

(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2017-505315

(P2017-505315A)

(43) 公表日 平成29年2月16日(2017.2.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 307/92 (2006.01)	C O 7 D 307/92 C S P	4 C O 3 7
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 6 3
A61P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	4 C O 8 6
C07D 405/04 (2006.01)	C O 7 D 405/04	
A61K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-548371 (P2016-548371)	(71) 出願人	510055334 ボストン バイオメディカル, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, メモリアルドライブ 640
(86) (22) 出願日	平成27年2月6日(2015.2.6)	(74) 代理人	100114775 弁理士 高岡 亮一
(85) 翻訳文提出日	平成28年7月25日(2016.7.25)	(74) 代理人	100121511 弁理士 小田 直
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/014865	(74) 代理人	100202751 弁理士 岩堀 明代
(87) 国際公開番号	W02015/120304	(74) 代理人	100191086 弁理士 高橋 香元
(87) 国際公開日	平成27年8月13日(2015.8.13)		
(31) 優先権主張番号	61/936, 925		
(32) 優先日	平成26年2月7日(2014.2.7)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

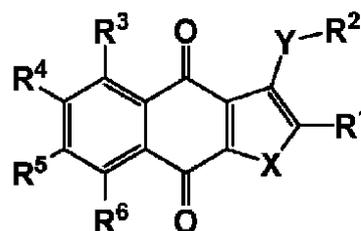
(54) 【発明の名称】 3-置換カルボニルナフト [2, 3-b] フラン誘導体又はその薬学的に許容される塩

(57) 【要約】

本発明は、以下の式(1)の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式(i)の式中、Xは酸素原子などであり；Yは、-CO-、及び-SO₂-などであり；R¹は、任意に置換されたC₁~6アルキル基、及び任意に置換されたC₁~6アルキルカルボニル基などであり；R²は、任意に置換されたC¹~6アルキル基、任意に置換されたC¹~6アルコキシ基、任意に置換されたアミノ基、及び任意に置換された5~12員の単環式又は多環飽和複素環基などであり；R³、R⁴、R⁵、及びR⁶は、独立して、水素原子などであり、本化合物は、癌細胞の増殖及びスフェア形成能の抑制に優れた効果を示し、抗腫瘍薬又は細胞増殖阻害剤として有用であり得る。

【選択図】なし

【化1】

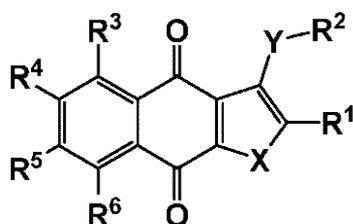


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)：

【化 1】



10

(式中、

Xは、酸素原子、硫黄原子、又はNR⁷であり；Yは、-CO-、-CS-、-SO-、又は-SO₂-であり；

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、任意に置換されたC₁-₆アルキル基、任意に置換されたC₁-₆アルコキシ基、任意に置換されたアミノ基、任意に置換されたC₁-₆アルキルカルボニル基、任意に置換されたC₃-₁₀シクロアルキル基、任意に置換されたC₃-₁₀シクロアルキルカルボニル基、任意に置換された3~8員の飽和複素環基、任意に置換された3~8員の飽和複素環カルボニル基、任意に置換されたC₆-₁₀アリール基、任意に置換されたC₆-₁₀アリールカルボニル基、任意に置換された5~12員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、又は任意に置換された5~12員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールカルボニル基であり；

20

R²は、水素原子、ヒドロキシ基、任意に置換されたC₁-₆アルキル基、任意に置換されたC₁-₆アルコキシ基、任意に置換されたアミノ基、任意に置換されたC₃-₁₀シクロアルキル基、任意に置換された3~8員の飽和複素環基、任意に置換されたC₆-₁₀アリール基、又は任意に置換された5~12員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であり；

R³、R⁴、R⁵、及びR⁶は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、任意に置換されたC₁-₆アルキル基、任意に置換されたC₂-₆アルケニル基、任意に置換されたC₂-₆アルキニル基、任意に置換されたC₁-₆アルコキシ基、任意に置換されたC₁-₆アルキルチオ基、任意に置換されたC₆-₁₀アリールチオ基、任意に置換された5~12員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールチオ基、任意に置換されたC₁-₆アルキルスルフィニル基、任意に置換されたC₆-₁₀アリールスルフィニル基、任意に置換された5~12員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールスルフィニル基、任意に置換されたC₁-₆アルキルスルホニル基、任意に置換されたC₆-₁₀アリールスルホニル基、任意に置換された5~12員の単環式もしくは多環式ヘテロアリールスルホニル基、任意に置換されたアミノ基、任意に置換されたC₁-₆アルキルカルボニル基、任意に置換されたC₃-₁₀シクロアルキル基、任意に置換されたC₃-₁₀シクロアルケニル基、任意に置換された3~8員の飽和複素環基、任意に置換されたC₆-₁₀アリール基、任意に置換された5~12員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、C₁-₆アルキルスルフィニル基、任意に置換されたC₃-₁₀シクロアルキルスルフィニル基、任意に置換されたC₁-₆アルキルスルホニル基、又は任意に置換されたC₃-₁₀シクロアルキルスルホニル基であり；

30

40

R⁷は、水素原子、任意に置換されたC₁-₆アルキル基、任意に置換されたC₁-₆アルキルカルボニル基、任意に置換されたC₃-₁₀シクロアルキル基、任意に置換された3~8員の飽和複素環基、任意に置換されたC₆-₁₀アリール基、又は任意に置換された5~12員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基であり；

但し、以下の化合物：

Yが-CO-であり、R¹がメチル基である化合物、

3-(フラン-2-カルボニル)-2-(トリフルオロメチル)ナフト[2,3-b]フラ

50

- ン - 4 , 9 - ジオン、
 3 - (2 - ナフトイル) - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 ,
 9 - ジオン、
 エチル 4 , 9 - ジオキソ - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 , 9 - ジヒドロナフト [2
 , 3 - b] フラン - 3 - カルボキシレート、
 3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - カルボニル) - 2 - (トリ
 フルオロメチル) ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン、
 3 - イソニコチノイル - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9
 - ジオン、
 3 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメチル 10
) ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン、
 3 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト [2 , 3 - b] フラ
 ン - 4 , 9 - ジオン、
 3 - (3 , 4 - ジメトキシベンゾイル) - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト [2 , 3 -
 b] フラン - 4 , 9 - ジオン、
 3 - ベンゾイル - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオ
 ン、
 3 - (4 - プロモベンゾイル) - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト [2 , 3 - b] フラン
 - 4 , 9 - ジオン、
 2 - (トリフルオロメチル) - 3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイル) ナフト [2 20
 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン、
 3 - (4 - フルオロベンゾイル) - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト [2 , 3 - b] フラ
 ン - 4 , 9 - ジオン、及び
 3 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト [2 , 3 - b]
 フラン - 4 , 9 - ジオン)
 が除外されることを条件とする、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。
 【請求項 2】
 X が酸素原子である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
 【請求項 3】
 Y が - CO - または - SO₂ - である、請求項 1 もしくは請求項 2 に記載の化合物又は 30
 その薬学的に許容される塩。
 【請求項 4】
 Y が - CO - である、請求項 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
 【請求項 5】
 Y が - SO₂ - である、請求項 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
 【請求項 6】
 R¹ が、任意に置換された C₁ - 6 アルキル基、任意に置換された C₁ - 6 アルキルカ
 ルボニル基、任意に置換された C₆ - 10 アリール基、又は任意に置換された 5 ~ 12 員
 の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の
 化合物又はその薬学的に許容される塩。 40
 【請求項 7】
 R¹ が、
 (1) (a) 1 ~ 3 個のハロゲン原子、(b) ヒドロキシ基、(c) 1 ~ 2 個の C₁ - 4
 アルコキシ基、もしくは (d) 4 ~ 7 員の環状アミノ基、で任意に置換された C₁ - 6 ア
 ルキル基、
 (2) (a) 1 ~ 3 個のハロゲン原子、(b) ヒドロキシ基、(c) 1 ~ 2 個の C₁ - 4
 アルコキシ基、もしくは (d) 4 ~ 7 員の環状アミノ基、で任意に置換された C₁ - 6 ア
 ルキルカルボニル基、
 (3) ハロゲン原子もしくは 1 ~ 2 個の C₁ - 4 アルコキシ基で任意に置換された C₆ -
 10 アリール基、又は 50

(4) (a) 1～3個のハロゲン原子、(b) ヒドロキシ基、(c) カルボキシ基、(d) シアノ基、(e) C_{1-4} アルキルスルホニル基、(f) カルボキシ基もしくは4～7員の環状アミノ基で任意に置換された C_{1-4} アルキル基、(g) 1～3個の C_{1-4} アルコキシ基、(h) 1～2個の C_{1-6} アルキル基で任意に置換されたアミノ基、又は(i) 4～7員の環状アミノ基、で任意に置換された5～12員の単環式もしくは多環式ヘテロアリアル基

である、請求項6に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

R^1 が、

(1) (a) 1～3個のハロゲン原子、もしくは(b) ヒドロキシ基、で任意に置換された C_{1-6} アルキル基、

(2) C_{1-6} アルキルカルボニル基、又は

(3) 5～12員の単環式もしくは多環式ヘテロアリアル基

である、請求項7に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

R^2 が、任意に置換された C_{1-6} アルキル基、任意に置換された C_{1-6} アルコキシ基、任意に置換されたアミノ基、任意に置換された C_{6-10} アリアル基、又は任意に置換された3～8員の飽和複素環基である、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

R^2 が、

(1) 任意に置換された C_{1-6} アルキル基、

(2) C_{1-6} アルコキシ基、

(3) 1～2個の C_{1-6} アルキル基で任意に置換されたアミノ基、

(4) (a) 1～3個のハロゲン原子、(b) ヒドロキシ基、(c) C_{1-4} アルキルスルホニル基、(d) カルボキシ基もしくは4～7員の環状アミノ基で任意に置換された C_{1-4} アルキル基、(e) 1～3個の C_{1-4} アルコキシ基、又は(f) 4～7員の環状アミノ基、で任意に置換された4～7員の環状アミノ基、

(5) (a) 1～3個のハロゲン原子、(b) ヒドロキシ基、(c) カルボキシ基、(d) シアノ基、(e) C_{1-4} アルキルスルホニル基、(f) カルボキシ基もしくは4～7員の環状アミノ基で任意に置換された C_{1-4} アルキル基、(g) 1～3個の C_{1-4} アルコキシ基、もしくは(h) 4～7員の環状アミノ基、で任意に置換された C_{6-10} アリアル基、又は

(6) (a) 1～3個のハロゲン原子、(b) ヒドロキシ基、(c) カルボキシ基、(d) C_{1-4} アルキルスルホニル基、(e) カルボキシ基もしくは4～7員の環状アミノ基で任意に置換された C_{1-4} アルキル基、(f) 1～3個の C_{1-4} アルコキシ基、又は(g) 4～7員の環状アミノ基、で任意に置換された3～8員の飽和複素環基である、請求項9に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

R^2 が、

(1) 任意に置換された4～7員の環状アミノ基、又は一置換アミノ基もしくは二置換アミノ基で任意に置換された C_{1-6} アルキル基

(2) C_{1-6} アルキル基で任意に置換されたアミノ基、又は

(3) 1～2個の C_{1-6} アルキル基で任意に置換された4～7員の環状アミノ基、

である、請求項10に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又は C_{1-6} アルコキシ基である、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

10

20

30

40

50

R³、R⁴、R⁵、及びR⁶が水素原子である、請求項12の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

前記化合物が以下の群から選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

- メチル 2 - (1 , 1 - ジメトキシエチル) - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボキシレート、
 メチル 2 - アセチル - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボキシレート、
 2 - アセチル - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボン酸、
 2 - アセチル - N , N - ジメチル - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボキサミド、
 2 - アセチル - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) ナフト[2 , 3 - b]フラン - 4 , 9 - ジオン塩酸塩、
 メチル 4 , 9 - ジオキソ - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボキシレート、
 4 , 9 - ジオキソ - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボン酸、
 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト[2 , 3 - b]フラン - 4 , 9 - ジオン、
 メチル 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボキシレート
 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボン酸、
 2 - (4 - フルオロフェニル) - N , N - ジメチル - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 4 , 9 - ジオキソ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボキシレート、
 2 - (1 , 1 - ジメトキシエチル) - 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ナフト[2 , 3 - b]フラン - 4 , 9 - ジオン、
 2 - アセチル - 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ナフト[2 , 3 - b]フラン - 4 , 9 - ジオン、
 メチル 2 - (クロロメチル) - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボキシレート、
 メチル 2 - (モルホリノメチル) - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボキシレート、
 2 - (1 , 1 - ジメトキシエチル) - 3 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル) ナフト[2 , 3 - b]フラン - 4 , 9 - ジオン、
 2 - アセチル - 3 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル) ナフト[2 , 3 - b]フラン - 4 , 9 - ジオン、
 2 - (1 , 1 - ジメトキシエチル) - 3 - (フェニルスルホニル) ナフト[2 , 3 - b]フラン - 4 , 9 - ジオン、
 2 - アセチル - 3 - (フェニルスルホニル) ナフト[2 , 3 - b]フラン - 4 , 9 - ジオン、及び
 N , N - ジメチル - 4 , 9 - ジオキソ - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボキサミド。

【請求項15】

請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む抗癌剤。

【請求項 17】

血液癌、骨髄腫、肝癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、骨肉腫、結腸癌、乳癌、皮膚癌、又は上皮細胞癌を治療するための、請求項 16 に記載の抗癌剤。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、癌の予防法又は治療法。

【請求項 19】

前記癌が、血液癌、骨髄腫、肝癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、骨肉腫、結腸癌、乳癌、皮膚癌、又は上皮細胞癌である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

癌の予防又は治療に使用するための、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

前記癌が、血液癌、骨髄腫、肝癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、骨肉腫、結腸癌、乳癌、皮膚癌、又は上皮細胞癌である、請求項 20 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬剤として有用である 3 - 置換カルボニル - ナフト [2 , 3 - b] フラン誘導体又はその薬学的に許容される塩に関する。具体的には、本発明は、3 - 置換カルボニル - ナフト [2 , 3 - b] フラン誘導体又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。本発明は、3 - 置換カルボニル - ナフト [2 , 3 - b] フラン誘導体又はその薬学的に許容される塩を含む薬物にも関する。

【背景技術】

【0002】

癌は、放射線、紫外線、発癌物質、及びウイルスなどに起因する遺伝子異常によって引き起こされる。癌による死亡者数は年々増加しており、現在、癌は日本において死亡の第 1 位の原因である。かかる癌を治療するための手段には、例えば、抗腫瘍薬、手術、放射線療法、及び免疫療法が含まれるが、抗腫瘍薬による治療は、医学的治療として最も重要である。主要な抗腫瘍薬は、核酸前駆体、DNA 合成、RNA 合成及びタンパク質合成の代謝のいずれかに作用する。しかしながら、かかる代謝過程は、癌細胞だけでなく正常細胞でも行われる。したがって、多くの抗腫瘍薬は、癌細胞だけでなく正常細胞にも作用し、正常細胞に及ぼす作用は様々な副作用を引き起こす。

【0003】

近年、新しい種類の抗腫瘍薬である分子標的薬が使用されている。分子標的薬は、それぞれの癌において特異的に発現される分子を標的とするように設計された薬物である。したがって、分子標的薬は、従来の抗腫瘍薬と比較して癌に対してより特異的であり、副作用が低いと考えられる。しかしながら、分子標的薬は、これまでに知られている副作用は低減されるものの、新たな副作用が起こり、薬物の選択が制限されるという他の問題を有している。上記抗腫瘍薬は、癌を治療するために又は癌に罹患している患者の生命維持のために臨床的に使用されてきたが、これら抗腫瘍薬は、上記の副作用を含む多くの未解決の問題を有する。したがって、新たな抗癌剤の開発が依然として重要な課題である。

【0004】

近年の研究によって、癌の悪性進行に密接に関連している、自己再生能を有する癌幹細

30

40

50

胞（CSC）の存在が明らかになった。乳癌、結腸癌、肺癌、及び血液悪性腫瘍などのほとんど全てのヒトの主要な癌のそれぞれのCSCが、既に同定されている（非特許文献1）。CSCの生物学的特性は、CSCから分化した正常癌細胞のものとは非常に異なっている。これは、CSCが、悪性腫瘍の継続的な増殖、癌の転移、再発及び抗腫瘍薬に対する耐性に大きな役割を果たしていることを示している。腫瘍塊の大部分を構成する通常の癌細胞を標的とする従来の治療は、腫瘍の大きさを低減することが期待されているが、CSCも同時に標的としない限り、有意義な生存効果をもたらすことは期待されない。したがって、癌の新しい治療法を求めするためにCSCを標的とすることは非常に有望である（非特許文献2）。CSCの特性の1つは、自己再生能を有することである（非特許文献3）。細胞の自己再生能を評価する方法として確立された信頼できる方法は、血清の非存在下での非接着状態で行われる癌細胞のスフェア形成能の測定である（非特許文献4）。CSCではない癌細胞の増殖を阻害し、癌細胞のスフェア形成能を抑制する化合物は、新たな抗腫瘍薬として非常に有望であり得る。

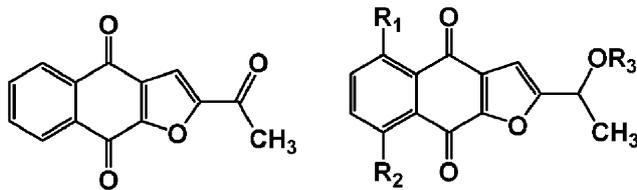
10

【0005】

ノウゼンカズラ科のタペビア植物の抽出物から単離された以下の式：

【0006】

【化1】



20

（式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 が H であるか； R_1 及び R_3 が H であり、 R_2 は OH であるか； R_1 が OH であり、 R_2 及び R_3 が H であるか； R_1 及び R_2 が H であり、 R_3 が $COCH_3$ であるか；又は R_1 及び R_2 が H であり、 R_3 が $COC(CF_3)(OCH_3)$ C_6H_5 である）のキノン誘導体は、抗腫瘍活性を有することが既に知られている（非特許文献5）。しかし、より強力な抗腫瘍活性を有するキノン誘導体が望まれている。

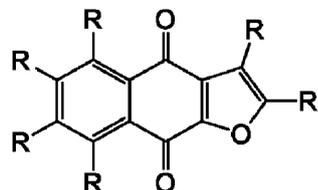
【0007】

過去において、例えば、特許文献1～4に記載の以下の化合物は、ナフト[2,3-b]フラン誘導体として知られている。特許文献1は、以下の化合物：

30

【0008】

【化2】



（式中、 R は、 $-OR'$ 、 $-R'$ 、 $-CO-R'$ 、又は $-OCO-R'$ であり、 R' は、水素原子、アルキル基及び/又はヒドロキシアルキル基である）を開示している。

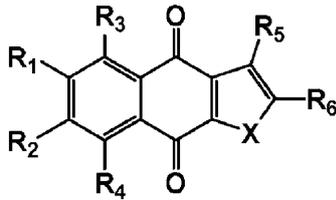
40

【0009】

特許文献2は、以下の化合物：

【0010】

【化3】



(式中、Xは、-O-、-S-、又は-NR₈-であり、; R₁及びR₂は、独立して、H、及びC₁~C₄アルキル基などであり; R₃は-OR₉であり; R₄は、H、ハロゲン又は-OR₉であり、R₅及びR₆は、独立してR₁及びR₂として定義されており; R₈は、H、直鎖もしくは分枝鎖のC₁~C₁₈アルキル、非置換の又はC₁~C₄アルキルもしくはC₁~C₄アルコキシで置換されたフェニル又はベンジルであり; R₉は、水素、又はC₁~C₁₂アルキルなどであり; R₁₀は、H、又はC₁~C₁₈アルキルなどであり; R₁₁は、H、C₁~C₄アルキル又はフェニルである)を開示している。

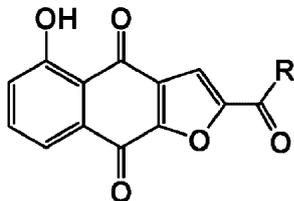
10

【0011】

特許文献3は以下の化合物:

【0012】

【化4】



20

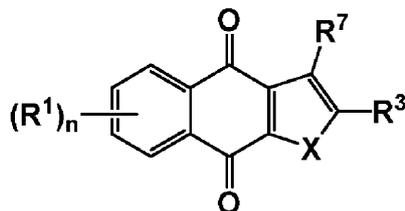
(式中、RはC₁~C₆アルキルである)を開示している。

【0013】

特許文献4は以下の化合物:

【0014】

【化5】



30

(式中、Xは、O又はSであり、R¹は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、アルキルもしくは置換アルキルなどであり、R³は、水素、シアノ、CF₃、OCF₃、アルキルもしくは置換アルキルなどであり、R⁷は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、CF₃、OCF₃、アルキルもしくは置換アルキルなどであり、nは1~4であり、ただし、R₃がNR_bN_cでない場合には、R⁷は水素ではなく、R¹及びR⁷の少なくとも一方はハロゲン、アリール又は置換アリールである)を開示している。しかし、特許文献1~4は、式(1)の本発明の化合物を決して開示していない。

40

【0015】

(特許文献)

特許文献1: JP 63(1988)-196576 A

特許文献2: JP 6(1994)-199787 A

特許文献3: WO 2006/098355

特許文献4: WO 2009/036059

50

(非特許文献)

非特許文献1: Boman et al., Journal of Clinical Oncology 26(17): 2795-2799, 2008

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

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

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

非特許文献5: Rao et al. J Nat Prod 45(5): 600-4, 1982 10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

本発明が解決しようとする問題は、悪性腫瘍の継続的な増殖、癌の転移、再発及び抗腫瘍薬に対する耐性において大きな役割を果たしているCSCを標的とする化合物を提供することであり、かつ非CSCである癌細胞の増殖を阻害し、癌細胞のスフェア形成能も抑制する化合物を提供し、それによって、新規抗腫瘍薬として極めて有用であり、優れた溶解性を有する化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】 20

【0017】

本発明者らは、上記の誘導体に着目し、その抗腫瘍活性について大規模に研究し、以下の式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩(以下、必要に応じて、「本化合物」と呼ぶ)が、癌細胞の増殖及びスフェア形成能の抑制に優れた効果を示し、したがって、新規抗腫瘍薬として極めて有用であることを見出した。新たな知見に基づいて、本発明を完成するに至った。

【0018】

具体的には、本発明は、次のとおりである：

【0019】

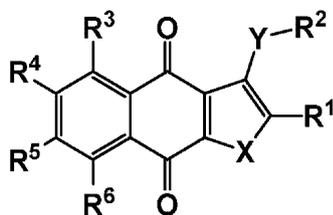
態様1：

30

式(1)：

【0020】

【化6】



40

(式中、

Xは、酸素原子、硫黄原子、又はNR⁷であり；

Yは、-CO-、-CS-、-SO-、又は-SO₂-であり；

R¹は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、任意に置換されたC₁~6アルキル基、任意に置換されたC₁~6アルコキシ基、任意に置換されたアミノ基、任意に置換されたC₁~6アルキルカルボニル基、任意に置換されたC₃~10シクロアルキル基、任意に置換されたC₃~10シクロアルキルカルボニル基、任意に置換された3~8員の飽和複素環基、任意に置換された3~8員の飽和複素環カルボニル基、任意に置換されたC₆~10アリール基、任意に置換されたC₆~10アリールカルボニル基、任意に置換された5~12員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基、又は任意に置換された 50

5 ~ 12 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリーールカルボニル基であり：

R² は、水素原子、ヒドロキシ基、任意に置換された C₁ ~ 6 アルキル基、任意に置換された C₁ ~ 6 アルコキシ基、任意に置換されたアミノ基、任意に置換された C₃ ~ 10 シクロアルキル基、任意に置換された 3 ~ 8 員の飽和複素環基、任意に置換された C₆ ~ 10 アリーール基、又は任意に置換された 5 ~ 12 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリーール基であり；

R³、R⁴、R⁵、及び R⁶ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、任意に置換された C₁ ~ 6 アルキル基、任意に置換された C₂ ~ 6 アルケニル基、任意に置換された C₂ ~ 6 アルキニル基、任意に置換された C₁ ~ 6 アルコキシ基、任意に置換された C₁ ~ 6 アルキルチオ基、任意に置換された C₆ ~ 10 アリーールチオ基、任意に置換された 5 ~ 12 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリーールチオ基、任意に置換された C₁ ~ 6 アルキルスルフィニル基、任意に置換された C₆ ~ 10 アリーールスルフィニル基、任意に置換された 5 ~ 12 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリーールスルフィニル基、任意に置換された C₁ ~ 6 アルキルスルホニル基、任意に置換された C₆ ~ 10 アリーールスルホニル基、任意に置換された 5 ~ 12 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリーールスルホニル基、任意に置換されたアミノ基、任意に置換された C₁ ~ 6 アルキルカルボニル基、任意に置換された C₃ ~ 10 シクロアルキル基、任意に置換された C₃ ~ 10 シクロアルケニル基、任意に置換された 3 ~ 8 員の飽和複素環基、任意に置換された C₆ ~ 10 アリーール基、任意に置換された 5 ~ 12 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリーール基、C₁ ~ 6 アルキルスルフィニル基、任意に置換された C₃ ~ 10 シクロアルキルスルフィニル基、任意に置換された C₁ ~ 6 アルキルスルホニル基、又は任意に置換された C₃ ~ 10 シクロアルキルスルホニル基であり；

R⁷ は、水素原子、任意に置換された C₁ ~ 6 アルキル基、任意に置換された C₁ ~ 6 アルキルカルボニル基、任意に置換された C₃ ~ 10 シクロアルキル基、任意に置換された 3 ~ 8 員の飽和複素環基、任意に置換された C₆ ~ 10 アリーール基、又は任意に置換された 5 ~ 12 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリーール基であり；

但し、以下の化合物：

Y が -CO- であり、R¹ がメチル基である化合物、

3 - (フラン - 2 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン、

3 - (2 - ナフトイル) - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン、

エチル 4, 9 - ジオキソ - 2 - (トリフルオロメチル) - 4, 9 - ジヒドロナフト[2, 3 - b]フラン - 3 - カルボキシレート、

3 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 6 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン、

3 - イソニコチノイル - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン、

3 - (ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール - 5 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン、

3 - (4 - メトキシベンゾイル) - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン、

3 - (3, 4 - ジメトキシベンゾイル) - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン、

3 - ベンゾイル - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン、

3 - (4 - プロモベンゾイル) - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン、

2 - (トリフルオロメチル) - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) ナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン、

10

20

30

40

50

3 - (4 - フルオロベンゾイル) - 2 - (トリフルオロメチル)ナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン、及び

3 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメチル)ナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン)

が除外されることを条件とする、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0021】

態様 2 :

X が酸素原子である、態様 1 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0022】

態様 3 :

Y が -CO- 又は -SO₂- である、態様 1 もしくは態様 2 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【0023】

態様 4 :

Y が -CO- である、態様 3 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0024】

態様 5 :

Y が -SO₂- である、態様 3 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0025】

態様 6 :

R¹ が、任意に置換された C₁ ~ 6 アルキル基、任意に置換された C₁ ~ 6 アルキルカルボニル基、任意に置換された C₆ ~ 10 アリール基、又は任意に置換された 5 ~ 12 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基である、態様 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【0026】

態様 7 :

R¹ が、

(1) (a) 1 ~ 3 個のハロゲン原子、(b) ヒドロキシ基、(c) 1 ~ 2 個の C₁ ~ 4 アルコキシ基、もしくは (d) 4 ~ 7 員の環状アミノ基、で任意に置換された C₁ ~ 6 アルキル基、

30

(2) (a) 1 ~ 3 個のハロゲン原子、(b) ヒドロキシ基、(c) 1 ~ 2 個の C₁ ~ 4 アルコキシ基、もしくは (d) 4 ~ 7 員の環状アミノ基、で任意に置換された C₁ ~ 6 アルキルカルボニル基、

(3) ハロゲン原子もしくは 1 ~ 2 個の C₁ ~ 4 アルコキシ基で任意に置換された C₆ ~ 10 アリール基、又は

(4) (a) 1 ~ 3 個のハロゲン原子、(b) ヒドロキシ基、(c) カルボキシ基、(d) シアノ基、(e) C₁ ~ 4 アルキルスルホニル基、(f) カルボキシ基もしくは 4 ~ 7 員の環状アミノ基で任意に置換された C₁ ~ 4 アルキル基、(g) 1 ~ 3 個の C₁ ~ 4 アルコキシ基、(h) 1 ~ 2 個の C₁ ~ 6 アルキル基で任意に置換されたアミノ基、又は (i) 4 ~ 7 員の環状アミノ基、で任意に置換された 5 ~ 12 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基である、態様 6 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【0027】

態様 8 :

R¹ が、

(1) (a) 1 ~ 3 個のハロゲン原子、もしくは (b) ヒドロキシ基、で任意に置換された C₁ ~ 6 アルキル基、

(2) C₁ ~ 6 アルキルカルボニル基、又は

(3) (a) 1 ~ 3 個のハロゲン原子、(b) シアノ基、又は (c) 1 ~ 3 個の C₁ ~ 4 アルコキシ基、で任意に置換された 5 ~ 12 員の単環式もしくは多環式ヘテロアリール基である、態様 7 の化合物又はその薬学的に許容される塩。

50

【0028】

態様9：

R^2 が、任意に置換された C_{1-6} アルキル基、任意に置換された C_{1-6} アルコキシ基、任意に置換されたアミノ基、任意に置換された C_{6-10} アリール基、又は任意に置換された3～8員の飽和複素環基である、態様1～8のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0029】

態様10：

R^2 が、

- (1) 任意に置換された C_{1-6} アルキル基、
- (2) C_{1-6} アルコキシ基、
- (3) 1～2個の C_{1-6} アルキル基で任意に置換されたアミノ基、
- (4) (a) 1～3個のハロゲン原子、(b) ヒドロキシ基、(c) C_{1-4} アルキルスルホニル基、(d) カルボキシ基もしくは4～7員の環状アミノ基で任意に置換された C_{1-4} アルキル基、(e) 1～3個の C_{1-4} アルコキシ基、又は(f) 4～7員の環状アミノ基、で任意に置換された4～7員の環状アミノ基、
- (5) (a) 1～3個のハロゲン原子、(b) ヒドロキシ基、(c) カルボキシ基、(d) シアノ基、(e) C_{1-4} アルキルスルホニル基、(f) カルボキシ基もしくは4～7員の環状アミノ基で任意に置換された C_{1-4} アルキル基、(g) 1～3個の C_{1-4} アルコキシ基、もしくは(h) 4～7員の環状アミノ基、で任意に置換された C_{6-10} アリール基、又は
- (6) (a) 1～3個のハロゲン原子、(b) ヒドロキシ基、(c) カルボキシ基、(d) C_{1-4} アルキルスルホニル基、(e) カルボキシ基もしくは4～7員の環状アミノ基で任意に置換された C_{1-4} アルキル基、(f) 1～3個の C_{1-4} アルコキシ基、又は(g) 4～7員の環状アミノ基、で任意に置換された3～8員の飽和複素環基である、態様9の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

20

【0030】

態様11：

R^2 が、

- (1) 任意に置換された4～7員の環状アミノ基、又は一置換アミノ基もしくは二置換アミノ基で任意に置換された C_{1-6} アルキル基、
- (2) C_{1-6} アルキル基で任意に置換されたアミノ基、又は
- (3) 1～2個の C_{1-6} アルキル基で任意に置換された4～7員の環状アミノ基である、態様10の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【0031】

態様12：

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又は C_{1-6} でアルコキシ基である、態様1～11のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【0032】

態様13：

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が水素原子である、態様12の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0033】

態様14：

該化合物が以下の群から選択される、態様1の化合物又はその薬学的に許容される塩：
メチル 2 - (1, 1 - ジメトキシエチル) - 4, 9 - ジオキソ - 4, 9 - ジヒドロナフト[2, 3 - b]フラン - 3 - カルボキシレート、
メチル 2 - アセチル - 4, 9 - ジオキソ - 4, 9 - ジヒドロナフト[2, 3 - b]フラン - 3 - カルボキシレート、

50

2 - アセチル - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボン酸、

2 - アセチル - N , N - ジメチル - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボキサミド、

2 - アセチル - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) ナフト[2 , 3 - b]フラン - 4 , 9 - ジオン塩酸塩、

メチル 4 , 9 - ジオキソ - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボキシレート、

4 , 9 - ジオキソ - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボン酸、

3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト[2 , 3 - b]フラン - 4 , 9 - ジオン、

メチル 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボキシレート、

2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボン酸、

2 - (4 - フルオロフェニル) - N , N - ジメチル - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボキサミド、

メチル 4 , 9 - ジオキソ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボキシレート、

2 - (1 , 1 - ジメトキシエチル) - 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ナフト[2 , 3 - b]フラン - 4 , 9 - ジオン、

2 - アセチル - 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ナフト[2 , 3 - b]フラン - 4 , 9 - ジオン、

メチル 2 - (クロロメチル) - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボキシレート、

メチル 2 - (モルホリノメチル) - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボキシレート、

2 - (1 , 1 - ジメトキシエチル) - 3 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル) ナフト[2 , 3 - b]フラン - 4 , 9 - ジオン、

2 - アセチル - 3 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル) ナフト[2 , 3 - b]フラン - 4 , 9 - ジオン、

2 - (1 , 1 - ジメトキシエチル) - 3 - (フェニルスルホニル) ナフト[2 , 3 - b]フラン - 4 , 9 - ジオン、

2 - アセチル - 3 - (フェニルスルホニル) ナフト[2 , 3 - b]フラン - 4 , 9 - ジオン、及び

N , N - ジメチル - 4 , 9 - ジオキソ - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 , 9 - ジヒドロナフト[2 , 3 - b]フラン - 3 - カルボキサミド。

【 0 0 3 4 】

態様 1 5 :

態様 1 ~ 1 4 のいずれか 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【 0 0 3 5 】

態様 1 6 :

態様 1 ~ 1 4 のいずれか 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む抗癌剤。

【 0 0 3 6 】

態様 1 7 :

血液癌、骨髄腫、肝癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、骨肉腫、結腸癌、乳癌、皮膚癌、又は上皮細胞癌を治療するための、態様 1 6 の抗癌剤。

10

20

30

40

50

【0037】

態様18：

態様1～14のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む、癌の予防法又は治療法。

【0038】

態様19：

癌が、血液癌、骨髄腫、肝癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、骨肉腫、結腸癌、乳癌、皮膚癌、又は上皮細胞癌である、態様18に記載の方法。

【0039】

態様20：

癌の予防又は治療に使用するための、態様1～14のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0040】

態様21：

癌が、血液癌、骨髄腫、肝癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、骨肉腫、結腸癌、乳癌、皮膚癌、又は上皮細胞癌である、態様20の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【発明の効果】

【0041】

本発明の化合物は、癌細胞の増殖及びスフェア形成能の抑制に優れた効果を示し、好ましくは抗腫瘍薬又は細胞増殖阻害剤として使用することができる。さらに、本発明の化合物は、優れた溶解性を有し、したがって、経口投与又は非経口投与（例えば、静脈内投与、皮下投与、筋肉内注射による投与、局所投与、経直腸投与、経皮投与、及び経鼻投与）することができ、それによって細胞増殖に関連し得る疾患もしくは病状（例えば、癌）を予防又は治療するために使用することができる。

【発明を実施するための形態】

【0042】

以下で本発明をより詳細に説明する。本明細書で使用する「任意に置換された」という用語で定義される基の置換基の数は1以上であり、かつ置換が可能である限り限定されない。特に示さない限り、各基の説明は、その基が別の基の一部又は置換基である場合に適用される。置換基の定義における炭素原子の数は、任意に「C₁₋₆」として示され得る。例えば、用語「C₁₋₆アルキル」は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。特に示さない限り、「任意に置換された」又は「置換された」のいずれによっても定義されない置換基は、その置換基が「置換されていない」ことを意味する。

【0043】

本明細書で使用する用語「ハロゲン原子」は、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子、好ましくは、フッ素原子及び塩素原子を含む。

【0044】

本明細書で使用する用語「C₁₋₆アルキル基」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状の飽和炭化水素基を指し、好ましくはC₁₋₄アルキル基などを含む。具体的には、「C₁₋₆アルキル基」は、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、2-メチルプロピル、1-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、及び1-メチルペンチルなどを含む。

【0045】

本明細書で使用する用語「C₂₋₆アルケニル基」は、1つの二重結合を含む2～6個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状の不飽和炭化水素基を指し、具体的には、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニル、及びメチルブテニルなどを含む。

【0046】

本明細書で使用する用語「C₂₋₆アルキニル基」は、1つの三重結合を含む2～6個

10

20

30

40

50

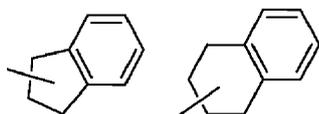
の炭素原子を有する直鎖状又は分枝状の不飽和炭化水素基を指し、具体的には、1 - プロピニル、2 - プロピニル、2 - ブチニル、ペンチニル、及びヘキシニルなどを含む。

【0047】

本明細書で使用する用語「 C_{3-10} シクロアルキル基」は、3 ~ 10個の炭素原子を有する環状飽和炭化水素基を指し、好ましくは、 C_{3-7} シクロアルキル基などを含む。具体的には、「 C_{3-10} シクロアルキル基」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルなどを含む。「 C_{3-10} シクロアルキル基」は、以下に示すもの：

【0048】

【化7】



などの、シクロアルキル基が芳香環と共に、環に10個以下の炭素原子を有する縮合環を形成するものも含む。

【0049】

本明細書で使用する用語「 C_{3-10} シクロアルケニル基」は、1つの二重結合を含有する3 ~ 10個の炭素原子を有する環状不飽和炭化水素基を指し、好ましくは C_{3-7} シクロアルケニル基を含む。具体的には、「 C_{3-10} シクロアルケニル基」は、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、及びシクロヘプテニル基などを含む。

【0050】

本明細書で使用する用語「 C_{1-6} アルコキシ基」は、上記の「 C_{1-6} アルキル基」で定義したような C_{1-6} アルキル部分を有し、好ましくは C_{1-4} アルコキシ基などを含む。具体的には、「 C_{1-6} アルコキシ基」は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、1 - メチルエトキシ、ブトキシ、2 - メチルプロポキシ、1 - メチルプロポキシ、1, 1 - ジメチルエトキシ、ペンチルオキシ、3 - メチルブトキシ、2 - メチルブトキシ、2, 2 - ジメチルプロポキシ、1 - エチルプロポキシ、1, 1 - ジメチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、4 - メチルペンチルオキシ、3 - メチルペンチルオキシ、2 - メチルペンチルオキシ、1 - メチルペンチルオキシ、3, 3 - ジメチルブトキシ、2, 2 - ジメチルブトキシ、1, 1 - ジメチルブトキシ、及び1, 2 - ジメチルブトキシなどを含む。

【0051】

本明細書で使用する用語「 C_{1-6} アルキルチオ基」は、上記の「 C_{1-6} アルキル基」で定義したような C_{1-6} アルキル部分を有し、好ましくは C_{1-4} アルキルチオ基などを含む。具体的には、「 C_{1-6} アルキルチオ基」は、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec - ブチルチオ、tert - ブチルチオ、ペンチルチオ、及びヘキシルチオなどを含む。

【0052】

本明細書で使用する用語「 C_{1-6} アルキルスルフィニル基」は、上記の「 C_{1-6} アルキル基」で定義したような C_{1-6} アルキル部分を有し、好ましくは C_{1-4} アルキルスルフィニル基などを含む。具体的には、「 C_{1-6} アルキルスルフィニル基」は、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、及びヘキシルスルフィニルなどを含む。

【0053】

本明細書で使用する用語「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」は、上記の「 C_{1-6} アルキル基」で定義したような C_{1-6} アルキル部分を有し、好ましくは C_{1-4} アルキルスルホニル基などを含む。具体的には、「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」は、メチルスル

10

20

30

40

50

ホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、及びヘキシルスルホニルなどを含む。

【0054】

本明細書で使用する用語「 C_{1-6} アルキルカルボニル基」は、上記の「 C_{1-6} アルキル基」で定義したような C_{1-6} アルキル部分を有し、好ましくは C_{1-4} アルキルカルボニル基などを含む。具体的には、「 C_{1-6} アルキルカルボニル基」は、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、1-メチルエチルカルボニル、ブチルカルボニル、2-メチルプロピルカルボニル、1-メチルプロピルカルボニル、1,1-ジメチルエチルカルボニルなどを含む。

【0055】

本明細書で使用する用語「 C_{3-10} シクロアルコキシ基」は、上記の「 C_{3-10} シクロアルキル基」で定義したような C_{3-10} シクロアルキル部分を有し、好ましくは C_{3-7} シクロアルコキシ基などを含む。具体的には、「 C_{3-10} シクロアルコキシ基」は、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、及びシクロヘプチルオキシなどを含む。

【0056】

本明細書で使用する用語「 C_{3-10} シクロアルキルスルフィニル基」は、上記の「 C_{3-10} シクロアルキル基」で定義したような C_{3-10} シクロアルキル部分を有し、好ましくは C_{3-7} シクロアルキルスルフィニル基などを含む。具体的には、「 C_{3-10} シクロアルキルスルフィニル基」は、シクロプロピルスルフィニル、シクロブチルスルフィニル、シクロペンチルスルフィニル、シクロヘキシルスルフィニル、及びシクロヘプチルスルフィニルなどを含む。

【0057】

本明細書で使用する用語「 C_{3-10} シクロアルキルスルホニル基」は、上記の「 C_{3-10} シクロアルキル基」で定義したような C_{3-10} シクロアルキル部分を有し、好ましくは C_{3-7} シクロアルキルスルホニル基を含む。具体的には、「 C_{3-10} シクロアルキルスルホニル基」は、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル、及びシクロヘプチルスルホニルなどを含む。

【0058】

本明細書で使用する用語「 C_{3-10} シクロアルキルカルボニル基」は、上記の「 C_{3-10} シクロアルキル基」で置換されたカルボニル基を指し、具体的には、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、及びシクロヘプチルカルボニルなどを含む。

【0059】

本明細書で使用する用語「 C_{3-10} シクロアルコキシカルボニル基」は、上記の「 C_{3-10} シクロアルコキシ基」で置換されたカルボニル基を指し、具体的には、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、及びシクロヘプチルオキシカルボニルなどを含む。

【0060】

本明細書で使用する用語「 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基」は、上記の「 C_{1-6} アルキルカルボニル基」で定義したような C_{1-6} アルキルカルボニル部分を有し、好ましくは C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ基などを含む。具体的には、「 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基」は、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、1-メチルエチルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシ、2-メチルプロピルカルボニルオキシ、1-メチルプロピルカルボニルオキシ、及び1,1-ジメチルエチルカルボニルオキシなどを含む。

【0061】

本明細書で使用する用語「 C_{1-6} アルコキシカルボニル基」は、上記の「 C_{1-6} アル

10

20

30

40

50

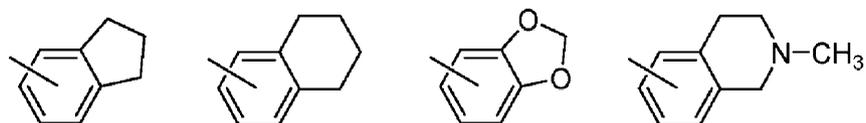
コキシ基」で定義したような C_{1-6} アルコキシ部分を有し、具体的には、メトキシカルボニル、及びエトキシカルボニルなどを含む。

【0062】

本明細書で使用する用語「 C_{6-10} アリール基」は、6～10個の炭素原子を有する芳香族炭化水素を指し、具体的には、フェニル、1-ナフチル、及び2-ナフチルなどを含む。アリール基は、典型的には、 C_{6-10} アリール基、好ましくは C_6 又は C_{10} アリール基を含む。「 C_{6-10} アリール基」は、芳香族環が、 C_{4-6} シクロアルキル基と共に、又は例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から独立して選択される1～3個の原子を含む5～6員の複素環基と共に、以下に示すもの：

【0063】

【化8】



などの、環内に10個以下の炭素原子を有する縮合環を形成するものも含む。

【0064】

本明細書で使用する用語「 C_{7-14} アラルキル基」は、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル基（すなわち、上記の「 C_{6-10} アリール基」で置換されている、上記で定義したような C_{1-4} アルキル基を指し、好ましくは C_{7-10} アラルキル基（すなわち、フェニル C_{1-4} アルキル基）を含む。具体的には、「 C_{7-14} アラルキル基」は、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、及び1-ナフチルメチルなどを含む。

【0065】

本明細書で使用する用語「ヘテロアリール基」は、例えば、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から独立して選択される1個以上（例えば、1～4個）のヘテロ原子を含む5～12員の単環式又は多環式基を含む。「ヘテロアリール基」は、好ましくは5～10員の単環式又は多環式基など、より好ましくは5員又は6員の単環式ヘテロアリール基などを含む。具体的には、「ヘテロアリール基」は、ピロリル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、フリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジル、ピリダジル、キノリル、イソキノリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、インドリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジル、ベンズイミダゾリル、キノキサリル、シンノリル、キナゾリル、インドゾリル、ナフチリジル、キノリノリル、イソキノリノリルなどを含む。

【0066】

本明細書で使用する用語「 C_{6-10} アリールチオ基」は、上記の「 C_{6-10} アリール基」で定義したような C_{6-10} アリール部分を有し、具体的には、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、及び2-ナフチルチオなどを含む。

【0067】

本明細書で使用する用語「 C_{6-10} アリールスルフィニル基」は、上記の「 C_{6-10} アリール基」で定義したような C_{6-10} アリール部分を有し、具体的には、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、及び2-ナフチルスルフィニルなどを含む。

【0068】

本明細書で使用する用語「 C_{6-10} アリールスルホニル基」は、上記の「 C_{6-10} アリール基」で定義したような C_{6-10} アリール部分を有し、フェニルスルホニルなどを含む。

【0069】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する用語「 C_{6-10} アリアルカルボニル基」は、上記の「 C_{6-10} アリアル基」で置換されたカルボニル基を指し、好ましくは C_6 アリアルカルボニル基（すなわち、フェニルカルボニル基）を含む。具体的には、「 C_{6-10} アリアルカルボニル基」は、ベンゾイル、1-ナフトイル、及び2-ナフトイルなどを含む。

【0070】

本明細書で使用する用語「5～12員の単環式又は多環式ヘテロアリアルチオ基」は、上記の「5～12員の単環式又は多環式ヘテロアリアル基」で定義したような5～12員の単環式又は多環式ヘテロアリアル部分を有し、具体的には、ピロリルチオ、チエニルチオ、ベンゾチエニルチオ、ベンゾフラニルチオ、ベンゾオキサゾリルチオ、ベンゾチアゾリルチオ、フリルチオ、オキサゾリルチオ、チアゾリルチオ、イソオキサゾリルチオ、イソチアゾリルチオ、ベンゾイソオキサゾリルチオ、ベンゾイソチアゾリルチオ、イミダゾリルチオ、ピラゾリルチオ、及びピリジルチオなどを含む。

10

【0071】

本明細書で使用する用語「5～12員の単環式又は多環式ヘテロアリアルスルフィニル基」は、上記の「5～12員の単環式又は多環式ヘテロアリアル基」で定義したような5～12員の単環式又は多環式ヘテロアリアル部分を有し、具体的には、ピロリルスルフィニル、チエニルスルフィニル、ベンゾチエニルスルフィニル、ベンゾフラニルスルフィニル、ベンゾオキサゾリルスルフィニル、ベンゾチアゾリルスルフィニル、フリルスルフィニル、オキサゾリルスルフィニル、チアゾリルスルフィニル、イソオキサゾリルスルフィニル、イソチアゾリルスルフィニル、ベンゾイソオキサゾリルスルフィニル、ベンゾイソチアゾリルスルフィニル、イミダゾリルスルフィニル、ピラゾリルスルフィニル、及びピリジルスルフィニルなどを含む。

20

【0072】

本明細書で使用する用語「5～12員の単環式又は多環式ヘテロアリアルスルホニル基」は、上記の「5～12員の単環式又は多環式ヘテロアリアル基」で定義したような5～12員の単環式又は多環式ヘテロアリアル部分を有し、具体的には、ピロリルスルホニル、チエニルスルホニル、ベンゾチエニルスルホニル、ベンゾフラニルスルホニル、ベンゾオキサゾリルスルホニル、ベンゾチアゾリルスルホニル、フリルスルホニル、オキサゾリルスルホニル、チアゾリルスルホニル、イソオキサゾリルスルホニル、イソチアゾリルスルホニル、ベンゾイソオキサゾリルスルホニル、ベンゾイソチアゾリルスルホニル、イミダゾリルスルホニル、ピラゾリルスルホニル、及びピリジルスルホニルなどを含む。

30

【0073】

本明細書で使用する用語「5～12員の単環式又は多環式ヘテロアリアルカルボニル基」は、上記の「5～12員の単環式又は多環式ヘテロアリアル基」で定義したような5～12員の単環式又は多環式ヘテロアリアル部分を有し、具体的には、ピロリルカルボニル、チエニルカルボニル、ベンゾチエニルカルボニル、ベンゾフラニルカルボニル、ベンゾオキサゾリルカルボニル、ベンゾチアゾリルカルボニル、フリルカルボニル、オキサゾリルカルボニル、チアゾリルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、イソチアゾリルカルボニル、ベンゾイソオキサゾリルカルボニル、ベンゾイソチアゾリルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、及びピリジルカルボニルなどを含む。

40

【0074】

本明細書で使用する用語「3～8員の飽和複素環基」は、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から独立して選択される1～3個の環原子を含む3～8員の飽和複素環基、好ましくは4～7員の飽和複素環基、より好ましくは5員又は6員の飽和複素環基を含む。「複素環基」は、ピラニル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジニル、オキセタニル、及びテトラヒドロピラニルなどを含み、環が架橋構造を有するものも含む。

50

「複素環基」は、環原子として窒素を含んでもよいが、窒素は複素環基と他の基を結合するために使用されず、すなわち、「複素環基」は、ピロリジノ基などを含まない。

【0075】

上記の「飽和複素環基」は、6員の芳香族炭化水素又は6員のヘテロアリアルと共に縮合環を形成してもよく、例えば、上記の「5員又は6員の飽和複素環基」が6員の芳香族炭化水素又は6員のヘテロアリアルと縮合している二環式複素環基を含む。本明細書では「6員の芳香族炭化水素」はベンゼンなどを含む。本明細書では「6員のヘテロアリアル」は、ピリジン、ピリミジン、及びピリダジンなどを含む。本明細書では「縮合環」は、具体的には、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロプリニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾジオキサニル、イソインドリル、インダゾリル、ピロリジニル、テトラヒドロキノリニル、デカヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル、及びテトラヒドロピリドアゼピニルなどを含む。

10

【0076】

本明細書で使用する用語「3～8員の飽和複素環オキシ基」は、上記の「飽和複素環基」で定義したような飽和複素環部分を有し、好ましくは4～7員の飽和複素環オキシ基、より好ましくは5員又は6員の飽和複素環オキシ基である。具体的には、「3～8員の飽和複素環オキシ基」は、4-ピラニルオキシなどを含む。

【0077】

本明細書で使用する用語「 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基」は、上記の「 C_{3-10} シクロアルキル」で置換された C_{1-4} アルキル基を指し、具体的には、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、及びシクロヘキシルメチルなどを含む。

20

【0078】

本明細書で使用する用語「3～8員の飽和複素環 C_{1-4} アルキル基」は、上記の「3～8員の飽和複素環基」で定義したような3～8員の飽和複素環部分を有し、具体的には、4-ピラニルメチルなどを含む。

【0079】

本明細書で使用する用語「3～8員の飽和複素環カルボニル基」は、上記の「3～8員の飽和複素環基」で定義したような3～8員の飽和複素環部分を有し、具体的には、4-ピラニルカルボニルなどを含む。

30

【0080】

本明細書で使用する用語「3～8員の飽和複素環オキシカルボニル基」は、上記の「3～8員の飽和複素環基」で定義したような3～8員の飽和複素環部分を有し、具体的には、4-ピラニルオキシカルボニルなどを含む。

【0081】

本明細書で使用する用語「 C_{6-10} アリアルオキシ基」は、上記の「 C_{6-10} アリアル基」で定義したような C_{6-10} アリアル部分を有し、好ましくは C_6 アリアルオキシ基（すなわち、フェノキシ基）を含む。具体的には、「 C_{6-10} アリアルオキシ基」は、フェノキシ、1-ナフトキシ、及び2-ナフトキシなどを含む。

40

【0082】

本明細書で使用する用語「 C_{6-10} アリアルカルボニルオキシ基」は、上記の「 C_{6-10} アリアル基」で定義したような C_{6-10} アリアル部分を有し、好ましくは、 C_6 アリアルカルボニルオキシ基（すなわち、フェニルカルボニルオキシ基）を含む。具体的には、「 C_{6-10} アリアルカルボニルオキシ基」は、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、及び2-ナフトイルオキシなどを含む。

【0083】

本明細書で使用する用語「 C_{6-10} アリアルオキシカルボニル基」は、上記の「 C_{6-10} アリアルオキシ基」で置換されたカルボニル基を指し、好ましくは C_6 アリアルオキシカルボニル基（すなわち、フェニルオキシカルボニル基）を含む。具体的には、「C

50

6 ~ 10 アリールオキシカルボニル基」は、フェノキシカルボニル、1 - ナフトキシカルボニル、及び2 - ナフトキシカルボニルなどを含む。

【0084】

本明細書で使用する用語「5員又は6員の単環式ヘテロアリールC₁ ~ 4 アルキル基」は、上記の「5員又は6員の単環式ヘテロアリール基」で置換されたC₁ ~ 4 アルキル基を指し、具体的には、ピロリルメチルなどを含む。

【0085】

本明細書で使用する用語「5員又は6員の単環式ヘテロアリールオキシ基」は、上記の「5員又は6員の単環式ヘテロアリール」で定義したような5員又は6員の単環式ヘテロアリール部分を有し、具体的には、ピロリカルボニルなどを含む。

10

【0086】

本明細書で使用する用語「任意に置換されたアミノ基」は、アミノ基、一置換アミノ基又は二置換アミノ基、及び任意に置換された4 ~ 7員の環状アミノ基などを含む。

【0087】

本明細書で使用する用語「一置換アミノ又は二置換アミノ」は、そのアミノが上記の「C₁ ~ 6 アルキル」、「C₃ ~ 10 シクロアルキル」、「C₃ ~ 10 シクロアルキルC₁ ~ 4 アルキル」、「3 ~ 8員の飽和複素環基」、「3 ~ 8員の飽和複素環C₁ ~ 4 アルキル」、「C₆ ~ 10 アリール」、「C₇ ~ 14 アラルキル」、「5員又は6員の単環式ヘテロアリール」、及び「5員又は6員の単環式ヘテロアリールC₁ ~ 4 アルキル」などの置換基（複数）で置換されていることを意味する。

20

【0088】

具体的には、本明細書で使用する用語「一置換アミノ」は、モノC₁ ~ 6 アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、1 - メチルエチルアミノ、ブチルアミノ、2 - メチルプロピルアミノ、1 - メチルプロピルアミノ、及び1, 1 - ジメチルエチルアミノ）、C₃ ~ 10 シクロアルキルアミノ（例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、及びシクロヘプチルアミノ）、（C₃ ~ 10 シクロアルキルC₁ ~ 4 アルキル）アミノ（例えば、シクロプロピルメチルアミノ、シクロブチルメチルアミノ、シクロペンチルメチルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ、及びシクロヘプチルメチルアミノ）、C₆ ~ 10 アリールアミノ（例えば、フェニルアミノ、1 - ナフチルアミノ、及び2 - ナフチルアミノ）、C₇ ~ 14 アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、1 - ナフチルメチルアミノ、及び2 - ナフチルメチルアミノ）、3 ~ 8員の飽和複素環アミノ（例えば、テトラヒドロピラニルアミノ、テトラヒドロピリジニルアミノ、ピロリジニルアミノ、オキサピロリジニルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、及びペリジニルアミノ）、（3 ~ 8員の飽和複素環C₁ ~ 4 アルキル）アミノ（例えば、テトラヒドロピラニルメチルアミノ、テトラヒドロピリジニルメチルアミノ、ピロリジニルメチルアミノ、オキサピロリジニルメチルアミノ、テトラヒドロフラニルメチルアミノ、ペリジニルメチルアミノ、ペラジニルメチルアミノ、及びモルホリニルメチルアミノ）、（5員又は6員の単環式ヘテロアリール）アミノ（例えば、ピロリルアミノ、チエニルアミノ、フリルアミノ、オキサゾリルアミノ、チアゾリルアミノ、イソオキサゾリルアミノ、イソチアゾリルアミノ、イミダゾリルアミノ、ピラゾリルアミノ、トリアゾリルアミノ、オキサジアゾリルアミノ、チアジアゾリルアミノ、テトラゾリルアミノ、ピリジルアミノ、ピラジルアミノ、ピリミジルアミノ、ピリダジルアミノ、及びトリアジルアミノ）、（5員又は6員の単環式ヘテロアリールC₁ ~ 4 アルキル）アミノ（例えば、ピロリルメチルアミノ、チエニルメチルアミノ、フリルメチルアミノ、オキサゾリルメチルアミノ、チアゾリルメチルアミノ、イソオキサゾリルメチルアミノ、イソチアゾリルメチルアミノ、イミダゾリルメチルアミノ、ピラゾリルメチルアミノ、トリアゾリルメチルアミノ、オキサジアゾリルメチルアミノ、チアジアゾリルメチルアミノ、テトラゾリルメチルアミノ、ピリジルメチルアミノ、ピラジルメチルアミノ、ピリミジルメチルアミノ、ピリダジルメチルアミノ、及びトリアジルメチルアミノ）などを含む。

30

40

50

【0089】

具体的には、本明細書で使用する用語「二置換アミノ」は、ジC₁～₆アルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジ-1-メチルエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジ-2-メチルプロピルアミノ、ジ-1-メチルプロピルアミノ、及びジ-1,1-ジメチルエチルアミノ）、N-(C₁～₆アルキル)-N-(C₃～₁₀シクロアルキル)アミノ（例えば、メチルシクロプロピルアミノ、メチルシクロブチルアミノ、メチルシクロペンチルアミノ、メチルシクロヘキシルアミノ、及びメチルシクロヘプチルアミノ）、N-(C₁～₆アルキル)-N-(3～8員の飽和複素環)アミノ（例えば、メチルテトラヒドロピラニルアミノ、メチルテトラヒドロピリジニルアミノ、メチルピロリジニルアミノ、メチルオキソピロリジニルアミノ、メチルテトラヒドロフランニルアミノ、及びメチルピペリジニルアミノ)などを含む。

10

【0090】

本明細書で使用する用語「4～7員の環状アミノ基」は、例えば、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員の環状アミノ基を含み、好ましくは5～6員の環状アミノ基を含む。「4～7員の環状アミノ基」の窒素が、親分子部分にその基を結合するために使用されることに留意されたい。具体的には、「4～7員の環状アミノ基」は、アゼチジノ、ピロリジノ、イミダゾリジノ、オキサゾリジノ、チアゾリジノ、ピペラジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、アゼパノ、及びオキソアゼパノなどを含み、環内に部分的不飽和結合(複数)を有する環状アミノ基も含み、環が架橋構造を形成してもよい。「部分的不飽和結合(複数)を有する環状アミノ基」は、ジヒドロピロリノ、及びテトラヒドロピリジノなどを含む。「環が架橋構造を形成する環状アミノ基」は、アザビシクロオクタノ、アザビシクロノナノ、オキソアザビシクロノナノ、及びジアザビシクロノナノなどを含む。

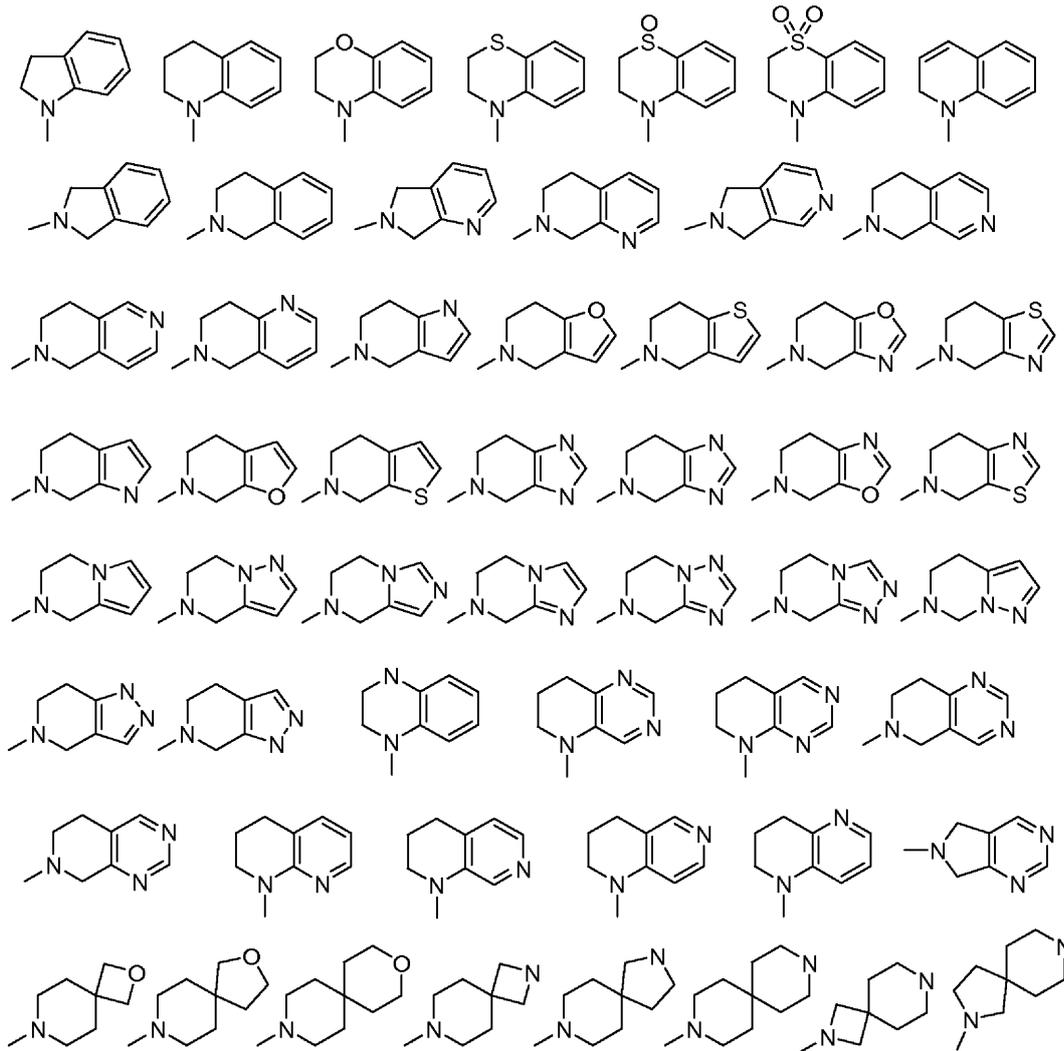
20

【0091】

「4～7員の環状アミノ基」又は「5～6員の環状アミノ基」は、C₃～₆シクロアルキル基、6員の芳香族炭化水素基、5員もしくは6員の複素環基、又は4～7員の環状アミノ基と共に、縮合環を形成してもよく、かかる縮合環は、具体的には、以下に示す基：

【0092】

【化 9】



10

20

30

を含む。

【0093】

本明細書で使用する用語「アミノカルボニル基」は、上記の「アミノ基」で置換されたカルボニル基を指し、すなわち、本明細書では用語「アミノ基」は、一置換アミノ基、二置換アミノ基及び5～7員の環状アミノ基を含む。

【0094】

本明細書で使用する用語「任意に置換された C_{1-6} アルキル基」は、 C_{1-6} アルキル基が、例えば、以下の置換基(a)～(ah)：

- (a) ハロゲン原子、
- (b) シアノ基、
- (c) ヒドロキシ基、
- (d) ニトロ基、
- (e) チオール基、
- (f) C_{1-6} アルキルチオ基、
- (g) C_{6-10} アリールチオ基、
- (h) C_{1-6} アルキルカルボニル基、
- (i) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、
- (j) C_{6-10} アリールカルボニルオキシ基、
- (k) C_{3-10} シクロアルキル基、
- (l) C_{3-10} シクロアルコキシ基、

40

50

- (m) $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルカルボニル基、
 (n) $C_{6 \sim 10}$ アリール基、
 (o) $C_{6 \sim 10}$ アリールカルボニル基、
 (p) $C_{6 \sim 10}$ アリールオキシカルボニル基、
 (q) カルボキシ基、
 (r) 以下のもの：
 (r1) $C_{1 \sim 6}$ アルキル基、
 (r2) $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル基、
 (r3) $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル $C_{1 \sim 4}$ アルキル基、
 (r4) 3～8員の飽和複素環基、
 (r5) 3～8員の飽和複素環 $C_{1 \sim 4}$ アルキル基、
 (r6) $C_{6 \sim 10}$ アリール基、
 (r7) $C_{7 \sim 14}$ アラルキル基、
 (r8) 5員又は6員の単環式ヘテロアリール基、及び
 (r9) 5員又は6員の単環式ヘテロアリール $C_{1 \sim 4}$ アルキル基、
 からなる群から独立して選択される1～2個の基で任意に置換されたアミノ基、
 (s) $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ基、
 (t) $C_{6 \sim 10}$ アリールオキシ基、
 (u) オキソ基、
 (v) 5員又は6員の単環式ヘテロアリール基、
 (w) 5員又は6員の単環式ヘテロアリールカルボニル基、
 (x) 3～8員の飽和複素環基、
 (y) 3～8員の飽和複素環カルボニル基、
 (z) 上記の(r1)～(r9)から選択される基で任意に置換されたアミノカルボニル基、
 (aa) 5員又は6員の単環式ヘテロアリールオキシ基、
 (ab) 3～8員の飽和複素環オキシ基、
 (ac) 3～8員の飽和複素環オキシカルボニル基、
 (ad) $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニル基、
 (ae) $C_{6 \sim 10}$ アリールスルホニル基、
 (af) $C_{1 \sim 6}$ アルコキシカルボニル基、
 (ag) $C_{3 \sim 10}$ シクロアルコキシカルボニル基、及び
 (ah) 上記の(r1)～(r9)から選択される基で任意に置換された4～7員の環状アミノ基、
 で任意に置換されてよいことを意味する。

【0095】

本明細書で使用する用語「任意に置換された $C_{2 \sim 6}$ アルケニル基」、「任意に置換された $C_{2 \sim 6}$ アルキニル基」、「任意に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルチオ基」、「任意に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルフィニル基」、「任意に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルスルホニル基」、「任意に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルカルボニル基」、及び「任意に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ基」は、例えば、用語「任意に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル基」において上記に列挙した(a)～(ah)から選択される1つの置換基を任意に有してよいことを意味する。

【0096】

本明細書で使用する用語「任意に置換された $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル基」、「任意に置換された $C_{3 \sim 10}$ シクロアルケニル基」、「任意に置換された $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルスルフィニル基」、「任意に置換された $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルスルホニル基」、「任意に置換された $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルカルボニル基」、「任意に置換された3～8員の飽和複素環基」、及び「任意に置換された3～8員の飽和複素環カルボニル」は、それらが、例えば、用語「任意に置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル基」において上記に列挙し

た (a) ~ (ah)、及びカルボキシもしくは 4 ~ 7 員の環状アミノ基で任意に置換された C₁ ~ C₆ アルキル基からなる群から選択される 1 つの置換基を任意に有してよいことを意味する。

【0097】

本明細書で使用する用語「任意に置換された C₆ ~ C₁₀ アリール基」、「任意に置換された C₆ ~ C₁₀ アリールチオ基」、「任意に置換された C₆ ~ C₁₀ アリールスルフィニル基」、「任意に置換された C₆ ~ C₁₀ アリールスルホニル基」、「任意に置換された C₆ ~ C₁₀ アリールカルボニル基」、「任意に置換された 5 ~ 12 員の単環式又は多環式ヘテロアリール基」、「任意に置換された 5 ~ 12 員の単環式又は多環式ヘテロアリールカルボニル基」、「任意に置換された 5 ~ 12 員の単環式又は多環式ヘテロアリールチオ基」、「任意に置換された 5 ~ 12 員の単環式又は多環式ヘテロアリールスルフィニル基」、及び「任意に置換された 5 ~ 12 員の単環式又は多環式ヘテロアリールスルホニル基」は、それらが、例えば、用語「任意に置換された C₁ ~ C₆ アルキル基」において上記に列挙した (a) ~ (ah)、カルボキシ又は 4 ~ 7 員の環状アミノ基で任意に置換された C₁ ~ C₆ アルキル基、C₂ ~ C₆ アルケニル基、及び C₂ ~ C₆ アルキニル基からなる群から選択される 1 ~ 5 個の置換基を任意に有してよいことを意味する。

10

【0098】

本明細書で使用する用語「任意に置換された 4 ~ 7 員の環状アミノ基」は、それが、例えば、用語「任意に置換された C₁ ~ C₆ アルキル基」において上記に列挙した (r1) ~ (r9) から選択される置換基を任意に有してもよいことを意味する。

20

【0099】

本明細書で使用する用語「薬学的に許容される塩」は、酸付加塩及び塩基付加塩を含む。例えば、酸付加塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩及びリン酸塩などの無機酸塩；クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びカンファースルホン酸塩などの有機酸塩を含む。塩基付加塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩及びアンモニウム塩などの無機塩基塩；トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、及びジイソプロピルアンモニウム塩などの有機塩基塩、並びにアミノ酸塩（例えば、アルギニン、アスパラギン酸及びグルタミン酸などの塩基性又は酸性アミノ酸の塩）も含む。

30

【0100】

本発明の化合物の塩を得るために、本発明の化合物の塩型を直接精製してもよく、又は従来法で酸もしくは塩基を添加して、その遊離型を適切な有機溶媒に溶解又は懸濁して、その塩型を形成してもよい。

【0101】

本発明は、式 (1) の化合物、並びにそのプロドラッグ及び薬学的に許容される塩；その水和物又はエタノール溶媒和物などのその溶媒和物も含む。さらに、本発明は、本発明の式 (1) の化合物の互変異性体、立体異性体及び結晶型の全ての種類を含む。

40

【0102】

本明細書で使用する用語「プロドラッグ」は、生体内における生理条件下での酵素又は胃酸などとの反応（例えば、酵素的酸化、還元、又は加水分解など）により、式 (1) の化合物に変換される化合物を指す。

【0103】

本発明の化合物は、少なくとも 1 つの不斉炭素原子を有してよい。したがって、本発明は、本化合物のラセミ体、及びそれらの光学活性物質も含む。本発明の化合物が 2 つ以上の不斉炭素原子を有している場合には、本発明の化合物は立体異性体として存在してよい。したがって、本発明は、本発明の化合物の立体異性体及びそれらの混合物も含む。

【0104】

以下は、本発明の式 (1) の化合物のプロセスをいくつかの図を用いて説明しているが

50

、本発明はそれらに限定されるべきではない。

【0105】

本発明の式(1)の化合物は、必要に応じて、単独でもしくは組み合わせて使用してよい以下に示すプロセス1~8、それと類似したプロセス、または当業者に公知のプロセスによって、周知の化合物から調製することができる。さらに、以下に示す略語は、説明を簡略化する目的のために本明細書で任意に使用され得る。

【0106】

BOC: tert-ブトキシカルボニル基
 Cbz: ベンジルオキシカルボニル基
 TMS: トリメチルシリル基
 TBS: tert-ブチルジメチルシリル基
 SEM: 2-[(トリメチルシリル)エトキシ]メチル基
 Ac: アセチル基
 Me: メチル基
 Et: エチル基
 Pr: プロピル基
 i-Pr: イソプロピル基
 Bu: ブチル基
 i-Bu: イソブチル基
 t-Bu: tert-ブチル基
 Ph: フェニル基
 Bn: ベンジル基
 Ms: メタンスルホニル基
 TFA: トリフルオロ酢酸
 Alloc: アリルオキシカルボニル基

10

20

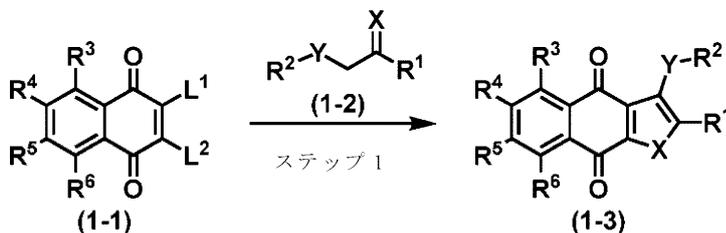
【0107】

プロセス1

【0108】

【化10】

30



式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、X及びYは、上記で定義したとおりであり

、L¹及びL²は、独立して、水素原子、ヒドロキシ基、又は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基及びp-トルエンスルホニルオキシ基などの脱離基である。

40

【0109】

(ステップ1)

化合物(1-1)及び(1-2)は、以下に示す周知のプロセス又は複数のプロセスによって調製することができ、化合物(1-1)を塩基の存在下で、有機溶媒中で化合物(1-2)と反応させて、化合物(1-3)を得る。

【0110】

本明細書で使用する有機溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン及びジメチルスルホキシドなどの非プロトン性溶媒；テトラヒドロフラン及び1

50

、4-ジオキサンなどのエーテル溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン及びクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素溶媒；トルエン及びベンゼンなどの炭化水素溶媒；並びにこれらの混合物を含む。有機溶媒は、好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピペリドン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、又はテトラヒドロフランである。この反応は、有機溶媒と水の二相系で行うこともできる。

【0111】

本明細書で使用する塩基は、その任意の種類、すなわち、有機塩基及び無機塩基の両方を含む。有機塩基は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン及びピコリンを含む。無機塩基は、フッ化カリウムなどのアルカリ金属ハロゲン化物；水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物；重炭酸ナトリウム；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム及び炭酸セシウムなどのアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド及びカリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；並びにn-ブチルリチウム、メチルリチウム及びイソプロピルマグネシウムブロミドなどのアルカリ金属を含む。

10

【0112】

本明細書で反応温度は、約-78～約200の範囲から選択することができる。反応温度は、典型的には、約-20～約180、好ましくは約0～約150である。

20

【0113】

本明細書で使用する化合物(1-2)の量は、典型的には、化合物(1-1)1モルあたり1モル～5モル、好ましくは1.2モル～3モルである。本明細書で使用する塩基の量は、典型的には、化合物(1-1)1モルあたり2モル～10モル、好ましくは2モル～3モルである。

【0114】

本明細書で反応時間は、典型的には、約0.5～約48時間、好ましくは約0.5～約12時間である。

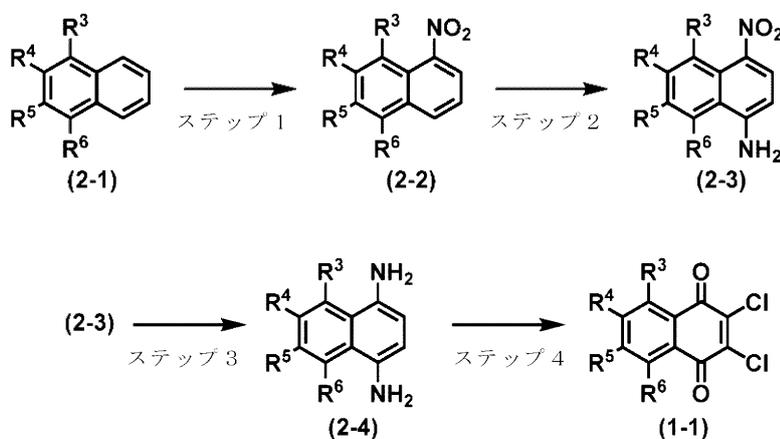
30

【0115】

プロセス2

【0116】

【化11】



40

式中、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は上記で定義したとおりである。

【0117】

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1075, 9巻, (1999); Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 6001, 16巻, (2006); Bioorgan

50

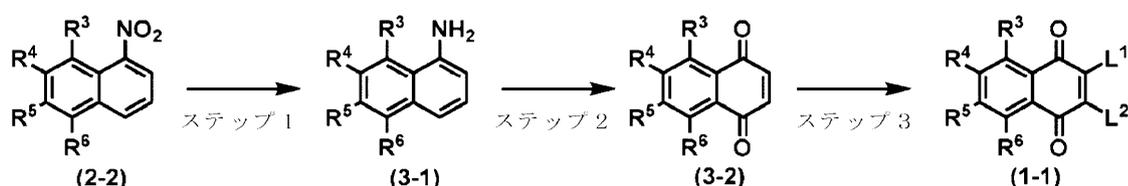
ic & Medicinal Chemistry Letters, 2577, 17巻, (2007); European Journal of Medicinal Chemistry, 3938, 45巻, (2010); Tetrahedron Letters, 4119, 21巻, (1980); 及び J. Med. Chem. 1329, 29巻, (1986) などの文献に開示されている方法と同様の方法に従って、本明細書におけるステップ1~4を実行して、化合物(2-1)から化合物(1-1)を調製することができる。

【0118】

プロセス3

【0119】

【化12】



式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、上記で定義したとおりであり、 L^1 及び L^2 は、独立して、水素原子、ヒドロキシ基、又は塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子などの脱離基である。

【0120】

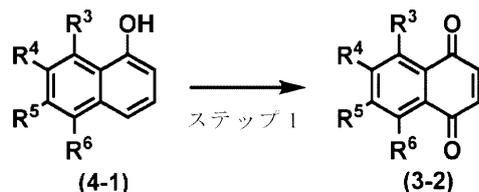
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 171, 16巻, (2006); Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 4617, 16巻, (2008); Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 5924, 19巻, (2009); 米国特許公開第2006/40996 A1号; Tetrahedron Letters, 4119, 21巻, (1980); Tetrahedron Letters, 6769, 50巻, (2009); J. Med. Chem. 1329 and 1504, 29巻, (1986); 及び J. Am. Chem. 2540, 132巻, (2010) などの文献に開示されている方法と同様の方法に従って、本明細書におけるステップ1~3を実行して、化合物(2-2)から化合物(1-1)を調製することができる。

【0121】

プロセス4

【0122】

【化13】



式中、式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は上記で定義したとおりである。

【0123】

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 127, 17巻, (2007); Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 9432, 16巻, (2008); 米国特許公開第2006/40996 A1号; Tetrahedron Letters, 5611, 24巻, (1983); Tetrahedron Letters, 4329, 42巻, (

10

20

30

40

50

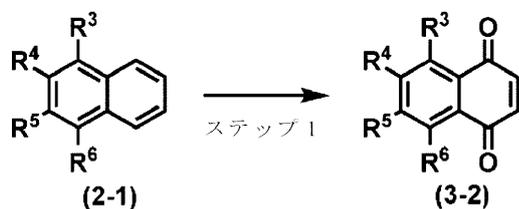
2001); J. Med. Chem. 2634, 51巻, (2008); 及び Green Chemistry. 318, 11巻, (2009)などの文献に開示されている方法と同様の方法に従って、本明細書におけるステップを実行して、化合物(4-1)から化合物(3-2)を調製することができる。

【0124】

プロセス5

【0125】

【化14】



10

式中、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は上記で定義したとおりである。

【0126】

Tetrahedron, 4997, 40巻, (1984); Tetrahedron, 9763, 68巻, (2012); Tetrahedron Letters, 5611, 24巻, (1983); Tetrahedron Letters, 4329, 42巻, (2001); J. Med. Chem., 730, 25巻, (1982); Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 4671, 33巻, (1985); Chemistry - A European Journal, 3899, 11巻, (2005); WO 2011/66263 A1; 及びWO 2005/123644 A2などの文献に開示されている方法と同様の方法に従って、本明細書におけるステップを実行して、化合物(2-1)から化合物(3-2)を調製することができる。

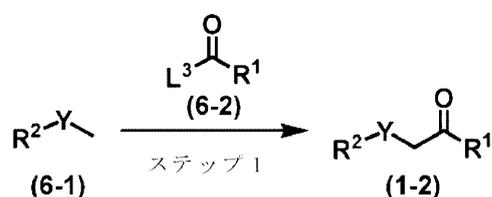
20

【0127】

プロセス6

【0128】

【化15】



30

式中、R¹、R²及びYは上記で定義したとおりであり、

L³は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、及びブトキシ基などの脱離基である。

40

【0129】

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 5705, 20巻, (2012); Tetrahedron, 518, 67巻, (2011); J. Am. Chem., 3460, 103巻, (1981); J. Am. Chem., 11326, 126巻, (2004); J. Med. Chem., 1347, 40巻, (1997); J. Med. Chem., 5233, 45巻, (2002); Journal of Heterocyclic Chemistry, 815, 27巻, (1990); WO 2008/124745 A1; WO 2005/000822 A1; 米国特許公開第2013/217918 A1号; 同第2011/105497 A1号; 同第2012/2

50

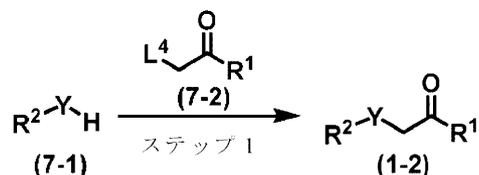
20784 A1号；及びWO 2004/41264 A1などの文献に開示されている方法と同様の方法に従って、本明細書におけるステップを実行して、化合物(6-1)から化合物(1-2)を調製することができる。

【0130】

プロセス7

【0131】

【化16】



10

式中、R¹、R²及びYは上記で定義したとおりであり、

L⁴は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基及びトリメチルアミノ基などの脱離基である。

【0132】

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2922, 22巻, (2012); J. Med. Chem., 2771, 36巻, (1993); J. Med. Chem., 954, 31巻, (1988); WO 2009/106817 A2; 及び米国特許第5466827 A1号などの文献に開示されている方法と同様の方法に従って、本明細書におけるステップを実行して、化合物(7-1)から化合物(1-2)を調製することができる。

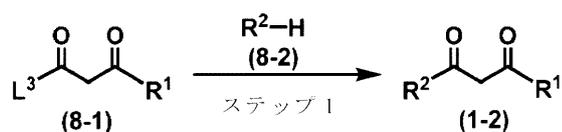
20

【0133】

プロセス8

【0134】

【化17】



30

式中、R¹及びR²は上記で定義したとおりであり、

L³は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、イミダゾール基、ピロール基及び任意に置換されたフェノキシ基などの脱離基である。

【0135】

Org. Lett., 1239, 7巻, (2002); Org. Lett., 2856, 11巻, (2009); 及び米国特許公開第2013/109662 A1号などの文献に開示されている方法と同様の方法に従って、本明細書におけるステップを実行して、化合物(8-1)から化合物(1-2)を調製することができる。

40

【0136】

上記のプロセスで説明した各反応において、保護基の使用が明確に開示されておらず、反応部位以外の基が反応条件下で反応するか、又は反応部位以外の基が本方法を実行するのに適さない場合がある。このような場合には、必要に応じて、反応部位以外の基を保護し、次いで、反応後又は一連の反応後に脱保護して目的化合物を取得してよい。本明細書で使用する保護基は、Protective Groups in Organic Synthesis、第4版、T.W. Greene, John Wiley & Sons社(2006)に開示されているような従来の保護基を含む。より具体的には、アミノ基の保

50

護基には、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、及びベンジルなどが含まれ、ヒドロキシ基の保護基には、トリアルキルシリル（例えば、トリメチルシリル及びtert-ブチルジメチルシリル）、アセチル、及びベンジルなどが含まれる。保護基の導入及び脱保護は、合成有機化学で日常的に使用される方法（例えば、上記の *Protective Groups in Organic Synthesis* を参照されたい）又はそれと類似の方法に従って実行することができる。

【0137】

本明細書で使用する保護基、及び縮合剤などは、一般的に当技術分野、すなわち、IUPAC-IUB（国際生化学連合）で使用される略号で任意に示され得る。出発化合物及び所望の化合物の好ましい塩及び薬学的に許容される塩は、一般的に使用される非毒性塩であり、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩、及びトルエンスルホン酸塩）及び無機酸塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、及びリン酸塩）などの酸付加塩；アルギニン、アスパラギン酸及びグルタミン酸などのアミノ酸との塩；アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩及びカリウム塩）及びアルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩及びマグネシウム塩）などの金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン及びN, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機塩基の塩；並びに当業者であれば使用することができる他の塩を含む。

10

【0138】

本発明に含まれるが、上記のプロセスに明確に開示されていない化合物を調製するために、上記のプロセスにおける中間体又は最終生成物の官能基を、任意に修飾してよく（特に、側鎖は、アミノ、ヒドロキシ、カルボニル、及びハロゲン基などから出発して様々な伸長させてよく）、必要に応じて、上記の保護及び脱保護に供してよい。官能基の修飾及び側鎖の伸長は、従来の方法 [例えば、*Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, John Wiley & Sons 社 (1999) を参照されたい] に従って実行することができる。

20

【0139】

上記の各プロセスにおける中間体及び所望の化合物は、合成有機化学で日常的に使用される精製方法（例えば、中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、及び各種クロマトグラフィー）に従って単離し、精製することができる。さらに、中間体のいくつかは、精製することなく次の反応に直接使用してよい。

30

【0140】

本発明の式(1)の化合物は、光学活性中心により光学異性体として、分子内回転の制限により軸性もしくは平面性キラリティーを示すアトロプ異性体として、他の立体異性体、互変異性体、又は幾何異性体などとして存在してよい。したがって、本発明は、可能性のある（上述の異性体を含む）異性体及びそれらの混合物の全ての種類を含む。

【0141】

特に、光学異性体は、ラセミ体として得ることができ、アトロプ異性体は、光学活性のある出発物質又は中間体を用いた場合に、光学活性物質として得ることができる。必要であれば、対応する出発物質、中間体又は最終生成物のラセミ化合物を、上記のプロセス中の適切な段階で、公知の分割方法（例えば、光学活性カラム及び分別結晶を用いて）、その光学鏡像異性体に物理的又は化学的に分割することができる。例えば、ジアステレオマーの場合、光学活性分割剤との反応によって、ラセミ化合物から2種類のジアステレオマーが得られる。2種類の異なるジアステレオマーは、一般的に異なる物理的特性を有し、したがって、例えば、分別結晶などの周知の方法に従って分割することができる。

40

【0142】

本発明の式(I)の化合物の薬学的に許容される塩を得るために、本発明の化合物の薬学的に許容される塩型を直接精製するか、又は従来の方法で酸もしくは塩基を添加して、その遊離型を、適切な有機溶媒に溶解もしくは懸濁して、その塩を形成させてもよい。さ

50

らに、本発明の化合物は、水又は他の様々な溶媒との付加物の形態で存在してよく、かかる付加物も本発明に含まれる。

【0143】

上で説明した各プロセスにおいて、出発化合物及び中間体のプロセスが明確に開示されていない場合がある。このような場合において、出発化合物及び中間体は、市販されているか、又は当業者に周知の方法もしくは類似の方法により市販の化合物から調製することができる。

【0144】

本発明の化合物は、例えば、血液癌、骨髄腫、肝癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、骨肉腫、結腸癌、乳癌、皮膚癌、及び上皮細胞癌（正中線癌）などを含む癌の任意の種類のための抗癌剤として使用され得る。癌の種類には、好ましくは、血液癌、骨髄腫、肝癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、骨肉腫、及び結腸癌、より好ましくは、血液癌、前立腺癌、肺癌、及び結腸癌が含まれる。本明細書で使用する用語「血液癌」は、リンパ腫及び白血病を含む。本発明の化合物は、本発明の化合物が癌の大きさの縮小もしくは癌の排除、又は癌の増加の回避に効果を発揮することができることを期待して、癌の予防又は治療の目的のための抗癌剤として使用することができる。さらに、本明細書で使用する用語「予防する（予防）」は、例えば、疾患の発症を回避する目的のために、本発明の有効成分を健常者（すなわち、疾患に罹患していない人）に投与することを意味する。本明細書で使用する用語「治療する（治療）」は、例えば、疾患もしくは症状を軽減するか、癌の増大を回避するか、又は疾患の発症前の状態に患者をもどす目的のために、本発明の有効成分を患者（すなわち、医師によって疾患を患っていると診断された人）に投与することを意味する。さらに、本発明の有効成分が、疾患又は症状の悪化を回避するか、又は癌の増大を回避する目的で投与されたとしても、かかる投与は、それが患者に投与される限り、「治療」としても認められる。

10

20

【0145】

治療のために本化合物を使用するために、本化合物を医薬組成物として経口投与又は非経口投与（例えば、静脈内投与、皮下投与、筋肉内注射、局所投与、経直腸投与、経皮投与、及び経鼻投与）することができる。経口投与用の製剤には、従来技術に従って製剤化することができる錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、及び懸濁剤などが含まれる。さらに、かかる製剤は、製剤分野で従来使用される非毒性/不活性の担体又は賦形剤を含むことができる。

30

【0146】

投与に用いられる本化合物の量は、症状、年齢及び投与方法などの要因によって異なり得る。例えば、経口投与の場合には、本化合物は、その症状に応じて、単回投与又は複数回投与で、下限として1日あたり0.01mg（好ましくは1mg）及び上限として1日あたり5000mg（好ましくは500mg）の範囲内で成人に投与することが望ましい。静脈内注射の場合には、本化合物の有効性を発揮するために、本化合物は、その症状に応じて単回投与又は複数回投与で、下限として1日あたり0.01mg（好ましくは0.1mg）及び上限として1日あたり1000mg（好ましくは30mg）の範囲で成人に投与されると予想される。

40

【0147】

本発明の化合物は、その有効性を高める目的のために他の薬剤と組み合わせて使用することができる。具体的には、本発明の化合物は、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤、又は細胞増殖因子及びその受容体作用を阻害する薬物などの薬剤と組み合わせて使用することができる。本明細書において以降、本発明の化合物と組み合わせて使用することができる薬物は、「併用薬」と略記する。

【0148】

ホルモン療法剤としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メ

50

パルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン剤（例えば、クエン酸タモキシフェン及びクエン酸トレミフェン）、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチミド、LH-RHアゴニスト類（例えば、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、及びリュープロレリン）、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害剤（例えば、ファドロゾール塩酸塩、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ポロゾール、及びフォルメスタン）、抗アンドロゲン剤（例えば、フルタミド、ピカルタミド、及びニルタミド）、副腎コルチコステロイド（例えば、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、及びトリウムシノロン）、アンドロゲン合成阻害剤（例えば、アピラテロン）、並びにレチノイド及びレチノイド代謝を遅らせる薬物（例えば、リアロゾール）が挙げられる。

10

【0149】

化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、及び植物由来抗癌剤が挙げられ、その代表例を以下にまとめる。

【0150】

アルキル化剤としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、ナイトロジェンマスタード-N-オキシド塩酸塩、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピボプロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、塩酸ジブロスビジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロホスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシン、及びそれらのDDS製剤が挙げられる。

20

【0151】

代謝拮抗剤としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、ペメトレキセド、エノシタピン、シタラピン、シタラピンオクフォスファート、塩酸アンシタピン、5-FUタイプの薬物（例えば、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタピン、エミテフル、及びカペシタピン）、アミノプテリン、ネルザラピン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、プトシン、ホリナートカルシウム、レボホリナートカルシウム、クラドリピン、エミテフル、フルダラピン、ゲムシタピン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチン、ベンダムスチン、及びそれらのDDS製剤が挙げられる。

30

【0152】

抗癌性抗生物質としては、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸プレオマイシン、硫酸プレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルピシン、塩酸ドキシソルピシン、塩酸アクラルピシン、塩酸ピラルピシン、塩酸エピルピシン、ネオカルチノスタチン、ミトラマイシン、サルコマイシン、カルジノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルピシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルピシン、及びそれらのDDS製剤が挙げられる。

40

【0153】

植物由来抗癌剤としては、例えば、エトボシド、リン酸エトボシド、硫酸ピンブラスチン、硫酸ピンクリスチン、硫酸ピンデシン、テニボシド、パクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルピン、及びそれらのDDS製剤が挙げられる。

【0154】

免疫療法剤としては、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール、抗C

50

T L A 4 抗体、抗 P D - 1 抗体、及び T o l l 様受容体アゴニスト（例えば、T L R 7、T L R 8、及び T L R 9 アゴニスト）が挙げられる。

【 0 1 5 5 】

「細胞増殖因子及びその受容体作用を阻害する薬物」の細胞増殖因子には、細胞増殖を促進する限り、任意の物質が挙げられるが、典型的には、20,000以下の分子量を有するペプチドであり、低濃度で受容体に結合することによって効果を発揮することができる因子を含む。具体的には、細胞増殖因子には、E G F（上皮成長因子）又は実質的に同じ活性を有する物質（例えば、T G F - ）、インスリン又は実質的に同じ活性を有する物質 [例えば、I G F（インスリン様増殖因子）- 1、及び I G F - 2]、F G F（線維芽細胞増殖因子）又は実質的に同じ活性を有する物質 [例えば、酸性 F G F、塩基性 F G F、K G K（ケラチノサイト成長因子）、及び F G F - 10]、並びに C S F（コロニー刺激因子）、E P O（エリスロポエチン）、I L - 2（インターロイキン - 2）、N G F（神経成長因子）、P D G F（血小板由来増殖因子）、T G F - （トランスフォーミング増殖因子）、H G F（肝細胞増殖因子）、V E G F（血管内皮増殖因子）、ヘレグリン、及びアンジオポエチンなどの細胞増殖因子の他の種類が挙げられる。

10

【 0 1 5 6 】

本発明の化合物と併用薬との投与間隔は限定されるものではないが、それらは同時に、又は時間差で対象に投与することができる。さらに、本発明の化合物及び併用薬は、配合剤型で使用してもよい。併用薬の用量は、臨床診療において使用される用量に基づいて決定することができる。本発明の化合物と併用薬の混合比は、対象、投与経路、疾患、症状、及び併用薬の種類などの要因に基づいて決定することができる。例えば、対象がヒトである場合には、本発明の化合物 1 に対して併用薬を 0.01 ~ 100 の重量比で使用してよい。さらに、本発明の化合物は、副作用を低減する目的で制吐剤、睡眠導入薬、及び抗痙攣薬などと組み合わせて使用してもよい。

20

【 0 1 5 7 】

実施例

以下で、参考実施例、実施例及び試験により本発明をより詳細に説明するが、本発明はそれらに限定されるべきではない。

【 0 1 5 8 】

さらに、参考実施例及び実施例における化合物名の一部は、I U P A C 命名法に従わない場合があることに留意されたい。

30

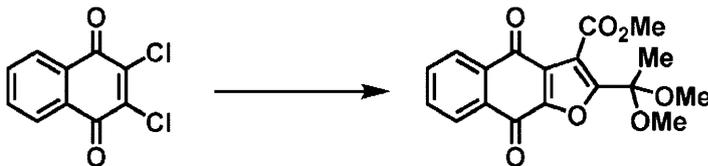
【 0 1 5 9 】

実施例 1

メチル 2 - (1 , 1 - ジメトキシエチル) - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト [2 , 3 - b] フラン - 3 - カルボキシレート

【 0 1 6 0 】

【 化 1 8 】



40

アセトニトリル（100 mL）中の 2,3 - ジクロロ - 1,4 - ナフトキノン（2.27 g）、メチル 4,4 - ジメトキシ - 3 - オキソバレレート（2.09 g）、及び炭酸カリウム（3.46 g）の溶液を、6 時間 90 で加熱しながら攪拌した。沈殿した固体を酢酸エチルでセライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/クロロホルム）で精製して、黄色の固体として表題化合物（2.87 g）を得た。MS（ESI⁺）313（M - OMe⁺）。

【 0 1 6 1 】

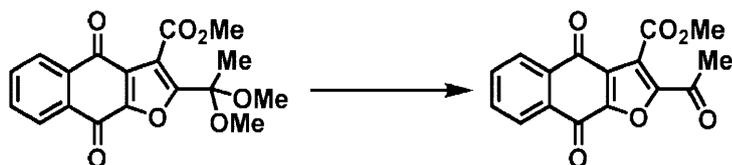
50

実施例 2

メチル 2 - アセチル - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト [2 , 3 - b] フラ
ン - 3 - カルボキシレート

【 0 1 6 2 】

【 化 1 9 】



10

ギ酸 (2 0 m L) 中の実施例 1 の化合物 (1 . 1 5 g) の溶液を、 4 時間 2 5 ° で攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、メタノール (1 0 m L) をそこに添加し、混合物を攪拌した。固体を濾取して、表題化合物 (灰色、 0 . 9 6 g) を得た。MS (ESI +) 2 9 9 (M + + 1) 。

【 0 1 6 3 】

実施例 3

2 - アセチル - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト [2 , 3 - b] フラン - 3 -
カルボン酸

【 0 1 6 4 】

【 化 2 0 】



20

4 N の HCl / 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) と濃 HCl (4 m L) の混合物中の実施例 2 の化合物 (0 . 9 6 g) の溶液を 9 時間 1 2 0 ° で攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した。残留物に飽和水性 NaHCO₃ 溶液及び酢酸エチルを添加し、混合物を抽出した。水層を HCl で酸性化し、次いで、クロロホルムで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、表題化合物 (灰色、 0 . 4 4 g) を得た。MS (ESI +) 2 8 5 (M + + 1) 。

30

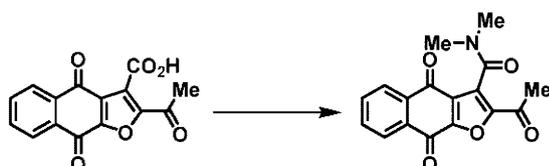
【 0 1 6 5 】

実施例 4

2 - アセチル - N , N - ジメチル - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト [2 ,
3 - b] フラン - 3 - カルボキサミド

【 0 1 6 6 】

【 化 2 1 】



40

トルエン (5 m L) 中の実施例 3 の化合物 (8 5 m g) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m g) の溶液に、塩化チオニル (1 4 3 m g) を滴加した。反応溶液を 4 時間、 9 0 ° で加熱しながら攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物にテトラヒドロフラン (5 m L) を添加した。この混合物に 0 ° でジメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 . 0 M、 0 . 5 m L) を滴加した。この混合物を 1 時間、 2 5 ° で攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、黄色の固体として表題化合物 (7 0 m g) を得た。MS (ESI +) 3 1 2 (M + + 1)

50

)。

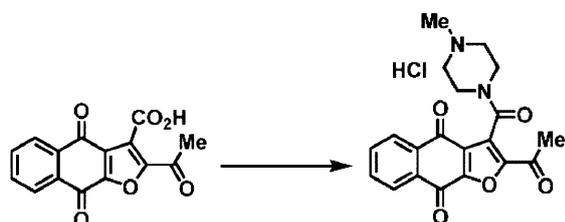
【0167】

実施例 5

2 - アセチル - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) ナフト [2 , 3 - b] フ
ラン - 4 , 9 - ジオン 塩酸塩

【0168】

【化22】



10

トルエン (5 mL) 中の実施例 3 の化合物 (85 mg) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (10 mg) の溶液に、塩化チオニル (143 mg) を滴加した。この反応溶液を 4 時間、90 で加熱しながら攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物にテトラヒドロフラン (5 mL) を添加した。この混合物に 0 でメチルピペラジン (50 mg) を滴加した。この混合物を 1 時間、25 で攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール / クロロホルム) で精製し、固体を得た。この固体に 4 N の HCl / 1 , 4 - ジオキサンを添加し、混合物を濃縮して、灰色の固体として表題化合物 (100 mg) を得た。MS (ESI +) 367 (M + 1) 。

20

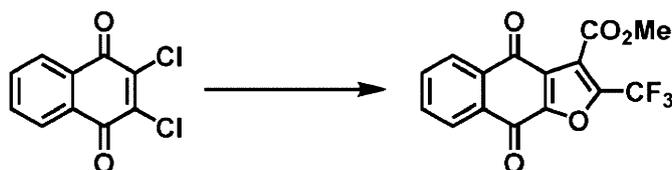
【0169】

実施例 6

メチル 4 , 9 - ジオキソ - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 , 9 - ジヒドロナフト [
2 , 3 - b] フラン - 3 - カルボキシレート

【0170】

【化23】



30

アセトニトリル (100 mL) 中の 2 , 3 - ジクロロ - 1 , 4 - ナフトキノン (2 . 27 g) 、メチル - 4 , 4 , 4 - トリフルオロアセトアセトン (1 . 87 g) 及び炭酸カリウム (3 . 46 g) の溶液を、20 時間、120 で加熱しながら攪拌した。沈殿した固体を酢酸エチルでセライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / クロロホルム) で精製して、黄色固体として表題化合物 (300 mg) を得た。MS (ESI +) 325 (M + 1) 。

40

【0171】

実施例 7

4 , 9 - ジオキソ - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 , 9 - ジヒドロナフト [2 , 3 -
b] フラン - 3 - カルボン酸

【0172】

【化 2 4】



実施例 6 の化合物 (3 0 0 m g) を実施例 3 と同様に反応させ、黄色の固体として表題化合物 (2 1 2 m g) を得た。MS (ESI +) 3 1 1 (M + 1) 。

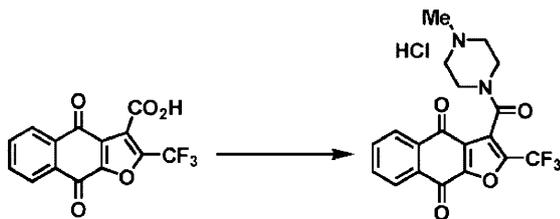
【 0 1 7 3 】

実施例 8

3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン

【 0 1 7 4 】

【化 2 5】



実施例 7 の化合物 (9 3 m g) を実施例 5 と同様に反応させ、オレンジ色の固体として表題化合物 (8 4 m g) を得た。MS (ESI +) 3 9 3 (M + 1) 。

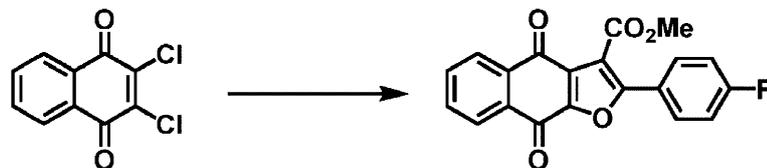
【 0 1 7 5 】

実施例 9

メチル 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト [2 , 3 - b] フラン - 3 - カルボキシレート

【 0 1 7 6 】

【化 2 6】



アセトニトリル (1 0 m L) 中の 2 , 3 - ジクロロ - 1 , 4 - ナフトキノン (2 2 7 m g) 、メチル 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキソプロパノエート (2 0 0 m g) 及び炭酸カリウム (3 4 6 m g) の溶液を、6 時間、1 1 0 で加熱しながら攪拌した。この混合物を水で希釈した。沈殿した固体を濾取して、黄色の固体として表題化合物 (3 1 7 m g) を得た。MS (ESI +) 3 5 1 (M + 1) 。

【 0 1 7 7 】

実施例 1 0

2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト [2 , 3 - b] フラン - 3 - カルボン酸

【 0 1 7 8 】

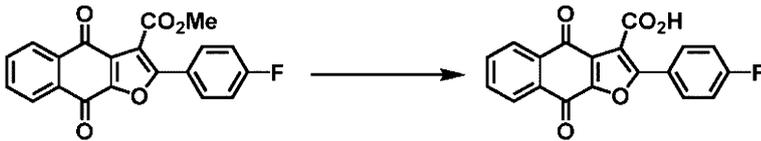
10

20

30

40

【化27】



実施例9の化合物(200mg)を実施例3と同様に反応させ、黄色の固体として表題化合物(90mg)を得た。MS(ESI+)337(M⁺+1)。

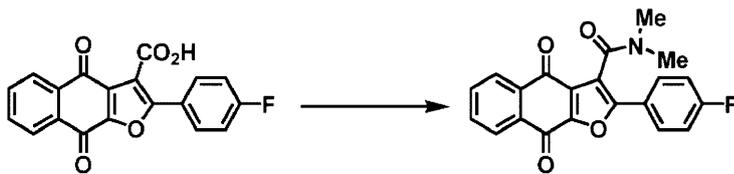
【0179】

実施例11

2-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロナフト[2,3-b]フラン-3-カルボキサミド

【0180】

【化28】



実施例10の化合物(90mg)を実施例4と同様に反応させ、黄色の固体として表題化合物(65mg)を得た。MS(ESI+)364(M⁺+1)。

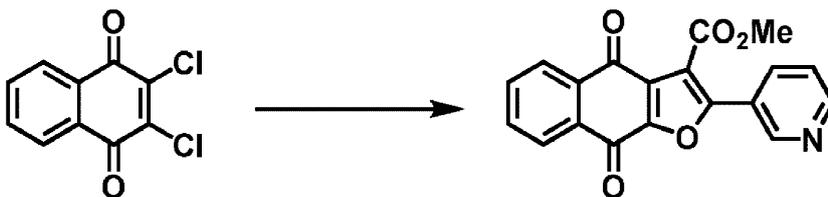
【0181】

実施例12

メチル 4,9-ジオキソ-2-(ピリジン-3-イル)-4,9-ジヒドロナフト[2,3-b]フラン-3-カルボキシレート

【0182】

【化29】



メチルニコチノイルアセテート(188mg)を実施例1と同様に反応させ、黄色の固体として表題化合物(200mg)を得た。MS(ESI+)334(M⁺+1)。

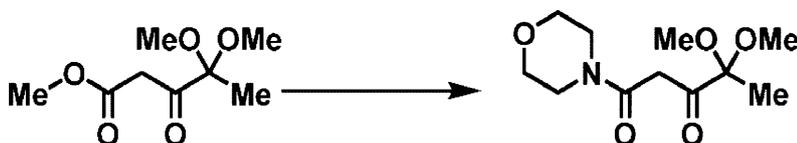
【0183】

参考実施例1

4,4-ジメトキシ-1-モルホリノペンタン-1,3-ジオン

【0184】

【化30】



トルエン(2mL)中のメチル 4,4-ジメトキシ-3-オキソバレレート(190mg)、モルホリン(480mg)及びDMA P(49mg)の溶液を、6時間、110で加熱しながら攪拌した。この混合物を25まで冷却し、次いで、酢酸エチル及び1NのHClで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した

10

20

30

40

50

。濾液を減圧下で濃縮し、油として表題化合物 (2 0 1 m g) を得た。

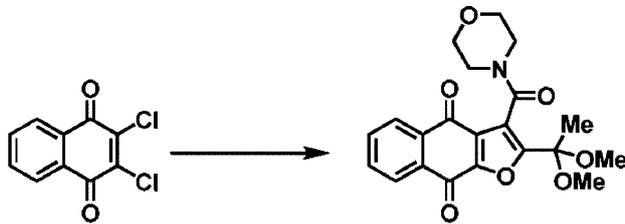
【 0 1 8 5 】

実施例 1 3

2 - (1 , 1 - ジメトキシエチル) - 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン

【 0 1 8 6 】

【 化 3 1 】



10

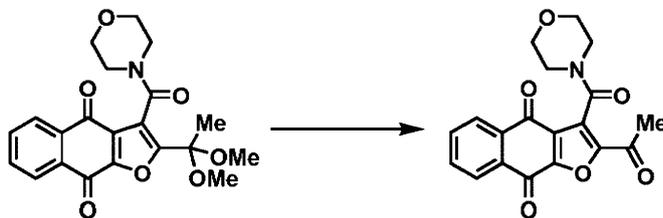
参考実施例 1 の化合物 (2 0 1 m g) を実施例 1 と同様に反応させ、黄色固体として表題化合物 (2 0 0 m g) を得た。MS (ESI +) 3 6 8 (M - OMe +) 。

【 0 1 8 7 】

実施例 1 4

2 - アセチル - 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン

【 化 3 2 】



20

実施例 1 3 の化合物 (2 0 0 m g) を実施例 2 と同様に反応させ、黄色の固体として表題化合物 (1 6 5 m g) を得た。MS (ESI +) 3 5 4 (M + + 1) 。

30

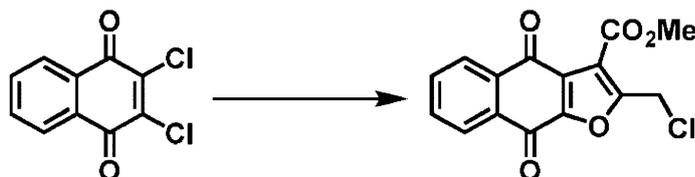
【 0 1 8 8 】

実施例 1 5

メチル 2 - (クロロメチル) - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト [2 , 3 - b] フラン - 3 - カルボキシレート

【 0 1 8 9 】

【 化 3 3 】



40

メチル 4 - クロロ - 3 - オキソブタノエート (2 0 1 m g) を実施例 1 と同様に反応させ、黄色の固体として表題化合物 (4 8 m g) を得た。MS (ESI +) 3 0 5 (M + + 1) 。

【 0 1 9 0 】

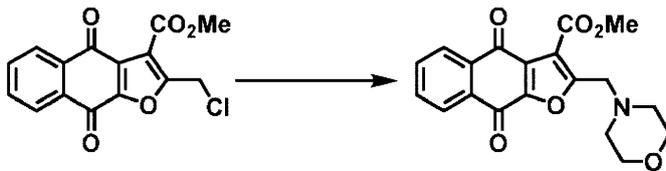
実施例 1 6

メチル 2 - (モルホリノメチル) - 4 , 9 - ジオキソ - 4 , 9 - ジヒドロナフト [2 , 3 - b] フラン - 3 - カルボキシレート

【 0 1 9 1 】

50

【化34】



アセトニトリル (2 mL) 中の実施例 15 の化合物 (48 mg) 及びモルホリン (100 mg) の溶液を、1 時間、25 で攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム) で精製して、灰色の油として表題化合物 (40 mg) を得た。MS (ESI+) 356 (M⁺ + 1)。

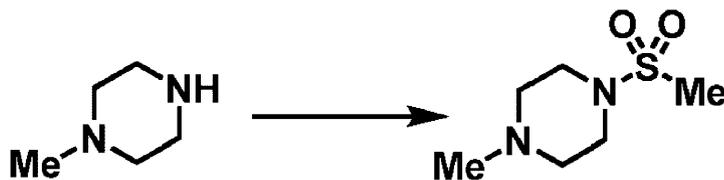
10

【0192】

参考実施例 21 - メチル - 4 - (メチルスルホニル) ピペラジン

【0193】

【化35】



20

ジクロロメタン (70 mL) 中の 1 - メチルピペラジン (1.0 g) 及びトリエチルアミン (2.09 mL) の溶液に、氷温で塩化メタンスルホニル (0.81 mL) を滴加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、混合物をジクロロメタンと 0.5 モル/L の NaOH 水溶液の間に分配した。有機層を飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物にヘキサンを加え、沈殿した固体を濾取して、淡黄色の固体として表題化合物 (1.54 g) を得た。MS (ESI+) 179 (M⁺ + 1)。

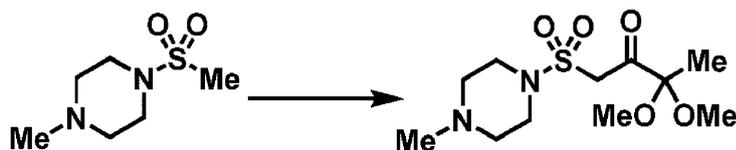
30

【0194】

参考実施例 33,3 - ジメトキシ - 1 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル)スルホニル)ブタン - 2 - オン

【0195】

【化36】



40

n - ヘキサン (1.58 モル/L、7.09 mL) 中の n - ブチルリチウム溶液を、テトラヒドロフラン (18 mL) と混合し、混合物を -78 まで冷却した。この混合物にテトラヒドロフラン (5 mL) 中の参考実施例 2 の化合物 (1.0 g) の溶液を滴加し、混合物を 1 時間、-78 で攪拌した。この混合物に、テトラヒドロフラン (5 mL) 中のメチル - 2 - 2 - ジメトキシプロパノエート (0.91 g) の溶液を滴加し、混合物を 1.5 時間、-78 で攪拌した。この混合物を室温まで加熱し、飽和 NH₄Cl 水溶液をそれに加え、混合物をクロロホルムで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ

50

ラフィー（シリカゲル、クロロホルム/メタノール = 98/2 ~ 94/6）で精製し、淡黄色の油として表題化合物（1.1 g）を得た。MS（ESI+）295（M⁺+1）。

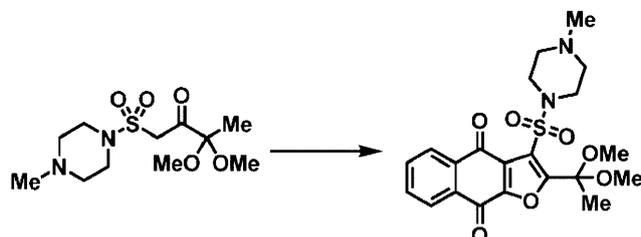
【0196】

実施例 17

2 - (1, 1 - ジメトキシエチル) - 3 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル) ナフト [2, 3 - b] フラン - 4, 9 - ジオン

【0197】

【化37】



10

アセトニトリル（7 mL）中の参考実施例 3 の化合物（100 mg）、2, 3 - ジクロロナフタレン - 1, 4 - ジオン（85 mg）及び炭酸カリウム（117 mg）の懸濁液を、7 時間、加熱還流しながら攪拌した。反応液を冷却し、クロロホルムと飽和 NH₄Cl 水溶液の間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（シリカゲル、クロロホルム/メタノール = 99/1 ~ 95/5）で精製し、赤色の固体として表題化合物（13 mg）を得た。MS（ESI+）449（M⁺+1）。

20

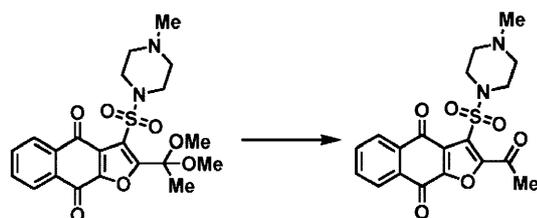
【0198】

実施例 18

2 - アセチル - 3 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) スルホニル) ナフト [2, 3 - b] フラン - 4, 9 - ジオン

【0199】

【化38】



30

ギ酸（0.5 mL）中の実施例 17 の化合物（10 mg）の溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、赤色の油として表題化合物（9 mg）を得た。MS（ESI+）403（M⁺+1）。

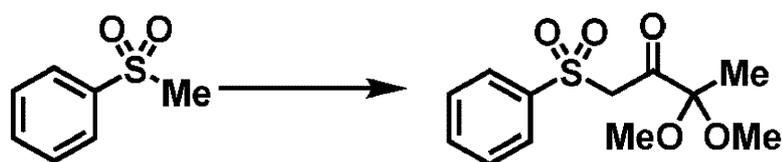
【0200】

参考実施例 4

3, 3 - ジメトキシ - 1 - (フェニルスルホニル) ブタン - 2 - オン

【0201】

【化39】



40

フェニルメチルスルホン（0.50 g）をテトラヒドロフラン（10 mL）に溶解し、

50

溶液を - 78 °C まで冷却した。この混合物に n - ヘキサン中の n - ブチルリチウム溶液 (1 . 69 mol / L、2 . 07 mL) を滴加し、この混合物を 30 分間、 - 78 °C で撹拌した。この混合物にメチル 2 , 2 - ジメトキシプロパノエート (0 . 58 g) を滴加し、この混合物を 3 . 5 時間、 - 78 °C で撹拌した。この混合物を室温まで加熱し、そこに水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) により精製し、無色の油として表題化合物 (0 . 86 g) を得た。MS (ESI -) 271 (M⁻ - 1) 。

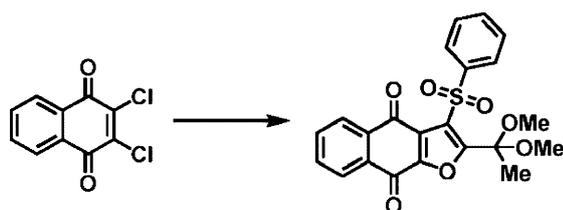
【 0202 】

実施例 19

2 - (1 , 1 - ジメトキシエチル) - 3 - (フェニルスルホニル) ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン

【 0203 】

【 化 40 】



10

20

アセトニトリル (20 mL) 中の参考実施例 4 の化合物 (200 mg)、2 , 3 - ジクロロナフトレン - 1 , 4 - ジオン (150 mg) 及び炭酸カリウム (230 mg) の懸濁液を、6 時間、加熱還流しながら撹拌した。反応液を冷却し、クロロホルムと飽和水性 NH₄Cl 溶液との間に分配した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール) により精製し、固体を得た。この固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、次いで濾取して、黄色固体として表題化合物 (36 mg) を得た。MS (ESI +) 395 (M⁺ - OMe) 。

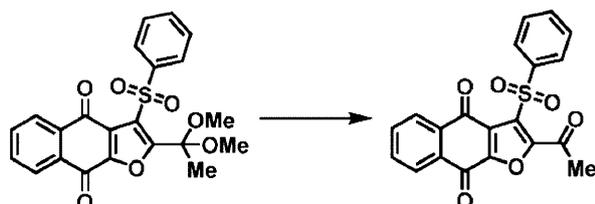
【 0204 】

実施例 20

2 - アセチル - 3 - (フェニルスルホニル) ナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン

【 0205 】

【 化 41 】



30

40

ギ酸 (4 mL) 中の実施例 19 の化合物 (36 mg) の溶液を室温で 1 . 5 時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物を得た。この生成物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、濾取して、黄色固体として表題化合物 (34 mg) を得た。MS (ESI +) 381 (M⁺ + 1) 。

¹H - NMR (CDCl₃) : 8 . 52 ~ 8 . 47 (2 H、m)、8 . 24 ~ 8 . 17 (2 H、m)、7 . 85 ~ 7 . 76 (2 H、m)、7 . 69 ~ 7 . 54 (3 H、m)、2 . 79 (3 H、s) 。

【 0206 】

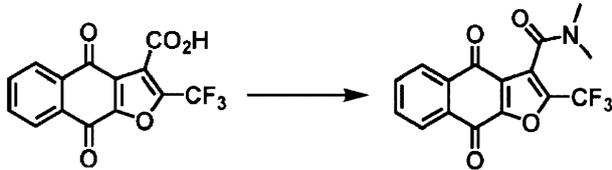
50

実施例 2 1

N, N - ジメチル - 4 , 9 - ジオキソ - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 , 9 - ジヒドロナフト [2 , 3 - b] フラン - 3 - カルボキサミド

【 0 2 0 7 】

【 化 4 2 】



10

実施例 7 の化合物 (9 3 m g) を実施例 4 と同様 に反応させ、黄色の固体として表題化合物 (4 1 m g) を得た。MS (ESI +) 3 3 8 (M + 1) 。

【 0 2 0 8 】

試験 1 : 癌細胞の成長阻害を評価するための試験

HCT - 1 1 6 細胞、HT - 2 9 細胞、及び F a d u 細胞を、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション (A T C C) から入手した。HCT - 1 1 6 細胞及び HT - 2 9 細胞を、10% ウシ胎児血清 (F B S)、及び 1% ペニシリン / ストレプトマイシンを含む M c C o y ' 5 a 培地を用いて 5% C O 2 の存在下で、37 °C で培養し、F a d u 細胞を、10% F B S、1% 非必須アミノ酸、1% ビルビン酸ナトリウム、及び 1% ペニシリン / ストレプトマイシンを含む MEM を用いて 5% C O 2 の存在下で、37 °C で培養した。各細胞を、300 ~ 600 細胞 / ウェルで μ クリアプレート黒色 3 8 4 ウェル (G r e i n e r b i o - o n e 社のカタログ番号 7 8 1 0 9 1) に播種し、次いで、各試験試料をそこに添加し、DMSO 中でのその最終濃度を 0 . 1 % に調整して、試験用ウェルを 4 日間インキュベートした。次いで、各試料の生存細胞数を Cell Titer - G l o (登録商標) 発光細胞生存率アッセイ (P r o m e g a 社) を用いて測定し、各試験試料における細胞増殖を 5 0 % 阻害する濃度を計算した (バルク I C 5 0 値 ; μ) 。

20

【 0 2 0 9 】

【 表 1 】

表 1

実施例	IC ₅₀ (μ M)		
	HCT	FaDu	HT
1	0.44	0.38	2.25
2	0.28	0.32	0.34
4	0.59	0.56	0.71
5	0.62	0.54	0.57
6	2.35	2.61	2.84
8	0.53	0.50	0.64
11	5.31	4.47	5.76
12	6.96	2.34	>10
14	0.74	0.75	3.58
21	0.27	0.30	0.30

30

40

【 0 2 1 0 】

試験 2 : 癌細胞スフェアの形成阻害を評価するための試験

HCT - 1 1 6 細胞、HT - 2 9 細胞、及び F a d u 細胞を、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション (A T C C) から入手した。HCT - 1 1 6 細胞及び HT - 2 9 細胞を、10% ウシ胎児血清 (F B S)、及び 1% ペニシリン / ストレプトマイシンを含む M c C o y ' 5 a 培地を用いて 5% C O 2 の存在下で、37 °C で培養し、F a d u 細胞を、10% F B S、1% 非必須アミノ酸、1% ビルビン酸ナトリウム、及び 1% ペニシリン

50

ン/ストレプトマイシンを含むMEMを用いて5%CO₂の存在下で、37℃で培養した。HCT-116細胞、HT-29細胞、及びFadu細胞のそれぞれを、2%のB27サプリメント(GIBCO社)、20ng/mLの上皮成長因子(EGF)(Peprotech社)、10ng/mLの塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)(Peprotech社)、5μg/mLのインスリン(Sigma社)、及び1%のペニシリン/ストレプトマイシンを含むDMEM/F12培地を用いて、細胞350~800個/ウェルで384ウェル黒色クリアボトム超低接着マイクロプレート(Corning社のカタログ番号3827)に播種した。各試験試料をそこに添加し、DMSO中でのその最終濃度を0.1%に調整して、試験用ウェルを4日間インキュベートした。次いで、各試料の生存細胞数をCellTiter-Glo(登録商標)発光細胞生存率アッセイ(Promega社)を用いて測定し、各試験試料における細胞増殖を50%阻害する濃度を計算した(スフェアIC₅₀値; μM)。

10

【0211】

【表2】

表2

実施例	IC ₅₀ (μM)		
	HCT	FaDu	HT
1	1.73	2.15	2.18
2	0.38	0.59	0.40
4	3.36	0.71	0.85
5	3.10	0.66	0.60
6	2.83	3.63	3.05
8	0.53	0.50	0.64
11	5.43	4.46	5.84
12	>10	5.79	>10
14	1.80	0.54	0.71
21	0.32	0.41	0.32

20

【0212】

試験3：溶解性試験

各試験試料(10mMのDMSO溶液)の各15μLを96ウェルラック上の4Uttubeに分注した。次いで、各試料をロータリーエバポレーターで蒸発乾固した。DMSO3μLを各乾燥試料に添加し、再溶解した。次いで、pH7.4の緩衝液300μLを2つのウェルに添加し、pH1.2の緩衝液300μLを他の2つのウェルに添加した。各試料溶液を振とうした後、試料を静置した。次いで、各試料溶液を遠心分離し、不溶物を除去して、上清100μLを96ウェルプレートに移した。これとは別に、各試験試料(10mMのDMSO溶液)2μLを96ウェルプレートに分注し、50%アセトニトリル198μLで希釈し、各100μMの標準溶液を調製した。さらに、この100μMの標準溶液を50%アセトニトリルで希釈し、各10μMの標準溶液を調製した。溶解性試験のための上記の試験試料及び2種類の標準試料をHPLCで分析した。各試験試料の溶解度を、標準溶液に対する面積比として計算した。

30

40

【0213】

【表 3】

表 3

実施例	溶解度 (mg/mL)	
	pH 1.2	pH 7.4
1	<0.0003	<0.0001
2	0.0008	0.0005
4	0.115	0.107
5	0.152	0.127
6	0.0001	<0.0001
8	0.16	0.138
11	<0.0001	<0.0001
12	0.037	0.0001
14	0.131	0.121
21	0.063	0.038

10

【0214】

試験 4：血漿中の試験化合物の濃度

(血漿中及び腫瘍中の濃度の測定)

投与方法：所定の重量を量りとした試験化合物を 0.5%メチルセルロースに懸濁し、投与溶液を調製した。マウスの体重を測定し、投与溶液を、マウスの体重に応じてマウスに経口投与した。

20

【0215】

採血方法：EDTA-2Kを採血管に添加し、その中にマウスの血液を採取した。採取した血液を遠心分離し、血漿を得た。

【0216】

標準溶液の調製：1mgを量りとした試験化合物をメスフラスコ中のメタノール10mLに溶解し、100µg/mLの標準溶液を調製した。

【0217】

血漿中濃度の測定：100µg/mLの標準溶液をMeOHで希釈し、所望の濃度を有する検量線用試料を調製した。検量線用試料50µLにブランク血漿50µLを添加し、血漿の検量線用試料を調製した。試験化合物で処理した血漿試料50µLにMeOH50µLを添加し、血漿分析用の試料を調製した。血漿検量線用の試料及び血漿分析用試料の各100µLに、それぞれ内部標準を含有するMeOH150µLを添加した。本明細書で使用する内部標準はベザフィブラートで、その濃度は200nMであった。試料の各5µLをLC-MSで分析した。検量線を、内部標準のMSピーク面積に対する試験試料のMSピーク面積のピーク比、及び血漿検量線用試料の濃度に基づいて作成した。各試料中の試験化合物の濃度を、各試料のピーク比、及び検量線に基づいて計算した。血漿及び腫瘍中の実施例8の化合物曝露は、試験1及び試験2のIC₅₀値を超えており、したがって、この化合物が有望であると考えられた。

30

【0218】

【表 4】

40

血漿	実施例8の濃度 (ng/mL)				
	1	2	3	平均値	S.D.
25 mg/kg po					
2時間	508	473	384	455	64
6時間	351	2800	334	1162	1419

【0219】

試験 5：腫瘍における試験化合物の濃度

採取した腫瘍をチューブに入れ、内部標準を含有するMeOH 1mLをこのチューブに添加した。本明細書で使用する内部標準はベザフィブラートであり、その濃度は200

50

n Mであった。混合物を電気ホモジナイザーでホモジナイズし、腫瘍抽出物を調製した。次いで、ブランク腫瘍抽出物を、未処置動物由来の腫瘍を用いて同様に調製した。100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の標準溶液をMeOHで希釈し、所望の濃度を有する検量線用試料を調製した。検量線用試料50 μL にブランク腫瘍抽出物50 μL を添加し、腫瘍検量線用試料を調製した。腫瘍抽出物50 μL にMeOH 50 μL を添加し、腫瘍分析用試料を調製した。各試料5 μL をLC-MSで分析した。検量線を、内部標準のMSピーク面積に対する試験試料のMSピーク面積のピーク比、及び腫瘍検量線用試料の濃度に基づいて作成した。各試料中の試験化合物の濃度/重量を、各試料のピーク比、及び検量線に基づいて計算した。次いで、得られた重量を腫瘍中の重量で除して、腫瘍中の試験化合物の濃度を計算した。

10

【0220】

【表5】

表5

腫瘍	実施例8の濃度 (ng/mL)				S.D.
	1	2	3	平均値	
25 mg/kg po					
2時間	498	260	47	268	226
6時間	329	157			

【0221】

20

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、癌細胞の増殖及びスフェア形成能の抑制に優れた効果を発揮し、好ましくは抗腫瘍薬又は細胞増殖阻害剤として使用することができる。さらに、本発明の化合物は、細胞の増殖に関連し得る疾患もしくは病状（例えば、癌）の予防又は治療のために使用することができる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 15/14865
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 47/10 (2015.01) CPC - A01N 47/22; A61K 9/0014; A61K 31/137 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/481; 514/682; 514/438 IPC: A01N 47/10 (2015.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC: A01N 47/22; A61K 9/0014; A61K 31/137 (See Search Words)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PATBASE: Full-text = AU BE BR CA CH CN DE DK EP ES FI FR GB IN JP KR SE TH TW US WO Google: Scholar/Patents: naphtho[2,3-b]furan naphtho[2,3-b]furan-4,9-dione 3-carboxylate 2-acetyl dihydronaphtho 3-sulfonyl 3-sulfonamide		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ----- Y	PubChem Substance summary for CID 11002488 Deposit date 16 October 2006 (16.10.2006); pg 2	1-4 ----- 5,14
Y	US 2013/0345176 A1 (JIANG et al.) 26-December 2013 (26.12.2013) para [0004];[0005]; [0066]	5
Y	PubChem Substance summary for CID 4493092 Deposit date 15 September 2005 (15.09.2005); pg 2	14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 April 2015 (02.04.2015)		Date of mailing of the international search report 21 APR 2015
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/14865

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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.: 6-13; 15-21
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

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 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/443 (2006.01)	A 6 1 K 31/443	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	

(81) 指定国 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 曾根 俊彦

〒564-0053 大阪府吹田市江の木町33-94

(72) 発明者 広瀬 亘

〒564-0053 大阪府吹田市江の木町33-94

(72) 発明者 島田 尚明

〒564-0053 大阪府吹田市江の木町33-94

(72) 発明者 リー, チャン, ジェー.

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02141, ケンブリッジ, ユニット 1606, 8 ミ
ュージアム ウェイ

(72) 発明者 リー, ウェイ

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 01778, ウェイランド, 19 ブラック オーク ロ
ード

(72) 発明者 レジェット, デイビッド

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02186, ミルトン, 5 リンカーン ストリート

Fターム(参考) 4C037 TA01

4C063 AA01 BB01 CC76 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BA05 BC17 BC50 BC73 GA02 GA08 GA09

GA12 MA01 MA04 NA14 ZB26

【要約の続き】

