(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2006-517949
(P2006-517949A)
(43)公表日　平成18年8月3日(2006.8.3)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/4162	(2006.01)	A61K 31/4162	ZCC	4C050
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	138	4C086
A61P 43/00	(2006.01)	C07D 487/04	CSP	
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 43/00	111	
A61P 25/28	(2006.01)	A61P 35/00		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 101 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2006-501999 (P2006-501999)
(86)(22)出願日　平成16年2月3日 (2004.2.3)
(85)翻訳文提出日　平成17年10月12日 (2005.10.12)
(86)国際出願番号　PCT/EP2004/050071
(87)国際公開番号　WO2004/071507
(87)国際公開日　平成16年8月26日 (2004.8.26)
(31)優先権主張番号　60/448,049
(32)優先日　平成15年2月17日 (2003.2.17)
(33)優先権主張国　米国 (US)

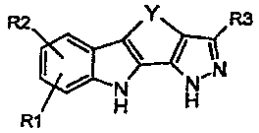
(71)出願人　503080729
ファルマシア・イタリア・ソシエタ・ペル・アツィオーニ
イタリア国ミラノ市，ヴィア・ロベルト・コーク　１．２
(74)代理人　100089705
弁理士　社本　一夫
(74)代理人　100076691
弁理士　増井　忠弐
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100080137
弁理士　千葉　昭男
(74)代理人　100096013
弁理士　富田　博行

最終頁に続く

(54)【発明の名称】キナーゼ阻害剤としての四環系ピラゾール誘導体、前記誘導体の製造方法、および前記誘導体を含む医薬組成物

(57)【要約】
本発明は、プロテインキナーゼ活性の変化によって引き起こされる疾患、および/またはプロテインキナーゼ活性の変化に関連した疾患を処置する方法を提供し、前記方法は、こうした処置を必要とする哺乳類に有効量の四環系ピラゾールを投与することを含む。本発明はさらに、特定の四環系ピラゾール誘導体、有用な中間体、これら物質のうちの少なくとも2種を含むライブラリー、これら物質の製造方法、およびこれら物質を含有する医薬組成物〔プロテインキナーゼ活性の変化によって引き起こされる疾患、および/またはプロテインキナーゼ活性の変化に関連した疾患(たとえば、癌、細胞増殖性疾患、ウイルス感染、自己免疫疾患、および神経変性疾患)の処置において有用である〕を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
プロテインキナーゼ活性の変化によって引き起こされる疾患、および/またはプロテインキナーゼ活性の変化に関連した疾患を処置する必要がある哺乳類に、式(I)
【化１】



(I)

〔式中、
R1とR2は、同一もしくは異なっていて、独立的に、水素原子;ハロゲン原子;ニトロ基;シアノ基;ヒドロキシ基;カルボキシ基;ヒドロキシアミノカルボニル基;または、アミノカルボニル基、アミノ基、スルホンアミド基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキル基、過フッ化C_1-C_8アルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルコキシC_1-C_6アルキル基、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキル、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキルC_1-C_6アルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC_2-C_8アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキルオキシ基、飽和もしくは不飽和のC_3-C_6シクロアルキルオキシ、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキルオキシC_1-C_6アルキルオキシ基、C_1-C_6アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、C_1-C_6アルキルアミノカルボニル、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルオキシアミノカルボニル、アリールオキシアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、C_1-C_6アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニル、アリール、アリールC_1-C_6アルキル基、アリールC_1-C_6アルキルオキシ基、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールC_1-C_6アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_6アルキルチオ、C_1-C_6アルキルスルフィニル、C_1-C_6アルキルスルホニル、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、C_1-C_6アルキルアミノ、ジC_1-C_6アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールC_1-C_6アルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルアミノ、C_1-C_6アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルオキシカルボニルアミノ、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ウレイド、チオウレイド基、C_1-C_6アルキルアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノチオカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノチオカルボニルアミノ、アリールアミノチオカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノスルホニル、およびアリールアミノスルホニル基から選択される置換されていてもよい基であり;
Yは、-$(CH_2)_n$-基(式中、nは1、2、もしくは3である)または炭素-炭素二重結合-CH_2=CH_2-であり;
R3は、水素原子;シアノ基;カルボキシ基;ヒドロキシアミノカルボニル基;または、アミノカルボニル基、アミノ基、スルホンアミド基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキル基、過フッ化C_1-C_8アルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルコキシC_1-C_6アルキル基、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキル、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキルC_1-C_6アルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC_2-C_8アルケニル基、アリール、アリールC_1-C_6アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキルオキシ基、飽和もしくは不飽和のC_3-C_6シクロアルキルオキシ、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキルオキシC_1-C_6アルキルオキシ基、C_1-C_6アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、C_1-C_6アルキルアミノカルボニル、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニル、ア

リールアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルオキシアミノカルボニル、アリールオキシアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、C_1-C_6アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニル、アリールC_1-C_6アルキルオキシ基、アリールオキシ、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_6アルキルチオ、アリールC_1-C_6アルキルチオ、C_1-C_6アルキルスルフィニル基、C_1-C_6アルキルスルホニル基、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、C_1-C_6アルキルアミノ、ジC_1-C_6アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールC_1-C_6アルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルアミノ、C_1-C_6アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルオキシカルボニルアミノ、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ウレイド、チオウレイド基、C_1-C_6アルキルアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノチオカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノチオカルボニルアミノ、アリールアミノチオカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノスルホニル、およびアリールアミノスルホニル基から選択される置換されていてもよい基である〕で示される四環系ピラゾール誘導体または前記誘導体の医薬として許容されうる塩を有効量にて投与することを含む、プロテインキナーゼ活性の変化によって引き起こされる疾患、および/またはプロテインキナーゼ活性の変化に関連した疾患を処置するための方法。

【請求項２】

プロテインキナーゼ活性の変化によって引き起こされる疾患、および/またはプロテインキナーゼ活性の変化に関連した疾患が、癌、細胞増殖性疾患、アルツハイマー病、ウイルス感染症、自己免疫疾患、および神経変性疾患からなる群から選択される、請求項1記載の方法。

【請求項３】

前記癌が、癌腫、扁平上皮細胞癌、骨髄細胞系もしくはリンパ細胞系の造血器腫瘍、間充織由来の腫瘍、中枢神経系および末梢神経系の腫瘍、メラノーマ、セミノーマ、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞性癌、およびカポジ肉腫から選択される、請求項2記載の方法。

【請求項４】

前記細胞増殖性疾患が、良性の前立腺肥大、家族性腺腫性ポリポージス、神経線維腫症、乾癬、アテローム性動脈硬化症に関連した血管平滑筋細胞増殖、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎、および手術後の狭窄と再狭窄からなる群から選択される、請求項2記載の方法。

【請求項５】

腫瘍血管新生の阻害と腫瘍転移の阻害をもたらす、請求項1記載の方法。

【請求項６】

前記の処置する必要がある哺乳類を、少なくとも1種の細胞増殖抑制剤または細胞毒性薬と組み合わせて放射線療法計画もしくは化学療法計画に付すことをさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項７】

前記の処置する必要がある哺乳類がヒトである、請求項1記載の方法。

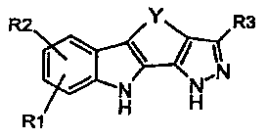
【請求項８】

有効量の、請求項1記載の式(I)の化合物と、プロテインキナーゼとを接触させることを含む、プロテインキナーゼ活性を阻害するための方法。

【請求項９】

式(I)

【化２】



(I)

〔式中、

R1とR2は、同一もしくは異なっていて、独立的に、水素原子;ハロゲン原子;ニトロ基;シアノ基;ヒドロキシ基;カルボキシ基;ヒドロキシアミノカルボニル基;または、アミノカルボニル基、アミノ基、スルホンアミド基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキル基、過フッ化C_1-C_8アルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルコキシC_1-C_6アルキル基、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキル、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキルC_1-C_6アルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC_2-C_8アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキルオキシ基、飽和もしくは不飽和のC_3-C_6シクロアルキルオキシ、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキルオキシC_1-C_6アルキルオキシ基、C_1-C_6アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、C_1-C_6アルキルアミノカルボニル、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルオキシアミノカルボニル、アリールオキシアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、C_1-C_6アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニル、アリール、アリールC_1-C_6アルキル基、アリールC_1-C_6アルキルオキシ基、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールC_1-C_6アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_6アルキルチオ、C_1-C_6アルキルスルフィニル、C_1-C_6アルキルスルホニル、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、C_1-C_6アルキルアミノ、ジC_1-C_6アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールC_1-C_6アルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルアミノ、C_1-C_6アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルオキシカルボニルアミノ、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ウレイド、チオウレイド基、C_1-C_6アルキルアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノチオカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノチオカルボニルアミノ、アリールアミノチオカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノスルホニル、およびアリールアミノスルホニル基から選択される置換されていてもよい基であり;

Yは、-$(CH_2)_n$-基(式中、nは1、2、もしくは3である)または炭素-炭素二重結合-CH_2=CH_2-であり;

R3は、水素原子;シアノ基;カルボキシ基;ヒドロキシアミノカルボニル基;または、アミノカルボニル基、アミノ基、スルホンアミド基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキル基、過フッ化C_1-C_8アルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルコキシC_1-C_6アルキル基、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキル、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキルC_1-C_6アルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC_2-C_8アルケニル基、アリール、アリールC_1-C_6アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキルオキシ基、飽和もしくは不飽和のC_3-C_6シクロアルキルオキシ、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキルオキシC_1-C_6アルキルオキシ基、C_1-C_6アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、C_1-C_6アルキルアミノカルボニル、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルオキシアミノカルボニル、アリールオキシアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、C_1-C_6アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニル、アリールC_1-C_6アルキルオキシ基、アリールオキシ、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_6アルキルチオ、アリールC

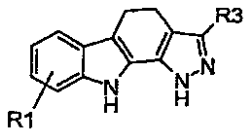
$_1$-C_6アルキルチオ、C_1-C_6アルキルスルフィニル基、C_1-C_6アルキルスルホニル、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、C_1-C_6アルキルアミノ、ジC_1-C_6アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールC_1-C_6アルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルアミノ、C_1-C_6アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルオキシカルボニルアミノ、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ウレイド、チオウレイド基、C_1-C_6アルキルアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノチオカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノチオカルボニルアミノ、アリールアミノチオカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノスルホニル、およびアリールアミノスルホニル基から選択される置換されていてもよい基であり;

但し、R2とR3が共に水素原子であって、Yが-CH_2-CH_2-基であるとき、R1は、水素原子、7-クロロ原子、7-ブロモ原子、7-シクロヘキシル基、または7-メチル基ではない〕で示される四環系ピラゾール誘導体、または前記誘導体の医薬として許容されうる塩。

【請求項１０】

式(IA)

【化３】



(IA)

〔式中、

R1は、ハロゲン原子;シアノ基;ニトロ基;ヒドロキシ基;カルボキシ基;アミノカルボニル基;ヒドロキシアミノカルボニル基;アミノ基;スルホンアミド基;または、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキル基、過フッ化C_1-C_8アルキル、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルコキシ基、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、C_1-C_6アルキルアミノカルボニル、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、C_1-C_6アルコキシアミノカルボニル、アリールオキシアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、C_1-C_6アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールC_1-C_6アルキルアミノ、C_1-C_6アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニルアミノ、アリールC_1-C_6アルキルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノスルホニル、およびアリールアミノスルホニルから選択される置換されていてもよい基であり;

R3は、水素原子;カルボキシ基;または、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルキルオキシカルボニル、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、C_1-C_6アルキルアミノカルボニル、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、およびアリールC_1-C_6アルキルアミノカルボニルから選択される置換されていてもよい基であり;

但し、R3が水素原子であるとき、R1は、水素原子、7-クロロ原子、7-ブロモ原子、7-シクロヘキシル基、または7-メチル基ではない〕で示される、請求項9に記載の1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール誘導体、または前記誘導体の医薬として許容されうる塩。

【請求項１１】

6-フルオロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
7-フルオロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
8-フルオロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
6-クロロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;

8-クロロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
6-ブロモ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
8-ブロモ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
6-シアノ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
7-シアノ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
8-シアノ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
6-ニトロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
7-ニトロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
8-ニトロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
6-メチル-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
8-メチル-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
6-トリフルオロメチル-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
7-トリフルオロメチル-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
8-トリフルオロメチル-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
6-メトキシ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
7-メトキシ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
8-メトキシ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
6-ヒドロキシ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
7-ヒドロキシ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
8-ヒドロキシ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボン酸；
2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボン酸；
2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボン酸；
2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボン酸メチル；
2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボン酸メチル；
2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボン酸メチル；
2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボン酸エチル；
2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボン酸エチル；
2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボン酸エチル；
2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボン酸イソブチル；
2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボン酸イソブチル；
2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボン酸イソブチル；
1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-3-カルボン酸；
2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-3-カルボン酸メチル；
2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-3-カルボン酸エチル；
2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-3-カルボン酸プロピル；
2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-3-カルボン酸イソプロピル；
2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-3-カルボン酸ブチル；
2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-3-カルボン酸イソブチル；
1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
N-メチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
N-メチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
N-メチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
N-エチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
N-エチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
N-エチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
N-プロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
N-プロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；

N-プロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-イソプロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-イソプロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
N-イソプロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-ブチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-ブチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
N-ブチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-イソブチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-イソブチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
N-イソブチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-tert-ブチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-tert-ブチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
N-tert-ブチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-フェニル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-フェニル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
N-フェニル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-ベンジル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-ベンジル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
N-ベンジル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-(3-ジメチルアミノ)プロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-(3-ジメチルアミノ)プロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
N-(3-ジメチルアミノ)プロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-(3-ジメチルアミノ)プロピル-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-(3-ジメチルアミノ)プロピル-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
N-(3-ジメチルアミノ)プロピル-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
N-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
N-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;

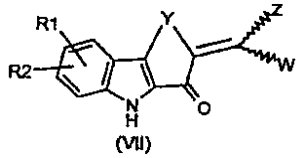
N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-(2-フェニルアミノ-エチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-(2-フェニルアミノ-エチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
N-(2-フェニルアミノ-エチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-(2-フェニルアミノ-エチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-(2-フェニルアミノ-エチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
N-(2-フェニルアミノ-エチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-(4-ヒドロキシ-ブチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-(4-ヒドロキシ-ブチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
N-(4-ヒドロキシ-ブチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-(4-ヒドロキシ-ブチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-(4-ヒドロキシ-ブチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
N-(4-ヒドロキシ-ブチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
N-(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
N-(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
N-(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;

N-(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
N-(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
N-(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
N-(フラン-2-イルメチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
N-(フラン-2-イルメチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
N-(フラン-2-イルメチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
N-(フラン-2-イルメチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
N-(フラン-2-イルメチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
N-(フラン-2-イルメチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
N-(ピリジン-4-イルメチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
N-(ピリジン-4-イルメチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
N-(ピリジン-4-イルメチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
N-(ピリジン-4-イルメチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
N-(ピリジン-4-イルメチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
N-(ピリジン-4-イルメチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
N-[(メトキシカルボニル)メチル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
N-[(メトキシカルボニル)メチル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
N-[(メトキシカルボニル)メチル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
N-[(メトキシカルボニル)メチル]-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
N-[(メトキシカルボニル)メチル]-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
N-[(メトキシカルボニル)メチル]-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
N-(エタン-2-スルホン酸)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
N-(エタン-2-スルホン酸)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
N-(エタン-2-スルホン酸)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
7-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；

1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-アミン；
1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-アミン；
1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-アミン；
N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-イル)アセトアミド；
N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)アセトアミド；
N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-イル)アセトアミド；
N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-イル)プロパンアミド；
N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)プロパンアミド；
N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-イル)プロパンアミド；
2-メチル-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-イル)プロパンアミド；
2-メチル-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)プロパンアミド；
2-メチル-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-イル)プロパンアミド；
N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-イル)ブタンアミド；
N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ブタンアミド；
N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-イル)ブタンアミド；
N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-イル)ベンズアミド；
N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ベンズアミド；
N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-イル)ベンズアミド；
N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-イル)フェニルアセトアミド；
N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)フェニルアセトアミド；
N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-イル)フェニルアセトアミド；
3-メチル-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-イル)ブタンアミド；
3-メチル-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ブタンアミド；
3-メチル-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-イル)ブタンアミド；
N-(2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)チオフェン-2-カルボキサミド；
N-メチル-N’-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ウレア；
N-プロピル-N’-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ウレア；
N-ベンジル-N’-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ウレア；
N-フェニル-N’-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ウレア；
4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4’,3’:4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール-6-カルボキサミド；
N-(4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4’,3’:4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール-6-イル)アセトアミド；
N-(4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4’,3’:4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール-6-イル)-3-メチルブタンアミド；
N-(4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4’,3’:4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール-6-イル)-2-フェニルアセトアミド；
6-クロロ-4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4’,3’:4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール；
N-イソブチル-4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4’,3’:4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール-6-カルボキサミド；
N-ベンジル-4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4’,3’:4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール-6-カルボキサミド；
4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4’,3’:4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール-3-カルボン酸

エチル;
4,5,6,11-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-b]インドール-8-カルボキサミド;
3-メチル-N-(4,5,6,11-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-b]インドール-8-イル)ブタンアミド;
8-クロロ-4,5,6,11-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-b]インドール;
N-ベンジル-4,5,6,11-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-b]インドール-8-カルボキサミド;
N-イソブチル-4,5,6,11-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-b]インドール-8-カルボキサミド;
4,5,6,11-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-b]インドール-3-カルボン酸エチル;
N-(4,5,6,11-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-b]インドール-8-イル)アセトアミド;
2-フェニル-N-(4,5,6,11-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-b]インドール-8-イル)アセトアミド; および
3-メチルスルファニル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
からなる群から選択される、必要に応じて医薬として許容されうる塩の形態の、式(I)の化合物。

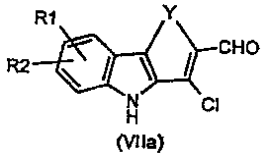
【請求項１２】
i) 式(VII)
【化４】



(VII)

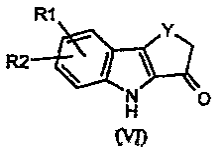
〔式中、Yは-$(CH_2)_n$-であり;n、R1、およびR2は、請求項9において定義したとおりであり;WとZはそれぞれ、下記のいくつかの意味のうちの1つを有する:
a) Wがジアルキルアミノ基であって、Zが水素原子である;
b) Wがヒドロキシ基であって、Zが、水素原子、C_1-C_4アルコキシカルボニル基、もしくはメチル基である;
c) ZがC_1-C_6アルキルチオ基もしくはアリールC_1-C_6アルキルチオ基であって、Wが
-i) メチルチオ基、
-ii) モノ置換アミノ基もしくはジ置換アミノ基;
-iii) 一般式-CH(J)(X)(式中、JとXは、同一もしくは異なっていて電子求引基である)の基;
-iv) アルキル基もしくはアリール基;
-v) アルキルカルボニル基もしくはアリールカルボニル基;または
-vi) シアノ基である;あるいは
d) ZとWが共に、モノ置換アミノ基もしくはジ置換アミノ基である〕で示される化合物を適切な溶媒中にてヒドラジンで処理して、一般式(I)の化合物〔ここでYが-$(CH_2)_n$-基であり;n、R1、およびR2が前記したとおりであり;そしてR3が、C_1-C_6アルキルチオ基、アリールC_1-C_6アルキルチオ基、モノ置換もしくはジ置換のアミノ基、式-CH(J)(X)(式中、XとJは、同一もしくは異なっていて電子求引基である)の基、C_1-C_6アルキルもしくはアリール基、C_1-C_6アルキル－もしくはアリール－カルボニル基、またはシアノ基である〕を得る工程;および
ii) 所望により、一般式(I)の化合物を式(I)の別の化合物に転化させる工程、必要ならば、Yが-CH_2-CH_2-基である式(I)の化合物と、Yが-CH=CH-基である式(I)の化合物との混

合物を分離し、そして必要に応じて、式(I)の化合物をその医薬として許容されうる塩に転化させるか、あるいは塩を遊離化合物(I)に転化させる;
を含む、請求項9記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬として許容されうる塩の製造方法。
【請求項１３】
i) 式(VIIa)
【化５】



(VIIa)

(式中、Yが炭素-炭素二重結合-CH=CH-であり、R1とR2が請求項9において定義したとおりである)の化合物をヒドラジンで処理して、Yが炭素-炭素二重結合であり、R1とR2が前記したとおりであり、そしてR3が水素原子である場合の一般式(I)の化合物を得る工程;および
ii) 所望により、一般式(I)の化合物を式(I)の別の化合物に転化させる工程、必要に応じて、式(I)の化合物をその医薬として許容されうる塩に転化させるか、あるいは塩を遊離化合物(I)に転化させる;
を含む、Yが炭素-炭素二重結合-C=C-である場合の請求項9記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬として許容されうる塩の製造方法。
【請求項１４】
請求項12もしくは13に記載の式VIIまたはVIIaの化合物
〔ただし、R2が水素原子であり、
i) Wがジメチルアミノであって、Zが水素原子であるとき、R1は、7-クロロ原子、水素原子、7-ブロモ原子、7-シクロヘキシル基、または7-メチル基ではなく;
ii) Wがヒドロキシであって、Zが水素原子であるとき、R1は、水素原子、7-メトキシ基、または7-ベンジルオキシ基ではなく;あるいは
iii) Wがヒドロキシであって、Zがエチルオキシカルボニル基であるとき、R1は水素原子ではない〕。
【請求項１５】
i) 式(VI)
【化６】

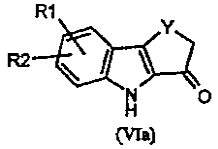


(VI)

(式中、Y、R1、およびR2は、前記にて定義したとおりであり、インドール窒素は、必要に応じて適切な保護基で保護される)の化合物と
- ジメチルホルムアミドのジアルキルアセタール;
- カルボン酸エステル;および
- トリチオ炭酸ジメチルとヨウ化アルキルもしくは臭化アルキル;
のいずれかとを反応させて、一般式(VII)の化合物〔ここでYが$-(CH_2)_n-$であり;n、R1、およびR2が、前記にて定義したとおりであり;WとZがそれぞれ、
a) Wがジアルキルアミノ基であって、Zが水素原子である;
b) Wがヒドロキシ基であって、Zが、水素原子、C_1-C_4アルコキシカルボニル基、またはメチル基である;
c) ZがC_1-C_6アルキルチオまたはアリールC_1-C_6アルキルチオ基であって、Wがメチルチオ基である;
のいくつかの意味のうちの1つを有する〕を得る工程;および

iia) 所望により、一般式(VII)の化合物〔ここで、R1、R2、およびYが前記したとおりであり、そしてWとZが上記c〕にて定義されているとおりである〕と、
a’) 脂肪族または芳香族の第一アミンもしくは第二アミン;
b’) 一般式W(CH_2)X(式中、WとXは、同一または異なっていて電子求引基である)の化合物;
c’) 一般式RM(式中、Rは脂肪族基または芳香族基であり、Mはハロゲン化リチウムまたはハロゲン化マグネシウムである)の有機金属化合物;
d’) 一般式($(CH_3)_2CuLi_2B$(式中、Bは適切なアニオン種である)の有機金属化合物;
e’) 無機シアン化物;
のいずれかとを反応させて、一般式(VII)の別の化合物〔ここで、R1、R2、およびYが前記にて定義したとおりであり、ZがC_1-C_6アルキルチオ基またはアリールC_1-C_6アルキルチオ基であって、Wが
-i) モノ置換もしくはジ置換のアミノ基;
-ii) 一般式-CH(J)(X)(式中、JとXは、同一または異なっていて電子求引基である)の基;
-iii) アルキル基もしくはアリール基;
-iv) アルキルカルボニル基もしくはアリールカルボニル基;または
-v) シアノ基;
であるか、d)あるいはZとWの両方がモノ置換もしくはジ置換のアミノ基である〕を得る工程;
を含むか、あるいは
ii) 式(VIa)

【化７】



(VIa)

の別の化合物〔ここで、Yが-($(CH_2)_2$-であって、R1とR2が前記にて定義したとおりである〕と$POCl_3$とをジメチルホルムアミド中で反応させて、前記にて定義した一般式(VIIa)の化合物を得る工程;
を含む、請求項14記載の式(VII)または(VIIa)の化合物の製造方法。

【請求項１６】
式(I)の化合物の、式(I)の別の化合物への任意の転化が、請求項9において定義されている式(I)の化合物と適切な活性化固体担体とを反応させ、次いで所望の官能価修飾を行ない、そして得られた化合物を、固体担体が脱離するように開裂させて式(I)の所望の化合物を得ることによって行われることを特徴とする、請求項12または13に記載の製造方法。

【請求項１７】
式(I)の固体担体上に担持された式(I)の1種以上の化合物を請求項16に記載のように転化させることによって得ることができる、請求項9記載の式(I)の2種以上の化合物のライブラリー。

【請求項１８】
有効量の、請求項9記載の式(I)のピラゾロ[3,4-a]カルバゾール誘導体と、少なくとも1種の、医薬として許容されうる賦形剤、キャリヤー、もしくは希釈剤とを含む医薬組成物。

【請求項１９】
1種以上の化学療法薬を、抗癌療法における同時使用、個別使用、もしくはは逐次使用のための組み合わせ製剤としてさらに含む、請求項18記載の医薬組成物。

【請求項２０】
請求項1記載の式(I)の化合物もしくは請求項18記載の前記化合物の医薬組成物、および

1種以上の化学療法薬を、抗癌療法における同時使用、個別使用、もしくは逐次使用のための組み合わせ製剤として含む、製品またはキット。

【請求項２１】

医薬として使用するための、請求項1記載の式(I)の化合物。

【請求項２２】

腫瘍もしくは細胞増殖性疾患を処置するための医薬を製造するための、請求項1記載の式(I)の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

(発明の背景)

(発明の分野)

本発明は、キナーゼ阻害剤として活性なピラゾール誘導体に関する。さらに詳細には、本発明は、四環系ピラゾール誘導体、前記誘導体の製造方法、前記誘導体を含む医薬組成物、および前記誘導体を、特に、プロテインキナーゼの非調節(deregulated protein kinases)に関連した疾患の処置における治療薬として使用することに関する。

【０００２】

(背景の説明)

プロテインキナーゼ(PK)の機能不全は、多くの疾患において見られる顕著な特徴である。

【０００３】

PKに対するヒト癌のコード化には（in human cancers code for PKs）、腫瘍形成遺伝子と原腫瘍形成遺伝子の大きなシェアが関係している。良性前立腺肥大、家族性腺腫性ポリポージス、神経線維腫症、乾癬、アテローム性動脈硬化症に関連した血管平滑筋細胞増殖、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎、および手術後の狭窄と再狭窄などの、悪性ではない多くの疾患に対してもPKの活性増大が関係している。

【０００４】

PKはさらに、炎症性疾患に対しても、そしてウイルスと寄生生物の増殖に対しても関係している。PKはさらに、神経変性疾患の病因および発症において主要な役割を果たすことがある。

【０００５】

PKの機能不全またはディスレギュレーション(disregulation)に関する一般的な説明に対しては、たとえば、「Current Opinion in Chemical Biology 1999, 3, 459-465」を参照されたい。

【０００６】

幾つかのピラゾール誘導体とそれらの類縁体は、当該技術分野において、たとえば合成中間体として、そしてさらには治療薬としても知られている。

一例として、cdk阻害活性を有するカルボキサミド-ピラゾールが、Pevarelloらによる米国特許第6,218,418号に記載されている。

【０００７】

ピラゾール誘導体は、炎症の処置における使用に関して説明されている。Matsuoらによる米国特許第5,134,142号は、1,5-ジアリールピラゾール誘導体〔特に、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-トリフルオロメチルピラゾール〕を、抗炎症活性を有する化合物として開示している。

【０００８】

R.Hamiltonによる米国特許第3,940,418号は、三環系の4,5-ジヒドロベンゾ[g]インダゾール誘導体を抗炎症薬として開示している。R.Hamiltonはさらに、「J. Heterocyclic Chem., 13, 545 (1976)」において、三環系の4,5-ジヒドロベンゾ[g]インダゾール誘導体を抗炎症薬として説明している。米国特許第5,134,155号は、ピラゾール基とフェニル基を橋かけしている飽和環を有する縮合三環系のピラゾール誘導体をHMG-CoAレダクターゼ阻

害剤として開示している。1992年3月25日付け公開のヨーロッパ特許公開EP477,049は、[4,5-ジヒドロ-1-フェニル-1H-ベンゾ[g]インダゾール-3-イル]アミドを、抗精神病活性を有する化合物として開示している。1989年12月27日付け公開のヨーロッパ特許公開EP347,773は、[4,5-ジヒドロ-1-フェニル-1H-ベンゾ[g]インダゾール-3-イル]プロパンアミド誘導体を免疫賦活剤として開示している。M.Hashemらは、「J. Med. Chem., 19, 229 (1976)」において、ピラゾール基とフェニル基を橋かけしている飽和環を有する縮合三環系のピラゾール誘導体を抗生物質として開示している。

【００００９】

特定の置換ピラゾリル-ベンゼンスルホンアミド誘導体が、合成中間体として文献中に記載されている。特に、4-[5-(4-クロロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミドが、血糖降下活性を有する化合物のための中間体としてピラゾリン化合物から合成されている〔R.Soliman et al., “J. Pharm. Sci., 76, 626 (1987)”〕。4-[5-[2-(4-ブロモフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミドがピラゾリン化合物から合成されており、血糖降下活性を有する可能性のある化合物として説明されている〔H.Mokhtar, “Pak. J. Sci. Ind. Res., 31, 762 (1988)”〕。同様に、4-[4-ブロモ-5-[2-(4-クロロフェニル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミドが合成されている〔H.Mokhtar et al,“Pak. J. Sci. Ind. Res., 34, 9 (1991)”〕。

【００１０】

ピラゾール誘導体〔特に、1-[4-(アミノスルホニル)フェニル]-5-フェニル-1H-ピラゾール-3,4-ジカルボン酸〕の植物毒性が説明されている〔M.Cocco et al,“Il. Farmaco-Ed. Sci., 40, 272 (1985)”〕。

【００１１】

スチリルピラゾールエステルを抗糖尿病薬として使用することが説明されている〔H.Mokhtar et al,“Pharmazie, 33, 649-651 (1978)”〕。スチリルピラゾールカルボン酸を抗糖尿病薬として使用することが説明されている〔R.Soliman et al,“Pharmazie, 33, 184-5 (1978)”〕。4-[3,4,5-トリ置換-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド誘導体〔特に、1-[4-(アミノスルホニル)フェニル]-3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸〕を、スルホニルウレア抗糖尿病薬を得るための中間体として使用することが説明されている〔R.Soliman et al,“J. Pharm. Sci., 72, 1004 (1983)”〕。一連の4-[3-置換-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド誘導体〔特に、4-[3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド〕が、抗糖尿病薬を得るための中間体として合成されている〔H.Feid-Allah,“Pharmazie, 36, 754 (1981)”〕。さらに、上記の4-[3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド化合物から1-(4-[アミノスルホニル]フェニル)-5-フェニルピラゾール-3-カルボン酸が合成されている。

【００１２】

WO00/27822は三環系のピラゾール誘導体を開示しており、WO00/59901はジヒドロインデノピラゾール誘導体を開示しており、WO95/15315はジフェニルピラゾール化合物を開示しており、WO95/15317はトリフェニルピラゾール化合物を開示しており、WO95/15318は三置換ピラゾール化合物を開示しており、そしてWO96/09293はベンゾ[g]インダゾリル誘導体を開示している。

【００１３】

WO95/15316は置換ピラゾリルベンゼンスルホンアミド誘導体を開示している。

(発明の概要)

本発明者らは、幾つかの四環系ピラゾール誘導体には複合的なプロテインキナーゼ阻害活性が備わっており、したがってプロテインキナーゼの非調節(disregulated protein kinases)によって引き起こされる疾患、および/または非調節プロテインキナーゼに関連した疾患を処置する上での療法において有用である、ということを発見した。

【００１４】

したがって本発明の1つの目的は、プロテインキナーゼ活性の非調節(a disregulated protein kinase activity)によって引き起こされる多くの疾患に対する治療薬として有用な化合物を提供することにある。

【００１５】

本発明の他の目的は、複合的なプロテインキナーゼ阻害活性を備えた化合物を提供することにある。

より具体的に言うと、本発明の四環系ピラゾール誘導体は、膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、肝癌、肺癌（小細胞肺癌を含む）、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、子宮癌、甲状腺癌、前立腺癌、および皮膚癌（扁平上皮癌を含む）等の癌腫；白血病、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫、およびバーキットリンパ腫を含めたリンパ細胞系の造血器腫瘍；急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、および前骨髄球性白血病を含めた骨髄細胞系の造血器腫瘍;線維肉腫と横紋筋肉腫を含めた間充織由来の腫瘍；星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、および神経鞘腫を含めた中枢神経系と末梢神経系の腫瘍；メラノーマ、セミノーマ、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞性癌、およびカポジ肉腫を含めた他の腫瘍；を含む種々の癌(これらに限定されない)の処置に対して有用である。

【００１６】

細胞増殖の抑制においてPKが重要な役割を果たすことから、これらの四環系ピラゾール誘導体は、良性の前立腺肥大、家族性腺腫性ポリポージス、神経線維腫症、乾癬、アテローム性動脈硬化症に関連した血管平滑筋細胞増殖、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎、および手術後の狭窄と再狭窄等の、種々の細胞増殖性疾患の処置に対しても有用である。

【００１７】

本発明の化合物は、cdk5がtauタンパク質のリン酸化反応に関与しているという事実によって示されるように、アルツハイマー病の処置に対して有用である場合がある(J.Biochem., 1995, 117, 741-749)。

【００１８】

本発明の化合物はさらに、アポトーシスのモジュレーターとして、癌、ウイルス感染症、自己免疫疾患、および神経変性疾患の処置に対しても、そしてHIV感染者におけるエイズ発症防止に対しても有用である場合がある。

【００１９】

本発明の化合物は、腫瘍血管新生および腫瘍転移を抑制するのに有用である場合がある。

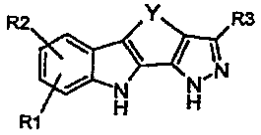
本発明の化合物はさらに、他のプロテインキナーゼ(たとえば、種々のアイソフォームのプロテインキナーゼC、Met、PAK-4、PAK-5、ZC-1、STLK-2、DDR-2、Aurora1、Aurora2、Bub-1、PLK、Chk1、Chk2、HER2、raf1、MEK1、MAPK、EGF-R、PDGF-R、FGF-R、IGF-R、PI3K、weelキナーゼ、Src、Abl、Akt、ILK、MK-2、IKK-2、Nek、Cdc7)の阻害剤として作用することがあり、したがって他のプロテインキナーゼの機能不全に関連した疾患の処置に対して有効である。

【００２０】

したがって本発明は、プロテインキナーゼ活性の変化によって引き起こされる疾患、および/またはプロテインキナーゼ活性の変化に関連した疾患を処置する必要がある哺乳類に、式(I)

【００２１】

【化１】



(I)

【００２２】
〔式中、
R1とR2は、同一もしくは異なっていて、独立的に、水素原子;ハロゲン原子;ニトロ基;シアノ基;ヒドロキシ基;カルボキシ基;ヒドロキシアミノカルボニル基;または、アミノカルボニル基、アミノ基、スルホンアミド基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキル基、過フッ化C_1-C_8アルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルコキシC_1-C_6アルキル基、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキル、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキルC_1-C_6アルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC_2-C_8アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキルオキシ基、飽和もしくは不飽和のC_3-C_6シクロアルキルオキシ、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキルオキシC_1-C_6アルキルオキシ基、C_1-C_6アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、C_1-C_6アルキルアミノカルボニル、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルオキシアミノカルボニル、アリールオキシアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、C_1-C_6アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニル、アリール、アリールC_1-C_6アルキル基、アリールC_1-C_6アルキルオキシ基、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールC_1-C_6アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_6アルキルチオ、C_1-C_6アルキルスルフィニル、C_1-C_6アルキルスルホニル、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、C_1-C_6アルキルアミノ、ジC_1-C_6アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールC_1-C_6アルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルアミノ、C_1-C_6アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルオキシカルボニルアミノ、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ウレイド、チオウレイド基、C_1-C_6アルキルアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノチオカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノチオカルボニルアミノ、アリールアミノチオカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノスルホニル、およびアリールアミノスルホニル基から選択される置換されていてもよい基であり;
Yは、-$(CH_2)_n$-基(式中、nは1、2、もしくは3である)または炭素-炭素二重結合-CH_2=CH_2-であり;
R3は、水素原子;シアノ基;カルボキシ基;ヒドロキシアミノカルボニル基;または、アミノカルボニル基、アミノ基、スルホンアミド基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキル基、過フッ化C_1-C_8アルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルコキシC_1-C_6アルキル基、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキル、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキルC_1-C_6アルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC_2-C_8アルケニル基、アリール、アリールC_1-C_6アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキルオキシ基、飽和もしくは不飽和のC_3-C_6シクロアルキルオキシ、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキルオキシC_1-C_6アルキルオキシ基、C_1-C_6アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、C_1-C_6アルキルアミノカルボニル、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルオキシアミノカルボニル、アリールオキシアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、C_1-C_6アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニル、アリールC_1-C_6アルキルオキシ基、アリールオキシ、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_6アルキルチオ、アリールC_1-C_6アルキルチオ、C_1-C_6アルキルスルフィニル基、C_1-C_6アルキルスルホニル、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、C_1-C_6アルキルアミノ、ジC_1-C_6アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールC_1-C_6アルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルアミノ、C_1-C_6アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルオキシカルボニルアミノ、アリールC_1-C_6アルキルオキシカル

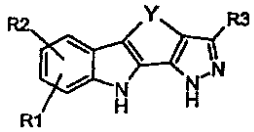
ボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ウレイド、チオウレイド基、C_1-C_6アルキルアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノチオカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノチオカルボニルアミノ、アリールアミノチオカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノスルホニル、およびアリールアミノスルホニル基から選択される置換されていてもよい基である〕で示される四環系ピラゾール誘導体または前記誘導体の医薬として許容されうる塩を有効量にて投与することを含む、プロテインキナーゼ活性の変化によって引き起こされる疾患、および/またはプロテインキナーゼ活性の変化に関連した疾患を処置するための方法を提供する。

【００２３】

本発明はさらに、式(I)

【００２４】

【化２】



(I)

【００２５】

〔式中、

R1とR2は、同一もしくは異なっていて、独立的に、水素原子;ハロゲン原子;ニトロ基;シアノ基;ヒドロキシ基;カルボキシ基;ヒドロキシアミノカルボニル基;または、アミノカルボニル基、アミノ基、スルホンアミド基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキル基、過フッ化C_1-C_8アルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルコキシC_1-C_6アルキル基、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキル、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキルC_1-C_6アルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC_2-C_8アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキルオキシ基、飽和もしくは不飽和のC_3-C_6シクロアルキルオキシ、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキルオキシC_1-C_6アルキルオキシ基、C_1-C_6アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、C_1-C_6アルキルアミノカルボニル、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルオキシアミノカルボニル、アリールオキシアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、C_1-C_6アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニル、アリール、アリールC_1-C_6アルキル基、アリールC_1-C_6アルキルオキシ基、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールC_1-C_6アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_6アルキルチオ、C_1-C_6アルキルスルフィニル、C_1-C_6アルキルスルホニル、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、C_1-C_6アルキルアミノ、ジC_1-C_6アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールC_1-C_6アルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルアミノ、C_1-C_6アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルオキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニルアミノ、ウレイド、チオウレイド基、C_1-C_6アルキルアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノチオカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノチオカルボニルアミノ、アリールアミノチオカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノスルホニル、およびアリールアミノスルホニル基から選択される置換されていてもよい基であり;

Yは、-$(CH_2)_n$-基(式中、nは1、2、もしくは3である)または炭素-炭素二重結合-CH_2=CH_2-であり;

R3は、水素原子;シアノ基;カルボキシ基;ヒドロキシアミノカルボニル基;または、アミ

ノカルボニル基、アミノ基、スルホンアミド基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキル基、過フッ化C_1-C_8アルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルコキシC_1-C_6アルキル基、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキル、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキルC_1-C_6アルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC_2-C_8アルケニル基、アリール、アリールC_1-C_6アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキルオキシ基、飽和もしくは不飽和のC_3-C_6シクロアルキルオキシ、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキルオキシC_1-C_6アルキルオキシ基、C_1-C_6アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、C_1-C_6アルキルアミノカルボニル、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルオキシアミノカルボニル、アリールオキシアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、C_1-C_6アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニル、アリールC_1-C_6アルキルオキシ基、アリールオキシ、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_6アルキルチオ、アリールC_1-C_6アルキルチオ、C_1-C_6アルキルスルフィニル基、C_1-C_6アルキルスルホニル基、アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、C_1-C_6アルキルアミノ、ジC_1-C_6アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールC_1-C_6アルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルアミノ、C_1-C_6アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルオキシカルボニルアミノ、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ウレイド、チオウレイド基、C_1-C_6アルキルアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノチオカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノチオカルボニルアミノ、アリールアミノチオカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノスルホニル、およびアリールアミノスルホニル基から選択される置換されていてもよい基であり;

但し、R2とR3が共に水素原子であって、Yが-CH_2-CH_2-基であるとき、R1は、水素原子、7-クロロ原子、7-ブロモ原子、7-シクロヘキシル基、または7-メチル基ではない〕で示される四環系ピラゾール誘導体、または前記誘導体の医薬として許容されうる塩を提供する。

【００２６】

上記方法の好ましい実施態様においては、プロテインキナーゼ活性の変化によって引き起こされる疾患、および/またはプロテインキナーゼ活性の変化に関連した疾患は、癌、細胞増殖性疾患、アルツハイマー病、ウイルス感染症、自己免疫疾患、および神経変性疾患からなる群から選択される。

【００２７】

本発明にしたがって処置することができる癌の具体的な種類としては、癌腫、扁平上皮癌、骨髄細胞系もしくはリンパ細胞系の造血器腫瘍、間充織由来の腫瘍、中枢神経系および末梢神経系の腫瘍、メラノーマ、セミノーマ、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞性癌、およびカポジ肉腫などがある。

【００２８】

上記方法の他の好ましい実施態様においては、細胞増殖性疾患は、良性の前立腺肥大、家族性腺腫性ポリポージス、神経線維腫症、乾癬、アテローム性動脈硬化症に関連した血管平滑筋細胞増殖、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎、および手術後の狭窄と再狭窄からなる群から選択される。本発明の方法はさらに、腫瘍血管新生と腫瘍転移の阻害をもたらす。

【００２９】

本発明の目的である式(I)の四環系ピラゾール誘導体は、従来の方法に従って行われる公知の方法を含んだ合成法によって、また新規で極めて汎用性のある固相コンビナトリアル法によっても得ることができる(どちらも本発明の範囲内に含まれる)。

【００３０】

本発明はさらに、上記条件下での式(I)の四環系ピラゾール誘導体、および医薬として

許容されうる少なくとも1種の賦形剤、キャリヤー、もしくは希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

【００３１】

本発明および本発明の多くの利点に対するより完全な理解は、以下に記載の詳細な説明を参照すれば容易に得られるであろう。

【００３２】

(発明の詳細な説明)

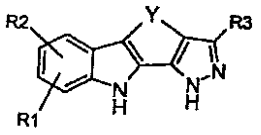
本発明の目的である式(I)の化合物は不斉炭素原子を有する場合があり、したがってラセミ混合物として存在することもあるし、あるいは個別の光学異性体として存在することもある。したがって、式(I)の化合物の存在しうる全ての異性体とそれらの混合物、ならびに式(I)の化合物の代謝産物と、医薬として許容されうるバイオプレカーサー(プロドラッグとも呼ばれる)との両方の存在しうる全ての異性体とそれらの混合物も、本発明の範囲内に含まれる。

【００３３】

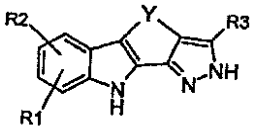
上記の点(容易に理解できると思われる)のほかに、本発明の化合物における未置換環窒素ピラゾールは、溶液中において、互変異性体AとBの混合物として容易に平衡化することが知られており、このときR1、R2、R3、およびYは、前記にて定義したとおりである。

【００３４】

【化３】



-A-



-B-

【００３５】

したがって本発明においては、特に明記しない限り、式(I)の化合物に対して1つだけの互変異性体Aが示されている場合、他の互変異性体Bも本発明の範囲内に含まれる。

特に明記しない限り、本明細書で使用している“直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキル(したがってC_1-C_6アルキルを含む)”とは、たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、2-メチル-ヘキシル-2-イル、およびn-オクチル等の基を表わしている。

【００３６】

“直鎖もしくは分岐鎖のC_2-C_8アルケニル”とは、たとえば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、およびオクテニル等の基を表わしている。

【００３７】

“飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキル基またはシクロアルキルオキシ基”とは、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロペンチルオキシ、およびシクロヘキシルオキシ等を表わしている。

【００３８】

“アリール”とは、たとえば、フェニル、ビフェニル、1-ナフチル、および2-ナフチル等の芳香族炭素環を表わしている。

“ヘテロアリール”とは、窒素、酸素、またはイオウから選択される1～4個のヘテロ原子を有する、縮合していてもよい5員もしくは6員の複素環を表わしている。

【００３９】

“窒素、酸素、またはイオウから選択される1～4個のヘテロ原子を有する、縮合していてもよい5員もしくは6員の複素環”とは、飽和、部分不飽和、もしくは完全不飽和で、芳香族または非芳香族の複素環、たとえば、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール

、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、およびテトラヒドロチオピラン等を表わしている。“縮合していてもよい複素環”とは、特に明記しない限り、上記の他の複素環またはベンゼン環と、利用しうる結合のいずれか1つを介してさらに縮合した上記ヘテロサイクル(たとえば、キノリン、イソキノリン、クロマン、クロメン、チオナフテン、およびインドリン等)のいずれかを表わしている。

【００４０】

この点において、特に明記しない限り、“ハロゲン原子”とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を表わしている。

“過フッ化C_1-C_8アルキル”とは、2つ以上のフッ素原子で置換されている上記アルキル基(たとえば、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、および1,1-ジフルオロエチル等)のいずれかを表わしている。

【００４１】

当業者にとっては上記のことから明らかであるが、定義されている基もしくは置換基(たとえば、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホニル、およびアリールスルホニル等)は、それらの元になっている基の名称であると解釈しなければならない。1つの例として、特に明記しない限り、アリールアルキルオキシカルボニルアミノ基はいずれも、アルキルオキシ(このときアルキル部分がアリールでさらに置換されており、アリールとアルキルは前記にて定義したとおりである)で置換されているカルボニルアミノ基を意味しているものと考えねばならない。

【００４２】

“置換されていてもよい基”とは、基が置換されていても非置換であってもよく;R1～R3の上記定義のいずれかにおける基中に存在してもよい置換基が、

- ハロ(すなわち、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨード);
- ヒドロキシ;
- ニトロ;
- アジド;
- メルカプト(すなわち-SH)、そのアセチルエステルもしくはフェニルアセチルエステル(すなわち、$-SCOCH_3$や$-SCOCH_2C_6H_5$);
- アミノ〔すなわち、$-NH_2$、$-NHR^I$、または$-NHR^IR^{II}$[式中、R^IとR^{II}は同一もしくは異なっていて、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_6アルキル基、フェニル基、ビフェニル基(すなわち$-C_6H_4-C_6H_5$)、またはベンジル基であって、ヒドロキシ、メトキシ、メチル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、クロロ、またはフルオロで置換されていてもよく;あるいはR^IとR^{II}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、またはN-メチルピペラジノ等の複素環を形成する]〕;
- グアニジノ〔すなわち$-NHC(=NH)NH_2$〕;
- ホルミル(すなわち-CHO);
- シアノ;
- カルボキシ(すなわち-COOH)、またはそのエステル(すなわち$-COOR^I$)もしくはアミド〔すなわち、$-CONH_2$、$-CONHR^I$、または$-CONR^IR^{II}$(式中、R^IとR^{II}は前記にて定義したとおりである)であり、モルホリノ-アミド、ピロリジリノ-アミド、およびカルボキシメチルアミド$-CONHCH_2COOH$を含む〕;
- スルホ(すなわち$-SO_3H$);
- アシル〔すなわち$-C(O)R^I$(式中、R^Iは前記にて定義したとおりである)であり、モノフルオロアシル、ジフルオロアシル、およびトリフルオロアシルを含む〕;
- カルバモイルオキシ(すなわち$-OCONH_2$)およびN-メチルカルバモイルオキシ;

- アシルオキシ〔すなわち-OC(O)R^I(式中、R^Iは前記にて定義したとおりである)〕またはホルミルオキシ;
- アシルアミノ〔すなわち、-NHC(O)R^Iまたは-NHC(O)OR^I(式中、R^Iは前記にて定義したとおりであるか、あるいは基-$(CH_2)_t$COOH(式中、tは1、2、または3である)〕;
- ウレイド〔すなわち、-NH(CO)NH_2、-NH(CO)NHR^I、または-NH(CO)N$R^I R^{II}$(式中、R^IとR^{II}は前記にて定義したとおりである)であり、-NH(CO)-(4-モルホリノ)、-NH(CO)-(1-ピロリジノ)、-NH(CO)-(1-ピペラジノ、および-NH(CO)-(4-メチル-1-ピペラジノ)を含む〕;
- スルホンアミド〔すなわち-NHSO_2R^I(式中、R^Iは前記にて定義したとおりである)〕;
- 基-$(CH_2)_t$COOH、および前記基のエステルとアミド〔すなわち、-$(CH_2)_t$COOR^I、-$(CH_2)_t$CONH_2、-$(CH_2)_t$CONHR^I、および-$(CH_2)_t$CO$R^I R^{II}$(式中、t、R^I、およびR^{II}は前記にて定義したとおりである)〕;
- 基-NH$(SO_2)NH_2$、-NH(SO_2)NHR^I、または-NH(SO_2)N$R^I R^{II}$〔式中、R^IとR^{II}は前記にて定義したとおりであり、-NH(SO_2)-(4-モルホリノ)、-NH(SO_2)-(1-ピロリジノ)、-NH(SO_2)-(1-ピペラジノ)、および-NH(SO_2)-(4-メチル-1-ピペラジノ)を含む〕;
- 基-OC(O)OR^I(式中、R^Iは前記にて定義したとおりである);
- 基-OR^I(式中、R^Iは前記にて定義したとおりであり、-OCH_2COOHを含む);
- メチレンジオキシ基-O-CH_2-O-、またはエチレンジオキシ基-O-CH_2-CH_2-O-;
- 基-SR^I(式中、R^Iは前記にて定義したとおりであり、-SCH_2COOHを含む);
- 基-S(O)R^I(式中、R^Iは前記にて定義したとおりである);
- 基-S$(O_2)R^I$(式中、R^Iは前記にて定義したとおりである);
- 基-SO_2NH_2、-SO_2NHR^I、または-SO_2N$R^I R^{II}$(式中、R^IとR^{II}は前記にて定義したとおりである);
- C_1-C_6アルキルまたはC_2-C_6アルケニル;
- C_3-C_7シクロアルキル;
- クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アミノメチル、N,N-ジメチルアミノメチル、アジドメチル、シアノメチル、カルボキシメチル、スルホメチル、カルバモイルメチル、カルバモイルオキシメチル、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、およびグアニジノメチルから選択される置換メチル;

を含む、ということを意味している。

【００４３】

最も好ましい置換基は、メトキシ基、トリフルオロメチル基、メチレンジオキシ基、ジメチルアミノ基、およびエトキシカルボニル基である。

カルボキシ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、およびアミノ基が存在する場合、これらの基は、遊離形であっても保護形であってもよい。前記基の保護形はいずれも、当業界において一般的に知られている。カルボキシ基は、そのエステル(特に、メチルエステル、エチルエステル、tert-ブチルエステル、ベンジルエステル、および4-ニトロベンジルエステル)として保護されるのが好ましい。ヒドロキシ基は、そのシリルエーテル、エーテル、またはエステル(特に、トリメチルシリルエーテル、tert-ブチルジフェニルシリルエーテル、トリエチルシリルエーテル、トリイソプロピルシリルエーテル、tert-ブチルジメチルシリルエーテル、メトキシメチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、ベンジルエーテル、酢酸エステル、または安息香酸エステル)として保護されるのが好ましい。メルカプト基は、チオエーテルまたはチオエステル(特に、tert-ブチルチオエーテル、チオアセテート、またはチオベンゾエート)として保護されるのが好ましい。アミノ基は、カルバメート(たとえばtert-ブトキシカルボニル誘導体)として、あるいはアミド(たとえば、アセトアミドやベンズアミド)として保護されるのが好ましい。

【００４４】

さらに、式(I)の化合物の水和物と溶媒和物も本発明の範囲内に含まれる。

“オキソ”とは、カルボニル(>C=O)基を表わしている。

式(I)の化合物の医薬として許容されうる塩は、無機酸または有機酸(たとえば、硝酸、

塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、イセチオン酸、およびサリチル酸等)との酸付加塩、ならびに無機塩基または有機塩基〔たとえば、アルカリ金属水酸化物もしくはアルカリ土類金属水酸化物(特に、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、もしくは水酸化マグネシウム)、炭酸塩もしくは重炭酸塩、非環式アミンもしくは環状アミン(好ましくは、メチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、もしくはピペリジン)〕との塩である。

【００４５】

式(I)の好ましい化合物は、

R1が、水素原子;ハロゲン原子;シアノ基;ヒドロキシ基;または、直鎖もしくは分岐鎖の置換されていてもよいC_1-C_8アルキル基、過フッ化C_1-C_8アルキル基、および飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキル基から選択される置換されていてもよい基であり;

R2が、水素原子;ハロゲン原子;シアノ基;ヒドロキシ基;カルボキシ基;または、アミノカルボニル基、アミノ基、ヒドロキシアミノカルボニル基、スルホンアミド基、ウレイド基、チオウレイド基、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキル基、過フッ化C_1-C_8アルキル、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキル、C_1-C_6アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、C_1-C_6アルキルアミノカルボニル、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、C_1-C_6アルコキシアミノカルボニル、アリールオキシアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、C_1-C_6アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールC_1-C_6アルキルアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルアミノ、C_1-C_6アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルオキシカルボニルアミノ、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノカルボニルアミノ、アリールC_1-C_6アルキルアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノスルホニル、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_6アルキルチオ、およびアリールアミノスルホニル基から選択される置換されていてもよい基であり;

Yが、-$(CH_2)_n$-基(式中、nは1、2、もしくは3である)または炭素-炭素二重結合-CH=CH-であり;

R3が、水素原子;カルボキシ基;または、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキル、過フッ化C_1-C_8アルキル、アリールC_1-C_6アルキル基、C_1-C_6アルキルオキシカルボニル、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_6アルキルチオ、C_1-C_6アルキルアミノカルボニル、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アリールC_1-C_6アルキルアミノカルボニルから選択される置換されていてもよい基であり;

但し、R2とR3が共に水素原子であって、Yが-CH_2-CH_2-基であるとき、R1は、水素原子、7-クロロ原子、7-ブロモ原子、7-シクロヘキシル基、または7-メチル基ではない;

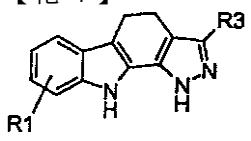
という場合の化合物、または前記化合物の医薬として許容されうる塩である。

【００４６】

このクラス内におけるさらに好ましい化合物は、式(IA)

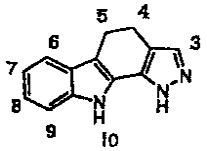
【００４７】

【化４】



(IA)

【００４８】
〔式中、
R1は、ハロゲン原子;シアノ基;ニトロ基;ヒドロキシ基;カルボキシ基;アミノカルボニル基;ヒドロキシアミノカルボニル基;アミノ基;スルホンアミド基;または、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルキル基、過フッ化C_1-C_8アルキル、飽和もしくは不飽和のC_3-C_7シクロアルキル、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_8アルコキシ基、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、C_1-C_6アルキルアミノカルボニル、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、C_1-C_6アルコキシアミノカルボニル、アリールオキシアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、C_1-C_6アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールC_1-C_6アルキルアミノ、C_1-C_6アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニルアミノ、アリールC_1-C_6アルキルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、C_1-C_6アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、C_1-C_6アルキルアミノスルホニル、およびアリールアミノスルホニルから選択される置換されていてもよい基であり;
R3は、水素原子;カルボキシ基;または、直鎖もしくは分岐鎖のC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルキルオキシカルボニル、アリールC_1-C_6アルキルオキシカルボニル、C_1-C_6アルキルアミノカルボニル、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、およびアリールC_1-C_6アルキルアミノカルボニルから選択される置換されていてもよい基であり;
但し、R3が水素原子であるとき、R1は、水素原子、7-クロロ原子、7-ブロモ原子、7-シクロヘキシル基、または7-メチル基ではない〕で示される1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール誘導体、または前記誘導体の医薬として許容されうる塩である。
【００４９】
説明を明確にするため、我々は、本発明の式(IA)の好ましい化合物の構造について下記のように番号付けする:
【００５０】
【化５】



【００５１】
本発明の式(IA)の特定の好ましい化合物(医薬として許容されうる塩の形態が適切と認められる場合はその塩)は下記のとおりである(但しこれらに限定されない):
1 6-フルオロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
2 7-フルオロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
3 8-フルオロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
4 6-クロロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
5 8-クロロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
6 6-ブロモ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
7 8-ブロモ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
8 6-シアノ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
9 7-シアノ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
10 8-シアノ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
11 6-ニトロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
12 7-ニトロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
13 8-ニトロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
14 6-メチル-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
15 8-メチル-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;

16 6-トリフルオロメチル-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
17 7-トリフルオロメチル-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
18 8-トリフルオロメチル-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
19 6-メトキシ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
20 7-メトキシ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
21 8-メトキシ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
22 6-ヒドロキシ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
23 7-ヒドロキシ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
24 8-ヒドロキシ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール；
25 2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボン酸；
26 2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボン酸；
27 2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボン酸；
28 2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボン酸メチル；
29 2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボン酸メチル；
30 2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボン酸メチル；
31 2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボン酸エチル；
32 2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボン酸エチル；
33 2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボン酸エチル；
34 2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボン酸イソブチル；
35 2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボン酸イソブチル；
36 2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボン酸イソブチル；
37 1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-3-カルボン酸；
38 2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-3-カルボン酸メチル；
39 2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-3-カルボン酸エチル；
40 2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-3-カルボン酸プロピル；
41 2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-3-カルボン酸イソプロピル；
42 2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-3-カルボン酸ブチル；
43 2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-3-カルボン酸イソブチル；
44 1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
45 1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
46 1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
47 N-メチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
48 N-メチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
49 N-メチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
50 N-エチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
51 N-エチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
52 N-エチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
53 N-プロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
54 N-プロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
55 N-プロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
56 N-イソプロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキ

サミド；
57 N-イソプロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
58 N-イソプロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
59 N-ブチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
60 N-ブチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
61 N-ブチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
62 N-イソブチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
63 N-イソブチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
64 N-イソブチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
65 N-tert-ブチル(terbutyl)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
66 N-tert-ブチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
67 N-tert-ブチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
68 N-フェニル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
69 N-フェニル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
70 N-フェニル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
71 N-ベンジル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
72 N-ベンジル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
73 N-ベンジル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
74 N-(3-ジメチルアミノ)プロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
75 N-(3-ジメチルアミノ)プロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
76 N-(3-ジメチルアミノ)プロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
77 N-(3-ジメチルアミノ)プロピル-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
78 N-(3-ジメチルアミノ)プロピル-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
79 N-(3-ジメチルアミノ)プロピル-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
80 N-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
81 N-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]

カルバゾール-7-カルボキサミド；
82 N-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
83 N-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
84 N-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
85 N-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
86 N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
87 N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
88 N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
89 N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
90 N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
91 N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
92 N-(2-フェニルアミノ-エチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
93 N-(2-フェニルアミノ-エチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
94 N-(2-フェニルアミノ-エチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
95 N-(2-フェニルアミノ-エチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
96 N-(2-フェニルアミノ-エチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
97 N-(2-フェニルアミノ-エチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
98 N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
99 N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
100 N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
101 N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
102 N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
103 N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
104 N-(4-ヒドロキシ-ブチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
105 N-(4-ヒドロキシ-ブチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
106 N-(4-ヒドロキシ-ブチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-

8-カルボキサミド；
107 N-(4-ヒドロキシ-ブチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
108 N-(4-ヒドロキシ-ブチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
109 N-(4-ヒドロキシ-ブチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
110 N-(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
111 N-(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
112 N-(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
113 N-(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
114 N-(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
115 N-(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
116 N-(フラン-2-イルメチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
117 N-(フラン-2-イルメチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
118 N-(フラン-2-イルメチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
119 N-(フラン-2-イルメチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
120 N-(フラン-2-イルメチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
121 N-(フラン-2-イルメチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
122 N-(ピリジン-4-イルメチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
123 N-(ピリジン-4-イルメチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
124 N-(ピリジン-4-イルメチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
125 N-(ピリジン-4-イルメチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
126 N-(ピリジン-4-イルメチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
127 N-(ピリジン-4-イルメチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
128 N-[(メトキシカルボニル)メチル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド；
129 N-[(メトキシカルボニル)メチル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド；
130 N-[(メトキシカルボニル)メチル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド；
131 N-[(メトキシカルボニル)メチル]-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6

-カルボキサミド;
132 N-[(メトキシカルボニル)メチル]-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
133 N-[(メトキシカルボニル)メチル]-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
134 N-(エタン-2-スルホン酸)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボキサミド;
135 N-(エタン-2-スルホン酸)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド;
136 N-(エタン-2-スルホン酸)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボキサミド;
137 7-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール;
138 1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-アミン;
139 1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-アミン;
140 1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-アミン;
141 N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-イル)アセトアミド;
142 N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)アセトアミド;
143 N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-イル)アセトアミド;
144 N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-イル)プロパンアミド;
145 N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)プロパンアミド;
146 N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-イル)プロパンアミド;
147 2-メチル-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-イル)プロパンアミド;
148 2-メチル-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)プロパンアミド;
149 2-メチル-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-イル)プロパンアミド;
150 N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-イル)ブタンアミド;
151 N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ブタンアミド;
152 N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-イル)ブタンアミド;
153 N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-イル)ベンズアミド;
154 N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ベンズアミド;
155 N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-イル)ベンズアミド;
156 N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-イル)フェニルアセトアミド;
157 N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)フェニルアセトアミド;
158 N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-イル)フェニルアセトアミド;
159 3-メチル-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-イル)ブタンアミド;
160 3-メチル-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ブタンアミド;
161 3-メチル-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-イル)ブタンアミド;
162 N-(2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)チオフェン-2-

カルボキサミド;
163 N-メチル-N'-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ウレア;
164 N-プロピル-N'-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ウレア;
165 N-ベンジル-N'-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ウレア;
166 N-フェニル-N'-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ウレア;
167 4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール-6-カルボキサミド;
168 N-(4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール-6-イル)アセトアミド;
169 N-(4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール-6-イル)-3-メチルブタンアミド;
170 N-(4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール-6-イル)-2-フェニルアセトアミド;
171 6-クロロ-4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール;
172 N-イソブチル-4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール-6-カルボキサミド;
173 N-ベンジル-4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール-6-カルボキサミド;
174 4,9-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':4,5]シクロペンタ[1,2-b]インドール-3-カルボン酸エチル;
175 4,5,6,11-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-b]インドール-8-カルボキサミド;
176 3-メチル-N-(4,5,6,11-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-b]インドール-8-イル)ブタンアミド;
177 8-クロロ-4,5,6,11-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-b]インドール;
178 N-ベンジル-4,5,6,11-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-b]インドール-8-カルボキサミド;
179 N-イソブチル-4,5,6,11-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-b]インドール-8-カルボキサミド;
180 4,5,6,11-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-b]インドール-3-カルボン酸エチル;
181 N-(4,5,6,11-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-b]インドール-8-イル)アセトアミド;
182 2-フェニル-N-(4,5,6,11-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4',3':6,7]シクロヘプタ[1,2-b]インドール-8-イル)アセトアミド;および
183 3-メチルスルファニル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール。

【００５２】

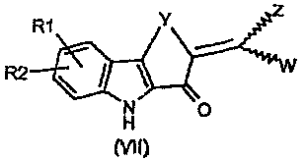
前述したように、式(I)の化合物および前記化合物の医薬として許容されうる塩を製造する方法が、本発明のさらに他の目的である。

さらなる態様においては、本発明はさらに、式(I)の化合物の製造方法を提供し、本製造方法は、

i) 式(VII)

【００５３】

【化６】



(VII)

【００５４】

〔式中、Yは-$(CH_2)_n$-であり;n、R1、およびR2は、前記にて定義したとおりであり;WとZはそれぞれ、下記のいくつかの意味(couple of meaning)のうちの1つを有する:

a) Wがジアルキルアミノ基であって、Zが水素原子である;

b) Wがヒドロキシ基であって、Zが、水素原子、C_1-C_4アルコキシカルボニル基、もしくはメチル基である;

c) ZがC_1-C_6アルキルチオ基もしくはアリールC_1-C_6アルキルチオ基(たとえば、メチルチオ基もしくはベンジルチオ基)であって、Wが

-i) メチルチオ基、

-ii) モノ置換アミノ基もしくはジ置換アミノ基(たとえば、アルキルアミノ基もしくはアリールアミノ基);

-iii) 一般式-CH(J)(X)(式中、JとXは、同一もしくは異なっていて電子求引基である)の基(たとえば、ニトリル基、アルコキシカルボニル基、ヘテロアリール基を含めたアリール基);

-iv) アルキル基もしくはアリール基;

-v) アルキルカルボニル基もしくはアリールカルボニル基;または

-vi) シアノ基である;あるいは

d) ZとWが共に、モノ置換アミノ基もしくはジ置換アミノ基である〕で示される化合物を適切な溶媒(たとえば、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメトキシエタン、および1,4-ジオキサン等)中にてヒドラジンで処理して、Yが-$(CH_2)_n$-基であり;n、R1、およびR2が前記したとおりであり;そしてR3が、C_1-C_6アルキルチオ基、アリールC_1-C_6アルキルチオ基、モノ置換もしくはジ置換のアミノ基、式-CH(J)(X)(式中、XとJは、同一もしくは異なっていて電子求引基である)の基(たとえば、C_1-C_6アルコキシカルボニル、ヘテロアリール基を含めたアリール)、C_1-C_6アルキル基もしくはアリール基、C_1-C_6アルキルカルボニル基もしくはアリールカルボニル基、またはシアノ基である場合の一般式(I)の化合物を得る工程;および

ii) 所望により、一般式(I)の化合物を式(I)の別の化合物に転化させる工程、必要ならば、Yが-CH_2-CH_2-基である場合の式(I)の化合物と、Yが-CH=CH-基である場合の式(I)の化合物との混合物を分離し、そして必要に応じて、式(I)の化合物をその医薬として許容されうる塩に転化させるか、あるいは塩を遊離化合物(I)に転化させる;

を含む。

【００５５】

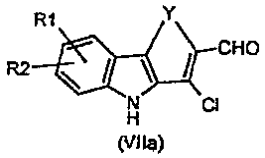
ヒドラジンとの反応i)は、たとえば“Pharmaceut. Chem J. 1994, 28, 566”に記載のように、0℃～100℃の範囲の温度で行うことができる。

他の態様においては、本発明はさらに、

i) 式(VIIa)

【００５６】

【化７】



(VIIa)

【００５７】

(式中、Yが炭素-炭素二重結合-CH=CH-であり、R1とR2が前記にて定義したとおりである)

の化合物をヒドラジンで処理して、Yが炭素-炭素二重結合であり、R1とR2が前記したとおりであり、そしてR3が水素原子である場合の一般式(I)の化合物を得る工程;および

ii) 所望により、一般式(I)の化合物を式(I)の別の化合物に転化させる工程、必要に応じて、式(I)の化合物をその医薬として許容されうる塩に転化させるか、あるいは塩を遊離化合物(I)に転化させる;

を含む、Yが炭素-炭素二重結合-C=C-である場合の式(I)の化合物の製造方法を提供する。

【００５８】

式(VIIa)の化合物の、工程i)にしたがったヒドラジン処理は、たとえば“Indian J. Chem. 1998, 37B, 314”に記載のように行うことができる。

当業者には明らかなことであるが、上記の方法にしたがって製造される式(I)の化合物が異性体の混合物として得られる場合、それらを式(I)の単一の異性体に分離すること(従来の方法にしたがって行われる)も本発明の範囲内に含まれる。

【００５９】

同様に、式(I)の化合物の塩形成、あるいは塩から遊離化合物(I)への転化(当業界によく知られている手順にしたがって行われる)も本発明の範囲内に含まれる。

一般式(I)の化合物から、式(I)の別の化合物への必要に応じた転化は、所望する置換基変換にしたがって種々の方法にて行うことができる。一般式(I)の化合物においてYが$-CH_2-CH_2-$基である場合は、転化反応によって、Yが$-CH_2-CH_2-$基である場合の式(I)の化合物と、Yが-CH=CH-基である場合の式(I)の化合物(すなわち、完全に芳香族化された化合物)との混合物が得られることがある。式(I)の2種の化合物は、公知のクロマトグラフィー法によって適切に分離することができる。

【００６０】

本発明の好ましい態様によれば、望ましくない副生物の生成を避けるために、式(I)の化合物を先ず適切な固体担体(たとえば樹脂)に担持させ、次いで適切な転化反応を行った後に開裂させて式(I)の異なった化合物を得ることができる。我々はここで、前記転化反応(溶液中または固体担体上において行なわれる)のための幾つかの方法を以下に説明する。

【００６１】

A) たとえば、Yが$-(CH_2)_n-$基であり、n、R1、およびR2が前記したとおりであり、そしてR3が、直鎖もしくは分岐鎖の、置換されていてもよいC_1-C_6アルキルチオ基、アリールC_1-C_6アルキルチオ基、C_1-C_6アルキルスルフィニル基、C_1-C_6アルキルスルホニル基、アリールチオ基、アリールスルフィニル基、またはアリールスルホニル基であるという場合の式(I)の化合物(前記式(I)の化合物は、保護されていてもよいピラゾール窒素原子、および適切なN-保護基を有するシクロアルカン[b]インドール窒素原子を有する)と、式R-M(式中、Rは、R3に関して前記にて定義した適切な脂肪族基もしくは芳香族基であり、Mは、ハロゲン化マグネシウム、ハロゲン化亜鉛、ボロン酸、もしくはアルキルエステルである)の化合物とを反応させて、Yが$-(CH_2)_n-$基であり、n、R1、およびR2が前記したとおりであり、そしてR3が、前記にて定義した脂肪族基もしくは芳香族基であるという場合の式(I)の化合物を得ることができる。

【００６２】

B) Yが$-(CH_2)_n-$基であり、n、R1、およびR2が前記したとおりであり、そしてR3が、C_1-C_6アルキルチオ基もしくはアリールC_1-C_6アルキルチオ基である、という場合の式(I)の化合物(前記式(I)の化合物は、保護されていてもよいピラゾール窒素原子、および適切な保護基を有するシクロアルカン[b]インドール窒素原子を有する)を酸化することができる、および

B') 次いで、こうして得られる式(I)の化合物と適切な求核試剤とを反応させて、Yが$-(CH_2)_n-$基であり、n、R1、およびR2が前記したとおりであり、そしてR3が、

a) 異なったアルキルチオ基;

b) アルキルオキシ基;

c) モノ置換アミノ基もしくはジ置換アミノ基;

d) 一般式-CH(J)(X)(式中、JとXは前記にて定義したとおりである);または
e) シアノ基;
である、という場合の一般式(I)の化合物を得る。

【００６３】

上記A)による転化反応は、必要に応じて特定量の遷移金属ベースの塩もしくは錯体〔たとえば、酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウム、臭化ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル、ヨウ化銅、またはチオフェン-2-カルボン酸銅〕の存在下にて、必要に応じて有機塩基(たとえばトリエチルアミン)もしくは無機塩(たとえば、フッ化セシウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、またはオルトリン酸カリウム等)の存在下にて、適切な溶媒(たとえば、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、またはジメチルホルムアミド)中にて－20℃～100℃の温度を使用して行うのが好ましい。

【００６４】

上記B)による酸化反応は、たとえば、m-クロロ過安息香酸やオキソン(oxone)等を使用することによって、適切な溶媒(たとえば、ジクロロメタンやテトラヒドロフラン等)中において、－20℃～還流温度の範囲の温度で5分～72時間にわたって行うことができる。上記B')による反応は、前記置換基のそれぞれに応じた適切な条件下にて、適切な求核試剤を使用して行う:

a) 適切な有機塩基もしくは無機塩基(たとえば、ジイソプロピルエチルアミンや炭酸カリウム等)の存在下にてアルキルメルカプタンまたはアリールメルカプタン;
b) 適切な有機塩基もしくは無機塩基(たとえば、ジイソプロピルエチルアミンや炭酸カリウム等)の存在下にてアルコールまたはフェノール;
c) 脂肪族もしくは芳香族の第一アミンまたは第二アミン;
d) 適切な塩基(たとえば水素化ナトリウム)の存在下において、不活性溶媒(たとえば、テトラヒドロフランやジメチルホルムアミド)中にて0℃～100℃の温度で、一般式J(CH_2)X(式中、JとXは前記にて定義したとおりである)の化合物;または
e) 無機シアン化物(たとえば、シアン化ナトリウムやシアン化銅)。

【００６５】

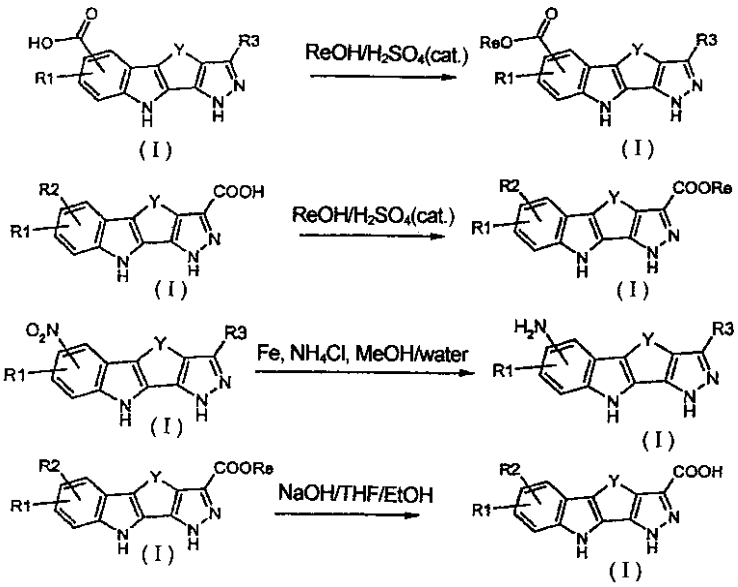
式(I)の化合物を式(I)の別の化合物に転化させるための、最終的な四環系化合物への他の官能価修飾(functionality modification)について以下に説明する。

式(I)のカルボキシピラゾロ[3,4-a]シクロアルカン[b]インドール誘導体のエステル化工程、式(I)のニトロピラゾロ[3,4-a]シクロアルカン[b]インドール誘導体の還元工程、および式(I)のピラゾロ[3,4-a]シクロアルカン[b]インドール-3-カルボン酸アルキルのエステル基の加水分解を下記のスキーム(Reはエステル残基であり、Y、R1、R2、およびR3は前記にて定義したとおりである)にて説明する。

【００６６】

【化８】

スキームＩ



【００６７】

エステル化工程は、エステル基の加水分解と同様に、標準的な方法によって行うことができる。ニトロからアミノへの変換は、よく知られている方法(酸、塩化アンモニウム、もしくは塩化スズ(II)中における鉄または亜鉛による化学還元)によって行うことができる。この反応は、適切な溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、エタノール/水、メタノール/水、1-メチル-2-ピロリジノン、またはアセトニトリル)中にて、約－10℃～還流温度でたとえば約30分～約96時間にわたって行うことができる。

【００６８】

前記還元はさらに、適切な触媒(たとえば、酢酸銅(II)、活性炭担持パラジウム、または4-ジメチルアミノピリジン)の存在下にて、従来の方法による接触水素化として行うこともできる。

【００６９】

前記したように、式(I)の化合物から式(I)の別の化合物への転化反応は、固体担体を使用して行うのが好ましい。本発明の他の目的である当該転化反応は、前記式(I)の化合物と適切な活性化固体担体とを反応させ、次いで所望の官能価修飾を行い、そして得られた化合物を、固体担体を脱離するように開裂させて式(I)の所望の化合物を得ることによって行うことができる。

【００７０】

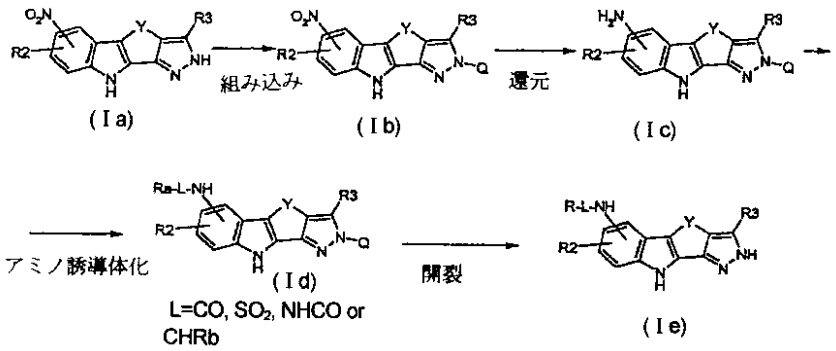
固相上の最終的な四環系化合物に対する直接的な官能価修飾の幾つかの例を下記のスキームにおいて説明する。

たとえば、スキームIIにおいては、アシルアミンを置換基として有する一般式(I)の誘導体への転化反応が示されており、このときY、R2、およびR3は前記したとおりであり;Lは、CO、SO_2、NHCO、またはCHRaRbであって、このときRaとRbは独立的に、水素、直鎖もしくは分岐鎖の、置換されていてもよいC_1-C_8アルキル基、アリールC_1-C_6アルキル基、あるいは5員もしくは6員で飽和または不飽和の、複素環式もしくはヘテロサイクリルのC_1-C_6アルキル基またはアリール基であり;Qは一般式Res-Bの樹脂であって、このときBは、酸に不安定なリンカー〔たとえば、トリチル、(4-メトキシフェニル)(フェニル)-メチル、4-ヒドロキシフェニル-メチル、および4-ヒドロキシフェニル-メチル-オキシカルボニル等〕であり、Resは、中性コア樹脂(a neutral core resin)(たとえばポリスチレン樹脂)またはヒドロキシルコア樹脂〔たとえばノバゲル(Novagel)(商標)樹脂またはテンタゲル(Tentagel)(商標)樹脂〕である。

【００７１】

【化９】

スキームII



【００７２】

第1の工程(ローディング)においては、適切な溶媒(たとえば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、およびN,N-ジメチルホルムアミドなど)を使用して、適切な塩基(たとえば、ジイソプロピルエチルアミンやジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エンなど)の存在下にて、0℃～約70℃の温度で15分～72時間にわたって四環系誘導体と樹脂(たとえば、トリチル樹脂、臭化4-ベンジルオキシベンジル樹脂、および4-ニトロフェニルカーボネート樹脂など)とを反応させることによって、四環系誘導体を固体担体上に担持させる。

【００７３】

第2の工程(還元)においては、よく知られている方法(たとえば、鉄処理、亜鉛処理、または塩化スズ(II)処理による化学還元)によってニトロ基を還元する。この反応は、適切な溶媒(たとえば、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、および1-メチル-2-ピロリジノン等)中において、約－10℃～還流温度にて適切な時間(たとえば約30分～約96時間)にわたって行うことができる。

【００７４】

第3の工程(アミノ誘導体化)においては、アミノ基とカルボン酸(後記の式Xa)もしくはその誘導体〔たとえば、塩化アシル(後記の式Xb)や臭化アシル〕とを反応させて、アミノ基とスルホン酸誘導体〔すなわち、塩化スルホニル(後記の式XI)や臭化スルホニル〕とを反応させて、あるいはアミノ基とイソシアネートもしくはイソチオシアネート(後記の式XII)とを反応させて、それぞれカルボキサミド誘導体、スルホンアミド誘導体、あるいはウレイドもしくはチオウレイド誘導体を生成させることによって、アミノ基のアシル化を行うことができる。

【００７５】

固体担持された四環系誘導体とカルボン酸との間の反応は、カップリング剤〔たとえば、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、o-ベンゾトリアゾール-1-イル-n,n,n’,n’-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、またはカルボニルジイミダゾール等〕の存在下において、適切な溶媒(たとえば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン、またはN,N-ジメチルホルムアミド等)中にて、約－10℃～溶媒の還流温度にて約30分～約96時間の適切な時間にわたって行うことができる。

【００７６】

上記の反応は、必要に応じて、適切な触媒(たとえば4-ジメチルアミノピリジン)の存在下にて、あるいはさらなるカップリング剤(たとえばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール)の存在下にて行なう。この反応はさらに、混合無水物法(a mixed anhydride method)によって、すなわちクロロギ酸アルキル(たとえば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル、またはクロロギ酸イソプロピル等)を使用することによって、第三アミン塩基(たとえば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、またはピリジン等)の存在下において、適切な溶媒(たとえば、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒド

ロフラン、1,4-ジオキサン、またはN,N-ジメチルホルムアミド等)中にて約－30℃～室温で行うことができる。

【００７７】

固体担持の四環系誘導体と塩化アシルもしくは臭化アシルとの間の反応は、第三アミン塩基(たとえば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、またはピリジン等)の存在下において、適切な溶媒(たとえば、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、またはN,N-ジメチルホルムアミド等)中にて約－10℃～溶媒の還流温度で行うことができる。

【００７８】

固体担持の四環系誘導体とスルホニル誘導体(たとえば、塩化物または臭化物)との間の反応は、第三アミン塩基(たとえば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、またはピリジン等)の存在下において、適切な溶媒(たとえば、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、またはN,N-ジメチルホルムアミド等)中にて約－10℃～溶媒の還流温度で行うことができる。

【００７９】

最後に、固体担持の四環系誘導体とイソシアネートとの間の反応は、第三アミン塩基(たとえば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、またはピリジン等)の存在下において、適切な溶媒(たとえば、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、またはN,N-ジメチルホルムアミド等)中にて約－10℃～溶媒の還流温度で行うことができる。

【００８０】

これとは別に、還元性の条件下にて、固体担持の四環系誘導体と式RaRbCOのアルデヒド誘導体(後記の式XIII)またはケトン誘導体とを反応させて、対応するアミン(このときRaとRbは前記にて定義したとおりである)を得ることもできる。

【００８１】

上記の説明から当業者には明らかなことであるが、式RaCORbのアルデヒド誘導体(たとえば、Rbが水素原子である場合)と反応させることによって、Lが$-CH_2-$基である場合の対応する誘導体が得られ;同様に、式RaCORbのケトン誘導体と反応させることによって、Lが-CHRb-基である場合の対応する誘導体が得られる。

【００８２】

この反応(アミンの還元アルキル化としてよく知られている)は、還元剤(たとえば、ホウ水素化ナトリウム、シアノホウ水素化ナトリウム、またはトリアセトキシホウ水素化ナトリウム等)の存在下において、適切な溶媒(たとえば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、クロロホルム、ジクロロメタン、またはテトラヒドロフラン等)中にて、必要に応じて補助溶媒としての酢酸、メタノール、またはエタノールを存在させて、約0℃～還流温度で約30分～約96時間にわたって行われる。

【００８３】

第4の工程(開裂)においては、一般式(Id)の化合物を、酸性条件下にて〔たとえば、ジクロロメタンまたはクロロホルム中にて特定量(一般には1%～50%)のトリフルオロ酢酸を使用して〕、0℃～溶媒の還流温度で5分～10時間にわたって反応させることによって、一般式(Ie)の最終化合物が得られる。

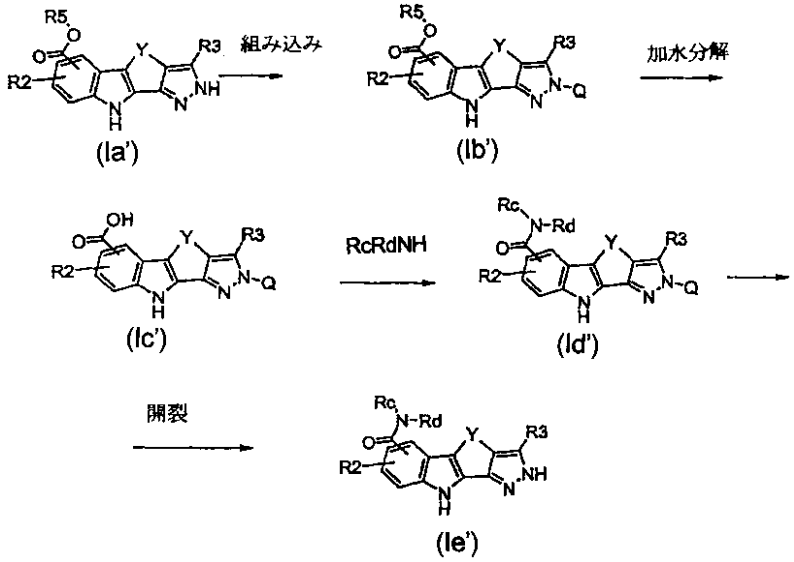
【００８４】

スキームIIIに記載の合成経路は、カルボキサミドを置換基として有する一般式(I)の誘導体に転化させるための手順を示している〔Y、Q、R2、およびR3は前記にて定義したとおりであり;RcとRdは独立的に、水素原子もしくは適切な有機残基であり;R5はC_1-C_5アルキル基(たとえば、メチルやエチル等)である〕。

【００８５】

【化１０】

スキームIII



【００８６】

第1の工程においては、四環系誘導体と樹脂(たとえば、トリチル樹脂、臭化4-ベンジルオキシベンジル樹脂、および4-ニトロフェニルカーボネート樹脂等)とを、適切な塩基(たとえば、ジイソプロピルエチルアミンやジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン等)の存在下において適切な溶媒(たとえば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、およびN,N-ジメチルホルムアミド等)を使用して、0℃～約70℃の温度で15分～72時間にわたって反応させることによって四環系誘導体を固体担体に担持させる。

【００８７】

第2の工程においては、適切な溶媒(たとえば、テトラヒドロフランやN,N-ジメチルホルムアミド等)中において特定の量の水(補助溶媒として)を存在させて、0℃～溶媒の還流温度で1時間～96時間にわたって、無機塩基(たとえば、水酸化リチウムや水酸化ナトリウム等)を使用することによってエステルを加水分解させる。

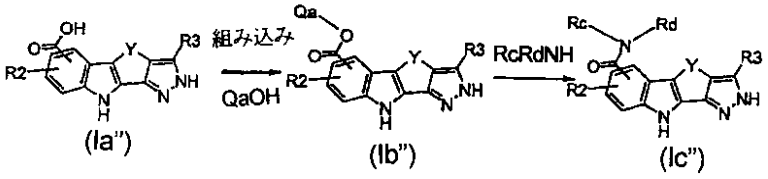
【００８８】

第3の工程においては、固体担持のカルボキシケトシクロアルカン[b]インドールと式RcRdNH(式中、RcとRdは前記にて定義したとおりである)の化合物(後記の式XIV)とを、よく知られている方法によって反応させる。たとえば、この反応は、カップリング剤〔たとえば、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウム、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、テトラフルオロホウ酸o-ベンゾトリアゾール-1-イル-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウム、またはカルボニルジイミダゾール等〕の存在下において、適切な溶媒(たとえば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、またはN,N-ジメチルホルムアミド等)中にて約－10℃～溶媒の還流温度で、約30分～約96時間の範囲の適切な時間にわたって行うことができる。

【００８９】

当該反応は、必要に応じて、適切な触媒(たとえば4-ジメチルアミノピリジン)の存在下においても、あるいはさらなるカップリング剤(たとえばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール)の存在下においても行うことができる。この反応はさらに、混合無水物法によって、すなわちクロロギ酸アルキル(たとえば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル、またはクロロギ酸イソプロピル等)を使用することによって、第三アミン塩基(たとえば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、またはピリジン等)の存在下において、適切な溶媒(たとえば、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、またはN,N-ジメチルホルムアミド等)中にて約－30℃～室温で行うことができる。

【００９０】
第4の工程においては、一般式(Id’)の化合物を、酸性条件下〔たとえば、ジクロロメタンもしくはクロロホルム中にて特定量(一般には1%～50%)のトリフルオロ酢酸を使用して〕にて0℃～還流温度で5分～10時間にわたって反応させることによって、一般式(Ie’)の最終化合物が得られる。
【００９１】
スキームIVに記載の合成経路は、カルボキサミドを置換基として有する一般式(I)の化合物に転化させるための代替法を示しており、Y、Rc、Rd、R2、およびR3は、前記にて定義したとおりであり、Qaは一般式Rs-Ka〔式中、Kaは、活性化タイプのリンカー(an activated type linker)[たとえば、4-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラフルオロベンズアミド(たとえば“J. Comb. Chem., 2000, 2, 691”に記載)や4-ヒドロキシ-3-ニトロベンズアミド(たとえば“J. Heterocycl. Chem., 2000, 37, 1003”に記載)等]またはセイフティー・キャッチ・タイプのリンカー(a safety catch type linker)[たとえば3-tert-ブトキシ-4-ヒドロキシアニリン(たとえば“J. Org. Chem., 2001, 66, 2240”に記載)]等であり;Rsは中性コア樹脂(たとえばポリスチレン樹脂)である〕の樹脂である。
【００９２】
【化１１】
スキーム IV



【００９３】
第1の工程においては、四環系の骨格(インドール窒素原子とピラゾール窒素原子が適切な保護基で保護されていてもよい)を、よく知られている方法によって〔たとえば混合無水物法によって、すなわちクロロギ酸アルキル(たとえば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル、またはクロロギ酸イソプロピル等)を使用し、第三アミン塩基(たとえば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、またはピリジン等)の存在下において、適切な溶媒(たとえば、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、またはN,N-ジメチルホルムアミド等)中にて約－30℃～室温にわたって処理することによって〕樹脂上に組み込む。
【００９４】
これとは別に、この反応は、カップリング剤〔たとえば、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウム、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、テトラフルオロホウ酸o-ベンゾトリアゾール-1-イル-n,n,n’,n’-テトラメチルウロニウム、またはカルボニルジイミダゾール等〕の存在下において、適切な溶媒(たとえば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、またはN,N-ジメチルホルムアミド等)中にて約－10℃～還流温度で約30分～約96時間の範囲の適切な時間にわたって行うこともできる。
【００９５】
当該反応は、必要に応じて、適切な触媒(たとえば4-ジメチルアミノピリジン)の存在下にて、あるいはさらなるカップリング剤(たとえばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール)の存在下にて行なわれる。
【００９６】
第2の工程においては、担持された四環系誘導体を、必要な場合にはリンカーを活性化させた後に(たとえば“J. Org. Chem., 2001, 66, 2240”に記載のように)、適切な量のアミンで処理し、このアミンにより、一般式(Ic”)の最終生成物が樹脂から切り離される。

【００９７】
前述したように、一般には、式(I)の化合物から式(I)の別の化合物への転化に関して、式(Ia)、(Ia’)、または(Ia”)(式中、Yは-CH_2-CH_2-基である)の化合物を、それぞれスキームII、III、またはIVに記載の方法にしたがって転化させると、Yが-CH_2-CH_2-基である場合の式(I)の最終化合物と、Yが-CH=CH-基である場合の式(I)の最終化合物(すなわち、完全に芳香族化された化合物)との混合物が得られることがある。これら式(I)の2種の化合物は、公知のクロマトグラフィー法によって適切に分離することができる。
【００９８】
したがって本発明のさらに他の目的は、式(X)の誘導体のそれぞれ(表IとIIに記載)、式(XI)の誘導体のそれぞれ(表IIIに記載)、式(XII)の誘導体のそれぞれ(表IVに記載)、または式(XIII)の誘導体のそれぞれ(表Vに記載)と、R2、R3、およびQが前記にて定義したとおりである場合の式(Ic)の誘導体(前述したように得られる)のいずれか1つとを反応させることによって、前記スキームIIに記載のコンビナトリアル化学法にしたがって得ることができる式(I)の特定の化合物を提供することにある。
【００９９】

【表１－１】

表I: 式(X)の化合物

Ra-COOH, (Xa, 酸)

1.	9-フルオレンカルボン酸;
2.	1-フェニル-1-シクロプロパンカルボン酸;
3.	1-メチルシクロプロパン-1-カルボン酸;
4.	シクロブタンカルボン酸;
5.	シクロペンタンカルボン酸;
6.	(-)-メトキシ酢酸（menthoxyacetic acid）;
7.	1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフトエ酸;
8.	2-フルオロ安息香酸;
9.	2,5-ジメトキシ安息香酸;
10.	2-ビフェニルカルボン酸;
11.	2-(4-クロロベンゾイル)安息香酸;
12.	2,6-ジメチル安息香酸;
13.	3-シアノ安息香酸;
14.	3-ブロモ安息香酸;
15.	3,4-ジメトキシ安息香酸;
16.	3,4,5-トリメトキシ安息香酸;
17.	3,4-ジエトキシ安息香酸;
18.	4-シアノ安息香酸;
19.	4-ヨード安息香酸;
20.	4-ジエチルアミノ安息香酸;
21.	4-ビフェニルカルボン酸;
22.	3-メチル-2-オキソ吉草酸;
23.	ピルビン酸;
24.	2-メチル吉草酸;
25.	tert-ブチル酢酸;
26.	3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸;
27.	5-ニトロ-2-フロ酸;
28..	1-ナフトエ酸;
29.	2-ナフトエ酸;
30.	2-ケト酪酸;
31.	ピバリン酸;
32.	2,2-ジメチル酪酸;
33.	ジフェニル酢酸;
34.	N,N-ジメチルグリシン;

【０１００】

【表１－２】

35.	2,3-ジクロロフェノキシ酢酸;
36.	フェニル酢酸;
37.	2,4-ジクロロフェニル酢酸;
38.	3-フルオロフェニル酢酸;
39.	4-エトキシフェニル酢酸;
40.	p-トリル酢酸;
41.	4-ペンチン酸;
42.	グルタル酸モノメチル;
43.	アジピン酸モノメチル;
44.	6-アセトアミドヘキサン酸;
45.	1-ピログルタミン酸;
46.	3-フロ酸;
47.	チオフェン-3-カルボン酸;
48.	チオフェン-3-酢酸;
49.	ニコチン酸;
50.	ナリジクス酸;
51.	2-ニトロ-4-トリフルオロメチル安息香酸;
52.	4-メチル-3-ニトロ安息香酸;
53.	3-ニトロ安息香酸;
54.	3-ニトロフェニル酢酸;
55.	4-カルボキシベンゼンスルホンアミド;
56.	スクシンアミド酸;
57.	N-(4-ニトロベンゾイル)-β-アラニン;
58.	3-(フェニルスルホニル)プロピオン酸;
59.	2,2,3,3-テトラメチルシクロプロパンカルボン酸;
60.	2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸;
61.	2,2-ジメチル-4-ペンテン酸;
62.	3-(ジエチルアミノ)プロピオン酸塩酸塩;
63.	4-ジメチルアミノ酪酸塩酸塩;
64.	4-イソプロピルフェノキシ酢酸;
65.	5-ベンゾイルペンタン酸;
66.	4-アセトアミド-3-ニトロ安息香酸;
67.	d-カンホル酸（campholic acid）;
68.	2,5-ジブロモ安息香酸;
69.	3-アセトキシ安息香酸;
70.	2,4,6-トリメトキシフェニル酢酸;

【０１０１】

【表１－３】

71.	2-ベンジルオキシフェニル酢酸;
72.	(3,5-ジメトキシフェニル)酢酸;
73.	2-ニトロフェノキシ酢酸;
74.	クロモン-3-カルボン酸;
75.	N-アセチル-4-フルオロ-dl-フェニルアラニン;
76.	N-m-トリルフタルアミド酸;
77.	4-アセトアミド酪酸;
78.	3-(2-テノイル)-プロピオン酸;
79.	3,5-ジアセトアミド安息香酸;
80.	5-アセトアミド-2-ニトロ安息香酸;
81.	酢酸;
82.	5-メチルヘキサン酸;
83.	N-ベンゾイル-β-アラニン;
84.	4-ブロモ-3-メチル安息香酸;
85.	4,5-ジブロモチオフェン-2-カルボン酸;
86.	2-アセトアミド-5-ブロモ安息香酸;
87.	4-ブロモ-2-メチル安息香酸;
88.	2-フルオロ-6-ヨード安息香酸;
89.	2-フラングリオキシル酸;
90.	N,N-ジメチルスクシンアミド酸;
91.	2-(2-メトキシエトキシ)酢酸;
92.	4-クロロ-α-メチルフェニル酢酸;
93.	1-(p-トリル)-1-シクロペンタンカルボン酸;
94.	ピコリン酸塩酸塩;
95.	3,5-ジブロモ安息香酸;
96.	5-クロロチアナフテン-3-酢酸;
97.	2-ニトロチオフェン-4-カルボン酸;
98.	3-クロロ-2-メチル安息香酸;
99.	2-ブロモ-4-フルオロ安息香酸;
100.	3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸;
101.	フェンブフェン;
102.	インドプロフェン;
103.	クリサンセマムモノカルボン酸;
104.	6-アセトキシ-2-ナフトエ酸;
105.	3-メチルチオプロピオン酸;
106.	(R)-(+)-N-(1-フェニルエチル)フタルアミド酸;

【０１０２】

【表１－４】

107.	α-ケト吉草酸;
108.	5-メチル-1-フェニルピラゾール-4-カルボン酸;
109.	3-メチル-1-シクロヘキサンカルボン酸;
110.	3-メトキシシクロヘキサンカルボン酸;
111.	ジシクロヘキシル酢酸;
112.	5,6-ジクロロニコチン酸;
113.	4-(ジメチルアミノ)フェニル酢酸;
114.	(R)-(+)-N-(1-フェニルエチル)スクシンアミド酸;
115.	(S)-(-)-N-(1-フェニルエチル)スクシンアミド酸;
116.	(+)-メチルオキシ酢酸;
117.	スプロフェン;
118.	N,N-ジメチル-1-フェニルアラニン;
119.	4-ヨードフェニル酢酸;
120.	4-(3,4-ジメトキシフェニル)酪酸;
121.	2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸;
122.	N,N-ジエチル-3,6-ジフルオロフタルアミド酸;
123.	2-ブロモ-5-ニトロ安息香酸;
124.	4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸;
125.	5-(2-チエニル)ペンタン酸;
126.	イソオキサゾール-5-カルボン酸;
127.	5-ニトロチオフェン-2-カルボン酸;
128.	2-(4-ピリジル)チアゾール-4-カルボン酸;
129.	2-メチル-4,4,4-トリフルオロ酪酸;
130.	1-(アミノカルボニル)-1-シクロプロパンカルボン酸;
131.	1-シアノシクロプロパンカルボン酸;
132.	(S)-(-)-2-アセトキシプロピオン酸;
133.	3-(メチルスルホニル)安息香酸;
134.	2-クロロ-4-メチルスルホニル安息香酸;
135.	2,6-ジクロロピリジン-4-カルボン酸;
136.	3-ピリジンプロピオン酸;
137.	5-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)-2-フロ酸;
138.	7-クロロ-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソヒドロキノリン-3-カルボン酸;
139.	シス-2-(2-チオフェンカルボキシ)-1-シクロヘキサンカルボン酸;
140.	5-ブロモ-3-ピリジル酢酸;
141.	5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸;
142.	2,2-ジメチルヘキサン酸;

【０１０３】

【表１－５】

143.	3-カルボキシプロパンスルホンアミド;
144.	6-シアノニコチン酸;
145.	(R)-(-)-2-メトキシプロピオン酸;
146.	(S)-(+)-2-メトキシプロピオン酸;
147.	4-(tert-ブトキシメチル)安息香酸;
148.	シス-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸;
149.	シス-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-シクロヘキセン-1-カルボン酸;

【０１０４】

【表２－１】

表 II: 式(X)の化合物

Ra-COCl, (Xb, 塩化アシル)

1.	塩化 3,5-ビス(トリフルオロメチル)
2.	塩化ベンゾイル
3.	塩化 2-ブロモベンゾイル
4.	塩化 2-フルオロベンゾイル
5.	塩化 2,4-ジフルオロベンゾイル
6.	塩化 2,6-ジフルオロベンゾイル
7.	塩化 2-クロロベンゾイル
8.	塩化 2,4-ジクロロベンゾイル
9.	塩化 2-メトキシベンジル
10.	塩化 2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル
11.	塩化 o-トルオイル
12.	塩化 3-ブロモベンゾイル
13.	塩化 3-フルオロベンゾイル
14.	塩化 3-クロロベンゾイル
15.	塩化 3,4-ジクロロベンゾイル
16.	塩化 m-アニソイル
17.	塩化 3,4-ジメトキシベンゾイル
18.	塩化 3,4,5-トリメトキシベンゾイル
19.	塩化 3,5-ジメトキシベンゾイル
20.	塩化 3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル
21.	塩化 m-トルオイル
22.	塩化 4-ブロモベンゾイル
23.	塩化 4-フルオロベンゾイル
24.	塩化 4-クロロベンゾイル

【０１０５】

【表２－２】

25.	塩化p-アニソイル
26.	塩化4-エトキシベンゾイル
27.	塩化4-n-ブトキシベンゾイル
28.	塩化4-ビフェニルカルボニル
29.	塩化4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル
30.	塩化4-tert-ブチルベンゾイル
31.	塩化p-トルオイル
32.	塩化4-エチルベンゾイル
33.	塩化4-n-プロピルベンゾイル
34.	塩化4-n-ブチルベンゾイル
35.	塩化ピバロイル
36.	塩化イソブチリル
37.	塩化2-エチルヘキサノイル
38.	塩化アセチル
39.	塩化フェノキシアセチル
40.	塩化4-クロロフェノキシアセチル
41.	塩化メトキシアセチル
42.	塩化フェニルアセチル
43.	塩化tert-ブチルアセチル
44.	塩化イソバレリル
45.	塩化プロピオニル
46.	塩化ヒドロシンナミル
47.	塩化ブチリル
48.	塩化ペンタノイル
49.	塩化4-ヨードベンゾイル
50.	塩化シクロプロパンカルボニル
51.	塩化シクロブタンカルボニル
52.	塩化シクロペンタンカルボニル
53.	塩化3-シクロペンチルプロピオニル
54.	塩化シクロヘキサンカルボニル
55.	塩化4-シアノベンゾイル
56.	塩化2-フロイル
57.	塩化1-ナフトイル
58.	塩化2-ナフトイル
59.	塩化チオフェン-2-カルボニル
60.	塩化チオフェン-2-アセチル

【０１０６】

【表２－３】

61.	塩化(3,4-ジメトキシフェニル)アセチル
62.	塩化 3,5-ジクロロベンゾイル
63.	塩化 2,5-ジフルオロベンゾイル
64.	塩化 3,4-ジフルオロベンゾイル
65.	塩化 9-フルオレノン-4-カルボニル
66.	塩化 3,5-ジフルオロベンゾイル
67.	塩化ベンジルオキシアセチル
68.	塩化 3-シアノベンゾイル
69.	塩化(2,5-ジメトキシフェニル)アセチル
70.	塩化 3-メトキシフェニルアセチル
71.	塩化ニコチノイル塩酸塩
72.	塩化イソニコチノイル塩酸塩
73.	塩化 2,4,6-トリメチルベンゾイル
74.	塩化ジフェニルアセチル
75.	塩化 2-メチルバレリル
76.	塩化 3,4-メチレンジオキシベンゾイル
77.	塩化 2,4-ジメトキシベンゾイル
78.	塩化 2-フェノキシプロピオニル
79.	塩化 2-フェニルブチリル
80.	塩化 2-エチルブチリル
81.	塩化 2,3-ジクロロベンゾイル
82.	塩化 4-クロロフェニルアセチル
83.	塩化 dl-2-メチルブチリル
84.	塩化 2,3-ジフルオロベンゾイル
85.	塩化 1-(4-クロロフェニル)-1-シクロペンタンカルボニル
86.	塩化 2-エトキシ-1-ナフトイル
87.	塩化ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル
88.	塩化 4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル
89.	塩化 2-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル
90.	塩化 3-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル
91.	塩化 2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル
92.	塩化 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル
93.	塩化 2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル
94.	塩化 3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル
95.	塩化 4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル
96.	塩化 4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル

【０１０７】

【表２－４】

97.	塩化 2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾイル
98.	塩化 2,3,6-トリフルオロベンゾイル
99.	塩化 2,4,5-トリフルオロベンゾイル
100.	塩化 3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル
101.	塩化イソオキサゾール-5-カルボニル
102.	塩化 2,4,6-トリフルオロベンゾイル
103.	塩化 2,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル
104.	塩化 2,3,4-トリフルオロベンゾイル
105.	塩化 2,4,6-トリクロロベンゾイル
106.	塩化 2,4-ジクロロ-5-フルオロベンゾイル
107.	塩化 4-メトキシフェニルアセチル
108.	塩化 5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル
109.	塩化 2-クロロ-6-フルオロベンゾイル
110.	塩化 2-ブロモ-5-メトキシベンゾイル
111.	塩化シクロペンチルアセチル
112.	塩化 3-クロロ-4-フルオロベンゾイル
113.	塩化 3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル
114.	塩化 4-フルオロフェニルアセチル
115.	塩化 4-tert-ブチルフェノキシアセチル
116.	塩化 7-イミダゾール-1-イル-5,6-ジヒドロ-ナフタレン-2-カルボニル
117.	塩化 4-イミダゾール-1-イルメチル-ベンゾイル
118.	塩化 4-ブロモ-3-メチルベンゾイル

【０１０８】

【表３－１】

表 III: 式(XI)の化合物

式 $Ra\text{-}SO_2Cl$ の塩化スルホニル (XI)

1.	塩化 1-ナフタレンスルホニル
2.	塩化 2-ナフタレンスルホニル
3.	塩化 2-チオフェンスルホニル
4.	塩化 8-キノリンスルホニル
5.	塩化ベンゼンスルホニル
6.	塩化 2,4,5-トリクロロベンゼンスルホニル
7.	塩化 2,5-ジクロロベンゼンスルホニル
8.	塩化 3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニル
9.	塩化 2-メシチレンスルホニル
10.	塩化 4-ブロモベンゼンスルホニル
11.	塩化 4-フルオロベンゼンスルホニル
12.	塩化 4-クロロベンゼンスルホニル
13.	塩化ピプシル(pipsyl chloride)
14.	塩化 4-メトキシベンゼンスルホニル
15.	塩化 4-tert-ブチルベンゼンスルホニル
16.	塩化 p-トルエンスルホニル
17.	塩化イソプロピルスルホニル
18.	塩化メタンスルホニル
19.	塩化α-トルエンスルホニル
20.	塩化エタンスルホニル
21.	塩化 1-プロパンスルホニル
22.	塩化 1-ブタンスルホニル
23.	塩化ペンタメチルベンゼンスルホニル
24.	塩化 2,3,5,6-テトラメチルベンゼンスルホニル
25.	塩化 3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル
26.	塩化 3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル
27.	塩化 2,3,4-トリクロロベンゼンスルホニル
28.	塩化 2,5-ジメトキシベンゼンスルホニル
29.	塩化 4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル
30.	塩化 3,4-ジクロロベンゼンスルホニル
31.	塩化 4,5-ジブロモチオフェン-2-スルホニル
32.	塩化 3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニル
33.	塩化 4-エチルベンゼンスルホニル
34.	塩化 4-N-プロピルベンゼンスルホニル

【０１０９】

【表３－２】

35.	塩化 4-アミルベンゼンスルホニル
36.	塩化 4-イソプロピルベンゼンスルホニル
37.	塩化 4-ブロモ-2,5-ジフルオロベンゼンスルホニル
38.	塩化 2-フルオロベンゼンスルホニル
39.	塩化 3-フルオロベンゼンスルホニル
40.	塩化 4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニル
41.	塩化 4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル
42.	塩化 2,4-ジフルオロベンゼンスルホニル
43.	塩化 2,4-ジクロロ-5-メチルベンゼンスルホニル
44.	塩化 4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホニル
45.	塩化 2-クロロベンゼンスルホニル
46.	塩化 4-ブロモ-2,5-ジクロロチオフェン-3-スルホニル
47.	塩化 2,5-ジクロロチオフェン-3-スルホニル
48.	塩化 5-クロロチオフェン-2-スルホニル
49.	塩化 2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル
50.	塩化 3-クロロベンゼンスルホニル
51.	塩化 3,5-ジクロロベンゼンスルホニル
52.	塩化 m-トルエンスルホニル
53.	塩化 2-クロロ-6-メチルベンゼンスルホニル
54.	塩化 5-ブロモ-2-メトキシベンゼンスルホニル
55.	塩化 3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル
56.	塩化 2,3-ジクロロベンゼンスルホニル
57.	塩化 2-ブロモベンゼンスルホニル
58.	塩化 2,3-ジクロロチオフェン-5-スルホニル
59.	塩化 4-フェニルチオフェン-2,4-ジスルホニル
60.	塩化 5-フェニルチオフェン-2,5-ジスルホニル
61.	塩化 3-クロロ-2-メチルベンゼンスルホニル
62.	塩化 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル
63.	塩化 2,6-ジクロロベンゼンスルホニル
64.	塩化 3-ブロモベンゼンスルホニル
65.	塩化 2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニル
66.	塩化 4-シアノベンゼンスルホニル
67.	塩化 2-シアノベンゼンスルホニル
68.	塩化 4-(N-ブトキシ)ベンゼンスルホニル
69.	塩化 4-アセトアミド-3-クロロベンゼンスルホニル
70.	塩化 3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-スルホニル

【０１１０】

【表３－３】

71.	塩化 2,4-ジクロロベンゼンスルホニル
72.	塩化 2-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニル
73.	塩化 5-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホニル
74.	塩化 5-クロロ-2-メトキシベンゼンスルホニル
75	塩化 2,4,6-トリクロロベンゼンスルホニル
76.	塩化 4-ビフェニルスルホニル
77.	塩化 5-ブロモチオフェン-2-スルホニル
78.	塩化 2,6-ジフルオロベンゼンスルホニル
79.	塩化 4-n-ブチルベンゼンスルホニル
80.	塩化 4-メチルスルホニルベンゼンスルホニル
81.	塩化 2-メチルスルホニルベンゼンスルホニル
82.	塩化 4-アセチルベンゼンスルホニル
83.	塩化 3-メトキシベンゼンスルホニル
84.	塩化 2-メトキシ-4-メチルベンゼンスルホニル

【０１１１】

【表４－１】

表 IV: 式(XII)の化合物

式(XII)のイソイアネート誘導体　Ra-NCO, Ra-NCS

1.	フェニルイソシアネート
2.	2-ブロモフェニルイソシアネート
3.	2-フルオロフェニルイソシアネート
4.	2,4-ジフルオロフェニルイソシアネート
5.	2,6-ジフルオロフェニルイソシアネート
6.	2-クロロフェニルイソシアネート
7.	2,3-ジクロロフェニルイソシアネート
8.	2,4-ジクロロフェニルイソシアネート
9.	2,5-ジクロロフェニルイソシアネート
10.	2,6-ジクロロフェニルイソシアネート
11.	2-メトキシフェニルイソシアネート
12.	2,4-ジメトキシフェニルイソシアネート
13.	2,5-ジメトキシフェニルイソシアネート
14.	2-エトキシフェニルイソシアネート
15.	2-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート
16.	o-トリルイソシアネート
17.	2,6-ジメチルフェニルイソシアネート
18.	2-エチルフェニルイソシアネート
19.	3-ブロモフェニルイソシアネート
20.	3-フルオロフェニルイソシアネート
21.	3-クロロフェニルイソシアネート
22.	3,4-ジクロロフェニルイソシアネート
23.	3-メトキシフェニルイソシアネート
24.	3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート
25.	m-トリルイソシアネート
26.	4-ブロモフェニルイソシアネート
27.	4-フルオロフェニルイソシアネート
28.	4-クロロフェニルイソシアネート
29.	4-メトキシフェニルイソシアネート
30.	4-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート
31.	p-トリルイソシアネート
32.	ベンゾイルイソシアネート
33.	1-ナフチルイソシアネート
34.	ベンジルイソシアネート

【０１１２】

【表４－２】

35.	3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート
36.	2,5-ジフルオロフェニルイソシアネート
37.	2,4,5-トリクロロフェニルイソシアネート
38.	2,4,6-トリクロロフェニルイソシアネート
39.	2-イソプロピルフェニルイソシアネート
40.	2,3-ジメチルフェニルイソシアネート
41.	4-メトキシ-2-メチルフェニルイソシアネート
42.	2,4-ジメチルフェニルイソシアネート
43.	2,5-ジメチルフェニルイソシアネート
44.	2-エチル-6-メチルフェニルイソシアネート
45.	3-シアノフェニルイソシアネート
46.	5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニルイソシアネート
47.	3-クロロ-4-メチルフェニルイソシアネート
48.	3,5-ジクロロフェニルイソシアネート
49.	5-クロロ-2-メトキシフェニルイソシアネート
50.	3,4,5-トリメトキシフェニルイソシアネート
51.	3,5-ジメトキシフェニルイソシアネート
52.	3-(メチルチオ)フェニルイソシアネート
53.	3-アセチルフェニルイソシアネート
54.	3,4-ジメチルフェニルイソシアネート
55.	3,5-ジメチルフェニルイソシアネート
56.	2-メトキシ-5-メチルフェニルイソシアネート
57.	3-エチルフェニルイソシアネート
58.	4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート
59.	4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート
60.	4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート
61.	4-ヨードフェニルイソシアネート
62.	4-フェノキシフェニルイソシアネート
63.	4-エトキシフェニルイソシアネート
64.	4-アセチルフェニルイソシアネート
65.	4-イソプロピルフェニルイソシアネート
66.	4-エチルフェニルイソシアネート
67.	4-n-ブチルフェニルイソシアネート
68.	2,4,6-トリメチルフェニルイソシアネート
69.	2-イソプロピル-6-メチルフェニルイソシアネート
70.	2,6-ジエチルフェニルイソシアネート

【０１１３】

【表４－３】

71.	5-クロロ-2-メチルフェニルイソシアネート
72.	4-クロロ-2-メチルフェニルイソシアネート
73.	4-(トリフルオロメトキシ)フェニルイソシアネート
74.	2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート
75.	2-クロロ-6-メチルフェニルイソシアネート
76.	2,4,5-トリメチルフェニルイソシアネート
77.	3-クロロ-2-メトキトフェニルイソシアネート
78.	3-クロロ-2-メチルフェニルイソシアネート
79.	3-クロロ-4-フルオロフェニルイソシアネート
80.	4-ブロモ-2-メチルフェニルイソシアネート
81.	4-ブロモ-2,6-ジメチルフェニルイソシアネート
82.	2,6-ジブロモ-4-フルオロフェニルイソシアネート
83.	4-ブトキシフェニルイソシアネート
84.	3-フルオロ-4-メチルフェニルイソシアネート
85.	5-フルオロ-2-メチルフェニルイソシアネート
86.	2-ビフェニリルイソシアネート
87.	4-ビフェニリルイソシアネート
88.	2-ブロモ-4,6-ジフルオロフェニルイソシアネート
89.	(r)-(+)-1-フェニルエチルイソシアネート
90.	1-(1-ナフチル)エチルイソシアネート
91.	(s)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルイソシアネート
92.	3,4-ジフルオロフェニルイソシアネート
93.	2-(トリフルオロメチキシ)イソシアネート
94.	4-ベンジルオキシフェニルイソシアネート
95.	4-ブロモ-2-クロロフェニルイソシアネート
96.	4-ブロモ-2-フルオロフェニルイソシアネート
97.	2-フルオロ-5-メチルフェニルイソシアネート
98.	2,3,4-トリフルオロフェニルイソシアネート
99.	2-(ジフルオロメトキシ)フェニルイソシアネート
100.	4-(ジフルオロメトキシ)フェニルイソシアネート
101.	2-メチルベンジルイソシアネート
102.	2-クロロベンジルイソシアネート
103.	4-フルオロベンジルイソシアネート
104.	4-メトキシベンジルイソシアネート
105.	2,6-ジフルオロベンゾイルイソシアネート
106.	4-フルオロベンゾイルイソシアネート

【０１１４】

【表４－４】

107.	2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート
108.	2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート
109.	2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート
110.	4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート
111.	2-(tert-ブチル)フェニルイソシアネート
112.	3-ピリジルイソシアネート

【０１１５】

【表５－１】

表 V: 式(XIII)の化合物

式(XIII)のアルデヒド誘導体　Ra-COH

1.	3,5-ジヨード-4-ヒドロキシベンズアルデヒド
2.	3-ヨードベンズアルデヒド
3.	3,5-ジブロモベンズアルデヒド
4.	4-ブロモチオフェン-2-カルボキシアルデヒド
5.	2-ナフトアルデヒド
6.	n-エチル-カルバゾール-3-アルデヒド
7.	4-クロロ-1-メチルピラゾール-3-カルボキシアルデヒド
8.	(3-ホルミル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メチルアセテート
9.	1-アセチル-3-インドールカルボキシアルデヒド
10.	4-ホルミル-1-メチルピロール-2-カルボン酸メチル
11.	3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド
12.	5-(メチルチオ)-2-チオフェンカルボキシアルデヒド
13.	4-(メチルチオ)ベンズアルデヒド
14.	3-ニトロ-4-(2-ピリジルチオ)ベンズアルデヒド
15.	5-メチル-2-チオフェンカルボキシアルデヒド
16.	3-アセトキシベンズアルデヒド
17.	3,4-ジメチルベンズアルデヒド
18.	4-ピリジンカルボキシアルデヒド n-オキシド
19.	4-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド
20.	2,6-ジクロロイソニコチンアルデヒド
21.	5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-フルアルデヒド
22.	2-(4-ブロモベンゾイル)-1-ベンゾフラン-5-カルボアルデヒド
23.	2-ベンゾイル-1-ベンゾフラン-5-カルボアルデヒド
24.	2-ブチル-4-ホルミルイミダゾール
25.	5-ベンジルオキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-カルボキシアルデヒド

【０１１６】

【表５－２】

26.	6-メチル-2-ピリジンカルボキシアルデヒド
27.	4-[4-(tert-ブチル)チアゾール-2-イル]ベンズアルデヒド
28.	5-ホルミル-2,4-ジメトキシ-ピリミジン
29.	2-[(4-クロロベンジル)チオ]ピリミジン-4-カルボアルデヒド
30.	3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド
31.	3-ヒドロキシベンズアルデヒド
32.	3-カルボキシベンズアルデヒド
33.	4-ビニルベンズアルデヒド
34.	5-(2,5-ジクロロフェニル)-2-フルアルデヒド
35.	2-フルオロ-5-ニトロベンズアルデヒド
36.	5-(4-ニトロフェニル)-2-フルアルデヒド
37.	4-ジメチルアミノベンズアルデヒド
38.	4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]ベンズアルデヒド
39.	4-n-ブチルベンズアルデヒド
40.	4-(4-ベンジルピペラジノ)ベンズアルデヒド
41.	2,2'-ビチオフェン-5-カルボキシアルデヒド
42.	4-[4-(1-アダマンチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアルデヒド
43.	4-ホルミル-トランス-スチルベン
44.	6-クロロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-カルボアルデヒド
45.	4-(フェニルエチル)ベンズアルデヒド
46.	3,3'-(4-ホルミルフェニルイミノ)ジプロピオニトリル
47.	6-ホルミル-2-(メチルチオ)ニコチノニトリル
48.	4-シアノベンズアルデヒド
49.	3-[(4-ホルミルフェノキシ)メチル]チオフェン-2-カルボニトリル
50.	2-(3-ホルミル-1H-インドール-1-イル)ベンゾニトリル
51.	2,6-ジフルオロ安息香酸 2-ホルミル-6-メトキシフェニル
52.	tert-ブチル 4-ホルミル-2-メトキシフェニルカーボネート
53.	4-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド
54.	2-[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]チオフェン-5-カルボキシアルデヒド
55.	5-(3-トリフルオロメチルフェニル)フラン-2-カルボキシアルデヒド
56.	2,3-ジフルオロ-4-メチルベンズアルデヒド
57.	3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキシアルデヒド
58.	4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド
59.	3-[(2,4-ジフルオロフェニル)チオ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボアルデヒド

【０１１７】

【表５－３】

60.	3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド
61.	2,3,5,6-テトラフルオロベンズアルデヒド
62.	4-(メチルスルホニル)ベンズアルデヒド
63.	1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-インドール-3-カルボアルデヒド
64.	2,4,5-トリクロロベンゼンスルホン酸 4-ホルミル-2-メトキシフェニル
65.	2,3,4,5,6-ペンタメチルベンゼンスルホン酸 4-ホルミルフェニル
66.	3-(4-ホルミルフェニル)-2-(ピリジン-2-イルスルホニル)アクリロニトリル
67.	4-アセトアミドベンズアルデヒド
68.	4-[[5-クロロ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル]メトキシ]ベンズアルデヒド
69.	4-(5-ホルミル-2-フリル)ベンゼン-1-スルホンアミド
70.	3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-2-メチル-プロピオンアルデヒド
71.	3-(フェニルチオ)ブチルアルデヒド
72.	3-クロロ-4,4,4-トリフルオロ-2-フェニルブタナール
73.	2-シアノ-2-フェニルアセトアルデヒド
74.	3-メトキシフェニルアセトアルデヒド
75.	ピリジン-3-カルボキシアルデヒド
76.	4-クロロベンズアルデヒド
77.	4-シアノベンズアルデヒド
78.	3-フルオロベンズアルデヒド
79.	m-トルアルデヒド
80.	2,4-ジクロロベンズアルデヒド
81.	キノリン-3-カルボキシアルデヒド
82.	2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド
83.	4-ホルミル安息香酸メチル
84.	4-クロロ-3-フルオロベンズアルデヒド
85.	4-ニトロシンナムアルデヒド
86.	3-チオフェンカルボキシアルデヒド
87.	3-メトキシベンズアルデヒド
88.	プロピオンアルデヒド
89.	3,3-ジメチルブチルアルデヒド
90.	3-フェニルプロピオンアルデヒド

【０１１８】

本発明のさらに他の目的は、式(XIV)の誘導体のそれぞれ(表VIに記載)と、スキームIIIにおける式(Ic')(式中、Y、Rc、Rd、R2、R3、およびQは前記にて定義したとおりである)の誘導体(前述したように得ることができる)のいずれか1つとを反応させることによって、前記スキームIIIに記載のコンビナトリアル化学法にしたがって得ることができる式(I)の特定の化合物を提供することにある。

【０１１９】

【表６－１】

表 VI: 式(XIV)の化合物

式(XIV)のアミン誘導体　RcRdNH

1.	ピペリジン
2.	ブチルアミン
3.	4-(2-アミノエチル)モルホリン
4.	1-(3-アミノプロピル)イミダゾール
5.	ピペラジン
6.	テトラヒドロフルフリルアミン
7.	フェネチルアミン
8.	3-フェニルプロピルアミン
9.	n-プロピルアミン
10.	イソブチルアミン
11.	シクロプロピンメチルアミン
12.	2-(2-アミノエチル)-1-メチルピロリジン
13.	4-メチルピペリジン
14.	1-メチルピペリジン
15.	1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジノン
16.	1,3-ジアミノプロパン
17.	エチレンジアミン
18.	4-ヒドロキシピペリジン
19.	3-アミノ-1-プロパノール
20.	2-(2-アミノエチル)ピリジン
21.	1-(2-アミノエチル)ピペリジン
22.	ピロリジン
23.	n-アセチルエチレンジアミン
24.	1-アセチルピペラジン
25.	3-メトキシプロピルアミン
26.	3-メチルピペリジン
27.	2-メチルブチルアミン
28.	1-(2-ピリジル)ピペラジン
29.	4-ベンジルピペリジン
30.	n,n-ジエチルニペコチン酸アミド
31.	3,5-ジメチルピペリジン
32.	2-(アミノメチル)-1-エチルピロリジン
33.	1-(2-フロイル)ピペラジン
34.	チオフェン-2-エチルアミン

【０１２０】

【表６－２】

35.	1-(2-アミノエチル)-2-イミダゾロン
36.	チオモルホリン
37.	クロロギ酸プロパルギル
38.	4-ピペリジノピペリジン
39.	1-ピペラジンカルボキシアルデヒド
40.	1-ベンジルピペラジン
41.	3-ピペリジンメタノール
42.	3-エトキシプロピルアミン
43.	イソアミルアミン
44.	1-(2-フルオロフェニル)ピペラジン
45.	1-(2-ヒドロキシエチル)-ピペラジン
46.	n,n-ジエチルエチレンジアミン
47.	1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン
48.	4-(1-ピロリジニル)ピペリジン
49.	3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン
50.	2-フェニル-プロピルアミン
51.	3-ヒドロキシピペリジン
52.	1-(3-アミノプロピル)ピロリジン
53.	1-ヒドロキシエチルエトキシピペラジン
54.	2,6-ジメチルピペラジン
55.	3-イソプロポキシプロピルアミン
56.	1-(2,3-ジメチルフェニル)-ピペラジン
57.	1-(3-メトキシフェニル)-ピペラジン
58.	n,n-ジイソプロピルエチレンジアミン
59.	(x)-(-)-2-メチルピペラジン
60.	1-(2,5-ジメチルフェニル)ピペラジン
61.	2-メチル-1-(3-メチルフェニル)ピペラジン
62.	1-シクロヘキシルピペラジン
63.	2-メチルピペラジン
64.	1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン
65.	1-エチルプロピルアミン
66.	dl-α-メチルベンジルアミン
67.	3,4-ジメトキシベンジルアミン [ベラトリルアミン(veratrylamine)]
68.	2-メチルベンジルアミン
69.	2-メトキシエチルアミン
70.	アリルアミン
71.	アゼチジン塩酸塩
72.	アンモニア

【０１２１】

本発明のさらに他の目的は、式(XIV)の誘導体のそれぞれ(表VIに記載)と、式(Ib”)(式中、Y、Rc、Rd、R2、R3、およびQaは前記にて定義したとおりである)の誘導体(前述したように得ることができる)のいずれか1つとを反応させることによって、前記スキームIVに記載のコンビナトリアル化学法にしたがって得ることができる式(I)の特定の化合物を提

供することにある。

【０１２２】

当業者には周知のことであるが、本発明の目的である式(I)の化合物を製造する際には、出発化合物またはその中間体中の任意の官能基(望ましくない副反応を起こすことがある)を、従来の方法にしたがって適切に保護する必要がある。同様に、これらの保護された化合物から脱保護された遊離化合物への転化は、公知の方法にしたがって行うことができる。

【０１２３】

上記の点に加えて、当業者にとって明らかなことであるが、本発明の式(I)の化合物は、式(I)の化合物のコンビナトリアル化学ライブラリーが得られるよう、上記の反応をコンビナトリアル方式で組み合わせることによって〔たとえば固相合成(SPS)法にしたがって〕有利に製造することができる。

【０１２４】

したがって本発明のさらに他の目的は、前記した式(Ic)、(Ic’)、または(Ib”)の、固体担体上に担持された1種以上の化合物からスタートして得ることができる、前記にて定義した式(I)の2種以上の化合物のライブラリーを提供することにある。

【０１２５】

本発明のさらに他の目的は、前記した式(VII)と式(VIIa)の有用な中間体(好ましいのは式(VII)の中間体)を提供することにあり、このときYが$-CH_2-CH_2-$基であり、但し、R2が水素原子であって、

i) Wがジメチルアミノであり、Zが水素原子であるとき、R1は、7-クロロ原子、水素原子、7-ブロモ原子、7-シクロヘキシル基、または7-メチル基ではなく、あるいは

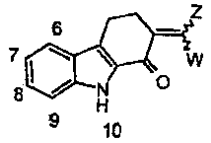
ii) Wがヒドロキシであり、Zがエチルオキシカルボニル基であるとき、R1は水素原子ではない。

【０１２６】

明確にするために、我々は、本発明の式(VII)の好ましい化合物の骨格を下記のように番号付けする。

【０１２７】

【化１２】



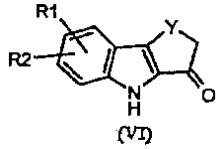
【０１２８】

本発明はさらに、前記にて定義した式(VII)または(VIIa)の化合物の製造方法を提供し、前記製造方法は、

i) 式(VI)

【０１２９】

【化１３】



【０１３０】

(式中、Y、R1、およびR2は、前記にて定義したとおりであり、インドール窒素は、必要に応じて適切な保護基で保護される)の化合物と

a) ジメチルホルムアミドのジアルキルアセタール;

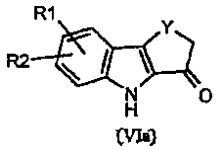
b) ギ酸アルキル、シュウ酸アルキル、および酢酸アルキル等のカルボン酸エステル;ならびに

c) トリチオ炭酸ジメチル、およびヨウ化アルキルもしくは臭化アルキル(たとえば、

ヨウ化メチルや臭化ベンジル);
のいずれかとを反応させて、Yが-$(CH_2)_n$-であり;n、R1、およびR2が、前記にて定義したとおりであり;WとZがそれぞれ、
a) Wがジアルキルアミノ基であって、Zが水素原子である;
b) Wがヒドロキシ基であって、Zが、水素原子、C_1-C_4アルコキシカルボニル基、またはメチル基である;
c) ZがC_1-C_6アルキルチオ基またはアリールC_1-C_6アルキルチオ基であって、Wがメチルチオ基である;
のいくつかの意味のうちの1つを有する場合の一般式(VII)の化合物を得る工程;および
iia) 所望により、R1、R2、およびYが前記したとおりであり、そしてWとZが上記c)にて定義されているとおりである場合の一般式(VII)の化合物と、
a') 脂肪族または芳香族の第一アミンもしくは第二アミン;
b') 一般式W(CH_2)X〔式中、WとXは、同一または異なっていて電子求引基(たとえば、ニトリル基、アルコキシカルボニル基、およびヘテロアリール基を含めたアリール基など)である〕の化合物;
c') 一般式RM(式中、Rは脂肪族基または芳香族基であり、Mはハロゲン化リチウムまたはハロゲン化マグネシウムである)の有機金属化合物;
d') 一般式$(CH_3)_2CuLi_2B$〔式中、Bは適切なアニオン種(たとえばシアノ基など)である〕の有機金属化合物;
e') 無機シアン化物(たとえば、シアン化ナトリウムやシアン化銅など);
のいずれかとを反応させて、R1、R2、およびYが前記にて定義したとおりであり、ZがC_1-C_6アルキルチオ基またはアリールC_1-C_6アルキルチオ基(たとえば、メチルチオ基やベンジルチオ基など)であって、Wが
-i) モノ置換もしくはジ置換のアミノ基(たとえば、アルキルアミノ基やアリールアミノ基など);
-ii) 一般式-CH(J)(X)〔式中、JとXは、同一または異なっていて電子求引基(たとえば、ニトリル基、アルコキシカルボニル基、およびヘテロアリール基を含めたアリール基など)である〕の基;
-iii) アルキル基もしくはアリール基;
-iv) アルキルカルボニル基もしくはアリールカルボニル基;または
-v) シアノ基;
であるか、あるいはZとWの両方がモノ置換もしくはジ置換のアミノ基である場合の一般式(VII)の別の化合物を得る工程;
を含むか、あるいは
ii) Yが-$(CH_2)_2$-であって、R1とR2が前記にて定義したとおりである場合の式(VIa)

【０１３１】

【化１４】



(VIa)

【０１３２】

の別の化合物と$POCl_3$とをジメチルホルムアミド中で反応させて、前記にて定義した一般式(VIIa)の化合物を得る工程;
を含む。

【０１３３】

b)における試剤との反応i)は、強塩基(たとえば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、またはナトリウムメトキシド等)の存在下において、溶媒(たとえば、ジメチルホルムアミドやテトラヒドロフラン等)中にて、たとえば“Pharmaceut. Chem. J. 1994, 28, 566”や“JCS Perkin1 1979, 1706”や“J. Chem. Res. Synop. 1995, 350”に記載のように

行うことができる。

【０１３４】

c)における試剤との反応i)は、強塩基〔たとえば、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、またはリチウムビス(トリメチルシリル)アミド等〕の存在下において、溶媒(たとえば、テトラヒドロフランやジメチルホルムアミド等)中にて－78℃～100℃の範囲の温度を使用して行うことができる。

【０１３５】

b')における試剤との任意の反応iia)は、適切な塩基(たとえば水素化ナトリウム等)の存在下において、不活性溶媒(たとえば、テトラヒドロフランやジメチルホルムアミド等)中にて0℃～100℃範囲の温度で行うことができる。

【０１３６】

c')における試剤との任意の反応iia)は、必要に応じて特定量の遷移金属ベースの塩もしくは錯体〔たとえば、ヨウ化銅(I)、臭化銅(I)、または塩化銅(I)等〕の存在下において、不活性溶媒(たとえば、テトラヒドロフランやジメトキシエタン等)中にて－20℃～100℃の範囲の温度で行うことができる。

【０１３７】

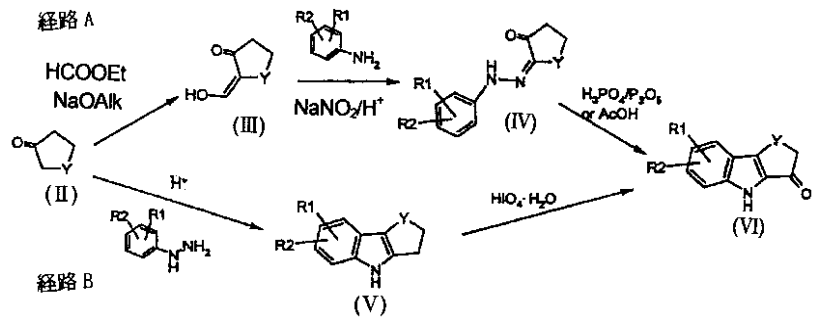
d')における試剤との任意の反応iia)は、脂肪族塩化アシルもしくは芳香族塩化アシルの存在下において、たとえば“Chem.Lett.1994,437”に記載のように行うことができる。

前記にて定義した式(VI)の化合物の製造方法は、下記のスキームにしたがって適切に説明することができる。

【０１３８】

【化１５】

スキームV



【０１３９】

スキームVは、一般式(VI)(式中、R1、R2、およびYは前記したとおりである)で示されるケトシクロアルカン[b]インドールの合成を示しており、本発明の目的である化合物の合成における重要な中間体も示している。経路Aの第1の工程においては、たとえば“Organic Syntheses 1963,vol.4,536”に記載のように、塩基(たとえばナトリウムアルコキシド)の存在下において不活性溶媒(たとえばジエチルエーテル)中にて、シクロアルカノン誘導体をギ酸エチルでホルミル化する。第2の工程においては、たとえば“Chem.Pharm.Bull.1981,699”に記載のように、シクロアルカノン誘導体の水/アルコール塩基性溶液にアリールジアゾニウム塩(酸中においてアニリンと亜硝酸ナトリウムから合成される)を加えて対応するヒドラゾンを生成させる。

【０１４０】

第3の工程は、たとえば“Heterocycles 1986,711”や“Chem.Pharm.Bull.1981,699”に記載のように、このヒドラゾンに酸性条件(たとえば、ポリリン酸、酢酸、または酢酸と塩酸との混合物など)でのフィッシャーインドール環化反応を適用して、ケトシクロアルカン[b]インドール誘導体を形成させることを示している。

【０１４１】

経路Bは別の合成経路を示しており、第1の工程においては、シクロアルカン[b]インド

ールを得るために、シクロアルカノンと芳香族ヒドラジンとの間の標準的なフィッシャー環化反応が酸性条件下(たとえば、アルコール中にて硫酸、テトラヒドロフラン中にてルイス酸、またはニートのトリフルオロ酢酸無水物)にて行われている。次の工程においては、“J.Heterocyclic Chem.2000,37,11”または“Chem.Pharm.Bull.1987,35,4700”に記載のように、適切な酸化剤(たとえば、過ヨウ素酸や五酸化ヨウ素)を使用することによって、シクロアルカン[b]インドールを対応するケトシクロアルカン[b]インドールに酸化する。

【０１４２】

以下のスキームに記載の合成経路は、ピラゾール環形成の前に、ケトシクロアルカン[b]インドール上の官能基を旨く処理することを含む手順(すなわち、式VIのある化合物から式VIの別の化合物への転化)を示している。

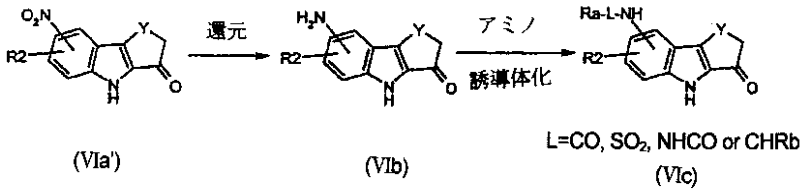
【０１４３】

たとえば、スキームVI(R2、L、Ra、およびRbは前記したとおりである)においては、アシルアミンを置換基として含有する一般式(VI)の誘導体の製造が示されている。

【０１４４】

【化１６】

スキームVI



【０１４５】

第1の工程においては、必要に応じて適切な保護基でインドール窒素を保護した後に、ニトロケトシクロアルカン[b]インドール(上記のように得られる)のニトロ基を、よく知られている方法〔たとえば、塩化鉄処理、塩化亜鉛処理、もしくは塩化スズ(II)処理による化学還元〕によって還元する。この反応は、適切な溶媒(たとえば、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、エタノール/水、メタノール/水、1-メチル-2-ピロリドン、もしくはアセトニトリル等)中において約－10℃～還流温度で、たとえば約30分～約96時間にわたって行うことができる。

【０１４６】

前記還元はさらに、従来の方法にしたがって、適切な触媒(たとえば、酢酸銅(II)、活性炭担持パラジウム、もしくは4-ジメチルアミノピリジン等)の存在下で接触水素化として行うこともできる。

【０１４７】

第2の工程におけるアミノ基のアシル化においては、第1の工程で得られた生成物を、カルボン酸もしくはその誘導体(たとえば、塩化アシルや臭化アシル)、スルホン酸誘導体(すなわち、塩化スルホニルや臭化スルホニル)、またはイソシアネートと反応させて、それぞれカルボキサミド誘導体、スルホンアミド誘導体、またはウレイド誘導体を生成させることができる。

【０１４８】

アミノケトシクロアルカン[b]インドールとカルボン酸との間の反応は、カップリング剤〔たとえば、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウム、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、テトラフルオロホウ酸o-ベンゾトリアゾール-1-イル-n,n,n’,n’-テトラメチルウロニウム、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N’-プロピルオキシメチルポリスチレン、またはN-シクロヘキシルカルボジイミド-N’-メチルポリスチレン等〕の存在下において、適切な溶媒(たとえば、ジ

クロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、またはN,N-ジメチルホルムアミド等)中にて、約10℃～還流温度で約30分～約96時間の範囲の適切な時間にわたって行うことができる。

【０１４９】

当該反応は、必要に応じて、適切な触媒(たとえば4-ジメチルアミノピリジン)の存在下にて、あるいはさらなるカップリング剤(たとえばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール)の存在下にて行なわれる。この反応はさらに、混合無水物法によっても行うことができる。すなわちクロロギ酸アルキル(たとえば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル、またはクロロギ酸イソプロピル等)を使用し、第三アミン塩基(たとえば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、またはピリジン等)の存在下において、適切な溶媒(たとえば、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、またはN,N-ジメチルホルムアミド等)中にて約－30℃～室温で行うことができる。

【０１５０】

アミノケトシクロアルカン[b]インドールと塩化アシルもしくは臭化アシルとの間の反応は、第三アミン塩基(たとえば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、またはピリジン等)の存在下において、適切な溶媒(たとえば、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、またはN,N-ジメチルホルムアミド等)中にて約－10℃～還流温度で行うことができる。

【０１５１】

アミノケトシクロアルカン[b]インドールとスルホニル誘導体(たとえば、塩化スルホニルや臭化スルホニル)との間の反応は、第三アミン塩基(たとえば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、またはピリジン等)の存在下において、適切な溶媒(たとえば、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、またはN,N-ジメチルホルムアミド等)中にて約－10℃～還流温度で行うことができる。

【０１５２】

最後に、アミノケトシクロアルカン[b]インドールとイソシアネートとの間の反応は、第三アミン塩基(たとえば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、またはピリジン等)の存在下において、適切な溶媒(たとえば、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、またはN,N-ジメチルホルムアミド等)中にて約－10℃～還流温度で行うことができる。

【０１５３】

これとは別に、アミノケトシクロアルカン[b]インドールを、還元性条件下にて式RaRbCOのアルデヒド誘導体もしくはケトン誘導体と反応させて、対応するアミンを得ることもできる(RaとRbは前記にて定義したとおりである)。

【０１５４】

当業者には言うまでもないことであるが、上記のことから、式RaCORbのアルデヒド誘導体(たとえば、Rbが水素原子である)と反応させることによって、Lが$-CH_2-$基である場合の対応する誘導体が得られ;同様に、式RaCORbのケトン誘導体と反応させることによって、Lが-CHRb-である場合の対応する誘導体が得られる。

【０１５５】

この反応は、アミンの還元アルキル化として広く知られており、還元剤(たとえば、ホウ水素化ナトリウム、シアノホウ水素化ナトリウム、またはトリアセトキシホウ水素化ナトリウム等)の存在下において、適切な溶媒(たとえば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、またはアセトニトリル等)中にて、必要に応じて酢酸、メタノール、またはエタノールを補助溶媒として存在させて、約－10℃～溶媒の還流温度で約30分～約96時間にわたって行われる。

【０１５６】

最後に、Raが水素であって、Lが(-NHCO-)である場合のウレイド誘導体は、従来の方法

にしたがって、アミノケトシクロアルカン[b]インドールと適切なアシル化剤(たとえば、トリホスゲンやクロロギ酸トリクロロメチル等)とを、アンモニア水またはアンモニアガスの存在下で反応させることによって製造することができる。

【０１５７】

当該反応は、適切な溶媒(たとえば、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、テトラヒドロフラン、またはジオキサン等)中において、必要に応じて第三アミン塩基(たとえばトリエチルアミン)と触媒(たとえば4-ジメチルアミノピリジン)の存在下にて、約－10℃～室温で約30分～約96時間にわたって行われる。

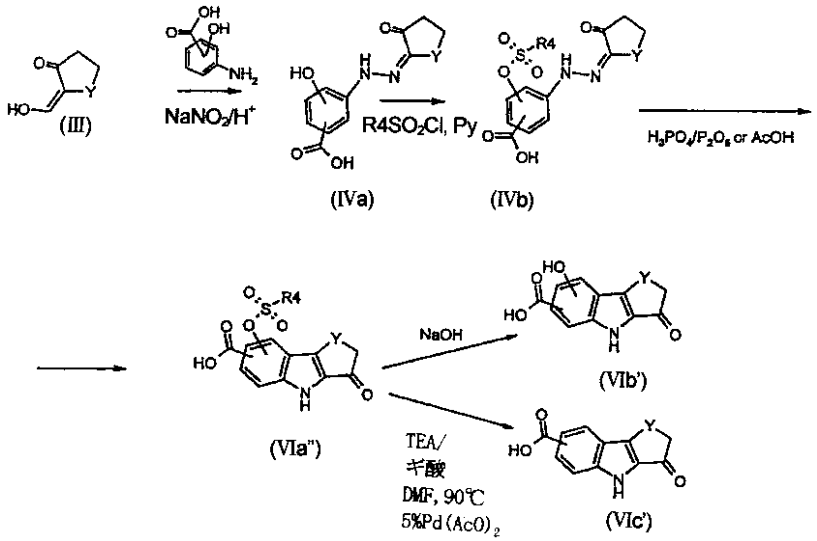
【０１５８】

スキームVII〔Yは前記したとおりであり、R4は、置換されていてもよいフェニル基(たとえば、4-フルオロフェニルや4-メチルフェニル等)である〕においては、シクロアルカン[b]インドールのインドール環中にヒドロキシ基とカルボキシ基を同時に置換基として有するか、あるいはカルボキシ基をシクロアルカン[b]インドールにおけるインドール環の4位または6位に置換基として有する一般式(VI)の誘導体の合成が示されている。

【０１５９】

【化１７】

スキームVII



【０１６０】

第1の工程においては、たとえば“Chem. Pharm. Bull. 1981, 699”に記載のように、シクロアルカノン誘導体の水/アルコール塩基性溶液(a basic hydroalcoholic solution)にアリールジアゾニウム塩(酸中においてヒドロキシ/カルボキシ置換されたアニリンと亜硝酸ナトリウムから合成される)を加えて、対応するヒドラゾンを得る。第2の工程においては、たとえば“Tetrahedron, 1998, 54, 45”に記載のように、当該ヒドラゾン誘導体と置換されていてもよい塩化フェニルスルホニルとを適切な塩基の存在下で反応させ、次いで得られるスルホネート(IVb)を、前述のようにフィッシャーインドール環化反応に付す。一般式(VIa”)のケトシクロアルカン[b]インドールを、たとえば“J. Org. Chem., 1990, 55, 350”に記載のように、酢酸パラジウムの存在下にてトリエチルアミン/ギ酸を使用して還元に付して、一般式(VIc’)のケトシクロアルカン[b]インドールを生成させることができる(このときインドール環の4位または6位にカルボキシ基が導入される)。これとは別に、一般式(VIa”)のケトシクロアルカン[b]インドールを、たとえば水酸化ナトリウムの水/アルコール溶液を使用して、塩基性条件下にて加水分解に付して、一般式(VIb’)のケトシクロアルカン[b]インドールを得ることもできる。

【０１６１】

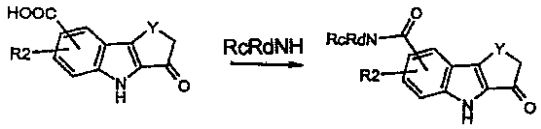
スキームVIIIに記載の合成経路は、カルボキサミドを置換基として有する一般式(VI)の誘導体の製造方法を示している(Rc、Rd、Y、およびR2は前記にて定義したとおりである)

。

【０１６２】

【化１８】

スキームVIII



【０１６３】

スキームVIIIにおいては、出発化合物であるカルボキシケトシクロアルカン[b]インドール(前述のようにして得られる)を、必要に応じてインドール窒素を適切な保護基で保護した後に、よく知られている方法によって式RcRdNH(式中、RcとRdは前記にて定義したとおりである)のアミンと反応させて、R1が、C_1-C_6アルキルアミノカルボニル、C_1-C_6ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヒドロキシアミノカルボニル、C_1-C_6アルキルオキシアミノカルボニル、アリールオキシアミノカルボニル、およびアミノカルボニル等から選択される、置換されていてもよい基である場合の式VIの化合物を得る。たとえば、この反応は、カップリング剤〔たとえば、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウム、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド、テトラフルオロホウ酸o-ベンゾトリアゾール-1-イル-n,n,n’,n’-テトラメチルウロニウム、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N’-プロピルオキシメチルポリスチレン、またはN-シクロヘキシルカルボジイミド-N’-メチルポリスチレン等〕の存在下において、適切な溶媒(たとえば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、またはN,N-ジメチルホルムアミド等)中にて、約－10℃～溶媒の還流温度で約30分～約96時間の適切な時間にわたって行うことができる。

【０１６４】

当該反応は、必要に応じて、適切な触媒(たとえば4-ジメチルアミノピリジン)の存在下にて、あるいはさらなるカップリング剤(たとえばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール)の存在下にて行なわれる。この反応はさらに、混合無水物法によっても行うことができる。すなわちクロロギ酸アルキル(たとえば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル、またはクロロギ酸イソプロピル等)を使用し、第三アミン塩基(たとえば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、またはピリジン等)の存在下において、適切な溶媒(たとえば、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、またはN,N-ジメチルホルムアミド等)中にて約－30℃～室温で行うことができる。

【０１６５】

これとは別に、カルボキシ基は、塩化チオニルや塩化オキサリルを使用して適切な溶媒(たとえば、テトラヒドロフランやN,N-ジメチルホルムアミド)中にて、約－10℃～溶媒の還流温度で約30分～約96時間にわたって塩化アシルに変換することによって活性化させることができる。

【０１６６】

塩化ケトシクロアルカン[b]インドールカルボニルもしくは臭化ケトシクロアルカン[b]インドールカルボニルと、第一アミン(Rc=H)もしくは第二アミンとの間の反応は、第三アミン塩基(たとえば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、またはピリジン等)の存在下において、適切な溶媒(たとえば、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、またはN,N-ジメチルホルムアミド等)中にて約－10℃～溶媒の還流温度で行うことができる。

【０１６７】

式(II)、(III)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、および(XIV)の出発化合物は公知であるか

、あるいは公知の製造方法にしたがって、既知化合物からスタートして製造することができる。

【０１６８】

薬理学

式(I)の化合物はプロテインキナーゼ阻害剤として活性であり、したがってたとえば、腫瘍細胞の無秩序な増殖を制限するのに有用であることがある。療法において、式(I)の化合物は、種々の腫瘍(たとえばこれまでに報告されているもの)の処置に対して使用できるだけでなく、他の細胞増殖性疾患(たとえば、乾癬、アテローム性動脈硬化症に関連した血管平滑筋細胞増殖、および手術後の狭窄と再狭窄)の処置やアルツハイマー病の処置に対しても使用することができる。

【０１６９】

推定cdk/サイクリン阻害剤(putative cdk/cyclin inhibitors)の阻害活性および選定された化合物の効力は、SPA技術(アマーシャムファルマシアバイオテク社)の使用に基づいたアッセイ法によって決定される。

【０１７０】

本アッセイは、放射能標識したホスフェート部分がキナーゼによってビオチニル化基質へ移動することからなる。こうして得られる33P標識ビオチニル化物を、ストレプタビジンでコートしたSPAビーズ(ビオチン容量130ピコモル/mg)に結合させ、放出される光をシンチレーションカウンターで測定する。

【０１７１】

cdk2/サイクリンA活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応： 4μMのインハウスビオチニル化ヒストンH1(シグマ社#H-5505)基質、10μMのATP(0.1マイクロCiP^{33}γ-ATP)、1.1nMのサイクリンA/CDK2複合体、および最終体積が30μlの緩衝液(Tris-HCl10mM, pH7.5, $MgCl_2$10mM, DTT7.5mM + 0.2mg/ml BSA)中の阻害剤を96Uボトムの各ウェルに加えた。室温にて60分インキュベーションした後、32mMのEDTA、500μMの低温ATP、0.1%のトリトンX100、および10mg/mlのストレプタビジンでコートしたSPAビーズを含有する100μlのPBS緩衝液を加えることによって反応を停止させた。20分のインキュベーション後、110μlの懸濁液を抜き取り、100μlの5M CsClを含有する96ウェルのオプティプレート(OPTIPLATEs)中に移した。4時間後、パッカードTOP-Count放射能読取機で2分間にわたってプレートを読み取った。

【０１７２】

IC50の測定： 0.0015～10μMの範囲の種々の濃度にて阻害剤を試験した。実験データを、4パラメーターのロジスティック式を使用してコンピュータプログラムGraphPad Prizmにより解析した:

【０１７３】

【数１】

$$y = bottom+(top-bottom)/(1+10^{((logIC50-x)*slope)})$$

【０１７４】

上記式において、xは阻害剤濃度の対数であって、yはレスポンスであり;yはボトムにおいてスタートし、S字形状をなして頂点に達する。

【０１７５】

Kiの算出:

実験法： 3.7nMの酵素、ヒストン、およびATP(低温ATP/標識ATPの比は1/3000で一定)を含有する緩衝液(10mMのTris, pH7.5, 10mMの$MgCl_2$, 0.2mg/mlのBSA, 7.5mMのDTT)中にて反応を行った。EDTAを使用して反応を停止させ、基質をホスホメンブラン(phosphomembrane)(ミリポア社製のマルチスクリーン96ウェルプレート)上に捕捉した。充分に洗浄した後、トップカウンターでマルチスクリーンを読み取った。それぞれのATP濃度とヒストン濃度に対するコントロール(時間ゼロ)を測定した。

【０１７６】

実験デザイン： 4つのATP濃度、基質(ヒストン)濃度、および阻害剤濃度にて反応速度を測定した。ATPに対する各Km値と基質に対する各Km値、および阻害剤のIC50値を取り囲んで80ポイント濃度マトリックスを設計した(Km値もしくはIC50値の0.3倍、1倍、3倍、9倍)。阻害剤が存在しない場合における、および種々のATP濃度と基質濃度における予備経時変化実験(a preliminary time course experiment)により、Ki測定実験に対する反応の線形範囲において単一の終点(10分)の選択が可能になった。

【０１７７】

速度論パラメーターの評価： [Eq.1] (ATPに対する阻害剤の競争的考察)を使用し、全データセット(80ポイント)を使用して、同時非線形最小二乗回帰によって速度論パラメーターを評価した。

【０１７８】

【数２】

$$v=\frac{Vm\bullet A\bullet B}{\alpha\bullet Ka\bullet Kb+\alpha\bullet Ka\bullet B+\alpha\bullet Kb\bullet A+A\bullet B+\alpha\bullet\frac{Ka}{Ki}\bullet I\bullet\left(Kb+\frac{B}{\beta}\right)} \quad [Eq.1]$$

【０１７９】

上記式において、AはATPであり;Bは基質であり;Iは阻害剤であり;Vmは最大速度であり;Ka、Kb、およびKiはそれぞれ、ATPの解離定数、基質の解離定数、および阻害剤の解離定数であり;αとβはそれぞれ、基質-ATP結合と基質-阻害剤結合との間の協同性ファクターである。

【０１８０】

さらに、選択した化合物を、細胞周期(cdk2/サイクリンE、cdk1/サイクリンB1、cdk5/p25、cdk4/サイクリンD1)に厳密に関係したser/threキナーゼのパネルに関して、そしてさらにMAPK、PKA、EGFR、IGF1-R、Aurora-2、およびCdc7に対する特異性に関して特性決定する。

【０１８１】

cdk2/サイクリンE活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応： 10μMのインハウスビオチニル化ヒストンH1(シグマ社#H-5505)基質、30μMのATP(0.3マイクロCiP^{33}γ-ATP)、4ngのGST-サイクリンE/CDK2複合体、および最終体積が30μlの緩衝液(Tris-HCl10mM, pH7.5, $MgCl_2$10mM, DTT7.5mM + 0.2mg/ml BSA)中の阻害剤を96Uボトムの各ウェルに加えた。室温にて60分インキュベーションした後、32mMのEDTA、500μMの低温ATP、0.1%のトリトンX100、および10mg/mlのストレプタビジンでコートしたSPAビーズを含有する100μlのPBS緩衝液を加えることによって反応を停止させた。20分のインキュベーション後、110μlの懸濁液を抜き取り、100μlの5M CsClを含有する96ウェルのオプティプレート中に移した。4時間後、パッカードTOP-Count放射能読取機で2分間にわたってプレートを読み取った。

IC50の測定： 上記を参照。

【０１８２】

cdk1/サイクリンB1活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応： 4μMのインハウスビオチニル化ヒストンH1(シグマ社#H-5505)基質、20μMのATP(0.2マイクロCiP^{33}γ-ATP)、3ngのサイクリンB/CDK1複合体、および最終体積が30μlの緩衝液(Tris-HCl10mM, pH7.5, $MgCl_2$10mM, DTT7.5mM + 0.2mg/ml BSA)中の阻害剤を96Uボトムの各ウェルに加えた。室温にて20分インキュベーションした後、1mgのSPAビーズを含有する[100μl PBS+32mM EDTA + 0.1% トリトンX-100 + 500μM ATP]によって反応を停止させた。次いで110μlの量をオプティプレートに移した。20分インキュベーションして基質を捕捉した後、100μlの5M CsClを加えてオプティプレートの上面にビーズの層化を起こさせ、4時間静置してからTop-Count機器で放射能をカウントした。

IC50の測定： 上記を参照。

【０１８３】

cdk5/p25活性の阻害アッセイ

cdk5/p25活性の阻害アッセイを下記の手順にしたがって行った。

キナーゼ反応： 10μMのビオチニル化ヒストンH1(シグマ社#H-5505)基質、30μMのATP(0.3マイクロCiP^{33}γ-ATP)、15ngのCDK5/p25複合体、および最終体積が30μlの緩衝液(Tris-HCl10mM, pH7.5, $MgCl_2$10mM, DTT7.5mM + 0.2mg/ml BSA)中の阻害剤を96Uボトムの各ウェルに加えた。室温にて35分インキュベーションした後、32mMのEDTA、500μMの低温ATP、0.1%のトリトンX100、および10mg/mlのストレプタビジンでコートしたSPAビーズを含有する100μlのPBS緩衝液を加えることによって反応を停止させた。20分のインキュベーション後、110μlの懸濁液を抜き取り、100μlの5M CsClを含有する96ウェルのオプティプレート中に移した。4時間後、パッカードTOP-Count放射能読取機で2分間にわたってプレートを読み取った。

IC50の測定： 上記を参照。

【０１８４】

cdk4/サイクリンD1活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応： 0.4μMのマウスGST-Rb(769-921)(サンタクルーズ社から市販のsc-4112)、10μMのATP(0.5μCiP^{33}γ-ATP)、100ngのバキュロウイルス発現GST-cdk4/GST-サイクリンD1、および最終体積が50μlの緩衝液(Tris-HCl10mM, pH7.5, $MgCl_2$10mM, DTT7.5mM + 0.2mg/ml BSA)中の適切な濃度の阻害剤を96Uボトムウェルプレートの各ウェルに加えた。37℃で40分インキュベーションした後、120mMのEDTAを20μl加えることによって反応を停止させた。

【０１８５】

捕捉： 60μlを各ウェルからマルチスクリーンプレートに移して、基質をホスホセルロース・フィルターに結合させた。次いでプレートを、150μl/ウェルのPBS Ca^{++}/Mg^{++}フリーで3回洗浄し、マルチスクリーン濾過システムによって濾過した。

【０１８６】

検出： フィルターを37℃で乾燥してから、100μl/ウェルのシンチラント(scintillant)を加え、Top-Count機器で放射能カウンティングすることによってP^{33}標識Rbフラグメントを検出した。

IC50の測定： 上記を参照。

【０１８７】

MAPK活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応： 10μMのインハウスビオチニル化MBP(シグマ社#M-1891)基質、15μMのATP(0.15マイクロCiP^{33}γ-ATP)、30ngのGST-MAPK(アップステート・バイオテクノロジー社#14-173)、および最終体積が30μlの緩衝液(Tris-HCl10mM, pH7.5, $MgCl_2$10mM, DTT7.5mM + 0.2mg/ml BSA)中の阻害剤を96Uボトムの各ウェルに加えた。室温にて35分インキュベーションした後、32mMのEDTA、500μMの低温ATP、0.1%のトリトンX100、および10mg/mlのストレプタビジンでコートしたSPAビーズを含有する100μlのPBS緩衝液を加えることによって反応を停止させた。20分のインキュベーション後、110μlの懸濁液を抜き取り、100μlの5M CsClを含有する96ウェルのオプティプレート中に移した。4時間後、パッカードTOP-Count放射能読取機で2分間にわたってプレートを読み取った。

IC50の測定： 上記を参照。

【０１８８】

PKA活性の阻害アッセイ

キナーゼ反応： 10μMのインハウスビオチニル化ヒストンH1(シグマ社#H-55051)基質、10μMのATP(0.2マイクロMP^{33}γ-ATP)、0.45UのPKA(シグマ社#H-2645)、および最終体積が30μlの緩衝液(Tris-HCl10mM, pH7.5, $MgCl_2$10mM, DTT7.5mM + 0.2mg/ml BSA)中の阻害剤を96Uボトムの各ウェルに加えた。室温にて90分インキュベーションした後、32mMのEDTA、500μMの低温ATP、0.1%のトリトンX100、および10mg/mlのストレプタビジンでコートしたSPAビーズを含有する100μlのPBS緩衝液を加えることによって反応を停止させた。20分のインキュベーション後、110μlの懸濁液を抜き取り、100μlの5M CsClを含有する96ウェルのオプティプレート中に移した。4時間後、パッカードTOP-Count放射能読取機で2分

間にわたってプレートを読み取った。
IC50の測定: 上記を参照。
【０１８９】
EGFR活性の阻害アッセイ
キナーゼ反応: 10μMのインハウスビオチニル化MBP(シグマ社#M-1891)基質、2μMのATP(0.04マイクロCiP^{33}γ-ATP)、36ngの昆虫細胞発現GST-EGFR、および最終体積が30μlの緩衝液(Hepes50mM, pH7.5, $MgCl_2$ 3mM, $MnCl_2$ 3mM, DTT1mM, $NaVO_3$ 3μM, + 0.2mg/ml BSA)中の阻害剤を96Uボトムの各ウェルに加えた。室温にて20分インキュベーションした後、32mMのEDTA、500μMの低温ATP、0.1%のトリトンX100、および10mg/mlのストレプタビジンでコートしたSPAビーズを含有する100μlのPBS緩衝液を加えることによって反応を停止させた。20分のインキュベーション後、110μlの懸濁液を抜き取り、100μlの5M CsClを含有する96ウェルのオプティプレート中に移した。4時間後、パッカードTOP-Count放射能読取機で2分間にわたってプレートを読み取った。
IC50の測定: 上記を参照。
【０１９０】
IGF1-R活性の阻害アッセイ
IGF1-R活性の阻害アッセイを下記の手順にしたがって行った。
酵素活性化: 実験を始める前に、IGF1-Rを自己リン酸化反応によって活性化しなければならない。アッセイの直前に、濃縮酵素溶液(694nM)を、100μMのATPの存在下にて28℃で30分インキュベートし、指示された緩衝液中に希釈した。
【０１９１】
キナーゼ反応: 10μMのビオチニル化IRS1ペプチド(PRIMM)基質、0～20μMの阻害剤、6μMのATP、1マイクロCiP^{33}γ-ATP、および最終体積が30μlの緩衝液(Hepes50mM, pH7.9, $MnCl_2$ 3mM, DTT1mM, $NaVO_3$ 3μM)中6nMのGST-IGF1-R(60μMの低温ATPと共に、室温で30分予備インキュベートした)を96Uボトムウェルプレートの各ウェルに加えた。室温にて35分インキュベーションした後、32mMのEDTA、500μMの低温ATP、0.1%のトリトンX100、および10mg/mlのストレプタビジンでコートしたSPAビーズを含有する100μlのPBS緩衝液を加えることによって反応を停止させた。20分のインキュベーション後、110μlの懸濁液を抜き取り、100μlの5M CsClを含有する96ウェルのオプティプレート中に移した。4時間後、パッカードTOP-Count放射能読取機で2分間にわたってプレートを読み取った。
【０１９２】
Aurora-2活性の阻害アッセイ
8μMのビオチニル化ペプチド(LRRWSLGの4回繰り返し)、10μMのATP (0.5uCiP^{33}γ-ATP)、7.5ngのAurora2、および最終体積が30μlの緩衝液(Hepes50mM, pH7.0, $MgCl_2$ 10mM, DTT 1mM, BSA 0.2mg/ml, オルトバナジウム酸塩 3μM)中の阻害剤を96Uボトムウェルプレートの各ウェルに加えた。室温にて60分インキュベートした後、反応を停止させ、100μlのビーズ懸濁液を加えることによってビオチニル化ペプチドを捕捉した。
【０１９３】
層化: 各ウェルに100μlの5M $CsCl_2$を加え、4時間静置してからTop-Count機器で放射能をカウントした。
IC50の測定: 上記を参照。
【０１９４】
Cdc7/dbf4活性の阻害アッセイ
Cdc7/dbf4活性の阻害アッセイを下記の手順にしたがって行った。
ビオチン-MCM2基質を、γ^{33}-ATPでトレースされたATPの存在下にてCdc7/Dbf4複合体によってトランスリン酸化した。次いでリン酸化ビオチン-MCM2基質をストレプタビジンでコートしたSPAビーズによって捕捉し、リン酸化の程度をβカウンティングによって評価した。
【０１９５】
Cdc7/dbf4活性の阻害アッセイを、下記の手順にしたがって96ウェルプレートにて行っ

た。
プレートの各ウェルに
- 10μlの基質(ビオチニル化MCM2,最終濃度6μM)、
- 10μlの酵素(Cdc7/Dbf4,最終濃度17.9nM)、
- 10μlの試験化合物(用量-レスポンス曲線を得るために、nM～μMの範囲にて増大させつつ12通りの濃度)、および
- 10μlの低温ATP混合物(最終濃度2μM)

を加え、次いで放射性ATP(低温ATPとのモル比1/5000)を使用して反応を開始させた。反応は37℃で起こった。

【０１９６】

基質、酵素、およびATPを、15mMの$MgCl_2$、2mMのDTT、3μMの$NaVO_3$、2mMのグリセロホスフェート、および0.2mg/mlのBSAを含有する50mMのHEPES(pH7.9)中に希釈した。試験化合物用の溶媒はさらに10%のDMSOを含有した。

【０１９７】

60分インキュベートした後、50mMのEDTA、1mMの低温ATP、0.1%のトリトンX100、および10mg/mlのストレプタビジンでコートしたSPAビーズを含有する100μlのPBS(pH7.4)を各ウェルに加えることによって反応を停止させた。

【０１９８】

20分インキュベートした後、110μlの懸濁液を抜き取り、100μlの5M CsClを含有する96ウェルのオプティプレート中に移した。4時間後、パッカードTOP-Count放射能読取機によって２分にわたってプレートを読み取った。

IC50の測定: 上記を参照。

【０１９９】

本発明の式(I)の化合物〔哺乳類(たとえばヒト)に投与するのに適している〕は通常の経路によって投与することができ、用量レベルは、年齢、体重、患者の症状、および投与経路によって異なる。

【０２００】

たとえば、式(I)の化合物の経口投与に対して選定される適切な用量は、一日当たり1～5回にて約10～約500mgプロ用量(pro dose)の範囲であってよい。本発明の化合物は、種々の剤形にて投与することができる。たとえば、錠剤、カプセル、砂糖コートもしくはフィルムコート錠、または溶液もしくは懸濁液の形態にて経口投与することができ;坐薬の形態にて直腸投与することができ;あるいは非経口投与〔たとえば、筋内投与や、静脈注射(注入)および/または髄膜注射(注入)および/または髄腔内注射(注入)〕することができる。

【０２０１】

本発明の化合物はさらに、単一の薬剤として投与することもできるし、あるいは公知の抗癌処置法と組み合わせて投与することもできる〔たとえば、放射線療法計画または化学療法計画を、細胞増殖抑制剤もしくは細胞毒性薬、抗生物質型薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫剤、インターフェロン型薬剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(たとえばCOX-2阻害剤)、メタロマトリックスプロテアーゼ阻害剤、テロメラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗増殖因子レセプター剤、抗HER剤、抗EGFR剤、抗血管形成剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ras-raf情報伝達経路阻害剤、細胞周期阻害剤、他のcdk阻害剤、チューブリン結合剤、トポイソメラーゼI阻害剤、またはトポイソメラーゼII阻害剤等と組み合わせて(必要に応じて、それらのリポソーム製剤中にて)〕。

【０２０２】

固定用量として処方される場合、このような組み合わせ物は、本発明の化合物を上記の用量範囲内にて、そして他の医薬として活性な薬剤を認可用量範囲内にて使用する。

式(I)の化合物は、組み合わせ製剤が不適切である場合には、公知の抗癌剤と逐次的に使用することができる。

【０２０３】

本発明はさらに、式(I)の化合物またはその医薬として許容されうる塩を、医薬として許容されうる賦形剤(キャリヤーや希釈剤であってよい)と関連させて含んだ医薬製剤を含む。

【０２０４】

本発明の化合物を含有する医薬組成物は、一般には下記の従来法にしたがって製造され、医薬として適切な形態にて投与される。

【０２０５】

たとえば固体の経口形態物は、活性化合物と共に、希釈剤(たとえば、ラクトース、ブドウ糖、サッカロース、スクロース、セルロース、コーンスターチ、またはポテトスターチ);滑剤(たとえば、シリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、および/またはポリエチレングリコール);結合剤(たとえば、スターチ、アラビアガム、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、またはポリビニルピロリドン);崩壊剤(たとえば、スターチ、アルギン酸、アルギン酸塩、またはナトリウムスターチグリコレート);発泡性混合物;色素;甘味剤;湿潤剤(たとえば、レシチン、ポリソルベート、または硫酸ラウリル);ならびに、医薬製剤中に使用される、一般には無毒性で薬理学的に不活性の物質;を含有してよい。前記医薬製剤は、公知の方法(たとえば、混合法、顆粒法、錠剤法、シュガーコーティング法、またはフィルムコーティング法)によって製造することができる。

【０２０６】

経口投与用の分散液は、たとえば、シロップ、エマルジョン、または懸濁液であってよい。

シロップは、たとえば、サッカロース、あるいはサッカロースとグリセリンおよび/またはマンニトールおよび/またはソルビトールとの混合物をキャリヤーとして含有してよい。

【０２０７】

懸濁液とエマルジョンは、たとえば、天然ガム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、またはポリビニルアルコールをキャリヤーとして含有してよい。

【０２０８】

筋肉注射用の懸濁液または溶液は、活性化合物と共に、医薬として許容されうるキャリヤー〔たとえば、滅菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、またはグリコール(たとえばプロピレングリコール)〕、および必要に応じて適切な量の塩酸リドカインを含有してよい。静脈注射または静脈注入用の溶液は、たとえば滅菌水をキャリヤーとして含有してよく、あるいは好ましくは無菌の等張性食塩水の形態であってよく、あるいはプロピレングリコールをキャリヤーとして含有してもよい。

【０２０９】

坐薬は、活性化合物と共に、医薬として許容されうるキャリヤー(たとえば、カカオ脂、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、またはレシチン)を含有してよい。

【０２１０】

(実験の部)

一般的な方法

シリカゲル(メルクグレード 9385,60Å)によってフラッシュクロマトグラフィーを行った。エレクトロスプレー(ESI)イオン源を備えた、996ウォーターズPDA検出器を備えたウォーターズ2790HPLCシステムおよびマイクロマス(Micromass) mod. ZQシングル四重極質量分析計を使用して、ウォーターズXテラ(Waters X Terra) RP18 (4.6×50mm, 3.5μm)カラムによってHPLC/MSを行った。移動相Aは5mM酢酸アンモニウム緩衝液〔pH5.5, 酢酸/アセトニトリル (95:5)〕であり、移動相BはH_2O/アセトニトリル(5:95)であった。8分で10%Bから90%Bに増大させ、90%Bにて2分保持した。220nmと254nmにてUV検出。流量1ml/分。注入量10μl。フルスキャンにて質量範囲100～800amu。キャピラリー電圧は2.5KVであり;ソ

ース温度は120℃であり;コーンは10Vであった。保持時間(HPLC Rt)は、220nmまたは254nmにおける分で記載してある。質量はm/z比として記載してある。

【０２１１】

必要な場合は、996ウォーターズPDA検出器を備えたウォーターズ分取HPLC600と、マイクロマスmod.ZMDシングル四重極質量分析計(エレクトロスプレーイオン化、ポジティブモード)を使用して、ウォーターズ・シンメトリーC18 (19×50mm, 5um)カラムによる分取HPLCによって化合物を精製した。移動相Aは0.01%のTFAを含有する水であり、移動相Bはアセトニトリルであった。8分で10%Bから90%Bに増大させ、90%Bにて2分保持した。流量20ml/分。

【０２１２】

5mmの二重共鳴プローブ(1H {15N-31P} ID_PFG バリアン)を備えた、400.45MHzで作動するマーキュリー(Mercury) VX400を使用して^{1}H-NMR分光分析を行った。

【実施例】

【０２１３】

下記の実施例は本発明をより分かりやすく示すためのものであり、本発明がこれらの実施例によって限定されることはない。

【０２１４】

一般式IVの化合物の製造

製造例a

シクロヘキサン-1,2-ジオン(4-ニトロフェニル)ヒドラゾン(IVa)

4-ニトロアニリン(4g,29ミリモル)を37%塩酸(9ml)中に溶解して得た溶液を－5℃～0℃に冷却し、この溶液に、亜硝酸ナトリウム(4.4g,63.8ミリモル)を水(18ml)に溶解して冷却した溶液を、温度を－5℃～0℃に保持しつつ徐々に滴下した。滴下終了後、この低温溶液を30分攪拌し、2-ヒドロキシメチレンシクロヘキサノン(4g,31.7ミリモル)と酢酸ナトリウム(6.4g)をメタノール(35ml)と水(160ml)との混合物中に混合して得た低温(－5℃)溶液に徐々に加えた。

【０２１５】

添加中に鮮黄色の沈殿物が生成した。0℃で30分（30’）攪拌後、沈殿物を濾過し、水で充分に洗浄した。乾燥後、所望のヒドラゾンを黄色固体として得た(6.8g,27ミリモル,収率92%)。

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０２１６】

【化１９】

10.4 (s, 1H),
8.2 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 1.8 (m, 4H).

$[M+H]^+$ =248

【０２１７】

製造例b

4-[2-(2-オキソシクロヘキシリデン)ヒドラジノ]安息香酸(IVb)

当該化合物は、適切なアニリン誘導体を使用することによって、シクロヘキサン-1,2-ジオン(4-ニトロフェニル)ヒドラゾンに関して前述したように製造した。黄色固体にて収率70%。

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０２１８】

【化２０】

10.1 (s, 1H),
7.9 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 1.8 (m,
4H)。
$[M+H]^+$ =247

【０２１９】

製造例c

3-[2-(2-オキソシクロヘキシリデン)ヒドラジノ]安息香酸(IVc)

当該化合物は、適切なアニリン誘導体を使用することによって、シクロヘキサン-1,2-ジオン(4-ニトロフェニル)ヒドラゾンに関して前述したように製造した。黄色固体(収率88%)。

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０２２０】

【化２１】

10.0 (s, 1H),
7.9 (s, 1H), 7.5-7.35 (m, 3H), 2.6 (t, 2H), 2.4 (t, 2H),
1.8 (m, 4H).
$[M+H]^+$ =247

【０２２１】

製造例d

4-ヒドロキシ-3-[2-(2-オキソシクロヘキシリデン)ヒドラジノ]安息香酸(IVd)

5mlの水中にて、1g(6.5ミリモル)の3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸と0.46g(6.6ミリモル)の亜硝酸ナトリウムからジアゾニウム塩の溶液を作製した。室温にて一定の状態で攪拌しながら2.1gの濃塩酸を加えた。このジアゾニウム塩溶液を、0.8g(6.6ミリモル)の2-ヒドロキシメチレンシクロヘキサノンと0.4g(6.8ミリモル)の50%KOH水溶液(KOH:H_2O = 0.4g:0.4ml) を10mlのEtOH中に混合して得た溶液に、0℃で攪拌しながら滴下した。

【０２２２】

ジアゾニウム塩の滴下が完了した後、系を室温でさらに30分攪拌し、この時点で、粘稠な赤色生成物を30mlの水中に注ぎ込んだ。暗赤色の沈殿物を濾過によって採取し、10mlの水で1回洗浄し、減圧乾燥した。1.53gの生成物が単離された(89%)。$[M+H]^+$=263。

【０２２３】

製造例e

4-トルエンスルホニルオキシ-3-[2-(2-オキソシクロヘキシリデン)ヒドラジノ]安息香酸(IVe)

0.10g(0.38ミリモル)の[9-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルバゾール-1(2H)-オン-5-カルボキシレート]を2mlのピリジン中に溶解し、この溶液に、1.3当量(0.09g, 0.49ミリモル)の塩化p-トルエンスルホニルを加えた。本混合物を室温で16時間攪拌してから、減圧にて溶媒の体積を減らした。粗製の赤色オイルを10mlのDCM中に再び溶解し、10mlの飽和ブライン溶液で2回洗浄した。有機溶媒を蒸発除去して、0.11g(76%)の赤色結晶質の粗生成物を得た。$[M+H]^+$=417。

【０２２４】

製造例f

4-フルオロベンゼンスルホニルオキシ-3-[(2Z)-2-(2-オキソシクロヘキシリデン)ヒドラジノ]安息香酸(IVf)

4-トルエンスルホニルオキシ-3-[2-(2-オキソシクロヘキシリデン)ヒドラジノ]安息香酸に関して前述した手順を使用して製造した。ここでは、4mlのピリジン中において、0.20g (0.76ミリモル)の[9-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルバゾール-1(2H)-オン-5-カルボキシレートと1.3当量 (0.19g,1.0ミリモル)の塩化4-フルオロベンゼンスルホニルを使用した。

抽出して溶媒を蒸発除去した後、0.25g(74%)の赤色結晶質の粗生成物を得た。$[M+H]^+$=4

21。

【０２２５】

式VIの化合物

製造例g

6-ニトロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-オン(VIa)

新たに作製したポリリン酸〔P_2O_5(10g)とH_3PO_4(40ml)を激しく磁気撹拌混合することによって得た〕にシクロヘキサン-1,2-ジオン(4-ニトロフェニル)ヒドラゾン(IVa) (5g, 20.4ミリモル)を加え、粘稠な混合物を120～125℃で45分撹拌した。加熱を止め、混合物を室温に自然冷却してから、200mlの水に撹拌しながら注ぎ込んだ。30分撹拌した後、茶色がかった沈殿物を濾過した。濾液を酢酸エチルで4回抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧にて濃縮した。合わせた粗製固体(3.5g)をシリカゲルクロマトグラフィー〔ジクロロメタン/メタノール(25:1)で溶離〕によって精製した。橙色の固体を得た(2.2g, 9.6ミリモル,収率47%)。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０２２６】

【化２２】

12.3 (s,m 1H),
8.7 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 3.0 (t, 2H), 2.6 (t,
2H), 2.15 (m, 2H).
$[M+H]^+$ =231

【０２２７】

製造例h

1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-カルボン酸(VIc)

本化合物は、6-ニトロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-オンに関して上記したように製造した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製の必要はなかった。茶色がかった固体が得られた(収率94%)。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０２２８】

【化２３】

8.35 (s, 1H),
7.9 (dd, 2H), 7.4 (d, 1H), 3.0 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.2
(t, 2H)-.
$[M+H]^+$ =230

【０２２９】

製造例i

1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-5-カルボン酸(VId)+1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-7-カルボン酸(VIe)

本化合物は、6-ニトロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-オンに関して上記したように製造し、シリカゲルクロマトグラフィー〔ジクロロメタン/メタノール (15:1)で溶離〕によって精製した。白色固体(２種の位置異性体酸の混合物)が得られた(収率34%)。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０２３０】

【化２４】

11.9 (s, 2H),
8.05 (s, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.7-7.3 (m, 4H), 7.5-7.35 (m,
3H), 3.15 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.5 (m, 4H), 2.1 (m, 4H).
$[M+H]^+$ =230

【０２３１】

製造例j

6-アミノ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-オン(VIf)

6-ニトロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-オン(VIa, 0.12g, 0.5ミリモル)、水(1ml)、鉄粉(0.08g)、および塩化アンモニウム(0.12g)をメタノール(3ml)中に混合して得た懸濁液を、激しく撹拌しながら2時間還流した。反応混合物を冷却し、ジカライト(dicalite)を通して濾過し、濃縮し、ジクロロメタン/水の混合物中に溶解した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧にて濃縮して黄色固体を得た(0.07g, 0.35ミリモル, 収率70%)。$[M+H]^+$=201。

【０２３２】

製造例k

N-(1-オキソ-2,3,4-9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-イル)アセトアミド(VIg)

6-アミノ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-オン(VIf, 0.1g, 0.5ミリモル)を乾燥テトラヒドロフラン(2ml)とDIPEA(0.2ml)中に混合して得た溶液に、撹拌しながら塩化アセチル(0.07ml, 1ミリモル)を室温にて加えた。室温にて1時間後、混合物を濃縮し、酢酸エチル中に溶解した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧にて乾燥し、エーテル中で沈殿させた後に、白色固体を得た(0.11g, 0.45ミリモル, 収率90%)。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０２３３】

【化２５】

11.4 (s, 1H),
9.8 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 2.8 (t, 2H), 2.5
(t, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.0 (s, 3H).
$[M+H]^+$ =243

【０２３４】

製造例l

3-メチル-N-(1-オキソ-2,3,4-9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-イル)ブタンアミド(VIh)

本化合物は、N-(1-オキソ-2,3,4-9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-イル)アセトアミドに関して記載のように製造し、エーテルから沈殿させた後に、茶色がかった固体として得られた(収率78%)。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０２３５】

【化２６】

11.45 (s, 1H),
9.7 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.3 (dd, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.55
(t, 2H), 2.2-2.0 (m, 5H), 0.9 (d, 6H).
$[M+H]^+$ =285

【０２３６】

製造例m

N-イソブチル-1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-カルボキサミド(VIi)

1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-カルボン酸(実施例2を参照, 0.46g, 2ミリモル)を乾燥テトラヒドロフラン(20ml)とジメチルホルムアミド(2滴)中に混合して得た溶液を0℃に冷却し、アルゴン雰囲気下にてこの溶液に塩化オキサリル(1ml, 11.8ミリモル)を滴下した。滴下終了後、反応混合物を室温に加温し、1時間撹拌した。反応混合物を減圧にて濃縮・乾燥し、ジクロロメタン(20ml)とDMAP(0.2ml, 1.2ミリモル)中に溶解した。この溶液に、室温にてイソブチルアミン(0.5ml, 5ミリモル)を徐々に加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌し、次いで濃縮した。この粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH_2Cl_2/MeOH 30:1)によって精製して黄色固体を得た(0.14g, 0.46ミリモル, 2工程収率23%)。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０２３７】
【化２７】

11.8 (s, 1H),
8.35 (t, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 3.1
(t, 2H), 3.0 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.85 (m,
1H), 0.9 (d, 6H).
$[M+H]^+$ =285

【０２３８】
製造例n
N-(1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-7-イル)チオフェン-2-カルボキサミド(VIj)
本化合物は、N-(1-オキソ-2,3,4-9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-イル)アセトアミドに関して記載のように製造し、エーテルから沈殿させた後に、茶色がかった固体として得られた(収率74%)。
^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):
【０２３９】
【化２８】

11.5 (s, 1H),
10.2 (s, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.35
(d, 1H), 7.2 (m, 1H), 2.9(t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.15 (m,
2H).[M+H]$^+$ =311

【０２４０】
製造例o
6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-オン(VII)
本化合物は、N-イソブチル-1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-カルボキサミドに関して記載のように製造し、フラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH_2Cl_2/MeOH 20:1)による精製後に、黄色がかった固体として得られた(収率45%)。
^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):
【０２４１】
【化２９】

11.75 (s, 1H),
7.7 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 3.5 (bs, 4H), 2.95
(t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.3 (bs, 4H), 2.2 (s, 3H), 2.15 (m,
2H).[M+H]+ =312

【０２４２】
製造例p
8-オキソ-1-(トルエン-4-スルフィニルオキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-4-カルボン酸(VIm)
4-トルエンスルホニルオキシ-3-[2-(2-オキソシクロヘキシリデン)ヒドラジノ]安息香酸(0.10g, 0.24ミリモル)と1mlのポリリン酸(PPA)とを混合した。本混合物を、攪拌しながら80℃で1時間加熱した。黒色の反応混合物を水で2mlに希釈し、80℃でさらに30分攪拌した。混合物を室温に冷却し、再び2mlの水で希釈した。それぞれ3mlの酢酸エチルで3回抽出した後、有機フラクションを合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧にて溶媒を除去した。抽出して溶媒を蒸発除去した後、0.073g(76%)の暗褐色油状物が得られた。$[M+H]^+$=400。
【０２４３】
製造例q
8-オキソ-1-(フルオロベンゼン-4-スルフィニルオキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-4-カルボン酸(VIn)

本化合物は、8-オキソ-1-(トルエン-4-スルフィニルオキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-4-カルボン酸に関して記載した手順を使用して製造した。

【０２４４】

抽出して溶媒を蒸発除去した後、0.18g(89%)の暗褐色～黒色の油状物が得られた。

この物質をカラムクロマトグラフィー(5gのシリカゲル、ヘキサン-酢酸エチルで溶離)によって精製した。所望する生成物を主として含有している単一のフラクションを単離した。ここで0.062g(30%)の黄色～褐色の結晶質生成物が単離され、化学構造が正しいことが確認された。[M+H]+=404。

【０２４５】

製造例r

9-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-カルバゾール-1-オン(VIo)

2,3,4,9-テトラヒドロ-カルバゾール-1-オン(1g, 5.4ミリモル)のジクロロメタン溶液15mlに、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(0.681g, 8.1ミリモル)を加えた。50mg (0.25ミリモル)のp-トルエンスルホン酸を加えた後、溶液を室温で6時間攪拌した。溶媒を蒸発除去した後、粗製物をシリカゲルクロマトグラフィーに(ヘキサン/酢酸エチル(8/2)で溶離)よって精製して、645mg(収率50%)の生成物を無色固体として得た。$[M+H]^+$=270。

【０２４６】

製造例s

1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-カルボン酸メチル(VIp)

1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-カルボン酸(8g, 34.9ミリモル)をメタノール(800ml)と硫酸(2ml)中に混合して得た懸濁液を、激しく攪拌しながら16時間還流した。反応混合物を冷却し、$NaHCO_3$の10%水溶液(100ml)を加え、減圧にてメタノールを除去し、水性相を酢酸エチル(3×100ml)で抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧にて濃縮して褐色固体を得た(7.7g, 31ミリモル, 収率90%)。$[M+H]^+$=244。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０２４７】

【化３０】

2.00 (s, 3H),
2.15 (m, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.95
(s, 1H), 9.80 (s, 1H), 11.40 (s, 1H).

【０２４８】

製造例t

1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-5-カルボン酸(VId)

0.060g(0.15ミリモル)の[8-フルオロベンゼンスルホニルオキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-カルバゾール-5-カルボン酸]を脱気した1mlのジメチルホルムアミド中に溶解した。アルゴン雰囲気下にて室温で、Et_3N(0.075g, 0.75ミリモル)、ギ酸(0.034g, 0.075ミリモル)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(DPPP)(0.18g, 0.0075ミリモル)、および$Pd(AcO)_2$(0.0017g, 0.0075ミリモル)を順次加えた。反応温度を90℃まであげた。1時間後、反応混合物を室温に冷却し、5mlのDCMを加えた。この系を10mlの5%塩酸で2回、次いで水で1回洗浄した。有機相を2gのシリカプラグに通し、5mlのDCMでさらに洗浄した。カラムからの所望生成物の溶離は、20mlの酢酸エチルを使用して行った。溶媒を除去して、0.043gの淡褐色固体を単離した。$[M+H]^+$=230。

【０２４９】

一般式VIIの化合物

製造例u

2-[(ジメチルアミノ)メチレン]-6-ニトロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-オン(VIIa)

6-ニトロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-オン(VIa, 1g, 4.34ミリモル)とN,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール(30ml, 180ミリモル)を110～115℃で攪拌し、生成するエタノールを留去した。90分後、温度を上げて1時間還流した。冷却後、沈殿

物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。橙色の固体が得られた(0.9g, 3.15ミリモル, 収率72%)。

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０２５０】

【化３１】

12.1 (s, 1H),
8.6 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 3.12 (s, 6H), 3.05
(t, 2H), 2.85 (t, 2H).
$[M+H]^+$ =286

【０２５１】

製造例v

2-(ヒドロキシメチレン)-1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-カルボン酸(VIIb)

1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-カルボン酸(VIc, 0.23g, 1ミリモル)を無水のジメチルホルムアミド(5ml)中に溶解して得た溶液に、95%NaH(0.24g, 10ミリモル)を加え、反応混合物を室温で攪拌した。ギ酸エチル(1ml, 12.4ミリモル)を徐々に滴下し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を、攪拌しながら、氷冷した2N塩酸(7ml)上に注いだ。暗色の沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥し、次の工程に使用した。$[M+H]^+$=258。

【０２５２】

製造例w

2-(ヒドロキシメチレン)-1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-5-カルボン酸(VIIc)と2-(ヒドロキシメチレン)-1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-7-カルボン酸(VIId)

本化合物は、2-(ヒドロキシメチレン)-1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-カルボン酸に関して上記したように製造した。沈殿物を酢酸エチルで3回抽出し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して黄色固体(2種の位置異性体酸の混合物)を得た。この物質を、さらなる精製を行うことなく次の工程に使用した。$[M+H]^+$=258。

【０２５３】

製造例y

2-ヒドロキシ(1-オキソ-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-カルバゾール-2-イリデン)エタン酸エチル(VIIe)

ギ酸エチルの代わりのシュウ酸ジエチルと市販の2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-オンとを反応させることによって、2-(ヒドロキシメチレン)-1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-カルボン酸に関して上記したように製造した。黄色固体が77%の収率で得られた。

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０２５４】

【化３２】

7.7 (d, 1H), 7.4
(m, 2H), 7.2 (m, 1H), 4.4 (q, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.05 (t,
2H), 1.4 (t, 3H).
$[M+H]^+$ =286

【０２５５】

製造例x

N-{2-[(ジメチルアミノ)メチレン]-1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-イル}アセトアミド(VIIf)

本化合物は、2-[(ジメチルアミノ)メチレン]-6-ニトロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-オンに関して記載したように製造した。黄色固体が60%の収率で得られた。[M

+H]$^+$=298。

【０２５６】

製造例z

N-{2-[(ジメチルアミノ)メチレン]-1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-イル}-3-メチルブタンアミド(VIIg)

本化合物は、2-[(ジメチルアミノ)メチレン]-6-ニトロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-オンに関して記載したように製造した。茶色がかった固体が60%の収率で得られた。[M+H]$^+$=340。

【０２５７】

製造例aa

N-{2-[(ジメチルアミノ)メチレン]-1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-イル}チオフェン-2-カルボキサミド(VIIh)

本化合物は、2-[(ジメチルアミノ)メチレン]-6-ニトロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-オンに関して記載したように製造した。茶色がかった固体が得られ、この物質をそのまま次の反応に使用した。[M+H]$^+$=366。

【０２５８】

製造例ab

2-[(ジメチルアミノ)メチレン]-N-イソブチル-1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-カルボキサミド(VIIi)

本化合物は、2-[(ジメチルアミノ)メチレン]-6-ニトロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-オンに関して記載したように製造した。茶色がかった固体が得られ、この物質をそのまま次の反応に使用した。[M+H]$^+$=340。

【０２５９】

製造例ac

2-[(ジメチルアミノ)メチレン]-6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-オン(VIIj)

本化合物は、2-[(ジメチルアミノ)メチレン]-6-ニトロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-オンに関して記載したように製造した。茶色がかった固体が得られ、この物質をそのまま次の反応に使用した。[M+H]$^+$=367。

【０２６０】

製造例ad

2-(ヒドロキシメチレン)-1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-カルボン酸メチルエステル(VIII)

1-オキソ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-6-カルボン酸メチル(1.345g, 1ミリモル)を無水テトラヒドロフラン(50ml)中に溶解して得た溶液に、60%NaH(1.771g, 8ミリモル)を加え、反応混合物を室温で15分攪拌した。ギ酸メチル(1ml, 16.6ミリモル)をゆっくりと滴下し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を、攪拌しながら、氷冷した2N塩酸(50ml)上に注いだ。減圧にて有機溶媒を除去し、暗い黄色の沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥し、そしてこれを次の工程に使用した。[M+H]$^+$=272。

【０２６１】

製造例ae

2-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-9-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-カルバゾール-1-オン(VIIm)

9-(テトラヒドロピラン-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-カルバゾール-1-オン(554mg, 1.86ミリモル)とカリウムtert-ブトキシド(414mg, 3.70ミリモル)との混合物を無水テトラヒドロフラン(15ml)中に溶解した。次いで、ジメチルトリチオカーボネート(510mg, 3.70ミリモル)とヨウ化メチル(340μl, 775mg, 5.46ミリモル)を加えた。室温で1時間攪拌した後、混合物を氷水(15ml)中に注ぎ込み、酢酸エチル(3×10ml)で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧にて溶媒を蒸発除去した。得られた油状物質を石油エーテル中に混合して黄色結晶質物質を得た。

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０２６２】

【化３３】

7.80 (d, 1H),
7.65 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.69 (m, 1H),

4.10 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.90-3.40 (m, 4H), 2.39 (s,
3H), 2.37 (s, 3H), 1.49~2.25 (m, 6H)
$[M+H]^+$ =374

【０２６３】

一般式(I)の化合物

実施例1

7-ニトロ-2,4,5-10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール(Ia)

2-[(ジメチルアミノ)メチレン]-6-ニトロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-オン(0.4g, 1.4ミリモル)をジメチルホルムアミド(2ml)と無水エタノール(7ml)中に混合して得た溶液に98%ヒドラジン水和物(2ml)を加え、本混合物を、攪拌しながら90～95℃で1時間加熱した。反応混合物を冷却し、沈殿物を濾過してエタノールで洗浄した。橙色の固体が得られた(0.3g, 1.18ミリモル, 収率84%)。融点(M.p.):>260℃。

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０２６４】

【化３４】

8.5 (m, 1H), 8.0
(dd, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 3.0 (t, 2H), 2.9 (t,
2H).[M+H]+ =255

【０２６５】

実施例2

2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボン酸(Ib)

本化合物は、7-ニトロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾールに関して上記したように製造した。フラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH_2Cl_2/MeOH 20:1,次いでCH_2Cl_2/MeOH 10:1)による精製後、黄色固体が25%の二工程収率で得られた。M.p.:>260℃。

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０２６６】

【化３５】

11.7 (s, 1H),
8.1 (s, 1H), 7.65 (d,1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, 1H),
2.9(t, 2H), 2.6 (t, 2H).
$[M+H]^+$ =254

【０２６７】

実施例3

2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボン酸(Ic)

本化合物は、7-ニトロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾールに関して上記したように製造した。フラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH_2Cl_2/MeOH 10:1)による精製後、黄色固体が20%の二工程収率で得られた。M.p.:>260℃。

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０２６８】

【化３６】

11.7 (s, 1H),
8.1 (s, 1H), 7.65 (d,1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, 1H),
2.9(t, 2H), 2.6 (t, 2H).
$[M+H]^+$ =254

【０２６９】

実施例4

2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボン酸(Id)

本化合物は、2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-6-カルボン酸に関して上記したように製造した。フラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH_2Cl_2/MeOH 10:1)による精製後、黄色固体が35%の二工程収率で得られた。M.p.:>260℃。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０２７０】

【化３７】

11.75 (s, 1H),
7.5 (m, 3H), 7.05 (t,1H), 3.15(t, 2H), 2.75 (t, 2H).
$[M+H]^+$ =254

【０２７１】

実施例5

2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-3-カルボン酸エチル(Ie)

本化合物は、7-ニトロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾールに関して上記したように製造した。フラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH_2Cl_2/MeOH 30:1)による精製後、白っぽい固体が35%の収率で得られた。M.p.224～226℃。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０２７２】

【化３８】

13.5 (s, 1H),
11.5 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.3 (d,1H), 7.0 (2m, 2H), 4.3
(q, 2H), 3.05(t, 2H), 2.95 (t, 2H), 1.35 (t, 3H).
$[M+H]^+$ =282

【０２７３】

実施例6

N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)アセトアミド(If)

本化合物は、7-ニトロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾールに関して上記したように製造し、クロマトグラフィーによる精製の必要はなかった。橙色の固体が25%の収率で得られた。M.p.187～193℃。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０２７４】

【化３９】

12.4 (s, 1H),
11.25 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.5 (s,1H), 7.15
(q, 2H), 2.8 (m,4H), 2.0 (s, 3H).
$[M+H]^+$ =267

【０２７５】

実施例7

3-メチル-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ブタンアミド(Ig)

本化合物は、7-ニトロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾールに関して上記したように製造した。フラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH_2Cl_2/MeOH 15:1)による精製後、橙色固体が17%の収率で得られた。M.p.182～185℃。

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０２７６】

【化４０】

9.6 (s, 1H), 7.7
(s, 1H), 7.5 (s,1H), 7.3-7.1 (q, 2H), 2.8 (t,2H), 2.5 (t,
2H), 2.2-2.0 (m, 3H), 0.95 (d, 6H).
$[M+H]^+$ =309

【０２７７】

実施例8

N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)チオフェン-2-カルボキサミド(Ii)

本化合物は、7-ニトロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾールに関して上記したように製造した。フラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH_2Cl_2/MeOH 20:1)による精製後、黄色固体が20%の二工程収率で得られた。M.p.176～180℃。

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０２７８】

【化４１】

12.5 (s, 1H),
11.3 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.8 (m,2H), 7.5
(s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.2 (m; 1H), 2.85 (m,4H).

$[M+H]^+$ =335

【０２７９】

実施例9

N-イソブチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド(Ij)

本化合物は、7-ニトロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾールに関して上記したように製造した。粗生成物をエーテル中にて沈殿させ、黄色固体として得た(0.015g, 0.05ミリモル, 二工程収率23%)。M.p.186～190℃。

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０２８０】

【化４２】

12.5 (s, 1H),
11.6 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.6 (m,2H), 7.3
(d, 1H), 3.1 (t,2H), 2.9 (t, 2H), 2.85(t, 2H), 1.85 (m,
1H), 0.9 (d, 6H).
$[M+H]^+$ =309

【０２８１】

実施例10

7-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール(Ik)

本化合物は、7-ニトロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾールに関して上記したように製造した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH_2Cl_2/MeOH 15:1)によって精製した。白っぽい固体が36%の収率で得られた。M.p.198～205℃。

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０２８２】

【化４３】

12.5 (s, 1H),
11.6 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.3 (d,1H), 7.05 (dd, 1H), 3.5
(bs, 4H), 2.9 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.3 (bs, 4H), 2.2 (s,
3H).
$[M+H]^+$ =336

【０２８３】

実施例11

1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボン酸エチル(Il)

1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボン酸(0.28g, 1ミリモル)を無水エタノール(30ml)と2滴の硫酸中に混合して得た溶液を10時間還流した。冷却後、攪拌しながら反応混合物を5%炭酸水素ナトリウム水溶液中に慎重に注ぎ込んだ。沈殿物を濾過によって採取し、水で充分に洗浄し、乾燥した。フラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH_2Cl_2/MeOH 10:1)による精製後、表記化合物を黄色固体として得た(0.23g, 0.82ミリモル, 収率82%)。M.p.214～216℃。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０２８４】

【化４４】

12.5 (s, 1H),
11.7 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.7-7.3 (m,3H), 4.6 (q, 2H), 2.8
(t,2H), 2.7 (t, 2H), 1.3 (t, 3H).
$[M+H]^+$ =282

【０２８５】

実施例12

1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-8-カルボン酸メチル(Im)

本化合物は、2,4,5,10-テトラヒドロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボン酸エチルの場合と同様に製造した。黄色固体が75%の収率で得られた。M.p.240～243℃。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０２８６】

【化４５】

12.65 (s, 1H),
11.85 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7-7.5 (m,3H), 3.8 (s,3H), 2.9
(t, 2H), 2.8 (t, 2H).
$[M+H]^+$ =268

【０２８７】

実施例13

1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-アミン塩酸塩(In)

7-ニトロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール(実施例1を参照, 0.1g, 0.39ミリモル)、鉄粉(0.07g, 1.2ミリモル)、および塩化アンモニウム(0.11g, 2ミリモル)をメタノール(3ml)と水(1ml)中に混合して得た混合物を、攪拌しながら還流した。11時間後、高温の混合物をジカライトを通して濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH_2Cl_2/MeOH 10:1)に付した。所望の化合物を含有するフラクションをプールし、メタノール中HClで酸性化し(コンゴレッド)、エーテル中にて沈殿させた。黄褐色の固体が得られた(0.06g, 0.24ミリモル, 収率60%)。M.p.237～241℃。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０２８８】

【化４６】

11.7 (s, 1H),
9.9 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.4 (d,2H), 7.0 (d, 1H), 2.9-2.5
(2t, 4H).
$[M+H]^+$ =225

【０２８９】

実施例14

1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-3-カルボン酸塩酸塩(Io)

2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-3-カルボン酸エチル(実施例5を参照,0.2g,0.71ミリモル)をテトラヒドロフラン(7ml)、エタノール(2ml)、および2NのNaOH(1ml)中に混合して得た溶液を75～80℃で3時間攪拌した。冷却後、反応混合物を濃縮し、2NのNaOH溶液を加え、塩基性の水性相をジクロロメタンで抽出した。0℃に冷却後、2N塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧にて濃縮した後、淡黄色の固体が得られた(0.11g, 0.44ミリモル, 収率63%)。M.p.>260℃。

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０２９０】

【化４７】

11.4 (s, 1H),
7.5-6.9(m, 4H), 3.05 (m,2H), 2.9 (m, 2H).
$[M+H]^+$ =254

【０２９１】

実施例15

3-メチルスルファニル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール

2-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-9-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-カルバゾール-1-オン(50mg, 0.134ミリモル)を1,4-ジオキサン(1.5ml)中に溶解した。この溶液にヒドラジン水和物(50μl, 過剰)を加え、本混合物を一晩還流した。溶媒を蒸発除去し、粗製物を2mlのジクロロメタン中に溶解した。この溶液にトリフルオロ酢酸(0.5ml)を加え、室温での攪拌を15分続けた。次いで溶媒を蒸発除去し、粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル(85/15)で溶離)によって精製した。得られた固体物質をエチルエーテル中に混合し、溶液を濾別した。20mg(収率58%)の無色固体が単離された。

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０２９２】

【化４８】

2.45 (s, 3H),
2.75-302 (m, 4H), 6.99 (dt, 1H), 7.06 (dt, 1H), 7.34 (d,
1H), 7.46 (d, 1H), 11.36 (s, 1H), 12.58 (br. S, 1H).
$[M+H]^+$ =256

【０２９３】

固相合成

1-樹脂-トリチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボン酸メチルエステル

2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボン酸メチル(54mg, 1.5当量, 0.2ミリモル)とジイソプロピルエチルアミン(0.07ml, 3当量, 0.41ミリモル)をDCM/ジメチルホルムアミド)(10:1, 3ml)中に混合して得た溶液を、市販のクロロトリチル樹脂(1当量,公称組み込み量1.35ミリモル/g)に加えた。最終的に得られた懸濁液を3時間振盪し、次いで樹脂を濾過し、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノール、およびジクロロメタン(3回)で洗浄し、窒素の正圧下にて乾燥した。組み込み(loading)は、樹脂サンプルのミクロ開裂(micro cleavage)によって確認された。

【０２９４】

1-樹脂-トリチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボン酸

LiOH・H_2O(42mg, 5当量, 1.0ミリモル)をテトラヒドロフラン/MeOH/H_2O (8:1:1) (3ml)中に混合して得た溶液を1-樹脂-トリチル-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボン酸メチルエステル(1当量, 0.2ミリモル)に加え、得られた懸濁液を60℃で48時間振盪した。樹脂を濾過し、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノール、およびジクロロメタン(3回)で洗浄し、窒素の正圧下にて乾燥した。加水分解は樹脂サンプルのミクロ開裂によって調べ、もはやエステルが存在しないことが確認された。

【０２９５】

1-樹脂-トリチル-N-(フラン-2-イルメチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

PyBOP(520mg, 5当量, 1.0ミリモル)とジイソプロピルエチルアミン(0.171ml, 5当量, 1.0ミリモル)をジメチルホルムアミド(3ml)中に混合して得た溶液を1-樹脂-トリチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボン酸(0.2ミリモル, 1当量)に加え、得られた懸濁液を振盪した。30分後、フラン-2-イル-メチルアミン(5当量, 1.0ミリモル)を加え、振盪を24時間続けた。樹脂を洗浄し、同量の試剤を使用して別のサイクルを行った。樹脂を濾過し、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノール、およびジクロロメタン(3回)で洗浄した。

【０２９６】

実施例16

N-(フラン-2-イルメチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

1'-樹脂-トリチル-N-(フラン-2-イルメチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミドをDCM中5%TFAの溶液で処理し、得られた懸濁液を22℃で20分にわたって穏やかに攪拌するか又は振盪した。本溶液を合わせ、樹脂をジクロロメタン、メタノール、およびジクロロメタンで洗浄した。有機溶液を合わせて、減圧にて溶媒を蒸発除去して粗製固体を得た。MS-HPLC分析によれば、表記化合物と対応するデヒドロ誘導体N-(フラン-2-イルメチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミドを1:1の比で含有した。これら2種の化合物は分取HPLCによって分離した。

【０２９７】

N-(フラン-2-イルメチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=4.6分;$[M+H]^+$=333

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０２９８】

【化４９】

2,87 (t, 2H),
2,96 (t, 2H), 4,5 (d, 2H), 6,29 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,77 (t, 1H).

【０２９９】

N-(フラン-2-イルメチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=4.8分;$[M+H]^+$=331。

【０３００】

以下の化合物は全て、適切なアミンを使用して最後の2つの工程を繰り返して製造した。

N-(3-ジメチルアミノ)プロピル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=2.6分;$[M+H]^+$=338。

【０３０１】
N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=2.8分;$[M+H]^+$=336。
【０３０２】
N-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=3.4分;$[M+H]^+$=335。
【０３０３】
N-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=3.5分;$[M+H]^+$=333。
【０３０４】
N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=2.9分;$[M+H]^+$=380。
^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):
【０３０５】
【化５０】

1,7 (bm, 2H),
2,52 (dt, 6H), 2,85 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 3,62 (m, 4H),

7,35 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,36
(bs, 1H).

【０３０６】
N-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=3.1分;$[M+H]^+$=378。
【０３０７】
N-(2-フェニルアミノ-エチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=5.2分;$[M+H]^+$=372。
【０３０８】
N-(2-フェニルアミノ-エチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=5.4分;$[M+H]^+$=370。
【０３０９】
N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=2.8分;$[M+H]^+$=347。
^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):
【０３１０】
【化５１】

2,8 (t, 2H),
2,88 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 3,51 (m, 2H), 6,86 (s, 1H),
7,57 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,4 (t, 1H).

【０３１１】
N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=3分;$[M+H]^+$=345。

【０３１２】
N-(4-ヒドロキシ-ブチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=3.1分;$[M+H]^+$=325。
^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):
【０３１３】
【化５２】

1,37-1,7 (bm, 4H), 2,77-3 (m, 4H), 3.17-3.5 (m, 4H), 7,3 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 8 (bs, 1H), 8,25 (bt, 1H).

【０３１４】
N-(4-ヒドロキシ-ブチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=3.3分;$[M+H]^+$=323。
^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):
【０３１５】
【化５３】

1,45-1,65 (bm, 4H), 3.23-3.51 (m, 4H), 7,3 (m, 1H), 7,66 (bs, 1H), 7,84 (m, 1H), 8.2 (bs, 1H), 8,35 (bt, 1H).

【０３１６】
N-(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=4.0分;$[M+H]^+$=307。
【０３１７】
N-(2-ヒドロキシメチル-フェニル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=4.1分;$[M+H]^+$=305。
【０３１８】
N-(ピリジン-4-イルメチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=3.6分;$[M+H]^+$=344。
^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):
【０３１９】
【化５４】

2,9 (m, 4H), 4,54 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,13 (bs, 1H), 8,50 (d, 2H), 8.95 (bt, 1H).

【０３２０】
N-(ピリジン-4-イルメチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=3.8分;$[M+H]^+$=342。
【０３２１】
N-[(メトキシカルボニル)メチル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=3.6分;$[M+H]^+$=325。
【０３２２】
N-[(メシキシカルボニル)メチル]-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=3.8分;$[M+H]^+$=323。

【０３２３】
[4-(2-エトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=5.6分;$[M+H]^+$=442。
^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):
【０３２４】
【化５５】

1,36 (t, 3H), 2,8 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 3 (m, 4H), 3,7 (m, 4H), 4,05 (m, 2H), 6,95 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,57 (m, 2H).

【０３２５】
[4-(2-エトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=5.8分;$[M+H]^+$=440。
【０３２６】
(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=4.8分;$[M+H]^+$=412。
^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):
【０３２７】
【化５６】

2.4 (m, 4H), 2,8 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,7 (m, 6H), 7,09 (d, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,57 (m, 2H).

【０３２８】
(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=4.9分;$[M+H]^+$=410。
【０３２９】
[4-フェニル-1-ピペリジン-4-イル]エタノン-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=5.3分;$[M+H]^+$=439。
^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):
【０３３０】
【化５７】

1,94 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,8 (m, 4H), 7,11 (d, 1H), 7,39 (m, 6H), 7,54 (m, 2H).

【０３３１】
[4-フェニル-1-ピペリジン-4-イル]エタノン-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=5.4分;$[M+H]^+$=437。
【０３３２】
N-メチル-N-(1-ナフチルメチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=5.9分;$[M+H]^+$=407。
^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):
【０３３３】

【化５８】

2,7 (m, 3H),
2,8 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,33
(d, 1H), 7,46-7,66 (m, 6H), 7,91 (m, 2H), 8 (m, 2H).

【０３３４】

N-メチル-N-(1-ナフチルメチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=6.0分;$[M+H]^+$=405。

【０３３５】

N-エチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=4.2分;$[M+H]^+$=281。

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０３３６】

【化５９】

1,16 (t, 3H),
2,87 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,3 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,57
(s, 1H), 7,58 (d, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,28 (t, 1H).

【０３３７】

N-エチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=4.4分;$[M+H]^+$=479。

【０３３８】

N-(1-エチルピペリジン-3-イル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=5.5分;$[M+H]^+$=364。

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０３３９】

【化６０】

1,26 (t, 3H), 2
(m, 4H), 2,7-3,7 (m, 10H), 7,39 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,60
(d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,39 (d, 1H).

【０３４０】

N-(1-エチルピペリジン-3-イル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=5.7分;$[M+H]^+$=362。

【０３４１】

N-ネオペンチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=5.0分;$[M+H]^+$=323。

^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):

【０３４２】

【化６１】

0,93 (s, 9H),
2,87 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,15 (d, 2H), 7,36 (d, 1H),
7,57 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,15 (t, 1H).

【０３４３】

N-ネオペンチル-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=5.2分;$[M+H]^+$=321。

【０３４４】

N-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=5.0分;$[M+H]^+$=373。
^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):
【０３４５】
【化６２】

2,23 (s, 3H),
2,88 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,81 (m, 1H), 6,86
(d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,70 (d,
1H), 8,20 (s, 1H), 9,61 (s, 1H).

【０３４６】
N-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=5.2分;$[M+H]^+$=371。
【０３４７】
N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=2.2分;$[M+H]^+$=338。
^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):
【０３４８】
【化６３】

1,91 (m, 2H),
2,8-3,5(m, 14H), 7,38 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,59 (d, 1H),
8,05 (s, 1H), 8,48 (t, 1H).

【０３４９】
N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=2.3分;$[M+H]^+$=336。
【０３５０】
N-(2,5-ジフルオロベンジル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=5.3分;$[M+H]^+$=379。
^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):
【０３５１】
【化６４】

2,23 (s, 3H),
2,88 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,81 (m, 1H), 6,86
(d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,70 (d,
1H), 8,20 (s, 1H), 9,61 (s, 1H).

【０３５２】
N-(2,5-ジフルオロベンジル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=5.4分;$[M+H]^+$=377。
【０３５３】
N-(2-フルオロベンジル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=5.0分;$[M+H]^+$=361。
^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):
【０３５４】

【化６５】

2,88 (m, 2H),
2,9 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 7,15-7,35 (m, 5H), 7,58 (s, 1H),
7,64 (d, 1H), 8,5 (t, 1H).

【０３５５】

N-(2-フルオロベンジル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=5.2分;$[M+H]^+$=359。

【０３５６】

N-シクロペンチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=4.75分;$[M+H]^+$=321。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０３５７】

【化６６】

1,5-2,0 (m,
8H), 2,87 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 7,35 (d,
1H), 7,57 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,08 (d,
1H).

【０３５８】

N-シクロペンチル-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=4.96分;$[M+H]^+$=319。

【０３５９】

N-(2-メトキシエチル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=4.5分;$[M+H]^+$=311。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０３６０】

【化６７】

2,87 (m, 2H),
2,98 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 4H), 7,35 (d, 1H),
7,57 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,32 (t, 1H).

【０３６１】

N-(2-メトキシエチル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=4.7分;$[M+H]^+$=309。

【０３６２】

N-(4-フルオロベンジル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=5.1分;$[M+H]^+$=361。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０３６３】

【化６８】

2,87 (m, 2H),
2,98 (m, 2H), 4,48 (d, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,38 (m, 3H),
7,57 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,88 (t, 1H).

【０３６４】

N-(4-フルオロベンジル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=5.2分;$[M+H]^+$=360。

【０３６５】

N-ベンジル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=5.0分;$[M+H]^+$=343。
^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):
【０３６６】
【化６９】

2,87 (m, 2H),
2,98 (m, 2H), 4,52 (d, 2H), 7,20-7,40 (m, 6H), 7,57 (s,
1H), 7,67 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,87 (t, 1H).

【０３６７】
N-ベンジル-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=5.2分;$[M+H]^+$=341。
【０３６８】
N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=5.8分;$[M+H]^+$=383。
^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):
【０３６９】
【化７０】

1,6-2,15 (m,
4H), 2,87 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 7,1-7,27 (m,
4H), 7,37 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,16 (s,
1H), 8,56 (m, 1H).

【０３７０】
N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=5.9分;$[M+H]^+$=381。
【０３７１】
N-(3-メトキシプロピル)-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=3.57分;$[M+H]^+$=325。
^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):
【０３７２】
【化７１】

1,79 (m, 2H),
2,87 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,28 (s, 3H); 3,3-3,5 (m, 4H),
7,36 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,04 (s, 1H),
8,28 (t, 1H).

【０３７３】
N-(3-メトキシプロピル)-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=3.7分;$[M+H]^+$=323。
【０３７４】
N-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド
HPLC Rt=6.6分;$[M+H]^+$=435。
^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):
【０３７５】

【化７２】

2,98 (m, 2H),
3,01 (m, 2H), 5,12 (s, 2H); 6,77 (m, 1H), 7,24 (t,1H); 7,37
(m, 1H), 7,40-7,52 (m, 6H), 7,58 (d, 1H),7,63 (m, 1H); 7,71
(d, 1H); 8,18 (s, 1H), 10,08 (s, 1H).

【０３７６】

N-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=6.8分;$[M+H]^+$=433。

【０３７７】

N-シクロヘプチル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=5.49分;$[M+H]^+$=349。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０３７８】

【化７３】

1,3-2,0 (m,
12H); 2,85 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 4.0 (m, 1H); 7,37 (m, 1H),
7,58 (d, 1H),7,63 (m, 1H); 8,05 (m, 2H).

【０３７９】

N-シクロヘプチル-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=5.75分;$[M+H]^+$=347。

【０３８０】

N-プロプ-2-イニル-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=3.77分;$[M+H]^+$=291。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０３８１】

【化７４】

2,85 (m, 2H),
2,95 (m, 2H), 3,09 (m, 1H); 4,08 (m, 2H); 7,37 (m, 1H),
7,58 (d, 1H),7,62 (m, 1H); 8,08 (s, 1H).

【０３８２】

N-プロプ-2-イニル-1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-カルボキサミド

HPLC Rt=3.95分;$[M+H]^+$=289。

【０３８３】

固相合成

1-樹脂-トリチル-7-ニトロ-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール

7-ニトロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール(54mg, 1.5当量, 0.2ミリモル)とジイソプロピルエチルアミン(0.07ml, 3当量, 0.41ミリモル)をジメチルホルムアミド(3ml)中に混合して得た溶液を、市販のクロロトリチル樹脂(1当量,公称組み込み量1.35ミリモル/g)に加えた。最終的に得られた懸濁液を3時間振盪し、次いで樹脂を濾過し、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノール、およびジクロロメタン(3回)で洗浄し、窒素の正圧下にて乾燥した。組み込みは、樹脂サンプルのミクロ開裂によって確認された。

【０３８４】

1-樹脂-トリチル-7-ニトロ-1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール

$SnCl_2 \cdot 2H_2O$(3ml, 2M)をジメチルホルムアミド中に混合して得た溶液を1-樹脂-トリチル-7-ニトロ-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール(1当量, 0.2ミリモル)に加え、得られた懸濁液を室温で48時間振盪した。樹脂を濾過し、N,N-ジメチルホルムア

ミド、ジクロロメタン、メタノール、およびジクロロメタン(3回)で洗浄し、窒素の正圧下にて乾燥した。樹脂サンプルのミクロ開裂によって加水分解が起こっていることが確認され、もはやニトロ基は存在しないことが分かった。

【０３８５】

1-樹脂-トリチル-3,4-ジメトキシ-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ベンズアミド

PyBOP(223mg, 3当量, 0.43ミリモル)とジイソプロピルエチルアミン(0.074ml, 3当量, 0.43ミリモル)をジメチルホルムアミド(3ml)中に混合して得た溶液を3,4-ジメトキシ安息香酸(78mg, 0.43ミリモル, 3当量)に加え、得られた懸濁液を振盪した。30分後、1-樹脂-トリチル-2,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-アミン(1当量, 0.15ミリモル)を加え、振盪を24時間続けた。樹脂を濾過し、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノール、およびジクロロメタン(3回)で洗浄した。

【０３８６】

実施例17

3,4-ジメトキシ-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ベンズアミドをDCM中5%TFA溶液で処理し、得られた懸濁液を穏やかに攪拌するか、または22℃で20分振盪した。本溶液を合わせ、樹脂をジクロロメタン、メタノール、およびジクロロメタンで洗浄した。合わせた有機溶液を減圧にて乾燥して粗製固体を得た。MS-HPLC分析によれば、この固体は、表記化合物と対応するデヒドロ誘導体である3,4-ジメトキシ-N-(1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ベンズアミドを2:1の比で含有した。この2種の化合物は分取HPLCによって分離した。

【０３８７】

3,4-ジメトキシ-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ベンズアミド

Rt=4.63分;$[M+H]^+$=389。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０３８８】

【化７５】

2,89 (m, 4H);
3,87 (s, 6H); 7,10 (d, 1H); 7,31 (m, 1H); 7,34 (m, 1H),
7,55 (bs, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,86 (bs, 1H);
9.91 (s, 1H); 11,35 (s, 1H); 12,50 (s, 1H).

【０３８９】

3,4-ジメトキシ-N-(1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ベンズアミド

Rt=4.74分;$[M+H]^+$=387。

以下の化合物は全て、適切なアミンを使用して最後の2つの工程を繰り返して製造した。

【０３９０】

3-(2-メトキシフェニル)-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)プロパンアミド

Rt=5.3分;$[M+H]^+$=387。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０３９１】

【化７６】

2,55 (m, 2H);
2,8-3,0 (m, 6H); 3,82 (s, 3H); 7,10-7,28 (m, 5H); 7,55 (bs,
1H); 7,60 (s, 1H); 7,77 (m, 1H); 9.95 (s, 1H); 11,28 (s,
1H); 12,50 (s, 1H).

【０３９２】

3-(2-メトキシフェニル)-N-(1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)プロ

パンアミド
Rt=5.5分;$[M+H]^+$=385。
【０３９３】
4-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ブタンアミド
Rt=5.31分;$[M+H]^+$=399。
^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):
【０３９４】
【化７７】

2,40 (s, 3H);
2,71 (t, 2H); 2,84 (m, 4H); 3,33 (m, 2H); 7,17 (d, 1H);
7,23 (m, 1H); 7,37 (d, 2H); 7,53 (bs, 1H); 7,78 (m, 1H);
7,91 (d, 2H); 9.79 (s, 1H); 11,26 (s, 1H); 12,48 (s, 1H).

【０３９５】
4-(4-メチルフェニル)-4-オキソ-N-(1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ブタンアミド
Rt=5.45分;$[M+H]^+$=397。
【０３９６】
N-2-[(ベンジルアミノ)カルボニル]-N～1～-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)グリシンアミド
Rt=5.6分;$[M+H]^+$=415。
^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):
【０３９７】
【化７８】

2,86 (m, 4H);
3,88 (d, 2H); 3,88 (d, 2H); 4,25 (d, 1H); 6,72 (bt, 2H);
7,17 (m, 1H); 7,2-7,37 (m, 6H); 7,54 (bs, 1H); 7,75 (s,
1H); 9.71 (s, 1H); 11,32 (s, 1H); 12,48 (s, 1H).

【０３９８】
N-2-[(ベンジルアミノ)カルボニル]-N～1～-(1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)グリシンアミド
Rt=5.8分;$[M+H]^+$=413。
【０３９９】
(2E)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)プロプ-2-エンアミド
Rt=3.14分;$[M+H]^+$=345。
^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):
【０４００】
【化７９】

2,88 (m, 4H);
6,6 (m, 1H); 6,9 (s, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,55
(bs, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,77 (m, 1H); 9.95 (s, 1H); 11,28
(s, 1H); 12,50 (s, 1H).

【０４０１】
(2E)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)プロプ-2-エンアミド
Rt=3.4分;$[M+H]^+$=343。
【０４０２】
2-メチル-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ニコチンアミド

Rt=3.5分;$[M+H]^+$=344。
^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):
【０４０３】
【化８０】

2,60 (s, 3H);
2,86 (m, 4H); 7,30 (s, 2H); 7,35 (m, 1H); 7,55 (s, 1H);
7,86 (d, 1H); 7,93 (s, 1H); 8.85 (m, 1H); 10,22 (s, 1H);
11,38 (s, 1H); 12,50 (s, 1H).

【０４０４】
2-メチル-N-(1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ニコチンアミド
Rt=3.81分;$[M+H]^+$=342。
【０４０５】
N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)-2-チエン-3-イルアセトアミド
Rt=4.79分;$[M+H]^+$=349。
^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):
【０４０６】
【化８１】

2,86 (m, 4H);
3,65 (s, 2H); 7,14 (m, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,34 (m, 1H);
7,51 (m, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 9,90 (s, 1H);
11,31 (s, 1H); 12,50 (s, 1H).

【０４０７】
N-(1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)-2-チエン-3-イルアセトアミド
Rt=5.0分;$[M+H]^+$=347。
【０４０８】
3-メチル-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ブト-2-エンアミド
Rt=4.7分;$[M+H]^+$=307。
^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):
【０４０９】
【化８２】

2,18 (s, 6H);
2,84 (m, 4H); 5,89 (s, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,22 (m, 1H);
7,54 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 9.60 (s, 1H); 11,28 (s, 1H);
12,48 (s, 1H).

【０４１０】
3-メチル-N-(1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ブト-2-エンアミド
Rt=4.9分;$[M+H]^+$=305。
【０４１１】
5-オキソ-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ヘキサンアミド
Rt=3.5分;$[M+H]^+$=337。
^{1}H-NMR(DMSOd_6),特徴的なシグナル(ppm):
【０４１２】

【化８３】

1,80 (m, 2H);
2,29 (m, 4H); 2,84 (m, 4H); 7,16 (d, 1H); 7,22 (m, 1H);
7,54 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 9.65 (s, 1H); 11,28 (s, 1H);
12,48 (s, 1H).

【０４１３】

5-オキソ-N-(1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)ヘキサンアミド

Rt=3.7分;$[M+H]^+$=335。

【０４１４】

2,5-ジメチル-N-(1,4,5,10-テトラヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)-3-フルアミド

Rt=5.2分;$[M+H]^+$=347。

^{1}H-NMR($DMSOd_6$),特徴的なシグナル(ppm):

【０４１５】

【化８４】

2,55 (s, 6H);
2,88 (m, 4H); 6,69 (s, 1H); 7,28 (m, 2H); 7,54 (s, 1H);
7,82 (s, 1H); 9.42 (s, 1H); 11,33 (s, 1H); 12,49 (s, 1H).

【０４１６】

2,5-ジメチル-N-(1,10-ジヒドロピラゾロ[3,4-a]カルバゾール-7-イル)-3-フルアミド

Rt=5.5分;$[M+H]^+$=345。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
[redacted]/EP2004/050071

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4162 C07D487/04 C07D209/82 A61P25/00 A61P35/00 A61P37/00

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)
IPC 7 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/27822 A (BASF AG ; DOYLE KEVIN J (GB); RAFFERTY PAUL (GB); HOCKLEY MICHAEL (GB)) 18 May 2000 (2000-05-18) page 1, lines 3-7 page 8, line 20- page 43, line 3-	1-22
A	WO 00/59901 A (BASF AG ; DOYLE KEVIN J (GB); RAFFERTY PAUL (GB); STEELE ROBERT W (GB)) 12 October 2000 (2000-10-12) page 1, lines 7-14 page 9, line 1- page 19, line 30-	1-22

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in 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 document 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	Date of mailing of the international search report
14 July 2004	29/07/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Heller, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/050071

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SEKAR, M. ET AL: "Synthesis, antimalarial and antibacterial activity of 1-chloro-2-formylcarbazole derivatives and pyrazolo'3,4-a!carbazole derivatives" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY , 37B(3), 314-317 CODEN: IJSBDB; ISSN: 0376-4699, 1998, XP009033608 page 314, left-hand column, paragraph 2 Scheme I page 314	1,2,4,5, 7-11, 13-16, 18-22
X	SEKAR, M. ET AL: "Synthesis and antibacterial activity of 1-chloro-2-formyl- and pyrazolo'3,4-a!carbazole derivatives" RESEARCH JOURNAL OF CHEMISTRY AND ENVIRONMENT , 5(1), 31-33 CODEN: RJCEF7; ISSN: 0972-0626, 2001, XP001182290 page 31, left-hand column, paragraph 3 Scheme page 33	1,2,4,5, 7-11, 13-16, 18-22

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/050071

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0027822 A	18-05-2000	AU 762992 B2	10-07-2003
		AU 1909100 A	29-05-2000
		BG 105481 A	31-12-2001
		BR 9915132 A	07-08-2001
		CA 2350235 A1	18-05-2000
		CN 1335836 T	13-02-2002
		CZ 20011563 A3	12-02-2003
		EP 1127051 A2	29-08-2001
		HU 0200310 A2	28-11-2002
		ID 30132 A	08-11-2001
		JP 2003517447 T	27-05-2003
		NO 20012219 A	13-06-2001
		PL 348210 A1	06-05-2002
		SK 5282001 A3	07-01-2002
		TR 200102277 T2	21-01-2002
		WO 0027822 A2	18-05-2000
		US 6462036 B1	08-10-2002
		ZA 200103610 A	23-09-2002
WO 0059901 A	12-10-2000	AT 246684 T	15-08-2003
		AU 4037800 A	23-10-2000
		BG 106044 A	31-05-2002
		BR 0009561 A	16-04-2002
		CA 2368686 A1	12-10-2000
		CN 1368970 T	11-09-2002
		CZ 20013580 A3	13-03-2002
		DE 60004340 D1	11-09-2003
		DE 60004340 T2	09-06-2004
		DK 1165544 T3	01-12-2003
		EP 1165544 A1	02-01-2002
		ES 2207497 T3	01-06-2004
		HU 0201514 A2	28-08-2002
		JP 2002541150 T	03-12-2002
		NO 20014864 A	05-12-2001
		NZ 514269 A	31-10-2003
		PL 350891 A1	10-02-2003
		PT 1165544 T	31-12-2003
		SK 14112001 A3	04-04-2002
		TR 200103789 T2	22-04-2002
		WO 0059901 A1	12-10-2000
		US 6297238 B1	02-10-2001
		ZA 200107838 A	24-03-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	***31/12***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ	***37/06***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	31/12	
Ａ６１Ｐ	***25/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ	***35/02***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	***13/08***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	43/00	
Ａ６１Ｐ	***17/06***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	35/02	
Ａ６１Ｐ	***9/10***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	13/08	
Ａ６１Ｐ	***9/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｐ	***11/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	9/10	
Ａ６１Ｐ	***19/02***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	***13/12***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ	***9/08***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ	***35/04***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ	***13/10***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	9/08	
Ｃ４０Ｂ	***50/14***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	35/04	
			Ａ６１Ｐ	13/10	
			Ｃ４０Ｂ	50/14	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100113309
弁理士 野▲崎▼ 久子
(72)発明者 ヴァノッティ，エルメス
イタリア国 ２０１４８ ミラノ，ヴィア・チマブエ ４
(72)発明者 チェルヴィ，ジョヴァンニ
イタリア国 ２２１００ コモ，ヴィア・カヴァロッティ ４
(72)発明者 プリチ，モーリツィオ
イタリア国 ２００４０ カポナゴ（ミラノ），ヴィア・ティ・スペルティ ３１
(72)発明者 メニキンケリ，マリア
イタリア国 ２０１２４ ミラノ，ヴィア・エッフェ・カサティ １９
(72)発明者 ヴァラシ，マリオ
イタリア国 ２０１４２ ミラノ，ヴィア・モンクッコ ２４／ア
(72)発明者 ヴィアネロ，パオラ
イタリア国 ２０１４５ ミラノ，ヴィア・トレバツィオ ６

Ｆターム(参考) 4C050 AA01 AA07 AA08 BB05 CC04 EE03 FF02 GG02 GG04 GG05
GG06 GG10 HH01 HH03 HH04
4C086 AA01 AA03 AA04 CB03 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA01 ZA16
ZA36 ZA39 ZA45 ZA59 ZA81 ZA89 ZA96 ZB08 ZB21 ZB26
ZB27 ZB33 ZC19 ZC20