

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第6370368号
(P6370368)

(45) 発行日 平成30年8月8日 (2018.8.8)

(24) 登録日 平成30年7月20日 (2018.7.20)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 413/04 (2006.01)

C O 7 D 498/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/422 (2006.01)

A 6 1 K 31/424 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

C O 7 D 413/04

C O 7 D 498/04 1 1 2 Q

A 6 1 K 31/422

A 6 1 K 31/424

A 6 1 K 31/4439

請求項の数 14 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-504660 (P2016-504660)	(73) 特許権者	503385923
(86) (22) 出願日	平成26年3月26日 (2014.3.26)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(65) 公表番号	特表2016-515560 (P2016-515560A)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(43) 公表日	平成28年5月30日 (2016.5.30)		シュレンクテル ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/056079		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開番号	W02014/154760		ハイム アム ライン ビンガー シュト
(87) 国際公開日	平成26年10月2日 (2014.10.2)		ラーセ 1 7 3
審査請求日	平成29年3月27日 (2017.3.27)	(74) 代理人	100086771
(31) 優先権主張番号	13161486.9		弁理士 西島 孝喜
(32) 優先日	平成25年3月27日 (2013.3.27)	(74) 代理人	100088694
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		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

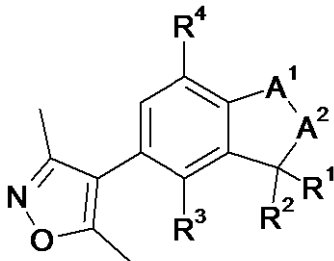
(54) 【発明の名称】 BRD4阻害剤としてのインドリノン類似体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) の化合物

【化1】



(I)

[式中、

A₁は、- C = Oであり、かつ、A₂は、- O - および - N R⁶から選択され、

あるいは、A₁は、- N R⁵であり、かつ、A₂は、- C = Oであり、

R¹は、- H、- O Hまたは - C₁₋₃アルキルであり、

R²は、1つまたは複数の R⁷で独立に置換されていてもよい、フェニル、- C₅₋₈シクロ
アルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、6 ~ 9 員の複素環から選択され、

R³は、- H、- C₁₋₃アルキルまたは - O - C₁₋₃アルキルであり、

R^4 は、 $-H$ または $-C_{1-3}$ アルキルであり、
 R^5 は、 $-H$ 、 $-C_{1-3}$ アルキルまたは6員のヘテロアリアルであり、
 R^6 は、 $-N(-C_{1-3}\text{アルキル})_2$ で置換されていてもよい $-C_{1-3}$ アルキルであり、もしくは R^6 は、6員の複素環であり、
 または R^1 および R^6 は、一緒になって、5～6員のヘテロシクロアルキルを形成し、
 R^7 は、ハロゲン、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキルから選択され、 $-C_{1-3}$ アルキルは、モルホリンで置換されていてもよく、
 式(I)の化合物は、塩の形態で存在してもよい]。

【請求項2】

A^1 が、 $-C=O$ であり、 A^2 が、 NR^6 であり、 R^6 が、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3-N(CH_3)_2-N$ -メチル-ピペリジニルである、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項3】

A^1 が、 NR^5 であり、 A^2 が、 $-C=O$ であり、 R^5 が、 $-H$ 、 $-CH_3$ またはピリジルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ である、請求項1から3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

A^1 が、 $-C=O$ であり、 A^2 が、 NR^6 であり、 R^6 および R^1 が、一緒になって、オキサゾリジンまたは[1, 3]オキサジンを形成する、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項6】

R^2 が、1つまたは複数の独立に選択されるハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ および $-CH_2-$ モルホリンで置換されていてもよいフェニルである、請求項1から5のいずれかに記載の化合物。

【請求項7】

R^2 が、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはスピロ[3.5]ノナンである、請求項1から5のいずれかに記載の化合物。

【請求項8】

R^2 が、 $-CH_3$ またはテトラヒドロフランで置換されていてもよいチオフェニルまたはピリジルである、請求項1から5のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項9】

R^3 が、 $-CH_3$ または $-OCH_3$ である、請求項1から8のいずれかに記載の化合物。

【請求項10】

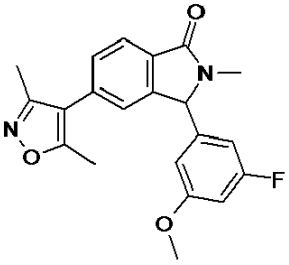
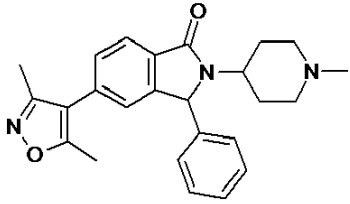
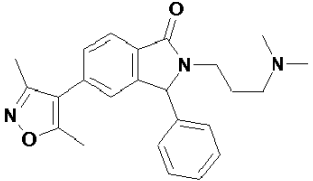
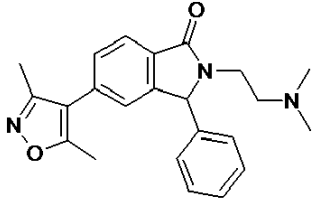
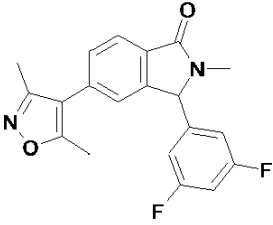
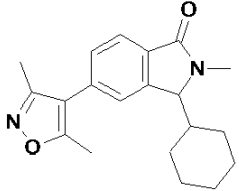
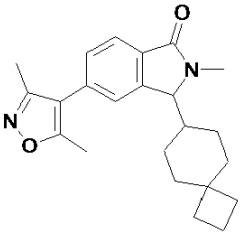
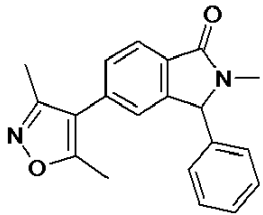
R^4 が、 $-H$ または $-CH_3$ である、請求項1から9のいずれかに記載の化合物。

【請求項11】

R^5 が、 $-H$ 、 $-CH_3$ またはピリジルである、請求項1から10のいずれかに記載の化合物。

【請求項12】

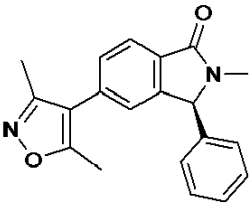
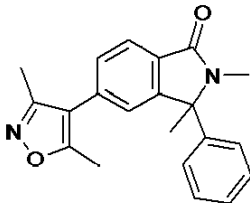
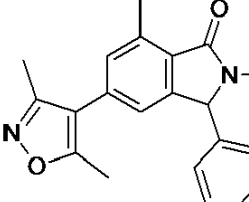
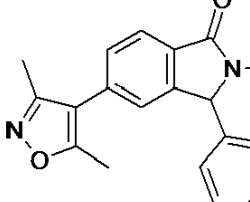
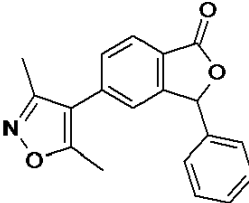
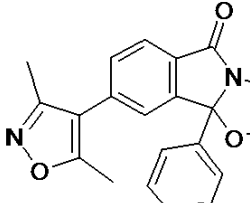
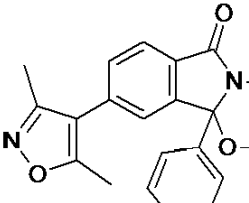
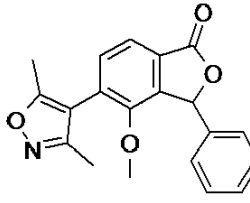
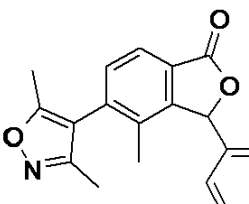
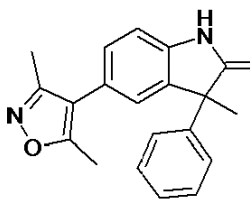
【化 2】

例 番号	構造	例 番号	構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

10

20

30

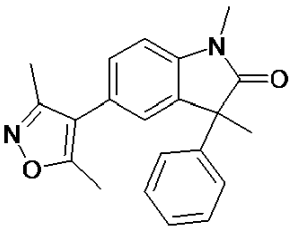
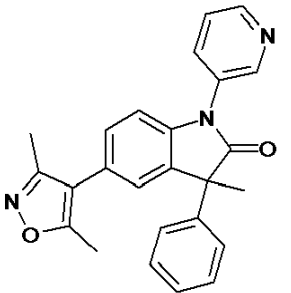
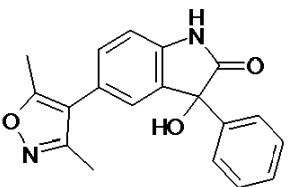
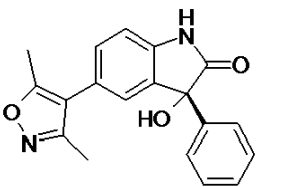
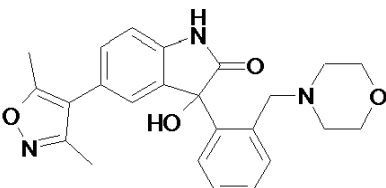
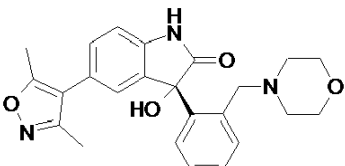
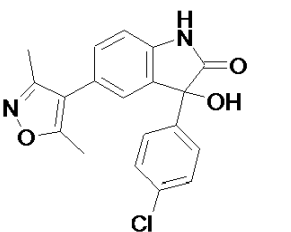
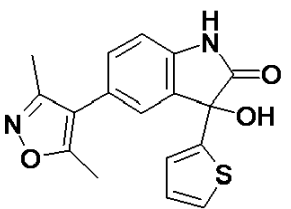
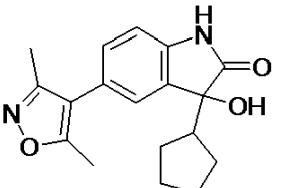
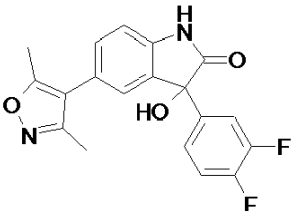
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

10

20

30

40

19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

10

20

30

40

29		30	
31		32	
33		34	
35			

10

20

30

から選択される化合物であって、塩の形態で存在してもよい、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

活性物質としての請求項 1 から 1 2 までのいずれか 1 項に記載の一般式 (I) の 1 つもしくは複数の化合物または薬学的に許容されるその塩を含有する医薬調製物。

【請求項 1 4】

がんの治療および / または予防に使用するための、請求項 1 3 に記載の医薬調製物。

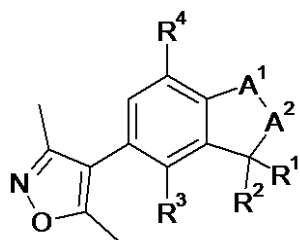
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式 (I) の化合物

【化 1】



(I)

40

50

[式中、基 $R^1 \sim R^4$ 、 A_1 および A_2 は、特許請求の範囲および明細書に記載の意味を有する] に関する。本発明の化合物は、過度のまたは異常な細胞増殖を特徴とする疾患の治療に適しており、このような化合物を含有する医薬調製物および医薬品としてのそれらの使用が提供される。本発明の化合物は、BRD4 阻害剤である。

【背景技術】

【0002】

修飾により、DNA とヒストン八量体 (octamer) の相互作用が静電気の変化によって和らげられるので、ヒストンアセチル化は、通常、遺伝子転写の活性化との関連が最も大きい。この物理的变化に加えて、特異的タンパク質がヒストン内でアセチル化リシン残基に結合して、エピジェネティックコードを読み取る。プロモドメインは、ヒストンとの関連に限らず、一般に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) 特徴的なドメインである。プロモドメインを含有していることが公知の約 50 種のタンパク質のファミリーが存在し、それらは細胞内で様々な機能を有する。

【0003】

プロモドメインを含有するタンパク質の BET ファミリーは、4 つのタンパク質 (BRD2、BRD3、BRD4 および BRD-T) を含み、これらのタンパク質は、近接する 2 つのアセチル化リシン残基に結合して、相互作用の特異性を増大することができるタンデムプロモドメインを含有する。近年の研究では、がんにおいて BRD4 を標的とする、説得力のある論拠が確立されている。BRD4 は、細胞周期の G1 期に入っている間も、発現した遺伝子の転写開始部位に結合したままであり、陽性転写伸長因子複合体 (P-TEFb) を動員するように機能して、増殖促進遺伝子の発現を増大する (Yang and Zhou、Mol. Cell. Biol. 28, 967, 2008)。重要なことに、BRD4 は、ヒト扁平上皮癌の侵襲性形態において、反復性 t(15;19) 染色体転座の構成成分と同定されている (French et al., Cancer Res. 63, 304, 2003)。このような転座は、いわゆる NUT 正中癌 (NMC) を遺伝的に定義付ける NUT (精巣の核タンパク質) タンパク質とのインフレームキメラとして、BRD4 のタンデム N 末端プロモドメインを発現する。患者由来の NMC 細胞株における機能研究では、これらの悪性細胞の増殖および分化の阻止を維持するのに極めて重要な、BRD4-NUT 腫瘍性タンパク質の役割が検証されている。さらに、BRD4 は、遺伝的に定義付けられた AML マウスモデルにおいて、非常に重要な感受性決定因子と同定されている (Zuber et al., Nature 2011 478(7370):524-8)。BRD4 を抑制すると、最終骨髄分化を伴って、インビトロおよびインビボで強い抗白血病効果が得られた。興味深いことに、BRD4 の阻害によって、調査した広範囲のマウスおよびヒト白血球細胞株において MYC の下方制御が誘発された。このことは、小分子 BRD4 阻害剤が、様々な AML サブタイプにおいて MYC 経路を抑制する手段を提供し得ることを示している。

【0004】

最後に、BET ファミリーの他のファミリーメンバーも、細胞周期の制御または実行状態においていくつかの機能を有することが報告されており、細胞分裂中も染色体と複合体を形成したままであることが示されており、このことは、エピジェネティックメモリーを維持する上である役割を有することを示唆している (Leroy et al, Mol. Cell. 2008 30(1):51-60)。

プロモドメイン阻害剤の例は、WO2011/054553 に開示されているベンゾジアゼピン誘導体、および WO2011/054846 に開示されているイミダゾ [4,5] キノリン誘導体である。

したがって、がんなどの過度のまたは異常な細胞増殖を特徴とする疾患の予防および/または治療に有用な BRD4 阻害剤を提供する必要がある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、式 (I) の化合物

10

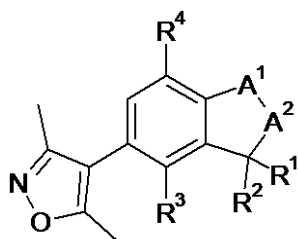
20

30

40

50

【化 2】



(I)

[式中、

A^1 は、 $-C=O$ および $-NR^5$ から選択され、
 A^2 は、 $-O-$ 、 $-C=O$ および $-NR^6$ から選択され、
 R^1 は、 $-H$ 、 $-OH$ または $-C_{1-3}$ アルキルであり、
 R^2 は、1 つまたは複数の R^7 で独立に置換されていてもよい、フェニル、 $-C_{5-8}$ シクロ
 アルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、6 ~ 9 員の複素環から選択され、
 R^3 は、 $-H$ 、 $-C_{1-3}$ アルキルまたは $-O-C_{1-3}$ アルキルであり、
 R^4 は、 $-H$ または $-C_{1-3}$ アルキルであり、
 R^5 は、 $-H$ 、 $-C_{1-3}$ アルキルまたは 6 員のヘテロアリールであり、
 R^6 は、 $-N(-C_{1-3} \text{ アルキル})_2$ で置換されていてもよい $-C_{1-3}$ アルキルであり、もし
 くは R^6 は、6 員の複素環であり、
 または R^1 および R^6 は、一緒になって、5 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成し、
 R^7 は、ハロゲン、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキルから選択され、 $-C_{1-3}$ アルキ
 ルは、モルホリンで置換されていてもよく、
 式 (I) の化合物は、塩の形態で存在してもよい]

に関する。

【0006】

好ましい一実施形態では、本発明は、 A^1 が、 $-C=O$ であり、 A^2 が、 NR^6 であり、
 R^6 が、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ 、
 $-N$ -メチル-ピペリジニルである、式 (I) の化合物に関する。

好ましい一実施形態では、本発明は、 A^1 が、 NR^5 であり、 A^2 が、 $-C=O$ であり、
 R^5 が、 $-H$ 、 $-CH_3$ またはピリジルである、式 (I) の化合物に関する。

好ましい一実施形態では、本発明は、 A^1 が、 NR^5 であり、 A^2 が、 $-O-$ である、式
 (I) の化合物に関する。

【0007】

好ましい一実施形態では、本発明は、 R^1 が、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ である、式 (I)
 の化合物に関する。

【0008】

好ましい一実施形態では、本発明は、 R^2 が、1 つまたは複数の独立に選択されるハロ
 ゲン、 $-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ および $-CH_2-$ モルホリンで置換されていてもよいフェニ
 ルである、式 (I) の化合物に関する。

好ましい一実施形態では、本発明は、 R^2 が、シクロペンチル、シクロヘキシルまたは
 スピロ[3.5]ノナンである、式 (I) の化合物に関する。

好ましい一実施形態では、本発明は、 R^2 が、 $-CH_3$ またはテトラヒドロフランで置換
 されていてもよいチオフェニルまたはピリジルである、式 (I) の化合物に関する。

好ましい一実施形態では、本発明は、 R^3 が、 $-CH_3$ または $-OCH_3$ である、式 (I)
 の化合物に関する。

【0009】

好ましい一実施形態では、本発明は、 R^4 が、 $-H$ または $-CH_3$ である、式 (I) の化
 合物に関する。

好ましい一実施形態では、本発明は、 R^5 が、 $-H$ 、 $-CH_3$ またはピリジルである、式

(I) の化合物に関する。

好ましい一実施形態では、本発明は、 A^1 が、 $-C=O$ であり、 A^2 が、 NR^6 であり、 R^6 および R^1 が、一緒になって、オキサゾリジンまたは[1 , 3] オキサジンを形成する、式(I)の化合物に関する。

【 0 0 1 0 】

さらなる一実施形態では、本発明は、がんの治療に使用するための式(I)の化合物に関する。

さらなる一実施形態では、本発明は、がんの治療および/または予防に使用するための、説明および特許請求の範囲において本明細書に記載の実施形態のいずれか1つによる一般式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩に関する。

10

さらなる一実施形態では、本発明は、説明および特許請求の範囲において本明細書に記載の実施形態のいずれか1つによる、活性物質としての一般式(I)の1つまたは複数の化合物を、従来の賦形剤および/または担体と組み合わせて含んでもよい医薬調製物に関する。

さらなる一実施形態では、本発明は、説明および特許請求の範囲において本明細書に記載の実施形態のいずれか1つによる一般式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩の1つ、ならびに式(I)とは異なる少なくとも1つの他の細胞増殖抑制性または細胞傷害性の活性物質を含む医薬調製物に関する。

本発明はさらに、一般式(I)の化合物の水和物、溶媒和物、多形、代謝産物、誘導体およびプロドラッグに関する。

20

本発明はさらに、一般式(I)の化合物と、無機または有機酸または塩基との薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 1 1 】

別の態様では、本発明は、医薬品としての、一般式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

別の態様では、本発明は、ヒトまたは動物の身体を治療する方法で使用するための、一般式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

別の態様では、本発明は、がん、感染症、炎症および自己免疫疾患の治療および/または予防において使用するための、一般式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

30

別の態様では、本発明は、ヒトおよび動物の身体のがん、感染症、炎症および自己免疫疾患を治療および/または予防する方法で使用するための、一般式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

別の態様では、本発明は、がんの治療および/または予防において使用するための、一般式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

別の態様では、本発明は、がんの治療および/または予防において、一般式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を使用することに関する。

別の態様では、本発明は、ヒトまたは動物の身体のがんを治療および/または予防する方法で使用するための、一般式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

40

【 0 0 1 2 】

別の態様では、本発明は、造血器悪性腫瘍、好ましくはAML、MMの治療および/または予防に使用するための、一般式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

別の態様では、本発明は、固形腫瘍、好ましく肺、肝臓、結腸、脳、甲状腺、膵臓、乳房、卵巣および前立腺がんの治療および/または予防に使用するための、一般式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

別の態様では、本発明は、治療有効量の一般式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の1つをヒトに投与するステップを含む、がんを治療および/または予防する方法に関する。

50

別の態様では、本発明は、活性物質としての一般式 (I) の 1 つもしくは複数の化合物または薬学的に許容されるその塩を、従来の賦形剤および / または担体と組み合わせて含有してもよい医薬調製物に関する。

別の態様では、本発明は、一般式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の 1 つ、および式 (I) とは異なる少なくとも 1 つの他の細胞増殖抑制性または細胞傷害性の活性物質を含む医薬調製物に関する。

【発明を実施するための形態】

【0013】

定義

ここで具体的に定義されていない用語は、全開示および状況を全体的に考慮して当業者
10

に明らかとなる意味を有する。

本明細書で使用される場合、別段記載されない限り、以下の定義を適用する。

以下に定義の基、ラジカル、または部分では、炭素原子の数は、しばしば基に先行して
特定され、例えば - C₁₋₅ アルキルは、1 ~ 5 個の炭素原子を有するアルキル基またはラ
ジカルを意味する。一般に、2 つ以上のサブグループを含む基については、命名されてい
る最初のサブグループはラジカル結合点であり、例えば置換基 - C₁₋₅ アルキル - C₃₋₁₀
シクロアルキルは、C₁₋₅ アルキルに結合している C₃₋₁₀ シクロアルキル基を意味し、 -
C₁₋₅ アルキルは、コア構造または置換基が結合している基に結合している。

【0014】

1 つまたは複数のヘテロ原子 (ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアル
キル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル (heterocyclalkyl)) を含有する基にお
けるメンバーの数の表示は、すべての環員もしくは鎖員の総原子数、またはすべての環員
および鎖員の合計に関する。
20

当業者は、窒素原子を含有する置換基が、アミンまたはアミノと示され得ることも理解
されよう。また同様に、酸素原子を含有する基は、- オキシ、例えばアルコキシと示され
得る。また - C (O) - を含有する基は、カルボキシと示され、- NC (O) - を含有す
る基は、アミドと示され、- NC (O) N - を含有する基は、尿素と示され、- NS (O)
₂ - を含有する基は、スルホンアミドと示され得る。

【0015】

アルキルは、直鎖および分岐形態の両方で存在することができる一価の飽和炭化水素鎖
を示す。アルキルが置換される場合、その置換は、水素を担持するすべての炭素原子上で
、各場合、一置換または多置換によって互いに独立に起こり得る。
30

用語「C₁₋₅ アルキル」には、例えば、メチル (Me; - CH₃)、エチル (Et; - C
H₂CH₃)、1 - プロピル (n - プロピル; n - Pr; - CH₂CH₂CH₃)、2 - プロ
ピル (i - Pr; イソ - プロピル; - CH (CH₃)₂)、1 - ブチル (n - ブチル; n -
Bu; - CH₂CH₂CH₂CH₃)、2 - メチル - 1 - プロピル (イソ - ブチル; i - Bu
; - CH₂CH (CH₃)₂)、2 - ブチル (sec - ブチル; sec - Bu; - CH (C
H₃)CH₂CH₃)、2 - メチル - 2 - プロピル (tert - ブチル; t - Bu; - C (C
H₃)₃)、1 - ペンチル (n - ペンチル; - CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2 - ペン
チル (- CH (CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3 - ペンチル (- CH (CH₂CH₃)₂)、
3 - メチル - 1 - ブチル (イソ - ペンチル; - CH₂CH₂CH (CH₃)₂)、2 - メチル
- 2 - ブチル (- C (CH₃)₂CH₂CH₃)、3 - メチル - 2 - ブチル (- CH (CH₃)
CH (CH₃)₂)、2, 2 - ジメチル - 1 - プロピル (ネオ - ペンチル; - CH₂C (C
H₃)₃)、2 - メチル - 1 - ブチル (- CH₂CH (CH₃)CH₂CH₃) である。
40

【0016】

用語プロピル、ブチル、ペンチル等は、任意のさらなる定義がない場合、対応する炭素
原子数を有する飽和炭化水素基を意味し、すべての異性体形態が含まれる。

アルキルに関する先の定義は、アルキルが、例えば C_{x-y} - アルキルアミノまたは C_{x-y}
- アルキルオキシまたは C_{x-y} - アルコキシ (C_{x-y} - アルキルオキシおよび C_{x-y} - アル
コキシは、同じ基を示す) などの別の基の一部である場合にも適用される。
50

用語アルキレンは、アルキルからも導出され得る。アルキレンは、アルキルとは異なり二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、アルキルの水素原子を除去することによって生じる。対応する基は、例えば $-CH_3$ および $-CH_2$ 、 $-CH_2CH_3$ および $-CH_2CH_2$ または $>CHCH_3$ 等である。

【0017】

用語「 C_{1-4} -アルキレン」には、例えば、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$ 、 $-(CHCH(CH_3)_2)-$ および $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ が含まれる。

アルキレンの他の例は、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。

【0018】

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、任意のさらなる定義がない場合、対応する炭素原子数を有する、想定されるすべての異性体形態を意味し、すなわちプロピレンには1-メチルエチレンが含まれ、ブチレンには1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレンおよび1,2-ジメチルエチレンが含まれる。

【0019】

アルキレンに関する先の定義は、アルキレンが、例えば $HO-C_{x-y}$ -アルキレンアミノまたは H_2N-C_{x-y} -アルキレンオキシなどの別の基の一部である場合にも適用される。

アルキルとは異なり、アルケニルは、少なくとも2つの炭素原子からなり、その少なくとも2つの隣接する炭素原子は、 $C-C$ 二重結合によって一緒になって結合している。本明細書で先に定義した、少なくとも2つの炭素原子を有するアルキルにおいて、隣接する炭素原子上の2つの水素原子が形式的に除去され、遊離原子価が飽和して、第2の結合を形成する場合には、対応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)、プロパ-1-エニル、アリル(プロパ-2-エニル)、イソプロペニル、ブタ-1-エニル、ブタ-2-エニル、ブタ-3-エニル、2-メチル-プロパ-2-エニル、2-メチル-プロパ-1-エニル、1-メチル-プロパ-2-エニル、1-メチル-プロパ-1-エニル、1-メチリデンプロピル、ペンタ-1-エニル、ペンタ-2-エニル、ペンタ-3-エニル、ペンタ-4-エニル、3-メチル-ブタ-3-エニル、3-メチル-ブタ-2-エニル、3-メチル-ブタ-1-エニル、ヘキサ-1-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-3-エニル、ヘキサ-4-エニル、ヘキサ-5-エニル、2,3-ジメチル-ブタ-3-エニル、2,3-ジメチル-ブタ-2-エニル、2-メチリデン-3-メチルブチル、2,3-ジメチル-ブタ-1-エニル、ヘキサ-1,3-ジエニル、ヘキサ-1,4-ジエニル、ペンタ-1,4-ジエニル、ペンタ-1,3-ジエニル、ブタ-1,3-ジエニル、2,3-ジメチルブタ-1,3-ジエン等である。

【0020】

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、任意のさらなる定義がない場合、対応する炭素原子数を有する、想定されるすべての異性体形態を意味し、すなわちプロペニルにはプロパ-1-エニルおよびプロパ-2-

10

20

30

40

50

エニルが含まれ、ブテニルにはブタ - 1 - エニル、ブタ - 2 - エニル、ブタ - 3 - エニル、1 - メチル - プロパ - 1 - エニル、1 - メチル - プロパ - 2 - エニル等が含まれる。

アルケニルは、任意選択により、二重結合（複数可）に関してシスもしくはトランス、またはEもしくはZ配置で存在することができる。

【0021】

アルケニルに関する先の定義は、アルケニルが、例えば C_{x-y} -アルケニルアミノまたは C_{x-y} -アルケニルオキシなどの別の基の一部である場合にも適用される。

アルキレンとは異なり、アルケニレンは、少なくとも2つの炭素原子からなり、その少なくとも2つの隣接する炭素原子は、C - C二重結合によって一緒になって結合している。本明細書で先に定義した、少なくとも2つの炭素原子を有するアルキレンにおいて、隣接する炭素原子における2つの水素原子が形式的に除去され、遊離原子価が飽和して、第2の結合を形成する場合には、対応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。

【0022】

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、任意のさらなる定義がない場合、対応する炭素原子数を有する、想定されるすべての異性体形態を意味し、すなわちプロペニレンには1 - メチルエテニレンが含まれ、ブテニレンには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および1, 2 - ジメチルエテニレンが含まれる。

アルケニレンは、任意選択により、二重結合（複数可）に関してシスもしくはトランス、またはEもしくはZ配置で存在することができる。

【0023】

アルケニレンに関する先の定義は、アルケニレンが、例えば $HO - C_{x-y}$ -アルケニレンアミノまたは $H_2N - C_{x-y}$ -アルケニレンオキシなどの別の基の一部である場合にも適用される。

アルキルとは異なり、アルキニルは、少なくとも2つの炭素原子からなり、その少なくとも2つの隣接する炭素原子は、C - C三重結合によって一緒になって結合している。本明細書で先に定義した、少なくとも2つの炭素原子を有するアルキルにおいて、各場合、隣接する炭素原子における2つの水素原子が形式的に除去され、遊離原子価が飽和して、2つのさらなる結合を形成する場合には、対応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、プロパ - 1 - イニル、プロパ - 2 - イニル、ブタ - 1 - イニル、ブタ - 2 - イニル、ブタ - 3 - イニル、1 - メチル - プロパ - 2 - イニル、ペンタ - 1 - イニル、ペンタ - 2 - イニル、ペンタ - 3 - イニル、ペンタ - 4 - イニル、3 - メチル - ブタ - 1 - イニルである。

【0024】

一般用語プロピニル、ブチニル、ペンチニル等は、任意のさらなる定義がない場合、対応する炭素原子数を有する、想定されるすべての異性体形態を意味し、すなわちプロピニルには、プロパ - 1 - イニルおよびプロパ - 2 - イニルが含まれ、ブチニルにはブタ - 1 - イニル、ブタ - 2 - イニル、ブタ - 3 - イニル、1 - メチル - プロパ - 1 - イニル、1 - メチル - プロパ - 2 - イニルが含まれる。

炭化水素鎖は、少なくとも1つの二重結合および少なくとも1つの三重結合の両方を担持する場合、定義によりアルキニルサブグループに属する。

アルキニルに関する先の定義は、アルキニルが、例えば C_{x-y} -アルキニルアミノまたは C_{x-y} -アルキニルオキシなどの別の基の一部である場合にも適用される。

【0025】

アルキレンとは異なり、アルキニレンは、少なくとも2つの炭素原子からなり、その少なくとも2つの隣接する炭素原子は、C - C三重結合によって一緒になって結合している

。本明細書で先に定義した、少なくとも2つの炭素原子を有するアルキレンにおいて、各場合、隣接する炭素原子における2つの水素原子が形式的に除去され、遊離原子価が飽和して、2つのさらなる結合を形成する場合には、対応するアルキニレンが形成される。

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-ジメチルプロピニレン、1,3-ジメチルプロピニレン、ヘキシニレン等である。

【0026】

一般用語プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン等は、任意のさらなる定義がない場合、対応する炭素原子数を有する、想定されるすべての異性体形態を意味し、すなわちプロピニレンには1-メチルエチニレンが含まれ、ブチニレンには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および1,2-ジメチルエチニレンが含まれる。

【0027】

アルキニレンに関する先の定義は、アルキニレンが、例えば $\text{HO}-\text{C}_{x-y}-\text{アルキニレン}$ アミノまたは $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}-\text{アルキニレン}$ オキシなどの別の基の一部である場合にも適用される。

ヘテロ原子は、酸素、窒素および硫黄原子を意味する。

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）は、炭化水素鎖の1つまたは複数の水素原子を、同じでも異なっているもよいハロゲン原子によって互いに独立に置き換えることによって、既に定義のアルキル（アルケニル、アルキニル）から導出される。ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）がさらに置換される場合、その置換は、水素を担持するすべての炭素原子上で、各場合、一置換または多置換の形態で互いに独立に起こり得る。

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

既に定義のハロアルキル（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）も導出される。ハロアルキレン（ハロアルケニル、ハロアルキニル）は、ハロアルキルとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、ハロアルキルから水素原子を除去することによって形成される。

対応する基は、例えば $-\text{CH}_2\text{F}$ および $-\text{CHF}-$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ および $-\text{CHFCHF}-$ または $>\text{CFCH}_2\text{F}$ 等である。

先の定義は、対応するハロゲン基が、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、塩素、臭素および/またはヨウ素原子に関する。

シクロアルキルは、サブグループの単環式炭化水素環、二環式炭化水素環およびスピロ炭化水素環から生成される。この系は飽和している。二環式炭化水素環では、2つの環が一緒になって結合して、少なくとも2つの炭素原子を一緒になって有する。スピロ炭化水素環では、炭素原子（スピロ原子）が、2つの環に同時に属している。シクロアルキルが置換される場合、その置換は、水素を担持するすべての炭素原子上で、各場合、一置換または多置換の形態で互いに独立に起こり得る。シクロアルキル自体は、環系のあらゆる適切な位置を介して、置換基として分子に連結することができる。

【0028】

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、ビシクロ[2.2.0]ヘキシル、ビシクロ[3.2.0]ヘプチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[4.3.0]ノニル（オクタヒドロインデニル）、ビシクロ[4.4.0]デシル（デカ

10

20

30

40

50

ヒドロナフタレン)、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル(ノルボルニル)、ビスクロ[4.1.0]ヘプチル(ノルカラニル)、ビスクロ-[3.1.1]ヘプチル(ピナニル)、スピロ[2.5]オクチル、スピロ[3.3]ヘプチル等である。

【0029】

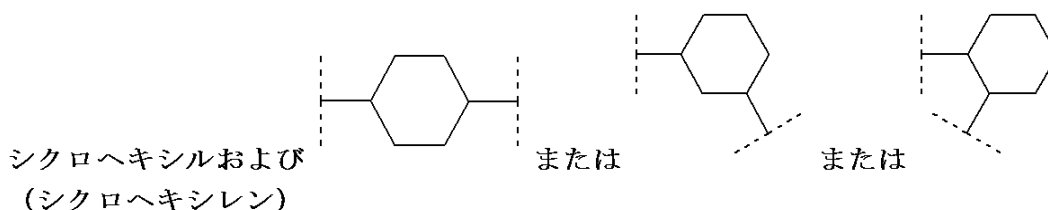
シクロアルキルに関する先の定義は、シクロアルキルが、例えば C_{x-y} -シクロアルキルアミノまたは C_{x-y} -シクロアルキルオキシなどのように別の基の一部である場合にも適用される。

シクロアルキルの遊離原子価が飽和している場合、脂環式基が得られる。

したがって、用語シクロアルキレンは、既に定義のシクロアルキルから導出され得る。シクロアルキレンは、シクロアルキルとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、シクロアルキルから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば、

【0030】

【化3】



である。

【0031】

シクロアルキレンに関する先の定義は、シクロアルキレンが、例えば $HO-C_{x-y}$ -シクロアルキレンアミノまたは H_2N-C_{x-y} -シクロアルキレンオキシなどの別の基の一部である場合にも適用される。

シクロアルケニルも、サブグループの単環式炭化水素環、二環式炭化水素環およびスピロ炭化水素環から生成される。しかし、この系は不飽和であり、すなわち少なくとも1つのC-C二重結合が存在するが、芳香族環系ではない。本明細書で先に定義したシクロアルキルにおいて、隣接する環式炭素原子における2つの水素原子が形式的に除去され、遊離原子価が飽和して、第2の結合を形成する場合には、対応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、その置換は、水素を担持するすべての炭素原子上で、各場合、一置換または多置換の形態で互いに独立に起こり得る。シクロアルケニル自体は、環系のあらゆる適切な位置を介して、置換基として分子に連結することができる。

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

シクロアルケニルに関する先の定義は、シクロアルケニルが、例えば C_{x-y} -シクロアルケニルアミノまたは C_{x-y} -シクロアルケニルオキシなどの別の基の一部である場合にも適用される。

シクロアルケニルの遊離原子価が飽和している場合、不飽和脂環式基が得られる。

したがって、用語シクロアルケニレンは、既に定義のシクロアルケニルから導出され得

10

20

30

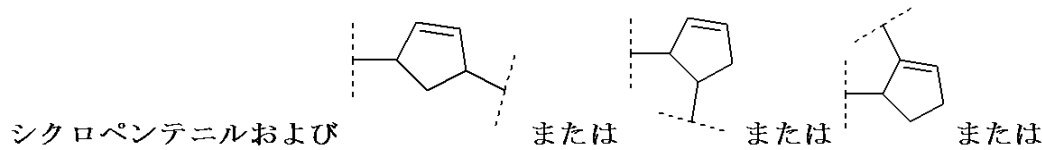
40

50

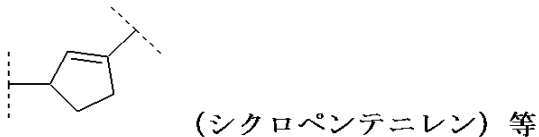
る。シクロアルケニレンは、シクロアルケニルとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、シクロアルケニルから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば、

【0032】

【化4】



10



である。

シクロアルケニレンに関する先の定義は、シクロアルケニレンが、例えば $\text{HO} - \text{C}_{x-y}$ - シクロアルケニレンアミノまたは $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_{x-y}$ - シクロアルケニレンオキシなどの別の基の一部である場合にも適用される。

【0033】

20

アリールは、少なくとも1つの芳香族炭素環を有する単環式、二環式または三環式基を示す。好ましくは、アリールは、6個の炭素原子を有する単環式基（フェニル）、または9個もしくは10個の炭素原子を有する二環式基（2つの6員環または5員環を有する1つの6員環）を示し、この場合、第2の環は芳香族であってもよいが、または飽和もしくは部分的に飽和していてもよい。アリールが置換される場合、その置換は、水素を担持するすべての炭素原子上で、各場合、一置換または多置換の形態で互いに独立に起こり得る。アリール自体は、環系のあらゆる適切な位置を介して、置換基として分子に連結することができる。

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。

30

【0034】

アリールの先の定義は、アリールが、例えばアリールアミノまたはアリールオキシなどの別の基の一部である場合にも適用される。

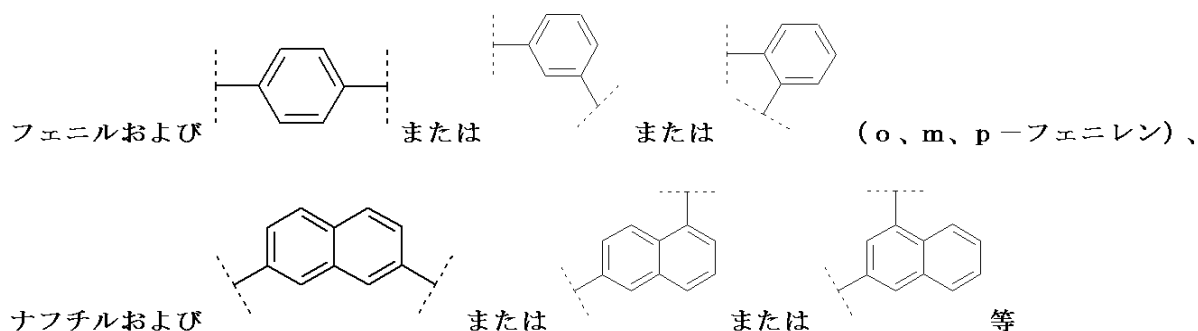
アリールの遊離原子価が飽和している場合、芳香族基が得られる。

用語アリーレンは、既に定義のアリールからも導出され得る。アリーレンは、アリールとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、アリールから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば、

【0035】

40

【化 5】



10

である。

アリーレンに関する先の定義は、アリーレンが、例えば H_2O -アリーレンアミノまたは H_2N -アリーレンオキシなどの別の基の一部である場合にも適用される。

【0036】

ヘテロシクリルまたはヘテロ環は、既に定義のシクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールから、炭化水素環の基 - CH_2 - の1つもしくは複数を、基 - O - 、 - S - もしくは - NH - によって互いに独立に置き換えることによって、または基 = CH - の1つもしくは複数を、基 = N - によって置き換えることによって導出される環系を示し、この場合、合計5個以下のヘテロ原子が存在してよく、少なくとも1つの炭素原子が、2つの酸素原子間、および2つの硫黄原子間、または1つの酸素と1つの硫黄原子の間に存在してよく、環は、全体的に化学的安定性を有していなければならない。ヘテロ原子は、任意選択により、すべてのあり得る酸化段階に存在することができる（硫黄 スルホキシド - SO - 、スルホン - SO_2 - ；窒素 N - オキシド）。

20

シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからの導出による直接的な結果として、ヘテロシクリルは、飽和または不飽和形態で存在することができるサブグループの単環式複素環、二環式複素環、三環式複素環およびスピロ複素環から生成される。また、飽和および不飽和の非芳香族ヘテロシクリルは、ヘテロシクロアルキルと定義される。不飽和は、当該の環系に少なくとも1つの二重結合が存在するが、複素芳香族系は形成されないことを意味する。二環式複素環では、2つの環が一緒になって連結して、少なくとも2つの（ヘテロ）原子を共通に有している。スピロ複素環では、炭素原子（スピロ原子）が、2つの環に同時に属している。ヘテロシクリルが置換されている場合、その置換は、水素を担持するすべての炭素および/または窒素原子上で、各場合、一置換または多置換の形態で互いに独立に起こり得る。ヘテロシクリル自体は、環系のあらゆる適切な位置を介して、置換基として分子に連結することができる。ヘテロシクリルが窒素原子を有している場合、ヘテロシクリル置換基が分子に結合する好ましい位置は、窒素原子である。

30

【0037】

ヘテロシクリルの例は、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 - オキシド、チオモルホリニル - S , S - ジオキシド、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 - ジオキシド、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 - オキシド、テトラヒドロチエニル - S , S - ジオキシド、ホモチオモルホリニル - S - オキシド、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、

40

50

【 0 0 3 8 】

8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、8 - アザピシクロ [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。

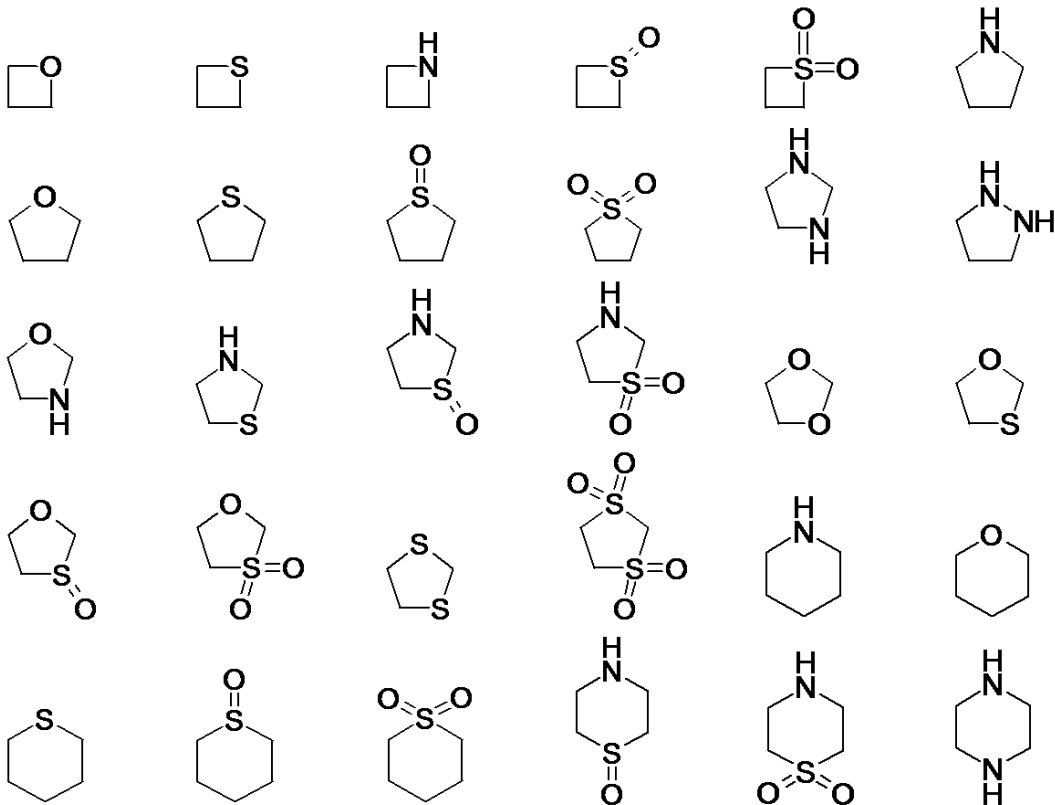
10

【 0 0 3 9 】

さらなる例は、それぞれの水素担持原子を介して結合することができる（水素と交換さ
 れる）、以下に例示の構造である。

【 0 0 4 0 】

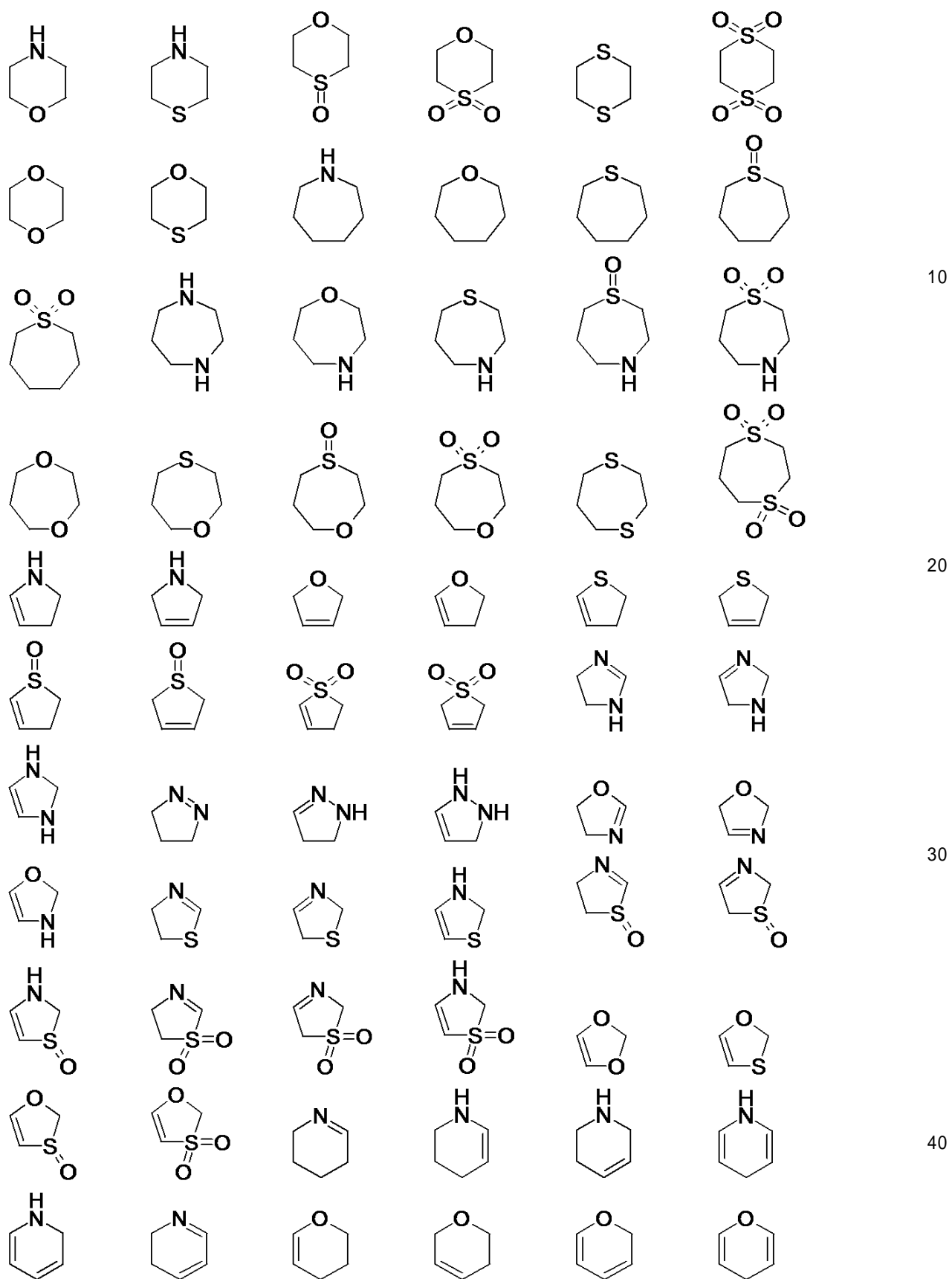
【 化 6 】

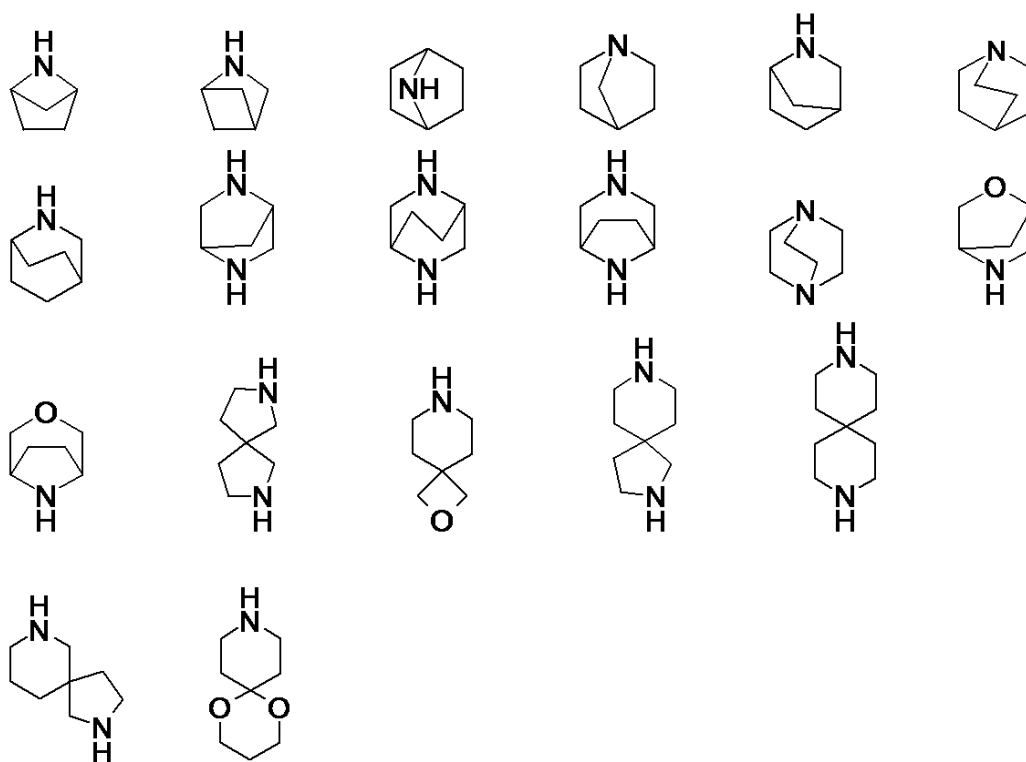


20

30

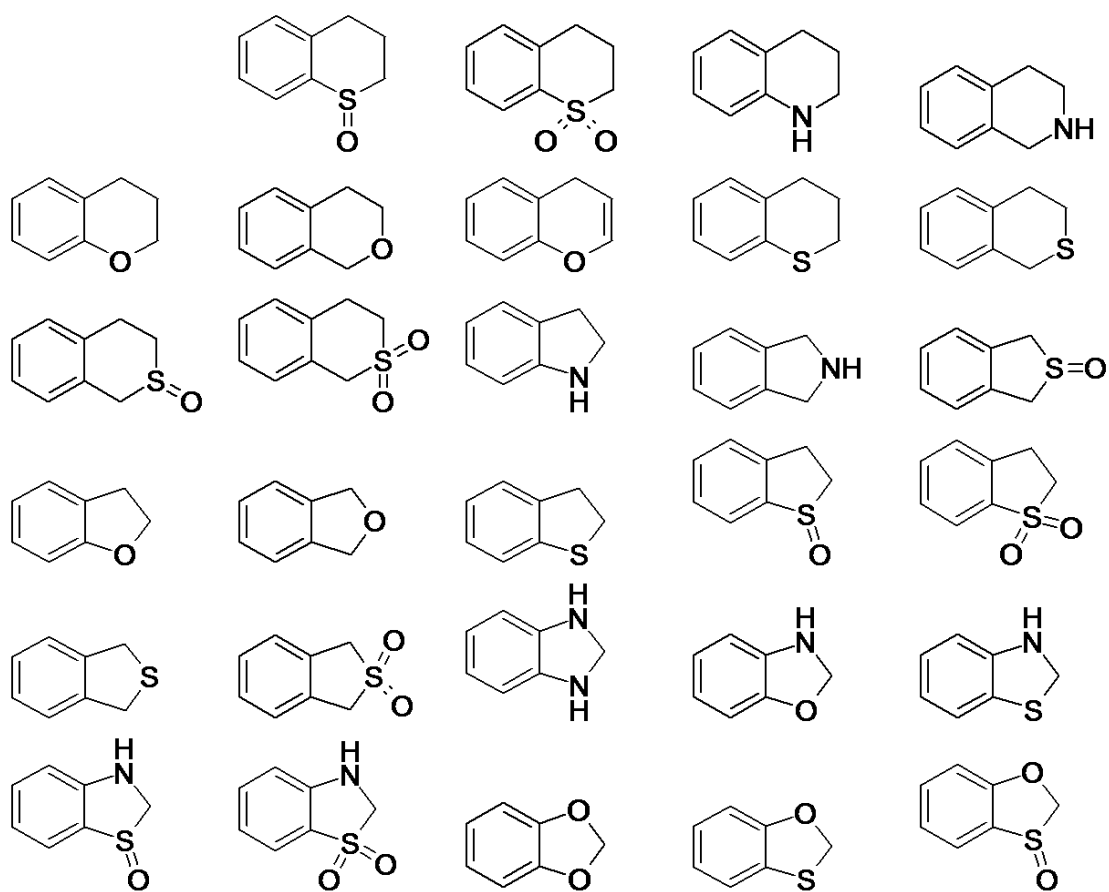
【 0 0 4 1 】





10

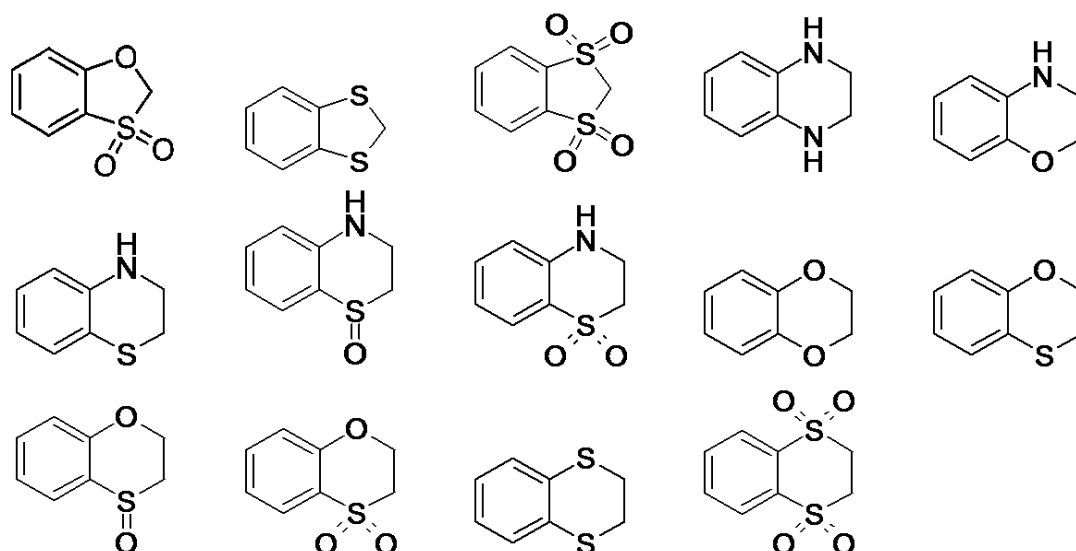
20



30

40

【 0 0 4 3 】



10

【 0 0 4 4 】

ヘテロシクリルの先の定義は、ヘテロシクリルが、例えばヘテロシクリルアミノまたはヘテロシクリルオキシなどの別の基の一部である場合にも適用される。

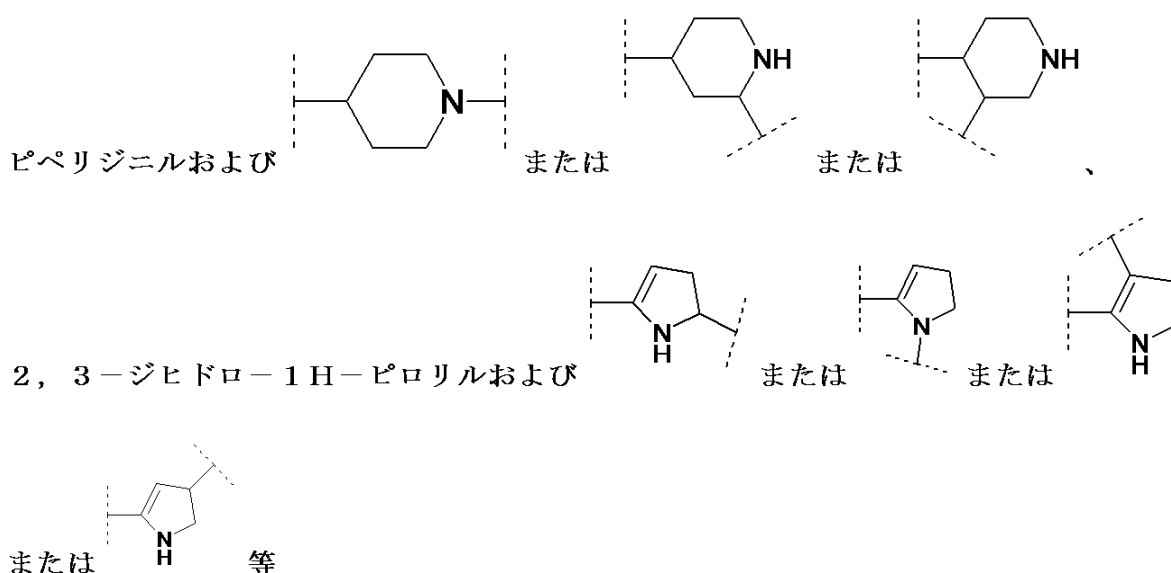
ヘテロシクリルの遊離原子価が飽和している場合、複素環式基が得られる。

20

用語ヘテロシクリレンは、既に定義のヘテロシクリルからも導出される。ヘテロシクリレンは、ヘテロシクリルとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、ヘテロシクリルから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば、

【 0 0 4 5 】

【 化 7 】



30

40

である。

【 0 0 4 6 】

ヘテロシクリレンの先の定義は、ヘテロシクリレンが、例えばHO-ヘテロシクリレンアミノまたはH₂N-ヘテロシクリレンオキシなどの別の基の一部である場合にも適用される。

ヘテロアリールは、対応するアリールまたはシクロアルキル(シクロアルケニル)と比較して、1つまたは複数の炭素原子の代わりに窒素、硫黄および酸素の中から互いに独立に選択される1つまたは複数の同一のまたは異なるヘテロ原子を含有する、単環式芳香族

50

複素環または少なくとも1つの芳香族複素環を有する多環式環を示し、この場合、得られた基は化学的に安定でなければならない。ヘテロアリアルが存在するための必須条件は、ヘテロ原子を有し、複素芳香族系であることである。ヘテロアリアルが置換される場合、その置換は、水素を担持するすべての炭素および/または窒素原子上で、各場合、一置換または多置換の形態で互いに独立に起こり得る。ヘテロアリアル自体は、炭素および窒素両方の環系のあらゆる適切な位置を介して、置換基として分子に連結することができる。

【0047】

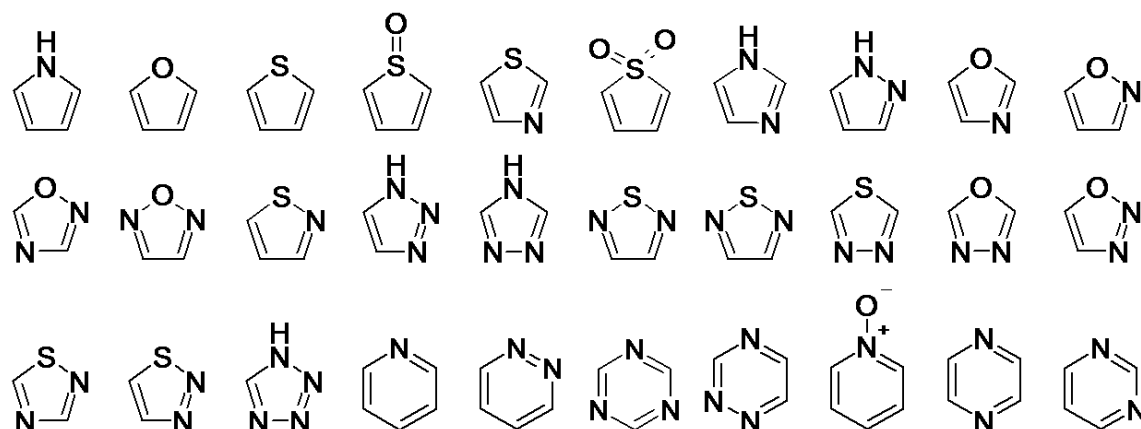
ヘテロアリアルルの例は、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピリジル - N - オキシド、ピロリル - N - オキシド、ピリミジニル - N - オキシド、ピリダジニル - N - オキシド、ピラジニル - N - オキシド、イミダゾリル - N - オキシド、イソオキサゾリル - N - オキシド、オキサゾリル - N - オキシド、チアゾリル - N - オキシド、オキサジアゾリル - N - オキシド、チアジアゾリル - N - オキシド、トリアゾリル - N - オキシド、テトラゾリル - N - オキシド、インドリル、イソインドリル、ベンゾフリル、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、シンノリニル、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 - オキシド、インドリル - N - オキシド、イソキノリル - N - オキシド、キナゾリニル - N - オキシド、キノキサリニル - N - オキシド、フタラジニル - N - オキシド、インドリジニル - N - オキシド、インダゾリル - N - オキシド、ベンゾチアゾリル - N - オキシド、ベンゾイミダゾリル - N - オキシド等である。

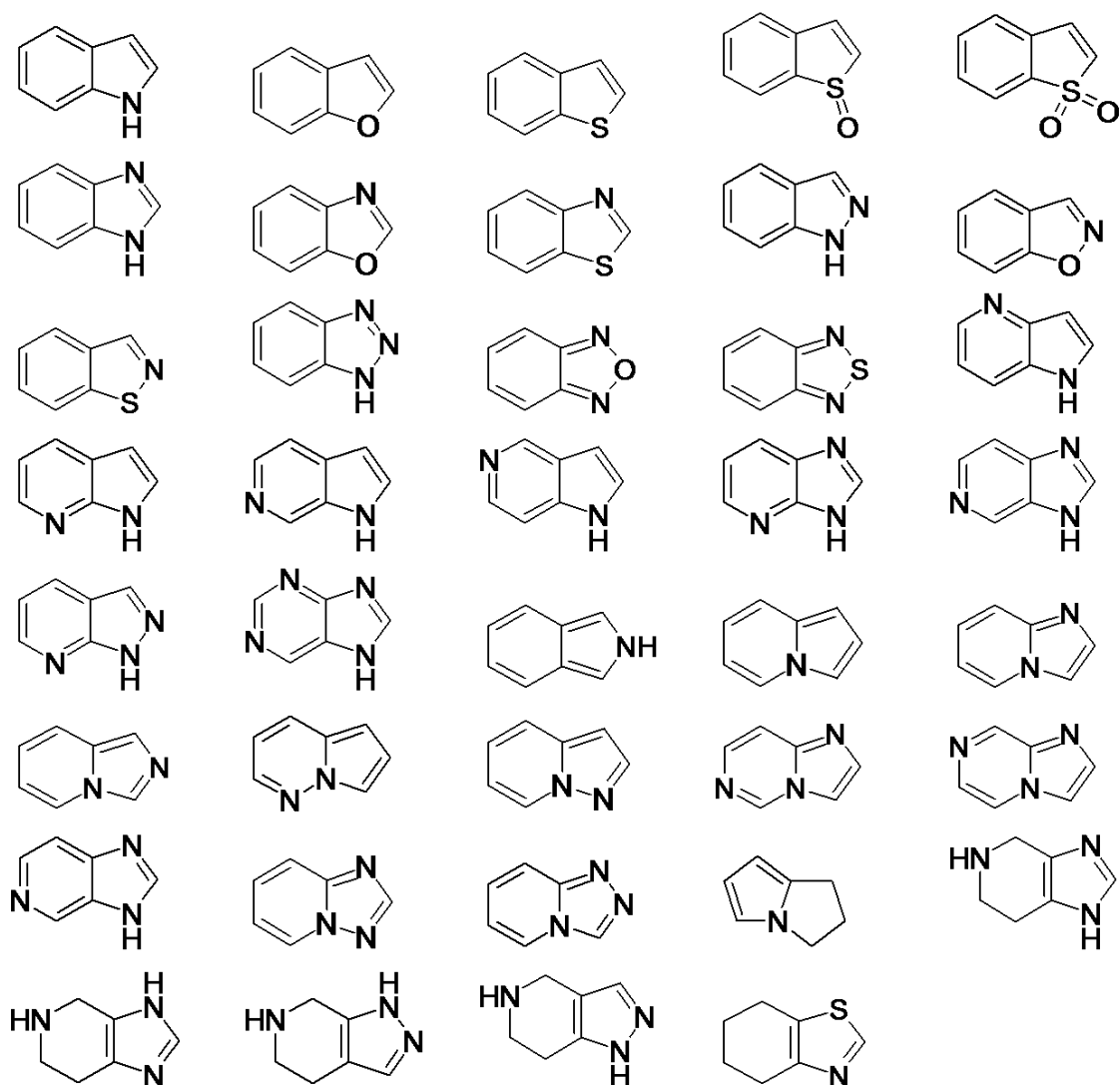
【0048】

さらなる例は、それぞれの水素担持原子を介して結合することができる（水素と交換される）、以下に例示の構造である。

【0049】

【化8】





10

20

30

【 0 0 5 0 】

ヘテロアリールの先の定義は、ヘテロアリールが、例えばヘテロアリールアミノまたはヘテロアリールオキシなどの別の基の一部である場合にも適用される。

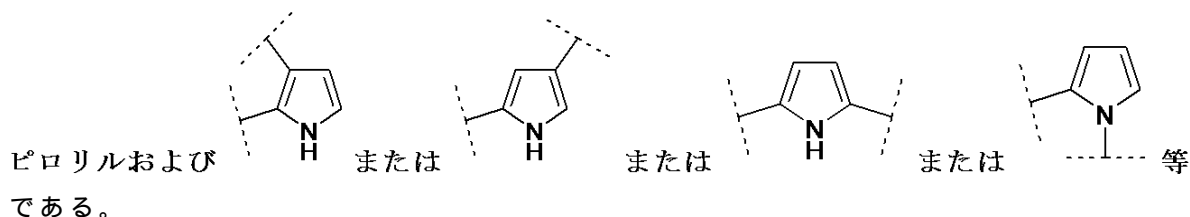
ヘテロアリールの遊離原子価が飽和している場合、複素芳香族基が得られる。

したがって、用語ヘテロアリーレンは、既に定義のヘテロアリールからも導出され得る。ヘテロアリーレンは、ヘテロアリールとは異なり、二価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、ヘテロアリールから水素原子を除去することによって得られる。対応する基は、例えば、

【 0 0 5 1 】

【 化 9 】

40



ヘテロアリーレンの先の定義は、ヘテロアリーレンが、例えばH O - ヘテロアリーレンアミノまたはH₂N - ヘテロアリーレンオキシなどの別の基の一部である場合にも適用される。

【 0 0 5 2 】

50

また、前述の二価の基（アルキレン、アルケニレン、アルキニレン等）は、複合基（例えば、 $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_{1-4}$ アルキレン - または $\text{HO} - \text{C}_{1-4}$ アルキレン - ）の一部であってもよい。この場合、原子価の1つは、結合している基（ここでは $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ ）によって飽和しており、したがってこのように記載されたこの種の複合基は、全体にわたってわずが一価の置換基である。

【0053】

置換されているとは、考慮される原子に直接結合している水素原子が、別の原子または原子の別の基（置換基）によって置き換えられていることを意味する。出発条件（水素原子の数）に応じて、1つの原子上で一置換または多置換が起こり得る。特定の置換基による置換は、置換基と置換される原子の容認される原子価が互いに一致し、その置換によって安定な化合物（すなわち、例えば転位、環化または脱離によって自然発生的には変換されない化合物）が得られる場合にのみ可能である。

$=\text{S}$ 、 $=\text{NR}$ 、 $=\text{NOR}$ 、 $=\text{NNRR}$ 、 $=\text{NN}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ 、 $=\text{N}_2$ などの二価の置換基は、炭素原子のみにおいて置換されてよく、さらに二価の置換基 $=\text{O}$ は、硫黄における置換基であってもよい。一般に、置換は、二価の置換基によって環系においてのみ起こり得、2つのジェミナルな水素原子、すなわち置換前に飽和している同じ炭素原子に結合している水素原子による置き換えを必要とする。したがって、二価の置換基による置換は、環系の基 $-\text{CH}_2$ または硫黄原子においてのみ可能である。

【0054】

立体化学 / 溶媒和物 / 水和物：別段記載されない限り、説明もしくは特許請求の範囲に記載の構造式、または化学名は、対応する化合物自体を指すが、互変異性体、立体異性体、光学異性体および幾何異性体（例えば鏡像異性体、ジアステレオマー、E / Z異性体等）、ラセミ体、別個の鏡像異性体の任意の所望の組合せの混合物、ジアステレオマーの混合物、本明細書で前述した形態の混合物（このような形態が存在する場合）、ならびに塩、特に薬学的に許容されるその塩も包含する。本発明による化合物および塩は、溶媒和形態（例えば水、エタノール等の、例えば薬学的に許容される溶媒による）で、または非溶媒和形態で存在することができる。一般に、本発明の目的では、溶媒和形態、例えば水和物は、非溶媒和形態と等価であるとみなされるべきである。

【0055】

塩：用語「薬学的に許容される」は、本明細書では、ヒトおよび / または動物の組織に関連して使用するのに、一般に認められている医学的判断に従って適切とされ、任意の過度の毒性、刺激もしくは免疫応答を有していないもしくは生じない、または他の問題もしくは合併症をもたらさない、すなわち全体的に許容される危険 / 利益比に対応する化合物、材料、組成物および / または製剤を示すために使用される。

【0056】

用語「薬学的に許容される塩」は、酸または塩基を付加することによって親化合物が修飾されている開示の化合物の誘導体に関する。薬学的に許容される塩の例として（それに限定されるものではないが）、例えばアミンなどの塩基性官能基に関する無機または有機酸の塩、例えばカルボン酸などの酸官能基のアルカリ金属または有機塩等が挙げられる。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、ベシル酸塩、重炭酸塩、酒石酸水素塩、臭化物 / 臭化水素酸塩、エデト酸 Ca / エデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物 / 塩酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、エストレート (estolate)、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプチン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニレート (glycolylarsnilate)、ヘキシルレゾルシネート (hexylresorcinate)、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、イソチオネート、乳酸塩、ラクチピオン酸塩、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、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、メチル硫酸塩、粘液酸塩 (mucate)、ナブシル酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、酢酸フェニル、リン酸塩 / ニリン酸塩、ポリガラクトuron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、

10

20

30

40

50

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、トリエチオジド (triethiodide)、アンモニウム、ベンザチン、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、メグルミンおよびプロカイ
ンが挙げられる。他の薬学的に許容される塩は、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、亜鉛などの金属のカチオンを用いて形成され得る
(Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19も参
照)。

【0057】

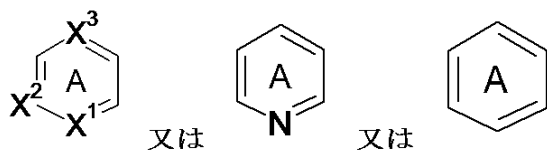
本発明の薬学的に許容される塩は、通常の化学的方法によって、塩基性または酸性官能
基を担持する親化合物から出発して調製することができる。一般に、このような塩は、こ
れらの化合物の遊離酸または塩基形態を、水または例えばエーテル、酢酸エチル、エタノ
ール、イソプロパノール、アセトニトリル (またはその混合物) などの有機溶媒中で十分
な量の対応する塩基または酸と反応させることによって合成することができる。

例えば、反応混合物から化合物を精製または単離するのに有用な、前述のもの以外の酸
の塩 (例えば、トリフルオロ酢酸塩) も、本発明の一部とみなされるべきである。

例えば、

【0058】

【化10】

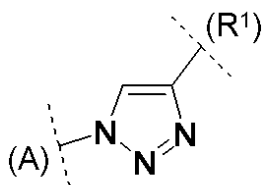


などの表示において、文字 A は、例えば当該の環が他の環と結合することをより容易に示
すために、環を指定する機能を有する。

どの隣接基に結合し、どの原子価を有するかを決定することが重要な二価の基について
は、対応する結合パートナーを、明確にする目的で必要な場合に、以下の表示に見られる
通り括弧に入れて示す。

【0059】

【化11】



または (R²) - C (O) NH - または (R²) - NH C (O) -

基または置換基は、対応する基が指定されている (例えば R^a、R^b 等) いくつかの代替
の基 / 置換基の中からはしばしば選択される。かかる基が、異なる分子部分において本発明
の化合物を定義するために繰り返して使用される場合、様々な使用は全体的に互いに独立
であるとみなされるべきことに、常に留意しなければならない。

治療有効量とは、本発明の目的では、疾病の症状を取り除くことができ、またはこれら
の症状を予防もしくは軽減することができ、または治療を受ける患者の生存期間を延長す
る物質の量を意味する。

略語一覧

【0060】

【表 1】

ACN, CH ₃ CN	アセトニトリル
Boc	tert.ブトキシカルボニル
DCM	ジクロロメタン
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	エチレンジアミン四酢酸
EtOAcまたはEA	酢酸エチル
FCS	ウシ胎仔血清
h	時間
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-オキシド
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
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
Min	分
mL	ミリリットル
MS	質量分析
N	順相
NMR	核共鳴分光法
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分当たりの回転数
RTまたはrt	室温
TBME	tert.ブチルメチルエーテル
TEA	トリエチルアミン
tert	第3級
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
t _{Ret}	保持時間[分]
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン
wt	野生型
wt%	質量パーセント
sat.	飽和
nBuLi	n-ブチルリチウム

10

20

30

40

【0061】

本発明の他の特徴および利点は、本発明の範囲を制限することなく本発明の原則を例示する、以下のより詳細な例から明らかになる。

【0062】

総説

別段記載されない限り、すべての反応は、市販で得られる装置で、化学実験室で一般に使用される方法を使用して行われる。空気および/または湿気に感受性が高い出発材料は

50

、保護ガスの下で保存され、それに伴う対応する反応および操作は、保護ガス（窒素またはアルゴン）の下で行われる。

【0063】

化合物は、Autonomソフトウェア（バイルシュタイン）を使用して、バイルシュタイン則に従って命名される。化合物が、構造式およびその命名法の両方によって表される場合に矛盾が生じたら、構造式が優先する。

【0064】

クロマトグラフィー

薄層クロマトグラフィーは、Merck製のガラス担持シリカゲル60の既製TLCプレート（蛍光指示薬F-254を含む）で実施する。

本発明による例の化合物の分取高压クロマトグラフィー（HPLC）は、Waters製のカラム（名称：Sunfire C18、5 μ m、30 \times 100 mm Part. No. 186002572、X-Bridge C18、5 μ m、30 \times 100 mm Part. No. 186002982）で実施する。化合物は、異なる勾配のH₂O / ACNまたはH₂O / MeOHのどちらか的一方を使用して、0.1% HCOOHを水に添加して（酸性条件）溶出する。塩基条件下でのクロマトグラフィーのために、H₂O / ACN勾配も使用し、以下の方法に従って水を塩基性にする。炭酸水素アンモニウム溶液（H₂O 1 Lに対して158 g）5 mLおよびアンモニア（MeOH中7 M）2 mLに、H₂Oを加えて1 Lにする。

【0065】

本発明による例の化合物の順相分取高压クロマトグラフィー（HPLC）は、Macherey & Nagel製のカラム（名称：Nucleosil、50-7、40 \times 250 mm）およびVDS Optilab製のカラム（名称：Kromasil 100NH₂、10 μ M、50 \times 250 mm）で実施する。化合物は、異なる勾配のDCM / MeOHを使用して、0.1% NH₃をMeOHに添加して溶出する。

中間体化合物の分析用HPLC（反応モニタリング）は、Agilent、WatersおよびPhenomenexによって製造されたカラムを用いて実施する。分析装置は、各場合、質量検出器も備えている。

【0066】

HPLC - 質量分析法 / UV分光法

本発明による例の化合物の特性を決定するために、Agilent製のHPLC-MS装置（質量検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー）を使用して保持時間 / MS-ESI⁺を得る。注入ピークで溶出する化合物を、保持時間 $t_{Ret.} = 0$ とする。

【0067】

HPLC方法

分取

分取HPLC 1

HPLC： 333および334ポンプ

カラム： Waters X-Bridge C18、5 μ m、30 \times 100 mm、Part. No. 186002982

溶出剤： A： H₂O中10 mMのNH₄HCO₃、B：アセトニトリル（HPLCグレード）

検出： UV / Vis - 155

流量： 50 mL / 分

勾配： 0.00分： 5% B
3.00 ~ 15.00分： 可変
15.00 ~ 17.00分： 100% B

分取HPLC 2

HPLC： 333および334ポンプ

カラム： Waters Sunfire C18、5 μ m、30 \times 100 mm、P

art. No. 186002572

溶出剤： A : H_2O + 0.2% $HCOOH$ 、
 B : アセトニトリル (HPLCグレード) + 0.2% $HCOOH$
 検出： UV / Vis - 155
 流量： 50 ml / 分
 勾配： 0.00分： 5% B
 3.00 ~ 15.00分： 可変
 15.00 ~ 17.00分： 100% B

【0068】

分析方法

10

AM1

HPLC : Agilent 1100シリーズ

MS : Agilent LC/MSD SL

カラム : Waters、XBridge (商標) C18、2.5 μm 、2.1 × 20 mm
 Part. 番号 186003201

溶出剤 A : 0.1% NH_3 (= pH 9 ~ 10) ; B : ACN HPLCグレード

検出 : MS : 正および負

質量範囲 : 120 ~ 800 m/z

流量 : 1.00 mL / 分

カラム温度 : 60

20

注入 : 5 μL

勾配 : 0.00分 5% B
 0.00 ~ 2.50分 5% 95% B
 2.50 ~ 2.80分 95% B
 2.81 ~ 3.10分 95% 5% B

【0069】

AM2

HPLC : Agilent 1200

カラム : Venusil XBP - C18 2.1 × 50 mm、5 μm +

溶出剤 (Eluan) : A : H_2O 4 L (TFA 1.5 mLを含む)

B : アセトニトリル 4 L (TFA 0.75 mLを含む)

流量 : 1.0 mL / 分

波長 : 220 nm

カラム温度 : 50

勾配 :

時間 (分)	B %
0.00	10
4.00	80
6.00	80
6.01	10

30

40

【0070】

AM3

HPLC : Agilent 1200

カラム : Venusil XBP - C18 2.1 × 50 mm、5 μm

移動相 : A : H_2O 4 L (TFA 1.5 mLを含む)

B : アセトニトリル 4 L (TFA 0.75 mLを含む)

流量 : 1.0 mL / 分

波長 : 220 nm

カラム温度 : 50

勾配 :

50

時間 (分) B %
 0 . 0 0 3 0
 2 . 0 0 9 0
 2 . 4 8 9 0
 2 . 5 0 3 0
 3 . 0 0 3 0

【 0 0 7 1 】

A M 4

H P L C : A g i l e n t 1 2 0 0 H P L C、6 1 1 0 M S D

カラム : X b r i d g e C 1 8 2 . 1 × 5 0 m m、5 u m

移動相 : A : H₂O (1 0 m m o l / L の N H₄ H C O₃) ; B : アセトニトリル

流量 : 1 . 0 m l / 分

波長 : 2 2 0 n m

カラム温度 : 5 0

勾配 :

時間 (分) B %
 0 . 0 0 1 0
 2 . 0 0 8 0
 2 . 4 8 8 0
 2 . 5 0 1 0
 3 . 0 0 1 0

【 0 0 7 2 】

A M 5

H P L C : A g i l e n t 1 2 0 0、6 1 1 0 M S

カラム : V e n u s i l X B P - C 1 8 2 . 1 × 5 0 m m、5 u m

移動相 : A : H₂O 4 L (T F A 1 . 5 m l を含む)

B : アセトニトリル 4 L (T F A 0 . 7 5 m l を含む)

勾配 :

時間 (分) B %
 0 . 0 0 1 0
 0 . 4 0 1 0
 3 . 4 0 1 0 0
 3 . 8 5 1 0 0
 3 . 8 6 1 0

流量 : 0 . 8 m l / 分

波長 : 2 2 0 n m

カラム温度 : 5 0

【 0 0 7 3 】

A M 6

H P L C : A g i l e n t 1 2 0 0、6 1 2 0 M S D

カラム : V e n u s i l X B P - C 1 8 2 . 1 × 5 0 m m、5 u m

移動相 : A : H₂O 4 L (T F A 1 . 5 m l を含む)

B : アセトニトリル 4 L (T F A 0 . 7 5 m l を含む)

流量 : 0 . 8 m l / 分

波長 : 2 2 0 n m

カラム温度 : 5 0

勾配 :

時間 (分) B %
 0 . 0 0 1
 0 . 4 0 1

10

20

30

40

50

3.40 90
3.85 100
3.86 1

【0074】

AM7

HPLC: Agilent 1200

カラム: Venusil XBP-C18 2.1×50mm、5μm

移動相: A: H₂O 4 L (TFA 1.5 ml を含む)

B: アセトニトリル 4 L (TFA 0.75 ml を含む)

流量: 0.8 ml / 分

10

波長: 220 nm

カラム温度: 50

勾配:

時間 (分) B %

0.00 25

0.40 25

3.40 100

3.85 100

3.86 25

4.50 25

20

【0075】

AM8

HPLC: Agilent 1100 / 1200 シリーズ

MS: Agilent 1100 LC / MSD SL

カラム: Waters Sunfire、5.0 μm、2.1×50mm

溶出剤: A: H₂O + 0.2% HCOOH; B: CH₃CN

検出: ESI

質量範囲: 100 ~ 1200 m/z

流量: 1.20 mL / 分

カラム温度: 35

30

勾配: 0.01分: 5% B

0.01 ~ 1.50分: 5% 95% B

1.50 ~ 2.00分: 100% B

【0076】

AM9

HPLC: Agilent 1100 / 1200 シリーズ

MS: Agilent 1100 LC / MSD SL

カラム: Waters XBridge C18 2.1×50mm、5.0 μm

勾配: 1.24分で5:95から95:5の水(5 mMのNH₄HCO₃、19 mMのNH₃): CH₃CN、0.75分は5:95の均一濃度

40

流量: 1.2 mL / 分

【0077】

AM10

HPLC: Agilent 1100 シリーズ

MS: Agilent LC / MSD G6140A

カラム: Agilent Poroshell SB C18、2.7 μm、2.1×300mm

溶出剤: A: H₂O 中 0.11% ギ酸; B: CH₃CN 中 0.1% ギ酸

検出: MS: 正モード

質量範囲: 150 ~ 700 m/z

50

流量：1.40 mL / 分

カラム温度：45

勾配：0.00分：15% B

0.00 ~ 1.00分：15% 95% B

1.00 ~ 1.13分：95% B

停止時間：1.23分

【0078】

AM11

HPLC: Agilent 1100 / 1200シリーズ

MS: Agilent LC/MSD SL

10

カラム: Waters X-Bridge C18 OBD、5 μm、2.1 × 50 mm

溶出剤: A: H₂O中5 mMのNH₄HCO₃ / 19 mMのNH₃; B: CH₃CN

検出: MS: Multimode ESI正および負モード

質量範囲: 105 ~ 1200 m/z

流量: 1.20 mL / 分

カラム温度: 35

勾配: 0.00 ~ 1.25分: 5% 100% B

1.25 ~ 2.00分: 100% B

2.00 ~ 2.01分: 100% 5% B

【0079】

20

AM12

HPLC: Agilent 1200

MS: Agilent LC/MSD SL

カラム: Venusil XBP-C18 2.1 × 50 mm、5 μm

溶出剤: A: H₂O 4 L (TFA 1.5 mLを含む); B: CH₃CN 4 L (TFA 0.75 mLを含む)

流量: 1.0 mL / 分

カラム温度: 50

勾配: 0.00分 10% B

2.00分 80% B

2.48分 80% B

2.50分 10% B

3.00分 10% B

30

【実施例】

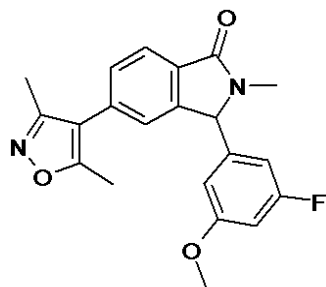
【0080】

(例1)

5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-3-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オンの調製

【化12】

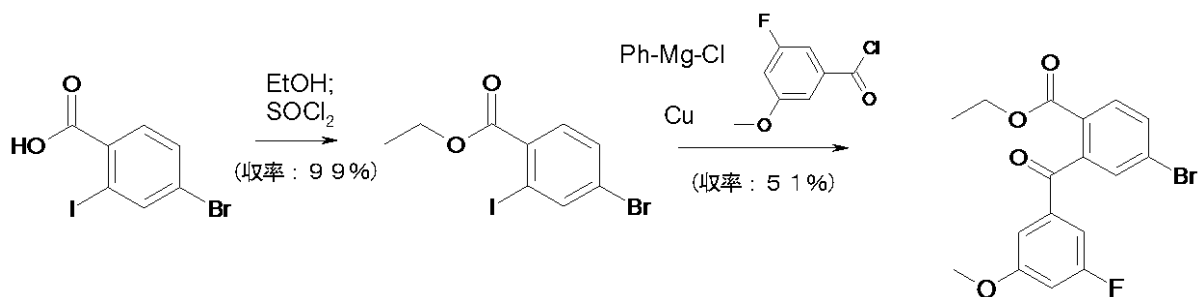
40



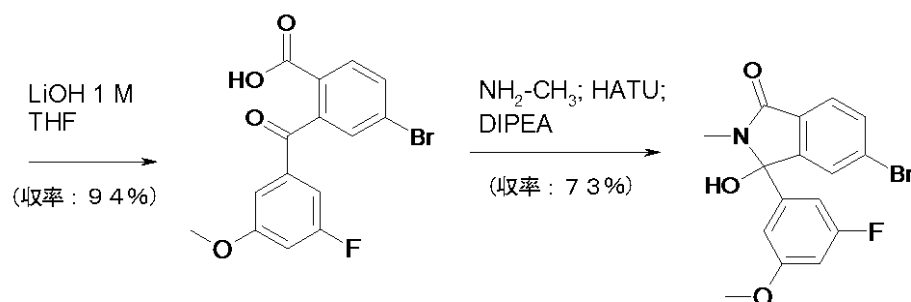
反応スキーム:

【0081】

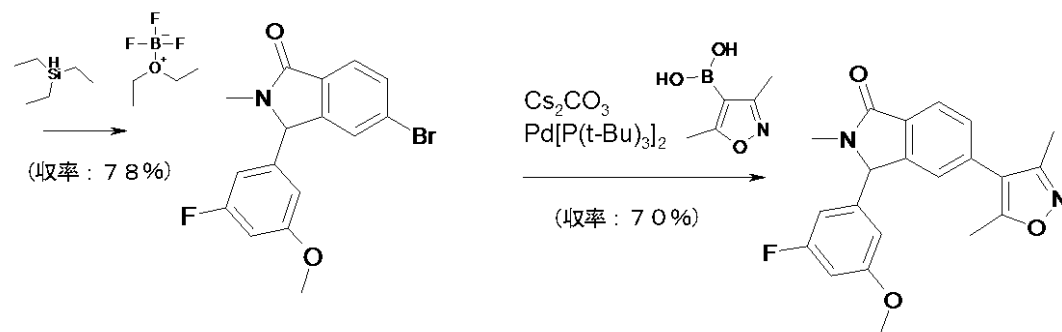
【化 1 3】



10



20

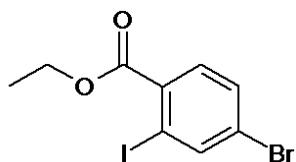


【0082】

30

4 - ブロモ - 2 - ヨード - 安息香酸エチルエステル

【化 1 4】



4 - ブロモ - 2 - ヨード - 安息香酸 (4.0 g、12.24 mmol) を、塩化チオニル (8.0 ml) 中で還流させながら 1 時間攪拌する。反応混合物を減圧下で蒸発させ、すぐに二塩化メチレン 20 ml に取り込み、0 に冷却する。エタノール (20.0 ml、342.96 mmol) を添加し、周囲温度で 1 時間攪拌する。エタノールを蒸発させ、残渣を二塩化メチレンに取り込み、飽和 NaHCO₃ 溶液で抽出する。有機層を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発乾固させる。

40

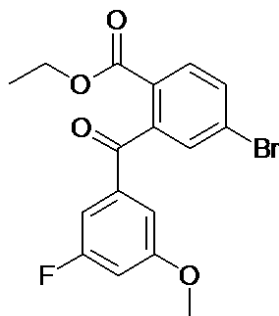
収率: 99% (4.28 g、12.06 mmol)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 355 / 357; t_{Ret} = 2.12 分; AM 11

【0083】

4 - ブロモ - 2 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンゾイル) - 安息香酸エチルエステル

【化 15】



10

乾燥させ、アルゴンでフラッシュした反応容器に、4 - ブロモ - 2 - ヨード - 安息香酸エチルエステル (300 mg、0.85 mmol) を秤量して入れる。それを乾燥テトラヒドロフラン 2.0 ml に溶かし、-40℃ に冷却する。次に、フェニルマグネシウムクロリド 2.0 mol/l (465 μ l、0.93 mmol) を溶液に滴下する。金属ハロゲン交換が完了した後、銅 (I) シアニドジ (リチウムクロリド) 錯体 1.0 mol/l (845 μ l、0.85 mmol) を添加し、-40℃ で 15 分間攪拌する。3 - フルオロ (fluoro) - 5 - メトキシ - ベンゾイルクロリド (191.26 mg、1.01 mmol) を添加し、-40℃ で 30 分間攪拌し、周囲温度で 30 分間攪拌する。反応混合物を、飽和 NH_4Cl 溶液 1 ml でクエンチし、水に注ぐ。水相を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相をブラインおよび水で 1 回洗浄し、次に乾燥させ、蒸発乾固させる。残渣を二塩化メチレンに取り込み、逆相クロマトグラフィーによって塩基条件下で精製する。

20

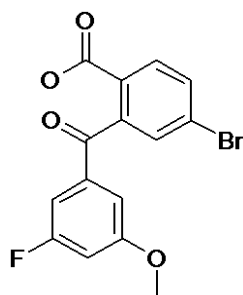
収率：51% (165 mg、0.43 mmol)

HPLC - MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 381 / 383$; $t_{\text{Ret}} = 1.99$ 分; AM9

【0084】

4 - ブロモ - 2 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンゾイル) - 安息香酸

【化 16】



30

4 - ブロモ - 2 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンゾイル) - 安息香酸エチルエステル (165 mg、0.43 mmol) のテトラヒドロフラン 900 μ l 溶液に、LiOH の 1 M 水溶液 (866 μ l、0.87 mmol) を添加する。それを周囲温度で 2 時間攪拌する。反応混合物を 1 N の HCl で酸性にし、二塩化メチレンで数回洗浄する。有機層をプールし、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発乾固させる。

40

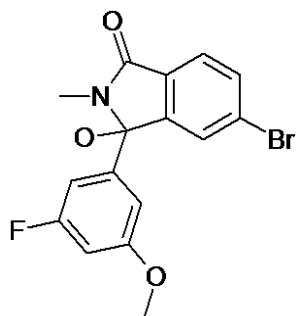
収率：94% (144 mg、0.41 mmol)

HPLC - MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 353 / 355$; $t_{\text{Ret}} = 1.47$ 分; AM9

【0085】

5 - ブロモ - 3 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2,3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

【化 17】



10

4 - ブロモ - 2 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンゾイル) - 安息香酸 (140 mg、0.39 mmol) を、N,N - ジメチルホルムアミド 1.4 ml に溶解し、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (154 μ l、1.19 mmol) および HATU (66 mg、0.44 mmol) で処理する。それを周囲温度で 5 分間撹拌した後、2.0 mol / l のメチルアミン (341 μ l、0.80 mmol) を添加する。16 時間後、反応混合物を、逆相クロマトグラフィーによって塩基条件下で精製する。

収率：73% (106 mg、0.29 mmol)

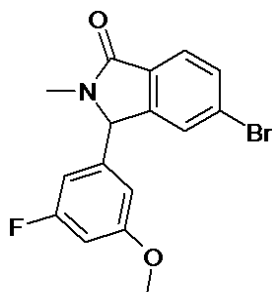
HPLC - MS：(M+H)⁺ = 366 / 368；t_{Ret} = 1.76 分；AM9

【0086】

5 - ブロモ - 3 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 2,3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

20

【化 18】



30

十分に撹拌した 5 - ブロモ - 3 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2,3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン (106 mg、0.29 mmol) の二塩化エチレン (1 ml) 懸濁液に、0 でトリエチルシラン (84 mg、0.72 mmol) および三フッ化 (Trifluorid) ホウ素エーテラート (54 μ l、0.43 mmol) を添加する。それを周囲温度にし、1 時間撹拌する。次に、反応混合物を、逆相クロマトグラフィーを使用して、塩基条件下で精製する。

収率：78% (79 mg、0.23 mmol)

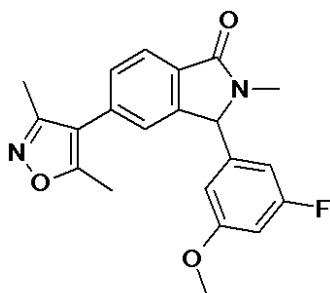
HPLC - MS：(M+H)⁺ = 350 / 352；t_{Ret} = 1.81 分；AM9

【0087】

5 - (3,5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 2,3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

40

【化 19】



50

5 - ブロモ - 3 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン (79 mg、0.23 mmol)、3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾール - 5 - カルボキシ酸 (79 mg、0.56 mmol)、70 % 炭酸セシウム (110 μ l、0.54 mmol) およびビス (トリ - t - ブチルホスフィン) パラジウム (0) (23 mg、0.05 mmol) を、テトラヒドロフラン (800 μ l) 中でスラリー化し、50 で3時間撹拌する。次に、反応混合物を、逆相クロマトグラフィーを使用して、塩基条件下で精製する。

収率 : 70 % (58 mg、0.16 mmol)

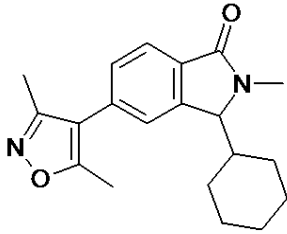
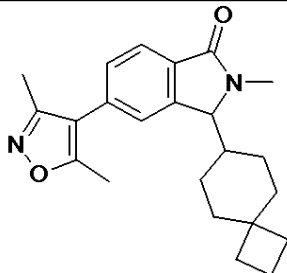
HPLC - MS : (M + H) ⁺ = 367 ; t_{Ret} = 1.18 分 ; AM 1

【 0088 】

以下の化合物を、5 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オンについて記載した手順と同様の手順を使用して調製する。

【 化 20 】

例 番号	構造	名称	収率 [%]	HPLC-MS (AM1):
2		5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン	62	M+H ⁺ = 402 t _{Ret} = 1.13分
3		2-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン	55	M+H ⁺ = 390 t _{Ret} = 1.13分
4		2-(2-ジメチルアミノ-エチル)-5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン	60	M+H ⁺ = 376 t _{Ret} = 1.16分
5		3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン	55	M+H ⁺ = 355 t _{Ret} = 1.19分

6		3-シクロヘキシル-5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン	62	$M+H^+ = 325$ $t_{Ret} = 1.24$ 分
7		5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-2-メチル-3-スピロ[3.5]ノナ-7-イル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン	61	$M+H^+ = 365$ $t_{Ret} = 1.41$ 分

10

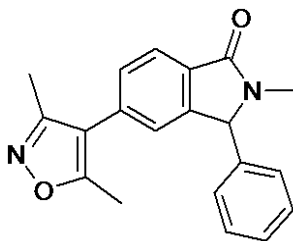
【 0 0 8 9 】

(例 8)

5 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オンの調製

【 化 2 1 】

20

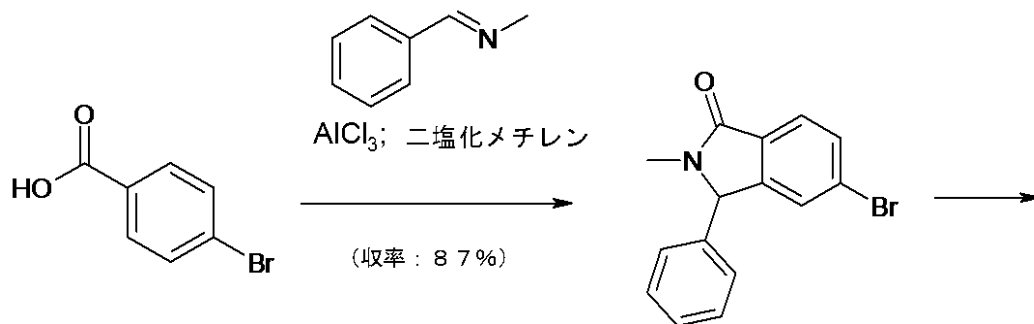


反応スキーム：

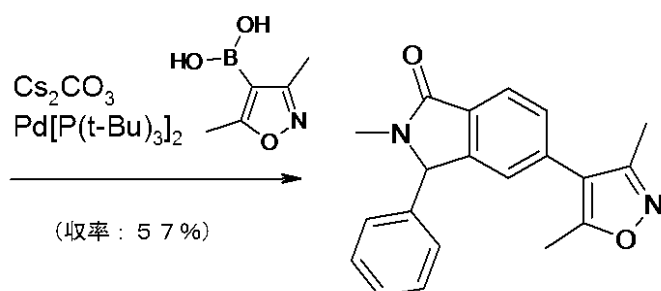
【 0 0 9 0 】

【 化 2 2 】

30



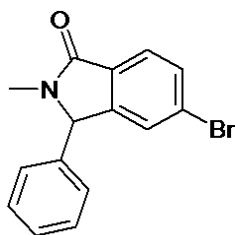
40



【 0 0 9 1 】

50

5 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン
【化 2 3】



N - ベンジリデンメチルアミン (3 . 8 g、31 . 9 mmol) の二塩化メチレン (100 ml) 溶液に、4 - ブロモベンゾイルクロリド (7 . 0 g、31 . 9 mmol) の二塩化メチレン (50 ml) 溶液を滴下添加する。混合物を周囲温度で16時間撹拌する。 AlCl_3 (4 . 3 g、32 . 58 mmol) を、先の混合物に0 で添加する。混合物を周囲温度で16時間撹拌する。別の部分の AlCl_3 (4 . 3 g、32 . 58 mmol) を、先の混合物に0 で添加し、混合物を周囲温度で終夜撹拌する。混合物を氷に注ぎ、二塩化メチレンで抽出する。合わせた有機相を、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、シリカクロマトグラフィーによって精製する。

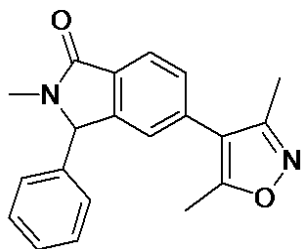
収率 : 87% (8 . 3 g、27 . 47 mmol)

HPLC - MS : (M + H) ⁺ = 302 / 304 ; t_{Ret} = 1 . 79 分 ; AM 9

【0092】

5 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

【化 2 4】



5 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン (20 mg、0 . 07 mmol)、3 , 5 - ジメチル - 4 - イソオキサゾリルボロン酸 (16 mg、0 . 12 mmol)、70%炭酸セシウム (32 μl 、0 . 16 mmol) およびビス (トリ - t - ブチルホスフィン) パラジウム (0) (7 mg、0 . 02 mmol) を、テトラヒドロフラン (200 μl) 中でスラリー化し、50 で2時間撹拌する。次に、反応混合物を、逆相クロマトグラフィーを使用して、塩基条件下で精製する。

収率 : 57% (12 mg、0 . 04 mmol)

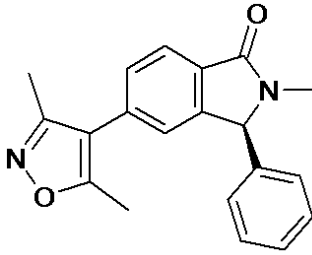
HPLC - MS : (M + H) ⁺ = 319 ; t_{Ret} = 1 . 11 分 ; AM 1

【0093】

(例 9)

(S) - 5 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オンの調製

【化 2 5】



5 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オンのキラル分離によって、(S) および (R) 鏡像異性体を得る。 10

HPLC : Thar 分取 SFC 80

カラム : Chiralpak AS - H、250 × 30 mm I . D .

移動相 : A は CO₂、B は MeOH (0 . 05 % IPAm)

勾配 : A : B = 60 : 40

流量 : 65 ml / 分

背圧 : 100 バール

カラム温度 : 40

波長 : 220 nm

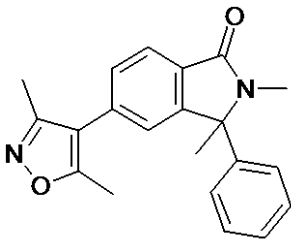
【 0094】

20

(例 10)

5 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 2 , 3 - ジメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オンの調製

【化 2 6】

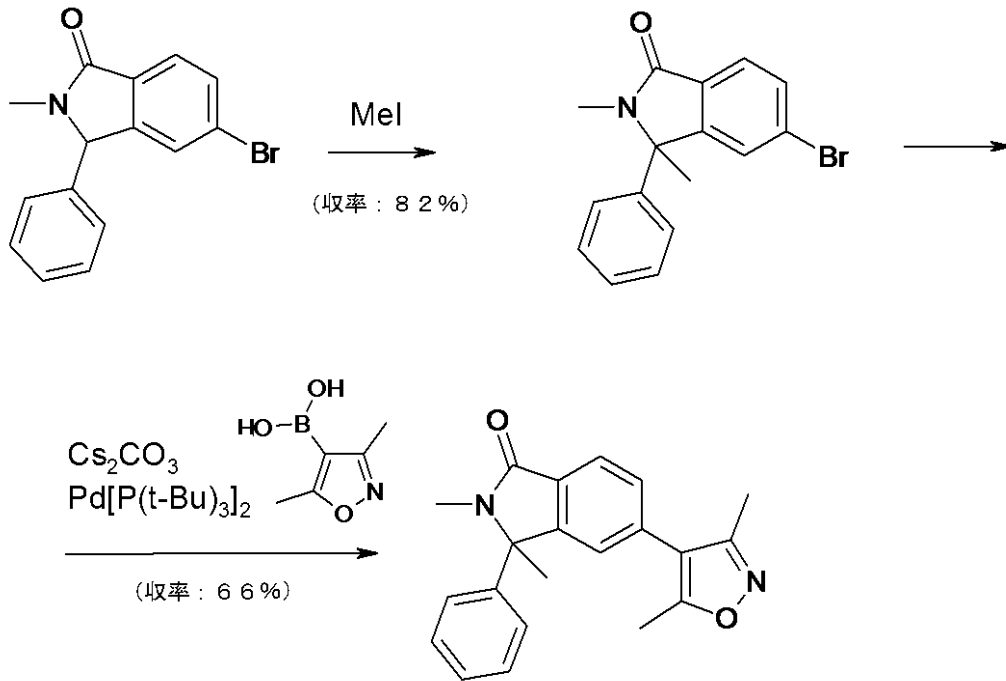


30

反応スキーム :

【 0095】

【化 27】



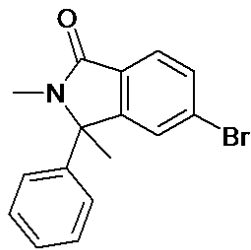
10

20

【0096】

5 - ブロモ - 2 , 3 - ジメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

【化 28】



30

5 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン (250 mg、0.83 mmol) の無水テトラヒドロフラン 2.5 ml 溶液に、-30 で 0.5 mol / l カリウムビス (トリメチルシリル) アミド (2.5 ml、1.24 mmol) 溶液を添加する。30 分後、ヨードメタン (77 μ l、1.24 mmol) を添加し、-30 で 16 時間攪拌する。反応混合物をメタノールで希釈し、逆相クロマトグラフィーによって、塩基条件下で精製する。

収率 : 82% (215 mg、0.68 mmol)

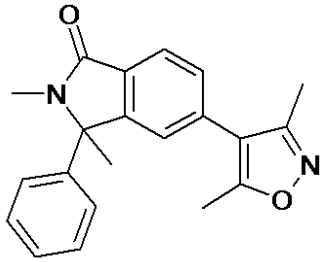
HPLC - MS : (M + H) ⁺ = 316 / 318 ; t_{Ret} = 1.24 分 ; AM 1

【0097】

5 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 2 , 3 - ジメチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

40

【化 29】



5 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - メチル - 3 - フェニル
- 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オンについて記載した手順と同様。 10

収率：66% (149 mg、0.45 mmol)

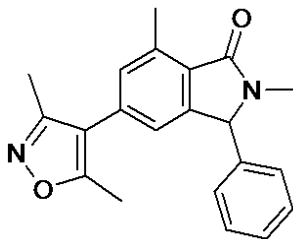
HPLC - MS：(M + H)⁺ = 333；t_{Ret} = 1.14 分；AM1

【0098】

(例 11)

5 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 2 , 7 - ジメチル - 3 - フェ
ニル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オンの調製

【化 30】



20

5 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - メチル - 3 - フェニル
- 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オンについて記載した手順と同様。

収率：74% (58 mg、0.17 mmol)

HPLC - MS：(M + H)⁺ = 333；t_{Ret} = 1.22 分；AM1

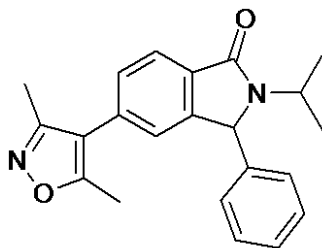
【0099】

30

(例 12)

5 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - イソプロピル - 3 - フェ
ニル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オンの調製

【化 31】

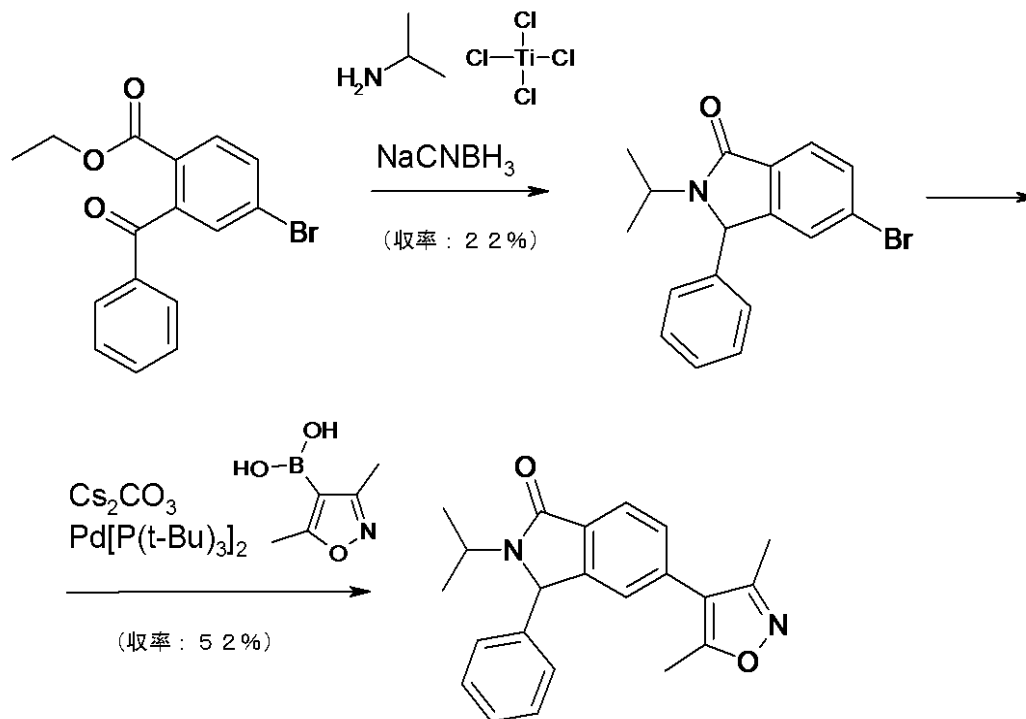


40

反応スキーム：

【0100】

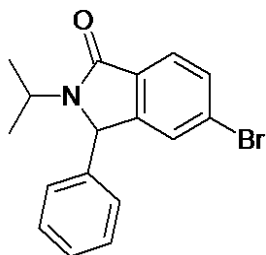
【化 3 2】



【0101】

5 - ブロモ - 2 - イソプロピル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

【化 3 3】



2 - ベンゾイル - 4 - ブロモ - 安息香酸エチルエステル (50 mg、0.15 mmol) を二塩化エチレン (1 ml) に溶解し、1 mol / l の塩化チタン (IV) 溶液 (150 μl 、0.15 mmol) で処理し、0 $^{\circ}\text{C}$ まで冷却する。イソプロピルアミン (13 μl 、0.15 mmol) を添加し、周囲温度で2時間攪拌し、80 $^{\circ}\text{C}$ で16時間攪拌する。6.5 mol / l のシアノ水素化ホウ素ナトリウムのメタノール溶液 (140 μl 、0.90 mmol) を添加し、3日間攪拌した後、別の部分のシアノ水素化ホウ素ナトリウムのメタノール溶液を添加し、50 $^{\circ}\text{C}$ で16時間攪拌する。生成物を、逆相クロマトグラフィーを使用して、酸性条件下で収集する。

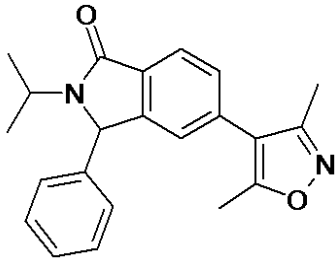
収率: 22% (11 mg、0.03 mmol)

HPLC-MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 330 / 332$; $t_{\text{Ret}} = 1.89$ 分; AM9

【0102】

5 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - イソプロピル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

【化 3 4】



5 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オンについて記載した手順と同様。 10

収率 : 52 % (6 mg 、 0 . 02 mmol)

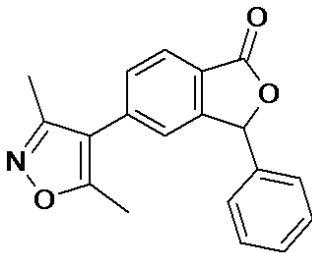
HPLC - MS : (M + H) ⁺ = 347 ; t_{Ret} = 1 . 27 分 ; AM1

【 0 1 0 3 】

(例 1 3)

5 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 3 - フェニル - 3 H - イソベンゾフラン - 1 - オンの調製

【化 3 5】

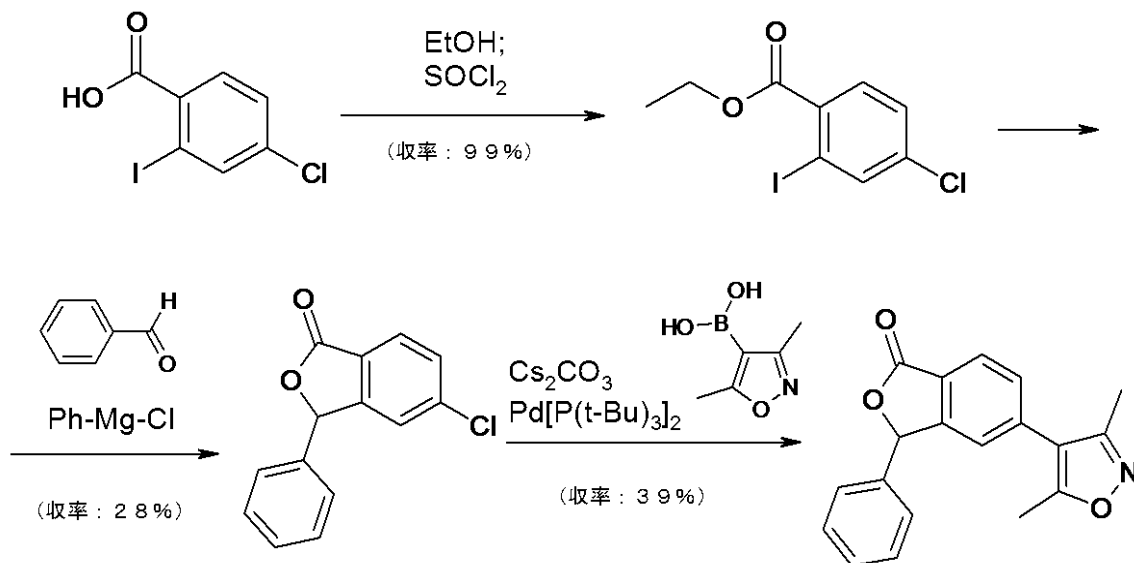


20

反応スキーム :

【 0 1 0 4 】

【化 3 6】



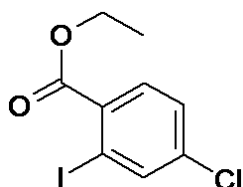
30

40

【 0 1 0 5 】

4 - クロロ - 2 - ヨード - 安息香酸エチルエステル

【化 37】



4 - ブロモ - 2 - ヨード - 安息香酸エチルエステルについて記載した手順と同様。

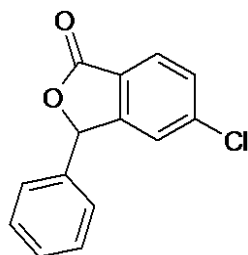
収率：99% (2.2 g、7.03 mmol)

HPLC - MS: $(M + H)^+ = 311 / 313$; $t_{Ret} = 2.22$ 分; AM 8

【0106】

5 - クロロ - 3 - フェニル - 3H - イソベンゾフラン - 1 - オン

【化 38】



- 78 の 4 - クロロ - 2 - ヨード - 安息香酸エチルエステル (250 mg、0.81 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2.5 ml) 溶液に、2.0 mol/l のフェニルマグネシウムクロリド (443 μ l、0.89 mmol) 溶液を滴下し、20 分間撹拌する。ベンズアルデヒド (164 μ l、1.61 mmol) を - 78 で添加し、次に周囲温度で 30 分間撹拌する。反応混合物を 1N の HCl でクエンチし、二塩化メチレンで抽出する。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、逆相クロマトグラフィーを使用して、塩基条件下で精製する。

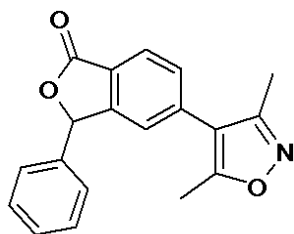
収率：28% (55 mg、0.23 mmol)

HPLC - MS: $(M + H)^+ = 245$; $t_{Ret} = 1.23$ 分; AM 1

【0107】

5 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 3 - フェニル - 3H - イソベンゾフラン - 1 - オン

【化 39】



5 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - メチル - 3 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オンについて記載した手順と同様。

収率：39% (13 mg、0.04 mmol)

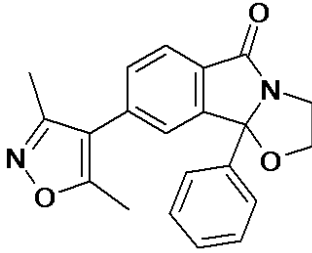
HPLC - MS: $(M + H)^+ = 306$; $t_{Ret} = 1.21$ 分; AM 1

【0108】

(例 14)

8 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 9b - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 9bH - オキサゾロ [2, 3 - a] イソインドール - 5 - オンの調製

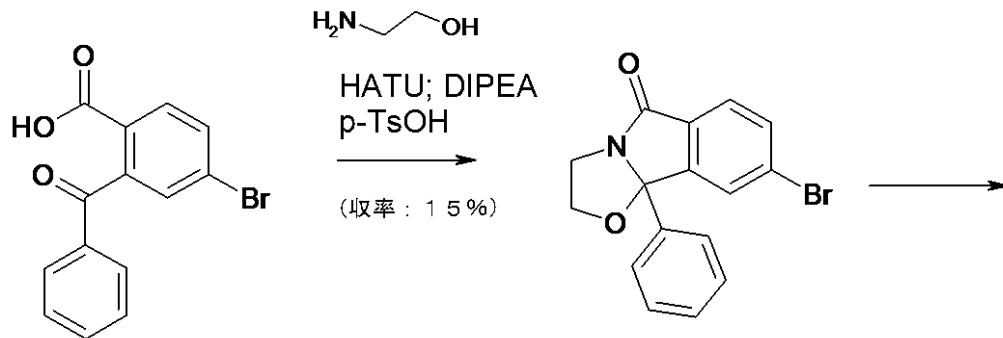
【化40】



反応スキーム：

【0109】

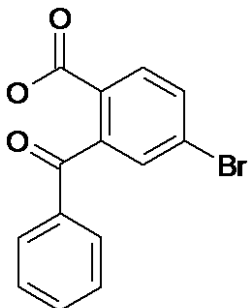
【化41】



【0110】

2 - ベンゾイル - 4 - ブロモ - 安息香酸

【化42】



4 - ブロモ - 2 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンゾイル) - 安息香酸について記載した手順と同様。

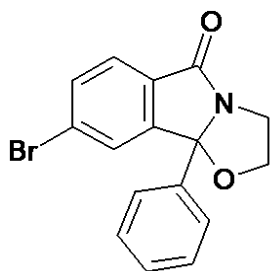
収率：97% (289 mg、0.98 mmol)

HPLC - MS：(M - H)⁻ = 303 / 305；t_{Ret} = 1.98 分；AM8

【0111】

8 - ブロモ - 9 b - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 b H - オキサゾロ [2 , 3 - a] イソインドール - 5 - オン

【化 4 3】



2 - ベンゾイル - 4 - ブロモ - 安息香酸 (1 0 0 m g 、 0 . 3 3 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 m l) 溶液と N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 2 7 μ l 、 0 . 9 8 m m o l) に、H A T U (1 3 7 m g 、 0 . 3 6 m m o l) を添加する。それを周囲温度で 5 分間攪拌した後、エタノールアミン (2 1 μ l 、 0 . 3 3 m m o l) を添加する。4 時間後、反応混合物を、逆相クロマトグラフィーによって、塩基条件下で精製する。入手した 5 - ブロモ - 3 - ヒドロキシ - 2 - ((2 - ヒドロキシ - エチル) - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン) をトルエン 1 m l に取り込み、p - トルエンスルホン酸一水和物 (3 m g 、 0 . 0 2 m m o l) で 1 2 0 $^{\circ}$ C において 2 日間処理する。それを、逆相クロマトグラフィーによって、塩基条件下で精製する。

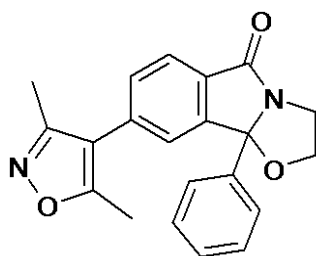
収率 : 1 5 % (1 6 m g 、 0 . 0 5 m m o l)

H P L C - M S : (M + H) $^{+}$ = 3 3 0 / 3 3 2 ; t_{Ret} = 1 . 8 5 分 ; A M 9

【 0 1 1 2 】

8 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 9 b - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 b H - オキサゾロ [2 , 3 - a] イソインドール - 5 - オン

【化 4 4】



5 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 2 - メチル - 3 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オンについて記載した手順と同様。

収率 : 4 2 % (7 m g 、 0 . 0 2 m m o l)

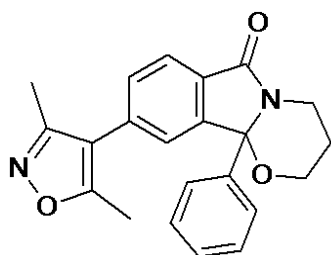
H P L C - M S : (M + H) $^{+}$ = 3 4 7 ; t_{Ret} = 1 . 2 1 分 ; A M 1

【 0 1 1 3 】

(例 1 5)

9 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 1 0 b - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H , 1 0 b H - [1 , 3] オキサジノ [2 , 3 - a] イソインドール - 6 - オンの調製

【化 4 5】



8 - (3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 9 b - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - 9 b H - オキサゾロ [2 , 3 - a] イソインドール - 5 - オンについて記載し

た手順と同様の手順を使用して調製する。

収率：72% (57 mg、0.16 mmol)

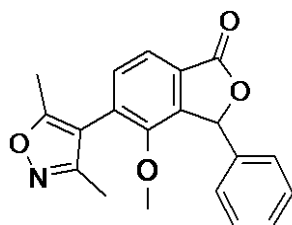
HPLC-MS: $(M+H)^+ = 361$; $t_{Ret} = 1.22$ 分; AM1

【0114】

(例16)

5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-4-メチル-3-フェニル-3H-イソベンゾフラン-1-オンの調製

【化46】

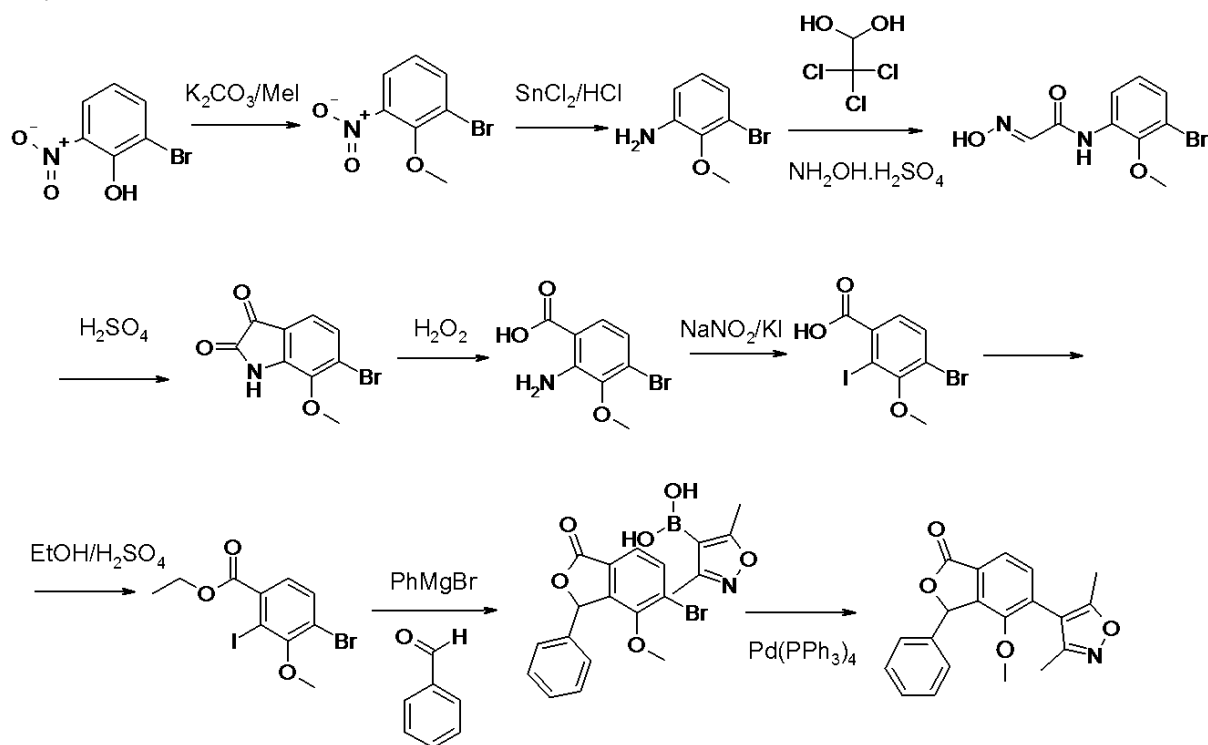


10

反応スキーム：

【0115】

【化47】



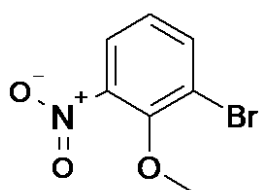
20

30

【0116】

1-ブロモ-2-メトキシ-3-ニトロ-ベンゼン

【化48】



40

2-ブロモ-6-ニトロ-フェノール (43.6 g、0.2 mol)、 K_2CO_3 (82.9 g、0.6 mol)、アセトン (600 mL) の混合物を、70 で1時間攪拌する。次に、MeI (85.14 g、0.6 mol) を反応混合物にゆっくり添加し、8時間

50

還流させる。反応の後、濾過し、濾液を酢酸エチル（ $3 \times 1000 \text{ mL}$ ）で抽出する。合わせた SnCl_2 有機相を、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、所望の生成物を得る。

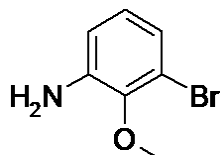
収率：44 g（95%）

HPLC-MS：M+H = 232 / 234； $t_{\text{Ret}} = 2.04$ 分；AM12

【0117】

3-ブロモ-2-メトキシ-フェニルアミン

【化49】



10

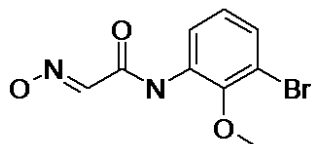
1-ブロモ-2-メトキシ-3-ニトロ-ベンゼン（17.8 g、0.0768 mol）、 SnCl_2 （69.27 g、0.3069 mol）および4Nの HCl （80 mL）のTHF（200 mL）中混合物を、80℃で16時間撹拌する。反応の後、THFを蒸発させ、 NaHCO_3 溶液を添加し、濾過し、濾液を酢酸エチル（ $3 \times 800 \text{ mL}$ ）で抽出する。合わせた有機相を、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、所望の生成物を得る。収率：14.8 g（96%）。

HPLC-MS：M+H = 202 / 204； $t_{\text{Ret}} = 1.49$ 分；AM12

【0118】

N-（3-ブロモ-2-メトキシ-フェニル）-2-ヒドロキシイミノ-アセトアミド

【化50】



3-ブロモ-2-メトキシ-フェニルアミン（10 g、0.05 mol）、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ （48.73 g、0.3 mol）、濃 HCl （5 mL）の H_2O （50 mL）中混合物を、クロラル水和物（9 g、0.05 mol）、 Na_2SO_4 （42.18 g、0.3 mol）の H_2O （200 mL）溶液にゆっくり添加し、次に35℃で1時間、52℃で1.5時間、75℃で1時間撹拌する。反応の後、混合物を濾過し、固体を真空中で乾燥させて、所望の化合物を得る。

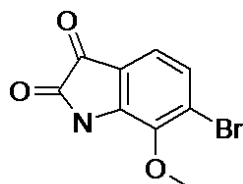
収率：12.7 g（94%）

HPLC-MS：M+H = 273 / 275； $t_{\text{Ret}} = 1.65$ 分；AM12

【0119】

6-ブロモ-7-メトキシ-1H-インドール-2,3-ジオン

【化51】



40

N-（3-ブロモ-2-メトキシ-フェニル）-2-ヒドロキシイミノ-アセトアミド（36 g、0.132 mol）、濃 H_2SO_4 （193 mL）の混合物を、80℃で1時間撹拌する。反応の後、反応混合物を氷水（2 L）に注ぐ。混合物を濾過し、固体を真空中で乾燥させて、所望の生成物を得る。

収率：25 g（74%）。

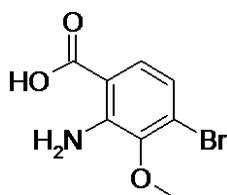
50

HPLC-MS: $M + H = 256 / 258$; $t_{Ret} = 1.67$ 分; AM12

【0120】

2-アミノ-4-ブロモ-3-メトキシ-安息香酸

【化52】



10

H_2O (70 mL) 中 H_2O_2 (37%, 7.7 mL, 0.075 mol) を、6-ブロモ-7-メトキシ-1H-インドール-2,3-ジオン (8.0 g, 0.0312 mol)、NaOH (8.8 g, 0.219 mol) の H_2O (200 mL) 溶液にゆっくり添加し、次に室温で1時間攪拌する。反応の後、混合物を濾過し、固体を真空下で乾燥させて、所望の生成物を得る。

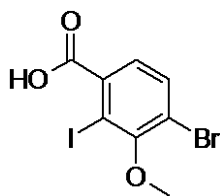
収率: 5.4 g (70%)

HPLC-MS: $M + H = 244 / 246$; $t_{Ret} = 0.55$ 分; AM4

【0121】

4-ブロモ-2-ヨード-3-メトキシ-安息香酸

【化53】



20

2-アミノ-4-ブロモ-3-メトキシ-安息香酸 (13.0 g, 0.0528 mol)、濃 H_2SO_4 (17.2 mL) および H_2O (120 mL) の混合物を5 に冷却し、次に H_2O (20 mL) 中 $NaNO_2$ (4.37 g, 0.0634 mol) を、混合物に5 でゆっくり添加し、この温度で1時間攪拌する。次にKI (26.24 g, 0.1585 mol) を、反応混合物に5 でゆっくり添加し、次に8時間還流させる。混合物を濾過し、赤色固体をヘキサンで洗浄して、所望の生成物を得る。

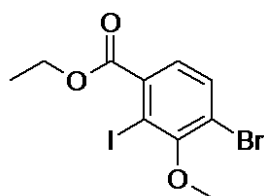
収率: 14.23 g (76%)

HPLC-MS: $M + H = 357 / 359$; $t_{Ret} = 1.85$ 分; AM12

【0122】

4-ブロモ-2-ヨード-3-メトキシ-安息香酸エチルエステル

【化54】



40

4-ブロモ-2-ヨード-3-メトキシ-安息香酸 (12.0 g, 0.0336 mol) および濃 H_2SO_4 (20 mL) の EtOH (200 mL) 中混合物を、終夜還流させる。反応の後、EtOH を蒸発させ、混合物を酢酸エチル (3 x 1000 mL) で抽出する。合わせた有機相を、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって、石油エーテル/酢酸エチル = 20:1 で溶出して精製して、所望の生成物を無色油状物として得る。

収率: 10.9 g (84%)

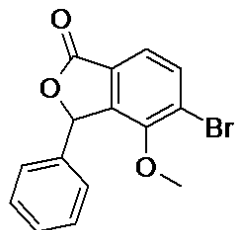
50

HPLC-MS: $M + H = 387 / 389$; $t_{Ret} = 3.12$ 分; AM 7

【0123】

5 - ブロモ - 4 - メトキシ - 3 - フェニル - 3 H - イソベンゾフラン - 1 - オン

【化55】



10

4 - ブロモ - 2 - ヨード - 3 - メトキシ - 安息香酸エチルエステル (0.3 g、0.78 mmol)、LiCl (0.033 g、0.78 mmol) の THF (10 mL) 中混合物を、窒素下で -10℃ に冷却し、次に PhMgBr (3 N、0.3 mL) を、反応混合物にゆっくり添加し、-10℃ で 2 時間、窒素下で撹拌する。ベンズアルデヒド (0.165 g、1.56 mmol) を、-10℃ において窒素下で反応混合物にゆっくり添加し、次に室温において窒素下で 16 時間撹拌する。反応の後、THF を蒸発させ、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって、石油エーテルおよび酢酸エチルで溶出して精製して、所望の生成物を得る。

収率: 0.17 g (77%)

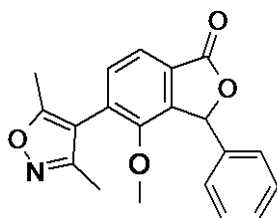
20

HPLC-MS: $M + H = 319 / 321$; $t_{Ret} = 2.22$ 分; AM 12

【0124】

5 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - メトキシ - 3 - フェニル - 3 H - イソベンゾフラン - 1 - オン

【化56】



30

5 - ブロモ - 4 - メトキシ - 3 - フェニル - 3 H - イソベンゾフラン - 1 - オン (0.17 g、0.533 mmol)、3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - ボロン酸 (150 mg、1.065 mmol)、 Na_2CO_3 (1 N、1.1 mL)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (62 mg、0.0533 mmol) のジオキサン (20 mL) 中混合物を、16 時間還流させる。反応の後、ジオキサンを蒸発させ、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって、石油エーテルおよび酢酸エチルで溶出して精製して、所望の化合物を得る。

収率: 0.14 g (78%)

HPLC-MS: $M + H = 336$; $t_{Ret} = 3.02$ 分; AM 5

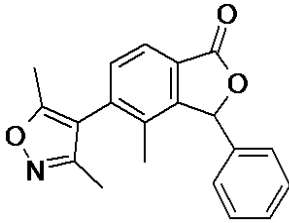
【0125】

40

(例 17)

5 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - フェニル - 3 H - イソベンゾフラン - 1 - オンの調製

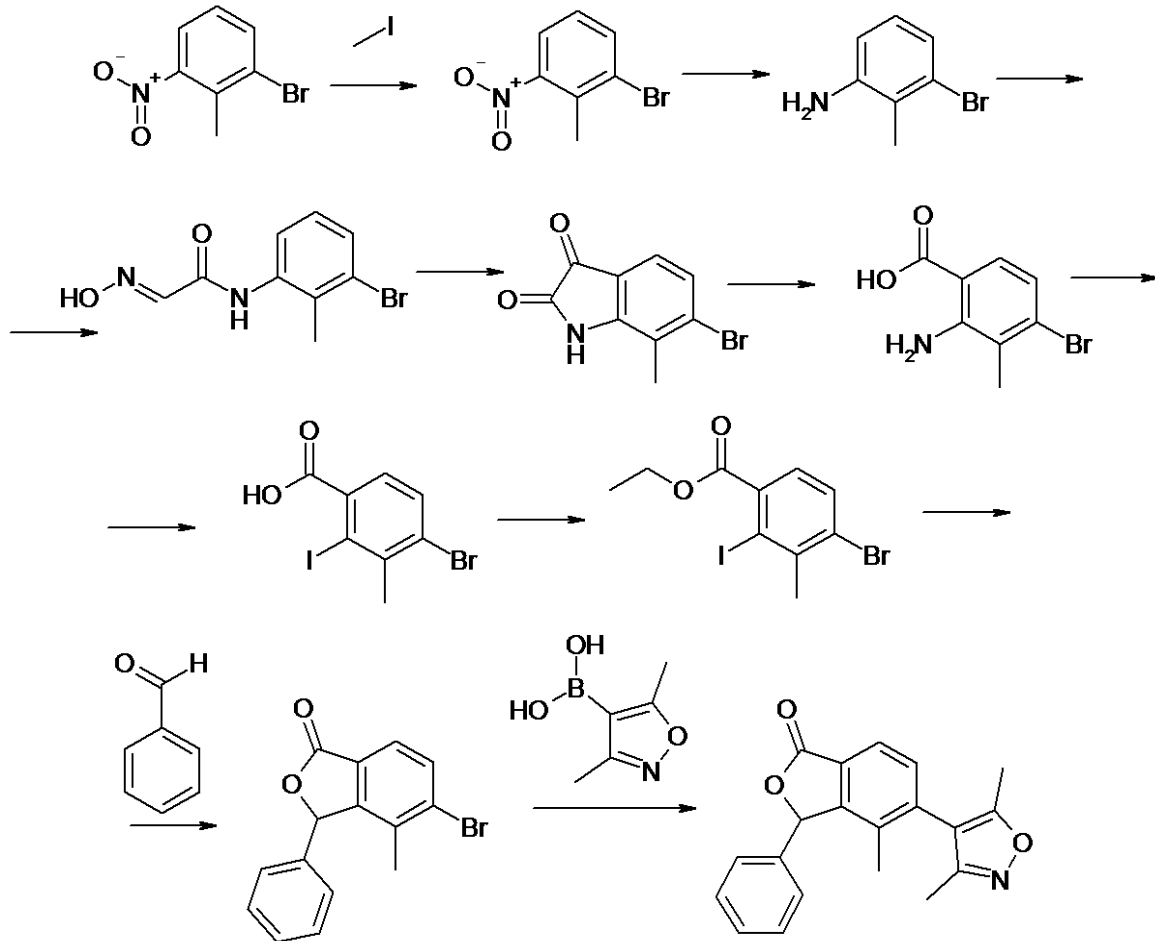
【化 5 7】



反応スキーム

【 0 1 2 6 】

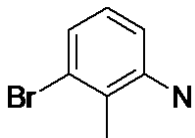
【化 5 8】



【 0 1 2 7 】

3 - ブロモ - 2 - メチル - フェニルアミン

【化 5 9】



化合物 1 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - ニトロ - ベンゼン (2 . 0 g 、 9 . 2 6 m m o l) の E t O H (2 0 m L) および飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 m L) 中混合物に、鉄粉 (2 . 6 g 、 4 6 . 2 m m o l 、 5 当量) を 5 0 で少しずつ添加する。次に、反応物を 7 0 で 4 時間攪拌する。濾過後、濾液を濃縮する。残渣混合物を E t O A c で抽出し、水およびブラインで洗浄する。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の化合物を得る。

10

20

30

40

50

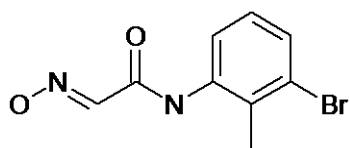
収率：1.6 g (94%)

TLC (5:1、石油エーテル/酢酸エチル) R_f = 0.2

【0128】

N-(3-ブロモ-2-メチル-フェニル)-2-ヒドロキシイミノ-アセトアミド

【化60】



10

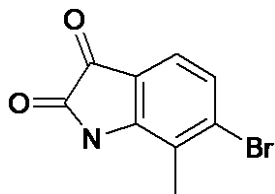
3-ブロモ-2-メチル-フェニルアミン(15.6 g、0.084 mol)、NH₂OH・H₂SO₄(71.25 g、0.5 mol)、濃HCl(8.8 mL)のH₂O(90 mL)中混合物を、クロラル水和物(15.2 g、0.09 mol)、Na₂SO₄(71.25 g、0.44 mol)のH₂O(255 mL)溶液にゆっくり添加し、次に35で1時間、52で1.5時間、75で1時間撹拌する。反応の後、混合物を濾過し、固体を真空下で乾燥させて、生成物を得る。

収率：1.8 g (83%)

【0129】

6-ブロモ-7-メチル-1H-インドール-2,3-ジオン

【化61】



20

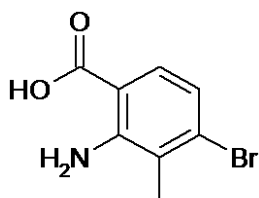
N-(3-ブロモ-2-メチル-フェニル)-2-ヒドロキシイミノ-アセトアミド(18.0 g、0.07 mol)、濃H₂SO₄(150 mL)の混合物を、80で1時間撹拌する。反応の後、反応混合物を氷水(2 L)に注ぎ、混合物を濾過し、固体を真空下で乾燥させて、生成物を得る。

収率：8.4 g (50%)

【0130】

2-アミノ-4-ブロモ-3-メチル-安息香酸

【化62】



30

H₂O(83 mL)中H₂O₂(37%、9.5 mL、0.075 mol)を、6-ブロモ-7-メチル-1H-インドール-2,3-ジオン(8.4 g、0.035 mol)およびNaOH(9.6 g、0.24 mol)のH₂O(185 mL)溶液にゆっくり添加し、次に室温で1時間撹拌する。反応の後、混合物を濾過し、固体を真空下で乾燥させて、生成物を得る。

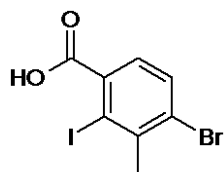
収率：5.24 g (65%)

【0131】

4-ブロモ-2-ヨード-3-メチル-安息香酸

40

【化 6 3】



2 - アミノ - 4 - ブロモ - 3 - メチル - 安息香酸 (5 . 2 4 g、0 . 0 2 8 m o l)、濃 H_2SO_4 (7 . 5 1 m L) および H_2O (5 0 m L) の混合物を、5 に冷却する。 H_2O (1 0 m L) 中 $NaNO_2$ (1 . 8 9 g、0 . 0 2 7 4 m o l) を、混合物にゆっくり添加し、5 で2時間攪拌する。 KI (1 1 . 3 5 g、0 . 0 6 8 4 m o l) を、反応混合物に5 でゆっくり添加し、次に8時間還流させる。混合物を濾過し、赤色固体をヘキサンで洗浄して、生成物を得る。

10

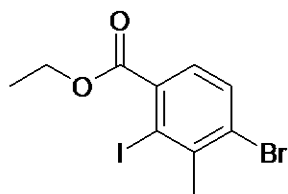
収率：5 . 4 3 g (7 0 %)

HPLC - MS：M + H = 3 3 9 / 3 4 1； t_{Ret} = 0 . 8 7 分；AM 4

【0 1 3 2】

4 - ブロモ - 2 - ヨード - 3 - メチル - 安息香酸エチルエステル

【化 6 4】



20

4 - ブロモ - 2 - ヨード - 3 - メチル - 安息香酸 (5 . 4 3 g、0 . 0 1 6 m o l) および濃 H_2SO_4 (5 m L) の $EtOH$ (5 0 m L) 中混合物を、終夜還流させる。反応の後、 $EtOH$ を蒸発させ、酢酸エチル (3 × 5 0 m L) で抽出する。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって、石油エーテルおよび酢酸エチルで溶出して精製して、所望の化合物を得る。収率：5 . 2 g (8 8 %)

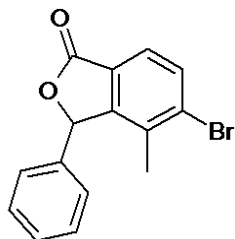
HPLC - MS：M + H = 3 6 9 / 3 7 1； t_{Ret} = 3 . 4 3 分；AM 7

30

【0 1 3 3】

5 - ブロモ - 4 - メチル - 3 - フェニル - 3 H - イソベンゾフラン - 1 - オン

【化 6 5】



40

ジエチルエーテル (1 . 7 m L、5 . 0 7 m m o l、1 . 1 当量) 中 3 M の $PhMgBr$ を、4 - ブロモ - 2 - ヨード - 3 - メチル - 安息香酸エチルエステル (1 . 7 g、4 . 6 1 m m o l)、 $LiCl$ (1 9 5 m g、4 . 6 1 m m o l) の乾燥 THF (5 0 m L) 溶液に - 1 0 で滴下添加する。混合物を - 1 0 で2時間攪拌する。ベンズアルデヒド (0 . 9 7 7 g、9 . 2 2 m m o l) を、混合物に - 1 0 でゆっくり添加する。この溶液を室温で16時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 0 0 m L) で希釈する。この溶液を酢酸エチル (3 × 7 0 m L) で抽出する。合わせた有機層を、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残渣を、シリカクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を白色固体として得る。

収率：7 2 0 m g (5 1 %)

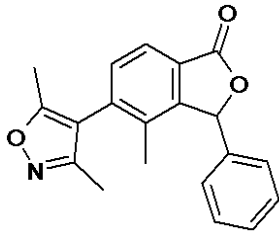
50

HPLC-MS: $M + H = 303 / 305$; $t_{Ret} = 3.26$ 分; AM5

【0134】

5 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - メチル - 3 - フェニル - 3H - イソベンゾフラン - 1 - オン

【化66】



10

5 - ブロモ - 4 - メチル - 3 - フェニル - 3H - イソベンゾフラン - 1 - オン (100 mg、0.33 mmol)、3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - ボロン酸 (93 mg、0.66 mmol、2 当量)、1 N の Na_2CO_3 (0.66 mL、0.66 mmol) および $Pd(PPh_3)_4$ (62 mg、0.033 mmol、0.1 当量) のジオキサン (20 mL) 中混合物を、90 で 16 時間撹拌する。室温に冷却した後、混合物を真空中で蒸発させる。残渣を、分取 TLC によって、石油エーテルと酢酸エチルの混合物を使用して精製して、所望の化合物を白色固体として得る。

収率: 60 mg (57%)

20

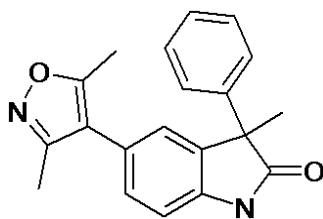
HPLC-MS: $M + H = 320$; $t_{Ret} = 3.02$ 分; AM5

【0135】

(例18)

5 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 3 - メチル - 3 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンの調製

【化67】

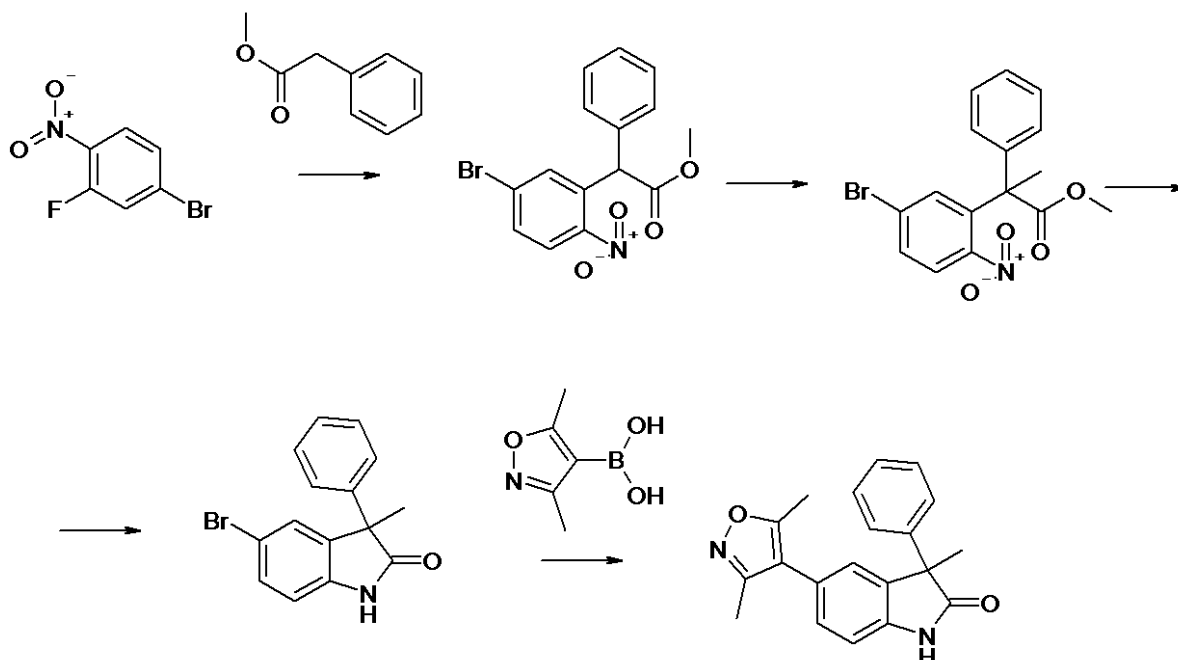


30

反応スキーム:

【0136】

【化 6 8】



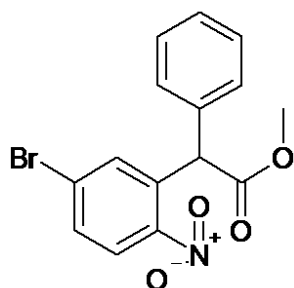
10

【 0 1 3 7】

(5 - プロモ - 2 - ニトロ - フェニル) - フェニル - 酢酸メチルエステル

20

【化 6 9】



30

NaH (1 . 6 g、63 mmol) を、フェニル - 酢酸メチルエステル (9 . 0 g、60 mmol) の DMF (150 mL) 溶液に - 15 で少しずつ添加し、この温度で 3 時間攪拌する。4 - プロモ - 2 - フルオロ - 1 - ニトロ - ベンゼン (6 . 57 g、30 . 0 mmol) を先の混合物に - 15 で添加する。混合物をゆっくり室温に温め、24 時間攪拌する。混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液で希釈し、酢酸エチル ($3 \times 100 \text{ mL}$) で抽出する。合わせた有機相を、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、クロマトグラフィー (酢酸エチル : 石油エーテル = 1 : 20) によって精製して、所望の生成物を得る。

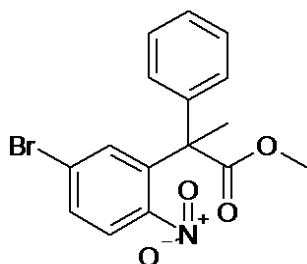
収率 : 6 . 8 g (65 %)

【 0 1 3 8】

2 - (5 - プロモ - 2 - ニトロ - フェニル) - 2 - フェニル - プロピオン酸メチルエステル

40

【化 70】



NaH (562 mg、23.4 mmol) を、(5-ブロモ-2-ニトロ-フェニル) - フェニル - 酢酸メチルエステル (6.8 g、19.5 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に室温で少しずつ添加し、室温で3時間撹拌する。MeI (8.3 g、58.5 mmol) を先の混合物に0 で添加する。混合物をゆっくり室温に温め、終夜撹拌する。混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出する。合わせた有機相を、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物を得る。

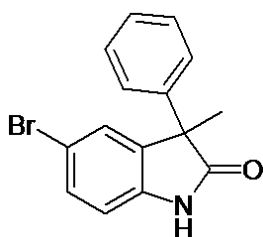
収率：6.0 g (86%)。

HPLC-MS: M + H = 365 / 367; t_{Ret} = 2.18 分; AM 12

【0139】

5-ブロモ-3-メチル-3-フェニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化 71】



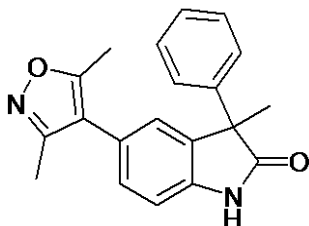
2-(5-ブロモ-2-ニトロ-フェニル)-2-フェニル-プロピオン酸メチルエステル (5.9 g、16.25 mmol) および鉄粉 (3.64 g、65 mmol) の酢酸 (100 mL) 中混合物を、70 に加熱し、3時間撹拌する。酢酸を真空中で除去する。残渣を飽和 NH₄Cl 水溶液で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出する。合わせた有機相を、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、酢酸エチルによって再結晶させて、所望の生成物を得る。収率：3.5 g (71%)

HPLC-MS: M + H = 302 / 304; t_{Ret} = 3.06 分; AM 5

【0140】

5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-3-メチル-3-フェニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化 72】



5-ブロモ-3-メチル-3-フェニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン (602 mg、2 mmol)、化合物 3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-ボロン酸 (564 mg、4 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (440 mg、0.4 mmol) および C

10

20

30

40

50

S_2CO_3 (1.624 g、5 mmol) のジオキサン (10 mL) および H_2O (5 mL) 中混合物を、80 °において窒素下で20時間撹拌する。混合物を水 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出する。合わせた有機相を、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して (酢酸エチル：石油エーテル = 1 : 2)、所望の化合物を得る。

収率：140 mg (22%)

HPLC - MS : $\text{M} + \text{H} = 319$; $t_{\text{Ret}} = 1.13$ 分 ; AM 1

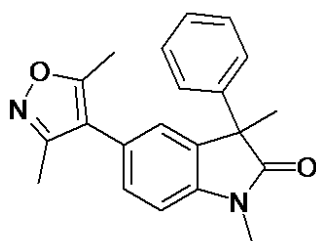
【0141】

(例19)

5 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 3 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンの調製

10

【化73】



5 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 3 - メチル - 3 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (54 mg、0.196 mmol) および NaH (5.5 mg、0.203 mmol) の THF (10 mL) 中混合物を、室温で1.5時間撹拌する。 MeI (48 mg、0.338 mmol) を混合物に添加し、終夜撹拌する。溶媒を真空中で除去する。残渣を、クロマトグラフィーによって精製して (酢酸エチル：石油エーテル = 1 : 2)、所望の化合物を得る。

20

収率：30 mg (53%)

HPLC - MS : $\text{M} + \text{H} = 333$; $t_{\text{Ret}} = 2.64$ 分 ; AM 7

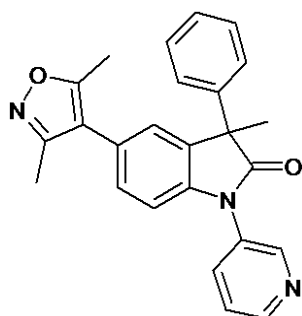
【0142】

(例20)

5 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 3 - メチル - 3 - フェニル - 1 - ピリジン - 3 - イル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オンの調製

30

【化74】



40

5 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 3 - メチル - 3 - フェニル - 1, 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン (100 mg、0.314 mmol)、3 - ヨードピリジン (71 mg、0.346 mmol)、ヨウ化銅 (I) (60 mg、0.314 mmol)、 $\text{N, N}'$ - ジメチルエチレンジアミン (41.5 mg、0.471 mmol)、炭酸カリウム (217 mg、1.571 mmol) を、マイクロ波容器に添加する。ジオキサン (5 mL) を添加し、混合物を、マイクロ波反応器内で140 °にして30分間加熱する。さらなる3 - ヨードピリジン (35 mg、0.173 mmol) およびヨウ化銅 (I) (12 mg、0.063 mmol) を添加する。混合物を、再びマイクロ波反応器内で140 °にして30分間加熱する。反応混合物を濾過する。濾液をジクロロ

50

メタンで洗浄する。揮発物を蒸発させ、残渣を、逆相 H P L C を使用して精製する。これによって所望の生成物を得た。

収率：82 mg (66%)

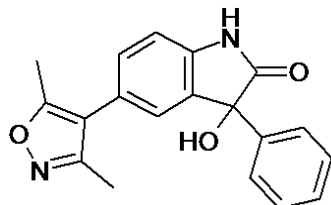
H P L C - M S : M + H = 396 ; t_{Ret} = 1.23 分 ; A M 1

【0143】

(例21)

5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オンの調製

【化75】

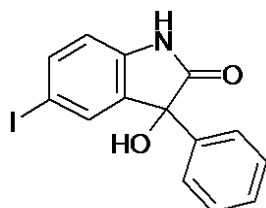


10

【0144】

3-ヒドロキシ-5-ヨード-3-フェニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化76】



20

3 M の 2 - メトキシフェニルマグネシウムブロミド (0.92 mL、2.747 mmol) の Et₂O 溶液を、水中で冷却しながら 5 - ヨードイサチン (300 mg、1.099 mmol) の THF 懸濁液に滴下添加する。次に、混合物を室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を、塩化アンモニウム溶液を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで数回抽出する。合わせた有機相を、水で数回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮する。沈殿物を吸引で濾別し、非常に少量の酢酸エチルで洗浄し、乾燥させる。これによって、所望の生成物を淡黄色固体として得た。

30

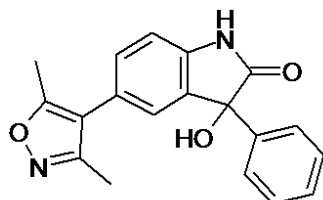
収率：234 mg (66%)

H P L C - M S : M + H = 334 ; t_{Ret} = 1.08 分 ; A M 1

【0145】

5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化77】



40

3-ヒドロキシ-5-ヨード-3-フェニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン (130 mg、0.370 mmol)、3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリルボロン酸 (104 mg、0.740 mmol)、炭酸ナトリウム (108 mg、1.025 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (57 mg、78 mmol) および塩化リチウム (114.5 mg、2.700 mmol) を、マイクロ波バイアルに添加する。ジオキサン/水 (2:1、3 mL) を添加する。混合物をアルゴンでフラッシュし、容器を 130 で 1 時間加熱する。反応混合物を水および D C M で希釈し、次に D C M で抽出する。有機層

50

を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を DMSO に溶解し、濾過し、酸性（ギ酸） RP-HPLC システムによって精製する。生成物を含有する画分を、減圧下で濃縮する。 DMSO に溶解し、アリコートし、凍結乾燥させる。アセトニトリル：水でさらに 1 回凍結乾燥させる。これによって、所望の生成物を得た。

収率：18.5 mg (15.6%)

HPLC-MS : $\text{M} + \text{H} = 321$; $t_{\text{Ret}} = 0.98$ 分 ; $\text{AM} 1$

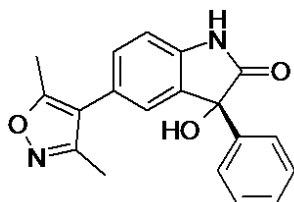
【0146】

(例22)

5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オンの調製

10

【化78】



カラム：Daicel Chiral Pak AD、 4.6×250 mm

溶出剤： $\text{MeOH} + 0.1\% \text{DEA}$

流量：1 ml / 分

20

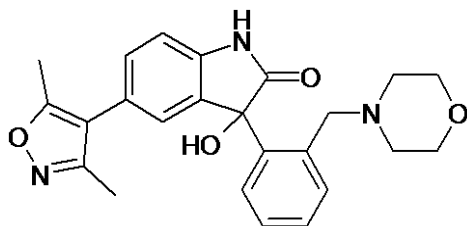
温度：40

【0147】

(例23)

5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-3-(2-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オンの調製

【化79】

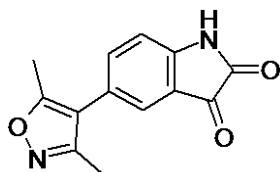


30

【0148】

5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-1H-インドール-2,3-ジオン

【化80】



40

5-ヨード-1H-インドール-2,3-ジオン (24.0 g、83.5 mmol) および 2,5-ジメチルイソオキサゾール-4-ボロン酸 (16.0 g、111.3 mmol) を、水 (400 mL) および 2-プロパノール (800 mL) の混合物に溶解する。トリエチルアミン (36.0 mL、253.3 mmol) を添加した後、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (1.0 g、1.4 mmol) を添加する。混合物をアルゴンでパージし、次に5時間、加熱還流させる。溶媒を真空中で除去し、残渣を水とジクロロメタンとの間で分配する。

50

有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させる。揮発物を真空中で除去する。残渣を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって、シクロヘキサン / 酢酸エチル勾配を使用して精製する。これによって、所望の生成物を得た。

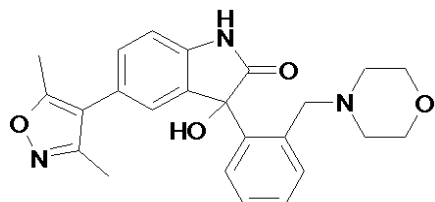
収率：3.65 g (17.7%)

HPLC-MS: M + H = 243; t_{Ret} = 0.78 分; AM1

【0149】

5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-3-(2-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

【化81】



10

5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-1H-インドール-2,3-ジオン(100 mg、0.41 mmol)を、無水THF(1 mL)に溶解し、0 に冷却する。(2-(4-モルホリニルメチル)フェニル)マグネシウムプロミド(4.0 mL、1.0 mmol)を滴下添加し、次に混合物を室温で2時間攪拌する。混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液上に注ぐ。水性相を酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を濃縮乾固させ、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを使用し、シクロヘキサン / 酢酸エチル勾配を使用して精製する。生成物の画分を合わせ、真空中で濃縮乾固させる。

20

収率：40 mg (23%)

HPLC-MS: M + H = 420; t_{Ret} = 1.05 分; AM1

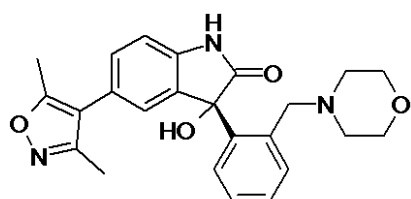
【0150】

(例24)

5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-3-(2-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オンの調製

30

【化82】



カラム: Daicel Chiral Pak AD、4.6 x 250 mm

溶出剤: MeOH + 0.1% DEA

流量: 1 mL / 分

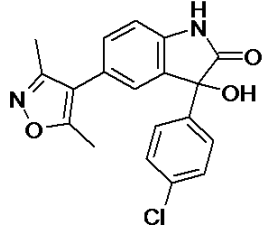
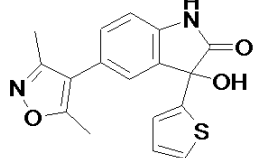
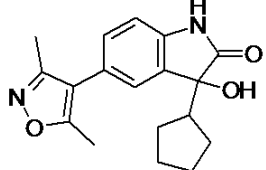
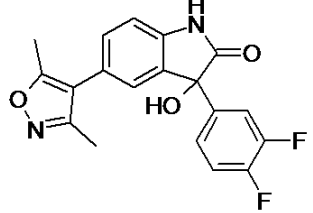
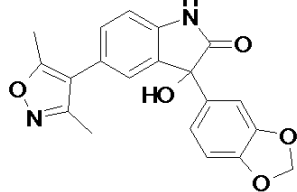
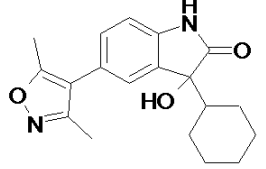
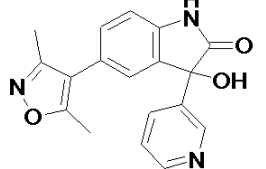
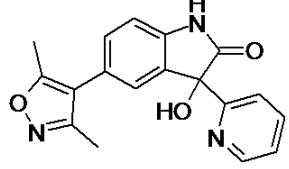
温度: 40

40

【0151】

同様の方法を使用して、以下の化合物を合成する。

【化 8 3】

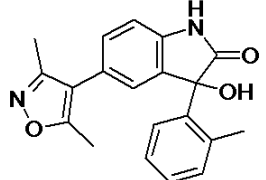
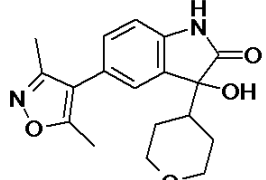
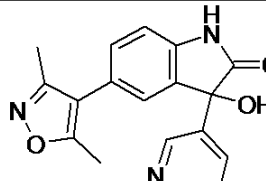
例 番号	構造	名称	収率 [%]	HPLC-MS (AM1):
25		3-(4-クロロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン	74	$M+H^+ = 355$ $t_{Ret} = 1.08$ 分
26		5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-3-チオフェン-2-イル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン	71	$M+H^+ = 327$ $t_{Ret} = 0.92$ 分
27		3-シクロペンチル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン	70	$M+H^+ = 313$ $t_{Ret} = 0.99$ 分
28		3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン	41	$M+H^+ = 357$ $t_{Ret} = 1.04$ 分
29		3-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン	38	$M+H^+ = 365$ $t_{Ret} = 0.94$ 分
30		3-シクロヘキシル-5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン	33	$M+H^+ = 327$ $t_{Ret} = 1.07$ 分
31		5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-3-ピリジン-3-イル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン	38	$M+H^+ = 322$ $t_{Ret} = 0.75$ 分
32		5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-3-ピリジン-2-イル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン	55	$M+H^+ = 322$ $t_{Ret} = 0.79$ 分

10

20

30

40

33		5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-3-(2-メチルフェニル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン	57	$M+H^+ = 335$ $t_{Ret} = 1.02$ 分
34		5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-3-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン	44	$M+H^+ = 329$ $t_{Ret} = 0.77$ 分
35		5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-3-ヒドロキシ-3-(5-メチルピリジン-3-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン	78	$M+H^+ = 336$ $t_{Ret} = 0.83$ 分

10

【 0 1 5 2 】

生物学的方法

20

BRD4 - H4テトラアセチル化ペプチド阻害のAlphaScreen

このアッセイを使用して、化合物が、BRD4の第1のプロモドメイン(BRD4 - BD1)または第2のプロモドメイン(BRD4 - BD2)と、テトラアセチル化ヒストンH4ペプチドの間の相互作用を阻害するかどうかを決定する。

【 0 1 5 3 】

化合物を、白色OptiPlate - 384 (PerkinElmer)において、DMSO中10mMの原液(100μMの出発濃度)からアッセイバッファーにより連続希釈1:5で希釈する。15nMのGST - BRD4 - BD1タンパク質(aa44 - 168)または150nMのGST - BRD4 - BD2(aa333 - 460)および15nMのビオチン化アセチル - ヒストンH4(Lys5、8、12、16)ペプチドからなるミックスを、アッセイバッファー(50mMのHEPES pH=7.4、25mMのNaCl、0.05%Tween 20、0.1%ウシ血清アルブミン(BSA)、10mMのジチオスレイトール(DTT))中で調製する。ミックス6μlを、化合物希釈物に添加する。その後、PerkinElmer製のプレミックスしたAlphaLISAグルタチオンアクセプターピースおよびAlphaScreenストレプトアビジンドナーピース(アッセイバッファー中、それぞれ10μg/mlの濃度)6μlを添加し、試料を暗室内で室温において30分間インキュベートする(300rpmで振とうする)。その後、PerkinElmer Envision HTS Multilabel Readerで、PerkinElmer製のAlphaScreenプロトコルを使用してシグナルを測定する。

30

40

【 0 1 5 4 】

各プレートは、陰性対照を含有しており、この場合、ビオチン化アセチル - ヒストンH4ペプチドおよびGST - BRD4 - BD1またはGST - BRD4 - BD2を除外し、アッセイバッファーによって置き換える。陰性対照の値は、算出のためにソフトウェアGraphPad Prismを使用する場合、低基準値として入力される。さらに、陽性対照(プローブ分子JQ1 + タンパク質/ペプチドミックス)を、ピペットで注入する。IC₅₀値の決定は、GraphPad Prism 3.03ソフトウェア(またはそのアップデート版)を使用して実施する。

【 0 1 5 5 】

【表 2】

先に例示した本発明の化合物の IC_{50} をまとめた表

例番号	IC_{50} [nM]
1	380
2	57
3	43
4	65
5	229
6	43
7	1094
8	55
9	14
10	38
11	2486
12	75
13	193
14	72
15	36
16	350
17	1082
18	54
19	275
20	242
21	259
22	48
23	176
24	41
25	295
26	320
27	698
28	203
29	541
30	196
31	395
32	332
33	1060
34	1572
35	1037

10

20

30

【0156】

本発明による一般式(1)の化合物、それらの互変異性体、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、それらの混合物、および前述のすべての形態の塩は、それらの生物学的な特性に基づいて、ウィルス感染、炎症性疾患およびがんなどの異常細胞増殖を特徴とする疾患を治療するのに適している。

【0157】

例えば、それに限定されるものではないが、以下のがんは本発明の化合物によって治療することができる。脳腫瘍、例えば聴神経鞘腫、星状細胞腫、例えば毛様細胞星状細胞腫、線維性星状細胞腫、原形質性星状細胞腫、大円形細胞性(gemistocytary)星状細胞腫、退形成星状細胞腫および膠芽腫、脳リンパ腫、脳転移、下垂体腫瘍、例えばプロラクチン産生腫瘍、HGH(ヒト成長ホルモン)産生腫瘍およびACTH産生腫瘍(副腎皮質刺

40

50

激ホルモン)、頭蓋咽頭腫、髄芽細胞腫、髄膜腫(meningeomas)および乏突起神経膠腫;神経腫瘍(新生物)、例えば自律神経系の腫瘍、例えば神経芽腫 交感神経腫(sympathicum)、神経節神経腫、傍神経節腫(褐色細胞腫、クロム親和細胞腫)および頸動脈小体腫瘍、末梢神経系の腫瘍、例えば断端神経腫、神経線維腫、神経鞘腫(神経線維鞘腫、シュワン細胞腫)および悪性シュワン細胞腫、ならびに中枢神経系の腫瘍、例えば脳および骨髄の腫瘍;腸管がん、例えば直腸癌、結腸癌、結腸直腸癌、肛門癌、大腸癌、小腸および十二指腸の腫瘍;眼瞼腫瘍、例えば基底細胞腫または基底細胞癌;膵臓がんまたは膵臓の癌腫;膀胱がんまたは膀胱の癌腫;肺がん(気管支の癌腫)、例えば小細胞気管支癌(燕麦細胞癌)および非小細胞気管支癌(NSCLC)、

【0158】

10

例えば扁平上皮癌、腺癌および大細胞型の気管支癌;乳がん、例えば乳癌、例えば浸潤性腺管癌、膠様癌、小葉の浸潤癌、管状癌、腺様嚢胞(adenocystic)癌および乳頭状癌;非ホジキンリンパ腫(NHL)、例えばバーキットリンパ腫、低悪性度の非ホジキンリンパ腫(NHL)および菌状息肉腫(mucosis fungoides);子宮がんまたは子宮内膜癌または子宮体癌;CUP症候群(原発不明がん);卵巣がんまたは卵巣癌腫、例えば粘液性の、子宮内膜の、または漿液性のがん;胆嚢がん;胆管がん、例えばクラッキン腫瘍;精巣がん、例えば精巣上皮腫および非精巣上皮腫;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、白血病性細網内皮症、免疫細胞腫、形質細胞腫(多発性骨髄腫(MM))、免疫芽細胞腫(immunoblastoma)、バーキットリンパ腫、Tゾーン菌状息肉症、大細胞型の退形成リンパ芽球腫およびリンパ芽球腫;喉頭がん、例えば声帯の腫瘍、声門上部、声門および声門下部の喉頭腫瘍;骨がん、例えば骨軟骨腫、軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨腫、類骨骨腫、骨芽細胞腫、好酸球性肉芽腫、巨細胞腫瘍、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、細網肉腫、形質細胞腫、線維性骨異形成症、若年性骨嚢胞および動脈瘤性骨嚢胞;頭部および頸部の腫瘍、例えば唇、舌、口腔底、口腔、歯肉、口蓋、唾液腺、喉、鼻腔、副鼻腔、喉頭および中耳の腫瘍;肝臓がん、例えば肝細胞の癌腫または肝細胞癌(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);胃がんまたは胃の癌腫、例えば乳頭、管状および粘液性腺癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌、小細胞癌および未分化癌;黒色腫、例えば表在拡大型の結節性悪性黒子および末端黒子型黒色腫;腎臓がん、例えば腎細胞癌または副腎腫またはグラヴィッツ腫瘍;食道がんまたは食道の癌腫;陰茎がん;前立腺がん;咽喉がんまたは咽喉の癌腫、例えば鼻咽頭癌、中咽頭癌および下咽頭癌;網膜芽細胞腫、例えば腔がんまたは腔の癌腫;扁平上皮癌、腺癌、上皮内癌、悪性黒色腫および肉腫;甲状腺癌、例えば乳頭、濾胞および甲状腺髄様癌、ならびに退形成癌;棘細胞腫、類表皮(epidormoid)癌および皮膚の扁平上皮癌;胸腺腫、尿道がんおよび外陰がん。

【0159】

本発明による化合物で治療できる好ましいがんは、造血器悪性腫瘍(AML、MMが含まれるが、それらに限定されない)、ならびに肺、肝臓、結腸、脳、甲状腺、膵臓、乳房、卵巣および前立腺がんを含めた固形腫瘍であるが、それらに限定されない。

40

新しい化合物は、前述の疾患の予防、短期または長期治療のために、任意選択により放射線療法、または例えば細胞増殖抑制性もしくは細胞傷害性物質、細胞増殖阻害剤、抗血管新生物質、ステロイドもしくは抗体などの他の「最先端」化合物と組み合わせて使用することもできる。

【0160】

一般式(I)の化合物は、それら自体で使用する事ができ、または本発明の他の活性物質と組み合わせて、任意選択により他の薬理的に活性な物質と組み合わせて使用することもできる。

【0161】

本発明の化合物と組み合わせて投与することができる化学療法剤には、それに限定され

50

るものではないが、ホルモン、ホルモン類似体および抗ホルモン薬（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、酢酸メゲストロール、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、酢酸シプロテロン、フィナステリド、酢酸ブセレリン、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）、アロマターゼ阻害剤（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作動薬および拮抗薬（例えば酢酸ゴセリン、ロイプロリド（luprolide））、増殖因子（例えば「血小板由来増殖因子」および「肝細胞増殖因子」などの増殖因子）の阻害剤が含まれ、阻害剤は、例えば「増殖因子」抗体、「増殖因子受容体」抗体およびチロシンキナーゼ阻害剤、例えばセツキシマブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブおよびトラスツズマブ；代謝拮抗剤（例えば葉酸代謝拮抗薬、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、カペシタビンおよびゲムシタビン、プリンおよ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、クラドリビンおよびベントスタチン、シタラビン、フルダラビン）；抗腫瘍抗生物質（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、エピルビシンおよびイダルビシン、マイトマイシン-C、プレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ストレプトゾシン）；白金誘導体（例えばシスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン）；アルキル化剤（例えばエストラムスチン、メクロレタミン（mecllorethamine）、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、イホスファミド、テモゾロミド、ニトロソ尿素、例えばカルムスチンおよびロムスチン、チオテパ）；有糸分裂阻害薬（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、ピノレルビンおよびピンクリスチン；ならびにタキサン、例えばパクリタキセル、ドセタキセル）；トポイソメラーゼ阻害剤（例えばエピポドフィロトキシシン、例えばエトポシドおよびエトポフォス（etopophos）、テニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロン）ならびに様々な化学療法剤、例えばアミホスチン、アナグレリド、クロドロネート、フィルグラスチム（filgrastin）、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、レバミゾール、メスナ、ミトタン、パミドロネートおよびボルフィマーである。

【0162】

他の可能な組合せパートナーは、2-クロロデオキシアデノシン（chlorodesoxyadenosine）、2-フルオロデオキシシチジン（fluorodesoxycytidine）、2-メトキシエストラジオール（methoxyoestradiol）、2C4、3-アレチン、131-I-TM-601、3CPA、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、A105972、A204197、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、アバジコン、アポミン、アラノース（aranose）、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、アウリスタチンPE、AVLB、AZ10992、ABX-EGF、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244、ARRY-704/AZD-8330、AS-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、ペバシツマブ、ニクエン酸ビリコダル、BCX-1777、プレオシン、BLP-25、BMS-184476、BMS-247550、BMS-188797、BMS-275291、BNP-1350、BNP-7787、BI BW2992（アフアチニブ）、BIBF1120（Vargatef（商標））、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、ブスルファン、CA-4プロドラッグ、CA-4、CapCel1、カルシトリオール、カネルチニブ、カンホスファミド、カペシタビン、カルボキシフタラトプラチン（carboxyphthalatoplatin）、

【0163】

CCI-779、CEP-701、CEP-751、CBT-1セフィキシム、セフラト

10

20

30

40

50

ニン (ceflatonin)、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、CH 4 9 8 7 6 5 5 / RO - 4 9 8 7 6 5 5、クロロトリアニセン、シレンジタイド、シクロスポリン、CDA - II、CDC - 3 9 4、CKD - 6 0 2、クロファラビン、コルヒチン、コンプレタスタチン A 4、CHS - 8 2 8、CLL - Thera、CMT - 3 クリプトフィシン 5 2、CTP - 3 7、CP - 4 6 1、CV - 2 4 7、シアノモルホリノドキシソルビシン、シタラビン、D 2 4 8 5 1、デシタビン、デオキシソルビシン (deoxorubicin)、デオキシシルビシン (deoxyrubicin)、デオキシコホルマイシン、

【 0 1 6 4 】

デブシペプチド、デスオキシエポチロン (desoxyepothilone) B、デキサメタゾン、デクスラゾキサン (dexrazoxanet)、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、DMD C、ドラスタチン 1 0、ドラニダゾール、E 7 0 1 0、E - 6 2 0 1、エダトレキセート、エドトレオチド、エファプロキシラル、エフロルニチン、EKB - 5 6 9、EKB - 5 0 9、エルサミトルシン、エポチロン B、エピラツズマブ、ER - 8 6 5 2 6、エルロチニブ、ET - 1 8 - OCH 3、エチニルシチジン、エチニルエストラジオール (ethynyloestradiol)、エキサテカン、メシル酸エキサテカン、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、フォルメスタン、ガラルビシン、ガリウムマルトレート、ゲフィチニブ、ゲムツズマブ、ジャイマテカン、グルフォスファミド、GCS - IOO、G 1 7 DT 免疫原、GMK、GPX - 1 0 0、GSK - 5 1 2 6 7 6 6、GSK - 1 1 2 0 2 1 2、GW 2 0 1 6、グラニセトロン、ヘキサメチルメラミン、ヒスタミン、ホモハリントニン、ヒアルロン酸、ヒドロキシ尿素、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、イバンドロネート、イブリツモマブ、イダトレキセート (idatrexate)、イデネストロール (idenestrol)、IDN - 5 1 0 9、IMC - 1 C 1 1、イムノール (immunol)、インジスラム、インターフェロンアルファ - 2 a、インターフェロンアルファ - 2 b、インターロイキン - 2、イオナファルニブ (ionafarnib)、イプロプラチン、イロフルベン、

【 0 1 6 5 】

イソホモハリコンドリン - B、イソフラボン、イソトレチノイン、イクサベピロン、JRX - 2、JSF - 1 5 4、J - 1 0 7 0 8 8、結合型エストロゲン、カハリド (kahalid) F、ケトコナゾール、KW - 2 1 7 0、ロバプラチン、レフルノミド、レノグラスチム、ロイプロリド、ロイポレリン (leuporelin)、レキシドロナム、LGD - 1 5 5 0、リネゾリド、ルテチウムテキサフィリン、ロメテレキソール、ロソキサントロン、LU 2 2 3 6 5 1、ラルトテカン、マホスファミド、マリマスタット、メクロレタミン (mechlorethamine)、メチルテストステロン、メチルプレドニゾロン、MEN - 1 0 7 5 5、MDX - H 2 1 0、MDX - 4 4 7、MGV、ミドスタウリン、ミノドロロン酸、マイトマイシン、ミボブリン、MK - 2 2 0 6、MLN 5 1 8、モテクサフィンガドリニウム、MS - 2 0 9、MS - 2 7 5、MX 6、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、ノラトレキシド、ノレリン (norelin)、N - アセチルシステイン、0 6 - ベンジルグアニン、オメブラゾール、オンコファージ、オルミプラチン (ormiplatin)、オルタタキセル、オキサントラゾール (oxantrazole)、エストロゲン、パツピロン (patupilone)、ペグフィルグラスチム、PCK - 3 1 4 5、ペグフィルグラスチム、PBI - 1 4 0 2、PEG - パクリタキセル、PEP - 0 0 5、P - 0 4、PKC 4 1 2、P 5 4、PI - 8 8、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントリックス (pentrix)、ペリフォシン、ペリリルアルコール、PG - TXL、PG 2、

【 0 1 6 6 】

PLX - 4 0 3 2 / RO - 5 1 8 5 4 2 6、PT - 1 0 0、ピコプラチン、ピバロイルオキシメチルブチレート、ピクサントロン、フェノクソディオール O、PKI 1 6 6、プレピトレキセド (plevitrexed)、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、プレドニゾロン、キナメド (quinamed)、キヌプリスチン、RAF - 2 6 5、ラモセトロン、ランビルナーゼ、RDEA - 1 1 9 / BAY 8 6 9 7 6 6、レベッカマイシン類似体、レブリミド (revimid)、RG - 7 1 6 7、リゾキシシン、rhu - MA

10

20

30

40

50

b、リセドロネート、リツキシマブ、ロフェコキシブ、R o - 3 1 - 7 4 5 3、R O - 5 1 2 6 7 6 6、R P R 1 0 9 8 8 1 A、ルビダゾン (rubidazone)、ルビテカン、R - フルルビプロフェン、S - 9 7 8 8、サバルピシン (sabarubicin)、S A H A、サルグラモスチム、サトラプラチン、S B 4 0 8 0 7 5、S U 5 4 1 6、S U 6 6 6 8、S D X - 1 0 1、セムスチン、セオカルシトール、S M - 1 1 3 5 5、S N - 3 8、S N - 4 0 7 1、S R - 2 7 8 9 7、S R - 3 1 7 4 7、S R L - 1 7 2、ソラフェニブ、スピロプラチン、スクアラミン、スベロイルアニリドヒドロキサム酸、スーテント、T 9 0 0 6 0 7、T 1 3 8 0 6 7、T A S - 1 0 3、タセジナリン、タラポルフィン、タリキダル (tarikitar)、タキシトール、タクサオプレキシン、タザロテン、テガフル、テモゾロミド (temozolamide)、テスミリフェン、テストステロン、プロピオン酸テストステロン、テスミリフェン、テトラプラチン、テトロドトキシン、

10

【 0 1 6 7 】

テザシタピン (tezacitabine)、サリドマイド、テラルクス (theralux)、テラルピシン、チメクタシン (thymectacin)、チアゾフリン、ティピファニブ、チラパザミン、トクラデシン、トミュデックス、トレモフィン (toremofin)、トラベクテジン、T r a n s M I D - 1 0 7、トランスレチノイン (transretinic) 酸、トラスツズマブ (traszutuma b)、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、T L K - 2 8 6 T X D 2 5 8、ウロシジン (urocidin)、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 (virulizin)、W X - U K 1、ベクティビックス、V o l a s e r t i b (または他のポロ様のキナーゼ (kinase) 阻害剤)、ゼローダ、X E L O X、X L - 2 8 1、X L - 5 1 8 / R - 7 4 2 0、Y M - 5 1 1、Y M - 5 9 8、Z D - 4 1 9 0、Z D - 6 4 7 4、Z D - 4 0 5 4、Z D - 0 4 7 3、Z D - 6 1 2 6、Z D - 9 3 3 1、Z D I 8 3 9、ゾレドロネートおよびゾスキダルである。

20

【 0 1 6 8 】

適切な調製物には、例えば、錠剤、カプセル、坐剤、溶液、特に注射用溶液 (s . c .、i . v .、i . m .) および注入用溶液、エリキシル剤、乳剤または分散性散剤が含まれる。薬学的に活性な化合物 (複数可) の含量は、組成物全体の 0 . 1 ~ 9 0 質量%、好ましくは 0 . 5 ~ 5 0 質量% の範囲、すなわち以下に特定する用量範囲を達成するのに十分な量であるべきである。特定される用量は、必要に応じて 1 日数回投与することができる。

30

適切な錠剤は、例えば、活性物質 (複数可) を、公知の賦形剤、例えば不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはラクトース、崩壊剤、例えばトウモロコシデンプンもしくはアルギン酸、結合剤、例えばデンプンもしくはゼラチン、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムもしくはタルク、および/または放出遅延剤、例えばカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースもしくはポリ酢酸ビニルと混合することによって得ることができる。錠剤は、いくつかの層を含むこともできる。

被覆錠剤は、それに応じて、錠剤と同様にして生成されたコアを、錠剤を被覆するのに通常使用される物質、例えばコリドン (collidone) またはセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタンまたは糖類で被覆することによって調製することができる。遅延放出を達成し、または不適合性を予防するために、コアは、いくつかの層からなることもできる。同様に、錠剤の被覆は、遅延放出を達成するために、可能な場合には錠剤に関して先に列挙した賦形剤を使用して、いくつかの層からなることができる。

40

【 0 1 6 9 】

本発明の活性物質またはその組合せを含有するシロップまたはエリキシル剤は、甘味料、例えばサッカリン (saccharine)、シクラミン酸、グリセロールまたは糖類および調味料、例えば香味料、例えばバニリンまたはオレンジ抽出物をさらに含有することができる。また、懸濁補助剤または増粘剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、湿潤剤、例えば脂肪アルコールとエチレンオキシドの縮合生成物、または保存剤、例えば p - ヒドロキシベンゾエートを含むことができる。

注射および注入用の溶液は、通常的方式で、例えば等張剤、保存剤、例えば p - ヒドロ

50

キシベンゾエート、または安定剤、例えばエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩を添加して、任意選択により乳化剤および/または分散剤を使用して調製され、希釈剤として水が使用される場合には、任意選択により例えば有機溶媒を溶媒和剤または溶解助剤として使用することができ、注射用バイアルもしくはアンプル、または注入用ボトルに移される。

1 つもしくは複数の活性物質または活性物質の組合せを含有するカプセルは、例えば、活性物質を、不活性な担体、例えばラクトースまたはソルビトールと混合し、それをゼラチンカプセルに充填することによって調製され得る。

【0170】

適切な坐剤は、例えばこの目的で提供される担体、例えば中性脂肪またはポリエチレングリコールまたはその誘導体と混合することによって作製され得る。

使用できる賦形剤には、例えば、水、薬学的に許容される有機溶媒、例えばパラフィン（例えば石油留分）、植物油（例えば落花生油またはゴマ油）、単官能性または多官能性アルコール（例えばエタノールまたはグリセロール）、担体、例えば天然鉱物粉末（例えばカオリン、粘土、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば高分散性ケイ酸およびケイ酸塩）、糖類（例えば甘蔗糖、ラクトースおよびグルコース）、乳化剤（例えばリゲニン、亜硫酸パルプ廃液、メチルセルロース、デンプンおよびポリビニルピロリドン）、ならびに滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸およびラウリル硫酸ナトリウム）が含まれる。

【0171】

調製物は、通常の方法によって、好ましくは経口または経皮経路によって、最も好ましくは経口経路によって投与される。経口投与では、錠剤は、当然のことながら前述の担体とは別に、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよびリン酸二カルシウムなどの添加剤と一緒に、デンプン、好ましくはバレイショデンプン、ゼラチンなどの様々な添加剤を含有することができる。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクなどの滑沢剤も、打錠過程で同時に使用することができる。水性懸濁液の場合、活性物質は、前述の賦形剤に加えて様々な調味料または着色剤と組み合わせることができる。

非経口使用では、活性物質と適切な液体担体の溶液を使用することができる。

しかし時として、体重、投与経路、薬物に対する個々の応答、その製剤の性質、および薬物が投与される時間または間隔に応じて、特定の量から逸脱することが必要になる場合がある。したがって、ある場合には、前述の最小用量未満の使用で十分な場合があり、他の場合には、上限を超えなければならないこともある。多量を投与する場合には、その日の内でいくつかの少用量に分割することが妥当なことがある。

【0172】

以下の製剤の例は、本発明の範囲を制限することなく本発明を例示するものである。

医薬製剤の例

A) 錠剤	錠剤 1 個当たり
式 (I) の活性物質	1 0 0 m g
ラクトース	1 4 0 m g
トウモロコシデンプン	2 4 0 m g
ポリビニルピロリドン	1 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	5 m g
	5 0 0 m g

微粉化活性物質、ラクトースおよびいくらかのトウモロコシデンプンを、一緒に混合する。混合物をふるいにかけて、次にポリビニルピロリドン水溶液で湿潤させ、混練し、湿式造粒し、乾燥させる。その顆粒、残りのトウモロコシデンプンおよびステアリン酸マグネシウムをふるいにかけて、一緒に混合する。混合物を圧縮して、適切な形状およびサイズの錠剤を生成する。

【0173】

B) 錠剤	錠剤 1 個当たり
式 (I) の活性物質	8 0 m g
ラクトース	5 5 m g
トウモロコシデンプン	1 9 0 m g
微結晶性セルロース	3 5 m g
ポリビニルピロリドン	1 5 m g
ナトリウム - カルボキシメチルデンプン	2 3 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 m g
	4 0 0 m g

微粉化活性物質、いくらかのトウモロコシデンプン、ラクトース、微結晶性セルロースおよびポリビニルピロリドンとを、一緒に混合し、混合物をふるいにかけて、残りのトウモロコシデンプンおよび水で処理して顆粒を形成し、それを乾燥させ、ふるいにかける。ナトリウムカルボキシメチルデンプンおよびステアリン酸マグネシウムを添加し、混合し、この混合物を圧縮して、適切なサイズの錠剤を形成する。

【 0 1 7 4 】

C) アンプル溶液	
式 (I) の活性物質	5 0 m g
塩化ナトリウム	5 0 m g
注射用の水	5 m L

【 0 1 7 5 】

活性物質を、それ自体の pH または任意選択により pH 5 . 5 ~ 6 . 5 で水に溶解し、塩化ナトリウムを添加して等張にする。得られた溶液を濾過して発熱物質を除去し、濾液を無菌条件下でアンプルに移し、次にこれを滅菌し、溶融によって封止する。アンプルは、5 m g、2 5 m g および 5 0 m g の活性物質を含有する。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)		A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/5365 (2006.01)		A 6 1 K 31/5365	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 413/14 (2006.01)		C 0 7 D 413/14	
		C 0 7 D 498/04	1 0 3

(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 100137626

弁理士 田代 玄

(72)発明者 エンゲルハルト ハラルド

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 ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテンツ内

(72)発明者 ジャンニ ダヴィデ

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

(72)発明者 マントウリディス アンドレアス

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

(72)発明者 スメサースト クリスティアン

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

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 1 / 0 5 4 8 4 6 (W O , A 1)

Medicinal Chemistry Communications, 2 0 1 2 年 8 月 1 3 日, Vol.4, pp.140-144

Journal of Medicinal Chemistry, 2 0 1 2 年, Vol.55, pp.587-596

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

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