

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5651110号  
(P5651110)

(45) 発行日 平成27年1月7日(2015.1.7)

(24) 登録日 平成26年11月21日(2014.11.21)

(51) Int. Cl.	F 1
<b>C O 7 D 209/34 (2006.01)</b>	C O 7 D 209/34
<b>C O 7 D 403/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 403/04 C S P
<b>C O 7 D 401/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/04
<b>C O 7 D 405/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/04
<b>C O 7 D 401/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/14

請求項の数 14 (全 98 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-520494 (P2011-520494)
(86) (22) 出願日	平成21年7月28日 (2009.7.28)
(65) 公表番号	特表2011-529470 (P2011-529470A)
(43) 公表日	平成23年12月8日 (2011.12.8)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/059770
(87) 国際公開番号	W02010/012747
(87) 国際公開日	平成22年2月4日 (2010.2.4)
審査請求日	平成23年3月25日 (2011.3.25)
(31) 優先権主張番号	08161381.2
(32) 優先日	平成20年7月29日 (2008.7.29)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

前置審査

(73) 特許権者	503385923
	ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング
	ドイツ連邦共和国 55216 インゲル ハイム アム ライン ビンガー シュト ラーセ 173
(74) 代理人	100092093
	弁理士 辻居 幸一
(74) 代理人	100082005
	弁理士 熊倉 禎男
(74) 代理人	100084663
	弁理士 箱田 篤
(74) 代理人	100093300
	弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

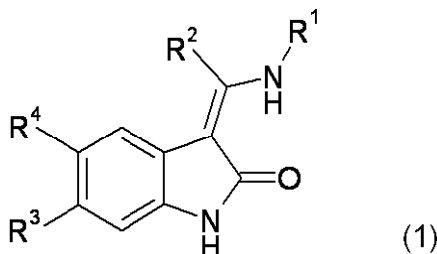
(54) 【発明の名称】 新規化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)の化合物、互変異性体、ラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー若しくはこれらの混合物、又はこれらの薬理学上許される酸付加塩。

【化1】



【式中、

R<sup>1</sup> は水素又はC<sub>3-10</sub>シクロアルキル、3-8員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6-15</sub>アリール及び5-15員ヘテロアリールの中から選ばれた、必要により1個以上の同じ又は異なるR<sup>5</sup>により置換されていてもよい、基を表し、かつ

R<sup>2</sup> はC<sub>6-15</sub>アリール及び5-15員ヘテロアリールの中から選ばれた、必要により1個以上の同じ又は異なるR<sup>5</sup>により置換されていてもよい、基を表し、かつ

R<sup>3</sup> はC<sub>2-6</sub>アルキニル、ピリミジン及びピラジンの中から選ばれた、必要により1個以上の同じ又は異なるR<sup>5</sup>により置換されていてもよい、基を表し、かつ



ル、 $C_{2-6}$ ヘテロアルキル、3-8員ヘテロシクロアルキル、4-14員ヘテロシクロアルキル、5-12員ヘテロアリアル又は6-18員ヘテロアリアルアルキルを表す。]

【請求項2】

$R^3$  がピリミジン及びピラジンの中から選ばれる、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

$R^4$  が水素である、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

$R^3$  が $C_{2-6}$ アルキニルである、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

$R^3$  が $C_2$ アルキニルである、請求項4記載の化合物。

10

【請求項6】

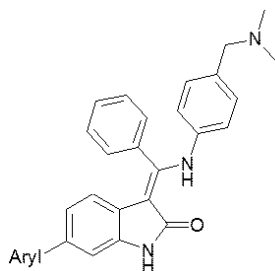
$R^2$  がフェニルである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

$R^2$  が未置換フェニルを表す、請求項6記載の化合物。

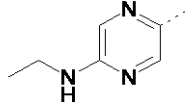
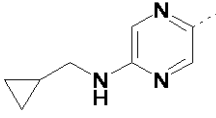
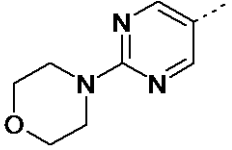
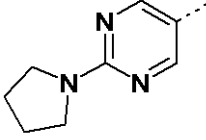
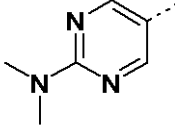
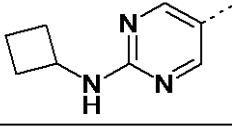
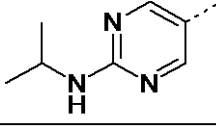
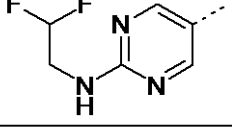
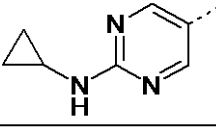
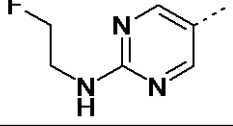
【請求項8】

下記式を有する化合物、



20

[ 式中、Arylは下記から選択される。 ]

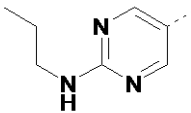
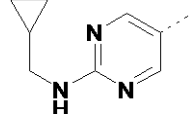
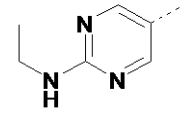
No.	Aryl
1	
2	
9	
10	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

10

20

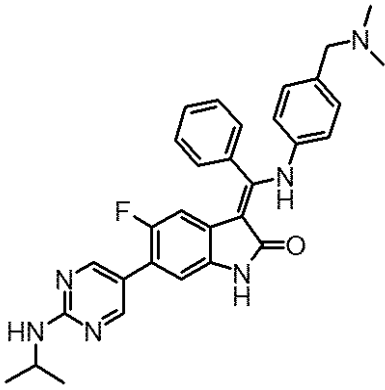
30

40

50	
51	
52	

10

又は

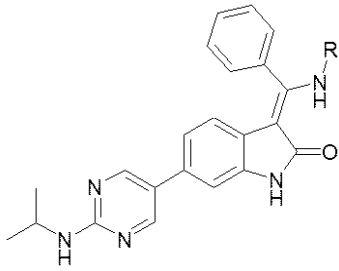


20

又は、その医薬的に許容される酸付加塩。

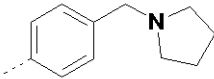
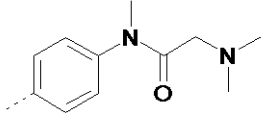
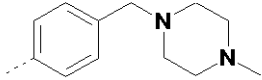
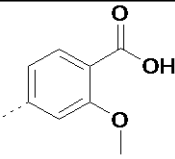
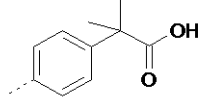
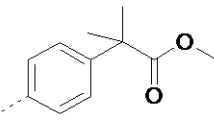
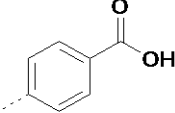
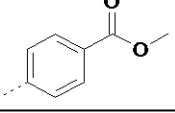
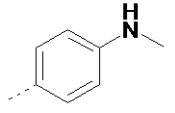
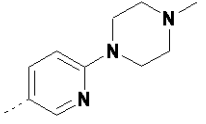
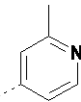
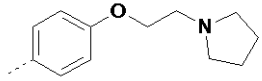
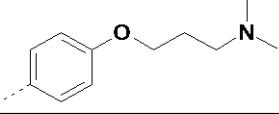
【請求項 9】

下記式を有する化合物、又はその医薬的に許容される酸付加塩。



30

[ 式中、Rは下記から選択される。 ]

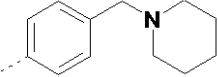
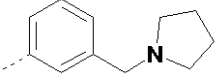
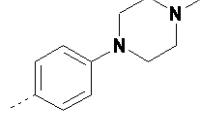
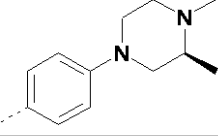
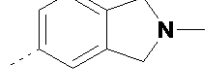
No.	R
74	
75	
76	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	

10

20

30

40

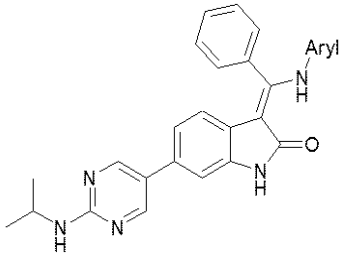
90	
91	
92	
93	
94	

10

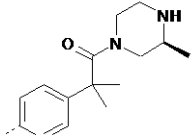
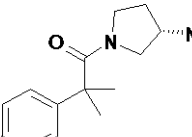
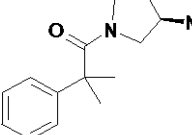
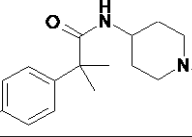
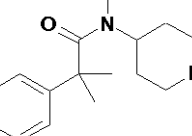
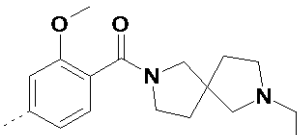
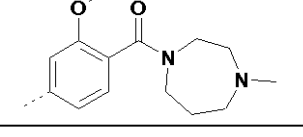
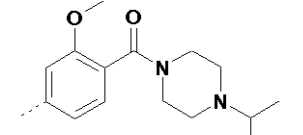
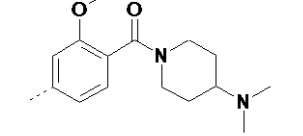
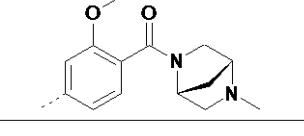
## 【請求項10】

下記式を有する化合物、又はその医薬的に許容される酸付加塩。

20



[ 式中、Arylは下記から選択される。 ]

No.	Aryl
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	

10

20

30

40



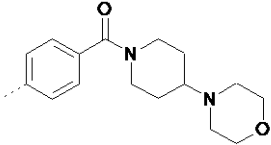
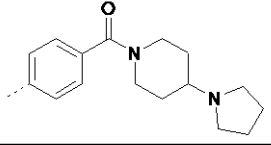
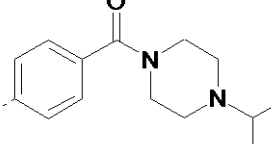
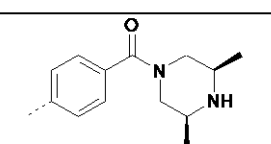
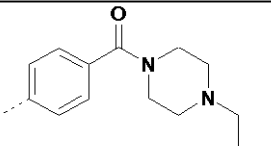
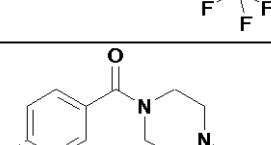
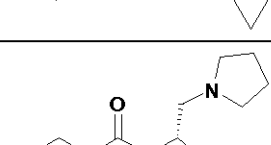
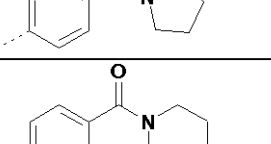
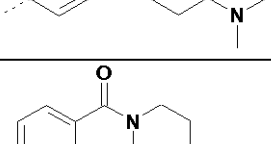
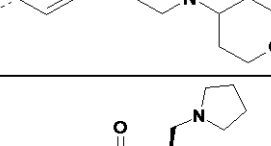
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

10

20

30

40

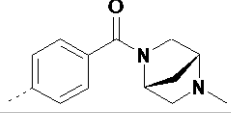
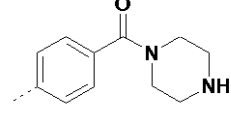
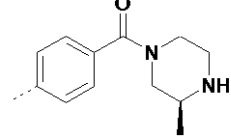
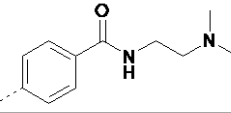
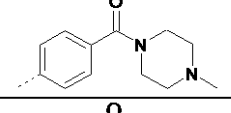
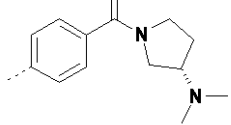
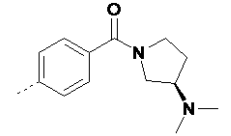
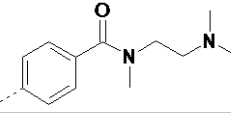
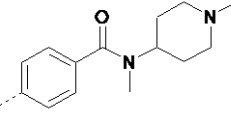
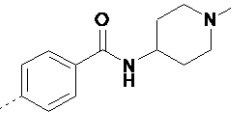
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	

10

20

30

40

131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	

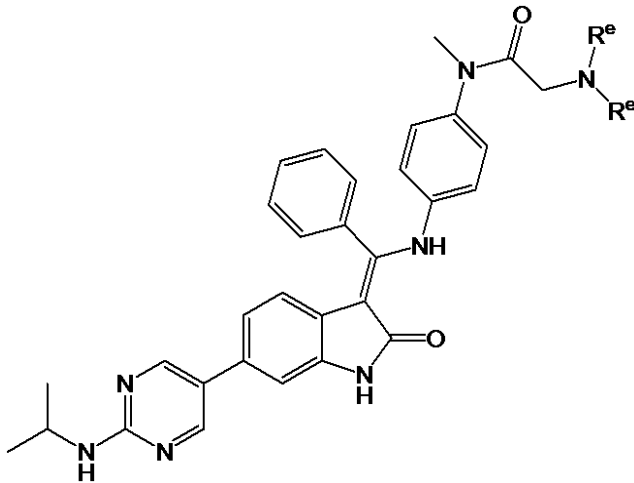
10

20

30

## 【請求項 1 1】

下記式を有する化合物、又はその医薬的に許容される酸付加塩。



10

[ 式中、 $\text{NR}^e\text{R}^e$ は下記から選択される。 ]

No.	$\text{NR}^e\text{R}^e$
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	

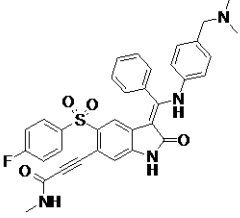
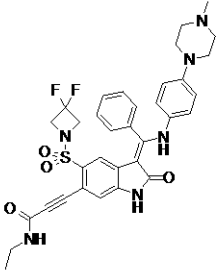
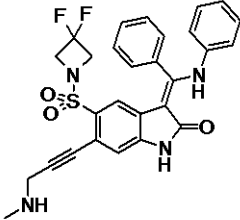
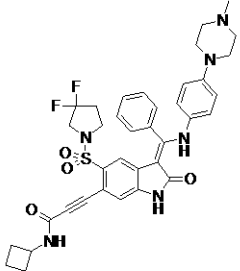
20

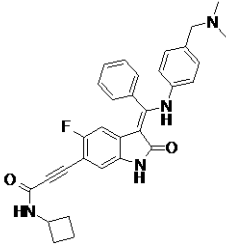
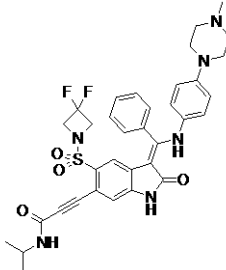
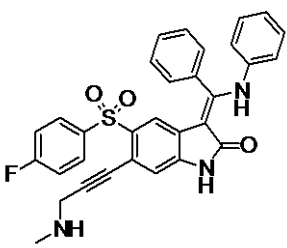
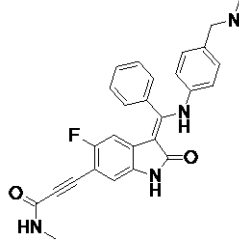
30

40

【請求項 1 2】

下記からなる群から選択される化合物、又はその医薬的に許容される酸付加塩。

No.	化合物	
151		10
152		20
153		30
154		40

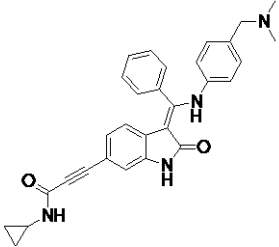
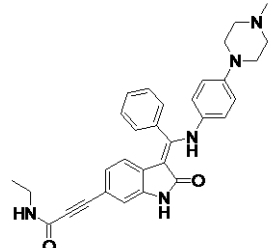
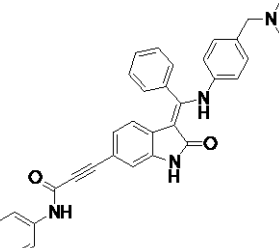
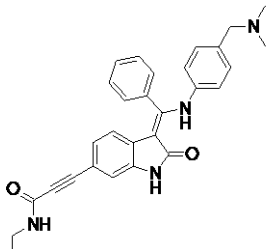
155	
156	
157	
158	

10

20

30

40

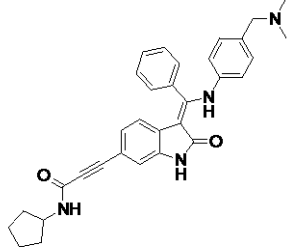
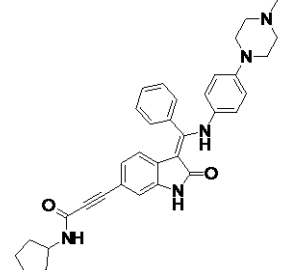
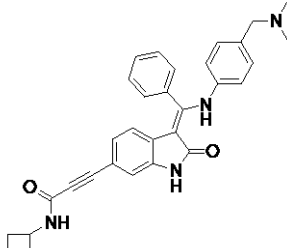
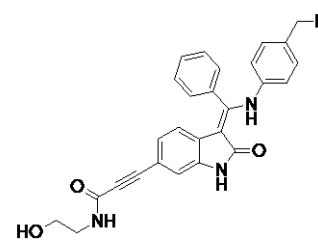
159	
160	
161	
162	

10

20

30

40

163	
164	
165	
166	

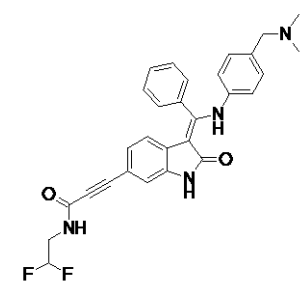
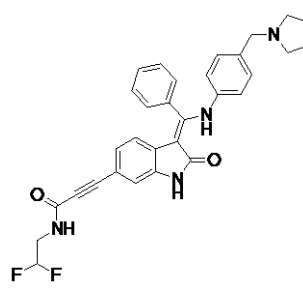
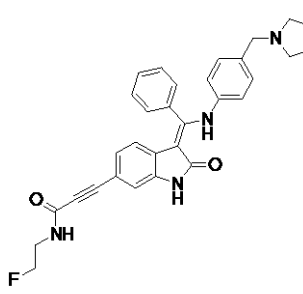
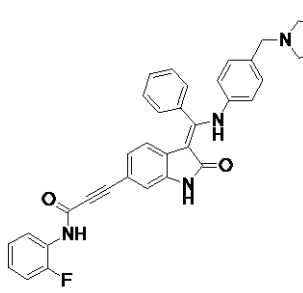
10

20

30

40



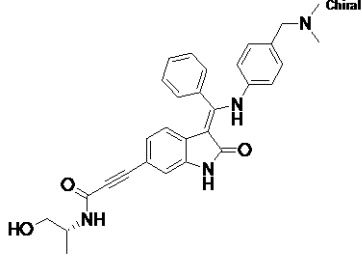
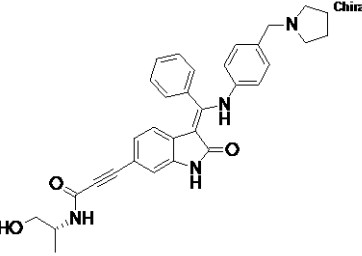
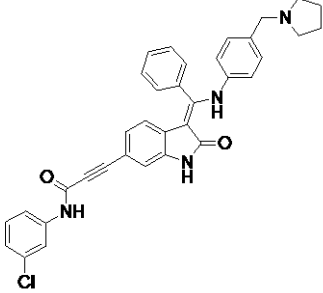
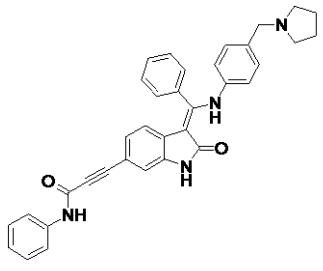
167	 <chem>CN(C)Cc1ccc(NC2=C(N3C(=O)Nc4ccc(cc43)C(=O)NCC(F)F)C5=CC=CC=C52)cc1</chem>
168	 <chem>C1CCCN1Cc1ccc(NC2=C(N3C(=O)Nc4ccc(cc43)C(=O)NCC(F)F)C5=CC=CC=C52)cc1</chem>
169	 <chem>C1CCCN1Cc1ccc(NC2=C(N3C(=O)Nc4ccc(cc43)C(=O)NCCF)C5=CC=CC=C52)cc1</chem>
170	 <chem>C1CCCN1Cc1ccc(NC2=C(N3C(=O)Nc4ccc(cc43)C(=O)Nc5ccccc5F)C6=CC=CC=C62)cc1</chem>

10

20

30

40

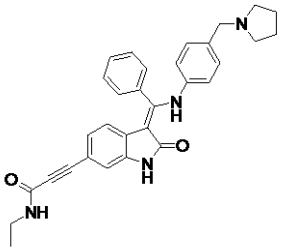
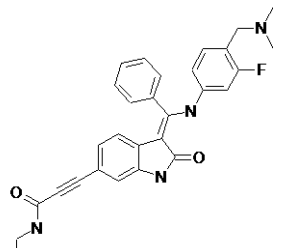
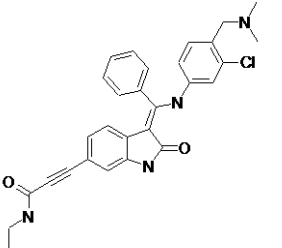
171	
172	
173	
174	

10

20

30

40

175	
176	
177	

10

20

30

## 【請求項 13】

薬物としての使用のための請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の化合物又はこれらの医薬上有効な塩。

## 【請求項 14】

抗増殖活性を有する薬物を調製するための請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の化合物又はこれらの医薬上有効な塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

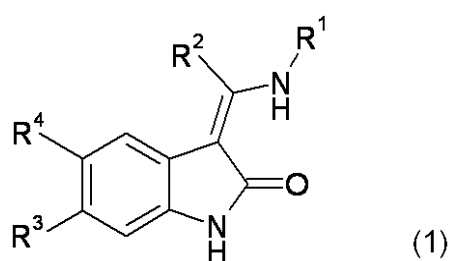
## 【0001】

本発明は一般式(1)の新規インドリノン、これらの異性体、これらのインドリノンの調製方法及び薬物としてのそれらの使用に関する。

40

## 【0002】

## 【化1】



50

## 【 0 0 0 3 】

式中、基 $R^1$  ~  $R^4$ は特許請求の範囲及び明細書に示された意味を有する。

## 【 背景技術 】

## 【 0 0 0 4 】

インドリノンは、例えば、受容体チロシンキナーゼ及びサイクリン/CDK複合体抑制化合物として記載されており、その6位でメチルカルボキシレート(WO02/081445)、カルバモイル(WO01/27081)又はハロゲン(WO2004/026829)で置換されている。

## 【 発明の概要 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 0 5 】

本発明の目的は過度又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の予防及び/又は治療に使用し得る新規活性物質を示すことである。

## 【 課題を解決するための手段 】

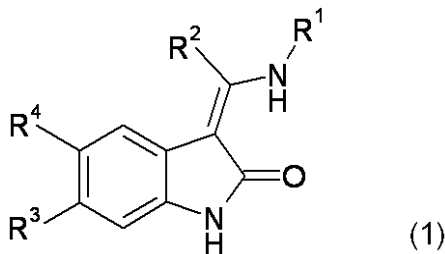
## 【 0 0 0 6 】

今、驚くことに、一般式(1)の化合物(式中、基 $R^1$  ~  $R^4$ は以下に示される意味を有する)が特別な細胞サイクルキナーゼのインヒビターとして作用することがわかった。こうして、本発明の化合物は、例えば、特別な細胞サイクルキナーゼの活性と関連し、かつ過度又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の治療に使用し得る。

本発明は一般式(1)の化合物に関する。

## 【 0 0 0 7 】

## 【 化 2 】



## 【 0 0 0 8 】

式中、

$R^1$  は水素又は $C_{3-10}$ シクロアルキル、3-8員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-15}$ アリール及び5-15員ヘテロアリールの中から選ばれた、必要により1個以上の同じ又は異なる $R^5$ により置換されていてもよい、基を表し、かつ

$R^2$  は $C_{6-15}$ アリール及び5-15員ヘテロアリールの中から選ばれた、必要により1個以上の同じ又は異なる $R^5$ により置換されていてもよい、基を表し、かつ

$R^3$  は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{6-15}$ アリール及び5-12員ヘテロアリールの中から選ばれた、必要により1個以上の同じ又は異なる $R^5$ により置換されていてもよい、基を表し、かつ

$R^4$  は水素、 $C_{1-6}$ アルキル又は $R^b$ であり、かつ

$R^5$  は夫々互いに独立に $R^a$ 、 $R^b$ 及び1個以上の同じ又は異なる $R^b$ 及び/又は $R^c$ により置換された $R^a$ の中から選ばれた基を表し、かつ

夫々の $R^a$ は独立に $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{4-16}$ シクロアルキルアルキル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{7-16}$ アリールアルキル、2-6員ヘテロアルキル、3-8員ヘテロシクロアルキル、4-14員ヘテロシクロアルキルアルキル、5-12員ヘテロアリール及び6-18員ヘテロアリールアルキルの中から選ばれ、

## 【 0 0 0 9 】

夫々の $R^b$ は好適な基であり、夫々が独立に=O、 $-OR^c$ 、 $C_{1-3}$ ハロアルキルオキシ、 $-OCF_3$ 、=S、 $-SR^c$ 、=NR<sup>c</sup>、=NOR<sup>c</sup>、=NNR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、=NN(R<sup>g</sup>)C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、 $-NR^cR^c$ 、 $-ONR^cR^c$ 、 $-N(OR^c)R^c$ 、 $-N(R^g)NR^cR^c$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、=N<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)OR^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2OR^c$ 、 $-S(O)NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-OS(O)R^c$ 、 $-OS(O)_2R^c$ 、-

10

20

30

40

50

OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>c</sup>、-OS(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-C(O)R<sup>c</sup>、-C(O)OR<sup>c</sup>、-C(O)SR<sup>c</sup>、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-C(O)N(R<sup>g</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-C(O)N(R<sup>g</sup>)OR<sup>c</sup>、-C(NR<sup>g</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-C(NOH)R<sup>c</sup>、-C(NOH)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>c</sup>、-OC(O)OR<sup>c</sup>、-OC(O)SR<sup>c</sup>、-OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-OC(NR<sup>g</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-SC(O)R<sup>c</sup>、-SC(O)OR<sup>c</sup>、-SC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-SC(NR<sup>g</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(O)R<sup>c</sup>、-N[C(O)R<sup>c</sup>]<sub>2</sub>、-N(OR<sup>g</sup>)C(O)R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(NR<sup>g</sup>)R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)N(R<sup>g</sup>)C(O)R<sup>c</sup>、-N[C(O)R<sup>c</sup>]NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(S)R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)S(O)R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)S(O)OR<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N[S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>]<sub>2</sub>、-N(R<sup>g</sup>)S(O)<sub>2</sub>OR<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)[S(O)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(O)OR<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(O)SR<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(O)NR<sup>g</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)N(R<sup>g</sup>)C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(S)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-[N(R<sup>g</sup>)C(O)]<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)[C(O)]<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N{[C(O)]<sub>2</sub>R<sup>c</sup>}<sub>2</sub>、-N(R<sup>g</sup>)[C(O)]<sub>2</sub>OR<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)[C(O)]<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-N{[C(O)]<sub>2</sub>OR<sup>c</sup>}<sub>2</sub>、-N{[C(O)]<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>}<sub>2</sub>、-[N(R<sup>g</sup>)C(O)]<sub>2</sub>OR<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(NR<sup>g</sup>)OR<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(NOH)R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(NR<sup>g</sup>)SR<sup>c</sup> 及び -N(R<sup>g</sup>)C(NR<sup>g</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup> の中から選ばれ、

10

夫々のR<sup>c</sup> は互いに独立に水素又はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C<sub>4-11</sub>シクロアルキルアルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>7-16</sub>アリールアルキル、2-6員ヘテロアルキル、3-8員ヘテロシクロアルキル、4-14員ヘテロシクロアルキルアルキル、5-12員ヘテロアリール及び6-18員ヘテロアリールアルキルの中から選ばれた、必要により1個以上の同じ又は異なるR<sup>d</sup> 及び/又はR<sup>e</sup> により置換されていてもよい基を表し、

## 【0010】

夫々のR<sup>d</sup> は好適な基であり、夫々が独立に=O、-OR<sup>e</sup>、C<sub>1-3</sub>ハロアルキルオキシ、-OCF<sub>3</sub>、=S、-SR<sup>e</sup>、=NR<sup>e</sup>、=NOR<sup>e</sup>、=NNR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、=NN(R<sup>g</sup>)C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-ONR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、-NO<sub>2</sub>、=N<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)OR<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>e</sup>、-S(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-OS(O)R<sup>e</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>e</sup>、-OS(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-C(O)R<sup>e</sup>、-C(O)OR<sup>e</sup>、-C(O)SR<sup>e</sup>、-C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-C(O)N(R<sup>g</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-C(O)N(R<sup>g</sup>)OR<sup>e</sup>、-C(NR<sup>g</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-C(NOH)R<sup>e</sup>、-C(NOH)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-OC(O)R<sup>e</sup>、-OC(O)OR<sup>e</sup>、-OC(O)SR<sup>e</sup>、-OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-OC(NR<sup>g</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-SC(O)R<sup>e</sup>、-SC(O)OR<sup>e</sup>、-SC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-SC(NR<sup>g</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(O)R<sup>e</sup>、-N[C(O)R<sup>e</sup>]<sub>2</sub>、-N(OR<sup>g</sup>)C(O)R<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(NR<sup>g</sup>)R<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)N(R<sup>g</sup>)C(O)R<sup>e</sup>、-N[C(O)R<sup>e</sup>]NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(S)R<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)S(O)R<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)S(O)OR<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-N[S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>]<sub>2</sub>、-N(R<sup>g</sup>)S(O)<sub>2</sub>OR<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)[S(O)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(O)OR<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(O)SR<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(O)NR<sup>g</sup>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)N(R<sup>g</sup>)C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(S)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-[N(R<sup>g</sup>)C(O)]<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)[C(O)]<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-N{[C(O)]<sub>2</sub>R<sup>e</sup>}<sub>2</sub>、-N(R<sup>g</sup>)[C(O)]<sub>2</sub>OR<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)[C(O)]<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>、-N{[C(O)]<sub>2</sub>OR<sup>e</sup>}<sub>2</sub>、-N{[C(O)]<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>}<sub>2</sub>、-[N(R<sup>g</sup>)C(O)]<sub>2</sub>OR<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(NR<sup>g</sup>)OR<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(NOH)R<sup>e</sup>、-N(R<sup>g</sup>)C(NR<sup>g</sup>)SR<sup>e</sup> 及び -N(R<sup>g</sup>)C(NR<sup>g</sup>)NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup> の中から選ばれ、

20

30

夫々のR<sup>e</sup> は互いに独立に水素又はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>4-11</sub>シクロアルキルアルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>7-16</sub>アリールアルキル、2-6員ヘテロアルキル、3-8員ヘテロシクロアルキル、4-14員ヘテロシクロアルキルアルキル、5-12員ヘテロアリール及び6-18員ヘテロアリールアルキルの中から選ばれた、必要により1個以上の同じ又は異なるR<sup>f</sup> 及び/又はR<sup>g</sup> により置換されていてもよい基を表し、

## 【0011】

夫々のR<sup>f</sup> は好適な基であり、夫々が独立にハロゲン、-CF<sub>3</sub>及び-NR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>の中から選ばれ、かつ

40

夫々のR<sup>g</sup> は互いに独立に水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>4-11</sub>シクロアルキルアルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>7-16</sub>アリールアルキル、2-6員ヘテロアルキル、3-8員ヘテロシクロアルキル、4-14員ヘテロシクロアルキル、5-12員ヘテロアリール又は6-18員ヘテロアリールアルキルを表す。

これらの化合物は必要によりプロドラッグ、互変異性体、ラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー及びこれらの混合物の形態であってもよく、また必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩であってもよく、但し、R<sup>3</sup> がフェニルである場合には、これがR<sup>b</sup> により少なくとも置換されていることを条件とし、かつ3-(Z)-{1-[4-(ピペリジン-1-イル-メチル)-アニリノ]-1-フェニル-メチリデン}-6-(ピロール-1-イル)-2-インドリノン及び3-(Z

50

)-{1-[4-(ピペリジン-1-イル-メチル)-アニリノ]-1-フェニル-メチリデン}-6-(ピロリジン-1-イル)-2-インドリノンが除かれることを条件とする。

【発明を実施するための形態】

【0012】

一局面において、本発明は $R^3$  が $C_{6-15}$ アリール又は5-12員ヘテロアリールである、一般式(1)の化合物に関する。

別の局面において、本発明は $R^3$  がフェニルである、一般式(1)の化合物に関する。

別の局面において、本発明は $R^3$  がフラン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン及びピラジンの中から選ばれる、一般式(1)の化合物に関する。

別の局面において、本発明は $R^4$  が水素である、一般式(1)の化合物に関する。

別の局面において、本発明は $R^3$  が $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル又は $C_{2-6}$ アルキニルである、一般式(1)の化合物に関する。

別の局面において、本発明は $R^3$  が $C_{2-6}$ アルキニルである、一般式(1)の化合物に関する。

別の局面において、本発明は $R^2$  がフェニルである、一般式(1)の化合物に関する。

別の局面において、本発明は $R^2$  が未置換フェニルを表す、一般式(1)の化合物に関する。

別の局面において、本発明は薬物としての一般式(1)の化合物、又はこれらの医薬上有効な塩に関する。

別の局面において、本発明は抗増殖活性を有する薬物を調製するための、一般式(1)の化合物、又はこれらの医薬上有効な塩に関する。

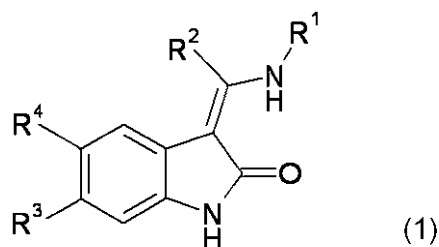
別の局面において、本発明は必要により通常の賦形剤及び/又は担体と組み合わせて、一般式(1)の一種以上の化合物又はこれらの生理学上許される塩を活性物質として含む、医薬製剤に関する。

別の局面において、本発明は癌、感染症、炎症及び自己免疫疾患の治療及び/又は予防のための薬物を調製するための一般式(1)の化合物の使用に関する。

別の局面において、本発明は一般式(1)の化合物(必要によりこれらの互変異性体、ラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー及び混合物の形態、また必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩であってもよい)、及び式(1)とは異なる、少なくとも一種の更なる細胞増殖抑制性活性物質又は細胞傷害性活性物質を含むことを特徴とする医薬製剤に関する。

1. 一般式(1)の化合物、互変異性体、ラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー若しくはこれらの混合物、又はこれらの薬理学上許される酸付加塩。

【化1】



[式中、

$R^1$  は水素又は $C_{3-10}$ シクロアルキル、3-8員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6-15}$ アリール及び5-15員ヘテロアリールの中から選ばれた、必要により1個以上の同じ又は異なる $R^5$ により置換されていてもよい、基を表し、かつ

$R^2$  は $C_{6-15}$ アリール及び5-15員ヘテロアリールの中から選ばれた、必要により1個以上の同じ又は異なる $R^5$ により置換されていてもよい、基を表し、かつ

$R^3$  は $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、フラン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン及びピラジンの中から選ばれた、必要により1個以上の同じ又は異なる $R^5$ により置換されていてもよい、基を表し、かつ

10

20

30

40

50



ル、C<sub>2-6</sub>ヘテロアルキル、3-8員ヘテロシクロアルキル、4-14員ヘテロシクロアルキル、5-12員ヘテロアリール又は6-18員ヘテロアリールアルキルを表す。]

2. R<sup>3</sup> がフラン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン及びピラジンの中から選ばれる、1記載の化合物。

3. R<sup>4</sup> が水素である、1又は2に記載の化合物。

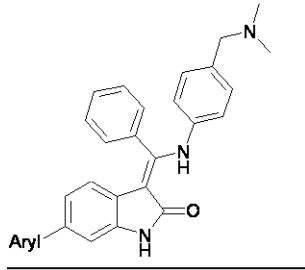
4. R<sup>3</sup> がC<sub>2-6</sub>アルケニル又はC<sub>2-6</sub>アルキニルである、1記載の化合物。

5. R<sup>3</sup> がC<sub>2-6</sub>アルキニルである、4記載の化合物。

6. R<sup>2</sup> がフェニルである、1～5のいずれかに記載の化合物。

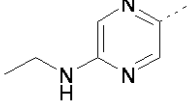
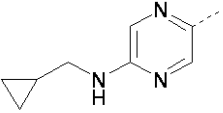
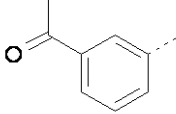
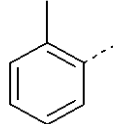
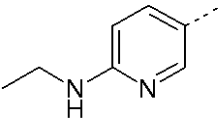
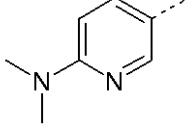
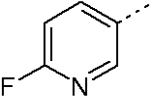
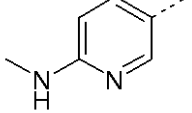
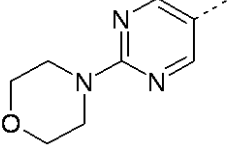
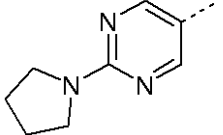
7. R<sup>2</sup> が未置換フェニルを表す、6記載の化合物。

8. 下記式を有する化合物、



[ 式中、Arylは下記から選択される。 ]



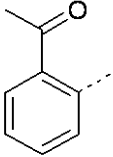
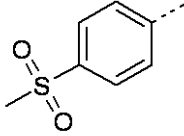
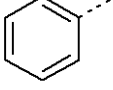
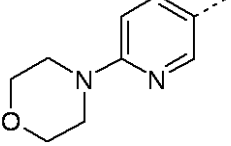
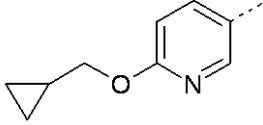
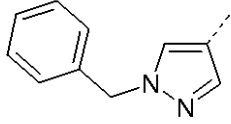
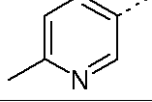
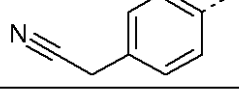

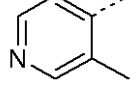
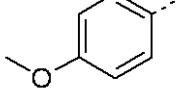
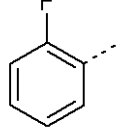
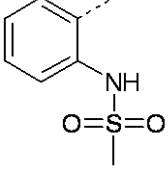
No.	Aryl
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

10

20

30

40

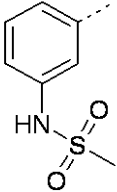
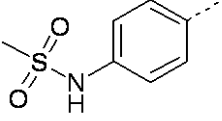
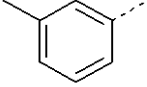
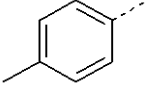
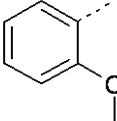
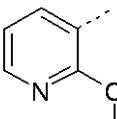
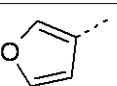
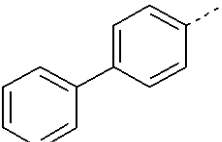
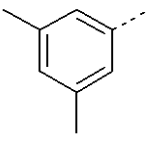
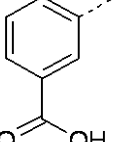
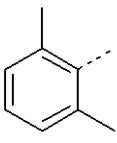
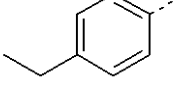
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

10

20

30

40

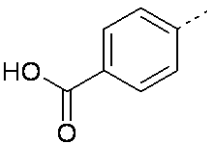
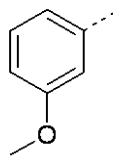
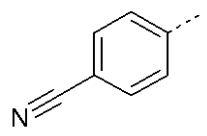
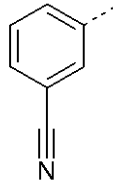
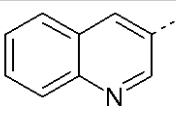
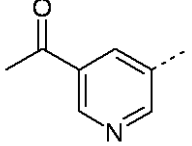
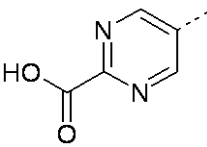
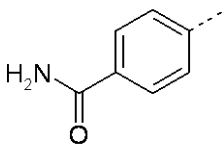
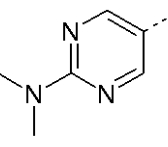
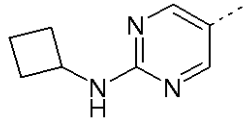
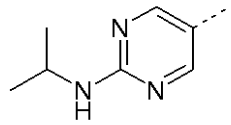
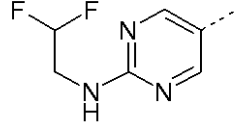
24	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(C)cc1</chem>
25	 <chem>CS(=O)(=O)Nc1ccc(C)cc1</chem>
26	 <chem>Cc1ccc(O)cc1</chem>
27	 <chem>Cc1ccc(*)cc1</chem>
28	 <chem>COc1cccc(O)c1</chem>
29	 <chem>COc1ccccn1</chem>
30	 <chem>c1ccoc1</chem>
31	 <chem>c1ccc(cc1)-c2ccccc2</chem>
32	 <chem>Cc1cc(C)ccc1</chem>
33	 <chem>CC(=O)Oc1ccc(C)cc1</chem>
34	 <chem>Cc1ccccc1C</chem>
35	 <chem>CCc1ccc(*)cc1</chem>

10

20

30

40

36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

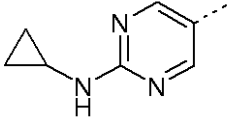
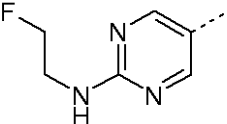
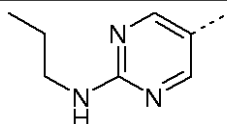
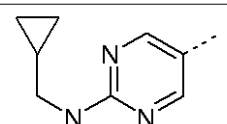
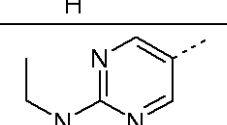
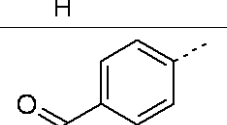
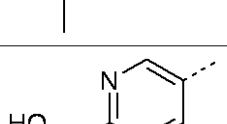
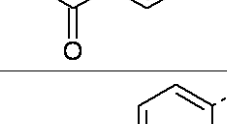
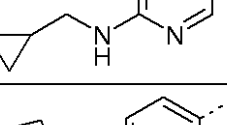
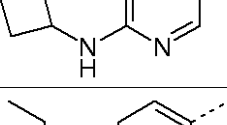
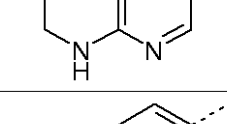
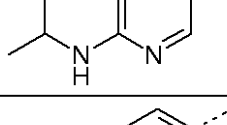
10

20

30

40

50

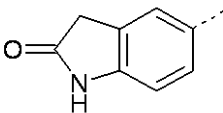
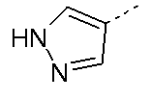
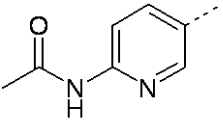
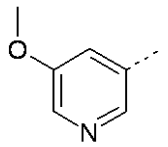
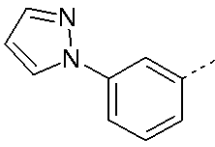
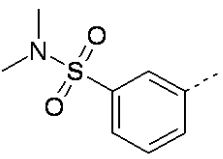
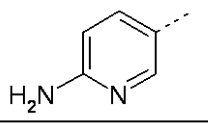
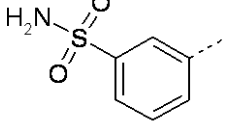
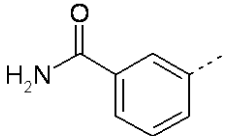
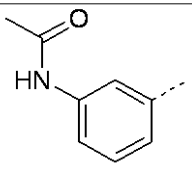
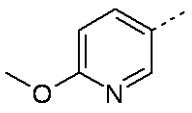
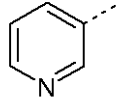
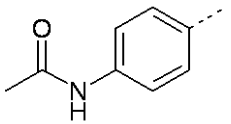
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

10

20

30

40

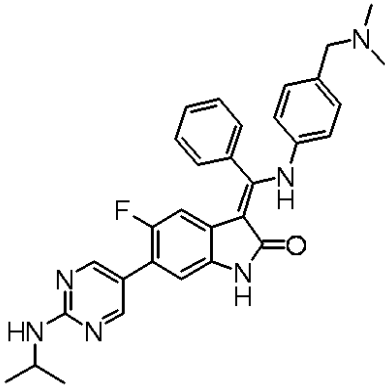
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

10

20

30

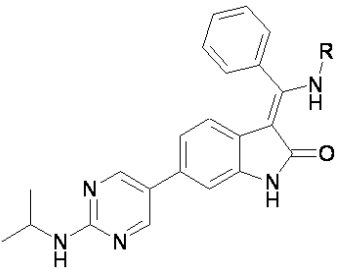
40



10

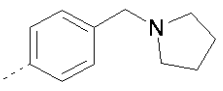
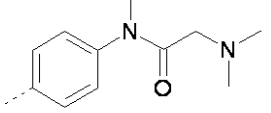
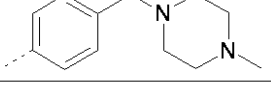

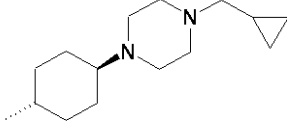
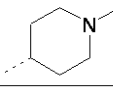
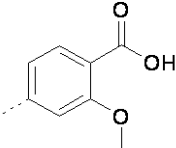
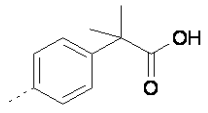
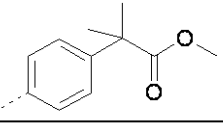
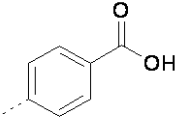
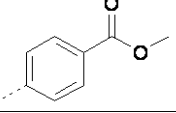
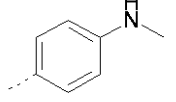
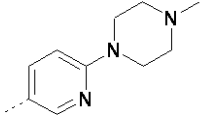
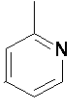
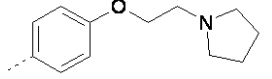
又は、その医薬的に許容される酸付加塩。

9. 下記式を有する化合物、又はその医薬的に許容される酸付加塩。



20

[ 式中、Rは下記から選択される。 ]

No.	R
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

10

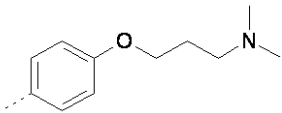
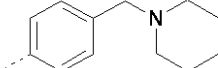
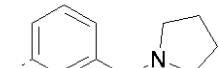
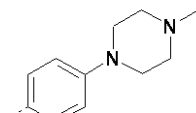
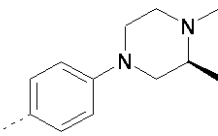
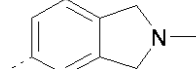
20

30

40

50

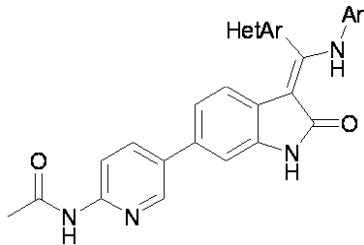


89	
90	
91	
92	
93	
94	

10

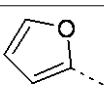
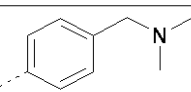

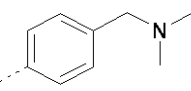

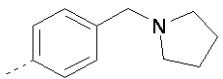
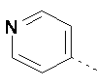
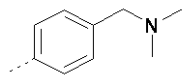
20

10. 下記式を有する化合物、又はその医薬的に許容される酸付加塩。



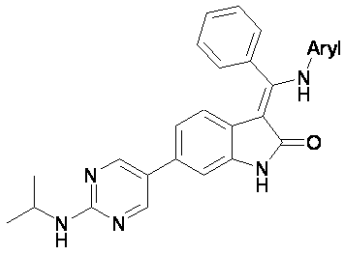
[ 式中、HetAr及びArは、下記から選択される。 ]

30

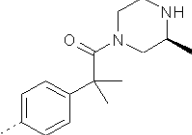
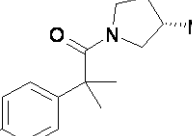
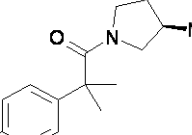
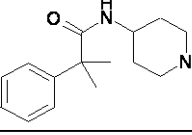
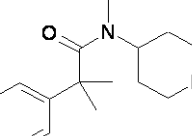
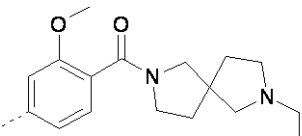
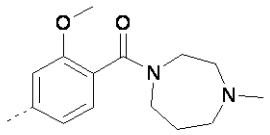
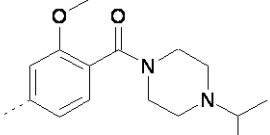
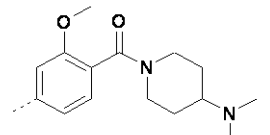
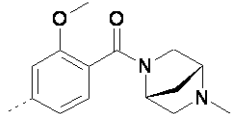
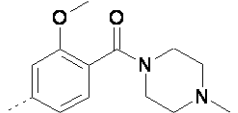
No.	HetAr	Ar
95		
96		
97		
98		

40

11. 下記式を有する化合物、又はその医薬的に許容される酸付加塩。



[ 式中、Arylは下記から選択される。 ]

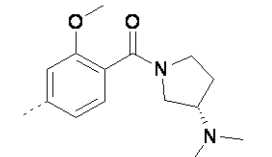
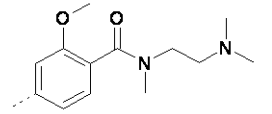
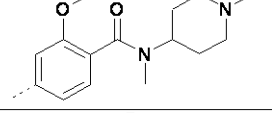
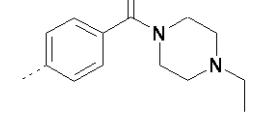
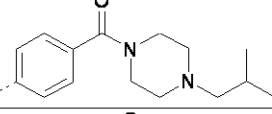
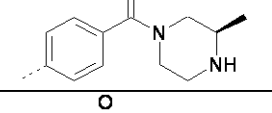
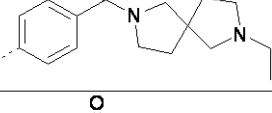
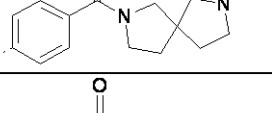
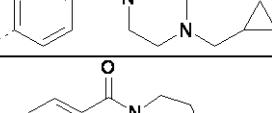
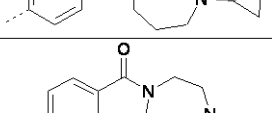
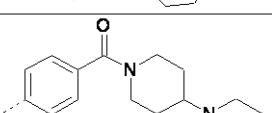
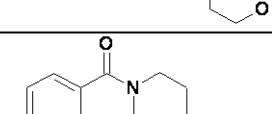

No.	Aryl
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	

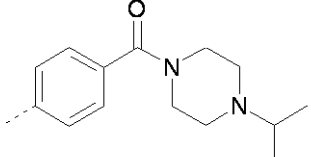
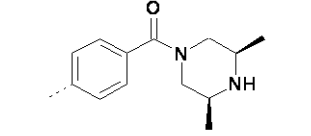
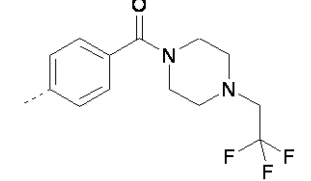
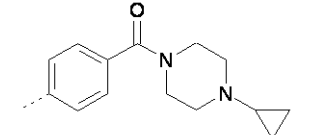
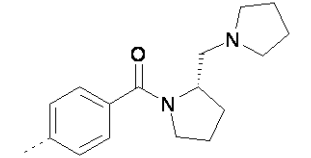
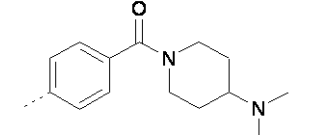
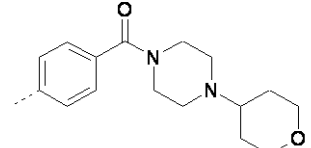
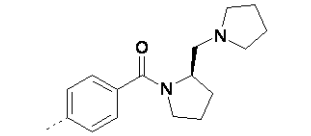
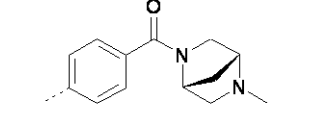
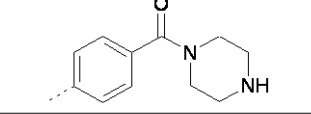
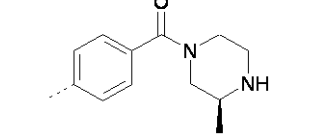
10

20

30

40

110		
111		
112		10
113		
114		
115		20
116		
117		
118		30
119		
120		
121		40
122		

123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	

10

20

30

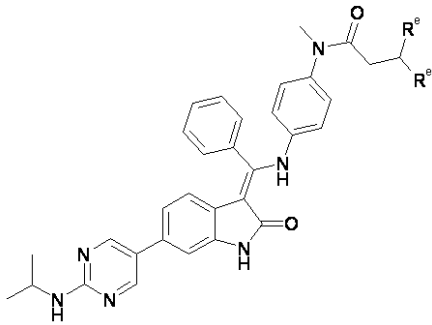
40

134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	

10

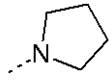
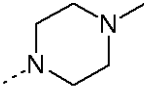
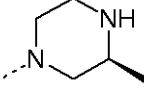
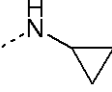
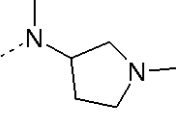
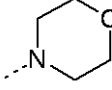
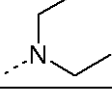
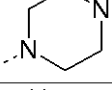
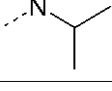
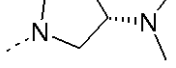
20

12. 下記式を有する化合物、又はその医薬的に許容される酸付加塩。



30

[ 式中、NR<sup>e</sup>R<sup>e</sup>は下記から選択される。 ]

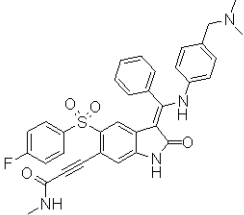
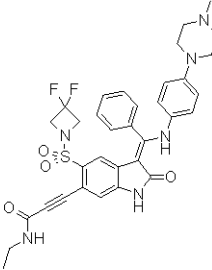
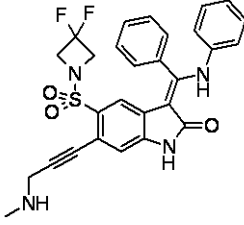
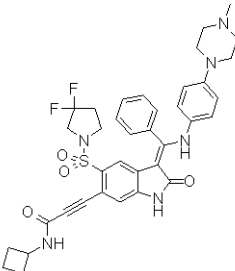
No.	NR <sup>e</sup> R <sup>e</sup>
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	

10

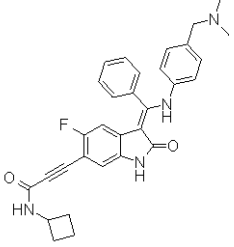
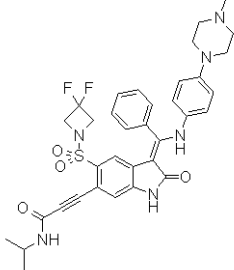
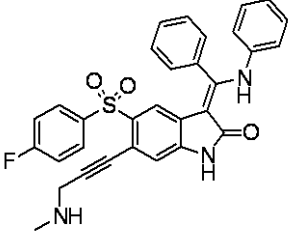
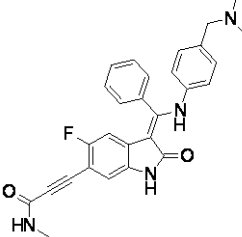
20

30

13. 下記からなる群から選択される化合物、又はその医薬的に許容される酸付加塩。

No.	化合物	10
151		10
152		20
153		30
154		40



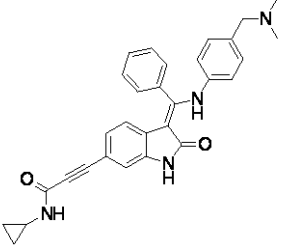
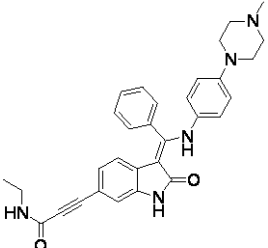
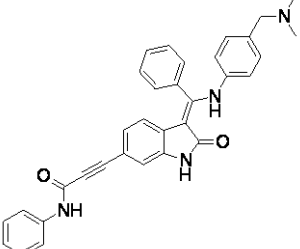
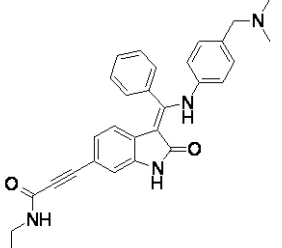
155	
156	
157	
158	

10

20

30

40

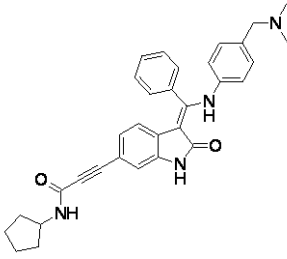
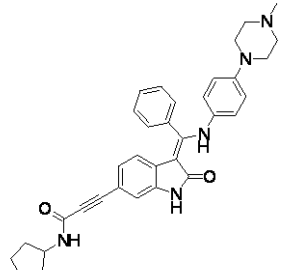
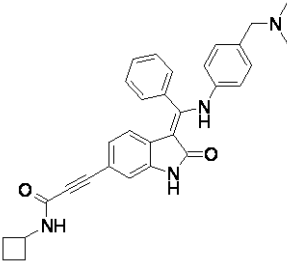
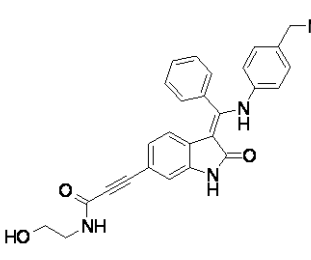
159	
160	
161	
162	

10

20

30

40

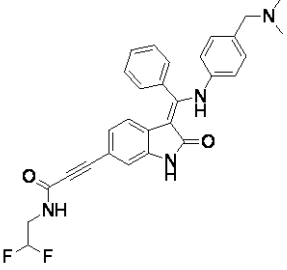
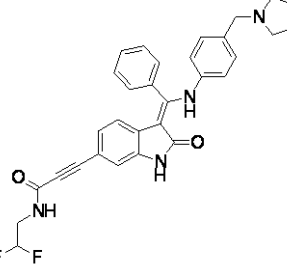
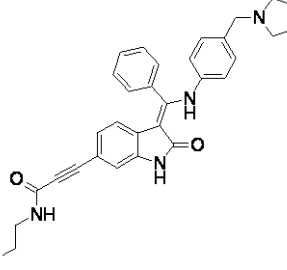
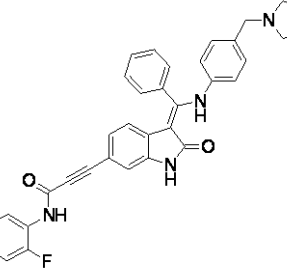
163	
164	
165	
166	

10

20

30

40

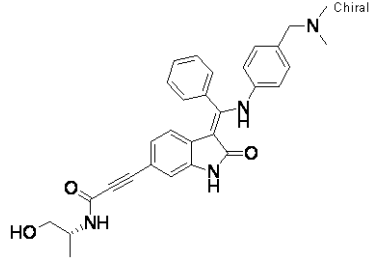
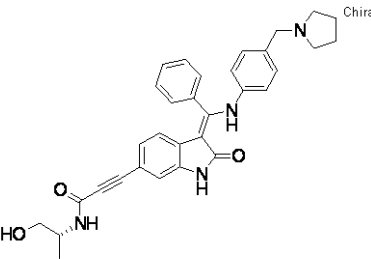
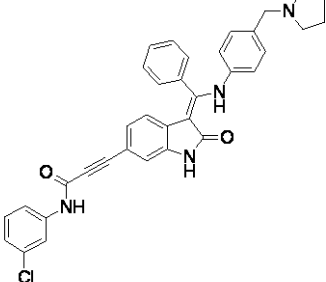
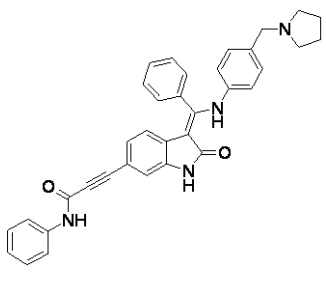
167	 <chem>CN(C)Cc1ccc(NC(=O)c2c3ccccc3nc2C(=O)C#CC(=O)NCC(F)(F)F)c1</chem>
168	 <chem>C1CCN1Cc1ccc(NC(=O)c2c3ccccc3nc2C(=O)C#CC(=O)NCC(F)(F)F)c1</chem>
169	 <chem>C1CCN1Cc1ccc(NC(=O)c2c3ccccc3nc2C(=O)C#CC(=O)NCCF)c1</chem>
170	 <chem>C1CCN1Cc1ccc(NC(=O)c2c3ccccc3nc2C(=O)C#CC(=O)Nc1ccccc1F)c1</chem>

10

20

30

40

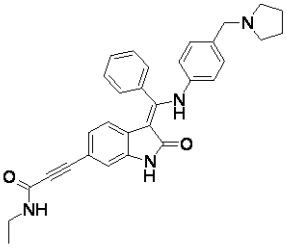
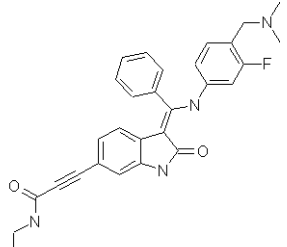
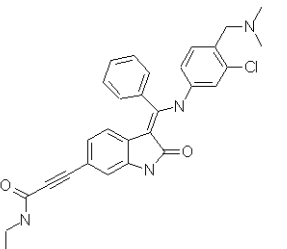
171	
172	
173	
174	

10

20

30

40

175	
176	
177	

10

20

30

14. 薬物としての使用のための1～13のいずれか記載の化合物又はこれらの医薬上有効な塩。

15. 抗増殖活性を有する薬物を調製するための1～13のいずれか記載の化合物又はこれらの医薬上有効な塩。

【0013】

定義

本明細書に使用されるように、特にことわらない限り、下記の定義が適用される。

アルキルはサブグループ飽和炭化水素鎖及び不飽和炭化水素鎖から構成されるが、後者は二重結合を有する炭化水素鎖（アルケニル）及び三重結合を有する炭化水素鎖（アルキニル）に更に細分されてもよい。アルケニルは少なくとも一つの二重結合を含み、アルキニルは少なくとも一つの三重結合を含む。炭化水素鎖が少なくとも一つの二重結合及び少なくとも一つの三重結合の両方を有するべきである場合、定義によればそれはアルキニルサブグループに属する。全ての上記サブグループは直鎖（非分岐）及び分岐に更に細分されてもよい。アルキルが置換されている場合、それは全ての水素を有する炭素原子の位置で互いに独立に一置換又は多置換されていてもよい。

40

個々のサブグループの例が以下にリストされる。

直鎖（非分岐）又は分岐、飽和炭化水素鎖：

メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル（1-メチルエチル）、n-ブチル、1-メチルプロピル、イソブチル（2-メチルプロピル）、sec.-ブチル（1-メチルプロピル）、tert.

50

-ブチル(1,1-ジメチルエチル)、n-ペンチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、イソペンチル(3-メチルブチル)、ネオペンチル(2,2-ジメチル-プロピル)、n-ヘキシル、2,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-メチル-ペンチル、3-メチルペンチル、n-ヘプチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、2,4-ジメチルペンチル、3,3-ジメチルペンチル、2,2,3-トリメチルブチル、3-エチルペンチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等。

【0014】

直鎖(非分岐)又は分岐アルケニル

ビニル(エテニル)、プロプ-1-エンイル(prop-1-enyl)、アリル(プロプ-2-エンイル)、イソプロペニル、ブト-1-エンイル(but-1-enyl)、ブト-2-エンイル、ブト-3-エンイル、2-メチル-プロプ-2-エンイル、2-メチル-プロプ-1-エンイル、1-メチル-プロプ-2-エンイル、1-メチル-プロプ-1-エンイル、1-メチリデンプロピル、ペント-1-エンイル(pent-1-enyl)、ペント-2-エンイル、ペント-3-エンイル、ペント-4-エンイル、3-メチル-ブト-3-エンイル、3-メチル-ブト-2-エンイル、3-メチル-ブト-1-エンイル、ヘキサ-1-エンイル(hex-1-enyl)、ヘキサ-2-エンイル、ヘキサ-3-エンイル、ヘキサ-4-エンイル、ヘキサ-5-エンイル、2,3-ジメチル-ブト-3-エンイル、2,3-ジメチル-ブト-2-エンイル、2-メチリデン-3-メチルブチル、2,3-ジメチル-ブト-1-エンイル、ヘキサ-1,3-ジエンイル、ヘキサ-1,4-ジエンイル、ペンタ-1,4-ジエンイル、ペンタ-1,3-ジエンイル、ブタ-1,3-ジエンイル(buta-1,3-dienyl)、2,3-ジメチルブタ-1,3-ジエン等。

【0015】

直鎖(非分岐)又は分岐アルキニル

エチニル、プロプ-1-インイル(prop-1-ynyl)、プロプ-2-インイル、ブト-1-インイル(but-1-ynyl)、ブト-2-インイル、ブト-3-インイル、1-メチル-プロプ-2-インイル等。

用語プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等は、特にことわらない限り、相当する数の炭素原子を有する飽和炭化水素基(全ての異性体形態を含む)を意味する。

用語プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル等は、特にことわらない限り、相当する数の炭素原子及び二重結合を有する不飽和炭化水素基(全ての異性体形態、また適用可能な場合には、(Z)/(E)-異性体を含む)を意味する。

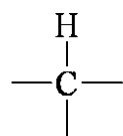
用語ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル等は、特にことわらない限り、相当する数の炭素原子及び二つの二重結合を有する不飽和炭化水素基(全ての異性体形態、また適用可能な場合には、(Z)/(E)-異性体を含む)を意味する。

用語プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等は、特にことわらない限り、相当する数の炭素原子及び三重結合を有する不飽和炭化水素基(全ての異性体形態を含む)を意味する。

ヘテロアルキルという用語はその最も広い意味で先に定義されたアルキルから、炭化水素鎖中で、1個以上の基-CH<sub>3</sub>を互いに独立に基-OH、-SH又は-NH<sub>2</sub>により置換し、1個以上の基-CH<sub>2</sub>-を互いに独立に基-O-、-S-又は-NH-により置換し、1個以上の基

【0016】

【化3】



を基

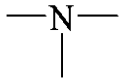
10

20

30

40

## 【化4】



により置換し、1個以上の基=CH-を基=N-により置換し、1個以上の基=CH<sub>2</sub>を基=NHにより置換し、又は1個以上の基 CHを基 Nにより置換することにより誘導される基を意味し、合計で3個以下のヘテロ原子が1個のヘテロアルキル中に存在してもよいが、2個の酸素原子の間また2個の硫黄原子の間又は1個の酸素原子と1個の硫黄原子の間に少なくとも1個の炭素原子がある必要があり、全体としての基が化学安定性を有する必要がある。

アルキルからの間接的な定義/誘導体化の直接の結果はヘテロアルキルがサブグループ1個以上のヘテロ原子を有する飽和炭化水素鎖、ヘテロアルケニル及びヘテロアルキニルから構成されることであり、それは直鎖（非分岐）及び分岐に更に細分されてもよい。ヘテロアルキルが置換されている場合、それは全ての水素を有する酸素原子、硫黄原子、窒素原子及び/又は炭素原子の位置で互いに独立に一置換又は多置換されていてもよい。置換基としてのヘテロアルキルそれ自体は炭素原子及びヘテロ原子の両方を介して分子に結合されてもよい。

## 【0017】

下記の基が例としてリストされる：

ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル（1-ジメチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル）、ジメチルアミノプロピル（1-ジメチルアミノプロピル、2-ジメチルアミノプロピル、3-ジメチルアミノプロピル）、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチル（1-ジエチルアミノエチル、2-ジエチルアミノエチル）、ジエチルアミノプロピル（1-ジエチルアミノプロピル、2-ジエチルアミノプロピル、3-ジエチルアミノプロピル）、ジイソプロピルアミノエチル（1-ジイソプロピルアミノエチル、2-ジイソプロピルアミノエチル）、ビス-2-メトキシエチルアミノ、[2-(ジメチルアミノ-エチル)-エチル-アミノ]-メチル、3-[2-(ジメチルアミノ-エチル)-エチル-アミノ]-プロピル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、メトキシメチル、2-メトキシエチル等。

ハロゲンはフッ素原子、塩素原子、臭素原子及び/又はヨウ素原子を含む。

ハロアルキルはその最も広い意味で先に定義されたアルキルから、炭化水素鎖の1個以上の水素原子を互いに独立にハロゲン原子（これらは同じであってもよく、また異なってもよい）により置換することにより誘導される。アルキルからの間接的な定義/誘導体化の直接の結果はハロアルキルがサブグループ飽和水素ハロゲン鎖、ハロアルケニル及びハロアルキニルから構成されることであり、それは直鎖（非分岐）及び分岐に更に細分されてもよい。ハロアルキルが置換されている場合、それは全ての水素を有する炭素原子の位置で互いに独立に一置換又は多置換されていてもよい。

典型例として、例えば、下記の基が挙げられる：

-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CHFCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CHFCH<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF=CF<sub>2</sub>、-CCl=CH<sub>2</sub>、-CBr=CH<sub>2</sub>、-Cl=CH<sub>2</sub>、-C C-CF<sub>3</sub>、-CHFCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、及び-CHFCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

## 【0018】

シクロアルキルはサブグループ単環式炭化水素環、二環式炭化水素環及びスピロ炭化水素環から構成され、夫々のサブグループは飽和及び不飽和（シクロアルケニル）に更に細分されてもよい。不飽和は環系中に少なくとも一つの二重結合があることを意味するが、芳香族系が形成されない。二環式炭化水素環中で、二つの環はそれらが少なくとも二つの炭素原子を共有するように結合される。スピロ炭化水素環中で、1個の炭素原子（スピロ原子）が二つの環により共有される。シクロアルキルが置換されている場合、それは全ての水素を有する炭素原子の位置で互いに独立に一置換又は多置換されていてもよい。置換基としてのシクロアルキルそれ自体は環系のあらゆる好適な位置を介して分子に結合されてもよい。

10

20

30

40

50



下記の個々のサブグループが例としてリストされる。

飽和、単環式炭化水素環：

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等。

不飽和、単環式炭化水素環：

シクロプロプ-1-エンイル、シクロプロプ-2-エンイル、シクロブト-1-エンイル、シクロブト-2-エンイル、シクロペント-1-エンイル、シクロペント-2-エンイル、シクロペント-3-エンイル、シクロヘキサ-1-エンイル、シクロヘキサ-2-エンイル、シクロヘキサ-3-エンイル、シクロヘプト-1-エンイル、シクロヘプト-2-エンイル、シクロヘプト-3-エンイル、シクロヘプト-4-エンイル、シクロブタ-1,3-ジエンイル、シクロペント-1,4-ジエンイル、シクロペント-1,3-ジエンイル、シクロペント-2,4-ジエンイル、シクロヘキサ-1,3-ジエンイル、シクロヘキサ-1,5-ジエンイル、シクロヘキサ-2,4-ジエンイル、シクロヘキサ-1,4-ジエンイル、シクロヘキサ-2,5-ジエンイル等。

【0019】

二環式炭化水素環（飽和及び不飽和）：

ビスクロ[2.2.0]ヘキシル、ビスクロ[3.2.0]ヘプチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[4.3.0]ノニル（オクタヒドロインデニル）、ビスクロ[4.4.0]デシル（デカヒドロナフタレン）、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル（ノルボルニル）、ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2,5-ジエンイル（ノルボルナ-2,5-ジエンイル）、ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-エンイル（ノルボルネニル）、ビスクロ[4.1.0]ヘプチル（ノルカラニル）、ビスクロ[3.1.1]ヘプチル（ピナニル）等。

スピロ炭化水素環（飽和及び不飽和）：

スピロ[2.5]オクチル、スピロ[3.3]ヘプチル、スピロ[4.5]デカ-2-エン等。

シクロアルキルアルキルは先に定義されたアルキル基及びシクロアルキル基の組み合わせ（両方ともそれらの最も広い意味で）を表す。置換基としてのアルキルがその分子に直接結合され、順にシクロアルキル基により置換される。両方の基中のアルキル及びシクロアルキルの結合はあらゆる好適な炭素原子により行なわれてもよい。アルキル及びシクロアルキルの夫々のサブグループがまたその二つの基の組み合わせ中に含まれる。

アリールは少なくとも一つの芳香族環を含む単環式炭素環、二環式炭素環又は三環式炭素環を表す。アリールが置換されている場合、その置換は夫々の場合に、全ての水素を有する炭素原子の位置で、互いに独立に一置換又は多置換であってもよい。アリールそれ自体は環系のあらゆる好適な位置を介して置換基として分子に結合されてもよい。

典型例として、フェニル、ナフチル、インダニル（2,3-ジヒドロインデニル）、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル及びフルオレニルが挙げられる。

【0020】

アリールアルキルは、夫々の場合にそれらの最も広い意味で、先に定義されたアルキル基及びアリール基の組み合わせを表す。置換基としてのアルキル基がその分子に直接結合され、順にアリール基により置換される。アルキル及びアリールは両方の基中でこの目的に適したあらゆる炭素原子を介して結合されてもよい。アルキル及びアリールの夫々のサブグループがまたその二つの基の組み合わせ中に含まれる。

典型例として、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、フェニルビニル、フェニルアリル等が挙げられる。

ヘテロアリールは単環式芳香族環又は少なくとも一つの芳香族環を含む多環式環を表し、これらは、相当するアリール又はシクロアルキルと比較して、1個以上の炭素原子に代えて互いに独立に窒素、硫黄及び酸素の中から選ばれた、1個以上の同じ又は異なるヘテロ原子を含むが、得られる基は化学的に安定である必要がある。ヘテロアリールが置換されている場合、その置換は夫々の場合に、全ての水素を有する炭素原子及び/又は窒素原子の位置で、互いに独立に一置換又は多置換であってもよい。置換基としてのヘテロアリールそれ自体は環系のあらゆる好適な位置（炭素及び窒素の両方）を介して分子に結合されてもよい。

典型例が以下にリストされる。

単環式ヘテロアリール：

フリル、チエニル、ピロリル、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、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピリジル-N-オキサイド、ピロリル-N-オキサイド、ピリミジニル-N-オキサイド、ピリダジニル-N-オキサイド、ピラジニル-N-オキサイド、イミダゾリル-N-オキサイド、イソオキサゾリル-N-オキサイド、オキサゾリル-N-オキサイド、チアゾリル-N-オキサイド、オキサジアゾリル-N-オキサイド、チアジアゾリル-N-オキサイド、トリアゾリル-N-オキサイド、テトラゾリル-N-オキサイド等。

【 0 0 2 1 】

多環式ヘテロアリール：

インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、キノリニル、キノキサリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ベンゾトリアジニル、インドリジニル、オキサゾロピリジル、イミダゾピリジル、ナフチリジニル、インドリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフリル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ピリドピリジル、ベンゾテトラヒドロフリル、ベンゾテトラヒドロ-チエニル、プリニル、ベンゾジオキサリル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソオキサジニル、ベンゾイソオキサジニル、ベンゾオキサジニル、ジヒドロベンゾイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサゾリノニル、キノリニル-N-オキサイド、インドリル-N-オキサイド、インドリニル-N-オキサイド、イソキノリル-N-オキサイド、キナゾリニル-N-オキサイド、キノキサリニル-N-オキサイド、フタラジニル-N-オキサイド、インドリジニル-N-オキサイド、インダゾリル-N-オキサイド、ベンゾチアゾリル-N-オキサイド、ベンゾイミダゾリル-N-オキサイド、ベンゾチオピラニル-S-オキサイド及びベンゾチオピラニル-S,S-ジオキサイド等。

【 0 0 2 2 】

ヘテロアリールアルキルは、先に定義されたアルキル基とヘテロアリール基（夫々の場合にそれらの最も広い意味で）の組み合わせを表す。置換基としてのアルキル基がその分子に直接結合され、順にヘテロアリール基により置換される。アルキル及びヘテロアリールの結合はこの目的に適したあらゆる炭素原子を介してアルキル側で、またこの目的に適したあらゆる炭素原子又は窒素原子によりヘテロアリール側で達成されてもよい。アルキル及びヘテロアリールの夫々のサブグループがまたその二つの基の組み合わせ中に含まれる。

ヘテロシクロアルキルという用語は炭化水素環中で1個以上の基-CH<sub>2</sub>-が互いに独立に基-O-、-S-もしくは-NH-により置換され、又は1個以上の基=CH-が基=N-により置換される場合に先に定義されたシクロアルキルから誘導される基を意味し、合計で5個以下のヘテロ原子が存在してもよく、2個の酸素原子の間また2個の硫黄原子の間又は1個の酸素原子と1個の硫黄原子の間に少なくとも1個の炭素原子がある必要があり、また全体としての基が化学的に安定である必要がある。ヘテロ原子は全ての可能な酸化段階で同時に存在してもよい（硫黄 スルホキシド-SO-、スルホン-SO<sub>2</sub>-；窒素 N-オキサイド）。ヘテロシクロアルキルはサブグループ単環式ヘテロ環、二環式ヘテロ環及びスピロヘテロ環から構成されることがシクロアルキルからの間接的定義/誘導体化から直ちに明らかであり、夫々のサブグループはまた飽和及び不飽和（ヘテロシクロアルケニル）に更に細分し得る。不飽和という用語は当該環系中に少なくとも一つの二重結合があることを意味するが

10

20

30

40

50

、芳香族系は形成されない。二環式ヘテロ環では、二つの環はそれらが共有して少なくとも2個の原子を有するように結合される。スピロヘテロ環では、1個の炭素原子（スピロ原子）が二つの環により共有される。ヘテロシクロアルキルが置換されている場合、置換は全ての水素を有する炭素原子及び窒素原子の位置で、互いに独立に、夫々の場合に一置換又は多置換であってもよい。置換基としてのヘテロシクロアルキルそれ自体は環系のあらゆる好適な位置を介して分子に結合されてもよい。

#### 【0023】

個々のサブグループの典型例が以下にリストされる。

#### 単環式ヘテロ環（飽和及び不飽和）：

テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、アゼパニル、ジアゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、ホモチオモルホリニル、チオモルホリニル-S-オキサイド、チオモルホリニル-S、S-ジオキサイド、1,3-ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、[1,4]-オキサゼパニル、テトラヒドロチエニル、ホモチオモルホリニル-S、S-ジオキサイド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル-S-オキサイド、テトラヒドロチエニル-S、S-ジオキサイド、ホモチオモルホリニル-S-オキサイド、2,3-ジヒドロアゼト、2H-ピロリル、4H-ピラニル、1,4-ジヒドロピリジニル等。

#### 二環式ヘテロ環（飽和及び不飽和）：

8-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、8-アザビシクロ[5.1.0]オクチル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、3.8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクチル、3.8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクチル、3.9-ジアザ-ビシクロ[4.2.1]ノニル、2.6-ジアザ-ビシクロ[3.2.2]ノニル、ヘキサヒドロ-フロ[3,2-b]フリル等。

#### スピロヘテロ環（飽和及び不飽和）：

1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシル、1-オキサ-3.8-ジアザ-スピロ[4.5]デシル、及び2,6-ジアザ-スピロ[3.3]ヘプチル、2,7-ジアザ-スピロ[4.4]ノニル、2,6-ジアザ-スピロ[3.4]オクチル、3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデシル、2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デシル等。

ヘテロシクロアルキルアルキルは、夫々の場合にそれらの最も広い意味で、先に定義されたアルキル基とヘテロシクロアルキル基の組み合わせを表す。置換基としてのアルキル基がその分子に直接結合され、順にヘテロシクロアルキルにより置換される。アルキル及びヘテロシクロアルキルの結合はこの目的に適したあらゆる炭素原子を介してアルキル側で、またこの目的に適したあらゆる炭素原子又は窒素原子によりヘテロシクロアルキル側で達成されてもよい。アルキル及びヘテロシクロアルキルの夫々のサブグループがまたその二つの基の組み合わせ中に含まれる。

“好適な置換基”という用語は、一方でその原子価のために好適であり、他方で化学的に安定である系をもたらず置換基を意味する。

#### 【0024】

“プロドラッグ”は前駆体代謝産物の形態の活性物質を意味する。区別が部分的にマルチ-パートのキャリアー-プロドラッグ系と生物変換系の間でなされるかもしれない。後者は化学的又は生物学的代謝を必要とする形態の活性物質を含む。当業者はこの種のプロドラッグ系を良く知っているであろう(Sloan, Kenneth B.; Wasdo, Scott C. “浸透増進におけるプロドラッグの役割 経皮浸透増進剤”(第二編)(2006), 51-64; Lloyd, Andrew W. “プロドラッグ 薬物デザイン及び作用の原理についてのSmith及びWilliamsの序論”(第四編)(2006), 211-232; Neervannan, Seshadri. “薬物誘導最適化中の溶解性及び溶解速度に影響するための戦略：塩選択及びプロドラッグデザインアプローチ” American Pharmaceutical Review (2004), 7(5), 108.110-113)。好適なプロドラッグは、例えば

、酵素開裂可能なリンカー(例えば、カルバメート、ホスフェート、N-グリコシド)又はジスルフィド基を介して溶解改良物質(例えば、テトラエチレングリコール、サッカリド、アミノ酸)に結合されている一般式の物質を含む。キャリアー-プロドラッグ系は最も簡単な可能な制御し得るメカニズムにより開裂し得るマスキング基に結合された、活性物質そのものを含む。本発明の化合物における本発明のマスキング基の機能は細胞摂取を改良するために電荷を中和することである。本発明の化合物がマスキング基とともに使用される場合、これらはまた更にその他の薬理学的パラメーター、例えば、経口生物利用能、組織分布、薬物速度論及び非特異性ホスファターゼに対する安定性に影響し得る。活性物質の遅延放出はまた持続放出作用にかかわり得る。加えて、改質された代謝が生じ、こうして活性物質の一層高い有効性又は器官特異性をもたらし得る。プロドラッグ製剤化の場合、マスキング基又はマスキング基を活性物質に結合するリンカーはプロドラッグが血液血清に溶解されるのに十分に親水性であり、活性部位に到達するのに十分な化学安定性及び酵素安定性を有し、そしてまたそれが拡散制御された膜輸送に適することを確実にするのに十分に親水性であるように選ばれる。更に、それは妥当な期間内の活性物質の化学的又は酵素的に誘導される放出を可能にすべきであり、そして言うまでもなく、放出される補助成分は無毒性であるべきである。しかしながら、本発明の範囲内で、マスク又はリンカーを有しない化合物、及びマスクは、最初に酵素プロセス及び生化学的プロセスにより摂取された化合物から細胞中で調製されるべきであるプロドラッグと見なされるかもしれない。

10

## 【実施例】

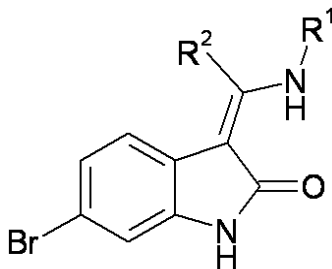
20

## 【0025】

## 1. 中間体及び成分の調製

## 1.1. インドリノン中間体

## 【化5】



30

## 【0026】

明らかに記載されない全てのインドリノン中間体化合物は合成の通常の方法を使用して、又は6-プロモインドリノン(その調製がWO2004009547に記載されている)から出発するWO 2007/122219 及びPCT/EP2008057149に記載されている方法と同様にして商業上得られ、又は文献から知られている成分を使用して調製される。

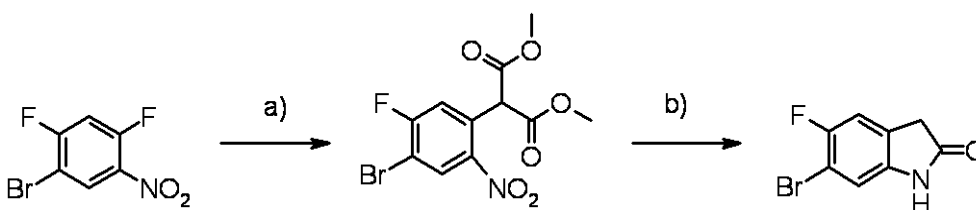
## 1.2. その他の中間体化合物

## 1.2.1. 5-フルオロ-6-プロモ-インドリノン

## 【0027】

40

## 【化6】



## 【0028】

a) 1-プロモ-2,4-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン (2 g) をジオキサン30 mL 及びジメチルマロネート1.1 mL と合わせる。氷浴により冷却しながら、鉱油中60%の水素化ナトリウム

50

△懸濁液0.8gを回分添加する。次いでその反応が完結するまでその混合物を室温で撹拌する。その反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液5 mLと合わせ、DCMで繰り返し抽出する。合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、揮発性成分を真空で除く。粗生成物を更に直接使用する。

b)得られた粗生成物をLiCl 700mg、水150 μL 及びDMSO 50 mL と合わせ、100 で3時間撹拌する。次いでその反応混合物を室温に冷却し、飽和食塩溶液と合わせ、EtOAcで繰り返し抽出する。合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、揮発性成分を真空で除く。酢酸20 mL 及び鉄粉末2gを残りの混合物に添加し、次いで5-フルオロ-6-プロモ-インドリノンが生成するまでそれを100 に加熱する。その反応混合物から揮発性成分を除き、EtOAcと合わせ、濾過し、生成物を順相クロマトグラフィーにより単離する。

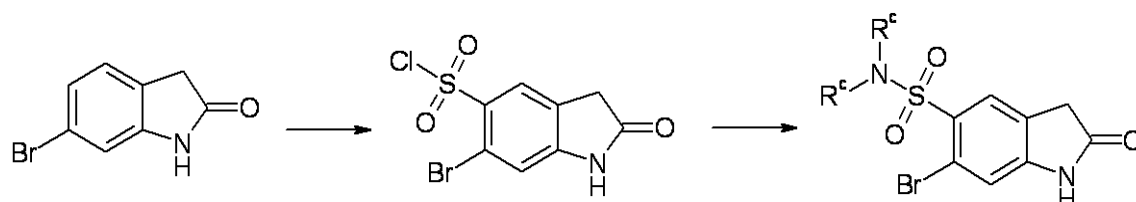
### 1.2.2. 5-SO<sub>2</sub>-置換インドリノン

10

5-アミノ-スルホニル化合物についての一般方法

【0029】

【化7】



【0030】

20

クロロスルホン酸 (30 mL) を取り、0 に冷却し、激しく撹拌しながら6-プロモインドリノン8gと合わせる。氷浴を除去し、その混合物を室温で更に16時間撹拌する。その反応混合物を激しく撹拌しながら氷に徐々に注ぎ、生成した沈殿を濾過し、真空乾燥機中で乾燥させる。6-プロモインドリノン-5-スルホニルクロリドを粗生成物として得、これを更に直接使用する。

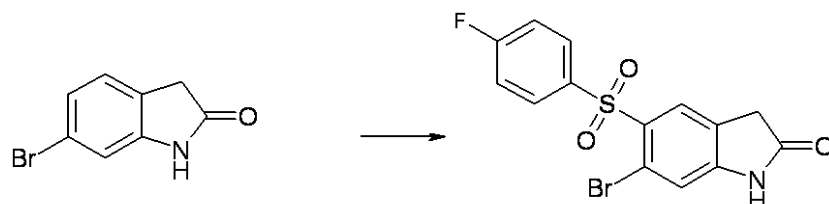
相当するアミン (1.62 ミリモル) をiPr<sub>2</sub>NEt 2当量と一緒にACN 2 mL に入れる。6-プロモインドリノン-5-スルホニルクロリド500mg及びACN 2 mL の混合物を撹拌しながらそれに徐々に添加する。反応が一旦終了すると、その反応混合物を水で抽出し、DCMで数回抽出する。合わせた有機相を乾燥させ、揮発性成分を真空で除く。得られた粗生成物を更に直接使用し得る。

30

a) 6-プロモ-5-(4-フルオロフェニルスルホニル)-インドリノン

【0031】

【化8】



【0032】

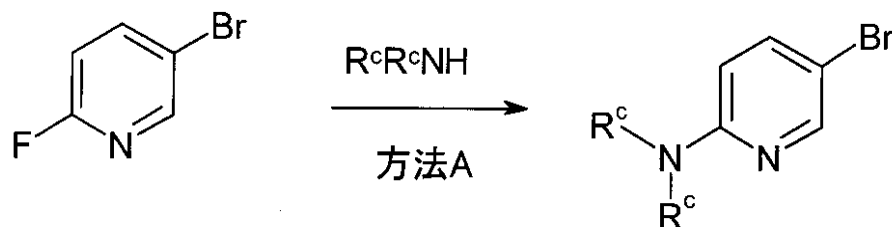
40

4-フルオロ-ベンゾールスルホニルクロリド (3.76 g) 及び塩化アルミニウム (10 g) を1,2-ジクロロエタン40 mL と混合し、室温で1時間撹拌する。次いで6-プロモインドリノン4gを添加し、その混合物を55 で5時間撹拌する。その反応混合物を水及びEtOAcと合わせる。有機相を分離し、生成物をRPクロマトグラフィーにより得る。

1.2.3. (5-プロモピリジン-2-イル)アルキルアミン

【0033】

## 【化9】



## 【0034】

方法A) 5-ブロモピリジン-2-イル)メチルアミン

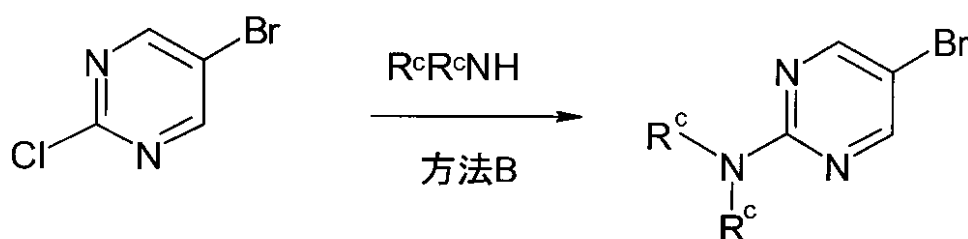
10

NMP (10 mL) 中の2-フルオロ-5-ブロモピリジン (2.00 g, 11.37 ミリモル)、メチルアミン塩酸塩 (1.92 g, 28.40 ミリモル) 及びN-エチルジイソプロピルアミン (2.14 mL, 12.50 ミリモル) をマイクロウェーブ反応器中で140 で40分間攪拌する。粗混合物を順相クロマトグラフィーにより精製する。収量: 1.33 g (63 %)

1.2.4. (5-ブロモピリミジン-2-イル)アルキルアミン

## 【0035】

## 【化10】



20

## 【0036】

方法 B) 5-ブロモピリミジン-2-イル)メチルアミン

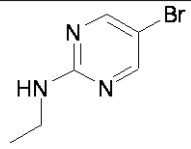

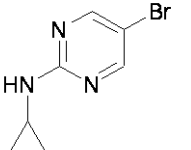

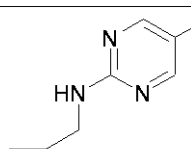
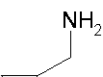
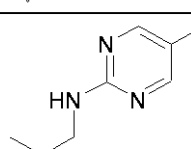

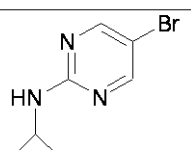

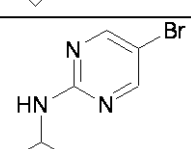

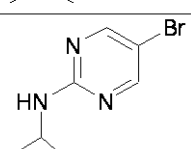

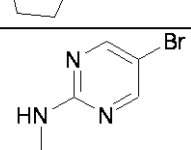

tert-ブタノール (4 mL)/THF (4 mL)中の5-ブロモ-2-クロロピリミジン (2.00 g, 10.34 ミリモル)、メチルアミン (水中41 %, 2.00 mL, 23.78 ミリモル) 及び炭酸カリウム (1.43 g, 10.34 ミリモル) をマイクロウェーブ反応器中で150 で15分間攪拌する。粗混合物をDCMで希釈し、有機相を半飽和炭酸カリウム溶液及び水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、蒸発させる。収量: 1.90 g (98 %)

30

同様の成分の調製において、選ばれたアミンに応じて、反応温度もしくは反応時間を増大し、又は更なるアミンを添加してその反応を完結することが必要であるかもしれない。

## 【0037】

## 【化 1 1】

No.	生成物	アミン	収率 [%]
Z1			98
Z2			96
Z3			98
Z4			97
Z5			97
Z6			98
Z7			定量的
Z8			定量的

10

20

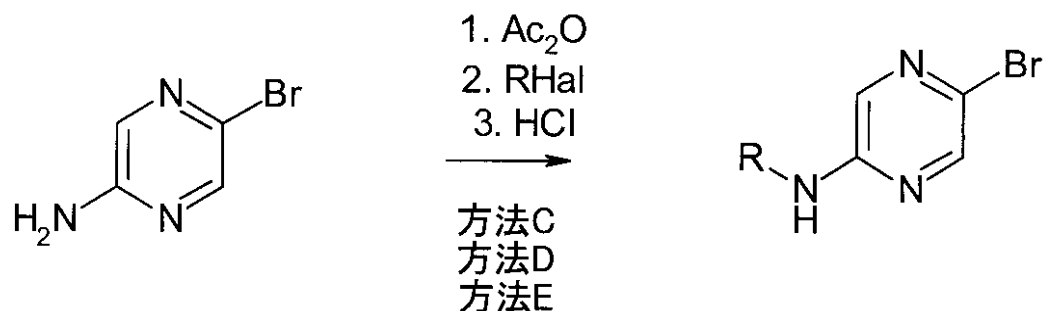
30

40

## 【 0 0 3 8 】

## 1.2.5. (5-プロモピラジン-2-イル)アルキルアミン

## 【化12】



10

## 【0039】

方法 C) N-(5-ブロモピラジン-2-イル)アセトアミド

2-アミノ-5-ブロモピラジン(500 mg, 2.87 ミリモル) を無水酢酸 (5 mL) 中で室温で12時間攪拌する。得られる固体を濾過し、トルエンで蒸解し、乾燥させる。

収量: 540 mg (98 %).

方法 D) N-(5-ブロモピラジン-2-イル)-N-アルキルアセトアミド

N-(5-ブロモピラジン-2-イル)アセトアミドをマイクロウェーブ反応器中で130 °Cで20分間にわたってACN (1 mL/ 100 mL 付加物) 中で6-8当量のアルキルハライド及び1.5-3当量の炭酸カリウムとともに攪拌する。その反応混合物をDCMと水の間に分け、有機相を水洗し、乾燥させ、濾過し、蒸発させる。

20

## 【0040】

## 【化13】

No.	生成物	アルキルハライド	収率 [%]
Z9			85
Z10			定量的
Z11			定量的

30

## 【0041】

方法 E) (5-ブロモピラジン-2-イル)アルキルアミン

N-(5-ブロモピラジン-2-イル)-N-アルキルアセトアミド (120 mg) をマイクロウェーブ反応器中で85 °Cで10分間にわたって水 (200 μL)/濃HCl (200 μL)/イソプロパノール (100 μL) 中で攪拌する。その反応混合物を更に精製しないで次の工程で直接使用する。

40

## 1.3. その他の中間体化合物

## 1.3.1. プロピン酸アミド

使用するプロピン酸アミドを文献 (例えば、Journal of Organic Chemistry 1998, 63(15), 5050-5058) から知られているプロピン酸-N-メチルアミドの合成と同様にして、又は文献 (例えば、Synthetic Communications 1993, 23(14), 2003-2010) から知られているプロピン酸-N-フェニルアミドの合成と同様にして調製する。

## 2. 最終化合物の調製

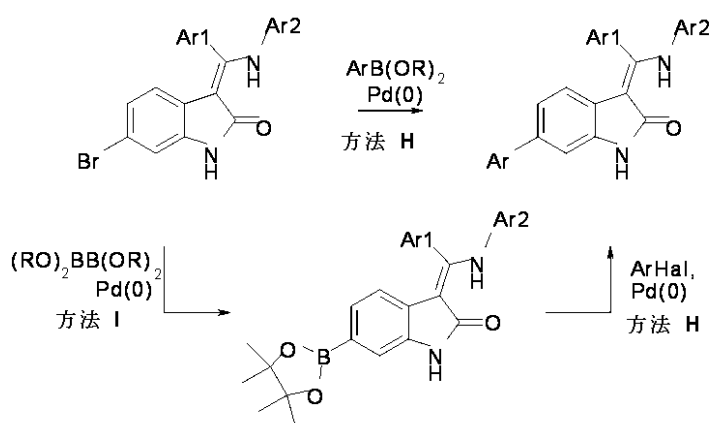
## 2.1. アリール置換基の変化

50



【 0 0 4 2 】

【 化 1 4 】



10

【 0 0 4 3 】

方法 H) 6-プロモインドリノン誘導体とアリールホウ酸又はアリールホウ酸エステルの反応

6-プロモインドリノン、アリールホウ酸又はアリールホウ酸エステル (1.1 当量) 及びテトラキストリ-フェニルホスフィンパラジウム (0.01-0.03 当量) をマイクロウェーブ反応器中で120 で10分間にわたってMeOH (2 mL/1 ミリモル 付加物)/ ジオキサン (2 mL/1 ミリモル 付加物)/2 M 炭酸カリウム溶液 (1 mL/1 ミリモル 付加物) 中で撹拌する。その反応混合物をトリフルオロ酢酸で酸性にし、濾過し、分取RP-HPLC/MSにより精製する。

20

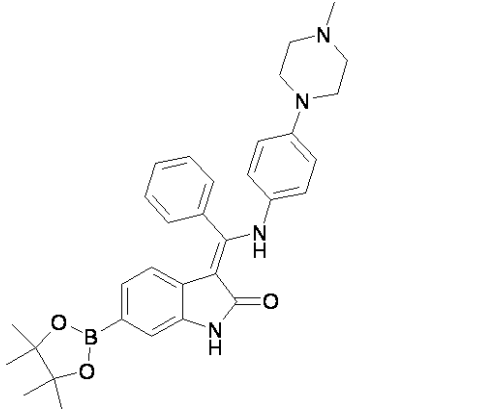
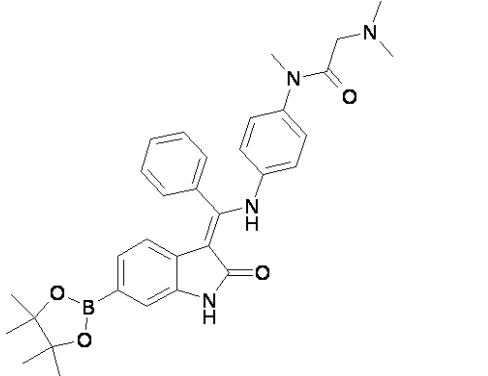
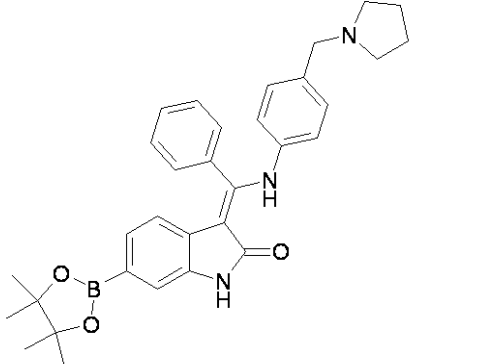
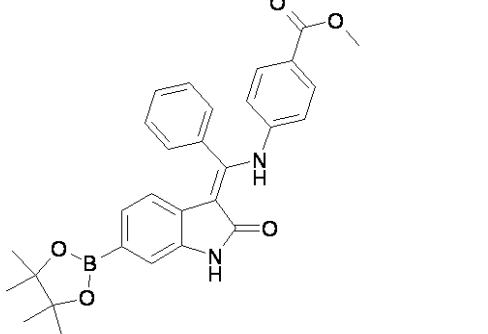
方法 I) 6-(4,4,5,5-テトラメチル-1.3.2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリノンの調製

6-プロモインドリノン、ビス(ピナコラート)ジボロン(1.1 当量)、酢酸カリウム (2.0 当量) 及びPdCl<sub>2</sub>dppf\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.02-0.03 当量) をマイクロウェーブ反応器中で100 で20分間にわたって無水ジオキサン (5 mL/1 g 付加物) 及び無水MeOH (5 mL/1 g 付加物) の混合物中で撹拌する。その反応混合物をDCMと水の間に分け、有機相を水洗し、乾燥させ、濾過し、蒸発させる。必要により粗生成物をクロマトグラフィー又は結晶化により精製してもよい。

30

【 0 0 4 4 】

## 【化 1 5】

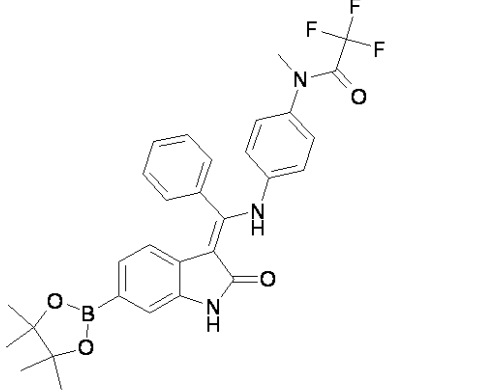
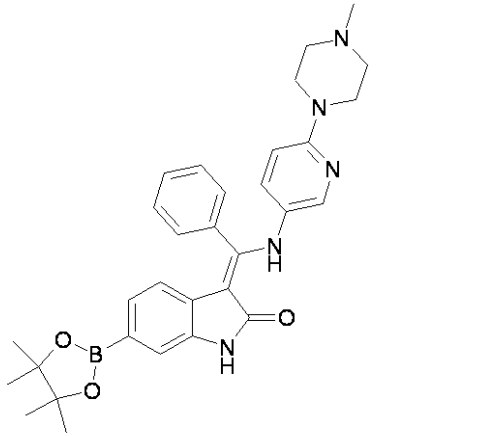
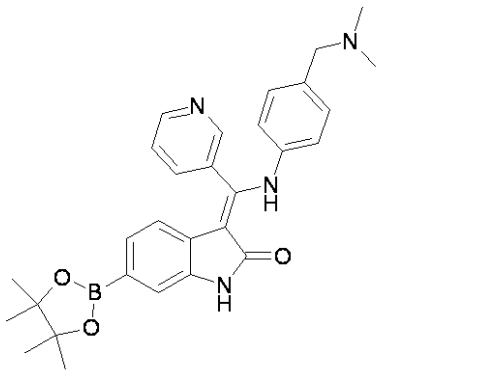
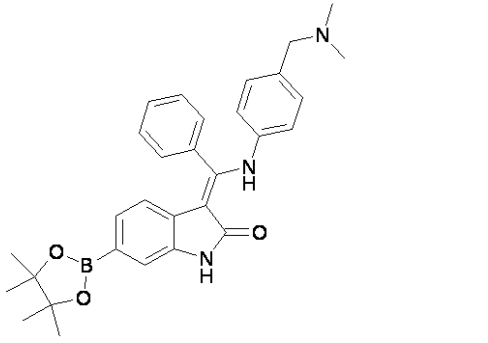
No.	生成物	収率[%]
1		60
2		44
3		42
4		75

10

20

30

40

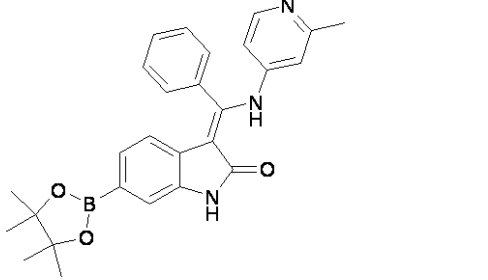
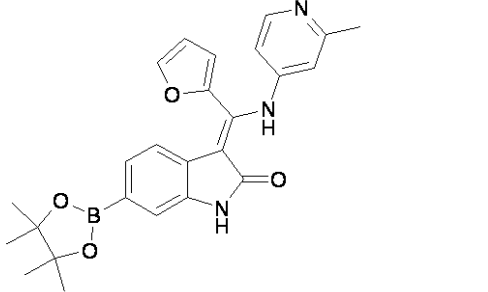
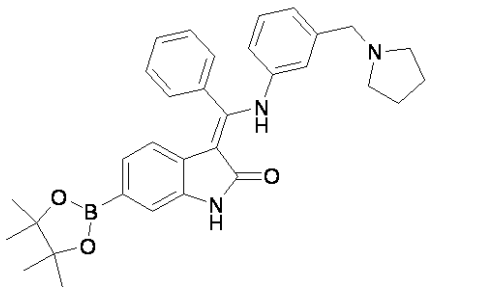
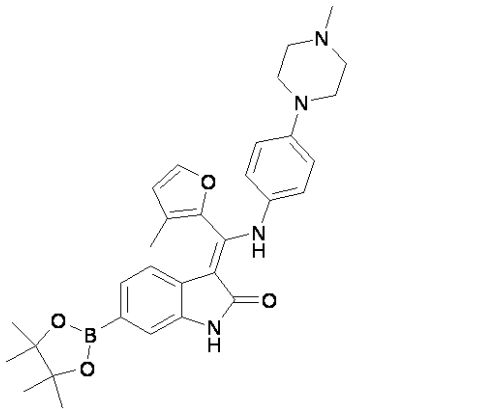
No.	生成物	収率[%]
5		75
6		62
7		33
8		38

10

20

30

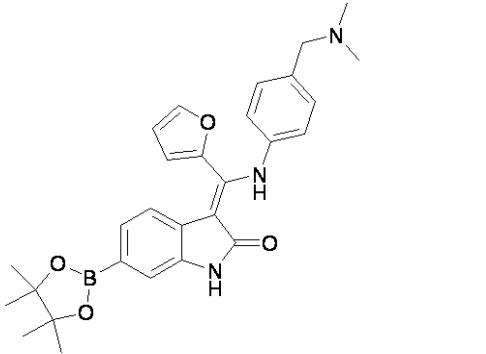
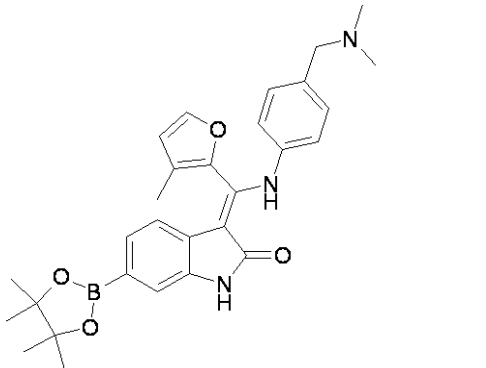
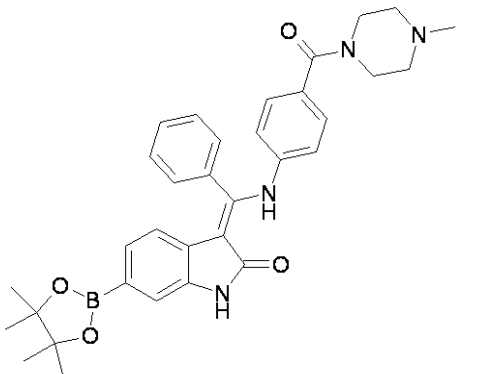
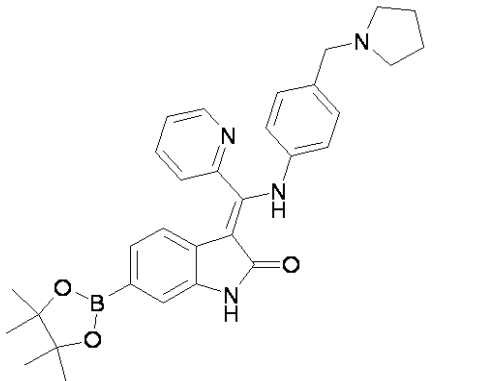
40

No.	生成物	収率[%]
9		88
10		26
11		84
12		96

10

20

30

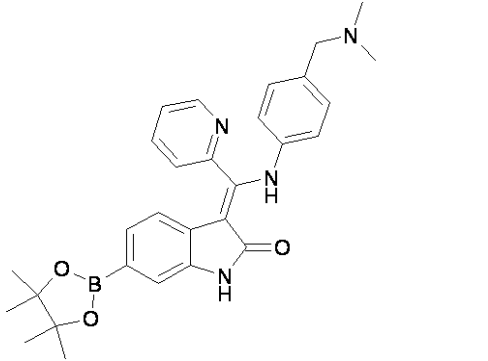
No.	生成物	収率[%]
13		69
14		95
15		86
16		86

10

20

30

40

No.	生成物	収率[%]
17		59

10

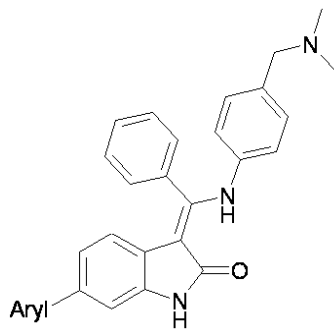
【 0 0 4 5 】

インドリノン-6-ホウ酸又はそのホウ酸エステルとアリールハライドの反応を方法Hに従って行なう。

[ 実施例1 ~ 73 ]

【 0 0 4 6 】

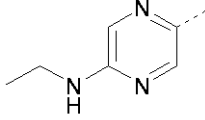
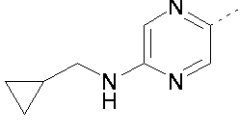
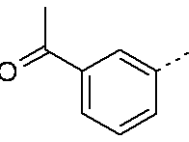
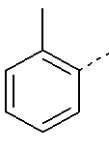
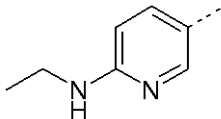
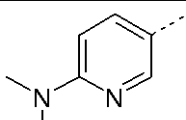
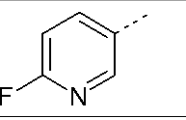
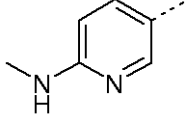
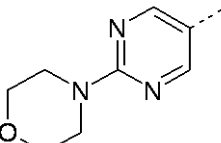
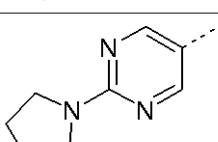
【 化 1 6 】



【 0 0 4 7 】

20

## 【化 17】

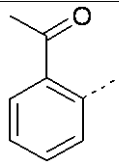
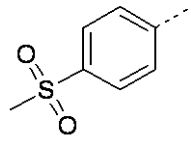
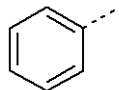
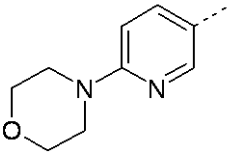
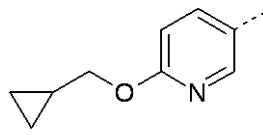
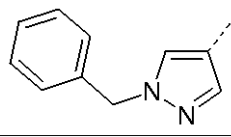
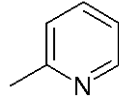
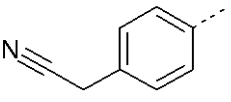

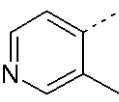
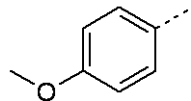
No.	アリール(Aryl)	$t_{\text{ret}}$ [分]	$[M+H]^+$	$UV_{\text{max}}$ [nm]	% 対照 (1 $\mu\text{M}$ )
1		2.18	491	298	15.25
2		2.25	517	296	12.64
3		2.38	443 (フラグメント)	392, 288	16.8
4		2.57	415 (フラグメント)	386, 285	77.46
5		2.26	490	398, 295	7.08
6		2.35	490	398, 297	11.43
7		2.30	420 (フラグメント)	390, 289	42.8
8		2.16	476	397, 294	15.61
9		2.28	488 (フラグメント)	395, 294	26.58
10		2.34	517	398, 295	10.57

10

20

30

40

No.	アリール(Aryl)	$t_{\text{ret}}$ [分]	$[M+H]^+$	$UV_{\text{max}}$ [nm]	% 対照 (1 $\mu$ M)
11		2.35	443 (フラグメント)	390, 286	56.91
12		2.21	524	397, 311	40.01
13		2.49	401 (フラグメント)	392, 291	49.17
14		2.28	532	398, 295	20.69
15		2.58	517	391, 288	21.97
16		2.34	481 (フラグメント)	396, 288	8.46
17		2.20	461	390, 292	21.07
18		2.35	440 (フラグメント)	393, 293	16.62
19		2.38	391 (フラグメント)	297	30.33
20		2.16	461	388, 287	107.39
21		2.46	431 (フラグメント)	393, 288	33.5

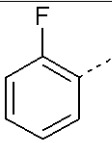
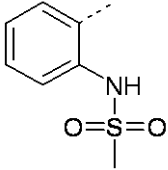
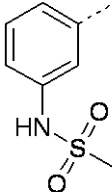
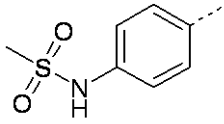
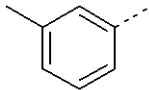
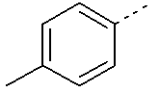
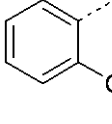
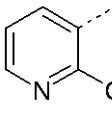
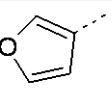
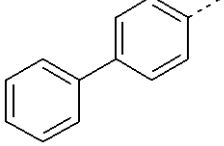
10

20

30

40



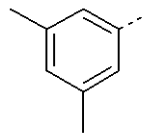
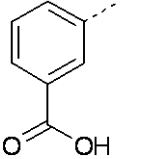
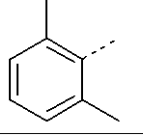
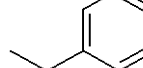
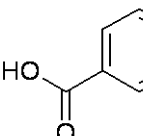
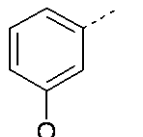
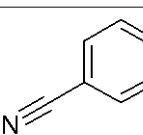
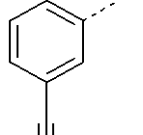
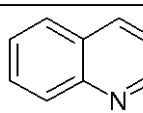
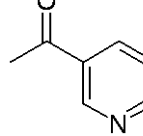
No.	アリーール(Aryl)	$t_{\text{ret}}$ [分]	$[M+H]^+$	$UV_{\text{max}}$ [nm]	% 対照 (1 $\mu$ M)
22		2.49	419 (フラグメント)	389, 289	32.31
23		2.23	539	385, 287	70.61
24		2.19	494 (フラグメント)	392, 293	31.36
25		2.15	494 (フラグメント)	394, 293	16.26
26		2.57	415 (フラグメント)	392, 291	37.62
27		2.59	415 (フラグメント)	393, 290	24.45
28		2.46	431 (フラグメント)	389, 288	71.9
29		2.33	432 (フラグメント)	390, 291	72.13
30		2.34	434 [M-H] -	394, 289	60.44
31		2.78	477 (フラグメント)	397, 291	12.58

10

20

30

40

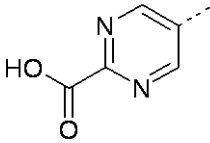
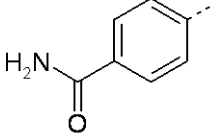
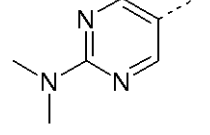
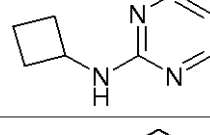
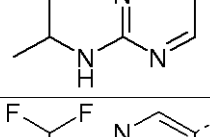
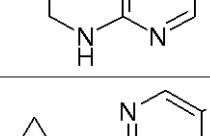
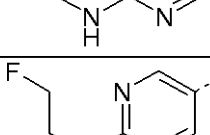
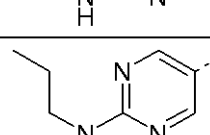
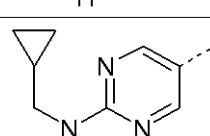
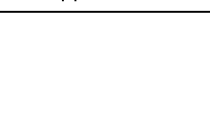
No.	アリール(Aryl)	$t_{ret}$ [分]	$[M+H]^+$	$UV_{max}$ [nm]	% 対照 (1 $\mu$ M)
32		2.68	429 (フラグメント)	392, 291	30.56
33		1.75	445 (フラグメント)	392, 291	92.47
34		2.63	429 (フラグメント)	384, 283	112.25
35		2.69	429 (フラグメント)	392, 291	33.51
36		1.70	445 (フラグメント)	394, 299	106.21
37		2.47	431 (フラグメント)	392, 292	31.08
38		2.41	426 (フラグメント)	399, 320	94.38
39		2.41	471	391, 292	30.85
40		2.36	497	396, 275	34.69
41		2.11	489	393, 289	13.47

10

20

30

40

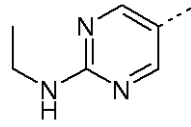
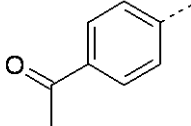
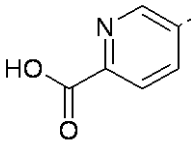
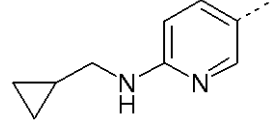
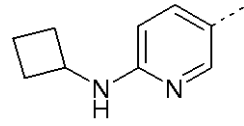
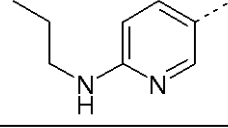
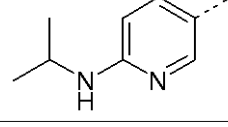
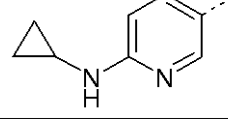
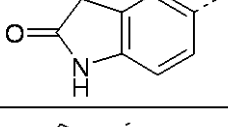
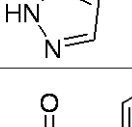
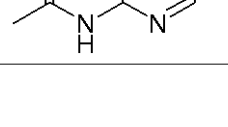
No.	アリール(Aryl)	$t_{\text{ret}}$ [分]	$[M+H]^+$	$UV_{\text{max}}$ [nm]	% 対照 (1 $\mu$ M)
42		1.59	492	396	139.39
43		2.01	489	395, 305	102.27
44		2.32	491	396, 294	27.95
45		2.36	517	394, 290	1.76
46		2.32	505	394, 292	2.13
47		2.25	527	393, 290	1.59
48		2.17	503	395, 291	3.44
49		2.17	507 [M-H]	395, 291	3.64
50		2.31	505	395, 292	2.79
51		2.34	517	395, 292	3.84

10

20

30

40

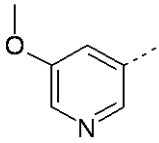
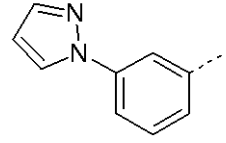
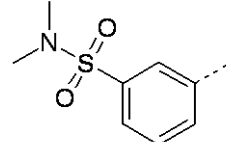
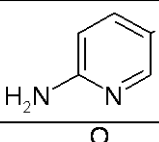
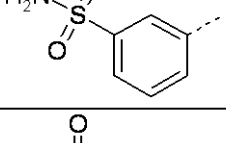
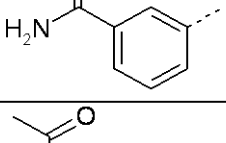
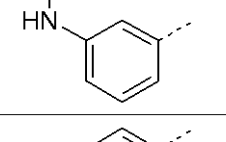
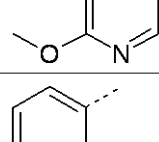
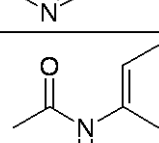
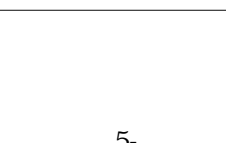
No.	アリーール(Aryl)	t <sub>ret</sub> [分]	[M+H] <sup>+</sup>	UV <sub>max</sub> [nm]	% 対照 (1 μM)
52		2.20	491	395, 292	2.78
53		2.34	443 (フラグメント)	399	54.29
54		1.64	491	397	156.55
55		2.37	516	398, 294, 248	5.91
56		2.42	516	396, 294, 248	5.45
57		2.38	504	398, 292, 248	5.74
58		2.37	504	396, 294, 250	8.01
59		2.32	502	396, 294	9.19
60		2.06	501	395, 293	26.3
61		1.96	436	395, 287	14.06
62		2.11	504	393, 297	1.96

10

20

30

40

No.	アリール(Aryl)	t <sub>ret</sub> [分]	[M+H] <sup>+</sup>	UV <sub>max</sub> [nm]	% 対照 (1 μM)
63		2.17	477	392, 292	11.02
64		2.43	512	392, 292	13.44
65		2.38	553	390, 291	27.56
66		2.02	462	395, 291	18.27
67		2.11	525	392, 291	5.48
68		2.06	489	392, 291	18.15
69		2.16	503	392, 292	17.17
70		2.34	477	392, 288	17.26
71		2.12	447	391, 293	24.52
72		2.13	503	393, 296	3.37

10

20

30

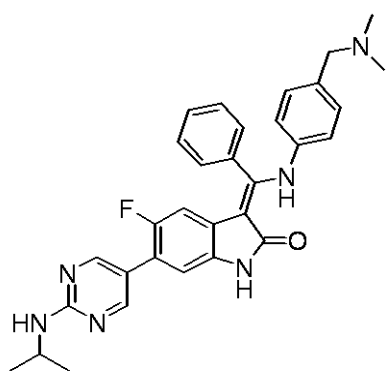
40

## 【 0 0 4 8 】

下記の化合物を5-フルオロ-6-ブロモインドリノンから出発して実施例46の合成と同様にして得る。

## 【 0 0 4 9 】

## 【化 1 8】

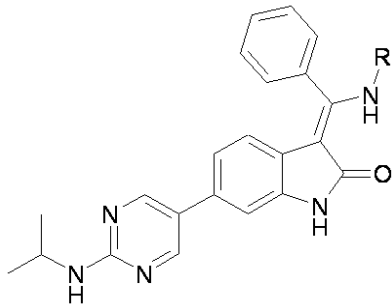
No.	構造	$t_{\text{ret}}$ [分]	$[M+H]^+$	UVmax [nM]	% 对照 (1 $\mu$ M)
73		2.30	523	395	5.59

10

## 【 0 0 5 0】

[ 実施例74 ~ 94 ]

## 【化 1 9】



20

## 【 0 0 5 1】

## 【化 2 0】

No.	R	$t_{\text{ret}}$ [分]	$[M+H]^+$	$UV_{\text{max}}$ [nm]	% 対照 (1 $\mu\text{M}$ )
74		2.46	530 [M-H]	396, 290	2.73
75		2.01	562	396, 291	1.74
76		2.19	460 (フラグメント)	396, 291	1.96
77		2.1	456	368, 288	96.23
78		2.27	592	368, 288	111.03
79		2.21	469	368, 288	103.04
80		1.42	522	399, 292, 246	2.32
81		1.62	534	395, 291	1.26
82		2.47	548	395, 291	5.13
83		1.44	492	398, 292	1.04
84		2.38	506	292	65.23

10

20

30

40

No.	R	t <sub>ret</sub> [分]	[M+H] <sup>+</sup>	UV <sub>max</sub> [nm]	% 对照 (1 μM)
85		2.26	477	395, 291	50.33
86		2.13	547	392, 290	16.81
87		2.13	463	292	2.67
88		2.40	561	390, 291	3.13
89		2.39	549	390, 290, 244	5.97
90		2.56	545	395, 291	3.77
91		2.40	531	392, 292	9.48
92		1.94	546.3	291	3.85
93		1.98	560.3	291	2.92
94		1.88	503	393, 290	5.83

10

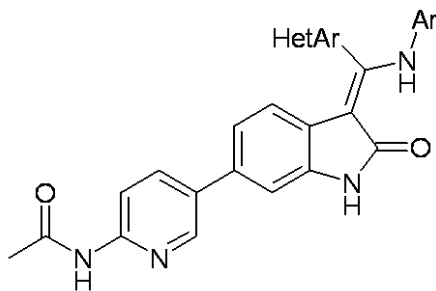
20

30

【 0 0 5 2 】

[ 实施例95 ~ 98 ]

【 化 2 1 】

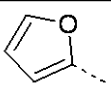
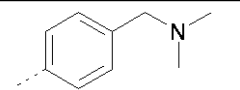
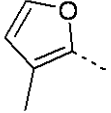
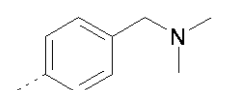
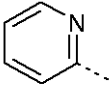
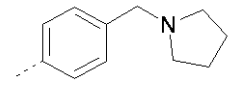
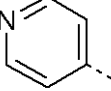
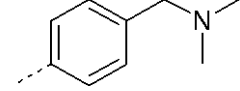


【 0 0 5 3 】

40



## 【化22】

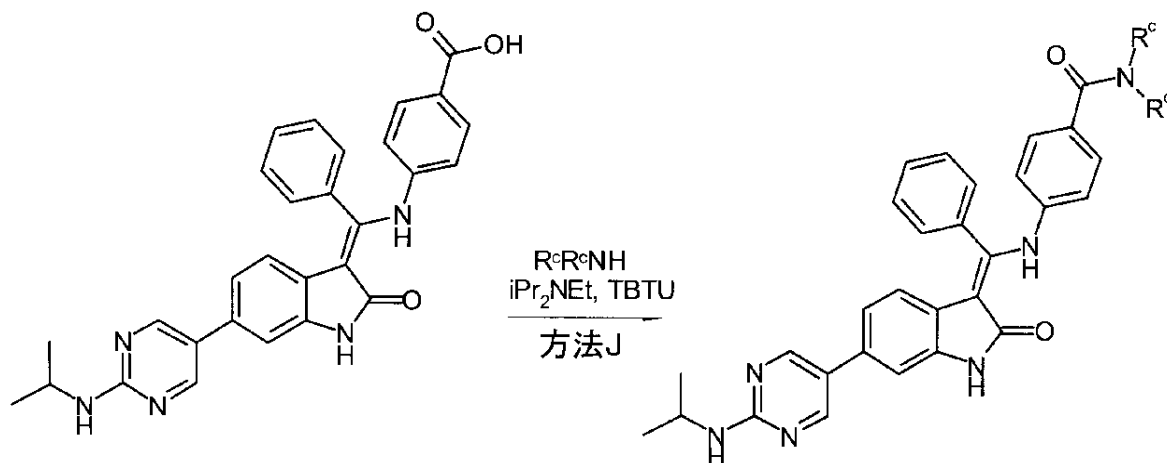
No.	HetAr	アリール(Ar)	$t_{ret}$ [分]	$[M+H]^+$	$UV_{max}$ [nm]	% 対照 (1 $\mu$ M)
95			2.03	494	293	2.27
96			2.06	508	296	4.28
97			1.97	531	395, 296	5.77
98			1.80	505	393, 301	10.92

10

## 【0054】

## 2.2. アミド合成

## 【化23】



20

30

## 【0055】

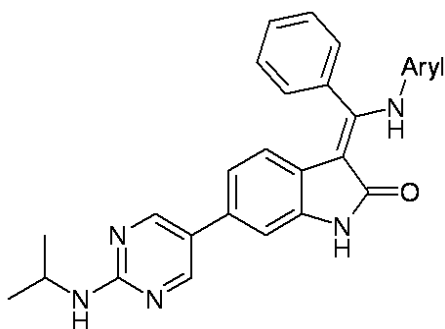
方法 J) カルボキサミドを生成するためのカルボン酸の反応

トリエチルアミン (3.0 当量) を無水DMSO又はNMP (5-7  $\mu$ L/1 mg カルボン酸) 中のカルボン酸及びTBTU (1.3 当量) の溶液に添加し、室温で15分間攪拌する。そのアミン(1.5 当量) を添加し、室温で1時間攪拌する。その反応混合物をトリフルオロ酢酸で酸性にし、濾過し、分取RP-HPLC/MSにより精製する。

[実施例99~140]

## 【0056】

## 【化24】

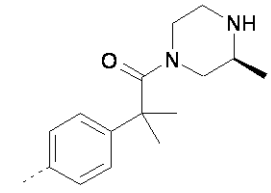
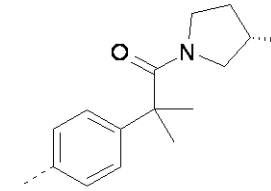
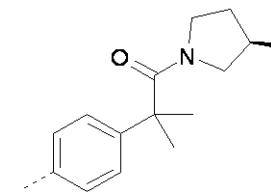
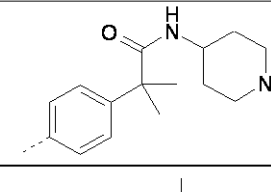
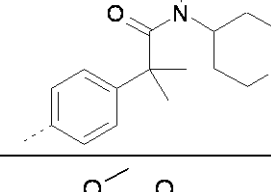
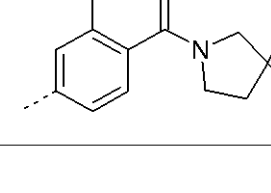


40

50

【 0 0 5 7 】

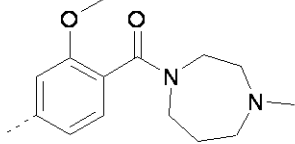
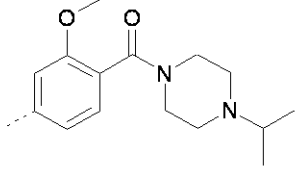
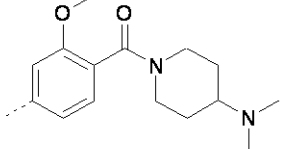
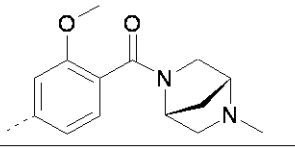
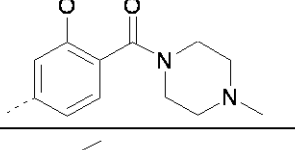
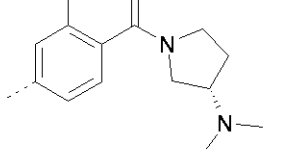
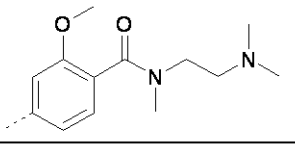
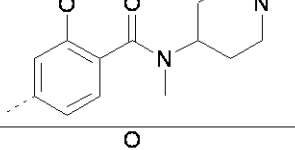
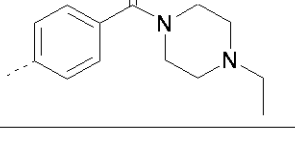
【 化 2 5 】

No.	アリール(Aryl)	$t_{\text{ret}}$ [分]	[M+H] <sup>+</sup>	UV <sub>max</sub> [nm]	% 対照 (1 $\mu$ M)
99		2.14	616	394, 292, 246	4.64
100		2.20	630	396, 292, 246	3.36
101		2.20	630	394, 292, 246	3.62
102		2.22	630	396, 290, 244	2.07
103		2.26	644	397, 292	3.84
104		2.23	658	399, 292	1.71

10

20

30

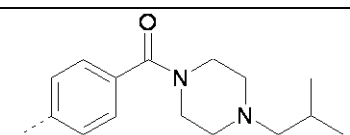
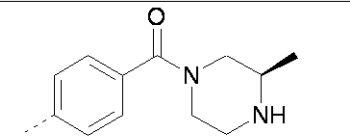
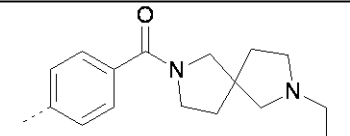
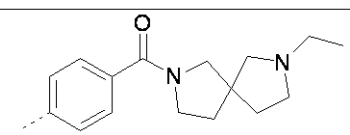
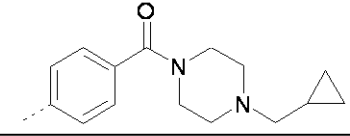
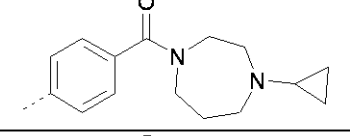
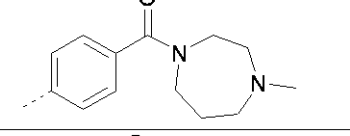
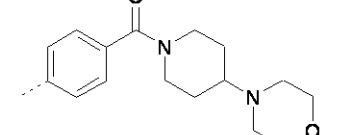
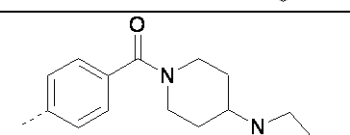
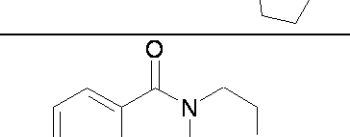
No.	アリール(Aryl)	$t_{\text{ret}}$ [分]	[M+H] <sup>+</sup>	UV <sub>max</sub> [nM]	% 対照 (1 $\mu$ M)
105		2.07	618	399, 292	1.57
106		2.22	632	399, 292	2.94
107		2.14	632	399, 291	1.66
108		2.00	616	399, 292	1.45
109		2.06	604	399, 292	2.08
110		2.07	618	399, 292	1.54
111		2.11	606	399, 292	2.35
112		2.09	632	399, 291	1.7
113		1.16	588	399, 291	4.25

10

20

30

40

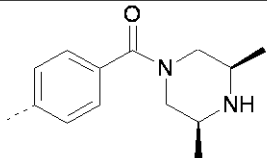
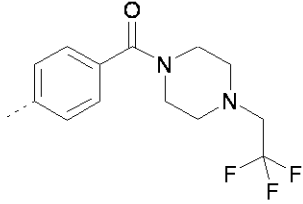
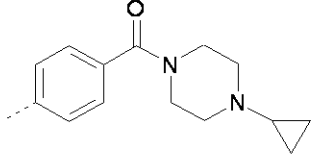
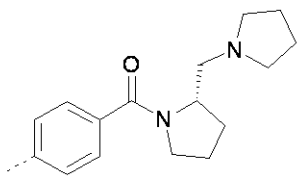
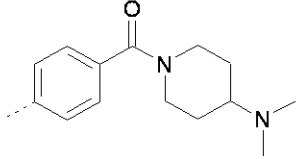
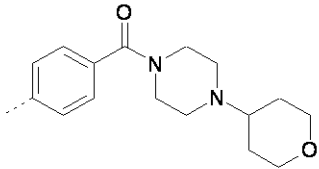
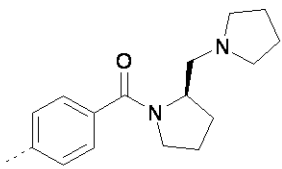
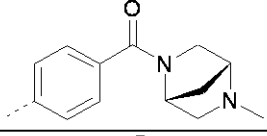
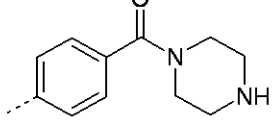
No.	アリール(Aryl)	$t_{ret}$ [分]	[M+H] <sup>+</sup>	UV <sub>max</sub> [nM]	% 対照 (1 $\mu$ M)
114		2.47	616	399, 291	7.11
115		1.99	574	398, 292	3.25
116		2.13	614	399, 291	3.16
117		2.22	628	398, 291	3.03
118		2.24	614	399, 292	4.44
119		2.26	614	399, 292	3.54
120		2.06	588	399, 292	2.75
121		2.06	644	399, 292	3.31
122		2.25	628	399, 292	4
123		2.21	602	399, 292	2.69

10

20

30

40

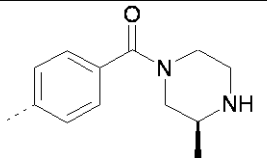
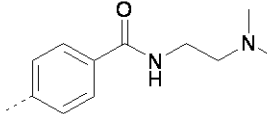
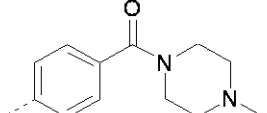
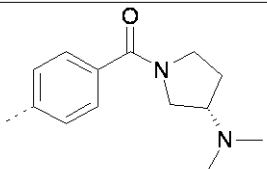
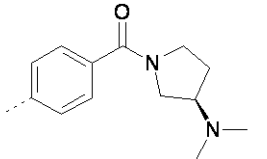
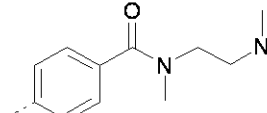
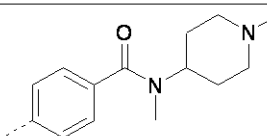
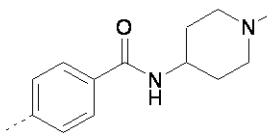
No.	アリール(Aryl)	$t_{\text{ret}}$ [分]	[M+H] <sup>+</sup>	UV <sub>max</sub> [nm]	% 対照 (1 $\mu$ M)
124		2.05	588	399, 292	3.38
125		2.34	642	399, 291	8.83
126		2.24	600	399, 292	5.84
127		2.33	628	399, 292	4.67
128		2.11	602	399, 292	4.34
129		2.06	644	292	4.55
130		2.33	628	398, 292	1.43
131		1.99	586	399, 293	5.48
132		1.95	560	399, 292	0.52

10

20

30

40

No.	アリール(Aryl)	$t_{\text{ret}}$ [分]	[M+H] <sup>+</sup>	UV <sub>max</sub> [nm]	% 対照 (1 μM)
133		2.00	574	397, 293	0.55
134		2.10	562	399, 292	1.43
135		2.05	574	399, 291	0.77
136		2.07	588	399, 292	0.48
137		2.08	588	399, 292	0.67
138		2.10	576	398, 292	0.68
139		2.11	602	399, 291	0.88
140		2.13	588	399, 292	2.26

10

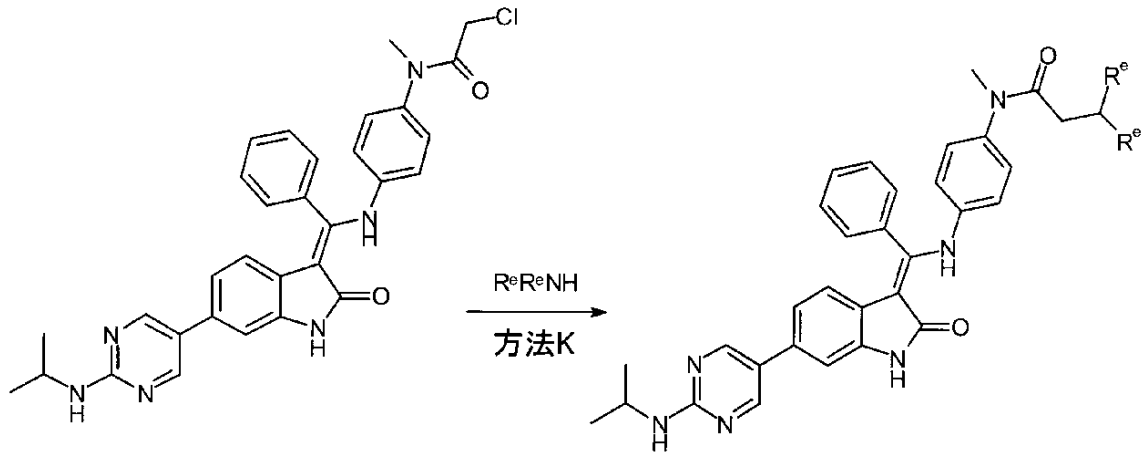
20

30

## 【 0 0 5 8 】

## 2.3. アミノアセトアミド誘導体の合成

【化26】



【0059】

方法 K) 求核置換

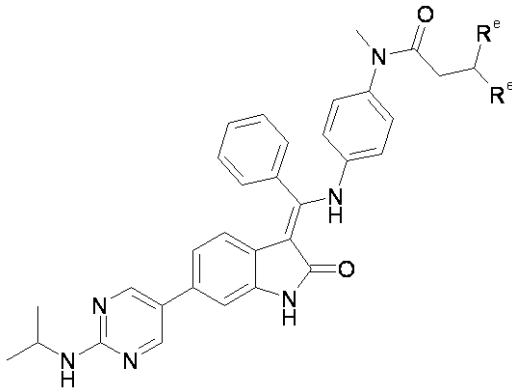
NMP (5 mL/g インドリノン)中のインドリノン成分、アミン (1.5 当量)、トリエチルアミン(5 当量) 及びヨウ化カリウム (0.1 当量) の混合物をマイクロウェーブ反応器中で150 で6分間攪拌する。その反応混合物をトリフルオロ酢酸で酸性にし、濾過し、分取RP-HPLC/MSにより精製する。

20

[実施例141～150]

【0060】

【化27】



【0061】

## 【化28】

No.	NR <sup>e</sup> R <sup>e</sup>	t <sub>ret</sub> [分]	[M+H] <sup>+</sup>	UV <sub>max</sub> [nm]	% 対照 (1 μM)
141		2.21	588	396, 292	0.98
142		2.06	617	396, 291	1.66
143		2.06	617	394, 292	2.34
144		2.15	574	396, 291	0.94
145		2.18	631	398, 292	1.71
146		2.08	604	396, 291	0.99
147		2.26	590	395, 291	0.81
148		2.04	603	396, 291	2
149		2.17	576	396, 292	1.15
150		2.13	631	397, 292	1.45

10

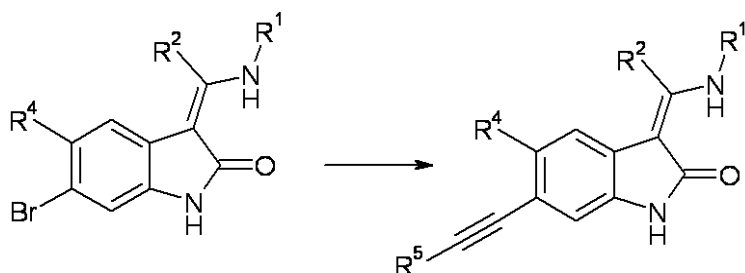
20

30

## 【0062】

## 2.4. 実施例151～158の合成 - 一般方法

## 【化29】



40

## 【0063】

相当する置換6-ブロモインドリノン (92 μモル) をアルゴン雰囲気下で相当するアルキン (360 μモル)、CuI (18 μモル)、NMP 又はDMSO 0.5 mL、トリエチルアミン93 μL 及び Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 μモル)と合わせる。その混合物を80-100 °Cに加熱し、所望の生成物が生成するまで1-12時間撹拌する。生成物をRPクロマトグラフィーにより単離する。

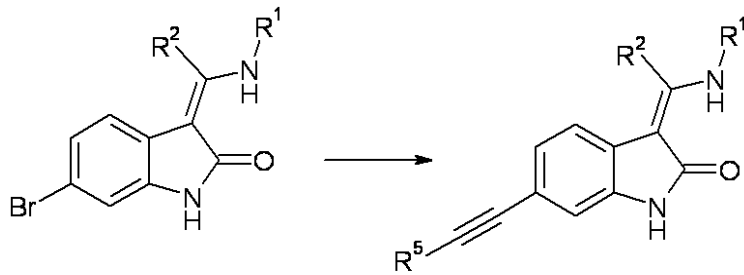
50



## 2.5. 実施例159～177の合成 - 一般方法

【0064】

【化30】



10

【0065】

相当する置換6-ブロモインドリノン (134  $\mu$ モル) をアルゴン雰囲気下でtert-ブチルジフェニルホスフィン (27  $\mu$ モル)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (202  $\mu$ モル)、NMP600  $\mu$ L 及びトリス (ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (13  $\mu$ モル) と合わせる。その反応混合物を85  $^{\circ}$ Cに加熱し、数分後に相当するアルキン403  $\mu$ モル、NMP 300  $\mu$ L 及び1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (404  $\mu$ モル) の混合物を徐々に滴下して添加する。生成物が生成するまでその混合物を攪拌し、室温に冷却し、ACN で希釈し、1 N HCl で中和する。揮発性成分を除去し、生成物をRPクロマトグラフィーにより単離する。

20

実施例151-177

【0066】

## 【化 3 1】

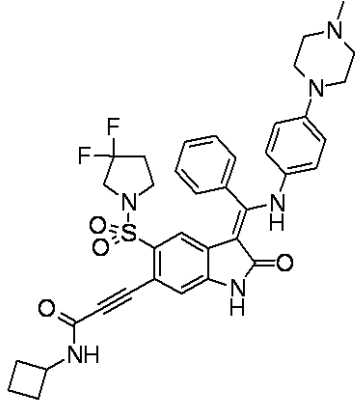
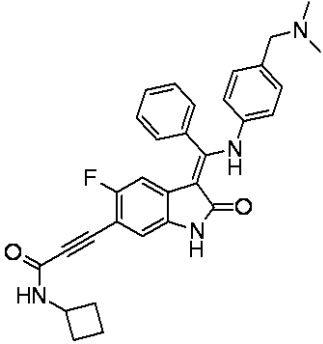
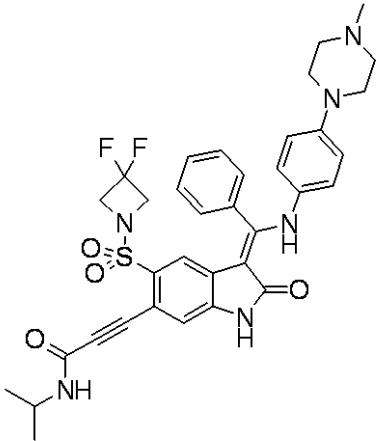
No.	構造	$t_{\text{ret}}$ [分]	$[M+H]^+$	UVmax [nm]	% 对照 (1 $\mu\text{M}$ )
151		2.12	609	401	1.89
152		2.06	661	401	4.33
153		2.13	535	387	1.2

10

20

30

40

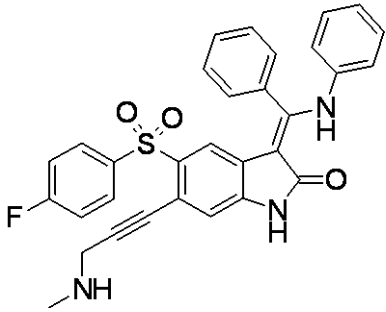
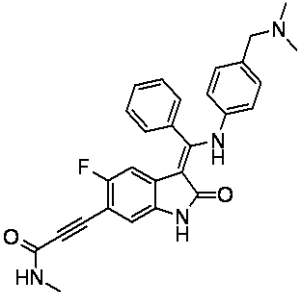
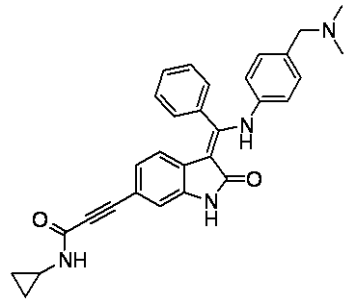
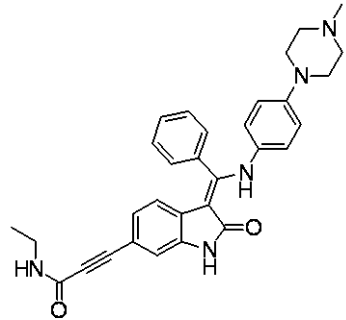
No.	構造	$t_{\text{ret}}$ [分]	$[M+H]^+$	UVmax [nm]	% 对照 (1 $\mu$ M)
154		2.18	$[M-H]^-$ 699	405	2.62
155		2.27	509	390	8.61
156		2.13	675	402	3.02

10

20

30

40

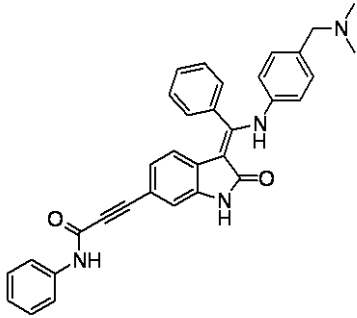
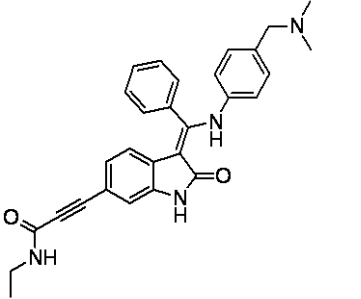
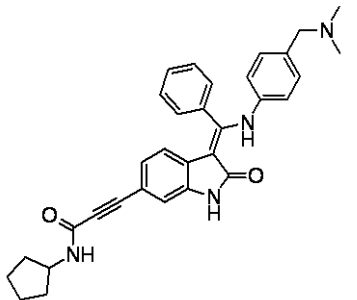
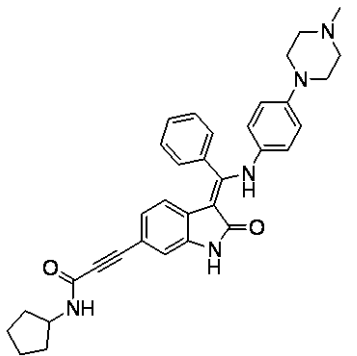
No.	構造	$t_{\text{ret}}$ [分]	$[M+H]^+$	UVmax [nm]	% 对照 (1 $\mu$ M)
157		2.17	538	390	1.98
158		2.06	469	396	7.53
159		1.86	477	396	2.07
160		1.78	506	402	1.39

10

20

30

40

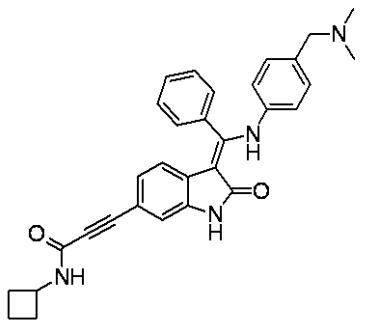
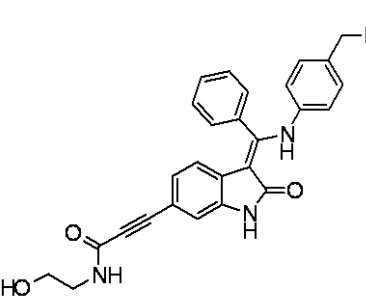
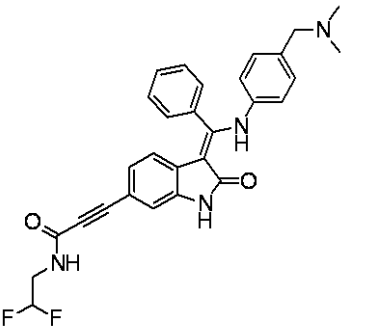
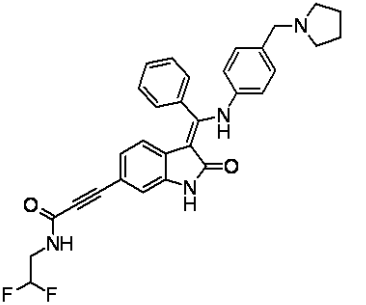
No.	構造	$t_{\text{ret}}$ [分]	$[M+H]^+$	UVmax [nm]	% 对照 (1 $\mu\text{M}$ )
161		2.08	513		1.69
162		1.82	465	396	1.65
163		2.03	505	398	2.08
164		1.96	546	402	3.17

10

20

30

40

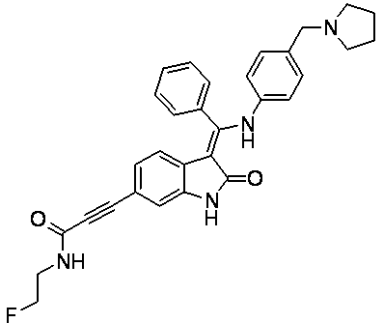
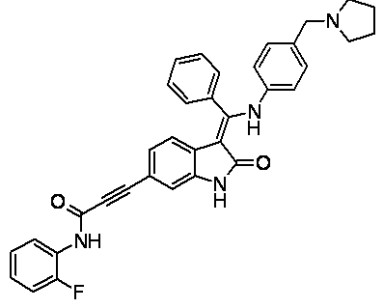
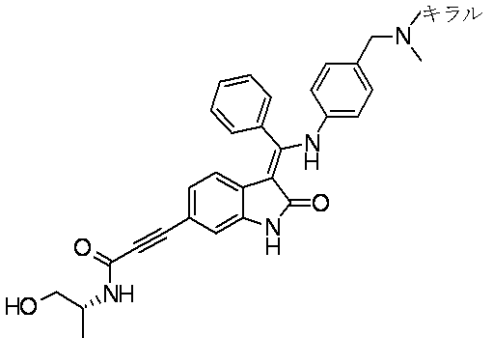
No.	構造	$t_{\text{ret}}$ [分]	[M+H] <sup>+</sup>	UVmax [nm]	% 对照 (1 $\mu$ M)
165		1.96	491	397	2.4
166		1.65	481	396	1.93
167		1.89	501	398	2.96
168		2.06	527	398	1.85

10

20

30

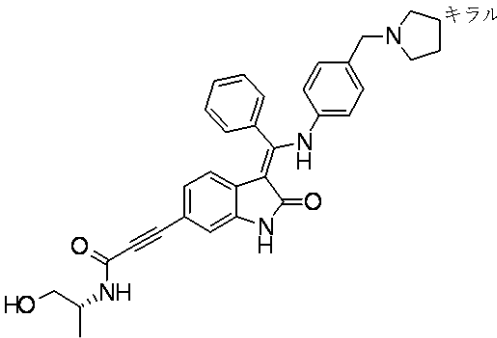
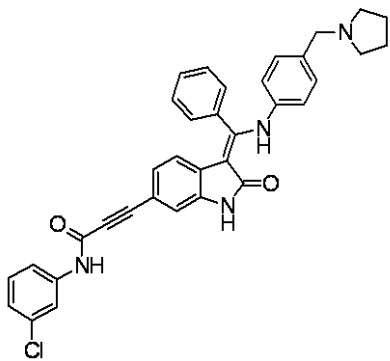
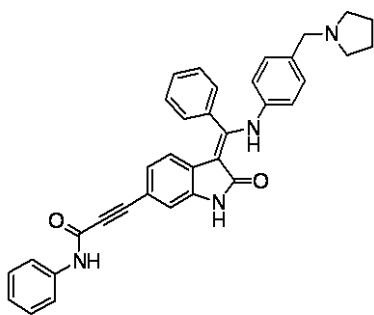
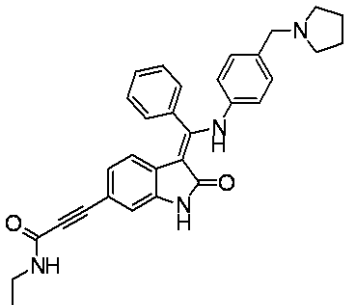
40

No.	構造	$t_{\text{ret}}$ [分]	[M+H] <sup>+</sup>	UVmax [nm]	% 対照 (1 $\mu$ M)
169		1.98	509	398	1.71
170		2.26	557	401	1.39
171		1.71	495	396	3.39

10

20

30

No.	構造	$t_{\text{ret}}$ [分]	$[M+H]^+$	UVmax [nm]	% 対照 (1 $\mu$ M)
172		1.84	521	396	3.21
173		2.37	$[M-H]^-$ 571	402	3.68
174		2.23	$[M-H]^-$ 537	400	2.67
175		1.73	491	396	3.04

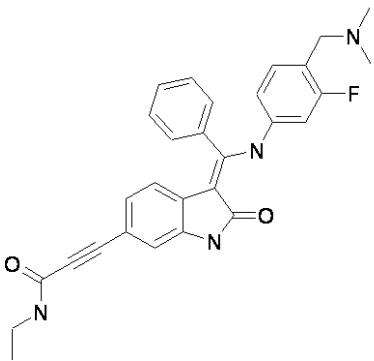
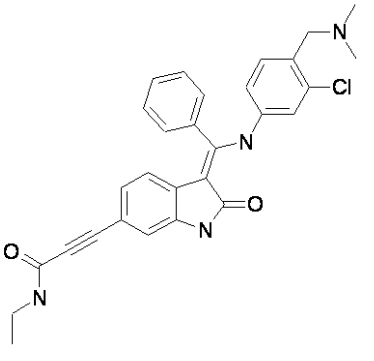
10

20

30

40



No.	構造	$t_{\text{ret}}$ [分]	$[M+H]^+$	UVmax [nm]	% 対照 (1 $\mu$ M)
176		1.99	483	398	1.65
177		2.11	499/ 501	398	1.83

## 【 0 0 6 7 】

## 3. 使用した略号

ACN	アセトニトリル	
eq.	当量	
DCM	ジクロロメタン	30
DMSO	ジメチルスルホキシド	
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
EtOAc	酢酸エチル	
$iPr_2NEt$	ジイソプロピルエチルアミン(ヒューニッヒ塩基)	
h	時間	
HCl	塩酸	
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー	
conc.	濃	
$iPrOH$	イソプロパノール	
M	モル	40
MeOH	メタノール	
min	分	
mL	ミリリットル	
MS	質量分析法	
N	規定	
NMP	N-メチルピロリジノン	
RP	逆相	
RT	室温	
TBTU	0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム	
テトラフルオロボレート		50

tert ターシャリー  
 THF テトラヒドロフラン  
 $t_{Ret}$  保持時間

【 0 0 6 8 】

#### 4. HPLC分析

HPLC: アギレント1100 シリーズ

MS: 1100 シリーズLC/MSD (API-ES +/- 3000V, 四極子, G1946D)

MSD シグナルセッティング: スキャンpos 120-900, スキャンneg 120-900

カラム: フェノメクス; 部品No.00M-4439-BO-CE; ジェミニ3  $\mu$  C18 110 ; 20x2.0mm  
 カラム

溶離剤:

A: 5mM  $NH_4HCO_3$ / 20mM  $NH_3$  (pH=9.5)

B: アセトニトリルHPLCグレード

検出:

シグナル: UV 254 nm (バンド幅1, 基準オフ)

スペクトル: 範囲: 250-400 nm; ステップ: 1nm

ピーク幅 < 0.01分 (0.1s)

注入: 10  $\mu$ l 標準注入

方法: LCMSBAS1

流量: 1.0 ml/分

カラム温度: 40

ポンプ勾配:	0.0 - 2.5分	5 % -> 95 % 溶媒B
	2.5 - 2.8分	95 % 溶媒B
	2.8 - 3.1分	95 % -> 5 % 溶媒B

注入ピークで溶離する化合物が保持時間 $t_{Ret.}$ =0.0分を与えられる。

実施例は本発明の化合物の生物学的活性を記載するが、本発明をこれらの実施例に限定しない。

#### 実施例オーロラ-Bキナーゼアッセイ

N末端位置にツメガエルINCENP(アミノ酸790-847)との複合体中のGST 標識(アミノ酸60-361)を備えたE.coli発現組換えツメガエル・オーロラB野生型タンパク質(これは細菌から得られ、精製される)を使用する放射能酵素抑制アッセイを開発した。均等の様式で、ツメガエルINCENP<sup>790-847</sup>との複合体中のツメガエル・オーロラB変異体(G96V)をまた使用してもよい。

【 0 0 6 9 】

#### 発現及び精製

ツメガエルからのオーロラ-B<sup>60-361</sup>のコーディング配列をBamHI 及びSalI切断部位を介してpGEX-6T (アメーシャム・バイオテック)の修飾バージョンにクローニングする。そのベクターはリボソーム結合部位により分離されている二つのクローニングカセットを含み、2シストロン発現を可能にする。この立体配置では、ツメガエル・オーロラBが第一のカセットにより発現され、ツメガエルINCENP<sup>790-847</sup>が第二のカセットにより発現される。得られるベクターはpAUB-IN<sup>847</sup>である。

最初に、E.coli株BL21 (DE3)をpUBS520ヘルパープラスミド及びpAUB-IN<sup>847</sup>で同時形質転換し、その後0.45-0.7のOD<sub>600</sub>で0.3 mM IPTGを使用してタンパク質発現を誘導する。次いでその発現を約12-16時間にわたって23-25 °Cで攪拌しながら続ける。

次いで細菌を遠心分離により除去し、超音波を使用し、E.coli培養液1リットル当り溶解緩衝液20-30mLを使用してペレットを溶解緩衝液(50 mM Tris/Cl pH 7.6、300 mM NaCl、1 mM DTT、1 mM EDTA、5 % グリセロール、ロシエ完全プロテアーゼインヒビター錠剤)中で溶解する。溶解された物質を遠心分離(12000 rpm, 45-60分, JA20 ローター)によりデブリから除く。上澄みをE.coli培養液1リットル当り300  $\mu$ Lの平衡GST セファロース・ファースト・フロー (アメーシャム・バイオサイエンシズ)とともに4 °Cで4-5時間イン

10

20

30

40

50

キュベートする。次いでカラム物質を30倍容の溶解緩衝液で洗浄し、次いで30倍容の開裂緩衝液(50 mM Tris/Cl pH 7.6, 150 mM NaCl, 1 mM DTT, 1 mM EDTA)で平衡にする。GST標識をオーロラBから開裂するために、10単位のプレシジョン・プロテアーゼ(アメーシヤム・バイオサイエンシズ)を基質1mg当り使用し、その混合物を4 で16時間インキュベートする。開裂生成物を含む上澄みをイオン交換緩衝液(50 mM Tris/Cl pH 7.6, 150 mM NaCl, 1 mM DTT, 1 mM EDTA)で平衡にされた6mLのリソースQカラム(アメーシヤム・バイオサイエンシズ)に装填する。オーロラB/INCENP 複合体を、それが流れる際に捕獲し、次いで濃縮し、SEC緩衝液(10 mM Tris/Cl pH 7.6, 150 mM NaCl, 1 mM DTT, 1 mM EDTA)で平衡にされたスーパーデックス200サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)カラムに装填する。オーロラB /INCENP 複合体を含む画分を集め、ピバスピン濃縮機(分子量排除3000-5000 Da)を使用して12 mg/mLの最終濃度に濃縮する。キナーゼアッセイのためのアリコート(例えば、240ng/ $\mu$ L)をこの原液から凍結緩衝液(50 mM Tris/Cl pH 8.0, 150 mM NaCl, 0.1 mM EDTA, 0.03 % Brij-35, 10 %グリセロール, 1 mM DTT)に移し、-80 で貯蔵する。

#### 【0070】

##### キナーゼアッセイ

10  $\mu$ M - 0.0001  $\mu$ Mの濃度枠をカバーするために、試験物質をポリプロピレン皿(96ウェル、グレイナー#655 201)に入れる。そのアッセイにおけるDMSOの最終濃度は5 %である。タンパク質ミックス(50 mM tris/Cl pH 7.5, 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 25 mM NaCl, 167  $\mu$ M ATP, 凍結緩衝液中10 ng のツメガエル・オーロラB/INCENP 複合体) 30  $\mu$ Lを25%のDMSO中に用意された試験物質10  $\mu$ Lにピペットで入れ、これを室温で15分間インキュベートする。次いでペプチドミックス(100 mM tris/Cl pH 7.5, 50 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM NaCl, 5  $\mu$ M NaF, 5  $\mu$ M DTT, 1  $\mu$ Ci ガンマ-P33-ATP [アメーシヤム], 50  $\mu$ M 基質ペプチド[ピオチン-EPLERRLSLVPDS もしくはその多量体、又はピオチン-EPLERRLSLVPKM もしくはその多量体、或いはピオチン-LRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGLRRWSLGL]) 10  $\mu$ Lを添加する。その反応液を75分間インキュベートし(周囲温度)、6.4%のトリクロロ酢酸180  $\mu$ Lの添加により停止し、氷の上で20分間インキュベートする。マルチスクリーン濾過プレート(ミリポア, M AIP NOB10)を最初に70%のエタノール100  $\mu$ L次いでトリクロロ酢酸180  $\mu$ Lで平衡にし、好適な吸引装置を使用して液体を除く。次いで停止されたキナーゼ反応液を適用する。夫々の場合に1%のトリクロロ酢酸180  $\mu$ Lによる5回の洗浄工程後に、皿の下半分を乾燥させ(55 で10-20分)、シンチレーションカクテル(マイクロシント, パッカーD# 6013611) 25  $\mu$ Lを添加する。ワラック1450マイクロベータ液体シンチレーションカウンターを使用して、とり込まれたガンマ-ホスフェートを定量する。試験物質又は基質ペプチドを含まないサンプルを対照として使用する。1  $\mu$ Mの特定濃度における試験物質の抑制効果を陽性対照(即ち、試験物質を用いない最大値)の%として示す。

本発明の化合物の抗増殖活性を培養されたヒト腫瘍細胞についての増殖試験及び/又は例えば、NCI-H460腫瘍細胞についての細胞サイクル分析で測定する。両方の試験方法で、化合物1-177は良好~非常に良好な活性、例えば、5  $\mu$ モル/L未満、一般に1  $\mu$ モル/L未満のNCI-H460 増殖試験におけるEC50値を示す。

#### 【0071】

##### 培養ヒト腫瘍細胞についての増殖の抑制の測定

培養ヒト腫瘍細胞についての増殖を測定するために、肺腫瘍細胞系NCI-H460の細胞(アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(ATCC)から得られた)をRPMI 1640 培地(ギブコ)及び10%ウシ胎児血清(ギブコ)中で培養し、対数増殖期中に回収する。次いでNCI-H460 細胞をRPMI 1640 培地中のウェル当り1000の細胞の密度で96ウェル平底プレート(ファルコン)に入れ、インキュベーター中で一夜インキュベートする(37 かつ5%のCO<sub>2</sub>で)。活性物質を種々の濃度(DMSOに溶解; DMSO最終濃度: 0.1%)で細胞に加える。72時間のインキュベーション後に、アラマーブルー試薬(AccuMed International) 20  $\mu$ Lを夫々のウェルに添加し、細胞を更に5-7時間インキュベートする。インキュベーション後に、アラマーブルー試薬の色の変化をワラック・マイクロベータ蛍光スペクトロフォトメ

ーター中で測定する。標準レーベンブルグ・マーカードアルゴリズム（グラフパッドプリズム）を使用してEC<sub>50</sub> 値を計算する。

例えば、FACS分析（蛍光活性化細胞ソーター）を使用して、又はセロミクス・アレイ・スキャン（細胞サイクル分析）により、細胞サイクル分析を行なう。

【0072】

#### FACS分析

ヨウ化プロピジウム(PI)は二本鎖DNAに化学量論的に結合し、こうして細胞サイクルのG1期、S期、及びG2/M期の細胞の比率を細胞のDNA含量に基づいて測定するのに適している。G0期及びG1期の細胞は二倍体DNA含量(2N)を有し、一方、G2期又は有糸分裂期の細胞は4N DNA 含量を有する。

PI染色について、例えば、 $1.75 \times 10^6$  NCI-H460 細胞を75 cm<sup>2</sup> の細胞培養フラスコに接種し、24時間後に0.1 % DMSO を対照として添加し、又は物質を種々の濃度(0.1 % DMSO中)で添加する。細胞を物質又はDMSOとともに42時間インキュベートする。次いで細胞をトリプシンで分離し、遠心分離する。細胞ペレットを食塩加リン酸溶液(PBS)で洗浄し、次いで細胞を少なくとも2時間にわたって-20 °Cで80% エタノールで固定する。PBSによる別の洗浄工程後に、細胞を5分間にわたって氷の上でトリトンX-100（シグマ；PBS中0.25 %）で透過性にし、次いで少なくとも20分間にわたって暗所で9:1の比のPI（シグマ；10 µg/ml）及び RNase（セルバ；1 mg/ml）の溶液とともにインキュベートする。

DNA測定をベクトン・ディキンソンFACS分析装置中で、アルゴンレーザー(500 mW, 放出488 nm)を用いて行ない、データを得、DNA 細胞クエスト・プログラム(BD)を使用して評価する。

#### セロミクス・アレイ・スキャン

NCI-H460 細胞をウェル当たり2000の細胞の密度で10%ウシ胎児血清（ギブコ）を含むRPM I 1640 培地（ギブコ）中で96ウェル平底皿（ファルコン）に接種し、インキュベーター中で一夜インキュベートする（37 °Cかつ5 %のCO<sub>2</sub>で）。活性物質を種々の濃度（DMSOに溶解；DMSO最終濃度：0.1 %）で細胞に加える。42時間のインキュベーション後に、培地を吸引濾過し、細胞を周囲温度で10分間にわたって4 % ホルムアルデヒド溶液及びトリトンX-100（PBS中1:200）で固定し、同時に透過性にし、次いで0.3 % BSA 溶液（カルピオケム）で2回洗浄する。次いでDNAを1時間にわたって周囲温度で暗所で300nMの最終濃度の50 µL/ウェルの4',6-ジアミジノ-2-フェニルインドール(DAPI；モレキュラー・プローブズ)の添加により染色する。次いで製剤をPBSで慎重に2回洗浄し、プレートを黒色の接着剤フィルムでくっつけ、セルサイクル・バイオアプリケーションプログラムを使用してセロミクス・アレイスキャン中で分析し、スポットファイアーを使用して視覚化し、評価する。

【0073】

DNA染色続いてFACS又はセロミクス・アレイ・スキャン分析により実証されるように、本発明の化合物によりもたらされる増殖の抑制はとりわけ染色体分離の誤りにより媒介される。誤りの分離の累積のために、大量の倍数性(polyploidy)が生じ、これが最後に増殖の抑制又は更にはアポトーシスをもたらす得る。本発明の一般式(1)の化合物、それらの異性体及び生理学上許される塩は、それらの生物学的性質に基づいて、過度又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患を治療するのに適している。

本発明の物質はオーロラキナーゼインヒビターである。本発明の一般式(1)の化合物、それらの異性体及びこれらの生理学上許される塩は、それらの生物学的性質に基づいて、過度又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患を治療するのに適している。

このような疾患の例として、例えば、ウイルス感染症（例えば、HIV及びカポジ肉腫）；炎症性疾患及び自己免疫疾患（例えば、大腸炎、関節炎、アルツハイマー病、腎炎及び創傷治癒）；細菌、菌類及び/又は寄生虫感染症；白血病、リンパ腫及び充実性腫瘍（例えば、癌腫及び肉腫）；皮膚疾患（例えば、乾癬）；細胞（例えば、繊維芽細胞、肝細胞、骨及び骨髄細胞、軟骨細胞もしくは平滑筋細胞又は上皮細胞（例えば、子宮内膜過形成））の数の増大を特徴とする過形成に基づく疾患；骨疾患及び心血管疾患（例えば、再

狭窄及び肥大)が挙げられる。

【0074】

例えば、下記の癌疾患が本発明の化合物で治療し得るが、これらに限定されない：脳腫瘍、例えば、聴神経鞘腫、星状細胞腫、例えば、毛様細胞性星状細胞腫、原線維性星状細胞腫、原形質性星状細胞腫、大円形細胞性星状膠腫、未分化星状細胞腫及びグリア芽細胞腫、脳リンパ腫、脳転移、下垂体腫瘍、例えば、プロラクチノーマ(prolactinoma)、HGH(ヒト成長ホルモン)産生腫瘍及びACTH産生腫瘍(副腎皮質刺激ホルモン)、頭蓋咽頭腫、髄芽細胞腫、髄膜腫及び乏突起膠腫；神経腫瘍、例えば、栄養神経系の腫瘍、例えば、交感神経芽細胞腫、神経節神経腫、パラングリオーマ(クロム親和性細胞腫及びクロム親和性腫瘍)及び頸動脈小体腫瘍、末梢神経系の腫瘍、例えば、切断神経腫、神経繊維腫、ノイリノーマ(神経鞘腫、シュワン鞘腫)及び悪性シュワン鞘腫だけでなく、中枢神経系の腫瘍、例えば、脳の腫瘍及び骨髄腫瘍；腸癌、例えば、直腸癌、結腸癌、肛門癌、小腸腫瘍及び十二指腸腫瘍；眼瞼腫瘍、例えば、基底細胞腫又は基底細胞癌；膵臓癌又は膵臓の癌腫；膀胱癌又は膀胱の癌腫；肺癌(気管支癌)、例えば、小細胞気管支癌(燕麦細胞癌)及び非小細胞気管支癌、例えば、扁平上皮癌、腺癌及び大細胞気管支癌；胸部の癌、例えば、乳癌、例えば、浸潤性腺管癌、膠様癌、小葉侵食癌、管状癌、腺のう癌及び乳頭状癌；非ホジキンリンパ腫(NHL)、例えば、パーキットリンパ腫、低悪性非ホジキンリンパ腫(NHL)及び菌状息肉症；子宮癌もしくは子宮内膜癌又は子宮体癌；CUP症候群(未知の原発性の癌)；卵巣癌又は卵巣癌腫、例えば、粘液性、子宮内膜の、又はしょう液性の癌；胆嚢癌；胆管癌、例えば、クラトスキ(Klatskin)腫瘍；精巣癌、例えば、精上皮腫及び非精上皮腫；リンパ腫(リンパ肉腫)、例えば、悪性リンパ腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫(NHL)、例えば、慢性リンパ性白血病、白血性細網内症、免疫細胞腫、プラスマ細胞腫(多発性ミエローマ)、免疫芽細胞腫、パーキットリンパ腫、T-ゾーン菌状息肉腫、大細胞退生リンパ芽細胞腫及びリンパ芽細胞腫；喉頭癌、例えば、声帯の腫瘍、声門上、声門及び声門下の咽頭腫瘍；骨の癌、例えば、骨軟骨腫、軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液繊維腫、骨腫、類骨骨腫、骨芽細胞腫、好酸球性肉芽腫、巨細胞腫、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、細網肉腫、形質細胞腫、線維性形成異常、若年性骨のう胞及び動脈瘤の骨のう胞；頭部/首の腫瘍、例えば、唇、舌、口の床、口腔、歯肉、口蓋、唾液腺、喉、鼻腔、副鼻腔、喉頭及び中耳の腫瘍；肝臓癌、例えば、肝細胞癌(HCC)；白血病、例えば、急性白血病、例えば、急性リンパ性/リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)；慢性白血病、例えば、慢性リンパ性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)；胃癌、例えば、乳頭状腺癌、管状腺癌及び粘液性腺癌、印環細胞癌腫、扁平腺癌、小細胞癌及び未分化癌腫；メラノーマ、例えば、表在性、結節性、悪性のほくろ性の、また末端性ほくろ性のメラノーマ；腎臓癌、例えば、腎臓細胞癌もしくは副腎腫又はグラービッツ腫瘍；食道癌又は食道の癌腫；陰茎癌；前立腺癌；咽頭癌又は咽頭の癌腫、例えば、鼻咽頭癌、中咽頭癌及び下咽頭癌；網膜芽細胞腫；腔癌又は腔癌腫；扁平上皮癌、腺癌、in situ癌腫、悪性メラノーマ及び肉腫；甲状腺癌、例えば、乳頭状、のう胞状また延髄の甲状腺癌、そしてまた退生癌腫；棘細胞癌、類表皮癌及び皮膚の扁平上皮癌；胸腺腫、尿道の癌及び外陰部の癌。

【0075】

新規化合物は、必要によりまた放射線治療又はその他の“技術水準”の化合物、例えば、細胞増殖抑制性物質もしくは細胞傷害性物質、細胞増殖インヒビター、坑脈管形成物質、ステロイド又は抗体と組み合わせて、上記疾患の予防、短期治療又は長期治療に使用し得る。

一般式(1)の化合物は、それら自体で、又は本発明のその他の活性物質と組み合わせて、必要によりまたその他の薬理的活性物質と組み合わせて使用し得る。

本発明の化合物と組み合わせて投与し得る化学治療薬として、ホルモン、ホルモン類似体及び抗ホルモン(例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、フルベストラント、メゲストロールアセテート、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、アミノグルテチミド、シプロテロンアセテート、フィナスチリド、ブセレリンアセテート、フル

10

20

30

40

50

ドロコルチンゾン、フルオキシメステロン、メドロキシプロゲステロン、オクトレオチド)、アロマターゼインヒビター(例えば、アナストロゾール、レトロゾール、リアロゾール、ボロゾール、エキセメスタン、アタメスタン)、LHRHアゴニスト及びアンタゴニスト(例えば、ゴセレリンアセテート、ルプロリド)、成長因子(成長因子、例えば、“血小板由来成長因子”及び“肝細胞成長因子”)のインヒビター(インヒビターは、例えば、“成長因子”抗体、“成長因子受容体”抗体及びチロシキナーゼインヒビター、例えば、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ及びトラスツズマブである);坑代謝産物(例えば、坑葉酸塩、例えば、メトトレキセート、ラルチトレキセド、ピリミジン類似体、例えば、5-フルオロウラシル、カペシタピン及びゲムシタピン、プリン及びアデノシン類似体、例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、クラドリピン及びペントスタチン、シタラビン、フルダラビン);坑腫瘍抗生物質(例えば、アントラサイクリン、例えば、ドキソルピシン、ダウノルピシン、エピルピシン及びイダルピシン、マイトマイシンC、プレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ストレプトゾシン);白金誘導体(例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン);アルキル化剤(例えば、エストラムスチン、メクロレタミン、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ダカルバジン、シクロホスファミド、イフォスファミド、テモゾロミド、ニトロソ尿素、例えば、カルムスチン及びロムスチン、チオテパ)、坑有糸分裂剤(例えば、ピンカアルカロイド、例えば、ピンラスチン、ピンデシン、ピノレルピン及びピンクリスチン;並びにタキサン、例えば、パクリタキセル、ドセタキセル);トポイソメラーゼインヒビター(例えば、エピドフィロトキシン、例えば、エトポシド及びエトポフォス、テニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロン)及び種々の化学治療薬、例えば、アミフォスチン、アナグレリド、クロドロナト、フィルグラスチン、インターフェロンアルファ、ロイコポリン、リツキシマブ、プロカルバジン、レバミソール、メスナ、ミトタン、パミドロネート及びボルフィマーが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0076】

好適な製剤として、例えば、錠剤、カプセル、座薬、溶液、特に注射用の溶液(s.c.、i.v.、i.m.)及び注入用の溶液、エリキシル剤、エマルジョン又は分散可能な粉末が挙げられる。一種以上の医薬上活性化化合物の含量は全体としての組成物の0.1~90質量%、好ましくは0.5~50質量%の範囲、即ち、以下に明記される用量範囲を得るのに充分である量であるべきである。明記された用量は、必要により、1日に数回与えられてもよい。

好適な錠剤は、例えば、一種以上の活性物質を既知の賦形剤、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトース、崩壊剤、例えば、トウモロコシ澱粉又はアルギン酸、バインダー、例えば、澱粉又はゼラチン、滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム又はタルク及び/又は放出を遅延するための薬剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、又はポリ酢酸ビニルと混合することにより得られてもよい。錠剤はまた幾つかの層を含んでもよい。

従って、被覆錠剤は錠剤と同様にして製造されたコアを錠剤被覆に通常使用される物質、例えば、コリドン又はセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖で被覆することにより調製されてもよい。遅延放出を得、又は不適合性を防止するために、コアはまた幾つかの層からなってもよい。同様に、錠剤被覆物はおそらく錠剤について上記された賦形剤を使用して、遅延放出を得るために幾つかの層からなってもよい。

本発明の活性物質又はこれらの組み合わせを含むシロップ又はエリキシル剤は更に甘味料、例えば、サッカリン、シクラメート、グリセロール又は糖及び風味増強剤、例えば、風味料、例えば、バニリン又はオレンジエキスを含んでもよい。それらはまた懸濁アジュバント又は増粘剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、湿潤剤、例えば、脂肪アルコールとエチレンオキサイドの縮合生成物、又は防腐剤、例えば、p-ヒドロキシベンゾエートを含んでもよい。

#### 【0077】

注射溶液及び注入溶液は必要により乳化剤及び/又は分散剤を使用して、通例の方法で、例えば、等張剤、防腐剤、例えば、p-ヒドロキシベンゾエート、又は安定剤、例えば、

10

20

30

40

50

エチレンジアミンテトラ酢酸のアルカリ金属塩を添加して調製され、例えば、水を希釈剤として使用する場合、有機溶媒が必要により可溶化剤又は溶解助剤として使用され、注射バイアルもしくはアンプル又は注入びんに移されてもよい。

一種以上の活性物質又は活性物質の組み合わせを含むカプセルは、例えば、活性物質を不活性担体、例えば、ラクトース又はソルビトールと混合し、それらをゼラチンカプセルに詰めることにより調製し得る。

好適な座薬は、例えば、この目的に用意された担体、例えば、中性脂肪もしくはポリエチレングリコール又はそれらの誘導体と混合することにより製造し得る。

使用し得る賦形剤として、例えば、水、医薬上許される有機溶媒、例えば、パラフィン（例えば、石油留分）、植物油（例えば、落花生油又はゴマ油）、一官能性又は多官能性アルコール（例えば、エタノール又はグリセロール）、担体、例えば、天然鉱物粉末（例えば、カオリン、クレー、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば、高度に分散されたケイ酸及びケイ酸塩）、糖（例えば、蔗糖、ラクトース及びグルコース）、乳化剤（例えば、リグニン、使用済み亜硫酸塩液、メチルセルロース、澱粉及びポリビニルピロリドン）及び滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）が挙げられる。

製剤は通例の方法により、好ましくは経口経路もしくは経皮経路、特に好ましくは経口経路により投与される。経口投与について、錠剤は、勿論、上記担体とは別に、種々の添加剤、例えば、澱粉、好ましくはジャガイモ澱粉、ゼラチン等と一緒に添加剤、例えば、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸二カルシウムを含んでもよい。更に、滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクが錠剤形成プロセスに同時に使用されてもよい。水性懸濁液の場合、活性物質が上記賦形剤に加えて種々の風味増強剤又は着色剤と合わされてもよい。

非経口使用のために、好適な液体担体とともに活性物質の溶液が使用されてもよい。

静脈内使用のための用量は時間当たり1-1000mg、好ましくは時間当たり5-500mgである。

しかしながら、体重、投与の経路、薬物に対する個体の応答、その製剤の性質及び薬物が投与される時間又は間隔に応じて、明記された量から逸脱することが時々必要であるかもしれない。こうして、或る場合には、先に示された最小用量より少ない量を使用することが充分であるかもしれない。一方、その他の場合には上限が超えられる必要があるかもしれない。多量を投与する場合、それらをその日にわたって引き延ばされる幾つかの一層少ない用量に分けることが推奨されるかもしれない。

下記の製剤実施例は本発明を説明するが、その範囲を限定しない。

#### 【0078】

##### 医薬製剤の実施例

A) 錠剤	錠剤当り
式(1)の活性物質	100mg
ラクトース	140mg
トウモロコシ澱粉	240mg
ポリビニルピロリドン	15mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg
	500mg

微粉碎された活性物質、ラクトース及びトウモロコシ澱粉の一部と一緒に混合する。その混合物を篩分け、次いで水中ポリビニルピロリドンの溶液で湿らせ、混練し、湿式造粒し、乾燥させる。顆粒、残りのトウモロコシ澱粉及びステアリン酸マグネシウムを篩分け、一緒に混合する。その混合物を圧縮して好適な形状及びサイズの錠剤を製造する。

B) 錠剤	錠剤当り
式(1)の活性物質	80mg
ラクトース	55mg
トウモロコシ澱粉	190mg
微結晶性セルロース	35mg

ポリビニルピロリドン	15mg
ナトリウムカルボキシメチル澱粉	23mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>2mg</u>
	400mg

微粉碎された活性化化合物、トウモロコシ澱粉の一部、ラクトース、微結晶性セルロース及びポリビニルピロリドンと一緒に混合し、その混合物を篩分け、残りのトウモロコシ澱粉及び水で処理して顆粒を生成し、これを乾燥させ、篩分ける。ナトリウムカルボキシメチル澱粉及びステアリン酸マグネシウムを添加し、混合し、その混合物を圧縮して好適なサイズの錠剤を形成する。

【 0 0 7 9 】

10

C) アンプル溶液

式(1)の活性物質	50mg
塩化ナトリウム	50mg
注射用の水	5ml

活性物質を水にそれ自体のpH又は必要によりpH5.5~6.5で溶解し、塩化ナトリウムを添加してそれを等張性にする。得られた溶液を濾過して発熱物質を除き、濾液を無菌条件下でアンプルに移し、次いでこれらを滅菌し、溶融によりシールする。アンプルは活性物質5mg、25mg及び50mgを含む。



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 403/10	(2006.01)	C 0 7 D 403/10
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 487/10	(2006.01)	C 0 7 D 487/10
C 0 7 D 487/08	(2006.01)	C 0 7 D 487/08
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/4045	(2006.01)	A 6 1 K 31/4045
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 31/4155	(2006.01)	A 6 1 K 31/4155
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 31/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100168631

弁理士 佐々木 康匡

(72)発明者 トゥロイ マティアス

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
ツェーデー パテンツ内

(72)発明者 ケルナー トーマス

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
ツェーデー パテンツ内

(72)発明者 ライザー ウルリッヒ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7  
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング  
ツェーデー パテンツ内

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 7 / 1 4 1 2 8 3 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 7 / 0 5 7 3 9 7 (WO, A 1)

特表 2 0 0 8 - 5 2 5 3 7 0 (JP, A)

特表 2 0 0 8 - 5 2 5 3 7 1 (JP, A)

特表 2 0 0 6 - 5 2 4 6 3 4 (JP, A)

特表2006-501273(JP,A)  
 特表2003-511441(JP,A)  
 特表2004-525173(JP,A)  
 国際公開第00/073297(WO,A1)  
 特表2003-508394(JP,A)  
 特表2011-528026(JP,A)  
 特表2011-528025(JP,A)

STN ON THE WEB, FILE REGISTRY, RN=1027399-56-9,1027062-57-2,1025924-35-9,674771-67-6,3  
 34991-98-9,334950-21-9,334950-19-5,334950-17-3,334950-15-1,334950-13-9,334950-11-7,334  
 950-09-3,334950-07-1,334949-79-0,334949-71-2,334949-66-5,334949-63-2,334949-61-0,33494  
 9-57-4,334949-55-2,334949-53-0,334949-51-8,334949-49-4,334949-47-2,334949-45-0,334949-  
 43-8,334949-41-6

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 209/34  
 C07D 401/04  
 C07D 401/14  
 C07D 403/04  
 C07D 403/10  
 C07D 403/12  
 C07D 403/14  
 C07D 405/04  
 C07D 405/14  
 C07D 487/08  
 C07D 487/10  
 A61K 31/4045  
 A61K 31/4155  
 A61K 31/4439  
 A61K 31/4709  
 A61K 31/496  
 A61K 31/497  
 A61K 31/506  
 A61K 31/5377  
 A61K 31/551  
 A61K 45/00  
 A61P 29/00  
 A61P 31/00  
 A61P 35/00  
 A61P 37/00  
 CAplus/REGISTRY(STN)