

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-533239

(P2013-533239A)

(43) 公表日 平成25年8月22日 (2013. 8. 22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04 (2006. 01)	C 0 7 D 471/04 1 0 3 A	4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/437 (2006. 01)	C 0 7 D 471/04 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 K 31/437	
	A 6 1 P 35/00	
	C 0 7 D 471/04 1 0 3 H	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 128 頁)		

(21) 出願番号 特願2013-515921 (P2013-515921)
 (86) (22) 出願日 平成23年6月24日 (2011. 6. 24)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年2月18日 (2013. 2. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/060658
 (87) 国際公開番号 W02011/161256
 (87) 国際公開日 平成23年12月29日 (2011. 12. 29)
 (31) 優先権主張番号 61/358, 609
 (32) 優先日 平成22年6月25日 (2010. 6. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 PCT/EP2010/059083
 (32) 優先日 平成22年6月25日 (2010. 6. 25)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 501427010
 ファキュルテ ユニヴェルシテール ノー
 トルーダム ド ラ ペ
 ベルギー, ペー 5 0 0 0 ナムル, リ
 ュ ド ブリュッセル 6 1
 (71) 出願人 510041278
 ユニヴェルシテ リブル ドゥ ブリュッ
 セル
 ベルギー, ペー 1 0 5 0 ブリュッセル
 , アヴニユー フランクリン ルーズヴ
 ェルト 5 0 シーピー 1 6 1
 (74) 代理人 110001195
 特許業務法人深見特許事務所

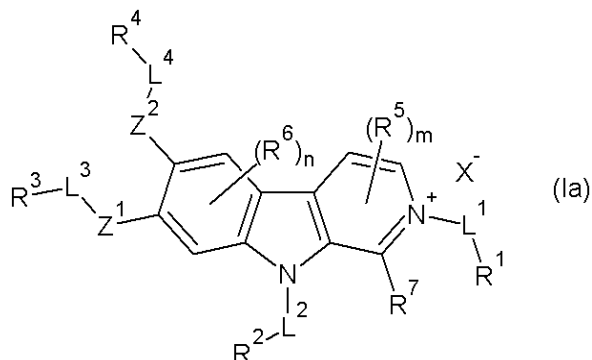
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 増殖性疾患の治療に有用な β カルボリン誘導体

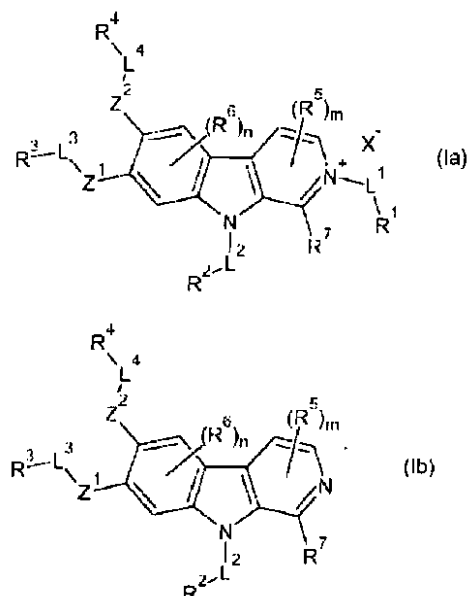
(57) 【要約】

本発明は、癌を含む増殖性疾患の治療に有用な式 (I a) および (I b) の新規な β -カルボリン誘導体、それらの調製に用いられる中間体、それらを調製するためのプロセス、およびその使用を提供する。

【化 1】



【化 2】

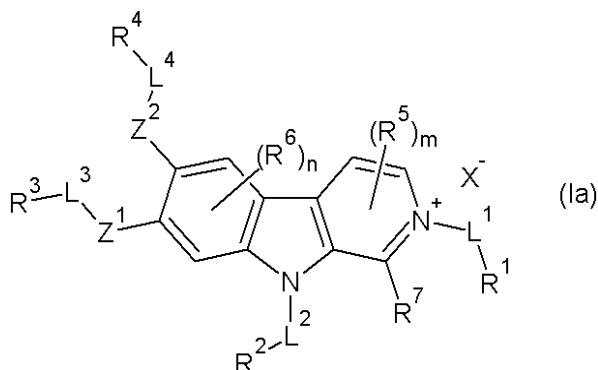


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

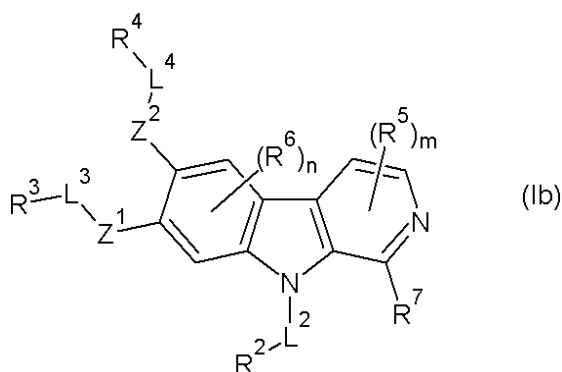
下記一般式（I a）もしくは（I b）のいずれか 1 つの化合物、またはその立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物。

【化 1】



10

【化 2】



20

[式中、mは0、1または2から選択される整数であり；

nは0、1または2から選択される整数であり；

L¹は直接結合、-O-、-S-、-NR⁸-または-(CR^{9a}R^{9b})_p-であり；R⁸は水素またはC₁₋₆アルキルであり；pは1、2、3、4、5または6から選択される整数であり；各R^{9a}およびR^{9b}は独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基はハロ、ヒドロキシ、C₁₋₄アルキルオキシまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、

30

L²は直接結合、-O-、-S-、-NR¹⁰-または-(CR^{11a}R^{11b})_q-であり；R¹⁰は水素またはC₁₋₆アルキルであり；qは1、2、3、4、5または6から選択される整数であり；各R^{11a}およびR^{11b}は独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基はハロ、ヒドロキシ、C₁₋₄アルキルオキシまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；

40

Z¹は直接結合、-O-、-S-または-NR¹²であり；R¹²は水素またはC₁₋₆アルキルであり；

L³は直接結合または-(CR^{13a}R^{13b})_r-であり；rは1、2、3、4、5または6から選択される整数であり；各R^{13a}およびR^{13b}は独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基はハロ、ヒドロキシ、C₁₋₄アルキルオキシまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；

Z²は直接結合、-O-、-S-または-NR¹⁴であり；R¹⁴は水素またはC₁₋₆アルキルであり；

L⁴は直接結合または-(CR^{15a}R^{15b})_s-であり；sは1、2、3、4、5

50

または6から選択される整数であり；各R^{15a}およびR^{15b}は独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₆アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基はハロ、ヒドロキシ、C₁₋₄アルキルオキシまたはオキシから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；

R¹ は水素、C₁ - 8 アルキル、C₂ - 8 アルケニル、C₂ - 8 アルキニル、C₁ - 8 アルキルオキシ、C₁ - 8 アルキルチオ、C₁ - 8 アルキルアミノ、C₃ - 8 シクロアルキル、C₃ - 8 シクロアルキルC₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキルオキシ、C₃ - 8 シクロアルキルC₁ - 6 アルキルオキシ、C₃ - 8 シクロアルキルチオ、C₃ - 8 シクロアルキルC₁ - 6 アルキルチオ、C₃ - 8 シクロアルキルアミノ、C₃ - 8 シクロアルキルC₁ - 6 アルキルアミノ、アリール、アリールC₁ - 6 アルキル、アリールオキシ、アリールC₁ - 6 アルキルオキシ、アリールチオ、アリールC₁ - 6 アルキルチオ、アリールアミノ、アリールC₁ - 6 アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC₁ - 6 アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルC₁ - 6 アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリルC₁ - 6 アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルC₁ - 6 アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁ - 6 アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールC₁ - 6 アルキルオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールC₁ - 6 アルキルチオ、ヘテロアリールアミノまたはヘテロアリールC₁ - 6 アルキルアミノであり、各基はハロ、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキルオキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、C₁ - 4 アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

R² は水素、C₁₋₈ アルキル、C₂₋₈ アルケニル、C₂₋₈ アルキニル、C₁₋₈ アルキルオキシ、C₁₋₈ アルキルチオ、C₁₋₈ アルキルアミノ、C₃₋₈ シクロアルキル、C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキルオキシ、C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルキルオキシ、C₃₋₈ シクロアルキルチオ、C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルキルチオ、C₃₋₈ シクロアルキルアミノ、C₃₋₈ シクロアルキルC₁₋₆ アルキルアミノ、アリール、アリールC₁₋₆ アルキル、アリールオキシ、アリールC₁₋₆ アルキルオキシ、アリールチオ、アリールC₁₋₆ アルキルチオ、アリールアミノ、アリールC₁₋₆ アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC₁₋₆ アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルC₁₋₆ アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリルC₁₋₆ アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルC₁₋₆ アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₆ アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールC₁₋₆ アルキルオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールC₁₋₆ アルキルチオ、ヘテロアリールアミノまたはヘテロアリールC₁₋₆ アルキルアミノであり、各基はハロ、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルオキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；

R³ は水素、C₁ - 8 アルキル、C₂ - 8 アルケニル、C₂ - 8 アルキニル、C₁ - 8 アルキルオキシ、C₁ - 8 アルキルチオ、C₁ - 8 アルキルアミノ、C₃ - 8 シクロアルキル、C₃ - 8 シクロアルキルC₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキルオキシ、C₃ - 8 シクロアルキルC₁ - 6 アルキルオキシ、C₃ - 8 シクロアルキルチオ、C₃ - 8 シクロアルキルC₁ - 6 アルキルチオ、C₃ - 8 シクロアルキルアミノ、C₃ - 8 シクロアルキルC₁ - 6 アルキルアミノ、アリール、アリールC₁ - 6 アルキル、アリールオキシ、アリールC₁ - 6 アルキルオキシ、アリールチオ、アリールC₁ - 6 アルキルチオ、アリールアミノ、アリールC₁ - 6 アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC₁ - 6 アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルC₁ - 6 アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリルC₁ - 6 アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルC₁ - 6 アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁ - 6 アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールC₁ - 6 アルキルオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールC₁ - 6 アルキルチオ、ヘテロアリールアミノまたはヘテロアリールC₁ - 6 アルキルアミノであり、各基はハロ、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキ

ルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

R^4 は水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ、アリーール、アリーール C_{1-6} アルキル、アリーールオキシ、アリーール C_{1-6} アルキルオキシ、アリーールチオ、アリーール C_{1-6} アルキルチオ、アリーールアミノ、アリーール C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーール C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロアリーールチオ、ヘテロアリーール C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロアリーールアミノまたはヘテロアリーール C_{1-6} アルキルアミノであり、各基はハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

但し、一般式 I a 中、 R^1-L^1- 、 R^2-L^2- 、 $R^3-L^3-Z^1-$ または $R^4-L^4-Z^2-$ のうち少なくとも 1 つは水素でなく、一般式 I b 中、 R^2-L^2- 、 $R^3-L^3-Z^1-$ または $R^4-L^4-Z^2-$ のうち少なくとも 1 つは水素でなく；

R^7 は水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルオキシであり、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシ、アリーールまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

R^5 はハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハロ C_{1-6} アルキルまたはハロ C_{1-6} アルキルオキシであり；

R^6 はハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハロ C_{1-6} アルキルまたはハロ C_{1-6} アルキルオキシであり；

X^- は有機または無機アニオンである。]

【請求項 2】

L^1 は直接結合、メチレンもしくはエチレンであり、 R^1 はシクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルもしくはピリジルであり、前記シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルもしくはピリジルの各々は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく、または、 R^1 はハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；好ましくは、 L^1 はメチレンもしくはエチレンであり、 R^1 はハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであるか、または、 R^1 はベンゾイルであり；または、好ましくは、 L^1 は直接結合であり、 R^1 は C_{1-6} アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルもしくはヘキシルであり、各基はハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

L^2 は直接結合、メチレンもしくはエチレンであり、 R^2 はシクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルもしくはピリジルであり、前記シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルもしくはピリジルの各々は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；好ましくは、 L^2 はメチレンであり、 R^2 はシクロヘキシルもしくはフェニルであり、前記シクロヘキシルもしくはフェニルの各々

10

20

30

40

50

は、ハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；または、 L^2 は直接結合であり、 R^2 は C_{1-6} アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルもしくはヘキシルであり、各基はハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4】

Z^1 は $-O-$ または $-S-$ であり、 L^3 は直接結合、メチレンまたはエチレンであり、 R^3 はシクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルであり、前記シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルの各々は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；好ましくは、 Z^1 は $-O-$ であり、 L^3 はメチレンであり、 R^3 はシクロヘキシル、フェニルまたはピリジルであり、前記シクロヘキシル、フェニルまたはピリジルの各々は、ハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい、請求項 1～3 のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項 5】

Z^1 は $-O-$ または $-S-$ であり、 L^3 は直接結合であり、 R^3 はハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、または、 R^3 は C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルもしくは C_{2-6} アルキニルであり、前記基の各々は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい、請求項 1～3 のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項 6】

Z^2 は $-O-$ または $-S-$ であり、 L^4 は直接結合、メチレンまたはエチレンであり、 R^4 はシクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルであり、前記シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルの各々は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；好ましくは、 Z^2 は $-O-$ であり、 L^4 はメチレンであり、 R^4 はシクロヘキシル、フェニルまたはピリジルであり、前記シクロヘキシル、フェニルまたはピリジルの各々は、ハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい、請求項 1～5 のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項 7】

Z^2 は $-O-$ または $-S-$ であり、 L^4 は直接結合であり、 R^4 はハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、または、 R^4 は C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルもしくは C_{2-6} アルキニルであり、前記基の各々は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい、請求項 1～5 のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 8】

一般式 (I a) 中、少なくとも R^1-L^1 および R^2-L^2 は水素でないか、もしくは、少なくとも R^1-L^1 および $R^3-L^3-Z^1$ は水素でないか、もしくは、少なくとも R^2-L^2 および $R^3-L^3-Z^1$ は水素でないか、もしくは、 R^1-L^1 、 R^2-L^2 および $R^3-L^3-Z^1$ は水素でなく、好ましくは、 $R^4-L^4-Z^2$ は水素もしくは $-OH$ であり、好ましくは水素であり；または、一般式 (I b) 中、少なくとも R^2-L^2 は水素でないか、もしくは、少なくとも $R^3-L^3-Z^1$ は水素でないか、もしくは、 R^2-L^2 および $R^3-L^3-Z^1$ は水素でなく、好ましくは、 $R^4-L^4-Z^2$ は水素もしくは $-OH$ であり、好ましくは水素である、請求項 1

50

～7のいずれかに記載の化合物。

【請求項9】

一般式 (I a) 中、少なくとも R^1-L^1 および R^2-L^2 は水素でないか、もしくは、少なくとも R^1-L^1 および $R^4-L^4-Z^2$ は水素でないか、もしくは、少なくとも R^2-L^2 および $R^4-L^4-Z^2$ は水素でないか、もしくは、 R^1-L^1 、 R^2-L^2 および $R^4-L^4-Z^4$ は水素でなく、好ましくは、 $R^3-L^3-Z^3$ は水素もしくは $-OH$ であり、好ましくは水素であり；または、一般式 (I b) 中、少なくとも R^2-L^2 は水素でないか、もしくは、少なくとも $R^4-L^4-Z^2$ は水素でないか、もしくは、 R^2-L^2 および $R^4-L^4-Z^2$ は水素でなく、好ましくは、 $R^3-L^3-Z^1$ は水素もしくは $-OH$ であり、好ましくは水素である、請求項1～7のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項10】

$R^3-L^3-Z^1$ が水素でないとき、 $R^4-L^4-Z^2$ は水素もしくは $-OH$ 、好ましくは水素であり；または、 $R^4-L^4-Z^2$ が水素でないとき、 $R^3-L^3-Z^1$ は水素もしくは $-OH$ 、好ましくは水素である、請求項1～9のいずれかに記載の化合物。

【請求項11】

R^7 は水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチルまたはエトキシエチルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシまたはオキシ、好ましくはハロ、より好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてよい、請求項1～10のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項12】

L^1 はメチレンもしくはエチレンであり； R^1 はシクロヘキシルもしくはフェニルであり、前記シクロヘキシルもしくはフェニルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてよく；または、 R^1-L^1 はプロピル、3-メチルブチル、ヘキシル、2-ヒドロキシエチル、ベンゾイルメチルであり； L^2 はメチレンであり； R^2 はシクロヘキシルもしくはフェニルであり、前記シクロヘキシルもしくはフェニルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてよく；または、 R^2-L^2 は n -プロピル、3-メチルブチルもしくは水素であり； Z^1 は $-O-$ であり； L^3 はメチレンであり； R^3 はシクロヘキシル、フェニルもしくはピリジルであり、前記シクロヘキシル、フェニルもしくはピリジルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてよく；または、 R^3 はエチルもしくは n -ブチルであり、前記エチルもしくは n -ブチルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロもしくはメトキシから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてよく；または、 R^3-L^3 は3-メチルブチルであり； $R^4-L^4-Z^2$ は水素であり； R^7 はメチルであり； n は0であり、 m は0であり； X^- は有機もしくは無機アニオンであり、好ましくは、 X^- はハライドであり、最も好ましくは、 X^- はブロマイドである、請求項1に記載の化合物。

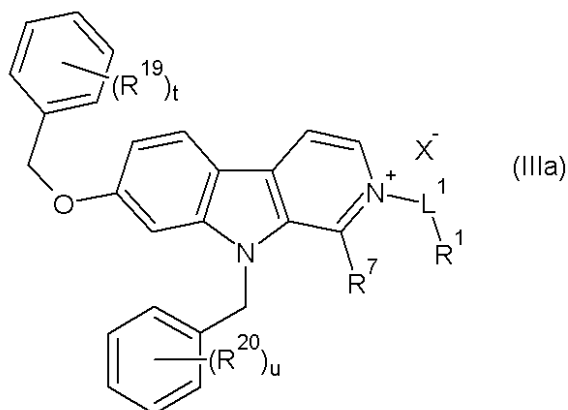
30

【請求項13】

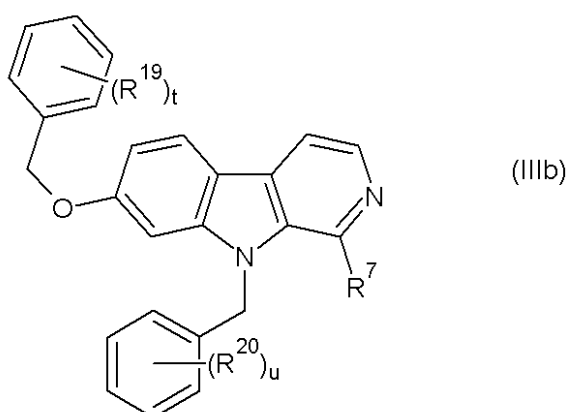
一般式 (I I I a) もしくは (I I I b) の化合物、またはその立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物。

40

【化 3】



10



20

〔式中、 t は 0、1 または 2 から選択される整数であり、好ましくは、 t は 0 または 1 であり；

u は 0、1 または 2 から選択される整数であり、好ましくは、 u は 0 または 1 であり；

R^{19} は各々独立してハロ、好ましくは、フルオロであり；

R^{20} は各々独立してハロ、好ましくは、フルオロであり；

30

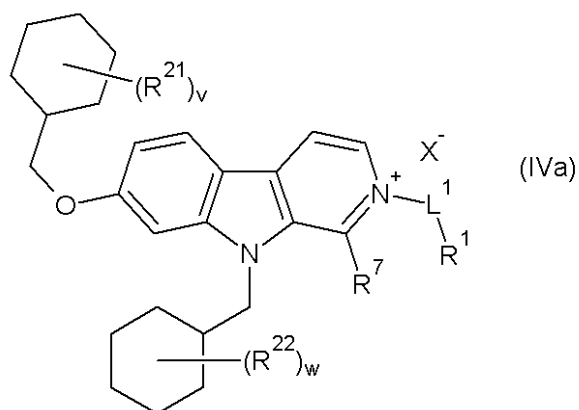
R^7 、 R^1 、 L^1 および X^- は、請求項 1～12 のいずれかに記載される意味をそれぞれ有し、 R^1-L^1 は好ましくは、ベンジル、2-フルオロフェン-1-イルメチル、3-フルオロフェン-1-イルメチル、4-フルオロフェン-1-イルメチル、フェニルエチル、プロピル（より好ましくは n -プロピル）、3-メチルブチル、ヘキシル（好ましくは n -ヘキシル）、ベンゾイルメチルまたは 2-ヒドロキシメチルであり； R^7 は好ましくは、水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチルまたはエトキシエチルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシまたはオキソ、好ましくはハロ、より好ましくはフルオロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく； X^- は好ましくはハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。〕

40

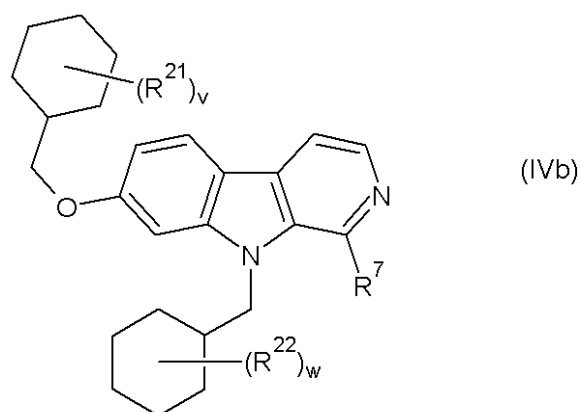
【請求項 14】

一般式 (IVa) もしくは (IVb) の化合物、またはその立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物。

【化 4】



10



20

〔式中、 v は 0、1 または 2 から選択される整数であり、好ましくは、 v は 0 または 1 であり；

w は 0、1 または 2 から選択される整数であり、好ましくは、 w は 0 または 1 であり；

R^{21} は各々独立してハロ、好ましくは、フルオロであり；

R^{22} は各々独立してハロ、好ましくは、フルオロであり；

30

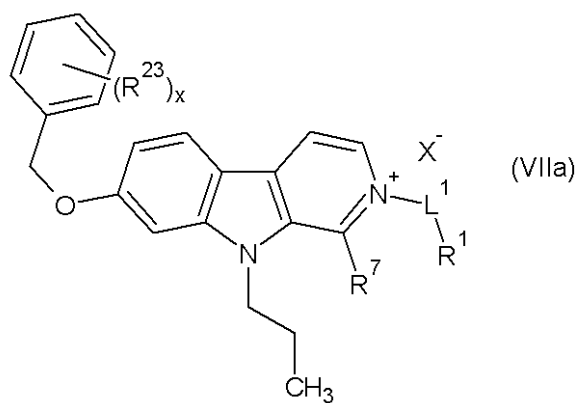
R^7 、 R^1 、 L^1 および X^- は、請求項 1～12 のいずれかに記載される意味をそれぞれ有し、 R^1-L^1 は好ましくは、ベンジル、2-フルオロフェニル-1-イルメチル、3-フルオロフェニル-1-イルメチル、4-フルオロフェニル-1-イルメチル、フェニルエチル、プロピル（より好ましくは n -プロピル）、3-メチルブチル、ヘキシル（好ましくは n -ヘキシル）、ベンゾイルメチルまたは 2-ヒドロキシメチルであり； R^7 は好ましくは、水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチルまたはエトキシエチルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシまたはオキソ、好ましくはハロ、より好ましくはフルオロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく； X^- は好ましくはハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。〕

40

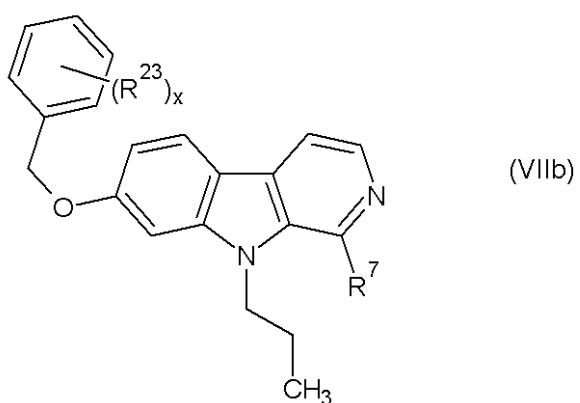
【請求項 15】

一般式 (VIIa) もしくは (VIIa) の化合物、またはその立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物。

【化 5】



10



20

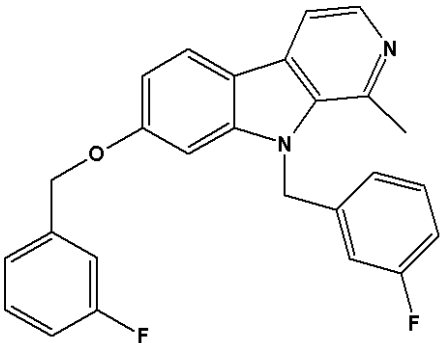
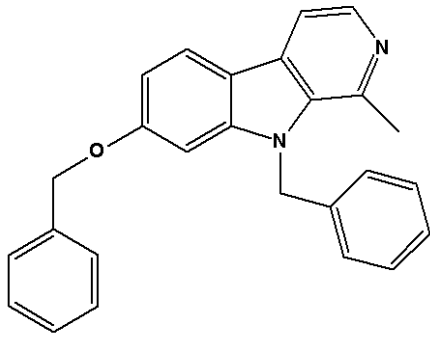
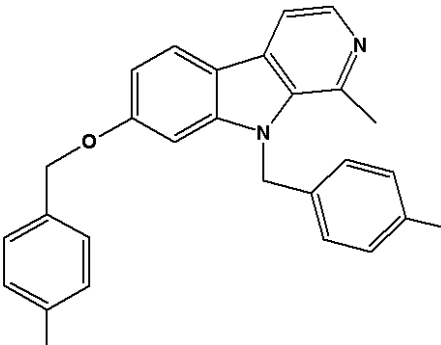
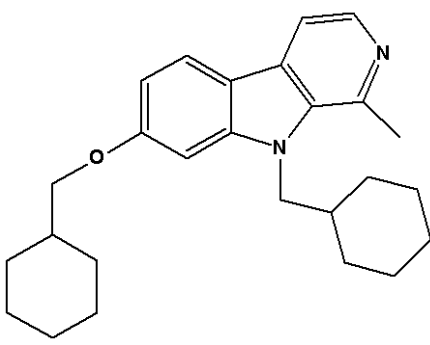
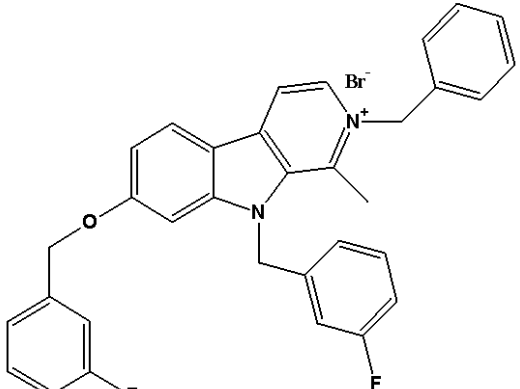
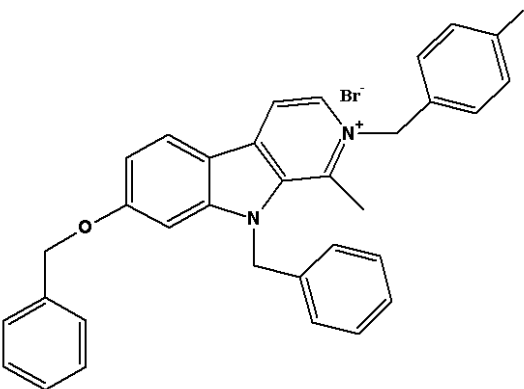
[式中、xは0、1または2から選択される整数であり、好ましくは、xは0であり；
 R^{23} は各々独立してハロ、好ましくは、フルオロであり；
 R^7 、 R^1 、 L^1 および X^- は、本明細書中に記載される意味をそれぞれ有し、 $R^1 - L^1 -$ は好ましくは、ベンジル、2-フルオロフェン-1-イルメチルまたは4-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^7 は好ましくはメチルであり；
 X^- は好ましくはハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。]

30

【請求項 16】

次の化合物から選択される、請求項1～15のいずれかに記載の化合物。

【表 1】

 CV5 1-メチル-7-(3-フルオロベンジルオキシ)-9-(3-フルオロベンジル)-β-カルボリン	 CV9(JR84) 1-メチル-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル-β-カルボリン
 CV11 1-メチル-7-(4-フルオロベンジルオキシ)-9-(4-フルオロベンジル)-β-カルボリン	 CV12 1-メチル-7-シクロヘキシルメチルオキシ-9-シクロヘキシルメチル-β-カルボリン
 CV16 1-メチル-2-ベンジル-7-(3-フルオロベンジルオキシ)-9-(3-フルオロベンジル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 CV17 1-メチル-2-(4-フルオロベンジル)-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド

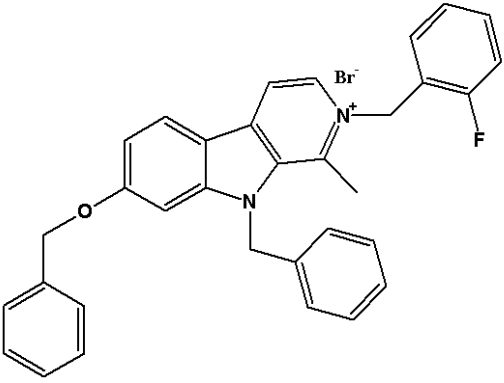
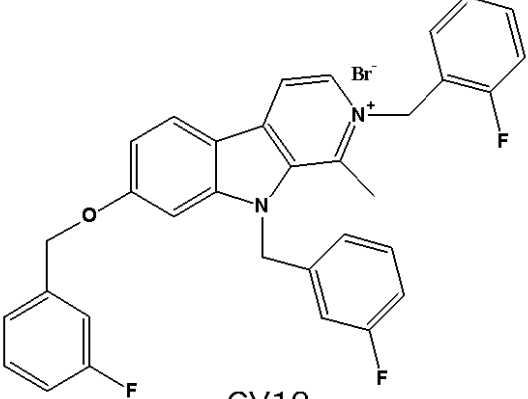
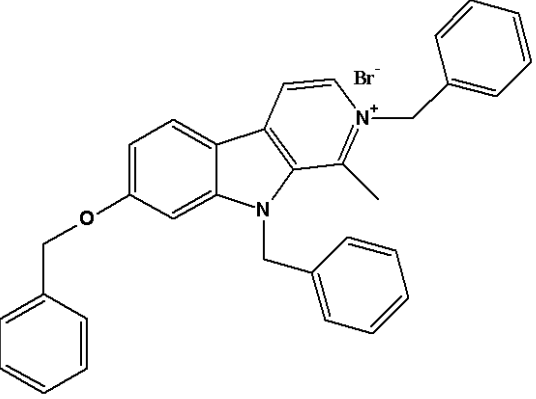
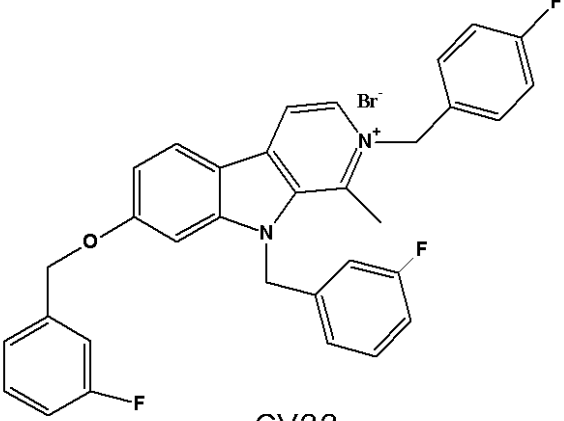
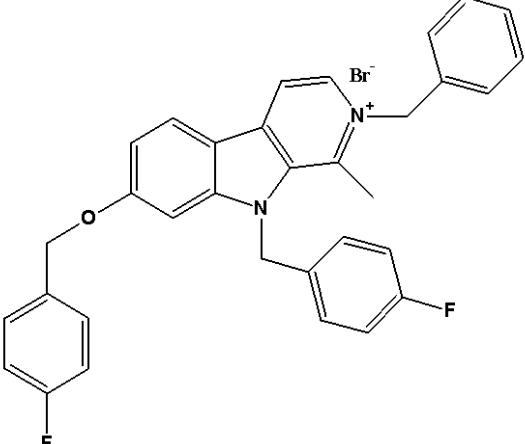
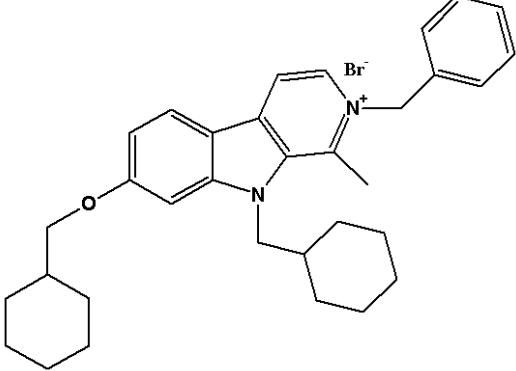
10

20

30

40

【表 2】

 CV18 1-メチル-2-(2-フルオロベンジル)-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 CV19 1-メチル-2-(2-フルオロベンジル)-7-(3-フルオロベンジル)オキシ-9-(3-フルオロベンジル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド
 CV21 (JR95) 1-メチル-2-ベンジル-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 CV22 1-メチル-2-(4-フルオロベンジル)-7-(3-フルオロベンジル)オキシ-9-(3-フルオロベンジル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド
 CV23 1-メチル-2-ベンジル-7-(4-フルオロベンジル)オキシ-9-(4-フルオロベンジル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 CV24 1-メチル-2-ベンジル-7-シクロヘキシルメチルオキシ-9-シクロヘキシルメチル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド

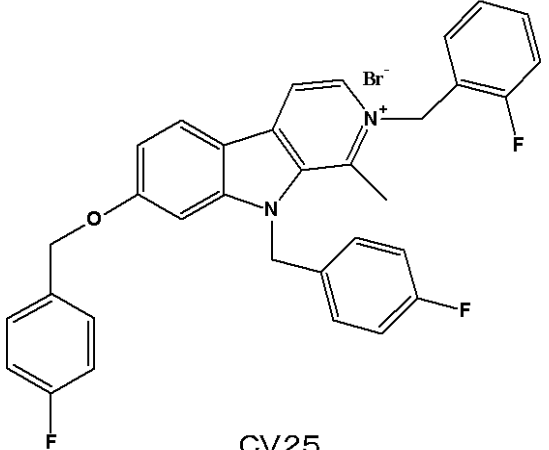
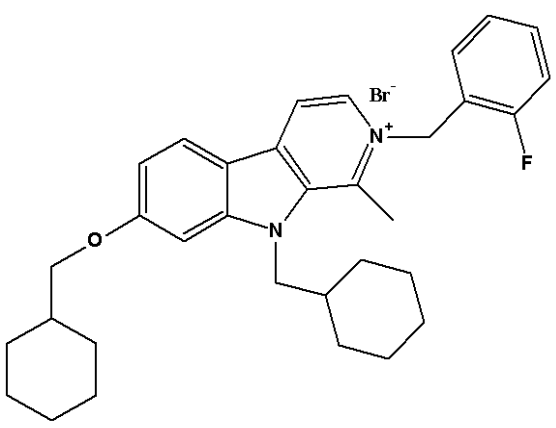
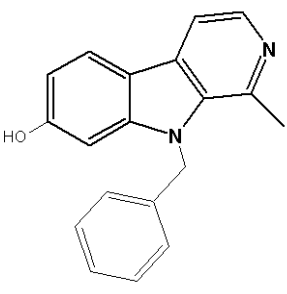
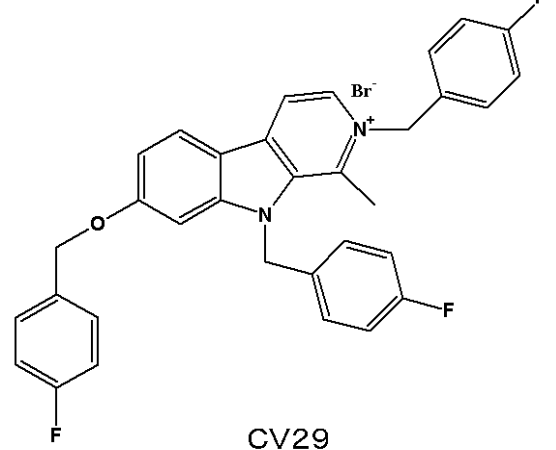
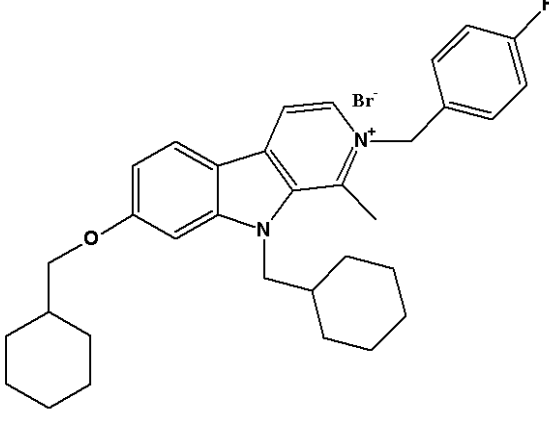
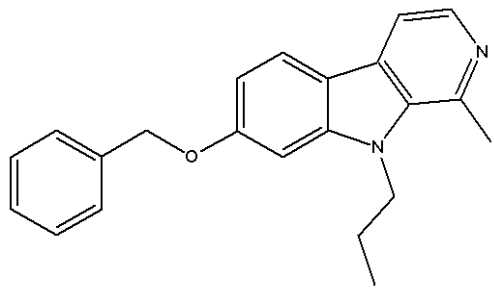
10

20

30

40

【表 3】

 CV25 1-メチル-2-(2-フルオロベンジル)-7-(4-フルオロベンジル)オキシ-9-(4-フルオロベンジル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 CV26 1-メチル-2-(2-フルオロベンジル)-7-シクロヘキシルメチルオキシ-9-シクロヘキシルメチル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド
 CV27 1-メチル-7-ヒドロキシ-9-ベンジル-β-カルボリン	 CV29 1-メチル-2-(4-フルオロベンジル)-7-(4-フルオロベンジル)オキシ-9-(4-フルオロベンジル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド
 CV30 1-メチル-2-(4-フルオロベンジル)-7-シクロヘキシルメチルオキシ-9-シクロヘキシルメチル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 CV33 1-メチル-7-ベンジルオキシ-9-プロピル-β-カルボリン

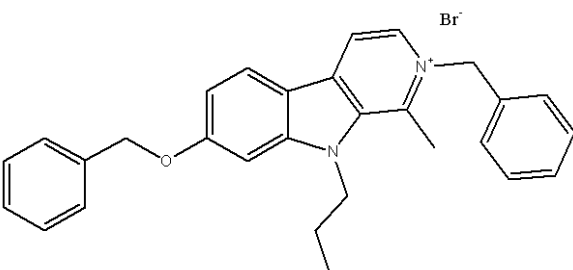
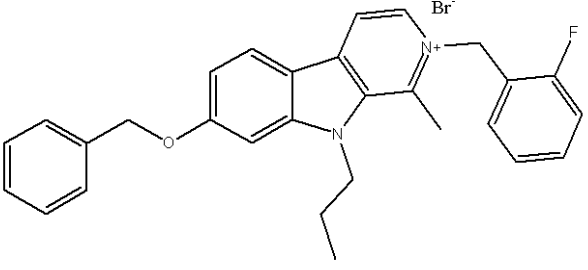
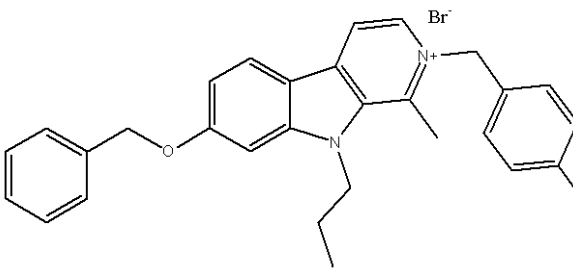
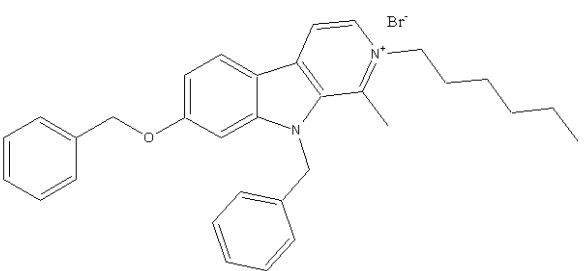
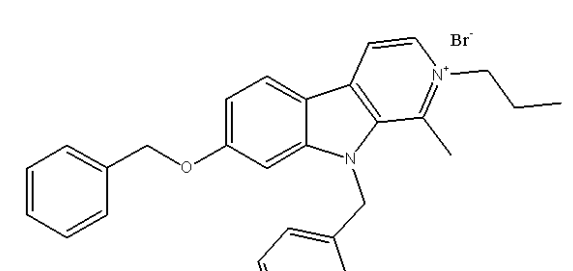
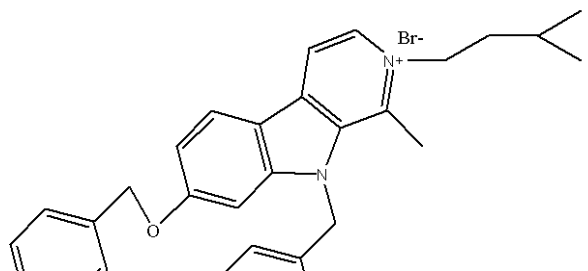
10

20

30

40

【表 4】

 CV34 1-メチル-2-ベンジル-7-ベンジルオキシ-9-プロピル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 CV35 1-メチル-2-(2-フルオロベンジル)-7-ベンジルオキシ-9-プロピル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド
 CV36 1-メチル-2-(4-フルオロベンジル)-7-ベンジルオキシ-9-プロピル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 CV53 1-メチル-2-ヘキシル-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド
 CV56 1-メチル-2-プロピル-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 PL2 1-メチル-2-(3-メチルブチル)-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド

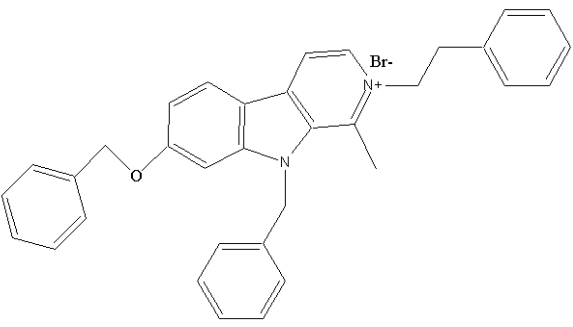
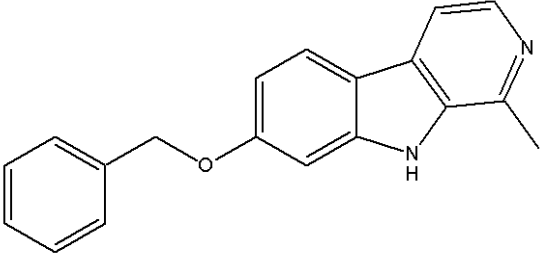
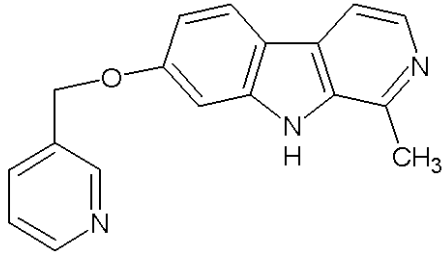
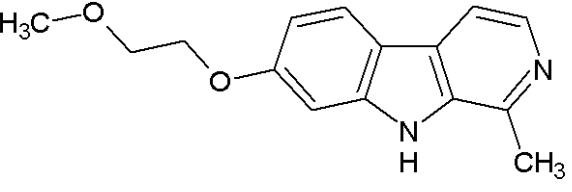
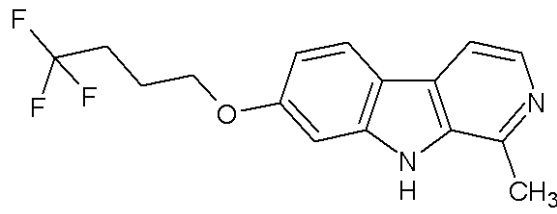
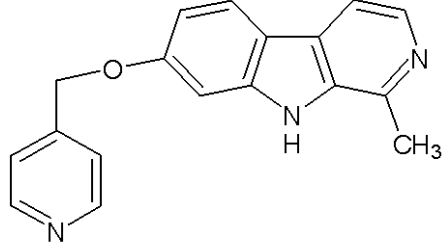
10

20

30

40

【表 5】

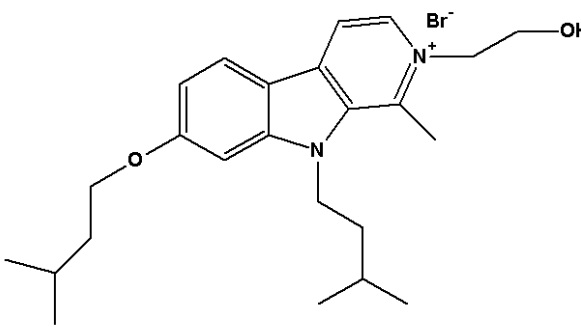
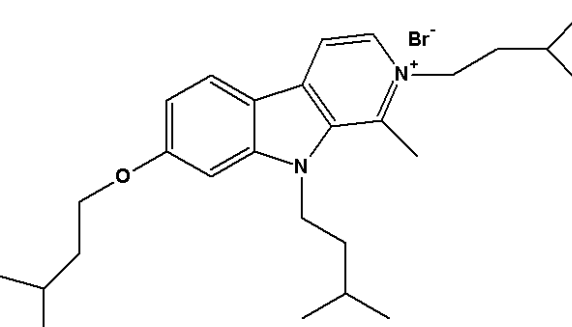
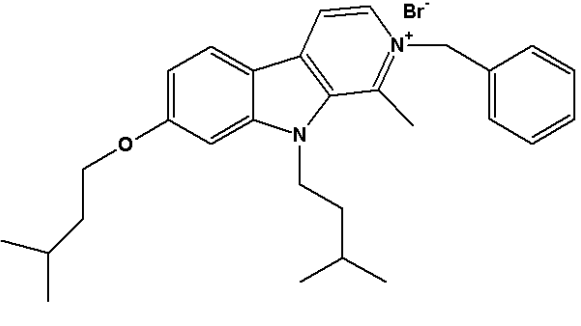
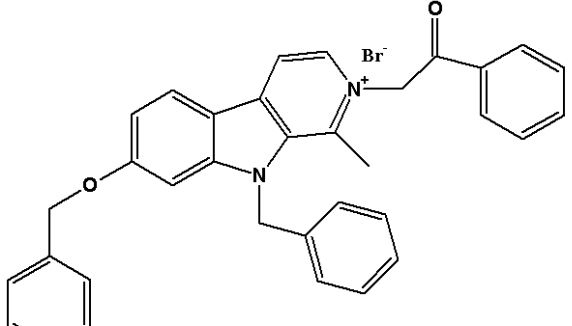
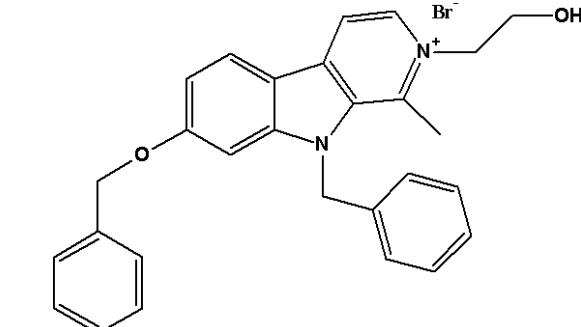
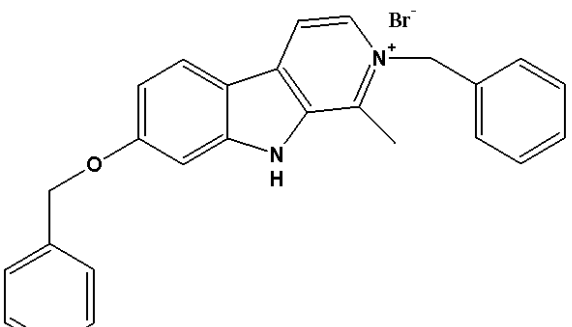
 PL4 1-メチル-2-フェネチル-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 JR79 1-メチル-7-ベンジルオキシ-β-カルボリン
 JR212 7-(ピリジン-3-イルメトキシ)-1-メチル-β-カルボリン	 JR220 7-(2-メトキシエトキシ)-1-メチル-β-カルボリン
 JR110 7-(4, 4, 4-トリフルオロブトキシ)-1-メチル-β-カルボリン	 JR222 7-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1-メチル-β-カルボリン

10

20

30

【表 6】

 PL11 1-メチル-2-ヒドロキシエチル-7-(3-メチルブチルオキシ)-9-(3-メチルブチル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 PL12 1-メチル-2-(3-メチルブチル)-7-(3-メチルブチルオキシ)-9-(3-メチルブチル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド
 PL13 1-メチル-2-ベンジル-7-(3-メチルブチルオキシ)-9-(3-メチルブチル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 CV52 1-メチル-2-ベンゾイルメチル-7-ベンジル-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド
 PL1 1-メチル-2-ヒドロキシエチル-7-ベンジル-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 JR88 1-メチル-2-ベンジル-7-ベンジル-9H-β-カルボリン

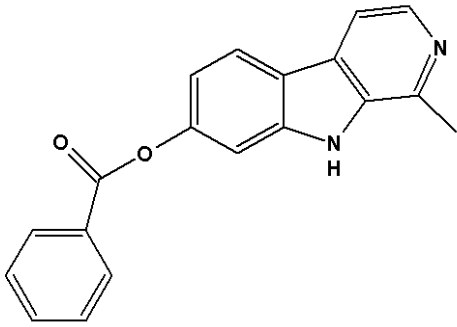
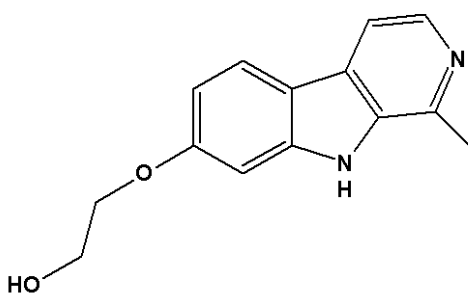
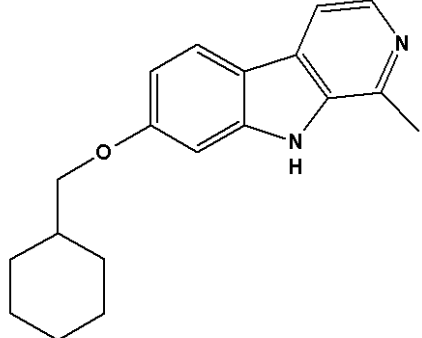
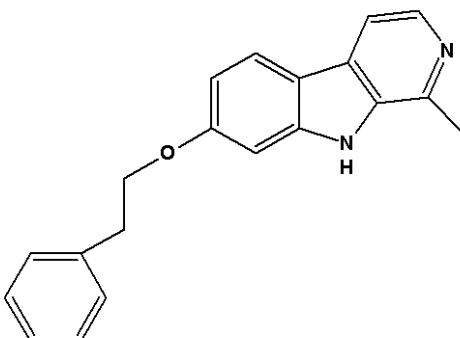
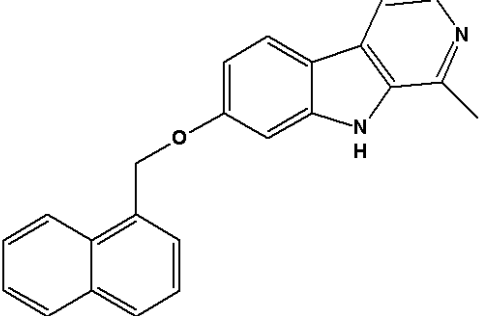
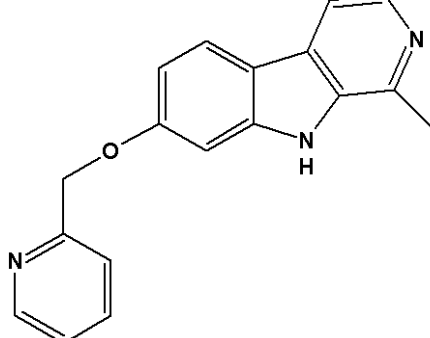
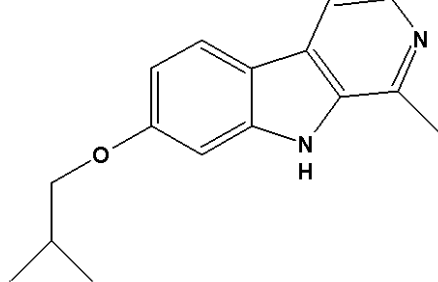
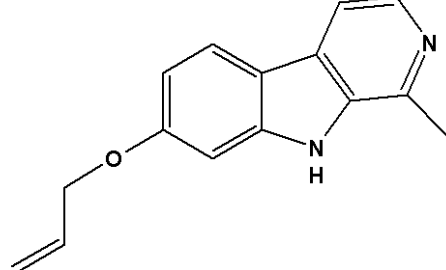
10

20

30

40

【表 7】

 JR140 1-メチル-7-ベンゾイルオキシ-9H-β-カルボリン	 JR226 1-メチル-7-ヒドロキシエチルオキシ-9H-β-カルボリン
 JR167 1-メチル-7-シクロヘキシルメチルオキシ-9H-β-カルボリン	 JR155 1-メチル-7-フェネチルオキシ-9H-β-カルボリン
 JR147 1-メチル-7-(ナフト-1-イル)メチルオキシ-9H-β-カルボリン	 JR169 1-メチル-7-(ピリド-2-イルオキシ)-9H-β-カルボリン
 JR221 1-メチル-7-(2-メチルプロピルオキシ)-9H-β-カルボリン	 JR211 1-メチル-7-アリルオキシ-9H-β-カルボリン

請求項 1～16 のいずれかに記載の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物、および、1 以上の医薬上許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

【請求項 18】

医薬としての使用のための、好ましくは増殖性疾患の治療における使用のための、請求項 1～16 のいずれかに記載の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物、または請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

増殖性疾患の治療を必要とする対象における増殖性疾患を治療するための方法であって、治療上有効な量の、請求項 1～16 のいずれかに記載の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物、または請求項 17 に記載の医薬組成物を、前記対象に投与することを含む、方法。

10

【請求項 20】

前記増殖性疾患は、非小細胞肺癌、前立腺癌（より好ましくは、難治性前立腺癌）、乳癌（好ましくは、トリプルネガティブ乳癌、すなわち、エストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PR）および Her2/neu を発現しない乳癌）、好ましくは膠芽腫である神経膠腫、結腸癌および黒色腫からなる群から選択される癌である、請求項 16 または 17 のいずれかに記載の主題。

【請求項 21】

前記増殖性疾患は、アポトーシス抵抗性腫瘍または癌である、請求項 16 または 17 のいずれかに記載の主題。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医療分野に関し、より正確には、新たな治療用化合物、より詳しくは、癌を含む増殖性疾患の治療に有用な化合物の分野に関する。本発明は、アルカロイド化合物に関し、より特定的には、 β -カルボリン誘導体、それらの調製に使用される中間体、それらを調製するためのプロセス、およびその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

癌はヒトの間でますます主要な死因となっているため、新規な抗癌剤の探求は決して終わりが無い。すべての抗癌剤の 80% 超は、腫瘍細胞のアポトーシス経路に向けられており、上記経路の活性化の際に細胞毒性を示す。

30

膠芽腫（脳癌）、脳転移、黒色腫、膵臓癌、NSCLC 型の肺癌、難治性前立腺癌（HRRPC）、トリプルネガティブおよび他の型などの乳癌などの数多くの癌細胞は、本来的にアポトーシスに抵抗性があり、多くの既知の薬および化学療法薬により治療することができない。腫瘍または癌細胞、特にアポトーシスに抵抗性がある腫瘍または癌細胞において、細胞毒性作用および／または細胞増殖抑制作用を有する新たな化合物の開発は、大変重要である。

【0003】

40

天然 β -カルボリンであるハルミンは、中東の植物 harmal または Syrian rue (*Peganum harmala*) および南米のつる植物 (*Banisteriopsis caapi*) などの植物から過去に単離されており、抗癌特性を呈することが証明されている。しかしながら、過去の報告書により、ハルミンおよびその誘導体の実験用マウスモデルにおいて、震え、引きつりおよびジャンプを特徴とする著しい急性神経毒性を引き起こすことが実証された。ハルミンおよびその一部の誘導体のインビトロ抗腫瘍活性に関する調査の結果により、これらの化合物が、HEL 細胞（子宮頸癌）、S-180 細胞（肉腫）、BEL-7402 細胞（肝臓癌）、MGC-803 細胞（胃癌）、CNE2 細胞（上咽頭癌）、MA782/5S 細胞（乳癌）および K562 細胞（白血病）など、いくつかの培養された腫瘍細胞株に対して大きな阻害作用を有することが示された (Wu, US 20090227619)。EP03571

50

22は、一部のβ-カルボリン類の細胞増殖抑制特性を示した。

【0004】

さらに、ハルミンおよびその一部の誘導体は、それらの抗腫瘍活性に関連する、DNAインターカレーション能およびトポイソメラーゼI阻害を示した(Cao et al., 2005, Biochem. Biophys. Res. Com. 338: 1557-63)。

さらに、ハルミンはプロテインキナーゼDYRK1Aを抑制することが繰り返し示されている(Gockler, 2009, FEBS J. 276(21): 6324-37; Seifert, 2008, FEBS J. 275(24): 6268-80; Bain et al., 2007, Biochem J 408: 297-315)。DYRK1Aキナーゼ(二重特異性のチロシンがリン酸化され調節されたキナーゼ1a)の過剰発現は、多数の病気または疾患または症状において示唆されているが、該病気または疾患または症状としては、癌、腫瘍形成および制御されない細胞増殖が目立って含まれるだけでなく(Laguna et al., 2008, Dev Cell. 15(6): 841-53)、アルツハイマー病、ピック病(Ferrer et al., 2005, Neurobiol Dis. 20(2): 392-400)およびダウン症候群(Lepagnol-Bestel et al., 2009, Hum Mol Genet. 18(8): 1405-14)も含まれる。

【0005】

さらに、カスパーゼ-9はDYRK1Aの基質であり、たとえばハルミンによるDYRK1Aの阻害は、カスパーゼ-9の活性化を誘導し、異なるヒト細胞型での大規模なアポトーシスにつながる(上記Seifert et al.)。また、黒色腫は本質的に、アポトーシス促進性刺激に抵抗性があり、DYRK1Aを過剰発現することが示されている(de Wit et al., 2002, Melanoma Res 12: 57-69)。最近、ハルミンがBCRPを阻害することにより、抗癌薬に対する抵抗性を覆すことができることが示された(Ma et al., 2010, Phytother. Res. 24(1): 146-9)。

【0006】

したがって、新規な抗増殖性薬を見い出す必要性、さらに、既存の抗増殖性治療と新規な抗増殖性薬とを組み合わせることにより、既存の抗増殖性治療の有効性を改善する必要性が、本分野に継続して存在する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、抗腫瘍活性および抗癌活性を示し、増殖性疾患の治療に有用である新規なβカルボリン誘導体化合物を提供することにより、本分野の問題に対処する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

特に、実験欄で述べられるように、本発明者らは、βカルボリン環系の2位、6位、7位および/または9位で好適にモノー、ジー、トリーまたはテトラ置換された本願の新規なβカルボリン誘導体を生成することが可能な化学合成プロセスを考案した。

本化合物の抗増殖作用は、a) U373、T98GおよびHs683膠芽腫細胞、ならびにb) OE21およびOE33食道癌細胞を含む、いくつかのヒト癌細胞株での比色定量MTTアッセイによって評価された。予想外にも、化合物は、ハルミンなどのβ-カルボリン類にとっての既知の顕著な標的であるプロテインキナーゼDYRK1Aを阻害する化合物の能力と相関性のない、重要な細胞増殖抑制作用および/または抗癌作用を有することが見出された。化合物は、低いマイクロモル範囲内で神経膠腫細胞株に対する平均抗増殖作用を示したが、CV18、CV23、CV24およびCV26として本明細書に記載されるいくつかの非常に有効な化合物は、サブマイクロモル範囲内(たとえば、0.34~0.8 μM程度に低い)で神経膠腫細胞株に対する平均抗増殖作用を提示した。

【0009】

さらにより有望なことに、本発明者らは、本化合物が非アポトーシス関連メカニズムを介してそれらの作用を及ぼすため、本化合物は、アポトーシス抵抗性腫瘍または癌を治療し、さらに、抵抗性、非特異性細胞毒性などの獲得など既知の抗癌薬に関連する問題を低減または克服するための抗増殖性薬として特に良好な候補となることを見出した。

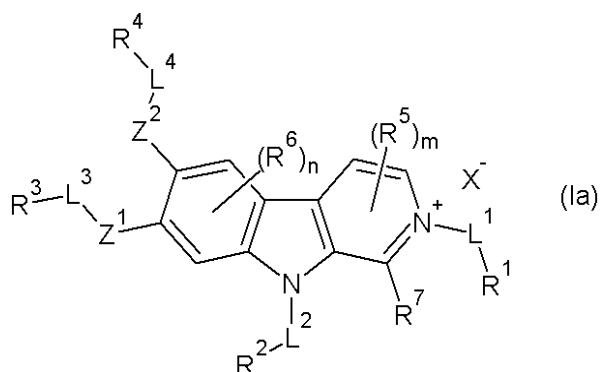
【0010】

したがって、本発明の目的は、腫瘍および癌を含む増殖性疾患を治療するために有用な新規な化合物を提供すること、さらに、上記化合物を含有する医薬組成物ならびに、増殖性疾患の治療で該化合物および医薬組成物を使用する治療用途および方法を提供することである。本発明の別の目的は、本化合物を調製するためのプロセス、より一般的には、 β カルボリン環系の2位、6位、7位および／または9位でモノー、ジー、トリーまたはテトラ置換されたカルボリン誘導体を調製するためのプロセスを提供することである。

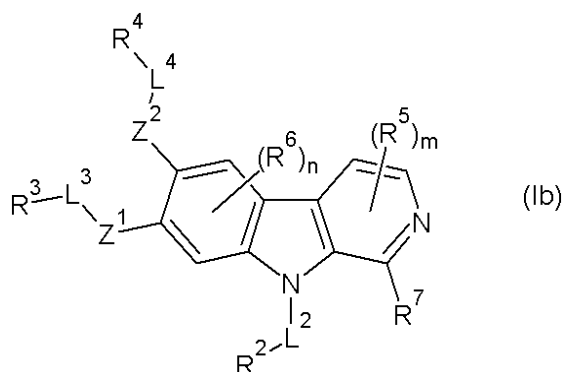
したがって、ある局面では、本発明は、下記一般式(Ia)もしくは(Ib)のいずれか1つの化合物、またはその立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物を提供する。

【0011】

【化1】



【化2】



【0012】

[式中、mは0、1または2から選択される整数であり；

nは0、1または2から選択される整数であり；

L^1 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ または $-(CR^{9a}R^{9b})_p-$ であり； R^8 は水素または C_{1-6} アルキルであり；pは1、2、3、4、5または6から選択される整数であり；各 R^{9a} および R^{9b} は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基はハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、

【0013】

L^2 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{10}-$ または $-(CR^{11a}R^{11b})_q-$ であり； R^{10} は水素または C_{1-6} アルキルであり；qは1、2、3、4、5または6から選択される整数であり；各 R^{11a} および R^{11b} は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基はハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；

Z^1 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{12}$ であり； R^{12} は水素または C_{1-6}

₆ アルキルであり；

【0014】

L³ は直接結合または $-(CR^{13a}R^{13b})_r-$ であり；r は 1、2、3、4、5 または 6 から選択される整数であり；各 R^{13a} および R^{13b} は独立して、水素、C₁ - ₆ アルキル、C₁ - ₆ アルキルオキシ、C₁ - ₆ アルキルチオ、C₁ - ₆ アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基はハロ、ヒドロキシ、C₁ - ₄ アルキルオキシまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

Z² は直接結合、-O-、-S- または $-NR^{14}$ であり；R¹⁴ は水素または C₁ - ₆ アルキルであり；

L⁴ は直接結合または $-(CR^{15a}R^{15b})_s-$ であり；s は 1、2、3、4、5 または 6 から選択される整数であり；各 R^{15a} および R^{15b} は独立して、水素、C₁ - ₆ アルキル、C₁ - ₆ アルキルオキシ、C₁ - ₆ アルキルチオ、C₁ - ₆ アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基はハロ、ヒドロキシ、C₁ - ₄ アルキルオキシまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

【0015】

R¹ は水素、C₁ - ₈ アルキル、C₂ - ₈ アルケニル、C₂ - ₈ アルキニル、C₁ - ₈ アルキルオキシ、C₁ - ₈ アルキルチオ、C₁ - ₈ アルキルアミノ、C₃ - ₈ シクロアルキル、C₃ - ₈ シクロアルキル C₁ - ₆ アルキル、C₃ - ₈ シクロアルキルオキシ、C₃ - ₈ シクロアルキル C₁ - ₆ アルキルオキシ、C₃ - ₈ シクロアルキルチオ、C₃ - ₈ シクロアルキル C₁ - ₆ アルキルチオ、C₃ - ₈ シクロアルキルアミノ、C₃ - ₈ シクロアルキル C₁ - ₆ アルキルアミノ、アリール、アリール C₁ - ₆ アルキル、アリールオキシ、アリール C₁ - ₆ アルキルオキシ、アリールチオ、アリール C₁ - ₆ アルキルチオ、アリールアミノ、アリール C₁ - ₆ アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C₁ - ₆ アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C₁ - ₆ アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C₁ - ₆ アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C₁ - ₆ アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリール C₁ - ₆ アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール C₁ - ₆ アルキルオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリール C₁ - ₆ アルキルチオ、ヘテロアリールアミノまたはヘテロアリール C₁ - ₆ アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - ₄ アルキル、C₁ - ₄ アルキルオキシ、C₁ - ₄ アルキルチオ、C₁ - ₄ アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；好ましくは、R¹ は水素、C₁ - ₈ アルキル、C₂ - ₈ アルケニル、C₁ - ₈ アルキルオキシ、C₁ - ₈ アルキルチオ、C₁ - ₈ アルキルアミノ、C₃ - ₈ シクロアルキル、C₃ - ₈ シクロアルキル C₁ - ₆ アルキル、C₃ - ₈ シクロアルキルオキシ、C₃ - ₈ シクロアルキル C₁ - ₆ アルキルオキシ、C₃ - ₈ シクロアルキルチオ、C₃ - ₈ シクロアルキル C₁ - ₆ アルキルチオ、C₃ - ₈ シクロアルキルアミノ、C₃ - ₈ シクロアルキル C₁ - ₆ アルキルアミノ、アリール、アリール C₁ - ₆ アルキル、アリールオキシ、アリール C₁ - ₆ アルキルオキシ、アリールチオ、アリール C₁ - ₆ アルキルチオ、アリールアミノ、アリール C₁ - ₆ アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C₁ - ₆ アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C₁ - ₆ アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C₁ - ₆ アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C₁ - ₆ アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリール C₁ - ₆ アルキル；ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール C₁ - ₆ アルキルオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリール C₁ - ₆ アルキルチオ、ヘテロアリールアミノもしくはヘテロアリール C₁ - ₆ アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - ₄ アルキル、C₁ - ₄ アルキルオキシ、C₁ - ₄ アルキルチオ、C₁ - ₄ アルキルアミノ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく、または、R¹ は、水素、C₁ - ₈ アルキル、C₂ - ₈ アルキニル、C₁ - ₈ アルキルオキシ、C₁ - ₈ アルキルチオ、C₁ - ₈ アルキルアミノ、C₃ - ₈ シクロアルキル、C₃ - ₈ シクロアルキル C₁ - ₆ アルキル、C₃ - ₈ シクロアルキルオキシ、C₃ - ₈ シクロアルキル C₁ - ₆ アルキルオキシ、C₃ - ₈

20

30

50

40

50

R³ は水素、C₁ - 8 アルキル、C₂ - 8 アルケニル、C₂ - 8 アルキニル、C₁ - 8 アルキルオキシ、C₁ - 8 アルキルチオ、C₁ - 8 アルキルアミノ、C₃ - 8 シクロアルキル、C₃ - 8 シクロアルキル C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキルオキシ、C₃ - 8 シクロアルキル C₁ - 6 アルキルオキシ、C₃ - 8 シクロアルキルチオ、C₃ - 8 シクロアルキル C₁ - 6 アルキルチオ、C₃ - 8 シクロアルキルアミノ、C₃ - 8 シクロアルキル C₁ - 6 アルキルアミノ、アリール、アリール C₁ - 6 アルキル、アリールオキシ、アリール C₁ - 6 アルキルオキシ、アリールチオ、アリール C₁ - 6 アルキルチオ、ア

50

【 0 0 1 8 】

アリーール C₁ - ₆ アルキル、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーール C₁ - ₆ アルキルオ 50

キシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロアリールアミノもしくはヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；より好ましくは、 R^4 は水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、アリールオキシ、アリール C_{1-6} アルキルオキシ、アリールチオ、アリール C_{1-6} アルキルチオ、アリールアミノ、アリール C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロアリールアミノまたはヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

10

20

【0019】

但し、一般式 I a 中、 R^1-L^1- 、 R^2-L^2- 、 $R^3-L^3-Z^1-$ または $R^4-L^4-Z^2-$ のうち少なくとも 1 つは水素でなく、一般式 I b 中、 R^2-L^2- 、 $R^3-L^3-Z^1-$ または $R^4-L^4-Z^2-$ のうち少なくとも 1 つは水素でなく；

R^7 は水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルオキシであり、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシ、アリールまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

【0020】

R^5 はハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハロ C_{1-6} アルキルまたはハロ C_{1-6} アルキルオキシであり；

30

R^6 はハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハロ C_{1-6} アルキルまたはハロ C_{1-6} アルキルオキシであり；

X^- は有機または無機アニオンである。]

【0021】

さらに、一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物の調製のための方法、ならびに上記方法に用いられる中間体も開示される。

別の局面は、医薬としての使用のための、好ましくは増殖性疾患の治療における使用のための、一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物を提供する。

40

別の局面は、対象における細胞周期停止を、特に当該対象における増殖性疾患の治療の間に誘導するための、一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物、その立体異性形態、または医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物を提供する。

【0022】

さらに、増殖性疾患の治療用途の医薬の製造のための、一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物の使用も開示される。

さらに、対象における細胞周期停止を、特に当該対象における増殖性疾患の治療の間に誘導するための医薬の製造のための、一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物の使用も開示

50

される。

【0023】

さらなる局面は、増殖性疾患の治療を必要とする対象における増殖性疾患を治療するための方法であって、治療上有効な量の一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物を、上記対象に投与することを含む、方法を提供する。

さらなる局面は、増殖性疾患の治療を必要とする対象における細胞周期停止を、特に該治療の間に誘導するための方法であって、治療上有効な量の一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物を、上記対象に投与することを含む、方法を提供する。

10

さらなる局面は、インビトロで細胞周期停止を誘導するための方法であって、上記細胞に細胞周期停止を誘導するのに有効な量で、一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物をインビトロで増殖性細胞に投与することを含む、方法を提供する。

【0024】

さらなる局面は、一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物、および、1以上の医薬上許容される賦形剤を含有する医薬組成物を開示する。

さらに開示されるのは、一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物、および、1以上の医薬上許容される賦形剤を混合することを含む、医薬組成物を生産するための方法である。

20

【0025】

別の局面は、(a) 一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物、その立体異性形態、もしくはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物、および／または (b) 医薬組成物を含み、さらに (c) 少なくとも1つの他の医薬上もしくは生物学上有効な成分を含む、キットを提供する。

キットは、その構成要素 (a) および／または (b) ならびに (c) を別々に、同時に、または任意の順に順次投与するように構成されてもよい。上記キットの構成要素 (a) および／または (b) ならびに構成要素 (c) は、混合されても、別々でもよく、特に、たとえば別々の容器に収容されるような場合、別々であってもよい。さらに開示されるのは、キットに構成要素 (a) および／または (b) ならびに (c) を加えることを含む上記キットを生産するための方法である。

30

【0026】

別の局面は、医薬としての使用のための、好ましくは増殖性疾患の治療における使用のための、上記医薬組成物を提供する。

さらに開示されるのは、増殖性疾患の治療を必要とする対象における増殖性疾患を治療するための方法であって、治療上有効な量の上記医薬組成物を上記対象に投与することを含む、方法である。

【0027】

ここで意図される増殖性疾患は、特に、新生物および癌、異形成、前悪性または前癌性病変、異常細胞成長、良性腫瘍、悪性腫瘍、癌または転移を含み、癌は、白血病、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、CNS癌、黒色腫、卵巣癌、腎臓癌、前立腺癌、乳癌、神経膠腫、結腸癌、膀胱癌、肉腫、膵臓癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肝臓癌、骨肉腫、骨髄癌、胃癌、十二指腸癌、食道癌、甲状腺癌、血液癌およびリンパ腫からなる群から選択されるが、これらに限定されない。

40

好ましくは、癌は、白血病、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、CNS癌、黒色腫、卵巣癌、腎臓癌、前立腺癌、乳癌、神経膠腫、結腸癌、膀胱癌、肉腫、膵臓癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肝臓癌、骨肉腫、骨髄癌、胃癌、十二指腸癌、食道癌、甲状腺癌、血液癌およびリンパ腫からなる群から選択されてもよい。

好ましくは、癌は、非小細胞肺癌、前立腺癌（より好ましくは、難治性前立腺癌）、乳

50

癌（好ましくは、トリプルネガティブ乳癌、すなわち、エストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PR）およびHer2/neuを発現しない乳癌）、好ましくは膠芽腫である神経膠腫、結腸癌および黒色腫からなる群から選択されてもよい。

好ましくは、癌などの増殖性疾患は、アポトーシス抵抗性腫瘍または癌である。

【0028】

本発明の上述および追加の局面、好ましい実施形態ならびに特徴は、以下の段落および添付の請求項に記載される。本明細書に記載される各局面または実施形態は、その反対を明記しない限り、如何なる他の局面または実施形態と組合されてもよい。特に、好ましいまたは有利であると示される任意の特徴は、好ましいまたは有利であると示される任意の他の特徴と組合されてもよい。添付の請求項1～20の主題は、本明細書中において、こ

10

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1A】JR212、JR220、JR84、CV12、CV24、JR95によるキナーゼ阻害活性をdyrk1aプロテインキナーゼについて試験した。この図は、約 5×10^{-5} M～約 1.5×10^{-9} Mの範囲の本発明の化合物の濃度でのdyrk1Aの阻害を図示する（ γ -Pan Qinase（登録商標）活性アッセイ）。残存活性は、式：残存活性（%）= $100 \times [(\text{化合物のcpm} - \text{「低コントロール」}) / (\text{「高コントロール」} - \text{「低コントロール」})]$ を用いることにより計算した。

【図1B】JR212、JR220、JR84、CV12、CV24、JR95によるキナーゼ阻害活性をdyrk1aプロテインキナーゼについて試験した。この図は、約 5×10^{-5} M～約 1.5×10^{-9} Mの範囲の本発明の化合物の濃度でのdyrk1Aの阻害を図示する（ γ -Pan Qinase（登録商標）活性アッセイ）。残存活性は、式：残存活性（%）= $100 \times [(\text{化合物のcpm} - \text{「低コントロール」}) / (\text{「高コントロール」} - \text{「低コントロール」})]$ を用いることにより計算した。

20

【図1C】JR212、JR220、JR84、CV12、CV24、JR95によるキナーゼ阻害活性をdyrk1aプロテインキナーゼについて試験した。この図は、約 5×10^{-5} M～約 1.5×10^{-9} Mの範囲の本発明の化合物の濃度でのdyrk1Aの阻害を図示する（ γ -Pan Qinase（登録商標）活性アッセイ）。残存活性は、式：残存活性（%）= $100 \times [(\text{化合物のcpm} - \text{「低コントロール」}) / (\text{「高コントロール」} - \text{「低コントロール」})]$ を用いることにより計算した。

30

【発明を実施するための形態】

【0030】

本明細書で用いられる単数形（「a」、「an」、および「the」）は、文脈が別段明記しない限り、単数形および複数形の記載の両方を含む。たとえば、「化合物（a compound）」は1つの化合物または2つ以上の化合物を意味する。

本明細書で用いられる「含有する」（「comprising」、「comprises」および「comprised of」）という用語は、「含む」（「including」、「includes」または「containing」、「contains」）と同義であり、包括的またはオープンエンドであり、追加の記載されていない構成要素、要素または方法ステップを除外しない。該用語はまた、「から成る」（「consisting of」）および「から本質的になる」（「consisting essentially of」）も包含する。

40

【0031】

パラメーター、量、時間的継続などの測定可能な値を指すとき、本明細書で用いられる「約」という用語は、特定の値の、およびそれからの変化量、特に、特定の値の、およびそれから $\pm 20\%$ 以下、好ましくは $\pm 10\%$ 以下、より好ましくは $\pm 5\%$ 以下、さらにより好ましくは $\pm 1\%$ 以下、より一層好ましくは $\pm 0.1\%$ 以下の変化量を包含することを意味する。但し、該変化量は、開示された発明を実施するのに適切であるものとする。「約」という修飾語が指す値も、それ自体が特定の、かつ好ましく開示されることが理解されるべきである。

50

本願開示に引用される文献はすべて、その全体がここに引用により援用される。

特に明記しない限り、技術および科学用語を含み、本発明を開示するのに用いられる全ての用語は、本発明が属する分野の当業者により一般的に理解されるような意味を有する。さらなる手引きにより、用語の定義は本発明の教示をより良く認識するために含まれ得、用いられる用語は、文脈が別段指定しない限り、それぞれの定義に従って解釈されることが好ましい。

【0032】

「置換され」という用語は、「置換され」という修飾語により示される基の1以上の原子（典型的には、C、N、OまたはS原子であり、通常C原子）上の1以上の水素が、記載された群からの選択物により置き換えられることを意味する。但し、示された群の原子の正常な原子価を超えないものとし、さらに、置換によって化学的に安定な化合物、すなわち、反応混合物からの有用な純度の程度での単離、および有用な薬剤への製剤化に耐えるのに十分強固な化合物が得られることを意味する。「1以上の」という用語は、示された基の、1個、1個以上またはすべての利用可能な原子が適宜置換される可能性をカバーし；好ましくは、示される置換されるべき基の、利用可能な原子のうち1、2または3個、より好ましくは1または2個、さらにより好ましくは1個である。たとえばハロゲンまたはアルキルなどの任意の変換基が、任意の構成要素または基に複数存在する場合、各定義は独立している。

【0033】

基または基の一部としての「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードの総称であり、特に好ましくは、フルオロ、クロロまたはプロモを指し、さらにより好ましくは、フルオロを指し得る。

基または基の一部としての「C₁₋₈アルキル」、「C₁₋₆アルキル」、「C₁₋₄アルキル」または「C₁₋₂アルキル」という用語は、一般式C_nH_{2n+1}〔式中、nはそれぞれ1～8、1～6、1～4、または1～2の範囲の数である〕のヒドロカルビルラジカルを指す。一般的に、本明細書で意図されるアルキル基は、1～8個の炭素原子、好ましくは1～6個の炭素原子、より好ましくは1～4個の炭素原子、さらにより好ましくは1～3個の炭素原子、より一層好ましくは1～2個の炭素原子を含有する。アルキル基は直鎖または分枝鎖であってよく、本明細書に示されるように置換されてもよい。本明細書で炭素原子の後に下付き添字が用いられるとき、下付き添字は、挙げられた基が含み得る炭素原子の数を指す。したがって、たとえばC₁₋₆アルキルは、たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、2-メチル-エチル、ブチルおよびその異性体（たとえば、n-ブチル、i-ブチルおよびtert-ブチル）、ペンチルおよびその異性体、ヘキシルおよびその異性体などの1～6個の間の炭素原子を有する直鎖または分枝アルキル基をすべて含む。

【0034】

「C₂₋₈アルケニル」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、直鎖または分枝鎖であってよく、1以上の炭素-炭素二重結合を含有する不飽和ヒドロカルビル基を指す。したがって、好ましいアルケニル基は、2～8個の間の炭素原子、好ましくは2～4個の間の炭素原子を含有する。C₂₋₈アルケニル基の非限定的な例は、エテニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニルおよびその鎖異性体、2-ヘキセニルおよびその鎖異性体、2, 4-ペンタジエニルなどを含む。

「C₂₋₈アルキニル」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、直鎖または分枝鎖であってよく、1以上の炭素-炭素三重結合を含有する不飽和ヒドロカルビル基を指す。したがって、好ましいアルキニル基は、2～8個の炭素原子、好ましくは2～4個の炭素原子を含有する。C₂₋₈アルキニル基の非限定的な例は、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンチニルおよびその鎖異性体、2-ヘキシニルおよびその鎖異性体などを含む。

【0035】

基または基の一部としての「C₁₋₈アルキルオキシ」、「C₁₋₆アルキルオキシ」

または「C₁ - 4 アルキルオキシ」という用語は、一般式 -OR^a を有するラジカル〔式中、R^a は、それぞれ本明細書に定義されるような、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 6 アルキル、または C₁ - 4 アルキルである〕を指す。好適なアルキルオキシの非限定的な例は、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシを含む。

基または基の一部としての「C₁ - 8 アルキルチオ」、「C₁ - 6 アルキルチオ」または「C₁ - 4 アルキルチオ」という用語は、一般式 -SR^b を有するラジカル〔式中、R^b は、それぞれ本明細書に定義されるような、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 6 アルキル、または C₁ - 4 アルキルである〕を指す。好適なアルキルチオの非限定的な例は、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオおよびヘキシルチオを含む。

10

【0036】

「C₁ - 8 アルキルアミノ」、「C₁ - 6 アルキルアミノ」または「C₁ - 4 アルキルアミノ」という用語は、単独で、または別の基の一部として、アミノラジカルの水素原子が、それぞれ本明細書で定義されるような、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 6 アルキルまたは C₁ - 4 アルキルに置き換えられた二級または三級アミノラジカルを意味する。具体的に含まれるのは、一般式 -NHアルキルの二級アルキルアミノラジカルである。二級アルキルアミノラジカルの例は、メチルアミノ (-NHCH₃)、エチルアミノ (-NHCH₂CH₃)、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ヘキシルアミノなどである。さらに、一般式 -N(アルキル)(アルキル)〔式中、アルキル部分は同一または異なってもよい〕のジアルキルアミノラジカルなどの三級アルキルアミノラジカルも具体的に含まれる。ジアルキルアミノラジカルの例は、ジメチルアミノ (-N(CH₃)₂)、メチルエチルアミノ (-N(CH₃)(CH₂CH₃)) などを含む。

20

【0037】

ヒドロキシは -OH を示し、オキソは =O を示し、ニトロは -NO₂ を示し、シアノは -CN を示す。

基または基の一部としての「シクロアルキル」という用語は、1 または 2 個の環状構造を有する飽和または部分不飽和ヒドロカルビルラジカルを指す。具体的には、シクロアルキルは 1 個（すなわち単環式）～2 個（すなわち二環式）の環を含有する、すべての飽和炭化水素基を示す。シクロアルキル基は、環中に 3 個以上の炭素原子を含有してもよく、好ましくは、環中に 3～10 個、より好ましくは 3～8 個の炭素原子、さらにより好ましくは 3～6 個の炭素原子を含有してもよい。具体的には、基または基の一部としての「C₃ - 8 シクロアルキル」という用語は、単環式または二環式シクロアルキル基を指し、好ましくは、各環中に 3～8 個の炭素原子を独立して含有する単環式シクロアルキル基を指す。多環シクロアルキルラジカルのさらなる環は、1 個以上のスピロ原子を介して縮合、架橋および／または連結されてもよい。単環式シクロアルキルラジカルの例は、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、シクロオクチルなどを含む。多環式シクロアルキルラジカルの例は、デカヒドロナフチル、ビスクロ

30

40

【0038】

基または基の一部としての「アリール」という用語は、ポリ不飽和芳香族ヒドロカルビル基を指す。該ポリ不飽和芳香族ヒドロカルビル基は、単一の芳香族環（たとえばフェニル）を含有し、または、ともに縮合（たとえばナフチル）もしくは共有結合（たとえばビフェニル）した、典型的には、環中に 5～12 個の炭素原子、好ましくは 6～10 個の炭素原子を含有する多環（たとえば 2、3 または 4 個）の芳香族環を含有する。アリール基中の芳香族環は、それに縮合している 1 または 2 個の追加的な環（シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび／またはヘテロアリール）を任意に含んでもよい。アリールの非限定的な例は、フェニル、ビフェニル、5-または 6-テトラリル、1-, 2-, 3-, 4-

50

ー、5ー、6ー、7ーまたは8ーアズレニル、ナフタレンー1ーイルまたはナフタレンー2ーイル、4ー、5ー、6または7ーインデニル、1ー、2ー、3ー、4ーまたは5ーアセナフチレニル、3ー、4ーまたは5ーアセナフテニル、1ー、2ー、3ー、4ーまたは10ーフェナントリル、1ーまたは2ーペンタレニル、4ーまたは5ーインダニル、5ー、6ー、7ーまたは8ーテトラヒドロナフチル、1, 2, 3, 4ーテトラヒドロナフチル、1, 4ージヒドロナフチル、1ー、2ー、3ー、4ーまたは5ーピレニルを含む。

【0039】

基または基の一部としての「ヘテロシクリル」という用語は、非芳香族の、完全飽和または部分不飽和の環状基（たとえば、3～7員単環式基、好ましくは5もしくは6員単環式基、または7～11員二環式基、または合計3～10個の環原子を含有する基）であって、少なくとも1個の炭素原子含有環中に少なくとも1個のヘテロ原子を含有するものを指す。ヘテロ原子を含有する複素環基の各環は、窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を有してもよく、窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は任意に四級化されてもよい。原子価が許す場合、複素環基は、環または環系の如何なるヘテロ原子または炭素原子に結合してもよい。多環複素環の環は、縮合、架橋および／または1個以上のスピロ原子を介して連結されてもよい。非限定的な、例示的な複素環基は、アジリジニル、オキシラニル、チラニル、ペペリジニル、アゼチジニル、2ーイミダゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ペペリジニル、スクシンイミジル、3Hーインドリル、インドリニル、イソインドリニル、2Hーピロリル、1ーピロリニル、2ーピロリニル、3ーピロリニル、ピロリジニル、4Hーキノリジニル、2ーオキソピペラジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、2ーピラゾリニル、3ーピラゾリニル、テトラヒドロー2Hーピラニル、2Hーピラニル、4Hーピラニル、3, 4ージヒドロー2Hーピラニル、オキセタニル、チエタニル、3ージオキサニル、1, 4ージオキサニル、2, 5ージオキシイミダゾリジニル、2ーオキソペペリジニル、2ーオキソピロロジニル、インドリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリンー1ーイル、テトラヒドロイソキノリンー2ーイル、テトラヒドロイソキノリンー3ーイル、テトラヒドロイソキノリンー4ーイル、チオモルホリンー4ーイル、チオモルホリンー4ーイルスルホキシド、チオモルホリンー4ーイルスルホン、1, 3ージオキサニル、1, 4ーオキサチアニル、1, 4ージチアニル、1, 3, 5ートリオキサニル、1Hーピロリジニル、テトラヒドロー1, 1ージオキソチオフエニル、Nーホルミルピペラジニル、およびモルホリンー4ーイルを含む。

【0040】

アリール基中の炭素原子がヘテロ原子と置き換えられる場合、得られる環を本明細書ではヘテロアリール環と呼ぶ。

基または基の一部としての「ヘテロアリール」という用語は、限定されないが、ともに縮合しているか、もしくは共有結合しており、典型的には5～6個の原子を含有する、1～2個の環を含有する5～12個炭素原子の芳香族環または環系を指す。該芳香族環または環系の少なくとも1個は、これらの環の1個以上中の1個以上の炭素原子が、酸素、窒素および／または硫黄原子と置き換えられている芳香族であり、窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は任意に四級化されてもよい。該環は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環に縮合されていてもよい。該ヘテロアリールの非限定的な例は、ピロリル、フラニル、チオフエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサジニル、ジオキシニル、チアジニル、トリアジニル、イミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾリル、チエノ[3, 2-b]フラニル、チエノ[3, 2-b]チオフエニル、チエノ[2, 3-d][1, 3]チアゾリル、チエノ[2, 3-d]イミダゾリル、テトラゾロ[1

10

20

30

40

50

、5-a]ピリジニル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、1,3-ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンズイソオキサゾリル、2,1-ベンズイソオキサゾリル、1,3-ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、2,1-ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1,2,3-ベンゾオキサジアゾリル、2,1,3-ベンゾオキサジアゾリル、1,2,3-ベンゾチアジアゾリル、2,1,3-ベンゾチアジアゾリル、チエノピリジニル、プリニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、6-オキソ-ピリダジン-1(6H)-イル、2-オキソピリジン-1(2H)-イル、6-オキソ-ピリダジン-1(6H)-イル、2-オキソピリジン-1(2H)-イル、1,3-ベンゾジオキサソリル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニルを含む。

10

【0041】

「直接結合」という用語は、単一の共有結合を指す。

本明細書に記載した化合物のうちのいくつか、およびそれらの医薬上許容される付加塩は、1つ以上のキラル中心を含み得、立体異性形態として存在し得ることが認識されるであろう。

以上に用いた「立体異性形態」という用語は、本明細書に記載される化合物が所有し得る、すべての可能な異性形態を定義する。別段の記述または指摘がない限り、化合物の化学名称は、すべての可能な立体化学異性形態の混合物を意味し、上記混合物は、基本分子構造のすべてのジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む。より詳しくは、立体中心はR-またはS-配置を有してもよく；二価の環式（部分）飽和ラジカル上の置換基は、シス-またはトランス-配置を有してもよい。二重結合を包含する化合物は、上記二重結合でEまたはZ立体化学を有し得る。本明細書に記載された化合物の立体異性形態は本発明の範囲内に包含される。

20

【0042】

治療用途については、本明細書に記載される化合物の塩は、カウンターイオンが医薬上許容されるものである。しかしながら、医薬上許容されない酸および塩基の塩も、たとえば、医薬上許容される化合物の調製または精製において使用され得る。すべての塩は、医薬上許容されてもされなくても、本発明の範囲に含まれる。

本明細書で一般的に用いられる「医薬上許容される」という用語は、とりわけ塩および賦形剤に関連し、当該技術と一致しており、医薬組成物の他の成分と適合性があり、その宿主に有害でないことを意味する。

30

【0043】

上記または以下に記述されるような医薬上許容される酸および塩基付加塩は、本明細書に記載される化合物が形成することのできる、治療上活性のある無毒な酸および塩基付加塩形態を含むことを意味する。医薬上許容される酸付加塩は、塩基形態をこのような適切な酸で処理することによって、簡便に得ることができる。適切な酸は、たとえば、塩化水素酸もしくは臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、および類似の酸などの無機酸；または、たとえば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸（すなわち、ブタン二酸）、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パモ酸、および類似の酸などの有機酸を含む。反対に、上記塩形態は、適切な塩基による処理によって、遊離塩基形態に変換することができる。

40

【0044】

酸性プロトンを含む本明細書に記載されるような化合物は、さらに、適切な有機および無機塩基による処理によって、無毒な金属またはアミン付加塩形態に変換されてもよい。適切な塩基性塩形態は、たとえば、アンモニウム塩、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリおよびアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルア

50

ミン、4つのブチルアミン異性体、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ-n-ブチルアミン、ピロリジン、ペペリジン、モルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、キヌクリジン、ピリジン、キノリンおよびイソキノリンなどの一級、二級および三級脂肪族および芳香族アミン；ベンザチン、N-メチル-D-グルカミン、ヒドラバミン塩などの有機塩基を有する塩、および、たとえば、アルギニン、リジンなどのアミノ酸との塩を含む。反対に、塩形態は、酸による処理によって遊離酸形態に変換することができる。

【0045】

溶媒和物という用語は、本明細書に記載されるような化合物が形成することのできる水和物および溶媒付加形態、ならびにその塩を含む。このような形態の例は、たとえば、水和物、アルコラートなどである。

本明細書全体を通して、本明細書に記載される如何なる化合物も、その化学元素の同位体の組合せをすべて含むことが本来的に意図される。本明細書全体を通して、化学元素は、特に本明細書に記載されるような化合物に関連して記述されるとき、この元素のすべての同位体および同位体混合物を含む。たとえば、水素が記述されるとき、それは ^1H 、 ^2H 、 ^3H およびその混合物を指すとして理解される。

【0046】

したがって、本明細書に本来的に記述される如何なる化合物も、1以上の元素の1以上の同位体を有する化合物、およびそれらの化合物を含み、これらは、1以上の非放射性原子がその放射性同位体の1つにより置き換えられた、放射標識化合物とも呼ばれる放射性化合物を含む。「放射標識化合物」という用語により、少なくとも1個の放射性原子を含有する本明細書に記載される任意の化合物、またはその医薬上許容される塩を意味する。たとえば、化合物は、陽電子またはガンマを放出する放射性同位体で標識化され得る。放射リガンド結合技術の場合、 ^3H 原子または ^{125}I 原子が、置き換えられるべき選択原子である。イメージングの場合、最も一般的に用いられる陽電子放射型(PET)放射性同位体は、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、および ^{13}N であり、これらのすべては加速器により生産され、それぞれ20分、100分、2分および10分の半減期を有する。これらの放射性同位体の半減期は非常に短いことから、その生産のための加速器が現場にある施設でのこれらの使用しか実現可能でないため、使用が限定される。これらのうち最も広く用いられるのは、 ^{18}F 、 ^{201}Tl および ^{123}I である。これらの放射性同位体の取扱い、生産、単離および分子中への取込みは、当業者に既知である。

【0047】

特に、放射性原子は水素、炭素、窒素、硫黄、酸素およびハロゲンの群から選択される。特に、放射性同位体は、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br および ^{82}Br の群から選択される。

次に、本発明の本明細書に記載される化合物の好ましい特徴を述べる。

本明細書に開示されるのは、下記一般式(Ia)もしくは(Ib)のいずれか1つの化合物、およびその任意のサブグループ、またはその立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【0048】

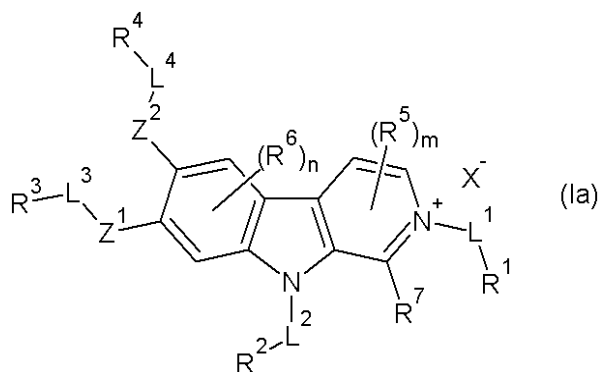
10

20

30

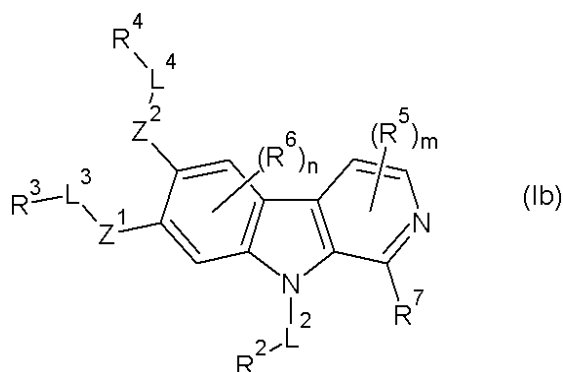
40

【化 3】



10

【化 4】



20

【0049】

〔式中、 m は0、1または2から選択される整数であり；好ましくは、 m は0または1であり；より好ましくは、 m は0であり；

n は0、1または2から選択される整数であり；好ましくは、 n は0または1であり；より好ましくは、 n は0であり；

L^1 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ 、または $-(CR^{9a}R^{9b})_p-$ であり； R^8 は水素または C_{1-6} アルキル、好ましくは水素であり；好ましくは、 L^1 は $-(CR^{9a}R^{9b})_p-$ であり； p は、1、2、3、4、5または6から選択される整数であり；好ましくは、 p は1、2または3であり；より好ましくは、 p は1または2であり；さらにより好ましくは、 p は1であり；各 R^{9a} および R^{9b} は、独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキシから独立して選択され、好ましくはハロから選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；好ましくは、各 R^{9a} および R^{9b} は、独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシまたはハロであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキシから独立して選択され、好ましくはハロから選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；より好ましくは、各 R^{9a} および R^{9b} は水素であり；同等に好ましくは、 L^1 は直接結合であり；

30

40

【0050】

L^2 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{10}-$ または $-(CR^{11a}R^{11b})_q-$ であり； R^{10} は水素または C_{1-6} アルキル、好ましくは水素であり；好ましくは、 L^2 は直接結合または $-(CR^{11a}R^{11b})_q-$ であり； q は1、2、3、4、5または6から選択される整数であり；好ましくは、 q は1、2または3であり；より好ましくは、 q は1または2であり；さらにより好ましくは、 q は1であり；各 R^{11a} および R^{11b} は、独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキシから独立して選択され、好ましくはハロから選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；好ましくは、各 R^{11a} および R^{11b} は水素であり；同等に好ましくは、 L^2 は直接結合であり；

50

1^{1b} は、独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシまたはハロであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから独立して選択され、好ましくはハロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；より好ましくは、各 R^{11a} および R^{11b} は水素であり；同等に好ましくは、 L^2 は直接結合であり；

【0051】

Z^1 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{12}$ であり； R^{12} は水素または C_{1-6} アルキル、好ましくは水素であり；より好ましくは、 Z^1 は $-O-$ または $-S-$ であり；最も好ましくは、 Z^1 は $-O-$ であり；

L^3 は直接結合または $-(CR^{13a}R^{13b})_r-$ であり； r は 1、2、3、4、5 または 6 から選択される整数であり；好ましくは、 r は 1、2 または 3 であり；より好ましくは、 r は 1 または 2 であり；さらにより好ましくは、 r は 1 であり；各 R^{13a} および R^{13b} は、独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基はハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから独立して選択され、好ましくはハロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；好ましくは、各 R^{13a} および R^{13b} は、独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシまたはハロであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから独立して選択され、好ましくはハロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；より好ましくは、各 R^{13a} および R^{13b} は水素であり；

【0052】

Z^2 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{14}$ であり； R^{14} は水素または C_{1-6} アルキル、好ましくは水素であり；より好ましくは、 Z^2 は $-O-$ または $-S-$ であり；最も好ましくは、 Z^2 は $-O-$ であり；

L^4 は直接結合または $-(CR^{15a}R^{15b})_s-$ であり； s は 1、2、3、4、5 または 6 から選択される整数であり；好ましくは、 s は 1、2 または 3 であり；より好ましくは、 s は 1 または 2 であり；さらにより好ましくは、 s は 1 であり；各 R^{15a} および R^{15b} は、独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから独立して選択され、好ましくはハロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；好ましくは、各 R^{15a} および R^{15b} は、独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシまたはハロであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから独立して選択され、好ましくはハロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；より好ましくは、各 R^{15a} および R^{15b} は水素であり；

【0053】

R^1 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、アリールオキシ、アリール C_{1-6} アルキルオキシ、アリールチオ、アリール C_{1-6} アルキルチオ、アリールアミノ、アリール C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロアリールアミノまたはヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ア

50

リール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーール C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロアリーールチオ、ヘテロアリーール C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロアリーールアミノまたはヘテロアリーール C_{1-6} アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、ハロから、さらにより好ましくは、フルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；さらに、好ましくは、 R^1 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、アリーール、アリーール C_{1-6} アルキル、アリーールオキシ、アリーール C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリーールオキシまたはヘテロアリーール C_{1-6} アルキルオキシであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、ハロから、さらにより好ましくは、フルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；より好ましくは、 R^1 は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；さらにより好ましくは、 R^1 は、プロピル（好ましくは n -プロピル）、ブチル、ペンチルまたはヘキシル（好ましくは n -ヘキシル）であり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；同等により好ましくは、 R^1 は C_{3-8} シクロアルキル、アリーール、アリーール C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリーールであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、ハロから、さらにより好ましくは、フルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；さらに好ましくは、 R^1 は C_{3-8} シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリーールであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、ハロから、さらにより好ましくは、フルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；さらにより好ましくは、 R^1 は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、ハロから、さらにより好ましくは、フルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよいアリーールであり；さらに一層好ましくは、 R^1 は、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ペンタレニル、ナフタレニル、アズレニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ジオキサニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、ピリジル（ピリジニル）、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニルまたはオキサジニルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ア

10

20

30

40

50

ルキルオキシまたはオキシソから選択され、より好ましくは、ハロから、さらにより好ましくは、フルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；最も好ましくは、 R^1 は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキシソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキシソから選択され、より好ましくは、ハロから、さらにより好ましくは、フルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよいフェニルである。

【0054】

R^2 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、アリールオキシ、アリール C_{1-6} アルキルオキシ、アリールチオ、アリール C_{1-6} アルキルチオ、アリールアミノ、アリール C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロアリールアミノまたはヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキシソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキシソから選択され、より好ましくはハロ、さらに好ましくはフルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；好ましくは、 R^2 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、アリールオキシ、アリール C_{1-6} アルキルオキシ、アリールチオ、アリール C_{1-6} アルキルチオ、アリールアミノ、アリール C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロアリールアミノもしくはヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロもしくはオキシソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシもしくはオキシソから選択され、より好ましくはハロ、さらに好ましくはフルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく、または、 R^2 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、アリールオキシ、アリール C_{1-6} アルキルオキシ、アリールチオ、アリール

10

20

30

40

50

C₁ - 6 アルキルチオ、アリールアミノ、アリール C₁ - 6 アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C₁ - 6 アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C₁ - 6 アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C₁ - 6 アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C₁ - 6 アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリール C₁ - 6 アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール C₁ - 6 アルキルオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリール C₁ - 6 アルキルチオ、ヘテロアリールアミノもしくはヘテロアリール C₁ - 6 アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキルオキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、C₁ - 4 アルキルアミノ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキルオキシもしくはオキソから選択され、より好ましくはハロ、さらに好ましくはフルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されているもよく；より好ましくは、R² は、水素、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 8 アルキルオキシ、C₁ - 8 アルキルチオ、C₁ - 8 アルキルアミノ、C₃ - 8 シクロアルキル、C₃ - 8 シクロアルキル C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキルオキシ、C₃ - 8 シクロアルキル C₁ - 6 アルキルオキシ、C₃ - 8 シクロアルキルチオ、C₃ - 8 シクロアルキル C₁ - 6 アルキルチオ、C₃ - 8 シクロアルキルアミノ、C₃ - 8 シクロアルキル C₁ - 6 アルキルアミノ、アリール、アリール C₁ - 6 アルキル、アリールオキシ、アリール C₁ - 6 アルキルオキシ、アリールチオ、アリール C₁ - 6 アルキルチオ、アリールアミノ、アリール C₁ - 6 アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C₁ - 6 アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C₁ - 6 アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C₁ - 6 アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C₁ - 6 アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリール C₁ - 6 アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール C₁ - 6 アルキルオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリール C₁ - 6 アルキルチオ、ヘテロアリールアミノまたはヘテロアリール C₁ - 6 アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキルオキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、C₁ - 4 アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくはハロ、さらに好ましくはフルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されているもよく；さらに好ましくは、R² は、水素、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 8 アルキルオキシ、C₃ - 8 シクロアルキル、C₃ - 8 シクロアルキル C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキルオキシ、C₃ - 8 シクロアルキル C₁ - 6 アルキルオキシ、アリール、アリール C₁ - 6 アルキル、アリールオキシ、アリール C₁ - 6 アルキルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C₁ - 6 アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C₁ - 6 アルキルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリール C₁ - 6 アルキル、ヘテロアリールオキシまたはヘテロアリール C₁ - 6 アルキルオキシであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキルオキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、C₁ - 4 アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくはハロ、さらに好ましくはフルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されているもよく；より好ましくは、R² は、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキルオキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、C₁ - 4 アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されているもよい、C₁ - 6 アルキル、さらに好ましくは、C₁ - 4 アルキルであり；さらにより好ましくは、R² は、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキルオキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、C₁ - 4 アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されているもよい、プロピル（より好ましくは n-プロピル）、ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり；同等により好ましくは、R² は、水素、C₃ - 8 シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキルオキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、C₁ - 4 アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して

10

20

30

40

50

選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくはハロ、さらに好ましくはフルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；より一層好ましくは、 R^2 は、水素、 C_3-8 シクロアルキルまたはアリールであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくはハロ、さらに好ましくはフルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；さらに一層好ましくは、 R^2 は、水素、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ペンタレニル、ナフタレニル、アズレニル

10

ル、ピロリジニル、ピロリニル、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、ジオキサニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、ピリジル（ピリジニル）、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニルまたはオキサジニルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくはハロ、さらに好ましくはフルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；最も好ましくは、 R^2 は、水素、シクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシルまたはフェニルは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくはハロ、さらに好ましくはフルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

20

【0055】

R^3 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、アリールオキシ、アリール C_{1-6} アルキルオキシ、アリールチオ、アリール C_{1-6} アルキルチオ、アリールアミノ、アリール C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロアリールアミノまたはヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、ハロまたは C_{1-4} アルキルオキシ、さらに好ましくは、フルオロまたはメチルオキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；好ましくは、 R^3 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、アリールオキシ、アリール C_{1-6} アルキルオキシ、アリールチオ、アリール C_{1-6} アルキルチオ、アリールアミノ、アリール C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロシクリル

30

40

50

50

ル C_{1-6} アルキル、アリーールオキシ、アリーール C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリーールオキシまたはヘテロアリーール C_{1-6} アルキルオキシであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、ハロまたは C_{1-4} アルキルオキシ、さらに好ましくは、フルオロまたはメチルオキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；より好ましくは、 R^3 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリーールであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、ハロまたは C_{1-4} アルキルオキシ、さらに好ましくは、フルオロまたはメチルオキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；さらにより好ましくは、 R^3 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、ハロまたは C_{1-4} アルキルオキシ、さらに好ましくは、フルオロまたはメチルオキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；より一層好ましくは、 R^3 は、水素、 C_{1-4} アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ペンタレニル、ナフタレニル、アズレニル、ピロリジニル、ピロリニル、ペペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ジオキサニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フランニル、ピリジニル（ピリジニル）、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニルまたはオキサジニルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、ハロ、さらに好ましくは、フルオロまたはメチルオキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；最も好ましくは、 R^3 は、水素、メチル、エチル、 n -ブチル、シクロヘキシル、フェニルまたはピリジニルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、ハロ、さらに好ましくは、フルオロまたはメチルオキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

【0056】

R^4 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ、アリーール、アリーール C_{1-6} アルキル、アリーールオキシ、アリーール C_{1-6} アルキルオキシ、アリーールチオ、アリーール C_{1-6} アルキルチオ、アリーールアミノ、アリーール C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール C_{1-6} アルキル、

ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーール C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロアリーールチオ、
 ヘテロアリーール C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロアリーールアミノまたはヘテロアリーール C_{1-6}
 アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アル
 キルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたは
 オキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4}
 アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、ハロまたは C_{1-4} アル
 キルオキシ、さらにより好ましくは、フルオロまたはメチルオキシから選択される 1 以
 上の置換基で置換されていてもよく；好ましくは、 R^4 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8}
 アルケニル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキル
 アミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロ
 アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロ
 アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキ
 ルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ、アリーール、アリーール C_{1-6}
 アルキル、アリーールオキシ、アリーール C_{1-6} アルキルオキシ、アリーールチオ、アリー
 ル C_{1-6} アルキルチオ、アリーールアミノ、アリーール C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロシ
 クリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6}
 アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルチオ、ヘテ
 ロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロアリーール、ヘテロア
 リール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーール C_{1-6} アルキルオキ
 シ、ヘテロアリーールチオ、ヘテロアリーール C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロアリーールアミノ
 もしくはヘテロアリーール C_{1-6} アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4}
 アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルア
 ミノ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロ
 キシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシもしくはオキソから選択され、より好
 ましくは、ハロもしくは C_{1-4} アルキルオキシ、さらにより好ましくは、フルオロもし
 くはメチルオキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく、または、 R^4
 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{1-8}
 アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアル
 キル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6}
 アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アル
 キルチオ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルア
 ミノ、アリーール、アリーール C_{1-6} アルキル、アリーールオキシ、アリーール C_{1-6} アルキ
 ルオキシ、アリーールチオ、アリーール C_{1-6} アルキルチオ、アリーールアミノ、アリーール C_{1-6}
 アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシク
 リルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシク
 リル C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルア
 ミノ、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリーールオキシ、ヘテ
 ロアリーール C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロアリーールチオ、ヘテロアリーール C_{1-6} アル
 キルチオ、ヘテロアリーールアミノもしくはヘテロアリーール C_{1-6} アルキルアミノであり
 、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アル
 キルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択
 され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシもし
 くはオキソから選択され、より好ましくは、ハロもしくは C_{1-4} アルキルオキシ、さら
 により好ましくは、フルオロもしくはメチルオキシから選択される 1 以上の置換基で置換
 されていてもよく；より好ましくは、 R^4 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキ
 ルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、
 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シ
 クロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルチオ、 C_{3-8} シクロア
 ルキル C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル
 C_{1-6} アルキルアミノ、アリーール、アリーール C_{1-6} アルキル、アリーールオキシ、アリ

10

20

30

40

50

ール C_{1-6} アルキルオキシ、アリールチオ、アリール C_{1-6} アルキルチオ、アリールアミノ、アリール C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロアリールアミノまたはヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、ハロまたは C_{1-4} アルキルオキシ、さらにより好ましくは、フルオロまたはメチルオキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；さらに好ましくは、 R^4 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、アリールオキシ、アリール C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリールオキシまたはヘテロアリール C_{1-6} アルキルオキシであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、ハロまたは C_{1-4} アルキルオキシ、さらにより好ましくは、フルオロまたはメチルオキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；より好ましくは、 R^4 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、ハロまたは C_{1-4} アルキルオキシ、さらにより好ましくは、フルオロまたはメチルオキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；さらにより好ましくは、 R^4 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、ハロまたは C_{1-4} アルキルオキシ、さらにより好ましくは、フルオロまたはメチルオキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；より一層好ましくは、 R^4 は、水素、 C_{1-4} アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ペンタレニル、ナフタレニル、アズレニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ジオキサニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラニル、ピリジル（ピリジニル）、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニルまたはオキサジニルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、ハロ、さらにより好ましくは、フルオロまたはメチルオキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；最も好ましくは、 R^4 は、水素、メチル、エチル、 n -ブチル、シクロヘキシル、フェニルまたはピリジルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選

10

20

30

40

50

択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキルオキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、ハロ、さらにより好ましくは、フルオロまたはメチルオキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

【0057】

但し、一般式 I a 中、 $R^1 - L^1 -$ 、 $R^2 - L^2 -$ 、 $R^3 - L^3 - Z^1 -$ または $R^4 - L^4 - Z^2 -$ のうち少なくとも 1 つは水素でなく、一般式 I b 中、 $R^2 - L^2 -$ 、 $R^3 - L^3 - Z^1 -$ または $R^4 - L^4 - Z^2 -$ のうち少なくとも 1 つは水素でなく；好ましくは、一般式 I a 中、 $R^1 - L^1 -$ 、 $R^2 - L^2 -$ 、 $R^3 - L^3 - Z^1 -$ または $R^4 - L^4 - Z^2 -$ のうち少なくとも 2 つ、より好ましくは少なくとも 3 つは水素でなく；より好ましくは、一般式 I a 中、 $R^1 - L^1 -$ 、 $R^2 - L^2 -$ および $R^3 - L^3 - Z^1 -$ のうち少なくとも 2 つ、さらに好ましくは 3 つのすべてが水素でないか、または、 $R^1 - L^1 -$ 、 $R^2 - L^2 -$ および $R^4 - L^4 - Z^2 -$ のうち少なくとも 2 つ、さらに好ましくは 3 つのすべてが水素でなく；好ましくは、一般式 I b 中、 $R^2 - L^2 -$ 、 $R^3 - L^3 - Z^1 -$ または $R^4 - L^4 - Z^2 -$ のうち少なくとも 2 つは水素でなく；より好ましくは、一般式 I b 中、 $R^2 - L^2 -$ および $R^3 - L^3 - Z^1 -$ は水素でないか、または、 $R^2 - L^2 -$ および $R^4 - L^4 - Z^2 -$ は水素でなく；

【0058】

R^7 は、水素、 $C_1 - 6$ アルキルまたは $C_1 - 6$ アルキルオキシであり、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ アルキルオキシ、アリールまたはオキソから独立して選択され、好ましくはハロまたは $C_1 - 4$ アルキルオキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；好ましくは、 R^7 は、 $C_1 - 6$ アルキル、より好ましくは $C_1 - 4$ アルキル、さらにより好ましくは $C_1 - 2$ アルキル、より一層好ましくはメチルであり、上記 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 2$ アルキルまたはメチルは、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ アルキルオキシまたはオキソから独立して選択され、好ましくはハロまたは $C_1 - 4$ アルキルオキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

【0059】

R^5 は、ハロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルキルオキシ、ハロ $C_1 - 6$ アルキルまたはハロ $C_1 - 6$ アルキルオキシであり；好ましくは、 R^5 はハロまたは $C_1 - 6$ アルキルであり；

R^6 は、ハロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルキルオキシ、ハロ $C_1 - 6$ アルキルまたはハロ $C_1 - 6$ アルキルオキシであり；好ましくは、 R^6 は、ハロまたは $C_1 - 6$ アルキルであり；

【0060】

X^- は、有機または無機アニオンであり、好ましくは、医薬上許容される有機または無機アニオンであり；好ましくは、 X^- は、有機または無機酸アニオンであり、好ましくは、医薬上許容される有機または無機酸アニオンであり；より好ましくは、 X^- は、ハライド（好ましくは、クロライド、ブロマイドもしくはアイオダイド）、硫酸イオン、亜硫酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオン、亜リン酸イオン、炭酸イオン、酢酸イオン、プロピオン酸イオン、ヒドロキシ酢酸イオン、乳酸イオン、ピルビン酸イオン、マロン酸イオン、コハク酸イオン、マレイン酸イオン、フマル酸イオン、リンゴ酸イオン、酒石酸イオン、クエン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、トリフルオロメタンスルホン酸イオン（トリフレート）、エタンスルホン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、p-トルエンスルホン酸イオン、シクラミン酸イオン、サリチル酸イオン、p-アミノサリチル酸イオン、パモ酸イオン、シュウ酸イオン、イソ酪酸イオン、安息香酸イオン、スベリン酸イオン、マンデル酸イオン、フタル酸イオン、グルクロン酸イオンまたはガラクトン酸イオンであり；さらにより好ましくは、 X^- は、ハライド（好ましくは、クロライド、ブロマイドもしくはアイオダイド）、硫酸イオン、硝酸イオンまたはリン酸イオンであり；より一層好ましくは、 X^- はハライドであり；さらに一層好ましくは、 X^- はクロライドまたはブロマイドであり；最も好ましくは、 X^- はブロマイドである。

【0061】

本明細書に記載されるβ-カルボリン誘導体の抗増殖特性は、β-カルボリン環の2位、6位および／または7位ならびに9位に結合する置換基の数、大きさ、および性質に一部依存し得ることが確認された。したがって、本開示は、本願化合物の好ましい群を述べる。

一般式(I a)もしくは(I b)の好ましい化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物は、次の記述または規定(i)～(x x x v i i i)のうち、いずれか1つまたは2つ以上の任意の組合せに述べるような1個の置換基または2個以上の置換基の組合せを含有し得る。

【0062】

(i) 好ましくは、 L^1 は直接結合、メチレンまたはエチレンであり、より好ましくは、 L^1 はメチレンであり、 R^1 は、シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルであり、より好ましくは、 R^1 はフェニルであり、上記シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルの各々は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシまたはオキソから選択され、より好ましくはハロ、さらに好ましくはフルオロから選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。

10

【0063】

(i i) 好ましくは、 L^1 は直接結合、メチレンまたはエチレンであり、より好ましくは、 L^1 はメチレンであり、 R^1 は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、より好ましくは、 R^1 は、フェニル、2-ハローフェン-1-イル、3-ハローフェン-1-イルまたは4-ハローフェン-1-イルであり、さらにより好ましくは、 R^1 は、フェニル、2-フルオローフェン-1-イル、3-フルオローフェン-1-イルまたは4-フルオローフェン-1-イルである。

20

【0064】

(i i i) 特に好ましくは、 R^1-L^1 は、ベンジル、2-ハローフェン-1-イルメチル、3-ハローフェン-1-イルメチル、4-ハローフェン-1-イルメチルもしくはベンゾイルメチルであり、さらにより好ましくは、 R^1-L^1 は、ベンジル、2-フルオローフェン-1-イルメチル、3-フルオローフェン-1-イルメチル、4-フルオローフェン-1-イルメチルもしくはベンゾイルメチルであり；または、好ましくは、 R^1-L^1 は、ベンジル、2-ハローフェン-1-イルメチル、3-ハローフェン-1-イルメチルもしくは4-ハローフェン-1-イルメチルであり、さらにより好ましくは、 R^1-L^1 は、ベンジル、2-フルオローフェン-1-イルメチル、3-フルオローフェン-1-イルメチルもしくは4-フルオローフェン-1-イルメチルである。

30

【0065】

(i v) 好ましくは、 L^2 は直接結合、メチレンまたはエチレンであり、より好ましくは、 L^2 はメチレンであり、 R^2 はシクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルであり、より好ましくは、 R^2 はシクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルの各々は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシまたはオキソから選択され、より好ましくはハロ、さらに好ましくはフルオロから選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。

40

【0066】

(v) 好ましくは、 L^2 は直接結合、メチレンまたはエチレンであり、より好ましくは、 L^2 はメチレンであり、 R^2 はシクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシルまたはフェニルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、より好ましくは、 R^2 はシクロヘキシル、フェニル、2-ハローフェン-1-イル、3-ハローフェン-1-イルまたは4-ハローフェン-1

50

ーイルであり、さらにより好ましくは、 R^2 はシクロヘキシル、フェニル、2-フルオロフェン-1-イル、3-フルオロフェン-1-イルまたは4-フルオロフェン-1-イルである。

【0067】

(v i) 特に好ましくは、 R^2-L^2 は、シクロヘキシルメチル、ベンジル、2-ハロフェン-1-イルメチル、3-ハロフェン-1-イルメチルまたは4-ハロフェン-1-イルメチルであり、さらにより好ましくは、 R^2-L^2 は、シクロヘキシルメチル、ベンジル、2-フルオロフェン-1-イルメチル、3-フルオロフェン-1-イルメチルまたは4-フルオロフェン-1-イルメチルである。

(v i i) 好ましくは、 L^2 は直接結合であり、 R^2 は水素である。すなわち、 R^2-L^2 は-Hである。

10

【0068】

(v i i i) 好ましくは、 Z^1 は-O-または-S-であり、より好ましくは、 Z^1 は-O-であり、 L^3 は直接結合、メチレンまたはエチレンであり、より好ましくは、 L^3 はメチレンであり、 R^3 はシクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルであり、より好ましくは、 R^3 はシクロヘキシル、フェニルまたはピリジルであり、さらにより好ましくは、 R^3 はシクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルの各々は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシまたはオキソから選択され、より好ましくはハロ、さらに好ましくはフルオロから選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。

20

【0069】

(i x) 好ましくは、 Z^1 は-O-または-S-であり、より好ましくは、 Z^1 は-O-であり、 L^3 は直接結合、メチレンまたはエチレンであり、より好ましくは、 L^3 はメチレンであり、 R^3 はシクロヘキシル、フェニルまたはピリジルであり、より好ましくはシクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシル、フェニルまたはピリジルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、より好ましくは、 R^3 はシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、2-ハロフェン-1-イル、3-ハロフェン-1-イルまたは4-ハロフェン-1-イルであり、さらにより好ましくは、 R^3 は、シクロヘキシル、フェニル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、ピリド-4-イル、2-フルオロフェン-1-イル、3-フルオロフェン-1-イルまたは4-フルオロフェン-1-イルである。

30

【0070】

(x) 特に好ましくは、 $R^3-L^3-Z^1$ は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンゾイルオキシ、2-フェニルエト-1-イルオキシ、ナフト-1-イルメチルオキシまたはナフト-2-イルメチルオキシ、ベンジルチオ、2-ハロフェン-1-イルメトキシ、3-ハロフェン-1-イルメトキシ、4-ハロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシまたはピリド-4-イルメトキシであり、好ましくは、 $R^3-L^3-Z^1$ は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-ハロフェン-1-イルメトキシ、3-ハロフェン-1-イルメトキシ、4-ハロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシまたはピリド-4-イルメトキシであり、さらにより好ましくは、 $R^3-L^3-Z^1$ は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシまたはピリド-4-イルメトキシである。

40

【0071】

(x i) さらに、好ましくは、 Z^1 は-O-または-S-であり、より好ましくは、 Z^1 は-O-であり、 L^3 は直接結合であり、 R^3 は C_{1-4} アルキルであり、より好まし

50

くは、 R^3 はメチル、エチル、プロピルまたはブチルであり、さらにより好ましくは、 R^3 はエチルまたは n -ブチルであり、上記 C_{1-4} アルキル、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたは n -ブチルの各々は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、フルオロまたはメトキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；さらにより好ましくは、 $R^3-L^3-Z^1$ は、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ または $CF_3(CH_2)_3O-$ である。

【0072】

(x i i) さらに、好ましくは、 Z^1 は $-O-$ 、 L^3 は直接結合、 R^3 は水素である。すなわち、 $R^3-L^3-Z^1$ は $-OH$ である。

(x i i i) さらに、好ましくは、 Z^1 および L^3 は各々直接結合であり、 R^3 は水素である。すなわち、 $R^3-L^3-Z^1$ は $-H$ である。

(x i v) 好ましくは、 Z^2 は $-O-$ または $-S-$ であり、より好ましくは、 Z^2 は $-O-$ であり、 L^4 は直接結合、メチレンまたはエチレンであり、より好ましくは、 L^4 はメチレンであり、 R^4 はシクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルであり、より好ましくは、 R^4 はシクロヘキシル、フェニルまたはピリジルであり、さらにより好ましくは、 R^4 はシクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルの各々は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシまたはオキソから選択され、より好ましくはハロ、さらにより好ましくはフルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい。

【0073】

(x v) 好ましくは、 Z^2 は $-O-$ または $-S-$ であり、より好ましくは、 Z^2 は $-O-$ であり、 L^4 は直接結合、メチレンまたはエチレンであり、より好ましくは、 L^4 はメチレンであり、 R^4 は、シクロヘキシル、フェニルまたはピリジルであり、より好ましくはシクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシル、フェニルまたはピリジルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく、より好ましくは、 R^4 は、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、2-ハローフェン-1-イル、3-ハローフェン-1-イルまたは 4-ハローフェン-1-イルであり、さらにより好ましくは、 R^4 は、シクロヘキシル、フェニル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、ピリド-4-イル、2-フルオロ-フェン-1-イル、3-フルオロ-フェン-1-イルまたは 4-フルオロ-フェン-1-イルである。

【0074】

(x v i) 特に好ましくは、 $R^4-L^4-Z^2$ は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンゾイルオキシ、2-フェニル-エト-1-イルオキシ、ナフト-1-イルメチルオキシまたはナフト-2-イルメチルオキシ、ベンジルチオ、2-ハローフェン-1-イルメトキシ、3-ハローフェン-1-イルメトキシ、4-ハローフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシまたはピリド-4-イルメトキシであり、好ましくは、 $R^4-L^4-Z^2$ は、シクロヘキシルメトキシ、ベンゾイルメチル、ベンジルチオ、2-ハローフェン-1-イルメトキシ、3-ハローフェン-1-イルメトキシ、4-ハローフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシまたはピリド-4-イルメトキシであり、さらにより好ましくは、 $R^4-L^4-Z^2$ は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロ-フェン-1-イルメトキシ、3-フルオロ-フェン-1-イルメトキシ、4-フルオロ-フェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシまたはピリド-4-イルメトキシである。

【0075】

(x v i i) さらに好ましくは、 Z^2 は $-O-$ または $-S-$ であり、より好ましくは、

Z^2 は $-O-$ であり、 L^4 は直接結合であり、 R^4 は C_{1-4} アルキルであり、より好ましくは、 R^4 はメチル、エチル、プロピルまたはブチルであり、さらにより好ましくは、 R^4 はエチルまたは n -ブチルであり、上記 C_{1-4} アルキル、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたは n -ブチルの各々は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、フルオロまたはメトキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；より好ましくは、 $R^4-L^4-Z^2-$ は、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ または $CF_3(CH_2)_3O-$ である。

【0076】

(x v i i i) さらに好ましくは、 Z^2 は $-O-$ であり、 L^4 は直接結合であり、 R^4 は水素である。すなわち、 $R^4-L^4-Z^2-$ は $-OH$ である。

(x i x) さらに、好ましくは、 Z^2 および L^4 は、それぞれ直接結合であり、 R^4 は水素である。すなわち、 $R^4-L^4-Z^2-$ は $-H$ である。

(x x) 好ましくは、(存在する場合) L^1 および (存在する場合) R^1 は、上記 (i) に定義される通りであり、 L^2 および R^2 は上記 (i v) に定義される通りであり、 Z^1 、 L^3 および R^3 は、上記 (v i i i) に定義される通りであり、 Z^2 、 L^4 および R^4 は、上記 (x i v)、(x v i i i) もしくは (x i x) に定義される通りであり；または、より好ましくは、(存在する場合) L^1 および (存在する場合) R^1 は、上記 (i i) に定義される通りであり、 L^2 および R^2 は、上記 (v) に定義される通りであり、 Z^1 、 L^3 および R^3 は、上記 (i x) に定義される通りであり、 Z^2 、 L^4 および R^4 は、上記 (x v)、(x v i i i) もしくは (x i x) に定義される通りであり；または、さらにより好ましくは、(存在する場合) L^1 および (存在する場合) R^1 は、上記 (i i i) に定義される通りであり、 L^2 および R^2 は、上記 (v i) に定義される通りであり、 Z^1 、 L^3 および R^3 は、上記 (x) に定義される通りであり、 Z^2 、 L^4 および R^4 は、上記 (x v i)、(x v i i i) もしくは (x i x) に定義される通りである。

【0077】

(x x i) 好ましくは、(存在する場合) L^1 および (存在する場合) R^1 は、上記 (i) に定義される通りであり、 L^2 および R^2 は、上記 (i v) に定義される通りであり、 Z^1 、 L^3 および R^3 は、上記 (v i i i)、(x i i) もしくは (x i i i) に定義される通りであり、 Z^2 、 L^4 および R^4 は、上記 (x i v) に定義される通りであり；または、より好ましくは、(存在する場合) L^1 および (存在する場合) R^1 は、上記 (i i) に定義される通りであり、 L^2 および R^2 は、上記 (v) に定義される通りであり、 Z^1 、 L^3 および R^3 は、上記 (i x)、(x i i) もしくは (x i i i) に定義される通りであり、 Z^2 、 L^4 および R^4 は、上記 (x v) に定義される通りであり；または、さらにより好ましくは、(存在する場合) L^1 および (存在する場合) R^1 は、上記 (i i i) に定義される通りであり、 L^2 および R^2 は、上記 (v i) に定義される通りであり、 Z^1 、 L^3 および R^3 は、上記 (x)、(x i i) もしくは (x i i i) に定義される通りであり、 Z^2 、 L^4 および R^4 は、上記 (x v i) に定義される通りである。

【0078】

(x x i i) 好ましくは、一般式 (I a) 中、特に、上記 (i) ~ (x x i) および下記 (x x x i) ~ (x x x v i i i) のいずれか 1 つまたは 2 つ以上の組合せで述べられるような一般式 (I a) 中、少なくとも R^1-L^1- および R^2-L^2- は水素でないか、または、少なくとも R^1-L^1- および $R^3-L^3-Z^1-$ は水素でないか、または、少なくとも R^2-L^2- および $R^3-L^3-Z^1-$ は水素でないか、または、 R^1-L^1- 、 R^2-L^2- および $R^3-L^3-Z^1-$ は水素でなく、好ましくは、 $R^4-L^4-Z^2-$ は水素もしくは $-OH$ であり、好ましくは水素である。

【0079】

(x x i i i) 好ましくは、一般式 (I a) 中、特に、上記 (i) ~ (x x i) および下記 (x x x i) ~ (x x x v i i i) のいずれか 1 つまたは 2 つ以上の組合せで述べら

10

20

30

40

50

れるような一般式 (I a) 中、少なくとも R^1-L^1 および R^2-L^2 は水素でないか、または、少なくとも R^1-L^1 および $R^4-L^4-Z^2$ は水素でないか、または、少なくとも R^2-L^2 および $R^4-L^4-Z^2$ は水素でないか、または、 R^1-L^1 、 R^2-L^2 および $R^4-L^4-Z^4$ は水素でなく、好ましくは、 $R^3-L^3-Z^3$ は水素もしくは $-OH$ であり、好ましくは水素である。

【0080】

(xxiv) 好ましくは、一般式 (I b) 中、特に、上記 (i) ~ (xxi) および下記 (xxx i) ~ (xxxv i i i) のいずれか 1 つまたは 2 つ以上の組合せで述べられるような一般式 (I b) 中、少なくとも R^2-L^2 は水素でないか、または、少なくとも $R^3-L^3-Z^1$ は水素でないか、または、 R^2-L^2 および $R^3-L^3-Z^1$ は水素でなく、好ましくは、 $R^4-L^4-Z^2$ は水素もしくは $-OH$ であり、好ましくは水素である。

10

(xxv) 好ましくは、一般式 (I b) 中、特に、上記 (i) ~ (xxi) および下記 (xxx i) ~ (xxxv i i i) のいずれか 1 つまたは 2 つ以上の組合せで述べられるような一般式 (I b) 中、少なくとも R^2-L^2 は水素でないか、または、少なくとも $R^4-L^4-Z^2$ は水素でないか、または、 R^2-L^2 および $R^4-L^4-Z^2$ は水素でなく、好ましくは、 $R^3-L^3-Z^1$ は水素もしくは $-OH$ であり、好ましくは水素である。

【0081】

(xxvi) 好ましくは、一般式 (I a) または (I b) 中、特に、上記 (i) ~ (xxi) および下記 (xxx i) ~ (xxxv i i i) のいずれか 1 つまたは 2 つ以上の組合せで述べられるような一般式 (I b) または (I b) 中、 $R^3-L^3-Z^1$ が水素でないとき、 $R^4-L^4-Z^2$ は水素または OH 、好ましくは水素であり； $R^4-L^4-Z^2$ が水素でないとき、 $R^3-L^3-Z^1$ は水素または OH 、好ましくは水素である。

20

(xxvii) 好ましくは、一般式 (I a) または (I b) 中、特に、上記 (i) ~ (xxi) および下記 (xxx i) ~ (xxxv i i i) のいずれか 1 つまたは 2 つ以上の組合せで述べられるような一般式 (I b) または (I b) 中、 $R^3-L^3-Z^1$ が C_3-8 シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール部分を含有するとき、 $R^4-L^4-Z^2$ は C_3-8 シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール部分を含有しないか；または $R^4-L^4-Z^2$ が C_3-8 シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール部分を含有するとき、 $R^3-L^3-Z^1$ は C_3-8 シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール部分を含有しない。

30

【0082】

(xxviii) 好ましくは、一般式 (I a) または (I b) 中、特に、上記 (i) ~ (xxvii) および下記 (xxx i) ~ (xxxv i i i) のいずれか 1 つまたは 2 つ以上の組合せで述べられるような一般式 (I b) または (I b) 中、 R^7 は、水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチルまたはエトキシエチルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシまたはオキソから独立して選択され、好ましくはハロ、より好ましくはフルオロである 1 以上の置換基で置換されていてもよい。

40

【0083】

(xxix) 好ましくは、一般式 (I a) または (I b) 中、特に、上記 (i) ~ (xxviii) および下記 (xxx i) ~ (xxxv i i i) のいずれか 1 つまたは 2 つ以上の組合せで述べられるような一般式 (I a) または (I b) 中、 n および m は 0 である。

(xxx) 好ましくは、一般式 (I a) または (I b) 中、特に、(i) ~ (xxix) および (xxx i) ~ (xxxv i i i) のいずれか 1 つまたは 2 つ以上の組合せで述べられるような一般式 (I b) または (I b) 中、 X^- はハライドであり、より好ましく

50

は、 X^- はブロマイドである。

【0084】

($x x x i$) さらに好ましくは、 L^1 は直接結合であり、 R^1 は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；より好ましくは、 L^1 は直接結合であり、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル（好ましくは n -プロピル）、ブチル、ペンチルまたはヘキシル（好ましくは n -ヘキシル）であり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；さらにより好ましくは、 L^1 は直接結合であり、 R^1 は、エチル、プロピル（好ましくは n -プロピル）、ブチル、ペンチルまたはヘキシル（好ましくは n -ヘキシル）であり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；より一層好ましくは、 L^1 は直接結合であり、 R^1 はプロピル（好ましくは n -プロピル）、ブチル、ペンチルまたはヘキシル（好ましくは n -ヘキシル）であり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；さらに一層好ましくは、 L^1 は直接結合であり、 R^1 は、プロピル（好ましくは n -プロピル）、ブチル、ペンチルまたはヘキシル（好ましくは n -ヘキシル）である；

10

【0085】

($x x x i i$) 特に好ましくは、 R^1-L^1 は、2-ヒドロキシエチル、プロピル（好ましくは n -プロピル）、3-メチル-ブチルまたはヘキシル（好ましくは n -ヘキシル）であり；より好ましくは、 R^1-L^1 は、プロピル（好ましくは n -プロピル）、3-メチル-ブチルまたはヘキシル（好ましくは n -ヘキシル）である。

20

($x x x i i i$) さらに好ましくは、 L^1 はエチレンであり、 R^1 は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり；より好ましくは、 R^1 は、フェニル、2-ハロ-フェン-1-イル、3-ハロ-フェン-1-イルまたは4-ハロ-フェン-1-イルであり、さらにより好ましくは、 R^1 は、フェニル、2-フルオロ-フェン-1-イル、3-フルオロ-フェン-1-イルまたは4-フルオロ-フェン-1-イルである。

30

【0086】

($x x x i v$) 特に好ましくは、 R^1-L^1 はフェニルエチルである。

($x x x v$) さらに、好ましくは、 L^2 は、直接結合であり、 R^2 は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；より好ましくは、 L^2 は直接結合であり、 R^2 はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；さらにより好ましくは、 L^2 は直接結合であり、 R^2 はプロピル（好ましくは n -プロピル）またはブチルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。

40

【0087】

($x x x v i$) 特に好ましくは、 R^2-L^2 は、 n -プロピルまたは3-メチル-ブチルである。

($x x x v i i$) さらに好ましくは、 Z^1 は-O-または-S-であり、より好ましくは、 Z^1 は-O-であり、 L^3 は直接結合であり、 R^3 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルであり、より好ましくは、 R^3 はメチル、エチル、プロピル、アリル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり、さらにより好ましくは、 R^3 は、エチル、アリル、 n -ブチル、イソブチルまたは3-メチル-ブチルであり；上記

50

基の各々は、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシまたはオキソから選択され、より好ましくはフルオロまたはメトキシから選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；より一層好ましくは、 $R^3 - L^3 - Z^1 -$ は、エチル、アリル、 n -ブチル、イソブチル、3-メチルブチルまたは2-ヒドロキシエチルである。

【0088】

(xxxi) さらに、好ましくは、 Z^2 は $-O-$ または $-S-$ であり、より好ましくは、 Z^2 は $-O-$ であり、 L^4 は直接結合であり、 R^4 は $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニルまたは $C_2 - 6$ アルキニルであり、より好ましくは、 R^4 はメチル、エチル、プロピル、アリル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり、さらにより好ましくは、 R^4 はエチル、アリル、 n -ブチル、イソブチルまたは3-メチルブチルであり；上記基の各々は、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択され、好ましくは、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシまたはオキソから選択され、より好ましくは、フルオロまたはメトキシから選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；さらにより好ましくは、 $R^4 - L^4 - Z^1 -$ は、エチル、アリル、 n -ブチル、イソブチル、3-メチルブチルまたは2-ヒドロキシエチルである。

【0089】

好ましいのは、一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物 [式中、 L^1 はメチレンであり； R^1 は、シクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシルまたはフェニルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく； L^2 はメチレンであり； R^2 はシクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシルまたはフェニルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく； Z^1 は $-O-$ であり； L^3 はメチレンであり； R^3 はシクロヘキシル、フェニルもしくはピリジルであり、上記シクロヘキシル、フェニルもしくはピリジルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；または、 R^3 はエチルもしくは n -ブチルであり、上記エチルもしくは n -ブチルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロもしくはメトキシから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく； $R^4 - L^4 - Z^2 -$ は水素であり； R^7 はメチルであり； n は0、 m は0であり； X^- は、上に定義されるような有機または無機アニオンであり、好ましくは、 X^- はハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。] である。

【0090】

好ましいのは、一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物 [式中、 L^1 は直接結合であり、 R^1 はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり、各基は、1以上のヒドロキシで置換されていてもよく、好ましくは、 L^1 は直接結合であり、 R^1 は2-ヒドロキシーエト-1-イルであり；または、 L^1 は直接結合であり、 R^1 はベンゾイルメチルであり； L^2 はメチレンであり； R^2 はシクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシルまたはフェニルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく； Z^1 は $-O-$ であり； L^3 はメチレンであり； R^3 はシクロヘキシル、フェニルもしくはピリジルであり、上記シクロヘキシル、フェニルもしくはピリジルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；または、 R^3 はエチルもしくは n -ブチルであり、上記エチルもしくは n -ブチルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロもしくはメトキシから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく； $R^4 - L^4 - Z^2 -$ は水素であり； R^7 はメチルであり； n は0、 m は0であり； X^- は、上に定義されるような有機または無機アニオンであり、好ましくは、 X^- は

ハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。]である。

【0091】

さらに、好ましいのは、一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物 [式中、 L^1 はメチレンであり； R^1 はシクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシルまたはフェニルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく； L^2 はメチレンであり； R^2 はシクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシルまたはフェニルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく； $R^3-L^3-Z^1-$ はヒドロキシであり； $R^4-L^4-Z^2-$ は水素であり； R^7 はメチルであり； n は0、 m は0であり； X^- は、上に定義されるような有機または無機アニオンであり、好ましくは、 X^- はハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。] である。

10

【0092】

また、好ましいのは、一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物 [式中、 L^1 はメチレンであり； R^1 はシクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシルまたはフェニルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく； R^2-L^2- は水素であり； Z^1 は-O-であり； L^3 はメチレンであり； R^3 はシクロヘキシル、フェニルもしくはピリジルであり、上記シクロヘキシル、フェニルもしくはピリジルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；または、 R^3 はエチルもしくは n -ブチルであり、上記エチルもしくは n -ブチルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロもしくはメトキシから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく； $R^4-L^4-Z^2-$ は水素であり； R^7 はメチルであり； n は0、 m は0であり； X^- は、上に定義されるような有機または無機アニオンであり、好ましくは、 X^- はハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。] である。

20

【0093】

さらに、好ましいのは、一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物 [式中、 L^1 は、メチレンまたはエチレン、好ましくはエチレンであり； R^1 はフェニルであり； L^2 はメチレンまたはエチレンであり、好ましくはメチレンであり； R^2 はフェニルであり； Z^1 は-O-であり； L^3 はメチレンであり； R^3 はフェニルであり； $R^4-L^4-Z^2-$ は水素であり； R^7 はメチルであり；上記フェニル基の各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく； n は0、 m は0であり； X^- は、上に定義されるような有機または無機アニオンであり、好ましくは、 X^- はハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。] である。

30

【0094】

さらに、好ましいのは、一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物 [式中、 L^1 は直接結合であり； R^1 は、プロピル (好ましくは n -プロピル)、ブチル、ペンチルまたはヘキシル (好ましくは n -ヘキシル) であり； L^2 はメチレンまたはエチレンであり、好ましくはメチレンであり； R^2 はフェニルであり； Z^1 は-O-であり； L^3 はメチレンであり； R^3 はフェニルであり； $R^4-L^4-Z^2-$ は水素であり； R^7 は水素またはメチルであり、好ましくはメチルであり；上記フェニル基の各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく； n は0、 m は0であり； X^- は、上に定義されるような有機または無機アニオンであり、好ましくは、 X^- はハロゲンイオンであり、より好ましくは、 X^- は臭素イオンである。] である。また、好ましいのは、一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物、その任意

40

50

のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、 L^1 はメチレンまたはエチレンであり、好ましくはメチレンであり； R^1 はフェニルであり； L^2 は直接結合であり； R^2 はメチル、エチル、プロピルまたはブチルであり、好ましくはプロピル、より好ましくは n -プロピルであり； Z^1 は $-O-$ であり； L^3 はメチレンであり； R^3 はフェニルであり； $R^4-L^4-Z^2$ は水素であり； R^7 は水素またはメチルであり、好ましくはメチルであり；上記フェニル基の各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく； n は0、 m は0であり； X^- は、上に定義されるような有機または無機アニオンであり、好ましくは、 X^- はハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。〕である。また、好ましいのは、一般式(I a)もしくは(I b)の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、 L^1 は直接結合であり、 R^1 はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり、各基は、1以上のヒドロキシで置換されていてもよく、好ましくは、 L^1 は直接結合であり、 R^1 は2-ヒドロキシエト-1-イルもしくは3-メチル-ブチルであり；または、 L^1 はメチレンもしくはエチレンであり、好ましくはメチレンであり、 R^1 は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく； L^2 は直接結合であり； R^2 はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり、好ましくは、3-メチル-ブチルであり； Z^1 は $-O-$ であり； L^3 は直接結合であり； R^3 はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルであり、好ましくは3-メチル-ブチルであり； $R^4-L^4-Z^2$ は水素であり； R^7 は水素またはメチルであり、好ましくはメチルであり； n は0、 m は0であり； X^- は、上に定義されるような有機または無機アニオンであり、好ましくは、 X^- はハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。〕である。

10

20

30

40

50

【0095】

さらに、好ましいのは、一般式(I b)の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、 L^2 は直接結合であり、 R^2 はH（すなわち、 R^2-L^2 は $-H$ である）であり； Z^1 は $-O-$ であり； L^3 および R^3 は上に定義される通りであり、好ましくは、 L^3 および R^3 は、上記実施形態(v i i i)～(x i)または(x x v i i)のいずれか1つに定義される通りであり、より好ましくは、 R^3-L^3 は、ベンジル、ピリジニルメチル（たとえば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル）、メトキシエチル、トリフルオロブチル（たとえば、 $CF_3(CH_2)_3-$ ）、ベンゾイル、ヒドロキシエチル、シクロヘキシルメチル、フェニルエチル、ナフチル（たとえば、ナフト-1-イルもしくはナフト-2-イル）、メチル、エチル、プロピル、ブチル（好ましくはイソブチル）またはアリルであり； $R^4-L^4-Z^2$ は水素であり； R^7 は水素またはメチルであり、好ましくはメチルであり； n は0、 m は0である。〕である。

【0096】

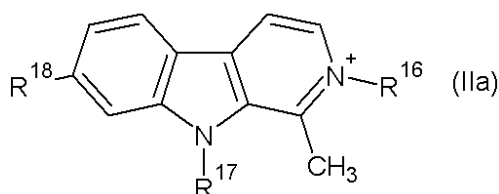
さらに、好ましいのは、一般式(I a)もしくは(I b)の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、 L^1 はメチレンまたはエチレンであり； R^1 はシクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシルまたはフェニルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；または、 R^1-L^1 は、プロピル、3-メチル-ブチル、ヘキシル、2-ヒドロキシエチル、ベンゾイルメチルであり； L^2 はメチレンであり； R^2 はシクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシルまたはフェニルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；または、 R^2-L^2 は、 n -プロピル、3-メチル-ブチルまたは水素であり； Z^1 は $-O-$ であり； L^3 はメチレンであり； R^3 はシクロヘキシル、フェニルもしくはピリジルであり、上記シクロヘキシル、フェニルもしくはピリジルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；または、 R^3 はエチルもしくは n -ブチルであり、上記エチルも

しくはn-ブチルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロもしくはメトキシから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；または、 R^3-L^3 は3-メチルブチルであり； $R^4-L^4-Z^2$ は水素であり； R^7 はメチルであり；nは0、mは0であり； X^- は有機または無機アニオンであり、好ましくは、 X^- はハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。]である。

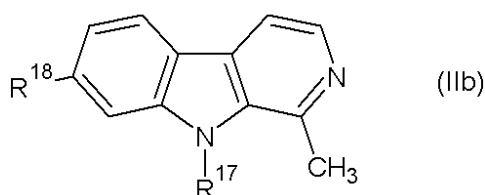
【0097】

好ましいのは、下記一般式(IIa)のカチオンを含有する一般式(Ia)の化合物、または下記一般式(IIb)の化合物、またはその任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【化5】



【化6】



[式中、(存在する場合) R^{16} はベンジルであり； R^{17} はシクロヘキシルメチルであり、 R^{18} はシクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または-OHである。]

【0098】

また、好ましいのは、一般式(IIa)のカチオンを含有する一般式(Ia)の化合物、および一般式(IIb)の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物[式中、(存在する場合) R^{16} はベンジルであり； R^{17} はベンジルであり、 R^{18} はシクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または-OHである。]である。

【0099】

また、好ましいのは、一般式(IIa)のカチオンを含有する一般式(Ia)の化合物、および一般式(IIb)の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物[式中、(存在する場合) R^{16} はベンジルであり； R^{17} は2-フルオロフェン-1-イルメチルであり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または-OHである。]である。

【0100】

また、好ましいのは、一般式(IIa)のカチオンを含有する一般式(Ia)の化合物

、および一般式 (I I b) の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物 [式中、(存在する場合) R^{16} はベンジルであり; R^{17} は 3-フルオロフェン-1-イルメチルであり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。] である。

【0101】

また、好ましいのは、一般式 (I I a) のカチオンを含有する一般式 (I a) の化合物、および一般式 (I I b) の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物 [式中、(存在する場合) R^{16} はベンジルであり; R^{17} は 4-フルオロフェン-1-イルメチルであり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。] である。

【0102】

また、好ましいのは、一般式 (I I a) のカチオンを含有する一般式 (I a) の化合物、および一般式 (I I b) の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物 [式中、(存在する場合) R^{16} はベンジルであり; R^{17} は水素であり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。] である。

【0103】

また、好ましいのは、一般式 (I I a) のカチオンを含有する一般式 (I a) の化合物、および一般式 (I I b) の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物 [式中、(存在する場合) R^{16} は 2-フルオロフェン-1-イルメチルであり; R^{17} はシクロヘキシルメチルであり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。] である。

【0104】

また、好ましいのは、一般式 (I I a) のカチオンを含有する一般式 (I a) の化合物、および一般式 (I I b) の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物 [式中、(存在する場合) R^{16} は 2-フルオロフェン-1-イルメチルであり; R^{17} はベンジルであり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。] である。

【0105】

また、好ましいのは、一般式 (I I a) のカチオンを含有する一般式 (I a) の化合物、および一般式 (I I b) の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、また

10

20

30

40

50

はその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は2-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^{17} は2-フルオロフェン-1-イルメチルであり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。〕である。

【0106】

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は2-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^{17} は3-フルオロフェン-1-イルメチルであり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。〕である。

【0107】

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は2-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^{17} は4-フルオロフェン-1-イルメチルであり、 R^{18} はシクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。〕である。

【0108】

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は2-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^{17} は水素であり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。〕である。

【0109】

好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は3-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^{17} はシクロヘキシルメチルであり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。〕である。

【0110】

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、また

10

20

30

40

50

はその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は3-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^{17} はベンジルであり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。〕である。

【0111】

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は3-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^{17} は2-フルオロフェン-1-イルメチルであり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。〕である。

10

【0112】

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は3-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^{17} は3-フルオロフェン-1-イルメチルであり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。〕である。

20

【0113】

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は3-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^{17} は4-フルオロフェン-1-イルメチルであり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。〕である。

30

【0114】

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は3-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^{17} は水素であり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。〕である。

40

【0115】

好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその

50

医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は4-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^{17} はシクロヘキシルメチルであり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。〕である。

【0116】

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は4-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^{17} はベンジルであり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。〕である。

10

【0117】

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は4-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^{17} は2-フルオロフェン-1-イルメチルであり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。〕である。

20

【0118】

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は4-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^{17} は3-フルオロフェン-1-イルメチルであり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。〕である。

30

【0119】

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は4-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^{17} は4-フルオロフェン-1-イルメチルであり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。〕である。

40

【0120】

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、また

50

はその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は4-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^{17} は水素であり、 R^{18} は、シクロヘキシルメトキシ、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、2-フルオロフェン-1-イルメトキシ、3-フルオロフェン-1-イルメトキシ、4-フルオロフェン-1-イルメトキシ、ピリド-2-イルメトキシ、ピリド-3-イルメトキシ、ピリド-4-イルメトキシ、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $CF_3(CH_2)_3O-$ または $-OH$ である。〕である。

【0121】

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} はフェニルメチルであり； R^{17} はプロピル、好ましくはn-プロピルであり、 R^{18} はベンジルオキシである。〕である。

10

【0122】

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は2-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^{17} はプロピル、好ましくはn-プロピルであり、 R^{18} はベンジルオキシである〕である。

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は4-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^{17} はプロピル、好ましくはn-プロピルであり、 R^{18} はベンジルオキシである。〕である。

20

【0123】

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} はヘキシル、好ましくはn-ヘキシルであり； R^{17} はベンジルであり、 R^{18} はベンジルオキシである。〕である。

30

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} はプロピル、好ましくはn-プロピルであり； R^{17} はベンジルであり、 R^{18} はベンジルオキシである。〕である。

【0124】

また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} は3-メチルブチルであり； R^{17} はベンジルであり、 R^{18} はベンジルオキシである。〕である。

40

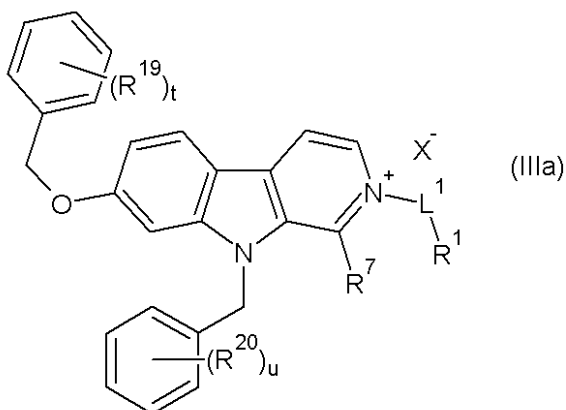
また、好ましいのは、一般式（IIa）のカチオンを含有する一般式（Ia）の化合物、および一般式（IIb）の化合物、その任意のサブグループ、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物〔式中、（存在する場合） R^{16} はフェニルエチルであり； R^{17} はベンジルであり、 R^{18} はベンジルオキシである。〕である。

【0125】

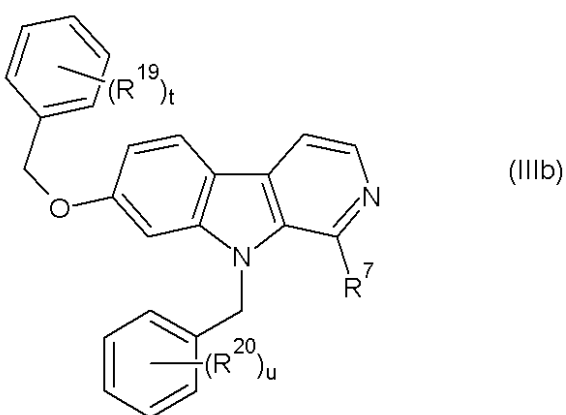
また、好ましいのは、下記一般式（IIIa）もしくは（IIIb）の化合物、またはその立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物である。

50

【化 7】



10



20

【0126】

〔式中、 t は 0、1 または 2 から選択される整数であり、好ましくは、 t は 0 または 1 であり；

u は 0、1 または 2 から選択される整数であり、好ましくは、 u は 0 または 1 であり；

R^{19} は各々独立してハロ、好ましくはフルオロであり；

30

R^{20} は各々独立してハロ、好ましくはフルオロであり；

【0127】

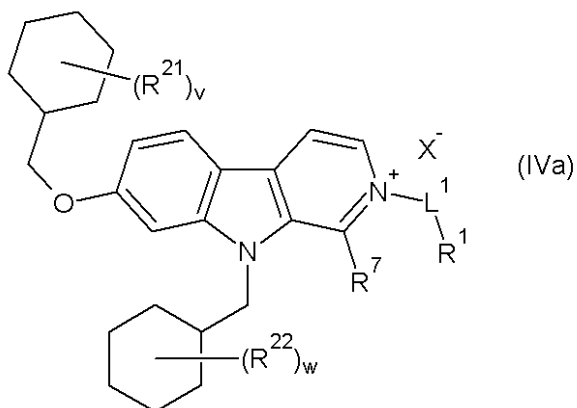
R^7 、 R^1 、 L^1 および X^- は、本明細書中に記載される意味をそれぞれ有し、 R^1-L^1 は、好ましくはベンジル、2-フルオロフェン-1-イルメチル、3-フルオロフェン-1-イルメチル、4-フルオロフェン-1-イルメチル、フェニルエチル、プロピル（より好ましくは n -プロピル）、3-メチルブチル、ヘキシル（好ましくは n -ヘキシル）、ベンゾイルメチルもしくは 2-ヒドロキシエチル、または、好ましくは、 R^1-L^1 はベンジル、2-フルオロフェン-1-イルメチル、3-フルオロフェン-1-イルメチルもしくは 4-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^7 は、好ましくは水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチルまたはエトキシエチルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシまたはオキソから独立して選択され、好ましくはハロ、より好ましくはフルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく； X^- は、好ましくはハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。〕

40

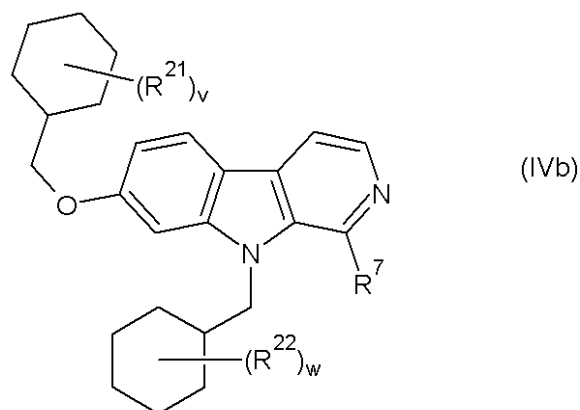
【0128】

また、好ましいのは、下記一般式（IVa）もしくは（IVb）の化合物、またはその立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物である。

【化 8】



10



20

【0129】

〔式中、 v は 0、1 または 2 から選択される整数であり、好ましくは、 v は 0 または 1 であり；

w は 0、1 または 2 から選択される整数であり、好ましくは、 w は 0 または 1 であり；

R^{21} は各々独立してハロ、好ましくはフルオロであり；

R^{22} は各々独立してハロ、好ましくはフルオロであり；

30

【0130】

R^7 、 R^1 、 L^1 および X^- は、本明細書中に記載される意味をそれぞれ有し、 R^1-L^1 は、好ましくはベンジル、2-フルオロフェン-1-イルメチル、3-フルオロフェン-1-イルメチル、4-フルオロフェン-1-イルメチル、フェニルエチル、プロピル（より好ましくは n -プロピル）、3-メチルブチル、ヘキシル（好ましくは n -ヘキシル）、ベンゾイルメチルもしくは 2-ヒドロキシエチルであり、または、好ましくは、 R^1-L^1 は、ベンジル、2-フルオロフェン-1-イルメチル、3-フルオロフェン-1-イルメチルもしくは 4-フルオロフェン-1-イルメチルであり；
 R^7 は、好ましくは水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチルまたはエトキシエチルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシまたはオキシから独立して選択され、好ましくはハロ、より好ましくはフルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；
 X^- は、好ましくはハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。〕

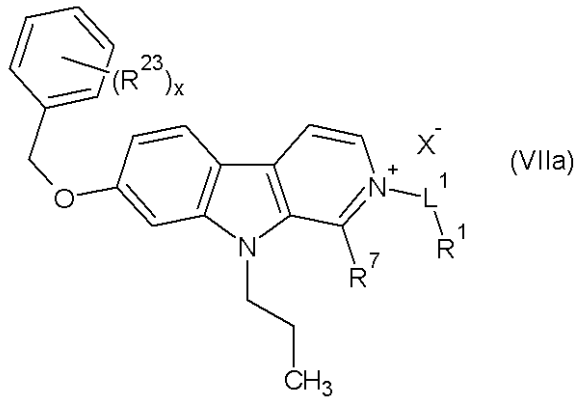
40

【0131】

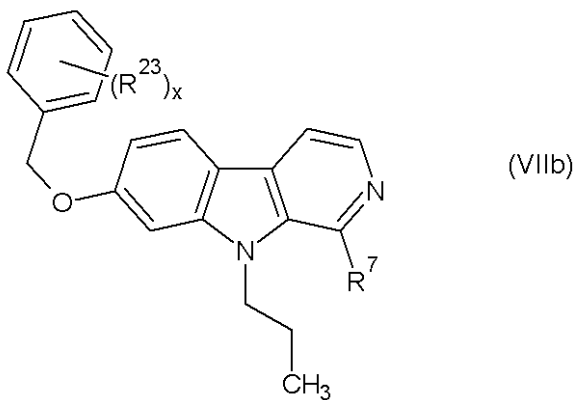
また、好ましいのは、下記一般式 (VIIa) もしくは (VIIb) の化合物、またはその立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物である。

。

【化 9】



10



20

【0132】

[式中、 x は0、1または2から選択される整数であり、好ましくは、 x は0であり；

R^{23} は各々独立してハロ、好ましくはフルオロであり；

R^7 、 R^1 、 L^1 および X^- は、本明細書中に記載される意味をそれぞれ有し、 $R^1 - L^1 -$ は、好ましくはベンジル、2-フルオロフェン-1-イルメチルまたは4-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^7 は好ましくはメチルであり； X^- は好ましくはハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。]

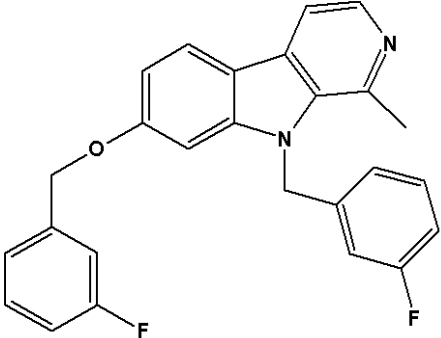
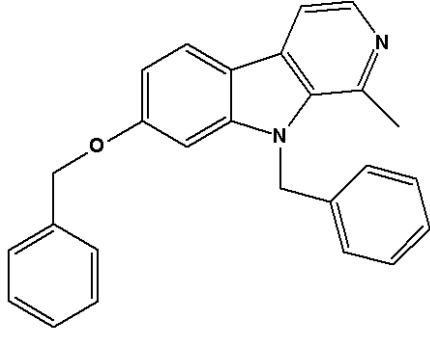
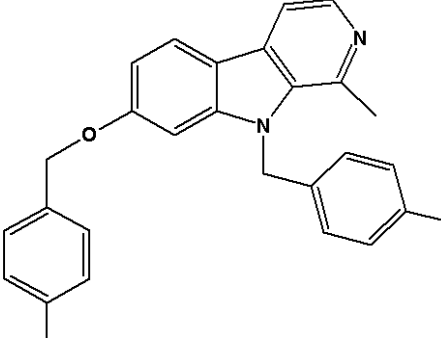
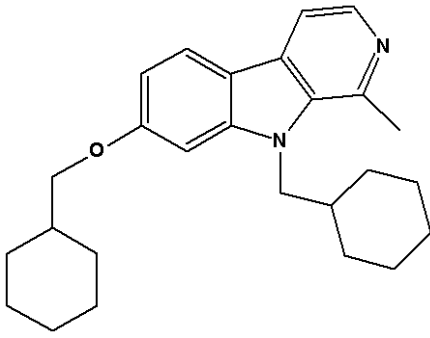
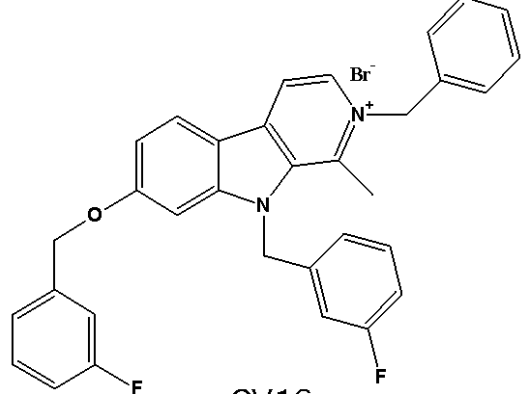
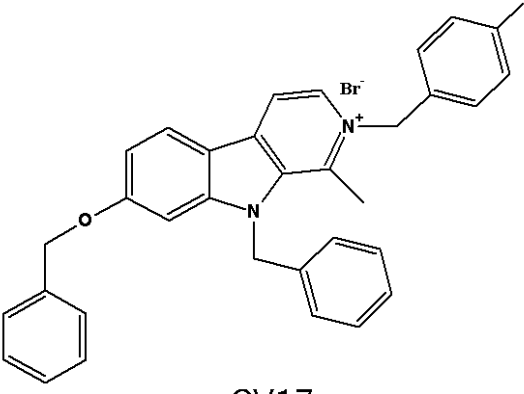
30

【0133】

本明細書で調製および開示されるような、一般式(Ia)もしくは(Ib)の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物の、好ましい非限定的な例は、表1に列挙されるものを含む。

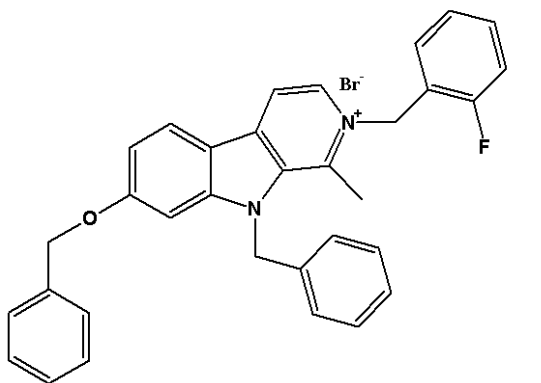
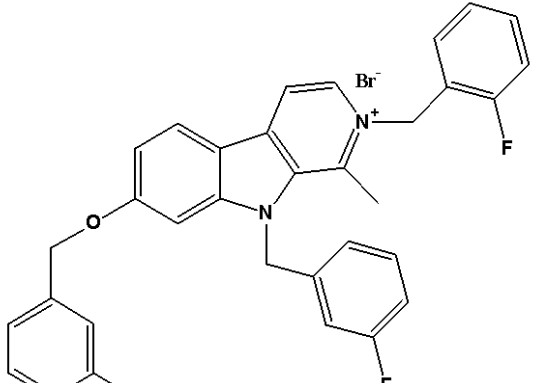
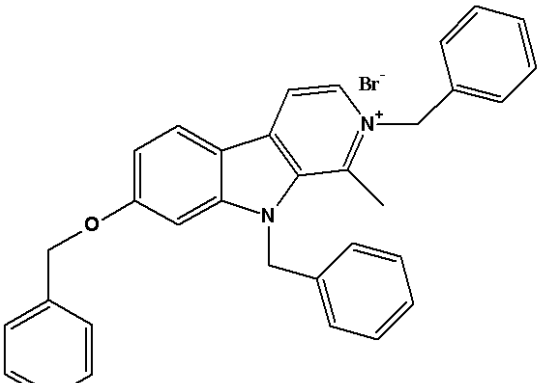
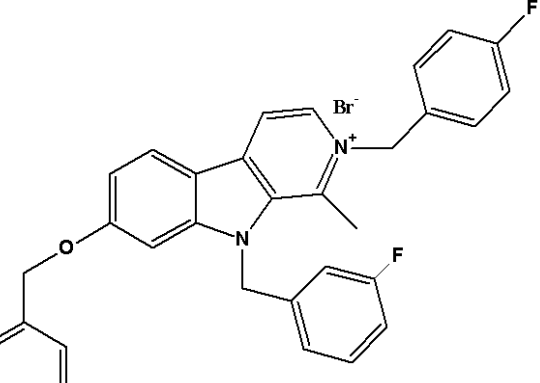
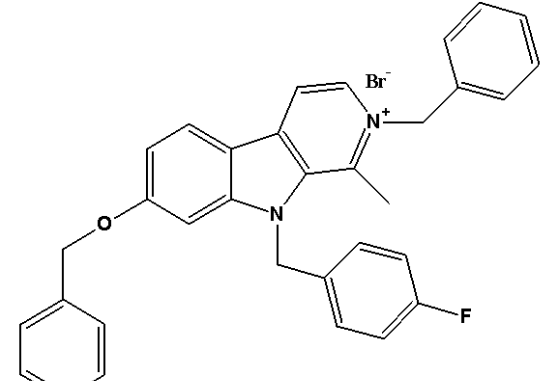
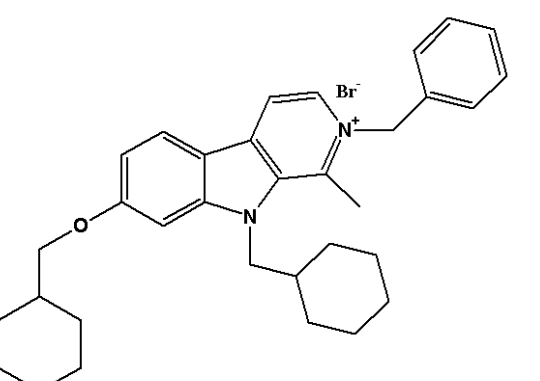
【0134】

【表 1】

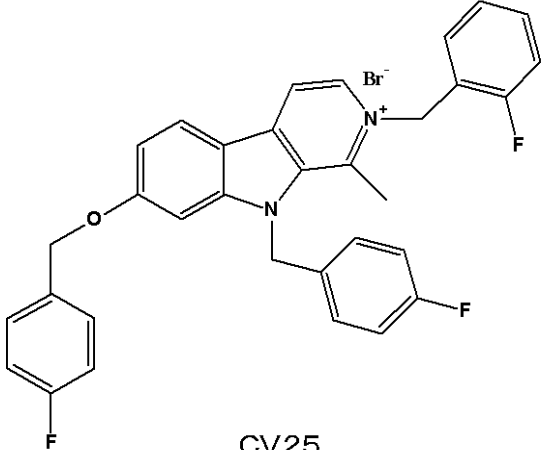
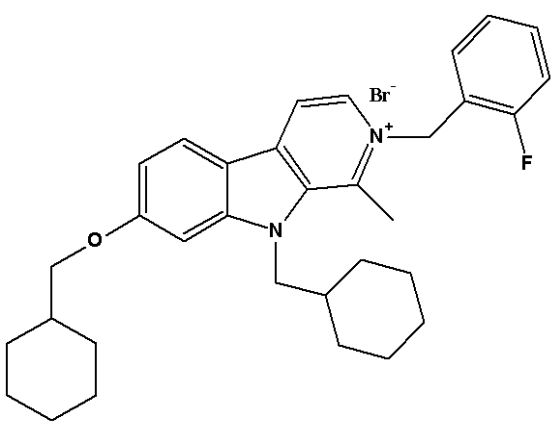
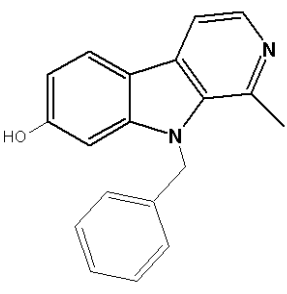
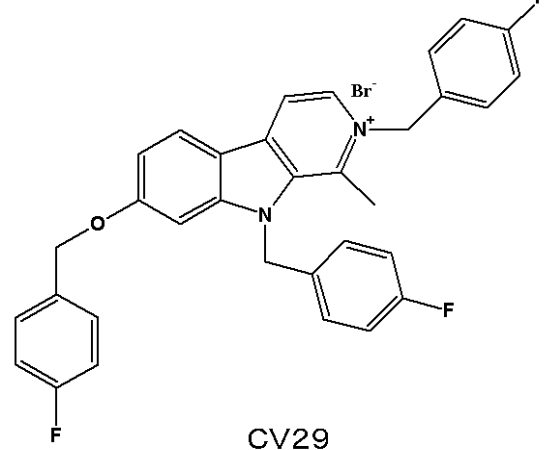
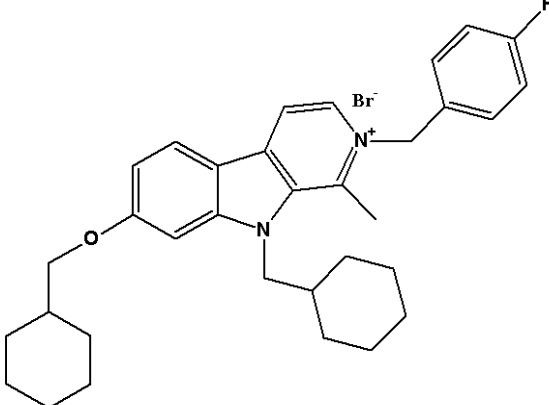
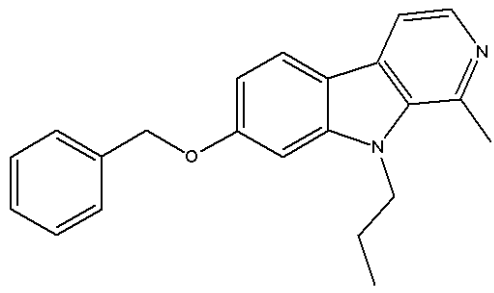
 CV5 1-メチル-7-(3-フルオロベンジルオキシ)- 9-(3-フルオロベンジル)-β-カルボリン	 CV9(JR84) 1-メチル-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル- β-カルボリン
 CV11 1-メチル-7-(4-フルオロベンジルオキシ)- 9-(4-フルオロベンジル)-β-カルボリン	 CV12 1-メチル-7-シクロヘキシルメチルオキシ- 9-シクロヘキシルメチル-β-カルボリン
 CV16 1-メチル-2-ベンジル-7-(3-フルオロベン ジル)オキシ-9-(3-フルオロベンジル)- β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 CV17 1-メチル-2-(4-フルオロベンジル)-7- ベンジルオキシ-9-ベンジル-β-カルボリ ン-2-イウム ブロマイド

【 0 1 3 5 】

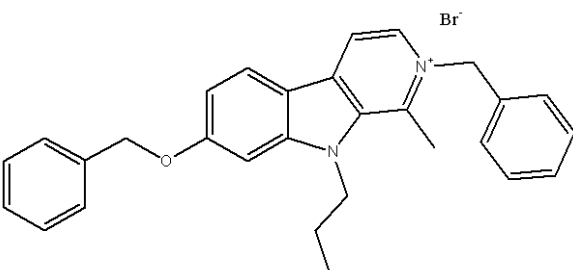
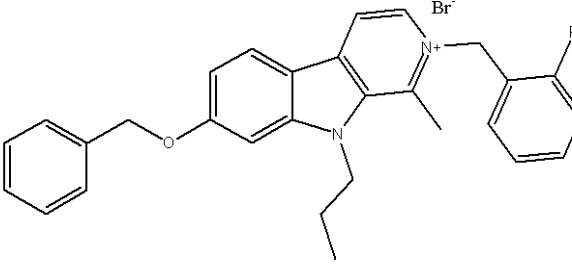
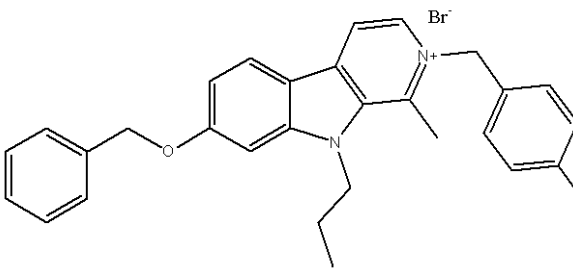
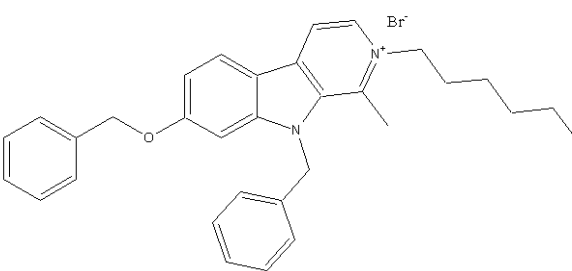
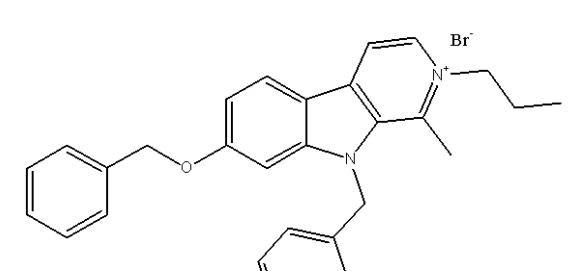
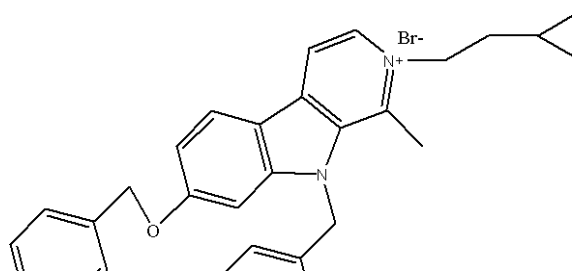
【表 2】

 CV18 1-メチル-2-(2-フルオロベンジル)-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 CV19 1-メチル-2-(2-フルオロベンジル)-7-(3-フルオロベンジル)オキシ-9-(3-フルオロベンジル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド
 CV21 (JR95) 1-メチル-2-ベンジル-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 CV22 1-メチル-2-(4-フルオロベンジル)-7-(3-フルオロベンジル)オキシ-9-(3-フルオロベンジル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド
 CV23 1-メチル-2-ベンジル-7-(4-フルオロベンジル)オキシ-9-(4-フルオロベンジル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 CV24 1-メチル-2-ベンジル-7-シクロヘキシルメチルオキシ-9-シクロヘキシルメチル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド

【表 3】

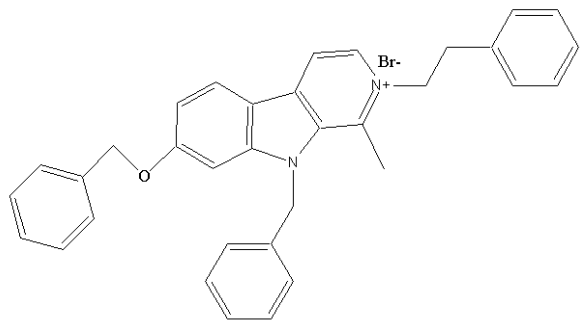
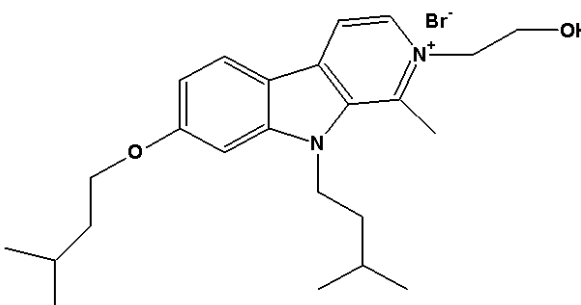
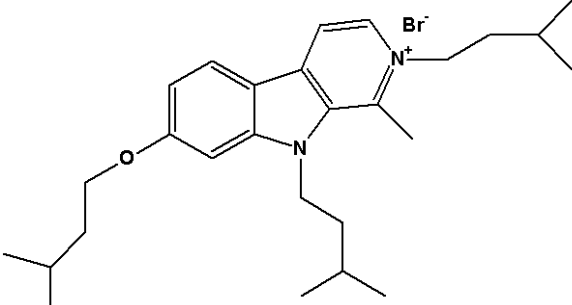
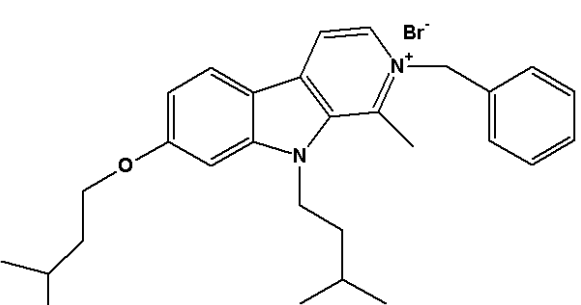
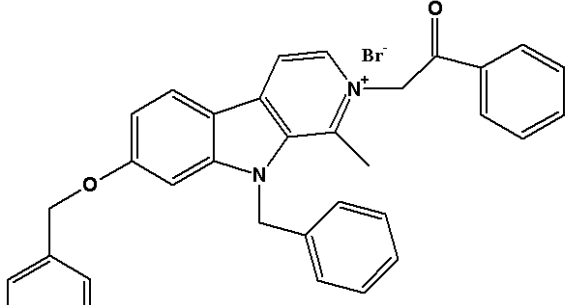
 CV25 1-メチル-2-((2-フルオロベンジル)-7-(4-フルオロベンジル)オキシ-9-(4-フルオロベンジル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 CV26 1-メチル-2-((2-フルオロベンジル)-7-シクロヘキシルメチルオキシ-9-シクロヘキシルメチル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド
 CV27 1-メチル-7-ヒドロキシ-9-ベンジル-β-カルボリン	 CV29 1-メチル-2-((4-フルオロベンジル)-7-(4-フルオロベンジル)オキシ-9-(4-フルオロベンジル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド
 CV30 1-メチル-2-((4-フルオロベンジル)-7-シクロヘキシルメチルオキシ-9-シクロヘキシルメチル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 CV33 1-メチル-7-ベンジルオキシ-9-プロピル-β-カルボリン

【表 4】

 CV34 1-メチル-2-ベンジル-7-ベンジルオキシ-9-プロピル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 CV35 1-メチル-2-(2-フルオロベンジル)-7-ベンジルオキシ-9-プロピル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド
 CV36 1-メチル-2-(4-フルオロベンジル)-7-ベンジルオキシ-9-プロピル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 CV53 1-メチル-2-ヘキシル-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド
 CV56 1-メチル-2-プロピル-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 PL2 1-メチル-2-(3-メチルブチル)-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド

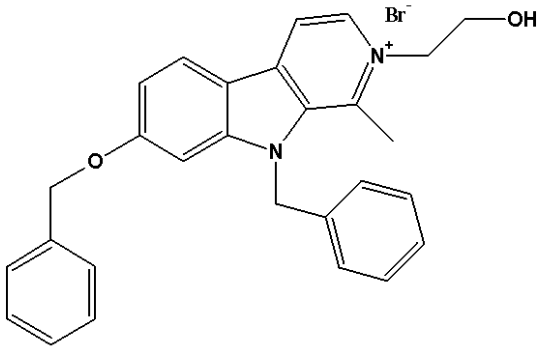
【 0 1 3 8 】

【表 5】

 PL4 1-メチル-2-フェネチル-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	
 PL11 1-メチル-2-ヒドロキシエチル-7-(3-メチルブチルオキシ)-9-(3-メチルブチル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 PL12 1-メチル-2-(3-メチルブチル)-7-(3-メチルブチルオキシ)-9-(3-メチルブチル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド
 PL13 1-メチル-2-ベンジル-7-(3-メチルブチルオキシ)-9-(3-メチルブチル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	 CV52 1-メチル-2-ベンゾイルメチル-7-ベンジル-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド

【 0 1 3 9 】

【表 6】

 PL1 1-メチル-2-ヒドロキシエチル-7-ベンジル-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド	
---	--

10

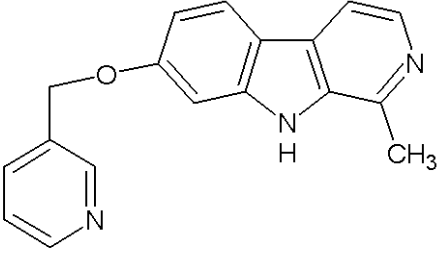
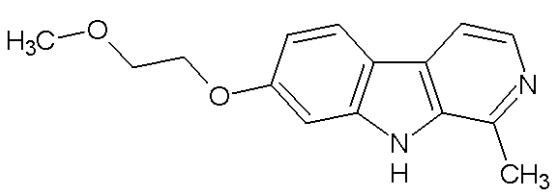
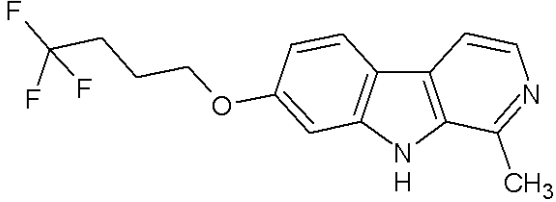
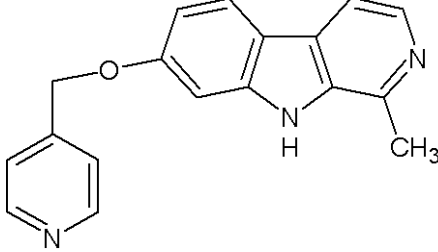
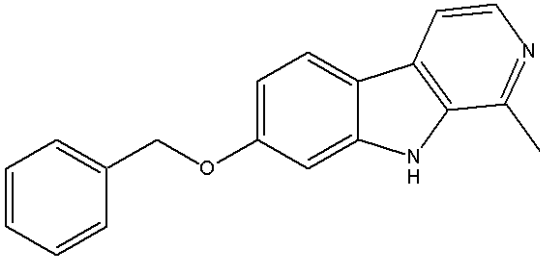
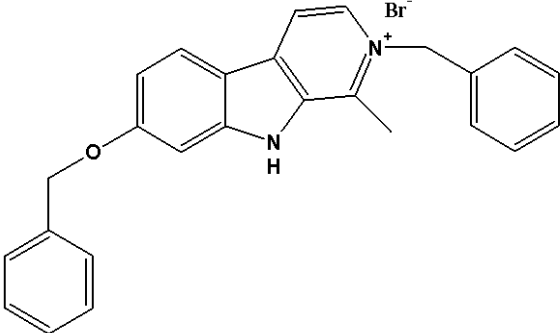
【0140】

本明細書で調製および開示されるような、一般式（I a）もしくは（I b）の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物の、さらに好ましい非限定的な例は、表 2 に列挙されるものを含む。

【0141】

20

【表 7】

 JR212 7-(ピリジン-3-イルメトキシ)-1-メチル-β-カルボリン	 JR220 7-(2-メトキシエトキシ)-1-メチル-β-カルボリン
 JR110 7-(4,4,4-トリフルオロブトキシ)-1-メチル-β-カルボリン	 JR222 7-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1-メチル-β-カルボリン
 JR79 1-メチル-7-ベンジルオキシ-β-カルボリン	 JR88 1-メチル-2-ベンジル-7-ベンジル-9H-β-カルボリン

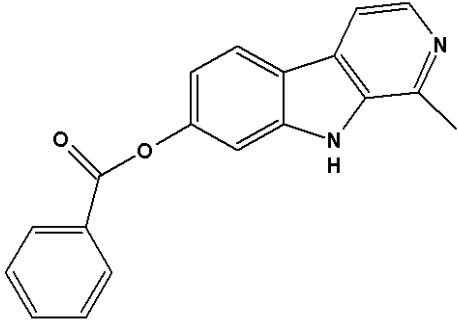
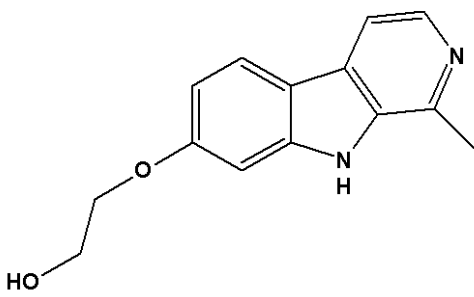
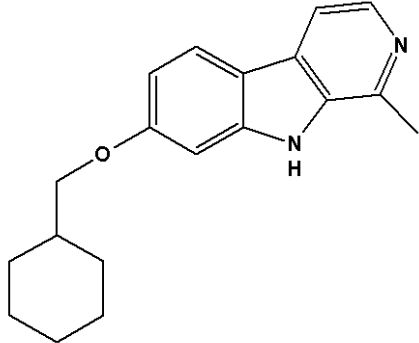
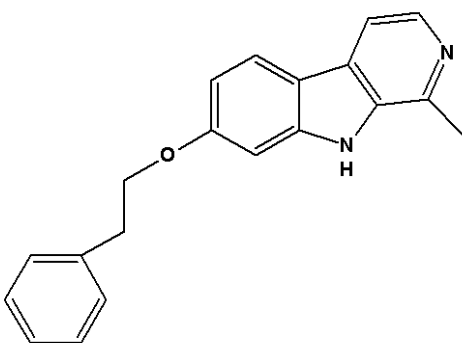
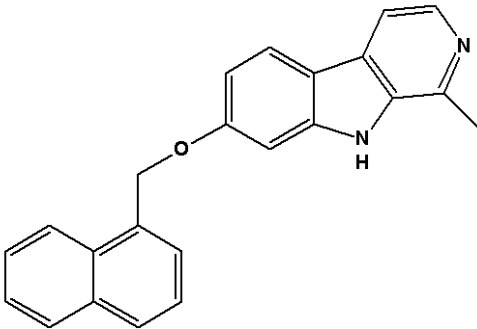
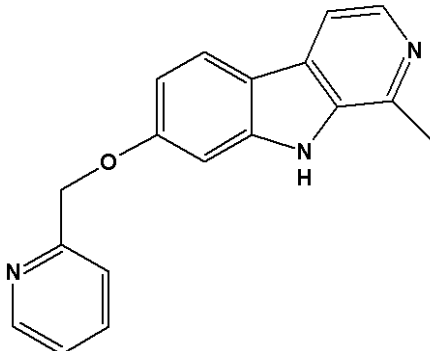
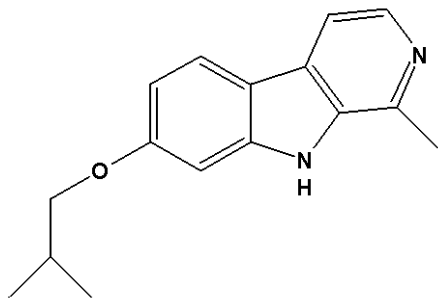
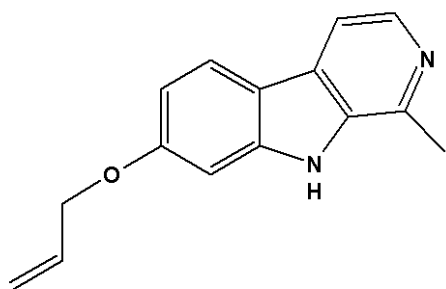
【 0 1 4 2 】

10

20

30

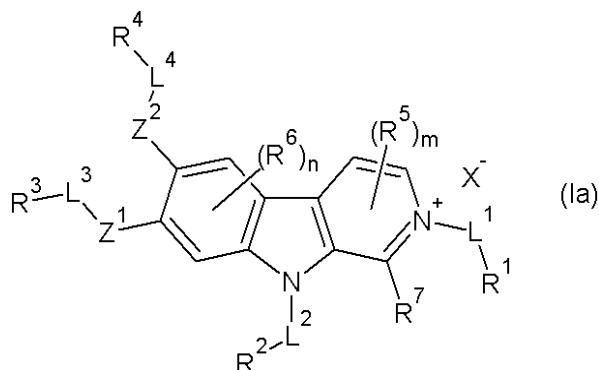
【表 8】

 JR140 1-メチル-7-ベンゾイルオキシ-9H-β-カルボリン	 JR226 1-メチル-7-ヒドロキエチルオキシ-9H-β-カルボリン
 JR167 1-メチル-7-シクロヘキシルメチルオキシ-9H-β-カルボリン	 JR155 1-メチル-7-フェネチルオキシ-9H-β-カルボリン
 JR147 1-メチル-7-(ナフト-1-イル)メチルオキシ-9H-β-カルボリン	 JR169 1-メチル-7-(ピリド-2-イルオキシ)-9H-β-カルボリン
 JR221 1-メチル-7-(2-メチルプロピルオキシ)-9H-β-カルボリン	 JR211 1-メチル-7-アリルオキシ-9H-β-カルボリン

更なる局面では、本発明はまた、以下の（Ａ）～（Ｓ）のいずれか１つおよびすべてに記載されるような主題も包含する。

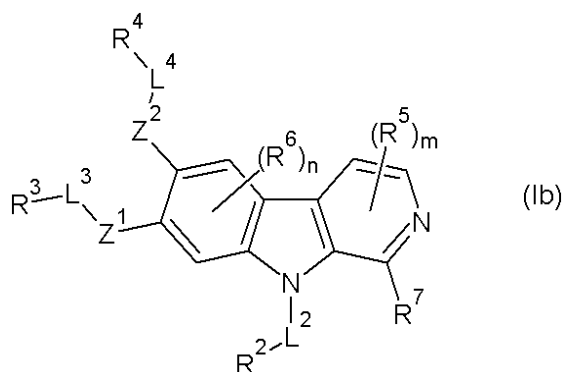
（Ａ）．下記一般式（Ｉａ）もしくは（Ｉｂ）のいずれか１つの化合物、またはその立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物。

【化１０】



10

【化１１】



20

【０１４４】

〔式中、 m は０、１または２から選択される整数であり；

n は０、１または２から選択される整数であり；

L^1 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ または $-(CR^{9a}R^{9b})_p-$ であり； R^8 は水素または C_{1-6} アルキルであり； p は、１、２、３、４、５または６から選択される整数であり；各 R^{9a} および R^{9b} は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキシソから独立して選択される１以上の置換基で置換されていてもよく；

30

【０１４５】

L^2 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{10}-$ または $-(CR^{11a}R^{11b})_q-$ であり； R^{10} は水素または C_{1-6} アルキルであり； q は１、２、３、４、５または６から選択される整数であり；各 R^{11a} および R^{11b} は、独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキシソから独立して選択される１以上の置換基で置換されていてもよく；

40

Z^1 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{12}$ であり； R^{12} は水素または C_{1-6} アルキルであり；

【０１４６】

L^3 は直接結合または $-(CR^{13a}R^{13b})_r-$ であり； r は１、２、３、４、５または６から選択される整数であり；各 R^{13a} および R^{13b} は、独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキシソから独立して選択される１以上の置換基で置換されていてもよく；

50

Z^2 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{14}$ であり； R^{14} は水素または C_{1-6} アルキルであり；

L^4 は直接結合または $-(CR^{15a}R^{15b})_s-$ であり； s は1、2、3、4、5または6から選択される整数であり；各 R^{15a} および R^{15b} は、独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；

【0147】

R^1 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ、アリーール、アリーール C_{1-6} アルキル、アリーールオキシ、アリーール C_{1-6} アルキルオキシ、アリーールチオ、アリーール C_{1-6} アルキルチオ、アリーールアミノ、アリーール C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーール C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロアリーールチオ、ヘテロアリーール C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロアリーールアミノまたはヘテロアリーール C_{1-6} アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；

R^2 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ、アリーール、アリーール C_{1-6} アルキル、アリーールオキシ、アリーール C_{1-6} アルキルオキシ、アリーールチオ、アリーール C_{1-6} アルキルチオ、アリーールアミノ、アリーール C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーール C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロアリーールチオ、ヘテロアリーール C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロアリーールアミノまたはヘテロアリーール C_{1-6} アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；

【0148】

R^3 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ、アリーール、アリーール C_{1-6} アルキル、アリーールオキシ、アリーール C_{1-6} アルキルオキシ、アリーールチオ、アリーール C_{1-6} アルキルチオ、アリーールアミノ、アリーール C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C_{1-6} ア

ルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロアリールアミノまたはヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

【0149】

R^4 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、アリールオキシ、アリール C_{1-6} アルキルオキシ、アリールチオ、アリール C_{1-6} アルキルチオ、アリールアミノ、アリール C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロアリールアミノまたはヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

【0150】

但し、一般式 I a 中、 R^1-L^1- 、 R^2-L^2- 、 $R^3-L^3-Z^1-$ または $R^4-L^4-Z^2-$ のうち少なくとも 1 つは水素でなく、一般式 I b 中、 R^2-L^2- 、 $R^3-L^3-Z^1-$ または $R^4-L^4-Z^2-$ のうち少なくとも 1 つは水素でなく；

R^7 は水素、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルオキシであり、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシ、アリールまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

R^5 は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハロ C_{1-6} アルキルまたはハロ C_{1-6} アルキルオキシであり；

R^6 は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハロ C_{1-6} アルキルまたはハロ C_{1-6} アルキルオキシであり；

X^- は有機または無機アニオンである。]

【0151】

(B)．上記 (A) に記載される化合物 [式中、 L^1 は直接結合、メチレンまたはエチレンであり、 R^1 はシクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルであり、上記シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルの各々は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；好ましくは、 L^1 はメチレンであり、 R^1 は、ハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよいフェニルである。]

【0152】

(C)．上記 (A) または (B) に記載される化合物 [式中、 L^2 は直接結合、メチレンまたはエチレンであり、 R^2 はシクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルであり、上記シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルの各々は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されてい

てもよく；好ましくは、 L^2 はメチレンであり、 R^2 はシクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシルまたはフェニルの各々は、ハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい。】。

【0153】

(D)．上記 (A) ～ (C) のいずれか 1 つに記載される化合物 [式中、 Z^1 は—O—または—S—であり、 L^3 は直接結合、メチレンまたはエチレンであり、 R^3 はシクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルであり、上記シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルの各々は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；好ましくは、 Z^1 は—O—であり、 L^3 はメチレンであり、 R^3 はシクロヘキシル、フェニルまたはピリジルであり、上記シクロヘキシル、フェニルまたはピリジルの各々は、ハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい。】。

10

【0154】

(E)．上記 (A) ～ (D) のいずれか 1 つに記載される化合物 [式中、 Z^1 は—O—または—S—であり、 L^3 は直接結合であり、 R^3 は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。】。

【0155】

(F)．上記 (A) ～ (E) のいずれか 1 つに記載される化合物 [式中、 Z^2 は—O—または—S—であり、 L^4 は直接結合、メチレンまたはエチレンであり、 R^4 はシクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルであり、上記シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルの各々は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；好ましくは、 Z^2 は—O—であり、 L^4 はメチレンであり、 R^4 はシクロヘキシル、フェニルまたはピリジルであり、上記シクロヘキシル、フェニルまたはピリジルの各々は、ハロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい。】。

20

【0156】

(G)．上記 (A) ～ (E) のいずれか 1 つに記載される化合物 [式中、 Z^2 は—O—または—S—であり、 L^4 は直接結合であり、 R^4 は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。】。

30

【0157】

(H)．上記 (A) ～ (G) のいずれか 1 つに記載される化合物 [一般式 (I a) 中、少なくとも R^1-L^1 および R^2-L^2 は水素でないか、もしくは、少なくとも R^1-L^1 および $R^3-L^3-Z^1$ は水素でないか、もしくは、少なくとも R^2-L^2 および $R^3-L^3-Z^1$ は水素でないか、もしくは、少なくとも R^1-L^1 、 R^2-L^2 および $R^3-L^3-Z^1$ は水素でなく、好ましくは、 $R^4-L^4-Z^2$ は、水素もしくは—OH、好ましくは水素であり；または、一般式 (I b) 中、少なくとも R^2-L^2 は水素でないか、もしくは、少なくとも $R^3-L^3-Z^1$ は水素でないか、もしくは、 R^2-L^2 および $R^3-L^3-Z^1$ は水素でなく、好ましくは、 $R^4-L^4-Z^2$ は水素もしくは—OH、好ましくは水素である。】。

40

【0158】

(I)．上記 (A) ～ (G) のいずれか 1 つに記載される化合物 [一般式 (I a) 中、少なくとも R^1-L^1 および R^2-L^2 は水素でないか、もしくは、少なくとも R^1-L^1 および $R^4-L^4-Z^2$ は水素でないか、もしくは、少なくとも R^2-L^2 および $R^4-L^4-Z^2$ は水素でないか、もしくは、 R^1-L^1 、 R^2-L^2 および $R^4-L^4-Z^2$ は水素でなく、好ましくは、 $R^3-L^3-Z^3$ は水素もしくは—OH、好ましくは水素であり；または、一般式 (I b) 中、少なくとも R^2-L^2 は水

50

素でないか、もしくは、少なくとも $R^4-L^4-Z^2$ は水素でないか、もしくは、 R^2-L^2 および $R^4-L^4-Z^2$ は水素でなく、好ましくは、 $R^3-L^3-Z^1$ は水素もしくは $-OH$ 、好ましくは水素である。】。

【0159】

(J)．上記 (A) ～ (I) のいずれか 1 つに記載される化合物 [式中、 $R^3-L^3-Z^1$ が水素でないとき、 $R^4-L^4-Z^2$ は水素もしくは $-OH$ 、好ましくは水素であり；または、 $R^4-L^4-Z^2$ が水素でないとき、 $R^3-L^3-Z^1$ は水素もしくは $-OH$ 、好ましくは水素である。】。

【0160】

(K)．上記 (A) ～ (J) のいずれか 1 つに記載される化合物 [式中、 R^7 は、水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチルまたはエトキシエチルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシまたはオキソから独立して選択され、好ましくはハロ、より好ましくはフルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてよい。】。

10

【0161】

(L)．上記 (A) に記載される化合物 [式中、 L^1 はメチレンであり； R^1 はシクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシルまたはフェニルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく； L^2 はメチレンであり； R^2 はシクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシルまたはフェニルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく； Z^1 は $-O-$ であり； L^3 はメチレンであり； R^3 はシクロヘキシル、フェニルもしくはピリジルであり、上記シクロヘキシル、フェニルもしくはピリジルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく；または、 R^3 はエチルもしくは n -ブチルであり、上記エチルもしくは n -ブチルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロもしくはメトキシから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてよく； $R^4-L^4-Z^2$ は水素であり； R^7 はメチルであり； n は 0、 m は 0 であり； X^- は有機または無機アニオンであり、好ましくは、 X^- はハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。】。

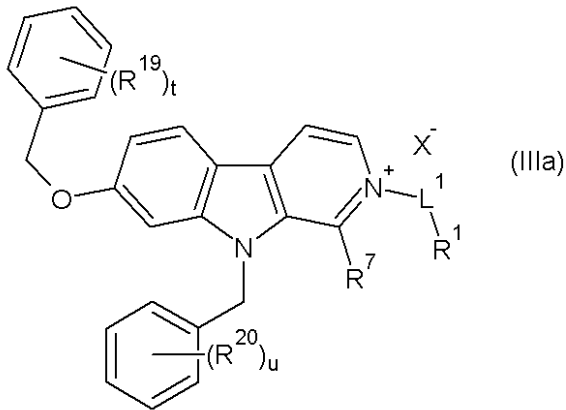
20

【0162】

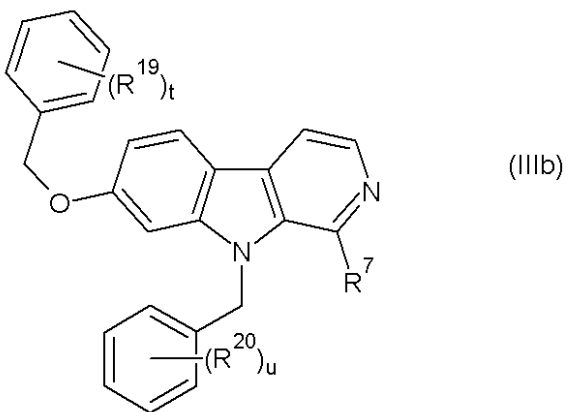
(M)．下記式一般式 (III a) もしくは (III b) の化合物、またはその立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物。

30

【化 1 2】



10



20

【0163】

〔式中、 t は 0、1 または 2 から選択される整数であり、好ましくは、 t は 0 または 1 であり；

u は 0、1 または 2 から選択される整数であり、好ましくは、 u は 0 または 1 であり；

R^{19} は各々独立してハロ、好ましくはフルオロであり；

R^{20} は各々独立してハロ、好ましくはフルオロであり；

R^7 、 R^1 、 L^1 および X^- は、請求項 1～12 のいずれか 1 つに記載される意味をそれぞれ有し、 R^1-L^1- は、好ましくはベンジル、2-フルオロフェン-1-イルメチル、3-フルオロフェン-1-イルメチルまたは 4-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^7 は、好ましくは水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチルまたはエトキシエチルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシまたはオキソから独立して選択され、好ましくはハロ、より好ましくはフルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく； X^- は好ましくはハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。〕

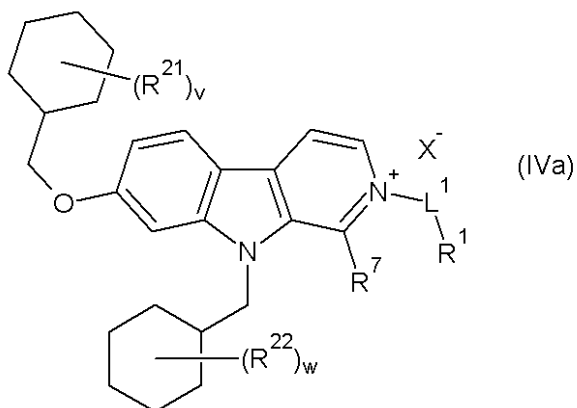
30

【0164】

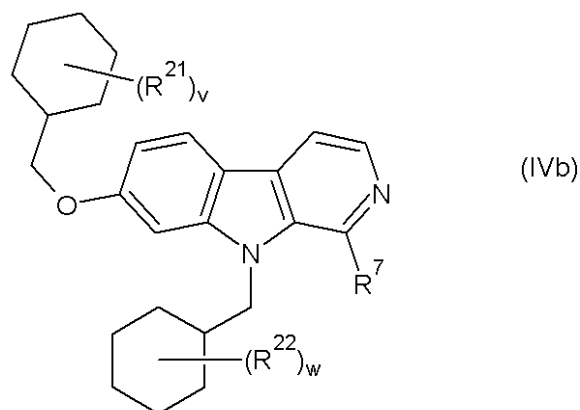
(N)．下記一般式 (IVa) もしくは (IVb) の化合物、またはその立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物。

40

【化 1 3】



10



20

【0165】

[式中、 v は0、1または2から選択される整数であり、好ましくは、 v は0または1であり；

w は0、1または2から選択される整数であり、好ましくは、 w は0または1であり；

R^{21} は各々独立してハロ、好ましくはフルオロであり；

R^{22} は各々独立してハロ、好ましくはフルオロであり；

R^7 、 R^1 、 L^1 および X^- は、請求項1～12のいずれかに記載される意味をそれぞれ有し、 R^1-L^1 は、好ましくはベンジル、2-フルオロフェニールメチル、3-フルオロフェニールメチルまたは4-フルオロフェニールメチルであり； R^7 は、好ましくは水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチルまたはエトキシエチルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシまたはオキソから独立して選択され、好ましくはハロ、より好ましくはフルオロから選択される1以上の置換基で置換されていてもよく； X^- は好ましくはハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。]

30

【0166】

(O)．(A)～(N)のいずれか1つに定義される化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物、および、1以上の医薬上許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

40

(P) 医薬としての使用のための、好ましくは増殖性疾患の治療における使用のための、上記(A)～(N)のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物、または(P)に記載の医薬組成物。

【0167】

(Q) 増殖性疾患の治療を必要とする対象における増殖性疾患を治療するための方法であって、治療上有効な量の、上記(A)～(N)のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物、または上記

50

(O)に記載の医薬組成物を、上記対象に投与することを含む、方法。

(R)増殖性疾患は、非小細胞肺癌、前立腺癌（より好ましくは、難治性前立腺癌）、乳癌（好ましくは、トリプルネガティブ乳癌、すなわち、エストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PR）およびHer2/neuを発現しない乳癌）、好ましくは膠芽腫である神経膠腫、結腸癌および黒色腫からなる群から選択される癌である、上記（P）または（Q）に記載の主題。

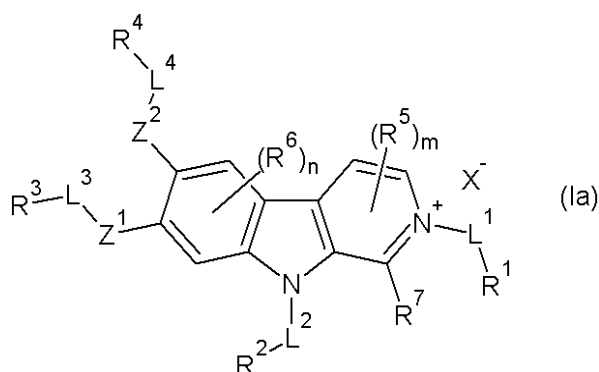
(S)増殖性疾患は、アポトーシス抵抗性腫瘍または癌である、上記（P）または（Q）に記載の主題。

【0168】

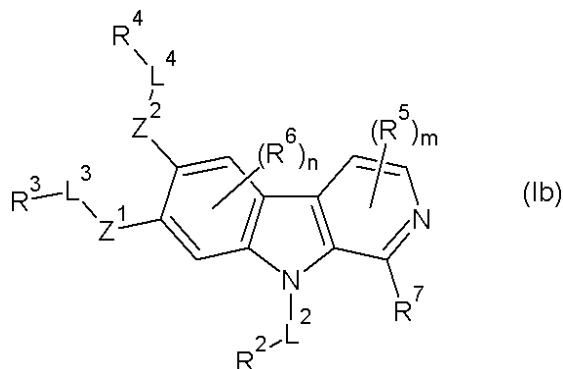
更なる局面では、本発明はまた、以下の（A'）～（S'）のいずれか1つおよびすべてに記載される主題を包含する。

（A'）. 下記一般式（Ia）もしくは（Ib）のいずれか1つの化合物、またはその立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物。

【化14】



【化15】



【0169】

[式中、mは0、1または2から選択される整数であり；

nは0、1または2から選択される整数であり、

L^1 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^8-$ または $-(CR^{9a}R^{9b})_p-$ であり； R^8 は水素または C_{1-6} アルキルであり；pは、1、2、3、4、5または6から選択される整数であり；各 R^{9a} および R^{9b} は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；

【0170】

L^2 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{10}-$ または $-(CR^{11a}R^{11b})_q-$ であり； R^{10} は水素または C_{1-6} アルキルであり；qは1、2、3、4、5または6から選択される整数であり；各 R^{11a} および R^{11b} は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオ

キソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

Z^1 は、直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{12}$ であり； R^{12} は水素または C_{1-6} アルキルであり；

【0171】

L^3 は、直接結合または $-(CR^{13a}R^{13b})_r-$ であり； r は 1、2、3、4、5 または 6 から選択される整数であり；各 R^{13a} および R^{13b} は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

Z^2 は、直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{14}$ であり； R^{14} は水素または C_{1-6} アルキルであり；

10

L^4 は直接結合または $-(CR^{15a}R^{15b})_s-$ であり； s は 1、2、3、4、5 または 6 から選択される整数であり；各 R^{15a} および R^{15b} は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ヒドロキシまたはハロであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルオキシまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

【0172】

R^1 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、アリールオキシ、アリール C_{1-6} アルキルオキシ、アリールチオ、アリール C_{1-6} アルキルチオ、アリールアミノ、アリール C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロアリールアミノまたはヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

20

30

【0173】

R^2 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{1-8} アルキルオキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{3-8} シクロアルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキルアミノ、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、アリールオキシ、アリール C_{1-6} アルキルオキシ、アリールチオ、アリール C_{1-6} アルキルチオ、アリールアミノ、アリール C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリル C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリール C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロアリールアミノまたはヘテロアリール C_{1-6} アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

40

50

【0174】

R³ は、水素、C₁ - 8 アルキル、C₂ - 8 アルケニル、C₂ - 8 アルキニル、C₁ - 8 アルキルオキシ、C₁ - 8 アルキルチオ、C₁ - 8 アルキルアミノ、C₃ - 8 シクロアルキル、C₃ - 8 シクロアルキルC₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキルオキシ、C₃ - 8 シクロアルキルC₁ - 6 アルキルオキシ、C₃ - 8 シクロアルキルチオ、C₃ - 8 シクロアルキルC₁ - 6 アルキルチオ、C₃ - 8 シクロアルキルアミノ、C₃ - 8 シクロアルキルC₁ - 6 アルキルアミノ、アリール、アリールC₁ - 6 アルキル、アリールオキシ、アリールC₁ - 6 アルキルオキシ、アリールチオ、アリールC₁ - 6 アルキルチオ、アリールアミノ、アリールC₁ - 6 アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC₁ - 6 アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルC₁ - 6 アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリルC₁ - 6 アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルC₁ - 6 アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁ - 6 アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールC₁ - 6 アルキルオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールC₁ - 6 アルキルチオ、ヘテロアリールアミノまたはヘテロアリールC₁ - 6 アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキルオキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、C₁ - 4 アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して1以上の置換基で置換されていてもよく；

10

【0175】

R⁴ は、水素、C₁ - 8 アルキル、C₂ - 8 アルケニル、C₂ - 8 アルキニル、C₁ - 8 アルキルオキシ、C₁ - 8 アルキルチオ、C₁ - 8 アルキルアミノ、C₃ - 8 シクロアルキル、C₃ - 8 シクロアルキルC₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキルオキシ、C₃ - 8 シクロアルキルC₁ - 6 アルキルオキシ、C₃ - 8 シクロアルキルチオ、C₃ - 8 シクロアルキルC₁ - 6 アルキルチオ、C₃ - 8 シクロアルキルアミノ、C₃ - 8 シクロアルキルC₁ - 6 アルキルアミノ、アリール、アリールC₁ - 6 アルキル、アリールオキシ、アリールC₁ - 6 アルキルオキシ、アリールチオ、アリールC₁ - 6 アルキルチオ、アリールアミノ、アリールC₁ - 6 アルキルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC₁ - 6 アルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルC₁ - 6 アルキルオキシ、ヘテロシクリルチオ、ヘテロシクリルC₁ - 6 アルキルチオ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルC₁ - 6 アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁ - 6 アルキル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールC₁ - 6 アルキルオキシ、ヘテロアリールチオ、ヘテロアリールC₁ - 6 アルキルチオ、ヘテロアリールアミノまたはヘテロアリールC₁ - 6 アルキルアミノであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキルオキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、C₁ - 4 アルキルアミノ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；

20

30

【0176】

但し、一般式 I a 中、R¹ - L¹ -、R² - L² -、R³ - L³ - Z¹ - または R⁴ - L⁴ - Z² - の少なくとも1つは水素でなく、一般式 I b 中、R² - L² -、R³ - L³ - Z¹ - または R⁴ - L⁴ - Z² - の少なくとも1つは水素でなく；

R⁷ は水素、C₁ - 6 アルキルまたはC₁ - 6 アルキルオキシであり、ハロ、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルキルオキシ、アリールまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；

40

R⁵ は、ハロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルオキシ、ハロC₁ - 6 アルキルまたはハロC₁ - 6 アルキルオキシであり；

R⁶ は、ハロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルオキシ、ハロC₁ - 6 アルキルまたはハロC₁ - 6 アルキルオキシであり；

X⁻ は有機または無機アニオンである。]

【0177】

(B) . 上記 (A') に記載される化合物 [式中、L¹ は直接結合、メチレンもしくはエチレンであり、R¹ は、シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルもしくはピリジルであり、上記シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルもし

50

くはピリジルの各々は、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキルオキシ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく、または、 R^1 は、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキルオキシ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。 $C_1 - 6$ アルキルであり；好ましくは、 L^1 はメチレンもしくはエチレンであり、 R^1 は、ハロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、または、 R^1 はベンゾイルであり；または、さらに、好ましくは、 L^1 は直接結合であり、 R^1 は、 $C_1 - 6$ アルキルであり、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルもしくはヘキシルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。]

10

【0178】

(C') . 上記(A')または(B')のいずれか1つに記載される化合物[式中、 L^2 は直接結合、メチレンまたはエチレンであり、 R^2 はシクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルであり、上記シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルの各々は、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；好ましくは、 L^2 はメチレンであり、 R^2 はシクロヘキシルもしくはフェニルであり、上記シクロヘキシルもしくはフェニルの各々は、ハロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；または、 L^2 は直接結合であり、 R^2 は、 $C_1 - 6$ アルキルであり、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルもしくはヘキシルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキルオキシ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。]

20

【0179】

(D') . 上記(A')～(C')のいずれか1つに記載される化合物[式中、 Z^1 は-O-または-S-であり、 L^3 は直接結合、メチレンまたはエチレンであり、 R^3 はシクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルであり、上記シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルの各々は、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；好ましくは、 Z^1 は-O-であり、 L^3 はメチレンであり、 R^3 はシクロヘキシル、フェニルまたはピリジルであり、上記シクロヘキシル、フェニルまたはピリジルの各々は、ハロから選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。]

30

【0180】

(E') . 上記(A')～(D')のいずれか1つに記載される化合物[式中、 Z^1 は-O-または-S-であり、 L^3 は直接結合であり、 R^3 は、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキルオキシ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。 $C_1 - 4$ アルキルであり、または、 R^3 は、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニルもしくは $C_2 - 6$ アルキニルであり、上記基の各々は、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキルオキシ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。]

40

【0181】

(F') . 上記(A')～(E')のいずれか1つに記載される化合物[式中、 Z^2 は-O-または-S-であり、 L^4 は直接結合、メチレンまたはエチレンであり、 R^4 は、シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルであり、上記シクロヘキシル、モルホリニル、フェニル、ナフタレニルまたはピリジルの各々は、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルキルオキシ、シアノ、ニトロまたはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；好ましくは、 Z^2 は-O-であり、 L^4 はメチレンであり、 R^4 はシクロヘキシル、フェニルまたはピリジルで

50

あり、上記シクロヘキシル、フェニルまたはピリジルの各々は、ハロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。】。

【0182】

(G') . 上記(A') ~ (E') のいずれか1つに記載される化合物〔式中、 Z^2 は—O—または—S—であり、 L^4 は直接結合であり、 R^4 は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、または、 R^4 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルもしくは C_{2-6} アルキニルであり、上記基の各々は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、ニトロもしくはオキソから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。〕。

10

【0183】

(H') . 上記(A') ~ (G') のいずれか1つに記載される化合物〔一般式(Ia)中、少なくとも R^1-L^1 —および R^2-L^2 —は水素でないか、または、少なくとも R^1-L^1 —および $R^3-L^3-Z^1$ —は水素でないか、または、少なくとも R^2-L^2 —および $R^3-L^3-Z^1$ —は水素でないか、または、 R^1-L^1 —、 R^2-L^2 —および $R^3-L^3-Z^1$ —は水素でなく、好ましくは、 $R^4-L^4-Z^2$ —は水素またはOHであり、好ましくは水素であり；一般式(Ib)中、少なくとも R^2-L^2 —は水素でないか、または、少なくとも $R^3-L^3-Z^1$ —は水素でないか、または、 R^2-L^2 —および $R^3-L^3-Z^1$ —は水素でなく、好ましくは、 $R^4-L^4-Z^2$ —は水素またはOHであり、好ましくは水素である。〕。

20

【0184】

(I') . 上記(A') ~ (G') のいずれか1つに記載される化合物〔一般式(Ia)中、少なくとも R^1-L^1 —および R^2-L^2 —は水素でないか、もしくは、少なくとも R^1-L^1 —および $R^4-L^4-Z^2$ —は水素でないか、もしくは、少なくとも R^2-L^2 —および $R^4-L^4-Z^2$ —は水素でないか、もしくは、 R^1-L^1 —、 R^2-L^2 —および $R^4-L^4-Z^2$ —は水素でなく、好ましくは、 $R^3-L^3-Z^3$ —は水素もしくは—OHであり、好ましくは水素であり；または、一般式(Ib)中、少なくとも R^2-L^2 —は水素でなく、もしくは、少なくとも $R^4-L^4-Z^2$ —は水素でなく、もしくは、 R^2-L^2 —および $R^4-L^4-Z^2$ —は水素でなく、好ましくは、 $R^3-L^3-Z^1$ —は水素もしくは—OHであり、好ましくは水素である。〕。

30

【0185】

(J') . 上記(A') ~ (I') のいずれか1つに記載される化合物〔式中、 $R^3-L^3-Z^1$ —が水素でないとき、 $R^4-L^4-Z^2$ —は水素もしくは—OH、好ましくは水素であり；または、 $R^4-L^4-Z^2$ —が水素でないとき、 $R^3-L^3-Z^1$ —は水素もしくは—OH、好ましくは水素である。〕。

【0186】

(K') . 上記(A') ~ (J') のいずれか1つに記載される化合物〔式中、 R^7 は水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチルまたはエトキシエチルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシまたはオキソから独立して選択され、好ましくはハロ、より好ましくはフルオロから選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。〕。

40

【0187】

(L') . 上記(A') に記載される化合物〔式中、 L^1 はメチレンまたはエチレンであり； R^1 はシクロヘキシルまたはフェニルであり、上記シクロヘキシルまたはフェニルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；または、 R^1-L^1 —はプロピル、3-メチルブチル、ヘキシル、2-ヒドロキシエチル、ベンゾイルメチルであり； L^2 はメチレンであり； R^2 はシクロヘキシルもしくはフェニルであり、上記シクロヘキシルもしくはフェニルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される1以上の置換基で置換されていてもよく；または、 R^2-L^2 —はn-プロピル、3-メチルブチルもしくは水素であり； Z^1 は—

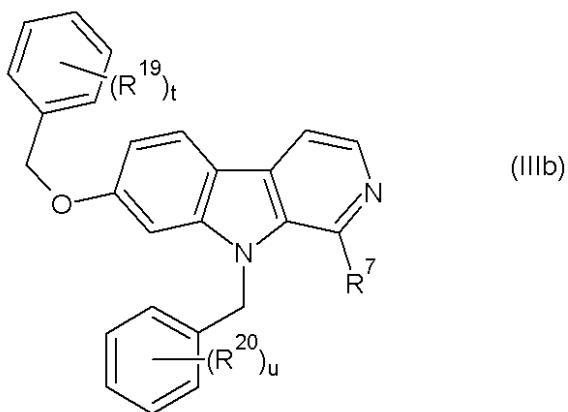
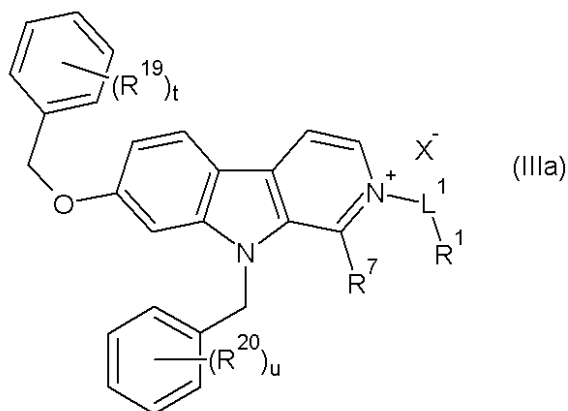
50

Ｏーであり； L^3 はメチレンであり； R^3 はシクロヘキシル、フェニルもしくはピリジルであり、上記シクロヘキシル、フェニルもしくはピリジルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロから独立して選択される１以上の置換基で置換されていてもよく；または、 R^3 はエチルもしくは n -ブチルであり、上記エチルもしくは n -ブチルの各々は、ハロ、好ましくはフルオロ、もしくはメトキシから独立して選択される１以上の置換基で置換されていてもよく；または、 R^3-L^3 は３-メチルブチルであり； $R^4-L^4-Z^2$ は水素であり； R^7 はメチルであり； n は０、 m は０であり； X^- は有機または無機アニオンであり、好ましくは、 X^- はハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。】。

【０１８８】

(M') 下記一般式 (IIIa) もしくは (IIIb) の化合物、またはその立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物。

【化１６】



【０１８９】

[式中、 t は０、１または２から選択される整数であり、好ましくは、 t は０または１であり；

u は０、１または２から選択される整数であり、好ましくは、 u は０または１であり；

R^{19} は各々独立して、ハロ、好ましくはフルオロであり；

R^{20} は各々独立して、ハロ、好ましくはフルオロであり；

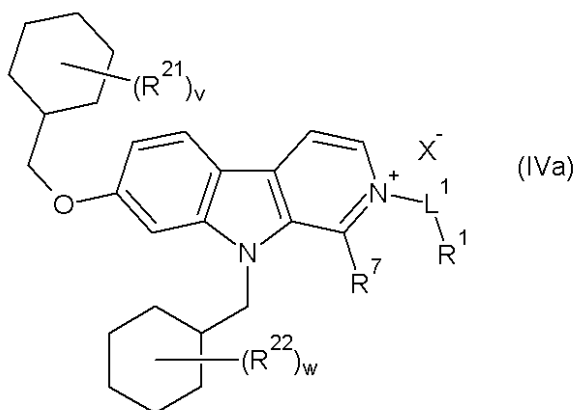
R^7 、 R^1 、 L^1 および X^- は、請求項１～１２のいずれかに記載される意味をそれぞれ有し、 R^1-L^1 は、好ましくはベンジル、２-フルオロフェン-１-イルメチル、３-フルオロフェン-１-イルメチル、４-フルオロフェン-１-イルメチル、フェニルエチル、プロピル（より好ましくは n -プロピル）、３-メチルブチル、ヘキシル（好ましくは n -ヘキシル）、ベンゾイルメチルまたは２-ヒドロキシメチルであり； R^7 は、好ましくは水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチルまたはエトキシエチルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシま

たはオキソから独立して選択され、好ましくはハロ、より好ましくはフルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく； X^- は好ましくはハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。]

【0190】

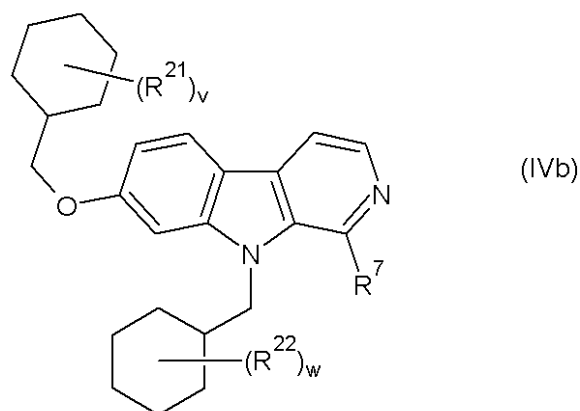
(N') 下記一般式 (IVa) もしくは (IVb) の化合物、またはその立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物。

【化17】



10

20



30

【0191】

[式中、 v は 0、1 または 2 から選択される整数であり、好ましくは、 v は 0 または 1 であり；

w は 0、1 または 2 から選択される整数であり、好ましくは、 w は 0 または 1 であり；

R^{21} は各々独立して、ハロ、好ましくはフルオロであり；

R^{22} は各々独立して、ハロ、好ましくはフルオロであり；

R^7 、 R^1 、 L^1 および X^- は、請求項 1～12 のいずれかに記載される意味をそれぞれ有し、 R^1-L^1- は、好ましくはベンジル、2-フルオロフェン-1-イルメチル、3-フルオロフェン-1-イルメチル、4-フルオロフェン-1-イルメチル、フェニルエチル、プロピル（より好ましくは n -プロピル）、3-メチルブチル、ヘキシル（好ましくは n -ヘキシル）、ベンゾイルメチルまたは 2-ヒドロキシメチルであり； R^7 は、好ましくは水素、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチルまたはエトキシエチルであり、各基は、ハロ、ヒドロキシまたはオキソから独立して選択され、好ましくはハロ、より好ましくはフルオロから選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく； X^- は好ましくはハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。]

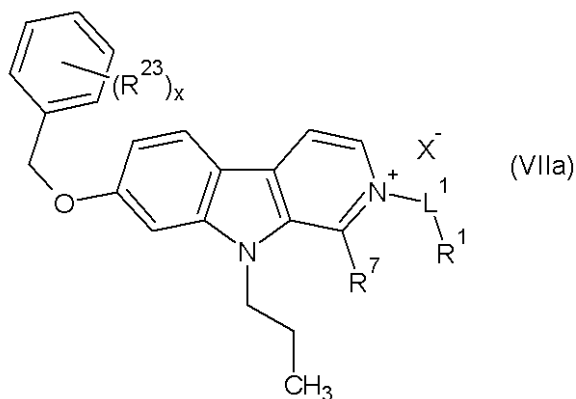
40

【0192】

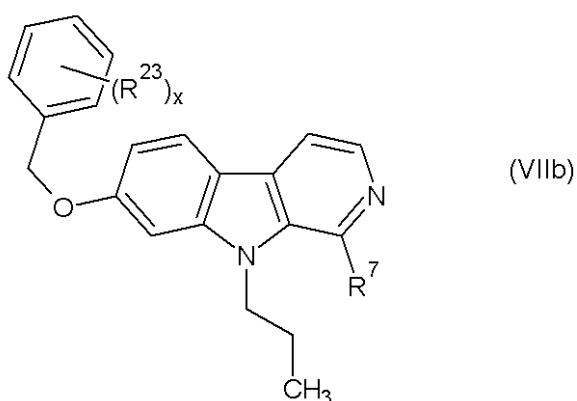
(O') 下記一般式 (VIIa) もしくは (VIIb) の化合物、またはその立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物。

50

【化 18】



10



20

【0193】

[式中、 x は0、1または2から選択される整数であり、好ましくは、 x は0であり；

R^{23} は各々独立して、ハロ、好ましくはフルオロであり；

R^7 、 R^1 、 L^1 および X^- は、本明細書中に記載される意味をそれぞれ有し、 R^1 — L^1 —は、好ましくはベンジル、2-フルオロフェン-1-イルメチルまたは4-フルオロフェン-1-イルメチルであり； R^7 は好ましくはメチルであり； X^- は好ましくはハライドであり、より好ましくは、 X^- はブロマイドである。]

30

【0194】

(P') 上記(A')～(O')のいずれか1つに記載の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物、および、1以上の医薬上許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

(Q') 医薬としての使用のための、好ましくは増殖性疾患の治療における使用のための、上記(A')～(O')のいずれかに記載の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物、または請求項16に記載の医薬組成物。

40

【0195】

(R') 増殖性疾患の治療を必要とする対象における増殖性疾患を治療するための方法であって、治療上有効な量の、上記(A')～(O')のいずれかに記載の化合物、その立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物、または上記(P')に記載の医薬組成物を、上記対象に投与することを含む、方法。

(S') 増殖性疾患は、非小細胞肺癌、前立腺癌（より好ましくは、難治性前立腺癌）、乳癌（好ましくは、トリプルネガティブ乳癌、すなわち、エストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PR)およびHer2/neuを発現しない乳癌）、好ましくは膠芽腫である神経膠腫、結腸癌および黒色腫からなる群から選択される癌である、上記(Q')または(R')のいずれか1つに定義される主題。

50

(T') 増殖性疾患は、アポトーシス抵抗性腫瘍または癌である、上記請求項 (Q') または (R') のいずれかに定義される主題。

【0196】

本発明はさらに、一般式 (Ia) または (Ib) の化合物、およびそのサブグループの調製のためのプロセスも包含する。

記載される反応では、たとえば、ヒドロキシ基、アミノ基、またはカルボキシ基などの反応性官能基が最終生産物中にいることが所望される場合、それらの反応への望ましくない関与を回避するために、反応性官能基を保護することが必要となり得る。従来の保護基は、標準的技法に従って使用できる。たとえば、「有機合成における保護基 “Protective Groups in Organic Synthesis”」(ジョン・ウィリー・アンド・サンズ (John Wiley and Sons)、1991年) 中の T. W. グリーン (T.W.Greene) および P. G. M. ウッツ (P.G.M.Wuts) を参照されたい。

10

【0197】

保護することが望ましい官能基は、ヒドロキシ、アミノ、カルボン酸、ケトン類およびアルデヒド類を含む。ヒドロキシに好適な保護基は、トリアルキルシリル基 (たとえば、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリルなど)、ベンジルおよびテトラヒドロピラニルを含む。アミノに好適な保護基は、tert-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルを含む。ケトン類およびアルデヒド類に好適な保護基は、メトキシ、エトキシ、または、たとえば、2, 2-ジメチルプロパン-1, 3-ジオラートなどの1個の二価の保護基を含む。カルボン酸に好適な保護基は、C₁₋₆ アルキルまたはベンジルエステルを含む。

20

【0198】

一般式 (Ia) または (Ib) の化合物およびそのサブグループは、以下に記載されるような一連の工程によって調製できる。一般的に、それらは当業者に自明な標準手段によって調製されるか、または市販の出発物質から調製される。本発明の化合物はまた、有機化学の分野の当業者によって一般に使用される標準合成プロセスを用いて調製できる。

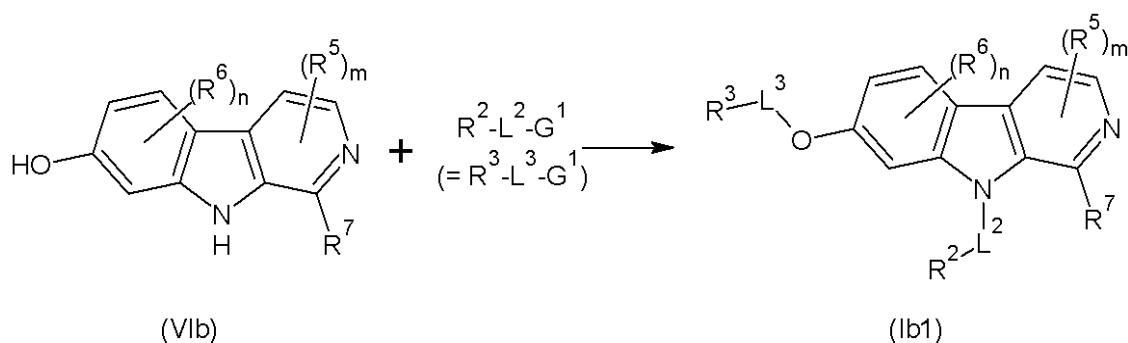
いくつかの典型例の一般的な調製を下記に示す。

【0199】

一般式 (Ib1) の化合物 [式中、R²-L²-および R³-L³-は同じである。(さらに、Z¹ は-O-であり、R⁴-L⁴-Z²-は水素であり、残りの置換基は上に定義されるのと同じ意味を有する。)] は、スキーム 2 に示す通り、塩基性条件下、一般式 (VIb) の化合物と化合物 R²-L²-G¹ (R³-L³-G¹ と同一である。)[式中、R²、L²、R³ および L³ は、上に定義される意味を有する。式中、G¹ は、適切な脱離基であり、好ましくはハロなど、より好ましくは臭素またはヨードなどである。] とを反応させて、上記一般式 (Ib1) の化合物を生成させることによって、調製され得る。

30

【化19】



40

スキーム 2

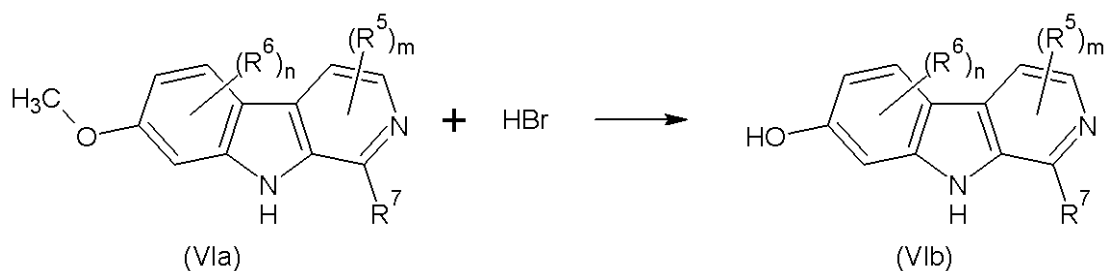
【0200】

上記一般式 (VIb) の化合物は、スキーム 3 に示す通り、酸性条件 (たとえば酢酸)

50

下、一般式 (V I a) の化合物と H B r とを反応させることにより、調製され得る。

【化 2 0】



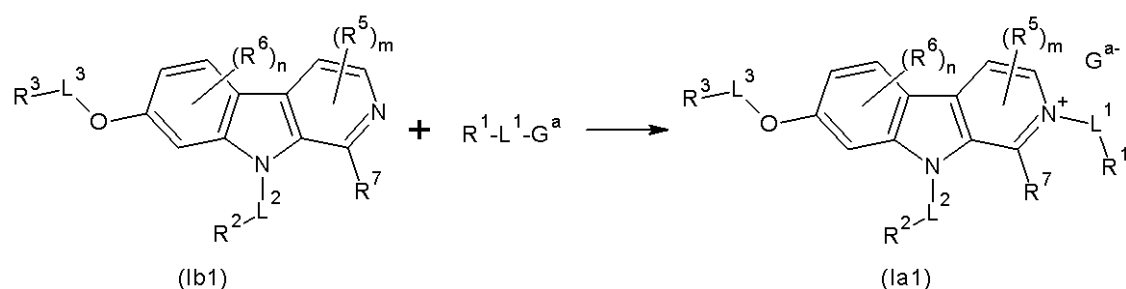
スキーム 3

10

【0 2 0 1】

一般式 (I a 1) の化合物 [式中、 R^2-L^2 —および R^3-L^3 —は同じである。(さらに、 Z^1 は—O—であり、 $R^4-L^4-Z^2$ —は水素であり、残りの置換基は上に定義されるのと同じ意味を有する。)] は、スキーム 4 に示す通り、THF などの極性非プロトン性溶媒中、上に定義される一般式 (I b 1) の化合物と化合物 $R^1-L^1-G^a$ [式中、 R^1 および L^1 は、上に定義される意味を有する。式中、 G^a は、好ましくはハロ、より好ましくは臭素またはヨードなどの適切な脱離基である。] とを反応させて、上記一般式 (I a 1) の化合物を生成させることによって、調製され得る。

【化 2 1】



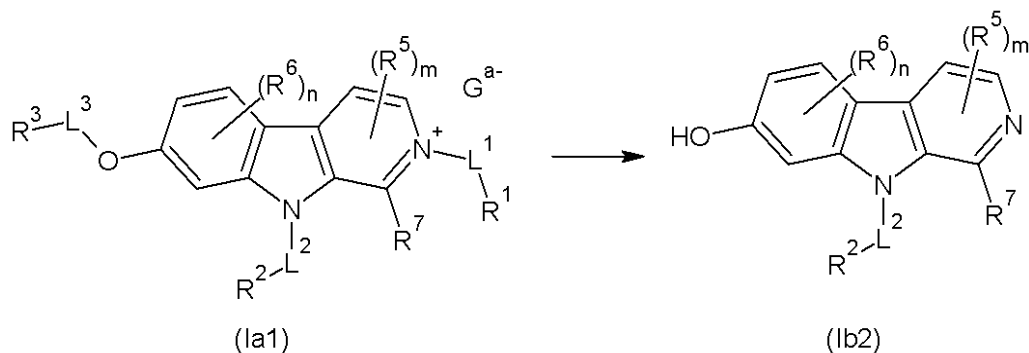
スキーム 4

20

【0 2 0 2】

一般式 (I b 2) の化合物 [式中、 $R^3-L^3-Z^1$ —は—OH である。(さらに、 $R^4-L^4-Z^2$ —は水素であり、残りの置換基は上に定義されるのと同じ意味を有する。)] は、スキーム 5 に示す通り、好ましくはメタノールであるアルコールなどの好適なプロトン性溶媒中、上に定義される一般式 (I a 1) の化合物を水素化して、上記一般式 (I b 2) の化合物を生成させることによって、調製され得る。

【化 2 2】



スキーム 5

30

40

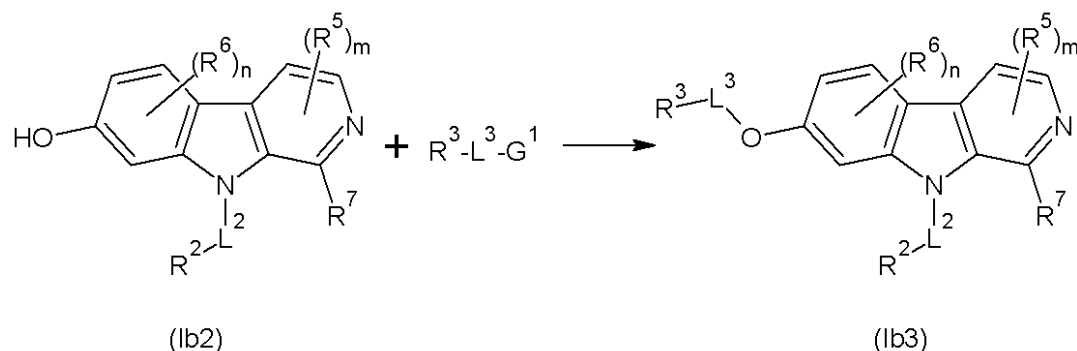
【0 2 0 3】

一般式 (I b 3) の化合物 [式中、 R^2-L^2 —および R^3-L^3 —は同じまたは異なってもよい。(さらに、 Z^1 は—O—であり、 $R^4-L^4-Z^2$ —は水素であり、残りの置換基は上に定義されるのと同じ意味を有する。)] は、スキーム 6 に示す通り、塩基性

50

条件下、上に定義される一般式 (I b 2) の化合物と化合物 $R^3-L^3-G^1$ [式中、 R^3 および L^3 は上に定義される意味を有する。式中、 G^1 は、好ましくはハロ、より好ましくは臭素またはヨードなどの適切な脱離基である。] とを反応させて、上記一般式 (I b 3) の化合物を生成させることによって、調製され得る。

【化 2 3】



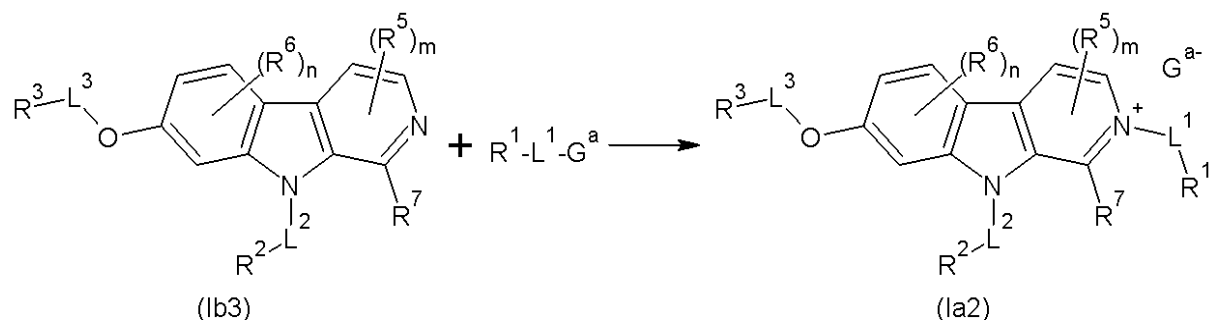
10

スキーム 6

【0204】

一般式 (I a 2) の化合物 [式中、 R^2-L^2 および R^3-L^3 は同じまたは異なってもよい。(さらに、 Z^1 は $-O-$ であり、 $R^4-L^4-Z^2$ は水素であり、残りの置換基は上に定義されるのと同じ意味を有する。)] は、スキーム 7 に示す通り、THF などの極性非プロトン性溶媒中、上に定義される一般式 (I b 3) の化合物と化合物 $R^1-L^1-G^a$ [式中、 R^1 および L^1 は、上に定義される意味を有する。式中、 G^a は、好ましくはハロ、より好ましくは臭素またはヨードなどの適切な脱離基である。] とを反応させて、上記一般式 (I a 2) の化合物を生成させることによって、調製され得る。

【化 2 4】



30

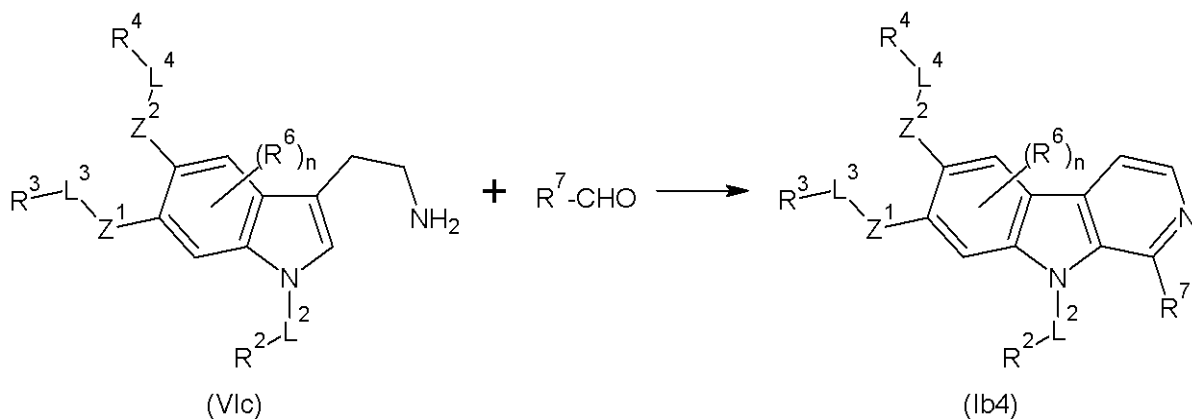
スキーム 7

【0205】

一般式 (I b 4) の化合物 [式中、 m は 0 であり、残りの置換基は上に定義されるのと同じ意味を有する。] は、スキーム 8 に示す通り、たとえば、Tetrahedron Letters 2009, 50(16), 1791-1794 に記載されるように、 $K-10$ などの好適なイミン形成触媒および、 Pd/C などの水素化触媒を用いて、DCM などの好適な極性非プロトン性溶媒中、一般式 (V I c) の化合物とアルデヒド R^7-CHO との Pictet-Spengler 環化および脱水素反応を行い、上記一般式 (I b 4) の化合物を生成させることによって、調製され得る。

40

【化 2 5】



10

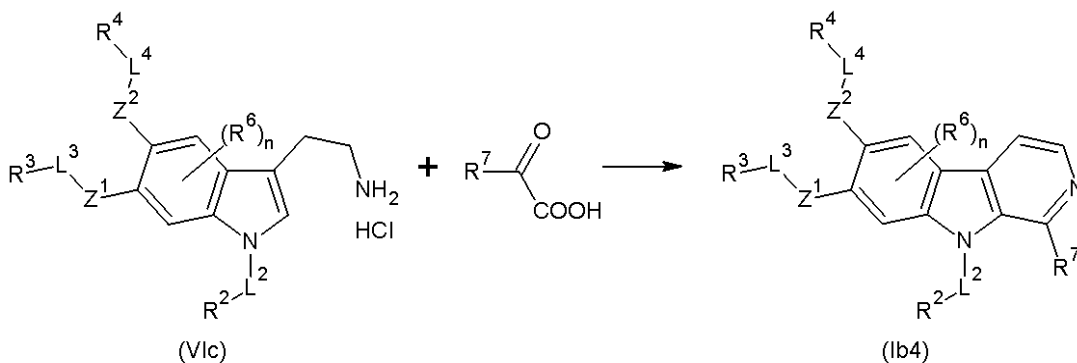
スキーム 8

【 0 2 0 6 】

一般式 (I b 4) の化合物 [式中、 m は 0 であり、残りの置換基は上に定義されるのと同じ意味を有する。] は、スキーム 9 に示す通り、たとえば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16(22), 5840-5843, 2006 に記載されるように、クメンヒドロペルオキシドおよび、Pd などの好適な触媒を用いて、メタノールなどの好適な極性プロトン性溶媒中で、一般式 (V I c) $\cdot \text{HCl}$ の化合物と化合物 $\text{R}^7\text{-C}(=\text{O})\text{COOH}$ との環化および脱水素反応を行い、上記一般式 (I b 4) の化合物を生成させることによって、調製され得る。

20

【化 2 6】



30

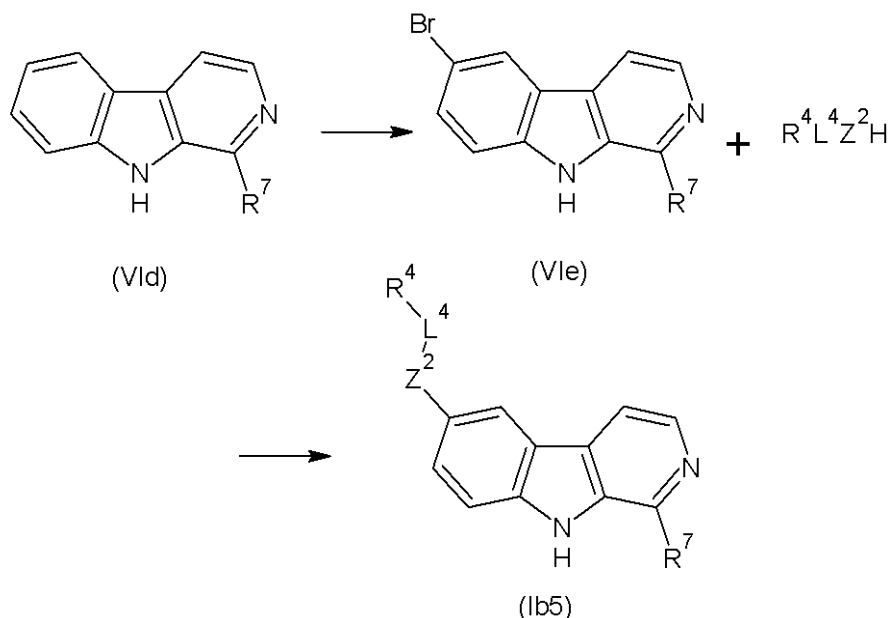
スキーム 9

【 0 2 0 7 】

一般式 (I b 5) の化合物 [式中、 m および n は 0 であり、 $\text{R}^2\text{-L}^2$ および $\text{R}^3\text{-L}^3\text{-Z}^1$ は水素であり、残りの置換基は上に定義されるのと同じ意味を有し、好ましくは、 Z^2 は $-\text{S}-$ である。] は、スキーム 10 に示す通り、たとえば、Journal of Heterocyclic Chemistry, 38(5), 1087-1095; 2001 にベンジルチオ基の導入について記載されるように、N-ブロモスクシンイミドなどの臭素化試薬を用いた一般式 (V I d) の化合物の臭素化によって、一般式 (V I e) の化合物を生成させ、次に、一般式 (V I e) の化合物と試薬 $\text{R}^4\text{L}^4\text{Z}^2\text{H}$ とを塩基性条件下で反応させて、上記一般式 (I b 5) の化合物を生成させることによって、調製され得る。

40

【化 2 7】

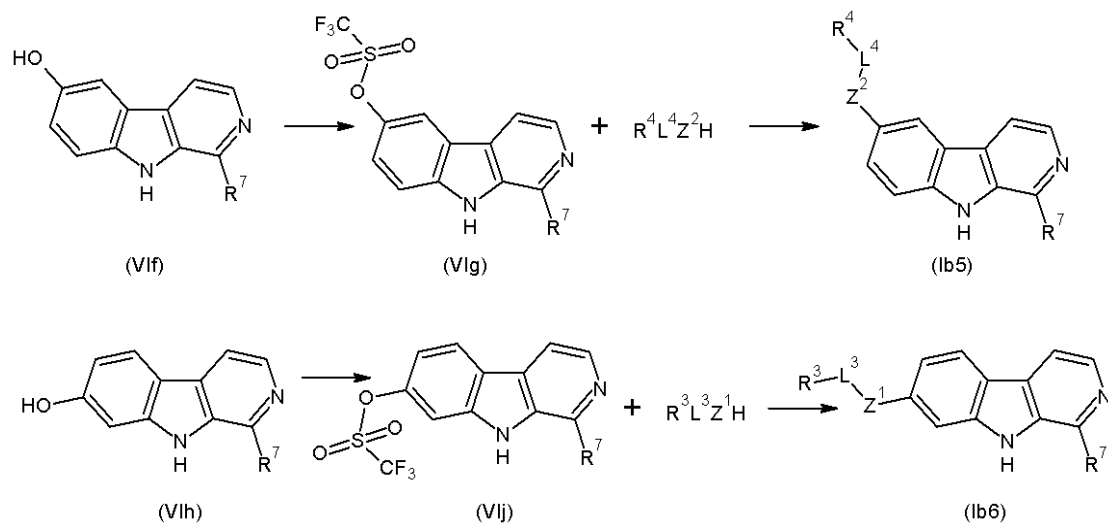


スキーム 10

【0208】

一般式 (Ib5) の化合物 [式中、 m および n は 0 であり、 R^2-L^2 および $R^3-L^3-Z^1$ は水素であり、残りの置換基は上に定義されるのと同じ意味を有し、好ましくは、 Z^2 は $-S-$ である。] および一般式 (Ib6) の化合物 [式中、 m および n は 0 であり、 R^2-L^2 および $R^4-L^4-Z^2$ は水素であり、残りの置換基は上に定義されるのと同じ意味を有し、好ましくは、 Z^1 は $-S-$ である。] は、スキーム 11 に示す通り、たとえば、Organic Letters, 10(13), 2617-2620; 2008 にベンジルチオ基の導入について記載されるように、 $(CF_3SO_2)_2O$ などの好適な試薬を用いて、一般式 (VI f) または (VI h) の化合物の環系上に $F_3C-S(=O)_2O$ 基を導入することによって、一般式 (VI g) または (VI j) の化合物を生成させ、次に、一般式 (VI g) または (VI j) の化合物と試薬 $R^4L^4Z^2H$ または $R^3L^3Z^1H$ とを反応させて、上記一般式 (Ib5) または (Ib6) の化合物をそれぞれ生成させることによって、調製され得る。

【化 2 8】



スキーム 11

【0209】

10

20

30

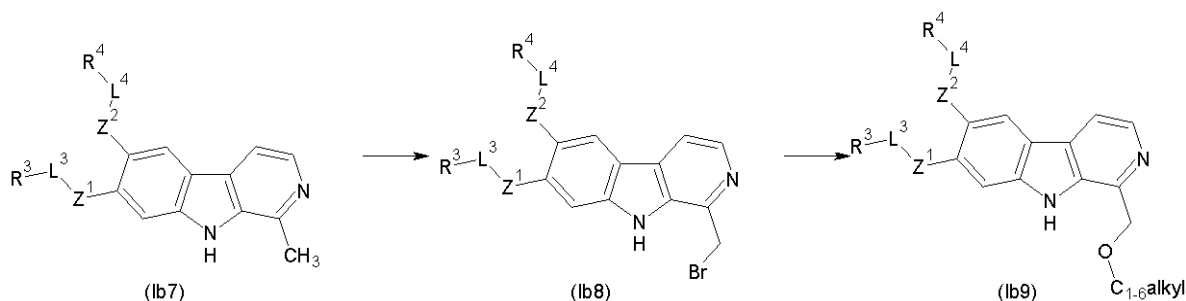
40

50

一般式 (I b 9) の化合物 [式中、 m および n は 0 であり、 R^2-L^2- は水素であり、残りの置換基は上に定義されるのと同じ意味を有し、 R^7 は C_{1-6} アルキルオキシメチルであり、好ましくは、 Z^1 および Z^2 は $-O-$ である。] は、スキーム 12 に示す通り、たとえば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19(20), 5931-5935; 2009 に記載されるように、 N -ブロモスクシンイミドなどの臭素化試薬を用いて一般式 (I b 9) の化合物の 1 位でメチル基を臭素化することによって、一般式 (I b 8) の化合物を生成させ、次に、塩基性条件下で一般式 (I b 8) の化合物とアルコール試薬 C_{1-6} アルキル- OH とを反応させて、上記一般式 (I b 9) の化合物を生成させることによって、調製され得る。

【化 2 9】

10



スキーム 12

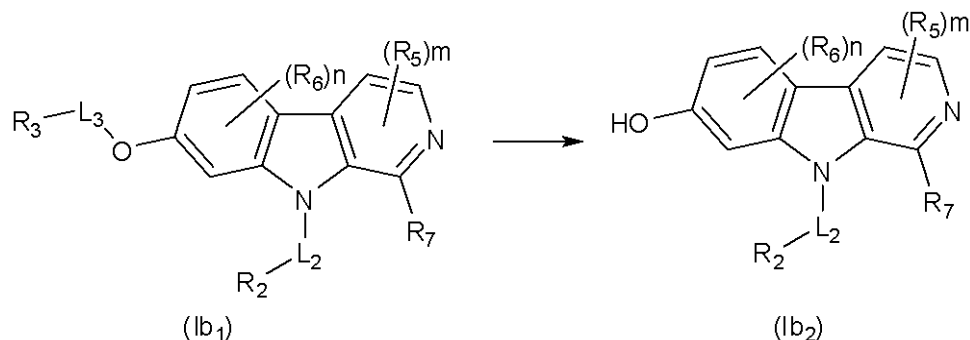
20

【0210】

一般式 (I b 2) の化合物 [式中、 $R^3-L^3-Z^1-$ は $-OH$ である。(さらに、 $R^4-L^4-Z^2-$ は水素であり、残りの置換基は上に定義されるのと同じ意味を有する。)] は、スキーム 13 に示す通り、好ましくはメタノールであるアルコールなどの好適なプロトン性溶媒中、上に定義される一般式 (I b 1) の化合物を水素化することによって、上記一般式 (I b 2) の化合物を生成させることによって、調製し得る。

【化 3 0】

30



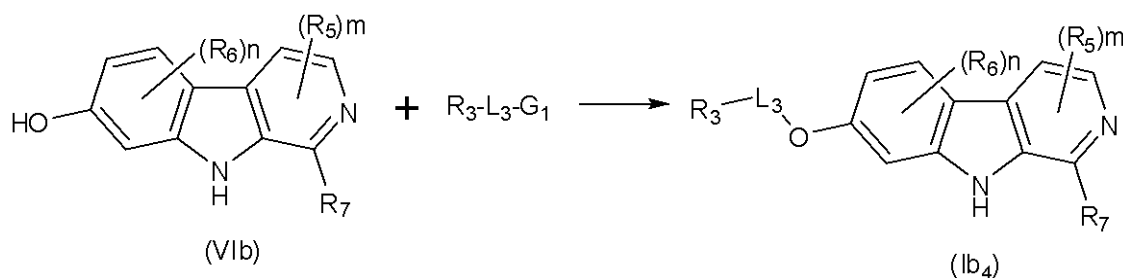
スキーム 13

【0211】

一般式 (I b 4) の化合物 [式中、 R^2-L^2- は $-H$ である。(さらに、 Z^1 は $-O-$ であり、 $R^4-L^4-Z^2$ は水素であり、残りの置換基は上に定義されるのと同じ意味を有する。)] は、スキーム 14 に示す通り、塩基性条件下、一般式 (V I b) の化合物と化合物 $R^3-L^3-G^1$ [式中、 R^3 および L^3 は上に定義される意味を有する。式中、 G^1 は、好ましくはハロ、より好ましくは臭素またはヨードなどの適切な脱離基である。] とを反応させて、上記一般式 (I b 4) の化合物を生成させることによって、調製され得る。

40

【化 3 1】



スキーム 14

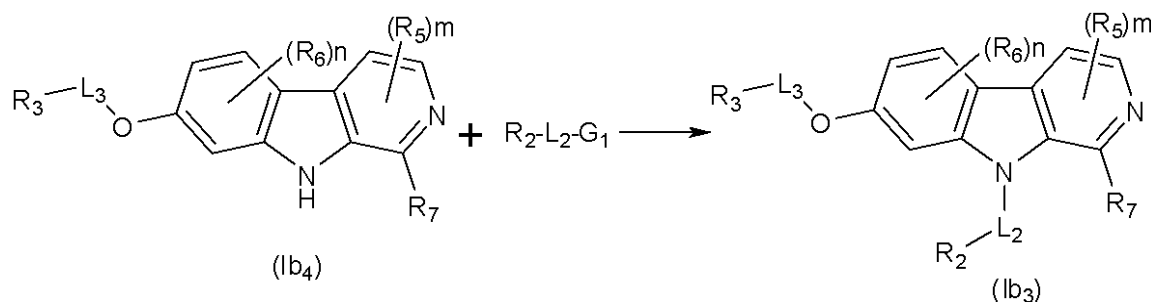
【0 2 1 2】

10

一般式 (I b 3) の化合物 [式中、R²-L²-および R³-L³-は同じまたは異なってもよい。(さらに、Z¹は-O-であり、R⁴-L⁴-Z²-は水素であり、残りの置換基は上に定義されるのと同じ意味を有する。)] は、スキーム 15 に示す通り、塩基性条件下、上に定義される一般式 (I b 4) の化合物と化合物 R²-L²-G¹ [式中、R²および L²は上に定義される意味を有する。式中、G¹は、好ましくはハロ、より好ましくは臭素またはヨードなどの適切な脱離基である。] とを反応させて、上記一般式 (I b 3) の化合物を生成させることによって、調製され得る。

【化 3 2】

20



スキーム 15

【0 2 1 3】

30

一般式 (V I a) または (V I b) の中間体など、いずれの中間体も、市販されているか、または、実施例の欄で以下に記載されるように調製することができる。

一般式 (I a) または (I b) の化合物およびそのサブグループの合成についてのより具体的な例は、以下に設けられる。

一般式 (I a) または (I b) の化合物、その任意のサブグループ、付加塩、溶媒和物およびその立体化学異性形態は、当該技術分野で既知の手順を用いて、本発明に従って更なる化合物に変換することができる。

【0 2 1 4】

本明細書に記載される β カルボリン誘導体化合物は、抗腫瘍活性および抗癌活性を有し、対象における増殖性疾患の治療に有用であることが見出された。

特に指摘しない限りは、「対象」または「患者」は交換可能に用いられ、動物、好ましくは温血動物、より好ましくは脊椎動物、さらにより好ましくは哺乳類、より一層好ましくは霊長類を指し、具体的には、ヒト患者、非ヒト哺乳類および霊長類を含む。「哺乳類」の患者は、ヒト、飼育動物、商用動物、家畜、動物園の動物、スポーツ用動物、犬、猫、モルモット、ウサギ、ラット、マウス、馬、畜牛、乳牛などのペットおよび実験用動物；類人猿、猿、オランウータンおよびチンパンジーなどの霊長類；犬およびオオカミなどのイヌ科動物；猫、ライオンおよび虎などのネコ科動物；馬、ロバおよびシマウマなどのウマ科動物；乳牛、豚および羊などの食用動物；鹿およびキリンなどの有蹄動物；マウス、ラット、ハムスターおよびモルモットなどのげっ歯動物などを含むが、これらに限定されない。好ましい患者は、ヒトの対象である。

40

【0 2 1 5】

本明細書で用いられる「治療を必要とする対象」という文言は、記載される病気または

50

症状の治療から効果が得られ得る対象を含む。このような対象は、限定されないが、上記病気または症状と診断された対象、上記病気または症状を患いやすい、または発病しやすい対象、および／または、上記病気または症状を予防すべき対象を含む。特に意図されるのは、腫瘍または癌などの増殖性疾患と診断された患者である。

【0216】

本明細書で用いられる「治療する」または「治療」という用語は、たとえば癌などの増殖性疾患の発病または拡がりなどの望ましくない生理学的変化または疾患を、予防または遅らせる（減らす）ことを目的とする、治癒的治療および予防または防止手段の両方を指す。有益なまたは所望の臨床結果は、症状の緩和、病気の程度の減弱、疾患の安定化した（すなわち、悪化していない）状態、病気の進行の遅延または遅れ、新生細胞移動の減少または予防および新しい組織のコロニー形成（すなわち、抗移動効果）、疾患状態の改善または軽減、検出可能であっても不可であっても、緩解状態（部分的であっても全体的であっても）を含むが、これらに限定されない。「治療」はまた、治療を受けていない場合に予想される生存と比較して、生存を延ばすことも意味し得る。特に本明細書で意図されるのは、腫瘍または癌などの増殖性疾患の治癒的または根治的治療である。

10

【0217】

「治療上有効な量」という用語は、対象における疾患または病気を治療する、すなわち、所望の局部的または全身的な効果および性能を得るのに有効な、本明細書に記載される化合物または医薬組成物の量を指す。例示的であって、限定ではないが、たとえば癌などの増殖性疾患の場合、薬の治療上有効な量は、癌細胞の数を減らし；腫瘍サイズを縮小し；周辺器官内への癌細胞の浸潤を阻害し（すなわち、ある程度まで遅らせ、好ましくは停止させる）；腫瘍転移を阻害し（すなわち、ある程度まで遅らせ、好ましくは停止させる）；腫瘍成長をある程度まで阻害し；別の癌療法の有効性を強化し；および／または、癌に関連する1以上の症状をある程度まで和らげることができる。薬は、成長を防止、および／または生存癌細胞を死滅させ得る程度まで、細胞増殖抑制性および／または細胞毒性であってよい。癌療法については、たとえば、疾患進行（TTP）までの時間を評価すること、および／または、奏効率（RR）を決定することによって、有効性を測定することができる。したがって、この用語は、研究者、獣医、医師または他の臨床医によって求められている、組織、系、動物、またはヒトにおける生物学的または医療的レスポンスを誘導する化合物または医薬組成物の量を指し、このレスポンスは、治療されている癌の症状の緩和を含む。特に、これらの用語は、単一投与または複数回投与のいずれかで、癌に関連する臨床障害、症状、または合併症を予防、治癒、改善または少なくとも最小限に抑えるのに必要な、本発明の化合物または医薬組成物の量を指す。

20

30

【0218】

「増殖性疾患または病気」により、すべての形質転換細胞および組織、ならびにすべての癌細胞および組織を含む、悪性であっても良性であっても、すべての新生細胞成長および増殖を意味する。増殖性疾患または病気は、前悪性または前癌性の病変、異常細胞成長、良性腫瘍、悪性腫瘍および癌を含むが、これらに限定されない。

増殖性病気および／または疾患の追加的な例は、良性であっても悪性であっても、前立腺、結腸、腹部、骨、胸部、消化器系、肝臓、脾臓、腹膜、内分泌腺（副腎、上皮小体、脳下垂体、睾丸、卵巣、胸腺、甲状腺）、目、頭頸部、神経系（中枢および末梢神経）、リンパ管系、骨盤、皮膚、軟組織、脾臓、胸郭部、および泌尿生殖器系に位置する新生物を含むが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、増殖性疾患は腫瘍を含む。

40

【0219】

本明細書で用いられる「腫瘍」または「腫瘍組織」という用語は、過剰な細胞分裂に起因する異常に多量な組織を指す。腫瘍または腫瘍組織は、異常な成長特性および有用でない身体機能を有する新生細胞である「腫瘍細胞」を含有する。腫瘍、腫瘍組織および腫瘍細胞は、良性であっても悪性であってもよい。腫瘍または腫瘍組織はさらに、たとえば、腫瘍または腫瘍組織に供給するために血管を形成する血管細胞である「腫瘍に関連する非腫瘍細胞」を含有してもよい。非腫瘍細胞は、たとえば、腫瘍または腫瘍組織中の血管形

50

成の誘導など、腫瘍細胞によって複製および発生するように誘導されてもよい。別の好ましい実施形態では、増殖性疾患は悪性腫瘍または癌を伴う。

【0220】

本明細書で用いられる「悪性」という用語は、非良性の腫瘍または癌を指す。本明細書で用いられる「癌」という用語は、調節解除されているか (deregulated)、または制御されない細胞成長を特徴とする、悪性腫瘍を含むタイプの増殖性疾患を暗示する。癌の例は、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫および、白血病またはリンパ系悪性腫瘍を含むが、これらに限定されない。このような癌のより詳細な例を以下に記すと、扁平上皮癌（たとえば、上皮性扁平上皮癌）、小細胞肺癌を含む肺癌、非小細胞肺癌、肺の腺癌、肺の扁平上皮癌および肺の大細胞癌、腹膜の癌、肝細胞性癌、胃腸癌を含む胃癌 (gastric or stomach cancer)、膵臓癌、膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝臓癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌または子宮癌腫、唾液腺癌腫、腎臓癌 (kidney or renal cancer)、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝癌、肛門癌、陰茎癌腫、ならびに CNS 癌、黒色腫、頭頸部癌、骨肉腫、骨髄癌、十二指腸癌、食道癌、甲状腺癌、血液癌を含む。「癌」という用語は、原発悪性細胞または腫瘍（たとえば、元の悪性または腫瘍の部位以外の対象の体の部位に細胞が移動していないもの）および、続発性悪性細胞または腫瘍（たとえば、元の腫瘍の部位とは異なる続発性部位への悪性細胞または腫瘍細胞腫瘍の移動、転移から生じるもの）を含む。

【0221】

好ましくは、上記癌は、非小細胞肺癌、CNS 癌、黒色腫、卵巣癌、腎臓癌、前立腺癌、乳癌、結腸癌、膀胱癌、肉腫、膵臓癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、肝臓癌、胃癌、食道癌、またはリンパ腫から選択される。

最も好ましくは、上記癌は、結腸癌；前立腺癌；乳癌；頭頸部癌；好ましくは膠芽腫である神経膠腫または非小細胞肺癌 (NSCLC) および、用語の一般的な意味でのアポトーシス抵抗性癌細胞から選択される。

アポトーシス抵抗性癌細胞は、アポトーシスに抵抗性があり、アポトーシス促進薬によって死滅させることができない癌細胞を意味する。

【0222】

癌または悪性腫瘍の他の例は、急性小児リンパ芽球性白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄白血病、副腎皮質癌腫、成人（原発）肝細胞癌、成人（原発）肝臓癌、成人急性リンパ性白血病、成人急性骨髄白血病、成人ホジキン病、成人ホジキンリンパ腫、成人リンパ性白血病、成人非ホジキンリンパ腫、成人原発肝癌、成人軟部組織肉腫、AIDS 関連リンパ腫、AIDS 関連悪性腫瘍、肛門癌、星状細胞腫、胆管癌、膀胱癌、骨肉腫、脳幹部神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、尿道および腎盤の癌、中枢神経系（原発）リンパ腫、中枢神経系リンパ腫、小脳星状細胞腫、大脳星状細胞腫、子宮頸癌、小児（原発）肝細胞性癌、小児（原発）肝臓癌、小児急性リンパ性白血病、小児急性骨髄白血病、小児脳幹部神経膠腫、膠芽腫、小児小脳星状細胞腫、小児大脳星状細胞腫、小児頭蓋外生殖細胞腫瘍、小児ホジキン病、小児ホジキンリンパ腫、小児視床下部および視覚路神経膠腫、小児リンパ芽球性白血病、小児髓芽細胞腫、小児非ホジキンリンパ腫、小児松果体およびテント上原始神経外胚葉腫瘍、小児原発肝癌、小児横紋筋肉腫、小児軟部組織肉腫、小児視覚路および視床下部神経膠腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、皮膚 T 細胞リンパ腫、内分泌膵島細胞癌、子宮内膜癌、上衣腫、上皮癌、食道癌、ユーイング肉腫および関連腫瘍、外分泌腺膵臓癌、頭蓋外生殖細胞腫瘍、性腺外生殖細胞腫瘍、肝臓外胆管癌、目癌、女性乳腺癌、ゴーシェ病、胆嚢癌、胃癌、胃腸カルチノイド腫瘍、胃腸腫瘍、生殖細胞腫瘍、懐胎絨毛性腫瘍、ヘアリーセル白血病、頭頸部癌、肝細胞癌、ホジキン病、ホジキンリンパ腫、高ガンマグロブリン血症、下咽頭癌、腸癌、眼内黒色腫、島細胞癌、島細胞膵臓癌、カポジ肉腫、腎臓癌、喉頭癌、口唇および口腔癌、肝臓癌、肺癌、リンパ増殖症候群、マクログロブリン血症、男性乳房癌、悪性中皮腫、悪性胸腺腫、髓芽細胞腫、黒色腫、中皮腫、転移性不顕性原発扁平上皮頸部癌 (Metastatic Occult Primary Squamous Neck Cancer)、転移性原発扁平上皮頸部癌 (Metastatic Pri

mary Squamous Neck Cancer)、転移性扁平上皮頸部癌、多発性骨髄腫、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、骨髄異形成候群、骨髄性白血病、骨髄性白血病、骨髄増殖性疾患、鼻腔および副鼻腔癌、鼻咽腔癌、神経芽細胞腫、妊娠中の非ホジキンリンパ腫、非黒色腫皮膚癌、非小細胞肺癌、不顕性原発転移性扁平上皮頸部癌 (Occult Primary Metastatic Squamous Neck Cancer)、口腔咽頭癌、骨／悪性線維性肉腫、骨肉腫／悪性線維性組織球腫、骨肉腫／骨の悪性線維性組織球腫、卵巣上皮癌、卵巣生殖細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、膵臓癌、パラプロテイン血症、紫斑病、副甲状腺癌、陰茎癌、褐色細胞腫、脳下垂体腫瘍、形質細胞新生物／多発性骨髄腫、原発中枢神経系リンパ腫、原発肝癌、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎盤および尿道癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、サルコイドーシス肉腫、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮頸部癌、胃癌、テント上原始神経外胚葉および松果体腫瘍、T細胞性リンパ腫、睾丸癌、胸腺腫、甲状腺癌、腎盤および尿道の移行細胞癌、遷移性腎盤および尿道癌、絨毛性腫瘍、尿道および腎盤細胞癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉腫、陰癌、視覚路および視床下部神経膠腫、外陰癌、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍、および任意の他の増殖性疾患、ならびに、上に列挙した臓器系中に位置する新組織形成を含むが、これらに限定されない。

10

【0223】

さらなる実施形態では、増殖性疾患は前癌症状である。前癌症状は、特に、過形成、化生、または、最も特に、異形成から成る非新生物形成細胞増殖が生じた場合の、新生物形成または癌に先行する進行として知られているか、または疑われる (このような成長異常症状の概説については、Robbins and Angell 1976, Basic Pathology, 第2版, W. B. Saunders Co., フィラデルフィア, 第68～第79頁を参照)。

20

【0224】

「過形成」とは、構造または機能の大きな変化なしに、組織または器官中の細胞数の増加を伴う、制御された細胞増殖の形態である。本発明の方法によって治療できる過形成疾患は、血管濾胞性 (angiofollicular) 縦隔リンパ節過形成、好酸球増多随伴性血管類リンパ組織過形成、非定型メラニン細胞過形成、基底細胞過形成、良性の巨大リンパ節過形成、セメント質過形成、先天性副腎皮質過形成、先天性皮脂性過形成、嚢胞性過形成、胸部の嚢胞性過形成、義歯過形成、乳管過形成、子宮内膜過形成、線維筋過形成、局所性上皮過形成、歯肉過形成、炎症性線維性歯肉過形成、炎症性乳頭状歯肉過形成、血管内乳頭内皮過形成、結節性前立腺過形成、結節性再生性過形成、偽表皮腫性過形成、老人性脂腺過形成および、いぼ状過形成を含むが、これらに限定されない。

30

【0225】

「化生」とは、あるタイプの成人または完全な分化細胞が別のタイプの別の成人細胞と置き換わる、制御された細胞成長の形態である。本発明の方法によって治療できる化生疾患は、特発性骨髄化生、アポクリン化生、非定型化生、自己実質化生、結合組織化生、上皮化生、腸上皮化生、化生性貧血、変形骨化、化生性ポリープ、骨髄様化生、原発性骨髄様化生、2次性骨髄様化生、扁平上皮化生、羊膜の扁平上皮化生および、症候性骨髄様化生を含むが、これらに限定されない。

【0226】

「異形成」は、癌の前兆であることが多く、主に上皮中で発見される。異形成は、個々の細胞均一性および細胞の構築上配向の損失を伴う、非新生物形成細胞成長の最も無秩序な形態である。異形成細胞は、しばしば異常に大きく、深く染色される核であり、多形を呈する。異形成は、慢性の刺激または炎症が存在する場合に特徴的に生じる。本発明の方法によって治療できる異形成疾患は、無汗性外胚葉性異形成、前後異形成、窒息性胸郭異形成、心房指異形成 (atriodigital dysplasia)、気管支肺異形成、大脳異形成、子宮頸部異形成、軟骨外胚葉性異形成、鎖骨頭蓋骨異形成、先天性外胚葉性異形成、頭蓋骨幹異形成、頭蓋手根足根骨異形成、頭蓋骨幹端異形成、象牙質異形成、骨幹異形成、外胚葉性異形成、エナメル異形成、脳眼異形成、骨端症半肢症異形成 (dysplasia epiphysialis hemimelia)、多発性骨端異形成、点状骨端異形成、上皮性異形成、顔面指趾生殖器異形成

40

50

、顎の家族性線維性異形成、家族性白色癩性異形成、線維筋性異形成、線維性骨異形成、開花性骨性異形成 (florid osseous dysplasia)、遺伝性腎一網膜異形成、発汗性外胚葉性異形成、発汗減少症外胚葉性異形成、リンパ性減少性胸腺異形成、乳腺異形成、下顎顔面異形成、骨幹端異形成、モンディニー (Mondini) 異形成、単発性線維性異形成、粘膜上皮異形成、多発性骨端異形成、眼耳脊椎異形成、眼歯指異形成、眼脊椎異形成、歯原性異形成、眼下顎四肢異形成 (ophthalmomandibulomelic dysplasia)、歯根端周囲セメント異形成、多骨性線維性骨異形成、偽軟骨発育不全脊椎骨端異形成、網膜異形成、中隔視神経異形成、脊椎骨端異形成および心室橈骨異形成を含むが、これらに限定されない。

【0227】

追加的な前新生物形成疾患 (pre-neoplastic disorders) は、良性の増殖性異常疾患 (dysproliferative disorders) (たとえば、良性腫瘍、繊維性嚢胞の症状、組織肥大、腸管ポリープ、大腸ポリープおよび食道異形成)、白斑症、角化症、ボーエン病、農夫皮膚、日光口唇炎および日光性角化症を含むが、これらに限定されない。

好ましい実施形態では、増殖性疾患は、好ましくは膠芽腫である神経膠腫；前立腺癌；非小細胞肺癌 (NSCLC)；黒色腫、頭頸部癌、膵臓癌または結腸癌から選ばれる。本発明者らは、これらの癌タイプの各々に由来する細胞株に対する本発明の化合物の抗増殖作用を示すことによって、上記癌タイプは、本発明の方法および薬剤から特に効果を得ることができることに気付いた。

【0228】

本明細書で用いられる「神経膠腫」という用語は、当該技術分野で認識される意味を表わす。さらなる例示のためであり、限定ではないが、「神経膠腫」という用語は、脳または脊髄の神経膠で始まる腫瘍を指す。神経膠腫は、たとえば星状細胞および乏突起膠細胞などの膠細胞タイプに由来し得るため、神経膠腫は、星状細胞腫および乏突起細胞腫、ならびに未分化神経膠腫、膠芽腫および上衣腫を含む。星状細胞腫および上衣腫は、小児および成人の両方の脳および脊髄のすべての領域で生じ得る。乏突起細胞腫は、典型的には、成人の大脳半球に生じる。悪性星状細胞膠腫は、正常な脳実質内に、びまん性に浸潤する能力を有するため、最悪の予後に関連しており、世界保健機構 (WHO) グレード I I、I I I およびグレード I V 腫瘍を含む。

【0229】

本明細書で用いられる「膠芽腫」という用語は、当該技術分野で認識される意味を表わす。さらなる例示のためであり、限定ではないが、膠芽腫は「多形性膠芽腫」(GBM) または「グレード4星状細胞腫」としても知られ得、おそらく最も一般的かつ侵襲性のタイプの悪性原発脳腫瘍の代表である。

【0230】

本明細書で用いられる「前立腺癌」(CaP) という用語は、当該技術分野で認識される意味を表わす。さらなる例示のためであり、限定ではないが、「前立腺癌」という用語は、前立腺の明白な腫瘍の出現および、前立腺中の顕微鏡で検出可能な新生物形成細胞または形質転換細胞の両方を指す。後者の場合、前述の細胞学的に検出可能な前立腺癌は、患者も医師も癌細胞の存在を検出しないという点で、無症候性であり得る。一般的に、癌細胞は、70代または80代まで生きている男性の前立腺で発見されるが、このような男性の全員が前立腺癌を発病するとは限らない。前立腺癌が前立腺から遠位にある追加的な部位に転移する場合、この症状を限局性前立腺癌と区別するために、該症状は転移癌 (MC) として記載される。CaP致死は、典型的には、通常は体軸骨格中で、前立腺の腺癌細胞の離れた部位への転移性播種の結果生じる。

【0231】

「非小細胞肺癌」(NSCLC) という用語は、当該技術分野で認識される意味を表わす。例証であって、限定ではないが、該用語は、その任意のサブタイプ、すなわち、肺の腺癌、肺の扁平上皮癌および肺の大細胞癌を包含する。

「結腸癌」という用語は、当該技術分野で認識される意味を表わす。例示的であって、限定ではないが、「結腸癌」という用語は、任意の組織学タイプの大腸 (結腸および直腸

10

20

30

40

50

の両方を含む)で発生する癌を指し、悪性上皮腫瘍を含むが、これに限定されない。したがって、本明細書に用いられる結腸癌という用語は、結腸直腸癌を包含する。大腸の悪性上皮腫瘍は、腺癌、粘液性腺癌(コロイド腺癌とも称される)、環状体腺癌、硬性腫瘍(scirrhous tumours)および単純癌の5つの主な組織学タイプに分類し得る。結腸癌は、当該技術分野で既知のいくつかの分類体系のいずれかを用いて、病期分類される。デュークス分類(Dukes system)は、最もよく採用される病期分類体系である。Dukes and Bussey 1958(Br J Cancer 12: 309)を参照。

【0232】

本願の活性物質は、単独で用いても、当該技術分野で既知の任意の抗増殖(たとえば、抗腫瘍または抗癌)療法と組合わせて用いてもよい(「併用療法」)。「活性物質」という用語は、本明細書に開示される化合物、またはその立体異性形態、またはその医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物を包含する。

本明細書に企図される併用療法は、本明細書に教示される少なくとも1つの活性物質、および、少なくとも1つの他の薬学上または生物学上活性な成分の投与を含んでもよい。上記本願の活性物質および上記薬学上または生物学上活性な成分は、同じまたは異なる医薬製剤を同時にまたは任意の順で順次に投与してもよい。

【0233】

少なくとも1つの「他の薬学上または生物学上活性な成分」とは、特に、腫瘍または癌などの増殖性疾患を治療するのに有効な、本明細書に記載される化合物以外の物質を指す。上記少なくとも1つの他の薬学上または生物学上活性な成分は、本明細書に定義されるような好ましい増殖性疾患、たとえば、非小細胞肺癌、前立腺癌(より好ましくは、難治性前立腺癌)、乳癌(好ましくは、トリプルネガティブ乳癌、すなわち、エストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PR)およびHer2/neuを発現しない乳癌)、好ましくは膠芽腫である神経膠腫、結腸癌および黒色腫などの治療に特に適している。

【0234】

上記少なくとも1つの他の薬学上または生物学上活性な成分は、限定されないが、放射療法薬または化学療法薬から選択され、テモゾロミド、ビンクリスチン、ビンORELビン、プロカルバジン、カルマステイン、ロムスチン、タキソール、タキソテール、タモキシフェン、レチノイン酸、5-フルオロウラシル、シクロホスファミドおよびサリドマイドを含む。

【0235】

たとえば、本明細書に教示される少なくとも1つの活性物質の投与は、化学療法、放射線療法、免疫療法、遺伝子療法、手術、およびこれらの組合せから選択される抗腫瘍療法または抗癌療法と組合せて行なわれてもよい。

【0236】

固形腫瘍癌の治療の主要な様式は、手術、放射線療法および化学療法を、別々に、かつ組合せて含んでもよい。本明細書に記載される活性物質は、これらの医療技術との併用に好適である。たとえば、本明細書に記載される活性物質は、腫瘍細胞の感受性を放射線療法での放射線に増加させること、さらに、化学療法剤によって腫瘍への損傷を増強または高めることにおいて有用であり得る。活性物質はさらに、多剤抵抗性の腫瘍細胞を感作するのに有用であり得る。本発明に従う活性物質は、DNAを損傷させる細胞傷害性薬、または、それらの作用を増強するために放射線療法で用いられる放射線と併用して投与されるのに有用な治療用化合物である。

【0237】

本開示のさまざまな活性物質、またはその立体異性形態、または医薬上許容される付加塩、水和物もしくは溶媒和物は、1以上の医薬上許容されるキャリア/賦形剤を有する医薬組成物または製剤に製剤化されてもよい。医薬組成物は、本明細書に開示される1以上の活性物質を含有してもよい。医薬組成物はさらに、上に定義されるような1以上の他の医薬上または生物学上活性な成分も含有してもよい。

【0238】

本明細書で用いられる「キャリア」または「賦形剤」は、溶媒、希釈剤、緩衝液（たとえば、中性緩衝生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、または随意に、T r i s - H C l、酢酸もしくはリン酸緩衝液）、溶解剤（たとえば、ツイーン80、ポリソルベート80など）、コロイド、分散媒体、ビヒクル、充填剤、キレート剤（たとえばEDTAまたはグルタチオンなど）、アミノ酸（たとえばグリシンなど）、タンパク質、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、湿潤剤、安定化剤、乳化剤、甘味料、着色料、矯味料、香味料、増粘剤、デボー作用を達成するための薬剤、コーティング、抗カビ剤、防腐剤（たとえば、チメロサル（登録商標）、ベンジルアルコールなど）、酸化防止剤（たとえば、アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウムなど）、浸透圧制御剤（tonicity controlling agents）、吸収遅延剤（absorption delaying agents）、アジュバント、バルク剤（たとえば、ラクトース、マンニトールなど）などの、いずれかおよびすべてを含む。医薬活性物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は、当該技術分野において周知である。任意の従来の媒体または薬剤が活性物質と不適合である限りを除いて、治療用組成物中でのその使用が企図され得る。好適な医薬キャリアは、レミングトンの製薬科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）、第18版、マック出版社（Mack Publishing Co.）、ペンシルベニア州、イーストン（1990年）、にとりわけ記載されている。

【0239】

好ましい実施形態では、本発明に従う医薬組成物または調剤は、たとえば、丸剤、錠剤、ラッカーコート錠剤（lacquered tablets）、糖衣錠、顆粒、硬質および軟質ゼラチンカプセル剤、水性、アルコール性または油性溶液、シロップ剤、乳液または懸濁液の形態で経口投与されるか、または、たとえば、坐剤の形態で直腸内投与されるか、または、注射用もしくは輸液用の溶液の形態で、たとえば、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与もしくは大槽内投与（intrasternally）により非経口投与されるか、または、たとえば、軟膏剤、チンキ剤、噴霧剤もしくは経皮治療システムの形態で経皮または局所投与されるか、または、たとえば、鼻噴霧剤もしくはエアロゾル混合剤の形態で吸入投与されるか、または、たとえば、マイクロカプセル、植込錠（implants）もしくはロッドの形態で投与される。

【0240】

医薬組成物は、当業者にそれ自体が既知の態様で調製できる。この目的のために、本明細書に開示される少なくとも1つの活性物質、1以上の固体または液体の医薬賦形剤、および、所望により、上に定義されるような1以上の他の医薬上もしくは生物学上活性な成分と組合わされて、好適な投与形態または剤形とし、これをヒト医学または獣医学において医薬として用いることができる。

【0241】

非限定的な例として、このような製剤は、経口投与、非経口投与（静脈内、筋肉内もしくは皮下注射、または静脈内注入）、局所投与（点眼を含む）、吸入、皮膚パッチ剤、植込錠（implant）、座剤などによる投与に好適な形態であってもよい。投与の態様に依存して、固体、半固体、または液体であってもよいこのような好適な投与形態、ならびに、その調製に用いられる方法およびキャリア、希釈剤および賦形剤は、当業者に明らかであろう。たとえば、米国特許第6,372,778号、第6,369,086号、第6,369,087号、および第6,372,733号、ならびに、レミングトンの製薬科学の最新版などの標準ハンドブックが参照される。

【0242】

非限定的な例として、活性物質は、1以上の固体または液体の医薬キャリア物質および／または添加物（もしくは補助物質）とともに、さらに、所望により、上に定義されるような1以上の他の医薬上もしくは生物学上活性な成分と組合わされて、好適な投与形態または剤形とし、これをヒト医学における医薬として用いることができる。丸剤、錠剤、糖衣錠および硬質ゼラチンカプセル剤の生産のためには、たとえば、ラクトース、たとえばトウモロコシデンプンまたはデンプン誘導体などのデンプン、タルク、ステアリン酸また

はその塩などを用いることが可能である。軟質ゼラチンカプセル剤および坐剤用キャリアは、たとえば、脂肪類、ワックス類、半固体および液体ポリオール類、天然または硬化油などである。たとえば、注射用溶液、または、乳液もしくはシロップ剤などの溶液の調製に好適なキャリアは、たとえば、水、生理的食塩水、エタノール、グリセリン、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、マンニトールなどのアルコール類、植物油などである。さらに、活性物質を凍結乾燥して得られた凍結乾燥物を、たとえば、注射または輸液用の調剤を調製するために用いることも可能である。たとえばマイクロカプセル、植込剤またはロッド用に好適なキャリアは、たとえば、グリコール酸および乳酸のコポリマーである。

【0243】

経口投与形態のためには、本発明の組成物を賦形剤、安定化剤または不活性希釈剤などの好適な添加物と混合し、慣例の方法により、錠剤、コーティング錠、硬質カプセル剤、水性、アルコール性または油性溶液などの好適な投与形態とすることができる。好適な不活性キャリアの例は、アラビアゴム、マグネシア、炭酸マグネシウム、リン酸カリウム、ラクトース、グルコース、またはデンプンであり、特にコーンスターチである。この場合、調製は、乾燥顆粒および湿性顆粒の両方として行なうことができる。好適な油性賦形剤または溶媒は、ひまわり油もしくは、たら肝油などの、植物油または動物油である。水性またはアルコール性溶液に好適な溶媒は、水、エタノール、糖液、またはこれらの混合物である。さらに、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールは、他の投与形態用のさらなる助剤としても有用である。速放錠剤としては、これらの組成物は、結晶セルロース、リン酸カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、およびラクトース、ならびに／または、当該技術分野で既知の他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤、および滑沢剤を含有してもよい。

【0244】

本明細書に開示されるような少なくとも1つの活性物質を含有する医薬組成物の経口投与は、好適な量の、微細に割られた固体キャリアも随意に含む粉体の形態の上記化合物を、ともに均一かつ緊密に混和し、この混和物を、たとえば硬質ゼラチンカプセル剤に被包することにより、好適に達成される。固体キャリアは、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤などとして作用する、1以上の物質を含み得る。好適な固体キャリアは、たとえば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖類、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、ポリビニルピロリジン、低融点ワックス類およびイオン交換樹脂を含む。

【0245】

本明細書に記載される医薬組成物を含有する圧縮錠剤は、活性物質を上に記載したような固体キャリアと均一かつ緊密に混合して、必要な圧縮特性を有する混合物を与え、次に、好適な機械で混合物を所望の形状およびサイズに圧密化することによって調製することができる。すりこみ錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化活性物質の混合物を好適な機械で成形することによって作られてもよい。

【0246】

鼻エアロゾルまたは吸入により投与する場合、これらの化合物は、医薬製剤の分野で周知の技術に従って調製すればよく、ベンジルアルコールまたは他の好適な防腐剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または、当該技術分野で既知の他の溶解剤もしくは分散剤を使用して、生理食塩水中の溶液として調製すればよい。たとえば、エアロゾル剤または噴霧剤の形態での投与に好適な医薬製剤は、エタノールまたは水、またはこれらの溶媒の混合物などの医薬上許容される溶媒中の、本発明の化合物またはその生理学上許容できる塩の溶液、懸濁液、または乳液である。所望により、製剤はさらに、界面活性剤、乳化剤および安定化剤ならびに噴射剤(propellant)などの他の医薬助剤も追加的に含有できる。

【0247】

皮下または静脈内投与の場合、本明細書に記載される活性物質は、所望により、溶解剤

、乳化剤、またはさらなる助剤などの慣例の物質とともに、溶液、懸濁液、または乳液とされる。活性物質を凍結乾燥し、得られた凍結乾燥物を、たとえば、注射または輸液の調剤を調製するために用いることもできる。好適な溶媒は、たとえば、水、生理食塩水、または、たとえばエタノール、プロパノール、グリセリンなどのアルコール類、さらに、グルコースまたはマンニトール溶液などの糖液、または代替的には、述べられたさまざまな溶媒の混合物である。注射液または懸濁液は、好適な無毒の非経口的に許容される希釈剤、または、マンニトール、1, 3-ブタンジオール、水、リンゲル液、もしくは等張食塩水などの溶媒、または、合成モノ-またはジグリセリド、およびオレイン酸を含む脂肪酸を含む、無菌、無刺激性の不揮発性油などの好適な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁化剤を用いて、既知の技術に従って製剤化すればよい。

10

【0248】

坐剤の形態で直腸投与する場合、これらの製剤は、常温で固体であるが、薬を放出するために直腸腔中で液化および/または溶解する、カカオ脂、合成グリセリドエステル、またはポリエチレングリコールなどの好適な非刺激性賦形剤と、本明細書に記載される活性物質とを混合することによって調製すればよい。

【0249】

このような調剤の、いくつかの好ましいが非限定的な例は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ (lozenges)、サシェ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳液、溶液、シロップ剤、エアロゾル剤、軟膏剤、クレーム、ローション、軟質および硬質カプセル剤、坐剤、滴剤、ボーラスとしての投与および/または連続投与用の(通常、使用前に再構成される)無菌注射剤溶液および無菌包装化散剤である。これらは、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン類、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギナート、トラガント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、セルロース、(無菌)水、メチルセルロース、メチルヒドロキシベンゾエート、プロピルヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、食用油、植物油、および鉱油またはこれらの好適な混合物などの、該製剤用にそれ自体が好適なキャリア、賦形剤および希釈剤により製剤化されてもよい。製剤は、他の医薬上活性な物質(本発明の化合物との相乗効果につながってもつながらなくてもよい)、ならびに、滑沢剤、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、分散剤、崩壊剤、バルク剤、充填剤、保存剤、甘味剤、矯味剤、流動調節剤 (flow regulators)、放出剤 (release agents) などの医薬製剤に一般に用いられる他の物質を随意に含有できる。組成物はさらに、たとえば、天然ゲルまたは合成ポリマー系のリポソームまたは親水性ポリマーマトリックスを用いて、その中に含有される活性化合物の急速放出、持続放出、または遅延放出を与えるように製剤化されてもよい。

20

30

好ましくは、本願の組成物は G L P / G M P 溶媒中で投与される。

【0250】

上に定義されるような1以上の他の医薬上または生物学上活性な成分と随意に組合せて用いられる、本明細書に開示される活性物質の投薬量または使用量は、個々の場合に依存し、慣例であるように、最適の結果を達成するように個々の状況に適合されるべきである。したがって、それは治療される疾患の性質および重症度、さらに、治療されるべきヒトまたは動物の性別、年齢、体重、食事、全体的な健康状態、個々の反応性、用いられる化合物の有効性、代謝安定性および作用の持続時間、投与様式および時間、排泄率、療法が急性であるか、慢性であるか、もしくは予防性であるか、または、本発明の活性物質に加えて上に定義されるような他の医薬上もしくは生物学上活性な成分が投与されるか、もしくは、他の療法が適用されるかにも依存する。

40

【0251】

限定されないが、疾患のタイプおよび重症度に依存して、典型的な1日の投薬量は、上に述べた要因に依存して、約 $1 \mu\text{g} / \text{kg}$ ~ 約 $250 \text{mg} / \text{kg}$ 体重の範囲であってもよく、好ましくは、約 $1 \mu\text{g} / \text{kg}$ ~ 約 $100 \text{mg} / \text{kg}$ 体重の範囲であり、より好ましくは、約 $0.01 \text{mg} / \text{kg}$ ~ 約 $50 \text{mg} / \text{kg}$ 体重の範囲であり、さらにより好ましくは

50

、約 0.01 mg/kg ～ 約 10 mg/kg 体重の範囲であり、より一層好ましくは、約 0.05 mg/kg から約 10 mg/kg 体重、または、約 0.05 mg/kg ～ 約 1 mg/kg 体重の範囲であってもよい。

【0252】

数日以上にわたって繰り返し投与する場合、症状に依存して、所望の疾患症状の抑制が生じるまで治療を持続する。薬剤の好ましい投薬量は、約 0.05 mg/kg ～ 約 10 mg/kg の範囲であればよい。したがって、約 0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、4.0 mg/kg または 10 mg/kg（またはこれらの任意の組合せ）の 1 回以上の用量を患者に投与してもよい。このような用量は、1 回の 1 日量として投与してもよく、1 回以上の 1 日量に分けて投与してもよく、または、たとえば、点滴注入を用いて本質的に連続的に投与するか、もしくは、たとえば、毎週もしくは 3 週間毎に断続的に投与してもよい。

10

【0253】

本明細書に開示される医薬製剤は、好ましくは単位投与形態であり、たとえば、箱、ブリスター、バイアル、ボトル、サシェ、アンプル、または任意の他の好適な（適切にラベル付けした）単一用量もしくは複数回用量保持器もしくは容器の中に好適に包装され、オプションとして、製品情報および／または使用の指示を含む 1 以上のパンフレットを伴ってもよい。一般的に、このような単位投薬量は、1 ～ 1000 mg の間であり、通常 5 ～ 500 mg の本発明の少なくとも 1 つの活性物質を含有し、たとえば、単位投薬量当たり約 10、25、50、100、200、300、または 400 mg を含有する。

20

【0254】

投与の様式に依存して、医薬組成物は、好ましくは、0.05 ～ 99 重量%、より好ましくは 0.1 ～ 70 重量%、さらに好ましくは 0.1 ～ 50 重量%の本明細書に記載される活性物質を含有し、かつ、1 ～ 99.95 重量%、より好ましくは 30 ～ 99.9 重量%、さらに好ましくは 50 ～ 99.9 重量%の医薬上許容されるキャリアを含有する。すべての百分率は組成物の全重量に基づく。

医薬組成物は、療法の間、異なる時間に別々に投与することも、または、分けてもしくは単一の組合せ形態で同時に投与することもできる。本願の開示は、同時治療または交互治療の投薬方法（regimes）のすべてを包含し、「投与」という用語は、そのように解釈されるべきである。

30

【0255】

投与は、たとえば高脂肪食事などの食物により行われてもよい。「食物により」という用語は、本明細書に記載される医薬組成物の投与の間、または、約 1 時間以内前後のいずれかに食事を摂取することを意味する。

次の非限定的な実施例により本発明を説明する。

【実施例】

【0256】

本発明の化合物の合成

一般技術

融点は、Perkin Elmer DSC 7.0 Pro 装置で DSC により測定し、Pyris ソフトウェアで記録した。NMR スペクトルは、Jeol 分光計（JNM-ECX 400）で記録した。¹H-NMR、¹³C-NMR および ¹⁹F-NMR スペクトルは、それぞれ 400、100 および 376 MHz で記録した。化学シフトは、CDCl₃ 中のクロロホルムについては 7.26 ppm での一重線に対して、(CD₃)₂SO 中のジメチルスルホキシドについては 2.50 ppm での一重線に対して、CD₃OD 中のメタノールについては 3.31 ppm での一重線に対して、百万分率（ppm）の単位で報告され、結合定数は Hz の単位である。略称として、s、1 重線、d、2 重線、t、3 重線、q、4 重線、qt、5 重線、m、多重線、b、ブロードをスピン多重度を用いる。通常の薄層クロマトグラフィー（TLC）は、シリカゲル平板（VWR 製シリカゲル GF 254（登録商標））上で行った。カラムクロマトグラフィーは、検出器として UV 分光光度計（波長 = 254 nm）

40

50

よび 320 nm) を備えた Biotage SP1 25+M カラム (流量 = 25 mL/min) (MP バイオメディカル (MP Biomedicals) 製, 球形状粒径 60~200 μ m) 上で行なった。アルドリッチ (Aldrich) 製および VWR 製の溶媒は、さらなる精製をせずに用いられた。

【0257】

スキーム 1

スキーム 1 に示される、一般式 (Vc)、(Vd)、(Ve)、(Vf) および (Vg) [式中、 R^1-L^1 、 R^2-L^2- 、 R^3-L^3- は、本明細書中に定義される通りであるが、 Z^1 は $-O-$ であり、 $R^4-L^4-Z^2-$ は水素であり、n および m は 0 であり、 R^7 はメチルであり、 X^- は Br^- である] を有する本発明の例示的な化合物は、スキーム 1 に一般的に示す通り、反応 a. ~ h. を用いて調製された。反応 b. によて、化合物 (Vc) および (Vd) [式中、 R^2-L^2- および R^3-L^3- は同じである] が導かれる。しかし、反応 d. によって、化合物 (Vc) から R^3-L^3- 基を除去して、化合物 (Vg) を生成させ、次に、 R^2-L^2- 基と異なる別の基 R^3-L^3- を、反応 g. を用いて上記化合物 (Vg) に付加して、化合物 (Vf) を得ることができる。別の経路としては、反応 e. を用いて基 R^3-L^3- を付加して化合物 (Ve) を生成させ、反応 f. を用いて、これに別の基 R^2-L^2- を付加して、化合物 (Vf) を得ることができる。最後に、化合物 (Vf) から反応 h. により、 R^1-L^1- 、 R^2-L^2- および R^3-L^3- が互いに異なる化合物 (Vd) を得ることができる。スキーム 1 の個々の工程は、以下にさらに詳述される。

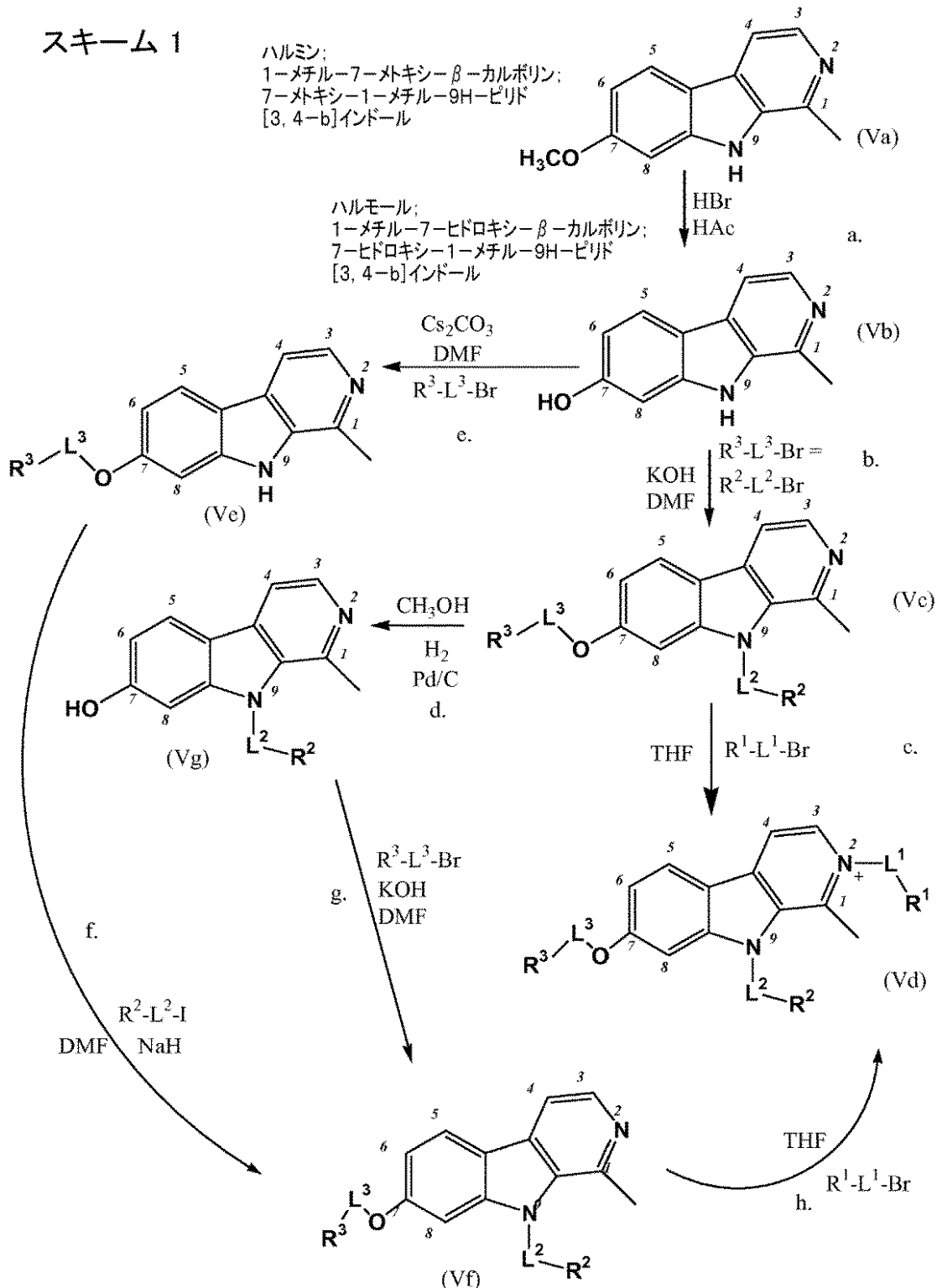
【0258】

10

20

【化 3 3】

スキーム 1



【0259】

1-メチル-7-ヒドロキシ-β-カルボリンの合成 (スキーム 1 の反応 a.)

スキーム 1 の反応 a. に従って、1-メチル-7-メトキシ-β-カルボリン (5 g, 23.56 mmol) を酢酸 (100 mL) および 47% w/v 臭化水素酸 (100 mL) と混合し、アルゴン雰囲気下で 15 時間還流した。次に、反応混合物を蒸留水 (1 L) で希釈した。溶媒を減圧下で除去し、1-メチル-7-ヒドロキシ-β-カルボリンを得た。

白色固体、収率 = 100%、Rf = 0.35 (CH₂Cl₂/エタノール 8/2)、融点 = 248℃

10

20

30

40

50

NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.92 (s, 3H, CH_3), 6.88 (dd, $J_{6-5} = 8.7$ Hz, $J_{6-8} = 2.1$ Hz, 1H, H-6), 6.99 (d, $J_{8-6} = 2.1$ Hz, 1H, H-8), 8.23 (d, $J_{5-6} = 8.7$ Hz, 1H, H-5), 8.33 (d, $J_{3-4} = 6.4$ Hz, 1H, H-3), 8.37 (d, $J_{4-3} = 6.2$ Hz, 1H, H-4), 10.43 (s, 1H, O-H), 12.45 (s, 1H, N-H).

NMR ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 16.30 (CH_3), 96.95 (C-8), 113.18 (C_q), 113.31 (C-6), 114.04 (C-4), 125.10 (C-5), 128.96 (C-3), 132.79 (C_q), 133.93 (C_q), 136.78 (C_q), 146.13 (C_q), 161.75 (C_q).

【0260】

1-メチル-7-ヒドロキシ- β -カルボリンの同時O-およびN-アルキル化の一般的な手順 (スキーム1の反応b.)

スキーム1の反応b.に従って、1-メチル-7-ヒドロキシ- β -カルボリン (50 mg, 1.587 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、5当量の水酸化カリウムを加え、混合物をアルゴン雰囲気下で30分間攪拌する。次に、2当量の同一の $\text{R}^2-\text{L}^2-\text{Br}$ および $\text{R}^3-\text{L}^3-\text{Br}$ (特に、置換されていてもいなくても、臭化アリールメチル、臭化シクロアルキルメチルまたは臭化アルキル) を加えて、混合物をアルゴン雰囲気下で24時間室温で攪拌する。反応は、 CH_2Cl_2 /エタノール 85/15で観察する。反応の終わりに、反応混合物をジクロロメタン (30 mL) で抽出する。有機層を塩水 (2×30 mL) で2度洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過により回収する。最後に、有機層を減圧下で蒸発させて粗生成物を得て、溶離液としてシクロヘキサン/酢酸エチル (80/20~50/50) の移動相を用い、一般的な欄に記載されるように、カラムクロマトグラフィーによってこれを精製する。

【0261】

化合物CV9/JR84 (表1を参照) の合成: 1-メチル-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル- β -カルボリン

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチルベンゼン (1.085 g, 6.346 mmol) の存在下で、1-メチル-7-ヒドロキシ- β -カルボリン (1 g, 3.173 mmol) から表題化合物を合成した。

白色粉体、収率 = 66%、 $\text{Rf} = 0.88$ (CH_2Cl_2 /エタノール 85/15)、分子式 = $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 、融点 = 156°C、質量スペクトル: $[\text{M}+1] = 379.2 \text{ m/z}$

NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.70 (s, 3H, CH_3), 5.14 (s, 2H, O- CH_2), 5.84 (s, 2H, N- CH_2), 6.88 (d, 2H, 2ArH), 6.94 (dd, $J_{6-5} = 8.7$ Hz, $J_{6-8} = 2.1$ Hz, 1H, H-6), 7.17-7.43 (m, 9H, H-8 + 8ArH), 7.89 (d, $J_{4-3} = 5.0$ Hz, 1H, H-4), 8.11 (d, $J_{5-6} = 8.7$ Hz, 1H, H-5), 8.14 (d, $J_{3-4} = 5.0$ Hz, 1H, H-3).

NMR ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 23.21 (CH_3), 47.78 (N- CH_2), 70.24 (O- CH_2), 95.46 (C-8), 110.44 (C-6), 112.93 (C-4), 114.96 (C_q), 123.11 (C-5), 125.86 (2C-ArH), 127.63 (C-ArH), 128.41 (C-ArH), 128.48 (C-ArH), 128.93 (C-ArH), 129.08 (C_q), 129.34 (C-ArH), 135.52 (C_q), 137.38 (C_q), 138.68 (C-3), 139.51 (C_q), 141.35 (C_q), 143.78 (C_q), 160.25 (C_q).

【0262】

化合物CV5 (表1を参照) の合成: 1-メチル-7-(3-フルオロベンジルオキシ)-9-(3-フルオロベンジル)- β -カルボリン

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチル-3-フルオロベンゼン (0.6 g, 3.173 mmol) の存在下で、1-メチル-7-ヒドロキシ- β -カルボリン (0.5 g, 1.587 mmol) から表題化合物を合成した。

黄色粉体、収率 = 85%、 $\text{Rf} = 0.78$ (CH_2Cl_2 /エタノール 85/15)、分子式 = $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ 、融点 = 148°C、質量スペクトル: $[\text{M}+1] = 415.1 \text{ m/z}$

NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.70 (s, 3H, CH_3), 5.18 (s, 2H, O- CH_2), 5.87 (s, 2H, N- CH_2), 6.64 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 6.72 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, ArH)

, 6.97 (dd, 1H, $J_{6-5} = 8.7$ Hz, $J_{6-8} = 1.4$ Hz, H-6), 7.01-7.13 (m, 2H, 2ArH), 7.26-7.40 (m, 5H, H-8 + 4ArH), 7.91 (d, 1H, $J_{4-3} = 5.0$ Hz, 1H, H-4), 8.15 (d, 1H, $J_{5-6} = 8.9$ Hz, H-5), 8.16 (d, 1H, $J_{3-4} = 5.5$ Hz, H-3).

NMR ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 23.18 (CH_3), 47.36 (N- CH_2), 69.36 (O- CH_2), 95.45 (C-8), 110.57 (C-6), 112.76 (d, $J = 22.0$ Hz, C-ArH), 113.01 (C-4), 114.52 (d, $J = 20.1$ Hz, C-ArH), 114.96 (d, $J = 22.0$ Hz, C_q), 115.07 (C_q), 115.16 (d, $J = 18.2$ Hz, C-ArH), 121.78 (d, $J = 1.9$ Hz, C-ArH), 123.25 (C-5), 124.26 (d, $J = 2.9$ Hz, C-ArH), 129.13 (C_q), 130.94 (d, $J = 8.6$ Hz, C-ArH), 131.48 (d, $J = 8.6$ Hz, C-ArH), 135.41 (C_q), 138.87 (C-3), 140.33 (d, $J = 7.7$ Hz, C_q), 141.34 (C_q), 142.59 (d, $J = 6.7$ Hz, C_q), 143.64 (C_q), 160.06 (C_q), 162.69 (d, $J = 244.4$ Hz, C_q), 162.94 (d, $J = 244.4$ Hz, C_q).

10

NMR ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): -112.58 (s), -113.04 (s).

【0263】

化合物CV11 (表1を参照) の合成: 1-メチル-7-(4-フルオロベンジルオキシ)-9-(4-フルオロベンジル)- β -カルボリン

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチル-4-フルオロベンゼン (0.6 g, 3.173 mmol) の存在下で、1-メチル-7-ヒドロキシ- β -カルボリン (0.5 g, 1.587 mmol) から表題化合物を合成した。

褐色粉体、収率 = 62%、Rf = 0.67 (CH_2Cl_2 / エタノール 85 / 15)、分子式 = $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ 、融点 = 175°C、質量スペクトル: $[\text{M}+1] = 415.0 \text{ m/z}$

20

NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.71 (s, 3H, CH_3), 5.13 (s, 2H, O- CH_2), 5.83 (s, 2H, N- CH_2), 6.89-6.95 (m, 3H, H-6 + 2ArH), 7.05-7.20 (m, 4H, 4ArH), 7.27 (d, 1H, $J_{8-6} = 1.8$ Hz, H-8), 7.46-7.49 (m, 2H, 2ArH), 7.90 (d, 1H, $J_{4-3} = 5.0$ Hz, H-4), 8.13 (d, 1H, $J_{5-6} = 8.7$ Hz, H-5), 8.16 (d, 1H, $J_{3-4} = 5.3$ Hz, H-3).

NMR ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 23.22 (CH_3), 47.12 (N- CH_2), 69.48 (O- CH_2), 95.49 (C-8), 110.54 (C-6), 112.97 (C-4), 115.03 (C_q), 115.74 (d, $J = 22.0$ Hz, 2C-ArH), 116.15 (d, $J = 21.1$ Hz, 2C-ArH), 123.17 (C-5), 127.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2C-ArH), 129.12 (C_q), 130.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 2C-ArH), 133.62 (d, $J = 2.9$ Hz, C_q), 135.41 (C_q), 135.59 (d, $J = 2.9$ Hz, C_q), 138.77 (C-3), 141.30 (C_q), 143.60 (C_q), 160.13 (C_q), 161.77 (d, $J = 242.5$ Hz, C_q), 162.30 (d, $J = 243.5$ Hz, C_q).

30

NMR ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): -114.28 (s), -115.68 (s).

【0264】

化合物CV12 (表1を参照) の合成: 1-メチル-7-シクロヘキシルメチルオキシ-9-シクロヘキシルメチル- β -カルボリン

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチルシクロヘキサン (1.240 g, 3.173 mmol) の存在下で、1-メチル-7-ヒドロキシ- β -カルボリン (0.5 g, 1.587 mmol) から表題化合物を合成した。

白色粉体、収率 = 75%、Rf = 0.71 (CH_2Cl_2 / エタノール 85 / 15)、分子式 = $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$ 、融点 = 152°C、質量スペクトル: $[\text{M}+1] = 391.2 \text{ m/z}$

40

NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.04-1.34 (m, 12H, 12ArH), 1.56-1.82 (m, 10H, 10ArH), 2.88 (s, 3H, CH_3), 3.90 (d, 2H, $J = 6.18$ Hz, O- CH_2), 4.36 (d, 2H, 7.10 Hz, N- CH_2), 6.81 (dd, 1H, $J_{6-5} = 8.7$ Hz, $J_{6-8} = 1.8$ Hz, H-6), 7.15 (d, 1H, $J_{8-6} = 1.8$ Hz, H-8), 7.83 (d, 1H, $J_{4-3} = 5.0$ Hz, H-4), 8.02 (d, 1H, $J_{5-6} = 8.7$ Hz, H-5), 8.12 (d, 1H, $J_{3-4} = 5.0$ Hz, H-3).

NMR ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 23.74 (CH_3), 25.91 (2CH(シクロヘキシル)), 26.36 (CH(シクロヘキシル)), 26.61 (CH(シクロヘキシル)), 29.92 (CH(シクロヘキシル)), 30.58 (CH(シクロヘキシル)), 37.75 (CH(シクロヘキシル)), 50.10 (N- CH_2), 73.62 (O- CH_2), 95.60 (C-8), 109.93 (C-6), 112.73 (C-4), 114.35 (C_q), 122.75 (C-5),

50

129.11 (C_q), 135.32 (C_q), 138.19 (C-3), 141.06 (C_q), 144.11 (C_q), 160.33 (C_q).

【0265】

化合物 P L 3 の合成：1-メチル-7-(3-メチルブチルオキシ)-9-(3-メチルブチル)-β-カルボリン

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモ-3-メチルブタン (1.440 g, 9.520 mmol) の存在下で、1-メチル-7-ヒドロキシ-β-カルボリン (1.504 g, 4.770 mmol) から表題化合物を合成した。

白色粉体、収率 = 69%、Rf = 0.82 (CH₂Cl₂/エタノール 85/15)、分子式 = C₂₂H₃₀N₂O、融点 = 106.4 °C、質量スペクトル：[M+1] = 339.3 m/z

NMR ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.98-1.00 (m, 12H, CH-(CH₃)₂, overlapped), 1.55-1.93 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂ + N-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), 2.90 (s, 3H, CH₃), 4.10 (t, 2H, J = 6.5 Hz, N-CH₂), 4.39 (m, 2H, O-CH₂), 6.34 (dd, 1H, J = 8.7 Hz, 8.5 Hz, H-6), 6.87 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H-8), 7.76 (d, 1H, J₄₋₃ = 5.3 Hz, H-4), 7.94 (d, 1H, J₅₋₆ = 8.7 Hz, H-5), 8.05 (d, 1H, J₃₋₄ = 5.5 Hz, H-3).

NMR ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 21.21 (CH₃), 21.63 (N-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), 21.67 (O-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), 25.01 (N-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), 26.11 (O-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), 37.87 (N-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), 38.98 (O-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), 42.91 (N-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), 66.50 (O-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂), 93.38 (C-8), 109.73 (C_q), 112.19 (C-6), 114.56 (C-4), 122.14 (C-5), 130.01 (C-3), 134.95 (C_q), 136.70 (C_q), 140.11 (C_q), 143.45 (C_q), 160.89 (C_q).

【0266】

1-メチル-O₇-置換-N₉-置換-7-ヒドロキシ-β-カルボリンのN₂-アルキル化の一般的な手順 (スキーム 1 の反応 c.)

スキーム 1 の反応 c. に従って、1-メチル-O₇-置換-N₉-置換-7-ヒドロキシ-β-カルボリン (100 mg) をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、10 当量の R¹-L¹-Br (特に、置換されていなくても、1-ブロモメチルベンゼン、1-ブロモメチルシクロアルカン、または 1-ブロモメチルアルカン) を加え、混合物をアルゴン雰囲気下で 48 時間還流する。反応は、TLC (CH₂Cl₂/エタノール 85/15) で観察する。反応の終わりに、溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得て、溶離液としてジクロロメタン/エタノール (95/5) の移動相を用い、一般的な欄に記載されるように、カラムクロマトグラフィーによってこれを精製する。

【0267】

化合物 C V 2 1 / J R 9 5 (表 1 を参照) の合成：1-メチル-2-ベンジル-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム プロマイド

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチルベンゼン (0.316 g, 1.850 mmol) の存在下で、C V 9 (0.07 g, 0.185 mmol) から表題化合物を合成した。

黄色粉体、収率 = 36%、Rf = 0.30 (CH₂Cl₂/エタノール 85/15)、分子式 = C₃₃H₂₉BrN₂O、融点 = 262 °C、質量スペクトル：[M+1] = 469.3 m/z

NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.81 (s, 3H, CH₃), 5.23 (s, 2H, O-CH₂), 5.96 (s, 2H, N-CH₂), 5.98 (s, 2H, N-CH₂), 6.94 (d, 2H, J = 7.1 Hz, ArH), 7.07 (d, 2H, J = 7.1 Hz, ArH), 7.18-7.45 (m, 12H, 11 ArH + H-6), 7.53 (s, 1H, H-8), 8.45 (d, 1H, J₅₋₆ = 8.7 Hz, H-5), 8.69 (d, 1H, J₄₋₃ = 6.4 Hz, H-4), 8.82 (d, 1H, J₃₋₄ = 6.2 Hz, H-3).

NMR ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 16.57 (CH₃), 48.84 (N-CH₂), 60.33 (N-CH₂), 70.67 (O-CH₂), 95.55 (C-8), 113.39 (C_q), 114.28 (C-6), 115.23 (C-4), 125.44 (C-5), 125.98 (C-ArH), 127.13 (C-ArH), 128.05 (C-ArH), 128.65 (C-ArH), 128.86 (C-ArH), 129.01 (C-ArH), 129.56 (C-ArH), 129.63 (C-ArH), 133.99 (C_q), 135.28 (C_q), 1

35.89 (C_q), 136.75 (C-3), 136.77 (C_q), 138.10 (C_q), 140.14 (C_q), 148.51 (C_q), 163.38 (C_q).

【0268】

化合物CV18 (表1を参照)の合成: 1-メチル-2-(2-フルオロベンジル)-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチル-2-フルオロベンゼン (0.35 g, 1.850 mmol) の存在下、CV9 (0.07 g, 0.185 mmol) から標題化合物を合成した。

黄色粉体、収率 = 55%、Rf = 0.58 (CH₂Cl₂/エタノール 85/15)、分子式 = C₃₃H₂₈BrFN₂O、融点 ≥ 200 °C、質量スペクトル: [M+1] = 487.2 m/z

NMR ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.94 (s, 3H, CH₃), 5.21 (s, 2H, O-CH₂), 5.93 (s, 2H, N-CH₂), 5.97 (s, 2H, N-CH₂), 6.98-7.01 (m, 3H, 3ArH), 7.15-7.34 (m, 10H, 8ArH + H-6 + H-8), 7.40-7.45 (m, 3H, 3ArH), 8.34 (d, 1H, J₅₋₆ = 8.7 Hz, H-5), 8.48 (d, 1H, J₄₋₃ = 6.6 Hz, H-4), 8.61 (d, 1H, J₃₋₄ = 6.6 Hz, H-3).

NMR ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 15.40 (CH₃), 48.78 (N-CH₂), 54.91 (d, J = 3.8 Hz, N-CH₂), 70.40 (O-CH₂), 94.35 (C-8), 113.30 (C_q), 114.18 (C-4), 114.47 (C-6), 115.79 (d, J = 21.1 Hz, C-ArH), 121.30 (d, J = 14.4 Hz, C_q), 124.35 (C-5), 125.09 (d, J = 3.8 Hz, C-ArH), 125.20 (2C-ArH), 127.51 (2C-ArH), 127.72 (C-ArH), 127.88 (C-ArH), 128.29 (2C-ArH), 128.68 (d, J = 2.9 Hz, C-ArH), 129.05 (2C-ArH), 131.13 (d, J = 8.6 Hz, C-ArH), 134.53 (C_q), 135.71 (C-3), 136.03 (C_q), 136.32 (C_q), 136.80 (C_q), 139.43 (C_q), 148.84 (C_q), 160.34 (d, J = 245.4 Hz, C_q), 163.93 (C_q).

NMR ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ (ppm): -118.46 (s).

【0269】

化合物CV17 (表1を参照)の合成: 1-メチル-2-(4-フルオロベンジル)-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチル-4-フルオロベンゼン (0.35 g, 1.850 mmol) 存在下で、CV9 (0.07 g, 0.185 mmol) から表題化合物を合成した。

黄色粉体、収率 = 50%、Rf = 0.35 (CH₂Cl₂/エタノール 85/15)、分子式 = C₃₃H₂₈BrFN₂O、融点 ≥ 200 °C、質量スペクトル: [M+1] = 487.2 m/z

NMR ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.90 (s, 3H, CH₃), 5.21 (s, 2H, O-CH₂), 5.90 (s, 2H, N-CH₂), 5.93 (s, 2H, N-CH₂), 6.97-7.41 (m, 16H, H-6, H-8, 14ArH), 8.34 (d, 1H, J₅₋₆ = 8.9 Hz, H-5), 8.50 (d, 1H, J₄₋₃ = 6.4 Hz, H-4), 8.62 (d, 1H, J₃₋₄ = 6.4 Hz, H-3).

NMR ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 15.36 (CH₃), 48.80 (N-CH₂), 59.67 (N-CH₂), 70.40 (O-CH₂), 94.36 (C-8), 113.29 (C_q), 114.27 (C-4), 114.44 (C-6), 115.98 (d, J = 22 Hz, 2C-ArH), 124.33 (C-5), 125.21 (2C-ArH), 127.50 (2C-ArH), 127.70 (C-ArH), 127.87 (C_q-ArH), 128.28 (2C-ArH), 128.78 (d, J = 7.7 Hz, 2C-ArH), 129.05 (2C-ArH), 130.22 (d, J = 2.9 Hz, C_q), 134.52 (C_q), 135.64 (C-3), 136.11 (C_q), 136.33 (C_q), 136.86 (C_q), 148.79 (C_q), 162.86 (247.3 Hz, C_q), 163.88 (C_q).

NMR ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ (ppm): -114.79 (s).

【0270】

化合物CV23 (表1を参照)の合成: 1-メチル-2-ベンジル-7-(4-フルオロベンジル)オキシ-9-(4-フルオロベンジル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチルベンゼン (412 g, 2.410 mmol) の存在下で、CV11 (0.100 g, 0.241 mmol) から標題化合物

を合成した。

黄色粉体、収率 = 72%、Rf = 0.40 (CH₂Cl₂/エタノール 85/15)、分子式 = C₃₃H₂₇BrF₂N₂O、融点 ≥ 200°C、質量スペクトル: [M+1] = 585.48 m/z

NMR ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.90 (s, 3H, CH₃), 5.21 (s, 2H, O-CH₂), 5.92 (s, 2H, N-CH₂), 5.93 (s, 2H, N-CH₂), 6.97-7.45 (m, 15H, H-6, H-8, 13ArH), 8.35 (d, 1H, J₅₋₆ = 8.9 Hz, H-5), 8.51 (d, 1H, J₄₋₃ = 6.4 Hz, H-4), 8.64 (d, 1H, J₃₋₄ = 6.6 Hz, H-3).

NMR ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 15.38 (CH₃), 48.22 (N-CH₂), 60.44 (N-CH₂), 69.65 (O-CH₂), 94.39 (C-8), 113.40 (Cq), 114.27 (C-4), 114.42 (C-6), 114.98 (d, J = 22.0 Hz, 2C-ArH), 115.76 (d, J = 22.0 Hz, 2C-ArH), 124.40 (C-5), 126.41 (2C-ArH), 127.23 (d, J = 7.7 Hz, 2C-ArH), 128.58 (C-ArH), 129.20 (2C-ArH), 129.59 (d, J = 8.6 Hz, 2C-ArH), 132.42 (d, J = 2.9 Hz, Cq), 132.76 (d, J = 3.8 Hz, Cq), 134.19 (Cq), 134.59 (Cq), 135.86 (C-3), 136.03 (Cq), 139.49 (Cq), 148.59 (Cq), 162.41 (d, J = 246.3 Hz, Cq), 162.65 (d, J = 245.4 Hz, Cq), 163.70 (Cq).

NMR ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ (ppm): -116.02 (s), -116.39 (s).

【0271】

化合物 CV25 (表1を参照) の合成: 1-メチル-2-(2-フルオロベンジル-7-(4-フルオロベンジル) オキシ-9-(4-フルオロベンジル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチル-2-フルオロベンゼン (0.502 g, 2.650 mmol) の存在下で、CV11 (0.110 g, 0.265 mmol) から標題化合物を合成した。

黄色粉体、収率 = 56%、Rf = 0.43 (CH₂Cl₂/エタノール 85/15)、分子式 = C₃₃H₂₆BrF₃N₂O、融点 ≥ 200°C、質量スペクトル: [M+1] = 523.0 m/z

NMR ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.94 (s, 3H, CH₃), 5.21 (s, 2H, O-CH₂), 5.92 (s, 2H, N-CH₂), 5.98 (s, 2H, N-CH₂), 7.00-7.06 (m, 7H, 7ArH), 7.16-7.23 (m, 4H, H-8, H-6, 2ArH), 7.40-7.45 (m, 3H, 3ArH), 8.34 (d, 1H, J₅₋₆ = 8.7 Hz, H-5), 8.48 (d, 1H, J₄₋₃ = 6.6 Hz, H-4), 8.62 (d, 1H, J₃₋₄ = 6.4 Hz, H-3).

NMR ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 15.28 (CH₃), 48.25 (N-CH₂), 54.96 (d, J = 4.8 Hz, N-CH₂), 69.65 (O-CH₂), 94.40 (C-8), 113.38 (Cq), 114.24 (C-4), 114.46 (C-6), 114.98 (d, J = 22.0 Hz, 2C-ArH), 115.77 (d, J = 22.0 Hz, 2C-ArH), 115.79 (d, J = 21.1 Hz, C-ArH), 121.29 (d, J = 11.5 Hz, Cq), 124.44 (C-5), 125.09 (d, J = 2.9 Hz, C-ArH), 127.26 (d, J = 7.7 Hz, 2C-ArH), 128.78 (d, J = 1.9 Hz, C-ArH), 129.58 (d, J = 8.6 Hz, 2C-ArH), 131.14 (d, J = 8.6 Hz, C-ArH), 132.41 (d, J = 2.9 Hz, Cq), 132.76 (d, J = 2.9 Hz, Cq), 134.63 (Cq), 135.83 (C-3), 135.95 (Cq), 139.64 (Cq), 148.67 (Cq), 160.16 (d, J = 207.0 Hz, Cq), 162.53 (d, J = 224.3 Hz, Cq), 162.73 (d, J = 226.2 Hz, Cq), 163.75 (Cq).

NMR ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ (ppm): -116.05 (s), -116.40 (s), -118.43 (s).

【0272】

化合物 CV29 (表1を参照) の合成: 1-メチル-2-(4-フルオロベンジル)-7-(4-フルオロベンジル) オキシ-9-(4-フルオロベンジル)-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチル-4-フルオロベンゼン (0.456 g, 2.410 mmol) の存在下で、CV11 (0.100 g, 0.241 mmol) から標題化合物を合成した。

黄色粉体、収率 = 63%、Rf = 0.24 (CH₂Cl₂/エタノール 85/15)、分子式 = C₃₃H₂₆BrF₃N₂O、融点 ≥ 200°C、質量スペクトル: [M+1] = 523.0 m/z

NMR ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.92 (s, 3H, CH_3), 5.20 (s, 2H, O-CH_2), 5.92 (s, 4H, 2N-CH_2), 6.98-7.22 (m, 12H, H-6 + H-8 + 10ArH), 7.41-7.45 (m, 2H, 2ArH), 8.34 (d, 1H, $J_{5-6} = 8.9$ Hz, H-5), 8.50 (d, 1H, $J_{4-3} = 6.6$ Hz, H-4), 8.63 (d, 1H, $J_{3-4} = 6.6$ Hz, H-3).

NMR ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 15.44 (CH_3), 48.23 (N-CH_2), 59.72 (N-CH_2), 69.67 (O-CH_2), 94.45 (C-8), 113.40 (C_q), 114.35 (C-4), 114.42 (C-6), 114.97 (d, $J = 22.0$ Hz, 2C-ArH), 115.76 (d, $J = 22.0$ Hz, 2C-ArH), 115.98 (d, $J = 23.0$ Hz, 2C-ArH), 124.41 (C-5), 127.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 2C-ArH), 128.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2C-ArH), 129.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2C-ArH), 130.19 (d, $J = 2.9$ Hz, C_q), 132.42 (d, $J = 2.9$ Hz, C_q), 132.75 (d, $J = 2.9$ Hz, C_q), 134.61 (C_q), 135.74 (C-3), 136.09 (C_q), 139.51 (C_q), 148.61 (C_q), 162.43 (d, $J = 246.3$ Hz, C_q), 162.64 (d, $J = 245.4$ Hz, C_q), 162.89 (d, $J = 247.3$ Hz, C_q), 163.70 (C_q).

NMR ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 114.73 (s), 116.05 (s), 116.40 (s).

【0273】

化合物CV16 (表1を参照) の合成: 1-メチル-2-ベンジル-7-(3-フルオロベンジル) オキシ-9-(3-フルオロベンジル)- β -カルボリン-2-イウム ブロマイド

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチルベンゼン (0.289 g, 1.690 mmol) の存在下で、CV5 (0.07 g, 0.169 mmol) から標題化合物を合成した。

黄色粉体、収率 = 26%、 $\text{Rf} = 0.43$ (CH_2Cl_2 / エタノール 85 / 15)、分子式 = $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}$ 、融点 $\geq 200^\circ\text{C}$ 、質量スペクトル: $[\text{M}+1] = 505.3 \text{ m/z}$

NMR ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.90 (s, 3H, CH_3), 5.25 (s, 2H, O-CH_2), 5.94 (s, 2H, N-CH_2), 5.95 (s, 2H, N-CH_2), 6.73 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, ArH), 6.78 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 6.98-7.38 (m, 13H, H-6 + H-8 + 11ArH), 8.37 (d, 1H, $J_{5-6} = 9.4$ Hz, H-5), 8.52 (d, 1H, $J_{4-3} = 6.6$ Hz, H-4), 8.65 (d, 1H, $J_{3-4} = 6.6$ Hz, H-3).

NMR ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 15.33 (CH_3), 48.39 (N-CH_2), 60.47 (N-CH_2), 69.48 (O-CH_2), 94.41 (C-8), 112.20 (d, $J = 23.0$ Hz, C-ArH), 113.47 (C_q), 113.88 (d, $J = 22.0$ Hz, C-ArH), 114.39 (C-4 + C-6), 114.49 (d, $J = 21.1$ Hz, 2C-ArH), 120.99 (d, $J = 2.9$ Hz, C-ArH), 122.93 (d, $J = 2.9$ Hz, C-ArH), 124.48 (C-5), 126.42 (2C-ArH), 128.58 (C-ArH), 129.21 (2C-ArH), 130.10 (d, $J = 7.7$ Hz, C-ArH), 130.99 ($J = 8.6$ Hz, C-ArH), 134.17 (C_q), 134.62 (C_q), 135.95 (C-3), 136.08 (C_q), 139.22 (d, $J = 7.7$ Hz, C_q), 139.60 (C_q), 139.75 (d, $J = 6.7$ Hz, C_q), 148.54 (C_q), 163.02 (d, $J = 244.4$ Hz, C_q), 163.44 (d, $J = 246.3$ Hz, C_q), 163.60 (C_q).

NMR ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) δ (ppm): -113.52 (s), -114.84 (s).

【0274】

化合物CV19 (表1を参照) の合成: 1-メチル-2-(2-フルオロベンジル)-7-(3-フルオロベンジル) オキシ-9-(3-フルオロベンジル)- β -カルボリン-2-イウム ブロマイド

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチル-2-フルオロベンゼン (0.319 g, 1.690 mmol) の存在下で、CV5 (0.07 g, 0.169 mmol) から表題化合物を合成した。

黄色粉体、収率 = 48%、 $\text{Rf} = 0.51$ (CH_2Cl_2 / エタノール 85 / 15)、分子式 = $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$ 、融点 $\geq 200^\circ\text{C}$ 、質量スペクトル: $[\text{M}+1] = 523.1 \text{ m/z}$

NMR ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.94 (s, 3H, CH_3), 5.25 (s, 2H, O-CH_2), 5.95 (s, 2H, N-CH_2), 5.98 (s, 2H, N-CH_2), 6.74 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, ArH), 6.80 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 6.98-7.08 (m, 3H, H-6 + 2ArH), 7.15-7.45 (m, 9H, H-8 + 8ArH), 8.

36 (d, 1H, $J_{5-6} = 9.6$ Hz, H-5), 8.49 (d, 1H, $J_{4-3} = 6.6$ Hz, H-4), 8.63 (d, $J_{3-4} = 6.6$ Hz, H-3).

NMR ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 15.24 (CH_3), 48.40 (N-CH_2), 55.00 (d, $J = 3.8$ Hz, N-CH_2), 69.47 (O-CH_2), 94.41 (C-8), 112.23 (d, $J = 23.0$ Hz, C-ArH), 113.45 (C_q), 113.87 (d, $J = 22.0$ Hz, C-ArH), 114.31 (C-4), 114.39 (d, $J = 2.9$ Hz, C-ArH), 114.44 (C-6), 114.60 (d, $J = 2.9$ Hz, C-ArH), 115.80 (d, $J = 21.09$ Hz, C-ArH), 121.01 (d, $J = 2.9$ Hz, C-ArH), 121.27 (d, $J = 13.4$ Hz, C_q), 122.93 (d, $J = 2.9$ Hz, C-ArH), 124.51 (C-5), 125.09 (d, $J = 2.9$ Hz, C-ArH), 128.77 (d, $J = 2.9$ Hz, C-ArH), 130.10 (d, $J = 7.7$ Hz, C-ArH), 131.00 (d, $J = 8.6$ Hz, C-ArH), 131.15 ($J = 8.6$ Hz, C-ArH), 134.65 (C_q), 135.92 (C-3), 135.99 (C_q), 139.21 (d, $J = 6.7$ Hz, C_q), 139.69 (C_q), 139.73 (d, $J = 6.7$ Hz, C_q), 148.62 (C_q), 160.37 (d, $J = 246.3$ Hz, C_q), 163.00 (d, $J = 244.4$ Hz, C_q), 163.44 (d, $J = 246.3$ Hz, C_q), 163.65 (C_q).

NMR ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) δ (ppm): -113.53 (s), -114.85 (s), -118.43 (s).

【0275】

化合物CV22（表1を参照）の合成：1-メチル-2-(4-フルオロベンジル)-7-(3-フルオロベンジル)オキシ-9-(3-フルオロベンジル)- β -カルボリン-2-イウム ブロマイド

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチル-4-フルオロベンゼン (0.570 g, 3.020 mmol) の存在下で、CV5 (0.125 g, 0.302 mmol) から標題化合物を合成した。

黄色粉体、収率 = 92%、 $\text{Rf} = 0.43$ (CH_2Cl_2 / エタノール 85 / 15)、分子式 = $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$ 、融点 $\geq 200^\circ\text{C}$ 、質量スペクトル: $[\text{M}+1] = 523.1 \text{ m/z}$

NMR ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.90 (s, 3H, CH_3), 5.25 (s, 2H, O-CH_2), 5.92 (s, 2H, N-CH_2), 5.95 (s, 2H, N-CH_2), 6.74 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, ArH), 6.79 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 6.97-7.03 (m, 2H, 2ArH), 7.10-7.35 (m, 10H, H-6 + H-8 + 8ArH), 8.37 (d, 1H, $J_{5-6} = 9.4$ Hz, H-5), 8.51 (d, 1H, $J_{4-3} = 6.4$ Hz, H-4), 8.64 (d, 1H, $J_{3-4} = 6.6$ Hz, H-3).

NMR ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 15.40 (CH_3), 49.24 (N-CH_2), 59.73 (N-CH_2), 69.47 (O-CH_2), 94.40 (C-8), 112.23 (d, $J = 23.0$ Hz, C-ArH), 113.45 (C_q), 113.87 (d, $J = 23.0$ Hz, C-ArH), 114.41 (C-4 + C-6), 114.51 (d, $J = 15.3$ Hz, 2C-ArH), 115.99 (d, $J = 22.0$ Hz, 2C-ArH), 121.01 (d, $J = 2.9$ Hz, C-ArH), 122.93 (d, $J = 1.9$ Hz, C-ArH), 124.50 (C-5), 128.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2C-ArH), 130.10 (d, $J = 7.7$ Hz, C-ArH), 130.19 (d, $J = 2.9$ Hz, C_q), 131.00 (d, $J = 8.6$ Hz, C-ArH), 134.61 (C_q), 135.81 (C-3), 136.13 (C_q), 139.22 (d, $J = 7.7$ Hz, C_q), 139.44 (C_q), 139.74 (d, $J = 6.7$ Hz, C_q), 148.55 (C_q), 162.89 (d, $J = 247.3$ Hz, C_q), 163.00 (d, $J = 245.4$ Hz, C_q), 163.43 (d, $J = 246.3$ Hz, C_q), 163.61 (C_q).

NMR ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) δ (ppm): -113.53 (s), -114.76 (s), -114.87 (s).

【0276】

化合物CV24（表1を参照）の合成：1-メチル-2-ベンジル-7-シクロヘキシルメチルオキシ-9-シクロヘキシルメチル- β -カルボリン-2-イウム ブロマイド

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチルベンゼン (0.547 g, 3.200 mmol) の存在下で、CV12 (0.125 g, 0.32 mmol) から標題化合物を合成した。

黄色粉体、収率 = 74%、 $\text{Rf} = 0.33$ (CH_2Cl_2 / エタノール 85 / 15)、分子式 = $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{BrN}_2\text{O}$ 、融点 $\geq 200^\circ\text{C}$ 、質量スペクトル: $[\text{M}+1] = 480.3 \text{ m/z}$

NMR ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.07-1.44 (m, 12H, 12CH(シクロヘキシル)), 1.61-1.95 (m, 10H, 10CH(シクロヘキシル)), 3.10 (s, 3H, CH_3), 4.00 (d, 2H, $J = 6.2$

Hz, O-CH₂), 4.51 (d, 2H, J = 7.3 Hz, N-CH₂), 6.00 (s, 2H, N-CH₂), 7.08 (dd, 1H, J₆₋₅ = 8.9 Hz, J₆₋₈ = 2.1 Hz, H-6), 7.15-7.16 (m, 2H, 2ArH), 7.23 (d, 1H, J₈₋₆ = 2.1 Hz, H-8), 7.35-7.44 (m, 3H, 3ArH), 8.25 (d, 1H, J₅₋₆ = 8.9 Hz, H-5), 8.43 (d, 1H, J₄₋₃ = 6.6 Hz, H-4), 8.60 (d, 1H, J₃₋₄ = 6.6 Hz, H-3).

NMR ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 15.62 (CH₃), 25.49 (CH(シクロヘキシル)), 25.66 (CH(シクロヘキシル)), 25.80 (CH(シクロヘキシル)), 26.27 (CH(シクロヘキシル)), 29.58 (CH(シクロヘキシル)), 30.28 (CH(シクロヘキシル)), 37.74 (CH(シクロヘキシル)), 40.24 (CH(シクロヘキシル)), 51.03 (N-CH₂), 60.42 (N-CH₂), 73.96 (O-CH₂), 94.52 (C-8), 112.79 (C_q), 113.84 (C-4 + C-6), 123.92 (C-5), 126.36 (2C-ArH), 128.58 (C-ArH), 129.25 (2C-ArH), 134.42 (C_q), 134.53 (C_q), 135.48 (C-3), 135.54 (C_q), 139.25 (C_q), 149.14 (C_q), 164.11 (C_q).

10

【0277】

化合物CV26 (表1を参照)の合成: 1-メチル-2-(2-フルオロベンジル)-7-シクロヘキシルメチルオキシ-9-シクロヘキシルメチル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチル-2-フルオロベンゼン (0.532 g, 2.820 mmol)の存在下で、CV12 (0.110 g, 0.282 mmol)から標題化合物を合成した。

黄色粉体、収率 = 53%、Rf = 0.38 (CH₂Cl₂/エタノール 85/15)、分子式 = C₃₃H₄₀BrFN₂O、融点 ≥ 200 °C、質量スペクトル: [M+1] = 499.2 m/z

20

NMR ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.07-1.43 (m, 12H, 12CH(シクロヘキシル)), 1.61-1.95 (m, 10H, 10CH(シクロヘキシル)), 3.14 (s, 3H, CH₃), 4.00 (d, 2H, J = 6.2 Hz, O-CH₂), 4.53 (d, 2H, J = 7.3 Hz, N-CH₂), 6.04 (s, 2H, N-CH₂), 7.01-7.09 (m, 2H, H-6 + 1ArH), 7.20-7.27 (m, 3H, H-8 + 2 ArH), 7.43-7.48 (m, 1H, ArH), 8.24 (d, 1H, J₅₋₆ = 8.9 Hz, H-5), 8.42 (d, 1H, J₄₋₃ = 6.6 Hz, H-4), 8.58 (d, 1H, J₃₋₄ = 6.4 Hz, H-3).

NMR ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 15.51 (CH₃), 25.49 (CH(シクロヘキシル)), 25.66 (CH(シクロヘキシル)), 25.81 (CH(シクロヘキシル)), 26.27 (CH(シクロヘキシル)), 29.58 (CH(シクロヘキシル)), 30.27 (CH(シクロヘキシル)), 37.73 (CH(シクロヘキシル)), 40.25 (CH(シクロヘキシル)), 51.04 (N-CH₂), 54.83 (d, J = 4.8 Hz, N-CH₂), 73.96 (O-CH₂), 94.49 (C-8), 112.77 (C_q), 113.82 (C-4), 113.92 (C-6), 115.83 (d, J = 21.1 Hz, C-ArH), 121.53 (d, J = 12.5 Hz, C_q), 123.94 (C-5), 125.13 (d, J = 3.8 Hz, C-ArH), 128.57 (d, J = 2.9 Hz, C-ArH), 131.11 (d, J = 8.6 Hz, C-ArH), 134.57 (C_q), 135.38 (C-3 + C_q), 139.32 (C_q), 149.24 (C_q), 160.36 (d, J = 248.24 Hz, C_q), 164.17 (C_q).

30

NMR ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ (ppm): -118.56 (s).

【0278】

化合物CV30 (表1を参照)の合成: 1-メチル-2-(4-フルオロベンジル)-7-シクロヘキシルメチルオキシ-9-シクロヘキシルメチル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド

40

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチル-4-フルオロベンゼン (0.484 g, 2.560 mmol)の存在下で、CV12 (0.100 g, 0.256 mmol)から標題化合物を合成した。

黄色粉体、収率 = 76%、Rf = 0.25 (CH₂Cl₂/エタノール 85/15)、分子式 = C₃₃H₄₀BrFN₂O、融点 ≥ 200 °C、質量スペクトル: [M+1] = 499.1 m/z

NMR ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.07-1.44 (m, 12H, 12CH(シクロヘキシル)), 1.61-1.95 (m, 10H, 10CH(シクロヘキシル)), 3.10 (s, 3H, CH₃), 4.00 (d, 2H, J = 6.2 Hz, O-CH₂), 4.52 (d, 2H, J = 7.3 Hz, N-CH₂), 5.98 (s, 2H, N-CH₂), 7.07 (dd, 1H,

50

$J_{6-8} = 2.1 \text{ Hz}$, $J_{6-5} = 8.9 \text{ Hz}$, H-6), 7.14-7.25 (m, 5H, 4ArH + H-8), 8.25 (d, 1H, $J_{5-6} = 8.7 \text{ Hz}$, H-5), 8.44 (d, 1H, $J_{4-3} = 6.4 \text{ Hz}$, H-4), 8.60 (d, 1H, $J_{3-4} = 6.6 \text{ Hz}$, H-3).

NMR ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 15.67 (CH_3), 25.50 ($\text{CH}(\text{シクロヘキシル})$), 25.66 ($\text{CH}(\text{シクロヘキシル})$), 25.81 ($\text{CH}(\text{シクロヘキシル})$), 26.27 ($\text{CH}(\text{シクロヘキシル})$), 29.58 ($\text{CH}(\text{シクロヘキシル})$), 30.29 ($\text{CH}(\text{シクロヘキシル})$), 37.73 ($\text{CH}(\text{シクロヘキシル})$), 40.28 ($\text{CH}(\text{シクロヘキシル})$), 51.02 (N-CH_2), 59.67 (N-CH_2), 73.95 (O-CH_2), 94.48 (C-8), 112.75 (C_q), 113.86 (C-6), 113.90 (C-4), 116.03 (d, $J = 22.0 \text{ Hz}$, 2C-ArH), 123.92 (C-5), 128.78 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2C-ArH), 130.42 (d, $J = 2.9 \text{ Hz}$, C_q), 134.51 (C_q), 135.34 (C-3), 135.49 (C_q), 139.23 (C_q), 149.13 (C_q), 162.90 (d, $J = 247.3 \text{ Hz}$, C_q), 164.10 (C_q).

10

NMR ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) δ (ppm): -114.81 (s).

【0279】

化合物CV53 (表1を参照)の合成: 1-メチル-2-ヘキシル-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル- β -カルボリン-2-イウム プロマイド

本明細書で上に記載されるように、1-プロモヘキサン (0.872 g, 5.284 mmol) の存在下で、CV9 (0.200 g, 0.528 mmol) から標題化合物を合成した。

黄褐色粉体、収率 = 34%、 $R_f = 0.81$ (CH_2Cl_2 / エタノール 85 / 15)、分子式 = $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{BrN}_2\text{O}$ 、融点 $\geq 150^\circ\text{C}$ 、質量スペクトル: $[\text{M}+1] = 463.3 \text{ m/z}$

20

NMR ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 0.87-0.92 (m, 6H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 1.88-1.89 (m, 3H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$), 3.02 (s, 3H, CH_3), 4.62 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 5.19 (s, 2H, O-CH_2), 5.96 (s, 2H, N-CH_2), 7.03 (d, 2H, $J = 6.4 \text{ Hz}$, N-CH_2), 7.15-7.41 (m, 12H, H-8 + H-6 + 10 ArH), 8.30 (d, 1H, $J_{5-6} = 8.7 \text{ Hz}$, H-5), 8.40 (d, 1H, $J_{4-3} = 6.6 \text{ Hz}$, H-4), 8.49 (d, 1H, $J_{3-4} = 6.6 \text{ Hz}$, H-3).

NMR ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 12.94 (CH_3), 13.08 (CH_3), 22.21 ($\text{N-(CH}_2\text{)}_4\text{-C(H}_2\text{)}$), 25.72 ($\text{-N-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_2$), 30.51 ($\text{N-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH}_2$), 31.07 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 57.47 (N-CH_2), 67.62 (N-CH_2), 70.35 (O-CH_2), 94.32 (C-8), 114.17 (C-6), 124.14 (C-4), 125.26 (C-5), 127.48 (C-ArH), 127.70 (C-ArH), 127.84 (C-ArH), 128.27 (C-ArH), 128.52 (C_q), 129.08 (C_q), 131.05 (C_q), 133.86 (C_q), 134.89 (C_q), 135.92 (C_q), 136.36 (C_q), 136.98 (C-3), 148.38 (C_q), 163.58 (C_q).

30

【0280】

化合物CV56 (表1を参照)の合成: 1-メチル-2-プロピル-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル- β -カルボリン-2-イウム プロマイド

本明細書で上に記載されるように、1-プロモプロパン (1.300 g, 10.569 mmol) の存在下で、CV9 (0.400 g, 1.057 mmol) から表題化合物を合成した。

黄色粉体、収率 = 7%、 $R_f = 0.33$ (CH_2Cl_2 / エタノール 85 / 15)、分子式 = $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}$ 、融点 $\geq 200^\circ\text{C}$ 、質量スペクトル: $[\text{M}+1] = 421.3 \text{ m/z}$

40

NMR ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 0.98-1.07 (m, 3H, CH_3), 3.02 (s, 3H, CH_3), 4.58-4.61 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 5.19 (s, 2H, O-CH_2), 5.96 (s, 2H, N-CH_2), 7.04 (d, 2H, $J = 6.7 \text{ Hz}$, N-CH_2), 7.15-7.40 (m, 12H, H-8 + H-6 + 10 ArH), 8.30 (d, 1H, $J_{5-6} = 8.7 \text{ Hz}$, H-5), 8.40 (d, 1H, $J_{4-3} = 6.6 \text{ Hz}$, H-4), 8.49 (d, 1H, $J_{3-4} = 6.6 \text{ Hz}$, H-3).

NMR ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9.58 (CH_3), 14.88 (CH_3), 23.84 ($\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(H}_3\text{)}$), 58.77 (N-CH_2), 67.76 (N-CH_2), 70.34 (O-CH_2), 94.36 (C-8), 113.26 (C_q), 114.12 (C-6), 124.17 (C-4), 125.27 (C-5), 127.48 (C-ArH), 127.69 (C-ArH), 127.84 (C-ArH), 128.27 (C-ArH), 129.08 (C-ArH), 133.83 (C_q), 134.96 (C_q), 135.89 (C_q), 136

50

.37 (C_q), 136.98 (C_q), 138.88 (C-3), 148.38 (C_q), 163.54 (C_q).

【0281】

1-メチル- O_7 -置換-N₉-置換-7-ヒドロキシ- β -カルボリンのN₉-アルキル化の代替的な一般的手順 (スキーム1の反応c.)

スキーム1の反応c.に従って、1-メチル- O_7 -置換-N₉-置換-7-ヒドロキシ- β -カルボリン (200 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、10当量の R¹-L¹-Br (特に、1-ブロモエチルベンゼンまたは1-ブロモメチルアルカン) を加え、混合物を 155℃ で4時間、マイクロ波リアクタ中に置く。プロセスの終わりに、TLC (CH₂Cl₂/エタノール 85/15) の分析を行う。次に、溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得て、溶離液としてジクロロメタン/エタノール (100/0~85/15) の移動相を用い、一般的な欄に記載されるように、カラムクロマトグラフィーによってこれを精製する。

10

【0282】

化合物 PL2 (表1を参照) の合成: 1-メチル-2-(3-メチルブチル)-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル- β -カルボリン-2-イウム プロマイド

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモ-3-メチルブタン (1.596 g, 10.567 mmol) の存在下で、CV9 (0.400 g, 1.061 mmol) から標題化合物を合成した。

白色粉体、収率 = 17%、Rf = 0.34 (CH₂Cl₂/エタノール 85/15)、分子式 = C₃₁H₃₃BrN₂O、融点 $\geq$ 200℃、質量スペクトル: [M+1] = 449.2 m/z

20

NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.91-0.92 (m, 6H, CH₃), 1.62-1.72 (m, 3H, CH₂-CH(CH₃)₂), 2.95 (s, 3H, CH₃), 4.59-4.63 (m, 2H, N-CH₂), 5.22 (s, 2H, O-CH₂), 6.00 (s, 2H, N-CH₂), 7.00-7.49 (m, 12H, H-8 + H-6 + 10 ArH), 8.41 (d, 1H, J₅₋₆ = 8.7 Hz, H-5), 8.59 (d, 1H, J₄₋₃ = 6.6 Hz, H-4), 8.67 (d, 1H, J₃₋₄ = 6.6 Hz, H-3).

NMR ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 16.12 (CH₃), 22.68 (CH₃), 26.01 (N-(CH₂)₂-CH), 48.86 (N-CH₂-CH₂-CH₂), 56.27 (N-CH₂-CH₂), 70.56 (N-CH₂), 70.64 (N-CH₂), 95.57 (C-8), 113.35 (C_q), 113.38 (C_q), 114.07 (C-6), 115.07 (C_q), 125.25 (C-4), 126.07 (C-5), 128.07 (C-ArH), 129.02 (C-ArH), 129.62 (C-ArH), 133.35 (C-ArH), 135.64 (C-ArH), 135.82 (C_q), 136.71 (C_q), 138.11 (C-3), 139.64 (C_q), 148.18 (C_q), 163.18 (C_q).

30

【0283】

化合物 PL4 (表1を参照) の合成: 1-メチル-2-フェネチル-7-ベンジルオキシ-9-ベンジル- β -カルボリン-2-イウム プロマイド

本明細書で上に記載されるように、2-ブロモエチルベンゼン (0.977 g, 5.280 mmol) の存在下で、CV9 (0.200 g, 0.541 mmol) から標題化合物を合成した。

白色粉体、収率 = 32%、Rf = 0.36 (CH₂Cl₂/エタノール 85/15)、分子式 = C₃₄H₃₁BrN₂O、融点 $\geq$ 200℃、質量スペクトル: [M+1] = 483.4 m/z

40

NMR ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.91 (s, 3H, CH₃), 3.12 (t, 2H, J = 7.2 Hz, N-CH₂-CH₂), 4.88 (t, 2H, J = 7.2 Hz, N-CH₂-CH₂), 5.23 (s, 2H, N-CH₂), 6.01 (s, 2H, O-CH₂), 6.96-7.50 (m, 17H, H-8 + H-6 + 15 ArH), 8.39 (d, 1H, J₅₋₆ = 8.9 Hz, H-5), 8.50-8.53 (m, 2H, H-3 + H-4).

NMR ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 16.11 (CH₃), 36.37 (N-CH₂-CH₂), 48.89 (N-CH₂), 58.28 (N-CH₂), 70.63 (O-CH₂), 95.60 (C-8), 113.32 (C_q), 114.13 (C-6), 114.78 (C-4), 125.31 (C-5), 126.01 (C-ArH), 128.65 (C-ArH), 129.01 (C-ArH), 129.51 (C-ArH), 129.63 (C-ArH), 133.39 (C_q), 135.55 (C_q), 135.95 (C_q), 136.76 (C-3), 136.85 (C_q), 138.06 (C_q), 139.85 (C_q), 148.23 (C_q), 163.19 (C_q).

50

【0284】

1-メチル- O_7 -置換-N₉-置換-7-ヒドロキシ- β -カルボリンからの O_7 -
脱アルキル化の一般的手順（スキーム1の反応d.）

スキーム1の反応d.に従って、1-メチル- O_7 -置換-N₉-置換-7-ヒドロキシ- β -カルボリン（150mg）をメタノール（10mL）中で攪拌下溶解する。10% w/wパラジウム／炭素（20mg）を加え、混合物を水素雰囲気下で室温で48時間攪拌する。反応は、TLC（CH₂Cl₂／エタノール 9／1）で観察する。反応の終わりに、混合物をろ過し、ろ液を減圧下で蒸発させて粗残渣を与え、溶離液としてジクロロメタン／エタノール（95／5）の移動相を用い、一般的な欄に記載されるように、カラムクロマトグラフィーによってこれを精製する。

10

【0285】

化合物CV27（表1を参照）の合成：1-メチル-7-ヒドロキシ-9-ベンジル- β -カルボリン

本明細書で上に記載されるように、10% w/wパラジウム／炭素（20mg）の存在下で、CV9（0.150g, 0.40mmol）から標題化合物を合成した。

黄色粉体、収率=89%、Rf=0.43（CH₂Cl₂／エタノール 85／15）、分子式=C₁₉H₁₆N₂O、融点=234℃、質量スペクトル：[M+1]=289.0m/z

NMR ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.90 (s, 3H, CH₃), 5.81 (s, 2H, N-CH₂), 6.88 (d, 1H, J₈₋₆ = 1.8 Hz, H-8), 6.94 (dd, 1H, J₆₋₅ = 8.7 Hz, J₆₋₈ = 1.8 Hz, H-6), 6.98 (d, 2H, J = 6.6 Hz, 2Ar-H), 7.23-7.32 (m, 3H, 3 Ar-H), 8.17 (d, 1H, J₅₋₆ = 8.7 Hz, H-5), 8.18 (d, 1H, J₃₋₄ = 6.0 Hz, H-3), 8.25 (d, 1H, J₄₋₃ = 6.0 Hz, H-4)

20

NMR ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 17.25 (CH₃), 47.91 (N-CH₂), 94.93 (C-8), 112.90 (C_q), 112.99 (C-6), 113.45 (C-4), 124.01 (C-5), 125.12 (2C-ArH), 127.58 (C-ArH), 128.95 (2C-ArH), 130.34 (C-3), 134.12 (C_q), 134.34 (C_q), 136.91 (C_q), 137.33 (C_q), 147.31 (C_q), 162.26 (C_q).

【0286】

1-メチル-7-ヒドロキシ- β -カルボリンからの O_7 -アルキル化の一般的手順（スキーム1の反応e.）

スキーム1の反応e.に従って、炭酸セシウム（1.410g）の存在下で、1-メチル-7-ヒドロキシ- β -カルボリン（500mg）からの O_7 -アルキル化をDMF（10mL）に溶解し、混合物をアルゴン雰囲気下で攪拌する。次に、1.5当量のR³-L³-Brを加え、混合物を室温で5時間攪拌する。反応の終わりに、混合物をジクロロメタン（40mL）で希釈する。有機層を水（10mL）で1回、食塩水（10mL）で3回洗浄し、MgSO₄で乾燥して、ろ過により回収する。最後に、有機層を減圧下で蒸発させて粗生成物を得て、溶離液としてジクロロメタン／エタノール（95／5）の移動相を用い、一般的な欄に記載されるように、カラムクロマトグラフィーによってこれを精製する。

30

【0287】

化合物JR79（表1を参照）の合成：1-メチル-7-ベンジルオキシ- β -カルボリン

本明細書で上に記載されるように、炭酸セシウム（1.410g, 4.33mmol）および1-ブロモメチルベンゼン（0.432g, 2.53mmol）の存在下で、1-メチル-7-ヒドロキシ- β -カルボリン（0.500g, 1.59mmol）から標題化合物を合成した。

白色粉体、収率=70%、Rf=0.69（CH₂Cl₂／エタノール 80／20）、分子式=C₁₉H₁₆N₂O、融点=212.3℃、質量スペクトル：[M+1]=289.1m/z

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.78 (s, 3H, CH₃), 5.17 (s, 2H, O-CH₂), 6.98

50

(dd, 1H, $J_{6-5} = 8.7$ Hz, $J_{6-8} = 2.3$ Hz, H-6), 7.01 (d, 1H, $J_{8-6} = 2.1$ Hz, H-8), 7.32-7.47 (m, 5H, 5Ar-H), 7.71 (d, 1H, $J_{4-3} = 5.5$ Hz, H-4), 7.97 (d, 1H, $J_{5-6} = 8.5$ Hz, H-5), 8.28 (s, 1H, N-H), 8.32 (d, 1H, $J_{3-4} = 5.3$ Hz, H-4).

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20.31 (CH_3), 70.50 (O- CH_2), 96.11 (C-8), 110.39 (C-6), 112.34 (C-4), 116.16 (C_q), 122.82 (C-5), 127.56 (C-ArH), 128.18 (C-ArH), 128.64 (C_q), 128.77 (C-ArH), 134.74 (C_q), 136.84 (C_q), 139.06 (C-3), 141.12 (C_q), 141.60 (C_q), 159.96 (C_q).

【0288】

1-メチル- O_7 -置換-7-ヒドロキシ- β -カルボリンからの N_9 -アルキル化の一般的手順 (スキーム1の反応f.)

10

スキーム1の反応f.に従って、1-メチル- O_7 -置換-7-ヒドロキシ- β -カルボリン (100 mg) からの N_9 -アルキル化を、1当量の $\text{R}^2-\text{L}^2-\text{I}$ (特に、1-ヨードプロパン) および5当量の NaH をDMF (15 mL) 中に溶解する。混合物をアルゴン雰囲気下で室温で24時間攪拌する。反応の終わりに、混合物をジクロロメタン (40 mL) で希釈する。有機層を水 (10 mL) で1回、食塩水 (10 mL) で3回洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過により回収する。最後に、有機層を減圧下で蒸発させて粗生成物を得て、溶離液としてジクロロメタン/エタノール (95/5) の移動相を用い、一般的な欄に記載されるように、カラムクロマトグラフィーによってこれを精製する。

【0289】

化合物CV33 (表1を参照) の合成: 1-メチル-7-ベンジルオキシ-9-プロピル- β -カルボリン

20

本明細書で上に記載されるように、表題化合物は、1-ヨードプロパン (0.920 g, 5.43 mmol) および NaH (0.530 g, 22.2 mmol) の存在下で、JR79 (1.280 g, 4.45 mmol) から標題化合物を合成した。

褐色粉体、収率 = 52%、 $\text{Rf} = 0.53$ (CH_2Cl_2 /エタノール 90/10)、分子式 = $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 、融点 = 113°C、質量スペクトル: $[\text{M}+1] = 331.2 \text{ m/z}$

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.98 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.77-1.87 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.00 (s, 3H, CH_3), 4.38 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 5.20 (s, 2H, O- CH_2), 6.93 (d, 1H, $J_{8-6} = 1.8$ Hz, H-8), 6.96 (dd, 1H, $J_{6-5} = 8.5$ Hz, $J_{6-8} = 2.1$ Hz, H-6), 7.33-7.51 (m, 5H, ArH), 7.72 (d, 1H, $J_{4-3} = 5.3$ Hz, H-4), 7.97 (d, 1H, $J_{5-6} = 8.5$ Hz, H-5), 8.28 (d, 1H, $J_{3-4} = 5.3$ Hz, H-3)

30

NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.35 (CH_3), 23.47 (CH_3), 23.96 ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 46.47 ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 70.67 (O- CH_2), 94.99 (C-8), 109.27 (C-6), 112.38 (C-4), 115.48 (C_q), 122.46 (C-5), 127.69 (s, C-ArH), 128.21 (s, C-ArH), 128.78 (s, C-ArH), 129.36 (C_q), 135.48 (C_q), 136.92 (C_q), 138.27 (C-3), 140.66 (C_q), 143.11 (C_q), 159.98 (C_q).

【0290】

1-メチル- O_7 -置換- N_9 -置換-7-ヒドロキシ- β -カルボリンの N_2 -アルキル化の一般的手順 (スキーム1の反応h.)

40

スキーム1の反応h.に従って、1-メチル- O_7 -置換- N_9 -置換-7-ヒドロキシ- β -カルボリン (100 mg) をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、10当量の $\text{R}^1-\text{L}^1-\text{Br}$ (特に、置換されていてもいなくても、1-ブロモメチルベンゼン) を加え、混合物をアルゴン雰囲気下で48時間還流する。反応は、TLC (CH_2Cl_2 /エタノール 85/15) で観察する。反応の終わりに、溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を与え、溶離液としてジクロロメタン/エタノール (95/5) の移動相を用い、一般的な欄に記載されるように、カラムクロマトグラフィーによってこれを精製する。

【0291】

化合物CV34 (表1を参照) の合成: 1-メチル-2-ベンジル-7-ベンジルオキシ-9-プロピル- β -カルボリン-2-イウム ブロマイド)

50

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチル-ベンゼン (0.773 g, 4.540 mmol) の存在下で、CV33 (0.150 g, 0.454 mmol) から表題化合物を合成した。

褐色粉体、収率 = 69%、Rf = 0.22 (CH₂Cl₂/エタノール 90/10)、分子式 = C₂₉H₂₉BrN₂O、融点 ≥ 200 °C、質量スペクトル: [M+1] = 421.3 m/z

NMR ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.94 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 1.78-1.87 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 3.12 (s, 3H, CH₃), 4.58 (t, 2H, J = 7.8 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 5.32 (s, 2H, O-CH₂), 5.99 (s, 2H, N-CH₂), 7.13-7.51 (m, 12H, 10ArH + H-6 + H-8), 8.27 (d, 1H, J₅₋₆ = 8.9 Hz, H-5), 8.43 (d, 1H, J₄₋₃ = 6.4 Hz, H-4), 8.60 (d, 1H, J₃₋₄ = 6.4 Hz, H-3). 10

NMR ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9.86 (CH₂-CH₂-CH₃), 15.49 (CH₃), 23.51 (CH₂-CH₂-CH₃), 46.85 (CH₂-CH₂-CH₃), 60.44 (N-CH₂), 70.43 (O-CH₂), 94.57 (C-8), 113.19 (C_q), 114.03 (C-6 + C-4), 124.12 (C-5), 126.44 (2C-ArH), 127.45 (2C-ArH), 127.89 (C-ArH), 128.35 (2C-ArH), 128.58 (C-ArH), 129.26 (2C-ArH), 134.18 (C_q), 134.34 (C_q), 135.33 (C-3), 135.38 (C_q), 136.60 (C_q), 139.18 (C_q), 148.13 (C_q), 163.50 (C_q).

【0292】

化合物 CV35 (表1を参照) の合成: 1-メチル-2-(2-フルオロベンジル)-7-ベンジルオキシ-9-プロピル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド 20

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチル-2-フルオロベンゼン (0.858 g, 4.540 mmol) の存在下で、CV33 (0.150 g, 0.454 mmol) から表題化合物を合成した。

黄色粉体、収率 = 61%、Rf = 0.60 (CH₂Cl₂/エタノール 85/15)、分子式 = C₂₉H₂₈BrFN₂O、融点 ≥ 200 °C、質量スペクトル: [M+1] = 439.3 m/z

NMR ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.95 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 1.80-1.89 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 3.16 (s, 3H, CH₃), 4.60 (t, 2H, J = 7.8 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 5.32 (s, 2H, O-CH₂), 6.04 (s, 2H, N-CH₂), 7.05-7.51 (m, 11H, 9ArH + H-6 + H-8), 8.26 (d, 1H, J₅₋₆ = 8.9 Hz, H-5), 8.41 (d, 1H, J₄₋₃ = 6.6 Hz, H-4), 8.58 (d, 1H, J₃₋₄ = 6.4 Hz, H-3). 30

NMR ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9.87 (CH₂-CH₂-CH₃), 15.57 (CH₃), 23.50 (CH₂-CH₂-CH₃), 46.88 (CH₂-CH₂-CH₃), 54.88 (d, J = 3.8 Hz, N-CH₂), 70.44 (O-CH₂), 94.56 (C-8), 113.17 (C_q), 114.02 (C-4), 114.08 (C-6), 115.82 (d, J = 21.1 Hz, C-ArH), 121.44 (d, J = 13.4 Hz, C_q), 124.16 (C-5), 125.17 (d, J = 2.9 Hz, C-ArH), 127.45 (2C-ArH), 127.90 (C-ArH), 128.35 (2C-ArH), 128.73 (d, J = 2.9 Hz, C-ArH), 131.14 (d, J = 8.6 Hz, C-ArH), 134.22 (C_q), 135.25 (C-3), 135.30 (C_q), 136.58 (C_q), 139.21 (C_q), 148.22 (C_q), 160.36 (d, J = 247.3 Hz, C_q), 163.56 (C_q).

NMR ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ (ppm): -118.45 (s).

【0293】

化合物 CV36 (表1を参照) の合成: 1-メチル-2-(4-フルオロベンジル)-7-ベンジルオキシ-9-プロピル-β-カルボリン-2-イウム ブロマイド 40

本明細書で上に記載されるように、1-ブロモメチル-4-フルオロベンゼン (0.858 g, 4.540 mmol) の存在下で、CV33 (0.150 g, 0.454 mmol) から表題化合物を合成した。

褐色粉体、収率 = 39%、Rf = 0.56 (CH₂Cl₂/エタノール 85/15)、分子式 = C₂₉H₂₈BrFN₂O、融点 ≥ 200 °C、質量スペクトル: [M+1] = 439.3 m/z

NMR ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.95 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 1.79-1.89 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃), 3.13 (s, 3H, CH₃), 4.59 (t, 2H, J = 7.8 Hz, CH₂-CH₂-C 50

H₃), 5.32 (s, 2H, O-CH₂), 5.97 (s, 2H, N-CH₂), 7.13-7.52 (m, 11H, 9ArH + H-6 + H-8), 8.27 (d, 1H, J₅₋₆ = 8.9 Hz, H-5), 8.43 (d, 1H, J₄₋₃ = 6.4 Hz, H-4), 8.59 (d, 1H, J₃₋₄ = 6.6 Hz, H-3).

NMR ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9.86 (CH₂-CH₂-CH₃), 15.49 (CH₃), 23.49 (CH₂-CH₂-CH₃), 46.92 (CH₂-CH₂-CH₃), 59.70 (N-CH₂), 70.46 (O-CH₂), 94.61 (C-8), 113.20 (C_q), 114.06 (C-6), 114.09 (C-4), 116.04 (d, J = 22.0 Hz, C-ArH), 124.13 (C-5), 127.44 (C-ArH), 127.89 (C-ArH), 128.35 (C-ArH), 128.82 (d, J = 8.6 Hz, C-ArH), 130.33 (d, J = 2.9 Hz, C_q), 134.23 (C_q), 135.17 (C-3), 135.44 (C_q), 136.60 (C_q), 139.15 (C_q), 148.18 (C_q), 162.91 (d, J = 248.2 Hz, C_q), 163.56 (C_q).

NMR ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ (ppm): -114.81 (s).

10

一般式 (I a) または (I b) に基づく他の化合物は、上に例示した化合物および表 1 中の化合物などと同様の合成ルートにより作ることができる。

【0294】

実施例 2：本発明の化合物の生物学的作用のインビトロでの特徴付け

A／細胞成長全体に対する作用

すばやく、すなわち 5 日以内に細胞成長全体に対する本願化合物の作用を測定するために MTT 試験を行った。試験では、黄色生成物の 3- (4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2, 5-ジフェニルテトラゾリウムプロマイド (本明細書では MTT と呼ぶ) をミトコンドリアの還元によって青色生成物のホルマザン色素に変換することの可能な代謝的に活発な生細胞の数を測定した。分光光度計によって測定された、実験の終わりに得られたホルマザンの量は生細胞の数に正比例する。したがって、光学濃度定量により、コントロール条件 (未処理細胞) および／または他の参照化合物と比較して、調べた化合物の作用の定量的測定が可能となった。

20

【0295】

表 3 中に記載の 5 つのヒト癌細胞株を MTT 試験で用いた。これらの癌細胞株は、神経膠腫 (Hs 683、T98G、U373) および食道 (OE21、OE33) 癌を含む、2 つの組織学的癌タイプを包含する。U373 細胞株はアポトーシス抵抗性であるが、オートファジー感受性である。

アッセイを行うために、用いる細胞タイプに依存して、5, 000 ~ 8, 000 細胞／ウェルを有するウェル当たり 100 μl の量の細胞浮遊液を含む平底の 96 ウェルのマイクロウェル中で細胞を成長させた。各細胞株は、その適切な培地中に播種した。

30

【0296】

詳細な実験手続きは以下のとおりである。24 時間の 37 °C でのインキュベーションの後、培地を、1 × 10⁻⁸ M、5 × 10⁻⁸ M、1 × 10⁻⁷ M、5 × 10⁻⁷ M、1 × 10⁻⁶ M、5 × 10⁻⁶ M、1 × 10⁻⁵ M、5 × 10⁻⁵ M および 1 × 10⁻⁴ M のモル濃度で試験した化合物をあらかじめ溶解した 100 μl の新たな培地に交換した。各実験は、6 重 (6 回) で行なった。

【0297】

試験すべき化合物有り (実験条件) または無し (コントロール条件) での 72 時間の 37 °C でのインキュベーションの後、0.5 または 1 mg/ml の濃度で RPMI (1640、フェノールレッド無し) 中に溶解された 100 μl の MTT に培地を交換した。その後、マイクロウェルを 37 °C で 3 時間半インキュベートし、1300 rpm で 10 分間遠心分離した。MTT を除去し、形成されたホルマザン結晶を 100 μl の DMSO に溶解した。マイクロウェルを 5 分間振盪し、波長 570 nm (最大ホルマザン吸収度) で分光光度計により測った。

40

【0298】

各実験条件については、平均光学濃度を計算して、コントロールと比較して残存する生細胞の百分率の定量を可能にした。

表 3 は、調べた各細胞株中の各化合物について IC₅₀ (腫瘍細胞成長全体の 50 % 阻害が得られた試験化合物の濃度範囲を表わす) を示す。

50

我々が用いたすべての細胞株の起源とともに、これらの生物学的特徴、および、本明細書で使用したMTT比色定量アッセイの確証手順は、Van Quaquebeke et al., 2005, J Med Chem 48:849-856、Ingrassia et al., 2009, J Med Chem 52:1100-1114、Mathieu et al., 2009, J Cell Mol Med, Feb. 20, 2009に十分に詳述されている。

【0299】

【表9】

表3:IC₅₀(μ M)値。

IC₅₀:細胞集団成長を50%阻害するために必要な薬の濃度(MTT試験)

化合物	抗増殖性 クラス ^a (GGR ^b)	癌細胞株					
		U373	T98G	Hs683	OE21	OE33	平均値± SEM
ハルミン	I (0.3)	32±2	24±2	37±1	32±2	18±1	28±3
CV9/JR84	II (0.3)	18±2	36±2	33±1	28±3	40±4	31±4
CV5	I (0.9)	0.40±0.06	27±1	17.5±0.9	7.9±0.2	16±2	14±5
CV11	III (0.2)	30±1	14±2	17±2	15±2	25±2	20±3
CV12	II(0.2)	30.7±0.8	32±1	30±2	17±2	15±3	25±4
CV21/JR95	I (0.4)	0.44±0.01	0.48±0.02	0.49±0.05	1.3±0.2	0.7±0.1	0.7±0.2
CV18	I (0.3)	0.5±0.2	0.37±0.01	0.44±0.04	0.38±0.02	0.70±0.08	0.48±0.06
CV17	I (0.4)	0.59±0.06	0.56±0.05	1.6±0.3	0.61±0.04	2.4±0.3	1.2±0.4
CV23	I (0.3)	0.43±0.07	0.40±0.04	0.9±0.1	0.50±0.09	1.4±0.1	0.8±0.2
CV25	I (0.4)	0.46±0.08	0.43±0.02	1.2±0.4	1.6±0.3	1.6±0.2	1.1±0.3
CV16	I (0.4)	0.82±0.08	0.97±0.02	2.8±0.4	0.4±0.1	2.9±0.1	1.6±0.5
CV19	I (0.2)	0.6±0.2	0.7±0.2	2.2±0.2	1.4±0.3	3.0±0.2	1.6±0.4
CV22	I (0.5)	0.9±0.1	1.9±0.3	4.5±0.4	2.9±0.1	3.4±0.1	2.7±0.6
CV24	I (0.3)	0.37±0.02	0.16±0.03	0.38± 0.009	0.42± 0.008	0.37±0.01	0.34±0.05
CV26	I (0.2)	1.42±0.08	0.070± 0.008	0.25±0.02	0.35±0.01	0.35±0.02	0.5±0.2
CV29	IV (0.1)	2.9±0.1	14±2	13±1	3.7±0.2	3.1±0.3	7±3
CV30	I (0.8)	0.04±0.01	2.0±0.6	3.1±0.3	1.4±0.2	1.0±0.1	1.6±0.4
CV34	III (0.3)	0.41±0.03	1.7±0.5	2.6±0.2	0.57±0.08	0.3±0.05	1.1±0.4
CV35	I (0.4)	0.39±0.01	1.8±0.3	0.45±0.02	0.42±0.02	0.25±0.02	0.7±0.3
CV36	IV (0.1)	0.88±0.06	5.7±0.2	3.1±0.6	1.9±0.3	1.0±0.1	2.5±0.9

【表 10】

CV27	II (0.2)	80±2	81±11	79±4	35±2	35±2	62±11
CV33	III (0.3)	26±1	34±1	13±1	23±2	9±1	21±4
CV53		0.66±0.09	3.1±0.5	0.6±0.1	1.9±0.3	ND	1.5±0.6
CV56		2.5±0.3	11±1	0.6±0.1	3.4±0.8	ND	5±2
PL2		0.39±0.01	1.2±0.2	0.37±0.03	0.50±0.09	ND	0.6±0.2
PL4		2.0±0.3	2.4±0.4	2.31±0.09	2.4±0.3	ND	2.3±0.1
JR222	II (0.4)	2.5±0.2	3.6±0.2	8.1±0.2	5.0±0.4	6.3±0.1	5±1
JR79	III (0.2)	9.3±0.2	17±3	17±2	21±1	4.1±0.6	14±3
JR84	II (0.3)	18±2	36±2	33±1	28±3	40±4	31±4
JR212	I (0.3)	24±1	29±2	30±3	28±2	31±2	29±1
JR220	I (0.2)	64±4	61±7	53±6	53±4	66±3	60±3
JR110	IV (0.2)	>100	86±11	>100	>100	>100	>97
CV52		22±2	19±2	26±3	17±2	ND	21±2
PL1		9±2	61±6	31±3	25±4	ND	32±11
JR88	II (0.2)	3.9±0.2	5.6±0.2	3.6±0.1	6.0±0.6	5.5±0.3	5±1
JR167	IV (0.1)	7.48±0.07	7.2±0.2	22±2	8.3±0.2	8.1±0.2	11±3
JR155	IV (0.2)	9.1±0.6	21±1	21±3	14±1	7.9±0.3	15±3
JR147	IV (0.2)	7.4±0.4	12±2	19±2	33±8	8.2±0.4	16±5
JR169	I (0.4)	21.3±0.8	20±2	20±1	16±3	23±3	20±1
JR221	IV (0.1)	24±1	22±3	23±1	12±3	25±1	22±3
JR211	II (0.2)	32±2	32.0±0.7	28±1	27±2	29.8±0.7	30±1
JR140	III (0.2)	27±2	42±3	53±3	30±4	31±4	37±5
JR226	I (0.3)	42±2	53±3	41±3	30±4	63±4	46±6
PL11		2.5±0.3	2.9±0.4	4.0±0.3	7.6±0.3	ND	4.0±1
PL12		0.22±0.03	0.41±0.01	0.26±0.01	0.48±0.04	ND	0.34±0.06
PL13		3.4±0.1	3.5±0.1	3.1±0.1	3.7±0.1	ND	3.4±0.1

【0300】

^a 抗増殖性クラスは、連続3日間にわたって培養されたU373細胞の細胞イメージングによって定量される。

クラスI：3日間実際に細胞増殖抑制性である（3日目に<10%の細胞死）。

クラスII：細胞増殖抑制性であるが、2日目に<10%の細胞死、3日目に>20%の細胞死で、細胞毒性となる。

クラスIII：細胞増殖抑制性であるが、1日目に<10%の細胞死、2日目に>20%の細胞死、3日目に>50%の細胞死で、急速に細胞毒性となる。

クラスIV：細胞毒性である（1日目に>50%の細胞死）

【0301】

^b 全般的成長（GG）は、最後の画像上の細胞数を最初の画像上の細胞数で割ることにより推定される。全般的成長比（GGR）は、GG処置された細胞/GGコントロール細胞（薬の添加無し）の比であり、これをさらに計算することによって、細胞成長全体に対

する化合物の作用を表わす値が得られた。全般的成長比（GGR）は、薬添加の72時間後に計算される。薬は、（MTT試験により定量された）そのIC₅₀に対応する濃度で用いられる。

【0302】

B／さまざまな細胞株で、本明細書に記載される化合物により引き起こされた細胞増殖および細胞移動の障害

たとえば、アポトーシス抵抗性であるが、オートファジー感受性のヒトU373-MG神経腫細胞株（Lefranc F et al., Neurosurgery 2008）、または、たとえば、アポトーシス抵抗性かつオートファジー抵抗性のヒトA549非小細胞肺癌細胞株（Mijatovic T et al., Neoplasia 2006, May;8(5):402-12）のいずれかにおける、本明細書に記載されるジ-およびトリ-置換β-カルボリン誘導体の細胞増殖、細胞移動および細胞形態に対する作用も、細胞イメージング法によって定量することができる（Debeir et al., Cytometry 60:29-40, 2004; Debeir et al., IEEE Trans Med Imaging 24:697-711, 2005）

10

【0303】

検査は、ヒト正常繊維芽細胞（たとえばWS1およびWI38）でも行なうことができる。細胞イメージングはコンピュータ支援位相差顕微鏡法の使用に依存しており、ペトリ皿中の生細胞の挙動を数日間撮影することができる。

細胞は、本明細書に記載される化合物により処置されていてもいなくても、低密度で（約50 μMの濃度で）25 cm² フラスコ中に播種され、その後、72時間撮影される。実験は4重で行なわれる。

20

【0304】

細胞形態、細胞成長および細胞死についての細胞の挙動をこのように調べる。成長全体に対する作用は、各撮影の最初の（0 h）画像上および最後の（72 h）画像上の細胞数を数えることにより測定される。次に、全般的成長比（GGR）は、最後の画像上の細胞数を最初の画像上の細胞数で割ることにより推定される。GGR_{処置細胞} / GGR_{コントロール細胞} の比をさらに計算することによって、細胞成長全体に対する本発明の化合物の作用を表わす値を与える。

方法論は、Debeir et al., 2008, Exp Cell Res 314:2985-2998およびMathieu et al., 2009, J Cell Mol Med, Feb 20, 2009に十分に記載され確証されている。

30

【0305】

実施例3：JR212、JR220、JR84、CV12、CV24、JR95のDYRK1Aキナーゼ阻害プロファイル

JR212、JR220、JR84、CV12、CV24およびJR95のIC₅₀プロファイルをDYRK1Aプロテインキナーゼについて定量した。IC₅₀値は、約1 × 10⁻⁴ M ~ 約3 × 10⁻⁸ Mの範囲の化合物の10種類の濃度を3重で試験することによって測定した。化合物CV12は、約5 × 10⁻⁵ M ~ 約1.5 × 10⁻⁹ Mの範囲で3重で試験した。

【0306】

放射計プロテインキナーゼアッセイ（33PanQinase（登録商標）活性アッセイ）をDYRK1Aプロテインキナーゼのキナーゼ活性を測定するために用いた。キナーゼアッセイはすべて、50 μl 反応体積でパーキンエルマー（Perkin Elmer、米国、マサチューセッツ州、ボストン）による96ウェルFlashPlates（登録商標）で行なった。反応カクテルは、20 μl のアッセイ緩衝液（標準緩衝液）、5 μl の（H₂O中）[γ-33P]-ATP溶液、5 μl の（10% DMSO中）試験化合物、（事前に混合した）10 μl の基質 / 10 μl の酵素溶液の順に、4工程でピペティングした。

40

【0307】

アッセイは、60 mMのHEPES-NaOH, pH 7.5、3 mMのMgCl₂、3 mMのMnCl₂、3 μMのオルトバナジン酸ナトリウム、1.2 mMのDTT、50 μg / mlのPEG20000、1 μMの[γ-33P]-ATP（ウェル当たりおよそ3

50

$\times 10^5$ c p m)、プロテインキナーゼ、および基質を含有していた。

【0308】

抑制性プロファイルの定量には、インビトロジェン社 (Invitrogen Corporation) から購入した D Y R K 1 A プロテインキナーゼを用いた。キナーゼは、バキュロウィルス発現系により、ヒト組換え G S T 融合タンパク質として S f 9 昆虫細胞中で発現された。データシートによると、キナーゼの純度は S D S - P A G E / クーマシー染色法により確認し、キナーゼの同一性は質量分光法によって実証された。各アッセイで、約 $5 \text{ ng} / 50 \mu\text{l}$ (約 0.9 nM) の d y r k 1 A キナーゼおよび約 $2000 \text{ ng} / 50 \mu\text{l}$ の基質 (R B E R - C H K t i d e) を用いた。

【0309】

反応カクテルは 30°C で 60 分間培養した。反応は $50 \mu\text{l}$ の 2% (v/v) H_3PO_4 で停止され、プレートを吸引し、 $200 \mu\text{l}$ の 0.9% (w/v) NaCl で 2 回洗浄した。 ^{33}P の取込みは、マイクロプレートシンチレーションカウンタ (Microbeta, ワラック (Wallac)) で定量した。

アッセイはすべて BeckmanCoulter/SAGIAN (登録商標) コアシステムで行なわれた。

【0310】

各プレート毎に、完全な反応カクテルを有するが、キナーゼまたは試験されるべき化合物を有さないウェルの c p m のメジアン値を「低コントロール」として定義した ($n=8$)。この値は、プロテインキナーゼの非存在下であるが、基質の存在下でのプレートへの放射能の比特異的結合を反映する。さらに、各プレート毎に、完全な反応カクテルを有するが化合物を有さないウェルの c p m のメジアン値を「高コントロール」、すなわち、任意のインヒビターの非存在下での十分な活性とみなした ($n=8$)。高コントロールと低コントロールとの間の差を各キナーゼについての 100% 活性とみなした。データ評価の一部として、あるプレートからの「低コントロール」値は、「高コントロール」値および、対応するプレートの 80 個の「化合物値」すべてからも除算された。各化合物ウェルについての残存活性 (%) は、式：残存活性 (%) = $100 \times [(\text{化合物の c m p} - \text{低コントロール}) / (\text{高コントロール} - \text{低コントロール})]$ を用いて計算した。

【0311】

d y r k 1 A キナーゼ活性は、化合物のキナーゼ阻害プロファイルを確認するために、10 種類の濃度で J R 2 1 2、J R 2 2 0、J R 8 4、C V 1 2、C V 2 4 の存在下で試験した。図 1 A ~ 図 1 C および表 4 は、D Y R K 1 A と本発明の化合物との親和性と、それらの抗増殖特性との間に相関関係がないことを示す。実際に、いくつかの化合物は D Y R K 1 A に対して同様の IC_{50} を呈したが、それらは異なる抗増殖性クラス (G G R) に属していた。

【0312】

【表 11】

表 4

化合物	IC_{50} : dyrk1A キナーゼ活性を 50% 阻害するために必要な薬の濃度 (μM)	$\text{IC}_{50}\mu\text{M}$ 成長阻害 (MTT 試験) (抗増殖性クラス - GGR)
JR212	10	29 (I)
JR220	15.5	60 (I)
JR84	16.3	31 (II)
CV12	>10	25 (n.d)*
CV24	43	0.34 (n.d)*
JR95	21.2	0.7 (I)

*: n.d = 定量されず

【0313】

実施例 4：本明細書に記載される化合物の細胞増殖抑止作用 v s 細胞毒性作用の分析

定量的ビデオ顕微鏡検査 (Debeir O, et al. IEEE Trans Med Imaging 2005, 24, 697-711; Debeir O, et al. Exp Cell Res 2008, 314, 2985-2998) を用いて本発明の化合物の細胞増殖抑止作用 v s 細胞毒性作用を定量できる。各化合物は、MTT 試験 (上記参照、実施例 2) によって定量した IC_{50} 濃度でいくつかの細胞株 (たとえば膠芽腫、黒色腫) について試験する。インビボ実験については、細胞毒性化合物の静脈内投与および細胞増殖抑制性化合物についての経口投与が好ましい。

【0314】

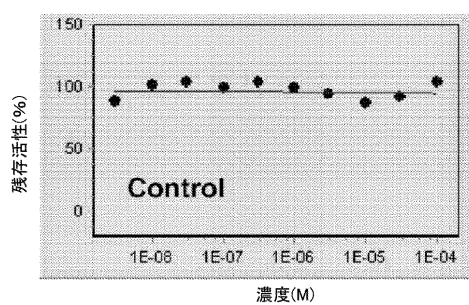
実施例 5：FACS サイクル測定

フローサイトメトリー (G0/G1、S & G2M) により識別された細胞分裂の異なる段階について、薬の作用を評価する。したがって、細胞周期停止能力を呈する抗癌剤は、細胞の増殖を停止させるため、ある期のレベルが上昇する結果になる。化合物を含む試験細胞の前処理の後、蛍光性 DNA 染色 (たとえば、ヨウ化プロピジウム)、リボヌクレアーゼ (RNA の除去) および中性洗剤 (たとえばトリトン X-100) の混合物とともに細胞をインキュベートし、各細胞中の DNA の染色を促進する。特定の蛍光の量は各細胞中の DNA の量に比例する。特定の濃度のビヒクル (コントロール) または本発明の化合物で 24、48、または 72 時間細胞を処置し、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で洗浄し、たとえば PI (0.1% クエン酸ナトリウムおよび 0.1% トリトン X-100 中に約 50 mg/ml) により 4℃ で一晩染色し、ベクトン・ディッキンソン (Beckton-Dickinson) の製品で FACS 分析に供した。かくして得られた細胞周期分配を分析するのに利用可能なコンピュータプログラムがいくつか存在する (たとえば、ベクトン・ディッキンソンによる Modifit プログラムなど)。

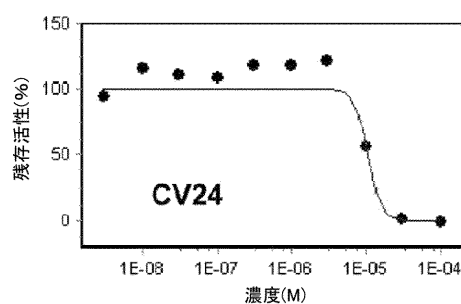
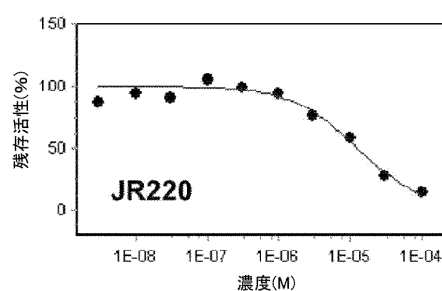
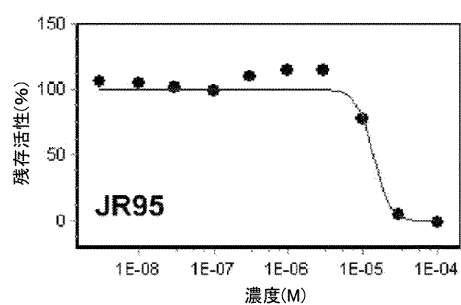
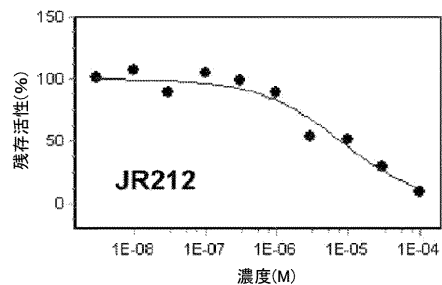
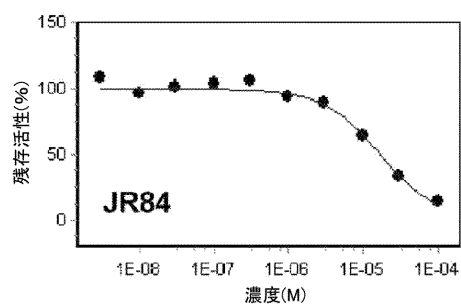
【0315】

たとえば、Barthomeuf et al. (2008) Phytomedicine 15(1-2):103-11 に記載されるように、薬のアポトーシス誘導に対する作用を定量するためにフローサイトメトリーを用いることもできる。早期アポトーシス性細胞の数は、Tan et al. (2005) により記載されるように、たとえば、アネキシン V-PI 検出キット (BD バイオサイエンス (BD Biosciences)) によって定量できる。細胞を本発明の化合物で約 48 時間処置し、DMEM で洗浄し、約 15 分間アネキシン V^{FITC} および PI とともに約 4℃ の暗所でインキュベートし、その後、デュアルカラー・フローサイトメトリーを行う。早期アポトーシス性細胞はアネキシン V^{FITC} 陽性であり、PI 陰性であり得る。

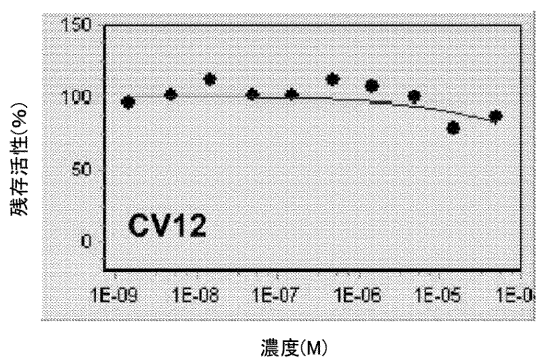
【図 1 A】



【図 1 B】



【図 1 C】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/060658

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61P35/00 A61K31/437 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EP0-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JING ZHANG ET AL: "DH166, a beta-carboline derivative, inhibits the kinase activity of PLK1", CANCER BIOLOGY & THERAPY, vol. 8, no. 24, 15 December 2009 (2009-12-15), pages 2374-2383, XP55005452, ISSN: 1538-4047, DOI: 10.4161/cbt.8.24.10182 page 2380 ----- -/--	1-5, 8-13, 16-21
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
24 August 2011		02/09/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Duval, Eric

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/060658

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CAO R ET AL: "Design, synthesis and 3D-QSAR of <2>-carboline derivatives as potent antitumor agents", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 45, no. 6, 1 June 2010 (2010-06-01), pages 2503-2515, XP027013921, ISSN: 0223-5234 [retrieved on 2010-02-19] page 2507; table 1 page 2504 - page 2506 -----	1-5, 8-12, 16-21
X	DE 198 07 993 A1 (BAYER AG [DE]) 2 September 1999 (1999-09-02) page 16 - page 23; examples 1-39 -----	1,3-5, 8-11,13, 16,17
X	SONG Y ET AL: "beta-Carbolines as specific inhibitors of cyclin-dependent kinases", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 12, no. 7, 8 April 2002 (2002-04-08), pages 1129-1132, XP002330760, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/S0960-894X(02)00094-X page 1131; table 1 -----	1,4-11, 16-21
X	WO 01/68648 A1 (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 20 September 2001 (2001-09-20) page 46 - page 61; table 1 -----	1-5, 7-12, 16-21
X	WO 2010/015636 A1 (UNIV WUERZBURG J MAXIMILIANS [DE]; UNGER MATTHIAS [DE]; FRANK ANDREAS) 11 February 2010 (2010-02-11) page 13 - page 19 -----	1-5, 8-13,16, 17
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ABU-SHADY, HAMED ET AL: "Preparation of harmol derivatives", XP000002657455, retrieved from STN Database accession no. 1972:501970 abstract & ABU-SHADY, HAMED ET AL: "Preparation of harmol derivatives", BULLETIN OF THE FACULTY OF PHARMACY (CAIRO UNIVERSITY) , VOLUME DATE 1970, 9(1), 223-9 CODEN: BFPH8; ISSN: 1110-0931, 1971, -----	1,5, 8-11,16, 17
	----- -/--	

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/060658

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BEGUM, SABIRA ET AL: "Synthesis and antimycobacterial activity of some .beta.-carboline alkaloids", XP000002657456, retrieved from STN Database accession no. 2004:536160 abstract & BEGUM, SABIRA ET AL: "Synthesis and antimycobacterial activity of some .beta.-carboline alkaloids", NATURAL PRODUCT RESEARCH , 18(4), 341-347 CODEN: NPRAAT; ISSN: 1478-6419, 2004, -----	1,8-11, 16,17
X	GB 2 447 791 A (UNIV DUNDEE [GB]) 24 September 2008 (2008-09-24) claims 1, 5 abstract -----	5,8-11, 13,17
X	US 2009/227619 A1 (WU JIALIN [CN] ET AL) 10 September 2009 (2009-09-10) claims 1, 61-63 abstract -----	1-21
X,P	RENIERS J ET AL: "Synthesis and evaluation of beta-carboline derivatives as potential monoamine oxidase inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 19, no. 1, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 134-144, XP027577748, ISSN: 0968-0896 [retrieved on 2010-12-28] page 136; table 1; compounds 3a-3o -----	1,4,5, 8-11,16, 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/060658

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19807993	A1	02-09-1999	NONE
-----	-----	-----	-----
WO 0168648	A1	20-09-2001	EP 1268477 A1 02-01-2003
-----	-----	-----	-----
WO 2010015636	A1	11-02-2010	EP 2151441 A1 10-02-2010
-----	-----	-----	-----
		EP 2328894 A1 08-06-2011	
-----	-----	-----	-----
GB 2447791	A	24-09-2008	NONE
-----	-----	-----	-----
US 2009227619	A1	10-09-2009	AT 517895 T 15-08-2011
-----	-----	-----	-----
		CN 1552711 A 08-12-2004	
		WO 2004106335 A1 09-12-2004	
		EP 1634881 A1 15-03-2006	
		JP 2006526580 A 24-11-2006	
-----	-----	-----	-----

フロントページの続き

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

(72)発明者 フレデリック, ラファエル

ベルギー、ベ－５５３０ ゴダヌ、アレ・ドゥ・ラ・クロワ・ダル・フォー、３３

(72)発明者 マセリール, ベルナール

ベルギー、ベ－４５３０ フィズーフォンテヌ、リュ・シャレ、２

(72)発明者 ルニエ, ジェレミー

ベルギー、ベ－６５３３ ビエルセ、レジダンス・ル・ティユール、１４

(72)発明者 ウーテル, ジョアン

ベルギー、ベ－５０００ ベ、アレ・デ・フルール、１４

(72)発明者 ブリュイエール, セリーヌ

ベルギー、ベ－１１９０ フォレスト、リュ・ドゥ・ラ・スタシオン、１

(72)発明者 キス, ロバート

ベルギー、ベ－１６００ シントーピーテルスレーウ、ヘンドリック・コンシェンスストラート、３４

Fターム(参考) 4C065 AA05 BB04 CC09 DD02 EE02 HH02 JJ01 KK09 LL01 PP03

PP04 PP12

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZB26

【要約の続き】

