

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6503386号
(P6503386)

(45) 発行日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(24) 登録日 平成31年3月29日(2019.3.29)

| | | | |
|--------------|-----------|-------------|-------|
| (51) Int.Cl. | F 1 | | |
| C07D 471/20 | (2006.01) | C07D 471/20 | C S P |
| C07D 487/20 | (2006.01) | C07D 487/20 | |
| C07D 491/20 | (2006.01) | C07D 491/20 | |
| A61P 43/00 | (2006.01) | A61P 43/00 | 1 1 1 |
| A61P 35/00 | (2006.01) | A61P 35/00 | |

請求項の数 22 (全 182 頁) 最終頁に続く

| | |
|---------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2016-575738 (P2016-575738) |
| (86) (22) 出願日 | 平成27年7月2日(2015.7.2) |
| (65) 公表番号 | 特表2017-527532 (P2017-527532A) |
| (43) 公表日 | 平成29年9月21日(2017.9.21) |
| (86) 國際出願番号 | PCT/EP2015/065134 |
| (87) 國際公開番号 | W02016/001376 |
| (87) 國際公開日 | 平成28年1月7日(2016.1.7) |
| 審査請求日 | 平成30年7月2日(2018.7.2) |
| (31) 優先権主張番号 | 14175620.5 |
| (32) 優先日 | 平成26年7月3日(2014.7.3) |
| (33) 優先権主張国 | 欧洲特許庁(EP) |

| | |
|-----------|---|
| (73) 特許権者 | 503385923 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツUNG ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュト ラーゼ 173 |
| (74) 代理人 | 100086771 弁理士 西島 孝喜 |
| (74) 代理人 | 100088694 弁理士 弟子丸 健 |
| (74) 代理人 | 100094569 弁理士 田中 伸一郎 |
| (74) 代理人 | 100084663 弁理士 箱田 篤 |

最終頁に続く

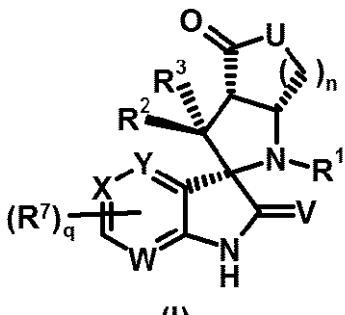
(54) 【発明の名称】MDM2-p53阻害剤としての新しいスピロ[3H-インドール-3, 2'-ピロリジン]-2-(1H)-オン化合物および誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物、またはその塩。

【化 1】



[式中]

R¹は、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5~10員のヘテロアリー ルおよび3~10員のヘテロシクリルから選択される基であって、1つまたは複数の、同一のまたは異なるR^{b1}および/またはR^{c1}によって置換されていてもよく、

各R^{b1}は、独立に、-OR^{c1}、-NR^{c1}R^{c1}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{c1}、-C(O)OR^{c1}、-C(O)NR^{c1}R^{c1}、-S(O)₂R^{c1}、-S(O)₂NR^{c1}R^{c1}、-

10

20

N H C (O) R^{c1}および - N (C₁₋₄アルキル) C (O) R^{c1}から選択され、

各R^{c1}は、互いに独立に、水素を示すか、またはC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択される基であって、1つもしくは複数の、同一のもしくは異なるR^{d1}および/もしくはR^{e1}によって置換されていてもよく、

各R^{d1}は、独立に、- O R^{e1}、- N R^{e1} R^{e1}、ハロゲン、- CN、- C (O) R^{e1}、- C (O) O R^{e1}、- C (O) NR^{e1} R^{e1}、- S (O)₂ R^{e1}、- S (O)₂ NR^{e1} R^{e1}、- N H C (O) R^{e1}および - N (C₁₋₄アルキル) C (O) R^{e1}から選択され、

各R^{e1}は、互いに独立に、水素を示すか、またはC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択される基であって、1つもしくは複数の、同一のもしくは異なるR^{f1}および/もしくはR^{g1}によって置換されていてもよく、

各R^{f1}は、独立に、- O R^{g1}、- N R^{g1} R^{g1}、ハロゲン、- CN、- C (O) R^{g1}、- C (O) O R^{g1}、- C (O) NR^{g1} R^{g1}、- S (O)₂ R^{g1}、- S (O)₂ NR^{g1} R^{g1}、- N H C (O) R^{g1}および - N (C₁₋₄アルキル) C (O) R^{g1}から選択され、

各R^{g1}は、独立に、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択され、

R²およびR³は、それぞれ独立に、水素、C₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択され、このC₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルは、1つまたは複数の、同一のまたは異なるR^{b2}および/またはR^{c2}によって置換されていてもよく、

各R^{b2}は、独立に、- O R^{c2}、- N R^{c2} R^{c2}、ハロゲン、- CN、- C (O) R^{c2}、- C (O) O R^{c2}、- C (O) NR^{c2} R^{c2}、- S (O)₂ R^{c2}、- S (O)₂ NR^{c2} R^{c2}、- N H C (O) R^{c2}および - N (C₁₋₄アルキル) C (O) R^{c2}から選択され、

各R^{c2}は、互いに独立に、水素を示すか、またはC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択される基であって、1つもしくは複数の、同一のもしくは異なるR^{d2}および/もしくはR^{e2}によって置換されていてもよく、

各R^{d2}は、独立に、- O R^{e2}、- N R^{e2} R^{e2}、ハロゲン、- CN、- C (O) R^{e2}、- C (O) O R^{e2}、- C (O) NR^{e2} R^{e2}、- S (O)₂ R^{e2}、- S (O)₂ NR^{e2} R^{e2}、- N H C (O) R^{e2}および - N (C₁₋₄アルキル) C (O) R^{e2}から選択され、

各R^{e2}は、互いに独立に、水素を示すか、またはC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択される基を示し、

Uは、- O - および - N R⁵ - から選択され、

R⁵は、水素であるか、またはC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択される基であって、1つもしくは複数の、同一のもしくは異なるR^{b4}および/もしくはR^{c4}によって置換されていてもよく、

各R^{b4}は、独立に、- O R^{c4}、- N R^{c4} R^{c4}、ハロゲン、- CN、- NO₂、- C (O) R^{c4}、- C (O) O R^{c4}、- C (O) NR^{c4} R^{c4}、- C (O) NR^{g4} O R^{c4}、- C (O) C (O) O R^{c4}、- S (O)₂ R^{c4}、- S (O)₂ NR^{c4} R^{c4}、- NH SO₂ R^{c4}、- N (C₁₋₄アルキル) SO₂ R^{c4}、- N H C (O) R^{c4}および - N (C₁₋₄アルキル) C (O) R^{c4}から選択され、

10

20

30

40

50

各 R^{c4} は、互いに独立に、水素を示すか、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択される基であって、1つもしくは複数の、同一のもしくは異なる R^{d4} および／もしくは R^{e4} によって置換されていてもよく、

各 R^{d4} は、独立に、-OR^{e4}、-NR^{e4}R^{e4}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{e4}、-C(O)OR^{e4}、-C(O)NR^{e4}R^{e4}、-C(O)NR^{g4}OR^{e4}、-OC(O)R^{e4}、-S(O)₂R^{e4}、-S(O)₂NR^{e4}R^{e4}、-NHC(O)R^{e4} および -N(C₁₋₄ アルキル)C(O)R^{e4} から選択され、

各 R^{e4} は、互いに独立に、水素を示すか、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択される基であって、1つもしくは複数の、同一のもしくは異なる R^{f4} および／もしくは R^{g4} によって置換されていてもよく、

各 R^{f4} は、独立に、-OR^{g4}、-NR^{g4}R^{g4}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{g4}、-C(O)OR^{g4}、-C(O)NR^{g4}R^{g4}、-C(O)NR^{g4}OR^{g4}、-S(O)₂R^{g4}、-S(O)₂NR^{g4}R^{g4}、-NHC(O)R^{g4} および -N(C₁₋₄ アルキル)C(O)R^{g4} から選択され、

各 R^{g4} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択され、

各 R^7 は、独立に、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、-CN、 C_{1-4} ハロアルキル、-OC₁₋₄ アルキルおよび-OC₁₋₄ ハロアルキルから選択され、

q は、0、1、2 または 3 の数を示し、

W、X および Y は、それぞれ独立に、-N= および -CH= から選択され、

ただし、各 -CH= の水素は、存在する場合には置換基 R^7 によって置き換えられていてもよく、W、X および Y の最大 2 つは、-N= であってもよく、

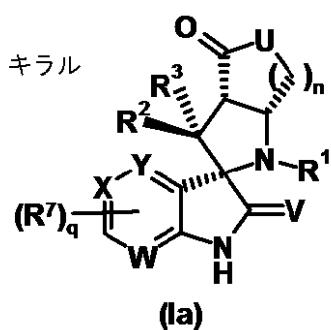
V は、酸素または硫黄であり、

n は、1、2 または 3 の数を示す】

【請求項 2】

式(Ia)を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【化 2】



【請求項 3】

R^1 が、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリールおよび5～10員のヘテロアリールから選択される基によって置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、この C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリールおよび5～10員のヘテロアリールが、1つまたは複数の、同一のまたは異なる R^{d1} および／または R^{e1} によって置換されていてもよく、

各 R^{d1} が、独立に、-OR^{e1}、-NR^{e1}R^{e1}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{e1}、-C(O)OR^{e1}、-C(O)NR^{e1}R^{e1}、-S(O)₂R^{e1}、-S(O)₂NR^{e1}R^{e1}、-NHC(O)R^{e1} および -N(C₁₋₄ アルキル)C(O)R^{e1} から選択され、

各 R^{e1} が、互いに独立に、水素を示すか、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6}

10

20

30

40

50

C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択される基を示すか、或いは

R^1 が、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択される、請求項1または2に記載の化合物、またはその塩。

【請求項4】

R^2 および R^3 の一方が、水素であり、他方が、フェニルおよび5～6員のヘテロアリールから選択され、このフェニルおよび5～6員のヘテロアリールが、1つまたは複数の、同一のまたは異なる R^{b2} および/または R^{c2} によって置換されていてもよく、

各 R^{b2} が、独立に、-OR^{c2}、-NRC^{c2}R^{c2}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{c2}、-C(O)OR^{c2}、-C(O)NR^{c2}R^{c2}、-S(O)₂R^{c2}、-S(O)₂NR^{c2}R^{c2}、-NHC(O)R^{c2}および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{c2}から選択され、10

各 R^{c2} が、互いに独立に、水素を示すか、または C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} シクロアルケニル、フェニル、5～6員のヘテロアリールおよび3～7員のヘテロシクリルから選択される基を示す、

請求項1から3のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項5】

R^2 および R^3 の一方が、水素であり、他方が、-OC₁₋₆アルキル、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択される1つまたは複数の、同一のまたは異なる置換基によって置換されていてもよいフェニルである、20

請求項4に記載の化合物、またはその塩。

【請求項6】

R^3 が水素である、

請求項4または5に記載の化合物、またはその塩。

【請求項7】

Uが-O-である、

請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項8】

Uが-NH-である、30

請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項9】

Uが- NR^5 -であり、

R^5 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリールおよび5～10員のヘテロアリールから選択される基であって、1つもしくは複数の、同一のもしくは異なる R^{b4} および/もしくは R^{c4} によって置換されていてもよく、

各 R^{b4} が、独立に、-OR^{c4}、-NRC^{c4}R^{c4}、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R^{c4}、-C(O)OR^{c4}、-C(O)NR^{c4}R^{c4}、-C(O)NR^{e4}OR^{c4}、-C(O)C(O)OR^{c4}、-S(O)₂R^{c4}、-S(O)₂NR^{c4}R^{c4}、-NH₂SO₂R^{c4}、-N(C₁₋₄アルキル)SO₂R^{c4}、-NHC(O)R^{c4}および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{c4}から選択され、40

各 R^{c4} が、互いに独立に、水素を示すか、または C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択される基であって、1つもしくは複数の、同一のもしくは異なる R^{d4} および/もしくは R^{e4} によって置換されていてもよく、

各 R^{d4} が、独立に、-OR^{e4}、-NRE⁴R^{e4}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{e4}、-C(O)OR^{e4}、-C(O)NR^{e4}R^{e4}、-C(O)NR^{e4}OR^{e4}、-OC(O)R^{e4}、-S(O)₂R^{e4}、-S(O)₂NR^{e4}R^{e4}、-NHC(O)R^{e4}および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{e4}から選択され、

各 R^{e4} が、互いに独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリー

50

ル、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択される、請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項10】

各R⁷が、独立に、ハロゲンであり、qが、1または2である、請求項1から9のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項11】

Vが、酸素である、

請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項12】

nが、1である、

請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項13】

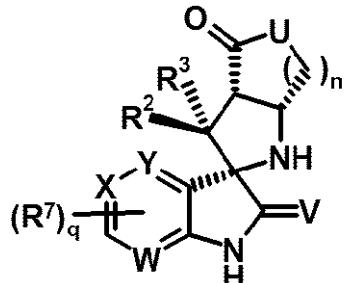
nが、2である、

請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物、またはその塩。

【請求項14】

式A-6の合成中間体、またはその塩。

【化3】



A-6

[式中、R²、R³、R⁷、U、V、W、X、Y、nおよびqは、請求項1から13のいずれか1項に記載の通りである]

【請求項15】

請求項1から13のいずれか1項に記載の化合物(I)または(Ia)の合成における、請求項14に記載の式A-6の合成中間体、またはその塩の使用。

【請求項16】

請求項1から13のいずれか1項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含み、且つ薬学的に許容される担体を含んでいてもよい、医薬組成物。

【請求項17】

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剤を更に含む、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

請求項1から13のいずれか1項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む、MDM2とp53の相互作用の阻害が治療上有益である疾患および/または状態を治療および/または予防するための医薬組成物。

【請求項19】

請求項1から13のいずれか1項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む、がん、感染症、炎症および/または自己免疫疾患を治療および/または予防するための医薬組成物。

【請求項20】

請求項1から13のいずれか1項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む、がんを治療および/または予防するための医薬組成物。

【請求項21】

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剤の前、後、またはそれ

10

20

30

40

50

と一緒に投与される、がん、感染症、炎症および／または自己免疫疾患を治療および／または予防するための、請求項1から13のいずれか1項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物。

【請求項22】

がん、感染症、炎症および／または自己免疫疾患の治療および／または予防に使用するための、請求項1から13のいずれか1項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩の前、後、またはそれと一緒に投与するために調製された、細胞増殖抑制性または細胞傷害性の活性剤。

【発明の詳細な説明】

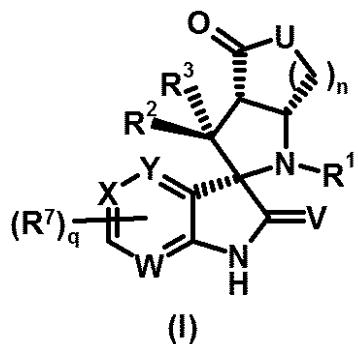
【技術分野】

10

【0001】

本発明は、式(I)の新しいスピロ[3H-インドール-3,2'-ピロリジン]-2(1H)-オノン化合物および誘導体

【化1】



20

[式中、基R¹～R³、R⁷、U、V、W、X、Y、nおよびqは、特許請求の範囲および明細書に記載の意味を有する]、MDM2とp53の相互作用の阻害剤としてのそれらの使用、この種の化合物を含有する医薬組成物、医薬品として、特に腫瘍学的疾患の治療および／または予防のための薬剤ならびに合成中間体としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

腫瘍抑制タンパク質p53は、配列特異的な転写因子であり、細胞周期および増殖停止、アポトーシス、DNA修復、老化、血管新生、ならびに先天免疫を含むいくつかの細胞プロセスを制御する上で中心的な役割を果たす。マウス二重微小染色体2(MDM2:Mouse Double Minute 2)タンパク質(またはHDM2としても公知のそのヒト相同体)は、p53活性を自己調節的に下方制御するように作用し、正常細胞条件下(ストレスなし)では、MDM2タンパク質は、p53活性を低レベルに維持するように働く。MDM2は、p53のトランス活性化機能を直接的に阻害し、核からp53を輸出し、p53のプロテアソーム媒介性分解を、そのE3ユビキチンリガーゼ活性を介して促進する。

【0003】

MDM2の過剰発現またはp53の変異もしくは喪失によってMDM2/p53のバランスが調節解除されると、正常細胞の悪性形質転換が生じる。現在、p53は、実際、ヒトのあらゆるタイプのがんにおいて非常に重要な役割を果たすことが知られており、p53遺伝子の変異または喪失は、世界的に、ヒトのあらゆるがんの50%超において同定され得る。ほぼ4,000人のヒトの腫瘍試料における、28種の異なるヒトのがんの分析によって、MDM2がヒトのがんの7%において増幅されること、および増幅によるMDM2の過剰発現およびp53突然変異が、主として互いに排他的であることが示された(Momand et al., Nucleic Acid Res (1998) 26:3453-3459)。

【0004】

p53の腫瘍抑制機能は強力であるので、潜在的に新規ながん治療戦略として、p53の再活性化が長い間探求されてきた。野生型p53を有する腫瘍では、MDM2は、p5

30

40

50

3活性の主要な細胞阻害因子であり、多くのヒト腫瘍において、MDM2の過剰発現が見出された。MDM2は、直接的なタンパク質間相互作用を介してp53を阻害するので、小分子を使用してこの相互反応を遮断することは、この10年間、いくつかの学術および工業薬学研究室で追及されてきた。細胞におけるp53を再活性化する手段としてMDM2/p53相互作用を遮断するために、例えば、イミダゾール化合物（例えば、NutlinまたはRG7112）、ベンゾジアゼピンジオン化合物、スピロオキシンドール化合物（例えば、MI-219）、置換ピペリジン、ピロリジノン化合物（例えば、PXN820-d1）およびそれらの修飾物としての、様々な非ペプチドの薬物様小分子が選択され、設計されている（Vassilev et al., Science (2004) 303:844-848 ; Grasberger et al., J Med Chem (2005) 48:909-912 ; Parks et al., Bioorg Med Chem Lett (2005) 15:765 ; Ding et al., J Am Soc (2005) 127:10130-10131 ; 国際公開第2010/028862号、米国特許第7,884,107号、国際公開第2008/119741号）。いくつかの強力なMDM2/p53阻害剤が、それらの抗腫瘍活性について、ヒトのがんの動物モデルにおいて評価されている（Vassilev et al., Science (2004) 303:844-848 ; Tovar et al., Cancer Res (2013) 73 (8): 2587-2597 ; Ding et al., Journal of Medicinal Chemistry (2013) 56 (14): 5979-5983 ; Rew et al., Journal of Medicinal Chemistry (2012) 55: 4936-4954 ; Sun et al., Journal of Medicinal Chemistry (2014) 57 (4): 1454-1472）。

【0005】

NCIの小児前臨床試験プログラム（PPTP）では、MDM2とp53の相互作用の阻害剤であるRG7112の高レベルの抗増殖活性に関する初期の証拠を、インビトロおよびインビボで観察することができた。特に、RG-7112は、p53野生型対p53変異体細胞株について、より低いメジアンIC₅₀値と共に細胞傷害活性を示した（Carol et al., Pediatric Blood and Cancer (2013) 60(4):633-641）。さらに、RG-7112は、固体腫瘍の異種移植モデルにおいて腫瘍増殖阻害を誘発し、混合系統列白血病（MLL）再構成を伴う急性リンパ性白血病（ALL）異種移植モデルにおいて特に有効であった（Carol et al., Pediatric Blood and Cancer (2013) 60(4):633-641）。さらに、RG7112の抗増殖活性およびアポトーシス促進活性が、ヒト急性骨髄性白血病（AML）およびp53野生型を有するヒト前立腺腫瘍異種移植モデルにおいて観察された（Tovar et al., Cancer Res (2013) 73 (8): 2587-2597）。

【0006】

したがって、MDM2タンパク質相互作用の小分子阻害剤は、単剤として、または幅広い抗腫瘍療法と組み合わさって、がん療法の重要な一手法となり、したがって、がんの治療において有用となり得るさらなるMDM2阻害剤が必要である。

【0007】

従来技術の以下の書類は、MDM2とp53の相互作用の阻害剤としてのスピロオキシンドール化合物を開示している。国際公開第2007/104664号、国際公開第2007/104714号、国際公開第2008/141917号、国際公開第2008/141975号、国際公開第2009/077357号、国際公開第2009/08048号、国際公開第2010/084097号、国際公開第2010/121995号、国際公開第2011/067185号、国際公開第2011/101297号、国際公開第2011/134925号、国際公開第2012/038307号、国際公開第2012/022707号、国際公開第2012/116989号、国際公開第2006/091646号、国際公開第2008/036168号、国際公開第2011/060049号、国際公開第2012/065022号、国際公開第2012/155066号、国際公開第2010/028862号、国際公開第2011/153509号および国際公開第2012/121361号。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

10

20

30

40

50

本発明の目的は、過度のまたは異常な細胞増殖を特徴とする疾患および／または状態、特にMDM2とp53の相互作用の阻害が治療上有益である疾患および／または状態の予防および／または治療に使用することができる、新しい化合物を提供することである。

本発明による化合物は、MDM2とp53の相互作用に対する強力な阻害効果、およびMDM2とp53の相互作用の阻害によって媒介される腫瘍細胞、例えば骨肉腫、ALL等に対する高い有効性を特徴とする。阻害効果および細胞効力に加えて、この化合物は、p53変異体細胞株に対する良好なPK特性および選択性を示す。さらに、これらの化合物は、良好な代謝安定性を有しており、従来技術で公知の多くの化合物とは対照的に、良好な化学的安定性を有しており、すなわちこれらの化合物は、例えば、従来技術において公知のスピロオキシンドールの多くの代表について識別されている問題であるエピマー化を受けにくい（例えば、Zhao et al. J. Am. Chem. Soc 2013, 135, 7223-7234; Shu et al. Org. Process Res. Dev. 2013, 17, 247-256；国際公開第2012/065022号参照）。

【課題を解決するための手段】

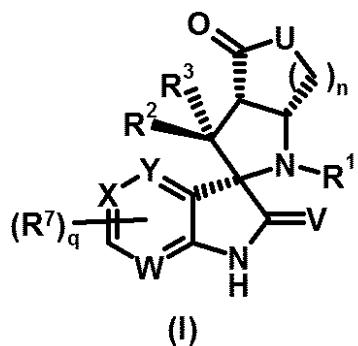
【0009】

ここで驚くべきことに、基R¹～R³、R⁷、U、V、W、X、Y、nおよびqが以下に示される意味を有する式(I)の化合物は、細胞増殖の制御に関する特異的タンパク質の相互作用の阻害剤として作用することが見出された。したがって、本発明による化合物は、例えば、このタンパク質とタンパク質の相互作用と関連し、過度のまたは異常な細胞増殖を特徴とする疾患の治療のために使用することができる。

したがって本発明は、式(I)の化合物

【0010】

【化2】



またはその塩に関する[式中、

【A0】

R¹は、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリー^ルおよび3～10員のヘテロシクリルから選択される1つまたは複数の、同一のまたは異なるR^{b1}および／またはR^{c1}によって置換されていてもよい基であり、

各R^{b1}は、独立に、-OR^{c1}、-NR^{c1}R^{c1}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{c1}、-C(O)OR^{c1}、-C(O)NR^{c1}R^{c1}、-S(O)₂R^{c1}、-S(O)₂NR^{c1}R^{c1}、-NHC(O)R^{c1}および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{c1}から選択され、

各R^{c1}は、互いに独立に、水素を示すか、またはC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリー^ルおよび3～10員のヘテロシクリルから選択される1つもしくは複数の、同一のもしくは異なるR^{d1}および／もしくはR^{e1}によって置換されていてもよい基を示し、

【0011】

各R^{d1}は、独立に、-OR^{e1}、-NR^{e1}R^{e1}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{e1}、-C(O)OR^{e1}、-C(O)NR^{e1}R^{e1}、-S(O)₂R^{e1}、-S(O)₂NR^{e1}R^{e1}、-NHC(O)R^{e1}および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{e1}から選択され、

10

20

30

40

50

各 R^{e1}は、互いに独立に、水素を示すか、または C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択される1つもしくは複数の、同一のもしくは異なる R^{f1}および/もしくは R^{g1}によって置換されていてもよい基を示し、

各 R^{f1}は、独立に、-OR^{g1}、-NR^{g1}R^{g1}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{g1}、-C(O)OR^{g1}、-C(O)NR^{g1}R^{g1}、-S(O)₂R^{g1}、-S(O)₂NR^{g1}R^{g1}、-NHC(O)R^{g1}および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{g1}から選択され、

各 R^{g1}は、独立に、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択され、

【0012】

[B0]

R²およびR³は、それぞれ独立に、水素、C₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択され、このC₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルは、1つまたは複数の、同一のまたは異なる R^{b2}および/または R^{c2}によって置換されていてもよく、

各 R^{b2}は、独立に、-OR^{c2}、-NR^{c2}R^{c2}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{c2}、-C(O)OR^{c2}、-C(O)NR^{c2}R^{c2}、-S(O)₂R^{c2}、-S(O)₂NR^{c2}R^{c2}、-NHC(O)R^{c2}および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{c2}から選択され、

【0013】

各 R^{c2}は、互いに独立に、水素を示すか、または C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択される1つもしくは複数の、同一のもしくは異なる R^{d2}および/もしくは R^{e2}によって置換されていてもよい基を示し、

各 R^{d2}は、独立に、-OR^{e2}、-NR^{e2}R^{e2}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{e2}、-C(O)OR^{e2}、-C(O)NR^{e2}R^{e2}、-S(O)₂R^{e2}、-S(O)₂NR^{e2}R^{e2}、-NHC(O)R^{e2}および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{e2}から選択され、

各 R^{e2}は、互いに独立に、水素を示すか、または C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択される基を示し、

【0014】

[C0]

Uは、-O-および-NR⁵-から選択され、

R⁵は、水素であるか、または C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択される1つもしくは複数の、同一のもしくは異なる R^{b4}および/もしくは R^{c4}によって置換されていてもよい基であり、

各 R^{b4}は、独立に、-OR^{c4}、-NR^{c4}R^{c4}、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R^{c4}、-C(O)OR^{c4}、-C(O)NR^{c4}R^{c4}、-C(O)NR^{g4}OR^{c4}、-C(O)C(O)OR^{c4}、-S(O)₂R^{c4}、-S(O)₂NR^{c4}R^{c4}、-NHSO₂R^{c4}、-N(C₁₋₄アルキル)SO₂R^{c4}、-NHC(O)R^{c4}および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{c4}から選択され、

【0015】

各 R^{c4}は、互いに独立に、水素を示すか、または C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択され、

10

20

30

40

50

される1つもしくは複数の、同一のもしくは異なるR^{d4}および/もしくはR^{e4}によって置換されていてもよい基を示し、

各R^{d4}は、独立に、-OR^{e4}、-NR^{e4}R^{e4}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{e4}、-C(O)OR^{e4}、-C(O)NR^{e4}R^{e4}、-C(O)NR^{g4}OR^{e4}、-OC(O)R^{e4}、-S(O)₂R^{e4}、-S(O)₂NR^{e4}R^{e4}、-NHC(O)R^{e4}および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{e4}から選択され、

各R^{e4}は、互いに独立に、水素を示すか、またはC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5~10員のヘテロアリールおよび3~10員のヘテロシクリルから選択される1つもしくは複数の、同一のもしくは異なるR^{f4}および/もしくはR^{g4}によって置換されていてもよい基を示し、
10

各R^{f4}は、独立に、-OR^{g4}、-NR^{g4}R^{g4}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{g4}、-C(O)OR^{g4}、-C(O)NR^{g4}R^{g4}、-C(O)NR^{g4}OR^{g4}、-S(O)₂R^{g4}、-S(O)₂NR^{g4}R^{g4}、-NHC(O)R^{g4}および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{g4}から選択され、

各R^{g4}は、独立に、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5~10員のヘテロアリールおよび3~10員のヘテロシクリルから選択され、

【0016】

[D0]

20

各R⁷は、独立に、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、-CN、C₁₋₄ハロアルキル、-OC₁₋₄アルキルおよび-OC₁₋₄ハロアルキルから選択され、

qは、0、1、2または3の数を示し、

【0017】

[E0]

30

W、XおよびYは、それぞれ独立に、-N=および-CH=から選択され、

ただし、各-CH=の水素は、存在する場合には置換基R⁷によって置き換えられていてもよく、W、XおよびYの最大2つは、-N=であってもよく、

[F0]

Vは、酸素または硫黄であり、

[G0]

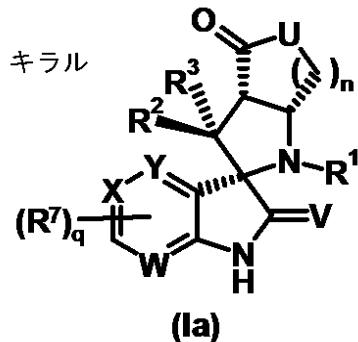
nは、1、2または3の数を示す]。

一態様では、本発明は、

式(Ia)の化合物

【0018】

【化3】



またはその塩に関する[式中、基R¹~R³、R⁷、U、V、W、X、Y、nおよびqは、式(I)で定義されている通りである]。

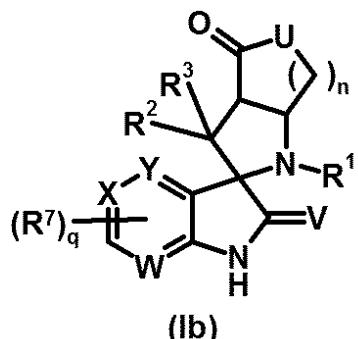
別の態様では、本発明は、式(Ib)の化合物

【0019】

40

50

【化4】



10

またはその塩に関する [式中、基R¹～R³、R⁷、U、V、W、X、Y、nおよびqは、式(I)で定義されている通りである]。

【0020】

化合物(Ia)は、化合物(I)のサブセットであり、用語「化合物(I)」が使用される場合は常に、別段記載されない限り化合物(Ia)も含むことを理解されたい。

化合物(I)および化合物(Ia)は、化合物(Ib)のサブセットであり、用語「化合物(Ib)」が使用される場合は常に、別段記載されない限り化合物(I)および化合物(Ia)も含むことを理解されたい。

【0021】

別の態様[A1]では、本発明は、

20

R¹が、C₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₁₀アリールおよび5～10員のヘテロアリールから選択される基によって置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、このC₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₁₀アリールおよび5～10員のヘテロアリールが、1つまたは複数の、同一のまたは異なるR^{d1}および/またはR^{e1}によって置換されていてもよく、

各R^{d1}が、独立に、-OR^{e1}、-NR^{e1}R^{e1}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{e1}、-C(O)OR^{e1}、-C(O)NR^{e1}R^{e1}、-S(O)₂R^{e1}、-S(O)₂NR^{e1}R^{e1}、-NHC(O)R^{e1}および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{e1}から選択され、

各R^{e1}が、互いに独立に、水素を示すか、またはC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、5～10員のヘテロアリールおよび3～10員のヘテロシクリルから選択される基を示すか、または

30

R¹が、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆ハロアルキルから選択される、式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。

【0022】

別の態様[A2]では、本発明は、

R¹が、C₃₋₆シクロアルキル、フェニルおよび5～6員のヘテロアリールから選択される基によって置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、このC₃₋₆シクロアルキル、フェニルおよび5～6員のヘテロアリールが、1つまたは複数の、同一のまたは異なるR^{d1}および/またはR^{e1}によって置換されていてもよく、

各R^{d1}が、独立に、-OR^{e1}、-NR^{e1}R^{e1}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{e1}、-C(O)OR^{e1}、-C(O)NR^{e1}R^{e1}、-S(O)₂R^{e1}、-S(O)₂NR^{e1}R^{e1}、-NHC(O)R^{e1}および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{e1}から選択され、

40

各R^{e1}が、互いに独立に、水素を示すか、またはC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、フェニル、5～6員のヘテロアリールおよび3～7員のヘテロシクリルから選択される基を示すか、または

R¹が、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆ハロアルキルから選択される、式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。

【0023】

別の態様[A3]では、本発明は、

50

R^1 が、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニルおよび5～6員のヘテロアリールから選択される基によって置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、この C_{3-6} シクロアルキル、フェニルおよび5～6員のヘテロアリールが、-OC₁₋₆アルキル、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルおよびC₁₋₆ハロアルキルから選択される1つまたは複数の、同一のまたは異なる置換基によって置換されていてもよい、または

R^1 が、 C_{1-6} アルコキシ-C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆ハロアルキルから選択される、式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。

別の態様[A4]では、本発明は、

R^1 が、 C_{3-6} シクロアルキル-C₁₋₆アルキルである、

式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。 10

別の態様[A5]では、本発明は、

R^1 が、シクロプロピルメチルである、

式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。

【0024】

別の態様[A6]では、本発明は、

R^1 が、1つまたは複数の、同一のまたは異なる R^{d1} および/または R^{e1} によってフェニル環において置換されていてもよいベンジルであり、

各 R^{d1} が、独立に、-OR^{e1}、-N $R^{e1}R^{e1}$ 、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{e1}、-C(O)OR^{e1}、-C(O)NR^{e1}R^{e1}、-S(O)₂R^{e1}、-S(O)₂NR^{e1}R^{e1}、-NH C(O)R^{e1}および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{e1}から選択され、 20

各 R^{e1} が、互いに独立に、水素を示すか、またはC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、フェニル、5～6員のヘテロアリールおよび3～7員のヘテロシクリルから選択される基を示す、

式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。

別の態様[A7]では、本発明は、

R^1 が、3-エトキシベンジルである、

式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。

【0025】

別の態様[A8]では、本発明は、

R^1 が、 C_{1-6} アルキルである、

式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。 30

【0026】

別の態様[B1]では、本発明は、

R^2 および R^3 の一方が、水素であり、他方が、フェニルおよび5～6員のヘテロアリールから選択され、このフェニルおよび5～6員のヘテロアリールが、1つまたは複数の、同一のまたは異なる R^{b2} および/または R^{c2} によって置換されていてもよく、

各 R^{b2} が、独立に、-OR^{c2}、-N $R^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{c2}、-C(O)OR^{c2}、-C(O)NR^{c2}R^{c2}、-S(O)₂R^{c2}、-S(O)₂NR^{c2}R^{c2}、-NH C(O)R^{c2}および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{c2}から選択され、 40

各 R^{c2} が、互いに独立に、水素を示すか、またはC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆シクロアルケニル、フェニル、5～6員のヘテロアリールおよび3～7員のヘテロシクリルから選択される基を示す、

式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。

【0027】

別の態様[B2]では、本発明は、

R^2 および R^3 の一方が、水素であり、他方が、-OC₁₋₆アルキル、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルおよびC₁₋₆ハロアルキルから選択される1つまたは複数の、同一のまたは異なる置換基によって置換されていてもよいフェニルである、 50

式(I)または(I a)または(I b)の化合物、またはその塩に関する。

別の態様 [B 3] では、本発明は、

R^2 および R^3 の一方が、水素であり、他方が、3-クロロフェニル、3-クロロ2-フルオロフェニルおよび3-ブロモ2-フルオロフェニルから選択される、

式(I)または(I a)または(I b)の化合物、またはその塩に関する。

【0028】

さらなる態様 [B 4]、[B 5]、[B 6] および [B 7] では、本発明は、
 R^3 が水素である、

構造的態様 [B 0]、[B 1]、[B 2] および [B 3] を有する式(I)または(I a)または(I b)の化合物、またはその塩に関する。 10

さらなる態様 [B 8]、[B 9]、[B 10] および [B 11] では、本発明は、
 R^2 が水素である、

構造的態様 [B 0]、[B 1]、[B 2] および [B 3] を有する式(I)または(I a)または(I b)の化合物、またはその塩に関する。 15

【0029】

別の態様 [C 1] では、本発明は、
Uが-O-である、

式(I)または(I a)または(I b)の化合物、またはその塩に関する。

【0030】

別の態様 [C 2] では、本発明は、
Uが-NH-である、

式(I)または(I a)または(I b)の化合物、またはその塩に関する。 20

【0031】

別の態様 [C 3] では、本発明は、
Uが- NR^5 -であり、

R^5 が、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリールおよび5~10員のヘテロアリールから選択される1つもしくは複数の、同一のもしくは異なる R^{b4} および/もしくは R^{c4} によって置換されていてもよい基であり、

各 R^{b4} が、独立に、-OR^{c4}、-NR^{c4}R^{c4}、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R^{c4}、-C(O)OR^{c4}、-C(O)NR^{c4}R^{c4}、-C(O)NR^{e4}OR^{c4}、-C(O)C(O)OR^{c4}、-S(O)₂R^{c4}、-S(O)₂NR^{c4}R^{c4}、-NH₂SO₂R^{c4}、-N(C₁₋₄アルキル)SO₂R^{c4}、-NHCO(O)R^{c4}および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{c4}から選択され、 30

各 R^{c4} が、互いに独立に、水素を示すか、または C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~10員のヘテロアリールおよび3~10員のヘテロシクリルから選択される1つもしくは複数の、同一のもしくは異なる R^{d4} および/もしくは R^{e4} によって置換されていてもよい基を示し、

各 R^{d4} が、独立に、-OR^{e4}、-NR^{e4}R^{e4}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{e4}、-C(O)OR^{e4}、-C(O)NR^{e4}R^{e4}、-C(O)NR^{e4}OR^{e4}、-OC(O)R^{e4}、-S(O)₂R^{e4}、-S(O)₂NR^{e4}R^{e4}、-NHCO(O)R^{e4}および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{e4}から選択され、 40

各 R^{e4} が、互いに独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~10員のヘテロアリールおよび3~10員のヘテロシクリルから選択される、式(I)または(I a)または(I b)の化合物、またはその塩に関する。

別の態様 [C 4] では、本発明は、
Uが- NR^5 -であり、

R^5 が、 C_{1-6} アルキル、フェニルおよび5~6員のヘテロアリールから選択される1つもしくは複数の、同一のもしくは異なる R^{b4} および/もしくは R^{c4} によって置換されていてもよい基であり、

各 R^{b4} が、独立に、-OR^{c4}、-NR^{c4}R^{c4}、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R^{c4} 50

) R^{c4} 、-C(O)OR $c4$ 、-C(O)NR $c4$ R $c4$ 、-C(O)NR $e4$ OR $c4$ 、
 -C(O)C(O)OR $c4$ 、-S(O) $_2$ R $c4$ 、-S(O) $_2$ NR $c4$ R $c4$ 、-NH SO_2 R $c4$ 、
 -N(C₁₋₄アルキル)SO₂R $c4$ 、-NHC(O)R $c4$ および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R $c4$ から選択され、

各R $c4$ が、互いに独立に、水素を示すか、またはC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、フェニルおよび5~6員のヘテロアリールおよび3~7員のヘテロシクリルから選択される1つもしくは複数の、同一のもしくは異なるR $d4$ および/もしくはR $e4$ によって置換されていてもよい基を示し、

各R $d4$ が、独立に、-OR $e4$ 、-NR $e4$ R $e4$ 、ハロゲン、-CN、-C(O)R $e4$ 、-C(O)OR $e4$ 、-C(O)NR $e4$ R $e4$ 、-C(O)NR $e4$ OR $e4$ 、-OC(O)R $e4$ 、
 -S(O) $_2$ R $e4$ 、-S(O) $_2$ NR $e4$ R $e4$ 、-NHC(O)R $e4$ および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R $e4$ から選択され、
 10

各R $e4$ が、互いに独立に、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、フェニル、5~6員のヘテロアリールおよび3~7員のヘテロシクリルから選択される、式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。

【0032】

別の態様[C5]では、本発明は、

Uが-NR 5 -であり、

R 5 が、C₁₋₆アルキル、フェニルおよび5~6員のヘテロアリールから選択される1つもしくは複数の、同一のもしくは異なるR $b4$ および/もしくはR $c4$ によって置換されていてもよい基であり、
 20

各R $b4$ が、独立に、-OR $c4$ 、-NR $c4$ R $c4$ 、ハロゲン、-CN、-C(O)R $c4$ 、-C(O)OR $c4$ 、-C(O)NR $c4$ R $c4$ 、-C(O)NR $e4$ OR $c4$ 、-C(O)C(O)OR $c4$ 、-S(O) $_2$ R $c4$ 、-S(O) $_2$ NR $c4$ R $c4$ 、-NH SO_2 R $c4$ 、-N(C₁₋₄アルキル)SO₂R $c4$ 、-NHC(O)R $c4$ および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R $c4$ から選択され、

各R $c4$ が、互いに独立に、水素を示すか、またはC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、フェニルおよび5~6員のヘテロアリールから選択される1つもしくは複数の、同一のもしくは異なるR $d4$ および/もしくはR $e4$ によって置換されていてもよい基を示し、

各R $d4$ が、独立に、-OR $e4$ 、-C(O)OR $e4$ 、-OC(O)R $e4$ および-C(O)NR $e4$ R $e4$ から選択され、
 30

各R $e4$ が、互いに独立に、水素およびC₁₋₆アルキルから選択される、式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。

【0033】

別の態様[C6]では、本発明は、

Uが-NR 5 -であり、

R 5 が、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OC₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆ハロアルキル、ハロゲン、-C(O)OH、-C(O)OC₁₋₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NHC₁₋₆アルキルおよび-C(O)N(C₁₋₆アルキル)₂から選択される1つまたは複数の、同一のまたは異なる置換基によって置換されていてもよいフェニルである、式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。
 40

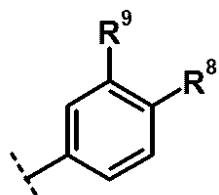
【0034】

別の態様[C7]では、本発明は、

Uが-NR 5 -であり、

R 5 が、

【化5】



であり、

R⁸が、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、-OC₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆ハロアルキルおよびハロゲンから選択され、

R⁹が、-C(O)OH、-C(O)OC₁₋₆アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH₂アルキルおよび-C(O)N(C₁₋₆アルキル)₂から選択される、

式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。

【0035】

別の態様[D1]では、本発明は、

各R⁷が、独立にハロゲンであり、qが、1または2である、

式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。

別の態様[D2]では、本発明は、

各R⁷が、独立に、塩素またはフッ素であり、qが、1または2である、

式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。

別の態様[E1]では、本発明は、

W、XおよびYが、-CH=であり、

ただし、各-CH=の水素が、存在する場合には置換基R⁷によって置き換えられていてもよい、

式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。

【0036】

別の態様[F1]では、本発明は、

Vが酸素である、

式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。

別の態様[G1]では、本発明は、

nが1である、

式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。

別の態様[G2]では、本発明は、

nが2である、

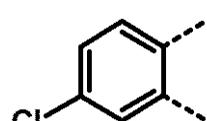
式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。

別の態様[DE1]では、本発明は、

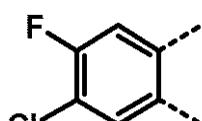
q個の置換基R⁷と一緒にになったW、XおよびYを含む6員環が、(i)および(ii)から選択される下部構造を有する、

【0037】

【化6】



(i)



(ii)

；

式(I)または(Ia)または(Ib)の化合物、またはその塩に関する。

すべての前述の構造的態様A1～A8、B1～B11、C1～C7、D1およびD2、E1、F1、G1およびG2、ならびにDE1は、それぞれ対応する態様A0、B0、C

10

20

30

40

50

0、D 0、E 0、D E 0、F 0 および G 0 の好ましい実施形態であり、D E 0 (D E) は、D 0 (D) および E 0 (E) の組合せを表す。本発明による化合物 (I) 、(I a) および (I b) の異なる分子部分に関する構造的態様 A 0 ~ A 8 、B 0 ~ B 1 1 、C 0 ~ C 7 、D 0 ~ D 2 、E 0 および E 1 、F 0 および F 1 、D E 1 、ならびに G 0 ~ G 2 は、好ましい化合物 (I) 、(I a) および (I b) (態様 D および E は、態様の組合せ D E によって置き換えることができる) を得るために、組合せ A B C D E F G で互いに所望に応じて順序を変えることができる。各組合せ A B C D E F G は、本発明による化合物の個々の実施形態または一般的サブセットを表し、定義付ける。

【 0 0 3 8 】

本発明の好ましい実施形態は、例の化合物 I - 1 ~ I - 3 0 7 である。 10

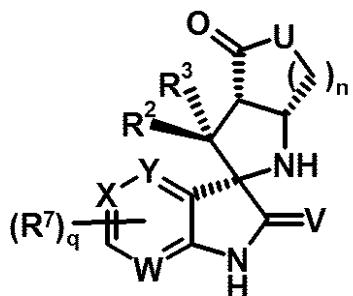
本明細書に開示のすべての合成中間体は、本発明の一部でもある。

また、本発明による化合物 (I) は、式 (I) とは異なる、M D M 2 - p 5 3 相互作用の追加のスピロオキシンドール阻害剤に至る有益な中間体として働くことができる。

さらなる一態様では、本発明はまた、式 A - 6 の合成中間体およびそれらの塩に関し、これらは、式 (I) または (I a) または (I b) の化合物の合成における非常に重要な中間体として使用することができる。

【 0 0 3 9 】

【 化 7 】



A-6

A - 6 の基 R² 、 R³ 、 R⁷ 、 U 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 n および q の定義は、先の化合物 (I) および (I a) および (I b) について記載のものに相当し、すなわち R² / R³ に関する [B 0] 、 U に関する [C 0] 、 R⁷ / q に関する [D 0] 、 W / X / Y に関する [E 0] 、 V に関する [F 0] 、および n に関する [G 0] である。 30

【 0 0 4 0 】

好ましい中間体 A - 6 は、本発明による好ましい化合物 (I) または (I a) または (I b) をもたらす中間体であり、すなわち A - 6 の好ましい実施形態は、R² / R³ に関する [B 0] ~ [B 1 1] 、 U に関する [C 0] ~ [C 7] 、 R⁷ / q に関する [D 0] ~ [D 2] 、 W / X / Y に関する [E 0] および [E 1] 、 V に関する [F 0] および [F 1] 、 n に関する [G 0] ~ [G 2] 、 R⁷ / q / W / X / Y 全体に関する [D E 1] から選択される構造的態様を有する。これらの構造的態様は、好ましい中間体 A - 6 (態様 D および E は、態様の組合せ D E によって置き換えられ得る) を得るために、組合せ B C D E F G において互いに所望に応じて順序を変えることができる。各組合せ B C D E F G は、中間体 A - 6 の個々の実施形態または一般的サブセットを表し、定義付ける。 40

【 0 0 4 1 】

さらなる一態様では、本発明はまた、化合物 (I) または (I a) または (I b) の合成における、式 A - 6 の合成中間体またはそれらの塩 (ならびに、本明細書に記載および / または定義の様々な実施形態およびサブグループ) の使用に関する。

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

例えばエステル基を担持している式 (I) または (I a) または (I b) の化合物は、潜在的なプロドラッグであり、このエステルは、生理的条件下で開裂される。

本発明はさらに、式 (I) または (I a) または (I b) の化合物の薬学的に許容され 50

る塩に関する。

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

本発明は、それに限定されるものではないが、がんの治療および／または予防を含めた、MDM2とp53の相互作用の阻害が治療上有益である疾患および／または状態の予防および／または治療に有用な、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)の化合物を対象とする。

【0042】

別の態様では、本発明は、医薬品として使用するための、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)の化合物、または薬学的に許容されるその塩に関する。

10

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、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)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、MDM2とp53の相互作用の阻害が治療上有益である疾患および／または状態の治療および／または予防に使用するための、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)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／または予防に使用するための、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)の化合物、または薬学的に許容されるその塩に関する。

【0043】

20

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、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)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を治療および／または予防する医薬組成物を調製するための、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)の化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用に関する。

別の態様では、本発明は、がんの治療および／または予防に使用するための、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)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、がんを治療および／または予防する医薬組成物を調製するための、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)の化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用に関する。

30

【0044】

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、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)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、がん細胞がp53野生型である、急性骨髓性白血病(AML)、前立腺がんおよび肺がんの治療および／または予防に使用するための、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)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、がん細胞が好ましくはp53野生型である、急性骨髓性白血病(AML)、前立腺がんおよび肺がんの治療および／または予防に使用するための、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)の化合物、または薬学的に許容されるその塩に関する。

40

【0045】

別の態様では、本発明は、がん細胞がp53野生型である、急性骨髓性白血病(AML)、前立腺がんおよび肺がんを治療および／または予防する医薬組成物を調製するための、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)の化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用に関する。

別の態様では、本発明は、がん細胞が好ましくはp53野生型である、急性骨髓性白血病(AML)、前立腺がんおよび肺がんを治療および／または予防する医薬組成物を調製するための、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)の化合物、または薬学的に許容され

50

るその塩の使用に関する。

別の態様では、本発明は、治療有効量の式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)の化合物、または薬学的に許容されるその塩をヒトに投与するステップを含む、MDM2とp53の相互作用の阻害が治療上有益である疾患および/または状態を治療および/または予防する方法に関する。

【0046】

別の態様では、本発明は、治療有効量の式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)の化合物、または薬学的に許容されるその塩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。

別の態様では、本発明は、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)の少なくとも1つの化合物、または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

別の態様では、本発明は、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、および式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)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。

別の態様では、本発明は、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の前、後、またはそれと一緒に投与される、がん、感染症、炎症および自己免疫疾患の治療および/または予防に使用するための、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)の化合物、または薬学的に許容されるその塩に関する。

【0047】

別の態様では、本発明は、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の前、後、またはそれと一緒に投与される、がん、感染症、炎症および自己免疫疾患を治療および/または予防する医薬品を調製するための、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)の化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用に関する。

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/または予防に使用するための、式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)の化合物、または薬学的に許容されるその塩の前、後、またはそれと一緒に投与するために調製された、細胞増殖抑制性または細胞傷害性の活性物質に関する。

別の態様では、本発明は、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の前、後、またはそれと一緒に、治療有効量の式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)の化合物、または薬学的に許容されるその塩をヒトに投与するステップを含む、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に関する。

【発明を実施するための形態】

【0048】

定義

本明細書に具体的に定義されていない用語は、本開示および文脈に照らして、当業者によって与えられるはずの意味を与えられるべきである。しかし以下の用語は、本明細書で使用される場合、反対のことが特定されない限り、示されている意味を有し、以下の慣習に従う。

接頭辞C_{x-y}(xおよびyは、それぞれ自然数を表す(x < y))の使用は、全体として直接関連して特定し言及されている鎖もしくは環構造、または鎖と環構造の組合せが、最大y個の炭素原子および最少x個の炭素原子からなり得ることを示す。

【0049】

1つまたは複数のヘテロ原子(複数可)を含有する基(例えば、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、ヘテロシクリルアルキル(heterocyclic alkyl)の員数の表示は、すべての環員もしくは鎖員の原子の総数、またはすべての環員および鎖員の合計に関する。

炭素鎖および炭素環構造の組合せからなる基(例えば、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル)の炭素原子の数の表示は、すべての炭素環員および炭素鎖員の炭素原子の

10

20

30

40

50

総数に関する。明らかに、環構造は、少なくとも3員を有する。

一般に、2つ以上のサブグループを含む基（例えば、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル（heterocyclylalkyl）、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル）については、最後に命名されているサブグループはラジカル結合点であり、例えば置換基アリール-C₁₋₆アルキルは、C₁₋₆アルキル基に結合しているアリール基を意味し、C₁₋₆アルキル基は、コアに、または置換基が結合している基に結合している。

アルキルは、直鎖（非分岐）および分岐形態の両方に存在し得る一価の飽和炭化水素鎖を示す。アルキルが置換されている場合、置換は、すべての水素担持炭素原子において、各場合、単置換または多置換によって互いに独立に生じ得る。

【0050】

用語「C₁₋₅アルキル」には、例えばH₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(C₂H₅)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(C₂H₅)-、H₃C-CH(C₂H₅)-CH₂-、H₃C-CH(C₂H₅)₂-、H₃C-CH₂-C(H₃)₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(H₃)₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(C₂H₅)-、H₃C-CH₂-CH₂-C(H₃)₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-C(H₃)₂-CH₂-CH(C₂H₅)-、H₃C-CH₂-CH(C₂H₅)₂-CH₂-、H₃C-CH(C₂H₅)₂-CH₂-CH(C₂H₅)-およびH₃C-CH₂-CH(C₂H₅C₂H₅)-が含まれる。

【0051】

アルキルのさらなる例は、メチル(Me；-CH₃)、エチル(Et；-CH₂CH₃)、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(C₂H₅)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(C₂H₅)₂)、2-ブチル(sec-ブチル；sec-Bu；-CH(C₂H₅)CH₂CH₃)、2-メチル-2-プロピル(tert-ブチル；t-Bu；-C(CH₃)₃)、1-ペンチル(n-ペンチル；-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ペンチル(-CH(C₂H₅)CH₂CH₂CH₃)、3-ペンチル(-CH(C₂H₅)₂)、3-メチル-1-ブチル(イソ-ペンチル；-CH₂CH₂CH(C₂H₅)₂)、2-メチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ブチル(-CH(C₂H₅)CH(C₂H₅)₂)、2,2-ジメチル-1-プロピル(ネオ-ペンチル；-CH₂C(CH₃)₃)、2-メチル-1-ブチル(-CH₂CH(C₂H₅)CH₂CH₃)、1-ヘキシリル(n-ヘキシリル；-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ヘキシリル(-CH(C₂H₅)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-ヘキシリル(-CH(C₂H₅)₂CH₂CH₂CH₃)、2-メチル-2-ペンチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ペンチル(-CH(C₂H₅)CH(C₂H₅)CH₂CH₃)、4-メチル-2-ペンチル(-CH(C₂H₅)CH₂CH(C₂H₅)₂)、3-メチル-3-ペンチル(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-3-ペンチル(-CH(C₂H₅)₂CH(C₂H₅)₂)、2,3-ジメチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH(C₂H₅)₃)、2,3-ジメチル-1-ブチル(-CH₂CH(C₂H₅)₂CH₃)、2,2-ジメチル-1-ブチル(-CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3,3-ジメチル-1-ブチル(-CH₂CH₂C(CH₃)₃)、2-メチル-1-ペンチル(-CH₂CH(C₂H₅)CH₂CH₂CH₃)、3-メチル-1-ペンチル(-CH₂CH₂CH(C₂H₅)CH₂CH₃)、1-ヘプチル(n-ヘプチル)、2-メチル-1-ヘキシリル、3-メチル-1-ヘキシリル、2,2-ジメチル-1-ペンチル、2,3-ジメチル-1-ペンチル、2,4-ジメチル-1-ペンチル、3,3-ジメチル-1-ペンチル、2,2,3-トリメチル-1-ブチル、3-エチル-1-ペンチル、1-オクチル(n-オクチル)、1-ノニル(n-ノニル)；1-デシル(n-デシル)等である。

【0052】

プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシリル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等の用語は、任意のさらなる定義なしに、対応する数の炭素原子と共に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。

10

20

30

40

50

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} アルキルオキシなどの別の（組み合わさった）基の一部である場合にも適用される。

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成される。対応する基は、例えば、-CH₃および-CH₂-、-CH₂CH₃および-CH₂CH₂-または>CHCH₃等である。

【0053】

用語「C₁₋₄アルキレン」には、例えば、- (CH₂) -、- (CH₂ - CH₂) -、- (CH(CH₃)₂) -、- (CH₂CH₂CH₃) -、- (CH₂ - CH₂ - CH₂) -、- (CH(CH₃)₂) -CH₂ -、- (CH₂ - CH(CH₃)₂) -CH₂ -、- (CH₂ - CH₂ - CH₂ - CH₂) -、- (CH₂ - CH₂ - CH(CH₃)₂) -CH₂ -、- (CH(CH₃)₂ - CH₂ - CH₂) -、- (CH₂ - CH(CH₃)₂ - CH₂) -、- (CH(CH₃)₂ - CH₂ - CH(CH₃)₂) -、- (CH₂ - CH(CH₂CH₃)₂) -、- (CH(CH₂CH₃)₂ - CH₂) -、- (CH(CH₂CH₂CH₃)₂) -、- (CH(CH₂CH₂CH₃)₂)₂ - および-C(CH₃)(CH₂CH₃) - が含まれる。

10

【0054】

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、ヘキシレン等である。

20

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なしに、対応する数の炭素原子を有するすべての考え得る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。

【0055】

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H₂N - C_{x-y}アルキレンオキシなどの別の（組み合わさった）基の一部である場合にも適用される。

30

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おり、炭素原子は、1つのC - C二重結合の一部にならざるを得ない。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。

40

【0056】

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

50

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-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。

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（組み合わさった）基の一部である場合にも適用される。

10

【0057】

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、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おり、炭素原子は、1つのC-C二重結合の一部にならざるを得ない。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。

20

【0058】

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。

【0059】

30

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H₂N- C_{x-y} アルケニレンオキシなどの別の（組み合わさった）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、ヘキサ-1-イニル、ヘキサ-2-イニル、ヘキサ-3-イニル、ヘキサ-4-イニル、ヘキサ-5-イニル等である。

40

【0060】

一般用語プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等は、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-イニル等が含まれる。

50

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（組み合わさった）基の一部である場合にも適用される。

【0061】

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。
10

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。

【0062】

一般用語プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン等は、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。
20

【0063】

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 $H_2O - C_{x-y}$ アルキニレンアミノまたは $H_2N - C_{x-y}$ アルキニレンオキシなどの別の（組み合わさった）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て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。
30

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）の例は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CHFCF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CHFCCH_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF=CF_2$ 、 $-CCl=CH_2$ 、 $-CBr=CH_2$ 、 $-CC-CF_3$ 、 $-CHFCCH_2CH_3$ 、 $-CHFCCH_2CF_3$ 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（ハロアルケニレン、ハロアルキニレン）は、ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）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、ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）から水素原子を除去することによって形成される。
40

対応する基は、例えば、 $-CH_2F$ および $-CHF-$ 、 $-CHFCCH_2F$ および $-CHFCCH_2-$ または $>CFCH_2F$ 等である。

【0064】

先の定義は、対応するハロゲンを含有する基が、別の（組み合わさった）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、サブグループの单環式炭化水素環、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
50

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、1つの炭素原子（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。

【0065】

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（デカヒドロナフチル）、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル（ノルボルニル）、ビシクロ[4.1.0]ヘプチル（ノルカラニル）、ビシクロ[3.1.1]ヘプチル（ピナニル）、スピロ[2.5]オクチル、スピロ[3.3]ヘプチル等である。
10

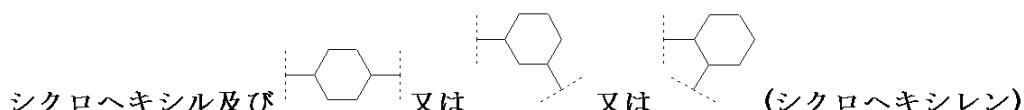
シクロアルキルに関する先の定義は、シクロアルキルが、例えば C_{x-y} シクロアルキルアミノ、 C_{x-y} シクロアルキルオキシまたは C_{x-y} シクロアルキルアルキルなどの別の（組み合わさった）基の一部である場合にも適用される。

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、
20

【0066】

【化8】



である。

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（組み合わさった）基の一部である場合にも適用される。
30

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。

【0067】

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。
40

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、ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2,5-ジエニル（
50

ノルボルナ - 2 , 5 - ジエニル)、ビシクロ [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 - エニル等である。

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、 C_{x-y} シクロアルケニルオキシまたは C_{x-y} シクロアルケニルアルキルなどの別の(組み合わさった)基の一部である場合にも適用される。

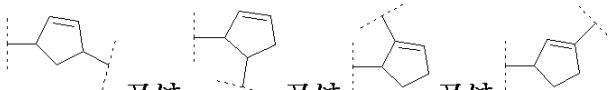
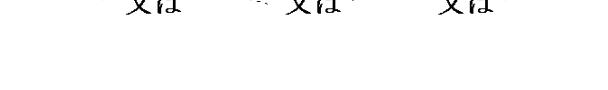
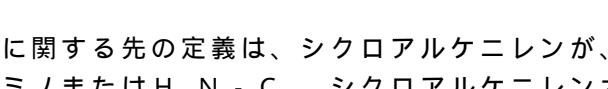
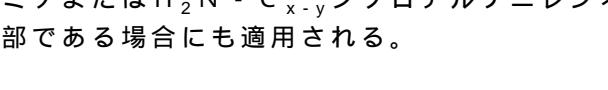
シクロアルケニルの遊離原子価が飽和している場合、不飽和脂環式基が得られる。

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、

10

【0068】

【化9】

シクロペンテニル及び 又は 又は 又は (シクロペンテニレン)等

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 $H_2O - C_{x-y}$ シクロアルケニレンアミノまたは $H_2N - C_{x-y}$ シクロアルケニレンオキシなどの別の(組み合わさった)基の一部である場合にも適用される。

20

【0069】

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の炭素環を示す。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。

30

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

アリールに関する先の定義は、アリールが、例えばアリールアミノ、アリールオキシまたはアリールアルキルなどの別の(組み合わさった)基の一部である場合にも適用される。

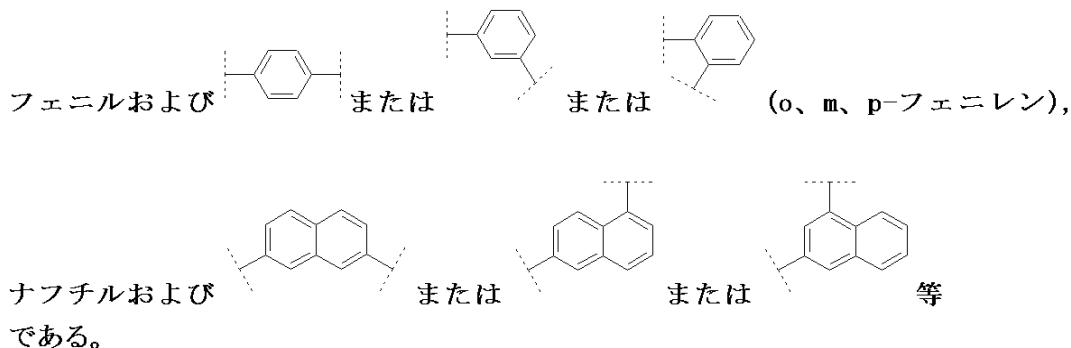
アリールの遊離原子価が飽和している場合、芳香族基が得られる。

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、

40

【0070】

【化10】



10

【0071】

アリーレンに関する先の定義は、アリーレンが、例えばHO-アリーレンアミノまたはH₂N-アリーレンオキシなどの別の（組み合わさった）基の一部である場合にも適用される。

【0072】

ヘテロシクリルは、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 - CH₂ - 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いてよく、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つの酸素と硫黄原子の間に存在していなければならず、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 - SO₂ - ; 窒素 N - オキシド）。ヘテロシクリルには、芳香族複素環が存在せず、すなわち、ヘテロ原子は芳香族系の一部ではない。

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。

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、1つの炭素原子（スピロ原子）が、2つの環に同時に属している。

30

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。

【0073】

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-ジオキサンニル、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-ジオキソラニル、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

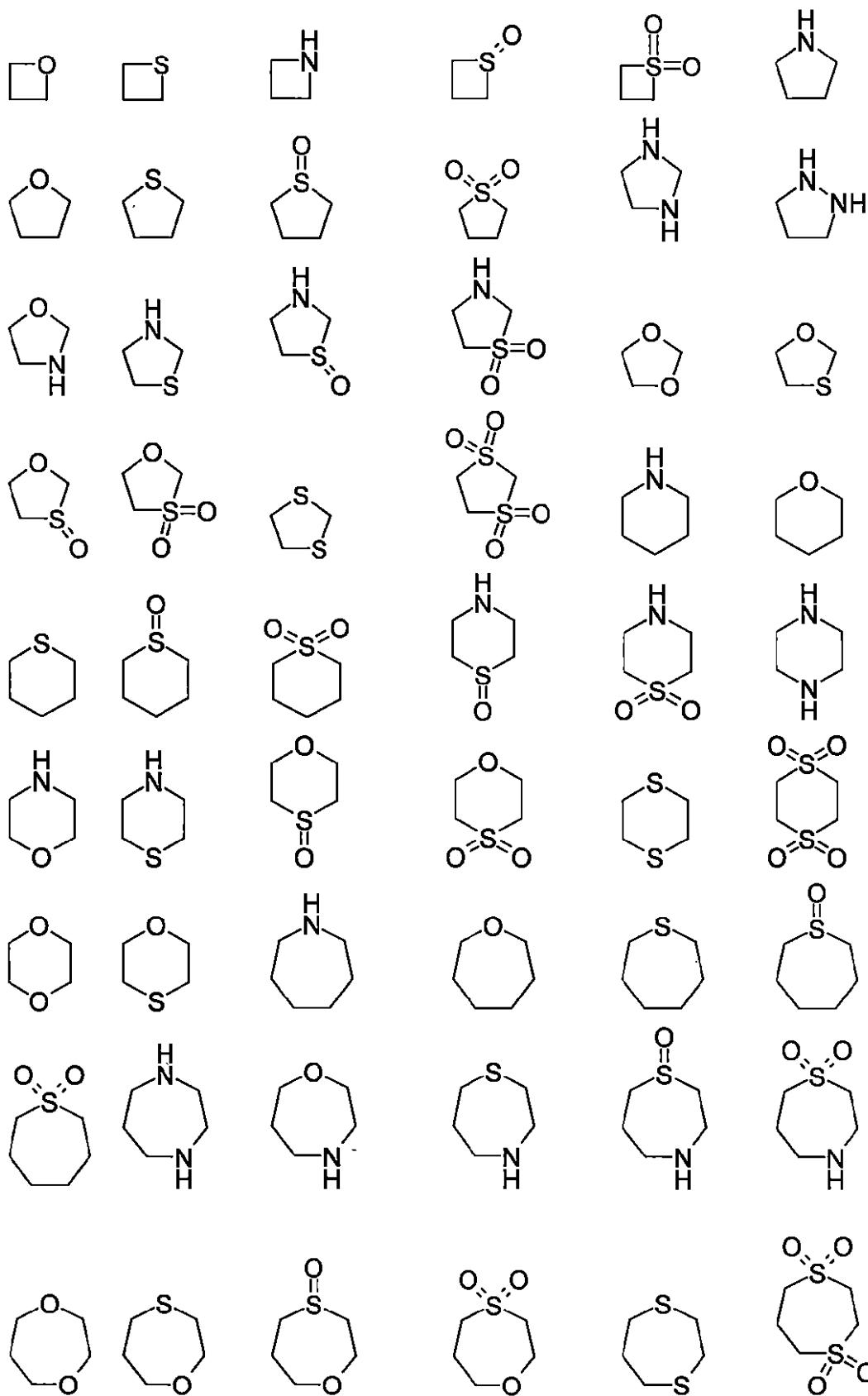
、 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、 8 - アザ - ビシクロ [5 . 1 . 0] オクチル、 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル、 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、 3 , 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル、 1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、 3 , 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、 3 , 9 - ジアザ - ビシクロ [4 . 2 . 1] ノニル、 2 , 6 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 2] ノニル、 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

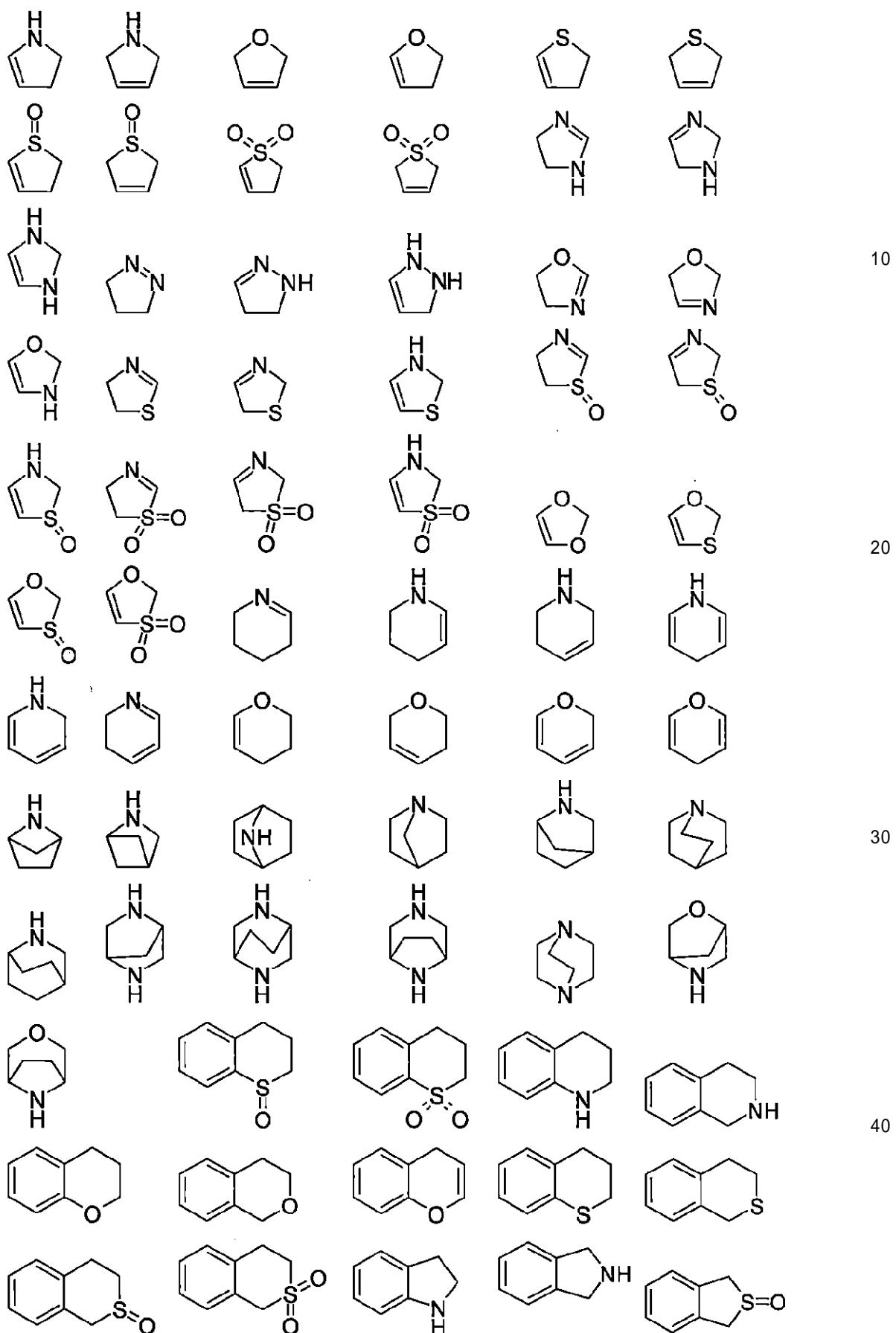
【 0 0 7 4 】

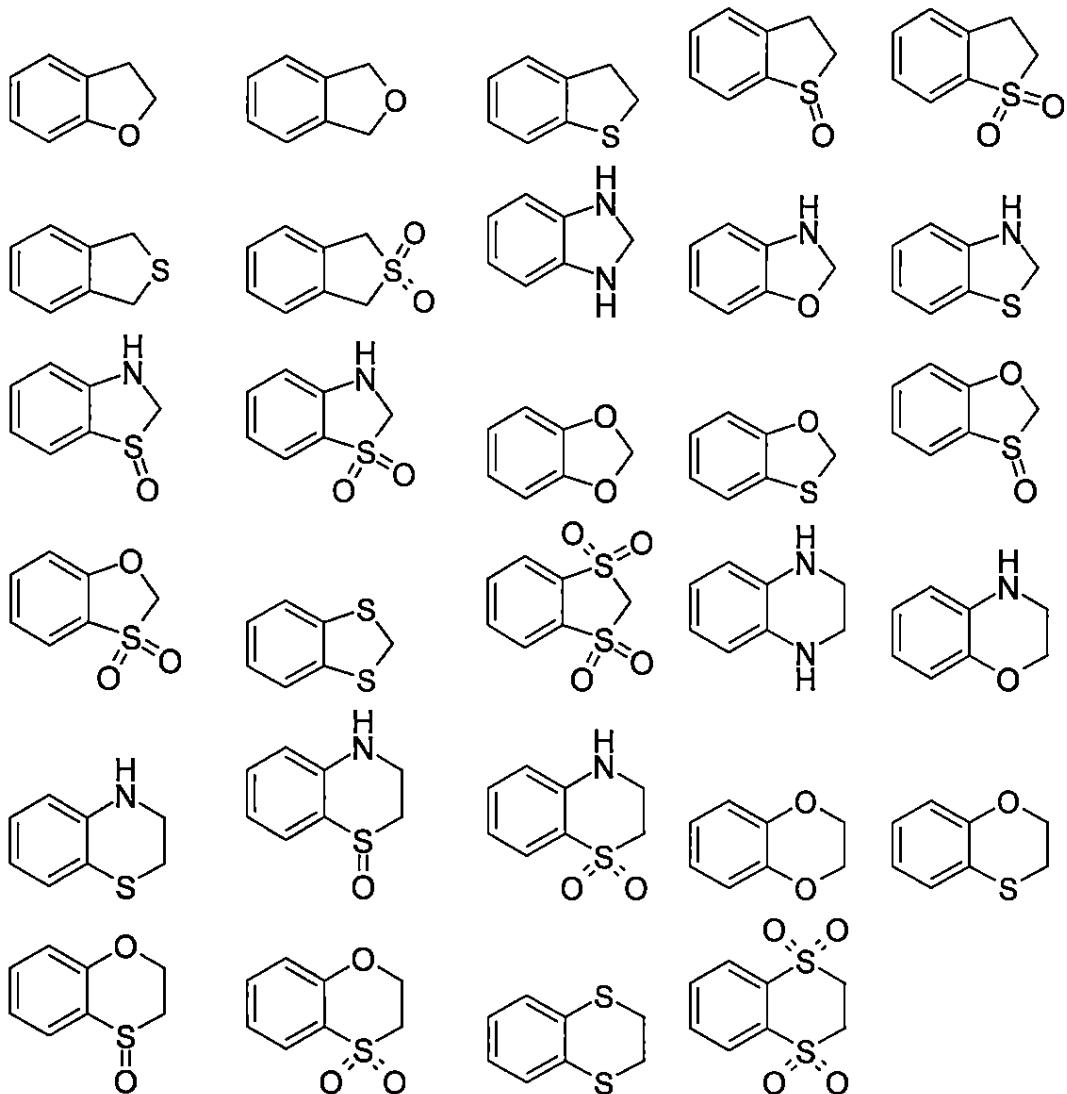
さらなる例は、それぞれの水素担持原子を介して結合することができる（水素と交換される）、以下に例示の構造である。

【 0 0 7 5 】

【化 1 1】







【0076】

好ましくは、ヘテロシクリルは、4～8員の単環式であり、酸素、窒素および硫黄から独立に選択される1つまたは2つのヘテロ原子を有する。

好ましいヘテロシクリルは、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルである。

【0077】

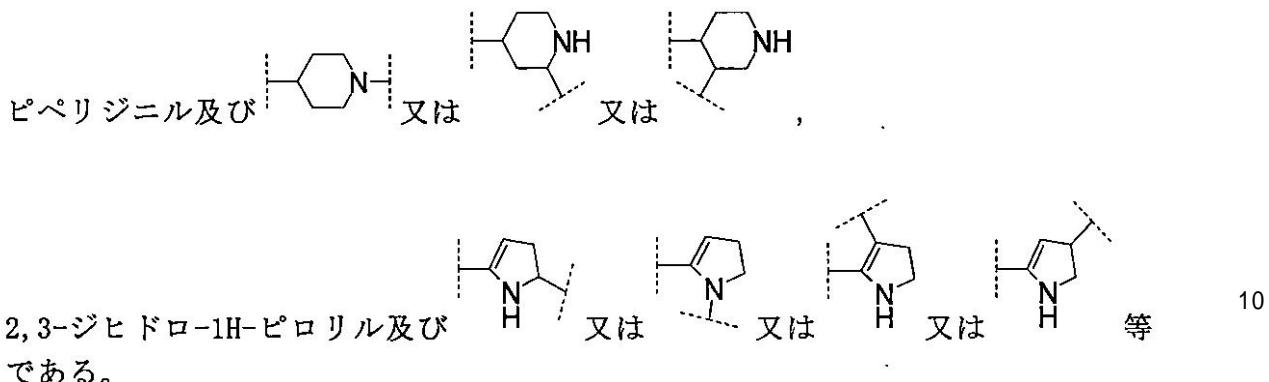
ヘテロシクリルに関する先の定義は、ヘテロシクリルが、例えばヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシまたはヘテロシクリルアルキルなどの別の（組み合わさった）基の一部である場合にも適用される。

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。

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、

【0078】

【化12】



ヘテロシクリンに関する先の定義は、ヘテロシクリンが、例えばHO-ヘテロシクリンアミノまたはH₂N-ヘテロシクリンオキシなどの別の（組み合わされた）基の一部である場合にも適用される。

【0079】

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。ヘテロアリー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。ヘテロアリール自体は、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。

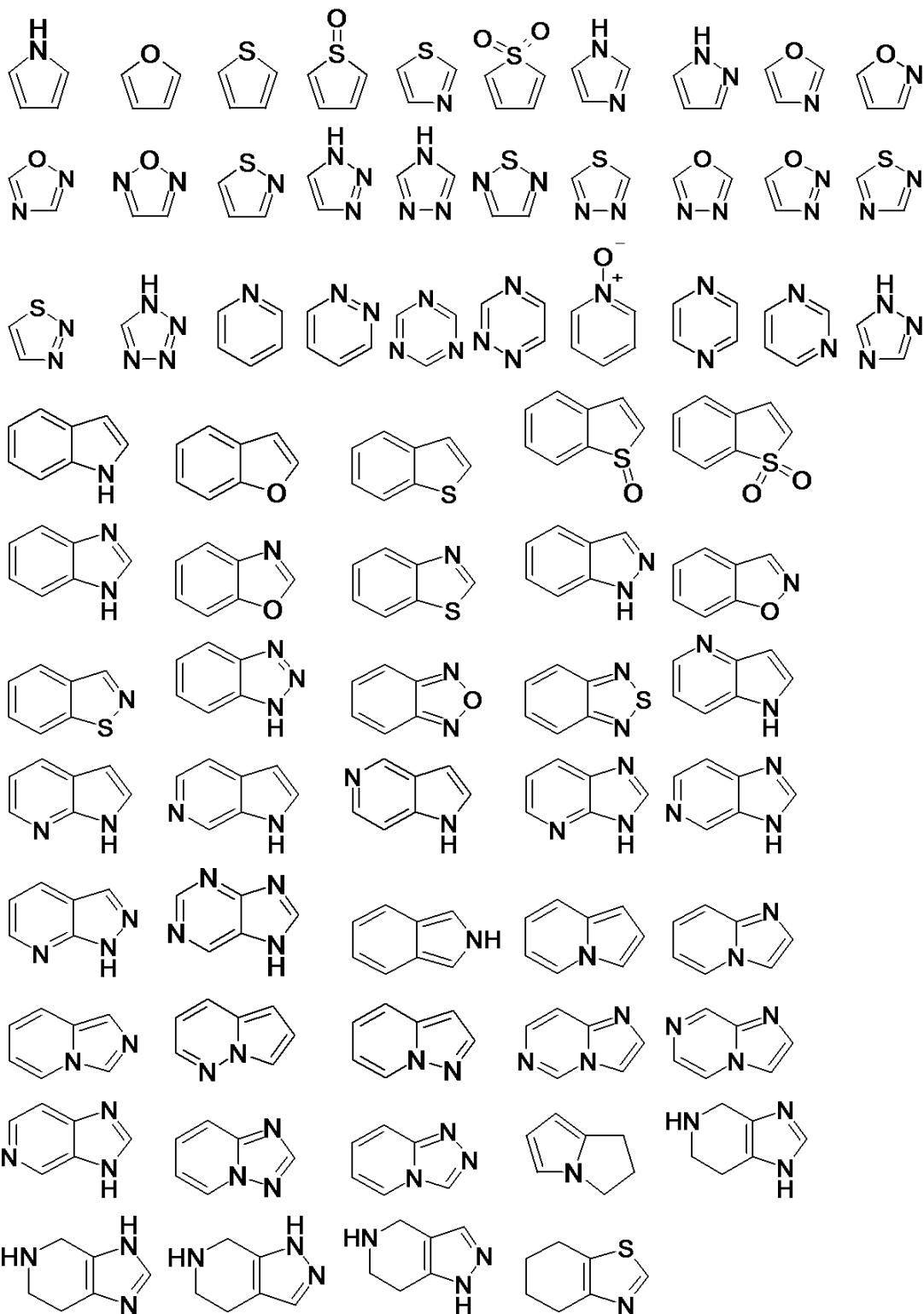
【0080】

ヘテロアリールの例は、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピリジル-N-オキシド、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、ピリミドピリジル、ブリニル、ブテリジニル、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。

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。

【0081】

【化13】



【0082】

好ましくは、ヘテロアリールは、5～6員の単環式または9～10員の二環式であり、それぞれ、酸素、窒素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する。

ヘテロアリールに関する先の定義は、ヘテロアリールが、例えばヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールオキシまたはヘテロアリールアルキルなどの別の（組み合わされた）基の一部である場合にも適用される。

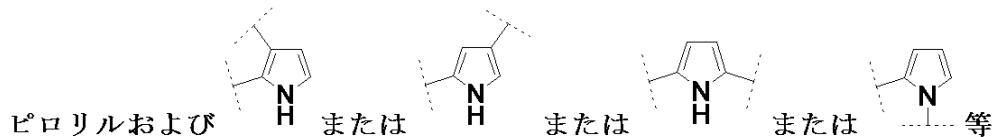
【0083】

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。

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、

【0084】

【化14】



10

ヘテロアリーレンに関する先の定義は、ヘテロアリーレンが、例えばHO-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（組み合わさった）基の一部である場合にも適用される。

【0085】

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。

20

=S、=NR、=NOR、=NNRR、=NN(R)C(O)NRR、=N₂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、二価の置換基=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-CH₂-または硫黄原子（=Oのみ）においてのみ可能である。

【0086】

立体化学 / 溶媒和物 / 水和物：別段記載されない限り、説明もしくは添付の特許請求の範囲に記載を通して、所与の化学式または化学名は、互変異性体、ならびにすべての立体異性体、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）、ならびにそれらのラセミ体、ならびに異なる割合の別個の鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、またはこのような異性体および鏡像異性体が存在する先の形態のいずれかの混合物、ならびに薬学的に許容されるその塩を含めた塩およびそれらの溶媒和物、例えば遊離化合物の溶媒和物を含む水和物または化合物の塩の溶媒和物を含めた水和物などを包含するものとする。

30

【0087】

塩：句「薬学的に許容される」は、本明細書では、正当な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織に接触させて使用するのに適切とされる、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症をもたらさない、妥当な損益比に見合う、化合物、材料、組成物、および/または剤形に言及するために用いられる。

40

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、酸塩または塩基塩を生成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を指す。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、アミンなどの塩基性残基の無機または有機酸の塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩等が挙げられる。

【0088】

例えば、このような塩として、アンモニア、L-アルギニン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン（2,2'-イミノビス（エタノール））、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、2-(ジメチルアミノ)-エタノール、2-アミノエタノール、エチレンジアミン、N-

50

エチル - グルカミン、ヒドラバミン、1H - イミダゾール、リシン、水酸化マグネシウム、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピロリジン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン(2,2',2'') - ニトリロトリス(エタノール)、トロメタミン、水酸化亜鉛、酢酸、2,2 - ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸(L)、L - アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、2,5 - ジヒドロキシ安息香酸、4 - アセトアミド安息香酸、(+) - ショウノウ酸、(+) - カンファー - 10 - スルホン酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、デカン酸(カプリン酸)、ドデシル硫酸、エタン - 1,2 - ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、エチレンジアミン四酢酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトタル酸、ゲンチシン酸、D - グルコヘプトン酸、D - グルコン酸、D - グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2 - オキソグルタル酸、グリセロリン酸、グリシン、グリコール酸、ヘキサン酸(カプロン酸)、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イソ酪酸、DL - 乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、(-) - L - リンゴ酸、マロン酸、DL - マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン - 1,5 - ジスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オクタン酸(カプリル酸)、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸(エンボニン酸)、リン酸、プロピオン酸、(-) - L - ピログルタミン酸、サリチル酸、4 - アミノ - サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+) - L - 酒石酸、チオシアノ酸、p - トルエンスルホン酸およびウンデシレン酸の塩が挙げられる。
10
20

【0089】

塩として、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、カンファースルホン酸塩、塩化物 / 塩酸塩、クロロテオフィリン酸塩(chlorotheophyllinate)、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、グルセブチン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、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(glycolylalansilate)、ヘキシルレゾルシネート(hexylresorcinate)、馬尿酸塩、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、イセチオン酸塩、イソチオオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、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)、ナフト酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミド、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、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、トリフルオロ酢酸塩、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。
30
35

【0090】

薬学的に許容されるさらなる塩は、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することができる(Pharmaceutical salts, Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19も参照)。

本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。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、水もしくはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールもしくはアセトニトリル、またはそれらの混合物などの有機希釈剤中で、十分な量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製することができる。

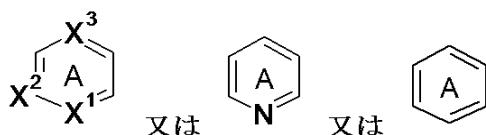
【0091】

例えば、前述の酸以外の他の酸の塩は、本発明の化合物(例えば、トリフルオロ酢酸塩
50

)を精製または単離するのに有用であり、やはり本発明の一部を構成する。

例えば、

【化15】

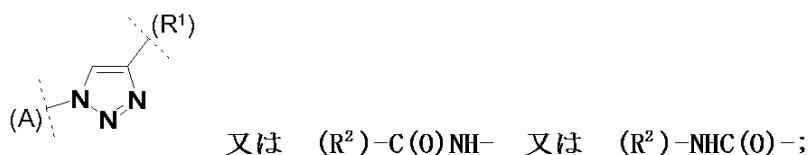


などの表示において、文字Aは、例えば当該の環が他の環と結合することをより容易に示すために、環を指定する機能を有する。

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。 10

【0092】

【化16】



【0093】

20

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／置換基の中からしばしば選択される。このような基が、本発明による化合物を定義するために分子の異なる部分において反復して使用される場合、様々な使用は、完全に互いに独立であるとみなすべきであると指摘される。

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。

【0094】

【表1】

略語一覧

| | |
|-------------------|--|
| Ac | アセチル |
| AcCN | アセトニトリル |
| aq. | 水生、水性 |
| ATP | アデノシン三リン酸 |
| Bn | ベンジル |
| Boc | tert-ブチルオキシカルボニル |
| Bu | ブチル |
| c | 濃度 |
| d | 日(複数可) |
| dba | ジベンジリデンアセトン |
| TLC | 薄層クロマトグラフィー |
| Davephos | 2-ジメチルアミノ-2'-ジシクロヘキシルアミノホスフィノビフェニル |
| DBA | ジベンジリデンアセトン |
| DCM | ジクロロメタン |
| DEA | ジエチルアミン |
| DEAD | アゾジカルボン酸ジエチル |
| DIPEA | N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(ヒューニッヒ塩基) |
| DMAP | 4-N,N-ジメチルアミノピリジン |
| DME | 1,2-ジメトキシエタン |
| DMF | N,N-ジメチルホルムアミド |
| DMSO | ジメチルスルホキシド |
| DPPA | ジフェニルホスホリルアジド |
| dppf | 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン |
| EDTA | エチレンジアミン四酢酸 |
| EGTA | エチレングリコール四酢酸 |
| eq | 当量(複数可) |
| ESI | 電子スプレーイオン化 |
| Et | エチル |
| Et ₂ O | ジエチルエーテル |
| EtOAc | 酢酸エチル |
| EtOH | エタノール |
| h | 時間 |
| HATU | O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウム ヘキサフルオロホスフェート |

10

20

30

40

| | |
|----------------------|--|
| HPLC | 高速液体クロマトグラフィー |
| IBX | 2-ヨードキシ安息香酸 |
| i | イソ |
| conc. | 濃縮された |
| LC | 液体クロマトグラフィー |
| LiHMDS | リチウムビス(トリメチルシリル)アミド |
| sln. | 溶液 |
| Me | メチル |
| MeOH | メタノール |
| min | 分 |
| MPLC | 中圧液体クロマトグラフィー |
| MS | 質量分析 |
| MTBE | メチルtert-ブチルエーテル |
| NBS | N-ブロモ-スクシンイミド |
| NIS | N-ヨード-スクシンイミド |
| NMM | N-メチルモルホリン |
| NMP | N-メチルピロリドン |
| NP | 順相 |
| n.a. | 利用不可能 |
| PBS | リン酸緩衝食塩水 |
| Ph | フェニル |
| Pr | プロピル |
| Py | ピリジン |
| rac | ラセミ |
| red. | 還元 |
| Rf (R _f) | 保持因子 |
| RP | 逆相 |
| rt | 周囲温度 |
| SFC | 超臨界流体クロマトグラフィー |
| S _N | 求核置換 |
| TBAF | フッ化テトラブチルアンモニウム |
| TBDMS | tert-ブチルジメチルシリル |
| TBME | tert-ブチルメチルエーテル |
| TBTU | O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムテトラフルオロボレート |
| tBu | tert-ブチル |
| TEA | トリエチルアミン |
| temp. | 温度 |

10

20

30

40

| | |
|-------------------|----------------------|
| tert | 第三級 |
| Tf | トリフレート |
| TFA | トリフルオロ酢酸 |
| THF | テトラヒドロフラン |
| TMS | トリメチルシリル |
| t _{Ret.} | 保持時間(HPLC) |
| TRIS | トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン |
| TsOH | p-トルエンスルホン酸 |
| UV | 紫外線 |

10

本発明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、以下により詳細な例から明らかになろう。

本発明による化合物の調製

【0095】

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、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。

20

本発明による化合物は、ソフトウェアAutonom（バイルシュタイン）を使用して、CAS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。

マイクロ波反応は、Biotope製の開始剤/反応器、またはCEM製のExplorer、またはAnton Paar製のSynthos 3000もしくはMonowave 3000で、封止容器（好ましくは2、5または20mL）中、好ましくは攪拌しながら実施される。

【0096】

クロマトグラフィー

30

薄層クロマトグラフィーは、Merck製のガラス担持の既製シリカゲル60TLC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圧クロマトグラフィー（RP-HPLC）は、AgilentまたはGilson系で、Waters製のカラム（名称：SunFire（商標）Prep C18、OBD（商標）10μm、50×150mmまたはSunFire（商標）Prep C18 OBD（商標）5μm、30×50mmまたはXBridge（商標）Prep C18、OBD（商標）10μm、50×150mmまたはXBridge（商標）Prep C18、OBD（商標）5μm、30×150mmまたはXBridge（商標）Prep C18、OBD（商標）5μm、30×50mm）およびYMC（名称：Actus-Triart Prep C18、5μm、30×50mm）を用いて実施する。

40

【0097】

異なる勾配のH₂O/アセトニトリルを使用して、化合物を溶出し、Agilent系では、5%酸性修飾因子（HCOOH 20mL～H₂O/アセトニトリル（1/1）1L）を水に添加する（酸性条件）。Gilson系では、水を0.1%HCOOHに添加する。

塩基条件下でのクロマトグラフィーに関して、Agilent系では、H₂O/アセトニトリル勾配をウェルとして使用し、5%塩基性修飾因子（NH₄HCO₃ 50g+NH₃（H₂O中25%）50mLにH₂Oを加えて1Lにする）を添加することによって、水をアルカリ性にする。Gilson系では、水を、以下の通りアルカリ性にする。NH₄H

50

CO_3 溶液(H_2O 1L中158g)5mLおよび NH_3 (H_2O 中28%)2mLに、 H_2O を補充して1Lにする。

【0098】

本発明による中間体および例の化合物の超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)を、JASCO SFC-系で、以下のカラム(column): Chiralcel OJ(250×20mm、5μm)、Chiralpak AD(250×20mm、5μm)、Chiralpak AS(250×20mm、5μm)、Chiralpak IC(250×20mm、5μm)、Chiralpak IA(250×20mm、5μm)、Chiralcel OJ(250×20mm、5μm)、Chiralcel OD(250×20mm、5μm)、Phenomenex Lux C2(250×20mm、5μm)を用いて実施する。
10

【0099】

中間体および最終化合物の分析用HPLC(反応制御)を、Waters製のカラム(名称:XBridge(商標)C18、2.5μm、2.1×20mmまたはXBridg e(商標)C18、2.5μm、2.1×30mm)およびYMC製のカラム(名称:Triart C18、3.0μm、2.0×30mm)を使用して実施する。分析装置は、各場合、質量検出器も備えている。

【0100】

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、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 $t_{\text{Ret.}} = 0.00$ とする。
20

【0101】

HPLC-方法

方法A

HPLC Agilent 1100シリーズ

MS Agilent LC/MSD SL

カラム Waters、Xbridge(商標)C18、2.5μm、2.1×20mm
、Part. No. 186003201

溶媒A: 20 mMの NH_4HCO_3 / NH_3 、pH 9

B: アセトニトリル(HPLCグレード)

検出MS: 正および負

質量範囲: 120~900 m/z

フラグメント: 120

ゲインEMV: 1

閾値: 150

ステップサイズ: 0.2

UV: 315 nm

帯域幅: 170 nm

リファレンス: オフ

範囲: 230~400 nm

範囲ステップ: 1.00 nm

ピーク幅: <0.01 分

スリット: 1 nm

注入 5 μL

流速 1.00 mL/min

カラム温度 60

勾配 0.00 分 10% B

0.00~1.50 分 10% 95% B

1.50~2.00 分 95% B

10

20

30

40

50

2 . 0 0 ~ 2 . 1 0 分 9 5 % 1 0 % B

【 0 1 0 2 】

方法 B

H P L C A g i l e n t 1 2 0 0 シリーズ

M S A g i l e n t 6 1 3 0 Q u a d r o p o l e L C / M S

カラム W a t e r s 、 X b r i d g e (商標) C 1 8 、 2 . 5 μ m 、 2 . 1 \times 3 0 m m

溶媒 A : 水中 2 0 m M の N H₄H C O₃ / N H₃ ; pH 9 . 3

B : アセトニトリル (H P L C グレード)

検出 M S :

極性 : 正

10

イオナイザ : M M - E S + A P C I

質量範囲 : 1 5 0 ~ 7 5 0 m / z

【 0 1 0 3 】

【 表 2 】

フラグメンタ値

| 質量 | フラグメンタ |
|-----|--------|
| 150 | 70 |
| 750 | 110 |

20

ゲイン E M V : 1 . 0 0

閾値 : 1 5 0

ステップサイズ : 0 . 2

U V :

2 5 4 n m : リファレンスオフ

2 1 4 n m : リファレンスオフ

範囲 : 1 9 0 ~ 4 0 0 n m

範囲ステップ : 2 . 0 0 n m

閾値 : 1 . 0 0 m A U

30

ピーク幅 : 0 . 0 0 2 5 分 (0 . 0 5 秒)

スリット : 4 n m

注入 0 . 5 μ L

流速 1 . 4 0 0 m L / 分

カラム温度 4 5

勾配 0 . 0 0 ~ 1 . 0 0 分 1 5 % 9 5 % B

1 . 0 0 ~ 1 . 3 0 分 9 5 % B

【 0 1 0 4 】

方法 C

H P L C A g i l e n t 1 2 0 0 シリーズ

40

M S A g i l e n t 6 1 3 0 Q u a d r o p o l e L C / M S

カラム Y M C 、 T r i a r t C 1 8 、 3 . 0 μ m 、 2 . 0 \times 3 0 m m 、 1 2 n m

溶媒 A : 水 + 0 . 1 % H C O O H

B : アセトニトリル + 0 . 1 % H C O O H (H P L C グレード)

検出 M S :

極性 : 正

質量範囲 : 1 5 0 ~ 7 5 0 m / z

【 0 1 0 5 】

【表3】

フラグメンタ値

| 質量 | フラグメンタ |
|-----|--------|
| 150 | 70 |
| 750 | 110 |

ゲイン E M V : 1 . 0 0

閾値 : 1 5 0

ステップサイズ : 0 . 2 0

U V :

2 5 4 n m : リファレンスオフ

2 1 4 n m : リファレンスオフ

範囲 : 1 9 0 ~ 4 0 0 n m

範囲ステップ : 4 . 0 0 n m

閾値 : 1 . 0 0 m A U

ピーク幅 : 0 . 0 0 5 分 (0 . 1 秒)

スリット : 4 n m

注入 0 . 5 μ L

流速 1 . 4 0 0 m L / 分

カラム 温度 4 5

勾配 0 . 0 0 ~ 1 . 0 0 分 1 5 % 1 0 0 % B

1 . 0 0 ~ 1 . 1 3 分 1 0 0 % B

【0106】

方法 D

H P L C Agilent 1200 シリーズ

M S Agilent 6130 Quadrupole LC / M S

カラム Waters、X b r i d g e (商標) C 1 8 、 2 . 5 μ m、 2 . 1 × 3 0 m m溶媒 A : 水中 2 0 m M の N H ₄ H C O ₃ / N H ₃ ; p H 9 . 3

B : アセトニトリル (H P L C グレード)

検出 M S :

極性 : 正 + 負

電離 : M M - E S

質量範囲 : 1 5 0 ~ 7 5 0 m / z

【0107】

【表4】

フラグメンタ値

| 質量 | フラグメンタ |
|-----|--------|
| 150 | 70 |
| 750 | 110 |

ゲイン E M V : 1 . 0 0

閾値 : 1 5 0

ステップサイズ : 0 . 2

U V :

2 5 4 n m : リファレンスオフ

2 1 4 n m : リファレンスオフ

10

20

30

40

50

範囲 : 190 ~ 400 nm
 範囲ステップ : 2.00 nm
 閾値 : 1.00 mAU
 ピーク幅 : 0.0025 分 (0.05 秒)
 スリット : 4 nm
 注入 0.5 μL
 流速 1.400 mL / 分
 カラム 温度 45
 勾配 0.00 ~ 1.00 分 15% 95% B
 1.00 ~ 1.30 分 95% B

10

【0108】

方法 E

HPLC Agilent 1200 シリーズ:
 MS Agilent 6130 Quadrupole LC/MS
 カラム Waters、Xbridge (商標) C18、2.5 μm、2.1 × 30 mm
 Column XP; Part. No. 186006028
 溶媒 A : 水中 20 mM の NH₄HCO₃ / NH₃; pH 9.3
 B : アセトニトリル (HPLC グレード)

検出 MS :

極性 : 正 + 負

20

イオナイザ : API - ES

質量範囲 : 150 ~ 750 m/z

【0109】

【表 5】

フラグメント値

| 質量 | フラグメント |
|-----|--------|
| 150 | 70 |
| 750 | 110 |

30

ゲイン EMV : 1.00

閾値 : 150

ステップサイズ : 0.2

UV :

254 nm : リファレンスオフ

214 nm : リファレンスオフ

範囲 : 190 ~ 400 nm

範囲ステップ : 2.00 nm

閾値 : 1.00 mAU

40

ピーク幅 : 0.0025 分 (0.05 秒)

スリット : 4 nm

注入 0.5 μL

流速 1.400 mL / 分

カラム 温度 45

勾配 0.00 ~ 1.00 分 15% 95% B

1.00 ~ 1.30 分 95% B

【0110】

方法 F

HPLC Agilent 1200 シリーズ

50

MS Agilent 6130 Quadrupole LC/MS
 カラム YMC、Triart C18、3.0 μm、2.0 × 30 mm、12 nm
 溶媒A：水 + 0.1% HCOOH
 B：アセトニトリル + 0.1% HCOOH (HPLCグレード)

検出MS：

極性：正 + 負

質量範囲：150 ~ 750 m/z

【0111】

【表6】

フラグメンタ値

| 質量 | フラグメンタ |
|-----|--------|
| 150 | 70 |
| 750 | 110 |

10

ゲインEMV：1.00

閾値：150

ステップサイズ：0.20

UV：

20

254 nm：リファレンスオフ

214 nm：リファレンスオフ

範囲：190 ~ 400 nm

範囲ステップ：4.00 nm

閾値：1.00 mAU

ピーク幅：0.0063分(0.13秒)

スリット：4 nm

注入0.5 μL

流速1.400 mL/min

カラム温度45

30

勾配0.00 ~ 1.00分 15% 100% B

1.00 ~ 1.13分 100% B

【0112】

方法G

HPLC Agilent 1200シリーズ

MS Agilent 6130 Quadrupole LC/MS

カラム YMC、Triart C18、3.0 μm、2.0 × 30 mm、12 nm

溶媒A：水 + 0.1% HCOOH

B：アセトニトリル + 0.1% HCOOH (HPLCグレード)

検出MS：

40

極性：正 + 負

質量範囲：150 ~ 750 m/z

【0113】

【表7】

フラグメンタ値

| 質量 | フラグメンタ |
|-----|--------|
| 150 | 70 |
| 750 | 110 |

ゲイン E M V : 1 . 0 0

閾値 : 1 5 0

10

ステップサイズ : 0 . 2 0

U V :

2 5 4 n m : リファレンスオフ

2 3 0 n m : リファレンスオフ

2 1 4 n m : リファレンスオフ

範囲 : 1 9 0 ~ 4 0 0 n m

範囲ステップ : 4 . 0 0 n m

閾値 : 1 . 0 0 m A U

ピーク幅 : 0 . 0 0 5 分 (0 . 1 秒)

スリット : 4 n m

20

注入 0 . 5 μ L

流速 1 . 4 0 0 m L / 分

カラム 温度 4 5

勾配 0 . 0 0 ~ 1 . 0 0 分 1 5 % 1 0 0 % B

1 . 0 0 ~ 1 . 1 3 分 1 0 0 % B

【0114】

方法 H

H P L C A g i l e n t 1 2 0 0 シリーズ

M S A g i l e n t 6 1 3 0 Q u a d r o p o l e L C / M S

カラム Y M C 、 T r i a r t C 1 8 、 3 . 0 μ m 、 2 . 0 × 3 0 m m 、 1 2 n m

30

溶媒 A : 水 + 0 . 1 % H C O O H

B : アセトニトリル + 0 . 1 % H C O O H (H P L C グレード)

検出 M S :

極性 : 正 + 負

質量範囲 : 2 0 0 ~ 8 0 0 m / z

フラグメンタ : 7 0

ゲイン : 1 . 0 0

閾値 : 1 5 0

ステップサイズ : 0 . 2 0

U V :

40

2 5 4 n m : リファレンスオフ

2 3 0 n m : リファレンスオフ

範囲 : 1 9 0 ~ 4 0 0 n m

範囲ステップ : 2 . 0 0 n m

ピーク幅 : > 0 . 0 1 分 (0 . 2 秒)

スリット : 4 n m

注入 1 . 0 μ L

流速 1 . 0 0 0 m L / 分

カラム 温度 4 5

勾配 0 . 0 0 ~ 0 . 1 0 分 5 % B

50

0 . 1 0 ~ 1 . 8 5 分 5 % B 9 5 . 0 % B
 1 . 8 5 ~ 1 . 9 0 分 9 5 % B
 1 . 9 5 ~ 1 . 9 2 分 9 5 % B 5 . 0 % B

【0115】

方法I

H P L C A g i l e n t 1 2 0 0 シリーズ

M S A g i l e n t 6 1 3 0 Q u a d r o p o l e L C / M S

カラム Y M C 、 T r i a r t C 1 8 、 3 . 0 μ m 、 2 . 0 \times 3 0 mm 、 1 2 nm

溶媒A：水 + 0 . 1 % H C O O H

B : アセトニトリル + 0 . 1 % H C O O H (H P L C グレード)

10

検出M S :

極性：正 + 負

質量範囲：2 0 0 ~ 8 0 0 m / z

フラグメントア : 7 0

ゲイン : 1 . 0 0

閾値 : 1 5 0

ステップサイズ : 0 . 2 0

U V :

2 5 4 nm : リファレンスオフ

2 3 0 nm : リファレンスオフ

20

範囲 : 1 9 0 ~ 4 0 0 nm

範囲ステップ : 2 . 0 0 nm

ピーク幅 : > 0 . 0 1 分 (0 . 2 秒)

スリット : 4 nm

注入 1 . 0 μ L

流速 1 . 0 0 0 mL / 分

カラム温度 4 5

勾配 0 . 0 0 ~ 0 . 1 0 分 1 5 % B

0 . 1 0 ~ 1 . 5 5 分 1 5 % B 9 5 . 0 % B

1 . 5 5 ~ 1 . 9 0 分 9 5 % B

1 . 9 5 ~ 1 . 9 2 分 9 5 % B 1 5 . 0 % B

30

本発明による化合物は、下記の合成方法によって調製され、これらの合成方法では、一般式の置換基は、本明細書で先に示した意味を有する。これらの方法は、本発明の主題および特許請求する化合物の範囲をこれらの例に制限することなく、本発明を例示するものである。出発化合物の調製が記載されていない場合、これらは市販で得ることができ、または本明細書に記載の公知の従来技術の化合物もしくは方法と同様にして調製することができる。文献に記載の物質は、公開されている合成方法に従って調製される。

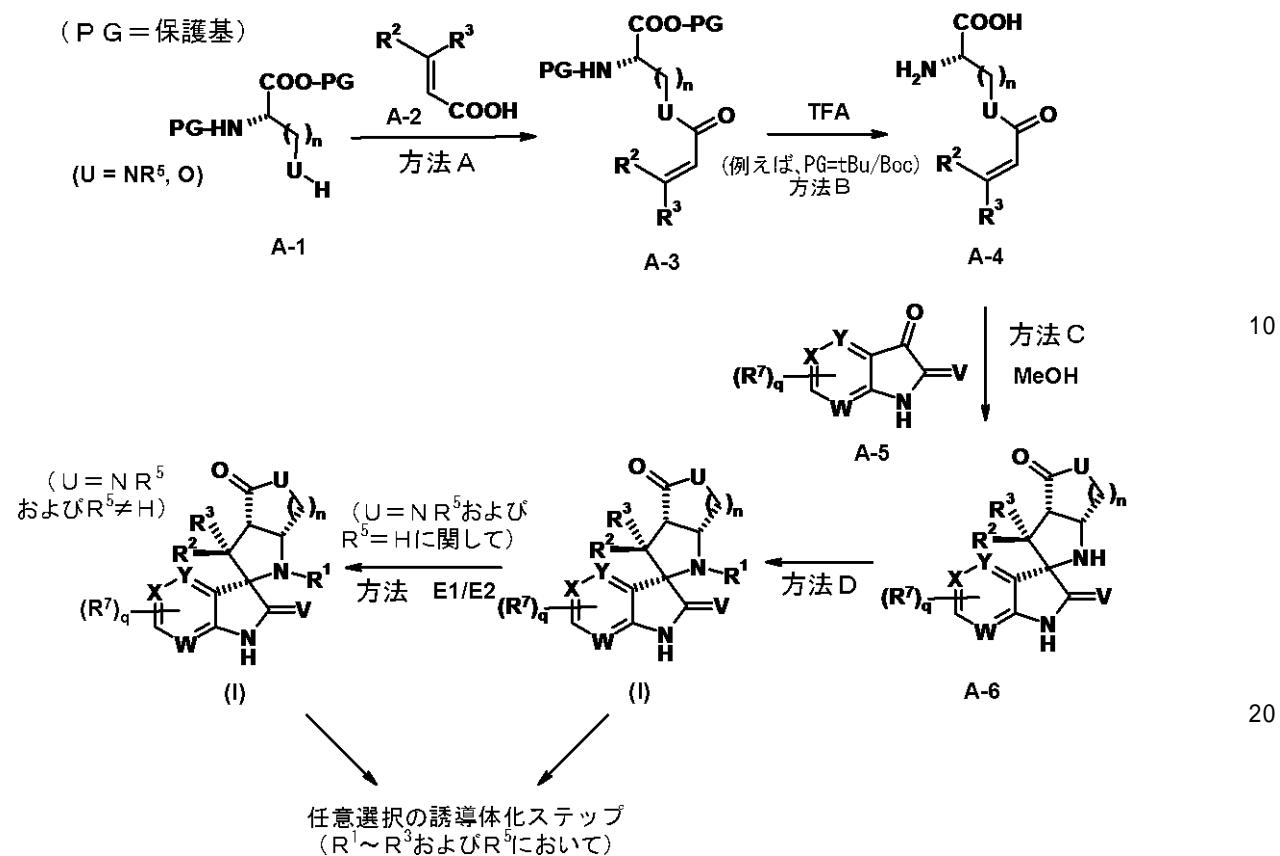
一般反応スキームおよび合成経路の概要

【0116】

スキーム 1

40

【化17】



【0117】

構造(I)の新規の化合物は、保護アミノ酸A-1から出発する合成経路により、段階的に調製することができる。最初に、アクリル酸誘導体A-2を使用するアシル化反応によって、構造A-3の化合物を得る(方法A)。直接入手できないアクリル酸は、例えばウイティッヒ反応によって得ることができる(スキーム1に図示されていないB-1、B-2)。中間体A-3を、酸性条件下で優先的にトリフルオロ酢酸(PG=tBu/Bocに関して)により処理して、遊離不飽和アミノ酸誘導体A-4を形成する(方法B)。A-4およびイサチン誘導体A-5の脱炭酸性1,3-双極性環化付加によって、環化付加物A-6がジアステレオ異性体の混合物として得られ、スピロ系が構築される(方法C)。ジアステレオマーは、例えばHPLCまたはSFCによって分離することができる。得ることができるラセミ混合物は、キラルSFC分離によって、または任意の合成後期において分割することができる。また、鏡像異性体を分離する公知のあらゆる他の手段を、ここで適用することができ、または本明細書に記載の任意の後期の合成ステップの後に、例えば結晶化、キラル分割、キラルHPLC等の後に適用することができる(Enantiomers, racemates, and resolutions, Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H Wilen John Wiley and Sons, NY, 1981も参照)。

【0118】

U=NHの場合、A-6を、還元的アミノ化反応においてアルデヒドまたはケトンと反応させると、構造(I)の化合物が得られる(R¹の導入、方法D)。あるいは、アルキル化、付加、アシル化またはスルホニル化反応を、A-6を用いて実施すると、式(I)の追加の化合物を得ることができる。

【0119】

U=NHの場合、A-6は、やはり還元的アミノ化反応においてアルデヒドもしくはケトンと反応させることもでき、またはアシル化もしくはスルホニル化され得る(R¹の導入、方法D)。こうして得られた化合物を、追加のBUCHWALD反応(R⁵の導入、

30

40

50

方法 E 1 および E 2) により修飾すると、追加の化合物 (I) を得ることができる。

【 0 1 2 0 】

最初に得られた化合物 (I) は、例えばハロゲン原子、アミノおよびヒドロキシ基（環状アミンを含む）、カルボン酸またはエステル官能基、ニトリル（nitril）などの、さらに修飾することができる官能基を担持している場合、あらゆる残基、特に R⁵において（U = NH または U = NR⁵ に関して）、スキームに明確に図示されていない任意選択の誘導体化ステップにおいて、金属触媒によるクロスカップリング反応、アシル化、アミド化、付加、還元または（還元的）アルキル化または保護基の切断などの十分に確立された有機化学変換によって、さらなる化合物 (I) に誘導体化することができる。これらの追加のステップは、一般スキームには図示されていない。同様に、一般スキームに図示されている合成経路にこれらの追加のステップを含むこと、すなわち中間体化合物との誘導体化反応を実施することも可能である。さらに、保護基を担持している構成要素を使用することが可能な場合もあり、すなわち脱保護のためのさらなるステップが必要となる。
10

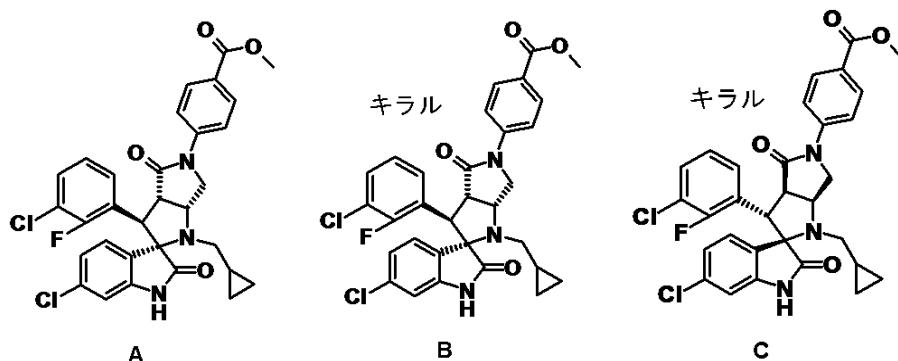
【 0 1 2 1 】

化合物 (I) を、それらのラセミ形態でまたは高光学純度形態として、MDM2 - p 5 3 相互作用に影響を及ぼすそれらの活性について試験した。ラセミ混合物の 2 つの鏡像異性体のそれぞれは、異なる結合方法を用いるが、MDM2 に対する活性を有することができる。高光学純度の化合物は、「キラル」のラベルが付される。「キラル」のラベルが付される以下の任意の表に列挙されている化合物（本発明による中間体および化合物 (I) の両方）は、SFC クロマトグラフィーによってそれらの鏡像異性体から分離することができ、または SFC によって分離される高光学純度の出発材料から合成される。
20

【 実施例 】

【 0 1 2 2 】

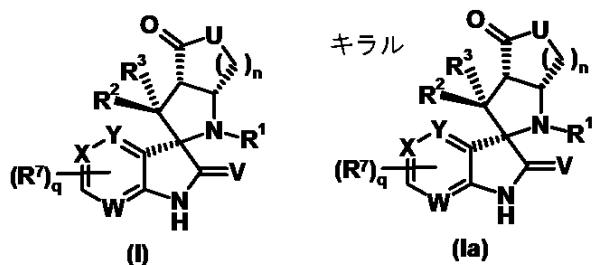
【 化 1 8 】



【 0 1 2 3 】

構造 A は、構造 B および C を有する化合物のラセミ混合物を定義付けるものであり、すなわち構造 A は、2 つの構造（化合物 B および C ）を包含するが、構造 B および C は、それぞれ高光学純度であり、1 つの具体的な化合物だけを定義付ける。したがって、式 (I) および (I a)
30

【 化 1 9 】



(基 R¹ ~ R³、R⁷、U、V、W、X、Y、n および q の具体的な定義の一組を有する)
は、2 つの鏡像異性体のラセミ混合物 ((I) ; 先の構造 A は、このようなラセミ混合
40

10

20

30

40

50

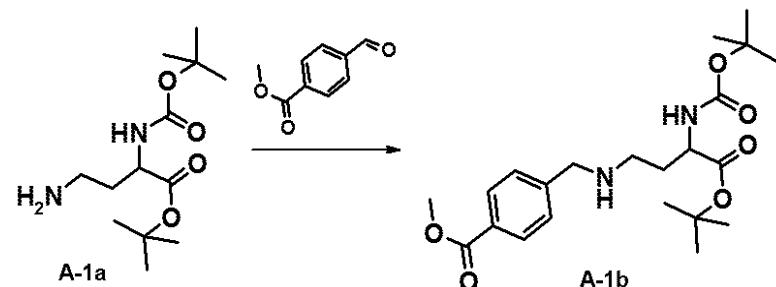
物のある具体例である)または単一の鏡像異性体((I a) ; 先の構造 B は、ある特定の鏡像異性体である)を表す。同じ定義が、合成中間体にも適用される。

【 0 1 2 4 】

中間体 A - 1 の合成

A - 1 a の合成の実験手順

【 化 2 0 】



【 0 1 2 5 】

4 - ホルミル - 安息香酸メチルエステル (2 . 8 g 、 1 7 . 5 m m o l) の D C M 溶液に、 4 - アミノ - 2 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 酪酸 t e r t - プチルエステル A - 1 a (1 . 0 0 g 、 3 . 6 m m o l) および A c O H (4 . 1 m L 、 7 3 . 0 m m o l) を添加する。反応混合物を r t で 3 0 分間攪拌した後、 N a B H (O A c)₃ (6 . 2 g 、 2 9 m m o l) を添加する。反応物を、 H P L C / M S 分析によって出発材料の完全な消費が示されるまで、終夜攪拌する。反応を、飽和 N a H C O₃ 水溶液を添加することによってクエンチし、得られた二相性混合物を D C M で抽出する。合わせた有機画分を、 M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗製材料を、さらなる精製なしに使用する。

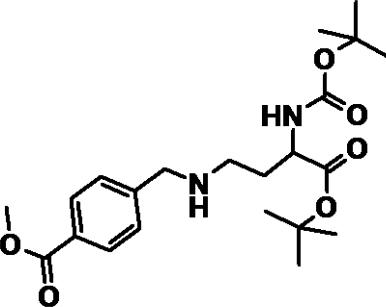
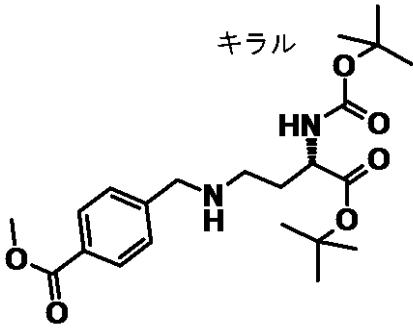
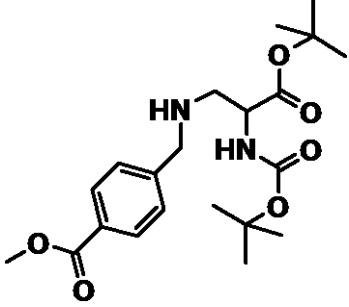
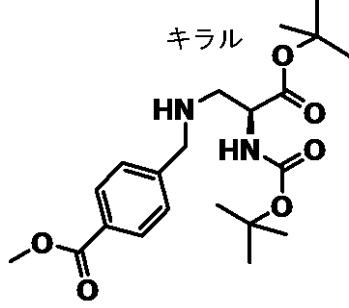
以下の中間体 A - 1 (表 1) は、類似の方式で入手可能である。

【 0 1 2 6 】

20

【表8】

表1

| # | 構造 | t _{ret} [分] | [M+H] ⁺ | HPLC方法 |
|------|---|----------------------|--------------------|--------|
| A-1b |  | 1.56 | [M-Boc] 345 | A |
| A-1c |  | 1.56 | [M-Boc] 345 | A |
| A-1d |  | 0.49 | 409 | F |
| A-1e |  | 0.49 | 409 | F |

【0127】

中間体A-2の合成

A-2aの合成の実験手順

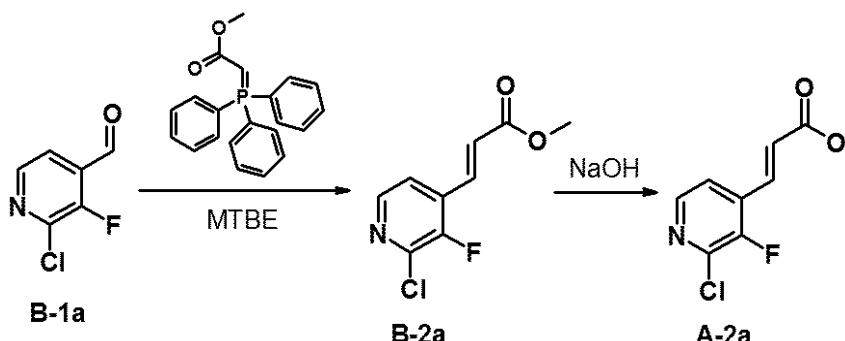
10

20

30

40

【化21】



【0128】

2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-4-カルバルデヒド(1g、6.3mmol)を、アルゴン雰囲気下で無水MTBE(10mL)に溶解する。(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチル(2.1g、6.3mmol)を一度に添加し、反応混合物をrtで1時間攪拌する。水およびEtOAcを添加し、各相を分離する。有機相を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去する。残留物を、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製すると、純粋な(E)-3-(2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-アクリル酸メチルエステルB-2aが得られる。

【0129】

B-2a(780mg、3.6mmol)をTHF(3mL)に溶解し、2MのNaOHを添加する(3.6mL、7.2mmol)。反応混合物を60℃で1時間攪拌した後、2MのHClを添加することによってクエンチする。EtOAcによる抽出およびその後のMgSO₄を使用する有機相の乾燥によって、溶媒を減圧下で除去すると、粗製A-2aが得られる。逆相カラムクロマトグラフィーによって、純粋な(E)-3-(2-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-アクリル酸A-2aが得られる。

【0130】

さらなる構成要素A-2は、異なるカルバルデヒドB-1から出発して、類似の方式で入手可能である。

【表9】

表2

| # | 構造 | t _{ret} [分] | [M+H] ⁺ | HPLC方法 |
|------|----|----------------------|--------------------|--------|
| A-2a | | 0.0 | 202 | A |

20

30

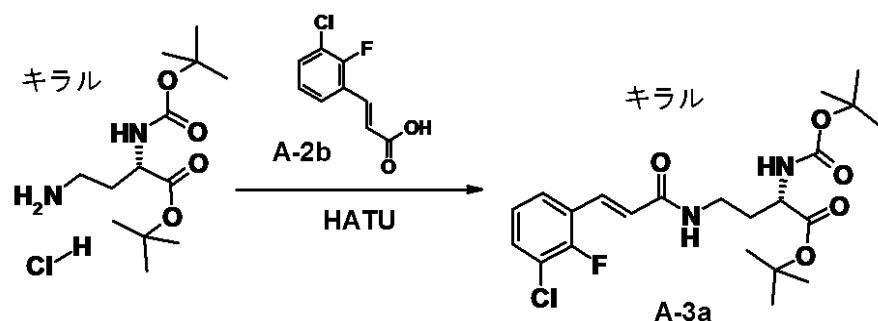
【0131】

中間体A-3の合成(方法A)

A-3aの合成の実験手順

40

【化22】



【0132】

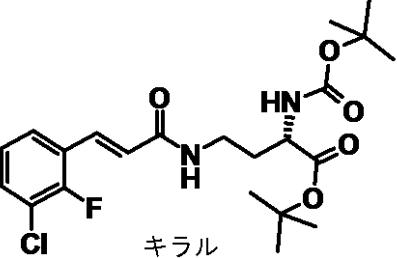
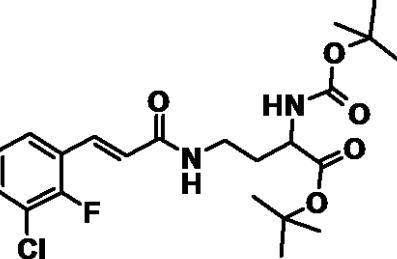
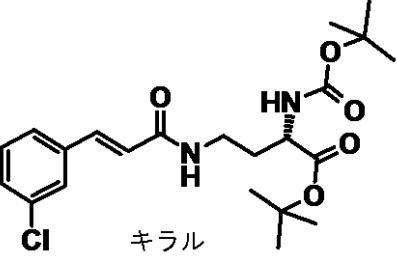
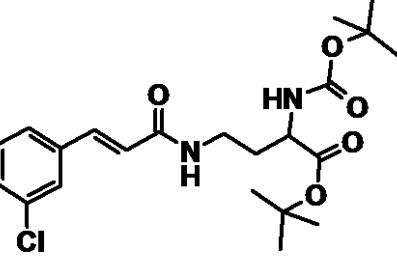
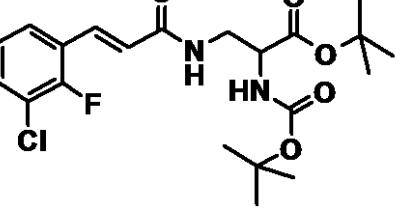
3 - クロロ - 2 - フルオロケイ皮酸 A - 2 b (1 0 . 3 g、 5 0 . 6 7 m m o l) を、 0 で無水 D M F (3 0 0 m L) に懸濁させ、 D I P E A (1 9 . 5 m L、 1 2 0 . 6 5 m m o l) および H A T U (2 0 . 3 9 g、 5 3 . 0 9 m m o l) を反応混合物に添加する。反応混合物を 0 で 3 0 分間攪拌する。 (S) - 4 - アミノ - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 酯酸 t e r t - プチルエステル塩酸塩 A - 1 a (1 5 . 0 g、 4 8 . 2 6 m m o l) の D M F (1 0 0 m L) 溶液を、 1 5 分間かけて滴下添加する。反応混合物をさらに 6 0 分間攪拌し、飽和 N H₄C l 水溶液を添加する。脱イオン水を添加し、混合物を、 E t O A c とシクロヘキサンの 1 : 1 混合物で抽出する。各層を分離し、有機相を脱イオン水で洗浄し、 M g S O₄ で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、 (S) - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - [(E) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - アクリロイルアミノ] - 酯酸 t e r t - ブチルエステル A - 3 a を、さらなる精製なしに使用する。
10

【0133】

以下の中間体 A - 3 (表 3) は、異なるアクリル酸 A - 2 および保護アミノ酸 A - 1 から出発して、類似の方式で入手可能である。

【表10】

表3

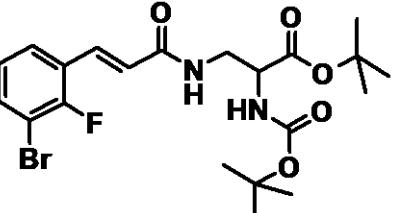
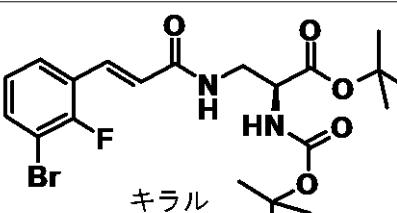
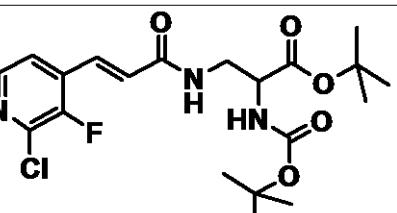
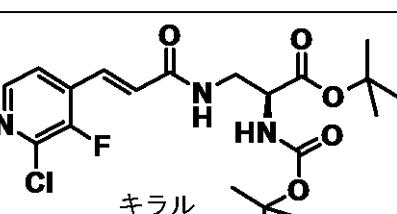
| # | 構造 | t_{ret} [分] | [M+H] ⁺ | HPLC方法 |
|------|---|----------------------|-----------------------|--------|
| A-3a |  キラル | 1.56 | [M+H-Boc] + 357 | A |
| A-3b |  | 1.56 | [M+H-Boc] + 357 | A |
| A-3c |  キラル | 1.45 | [M+H-Boc] + 483 | H |
| A-3d |  | 1.45 | [M+H-Boc] + 483 | H |
| A-3e |  | 0.82 | 443 | G |

10

20

30

40

| | | | | | |
|------|---|------|------|---|----|
| A-3f |  | 0.82 | 443 | G | |
| A-3g |  | n.a. | n.a. | | 10 |
| A-3h |  | n.a. | n.a. | | |
| A-3j |  | 1.44 | 466 | A | 20 |
| A-3k |  | 1.44 | 466 | A | 30 |

| | | | | | |
|------|--|------|-----------------------|---|----|
| A-3l | | 0.57 | n.a. | G | |
| A-3m | | 0.57 | n.a. | G | 10 |
| A-3n | | 0.94 | [M+H-Boc] + 505 | F | 20 |
| A-3o | | 0.94 | [M+H-Boc] + 505 | F | 30 |

| | | | | |
|------|--|------|------|---|
| A-3p | | 0.99 | n.a. | F |
| A-3q | | 0.99 | n.a. | F |

10

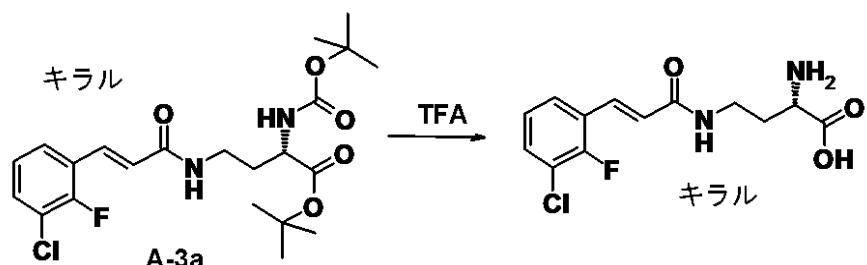
【 0 1 3 4 】

20

中間体 A - 4 の合成（方法 B）

A - 4 a の合成の実験手順

【 化 2 3 】



【 0 1 3 5 】

(S) - 2 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 4 - [(E) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - アクリロイルアミノ] - 酪酸 t e r t - プチルエステル A - 3 a (22.4 g, 48.9 mmol) を、 D C M (150 mL) に溶解する。 T F A (35 mL) を 0 度で添加し、 反応混合物を r t にゆっくり温める。 反応混合物を 24 時間加熱還流させる。 真空中で濃縮する前に、 p H 12 に達するまで、 N a O H 水溶液 (4 M) を 0 度で添加する。 H C l 水溶液 (2 M) を添加すると、 p H 6 ~ 7 で沈殿物が形成され、 それを濾別する。 固体残留物 (S) - 2 - アミノ - 4 - [(E) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - アクリロイルアミノ] - 酪酸塩酸塩 A - 4 a を、 水およびアセトニトリルで洗浄し、 50 において減圧下で乾燥させる。

40

【 0 1 3 6 】

以下の中間体 A - 4 (表 4) は、 異なる中間体 A - 3 から出発して、 類似の方式で入手可能である。

【表 1 1】

表4

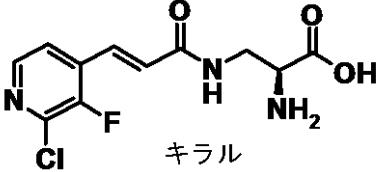
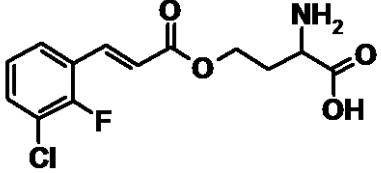
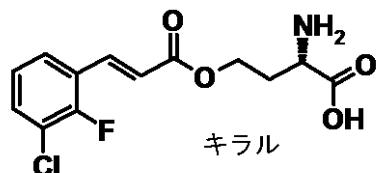
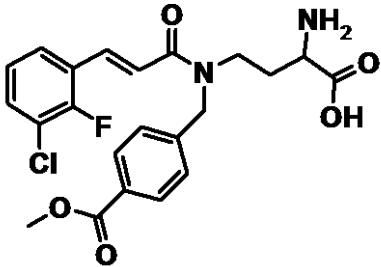
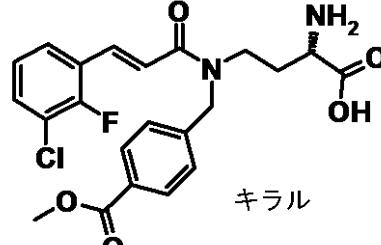
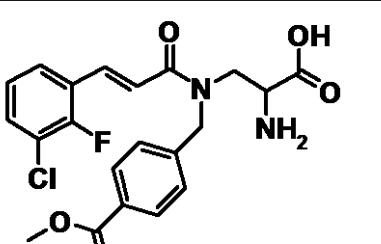
| # | 構造 | t_{ret} [分] | [M+H] ⁺ | HPLC方法 |
|------|----|----------------------|--------------------|--------|
| A-4a | | 0.91 | 301 | A |
| A-4b | | 0.91 | 301 | A |
| A-4c | | 0.32 | 283 | G |
| A-4d | | 0.32 | 283 | G |
| A-4e | | 0.63 | -287 | A |
| A-4f | | 0.63 | -287 | A |
| A-4g | | 0.21 | 288 | A |

10

20

30

40

| | | | | |
|------|---|------|-----|---|
| A-4h |  | 0.21 | 288 | A |
| A-4i |  | 0.38 | 302 | G |
| A-4j |  | 0.38 | 302 | G |
| A-4k |  | 1.13 | 449 | A |
| A-4l |  | 1.13 | 449 | A |
| A-4m |  | 1.07 | 435 | A |

10

20

30

40

| | | | | | |
|------|--|-----|------|-----|---|
| A-4n | | キラル | 1.07 | 435 | A |
|------|--|-----|------|-----|---|

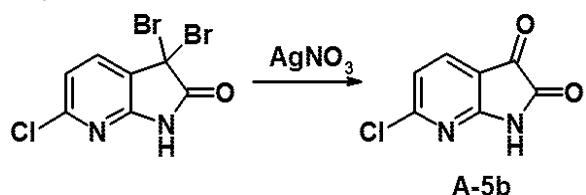
10

【0137】

中間体A-5の合成

A-5bの合成の実験手順

【化24】



20

【0138】

3,3-ジブロモ-6-クロロ-1,3-ジヒドロ-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン(7.6g、23.3mmol)を、アセトニトリル(500mL)および水(25mL)に懸濁させる。AgNO₃(8.9g、52.7mmol)を添加し、反応混合物をrtで1時間攪拌する。アセトニトリルを減圧下で除去し、EtOAcを添加する。各相を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させる。溶媒を除去すると、純粋な6-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2,3-ジオンA-5bが得られる。

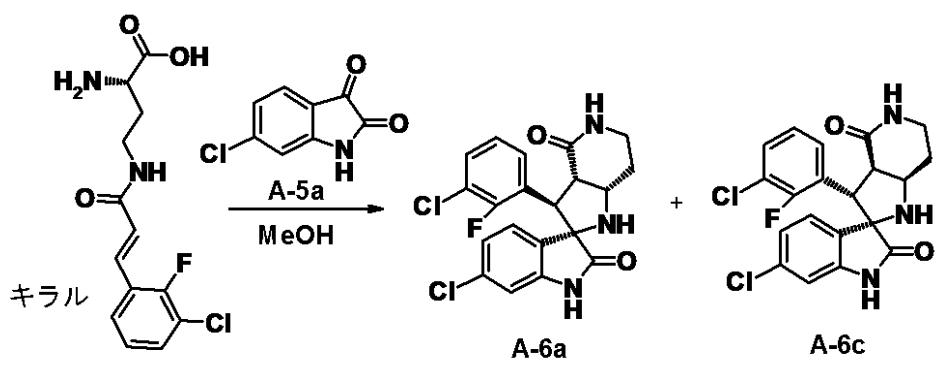
【0139】

中間体A-6の合成(方法C)

30

A-6aおよびA-6cの合成の実験手順

【化25】



40

【0140】

(S)-2-アミノ-4-[[(E)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロイルアミノ]-酪酸A-4a(0.34g、1.13mmol)、6-クロロ-1H-インドール-2,3-ジオンA-5a(2.1g、1.13mmol)および粉碎した活性化4分子ふるいを、マイクロ波バイアル中で無水MeOH(15mL)に懸濁させる。反応容器をTeflonキャップで封止し、最終温度100で30分間照射する。rtに冷却した後、粗製混合物をCellite(著作権)パッドで濾過し、溶媒を減

50

圧下で除去する。粗製反応混合物を逆相HPLCによって精製すると、ジアステレオマーA-6aおよびA-6cが得られる。

【0141】

以下の中間体A-6(表5)は、異なる中間体A-4およびA-5から出発して、類似の方式で入手可能である。

【0142】

【表12】

表5

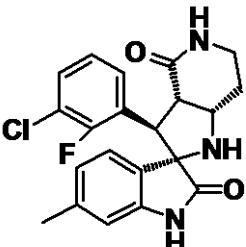
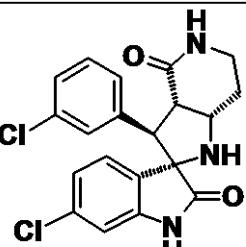
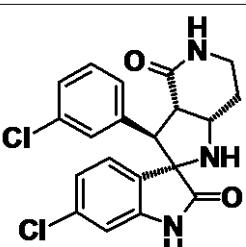
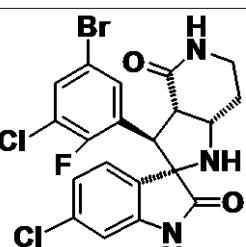
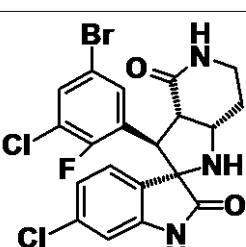
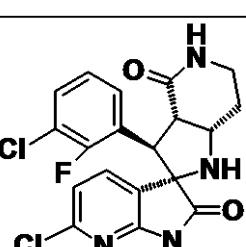
| # | 構造 | t_{ret} [分] | [M+H] ⁺ | HPLC方法 |
|------|----|----------------------|--------------------|--------|
| A-6a | | 0.49 | 420 | G |
| A-6b | | 0.49 | 420 | G |
| A-6c | | 0.45 | 420 | G |
| A-6d | | 0.53 | 438 | G |
| A-6e | | 0.53 | 438 | G |

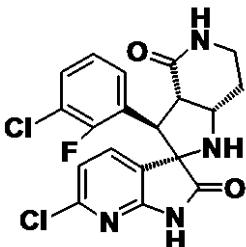
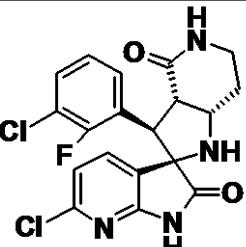
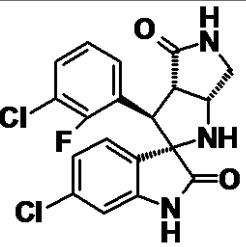
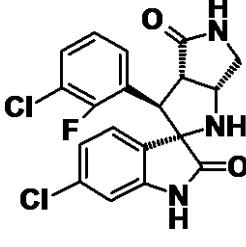
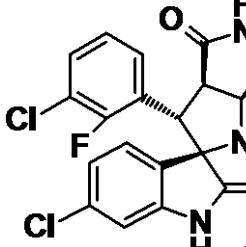
| | | | | |
|------|---------|------|------|---|
| A-6f | | 0.50 | 451 | G |
| A-6g | キラル | 0.50 | 451 | G |
| A-6h | キラル | 0.53 | 512 | G |
| A-6i | キラル | 0.53 | 512 | G |
| A-6j | | n.a. | n.a. | |

10

20

30

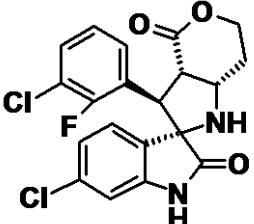
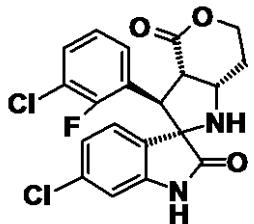
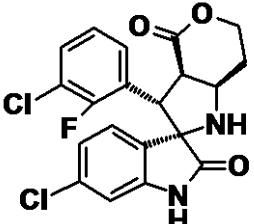
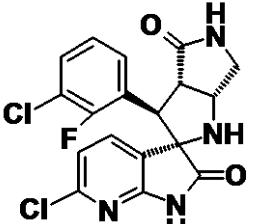
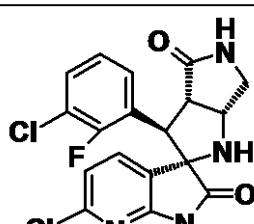
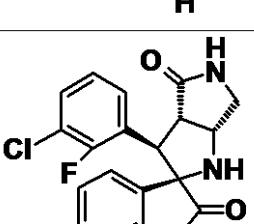
| | | | | | |
|------|---|-----|------|------|---|
| A-6k |  | キラル | n.a. | n.a. | |
| A-6l |  | | 0.99 | 402 | A |
| A-6m |  | キラル | 0.99 | 402 | A |
| A-6n |  | | 1.25 | 498 | A |
| A-6o |  | キラル | 1.25 | 498 | A |
| A-6p |  | | 0.93 | 421 | A |

| | | | | | |
|------|---|-----|------|-----|---|
| A-6q |  | キラル | 0.93 | 421 | A |
| A-6r |  | | 0.89 | 421 | A |
| A-6s |  | | 0.99 | 406 | A |
| A-6t |  | キラル | 0.99 | 406 | A |
| A-6u |  | キラル | 0.99 | 406 | A |

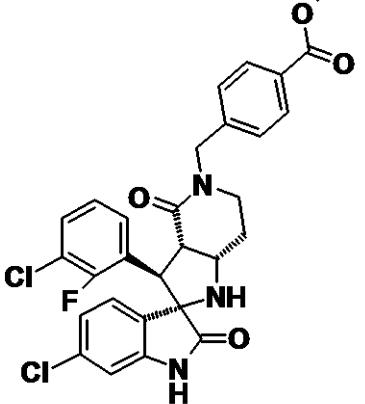
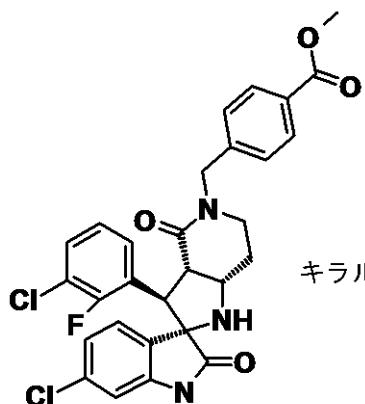
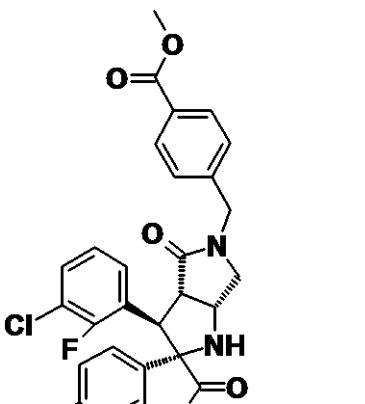
10

20

30

| | | | | | |
|-------|---|------|-----|---|----|
| A-6v |  | 1.30 | 421 | A | |
| A-6w |  | 1.30 | 421 | A | 10 |
| A-6x |  | 1.22 | 421 | A | |
| A-6y |  | 0.89 | 421 | A | 20 |
| A-6z |  | 0.89 | 421 | A | 30 |
| A-6aa |  | 0.93 | 421 | A | 40 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| A-6ab | | 0.50 | 451 | G | |
| A-6ac | | 0.50 | 451 | G | 10 |
| A-6ad | | 0.89 | 407 | A | |
| A-6ae | | 0.89 | 407 | A | 20 |
| A-6af | | 1.44 | 568 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|---|------|-----|---|----|
| A-6ag |  | 1.37 | 568 | A | 10 |
| A-6ah |  | 1.37 | 568 | A | 20 |
| A-6ai |  | 1.42 | 554 | A | 30 |

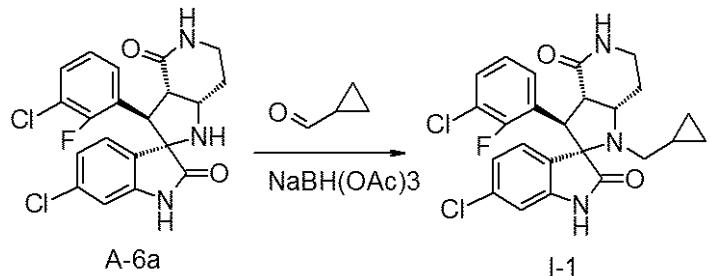
| | | | | |
|-------|--|------|-----|---|
| | | | | |
| A-6aj | | 1.42 | 554 | A |
| A-6ak | | 1.39 | 554 | A |

【 0 1 4 3 】

本発明による化合物(Ⅰ)の合成(方法D)

化合物 I - 1 の合成の実験手順

【化 2 6】



[0 1 4 4]

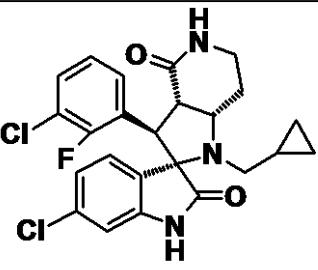
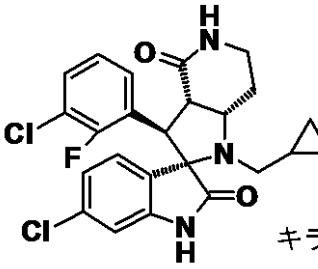
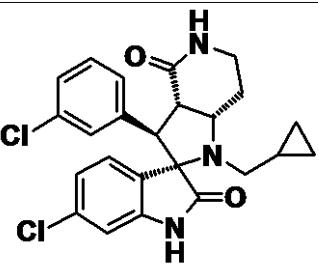
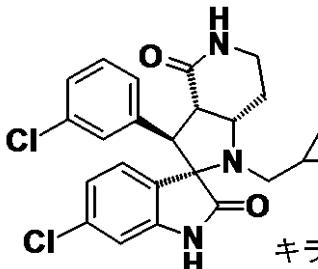
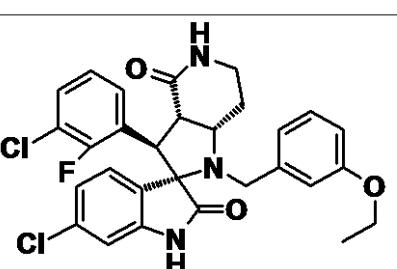
A-6a (0.54 g, 1.27 mmol)、AcOH (0.23 g, 3.8 mmol)、およびシクロプロパンカルボキシアルデヒド (0.48 mL, 6.37 mmol) を無水DMF (1 mL) に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.54 g, 2.55 mmol) を添加する。反応混合物をrtで15時間攪拌した後、脱イオン水を添加する。EtOAcを添加し、各相を分離する。水で洗浄した後、有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。必要に応じて、逆相HPLCを使用して生成物を精製すると、精製されたI-1が得られる。

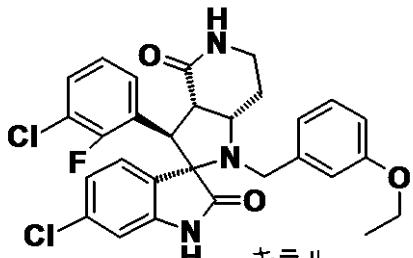
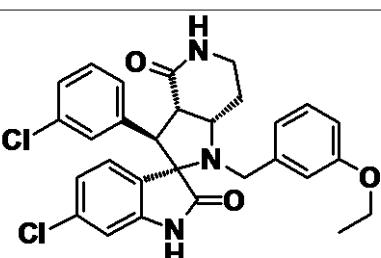
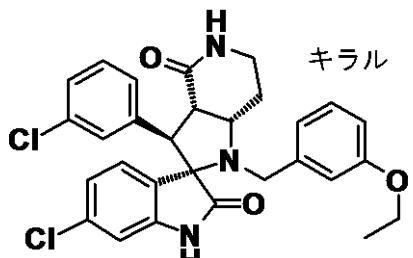
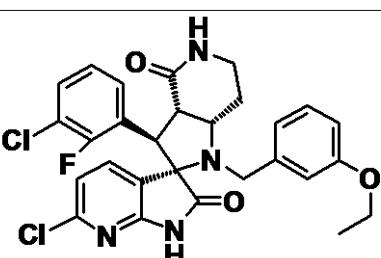
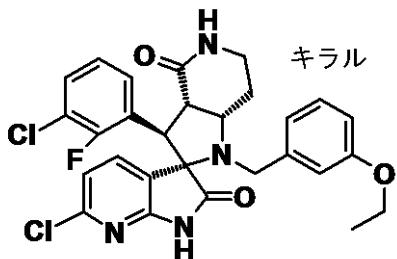
〔 0 1 4 5 〕

以下の化合物(Ⅰ)(表6)は、異なる中間体A-6から出発して、類似の方式で入手可能である。

【表 1 3】

表6

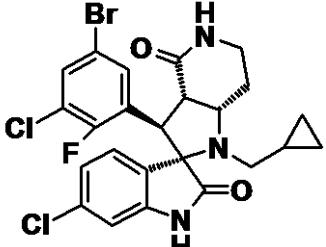
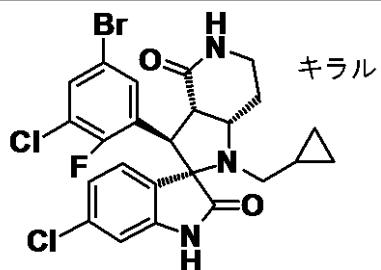
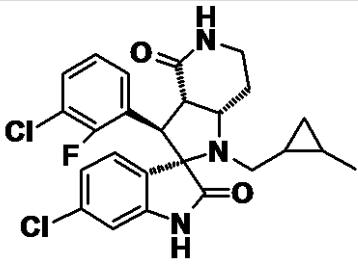
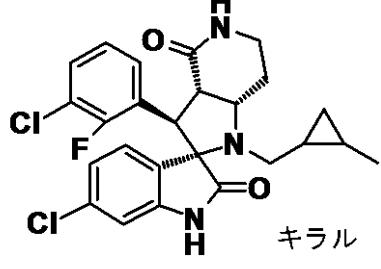
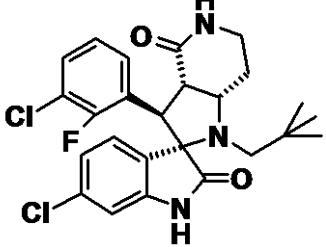
| # | 構造 | t_{ret} [分] | [M+H] ⁺ | HPLC方法 |
|-----|---|----------------------|--------------------|--------|
| I-1 |  | 1.29 | 474 | A |
| I-2 |  | 1.29 | 474 | A |
| I-3 |  | 1.28 | 456 | A |
| I-4 |  | 1.28 | 456 | A |
| I-5 |  | 1.38 | 554 | A |

| | | | | |
|------|---|------|-----|---|
| I-6 |  キラル | 1.38 | 554 | A |
| I-7 |  | 1.35 | 536 | A |
| I-8 |  キラル | 1.35 | 536 | A |
| I-9 |  | 1.28 | 555 | A |
| I-10 |  キラル | 1.28 | 555 | A |

10

20

30

| | | | | |
|------|---|------|-----|---|
| I-11 |  | 1.37 | 552 | A |
| I-12 |  | 1.37 | 552 | A |
| I-13 |  | 1.36 | 488 | A |
| I-14 |  | 1.36 | 488 | A |
| I-15 |  | 1.41 | 490 | A |

10

20

30

| | | | | |
|------|--|------|-----|---|
| I-16 | | 1.41 | 490 | A |
| I-17 | | 1.30 | 492 | A |
| I-18 | | 1.30 | 492 | A |
| I-19 | | 1.50 | 488 | A |
| I-20 | | 1.50 | 488 | A |

10

20

30

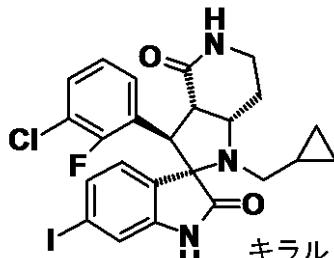
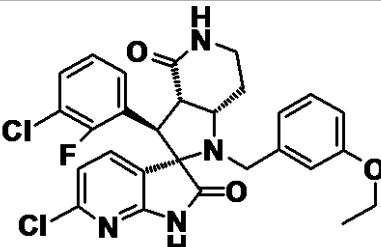
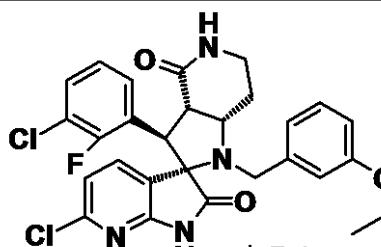
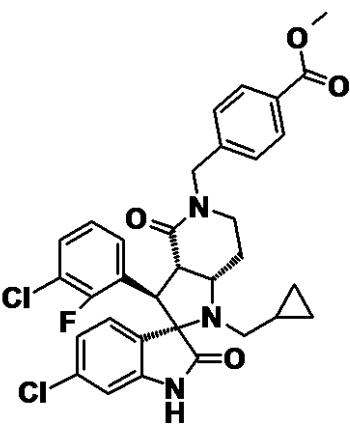
40

| | | | | |
|------|--|------|-----|---|
| I-21 | | 1.31 | 518 | A |
| I-22 | | 1.31 | 518 | A |
| I-23 | | 1.40 | 454 | A |
| I-24 | | 1.40 | 454 | A |
| I-25 | | 1.47 | 566 | A |

10

20

30

| | | | | |
|------|---|------|-----|---|
| I-26 |  | 1.47 | 566 | A |
| I-27 |  | 1.28 | 555 | A |
| I-28 |  | 1.28 | 555 | A |
| I-29 |  | 0.93 | 622 | F |

10

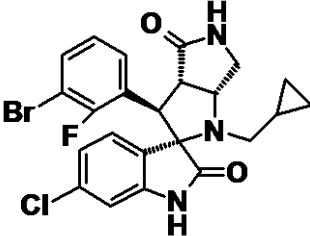
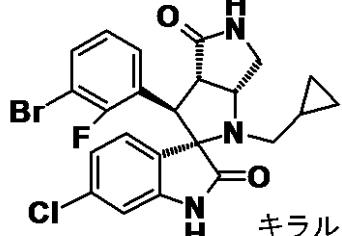
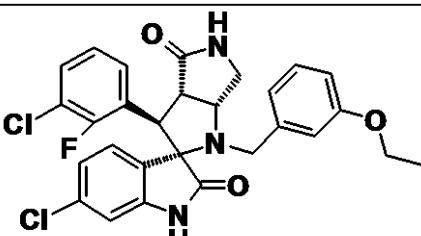
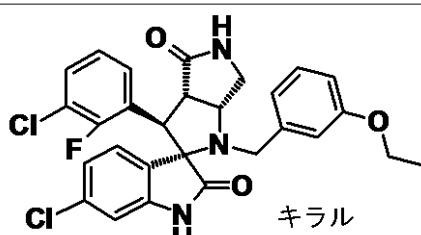
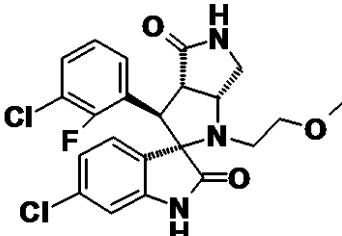
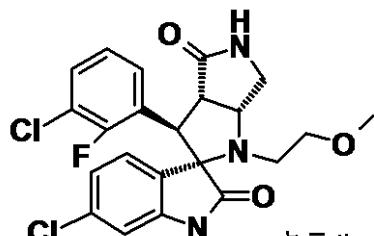
20

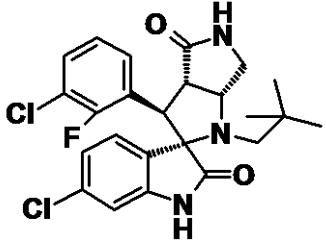
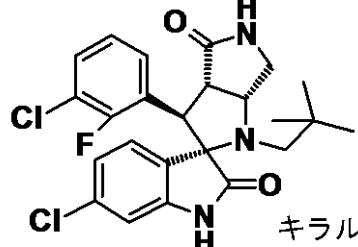
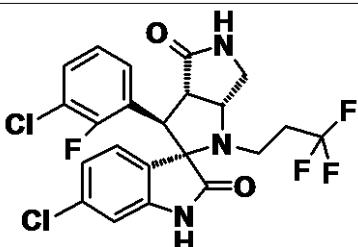
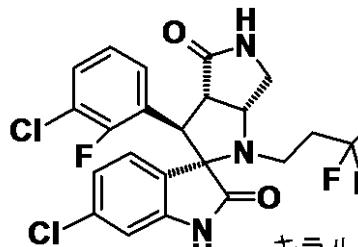
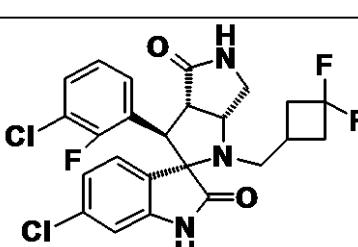
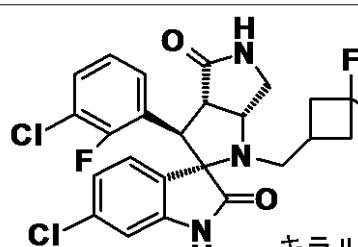
30

| | | | | | |
|------|---|------|-----|---|----|
| I-30 | <p>キラル</p> <chem>CN(C)CCN1C(=O)C2=C(Cl)C(F)=C3C=C(Cl)C(F)=C2C3C(=O)N1Cc4ccc(cc4)C(=O)OC</chem> | 0.93 | 622 | F | 10 |
| I-31 | <chem>CN(C)C(C)(C)CCN1C(=O)C2=C(Cl)C(F)=C3C=C(Cl)C(F)=C2C3C(=O)N1Cc4ccc(cc4)C(=O)OC</chem> | 1.00 | 638 | F | 20 |
| I-32 | <p>キラル</p> <chem>CN(C)C(C)(C)CCN1C(=O)C2=C(Cl)C(F)=C3C=C(Cl)C(F)=C2C3C(=O)N1Cc4ccc(cc4)C(=O)OC</chem> | 1.00 | 638 | F | 30 |

| | | | | | |
|------|--|------|-----|---|----|
| I-33 | | 0.93 | 688 | F | 10 |
| I-34 | | 0.93 | 688 | F | 20 |
| I-35 | | 0.92 | 702 | F | 30 |

| | | | | | |
|------|--|------|-----|---|----|
| I-36 | | 0.92 | 702 | F | 10 |
| I-37 | | 1.39 | 475 | A | |
| I-38 | | 1.39 | 475 | A | 20 |
| I-39 | | 1.24 | 460 | A | 30 |
| I-40 | | 1.23 | 460 | A | |

| | | | | |
|------|---|------|-----|---|
| I-41 |  | 1.21 | 504 | A |
| I-42 |  | 1.21 | 504 | A |
| I-43 |  | 1.47 | 540 | A |
| I-44 |  | 1.47 | 540 | A |
| I-45 |  | 0.58 | 464 | G |
| I-46 |  | 0.58 | 464 | G |

| | | | | |
|------|---|------|-----|---|
| I-47 |  | 0.75 | 476 | G |
| I-48 |  | 0.75 | 476 | G |
| I-49 |  | 0.69 | 500 | A |
| I-50 |  | 0.69 | 500 | A |
| I-51 |  | 0.68 | 510 | A |
| I-52 |  | 0.68 | 510 | A |

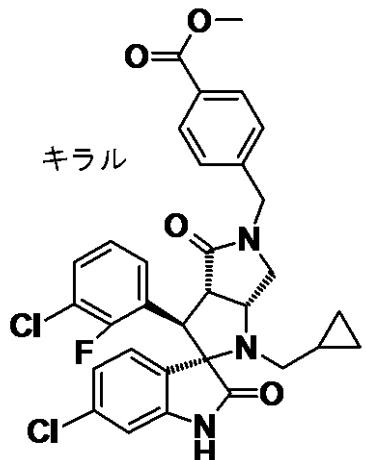
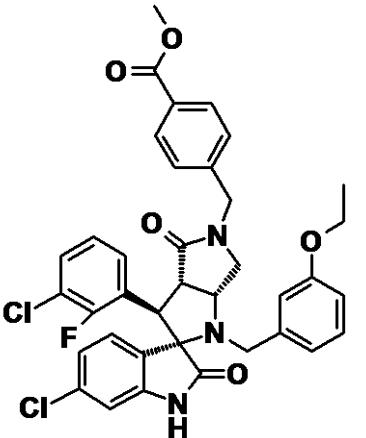
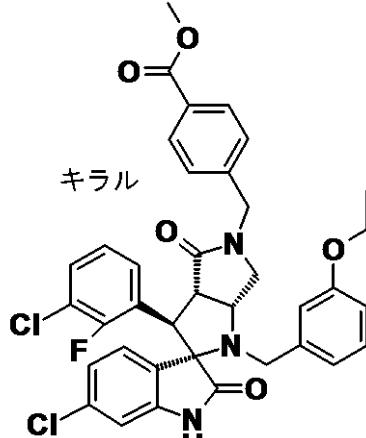
| | | | | |
|------|--|------|-----|---|
| I-53 | | 1.25 | 541 | A |
| I-54 | | 1.25 | 541 | A |
| I-55 | | 0.61 | 461 | G |
| I-56 | | 0.61 | 461 | G |
| I-57 | | 0.90 | 608 | C |

10

20

30

40

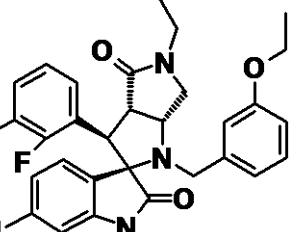
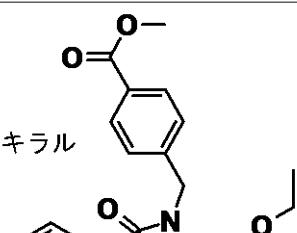
| | | | | |
|------|--|------|-----|---|
| I-58 |  <p>キラル</p> | 0.90 | 608 | C |
| I-59 |  | 1.14 | 674 | A |
| I-60 |  <p>キラル</p> | 1.14 | 674 | A |

10

20

30

40

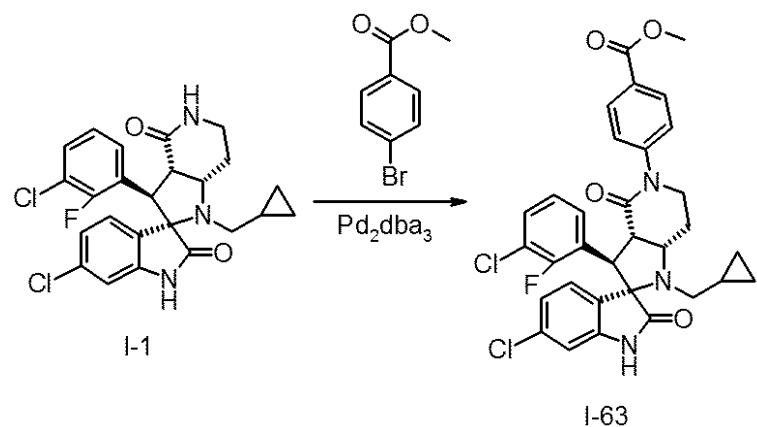
| | | | | | |
|------|---|------|-----|---|----|
| I-61 |  | 1.16 | 674 | A | 10 |
| I-62 |  | 1.16 | 674 | A | 20 |

【 0 1 4 6 】

最初に得られた化合物（I）とのBUCHWALD反応によるさらなる化合物（I）の合成（方法E-1）

I - 6 3 の合成の実験手順

【化 2 7】



【 0 1 4 7 】

I - 1 (5.0 mg、0.11 mmol)、4-ブロモ-安息香酸メチルエステル (3.4 mg、0.16 mmol)、炭酸セシウム (5.1 mg、0.16 mmol)、キサントホス (6.1 mg、0.01 mmol)、およびパラジウムジベンジリデンアセトン (Pd₂d_ba₃; 9.6 mg、0.01 mmol) を、マイクロ波バイアル中で 1,4-ジオキサン (1 mL) に懸濁させる。反応混合物を封止し、120 °C で 16 時間攪拌する。反応混合物をアセトニトリルで希釈し、シリンジフィルターを介して濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗製材料を、逆相 HPLC によって精製すると、I - 63 が得られる。

[0 1 4 8]

以下の化合物(Ⅰ)(表7)は、最初に得られた化合物(Ⅰ)から出発して、類似の方

式で入手可能である。

【0149】

【表14】

表7

| # | 構造 | t _{ret} [分] | [M+H] ⁺ | HPLC方法 |
|------|----|----------------------|--------------------|--------|
| I-63 | | 1.54 | 608 | A |
| I-64 | | 1.54 | 608 | A |
| I-65 | | 1.63 | 652 | A |

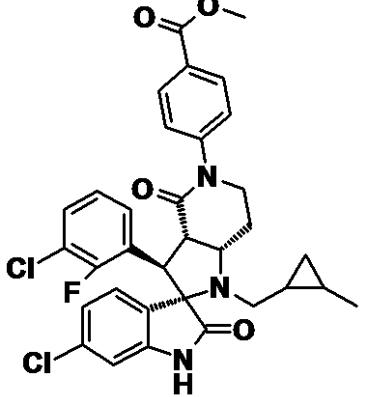
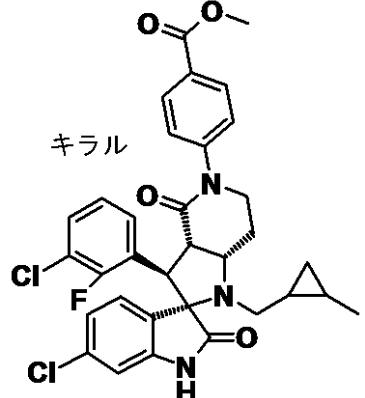
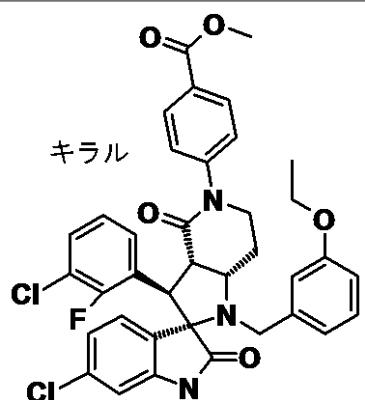
10

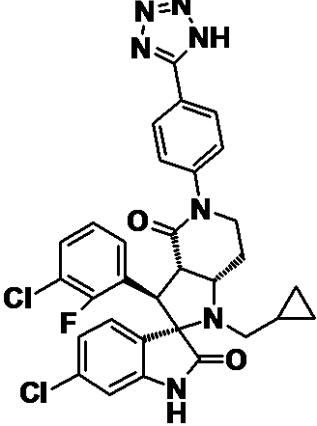
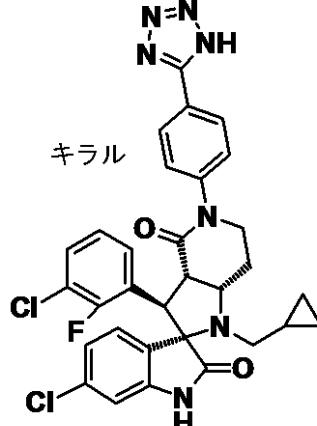
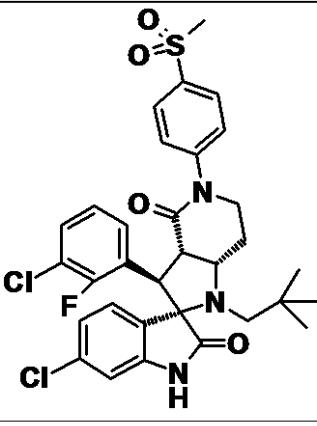
20

30

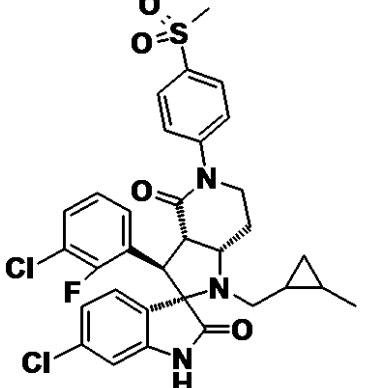
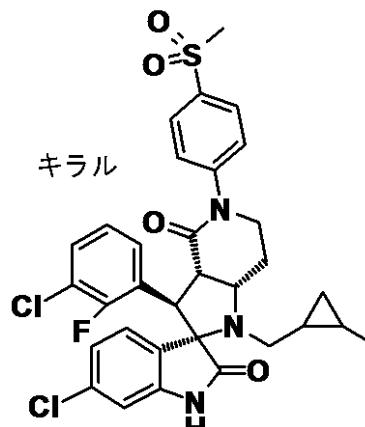
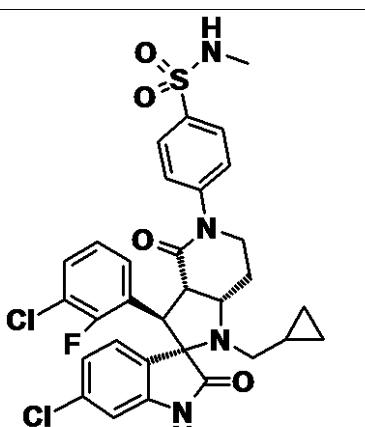
40

| | | | | | |
|------|--|------|-----|---|----|
| I-66 | <p>キラル</p> <chem>CN(CC1=CC=C(Cl)C(F)=C1)C2=C(C=C(Cl)c3ccccc3)C(=O)N2Cc4ccc(O)cc4C(=O)O</chem> | 1.63 | 652 | A | 10 |
| I-67 | <chem>CN(CC1=CC=C(Cl)C(F)=C1)C2=C(C=C(Cl)c3ccccc3)C(=O)N2Cc4ccc([N+](=O)[O-])cc4C(=O)O</chem> | 0.88 | 653 | G | 20 |
| I-68 | <p>キラル</p> <chem>CN(CC1=CC=C(Cl)C(F)=C1)C2=C(C=C(Cl)c3ccccc3)C(=O)N2Cc4ccc([N+](=O)[O-])cc4C(=O)O</chem> | 0.88 | 653 | G | 30 |

| | | | | | |
|------|---|------|-----|---|----|
| I-69 |  | 1.70 | 622 | A | 10 |
| I-70 |  | 1.70 | 622 | A | 20 |
| I-71 |  | 1.61 | 688 | A | 30 |

| | | | | | |
|------|---|------|-----|---|----|
| I-72 |  | 1.24 | 618 | A | 10 |
| I-73 |  | 1.24 | 618 | A | 20 |
| I-74 |  | 1.39 | 644 | A | 30 |

| | | | | | |
|------|--|------|-----|---|----|
| I-75 | <p>キラル</p> <chem>CN(C)C[C@H]1[C@H](CS(=O)(=O)c2ccc(cc2)N3[C@H]2[C@H]1CC(=O)N4[C@H]2CC(=O)N3Cc5cc(Cl)cc(F)cc5)C(C)(C)C</chem> | 1.39 | 644 | A | 10 |
| I-76 | <chem>CN(C)C[C@H]1[C@H](C3CC3)C[C@H](CS(=O)(=O)c2ccc(cc2)N3[C@H]2[C@H]1CC(=O)N4[C@H]2CC(=O)N3Cc5cc(Cl)cc(F)cc5)C(C)(C)C</chem> | 1.41 | 628 | A | 20 |
| I-77 | <chem>CN(C)C[C@H]1[C@H](C3CC3)C[C@H](CS(=O)(=O)c2ccc(cc2)N3[C@H]2[C@H]1CC(=O)N4[C@H]2CC(=O)N3Cc5cc(Cl)cc(F)cc5)C(C)(C)C</chem> | 1.41 | 628 | A | 30 |

| | | | | | |
|------|---|------|-----|---|----|
| I-78 |  | 1.58 | 642 | A | 10 |
| I-79 |  | 1.58 | 642 | A | 20 |
| I-80 |  | 1.52 | 643 | A | 30 |

| | | | | | |
|------|------------|------|-----|---|----|
| I-81 | <p>キラル</p> | 1.52 | 643 | A | 10 |
| I-82 | | 1.72 | 652 | A | 20 |
| I-83 | <p>キラル</p> | 1.72 | 652 | A | 30 |

| | | | | | |
|------|--|------|-----|---|----|
| I-84 | | 1.74 | 640 | A | 10 |
| I-85 | | 1.74 | 640 | A | 20 |
| I-86 | | 1.50 | 575 | A | 30 |

| | | | | | |
|------|-----------------------|------|-----|---|----|
| I-87 | <p>キラル</p> | 1.50 | 575 | A | 10 |
| I-88 | <p>O₂N</p> | 0.88 | 595 | G | 20 |
| I-89 | <p>キラル</p> | 0.88 | 595 | G | 30 |

| | | | | |
|------|--|------|-----|---|
| I-90 | | 1.41 | 595 | A |
| I-91 | | 1.41 | 595 | A |
| I-92 | | 1.50 | 551 | A |

10

20

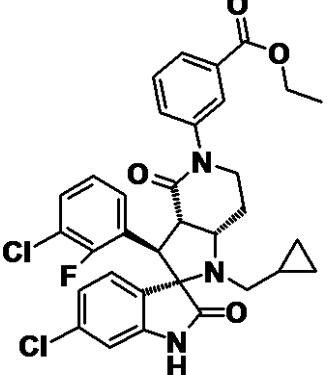
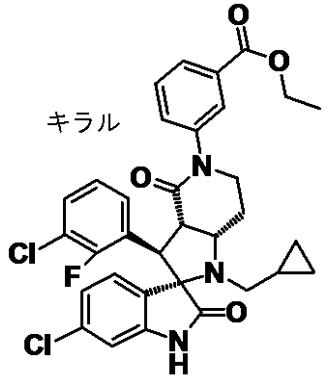
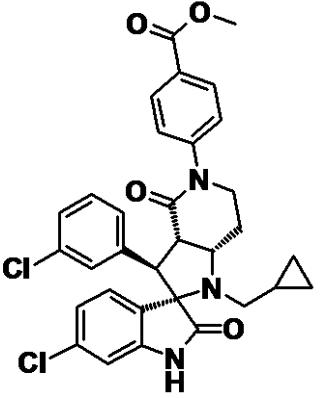
30

| | | | | |
|------|------------|------|-----|---|
| I-93 | <p>キラル</p> | 1.50 | 551 | A |
| I-94 | | 0.88 | 626 | G |
| I-95 | <p>キラル</p> | 0.88 | 626 | G |

10

20

30

| | | | | | |
|------|--|------|-----|---|----|
| I-96 |  | 0.96 | 622 | D | 10 |
| I-97 |  | 0.96 | 622 | D | 20 |
| I-98 |  | 0.89 | 590 | G | 30 |

| | | | | | |
|-------|---|------|-----|---|----|
| I-99 | <p>キラル</p> <chem>CN(CCC1=CC=C(Cl)C(F)=C1C2=C(Cl)C=CC(=O)N2C3=CC=C(C=C3)OC(=O)N(C)C4=CC=C(Cl)C=C4)C1=CC=C(Cl)C=C1</chem> | 0.89 | 590 | G | 10 |
| I-100 | <chem>CN(CCC1=CC=C(Cl)C(F)=C1C2=C(Cl)C=CC(=O)N2C3=CC=C(C=C3)OC(=O)N(C)C4=CC=C(Cl)C=C4)C1=CC=C(Cl)C=C1</chem> | 1.58 | 652 | A | 20 |
| I-101 | <chem>CN(CCC1=CC=C(Cl)C(F)=C1C2=C(Cl)C=CC(=O)N2C3=CC=C(C=C3)OC(=O)N(C)C4=CC=C(Cl)C=C4)C1=CC=C(Cl)C=C1</chem> | 1.58 | 652 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-102 | | 0.70 | 606 | G | 10 |
| I-103 | | 0.70 | 606 | G | 20 |
| I-104 | | 0.70 | 595 | G | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-105 | <p>キラル</p> <chem>CN(CCC1=CC=C(Cl)C(F)=C1)[C@H]2[C@@H](C[C@H]3[C@H]2Cc4ccccc4O3)C(=O)N3CC[C@H]4[C@H]3Cc5cc(Cl)c(cc5)N4C(=O)O</chem> | 0.70 | 595 | G | 10 |
| I-106 | <p>キラル</p> <chem>CN(CCC1=CC=C(Cl)C(F)=C1)[C@H]2[C@@H](C[C@H]3[C@H]2Cc4ccccc4O3)C(=O)N3CC[C@H]4[C@H]3Cc5cc(Cl)c(cc5)N4C(=O)O</chem> | 1.54 | 608 | A | 20 |
| I-107 | <p>キラル</p> <chem>CN(CCC1=CC=C(Cl)C(F)=C1)[C@H]2[C@@H](C[C@H]3[C@H]2Cc4ccccc4O3)C(=O)N3CC[C@H]4[C@H]3Cc5cc(Cl)c(cc5)N4C(=O)O</chem> | 1.54 | 608 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-108 | | 0.92 | 688 | G | 10 |
| I-109 | | 0.92 | 688 | G | 20 |
| I-110 | | 0.91 | 733 | G | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-111 | | 0.91 | 733 | G | 10 |
| I-112 | | 1.61 | 688 | A | 20 |
| I-113 | | 1.74 | 622 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|---|------|-----|---|----|
| I-114 | <p>キラル</p> <chem>CN(CC1=CC=C(F)C2=C1ClC(=O)c3ccccc3N2C(=O)COC)C1=CC=C(F)C2=C1ClC(=O)c3ccccc3N2C(=O)COC</chem> | 1.74 | 622 | A | 10 |
| I-115 | <p>キラル</p> <chem>CN(CC1=CC=C(F)C2=C1ClC(=O)c3ccccc3N2C(=O)COc4ccccc4)C1=CC=C(F)C2=C1ClC(=O)c3ccccc3N2C(=O)COc4ccccc4</chem> | 1.63 | 652 | A | 20 |
| I-116 | <p>キラル</p> <chem>CN(CC1=CC=C(F)C2=C1ClC(=O)c3ccccc3N2C(=O)COc4ccccc4)C1=CC=C(F)C2=C1ClC(=O)c3ccccc3N2C(=O)COc4ccccc4</chem> | 1.63 | 652 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-117 | | 0.95 | 624 | D | 10 |
| I-118 | | 0.95 | 624 | D | 20 |
| I-119 | | 0.91 | 653 | G | 30 |

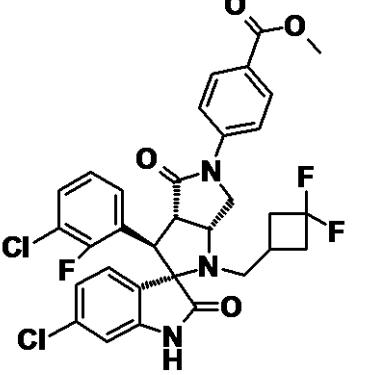
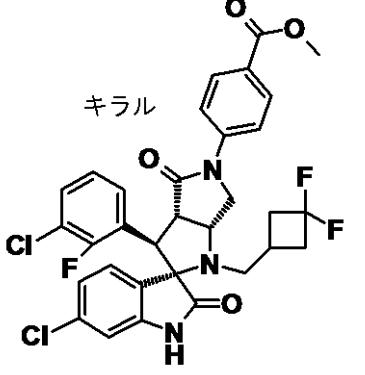
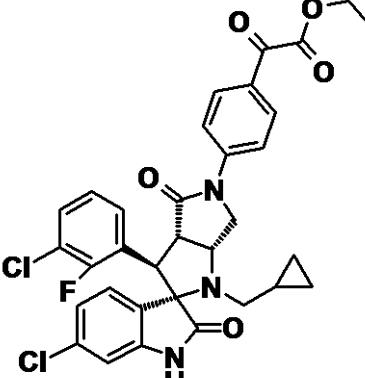
| | | | | | |
|-------|---|------|-----|---|----|
| I-120 | <p>キラル</p> <chem>CN(CC1=CC=C(C=C1)C2=C(F)C3=C(Cl)C(F)=CC=C3N2C(=O)N4CC[C@H]4C[C@H](C4)C1)C(=O)N5CC[C@H]5C[C@H](C5)C6=CC=C(C=C6)C7=C(Cl)C(F)=CC=C7N6C(=O)N8CC[C@H]8C[C@H](C8)C1</chem> | 0.91 | 653 | G | 10 |
| I-121 | <chem>CN(CC1=CC=C(C=C1)C2=C(F)C3=C(Cl)C(F)=CC=C3N2C(=O)N4CC[C@H]4C[C@H](C4)C1)C(=O)N5CC[C@H]5C[C@H](C5)C6=CC=C(C=C6)C7=C(Cl)C(F)=CC=C7N6C(=O)N8CC[C@H]8C[C@H](C8)C1</chem> | 0.91 | 636 | G | 20 |
| I-122 | <chem>CN(CC1=CC=C(C=C1)C2=C(F)C3=C(Cl)C(F)=CC=C3N2C(=O)N4CC[C@H]4C[C@H](C4)C1)C(=O)N5CC[C@H]5C[C@H](C5)C6=CC=C(C=C6)C7=C(Cl)C(F)=CC=C7N6C(=O)N8CC[C@H]8C[C@H](C8)C1</chem> | 0.91 | 636 | G | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-123 | | 1.66 | 594 | A | 10 |
| I-124 | | 1.66 | 594 | A | 20 |
| I-125 | | 1.62 | 624 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|----|
| I-126 | <p>キラル</p> | 1.62 | 624 | A | 10 |
| I-127 | | 0.81 | 594 | G | 20 |
| I-128 | <p>キラル</p> | 0.81 | 594 | G | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-129 | | 0.83 | 598 | G | 10 |
| I-130 | | 0.83 | 598 | G | 20 |
| I-131 | | 0.88 | 636 | G | 30 |

| | | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|----|
| I-132 | <p>キラル</p> | 0.88 | 636 | G | 10 |
| I-133 | | 0.94 | 610 | G | 20 |
| I-134 | <p>キラル</p> | 0.94 | 610 | G | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-135 |  | 0.88 | 644 | G | 10 |
| I-136 |  | 0.88 | 644 | G | 20 |
| I-137 |  | 0.93 | 636 | G | 30 |

| | | | | |
|-------|---|------|-----|---|
| I-138 | <p>キラル</p> <chem>CN(CCC1=CC=C(Cl)C(F)=C1)C2=C(NC(=O)C3=C(Cl)C(F)=C3)C(=O)N2C(=O)OCOC</chem> | 0.93 | 636 | G |
| I-139 | <chem>CN(CCC1=CC=C(Cl)C(F)=C1)C2=C(NC(=O)C3=C(Cl)C(F)=C3)C(=O)N2C(=O)OCOC</chem> | 0.84 | 601 | G |
| I-140 | <p>キラル</p> <chem>CN(CCC1=CC=C(Cl)C(F)=C1)C2=C(NC(=O)C3=C(Cl)C(F)=C3)C(=O)N2C(=O)OCOC</chem> | 0.84 | 601 | G |

10

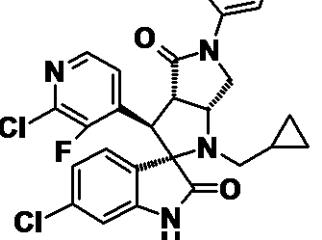
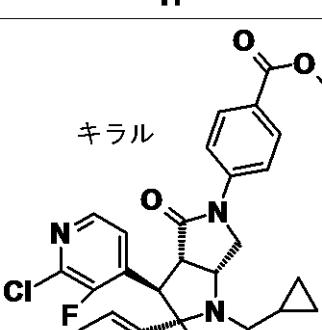
20

30

| | | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|----|
| I-141 | <p>キラル</p> | 0.91 | 594 | D | 10 |
| I-142 | <p>キラル</p> | 0.52 | 580 | D | 20 |
| I-143 | <p>キラル</p> | 1.01 | 636 | G | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-144 | <p>キラル</p> <chem>CN(Cc1ccc(cc1)C(=O)c2cc(F)c(Cl)cc3[nH]c(=O)c23)C[C@H]1C(=O)N(c4ccc(cc4)C(=O)OC)Cc5ccccc5</chem> | 1.66 | 622 | A | 10 |
| I-145 | <p>キラル</p> <chem>CN(Cc1ccc(cc1)C(=O)c2cc(F)c(Cl)cc3[nH]c(=O)c23)C[C@H]1C(=O)N(c4ccc(cc4)C(=O)OC)Cc5ccccc5</chem> | 0.95 | 608 | G | 20 |
| I-146 | <p>キラル</p> <chem>CN(Cc1ccc(cc1)C(=O)c2cc(F)c(Cl)cc3[nH]c(=O)c23)C[C@H]1C(=O)N(c4ccc(cc4)C(=O)OC)Cc5ccccc5</chem> | 0.95 | 674 | D | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-147 | | 0.95 | 674 | D | 10 |
| I-148 | | 1.56 | 689 | A | 20 |
| I-149 | | 1.56 | 689 | A | 30 |

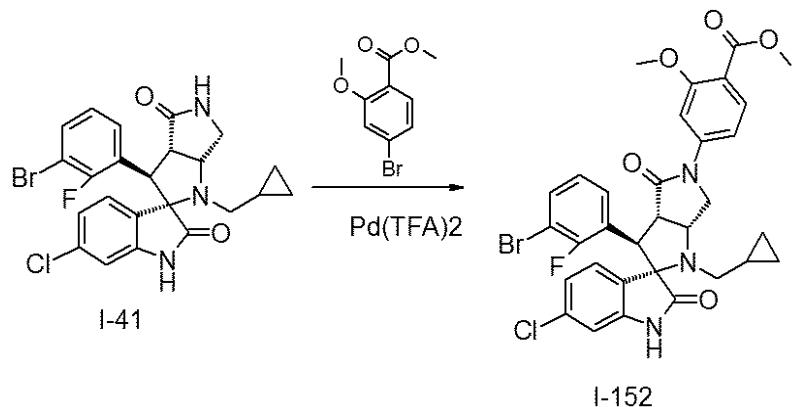
| | | | | |
|-------|---|------|-----|---|
| I-150 |  | 0.86 | 595 | G |
| I-151 |  | 0.86 | 595 | G |

[0 1 5 0]

最初に得られた化合物（I）とのBUCHWALD反応によるさらなる化合物（I）の合成（方法E2）

I - 152 の合成の実験手順

【化 2 8】



【 0 1 5 1 】

I - 4 1 (3 5 m g 、 0 . 0 7 m m o l) 、 4 - プロモ - 2 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル (2 2 . 1 m g 、 0 . 0 9 m m o l) 、 炭酸セシウム (3 3 . 9 m g 、 0 . 1 0 m m o l) 、 キサントホス (8 . 0 m g 、 0 . 0 1 m m o l) 、 およびトリフルオロ酢酸パラジウム (P d (T F A)₂ ; 2 . 3 m g 、 0 . 0 0 7 m m o l) を、マイクロ波バイアル中で 1 , 4 - ジオキサン (1 m L) に懸濁させる。反応物を封止し、合成マイクロ波 (B i o t a g e 製の開始剤) を 1 2 0 ℃ で 1 時間照射する。出発材料が消費された後、反応物をアセトニトリルで希釈し、シリンジフィルターを介して濾過する。溶媒を減圧下で除去すると、I - 1 5 2 が得られる。

(0 1 5 2)

以下の化合物(I)(表8)は、最初に得られた化合物(I)から出発して、類似の方

式で入手可能である。

【0153】

【表15】

表8

| # | 構造 | t_{ret} [分] | [M+H] ⁺ | HPLC方法 |
|-------|----|----------------------|--------------------|--------|
| I-152 | | 0.87 | 669 | G |
| I-153 | | 0.87 | 669 | G |
| I-154 | | 0.91 | 639 | G |

10

20

30

| | | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|----|
| I-155 | <p>キラル</p> | 0.91 | 639 | G | 10 |
| I-156 | | 0.91 | 657 | G | 20 |
| I-157 | | 0.91 | 657 | G | 30 |
| I-158 | | 0.95 | 677 | G | 40 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-159 | <p>キラル</p> <chem>CN1[C@H]2[C@H](C[C@H]1C(=O)N3[C@H]4[C@H]([C@H]3C(=O)N5[C@H]6[C@H]5C(=O)OC(C)C=C6Cl)C=C4Cl)C1=CC=C2Cl</chem> | 0.95 | 677 | G | 10 |
| I-160 | <p>キラル</p> <chem>CN1[C@H]2[C@H](C[C@H]1C(=O)N3[C@H]4[C@H]([C@H]3C(=O)N5[C@H]6[C@H]5C(=O)OC(C)C=C6Cl)C=C4Cl)C1=CC=C2Cl</chem> | 0.53 | 624 | B | 20 |
| I-161 | <p>キラル</p> <chem>CN1[C@H]2[C@H](C[C@H]1C(=O)N3[C@H]4[C@H]([C@H]3C(=O)N5[C@H]6[C@H]5C(=O)OC(C)C=C6Cl)C=C4Cl)C1=CC=C2Cl</chem> | 1.00 | 392 | G | 30 |

| | | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|----|
| I-162 | <p>キラル</p> | 1.00 | 392 | G | 10 |
| I-163 | | 0.84 | 636 | G | 20 |
| I-164 | <p>キラル</p> | 0.84 | 636 | G | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-165 | | 0.91 | 599 | G | 10 |
| I-166 | | 0.91 | 599 | G | 20 |
| I-167 | | 0.97 | 622 | G | 30 |

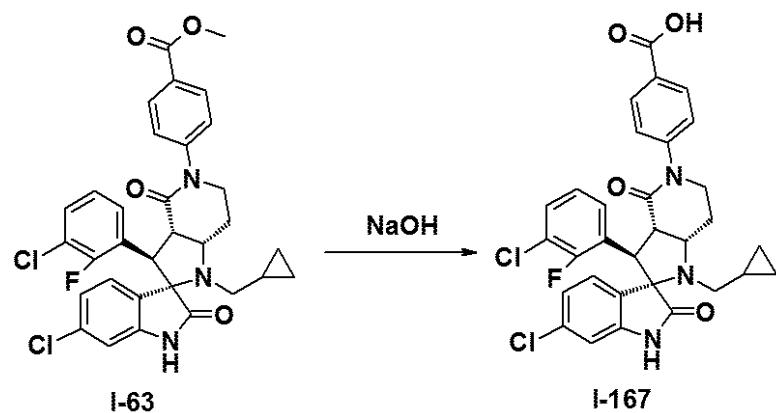
| | | | | |
|-------|--|------|-----|---|
| I-168 | | 0.93 | 602 | G |
| I-169 | | 0.93 | 602 | G |

[0 1 5 4]

最初に得られた化合物（I）のアルカリエステル化によるさらなる化合物（I）の合成

I - 167 の合成の実験手順

【化 2 9】



【 0 1 5 5 】

I - 63 (22mg、0.04mmol)をMeOH(1mL)に溶解し、NaOH水溶液(0.5mL、4M)を添加する。反応混合物を1時間加熱還流させる。HCl水溶液(2M)で酸性化し、EtOAcで抽出した後、有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過する。逆相HPLCによって精製すると、I-167が得られる。

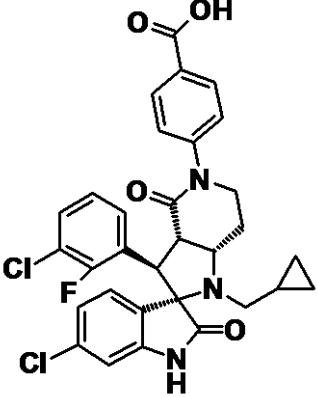
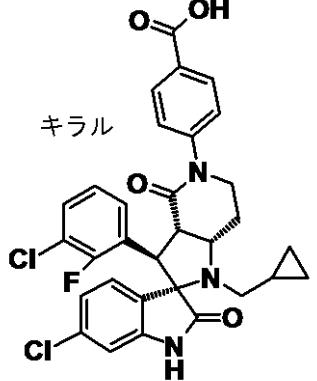
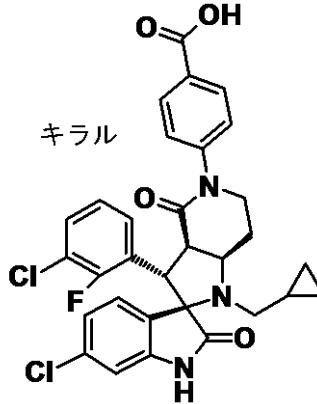
【 0 1 5 6 】

以下の化合物（I）（表9）は、最初に得られた化合物（I）から出発して、類似の方法で入手可能である。

【 0 1 5 7 】

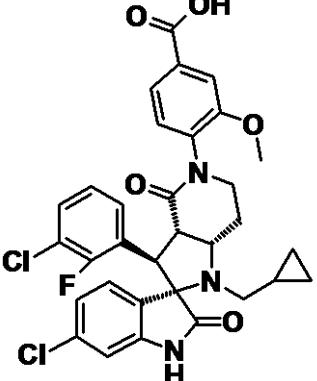
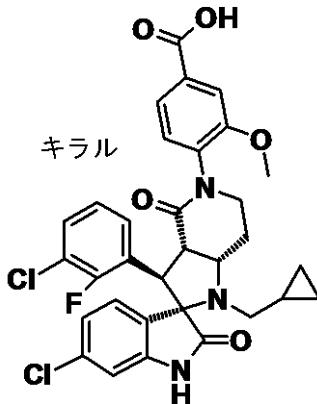
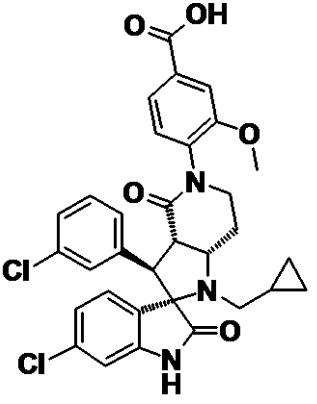
【表 1 6】

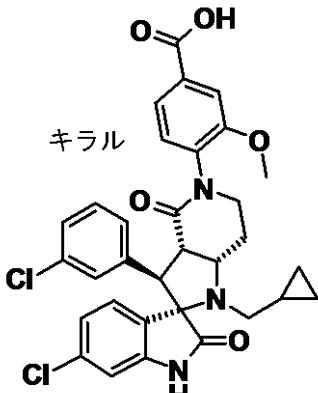
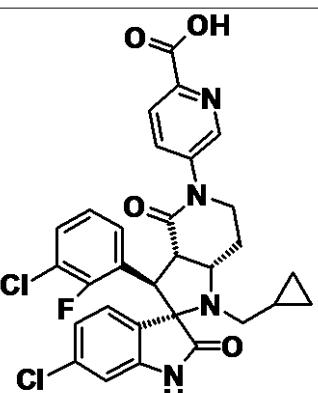
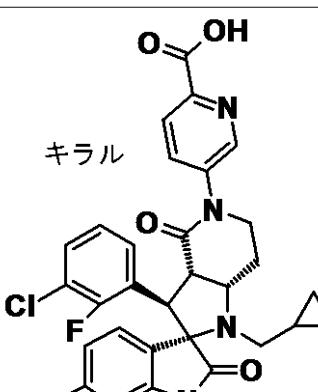
表9

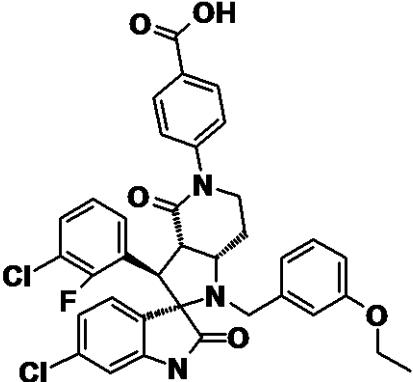
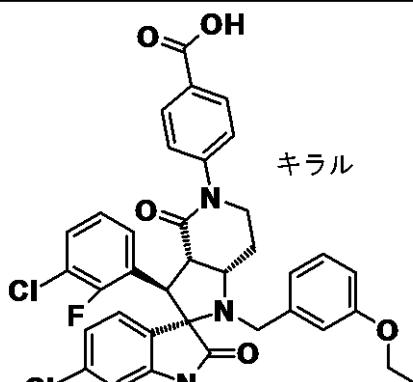
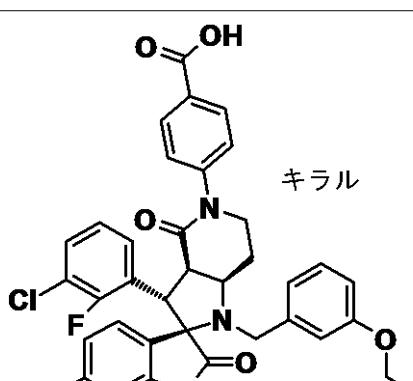
| # | 構造 | t _{ret} [分] | [M+H] ⁺ | HPLC方法 |
|-------|---|----------------------|--------------------|--------|
| I-170 |  | 1.07 | 594 | A |
| I-171 |  | 1.07 | 594 | A |
| I-172 |  | 1.07 | 594 | A |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-173 | | 1.07 | 612 | A | 10 |
| I-174 | | 1.07 | 612 | A | 20 |
| I-175 | | 1.05 | 594 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|---|------|-----|---|----|
| I-176 | <p>キラル</p> <chem>CN(CC1CC1)C2[C@H]3[C@H](C(F)(Cl)c4cc(Cl)cnc4)[C@H]2C(=O)N3Cc4ccc(C(=O)O)cc4</chem> | 1.05 | 594 | A | 10 |
| I-177 | <chem>CN(CC1CC1)C2[C@H]3[C@H](C(F)(Cl)c4cc(Cl)cnc4)[C@H]2C(=O)N3Cc4ccc(C(=O)O)cc4</chem> | 1.06 | 576 | A | 20 |
| I-178 | <chem>CN(CC1CC1)C2[C@H]3[C@H](C(F)(Cl)c4cc(Cl)cnc4)[C@H]2C(=O)N3Cc4ccc(C(=O)O)cc4</chem> | 1.06 | 576 | A | 30 |

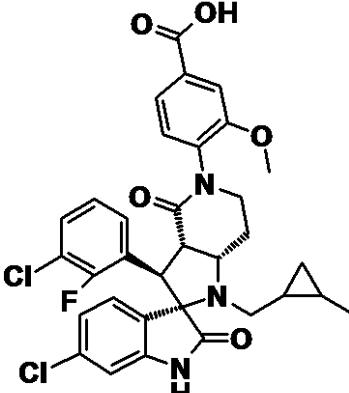
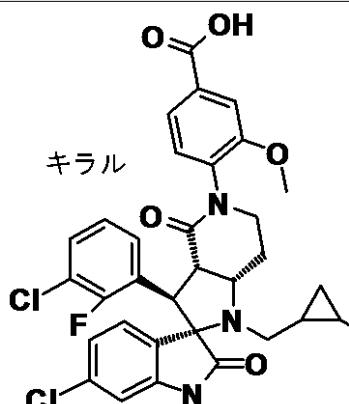
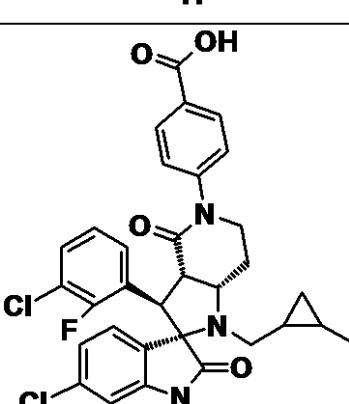
| | | | | | |
|-------|---|------|-----|---|----|
| I-179 |  | 1.09 | 624 | A | 10 |
| I-180 |  | 1.09 | 624 | A | 20 |
| I-181 |  | 1.06 | 606 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-182 |  <p>キラル</p> | 1.06 | 606 | A | 10 |
| I-183 |  | 1.04 | 595 | A | 20 |
| I-184 |  | 1.04 | 595 | A | 30 |

| | | |
|-------|---|----|
| I-185 |  <p>1.14</p> <p>674</p> <p>A</p> | 10 |
| I-186 |  <p>1.15</p> <p>674</p> <p>A</p> | 20 |
| I-187 |  <p>0.81</p> <p>674</p> <p>G</p> | 30 |

| | | |
|-------|---------------------------------|----|
| I-188 | <p>1.16</p> <p>719</p> <p>A</p> | 10 |
| I-189 | <p>1.16</p> <p>719</p> <p>A</p> | 20 |
| I-190 | <p>1.28</p> <p>626</p> <p>A</p> | 30 |

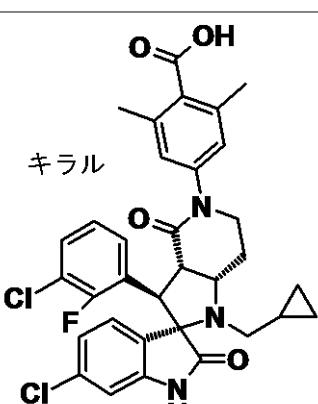
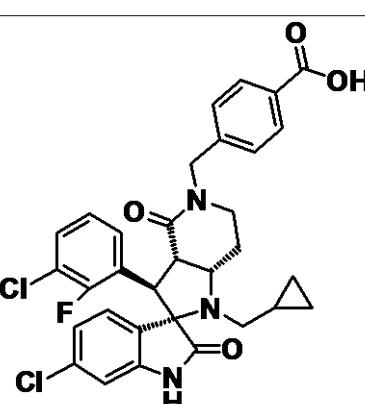
| | | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|----|
| I-191 | <p>キラル</p> | 1.28 | 626 | A | 10 |
| I-192 | | 1.05 | 639 | A | 20 |
| I-193 | <p>キラル</p> | 1.05 | 639 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|---|------|-----|---|----|
| I-194 |  | 1.27 | 638 | A | 10 |
| I-195 |  | 1.27 | 638 | A | 20 |
| I-196 |  | 1.26 | 608 | A | 30 |

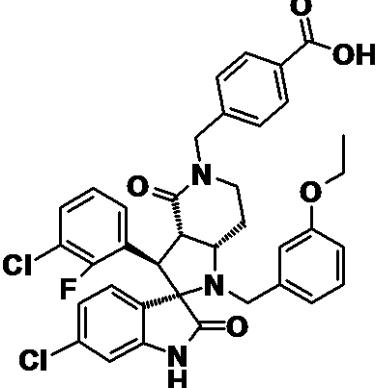
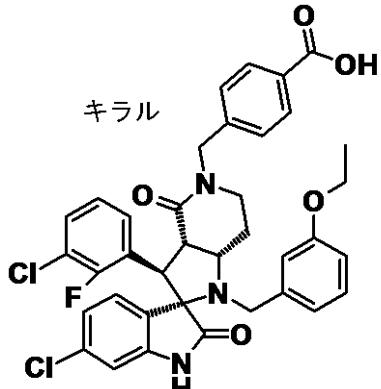
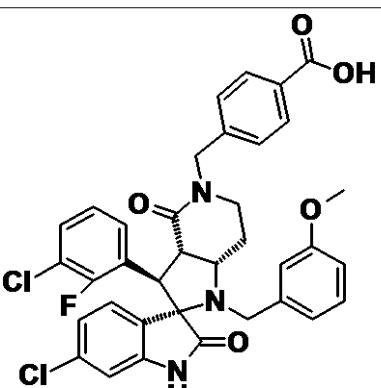
| | | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|----|
| I-197 | <p>キラル</p> | 1.26 | 608 | A | 10 |
| I-198 | | 1.12 | 608 | A | 20 |
| I-199 | | 1.12 | 608 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-200 | | 1.13 | 638 | A | 10 |
| I-201 | | 1.13 | 638 | A | 20 |
| I-202 | | 1.14 | 610 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|----|
| I-203 | <p>キラル</p> | 1.09 | 610 | A | 10 |
| I-204 | <p>キラル</p> | 1.14 | 640 | A | 20 |
| I-205 | <p>キラル</p> | 1.14 | 640 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-206 | | 1.07 | 622 | A | 10 |
| I-207 |  | 1.07 | 622 | A | 20 |
| I-208 |  | 1.22 | 608 | A | 30 |

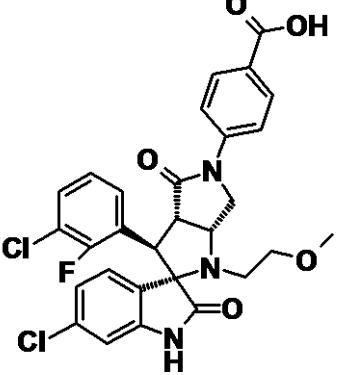
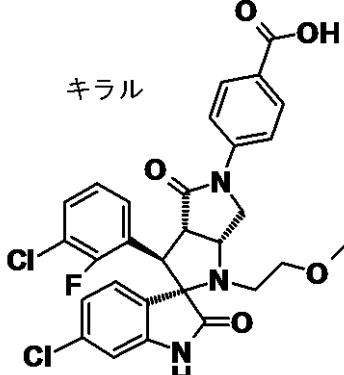
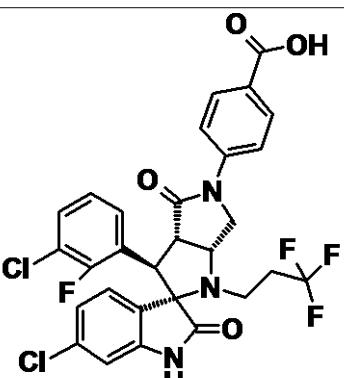
| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-209 | <p>キラル</p> <chem>CN(CCC1=CC(F)=C(Cl)C2=C1C(=O)NC(=O)C=C2Cl)C[C@H]1C(=O)N(CCCc2ccc(cc2)C(=O)O)C[C@H]1C</chem> | 1.22 | 608 | A | 10 |
| I-210 | <chem>CN(CCC1=CC(F)=C(Cl)C2=C1C(=O)NC(=O)C(C(C)C)C=C2Cl)C[C@H]1C(=O)N(CCCc2ccc(cc2)C(=O)O)C[C@H]1C</chem> | 1.29 | 624 | A | 20 |
| I-211 | <chem>CN(CCC1=CC(F)=C(Cl)C2=C1C(=O)NC(=O)C(C(C)C)C=C2Cl)C[C@H]1C(=O)N(CCCc2ccc(cc2)C(=O)OC)C[C@H]1C</chem> | 1.29 | 624 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-212 |  | 1.28 | 688 | A | 10 |
| I-213 |  | 1.28 | 688 | A | 20 |
| I-214 |  | 1.24 | 674 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|---|------|-----|---|----|
| I-215 | <p>キラル</p> <chem>CN1C=CC2=C(F)C(Cl)=CC=C2C(=O)N1Cc3ccccc3C(=O)OCCc4ccccc4O</chem> | 1.24 | 674 | A | 10 |
| I-216 | <chem>CN1C=CC2=C(F)C(Cl)=CC=C2C(=O)N1Cc3ccccc3C(=O)OCC1CC1</chem> | 1.04 | 580 | A | 20 |
| I-217 | <p>キラル</p> <chem>CN1C=CC2=C(F)C(Cl)=CC=C2C(=O)N1Cc3ccccc3C(=O)OCC1CC1</chem> | 1.07 | 580 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|---|------|-----|---|----|
| I-218 | <p>キラル</p> <chem>CN1C[C@H]2[C@H](C[C@H]1C(=O)c1cc(F)c(Cl)cc(Cl)c1)C(=O)c3ccccc3C(=O)OCC2C3</chem> | 1.04 | 580 | A | 10 |
| I-219 | <chem>CN1C[C@H]2[C@H](C[C@H]1C(=O)c1cc(F)c(Cl)cc(Cl)c1)C(=O)c3ccccc3C(=O)OC2C3</chem> | 1.18 | 610 | A | 20 |
| I-220 | <chem>CN1C[C@H]2[C@H](C[C@H]1C(=O)c1cc(F)c(Cl)cc(Cl)c1)C(=O)c3ccccc3C(=O)OC2C3</chem> | 1.18 | 610 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-221 | | 0.94 | 594 | A | 10 |
| I-222 | | 0.94 | 594 | A | 20 |
| I-223 | | 1.09 | 594 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-224 |  | 0.97 | 584 | A | 10 |
| I-225 |  | 0.97 | 584 | A | 20 |
| I-226 |  | 1.06 | 622 | A | 30 |

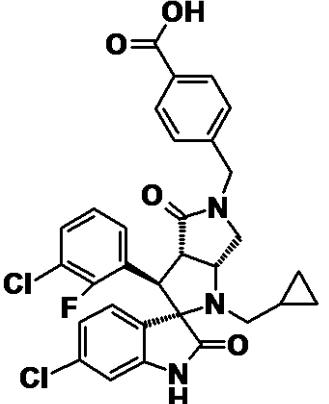
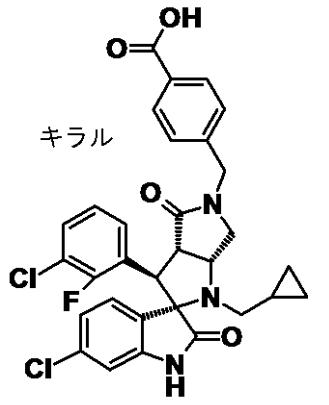
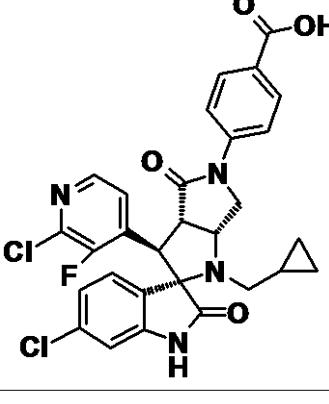
| | | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|----|
| I-227 | <p>キラル</p> | 1.06 | 622 | A | 10 |
| I-228 | | 1.10 | 596 | A | 20 |
| I-229 | <p>キラル</p> | 1.08 | 596 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|---|------|-----|---|----|
| I-230 | <p>キラル</p> <chem>CN1C=CC2=C(C=C1Cl)C(F)=C1C(=O)N(C[C@H]3[C@H](C[C@H]3C(=O)OC(=O)c4ccc(O)cc4)C(F)C(F)C)C(=O)N2C</chem> | 1.06 | 630 | A | 10 |
| I-231 | <chem>CN1C=CC2=C(C=C1Cl)C(F)=C1C(=O)N(C[C@H]3[C@H](C[C@H]3C(=O)OC(=O)c4ccc(O)cc4)C1)C1CC1</chem> | 1.07 | 605 | A | 20 |
| I-232 | <p>キラル</p> <chem>CN1C=CC2=C(C=C1Cl)C(F)=C1C(=O)N(C[C@H]3[C@H](C[C@H]3C(=O)OC(=O)c4ccc(O)cc4)C1)C1CC1</chem> | 1.07 | 605 | A | 30 |

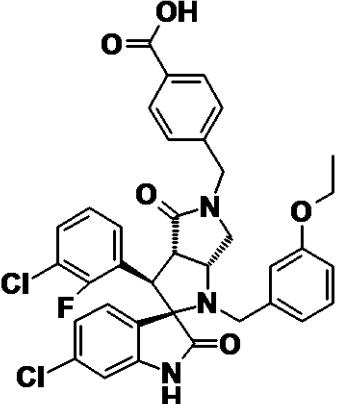
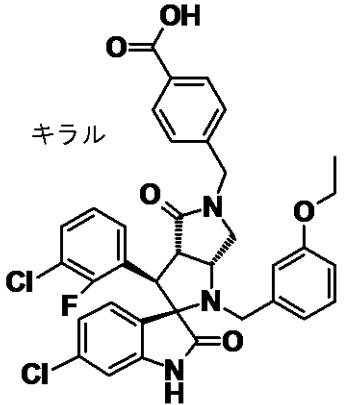
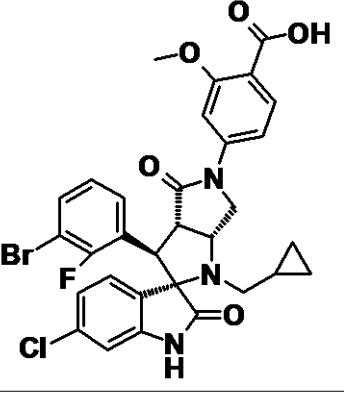
| | | |
|-------|--|----|
| I-233 | <p>1.03</p> <p>587</p> <p>A</p> | 10 |
| I-234 | <p>1.03</p> <p>587</p> <p>A</p> | 20 |
| I-235 | <p>キラル</p> <p>1.16</p> <p>622</p> <p>A</p> | 30 |

| | | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|----|
| I-236 | <p>キラル</p> | 1.13 | 608 | A | 10 |
| I-237 | | 1.24 | 660 | A | 20 |
| I-238 | <p>キラル</p> | 1.14 | 660 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|----|
| I-239 | <p>キラル</p> | 1.14 | 660 | A | 10 |
| I-240 | | 1.06 | 661 | A | 20 |
| I-241 | <p>キラル</p> | 1.06 | 661 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|---|------|-----|---|----|
| I-242 |  | 1.18 | 594 | A | 10 |
| I-243 |  | 1.18 | 594 | A | 20 |
| I-244 |  | 0.99 | 581 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|----|
| I-245 | <p>キラル</p> | 0.99 | 581 | A | 10 |
| I-246 | | 1.14 | 674 | A | 20 |
| I-247 | <p>キラル</p> | 1.14 | 674 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|---|------|-----|---|----|
| I-248 |  | 1.16 | 674 | A | 10 |
| I-249 |  | 1.16 | 674 | A | 20 |
| I-250 |  | 1.04 | 654 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|----|
| I-251 | <p>キラル</p> | 1.04 | 654 | A | 10 |
| I-252 | | 1.04 | 624 | A | 20 |
| I-253 | | 1.04 | 624 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-254 | | 1.04 | 642 | A | 10 |
| I-255 | | 1.04 | 642 | A | 20 |
| I-256 | | 1.07 | 648 | A | 30 |

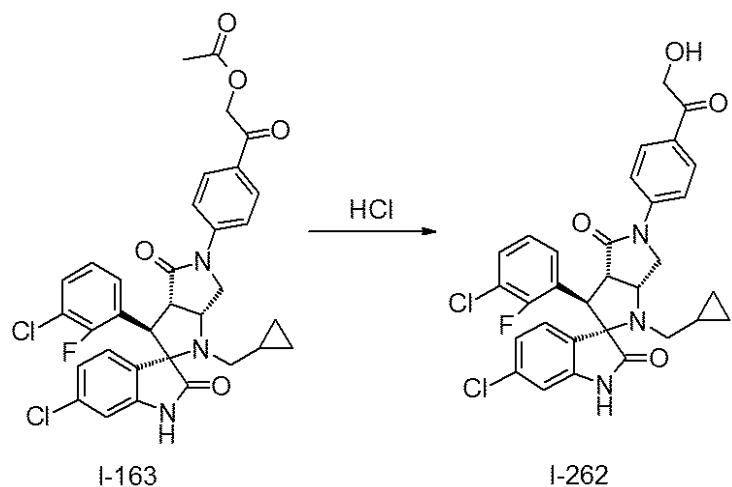
| | | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|----|
| I-257 | <p>キラル</p> | 1.07 | 648 | A | 10 |
| I-258 | <p>キラル</p> | 0.99 | 610 | A | 20 |
| I-259 | <p>キラル</p> | 1.07 | 664 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|----|
| I-260 | <p>キラル</p> | 1.07 | 664 | A | 10 |
| I-261 | <p>キラル</p> | 1.02 | 594 | A | 20 |

【0158】

最初に得られた化合物(I)の酸性エステルけん化によるさらなる化合物(I)の合成
I-262の合成の実験手順

【化30】



【0159】

化合物I-163(50mg、0.109mmol)をMeOH(1mL)に溶解し、HCl(37%、500μL)を添加する。反応物を、HPLC/MS分析によって所望の生成物への完全な変換が示されるまで、40℃で攪拌する。水を添加し、EtOAcで抽出を反復した後、減圧下で溶媒を除去すると、粗製標題化合物I-262を単離することができ、逆相クロマトグラフィーによって精製することができる。

【0160】

【表17】

表10

| # | 構造 | t_{ret} [分] | [M+H] ⁺ | HPLC方法 |
|-------|----|----------------------|--------------------|--------|
| I-262 | | 1.34 | 594 | A |
| I-263 | | 1.34 | 594 | A |

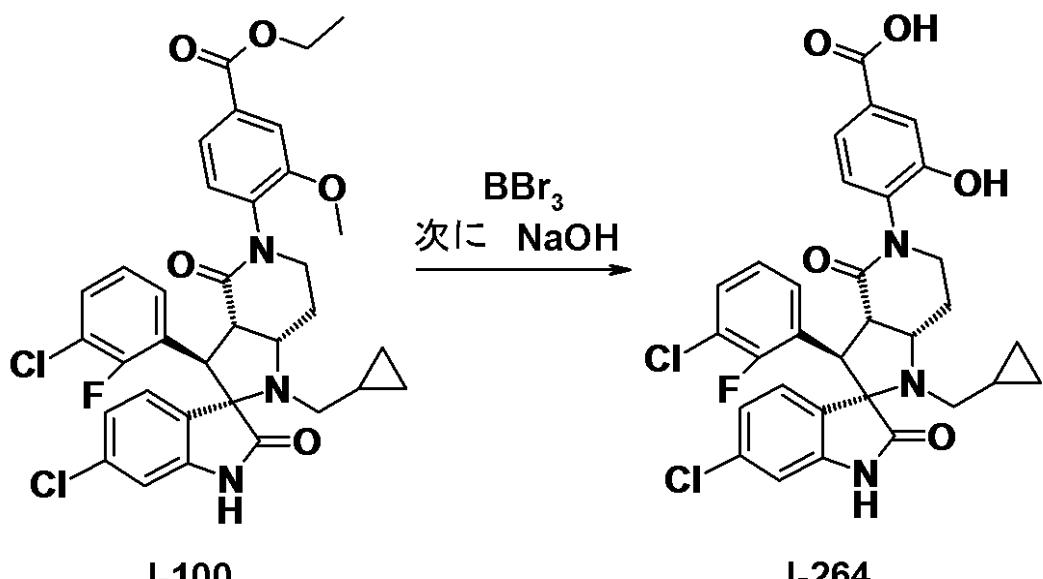
【0161】

最初に得られた化合物(I)の代替エステル化によるさらなる化合物(I)の合成

30

I-264の合成の実験手順

【化31】



【0162】

化合物I-100(92mg、0.14mmol)を無水DCMに溶解し、溶液を - 7

50

8 に冷却する。この温度で、 BBr_3 の溶液（0.5 mL；DCM中2 M）を5分間かけて滴下添加する。冷却浴を除去し、反応混合物を、1時間かけてrtに温める。反応を、MeOHを添加することによってクエンチし、各相を、EtOAcと水に分離する。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。粗製材料をMeOHに溶解し、NaOH水溶液（4 M）を添加する。反応混合物を終夜還流させた後、HCl水溶液を添加することによってクエンチする。EtOAcを添加し、各相を再び分離し、乾燥させ、濃縮し、逆相HPLCによって精製する。

【0163】

【表18】

表11

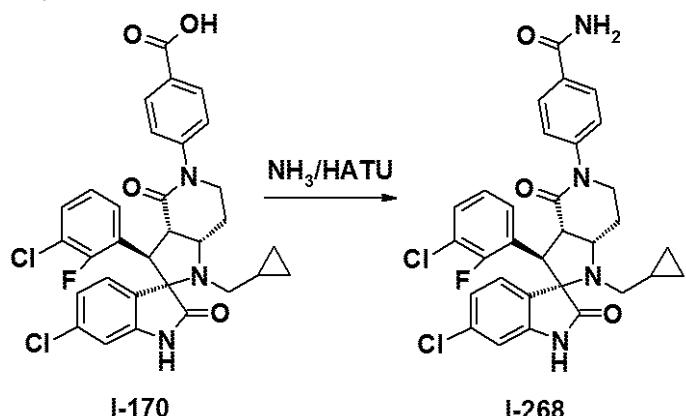
| # | 構造 | t_{ret} [分] | [M+H] ⁺ | HPLC方法 | |
|-------|----|----------------------|--------------------|--------|----|
| I-264 | | 1.05 | 610 | A | 10 |
| I-265 | | 1.05 | 610 | A | 20 |
| I-266 | | 1.24 | 588 | A | 30 |
| I-267 | | 1.24 | 588 | A | 40 |

【0164】

最初に得られた化合物(I)のアミド化およびヒドロキサメート形成によるさらなる化合物(I)の合成

I-268の合成の実験手順

【化 3 2】



10

(0 1 6 5)

化合物 I - 170 (40 mg、0.067 mmol) を、無水 DMF (1 mL) に 0 で懸濁させ、DIPSEA (0.033 mL、0.2 mmol) および HATU (28.1 mg、0.074 mmol) を反応混合物に添加する。反応混合物を 0 で 30 分間攪拌する。アンモニアの溶液 (0.011 mL; MeOH 中 7 N; 0.074 mmol) を滴下添加する。反応混合物をさらに 60 分間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液を添加する。脱イオン水を添加し、混合物を、EtOAc とシクロヘキサンの 1 : 1 混合物で抽出する。各層を分離し、有機相を脱イオン水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、粗製材料を、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製する。

20

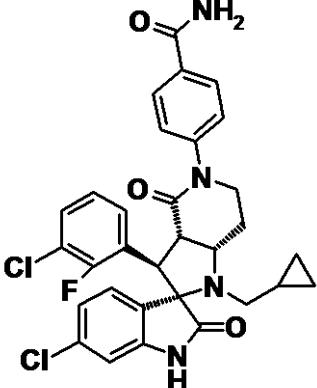
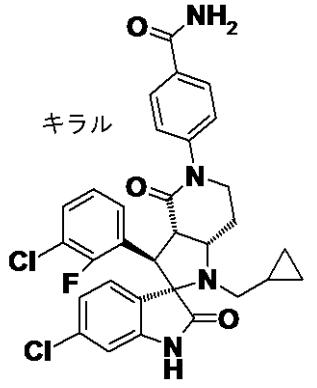
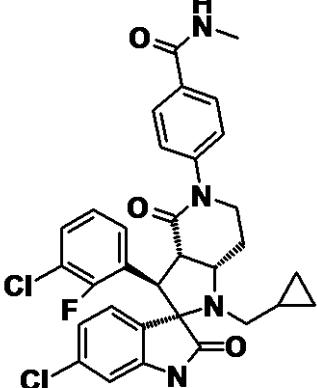
【 0 1 6 6 】

以下の化合物(I)(表12)は、最初に得られた異なる化合物(I)から出発して、類似の方式で入手可能である。

【 0 1 6 7 】

【表19】

表12

| # | 構造 | t_{ret} [分] | [M+H] ⁺ | HPLC方法 |
|-------|---|----------------------|--------------------|--------|
| I-268 |  | 1.34 | 593 | A |
| I-269 |  | 1.34 | 593 | A |
| I-270 |  | 1.37 | 607 | A |

| | | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|----|
| I-271 | <p>キラル</p> | 1.37 | 607 | A | 10 |
| I-272 | | 1.41 | 621 | A | 20 |
| I-273 | <p>キラル</p> | 1.41 | 621 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|--|------|-----|---|----|
| I-274 | | 1.28 | 609 | A | 10 |
| I-275 | | 1.28 | 609 | A | 20 |
| I-276 | | 1.35 | 623 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|----|
| I-277 | <p>キラル</p> | 1.35 | 623 | A | 10 |
| I-278 | | 1.45 | 637 | A | 20 |
| I-279 | | 1.45 | 637 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|----|
| I-280 | <p>キラル</p> | 1.28 | 579 | A | 10 |
| I-281 | | 1.33 | 647 | A | 20 |
| I-282 | <p>キラル</p> | 1.33 | 647 | A | 30 |

| | | | | | |
|-------|---|------|-----|---|----|
| I-283 | <p>キラル</p> <chem>CN(C(=O)N(O)C(=O)c1ccc(cc1)C(F)(Cl)c2ccc(Cl)cc3[nH]c2[nH]c3=O)COCC</chem> | 1.31 | 675 | A | 10 |
| I-284 | <p>キラル</p> <chem>CN(C(=O)NCCOc1ccc(cc1)C(F)(Cl)c2ccc(Cl)cc3[nH]c2[nH]c3=O)C(=N)N</chem> | 1.35 | 659 | A | 20 |
| I-285 | <p>キラル</p> <chem>CN(C(=O)N(O)C(=O)c1ccc(cc1)C(F)(Cl)c2ccc(Cl)cc3[nH]c2[nH]c3=O)CC1(C)CC1</chem> | 1.22 | 595 | A | 30 |

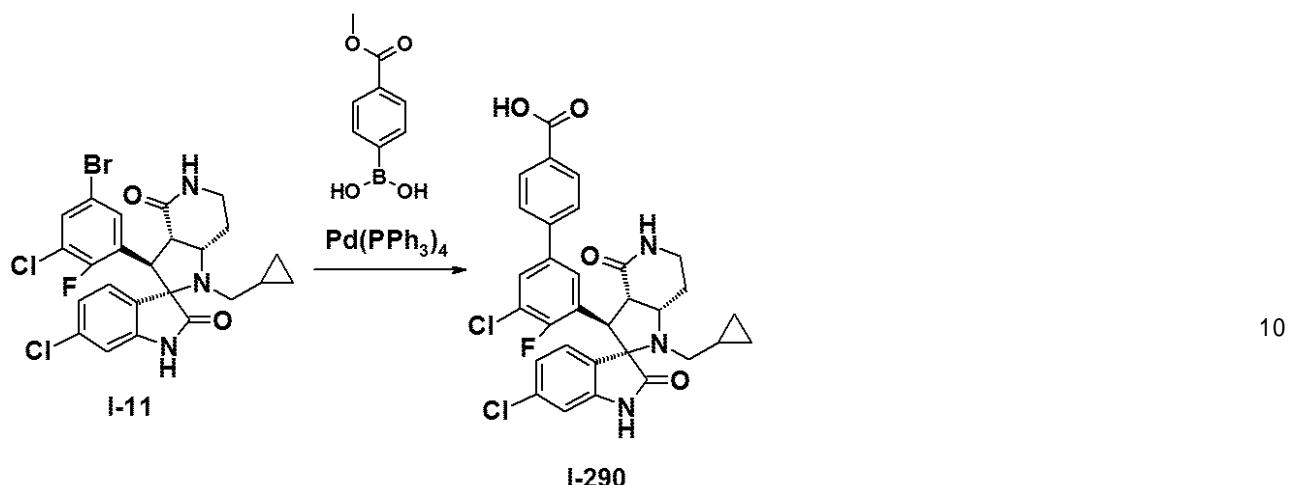
| | | | | | |
|-------|---|------|-----|---|----|
| I-286 | <p>キラル</p> <chem>CN(C)c1ccc(cc1)C2=C(F)c3cc(Cl)c4[nH]cnc4c3C2C2CC3CC(C3)CC2</chem> | 1.41 | 607 | A | 10 |
| I-287 | <p>キラル</p> <chem>CN(C)c1ccc(cc1)C2=C(F)c3cc(Cl)c4[nH]cnc4c3C2C2CC3CC(C3)CC2C(=O)N(C)Cc4ccc(cc4)N(C)C</chem> | 1.34 | 593 | A | 20 |
| I-288 | <p>キラル</p> <chem>CN(C)c1ccc(cc1)C2=C(F)c3cc(Cl)c4[nH]cnc4c3C2C2CC3CC(C3)CC2C(=O)N(C)Cc4ccc(cc4)N(C)C=O</chem> | 1.21 | 580 | A | 30 |
| I-289 | <p>キラル</p> <chem>CN(C)c1ccc(cc1)C2=C(F)c3cc(Cl)c4[nH]cnc4c3C2C2CC3CC(C3)CC2C(=O)N(C)Cc4ccc(cc4)N(C)C=O</chem> | 1.21 | 580 | A | 40 |

【 0 1 6 8 】

鈴木反応による最初に得られた化合物（I）の誘導体化によるさらなる化合物（I）の合成

I - 2 9 0 の合成の実験手順

【化 3 3】



(0 1 6 9)

化合物 I - 11 (50 mg、0.09 mmol)、[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ボロン酸(19.5 mg、0.108 mmol)、Pd(PPh₃)₄(10.7 mg、0.1 mmol)、および炭酸ナトリウム(24 mg、0.23 mmol)を、ジオキサンと水の2:1混合物に懸濁させる。反応混合物を130 °Cにて終夜加熱する。EtOAcおよび水を添加した後、各相を分離し、有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。粗製生成物を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製すると、I-290が得られる。

[0 1 7 0]

【表20】

表13

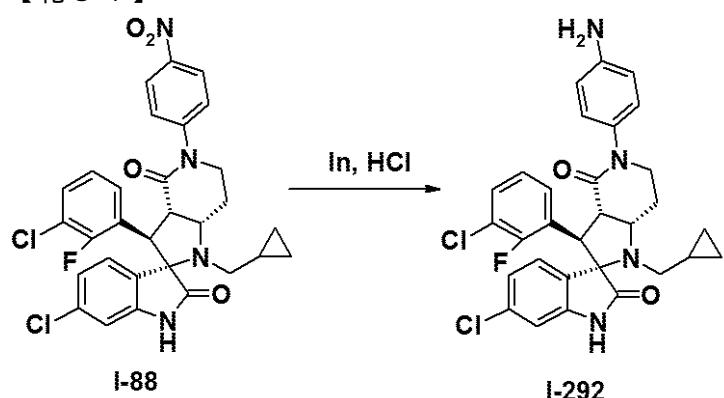
| # | 構造 | t_{ret} [分] | [M+H] ⁺ | HPLC方法 |
|-------|----|----------------------|--------------------|--------|
| I-290 | | 1.03 | 594 | A |
| I-291 | | 1.03 | 594 | A |

〔 0 1 7 1 〕

最初に得られた化合物（I）の還元によるさらなる化合物（I）の合成

I - 292 の合成の実験手順

【化 34】



10

【0172】

化合物 I - 88 (330 mg、0.55 mmol) を THF (1 mL) に溶解し、インジウム粉末 (254 mg、2.2 mmol) を添加する。濃 HCl (37%、0.275 mL、3.325 mmol) を反応混合物に添加し、懸濁液を r.t で 1 時間攪拌する。反応混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加することによって中和し、EtOAc で抽出する。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。逆相カラムクロマトグラフィーによって、化合物 I - 292 が得られる。

20

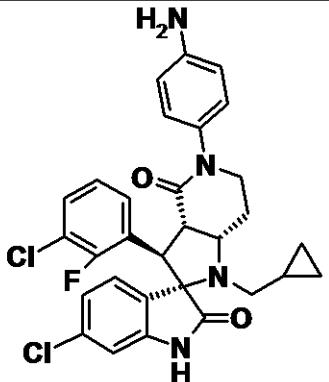
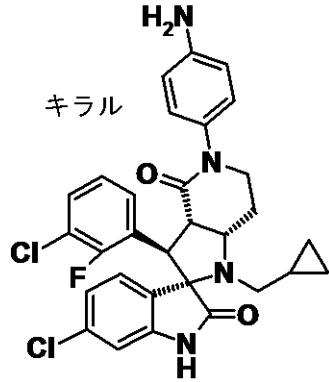
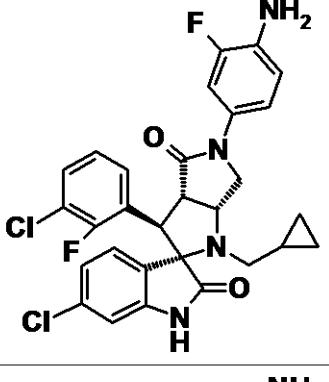
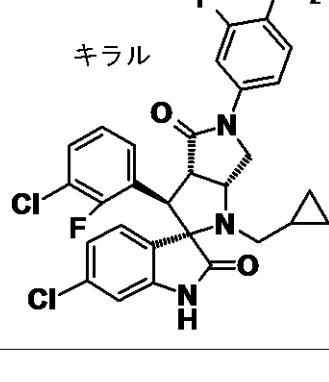
【0173】

以下の化合物（I）（表 14）は、最初に得られた異なる化合物（I）から出発して、類似の方式で入手可能である。

【0174】

【表21】

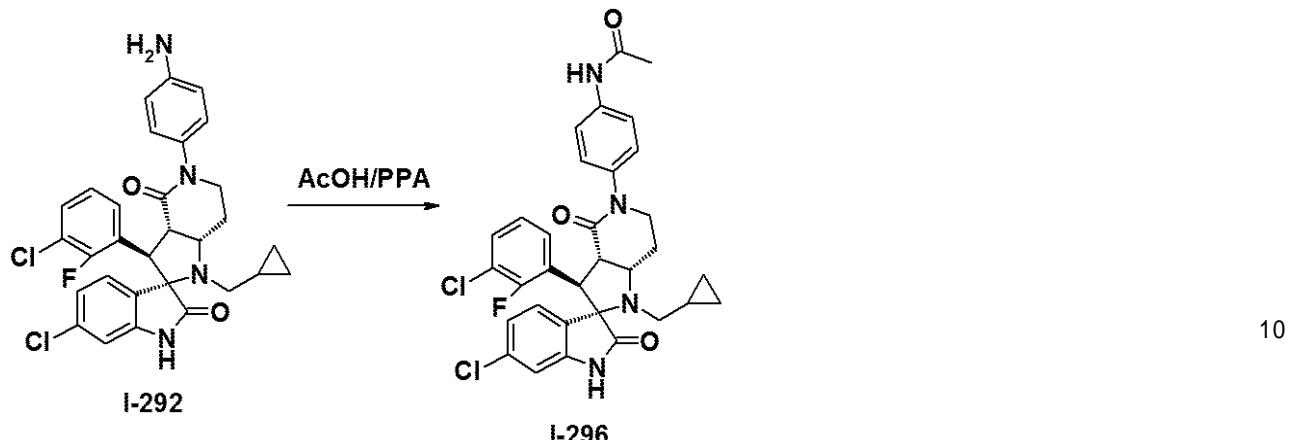
表14

| # | 構造 | t_{ret} [分] | [M+H] ⁺ | HPLC方法 |
|-------|---|----------------------|--------------------|--------|
| I-292 |  | 1.28 | 565 | A |
| I-293 |  | 1.28 | 565 | A |
| I-294 |  | 1.39 | 569 | A |
| I-295 |  | 1.39 | 569 | A |

【0175】

最初に得られた化合物(I)のアシリ化によるさらなる化合物(I)の合成
I-296の合成の実験手順

【化35】



【0176】

化合物I-292(30mg、0.053mmol)のTHF(5mL)溶液に、AcOHの溶液(0.04mL、0.08mmol、THF中2M)およびDIPPEA(22.7μL、0.133mmol)を添加する。反応混合物に、EtOAc(63μL；0.106mmol)中50%PPAの溶液(N-プロピルホスホン酸、環式三量体)を添加し、溶液を終夜rtで攪拌する。溶媒を減圧下で除去した後、逆相カラムクロマトグラフィーによって、純粋なI-296が得られる。

20

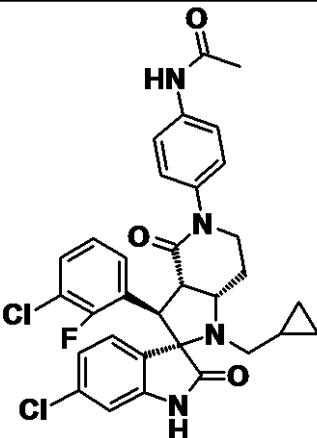
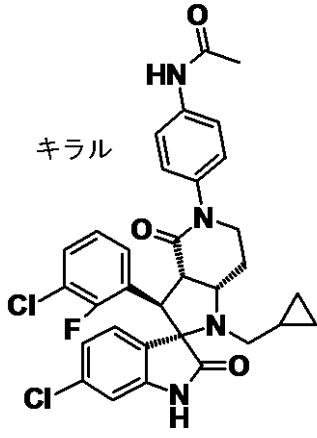
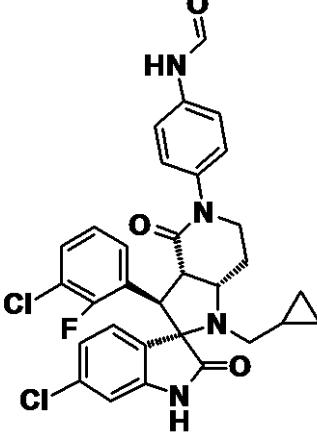
【0177】

以下の化合物(I)(表15)は、最初に得られた異なる化合物(I)から出発して、類似の方式で入手可能である。

【0178】

【表22】

表15

| # | 構造 | t_{ret} [分] | [M+H] ⁺ | HPLC方法 | |
|-------|---|----------------------|--------------------|--------|----|
| I-296 |  | 1.37 | 607 | A | 10 |
| I-297 |  | 1.37 | 607 | A | 20 |
| I-298 |  | 1.35 | 593 | A | 30 |

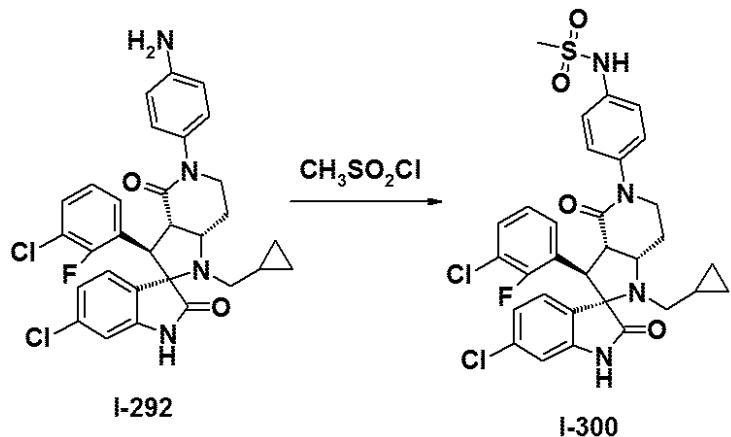
| | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|
| I-299 | <p>キラル</p> | 1.35 | 593 | A |
|-------|------------|------|-----|---|

10

【 0 1 7 9 】

最初に得られた化合物（I）のスルホンアミド化によるさらなる化合物（I）の合成 I - 300 の合成の実験手順

【化 3 6】



20

[0 1 8 0]

I-292 (40 mg、0.071 mmol) の DCM (1 mL) 溶液を、-5℃に冷却する。ピリジン (150 μL) および塩化メシリル (6 μL、0.071 mmol) を添加し、反応混合物を30分間攪拌する。反応を、1NのHClを添加することによってケンチし、EtOAcで抽出する。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。逆相カラムクロマトグラフィーによって、所望の I-300 が得られる。

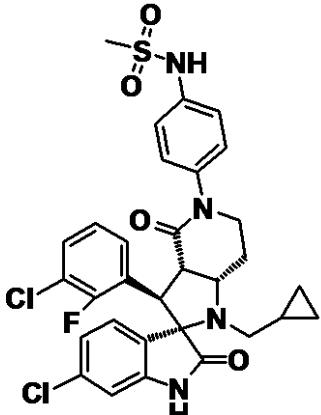
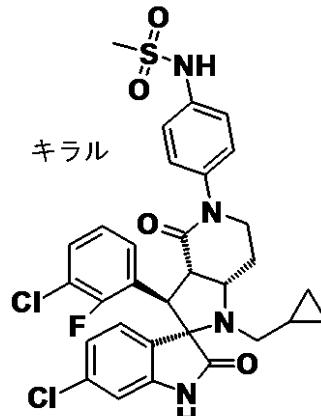
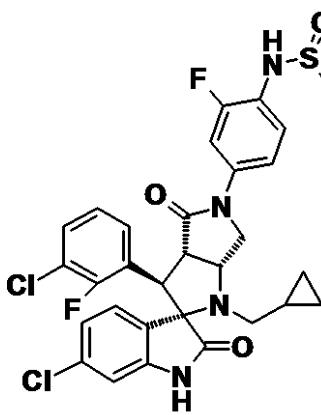
[0 1 8 1]

以下の化合物(I)(表16)は、最初に得られた化合物(I)から出発して、類似の
方式で入手可能である。

30

【表23】

表16

| # | 構造 | t _{ret} [分] | [M+H] ⁺ | HPLC方法 | |
|-------|---|----------------------|--------------------|--------|----|
| I-300 |  | 1.38 | 643 | A | 10 |
| I-301 |  | 1.38 | 643 | A | 20 |
| I-302 |  | 1.32 | 647 | A | 30 |
| | | | | | 40 |

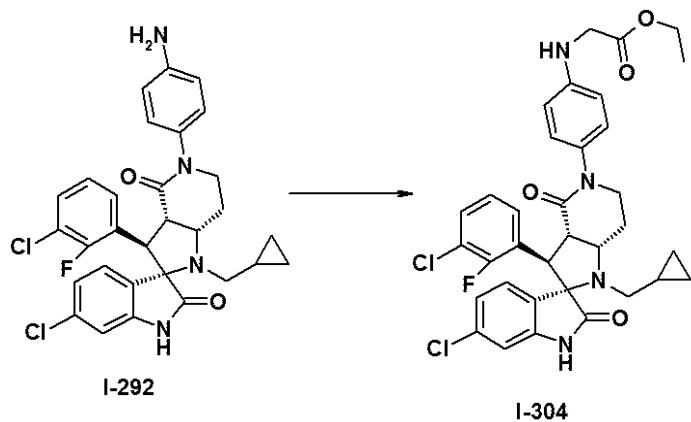
| | | | | |
|-------|------------|------|-----|---|
| I-303 | <p>キラル</p> | 1.32 | 647 | A |
|-------|------------|------|-----|---|

10

【 0 1 8 2 】

最初に得られた化合物（I）の還元的アルキル化によるさらなる化合物（I）の合成 I - 304 の合成の実験手順

【化 3 7】



20

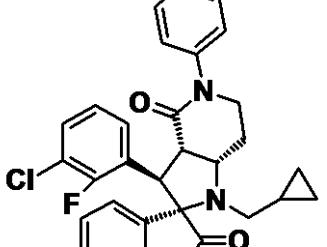
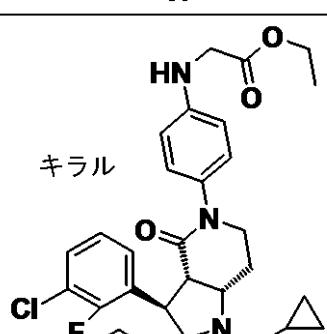
【 0 1 8 3 】

化合物 I - 292 (30 mg、0.05 mmol) およびグリオキシリ酸エチルエステル (8.14 mg、0.08 mmol) を、AcOH (1 mL) に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (56 mg、0.27 mmol) を添加する。反応混合物を rt で 15 時間攪拌した後、希釈 NaHCO₃ を添加する。EtOAc を添加し、各相を分離する。水で洗浄した後、有機相を MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。逆相カラムクロマトグラフィーによって、純粋な I - 304 が得られる。

30

【表 2-4】

表17

| # | 構造 | t_{ret} [分] | [M+H] ⁺ | HPLC方法 |
|-------|--|----------------------|--------------------|--------|
| I-304 |  | 1.52 | 651 | A |
| I-305 |  | 1.52 | 651 | A |

10

20

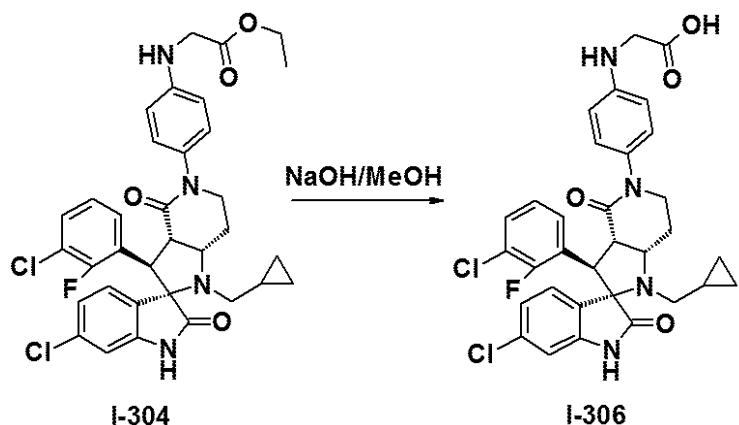
【 0 1 8 4 】

最初に得られた化合物(Ⅰ)のアルカリけん化によるさらなる化合物(Ⅱ)の生成

I - 306 の合成の実験手順

30

【化 3 8】



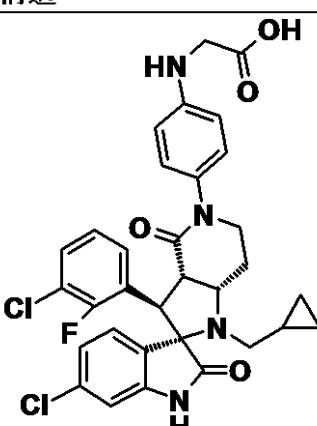
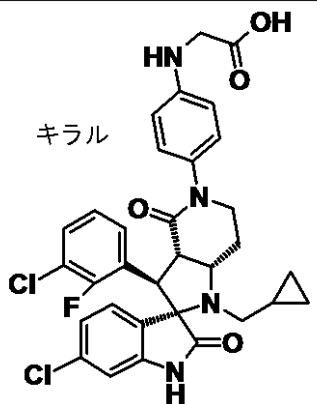
40

[0 1 8 5]

化合物 I - 304 (23 mg、0.04 mmol) を MeOH (1 mL) に溶解し、NaOH 水溶液 (0.5 mL、4 M) を添加する。反応混合物を 1 時間加熱還流させる。HCl 水溶液 (2 M) で酸性化し、EtOAc で抽出した後、有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過する。逆相 HPLC による精製によって、化合物 I - 306 が得られる。

【表25】

表18

| # | 構造 | t_{ret} [分] | [M+H] ⁺ | HPLC方法 |
|-------|--|----------------------|--------------------|--------|
| I-306 |  | 1.09 | 623 | A |
| I-307 |  | 1.09 | 623 | A |

【0186】

以下の例は、本発明をこれらの例に限定することなく、本発明による化合物の生物活性を説明する。

式(I)、(Ia)および(Ib)の化合物は、治療分野において可能なそれらの多くの適用によって特徴付けられる。特に、培養したヒト腫瘍細胞の増殖に対する阻害効果だけでなく、例えば内皮細胞などの他の細胞の増殖に対する阻害効果が関与する適用に言及するものとする。

【0187】

Mdm2-p53阻害アルファスクリーニング

このアッセイを使用して、化合物が、p53-MDM2相互作用を阻害するかどうか、したがってp53機能を修復するかどうかを決定する。

【0188】

20%DMSO中化合物15μL（化合物の事前連続希釈を、100%DMSOで行う）を、白色OptiPlate-96ウェル（PerkinElmer）にピペットで注入する。20nMのGST-MDM2タンパク質（aa23-117）および20nMのビオチン化p53wtペプチド（wtヒトp53のaa16-27、アミノ酸配列QETFSDLWKLLP-Ttds-Lys-ビオチン、分子量2132.56g/molを包含する）からなるミックスを、アッセイバッファー（50mMのトリス/HCl、pH7.2；120mMのNaCl；0.1%ウシ血清アルブミン（BSA）；5mMのジチオトレイトール（DTT）；1mMのエチレンジアミン四酢酸（EDTA）；0.01%Tween 20）で調製する。ミックス30μLを、化合物希釈物に添加し、プレートを1分当たり300回（rpm）で穏やかに振とうしながら、rtで15分間インキュベートする。その後、PerkinElmer製のプレミックスしたAlphaISAグ

10

20

30

40

50

ルタチオンアクセプタービーズおよびAlphaScreenストレプトアビジンドナービーズ(アッセイバッファー中、それぞれ10 μ g/mlの濃度)15 μ l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。

【0189】

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p53-ペプチドおよびGST-MDM2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(試験化合物の代わりに5%DMSO;タンパク質/ペプチドミックスを用いる)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。

表24は、先のアッセイを使用して決定した例の化合物のIC₅₀値を示す。

【0190】

【表 2 6】

表24

| # | IC ₅₀ MDM2 [nM] |
|-------|----------------------------|
| I-1 | 86 |
| I-2 | 112 |
| I-3 | 263 |
| I-5 | 17 |
| I-7 | 30 |
| I-9 | 30 |
| I-11 | 462 |
| I-13 | 272 |
| I-15 | 152 |
| I-17 | 324 |
| I-19 | 240 |
| I-21 | 64 |
| I-23 | 290 |
| I-25 | 324 |
| I-27 | 30 |
| I-37 | 292 |
| I-39 | 32 |
| I-40 | 33 |
| I-43 | 8 |
| I-63 | 103 |
| I-69 | 447 |
| I-71 | 68 |
| I-72 | 17 |
| I-74 | 342 |
| I-76 | 42 |
| I-78 | 120 |
| I-80 | 93 |
| I-82 | 1016 |
| I-84 | 1176 |
| I-86 | 159 |
| I-90 | 124 |
| I-92 | 193 |
| I-112 | 3293 |
| I-123 | 38 |
| I-125 | 347 |

10

20

30

40

| | | |
|-------|------|----|
| I-170 | 11 | |
| I-171 | 4 | |
| I-172 | 302 | |
| I-173 | 29 | |
| I-175 | 2132 | |
| I-177 | 16 | |
| I-179 | 71 | |
| I-181 | 92 | |
| I-183 | 10 | 10 |
| I-185 | 3 | |
| I-186 | 2 | |
| I-188 | 16 | |
| I-190 | 45 | |
| I-192 | 40 | |
| I-194 | 114 | |
| I-196 | 20 | |
| I-198 | 27 | |
| I-200 | 134 | |
| I-202 | 48 | 20 |
| I-204 | 15 | |
| I-206 | 46 | |
| I-208 | 210 | |
| I-210 | 158 | |
| I-212 | 21 | |
| I-214 | 34 | |
| I-216 | 6 | |
| I-217 | 5 | |
| I-218 | 460 | 30 |
| I-219 | 31 | |
| I-221 | 7 | |
| I-223 | 271 | |
| I-224 | 17 | |
| I-226 | 12 | |
| I-228 | 11 | |
| I-229 | 5 | |
| I-230 | 5 | |
| I-231 | 12 | |
| I-233 | 9 | 40 |
| I-235 | 980 | |
| I-236 | 488 | |

| | | |
|-------|------|----|
| I-237 | 2 | |
| I-238 | 2 | |
| I-239 | 1156 | |
| I-240 | 4 | |
| I-242 | 37 | |
| I-244 | 4 | |
| I-246 | 17 | |
| I-248 | 485 | |
| I-250 | 9 | 10 |
| I-252 | 9 | |
| I-254 | 9 | |
| I-256 | 27 | |
| I-258 | 4 | |
| I-259 | 11 | |
| I-261 | 5 | |
| I-262 | 21 | |
| I-264 | 49 | |
| I-266 | 19 | |
| I-268 | 26 | 20 |
| I-270 | 27 | |
| I-272 | 25 | |
| I-274 | 20 | |
| I-276 | 46 | |
| I-278 | 33 | |
| I-280 | 7 | |
| I-281 | 67 | |
| I-283 | 4 | |
| I-284 | 3 | 30 |
| I-285 | 8 | |
| I-286 | 10 | |
| I-287 | 8 | |
| I-288 | 8 | |
| I-290 | 36 | |
| I-292 | 164 | |
| I-296 | 58 | |
| I-298 | 86 | |
| I-300 | 98 | |
| I-302 | 37 | 40 |
| I-304 | 192 | |
| I-306 | 67 | |

【 0 1 9 1 】

細胞増殖アッセイ

例えば、S J S A - 1、S K O V - 3、R S 4 - 1 1 およびK G - 1 細胞のためのC e l
l T i t e r G l oアッセイ：S J S A - 1 細胞（骨肉腫、野生型 p 5 3、A T C C C R L - 2 0 9 8 T M ）を、1
日目に、9 6 ウエルの平底マイクロタイプレート（W h i t e P a c k a r d V 50

iewプレート96ウェルのカタログ番号6005181)に、RPMI培地90μL、10%ウシ胎仔血清(FCS、例えば、JRH Biosciences製#12103-500M、ロット:3N0207)中、細胞2500個/ウェルの密度で二重に播種する。ルミネッセンスに適合性のある任意の他のプレートフォーマットが可能である。

同様に、p53変異体SKOV-3細胞(卵巣腺癌、ATCC HTB-77(商標))を、平底96ウェルのマイクロタイープレートに、McCoy培地90μL、10%FCS中、細胞3000個/ウェルの密度で二重に播種する。

2日目に、およそ0.6~50000nMの濃度範囲を網羅する試験化合物の希釈物5μLを、細胞に添加する。細胞を、加湿CO₂制御インキュベーター中、37℃で3日間インキュベートする。
10

【0192】

野生型p53 RS4-11細胞(急性リンパ性白血病、ATCC CRL-1873(商標)):

1日目: RS4-11細胞を、96ウェルの平底マイクロタイープレート(White Packard Viewプレート96ウェルのカタログ番号6005181)に、RPMI培地90μL、10%ウシ胎仔血清(FCS、例えば、JRH Biosciences製#12103-500M、ロット:3N0207)中、細胞5000個/ウェルの密度で播種する。ルミネッセンスに適合性のある任意の他のプレートフォーマットが可能である。

2日目: オよそ0.3~25000nMの濃度範囲を網羅する試験化合物の希釈物5μL(代替希釈スキームが可能である)を、細胞に添加する。細胞を、加湿CO₂制御インキュベーター中、37℃で3日間インキュベートする。最終的なDMSO濃度は、0.5%である。
20

【0193】

p53変異体KG-1細胞(急性骨髄性白血病、ATCC CCL-246):

1日目: エクソン6/インtron6スプライスドナー部位にp53変異を有するKG-1細胞を、96ウェルの平底マイクロタイープレート(White Packard Viewプレート96ウェルのカタログ番号6005181)に、RPMI培地90μL、10%ウシ胎仔血清(FCS、例えば、JRH Biosciences製#12103-500M、ロット:3N0207)中、細胞10000個/ウェルの密度で播種する。ルミネッセンスに適合性のある任意の他のプレートフォーマットが可能である。
30

2日目: オよそ0.3~25000nMの濃度範囲を網羅する試験化合物の希釈物5μL(代替希釈スキームが可能である)を、細胞に添加する。細胞を、加湿CO₂制御インキュベーター中、37℃で3日間インキュベートする。最終的なDMSO濃度は、0.5%である。

【0194】

すべてのCell Titer Gloアッセイの評価を、播種してから5日後に行う。5日目に、Cell Titer Glo試薬(Cell titer Glo Luminescentカタログ番号G7571、Promega)95μLを、各ウェルに添加し、37℃でさらに10分間インキュベートする(攪拌しながら)。ルミネッセンスを、Wallac Victorで、標準ルミネッセンスによる読み取りを使用して測定する。IC₅₀値を、標準Levenburg Marquardアルゴリズム(Graph Pad Prism)を使用して算出する。
40

さらに、多様な組織起源由来のいくつかの他のがん細胞系が、化合物(I)、(Ia)および(Ib)に対して高感度であることが証明された。その例として、NCI-H460(肺)、Molp-8(骨髄腫)およびMV4-11(AML)が挙げられる。

【0195】

本発明による式(I)、(Ia)および(Ib)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形態のすべての塩は、それらの生物学的な特性に基づいて、過度のまたは異常な細胞増殖を特徴とする疾患を
50

治療するのに適している。

【0196】

このような疾患として、例えばウィルス感染症（例えばHIVおよびカポジ肉腫）；炎症性および自己免疫疾患（例えば大腸炎、関節炎、アルツハイマー病、糸球体腎炎および創傷治癒）；細菌、真菌および／または寄生虫による感染症；白血病、リンパ腫および固形腫瘍（例えば癌腫および肉腫）、皮膚疾患（例えば乾癬）；細胞数の増大を特徴とする過形成に基づく疾患（例えば線維芽細胞、肝細胞、骨および骨髄細胞、軟骨もしくは平滑筋細胞、または上皮細胞（例えば子宮内膜増殖症））；骨疾患および心血管疾患（例えば再狭窄および肥大）が挙げられる。これらは、増殖細胞（例えば、毛髪、腸管、血液および前駆細胞）を、放射線、UV治療および／または細胞増殖抑制治療によって引き起こされるDNA損傷から保護するのにも適している。10

【0197】

例えば、それに限定されるものではないが、以下のがん／増殖性疾患は、本発明による化合物を用い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(gemistocytic)星細胞腫、退形成星状細胞腫および膠芽腫、神経膠腫、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(副腎皮質刺激ホルモン)、頭蓋咽頭腫、髓芽細胞腫、髓膜腫(meningeomas)および乏突起神経膠腫など；神経腫瘍(新生物)、例えば自律神経系の腫瘍、例えば神経芽細胞腫、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、シュワン腫)および悪性シュワン細胞腫、ならびに中枢神経系、例えば脳の腫瘍および骨髄の腫瘍など；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など；眼瞼腫瘍、例えば基底細胞腫または基底細胞癌；臍臓がんまたは臍臓の癌腫；膀胱がんまたは膀胱の癌腫および他の尿路上皮がん；肺がん(気管支癌)、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)、例えば扁平上皮癌、腺癌および大細胞型の気管支癌など；乳がん、例えば乳癌、例えば浸潤性腺管癌、膠様癌、浸潤性小葉癌、管状癌、腺囊(adenocystic)癌および乳頭状癌、ホルモン受容体陽性乳がん(エストロゲン受容体陽性乳がん、プロゲステロン受容体陽性乳がん)、Her2陽性乳がん、トリプルネガティブ乳がんなど；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)および菌状息肉症(mucosis fungoides)など；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、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など；精巣がん、例えば精上皮腫および非精巣上皮腫など；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、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など；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など；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、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、細網肉腫、軟組織肉腫、脂肪肉腫、形質細胞腫、線維性骨異形成症、若年性骨囊胞および動脈瘤性骨囊胞など；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など；肝臓がん、例えば肝細胞癌または肝細胞癌(HCC)など；白血病、例えば急性白血病、例えば急性リンパ管／リンパ性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)；慢性白血病、例えば慢性リンパ性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)など；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、小細胞癌および退形成癌など；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など；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など；食道がんまたは食道の癌腫304050

; 陰茎がん ; 前立腺がん(例えば去勢抵抗性前立腺がん) ; 咽喉がんまたは咽頭の癌腫、例えば鼻咽頭癌、中咽頭癌および下咽頭癌など；網膜芽細胞腫、腔がんまたは腔の癌腫、中皮腫；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、濾胞および甲状腺臓様癌、ならびに退形成癌など；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、子宮頸がん、腺様囊胞癌(AdCC)、副腎皮質癌腫および外陰がん。

【0198】

好ましくは、治療される増殖性疾患／がんは、p53野生型状態を有する。

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。10

【0199】

式(I)、(Ia)および(Ib)の化合物は、それら自体で使用することができ、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学的に活性な物質と組み合わせて使用することもできる。

【0200】

本発明による化合物と組み合わせて投与できる治療剤には、それに限定されるものではないが、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、フルベストラント、酢酸メゲストロール、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、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(例えば酢酸ゴセレリン、ロイプロリド(luprolide))、増殖因子(増殖因子、例えば「血小板由来増殖因子(PDGF)」、「線維芽細胞増殖因子(FGF)」、「血管内皮増殖因子(VEGF)」、「上皮増殖因子(EGF)」、「インスリン様増殖因子(IGF)」、「ヒト上皮増殖因子(HER、例えばHER2、HER3、HER4)」および「肝細胞増殖因子(HGF)」など)の阻害剤(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、ラバチニブおよびトラスツズマブなどである)；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(5-FU)、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、例えばメルカブトプリン、チオグアニン、クラドリбинおよびペントスタチン、シタラビン(arac)、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、ドキシル、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、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ブリカマイシン、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(meclorethamine)、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、チオテパなど)；有糸分裂阻害薬(例えばビンカアルカロイド、例えばビンプラスチン、ビンデシン、ビノレルビンおよびビンクリスチン；ならびにタキサン、例えばパクリタキセル、ドセタキセルなど)；血管新生阻害剤(例えばラキニモド(tasquinimod)、チューブリン(tubuline)阻害剤；DNA合成阻害剤(例えばサパシタビン)、PARP阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤(例えばエピポドフィロトキシン、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ど)、セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤(例えばPDK1阻害剤、B-Raf阻害剤、mTOR阻害剤、mTORC1阻害剤、PI3K阻害剤、二重mTOR/PI3K阻害剤、STK33阻害剤、AKT阻害剤、PLK1阻害剤、CDKの阻害剤20304050

、オーロラキナーゼ阻害剤)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えばPTK2/FAK阻害剤)、タンパク質間相互作用阻害剤(例えばIAP活性化因子、Mc1-1、MDM2/MDMX)、MEK阻害剤(例えばピマセルチブ)、ERK阻害剤、FLT3阻害剤(例えばキザルチニブ)、BRD4阻害剤、IGF-1R阻害剤、TRAILR2作動薬、

【0201】

Bc1-2阻害剤(例えばベネトクラックス)、Erbb受容体阻害剤、ラバマイシン類似体(例えばエベロリムス、テムシロリムス、リダフォロリムス、シロリムス)、アンドロゲン合成阻害剤(例えばアビラテロン、TAK-700)、アンドロゲン受容体阻害剤(例えばエンザルタミド、ARN-509)、免疫療法(例えばシプロイセル-T)、DNMT阻害剤(例えばSGI110、テモゾロミド、ボサロキシン)、HDAC阻害剤(例えばボリノstatt、エンチノstatt、プラシノstatt(pracinostat)、パノビノstatt)、ANG1/2阻害剤(例えばトレバナニブ)、CYP17阻害剤(例えばガレテロン)、放射性医薬品(例えばラジウム-223、アルファラディン)、免疫療法剤(例えばボックスウイルスペースのワクチン、イピリムマブ)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、クロドロネット、フィルグラストム(filgrastin)、インターフェロン、インターフェロンアルファ、ロイコボリン、リツキシマブ、ブロカルバジン、レバミゾール、メスナ、ミトタン、パミドロネットおよびポルフィマーが含まれる。

【0202】

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(methoxyestriol)、2C4、3-アレチン、131-I-TM-601、3CPA、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン、16-アザ-エポチロンB、ABT-263/ナビトクラックス、ABT-737、A105972、A204197、アルデスロイキン、アリセルチブ/MLN8237、アリトレチノイン、アロベクチン-7、アルトレタミン、アルボシジブ、アモナフィド、アントラピラゾール、AG-2037、AP-5280、アパジコン、アボミン(apomine)、アラノース(aranose)、アルグラビン(arglabin)、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、AMG-479(ガニツマブ)、AMG-232、ARRY162、ARRY438162、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244(セルメチニブ)、ARRY-704/AZD-8330、ATSP-7041、AR-12、AR-42、AS-703988、AXL-1717、AZD-1480、AZD-4547、AZD-8055、AZD-5363、AZD-6244、AZD-7762、ARQ-736、ARQ680、AS-703026(プリマセルチブ(primasertib))、アバスチン、AZD-2014、アザシチジン(5-アザ)、アザエポチロンB、アゾナフィド、バラセルチブ(barasertib)/AZD1152、BAY-43-9006、BAY80-6946、BBR-3464、BBR-3576、ベバシツマブ、BEZ-235/ダクトリシブ(dactolisib)、二ケエン酸ピリコダル、ビリナパント(birinapant)、BCX-1777、BKM-120/ブパルリシブ(buparlisib)、ブレオシン(bleocin)、BLP-25、BMS-184476、BMS-247550、BMS-188797、BMS-275291、BMS-663513、BMS-754807、BNP-1350、BNP-7787、BI BW2992/アファチニブ、BIBF1120/ニンテダニブ、BI836845、BI12536、BI6727/ボラセルチブ、BI836845、BI847325、BI853520、BIIIB-022、ブレオマイシン酸、ブレオマイシンA、ブレオマイシンB、ブリバニブ、ブリオスタチン-1、ボルテゾミブ、プロスタリシン、ブスルファン、BYL-719/アルペリシブ(alpelisib)、CA-4プロドラッグ、CA-4、カバジタキセル、カボザンチニブ、CapCe11、カルシリトリオール、カネルチニブ、カンホスファミド、カペシタбин、カルボキシフタラトプラチン(carboxyphthalatoplatin)、CCI-779、CC-115、CC-223、CEP-701、CEP-751、

10

20

30

40

50

C B T - 1 セフィキシム、セフラトニン (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、C G M - 0 9 7、C H 4 9 8 7 6 5 5 / R O - 4 9 8 7 6 5 5、クロロトリアニセン、シレンジタイド、シクロスボリン、C D 2 0 抗体、C D A - I I、C D C - 3 9 4、C K D - 6 0 2、

【0203】

C K I - 2 7、クロファラビン、コルヒチン、コンプレタスタチン A 4、C O T 阻害剤、C H S - 8 2 8、C H - 5 1 3 2 7 9 9、C L L - T h e r a、C M T - 3 クリプトフィシン 5 2、C P I - 6 1 3、C T P - 3 7、C T L A - 4 モノクローナル抗体、C P - 4 6 1、クリゾチニブ、C V - 2 4 7、シアノモルホリノドキソルビシン、シタラビン、D 2 4 8 5 1、ダサチニブ、デシタビン、デオキソルビシン (deoxorubicin)、デオキシリビシン (doxyrubicin)、デオキシコホルマイシン、デブシペチド、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 (dexrazoxane)、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、D M D C、ドラスタチン 1 0、ドラニダゾール、D S - 7 4 2 3、D S - 3 0 3 2、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、E G F R 阻害剤、E K B - 5 6 9、E K B - 5 0 9、エンザスタウリン、エレスクロモル (eltesclomol)、エルサミトルシン、エポチロン B、エピラツズマブ、E P Z - 0 0 4 7 7 7、E R - 8 6 5 2 6、エルロチニブ、E T - 1 8 - O C H 3、エチニルシチジン、エチニロエストラジオール (ethynodiol)、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、フィギツムマブ、フロクスウリジン、葉酸、F O L F O X、F O L F O X 4、F O L F I R I、フォルメスタン、フォスタマチニブ (fostamatinib)、フォテムスチン、ガラルビシン (galarubicin)、ガリウムマルトレート、ガネテスピブ (ganetespib)、ゲフィチニブ (gefitinib)、ゲムツズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、ジャイマテカン、グルフォスファミド (glufosfamide)、G C S - I O O、G D C - 0 6 2 3、G D C - 0 9 4 1 (ピクトレリシブ (pictrelisib))、G D C - 0 9 8 0、G D C - 0 0 3 2、G D C - 0 0 6 8、G D C - 0 3 4 9、G D C - 0 8 7 9、G 1 7 D T 免疫原、G M K、G M X - 1 7 7 8、G P X - 1 0 0、g p 1 0 0 - ペプチドワクチン、G S K - 5 1 2 6 7 6 6、G S K - 6 9 0 6 9 3、G S K - 1 1 2 0 2 1 2 (トラメチニブ)、G S K - 1 9 9 5 0 1 0、G S K - 2 1 1 8 4 3 6 (ダプラフェニブ)、G S K - 2 1 2 6 4 5 8、G S K - 2 1 3 2 2 3 1 A、G S K - 2 3 3 4 4 7 0、G S K - 2 1 1 0 1 8 3、G S K - 2 1 4 1 7 9 5、G S K - 2 6 3 6 7 7 1、G S K - 5 2 5 7 6 2 A / I - B E T - 7 6 2、

【0204】

G W 2 0 1 6、グラニセトロン、ハーセプチン、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、カプロン酸ヒドロキシプログステロン、H D M - 2 0 1、イバンドロナート、イブリツモマブ、イブルチニブ / P C I - 3 2 7 6 5、イダサヌツリン (idasanutlin)、イダトレキセート (idatrexate)、イデラリシブ / C A L - 1 0 1、イデネストロール (idenestrol)、I D N - 5 1 0 9、I G F - 1 R 阻害剤、I M C - 1 C 1 1、I M C - A 1 2 (シクスツムマブ)、イムノール (immuno I)、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、ペグ化インターフェロンアルファ - 2 b、インターロイキン - 2、I N K - 1 1 1 7、I N K - 1 2 8、I N S M - 1 8、イオナファルニブ (ionafarnib)、イプロプラチン、イロフルベン、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、J R X - 2、J S F - 1 5 4、J Q - 1、J - 1 0 7 0 8 8、コンジュゲートエストロゲン、カハリド (kahalid) F、ケトコナゾール、K W - 2 1 7 0、K W - 2 4 5 0、K U - 5 5 9 3 3、L C L - 1 6 1、ロバプラチン、レフルノミド、レナリドミド、レノグラスチム、ロイプロリド、リュープロレリン (leuprolide)、レキシドロナム、L G D - 1 5 5 0、リネゾリド、ロバスタチン、ルテチウム テキサフィリン、ロメテレキソール、ロニダミン、ロソキサントロン、L U 2 2 3 6 5 1、ルルビネクテジン (lurbinectedin)、ラルトテカン、L Y - S 6 A K T 1、L Y - 2 7 8 0 3 0 1、

【0205】

L Y - 2 1 0 9 7 6 1 / ガルニセルチブ (galunisertib)、マホスファミド、マリマstatt
 ット、マソプロコール、メクロレタミン (mechloroethamine)、M E K 阻害剤、M E K -
 1 6 2、メチルテストステロン、メチルブレドニゾロン、M E D I - 5 7 3、M E N - 1
 0 7 5 5、M D X - H 2 1 0、M D X - 4 4 7、M D X - 1 3 7 9、M G V、ミドスタウ
 リン、ミノドロン酸、マイトイマイシン、ミボブリン、M K - 2 2 0 6、M K - 0 6 4 6 (10
 ダロツズマブ (dalotuzumab))、M L N 5 1 8、M L N - 0 1 2 8、モテクサフィンガド
 リニウム、M S - 2 0 9、M S - 2 7 5、M X 6、ネリドロネット、ネラチニブ、ネクサ
 バール、ネオバスター、ニロチニブ、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、N U - 7 4 4 1 0 6 - ベンジルグ
 アニン、オブリメルセン、オメプラゾール、オラパリブ (olaparib)、オンコファージ、
 オンコV E X^{GM-CSF}、オルミプラチン (ormiplatin)、オルタタキセル、O X 4 4 抗体、
 O S I - 0 2 7、O S I - 9 0 6 (リンシチニブ (linsitinib))、4 - 1 B B 抗体、オ
 キサントラゾール (oxantrazole)、エストロゲン、オナブリストン、パルボシクリブ (pa
 lbo ciclib) / P D - 0 3 3 2 9 9 1、パニツムマブ、パノビノstatt、パツピロン (p
 atupilone)、パゾパニブ、ペグフィルグラスチム、P C K - 3 1 4 5、ペグフィルグラ
 スチム、P B I - 1 4 0 2、P B I - 0 5 2 0 4、P D O 3 2 5 9 0 1、P D - 1 抗体、
 P D - 6 1 6、P E G - パクリタキセル、アルブミン安定化パクリタキセル、P E P - 0
 0 5、P F - 0 5 1 9 7 2 8 1、P F - 0 5 2 1 2 3 8 4、P F - 0 4 6 9 1 5 0 2、P
 F - 3 7 5 8 3 0 9、P H A - 6 6 5 7 5 2、P H T - 4 2 7、P - 0 4、P K C 4 1 2
 、P 5 4、P I - 8 8、ペリチニブ (pelitinib)、ペメトレキセド、ペントリックス (p
 entrix)、ペリフォシン、ペリリルアルコール、ペルツズマブ、ペボネジstatt、P I
 3 K 阻害剤、P I 3 K / m T O R 阻害剤、P G - T X L、P G 2、P L X - 4 0 3 2 / R
 O - 5 1 8 5 4 2 6 (ベムラフェニブ)、P L X - 3 6 0 3 / R O - 5 2 1 2 0 5 4、P
 T - 1 0 0、P W T - 3 3 5 9 7、P X - 8 6 6、ピコプラチニン、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、P K I 1 6 6。 20

【0206】

プレビトレキセド (plevitrexed)、プリカマイシン、ポリプレン酸、ポナチニブ、ポル
 フィロマイシン、ポサコナゾール、プレドニゾン、プレドニゾロン、P R T - 0 6 2 6 0
 7、キナメド (quinamed)、キヌプリスチン、キザルチニブ (quizartinib) / A C 2 2
 0、R 1 1 5 7 7 7、R A F - 2 6 5、ラモセトロン、ランピルナーゼ、R D E A - 1 1
 9 / B A Y 8 6 9 7 6 6、R D E A - 4 3 6、レベッカマイシン類似体、受容体チロシン
 キナーゼ (R T K) 阻害剤、レビミド (revimid)、R G - 7 1 6 7、R G - 7 1 1 2、
 R G - 7 3 0 4、R G - 7 4 2 1、R G - 7 3 2 1、R G - 7 3 5 6、R G 7 4 4 0、R
 G - 7 7 7 5、リゾキシン、r h u - M A b、リゴサチブ リンファベート (rin fabate
)、リセドロネット、リツキシマブ、ロバツムマブ (robatumumab)、ロフェコキシブ、
 ロミデプシン、R O - 4 9 2 9 0 9 7、R O - 3 1 - 7 4 5 3、R O - 5 1 2 6 7 6 6、
 R O - 5 0 6 8 7 6 0、R P R 1 0 9 8 8 1 A、ルビダゾン (rubidazone)、ルビテカン
 (rubitecan)、R - フルルビプロフェン、R X - 0 2 0 1、ルキソリチニブ、S - 9 7
 8 8、サバルビシン (sabarubicin)、S A H A、サパシタビン (sapacitabine)、S A
 R - 4 0 5 8 3 8、サルグラモスチム、サトラプラチニン、S B - 4 0 8 0 7 5、S B - 4
 3 1 5 4 2、S e - 0 1 5 / V e - 0 1 5、S U 5 4 1 6、S U 6 6 6 8、S D X - 1 0
 1、セリネキソル (selinexor)、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 - 1 3 6 6 8
 、S R L - 1 7 2、ソラフェニブ、スピロプラチニン、スクアラミン、S T F - 3 1、スペ
 ロイルアニリドヒドロキサム酸、ステント、T 9 0 0 6 0 7、T 1 3 8 0 6 7、T A E
 - 6 8 4、T A K - 7 3 3、T A S - 1 0 3、タセジナリン、タラポルフィン、タネスピ
 マイシン、タルセバ、タリキタール (tarquidar)、タシスラム (tasisulam)、タキソ
 テール、タクサオブレキシン、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、プロピオニ酸テストステロン、テスミリフェン、テ 40
 50

トラプラチン、テトロドトキシン、テザシタビン (tezacitabine)、サリドマイド、テラルクス (theralux)、テラルビシン、チマルファシン (thymalfasin)、チメクタシン、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)、トセドスタッフ (tosedostat)、トラベクテジン、TransM ID - 107、トランスレチノイン (transretinic) 酸、トラスツズマブ (traztumab)、トレメリムマブ、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリアピン、トリシリビン、トリメトレキサート、TLK - 286 TXD 258、タイケルブ / タイバープ、ウロシジン (urocidin)、バルプロ酸、バルルビシン、バンデタニブ、バタラニブ、ビンクリスチン、ビンフルニン、ビルリジン (virulizin)、ビスモデギブ、ボサロキシン、WX - UK 1、WX - 554、ベクティビックス、XAV - 939、ゼローダ、XELOX、XL - 147、XL - 228、XL - 281、XL - 518 / R - 7420 / GDC - 0973、XL - 765、YM - 511、YM - 598、ZD - 4190、ZD - 6474、ZD - 4054、ZD - 0473、ZD - 6126、ZD - 9331、ZDI 839、ZSTK - 474、ゾレドロネートおよびゾスキダルである。

【0207】

適切な調製物には、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、坐剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、溶液、特に注射用溶液 (s.c.、i.v.、i.m.) および注入用溶液 (注射剤)、エリキシル剤、シロップ剤、サシェ剤、乳剤、吸入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 ~ 90 質量%、好ましくは 0.5 ~ 50 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。

【0208】

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、放出遅延剤、例えばカルボキシメチセルロース、酢酸フタル酸セルロース、またはポリ酢酸ビニル、担体、アジュvant、界面活性剤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ができる。

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ができる。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。

【0209】

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有することができる。

注射および注入用の溶液は、通常の方式で、例えば等張剤、保存剤、例えば p - ヒドロキシベンゾエート、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

10

20

30

40

50

チンカプセルに充填することによって調製され得る。

【0210】

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、チヨーク）、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（例えばリグニン、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。10

【0211】

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ができる。20

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。

【0212】

1日に適用できる式(I)、(Ia)および(Ib)の化合物の用量範囲は、通常、1mg～2000mg、好ましくは50～1000mg、より好ましくは100～500mgである。

静脈内で使用するための投与量は、1時間当たり1mg～1000mg、好ましくは1時間当たり5mg～500mgである。

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、上限を超えない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。30

【0213】

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)または(Ia)または(Ib)の活性物質 | 100mg |
| ラクトース | 140mg |
| トウモロコシデンプン | 240mg |
| ポリビニルピロリドン | 15mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 5mg |
| | 500mg |

微粉化活性物質、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、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、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。

【0214】

| B) 錠剤 | 錠剤 1 個当たり |
|--------|-----------|
|--------|-----------|

10

20

30

40

50

| | |
|-------------------------|---------|
| 式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)の活性物質 | 8.0 mg |
| ラクトース | 5.5 mg |
| トウモロコシデンプン | 19.0 mg |
| 微結晶性セルロース | 3.5 mg |
| ポリビニルピロリドン | 1.5 mg |
| ナトリウムカルボキシメチルデンプン | 2.3 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 2 mg |
| | 40.0 mg |

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を、一緒に混合し、混合物をふるいにかけ、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。

【0215】

C) アンプル溶液

| | |
|-------------------------|--------|
| 式(Ⅰ)または(Ⅰa)または(Ⅰb)の活性物質 | 5.0 mg |
| 塩化ナトリウム | 5.0 mg |
| 注射用の水 | 5 ml |

【0216】

活性物質を、それ自体のpHまたは任意選択によりpH5.5~6.5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
、5mg、25mgおよび50mg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 P | 31/04 | (2006.01) A 6 1 P 31/04 |
| A 6 1 P | 29/00 | (2006.01) A 6 1 P 29/00 |
| A 6 1 P | 37/06 | (2006.01) A 6 1 P 37/06 |
| A 6 1 K | 31/438 | (2006.01) A 6 1 K 31/438 |
| C 0 7 D | 471/22 | (2006.01) C 0 7 D 471/22 |
| A 6 1 K | 31/407 | (2006.01) A 6 1 K 31/407 |
| A 6 1 K | 31/4439 | (2006.01) A 6 1 K 31/4439 |
| A 6 1 K | 31/444 | (2006.01) A 6 1 K 31/444 |
| A 6 1 K | 31/427 | (2006.01) A 6 1 K 31/427 |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) A 6 1 K 45/00 |
| | | A 6 1 P 43/00 1 2 1 |

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100168631

弁理士 佐々木 康匡

(72)発明者 ヴァインスタブル ハーラルト

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 イングルハイム 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
コーポレイト パテンツ内

(72)発明者 ゴウルナー アンドreas

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 イングルハイム 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
コーポレイト パテンツ内

(72)発明者 ラムハーター ユルゲン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 イングルハイム 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
コーポレイト パテンツ内

(72)発明者 ヴュンベルク トビアス

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 イングルハイム 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
コーポレイト パテンツ内

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 2 / 1 1 6 9 8 9 (WO , A 1)

特表 2 0 1 2 - 5 0 2 8 8 7 (JP , A)

KRZYSZTOF ZAK , MDM2 AND MDMX INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CANCER: A PATENT REVIEW (2011 - PRESENT) , EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS , 2 0 1 3 年 4 月 , VOL:23, NR:4
, , PAGE(S):425 - 448 , U R L , <http://dx.doi.org/10.1517/13543776.2013.765405>
J. Am. Chem. Soc. , 1 9 9 7 年 , 119(26) , pp.6153-6167

(58)調査した分野(Int.Cl., DB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)