

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6488367号
(P6488367)

(45) 発行日 平成31年3月20日 (2019.3.20)

(24) 登録日 平成31年3月1日 (2019.3.1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 3 8

C O 7 D 487/14 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 3 6

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

C O 7 D 487/14 C S P

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/497

請求項の数 14 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-510769 (P2017-510769)
 (86) (22) 出願日 平成27年5月8日 (2015.5.8)
 (65) 公表番号 特表2017-517565 (P2017-517565A)
 (43) 公表日 平成29年6月29日 (2017.6.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/060248
 (87) 国際公開番号 W02015/169962
 (87) 国際公開日 平成27年11月12日 (2015.11.12)
 審査請求日 平成30年5月8日 (2018.5.8)
 (31) 優先権主張番号 14167723.7
 (32) 優先日 平成26年5月9日 (2014.5.9)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100086771
 弁理士 西島 孝喜
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

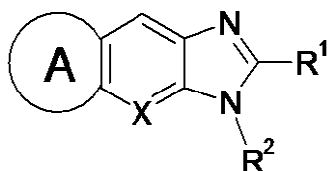
(54) 【発明の名称】 ベンゾイミダゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



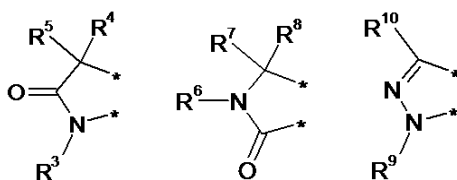
(I)

の化合物。

[式中、

A は

【化 2】

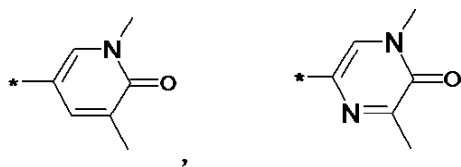


から選ばれ、

10

20

R¹は
【化 3】



から選られ、

R²は -CH₂-フェニル、-CH(CH₃)-フェニル、-CH₂-ピリジル、
-CH(CH₃)-ピリジル、-CH₂-CH₂-O-CH₃ 及び -CH(CH₃)-CH₂-O-CH₃ から選られ、

10

R³は -C₁₋₃ アルキルから選られ、

R⁴は -C₁₋₃ アルキルから選られ、

R⁵は -C₁₋₃ アルキルから選られ、又は

R⁴及びR⁵は一緒になって -C₃ シクロアルキルを形成し、

R⁶は -C₁₋₃ アルキルから選られ、

R⁷は -C₁₋₃ アルキルから選られ、

R⁸は -C₁₋₃ アルキルから選られ、

R⁹は -C₁₋₃ アルキルから選られ、

R¹⁰は -C₁₋₃ アルキルから選られ、

Xは -CH=又は -N= から選られ、かつ

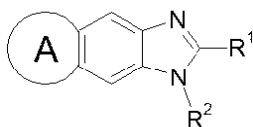
20

式 (I) の化合物はその塩形態で存在し得る]

【請求項 2】

式 Ia

【化 4】



(Ia)

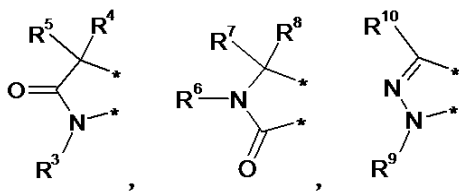
の請求項 1 記載の化合物。

30

[式中、

A は

【化 5】

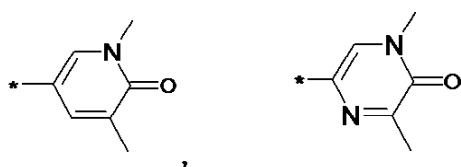


から選られ、

R¹は

40

【化 6】



から選られ、

R²は -CH₂-フェニル、-CH(CH₃)-フェニル、-CH₂-ピリジル、及び -CH(CH₃)-CH₂-O-CH₃ から選られ、かつ

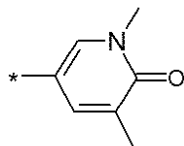
R³ ~ R¹⁰ は請求項 1 に定義されたとおりである]

50

【請求項 3】

R¹が

【化 7】

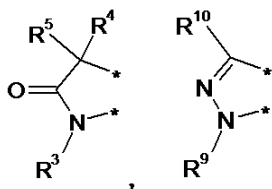


である、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】

A が

【化 8】



から選られ、かつ

R³ ~ R⁵、R⁹ 及び R¹⁰ が請求項 1 に定義されたとおりである、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

R³がメチル、エチル及びイソプロピルから選ばれる、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

R⁴及びR⁵が両方ともメチルであり、又はR⁴及びR⁵が一緒になってシクロプロピルを形成する、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

R⁴及びR⁵が両方ともメチルである、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

R²が-CH(CH₃)-フェニル、-CH₂-ピリジル、及び-CH(CH₃)-CH₂-O-CH₃から選ばれる、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

R⁹がメチル及びエチルから選ばれる、請求項 1 から 4 及び 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

R¹⁰ がメチル及びエチルから選ばれる、請求項 1 から 4 及び 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

下記の化合物から選られ、その化合物がその塩形態で存在し得る請求項 1 記載の化合物。

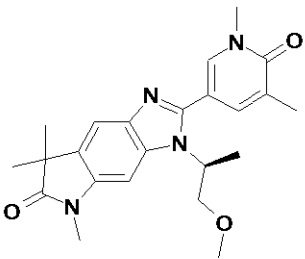
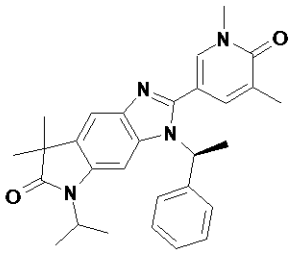
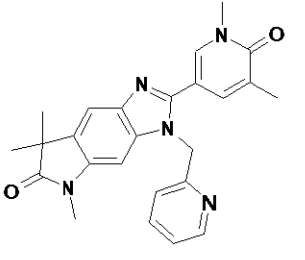
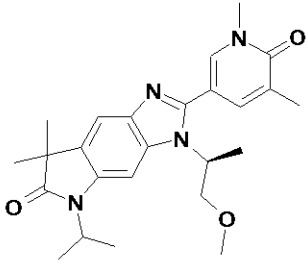
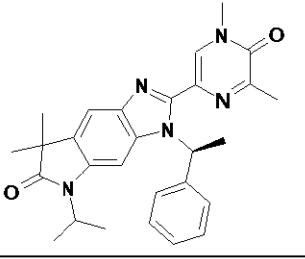
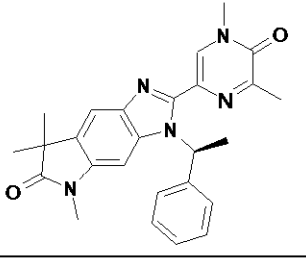
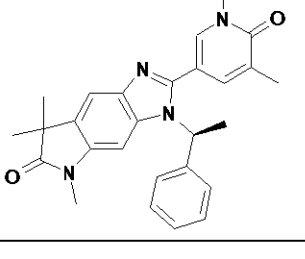
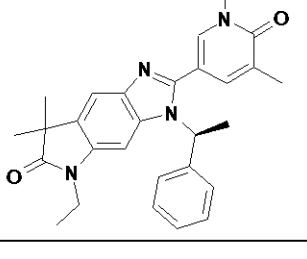
10

20

30

40

【化 9】

例#	構造	例#	構造
I-1		I-2	
I-3		I-4	
I-5		I-6	
I-7		I-8	

10

20

30

I-9		I-10	
II-1			
III-1		III-2	
III-3			

10

20

30

【請求項 1 2】

癌の治療における使用のための、請求項 1 から 1 1 のいずれか 1 項記載の化合物、又はその塩形態を含有する医薬製剤。

【請求項 1 3】

請求項 1 から 1 1 のいずれか 1 項記載の化合物、又はその塩形態、及び少なくとも一種のその他の細胞増殖抑制性又は細胞傷害性活性物質を含むことを特徴とする医薬製剤。

【請求項 1 4】

癌の治療における使用のための、請求項 1 から 1 1 のいずれか 1 項記載の化合物、又はその塩形態、及び少なくとも一種のその他の細胞増殖抑制性又は細胞傷害性活性物質を含むことを特徴とする医薬製剤。

40

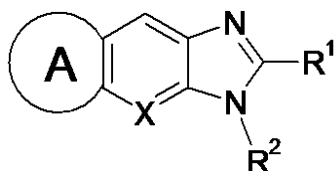
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般式 I の化合物に関する。

【化 1】



50

(1)

【0002】

式中、基 A、 $R^1 \sim R^2$ 及び X は特許請求の範囲及び明細書に示された意味を有する。本発明の化合物は過度又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患の治療、このような化合物を含む医薬製剤及び薬物としてのそれらの使用に適している。本発明の化合物はBRD4阻害薬である。

【背景技術】

【0003】

ヒストンアセチル化は遺伝子転写の活性化と通常最も関連している。何とならば、その修飾が静電気を変えることによりDNAとヒストン8量体の相互作用を緩めるからである。この物理的变化に加えて、特別なタンパク質がヒストン内のアセチル化リシン残基に結合して発生的コードを読み取る。プロモドメインはヒストンに關係して普通にだが、排他的ではなくアセチル化リシン残基に結合するタンパク質内の小さい(約110 アミノ酸)特有のドメインである。プロモドメインを含むと知られているほぼ50種のタンパク質のファミリーがあり、それらは細胞内で或る範囲の機能を有する。

プロモドメインを含むタンパク質のBETファミリーは近接の二つのアセチルリシン残基に結合して、相互作用の特異性を増大し得るタンデムプロモドメインを含む4種のタンパク質(BRD2、BRD3、BRD4及びBRD-T)を含む。最近の研究は癌でBRD4を標的とすることについて注目せずにはいられない理由を証明していた。BRD4は細胞サイクルのG1期への加入中に発現される遺伝子の転写開始部位に結合されたままであり、正の転写延長因子複合体(P-TEFb)を動員するように機能しており、成長促進遺伝子の増大された発現をもたらす(Yang及びZhou著, Mol.Cell.Biol.28, 967, 2008)。重要なことに、BRD4はヒト扁平上皮癌の侵略的形態で再発(15;19)染色体トランスロケーションの成分として同定されていた(Frenchら著, Cancer Res.63, 304, 2003)。このようなトランスロケーションはBRD4のタンデムN末端プロモドメインをNUT(精巣中の核タンパク質)タンパク質との枠内キメラとして発現し、所謂NUTミッドライン癌腫(NMC)を遺伝的に形成する。患者由来NMC細胞系における機能研究はこれらの悪性細胞の増殖及び分化ブロックを維持することにおけるBRD4-NUT癌タンパク質の必須の役割を証明していた。加えて、BRD4は遺伝的に特定されたAMLマウスモデルで重要な感受性決定因子として同定されていた(Zuberら著, Nature 2011 478(7370):524-8)。BRD4の抑制は末端ミエロイド分化により伴なわれる、in vitro及びin vivoのしっかりした抗白血病作用をもたらした。重要なことに、BRD4抑制は試験された広いアレイのマウス及びヒトの白血病細胞系でMYCダウンレギュレーションを誘発し、小分子BRD4阻害薬がある範囲のAMLサブタイプでMYC経路を抑制するための手段を与え得ることを示唆した。

最後に、BETファミリーのその他のファミリー員がまた細胞サイクルの特徴を制御又は履行する際に或る作用を有すると報告されており、また細胞分裂中に染色体との複合体中に留まると示されており、発生的記憶の維持における役割を示唆していた(Leroyら著, Mol.Cell.2008 30(1):51-60)。

プロモドメイン阻害薬の例はWO2011/054553に開示された、ベンゾジアゼピン誘導体、及びWO2011/054846に開示された、イミダゾ[4,5]キノリン誘導体である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

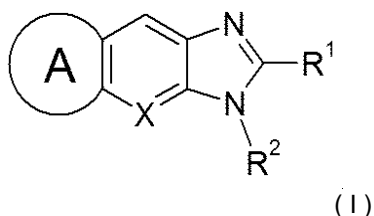
こうして、過度又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患、例えば、癌の予防及び/又は治療に有益なBRD4阻害薬を提供するようにとの要望がある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は式Iの化合物に関する。

【化 2】



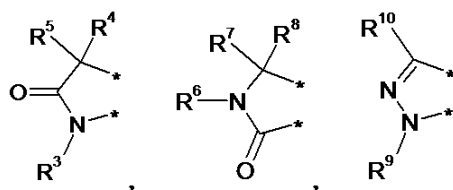
【 0 0 0 6 】

式中、

A は下記の基から選ばれ、

10

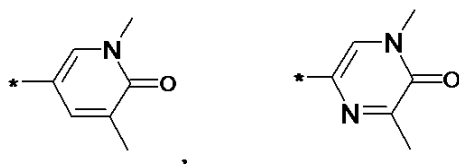
【化 3】



【 0 0 0 7 】

R¹ は下記の基から選ばれ、

【化 4】



20

【 0 0 0 8 】

R² は -CH₂-フェニル、-CH(CH₃)-フェニル、-CH₂-ピリジル、
-CH(CH₃)-ピリジル、-CH₂-CH₂-O-CH₃ 及び -CH(CH₃)-CH₂-O-CH₃ から選ばれ、

R³ は -C₁-₃ アルキルから選ばれ、

R⁴ は -C₁-₃ アルキルから選ばれ、

R⁵ は -C₁-₃ アルキルから選ばれ、又は

30

R⁴ 及び R⁵ は一緒になって -C₃ シクロアルキルを形成し、

R⁶ は -C₁-₃ アルキルから選ばれ、

R⁷ は -C₁-₃ アルキルから選ばれ、

R⁸ は -C₁-₃ アルキルから選ばれ、

R⁹ は -C₁-₃ アルキルから選ばれ、

R¹⁰ は -C₁-₃ アルキルから選ばれ、

X は -CH= 又は -N= から選ばれ、かつ

式 I の化合物はその塩形態で存在し得る。

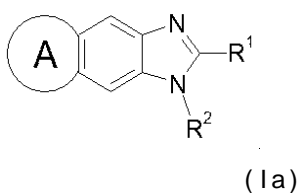
【発明を実施するための形態】

【 0 0 0 9 】

40

好ましい実施態様において、本発明は式 Ia の化合物に関する。

【化 5】



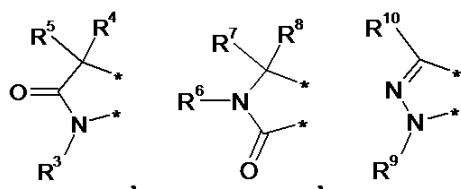
【 0 0 1 0 】

式中、

A は下記の基から選ばれ、

50

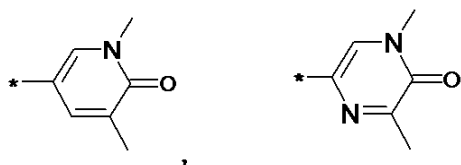
【化 6】



【 0 0 1 1 】

R¹は下記の基から選ばれ、

【化 7】



10

【 0 0 1 2 】

R²は-CH₂-フェニル、-CH(CH₃)-フェニル、-CH₂-ピリジル、及び-CH(CH₃)-CH₂-O-CH₃ から選ばれ、かつ

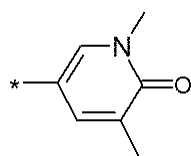
R³ ~ R¹⁰ は明細書及び特許請求の範囲に定義されたとおりである。

好ましい実施態様において、本発明は

R¹が下記の基である、式 I 又は Ia の化合物に関する。

20

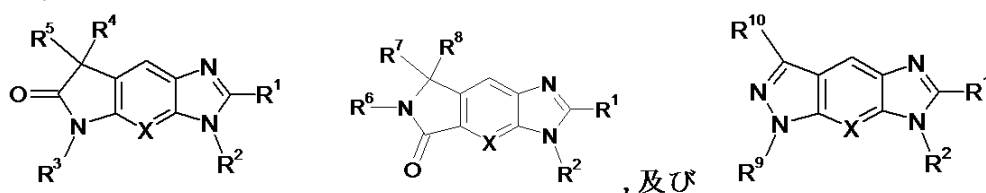
【化 8】



【 0 0 1 3 】

明瞭化の目的のために、本発明の化合物は下記の化合物から選ばれた 3 環化合物である。

【化 9】



30

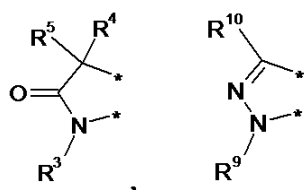
【 0 0 1 4 】

式中、置換基 X 及び R¹ ~ R¹⁰ は明細書及び特許請求の範囲に定義されたとおりである。

好ましい実施態様において、本発明は

A が下記の基から選ばれ、

【化 10】



40

【 0 0 1 5 】

かつ、R³ to R⁵、R⁹ 及び R¹⁰ が明細書及び特許請求の範囲に定義されたとおりである、式 I 又は Ia の化合物に関する。

好ましい実施態様において、本発明は R³ がメチル、エチル及びイソプロピルから選ばれる、式 I 又は Ia の化合物に関する。

50

好ましい実施態様において、本発明は R^4 及び R^5 が両方ともメチルであり、又は R^4 及び R^5 が一緒になってシクロプロピルを形成する、式 I 又は Ia の化合物に関する。

好ましい実施態様において、本発明は R^4 及び R^5 が両方ともメチルである、式 I 又は Ia の化合物に関する。

好ましい実施態様において、本発明は R^2 が $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ フェニル、 $-\text{CH}_2-$ ピリジル、及び $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ から選ばれる、式 I 又は Ia の化合物に関する。

好ましい実施態様において、本発明は R^9 がメチル及びエチルから選ばれる、式 I 又は Ia の化合物に関する。

好ましい実施態様において、本発明は R^{10} がメチル及びエチルから選ばれる、式 I 又は Ia の化合物に関する。

10

更なる実施態様において、本発明は癌の治療における使用のための式 I 又は Ia の化合物に関する。

更なる実施態様において、本発明は癌の治療及び / 又は予防における使用のための本明細書に記載された実施態様及び請求項のいずれか一つに記載の一般式 I 又は Ia の化合物又はその医薬上許される塩に関する。

更なる実施態様において、本発明は必要により通常の賦形剤及び / 又は担体と組み合わせて活性物質として本明細書に記載された実施態様及び請求項のいずれか一つに記載の一般式 I 又は Ia の一種以上の化合物を含む医薬製剤に関する。

更なる実施態様において、本発明は本明細書に記載された実施態様及び請求項のいずれか一つに記載の一般式 I 又は Ia の化合物又はその医薬上許される塩の一種及び式 I 又は Ia とは異なる、少なくとも一種のその他の細胞増殖抑制性又は細胞傷害性活性物質を含む医薬製剤に関する。

20

【 0 0 1 6 】

更に、本発明は一般式 I 又は Ia の化合物の水和物、溶媒和物、多形、代謝産物、誘導体及びプロドラッグに関する。

更に、本発明は無機又は有機の酸又は塩基との一般式 I 又は Ia の化合物の医薬上許される塩に関する。

別の局面において、本発明は薬物としての一般式 I 又は Ia の化合物又はその医薬上許される塩に関する。

別の局面において、本発明はヒト又は動物の生体の治療方法における使用のための一般式 I 又は Ia の化合物又はその医薬上許される塩に関する。

30

別の局面において、本発明は癌、感染症、炎症及び自己免疫疾患の治療及び / 又は予防における使用のための一般式 I 又は Ia の化合物又はその医薬上許される塩に関する。

別の局面において、本発明はヒト及び動物の生体の癌、感染症、炎症及び自己免疫疾患の治療及び / 又は予防における使用のための一般式 I 又は Ia の化合物又はその医薬上許される塩に関する。

別の局面において、本発明は癌の治療及び / 又は予防における使用のための一般式 I 又は Ia の化合物又はその医薬上許される塩に関する。

別の局面において、本発明は癌の治療及び / 又は予防における一般式 I 又は Ia の化合物又はその医薬上許される塩の使用に関する。

40

【 0 0 1 7 】

別の局面において、本発明はヒト又は動物の生体の癌の治療及び / 又は予防のための方法における使用のための一般式 I 又は Ia の化合物又はその医薬上許される塩に関する。

別の局面において、本発明は造血悪性、好ましくは AML、MM の治療及び / 又は予防における使用のための一般式 I 又は Ia の化合物又はその医薬上許される塩に関する。

別の局面において、本発明は充実性腫瘍、好ましくは肺癌、肝臓癌、結腸癌、脳の癌、甲状腺癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、頭部の癌及び首の癌、並びに前立腺癌の治療及び / 又は予防における使用のための一般式 I 又は Ia の化合物又はその医薬上許される塩に関する。

。

別の局面において、本発明は治療有効量の一般式 I 又は Ia の化合物又はその医薬上許さ

50

れる塩をヒトに投与することを含む癌の治療及び／又は予防のための方法に関する。

別の局面において、本発明は必要により通常の賦形剤及び／又は担体と組み合わせて活性物質として一般式 I 又は Ia の一種以上の化合物又はその医薬上許される塩を含む医薬製剤に関する。

別の局面において、本発明は一般式 I 又は Ia の化合物又はその医薬上許される塩の一種及び式 I 又は Ia とは異なる、少なくとも一種のその他の細胞増殖抑制性又は細胞傷害性活性物質を含む医薬製剤に関する。

【 0 0 1 8 】

定義

ここで特別に定義されない用語は全開示及び全体としての状況に鑑みて当業者に明らかである意味を有する。

本明細書に使用されるように、特にことわらない限り、下記の定義が適用される。

基又は部分中で、炭素原子の数がしばしば基に先行して明記され、例えば、 $-C_{1-5}$ アルキルは 1 ~ 5 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。一般に、2 個以上のサブグループを含む基について、最初に挙げられるサブグループは基結合位置であり、例えば、置換基- C_{1-5} アルキル- C_{3-10} シクロアルキルは、 C_{1-5} アルキル（これはコア構造又はその置換基が結合される基に結合される）に結合されている C_{3-10} シクロアルキル基を意味する。

1 個以上のヘテロ原子を含む基（ヘテロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、複素環、ヘテロシクロアルキル）中の員の数の指示は全ての環員もしくは鎖員又は全ての環員と鎖員の合計の合計原子数に関する。

当業者は窒素原子を含む置換基がまたアミン又はアミノとして示されることを認めるであろう。同様に、酸素原子を含む基はまた、例えば、アルコキシのように、- オキシで示される。 $-C(O)-$ 基を含む基はまたカルボキシとして示され、 $-NC(O)-$ を含む基はまたアミドとして示され、 $-NC(O)N-$ を含む基はまた尿素として示され、 $-NS(O)_2-$ を含む基はまたスルホンアミドとして示される。

アルキルは 1 価の飽和炭化水素鎖を表し、これは線状形態及び分枝形態の両方で存在してもよい。アルキルが置換されている場合、その置換は全ての水素を有する炭素原子の位置で、夫々の場合に一置換又は多置換により、互いに独立に起こってもよい。

“ C_{1-5} -アルキル” という用語は、例えば、メチル (Me; $-CH_3$)、エチル (Et; $-CH_2CH_3$)、1-プロピル (n-プロピル; n-Pr; $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル (i-Pr; イソプロピル; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ブチル (n-ブチル; n-Bu; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル (イソブチル; i-Bu; $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-ブチル (sec-ブチル; sec-Bu; $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル (tert-ブチル; t-Bu; $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル (n-ペンチル; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-1-ブチル (イソペンチル; $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2,2-ジメチル-1-プロピル (ネオペンチル; $-C(CH_3)_3$)、2-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$) を含む。

用語プロピル、ブチル、ペンチル等は、更に定義しなくても、相当する数の炭素原子を有する飽和炭化水素基を意味し、全ての異性体形態が含まれる。

アルキルについての上記定義はまたアルキルが別の基、例えば、 C_{x-y} -アルキルアミノ又は C_{x-y} -アルキルオキシもしくは C_{x-y} -アルコキシの一部である場合にも適用され、この場合、 C_{x-y} -アルキルオキシ及び C_{x-y} -アルコキシは同じ基を示す。

【 0 0 1 9 】

アルキレンという用語はまたアルキルから誘導し得る。アルキレンはアルキルと違って、2 価の基であり、二つの結合パートナーを必要とする。形式上、第二の原子価がアルキル中の水素原子を除去することにより生じられる。相当する基は、例えば、 $-CH_3$ 及び $-CH_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 及び $-CH_2CH_2$ 又は $>CHCH_3$ 等である。

“ C_{1-4} -アルキレン” という用語は、例えば、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3))-$

-、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3))-$ 、 $-(\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2)-$ 及び $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ を含む。

アルキレンのその他の例はメチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、ペンチレン、1,1-ジメチルプロピレン、2,2-ジメチルプロピレン、1,2-ジメチルプロピレン、1,3-ジメチルプロピレン等である。

一般用語プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン等は、更に定義しなくても、相当する数の炭素原子を有する全ての考えられる異性体形態を意味し、即ち、プロピレンは1-メチルエチレンを含み、またブチレンは1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン及び1,2-ジメチルエチレンを含む。

アルキレンについての上記定義はまたアルキレンが $\text{HO}-\text{C}_{x-y}-$ アルキレンアミノ又は $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}-$ アルキレンオキシ中のように別の基の一部である場合にも適用される。

【0020】

アルキルと違って、アルケニルは少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接炭素原子がC-C二重結合により一緒に結合されている。少なくとも2個の炭素原子を有する先に定義されたアルキル中で、隣接炭素原子にある2個の水素原子が形式上除去され、自由原子価が飽和されて第二の結合を形成する場合、相当するアルケニルが形成される。

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

一般用語プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル等は、更に定義しなくても、相当する数の炭素原子を有する全ての考えられる異性体形態を意味し、即ち、プロペニルはプロプ-1-エンイル及びプロプ-2-エンイルを含み、ブテニルはブト-1-エンイル、ブト-2-エンイル、ブト-3-エンイル、1-メチル-プロプ-1-エンイル、1-メチル-プロプ-2-エンイル等を含む。

アルケニルは必要により二重結合に関してシスもしくはトランス又はEもしくはZ配向で存在してもよい。

アルケニルについての上記定義はまたアルケニルが別の基、例えば、 $\text{C}_{x-y}-$ アルケニルアミノ又は $\text{C}_{x-y}-$ アルケニルオキシの一部である場合にも適用される。

【0021】

アルキレンと違って、アルケニレンは少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接炭素原子がC-C二重結合により一緒に結合されている。少なくとも2個の炭素原子を有する先に定義されたアルキレン中で、隣接炭素原子にある2個の水素原子が形式上除去され、自由原子価が飽和されて第二の結合を形成する場合、相当するアルケニレンが形成される。

アルケニレンの例はエテニレン、プロペニレン、1-メチルエテニレン、ブテニレン、1-メチルプロペニレン、1,1-ジメチルエテニレン、1,2-ジメチルエテニレン、ペンテニレン、1,1-ジメチルプロペニレン、2,2-ジメチルプロペニレン、1,2-ジメチルプロペニレン、

1,3-ジメチルプロペニレン、ヘキセニレン等である。

一般用語プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン等は、更に定義しなくても、相当する数の炭素原子を有する全ての考えられる異性体形態を意味し、即ち、プロペニレンは1-メチルエテニレンを含み、またブテニレンは1-メチルプロペニレン、2-メチルプロペニレン、1,1-ジメチルエテニレン及び1,2-ジメチルエテニレンを含む。

アルケニレンは必要により二重結合に関してシスもしくはトランス又はEもしくはZ配向で存在してもよい。

アルケニレンについての上記定義はまたアルケニレンが別の基、例えば、 HO-C_{x-y} -アルケニレンアミノ又は $\text{H}_2\text{N-C}_{x-y}$ -アルケニレンオキシの一部である場合にも適用される。

【0022】

10

アルキルと違って、アルキニルは少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接炭素原子がC-C 三重結合により一緒に結合されている。少なくとも2個の炭素原子を有する先に定義されたアルキル中で、夫々の場合に隣接炭素原子にある2個の水素原子が形式上除去され、自由原子価が飽和されて二つの更なる結合を形成する場合、相当するアルキニルが形成される。

アルキニルの例はエチニル、プロプ-1-インイル(ynyl)、プロプ-2-インイル、ブト-1-インイル、ブト-2-インイル、ブト-3-インイル、1-メチル-プロプ-2-インイル、ペント-1-インイル、ペント-2-インイル、ペント-3-インイル、ペント-4-インイル、3-メチル-ブト-1-インイルである。

一般用語プロピニル、ブチニル、ペンチニル等は、更に定義しなくても、相当する数の炭素原子を有する全ての考えられる異性体形態を意味し、即ち、プロピニルはプロプ-1-インイル及びプロプ-2-インイルを含み、ブチニルはブト-1-インイル、ブト-2-インイル、ブト-3-インイル、1-メチル-プロプ-1-インイル、1-メチル-プロプ-2-インイルを含む。

20

炭化水素鎖が少なくとも1個の二重結合そしてまた少なくとも1個の三重結合の両方を有する場合、定義によればそれはアルキニルサブグループに属する。

アルキニルについての上記定義はまたアルキニルが別の基、例えば、 C_{x-y} -アルキニルアミノ又は C_{x-y} -アルキニルオキシの一部である場合にも適用される。

【0023】

アルキレンと違って、アルキニレンは少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接炭素原子がC-C 三重結合により一緒に結合されている。少なくとも2個の炭素原子を有する先に定義されたアルキレン中で、夫々の場合に隣接炭素原子にある2個の水素原子が形式上除去され、自由原子価が飽和されて二つの更なる結合を形成する場合、相当するアルキニレンが形成される。

30

アルキニレンの例はエチニレン、プロピニレン、1-メチルエチニレン、ブチニレン、1-メチルプロピニレン、1,1-ジメチルエチニレン、1,2-ジメチルエチニレン、ペンチニレン、1,1-ジメチルプロピニレン、2,2-ジメチルプロピニレン、1,2-ジメチルプロブニレン、1,3-ジメチルプロピニレン、ヘキシニレン等である。

一般用語プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン等は、更に定義しなくても、相当する数の炭素原子を有する全ての考えられる異性体形態を意味し、即ち、プロピニレンは1-メチルエチニレンを含み、またブチニレンは1-メチルプロピニレン、2-メチルプロピニレン、1,1-ジメチルエチニレン及び1,2-ジメチルエチニレンを含む。

40

アルキニレンについての上記定義はまたアルキニレンが別の基、例えば、 HO-C_{x-y} -アルキニレンアミノ又は $\text{H}_2\text{N-C}_{x-y}$ -アルキニレンオキシの一部である場合にも適用される。

ヘテロ原子は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子を意味する。

【0024】

ハロアルキル (ハロアルケニル、ハロアルキニル) は既に定義されたアルキル (アルケニル、アルキニル) から炭化水素鎖の1個以上の水素原子を互いに独立にハロゲン原子 (これは同じであってもよく、又は異なってもよい) により置換することにより誘導される。ハロアルキル (ハロアルケニル、ハロアルキニル) が更に置換される場合、置換は全て

50

の水素含有炭素原子の位置で、互いに独立に、夫々の場合に一置換又は多置換の形態で起こってもよい。

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）の例は $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}=\text{CF}_2$ 、 $-\text{CCl}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CBr}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{Cl}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ 等である。

既に定義されたハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）から、用語ハロアルキレン（ハロアルケニレン、ハロアルキニレン）がまた誘導される。ハロアルキレン（ハロアルケニル、ハロアルキニル）は、ハロアルキルと違って、2価であり、二つの結合パートナーを必要とする。形式上、第二の原子価が水素原子をハロアルキルから除去することにより形成される。

相当する基は、例えば、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 及び $-\text{CHF}-$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 及び $-\text{CHFCHF}-$ 又は $>\text{CFCH}_2\text{F}$ 等である。

上記定義はまた相当するハロゲン基が別の基の一部である場合にも適用される。

ハロゲンはフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びノ又はヨウ素原子に関する。

シクロアルキルはサブグループ単環式炭化水素環、二環式炭化水素環及びスピロ炭化水素環から構成される。これらの系は飽和されている。二環式炭化水素環中で、二つの環はそれらが少なくとも二つの炭素原子と一緒に有するように一緒に結合される。スピロ炭化水素環中で、炭素原子（スピロ原子）が二つの環と一緒に属する。シクロアルキルが置換されている場合、置換は全ての水素を有する炭素原子の位置で、夫々の場合に互いに独立に一置換又は多置換の形態で起こってもよい。

シクロアルキルそれ自体は環系のあらゆる好適な位置を介して置換基として分子に結合されてもよい。

【0025】

シクロアルキルの例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスシクロ[2.2.0]ヘキシル、ビスシクロ[3.2.0]ヘプチル、ビスシクロ[3.2.1]オクチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[4.3.0]ノニル（オクタヒドロインデニル）、ビスシクロ[4.4.0]デシル（デカヒドロナフタレン）、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル（ノルボルニル）、ビスシクロ[4.1.0]ヘプチル（ノルカラニル）、ビスシクロ-[3.1.1]ヘプチル（ピナニル）、スピロ[2.5]オクチル、スピロ[3.3]ヘプチル等である。

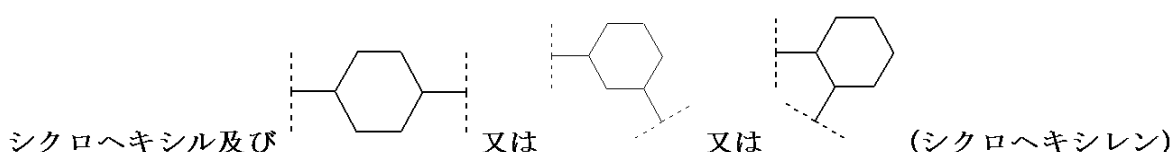
シクロアルキルについての上記定義はまたシクロアルキルが別の基、例えば、 C_{x-y} -シクロアルキルアミノ又は C_{x-y} -シクロアルキルオキシの一部である場合にも適用される。

シクロアルキルの自由原子価が飽和される場合には、脂環式基が得られる。

シクロアルキレンという用語は、こうして、既に定義されたシクロアルキルから誘導し得る。シクロアルキレンは、シクロアルキルと違って、2価であり、二つの結合パートナーを必要とする。形式上、第二の原子価が水素原子をシクロアルキルから除去することにより得られる。相当する基は、例えば、下記の基である。

【0026】

【化11】



【0027】

シクロアルキレンについての上記定義はまたシクロアルキレンが別の基、例えば、 $\text{HO}-\text{C}_{x-y}$ -シクロアルキレンアミノ又は $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}$ -シクロアルキレンオキシの一部である場合にも適用される。

シクロアルケニルはまたサブグループ単環式炭化水素環、二環式炭化水素環及びスピロ炭化水素環から構成される。しかしながら、これらの系は不飽和であり、即ち、少なくとも一つのC-C二重結合があるが、芳香族系ではない。先に定義されたシクロアルキル中で

、隣接環状炭素原子にある2個の水素原子が形式上除去され、自由原子価が飽和されて第二の結合を形成する場合、相当するシクロアルケニルが得られる。シクロアルケニルが置換される場合、置換は全ての水素を有する炭素原子の位置で、夫々の場合に互いに独立に一置換又は多置換の形態で起こってもよい。シクロアルケニルそれ自体は環系のあらゆる好適な位置を介して置換基として分子に結合されてもよい。

シクロアルケニルの例はシクロプロプ-1-エンイル、シクロプロプ-2-エンイル、シクロブト-1-エンイル、シクロブト-2-エンイル、シクロペント-1-エンイル、シクロペント-2-エンイル、シクロペント-3-エンイル、シクロヘキサ-1-エンイル、シクロヘキサ-2-エンイル、シクロヘキサ-3-エンイル、シクロヘプト-1-エンイル、シクロヘプト-2-エンイル、シクロヘプト-3-エンイル、シクロヘプト-4-エンイル、シクロブタ-1,3-ジエンイル、シクロペンタ-1,4-ジエンイル、シクロペンタ-1,3-ジエンイル、シクロペンタ-2,4-ジエンイル、シクロヘキサ-1,3-ジエンイル、シクロヘキサ-1,5-ジエンイル、シクロヘキサ-2,4-ジエンイル、シクロヘキサ-1,4-ジエンイル、シクロヘキサ-2,5-ジエンイル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-2,5-ジエンイル（ノルボルナ-2,5-ジエンイル）、ビスシクロ[2.2.1]ヘプト-2-エンイル（ノルボルネニル）、スピロ[4.5]デカ(dec)-2-エン等である。

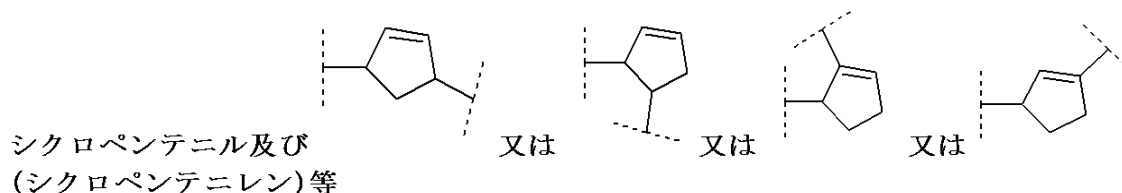
シクロアルケニルについての上記定義はまたシクロアルケニルが別の基、例えば、 C_{x-y} -シクロアルケニルアミノ又は C_{x-y} -シクロアルケニルオキシの一部である場合にも適用される。

シクロアルケニルの自由原子価が飽和される場合には、不飽和脂環式基が得られる。

シクロアルケニレンという用語は、こうして、既に定義されたシクロアルケニルから誘導し得る。シクロアルケニレンは、シクロアルケニルと違って、2価であり、二つの結合パートナーを必要とする。形式上、第二の原子価が水素原子をシクロアルケニルから除去することにより得られる。相当する基は、例えば、下記の基である。

【0028】

【化12】



【0029】

シクロアルケニレンについての上記定義はまたシクロアルケニレンが別の基、例えば、 $HO-C_{x-y}$ -シクロアルケニレンアミノ又は H_2N-C_{x-y} -シクロアルケニレンオキシの一部である場合にも適用される。

アリールは少なくとも一つの芳香族炭素環を含む単環式基、二環式基又は三環式基を表す。それは6個の炭素原子を有する単環式基（フェニル）又は9個もしくは10個の炭素原子を有する二環式基（二つの6員環又は一つの6員環と5員環）を表すことが好ましく、第二の環はまた芳香族であってもよいが、又は、また飽和もしくは部分飽和であってもよい。アリールが置換される場合、その置換は夫々の場合に、全ての水素を有する炭素原子の位置で、互いに独立に一置換又は多置換の形態で起こってもよい。アリールそれ自体は環系のあらゆる好適な位置を介して置換基として分子に結合されてもよい。

アリールの例はフェニル、ナフチル、インダニル（2,3-ジヒドロインデニル）、インデニル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチル（1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、テトラリニル）、ジヒドロナフチル（1,2-ジヒドロナフチル）、フルオレニル等である。

アリールの上記定義はまたアリールが別の基、例えば、アリールアミノ又はアリールオキシの一部である場合にも適用される。

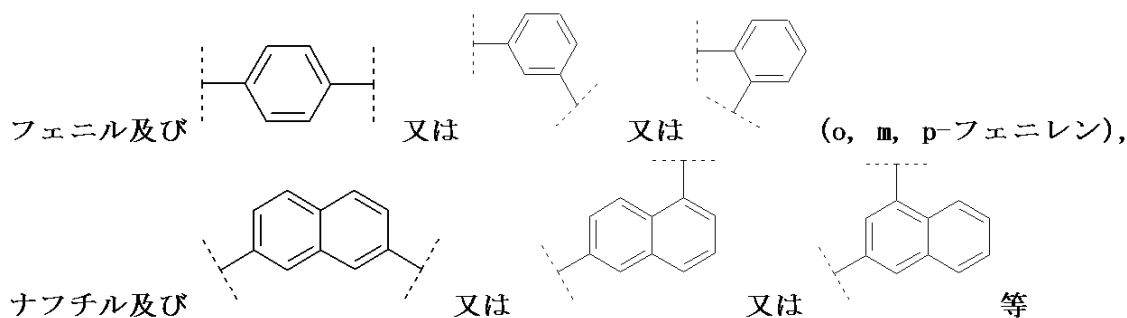
アリールの自由原子価が飽和される場合、芳香族基が得られる。

アリーレンという用語はまた先に定義されたアリールから誘導し得る。アリーレンは、

アリールと違って、2価であり、二つの結合パートナーを必要とする。形式上、第二の原子価は水素原子をアリールから除去することにより形成される。相当する基は、例えば、下記の基である。

【0030】

【化13】



10

【0031】

アリーレンについての上記定義はまたアリーレンが別の基、例えば、HO-アリーレンアミノ又は H_2N -アリーレンオキシの一部である場合にも適用される。

複素環は炭化水素環中で1個以上の基 $-\text{CH}_2-$ を互いに独立に基 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ もしくは $-\text{NH}-$ により置換することにより、又は1個以上の基 $=\text{CH}-$ を基 $=\text{N}-$ により置換することにより先に定義されたシクロアルキル、シクロアルケニル及びアリールから誘導される環系を表し、この場合、合計で5個以下のヘテロ原子が存在してもよく、少なくとも1個の炭素原子が2個の酸素原子の間また2個の硫黄原子の間又は1個の酸素原子と1個の硫黄原子の間に存在してもよく、また全体としての環が化学安定性を有する必要がある。ヘテロ原子は必要により全ての可能な酸化段階で存在してもよい(硫黄 スルホキシド $-\text{SO}-$ 、スルホン $-\text{SO}_2-$; 窒素 N-オキサイド)。

20

ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル及びアリールからの誘導体化の直接の結果は複素環がサブグループ単環式ヘテロ環、二環式ヘテロ環、三環式ヘテロ環及びスピロヘテロ環から構成されることであり、これらは飽和形態又は不飽和形態で存在してもよい。飽和及び不飽和の、非芳香族複素環がまたヘテロシクロアルキルとして定義される。不飽和は当該環系中に少なくとも一つの二重結合があることを意味するが、ヘテロ芳香族系は形成されない。二環式ヘテロ環では、二つの環はそれらが共有して少なくとも2個の(ヘテロ)原子を有するように一緒に結合される。スピロヘテロ環では、炭素原子(スピロ原子)が二つの環に一緒に属する。複素環が置換される場合、置換は全ての水素を有する炭素原子及び/窒素原子の位置で、互いに独立に、夫々の場合に一置換又は多置換の形態で起こってもよい。複素環それ自体は環系のあらゆる好適な位置を介して置換基として分子に結合されてもよい。複素環が窒素原子を有する場合、複素環置換基を分子に結合するのに好ましい位置は窒素原子である。

30

【0032】

複素環の例はテトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、アゼパニル、ジアゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、ホモチオモルホリニル、チオモルホリニル-S-オキサイド、チオモルホリニル-S,S-ジオキサイド、1,3-ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、[1,4]-オキサゼパニル、テトラヒドロチエニル、ホモチオモルホリニル-S,S-ジオキサイド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロ-ピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル-S-オキサイド、テトラヒドロチエニル-S,S-ジオキサイド、ホモチオモルホリニル-S-オキサイド、2,3-ジヒドロアゼト、2H-ピロリル、4H-ピラニル、1,4-ジヒドロピリジニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、8-アザビシクロ

40

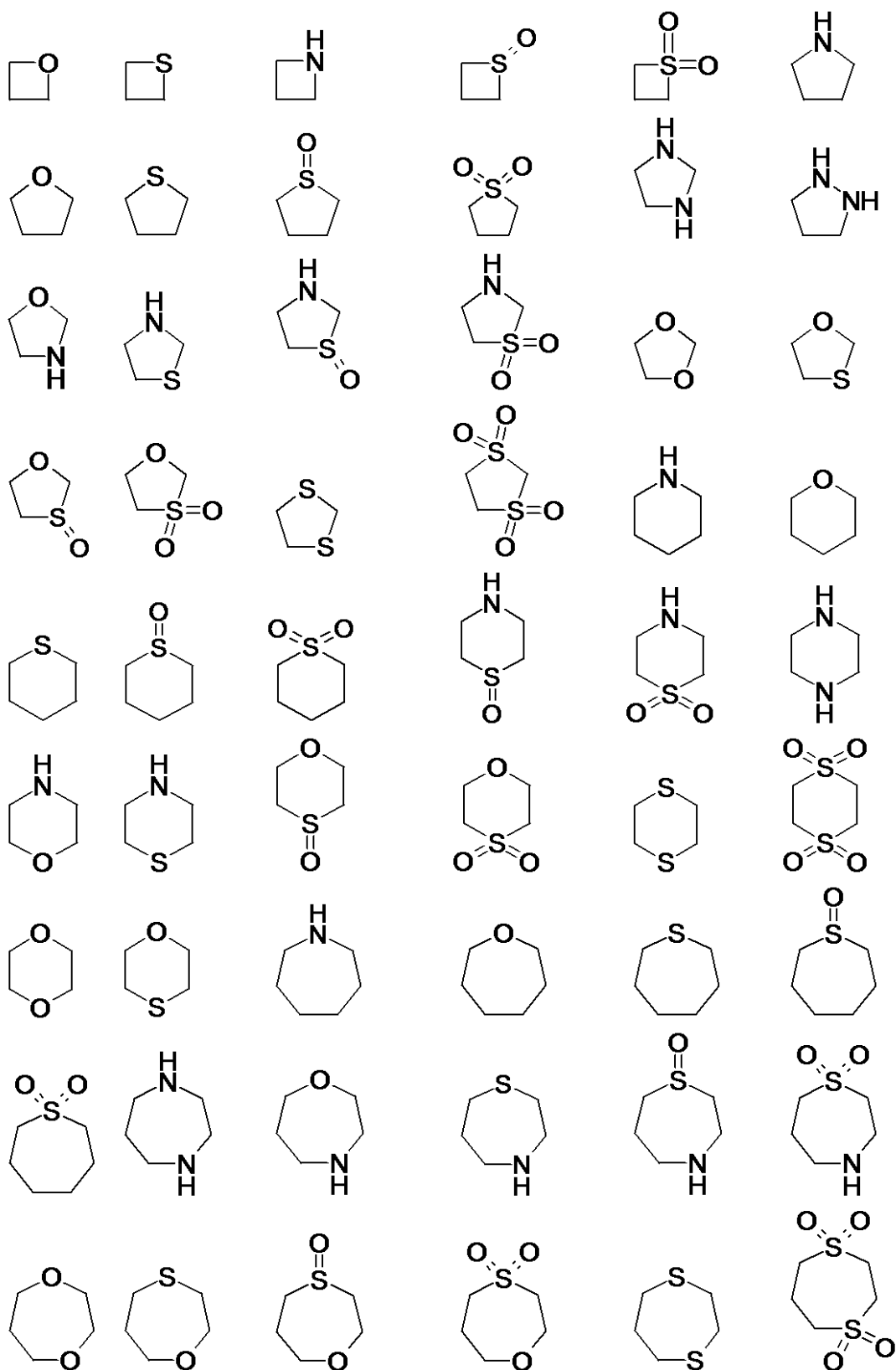
50

[5.1.0] オクチル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプチル、8-オキサ-3-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクチル、3.8-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクチル、2,5-ジアザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプチル、1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクチル、3.8-ジアザ-ピシクロ[3.2.1]オクチル、3.9-ジアザ-ピシクロ[4.2.1]ノニル、2.6-ジアザ-ピシクロ[3.2.2]ノニル、1,4-ジオキサ-スピロ[4.5]デシル、1-オキサ-3.8-ジアザ-スピロ[4.5]デシル、2,6-ジアザ-スピロ[3.3]ヘプチル、2,7-ジアザ-スピロ[4.4]ノニル、2,6-ジアザ-スピロ[3.4]オクチル、3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデシル、2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デシル等である。

更なる例は以下に示される構造であり、これらは夫々の水素を有する原子を介して結合されてもよい（水素について交換される）。

【 0 0 3 3 】

【化 1 4】

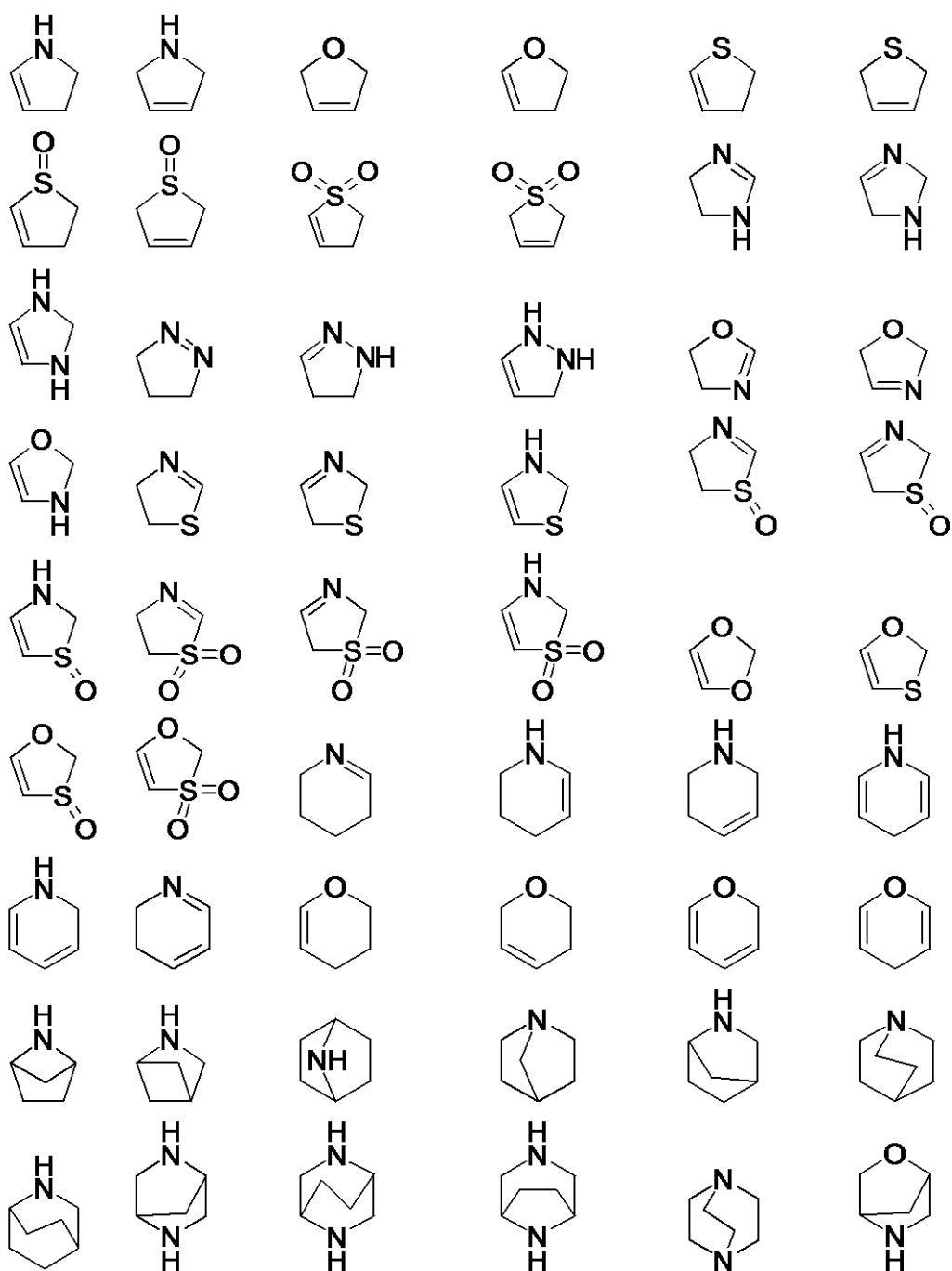


10

20

30

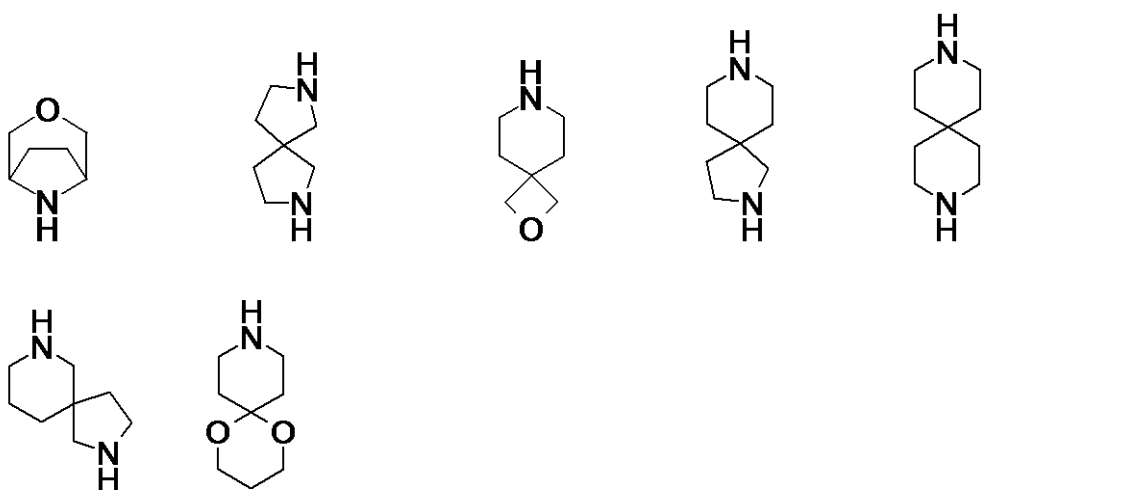
40



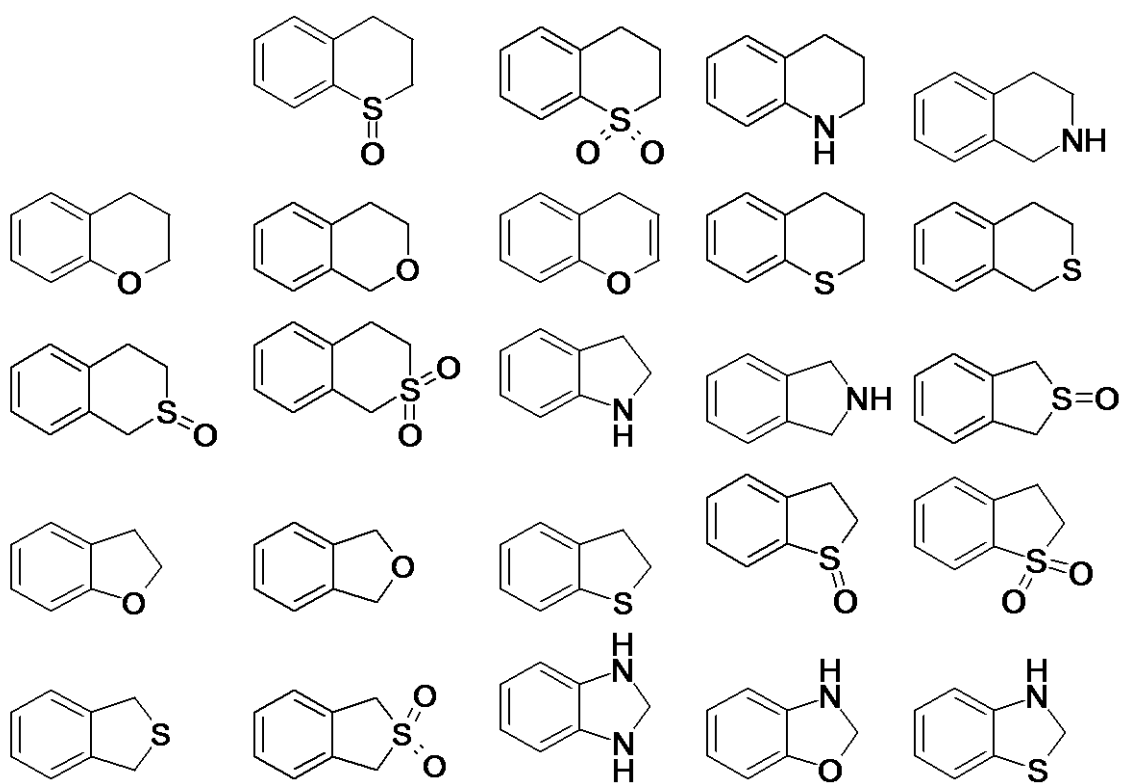
10

20

30

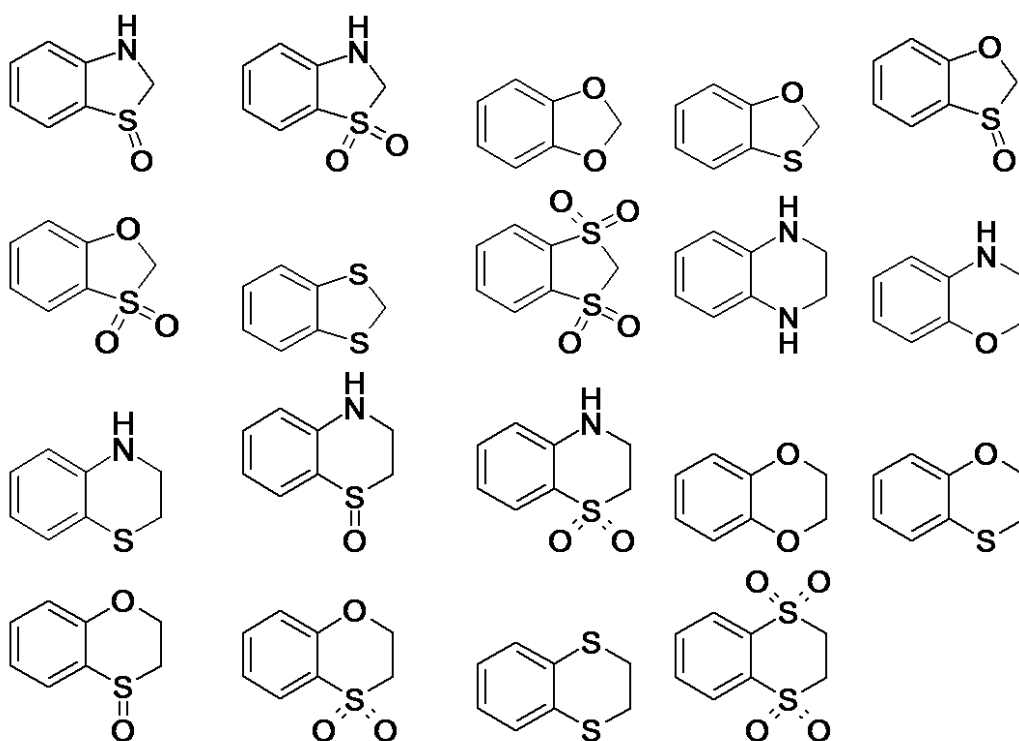


10



20

30



10

20

【 0 0 3 4 】

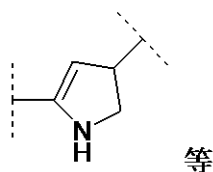
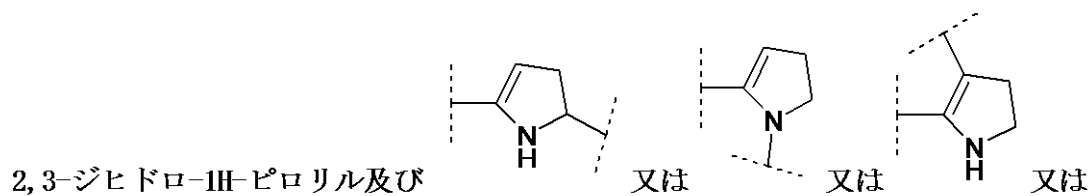
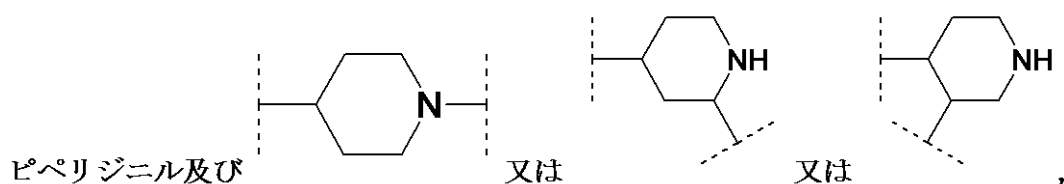
複素環の上記定義はまた複素環が別の基、例えば、複素環アミノ又は複素環オキシの一部である場合にも適用される。

複素環の自由原子が飽和される場合には、複素環基が得られる。

ヘテロシクリレンという用語はまた先に定義された複素環から誘導される。ヘテロシクリレンは、複素環と違って、2価であり、二つの結合パートナーを必要とする。形式上、第二の原子価が水素原子を複素環から除去することにより得られる。相当する基は、例えば、下記の基である。

【 0 0 3 5 】

【 化 1 5 】



【 0 0 3 6 】

ヘテロシクリレンの上記定義はまたヘテロシクリレンが別の基、例えば、HO-ヘテロシクリレンアミノ又はH₂N-ヘテロシクリレンオキシの一部である場合にも適用される。

30

40

50

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

ヘテロアリールの例はフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピリジル-N-オキサイド、ピロリル-N-オキサイド、ピリミジニル-N-オキサイド、ピリダジニル-N-オキサイド、ピラジニル-N-オキサイド、イミダゾリル-N-オキサイド、イソオキサゾリル-N-オキサイド、オキサゾリル-N-オキサイド、チアゾリル-N-オキサイド、オキサジアゾリル-N-オキサイド、チアジアゾリル-N-オキサイド、トリアゾリル-N-オキサイド、テトラゾリル-N-オキサイド、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、キノリニル、キノキサリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ベンゾトリアジニル、インドリジニル、オキサゾロピリジル、イミダゾピリジル、ナフチリジニル、ベンゾオキサゾリル、ピリドピリジル、プリニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジル、イミダゾチアゾリル、キノリニル-N-オキサイド、インドリル-N-オキサイド、イソキノリル-N-オキサイド、キナゾリニル-N-オキサイド、キノキサリニル-N-オキサイド、フタラジニル-N-オキサイド、インドリジニル-N-オキサイド、インダゾリル-N-オキサイド、ベンゾチアゾリル-N-オキサイド、ベンゾイミダゾリル-N-オキサイド等である。

更なる例は以下に示される構造であり、これらは夫々の水素を有する原子を介して結合されてもよい（水素について交換される）。

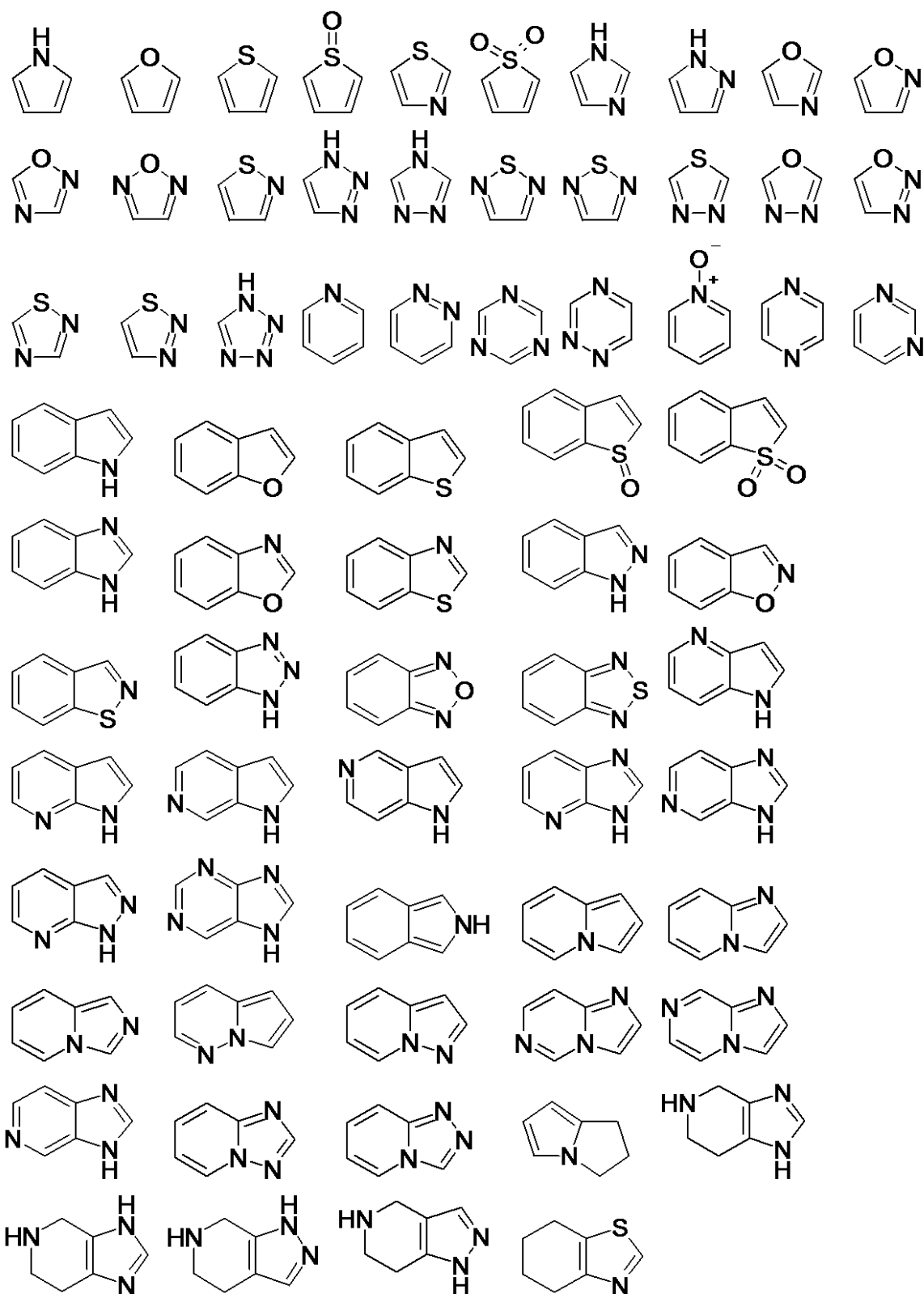
【0037】

10

20

30

【化 16】



10

20

30

40

【0038】

ヘテロアリールの上記定義はまたヘテロアリールが別の基、例えば、ヘテロアリールアミノ又はヘテロアリールオキシの一部である場合にも適用される。

ヘテロアリールの自由原子価が飽和される場合、ヘテロ芳香族基が得られる。

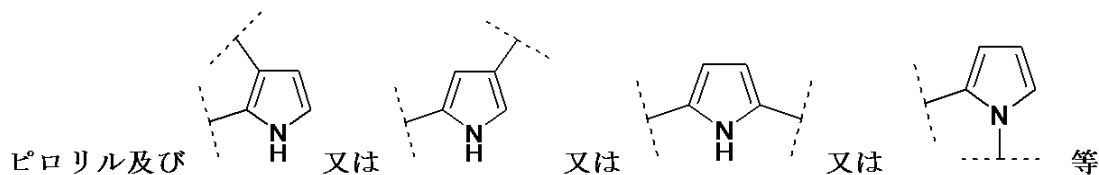
それ故、ヘテロアリーレンという用語は先に定義されたヘテロアリールから誘導し得る。ヘテロアリーレンは、ヘテロアリールと違って、2価であり、二つの結合パートナーを

50

必要とする。形式上、第二の原子価は水素原子をヘテロアリールから除去することにより得られる。相当する基は、例えば、下記の基である。

【 0 0 3 9 】

【 化 1 7 】



【 0 0 4 0 】

ヘテロアリーレンの上記定義はまたヘテロアリーレンが別の基、例えば、HO-ヘテロアリーレンアミノ又は H_2N -ヘテロアリーレンオキシの一部である場合にも適用される。

上記された2価の基（アルキレン、アルケニレン、アルキニレン等）はまた複合基（例えば、 H_2N-C_{1-4} アルキレン-又は $HO-C_{1-4}$ アルキレン-）の一部であってもよい。この場合、原子価の一つが結合される基（ここでは、 $-NH_2$ 、 $-OH$ ）により飽和され、その結果、この方法で書かれたこの種の複合基は全てについて1価の置換基のみである。

“置換されている”という用語は考慮下の原子に直接結合されている水素原子が別の原子又は原子の別の基（置換基）により置換されることを意味する。出発条件（水素原子の数）に応じて、一置換又は多置換が一つの原子の位置で起こってもよい。特別な置換基による置換は置換基及び置換される原子の許される原子価が互いに合致し、その置換が安定な化合物（即ち、例えば、転位、環化又は脱離により自然に変換されない化合物）をもたらす場合にのみ可能である。

2価の置換基、例えば、 $=S$ 、 $=NR$ 、 $=NOR$ 、 $=NNRR$ 、 $=NN(R)C(O)NRR$ 、 $=N_2$ 等のみが炭素原子の位置にある置換基であってもよく、2価の置換基 $=O$ がまた硫黄の置換基であってもよい。一般に、置換が環系でのみ2価の置換基により行なわれてもよく、二つのジェミナル水素原子、即ち、置換前に飽和される同じ炭素原子に結合されている水素原子による交換を必要とする。それ故、2価の置換基による置換は環系の基- CH_2 -又は硫黄原子の位置でのみ可能である。

【 0 0 4 1 】

立体化学 / 溶媒和物 / 水和物： 特にことわらない限り、明細書又は特許請求の範囲に示される構造式又は化学名は相当する化合物それ自体を表すが、また互変異性体、立体異性体、光学異性体及び幾何異性体（例えば、鏡像体、ジアステレオマー、E/Z異性体等）、ラセミ体、あらゆる所望の組み合わせの別々の鏡像体の混合物、ジアステレオマーの混合物、前記形態の混合物（このような形態が存在する場合）だけでなく、これらの塩、特に医薬上許される塩を含む。本発明の化合物及び塩は溶媒和された形態（例えば、医薬上許される溶媒、例えば、水、エタノール等による）又は溶媒和されていない形態で存在してもよい。一般に、本発明の目的のために、溶媒和された形態、例えば、水和物が溶媒和されていない形態と等しい価値のものと見なされるべきである。

塩：“医薬上許される”という用語は一般に認められている医療上の意見に従って、ヒト及び／又は動物の組織と連係しての使用に好適であり、過度の毒性、刺激もしくは免疫応答を有さず、もしくは生じず、又はその他の問題もしくは合併症をもたらさず、即ち、許されるリスク / 利益比に総合的に合致する化合物、物質、組成物及び／又は製剤を表すために本明細書に使用される。

“医薬上許される塩”という用語は親化合物が酸又は塩基の添加により変性されている開示された化学化合物の誘導体に関する。医薬上許される塩の例として、塩基性官能基、例えば、アミンに関する鉱酸又は有機酸の塩、酸官能基、例えば、カルボン酸のアルカリ金属塩又は有機塩等が挙げられるが、これらに限定されない。これらの塩として、特に酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ベシレート、重炭酸塩、酒石酸水素塩、臭化物 / 臭化水素酸塩、エドト酸Ca / エドト酸塩、カンシラート、炭酸塩、塩化物 / 塩酸塩、クエン酸塩、エジシラート、エタンジスルホン酸塩、エストレート、

10

20

30

40

50

エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルスニレート、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン、ヒドロキシマレイン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオネート、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、メシレート、臭化メチル、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナブシレート、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミド、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリエチオダイド、アンモニウム塩、ベンザシン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン及びプロカインが挙げられる。その他の医薬上許される塩が金属、例えば、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛等のカチオンで生成されてもよい（また、Pharmaceutical salts, Birge, S.M. 著, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19を参照のこと）。

10

【0042】

本発明の医薬上許される塩は塩基性又は酸性官能基を有する親化合物から出発して、通常の化学方法により調製されてもよい。一般に、このような塩はこれらの化合物の遊離酸又は塩基形態を水又は有機溶媒、例えば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル（又はこれらの混合物）中で十分な量の相当する塩基又は酸と反応させることにより合成されてもよい。

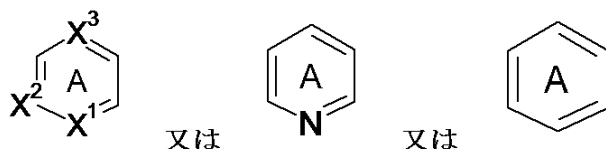
上記塩以外の酸の塩（これらは、例えば、化合物を反応混合物から精製又は単離するのに有益である）（例えば、トリフルオロ酢酸塩）がまた本発明の一部と見なされるべきである。

20

例えば、下記の如き表示において、

【0043】

【化18】

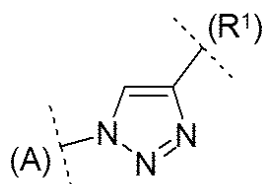


文字 A は、例えば、その他の環への当該環の結合を示すことを一層容易にするために環表示の機能を有する。

30

どの隣接の基をそれらがどの原子価で結合するのかを決めることが重要である 2 価の基について、相当する結合パートナーが、明瞭化の目的に必要な場合に、下記の表示のように、括弧中に示される。

【化19】



40

又は $(R^2) - C(O)NH -$ 又は $(R^2) - NHC(O) -$;

【0044】

基又は置換基は相当する基の表示（例えば、 R^a 、 R^b 等）を有する幾つかの別の基/置換基の中から頻繁に選ばれる。このような基が異なる分子部分において本発明の化合物を特定するのに繰り返し使用される場合、種々の使用が完全に互いに独立と見なされるべきであることが常に留意される必要がある。

本発明の目的のための治療有効量は病気の症候をなくし、又はこれらの症候を予防もしくは軽減することができ、或いは治療される患者の生存を延長する物質の量を意味する。

略号のリスト

50

【 0 0 4 5 】

【 表 1 】

ACN, CH ₃ CN	アセトニトリル
BINAP	2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル
Boc	tert.ブトキシカルボニル; ジ-tert-ブチルジカーボネート
Boc ₂ O	Boc 酸無水物
CO	一酸化炭素
DCM	ジクロロメタン
dppf	1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ)フェロセン
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	ジメチル-ピリジン-4-イル-アミン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDTA	エチレンジアミンテトラ酢酸
EtOAc or EA	酢酸エチル
FCS	ウシ胎児血清
h	時間
Hal	ハロゲン
HATU	N-[(ジメチルアミノ)-(1H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-b]ピリジン-1-イル)-メチレン]-N-メチルメタン-アミニウムヘキサフルオロホスフェートN-オキサイド
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
KOAc	酢酸カリウム
LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド
M	モル濃度 (モル/L)
Min	分
ml	ミリリットル
MS	質量分析法
N	規定
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
NMR	核磁気共鳴分析法
Pd ₂ dba ₃	トリス (ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0)
Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	[1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II), ジクロロメタン
PE	石油エーテル
PPh ₃	トリフェニルホスフィン
DIBAL	水素化ジイソブチルアルミニウム
RP	逆相
Rpm	1 分当りの回転数

10

20

30

40

RT又はrt	室温
STAB	トリアセトキシホウ水素化ナトリウム
TBME	tert.ブチルメチルエーテル
TBTU	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
TEA	トリエチルアミン
tert	ターシャリー
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
tR	保持時間 [分]
TRIS	トリス (ヒドロキシメチル)アミノメタン
wt%	質量%
sat.	飽和
Ar	芳香族

10

【 0 0 4 6 】

本発明の特徴及び利点が下記の更に詳細な実施例（これらは本発明の原理を例として示すが、その範囲を限定しない）から明らかになるであろう。

【 実施例 】

20

【 0 0 4 7 】

総則

特にことわらない限り、化学実験室で普通に使用される方法を使用して、全ての反応を商業上得られる装置中で行なう。空気及び／又は湿気に敏感である出発物質を保護ガスの下で貯蔵し、それらを用いる相当する反応及び操作を保護ガス（窒素又はアルゴン）の下で行なう。

オートノム(Autonom) ソフトウェア(バイルシュタイン(Beilstein)) を使用して、化合物をバイルシュタイン規則に従って命名する。化合物が構造式及びその命名法の両方により表示される場合、不一致の場合には、構造式が優先する。

クロマトグラフィー

30

薄層クロマトグラフィーをメルク製のガラス上の既製TLCシリカゲル60プレート（蛍光指示薬F-254を含む）上で行なう。

本発明の実施例化合物の分取高压クロマトグラフィー(HPLC)をウォーターズ製カラム（商品名：サンファイアー C18 OBD, 10 μ m, 30 x 100mm 部品番号186003971; X-ブリッジ C18 OBD, 10 μ m, 30 x 100 mm 部品番号186003930)を用いて行なう。H₂O/ACN の異なる勾配を使用して化合物を溶離し、この場合、0.2 % HCOOH を水に添加する（酸条件）。塩基性条件下のクロマトグラフィーのために、水を下記のレシピに従って塩基性にする：炭酸水素アンモニウム溶液(1 LのH₂Oに対し158 g) 5 mL及び32%のアンモニア水溶液2 mLにH₂O を1Lまで補給する。

中間体化合物の分析HPLC（反応監視）をウォーターズ製カラム及びフェノメネクス製カラムを用いて行なう。その分析装置はまた夫々の場合に質量検出器を備えている。

40

HPLC質量分析法 / UV分析法

本発明の実施例化合物を特性決定するための保持時間/MS-ESI⁺ をアギレント製HPLC-MS装置(質量検出器を備えた高性能液体クロマトグラフィー) を使用して生じる。注入ピークで溶離する化合物に保持時間 $t_{Ret.} = 0$ を与える。

【 0 0 4 8 】

HPLC分取方法

分取HPLC1

HPLC:333 ポンプ及び334 ポンプ

カラム:ウォーターズ X-ブリッジ C18 OBD, 10 μ m, 30 x 100 mm, 部品番号186003930

50

溶媒:A: H₂O中の10 mM NH₄HCO₃; B: アセトニトリル(HPLC 等級)

検出:UV/Vis-155

流量:50 ml/分

勾配:0.00 - 1.50 分:1.5 % B

1.50 - 7.50 分:変化

7.50 - 9.00 分:100 % B

分取HPLC2

HPLC:333 ポンプ及び334 ポンプ

カラム:ウォーターズ・サンファイアー C18 OBD, 10 μm, 30 x 100 mm, 部品番号186003 971

10

溶媒:A: H₂O + 0.2 % HCOOH; B: アセトニトリル (HPLC 等級) + 0.2 % HCOOH

検出:UV/Vis-155

流量:50 ml/分

勾配:0.00 - 1.50 分:1.5 % B

1.50 - 7.50 分:変化

7.50 - 9.00 分:100 % B_

【 0 0 4 9 】

HPLC分析方法

LCMS BAS1

20

HPLC:アギレント 1100 シリーズ

MS:アギレント LC/MSD SL

カラム:フェノメネクス・マーキュリー・ジェミニC18, 3 μm, 2x20 mm, 部品番号00M-4439-B0-CE

溶媒:A: H₂O中の5 mM NH₄HCO₃/20 mM NH₃; B:アセトニトリル (HPLC等級)

検出:MS:ポジティブ方式及びネガティブ方式

質量範囲:120 - 900 m/z

流量:1.00 ml/分

カラム温度:40

勾配:0.00 - 2.50 分:5 % 95 % B

2.50 - 2.80 分:95 % B

2.81 - 3.10 分:95 % 5 % B

30

【 0 0 5 0 】

VAB

HPLC:アギレント 1100/1200 シリーズ

MS:アギレント LC/MSD SL

カラム:ウォーターズ X-ブリッジ BEH C18, 2.5 μm, 2.1 x 30 mm XP

溶媒:A: H₂O 中の5 mM NH₄HCO₃/19 mM NH₃; B:アセトニトリル (HPLC等級)

検出:MS:ポジティブ方式及びネガティブ方式

質量範囲:100 - 1200 m/z

流量:1.40 ml/分

カラム温度:45

勾配:0.00 - 1.00 分:5 % 100 % B

1.00 - 1.37 分:100 % B

1.37 - 1.40 分:100 % 5 % B

40

【 0 0 5 1 】

方法 85_GVK

HPLC: ウォーターズUPLC

MS: ミクロマス・トリプル・クォード

カラム:ウォーターズ X-ブリッジ C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm

50

溶媒:A: H₂O中の 10 mM NH₄HCO₃; B: Acetonitrilアセトニトリル (HPLC等級)

検出:ES/APCI MODE

質量範囲:120 - 900 m/z

流量:1.00 ml/分

カラム温度:25

勾配:0.00 - 1.50 分:5 %

1.50 - 3.00 分:5 % 15 % B

3.00 - 7.00 分:15 % 55 % B

7.00 - 10.00分:55 % 95 % B

10.00 - 14.00 分:95 % B

14.00 - 17.00 分:95 % 5 % B

10

【 0 0 5 2 】

RND-FA-4.5-MIN

HPLC: ウォーターズUPLC

MS: ミクロマス・トリプル・クォード

カラム: アクイティUPLC BEH C18, 1.7 μm, 2.1x100mm

溶媒:A: 水中の0.1% ギ酸, B: アセトニトリル中の0.1% ギ酸;

検出:ES/APCI 方式

流量:0.6 ml/分

カラム温度:35

20

勾配:0.00 - 0.40 分:3 B%

0.40 - 3.20 分:3 % 98 % B

3.20 - 3.80 分:98 % B

3.80 - 4.20 分:98 % 3 % B

4.20 - 4.50 分:3 % B

【 0 0 5 3 】

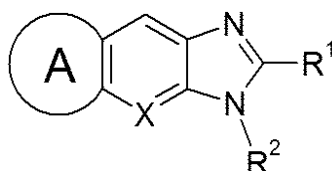
本発明の化合物の調製

本発明の化合物を以下に記載される合成の方法(この場合、一般式の置換基は先に示された意味を有する)により調製する。これらの方法は本発明の例示と意図され、その主題及び特許請求された化合物の範囲をこれらの実施例に限定するものではない。出発化合物の調製が記載されていない場合、それらは商業上得られ、又は既知の化合物もしくは本明細書に記載された方法と同様にして調製されてもよい。文献に記載された物質は公表された合成の方法に従って調製される。

30

特に明記されない限り、下記の反応スキームの置換基R¹ ~ R⁹、X及びAは明細書及び特許請求の範囲に定義されたとおりである。

【化 2 0】



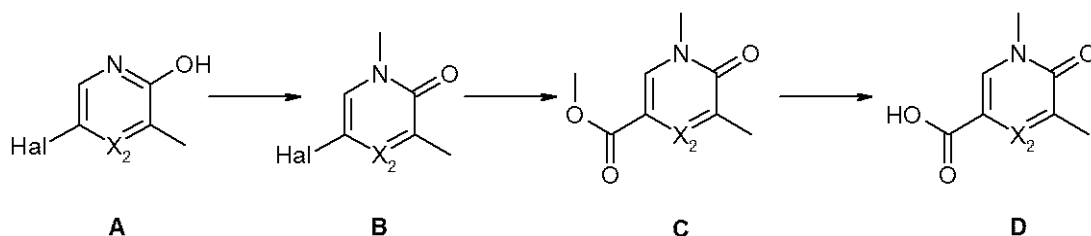
40

【 0 0 5 4 】

出発物質 A からの主要中間体 D の合成をスキーム 1 に示す。

スキーム 1

【化 2 1】



【 0 0 5 5 】

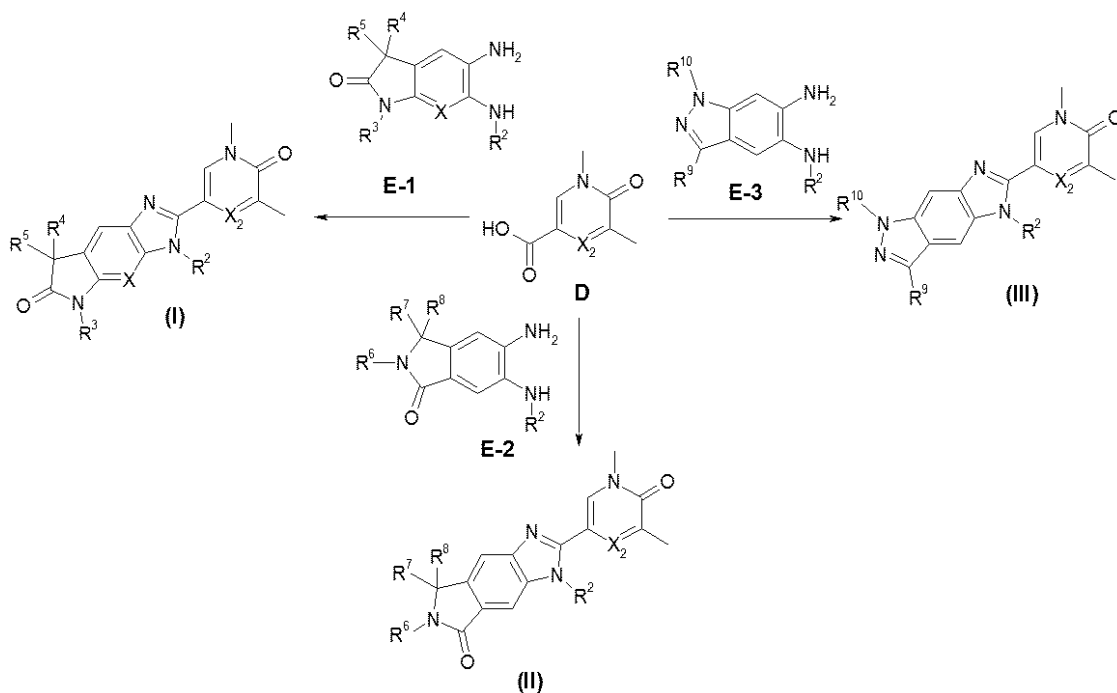
出発物質A ($X_2 = \text{CH}$, Hal = Br 又は $X_2 = \text{N}$, Hal = Br) は市販されている。A から出発して、アルキル化を使用して第二のメチル基を導入することができ、これが B をもたらす。一酸化炭素を使用するカルボニル化反応を適用して化合物 C を合成することができる。エステルの開裂後に、主要な中間体 D を得ることができる。

主要な中間体 D 及び E-1 - E-3 からの式 I-III の化合物の合成をスキーム 2 に示す。

スキーム 2

【 0 0 5 6 】

【化 2 2】



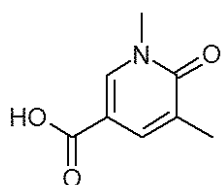
【 0 0 5 7 】

典型的な試薬 (例えば、TBTU 又は HATU) を使用して、又は *in situ* 反応により酸 D を酸塩化物に活性化する。次いで活性化された酸を相当する芳香族ジアミン E-1 - E-3 とカップリングし、続いて酢酸又はポリリン酸を使用して閉環反応を行なう。

中間体 D-1 の調製

1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

【化 2 3】



【 0 0 5 8 】

反応スキーム:

10

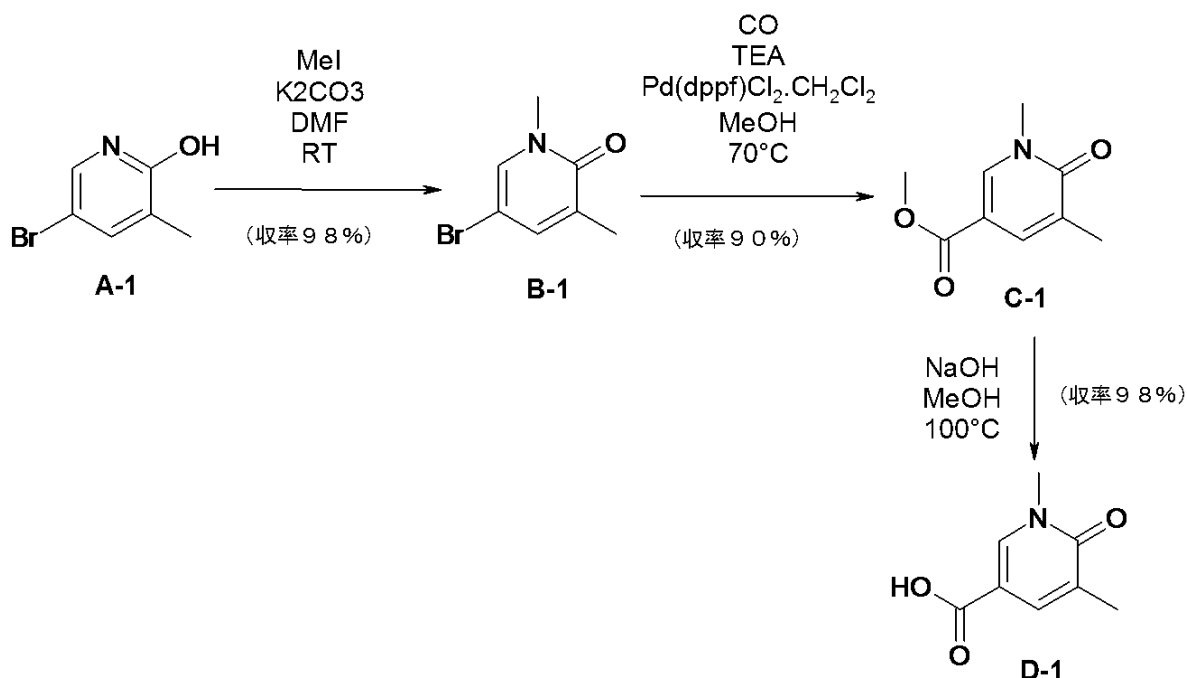
20

30

40

50

【化 2 4】



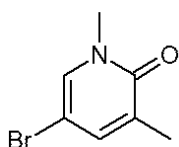
10

【 0 0 5 9 】

5-ブromo-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン B-1

20

【化 2 5】



【 0 0 6 0 】

DMF (5.000 ml) 中の5-ブromo-2-ヒドロキシ-3-メチル ピリジン A1 (1.000 g; 5.053 ミリモル) 及び炭酸カリウム (1.397 g; 10.105 ミリモル) の懸濁液にヨードメタン (0.346 ml; 5.558 ミリモル) を慎重に添加する。その反応混合物を室温で一晩 (16時間) 攪拌する。次いでその反応混合物を10% アンモニア溶液 (10 ml) で反応停止し、水30 ml を添加する。それをEtOAc 3x50 ml で抽出する。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮して生成物を得る。

30

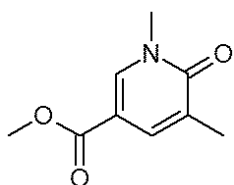
収率: 98% (1.0 g; 4.95 ミリモル)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 202/204; t_{Ret} = 0.65分; 方法 LCMS BAS1

【 0 0 6 1 】

1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸メチルエステル C-1

【化 2 6】



40

【 0 0 6 2 】

ピュッチ・グラス・ウステルからのカルボニル化反応器中で、5-ブromo-1,3-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン B-1 (3.300 g; 16.006 ミリモル) をMeOH (80.000 ml) に溶解し、TEA (5.399 ml; 40.015 ミリモル) を添加する。次いでPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (389.000 mg; 0.476 ミリモル) を添加し、反応器を閉じ、一酸化炭素 (8 パール) で充填する。反応器

50

を70 に加熱し、一夜(18時間)攪拌する。その反応混合物をシリカの小パッドにより濾過し、酢酸エチルで洗浄する。濾液を減圧で濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィーコンピフラッシュ(カラム: レジセプRf, 120 g; 勾配: cHex/EtOAc = 100% / 0% ~ 50% / 50%; 流量 = 30 ml/分, 28カラム容積; 検出波長: 254nm)で精製する。生成物を含む画分を合わせ、減圧で濃縮する。

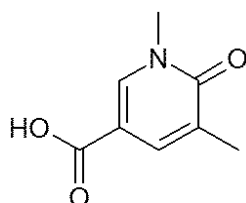
収率: 90% (2.6 g; 14.35 ミリモル)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 182; t_{Ret} = 0.49 分; 方法 LCMS BAS1

【0063】

1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 D-1

【化27】



【0064】

1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸メチルエステル C-1 (2.60g; 14.35 ミリモル)をMeOH中で懸濁させる。水酸化ナトリウム(1 M溶液, 45ml; 45.00 ミリモル)を添加し、その反応混合物を2時間にわたって100 まで加熱する(ドライシン、還流)。MeOHを減圧で除去し、1N HCl (46 ml)をその溶液に添加し、沈澱が生じる。沈澱を濾過し、減圧で乾燥させる。

収率: 98% (2.34 g; 14.00 ミリモル)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 168; t_{Ret} = 0分; 方法 LCMS BAS1

【0065】

D-1 の操作に従って、中間体D-2 を合成する。

【化28】

#	構造	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [分]	HPLC-方法
D-1		M+H=168; t _{Ret.} = 0 分	LCMS BAS1
D-2		M+H=167; t _{Ret.} = 0 分	LCMS BAS1

【0066】

式Iの化合物の調製のための一般方法

方法 1:

2-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-3-((S)-2-メトキシ-1-メチル-エチル)-5,7,7-トリメチル-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン 1-1

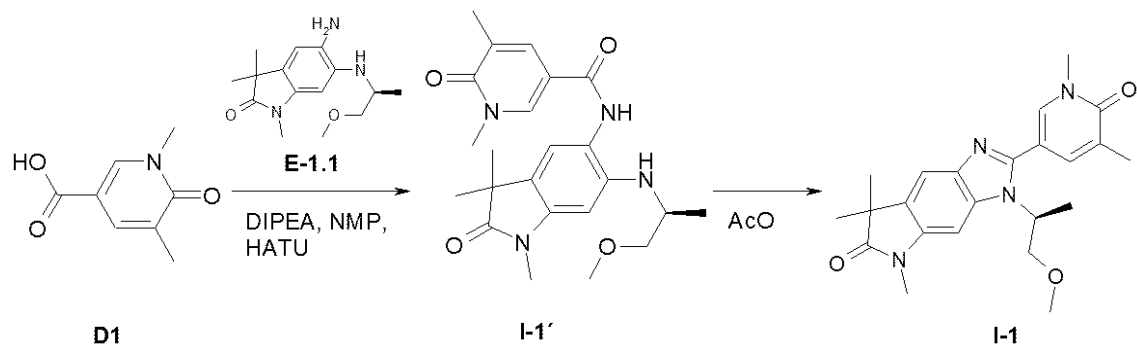
10

20

30

40

【化 2 9】

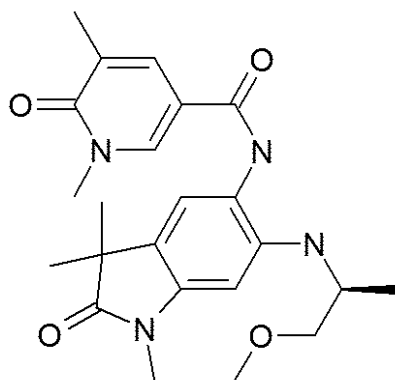


10

【 0 0 6 7】

1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 [6-((S)-2-メトキシ-1-メチル-エチルアミノ)-1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-アミド I-1'

【化 3 0】



20

【 0 0 6 8】

1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 D1 (47mg; 0.28ミリモル) をNMP (500 μ l) 及びDIPEA (135 μ l; 0.85 ミリモル) に溶解し、HATU (111 mg; 0.29 ミリモル) を添加する。その反応混合物を周囲温度で15分間攪拌する。NMP (500 μ l) に溶解された5-アミノ-6-((S)-2-メトキシ-1-メチル-エチルアミノ)-1,3,3-トリメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン E-1.1(85 mg; 0.31 ミリモル) を添加し、攪拌を周囲温度で12時間続ける。その反応混合物を水に注ぎ、DCM で1回抽出する。有機相をMgSO₄で乾燥させ、減圧で濃縮する。

30

収率: 93% (110 mg; 0.26 ミリモル)

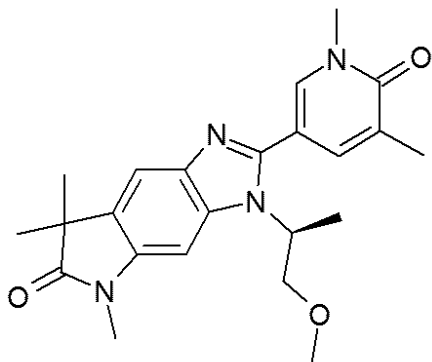
HPLC-MS: (M+H)⁺ = 427; t_{Ret} = 0.72分; 方法 VAB

【 0 0 6 9】

2-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-3-((S)-2-メトキシ-1-メチル-エチル)-5,7,7-トリメチル-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン I-1

40

【化 3 1】



10

【 0 0 7 0 】

1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 [6-((S)-2-メトキシ-1-メチル-エチルアミノ)-1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-アミド 1-1' (110 mg; 0.26 ミリモル) を酢酸2 mlに溶解し、150 で1時間撹拌する。溶媒を蒸発させ、逆相クロマトグラフィー（方法：分取HPLC1）を使用して粗生成物を精製する。

収率：62% (65 mg; 0.16 ミリモル)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 409; t_{Ret} = 0.92分; 方法 LCMS BAS1

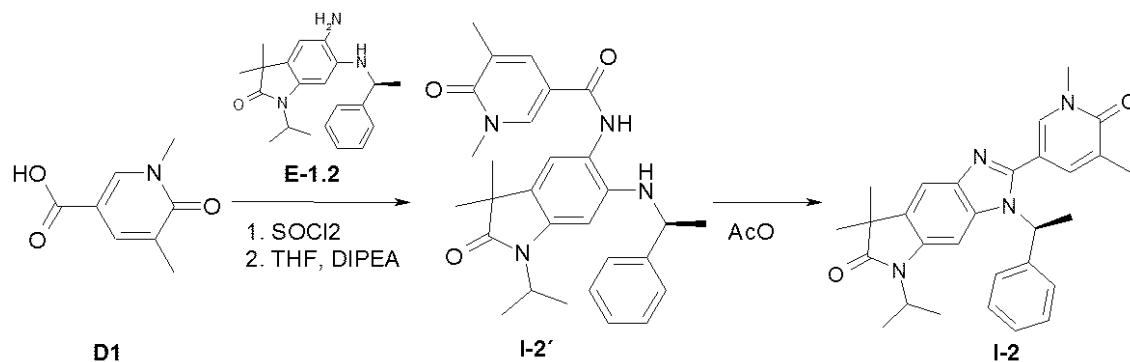
【 0 0 7 1 】

20

方法 2:

2-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-5-イソプロピル-7,7-ジメチル-3-((S)-1-フェニル-エチル)-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン 1-2

【化 3 2】

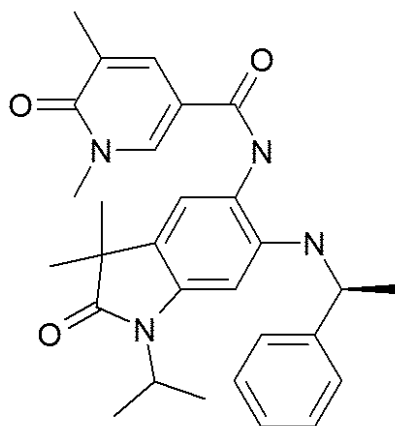


30

【 0 0 7 2 】

1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 [1-イソプロピル-3,3-ジメチル-2-オキソ-6-((S)-1-フェニル-エチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-アミド 1-2'

【化 3 3】



10

【 0 0 7 3 】

1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 D1 (52mg; 0.31ミリモル) を塩化チオニル30 ml 中で懸濁させ、60 で15時間加熱する。その反応混合物を減圧で濃縮する。5-アミノ-1-イソプロピル-3,3-ジメチル-6-((S)-1-フェニル-エチルアミノ)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン E-1.2 (105mg; 0.31ミリモル) をTHF 5 mlに溶解し、DIPEA (162 μ l; 1.00 ミリモル) を添加する。この反応混合物にTHF 2 mlに溶解されたその酸塩化物を添加し、得られる反応混合物を20 で12時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、逆相クロマトグラフィー (方法: 分取HPLC1)を使用して粗生成物を精製する。

20

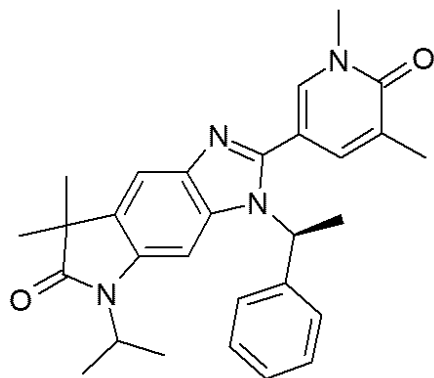
収率: 94% (140 mg; 0.29 ミリモル)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 487; t_{Ret} = 1.22分; 方法 LCMS BAS1

【 0 0 7 4 】

2-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-5-イソプロピル-7,7-ジメチル-3-((S)-1-フェニル-エチル)-5,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-f]インドール-6-オン 1-2

【化 3 4】



30

【 0 0 7 5 】

1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 [1-イソプロピル-3,3-ジメチル-2-オキソ-6-((S)-1-フェニル-エチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-アミド 1-2' (100 mg; 0.21 ミリモル) を酢酸2 mlに溶解し、120 で7時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、逆相クロマトグラフィー (方法: 分取HPLC2)を使用して粗生成物を精製する。

40

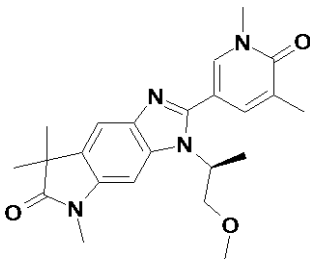
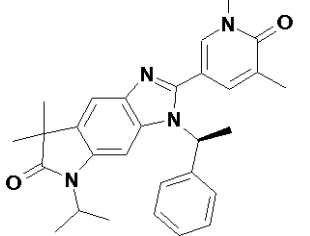
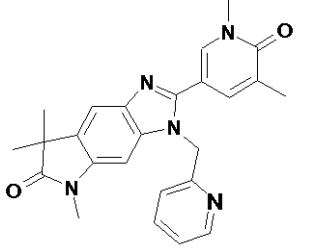
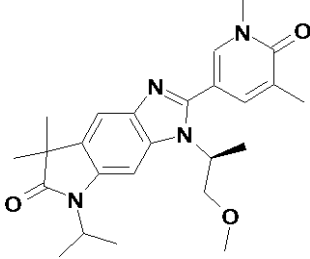
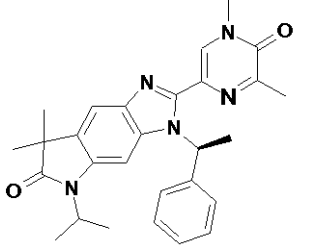
収率: 38% (37 mg; 0.08 ミリモル)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 469; t_{Ret} = 1.20分; 方法 LCMS BAS1

【 0 0 7 6 】

1-1 又は1-2 の操作に従って、下記の実施例を合成する。

【化 3 5】

#	構造	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [分]	HPLC-方法
I-1		M+H= 409 t _{Ret.} = 0.92	LCMS BAS1
I-2		M+H= 469; t _{Ret.} = 1.20	LCMS BAS1
I-3		M+H= 428; t _{Ret.} = 0.90	LCMS BAS1
I-4		M+H= 437; t _{Ret.} = 1.06	LCMS BAS1
I-5		M+H= 470; t _{Ret.} = 1.26	LCMS BAS1

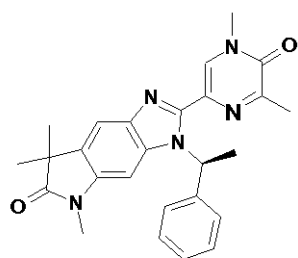
10

20

30

40

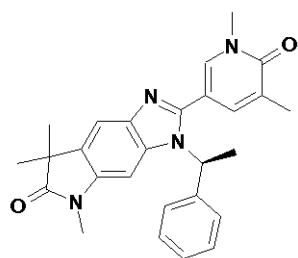
I-6



$M+H= 442$;
 $t_{Ret.}= 1.13$

LCMS BAS1

I-7

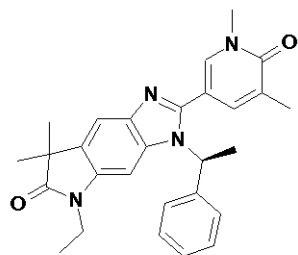


$M+H= 441$;
 $t_{Ret.}= 1.07$

LCMS BAS1

10

I-8

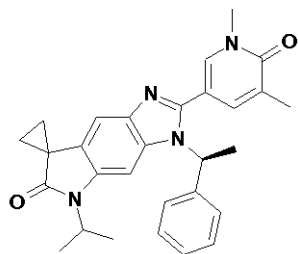


$M+H= 455$;
 $t_{Ret.}= 1.13$

LCMS BAS1

20

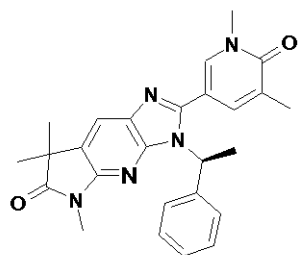
I-9



$M+H= 467$;
 $t_{Ret.}= 1.18$

LCMS BAS1

I-10

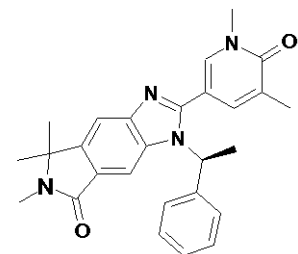


$M+H= 442$;
 $t_{Ret.}= 1.01$

LCMS BAS1

30

II-1

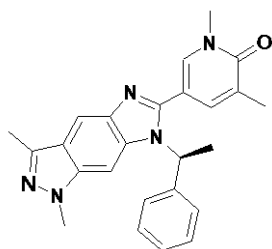


$M+H= 441$;
 $t_{Ret.}= 1.01$

LCMS BAS1

40

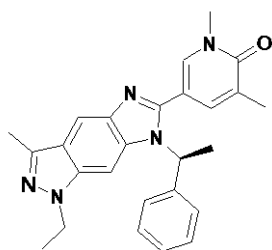
III-1



M+H= 412;
t_{Ret.}= 1.07

LCMS BAS1

III-2

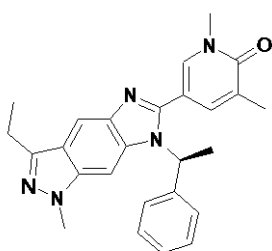


M+H= 426;
t_{Ret.}= 1.14

LCMS BAS1

10

III-3



M+H= 426;
t_{Ret.}= 1.13

LCMS BAS1

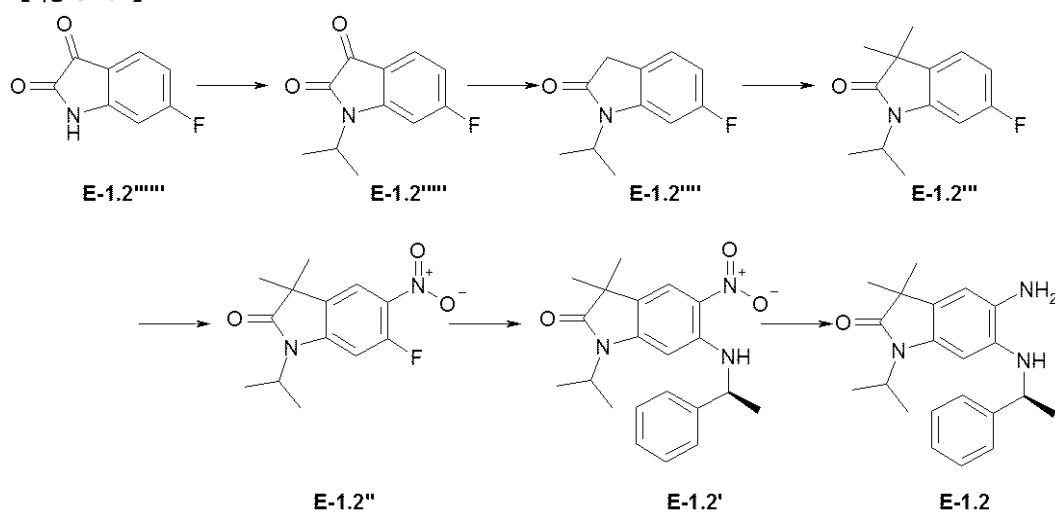
20

【 0 0 7 7 】

式E-1 の中間体の調製

5-アミノ-1-イソプロピル-3,3-ジメチル-6-((S)-1-フェニル-エチルアミノ)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン E-1.2

【 化 3 6 】



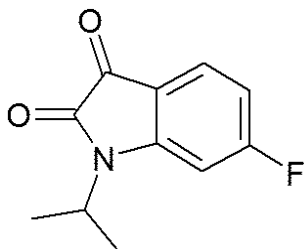
30

40

【 0 0 7 8 】

6-フルオロ-1-イソプロピル-1H-インドール-2,3-ジオン E-1.2''''''

【化 37】



【0079】

DMF (550 ml) 中の6-フルオロ-1H-インドール-2,3-ジオン E-1.2' ' ' ' ' (55.0g; 333.1ミリモル) の攪拌溶液に K_2CO_3 (55.2 g; 399.7 ミリモル) 及び2-ヨード-プロパン (73.6 g; 433.0 ミリモル) を25 で添加する。その反応混合物を25 で16時間攪拌する。次いでその混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を減圧で濃縮して粗化合物を得る。酢酸エチル及びヘキサンの溶離混合物とともにシリカゲル (230-400 μ M) を使用するカラムクロマトグラフィーによりその粗化合物を精製する。

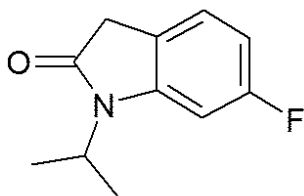
収率: 51% (35.0 g; 169.0 ミリモル)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 208; t_{Ret} = 2.02 分; 方法 RND-FA-4.5-MIN

【0080】

6-フルオロ-1-イソプロピル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン E-1.2' ' ' ' ' ,

【化 38】



【0081】

エタノール (1100 ml) 中の6-フルオロ-1-イソプロピル-1H-インドール-2,3-ジオン E-1.2' ' ' ' ' (35.0g; 169.0 ミリモル) の攪拌溶液にヒドラジン水和物 (550 ml) を25 で添加する。

その反応混合物を110 で16時間加熱する。その反応混合物を濃縮し、その粗物質を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を減圧で濃縮して粗化合物を得、酢酸エチル及びヘキサンの溶離混合物とともにシリカゲル (230-400 μ M) を使用するカラムクロマトグラフィーによりこれを精製する。

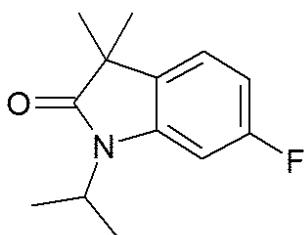
収率: 47% (15.3 g; 79.4 ミリモル)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 194; t_{Ret} = 2.06分; 方法 RND-FA-4.5-MIN

【0082】

6-フルオロ-1-イソプロピル-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン E-1.2' ' ' ' ' ,

【化 39】



【0083】

THF (480 ml) 中の6-フルオロ-1-イソプロピル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン E-1.2' ' ' ' ' (24.0 g; 124.4 ミリモル) の攪拌溶液に水素化ナトリウム (9.5 g; 397.5ミ

リモル) を 0 で少しずつ添加する。その反応混合物を 25 で 20 分間攪拌し、次いでヨウ化メチル (24.8 ml; 385.1 ミリモル) を滴下して添加する。25 で 1 時間攪拌した後、その反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧で蒸発させる。酢酸エチル及びヘキサンの溶離混合物とともにシリカゲル (230-400 μM) を使用するカラムクロマトグラフィーにより粗化合物を精製する。

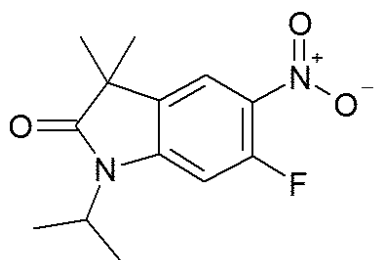
収率: 62% (17.0 g; 76.9 ミリモル)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 222; *t*_{Ret} = 2.42 分; 方法 RND-FA-4.5-MIN

【0084】

6-フルオロ-1-イソプロピル-3,3-ジメチル-5-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン E-1.2' ' ' 10

【化40】



20

【0085】

酢酸 (550 ml) 中の 6-フルオロ-1-イソプロピル-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン E-1.2' ' ' (17.0 g; 76.9 ミリモル) の攪拌溶液に発煙 HNO₃ (8.5g; 134.9 ミリモル) を 25 で添加した。その反応混合物を 25 で 15 分間攪拌し、次いで濃 H₂SO₄ (17.0 g; 173.5 ミリモル) を添加し、その混合物を 25 で 30 分間攪拌する。反応の完結後にその反応混合物を氷冷水に注いだ。得られた固体を濾過し、乾燥させた。固体を酢酸エチルで再結晶して純粋な化合物を得た。

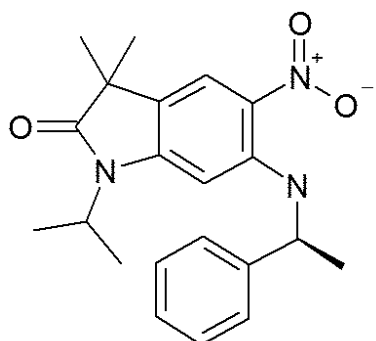
収率: 49% (10.0 g; 37.6 ミリモル)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 267; *t*_{Ret} = 10.77 分; 方法: 方法 85_GVK

【0086】

1-イソプロピル-3,3-ジメチル-5-ニトロ-6-((S)-1-フェニル-エチルアミノ)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン E-1.2' ' ' 30

【化41】

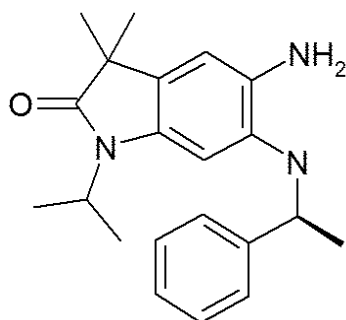


40

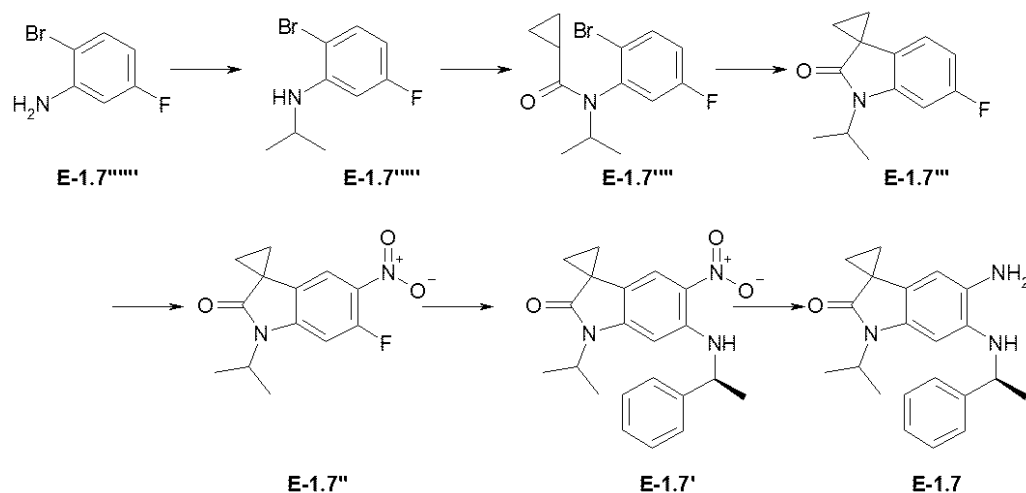
【0087】

6-フルオロ-1-イソプロピル-3,3-ジメチル-5-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン E-1.2' ' ' (4.5 g; 16.5 ミリモル) を NMP (20 ml) に溶解し、DIPEA (4.0 ml; 22.3 ミリモル) 及び (S)-1-フェニル-エチルアミン (2.65 ml; 20.1 ミリモル) を 20 で添加する。その反応混合物を 50 で 3 時間攪拌する。その反応混合物を水に注ぎ、DCM で抽出する。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、減圧で濃縮する。酢酸エチル及びヘキサンの溶離混合物とともにシリカゲル (50 μM) を使用するカラムクロマトグラフィーにより粗化合 50

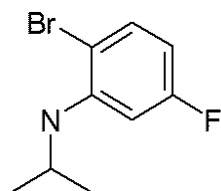
【化 4 2】



【化 4 3】



【化 4 4】



【 0 0 9 2 】

2-ブromo-5-フルオロアニリン E-1.7' ' ' ' ' (2.00 g; 10.53 ミリモル) をDCM 20 ml中で懸濁させ、プロパン-2-オン (1.55 ml; 21.05 ミリモル) を添加し、その反応混合物を20 で16時間攪拌する。その後、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(4.69 g; 21.05ミリモル) を添加し、その反応混合物を20 で48時間攪拌する。その反応混合物を水に注ぎ、DCM で抽出する。合わせた有機層をMgSO₄ で乾燥させ、固体物質を濾過し、pH値が2より下になるまでジオキサン中のHCl を添加する。溶媒を減圧で濃縮する。逆相クロマトグラフィー (方法: 分取) を使用して粗生成物を精製する。生成物を含む画分を合わせ、DCM で抽出する。pH値が2より下になるまで有機層にジオキサン中のHCl を添加する。溶媒を減圧で濃縮する。

10

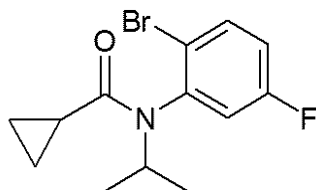
収率 91% (2.57 g; 9.58 ミリモル)

HPLC-MS: t_{Ret} = 1.09 分; 方法 VAB

【 0 0 9 3 】

N-(2-ブromo-5-フルオロフェニル)-N-(プロパン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド E-1.7' ' ' ' ' ,

【化 4 5】



20

【 0 0 9 4 】

2-ブromo-5-フルオロ-N-(プロパン-2-イル)アニリン E-1.7' ' ' ' ' (2.20 g; 9.48 ミリモル) をDCM 5 ml中で懸濁させ、DIPEA (8.2 ml; 47.40 ミリモル) を添加する。その後、シクロプロパンカルボニルクロリド (3.44 ml; 75.84 ミリモル) を添加し、その反応混合物を20 で24時間攪拌する。その反応混合物を水に注ぎ、DCM で抽出する。合わせた有機層をMgSO₄ で乾燥させ、減圧で濃縮する。逆相クロマトグラフィー (方法: 分取 HPLC1) を使用して粗生成物を精製する。

収率 33% (950 mg; 3.17 ミリモル)

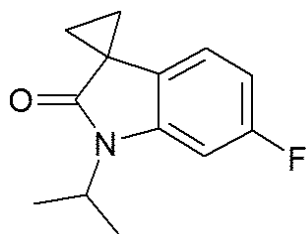
30

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 300/302; t_{Ret} = 0.98分; 方法 VAB

【 0 0 9 5 】

6'-フルオロ-1'-(プロパン-2-イル)-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-2'-オン E-1.7' ' ' ' ' ,

【化 4 6】



40

【 0 0 9 6 】

N-(2-ブromo-5-フルオロフェニル)-N-(プロパン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド E-1.7' ' ' ' ' (500 mg; 1.67 ミリモル)、酢酸パラジウム (19 mg; 0.08 ミリモル)、トリシクロヘキシルホスフィン (24 mg; 0.08 ミリモル)、炭酸カリウム (345 mg; 2.50ミリモル)、リン酸銀 (230 mg; 0.55 ミリモル) をトルエン5 ml中で懸濁させる。その反応混合物をピトエージ・イニシエーターマイクロウェーブ中で130 で120 分間攪拌する。

その反応混合物を水に注ぎ、DCM で抽出する。合わせた有機層をMgSO₄ で乾燥させ、減

50

圧で濃縮する。逆相クロマトグラフィー（方法：分取HPLC1）を使用して粗生成物を精製する。

収率 32% (116 mg; 0.53 ミリモル)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 220; t_{Ret} = 0.91分; 方法 VAB

E-1.7' ' ' からE-1.7 への合成工程をE-1.2' ' ' からE-1.2 へと同様の方法で行なう。

E-1.2 及びE-1.7 の操作に従って、下記の間接体を市販の出発物質から合成する。

【 0 0 9 7 】

【化 4 7】

#	構造	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [分]	HPLC-方法
E-1.1		M+H=278; t _{Ret.} = 0.69	VAB
E-1.2		M+H=338; t _{Ret.} = 1.03	VAB
E-1.3		M+H=297; t _{Ret.} = 0.66	VAB
E-1.4		M+H=306; t _{Ret.} = 0.81	VAB
E-1.5		M+H=310; t _{Ret.} = 0.86	VAB
E-1.6		M+H=324; t _{Ret.} = 1.02	VAB

10

20

30

40

VAB

VAB

10

【化 4 8】



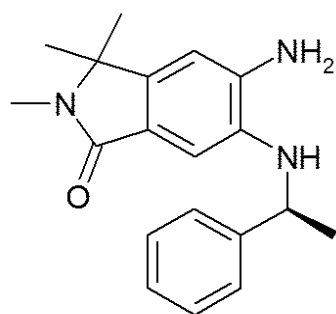
【化 4 9】



40

50

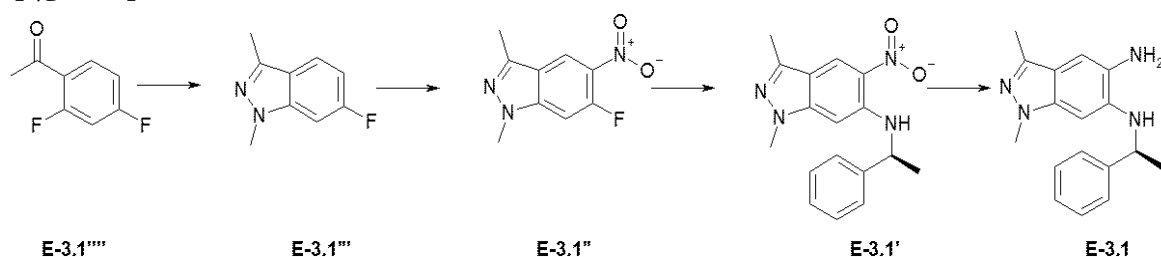
【化 5 0】



10

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 310; t_{Ret} = 0.81 分; 方法 VAB

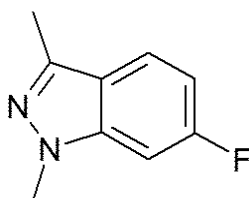
【化 5 1】



20

6-フルオロ-1,3-ジメチル-1H-インダゾール E-3.1' ' '

【化 5 2】



30

1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-エタノン E-3.1' ' ' ' (20.00 g; 0.128 モル)、メチルヒドラジン硫酸塩 (64.56 g; 0.45 モル)、酸化銅(I) (1.83 g; 12.80 ミリモル) 及び炭酸カリウム (26.57 g; 0.19 モル) を管に入れ、これをシールし、その混合物を110

に20時間加熱する。その後、その反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧で蒸発させる。酢酸エチルとヘキサンの溶離混合物とともにシリカゲル (230-400 μM) を使用するカラムクロマトグラフィーにより粗化合物を精製した。

収率: 43% (9.00 g; 54.88 ミリモル)

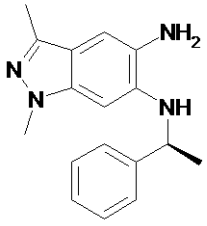
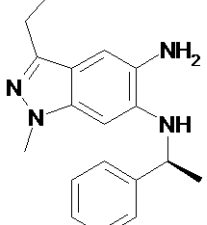
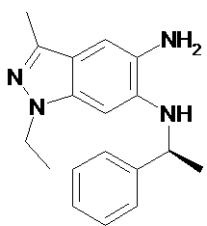
RF = 0.3 (30% 酢酸エチル, 70% ヘキサン)

40

E-3.1' ' ' からE-3.1 への合成工程をE-1.2' ' ' からE-1.2 へと同様の方法で行なう。

E-3.1 の操作に従って、下記の間体を市販の出発物質から合成する。

【化 5 3】

#	構造	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC [分]	HPLC-方法
E-3.1		M+H=281; t _{Ret.} = 0.85	VAB
E-3.2		M+H=285; t _{Ret.} = 0.92	VAB
E-3.3		M+H=295; t _{Ret.} = 0.91	VAB

10

20

【0106】

生物学的方法

BRD4-H4 テトラアセチル化ペプチド抑制アルファスクリーン

このアッセイを使用して化合物がBRD4の第一プロモドメイン (BRD4-BD1) 又は第二プロモドメイン (BRD4-BD2) とテトラアセチル化ヒストンH4ペプチドの相互作用を抑制するかどうかを測定する。

30

化合物を白色オプチプレート-384 (パーキンエルマー) 中でDMSO中の10mMの原液からアッセイ緩衝液中で連続希釈1:5 で希釈する。15nM GST-BRD4-BD1 タンパク質 (aa 44-168) 又は150nM GST-BRD4-BD2 (aa 333-460) 及び15nM ビオチニル化アセチル-ヒストン H4 (Lys5, 8, 12, 16) ペプチドからなる混合物をアッセイ緩衝液 (50mM HEPES pH=7.4; 25mM NaCl; 0.05% トウイーン20; 0.1% ウシ血清アルブミン (BSA); 10 mM ジチオスレイトール (DTT)) 中で調製する。その混合物6 µlを化合物希釈液に添加する。続いて、パーキンエルマーからの予備混合されたアルファLISAグルタチオンアクセプタービーズ及びアルファスクリーンストレプトアビジンドナービーズ (アッセイ緩衝液中それぞれ10 µg/ ml の濃度で) 6 µlを添加し、サンプルを暗所で室温で30分間インキュベートする (300rpm で振とうして)。その後、パーキンエルマーからのアルファスクリーンプロトコル

40

それぞれのプレートはビオチニル化アセチル-ヒストンH4ペプチド及びGST-BRD4-BD1又はGST-BRD4-BD2が除かれ、アッセイ緩衝液により置換されている陰性対照を含む。計算のためにソフトウェアグラフパッド・プリズムを使用する場合、陰性対照値を低基準値として入れる。更に、陽性対照 (プローブ分子JQ1+とともにタンパク質/ペプチド混合物) をピペットで入れる。グラフパッド・プリズム3.03ソフトウェア (又はそのアップデート) を使用してIC₅₀ 値の測定を行なう。

先に例示された本発明の化合物のIC₅₀を纏める表

【0107】

50

【表 2】

実施例 #	BRD4-BD1 IC ₅₀ [nM]	実施例 #	BRD4-BD1 IC ₅₀ [nM]
I-1	50	I-2	3
I-3	44	I-4	22
I-5	9	I-6	15
I-7	4	I-8	2
I-9	17	I-10	48
II-1	13		
III-1	5	III-2	8
III-3	9		

10

【0108】

本発明の一般式 (1) の化合物、それらの互変異性体、ラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー、これらの混合物及び全ての上記形態の塩は、それらの生物学的性質に基づいて、ウイルス感染症、炎症性疾患及び異常な細胞増殖を特徴とする疾患、例えば、癌を治療するのに適している。

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

20

30

40

50

細胞癌もしくは副腎腫又はグラービッツ腫瘍；食道癌又は食道の癌腫；陰茎癌；前立腺癌；咽頭癌又は咽頭の癌腫、例えば、鼻咽頭癌、中咽頭癌及び下咽頭癌；網膜芽細胞腫、例えば、腔癌又は腔癌腫；扁平上皮癌、腺癌、in situ癌腫、悪性メラノーマ及び肉腫；甲状腺癌、例えば、乳頭状、のう胞状また延髄の甲状腺癌だけでなく、退生癌腫；棘細胞癌、類表皮癌及び皮膚の扁平上皮癌；胸腺腫、尿道の癌及び外陰部の癌。

【0109】

本発明の化合物で治療し得る、好ましい癌は、造血悪性（AML、MMを含むが、これらに限定されない）だけでなく、肺癌、肝臓癌、結腸癌、脳の癌、甲状腺癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌及び前立腺癌を含むが、これらに限定されない充実性腫瘍である。

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

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

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

【0110】

その他の可能な組み合わせパートナーは2-クロロデスオキシアデノシン、2-フルオロデスオキシシチジン、2-メトキシエストラジオール、2C4、3-アレチン、131-I-TM-601、3C PA、7-エチル-10-ヒドロキシカンブトテシン、16-アザ-エポチロンB、A 105972、A 204197、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アルトレタミン、アルボシジブ、アモナフィド、アントラピラゾール、AG-2037、AP-5280、アパジクオン、アボミン、アラノース、アルグラビン、アルゾキシフェン、アタメスタン、アトラセンタン、アウリストアチンPE、AVLB、AZ10992、ABX-EGF、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244、ARRY-704/AZD-8330、AS-

10

20

30

40

50

703026、アザシチジン、アザエポチロン B、アゾナフィド、BAY-43-9006、BBR-3464、BBR-3576、ベバシズマブ、ピリコダールジシトレート、BCX-1777、プレオシン、BLP-25、BMS-184476、BMS-247550、BMS-188797、BMS-275291、BNP-1350、BNP-7787、BIBW 2992（アフチニブ）、BIBF1120（パルガテフTM）、プレオマイシン酸、プレオマイシン A、プレオマイシン B、プリオスタチン-1、ボルテゾミブ、プロスタリシン、プスルファン、CA-4プロドラッグ、CA-4、CapCell、カルシトリオール、カネルチニブ、カンフォスファミド、カベシタピン、カルボキシフタラトプラチン、CCI-779、CEP-701、CEP-751、CBT-1セフィキシム、セフラトニン、セフトリアキソン、セレコキシブ、セルモロイキン、セマドチン、CH4987655/RO-4987655、クロロトリアニセン、シレンギチド、シクロスポリン、CDA-II、CDC-394、CKD-602、クロファラビン、コルチシン、コムブレタスタチンA4、CHS-828、CLL-Thera、CMT-3クリプトフィシン52、CTP-37、CP-461、CV-247、シアノモルホリノドキシソルピシン、シタラビン、D 24851、デシタピン、デオキシソルピシン、デオキシシルピシン、デオキシホルマイシン、デブシペプチド、デスオキシエポチロン B、デキサメタゾン、デクストラゾキサネット、ジエチルスチルベストロール、ジフロモテカン、ジドックス、DMDC、ドラスタチン10、ドラニダゾール、E7010、E-6201、エダトレキサット、エドトレオチド、エファブロキシラル、エフロルニチン、EKB-569、EKB-509、エルサミトルシン、エポチロン B、エブラツズマブ、ER-86526、エルロチニブ、ET-18-OCH₃、エチニルシチジン、エチニルエストラジオール、エキサテカン、エキサテカンメシレート、エキセメスタン、エキシスリンド、フェンレチニド、フロクスウリジン、葉酸、FOLFOX、FOLFIRI、ホルメスタン、ガラルピシン、ガリウムマルトレート、ゲフィニチブ、ゲムツズマブ、ギマテカン、グルフォスファミド、GCS-100、G17DT イムノーゲン、GMK、GPX-100、GSK-5126766、GSK-1120212、GW2016、グラニセトロン、ヘキサメチルメラミン、ヒスタミン、ホモハリングトニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシ尿素、ヒドロキシプロゲステロンカプロエート、イバンドロネート、イブリツモマブ、イダトレキセート、イデネストロール、IDN-5109、IMC-1C11、イムノール、インジスラム、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターロイキン-2、イオナファルニブ、イブロプラチン、イロフルベン、イソホモハリコンドリノール-B、イソフラボン、イソトレチノイン、イキサベピロン、JRX-2、JSF-154、J-107088、共役エストロゲン、カハリド F、ケトコナゾール、KW-2170、ロバプラチン、レフルノミド、レノグラスチン、ロイプロリド、ロイボレリン、レキシドロナム、LGD-1550、リネゾリド、ルテチウムテキサフィリン、ロメトレキソール、ロソキサントロン、LU 223651、ルルトテカン、マフォスファミド、マリマスタット、メクロロエタミン、メチルテストステロン、メチルプレドニソロン、MEN-10755、MDX-H210、MDX-447、MGV、ミドスタウリン、ミノドロン酸、ミトマイシン、ミボブリン、MK-2206、mIN518、モテキサフィンガドリニウム、MS-209、MS-275、MX6、ネリドロネート、ネオバスタット、ニメスリド、ニトログリセリン、ノラトレキセド、ノレリン、N-アセチルシステイン、06-ベンジルグアニン、オメプラゾール、オンコファージ、オルミプラチン、オルタタキセル、オキサントラゾール、エストロゲン、パツピロン、ペグフィルグラスチム、PCK-3145、ペグフィルグラスチム、PBI-1402、PEG-パクリタキセル、PEP-005、P-04、PKC412、P54、PI-88、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントリックス、ペリフォシン、ペリリルアルコール、PG-TXL、PG2、PLX-4032/RO-5185426、PT-100、ピコプラチン、ピバロイルオキシメチルブチレート、ピキサントロン、フェノキシジオール O、PKI166、プレビトレキセド、プリカマイシン、ポリブレン酸、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、プレドニソロン、キナメド、キヌプリスチン、RAF-265、ラモセトロン、ランピルナーゼ、RDEA-119/BAY 869766、レベッカマイシン類似体、レビミド、RG-7167、リゾキシニブ、rhu-MAb、リセドロネート、リツキシマブ、ロフェコキシブ、Ro-31-7453、RO-5126766、RPR 109881A、ルビダゾン、ルビテカン、R-フルビプロフェン、S-9788、サバルピシン、SAHA、サルグラモスチム、サトラプラチン、SB 408075、SU5416、SU6668、SDX-101、セムスチン、セオカルシトール、SM-11355、SN-38、SN-4071、SR-27897、SR-31747、SRL-172、ソラフェニブ、スピロプラチン、スクアラミン、スベラニロヒドロキサム酸、ステント、T 900607、T 138067、TAS-103、タセジナリン、タラボル

10

20

30

40

50

フィン、タリキタール、タキソテレ、タキソプレキシン、タザロテン、テガフル、テモゾラミド、テスミリフェン、テストステロン、テストステロンプロピオネート、テスミリフェン、テトラプラチン、テトロドトキシシン、テザシタピン、サリドマイド、テラルクス、テラルピシン、チメクタシン、チアゾフリン、チピファミブ、チラパザミン、トクラデシン、トムデックス、トレモフィン、トラベクテジン、トランスMID-107、トランスレチン酸、トラスズツマブ、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリアピン、トリメトレキセート、TLK-286TXD 258、ウロシジン、バルルピシン、バタラニブ、ピンクリスチン、ピンフルニン、ビルリジン、WX-UK1、ベクチビクス、ボラセルチブ（又はその他のポロ様キナエ阻害薬）、キセロダ、XELOX、XL-281、XL-518/R-7420、YM-511、YM-598、ZD-4190、ZD-6474、ZD-4054、ZD-0473、ZD-6126、ZD-9331、ZDI839、ゾレドロナート及びゾスキダールである。

10

【0111】

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

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

20

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

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

30

【0112】

注射溶液及び注入溶液は必要により乳化剤及び/又は分散剤を使用して、通常の方法で、例えば、等張剤、防腐剤、例えば、p-ヒドロキシベンゾエート、又は安定剤、例えば、エチレンジアミンテトラ酢酸のアルカリ金属塩を添加して調製され、例えば、水を希釈剤として使用する場合、有機溶媒が必要により可溶化剤又は溶解助剤として使用され、注射バイアルもしくはアンプル又は注入びんに移されてもよい。

40

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

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

使用し得る賦形剤として、例えば、水、医薬上許される有機溶媒、例えば、パラフィン（例えば、石油留分）、植物油（例えば、落花生油又はゴマ油）、一官能性又は多官能性アルコール（例えば、エタノール又はグリセロール）、担体、例えば、天然鉱物粉末（例えば、カオリン、クレー、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば、高度に分散されたケイ酸及びケイ酸塩）、糖（例えば、蔗糖、ラクトース及びグルコース）、乳化剤（例

50

えば、リグニン、使用済み亜硫酸塩液、メチルセルロース、澱粉及びポリビニルピロリドン）及び滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）が挙げられる。

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

10

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

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

下記の製剤実施例は本発明を説明するが、その範囲を限定しない。

【 0 1 1 3 】

医薬製剤の実施例

20

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

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

30

B) 錠剤	錠剤当り
式(1)の活性物質	80mg
ラクトース	55mg
トウモロコシ澱粉	190mg
微結晶性セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン	15mg
ナトリウムカルボキシメチル澱粉	23mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
	400mg

40

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

【 0 1 1 4 】

C) アンプル溶液

式(1)の活性物質	50mg
塩化ナトリウム	50mg
注射用の水	5ml

50

活性物質を水にそれ自体のpH又は必要によりpH 5.5～6.5 で溶解し、塩化ナトリウムを添加してそれを等張性にする。得られた溶液を濾過して発熱物質を除き、濾液を無菌条件下でアンプルに移し、次いでこれらを滅菌し、溶融によりシールする。アンプルは活性物質5 mg、25mg及び50mgを含む。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(72)発明者 エンゲルハルト ヘラルド

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラッセ 1 7
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレート パテンツ内

審査官 石井 徹

(56)参考文献 特表 2 0 1 3 - 5 1 0 1 2 4 (J P , A)

特表 2 0 0 8 - 5 0 2 7 0 9 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 6 3 1 5 1 (W O , A 1)

特表 2 0 0 9 - 5 1 9 2 7 9 (J P , A)

特開 2 0 0 4 - 2 0 3 8 0 4 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)