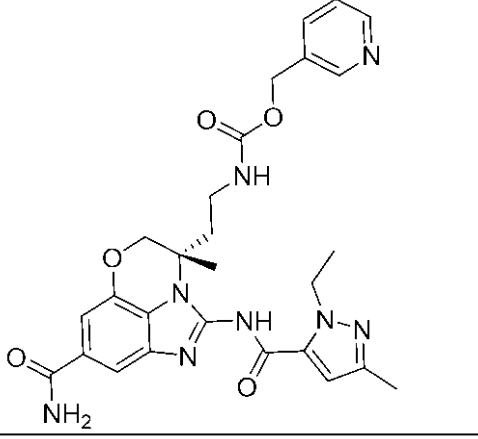
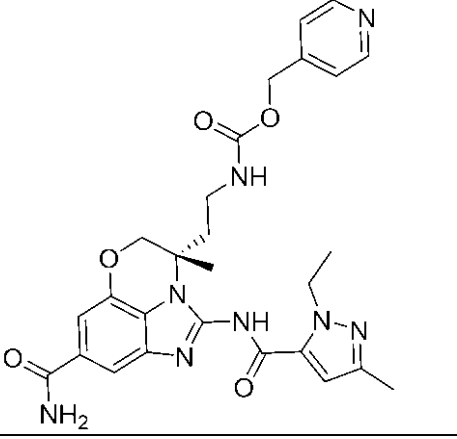
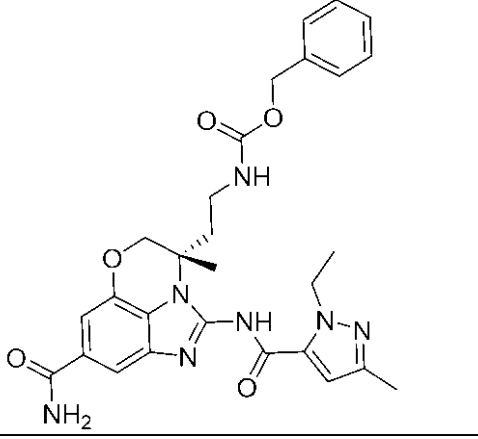
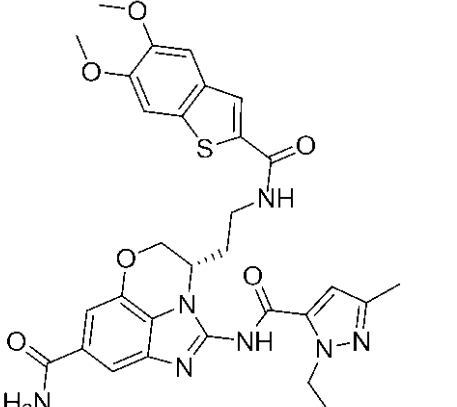
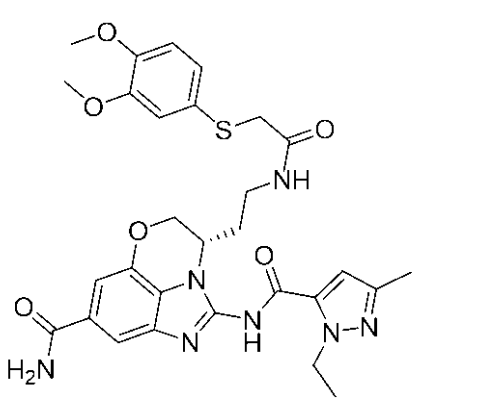
10

20

30

40

【表 2 - 8】

47		48		10
49		50		20
51		52		30
53		54		40

【表 2 - 9】

55		56		10
57		58		20
59		60		30
				40

【表 2 - 10】

61		62	
63		64	
65		66	

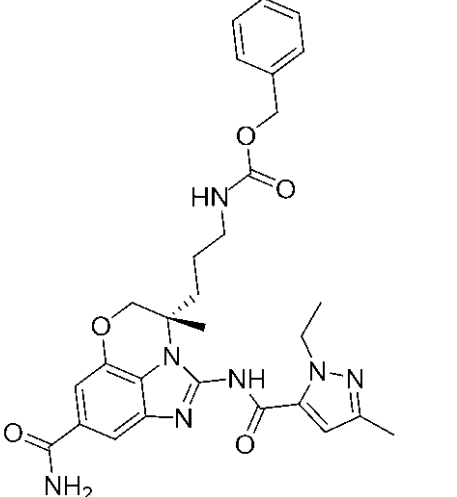
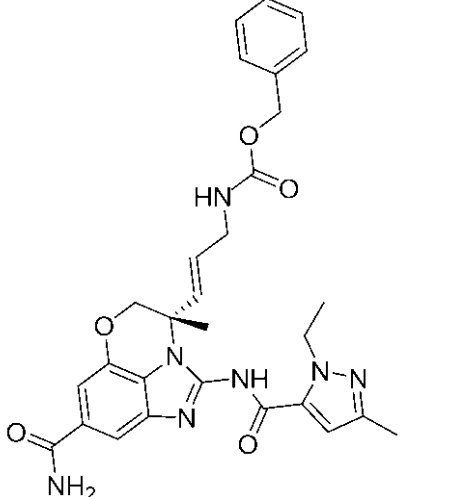
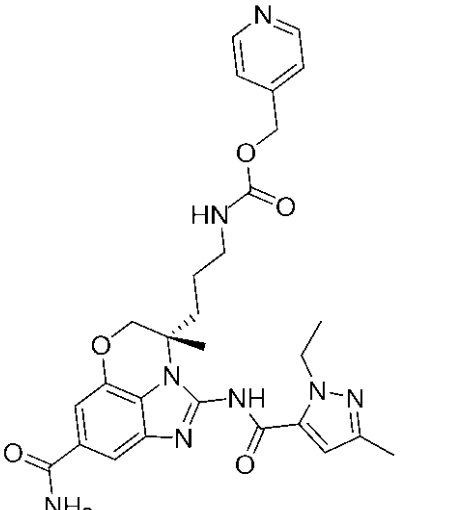
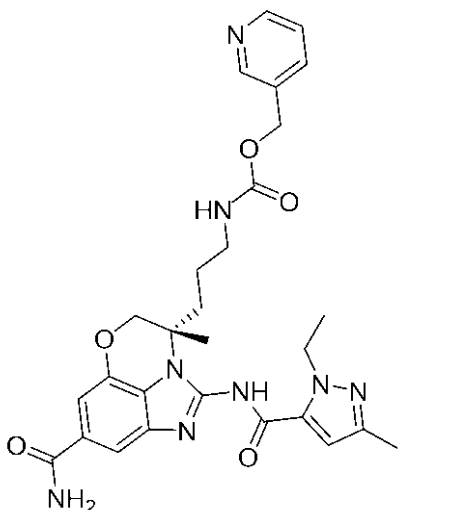
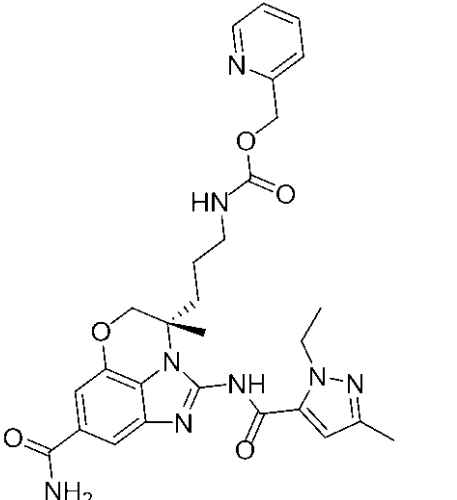
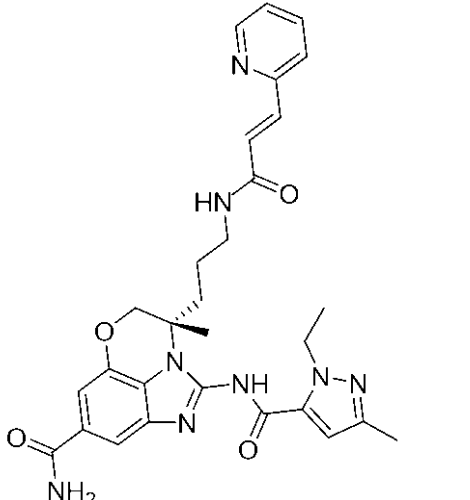
10

20

30

40

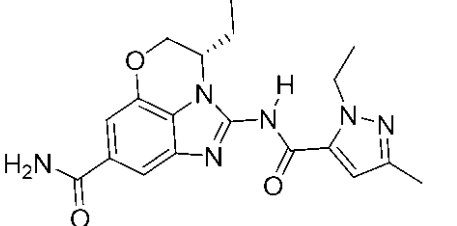
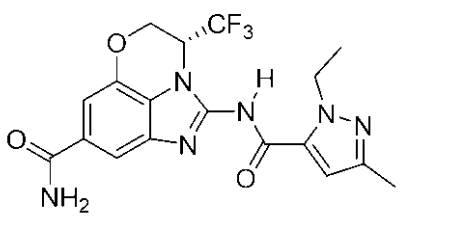
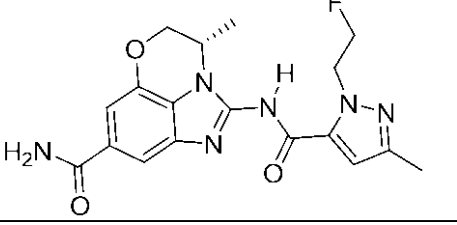
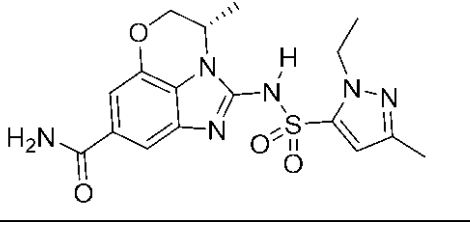
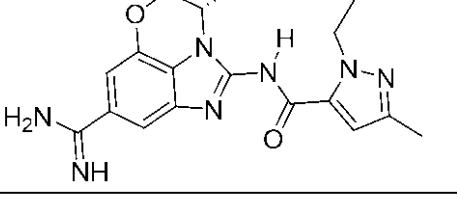
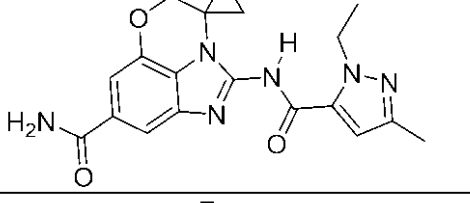
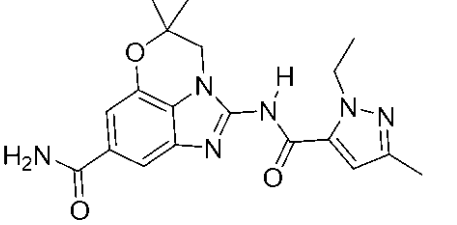
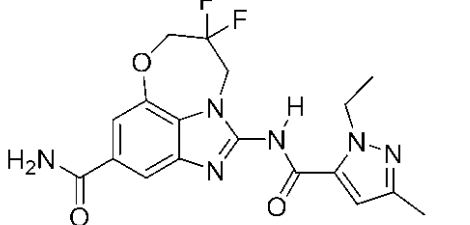
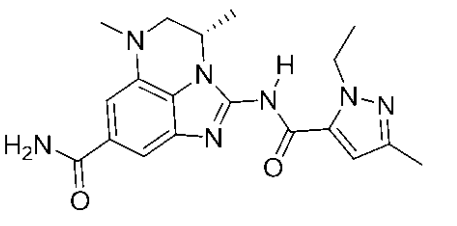
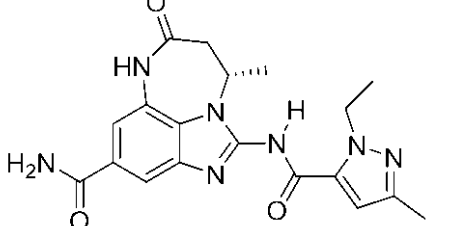
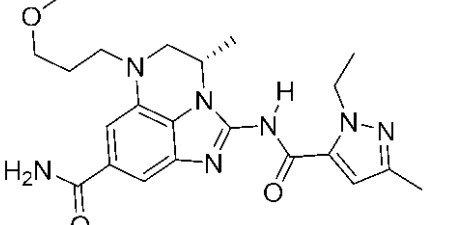
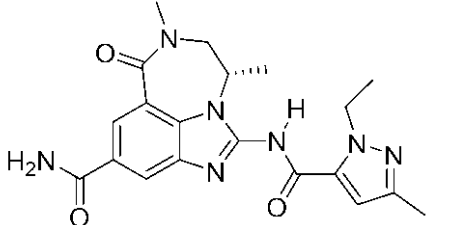
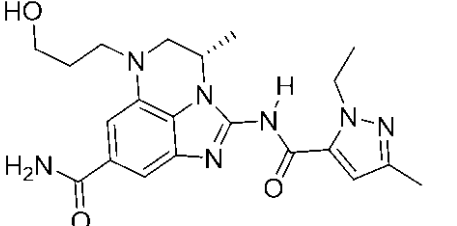
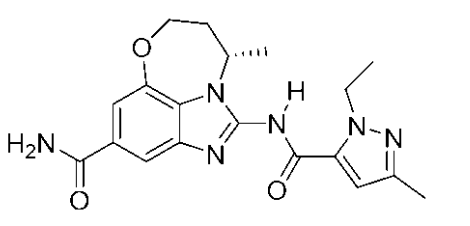
【表 2 - 1 1】

67		68		10
69		70		20
71		72		30
				40

【表 2 - 1 2】

73		74		10
75		76		20
77		78		30
79		80		40

【表 2 - 1 3】

81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	

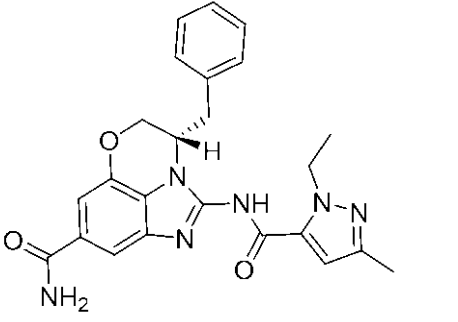
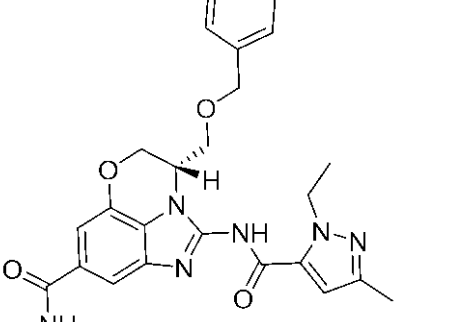
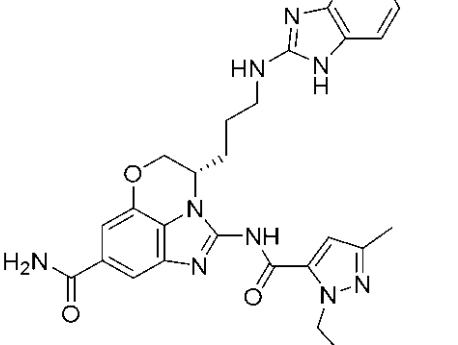
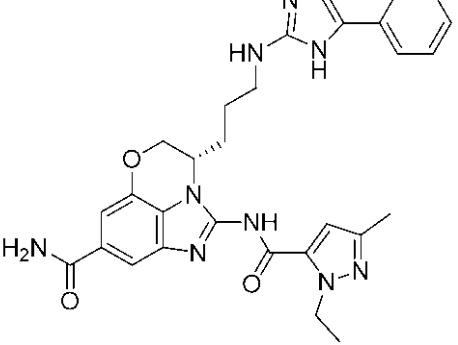
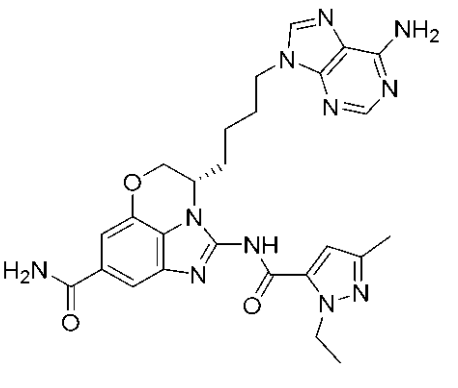
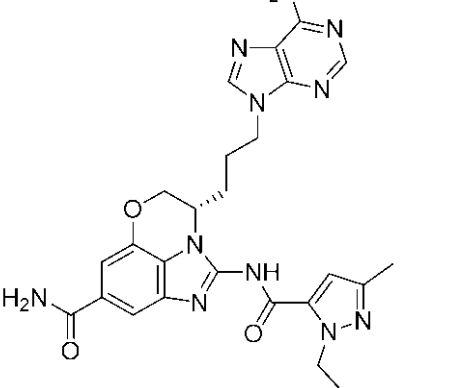
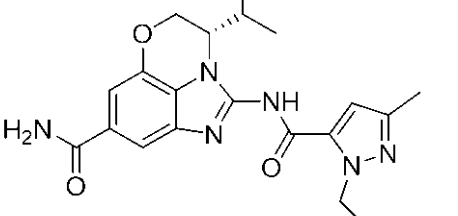
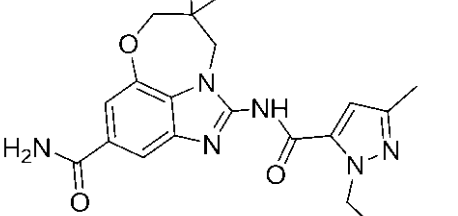
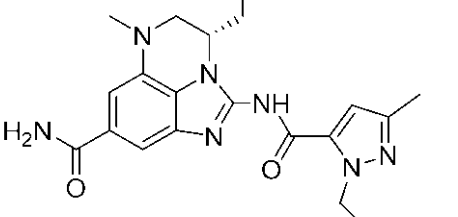
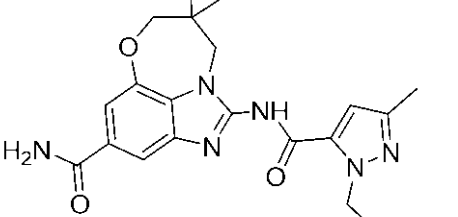
10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

95		96		10
97		98		20
99		100		30
101		102		40
103		104		40



【表 2 - 15】

105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	

10

20

30

40

【表 2 - 16】

117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

10

20

30

40

【表 2 - 17】

129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

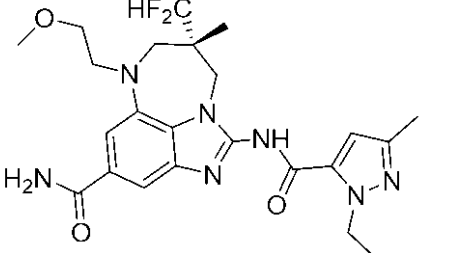
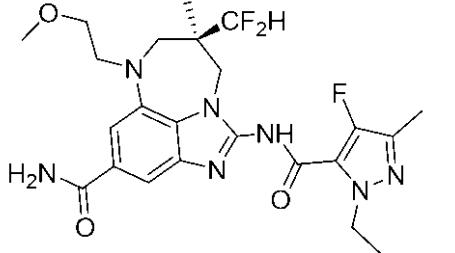
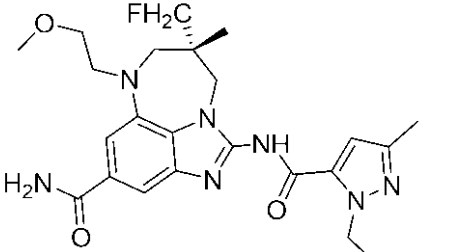
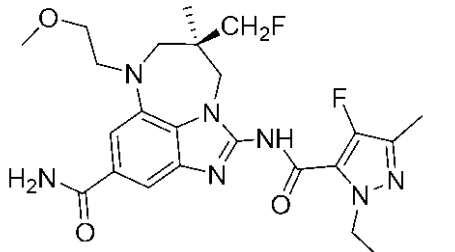
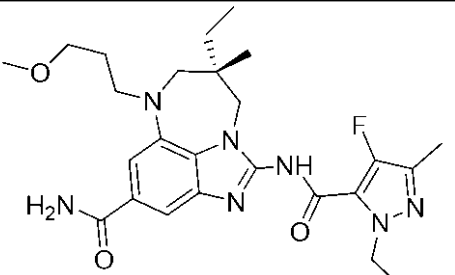
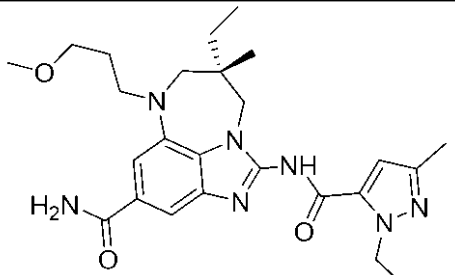
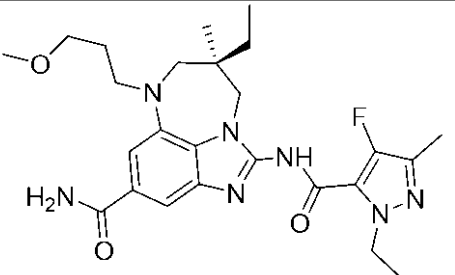
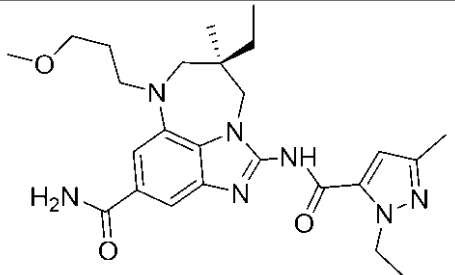
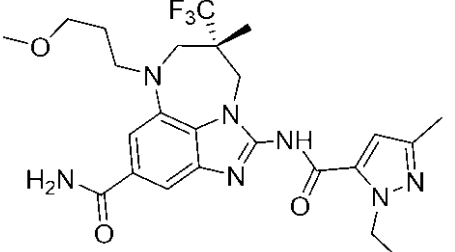
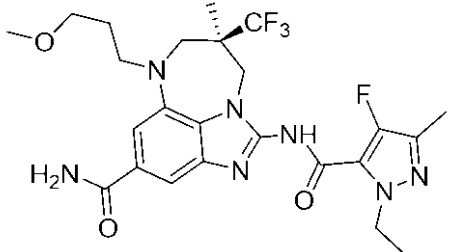
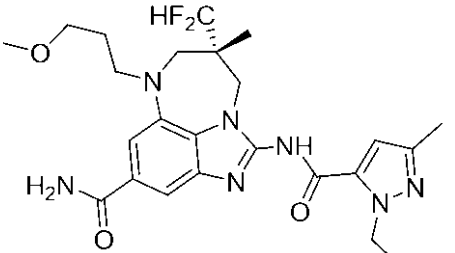
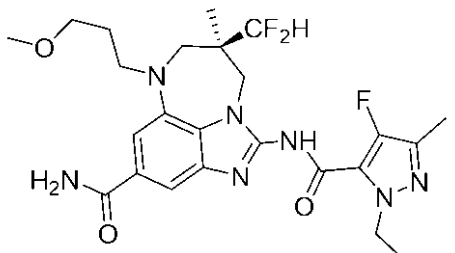
10

20

30

40

【表 2 - 18】

141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

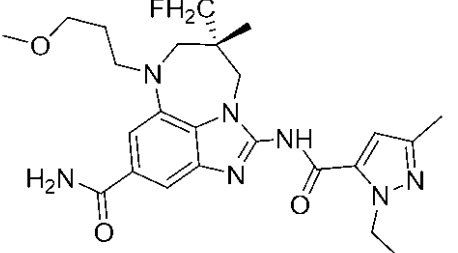
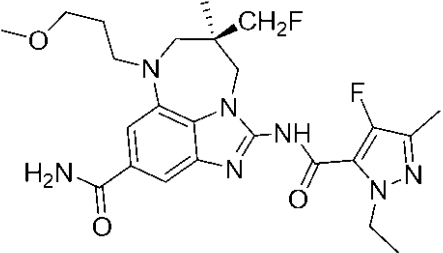
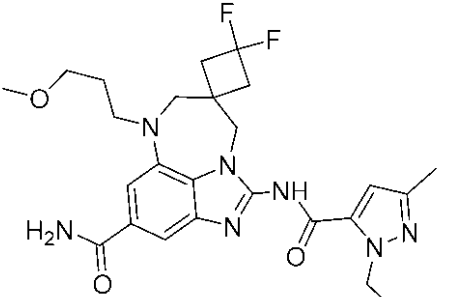
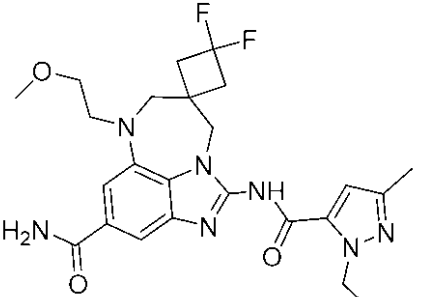
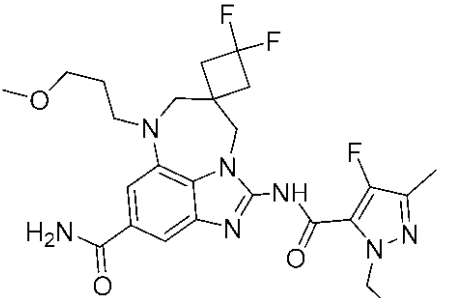
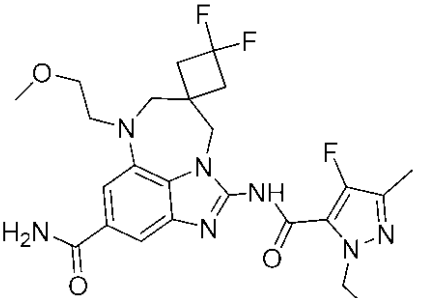
10

20

30

40

【表 2 - 19】

153		154	
155		156	
157		158	

10

20

## 【0126】

(実施例)

合成手順が示されない中間体は、市販品である（例えば、シグマ-アルドリッチ社や Alfa 社の製品）。

30

## 【0127】

(一般合成手順)

市販試薬を使用する場合は精製が不要である。室温とは 20 ~ 27 である。<sup>1</sup>H NMR スペクトルはブルカー社製の核磁気共鳴装置を用いて 500 MHz において記録される。化学シフト値、即ち 値は、百万分率で示す。次の略号は NMR 信号の多重度を示し、s は一重線、br s は幅広線、d は二重線、t は三重線、m は多重線である。スピン結合定数は J 値で示し、単位は Hz である。NMR 及び質量分析の結果はバックグラウンドに基づいて補正される。クロマトグラフィーとは窒素加圧（フラッシュクロマトグラフィー）において 100 メッシュのシリカゲルを用いて行われるカラムクロマトグラフィーである。反応を監視するために用いる TLC とは、特定の移動相及びメルク社製のシリカゲル F 254 を固定相として行われる TLC である。

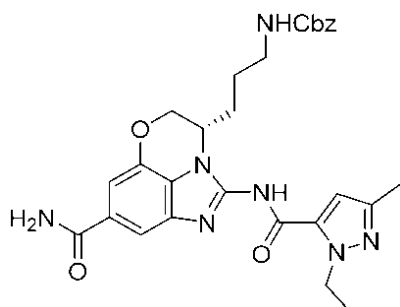
40

## 【0128】

(実施例 1)

ベンジル (S) - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2 a - ジアザアセナフチレン - 3 - イル) プロピル) カルバメート

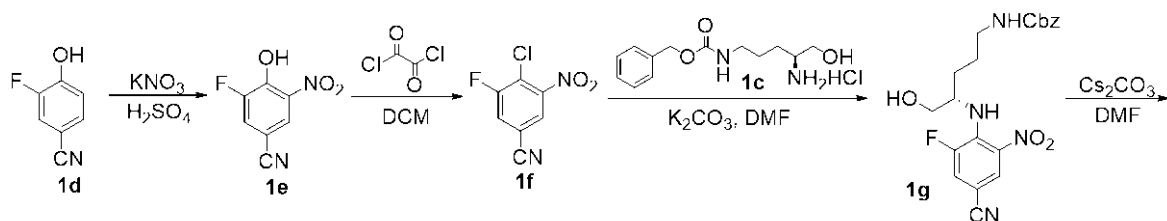
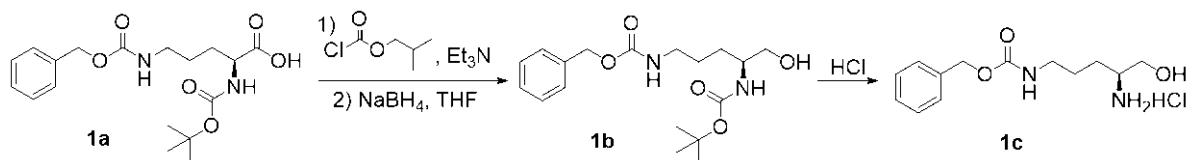
## 【化 7】



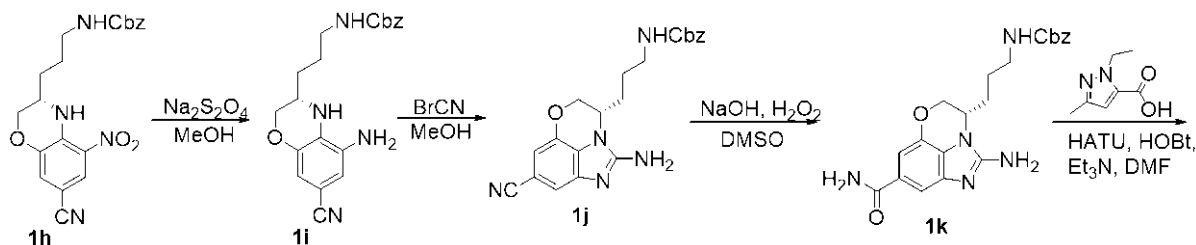
化合物 1 の合成手順は以下のとおりである。

10

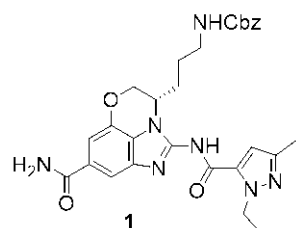
## 【化 8】



20



30



## 【 0 1 2 9 】

ステップ 1 で、N - tert - ブトキシカルボニル - N' - ベンジルオキシカルボニル - L - オルニチン (化合物 1 a、25 g、68 mmol)、トリエチルアミン (11.5 mL、81.9 mmol) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、氷浴下でクロロホルム酸イソブチル (10 mL、79 mmol) を滴加し、氷浴下で 30 分間攪拌し、水素化ホウ素ナトリウム (7.8 g、205 mmol) を加え、徐々に水 (3 mL) を滴加し、引き続き氷浴下で 2 時間攪拌する。LC - MS により反応が完了したことを確認したら、水 (150 mL) を加えてクエンチし、酢酸エチルで水相を抽出し (150 mL × 3)、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、無色の油性液体の化合物 1 b (20 g) を得る。収率は 83% である。

40

ESI - MS (m/z) : 353.6 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 7.39 - 7.25 (m, 5H), 7.19 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.

50

5.3 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.30 - 3.07 (m, 2H), 2.94 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 2H), 1.57 - 1.39 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.23 - 1.12 (m, 2H)。

【0130】

ステップ2で、化合物1b (20g、56mmol)をジクロロメタン(200mL)に溶解し、塩化水素-1,4ジオキサン溶液(70mL、280mmol)を加え、室温で一晩攪拌する。LC-MSにより反応が完了したことを確認したら、溶媒を回転蒸発して、無色の油性液体の化合物1c (13g)を得る。収率は93%である。

ESI-MS (m/z): 253.6 [M+H]<sup>+</sup>。

【0131】

ステップ3で、3-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル(化合物1d、13.7g、100mmol)を濃硫酸(200mL)に溶解し、氷浴下で硝酸(50mL)を滴加し、氷浴下で反応混合物を3時間攪拌し、LC-MSにより反応が完了したことを確認したら、反応混合物を徐々に氷水に注入し、酢酸エチルで水相を抽出し(300mL×3)、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、褐色の固体の化合物1e (15g)を得る。収率は82%である。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.29 (s, 1H), 8.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H)。

【0132】

ステップ4で、化合物1e (15g、82mmol)をジクロロメタン(100mL)に溶解し、氷浴下で塩化オキサリル(13.7mL、163mmol)を滴加し、氷浴下で反応混合物を30分間攪拌した後、80℃に上げて2時間攪拌する。LC-MSにより反応が完了したことを確認したら、反応混合物を氷水にデカントし、酢酸エチルで水相を抽出し(250mL×3)、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、黄色の固体の化合物1f (11.3g)を得る。収率は69%である。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.62 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H)。

【0133】

ステップ5で、化合物1f (5g、25mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解し、化合物1c (13g、51mmol)、炭酸カリウム(6.9g、50mmol)をこの順に加える。60℃下で反応混合物を一晩攪拌する。LC-MSにより反応が完了したことを確認したら、水(100mL)を加え、酢酸エチルで水相を抽出し(150mL×3)、有機相を合わせた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して、黄色の油性液体の化合物1g (6.1g)を得る。収率は57%である。

ESI-MS (m/z): 417.6 [M+H]<sup>+</sup>。

【0134】

ステップ6で、化合物1g (6g、14mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)に溶解し、炭酸セシウム(9.2g、28mmol)を加える。60℃下で反応混合物を2時間攪拌し、LC-MSにより反応が完了したことを確認したら、水(100mL)を加え、酢酸エチルで水相を抽出し(150mL×3)、有機相を合わせた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して、黄色の固体の化合物1h (4.7g)を得る。収率は82%である。

ESI-MS (m/z): 397.7 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.88 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 6H), 4.97 (s, 2H), 4.10 (dd, J = 23.9, 10.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.01 (s, 2H), 1.67 - 1.52 (m, 4H)。

【0135】

ステップ7で、化合物1h (4.7g、11.8mmol)をメタノール(100mL)に溶解し、水酸化アンモニウム(20mL)を加える。ヒドロサルファイトナトリウ

10

20

30

40

50

△ (10 g、57 mmol) を水 20 mL に溶解し、室温下で徐々に反応液を加えた後、引き続き室温下で 30 分間攪拌する。LC-MS により反応が完了したことを確認したら、反応混合物に水 (200 mL) を加え、酢酸エチルで水相を抽出し (200 mL × 3)、有機相を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、淡黄色の固体の化合物 1 i (3.8 g) を得る。収率は 87% である。

E S I - M S ( m / z ) : 367.7 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z , D M S O - d 6 ) p p m 7.42 - 7.23 ( m , 6 H ) , 6.45 ( d d , J = 1.9 , 1.8 H z , 2 H ) , 5.45 ( d , J = 1.6 H z , 1 H ) , 5.01 ( s , 2 H ) , 4.99 ( s , 2 H ) , 4.07 ( d d , J = 10.5 , 2.5 H z , 1 H ) , 3.71 ( d d , J = 10.5 , 6.3 H z , 1 H ) , 3.34 ( d d , J = 5.9 , 2.8 H z , 1 H ) , 3.01 ( d d , J = 12.2 , 6.2 H z , 2 H ) , 1.63 - 1.29 ( m , 4 H ) .

【0136】

ステップ 8 で、化合物 1 i (3.8 g、10 mmol) をメタノール (60 mL) に溶解し、臭化シアン (5.4 g、51 mmol) を加え、60 °C で一晩攪拌する。LC-MS により反応が完了したことを確認したら、反応液を濃縮し、酢酸エチル (150 mL) 及び飽和炭酸ナトリウム水溶液 (150 mL) を加え、層化後に抽出し、引き続き酢酸エチル (100 mL) で水相を 2 回抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、淡黄色の固体の化合物 1 j (3.5 g) を得る。収率は 86% である。

E S I - M S ( m / z ) : 392.6 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【0137】

ステップ 9 で、化合物 1 j (3.5 g、9 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (1 g、25 mmol) を加え、氷浴下で徐々に 30% 過酸化水素 (12 mL) を滴加し、室温に上げて 30 分間攪拌し、LC-MS により反応が完了したことを確認したら、反応混合物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチルで水相を抽出し (150 mL × 3)、有機相を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、黄色の固体の化合物 1 k (2.8 g) を得る。収率は 76% である。

E S I - M S ( m / z ) : 410.5 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【0138】

ステップ 10 で、1 - エチル - 3 - メチルピラゾール - 5 - カルボン酸 (1.6 g、10.3 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (8 mL) に溶解し、H A T U (3.9 g、10.3 mmol)、H O B t (700 mg、5.2 mmol)、トリエチルアミン (2.8 mL、20 mmol) をこの順に加え、反応混合物を室温下で 30 分間攪拌する。さらに化合物 1 k (2.8 g、6.8 mmol) を加え、60 °C に上げて混合物を 5 時間攪拌する。LC-MS により反応が完了したことを確認したら、反応混合物に水 (40 mL) を加え、酢酸エチルで水相を抽出し (100 mL × 3)、有機相を合わせて濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物 1 (2.6 g) を得る。収率は 70% である。

E S I - M S ( m / z ) : 546.4 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z , D M S O - d 6 ) p p m 12.71 ( s , 1 H ) , 7.90 ( s , 1 H ) , 7.57 ( s , 1 H ) , 7.34 - 7.21 ( m , 8 H ) , 6.62 ( s , 1 H ) , 4.95 ( s , 2 H ) , 4.66 - 4.53 ( m , 4 H ) , 4.23 ( d , J = 9.5 H z , 1 H ) , 3.08 - 2.96 ( m , 2 H ) , 2.15 ( s , 3 H ) , 1.81 - 1.72 ( m , 2 H ) , 1.62 - 1.52 ( m , 2 H ) , 1.34 ( t , J = 7.1 H z , 3 H ) .

【0139】

(実施例 2)

ベンジル (R) - (3 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1 , 2 a - ジアザ

10

20

30

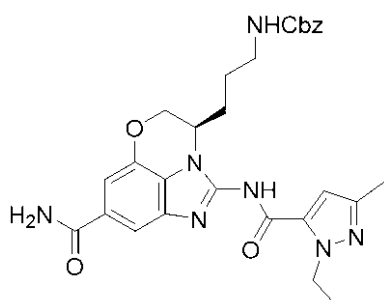
40

50



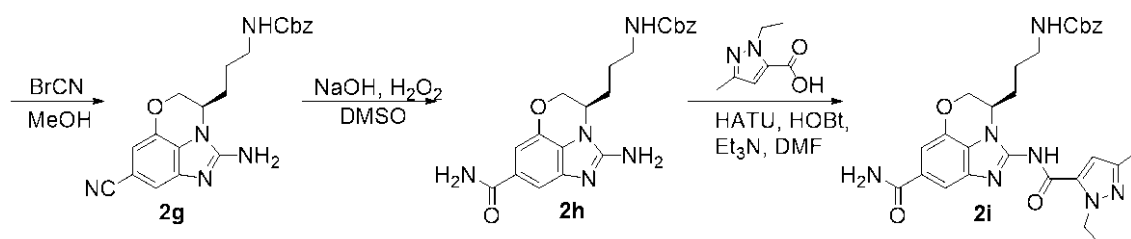
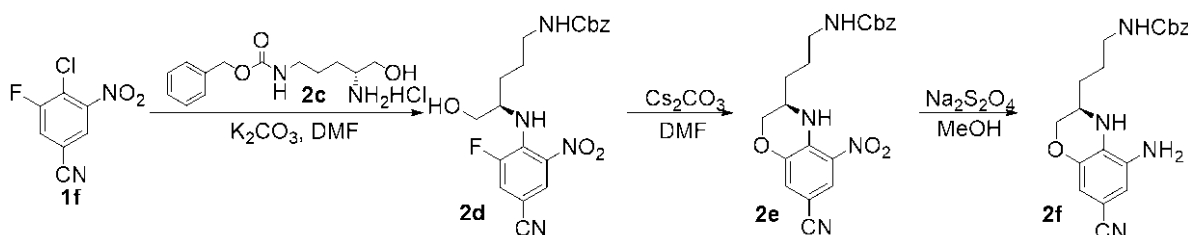
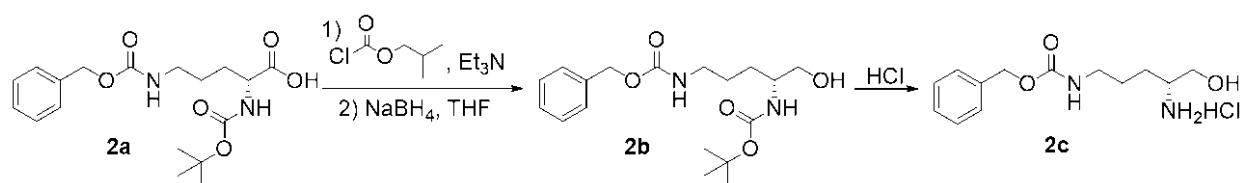
## アセナフチレン - 3 - イル) プロピル) カルバメート

## 【化 9】



化合物 2 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 10】



## 【0140】

ステップ 1 で、N - tert - ブトキシカルボニル - N' - ベンジルオキシカルボニル - D - オルニチン (化合物 2 a、25 g、68 mmol)、トリエチルアミン (11.5 mL、81.9 mmol) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、氷浴下でクロロホルム酸イソブチル (10 mL、79 mmol) を滴加し、氷浴下で 30 分間攪拌し、水素化ホウ素ナトリウム (7.8 g、205 mmol) を加え、徐々に水 (3 mL) を滴加し、引き続き氷浴下で 2 時間攪拌する。LC - MS により反応が完了したことを確認したら、水 (150 mL) を加えてクエンチし、酢酸エチルで水相を抽出し (150 mL × 3)、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、無色の油性液体の化合物 2 b (22 g) を得る。収率は 91% である。

ESI - MS (m/z) : 353.6 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0141】

ステップ 2 で、化合物 2 b (22 g、56 mmol) をジクロロメタン (200 mL) に溶解し、塩化水素 - 1,4 ジオキサン溶液 (75 mL、300 mmol) を加え、室温で一晩攪拌する。LC - MS により反応が完了したことを確認する。反応液を濃縮して、無色の油性液体の化合物 2 c (13.5 g) を得る。収率は 86% である。

ESI - MS (m/z) : 253.6 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0142】

10

20

30

40

50

ステップ3で、化合物1f (5.3 g、26.5 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に溶解し、化合物2c (13.4 g、53 mmol)、炭酸カリウム(7.4 g、54 mmol)をこの順に加える。60 °Cで反応混合物を一晩攪拌する。LC-MSにより反応が完了したことを確認したら、水(150 mL)を加え、酢酸エチルで水相を抽出し(150 mL × 3)、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮する。残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油性液体の化合物2d (6.9 g)を得る。収率は63%である。

E S I - M S ( m / z ) : 4 1 7 . 6 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0143】

ステップ4で、化合物2d (6.9 g、16.5 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)に溶解し、炭酸セシウム(10.8 g、33 mmol)を加える。60 °Cで反応混合物を2時間攪拌し、LC-MSにより反応が完了したことを確認したら、水(150 mL)を加え、酢酸エチルで水相を抽出し(150 mL × 3)、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮する。残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物2e (4.4 g)を得る。収率は67%である。

E S I - M S ( m / z ) : 3 9 7 . 7 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0144】

ステップ5で、化合物2e (4.4 g、11.1 mmol)をメタノール(100 mL)に溶解し、水酸化アンモニウム(20 mL)を加える。次にヒドロサルファイトナトリウム(9.6 g、55 mmol)を水20 mLに溶解し、室温下で徐々に反応液を加えた後、引き続き室温下で30分間攪拌する。LC-MSにより反応が完了したことを確認したら、反応混合物に水(200 mL)を加え、酢酸エチルで水相を抽出し(200 mL × 3)、有機相を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、淡黄色の固体の化合物2f (3.5 g)を得る。収率は86%である。

E S I - M S ( m / z ) : 3 6 7 . 7 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0145】

ステップ6で、化合物2f (3.5 g、9.5 mmol)をメタノール(60 mL)に溶解し、臭化シアン(5.05 g、47.6 mmol)を加え、60 °Cで一晩攪拌する。LC-MSにより反応が完了したことを確認したら、反応液を濃縮し、酢酸エチル(150 mL)及び飽和炭酸ナトリウム水溶液(150 mL)を加え、層化後に抽出し、引き続き酢酸エチル(100 mL)で水相を2回抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、淡黄色の固体の化合物2g (3.4 g)を得る。収率は91%である。

E S I - M S ( m / z ) : 3 9 2 . 6 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0146】

ステップ7で、化合物2g (3.4 g、8.7 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に溶解し、水酸化ナトリウム(1 g、25 mmol)を加え、氷浴下で徐々に30%過酸化水素(12 mL)を滴加し、室温に上げて30分間攪拌し、LC-MSにより反応が完了したことを確認したら、反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで水相を抽出し(150 mL × 3)、有機相を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、淡黄色の固体の化合物2h (2.7 g)を得る。収率は76%である。

E S I - M S ( m / z ) : 4 1 0 . 5 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0147】

ステップ8で、1-エチル-3-メチル-ピラゾール-5-カルボン酸(1.5 g、9.7 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(8 mL)に溶解し、HATU(3.8 g、10 mmol)、HOBT(670 mg、5 mmol)、トリエチルアミン(2.8 mL、20 mmol)をこの順に加え、反応混合物を室温下で30分間攪拌する。さらに化合物2h (2.7 g、6.6 mmol)を加え、60 °Cに上げて混合物を5時間攪拌す

10

20

30

40

50

る。LC-MSにより反応が完了したことを確認したら、反応混合物に水(35 mL)を加え、酢酸エチルで水相を抽出し(100 mL × 3)、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮する。残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物2(2.8 g)を得る。収率は77%である。

ESI-MS (m/z): 546.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.66 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38-7.21 (m, 8H), 6.63 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.62 (dd, J = 17.3, 8.8 Hz, 4H), 4.30-4.19 (m, 1H), 3.11-2.96 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

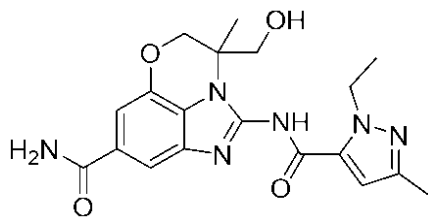
10

## 【0148】

(実施例3)

2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド

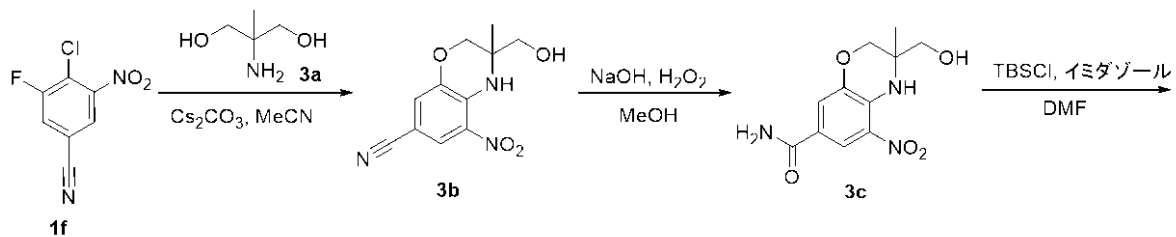
## 【化11】



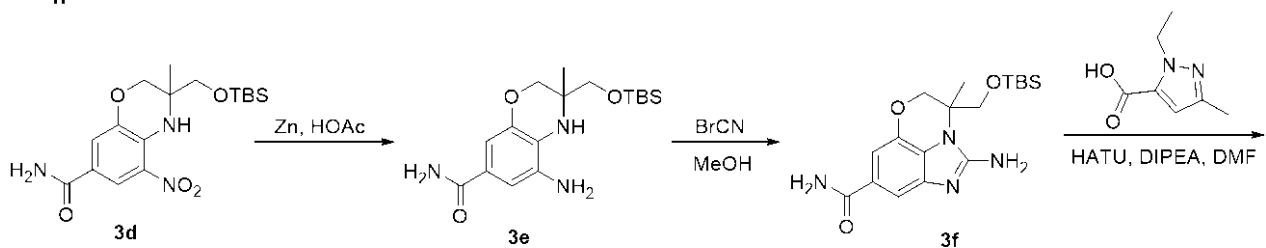
20

化合物3の合成手順は以下のとおりである。

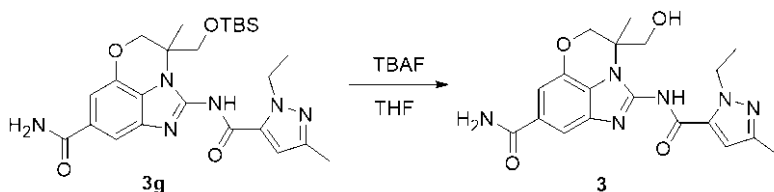
## 【化12】



30



40



## 【0149】

ステップ1で、4-クロロ-3-フルオロ-5-ニトロベンゾニトリル(化合物1f、10.0 g、49.86 mmol)をアセトニトリル(100 mL)に溶解し、室温下で2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール(化合物3a、26.21 g、249.31 mmol)及び炭酸セシウム(24.37 g、74.79 mmol)を加える。反応混合物を70℃下で7時間攪拌する。水(400 mL)を加えて希釈し、酢酸エチル

50

で水相を抽出し(3×300 mL)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し(100 mL×3)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮する。残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して、黄色の固体の化合物3b(8g)を得る。収率は64%である。

ESI-MS(m/z): 499.3 [2M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.43(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.43(s, 1H), 5.27(s, 1H), 4.11(d, J=10.8 Hz, 1H), 3.87(d, J=10.8 Hz, 1H), 3.45(d, J=10.6 Hz, 1H), 3.42-3.35(m, 1H), 1.25(s, 3H)。

【0150】

ステップ2で、化合物3b(8g、31.20 mmol)をメタノール(80 mL)に溶解し、水酸化ナトリウム(3.85g、96.30 mmol)を加え、50℃下で徐々に30%過酸化水素(5.46g、48.15 mmol)を滴加する。反応混合物を50℃下で2時間攪拌した後、室温に冷却する。水(100 mL)を加えて希釈し、酢酸エチルで水相を抽出し(3×200 mL)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し(100 mL×3)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮する。残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して、黄色の固体の化合物3c(8g)を得る。収率は89%である。

ESI-MS(m/z): 268.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.28(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.55(d, J=1.6 Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 5.23(t, J=5.5 Hz, 1H), 4.10(d, J=10.8 Hz, 1H), 3.85(d, J=10.8 Hz, 1H), 3.45(dd, J=10.7, 5.1 Hz, 1H), 3.38(dd, J=10.7, 5.4 Hz, 1H), 1.25(s, 3H)。

【0151】

ステップ3で、化合物3c(8g、29.94 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(80 mL)に溶解し、イミダゾール(8.15g、119.74 mmol)、tert-ブチルジメチルクロロシラン(13.54g、89.81 mmol)をこの順に加える。0℃下で反応混合物を2時間攪拌する。その後、水(300 mL)を加えて反応液を希釈し、酢酸エチルで抽出し(3×200 mL)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で有機相を洗浄し(100 mL×3)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後に濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して、黄色の固体の化合物3d(5.6g)を得る。収率は49%である。

ESI-MS(m/z): 382.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.27(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.55(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 4.09(d, J=10.8 Hz, 1H), 3.85(d, J=10.8 Hz, 1H), 3.60(d, J=9.8 Hz, 1H), 3.54(d, J=9.8 Hz, 1H), 0.84(s, 9H), 0.01(s, 3H), 0.00(s, 3H)。

【0152】

ステップ4で、化合物3d(2g、5.24 mmol)を酢酸(20 mL)に溶解し、数回に分けて亜鉛粉(2.74g、14.94 mmol)を加える。50℃下で反応混合物を1時間反応させる。珪藻土で濾過して未反応の亜鉛粉を除去し、酢酸エチルでケーキを洗浄する(50 mL×3)。減圧濃縮してほとんどの溶媒を除去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で濃縮液のpHを7に調整し、酢酸エチルで抽出し(100 mL×3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で有機相を洗浄し(50 mL×3)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、黄色の固体の化合物3e(粗生成物、1.8g)を得る。

ESI-MS(m/z): 352.5 [M+H]<sup>+</sup>。

【0153】

10

20

30

40

50

ステップ5で、化合物3e (1.8 g)をメタノール(20 mL)に溶解し、数回に分けて臭化シアン(2.78 g、26.20 mmol)を加え、反応混合物を50 に加熱して2時間反応させる。室温に冷却した後、反応液を濃縮して、水(100 mL)を加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpHを7に調整する。酢酸エチルで水相を抽出し(100 mL × 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し(50 mL × 3)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮する。残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、褐色の固体の化合物3f (1.7 g)を得る。2つのステップの収率は86%である。

E S I - M S ( m / z ) : 377.5 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z , D M S O - d 6 ) p p m 7.70 ( s , 1 H ) , 7.35 ( s , 1 H ) , 6.99 ( d , J = 12.1 H z , 2 H ) , 6.37 ( s , 2 H ) , 4.24 ( d , J = 11.5 H z , 1 H ) , 4.00 ( d d , J = 14.3 , 7.1 H z , 2 H ) , 3.92 ( d , J = 11.5 H z , 1 H ) , 3.75 ( s , 2 H ) , 1.47 ( d , J = 11.4 H z , 4 H ) , 0.77 ( d , J = 18.5 H z , 10 H ) , 0.02 - - 0.03 ( m , 4 H ) , - 0.06 ( s , 3 H ) .

【0154】

ステップ6で、化合物3f (1.5 g、4.02 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(8 mL)に溶解し、1-エチル3-メチル-1-ヒドロピラゾール-5-カルボン酸(990.53 mg、6.43 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.56 g、12.05 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール)-N,N,N,N-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(3.05 g、8.03 mmol)をこの順に加える。60 下で2時間反応させた後、反応を停止して、室温に冷却する。水(20 mL)で希釈し、酢酸エチルで水相を抽出し(50 mL × 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し(50 mL × 3)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮する。残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物3g (1.75 g)を得る。収率は85%である。

E S I - M S ( m / z ) : 513.4 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【0155】

ステップ7で、化合物3g (990 mg、1.93 mmol)をテトラヒドロフラン(15 mL)に溶解し、0 下でテトラブチルアンモニウムフルオリド(1.43 g、6.36 mmol)を加える。0 下で3時間反応した後、水(20 mL)を加えて希釈し、酢酸エチルで水相を抽出し(50 mL × 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し(50 mL × 3)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮する。残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して、白色の固体の化合物3 (693 mg)を得る。収率は90%である。

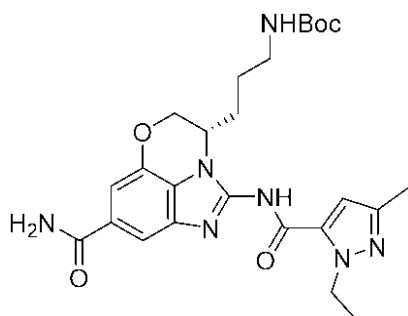
E S I - M S ( m / z ) : 398.5 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z , D M S O - d 6 ) p p m 12.77 ( s , 1 H ) , 7.89 ( s , 1 H ) , 7.55 ( d , J = 1.0 H z , 1 H ) , 7.28 ( t , J = 2.5 H z , 2 H ) , 6.56 ( s , 1 H ) , 5.60 ( t , J = 6.0 H z , 1 H ) , 4.56 ( q , J = 7.1 H z , 2 H ) , 4.37 ( d , J = 11.6 H z , 1 H ) , 4.17 ( d , J = 11.6 H z , 1 H ) , 3.90 ( d d , J = 11.3 , 6.7 H z , 1 H ) , 3.78 ( d d , J = 11.3 , 5.4 H z , 1 H ) , 2.16 ( s , 3 H ) , 1.60 ( s , 3 H ) , 1.32 ( t , J = 7.1 H z , 3 H ) .

【0156】

(実施例4)

t e r t - ブチル ( S ) - ( 3 - ( 7 - カルバモイル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1 , 2 a - ジアザアセナフチレン - 3 - イル ) プロピル ) カルバメート

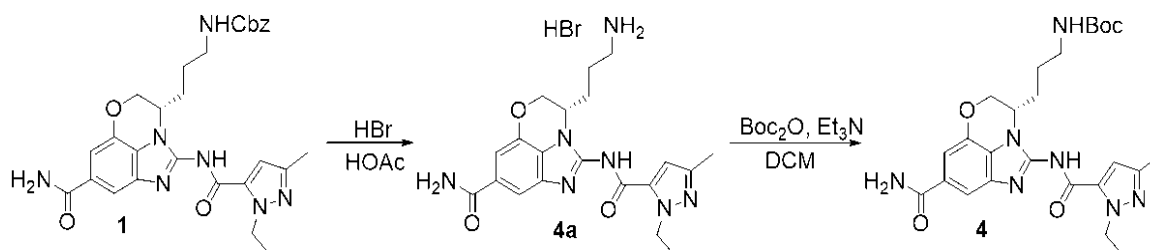
## 【化 1 3】



10

化合物 4 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 1 4】



## 【 0 1 5 7】

20

ステップ 1 で、化合物 1 ( 2 . 5 g 、 4 . 6 m m o l ) を臭化水素酸 - 酢酸溶液 ( 5 0 m L ) に加え、室温下で 3 0 分間攪拌し、LC - MS により反応が完了したことを確認したら、ジエチルエーテル ( 5 0 m L ) を加え、濾過して、ジエチルエーテルでケーキを洗浄した後 ( 3 0 m L × 3 ) 、ケーキを乾燥して、白色の固体の化合物 4 a ( 1 . 8 g ) を得る。収率は 9 6 % である。

E S I - M S ( m / z ) : 4 1 2 . 6 [ M + H ] <sup>+</sup> .

## 【 0 1 5 8】

30

ステップ 2 で、化合物 4 a ( 5 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) をジクロロメタン ( 1 0 m L ) に溶解し、トリエチルアミン ( 2 5 m g 、 0 . 2 5 m m o l ) 、二炭酸ジ - t e r t - ブチル ( 5 3 m g 、 0 . 2 4 m m o l ) をこの順に加え、室温下で 2 時間攪拌し、LC - MS により反応が完了したことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対し逆相分取クロマトグラフィーにより分離して、白色の固体の化合物 4 ( 4 0 m g ) を得る。収率は 6 4 % である。

E S I - M S ( m / z ) : 5 1 2 . 6 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) p p m 1 2 . 7 6 ( s , 1 H ) , 7 . 9 3 ( s , 1 H ) , 7 . 5 9 ( s , 1 H ) , 7 . 3 4 ( s , 1 H ) , 7 . 3 2 ( s , 1 H ) , 6 . 8 0 ( s , 1 H ) , 6 . 6 5 ( s , 1 H ) , 4 . 6 8 - 4 . 5 4 ( m , 4 H ) , 4 . 2 9 - 4 . 2 3 ( m , 1 H ) , 3 . 0 1 - 2 . 8 4 ( m , 2 H ) , 2 . 1 8 ( s , 3 H ) , 1 . 8 3 - 1 . 7 1 ( m , 2 H ) , 1 . 5 3 ( d , J = 6 . 5 H z , 2 H ) , 1 . 3 6 ( t , J = 7 . 1 H z , 3 H ) , 1 . 3 2 ( s , 9 H ) .

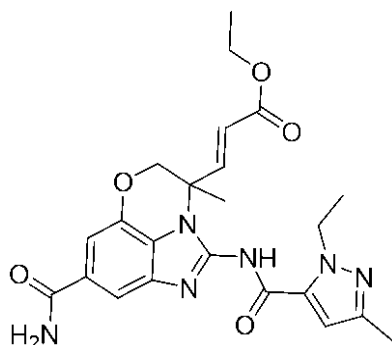
40

## 【 0 1 5 9】

( 実施例 5 )

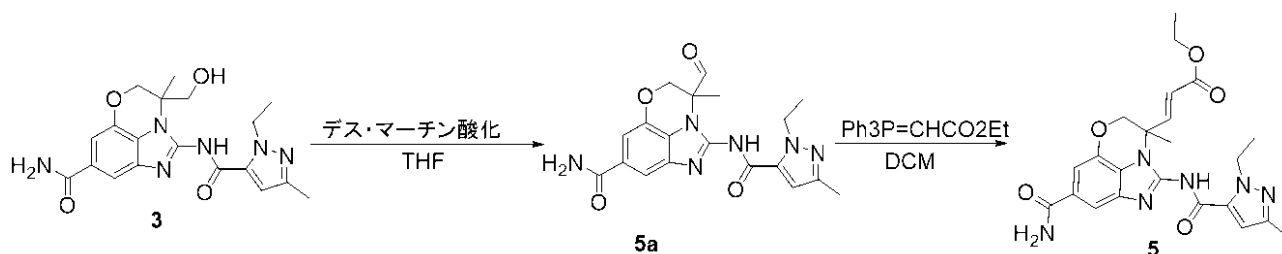
エチル ( E ) - 3 - ( 7 - カルバモイル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1 , 2 a - ジアザアセナフチレン - 3 - イル ) アクリレート

## 【化 15】



化合物 5 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 16】



## 【0160】

ステップ 1 で、化合物 3 (100 mg、0.25 μmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、0 °C で数回に分けて DMP (212 mg、0.5 mmol) を加え、室温下で 2 時間反応させる。水 (20 mL) を加えて希釈し、酢酸エチルで水相を抽出し (50 mL × 3)、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物の化合物 5a を得、直接次のステップに使用する。

## 【0161】

ステップ 2 で、化合物 5a (粗生成物) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、0 °C で数回に分けて (トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸エチル (131 mg、0.37 mmol) を加え、室温下で 12 時間反応させる。水 (10 mL) を加えて希釈し、酢酸エチルで水相を抽出し (50 mL × 3)、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮する。残留物に対し逆相分取 HPLC により分離して、白色の固体の化合物 5 (13 mg) を得る。2 つのステップの収率は 11% である。

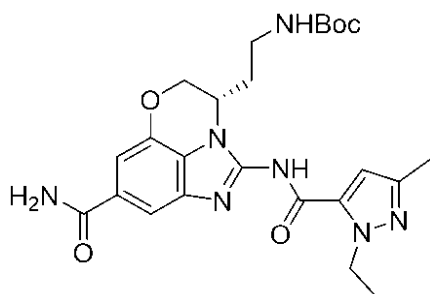
ESI-MS (m/z): 467.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.85 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.25 (dd, J = 15.9, 3.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.65 (dd, J = 15.9, 3.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.48 (m, 3H), 4.27 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

## 【0162】

(実施例 6)

tert-ブチル(5)-(2-(7-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-3-イル)エチル)カルバメート

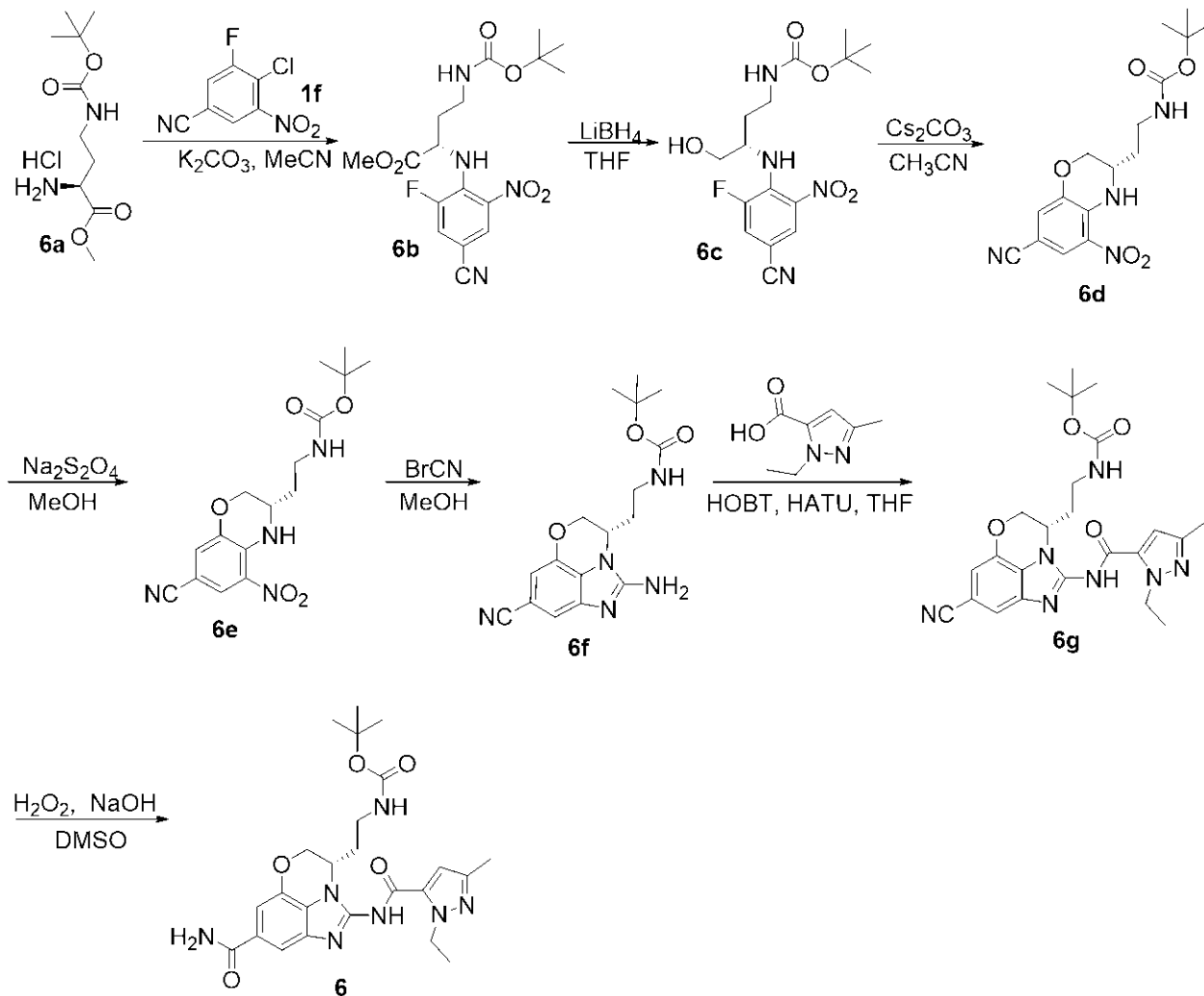
## 【化 17】



化合物 6 の合成手順は以下のとおりである。

10

## 【化 18】



20

30

## 【0163】

ステップ 1 で、4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - ニトロベンゾニトリル (化合物 1 f、4 g、20 mmol) 及び化合物 6 a (10 g、37.21 mmol) をアセトニトリル (150 mL) に溶解し、炭酸カリウム (8.3 g、60 mmol) を加え、窒素保護下で 70 °C で 24 時間反応させ、TLC により完全に反応したことを確認したら、室温に冷却し、ソリッドシリコンパッドで反応物を濾過し、ジクロロメタン (100 mL) で固体を洗浄し、濾液を濃縮し、残留物に対しカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油性物の化合物 6 b (4.3 g) を得る。収率は 54.4% である。

40

ESI-MS (m/z) : 397.5 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0164】

ステップ 2 で、化合物 6 b (4.3 g、10.85 mmol) を無水テトラヒドロフラン (40 mL) に溶解し、氷浴下で水素化ホウ素リチウム (354 mg、16.27 mmol)

50



o 1) を徐々に加えた後、室温に上げて30分間反応させ、TLCにより完全に反応したことを確認する。0 下で徐々に塩化アンモニウム水溶液(10 mL)を滴加し、反応系に気泡がなくなると、水(50 mL)にデカントし、酢酸エチルで抽出し(50 mL × 3)、飽和ブライン溶液で有機相を3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後に濃縮し、残留物からサンプルを調製してカラムに通して化合物6c(2.3 g)を得る。収率は57.5%である。

ESI-LC-MS (m/z) : 369.5 [M+H]<sup>+</sup>。

【0165】

ステップ3で、化合物6c(2.3 g、6.24 mmol)をアセトニトリル(20 mL)に溶解し、炭酸セシウム(4 g、12.5 mmol)を加え、温度を70 に上げて一晩反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、室温に冷却する。シリカゲルで反応系を濾過して、ジクロロメタンでリンスし、濾液を濃縮して、褐色の油性物の化合物6d(2 g)を得る。収率は90%である。

ESI-LC-MS (m/z) : 349.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【0166】

ステップ4で、化合物6d(2 g、5.75 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解し、水酸化アンモニウム(5 mL)を加え、ヒドロサルファイトナトリウム(5.7 g、17.3 mmol)を水(2 mL)に溶解して徐々に反応系に滴加し、30分間後にLC-MSにより完全に反応したことを確認したら、水(50 mL)にデカントし、酢酸エチルで抽出し(50 mL × 3)、飽和ブライン溶液で有機相を3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、褐色の油性物の化合物6e(530 mg)を得る。収率は30%である。

ESI-LC-MS (m/z) : 319.6 [M+H]<sup>+</sup>。

【0167】

ステップ5で、化合物6e(530 mg、1.67 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解し、臭化シアン(550 mg、5 mmol)を加え、室温で一晩反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、褐色の固体の化合物6f(550 mg)を得る。収率は96.2%である。

ESI-LC-MS (m/z) : 344.5 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.87 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

【0168】

ステップ6で、化合物6f(550 mg、1.6 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、1-エチル-3-メチルピラゾール-5-カルボン酸(250 mg、1.6 mmol)、HOBT(219 mg、1.6 mmol)、HATU(617 mg、1.6 mmol)、TEA(0.67 mL、4.86 mmol)をこの順に加え、原料を加え終わったら室温で一晩反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。水(20 mL)で反応液を希釈し、酢酸エチルで抽出し(15 mL × 3)、飽和ブライン溶液で有機相を3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、褐色の油性物の化合物6g(700 mg)を得る。収率は90%である。

ESI-LC-MS (m/z) : 480.6 [M+H]<sup>+</sup>。

【0169】

ステップ7で、化合物6g(20 mg、41.71 μmol)をDMSO(2 mL)に溶解し、0 下でNaOH(5 mg、125.12 μmol)を加えた後、徐々にH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(水中30% wt、0.2 mL)を滴加し、滴加完了後、室温に上げて30分間反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物6(6.8 mg)を得る。収率は3

10

20

30

40

50

2.8%である。

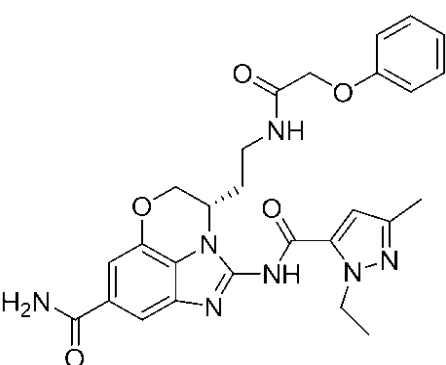
ESI-LC-MS ( $m/z$ ): 498.6 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.69 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.63 (dt,  $J=14.0, 8.7$  Hz, 4H), 4.26 (d,  $J=9.9$  Hz, 1H), 3.21-2.96 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.90 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.36 (d,  $J=8.1$  Hz, 9H), 1.35 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H)。

【0170】

(実施例7)

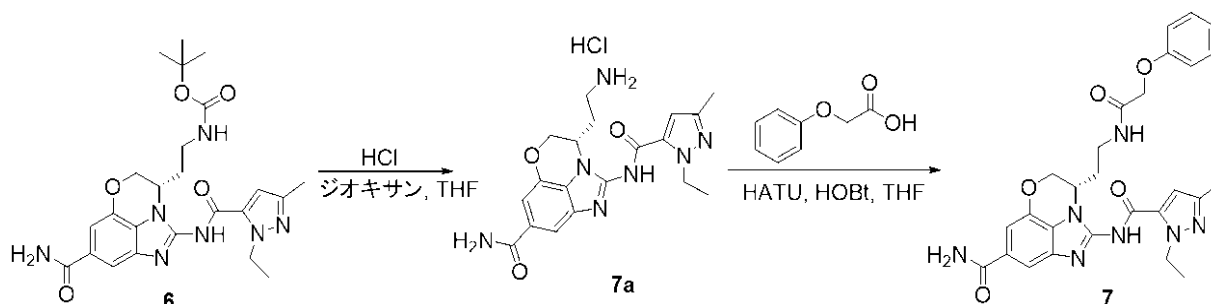
(S)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3-(2-(2-フェノキシアセトアミド)エチル)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-

1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド



化合物7の合成手順は以下のとおりである。

【化20】



【0171】

ステップ1で、化合物6 (530 mg、1.07 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、塩化水素-ジオキサソラン溶液 (4 N、10 mL) を滴加し、室温で一晩反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、反応液を濃縮して、淡黄色の固体の化合物7a (430 mg) を得る。収率は93%である。

ESI-LC-MS ( $m/z$ ): 396.6 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。

【0172】

ステップ2で、化合物7a (50 mg、115.24 μmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、フェノキシ酢酸 (17.5 mg、115.24 μmol)、HOBT (17.1 mg、126.76 μmol)、HATU (48.2 mg、126.76 μmol)、TEA (35 mg、345.71 μmol) をこの順に加え、原料を加え終わら室温で一晩反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取クロマトグラフィーにより分離して、白色の固体の化合物7 (13.8 mg) を得る。収率は22.53%である。

ESI-LC-MS ( $m/z$ ): 532.5 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.69 (s, 1H), 8.23 (t,  $J=5.8$

H z , 1 H ) , 7 . 9 2 ( s , 1 H ) , 7 . 3 4 ( s , 1 H ) , 7 . 3 2 - 7 . 2 5 ( m , 3 H ) , 6 . 9 5 ( t , J = 7 . 8 H z , 3 H ) , 6 . 6 8 ( s , 1 H ) , 4 . 7 0 - 4 . 5 6 ( m , 4 H ) , 4 . 4 5 ( s , 2 H ) , 4 . 2 6 ( d , J = 9 . 7 H z , 1 H ) , 3 . 3 8 ( d , J = 7 . 2 H z , 2 H ) , 2 . 0 9 ( s , 3 H ) , 1 . 9 6 ( d t , J = 1 4 . 4 , 7 . 2 H z , 2 H ) , 1 . 3 4 ( t , J = 7 . 1 H z , 3 H ) .

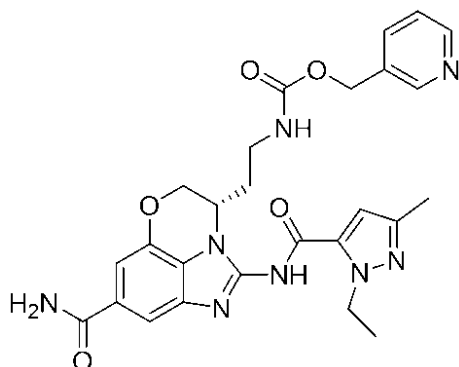
## 【 0 1 7 3 】

( 実施例 8 )

ピリジン - 3 - イルメチル ( S ) - ( 2 - ( 7 - カルバモイル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1 , 2 a - ジアザアセナフチレン - 3 - イル ) エチル ) カルバメート

10

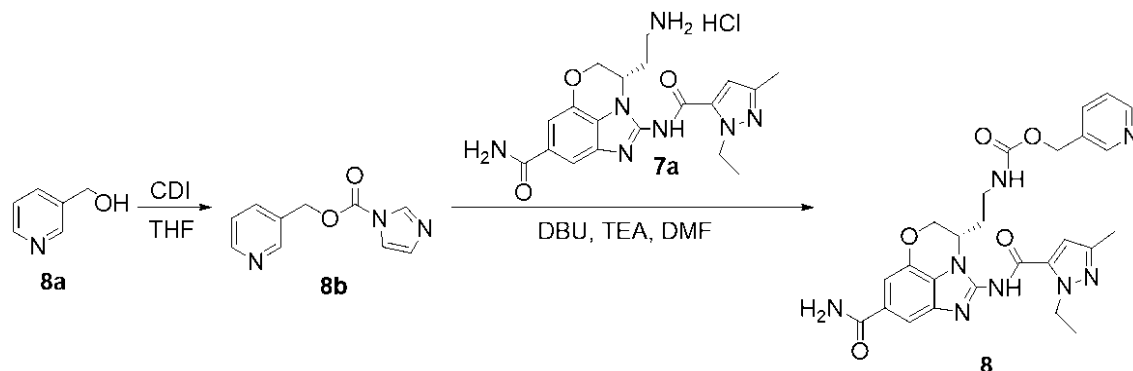
## 【 化 2 1 】



20

化合物 8 の合成手順は以下のとおりである。

## 【 化 2 2 】



30

## 【 0 1 7 4 】

ステップ 1 で、C D I ( 1 . 5 g 、 9 . 2 5 m m o l ) を無水テトラヒドロフラン ( 1 5 m L ) に溶解し、化合物 8 a ( 1 g 、 9 . 1 7 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 2 m L ) 溶液を滴加し、滴加完了後、室温下で 2 時間反応させ、T L C により完全に反応したことを確認する。水 ( 3 0 m L ) を加えて反応液を希釈し、ジクロロメタンで抽出し ( 1 5 m L × 2 ) 、飽和ブライン溶液で有機相を 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後に濃縮し、残留物からサンプルを調製してカラムに通して、白色の固体の化合物 8 b ( 1 . 2 g ) を得る。収率は 6 4 % である。

40

E S I - L C - M S ( m / z ) : 2 0 4 . 6 [ M + H ] <sup>+</sup> .

## 【 0 1 7 5 】

ステップ 2 で、化合物 7 a ( 3 0 m g 、 6 9 . 1 4 μ m o l ) を D M F ( 3 m L ) に加え、トリエチルアミン ( 2 1 m g 、 2 0 7 . 4 3 μ m o l ) 、 D B U ( 2 1 m g 、 1 3 8 . 2 8 μ m o l ) 及び化合物 8 b ( 2 8 . 1 m g 、 1 3 8 . 2 8 μ m o l ) の D M F ( 0 . 5 m L ) 溶液をこの順に加え、5 0 ° C 下で一晩反応させ、L C - M S により完全に反応したことを確認する。反応液に対し逆相分取クロマトグラフィーにより分離して、白色の固体の化合物 8 ( 1 2 . 6 m g ) を得る。収率は 3 4 . 2 2 % である。

E S I - L C - M S ( m / z ) : 5 3 3 . 5 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H

50

z, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.73 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.52 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 12.7, 7.4 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.06 (q, J = 12.8 Hz, 2H), 4.73 - 4.64 (m, 2H), 4.63 - 4.54 (m, 2H), 4.27 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.94 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0176】

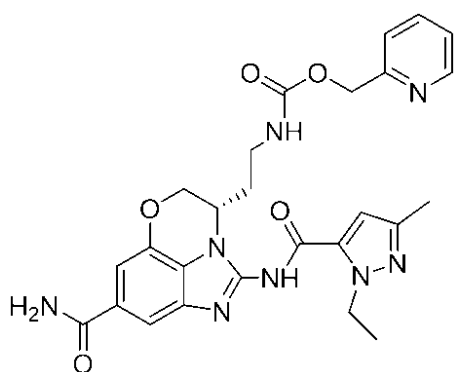
(実施例9)

10

ピリジン-2-イルメチル(S)-(2-(7-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-3-イル)エチル)カルバメート

【化23】

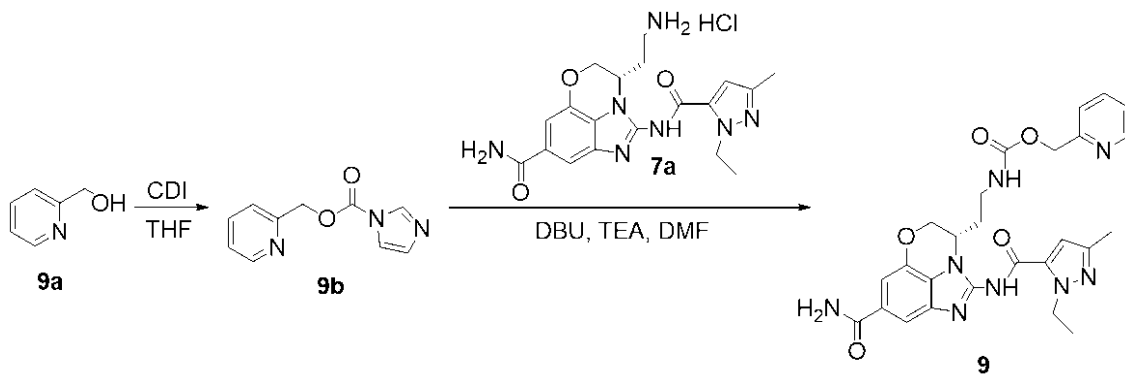
20



化合物9の合成手順は以下のとおりである。

【化24】

30



【0177】

40

ステップ1で、CDI (750 mg、4.63 mmol) を無水テトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、化合物9a (500 mg、4.6 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を滴加し、滴加完了後、室温下で2時間反応させ、TLCにより完全に反応したことを確認する。水 (20 mL) を加えて反応液を希釈し、ジクロロメタンで抽出し (10 mL x 2)、飽和ブライン溶液で有機相を3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、残留物から淡黄色の油性物の化合物9b (560 mg) を得る。収率は60%である。

E S I - L C - M S (m/z) : 204.6 [M+H]<sup>+</sup>。

【0178】

50

ステップ2で、化合物7a (40 mg、92.19 μmol) をDMF (3 mL) に加え、トリエチルアミン (28 mg、276.57 μmol)、DBU (28 mg、184.38 μmol) 及び化合物9b (37.5 mg、184.38 μmol) のDMF (0.5 mL) 溶液をこの順に加え、50 °C下で一晩反応させ、LC-MSにより完全に反応

したことを確認する。反応液に対し逆相分取クロマトグラフィーにより分離して、白色の固体の化合物 9 (7.5 mg) を得る。収率は 15.28% である。

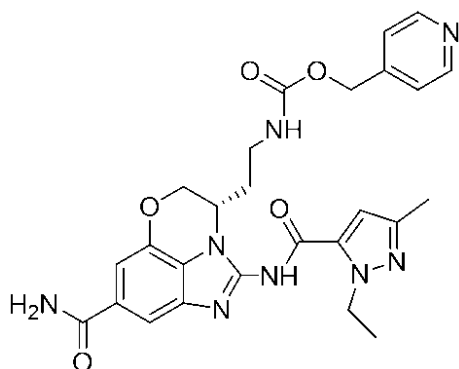
E S I - L C - M S ( m / z ) : 533.3 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z , D M S O - d 6 ) p p m 12.75 ( s , 1 H ) , 8.52 ( d , J = 4.2 H z , 1 H ) , 7.92 ( s , 1 H ) , 7.78 ( t , J = 7.6 H z , 1 H ) , 7.60 ( s , 1 H ) , 7.50 ( s , 1 H ) , 7.33 ( d d , J = 14.6 , 6.3 H z , 4 H ) , 6.69 ( s , 1 H ) , 5.08 ( q , J = 13.6 H z , 2 H ) , 4.74 - 4.64 ( m , 2 H ) , 4.60 ( d , J = 10.0 H z , 2 H ) , 4.28 ( d , J = 10.0 H z , 1 H ) , 3.26 ( s , 1 H ) , 3.20 - 3.11 ( m , 1 H ) , 2.11 ( d , J = 16.5 H z , 3 H ) , 2.00 - 1.90 ( m , 2 H ) , 1.34 ( t , J = 7.1 H z , 3 H ) 。

【0179】

(実施例 10)

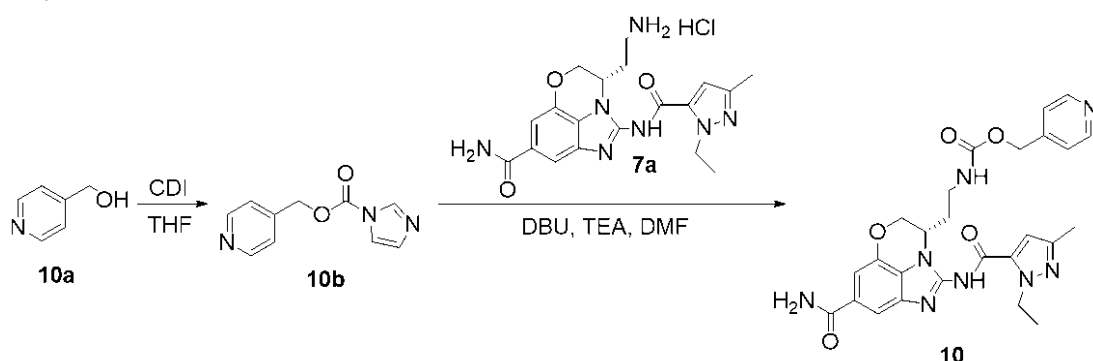
ピリジン - 4 - イルメチル ( S ) - ( 2 - ( 7 - カルバモイル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1 , 2 a - ジアザアセナフチレン - 3 - イル ) エチル ) カルバメート

【化 25】



化合物 10 の合成手順は以下のとおりである。

【化 26】



【0180】

ステップ 1 で、C D I ( 750 m g , 4.63 m m o l ) を無水テトラヒドロフラン ( 10 m L ) に溶解し、化合物 10 a ( 500 m g , 4.6 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 1 m L ) 溶液を滴加し、滴加完了後、室温下で 2 時間反応させ、T L C により完全に反応したことを確認する。水 ( 20 m L ) を加えて反応液を希釈し、ジクロロメタンで抽出し ( 10 m L x 2 ) 、飽和ブライン溶液で有機相を 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮する。残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の油性物の化合物 10 b ( 510 m g ) を得る。収率は 54.6% である。

E S I - L C - M S ( m / z ) : 204.6 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【0181】

ステップ 2 で、化合物 7 a ( 40 m g , 92.19 μ m o l ) を D M F ( 3 m L ) に加

え、トリエチルアミン (28 mg、276.57  $\mu\text{mol}$ )、DBU (28 mg、184.38  $\mu\text{mol}$ ) 及び化合物 10b (37.5 mg、184.38  $\mu\text{mol}$ ) の DMF (0.5 mL) 溶液をこの順に加え、50 °C で一晩反応させ、LC-MS により完全に反応したことを確認する。反応液に対し逆相分取クロマトグラフィーにより分離して、白色の固体の化合物 10 (13 mg) を得る。収率は 26.5% である。

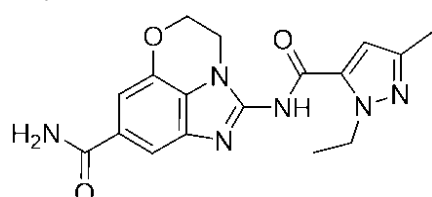
ESI-LC-MS (m/z): 533.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.75 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 26.0, 15.3 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 35.7, 18.7 Hz, 3H), 6.69 (s, 1H), 5.07 (q, J = 14.4 Hz, 2H), 4.69 (dd, J = 24.1, 11.5 Hz, 2H), 4.60 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0182】

(実施例 11)

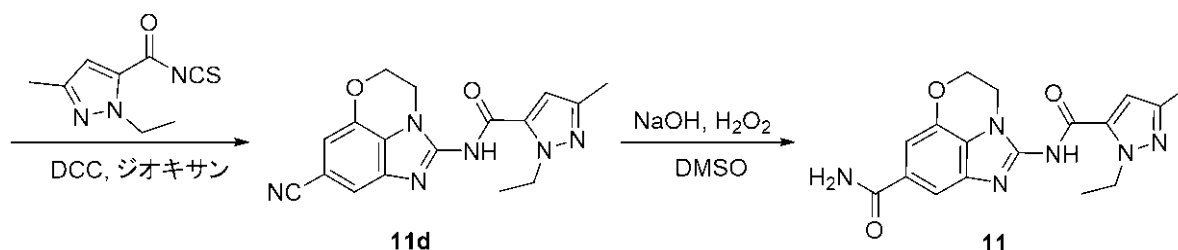
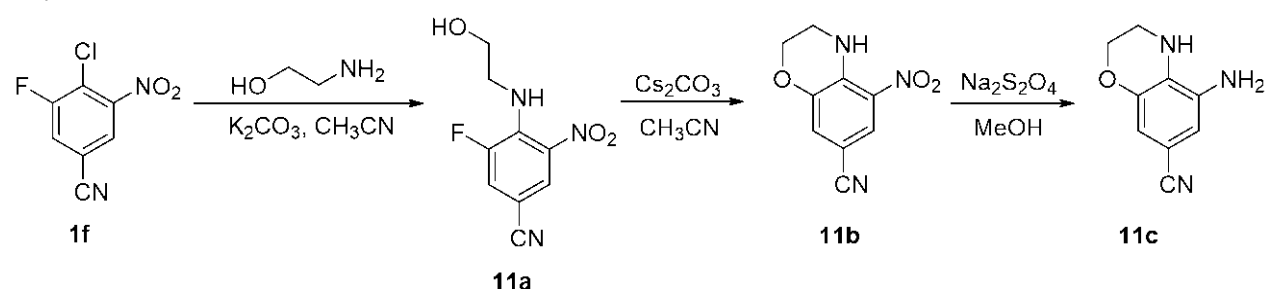
2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【化27】



化合物 11 の合成手順は以下のとおりである。

【化28】



【0183】

ステップ 1 で、化合物 1f (500 mg、2.49 mmol) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、エタノールアミン (304.6 mg、4.99 mmol)、炭酸カリウム (861.4 mg、6.23 mmol) をこの順に加え、原料を加え終わったら 70 °C で 2 時間反応させ、TLC により完全に反応したことを確認する。室温に冷却し、濾過して固体を除去し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物 11a (520 mg) を得る。収率は 92.8% である。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.47 (s, 1H),

8.40 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 14.3, 1.5 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H)。

【0184】

ステップ2で、化合物11a (520 mg、2.31 mmol) をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、炭酸セシウム (1.5 g、4.62 mmol) を加え、70 °C で一晩反応させ、TLCにより一部原料が残ったことを確認したら、室温に冷却し、濾過して固体を除去し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色の固体の化合物11b (170 mg) を得る。収率は36%、純度は100%である。

【0185】

ステップ3で、化合物11b (170 mg、0.83 mmol) をメタノールとジクロロメタンの混合溶媒 (5:1、12 mL) に溶解し、水酸化アンモニウム (3 mL) を加え、その後、ヒドロサルファイトナトリウム (433 mg、2.49 mmol) の水溶液 (1 mL) を滴加し、原料を加え終わったら室温で30分間攪拌し、TLCにより完全に反応したことを確認する。反応液を飽和ブライン溶液 (20 mL) にデカントし、酢酸エチルで抽出し (10 mL x 5)、無水硫酸ナトリウムで有機相を乾燥し、濾過し、濃縮して、ピンク色の固体の化合物11c (108 mg) を得る。収率は74.4%である。

ESI-LC-MS (m/z): 176.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【0186】

ステップ4で、化合物11c (108 mg、616.48 μmol) を1,4-ジオキササン (5 mL) に溶解し、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソチオシアネート (0.4 Mのジオキササン溶液、1.7 mL、678.13 μmol) を加え、室温で1時間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認したら、DCC (140 mg、678.12 μmol) を前記反応液に加え、80 °C で1時間反応させ、LC-MSにより中間体が完全に反応したことを確認する。直接、反応液を濃縮して、粗生成物として赤色の油性物の化合物11d (200 mg) を得、直接次のステップに使用する。

ESI-LC-MS (m/z): 337.5 [M+H]<sup>+</sup>。

【0187】

ステップ5で、化合物11d (200 mg、粗生成物) をDMSO (10 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (71.4 mg、1.78 mmol) を加え、0 °C で徐々に30%過酸化水素 (1 mL) を滴加し、滴加完了後、60 °C で30分間反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。反応液を室温に冷却し、徐々に飽和亜硫酸ナトリウム溶液 (3 mL) を滴加した後、飽和ブライン溶液 (15 mL) にデカントし、酢酸エチルで抽出し (10 mL x 5)、無水硫酸ナトリウムで有機相を乾燥し、濾過し、濃縮する。残留物に対し逆相分取クロマトグラフィーにより分離して、ピンク色の固体の化合物11 (50 mg) を得る。

ESI-LC-MS (m/z): 355.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.63 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.61 (dd, J = 14.0, 6.9 Hz, 2H), 4.56 - 4.49 (m, 2H), 4.22 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0188】

(実施例12)

(E)-2-(1-エチル-3-メチル-4-(3-フェニルプロパ-1-エン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

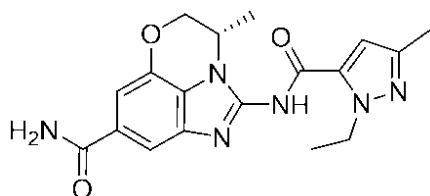
10

20

30

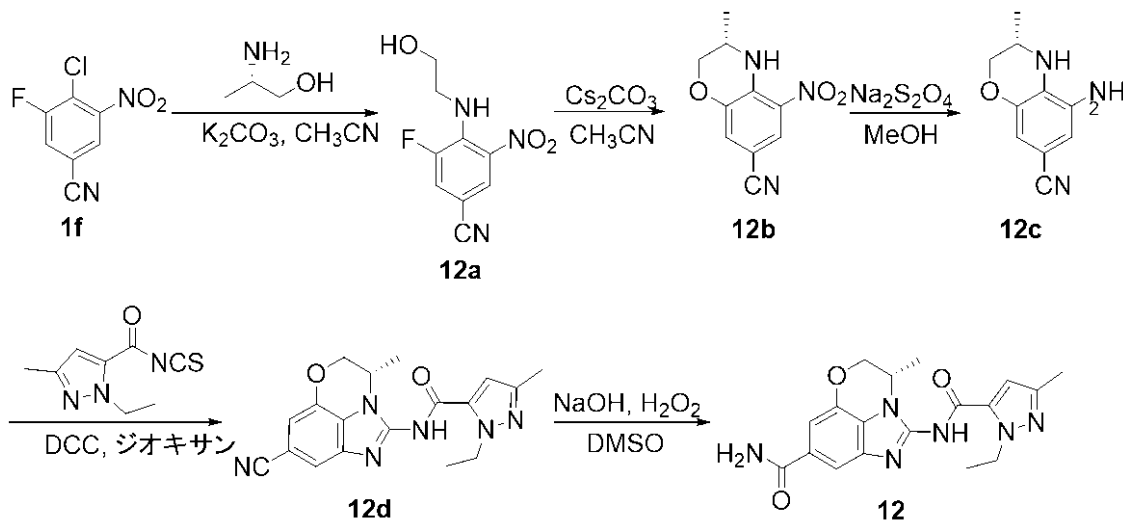
40

## 【化29】



化合物12の合成手順は以下のとおりである。

## 【化30】



10

20

## 【0189】

ステップ1で、化合物1f (500 mg、2.49 mmol) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、L-アミノプロパノール (374.5 mg、4.99 mmol)、炭酸カリウム (861.4 mg、6.23 mmol) をこの順に加え、原料を加え終わったら70 °Cで一晚反応させ、TLCにより完全に反応したことを確認する。反応液を室温に冷却し、濾過して固体を除去し、濾液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物12a (550 mg) を得る。収率は92 %、純度は100 %である。

30

## 【0190】

ステップ2で、化合物12a (550 mg、2.3 mmol) をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、炭酸セシウム (1.5 g、4.62 mmol) を加え、70 °Cで2時間反応させ、TLCにより完全に反応したことを確認する。反応液を室温に冷却し、濾過して固体を除去し、濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物から黄色の固体の化合物12b (390 mg) を得る。収率は77.38 %、純度は100 %である。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 8.82 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.30 - 4.09 (m, 1H), 3.97 (dd,  $J = 10.6, 4.3$  Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 1.26 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H)。

40

## 【0191】

ステップ3で、化合物12b (390 mg、1.78 mmol) をメタノールとジクロロメタンの混合溶媒 (5:1、24 mL) に溶解し、水酸化アンモニウム (8 mL) を加えた後、ヒドロサルファイトナトリウム (929 mg、5.34 mmol) の水溶液 (2 mL) を滴加し、滴加完了後、室温で30分間攪拌し、TLCにより完全に反応したことを確認する。反応液を飽和ブライン溶液 (30 mL) にデカントし、酢酸エチルで抽出し (15 mL x 5)、無水硫酸ナトリウムで有機相を乾燥し、濾過し、濃縮して、ピンク色の固体の化合物12c (200 mg) を得る。収率は59.4 %である。

50



ESI-LC-MS (m/z) : 190.7 [M+H]<sup>+</sup>。

【0192】

ステップ4で、化合物12c (200mg、1.06mmol)を1,4-ジオキサン (10mL)に溶解し、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソチオシアネート (0.4Nのジオキサン溶液、3mL、1.17mmol)を加え、室温で1時間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認したら、前記反応液にDCC (240mg、1.17mmol)を加え、80℃で1時間反応させ、LC-MSにより中間体が完全に反応したことを確認する。直接反応液を濃縮して、粗生成物として赤色の油性物の化合物12d (350mg)を得、直接次のステップに使用する。

10

ESI-LC-MS (m/z) : 351.6 [M+H]<sup>+</sup>。

【0193】

ステップ5で、化合物12d (350mg、粗生成物)をDMSO (10mL)に溶解し、水酸化ナトリウム (102.7mg、2.57mmol)を加え、0℃で徐々に30%過酸化水素 (2mL)を滴加し、滴加完了後、60℃に上げて30分間反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。反応液を室温に冷却し、徐々に飽和亜硫酸ナトリウム溶液 (5mL)を滴加した後、飽和ブライン溶液 (15mL)にデカントし、酢酸エチルで抽出し (10mL×5)、無水硫酸ナトリウムで有機相を乾燥し、濾過後に濃縮し、残留物に対し逆相分取クロマトグラフィーにより分離して、ピンク色の固体の化合物12 (130mg)を得る。収率は41.21%である。

20

ESI-LC-MS (m/z) : 355.4 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.67 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 4.62 (qd, J = 13.1, 7.0 Hz, 2H), 4.46 (dd, J = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 11.5, 2.4 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

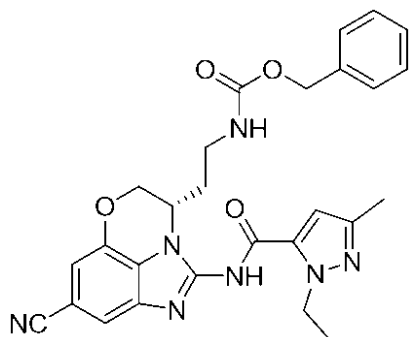
【0194】

(実施例13)

ベンジル(S)-(2-(7-シアノ-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-3-イル)エチル)カルバメート

30

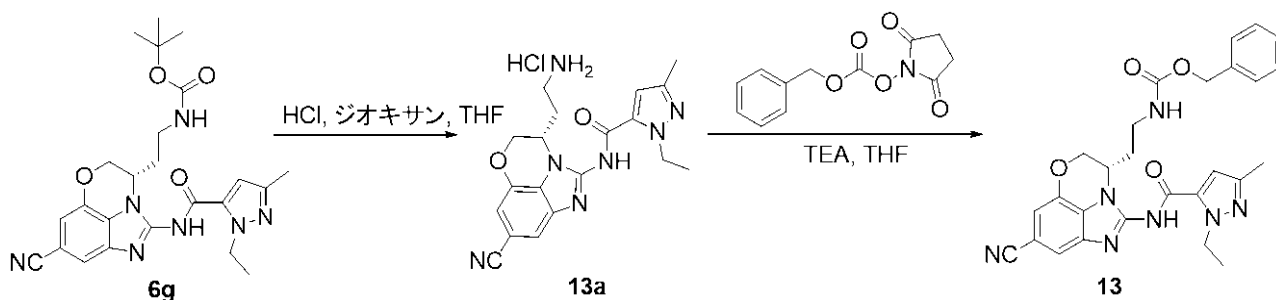
【化31】



40

化合物13の合成手順は以下のとおりである。

## 【化32】



## 【0195】

ステップ1で、化合物6g(700mg、1.46mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、塩化水素-ジオキサン溶液(4M、10mL)を滴加し、室温で一晩反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、黄土色の固体の化合物13a(610mg)を得る。収率は100%である。

ESI-LC-MS(m/z): 380.6[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0196】

ステップ2で、化合物13a(300mg、721.37μmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に加え、N-カルボベンゾキシコハク酸イミド(198mg、793.51μmol)、トリエチルアミン(219mg、2.16mmol)をこの順に加え、室温で2時間反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。直接反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色の固体の化合物13(210mg)を得る。収率は56.7%である。

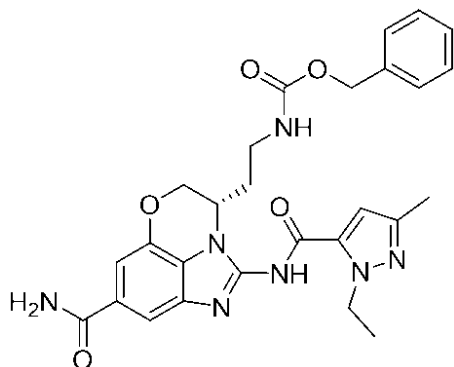
ESI-LC-MS(m/z): 514.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.85(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.33(t, J=7.0Hz, 7H), 6.70(s, 1H), 5.02(q, J=12.8Hz, 2H), 4.70(d, J=10.9Hz, 2H), 4.59(d, J=7.0Hz, 2H), 4.31(d, J=11.0Hz, 1H), 3.25(dd, J=13.6, 6.7Hz, 1H), 3.16(s, 1H), 2.12(d, J=28.6Hz, 3H), 1.94(d, J=7.7Hz, 2H), 1.34(t, J=7.0Hz, 3H)。

## 【0197】

(実施例14)

ベンジル(S)-(2-(7-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-3-イル)エチル)カルバメート

## 【化33】



化合物14の合成手順は以下のとおりである。

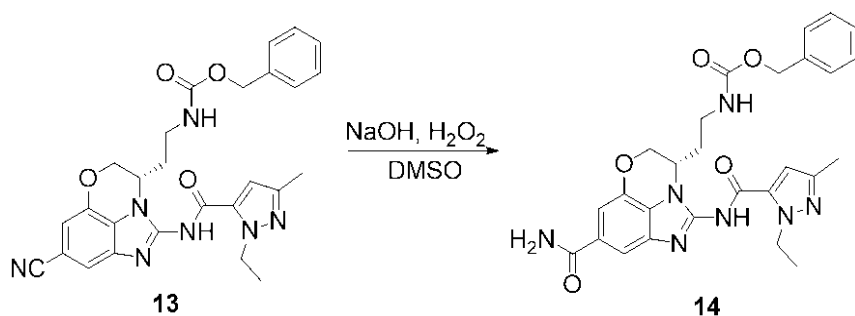
10

20

30

40

## 【化34】



10

## 【0198】

ステップ1で、化合物13(40mg、77.89 $\mu\text{mol}$ )をDMSO(2mL)に溶解し、水酸化ナトリウム(9mg、233.67 $\mu\text{mol}$ )を加え、0 $^{\circ}\text{C}$ で徐々に30%過酸化水素(0.6mL)を滴加し、滴加完了後、0 $^{\circ}\text{C}$ で1時間反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取クロマトグラフィーにより分離して、白色の固体の化合物14(14mg)を得る。収率は34%である。

ESI-LC-MS(m/z): 532.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.74(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.43-7.24(m, 8H), 6.69(s, 1H), 5.02(q, J=12.5Hz, 2H), 4.72-4.64(m, 2H), 4.60(dd, J=13.9, 6.9Hz, 2H), 4.27(d, J=10.1Hz, 1H), 3.25(dd, J=14.0, 7.0Hz, 1H), 3.14(d, J=6.6Hz, 1H), 2.13(d, J=32.1Hz, 3H), 1.94(s, 2H), 1.35(t, J=7.1Hz, 3H)。

20

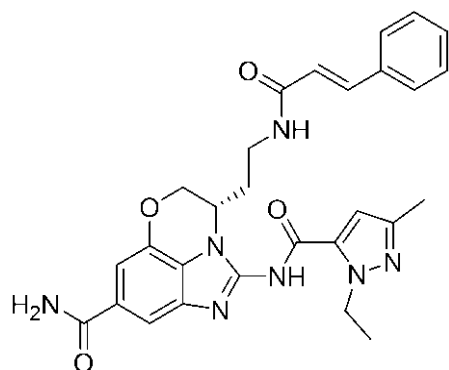
## 【0199】

(実施例15)

(S)-3-(2-シナムアミドエチル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

30

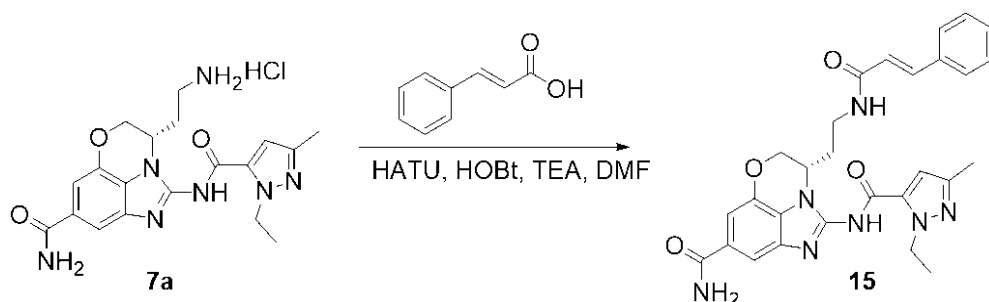
## 【化35】



40

化合物15の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 3 6】



## 【 0 2 0 0】

10

ステップ1で、ケイ皮酸 (18 mg、125.8 μmol) を DMF (2 mL) に溶解し、HOBT (17 mg、125.8 μmol)、HATU (47.8 mg、125.8 μmol)、TEA (38.1 mg、377 μmol) をこの順に加える。室温下で1時間反応させた後、化合物7a (50 mg、125.8 μmol) を加え、室温で一晩反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取液体クロマトグラフィーにより精製して、生成物15 (6.8 mg) を得る。純度は99%、収率は7%である。

ESI-LC-MS (m/z) : 528.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.71 (s, 1H), 8.31 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 3H), 7.49 - 7.34 (m, 6H), 6.66 (s, 1H), 6.62 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.81 - 4.66 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

20

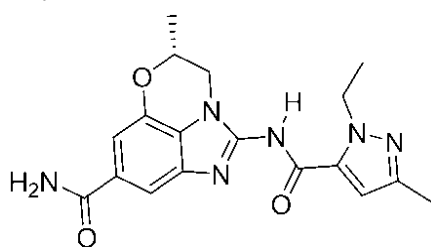
## 【 0 2 0 1】

(実施例16)

(R)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

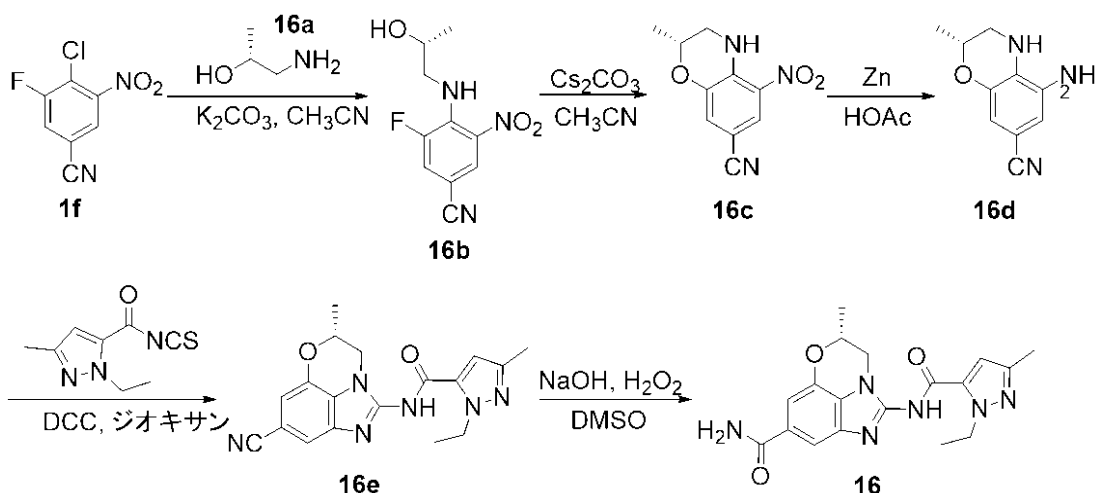
## 【化 3 7】

30



化合物16の合成手順は以下のとおりである。

## 【化38】



10

20

30

40

50

## 【0202】

ステップ1で、化合物1f (500 mg、2.5 mmol) をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、化合物16a (374 mg、5 mmol)、炭酸カリウム (1.03 g、7.5 mmol) をこの順に加え、70 °Cで6時間反応させる。室温に冷却した後、珪藻土で反応液を濾過し、酢酸エチルでケーキを洗浄し (10 mL × 3)、有機相を合わせ、濃縮して粗生成物16b (520 mg) を得る。純度は86%である。直接次のステップの反応に使用する。

E S I - L C - M S ( m / z ) : 240 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【0203】

ステップ2で、化合物16b (520 mg) をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、炭酸セシウム (2.12 g、6.52 mmol) を加え、70 °Cで6時間反応させる。室温に冷却した後、珪藻土で反応液を濾過し、酢酸エチルでケーキを洗浄し (10 mL × 3)、有機相を合わせ、濃縮して粗生成物16c (440 mg) を得る。純度は77%である。直接次のステップの反応に使用する。

E S I - L C - M S ( m / z ) : 220 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【0204】

ステップ3で、化合物16c (440 mg、粗生成物) を酢酸 (10 mL) に溶解し、亜鉛粉 (652 mg、10.04 mmol) を加え、室温下で1時間反応させる。珪藻土で反応液を濾過し、酢酸エチルでケーキを洗浄し (10 mL × 3)、有機相を合わせ、濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して、化合物16d (200 mg) を得る。純度は95%で、3つのステップの収率は42%である。

E S I - L C - M S ( m / z ) : 190 . 5 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【0205】

ステップ4で、化合物16d (200 mg、1.06 mmol) を1,4-ジオキサソリン (10 mL) に溶解し、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソチオシアネート (0.4 Mのジオキサソリン溶液、3 mL、1.17 mmol) を加え、室温下で1時間反応させる。珪藻土で反応液を濾過し、酢酸エチルでケーキを洗浄し (10 mL × 3)、有機相を合わせ、濃縮して粗生成物16e (240 mg) を得る。純度は82%である。直接次のステップに使用する。

E S I - L C - M S ( m / z ) : 351 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【0206】

ステップ5で、化合物16e (120 mg、粗生成物) をDMSO (3 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (40 mg、1 mmol) を加え、徐々に30%過酸化水素 (0.5 mL) を滴加する。室温下で30分間反応させた後、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取クロマトグラフィーにより分離して、化合物16 (48 mg) を得る。純度は99%で、2つのステップの収率は24%である。

ESI-LC-MS ( $m/z$ ): 369.5  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 12.64 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.60 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.51 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)。

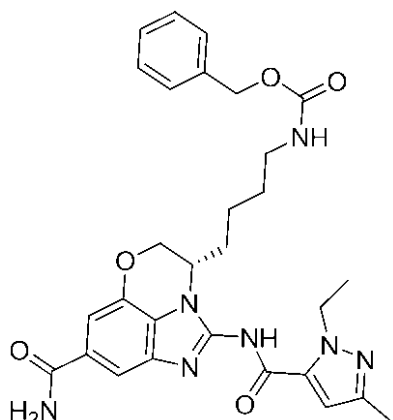
【0207】

(実施例17)

ベンジル(S)-(4-(7-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-3-イル)ブチル)カルバメート

10

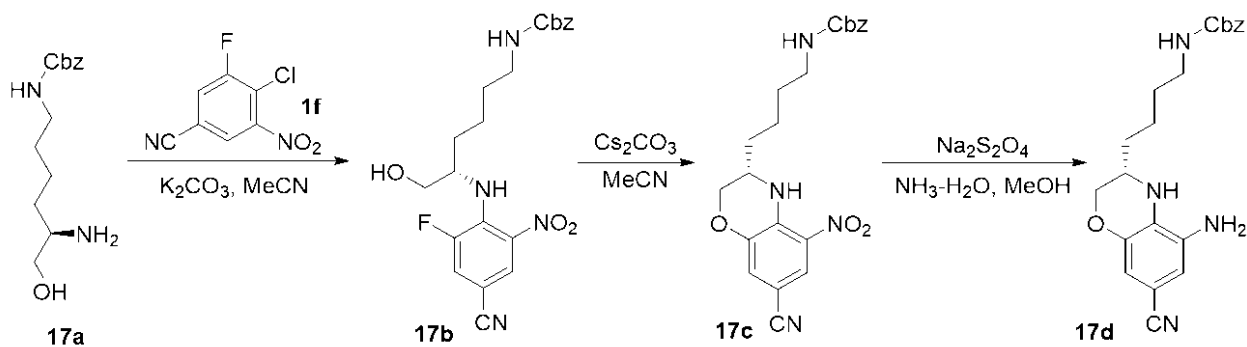
【化39】



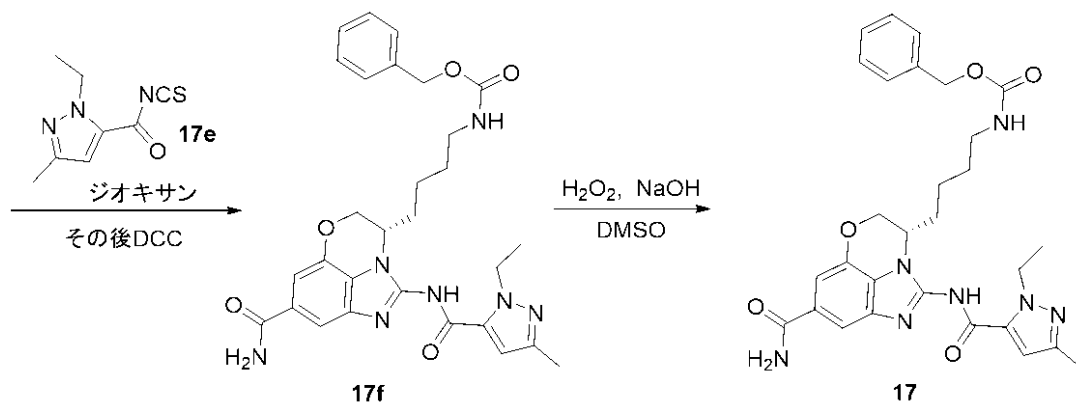
20

化合物17の合成手順は以下のとおりである。

【化40】



30



40

【0208】

ステップ1で、化合物1f (6.0 g、30 mmol)、化合物17a (16.0 g、60 mmol) をアセトニトリル (150 mL) に溶解し、炭酸カリウム (12.4 g、

50

90 mmol) を加え、窒素保護下で 70 °C で 24 時間反応させ、TLC により完全に反応したことを確認したら、室温に冷却し、シリコンパッドで反応液を濾過し、ジクロロメタン (100 mL) で固体を洗浄し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することで精製して、黄色の油性物の化合物 17b (8.2 g) を得る。収率は 63% である。

ESI-MS (m/z) : 431.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0209】

ステップ 2 で、化合物 17b (4.0 g、9.29 mmol) をアセトニトリル (150 mL) に溶解し、炭酸セシウム (9.08 g、27.88 mmol) を加える。窒素保護下で 70 °C で 6 時間反応させ、TLC により完全に反応したことを確認したら、珪藻土で反応系を濾過し、濃縮して、粗生成物 17c (3.9 g) を得る。純度は 68% である。直接次のステップに使用する。

ESI-MS (m/z) : 411.6 [M+H]<sup>+</sup>。

【0210】

ステップ 3 で、化合物 17c (3.9 g、ステップ 2 の反応で得る) をメタノール (30 mL) に溶解し、水酸化アンモニウム (5 mL) を加え、ヒドロサルファイトナトリウム (5.5 g、31.67 mmol) を水 (2 mL) に溶解して徐々に反応系に滴加する。30 分間後に LC-MS により完全に反応したことを確認したら、水 (50 mL) にデカントし、酢酸エチルで水相を抽出し (50 mL × 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することで精製して、淡黄色の固体の化合物 17d (1.2 g) を得る。2 つのステップの収率は 34% である。

ESI-MS (m/z) : 381.6 [M+H]<sup>+</sup>。

【0211】

ステップ 4 で、化合物 17d (700 mg、1.84 mmol) を 1,4-ジオキサソラン (10 mL) に溶解し、化合物 17e (333 mg、1.84 mmol) を加え、室温下で 1 時間反応させた後、DCC (379 mg、1.84 mmol) を加え、6 時間後、LC-MS により反応が完了したことを確認する。珪藻土で反応液を濾過して、酢酸エチルでケーキを洗浄し (10 mL × 3)、濾液を濃縮して、粗生成物 17f (970 mg) を得る。純度は 61% である。更なる精製をせず、直接次のステップに使用する。

【0212】

ステップ 5 で、粗生成物 17f (700 mg、ステップ 4 の反応で得る) をジメチルスルホキシド (5 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (200 mg、5 mmol) を加え、0 °C 下で徐々に 30% 過酸化水素 (0.5 mL) を滴加し、30 分間後、反応が完了する。反応液に対し液相分取 HPLC により精製して、化合物 17 (400 mg) を得る。

ESI-MS (m/z) : 560.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.72 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 7H), 7.21 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.68 - 4.55 (m, 4H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (m, 4H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0213】

(実施例 18)

ピリジン-3-イルメチル(S)-(4-(7-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド))-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-3-イル)ブチル)カルバメート

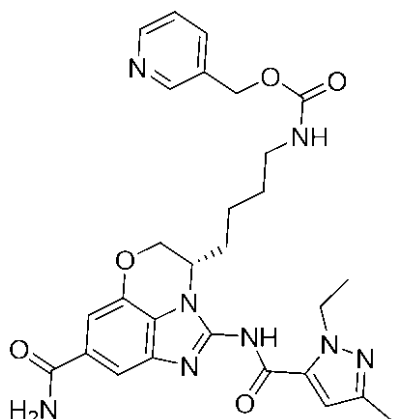
10

20

30

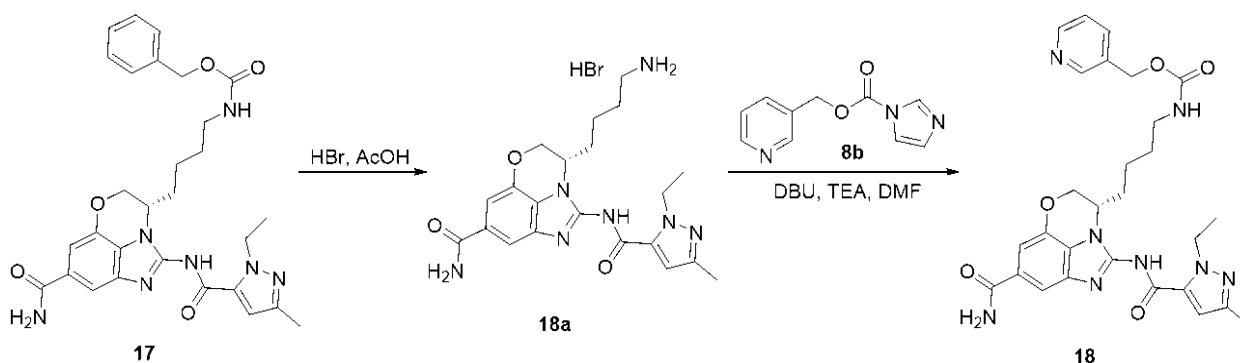
40

## 【化 4 1】



化合物 18 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 4 2】



## 【0214】

ステップ 1 で、化合物 17 (400 mg、0.73 mmol) を酢酸 (5 mL) に溶解し、臭化水素酸 - 酢酸溶液 (30 wt%、1 mL) を加える。30 分間後、完全に反応し、反応系にジエチルエーテルを加え、白色の固体が析出したら、吸引濾過し、ケーキを乾燥して白色の固体の化合物 18a (320 mg) を得る。

ESI-MS (m/z) : 526.3 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0215】

ステップ 2 で、化合物 18a (80 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、化合物 8b (76 mg、0.38 mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (57 mg、0.38 mmol)、トリエチルアミン (57 mg、0.56 mmol) をこの順に加え、50 °C で反応系を一晩攪拌する。LC-MS により完全に反応したことを確認したら、直接、反応液に対し分取液体 HPLC により精製して、白色の固体の生成物 18 (29 mg) を得る。

ESI-MS (m/z) : 561.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.60 (br s, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 4.5 and 1.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.67 - 4.52 (m, 4H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 3.10 - 2.95 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 4H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

## 【0216】

(実施例 19)

ピリジン-2-イルメチル(S)-(4-(7-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-

10

20

30

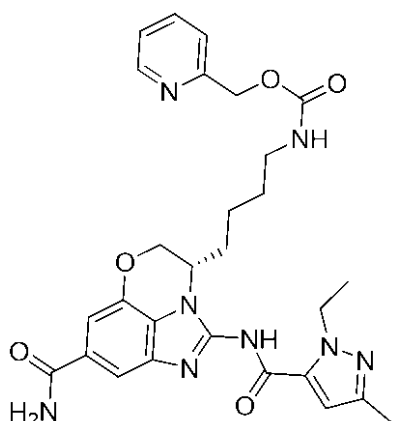
40

50



1, 2a - ジアザアセナフチレン - 3 - イル) プチル) カルバメート

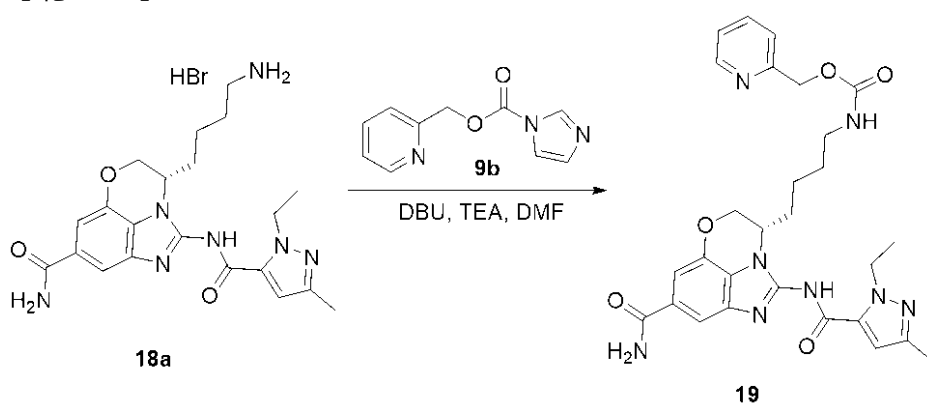
【化 4 3】



10

化合物 19 の合成手順は以下のとおりである。

【化 4 4】



20

【0217】

ステップ1で、化合物 18a (80 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、化合物 9b (76 mg、0.37 mmol)、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (57 mg、0.38 mmol)、トリエチルアミン (57 mg、0.56 mmol) をこの順に加え、50 °C で反応系を一晩攪拌する。LC - MS により完全に反応したことを確認したら、反応液に対し分取液体 HPLC により精製して、白色の固体の生成物 19 (26 mg) を得る。

30

ESI - MS (m/z) : 561.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 12.69 (br s, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 - 7.22 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.71 - 4.53 (m, 4H), 4.33 - 4.18 (m, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.88 - 1.70 (m, 2H), 1.54 - 1.40 (m, 4H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

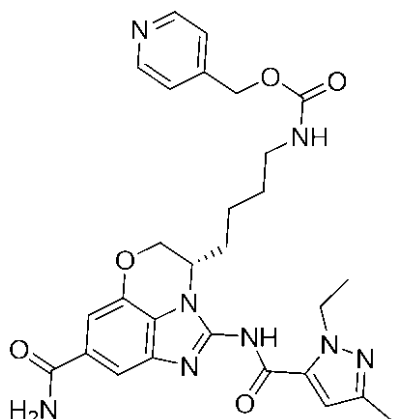
40

【0218】

(実施例 20)

ピリジン - 4 - イルメチル (S) - (4 - (7 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2a - ジアザアセナフチレン - 3 - イル) プチル) カルバメート

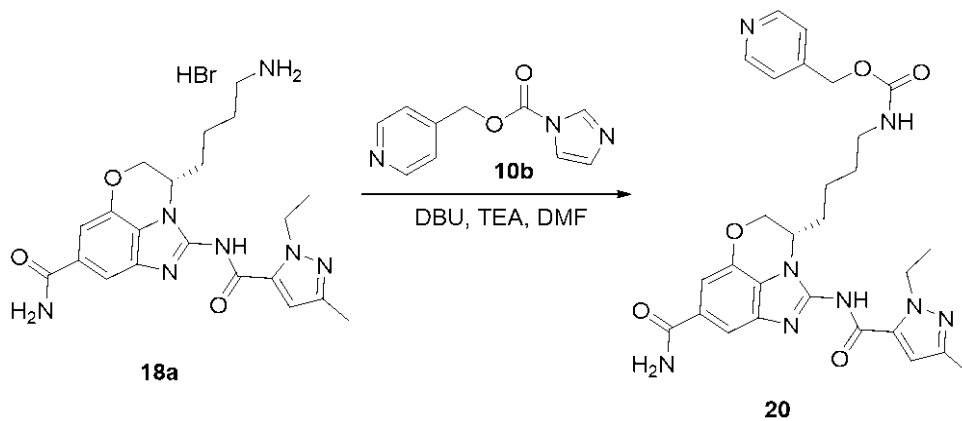
## 【化 4 5】



10

化合物 20 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 4 6】



20

## 【 0 2 1 9】

ステップ 1 で、化合物 18 a ( 8 0 m g ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 m L ) に溶解し、化合物 10 b ( 7 6 m g 、 0 . 3 8 m m o l ) 、 1 , 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( 5 7 m g 、 0 . 3 8 m m o l ) 、 トリエチルアミン ( 5 7 m g 、 0 . 5 6 m m o l ) をこの順に加え、50 °C で反応系を一晩攪拌する。LC - MS により完全に反応したことを確認したら、反応液に対し分取液体 HPLC により精製して、白色の固体の生成物 20 ( 3 8 m g ) を得る。

30

ESI - MS ( m / z ) : 5 6 1 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 5 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 2 . 7 0 ( b r s , 1 H ) , 8 . 5 3 ( d , J = 6 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 9 3 ( s , 1 H ) , 7 . 6 0 ( s , 1 H ) , 7 . 4 2 - 7 . 2 3 ( m , 5 H ) , 6 . 6 4 ( s , 1 H ) , 5 . 0 2 ( s , 2 H ) , 4 . 6 9 - 4 . 5 6 ( m , 4 H ) , 4 . 3 1 - 4 . 2 2 ( m , 1 H ) , 3 . 0 6 - 2 . 9 5 ( m , 2 H ) , 2 . 1 6 ( s , 3 H ) , 1 . 8 7 - 1 . 7 4 ( m , 2 H ) , 1 . 5 3 - 1 . 4 2 ( m , 4 H ) , 1 . 3 5 ( t , J = 7 . 1 H z , 3 H ) 。

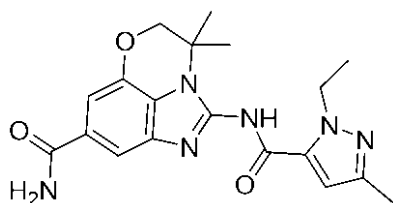
40

## 【 0 2 2 0】

( 実施例 2 1 )

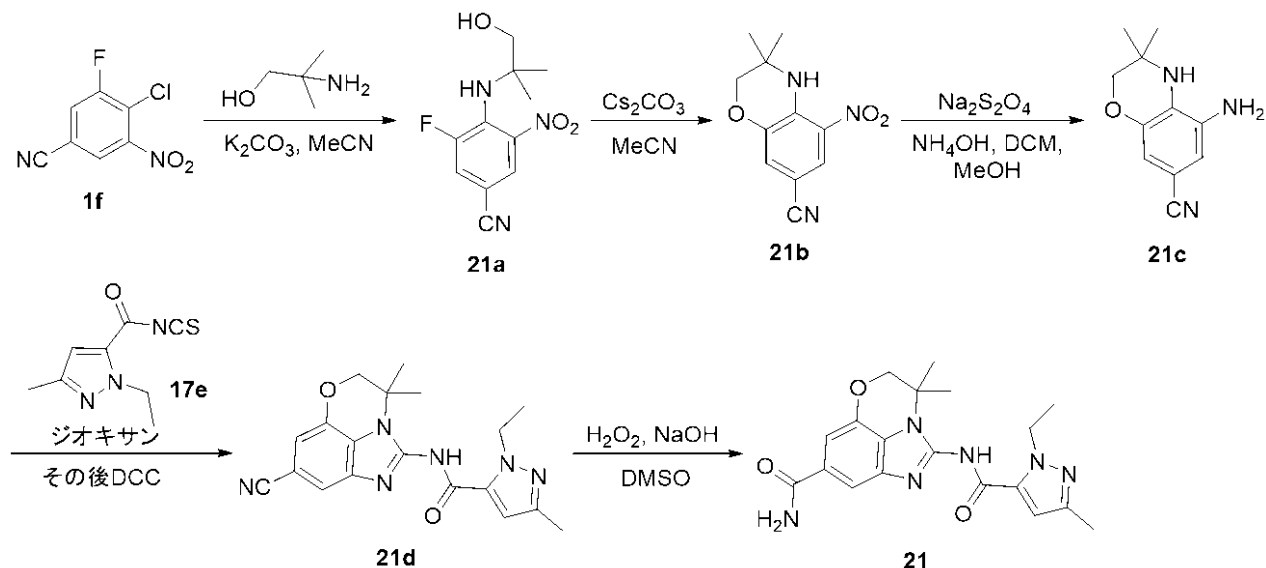
2 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 3 , 3 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1 , 2 a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド

## 【化 4 7】



化合物 21 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 4 8】



10

20

## 【0221】

ステップ1で、化合物 1f (1 g、4.99 mmol) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (889 mg、9.97 mmol)、炭酸カリウム (2.07 g、14.96 mmol) をこの順に加え、原料を加え終わら70 °Cで一晩反応させる。TLCにより完全に反応したことを確認したら、室温に冷却し、濾過して固体を除去し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することで精製して化合物 21a (1.2 g) を得る。収率は95%である。

30

## 【0222】

ステップ2で、化合物 21a (1.2 g、4.74 mmol) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、炭酸セシウム (4.63 g、14.22 mmol) を加え、70 °Cで2時間反応させる。TLCにより完全に反応したことを確認したら、室温に冷却し、濾過して固体を除去し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することで精製して化合物 21b (1.0 g) を得る。収率は90%である。

ESI-MS (m/z) : 234.2 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0223】

ステップ3で、化合物 21b (1.0 g、4.29 mmol) をメタノールとジクロロメタンの混合溶媒 (5 : 1、24 mL) に溶解し、水酸化アンモニウム (5 mL) を加え、その後、ヒドロサルファイトナトリウム (4.1 g、23.5 mmol) の水溶液 (10 mL) を滴加し、滴加完了後、室温で30分間攪拌する。TLCにより完全に反応したことを確認したら、飽和ブライン溶液 (30 mL) にデカントし、酢酸エチルで抽出し (15 mL x 5)、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することで精製して、白色の固体の化合物 21c (360 mg) を得る。収率は37%である。

ESI-MS (m/z) : 204.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0224】

50

ステップ4で、化合物21c (360 mg、1.77 mmol) を1,4-ジオキサン (10 mL) に溶解し、化合物17e (0.4 Nのジオキサン溶液、4.42 mL、1.77 mmol) を加え、室温下で1時間反応させる。LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認したら、前記反応液にDCC (365 mg、1.77 mmol) を加え、80 °Cで1時間反応させ、LC-MSにより中間体が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することで精製して化合物21d (360 mg) を得る。収率は55%である。

E SI - MS (m/z) : 365 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【0225】

ステップ5で、化合物21d (360 mg、0.98 mmol) をジメチルスルホキシド (10 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (102 mg、2.57 mmol) を加え、0 °Cで徐々に30%過酸化水素 (2 mL) を滴加し、滴加完了後、60 °Cで30分間反応させる。LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、室温に冷却し、徐々に飽和亜硫酸ナトリウム溶液 (5 mL) を滴加した後、飽和ブライン溶液 (15 mL) にデカントし、酢酸エチルで抽出し (10 mL x 5)、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、残留物に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物21 (72 mg) を得る。収率は19%である。

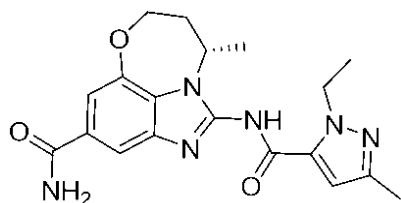
E SI - MS (m/z) : 383 . 6 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.60 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.68 (s, 6H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0226】

(実施例22)

(S)-1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-9-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-6-オキサ-2,9a-ジアザベンゾ[c,d]アズレン-4-カルボキサミド

【化49】



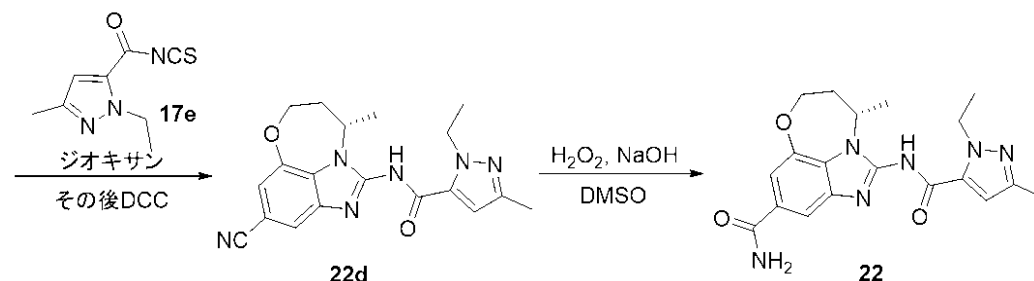
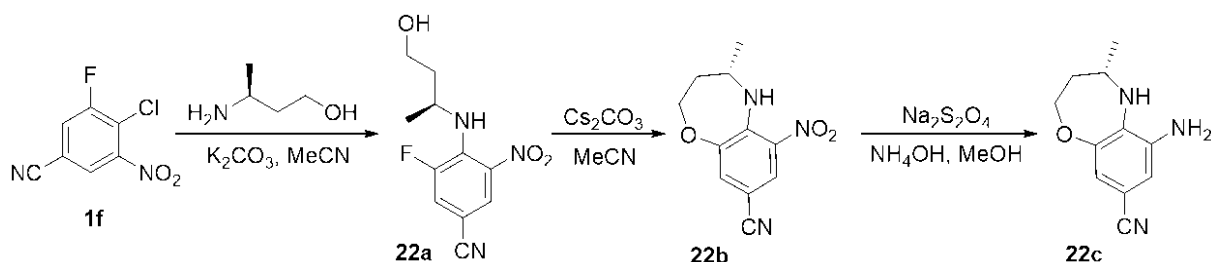
化合物22の合成手順は以下のとおりである。

10

20

30

## 【化50】



10

20

30

40

50

## 【0227】

ステップ1で、化合物1f (1g、4.99mmol)をアセトニトリル(20mL)に溶解し、(S)-3-アミノ-1-ブタノール(889mg、9.97mmol)、炭酸カリウム(2.07g、14.96mmol)をこの順に加え、原料を加え終わら70℃下で一晩反応させる。TLCにより完全に反応したことを確認したら、室温に冷却し、濾過して固体を除去し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することで精製して化合物22a(1.2g)を得る。収率は95%である。

## 【0228】

ステップ2で、化合物22a(1.2g、4.74mmol)をアセトニトリル(20mL)に溶解し、炭酸セシウム(4.63g、14.22mmol)を加え、70℃下で2時間反応させる。TLCにより完全に反応したことを確認したら、室温に冷却し、濾過して固体を除去し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することで精製して化合物22b(1.1g)を得る。収率は99%である。

ESI-MS(m/z): 234.2[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0229】

ステップ3で、化合物22b(1.1g、4.72mmol)をメタノール(5mL)に溶解し、水酸化アンモニウム(5mL)を加えた後、ヒドロサルファイトナトリウム(4.1g、23.5mmol)の水溶液(10mL)を滴加し、滴加完了後、室温下で30分間攪拌する。TLCにより完全に反応したことを確認したら、飽和ブライン溶液(30mL)にデカントし、酢酸エチルで抽出し(15mL×5)、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することで精製して、白色の固体の化合物22c(200mg)を得る。収率は21%である。

ESI-MS(m/z): 204.2[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0230】

ステップ4で、化合物22c(200mg、0.98mmol)を1,4-ジオキサソ(10mL)に溶解し、化合物17e(0.4Nのジオキサソ溶液、2.45mL、0.98mmol)を加え、室温下で1時間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認したら、前記反応液にDCC(203mg、0.98mmol)を加え、80℃下で1時間反応させる。LC-MSにより中間体が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することで精製して化合物22d(200mg)を得る。収率は56%である。

ESI-MS(m/z): 365.4[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0231】

ステップ5で、化合物22d (200 mg、0.55 mmol) をジメチルスルホキシド (10 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (105 mg、2.75 mmol) を加え、0 °C で徐々に30%過酸化水素 (2 mL) を滴加し、滴加完了後、60 °C で30分間反応させる。LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、室温に冷却し、徐々に飽和亜硫酸ナトリウム溶液 (5 mL) を滴加した後、飽和ブライン溶液 (15 mL) にデカントし、酢酸エチルで抽出し (10 mL × 5)、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した後、残留物に対し逆相分取HPLCにより分離することで精製して、白色の固体の化合物22 (64 mg) を得る。収率は30%である。

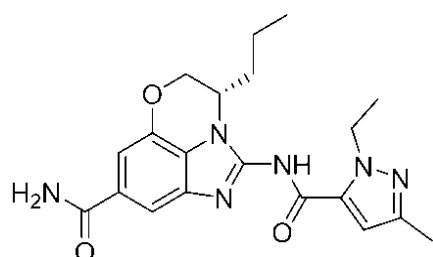
ESI-MS (m/z): 383.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.85 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.03-4.92 (m, 1H), 4.70-4.52 (m, 3H), 4.48-4.39 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 4H)。

【0232】

(実施例23)

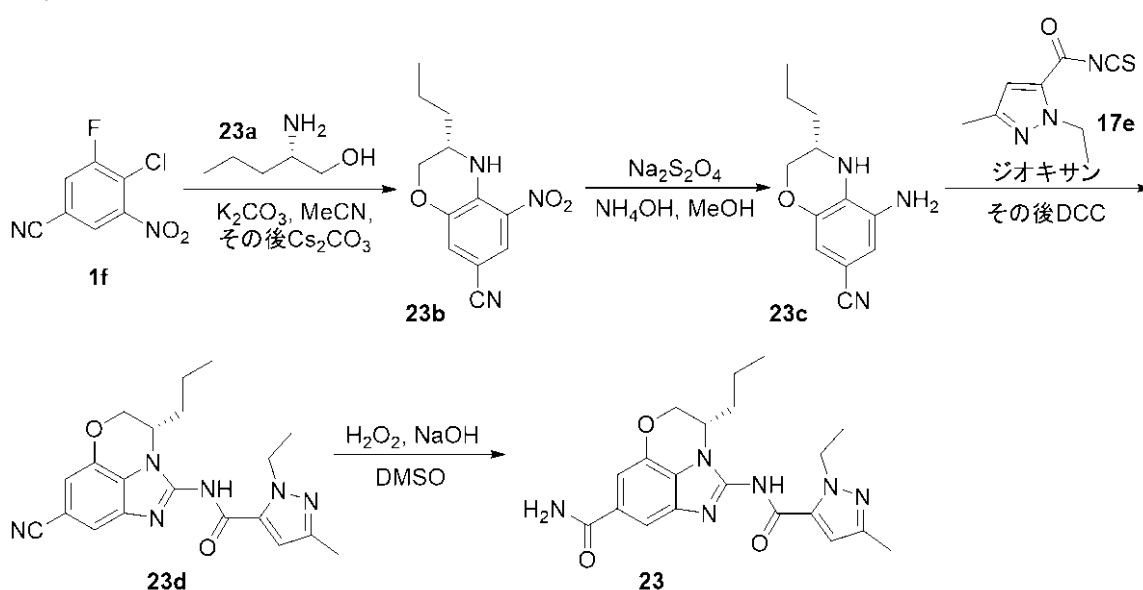
(S)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3-プロピル-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【化51】



化合物23の合成手順は以下のとおりである。

【化52】



【0233】

ステップ1で、化合物1f (500 mg、2.49 mmol)、化合物23a (514 mg、4.99 mmol) をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.03 g、7.48 mmol) を加え、70 °C で反応させ、TLCにより原料が完全に反応したことを確認したら、炭酸セシウム (2.43 g、7.48 mmol) を加え、引き

続き70 下で攪拌し(約2時間)、TLCにより中間体が反応が完了したことを確認したら、室温に冷却し、濾過して固体を除去し、酢酸エチルでケーキをリンスし、濾液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することで精製して、赤色の固体の化合物23b(517mg)を得る。収率は84%である。

【0234】

ステップ2で、化合物23b(517mg、2.09mmol)をメタノール(30mL)と水酸化アンモニウム(3mL)の混合溶媒に溶解し、ヒドロサルファイトナトリウム(1.82g、10.46mmol)の水溶液(3mL)を滴加し、滴加完了後、室温下で30分間反応させる。TLCにより原料が完全に反応したことを確認したら、濃縮してメタノールを除去し、次に水(20mL)を加え、酢酸エチルで抽出し(15mL×3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した後、回転蒸発して、淡黄色の固体の化合物23c(414mg)を得る。収率は91%である。

ESI-MS(m/z): 296.7 [M+H]<sup>+</sup>。

【0235】

ステップ3で、化合物23c(414mg、1.91mmol)を1,4-ジオキサン(5mL)に溶解し、化合物17e(0.4Nのジオキサン溶液、4.8mL、1.91mmol)を加え、室温下で1時間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認する。DCC(394mg、1.91mmol)を加え、80下で2時間反応させる。LC-MSにより中間体が消失し生成物が生成したことを確認したら、反応液を濃縮して、粗生成物として褐色の油性液体の化合物23d(990mg)を得る。

ESI-MS(m/z): 492.6 [M+MeOH]<sup>+</sup>。

【0236】

ステップ4で、化合物23d(155mg、ステップ3の反応で得る)をジメチルスルホキシド(3mL)に溶解し、水酸化ナトリウム(60mg、1.51mmol)を加え、徐々に30%過酸化水素(0.6mL)を滴加し、滴加完了後、50下で30分間反応させる。LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、直接、反応液を濾過し、濾液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の粉末の化合物23(38mg)を得る。

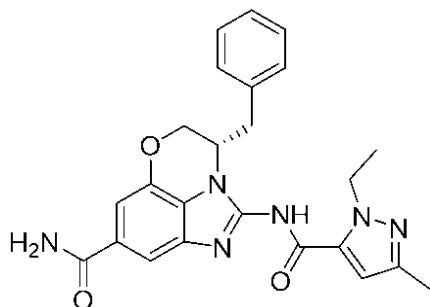
ESI-MS(m/z): 397.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.70(br s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.31(s, 1H), 6.64(s, 1H), 4.74-4.54(m, 4H), 4.32-4.25(m, 1H), 2.19(s, 3H), 1.86-1.69(m, 2H), 1.55-1.41(m, 2H), 1.36(t, J=7.1Hz, 3H), 0.93(t, J=7.3Hz, 3H)。

【0237】

(実施例24)

(S)-3-ベンジル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【化53】



10

20

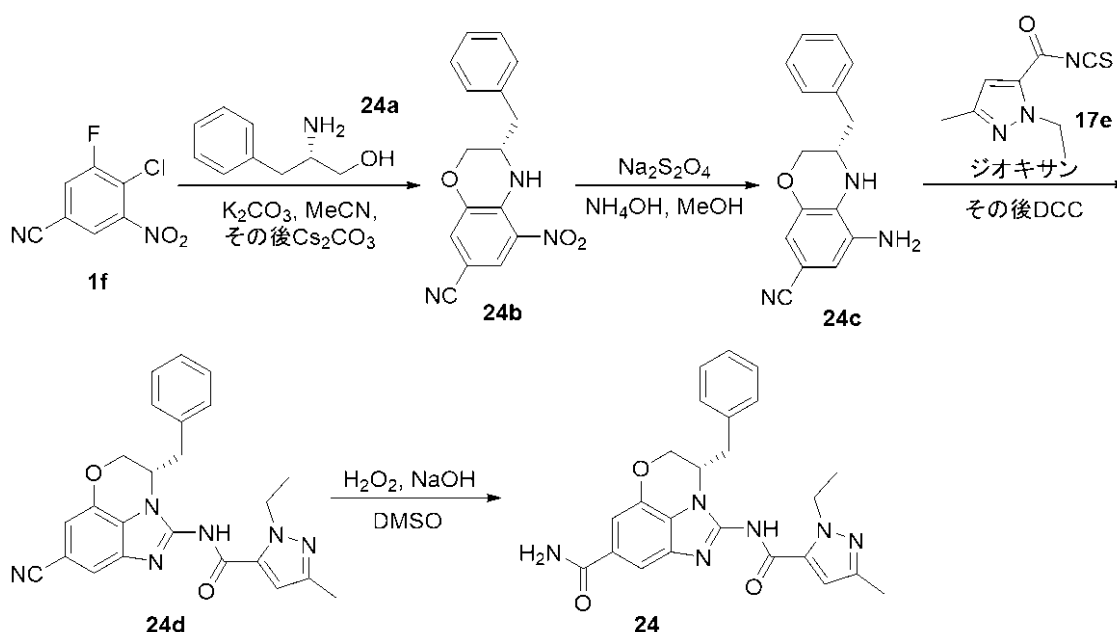
30

40

50

化合物 24 の合成手順は以下のとおりである。

【化 5 4】



10

【0238】

20

ステップ 1 で、化合物 1 f ( 5 0 0 m g 、 2 . 4 9 m m o l ) 、 化合物 2 4 a ( 7 5 4 m g 、 4 . 9 9 m m o l ) をアセトニトリル ( 1 0 m L ) に溶解し、炭酸カリウム ( 1 . 0 3 g 、 7 . 4 8 m m o l ) を加え、7 0 °C で反応させる。T L C により原料が完全に反応したことを確認したら、炭酸セシウム ( 2 . 4 3 g 、 7 . 4 8 m m o l ) を加え、引き続き 7 0 °C で攪拌し ( 約 2 時間 ) 、T L C により中間体が反応が完了したことを確認したら、室温に冷却し、濾過して固体を除去し、ジクロロメタンでリンスし、液体がなくなるまで濾液を濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することで精製して、赤色の固体の化合物 2 4 b ( 5 7 0 m g ) を得る。収率は 7 3 % である。

【0239】

30

ステップ 2 で、化合物 2 4 b ( 5 7 0 m g 、 1 . 9 3 m m o l ) をメタノール ( 3 0 m L ) と水酸化アンモニウム ( 3 m L ) の混合溶媒に溶解し、ヒドロサルファイトナトリウム ( 1 . 6 8 g 、 9 . 6 5 m m o l ) の水溶液 ( 3 m L ) を滴加し、滴加完了後、室温で 3 0 分間反応させる。T L C により原料が完全に反応したことを確認したら、濃縮してメタノールを除去し、次に水 ( 2 0 m L ) を加え、酢酸エチルで抽出し ( 1 5 m L × 3 ) 、飽和ブライン溶液で有機相を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後に濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することで精製して、淡黄色の固体の化合物 2 4 c ( 4 3 1 m g ) を得る。収率は 8 5 % である。

【0240】

40

ステップ 3 で、化合物 2 4 c ( 4 3 1 m g 、 1 . 6 2 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 5 m L ) に溶解し、化合物 1 7 e ( 0 . 4 N のジオキサン溶液、4 . 0 m L 、 1 . 6 2 m m o l ) を加え、室温で 1 時間反応させる。L C - M S により原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認したら、D C C ( 3 3 5 m g 、 1 . 6 2 m m o l ) を加え、8 0 °C で 2 時間反応させる。L C - M S により中間体が消失し生成物が生成したことを確認したら、反応液に対し回転蒸発して、粗生成物として褐色の油性液体の化合物 2 4 d ( 8 2 0 m g ) を得る。

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

更なる処理をせず、直接次のステップの反応に使用する。

【0241】

50

ステップ 4 で、化合物 2 4 d ( 1 1 8 m g 、 ステップ 3 の反応で得る ) をジメチルスル



ホキシド (3 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (55 mg、1.38 mmol) を加え、温度を 50 に上げて、徐々に 30% 過酸化水素 (0.6 mL) を滴加し、滴加完了後、50 下で 30 分間反応させる。LC-MS により完全に反応したことを確認したら、直接、反応液を濾過し、濾液に対し酸性逆相分取 HPLC により精製して、白色の粉末の化合物 24 (22 mg) を得る。2つのステップの収率は 21% である。

ESI-MS (m/z): 445.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.66 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42-7.28 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.73-4.54 (m, 2H), 4.44 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

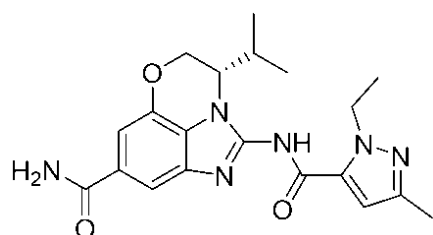
10

【0242】

(実施例 25)

(S)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3-イソプロピル-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

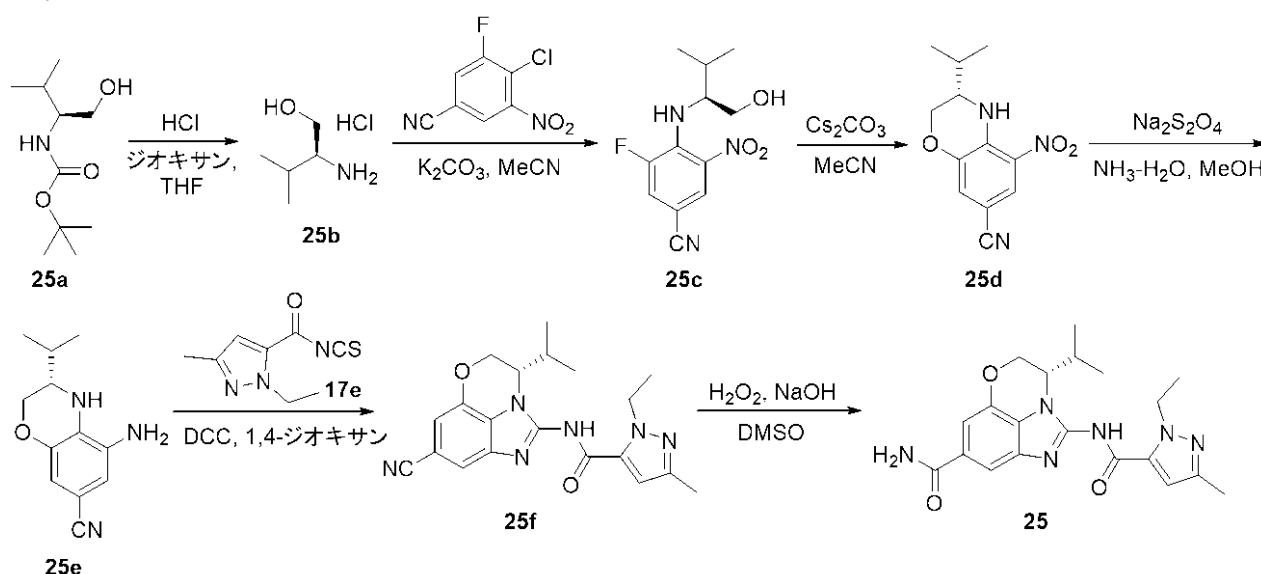
【化55】



20

化合物 25 の合成手順は以下のとおりである。

【化56】



30

40

【0243】

ステップ 1 で、化合物 25a (4 g、19.68 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、4 N の塩酸ジオキサン溶液 (10 mL) を加え、室温下で 2 時間攪拌する。反応系を濃縮して溶媒を除去し、残留物に石油エーテル (20 mL) を加え、攪拌して白色の固体が生成したら、濾過し、ケーキを乾燥して、白色の固体の化合物 25b (1.8 g) を得る。収率は 65% である。

【0244】

ステップ 2 で、化合物 1f (1.3 g、6.48 mmol)、化合物 25b (1.8 g

50

、12.96 mmol) をアセトニトリル (15 mL) に溶解し、炭酸カリウム (2.69 g、19.45 mmol) を加え、70 °C 下で一晩反応させる。TLC により原料が完全に反応したことを確認したら、室温に冷却し、濾過して固体を除去し、ジクロロメタンでリンスし、濾液に対し回転蒸発して、黄色の固体の化合物 25c (1.6 g) を得る。収率は 92% である。

【0245】

ステップ 3 で、化合物 25c (1.6 g、5.99 mmol) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、炭酸セシウム (3.9 g、11.97 mmol) を加え、70 °C 下で 3 時間反応させる。TLC により原料が完全に反応したことを確認したら、室温に冷却し、濾過して炭酸セシウムを除去し、濾液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することで精製して、黄色の固体の化合物 25d (1.3 g) を得る。収率は 88% である。

10

【0246】

ステップ 4 で、化合物 25d (700 mg、2.83 mmol) をメタノール (20 mL) と水酸化アンモニウム (5 mL) の混合溶媒に溶解し、ヒドロサルファイトナトリウム (1.48 g、8.49 mmol) の水溶液 (2 mL) を滴加し、滴加完了後、室温下で 30 分間反応させ、反応液が黄色からピンク色に変わる。TLC により原料が完全に反応したことを確認したら、反応液に水 (20 mL) を加え、酢酸エチルで抽出し (15 mL × 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液に対し回転蒸発して、赤色の固体の化合物 25e (510 mg) を得る。収率は 83% である。

20

E SI - MS (m/z) : 218.6 [M + H]<sup>+</sup>。

【0247】

ステップ 5 で、化合物 25e (200 mg、0.92 mmol) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、化合物 17e (0.4 N のジオキサン溶液、2.5 mL、1.01 mmol) を加え、室温下で 10 分間攪拌し、LC-MS により原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認する。DCC (209 mg、1.01 mmol) を加え、80 °C 下で 2 時間反応させ、LC-MS により中間体が消失し生成物が生成したことを確認する。直接、反応液を濃縮して、粗生成物として赤色の油性物の化合物 25f (300 mg) を得る。

30

E SI - MS (m/z) : 379.5 [M + H]<sup>+</sup>。

更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

【0248】

ステップ 6 で、化合物 25f (300 mg、ステップ 5 の反応で得る) をジメチルスルホキシド (4 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (87 mg、2.19 mmol) を加え、室温下で 5 分間攪拌し、徐々に 30% 過酸化水素 (1.5 mL) を滴加し、滴加完了後、室温下で 30 分間反応させる。LC-MS により完全に反応したことを確認したら、直接、反応液を濾過し、濾液に対し逆相分取 HPLC により精製して、白色の粉末の化合物 25 (117 mg) を得る。2つのステップの収率は 32% である。

E SI - MS (m/z) : 397.5 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.75 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 2H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 4.18 (dd, J = 12.5 and 3.5 Hz, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

40

【0249】

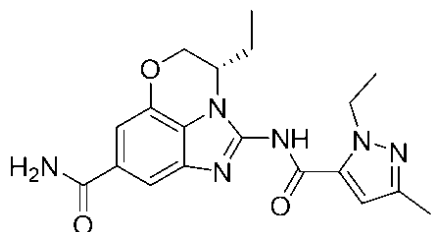
(実施例 26)

(S) - 3 - エチル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボ

50

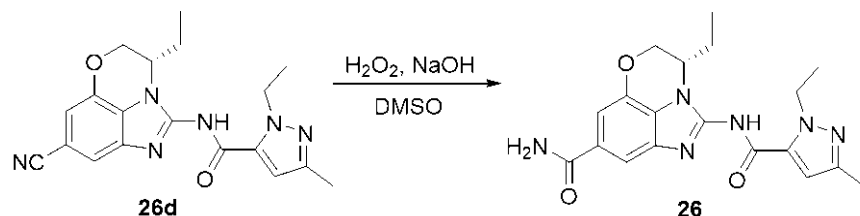
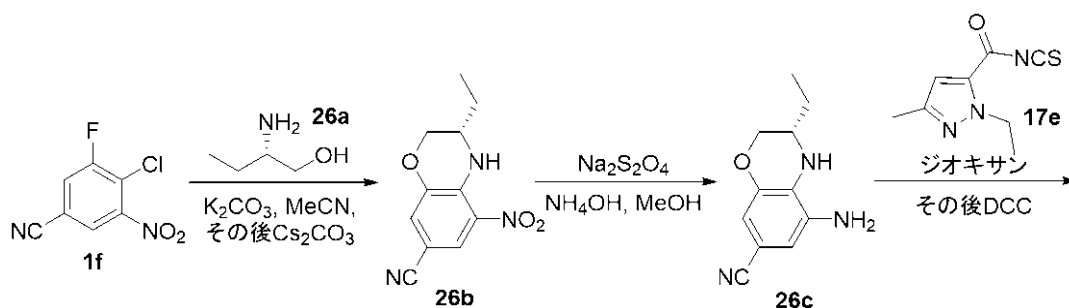
キサミド) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2 a - ジアザアセナフチレン - 7 - カ  
ルボキサミド

【化 5 7】



化合物 26 の合成手順は以下のとおりである。

【化 5 8】



【 0 2 5 0】

ステップ 1 で、化合物 26 a ( 4 4 4 m g 、 4 . 9 9 m m o l ) 、化合物 1 f ( 5 0 0 m g 、 2 . 4 9 m m o l ) をアセトニトリル ( 1 0 m L ) に溶解し、炭酸カリウム ( 8 6 1 m g 、 6 . 2 3 m m o l ) を加え、7 0 °C で 2 時間反応させ、T L C により原料が完全に反応したことを確認する。炭酸セシウム ( 1 . 6 2 g 、 4 . 9 9 m m o l ) を加え、引き続き 7 0 °C で 2 時間攪拌する。T L C により中間体が完全に反応したことを確認する。室温に冷却し、濾過して固体を除去し、ジクロロメタンでリンスし、濾液を濃縮して、黄色の固体の化合物 2 6 b ( 5 0 0 m g ) を得る。更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

【 0 2 5 1】

ステップ 2 で、化合物 2 6 b ( 5 0 0 m g 、ステップ 1 の反応で得る ) をメタノール ( 2 0 m L ) と水酸化アンモニウム ( 5 m L ) の混合溶媒に溶解し、ヒドロサルファイトナトリウム ( 1 . 4 9 g 、 8 . 5 8 m m o l ) の水溶液 ( 3 m L ) を滴加し、滴加完了後、室温下で 3 0 分間反応させる。T L C により原料が完全に反応したことを確認したら、反応液に水 ( 2 0 m L ) を加え、酢酸エチルで抽出し ( 1 5 m L x 3 ) 、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した後、溶媒を除去して、赤色の固体の化合物 2 6 c ( 2 5 0 m g ) を得る。

E S I - M S ( m / z ) : 2 0 4 . 6 [ M + H ] <sup>+</sup> .

更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

【 0 2 5 2】

ステップ 3 で、化合物 2 6 c ( 2 5 0 m g 、ステップ 2 の反応で得る ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 m L ) に溶解し、化合物 1 7 e ( 0 . 4 N のジオキサン溶液、3 . 4 m L 、 1 . 3 5 m m o l ) を加え、室温下で 2 0 分間反応させる。L C - M S により原料が完全

に反応し中間体が生成したことを確認したら、DCC (279 mg、1.35 mmol) を加え、80 °C で2時間反応させる。LC-MSにより中間体が消失し生成物が生成したことを確認したら、濃縮し、溶媒を除去して、粗生成物として褐色の油性物の化合物 26d (400 mg) を得る。

ESI-MS (m/z) : 365.5 [M+H]<sup>+</sup>。

更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

【0253】

ステップ4で、化合物 26d (400 mg、1.10 mmol) をジメチルスルホキシド (10 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (131 mg、3.29 mmol) を加え、室温下で5分間攪拌し、徐々に30%過酸化水素 (2 mL) を滴加し、滴加完了後、室温下で30分間反応させる。LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、直接、反応液を濾過し、濾液に対し酸性逆相分取 HPLC により精製して、白色の粉末の化合物 26 (145 mg) を得る。4つのステップの収率は15%である。

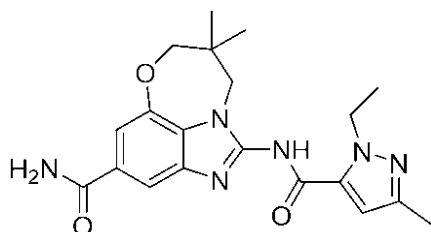
ESI-MS (m/z) : 383.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.73 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.74 - 4.50 (m, 4H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.93 - 1.75 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0254】

(実施例 27)

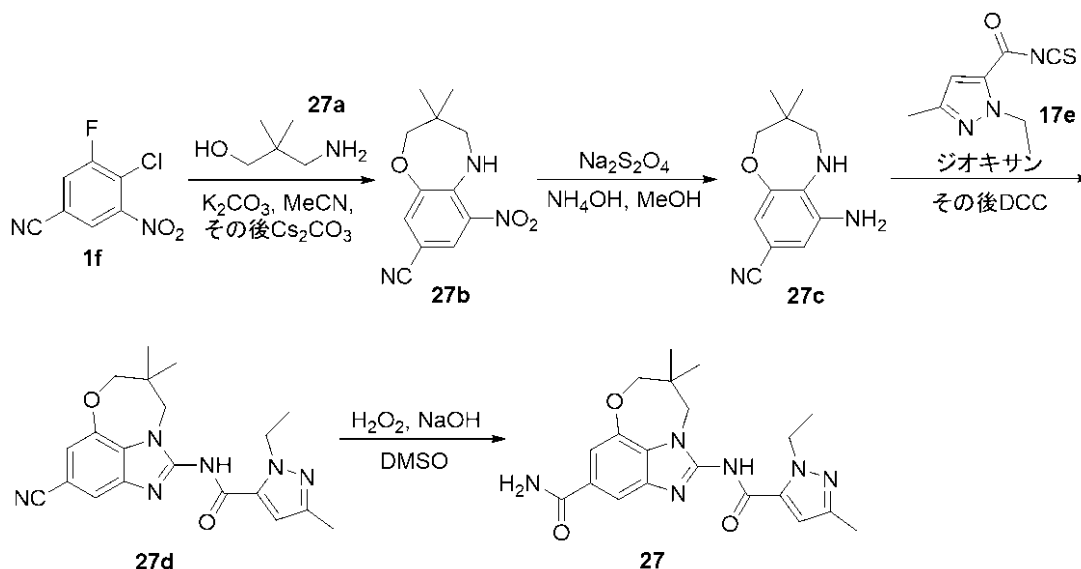
1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,8-ジメチル-8,9-ジヒドロ-7H-6-オキサ-2,9a-ジアザベンゾ[c,d]アズレン-4-カルボキサミド

【化59】



化合物 27 の合成手順は以下のとおりである。

【化60】



【0255】

10

20

30

40

50

ステップ1で、化合物27a (500 mg、2.49 mmol)、化合物1f (514 mg、4.99 mmol)をアセトニトリル(20 mL)に溶解し、炭酸カリウム(861 mg、6.23 mmol)を加え、70 °Cで2時間反応させ、TLCにより原料が完全に反応したことを確認する。炭酸セシウム(1.62 g、4.99 mmol)を加え、引き続き70 °Cで2時間攪拌し、TLCにより中間体が完全に反応したことを確認する。室温に冷却し、濾過して固体を除去し、ジクロロメタンでリンスし、濾液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することで精製して、黄色の固体の化合物27b (550 mg)を得る。収率は89%である。

【0256】

ステップ2で、化合物27b (550 mg、2.22 mmol)をメタノール(10 mL)と水酸化アンモニウム(3 mL)の混合溶媒に溶解し、10 10  
 ハイドロサルファイトナトリウム(1.55 g、8.9 mmol)の水溶液(2 mL)を滴加し、滴加完了後、室温下で30分間反応させ、TLCにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液に水20 mLを加え、酢酸エチルで抽出し(15 mL × 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した後、溶媒を除去して、赤色の固体の化合物27c (250 mg)を得る。

E SI - MS (m/z) : 218.7 [M + H]<sup>+</sup>。

更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

【0257】

ステップ3で、化合物27c (250 mg、ステップ2の反応で得る)を1, 4 - ジオキサン(10 mL)に溶解し、化合物17e (0.4 Nのジオキサン溶液、3.2 mL、1.28 mmol)を加え、室温下で20分間反応させる。LC - MSにより原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認したら、DCC (261 mg、1.26 mmol)を加え、80 °Cで2時間反応させる。LC - MSにより中間体が消失し生成物が生成したことを確認したら、溶媒を回転蒸発して、粗生成物として赤色の油性物の化合物27d (390 mg)を得る。 20

E SI - MS (m/z) : 379.5 [M + H]<sup>+</sup>。

更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

【0258】

ステップ4で、化合物27d (390 mg、ステップ3の反応で得る)をジメチルスルホキシド(5 mL)に溶解し、水酸化ナトリウム(123 mg、3.09 mmol)を加え、室温下で5分間攪拌し、徐々に30%過酸化水素(2 mL)を滴加し、滴加完了後、室温下で30分間反応させる。LC - MSにより完全に反応したことを確認したら、反応液を濾過し、濾液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の粉末の化合物27 (100 mg)を得る。3つのステップの収率は12%である。 30

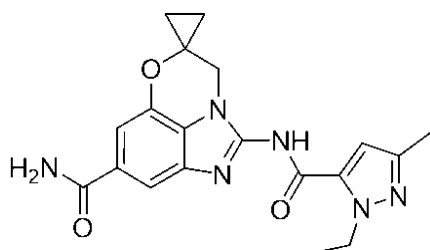
E SI - MS (m/z) : 397.5 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 12.87 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.61 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (s, 6H)。 40

【0259】

(実施例28)

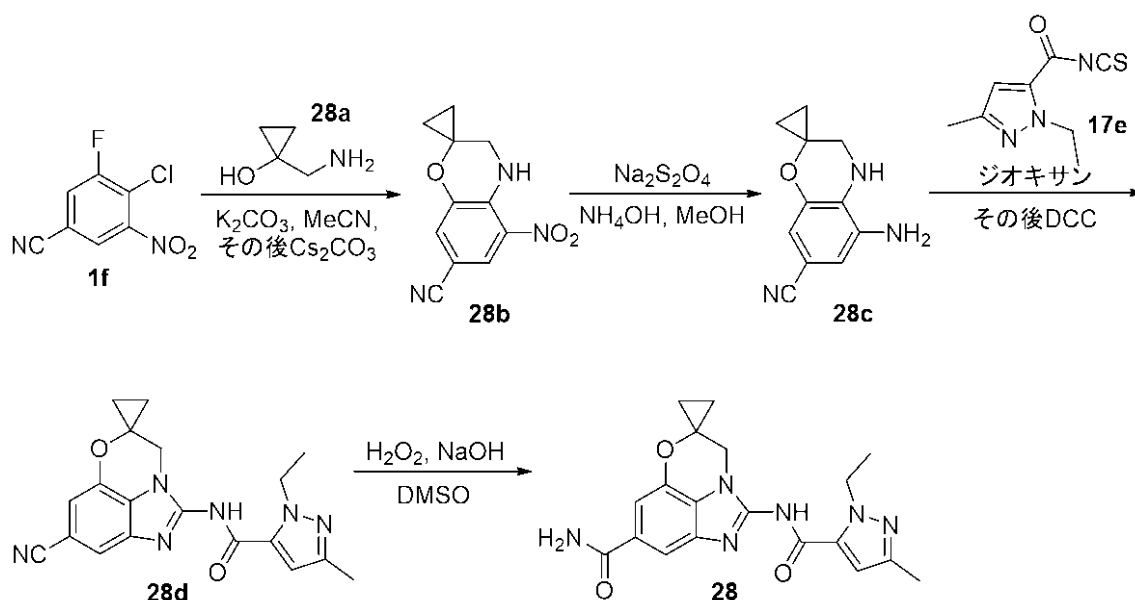
2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3H - 5 - オキサ - 1, 2a - ジアザスピロ [アセナフチレン - 4, 1' - シクロプロパン] - 1, 2a<sup>1</sup> (5a), 6, 8 - テトラエン - 7 - カルボキサミド

## 【化61】



化合物28の合成手順は以下のとおりである。

## 【化62】



10

20

## 【0260】

ステップ1で、化合物28a (500 mg、2.49 mmol)、化合物1f (434 mg、4.99 mmol)をアセトニトリル(20 mL)に溶解し、炭酸カリウム(861 mg、6.23 mmol)を加え、70 °Cで2時間反応させ、TLCにより原料が完全に反応したことを確認する。炭酸セシウム(1.62 g、4.99 mmol)を加え、引き続き70 °Cで24時間攪拌する。TLCにより中間体が完全に反応したことを確認する。室温に冷却し、濾過して固体を除去し、ジクロロメタンでリンスし、濾液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することで精製して、黄色の固体の化合物28b (180 mg)を得る。収率は31%である。

30

## 【0261】

ステップ2で、化合物28b (180 mg、2.14 mmol)をメタノール(10 mL)と水酸化アンモニウム(3 mL)の混合溶媒に溶解し、ヒドロサルファイトナトリウム(407 mg、2.34 mmol)の水溶液(2 mL)を滴加し、滴加完了後、室温で30分間反応させる。TLCにより原料が完全に反応したことを確認したら、反応液に水20 mLを加え、酢酸エチルで抽出し(15 mL x 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して、赤色の固体の化合物28c (120 mg)を得る。

40

ESI-MS (m/z): 202.5 [M+H]<sup>+</sup>。

更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

## 【0262】

ステップ3で、化合物28c (120 mg、ステップ2の反応で得る)を1,4-ジオキサソ(10 mL)に溶解し、化合物17e (0.4 Nのジオキサソ溶液、1.6 mL、0.65 mmol)を加え、室温で20分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認する。DCC (135 mg、0.66 mmol)を加

50

え、80℃で2時間反応させ、LC-MSにより中間体が消失し生成物が生成したことを確認したら、濃縮し、溶媒を除去して、粗生成物として褐色の油性物の化合物28d(200mg)を得る。

ESI-MS(m/z): 363.4[M+H]<sup>+</sup>。

更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

【0263】

ステップ4で、化合物28d(200mg、ステップ3の反応で得る)をジメチルスルホキシド(4mL)に溶解し、水酸化ナトリウム(66mg、1.66mmol)を加え、室温下で5分間攪拌し、徐々に30%過酸化水素(1mL)を滴加し、滴加完了後、室温下で30分間反応させる。LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、直接、反応液を濾過し、濾液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の粉末の化合物28(52mg)を得る。3つのステップの収率は6%である。

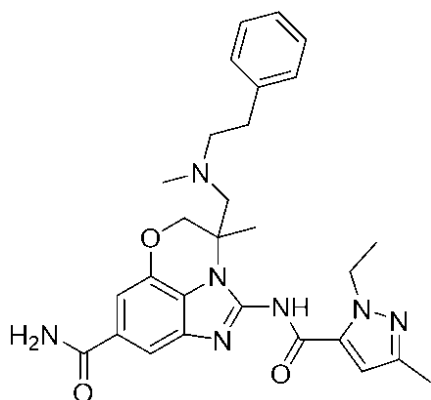
ESI-MS(m/z): 381.5[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.65(br s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.28(s, 1H), 6.66(s, 1H), 4.60(q, J=7.1Hz, 2H), 4.25(s, 2H), 2.17(s, 3H), 1.35(t, J=7.1Hz, 3H), 1.15-1.09(m, 2H), 1.06-0.99(m, 2H)。

【0264】

(実施例29)

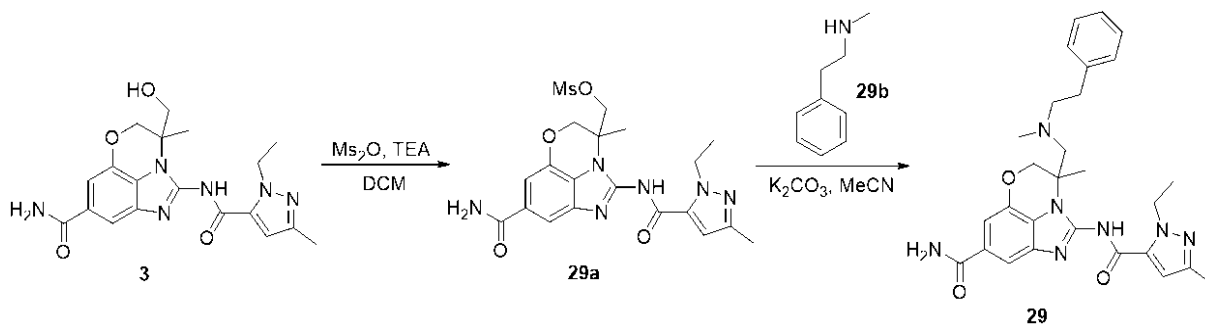
2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3-メチル-3-((メチル(フェネチル)アミノ)メチル)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【化63】



化合物29の合成手順は以下のとおりである。

【化64】



【0265】

ステップ1で、化合物3(50mg、0.13mmol)をジクロロメタン(3mL)に溶解し、トリエチルアミン(73mg、0.72mmol)、メタンスルホン酸無水物(67mg、0.38mmol)を加える。室温下で30分間反応させ、LC-MSによ

り反応が完了したことを確認する。水 ( 10 mL ) を加えて希釈し、酢酸エチルで水相を抽出し ( 20 mL × 3 )、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し ( 20 mL × 3 )、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、黄色の固体の化合物 29 a ( 30 mg ) を得る。

E S I - M S ( m / z ) : 477 [ M + H ] <sup>+</sup>。

更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

【 0 2 6 6 】

ステップ 2 で、化合物 29 a ( 30 mg、ステップ 1 の反応で得る ) をアセトニトリル ( 3 mL ) に溶解した後、炭酸カリウム ( 17 mg、0.13 mmol )、化合物 29 b ( 43 mg、0.31 mmol ) を加える。40 °C 下で 5 時間反応させた後、LC - MS により反応が完了したことを確認する。水 ( 10 mL ) を加えて希釈し、酢酸エチルで水相を抽出し ( 20 mL × 3 )、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し ( 20 mL × 3 )、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、残留物に対し液相分取 HPLC により精製して、化合物 29 ( 5 mg ) を得る。2 つのステップの収率は 7 % である。

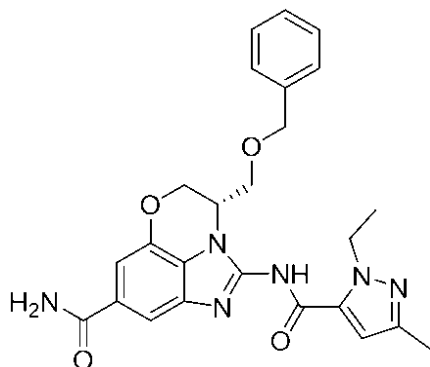
E S I - M S ( m / z ) : 516.5 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 8.45 ( t , J = 6.5 H z , 1 H ) , 7.84 ( s , 1 H ) , 7.69 ( s , 1 H ) , 7.31 - 7.24 ( m , 2 H ) , 7.23 - 7.15 ( m , 5 H ) , 6.45 ( s , 1 H ) , 4.41 ( d , J = 11.7 H z , 1 H ) , 4.35 - 4.22 ( m , 2 H ) , 3.98 ( d , J = 11.6 H z , 1 H ) , 3.84 - 3.74 ( m , 1 H ) , 3.50 - 3.40 ( m , 4 H ) , 2.93 ( s , 3 H ) , 2.86 ( t , J = 7.9 H z , 2 H ) , 2.12 ( s , 3 H ) , 1.56 ( s , 3 H ) , 1.21 ( t , J = 7.2 H z , 3 H ) 。

【 0 2 6 7 】

( 実施例 30 )

( S ) - 3 - ( ( ベンジルオキシ ) メチル ) - 2 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1 , 2 a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド

【 化 6 5 】



化合物 30 の合成手順は以下のとおりである。

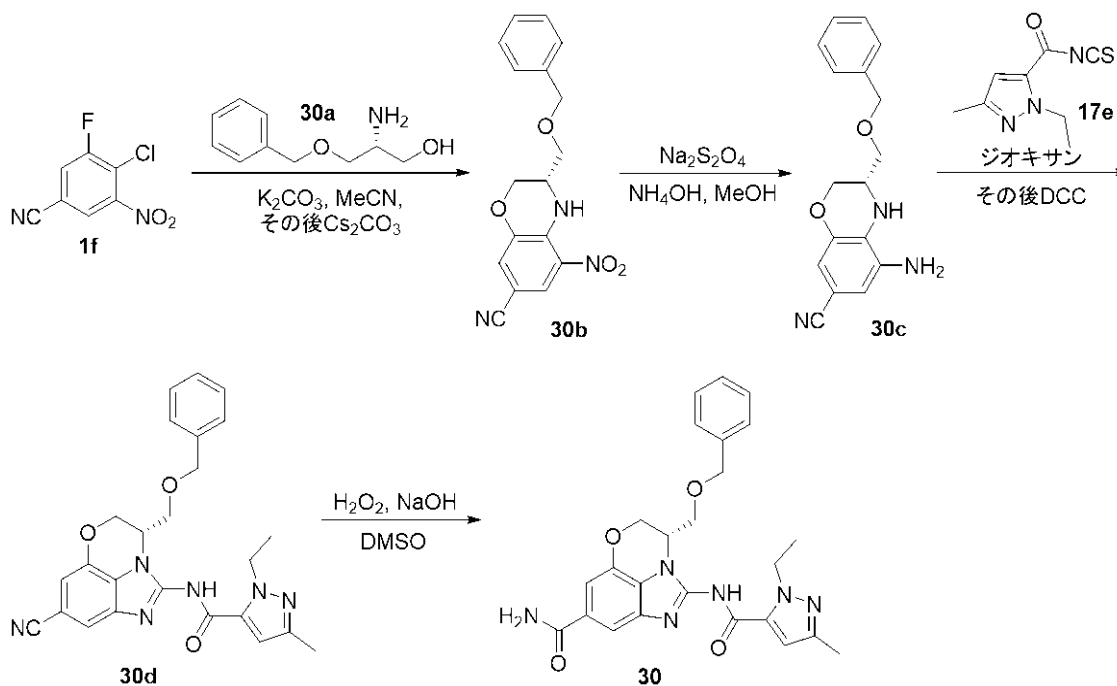
10

20

30



## 【化66】



10

20

## 【0268】

ステップ1で、化合物1f (500mg、2.49mmol)、化合物30a (903mg、4.99mmol)をアセトニトリル(10mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.03g、7.48mmol)を加え、70℃下で反応させ、TLCにより原料が完全に反応したことを確認したら、炭酸セシウム(2.43g、7.48mmol)を加え、引き続き70℃下で約2時間攪拌し、TLCにより中間体が完全に反応したことを確認する。室温に冷却し、濾過して固体を除去し、酢酸エチルでケーキをリンスし、濾液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することで精製して、黄色の固体の化合物30b(670mg)を得る。収率は83%である。

## 【0269】

ステップ2で、化合物30b(670mg、1.94mmol)をメタノール(30mL)と水酸化アンモニウム(3mL)の混合溶媒に溶解し、ヒドロサルファイトナトリウム(1.69g、9.70mmol)の水溶液(3mL)を滴加し、滴加完了後、室温下で30分間反応させる。TLCにより原料が完全に反応したことを確認したら、濃縮してメタノールを除去し、次に水(20mL)を加え、酢酸エチルで抽出し(15mL×3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して、赤色の固体の化合物30c(540mg)を得る。

E S I - M S ( m / z ) : 296.7 [ M + H ] <sup>+</sup>。

更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

## 【0270】

ステップ3で、化合物30c(100mg、ステップ2の反応で得る)を1,4-ジオキササン(5mL)に溶解し、化合物17e(0.4Nのジオキササン溶液、0.85mL、0.338mmol)を加え、室温下で1時間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認する。DCC(70mg、0.34mmol)を加え、80℃下で2時間反応させ、LC-MSにより中間体が消失し生成物を得たことを確認したら、濃縮し、溶媒を除去して、粗生成物として褐色の油性液体の化合物30d(220mg)を得る。

E S I - M S ( m / z ) : 457.6 [ M + H ] <sup>+</sup>。

更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

## 【0271】

ステップ4で、化合物30d(220mg、ステップ3の反応で得る)をジメチルスル

30

40

50

ホキシド (3 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム (60 mg、1.49 mmol) を加え、温度を 50 に上げて、徐々に 30% 過酸化水素 (0.6 mL) を滴加し、滴加完了後、50 下で 30 分間反応させ、LC-MS により反応が完了したことを確認する。室温に冷却し、反応液を濾過し、濾液に対し逆相分取 HPLC により精製して、白色の粉末の化合物 30 (30 mg) を得る。3つのステップの収率は 16% である。

ESI-MS (m/z): 475.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.58 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44-7.18 (m, 7H), 6.58 (s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.75 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.66-4.45 (m, 4H), 4.37 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.88-3.71 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

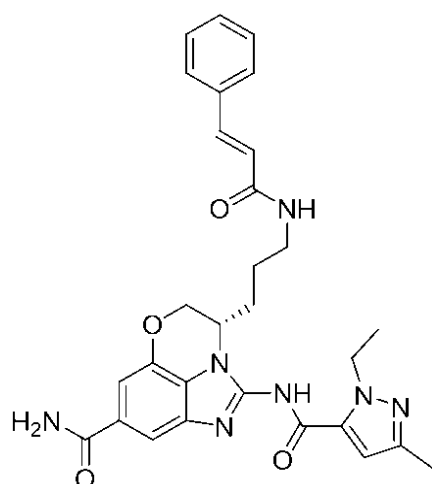
10

【0272】

(実施例 31)

(S)-3-(3-シナムアミドプロピル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド

【化67】

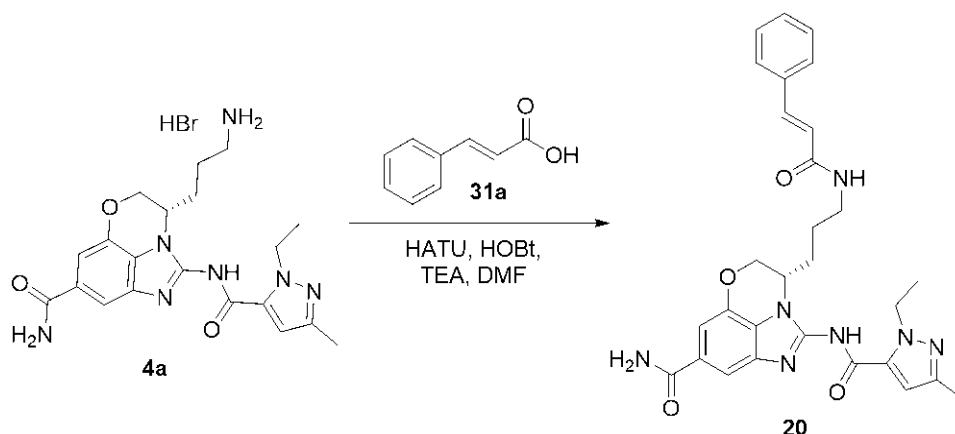


20

30

化合物 31 の合成手順は以下のとおりである。

【化68】



40

【0273】

ステップ1で、ケイ皮酸 (化合物 31a、45 mg、0.30 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、室温下で HATU (154 mg、0.41 mmol)、HOBT (28 mg、0.20 mmol) を加え、窒素保護下で 30 分間攪拌した後、トリエチルアミン (123 mg、1.22 mmol) を加え、室温下で 10 分間攪拌した後、化合物 4a (100 mg、0.20 mmol) を加える。室温下で反応液を一

50

晩攪拌し、LC-MSにより反応が完了したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物31(22mg)を得る。収率は13%である。

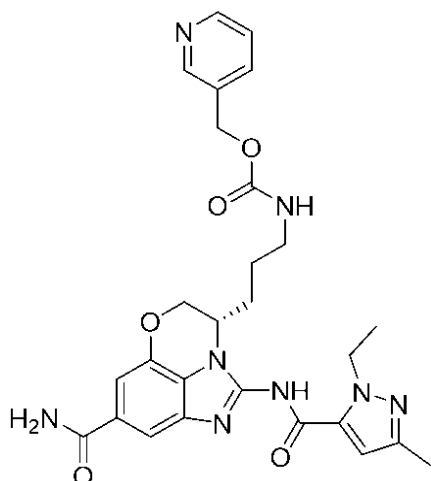
ESI-MS (m/z) : 542.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.71 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 5H), 7.31 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.73 - 4.52 (m, 4H), 4.28 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0274】

(実施例32)

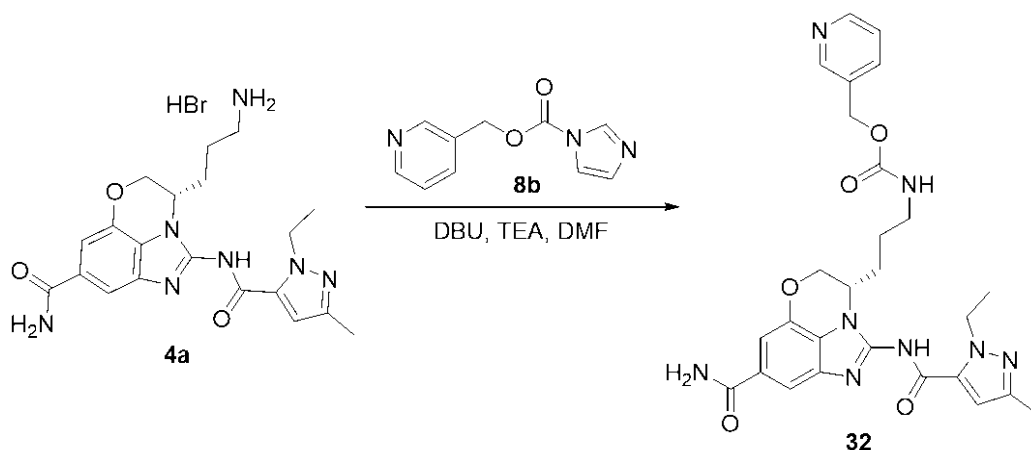
ピリジン-3-イルメチル(S)-(3-(7-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-3-イル)プロピル)カルバメート

【化69】



化合物32の合成手順は以下のとおりである。

【化70】



【0275】

ステップ1で、化合物4a(100mg)、化合物8b(103mg、0.51mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、トリエチルアミン(77mg、0.76mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(77mg、0.51mmol)を加え、50℃下で一晩攪拌し、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液に水(15mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出し

て (15 mL × 3) 分液し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後に濃縮し、残留物に対し逆相分取 HPLC により精製して、白色の固体の化合物 32 (18 mg) を得る。

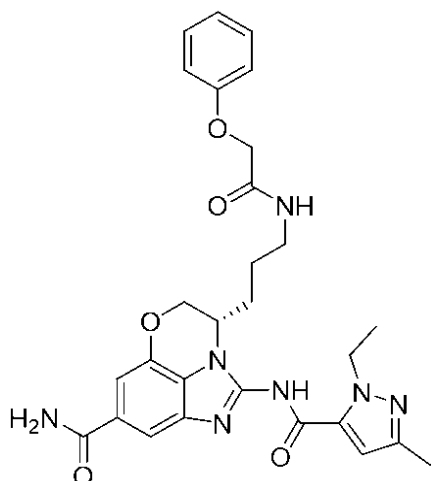
ESI-MS (m/z) : 547.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) 12.61 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 5.10 - 4.95 (m, 2H), 4.71 - 4.50 (m, 4H), 4.26 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.13 - 2.97 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.35 (t, J = 6.2 Hz, 3H)。

【0276】

(実施例 33)

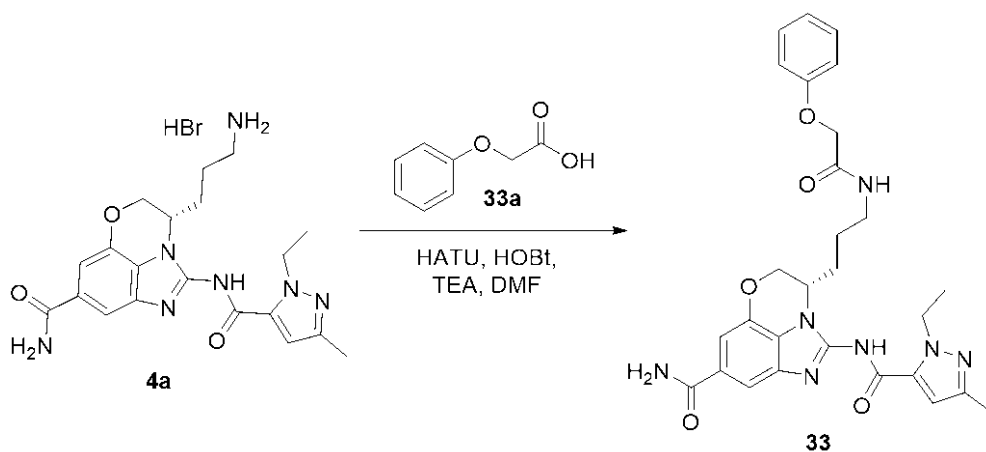
(S)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3-(3-(2-フェノキシアセトアミド)プロピル)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【化71】



化合物 33 の合成手順は以下のとおりである。

【化72】



【0277】

ステップ1で、化合物 33a (58 mg、0.38 mmol)、HATU (144 mg、0.38 mmol)、HOBT (26 mg、0.19 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、室温下で 30 分間攪拌した後、トリエチルアミン (57 mg、0.57 mmol) を加え、10 分間攪拌して、化合物 4a (100 mg) を加え、室温下で一晩攪拌する。LC-MS により原料の反応が完了したことを確認したら、直

接、反応液に対し逆相分取 HPLC により精製して、白色の固体の化合物 33 (15 mg) を得る。

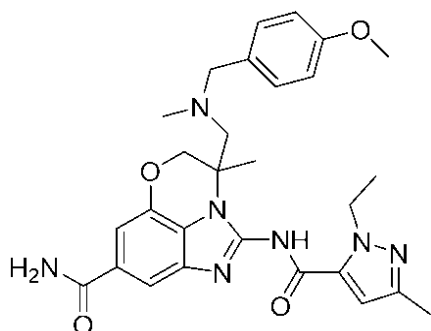
E S I - M S ( m / z ) : 546.5 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z , D M S O ) 12.71 ( s , 1 H ) , 8.11 - 8.04 ( m , 1 H ) , 7.93 ( s , 1 H ) , 7.61 ( s , 1 H ) , 7.35 ( s , 1 H ) , 7.30 ( s , 1 H ) , 7.27 - 7.20 ( m , 2 H ) , 6.97 - 6.85 ( m , 3 H ) , 6.66 ( s , 1 H ) , 4.72 - 4.55 ( m , 4 H ) , 4.45 - 4.35 ( m , 2 H ) , 4.26 ( d , J = 11.5 H z , 1 H ) , 3.26 - 3.19 ( m , 1 H ) , 3.18 - 3.11 ( m , 1 H ) , 2.17 ( s , 3 H ) , 1.84 - 1.70 ( m , 2 H ) , 1.68 - 1.54 ( m , 2 H ) , 1.36 ( t , J = 7.0 H z , 3 H ) 。

【0278】

(実施例 34)

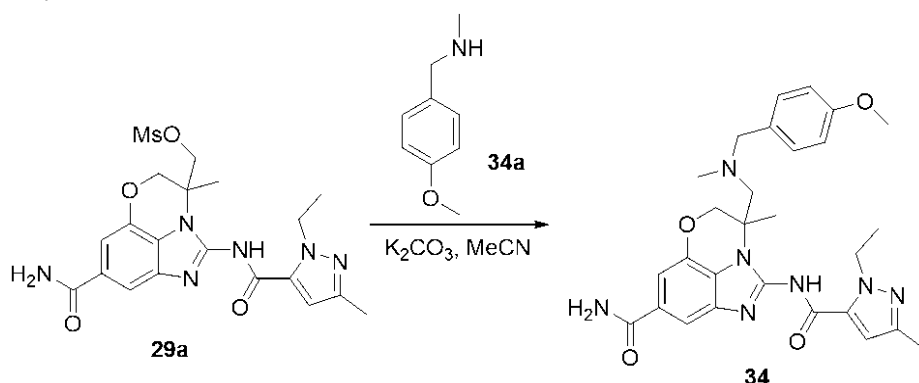
2 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 3 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) ( メチル ) アミノ ) メチル ) - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1 , 2 a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド

【化 73】



化合物 34 の合成手順は以下のとおりである。

【化 74】



【0279】

ステップ 1 で、化合物 29 a ( 50 m g 、 0 . 11 m m o l ) をアセトニトリル ( 3 m L ) に溶解し、炭酸カリウム ( 29 m g 、 0 . 21 m m o l ) 、化合物 34 a ( 397 m g 、 2 . 62 m m o l ) を加える。40 ° C 下で 3 時間反応させ、LC - MS により反応が完了したことを確認する。水 ( 10 m L ) を加えて希釈し、酢酸エチルで水相を抽出し ( 20 m L x 3 ) 、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した後、残留物に対し分取 HPLC により精製して、化合物 34 ( 14 m g ) を得る。収率は 26 % である。

E S I - M S ( m / z ) : 532.5 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 8.52 ( t , J = 6.5 H z , 1 H ) , 7.84 ( s , 1 H ) , 7.70 ( s , 1 H ) , 7.31 ( d , J = 8.5 H z , 2 H ) , 7.22 ( s , 1 H ) , 7.18 ( s , 1 H ) , 6.88 ( d , J = 8.6 H z , 2 H ) , 6.46 ( s , 1 H ) , 4.46 ( d , J = 11.6 H z , 1 H ) , 4.36 - 4.19 ( m , 4 H ) , 4.0

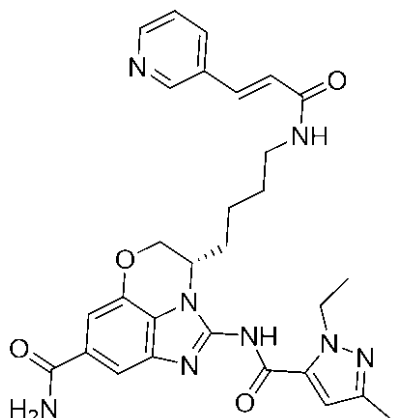
3 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0280】

(実施例35)

(S, E) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3 - (4 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) アクリルアミド) ブチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2 a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド

【化75】

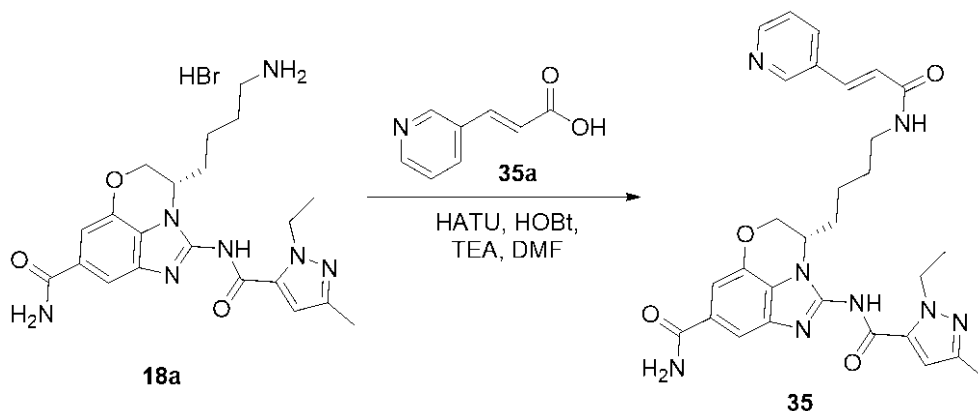


10

化合物35の合成手順は以下のとおりである。

20

【化76】



30

【0281】

ステップ1で、化合物18a (30 mg) をN, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、化合物35a (11 mg、0.07 mmol)、HATU (27 mg、0.07 mmol)、HOBT (9 mg、0.07 mmol)、トリエチルアミン (21 mg、0.21 mmol) をこの順に加え、室温で一晩攪拌した後、TLCにより完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し分取HPLCにより精製して、化合物35 (8 mg) を得る。

40

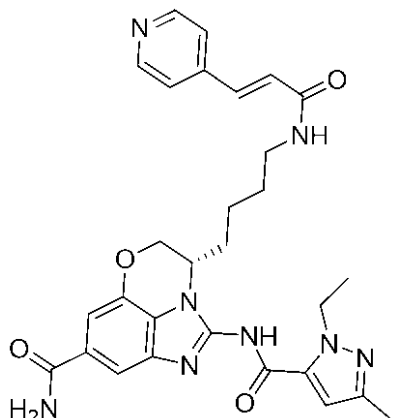
E S I - M S (m/z) : 557.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.72 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03 - 7.91 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 6.69 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.70 - 4.56 (m, 4H), 4.28 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 4H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0282】

(実施例36)

50

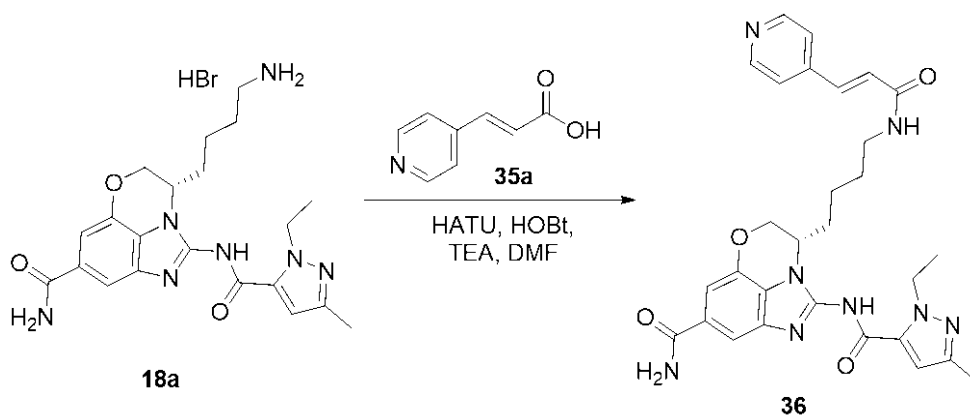
(S, E) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3 - (4 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) アクリルアミド) ブチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド  
【化77】



10

化合物36の合成手順は以下のとおりである。

【化78】



20

【0283】

ステップ1で、化合物18a (30 mg) をN, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、化合物36a (11 mg、0.07 mmol)、HATU (27 mg、0.07 mmol)、HOBT (9 mg、0.07 mmol)、トリエチルアミン (21 mg、0.21 mmol) をこの順に加え、室温で一晩攪拌した後、TLCにより完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、化合物36 (8 mg) を得る。

30

ESI - MS (m/z) : 557.4 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 12.74 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 3H), 7.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 6.85 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 4H), 4.28 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 4H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

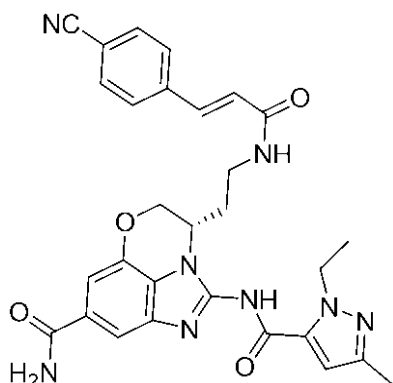
40

【0284】

(実施例37)

(S, E) - 3 - (2 - (3 - (4 - シアノフェニル) アクリルアミド) エチル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド

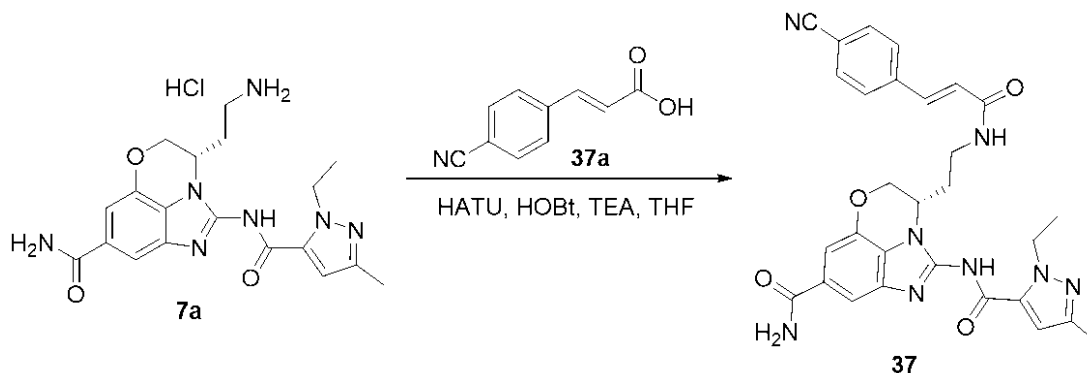
## 【化 7 9】



10

化合物 37 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 8 0】



20

## 【 0 2 8 5】

ステップ 1 で、化合物 7 a ( 7 5 m g )、化合物 3 7 a ( 3 0 m g、0 . 1 7 m m o l ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 m L ) に溶解し、H A T U ( 7 2 m g、0 . 1 9 m m o l )、H O B t ( 2 6 m g、0 . 1 9 m m o l )、トリエチルアミン ( 5 3 m g、0 . 5 2 m m o l ) を加え、室温下で一晩反応させ、LC - MS により原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し分取 H P L C により精製して、白色の粉末の化合物 3 7 ( 2 5 m g ) を得る。

30

E S I - M S ( m / z ) : 5 5 3 . 4 [ M + H ] + ; <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 2 . 6 5 ( b r s , 1 H ) , 8 . 4 2 ( t , J = 5 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 9 4 ( s , 1 H ) , 7 . 8 9 ( d , J = 7 . 9 H z , 2 H ) , 7 . 7 7 ( d , J = 8 . 0 H z , 2 H ) , 7 . 6 0 ( s , 1 H ) , 7 . 5 0 ( d , J = 1 5 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 3 6 ( s , 1 H ) , 7 . 3 3 ( s , 1 H ) , 6 . 7 7 ( d , J = 1 5 . 8 H z , 1 H ) , 6 . 6 5 ( s , 1 H ) , 4 . 8 0 - 4 . 6 9 ( m , 2 H ) , 4 . 5 9 ( q , J = 7 . 5 H z , 2 H ) , 4 . 3 2 ( d , J = 1 1 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 5 3 - 3 . 4 7 ( m , 1 H ) , 2 . 0 5 ( s , 3 H ) , 2 . 0 3 - 1 . 9 1 ( m , 2 H ) , 1 . 3 3 ( t , J = 7 . 1 H z , 3 H ) 。

40

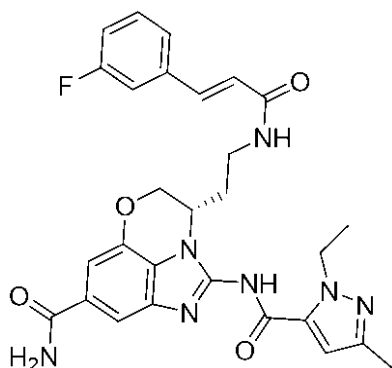
## 【 0 2 8 6】

( 実施例 3 8 )

( S , E ) - 2 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 3 - ( 2 - ( 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) アクリルアミド ) エチル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1 , 2 a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド



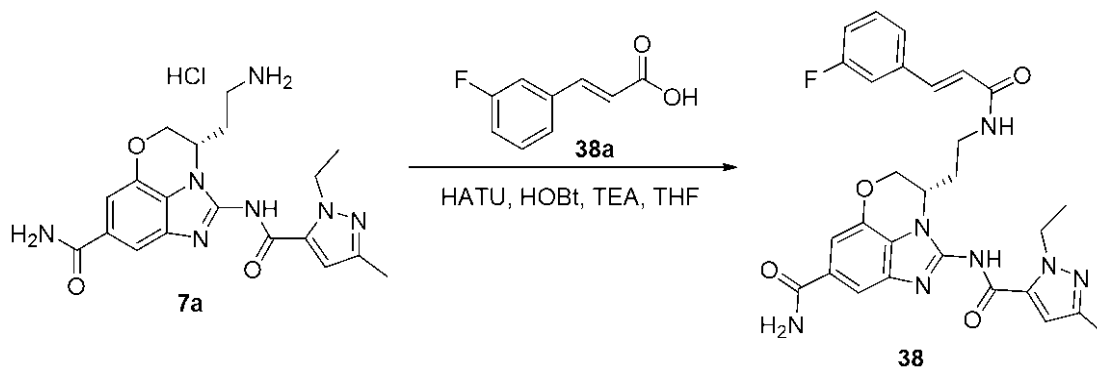
## 【化 8 1】



10

化合物 38 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 8 2】



20

## 【0287】

ステップ1で、化合物 7a (78 mg)、化合物 38a (30 mg、0.18 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、HATU (75 mg、0.20 mmol)、HOBT (27 mg、0.20 mmol)、トリエチルアミン (55 mg、0.54 mmol) を加え、室温で一晩反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し分取 HPLC により精製して、白色の粉末の化合物 38 (20 mg) を得る。

30

EI-MS (m/z): 546.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.74 (br s, 1H), 8.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 - 6.62 (m, 2H), 4.76 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.58 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

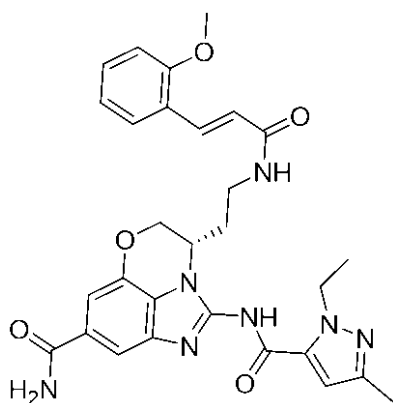
## 【0288】

(実施例 39)

40

(S, E) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 3 - (2 - (3 - (2 - メトキシフェニル) アクリルアミド) エチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド

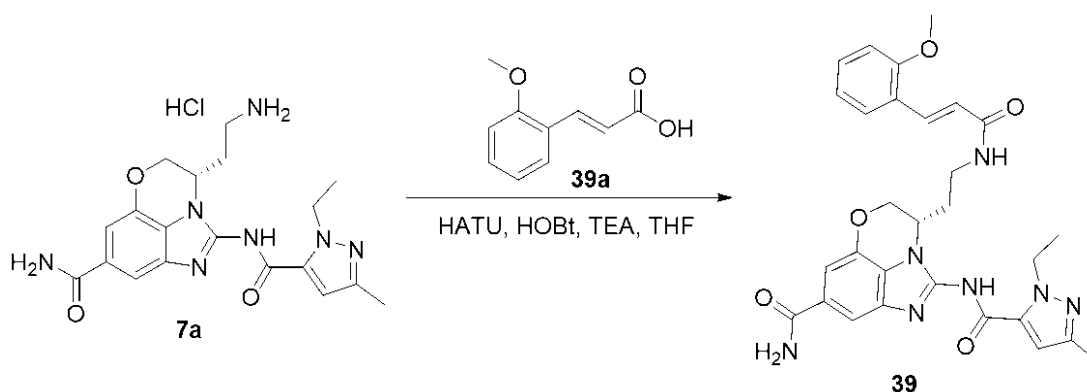
## 【化 8 3】



10

化合物 39 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 8 4】



20

## 【0289】

ステップ1で、化合物7a(73mg)、化合物39a(30mg、0.17mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、HATU(70mg、0.18mmol)、HOBT(25mg、0.18mmol)、トリエチルアミン(51mg、0.51mmol)を加え、室温で一晩反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し分取HPLCにより精製して、白色の粉末の化合物39(21mg)を得る。

30

ESI-MS(m/z): 558.4[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.74(br s, 1H), 8.30(t, J=5.8Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.69(d, J=15.9Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.53(d, J=7.6Hz, 1H), 7.42-7.31(m, 3H), 7.08(d, J=8.3Hz, 1H), 6.99(t, J=7.5Hz, 1H), 6.70-6.62(m, 2H), 4.79-4.67(m, 2H), 4.64-4.55(m, 2H), 4.36-4.29(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.51-3.42(m, 1H), 3.32(s, 1H), 2.06(s, 3H), 2.04-1.98(m, 1H), 1.97-1.90(m, 1H), 1.33(t, J=7.1Hz, 3H)。

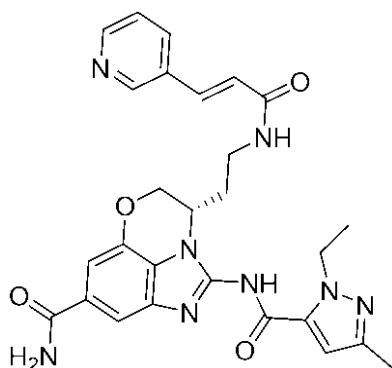
40

## 【0290】

(実施例40)

(S, E)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3-(2-(3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド)エチル)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

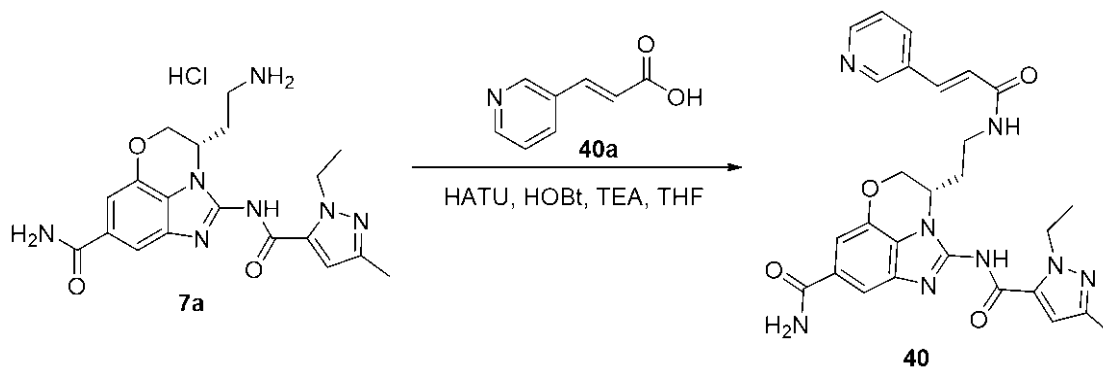
## 【化 8 5】



10

化合物 40 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 8 6】



20

## 【0291】

ステップ 1 で、化合物 7 a ( 1 3 3 m g )、化合物 4 0 a ( 5 0 m g、0 . 3 3 m m o l ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 m L ) に溶解し、HATU ( 1 2 7 m g、0 . 3 3 m m o l )、HOBT ( 4 5 m g、0 . 3 3 m m o l )、トリエチルアミン ( 1 0 2 m g、1 m m o l ) を加え、室温下で一晩反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し分取HPLCにより精製して、白色の粉末の化合物 4 0 ( 1 7 m g ) を得る。

30

E S I - M S ( m / z ) : 5 2 9 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 2 . 7 3 ( b r s , 1 H ) , 8 . 7 7 ( s , 1 H ) , 8 . 5 6 ( d , J = 4 . 7 H z , 1 H ) , 8 . 3 8 ( t , J = 5 . 8 H z , 1 H ) , 8 . 0 0 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 9 5 ( s , 1 H ) , 7 . 6 1 ( s , 1 H ) , 7 . 5 2 - 7 . 4 4 ( m , 2 H ) , 7 . 3 7 ( s , 1 H ) , 7 . 3 3 ( s , 1 H ) , 6 . 7 4 ( d , J = 1 6 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 6 6 ( s , 1 H ) , 4 . 7 6 ( d , J = 1 1 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 7 1 ( b r s , 1 H ) , 4 . 5 8 ( q , J = 7 . 5 H z , 2 H ) , 4 . 3 2 ( d , J = 1 0 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 5 3 - 3 . 4 3 ( m , 1 H ) , 2 . 0 5 ( s , 3 H ) , 2 . 0 3 - 1 . 9 2 ( m , 2 H ) , 1 . 3 3 ( t , J = 7 . 1 H z , 3 H ) 。

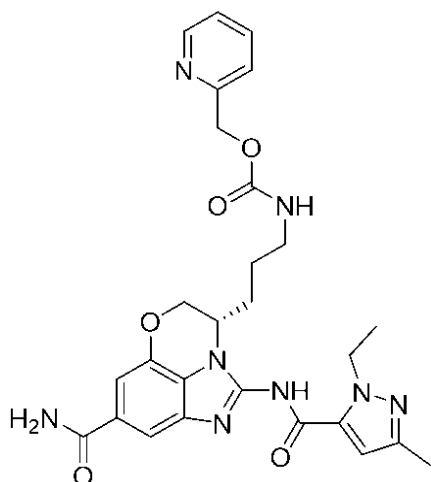
40

## 【0292】

( 実施例 4 1 )

ピリジン - 2 - イルメチル ( S ) - ( 3 - ( 7 - カルバモイル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1 , 2 a - ジアザアセナフチレン - 3 - イル ) プロピル ) カルバメート

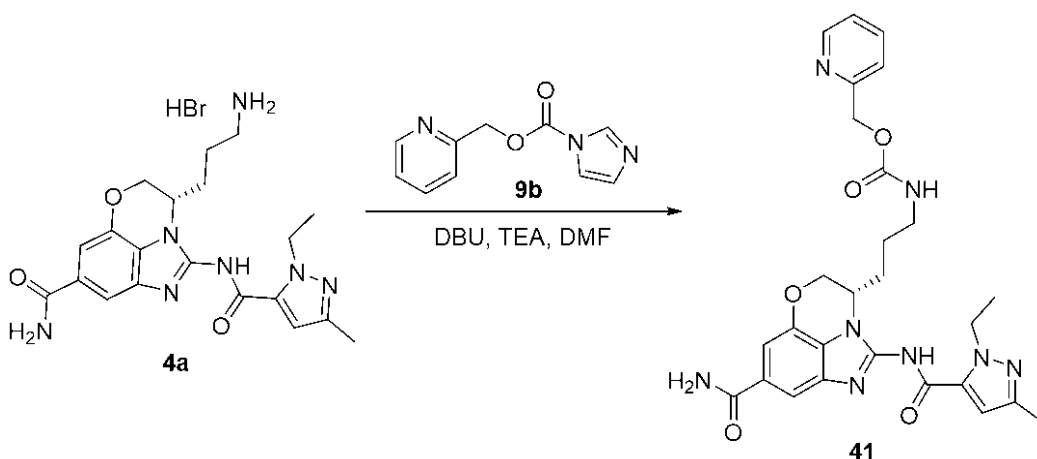
## 【化 8 7】



10

化合物 4 1 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 8 8】



20

## 【 0 2 9 3】

ステップ 1 で、化合物 4 a ( 1 0 0 m g )、化合物 9 b ( 1 0 3 m g、0 . 5 1 m m o l ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 m L ) に溶解し、トリエチルアミン ( 6 4 m g、0 . 6 4 m m o l )、1 , 8 - ジアザピシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( 7 7 m g、0 . 5 1 m m o l ) を加え、5 0 下で一晩攪拌する。LC - MS により原料が完全に反応したことを確認する。反応液に水 ( 1 5 m L ) を加えた後、酢酸エチルで抽出して ( 1 5 m L x 3 ) 分液し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後に濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することで精製して、白色の固体の化合物 4 1 ( 1 5 m g ) を得る。

30

ESI - MS ( m / z ) : 5 4 7 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( 5 0 0 M H z , D M S O ) 8 . 4 9 ( d , J = 3 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 9 2 ( s , 1 H ) , 7 . 7 3 ( t , J = 7 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 5 9 ( s , 1 H ) , 7 . 4 0 - 7 . 2 2 ( m , 5 H ) , 6 . 6 4 ( s , 1 H ) , 5 . 1 1 - 4 . 9 5 ( m , 2 H ) , 4 . 6 9 - 4 . 5 4 ( m , 4 H ) , 4 . 2 6 ( d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H ) , 3 . 1 2 - 3 . 0 1 ( m b r , 2 H ) , 2 . 1 6 ( s , 3 H ) , 1 . 8 6 - 1 . 7 8 ( m , 2 H ) , 1 . 6 7 - 1 . 5 6 ( m , 2 H ) , 1 . 3 5 ( t , J = 7 . 5 H z , 3 H ) 。

40

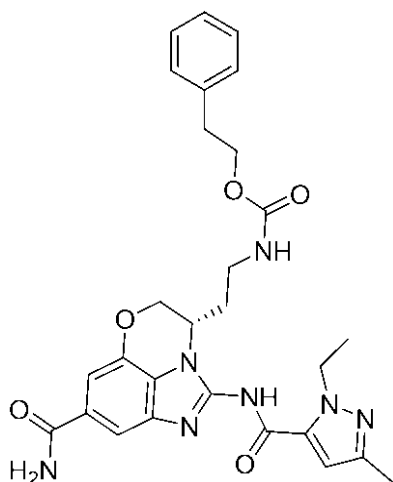
## 【 0 2 9 4】

( 実施例 4 2 )

フェネチル ( S ) - ( 2 - ( 7 - カルバモイル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1 , 2 a - ジアザセナフチレン - 3 - イル ) エチル ) カルバメート

50

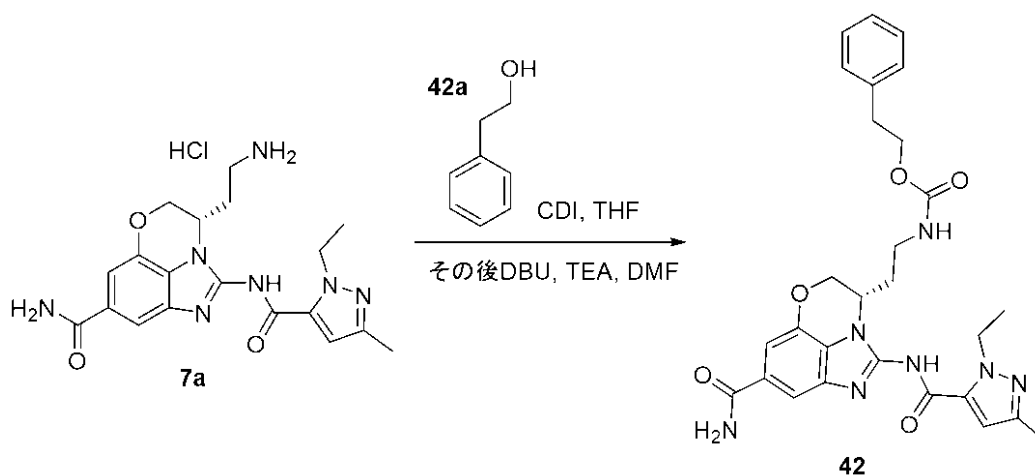
## 【化 8 9】



10

化合物 42 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 9 0】



20

## 【 0 2 9 5】

30

ステップ 1 で、C D I ( 3 8 m g 、 0 . 2 4 m m o l ) をテトラヒドロフラン ( 5 m L ) に溶解し、フェニルエタノール ( 化合物 4 2 a 、 2 8 m g 、 0 . 2 3 m m o l ) を加え、室温下で 1 時間攪拌する。T L C により原料が完全に反応したことを確認する。化合物 7 a ( 5 0 m g ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 m L ) に溶解して前記反応系に加えた後、1 , 8 - ジアザピシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ( 3 5 m g 、 0 . 2 3 m m o l ) 、トリエチルアミン ( 2 9 m g 、 0 . 2 9 m m o l ) を加え、5 0 ° C 下で一晩反応させ、LC - M S により原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し分取 H P L C により精製して、白色の粉末の化合物 4 2 ( 1 8 m g ) を得る。

E S I - M S ( m / z ) : 5 4 6 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 2 . 7 2 ( b r s , 1 H ) , 7 . 9 2 ( s , 1 H ) , 7 . 6 0 ( s , 1 H ) , 7 . 3 4 ( s , 1 H ) , 7 . 3 2 - 7 . 1 5 ( m , 6 H ) , 6 . 6 8 ( s , 1 H ) , 4 . 7 1 - 4 . 5 5 ( m , 4 H ) , 4 . 2 6 ( d , J = 1 1 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 2 0 - 4 . 0 8 ( m , 2 H ) , 3 . 2 3 - 3 . 1 6 ( m , 1 H ) , 3 . 1 5 - 3 . 0 7 ( m , 1 H ) , 2 . 8 5 ( t , J = 7 . 0 H z , 2 H ) , 2 . 1 6 ( s , 3 H ) , 1 . 9 8 - 1 . 8 2 ( m , 2 H ) , 1 . 3 5 ( t , J = 7 . 1 H z , 3 H ) 。

40

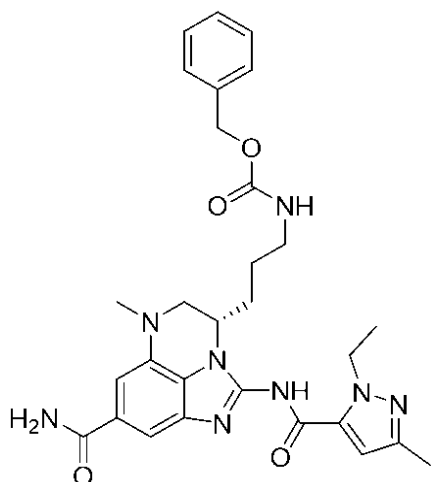
## 【 0 2 9 6】

( 実施例 4 3 )

ベンジル ( S ) - ( 3 - ( 8 - カルバモイル - 2 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 6 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [ 1 , 5 , 4 - d e ] キノキサリン - 4 - イル ) プロピル ) カルバメート

50

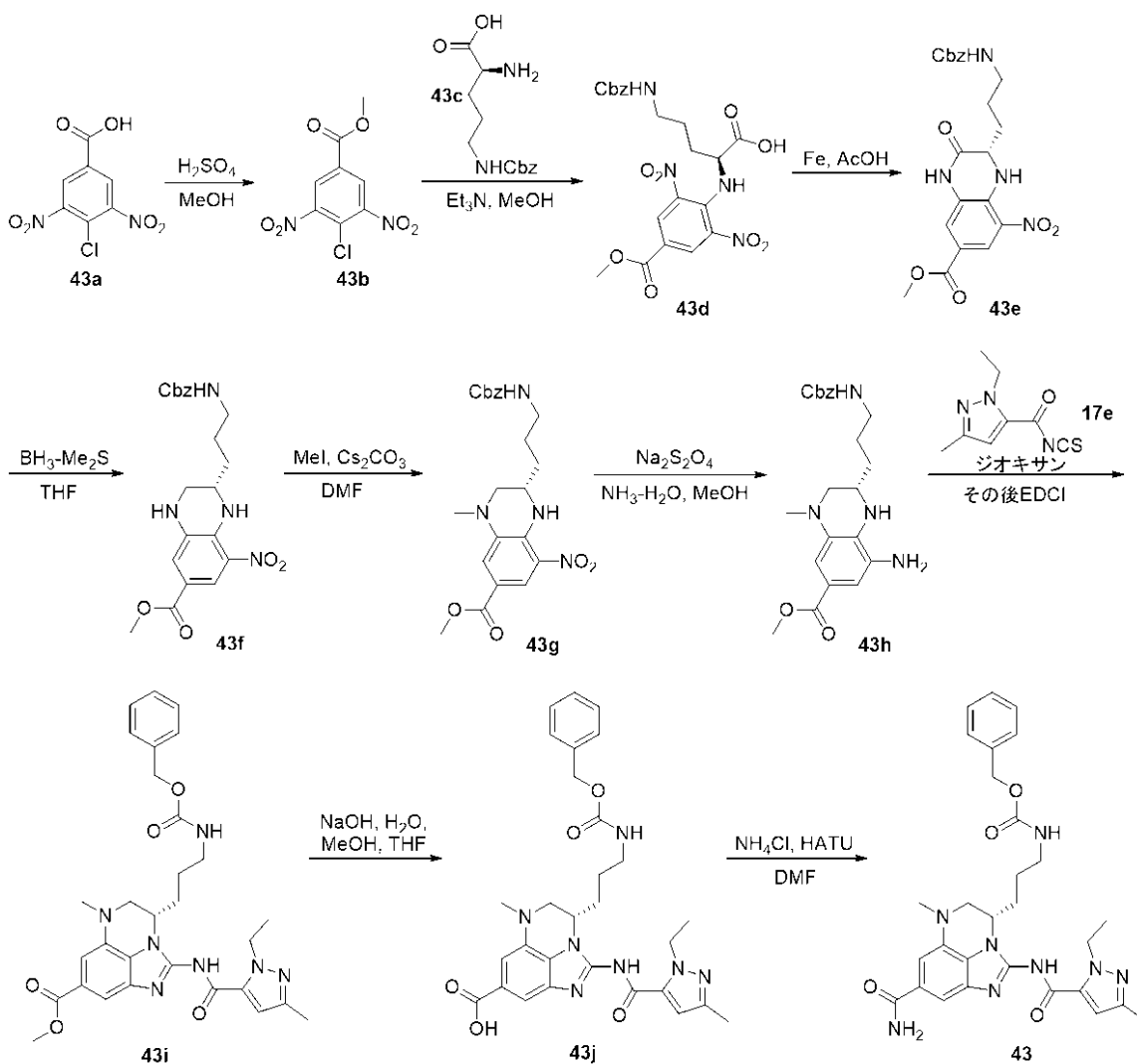
## 【化 9 1】



10

化合物 43 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 9 2】



20

30

40

## 【 0 2 9 7】

ステップ 1 で、化合物 43 a ( 10 . 0 g 、 40 . 6 m m o l ) をメタノール ( 200 m L ) に溶解し、濃硫酸 ( 2 m L ) を加え、反応液を還流させながら 16 時間攪拌し、TLC により完全に反応したことを確認する。反応系を濃縮し、残留物を水 ( 20 m L ) に加え、酢酸エチルで抽出し ( 15 m L × 3 )、有機相を合わせ、それぞれ飽和炭酸水素ナトリウム ( 10 m L )、食塩水 ( 10 m L ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾

50

過後に濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル = 5 : 1）により精製して、黄色の固体の化合物 43b（8.2 g）を得る。収率は 78% である。

**【0298】**

ステップ 2 で、化合物 43b（4.0 g、15.4 mmol）、化合物 N'-Cbz-L-オルニチン（化合物 43c、4.9 g、18.5 mmol）、トリエチルアミン（3.1 g、30.8 mmol）をメタノール（100 mL）に溶解し、80 °C で 3 時間攪拌し、TLC により完全に反応したことを確認する。反応系を濃縮して、赤色の油性物の化合物 43d（4.3 g）を得る。更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

ESI-MS (m/z) : 490.9 [M+H]<sup>+</sup>。

10

**【0299】**

ステップ 3 で、化合物 43d（4.3 g、ステップ 2 の反応で得る）、鉄粉（0.94 g、16.7 mmol）を酢酸（30 mL）に加え、80 °C で 3 時間反応させ、LC-MS により完全に反応したことを確認する。反応液を水（20 mL）にデカントし、酢酸エチルで抽出し（15 mL × 3）、有機相を合わせ、それぞれ飽和炭酸水素ナトリウム（10 mL）、食塩水（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後に濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル = 8 : 1）により精製して、赤色の油性液体の化合物 43e（3.9 g）を得る。2つのステップの収率は 57% である。

20

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

**【0300】**

ステップ 4 で、化合物 43e（3.9 g、8.85 mmol）をテトラヒドロフラン（50 mL）に溶解し、室温下でボランジメチルスルフィド錯体溶液（2 N のテトラヒドロフラン溶液、8.8 mL、17.6 mmol）を滴加した後、70 °C に上げて 2 時間反応させ、LC-MS により完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1）により精製して、赤色の油性物の化合物 43f（1.3 g）を得る。収率は 34% である。

ESI-MS (m/z) : 429.0 [M+H]<sup>+</sup>。

30

**【0301】**

ステップ 5 で、化合物 43f（1.6 g、3.73 mmol）を N,N-ジメチルホルムアミド（30 mL）に溶解し、炭酸セシウム（2.4 g、7.48 mmol）、ヨードメタン（0.8 g、5.6 mmol）を加えた後、90 °C に上げて 8 時間反応させ、LC-MS により完全に反応したことを確認する。反応液を室温に冷却し、水（15 mL）にデカントし、酢酸エチルで抽出する（15 mL × 4）。有機相を合わせ、飽和ブライン溶液（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後に濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1）により精製して、赤色の油性物の化合物 43g（1.3 g）を得る。収率は 76% である。

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

40

**【0302】**

ステップ 6 で、化合物 43g（2.6 g、5.88 mmol）をメタノール（50 mL）と水酸化アンモニウム（18 mL）の混合溶媒に溶解し、ヒドロサルファイトナトリウム（10.2 g、58.8 mmol）の水溶液（20 mL）を滴加した後、室温下で 1 時間反応させ、LC-MS により反応が完了したことを確認する。反応液を水（200 mL）にデカントし、酢酸エチルで抽出し（80 mL × 4）、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液（40 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後に濃縮し、残留物に対し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 = 20 : 1）により精製して、赤色の油性物の化合物 43h（1.7 g）を得る。収率は 70% である。

ESI-MS (m/z) : 413.0 [M+H]<sup>+</sup>。

50

**【0303】**

ステップ7で、化合物43h (250 mg、0.61 mmol) を1,4-ジオキサン溶液 (10 mL) に溶解し、化合物17e (0.4 Nのジオキサン溶液、1.7 mL、0.67 mmol) を加え、室温下で1時間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認する。EDCI (140 mg、0.15 mmol) を加え、80 °Cで4時間反応させ、LC-MSにより中間体が消失し生成物を得たことを確認する。反応液を室温に冷却し、水 (50 mL) にデカントし、酢酸エチルで抽出し (30 mL × 4)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後に濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製して、褐色の固体の化合物43i (190 mg) を得る。収率は55%である。

E SI - MS (m/z) : 574.0 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0304】

ステップ8で、化合物43i (260 mg、0.45 mmol) をメタノール (10 mL) とテトラヒドロフラン (10 mL) の混合溶液に溶解し、1 Nの水酸化ナトリウム水溶液 (1.82 mL、1.82 mmol) を滴加し、室温下で48時間反応させ、TLCにより完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮し、残留物を水に溶解し、2 Nの塩酸水溶液でpHを3~4に調整し、固体が生成し、濾過し、ケーキを乾燥して、白色の固体の化合物43j (165 mg) を得る。収率は65%である。

【0305】

ステップ9で、化合物43j (150 mg、0.27 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、塩化アンモニウム (143 mg、2.68 mmol)、EDCI (77 mg、0.40 mmol)、HOBT (54 mg、0.40 mmol)、DIPEA (104 mg、0.81 mmol) を加え、室温下で反応系を一晩攪拌した後、LC-MSにより反応が完了したことを確認する。反応液を水 (30 mL) にデカントし、酢酸エチルで抽出し (20 mL × 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後に濃縮し、残留物に対し分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物43 (22 mg) を得る。収率は15%である。

20

E SI - MS (m/z) : 559.4 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.61 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 6H), 7.07 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.04 - 4.92 (m, 2H), 4.69 - 4.54 (m, 3H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.50 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

30

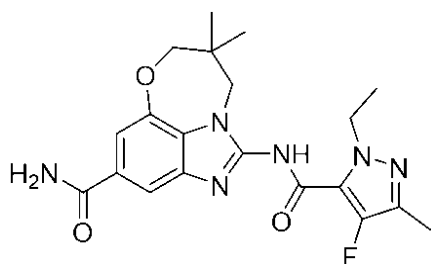
【0306】

(実施例44)

1-(1-エチル-4-フルオロ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,8-ジメチル-8,9-ジヒドロ-7H-6-オキサ-2,9a-ジアザベンゾ [c,d] アズレン-4-カルボキサミド

40

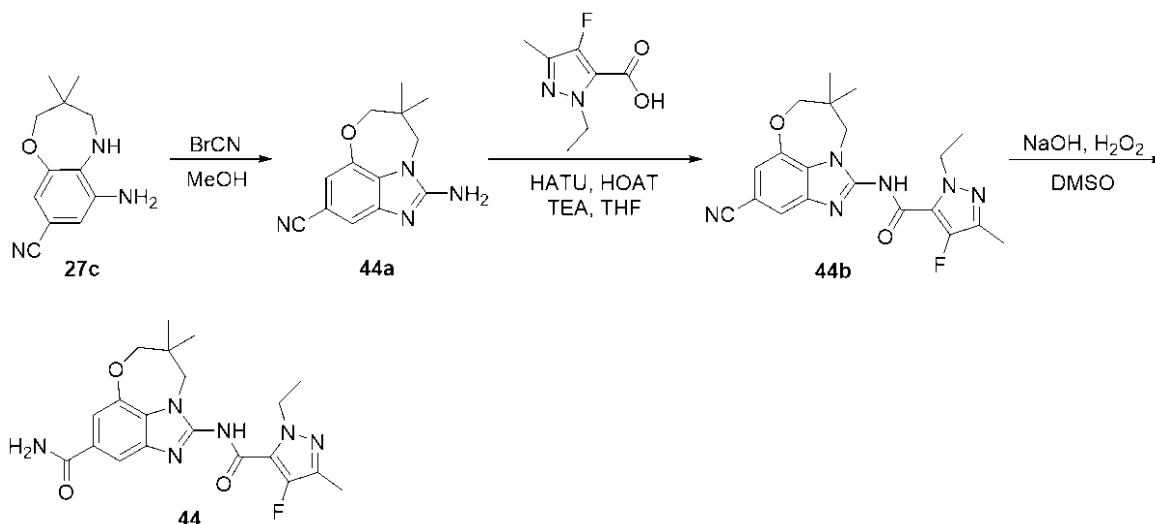
【化93】



化合物44の合成手順は以下のとおりである。



## 【化 9 4】



10

## 【0307】

ステップ1で、化合物27c (600 mg、2.76 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、臭化シアン (1.46 g、13.81 mmol) を加え、室温で一晩攪拌し、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液を濃縮し、粗生成物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物44a (500 mg) を得る。収率は74%である。

20

E S I - M S ( m / z ) : 243.2 [ M + H ] <sup>+</sup> .

## 【0308】

ステップ2で、化合物44a (50 mg、0.21 mmol)、1-エチル-4-フルオロピリジン-3-カルボン酸 (39 mg、0.22 mmol)、HATU (94 mg、0.24 mmol)、HOAT (33 mg、0.24 μmol) をTHF (10 mL) に溶解し、TEA (0.09 mL、0.62 mmol) を加え、室温で一晩攪拌し、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、粗生成物80 mgを得、直接次のステップの反応に使用する。

30

E S I - M S ( m / z ) : 397.2 [ M + H ] <sup>+</sup> .

## 【0309】

ステップ3で、ステップ2で得た粗生成物 (80 mg) をDMSO (3 mL) に溶解し、NaOH (24 mg、0.60 mmol) を加え、温度を60 に上げて、徐々に過酸化水素 (30% wt、1 mL) を滴加し、60 下で5分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相HPLCにより精製して、白色の固体の化合物44 (17 mg) を得る。2つのステップの収率は20%である。

E S I - M S ( m / z ) : 415.4 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z , D M S O - d 6 ) 12.96 ( b r s , 1 H ) , 7.94 ( s , 1 H ) , 7.66 ( d , J = 1.5 H z , 1 H ) , 7.34 ( d , J = 1.5 H z , 1 H ) , 4.55 ( q , J = 7.0 H z , 2 H ) , 4.15 ( s , 2 H ) , 3.96 ( s , 2 H ) , 2.16 ( s , 3 H ) , 1.34 ( t , J = 7.0 H z , 3 H ) , 1.08 ( s , 6 H ) .

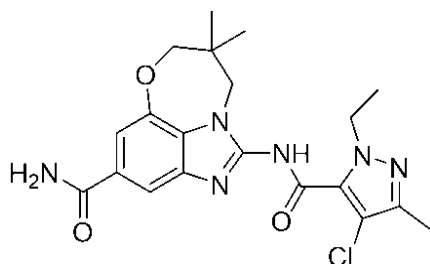
40

## 【0310】

( 実施例 45 )

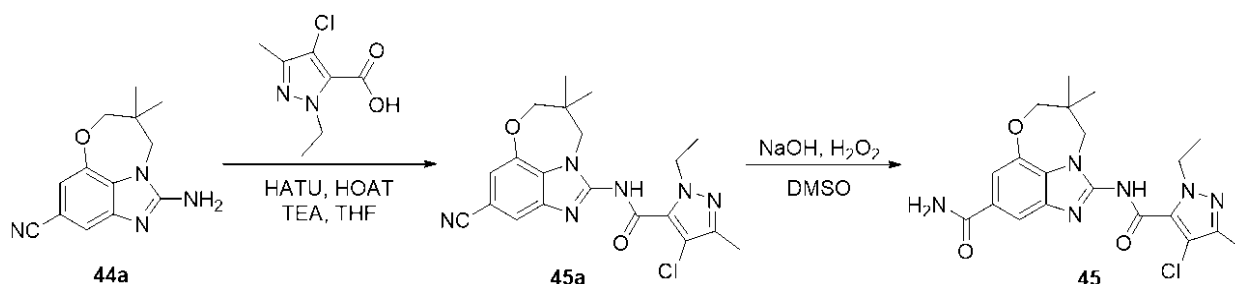
1 - ( 4 - クロロ - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 8 , 8 - ジメチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - 6 - オキサ - 2 , 9 a - ジアザベンゾ [ c d ] アズレン - 4 - カルボキサミド

## 【化95】



化合物45の合成手順は以下のとおりである。

## 【化96】



10

## 【0311】

ステップ1で、化合物44a (50 mg、0.20 mmol)、4-クロロ-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (42 mg、0.22 mmol)、HATU (94 mg、0.24 mmol)、HOAT (33 mg、0.24 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、TEA (0.09 mL、0.62 mmol) を加え、室温で一晩攪拌し、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、粗生成物80 mgを得、直接次のステップの反応に使用する。

20

ESI-MS (m/z) : 413.3 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0312】

ステップ2で、ステップ1で得た粗生成物 (80 mg) を DMSO (3 mL) に溶解し、NaOH (23 mg、0.58 mmol) を加え、温度を60 に上げて、徐々に過酸化水素 (30% wt、1 mL) を滴加し、60 下で5分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物45 (13 mg) を得る。2つのステップの収率は15%である。

30

ESI-MS (m/z) : 431.3 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 4.59 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (s, 6H)。

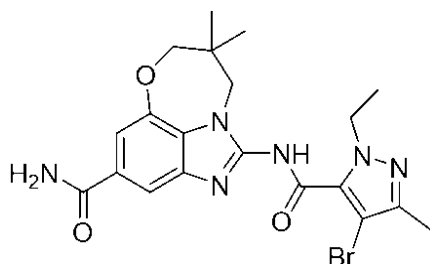
## 【0313】

(実施例46)

40

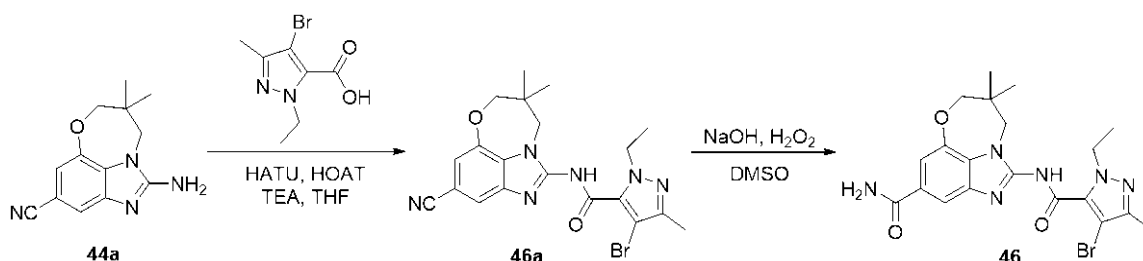
1-(4-プロモ-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,8-ジメチル-8,9-ジヒドロ-7H-6-オキサ-2,9a-ジアザベンゾ[c,d]アズレン-4-カルボキサミド

## 【化 9 7】



化合物 4 6 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 9 8】



## 【 0 3 1 4】

ステップ 1 で、化合物 4 4 a ( 5 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l ) 、 4 - ブロモ - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 ( 5 2 m g 、 0 . 2 2 m m o l ) 、 H A T U ( 9 4 m g 、 0 . 2 4 m m o l ) 、 H O A t ( 3 3 m g 、 0 . 2 4 m m o l ) を T H F ( 1 0 m L ) に溶解し、T E A ( 0 . 0 9 m L 、 0 . 6 2 m m o l ) を加え、室温で一晩攪拌し、L C - M S により原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、化合物 4 6 a ( 粗生成物、9 0 m g ) を得、直接次のステップの反応に使用する。

E S I - M S ( m / z ) : 4 5 7 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> .

## 【 0 3 1 5】

ステップ 2 で、化合物 4 6 a ( 8 0 m g 、 ステップ 1 で得た粗生成物 ) を D M S O ( 3 m L ) に溶解し、N a O H ( 2 3 m g 、 0 . 5 9 m m o l ) を加え、温度を 6 0 に上げて、徐々に過酸化水素 ( 3 0 % w t 、 1 m L ) を滴加し、6 0 下で 5 分間反応させ、L C - M S により原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取 H P L C により精製して、白色の固体の化合物 4 6 ( 7 m g ) を得る。2 つのステップの収率は 7 % である。

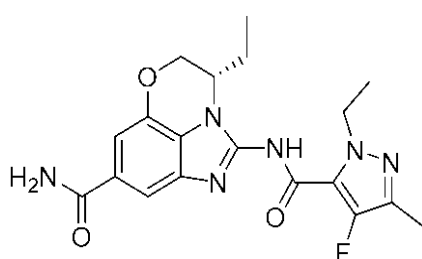
E S I - M S ( m / z ) : 4 7 5 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 1 2 . 9 6 ( b r s , 1 H ) , 7 . 9 4 ( s , 1 H ) , 7 . 6 8 ( s , 1 H ) , 7 . 4 0 - 7 . 3 0 ( m , 2 H ) , 4 . 5 9 ( q , J = 7 . 0 H z , 2 H ) , 4 . 1 5 ( s , 2 H ) , 4 . 0 4 ( s , 2 H ) , 2 . 1 7 ( s , 3 H ) , 1 . 3 6 ( t , J = 7 . 0 H z , 3 H ) , 1 . 0 8 ( s , 6 H ) .

## 【 0 3 1 6】

( 実施例 4 7 )

( S ) - 3 - エチル - 2 - ( 1 - エチル - 4 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1 , 2 a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド

## 【化 9 9】



10

20

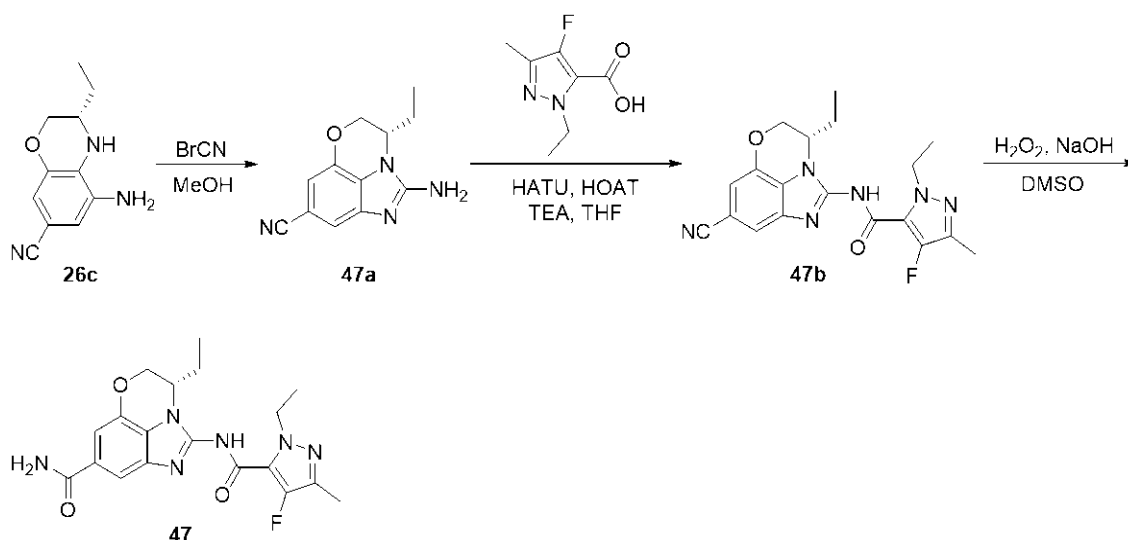
30

40

50

化合物 47 の合成手順は以下のとおりである。

【化 100】



10

20

30

40

50

【0317】

ステップ1で、化合物 26c (1.0 g、4.92 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し、臭化シアン (2.61 g、24.6 mmol) を加え、室温で一晩反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮し、粗生成物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、略白色の固体の化合物 47a (1.0 g) を得る。収率は 89% である。

E S I - M S ( m / z ) : 229 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【0318】

ステップ2で、化合物 47a (50 mg、0.21 mmol)、1-エチル-4-フルオロ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (41 mg、0.24 mmol)、HATU (99 mg、0.26 mmol)、HOAt (35 mg、0.26 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、TEA (0.09 mL、0.65 mmol) を加え、室温で一晩攪拌し、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、化合物 47b (粗生成物、80 mg) を得、直接次のステップの反応に使用する。

E S I - M S ( m / z ) : 383 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【0319】

ステップ3で、化合物 47b (80 mg、ステップ2で得た粗生成物) を DMSO (3 mL) に溶解し、NaOH (25 mg、0.62 mmol) を加え、温度を 60 に上げて、徐々に過酸化水素 (30% wt、1 mL) を滴加し、60 下で5分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取 HPLCにより精製して、白色の固体の化合物 47 (18 mg) を得る。2つのステップの収率は 20% である。

E S I - M S ( m / z ) : 401 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 12 . 60 ( b r s , 1 H ) , 7 . 94 ( s , 1 H ) , 7 . 59 ( s , 1 H ) , 7 . 38 - 7 . 30 ( m , 2 H ) , 4 . 66 ( d d , J = 12 . 0 , 1 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 63 - 4 . 56 ( m , 1 H ) , 4 . 56 - 4 . 47 ( m , 2 H ) , 4 . 27 ( d d , J = 12 . 0 , 3 . 0 H z , 1 H ) , 2 . 16 ( s , 3 H ) , 1 . 92 - 1 . 79 ( m , 2 H ) , 1 . 34 ( t , J = 7 . 0 H z , 3 H ) , 0 . 98 ( t , J = 7 . 5 H z , 3 H ) .

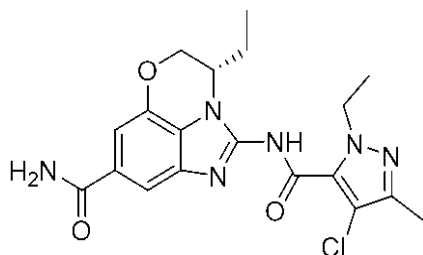
【0320】

( 実施例 48 )

( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボ

キサミド) - 3 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1 , 2 a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド

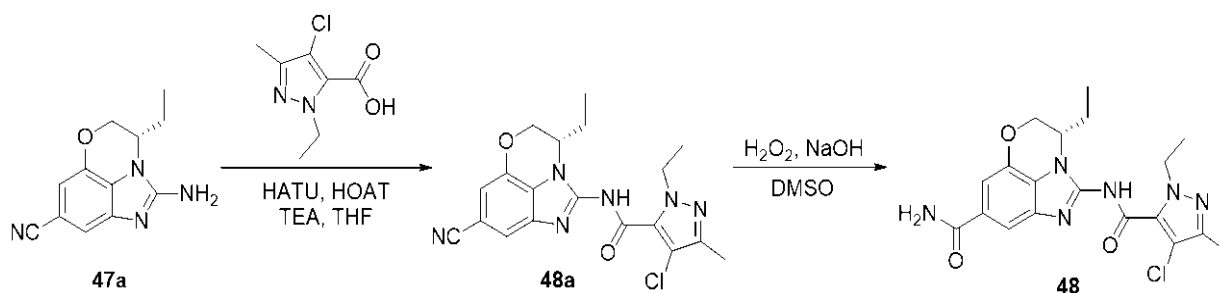
【化 1 0 1】



10

化合物 48 の合成手順は以下のとおりである。

【化 1 0 2】



20

【 0 3 2 1】

ステップ 1 で、化合物 47 a ( 5 0 m g 、 0 . 2 2 m m o l ) 、 4 - クロロ - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 ( 4 5 m g 、 0 . 2 4 m m o l ) 、 H A T U ( 9 9 m g 、 0 . 2 6 m m o l ) 、 H O A t ( 3 5 m g 、 0 . 2 6 m m o l ) を T H F ( 1 0 m L ) に溶解し、T E A ( 0 . 0 9 m L 、 0 . 6 5 m m o l ) を加え、室温で一晩攪拌し、L C - M S により原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、化合物 4 8 a ( 粗生成物、8 0 m g ) を得、直接次のステップの反応に使用する。

E S I - M S ( m / z ) : 3 9 9 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 0 3 2 2】

ステップ 2 で、化合物 4 8 a ( 8 0 m g 、 ステップ 1 で得た粗生成物 ) を D M S O ( 3 m L ) に溶解し、N a O H ( 2 4 m g 、 0 . 6 0 m m o l ) を加え、温度を 6 0 に上げて、徐々に過酸化水素 ( 3 0 % w t 、 1 m L ) を滴加し、6 0 下で 5 分間反応させ、L C - M S により原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取 H P L C により精製して、白色の固体の化合物 4 8 ( 2 4 m g ) を得る。2 つのステップの収率は 2 9 % である。

30

E S I - M S ( m / z ) : 4 1 7 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( 5 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 2 . 8 5 ( b r s , 1 H ) , 7 . 9 5 ( s , 1 H ) , 7 . 6 0 ( s , 1 H ) , 7 . 4 0 - 7 . 3 1 ( m , 2 H ) , 4 . 7 2 - 4 . 6 7 ( m , 1 H ) , 4 . 6 7 - 4 . 5 9 ( m , 1 H ) , 4 . 5 9 - 4 . 5 1 ( m , 2 H ) , 4 . 2 7 ( d d , J = 1 2 . 0 , 3 . 0 H z , 1 H ) , 2 . 1 6 ( s , 3 H ) , 1 . 9 4 - 1 . 8 6 ( m , 1 H ) , 1 . 8 5 - 1 . 7 5 ( m , 1 H ) , 1 . 3 7 ( t , J = 7 . 0 H z , 3 H ) , 0 . 9 8 ( t , J = 7 . 5 H z , 3 H ) .

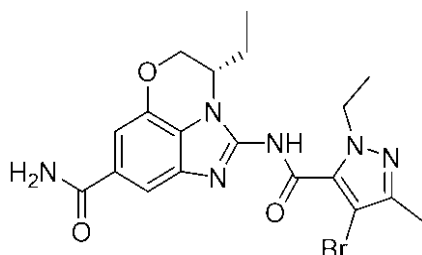
40

【 0 3 2 3】

( 実施例 4 9 )

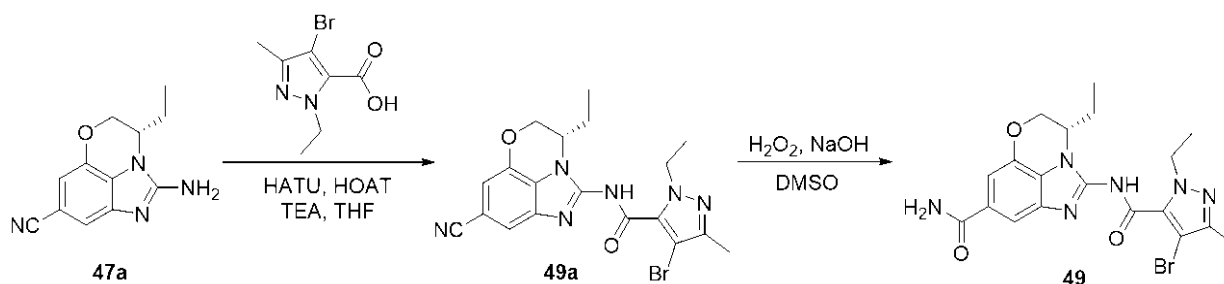
( S ) - 2 - ( 4 - プロモ - 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 3 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1 , 2 a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド

## 【化103】



化合物49の合成手順は以下のとおりである。

## 【化104】



10

## 【0324】

ステップ1で、化合物47a (50 mg、0.22 mmol)、4-ブromo-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (56 mg、0.24 mmol)、HATU (99 mg、0.26 mmol)、HOAT (35 mg、0.26 mmol) をTHF (10 mL) に溶解し、TEA (0.09 mL、0.65 mmol) を加え、室温で一晩攪拌し、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、化合物49a (粗生成物、90 mg) を得、直接次のステップの反応に使用する。

20

ESI-MS (m/z) : 443.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0325】

ステップ2で、化合物49a (90 mg、ステップ1で得た粗生成物) をDMSO (3 mL) に溶解し、NaOH (24 mg、0.61 mmol) を加え、温度を60 に上げて、徐々に過酸化水素 (30% wt、1 mL) を滴加し、60 下で5分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物49 (46 mg) を得る。2つのステップの収率は49%である。

30

ESI-MS (m/z) : 463.4 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.87 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 4.75-4.51 (m, 4H), 4.27 (dd, J = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

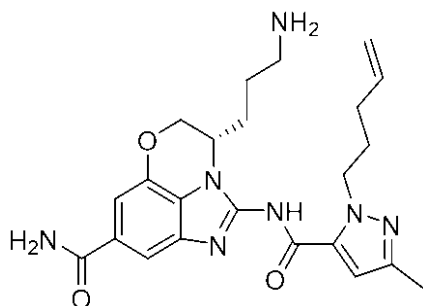
## 【0326】

40

(実施例50)

(S)-3-(3-アミノプロピル)-2-(3-メチル-1-(ペント-4-エン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

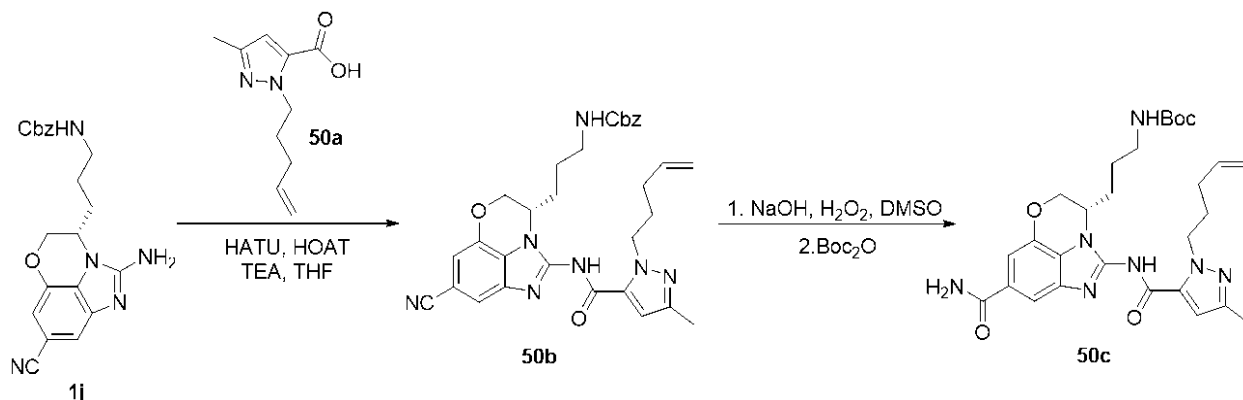
## 【化105】



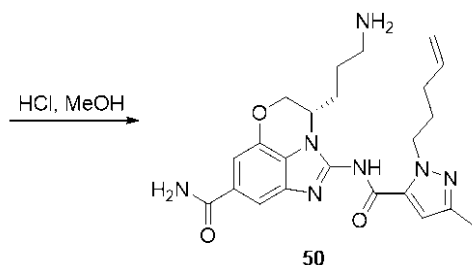
化合物50の合成手順は以下のとおりである。

10

## 【化106】



20



30

## 【0327】

ステップ1で、化合物1j (3.0g、7.66mmol)、化合物50a (1.56g、8.05mmol)をTHF (30mL)に溶解し、HATU (3.21g、8.43mmol)、HOAT (1.15g、8.43mmol)、TEA (2.12mL、15.33mmol)を加え、室温で一晩攪拌し、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、酢酸エチル (100mL)で残留物を分散させ、飽和塩化アンモニウム溶液、飽和塩化ナトリウム溶液で有機相を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過し濃縮して、乾燥した化合物50b (粗生成物、4.0g)を得、直接次のステップの反応に使用する。

ESI-MS (m/z) : 568.5 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0328】

ステップ2で、化合物50b (4.0g、ステップ1で得る)をDMSO (40mL)に溶解し、NaOH (845mg、21mmol)を加え、温度を60℃に上げて、徐々に過酸化水素 (30%wt、10mL)を滴加し、60℃で10分間攪拌し、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を室温に冷却し、BOC酸無水物 (2.31g、10.57mmol)を加え、室温で30分間攪拌し、LC-MSにより完全に転化したことを確認する。反応液を水 (150mL)にデカントし、酢酸エチルで抽出し、飽和ブライン溶液で有機相を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮する。残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物50c (1.8g)を得る。2つのステップの収率は40%である。

50

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

【 0 3 2 9 】

ステップ3で、化合物50c ( 1 . 8 g 、 3 . 2 6 m m o l ) をメタノール ( 2 0 m L ) に溶解し、塩酸ジオキサソラン溶液 ( 4 N 、 5 m L ) を加え、室温下で4時間攪拌し、L C - M S により原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液を減圧濃縮して、白色の固体の化合物50 ( 1 . 5 g ) を得る。収率は94%である。

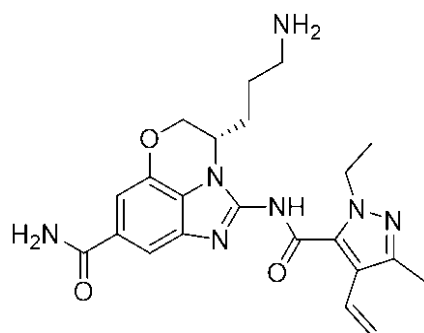
E S I - M S ( m / z ) : 4 5 2 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H - N M R ( 5 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 8 . 4 4 ( s , 1 H ) , 7 . 9 2 ( s , 1 H ) , 7 . 6 0 ( s , 1 H ) , 7 . 4 0 - 7 . 2 0 ( m , 2 H ) , 6 . 6 7 ( s , 1 H ) , 5 . 9 0 - 5 . 7 5 ( m , 1 H ) , 5 . 0 7 - 5 . 0 0 ( m , 1 H ) , 4 . 9 7 ( d , J = 1 0 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 7 0 - 4 . 5 5 ( m , 4 H ) , 4 . 3 7 - 4 . 2 0 ( m , 1 H ) , 2 . 8 0 - 2 . 7 0 ( m , 2 H ) , 2 . 1 9 ( s , 3 H ) , 2 . 0 4 ( q , J = 7 . 0 H z , 2 H ) , 1 . 9 5 - 1 . 8 0 ( m , 4 H ) , 1 . 7 0 - 1 . 6 0 ( m , 2 H ) .

【 0 3 3 0 】

( 実施例 5 1 )

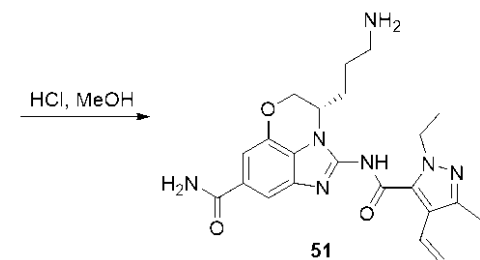
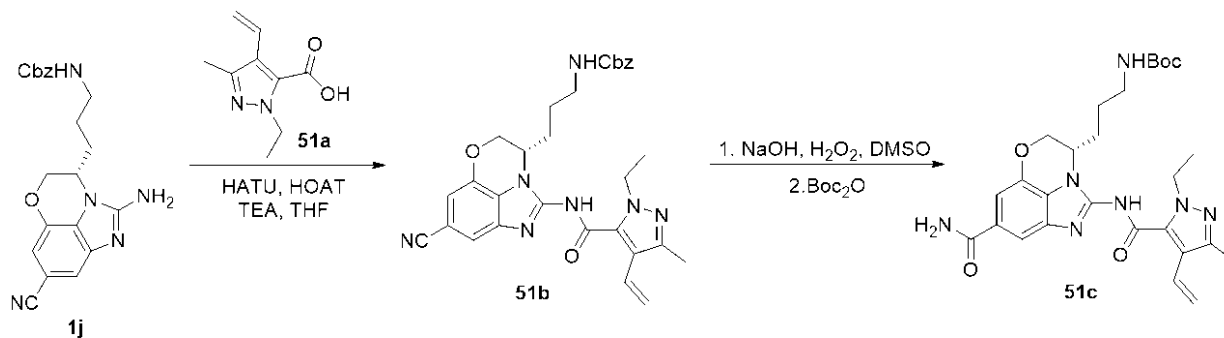
( S ) - 3 - ( 3 - アミノプロピル ) - 2 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 4 - ビニル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1 , 2 a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド

【 化 1 0 7 】



化合物 5 1 の合成手順は以下のとおりである。

【 化 1 0 8 】



【 0 3 3 1 】

ステップ1で、化合物1j ( 3 . 0 g 、 7 . 6 6 m m o l ) 、 化合物51a ( 1 . 4 5 g 、 8 . 0 5 m m o l ) を T H F ( 3 0 m L ) に溶解し、H A T U ( 3 . 2 1 g 、 8 . 4



3 mmol)、HOAt (1.15 g、8.43 mmol)、TEA (2.12 mL、15.33 mmol)を加え、室温で一晩攪拌し、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、酢酸エチル(100 mL)で残留物を分散させ、飽和塩化アンモニウム溶液、飽和塩化ナトリウム溶液で有機相を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過し、濃縮して、乾燥した化合物51b(粗生成物、4.0 g)を得、直接次のステップの反応に使用する。

E SI - MS (m/z) : 554.8 [M + H]<sup>+</sup>。

【0332】

ステップ2で、化合物51b(4.0 g、ステップ1で得る)をDMSO(40 mL)に溶解し、NaOH(845 mg、21.14 mmol)を加え、温度を60 に上げて、徐々に過酸化水素(30% wt、10 mL)を滴加し、60 下で10分間攪拌し、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を室温に冷却し、BOC酸無水物(2.37 g、10.84 mmol)を加え、室温で30分間攪拌し、LC-MSにより完全に転化したことを確認する。反応液を水150 mLにデカントし、酢酸エチルで抽出し、飽和ブライン溶液で有機相を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮する。残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物51c(1.4 g)を得る。2つのステップの収率は32%である。

E SI - MS (m/z) : 538.5 [M + H]<sup>+</sup>。

【0333】

ステップ3で、化合物51c(1.4 g、2.60 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解し、塩酸ジオキサン溶液(4 N、7 mL)を加え、室温で6時間攪拌し、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液を減圧濃縮して、白色の固体の化合物51(1.1 g)を得る。収率は89%である。

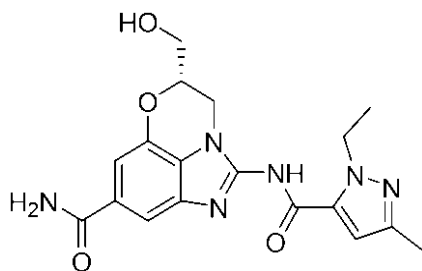
E SI - MS (m/z) : 438.4 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.39 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 5.36 (dd, J = 18.5, 2.0 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 2H), 4.59 - 4.52 (m, 2H), 4.37 - 4.22 (m, 1H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.85 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0334】

(実施例52)

(S)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-4-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナプチレン-7-カルボキサミド

【化109】



化合物52の合成手順は以下のとおりである。

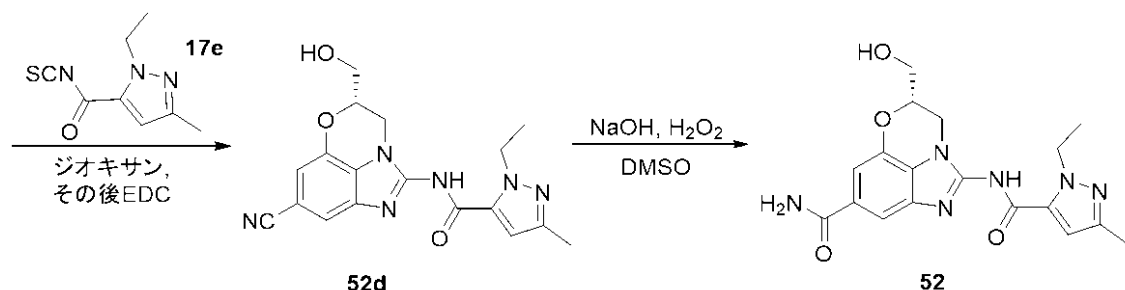
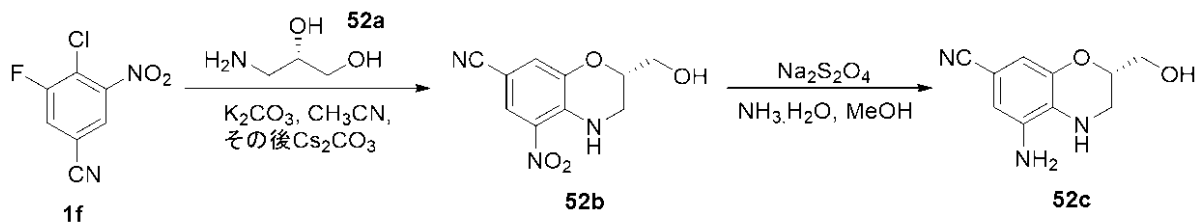
10

20

30

40

## 【化 1 1 0】



10

## 【0 3 3 5】

ステップ1で、化合物1f (2.0g、9.97mmol)、化合物52a (1.36g、14.96mmol)をアセトニトリル(50mL)に溶解し、炭酸カリウム(3.45g、24.93mmol)を加え、80℃下で4時間反応させ、TLCにより原料が完全に反応したことを確認する。炭酸セシウム(1.62g、4.99mmol)を加え、引き続き80℃下で一晩攪拌する。反応液を室温に冷却し、濾過して固体を除去し、ジクロロメタンでリンスし、濾液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物52b(800mg)を得る。収率は34%である。

20

## 【0 3 3 6】

ステップ2で、化合物52b(800mg、3.40mmol)をメタノール(20mL)と水酸化アンモニウム(4mL)の混合溶媒に溶解し、ヒドロサルファイトナトリウム(1.78g、10.2mmol)の水溶液(2mL)を滴加し、滴加完了後、室温下で30分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。水(20mL)を加えて反応液を希釈し、減圧濃縮してメタノールを除去し、酢酸エチルで残った水相を抽出する(15mL×3)。飽和ブライン溶液で有機相を洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、赤色の固体の化合物52c(500mg)を得る。収率は71%である。

30

ESI-MS (m/z) : 206.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0 3 3 7】

ステップ3で、化合物52c(500mg、2.44mmol)を1,4-ジオキサン(10mL)に溶解し、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソチオシアネート(化合物17e、1Nのジオキサン溶液、2.68mL、2.68mmol)を加え、室温下で10分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認したら、EDCI(513mg、2.68mmol)を加え、80℃下で2時間反応させ、LC-MSにより中間体が消失し生成物を得たことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、赤色の固体の化合物52d(600mg)を得る。収率は67%である。

40

ESI-MS (m/z) : 367.4 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0 3 3 8】

ステップ4で、化合物52d(50mg、0.13mmol)をDMSO(3mL)に溶解し、NaOH(16mg、0.40mmol)を加え、室温下で5分間攪拌し、徐々に過酸化水素(30%wt、1mL)を滴加し、滴加完了後、室温下で30分間反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取HPLC

50

Cにより精製して、白色の固体の化合物52(6mg)を得る。収率は11%である。

ESI-MS(m/z): 385.5 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.64(br s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.31(s, 2H), 6.66(s, 1H), 5.28(br s, 1H), 4.61(q, J=7.0Hz, 2H), 4.45-4.38(m, 2H), 3.95-3.88(m, 1H), 3.82-3.75(m, 2H), 2.17(s, 3H), 1.35(t, J=7.0Hz, 3H)。

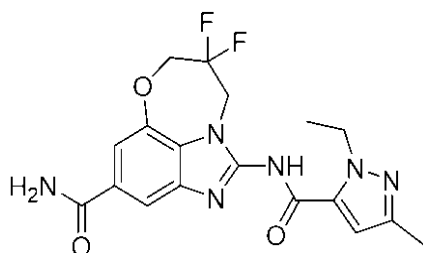
【0339】

(実施例53)

1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,8-ジフルオロ-8,9-ジヒドロ-7H-6-オキサ-2,9a-ジアザベンゾ[cd]アズレン-4-カルボキサミド

10

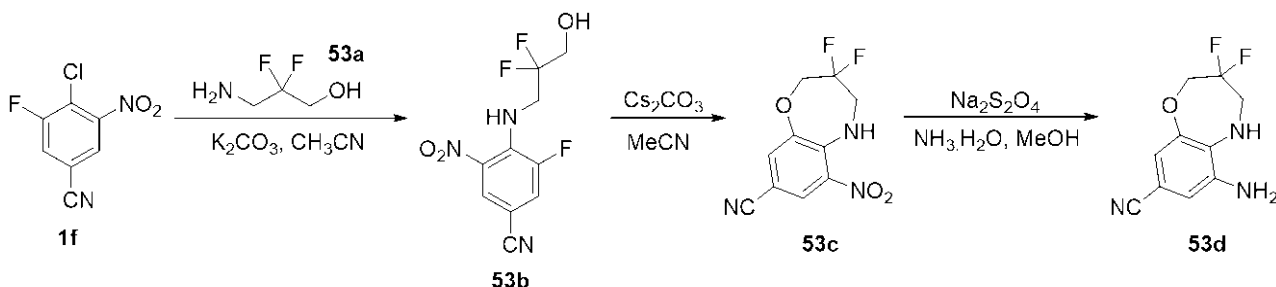
【化111】



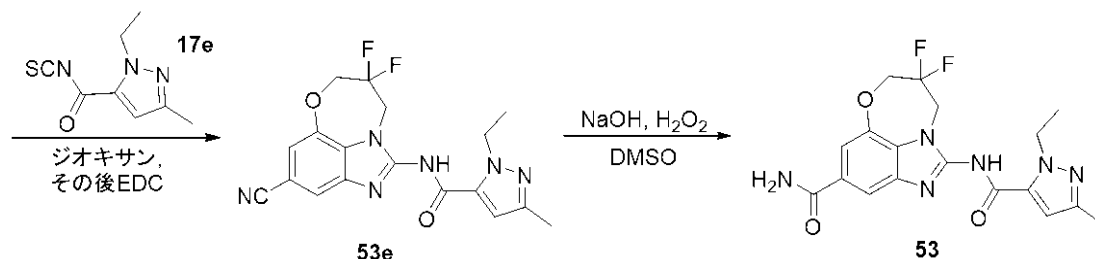
20

化合物53の合成手順は以下のとおりである。

【化112】



30



【0340】

ステップ1で、化合物1f(800mg、3.99mmol)、3-アミノ-2,2-ジフルオロ-プロパン-1-オール(化合物53a、509mg、4.59mmol)をアセトニトリル(10mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.10g、7.98mmol)を加え、70℃下で4時間反応させ、TLCにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を室温に冷却し、濾過し、濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油性物の化合物53b(350mg)を得る。収率は31%である。

40

【0341】

ステップ2で、化合物53b(350mg、1.27mmol)をアセトニトリル(10mL)に溶解し、炭酸セシウム(621mg、1.91mmol)を加え、70℃下で2時間反応させ、TLCにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を室温に冷却し、濾過し、濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精

50

製して、黄色の油性物の化合物 53c (200 mg) を得る。収率は 61% である。

【0342】

ステップ 3 で、化合物 53c (200 mg、0.78 mmol) をメタノール (10 mL) と水酸化アンモニウム (2 mL) の混合溶液に溶解し、ヒドロサルファイトナトリウム (409 mg、2.35 mmol) の水溶液 (2 mL) を滴加し、滴加完了後、室温下で 10 分間反応させ、LC-MS により原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物 53d (60 mg) を得る。収率は 34% である。

E SI - MS (m/z) : 226.1 [M + H]<sup>+</sup>。

【0343】

ステップ 4 で、化合物 53d (20 mg、0.08 mmol) を 1,4-ジオキサソ (5 mL) に溶解し、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソチオシアネート (化合物 17e、1N のジオキサソ溶液、0.1 mL、0.1 mmol) を加え、室温下で 10 分間反応させ、LC-MS により原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認したら、EDCI (20 mg、0.10 mmol) を加え、80 °C で 2 時間反応させ、LC-MS により中間体が消失し生成物を得たことを確認する。反応液を濃縮して、化合物 53e (粗生成物、30 mg) を得、直接次のステップの反応に使用する。

E SI - MS (m/z) : 387.3 [M + H]<sup>+</sup>。

【0344】

ステップ 5 で、化合物 53e (30 mg、ステップ 4 で得た粗生成物) を DMSO (3 mL) に溶解し、NaOH (9 mg、0.23 mmol) を加え、室温下で 5 分間攪拌し、徐々に過酸化水素 (30% wt、0.5 mL) を滴加し、滴加完了後、室温下で 30 分間反応させ、LC-MS により反応が完了したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取 HPLC により精製して、白色の固体の化合物 53 (18 mg) を得る。2 つのステップの収率は 51% である。

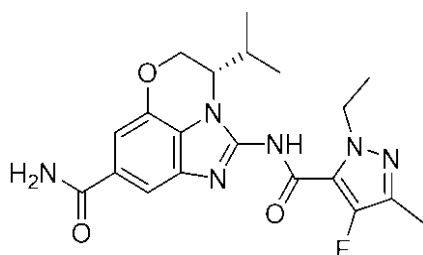
E SI - MS (m/z) : 405.1 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.97 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 4H), 4.60 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0345】

(実施例 54)

(S)-2-(1-エチル-4-フルオロ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3-イソプロピル-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド

【化 113】



化合物 54 の合成手順は以下のとおりである。

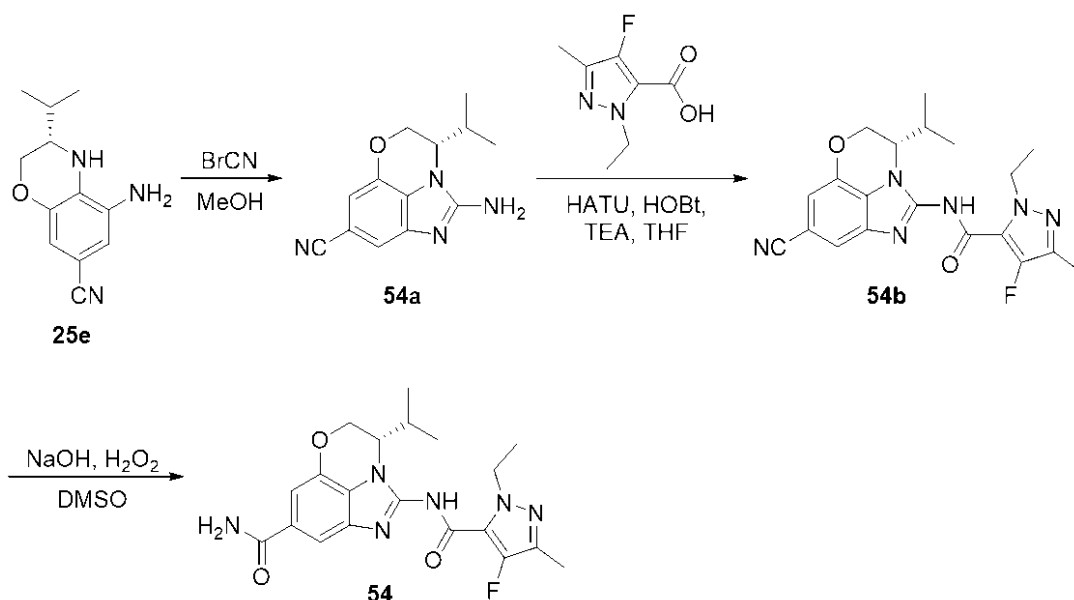
10

20

30

40

## 【化 1 1 4】



10

## 【0346】

ステップ1で、化合物25e (1.94 g、8.94 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解し、臭化シアン (2.84 g、26.79 mmol) を加え、室温で一晩反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮してメタノールを除去し、酢酸エチル (80 mL)、飽和炭酸ナトリウム溶液 (40 mL) を加え、抽出して層化後、酢酸エチルで水相を抽出し (50 mL × 2)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物54a (1.68 g) を得る。収率は77%である。

20

E S I - M S ( m / z ) : 2 4 3 . 6 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【0347】

ステップ2で、化合物54a (300 mg、1.24 mmol) をテトラヒドロフラン (8 mL) に溶解し、1-エチル-4-フルオロ-3-メチルピラゾール-5-カルボン酸 (214 mg、1.24 mmol)、HOBt (84 mg、0.62 mmol)、HATU (471 mg、1.24 mmol)、トリエチルアミン (0.52 mL、3.72 mmol) をこの順に加え、加え終わったら室温で一晩反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、反応液を水 (20 mL) にデカントし、酢酸エチルで抽出し (25 mL × 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物54b (295 mg) を得る。収率は60%である。

30

E S I - M S ( m / z ) : 3 9 7 . 6 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【0348】

ステップ3で、化合物54b (150 mg、0.37 mmol) をジメチルスルホキシド (3 mL) に溶解し、NaOH (50 mg、1.25 mmol) を加え、60 °C で徐々に30%過酸化水素 (1.5 mL) を滴加し、滴加完了後、30分間反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物54 (40 mg) を得る。収率は26%である。

40

E S I - M S ( m / z ) : 4 1 5 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 2 . 8 1 ( b r s , 1 H ) , 7 . 9 1 ( s , 1 H ) , 7 . 5 8 ( s , 1 H ) , 7 . 4 2 - 7 . 1 9 ( m , 2 H ) , 4 . 8 2 - 4 . 7 2 ( m , 1 H ) , 4 . 6 2 - 4 . 4 5 ( m , 2 H ) , 4 . 4 0 - 4 . 3 2 ( m , 1 H ) , 4 . 2 4 - 4 . 1 4 ( m , 1 H ) , 2 . 3 8 - 2 . 2 8 ( m , 1 H ) , 2 . 1 3 ( s , 3 H ) , 1 . 3 2 ( t , J = 7 . 1 H z , 3 H ) , 0 . 9 9 ( d , J = 6 . 9 H z , 3 H ) , 0 . 8 9 ( d , J =

50

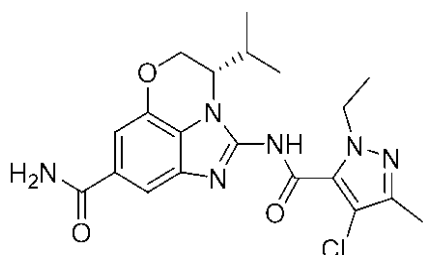
6.9 Hz, 3H)。

【0349】

(実施例55)

(S)-2-(4-クロロ-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3-イソプロピル-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド

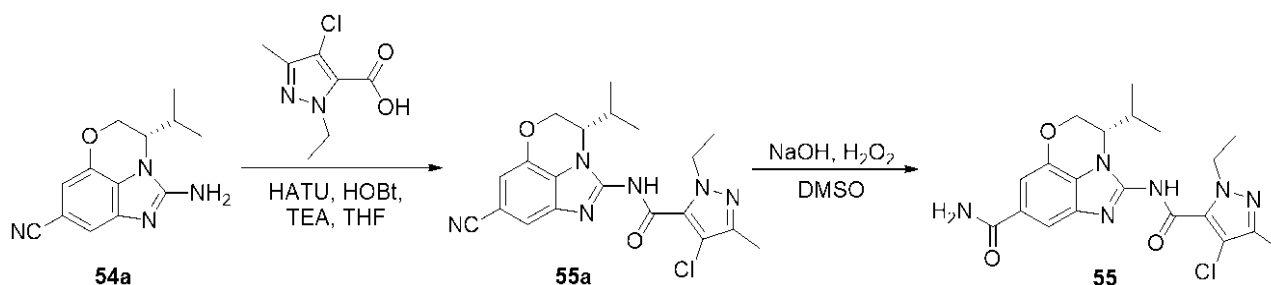
【化115】



10

化合物55の合成手順は以下のとおりである。

【化116】



20

【0350】

ステップ1で、化合物54a(200mg、0.83mmol)をテトラヒドロフラン(8mL)に溶解し、1-エチル-4-クロロ-3-メチルピラゾール-5-カルボン酸(155mg、0.83mmol)、HOBT(55mg、0.42mmol)、HATU(315mg、0.83mmol)、トリエチルアミン(0.33mL、2.55mmol)をこの順に加え、加え終わったら室温で一晩反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、反応液を水(20mL)にデカントし、酢酸エチルで抽出し(25mL×3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物55a(224mg)を得る。収率は66%である。

30

ESI-MS(m/z): 413.6[M+H]<sup>+</sup>。

【0351】

ステップ6で、化合物55a(224mg、0.54mmol)をジメチルスルホキシド(4mL)に溶解し、NaOH(65mg、1.62mmol)を加え、60℃で徐々に30%過酸化水素(2mL)を滴加し、滴加完了後、30分間反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物55(45mg)を得る。収率は20%である。

40

ESI-MS(m/z): 431.5[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.87(br s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.39-7.20(m, 2H), 4.82-4.77(m, 1H), 4.66-4.49(m, 2H), 4.45-4.37(m, 1H), 4.27-4.15(m, 1H), 2.45-2.34(m, 1H), 2.14(s, 3H), 1.34(t, J=7.1Hz, 3H), 1.01(d, J=7.0Hz, 3H), 0.85(d, J=6.8Hz, 3H)。

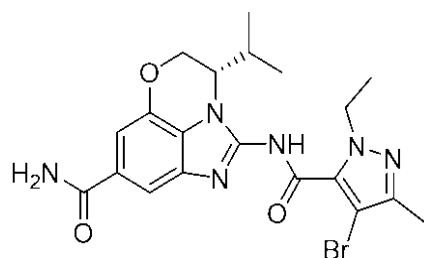
【0352】

(実施例56)

50

(S)-2-(4-プロモ-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-3-イソプロピル-3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザセナフチレン-7-カルボキサミド

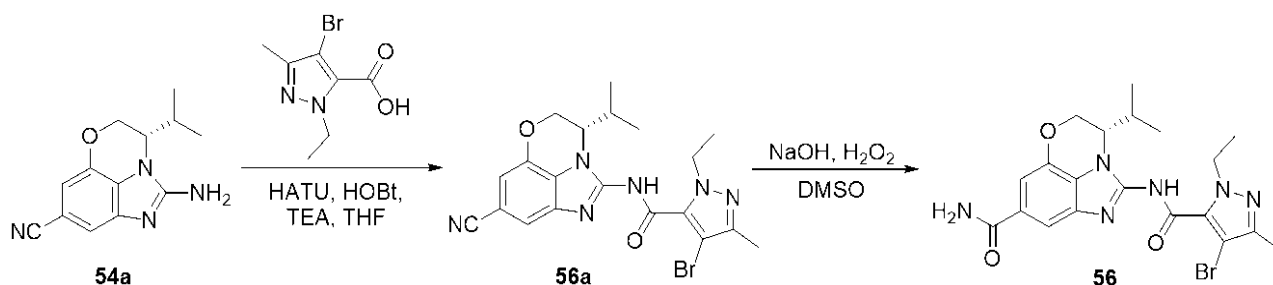
【化117】



10

化合物56の合成手順は以下のとおりである。

【化118】



20

【0353】

ステップ1で、化合物54a(200mg、0.83mmol)をテトラヒドロフラン(8mL)に溶解し、1-エチル-4-プロモ-3-メチルピラゾール-5-カルボン酸(191mg、0.83mmol)、HOBT(55mg、0.42mmol)、HATU(315mg、0.83mmol)、トリエチルアミン(0.33mL、2.55mmol)をこの順に加え、加え終わったら室温で一晩反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、反応液を水(30mL)にデカントし、酢酸エチルで抽出し(40mL×3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物56a(185mg)を得る。収率は49%である。

30

ESI-MS(m/z): 457.1[M+H]<sup>+</sup>。

【0354】

ステップ2で、化合物56a(180mg、0.39mmol)をジメチルスルホキシド(3mL)に溶解し、NaOH(50mg、1.25mmol)を加え、60℃で徐々に30%過酸化水素(1.5mL)を滴加し、滴加完了後、30分間反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物56(53mg)を得る。収率は29%である。

ESI-MS(m/z): 475.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.87(br s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.46-7.19(m, 2H), 4.84-4.74(m, 1H), 4.68-4.50(m, 2H), 4.48-4.41(m, 1H), 4.24-4.14(m, 1H), 2.44-2.37(m, 1H), 2.15(s, 3H), 1.34(t, J=7.1Hz, 3H), 1.02(d, J=6.9Hz, 3H), 0.84(d, J=6.9Hz, 3H)。

40

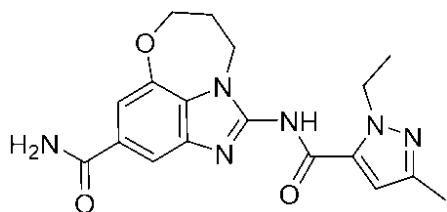
【0355】

(実施例57)

1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9-ジヒドロ-7H-6-オキサ-2,9a-ジアザベンゾ[cd]アズレン-4-カルボキサミド

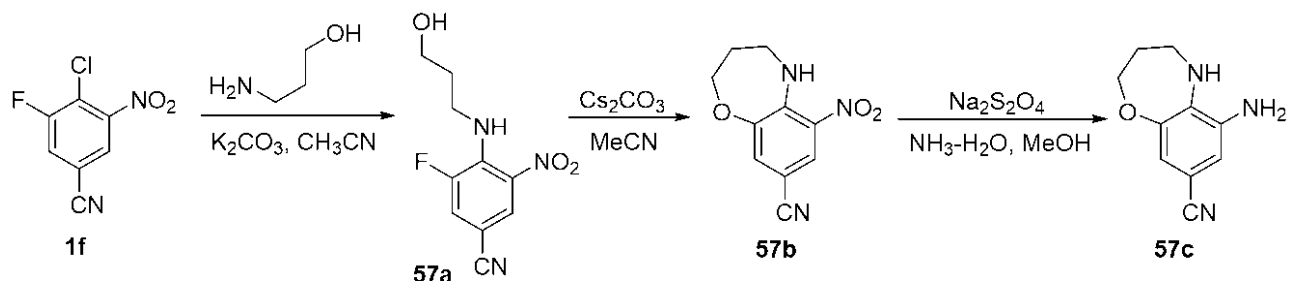
50

## 【化 1 1 9】

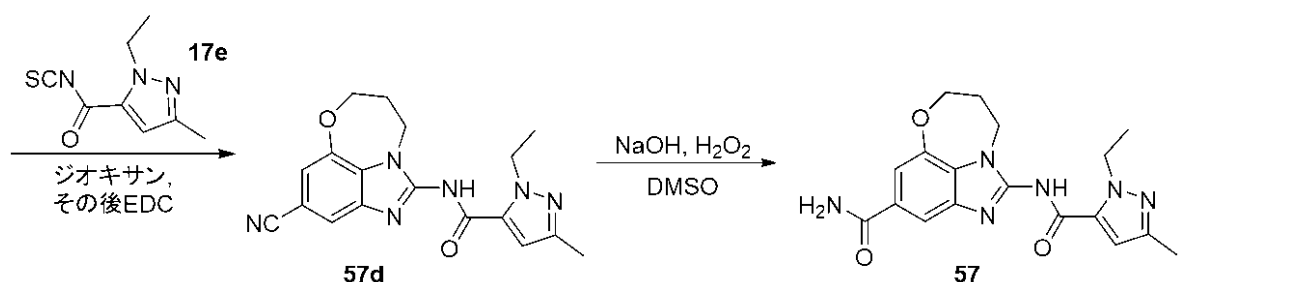


化合物 57 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 1 2 0】



10



20

## 【0356】

ステップ 1 で、化合物 1 f ( 1 . 0 0 g 、 5 . 0 0 m m o l ) 、 化合物 3 - アミノ - 1 - プロパノール ( 5 6 2 m g 、 7 . 5 0 m m o l ) をアセトニトリル ( 1 5 m L ) に加え、炭酸カリウム ( 1 . 4 g 、 1 0 . 0 0 m m o l ) を加え、窒素保護下で 7 0 ° で 1 6 時間反応させ、TLC により完全に反応したことを確認したら、反応液を室温に冷却し、シリコーンパッドで濾過し、ジクロロメタン ( 1 0 0 m L ) で固体を洗浄し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油性物の化合物 5 7 a ( 1 . 0 5 g ) を得る。収率は 8 7 % である。

30

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

## 【0357】

ステップ 2 で、化合物 5 7 a ( 1 . 0 5 g 、 4 . 3 9 m m o l ) をアセトニトリル ( 2 0 m L ) に溶解し、炭酸セシウム ( 2 . 8 5 g 、 8 . 7 8 m m o l ) を加え、7 0 ° 下で 3 時間反応させ、LC - MS により完全に反応したことを確認する。室温に冷却し、シリコーンパッドで反応液を濾過し、ジクロロメタンで固体を洗浄し、濾液を濃縮して、褐色の油性物の化合物 5 7 b ( 8 8 0 m g ) を得る。

40

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

化合物は更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

## 【0358】

ステップ 3 で、化合物 5 7 b ( 8 8 0 m g 、 ステップ 2 の反応の生成物 ) をメタノール ( 6 0 m L ) に溶解し、水酸化アンモニウム ( 5 m L ) を加え、ヒドロサルファイトナトリウム ( 3 . 5 g 、 2 0 . 1 1 m m o l ) を水 ( 5 m L ) に溶解して徐々に反応系に滴加する。30 分間後、LC - MS により完全に反応したことを確認したら、反応液を水 ( 5 0 m L ) にデカントし、酢酸エチルで水相を抽出し ( 5 0 m L × 3 ) 、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で 3 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、褐色の油性物の化合物 5 7 c ( 4 5 5 m g ) を得る。

50



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

化合物は更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

【 0 3 5 9 】

ステップ4で、化合物57c ( 4 5 5 m g 、ステップ3の反応の生成物 ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 2 0 m L ) に溶解し、化合物17e ( 1 N の 1 , 4 - ジオキサン溶液、 2 . 4 m L 、 2 . 4 0 m m o l ) を加え、室温下で30分間攪拌する。N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミド ( 9 2 0 m g 、 4 . 8 1 m m o l ) を加え、80 °C 下で反応混合物を一晩攪拌し、LC - MSにより反応が完了したことを確認したら、反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物57d ( 2 8 0 m g ) を得る。3つのステップ収率は20%である。

10

E S I - M S ( m / z ) : 3 5 1 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 0 3 6 0 】

ステップ5で、化合物57d ( 2 8 0 m g 、 0 . 8 0 m m o l ) をジメチルスルホキシド ( 3 m L ) に溶解し、NaOH ( 1 0 0 m g 、 2 . 5 0 m m o l ) を加え、60 °C 下で徐々に30%過酸化水素 ( 2 . 0 m L ) を滴加し、滴加完了後、30分間反応させ、LC - MSにより反応が完了したことを確認したら、直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物57 ( 5 0 m g ) を得る。収率は17%である。

E S I - M S ( m / z ) : 3 6 9 . 5 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 2 . 7 9 ( b r s , 1 H ) , 7 . 8 9 ( s , 1 H ) , 7 . 6 4 ( d , J = 1 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 3 1 ( d , J = 1 . 7 H z , 1 H ) , 7 . 2 8 ( s , 1 H ) , 6 . 6 6 ( s , 1 H ) , 4 . 6 0 ( q , J = 7 . 1 H z , 2 H ) , 4 . 4 1 - 4 . 3 5 ( m , 2 H ) , 4 . 1 5 ( t , J = 5 . 7 H z , 2 H ) , 2 . 3 7 - 2 . 2 9 ( m , 2 H ) , 2 . 1 6 ( s , 3 H ) , 1 . 3 3 ( t , J = 7 . 1 H z , 3 H ) .

20

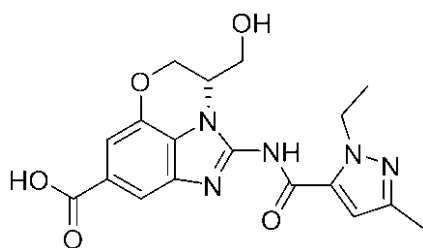
【 0 3 6 1 】

( 実施例 5 8 )

( S ) - 2 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1 , 2 a - ジアザアセナフチレン - 7 - カルボキサミド

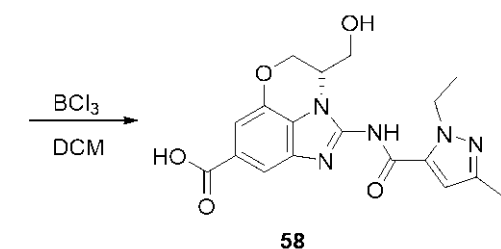
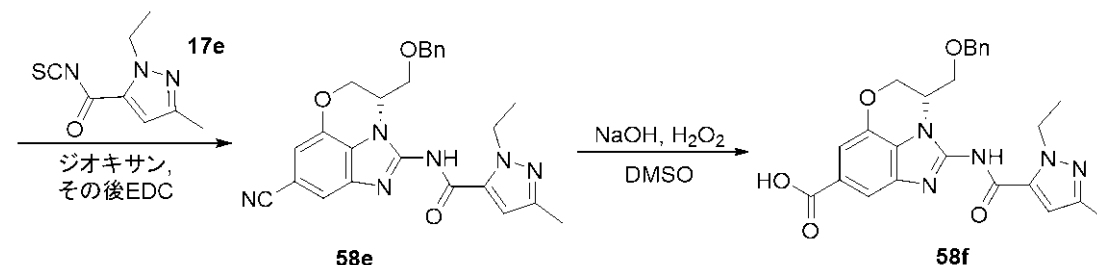
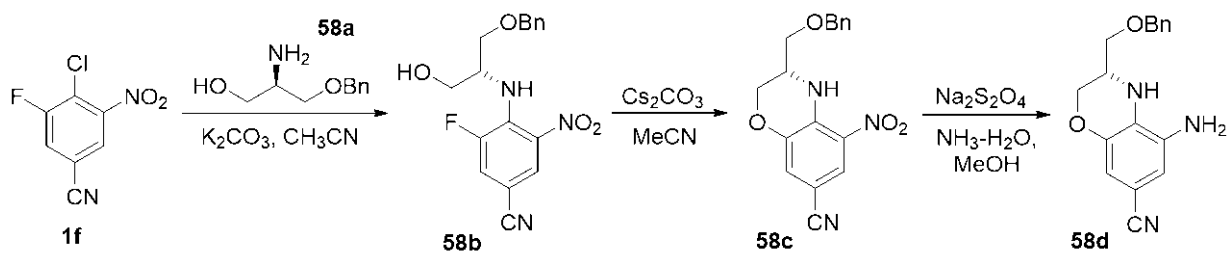
【 化 1 2 1 】

30



化合物58の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 1 2 2】



## 【 0 3 6 2】

ステップ 1 で、化合物 1 f ( 1 . 0 0 g 、 5 . 0 0 m m o l ) 、化合物 5 8 a ( 1 . 3 6 g 、 7 . 5 0 m m o l ) をアセトニトリル ( 3 0 m L ) に加え、炭酸カリウム ( 1 . 4 g 、 1 0 . 0 0 m m o l ) を加え、窒素保護下で 7 0 ° で 1 6 時間反応させ、T L C により完全に反応したことを確認したら、反応液を室温に冷却し、シリコーンパッドで濾過し、ジクロロメタン ( 1 0 0 m L ) で固体を洗浄し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油性物の化合物 5 8 b ( 1 . 5 5 g ) を得る。収率は 8 9 % である。

E S I - M S ( m / z ) : 3 4 6 . 7 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【 0 3 6 3】

ステップ 2 で、化合物 5 8 b ( 1 . 5 5 g 、 4 . 4 9 m m o l ) をアセトニトリル ( 3 0 m L ) に溶解し、炭酸セシウム ( 2 . 9 2 g 、 8 . 9 8 m m o l ) を加え、7 0 ° 下で 3 時間反応させ、L C - M S により反応が完了したことを確認する。室温に冷却し、シリコーンパッドで反応液を濾過し、ジクロロメタンで固体を洗浄し、濾液を濃縮して、褐色の油性物の化合物 5 8 c ( 1 . 3 1 g ) を得る。

E S I - M S ( m / z ) : 3 2 6 . 5 [ M + H ] <sup>+</sup>。

化合物は更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

## 【 0 3 6 4】

ステップ 3 で、化合物 5 8 c ( 1 . 3 1 g 、ステップ 2 の反応の生成物 ) をメタノール ( 8 0 m L ) に溶解し、水酸化アンモニウム ( 5 m L ) を加え、ヒドロサルファイトナトリウム ( 3 . 5 g 、 2 0 . 1 1 m m o l ) を水 ( 5 m L ) に溶解して徐々に反応系に滴加する。3 0 分間後、L C - M S により完全に反応したことを確認したら、反応液を水 ( 5 0 m L ) にデカントし、酢酸エチルで水相を抽出し ( 5 0 m L × 3 ) 、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で 3 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、黄色の油性物の化合物 5 8 d ( 5 9 4 m g ) を得る。

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

10

20

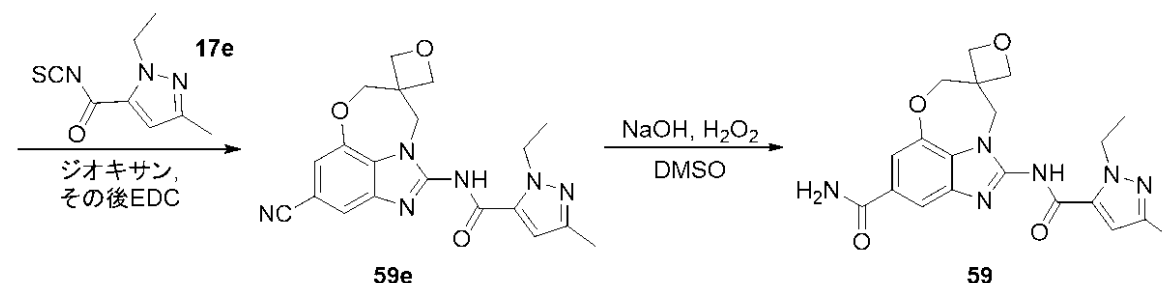
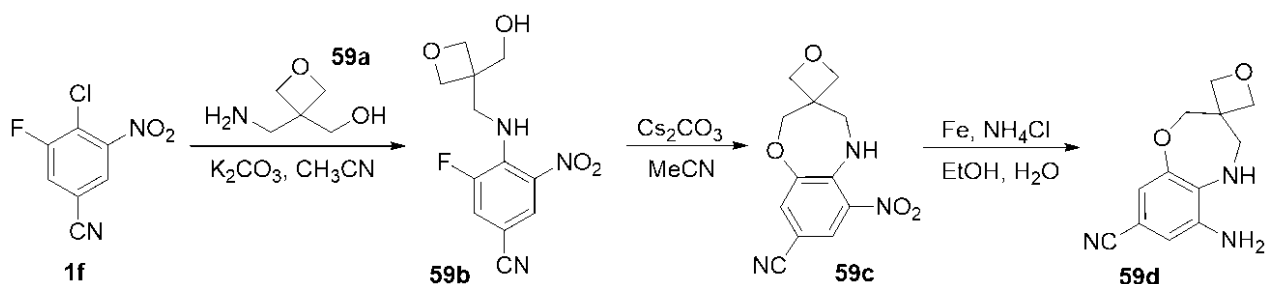
30

40

50



## 【化 1 2 4】



## 【0369】

ステップ1で、化合物1f (200 mg、0.99 mmol)、3-アミノメチル-3-ヒドロキシメチルオキセタン59a (152 mg、1.30 mmol)をアセトニトリル(10 mL)に溶解し、炭酸カリウム(275 mg、1.99 mmol)を加え、70 下で4時間反応させ、TLCにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物59b (200 mg)を得る。収率は71%である。

$^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ) 8.59 (q,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.41 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J = 14.5, 2.0$  Hz, 1H), 5.28 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 4H), 3.92 (dd,  $J = 5.5, 4.0$  Hz, 2H), 3.74 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H)。

## 【0370】

ステップ2で、化合物59b (200 mg、0.71 mmol)をアセトニトリル(10 mL)に溶解し、炭酸セシウム(463 mg、1.42 mmol)を加え、70 下で1時間反応させ、TLCにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物59c (50 mg)を得る。収率は26%である。

## 【0371】

ステップ3で、化合物59c (50 mg、0.19 mmol)をエタノール(10 mL)と水(2 mL)の混合溶液に溶解し、塩化アンモニウム(33 mg、0.63 mmol)を加え、温度を50 に上げて、鉄粉(35 mg、0.63 mmol)を加え、70 下で1時間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。濾過して鉄粉を除去し、濾液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油性物の化合物59d (40 mg)を得る。収率は90%である。

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

## 【0372】

ステップ4で、化合物59d (40 mg、0.17 mmol)を1,4-ジオキサン(5 mL)に溶解し、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソチオシアネート(化合物17e、1Nのジオキサン溶液、0.19 mL、0.19 mmol)を加え、室温下で10分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認する。EDCI(43 mg、0.22 mmol)を加え、80 下で2時間反応させ、LC-MSにより中間体が消失し生成物を得たことを確認する。反応液を

10

20

30

40

50

濃縮して、化合物 59e (粗生成物、60mg) を得、直接次のステップの反応に使用する。

E S I - M S ( m / z ) : 393 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0373】

ステップ4で、化合物 59e (60mg、ステップ4で得た粗生成物) を D M S O ( 3 m L ) に溶解し、NaOH ( 18 m g 、 0 . 45 m m o l ) を加え、温度を 60 に上げて、徐々に過酸化水素 ( 30 % w t 、 0 . 5 m L ) を滴加し、滴加完了後、60 下で5分間反応させ、LC - MS により反応が完了したことを確認する。直接、反応液に対し分取 H P L C により精製して、白色の固体の化合物 59 ( 17 m g ) を得る。2つのステップの収率は 24 % である。

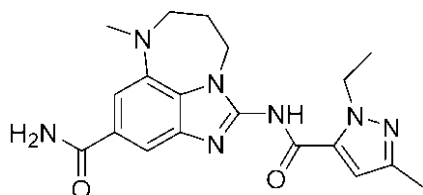
E S I - M S ( m / z ) : 411 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 12 . 74 ( b r s , 1 H ) , 7 . 90 ( s , 1 H ) , 7 . 66 ( d , J = 1 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 34 ( d , J = 1 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 24 ( s , 1 H ) , 6 . 79 ( s , 1 H ) , 4 . 70 - 4 . 54 ( m , 6 H ) , 4 . 50 ( s , 2 H ) , 4 . 42 ( d , J = 6 . 5 H z , 2 H ) , 2 . 20 ( s , 3 H ) , 1 . 37 ( t , J = 7 . 0 H z , 3 H ) 。

【0374】

(実施例60)

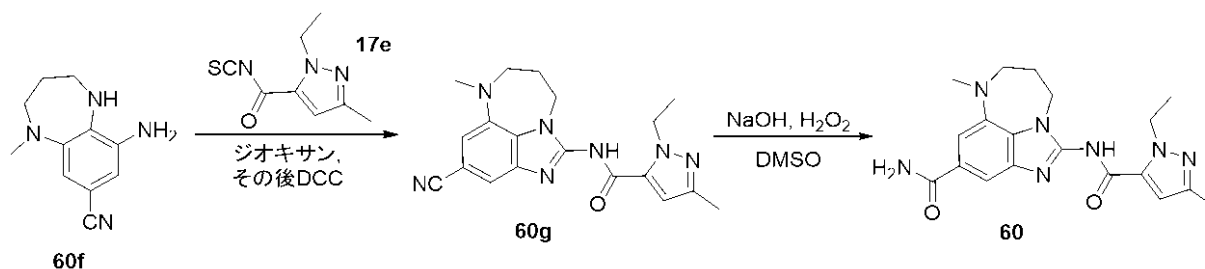
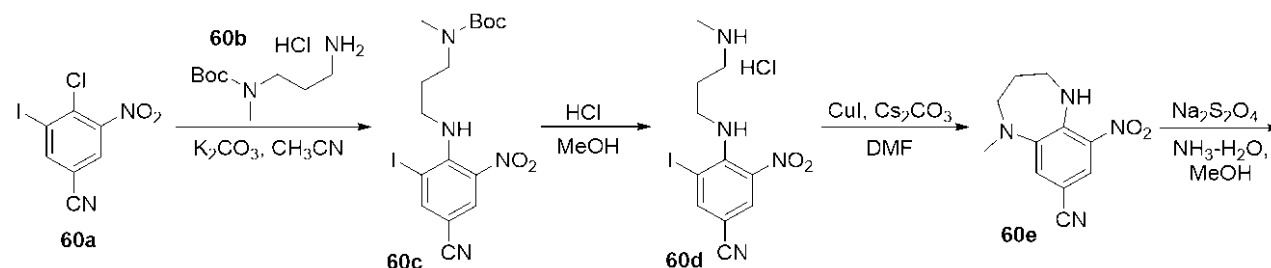
1 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 6 - メチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 , 6 , 9 a - トリアザベンゾ [ c d ] アズレン - 4 - カルボキサミド

【化125】



化合物 60 の合成手順は以下のとおりである。

【化126】



【0375】

ステップ1で、化合物 60a ( 1 . 00 g 、 3 . 25 m m o l ) 、化合物 60b ( 1 . 10 g 、 4 . 90 m m o l ) をアセトニトリル ( 30 m L ) に加え、炭酸カリウム ( 900 m g 、 6 . 50 m m o l ) を加え、窒素保護下で 70 で 16 時間反応させ、T L C により完全に反応したことを確認したら、反応液を室温に冷却し、シリコーンパッドで濾過

10

20

30

40

50

し、ジクロロメタン (100 mL) で固体を洗浄し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物 60c (1.27 g) を得る。収率は 85% である。

ESI-MS (m/z) : 461.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【0376】

ステップ 2 で、化合物 60c (1.27 g、2.76 mmol) をメタノール (15 mL) に溶解し、塩化水素 - 1, 4 ジオキサン溶液 (4 N、3.5 mL、14 mmol) を加え、室温下で 1 時間反応させ、LC-MS により完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物 60d (980 mg) を得る。収率は 89% である。

ESI-MS (m/z) : 361.7 [M+H]<sup>+</sup>。

【0377】

ステップ 3 で、化合物 60d (200 mg、0.50 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、ヨウ化第一銅 (57 mg、0.3 mmol)、炭酸セシウム (325 mg、1.0 mmol) を加える。130 °C でマイクロ波照射下で 1 時間反応させ、TLC により完全に反応したことを確認したら、反応液を水 (30 mL) にデカントし、酢酸エチルで水相を抽出し (50 mL × 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で 3 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物 60e (70 mg) を得る。収率は 60% である。

ESI-MS (m/z) : 233.6 [M+H]<sup>+</sup>。

【0378】

ステップ 4 で、化合物 60e (70 mg、0.30 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、水酸化アンモニウム (0.2 mL) を加え、ヒドロサルファイトナトリウム (260 mg、1.49 mmol) を水 (1 mL) に溶解して徐々に反応系に滴加する。30 分間後、LC-MS により完全に反応したことを確認したら、反応液を水 (20 mL) にデカントし、酢酸エチルで水相を抽出し (30 mL × 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で 3 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、黄色の油性物の化合物 60f (45 mg) を得る。

ESI-MS (m/z) : 203.7 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物は更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

【0379】

ステップ 5 で、化合物 60f (45 mg、ステップ 4 の反応の生成物) を 1, 4 - ジオキサン (5 mL) に溶解し、化合物 17e (1 N の 1, 4 - ジオキサン溶液、0.2 mL、0.20 mmol) を加え、室温下で 30 分間攪拌する。N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (76 mg、0.40 mmol) を加え、80 °C 下で反応混合物を 1 時間攪拌し、LC-MS により反応が完了したことを確認したら、反応液に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物 60g (50 mg) を得る。2 つのステップの収率は 47% である。

ESI-MS (m/z) : 364.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0380】

ステップ 6 で、化合物 60g (50 mg、0.14 mmol) をジメチルスルホキシド (1 mL) に溶解し、NaOH (20 mg、0.5 mmol) を加え、60 °C 下で徐々に 30% 過酸化水素 (0.5 mL) を滴加し、滴加完了後、30 分間反応させ、LC-MS により完全に反応したことを確認したら、反応液に対し逆相分取 HPLC により精製して、白色の固体の化合物 60 (33 mg) を得る。収率は 63% である。

ESI-MS (m/z) : 382.4 ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.88 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.59 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 3.05 (s, 3H),

10

20

30

40

50

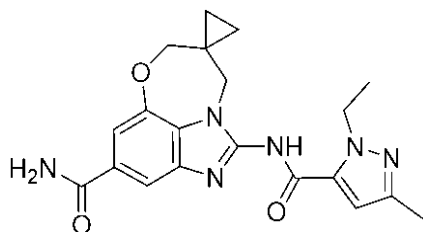
2.20 - 2.15 (m, 5H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0381】

(実施例61)

1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7H, 9H-6-オキサ-2,9a-ジアザスピロ[ベンゾ[cd]アズレン-8,1'-シクロプロパン]-1,2a,3,5-テトラエン-4-カルボキサミド

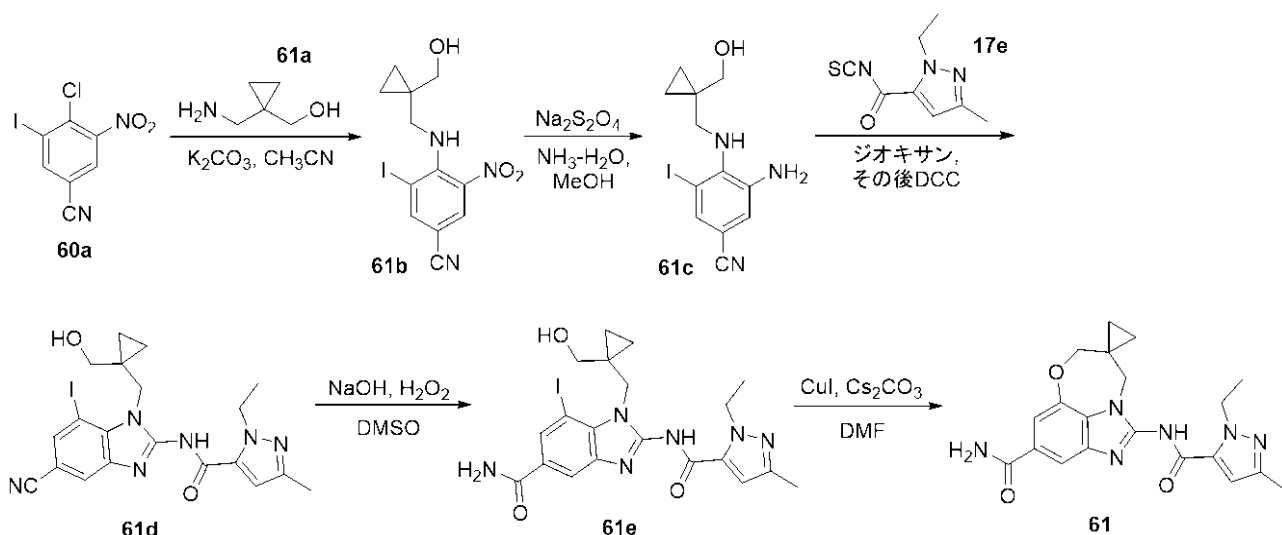
【化127】



10

化合物61の合成手順は以下のとおりである。

【化128】



20

30

【0382】

ステップ1で、化合物60a(1.00g、3.25mmol)、化合物61a(670mg、4.90mmol)をアセトニトリル(30mL)に加え、炭酸カリウム(900mg、6.50mmol)を加え、窒素保護下で70℃で16時間反応させ、TLCにより完全に反応したことを確認したら、反応液を室温に冷却し、シリコンパッドで濾過し、ジクロロメタン(100mL)で固体を洗浄し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物61b(1.07g)を得る。収率は89%である。

ESI-MS(m/z): 374.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0383】

ステップ2で、化合物61b(1.07g、2.87mmol)をメタノール(30mL)に溶解し、水酸化アンモニウム(4mL)を加え、ヒドロサルファイトナトリウム(2.5g、14.3mmol)を水(4mL)に溶解して徐々に反応系に滴加する。30分間後、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、反応液を水(100mL)にデカントし、酢酸エチルで水相を抽出し(100mL×3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、黄色の油性物の化合物61c(690mg)を得る。

ESI-MS(m/z): 344.7 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物は更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

【0384】

40

50

ステップ3で、化合物61c (690 mg、ステップ2の反応の生成物)を1,4-ジオキサン(30 mL)に溶解し、化合物17e (1 Nの1,4-ジオキサン溶液、2.1 mL、2.1 mmol)を加え、室温下で30分間攪拌する。N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(765 mg、4.02 mmol)を加え、80 °Cで反応混合物を2時間攪拌し、LC-MSにより反応が完了したことを確認したら、反応液に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物61d (700 mg)を得る。2つのステップの収率は48%である。

E SI - MS (m/z) : 505.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0385】

ステップ4で、化合物61d (700 mg、1.38 mmol)をジメチルスルホキシド(8 mL)に溶解し、NaOH (170 mg、4.25 mmol)を加え、60 °Cで徐々に30%過酸化水素(5 mL)を滴加し、滴加完了後、30分間反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物61e (510 mg)を得る。収率は70%である。

E SI - MS (m/z) : 523.3。

【0386】

ステップ5で、化合物61e (50 mg、0.09 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解し、ヨウ化第一銅(13 mg、0.07 mmol)、炭酸セシウム(60 mg、0.18 mmol)を加える。130 °Cでマイクロ波照射下で1時間反応させ、TLCにより完全に反応したことを確認したら、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物61 (15 mg)を得る。収率は41%である。

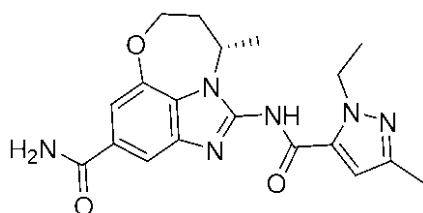
E SI - MS (m/z) : 395.4 ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.89 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.57 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 - 0.76 (m, 4H)。

【0387】

(実施例62)

(S)-1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-9-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-6-オキサ-2,9a-ジアザベンゾ[c,d]アズレン-4-カルボキサミド

【化129】



化合物62の合成手順は以下のとおりである。

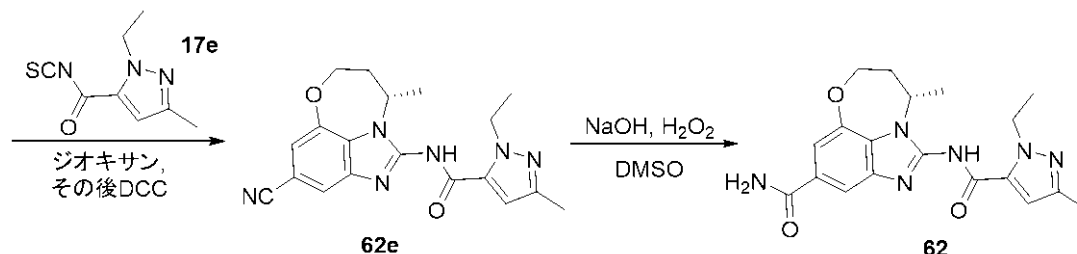
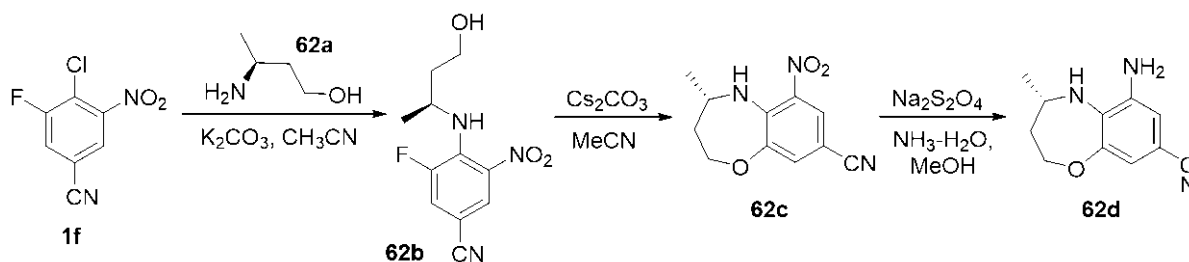
10

20

30



## 【化130】



## 【0388】

ステップ1で、化合物1f (1.00g、5.00mmol)、化合物62a (940mg、7.50mmol)をアセトニトリル(20mL)に加え、炭酸カリウム(1.38g、10.05mmol)を加え、窒素保護下で70℃で16時間反応させ、TLCにより完全に反応したことを確認したら、反応液を室温に冷却し、シリコンパッドで濾過し、ジクロロメタン(100mL)で固体を洗浄し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油性物の化合物62b(1.05g)を得る。収率は83%である。

E S I - M S ( m / z ) : 254 . 5 [ M + H ] <sup>+</sup> .

## 【0389】

ステップ2で、化合物62b(1.05g、4.15mmol)をアセトニトリル(40mL)に溶解し、炭酸セシウム(2.70g、8.30mmol)を加え、70℃で3時間反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。室温に冷却し、シリコンパッドで反応液を濾過し、ジクロロメタンで固体を洗浄し、濾液を濃縮して、褐色の油性物の化合物62c(760mg)を得る。

E S I - M S ( m / z ) : 234 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> .

化合物は更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

## 【0390】

ステップ3で、化合物62c(760mg、ステップ2の反応の生成物)をメタノール(50mL)に溶解し、水酸化アンモニウム(5mL)を加え、ヒドロサルファイトナトリウム(2.8g、16.10mmol)を水(5mL)に溶解して徐々に反応系に滴加する。30分間後、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、反応液を水(100mL)にデカントし、酢酸エチルで水相を抽出し(100mL×3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、褐色の油性物の化合物62d(390mg)を得る。

E S I - M S ( m / z ) : 204 . 6 [ M + H ] <sup>+</sup> .

化合物は更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

## 【0391】

ステップ4で、化合物62d(390mg、ステップ3の反応の生成物)を1,4-ジオキサン(30mL)に溶解し、化合物17e(1Nの1,4-ジオキサン溶液、2.0mL、2.0mmol)を加え、室温で30分間攪拌する。N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(730mg、3.84mmol)を加え、80℃で反応混合物を2時間攪拌し、LC-MSにより反応が完了したことを確認したら、反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物62

10

20

30

40

50

e (300 mg) を得る。3つのステップの収率は20%である。

ESI-MS (m/z): 365.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0392】

ステップ4で、化合物62e (300 mg、0.82 mmol) をジメチルスルホキシド (8 mL) に溶解し、NaOH (100 mg、2.50 mmol) を加え、60 °C で徐々に30%過酸化水素 (5 mL) を滴加し、滴加完了後、30分間反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物62 (110 mg) を得る。収率は35%である。

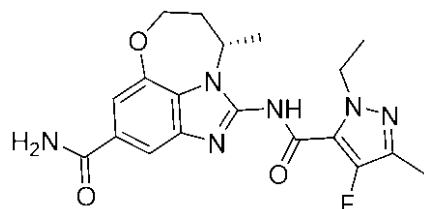
ESI-MS (m/z): 383.3; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.86 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.01 - 4.91 (m, 1H), 4.68 - 4.51 (m, 3H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0393】

(実施例63)

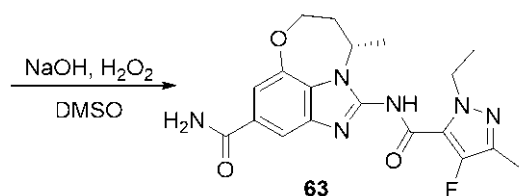
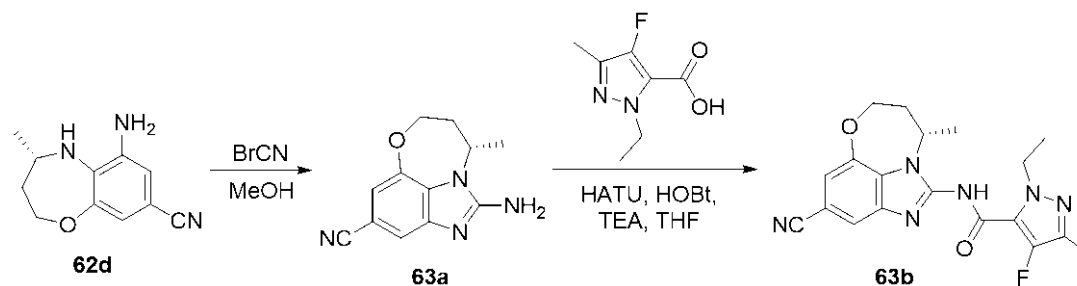
(S)-1-(1-エチル-4-フルオロ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-9-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-6-オキサ-2,9a-ジアザベンゾ[c,d]アズレン-4-カルボキサミド

【化131】



化合物63の合成手順は以下のとおりである。

【化132】



【0394】

ステップ1で、化合物62d (300 mg、1.48 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、臭化シアン (780 mg、7.43 mmol) を加え、室温で一晩反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮してメタノールを除去し、酢酸エチル (100 mL)、飽和炭酸ナトリウム溶液 (60 mL) を加え、抽出して層化後、酢酸エチルで水相を抽出し (100 mL x 2)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した後、残留物に対しシ

リカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物 63a (255 mg) を得る。収率は 75% である。

E S I - M S ( m / z ) : 229 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0395】

ステップ 2 で、化合物 63a (250 mg、1.09 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、1 - エチル - 4 - フルオロ - 3 - メチルピラゾール - 5 - カルボン酸 (188 mg、1.09 mmol)、H O B t (74 mg、0.55 mmol)、H A T U (416 mg、1.09 mmol)、トリエチルアミン (0.42 mL、3.27 mmol) をこの順に加え、加え終わったら室温で一晩反応させ、L C - M S により完全に反応したことを確認したら、反応液を水 (60 mL) にデカントし、酢酸エチルで抽出 (80 mL x 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で 3 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物 63b (379 mg) を得る。収率は 90% である。

10

E S I - M S ( m / z ) : 383 . 5 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0396】

ステップ 3 で、化合物 63b (379 mg、0.99 mmol) をジメチルスルホキシド (4 mL) に溶解し、N a O H (120 mg、3.00 mmol) を加え、60 °C で徐々に 30% 過酸化水素 (3.0 mL) を滴加し、滴加完了後、30 分間反応させ、L C - M S により完全に反応したことを確認したら、直接、反応液に対し逆相分取 H P L C により精製して、白色の固体の化合物 63 (160 mg) を得る。収率は 40% である。

20

E S I - M S ( m / z ) : 401 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 12.92 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 5.00 - 4.89 (m, 1H), 4.66 - 4.36 (m, 4H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

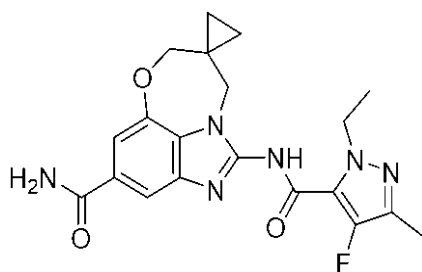
【0397】

(実施例 64)

1 - (1 - エチル - 4 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7, 9 - ジヒドロスピロ [6 - オキサ - 2, 9 a - ジアザベンゾ [c d] アズレン - 8, 1' - シクロプロパン] - 4 - カルボキサミド

30

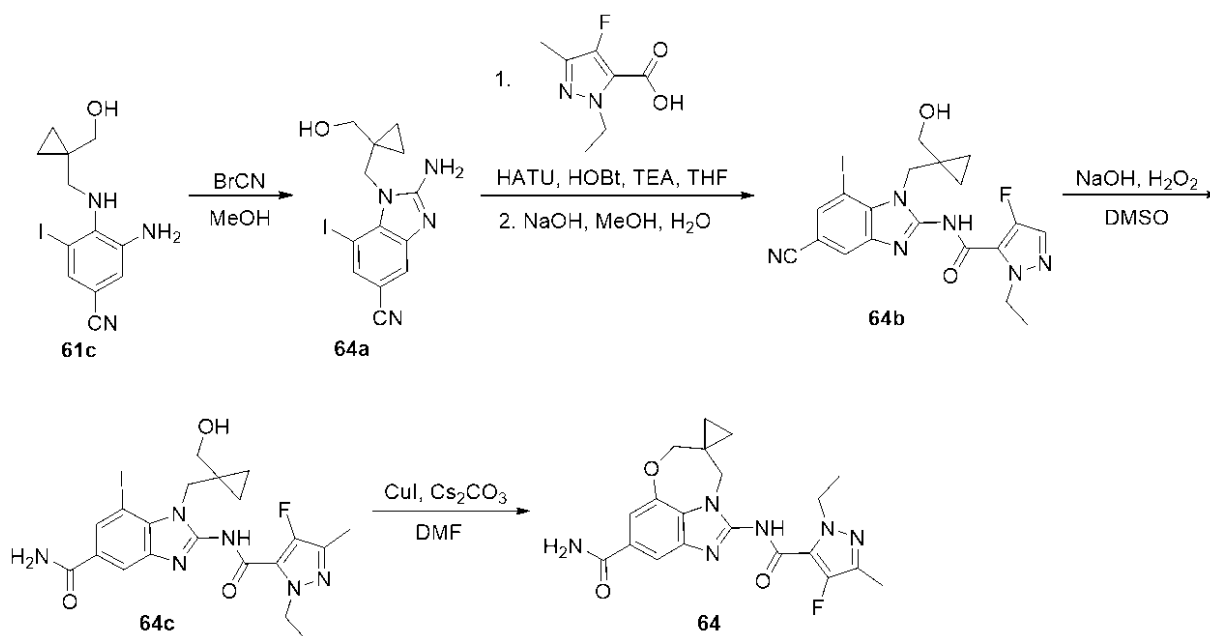
【化 133】



化合物 64 の合成手順は以下のとおりである。

40

## 【化 1 3 4】



10

## 【0398】

ステップ1で、化合物61c (50 mg、0.14 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、臭化シアン (75 mg、0.71 mmol) を加え、室温で一晩反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮してメタノールを除去し、酢酸エチル (30 mL)、飽和炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) を加え、抽出して層化後、酢酸エチルで水相を抽出し (30 mL × 2)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物64a (42 mg) を得る。収率は80%である。

20

ESI-MS (m/z) : 369.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0399】

ステップ2で、化合物64a (42 mg、0.11 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、1-エチル-4-フルオロ-3-メチルピラゾール-5-カルボン酸 (20 mg、0.12 mmol)、HOBT (8 mg、0.06 mmol)、HATU (43 mg、0.11 mmol)、トリエチルアミン (35 mg、0.34 mmol) をこの順に加え、加え終わったら室温で一晩反応させ、さらにメタノール (2.5 mL)、水 (2.5 mL)、水酸化ナトリウム (15 mg、0.37 mmol) を加え、室温で1時間反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。反応液を水 (40 mL) にデカントし、酢酸エチルで抽出し (30 mL × 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物64b (32 mg) を得る。収率は56%である。

30

40

ESI-MS (m/z) : 509.5 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0400】

ステップ3で、化合物64b (32 mg、0.06 mmol) をジメチルスルホキシド (1 mL) に溶解し、NaOH (10 mg、0.25 mmol) を加え、60 °Cで徐々に30%過酸化水素 (0.3 mL) を滴加し、滴加完了後、30分間反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物64c (15 mg) を得る。収率は45%である。

ESI-MS (m/z) : 541.5 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0401】

ステップ4で、化合物64c (15 mg、0.03 mmol) をN,N-ジメチルホル

50

ムアミド (1 mL) に溶解し、ヨウ化第一銅 (4 mg、0.02 mmol)、炭酸セシウム (20 mg、0.06 mmol) を加える。130 でマイクロ波照射下で1時間反応させ、TLCにより完全に反応したことを確認したら、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物64 (4.3 mg) を得る。収率は37%である。

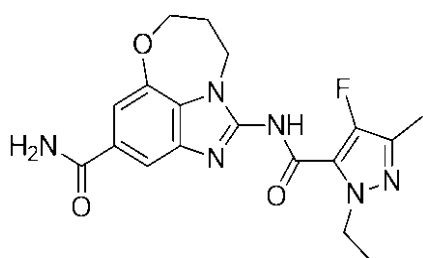
ESI-MS (m/z): 413.4; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.39 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 - 0.70 (m, 4H)。

【0402】

(実施例65)

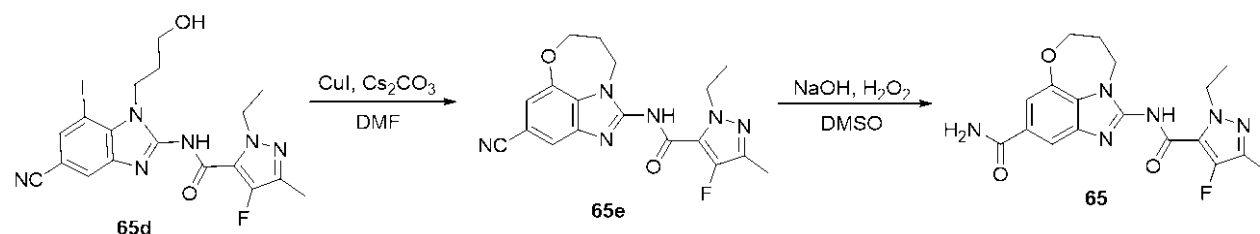
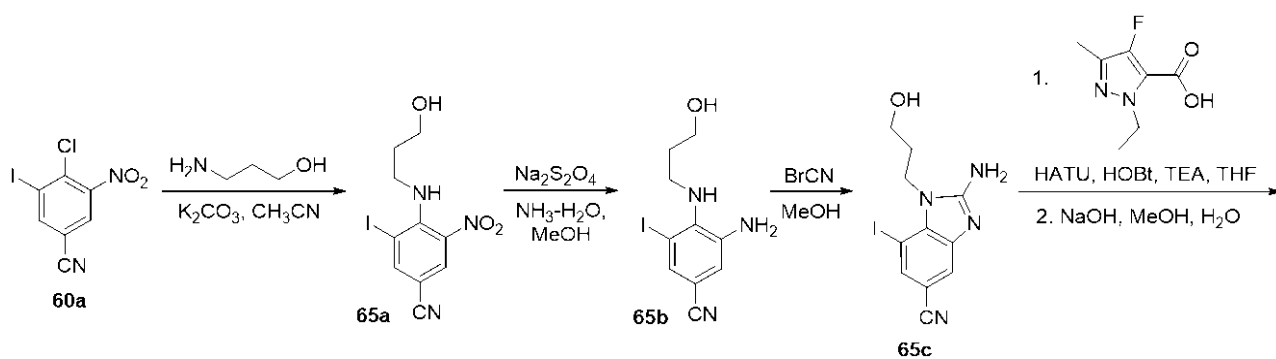
1-(1-エチル-4-フルオロ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,9-ジヒドロ-7H-6-オキサ-2,9a-ジアザベンゾ[cd]アズレン-4-カルボキサミド

【化135】



化合物65の合成手順は以下のとおりである。

【化136】



【0403】

ステップ1で、化合物60a (200 mg、0.65 mmol)、3-アミノ-1-プロパノール (110 mg、0.99 mmol) をアセトニトリル (30 mL) に加え、炭酸カリウム (180 mg、1.30 mmol) を加え、窒素保護下で70 で16時間反応させ、TLCにより完全に反応したことを確認したら、反応液を室温に冷却し、シリコーンパッドで濾過し、ジクロロメタン (50 mL) で固体を洗浄し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物65a (190 mg) を得る。収率は85%である。

ESI-MS (m/z): 348.2 [M+H]<sup>+</sup>。

10

20

30

40

50

## 【0404】

ステップ2で、化合物65a (190 mg、0.54 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し、水酸化アンモニウム (2 mL) を加え、ヒドロサルファイトナトリウム (475 mg、2.73 mmol) を水 (4 mL) に溶解して徐々に反応系に滴加する。30分間後、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、反応液を水 (40 mL) にデカントし、酢酸エチルで水相を抽出し (50 mL × 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、黄色の油性物の化合物65b (102 mg) を得る。

ESI-MS (m/z) : 318.4 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物は更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

10

## 【0405】

ステップ3で、化合物65b (102 mg、ステップ2の反応の生成物) をメタノール (5 mL) に溶解し、臭化シアン (170 mg、1.62 mmol) を加え、室温で一晩反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮してメタノールを除去し、酢酸エチル (40 mL)、飽和炭酸ナトリウム溶液 (30 mL) を加え、抽出して層化後、酢酸エチルで水相を抽出し (40 mL × 2)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物65c (55 mg) を得る。2つのステップの収率は30%である。

ESI-MS (m/z) : 343.1 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0406】

ステップ4で、化合物65c (55 mg、0.16 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、1-エチル-4-フルオロ-3-メチルピラゾール-5-カルボン酸 (28 mg、0.16 mmol)、HOBT (11 mg、0.08 mmol)、HATU (62 mg、0.16 mmol)、トリエチルアミン (50 mg、0.49 mmol) をこの順に加え、加え終わったら室温で一晩反応させ、さらにメタノール (2.5 mL)、水 (2.5 mL)、水酸化ナトリウム (20 mg、0.50 mmol) を加え、室温で1時間反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。反応液を水 (40 mL) にデカントし、酢酸エチルで抽出し (40 mL × 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物65d (33 mg) を得る。収率は42%である。

ESI-MS (m/z) : 497.3 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0407】

ステップ5で、化合物65d (33 mg、0.07 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、ヨウ化第一銅 (9 mg、0.05 mmol)、炭酸セシウム (46 mg、0.14 mmol) を加える。130 °C でマイクロ波照射下で1時間反応させ、TLCにより完全に反応したことを確認したら、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物65e (18 mg) を得る。収率は78%である。

ESI-MS (m/z) : 369.5 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0408】

ステップ6で、化合物65e (18 mg、0.05 mmol) をジメチルスルホキシド (1 mL) に溶解し、NaOH (10 mg、0.25 mmol) を加え、60 °C で徐々に30%過酸化水素 (0.3 mL) を滴加し、滴加完了後、30分間反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物65 (9.4 mg) を得る。収率は48%である。

ESI-MS (m/z) : 387.4 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.90 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 4.23 - 4.10 (m, 2H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.1

50

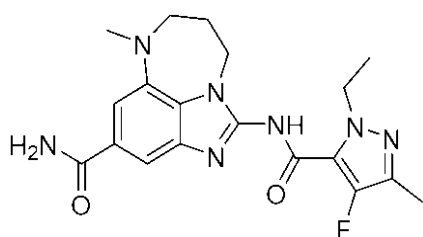
3 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0409】

(実施例66)

1-(1-エチル-4-フルオロ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-2,6,9a-トリアザベンゾ[cd]アズレン-4-カルボキサミド

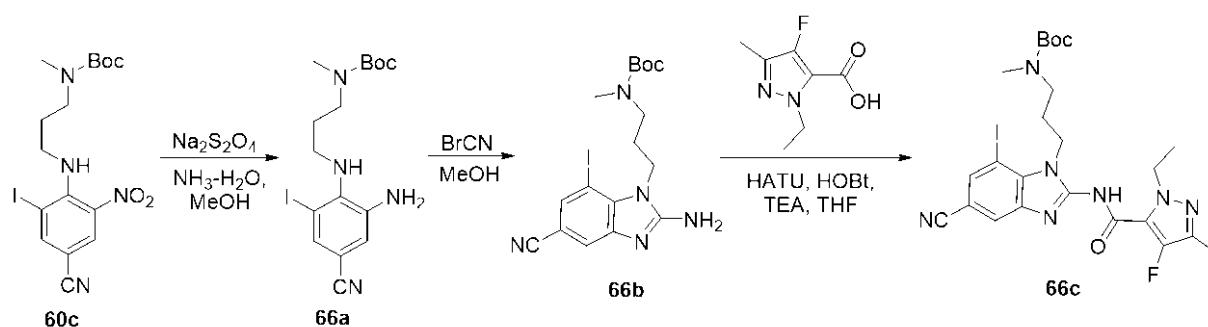
【化137】



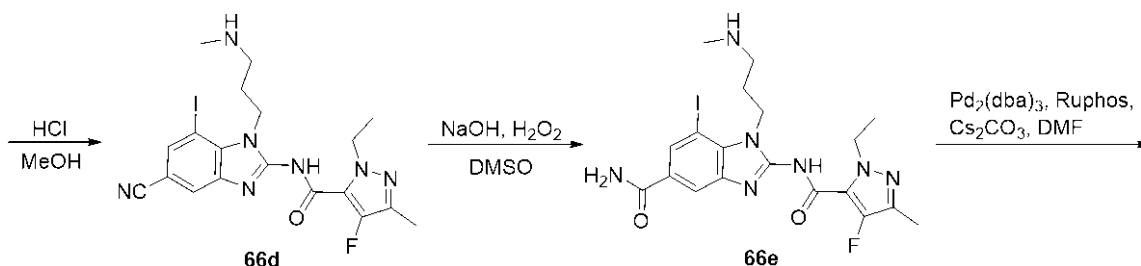
10

化合物66の合成手順は以下のとおりである。

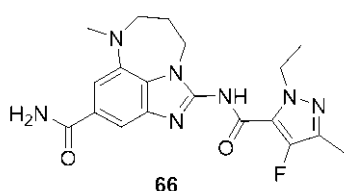
【化138】



20



30



40

【0410】

ステップ1で、化合物60c(200mg、0.43mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、水酸化アンモニウム(2mL)を加え、ヒドロサルファイトナトリウム(380.0mg、2.18mmol)を水(3mL)に溶解して徐々に反応系に滴加する。30分間後、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、反応液を水(70mL)にデカントし、酢酸エチルで水相を抽出し(80mL×3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、黄色の固体の化合物66a(140mg)を得る。

ESI-MS(m/z): 431.6[M+H]<sup>+</sup>。

化合物は更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

【0411】

50

ステップ2で、化合物66a(140mg、ステップ1の反応の生成物)をメタノール(15mL)に溶解し、臭化シアン(170mg、1.62mmol)を加え、室温で一晩反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮してメタノールを除去し、酢酸エチル(70mL)、飽和炭酸ナトリウム溶液(50mL)を加え、抽出して層化後、酢酸エチルで水相を抽出し(60mL×2)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物66b(115mg)を得る。2つのステップの収率は59%である。

E S I - M S ( m / z ) : 4 5 6 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0412】

ステップ3で、化合物66b(115mg、0.25mmol)をテトラヒドロフラン(12mL)に溶解し、1-エチル-4-フルオロ-3-メチルピラゾール-5-カルボン酸(45mg、0.26mmol)、HOBt(18mg、0.13mmol)、HATU(95mg、0.25mmol)、トリエチルアミン(75mg、0.75mmol)をこの順に加え、加え終わったら室温で一晩反応させ、LC-MSにより反応が完了したことを確認したら、反応液を水(50mL)にデカントし、酢酸エチルで抽出し(50mL×3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物66c(110mg)を得る。収率は71%である。

E S I - M S ( m / z ) : 6 1 0 . 5 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0413】

ステップ4で、化合物66c(110mg、0.18mmol)をメタノール(15mL)に溶解し、塩化水素-1,4ジオキサソール溶液(4N、0.25mL、1mmol)を加え、室温で1時間反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、反応液を濃縮して、白色の固体の化合物66d(90mg)を得る。

E S I - M S ( m / z ) : 5 1 0 . 6 [ M + H ] <sup>+</sup>。

化合物は更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

【0414】

ステップ5で、化合物66d(90.0mg、0.16mmol)をジメチルスルホキシド(3mL)に溶解し、NaOH(20mg、0.50mmol)を加え、60℃下で徐々に30%過酸化水素(2mL)を滴加し、滴加完了後、30分間反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、反応液を水(20mL)にデカントし、酢酸エチルで抽出し(30mL×3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物66e(44mg)を得る。収率は51%である。

E S I - M S ( m / z ) : 5 2 8 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0415】

ステップ6で、化合物66e(44mg、0.08mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解し、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(8mg、0.01mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシピフェニル(8mg、0.02mmol)、炭酸セシウム(55mg、0.17mmol)を加える。90℃下で一晩反応させ、LC-MSにより完全に反応したことを確認したら、直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物66(7.8mg)を得る。収率は24%である。

E S I - M S ( m / z ) : 4 0 0 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H N M R ( 5 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 1 2 . 7 8 ( b r s , 1 H ) , 7 . 9 0 ( s , 1 H ) , 7 . 4 4 ( d , J = 1 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 2 2 ( s , 1 H ) , 6 . 9 6 ( d , J = 1 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 5 4 ( q , J = 7 . 1 H z , 2 H ) , 4 . 1 7 - 4 . 0 2 ( m , 2 H ) , 3 . 4 8 - 3 . 4 0 ( m , 2 H ) , 3 . 0 5 ( s , 3 H ) , 2 . 2 1 - 2 . 1 5 ( m , 2 H

10

20

30

40

50



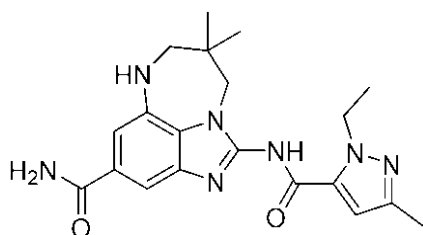
) , 2 . 1 3 ( s , 3 H ) , 1 . 3 1 ( t , J = 7 . 1 H z , 3 H ) 。

【 0 4 1 6 】

( 実施例 6 7 )

1 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 8 , 8 - ジメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 , 6 , 9 a - トリアザベンゾ [ c d ] アズレン - 4 - カルボキサミド

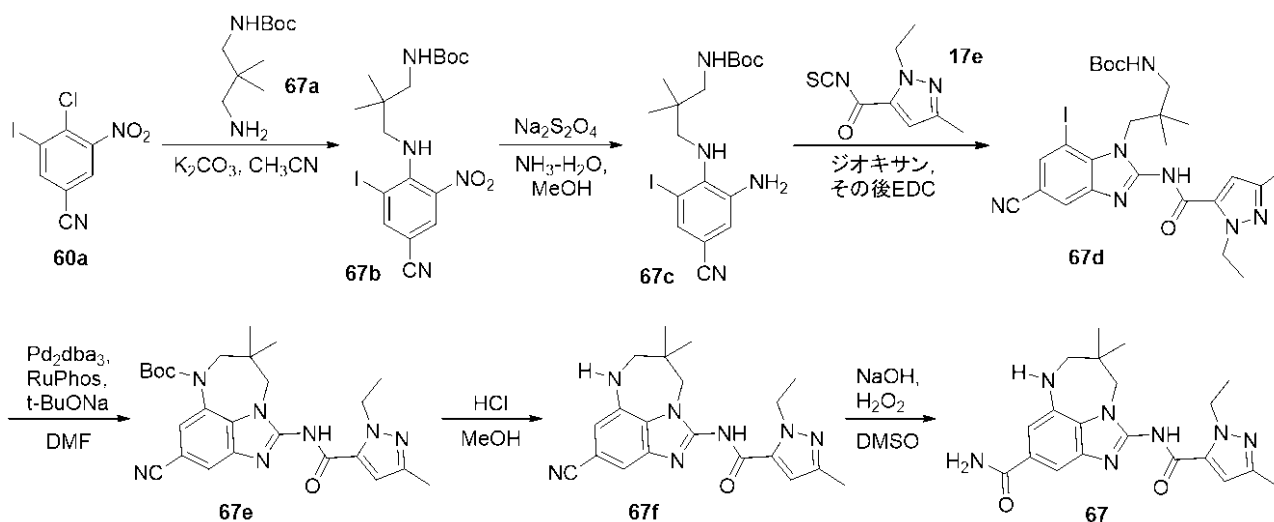
【 化 1 3 9 】



10

化合物 6 7 の合成手順は以下のとおりである。

【 化 1 4 0 】



20

30

【 0 4 1 7 】

ステップ 1 で、化合物 6 0 a ( 4 . 0 g 、 1 2 . 9 7 m m o l ) 、化合物 6 7 a ( 3 . 1 5 g 、 1 5 . 5 6 m m o l ) をアセトニトリル ( 5 0 m L ) に溶解し、炭酸カリウム ( 3 . 5 8 g 、 2 5 . 9 4 m m o l ) を加え、7 0 下で 6 時間反応させ、T L C により原料が完全に反応したことを確認したら、濾過して炭酸カリウムを除去し、濾液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油性物の化合物 6 7 b ( 4 . 0 g ) を得る。収率は 6 5 % である。

E S I - M S ( m / z ) : 4 7 5 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0 4 1 8 】

ステップ 2 で、化合物 6 7 b ( 4 . 0 g 、 8 . 4 3 m m o l ) をメタノール ( 4 0 m L ) と水酸化アンモニウム ( 8 m L ) の混合溶液に溶解し、ナトリウムジチオ硫酸 ( 7 . 3 4 g 、 4 2 . 1 7 m m o l ) の水溶液 ( 8 m L ) を滴加し、滴加完了後、室温で 5 分間反応させ、L C - M S により原料が完全に反応したことを確認し、濾過して固体を除去し、濾液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ピンク色の固体の化合物 6 7 c ( 3 . 4 g ) を得る。収率は 9 0 % である。

E S I - M S ( m / z ) : 4 4 5 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

【 0 4 1 9 】

ステップ 3 で、化合物 6 7 c ( 1 . 8 g 、 4 . 0 5 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 2 0 m L ) に溶解し、1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルイソチオシアネート ( 化合物 1 7 e 、 1 N のジオキサン溶液、4 . 2 5 m L 、 4 . 2 5 m m o

40

50

1) を加え、室温下で10分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認したら、EDCI (931 mg、4.86 mmol) を加え、80度下で2時間反応させ、LC-MSにより中間体が消失し生成物を得たことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ピンク色の固体の化合物67d (1.5 g) を得る。収率は61%である。

E SI - MS (m/z) : 606.5 [M+H]<sup>+</sup>。

【0420】

ステップ4で、化合物67d (500 mg、0.82 mmol) を乾燥DMF (10 mL) に溶解し、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (75 mg、0.08 mmol)、Ruphos (77 mg、0.16 mmol)、ナトリウムt-ブトキシド (237 mg、2.47 mmol) を加え、窒素で反応液を置換し、マイクロ波照射下で110度で2.5時間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を水 (30 mL) にデカントし、酢酸エチルで抽出し (15 mL x 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、褐色の油性物の化合物67e (350 mg、粗生成物) を得、化合物は更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

10

E SI - MS (m/z) : 478.6 [M+H]<sup>+</sup>。

【0421】

ステップ5で、化合物67e (350 mg、ステップ4の反応で得る) をメタノール (10 mL) に溶解し、塩酸ジオキサン溶液 (4 N、5 mL、20 mmol) を加え、室温下で5時間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、黄色の固体の化合物67f (280 mg、粗生成物) を得、化合物は更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

20

E SI - MS (m/z) : 378.6 [M+H]<sup>+</sup>。

【0422】

ステップ6で、化合物67f (280 mg、ステップ4の反応で得る) をDMSO (4 mL) に溶解し、NaOH (81 mg、2.02 mmol) を加え、温度を60度以上に上げて、徐々に過酸化水素 (30% wt、1 mL) を滴加し、60度下で5分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物67 (51 mg) を得る。3つのステップの収率は15%である。

30

E SI - MS (m/z) : 396.6 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.61 (br s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.42 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.61 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.09 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (s, 6H)。

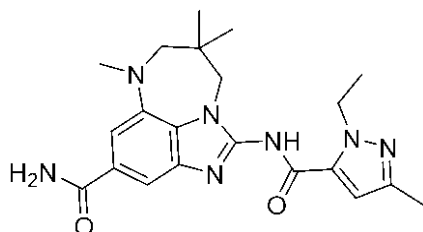
【0423】

(実施例68)

40

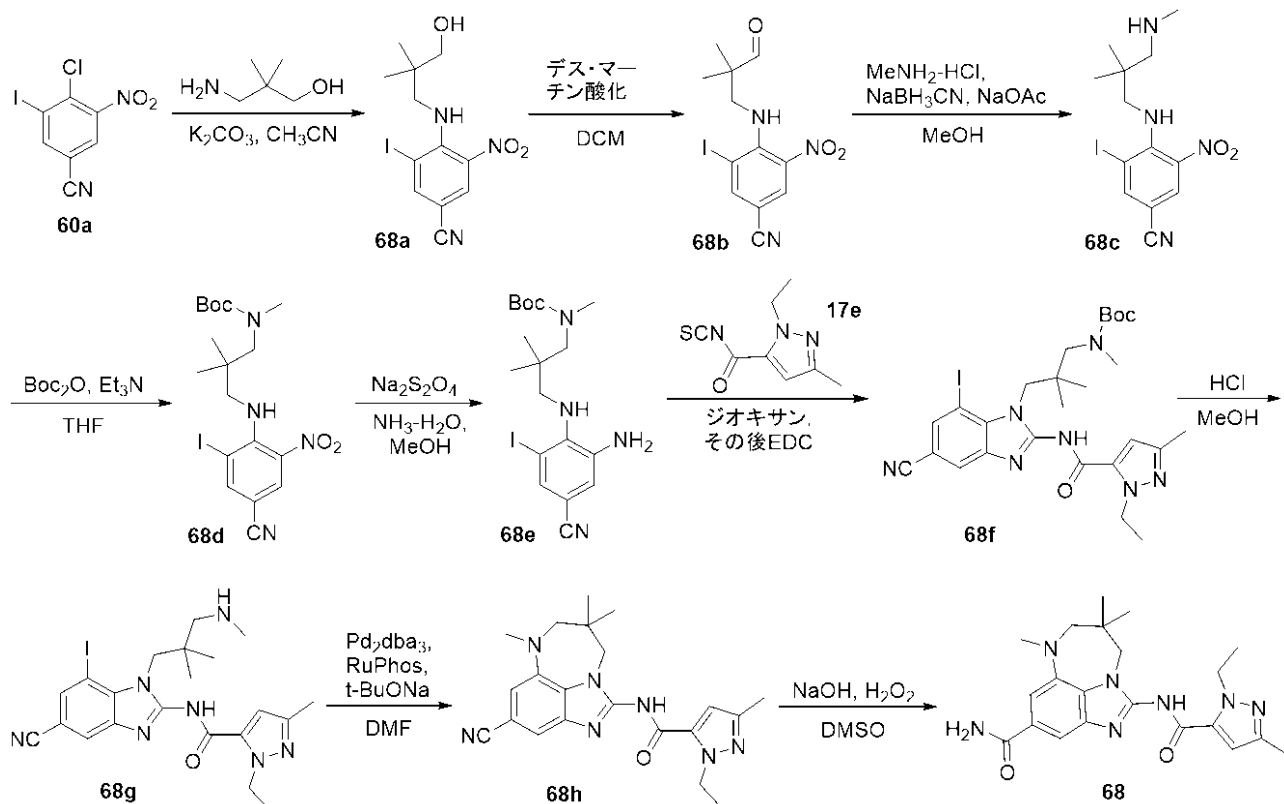
1 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 6, 8, 8 - トリメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 2, 6, 9a - トリアザベンゾ [c,d] アズレン - 4 - カルボキサミド

## 【化 1 4 1】



化合物 68 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 1 4 2】



## 【0 4 2 4】

ステップ 1 で、化合物 60 a ( 2 . 0 g 、 6 . 4 8 m m o l ) 、 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - 1 - プロパノール ( 1 . 0 g 、 9 . 6 9 m m o l ) をアセトニトリル ( 3 0 m L ) に溶解し、炭酸カリウム ( 1 . 7 9 g 、 1 2 . 9 7 m m o l ) を加え、70 下で 4 時間反応させ、T L C により原料が完全に反応したことを確認する。濾過して炭酸カリウムを除去し、濾液を濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物 6 8 a ( 2 . 3 g ) を得る。収率は 9 4 % である。

E S I - M S ( m / z ) : 3 7 6 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 8 . 3 7 ( s , 1 H ) , 8 . 3 0 ( s , 1 H ) , 7 . 0 3 ( t , J = 4 . 5 H z , 1 H ) , 5 . 4 0 ( s , 1 H ) , 3 . 3 5 ( s , 2 H ) , 2 . 7 6 ( d , J = 4 . 0 H z , 2 H ) , 0 . 8 7 ( s , 6 H ) 。

## 【0 4 2 5】

ステップ 2 で、化合物 6 8 a ( 2 . 3 g 、 6 . 1 3 m m o l ) を D C M ( 3 0 m L ) に溶解し、0 下で数回に分けて Dess - Martin 酸化剤 ( 3 . 9 0 g 、 9 . 2 m m o l ) を加え、引き続き 0 下で 2 時間反応させ、T L C により原料が完全に反応したことを確認する。飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液で反応液を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機相を乾燥し、濾過し、濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物 6 8 b ( 2 g ) を得る。収率は 8 7 % である。

<sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 9 . 4 9 ( s , 1 H ) , 8 . 4 4

10

20

30

40

50

(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.98 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.08 (s, 6H)。

**【0426】**

ステップ3で、化合物68b (550 mg、1.47 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、メチルアミン塩酸塩 (298 mg、4.42 mmol)、酢酸ナトリウム (423 mg、5.16 mmol) を加え、室温下で3時間反応させた後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (277 mg、4.42 mmol) を加え、室温で一晩反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応し生成物を得たことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油性物の化合物68c (370 mg) を得る。収率は64%である。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 0.87 (s, 6H)。

**【0427】**

ステップ4で、化合物68c (370 mg、0.95 mmol) をTHF (10 mL) に溶解し、BOC酸無水物 (228 mg、1.05 mmol)、トリエチルアミン (0.29 mL、2.1 mmol) を加え、室温で一晩反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、黄色の油性物の化合物68d (450 mg、粗生成物) を得、化合物は更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

ESI-MS (m/z) : 489.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0428】**

ステップ5で、化合物68d (450 mg、ステップ4の反応で得る) をメタノール (5 mL) と水酸化アンモニウム (1 mL) の混合溶液に溶解し、ヒドロサルファイトナトリウム (802 mg、4.61 mmol) の水溶液 (3 mL) を滴加し、滴加完了後、室温下で5分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濾過して固体を除去し、濾液を濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、赤色の油性物の化合物68e (240 mg) を得る。収率は55%である。

ESI-MS (m/z) : 459.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0429】**

ステップ6で、化合物68e (240 mg、0.52 mmol) を1,4-ジオキサン (10 mL) に溶解し、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソチオシアネート (化合物17e、1Nのジオキサン溶液、0.57 mL、0.57 mmol) を加え、室温下で10分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認したら、EDCI (130 mg、0.68 mmol) を加え、80

下で2時間反応させ、LC-MSにより中間体が消失し生成物を得たことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、赤色の油性物の化合物68f (160 mg) を得る。収率は49%である。

ESI-MS (m/z) : 620.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0430】**

ステップ7で、化合物68f (160 mg、0.25 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、塩酸ジオキサン溶液 (4N、3 mL、12 mmol) を加え、室温下で3時間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、ピンク色の固体の化合物68g (140 mg) を得、直接次のステップの反応に使用する。

ESI-MS (m/z) : 520.3 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0431】**

ステップ8で、化合物68g (140 mg、ステップ7で得る) を乾燥DMF (5 mL

10

20

30

40

50

に溶解し、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (23 mg、0.025 mmol)、Ruphos (23 mg、0.050 mmol)、ナトリウム *t*-ブトキシド (72 mg、0.75 mmol) を加え、窒素で反応液を置換し、マイクロ波照射下で 110 で 2.5 時間反応させ、LC-MS により原料が完全に反応したことを確認する。反応液を水 (20 mL) にデカン トし、酢酸エチルで抽出し (10 mL × 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、褐色の油性物の化合物 68 h (60 mg、粗生成物) を得、化合物は更なる精製をせず、直接次のステップの反応に使用する。

E S I - M S ( m / z ) : 392.6 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0432】

ステップ 9 で、化合物 68 h (60 mg、ステップ 8 で得る) を DMSO (3 mL) に溶解し、NaOH (18 mg、0.45 mmol) を加え、温度を 60 に上げて、徐々に過酸化水素 (30% wt、1 mL) を滴加し、60 下で 5 分間反応させ、LC-MS により原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取 HPLC により精製して、白色の固体の化合物 68 (6.5 mg) を得る。3 つのステップの収率は 6 % である。

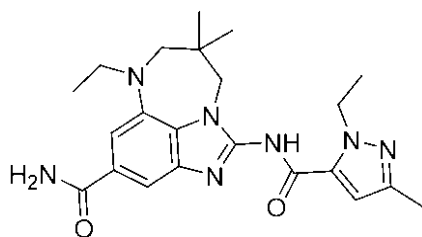
E S I - M S ( m / z ) : 410.4 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 12.73 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.07 (s, 6H)。

【0433】

(実施例 69)

6-エチル-1-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-8,8-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-2,6,9*a*-トリアザベンゾ [c*d*]アズレン-4-カルボキサミド

【化143】



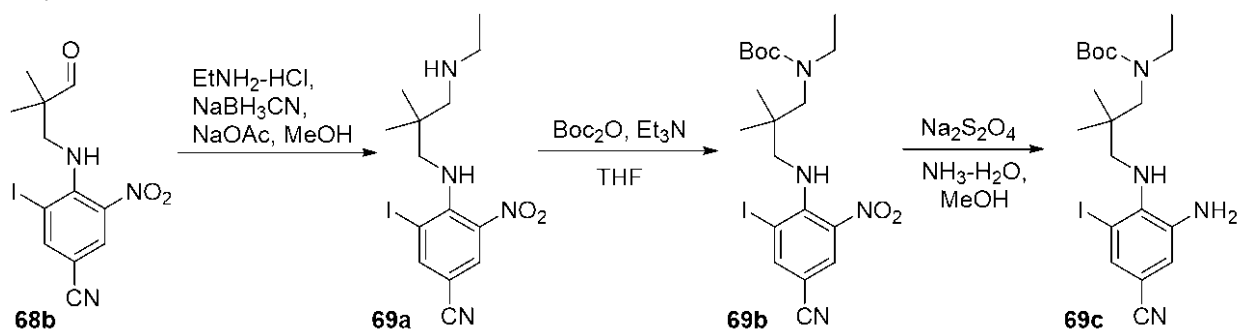
化合物 69 の合成手順は以下のとおりである。

10

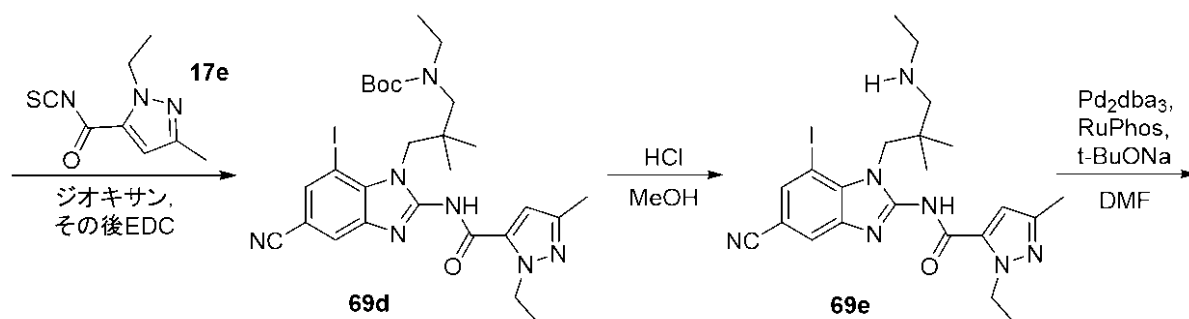
20

30

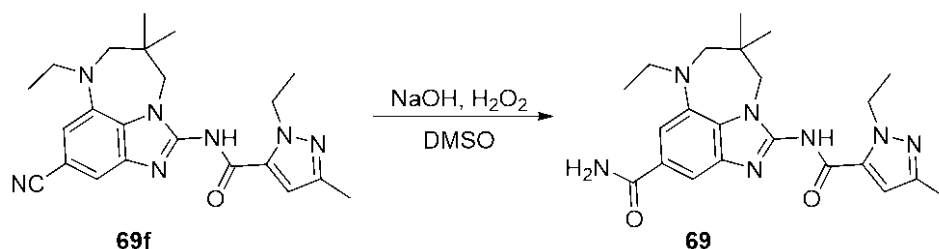
## 【化 1 4 4】



10



20



## 【0 4 3 4】

ステップ1で、化合物68b(500mg、1.34mmol)をメタノール(10mL)に溶解し、エチルアミン塩酸塩(327mg、4.02mmol)、酢酸ナトリウム(384mg、4.69mmol)を加え、室温下で3時間反応させた後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(252mg、4.02mmol)を加え、室温で一晩反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応し生成物を得たことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油性物の化合物69a(350mg)を得る。収率は64%である。

30

ESI-MS(m/z): 403.7[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0 4 3 5】

ステップ2で、化合物69a(350mg、0.87mmol)をTHF(10mL)に溶解し、BOC酸無水物(208mg、0.95mmol)、トリエチルアミン(0.27mL、1.91mmol)を加え、室温で一晩反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、黄色の油性物の化合物69b(420mg、粗生成物)を得、直接次のステップの反応に使用する。

40

ESI-MS(m/z): 503.2[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0 4 3 6】

ステップ3で、化合物69b(420mg、ステップ2の反応で得る)をメタノール(5mL)と水酸化アンモニウム(1mL)の混合溶液に溶解し、ヒドロサルファイトナトリウム(727mg、4.18mmol)の水溶液(3mL)を滴加し、滴加完了後、室温下で5分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濾過して固体を除去し、濾液を濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、赤色の油性物の化合物69c(300mg)を得る。収率は73%である。

50

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

【 0 4 3 7 】

ステップ4で、化合物69c ( 3 0 0 m g 、 0 . 6 3 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 m L ) に溶解し、1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルイソチオシアネート ( 化合物 1 7 e 、 1 N のジオキサン溶液、0 . 7 m L 、 0 . 7 m m o l ) を加え、室温下で10分間反応させ、LC - MSにより原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認したら、EDCI ( 1 5 8 m g 、 0 . 8 2 m m o l ) を加え、80 °Cで2時間反応させ、LC - MSにより中間体が消失し生成物を得たことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、赤色の油性物の化合物69d ( 2 5 0 m g ) を得る。収率は62%である。

10

E S I - M S ( m / z ) : 6 3 4 . 5 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 0 4 3 8 】

ステップ5で、化合物69d ( 2 5 0 m g 、 0 . 3 1 m m o l ) をメタノール ( 1 0 m L ) に溶解し、塩酸ジオキサン溶液 ( 4 N 、 5 m L 、 2 0 m m o l ) を加え、室温下で3時間反応させ、LC - MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、ピンク色の固体の化合物69e ( 1 7 0 m g ) を得、直接次のステップの反応に使用する。

E S I - M S ( m / z ) : 5 3 4 . 5 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 0 4 3 9 】

ステップ6で、化合物69e ( 1 7 0 m g 、 ステップ5で得る ) を乾燥DMF ( 5 m L ) に溶解し、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> ( 2 7 m g 、 0 . 0 2 9 m m o l ) 、 Ruphos ( 2 7 m g 、 0 . 0 5 9 m m o l ) 、 ナトリウムt - ブトキシド ( 8 6 m g 、 0 . 8 9 m m o l ) を加え、窒素で反応液を置換し、マイクロ波照射下で110 °Cで2.5時間反応させ、LC - MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を水 ( 2 0 m L ) にデカントし、酢酸エチルで抽出し ( 1 0 m L × 3 ) 、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、褐色の油性物の化合物69f ( 7 0 m g 、 粗生成物 ) を得、直接次のステップの反応に使用する。

20

E S I - M S ( m / z ) : 4 0 6 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 0 4 4 0 】

ステップ7で、化合物69f ( 7 0 m g 、 ステップ6で得る ) をDMSO ( 3 m L ) に溶解し、NaOH ( 2 0 m g 、 0 . 5 1 m m o l ) を加え、温度を60 °Cに上げて、徐々に過酸化水素 ( 3 0 % w t 、 1 m L ) を滴加し、60 °Cで5分間反応させ、LC - MSにより原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物69 ( 3 3 m g ) を得る。収率は19%である。

30

E S I - M S ( m / z ) : 4 2 4 . 5 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) 1 2 . 6 7 ( b r s , 1 H ) , 7 . 9 0 ( s , 1 H ) , 7 . 4 0 ( s , 1 H ) , 7 . 2 2 ( d , J = 1 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 0 0 ( d , J = 1 . 5 H z , 1 H ) , 6 . 6 4 ( s , 1 H ) , 4 . 6 1 ( q , J = 7 . 0 H z , 2 H ) , 3 . 9 3 ( s , 2 H ) , 3 . 4 8 ( q , J = 7 . 0 H z , 2 H ) , 3 . 1 9 ( s , 2 H ) , 2 . 1 7 ( s , 3 H ) , 1 . 3 5 ( t , J = 7 . 0 H z , 3 H ) , 1 . 1 9 ( t , J = 7 . 0 H z , 3 H ) , 1 . 0 6 ( s , 6 H ) .

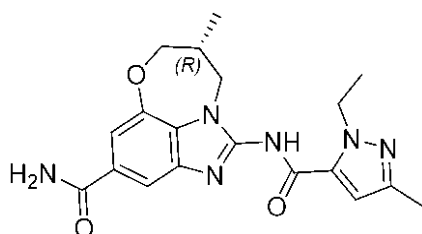
40

【 0 4 4 1 】

( 実施例 7 0 )

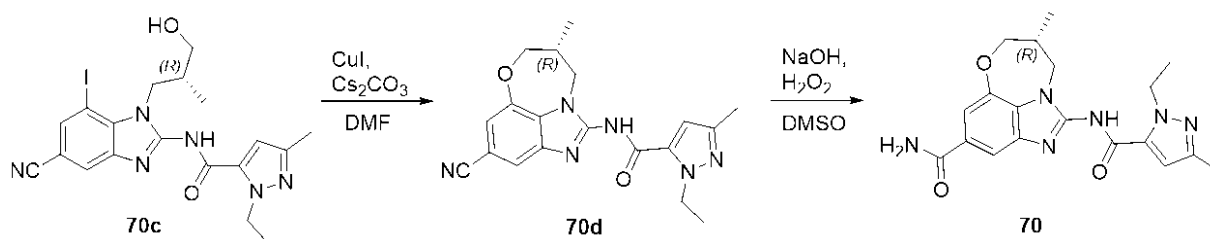
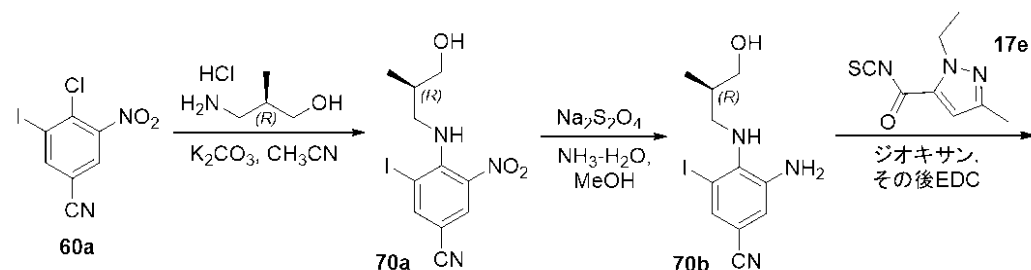
( R ) - 1 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 8 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - 6 - オキサ - 2 , 9 a - ジアザベンゾ [ c d ] アズレン - 4 - カルボキサミド

## 【化 1 4 5】



化合物 70 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 1 4 6】



## 【0 4 4 2】

ステップ 1 で、化合物 60 a ( 4 . 0 g 、 1 2 . 9 7 m m o l ) 、 ( R ) - 3 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノール塩酸塩 ( 3 . 0 g 、 2 3 . 8 8 m m o l ) をアセトニトリル ( 5 0 m L ) に溶解し、炭酸カリウム ( 7 . 1 7 g 、 5 1 . 8 7 m m o l ) を加え、60 に加熱して 1 6 時間反応させ、LC - MS により原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して、黄色の油性物の化合物 70 a ( 3 . 5 g ) を得る。収率は 7 4 % である。

E S I - M S ( m / z ) : 3 6 2 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【0 4 4 3】

ステップ 2 で、化合物 70 a ( 2 . 0 g 、 5 . 5 4 m m o l ) をメタノール ( 2 0 m L ) と水酸化アンモニウム ( 4 m L ) の混合溶液に溶解し、室温下でヒドロサルファイトナトリウム ( 5 . 7 9 g 、 3 3 . 2 3 m m o l ) の水溶液 ( 1 0 m L ) を滴加し、30 分間反応させる。LC - MS により原料が完全に反応したことを確認する。反応液を吸引濾過し、濾液を濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して、黄色の油性物の化合物 70 b ( 0 . 8 g ) を得る。収率は 4 3 % である。

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

## 【0 4 4 4】

ステップ 3 で、化合物 70 b ( 3 5 0 m g 、 1 . 0 6 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 m L ) に溶解し、1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニルイソチオシアネート ( 化合物 1 7 e 、 1 N のジオキサン溶液、1 . 1 1 m L 、 1 . 1 1 m m o l ) を加え、室温下で 1 0 分間反応させ、LC - MS により原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認したら、EDCI ( 1 . 0 1 g 、 5 . 2 8 m m o l ) を加え、8 0

下で 4 時間反応させ、LC - MS により中間体が消失し生成物を得たことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄

10

20

30

40

50



色の固体の化合物 70c (450 mg) を得る。収率は 88% である。

E S I - M S ( m / z ) : 493 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> .

【 0 4 4 5 】

ステップ 4 で、化合物 70c ( 250 mg、0 . 51 mmol ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 4 mL ) に溶解し、ヨウ化第一銅 ( 96 mg、0 . 51 mmol )、炭酸セシウム ( 496 mg、1 . 52 mmol ) を加える。130 でマイクロ波照射下で 3 時間反応させ、T L C により完全に反応したことを確認する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより反応液を分離して、黄色の固体の化合物 70d ( 65 mg ) を得る。収率は 35% である。

E S I - M S ( m / z ) : 365 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> .

10

【 0 4 4 6 】

ステップ 5 で、化合物 70d ( 65 mg、0 . 17 mmol ) を D M S O ( 2 mL ) に溶解し、NaOH ( 35 mg、0 . 89 mmol ) を加え、温度を 60 に上げて、徐々に過酸化水素 ( 30% w t、1 mL ) を滴加し、60 下で 1 時間反応させ、L C - M S により原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取 H P L C により精製して、白色の固体の化合物 70 ( 2 mg ) を得る。収率は 3% である。

E S I - M S ( m / z ) : 383 . 5 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 500 MHz , D M S O - d 6 ) 8 . 29 ( s , 1 H ) , 7 . 90 ( s , 1 H ) , 7 . 65 ( d , J = 1 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 32 ( d , J = 1 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 28 ( s , 1 H ) , 6 . 69 ( s , 1 H ) , 4 . 61 ( q , J = 7 . 0 Hz , 2 H ) , 4 . 35 - 4 . 29 ( m , 1 H ) , 4 . 28 - 4 . 22 ( m , 2 H ) , 3 . 93 - 3 . 86 ( m , 1 H ) , 2 . 56 - 2 . 50 ( m , 1 H ) , 2 . 18 ( s , 3 H ) , 1 . 35 ( t , J = 7 . 1 Hz , 3 H ) , 1 . 09 ( d , J = 7 . 1 Hz , 3 H ) .

20

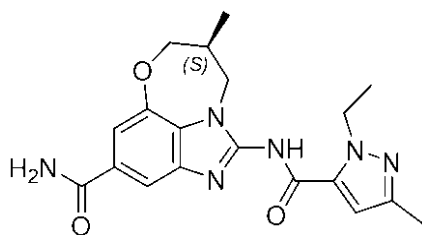
【 0 4 4 7 】

( 実施例 71 )

( S ) - 1 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 8 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - 6 - オキサ - 2 , 9 a - ジアザベンゾ [ c d ] アズレン - 4 - カルボキサミド

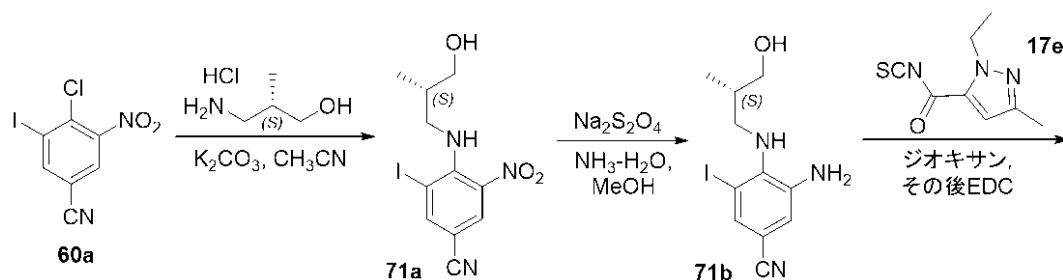
【 化 1 4 7 】

30

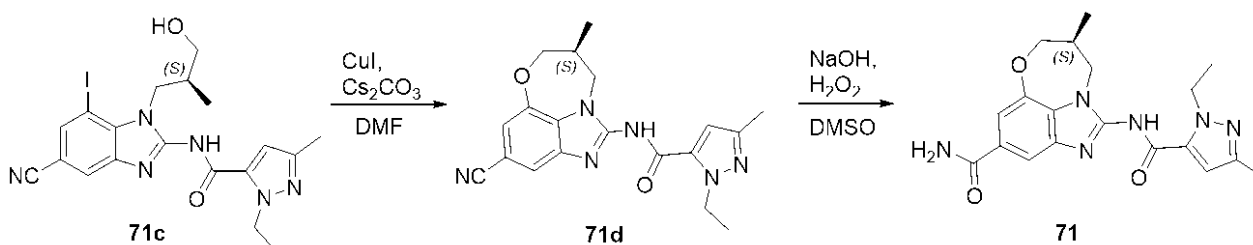


化合物 71 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 1 4 8】



10



## 【0 4 4 8】

ステップ1で、化合物60a(4.0g、12.97mmol)、(S)-3-アミノ-2-メチル-1-プロパノール塩酸塩(3.0g、23.88mmol)をアセトニトリル(50mL)に溶解し、炭酸カリウム(7.17g、51.87mmol)を加え、60に加熱して16時間反応させる。濾過して固体を除去し、濾液を濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して、黄色の油性物の化合物71a(4.0g)を得る。収率は85%である。

20

E S I - M S ( m / z ) : 3 6 2 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> .

## 【0 4 4 9】

ステップ2で、化合物71a(2.0g、5.54mmol)をメタノール(20mL)と水酸化アンモニウム(4mL)の混合溶液に溶解し、室温下でヒドロサルファイトナトリウム(5.79g、33.23mmol)の水溶液(10mL)を滴加し、30分間反応させる。LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を吸引濾過し、濾液を濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して、黄色の油性物の化合物71b(1.4g)を得る。収率は76%である。

30

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

## 【0 4 5 0】

ステップ3で、化合物71b(500mg、1.51mmol)を1,4-ジオキサン(2mL)に溶解し、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソチオシアネート(化合物17e、1Nのジオキサン溶液、1.59mL、1.59mmol)を加え、室温下で10分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認したら、EDCI(1.45g、7.55mmol)を加え、80度で4時間反応させ、LC-MSにより中間体が消失し生成物を得たことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体の化合物71c(460mg)を得る。収率は61%である。

40

E S I - M S ( m / z ) : 4 9 3 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> .

## 【0 4 5 1】

ステップ4で、化合物71c(500mg、1.02mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)に溶解し、ヨウ化第一銅(290mg、1.52mmol)、炭酸セシウム(661mg、2.03mmol)を加える。130度でマイクロ波照射下で2時間反応させ、TLCにより完全に反応したことを確認する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより反応液を分離して、黄色の固体の化合物71d(300mg)を得る。収率は81%である。

E S I - M S ( m / z ) : 3 6 5 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> .

50

## 【0452】

ステップ5で、化合物71d (300 mg、0.41 mmol) をDMSO (4 mL) に溶解し、NaOH (82 mg、2.06 mmol) を加え、温度を60 に上げて、徐々に過酸化水素 (30% wt、2 mL) を滴加し、60 下で1時間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物71 (57 mg) を得る。収率は36%である。

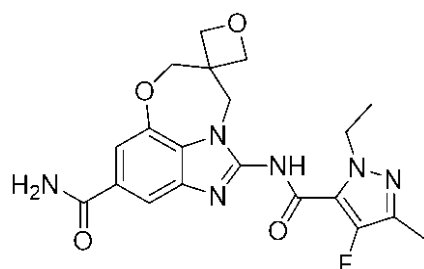
E S I - M S ( m / z ) : 383.4 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H N M R ( 500 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 12.74 ( b r s , 1 H ) , 8.32 ( s , 1 H ) , 7.91 ( s , 1 H ) , 7.66 ( s , 1 H ) , 7.33 ( s , 1 H ) , 7.29 ( s , 1 H ) , 6.69 ( s , 1 H ) , 4.61 ( q , J = 7.1 H z , 2 H ) , 4.35 - 4.20 ( m , 3 H ) , 3.94 - 3.85 ( m , 1 H ) , 2.62 - 2.52 ( m , 1 H ) , 2.18 ( s , 3 H ) , 1.35 ( t , J = 7.1 H z , 3 H ) , 1.09 ( d , J = 7.1 H z , 3 H ) 。

## 【0453】

(実施例72)

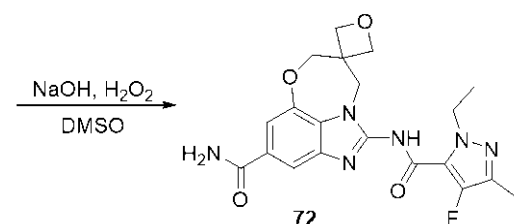
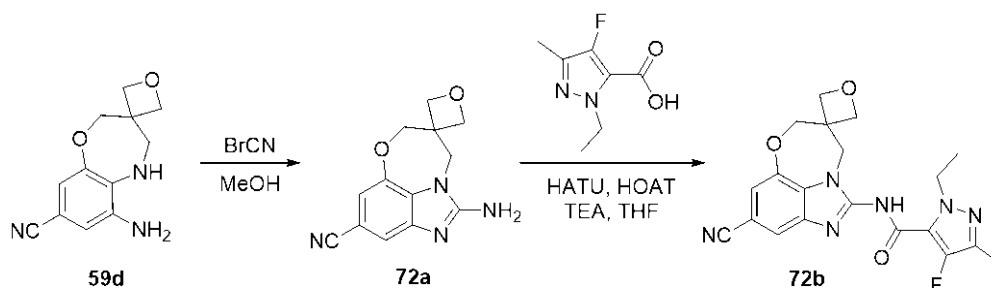
1 - ( 1 - エチル - 4 - フルオロ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 7 H , 9 H - 6 - オキサ - 2 , 9 a - ジアザスピロ [ ベンゾ [ c d ] アズレン - 8 , 3 ' - オキサタン ] - 1 , 2 a , 2 a <sup>1</sup> ( 5 a ) , 4 - テトラエン - 4 - カルボキサミド

## 【化149】



化合物72の合成手順は以下のとおりである。

## 【化150】



## 【0454】

ステップ1で、化合物59d (180 mg、0.77 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、臭化シアン (256 mg、2.34 mmol) を加え、室温で一晩攪拌し、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ピンク色の固体の化合物72

a (60 mg) を得る。収率は30%である。

E S I - M S ( m / z ) : 257.2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0455】

ステップ2で、化合物72a (30 mg、0.11 mmol)、1-エチル-4-フルオロ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (22 mg、0.12 mmol)、HATU (53 mg、0.14 mmol)、HOAt (19 mg、0.14 mmol) をTHF (10 mL) に溶解し、TEA (0.05 mL、0.35 mmol) を加え、室温で一晩攪拌し、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、化合物72bを得 (40 mg、粗生成物)、直接次のステップの反応に使用する。

10

E S I - M S ( m / z ) : 411.5 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0456】

ステップ3で、化合物72b (40 mg、0.097 mmol) をDMSO (3 mL) に溶解し、NaOH (11 mg、0.29 mmol) を加え、温度を60 に上げて、徐々に過酸化水素 (30% wt、0.5 mL) を滴加し、60 下で5分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物72 (4 mg) を得る。2つのステップの収率は8%である。

E S I - M S ( m / z ) : 429.4 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.95 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 4.70 - 4.52 (m, 6H), 4.50 (s, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

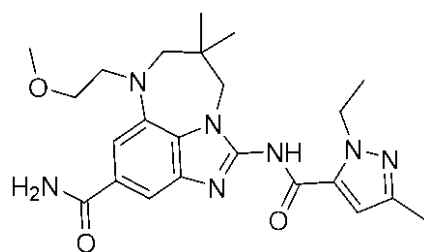
20

【0457】

(実施例73)

1 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 6 - ( 2 - メトキシエチル ) - 8 , 8 - ジメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 , 6 , 9 a - トリアザベンゾ [ c d ] アズレン - 4 - カルボキサミド

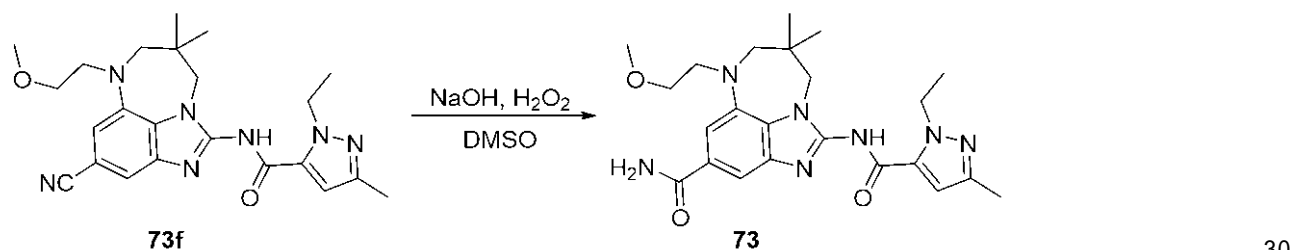
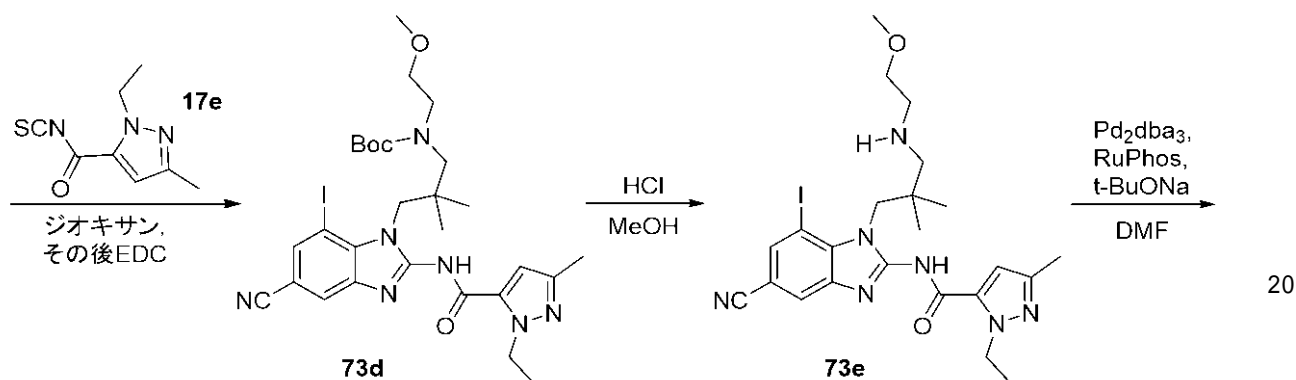
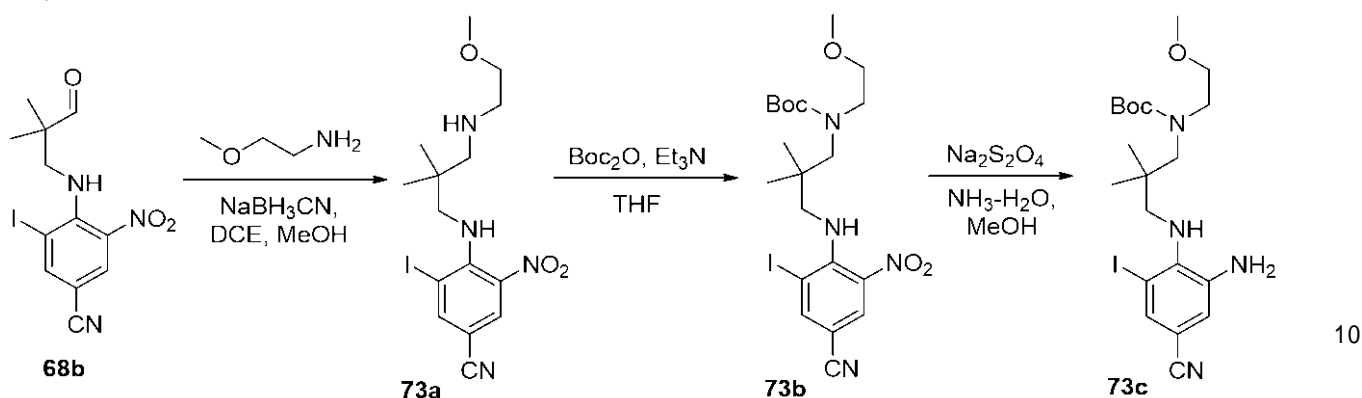
【化151】



30

化合物73の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 1 5 2】



## 【0458】

ステップ1で、化合物68b(500mg、1.34mmol)をメタノール(3mL)とDCE(15mL)の混合溶液に溶解し、2-メトキシエチルアミン(503mg、6.70mmol)を加え、室温で一晩反応させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(252mg、4.02mmol)を加え、室温で2日間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応し生成物を得たことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油性物の化合物73a(400mg)を得る。収率は69%である。

ESI-MS(m/z): 433.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0459】

ステップ2で、化合物73a(400mg、0.92mmol)をTHF(10mL)に溶解し、BOC酸無水物(262mg、1.20mmol)、トリエチルアミン(0.2mL、1.39mmol)を加え、室温で一晩反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、黄色の油性物の化合物73b(450mg、粗生成物)を得、直接次のステップの反応に使用する。

ESI-MS(m/z): 533.3 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0460】

ステップ3で、化合物73b(450mg、ステップ2で得た粗生成物)をメタノール(5mL)と水酸化アンモニウム(1mL)の混合溶液に溶解し、0℃下でヒドロサルファイトナトリウム(727mg、4.18mmol)の水溶液(3mL)を滴加し、滴

加完了後、室温下で5分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。濾過して固体を除去し、濾液を濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、赤色の油性物の化合物73c(390mg)を得る。2つのステップの収率は84%である。

ESI-MS(m/z): 503.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【0461】

ステップ4で、化合物73c(390mg、0.77mmol)を1,4-ジオキサソ(10mL)に溶解し、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソチオシアネート(化合物17e、1Nのジオキサソ溶液、0.85mL、0.85mmol)を加え、室温下で10分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認したら、EDCI(193mg、1.01mmol)を加え、80

下で2時間反応させ、LC-MSにより中間体が消失し生成物を得たことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、赤色の油性物の化合物73d(300mg)を得る。収率は58%である。

ESI-MS(m/z): 664.6 [M+H]<sup>+</sup>。

【0462】

ステップ5で、化合物73d(300mg、0.45mmol)をメタノール(10mL)に溶解し、塩酸ジオキサソ溶液(4N、5mL)を加え、室温下で3時間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、ピンク色の固体の化合物73e(260mg)を得、直接次のステップの反応に使用する。

ESI-MS(m/z): 564.6 [M+H]<sup>+</sup>。

【0463】

ステップ6で、化合物73e(260mg、ステップ5の反応で得る)を乾燥DMF(10mL)に溶解し、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(42mg、0.046mmol)、Ruphos(43mg、0.092mmol)、ナトリウムt-ブトキシド(177mg、1.85mmol)を加え、窒素で反応液を置換し、マイクロ波照射下で110℃で2.5時間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を水(40mL)にデカントし、酢酸エチルで抽出し(15mL×3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、褐色の油性物の化合物73f(粗生成物、160mg)を得、直接次のステップの反応に使用する。

ESI-MS(m/z): 435.7 [M+H]<sup>+</sup>。

【0464】

ステップ7で、化合物73f(160mg、ステップ6の反応で得た粗生成物)をDMF(5mL)に溶解し、NaOH(44mg、1.10mmol)を加え、温度を60℃に上げて、徐々に過酸化水素(30%wt、1.0mL)を滴加し、60℃下で5分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物73(32mg)を得る。収率は15%である。

ESI-MS(m/z): 454.6 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.66(br s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.01(s, 1H), 6.64(s, 1H), 4.61(q, J=7.0Hz, 2H), 3.92(s, 2H), 3.66-3.60(m, 4H), 3.30-3.25(m, 2H), 2.17(s, 3H), 1.35(t, J=7.0Hz, 3H), 1.05(s, 6H)。

【0465】

(実施例74)

1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(3-メトキシプロピル)-8,8-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-2,6,9a-トリアザベンゾ[c,d]アズレン-4-カルボキサミド

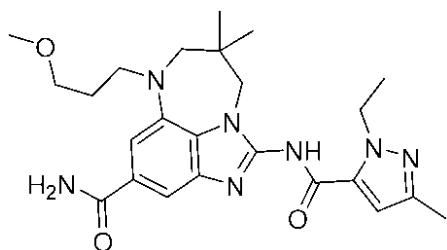
10

20

30

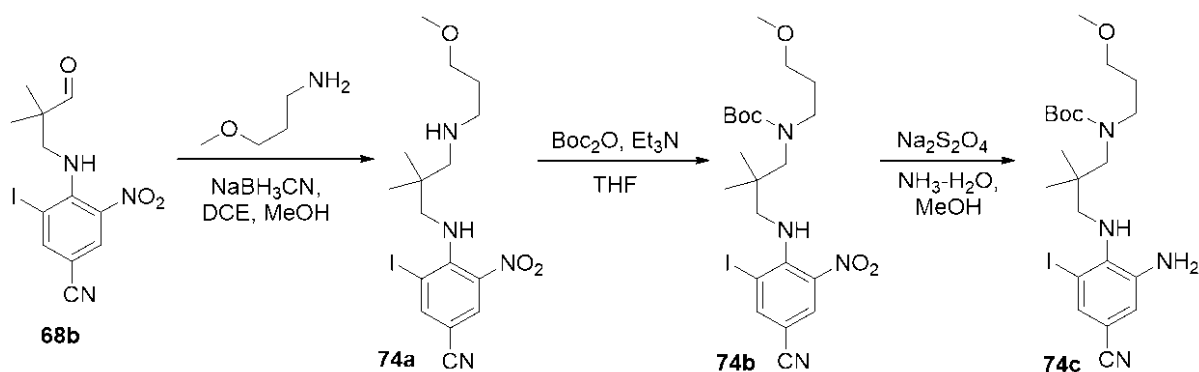
40

## 【化 1 5 3】



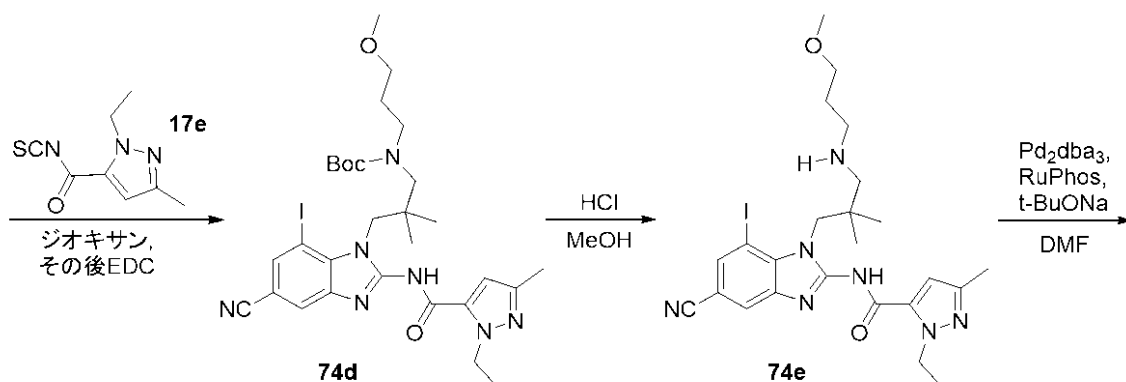
化合物 74 の合成手順は以下のとおりである。

## 【化 1 5 4】

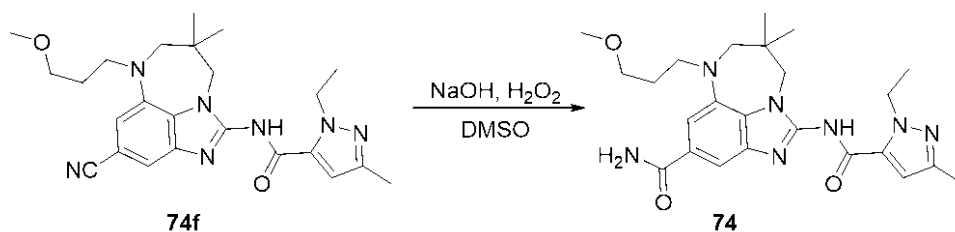


10

20



30



## 【0 4 6 6】

ステップ 1 で、化合物 68b (500 mg、1.34 mmol) をメタノール (3 mL) と DCE (15 mL) の混合溶液に溶解し、3-メトキシプロピルアミン (597 mg、6.70 mmol) を加え、室温で一晩反応させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (421 mg、6.7 mmol) を加え、室温で 2 日間反応させ、LC-MS により原料が完全に反応し生成物を得たことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油性物の化合物 74a (280 mg) を得、収率は 46% である。

40

ESI-MS (m/z) : 447.3 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0 4 6 7】

ステップ 2 で、化合物 74a (280 mg、0.62 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、BOC 酸無水物 (178 mg、0.81 mmol)、トリエチルアミン (0.

50

13 mL、0.94 mmol)を加え、室温で一晩反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、黄色の油性物の化合物74b(330 mg、粗生成物)を得、直接次のステップの反応に使用する。

E SI - MS (m/z) : 547.3 [M + H]<sup>+</sup>。

【0468】

ステップ3で、化合物74b(330 mg、ステップ2の反応で得た粗生成物)をメタノール(5 mL)と水酸化アンモニウム(1 mL)の混合溶液に溶解し、0℃でヒドロサルファイトナトリウム(525 mg、3.02 mmol)の水溶液(1 mL)を滴加し、滴加完了後、室温で5分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。濾過して固体を除去し、濾液を濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、赤色の油性物の化合物74c(290 mg)を得る。2つのステップの収率は89%である。

E SI - MS (m/z) : 517.3 [M + H]<sup>+</sup>。

【0469】

ステップ4で、化合物74c(290 mg、0.53 mmol)を1,4-ジオキサン(10 mL)に溶解し、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソチオシアネート(化合物17e、1Nのジオキサン溶液、0.58 mL、0.58 mmol)を加え、室温で10分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認したら、EDCI(132 mg、0.68 mmol)を加え、80℃で2時間反応させ、LC-MSにより中間体が消失し生成物を得たことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、赤色の固体の化合物74d(300 mg)を得る。収率は83%である。

E SI - MS (m/z) : 678.3 [M + H]<sup>+</sup>。

【0470】

ステップ5で、化合物74d(300 mg、0.44 mmol)をメタノール(10 mL)に溶解し、塩酸ジオキサン溶液(4N、5 mL)を加え、室温で3時間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、ピンク色の固体の化合物74e(250 mg)を得、直接次のステップの反応に使用する。

E SI - MS (m/z) : 578.4 [M + H]<sup>+</sup>。

【0471】

ステップ6で、化合物74e(250 mg、ステップ5の反応で得る)を乾燥DMF(8 mL)に溶解し、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(39 mg、0.043 mmol)、Ruphos(40 mg、0.086 mmol)、ナトリウムt-ブトキシド(166 mg、1.73 mmol)を加え、窒素で反応液を置換し、マイクロ波照射下で110℃で2.5時間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を水(30 mL)にデカントし、酢酸エチルで抽出し(15 mL × 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、褐色の油性物の化合物74f(粗生成物、130 mg)を得、直接次のステップの反応に使用する。

E SI - MS (m/z) : 449.4 [M + H]<sup>+</sup>。

【0472】

ステップ7で、化合物74f(130 mg、ステップ6の反応で得た粗生成物)をDMSO(5 mL)に溶解し、NaOH(34 mg、0.86 mmol)を加え、温度を60℃に上げて、徐々に過酸化水素(30% wt、1 mL)を滴加し、60℃で5分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物74(4.9 mg)を得る。3つのステップの収率は2.3%である。

E SI - MS (m/z) : 468.2 [M + H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.61 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.5

10

20

30

40

50



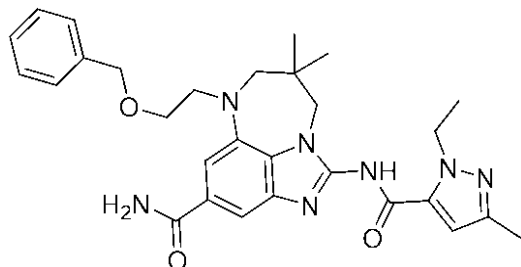
0 - 3 . 4 5 ( m , 4 H ) , 3 . 2 7 ( s , 3 H ) , 3 . 2 1 ( s , 2 H ) , 2 . 1 7 ( s , 3 H ) , 1 . 9 0 - 1 . 8 2 ( m , 2 H ) , 1 . 3 5 ( t , J = 7 . 0 H z , 3 H ) , 1 . 0 6 ( s , 6 H ) 。

【 0 4 7 3 】

( 実施例 7 5 )

6 - ( 2 - ( ベンジルオキシ ) エチル ) - 1 - ( 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド ) - 8 , 8 - ジメチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 , 6 , 9 a - トリアザベンゾ [ c d ] アズレン - 4 - カルボキサミド

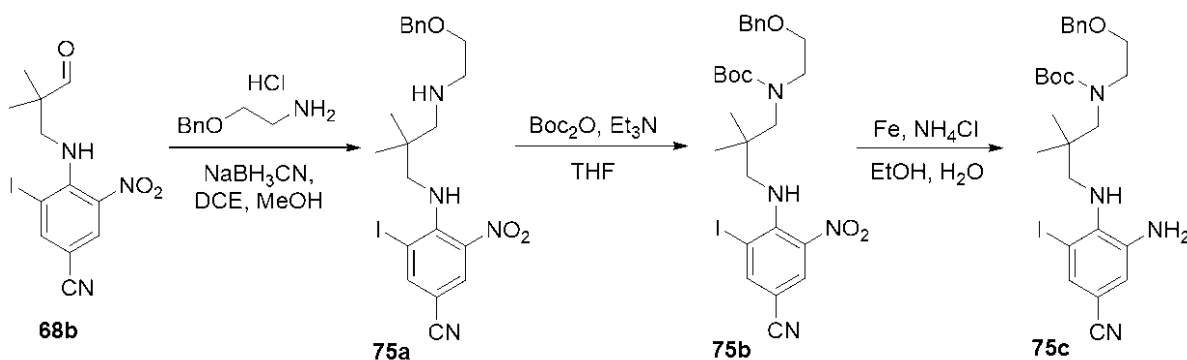
【 化 1 5 5 】



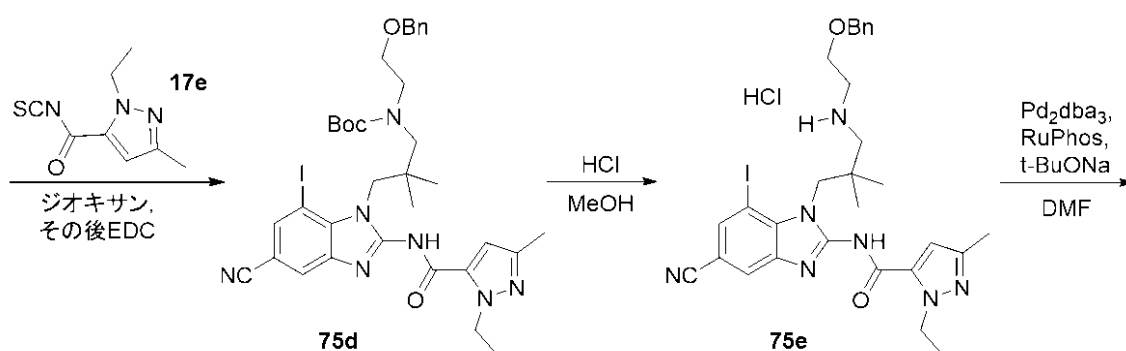
10

化合物 7 5 の合成手順は以下のとおりである。

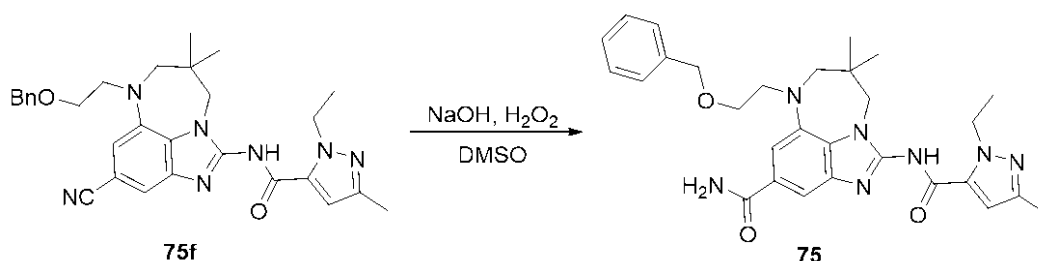
【 化 1 5 6 】



20



30



40

【 0 4 7 4 】

ステップ 1 で、化合物 6 8 b ( 5 0 0 m g 、 1 . 3 4 m m o l ) をメタノール ( 3 m L ) と D C E ( 1 5 m L ) の混合溶液に溶解し、2 - ベンジルオキシエチルアミン塩酸塩 ( 7 5 4 m g 、 4 . 0 2 m m o l ) を加え、室温で一晩反応させ、シアノ水素化ホウ素ナ

50

トリウム (294 mg、4.69 mmol) を加え、室温で一晩反応させ、LC-MS により原料が完全に反応し生成物を得たことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油性物の化合物 75a (340 mg) を得る。収率は49%である。

E S I - M S ( m / z ) : 5 0 9 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0475】

ステップ2で、化合物75a (340 mg、0.66 mmol) をTHF (10 mL) に溶解し、BOC酸無水物 (175 mg、0.80 mmol)、トリエチルアミン (0.13 mL、1.0 mmol) を加え、室温で一晩反応させ、LC-MS により原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、黄色の油性物の化合物75b (粗生成物、400 mg) を得、直接次のステップの反応に使用する。

E S I - M S ( m / z ) : 6 0 9 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0476】

ステップ3で、化合物75b (400 mg、ステップ2の反応で得た粗生成物) をエタノール (10 mL) と水 (2 mL) の混合溶液に溶解し、塩化アンモニウム (116 mg、2.17 mmol) を加え、温度を50 に上げて、鉄粉 (121 mg、2.17 mmol) を加え、70 下で2時間反応させ、LC-MS により原料が完全に反応したことを確認する。濾過して固体を除去し、濾液を濃縮して、赤色の油性物の化合物75c (粗生成物、300 mg) を得、直接次のステップの反応に使用する。

E S I - M S ( m / z ) : 5 7 9 . 5 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0477】

ステップ4で、化合物75c (300 mg、ステップ3の反応で得た粗生成物) を1,4-ジオキサン (10 mL) に溶解し、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソチオシアネート (化合物17e、1Nのジオキサン溶液、0.57 mL、0.57 mmol) を加え、室温で10分間反応させ、LC-MS により原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認したら、EDCI (129 mg、0.67 mmol) を加え、80 下で2時間反応させ、LC-MS により中間体が消失し生成物を得たことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ピンク色の固体の化合物75d (250 mg) を得る。3つのステップの収率は50%である。

E S I - M S ( m / z ) : 7 4 0 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0478】

ステップ5で、化合物75d (250 mg、0.33 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、塩酸ジオキサン溶液 (4N、5 mL) を加え、室温で3時間反応させ、LC-MS により原料が完全に反応したことを確認する。反応液を濃縮して、ピンク色の固体の化合物75e (220 mg) を得、直接次のステップの反応に使用する。

E S I - M S ( m / z ) : 6 4 0 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0479】

ステップ6で、化合物75e (200 mg、0.29 mmol) を乾燥DMF (5 mL) に溶解し、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (27 mg、0.029 mmol)、Ruphos (27 mg、0.059 mmol)、ナトリウムt-ブトキシド (85 mg、0.88 mmol) を加え、窒素で反応液を置換し、マイクロ波照射下で110 で2.5時間反応させ、LC-MS により原料が完全に反応したことを確認する。反応液を水 (30 mL) にデカン トし、酢酸エチルで抽出し (15 mL x 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、褐色の油性物の化合物75f (粗生成物、100 mg) を得、直接次のステップの反応に使用する。

E S I - M S ( m / z ) : 5 1 2 . 6 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【0480】

ステップ7で、化合物75f (100 mg、ステップ6の反応で得た粗生成物) をDM SO (5 mL) に溶解し、NaOH (23 mg、0.58 mmol) を加え、温度を60

10

20

30

40

50

に上げて、徐々に過酸化水素（30% wt、1 mL）を滴加し、60℃下で5分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物75（18 mg）を得る。3つのステップの収率は11%である。

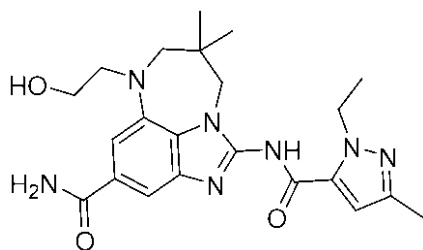
ESI-MS (m/z) : 529.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.68 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 4H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.60 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.79 - 3.64 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (s, 6H)。

【0481】

（実施例76）

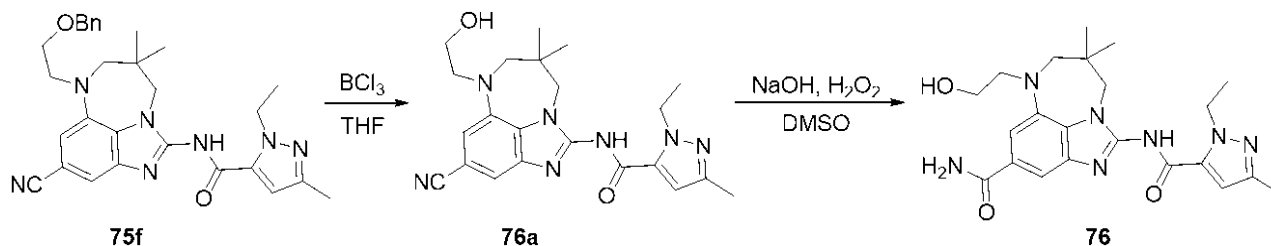
1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-6-(2-ヒドロキシエチル)-8,8-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-2,6,9a-トリアザベンゾ[cd]アズレン-4-カルボキサミド

【化157】



化合物76の合成手順は以下のとおりである。

【化158】



【0482】

ステップ1で、化合物75f（200 mg、0.39 mmol）をTHF（10 mL）に溶解し、0℃下で三塩化ホウ素ジクロロメタン溶液（1 M、3.9 mL、3.9 mmol）を滴加し、滴加完了後、室温下で2時間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応し生成物を得たことを確認する。反応液にメタノールを加えてクエンチし、濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物76a（150 mg）を得る。収率は91%である。

ESI-MS (m/z) : 422.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【0483】

ステップ2で、化合物76a（150 mg、0.35 mmol）をDMSO（5 mL）に溶解し、NaOH（42 mg、1.06 mmol）を加え、温度を60℃に上げて、徐々に過酸化水素（30% wt、1 mL）を滴加し、60℃下で5分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物76（67 mg）を得る。収率は43%である。

ESI-MS (m/z) : 440.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.67 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.00 (d, J = 1.5 Hz,

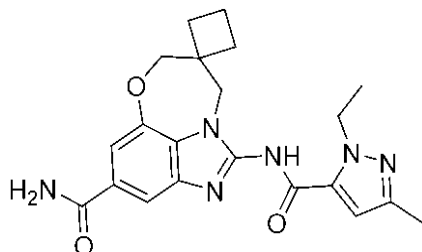
1 H), 6.64 (s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.61 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.67 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (s, 6H).

【0484】

(実施例77)

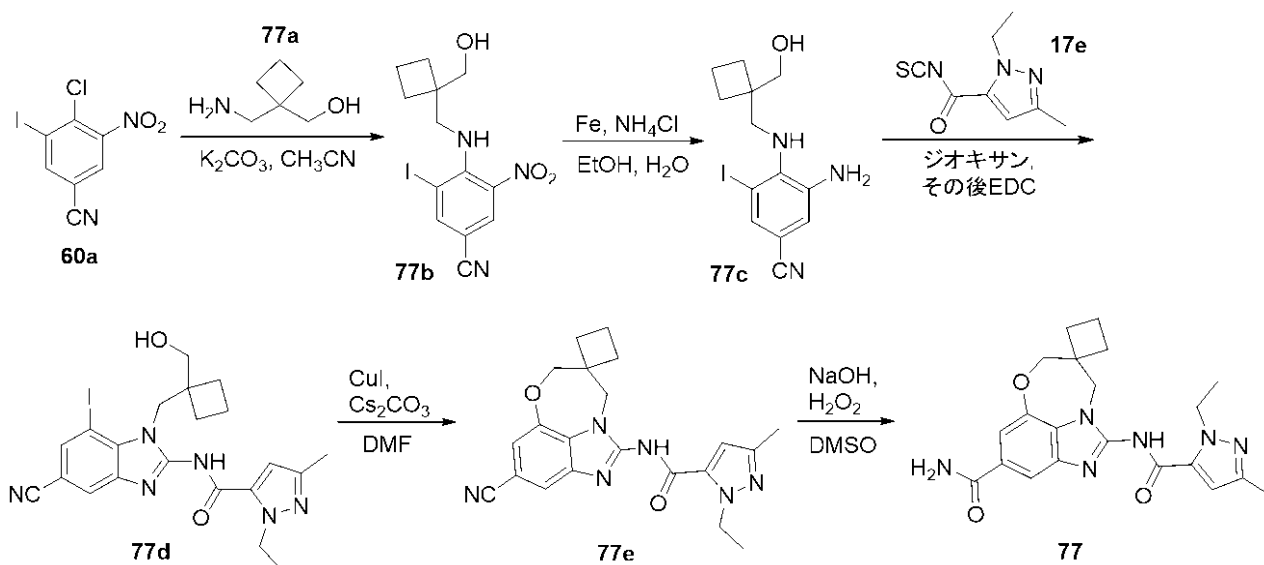
1-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7H, 9H-6-オキサ-2,9a-ジアザスピロ[ベンゾ[cd]アズレン-8,1'-シクロブタン]-1,2a,2a1(5a),4-テトラエン-4-カルボキサミド

【化159】



化合物77の合成手順は以下のとおりである。

【化160】



【0485】

ステップ1で、化合物60a(1.3g、4.21mmol)、1-ヒドロキシメチル-1-アミノメチルシクロブタン(化合物77a、582mg、5.06mmol)をアセトニトリル(20mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.16g、8.43mmol)を加え、70℃で4時間反応させ、TLCにより原料が完全に反応したことを確認する。濾過して炭酸カリウムを除去し、濾液を濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体の化合物77b(1.3g)を得る。収率は79%である。

ESI-MS(m/z): 388.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.37(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.73(t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.40-5.23(m, 1H), 3.56(s, 2H), 2.99(d, J = 4.5 Hz, 2H), 1.90-1.72(m, 4H), 1.68-1.55(m, 2H)。

【0486】

ステップ2で、化合物77b(700mg、1.8mmol)をエタノール(20mL)と水(4mL)の混合溶液に溶解し、塩化アンモニウム(483mg、9.04mmol)

1) を加え、温度を 50 に上げて、鉄粉 (504 mg、9.04 mmol) を加え、70 下で 2 時間反応させ、LC-MS により原料が完全に反応したことを確認する。濾過して固体を除去し、濾液を濃縮した後、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ピンク色の固体の化合物 77c (480 mg) を得る。収率は 74% である。

ESI-MS (m/z) : 358.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0487】

ステップ 3 で、化合物 77c (350 mg、0.97 mmol) を 1,4-ジオキサソラン (15 mL) に溶解し、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソチオシアネート (化合物 17e、1N のジオキサソラン溶液、1.1 mL、1.1 mmol) を加え、室温下で 10 分間反応させ、LC-MS により原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認したら、EDCI (244 mg、1.27 mmol) を加え、80 下で 2 時間反応させ、LC-MS により中間体が消失し生成物を得たことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ピンク色の固体の化合物 77d (250 mg) を得る。収率は 49% である。

ESI-MS (m/z) : 519.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0488】

ステップ 4 で、化合物 77d (200 mg、0.38 mmol) を乾燥 DMF (4 mL) に溶解し、CuI (44 mg、0.23 mmol)、炭酸セシウム (251 mg、0.77 mmol) を加え、窒素で反応液を置換し、マイクロ波照射下で 130 で 1.5 時間反応させ、LC-MS により原料が完全に反応したことを確認する。反応液を水 (20 mL) にデカントし、硫化ナトリウム (60 mg、0.77 mmol) を加え、室温下で 30 分間攪拌し、酢酸エチルで抽出し (15 mL x 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、褐色の油性物の化合物 77e (粗生成物、100 mg) を得、直接次のステップの反応に使用する。

ESI-MS (m/z) : 391.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0489】

ステップ 5 で、化合物 77e (100 mg、ステップ 4 の反応で得た粗生成物) を DMSO (3 mL) に溶解し、NaOH (30 mg、0.76 mmol) を加え、温度を 60 に上げて、徐々に過酸化水素 (30% wt、1 mL) を滴加し、60 下で 5 分間反応させ、LC-MS により原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取 HPLC により精製して、白色の固体の化合物 77 (15 mg) を得る。2 つのステップの収率は 9% である。

ESI-MS (m/z) : 409.4 [M+H]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.78 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.63 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.11 - 1.98 (m, 4H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0490】

(実施例 78)

1-(1-エチル-4-フルオロ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7H,9H-6-オキサ-2,9a-ジアザスピロ[ベンゾ[cd]アズレン-8,1'-シクロブタン]-1,2a,2a1(5a),4-テトラエン-4-カルボキサミド

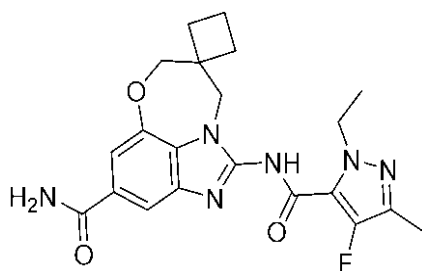
10

20

30

40

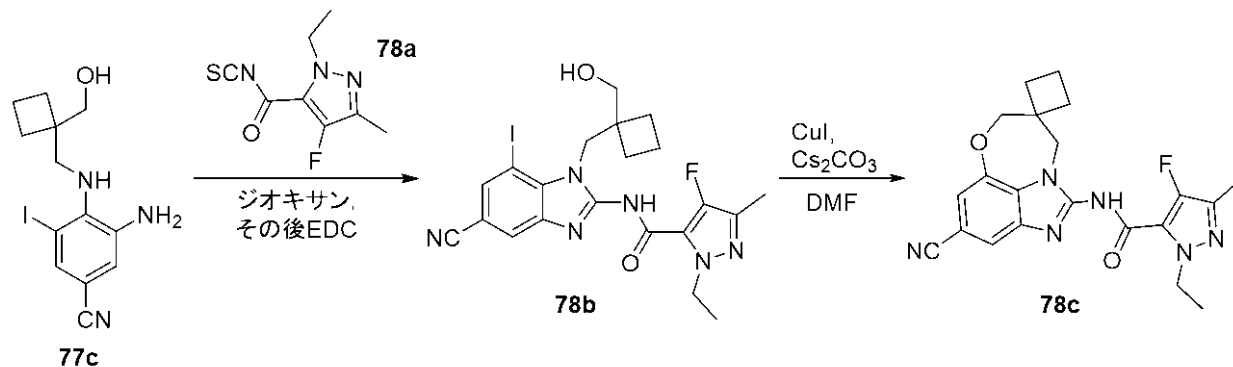
## 【化161】



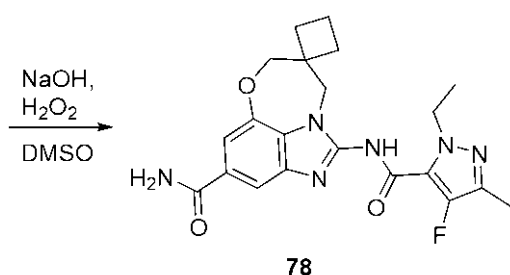
化合物78の合成手順は以下のとおりである。

10

## 【化162】



20



## 【0491】

30

ステップ1で、化合物77c (130 mg、0.36 mmol) を1,4-ジオキサン (10 mL) に溶解し、1-エチル-4-フルオロ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルイソチオシアネート (化合物78a、1Nのジオキサン溶液、0.4 mL、0.4 mmol) を加え、室温下で10分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応し中間体が生成したことを確認したら、EDCI (90 mg、0.47 mmol) を加え、80 °Cで2時間反応させ、LC-MSにより中間体が消失し生成物を得たことを確認する。反応液を濃縮し、残留物に対しシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ピンク色の固体の化合物78b (150 mg) を得る。収率は76%である。

ESI-MS (m/z) : 537.3 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0492】

40

ステップ2で、化合物78b (150 mg、0.28 mmol) を乾燥DMF (4 mL) に溶解し、CuI (31 mg、0.16 mmol)、炭酸セシウム (182 mg、0.55 mmol) を加え、窒素で反応液を置換し、マイクロ波照射下で130 °Cで1.5時間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。反応液を水 (20 mL) にデカントし、硫化ナトリウム (43 mg、0.56 mmol) を加え、室温下で30分間攪拌し、酢酸エチルで抽出し (15 mL x 3)、有機相を合わせ、飽和ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、褐色の油性物の化合物78c (粗生成物、82 mg) を得、直接次のステップの反応に使用する。

ESI-MS (m/z) : 409.4 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0493】

50

ステップ3で、化合物78c(82mg、ステップ2の反応で得た粗生成物)をDMSO(3mL)に溶解し、NaOH(24mg、0.60mmol)を加え、温度を60に上げて、徐々に過酸化水素(30%wt、0.5mL)を滴加し、60下で5分間反応させ、LC-MSにより原料が完全に反応したことを確認する。直接、反応液に対し逆相分取HPLCにより精製して、白色の固体の化合物78(16mg)を得る。2つのステップの収率は13%である。

ESI-MS(m/z): 427.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.90(br s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.63(d, J=1.5Hz, 1H), 7.32(d, J=1.5Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 4.58(q, J=7.0Hz, 2H), 4.39(s, 2H), 4.20(s, 2H), 2.17(s, 3H), 2.08-1.96(m, 4H), 1.84-1.75(m, 2H), 1.36(t, J=7.0Hz, 3H)。

【0494】

STINGアゴニストの生物学的スクリーニング及び結果:

試験例1: STING野生型(WT)及びHAQサブタイプに対する化合物の活性化能力の検出(方法1)

Origeneから購入したSTING-232Hプラスミド(RC208418)を使って、STING野生型及びHAQ型(HAQ型のアミノ酸変異はR71H、G230A、R293Q)発現プラスミドを構築する。STING変異体(野生型及びHAQ型)を発現するプラスミドでHEK-Blue(商標)ISG-KO-STING(InvivoGen、カタログ番号hkb-kostg)細胞をトランスフェクトして、STINGに対する化合物の活性化作用を検出する(WO2017/175147A1を参照)。GFP(VT2069)プラスミドは優宝生物(youbio)から購入する。具体的な操作手順は次のとおりである。初日に、1ウェル当たりプラスミド1ng(WT、HAQ、GFP)で、96ウェルプレートにおいてそれぞれHEK-Blue(商標)ISG-KO-STING細胞をトランスフェクトし、各ウェルの細胞数量は $0.8 \times 10^5$ で、各ウェルでリポフェクタミン(lipofectamine)2000(Invitrogen、カタログ番号11668-027)の量を $0.1 \mu\text{L}$ とする。トランスフェクションから24時間後、培地を取り替えて適切な濃度の被験化合物を加え、DMSOの濃度を0.5%とし、24時間インキュベートした後、上清を採取してGreat EscAPE SEAP chemiluminescenceキット(Clontech、カタログ番号631738)を用いてSEAP検出を行い、CellTiter-Glo Luminescent Cell Viabilityアッセイ(Promega、カタログ番号G7573)を用いて細胞活性を検出する。SEAP検出及びCellTiter-Glo Luminescent Cell Viabilityアッセイ検出では取扱説明書に従う。データは化合物の刺激信号と0.5%DMSOの信号の比で示す。

【0495】

10

20

30

【表 3】

化合物	HEK-Blue(商標)ISG-KO-Sting/バリエントレポーターアッセイ		
	濃度( $\mu$ M)	DMSOコントロールに関連するFold change	
		WT	HAQ
1	31.25	3.08	21.49
2	77.9	2.25	6.46
3	125	1.79	3.54
5	15.65	1.52	1.20
6	169.6	0.76	4.41
7	115.2	2.70	13.64
8	73.3	3.47	13.17
9	206.6	2.86	21.28
11	27.9	2.26	4.20
12	52.6	3.31	27.37
15	75.95	3.68	20.00
16	42.8	3.00	15.06
14	25	1.59	27.44
17	25	1.76	37.64
18	153.2	1.58	17.64
19	125.3	1.65	20.80
20	127.7	1.43	16.22
21	25	2.18	8.87
22	25	3.02	95.64
23	25	2.62	81.27
24	25	2.33	65.85
25	25	2.24	56.18
26	25	2.00	63.91
27	25	2.37	56.43
28	25	2.34	38.16
29	25	1.06	1.14
30	25	1.63	35.09
31	25	2.71	22.11
32	25	1.45	2.88
33	25	2.49	20.81
37	3.11	1.07	1.85
38	25	2.96	22.76
39	25	2.78	25.85
42	21.4	1.10	10.52
43	2.5	2.02	-
	5	-	23.88

「 - 」は検出しなかったことである。

【 0 4 9 6 】

試験例 2 : S T I N G 野生型 ( W T ) 及び H A Q サブタイプに対する化合物の活性化能力の検出 ( 方法 2 )

10

20

30

40

50



Origeneから購入したSTING-232Hプラスミド(RC208418)を使って、STING野生型プラスミド及びSTING HAQ型(HAQ型のアミノ酸変異はR71H、G230A、R293Q)発現プラスミドを構築する。STING変異体(野生型及びHAQ型)を発現するプラスミドでHEK-Blue(商標)ISG-KO-STING(Invivogen、カタログ番号hkb-kostg)細胞をトランスフェクトして、STINGに対する化合物の活性化作用を検出する(WO2017/175147A1を参照)。GFPプラスミド(VT2069)は優宝生物(youbio)から購入する。具体的な操作手順は次のとおりである。初日に、1ウェル当たりプラスミドWT(0.0625ng)、HAQ(1ng)、GFP(0.0625ng及び1ng)で、96ウェルプレートにおいてそれぞれHEK-Blue(商標)ISG-KO-STING細胞をトランスフェクトし、各ウェルの細胞数量は $0.8 \times 10^5$ で、各ウェルでリポフェクタミン(lipofectamine)2000(Invitrogen、カタログ番号11668-027)の量を0.1 $\mu$ Lとする。トランスフェクションから24時間後、培地を取り替えて適切な濃度の被験化合物を加え、DMSOの濃度を0.5%とする。24時間インキュベートした後、上清を採取してGreat Escape SEAP chemiluminescenceキット(Clontech、カタログ番号631738)を用いてSEAP検出を行う。残りの細胞はCellTiter-Glo Luminescent Cell Viabilityアッセイ(Promega、カタログ番号G7573)を用いて細胞活性を検出する。SEAP検出及びCellTiter-Glo Luminescent Cell Viabilityアッセイ検出では取扱説明書に従う。データは化合物の刺激信号と0.5%DMSOの信号の比で示す。

10

20

【0497】

【表 4 - 1】

化合物	HEK-Blue(商標)ISG-KO-Sting/バリアントレポーターアッセイ		
	濃度( $\mu$ M)	DMSOコントロールに関連するFold change	
		WT	HAQ
44	2.5	2.48	-
	5	-	15.38
45	2.5	1.18	-
	5	-	1.59
46	2.5	1.41	-
	5	-	2.12
47	2.5	6.91	-
	5	-	27.64
48	2.5	1.85	-
	5	-	3.46
49	2.5	1.49	-
	5	-	1.94
50	2.5	0.83	-
	5	-	1.27
51	2.5	0.79	-
	5	-	0.63
52	2.5	0.82	-
	5	-	0.82
53	2.5	1.53	-
	5	-	2.42
54	2.5	2.29	-
	5	-	7.79
55	2.5	1.38	-
	5	-	2.96
56	2.5	1.16	-
	5	-	1.17
57	2.5	1.34	-
	5	-	3.59
58	2.5	1.06	-
	5	-	0.95
59	2.5	1.22	-
	5	-	1.13
60	2.5	6.55	-
	5	-	73.46
61	2.5	1.90	-
	5	-	8.67

10

20

30

40

【表 4 - 2】

62	2.5	1.84	-
	5	-	13.40
63	2.5	2.10	-
	5	-	15.19
64	2.5	1.53	-
	5	-	5.84
65	2.5	1.63	-
	5	-	8.89
66	2.5	7.15	-
	5	-	71.56
67	2.5	7.90	-
	5	-	49.72
68	2.5	9.81	-
	5	-	67.23
69	2.5	7.69	-
	5	-	74.83
70	2.5	2.37	-
	5	-	10.57
71	2.5	2.97	-
	5	-	18.10
72	2.5	1.24	-
	5	-	3.27

10

20

「 - 」は検出しなかったことである。

## 【0498】

試験例 3：化合物の刺激による THP 1 細胞の IFN 放出

30

本試験では、THP 1 細胞の IFN 産生に対する化合物の刺激作用を検出することにより STING に対する活性化能力を評価する。THP 1 細胞は中国科学院細胞所から購入する（カタログ番号 TCHu 57）。化合物の溶解度に基づいて開始濃度を設定し、3 倍希釈で 8 つの濃度を設定し、培地で 2 × 検量線用標準液に希釈する。DMSO 濃度は 0.2% である。培地を使って対数増殖期の THP 1 細胞を 2 × 10<sup>6</sup> 個/mL に希釈し、各ウェルに細胞懸濁液 50 μL を加え、さらに希釈後の化合物 50 μL を加えて、DMSO 濃度を 0.1% とする。十分に混合して均一になったら 37 °C の 5% CO<sub>2</sub> インキュベータに入れ、24 時間インキュベートして上清を採取する。human IFN E L I S A キット（R&D、DY814-05）で上清中の IFN を検出する。最終に G r a p h P a d P r i s m 又は X L f i t でデータに対する曲線当てはめを行って、E C 5 0 を算出する。

40

## 【0499】

【表 5 - 1】

化合物	hIFN $\beta$ ELISA(EC50、 $\mu$ M)
1	inactive
2	inactive
3	NT
5	NT
6	NT
7	inactive
8	inactive
9	inactive
11	inactive
12	>8.9
15	inactive
16	inactive
14	NT
17	NT
18	inactive
19	inactive
20	inactive
21	NT
22	inactive
23	inactive
24	inactive
25	>16.7
26	11.4
27	22.1
28	inactive
29	NT
30	NT
31	inactive
32	inactive
33	inactive
37	NT
38	NT
39	NT
42	NT
43	inactive
44	19.8
45	inactive
46	>5.6
47	>5.2
48	inactive

10

20

30

40

【表 5 - 2】

49	>2.5
50	inactive
51	inactive
52	inactive
53	>22.7
54	>16.7
55	inactive
56	inactive
57	inactive
58	>50
59	>21.6
60	15.8
61	>16.7
62	>27.2
63	>16.7
64	>12.8
65	>11.6
66	2.8
67	14.9
68	4.7
69	7.6
70	>50
71	>17.6
72	>38.5
73	6.8
74	11.8
75	7.7
76	9.9
77	20.8
78	19.0

10

20

30

inactive は、化合物は最大濃度で IFN 放出が検出されなかったことで、NT は検出しなかったことである。

【先行技術文献】

【特許文献】

40

【0500】

【特許文献1】PCT国際出願第WO2017/175147A1号

【非特許文献】

【0501】

【非特許文献1】Allen L.V. Jr. et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition (2012), Pharmaceutical Press.

## 【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/CN2019/101707</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 498/06(2006.01)i; C07D 471/06(2006.01)i; C07D 487/06(2006.01)i; A61K 31/4188(2006.01)i; A61K 31/5517(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D/-; A61K/-; A61P/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CNTXT, CNKI, VEN, Caplus (STN), Registry (STN), Marpat (STN), 百度学术, BAIDU SCHOLAR: 杭州阿诺生物医药, 陈宇峰, 陈凯旋, 李馨, 刘灿丰, 王骥, 邱庆崇, 路杨, 干扰素基因刺激蛋白, 激动剂, 稠合, 三环, 吡唑, 酰胺, 萘烯, STING, agonist, pyrazole, carboxamide, diazaacene, imidazole, 基于结构的检索, search based on structures		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102802731 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 28 November 2012 (2012-11-28) description, paragraphs 0028-0043 and 0118, table 2, and embodiment 7	1-2, 5, 8, 11-12, 25
A	WO 2017175156 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP. DEV. LTD.) 12 October 2017 (2017-10-12) description, page 6, line 1 to page 10, line 9 and page 37, lines 6-29	1-31
A	CN 105164131 A (INCYTE CORPORATION) 16 December 2015 (2015-12-16) abstract, and claims 1 and 74-81	1-31
A	CN 1384835 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.; CANCER RESEARCH CAMPAIGN TECHNOLOGY LIMITED) 11 December 2002 (2002-12-11) entire document	1-31
A	CN 104903321 A (SELVITA SA) 09 September 2015 (2015-09-09) entire document	1-31
A	WO 2017175147 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP. DEV. LTD.) 12 October 2017 (2017-10-12) entire document	1-31
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>08 November 2019</b>		Date of mailing of the international search report <b>21 November 2019</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China</b> Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer   Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/101707

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HAAG, S.M. et al. "Targeting STING with Covalent Small-Molecule Inhibitors" <i>Nature</i> , Vol. vol. 559, 12 July 2018 (2018-07-12), pp. 269-273	1-31

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/101707

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **29-31**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  - [1] Claim 29 relates to a method for preventing and/or treating a tumor, cancer, viral infection, organ transplant rejection, neurodegenerative disease, attention-related disease or autoimmune disease; claim 30 relates to a method for agonizing a STING protein; and claim 31 relates to a method for preventing and/or treating a disease that can be prevented and/or treated by agonizing a STING protein. These methods all relate to the treatment of diseases on the human or animal body, which do not comply with PCT Rule 39.1(iv).
  - [2] This search report is provided based on assumptions that the subject matter of claim 29 is "a use of the compound of claims 1-24 or the pharmaceutical composition of claim 25 or claim 26 in the preparation of a drug for preventing and/or treating a tumor, cancer, viral infection, organ transplant rejection, neurodegenerative disease, attention-related disease or autoimmune disease", the subject matter of claim 30 is "a use of the compound of any one of claims 1-24 or the pharmaceutical composition of claim 25 or claim 26 in the preparation of a STING protein agonist", and the subject matter of claim 31 is "a use of the compound of any one of claims 1-24 or the pharmaceutical composition of claim 25 or claim 26 in the preparation of a drug for preventing and/or treating a disease that can be prevented and/or treated by agonizing a STING protein".
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2019/101707**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)		
CN 102802731 A	28 November 2012	US 2011003801 A1	06 January 2011		
		HK 1169070 A1	14 March 2014		
		AR 077055 A1	27 July 2011		
		EP 2440294 A1	18 April 2012		
		WO 2010144680 A1	16 December 2010		
		AU 2010258714 A1	12 January 2012		
		EP 2440294 B1	24 July 2013		
		RU 2011153431 A	20 July 2013		
		CA 2764567 A1	16 December 2010		
		JP 2012530053 A	29 November 2012		
		TW 201103941 A	01 February 2011		
		US 8242157 B2	14 August 2012		
		AU 2010258714 B2	11 September 2014		
		WO 2017175156 A1	12 October 2017	MX 2018012266 A	30 May 2019
IL 262094 D0	29 November 2018				
EA 201892128 A1	30 April 2019				
CN 109563081 A	02 April 2019				
SG 11201808708R A	29 November 2018				
KR 20180132783 A	12 December 2018				
BR 112018070602 A2	05 February 2019				
EP 3440072 A1	13 February 2019				
JP 2019510802 A	18 April 2019				
AU 2017247806 A1	08 November 2018				
CA 3019628 A1	12 October 2017				
CN 105164131 A	16 December 2015			CN 109593096 A	09 April 2019
				AU 2014228175 B2	31 May 2018
		AR 095326 A1	07 October 2015		
		MX 2015013149 A	08 January 2016		
		KR 20150136497 A	07 December 2015		
		EP 2970282 A1	20 January 2016		
		CR 20150513 A	04 January 2016		
		CA 2903881 A1	18 September 2014		
		SG 11201506924Y A	29 September 2015		
		TW 201512198 A	01 April 2015		
		PE 19902015 A1	13 January 2016		
		JP 2018008958 A	18 January 2018		
		US 9624241 B2	18 April 2017		
		US 9938294 B2	10 April 2018		
		US 2017210754 A1	27 July 2017		
		IL 241158 D0	30 November 2015		
		SG 10201707487V A	30 October 2017		
		CN 105164131 B	28 December 2018		
		JP 6529546 B2	12 June 2019		
		JP 2016513716 A	16 May 2016		
		PH 12015502157 A1	25 January 2016		
		BR 112015022942 A2	18 July 2017		
		HK 1218650 A1	03 March 2017		
		JP 2019142973 A	29 August 2019		
EP 2970282 B1	21 August 2019				
AU 2014228175 A1	08 October 2015				

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2019/101707**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2016046650 A1	18 February 2016
		US 2014275030 A1	18 September 2014
		IL 267609 D0	29 August 2019
		US 2018346481 A1	06 December 2018
		JP 6243003 B2	06 December 2017
		EA 201591785 A1	30 December 2015
		US 9227985 B2	05 January 2016
		WO 2014143768 A1	18 September 2014
		CL 2015002734 A1	28 March 2016
		IL 241158 A	31 July 2019
CN 1384835 A	11 December 2002	AR 035162 A1	05 May 2004
		AT 287406 T	15 February 2005
		PT 1208104 T	29 April 2005
		CZ 20020613 A3	14 August 2002
		SI 1208104 T1	30 June 2005
		WO 0116136 B1	15 November 2001
		GE P20043268 B	10 December 2003
		DZ 3216 A1	08 March 2001
		NZ 516793 A	26 March 2004
		PT 1208104 E	29 April 2005
		US 6548494 B1	15 April 2003
		CO 5200769 A1	27 September 2002
		DK 1208104 T3	02 May 2005
		SK 2592002 A3	08 October 2002
		MA 25876 A1	01 October 2003
		SV 2003000162 A	29 July 2003
		EP 1208104 B1	19 January 2005
		AU 781826 B2	16 June 2005
		CZ 2002613 A3	14 August 2002
		DE 60017575 D1	24 February 2005
		JP 2003513015 A	08 April 2003
		EC SP003637 A	25 March 2002
		IS 6289 A	27 February 2002
		BG 106562 A	31 March 2003
		PE 05382001 A1	22 May 2001
		GT 200000145 A	21 February 2002
		HU 0202703 A2	28 December 2002
		HU 0202703 A3	28 December 2004
		DO P2000000069 A	30 August 2002
		HK 1045509 A1	29 April 2005
		WO 0116136 A2	08 March 2001
		ZA 200200830 A	26 March 2003
		NO 20020421 L	25 April 2002
		SI EP1208104 T1	30 June 2005
		KR 20020038742 A	23 May 2002
		ZA 200200830 B	26 March 2003
		IL 147863 D0	14 August 2002
		CA 2382404 C	24 March 2009
		MY 135910 A	31 July 2008
		AP 1553 A	18 January 2006

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2019/101707**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		WO 0116136 A3	21 June 2001
		NO 322475 B1	09 October 2006
		NO 20020421 A	25 April 2002
		EA 200200306 A1	29 August 2002
		CA 2382404 A1	08 March 2001
		AU 7338900 A	26 March 2001
		BR 0015051 A	25 June 2002
		HR P20020271 A2	31 December 2005
		OA 12016 A	19 April 2006
CN 104903321 A	09 September 2015	WO 2014072435 A1	15 May 2014
		HR P20170802 T1	11 August 2017
		CY 1119084 T1	10 January 2018
		DK 2917217 T3	19 June 2017
		BR 112015010019 A8	17 September 2019
		SI 2917217 T1	31 August 2017
		MX 2015005772 A	18 November 2015
		KR 101812390 B1	26 December 2017
		LT 2917217 T	25 July 2017
		EP 2917217 A1	16 September 2015
		US 2015274726 A1	01 October 2015
		IL 238693 D0	30 June 2015
		PT 2917217 T	07 June 2017
		CA 2890643 A1	15 May 2014
		RS 56056 B1	29 September 2017
		AU 2013343550 B2	22 September 2016
		GB 201220157 D0	26 December 2012
		CA 2890643 C	22 May 2018
		IL 238693 A	30 June 2015
		JP 2016503408 A	04 February 2016
		BR 112015010019 A2	11 July 2017
		MX 363609 B	28 March 2019
		JP 6101812 B2	22 March 2017
		US 9745299 B2	29 August 2017
		KR 20150091074 A	07 August 2015
		CN 104903321 B	24 October 2017
		AU 2013343550 A1	14 May 2015
		EP 2917217 B1	08 March 2017
		ES 2628046 T3	01 August 2017
		HU E033485 T2	28 December 2017
WO 2017175147 A1	12 October 2017	CA 3019630 A1	12 October 2017
		IL 261482 D0	31 October 2018
		TW 201920161 A	01 June 2019
		PE 19202018 A1	11 December 2018
		SG 11201808621T A	30 October 2018
		US 10189820 B2	29 January 2019
		US 2018105514 A1	19 April 2018
		TW 201738235 A	01 November 2017
		AU 2018229497 A1	04 October 2018
		SG 10201900628R A	27 February 2019
		EP 3440076 A1	13 February 2019

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2019/101707**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		AU 2018229498 A1	04 October 2018
		KR 20180132806 A	12 December 2018
		PE 18842018 A1	07 December 2018
		CL 2018003290 A1	01 February 2019
		PH 12018502151 A1	08 July 2019
		UY 37195 A	31 October 2017
		BR 112018070655 A2	05 February 2019
		CL 2018003291 A1	01 February 2019
		MX 2018012333 A	07 March 2019
		JP 2019510796 A	18 April 2019
		AU 2017247798 A1	27 September 2018
		CN 109071514 A	21 December 2018
		BR 122018070838 A2	10 September 2019
		SG 10201900629V A	27 February 2019
		IL 261657 D0	31 October 2018
		AU 2018229497 B2	27 June 2019
		PE 19192018 A1	11 December 2018
		KR 20180124149 A	20 November 2018
		CN 109608443 A	12 April 2019
		BR 122018070836 A2	10 September 2019
		CO 2018010727 A2	22 October 2018
		CL 2018002850 A1	14 December 2018
		AU 2018229498 B2	27 June 2019

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/101707

<b>A. 主题的分类</b> C07D 498/06(2006.01)i; C07D 471/06(2006.01)i; C07D 487/06(2006.01)i; A61K 31/4188(2006.01)i; A61K 31/5517(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
<b>B. 检索领域</b>		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D/-; A61K/-; A61P/-		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CNTXT, CNKI, VEN, Caplus(STN), Registry(STN), Marpat(STN), 百度学术; 杭州阿诺生物医药、陈宇锋、陈凯旋、李馨、刘灿丰、王骥、邱庆崇、路杨、干扰素基因 刺激蛋白、激动剂、稠合、三环、吡唑、酰胺、萘烯、STING, agonist, pyrazole, carboxamide, diazaacena- phthylen, benzo, imidazole, 基于结构的检索		
<b>C. 相关文件</b>		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 102802731 A (詹森药业有限公司) 2012年 11月 28日 (2012 - 11 - 28) 说明书第0028-0043、0118段及表2、实例7	1-2、5、8、 11-12、25
A	WO 2017175156 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP. DEV. LTD.) 2017年 10月 12日 (2017 - 10 - 12) 说明书第6页第1行至第10页第9行、37页第6-29行	1-31
A	CN 105164131 A (因赛特公司) 2015年 12月 16日 (2015 - 12 - 16) 摘要, 权利要求1、74-81	1-31
A	CN 1384835 A (阿古龙制药有限公司 癌症研究行动技术有限公司) 2002年 12月 11日 (2002 - 12 - 11) 全文	1-31
A	CN 104903321 A (赛尔维他股份公司) 2015年 9月 9日 (2015 - 09 - 09) 全文	1-31
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的 公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体 说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解 发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是 新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并 且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发 明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2019年 11月 8日		国际检索报告邮寄日期 2019年 11月 21日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号(86-10)62019451		受权官员 刘军政 电话号码(86-10)53961911

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/101707

c. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2017175147 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP. DEV. LTD.) 2017年 10月 12日 (2017 - 10 - 12) 全文	1-31
A	HAAG, Simone M. 等. "Targeting STING with covalent small-molecule inhibitors" NATURE, 第559卷, 2018年 7月 12日 (2018 - 07 - 12), 第269-273页	1-31

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/101707

## 第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1.  权利要求： 29-31  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
  - [1] 权利要求29涉及一种预防和/或治疗肿瘤、癌症、病毒感染、器官移植排斥、神经退行性疾病、注意力相关疾病或自身免疫性疾病的方法；权利要求30涉及一种激动STING蛋白的方法；权利要求31涉及一种预防和/或治疗可通过激动STING蛋白来预防和/或治疗之疾病的方法，这些方法均涉及人体或动植物的疾病的治疗，不符合PCT实施细则39.1(iv)的规定。
  - [2] 本检索报告是假设权利要求29的主题为“权利要求1-24所述的化合物或者权利要求25或26所述的药物组合物在制备预防和/或治疗肿瘤、癌症、病毒感染、器官移植排斥、神经退行性疾病、注意力相关疾病或自身免疫性疾病的药物中的用途”、权利要求30的主题为“权利要求1-24任一项的化合物或者权利要求25或26所述的药物组合物在制备STING蛋白激动剂中的用途”、权利要求31的主题为“权利要求1-24任一项的化合物或者权利要求25或26所述的药物组合物在制备预防和/或治疗可通过激动STING蛋白来预防和/或治疗之疾病的药物中的用途”的基础上作出的。
2.  权利要求：  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3.  权利要求：  
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/101707

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102802731	A	2012年 11月 28日	US	2011003801	A1	2011年 1月 6日
				HK	1169070	A1	2014年 3月 14日
				AR	077055	A1	2011年 7月 27日
				EP	2440294	A1	2012年 4月 18日
				WO	2010144680	A1	2010年 12月 16日
				AU	2010258714	A1	2012年 1月 12日
				EP	2440294	B1	2013年 7月 24日
				RU	2011153431	A	2013年 7月 20日
				CA	2764567	A1	2010年 12月 16日
				JP	2012530053	A	2012年 11月 29日
				TW	201103941	A	2011年 2月 1日
				US	8242157	B2	2012年 8月 14日
				AU	2010258714	B2	2014年 9月 11日
WO	2017175156	A1	2017年 10月 12日	MX	2018012266	A	2019年 5月 30日
				IL	262094	D0	2018年 11月 29日
				EA	201892128	A1	2019年 4月 30日
				CN	109563081	A	2019年 4月 2日
				SG	11201808708R	A	2018年 11月 29日
				KR	20180132783	A	2018年 12月 12日
				BR	112018070602	A2	2019年 2月 5日
				EP	3440072	A1	2019年 2月 13日
				JP	2019510802	A	2019年 4月 18日
				AU	2017247806	A1	2018年 11月 8日
				CA	3019628	A1	2017年 10月 12日
CN	105164131	A	2015年 12月 16日	CN	109593096	A	2019年 4月 9日
				AU	2014228175	B2	2018年 5月 31日
				AR	095326	A1	2015年 10月 7日
				MX	2015013149	A	2016年 1月 8日
				KR	20150136497	A	2015年 12月 7日
				EP	2970282	A1	2016年 1月 20日
				CR	20150513	A	2016年 1月 4日
				CA	2903881	A1	2014年 9月 18日
				SG	11201506924Y	A	2015年 9月 29日
				TW	201512198	A	2015年 4月 1日
				PE	19902015	A1	2016年 1月 13日
				JP	2018008958	A	2018年 1月 18日
				US	9624241	B2	2017年 4月 18日
				US	9938294	B2	2018年 4月 10日
				US	2017210754	A1	2017年 7月 27日
				IL	241158	D0	2015年 11月 30日
				SG	10201707487V	A	2017年 10月 30日
				CN	105164131	B	2018年 12月 28日
				JP	6529546	B2	2019年 6月 12日
				JP	2016513716	A	2016年 5月 16日
				PH	12015502157	A1	2016年 1月 25日
				BR	112015022942	A2	2017年 7月 18日
				HK	1218650	A1	2017年 3月 3日
				JP	2019142973	A	2019年 8月 29日
				EP	2970282	B1	2019年 8月 21日
				AU	2014228175	A1	2015年 10月 8日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)



国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/101707

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		US 2016046650 A1	2016年 2月 18日
		US 2014275030 A1	2014年 9月 18日
		IL 267609 D0	2019年 8月 29日
		US 2018346481 A1	2018年 12月 6日
		JP 6243003 B2	2017年 12月 6日
		EA 201591785 A1	2015年 12月 30日
		US 9227985 B2	2016年 1月 5日
		WO 2014143768 A1	2014年 9月 18日
		CL 2015002734 A1	2016年 3月 28日
		IL 241158 A	2019年 7月 31日
CN 1384835 A	2002年 12月 11日	AR 035162 A1	2004年 5月 5日
		AT 287406 T	2005年 2月 15日
		PT 1208104 T	2005年 4月 29日
		CZ 20020613 A3	2002年 8月 14日
		SI 1208104 T1	2005年 6月 30日
		WO 0116136 B1	2001年 11月 15日
		GE P20043268 B	2003年 12月 10日
		DZ 3216 A1	2001年 3月 8日
		NZ 516793 A	2004年 3月 26日
		PT 1208104 E	2005年 4月 29日
		US 6548494 B1	2003年 4月 15日
		CO 5200769 A1	2002年 9月 27日
		DK 1208104 T3	2005年 5月 2日
		SK 2592002 A3	2002年 10月 8日
		MA 25876 A1	2003年 10月 1日
		SV 2003000162 A	2003年 7月 29日
		EP 1208104 B1	2005年 1月 19日
		AU 781825 B2	2005年 6月 16日
		CZ 2002613 A3	2002年 8月 14日
		DE 60017575 D1	2005年 2月 24日
		JP 2003513015 A	2003年 4月 8日
		EC SP003637 A	2002年 3月 25日
		IS 6289 A	2002年 2月 27日
		BG 106562 A	2003年 3月 31日
		PE 05382001 A1	2001年 5月 22日
		GT 200000145 A	2002年 2月 21日
		HU 0202703 A2	2002年 12月 28日
		HU 0202703 A3	2004年 12月 28日
		DO P200000069 A	2002年 8月 30日
		HK 1045509 A1	2005年 4月 29日
		WO 0116136 A2	2001年 3月 8日
		ZA 200200830 A	2003年 3月 26日
		NO 20020421 L	2002年 4月 25日
		SI EP1208104 T1	2005年 6月 30日
		KR 20020038742 A	2002年 5月 23日
		ZA 200200830 B	2003年 3月 26日
		IL 147863 D0	2002年 8月 14日
		CA 2382404 C	2009年 3月 24日
		MY 135910 A	2008年 7月 31日
		AP 1553 A	2006年 1月 18日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/101707

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		WO 0116136 A3	2001年 6月 21日
		NO 322475 B1	2006年 10月 9日
		NO 20020421 A	2002年 4月 25日
		EA 200200306 A1	2002年 8月 29日
		CA 2382404 A1	2001年 3月 8日
		AU 7338900 A	2001年 3月 26日
		BR 0015051 A	2002年 6月 25日
		HR P20020271 A2	2005年 12月 31日
		OA 12016 A	2006年 4月 19日
CN 104903321 A	2015年 9月 9日	WO 2014072435 A1	2014年 5月 15日
		HR P20170802 T1	2017年 8月 11日
		CY 1119084 T1	2018年 1月 10日
		DK 2917217 T3	2017年 6月 19日
		BR 112015010019 A8	2019年 9月 17日
		SI 2917217 T1	2017年 8月 31日
		MX 2015005772 A	2015年 11月 18日
		KR 101812390 B1	2017年 12月 26日
		LT 2917217 T	2017年 7月 25日
		EP 2917217 A1	2015年 9月 16日
		US 2015274726 A1	2015年 10月 1日
		IL 238693 D0	2015年 6月 30日
		PT 2917217 T	2017年 6月 7日
		CA 2890643 A1	2014年 5月 15日
		RS 56056 B1	2017年 9月 29日
		AU 2013343550 B2	2016年 9月 22日
		GB 201220157 D0	2012年 12月 26日
		CA 2890643 C	2018年 5月 22日
		IL 238693 A	2015年 6月 30日
		JP 2016503408 A	2016年 2月 4日
		BR 112015010019 A2	2017年 7月 11日
		MX 363609 B	2019年 3月 28日
		JP 6101812 B2	2017年 3月 22日
		US 9745299 B2	2017年 8月 29日
		KR 20150091074 A	2015年 8月 7日
		CN 104903321 B	2017年 10月 24日
		AU 2013343550 A1	2015年 5月 14日
		EP 2917217 B1	2017年 3月 8日
		ES 2628046 T3	2017年 8月 1日
		HU E033485 T2	2017年 12月 28日
WO 2017175147 A1	2017年 10月 12日	CA 3019630 A1	2017年 10月 12日
		IL 261482 D0	2018年 10月 31日
		TW 201920161 A	2019年 6月 1日
		PE 19202018 A1	2018年 12月 11日
		SG 11201808621T A	2018年 10月 30日
		US 10189820 B2	2019年 1月 29日
		US 2018105514 A1	2018年 4月 19日
		TW 201738235 A	2017年 11月 1日
		AU 2018229497 A1	2018年 10月 4日
		SG 10201900628R A	2019年 2月 27日
		EP 3440076 A1	2019年 2月 13日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/101707

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		AU 2018229498 A1	2018年 10月 4日
		KR 20180132806 A	2018年 12月 12日
		PE 18842018 A1	2018年 12月 7日
		CL 2018003290 A1	2019年 2月 1日
		PH 12018502151 A1	2019年 7月 8日
		UY 37195 A	2017年 10月 31日
		BR 112018070655 A2	2019年 2月 5日
		CL 2018003291 A1	2019年 2月 1日
		MX 2018012333 A	2019年 3月 7日
		JP 2019510796 A	2019年 4月 18日
		AU 2017247798 A1	2018年 9月 27日
		CN 109071514 A	2018年 12月 21日
		BR 122018070838 A2	2019年 9月 10日
		SG 10201900629V A	2019年 2月 27日
		IL 261657 D0	2018年 10月 31日
		AU 2018229497 B2	2019年 6月 27日
		PE 19192018 A1	2018年 12月 11日
		KR 20180124149 A	2018年 11月 20日
		CN 109608443 A	2019年 4月 12日
		BR 122018070836 A2	2019年 9月 10日
		CO 2018010727 A2	2018年 10月 22日
		CL 2018002850 A1	2018年 12月 14日
		AU 2018229498 B2	2019年 6月 27日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
C 0 7 D 498/06 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	C 0 7 D 498/06	C S P
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
C 0 7 D 498/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/5386 (2006.01)	C 0 7 D 498/10	S
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
C 0 7 D 498/20 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	C 0 7 D 498/20	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
	C 0 7 D 498/10	Z
	A 6 1 K 45/00	

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

- (72) 発明者 チェン・ユーフェン  
中華人民共和国 3 1 1 1 2 1 ジャー جان、ハンジョウ、ユーハン・ディストリクト、シャンワン・ストリート、ナンバー 1 0 0 8、ブロック 8
- (72) 発明者 チェン・カイシュアン  
中華人民共和国 3 1 1 1 2 1 ジャー ジャン、ハンジョウ、ユーハン・ディストリクト、シャンワン・ストリート、ナンバー 1 0 0 8、ブロック 8
- (72) 発明者 リー・パン  
中華人民共和国 3 1 1 1 2 1 ジャー ジャン、ハンジョウ、ユーハン・ディストリクト、シャンワン・ストリート、ナンバー 1 0 0 8、ブロック 8
- (72) 発明者 リウ・ツァンフォン  
中華人民共和国 3 1 1 1 2 1 ジャー ジャン、ハンジョウ、ユーハン・ディストリクト、シャンワン・ストリート、ナンバー 1 0 0 8、ブロック 8
- (72) 発明者 ワン・ジー  
中華人民共和国 3 1 1 1 2 1 ジャー ジャン、ハンジョウ、ユーハン・ディストリクト、シャンワン・ストリート、ナンバー 1 0 0 8、ブロック 8
- (72) 発明者 チウ・チンチョン  
中華人民共和国 3 1 1 1 2 1 ジャー ジャン、ハンジョウ、ユーハン・ディストリクト、シャンワン・ストリート、ナンバー 1 0 0 8、ブロック 8
- (72) 発明者 ルウ・ヤン  
中華人民共和国 3 1 1 1 2 1 ジャー ジャン、ハンジョウ、ユーハン・ディストリクト、シャンワン・ストリート、ナンバー 1 0 0 8、ブロック 8

F ターム (参考) 4C050 AA02 AA08 BB05 CC08 CC11 EE03 FF02 FF03 GG04 HH04  
4C072 AA02 AA04 AA07 BB02 BB03 BB06 BB07 CC02 CC11 CC12  
EE07 EE09 FF05 FF15 GG08 GG09 HH02 HH07 JJ03 UU01

4C084	AA19	MA02	MA13	MA21	MA23	MA28	MA31	MA35	MA41	MA43
	MA52	MA55	MA56	MA59	MA60	MA63	MA66	NA05	ZA011	ZA021
	ZB081	ZB082	ZB261	ZB271	ZB331	ZC751				
4C086	AA01	AA02	AA03	CB05	CB12	CB22	MA01	MA02	MA04	MA13
	MA21	MA23	MA28	MA31	MA35	MA41	MA43	MA52	MA55	MA56
	MA59	MA60	MA63	MA66	NA05	NA14	ZA01	ZA02	ZB08	ZB26
	ZB27	ZB33	ZC75							