

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2012年2月23日(23.02.2012)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2012/023597 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/403 (2006.01) *A61K 47/20* (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01) *A61K 47/22* (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) *A61K 47/34* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 35/04* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2011/068735

(22) 国際出願日:

2011年8月19日(19.08.2011)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2010-185385 2010年8月20日(20.08.2010) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社(CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間五丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 古本 健太郎(FURUMOTO Kentaro) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 白木 広治(SHIRAKI Koji) [JP/JP]; 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁

目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 平山 智章(HIRAYAMA Tomoaki) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 小林 浩, 外(KOBAYASHI Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目8番7号 福岡ビル9階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

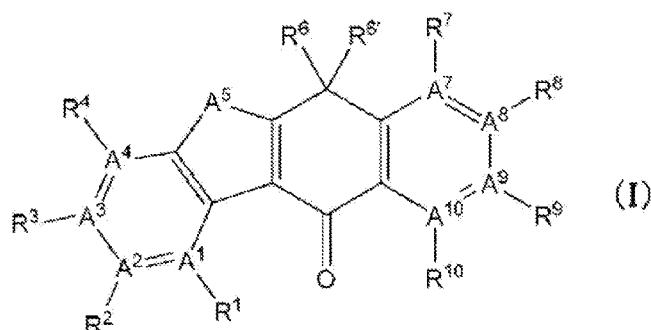
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

[続葉有]

(54) Title: COMPOSITION CONTAINING TETRACYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 4環性化合物を含む組成物



(57) Abstract: A composition comprising a substance represented by general formula (I), a pharmaceutically acceptable carrier and a dissolution aid is useful for the improvement in the solubility, oral absorbability and/or absorbability in blood of the poorly-water-soluble or water-insoluble tetracyclic compound that is useful as a prophylactic and/or therapeutic agent for cancer, depression and cognitive dysfunction and has an ALK inhibitory activity. [In the formula, the symbols are as defined in the description.]

(57) 要約: 下記一般式(I)で示される物質、薬学的に許容される担体、および溶解補助剤を含有してなる、組成物は、癌、うつ、認知機能障害の予防および／または治療剤として有用な、水難溶性ないし不溶性のALK阻害作用を有する下記4環性化合物の溶解性、経口吸収性および／または血液中への吸収性を改善に有用である。 [式中の記号は、明細書の定義を参照のこと]



-
- 出願し及び特許を与えられる出願人の資格に 添付公開書類:
関する申立て (規則 4.17(ii))
 - 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：4環性化合物を含む組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ALK阻害作用を有する物質である4環性化合物の組成物、特に経口投与用組成物等に関する。

背景技術

[0002] Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) はインスリン受容体ファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼの一つであり（非特許文献1、非特許文献2）、ALKの遺伝子異常は他の遺伝子と融合した異常キナーゼの生成を引き起こすことが報告されている。

ALKの異常を伴う疾患として、例えばがんおよびがん転移（非特許文献1、特許文献1、）、うつ、認知機能障害（非特許文献2）等が知られており、ALK阻害剤の提供はそれらの疾患の有効な治療および予防薬を提供する。

かかる薬剤は、経口投与可能な剤形として開発することが望まれるが、経口投与製剤開発の可否は、薬物のバイオアベイラビリティの高さに依存している。バイオアベイラビリティに影響するファクターのひとつとして薬物の水溶解性が挙げられ、一般に、水難溶性ないし不溶性化合物は経口投与された場合、バイオアベイラビリティが低い。有効成分のバイオアベイラビリティを向上させ、経口吸收性を改善することは、有効成分の薬効を安定に発揮させるためにも重要なことである。特許文献2には、難溶性物質の溶解性および経口吸收性を改善することを目的とする、ステロイドなどの難水溶性成分、ラウリル硫酸ナトリウムおよび有機高分子を含み、水存在下で湿式造粒して得られる組成物が記載されている。

これまで、ALK阻害物質としては、例えば、3環性化合物（特許文献2）などが報告されている。しかしながら、いずれの文献においても、下式（I）で表される4環性化合物またはその塩は、開示されていない。

また、4環性の物質としては、エリプチシン誘導体（非特許文献3）が知られている。本発明において用いられる4環性化合物は、優れたALK阻害作用を有するが、その水難溶性ないし不溶性の性質により、経口投与可能な剤型として開発するには、更なる検討が必要であった。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：J P 2 0 0 9 1 0 0 7 8 3 (A)

特許文献2：特開2 0 0 8 - 2 8 0 3 5 2 号

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Nature、第448巻、第561-566頁、2007年

非特許文献2：Neuropsychopharmacology、第33巻、第685-700頁、2008年

非特許文献3：Current Medicinal Chemistry：Anti-Cancer Agents、第4巻、第2号、第149-172頁、2004年

発明の概要

発明が解決しようとする課題

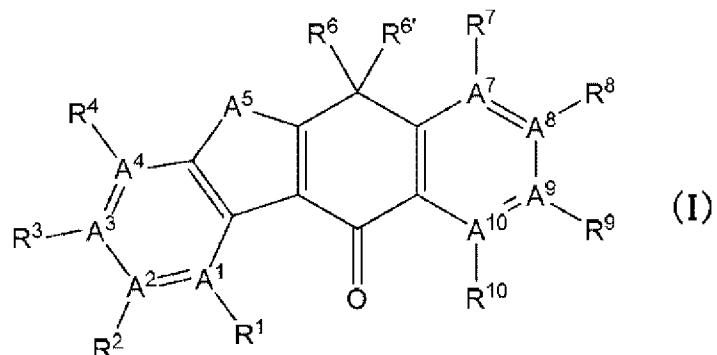
[0005] 本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、水難溶性ないし不溶性の式(I)で示される物質に溶解補助剤を共存させることにより、予想外にも当該物質の溶解性を著しく改善できることを見出した。本発明者らは、この知見に基づいて、さらに研究を行い、本発明を完成するに至った。

課題を解決するための手段

[0006] すなわち、本発明は、以下の通りである。

[1] 式(I)で示される物質、薬学的に許容される担体、および溶解補助剤を含有してなる、組成物、

[化1]



[式中、

A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^7 、 A^8 、 A^9 および A^{10} は、全てCであるか、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^7 、 A^8 または A^9 のうち、いずれか1つがNであり（但し、Nの場合は置換基を有さない）、それ以外はCであり、

A^5 は、 NR^5 、O、Sから選択され、

R^1 および R^{10} はそれぞれ独立して、〔1〕水素原子、〔2〕シアノ基、〔3〕ハロゲン原子または〔4〕4～10員ヘテロシクロアルキル基で置換されてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を示す；

R^2 は、

(1) 水素原子、

(2) C_{1-8} アルキル基、

(3) C_{2-8} アルケニル基、

(4) C_{2-8} アルキニル基、

(5) シアノ基、

(6) ハロゲン原子、

(7) C_{1-8} アルキルスルホニル基で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) $_{m_2}$ -アミノ基、

$m_2 : 0 \sim 2$ 、および

(8) ニトロ基

から選択され；

R^3 は、

- (1) 水素原子,
 - (2) [1] ハロゲン原子, [2] 水酸基または[3] C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
 - (3) C_{6-10} アリール基,
 - (4) シアノ基,
 - (5) C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい C_{1-8} アルカノイル基,
 - (6) 1以上の R^{3A} で置換されていてもよい(C_{1-8} アルキル)_{m3a}—アミノカルボニル基,
- R^{3A} : [1] C_{6-10} アリール基, [2] C_{1-8} アルコキシ基, [3] 5~14員ヘテロアリール基, または[4] C_{6-10} アリールスルホニル基,
 $m3a$: 0~2,
- (7) ヒドロキシカルボニル基,
 - (8) [1] 水酸基または[2] C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシカルボニル基,
 - (9) ハロゲン原子,
 - (10) C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい(C_{1-8} アルキル)_{m3b}—アミノ基,
 $m3b$: 0~2,
 - (11) [1] C_{6-10} アリール基または[2] C_{6-10} アリールオキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルカルボニル(C_{0-8} アルキル)アミノ基,
 - (12) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールカルボニル(C_{0-8} アルキル)アミノ基,
 - (13) C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい(C_{1-8} アルキル)_{m3c}—アミノカルボニル(C_{0-8} アルキル)アミノ基,
 $m3c$: 0~2,
 - (14) ニトロ基,
 - (15) 水酸基,

- (16) 1以上のR^{3B}で置換されていてもよいC₁₋₈アルコキシ基,
- R^{3B}: [1] 水酸基, [2] C₁₋₈アルコキシ基, [3] C₆₋₁₀アリール(C₀₋₈アルキル)アミノカルボニル基, [4] (C₁₋₈アルキル)_{m3d-}アミノ基, または [5] ハロゲン原子,
- m3d : 0 ~ 2,
- (17) 4~10員ヘテロシクロアルキルオキシ基,
- (18) 5~14員ヘテロアリールオキシ基,
- (19) C₆₋₁₀アリール基で置換されていてもよい (C₁₋₈アルキル)_{m3e-}アミノカルボニルオキシ基
- m3e : 0 ~ 2,
- (20) 4~10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基,
- (21) ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₈アルキルスルホニルオキシ基,
- (22) C₁₋₈アルキルチオ基,
- (23) C₆₋₁₀アリール基で置換されていてもよいC₁₋₈アルキルスルホニル基,
- (24) C₁₋₈アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基で置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール基,
- (25) C₁₋₈アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₈アルコキシカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基,
- (26) ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基,
- (27) 1以上のR^{3C}で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール(C₀₋₈アルキル)アミノカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基,
- R^{3C}: [1] ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基, または [2] C₁₋₈アルコキシ基,
- (28) C₃₋₈シクロアルキル(C₀₋₈アルキル)アミノカルボニルオキシ基, および

(29) [1] C_{1-8} アルキル基および[2] C_{1-8} アルコキシ基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニルオキシ基から選択され；

R^4 は、

- (1) 水素原子,
- (2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
- (3) C_{2-8} アルケニル基,
- (4) C_{2-8} アルキニル基,
- (5) C_{3-8} シクロアルキル基,
- (6) シアノ基,
- (7) アミノカルボニル基,
- (8) $(C_{1-8}\text{アルキル})_{m4a}$ —アミノカルボニル基,
 $m4a : 1 \sim 2$,
- (9) ヒドロキシカルボニル基,
- (10) C_{1-8} アルコキシカルボニル基,
- (11) ハロゲン原子,
- (12) $(C_{1-8}\text{アルキル})_{m4b}$ —アミノ基,
 $m4b : 0 \sim 2$,
- (13) 水酸基, および
- (14) 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基から選択され；

R^5 は、

- (1) 水素原子,
- (2) 1以上の R^{5A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
 $R^{5A} : [1]$ ヒドロキシカルボニル基, [2] C_{1-8} アルコキシカルボ

ニル基, [3] 水酸基, [4] C_{1-8} アルコキシ基, [5] (C_{1-8} アルキル) $_{m_5}$ アミノ基, [6] C_{6-10} アリール基, または [7] C_{1-8} アルキルチオ基,

$m_5 : 0 \sim 2$,

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

R^6 および $R^{6'}$ はそれぞれ独立して、

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

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

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

R^7 は、

- (1) 水素原子,
- (2) ハロゲン原子,
- (3) 1以上の R^{7A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,

R^{7A} : [1] (C_{1-8} アルキル) $_{m_{7A}}$ アミノ基, [2] ヒドロキシ, [3] C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基,

$m_{7A} : 0 \sim 2$,

(4) C_{1-8} アルキルスルホニル基,

(5) ニトロ基, および

(6) ヒドロキシ基

から選択され;

R^8 は、

(1) 水素原子,

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

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

$m8a: 0 \sim 2$,

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

$m8b: 0 \sim 2$,

(3) C_{2-8} アルケニル基,

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

R^{8B} :

<1> 1以上の R^{8B1} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,

<2> C_{2-8} アルケニル基,

<3> C_{2-8} アルキニル基,

<4> [1] シアノ基または[2] C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基,

<5> 1以上の R^{8B2} で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基,

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

,

(6) 1 以上の R^{8c} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) $_{m8g}$ -アミノカルボニル基,

$m8g : 0 \sim 2$,

R^{8c} : [1] 水酸基, [2] <1> (C_{1-8} アルキル) $_{m8i}$ -アミノスルホニル基, <2> C_{1-8} アルキルスルホニル基, <3> C_{1-8} アルコキシカルボニル基および<4> C_{1-8} アルコキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノスルホニル基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) $_{m8h}$ -アミノ基, [3] C_{1-8} アルキルスルホニル基, または [4] 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,

$m8h : 0 \sim 2$,

$m8i : 0 \sim 2$,

(7) オキソ基で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル基,

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

R^{8d} : [1] 1 以上の R^{8d1} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基, [2] 水酸基, [3] C_{1-8} アルキルスルホニル基, または [4] C_{1-8} アルコキシカルボニル基,

R^{8d1} : [1] 水酸基, または [2] C_{1-8} アルコキシ基,

(9) ヒドロキシカルボニル基,

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

(11) ハロゲン原子,

(12) 1 以上の R^{8h} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) $_{m8j}$ -アミノ基,

$m8j : 0 \sim 2$,

R^{8h} : [1] 水酸基, または [2] 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル

基,

(13) ヒドロキシ基,

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

R^{8E} :

<1> 水酸基,

<2> ハロゲン原子,

<3> ヒドロキシカルボニル基,

<4> C_{1-8} アルコキシカルボニル基,

<5> 1 以上の R^{8E1} で置換されていてもよい 4 ~ 10 員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基,

<6> 1 以上の R^{8E2} で置換されていてもよい $(C_{1-8}\text{アルキル})_{m8k_1}-\text{アミノ基}$,

$m8k_1 : 0 \sim 2$,

<7> 1 以上の R^{8E3} で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基,

<8> 5 ~ 14 員ヘテロアリール基,

<9> 1 以上の R^{8E6} で置換されていてもよい $(C_{1-8}\text{アルキル})_{m8k_2}-\text{アミノカルボニル基}$,

$m8k_2 : 0 \sim 2$,

<10> 1 以上の R^{8E7} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,

<11> C_{1-8} アルキルチオ基,

<12> C_{1-8} アルキルスルフィニル基,

<13> C_{1-8} アルキルスルホニル基,

R^{8E1} :

<1> C_{1-8} アルコキシカルボニル基,

<2> C_{1-8} アルカノイル基,

<3> C_{1-8} アルキルスルホニル基,

<4> $(C_{1-8}\text{アルキル})_{m8k_3}-\text{アミノスルホニル基}$,

m_{8k3} : 0 ~ 2, または、

<5> 4 ~ 10員ヘテロシクロアルキル基,

R^{8E2} :

<1> 水酸基,

<2> ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシカルボニル基

,

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

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

m_{8k4} : 0 ~ 2,

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

m_{8k5} : 0 ~ 2,

<6> C_{1-8} アルキルスルホニル基,

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

<8> C_{1-8} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい(C_{1-8} アルキル) $_{m_{8k6}}$ -アミノスルホニル基,

m_{8k6} : 0 ~ 2, または、

R^{8E3} :

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

<2> C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ基,

<3> 水酸基,

<4> C_{3-8} シクロアルキル基,

<5> C_{1-8} アルコキシ基,

<6> C_{1-8} アルコキシカルボニル基,

〈7〉 C_{1-8} アルキルスルホニル基,

〈8〉 $(C_{1-8}\text{アルキル})_{m8k8}$ -アミノカルボニル基

$m8k8 : 0 \sim 2$,

〈9〉 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルカノイル基,

〈10〉 オキソ基, または、

〈11〉 [1] C_{1-8} アルカノイル基, [2] C_{1-8} アルコキシカルボニル基および [3] C_{1-8} アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基,

$R^{8E6} :$

〈1〉 C_{2-8} アルケニルカルボニルオキシ基,

〈2〉 水酸基,

〈3〉 シアノ基,

〈4〉 水酸基で置換されていてもよい $(C_{1-8}\text{アルキル})_{m8k9}$ -アミノ基
 $m8k9 : 0 \sim 2$,

〈5〉 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,

〈6〉 C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ基,

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

〈8〉 5 ~ 14 員ヘテロアリール基,

$R^{8E7} :$

〈1〉 水酸基, または、

〈2〉 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,

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

$R^{8F} :$

〈1〉 1 以上の R^{8F1} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,

〈2〉 C_{3-8} シクロアルキル基,

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

- 〈4〉 C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ基,
 - 〈5〉 C_{1-8} アルコキシカルボニル基,
 - 〈6〉 1以上の R^{8F2} で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基,
 - 〈7〉 C_{1-8} アルキルスルホニル基,
 - 〈8〉 水酸基, または、
 - 〈9〉 C_{6-10} アリール基,
- R^{8F1} ：〔1〕水酸基, 〔2〕 C_{1-8} アルコキシ基, または〔3〕ハロゲン原子,
- R^{8F2} ：〔1〕4～10員ヘテロシクロアルキル基, 〔2〕 C_{1-8} アルコキシカルボニル基, または〔3〕 C_{1-8} アルキルスルホニル基,
- (16) 5～14員ヘテロアリールオキシ基,
 - (17) 4～10員ヘテロシクロアルキルカルボニルオキシ基,
 - (18) $(C_{1-8}\text{アルキル})_{m8+1}-\text{アミノスルホニルオキシ基}$,
 $m8+1 : 0 \sim 2$,
 - (19) 〔1〕 $(C_{1-8}\text{アルキル})_{m8+2}-\text{アミノ基}$, 〔2〕水酸基または〔3〕ヒドロキシカルボニル基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルチオ基,
 $m8+2 : 0 \sim 2$,
 - (20) 1以上の R^{8G} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルホニル基,
- R^{8G} ：〔1〕ヒドロキシカルボニル基, 〔2〕水酸基, または〔3〕 $(C_{1-8}\text{アルキル})_{m8+3}-\text{アミノ基}$,
 $m8+3 : 0 \sim 2$,
- (21) C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニルオキシ基,
 - (22) C_{2-8} アルケニルオキシ基, および
 - (23) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルホニルオキシ基から選択され；

R^9 は、

(1) 水素原子,

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

R^{9A} ：[1] C_{3-8} シクロアルキル基，[2] 1以上の R^{9A1} で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基，[3] 水酸基，[4] C_{1-8} アルコキシ基，または[5] ヒドロキシカルボニル基，

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

(3) 1以上の R^{9B} で置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル基,

R^{9B} ：[1] (C_{1-8} アルキル)_{m9a}-アミノ基，[2] 1以上の R^{9B1} で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基，

R^{9B1} ：[1] C_{3-8} シクロアルキル基，または[2] 4～10員ヘテロシクロアルキル基，

$m9a$ ：0～2，

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

R^{9C} ：[1] C_{1-8} アルコキシ基，[2] C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい(C_{1-8} アルキル)_{m9b}-アミノ基，[3] 1以上の R^{9C1} で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基，[4] C_{3-8} シクロアルキル基，[5] 水酸基，[6] ヒドロキシカルボニル基，または[7] C_{1-8} アルキルオキシカルボニル基，

$m9b$ ：0～2，

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

(5) C_{3-8} シクロアルキル基，

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

R^{9D} ：[1] 4～10員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基，[2] C_{3-8} シクロアルキル基，[3] 4～10員ヘ

テロシクロアルキル基, または [4] C_{1-6} アルキルスルホニル基, または [5] C_{1-8} アルコキシカルボニル基,

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

R^{9E} : [1] ハロゲン原子, [2] 水酸基, [3] ヒドロキシカルボニル基, または [4] 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基, または [5] C_{1-8} アルコキシ基,

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

(9) シアノ基,

(10) C_{1-8} アルカノイル基,

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

(12) ハロゲン原子,

(13) 1 以上の R^{9F} で置換されていてもよい $(C_{1-8}\text{アルキル})_{m9c}$ -アミノ基,

$m9c$: 0 ~ 2,

(14) $(C_{1-8}\text{アルキル})_{m9d}$ -アミノ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,

$m9d$: 0 ~ 2,

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

(16) $(C_{1-8}\text{アルキル})_{m9e}$ -アミノスルホニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,

$m9e$: 0 ~ 2,

(17) ニトロ基,

(18) 水酸基,

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

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

キル) m_{9g1} —アミノ基, [5] 1以上 の R^{9G1} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基, [6] 5~14員ヘテロアリール基, または [7] C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキルオキシ基,

$m_{9g1} : 0 \sim 2$,

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

(20) [1] 4~10員ヘテロシクロアルキル基または [2] C_{1-8} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキルオキシ基,

(21) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルホニルオキシ基,

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

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

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

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

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

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

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

(26) ヒドロキシカルボニル基

から選択される。]、

[0007] [2] 溶解補助剤が、界面活性剤である、[1] 記載の組成物、

[3] 界面活性剤が、非イオン性あるいは陰イオン性界面活性剤である、[2] 記載の組成物、

[4] 界面活性剤が、モノアルキル硫酸塩、ステアリン酸ポリオキシル40、トリオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレ

ン (5) グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ラウロマクロゴール、ジオクチルソジウムスルホサクシネット、ラウロイルサルコシンナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム及びそれらの混合物からなる群から選択される、〔2〕または〔3〕記載の組成物、

〔4-1〕界面活性剤が、モノアルキル硫酸塩、トリオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ジオクチルソジウムスルホサクシネット、ラウロイルサルコシンナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム及びそれらの混合物からなる群から選択される、

〔2〕または〔3〕記載の組成物

〔4-2〕界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム及びそれらの混合物からなる群から選択される、〔2〕～〔4〕記載の組成物、

〔4-3〕界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリオキシエチレン (105) ポリオキシプロピレン (5) グリコールの混合物である、〔2〕～〔4〕記載の組成物。

〔4-4〕界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウムである、〔2〕～〔4〕記載の組成物、

〔4-5〕前記界面活性剤の含量が0.5～2.5重量部である、〔2〕から〔4-4〕に記載の組成物、

〔4-6〕前記界面活性剤の含量が1.5～1.5重量部である、〔2〕から〔4-4〕に記載の組成物、

〔5〕前記組成物が、有機高分子をさらに含む〔2〕から〔4-6〕記載の組成物、

〔6〕有機高分子が、合成樹脂、水溶性高分子、胃溶性高分子、腸溶性高分子及びそれらの混合物からなる群から選択される、〔5〕記載の組成物、

〔7〕有機高分子が、合成樹脂である、〔5〕記載の組成物、

[7-1] 水溶性高分子は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼインナトリウム、カルボキシビニルポリマー、カンテン末、グーガム、コポリビドン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、またはポリビニルアルコールであり、胃溶性高分子は、アミノアルキルメタクリートコポリマーE、またはポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートであり、腸溶性高分子は、メタクリル酸コポリマーLD、精製セラック、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタクリル酸コポリマーS、カゼイン、ゼインである、〔6〕記載の組成物、

[7-2] 水溶性高分子は、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼインナトリウム、カルボキシビニルポリマー、カンテン末、グーガム、コポリビドン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、またはポリビニルアルコールであり、胃溶性高分子は、アミノアルキルメタクリートコポリマーE、またはポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートであり、腸溶性高分子は、メタクリル酸コポリマーLD、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタクリル酸コポリマーS、カゼイン、ゼインである、〔6〕記載の組成物、

[7-3] 有機高分子が、カゼイン、カゼインナトリウム、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタクリル酸コポリマーS及びそれらの混合物からなる群から選択される、〔6〕記載の組成物、

[7-4] 界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムから選択され、有機高分子がポリスチレンスルホン酸ナトリウムから選択される、〔5〕～〔7-3〕記載の組成物。

[7-5] 界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムおよびポリオキシエチレン

(105) ポリオキシプロピレン(5)グリコールの混合物であり、有機高分子がポリスチレンスルホン酸ナトリウムから選択される、〔5〕～〔7-3〕記載の組成物。

〔7-6〕合成樹脂が、ポリスチレンスルホン酸ナトリウムまたは酢酸ビニル樹脂である〔7〕記載の組成物、

[0008] 〔7-7〕前記有機高分子の含量が1～20重量部である、〔5〕から〔7-6〕に記載の組成物、

〔7-8〕前記有機高分子の含量が2～10重量部である、〔5〕から〔7-6〕に記載の組成物、

〔8〕さらに下記添加剤群Aから1またはそれ以上選ばれる添加剤を含む〔2〕から〔7-5〕に記載の組成物。

添加剤A：クエン酸、フマル酸、DL-リンゴ酸、アジピン酸、コハク酸、酒石酸、乳酸、マレイン酸、硫酸、リン酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスパラギン酸、脱脂粉乳、乳酸アルミニウム、パルミチン酸アスコルビン酸、硫酸アルミニウム、リン酸二水素カルシウム、またはアセチルトリプトファン

〔8-2〕添加剤群Aがクエン酸、フマル酸、DL-リンゴ酸、アジピン酸、コハク酸、酒石酸、乳酸、マレイン酸、リン酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスパラギン酸、脱脂粉乳、またはリン酸二水素カルシウムである〔8〕記載の組成物、

〔8-3〕添加剤群Aから選ばれる添加剤がデヒドロ酢酸ナトリウム、または脱脂粉乳である〔8〕記載の組成物、

〔8-4〕添加剤群Aから1またはそれ以上選ばれる添加剤の合計含量が1～20重量部である、〔8〕から〔8-3〕に記載の組成物、

〔9〕前記物質の25℃で水に対する溶解度が100μg/mL未満である

〔1〕から〔8-4〕に記載の組成物、

〔9-1〕溶解補助剤が次の群から選ばれるものであることを特徴とする、

〔1〕記載の組成物。

群：クエン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼイン、カゼインナトリウム、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、カンテン末、グーガム、コハク酸、コポリビドン、酢酸フタル酸セルロース、酒石酸、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ゼイン、脱脂粉乳、トリオレイン酸ソルビタン、乳酸、乳酸アルミニウム、パルミチン酸アスコルビン酸、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、マレイン酸、メタクリル酸コポリマーS、硫酸、硫酸アルミニウム、リン酸、リン酸二水素カルシウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、ラウロイルサルコシンナトリウム、アセチルトリプトファン、メチル硫酸ナトリウム、エチル硫酸ナトリウム、ブチル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム、

〔9-2〕溶解補助剤が次の群から選ばれるものであることを特徴とする、

〔1〕記載の組成物。

群：クエン酸、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼイン、カゼインナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロース、コハク酸、コポリビドン、ジオクチルソジウムスルホサクシネット

ト、乳酸、乳酸アルミニウム、パルミチン酸アスコルビン酸、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、メタクリル酸コポリマーS、硫酸、硫酸アルミニウム、デシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、アセチルトリプトファン、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム

[9-3] 溶解補助剤が次の群から選ばれるものであることを特徴とする、

[1] 記載の組成物。

群：クエン酸、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼインナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロース、コハク酸、コポリビドン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、乳酸、乳酸アルミニウム、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタクリル酸コポリマーS、硫酸、硫酸アルミニウム、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、デシル硫酸ナトリウム

[9-4] 以下の群から選ばれる溶解補助剤を式(1)の物質の溶解性を改善するために使用する、[1] 記載の組成物。

群：クエン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、メタクリル酸コポリマーLD、メチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、精製セラック、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼイン、カゼインナトリウム、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、

カンテン末、グーガム、コハク酸、コポリビドン、酢酸フタル酸セルロース、酒石酸、ジオクチルソジウムスルホサクシネット、ゼイン、脱脂粉乳、トリオレイン酸ソルビタン、乳酸、乳酸アルミニウム、パルミチン酸アスクルビン酸、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、マレイン酸、メタクリル酸コポリマーS、硫酸、硫酸アルミニウム、リン酸、リン酸二水素カルシウム、デシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、ラウロイルサルコシンナトリウム、アセチルトリプトファン、メチル硫酸ナトリウム、エチル硫酸ナトリウム、ブチル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム

[9-5] 以下の群から選ばれる溶解補助剤を式(I)の物質の溶解性を改善するために使用する、[1]記載の組成物。

群：クエン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、メチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、精製セラック、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼイン、カゼインナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロース、コハク酸、コポリビドン、ジオクチルソジウムスルホサクシネット、乳酸、乳酸アルミニウム、パルミチン酸アスクルビン酸、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、メタクリル酸コポリマーS、硫酸、硫酸アルミニウム、デシルベンゼンスルホ

ン酸ナトリウム、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、アセチルトリプトファン、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム

[9-6] 以下の群から選ばれる溶解補助剤を式(1)の物質の溶解性を改善するために使用する、[1]記載の組成物。

群：クエン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマー-LD、メチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、精製セラック、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼインナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロース、コハク酸、コポリビドン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、乳酸、乳酸アルミニウム、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタクリル酸コポリマー-S、硫酸、硫酸アルミニウム、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、デシル硫酸ナトリウム

[0009] [10] 前記物質が、A¹～A⁴、A⁶、およびA⁷が炭素原子、A⁵がNH、R³がシアノ、R⁶、R^{6'}がいずれもメチルである[1]から[9-3]に記載の組成物、

[10-1] 前記物質が、A¹～A⁴、A⁶、およびA⁷が炭素原子、A⁵がNH、R³がシアノ、R⁸が4～10員ヘテロシクロアルキル基若しくはC₃₋₈シクロアルキル基で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基である[1]から[10]に記載の組成物、

[0010] [11] 物質が、9-(4-イソプロピル-1-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
6,6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-1-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-9-プロパー-1-イニル-6,11-ジヒドロ-5H

—ベンゾ [b] カルバゾールー3—カルボニトリル；
9—シクロプロピルエチニル—6, 6—ジメチル—8—(4—オキセタン—3—イル—ピペラジン—1—イル) —11—オキソ—6, 11—ジヒドロ—5H—ベンゾ [b] カルバゾールー3—カルボニトリル；
6, 6—ジメチル—8—(1—オキセタン—3—イル—ピペリジン—4—イル) —11—オキソ—6, 11—ジヒドロ—5H—ベンゾ [b] カルバゾールー3—カルボニトリル；
9—ブロモ—6, 6—ジメチル—8—(4—オキセタン—3—イル—ピペラジン—1—イル) —11—オキソ—6, 11—ジヒドロ—5H—ベンゾ [b] カルバゾールー3—カルボニトリル；
9—ブロモ—8—(4—シクロプロピル—ピペラジン—1—イル) —6, 6—ジメチル—11—オキソ—6, 11—ジヒドロ—5H—ベンゾ [b] カルバゾールー3—カルボニトリル；
9—クロロ—6, 6—ジメチル—8—(4—モルホリン—4—イル—ピペリジン—1—イル) —11—オキソ—6, 11—ジヒドロ—5H—ベンゾ [b] カルバゾールー3—カルボニトリル；
8—(4—シクロブチル—ピペラジン—1—イル) —6, 6—ジメチル—11—オキソ—9—プロパー—1—イニル—6, 11—ジヒドロ—5H—ベンゾ [b] カルバゾールー3—カルボニトリル；
6, 6, 9—トリメチル—8—(4—モルホリン—4—イル—ピペリジン—1—イル) —11—オキソ—6, 11—ジヒドロ—5H—ベンゾ [b] カルバゾールー3—カルボニトリル；
9—エチル—6, 6—ジメチル—8—(4—オキセタン—3—イル—ピペラジン—1—イル) —11—オキソ—6, 11—ジヒドロ—5H—ベンゾ [b] カルバゾールー3—カルボニトリル；
9—エチル—6, 6—ジメチル—8—(4—モルホリン—4—イル—ピペリジン—1—イル) —11—オキソ—6, 11—ジヒドロ—5H—ベンゾ [b] カルバゾールー3—カルボニトリル；

9-エチニル-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
9-エチニル-6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-9-エチニル-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-9-プロピル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
8-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
8-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-9-シクロプロピル-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
8-(2-tert-ブチルアミノ-エトキシ)-6, 6-ジメチル-11

—オキソ－6， 11—ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；
 9－エチニル－8－(4－メタンスルホニル－ピペラジン－1－イル)－6， 6－ジメチル－11－オキソ－6， 11—ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；
 9－ブロモ－8－(4－シクロブチル－ピペラジン－1－イル)－6， 6－ジメチル－11－オキソ－6， 11—ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；
 6， 6－ジメチル－8－(4－オキセタン－3－イル－ピペラジン－1－イル)－11－オキソ－9－プロピル－6， 11—ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；および
 9－エチニル－6， 6－ジメチル－8－モルホリン－4－イル－11－オキソ－6， 11—ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；
 からなる群より選択される [1] ~ [9-6] のいずれか1項に記載の組成物。

[0011] [11-1] 前記物質が、 (i) 6， 6－ジメチル－8－(1－オキセタン－3－イル－ピペリジン－4－イル)－11－オキソ－6， 11—ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル、 (ii) 8－(4－シクロブチル－ピペラジン－1－イル)－9－シクロプロピル－6， 6－ジメチル－11－オキソ－6， 11—ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル、 (iii) 8－(4－シクロブチル－ピペラジン－1－イル)－9－エチル－6， 6－ジメチル－11－オキソ－6， 11—ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル、および (iv) 9－エチル－6， 6－ジメチル－8－(4－モルホリン－4－イル－ピペリジン－1－イル)－11－オキソ－6， 11—ジヒドロ－5H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリルからなる群より選択され [1] ~ [8] のいずれか1項に記載の組成物。

[0012] [11-2] 前記物質の含量が1～50重量部であることを特徴とする、[1]から[11-1]に記載の組成物。

[11-3] 前記物質の含量が3～30重量部であることを特徴とする、[1]から[11-1]に記載の組成物。

[11-4] 前記物質と界面活性剤との重量比が1:0.01～1:25である[2]から[8]の組成物、

[11-5] 前記物質と界面活性剤との重量比が1:0.05～1:1である[2]から[8]の組成物、

[11-6] 前記物質と有機高分子との重量比が1:0.02～1:20である[9]から[11-5]記載の組成物、

[11-7] 前記物質と有機高分子との重量比が1:0.25～1:1である[9]から[11-6]記載の組成物、

[11-8] 前記物質と添加剤群Aから1またはそれ以上選ばれる添加剤の総量との重量比が1:0.02～1:20である[8]から[11-7]の組成物、

に関する。

本発明は、さらに、以下の態様を含む。

- [12] [1]から[11-8]記載の組成物を含有してなる医薬製剤、
- [13] 経口投与製剤である、[12]に記載の医薬製剤、
- [14] 経口投与製剤が固形製剤である、[12]に記載の医薬製剤、および
- [15] 経口投与製剤が錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、水性もしくは非水性の経口用溶液または懸濁液である、[13]に記載の医薬製剤。
- [16-1] 下記の群から選ばれる物質からなる、式(1)で示される物質の溶解補助剤。
- 群：クエン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フル酸ステアリルナトリウム、メタクリル酸コポリマーLD、

メチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、精製セラック、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アミノアルキルメタクリートコポリマーE、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼイン、カゼインナトリウム、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、カンテン末、グーガム、コハク酸、コポリビドン、酢酸フタル酸セルロース、酒石酸、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ゼイン、脱脂粉乳、トリオレイン酸ソルビタン、乳酸、乳酸アルミニウム、パルミチン酸アスコルビン酸、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリオキシエチレン(105) ポリオキシプロピレン(5) グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、マレイン酸、メタクリル酸コポリマーS、硫酸、硫酸アルミニウム、リン酸、リン酸二水素カルシウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、ラウロイルサルコシンナトリウム、アセチルトリプトファン、メチル硫酸ナトリウム、エチル硫酸ナトリウム、ブチル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム

[16-2] 下記の群から選ばれる物質からなる、式(I)で示される物質の溶解補助剤。

群：クエン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、メチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、精製セラック、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼイン、カゼインナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロース、コハク酸、コポリビドン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、乳酸、乳酸アルミニウム、パルミチン

酸アスコルビン酸、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、メタクリル酸コポリマーS、硫酸、硫酸アルミニウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、アセチルトリプトファン、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム

[16-3] 下記の群から選ばれる物質からなる、式(1)で示される物質の溶解補助剤。

群：クエン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリル酸コポリマーレッド、メチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、精製セラック、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼインナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロース、コハク酸、コポリビドン、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、乳酸、乳酸アルミニウム、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタクリル酸コポリマーS、硫酸、硫酸アルミニウム、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物、デシル硫酸ナトリウム

発明の効果

[0013] 本発明の組成物は、癌、うつ、認知機能障害の予防および／または治療剤として有用な、水難溶性ないし不溶性のALK阻害作用を有する4環性化合物の溶解性、経口吸収性および／または血液中への吸収性を改善する。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]化合物F6-20の溶解性に及ぼすラウリル硫酸ナトリウムの添加量の影響を比較するグラフ。

[図2]化合物F 6-20塩酸塩の溶解性に及ぼす各種セルロース系高分子の影響を示すグラフ。

[図3]化合物F 6-20塩酸塩の溶解性に及ぼすヒドロキシプロピルセルロースの添加量の影響を示すグラフ。

[図4]ラウリル硫酸ナトリウム及びヒドロキシプロピルセルロースを配合した際の化合物F 6-20塩酸塩の溶解性を示すグラフ

[図5]化合物F 6-20塩酸塩の溶解性に及ぼす製法の影響を比較するグラフ。

[図6]化合物F 6-20メシル酸塩の溶解性に及ぼすラウリル硫酸ナトリウムの添加量の影響を比較するグラフ。

[図7]ラウリル硫酸ナトリウム及びヒドロキシプロピルセルロースを配合した際の化合物F 6-20メシル酸塩の溶解性を示すグラフ。

[図8]化合物B 4-8塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLS及びポリビニルピロリドンの影響を示すグラフ。

[図9]化合物B 4-8メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLS及びポリビニルピロリドンの影響を示すグラフ。

[図10]化合物B 4-8硫酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLS及びHPCの影響を示すグラフ。

[図11]化合物B 4-8L-酒石酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLS及びHPCの影響を示すグラフ。

[図12]化合物B 4-8リン酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLS及びHPCの影響を示すグラフ。

[図13]化合物F 6-4塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコールの影響を示すグラフ。

[図14]化合物F 6-4メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコールの影響を示すグラフ。

[図15]化合物F 6-17塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの影響を示すグラフ。

[図16]化合物F 6-17メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの影響を示すグラフ。

[図17]化合物F 6-17メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLS及びポリビニルピロリドンの影響を示すグラフ。

[図18]化合物F 6-17マレイン酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの影響を示すグラフ。

[図19]化合物F 6-17L-酒石酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLS及びポリビニルピロリドンの影響を示すグラフ。

[図20]化合物F 6-17クエン酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの影響を示すグラフ。

[図21]化合物F 6-17リンゴ酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの影響を示すグラフ。

[図22]化合物F 5-46塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの影響を示すグラフ。

[図23]化合物F 5-46メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの影響を示すグラフ。

[図24]化合物F 5-51塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの影響を示すグラフ。

[図25]化合物F 5-51メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの影響を示すグラフ。

[図26]化合物F 6-20の塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLS、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール及びポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム)の影響を示すグラフ。

[図27]化合物F 6-20の塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSとポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコールの組み合わせの影響を示すグラフ。

[図28]化合物F 6-20の塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSとポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム)の組み合わせの影響を示すグラフ。

[図29]化合物F 6 – 2 0の塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすS L S、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール及びポリ（4–スチレンスルホン酸ナトリウム）の組み合わせの影響を示すグラフ。

[図30]ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール及びポリ（4–スチレンスルホン酸ナトリウム）を含む化合物F 6 – 2 0の塩酸塩結晶製剤の溶解性に及ぼすS L S量の影響を示すグラフ。

発明を実施するための形態

[0015] 本明細書において、「薬学的に許容される担体」という用語は、一種以上の適合性の固体または液体の賦形希釈剤またはカプセル化材料であって、哺乳類への投与に適したものと意味する。本明細書において、「許容される」という用語は、通常の使用条件下で組成物の医薬的な有効性を実質的に減少させるような反応をお互いに起こすことがないような方法で、組成物中の成分と対象化合物とが混合されうることを意味する。薬学的に許容される担体は、当然、処置されようとする、好ましくは動物、より好ましくは哺乳類への投与に適するように、十分に高い純度と十分に低い毒性を有していなければならない。

[0016] 本発明において用いられる「溶解補助剤」には、界面活性剤、有機高分子、pH調節剤などが含まれ、具体的には後掲する表2に示される物質である。好ましくは、例えばカゼイン、カゼインナトリウム、脱脂粉乳、ラウリル硫酸ナトリウム（以下、S L Sとも称する。）、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ステアリン酸ポリオキシル40、トリオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ラウロマクロゴール、ラウロイルサルコシンナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウム、メチル硫酸ナトリウム、エチル硫酸ナトリウム、ブチル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムなどが挙げられる。

[0017] 本発明において、溶解補助剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。特に好ましくは界面活性剤である。

本発明において、2種以上の溶解補助剤を組み合わせて用いる場合、溶解補助剤の組み合わせとして、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコールの組み合わせ、またはラウリル硫酸ナトリウムおよびポリスチレンスルホン酸ナトリウムの組み合わせが好ましく、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、およびポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコールの組み合わせが特に好ましい。

ポリスチレンスルホン酸ナトリウムとしては、例えば、C A S (Chemical Abstract) 登録番号が9080-79-9のもの（第十五改正日本薬局方に定義される、スチレンとジビニルベンゼンとの共重合体にスルホン酸基を結合させ、ナトリウム型とした陽イオン交換樹脂）や、ポリ（4-スチレンスルホン酸ナトリウム）[C A S登録番号が25704-18-1である4-エテニルベンゼンスルホン酸ナトリウムを重合させてポリマーを形成するホモポリマー]が含まれるが、ポリ（4-スチレンスルホン酸ナトリウム）が好ましい。

[0018] 「界面活性剤」とは、分子内に親水性基と疎水性基を併せ持つ物質を意味する。界面活性剤には、イオン性界面活性剤および非イオン性界面活性剤が含まれる。

イオン性界面活性剤とは、水に溶解したとき、電離してイオン（電荷をもつ原子または原子団）となるイオン性界面活性剤を意味する。イオン性界面活性剤は、生成するイオンの電荷により、更に陰イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤および両性界面活性剤に分類される。本発明においては、非イオン性界面活性剤および陰イオン性活性剤が好ましい。

非イオン性界面活性剤としては、ソルビタン脂肪酸エステル（C_{12~18}），P O E ソルビタン脂肪酸エステル（C_{12~18}），ショ糖脂肪酸エステルなどの糖エステル型界面活性剤；P O E 脂肪酸エステル（C_{12~18}），P O E 樹脂酸エステ

ル, P O E 脂肪酸ジエステル ($C_{12\sim18}$) などの脂肪酸エステル型; P O E アルキルエーテル ($C_{12\sim18}$) などのアルコール型; P O E アルキル ($C_{8\sim12}$) フェニルエーテル, P O E ジアルキル ($C_{8\sim12}$) フェニルエーテル, P O E アルキル ($C_{8\sim12}$) フェニルエーテルホルマリン縮合物などのアルキルフェノール型界面活性剤; ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックポリマー, アルキル ($C_{12\sim18}$) ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックポリマーエーテルなどのポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックポリマー型界面活性剤; P O E アルキルアミン ($C_{12\sim18}$), P O E 脂肪酸アミド ($C_{12\sim18}$) などのアルキルアミン型; P O E 脂肪酸ビスフェニルエーテルなどのビスフェノール型界面活性剤; P O A ベンジルフェニル (またはフェニルフェニル) エーテル, P O A スチリルフェニル (またはフェニルフェニル) エーテルなどの多芳香環型界面活性剤; P O E エーテルおよびエステル型シリコンおよびフッ素系界面活性剤; P O E ヒマシ油, P O E 硬化ヒマシ油などの植物油型界面活性剤などが挙げられる。好ましくは、ステアリン酸ポリオキシル40、トリオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシル35ヒマシ油、ラウロマクロゴールなどが挙げられる。

- [0019] 陰イオン性界面活性剤としては、アルキルサルフェート ($C_{12\sim18}$, N a, N H₄, アルカノールアミン), P O E アルキルエーテルサルフェート ($C_{12\sim18}$, N a, N H₄, アルカノールアミン), P O E アルキルフェニルエーテルサルフェート ($C_{12\sim18}$, N H₄, アルカノールアミン, C a), P O E ベンジル (またはスチリル) フェニル (またはフェニルフェニル) エーテルサルフェート (N a, N H₄, アルカノールアミン), ポリオキシエチレン, ポリオキシプロピレンブロックポリマーサルフェート (N a, N H₄, アルカノールアミン) などのサルフェート型界面活性剤; パラフィン (アルカン) スルホネート ($C_{12\sim22}$, N a, C a, アルカノールアミン), A O S ($C_{14\sim16}$, N a, アルカノールアミン), ジアルキルスルホサクシネット ($C_{8\sim12}$, N a, C a, M g), アルキルベンゼンスルホネート (C_{12} , N a, C a, M g, N H₄, ア

ルキルアミン、アルカノール、アミン、シクロヘキシリアミン)、モノまたはジアルキル($C_{3\sim 6}$)ナフタレンスルホネート(Na, NH₄、アルカノールアミン, Ca, Mg)、ナフタレンスルホネート・ホルマリン縮合物(Na, NH₄)、アルキル($C_{8\sim 12}$)ジフェニルエーテルジスルホネート(Na, NH₄)、リグニンスルホネート(Na, Ca)、POEアルキル($C_{8\sim 12}$)フェニルエーテルスルホネート(Na)、POEアルキル($C_{12\sim 18}$)エーテルスルホコハク酸ハーフエステル(Na)などのスルホネート型界面活性剤；脂肪酸塩($C_{12\sim 18}$, Na, K, NH₄、アルカノールアミン)、N-メチル-脂肪酸サルコシネート($C_{12\sim 18}$, Na)、樹脂酸塩(Na, K)などのカルボン酸型界面活性剤；POEアルキル($C_{12\sim 18}$)エーテルホスフェート(Na, アルカノールアミン)、POEモノまたはジアルキル($C_{8\sim 12}$)フェニルエーテルホスフェート(Na, アルカノールアミン)、POEベンジル(またはスチリル)化フェニル(またはフェニルフェニル)エーテルホスフェート(Na, アルカノールアミン)、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックポリマー(Na, アルカノールアミン)、ホスファチジルコリン・ホスファチジルエタノールイミン(レシチン)、アルキル($C_{8\sim 12}$)ホスフェートなどのホスフェート型界面活性剤などが挙げられる。好ましくは、ラウリル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウムなどのモノアルキル硫酸塩、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ラウロイルサルコシンナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムなどが挙げられる。

[0020] 有機高分子とは、主に炭素を骨格とする分子量が1万以上の物質を言う。有機高分子には、動植物由来のタンパク質、多糖類、および、合成樹脂などが含まれる。

有機高分子としては、具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース(以下、HPCとも称する。)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カンテン末、グーガム、ゼイン、ヒドロキシエチルメチルセルロースなどの多糖類、カルボキ

シビニルポリマー、ポリビニルアルコール、または酢酸ビニル樹脂、ポリスチレンスルホン酸ナトリウムなどの合成樹脂、カゼイン、カゼインナトリウムなどのリンタンパク質などが挙げられる。

有機高分子のうち水に対する溶解度が1 g／100 g以上の高分子を水溶性高分子と言う。具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カゼインナトリウム、カルボキシビニルポリマー、カンテン末、グーガム、コポリビドン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ポリビニルアルコールなどが挙げられる。

有機高分子のうち胃液のpHである1.2～3.5の酸性条件下で溶けるものを胃溶性高分子、腸内のpH6～8で速やかに溶解するものは、腸溶性高分子と称する。胃溶性高分子としては、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、またはポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートなど、腸溶性高分子としては、メタクリル酸コポリマーLD（乳濁液）、メタクリル酸コポリマーS、精製セラック、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース（セラフェート）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カゼイン、ゼインなどが挙げられる。

[0021] pH調整剤とは、酸剤またはアルカリ剤を添加することにより溶液のpHを調節し、難溶性物質の溶解性を向上させる物質を意味する。pH調整剤は、溶解させる物質の性質に応じて適宜選択され、例えば、塩基性の難溶性物質の場合には、酸剤を添加しpHを酸性にすることにより溶解性を改善できることがある。

pH調整剤としては、アジピン酸、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、グルコン酸、グルコン酸ナトリウム、グルコノデルタラクトン、グルコン酸カリウム、コハク酸、コハク酸一ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸ナトリウム、L-酒石酸、L-酒石酸水素カリウム、L-酒石酸ナトリウム、DL-酒石酸、DL-酒石酸水素カリウム、DL-酒石酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム（無水）、炭酸ナトリウム、二酸化炭素、乳酸、乳酸ナトリウム

ム、氷酢酸、ピロリン酸二水素二ナトリウム、フマル酸、フマル酸一ナトリウム、DL-リンゴ酸、DL-リンゴ酸ナトリウム、リン酸、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素ニカリウム、リン酸水素ニナトリウムなどが挙げられる。

好ましくは、アジピン酸、クエン酸、グルコン酸、グルコノデルタラクトン、コハク酸、L-酒石酸、DL-酒石酸、二酸化炭素、乳酸、氷酢酸、フマル酸、DL-リンゴ酸、リン酸などの酸剤である。

[0022] 本発明の製剤は、特に好ましくはカゼイン、カゼインナトリウム、脱脂粉乳、ラウリル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、オクタデシル硫酸ナトリウムから選択される溶解補助剤を含有してなる製剤である。

[0023] 「経口投与製剤」とは、経口的に投与することができる製剤を意味する。経口投与とは、製剤が胃腸管に入るよう嚥下することを意味し、活性成分は主に腸管から吸収される。

経口投与製剤としては、具体的には、錠剤、カプセル剤、液剤、散剤、トローチ剤、咀嚼剤、顆粒剤、ゲル剤、フィルム剤、噴霧剤などの固形製剤ならびに液状製剤を含む。

液状製剤としては、例えば、懸濁剤、液剤、シロップ剤およびエリキシル剤などが挙げられる。このような製剤は、軟質または硬質カプセル剤における充填剤として用いることができ、一般的には、担体として、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または適当な油、ならびに1種または複数の乳化剤および／または懸濁化剤などが用いられる。また、液状製剤は、固体状の、例えば、分包された薬剤を水等に溶かすことによっても調製することができる。

[0024] 本願明細書において、「水難溶性ないし不溶性」とは、例えば、25°Cで水に対する溶解度が100μg/mL未満、好ましくは10μg/mL未満などであることを示す。溶解度は常法に従って測定することができる。

本願明細書において、「水溶解性が改善された」とは、絶食時ヒト小腸模

擬液であるFaSSIFに対する溶解度が向上することを言う。具体的には、比較例に対して T-test を行い、有意 ($p < 0.05$) に溶解度が上昇したことを言う。「水溶解性が顕著に改善された」とは、同様に有意差検定を行い、有意 ($p < 0.01$) に溶解度が上昇したことを言う。「水溶解性が特に顕著に改善された」とは、同様に有意差検定を行い、有意 ($p < 0.001$) に溶解度が上昇したことを言う。

[0025] 本願明細書において、「ALK」とは「Anaplastic Lymphoma Kinaseを意味し、インスリン受容体ファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼ」をいう。

本願明細書において式 (I) または特定の化学名で示される「物質」とは、所定の構造で示される化合物、その塩もしくはその溶媒和物またはプロドラッグを意味する。

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

[0026] 「C₁₋₈アルキル基」とは、炭素数 1 ~ 8 の直鎖状および分枝鎖状の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を 1 個除いて誘導される 1 価の基である。具体的にはメチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル

基、2, 3-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、2, 3-ジメチルヘキシル基、1, 1-ジメチルペンチル基、ヘプチル基、オクチル基などが挙げられる。好ましくはC₁₋₆アルキル基であり、より好ましくはC₁₋₅アルキル基であり、より好ましくはC₁₋₄アルキル基であり、さらに好ましくはC₁₋₃アルキル基である。

[0027] 「置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基」とは、無置換の前記C₁₋₈アルキル基、またはアルキル基上の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはアルキル基がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基である。

[0028] 「C₂₋₈アルケニル基」は、炭素数2～8の直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基のうち、少なくとも1個の二重結合（2個の隣接S P 2炭素原子）を有する1価の基である。C₂₋₈アルケニル基としては、具体的には、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基（シス、トランスを含む）、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などが挙げられる。好ましくはC₂₋₆アルケニル基であり、より好ましくはC₂₋₅アルケニル基であり、より好ましくはC₂₋₄アルケニル基であり、さらに好ましくはC₂₋₃アルケニル基である。

「置換されていてもよいC₂₋₈アルケニル基」とは、無置換の前記C₂₋₈アルケニル基、またはアルケニル基上の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらには炭素原子が単結合の部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよいC₂₋₈アルケニル基である。より好ましくは、C₂₋₆アルケニル基およびC₂₋₅アルケニル基に対し、1～3置換基であり、C₂₋₃アルケニル基に対しては1～2置換基である。

[0029] 「C₂₋₈アルキニル基」は、炭素数2～8の直鎖状または分枝鎖状の脂肪族

炭化水素基のうち、少なくとも1個の三重結合（2個の隣接S P炭素原子）を有する、1価の基である。具体的には、たとえば、エチニル基、1-プロピニル基、プロパルギル基、3-ブチニル基などが挙げられる。好ましくはC₂₋₆アルキニル基、より好ましくはC₂₋₅アルキニル基であり、より好ましくはC₂₋₄アルキニル基であり、さらに好ましくはC₂₋₃アルキニル基が挙げられる。

「置換されていてもよいC₂₋₈アルキニル基」とは、無置換の前記C₂₋₈アルキニル基、またはアルキニル基上の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらには炭素原子が単結合の部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよいC₂₋₈アルキニル基である。より好ましくは、C₂₋₆アルキニル基およびC₂₋₅アルキニル基に対し、1～3置換基であり、C₂₋₃アルキニル基に対しては1～2置換基である。

[0030] 「C₃₋₈シクロアルキル基」は、環状の脂肪族炭化水素基を意味し、好ましくはC₃₋₆シクロアルキル基が挙げられる。具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などが挙げられる。好ましくはC₃₋₆シクロアルキル基である。

「置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基」とは、無置換の前記C₃₋₈シクロアルキル基、または前記C₃₋₈シクロアルキル基の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基である。

[0031] 「4～10員ヘテロシクロアルキル基」とは、O、S及びNから選択された1～3個のヘテロ原子を含有し、環構成原子数4～10個からなる飽和もしくは部分不飽和の複素環基を意味する。当該ヘテロシクロアルキル基は单環、または2環もしくはスピロ環式ヘテロシクロアルキル基であってもよい

。具体的には、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジノ基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペリジンニル基、ピペラジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基、モルホリニル基、テトラヒドロチオピラニル基、チオモルホリノ基、イミダゾリジニル基、1, 3-ジオキサジニル基、テトラヒドロピラニル基、1, 3-ジオキサジニル基、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル基、1-オキサー-8-アザースピロ [4, 5] デカニル基、1, 4-ジオキサー-8-アザスピロ [4, 5] デカニル基などが挙げられる。好ましくは、4~8員ヘテロシクロアルキル基、より好ましくは4~6員ヘテロシクロアルキル基である。

[0032] 「置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基」とは、無置換の前記4~10員ヘテロシクロアルキル基であるか、ヘテロシクロアルキル基上の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1~4置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基である。より好ましくは、4~8員ヘテロシクロアルキル基に対し1~4置換基、4~6員ヘテロシクロアルキル基に対し1~3置換基である。置換基がオキソ基のときは、2つのオキソ基が同一の硫黄原子に結合してもよい。4級アンモニウム塩を形成するときは、窒素原子上に2つのアルキル基が結合していてもよい。

「C₆₋₁₀アリール基」は、1価の芳香族炭化水素環を意味する。C₆₋₁₀アリール基としては具体的には、たとえば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

[0033] 「置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基」とは、無置換の前記C₆₋₁₀アリール基、または前記C₆₋₁₀アリール基の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1~

3置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基である。

[0034] 「5～14員ヘテロアリール基」は、環を構成する原子5～14個中に1または複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環の基を意味する。環は単環、またはベンゼン環または単環ヘテロアリール環と縮合した2環式ヘテロアリール基であってもよい。具体的には、たとえば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンゾジオキソリル基、インドリジニル基、イミダゾピリジル基などが挙げられる。好ましくは、5～6員ヘテロアリール基である。

[0035] 「置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール基」とは、無置換の前記5～14員環ヘテロアリール基であるか、ヘテロアリール基上の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール基である。さらに好ましくは、5～6員ヘテロアリール基に対し1～3置換基または1～2置換基である。

[0036] 「C₁₋₈アルカノイル基」とは、C₁₋₈アルキル-C(O)-基を意味し、C₁₋₈アルキル基は前記の通りである。具体的には、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、tert-ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等があげられる。好ましくは、C₁₋₆アルカノイル基であり、さらに好ましくは、C₁₋₃アルカノイル基である。

「置換されていてもよいC₁₋₈アルカノイル基」とは、無置換の前記C₁₋₈

アルカノイル基、またはアルカノイル基上の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよいC₁₋₈アルカノイル基である。さらに好ましくは、C₁₋₆アルカノイル基およびC₁₋₃アルカノイル基に対し、1～2置換基を有する。

[0037] 「C₃₋₈シクロアルキルカルボニル基」とは、C₃₋₈シクロアルキル-C(O)-基を意味し、C₃₋₈シクロアルキル基は前記の通りである。具体的には、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシリカルボニル基、シクロヘプチルカルボニル基、シクロオクチルカルボニル基などが挙げられる。

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

[0038] 「C₃₋₈シクロアルキル(C₀₋₈アルキル)アミノカルボニルオキシ基」とは、C₃₋₈シクロアルキル-NHC(0)O-基またはC₃₋₈シクロアルキル-N(C₁₋₈アルキル)C(0)O-基を意味し、C₃₋₈シクロアルキル基は前記の通りである。具体的には、シクロプロピルアミノカルボニルオキシ基、シクロブチルアミノカルボニルオキシ基、シクロペンチルアミノカルボニルオキシ基、シクロヘキシリカルボニルオキシ基、シクロプロピル(N-メチル)アミノカルボニルオキシ基、およびシクロブチル(N-メチル)アミノカルボニルオキシ基等が挙げられる。

「(C₁₋₈アルキル)_x-アミノカルボニル基」(式中、xは請求項において定義された記号を示す)とは、NH₂-C(O)-基、(C₁₋₈アルキル)-N-C(O)-基または(C₁₋₈アルキル)₂-N-C(O)-基を意味する。具体的には、N-メチルアミノカルボニル基、N-エチルアミノカルボニル基、N-n-ブチルアミノカルボニル基、およびN,N-ジメチルアミノカルボニル基等があげられる。

- [0039] 「置換されていてもよい $(C_{1-8}\text{アルキル})_x\text{-アミノカルボニル基}$ 」とは、無置換の $(C_{1-8}\text{アルキル})_x\text{-アミノカルボニル基}$ 、または窒素原子またはアルキル部分の少なくとも 1 以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。複数置換の場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。
- [0040] 「 $C_{6-10}\text{アリール}(C_{0-8}\text{アルキル})\text{-アミノカルボニル基}$ 」は、 $C_{6-10}\text{アリール}NHC(O)-$ 基または $C_{6-10}\text{アリール}N(C_{1-8}\text{アルキル})C(O)-$ 基を意味する。具体的には、フェニル-NHC(O)-基、またはフェニル-(N-メチル)-アミノカルボニル基等が挙げられる。 $C_{6-10}\text{アリール}$ および $C_{1-8}\text{アルキル}$ は前記の通りである。具体的には、フェニルアミノカルボニル基およびフェニル-(N-メチル)-アミノカルボニル基等が挙げられる。
- [0041] 「4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基」とは、4～10 員含窒素ヘテロシクロアルキル基が結合したカルボニル基を意味する。ここで、4～10員含窒素ヘテロシクロアルキル基（4～10員含窒素ヘテロシクロアルキル基）とは、ヘテロ原子として少なくとも 1 個の窒素原子を含む、環構成原子が 4～10 個からなるヘテロシクロアルキル基を意味し、ヘテロシクロアルキル環中の窒素原子を介してカルボニル基に結合するのが好ましい。そのようなヘテロシクロアルキル基としては、具体的には、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、モルホリノ基、ピペラジノ基、ピペリジノ基などがあげられる。4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基としては、ピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基などがあげられる。
- [0042] 「置換されていてもよい、4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基」とは、無置換の前記4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基、またはヘテロシクロアルキル部分の 1 以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2 以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはヘテロシクロアルキル部分

がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよい4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基である。

[0043] 「4～10員ヘテロシクロアルキル（C₀₋₈アルキル）アミノカルボニル基」とは、4～10員ヘテロシクロアルキルNHC（O）-基または4～10員ヘテロシクロアルキルN（C₁₋₈アルキル）C（O）-基を意味する。具体的には、オキセタン-3-イルーアミド基および（1,1-ジオキソーテトラヒドロチオフェン-3-イル）アミド基等が挙げられる。

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

[0044] 「C₆₋₁₀アリールスルホニル基」とは、C₆₋₁₀アリール-S（O）₂-基を意味し、C₆₋₁₀アリール基は前記の通りである。具体的には、フェニルスルホニル基などがあげられる。

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

「C₁₋₈アルキルC₆₋₁₀アリールスルホニル基」とは、C₁₋₈アルキル-C₆₋₁₀アリール-S（O）₂-基を意味し、C₁₋₈アルキルおよびC₆₋₁₀アリール基は前記の通りである。具体的には、4-メチルフェニルスルホニル基などがあげられる。

[0045] 「(C₁₋₈アルキル)_x-アミノ基」（式中、xは請求項において定義された記号を示す）とは、アミノ基、NH(C₁₋₈アルキル)基、またはNH(C₁₋₈アルキル)₂基を意味する。具体的には、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ブチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどがあげられる。好ましくは、C₁₋₃アルキルアミノ基である。

[0046] 「置換されていてもよい(C₁₋₈アルキル)_x-アミノ基」は、無置換の（

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

- [0047] 「 C_{1-8} アルキルカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」とは、 C_{1-8} アルキル-C(O)-NH-基、もしくは C_{1-8} アルキル-C(O)-N(C_{1-8} アルキル)-基を意味し、 C_{1-8} アルキルは前記の通りである。具体的には、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、プロピルカルボニルアミノ基、ブチルカルボニルアミノ基等があげられる。
- [0048] 「置換されていてもよい C_{1-8} アルキルカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」とは、無置換の前記 C_{1-8} アルキルカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基、または C_{1-8} アルキルカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基の末端のアルキル部分の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよい C_{1-8} アルキルカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基である。
- 「 C_{6-10} アリールカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」とは、 C_{6-10} アリール-C(O)-NH-基、もしくは C_{6-10} アリール-C(O)-N(C_{1-8} アルキル)-基を意味し、 C_{6-10} アリール基および C_{1-8} アルキル基は前記の通りである。具体的には、フェニルカルボニルアミノ基などがあげられる。
- [0049] 「置換されていてもよい C_{6-10} アリールカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」とは、無置換の前記 C_{6-10} アリールカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基、または C_{6-10} アリールカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基のアリール部分の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよい C_{6-10} アリールカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基である。

「(C₁₋₈アルキル)_x-アミノカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基」(式中、xは請求項において定義された記号を示す)とは、NH₂C(O)NH-基、(C₁₋₈アルキル)NHC(O)NH-基、NH₂C(O)N(C₁₋₈アルキル)-基、または(C₁₋₈アルキル)NHC(O)N(C₁₋₈アルキル)-基を意味し、C₁₋₈アルキルは前記の通りである。具体的には、アミノカルボニル-(N-メチル)アミノおよび(N-メチル)アミノカルボニル-(N'-メチル)アミノ等が挙げられる。

「置換されていてもよい(C₁₋₈アルキル)_x-アミノカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基」とは、無置換の(C₁₋₈アルキル)_x-アミノカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基、または窒素原子またはアルキル部分の少なくとも1つの水素原子が所定の置換基により置換された(C₁₋₈アルキル)_x-アミノカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基を意味する。好ましくは、フェニル基で置換されていてもよい(C₁₋₈アルキル)_x-アミノカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基である。

[0050] 「(C₁₋₈アルキル)_xアミノスルホニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基」(式中、xは請求項において定義された記号を示す)とは、NH₂S(O)₂NH基、NH(C₁₋₈アルキル)-S(O)₂NH基または、N(C₁₋₈アルキル)₂-S(O)₂NH基、NH₂S(O)₂N(C₁₋₈アルキル)-基、NH(C₁₋₈アルキル)-S(O)₂(C₁₋₈アルキル)N-基、またはN(C₁₋₈アルキル)₂-S(O)₂(C₁₋₈アルキル)N-基、を意味し、C₁₋₈アルキルは前記の通りである。具体的には、メチルアミノスルホニルアミノ基およびジメチルアミノメチルスルホニルアミノ基が挙げられる。

[0051] 「C₁₋₈アルコキシ基」とはC₁₋₈アルキル-O-基を意味する。具体的には、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2,2-ジメチ

ルー 1-プロピルオキシ基、1-ヘキシリオキシ基、2-ヘキシリオキシ基、3-ヘキシリオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、1-メチル-シクロプロピルメトキシ基などがあげられる。好ましくはC₁₋₆アルコキシ基、より好ましくはC₁₋₅アルコキシ基、より好ましくはC₁₋₄アルコキシ基、さらに好ましくはC₁₋₃アルコキシ基である。

[0052] 「置換されていてもよいC₁₋₈アルコキシ基」とは、無置換のC₁₋₈アルコキシ基、またはアルキル部分の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよいC₁₋₈アルコキシ基である。より好ましくは、C₁₋₆アルコキシ基およびC₁₋₄アルコキシ基に対し、1～3置換基であり、C₁₋₃アルコキシ基に対し1～2置換基である。

[0053] 「C₁₋₈アルコキシカルボニル基」とは、C₁₋₈アルキル-O-C(O)-基を意味し、C₁₋₈アルキル基は前記の通りである。具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、i-ブロポキシカルボニル基等があげられる。好ましくはC₁₋₆アルコキシカルボニル基であり、さらに好ましくは、C₁₋₃アルコキシカルボニル基である。

[0054] 「置換されていてもよいC₁₋₈アルコキシカルボニル基」とは、無置換の前記C₁₋₈アルコキシカルボニル基、または、C₁₋₈アルコキシカルボニル基上の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以

上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはアルコキシカルボニル基のアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよいC_{1～8}アルコキシカルボニル基である。

[0055] 「C_{0～8}アルコキシ（C_{0～8}アルキル）アミノカルボニル基」とは、HO—NH—C（O）—基、C_{1～8}アルキル—NH—C（O）—基、HO—N（C_{1～8}アルキル）—C（O）—基、あるいはC_{1～8}アルキル—N（C_{1～8}アルキル）—C（O）—基を意味し、C_{1～8}アルコキシ基およびC_{1～8}アルキル基は前記の通りである。具体的には、メトキシアミノカルボニル基、エトキシアミノカルボニル基、n—プロポキシアミノカルボニル基、i—プロポキシアミノカルボニル基等があげられる。好ましくはC_{1～6}アルコキシアミノカルボニル基であり、さらに好ましくは、C_{1～3}アルコキシアミノカルボニル基である。

[0056] 「置換されていてもよいC_{0～8}アルコキシ（C_{0～8}アルキル）アミノカルボニル基」とは、無置換の前記ヒドロキシアミノカルボニル基、もしくはC_{1～8}アルコキシアミノカルボニル基、ヒドロキシ（C_{1～8}アルキル）アミノカルボニル基または、C_{1～8}アルコキシ（C_{1～8}アルキル）アミノカルボニル基のアルキル部分の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよいC_{1～8}アルコキシアミノカルボニル基である。

[0057] 「4～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基」とは、4～10員ヘテロシクロアルキル—O—基を意味し、前記4～10員ヘテロシクロアルキルを有する。

[0058] 「置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基」とは、無置換の前記4～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基、またはヘテロシクロアルキル部分の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基

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

[0059] 「C₆₋₁₀アリールオキシ基」は、C₆₋₁₀アリール-O-基を意味し、C₆₋₁₀アリール基は前記の通りである。

[0060] 「5～14員ヘテロアリールオキシ基」とは、5～14員ヘテロアリール-O-基を意味し、前記5～14員ヘテロアリールを有する。具体的には、ピリミジニルオキシ基などがあげられる。

[0061] 「C₁₋₈アルキルカルボニルオキシ基」とは、C₁₋₈アルキル-C(O)-O-基を意味し、前記C₁₋₈アルキルを有する。具体的には、メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、プロピルカルボニルオキシ基等があげられる。

[0062] 「C₂₋₈アルケニルカルボニルオキシ基」とは、C₂₋₈アルケニル-C(O)-O-基を意味し、前記C₂₋₈アルケニルを有する。具体的には、2-メチル-2-ブテノイルオキシ基等があげられる。

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

[0063] 「(C₁₋₈アルキル)_x-アミノカルボニルオキシ基」(式中、×は請求項において定義された記号を示す)とは、NHC(O)-O-基、N(C₁₋₈アルキル)C(O)-O-基、またはN(C₁₋₈アルキル)₂C(O)-O-基を意味する。具体的には、メチルアミノカルボニルオキシ基、エチルアミノカルボニルオキシ基、およびプロピルアミノカルボニルオキシ基等が挙げられる。

「置換されていてもよい(C₁₋₈アルキル)_x-アミノカルボニルオキシ基」とは、無置換の(C₁₋₈アルキル)_xアミノカルボニルオキシ基、または窒

素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも1つの水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。複数置換の場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。

「4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニル基」とは、前記4～10員含窒素ヘテロシクロアルキル-S(O)₂-基を意味する。具体的には、モルホリノースルホニル基等が挙げられる。

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

「4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルスルホニルオキシ基」とは、前記4～10員含窒素ヘテロシクロアルキル-S(O)₂-O-基を意味する。具体的には、モルホリノースルホニルオキシ基およびピペラジノースルホニルオキシ基等が挙げられる。

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

「C₁₋₈アルキルスルホニルオキシ基」とは、C₁₋₈アルキル-S(O)₂-O-基を意味し、C₁₋₈アルキルは前記の通りである。

[0064] 「置換されていてもよいC₁₋₈アルキルスルホニルオキシ基」とは、無置換の前記C₁₋₈アルキルスルホニルオキシ基であるか、アルキル部分の1以上の

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

- [0065] 「(C_{1～8}アルキル)_xアミノスルホニルオキシ基」（式中、×は請求項において定義された記号を示す）とは、NH₂S(O)₂O—基、N(C_{1～8}アルキル)S(O)₂O—基、またはN(C_{1～8}アルキル)₂S(O)₂O—基を意味する。具体的には、N-メチルアミノスルホニルオキシ基等が挙げられる。
- [0066] 「C_{1～8}アルキルチオ基」とは、C_{1～8}アルキル-S—基を意味し、C_{1～8}アルキル基は前記の通りである。例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、i-ブロピルチオ、n-ブチルチオ、s-ブチルチオ、i-ブチルチオ、t-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、3-メチルブチルチオ、2-メチルブチルチオ、1-メチルブチルチオ、1-エチルプロピルチオ、n-ヘキシリチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、1-メチルペンチルチオ、3-エチルブチルチオ、および2-エチルブチルチオなどが含まれる。好ましくは、C_{1～6}アルキルチオ基であり、さらに好ましくは、C_{1～3}アルキルチオ基である。
- [0067] 「置換されていてもよいC_{1～8}アルキルチオ基」とは、無置換のC_{1～8}アルキルチオ基、またはアルキル部分の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよいC_{1～8}アルキルチオ基である。
- [0068] 「C_{1～8}アルキルスルホニル基」とは、C_{1～8}アルキル-S(O)₂—基を意味し、C_{1～8}アルキル基は前記の通りである。具体的には、メチルスルホニ

ル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基等があげられる。好ましくは、C₁₋₆アルキルスルホニル基、さらに好ましくはC₁₋₃アルキルスルホニル基である。

「C₁₋₈アルキルスルフィニル基」とは、C₁₋₈アルキル-S(O)-基を意味し、C₁₋₈アルキル基は前記の通りである。具体的には、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、n-プロピルスルフィニル基等があげられる。好ましくは、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、さらに好ましくはC₁₋₃アルキルスルフィニル基である。

[0069] 「置換されていてもよいC₁₋₈アルキルスルホニル基」とは、無置換の前記C₁₋₈アルキルスルホニル基であるか、アルキル部分の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよいC₁₋₈アルキルスルホニル基である。

「置換されていてもよいC₁₋₈アルキルスルフィニル基」とは、無置換の前記C₁₋₈アルキルスルフィニル基であるか、アルキル部分の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよいC₁₋₈アルキルスルフィニル基である。

[0070] 「4～10員ヘテロシクロアルキルスルホニル基」とは、4～10員ヘテロシクロアルキル-S(O)₂-基を意味し、前記4～10員ヘテロシクロアルキルを有する。

[0071] 「置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキルスルホニル基」とは、無置換の前記4～10員ヘテロシクロアルキルスルホニル基、またはヘテロシクロアルキル部分の1以上の水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。さらにはヘテロシクロアルキル部分がスピロ結合によって環状置換基により置換されていてもよい。好ましくは、所定の置換基

により1～3置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキルスルホニル基である。

[0072] 「(C₁₋₈アルキル)_x-アミノスルホニル基」(式中、xは請求項において定義された記号を示す)とは、NH₂-S(O)₂-基、C₁₋₈アルキルアミノ-S(O)₂-基または(C₁₋₈アルキル)₂アミノ-S(O)₂-基を意味し、C₁₋₈アルキルは前記の通りである。具体的には、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基等があげられる。

[0073] 「置換されていてもよい(C₁₋₈アルキル)_x-アミノスルホニル基」とは、無置換のアミノスルホニル基、または窒素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも1つの水素原子が、所定の置換基により置換された基を意味する。複数置換の場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。

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

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

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

「 C_{6-10} アリールオキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」とは、 C_{6-10} アリールーO—C (O) —NH基、または C_{6-10} アリールーO—C (O) —N (C_{1-8} アルキル) 基を意味し、 C_{6-10} アリールおよび C_{1-8} アルキル基は前記の通りである。具体的には、フェニルオキシカルボニルアミノ基およびN—メチル—N—フェニルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

「置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」とは、無置換の前記 C_{6-10} アリールオキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基または窒素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも1つの水素原子が所定の置換基により置換された C_{6-10} アリールオキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基である。

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

「置換されていてもよい C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基」とは、無置換の前記 C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基または窒素原子上もしくはアルキル部分の少なくとも1つの水素原子が所定の置換基により置換された C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基を意味する。2以上の置換基を有する場合は、各置換基は同一または異なっていてもよい。好ましくは、所定の置換基により1～3置換さ

れていてもよいC₆₋₁₀アリール（C₀₋₈アルキル）アミノカルボニル（C₀₋₈アルキル）アミノ基である。

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

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

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

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

[0074] 式（I）で示される物質の好ましい例としては、A¹～A⁴およびA⁶～A⁷が炭素原子、R³がシアノ、A⁵がNHである物質が挙げられる。

式（I）で示される物質のさらに好ましい例としては、A¹～A⁴およびA⁶～A⁷が炭素原子、R³がシアノ、A⁵がNH、R⁸が4～10員ヘテロシクロ

アルキル基若しくはC₃₋₈シクロアルキル基で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基である物質が挙げられる。

[0075] 式(1)で示されるの物質の具体例としては、

9-(4-イソプロピル-1-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-1-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
6,6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-1-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-9-プロパー-1-イニル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
9-シクロプロピルエチニル-6,6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-1-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
6,6-ジメチル-8-(1-オキセタン-3-イル-1-ピペリジン-4-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
9-ブロモ-6,6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-1-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
9-ブロモ-8-(4-シクロプロピル-1-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
9-クロロ-6,6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-1-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
8-(4-シクロブチル-1-ピペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-1-オキソ-9-プロパー-1-イニル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
6,6,9-トリメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-1-ピペリジン-1-

1-イル) - 11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル) - 11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル) - 11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
9-エチニル-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル) - 11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル) - 9-エチル-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
9-エチニル-6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル) - 6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
6, 6-ジメチル-11-オキソ-8-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル) - 6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル) - 9-エチニル-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル) - 6, 6-ジメチル-11-オキソ-9-プロピル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
8-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル) - 6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-

カルボニトリル；

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

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

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

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

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

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

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

から選択される物質が好ましい。

[0076] 式(Ⅰ)で示される物質のさらに好ましい具体例としては、(i) 6,6-ジメチル-8-(1-オキセタン-3-イル-1-ピペリジン-4-イル)-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル、(ii) 8-(4-シクロブチル-1-ピペラジン-1-イル)-9-シクロプロピル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジ

ヒドロー-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル、(iii) 8-（4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル）-9-エチル-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロー-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル、または(iv) 9-エチル-6, 6-ジメチル-8-（4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル）-11-オキソ-6, 11-ジヒドロー-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリルもしくはその塩が挙げられる。

[0077] (本発明に用いられる物質の製造方法)

代表的製造方法

[0078] 本発明に関わる式(I)で表される物質は例えば下記の方法に従って製造することができるが、本発明に用いられる化合物の製造方法はこれらに限定されるものでない。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。本発明に用いられる化合物はいずれも文献未載の新規化合物であるが、周知の化学的手法により製造することができる。なお製造に際して用いる原料化合物としては市販されているものを用いても、または必要に応じて常法により製造しても良い。

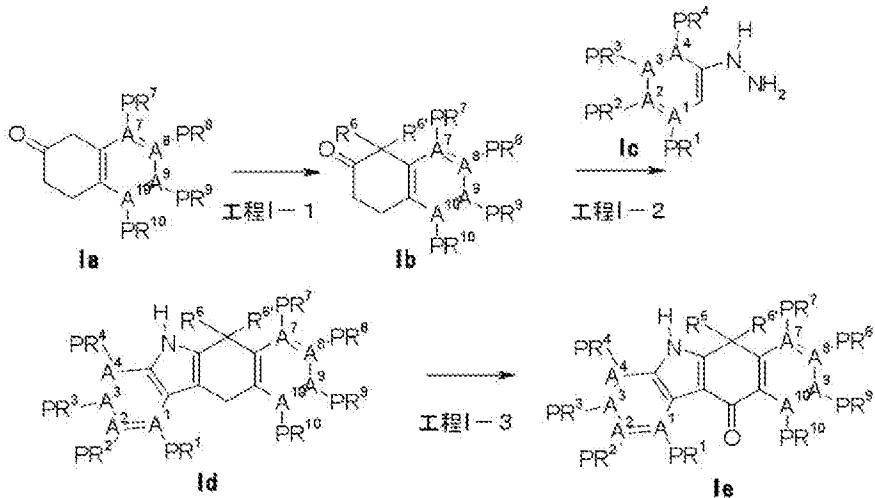
[0079] 以下の反応工程を表す式中、A¹～A¹⁰およびR¹～R¹⁰は式(I)において定義されたとおりである。PR¹～PR¹⁰はそれぞれ、式(I)の定義におけるR¹～R¹⁰と同じ定義であるかあるいは官能基修飾あるいは脱保護によって、R¹～R¹⁰に変換されうる基を表す。

[0080] 以下の反応式において使用するその他の略号は、当該技術分野の当業者が理解しうる通常の意味を有するものである。

製造方法I

式(I)においてA⁵がN、R⁵がHの場合の骨格を構築する方法の一つである。

[化2]



(式中の記号は、前述の通りである。Pは保護基を表し、以下に示した製造方法において、定義した基が実施方法の条件下で望まない化学的変換を受けてしまう場合、適当な保護基を用いて、官能基を保護、脱保護等を行うことにより、所望の化合物を製造することができる。)

[0082] 工程 I - 1

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

[0083] アルキル化剤としては MeI、ヨウ化エチル、2-ヨードプロパン、1, 4-ジブロモブタン、1, 1'-オキシビス(2-ブロモエタン)などのアルキルハライド、ジメチル硫酸、メチルメタンスルホネート、メチルトリシレート、メチルトリフルオロメタンスルホネートなどのスルホン酸エステルを

挙げることができ、好ましくはMeIなどのアルキルハライドである。触媒としては、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェートなどの相関移動触媒を挙げることができ、好ましくはテトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェートである。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の無機塩基、あるいはt-BuOK、t-BuONa、ピリジン、TEA（トリフルオロ酢酸）、DIPEA（N,N-ジイソプロピルエチルアミン）、LDA（リチウムジイソプロピルアミド）、LiHMDS（リチウムヘキサメチルジシラジド）、n-BuLi等の有機塩基が挙げられる、好ましくは水酸化カリウム、t-ブトキシカリウム、t-ブトキシナトリウムである。溶媒としては例えばトルエン、キシレン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、DMA（N,N-ジメチルアセトアミド）、EtOAc、DMSO（ジメチルスルホキシド）、ジクロロメタン、四塩化炭素、THF（テトラヒドロフラン）、ジオキサン、アセトニトリルなど、水、メタノール、エタノールなどおよびそれらの混合物を挙げることができ、好ましくは水-THFの混合溶媒、THF、である。

[0084] 工程 I - 2

Fischer法によるカルバゾール骨格Idの合成である。当工程は一般的には環状ケトンIbをヒドラジン化合物Icと酸の存在下、溶媒中あるいは酸そのものを溶媒として、0°C～溶媒沸点の反応条件で行われ、例えばJournal of Heterocyclic Chemistry, 28(2), 321-3; 1991、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2008), 18(24), 6479-6481に記載の方法を参考に実施可能である。また反応速度が遅い場合、例えばOrganic Letters (2006), 8(3), 367-370記載の条件などを参考に塩化亜鉛触媒などを用いることも可能である。反応はフェニルヒドラゾンの生成過程とシグマトロピ

一転位の過程より成るが段階ごとに単離精製を行っても連続的に反応を行っても良い。また当工程においては原料のアリールヒドラジンの構造によっては反応成績体として位置異性体混合物を与える場合がある。これら位置異性体は分離しても混合物として次の工程に用いても使用しても良い。

- [0085] 反応に用いる酸としては蟻酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、TFA、塩酸、硫酸、ピリジニウムp-トルエンスルホネートなどを挙げることができ、好ましくは酢酸、硫酸、TFAである。溶媒としてはトルエン、キシレン、NMP（N-メチルピロリドン）、DMF、DMA、DMSO、スルホラン、ジオキサン、DME（ジメトキシエタン）、TFE（トリフルオロエタノール）、ジエチレングリコール、トリエチレングリコールなどおよびそれらの混合物を挙げができる。
- [0086] 工程I-3 カルバゾール骨格Idの11位ベンジル位における酸化の工程である。当工程は触媒の存在下または非存在下、酸化剤を溶媒中、基質に作用させることによって行われ、-20°C～溶媒沸点の反応条件で行われる。反応条件としては例えばJournal of Medicinal Chemistry, 51(13), 3814-3824; 2008に記載の方法などを参考にすることができる。
- [0087] 反応に用いる酸化剤ならびに触媒としてはDDQ、mCPBAなどの過酸、硝酸アンモニウムセリウム(IV)(CAN)、過マンガン酸カリウム、過マンガン酸バリウムなどの過マンガン酸塩、亜塩素酸ナトリウム、過酸化水素、N-ヒドロキシタルイミドなどを単独あるいは組み合わせて使用することができ、好ましくはDDQ(2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン)、N-ヒドロキシタルイミドである。反応に用いる溶媒としては水、t-ブタノール、アセトニトリル、THF、ジクロロメタン、酢酸エチルなどおよびそれらの混合物を挙げることができ、好ましくはTHFである。
- [0088] 本発明において、式(I)で表される化合物の塩としては、例えば、塩酸

塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、サリチル酸塩などのカルボン酸塩、または、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などが含まれる。

好ましくは塩酸塩、メタンスルホン酸塩、が挙げられ、より好ましくは塩酸塩である。

これらの塩は、当該化合物と、医薬品の製造に使用可能である酸または塩基とを接触させることにより製造される。

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

[0089] また本発明の化合物およびその塩には、いくつかの互変異性形態、例えばエノール及びイミン形態、ケト及びエナミン形態、並びにそれらの混合物で存在することができる。互変異性体は、溶液中で、互変異性セットの混合物として存在する。固体の形態では、通常、一方の互変異性体が優勢である。一方の互変異性体を記載することがあるが、本発明には、本発明の化合物の全ての互変異性体が含まれる。

[0090] 本発明には、式(I)で表される化合物の全ての立体異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー（シス及びトランス幾何異性体を含む。））、前記異性体のラセミ体、およびその他の混合物が含まれる。例えば、本

発明の化合物は、式（Ⅰ）は1以上の不斉点を有していてもよく、本発明には、そのような化合物のラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、およびエナンチオマーが含まれる。

[0091] 本発明に係る化合物がフリービーとして得られる場合、当該化合物が形成していくてもよい塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。

また、本発明に係る化合物が、当該化合物の塩、水和物、または溶媒和物として得られる場合、化合物のフリービーに常法に従って変換することができる。

[0092] また、本発明に用いられる物質には、式（Ⅰ）の化合物のプロドラッグも含まれる。ここで、「プロドラッグ」とは、投与後に、生理条件下、酵素的または非酵素的分解によって、式（Ⅰ）の化合物または製薬上許容されうるそれらの塩に変換される、式（Ⅰ）の化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、患者に投与されたときには不活性であってもよいが、生体内では活性のある式（Ⅰ）の化合物に変換されて存在するものである。

[0093] 例えば、プロドラッグは、特定のpHになった時、あるいは酵素の作用によって所望の薬物形態に転化する。典型的なプロドラッグは、生体内で遊離酸を生成する化合物であり、加水分解性のエステル残基を有する化合物である。そのような加水分解性のエステル残基は、これらに限定されないが、例えば、遊離水素（例えば、式（Ⅰ）中のYがカルボキシル基を有する場合は、そのカルボキシル基中の遊離水素）がC₁₋₄アルキル基、C₂₋₇アルカノイルオキシメチル基、4～9個の炭素原子を有する1-(アルカノイルオキシ)エチル基、5～10個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルカノイルオキシ)-エチル基、3～6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル基、4～7個の炭素原子を有する1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル基、5～8個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル基、3～9個の炭素原子を有するN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、4～10個の炭素原子を有する1-(N

ー（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル基、3-フタリジル基、4-クロトノラクトニル基、 γ -ブチロラクトン-4-イル基、ジ-N, N-(C₁₋₂)アルキルアミノ(C₂₋₃)アルキル基（例えばN, N-ジメチルアミノエチル基）、カルバモイル-(C₁₋₂)アルキル基、N, N-ジ(C₁₋₂)アルキルカルバモイル-(C₁₋₂)アルキル基、ピペリジノ(C₂₋₃)アルキル基、ピロリジノ(C₂₋₃)アルキル基、又はモルホリノ(C₂₋₃)アルキル基で置換されているカルボキシル部分を有する残基を含む。

[0094] 本発明の製剤は、賦形剤、滑沢剤、コーティング剤、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

[0095] 賦形剤としては、例えばトウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン、有孔デンプン等のデンプン類；乳糖水和物、果糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール等の糖または糖アルコール類：無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウムなどが挙げられる。好ましい賦形剤としては、デンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン等のデンプン、乳糖水和物、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。

[0096] 本発明の製剤は、賦形剤として乳糖水和物および結晶セルロースを用いることが好ましい。ここで、乳糖水和物の使用量は、製剤100重量部に対して、好ましくは5～60重量部、さらに好ましくは10～50重量部である。また、結晶セルロースの使用量は、製剤100重量部に対して、好ましくは5～60重量部、さらに好ましくは10～50重量部である。

[0097] 崩壊剤としては、例えば前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。崩壊剤の具体例としては、例えばデンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビ

ドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスター
チ等が用いられる。該崩壊剤の使用量は、製剤100重量部に対して、好ま
しくは0.5～25重量部、さらに好ましくは1～15重量部である。

[0098] 結合剤としては、例えばポリビニルピロリドン、マクロゴール及び前記賦
形剤と同様の化合物を挙げることができる。結合剤の具体例としては、例え
ばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、
メチルセルロース、ポビドン（ポリビニルピロリドン）、アラビアゴム末な
どが挙げられる。該結合剤の使用量は、製剤100重量部に対して、好まし
くは0.1～50重量部、さらに好ましくは0.5～40重量部である。

[0099] 滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリ
ン酸カルシウム、タルク、蔗糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリ
ウムなどが挙げられる。

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

着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いか
なるものでもよく、例えば食用黄色5号（サンセットイエロー、米国の食用
黄色6号）、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素、食用レーキ色素
、三二酸化鉄などが挙げられる。

[0100] 安定剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラ
オキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェ
ニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェ
ノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；
及びソルビン酸を挙げることができる。

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

流動化剤としては、流動化剤は混合末や顆粒の流動性を改善する目的で使
用され、代表例としてタルクや二酸化ケイ素である軽質無水ケイ酸や含水二
酸化ケイ素があげられる。ここで、軽質無水ケイ酸は、含水二酸化ケイ素（S

$i02 \cdot nH2O$ ）（ n は整数を示す）を主成分とするものであればよく、その具体例として、例えばサイリシア320（商品名、富士シリシア化学（株））、エロジル200（商品名、日本エロジル（株））等が挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが用いられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが用いられる。

上記した添加剤は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

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

[0101] 本発明の固形製剤は、本発明に用いられる物質を、溶解補助剤、および薬学的に許容される担体と共に混合後、汎用的な製法により固形製剤を製造することができる。好ましくは以下の製造法にしたがって製造される。

1) 本発明に用いられる物質を、添加剤群Aから選ばれる添加剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤などの添加剤と共に混合後、カプセルに充てん、あるいは圧縮成形することによって、本発明の固形製剤を製造する。

2) 本発明に用いられる物質を、添加剤群Aから選ばれる添加剤、賦形剤、結合剤などの添加剤と共に混合した後、溶媒（例えば精製水やエタノール、またはその混合液など）を添加あるいは噴霧しながら造粒する。得られる造粒物に、適量の滑沢剤、必要に応じて崩壊剤などを加えて混合後、カプセルに充てん、あるいは圧縮成形することによって、本発明の固形製剤を製造する。

3) 本発明に用いられる物質を、添加剤群Aから選ばれる添加剤、賦形剤などの添加剤と共に混合した後、結合剤と必要に応じて他の添加剤を溶媒（例えば精製水やエタノール、またはその混合液など）に分散または溶解して得られる液を添加あるいは噴霧しながら造粒する。得られる造粒物に、適量の

滑沢剤、必要に応じて崩壊剤など加えて混合後、カプセルに充てん、あるいは圧縮成形することによって、本発明の固形製剤を製造する。

[0102] 錠剤から、さらに適当なコーティング剤を用いて、糖衣コーティング錠あるいはフィルムコーティング錠を得ることも可能である。

糖衣基剤としては、例えば白糖、エリスリトール等の糖あるいは糖アルコールが用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

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

[0103] 腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、エボニックデグサ社〕、メタアクリル酸コポリマーL D〔オイドラギットL-30D55（商品名）、エボニックデグサ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、エボニックデグサ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、エボニックデグサ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、エボニックデグサ社〕などのアクリル酸系高分子；酢酸セルロースなどが挙げられる。

[0104] 上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてよい。

コーティング剤には、溶出速度調節のための水溶性物質、可塑剤等を必要に応じて加えても良い。水溶性物質としてはヒドロキシプロピルメチルセルロース等の水溶性高分子類やマンニトール等の糖アルコール類、白糖や無水マルトース等の糖類、ショ糖脂肪酸エステルやポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリソルベート、ラウリル硫酸ナトリウム等の界面活性剤類等から選択される1種以上を用いることができる。可塑剤としてはアセチル化モノグリセリド、クエン酸トリエチル、トリアセチン、セバシン酸ジブチル、セバシン酸ジメチル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリブチル、クエン酸アセチルトリブチル、アジピン酸ジブチル、オレイン酸、オレイノール等から選択される1種以上を用いることができる。

[0105] また、錠剤を前記コーティング層でコーティングする方法としては、一般的な方法を用いることができ、例えば、パンコーティング法、流動コーティング法、転動コーティング法、流動転動コーティング法が挙げられる。さらに、このような方法に用いられるコーティング液は、前記コーティング基剤と、前記タルクと、溶媒（好ましくは、エタノール又はエタノール及び水の混合物）とを混合することにより得られる。そして、このようなコーティング液の固形分濃度としては、このようなコーティング液の全体質量に対して5～15質量%の範囲であることが好ましい。

[0106] これらの方法は、開示した本発明に用いられる物質を含む医薬組成物の医薬的に有効な量を、このような治療を必要とするかまたはこのような疾患または状態にかかった患者に投与する工程を包含する。

本発明に用いられる物質は、優れたALK阻害作用を有し、体内における安定性および水に対する溶解性に優れ、増殖性疾患の予防剤または治療剤（特に治療剤）として有用である。また、本発明に係る化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、白血病（急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病など）、悪性リンパ腫（ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫など）、脳腫瘍、神経芽細胞腫、神経膠腫、甲状腺

癌、骨髄異形成症候群、頭頸部癌、食道癌、胃癌、大腸癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巣癌、肺癌、脾臓癌、肝臓癌、胆嚢癌、皮膚癌、悪性黒色腫、腎癌、腎孟尿管癌、膀胱癌、卵巣癌、子宮癌、精巣癌、前立腺癌のような種々の癌などの疾患の予防剤または治療剤（特に治療剤）として有用である。さらに本発明の化合物は、固体癌の浸潤・転移の予防剤または治療剤（特に治療剤）として有用である。さらに本発明に用いられる物質は、ALKと関連するその他の疾患、例えはうつ、または認知機能障害の予防剤または治療剤としても有効である。

[0107] 本発明の医薬組成物を、ALK阻害剤、増殖性疾患の治療剤又は予防剤、あるいは、うつ、または認知機能障害として使用する場合、その投与方法は、経口的、直腸的、非経口的（静脈内的、筋肉内的、皮下的）、槽内的、腔内的、腹腔内的、膀胱内的、局所的（点滴、散剤、軟膏、ゲルまたはクリーム）投与および吸入（口腔内または鼻スプレー）などが挙げられる。その投与形態としては、例えは錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、水性および非水性の経口用溶液および懸濁液、および個々の投与量に小分けするのに適応した容器に充填した非経口用溶液が挙げられる。また投与形態は、皮下移植のような調節された放出処方物を包含する種々の投与方法に適応させることもできる。

好ましくは、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤などによる経口投与である。

上記の製剤は、賦形剤、滑沢剤（コーティング剤）、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。本発明の医薬組成物を、ALK阻害剤、あるいは増殖性疾患の治療剤若しくは予防剤あるいはうつ、または認知機能障害として使用する場合、本発明の化合物又はその医薬的に許容されうる塩の使用量は、症状、年齢、体重、相対的健康状態、他の投薬の存在、投与方法等により異なる。

[0108] 本発明の医薬組成物を、ALK阻害剤、あるいは増殖性疾患の治療剤若しくは予防剤あるいはうつ、または認知機能障害として使用する場合、本発明

の化合物又はその塩または溶媒和物の使用量は、症状、年齢、体重、相対的健康状態、他の投薬の存在、投与方法等により異なる。例えば、患者（温血動物、特に人間）に対して、一般に有効な量は、有効成分（式（Ⅰ）で表される本発明の化合物）として、経口剤の場合、一日につき体重1kg当たり好ましくは0.001～1000mg、さらに好ましくは体重1kg当たり0.01～300mgであり、一日当たりの使用量は、普通の体重の成人患者に対しては、好ましくは1～800mgの範囲にある。非経口剤の場合、一日につき体重1kg当たり好ましくは0.001～1000mg、さらに好ましくは体重1kg当たり0.01～300mgである。これを1日1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

[0109] また、本発明の医薬組成物には、他の化学療法剤、ホルモン療法剤、免疫療法剤または分子標的薬などを配合させてもよい。

[0110] 例えば、該「化学療法剤」としては、例えばアルキル化剤、白金製剤、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼ阻害剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤などが挙げられる。「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジエンマスター、塩酸ナイトロジエンマスター-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシリ酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトプロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピポブロマン、エトグルシド、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、カルボコン、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシンなどが挙げられる。「白金製剤」としては、例えば、カルボプラチニン、シスプラチニン、ミボプラチニン、ネダプラチニン、オキサリプラチニンなどが挙げられる。「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカブトプリン、6-メルカブトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、エノシタビン、シタ

ラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤（例、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフルなど）、アミノプテリン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチンなどが挙げられる。トポイソメラーゼⅠ阻害薬（例、イリノテカン、トポテカンなど）、トポイソメラーゼⅡ阻害薬（例えば、ソブゾキサンなど）、「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アントラサイクリン系抗癌薬（塩酸ドキソルビシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸アクラルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシンなど）、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシンなどが挙げられる。「植物由来抗癌剤」としては、例えば、ビンカアルカロイド系抗癌薬（硫酸ビンプラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシンなど）、タキサン系抗癌薬（パクリタキセル、ドセタキセルなど）、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシド、ビノレルビンなどが挙げられる。

[0111] 該「ホルモン療法剤」としては、例えば、副腎皮質ホルモン系薬剤（例、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロンなど）が挙げられ、なかでもプレドニゾロンが好ましい。

[0112] 該「免疫療法剤（BRM）」としては、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾールなどが挙げられる。

[0113] 該「分子標的薬」は「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」等を含み、「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が挙げられ、具体的には、(1) EGF (epidermal growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、EGF、ハレグリン(HER2リガンド)など〕、(2) インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、インシュリン、IGF (insulin-like growth factor)-1、IGF-2など〕、(3) FGF (fibroblast growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、酸性FGF、塩基性FGF、KGF (keratinocyte growth factor)、FGF-10など〕、(4) VEGF (vascular endothelial growth factor)、(5) その他の細胞増殖因子〔例、CSF (colony stimulating factor)、EPO (erythropoietin)、IL-2 (interleukin-2)、NGF (nerve growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF β (transforming growth factor β)、HGF (hepatocyte growth factor)、など〕などがあげられる。

[0114] 該「細胞増殖因子の受容体」としては、上記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF受容体、ハレグリン受容体(HER2)、インシュリン受容体、IGF受容体、FGF受容体-1またはFGF受容体-2、HGF受容体(c-met)、VEGF受容体、SCF受容体(c-kit)などがあげられる。該「細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤」としては、ハーセプチン(HER2抗体)、GLEEVEC (c-kit、abl阻害薬)、Iressa (EGF受容体阻害薬)などがあげられる。

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

前記の薬剤の他に、L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトポルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン・ナ

トリウム、分化誘導剤（例、レチノイド、ビタミンD類など）、血管新生阻害薬、 α -ブロッカー（例、塩酸タムスロシンなど）なども用いることができる。

上記した中でも、併用薬としては、白金錯体（例、カルボプラチニン、シスプラチニン、オキサリプラチニンなど）、タキサン系薬剤（例、パクリタキセル、ドセタキセル）、トポイソメラーゼI阻害薬（例、イリノテカン、トポテカンなど）、ビノレルビン、ゲムシタビン、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシンC）、分子標的薬（例、VEGF阻害剤）などが好ましい。また、これら薬剤の併用療法と併用して用いることもできる。例えば、シスプラチニンとビンブラスチニンとマイトマイシンC、シスプラチニンとビノレルビン、シスプラチニンとパクリタキセル、シスプラチニンとゲミシタビン、カルボプラチニンとパクリタキセル、等の併用療法に組み合わせた併用が挙げられる。

- [0115] 本発明の固形製剤および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明の固形製剤および併用薬剤を、これらを含む単一の製剤として投与対象に投与してもよい。例えば、3～6カ月にわたり、複数の薬を組み合わせて点滴注射する多剤併用療法や、約2年間にわたって経口剤を服用する方法などがある。
- [0116] また、既に散らばってしまっているがん細胞を抑え、転移による再発を防ぐためや、手術範囲を小さくする目的で、手術施行前に「化学療法」などの術前補助療法を行うこともある。
- [0117] さらには、手術や放射線などの局所的治療だけでは充分でなく、残っているがん細胞の発育を抑え、転移による再発を防ぐために、「化学療法」などの術後補助療法が行われることもある。
- [0118] さらには、併用する抗がん剤は、がん細胞と同時に正常な細胞にも作用し、それが副作用となって現れる。代表的な副作用には、消化器粘膜の障害による吐き気、嘔吐、食欲不振、口内炎、下痢あるいは便秘、味覚異常、骨髄の障害による白血球・赤血球・血小板の減少・脱毛、免疫力の低下などがあ

り、これらを抑制するための副作用軽減薬を併用することもできる。例えば、吐き気を効果的に抑える制吐剤（例、グラニセトロン塩酸塩）や、骨髄障害の回復を早める薬（例えば、エリスロポイエチン、G-CSF、GM-CSF）等が挙げられる。

[0119] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の固形製剤と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、固形製剤1重量部に対し、併用薬剤を0.01ないし100重量部用いればよい。

実施例

[0120] 以下に参考例、実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

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

質量スペクトルJEOL社製JMS-DX303あるいは同社製JMS-SX/SX102Aを用いて得た。

高速液体クロマトグラフィーを備えた質量スペクトルデータ(LC-MS)Waters社製996-600E勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス(micromass社製ZMD)あるいはWaters社製2525勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス(micromass社製ZQ)を用いて得た。

高速液体クロマトグラフィーの条件は、下記表のいずれかを用いた。

[表1]

分析 条件	装置	使用カラム	カラム温度	移動相、グラジエント	流速 (mL/min)	検出波長
S	ZQ	Sunfire C18 (Waters) 4.5mmI.D. x50mm, 5μm	Room Temp.	TFA, MeCN (A/B):90/10 => 5/95(3.5min) => 90/10(1min) => 90/10(0.5min) A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05%	4.0	200-400nm PDA total
U	ZQ	WAKOsil 3C18 AR, (和 光) 4.6mmI.D. x 30mm	Room Temp.	TFA, MeCN (A/B):90/10 => 90/10(0.2 min) => 5/95(3.1min) => 5/95(1.4min) A) 0.05% TFA, H ₂ O B) 0.05%	2.0	210-400nm PDA total
W	ZMD	Sunfire C18 (Waters) 4.5mmI.D. x50mm, 5μm	Room Temp.	TFA, MeCN (A/B):90/10 => 5/95(3.5min) => 90/10(1min) => 90/10(0.5min)	4.0	200-400nm PDA total

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

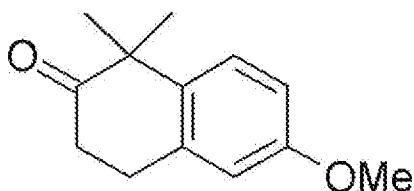
[0121] 以下に、本発明に用いられる式（Ⅰ）で示される物質の製造例を示す。

（参考例1）

化合物J 2

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

[化3]



化合物B 1 の合成法と同様の条件（7-メトキシ-3、4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン（化合物A 1、209 g、1.18 mol）、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェート（40 g、0.118 mol）およびヨウ化メチル（162 g、2.60 mol）をTHF（500 mL）に室温にて懸濁し、攪拌しながら50%水酸化カリウム水溶液（400 g）を5分かけて加えた。内温が急激に上昇し環流が起こるが内温上昇が止まった後、攪拌を45分続け、反応液を蒸留水1 Lで希釈しCPME 1.5 Lで2回抽出した。合せた有機層を洗浄し（蒸留水1 L × 3）、無水

硫酸ナトリウム上乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を MeOH 1 L 及び蒸留水 500 mL から再結晶し、化合物 B 1 (7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン) を無色針状結晶 (177 g, 73%) として得た。) で、6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オンとヨードメタンより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 205 [M+H]⁺

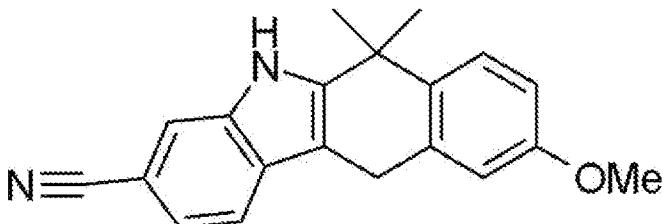
H P L C 保持時間 : 1.54 分 (分析条件 S)

[0122] (参考例 2)

化合物 J 3-1

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

[化4]



化合物 E 2-1 の合成と同様の条件 (6-ブロモ-7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (7.89 g, 27.85 mmol) と 3-ヒドラジノ-ベンゾニトリル (4.45 g, 1.2 等量) を TFA (250 mL) に溶解し、100°C で 2 時間攪拌した。減圧濃縮により TFA を除去した後に、残渣に飽和 NaHCO₃ 水溶液 (500 mL) を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、室温で攪拌し析出した固体を濾別した。濾液を減圧濃縮することにより化合物 E 2-2 (9-ブロモ-8-メトキシ-6,6-ジメチル-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-1-カルボニトリル) との混合物として、化合物 E 2-1 (9-ブロモ-8-メトキシ-

6, 6-ジメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル（黄白色粉末、2.65g）を得た。）で、化合物J 2と3-ヒドラジノ-ベンゾニトリルより、標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 303 [M+H]⁺

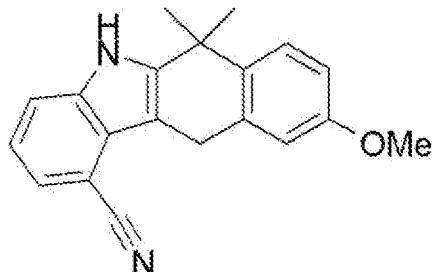
H P L C 保持時間 : 2.73分（分析条件S）

[0123] (参考例3)

化合物J 3-2

9-メトキシ-6, 6-ジメチル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]
1カルバゾール-1-カルボニトリル

[化5]



化合物J 3-1合成の際の副生成物として、化合物J 3-2を得た。

L C M S : m/z 303 [M+H]⁺

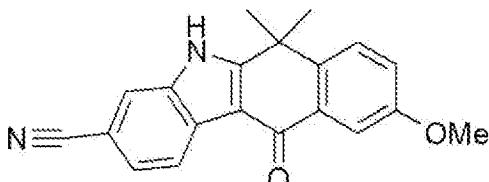
H P L C 保持時間 : 2.67分（分析条件S）

[0124] (製造例1)

化合物J 4

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

[化6]



化合物A 4の合成法と同様の条件で、化合物J 3-1、J 3-2（混合物）より標題化合物を合成した。¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 12.79 (1H, s), 8.33 (

1H, d, J = 8.2 Hz), 8.02 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.3, 1.4 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 3.87 (3H, s), 1.74 (6H, s).

LCMS: m/z 317 [M+H]⁺

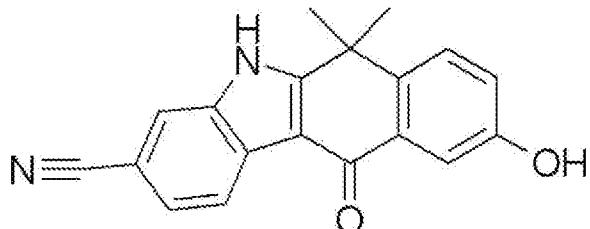
HPLC 保持時間： 2.25 分 (分析条件 S)

[0125] (製造例 2)

化合物 J 5

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

[化7]



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

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.75 (1H, s), 9.77 (1H, s), 8.32 (1H, dd, J = 8.2, 0.7 Hz), 8.01 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.6, 2.8 Hz), 1.72 (6H, s).

LCMS: m/z 303 [M+H]⁺

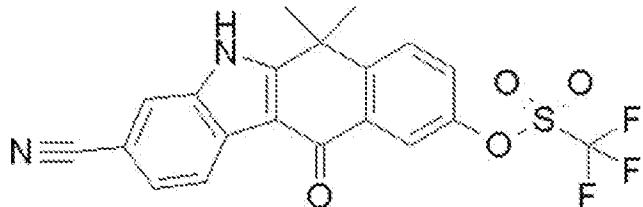
HPLC 保持時間： 1.75 分 (分析条件 S)

[0126] (製造例 3)

化合物 J 6

トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-イルエステル

[化8]



化合物B 1 の合成法と同様の条件で、化合物J 5より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.95 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.15 (2H, m), 8.05 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.2 Hz), 1.80 (6H, s).

LCMS: m/z 435 [M+H]⁺

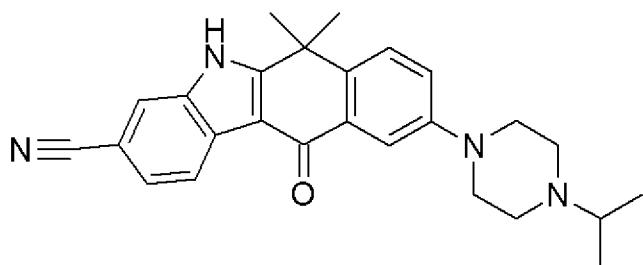
HPLC保持時間： 2.75分 (分析条件S)

[0127] (製造例4)

化合物J 7-4

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

[化9]



化合物B 2-10 の合成法と同様の条件 (トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル (化合物B 1、3.0mg、0.069mmol) を1、4-ジオキサン (1mL) に溶解し、チオモルホリン 1,1-二酸化物 (19mg、2等量)、Pd₂dba₃ (6.3mg、0.1等量)、BINAP (8.6mg、0.2等量)、K₃P

O_4 (29 mg、2等量) を加え、100°Cで一昼夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、化合物B 2-10 (8-(1, 1-ジオキソチオモルホリノ)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル) (白色粉末、2.1 mg、7%)を得た。) で、化合物J 6と1-イソプロピル-ピル-ピペラジンより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz、DMSO- d_6) δ : 12.80 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.02 (1H, s), 7.66 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.21 (4H, br), 2.66 (5H, m), 1.72 (6H, s), 1.02 (6H, d, J = 6.3 Hz).

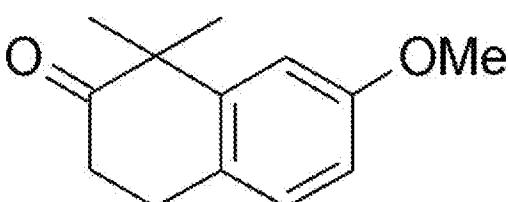
LCMS: m/z 413 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 1.38分 (分析条件S)

[0128] (参考例4)

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

[化10]



7-メトキシ-3、4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン（化合物A 1、209 g、1.18 mol）、テトラブチルアンモニウムハイドログンサルフェート (40 g、0.118 mol) およびヨウ化メチル (162 g、2.60 mol) をTHF (500 mL) に室温にて懸濁し、攪拌しながら50%水酸化カリウム水溶液 (400 g) を5分かけて加えた。内温が急激に上昇し環流が起こるが内温上昇が止まった後、攪拌を45分続け、反応液を蒸留水1 Lで希釈しCPME 1.5 Lで2回抽出した。合わせた有

機層を洗浄し（蒸留水 1 L × 3）、無水硫酸ナトリウム上乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を MeOH 1 L 及び蒸留水 500 mL から再結晶し、標題化合物を無色針状結晶（177 g、73%）として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (6H, s), 2.65 (2H, t, 12Hz), 3.02 (2H, t, 12Hz), 3.79 (3H, s), 6.74 (1H, m), 6.87 (1H, m), 7.24 (1H, m).

LCMS: m/z 205 [M+H]⁺

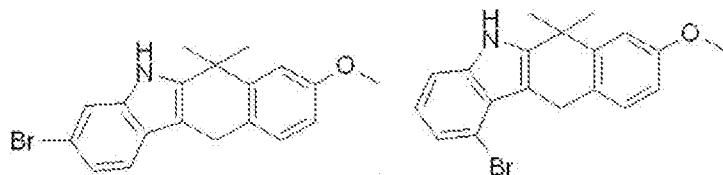
[0129] (参考例5)

化合物A 3-1、化合物A 3-2

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

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

[化11]



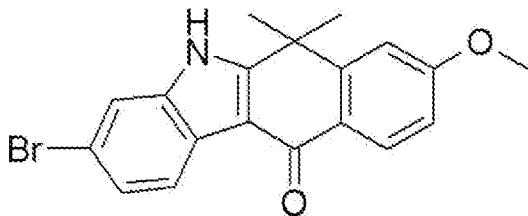
7-メトキシ-1、1-ジメチル-3、4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン（化合物A 2、66.2 g、324 mmol）および3-ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩（71.0 g、318 mmol）をAcOH（350 mL）に溶解し6時間環流攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、標題化合物A 3-1、A 3-2の混合物として、粗生成物を得た。

[0130] (製造例5)

化合物A 4

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

[化12]



上記で得られた粗生成物（A3-1、A3-2の混合物）をTHF（450mL）と蒸留水（50mL）の混合溶媒に溶解し、DDQ（115g、509mmol）を一度に加え、1時間室温にて攪拌した。反応混合物をCPME 3Lで希釀し、有機層を0.5N水酸化ナトリウム水溶液1Lで3回、蒸留水1Lで2回順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。有機層を減圧下500mLまで濃縮し、析出した生成物をろ集後、少量のCPMEで洗浄し、標題化合物を黄色結晶（4.8g、40%）として得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.73 (6H, s), 3.90 (3H, s), 7.06-7.09 (1H, m), 7.32-7.38 (2H, m), 7.65-7.66 (1H, m), 8.09-8.17 (2H, m), 12.32 (1H, br.s).

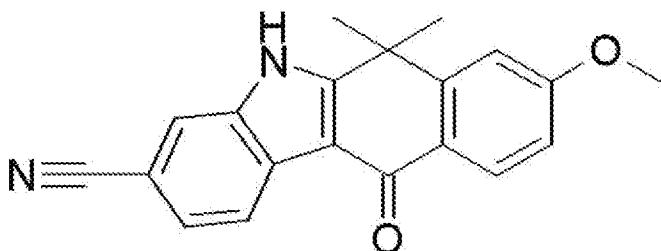
LCMS: m/z 370、372 [M+H]⁺

[0131] (製造例6)

化合物A5-2

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

[化13]



3-ブロモ-8-メトキシ-6、6-ジメチル-5、6-ジヒドロベンゾ[b]カルバゾール-11-オン（化合物A4、10.45g、28.2mmol）およびシアノ化第一銅（5.0g、50.2mmol）をNMP（

100mL)に溶解し170°Cにて17時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル500mLおよび蒸留水200mLに懸濁し、不溶物をセライトろ過で除き、酢酸エチル(300mL×2)で洗浄した。有機層をEDTA2ナトリウム塩水溶液200mLで1回、飽和食塩水200mLで2回順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、生成物を少量のCPMEで懸濁洗浄し、標題化合物を無色結晶(6.58g、73%)として得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.71 (6H, s), 3.89 (3H, s), 7.07-7.09 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.58-7.60 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.14-8.16 (1H, m), 8.30-8.32 (1H, m), 12.32 (1H, br.s),

LCMS: m/z 317 [M+H]⁺

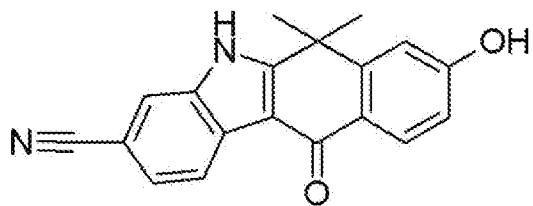
HPLC保持時間: 2.56分 (分析条件U)

(製造例7)

化合物A6

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

[化14]



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

g、93%)として得た。

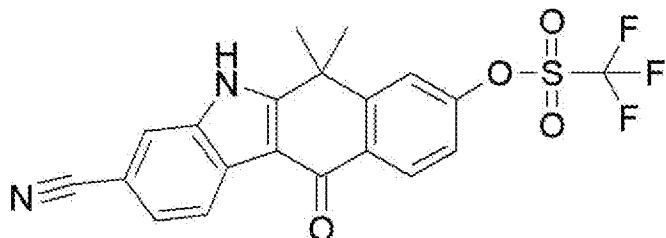
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.73 (6H, s), 6.87-6.90 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.57-7.59 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.04-8.06 (1H, m), 8.29-8.31 (1H, m), 10.27 (1H, s), 12.66 (1H, br.s),
LCMS: m/z 303 [M+H]⁺

(製造例8)

化合物B 1

トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルエステル

[化15]



8-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル（化合物A 6、550mg、0.189mmol）をピリジン（18mL）に溶解し、無水トリフルオロメタンスルホン酸（0.758mL、3等量）を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的物（白色粉末、641mg、81%）を得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.89 (1H, br. s), 8.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 8.1, 0.7 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 1.5, 0.7 Hz), 7.65-7.60 (2H, m), 1.76 (6H, s)

LCMS: m/z 435 [M+H]⁺

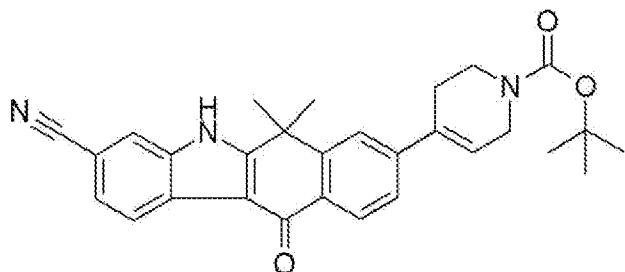
HPLC保持時間： 3.10分 （分析条件U）

(製造例9)

化合物B 2-22-1

4-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

[化16]



トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル（化合物B 1、7. 80 g、18. 0 mmol）、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル（6. 11 g、19. 8 mmol、1. 1等量）、Pd (PPh₃)₂Cl₂（630 mg、0. 898 mmol、0. 05等量）、炭酸ナトリウム（5. 71 g、53. 9 mmol、3. 0等量）にDME（125 ml）と水（25 ml）を加えた。これを超音波を照射しながら減圧した後、窒素を充填した。この作業を5回繰り返して脱気を行った。窒素雰囲気下80°Cで2時間攪拌した後、室温まで冷却し、水（250 ml）を加えてさらに30分間攪拌した。析出物を濾取し、水（50 ml）で洗浄した。さらにCH₃CN（50 ml）で洗浄し、目的物（灰色粉末、7. 54 g、90%）を粗生成物として得た。

LCMS : m/z 468 [M+H]⁺

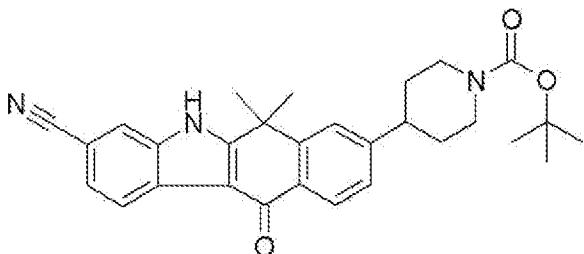
HPLC保持時間 : 2. 90分 (分析条件S)

(製造例10)

化合物B 3-13-1

4-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

[化17]



4-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル（化合物B 2-22-1、16. 2 g、34. 6 mmol）をTHF（800 ml）とメタノール（230 ml）に溶解し、10 wt % Pd/C（3. 2 g）を加えて水素雰囲気下19時間攪拌した。固体をセライトでろ過し、THF/メタノール=4/1の混合溶媒400 mlで溶出した後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル400 mlに溶解させ、これを1% - N-アセチルシステイン水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して標題化合物（白色粉末、14. 0 g、86%）を粗生成物として得た。

LCMS : m/z 470 [M+H]⁺

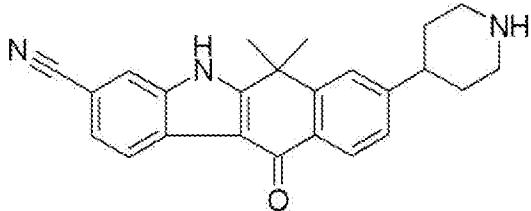
HPLC 保持時間 : 2. 88分 (分析条件S)

(製造例11)

化合物B 3-13-2

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

[化18]



化合物A 8-1の合成法と同様の条件（4-(3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物A 7-1、35mg、0.072mmol）にTHF（0.5mL）、TFA（0.5mL）を加えた後、室温で化合物A 7-1が消失するまで攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を陰イオン交換樹脂PL StratoSpheres™ PL-HCO₃ MPを用いて脱塩し、化合物A 8-1（37mg、76%）を得た。）で、化合物B 3-13-1より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 370 [M+H]⁺

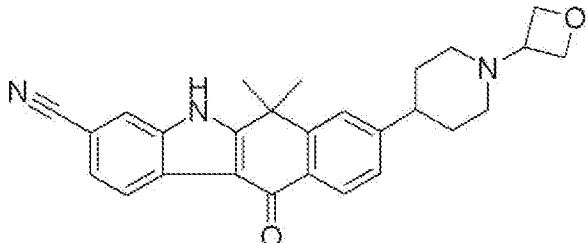
HPLC保持時間 : 1.30分 (分析条件S)

(製造例12)

化合物B 4-8

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

[化19]



化合物B 3-32の合成法と同様の条件（化合物B 2-29 : 8-ホルミル-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ

[b] カルバゾール-3-カルボニトリル (30mg、0.095mmol) のTHF (1ml) 溶液に、モルホリン (6μl、1.5当量)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (81mg、2.0当量) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をろ過して不溶物をろ別した後、減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィーで精製し、化合物B3-32 (6, 6-ジメチル-8-モルホリン-4-イルメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル) (19mg、50%)を得た。) で、化合物B3-13-2とオキセタン-3-オンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.74 (1H, s), 8.32 (1H, d, 7.9Hz), 8.13 (1H, d, 7.9Hz), 8.00 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.61 (1H, d, 9.8Hz), 7.40 (1H, d, 7.9Hz), 4.56 (2H, t, 6.7Hz), 4.46 (2H, t, 6.1Hz), 3.46-3.39 (1H, m), 2.85-2.82 (2H, m), 2.71-2.64 (1H, m), 1.92-1.86 (2H, m), 1.82-1.79 (4H, m), 1.77 (6H, s)

LCMS: m/z 426 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 1.53分 (分析条件S)

化合物B4-8硫酸塩

6, 6-ジメチル-8-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリルをDMA5容および2規定硫酸1.4容の混液に80°Cにて溶解した。室温に冷却後アセトン15容を滴下し析出した固体をろ過、乾燥し6, 6-ジメチル-8-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル硫酸塩を得た。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.81 (1H, s), 10.26 (1H, br.s), 8.33 (1H, d, 8.3Hz), 8.21 (1H, d, 8.3Hz), 8.04 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.63 (1H, d, 8.3Hz), 7.41 (1H, d, 8.3Hz), 4.85-4.70 (4H, m), 4.50-4.40 (1H,

br. s), 3.60-3.00(6H, br. m), 2.20-2.10 (2H, m), 2.05-1.90 (2H, m), 1.79 (6H, s)

LCMS: m/z 426 [M+H]⁺

B 4 - 8 塩酸塩

B 4 - 8 をジメチルスルホキシド5容および塩酸水溶液（6規定）0.41容に溶解し、溶解液を凍結乾燥した。凍結乾燥物に水3.7容およびアセトニトリル1.3容の混液を加えた。室温にて一昼夜攪拌後、析出した結晶をろ過、乾燥し、B 4 - 8 - 塩酸塩を得た。

B 4 - 8 メシリ酸塩

B 4 - 8 をジメチルスルホキシド4容およびメシリ酸水溶液（2規定）1.2容に溶解し、溶解液を凍結乾燥した。凍結乾燥物に水0.1容および酢酸エチル5容を加えた。室温にて一昼夜攪拌後、析出した結晶をろ過、乾燥し、B 4 - 8 - メシリ酸塩を得た。

B 4 - 8 L - 酒石酸塩

B 4 - 8 および重量比0.81倍量のL - 酒石酸をテトラヒドロフラン10容および水2容に80°Cにて溶解した。溶解液にエタノール30容を加えた。室温にて一昼夜攪拌後、析出した結晶をろ過、乾燥し、B 4 - 8 0.5L - 酒石酸塩を得た。得られたB 4 - 8 0.5L - 酒石酸塩をジェットミルで粉碎した。

B 4 - 8 リン酸塩

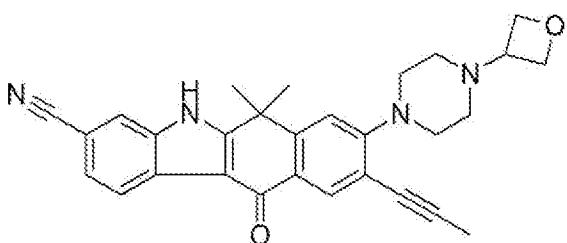
B 4 - 8 をN、N-ジメチルアセトアミド14容およびリン酸水溶液（2規定）5.9容に加熱還流にて溶解した。溶解液にエタノール43容を加えた。室温にて一昼夜攪拌後、析出した結晶をろ過、乾燥し、B 4 - 8 - リン酸塩を得た。得られたB 4 - 8 - リン酸塩をジェットミルで粉碎した。

[0132] (製造例 13)

化合物 F 5-22

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

[化20]



化合物 E 4-2-1 (9-ブロモ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物 E 3-1-1、50 mg、0.13 mmol)、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II) (1.64 mg、0.05 当量)、XPhos (9.05 mg、0.15 当量)、炭酸セシウム (185 mg、4.5 当量)、3-メチル-1-ブチニ-1-オール (18.6 μl、1.5 当量) をアセトニトリルに溶解し、85°Cで2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出し有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を HPLC で精製し、化合物 E 4-2-1 (9-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イニル)-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル) (茶色固体、21.3 mg、42%)を得た。) の合成法と同様の条件で、化合物 F 4-3 とプロピンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.37 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.18 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.19 (1H, s), 4.70-4.77 (2H, m), 4.62-4.68 (2H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 3.38-3.45 (4H, m), 2.54-2.61 (

4H, m), 2.10 (3H, s), 1.79 (6H, s)

LCMS: m/z 465 [M+H]⁺

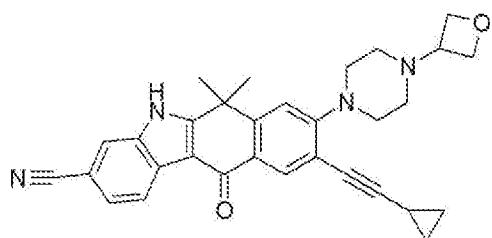
HPLC保持時間： 1.90分 (分析条件U)

[0133] (製造例14)

化合物F 5-25

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

[化21]



化合物E 4-2-1の合成法と同様の条件で、化合物F 4-3とエチニルシクロプロパンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR(270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.74 (1 H, br. s), 8.32-8.29 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.05 (1 H, s), 8.00 (1 H, s), 7.62-7.58 (1 H, m), 7.21 (1 H, s), 4.62-4.57 (2 H, m), 4.51-4.47 (2 H, m), 3.53-3.48 (1 H, m), 3.34 (4 H, m), 2.46 (4 H, m), 1.76 (6 H, s), 1.64-1.58 (1 H, m), 0.97-0.89 (2 H, m), 0.76-0.70 (2 H, m)

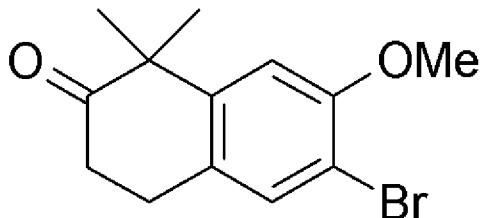
LCMS: m/z 491 [M+H]⁺

[0134] (参考例6)

化合物E 1

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

[化22]



7-メトキシ-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン（化合物A 2、2. 0 g、9. 791 mmol）をCH₃CN（40 mL）に溶解し、NBS（1. 92 g、1. 1等量）を加え、室温で2. 5時間攪拌した。反応液に水（40 mL）に注ぎ、析出した固体を濾取することで標題化合物（白色粉末、2. 55 g、92%）を得た。

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ: 7.36 (1H, s), 6.84 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.02 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.66 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.42 (6H, s).

LCMS: m/z 283、285 [M+H]⁺

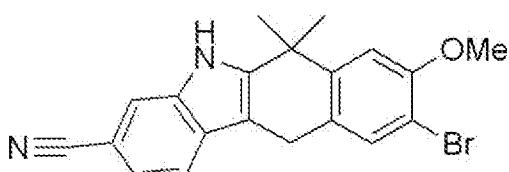
HPLC保持時間： 2. 67分 （分析条件S）

[0135] (参考例7)

化合物E 2-1

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

[化23]



6-ブロモ-7-メトキシ-1, 1-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン（化合物E 1、7. 89 g、27. 85 mmol）と3-ヒドラジノ-ベンゾニトリル（4. 45 g、1. 2等量）をTFA（250 mL）に溶解し、100°Cで2時間攪拌した。減圧濃縮によりTFAを除去した後に、残渣に飽和NaHCO₃水溶液（500 mL）を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した

。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、室温で攪拌し析出した固体を濾別した（化合物E 2-2）。濾液を減圧濃縮することによりE 2-2との混合物として、表題化合物（黄白色粉末、2. 65 g）を得た。

L C M S : m/z 381, 383 [M+H]⁺

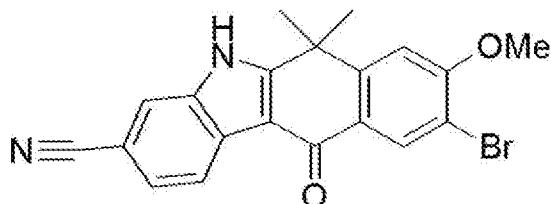
H P L C 保持時間： 3. 03 分 （分析条件S）

(製造例15)

化合物E 3-1-1

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

[化24]



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

¹H-NMR (270MHz, DMSO-D₆) δ: 12.82 (1H, s), 8.30 (2H, s+d), 8.03 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.49 (1H, s), 4.04 (3H, s), 1.81 (6H, s).

LCMS: m/z 395, 397 [M+H]⁺

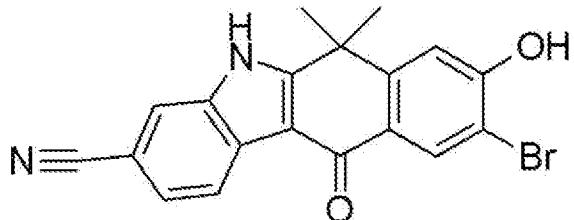
H P L C 保持時間： 2. 77 分 （分析条件S）

[0136] (製造例16)

化合物E 3-2

9-ブロモ-8-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-
-ジヒドロ-5 H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

[化25]



9-ブロモ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル（化合物E3-1-1、1.0 g、2.53 mmol）をNMP（10 mL）に溶解し、NaOMe（683 mg、5等量）、1-ドデカンチオール（3.0 mL、5等量）を加え、160°Cで1時間攪拌した。反応液を0.5 N塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣にMeOHを加え、溶け残った固体を濾取することで標題化合物（黄色粉末、1.88 g、65%）を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.77 (1H, s), 11.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.01 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 1.74 (6H, s).
LCMS: m/z 381, 383 [M+H]⁺

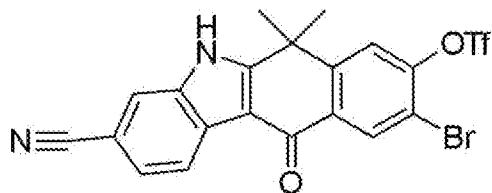
HPLC保持時間： 2.40分 （分析条件S）

[0137] (製造例17)

化合物F2

トリフルオロローメタンスルホン酸 9-ブロモ-3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル

[化26]



化合物B 1 の合成法と同様の条件で、化合物E 3 – 2 より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ : 12.99 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J = 8.2, 0.7 Hz), 8.17 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.67 (1 H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 1.81 (6H, s).

LCMS: m/z 513, 515 [M+H]⁺

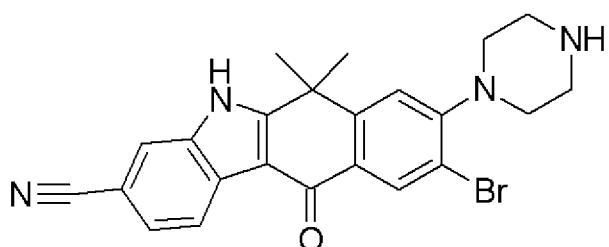
HPLC保持時間： 3. 13分 (分析条件S)

[0138] (製造例 18)

化合物F 3 – 9

9–ブロモ–6, 6–ジメチル–11–オキソ–8–ピペラジン–1–イル–6, 11–ジヒドロ–5H–ベンゾ[b]カルバゾール–3–カルボニトリル

[化27]



化合物B 2 – 1 の合成法と同様の条件 (トリフルオロメタンスルホン酸 3–シアノ–6, 6–ジメチル–11–オキソ–6, 11–ジヒドロ–5H–ベンゾ[b]カルバゾール–8–イル エステル (化合物B 1、40mg、0.0921mmol) をNMP (1ml) に溶解し、1–イソプロピルピペラジン (236mg、20等量) を加えた。これを120°Cで3時間攪拌した。室温に冷却した後HPLCで精製し、化合物B 2 – 1 (8–(4–イソプロピルピペラジン–1–イル)–6, 6–ジメチル–11–オキソ–6, 11–ジヒドロ–5H–ベンゾ[b]カルバゾール–3–カルボニトリル) (白色粉末、12.8mg、34%)を得た。) で、化合物F 2 とピペラジンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 8.30–8.24 (2H, m), 8.00 (1H, s), 7.63–7.58 (1H, m)

), 7.37 (1H, s), 3.10-3.01 (4H, m), 2.91-2.85 (4H, m), 1.76 (6H, s)

LCMS: m/z 449、451 [M+H]⁺

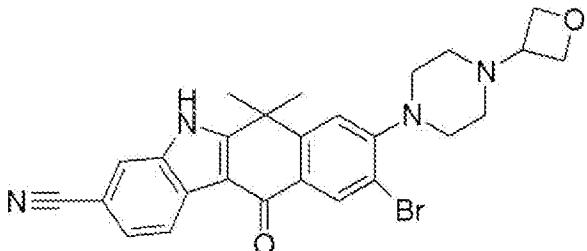
HPLC 保持時間： 1.45分 (分析条件S)

(製造例19)

化合物F 4-3

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

[化28]



化合物B 3-32と同様の条件で、化合物F 3-9と1-オキセタン-3-オンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ: 12.83 (1H, br. s), 8.31-8.32 (1H, m), 8.27-8.29 (1H, m), 8.01-8.04 (1H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.48 (1H, s), 4.59 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 4.48 (2H, dd, J = 6.3, 6.3 Hz), 3.52 (1H, t, J = 6.3 Hz), 3.12-3.25 (4H, m), 2.44-2.54 (4H, m), 1.78 (6H, s)

LCMS: m/z 505、507 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 1.45分 (分析条件S)

化合物F 4-3 の塩酸塩

9-ブロモ-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリルをDMSOおよび6N塩酸1.05

等量を加え溶解した。凍結乾燥後 25% 含水エタノールより結晶化し 9-ブロモ-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル-塩酸塩を得た。

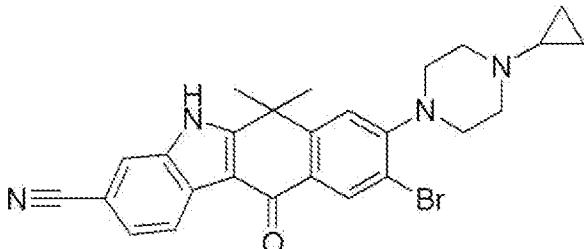
¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ: 12.91 (1H, br.s), 11.70(1H, br.s)、8.32-8.29(2H, m)、8.04(1H, s), 7.64-7.62(1H, m)、7.52(1H, s)、4.89-4.62(4H, br.m)、3.66-3.39(1H, m)、3.31-3.05(8H, br.m)、1.81 (6H, s)
LCMS: m/z 505, 507 [M+H]⁺

[0139] (製造例 20)

化合物 F 4-9

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

[化29]



化合物 B 3-32 と同様の条件で、化合物 F 3-9 と (1-エトキシシクロプロポキシ)-トリメチルシリランより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270MHz, DMSO-D₆) δ: 8.22-8.30 (2H, m), 8.00 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.43 (1H, s), 3.30(1H, d, J = 5.8 Hz), 3.11 (4H, s), 2.75 (4H, s), 1.75 (6H, s), 0.47 (2H, d, J = 5.8 Hz), 0.34 (2H, d, J = 5.8 Hz)

LCMS: m/z 489, 491 [M+H]⁺

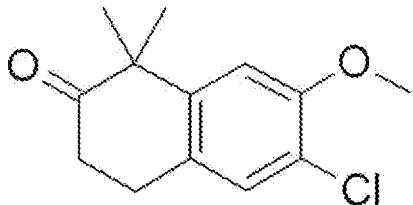
HPLC 保持時間： 1.68 分 (分析条件 S)

[0140] (参考例 8)

化合物 I 1-1

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

[化30]



7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン（化合物A 2、3. 37 g、16. 5 mmol）をCH₃CN（82 mL）に溶解し、NCS（2. 42 g、1. 1等量）を加え、90°Cで1. 5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧濃縮することにより目的物（黄色油状物質、4. 45 g）を得た。

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 7.16 (1H, s), 6.85 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.00 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.65 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.42 (6H, s).

LCMS: m/z 239 [M+H]⁺

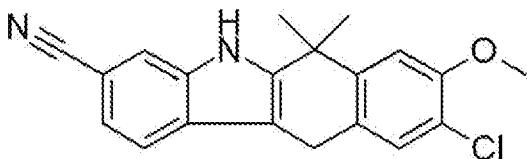
HPLC保持時間： 2. 80分 （分析条件U）

[0141] (参考例9)

化合物I 1-2

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

[化31]



6-クロロ-7-メトキシ-1,1-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン（化合物I 1-1、4. 45 g、16. 5 mmol）と3-ヒドラジノベンゾニトリル（2. 63 g、1. 2等量）をTFA（91 mL）に溶解し、90°Cで3時間攪拌した。減圧濃縮によりTFAを除

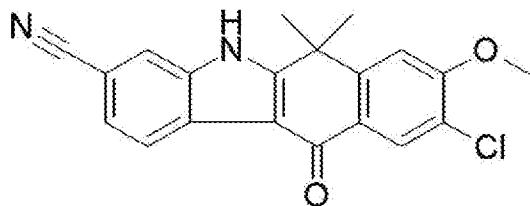
去した後に、残渣に飽和NaHCO₃水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、室温で攪拌し析出した固体を濾別した。濾液を減圧濃縮することにより I 1 - 3 の混合物として、目的物（赤色粉末、6.46 g）を得た。

[0142] (製造例 2 1)

化合物 I 3

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

[化32]



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

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.79 (1H, s), 8.27-8.31 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.00-8.02 (1H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.51 (1H, s), 4.03 (3H, s), 1.80 (6H, s).

LCMS: m/z 351 [M+H]⁺

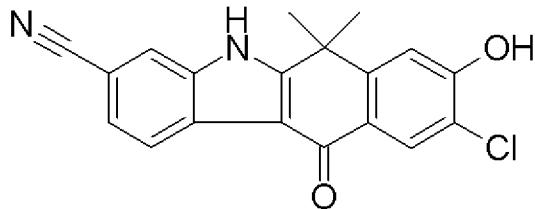
HPLC 保持時間： 2.87 分 (分析条件 U)

[0143] (製造例 2 2)

化合物 I 4

9-クロロ-8-ヒドロキシ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-
-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル

[化33]



化合物E 3-2の合成法と同様の条件（9-ブロモ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル（化合物E 3-1-1、1.0 g、2.53 mmol）をNMP（10 mL）に溶解し、NaOMe（683 mg、5等量）、1-ドデカンチオール（3.0 mL、5等量）を加え、160°Cで1時間攪拌した。反応液を0.5 N塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣にMeOHを加え、溶け残った固体を濾取することで化合物E 3-2（9-ブロモ-8-ヒドロキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル）（黄色粉末、1.88 g、65%）を得た。）で、化合物I 3より標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 337 [M+H]⁺

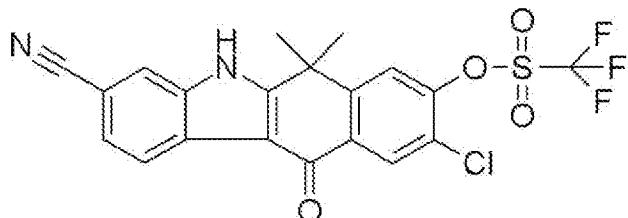
HPLC保持時間 : 2.47分 (分析条件U)

[0144] (製造例23)

化合物I 5

トリフルオロローメタンスルホン酸 9-クロロ-3-シアノ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル

[化34]



化合物B 1 の合成法と同様の条件で、化合物I 4 より標題化合物を合成した。

L C M S : m/z 469 [M+H]⁺

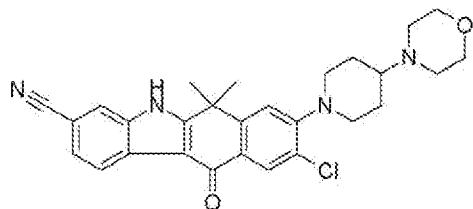
H P L C 保持時間： 3.40分 (分析条件U)

(製造例24)

化合物I 6-4

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

[化35]



化合物B 2-1 の合成法と同様の条件で、化合物I 5 と4-ピペリジン-4-イル-モルホリンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.75 (1H, s), 8.28 (1H, d, 8.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.59 (1H, d, 8.0 Hz), 7.41 (1H, s), 3.55-3.62 (4H, m), 3.47-3.56 (4H, m), 2.75-2.86 (2H, m), 2.45-2.55 (4H, m), 2.28-2.39 (1H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 1.76 (6H, s), 1.52-1.66 (2H, m)

LCMS: m/z 489 [M+H]⁺

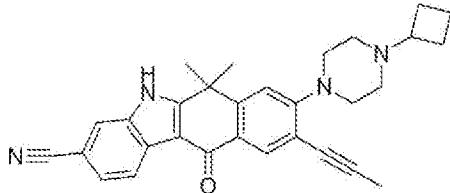
H P L C 保持時間： 1.97分 (分析条件U)

[0145] (製造例25)

化合物F 5-4 4

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

[化36]



化合物E 4-2-1の合成法と同様の条件で、化合物F 4-10よりプロピンガス雰囲気下で、標題化合物を合成した。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.71 (1 H, s), 8.30 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.06 (1 H, s), 8.00 (1 H, s), 7.59 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.20 (1 H, s), 2.75-2.83 (1 H, m), 2.40-2.48 (4 H, m), 2.11 (3 H, s), 1.97-2.06 (2 H, m), 1.76 (6 H, s), 1.62-1.71 (2 H, m)

LCMS: m/z 463 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 2.80分 (分析条件W)

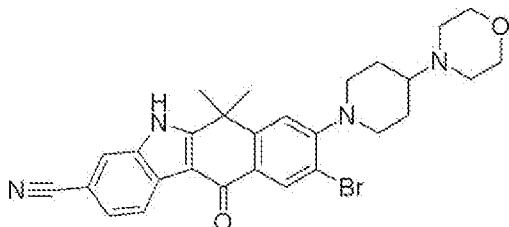
[0146] [実施例282]

(製造例26)

化合物F 3-11

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

[化37]



化合物B 2-1の合成法と同様の条件で、化合物F 2と4-ピペリジン-4-イルモルホリンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 8.30-8.24 (2 H, m), 8.00 (1 H, s), 7.59 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.42 (1 H, s), 3.66-3.45

(6 H, m), 2.80 (2 H, t, J = 11.1 Hz), 2.38–2.28 (1 H, m), 1.96–1.87 (2 H, m), 1.75 (6 H, s), 1.66–1.56 (2 H, m)

LCMS: m/z 533、535 [M+H]⁺

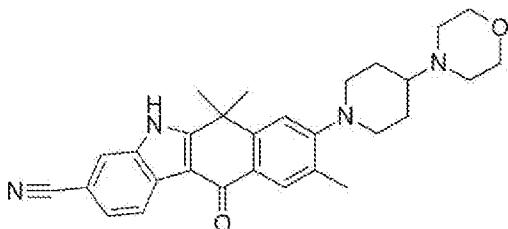
HPLC保持時間: 1.53分 (分析条件S)

(製造例27)

化合物F5-51

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

[化38]



化合物F5-47の合成法と同様の条件（窒素雰囲気下、9-ブロモ-8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル（化合物F4-10、50mg、0.099mmol）のN、N-ジメチルホルムアミド（1.5ml）溶液に、トリメチルボロキシン（12mg、0.1当量）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（39mg、0.2当量）、炭酸カリウム（41mg、3.0当量）を加え、100°Cで24時間攪拌した。反応終了後、反応液に蒸留水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール）で精製し、化合物

F 5-47 (8-(4-シクロブチル-1-ピペラジン-1-イル)-6,6,9-トリメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル) (25 mg、58%)を得た。)で、化合物F 3-11より標題化合物を合成した。

¹H-NMR(270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.70 (1 H, br. s), 8.33-8.30 (1 H, d, 8.08 Hz), 8.00 (1 H, s), 7.95 (1 H, s), 7.61-7.58 (1 H, m), 7.28 (1 H, s), 3.60 (4 H, m), 3.32-3.26 (2 H, m), 2.79-2.69 (2 H, m), 2.32 (3 H, s), 1.95-1.90 (2 H, m), 1.74 (6 H, s), 1.65-1.52 (2 H, m), LCMS: m/z 469 [M+H]⁺

化合物F 5-51のメタンスルホン酸塩

6, 6, 9-トリメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリルをDMSOおよび2 Nメタンスルホン酸1.05等量を加え溶解した。凍結乾燥後エタノールより結晶化し6, 6, 9-トリメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリルメタンスルホン酸塩を得た。

¹H-NMR(270 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.72(1H, br. s)、9.60(1H, br. s)、8.33-8.31(1H, d, 9.8Hz)、8.01(1H, s)、7.99(1H, s)、7.61-7.59(1H, m)、7.31(1H, s)、4.07-4.04(2H, m)、3.73-3.67(2H, m)、3.55-3.40(8H, m)、3.32-3.26(1H, m)、2.70-2.60(2H, m)、2.34(3H, s)、2.30(3H, s)、1.95-1.90(2 H, m)、1.75(6H, s)

LCMS: m/z 469 [M+H]⁺

F 5-51 塩酸塩

F 5-51をジメチルスルホキシド5容および塩酸(6規定)0.37容に溶解し、溶解液を凍結乾燥した。凍結乾燥物にエタノール5容加えた。析

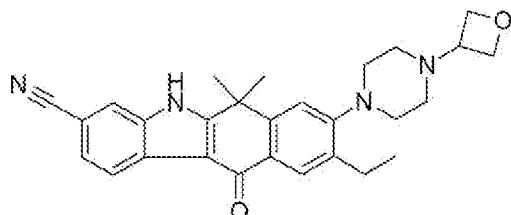
出した結晶をろ過、乾燥し、F 5-5-1 塩酸塩を得た。

[0147] (製造例 28)

化合物 F 6-4

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

[化39]



化合物 B 3-13-1 の合成法と同様の条件で、化合物 F 5-16 より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.70 (1H, br. s), 8.29 (1H, d, 8.0 Hz), 8.03-7.94 (2H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.38 (1H, s), 4.59-4.47 (4H, m), 3.53-5.47 (1H, m), 3.03-2.97 (2H, m), 2.73-2.62 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.29-1.98 (3H, m) LCMS: m/z 455 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 1.92 分 (分析条件 U)

化合物 F 6-4 の塩酸塩

9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリルをDMSO および 6N 塩酸 1.05 等量を加え溶解した。凍結乾燥後 25% 含水エタノールより結晶化し 9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル塩酸塩を得た。

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ : 12.83 (1H, br. s), 11.59 (1H, br. s), 8.33-8

.31(1H, m)、8.09(1H, s), 8.02(1H, s)、7.63-7.61(1H, m)、7.39(1H, s)、4.91-4.60(4H, br. m)、3.58-3.40(1H, m)、3.31-3.05(8H, br. m)、2.73(2H, q, J=7.3)、1.81(6H, s)、1.29(3H, t, J=7.3)

LCMS: m/z 455 [M+H]⁺

F 6-4 メシリル酸塩

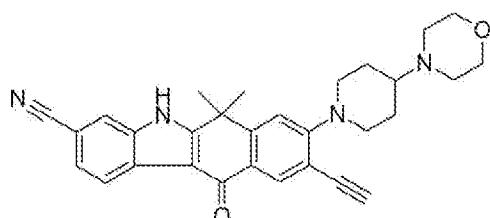
F 6-4 をジメチルスルホキシド 5 容およびメシリル酸水溶液（2 規定）1. 2 容に溶解し、溶解液を凍結乾燥した。凍結乾燥物に水 3. 8 容およびエタノール 1. 3 容の混液を加えた。析出した結晶をろ過、乾燥し、F 6-4 メシリル酸塩を得た。

[0148] (製造例 29)

化合物 F 5-4 9

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

[化40]



化合物 F 5-4 3 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3-1 1 より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 479 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 1.90 分 (分析条件 U)

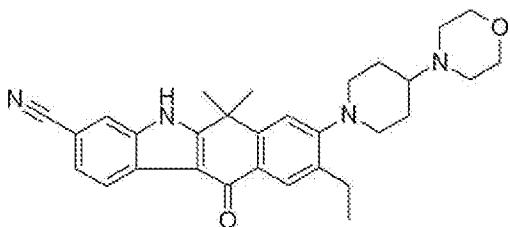
(製造例 30)

化合物 F 6-2 0

9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]

1カルバゾール-3-カルボニトリル

[化41]



化合物B 3-13-1の合成法と同様の条件で、化合物F 5-49より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ : 12.70 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.04 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (1H, s), 3.64-3.57 (4H, m), 3.27-3.18(2H, m), 2.82-2.66 (4H, m), 2.39-2.28 (1H, m), 1.96-1.87 (2H, m), 1.76 (6H, s), 1.69-1.53 (2H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz)

LCMS: m/z 483 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 1.98分 (分析条件U)

化合物F 6-20の塩酸塩

9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリルをメチルエチルケトン10容、水4容および酢酸3容の混液に60℃にて溶解した。溶解液に塩酸（2規定）1容を滴下した。60℃にて30分攪拌後、エタノール25容を滴下し析出した固体をろ過、乾燥し9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル-塩酸塩を得た。得られた9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル-塩酸塩をジェットミルで

粉碎した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ : 12.78(1H, s)、10.57(1H, br.s)、8.30(1H, J = 8.4 Hz)、8.05(1H, s)、7.99(1H, s)、7.59(1H, d, J = 7.9 Hz)、7.36(1H, s)、4.02-3.99(2H, m)、3.84-3.78(2H, m)、3.51-3.48(2H, m)、3.15-3.13(1H, s)、2.83-2.73(2H, s)、2.71-2.67(2H, s)、2.23-2.20(2H, m)、1.94-1.83(2H, m)、1.75(6H, s)、1.27(3H, t, J = 7.5 Hz)

FABMS: m/z 483 [M+H]⁺

F 6-20メシル酸塩

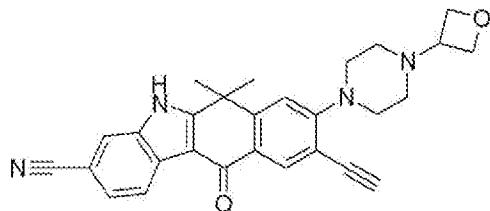
F 6-20をジメチルアセトアミド33容に90℃にて溶解した。溶解液にメシル酸水溶液（2規定）1.2容、酢酸エチル168容を加え、4時間攪拌した。析出した結晶をろ過、乾燥し、F 6-20-メシル酸塩を得た。得られたF 6-20-メシル酸塩をジェットミルで粉碎した。

[0149] (製造例31)

化合物F 5-16

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

[化42]



化合物F 5-43の合成法と同様の条件で、化合物F 4-3より、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270MHz, DMSO-D₆) δ : 12.77 (1H, br.s), 8.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.16 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.2, 1.3 Hz), 7.27 (1H, s), 4.59 (2H, dd, J = 6.6, 6.6 Hz), 4.51 (1H, s), 4.49 (2H, dd, J

= 6.6, 6.6 Hz), 3.51 (1H, t, J = 6.6 Hz), 3.35-3.43 (4H, m), 2.43-2.50 (4H, s), 1.78 (6H, s).

LCMS: m/z 451 [M+H]⁺

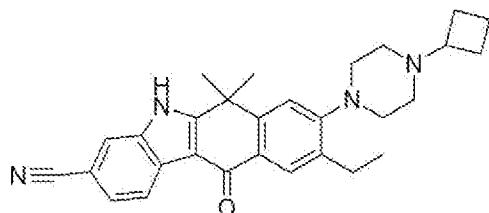
HPLC 保持時間 : 1.40分 (分析条件S)

[0150] (製造例32)

化合物F 6-17

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

[化43]



化合物B 3-13-1の合成法と同様の条件で、化合物F 5-43より標題化合物を合成した。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.80 (1 H, s), 8.32 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.10 (1 H, s), 8.02 (1 H, s), 7.62 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.38 (1 H, s), 3.78-3.88 (1 H, m), 3.79-3.89 (1 H, m), 3.48-3.54 (2 H, m), 3.40-3.47 (2 H, m), 3.30-3.39 (2 H, m), 3.02-3.24 (4 H, m), 2.73 (2 H, q, 7.3 Hz), 2.30-2.41 (2 H, m), 2.17-2.26 (2 H, m), 1.71-1.86 (8 H, m), 1.29 (3 H, t, 7.3 Hz)

LCMS: m/z 453 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 2.76分 (分析条件W)

化合物F 6-17のメタンスルホン酸塩

8-(4-シクロブチル-1-ピペラジン-1-イル)-9-エチル-6-
ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カル

バゾールー3-カルボニトリルをDMF 6容に室温にて溶解しメタンスルホン酸水溶液(2M)1.05等量を滴下した。この溶液をアセトニトリル60容中に滴下し析出した固体を、ろ過、乾燥し8-(4-シクロブチルビペラジン-1-イル)-9-エチル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル-メタンスルホン酸塩を得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ: 12.75(1H, s)、8.31(1H, J = 8.4 Hz)、8.07(1H, s)、8.01(1H, s)、7.59(1H, d, J = 7.9 Hz)、7.38(1H, s)、3.58-2.84(10H, m)、2.71(2H, q, J = 7.5 Hz)、2.34(3H, s)、2.20-2.04(4H, m)、1.76-1.68(8H, m)、1.26(3H, t, J = 7.5 Hz)

FABMS: m/z 453 [M+H]⁺

F 6-17 塩酸塩

F 6-17をジメチルスルホキシド5容および塩酸(6規定)0.39容に溶解し、溶解液を凍結乾燥した。凍結乾燥物に水4.0容およびエタノール1.3容の混液を加えた。析出した結晶をろ過、乾燥し、F 6-17 塩酸塩を得た。

F 6-17 マレイン酸塩

F 6-17に重量比0.38倍量のマレイン酸を加えた混合物をジメチルアセトアミド10容に80℃にて溶解した。溶解液を室温まで冷却しアセトン5.8容および水5.8容の混液を滴下し、室温で攪拌した。さらに水を3.5容滴下し、析出した結晶をろ過、乾燥し、F 6-17 マレイン酸塩を得た。

F 6-17 L-酒石酸塩

F 6-17に重量比0.51倍量のL-酒石酸を加えた混合物をジメチルアセトアミド6容に80℃にて溶解した。溶解液を室温まで冷却しアセトニト

リル37容を滴下した。一昼夜室温にて攪拌後、析出した結晶をろ過、乾燥し、F6-17酒石酸塩を得た。得られたF6-17酒石酸塩をジェットミルで粉碎した。

F6-17クエン酸塩

F6-17に重量比0.50倍量のクエン酸を加えた混合物をジメチルアセトアミド6容に80°Cにて溶解した。溶解液を室温まで冷却しアセトニトリル12容を滴下した。析出した結晶をろ過、乾燥しF6-17クエン酸塩を得た。得られたF6-17クエン酸塩をジェットミルで粉碎した。

F6-17リンゴ酸塩

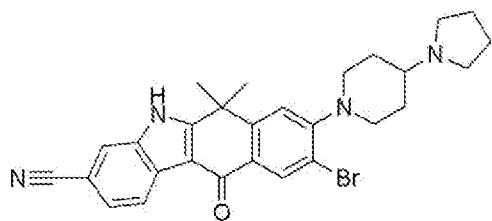
F6-17に重量比0.46倍量のL-リンゴ酸を加えた混合物をジメチルアセトアミド8容に80°Cにて溶解した。溶解液を室温まで冷却しアセトニトリル62容を滴下した。析出した結晶をろ過、乾燥しF6-17リンゴ酸塩を得た。

[0151] (製造例33)

化合物F3-2

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

[化44]



化合物B2-1と同様の条件で、化合物F2と4-ピロリジン-1-イル-ピペリジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 517, 519 [M+H]⁺

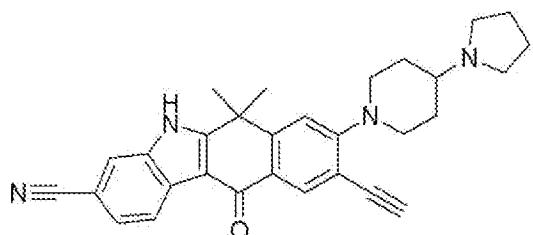
HPLC保持時間： 1. 70分 (分析条件S)

(製造例34)

化合物F 5-4

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

[化45]



化合物E 4-2-1、E 4-2-2 (9-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル (化合物E 4-2-1、21.3mg、0.05mmol)、水素化ナトリウム (3.2mg、1.5当量) をTHFに溶解し、50°Cで一晩攪拌した。反応液に水を加え、減圧濃縮して得られた残渣をHPLCで精製し、化合物E 4-2-2 (9-エチニル-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル) (茶色固体、9.6mg、31%)を得た。) の合成法と同様の条件で、化合物F 3-2より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270MHz, DMSO-D₆) δ: 8.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.14 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 8.1, 1.3 Hz), 7.24 (1H, s), 4.50 (1H, s), 3.70-3.83 (2H, m), 3.34-3.48 (1H, m), 2.83-2.98 (2H, m), 2.45-2.58 (2H, m), 2.10-2.23 (2H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 1.76 (6H, s), 1.51-1.74 (6H, m).

LCMS: m/z 463 [M+H]⁺

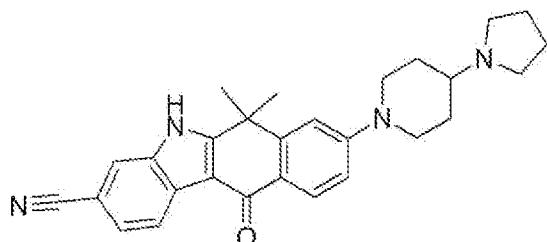
HPLC保持時間： 1. 60分 (分析条件S)

[0152] (製造例35)

化合物B2-4

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

[化46]



化合物B2-1の合成法と同様の条件で、化合物B1と4-ピロリジン-1-イル-ピペリジンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR(270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.30 (1H, d, 8.1Hz), 8.01 (1H, d, 8.7Hz), 7.97 (1H, s), 7.56 (1H, d, 8.6Hz), 7.20 (1H, s), 3.94-3.90 (2H, m), 3.30-3.28 (4H, m), 2.95 (2H, t, 11.8Hz), 2.24-2.20 (1H, m), 1.95-1.91 (2H, m), 1.75 (6H, s), 1.70-1.66 (4H, m), 1.54-1.52 (2H, m)

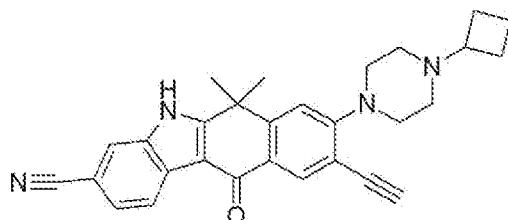
LCMS: m/z 439 [M+H]⁺

[0153] (製造例36)

化合物F5-43

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

[化47]



窒素雰囲気下、9-ブロモ-8-(4-シクロブチル-1-ペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(化合物F 4-10, 200 mg, 0.397 mmol)のMeCN(8ml)懸濁液に、エチニルトリイソプロピルシラン(268mg, 3.0当量)、2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(Xphos)(39mg, 0.2当量)、Pd(C₂H₅CN)₂Cl₂(11mg, 0.1当量)、炭酸セシウム(518mg, 4.0当量)を加え、加熱還流条件下で反応が完結するまで攪拌した。反応終了後、反応液に蒸留水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製し、8-(4-シクロブチル-1-ペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-9-[トリイソプロピルシラニル]-エチニル]-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル(179mg, 74%)を得た。

得られた化合物(179mg, 0.295mmol)のTHF(6ml)溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリドの1M THF溶液(710μl)を加え、反応が完結するまで攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルを注ぎ、蒸留水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をエタノールと蒸留水の混合溶媒で洗浄し、標題化合物(67mg, 92%)を得た。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.85 (1 H, s), 8.31 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.20 (1 H, s), 8.03 (1 H, s), 7.62 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.35 (1 H, s), 4.62 (1 H, s), 3.94-4.03 (2 H, m), 3.79-3.89 (1 H, m), 3.48-3.54 (2 H, m), 3.27-3.38 (2 H, m), 2.96-3.16 (2 H, m), 2.30-2.41 (2 H, m), 2.16-2.26 (2 H, m), 1.72-1.85 (8 H, m)

LCMS: m/z 449 [M+H]⁺

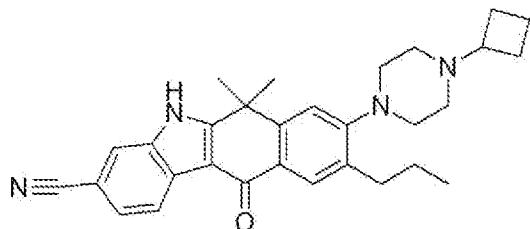
HPLC保持時間： 2. 69分 (分析条件W)

[0154] (製造例37)

化合物F 6-18

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

[化48]



化合物B 3-13-1の合成法と同様の条件で、化合物F 5-44より標題化合物を合成した。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.69 (1 H, s), 8.31 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.01 (1 H, s), 7.99 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.39 (1 H, s), 2.92-3.02 (4 H, m), 2.75-2.84 (1 H, m), 2.65 (2 H, t, 7.3 Hz), 2.38-2.48 (4 H, m), 1.96-2.06 (2 H, m), 1.78-1.87 (2 H, m), 1.75 (6 H, s), 1.62-1.73 (4 H, m), 0.97 (3 H, t, 7.3 Hz)

LCMS: m/z 467 [M+H]⁺

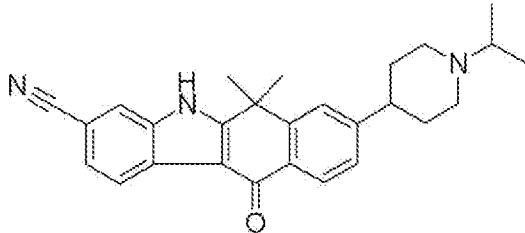
HPLC保持時間： 2. 96分 (分析条件W)

[0155] (製造例38)

化合物B 4-7

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

[化49]



化合物B 3-32の合成法と同様の条件で、化合物B 3-13-2とアセトンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.77 (1H, s), 8.32 (1H, d, 7.9Hz), 8.13 (1H, d, 7.9Hz), 8.01 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.61 (1H, d, 9.1Hz), 7.39 (1H, d, 9.8Hz), 2.93 (2H, d, 11.0Hz), 2.77-2.71 (1H, m), 2.67-2.62 (1H, m), 2.25 (2H, t, 10.1Hz), 1.80-1.73 (10H, m), 1.02 (6H, d, 6.7 Hz)

LCMS: m/z 412 [M+H]⁺

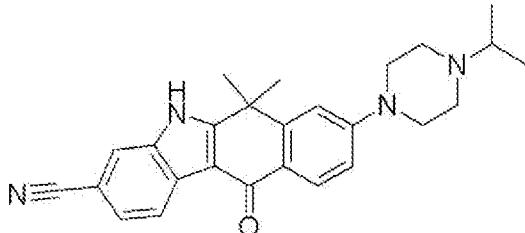
HPLC保持時間： 1.60分 (分析条件S)

[0156] (製造例39)

化合物B 2-1

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

[化50]



トリフルオロメタンスルホン酸 3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル エステル (化合物B 1、40mg、0.0921mmol) をNMP (1ml) に溶解し、1-イソプロピルピペラジン (236mg、20等量)

を加えた。これを120°Cで3時間攪拌した。室温に冷却した後HPLCで精製し、目的物（白色粉末、12.8mg、34%）を得た。

¹H-NMR(270 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.30 (1H, d, 8.1Hz), 8.03 (1H, d, 8.6Hz), 7.98 (1H, s), 7.56 (1H, d, 8.6Hz), 7.21 (1H, s), 7.04 (1H, d, 9.1Hz), 3.40-3.37 (4H, m), 2.73-2.65 (1H, m), 2.61-2.58 (4H, m), 1.75 (6H, s), 1.02 (6H, d, 6.6Hz)

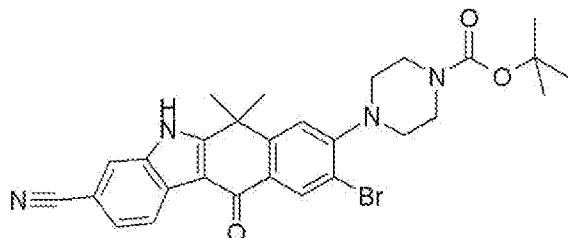
LCMS: m/z 413 [M+H]⁺

[0157] (製造例40)

化合物F 3-10

4-(9-ブロモ-3-シアノ-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,1-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチル エステル

[化51]



化合物B 2-1の合成法と同様の条件で、化合物F 2とピペラジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチルエステルより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 549、551 [M+H]⁺

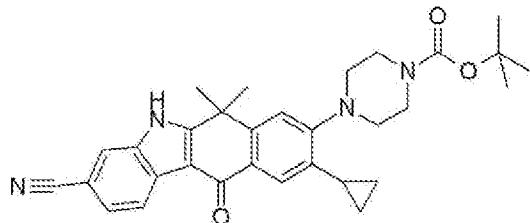
HPLC保持時間: 4.61分 (分析条件W)

[0158] (製造例41)

化合物F 5-15-1

4-(3-シアノ-9-シクロプロピル-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチル エステル

[化52]



化合物E 4-7-1の合成法と同様の条件（9-ブロモ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル（化合物E 3-1-1、300mg、0.759mmol）、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（282mg、0.911mmol、1.2等量）、Pd(PPh₃)₂Cl₂（26.6mg、0.0379mmol、0.05等量）、炭酸ナトリウム（241mg、2.28mmol、3.0等量）にDME（5ml）と水（1ml）を加えた。これを超音波を照射しながら減圧した後、窒素を充填した。この作業を5回繰り返して脱気を行った。窒素雰囲気下80°Cで80分攪拌した。Pd(PPh₃)₂Cl₂（26.6mg、0.0379mmol、0.05等量）を加え、80°Cでさらに20分攪拌した。室温まで冷却した後、水と酢酸エチルを加えて不溶物をセライトで濾去した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して化合物E 4-7-1（4-(3-シアノ-8-メトキシ-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-9-イル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル）（灰色粉末）を粗生成物として得た。）で、化合物F 3-10とシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウムより、標題の化合物を合成した。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.55(1H, s)、8.28-8.25(1H, m)、7.98-7.95(1H, m)、7.62(1H, s)、7.32(1H, s)、3.56-3.53(4H, m)、3.09-3.07(4H, m)、2.22-2.18(1H, m)、1.73(6H, br s)、1.44(9H, s)、1.08-1.

05(2H、m)、0.77-0.76(2H、m)

LCMS: m/z 511 [M+H]⁺

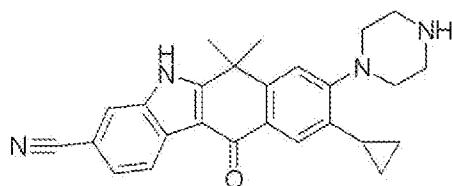
HPLC保持時間：4.50分（分析条件W）

[0159] (製造例42)

化合物F 5-15-2

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

[化53]



化合物A 8-1の合成法と同様の条件で、化合物F 5-15-1より標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 411 [M+H]⁺

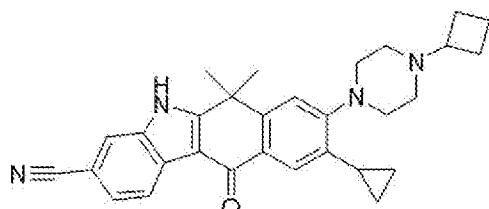
HPLC保持時間：2.67分（分析条件W）

(製造例43)

化合物F 5-46

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

[化54]



化合物B 3-32の合成法と同様の条件で、化合物F 5-15-2とシク

ロブタノンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.23(1H, d, 8Hz)、 7.92(1H, br.s)、 7.59(1H, s)、 7.47(1H, br.d, 8Hz), 7.28(1H, s), 3.12(4H, br.s)、 2.80(1H, ddd d, 8,8,8,8Hz)、 2.20-2.13(1H, m)、 2.01(2H, br.s), 1.86-1.68(10H, m), 1.05(2H, d, 8Hz), 0.76(2H, d, 4Hz)

LCMS: m/z 465 [M+H]⁺

HPLC保持時間： 2.79分 (分析条件W)

化合物F 5-4-6の塩酸塩

8-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-9-シクロプロピル-6、6-ジメチル-11-オキソ-6、11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリルをDMSOおよび6N塩酸1.05等量を加え溶解した。凍結乾燥後25%含水エタノールより結晶化し8-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-9-シクロプロピル-6、6-ジメチル-11-オキソ-6、11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル-塩酸塩を得た。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.81(1H, s)、 10.64(1H, br.s)、 8.32-8.29(1H, m)、 8.01(1H, s)、 7.67(1H, s)、 7.61-7.60(1H, m)、 7.33(1H, s)、 4.00-3.39(6H, m)、 3.28-3.02(3H, m)、 2.45-2.05(5H, m)、 1.83-1.77(8H, m)、 1.09-1.07(2H, m)、 0.81-0.80(2H, m)

LCMS: m/z 465 [M+H]⁺

F 5-4-6メシリ酸塩

F 5-4-6をジメチルスルホキシド5容およびメシリ酸水溶液(2規定)

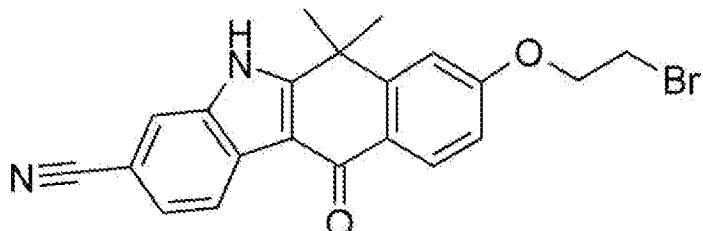
1. 1容に溶解し、溶解液を凍結乾燥した。凍結乾燥物にベンジルアルコール5容加えた。析出した結晶をろ過、乾燥し、F 5-4-6-メシリ酸塩を得た。

[0160] (製造例4-4)

化合物 A 7 - 2 4

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

[化55]



化合物 A 7 - 1 と同様の条件 (8 - ヒドロキシ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 3 - カルボニトリル (化合物 A 6、30 mg、0.099 mmol) を THF (1 mL) に溶解し、4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (40 mg、2 当量) 、トリフェニルホスフィン (52 mg、2 当量) 、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (43 μ L、2 当量) を順に加え、室温で4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、化合物 A 7 - 1 (4 - (3 - シアノ - 6 , 6 - ジメチル - 11 - オキソ - 6 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [b] カルバゾール - 8 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル) (37 mg、76%)を得た。) で、化合物 A 6 と 2 - ブロモエタノールより、標題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d₆) δ : 12.75 (1H, br.s), 8.32 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.01 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 4.50 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.88 (2H, t, J = 5.3 Hz), 1.77 (6H, s).

LCMS: m/z 409、411 [M+H]⁺

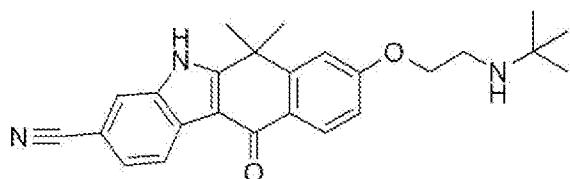
HPLC 保持時間 : 2.48分 (分析条件 S)

(製造例45)

化合物A 8-10

8-(2-tert-butylaminoethyl)-6,6-dimethyl-11-
-oxy-6,11-dihydro-5H-benz[b] carbazole-3-carbo-
nitrile

[化56]



化合物A 7-17の合成と同様の手法（8-ヒドロキシ-6、6-ジメチル-11-オキソ-6、11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル（化合物A 6、25mg、0.083mmol）をN,N-ジメチルアセタミド（1mL）に溶解し、2-クロロエチルジエチルアミン（16mg、1.1当量）、炭酸セシウム（54mg、2当量）を順に加え、100°Cで4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、化合物A 7-17（8-(2-ジエチルアミノエトキシ)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル）（11mg、32%）を得た。）で、化合物A 7-24とtert-ブチルアミンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.71 (1 H, s), 8.32 (1 H, d, 7.9 Hz), 8.15 (1 H, d, 9.1 Hz), 8.07 (1 d, 1.8 Hz), 7.60 (1 H, dd, 1.8, 7.9 Hz), 7.35 (1 H, d, 2.4 Hz), 7.09 (1 H, dd, 2.4, 9.1 Hz), 4.16 (2 H, t, 6.1 Hz), 2.91 (2 H, t, 6.1 Hz), 1.77 (6 H, s), 1.08 (9 H, s)

LCMS: m/z 402 [M+H]⁺

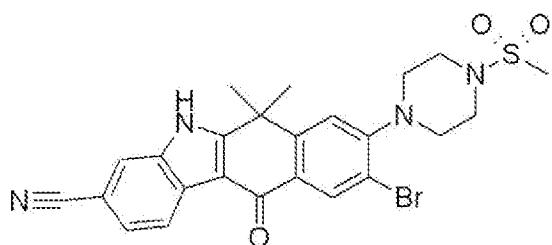
HPLC保持時間： 2. 55分 (分析条件W)

[0161] (製造例46)

化合物F 3-3

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

[化57]



化合物B 2-1の合成法と同様の条件で、化合物F 2と1-メタンスルホニルピペラジンより、標題化合物を合成した。

LCMS : m/z 527, 529 [M+H]⁺

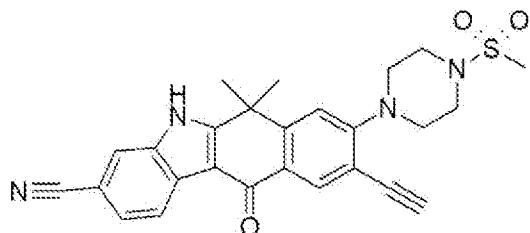
HPLC保持時間： 2. 48分 (分析条件S)

(製造例47)

化合物F 5-1

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

[化58]



化合物F 5-43の合成法と同様の条件で、化合物F 3-3より標題化合物を合成した。¹H-NMR (270MHz, DMSO-D₆) δ : 12.78 (1H, s), 8.31 (1H, dd

, J = 8.1, 0.7 Hz), 8.19 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J = 1.4, 0.7 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.33 (1H, s), 4.55 (1H, s), 3.43 (4H, br), 2.98 (3H, s), 1.79 (6H, s). LCMS: m/z 473 [M+H]⁺

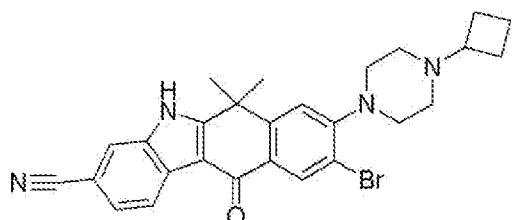
HPLC 保持時間： 2.27分 (分析条件S)

[0162] (製造例48)

化合物F 4-10

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

[化59]



化合物B 3-32の合成法と同様の条件で、化合物F 3-9とシクロブタノンより、標題化合物を合成した。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.23-8.29 (2 H, m), 8.00 (1 H, s), 7.55 (1 H, d, 7.9 Hz), 7.45 (1 H, s), 4.04-4.15 (1 H, m), 3.10-3.20 (4 H, m), 2.39-2.48 (4 H, m), 1.97-2.06 (2 H, m), 1.78-1.88 (2 H, m), 1.77 (6 H, s), 1.61-1.72 (2 H, m) LCMS: m/z 503, 505 [M+H]⁺

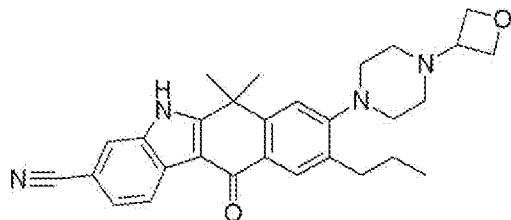
HPLC 保持時間： 2.78分 (分析条件W)

[0163] (製造例49)

化合物F 6-8

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

[化60]



化合物B 3-1 3-1の合成法と同様の条件で、化合物F 5-22より、標題化合物を合成した。

¹H-NMR (270MHz DMSO-D₆) δ : 12.75 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.01-7.97 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.38 (1H, s), 4.51 (4H, dt, J = 27.7, 6.3 Hz), 3.55-3.49 (1H, m), 3.02-2.96 (4H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.47-2.41 (4H, m), 1.73 (6H, s), 1.70-1.61 (2H, m), 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz).

LCMS: m/z 469 [M+H]⁺

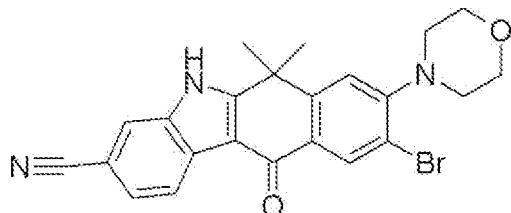
HPLC保持時間： 1.57分 (分析条件S)

[0164] (製造例50)

化合物F 3-4

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

[化61]



化合物B 2-1の合成法と同様の条件で、化合物F 2とモルホリンより、標題化合物を合成した。

LCMS: m/z 450, 452 [M+H]⁺

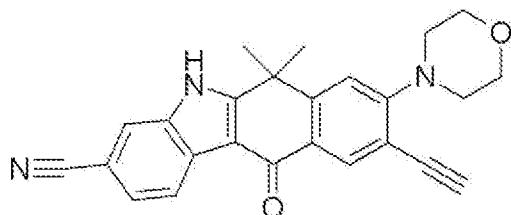
HPLC保持時間： 2.65分 (分析条件S)

(製造例 5 1)

化合物 F 5 - 5

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

[化62]



化合物 E 4 - 2 - 1、E 4 - 2 - 2 の合成法と同様の条件で、化合物 F 3 - 4 より標題化合物を合成した。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.82 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.18 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (1H, s), 4.53 (1H, s), 3.80 (4H, s), 3.36 (4H, s), 1.79 (6H, s).

LCMS: m/z 396 [M+H]⁺

HPLC 保持時間： 2.32 分 (分析条件 S)

[0165] 実施例 1 ~ 269 : 超小スケール溶出試験

(原料)

化合物 F 6 - 20 (フリー体) の原薬は製造例 30 記載の方法に従い製造したもの用いた。製剤添加剤は表 2 に示したものを使用した。

(組成物の調製)

実施例 1 ~ 269 は、化合物 F 6 - 20 を 0.5mg/mL の濃度で DMSO に溶解させたものに、化合物 F 6 - 20 と同モル等量の塩酸を加え、各溶解補助剤を表 2 に示した溶媒に溶解あるいは分散させたものを、化合物 F 6 - 20 と重量比 100% となるように加え、それを凍結乾燥することにより化合物 F 6 - 20 と各種溶解補助剤の混合物を得た。

[0166]

[表2-1]

表2 溶解補助剤とそれらの溶解溶媒

実施例	溶解補助剤	メーカー	溶媒
1	D-ソルビトール	物産フードサイエンス	DMSO
2	D-マンニトール	東和化成	DMSO
3	アルファー化デンプン	日濃化学	DMSO
4	エチルセルロース	Colorcon	DMSO
5	カルボキシメチルスターチナトリウム	DMV	water
6	クエン酸	昭和化工	DMSO
7	クエン酸ナトリウム	昭和化工	water
8	クロスカルメロースナトリウム	旭化成ケミカルズ	DMSO
9	結晶セルロース	旭化成ケミカルズ	water
10	酸化チタン	フロイント産業	DMSO
11	ステアリン酸	日油	DMSO
12	ステアリン酸マグネシウム	メルク	DMSO
13	精製白糖	塩水港精糖	DMSO
14	トコフェロール	エーザイ	DMSO
15	乳糖	DMV	DMSO
16	ヒドロキシプロビルセルロース	日本曹達	DMSO
17	ヒドロキシプロビルメチルセルロース 2910	信越化学工業	DMSO
18	フマル酸ステアリルナトリウム	木村産業	DMSO
19	プロピレングリコール	関東化学	DMSO
20	ポビドン	BASF	DMSO
21	ポリソルベート 80	日本サーファクタント工業	DMSO
22	メタクリル酸コポリマー LD	Rohm GmbH	DMSO
23	メチルセルロース	信越化学工業	DMSO
24	ラウリル硫酸ナトリウム	日光ケミカルズ	DMSO
25	アスコルビン酸	和光純薬	DMSO
26	アルギン酸ナトリウム	和光純薬	water
27	エデト酸ナトリウム	和光純薬	water
28	カラメル	仙波糖化工業	DMSO
29	カルメロースカルシウム	ニチリン化学工業	water
30	乾燥水酸化アルミニウムゲル	協和化学工業	water
31	クエン酸カルシウム	関東化学	DMSO
32	クエン酸トリエチル	和光純薬	DMSO
33	コレステロール	和光純薬	DMSO
34	酸化マグネシウム	協和化学工業	DMSO
35	ジブチルヒドロキシトルエン	関東化学	DMSO
36	水酸化ナトリウム	和光純薬	water
37	ステアリルアルコール	日油	DMSO
38	ステアリン酸ポリオキシル 40	日光ケミカルズ	DMSO
39	精製セラック	日本シェラック工業	DMSO
40	セトステアリルアルコール	日油	DMSO
41	ダイズ油	カネダ	DMSO
42	炭酸水素ナトリウム	和光純薬	water
43	炭酸マグネシウム	協和化学工業	DMSO
44	デヒド酢酸ナトリウム	和光純薬	DMSO
45	トリアセチン	有機合成薬品工業	DMSO
46	フマル酸	関東化学	DMSO
47	マクロゴール 1500	日油	DMSO
48	マクロゴール 400	和光純薬	DMSO
49	マクロゴール 6000	三洋化成工業	water
50	モノラウリン酸ソルビタン	花王	DMSO
51	硫酸マグネシウム	和光純薬	water

[表2-2]

実施例	溶解補助剤	メーカー	溶媒
5 2	リン酸二水素ナトリウム	ナカライトスク	water
5 3	1, 3-ブチレングリコール	ダイセル化学	DMSO
5 4	2-メルカプトベンズイミダゾール	川口化学工業	DMSO
5 5	β -シクロデキストリン	フナコシ	DMSO
5 6	トコフェロール	タマ生化学	DMSO
5 7	DL-リノール酸	和光純薬	DMSO
5 8	L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル	東京化成	DMSO
5 9	L-アスパラギン酸	関東化学	DMSO
6 0	L-グルタミン	和光純薬	water
6 1	L-酒石酸ナトリウム	和光純薬	water
6 2	L-フェニルアラニン	関東化学	DMSO
6 3	N-ココイル-L-アルギニンエチルエステルDL-ピロリドンカルボン酸塩	味の素	DMSO
6 4	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液	EVONIK	DMSO
6 5	アクリル酸デンプン 1000	三洋化成工業	water
6 6	アジピン酸	関東化学	DMSO
6 7	アミノアルキルメタクリレートコポリマーE	Rohm GmbH	DMSO
6 8	タウリン	和光純薬	DMSO
6 9	アラビアゴム末	三栄薬品貿易	water
7 0	亜硫酸水素ナトリウム	純正化学	DMSO
7 1	亜硫酸ナトリウム	関東化学	water
7 2	アルギン酸	和光純薬	DMSO/water
7 3	アルギン酸プロピレングリコールエステル	和光純薬	water
7 4	アルファチオグリセリン	和光純薬	DMSO
7 5	アンモニア水	和光純薬	DMSO
7 6	イノシトール	和光純薬	DMSO
7 7	エリソルビン酸	和光純薬	DMSO
7 8	塩酸	純正化学	DMSO
7 9	塩酸システィン	Sigma	DMSO
8 0	オリブ油	日光ケミカルズ	DMSO
8 1	カゼイン	和光純薬	DMSO
8 2	カゼインナトリウム	和光純薬	water
8 3	果糖	和光純薬	DMSO
8 4	カルナウバロウ	フロイント産業	DMSO
8 5	カルボキシビニルポリマー	Lubrizol	DMSO
8 6	カルボキシメチルエチルセルロース	三洋化成工業	DMSO
8 7	カルメロース	ニチリン化学工業	DMSO/water
8 8	カンテン末	伊那食品工業	DMSO
8 9	キシリトール	三菱商事フードテック	DMSO
9 0	グーガム	三栄薬品貿易	DMSO
9 1	クエン酸二水素ナトリウム	関東化学	DMSO
9 2	クエン酸二ナトリウム	関東化学	water
9 3	グリシン	和光純薬	water
9 4	グリセリン脂肪酸エステル	Sasol Germany	DMSO
9 5	グリセロリン酸カルシウム	関東化学	water
9 6	グルコノ- δ -ラクトン	和光純薬	DMSO
9 7	グルコン酸	関東化学	DMSO
9 8	グルコン酸カルシウム	和光純薬	water
9 9	グルコン酸ナトリウム	和光純薬	water
1 0 0	ケイ酸アルミニ酸マグネシウム	富士化学工業	DMSO
1 0 1	ケイ酸カルシウム	富田製薬	DMSO

[表2-3]

実施例	溶解補助剤	メーカー	溶媒
102	ケイ酸マグネシウム	協和化学工業	DMSO
103	合成ケイ酸アルミニウム	協和化学工業	DMSO
104	濃グリセリン	日油	DMSO
105	粉末還元麦芽糖水アメ	三菱商事フードテック	DMSO
106	コハク酸	和光純薬	DMSO
107	コポリビドン	BASF	DMSO
108	ゴマ油	カネダ	DMSO
109	酢酸	関東化学	DMSO
110	酢酸カルシウム	ナカライトスク	water
111	酢酸トコフェロール	エーザイ	DMSO
112	酢酸フタル酸セルロース	Sigma	DMSO
113	酒石酸	和光純薬	DMSO
114	酒石酸水素カリウム	和光純薬	water
115	サフラワー油	日光ケミカルズ	DMSO
116	ジイソプロパノールアミン	和光純薬	DMSO
117	ジオクチルソジウムスルホサクシネット	三洋化成工業	DMSO
118	ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート	協和化学工業	DMSO
119	ジメチルポリシロキサン	Sigma	DMSO/water
120	酒石酸ナトリウムカリウム	和光純薬	water
121	ショ糖脂肪酸エステル	第一工業製薬	DMSO
122	水酸化カリウム	純正化学	water
123	水酸化カルシウム	純正化学	DMSO/water
124	水酸化マグネシウム	協和化学工業	DMSO
125	スクワラン	ミツバ貿易	DMSO
126	ステアリン酸アルミニウム	和光純薬	DMSO
127	精製ゼラチン	ニッピ	DMSO
128	ゼイン	和光純薬	DMSO
129	セスキオレイン酸ソルビタン	日本サーファクタント工業	DMSO
130	セタノール	日光ケミカルズ	DMSO
131	セトマクロゴール 1000	日本サーファクタント工業	DMSO
132	セバシン酸ジエチル	日本サーファクタント工業	DMSO
133	ソルビタン脂肪酸エステル	ライオン	DMSO
134	第三リン酸カルシウム	関東化学	DMSO
135	大豆レシチン	辻製油	water
136	脱脂粉乳	和光純薬	DMSO/water
137	炭酸アンモニウム	和光純薬	DMSO
138	炭酸カルシウム	関東化学	DMSO
139	炭酸ナトリウム	和光純薬	water
140	チオグリコール酸ナトリウム	和光純薬	water
141	デキストラン 40	和光純薬	water
142	デキストリン	日濱化学	DMSO
143	デンプン	和光純薬	DMSO
144	トラガント	鈴粉末薬品	DMSO
145	トリイソプロパノールアミン	和光純薬	DMSO
146	トリエタノールアミン	和光純薬	DMSO
147	トリオレイン酸ソルビタン	日本サーファクタント工業	DMSO
148	乳酸	Acros	DMSO
149	乳酸アルミニウム	和光純薬	DMSO
150	乳酸カルシウム水和物	和光純薬	DMSO
151	乳酸ナトリウム液	和光純薬	DMSO
152	パルミチン酸アスコルビン酸	和光純薬	DMSO

[表2-4]

実施例	溶解補助剤	メーカー	溶媒
153	ヒドロキシエチルセルロース	和光純薬	DMSO
154	ヒドロキシエチルメチルセルロース	東京化成	DMSO
155	ヒドロキシプロビルスター	フロイント産業	DMSO
156	ヒドロキシプロビルメチルセルロースアセテートサクシネット	信越化学工業	DMSO
157	ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート	信越化学	DMSO
158	ピペロニルブトキシド	和光純薬	DMSO
159	ヒマシ油	伊藤製油	DMSO
160	ヒマワリ油	日光ケミカルズ	DMSO
161	ビロ亜硫酸ナトリウム	和光純薬	DMSO
162	フィチン酸	和光純薬	DMSO
163	フタル酸ジエチル	和光純薬	DMSO
164	フタル酸ジブチル	和光純薬	DMSO
165	ブチルヒドロキシアニソール	和光純薬	DMSO
166	ブチルフタリルブチルグリコレート	和光純薬	DMSO
167	ブドウ糖	関東化学	DMSO
168	フマル酸一ナトリウム	和光純薬	water
169	ブルラン	林原	DMSO
170	プロピオン酸ナトリウム	和光純薬	DMSO
171	ベクチン	和光純薬	water
172	ベンゾトリアゾール	和光純薬	DMSO
173	ホウ酸	純正化学	DMSO
174	ホウ砂	和光純薬	DMSO
175	ポリアクリル酸ナトリウム	和光純薬	water
176	ポリオキシエチレン(105) ポリオキシプロピレン(5) グリコール	フロイント産業	DMSO
177	ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30) グリコール	ADEKA	DMSO
178	ポリオキシエチレン(20) ポリオキシプロピレン(20) グリコール	ADEKA	DMSO
179	ポリオキシエチレンアルキルエーテル	第一工業製薬	DMSO
180	ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル	和光純薬	DMSO
181	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油20	日油	DMSO
182	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	日光ケミカルズ	DMSO
183	ポリオキシエチレンステアリルエーテル	日本サーファクタント工業	DMSO
184	ポリオキシエチレンセチルエーテル	日本サーファクタント工業	DMSO
185	ポリオキシル35ヒマシ油	Sigma	DMSO
186	ポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム)	Sigma	water
187	ポリソルベート20	ナカライトスク	DMSO
188	ポリソルベート40	日本サーファクタント工業	DMSO
189	ポリソルベート60	日本サーファクタント工業	DMSO
190	ポリビニルアセタールジエチルアミノアセート	三菱化学フーズ	DMSO
191	ポリビニルアルコール	日本酢ビ・ボバール	DMSO
192	ポリブテン	日油	water
193	ポリリン酸ナトリウム	和光純薬	water
194	マクロゴール1540	日油	DMSO
195	マクロゴール20000	三洋化成工業	water
196	マクロゴール4000	日油	DMSO
197	マクロゴール600	日油	DMSO
198	マルチトール	三菱商事フードテック	DMSO
199	マルトース	林原商事	DMSO

[表2-5]

実施例	溶解補助剤	メーカー	溶媒
200	マレイン酸	和光純薬	DMSO
201	水アメ	林原商事	DMSO
202	ミリスチン酸イソプロピル	日本サーファクタント工業	DMSO
203	無水硫酸ナトリウム	和光純薬	water
204	メグルミン	東京化成工業	DMSO
205	メタクリル酸ポリマーL	Rohm GmbH	DMSO
206	メタクリル酸ポリマーS	Rohm GmbH	DMSO
207	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	富士化学工業	DMSO/water
208	メタリン酸ナトリウム	関東化学	DMSO
209	メタンスルホン酸	和光純薬	DMSO
210	綿実油	岡村製油	DMSO
211	モノエタノールアミン	和光純薬	DMSO
212	モノオレイン酸ソルビタン	日本サーファクタント工業	DMSO
213	モノステアリン酸ソルビタン	日本サーファクタント工業	DMSO
214	ラウリルジメチルアミノキシド液	Sigma	DMSO
215	ラウリン酸ジエタノールアミド	花王	DMSO
216	ラウロマクロゴール	日油	DMSO
217	ラッカセイ油	カネダ	DMSO
218	リノール酸イソプロピル	日本サーファクタント工業	DMSO
219	硫酸	純正化学	DMSO
220	硫酸アルミニウム	和光純薬	water
221	硫酸アルミニウムカリウム	和光純薬	DMSO
222	硫酸カルシウム	和光純薬	water
223	リン酸	関東化学	DMSO
224	リン酸一水素カルシウム	和光純薬	DMSO/water
225	リン酸三ナトリウム	Sigma	DMSO
226	リン酸水素カルシウム	富士化学工業	DMSO/water
227	リン酸水素ナトリウム水和物	和光純薬	water
228	リン酸二カリウム	和光純薬	water
229	リン酸二水素カリウム	和光純薬	DMSO
230	リン酸二水素カルシウム	和光純薬	water
231	加水分解ゼラチン末	ニッピ	DMSO
232	含水二酸化ケイ素	フロイント産業	DMSO
233	軽質無水ケイ酸	フロイント産業	DMSO/water
234	部分アルファー化デンプン	旭化成ケミカルズ	DMSO
235	没食子酸プロピル	和光純薬	DMSO
236	アミロペクチン	日濱化学	DMSO
237	エボキシ化ダイズ油	花王	DMSO
238	酢酸アンモニウム	関東化学	DMSO
239	水酸化アルミナマグネシウム	協和化学工業	DMSO
240	ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム	花王	DMSO
241	ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物	Sigma	DMSO
242	ホウ酸アンモニウム	関東化学	DMSO
243	ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート	日本サーファクタント工業	DMSO
244	無水酢酸ナトリウム	和光純薬	DMSO
245	ラウロイルサルコシンナトリウム	日光ケミカルズ	DMSO
246	リン酸ナトリウムポリオキシエチレンラウリルエーテル	日本サーファクタント工業	DMSO
247	含水無晶形酸化ケイ素	DSL ジャパン	DMSO
248	DL-アラニン	昭和化学	water
249	L-アスコルビン酸ナトリウム	和光純薬	DMSO

[表2-6]

実施例	溶解補助剤	メーカー	溶媒
250	L-アスパラギン酸ナトリウム	和光純薬	water
251	L-アルギニン	関東化学	water
252	L-アルギニン塩酸塩	和光純薬	water
253	アセチルトリプトファン	和光純薬	DMSO
254	アセトアニリド	和光純薬	DMSO
255	安息香酸	純正化学	DMSO
256	安息香酸ナトリウム	和光純薬	DMSO
257	ヒドロキシプロピルサイクロデキストリン	日本食品化工	DMSO
258	スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリ ンナトリウム	CYDEX	DMSO
259	ポリオキシエチレン(54) ポリオキシプロピ レン(39) グリコール	ADEKA	DMSO
260	メチル硫酸ナトリウム	東京化成工業	DMSO
261	エチル硫酸ナトリウム	東京化成工業	DMSO
262	ブチル硫酸ナトリウム	Sigma	DMSO
263	オクチル硫酸ナトリウム	Sigma	DMSO
264	デシル硫酸ナトリウム	関東化学	DMSO
265	テトラデシル硫酸ナトリウム	和光純薬	DMSO
266	ヘキサデシル硫酸ナトリウム	和光純薬	DMSO
267	オクタデシル硫酸ナトリウム	和光純薬	DMSO
268	コンドロイチン硫酸ナトリウム	和光純薬	water
269	ドデカン	和光純薬	DMSO

[0167] (比較例1)

比較例1は化合物F6-20を0.5mg/mLの濃度でDMSOに溶解させたものに、化合物F6-20と同モル等量の塩酸を加えたものを凍結乾燥することにより得た。

(試験例1)

番号1～269及び比較例1にヒト小腸模擬液であるFaSSIF (Fasted state simulated intestinal fluid) (E. Galiaら Pharm. Res. 15:698Y705 (1998).) を加え、攪拌機 (Bio Shaker, TAIPEC社) を用いて200rpmの攪拌速度で10分および240分間攪拌した後の濃度を高速液体クロマトグラフィー (UFLC, 島津製作所) で測定した。

その結果、表3に示すように、クエン酸（実施例6）、ヒドロキシプロピルセルロース（実施例16）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（実施例17）、フマル酸ステアリルナトリウム（実施例18）、メタクリル酸コポリマーLD（実施例22）、メチルセルロース（実施例23）、ラウリル硫酸ナトリウム（実施例24）、ステアリン酸ポリオキシル40（実施例38）

、精製セラック（実施例39）、デヒドロ酢酸ナトリウム（実施例44）、フマル酸（実施例46）、DL-リンゴ酸（実施例57）、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル（実施例58）、L-アスパラギン酸（実施例59）、アジピン酸（実施例66）、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE（実施例67）、アルギン酸プロピレングリコールエステル（実施例73）、カゼイン（実施例81）、カゼインナトリウム（実施例82）、カルボキシビニルポリマー（実施例85）、カルボキシメチルエチルセルロース（実施例86）、カンテン末（実施例88）、グーガム（実施例90）、コハク酸（実施例106）、コポリビドン（実施例107）、酢酸フタル酸セルロース（実施例112）、酒石酸（実施例113）、ジオクチルソジウムスルホサクシネート（実施例117）、ゼイン（実施例128）、脱脂粉乳（実施例136）、トリオレイン酸ソルビタン（実施例147）、乳酸（実施例148）、乳酸アルミニウム（実施例149）、パルミチン酸アスコルビン酸（実施例152）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（実施例154）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（実施例156）、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール（実施例176）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60（実施例182）、ポリオキシル35ヒマシ油（実施例185）、ポリ（4-スチレンスルホン酸ナトリウム）（実施例186）、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセート（実施例190）、ポリビニルアルコール（実施例191）、マレイン酸（実施例200）、メタクリル酸コポリマーS（実施例206）、ラウロマクロゴール（実施例216）、硫酸（実施例219）、硫酸アルミニウム（実施例220）、リン酸（実施例223）、リン酸二水素カルシウム（実施例230）、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム（実施例240）、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物（実施例241）、ラウロイルサルコシンナトリウム（実施例245）、アセチルトリプトファン（実施例253）、メチル硫酸ナトリウム（実施例260）、エチル硫酸ナトリウム（実施例261）、ブチル硫酸ナトリウム（実施例262）、オクチル硫酸ナトリウム

ム（実施例263）、デシル硫酸ナトリウム（実施例264）、テトラデシル硫酸ナトリウム（実施例265）、ヘキサデシル硫酸ナトリウム（実施例266）、オクタデシル硫酸ナトリウム（実施例267）で化合物F6-20の溶解度が有意に上昇することが明らかとなった。

[0168] 中でもその効果は、クエン酸（実施例6）、ヒドロキシプロピルセルロース（実施例16）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（実施例17）、メタクリル酸コポリマーLD（実施例22）、メチルセルロース（実施例23）、ラウリル硫酸ナトリウム（実施例24）、精製セラック（実施例39）、デヒドロ酢酸ナトリウム（実施例44）、フマル酸（実施例46）、DL-リノゴ酸（実施例57）、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル（実施例58）、L-アスパラギン酸（実施例59）、アジピン酸（実施例66）、アルギン酸プロピレングリコールエステル（実施例73）、カゼイン（実施例81）、カゼインナトリウム（実施例82）、カルボキシメチルエチルセルロース（実施例86）、コハク酸（実施例106）、コポリビドン（実施例107）、ジオクチルソジウムスルホサクシネート（実施例117）、乳酸（実施例148）、乳酸アルミニウム（実施例149）、パルミチン酸アスクルビン酸（実施例152）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（実施例154）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（実施例156）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60（実施例182）、ポリオキシル35ヒマシ油（実施例185）、ポリ（4-ステレンスルホン酸ナトリウム）（実施例186）、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（実施例190）、ポリビニルアルコール（実施例191）、メタクリル酸コポリマーS（実施例206）、ラウロマクロゴール（実施例216）、硫酸（実施例219）、硫酸アルミニウム（実施例220）、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム（実施例240）、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物（実施例241）、アセチルトリプトファン（実施例253）、デシル硫酸ナトリウム（実施例264）、テトラデシル硫酸ナトリウム（実施例265）、オクタデシル硫酸ナトリウム（実施例267）で顕著であった。

。

[0169] 中でもその効果は、クエン酸（実施例6）、ヒドロキシプロピルセルロース（実施例16）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（実施例17）、メタクリル酸コポリマーLD（実施例22）、メチルセルロース（実施例23）、ラウリル硫酸ナトリウム（実施例24）、精製セラック（実施例39）、デヒドロ酢酸ナトリウム（実施例44）、フマル酸（実施例46）、DL-リンゴ酸（実施例57）、L-アスパラギン酸（実施例59）、アジピン酸（実施例66）、アルギン酸プロピレングリコールエステル（実施例73）、カゼインナトリウム（実施例82）、カルボキシメチルエチルセルロース（実施例86）、コハク酸（実施例106）、コポリビドン（実施例107）、ジオクチルソジウムスルホサクシネート（実施例117）、乳酸（実施例148）、乳酸アルミニウム（実施例149）、ヒドロキシエチルメチルセルロース（実施例154）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（実施例156）、ポリ（4-ステレンスルホン酸ナトリウム）（実施例186）、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（実施例190）、メタクリル酸コポリマーS（実施例206）、硫酸（実施例219）、硫酸アルミニウム（実施例220）、ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合物（実施例241）、デシル硫酸ナトリウム（実施例264）で特に顕著であった。

[0170]

[表3-1]

表3 化合物F 6 - 2 0 塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響
(* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001)

実施例	溶解補助剤	10分後の濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	240分後の濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
比較例 1	非添加	5.0 ± 2.4	0.8 ± 0.3
1	D-ソルビトール	1.1 ± 0.3	0.6 ± 0.1
2	D-マンニトール	1.0 ± 0.1	0.5 ± 0.0
3	アルファー化デンブン	2.6 ± 0.5	0.5 ± 0.0
4	エチルセルロース	3.1 ± 0.2	0.9 ± 0.1
5	カルボキシメルスターチナトリウム	2.0 ± 0.7	0.4 ± 0.1
6	クエン酸	5.1 ± 1.0	3.2 ± 0.1 ***
7	クエン酸ナトリウム	1.0 ± 0.3	0.3 ± 0.1
8	クロスカルメロースナトリウム	4.1 ± 2.6	1.2 ± 0.1
9	結晶セルロース	4.4 ± 0.7	0.3 ± 0.1
10	酸化チタン	2.5 ± 0.3	1.1 ± 0.0
11	ステアリン酸	1.9 ± 0.8	0.4 ± 0.0
12	ステアリン酸マグネシウム	1.6 ± 0.3	0.5 ± 0.1
13	精製白糖	1.1 ± 0.2	0.5 ± 0.1
14	トコフェロール	1.9 ± 0.4	0.8 ± 0.1
15	乳糖	1.3 ± 0.4	0.4 ± 0.0
16	ヒドロキシプロビルセルロース	9.4 ± 2.5 **	2.9 ± 0.6 ***
17	ヒドロキシプロビルメチルセルロース 2910	7.3 ± 2.1	2.2 ± 0.3 ***
18	フマル酸ステアリルナトリウム	3.0 ± 0.3	1.3 ± 0.2 *
19	プロピレングリコール	1.3 ± 0.1	0.6 ± 0.2
20	ポビドン	5.8 ± 1.3	0.6 ± 0.1
21	ポリソルベート 80	2.9 ± 0.8	0.5 ± 0.0
22	メタクリル酸コポリマー LD	4.9 ± 0.5	6.0 ± 0.5 ***
23	メチルセルロース	7.2 ± 4.0	2.5 ± 0.0 ***
24	ラウリル硫酸ナトリウム	19.6 ± 2.2 ***	6.3 ± 1.0 ***
25	アスコルビン酸	1.9 ± 0.6	0.6 ± 0.1
26	アルギン酸ナトリウム	4.3 ± 0.4	0.3 ± 0.1
27	エデト酸ナトリウム	4.9 ± 2.1	0.3 ± 0.0
28	カラメル	3.0 ± 0.4	0.8 ± 0.1
29	カルメロースカルシウム	7.5 ± 1.7	0.7 ± 0.1
30	乾燥水酸化アルミニウムゲル	3.2 ± 0.3	0.3 ± 0.1
31	クエン酸カルシウム	0.5 ± 0.1	0.3 ± 0.2
32	クエン酸トリエチル	2.1 ± 0.4	0.6 ± 0.0
33	コレステロール	2.3 ± 0.9	0.4 ± 0.1
34	酸化マグネシウム	1.1 ± 0.1	0.1 ± 0.0
35	ジブチルヒドロキシトルエン	2.2 ± 0.3	0.5 ± 0.1
36	水酸化ナトリウム	2.2 ± 0.2	0.4 ± 0.3
37	ステアリルアルコール	1.8 ± 0.1	0.6 ± 0.0
38	ステアリン酸ボリオキシル 40	2.6 ± 0.4	1.4 ± 0.5 *
39	精製セラック	2.7 ± 0.2	2.6 ± 0.3 ***
40	セトステアリルアルコール	1.9 ± 0.1	0.3 ± 0.0
41	ダイズ油	1.5 ± 0.4	0.4 ± 0.0
42	炭酸水素ナトリウム	1.9 ± 0.7	1.1 ± 0.8
43	炭酸マグネシウム	1.5 ± 0.0	0.5 ± 0.2
44	デヒドロ酢酸ナトリウム	12.7 ± 1.7 ***	14.8 ± 1.3 ***
45	トリアセチン	2.4 ± 0.2	0.4 ± 0.0
46	フマル酸	5.5 ± 0.9	1.9 ± 0.0 ***
47	マクロゴール 1500	1.7 ± 0.2	0.6 ± 0.1
48	マクロゴール 400	1.7 ± 0.3	0.9 ± 0.1

[表3-2]

実施例	溶解補助剤	10分後の濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	240分後の濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
4 9	マクロゴール 6000	3.8 ± 0.9	0.3 ± 0.1
5 0	モノラウリン酸ソルビタン	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.0
5 1	硫酸マグネシウム	2.4 ± 0.2	0.2 ± 0.1
5 2	リン酸二水素ナトリウム	2.7 ± 0.2	0.3 ± 0.1
5 3	L-3-ブチレンジコール	1.3 ± 0.1	0.6 ± 0.0
5 4	2-メルカプトベンズイミダゾール	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.1
5 5	β -シクロデキストリン	1.1 ± 0.3	0.6 ± 0.1
5 6	トコフェロール	1.5 ± 0.0	0.9 ± 0.1
5 7	DL-リシゴ酸	5.2 ± 0.6	2.8 ± 0.4 ***
5 8	L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル	2.6 ± 0.3	1.7 ± 0.2 **
5 9	L-アスパラギン酸	5.2 ± 1.0	1.8 ± 0.2 ***
6 0	L-グルタミン	1.6 ± 0.4	0.2 ± 0.1
6 1	L-酒石酸ナトリウム	4.8 ± 0.4	0.2 ± 0.1
6 2	L-フェニルアラニン	2.7 ± 0.2	0.6 ± 0.1
6 3	N-ココイル-L-アルギニンエチルエステル DL-ビロリドンカルボン酸塩	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.0
6 4	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液	1.4 ± 0.0	0.7 ± 0.2
6 5	アクリル酸デンプン 1000	1.8 ± 0.8	0.4 ± 0.2
6 6	アジピン酸	5.4 ± 0.6	1.9 ± 0.2 ***
6 7	アミノアルキルメタクリレートコポリマーE	2.8 ± 1.0	1.3 ± 0.2 *
6 8	タウリン	1.1 ± 0.2	0.6 ± 0.1
6 9	アラビアゴム末	7.2 ± 2.3	0.6 ± 0.1
7 0	亜硫酸水素ナトリウム	3.3 ± 0.3	0.9 ± 0.1
7 1	亜硫酸ナトリウム	2.8 ± 1.2	0.6 ± 0.1
7 2	アルギン酸	2.4 ± 1.1	1.0 ± 0.4
7 3	アルギン酸プロピレンジコールエステル	15.7 ± 0.5 ***	1.1 ± 0.2
7 4	アルファチオグリセリン	1.5 ± 0.3	0.7 ± 0.2
7 5	アンモニア水	1.3 ± 0.2	0.4 ± 0.0
7 6	イノシトール	1.2 ± 0.1	0.5 ± 0.0
7 7	エリソルビン酸	1.2 ± 0.1	0.5 ± 0.0
7 8	塩酸	1.4 ± 0.2	0.6 ± 0.1
7 9	塩酸システイン	2.3 ± 0.2	1.1 ± 0.1
8 0	オリブ油	1.7 ± 0.5	0.8 ± 0.0
8 1	カゼイン	14.1 ± 2.5 ***	7.1 ± 0.9 **
8 2	カゼインナトリウム	17.1 ± 3.0 ***	15.8 ± 4.8 ***
8 3	果糖	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.2
8 4	カルナウバロウ	2.8 ± 0.5	2.0 ± 2.1
8 5	カルボキシビニルポリマー	7.4 ± 0.4 *	1.1 ± 0.2
8 6	カルボキシメチルエチルセルロース	8.7 ± 3.1	9.5 ± 2.2 ***
8 7	カルメロース	1.9 ± 0.3	0.9 ± 0.1
8 8	カンテン末	3.2 ± 0.1	1.3 ± 0.1 *
8 9	キシリトール	1.3 ± 0.1	0.5 ± 0.0
9 0	グーガム	2.8 ± 0.3	1.3 ± 0.1 *
9 1	クエン酸二水素ナトリウム	4.1 ± 0.6	0.7 ± 0.1
9 2	クエン酸二ナトリウム	2.2 ± 0.5	0.9 ± 0.3
9 3	グリシン	2.7 ± 1.2	0.4 ± 0.0
9 4	グリセリン脂肪酸エステル	1.1 ± 0.1	0.5 ± 0.1
9 5	グリセロリン酸カルシウム	0.9 ± 0.1	0.3 ± 0.0
9 6	グルコノ- δ -ラクトン	1.6 ± 0.5	0.7 ± 0.0
9 7	グルコン酸	1.0 ± 0.1	3.3 ± 2.0
9 8	グルコン酸カルシウム	2.3 ± 0.9	0.3 ± 0.1

[表3-3]

実施例	溶解補助剤	10分後の濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	240分後の濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
9 9	グルコン酸ナトリウム	5.7 ± 0.6	0.5 ± 0.2
1 0 0	ケイ酸アルミニ酸マグネシウム	2.2 ± 0.1	0.5 ± 0.1
1 0 1	ケイ酸カルシウム	3.1 ± 1.2	0.5 ± 0.2
1 0 2	ケイ酸マグネシウム	2.8 ± 0.9	0.7 ± 0.2
1 0 3	合成ケイ酸アルミニウム	2.2 ± 0.5	0.5 ± 0.1
1 0 4	濃グリセリン	0.9 ± 0.0	1.9 ± 1.3
1 0 5	粉末還元麦芽糖水アメ	0.8 ± 0.1	0.6 ± 0.1
1 0 6	コハク酸	5.6 ± 0.5	3.8 ± 0.2 ***
1 0 7	コポリビドン	14.1 ± 2.7 ***	2.0 ± 0.1 ***
1 0 8	ゴマ油	0.8 ± 0.1	1.0 ± 0.1
1 0 9	酢酸	1.0 ± 0.1	0.8 ± 0.0
1 1 0	酢酸カルシウム	2.5 ± 1.1	0.5 ± 0.1
1 1 1	酢酸トコフェロール	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1
1 1 2	酢酸フタル酸セルロース	5.4 ± 0.6	19.0 ± 5.1 *
1 1 3	酒石酸	3.3 ± 0.5	1.4 ± 0.2 *
1 1 4	酒石酸水素カリウム	5.1 ± 0.8	0.4 ± 0.2
1 1 5	サフラワー油	0.8 ± 0.1	1.0 ± 0.1
1 1 6	ジイソプロパノールアミン	0.3 ± 0.1	0.6 ± 0.1
1 1 7	ジオクチルソジウムスルホサクシネット	4.9 ± 1.7	2.3 ± 0.1 ***
1 1 8	ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート	1.8 ± 0.2	0.4 ± 0.1
1 1 9	ジメチルポリシロキサン	1.6 ± 0.3	0.8 ± 0.1
1 2 0	酒石酸ナトリウムカリウム	4.6 ± 0.1	0.3 ± 0.1
1 2 1	ショ糖脂肪酸エステル	2.4 ± 0.2	0.8 ± 0.1
1 2 2	水酸化カリウム	3.4 ± 0.5	0.2 ± 0.1
1 2 3	水酸化カルシウム	0.7 ± 0.1	0.9 ± 0.1
1 2 4	水酸化マグネシウム	1.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1
1 2 5	スクワラン	1.2 ± 0.1	0.7 ± 0.3
1 2 6	ステアリン酸アルミニウム	2.3 ± 0.5	0.6 ± 0.0
1 2 7	精製ゼラチン	1.7 ± 0.2	0.7 ± 0.3
1 2 8	ゼイン	1.2 ± 0.1	1.4 ± 0.3 *
1 2 9	セスキオレイン酸ソルビタン	0.9 ± 0.2	0.7 ± 0.2
1 3 0	セタノール	1.7 ± 0.1	0.3 ± 0.1
1 3 1	セトマクロゴール 1000	4.5 ± 0.5	0.7 ± 0.1
1 3 2	セバシン酸ジエチル	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.0
1 3 3	ソルビタン脂肪酸エステル	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.0
1 3 4	第三リン酸カルシウム	5.0 ± 1.8	0.6 ± 0.1
1 3 5	大豆レシチン	7.0 ± 1.4	0.4 ± 0.2
1 3 6	脱脂粉乳	7.3 ± 3.3	10.0 ± 2.0 *
1 3 7	炭酸アンモニウム	1.1 ± 0.3	0.9 ± 0.1
1 3 8	炭酸カルシウム	2.1 ± 0.4	0.5 ± 0.1
1 3 9	炭酸ナトリウム	2.5 ± 1.0	0.8 ± 0.2
1 4 0	チオグリコール酸ナトリウム	3.5 ± 0.2	0.3 ± 0.0
1 4 1	デキストラン 40	3.9 ± 1.0	0.4 ± 0.0
1 4 2	デキストリン	2.2 ± 0.1	0.9 ± 0.1
1 4 3	デンプン	2.6 ± 0.3	1.0 ± 0.1
1 4 4	トラガント	6.7 ± 6.0	0.5 ± 0.1
1 4 5	トリイソプロパノールアミン	0.2 ± 0.0	0.5 ± 0.1
1 4 6	トリエタノールアミン	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.0
1 4 7	トリオレイン酸ソルビタン	1.0 ± 0.2	1.4 ± 0.1 *
1 4 8	乳酸	2.7 ± 0.2	1.8 ± 0.2 ***
1 4 9	乳酸アルミニウム	3.5 ± 0.7	2.5 ± 0.3 ***

[表3-4]

実施例	溶解補助剤	10分後の濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	240分後の濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
150	乳酸カルシウム水和物	1.9 ± 0.2	0.5 ± 0.1
151	乳酸ナトリウム液	1.4 ± 0.2	0.5 ± 0.1
152	パルミチン酸アスコルビン酸	3.6 ± 0.2	1.8 ± 0.2 **
153	ヒドロキシエチルセルロース	1.8 ± 0.2	0.6 ± 0.1
154	ヒドロキシエチルメチルセルロース	4.3 ± 1.2	4.3 ± 0.7 ***
155	ヒドロキシプロビルスターチ	1.5 ± 0.2	0.6 ± 0.1
156	ヒドロキシプロビルメチルセルロースアセテートサクシネット	6.1 ± 1.3	16.0 ± 3.5 ***
157	ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート	7.6 ± 3.2	2.8 ± 1.4
158	ビペロニルブトキシド	1.7 ± 0.3	0.6 ± 0.0
159	ヒマシ油	1.4 ± 0.3	0.4 ± 0.1
160	ヒマワリ油	1.8 ± 0.2	0.4 ± 0.1
161	ビロビ硫酸ナトリウム	3.4 ± 0.2	0.8 ± 0.0
162	フィチン酸	4.9 ± 0.2	1.2 ± 0.1
163	フタル酸ジエチル	0.9 ± 0.0	0.5 ± 0.0
164	フタル酸ジブチル	0.9 ± 0.1	0.4 ± 0.1
165	ブチルヒドロキシアニソール	1.3 ± 0.1	0.5 ± 0.1
166	ブチルフタリルブチルグリコレート	0.7 ± 0.0	0.5 ± 0.1
167	ブドウ糖	0.8 ± 0.1	0.5 ± 0.0
168	フマル酸ナトリウム	6.8 ± 1.6	0.5 ± 0.0
169	ブルラン	1.5 ± 0.3	0.5 ± 0.0
170	プロビオン酸ナトリウム	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.1
171	ベクチン	2.5 ± 1.7	0.5 ± 0.2
172	ベンゾトリアゾール	1.0 ± 0.3	0.7 ± 0.0
173	ホウ酸	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.0
174	ホウ砂	1.0 ± 0.1	0.5 ± 0.1
175	ポリアクリル酸ナトリウム	2.4 ± 0.5	0.5 ± 0.2
176	ポリオキシエチレン(105) ポリオキシプロピレン(5) グリコール	1.7 ± 0.1	4.9 ± 1.7 *
177	ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30) グリコール	0.7 ± 0.1	0.5 ± 0.1
178	ポリオキシエチレン(20) ポリオキシプロピレン(20) グリコール	2.2 ± 0.1	0.7 ± 0.1
179	ポリオキシエチレンアルキルエーテル	1.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1
180	ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル	1.0 ± 0.3	0.6 ± 0.0
181	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油20	1.8 ± 0.2	1.4 ± 0.9
182	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	3.3 ± 0.5	1.8 ± 0.3 **
183	ポリオキシエチレンステアリルエーテル	1.1 ± 0.2	0.3 ± 0.0
184	ポリオキシエチレンセチルエーテル	1.8 ± 0.3	0.4 ± 0.0
185	ポリオキシル35ヒマシ油	4.5 ± 0.5	2.2 ± 0.6 **
186	ポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム)	11.2 ± 2.3 ***	63.7 ± 14.6 ***
187	ポリソルベート20	2.4 ± 0.5	0.5 ± 0.1
188	ポリソルベート40	3.1 ± 0.2	0.8 ± 0.1
189	ポリソルベート60	2.5 ± 0.1	0.7 ± 0.1
190	ポリビニルアセタールジエチルアミノアセート	8.4 ± 1.1 *	11.2 ± 0.3 ***
191	ポリビニルアルコール	1.7 ± 0.6	1.5 ± 0.2 **
192	ポリブテン	4.4 ± 1.8	0.5 ± 0.0
193	ポリリン酸ナトリウム	1.5 ± 0.5	0.7 ± 0.4
194	マクロゴール1540	2.1 ± 0.1	0.5 ± 0.1
195	マクロゴール20000	2.6 ± 0.3	0.5 ± 0.1
196	マクロゴール4000	2.0 ± 0.2	0.4 ± 0.1

[表3-5]

実施例	溶解補助剤	10分後の濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	240分後の濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
197	マクロゴール600	1.7 ± 0.1	0.6 ± 0.1
198	マルチトール	0.8 ± 0.0	0.5 ± 0.0
199	マルトース	0.9 ± 0.1	0.5 ± 0.1
200	マレイン酸	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.1 *
201	水アメ	1.3 ± 0.1	0.4 ± 0.0
202	ミリスチン酸イソプロピル	1.3 ± 0.0	0.4 ± 0.1
203	無水硫酸ナトリウム	1.6 ± 0.8	0.4 ± 0.1
204	メグルミン	1.0 ± 0.1	0.4 ± 0.0
205	メタクリル酸コポリマー-L	5.1 ± 0.1	0.9 ± 0.1
206	メタクリル酸コポリマー-S	2.3 ± 0.6	6.6 ± 0.4 ***
207	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	2.9 ± 0.7	0.7 ± 0.1
208	メタリン酸ナトリウム	1.2 ± 0.1	0.5 ± 0.0
209	メタンスルホン酸	4.9 ± 0.9	1.1 ± 0.5
210	綿実油	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.0
211	モノエタノールアミン	1.1 ± 0.0	0.4 ± 0.0
212	モノオレイン酸ソルビタン	1.0 ± 0.3	0.5 ± 0.1
213	モノステアリン酸ソルビタン	1.5 ± 0.2	0.4 ± 0.0
214	ラウリルジメチルアミノキシド液	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.0
215	ラウリン酸ジエタノールアミド	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1
216	ラウロマクロゴール	10.1 ± 2.3 **	0.8 ± 0.0
217	ラッカセイ油	0.8 ± 0.0	0.4 ± 0.1
218	リノール酸イソプロピル	0.9 ± 0.1	0.5 ± 0.1
219	硫酸	12.5 ± 2.2 ***	3.0 ± 0.0 ***
220	硫酸アルミニウム	5.7 ± 0.5	3.5 ± 0.6 ***
221	硫酸アルミニウムカリウム	2.0 ± 0.5	0.8 ± 0.0
222	硫酸カルシウム	5.3 ± 0.4	0.7 ± 0.4
223	リン酸	3.8 ± 1.1	1.3 ± 0.2 *
224	リン酸一水素カルシウム	1.8 ± 0.3	0.6 ± 0.1
225	リン酸三ナトリウム	1.5 ± 0.3	0.5 ± 0.1
226	リン酸二水素カルシウム	1.6 ± 0.3	0.6 ± 0.0
227	リン酸水素ナトリウム水和物	1.2 ± 0.0	1.2 ± 0.8
228	リン酸二カリウム	1.1 ± 0.3	0.7 ± 0.1
229	リン酸二水素カリウム	1.4 ± 0.1	0.6 ± 0.2
230	リン酸二水素カルシウム	4.5 ± 0.0	1.5 ± 0.6 *
231	加水分解ゼラチン末	3.3 ± 0.1	0.6 ± 0.1
232	含水二酸化ケイ素	1.1 ± 0.1	0.6 ± 0.1
233	軽質無水ケイ酸	1.8 ± 0.3	0.7 ± 0.4
234	部分アルファー化デンブン	1.3 ± 0.0	0.5 ± 0.1
235	没食子酸プロピル	4.9 ± 0.7	0.7 ± 0.1
236	アミロベクチン	1.2 ± 0.1	5.5 ± 2.9
237	エボキシ化ダイズ油	0.5 ± 0.0	0.7 ± 0.1
238	酢酸アンモニウム	0.8 ± 0.1	0.4 ± 0.1
239	水酸化アルミニマグネシウム	3.9 ± 1.5	0.4 ± 0.0
240	ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム	4.5 ± 1.1	2.1 ± 0.4 **
241	ビニルビロリドン・酢酸ビニル共重合物	14.7 ± 4.1 ***	2.0 ± 0.8
242	ホウ酸アンモニウム	0.6 ± 0.0	5.5 ± 3.1
243	ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート	1.6 ± 0.2	0.5 ± 0.1
244	無水酢酸ナトリウム	1.5 ± 0.2	0.2 ± 0.1
245	ラウロイルサルコシンナトリウム	5.4 ± 0.5	1.3 ± 0.1 *
246	リン酸ナトリウムポリオキシエチレンラウリルエーテル	3.6 ± 1.0	0.7 ± 0.0

[表3-6]

実施例	溶解補助剤	10分後の濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	240分後の濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
247	含水無晶形酸化ケイ素	2.5 ± 0.7	0.5 ± 0.0
248	DL-アラニン	3.6 ± 1.7	0.7 ± 0.4
249	L-アスコルビン酸ナトリウム	1.1 ± 0.1	1.7 ± 1.2
250	L-アスパラギン酸ナトリウム	1.3 ± 0.3	0.4 ± 0.2
251	L-アルギニン	1.5 ± 0.6	0.4 ± 0.1
252	L-アルギニン塩酸塩	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.4
253	アセチルトリプトファン	3.9 ± 0.7	1.5 ± 0.1 **
254	アセトアニリド	0.6 ± 0.0	1.1 ± 0.1
255	安息香酸	2.8 ± 0.2	1.3 ± 0.5
256	安息香酸ナトリウム	1.1 ± 0.4	0.4 ± 0.2
257	ヒドロキシプロビルサイクロデキストリン	2.1 ± 0.2	0.4 ± 0.1
258	スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリ ンナトリウム	2.4 ± 0.4	0.6 ± 0.3
259	ポリオキシエチレン(54) ポリオキシプロビ レン(39) グリコール	3.7 ± 0.8	0.8 ± 0.1
260	メチル硫酸ナトリウム	1.0 ± 0.1	1.5 ± 0.3 *
261	エチル硫酸ナトリウム	0.9 ± 0.0	1.3 ± 0.2 *
262	ブチル硫酸ナトリウム	2.4 ± 0.5	1.3 ± 0.3 *
263	オクチル硫酸ナトリウム	4.2 ± 0.4	1.3 ± 0.1 *
264	デシル硫酸ナトリウム	18.8 ± 2.0 ***	3.4 ± 0.4 ***
265	テトラデシル硫酸ナトリウム	46.5 ± 17.9 **	19.8 ± 9.0 **
266	ヘキサデシル硫酸ナトリウム	32.1 ± 18.3 *	13.2 ± 8.3 *
267	オクタデシル硫酸ナトリウム	20.9 ± 7.1 **	8.1 ± 2.8 **
268	コンドロイチン硫酸ナトリウム	3.0 ± 1.0	0.5 ± 0.1
269	ドデカン	2.3 ± 0.3	0.8 ± 0.1

[0171] (実施例270～281)

(原料)

化合物F6-20塩酸塩結晶は、常法（例えば製造例30に示す方法）に従い取得した。

実施例270～281は、化合物F6-20の塩酸塩結晶を用い、表4～8に示す処方でメノウ乳鉢を用いて乾式製法により調製した。ラウリル硫酸ナトリウムは100メッシュ品を用いた。比較例2は化合物F6-20の塩酸塩結晶と乳糖を重量比1：9で混合することにより調製した。

[0172] 試験例2（小スケール溶出試験）(R. Takanoら、 Pharm. Res. 23:1144-1156 (2006).) 小スケール溶出試験は、小スケール溶出試験機 (Vankel Technologies, Inc.) を用い、37°C、パドル回転数50rpmの条件でFaSSIF中での溶解性を評価した。各試験サンプルについて、5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 120, 240分経過後の試験液中の化合物F6-20の濃度を高速液体クロマトグラ

ラフで測定した。

[0173] (実施例 270～272)

表4に示す実施例270～272および上記比較例2を用いて化合物F6-20塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの添加量の影響について検討した。その結果、図1に示すとおり、化合物F6-20の溶解性はラウリル硫酸ナトリウムの添加量に依存して改善することが明らかとなった。

[0174] [表4]

表4

	実施例 270	実施例 271	実施例 272
化合物F6-20塩酸塩	20.0%	20.0%	20.0%
乳糖水和物	60.0%	75.0%	79.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%	5.0%	1.0%

[0175] (実施例 273～275)

表5に示す実施例273～275および上記比較例2を用いて化合物F6-20塩酸塩結晶の溶解性に及ぼす各種セルロース系高分子の影響について検討した。その結果、図2に示すとおり、セルロース系高分子の中でも、若干ではあるもののHPCにおいて化合物F6-20の溶解性改善効果が最も優れていることが示された。

[0176] [表5]

表5

	実施例 273	実施例 274	実施例 275
化合物F6-20塩酸塩	21.5%	21.5%	21.5%
乳糖水和物	67.5%	67.5%	67.5%
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0%	1.0%	1.0%
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%	5.0%	5.0%
メチルセルロース	5.0%	0.0%	0.0%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.0%	5.0%	0.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	0.0%	0.0%	5.0%

[0177] (実施例 276～278)

表6に示す実施例276～278および上記比較例2を用いて化合物F6-20塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすHPCの添加量の影響について検討した

。その結果、図3に示すとおり、実施例276～278において比較例2よりも高い溶解性を示すことが明らかとなった。このことから、少なくともHPCを化合物F6-20に対して25～100wt.%の範囲で添加することにより溶解性改善効果があることが示された。

[0178] [表6]

表6

	実施例 276	実施例 277	実施例 278
化合物F6-20塩酸塩	21.5%	21.5%	21.5%
乳糖水和物	68.5%	63.5%	53.5%
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%	5.0%	5.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%	10.0%	20.0%

[0179] (実施例279)

表7に示す実施例279を用いてSLS及びHPCを配合した際の化合物F6-20塩酸塩結晶の溶解性について検討した。その結果、図4に示すとおりHPCのみを配合した実施例276よりも高い溶解度を示し、更にSLSのみを配合した実施例270よりも高い溶解度を維持することが明らかとなった。

[0180] [表7]

表7

	実施例 279
化合物F6-20塩酸塩	21.5%
乳糖水和物	48.5%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%

[0181] (実施例280～281)

表8に示す実施例280～281および上記比較例2を用いて製法の違いが化合物F6-20塩酸塩結晶の溶出性に与える影響について検討した。乾式法ではメノウ乳鉢で各処方成分を混合した。湿式造粒物は、ステアリン酸マグネシウム以外の溶解補助剤及び化合物F6-20を乳鉢で混合し、水を滴下後、目開き850μmのメッシュを用いて湿性末を押し出し造粒し、60°Cで3hr乾燥後、再度850μmのメッシュで整粒することにより得た。その

結果、図5に示すとおり、化合物F6-20塩酸塩結晶の溶出性に製法間での大きな違いは無いことが明らかとなった。このことからSLS及び高分子による溶解性改善効果は製法には依存しないことが示された。

[0182] [表8]

表8

	実施例 280	実施例 281
化合物F6-20塩酸塩	20.0%	20.0%
乳糖水和物	41.5%	41.5%
結晶セルロース	20.0%	20.0%
クロスカルメロースナトリウム	3.0%	3.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%	5.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	10.0%	10.0%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%	0.5%
製法	乾式	湿式造粒

[0183] (実施例282～284)

実施例282～284及び比較例3は、化合物F6-20メシリ酸塩結晶を用い、表9に示す処方でメノウ乳鉢を用いて乾式製法により調製した。比較例3は化合物F6-20のメシリ酸塩結晶と乳糖を重量比1：9で混合することにより調製した。

化合物F6-20メシリ酸塩の溶解性に及ぼすSLSの添加量の影響について検討した結果、図6に示すとおり、化合物F6-20メシリ酸塩の溶解性はラウリル硫酸ナトリウムの添加量に依存して改善することが明らかとなった。

[0184] [表9]

表9

	実施例282	実施例283	実施例284
化合物F6-20メシリ酸塩	20.0%	20.0%	20.0%
乳糖水和物	60.0%	75.0%	79.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%	5.0%	1.0%

[0185] (実施例285)

表10に示す実施例285および上記比較例3を用いてSLS及びHPCを配合した際の化合物F6-20メシリ酸塩結晶の溶解性について検討した。その

結果、図7に示すとおりSLS及びHPCを配合することで高い溶解度を示すことが明らかとなった。

[0186] [表10]

表10

	実施例285
化合物F6-20メシル酸塩	24.0%
乳糖水和物	46.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%

[0187] (実施例286～298)

比較例4および実施例286～298は、実施例1～269と同様の方法で化合物B4-8(製造例12)の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響を検討した。その結果を表11に示す。

[0188] [表11]

表11 化合物B4-8塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	10分後の溶解濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	240分後の溶解濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
比較例4	非添加	8.3 ± 1.5	3.8 ± 2.6
286	メチルセルロース	5.8 ± 1.3	1.9 ± 0.6
287	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6.8 ± 0.9	1.4 ± 0.1
288	ヒドロキシプロピルセルロース	14.2 ± 3.2 *	3.2 ± 2.7
289	ボビドン	4.8 ± 0.4	1.1 ± 0.3
290	マクロゴール6000	3.8 ± 0.2	0.9 ± 0.1
291	モノステアリン酸グリセリン	4.8 ± 0.8	1.5 ± 0.1
292	ラウリル硫酸ナトリウム	31.7 ± 7.3 **	7.2 ± 1.0
293	ショ糖脂肪酸エステル	6.8 ± 2.7	3.5 ± 2.0
294	ステアリン酸ポリオキシル40	5.6 ± 1.2	2.3 ± 0.2
295	ソルビタン脂肪酸エステル	4.6 ± 0.3	1.6 ± 0.1
296	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	3.3 ± 0.1	2.7 ± 0.5
297	ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール	4.1 ± 0.4	3.5 ± 0.6
298	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	3.2 ± 0.2	1.9 ± 0.1

[0189] (実施例299～311)

比較例5および実施例299～311は、実施例1～269と同様の方法で化合物F4-3(製造例19)の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響を検討した。その結果を表12に示す。

[0190]

[表12]

表12 化合物F4-3塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	10分後の溶解濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	240分後の溶解濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
比較例5	非添加	4.4 ± 0.4	4.8 ± 0.3
299	メチルセルロース	17.8 ± 3.7 *	13.9 ± 5.8
300	ヒドロキシプロビルメチルセルロース	16.9 ± 11.1	23.7 ± 6.1 *
301	ヒドロキシプロビルセルロース	13.7 ± 4.0	8.8 ± 7.8
302	ホビドン	48.1 ± 19.7	22.5 ± 3.8 *
303	マクロゴール 6000	4.6 ± 0.5	4.6 ± 0.8
304	モノステアリン酸グリセリン	3.8 ± 0.4	3.0 ± 0.6
305	ラウリル硫酸ナトリウム	8.1 ± 0.2 ***	6.8 ± 1.3
306	ショ糖脂肪酸エステル	4.9 ± 0.7	5.2 ± 0.5
307	ステアリン酸ポリオキシル40	11.6 ± 1.5 **	20.3 ± 1.4 ***
308	ソルビタン脂肪酸エステル	2.2 ± 0.7	3.1 ± 0.3
309	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	10.4 ± 2.5 *	21.0 ± 8.4
310	ポリオキシエチレン(105) ポリオキシプロピレン(5) グリコール	90.0 ± 5.1 **	43.2 ± 8.5 *
311	ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30) グリコール	54.9 ± 18.9 *	6.7 ± 1.4

[0191] (実施例312～324)

比較例6および実施例312～324は、実施例1～269と同様の方法で化合物F4-9（製造例20）の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響を検討した。その結果を表13に示す。

[0192] [表13]

表13 化合物F4-9塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	10分後の溶解濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	240分後の溶解濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
比較例6	非添加	18.2 ± 0.1	3.7 ± 0.5
312	メチルセルロース	21.0 ± 4.6	6.4 ± 0.5 **
313	ヒドロキシプロビルメチルセルロース	26.1 ± 3.7	9.9 ± 1.0 ***
314	ヒドロキシプロビルセルロース	28.8 ± 3.4 *	7.4 ± 6.4
315	ホビドン	82.6 ± 10.4 ***	40.0 ± 15.8
316	マクロゴール 6000	18.8 ± 0.6	9.8 ± 0.8 ***
317	モノステアリン酸グリセリン	8.7 ± 0.4	7.2 ± 1.3 *
318	ラウリル硫酸ナトリウム	72.7 ± 2.0 ***	37.6 ± 3.1 **
319	ショ糖脂肪酸エステル	31.9 ± 7.5	9.1 ± 0.7 ***
320	ステアリン酸ポリオキシル40	24.9 ± 14.8	55.4 ± 21.0
321	ソルビタン脂肪酸エステル	6.3 ± 2.3	4.6 ± 0.6
322	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	62.2 ± 58.9	77.6 ± 68.1
323	ポリオキシエチレン(105) ポリオキシプロピレン(5) グリコール	50.4 ± 13.1	14.3 ± 4.0 *
324	ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30) グリコール	60.1 ± 18.1	31.1 ± 14.5

[0193] (実施例325～337)

比較例7および実施例325～337は、実施例1～269と同様の方法

で化合物F 6-4（製造例28）の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響を検討した。その結果を表14に示す。

[0194] [表14]

表14 化合物F 6-4塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	10分後の溶解濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	240分後の溶解濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
比較例7	非添加	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.4
325	メチルセルロース	10.8 ± 2.9 *	8.3 ± 4.0
326	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	16.8 ± 12.7	18.4 ± 7.7
327	ヒドロキシプロピルセルロース	3.6 ± 0.4 ***	2.6 ± 0.5 **
328	ポビドン	12.9 ± 3.8 *	24.5 ± 5.0
329	マクロゴール 6000	0.7 ± 0.5	0.4 ± 0.1
330	モノステアリン酸グリセリン	0.3 ± 0.1	0.7 ± 0.2
331	ラウリル硫酸ナトリウム	1.8 ± 0.3 **	3.7 ± 0.9 **
332	ショ糖脂肪酸エステル	1.2 ± 0.9	1.6 ± 0.7
333	ステアリン酸ポリオキシル40	36.0 ± 6.5 *	43.9 ± 6.8 **
334	ソルビタン脂肪酸エステル	0.3 ± 0.2	0.1 ± 0.0
335	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	16.3 ± 2.2 **	27.1 ± 4.5 **
336	ポリオキシエチレン(105) ポリオキシプロピレン(5) グリコール	50.1 ± 8.3 **	52.6 ± 8.9 **
337	ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30) グリコール	19.3 ± 2.3 **	15.4 ± 4.0 *

[0195] (実施例338～350)

比較例8および実施例338～350は、実施例1～269と同様の方法で化合物F 5-43（製造例36）の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響を検討した。その結果を表15に示す。

[0196] [表15]

表15 化合物F 5-43塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	10分後の溶解濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	240分後の溶解濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
比較例8	非添加	12.7 ± 1.8	5.5 ± 0.6
338	メチルセルロース	32.5 ± 3.8 **	5.8 ± 1.3
339	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	35.4 ± 5.8 **	7.9 ± 0.7 *
340	ヒドロキシプロピルセルロース	17.6 ± 4.2	6.8 ± 0.5 *
341	ポビドン	40.9 ± 0.6 ***	5.0 ± 0.7
342	マクロゴール 6000	37.4 ± 1.1 ***	3.4 ± 0.3
343	モノステアリン酸グリセリン	9.9 ± 2.0	2.5 ± 0.4
344	ラウリル硫酸ナトリウム	35.8 ± 5.5 **	39.5 ± 1.4 ***
345	ショ糖脂肪酸エステル	24.1 ± 1.8 **	2.6 ± 0.1
346	ステアリン酸ポリオキシル40	23.6 ± 2.4 **	3.5 ± 0.1
347	ソルビタン脂肪酸エステル	8.6 ± 2.0	2.3 ± 0.6
348	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	15.1 ± 2.1	3.2 ± 0.1
349	ポリオキシエチレン(105) ポリオキシプロピレン(5) グリコール	38.9 ± 4.4 ***	3.4 ± 0.6
350	ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30) グリコール	37.8 ± 1.5 ***	4.4 ± 0.9

[0197] (実施例351～363)

比較例9および実施例351～363は、実施例1～269と同様の方法で化合物F6-17（製造例32）の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響を検討した。その結果を表16に示す。

[0198] [表16]

表16 化合物F6-17塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	10分後の溶解濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	240分後の溶解濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
比較例9	非添加	9.2 ± 1.3	5.2 ± 0.5
351	メチルセルロース	16.9 ± 3.2	8.7 ± 2.4
352	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20.6 ± 4.9	10.6 ± 1.5 **
353	ヒドロキシプロピルセルロース	8.8 ± 3.3	7.7 ± 0.6 **
354	ポビドン	20.8 ± 1.4 *	5.2 ± 0.6
355	マクロゴール 6000	23.2 ± 2.2 **	3.3 ± 0.2
356	モノステアリン酸グリセリン	8.7 ± 0.7	2.4 ± 0.5
357	ラウリル硫酸ナトリウム	36.6 ± 5.4 **	40.5 ± 4.4 **
358	ショ糖脂肪酸エステル	13.6 ± 1.4 *	5.3 ± 0.5
359	ステアリン酸ポリオキシル40	22.6 ± 1.4 **	8.7 ± 8.0
360	ソルビタン脂肪酸エステル	5.3 ± 0.3	4.2 ± 1.1
361	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	18.1 ± 1.6 **	8.0 ± 1.2 *
362	ポリオキシエチレン(105) ポリオキシプロピレン(5) グリコール	23.6 ± 3.7 *	9.1 ± 0.6 ***
363	ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30) グリコール	30.0 ± 3.9 **	4.6 ± 0.6

[0199] (実施例364～376)

比較例10および実施例364～376は、実施例1～269と同様の方法で化合物F5-46（製造例43）の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響を検討した。その結果を表17に示す。

[0200]

[表17]

表17 化合物F 5 - 4 6 塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	10分後の溶解濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	240分後の溶解濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
比較例10	非添加	7.5 ± 0.6	5.6 ± 0.8
364	メチルセルロース	13.1 ± 1.1 **	4.0 ± 0.9
365	ヒドロキシプロビルメチルセルロース	12.3 ± 0.7 ***	5.2 ± 0.4
366	ヒドロキシプロビルセルロース	10.0 ± 1.3 *	5.5 ± 1.2
367	ポビドン	14.5 ± 1.8 **	4.3 ± 1.3
368	マクロゴール 6000	25.7 ± 3.4 ***	5.8 ± 0.8
369	モノステアリン酸グリセリン	8.5 ± 1.0	2.3 ± 0.4
370	ラウリル硫酸ナトリウム	33.4 ± 4.1 **	23.1 ± 1.1 ***
371	ショ糖脂肪酸エステル	10.8 ± 0.3 ***	3.0 ± 0.7
372	ステアリン酸ポリオキシル	9.8 ± 1.6	4.1 ± 0.3
373	ソルビタン脂肪酸エステル	1.8 ± 0.8	1.5 ± 0.9
374	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	9.3 ± 3.0	3.4 ± 0.4
375	ポリオキシエチレン(105) ポリオキシブロビレン(5) グリコール	18.3 ± 7.6	11.7 ± 6.6
376	ポリオキシエチレン(160) ポリオキシブロビレン(30) グリコール	12.6 ± 0.9 ***	3.0 ± 0.2

[0201] (実施例377～389)

比較例11および実施例377～389は、実施例1～269と同様の方法で化合物F 6 - 1 8 (製造例37) の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響を検討した。その結果を表18に示す。

[0202] [表18]

表18 化合物F 6 - 1 8 塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	10分後の溶解濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	240分後の溶解濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
比較例11	非添加	10.0 ± 2.0	1.8 ± 0.2
377	メチルセルロース	6.3 ± 0.3	2.9 ± 0.2 **
378	ヒドロキシプロビルメチルセルロース	6.0 ± 5.2	3.5 ± 0.9 *
379	ヒドロキシプロビルセルロース	7.8 ± 1.7	5.1 ± 0.6 ***
380	ポビドン	8.2 ± 0.1	1.9 ± 1.7
381	マクロゴール 6000	7.1 ± 1.4	1.3 ± 0.1
382	モノステアリン酸グリセリン	1.8 ± 0.4	0.7 ± 0.1
383	ラウリル硫酸ナトリウム	19.0 ± 0.8 **	23.4 ± 3.3 **
384	ショ糖脂肪酸エステル	9.2 ± 7.1	3.7 ± 0.3 ***
385	ステアリン酸ポリオキシル 40	5.4 ± 0.2	3.9 ± 0.4 ***
386	ソルビタン脂肪酸エステル	1.0 ± 0.1	1.4 ± 0.2
387	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	6.3 ± 1.6	3.1 ± 0.8
388	ポリオキシエチレン(105) ポリオキシブロビレン(5) グリコール	9.8 ± 4.0	1.4 ± 2.4
389	ポリオキシエチレン(160) ポリオキシブロビレン(30) グリコール	3.7 ± 0.4	1.5 ± 0.8

[0203] (実施例390～402)

比較例12および実施例390～402は、実施例1～269と同様の方法で化合物F 5 - 5 1 (製造例27) の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影

響を検討した。その結果を表19に示す。

[0204] [表19]

表19 化合物F5-5-1塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	10分後の溶解濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	240分後の溶解濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
比較例12	非添加	7.1 ± 0.9	0.0 ± 0.1
390	メチルセルロース	8.5 ± 0.4	0.5 ± 0.8
391	ヒドロキシプロビルメチルセルロース	10.8 ± 1.5 *	0.5 ± 0.2 *
392	ヒドロキシプロビルセルロース	11.2 ± 0.3 **	0.5 ± 0.2 *
393	ポビドン	10.8 ± 1.5 *	0.0 ± 0.1
394	マクロゴール6000	4.6 ± 0.7	0.0 ± 0.1
395	モノステアリン酸グリセリン	2.4 ± 0.2	0.1 ± 0.1
396	ラウリル硫酸ナトリウム	20.2 ± 1.3 ***	15.7 ± 0.8 ***
397	ショ糖脂肪酸エステル	6.8 ± 1.5	0.1 ± 0.1
398	ステアリン酸ポリオキシル40	1.2 ± 0.4	0.4 ± 0.3
399	ソルビタン脂肪酸エステル	0.5 ± 0.3	0.8 ± 0.3 **
400	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	7.0 ± 0.5	0.8 ± 1.0
401	ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール	2.7 ± 1.0	0.1 ± 0.2
402	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	3.9 ± 0.4	0.0 ± 0.1

[0205] (実施例403～415)

比較例13および実施例403～415は、実施例1～269と同様の方法で化合物I6-4(製造例24)の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響を検討した。その結果を表20に示す。

[0206] [表20]

表20 化合物I6-4塩酸塩の溶解性に及ぼす各種溶解補助剤の影響

実施例	溶解補助剤	10分後の溶解濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	240分後の溶解濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
比較例13	非添加	9.3 ± 3.4	0.0 ± 0.1
403	メチルセルロース	1.6 ± 0.3	0.0 ± 0.1
404	ヒドロキシプロビルメチルセルロース	2.9 ± 1.7	0.0 ± 0.1
405	ヒドロキシプロビルセルロース	8.9 ± 1.3	0.7 ± 0.3 *
406	ポビドン	9.9 ± 3.1	0.0 ± 0.1
407	マクロゴール6000	3.4 ± 0.2	0.0 ± 0.1
408	モノステアリン酸グリセリン	1.3 ± 0.1	0.0 ± 0.1
409	ラウリル硫酸ナトリウム	35.0 ± 5.9 **	30.0 ± 2.7 **
410	ショ糖脂肪酸エステル	0.6 ± 0.3	0.0 ± 0.1
411	ステアリン酸ポリオキシル40	0.3 ± 0.3	0.3 ± 0.2 *
412	ソルビタン脂肪酸エステル	1.9 ± 0.3	0.1 ± 0.1
413	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.2
414	ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール	2.5 ± 2.6	0.0 ± 0.1
415	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	1.9 ± 0.9	0.2 ± 0.2

[0207] (実施例416～418)

表21に示す実施例416～418を用いて、化合物B4-8塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLS及びポリビニルピロリドンの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例14は化合物B4-8塩酸塩結晶と乳糖を重量比1：9で混合することにより調製した。結果を図8に示す。

[0208] [表21]

表21

	実施例416	実施例417	実施例418
化合物B4-8塩酸塩	10.0%	10.0%	10.0%
乳糖水和物	80.0%	80.0%	70.0%
ポリビニルピロリドン	0.0%	10.0%	10.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	10.0%	0.0%	10.0%

[0209] (実施例419～421)

表22に示す実施例419～421を用いて、化合物B4-8メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLS及びポリビニルピロリドンの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例15は化合物B4-8メシル酸塩結晶と乳糖を重量比1：9で混合することにより調製した。結果を図9に示す。

[0210] [表22]

表22

	実施例419	実施例420	実施例421
化合物B4-8メシル酸塩	10.0%	10.0%	10.0%
乳糖水和物	80.0%	80.0%	70.0%
ポリビニルピロリドン	0.0%	10.0%	10.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	10.0%	0.0%	10.0%

[0211] (実施例422～424)

表23に示す実施例422～424を用いて、化合物B4-8硫酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLS及びHPCの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例16は化合物B4-8硫酸酸塩結晶と乳糖を重量比1：9で混合することにより調製した。結果を図10に示す。

[0212]

[表23]

表23

	実施例422	実施例423	実施例424
化合物B4-8硫酸塩	24.6%	24.6%	24.6%
乳糖水和物	55.4%	70.4%	50.4%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%	0.0%	20.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	0.0%	5.0%	5.0%

[0213] (実施例425～427)

表24に示す実施例425～427を用いて、化合物B4-8L-酒石酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLS及びHPCの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例17は化合物B4-8L-酒石酸塩結晶と乳糖を重量比1：9で混合することにより調製した。結果を図11に示す。

[0214] [表24]

表24

	実施例425	実施例426	実施例427
化合物B4-8L-酒石酸塩	24.4%	24.4%	24.4%
乳糖水和物	55.6%	70.6%	50.6%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%	0.0%	20.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	0.0%	5.0%	5.0%

[0215] (実施例428～429)

表25に示す実施例428～429を用いて、化合物B4-8L-リン酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLS及びHPCの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例18は化合物B4-8リン酸塩結晶と乳糖を重量比1：9で混合することにより調製した。結果を図12に示す。

[0216] [表25]

表25

	実施例428	実施例429
化合物B4-8リン酸塩	26.3%	26.3%
乳糖水和物	53.7%	48.7%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%	20.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	0.0%	5.0%

[0217] (実施例430)

表26に示す実施例430を用いて、化合物F6-4塩酸塩結晶の溶解性

に及ぼすポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコールの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例19は化合物F6-4塩酸塩結晶と乳糖を重量比1：9で混合することにより調製した。結果を図13に示す。

[0218] [表26]

表26

	実施例430
化合物F6-4塩酸塩	8.3%
乳糖水和物	83.3%
ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール	8.3%

[0219] (実施例431)

表27に示す実施例431を用いて、化合物F6-4メシリ酸塩結晶の溶解性に及ぼすポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコールの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例20は化合物F6-4メシリ酸塩結晶と乳糖を重量比1：9で混合することにより調製した。結果を図14に示す。

[0220] [表27]

表27

	実施例431
化合物F6-4メシリ酸塩	8.3%
乳糖水和物	83.3%
ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール	8.3%

[0221] (実施例432)

表28に示す実施例432を用いて、化合物F6-17塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例21は化合物F6-17塩酸塩結晶と乳糖を重量比1：9で混合することにより調製した。結果を図15に示す。

[0222]

[表28]

表28

	実施例432
化合物F6-17塩酸塩	8.3%
乳糖水和物	83.3%
ラウリル硫酸ナトリウム	8.3%

[0223] (実施例433～435)

表29に示す実施例433～435を用いて、化合物F6-17メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例22は化合物F6-17メシル酸塩結晶と乳糖を重量比1:9で混合することにより調製した。結果を図16に示す。

[0224] [表29]

表29

	実施例433	実施例434	実施例435
化合物F6-17メシル酸塩	20.0%	20.0%	20.0%
乳糖水和物	60.0%	75.0%	79.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%	5.0%	1.0%

[0225] (実施例436～437)

表30に示す実施例436～437および上記比較例22を用いて、化合物F6-17メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLS及びポリビニルピロリドンの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。結果を図17に示す。

[0226] [表30]

表30

	実施例436	実施例437
化合物F6-17メシル酸塩	24.2%	24.2%
乳糖水和物	70.8%	50.8%
ラウリル硫酸ナトリウム	0.0%	20.0%
ポリビニルピロリドン	5.0%	5.0%

[0227] (実施例438)

表31に示す実施例438を用いて、化合物F6-17マレイン酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの影響について小スケール溶出試験を用いて検討し

た。比較例23は化合物F6-17マレイン酸塩結晶と乳糖を重量比1:9で混合することにより調製した。結果を図18に示す。

[0228] [表31]

表31

	実施例438
化合物F6-17マレイン酸塩	8.3%
乳糖水和物	83.3%
ラウリル硫酸ナトリウム	8.3%

[0229] (実施例439~440)

表32に示す実施例439~440を用いて、化合物F6-17L-酒石酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLS及びポリビニルピロリドンの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例24は化合物F6-17L-酒石酸塩結晶と乳糖を重量比1:9で混合することにより調製した。結果を図19に示す。

[0230] [表32]

表32

	実施例439	実施例440
化合物F6-17L-酒石酸塩	26.6%	26.6%
乳糖水和物	53.4%	48.4%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%	20.0%
ポリビニルピロリドン	0.0%	5.0%

[0231] (実施例441~443)

表33に示す実施例441~443を用いて、化合物F6-17クエン酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例25は化合物F6-17クエン酸塩結晶と乳糖を重量比1:9で混合することにより調製した。結果を図20に示す。

[0232] [表33]

表33

	実施例441	実施例442	実施例443
化合物F6-17クエン酸塩	24.1%	24.1%	24.1%
乳糖水和物	55.9%	70.9%	74.9%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%	5.0%	1.0%

[0233] (実施例444～446)

表34に示す実施例444～446を用いて、化合物F6-17リンゴ酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例26は化合物F6-17リンゴ酸塩結晶と乳糖を重量比1：9で混合することにより調製した。結果を図21に示す。

[0234] [表34]

表34

	実施例444	実施例445	実施例446
化合物F6-17リンゴ酸塩	25.9%	25.9%	25.9%
乳糖水和物	54.1%	69.1%	73.1%
ラウリル硫酸ナトリウム	20.0%	5.0%	1.0%

[0235] (実施例447)

表35に示す実施例447を用いて、化合物F5-46塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例27は化合物F5-46塩酸塩結晶と乳糖を重量比1：9で混合することにより調製した。結果を図22に示す。

[0236] [表35]

表35

	実施例447
化合物F5-46塩酸塩	8.3%
乳糖水和物	83.3%
ラウリル硫酸ナトリウム	8.3%

[0237] (実施例448)

表36に示す実施例448を用いて、化合物F5-46メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例28は化合物F5-46メシル酸塩結晶と乳糖を重量比1：9で混合することにより調製した。結果を図23に示す。

[0238] [表36]

表36

	実施例448
化合物F5-46メシル酸塩	8.3%
乳糖水和物	83.3%
ラウリル硫酸ナトリウム	8.3%

[0239] (実施例449)

表37に示す実施例449を用いて、化合物F5-51塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例29は化合物F5-51塩酸塩結晶と乳糖を重量比1:9で混合することにより調製した。結果を図24に示す。

[0240] [表37]

表37

	実施例449
化合物F5-51塩酸塩	8.3%
乳糖水和物	83.3%
ラウリル硫酸ナトリウム	8.3%

[0241] (実施例450)

表38に示す実施例450を用いて、化合物F5-51メシル酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSの影響について小スケール溶出試験を用いて検討した。比較例30は化合物F5-51メシル酸塩結晶と乳糖を重量比1:9で混合することにより調製した。結果を図25に示す。

[0242] [表38]

表38

	実施例450
化合物F5-51メシル酸塩	8.3%
乳糖水和物	83.3%
ラウリル硫酸ナトリウム	8.3%

[0243] (製剤の製造例)

表39～41に記載の各成分（滑沢剤を除く）を高速攪拌混合造粒機に仕込み、予混合する。この混合品に精製水を噴霧して攪拌造粒した後、真空乾燥し、乾燥末を得る。乾燥末を整粒機にて整粒し、得られた整粒末と滑沢剤をV型混合機にて混合し、配合末を得る。この配合末をカプセルに充てんし、1カプセル当たり活性成分20mgを含有するカプセル剤を製造する。

[0244]

[表39]

表3-9

[0245] [表40]

表 40

[0246] [表41]

表41

成分名	配合比 (%)							
	F17	F18	F19	F20	F21	F22	F23	F24
化合物B4-8L-酒石酸塩	20	20	20	20				
化合物F6-17 クエン酸塩					20	20	20	20
乳糖水和物	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5	46.5
結晶セルロース	15	15	15	15	15	15	15	15
デ'ンブ'ング'リコール酸ナトリウム	3	3	3	3	3	3	3	3
ヒド'ロキシプロピルセルロース	5				5			
ヒド'ロキシプロピルメチルセルロース		5				5		
メチルセルロース			5				5	
カゼインナトリウム				5				5
ラウリル硫酸ナトリウム	10	10	10	10	10	10	10	10
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
合計	100	100	100	100	100	100	100	100

[0247] (実施例451～453)

実施例451～453は、化合物F6-20の塩酸塩結晶を用い、表42に示す处方でメノウ乳鉢を用いて乾式製法により調製した。比較例31は化合物F6-20の塩酸塩結晶と乳糖を混合することにより調製した。

化合物F6-20の塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLS、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール及びポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム)の影響について検討した結果、図26に示すとおり、化合物F6-20の塩酸塩結晶の溶解性はSLS、ポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム)の添加により改善することが明らかとなった。また、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコールの添加により、F6-20の塩酸塩結晶の初期の溶解性が改善されることが明らかとなった。

なお、ポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム)はSigma社の製品番号243051のものを用いた。

[0248]

[表42]

表42

	実施例451	実施例452	実施例453
化合物F6-20の塩酸塩結晶	10.8%	10.8%	10.8%
乳糖水和物	79.2%	79.2%	79.2%
ラウリル硫酸ナトリウム	10.0%	0.0%	0.0%
ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール	0.0%	10.0%	0.0%
ポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム)	0.0%	0.0%	10.0%
Total	100.0%	100.0%	100.0%

[0249] (実施例454～457)

表43に示す実施例454～457を用いて、化合物F6-20の塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSとポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコールの組み合わせの影響について検討した。その結果、図27に示すとおり、SLSによる化合物F6-20の塩酸塩結晶の溶解性改善効果は、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコールを少なくとも製剤中に1%配合することにより、初期の段階において更に向上することが明らかとなった。

[0250] [表43]

表43

	実施例454	実施例455	実施例456	実施例457
化合物F6-20の塩酸塩結晶	10.8%	10.8%	10.8%	10.8%
乳糖水和物	84.2%	83.2%	81.7%	74.2%
ラウリル硫酸ナトリウム	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%
ポリオキシエチレン(105) ポリオキシプロピレン(5)グリコール	0.0%	1.0%	2.5%	10.0%
Total	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

[0251] (実施例458～460)

表44に示す実施例458～460を用いて、化合物F6-20の塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLSとポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム)の組み合わせの影響について検討した。その結果、図28に示すとおり、SLSによる化合物F6-20の塩酸塩結晶の溶解性改善効果は、ポリ(4-ス

チレンスルホン酸ナトリウム) の配合量に依存して、更に向ふことが明らかとなった。

なお、ポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム) は S i g m a 社の製品番号 243051 のものを用いた。

[0252] [表44]

表44

	実施例458	実施例459	実施例460
化合物 F 6 - 20 の塩酸塩結晶	10.8%	10.8%	10.8%
乳糖水和物	83.2%	81.7%	74.2%
ラウリル硫酸ナトリウム	5.0%	5.0%	5.0%
ポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム)	1.0%	2.5%	10.0%
Total	100.0%	100.0%	100.0%

[0253] (実施例461～465)

表45に示す実施例461～465を用いて、化合物F6-20の塩酸塩結晶の溶解性に及ぼすSLS、ポリオキシエチレン(105)、ポリオキシプロピレン(5)、グリコール及びポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム)の組み合わせの影響について検討した。その結果、図29に示すとおり、SLS、ポリオキシエチレン(105)、ポリオキシプロピレン(5)、グリコール及びポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム)の組み合わせにより化合物F6-20の塩酸塩結晶の溶解性が改善することが明らかとなった。

なお、ポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム) は S i g m a 社の製品番号 243051 のものを用いた。

[0254]

[表45]

表45

	実施例461	実施例462	実施例463	実施例464	実施例465
化合物F6-20の塩酸塩結晶	16.5%	16.5%	16.5%	16.5%	16.5%
乳糖水和物	52.0%	44.3%	40.5%	21.2%	2.0%
結晶セルロース	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%	20.0%
デンブングリコール酸ナトリウム	6.0%	6.0%	6.0%	6.0%	6.0%
ヒドロキシプロビルセルロース	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	0.0%	7.7%	0.0%	0.0%	7.7%
ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール	0.0%	0.0%	11.5%	0.0%	11.5%
ポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム)	0.0%	0.0%	0.0%	30.8%	30.8%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
Total	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

[0255] (実施例466～467)

表46に示す実施例466～467を用いて、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール及びポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム)を含む化合物F6-20の塩酸塩結晶製剤の溶解性に及ぼすSLS量の影響について検討した。その結果、図30に示すとおり、SLSを半量に減らしてもポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール及びポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム)を含む化合物F6-20の塩酸塩結晶製剤の溶解性は変化しないことが明らかとなった。

なお、ポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム)はSigma社の製品番号243051のものを用いた。

[0256]

[表46]

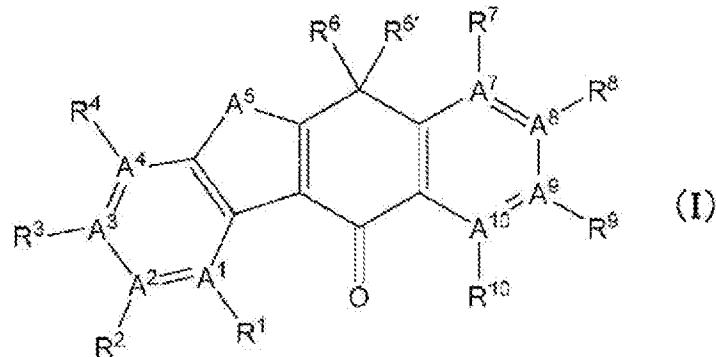
表46

	実施例466	実施例467
化合物F6-20の塩酸塩結晶	16.5%	16.5%
乳糖水和物	27.3%	31.2%
結晶セルロース	20.0%	20.0%
デンブングリコール酸ナトリウム	6.0%	6.0%
ヒドロキシプロピルセルロース	5.0%	5.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	7.7%	3.8%
ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5) グリコール	1.5%	1.5%
ポリ(4-スチレンスルホン酸ナトリウム)	15.4%	15.4%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%	0.5%
Total	100.0%	100.0%

請求の範囲

[請求項1] 式(Ⅰ)で示される物質、薬学的に許容される担体、および溶解補助剤を含有してなる、組成物。

[化1]



[式中、

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

A⁵は、NR⁵、O、Sから選択され、

R¹およびR¹⁰はそれぞれ独立して、[1]水素原子、[2]シアノ基、[3]ハロゲン原子または[4]4～10員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を示し；

R²は、

(1) 水素原子、

(2) C₁₋₈アルキル基、

(3) C₂₋₈アルケニル基、

(4) C₂₋₈アルキニル基、

(5) シアノ基、

(6) ハロゲン原子、

(7) C₁₋₈アルキルスルホニル基で置換されていてもよい(C₁₋₈

アルキル) m_2 - アミノ基,
 $m_2 : 0 \sim 2$, および
(8) ニトロ基
から選択され;

R^3 は、

(1) 水素原子,
(2) [1] ハロゲン原子, [2] 水酸基または [3] C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
(3) C_{6-10} アリール基,
(4) シアノ基,
(5) C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい C_{1-8} アルカノイル基,
(6) 1 以上の R^{3A} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{3a} - アミノカルボニル基,

$R^{3A} : [1] C_{6-10}$ アリール基, [2] C_{1-8} アルコキシ基,
, [3] 5 ~ 14 員ヘテロアリール基, または [4] C_{6-10} アリールスルホニル基,

$m_{3a} : 0 \sim 2$,

(7) ヒドロキシカルボニル基,
(8) [1] 水酸基または [2] C_{1-8} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシカルボニル基,
(9) ハロゲン原子,
(10) C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) m_{3b} - アミノ基,
 $m_{3b} : 0 \sim 2$,

(11) [1] C_{6-10} アリール基または [2] C_{6-10} アリールオキシ基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルカルボニル (C_{0-8} アル

キル) アミノ基,

(12) ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基,

(13) C₆₋₁₀アリール基で置換されていてもよい(C₁₋₈アルキル)_{m3c}-アミノカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基,

m3c : 0 ~ 2,

(14) ニトロ基,

(15) 水酸基,

(16) 1以上のR^{3B}で置換されていてもよいC₁₋₈アルコキシ基,

R^{3B} : [1] 水酸基, [2] C₁₋₈アルコキシ基, [3] C₆₋₁₀アリール(C₀₋₈アルキル)アミノカルボニル基, [4] (C₁₋₈アルキル)_{m3d}-アミノ基, または [5] ハロゲン原子,

m3d : 0 ~ 2,

(17) 4~10員ヘテロシクロアルキルオキシ基,

(18) 5~14員ヘテロアリールオキシ基,

(19) C₆₋₁₀アリール基で置換されていてもよい(C₁₋₈アルキル)_{m3e}-アミノカルボニルオキシ基

m3e : 0 ~ 2,

(20) 4~10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基,

(21) ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₈アルキルスルホニルオキシ基,

(22) C₁₋₈アルキルチオ基,

(23) C₆₋₁₀アリール基で置換されていてもよいC₁₋₈アルキルスルホニル基,

(24) C₁₋₈アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基で置換されていてもよい5~14員ヘテロアリール基,

(25) C₁₋₈アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₈アルコキ

シカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,

(26) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,

(27) 1 以上の R^{3C} で置換されていてもよい C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基,

R^{3C} : [1] ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基, または [2] C_{1-8} アルコキシ基,

(28) C_{3-8} シクロアルキル (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニルオキシ基, および

(29) [1] C_{1-8} アルキル基および [2] C_{1-8} アルコキシ基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい C_{6-10} アリール (C_{0-8} アルキル) アミノカルボニルオキシ基から選択され ;

R^4 は、

(1) 水素原子,

(2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,

(3) C_{2-8} アルケニル基,

(4) C_{2-8} アルキニル基,

(5) C_{3-8} シクロアルキル基,

(6) シアノ基,

(7) アミノカルボニル基,

(8) (C_{1-8} アルキル)_{m4a}—アミノカルボニル基,

$m4a : 1 \sim 2$,

(9) ヒドロキシカルボニル基,

(10) C_{1-8} アルコキシカルボニル基,

(11) ハロゲン原子,

(12) (C_{1-8} アルキル)_{m4b}—アミノ基,

$m4b : 0 \sim 2$,

(13) 水酸基, および

(14) 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基
から選択され;

R^5 は、

(1) 水素原子,

(2) 1以上の R^{5A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,

$R^{5A} : [1]$ ヒドロキシカルボニル基, [2] C_{1-8} アルコキ
シカルボニル基, [3] 水酸基, [4] C_{1-8} アルコキシ基, [5]
(C_{1-8} アルキル)_{m5}—アミノ基, [6] C_{6-10} アリール基, また
は [7] C_{1-8} アルキルチオ基,

$m5 : 0 \sim 2$,

(3) C_{2-8} アルケニル基,

(4) C_{2-8} アルキニル基,

(5) C_{3-8} シクロアルキル基, および

(6) C_{1-8} アルキルスルホニル基;

R^6 および $R^{6'}$ はそれぞれ独立して、

(1) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,

(2) C_{2-8} アルケニル基, および

(3) C_{2-8} アルキニル基;

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

(4) C_{3-8} シクロアルキル基, または、

(5) C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル C_{6-10} アリールスルホニル基で置換されていてもよい4～10員ヘテロ

シクロアルキル基

を形成し；

R^7 は、

(1) 水素原子,

(2) ハロゲン原子,

(3) 1以上の中の R^{7A} で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,

R^{7A} ： [1] (C_{1-8} アルキル)_{m7a}-アミノ基, [2] ヒドロキシ, [3] C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基,

$m7a : 0 \sim 2$,

(4) C_{1-8} アルキルスルホニル基,

(5) ニトロ基, および

(6) ヒドロキシ基

から選択され；

R^8 は、

(1) 水素原子,

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

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

,

$m8a : 0 \sim 2$,

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

$m\ 8\ b : 0 \sim 2,$

(3) C_{2-8} アルケニル基,

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

$R^{8B} :$

<1> 1 以上の R^{8B1} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,

<2> C_{2-8} アルケニル基,

<3> C_{2-8} アルキニル基,

<4> [1] シアノ基または [2] C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基,

<5> 1 以上の R^{8B2} で置換されていてもよい 4 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル基,

<6> [1] C_{1-8} アルコキシ基および [2] C_{3-8} シクロアルキル基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,

<7> C_{1-8} アルコキカルボニル基,

<8> C_{1-8} アルキルスルホニル基,

<9> 5 ~ 14 員ヘテロアリールスルホニル基,

<10> オキソ基,

<11> シアノ基,

<12> 1 以上の R^{8B3} で置換されていてもよい C_{1-8} アルカノイル基,

<13> C_{3-8} シクロアルキルカルボニル基,

<14> (C_{1-8} アルキル) $_{m\ 8c}$ -アミノスルホニル基,

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

<16> 1 以上の R^{8B4} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル) $_{m\ 8d}$ -アミノ基,

<17> 水酸基,

<18> (C_{1-8} アルキル)_{m8e}—アミノカルボニル基, または、

<19> C_{1-8} アルコキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノ基

$m8c$: 0~2,

$m8d$: 0~2,

$m8e$: 0~2,

R^{8B1} : [1] C_{3-8} シクロアルキル基, [2] 水酸基, または [3] C_{1-8} アルコキシ基,

R^{8B2} : [1] ハロゲン原子, [2] C_{1-8} アルキル基, [3] オキソ基, [4] 水酸基, または [5] 重水素,

R^{8B3} : (C_{1-8} アルキル)_{m8f}—アミノ基,

$m8f$: 0~2,

R^{8B4} : [1] C_{3-8} シクロアルキル基, または [2] 水酸基

,

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

(6) 1以上の R^{8C} で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル)_{m8g}—アミノカルボニル基,

$m8g$: 0~2,

R^{8C} : [1] 水酸基, [2] <1> (C_{1-8} アルキル)_{m8i}—アミノスルホニル基, <2> C_{1-8} アルキルスルホニル基, <3> C_{1-8} アルコキシカルボニル基および<4> C_{1-8} アルコキシカルボニル (C_{0-8} アルキル) アミノスルホニル基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル)_{m8h}—アミノ基, [3] C_{1-8} アルキルスルホニル基, または [4] 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,

$m8h$: 0~2,

$m8i$: 0~2,

(7) オキソ基で置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアル

キル (C₀₋₈アルキル) アミノカルボニル基,

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

R^{8D}: [1] 1以上 の R^{8D1} で置換されていてもよい C₁₋₈ アルキル基, [2] 水酸基, [3] C₁₋₈ アルキルスルホニル基, または [4] C₁₋₈ アルコキシカルボニル基,

R^{8D1}: [1] 水酸基, または [2] C₁₋₈ アルコキシ基,

(9) ヒドロキシカルボニル基,

(10) 水酸基で置換されていてもよい C₀₋₈ アルコキシ (C₀₋₈ アルキル) アミノカルボニル基,

(11) ハロゲン原子,

(12) 1以上 の R^{8H} で置換されていてもよい (C₁₋₈ アルキル)_{m8j} -アミノ基,

m8j : 0~2,

R^{8H}: [1] 水酸基, または [2] 4~10員ヘテロシクロアルキル基,

(13) ヒドロキシ基,

(14) 1以上 の R^{8E} で置換されていてもよい C₁₋₈ アルコキシ基,

R^{8E}:

<1> 水酸基,

<2> ハロゲン原子,

<3> ヒドロキシカルボニル基,

<4> C₁₋₈ アルコキシカルボニル基,

<5> 1以上 の R^{8E1} で置換されていてもよい 4~10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基,

<6> 1以上 の R^{8E2} で置換されていてもよい (C₁₋₈ アルキル)_{m8k1} -アミノ基,

m8k1 : 0~2,

- ＜7＞ 1以上の中のR^{8E3}で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基,
- ＜8＞ 5～14員ヘテロアリール基,
- ＜9＞ 1以上のR^{8E6}で置換されていてもよい(C₁₋₈アルキル)_m_{8k2}－アミノカルボニル基,
- m 8 k 2 : 0～2,
- ＜10＞ 1以上のR^{8E7}で置換されていてもよいC₁₋₈アルコキシ基,
- ＜11＞ C₁₋₈アルキルチオ基,
- ＜12＞ C₁₋₈アルキルスルフィニル基,
- ＜13＞ C₁₋₈アルキルスルホニル基,
- R^{8E1} :
- ＜1＞ C₁₋₈アルコキシカルボニル基,
- ＜2＞ C₁₋₈アルカノイル基,
- ＜3＞ C₁₋₈アルキルスルホニル基,
- ＜4＞ (C₁₋₈アルキル)_{m8k3}－アミノスルホニル基,
- m 8 k 3 : 0～2, または、
- ＜5＞ 4～10員ヘテロシクロアルキル基,
- R^{8E2} :
- ＜1＞ 水酸基,
- ＜2＞ ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₈アルコキシカルボニル基,
- ＜3＞ 水酸基で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基,
- ＜4＞ [1] (C₁₋₈アルキル)_{m8k4}－アミノ基および[2]ハロゲン原子からなる群より選択される置換基により置換されていてもよいC₁₋₈アルカノイル基,
- m 8 k 4 : 0～2,

- 〈5〉 (C_{1-8} アルキル)_{m8k5}—アミノカルボニル基,
 $m8k5 : 0 \sim 2$,
- 〈6〉 C_{1-8} アルキルスルホニル基,
- 〈7〉 C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい4～10員含窒素
ヘテロシクロアルキルスルホニル基,
- 〈8〉 C_{1-8} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい(C_{1-8} アルキル)_{m8k6}—アミノスルホニル基,
 $m8k6 : 0 \sim 2$, または,
 $R^{8E3} :$
- 〈1〉 [1] 水酸基および[2] C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ
基からなる群より選択される置換基により置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,
- 〈2〉 C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ基,
- 〈3〉 水酸基,
- 〈4〉 C_{3-8} シクロアルキル基,
- 〈5〉 C_{1-8} アルコキシ基,
- 〈6〉 C_{1-8} アルコキシカルボニル基,
- 〈7〉 C_{1-8} アルキルスルホニル基,
- 〈8〉 (C_{1-8} アルキル)_{m8k8}—アミノカルボニル基
 $m8k8 : 0 \sim 2$,
- 〈9〉 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルカノイル基,
- 〈10〉 オキソ基, または,
- 〈11〉 [1] C_{1-8} アルカノイル基, [2] C_{1-8} アルコキシカ
ルボニル基および[3] C_{1-8} アルキルスルホニル基からなる群より
選択される置換基により置換されていてもよい4～10員ヘテロシク
ロアルキル基,
- $R^{8E6} :$
- 〈1〉 C_{2-8} アルケニルカルボニルオキシ基,

〈2〉 水酸基,
 〈3〉 シアノ基,
 〈4〉 水酸基で置換されていてもよい (C_{1-8} アルキル)_{m8k9}—アミノ基

$m8k9 : 0 \sim 2$,

〈5〉 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,

〈6〉 C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ基,

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

〈8〉 5~14員ヘテロアリール基,

$R^{8E7} :$

〈1〉 水酸基, または、

〈2〉 水酸基で置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基,

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

$R^{8F} :$

〈1〉 1以上の R^{8F1} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基,

〈2〉 C_{3-8} シクロアルキル基,

〈3〉 ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-8} アルカノイル基

,

〈4〉 C_{1-8} アルキルカルボニルオキシ基,

〈5〉 C_{1-8} アルコキシカルボニル基,

〈6〉 1以上の R^{8F2} で置換されていてもよい 4~10員ヘテロシクロアルキル基,

〈7〉 C_{1-8} アルキルスルホニル基,

〈8〉 水酸基, または、

〈9〉 C_{6-10} アリール基,

$R^{8F1} : [1]$ 水酸基, [2] C_{1-8} アルコキシ基, または [

3] ハロゲン原子,

R^{8F2} : [1] 4～10員ヘテロシクロアルキル基, [2] C_{1-8} アルコキシカルボニル基, または [3] C_{1-8} アルキルスルホニル基,

(16) 5～14員ヘテロアリールオキシ基,

(17) 4～10員ヘテロシクロアルキルカルボニルオキシ基,

(18) (C_{1-8} アルキル)_{m8+1}—アミノスルホニルオキシ基,
 $m8+1:0\sim2$,

(19) [1] (C_{1-8} アルキル)_{m8+2}—アミノ基, [2] 水酸基または [3] ヒドロキシカルボニル基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルチオ基,

$m8+2:0\sim2$,

(20) 1以上の R^{8G} で置換されていてもよい C_{1-8} アルキルスルホニル基,

R^{8G} : [1] ヒドロキシカルボニル基, [2] 水酸基, または [3] (C_{1-8} アルキル)_{m8+3}—アミノ基,

$m8+3:0\sim2$,

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

(22) C_{2-8} アルケニルオキシ基, および

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

R^9 は、

(1) 水素原子,

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

R^{9A} : [1] C_{3-8} シクロアルキル基, [2] 1以上の R^{9A1} で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基, [3]

水酸基, [4] C_{1-8} アルコキシ基, または [5] ヒドロキシカルボニル基,

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

(3) 1以上の R^{9B} で置換されていてもよい C_{2-8} アルケニル基,

R^{9B} : [1] (C_{1-8} アルキル)_{m9a}-アミノ基, [2] 1以上の R^{9B1} で置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基,

R^{9B1} : [1] C_{3-8} シクロアルキル基, または [2] 4~10員ヘテロシクロアルキル基,

$m9a$: 0~2,

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

R^{9C} : [1] C_{1-8} アルコキシ基, [2] C_{6-10} アリール基で置換されていてもよい(C_{1-8} アルキル)_{m9b}-アミノ基, [3] 1以上の R^{9C1} で置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキル基, [4] C_{3-8} シクロアルキル基, [5] 水酸基, [6] ヒドロキシカルボニル基, または [7] C_{1-8} アルキルオキシカルボニル基,

$m9b$: 0~2,

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

(5) C_{3-8} シクロアルキル基,

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

R^{9D} : [1] 4~10員ヘテロシクロアルキル基で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基, [2] C_{3-8} シクロアルキル基, [3] 4~10員ヘテロシクロアルキル基, または [4] C_{1-6} アルキルスルホニル基, または [5] C_{1-8} アルコキシカルボニル基,

- (7) 1以上の中のR^{9E}で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基,
 R^{9E}: [1] ハロゲン原子, [2] 水酸基, [3] ヒドロキシカルボニル基, または [4] 水酸基で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基, または [5] C₁₋₈アルコキシ基,
- (8) C₁₋₈アルキル基で置換されていてもよい5～14員ヘテロアリール基,
- (9) シアノ基,
- (10) C₁₋₈アルカノイル基,
- (11) C₁₋₈アルキル基で置換されていてもよい4～10員含窒素ヘテロシクロアルキルカルボニル基,
- (12) ハロゲン原子,
- (13) 1以上のR^{9F}で置換されていてもよい(C₁₋₈アルキル)_{m9c}—アミノ基,
 m9c: 0～2,
- (14) (C₁₋₈アルキル)_{m9d}—アミノ基で置換されていてもよいC₁₋₈アルキルカルボニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基,
 m9d: 0～2,
- (15) C₁₋₈アルキルスルホニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基,
- (16) (C₁₋₈アルキル)_{m9e}—アミノスルホニル(C₀₋₈アルキル)アミノ基,
 m9e: 0～2,
- (17) ニトロ基,
- (18) 水酸基,
- (19) 1以上のR^{9G}で置換されていてもよいC₁₋₈アルコキシ基,
 R^{9G}: [1] 水酸基, [2] ヒドロキシカルボニル基, [3] C₁₋₈アルコキシ基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基, [4] (C₁₋₈アルキル)_{m9g1}—アミノ基, [5] 1以上のR^{9G1}で置換されていてもよいC₁₋₈アルコキシ基,

[6] 5～14員ヘテロアリール基、または[7] C_{1～8}アルキル基で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基，

m_{9g1} : 0～2，

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

(20) [1] 4～10員ヘテロシクロアルキル基または[2] C_{1～8}アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキルオキシ基，

(21) ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1～8}アルキルスルホニルオキシ基，

(22) (C_{1～8}アルキル)_{m9f}—アミノ基で置換されていてもよいC_{1～8}アルキルチオ基，

m_{9f} : 0～2，

(23) (C_{1～8}アルキル)_{m9g}—アミノ基で置換されていてもよいC_{1～8}アルキルスルホニル基，

m_{9g} : 0～2，

(24) (C_{1～8}アルキル)_{m9h}—アミノスルホニル基，

m_{9h} : 0～2，

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

(26) ヒドロキシカルボニル基
から選択される。]。

[請求項2] 溶解補助剤が、界面活性剤である、請求項1記載の組成物。

[請求項3] 界面活性剤が、非イオン性あるいは陰イオン性界面活性剤である、請求項2記載の組成物。

[請求項4] 界面活性剤が、モノアルキル硫酸塩、ステアリン酸ポリオキシル40、トリオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60

、ポリオキシル35ヒマシ油、ラウロマクロゴール、ジオクチルソジウムスルホサクシネット、ラウロイルサルコシンナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項2または3記載の組成物。

[請求項5] 前記組成物が、有機高分子をさらに含む、請求項2乃至4のいずれか1項に記載の組成物。

[請求項6] 有機高分子が、合成樹脂、水溶性高分子、胃溶性高分子、腸溶性高分子及びそれらの混合物からなる群から選択される、請求項5記載の組成物。

[請求項7] 有機高分子が、合成樹脂である、請求項5記載の組成物。

[請求項8] さらに下記添加剤群Aから1またはそれ以上選ばれる添加剤を含む請求項2乃至7のいずれか1項に記載の組成物。

添加剤A：クエン酸、フマル酸、DL-リンゴ酸、アジピン酸、コハク酸、酒石酸、乳酸、マレイン酸、硫酸、リン酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスパラギン酸、脱脂粉乳、乳酸アルミニウム、パルミチン酸アスコルビン酸、硫酸アルミニウム、リン酸二水素カルシウム、またはアセチルトリプトファン

[請求項9] 前記物質の25°Cで水に対する溶解度が100μg/mL未満である請求項1乃至8のいずれか1項に記載の組成物。

[請求項10] 前記物質が、A¹～A⁴、A⁶、およびA⁷が炭素原子、A⁵がNH, R³がシアノ、R⁶, R^{6'}がいずれもメチルである、上記請求項1乃至8のいずれか1項に記載の組成物。

[請求項11] 前記物質が、9-(4-イソプロピル-1-ペラジン-1-イル)-6,6-ジメチル-11-オキソ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；
6,6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-1-ペラジン-1-イル)-11-オキソ-9-プロパー-1-イニル-6,11-ジ

ヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル；
9-シクロプロピルエチニル-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル；
6, 6-ジメチル-8-(1-オキセタン-3-イル-ピペリジン-4-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル；
9-ブロモ-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル；
9-ブロモ-8-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル；
9-クロロ-6, 6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル；
8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-9-プロパー-1-イニル-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル；
6, 6, 9-トリメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル；
9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-オキセタン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ [b] カルバゾール-3-カルボニトリル；
9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-

－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；
9－エチニル－6, 6－ジメチル－8－(4－オキセタン－3－イル
－ピペラジン－1－イル)－11－オキソ－6, 11－ジヒドロ－5
H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；
8－(4－シクロブチル－ピペラジン－1－イル)－9－エチル－6
, 6－ジメチル－11－オキソ－6, 11－ジヒドロ－5 H－ベンゾ
[b] カルバゾール－3－カルボニトリル；
9－エチニル－6, 6－ジメチル－11－オキソ－8－(4－ピロリ
ジン－1－イル－ピペリジン－1－イル)－6, 11－ジヒドロ－5
H－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；
6, 6－ジメチル－11－オキソ－8－(4－ピロリジン－1－イル
－ピペリジン－1－イル)－6, 11－ジヒドロ－5 H－ベンゾ [b]
] カルバゾール－3－カルボニトリル；
8－(4－シクロブチル－ピペラジン－1－イル)－9－エチニル－
6, 6－ジメチル－11－オキソ－6, 11－ジヒドロ－5 H－ベン
ゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；
8－(4－シクロブチル－ピペラジン－1－イル)－6, 6－ジメチ
ル－11－オキソ－9－プロピル－6, 11－ジヒドロ－5 H－ベン
ゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；
8－(1－イソプロピル－ピペリジン－4－イル)－6, 6－ジメチ
ル－11－オキソ－6, 11－ジヒドロ－5 H－ベンゾ [b] カルバ
ゾール－3－カルボニトリル；
8－(4－イソプロピル－ピペラジン－1－イル)－6, 6－ジメチ
ル－11－オキソ－6, 11－ジヒドロ－5 H－ベンゾ [b] カルバ
ゾール－3－カルボニトリル；
8－(4－シクロブチル－ピペラジン－1－イル)－9－シクロプロ
ピル－6, 6－ジメチル－11－オキソ－6, 11－ジヒドロ－5 H
－ベンゾ [b] カルバゾール－3－カルボニトリル；

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

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

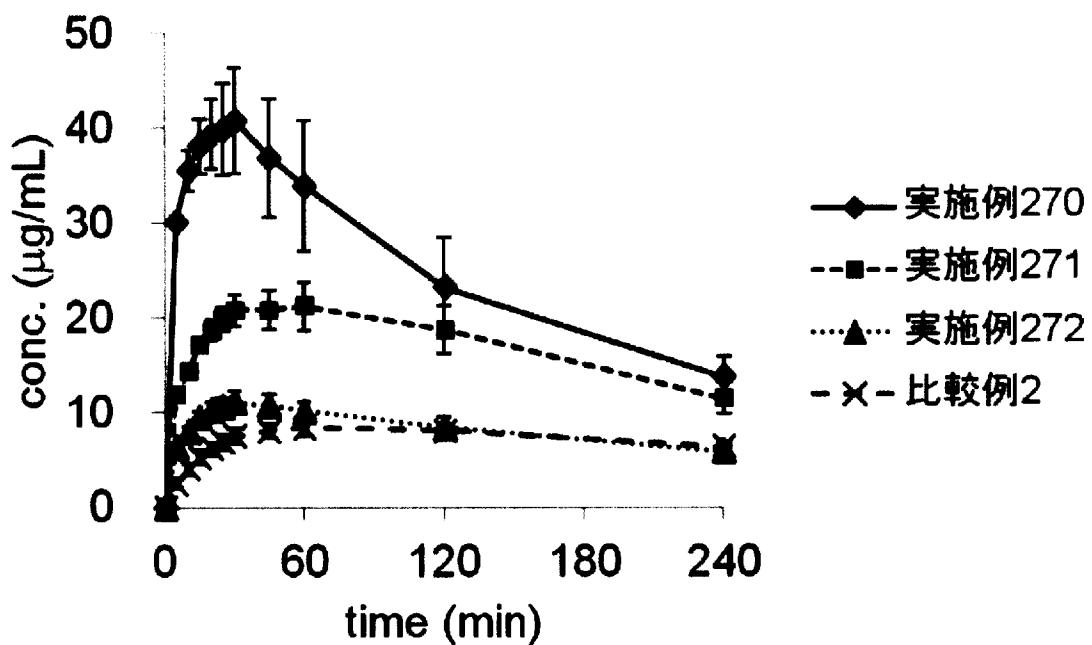
9-ブロモ-8-(4-シクロブチル-ピペラジン-1-イル)-6, 6-ジメチル-11-オキソ-6, 11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル；

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

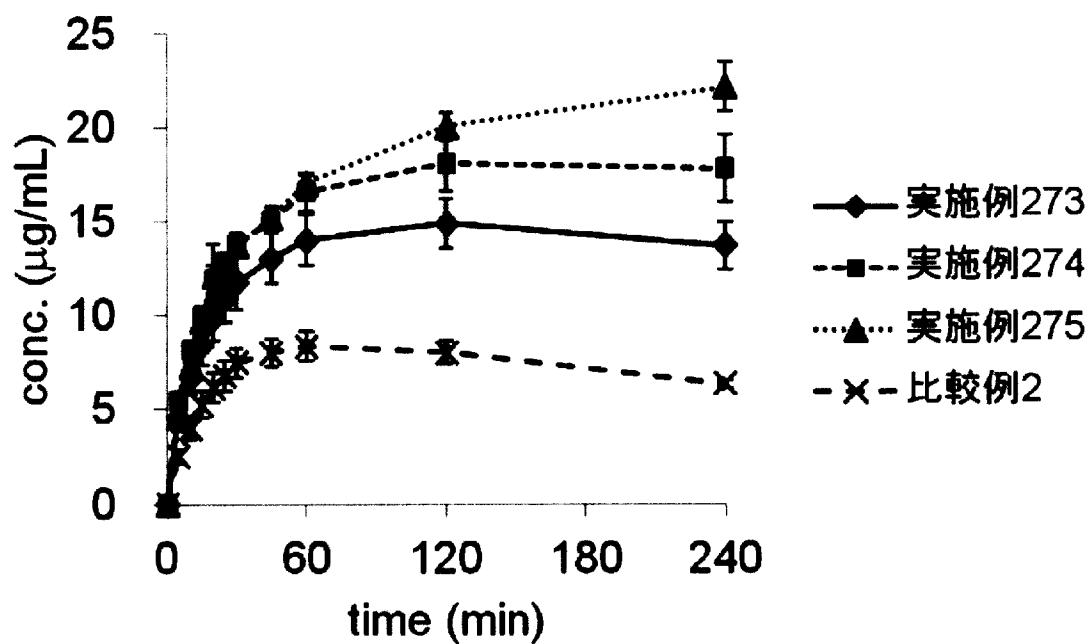
から選択される請求項1乃至8のいずれか1項に記載の組成物。

[請求項12] 請求項1乃至11のいずれか1項に記載の組成物を含有してなる経口投与製剤。

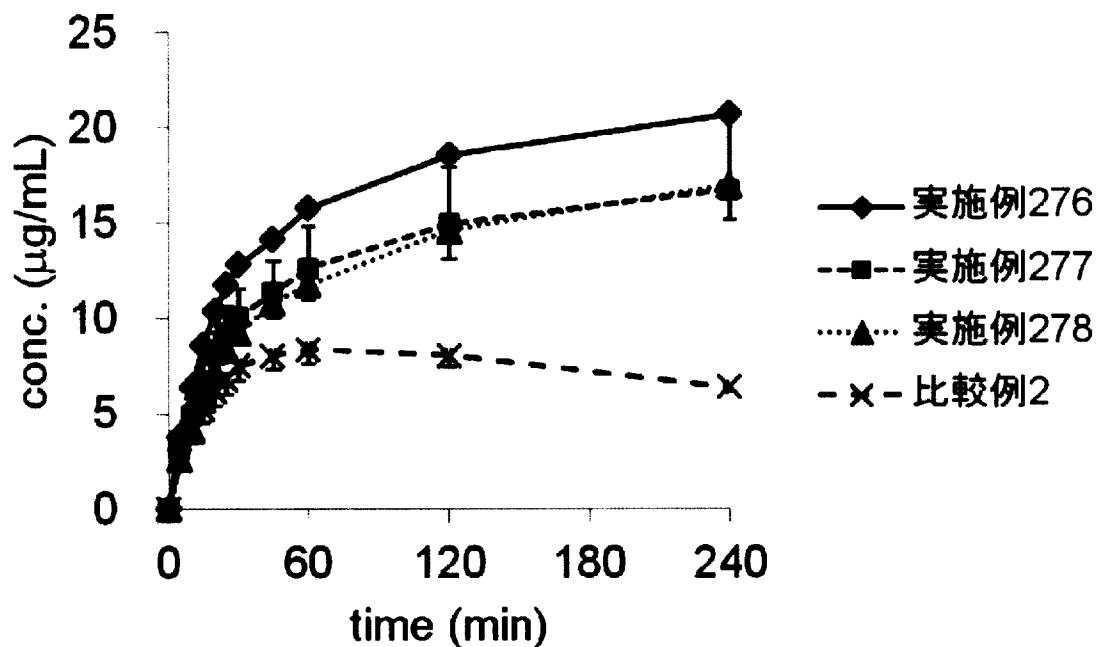
[図1]



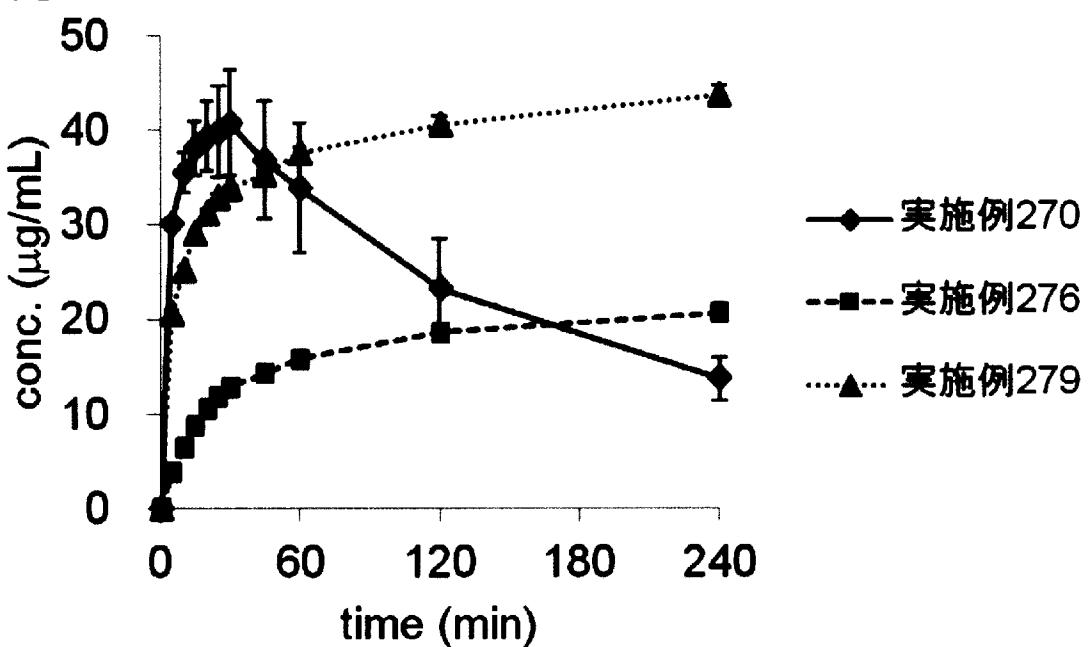
[図2]



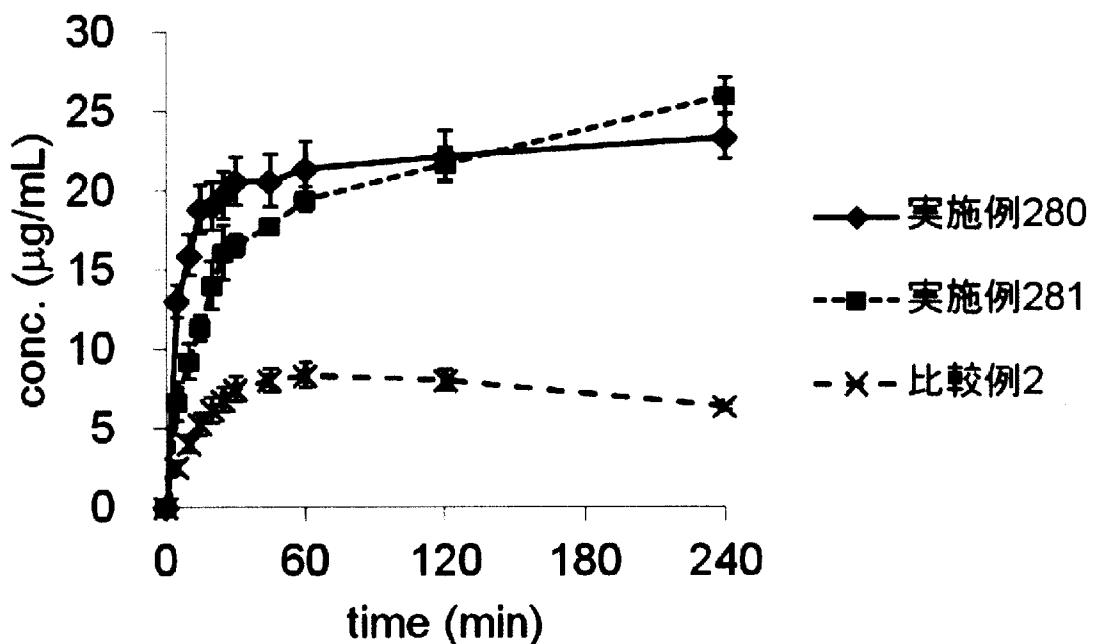
[図3]



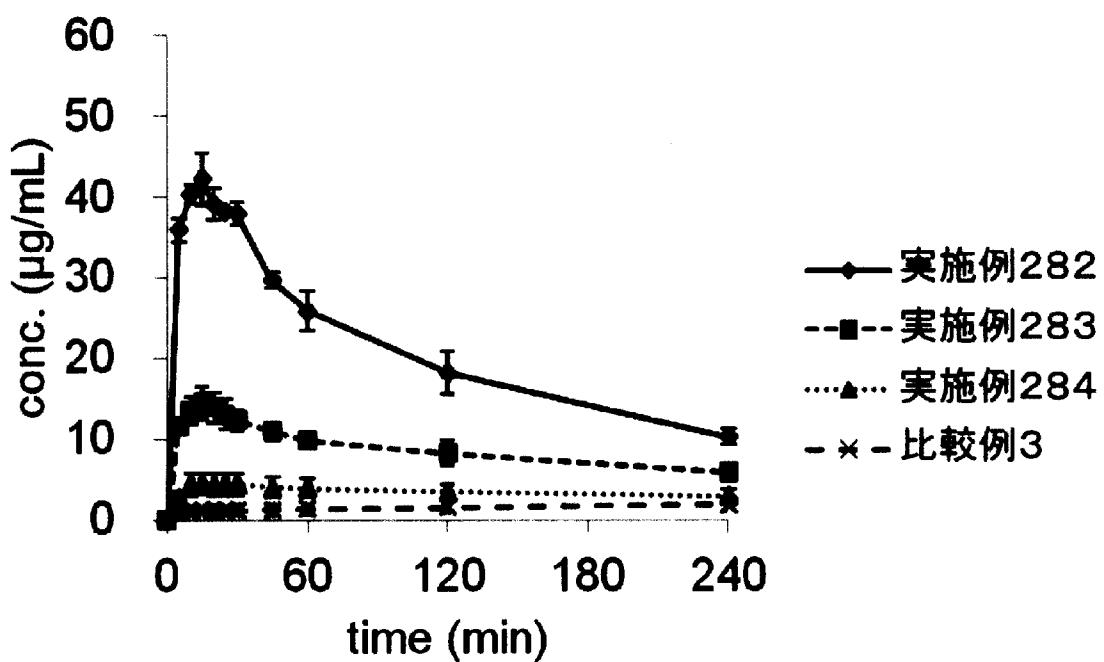
[図4]



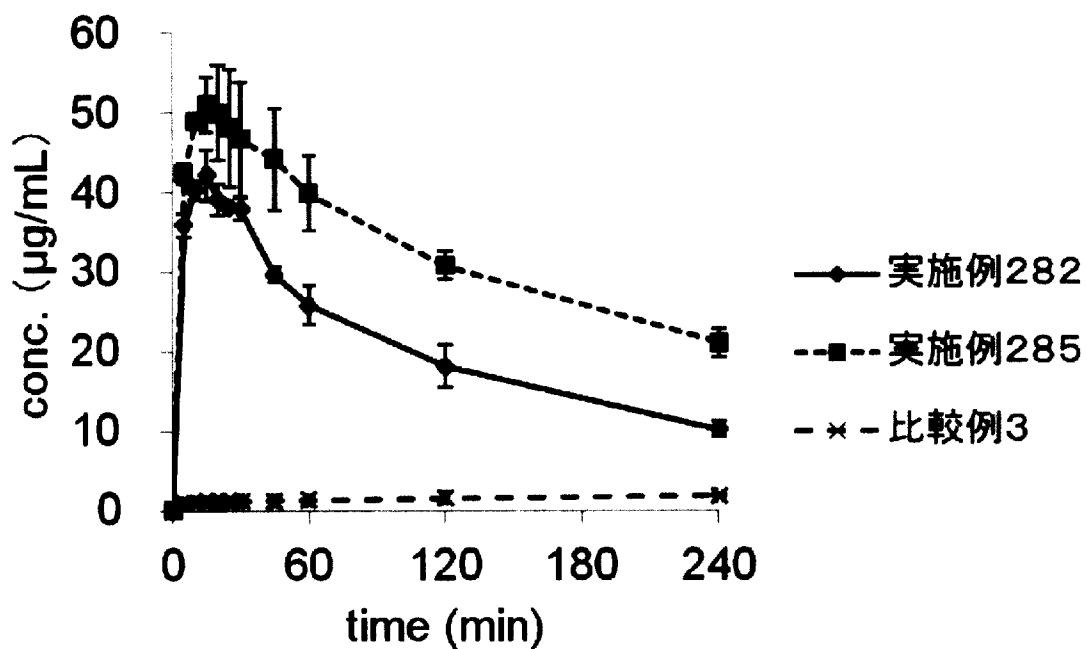
[図5]



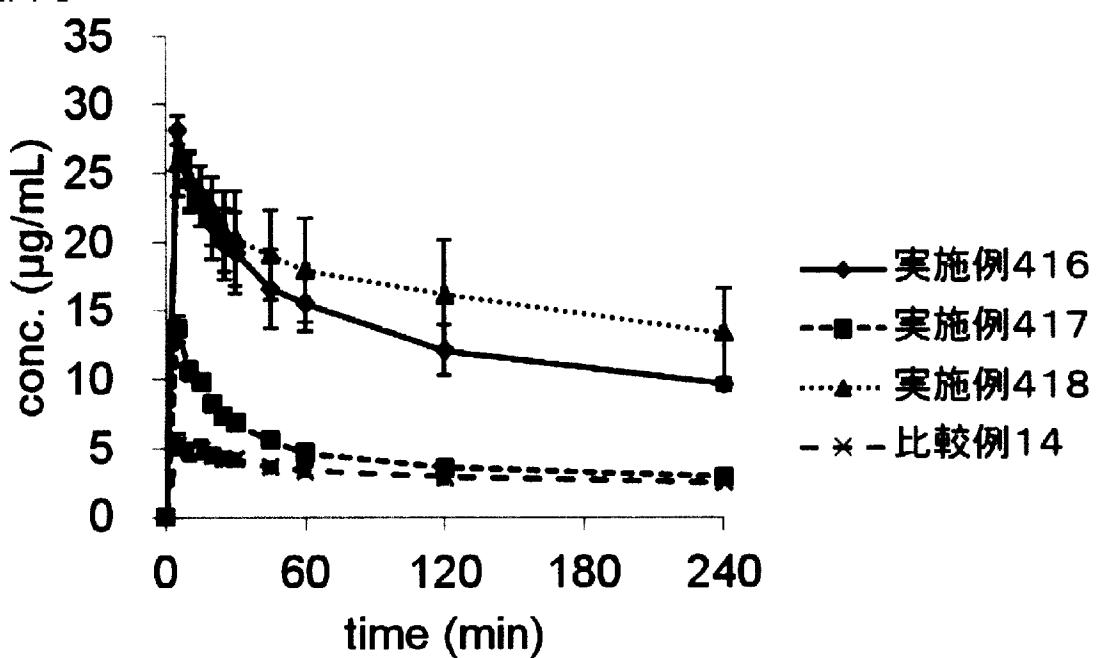
[図6]



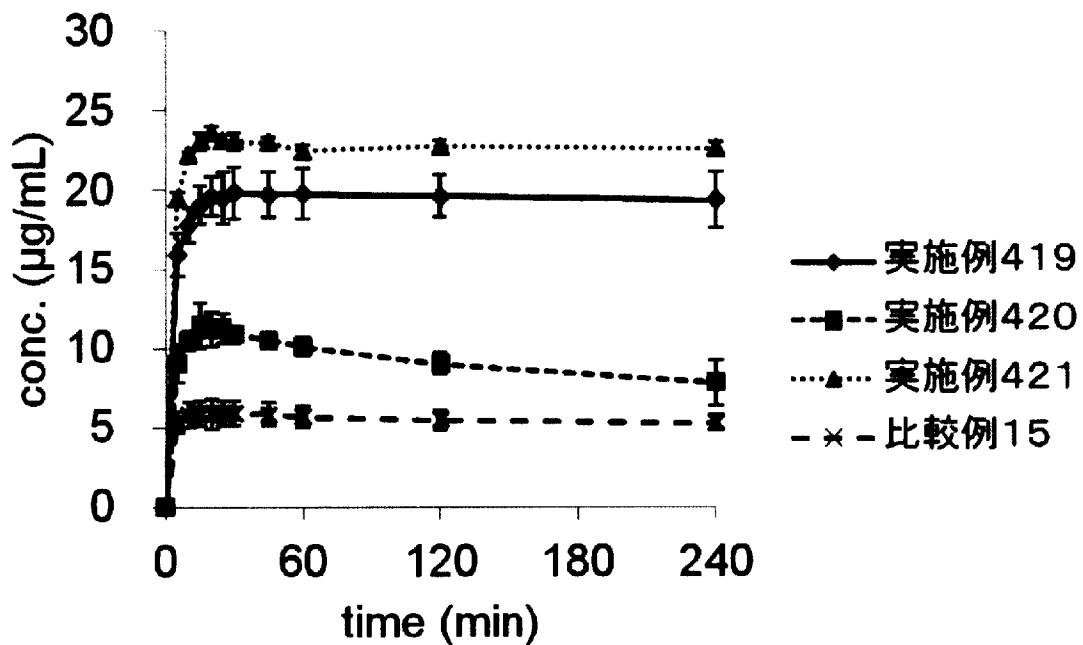
[図7]



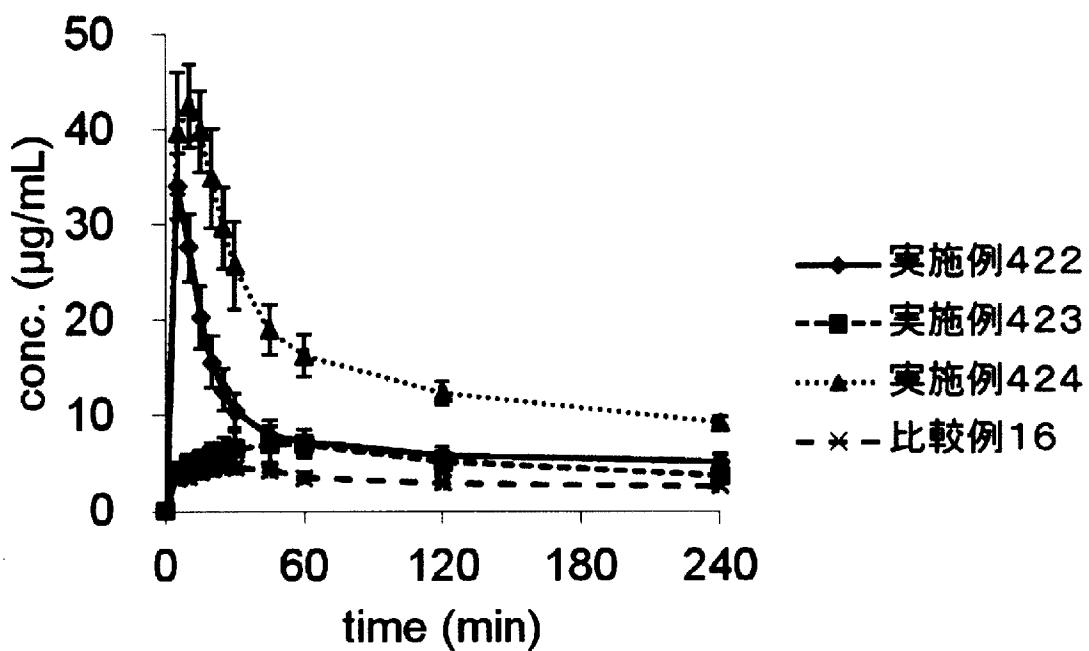
[図8]



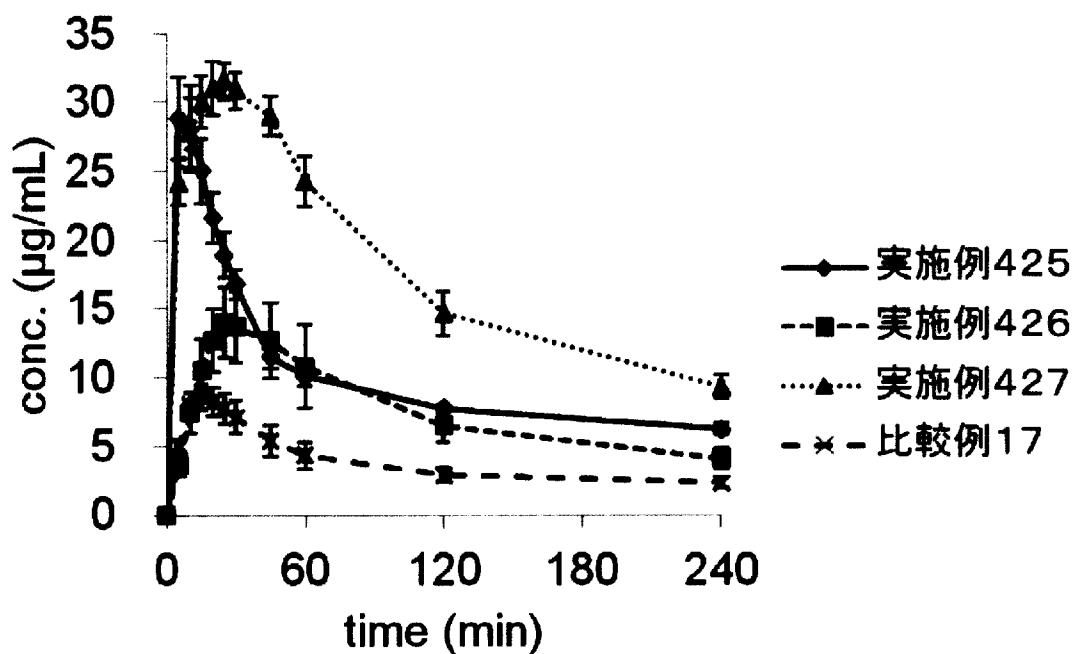
[図9]



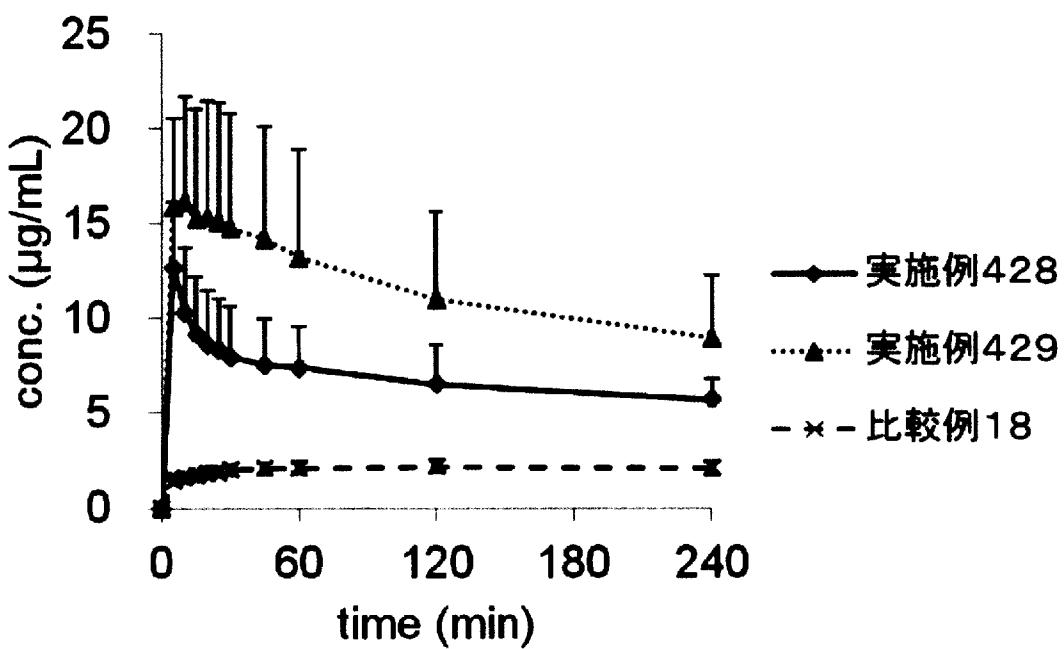
[図10]



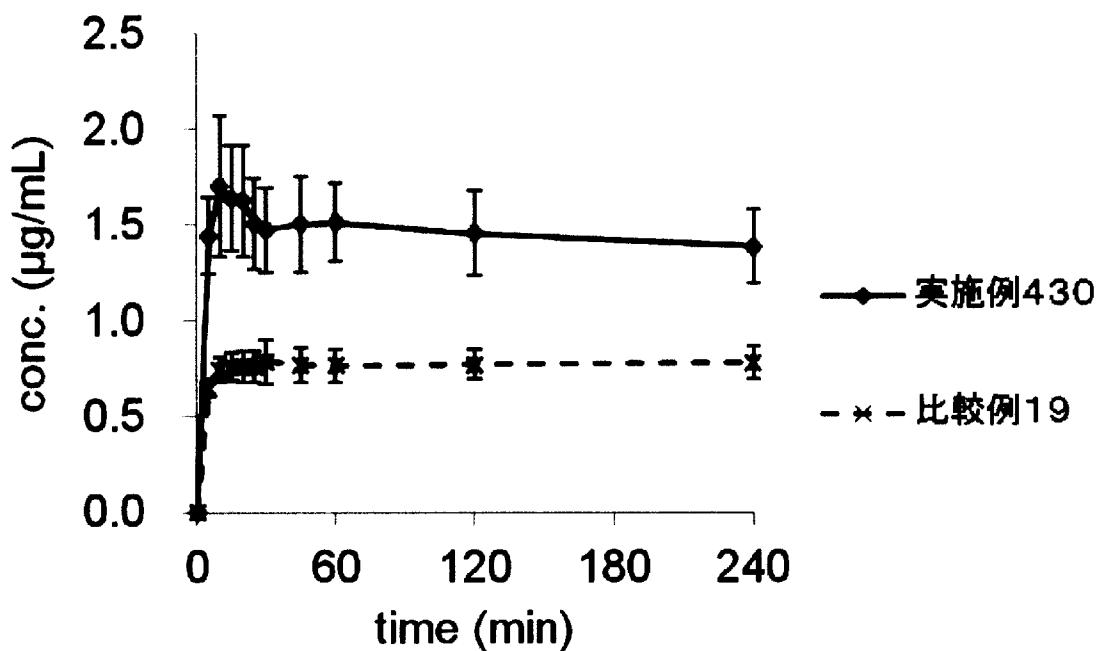
[図11]



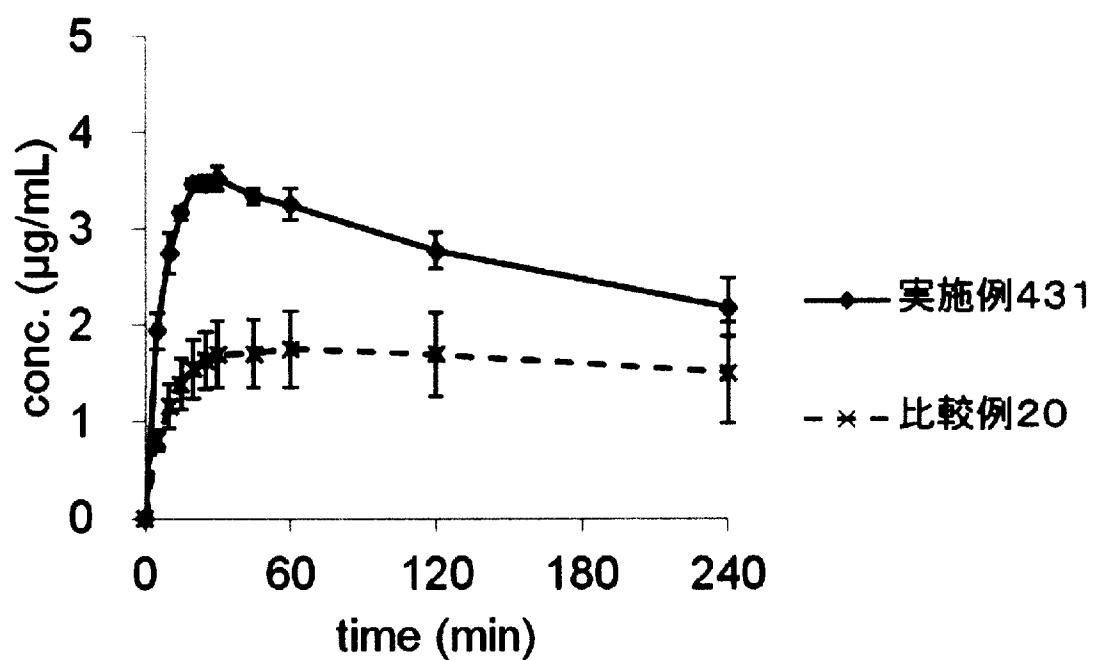
[図12]



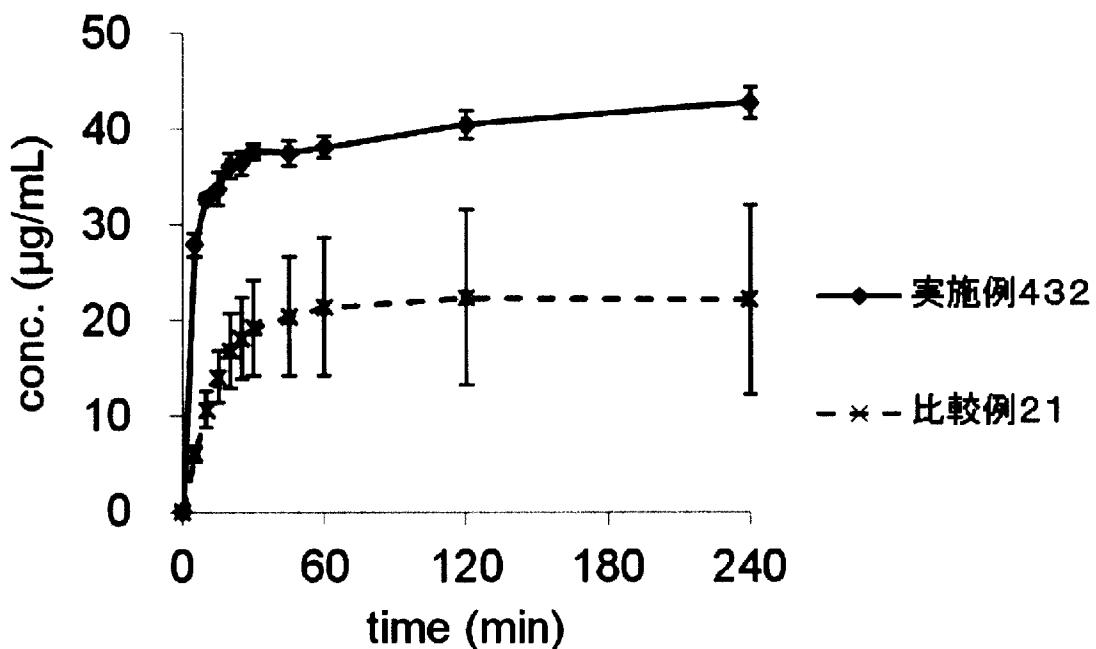
[図13]



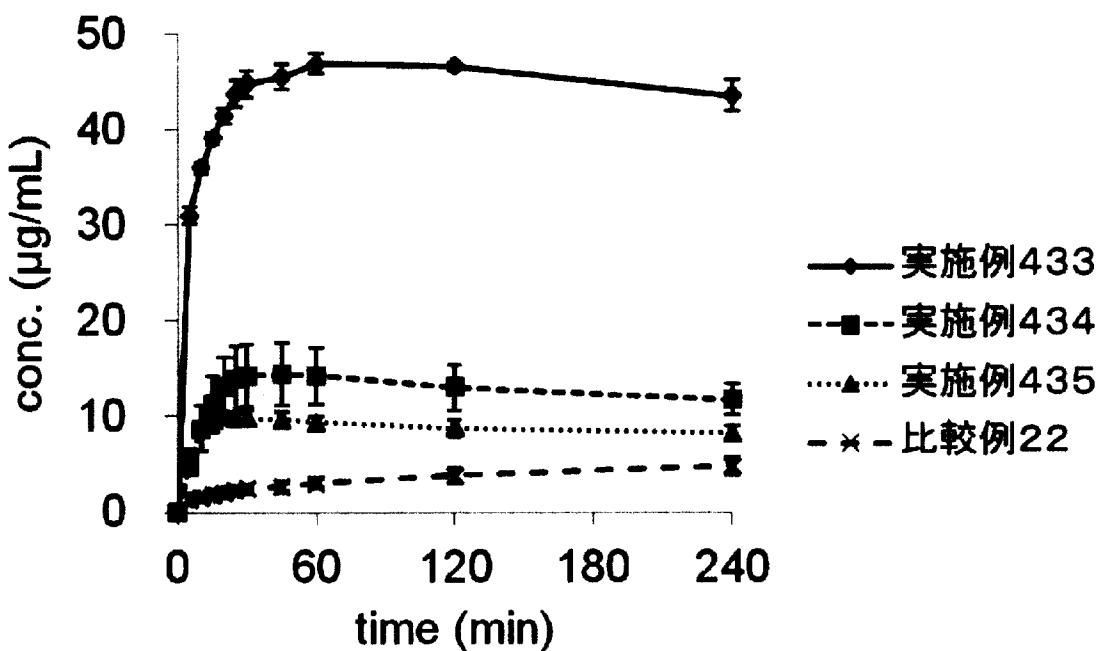
[図14]



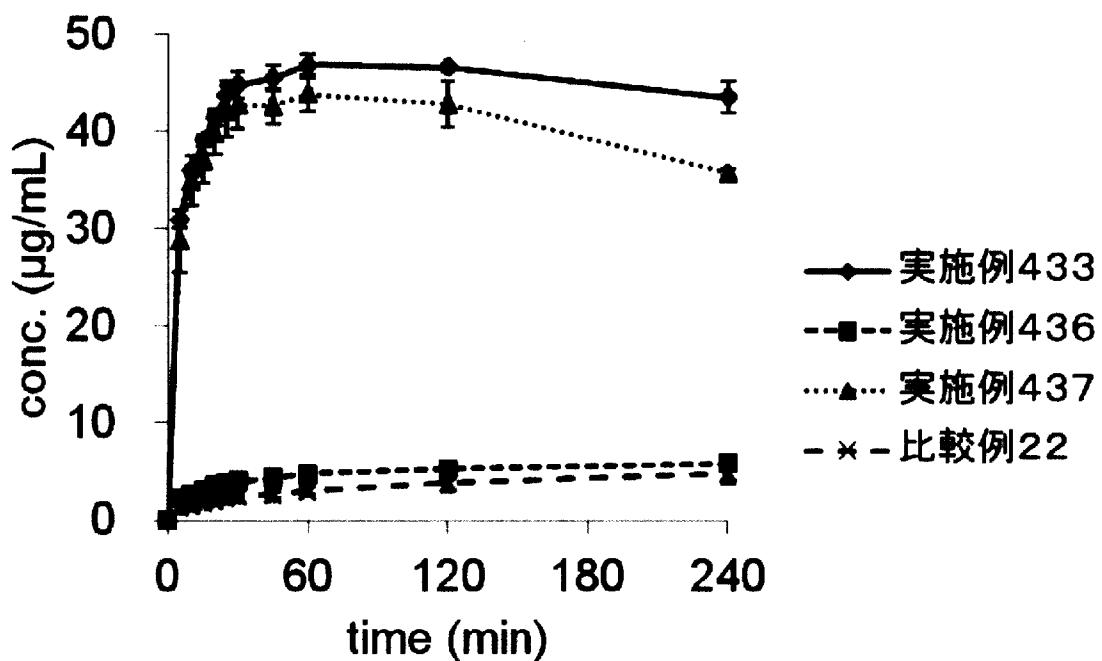
[図15]



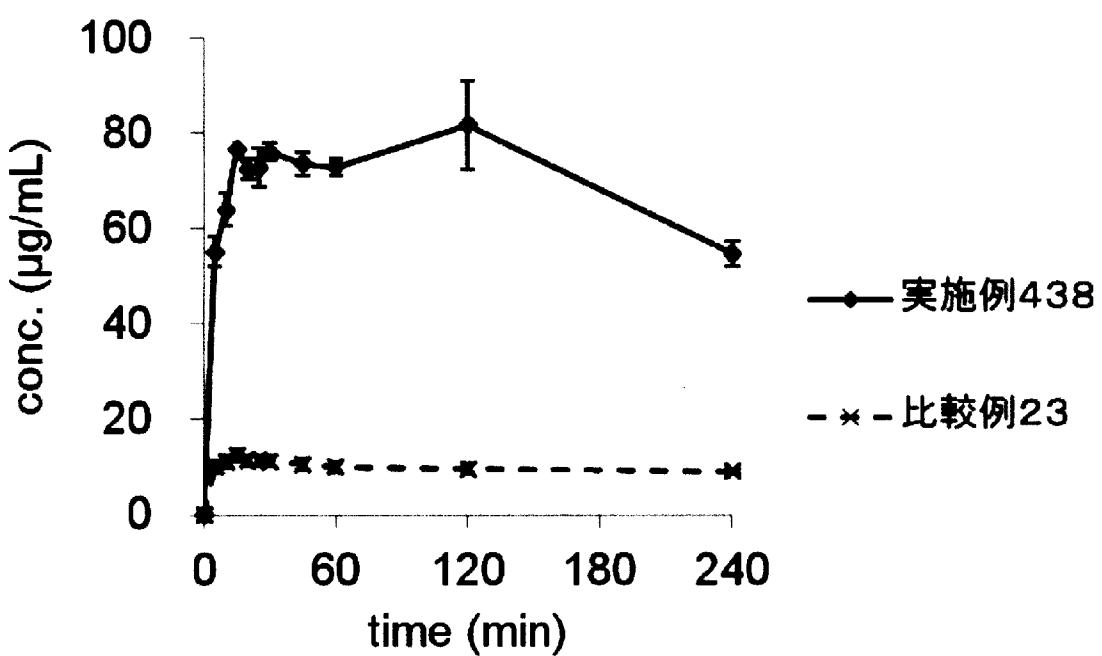
[図16]



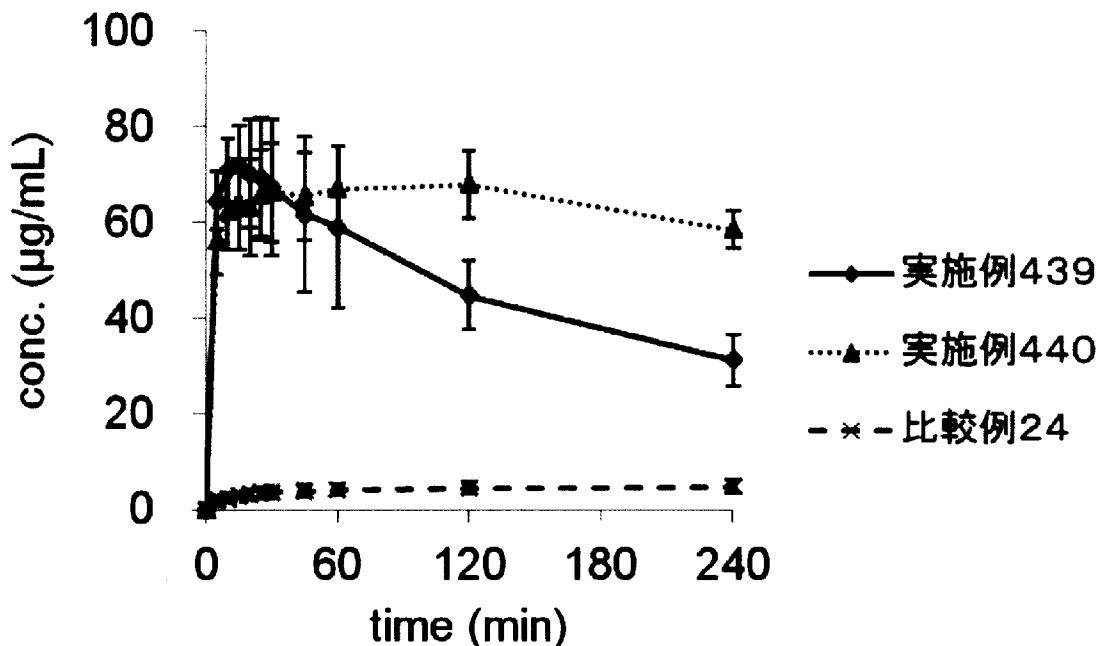
[図17]



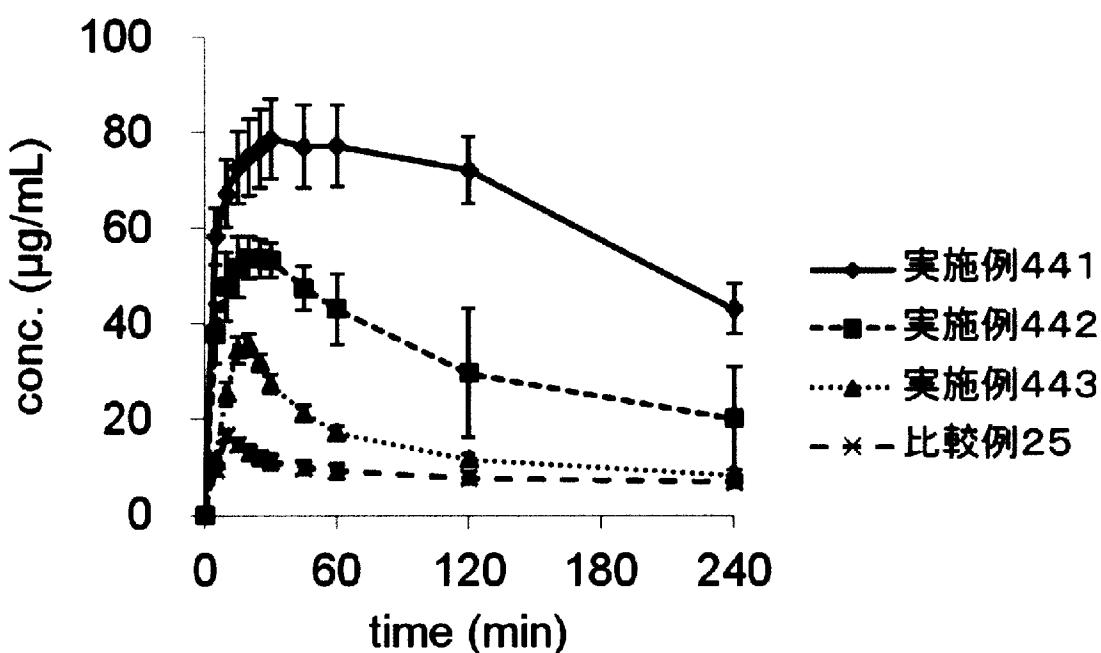
[図18]



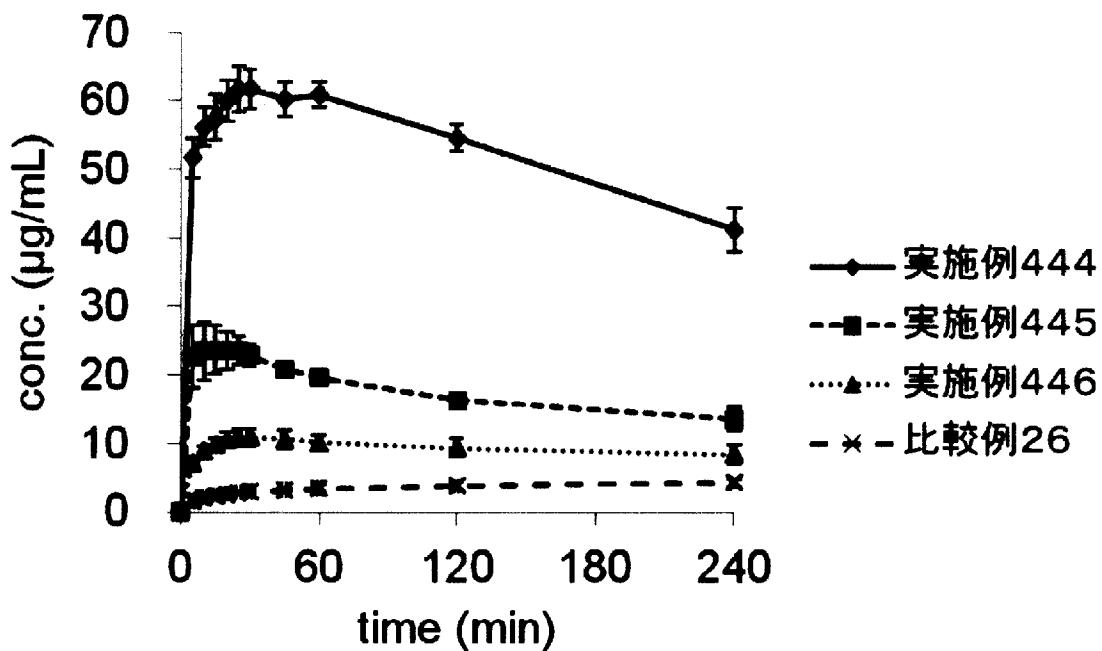
[図19]



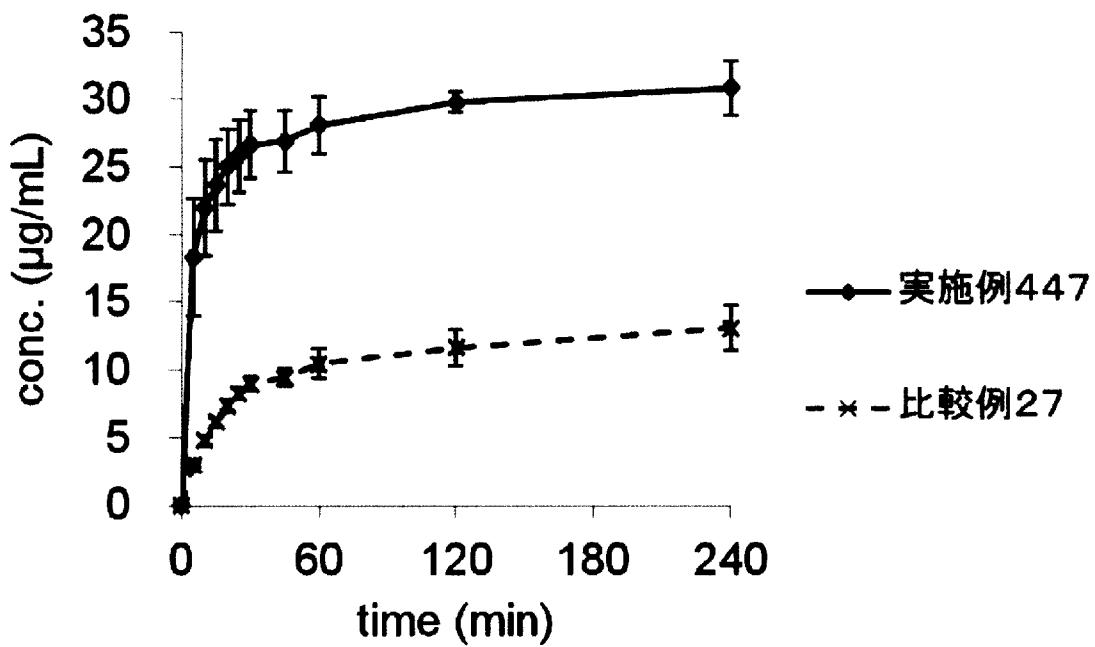
[図20]



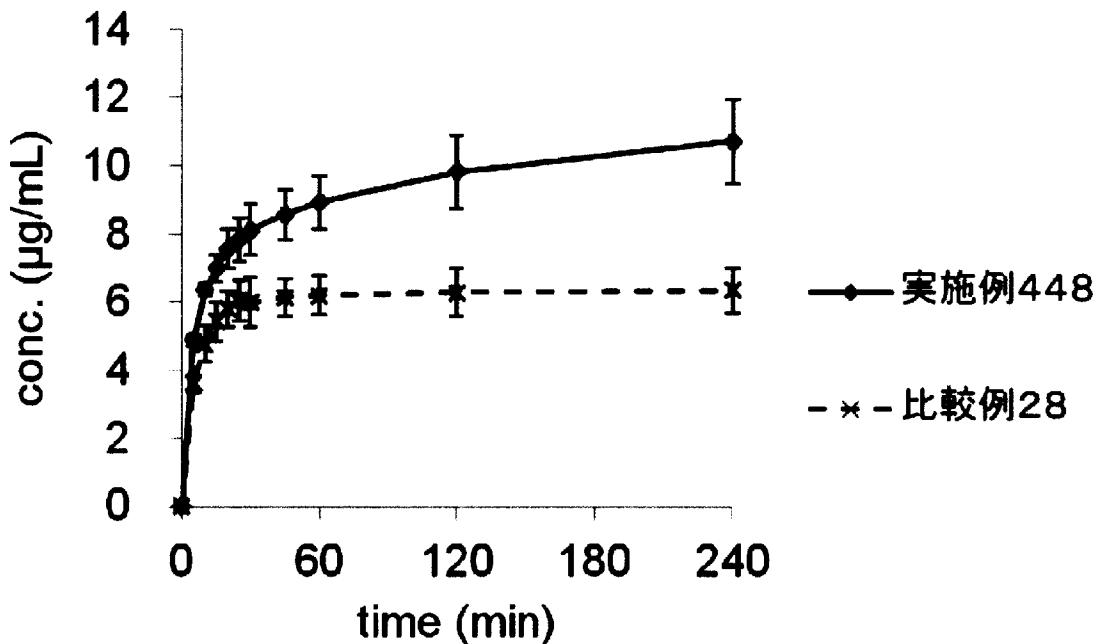
[図21]



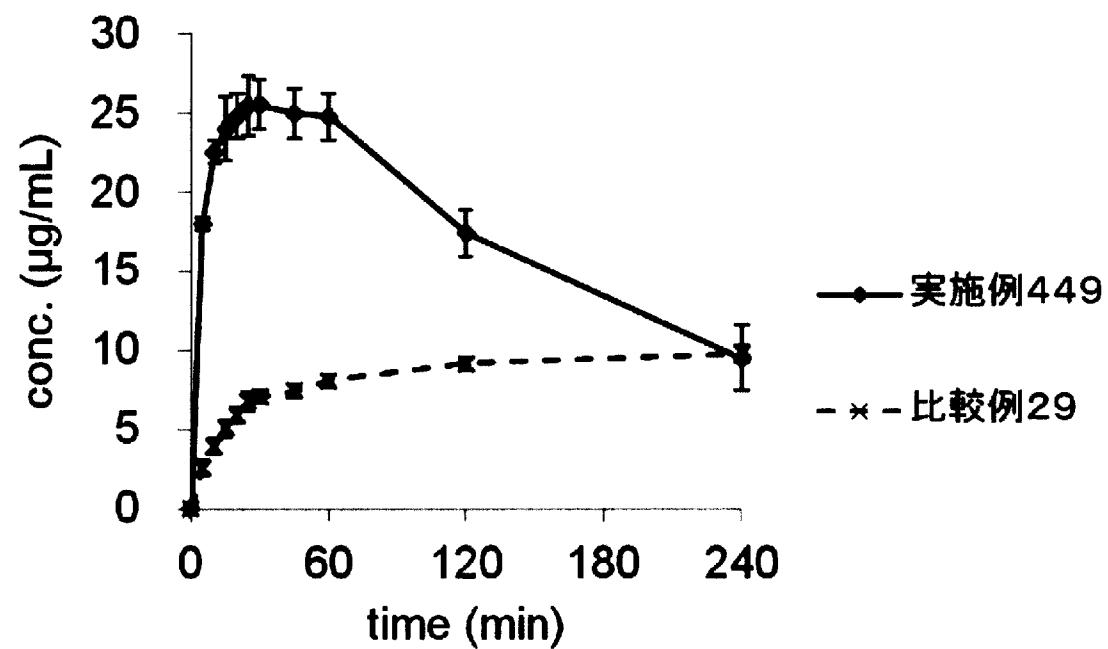
[図22]



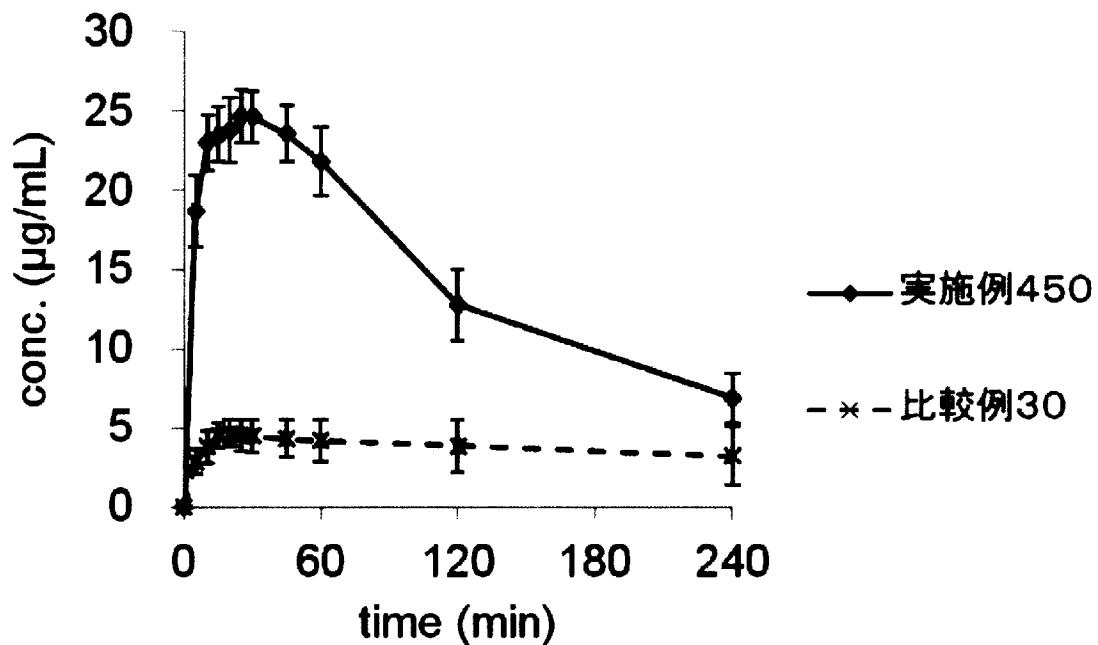
[図23]



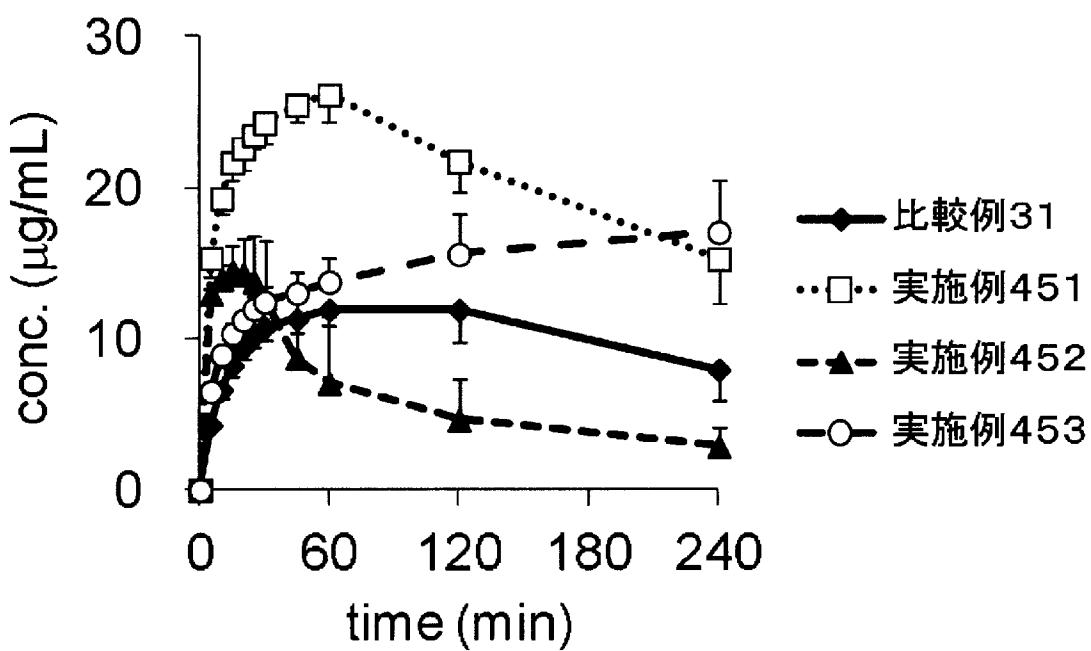
[図24]



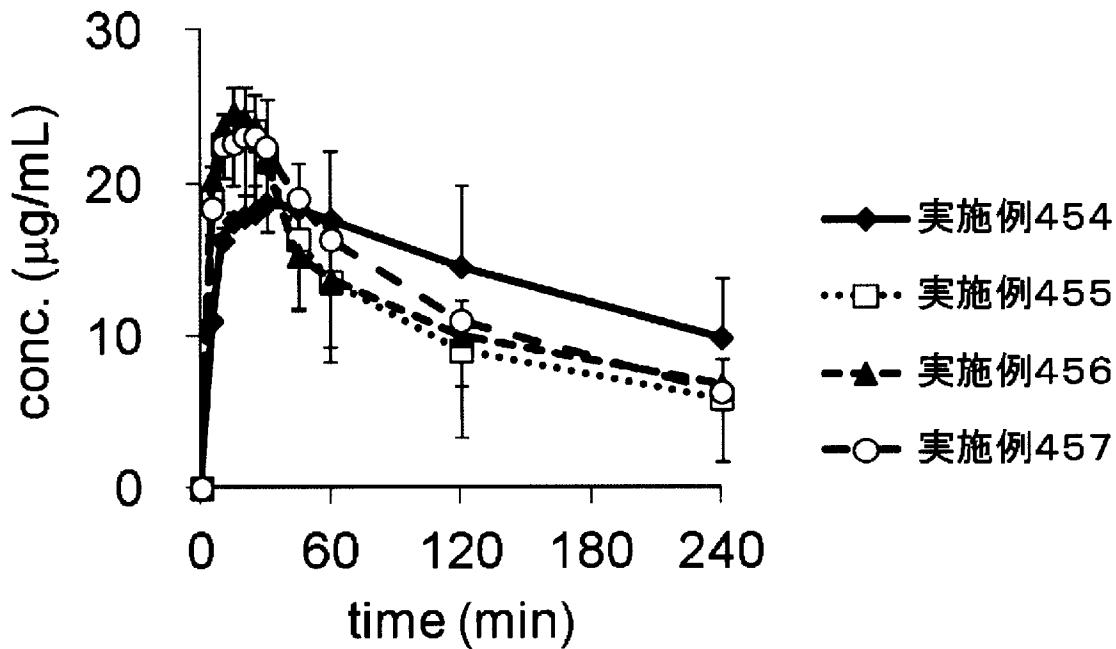
[図25]



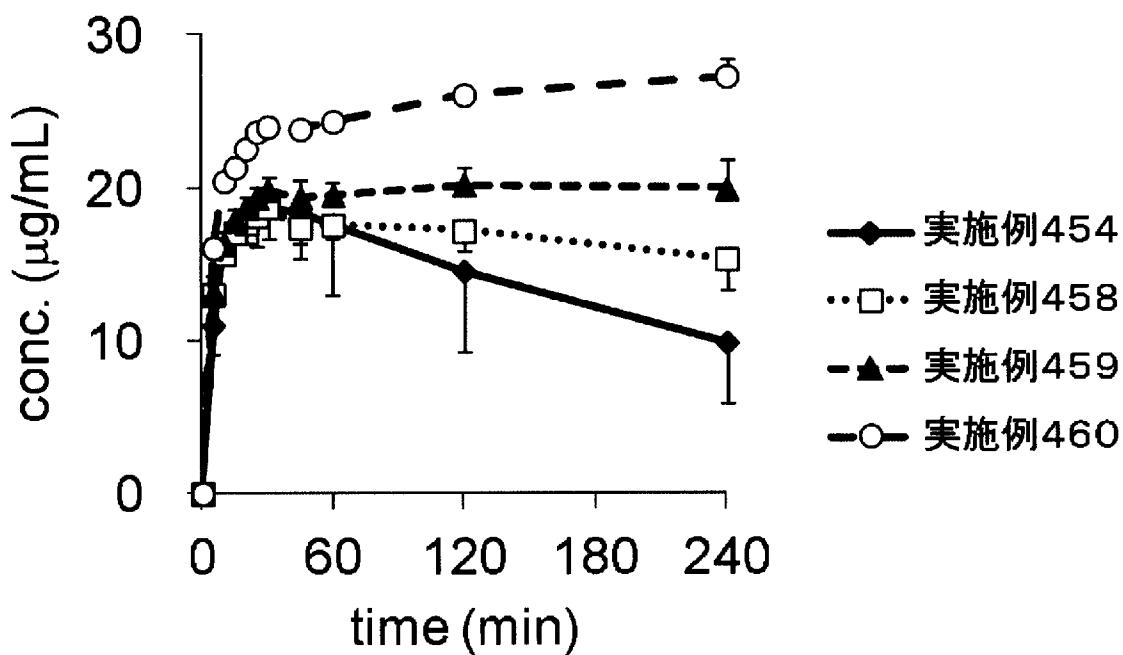
[図26]



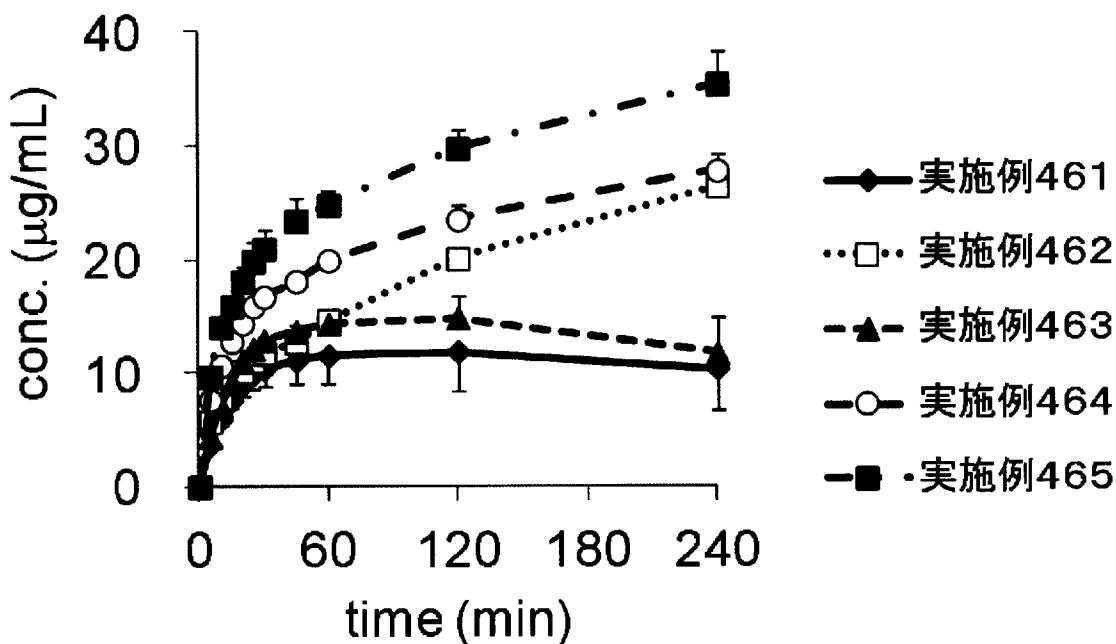
[図27]



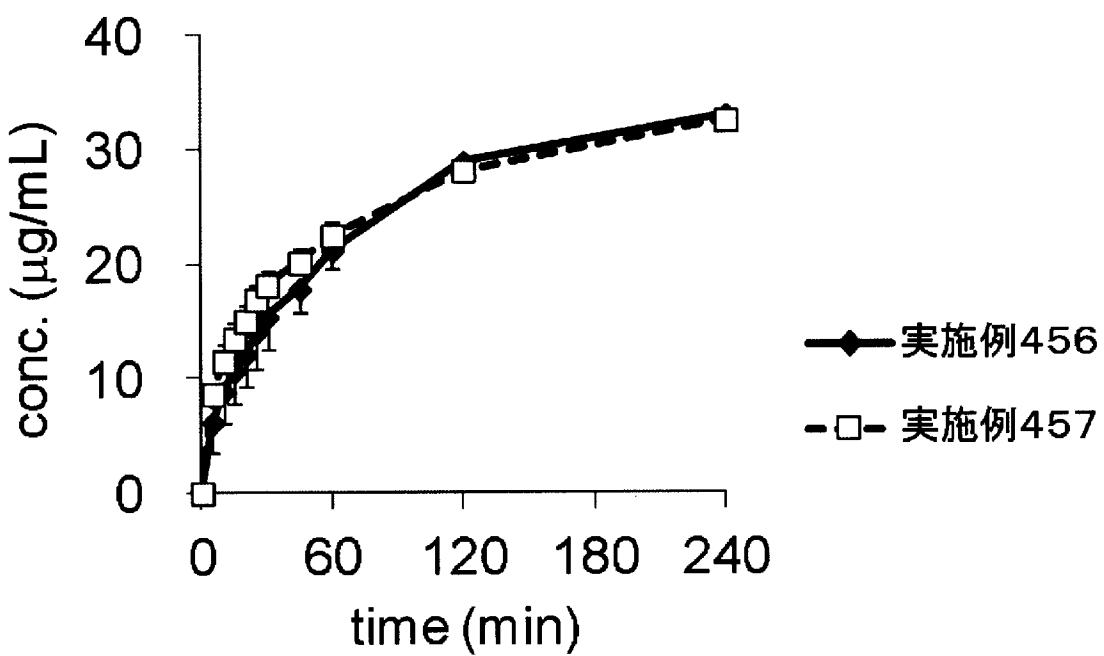
[図28]



[図29]



[図30]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/068735

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/403, A61K31/343, A61K31/381, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/496, A61K31/5377, A61K47/10, A61K47/14, A61K47/20, A61K47/22, A61K47/34, A61P25/24, A61P25/28, A61P35/00, A61P35/02, A61P35/04,

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

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

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN),
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GARBETT, N.C. et al, Extending nature's leads: the anticancer agent ellipticine, Curr Med Chem Anticancer Agents, 2004, Vol.4, No.2, p.149-72	1-12
A	JP 08-092090 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 09 April 1996 (09.04.1996), (Family: none)	1-12
A	WO 2008/051547 A1 (CEPHALON INC.), 02 May 2008 (02.05.2008), & US 2009/221555 A1 & JP 2010507665 A	1-12
A	WO 2009/073620 A2 (NEWLINK GENETICS), 11 June 2009 (11.06.2009), (Family: none)	1-12

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 September, 2011 (08.09.11)

Date of mailing of the international search report
04 October, 2011 (04.10.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2011/068735

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2002/043704 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 06 June 2002 (06.06.2002), & EP 1364643 A1 & US 2004/076675 A1 & US 7125565 B2 & US 2007/065516 A1 & JP 2008-280352 A & JP 4334869 B2	1-12
P,X	WO 2010/143664 A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 December 2010 (16.12.2010), & JP 2011-016830 A & JP 4588121 B2	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/068735

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

A61K31/403(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i,
A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i,
A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i,
A61K47/14(2006.01)i, A61K47/20(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i,
A61K47/34(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K31/403, A61K31/343, A61K31/381, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/496, A61K31/5377, A61K47/10, A61K47/14, A61K47/20, A61K47/22, A61K47/34, A61P25/24, A61P25/28, A61P35/00, A61P35/02, A61P35/04, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2011年
日本国実用新案登録公報	1996-2011年
日本国登録実用新案公報	1994-2011年

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

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	GARBETT, N. C. et al, Extending nature's leads: the anticancer agent ellipticine, Curr Med Chem Anticancer Agents, 2004, Vol. 4, No. 2, p. 149-72	1-12
A	JP 08-092090 A (田辺製薬株式会社) 1996. 04. 09, (ファミリーなし)	1-12
A	WO 2008/051547 A1 (CEPHALON INC) 2008. 05. 02, & US 2009/221555 A1 & JP 2010507665 A	1-12

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日

08.09.2011

国際調査報告の発送日

04.10.2011

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

伊藤 基章

4C 4146

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2009/073620 A2 (NEWLINK GENETICS) 2009. 06. 11, (ファミリーなし)	1-12
A	WO 2002/043704 A1 (協和醸酵工業株式会社) 2002. 06. 06, & EP 1364643 A1 & US 2004/076675 A1 & US 7125565 B2 & US 2007/065516 A1 & JP 2008-280352 A & JP 4334869 B2	1-12
P, X	WO 2010/143664 A1 (中外製薬株式会社) 2010. 12. 16, & JP 2011-016830 A & JP 4588121 B2	1-12

発明の属する分野の分類

A61K31/403(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i,
A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i,
A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i,
A61K47/14(2006.01)i, A61K47/20(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i,
A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i,
A61P35/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i