

(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2011-513475

(P2011-513475A)

(43) 公表日 平成23年4月28日(2011.4.28)

(51) Int. Cl.

C07D 471/14 (2006.01)  
 A61P 35/00 (2006.01)  
 A61P 29/00 (2006.01)  
 A61P 9/10 (2006.01)  
 A61P 13/12 (2006.01)

F 1

C07D 471/14  
 A61P 35/00  
 A61P 29/00  
 A61P 9/10  
 A61P 13/12

102  
 C S P  
 A61P 35/00  
 A61P 29/00  
 A61P 9/10

テーマコード(参考)

4C050  
 4C065  
 4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 82 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-550258 (P2010-550258)  
 (86) (22) 出願日 平成21年3月13日 (2009.3.13)  
 (85) 翻訳文提出日 平成22年8月24日 (2010.8.24)  
 (86) 國際出願番号 PCT/GB2009/000661  
 (87) 國際公開番号 WO2009/112832  
 (87) 國際公開日 平成21年9月17日 (2009.9.17)  
 (31) 優先権主張番号 0804755.7  
 (32) 優先日 平成20年3月14日 (2008.3.14)  
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(71) 出願人 501209427  
 イステイチュート・ディ・リチエルケ・ディ・ビオロジア・モレコラーレ・ピ・アンジエレッティ・エッセ・ピー・アーニタリー国、イ-00040・ポメツイア(ローマ)、ピア・ポンティーナ・キロメトロ・30.600  
 (74) 代理人 100116045  
 弁理士 横山 熊  
 (72) 発明者 インジエニト、ラファエル  
 イタリー国、イ-00040・ポメツイア、ピア・ポンティーナ・キロメトロ・30.600、イ・エルレ・ビ・エンメ

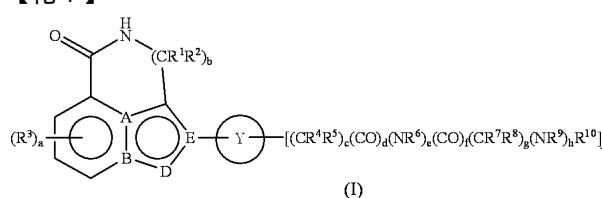
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害剤としての三環式誘導体

## (57) 【要約】

本発明は、式(I)：

## 【化1】



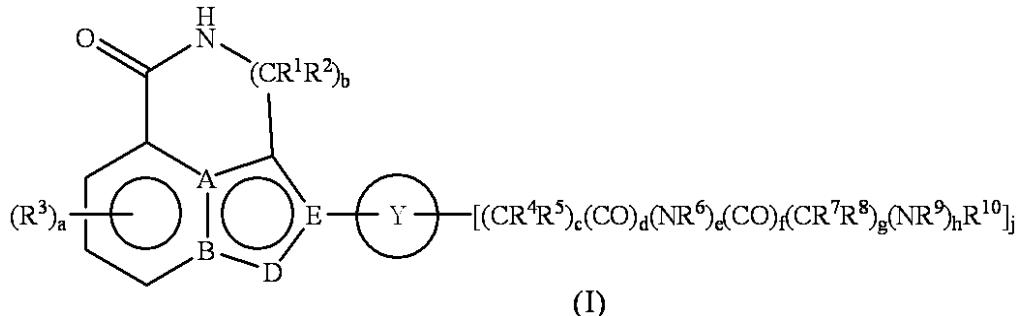
の化合物、及びその薬学的に許容される塩又は互変異性体に関し、これらはポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害剤であり、したがって、癌、炎症性疾患、再灌流損傷、虚血症状、卒中、腎不全、心臓血管疾患、心臓血管疾患以外の血管疾患、糖尿病、神経変性疾患、レトロウイルス感染症、網膜損傷、皮膚老化、及びUV誘導性皮膚損傷の治療に、また癌治療用の化学増感剤又は放射線増感剤として、有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



[式中、

各 a は、0、1、2、又は3 であり；

各 b は、1 又は 2 であり；

各 c は、独立して、0、1、2、3、4、5、又は6 であり；

各 d は、独立して、0 又は 1 であり；

各 e は、独立して、0 又は 1 であり；

各 f は、独立して、0 又は 1 であり；

各 g は、独立して、0、1、2、3、4、5、又は6 であり；

各 h は、独立して、0 又は 1 であり；

j は、0、1、2、又は3 であり；

A、B、D、及び E のうちの 1 つは、N であり、かつその他は、独立して、N 又は、場合によって C 若しくは CH のいずれかであり、ただし D が N であるとき、A、B、及び E の少なくとも 1 つは N であり；

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> の各々は、独立して、水素又は C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキルであり；各 R<sup>3</sup> は、独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル、ハロ C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルコキシ、又はハロ C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルコキシであり；R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、及び R<sup>8</sup> の各々は、独立して、水素、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル、又はハロ C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキルであり；R<sup>6</sup> 及び R<sup>9</sup> の各々は、独立して、水素、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル、又は C<sub>3</sub>~<sub>10</sub> シクロアルキルであり；

各 R<sup>10</sup> は、独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>10</sub> アルケニル、ハロ C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシ C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルコキシ、ハロ C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルコキシカルボニル、カルボキシ、ニトロ、又は環であり、該環は：C<sub>6</sub>~<sub>10</sub> アリール；C<sub>6</sub>~<sub>10</sub> アリールオキシ；C<sub>6</sub>~<sub>10</sub> アリールカルボニル；C<sub>3</sub>~<sub>10</sub> シクロアルキル；オキセタニル；アゼチジニル；5 又は 6 員の飽和又は部分飽和複素環（これは、独立して、N、O、及び S から選択される 1、2、又は 3 個のヘテロ原子を含有する）；5 員の芳香族複素環（これは、独立して、N、O、及び S から選択される 1、2、3、又は 4 個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子のうち 1 個以下が O 又は S である）；6 員の芳香族複素環（これは、1、2、又は 3 個の N 原子を含有する）；又は、7 ないし 15 員の不飽和、部分飽和、又は飽和複素環（これは、独立して、N、O、及び S から選択される 1、2、3、又は 4 個のヘテロ原子を含有する）であり；該環のいずれもが、独立して、(C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>)<sub>x</sub>R<sup>11</sup> から選択される 1、2、又は 3 個の基で置換されていてもよく；

各 x は、独立して、0、1、2、3、4、5、又は 6 であり；

各 R<sup>11</sup> は、独立して、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>10</sub> アルケニル、ハロ C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルコキシ、ハロ C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルコキシ、ヒドロキシ C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub> アルコキ

10

20

30

40

50

シカルボニル、カルボキシ、 $NR^aR^b$ 、 $CONR^aR^b$ 、 $S(O)_rR^c$ 、又は環であり、該環は： $C_{6-10}$ アリール； $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル；オキセタニル；アゼチジニル；5、6、又は7員の飽和又は部分飽和複素環（これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を含有する）；5員の芳香族複素環（これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子のうち1個以下がO又はSである）；6員の芳香族複素環（これは、1、2、又は3個の窒素原子を含有する）；又は、7ないし10員の不飽和又は部分飽和複素環（これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含有する）であり；該環のいずれもが、独立して、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{2-10}$ アルケニル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、及びジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノから選択される1、2、又は3個の基で置換されていてもよく；

$R^a$ 及び $R^b$ の各々は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、 $S(O)_rR^c$ 、又は $S(O)_rN(R^d)^2$ であり；或いは、

$R^a$ 及び $R^b$ は、それらが結合するN原子と一緒にになって、アゼチジニル環又は、5、6、又は7員の、飽和又は部分飽和複素環（これは、1、2、又は3個のN原子と、ゼロ又は1個のO原子とを含有する）を形成し、該環は、独立して、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{2-10}$ アルケニル、及びハロ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1、2、又は3個の基で置換されていてもよく；

$r$ は、0、1、又は2であり；

$R^c$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、オキセタニル、アゼチジニル、5員の芳香族複素環（これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子のうち1個以下がO又はSである）；6員の芳香族複素環（これは、1、2、又は3個の窒素原子を含有する）；又は、7ないし10員の不飽和又は部分飽和複素環（これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含有する）であり；該環のいずれもが、独立して、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、及びハロ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1、2、又は3個の基で置換されていてもよく；

各 $R^d$ は、独立して、水素又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

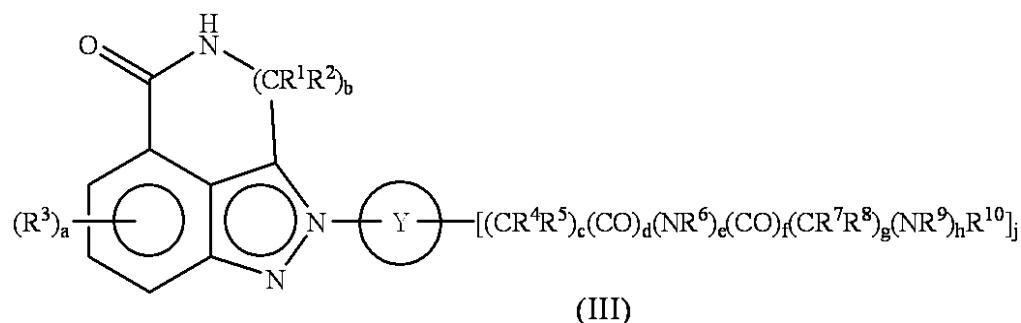
$Y$ は、 $C_{6-10}$ アリール、5員の不飽和複素環（これは、独立して、O、N、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含有するが、該ヘテロ原子のうち1個以下がO又はSである）；6員の不飽和複素環（これは、1、2、又は3個のN原子を含有する）；又は、7ないし10員の不飽和複素環（これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含有する）である】

の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、若しくは互変異性体。

### 【請求項2】

式 I I I :

### 【化2】



の、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、若しくは互変異性体。

10

20

30

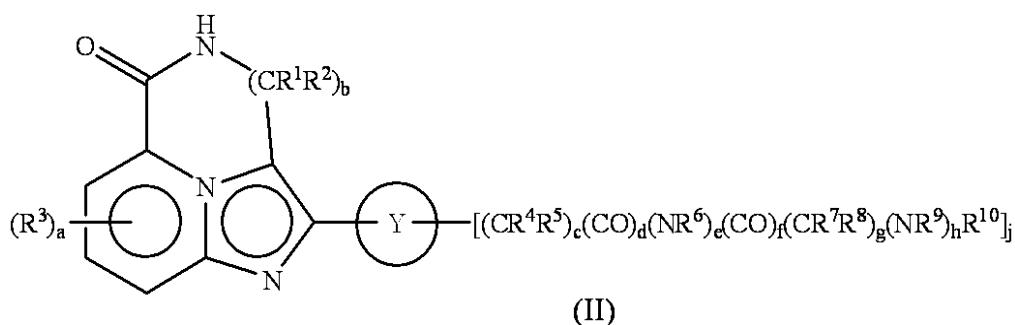
40

50

## 【請求項3】

式II:

## 【化3】



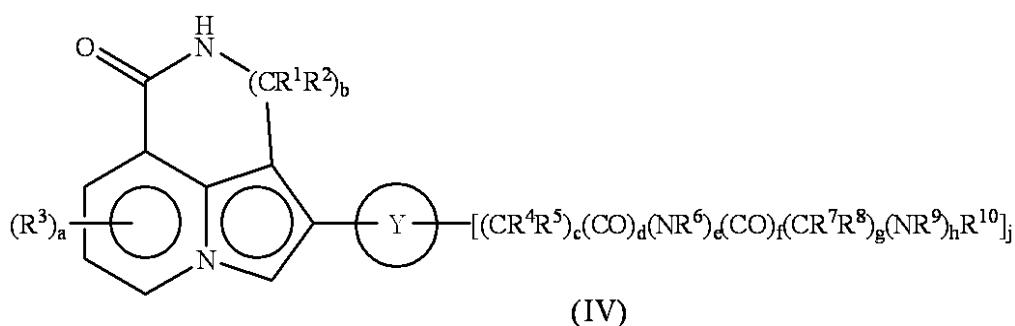
10

の、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、若しくは互変異性体。

## 【請求項4】

式IV:

## 【化4】



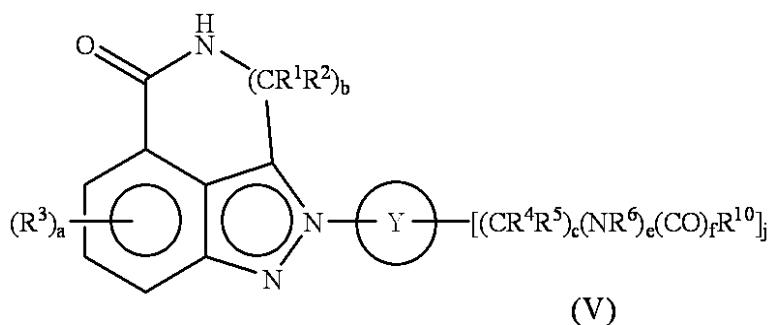
20

の、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、若しくは互変異性体。

## 【請求項5】

式V:

## 【化5】



30

の、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、若しくは互変異性体。

## 【請求項6】

Yがフェニルである、上記請求項のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項7】

aが、0又は1であり、かつR<sup>3</sup>が、ハロC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル又はハロゲンである、上記請求項のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項8】

R<sup>1~0</sup>が、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、ニトロ、又は環であり、該環が：アゼチジニル；5又は6員の飽和又は部分飽和複素環（これは、独立して、

40

50

N、O、及びSから選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を含有する) ; 6員の芳香族複素環(これは、1、2、又は3個のN原子を含有する) ; 又は、7ないし10員の飽和又は部分飽和複素環(これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含有する)であり ; 該環のいずれもが、独立して、(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>R<sup>11</sup>から選択される1、2、又は3個の基で置換されていてもよい、上記請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

xが0であり、かつR<sup>11</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである、上記請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

R<sup>10</sup>が、メチル、イソプロピル、ジアゾニアスピロ[4.5]デカニル、メチルピペリジニル、エトキシ、ニトロ、ヒドロキシ、ピリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、メチルピペラジニル、又はピペリジニルである、上記請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

上記請求項のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、若しくは互変異性体を、薬学的に許容される担体と一緒に含んでなる医薬組成物。

【請求項12】

同時の、別々の、又は連続した投与のための、請求項1ないし10のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、若しくは互変異性体と、抗癌剤との組合せ。

【請求項13】

治療において使用するための、請求項1ないし10のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項14】

ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害により改善可能な症状の、治療又は予防において使用するための、請求項1ないし10のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項15】

癌、炎症性疾患、再灌流損傷、虚血症状、卒中、腎不全、心臓血管疾患、心臓血管疾患以外の血管疾患、糖尿病、神経変性疾患、レトロウイルス感染症、網膜損傷、皮膚老化、又はUV誘導性皮膚損傷の、治療又は予防において使用するための、請求項1ないし10のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項16】

請求項14又は15において定義された治療に使用する医薬製造のための、請求項1ないし10のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【請求項17】

癌治療用の化学増感剤又は放射線増感剤としての、請求項1ないし10のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【請求項18】

癌、炎症性疾患、再灌流損傷、虚血症状、卒中、腎不全、心臓血管疾患、心臓血管疾患以外の血管疾患、糖尿病、神経変性疾患、レトロウイルス感染症、網膜損傷、皮膚老化、又はUV誘導性皮膚損傷を、治療又は予防する方法であって、請求項1に記載の化合物、又は請求項1に記載の化合物を含んでなる組成物の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含んでなる前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

## 【0001】

本発明は、既にポリ(ADP-リボース)シンターゼ及びポリ(ADP-リボシル)トランスフェラーゼとして知られた酵素であるポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害剤である、三環式誘導体に関する。本発明の化合物は、DNA修復経路に特異的欠損のある腫瘍における単一療法として、また、例えば、あるDNA損傷剤(例えば抗癌剤)及び放射線療法のエンハンサーとして有用である。さらに、本発明の化合物は、細胞壊死の低減(卒中及び心筋梗塞における)、炎症及び組織損傷のダウンレギュレーション、レトロウイルス感染症の治療、及び化学療法の毒性に対する保護のために有用である。

## 【背景技術】

10

## 【0002】

ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)は、PARP触媒ドメインを含有する18個のタンパク質からなるスーパーファミリーを構成する(「バイオエッセイズ(Bioessays)」、2004年、第26巻、p.1148)。これらのタンパク質は、PARP-1、PARP-2、PARP-3、タンキラーゼ-1、タンキラーゼ-2、Vault PARP、及びTiPARPを包含する。その最初からのメンバーであるPARP-1は、3つの主要なドメイン:2つのジンクフィンガーを含有するアミノ(N)-末端DNA結合ドメイン(DBD)、自己修飾ドメイン、及びカルボキシ(C)-末端触媒ドメイン、からなる。

## 【0003】

20

PARPは、NAD<sup>+</sup>をニコチニアミド及びADP-リボースに分解して、トポイソメラーゼ、ヒストン、及びPARP自体を含む標的タンパク質上に、長い分枝したADP-リボースポリマーを形成する、核及び細胞質酵素である。(「バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ(Biochem. Biophys. Res. Commun.)」、1998年、第245巻、p.1-10)。

## 【0004】

ポリ(ADP-リボシル)化は、DNA修復、遺伝子転写、細胞周期進行、細胞死、クロマチン機能、及びゲノム安定性を含む、いくつかの生物学的プロセスに関係づけられてきた。

## 【0005】

30

今日までのPARP阻害剤の大多数は、酵素のニコチニアミド結合ドメインと相互作用し、NAD<sup>+</sup>に対する競合阻害剤として行動する(「エキスパート・オピニオン・オン・セラピューティック・パテンツ(Expert Opin. Ther. Patents)」、2004年、第14巻、p.1531-1551)。ニコチニアミドの構造類似体、例えばベンズアミド及び誘導体は、なかんずく、PARP阻害剤として研究されるべき第1の化合物であった。しかしながら、これらの分子は弱い阻害活性をもち、かつPARP阻害に無関係な別の効果を有する。したがって、PARP酵素の強力な阻害剤を提供する必要がある。

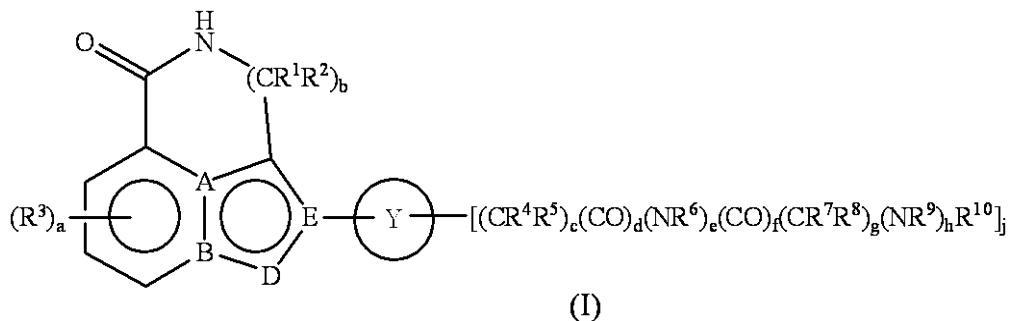
## 【0006】

40

本発明の化合物は、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害において有用である。それらは特に、PARP-1及び/又はPARP-2の阻害剤として有用である。本発明は、式I:

## 【0007】

## 【化1】



10

## 【0008】

[式中、

- aは、0、1、2、又は3であり；  
 各bは、1又は2であり；  
 各cは、独立して、0、1、2、3、4、5、又は6であり；  
 各dは、独立して、0又は1であり；  
 各eは、独立して、0又は1であり；  
 各fは、独立して、0又は1であり；  
 各gは、独立して、0、1、2、3、4、5、又は6であり；  
 各hは、独立して、0又は1であり；  
 jは、0、1、2、又は3であり；

20

## 【0009】

A、B、D、及びEのうちの1つは、Nであり、かつその他は、独立して、N又は、場合によってC若しくはCHのいずれかであり、ただしDがNであるとき、A、B、及びEの少なくとも1つはNであり；

## 【0010】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の各々は、独立して、水素又はC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり；

## 【0011】

各R<sup>3</sup>は、独立して、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ハロC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、又はハロC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシであり；

30

## 【0012】

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、及びR<sup>8</sup>の各々は、独立して、水素、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、又はハロC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり；

## 【0013】

R<sup>6</sup>及びR<sup>9</sup>の各々は、独立して、水素、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、又はC<sub>3</sub>~<sub>10</sub>シクロアルキルであり；

## 【0014】

各R<sup>10</sup>は、独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>10</sub>アルケニル、ハロC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、カルボキシ、ニトロ、又は環であり、該環は：C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール；C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリールオキシ；C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリールカルボニル；C<sub>3</sub>~<sub>10</sub>シクロアルキル；オキセタニル；アゼチジニル；5又は6員の飽和又は部分飽和複素環（これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を含有する）；5員の芳香族複素環（これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子のうち1個以下がO又はSである）；6員の芳香族複素環（これは、1、2、又は3個のN原子を含有する）；又は、7ないし15員の不飽和、部分飽和、又は飽和複素環（これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含有する）であり；該環のいずれもが、独立して、(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>R<sup>11</sup>から選択される1、2、又は3個の基で置換されていてもよく；

40

50

## 【0015】

各 $\times$ は、独立して、0、1、2、3、4、5、又は6であり；

## 【0016】

各 $R^{1-1}$ は、独立して、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキカルボニル、カルボキシ、 $NR^aR^b$ 、 $CONR^aR^b$ 、 $S(O)_{r}R^c$ 、又は環であり、該環は： $C_{6-10}$ アリール； $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル；オキセタニル；アゼチジニル；5、6、又は7員の飽和又は部分飽和複素環（これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を含有する）；5員の芳香族複素環（これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子のうち1個以下がO又はSである）；6員の芳香族複素環（これは、1、2、又は3個の窒素原子を含有する）；又は、7ないし10員の不飽和又は部分飽和複素環（これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含有する）であり；該環のいずれもが、独立して、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{2-10}$ アルケニル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、及びジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノから選択される1、2、又は3個の基で置換されていてもよく；

## 【0017】

$R^a$ 及び $R^b$ の各々は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、 $S(O)_{r}R^c$ 、又は $S(O)_{r}N(R^d)^2$ であり；或いは、

## 【0018】

$R^a$ 及び $R^b$ は、それらが結合するN原子と一緒にになって、アゼチジニル環又は、5、6、又は7員の、飽和又は部分飽和複素環（これは、1、2、又は3個のN原子と、ゼロ又は1個のO原子とを含有する）を形成し、該環は、独立して、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{2-10}$ アルケニル、及びハロ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1、2、又は3個の基で置換されていてもよく；

## 【0019】

$r$ は、0、1、又は2であり；

## 【0020】

$R^c$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、オキセタニル、アゼチジニル、5員の芳香族複素環（これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含有し、該ヘテロ原子のうち1個以下がO又はSである）；6員の芳香族複素環（これは、1、2、又は3個の窒素原子を含有する）；又は、7ないし10員の不飽和又は部分飽和複素環（これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含有する）であり；該環のいずれもが、独立して、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-10}$ アルケニル、及びハロ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1、2、又は3個の基で置換されていてもよく；

## 【0021】

各 $R^d$ は、独立して、水素又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

## 【0022】

Yは、 $C_{6-10}$ アリール、5員の不飽和複素環（これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含有するが、該ヘテロ原子のうち1個以下がO又はSである）；6員の不飽和複素環（これは、1、2、又は3個のN原子を含有する）；又は、7ないし10員の不飽和複素環（これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含有する）である】

の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

## 【0023】

10

20

30

40

50

1つの実施態様においては、AはNであり、BはCであり、DはNであり、かつEはCであるか；又は、AはCであり、BはCであり、DはNであり、かつEはNであるか；又は、AはCであり、BはNであり、DはCHであり、かつEはCである。

## 【0024】

1つの実施態様においては、aは、0又は1である。別の実施態様においては、aは0である。別の実施態様においては、aは1である。

## 【0025】

1つの実施態様においては、bは1である。別の実施態様においては、bは2である。

## 【0026】

1つの実施態様においては、cは、0、1、又は2である。別の実施態様においては、cは、0又は1である。 10

## 【0027】

1つの実施態様においては、dは0である。

## 【0028】

1つの実施態様においては、eは0である。別の実施態様においては、eは1である。

## 【0029】

1つの実施態様においては、fは0である。別の実施態様においては、fは1である。

## 【0030】

1つの実施態様においては、gは、0、1、又は2である。

## 【0031】

1つの実施態様においては、hは0である。別の実施態様においては、hは1である。

## 【0032】

1つの実施態様においては、jは、1、2、又は3である。別の実施態様においては、jは1である。別の実施態様においては、jは、0又は1である。

## 【0033】

1つの実施態様においては、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の各々は、水素である。

## 【0034】

1つの実施態様においては、R<sup>3</sup>は、ハロC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、又はハロゲン、特にハロゲンである。 20

## 【0035】

1つの実施態様においては、aは、0又は1であり、かつR<sup>3</sup>は、ハロC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル又はハロゲンである。

## 【0036】

特定のR<sup>3</sup>基は、フッ素である。

## 【0037】

1つの実施態様においては、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の各々は、水素である。

## 【0038】

1つの実施態様においては、各R<sup>6</sup>は、独立して、水素又はC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。

## 【0039】

特定のR<sup>6</sup>基は、水素及びメチルである。 40

## 【0040】

1つの実施態様においては、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>の各々は、水素である。

## 【0041】

1つの実施態様においては、各R<sup>9</sup>は、独立して、水素又はC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。

## 【0042】

特定のR<sup>9</sup>基は、メチルである。

## 【0043】

1つの実施態様においては、R<sup>10</sup>は、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、ニトロ、又は環であり、該環は：アゼチジニル、5又は6員の飽和又は部分飽和複素環（これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、又は3個のヘテロ原

子を含有する)、6員の芳香族複素環(これは、1、2、又は3個のN原子を含有する)、又は7ないし10員の飽和又は部分飽和複素環(これは、独立して、N、O、及びSから選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含有する)であり;該環のいずれもが、独立して、 $(CH_2)_x R^{1-1}$ から選択される1、2、又は3個の基で置換されていてもよい。

## 【0044】

1つの実施態様においては、 $R^{1-0}$ は、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ニトロ、又は環であり、該環は:ジアゾニアスピロデカニル、ピペリジニル、ピリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、又はピペラジニルであり;該環のいずれもが、独立して、 $(CH_2)_x R^{1-1}$ から選択される1、2、又は3個の基で置換されていてもよい。

10

## 【0045】

1つの実施態様においては、 $R^{1-0}$ が環であるとき、それは、未置換又は一置換されている。

## 【0046】

1つの実施態様においては、 $x$ は0である。

## 【0047】

1つの実施態様においては、 $R^{1-1}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルである。

## 【0048】

1つの実施態様においては、 $x$ は0であり、かつ $R^{1-1}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルである。

20

## 【0049】

特定の $R^{1-1}$ 基は、メチルである。

## 【0050】

特定の $R^{1-0}$ 基は、メチル、イソプロピル、ジアゾニアスピロ[4.5]デカニル、メチルピペリジニル、エトキシ、ニトロ、ヒドロキシ、ピリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、メチルピペラジニル、及びピペリジニルである。

## 【0051】

具体的な $R^{1-0}$ 基は、メチル、イソプロピル、2,7-ジアゾニアスピロ[4.5]デカン-2-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、エトキシ、ニトロ、ヒドロキシ、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、ピロリジン-1-イル、アゼチジン-3-イル、(3S)-1-メチルピペリジン-3-イル、(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル、(2S)-1-メチルピペリジン-2-イル、(2R)-1-メチルピペリジン-2-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、ピペリジン-3-イル、(3R)-ピペリジン-3-イル、及び(3S)-ピペリジン-3-イルである。

30

## 【0052】

1つの実施態様においては、Yは、 $C_{6-10}$ アリールである。

## 【0053】

具体的なY基は、フェニルである。

## 【0054】

1つの実施態様においては、 $R^a$ 及び $R^b$ の各々は、独立して、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、 $S(O)_r R^c$ 、又は $S(O)_r N(R^d)_2$ である。

40

## 【0055】

1つの実施態様においては、 $R^a$ 及び $R^b$ の各々は、独立して、水素又は $C_{1-6}$ アルキルである。

## 【0056】

1つの実施態様においては、 $R^c$ は、 $C_{1-6}$ アルキルである。

## 【0057】

1つの実施態様においては、 $R^d$ は、独立して、水素又は $C_{1-6}$ アルキルである。

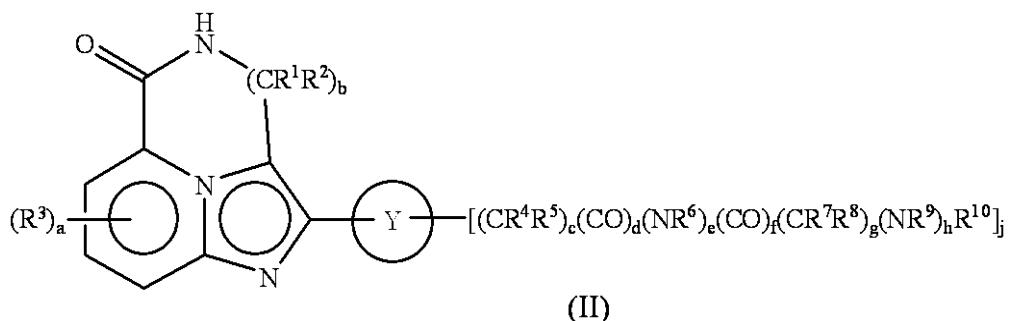
## 【0058】

50

本発明はまた、式ⅠⅠ：

【0059】

【化2】



10

【0060】

[式中、a、b、c、d、e、f、g、h、j、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、及びYは、上記に定義した通りである]

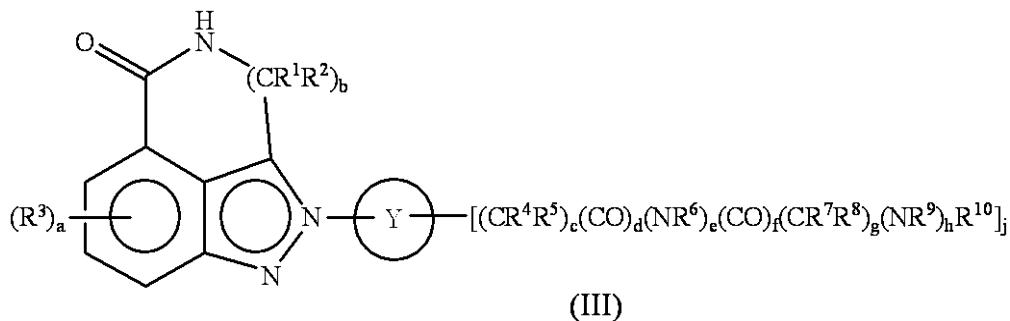
の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、若しくは互変異性体も提供する。

【0061】

本発明はまた、式ⅠⅢ：

【0062】

【化3】



20

30

【0063】

[式中、a、b、c、d、e、f、g、h、j、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、及びYは、上記に定義した通りである]

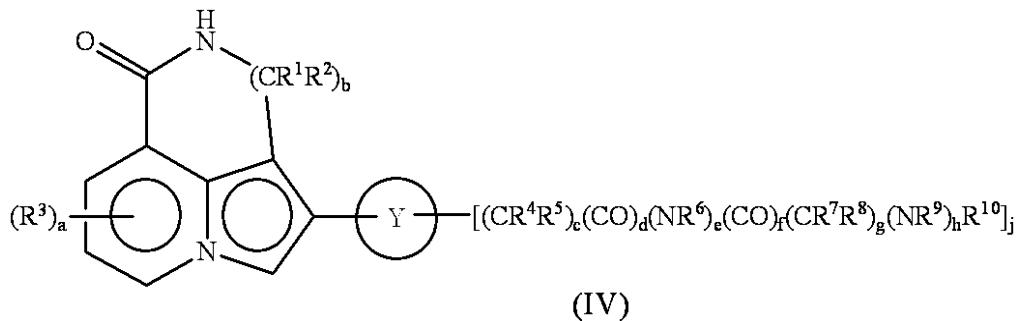
の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、若しくは互変異性体も提供する。

【0064】

本発明はまた、式ⅠⅤ：

【0065】

【化4】



40

【0066】

[式中、a、b、c、d、e、f、g、h、j、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、

50

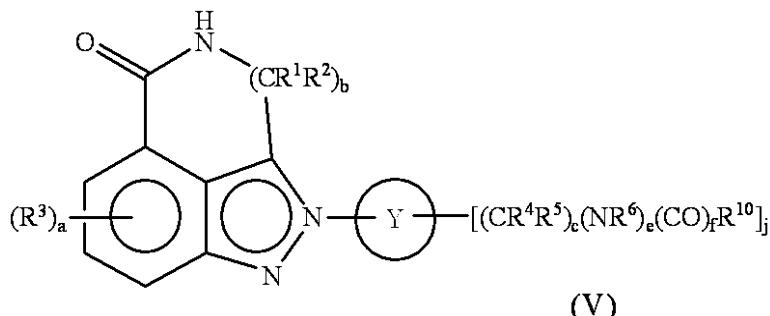
R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、及びYは、上記に定義した通りである】  
の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、若しくは互変異性体も提供する。  
。

## 【0067】

本発明はまた、式V：

## 【0068】

## 【化5】



## 【0069】

[式中、a、b、c、e、f、j、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>10</sup>、及びYは、上記に定義した通りである]

の化合物、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、若しくは互変異性体も提供する。  
。

## 【0070】

式II、III、IV、及びVの任意の1つの化合物に関する好適な形態は、式Iについて既に定義された通りである。

## 【0071】

本発明はまた、その範囲内に、上記式Iの化合物のN-オキシドも包含する。一般に、かかるN-オキシドは、任意の利用可能な窒素原子上に生成されてよい。N-オキシドは、通常の手段、例えば、式Iの化合物を湿潤アルミナの存在下でオキソノンと反応させること、によって生成してもよい。

## 【0072】

本発明は、その範囲内に、上記式Iの化合物のプロドラッグを包含する。一般に、かかるプロドラッグは、式Iの化合物の機能性の誘導体であって、式Iの所望の化合物へ、インビボで容易に変換し得るものであろう。適当なプロドラッグ誘導体の選択及び調製のための通常法は、例えば、バンドガード (H. B u n d g a a r d) 編、「Design of Prodrugs (プロドラッグのデザイン)」エルゼビア、1985年、に記載されている。

## 【0073】

プロドラッグは、生物活性物質（「親薬物」又は「親分子」）の薬理学的に不活性な誘導体でよく、それは、活性薬物を放出するために、体内での変換を必要とするものであり、かつ親薬物分子に対し改善された送達特性を有するものである。インビボの変換、例えば、ある代謝プロセス、例えば、カルボキシエステル、リン酸エステル、又は硫酸エステルの化学的又は酵素的加水分解か、或いは感受性の官能基の還元又は酸化の結果としてであってよい。

## 【0074】

本発明は、その範囲内に、式Iの化合物の溶媒和物、及びその塩、例えば水和物を包含する。

## 【0075】

本発明の化合物は、不斉中心、キラル軸、及びキラル面を有してよく（エリエル（E. L. E l i e l）及びウィレン（S. H. W i l e n）著、「S t r e o c h e m i s t r y of C a r b o n C o m p o u n d s (炭素化合物の立体化学)」、ジョン・

ウィリー & サンズ、ニューヨーク、1994年、p. 1119-1190、に記載のように）、かつ、ラセミ体として、ラセミ混合物、及び個々のジアステレオマーとして生じ、全ての可能な異性体、及びそれらの混合物は、光学異性体を含め、かかる立体異性体の全てが本発明に含まれている。

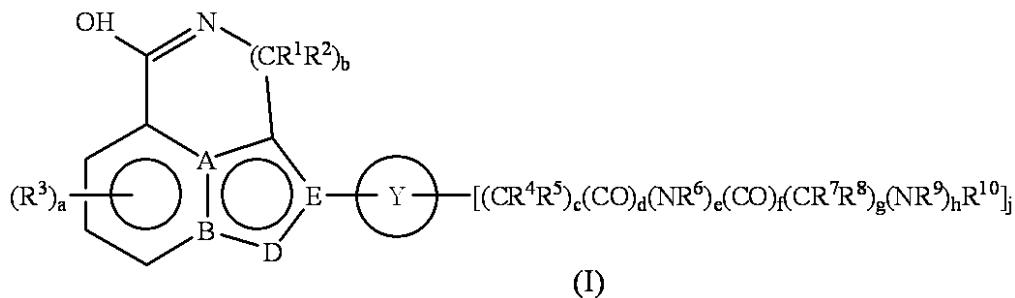
## 【0076】

本明細書に開示された化合物は、互変異性体として存在してもよく、たとえ一方の互変異性体構造のみが描かれている場合でも、双方の互変異性体型が本発明の範囲によって包含されることが意図されている。例えば、式Iの化合物は、以下の構造I：

## 【0077】

## 【化6】

10



20

## 【0078】

の化合物へ互変異性化されてもよい。

## 【0079】

該化合物は、種々の異性体型で存在してよく、その全てが本発明により包含される。

## 【0080】

該化合物は、多数の異なる結晶多形で存在してもよい。

## 【0081】

任意の変数（例えば、R<sup>1</sup>など）が任意の構成成分において1回より多く出現する場合、その出現ごとの定義は、他の全ての出現とは無関係である。また、置換基及び変数の組合せは、かかる組合せが結果として安定な化合物を生じる場合にのみ許容される。置換基から環系内へ描かれた線は、示された結合が、置換可能な任意の環原子へ結合されてよいことを表わしている。

30

## 【0082】

本発明の化合物上の置換基及び置換パターンが、化学的に安定な化合物でありかつ、当該技術分野における技術上既知の方法並びに以下に示される方法により、容易に入手可能な出発物質から容易に合成し得る化合物、を提供するべく、当業者により選択可能であることが理解される。もし置換基自体が1個より多くの基で置換されているなら、結果として安定な構造を生じる限り、これらの多数の基が、同じ炭素上か、又は異なる炭素上にあってもよいことが理解される。語句「置換されていてもよい」は、語句「未置換か、又は1以上の置換基で置換されている」と同等であると理解されるべきであり、かかる場合、好適な実施態様は、ゼロないし3個の置換基を有するであろう。さらに特別には、ゼロないし2個の置換基がある。飽和、部分飽和、又は不飽和ヘテロ環（複素環）上の置換基は、任意の置換可能な位置に結合可能である。

40

## 【0083】

本明細書で用いる場合、「アルキル」は、特定の数の炭素原子を有している、分枝、直鎖、及び環式の、飽和脂肪族炭化水素基を包含することを意味する。例えば、「C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル」は、直鎖、分枝鎖、又は環式の配置の、1、2、3、4、5、又は6個の炭素を有する基を包含すると定義される。例えば、「C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル」は、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、t-ブチル、i-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシ

50

ルなどを包含する。好適なアルキル基は、メチル及びエチルである。用語「シクロアルキル」は、特定の数の炭素原子を有している、単環、二環、又は多環式の、飽和脂肪族炭化水素基を意味する。例えば、「C<sub>3</sub> - 7シクロアルキル」は、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、2,2-ジメチル-シクロブチル、2-エチル-シクロペンチル、シクロヘキシル、などを包含する。本発明の1つの実施態様においては、用語「シクロアルキル」は、直前に記載された基を包含し、かつさらに、単環式の不飽和脂肪族炭化水素基を包含する。例えば、本実施態様において定義された「シクロアルキル」は、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、2,2-ジメチル-シクロブチル、2-エチル-シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロブテニル、7,7-ジメチルビシクロ[2.2.1]ヘプチルなどを包含する。好適なシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルである。  
10

## 【0084】

本明細書で用いる場合、用語「C<sub>2</sub> - 10アルケニル」は、2ないし10個（例えば、2ないし6個）の炭素原子と、少なくとも1つの炭素・炭素二重結合とを含有する、直鎖又は分枝鎖の、非芳香族炭化水素基を指す。好ましくは、1つの炭素・炭素二重結合が存在し、かつ4個までの非芳香族炭素・炭素二重結合が存在してよい。アルケニル基は、エテニル、プロペニル、ブテニル、及び2-メチルブテニルを包含する。好適なアルケニル基は、エテニル及びプロペニルを包含する。

## 【0085】

本明細書で用いる場合、用語「C<sub>2</sub> - 10アルキニル」は、2ないし10個（例えば、2ないし6個）の炭素原子と、少なくとも1つの炭素・炭素三重結合とを含有する、直鎖又は分枝鎖の炭化水素基を指す。3個までの炭素・炭素三重結合が存在してよい。アルキニル基は、エチニル、プロピニル、ブチニル、及び3-メチルブチニルなどを包含する。好適なアルキニル基は、エチニル及びプロピニルを包含する。  
20

## 【0086】

「アルコキシ」は、酸素架橋を介し結合した、指示された数の炭素原子からなるアルキル基を表わす。「アルコキシ」は、それ故、上記のアルキルの定義を包含する。適当なアルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、及びシクロペンチルオキシを包含する。好適なアルコキシ基は、メトキシ及びエトキシである。用語「C<sub>6</sub> - 10アリールオキシ」は、同様に理解可能であり、この基の例はフェノキシである。  
30

## 【0087】

用語「ハロC<sub>1</sub> - 6アルキル」及び「ハロC<sub>1</sub> - 6アルコキシ」は、1個以上（特に、1ないし3個）の水素原子が、ハロゲン原子、特にフッ素又は塩素原子により置換されている、C<sub>1</sub> - 6アルキル又はC<sub>1</sub> - 6アルコキシ基を意味する。好適であるのは、フルオロC<sub>1</sub> - 6アルキル及びフルオロC<sub>1</sub> - 6アルコキシ基、特にフルオロC<sub>1</sub> - 3アルキル及びフルオロC<sub>1</sub> - 3アルコキシ基、例えば、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>F、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、又はOCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、最も具体的にはCF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、及びOCHF<sub>2</sub>である。  
40

## 【0088】

本明細書で用いる場合、用語「ヒドロキシC<sub>1</sub> - 6アルキル」は、1個以上（特に、1ないし3個）の水素原子がヒドロキシ基により置換されている、C<sub>1</sub> - 6アルキル基を意味する。好適であるのは、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>CHOH、及びCH<sub>2</sub>OHCH<sub>3</sub>である。用語「ヒドロキシC<sub>2</sub> - 10アルケニル」及び「ヒドロキシC<sub>2</sub> - 10アルキニル」は、同様に理解することができる。「ヒドロキシC<sub>2</sub> - 10アルキニル」の例は、（ヒドロキシ）（メチル）ブチニルである。

## 【0089】

本明細書で用いるとき、用語「C<sub>1</sub> - 6アルキルカルボニル」又は「C<sub>1</sub> - 6アルコキ

10

20

30

40

50

「カルボニル」は、カルボニル (C=O) 基を介して結合した、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ基をそれぞれ意味する。C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルカルボニル基の適當な例は、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、及びtert-ブチルカルボニルを包含する。C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルの例は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、及びtert-ブトキシカルボニルを包含する。用語「C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリールカルボニル」は、同様に理解可能であり、この基の例はベンゾイルである。

## 【0090】

本発明化合物中に存在する環は、単環又は多環式、特に二環式であってもよい。多環式の環は、縮合するか、架橋するか、又はスピロ結合していてもよい。

10

## 【0091】

本明細書で用いる場合、「C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール」は、6ないし10個の原子からなる任意の安定な単環又は二環式の炭素環であって、これにおいて少なくとも1つの環が芳香環である環を意味する。かかるアリール基の例は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、及びテトラヒドロベンゾ[7]アヌレンを包含する。好適なアリール基は、フェニル又はナフチル、特にフェニルである。

## 【0092】

7員ないし15員のヘテロ環（複素環、ヘテロシクリル）は、7員、8員、9員、10員、11員、12員、13員、14員、及び15員のヘテロ環（複素環）を包含する。同様に、7員ないし10員のヘテロ環（複素環）は、7員、8員、9員、10員の環を包含する。

20

## 【0093】

本発明の特別なヘテロ環（複素環）の例は、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフランジオニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、エポキシジル、フリル、フラザニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、オキセタニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、トリアジニル、テトラジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、キノリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサンニル、ヘキサヒドロアゼビニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン-2-オニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、ジヒドロイソクロメニル、ジヒドロクロメニル、ジヒドロイミダゾロニル、ジヒドロトリアゾロニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロイミダゾピラジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリジノニル、イミダゾロニル、イソインドリノニル、オクタヒドロキノリジニル、オクタヒドロイ

30

40

40

50

ソインドリル、イミダゾピリジニル、アザビシクロヘプタニル、クロメノニル、トリアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、チアゾロトリアゾリル、アゾニアビシクロヘプタニル、アゾニアビシクロオクタニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ブテリジニル、ジヒドロキナゾリニル、ジヒドロフタラジニル、ベンゾイソオキサゾリル、テトラヒドロナフチリジニル、ジベンゾ[ b, d ] フラニル、ジヒドロベンゾチアゾリル、イミダゾチアゾリル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、ヘキサヒドロナフチリジニル、テトラヒドロイミダゾピリジニル、テトラヒドロイミダゾピラジニル、ピロロピリジニル、ジアゼパニル、アゾニアビシクロヘキサニル、アゾニアビシクロヘプタニル、アゼパニル、オクタヒドロピリドピラジニル、ジアザビシクロヘプタニル、ジアゾニアスピロデカニル、ジアゾニアスピロノナニル、オクタヒドロピロロピロリル、及びテトラヒドロトリアゾロピラジニル、及びそのN-オキシドである。ヘテロシクリル置換基の結合は、炭素原子を介するか、又はヘテロ原子を介して生じ得る。

10

## 【0094】

好適な5又は6員の、飽和又は部分飽和ヘテロ環(複素環)は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラン、チオモルホリニル、アゾニアビシクロヘキサニル、アゾニアビシクロヘプタニル、及びテトラヒドロピラニルである。

## 【0095】

好適な5員の芳香族複素環は、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、及びピロリルである。

20

## 【0096】

好適な6員の芳香族複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、及びピラジニルである。

## 【0097】

好適な7ないし15員の、飽和、部分飽和又は不飽和のヘテロ環(複素環)は、ジアゼパニル、アゼパニル、テトラヒドロキノリニル、キノリニル、インドリル、イミダゾピリジニル、ベンゾチアゾリル、キノキサリニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキソリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロインドリル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイソチアゾリル、ジヒドロイミダゾピラジニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサジアゾリル、チアゾロトリアゾリル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロキナゾリニル、ジヒドロフタラジニル、インダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、テトラヒドロナフチリジニル、トリアゾロピリミジニル、ジベンゾ[ b, d ] フラニル、ナフチリジニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソクロメニル、ジヒドロクロメニル、ジヒドロベンゾチアゾリル、イミダゾチアゾリル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、ヘキサヒドロナフチリジニル、テトラヒドロイミダゾピラジニル、ピロロピリジニル、キナゾリニル、インドリジニル、オクタヒドロピリドピラジニル、ジアザビシクロヘプタニル、ジアゾニアスピロデカニル、ジアゾニアスピロノナニル、オクタヒドロピロロピロリル、及びテトラヒドロトリアゾロピラジニルである。

30

## 【0098】

本明細書で用いる場合、用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素を指し、このうち、フッ素及び塩素が好ましい。

## 【0099】

本発明の範囲内にある特定の化合物は：

N-メチル[4-(6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-2,7,9b-トリアザベンゾ[cd]アズレン-1-イル)フェニル]メタンアミニウムトリフルオロアセテート；

40

50

N - メチル [ 4 - ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 4 , 8 b - トリアザアセナフチレン - 2 - イル ) フェニル ] メタンアミニウムトリフルオロアセテート ;

N - メチル [ 4 - ( 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピノ [ 5 , 4 , 3 - c d ] インダゾール - 2 - イル ) フェニル ] メタンアミニウムトリフルオロアセテート ;

N , N - ジメチル [ 4 - ( 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピノ [ 5 , 4 , 3 - c d ] インダゾール - 2 - イル ) フェニル ] メタンアミニウムトリフルオロアセテート ;

N<sup>2</sup> , N<sup>2</sup> - ジメチル - N - [ 4 - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 5 - イル ) フェニル ] グリシンアミド ;

3 - [ 4 - ( 8 - フルオロ - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピノ [ 5 , 4 , 3 - c d ] インダゾール - 2 - イル ) フェニル ] ピペリジニウムトリフルオロアセテート ;

8 - フルオロ - 2 - { 4 - [ ( 3 R ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 6 H - アゼピノ [ 5 , 4 , 3 - c d ] インダゾール - 6 - オン ;

8 - フルオロ - 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 6 H - アゼピノ [ 5 , 4 , 3 - c d ] インダゾール - 6 - オン ;

N , N - ジメチル [ 4 - ( 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 , 7 , 9 b - トリアザベンゾ [ c d ] アズレン - 1 - イル ) フェニル ] メタンアミニウムトリフルオロアセテート ;

N - [ 4 - ( 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 , 7 , 9 b - トリアザベンゾ [ c d ] アズレン - 1 - イル ) ベンジル ] プロパン - 2 - アミニウムトリフルオロアセテート ;

2 - [ 4 - ( 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 , 7 , 9 b - トリアザベンゾ [ c d ] アズレン - 1 - イル ) ベンジル ] - 2 , 7 - ジアゾニアスピロ [ 4 . 5 ] デカンビス ( トリフルオロアセテート ) ;

1 - メチル - 4 - ( { [ 4 - ( 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 , 7 , 9 b - トリアザベンゾ [ c d ] アズレン - 1 - イル ) ベンジル ] アンモニオ } メチル ) ピペリジニウムビス ( トリフルオロアセテート ) ;

N , N - ジメチル [ 4 - ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 4 , 8 b - トリアザアセナフチレン - 2 - イル ) フェニル ] メタンアミニウムトリフルオロアセテート ;

2 - [ 4 - ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 4 , 8 b - トリアザアセナフチレン - 2 - イル ) ベンジル ] - 2 , 7 - ジアゾニアスピロ [ 4 . 5 ] デカンビス ( トリフルオロアセテート ) ;

1 - メチル - 4 - ( { [ 4 - ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 4 , 8 b - トリアザアセナフチレン - 2 - イル ) ベンジル ] アンモニオ } メチル ) ピペリジニウムビス ( トリフルオロアセテート ) ;

N - [ 4 - ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 4 , 8 b - トリアザアセナフチレン - 2 - イル ) ベンジル ] プロパン - 2 - アミニウムトリフルオロアセテート ;

2 - [ 4 - ( 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピノ [ 5 , 4 , 3 - c d ] インダゾール - 2 - イル ) ベンジル ] - 2 , 7 - ジアゾニアスピロ [ 4 . 5 ] デカンビス ( トリフルオロアセテート ) ;

[ 4 - ( 8 - フルオロ - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピノ [ 5 , 4 , 3 - c d ] インダゾール - 2 - イル ) フェニル ] - N , N - ジメチルメタンアミニウムトリフルオロアセテート ;

5 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 1 ( 2 H ) - オン ;

エチル 4 - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 5 - イル ) ベンゾアート ;

5 - ( 4 - ニトロフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリ

10

20

30

40

50

ジン - 1 ( 2 H ) - オン ;  
 5 - [ 4 - ( ヒドロキシメチル ) フェニル ] - 3 , 4 - ジヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 1 ( 2 H ) - オン ;  
 N - [ 4 - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 5 - イル ) フェニル ] ニコチンアミド ;  
 N - [ 4 - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 5 - イル ) フェニル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ;  
 N - [ 4 - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 5 - イル ) フェニル ] - 2 - ピロリジン - 1 - イルアセトアミド ;  
 1 - メチル - N - [ 4 - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 5 - イル ) フェニル ] ピペリジン - 4 - カルボキサミド ;  
 3 - ( { [ 4 - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 5 - イル ) フェニル ] アミノ } カルボニル ) アゼチジニウムクロリド ;  
 ( 3 S ) - 1 - メチル - N - [ 4 - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 5 - イル ) フェニル ] ピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 ( 3 R ) - 1 - メチル - N - [ 4 - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 5 - イル ) フェニル ] ピペリジン - 3 - カルボキサミド ;  
 ( 2 S ) - 1 - メチル - N - [ 4 - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 5 - イル ) フェニル ] ピペリジン - 2 - カルボキサミド ;  
 ( 2 R ) - 1 - メチル - N - [ 4 - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 5 - イル ) フェニル ] ピペリジン - 2 - カルボキサミド ;  
 5 - { 4 - [ ( ジメチルアミノ ) メチル ] フェニル } - 3 , 4 - ジヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 1 ( 2 H ) - オン ;  
 5 - { 4 - [ ( メチルアミノ ) メチル ] フェニル } - 3 , 4 - ジヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 1 ( 2 H ) - オン ;  
 5 - { 4 - [ ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ] フェニル } - 3 , 4 - ジヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 1 ( 2 H ) - オン ;  
 5 - { 4 - [ ( イソプロピルアミノ ) メチル ] フェニル } - 3 , 4 - ジヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 1 ( 2 H ) - オン ;  
 5 - ( 4 - { [ ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ] メチル } フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 1 ( 2 H ) - オン ;  
 及び、その薬学的に許容される塩、遊離塩基、及び互変異性体である。  
 【 0100 】

本発明に包含されるのは、式 I の化合物の遊離塩基、並びにその薬学的に許容される塩及び立体異性体である。本発明の化合物は、アミン及び / 又は N 含有ヘテロ環基の N 原子においてプロトン化して塩を生成することができる。用語「遊離塩基」は、非塩型のアミン化合物を指す。包含される薬学的に許容される塩は、本明細書記載の具体的な化合物に例示される塩を包含するだけでなく、式 I の化合物の遊離型の全ての典型的な薬学的に許容される塩も包含する。記載された具体的な塩化合物の遊離型は、当該技術分野における技術上既知の方法を用いて単離されてよい。例えば、遊離型は、その塩を、適当な塩基の希釈水溶液、例えば NaOH、炭酸カリウム、アンモニア、及び炭酸水素ナトリウムの希釈水溶液、で処理することにより再生してもよい。遊離型は、極性溶媒中の溶解度のような、ある物理的性質において、その各々の塩型と幾分異なってもよいが、本発明では、他の点において、酸及び塩基塩はその各々の遊離型と医薬的に同等である。

【 0101 】

10

20

30

40

50

本化合物の薬学的に許容される塩は、塩基性又は酸性の基を含有する本発明化合物から、通常の化学的方法により合成することができる。一般に、塩基性化合物の塩は、イオン交換クロマトグラフィーによるか、又は、遊離塩基を化学量論的な量の、又は過剰の、所望の塩形成性無機又は有機酸と、適当な溶媒又は溶媒の種々の組合せの中で反応させることにより調製される。同様に、酸性化合物の塩は、適切な無機又は有機塩基との反応により生成される。

#### 【0102】

したがって、本発明化合物の薬学的に許容される塩は、塩基性の当該化合物を無機又は有機酸又は高分子酸と反応させることにより生成される、本発明化合物の通常の非毒性塩を包含する。例えば、通常の非毒性塩は、無機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、スルファミン酸、リン酸、亜リン酸、硝酸など）から誘導される塩、並びに有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、パルミチン酸、グルコン酸、アスパラギン酸、桂皮酸、ピルビン酸、エタンスルホン酸、エタン、ジスルホン酸、吉草酸、トリフルオロ酢酸など）から調製される塩を包含する。適当な高分子塩の例は、高分子酸、例えばタンニン酸、カルボキシメチルセルロースから誘導されるものを包含する。好ましくは、本発明の薬学的に許容される塩は、1当量の式（I）の化合物と、1、2、又は3当量の無機又は有機酸とを含有する。さらに特別には、本発明の薬学的に許容される塩は、トリフルオロアセテート又はクロリド塩、特にトリフルオロ酢酸塩である。

10

20

30

40

#### 【0103】

本発明化合物が酸性である場合、適当な「薬学的に許容される塩」は、無機塩基及び有機塩基を含む、薬学的に許容される非毒性塩基から調製される塩を指す。無機塩基から誘導される塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩を包含する。特に好適な塩は、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、及びナトリウムの塩である。薬学的に許容される有機の非毒性塩基から誘導される塩は、第一級、第二級、及び第三級のアミンの塩；天然産置換アミンを含む置換アミンの塩；環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、リジン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N<sup>1</sup>-ジベンジルエチレンジアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、ブチルアミン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、トロメタミンなどの塩を包含する。

50

#### 【0104】

上記記載の薬学的に許容される塩及び他の典型的な薬学的に許容される塩の調製は、バーグ（Berg）ら著、「ジャーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンセズ（J. Pharm. Sci.）」、医薬用塩類（‘Pharmaceutical Salts’）」、1977年、第66巻、p. 1-19により、さらに充分に記載されている。

#### 【0105】

生理的条件下では、該化合物中の脱プロトン化された酸性基、例えばカルボキシル基が、アニオン性であってよく、かつ、この電子電荷が次に、プロトン化又はアルキル化された塩基性基、例えば第四級窒素原子のカチオン性電荷に対し、内部で平衡化されるかもしれないことから、本発明化合物が潜在的に内部塩又は両性イオンであることもまた注目されよう。

50

## 【0106】

本発明は、療法に使用するための化合物を提供する。

## 【0107】

本発明は、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害により改善可能な症状の、治療又は予防において使用するための化合物を提供する(例えば、「ネイチャー・レビュー・ドラッグ・ディスカバリー(Nature Review Drug Discovery)」、2005年、第4巻、p.421-440参照)。

## 【0108】

したがって本発明は、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害により改善可能な症状の、治療又は予防用医薬の製造のための、式Iの化合物の使用を提供する。

10

## 【0109】

本発明はまた、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害により改善可能な症状の、治療又は予防のための方法であって、式Iの化合物又は式Iの化合物を含んでなる組成物の有効量を、それを必要とする患者へ投与することを含んでなる該方法も提供する。

## 【0110】

本発明のPARP阻害剤は、WO2005/082368に特定された疾患の治療のために有用である。

20

## 【0111】

PARP阻害剤は、炎症性疾患の治療のために有用であることが示されてきた(ファーマコロジカルリサーチ(Pharmaceutical Research)、2005年、第52巻、p.72-82及び83-92参照)。

## 【0112】

本発明化合物は、臓器移植拒絶から結果として生じる症状を含む炎症性疾患、例えば；関節炎、リウマチ様関節炎、変形性関節症、骨吸收増大に関連した骨疾患を含む、関節の慢性炎症性疾患；炎症性腸疾患、例えば、回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群、及びクーロン病；炎症性肺疾患、例えば、喘息、成人呼吸促迫症候群、及び慢性閉塞性気道疾患；角膜異常症、トラコマ、オンコセルカ症、ブドウ膜炎、交感性眼炎、及び眼内炎を含む、眼の炎症性疾患；歯肉炎及び歯周炎を含む、歯肉の慢性炎症性疾患；結核；らい病；尿毒症性合併症、糸球体腎炎、及びネフローゼを含む、腎臓の炎症性疾患；硬化性皮膚炎、乾癬、及び湿疹を含む、皮膚の炎症性疾患；神経系の慢性脱髓疾患、多発性硬化症、AID関連神経変性疾患、及びアルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳髄膜炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、及びウイルス性又は自己免疫性脳炎を含む、中枢神経系の炎症性疾患；制限されることなく、免疫複合体型血管炎、全身性エリテマトーデス(SEL)を含む、糖尿病合併症；心臓の炎症性疾患、例えば、心筋症、虚血性心疾患、高コレステロール血症、及びアテローム性動脈硬化症；並びに、子癇前症、慢性肝不全、脳及び脊髄の外傷、及び多臓器不全症候群(MODS)(多臓器不全(MOF))を含む、有意な炎症性成分を有し得る種々の他の疾患、を含めた炎症性疾患の治療のために有用である。炎症性疾患はまた、グラム陽性又はグラム陰性性ショック、出血性又はアナフィラキシー性ショック、又は前炎症性サイトカインに対する応答において癌化学療法により誘導されるショック、例えば前炎症性サイトカインに関連したショック、により示される身体の全身性炎症であってもよい。かかるショックは、例えば癌の治療として投与される化学治療剤によって誘導され得る。

30

## 【0113】

したがって、本発明は、炎症性疾患の治療又は予防のための医薬の製造において使用するための、式Iの化合物を提供する。

40

## 【0114】

本発明はまた、炎症性疾患の治療又は予防のための方法であって、式Iの化合物又は式Iの化合物を含んでなる組成物の有効量を、それを必要とする患者へ投与することを含ん

50

でなる該方法も提供する。

【0115】

P A R P 阻害剤はまた、急性及び慢性の心筋症の治療のために有用であることが示されてきた(ファーマコロジカル リサーチ(Pharmaceutical Research)、2005年、第52巻、p. 34-43参照)。例えば、P A R P 阻害剤の単回注射投与は、ウサギにおいて心筋及び骨格筋の虚血及び再灌流によって生じる梗塞範囲を減少させたことが示されてきた。これらの研究において、3-アミノーベンズアミド(10mg/kg)の単回注射投与は、閉塞の1分前又は再灌流の1分前のどちらの場合においても、同様に、心臓での梗塞範囲の減少させ(32-42%)、一方、別のP A R P 阻害剤である、1,5-ジヒドロキシイソキノリン(1mg/kg)は、同程度(38-48%)の梗塞範囲を減少させている。これらの結果から、P A R P 阻害剤は、以前は、虚血心、又は骨格筋細胞の再灌流傷害を回復させることができたと推測できる(PNAS、1997年、第94巻、p. 679-683)。同様の知見はブタ(Eur. J. Pharmacol.、1998年、第359巻、p. 143-150)、及びAnn. Thorac. Surg.、2002年、第73巻、p. 575-581)、及び犬(Shock.、2004年、第21巻、p. 426-32)においても報告されている。

10

【0116】

P A R P 阻害剤は、特定の血管疾患、敗血性ショック、虚血性傷害、及び神経毒性の治療に有用であることが示されてきた(Biochem. Biophys. Acta、1989年、第1014巻、p. 1-7; J. Clin. Invest.、1997年、第100巻、p. 723-735)。P A R P は、また、出血性ショックの発症においても、役割を果たすことも示されてきた(PNAS、2000年、第97巻、p. 10203-10208)。

20

【0117】

本発明の化合物はまた、自然に発生する事象から、及び外科手術手順の間に生ずる、再灌流損傷、例えば、腸の再灌流損傷；心筋の再灌流損傷；心肺バイパス手術、大動脈瘤修復手術、頸動脈血管内膜切除術、又は出血性ショックから結果として生じる再灌流損傷；及び、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、腸、及び角膜のような臓器の移植から結果として生じる再酸素化損傷、の治療又は予防においても有用であってよい。

30

【0118】

したがって、本発明は、再灌流損傷の治療又は予防のための医薬の製造において使用するための、式Iの化合物を提供する。

【0119】

本発明はまた、再灌流損傷の治療又は予防のための方法であって、式Iの化合物又は式Iの化合物を含んでなる組成物の有効量を、それを必要とする患者へ投与することを含んでなる該方法も提供する。

【0120】

本発明の化合物はまた、臓器移植に由来するもの、例えば安定狭心症、不安定狭心症、心筋虚血、肝虚血、腸間膜虚血、腸虚血、重篤な四肢虚血、慢性の重篤な四肢虚血、脳虚血、急性心虚血、虚血性腎疾患、虚血性肝疾患、虚血性網膜疾患、敗血症性ショック、及び中枢神経系の虚血性疾患、例えば卒中又は脳虚血を含む、虚血症状の治療又は予防においても有用であってよい。

40

【0121】

したがって、本発明は、虚血性症状の治療又は予防のための医薬の製造において使用するための、式Iの化合物を提供する。

【0122】

本発明はまた、虚血性症状の治療又は予防のための方法であって、式Iの化合物又は式Iの化合物を含んでなる組成物の有効量を、それを必要とする患者へ投与することを含んでなる該方法も提供する。

【0123】

50

本発明は、卒中の治療又は予防のための医薬の製造において使用するための、式Iの化合物を提供する。

【0124】

本発明はまた、卒中の治療又は予防のための方法であって、式Iの化合物又は式Iの化合物を含んでなる組成物の有効量を、それを必要とする患者へ投与することを含んでなる該方法も提供する。

【0125】

本発明化合物はまた、慢性又は急性の腎不全の治療又は予防のためにも有用である。

【0126】

したがって、本発明は、腎不全の治療又は予防のための医薬の製造において使用するための、式Iの化合物を提供する。 10

【0127】

本発明はまた、腎不全の治療又は予防のための方法であって、式Iの化合物又は式Iの化合物を含んでなる組成物の有効量を、それを必要とする患者へ投与することを含んでなる該方法も提供する。

【0128】

本発明化合物はまた、心臓血管疾患以外の血管疾患、例えば、末梢動脈閉塞、閉塞性血栓血管炎、レイノー病及び現象、先端チアノーゼ、先端紅痛症、静脈血栓症、静脈瘤、動静脈ろう、リンパ浮腫、及び脂肪性浮腫の、治療又は予防のために有用であってよい。

【0129】

したがって、本発明は、心臓血管疾患以外の血管疾患の治療又は予防のための医薬の製造において使用するための、式Iの化合物を提供する。 20

【0130】

本発明はまた、心臓血管疾患以外の血管疾患の治療又は予防のための方法であって、式Iの化合物又は式Iの化合物を含んでなる組成物の有効量を、それを必要とする患者へ投与することを含んでなる該方法も提供する。

【0131】

本発明化合物はまた、心臓血管疾患、例えば、慢性心不全、アテローム性動脈硬化症、うつ血性心不全、循環ショック、心筋症、心臓移植、心筋梗塞、及び心不整脈、例えば心房細動、上室性頻拍、心房粗動、及び発作性心房頻拍の、治療又は予防のために有用であってよい。 30

【0132】

したがって、本発明は、心臓血管疾患の治療又は予防のための医薬の製造において使用するための、式Iの化合物を提供する。

【0133】

本発明はまた、心臓血管疾患の治療又は予防のための方法であって、式Iの化合物又は式Iの化合物を含んでなる組成物の有効量を、それを必要とする患者へ投与することを含んでなる該方法も提供する。

【0134】

インビトロ及びインビボでの実験は、PARP阻害剤がI型糖尿病及び糖尿病性合併症のような、自己免疫疾患の治療又は予防に使用可能であることを示してきた（ファーマコロジカルリサーチ（Pharmaceutical Research）、2005年、第52巻、p. 60 - 71）。 40

【0135】

本発明化合物はまた、I型糖尿病（インスリン依存性糖尿病）、II型糖尿病（インスリン非依存性糖尿病）、妊娠糖尿病、自己免疫性糖尿病、インスリン異常症、膵臓疾患による糖尿病、他の内分泌疾患に関連した糖尿病（例えばクッシング症候群、先端巨大症、褐色細胞腫、グルカゴノーマ、原発性アルドステロン症、又はソマトスタチノーマ）、A型インスリン抵抗性症候群、B型インスリン抵抗性症候群、リバトロフィック（脂肪栄養性）糖尿病、及び3-細胞毒素に誘導される糖尿病を含む、糖尿病の、治療又は予防のた

10

20

30

40

50

めに有用であってよい。本発明化合物はまた、糖尿病合併症、例えば糖尿病性白内障、緑内障、網膜症、腎症、（例えば、ミクロアルブミン尿症及び進行性糖尿病性腎症）、多発性神経炎、脚の壊疽、アテローム硬化症性冠動脈疾患、末梢動脈疾患、非ケトン性高血糖性・高浸透圧性昏睡、単神経障害、自律神経障害、脚潰瘍、関節問題、及び、皮膚又は粘膜合併症（例えば、感染症、シングルポット（脛斑点）、カンジダ感染症、又は糖尿病性リポイド類壊死症）、高脂血症、高血圧、インスリン抵抗性症候群、冠動脈疾患、網膜症、糖尿病性神経障害、多発性神経障害、単神経障害、自律神経障害、脚潰瘍、関節問題、真菌感染症、細菌感染症、及び心筋症、の治療又は予防のために有用であってよい。

## 【0136】

したがって、本発明は、糖尿病の治療又は予防のための医薬の製造において使用するための、式Iの化合物を提供する。

## 【0137】

本発明はまた、糖尿病の治療又は予防のための方法であって、式Iの化合物又は式Iの化合物を含んでなる組成物の有効量を、それを必要とする患者へ投与することを含んでなる該方法も提供する。

## 【0138】

本発明化合物はまた、固形腫瘍、例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索肉腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、大腸癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膀胱癌、骨癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、食道癌、胃癌、口腔癌、鼻腔癌、咽頭癌、扁平上皮細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、囊胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、性上皮腫、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、小細胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌、皮膚癌、黒色腫、神経芽細胞腫、及び網膜芽細胞腫；血液・骨癌、例えば、急性リンパ芽球性白血病（「ALL」）、急性リンパ芽球性B細胞白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、急性骨髄芽球性白血病（「AML」）、急性前骨髄芽球性白血病（「APL」）、急性单芽球性白血病、急性赤白血病性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性骨髄单芽球性白血病、急性非骨髄单球性白血病、急性未分化白血病、慢性骨髄性白血病（「CML」）、慢性リンパ芽球性白血病（「CLL」）、ヘアリーセル白血病、及び多発性骨髄腫；急性及び慢性白血病、例えば、リンパ芽球性、骨髄性、リンパ球性、骨髄球性白血病；リンパ腫、例えばホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、ワルデンストローム型マクログロブリン血症、重鎖病、及び真性赤血球増加症；CNS及び脳癌、例えば、神経膠腫、毛様細胞性星状細胞腫、星状細胞腫、未分化星状細胞腫、多型性神経膠芽腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、脳室上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、前庭神経鞘腫、腺腫、転移性脳腫瘍、髄膜腫、脊髄腫瘍、及び髄芽細胞腫を含む、癌の治療又は予防のために有用であってよい。

## 【0139】

したがって、本発明は、癌の治療又は予防のための医薬の製造において使用するための、式Iの化合物を提供する。

## 【0140】

本発明はまた、癌の治療又は予防のための方法であって、式Iの化合物又は式Iの化合物を含んでなる組成物の有効量を、それを必要とする患者へ投与することを含んでなる該方法も提供する。

## 【0141】

本発明化合物はまた、相同組換え（HR）依存DNA DSB修復活性を欠失する癌の治療のために使用してもよい（WO 2006 / 021801 参照）。

## 【0142】

HR依存DNA DSB修復経路は、連続したDNAヘリックスを改修するための相同的メカニズムにより、DNA中の二重鎖切断（DSB）を修復する（「ネイチャー・ジェネティクス（Nat. Genet.）」、2001年、第27巻、第3号、p. 247 -

10

20

30

40

50

254)。HR 依存 DNA DSB 修復経路の成分は、制限されることなく、ATM (NM-000051)、RAD51 (NM-002875)、RAD51L1 (NM-002877)、RAD51C (NM-002876)、RAD51L3 (NM-002878)、DMC1 (NM-007068)、XRCC2 (NM7005431)、XRCC3 (NM-005432)、RAD52 (NM-002879)、RAD54L (NM-003579)、RAD54B (NM-012415)、BRCA-1 (NM-007295)、BRCA-2 (NM-000059)、RAD50 (NM-005732)、MREI1A (NM-005590)、NBS1 (NM-002485)、ADPRT (PARP-1)、ADPRTL2 (PARP-2)、CTPS、RPA、RPA1、RPA2、RPA3、XPD、ERCC1、XPFF、MMS19、RAD51p、RAD51D、DMC1、XRCCR、RAD50、MRE11、NB51、WRN、BLMKU70、RU80、ATRCHK1、CHK2、FANCA、FANCB、FANCC、FANCD1、FANCD2、FANCE、FANCF、FANG、RAD1、及びRAD9を包含する。HR 依存 DNA DSB 修復経路に包含される他のタンパク質は、EMSYのような調節因子（「セル（Cell）」、2003年、第115巻、p.523-535）を包含する。

#### 【0143】

HR 依存 DNA DSB 修復経路を欠失する癌は、正常細胞に比較して低減又は消失した、当該経路を介する DNA DSB 修復能を有している、1つ以上の癌細胞を含んでなるか又は1つ以上の癌細胞からなってもよく、すなわち、HR 依存 DNA DSB 修復経路の活性は、1つ以上の癌細胞において、低減又は消失してもよい。

#### 【0144】

HR 依存 DNA DSB 修復経路の1つ以上の成分の活性は、HR 依存 DNA DSB 修復経路を欠失する癌を有する個体の1つ以上の癌細胞において、消失してもよい。HR 依存 DNA DSB 修復経路の成分は、当該技術分野において充分に明らかにされており（例えば、「サイエンス（Science）」、2001年、第291巻、p.1284-1289参照）、上記にリストされた成分を包含する。

#### 【0145】

本発明は、HR 依存 DNA DSB 修復活性を欠失する癌の、治療又は予防のための医薬の製造において使用するための、式Iの化合物を提供する。

#### 【0146】

本発明はまた、HR 依存 DNA DSB 修復活性を欠失する癌の、治療又は予防のための方法であって、式Iの化合物又は式Iの化合物を含んでなる組成物の有効量を、それを必要とする患者へ投与することを含んでなる該方法も提供する。

#### 【0147】

1つの実施態様においては、癌細胞は、ATM (NM-000051)、RAD51 (NM-002875)、RAD51L1 (NM-002877)、RAD51C (NM-002876)、RAD51L3 (NM-002878)、DMC1 (NM-007068)、XRCC2 (NM7005431)、XRCC3 (NM-005432)、RAD52 (NM-002879)、RAD54L (NM-003579)、RAD54B (NM-012415)、BRCA-1 (NM-007295)、BRCA-2 (NM-00059)、RAD50 (NM-005732)、MREI1A (NM-005590)、NBS1 (NM-002485)、ADPRT (PARP-1)、ADPRTL2 (PARP-2)、CTPS、RPA、RPA1、RPA2、RPA3、XPD、ERCC1、XPFF、MMS19、RAD51p、RAD51D、DMC1、XRCCR、RAD50、MRE11、NB51、WRN、BLMKU70、RU80、ATRCHK1、CHK2、FANCA、FANCB、FANCC、FANCD1、FANCD2、FANCE、FANCF、FANG、RAD1、及びRAD9から選択される1つ以上の表現型の、HR 依存 DNA DSB 修復活性を欠失する。

#### 【0148】

10

20

30

40

50

別の実施態様においては、癌細胞は、B R C A 1 及び / 又は B R C A 2 欠失性の表現型を有する。この表現型をもつ癌細胞は、B R C A 1 及び / 又は B R C A 2 を欠失してよく、すなわち、B R C A 1 及び / 又は B R C A 2 の発現及び / 又は活性は、例えば、エンコーディング核酸における突然変異又は多型によるか、又は、調節因子、例えば B R C A 2 調節因子をコードしている E M S Y 遺伝子における増幅、突然変異、又は多型により、当該癌細胞において低減又は消失してもよい（「C e 1 1」、2 0 0 3 年、第 1 1 5 卷、p . 5 2 3 - 5 3 5）。

【0 1 4 9】

B R C A - 1 及び B R C A - 2 は、周知の腫瘍サプレッサーであり、その野生型アレル（対立遺伝子）は、異型接合キャリアの腫瘍においてしばしば喪失される（「オンコジーン（Oncogene）」、2 0 0 2 年、第 2 1 卷、第 5 8 号、p . 8 9 8 1 - 9 3；「トレンド・イン・モレキュラー・メディスン（T r e n d s M o l M e d . ）」、2 0 0 2 年、第 8 卷、第 1 2 号、p . 5 7 1 - 6）。B R C A - 1 及び / 又は B R C A - 2 突然変異と、乳癌との関連は、充分に明らかにされてきた（「E x p C l i n C a n c e r R e s . 」、2 0 0 2 年、第 2 1 卷、付録 3、p . 9 - 1 2）。B R C A - 2 結合因子をコードしている E M S Y 遺伝子の増幅もまた、乳癌及び卵巣癌に関連することが知られている。B R C A - 1 及び / 又は B R C A - 2 における突然変異の保因者もまた、卵巣、前立腺、及び膵臓の癌のリスクが高い。B R C A - 1 及び B R C A - 2 における変異の検出は、当該技術分野において周知であり、例えば、E P 6 9 9 7 5 4、E P 7 0 5 9 0 3、「ジェネティック・テスティング（G e n e t T e s t ）」、1 9 9 2 年、第 1 卷、p . 7 5 - 8 3；「キャンサー・トリートメント・アンド・リサーチ（C a n c e r T r e a t R e s ）」、2 0 0 2 年、第 1 0 7 卷、p . 2 9 - 5 9；「ネオプラズマ（N e o p l a s m ）」、2 0 0 3 年、第 5 0 卷、第 4 号、p . 2 4 6 - 5 0；「チェスカ・ガイネコロジー（C e s k a G y n e k o l ）」、2 0 0 3 年、第 6 8 卷、第 1 号、p . 1 1 - 1 6）に記載されている。B R C A - 2 結合因子 E M S Y の増幅の検出は、「C e 1 1」、第 1 1 5 卷、p . 5 2 3 - 5 3 5 に記載されている。P A R P 阻害剤は、B R C A - 1 及び B R C A - 2 欠失性腫瘍を特異的に殺すのに有用であると示されてきた（「N a t u r e 」、2 0 0 5 年、第 4 3 4 卷、p . 9 1 3 - 9 1 6、及び 9 1 7 - 9 2 1 及び「C a n c e r B i o l o g y & T h e r a p y 」、2 0 0 5 年、第 4 卷、p . 9 3 4 - 9 3 6）。

【0 1 5 0】

したがって、本発明は、B R C A - 1 又は B R C A - 2 欠失性腫瘍の、治療又は予防のための医薬の製造において使用するための、式 I の化合物を提供する。

【0 1 5 1】

本発明はまた、B R C A - 1 又は B R C A - 2 欠失性腫瘍の、治療又は予防のための方法であって、式 I の化合物又は式 I の化合物を含んでなる組成物の有効量を、それを必要とする患者へ投与することを含んでなる該方法も提供する。

【0 1 5 2】

1 つの実施態様においては、本 P A R P 阻害剤は、B R C A - 2 欠失性細胞の除去のための予防療法において使用可能である（「キャンサー・リサーチ（C a n c e r R e s . ）」、2 0 0 5 年、第 6 5 卷、p . 1 0 1 4 5 参照）。

【0 1 5 3】

本発明化合物は、ポリグルタミン伸長関連神経変性、ハンチントン病、ケネディー病、脊髄小脳失調、歯状核赤核淡蒼球ルイ体委縮症（D R P L A）、タンパク質凝集関連神経変性、マシャド・ジョセフ病、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋委縮性側索硬化症、海綿状脳症、プリオൺ関連疾患、及び多発性硬化症（M S ）を含む、神経変性疾患の治療又は予防のために有用であってよい。

【0 1 5 4】

したがって、本発明は、神経変性疾患の治療又は予防のための医薬の製造において使用するための、式 I の化合物を提供する。

10

20

30

40

50

## 【0155】

本発明はまた、神経変性疾患の治療又は予防のための方法であって、式Iの化合物又は式Iの化合物を含んでなる組成物の有効量を、それを必要とする患者へ投与することを含んでなる該方法も提供する。

## 【0156】

本発明化合物はまた、レトロウイルス感染症 (U.S. 5 652 260 及び「J. Virol. 1996年、第70巻、第6号、p. 3992 - 4000）、網膜損傷（「カレント・アイ・リサーチ (Curr. Eye Res.)」、2004年、第29巻、p. 403）、皮膚老化、及びUV誘導性皮膚損傷 (U.S. 5 589 483 及び「バイオケミカル・ファーマコロジー (Biochem. Pharmacol.)」、2002年、第63巻、p. 921) のために有用であってよい。哺乳類の細胞での効率的なレトロウイルス感染がPARP活性の阻害によりブロックされることが示されてきた。このような組み換えレトロウイルスベクターの感染は様々な異なる細胞型において現れることが示されてきた。

10

## 【0157】

本発明化合物は、早期老化の治療又は予防、及び、年齢関連性の細胞機能障害開始の延期のために有用である (Biochem. Biophys. Res. Comm.、1994年、第201巻、第2号、p. 665 - 672 及び「ファーマコロジカル・リサーチ (Pharmacological Research)」、2005年、第52巻、p. 93 - 99)。

20

## 【0158】

本発明化合物は、哺乳類、好ましくはヒトに対し、単独で、又は医薬組成物において、薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、充填剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤、潤滑剤と組合せて、標準的薬学のプラクティスに従って投与してもよい。

## 【0159】

本発明化合物は、制限されることなく、経口（例えば、消化により）；局所（例えば、経皮、鼻腔内、眼、口腔、及び舌下を含む）；肺（例としては、例えばエアロゾルを使用して、例えば口又は鼻からの、吸入又は通気療法により）；直腸；腔；非経口（例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内、脊髄内、囊内、被膜下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、クモ膜下、及び胸骨内を含む注射により）；及び、デポー剤の移植（例えば、皮下又は筋肉内）によるものを含め、全身／末梢であろうと、所望の活性の部位においてであろうと、任意の便利な投与経路により、患者へ投与してもよい。

30

## 【0160】

患者は、真核生物、動物、脊椎動物、哺乳類、げっ歯類（例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス）、ネズミ科の動物（例えば、マウス）、イヌ科の動物（例えば、イヌ）、ネコ科の動物（例えば、ネコ）、ウマ科の動物（例えば、ウマ）、靈長類、シミアン（例えば、サル又は類人猿）、サル（例えば、マーモセット、ヒビ）、類人猿（例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル）、又はヒトであってよい。

## 【0161】

本発明はまた、1つ以上の本発明化合物と薬学的に許容される担体とを含んでなる、医薬組成物も提供する。活性成分を含有する医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性又は油性懸濁液、分散性粉末又は顆粒、エマルジョン、硬又は軟カプセル、或いはシロップ又はエリキシルのような、経口使用に適した形態であってよい。経口使用を意図した組成物は、医薬組成物製造のための当該技術分野において周知の任意の方法に従って調製してもよく、かかる組成物は、医薬的に適切で口当たりの良い製剤を提供するため、甘味剤、着香剤、着色剤、及び保存剤からなる群より選択される、1つ以上の薬剤を含有してもよい。錠剤は、活性成分を、錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容される賦形剤との混合物中に含有する。これらの賦形剤は、例としては、不活性な希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、又はリン酸ナトリ

40

50

ウム；造粒及び崩壊剤、例えば、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コーンスターク、又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン、ポリビニル-ピロリドン、又はアラビアゴム、及び潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はタルクであってよい。錠剤は、コートしなくてもよく、或いはそれらを、周知の技術によりコートして、薬物の不快な味をマスクするか、又は消化管内での崩壊及び吸収を遅延させ、それにより長期間にわたり持続作用を提供するようにしてもよい。例えば、例えばヒドロキシプロピル-メチルセルロース若しくはヒドロキシプロピルセルロースのような、水溶性の味覚マスキング剤、又は、エチルセルロース、セルロースアセテートブチレートのような、時間遅延物質を使用してもよい。

## 【0162】

10

経口使用用の製剤はまた、活性成分が、不活性な固形希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、又はカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセルとして、或いは、活性成分が、水溶性担体、例えばポリエチレングリコール、又は油性媒体、例えば、ラッカセイ油、流動パラフィン、又はオリーブ油と混合されている軟ゼラチンカプセルとして供してもよい。

## 【0163】

20

水性懸濁液は、活性成分を、水性懸濁液の製造に適した賦形剤との混合物中に含有する。かかる賦形剤は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、及びアカシアゴムであり；分散又は湿潤剤は、天然産ホスファチド、例えばレシチン、又は、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、又は、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はエチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、又はエチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合物、例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンでよい。水性懸濁液はまた、1つ以上の保存剤、例えば、エチル、又はn-プロピル p-ヒドロキシベンゾアート、1つ以上の着色剤、1つ以上の着香剤、及び1つ以上の甘味剤、例えばスクロース、サッカリン、又はアスパルテームも含有してもよい。

## 【0164】

30

油性懸濁液は、活性成分を、植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油又はヤシ油か、或いは鉱物油、例えば流動パラフィン中に懸濁することにより製剤してもよい。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜蝋、固形パラフィン、又はセチルアルコールを含有してもよい。上記に示したような甘味剤、及び着香剤を添加して、口当たりの良い経口用製剤を提供するようにしてもよい。これらの組成物は、酸化防止剤、例えば、ブチル化ヒドロキシアニソール又はアルファー-トコフェロールの添加により調製してもよい。

## 【0165】

40

水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散性粉末及び顆粒は、活性成分を、分散又は湿潤剤、懸濁化剤、及び1つ以上の保存剤との混合物中に提供する。適当な分散又は湿潤剤、及び懸濁化剤は、上記のすでに列挙されたものに例示される。付加的な賦形剤、例えば、甘味剤、着香剤、及び着色剤もまた存在してよい。これらの組成物は、アスコルビン酸のような酸化防止剤の添加により保存してもよい。

## 【0166】

50

本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態であってよい。油性相は、植物油、例えばオリーブ油又はラッカセイ油、或いは鉱物油、例えば流動パラフィン、又はこれらの混合物でよい。適当な乳化剤は、天然産ホスファチド、例えばダイズレシチン、及び、脂肪酸とヘキシトール無水物とから誘導されるエステル又は部分エステル、例えばモノオレイン酸ソルビタン、及び、前記部分エステルと、エチレンオキシドとの縮合物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンでよい。エマルジョンはまた、甘味剤、着香剤、保存剤、及び酸化防止剤を含有してもよい。

## 【0167】

シロップ及びエリキシルは、甘味剤、例えば、グリセロール、ポリエングリコール、ソルビトール、又はスクロースを用いて製剤してもよい。かかる製剤はまた、粘滑剤、保存剤、着香剤及び着色剤、及び酸化防止剤を含有してもよい。

## 【0168】

医薬組成物はまた、無菌の注射用水溶液の形態であってもよい。使用してもよい許容されるビヒクル及び溶媒は、なかんずく、水、リンガー液、及び等張の塩化ナトリウム溶液である。

## 【0169】

無菌の注射用製剤はまた、活性成分が油性相中に溶解されている、無菌の注射可能な水中油型マイクロエマルジョンでよい。例えば、活性成分を、まず、ダイズ油及びレシチンの混合物中に溶解してもよい。この油性溶液を、次に、水とグリセロールとの混合物中へ投入し、マイクロエマルジョンを生成するべく加工する。

10

## 【0170】

注射用の溶液又はマイクロエマルジョンは、局所ボーラス注射により、患者の血中へ投与してもよい。別法として、その溶液又はマイクロエマルジョンを、本発明化合物の一定の血中濃度を維持するような方法で、投与することが有利であるかもしれない。かかる一定濃度を維持するため、持続静脈内送達装置を利用してよい。かかる装置の一例は、デルテック (Deltac) CADD-PLUS (登録商標) モデル 5400 静脈内ポンプである。

20

## 【0171】

医薬組成物は、筋肉内及び皮下投与用の、無菌の注射用水性又は油胞性懸濁液の形態でもよい。この懸濁液は、当該技術分野において周知の方法により、上記に列挙されてきた適当な分散又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて製剤してもよい。無菌の注射用製剤はまた、例えば 1, 3-ブタンジオール中の溶液のような、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の、無菌の注射用溶液又は懸濁液であってもよい。さらに、無菌の固定油が、溶媒又は懸濁媒体として慣習的に使用される。この目的のためには、合成モノ-、又はジグリセリドを含む、任意の無刺激性の固定油を使用してもよい。さらに、オレイン酸のような脂肪酸は、注射用物質の調製において用途がある。

30

## 【0172】

式 I の化合物はまた、薬物の直腸投与用の坐剤の形態で投与してもよい。これらの組成物は、該薬物を、常温では固定であるが直腸温度では液体であり、それ故直腸内で融解して該薬物を放出することができる、適当な非刺激性の賦形剤と混合することにより調製し得る。かかる物質は、カカオバター、グリセリンゼラチン、硬化植物油、種々の分子量のポリエチレングリコールの混合物、及びポリエチレングリコールの脂肪酸エステルを包含する。

## 【0173】

局所使用には、式 I の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液又は懸濁液その他が使用される。(本出願では、局所適用はマウスウォッシュ及びうがい薬を含むものとする。)

40

## 【0174】

本発明化合物は、適当な鼻腔内ビヒクル及び送達装置の局所使用により鼻腔内型で、又は、当業者に周知の経皮パッチの形態のものを用いて経皮経路により、投与することができる。経皮送達系の形態において投与されるためには、用量投与は、もちろん、用法用量全体を通し、断続的であるよりもむしろ連続的となるであろう。本発明化合物はまた、基剤、例えば、カカオバター、グリセリンゼラチン、硬化植物油、種々の分子量のポリエチレングリコールの混合物、及びポリエチレングリコールの脂肪酸エステルを用いた、坐剤として送達してもよい。

## 【0175】

本発明による化合物が患者へ投与される場合、選択される用量レベルは、制限されるこ

50

となく、特定の化合物の活性、個々の症状の重さ、投与経路、投与時間、化合物の排出速度、治療継続時間、併用して使用する他の薬物、化合物、及び／又は物質、及び、患者の年齢、性別、体重、症状、全身の健康、及び以前の病歴を含む、多様な因子に依存するであろう。化合物の量及び投与経路は、最終的には医師の自由裁量にあるが、一般に、用量は、実質的に危険又は有害な副作用を引き起こすことなく所望の効果を達成する局所濃度を、活性部位において達成するためのものであろう。

## 【0176】

インビボの投与は、1つの用量で、連続的に、又は断続的に（例えば、適当な間隔での分割用量で）治療のコース全体を通して達成することができる。最も有効な投与手段及び用量を決定するための方法は、当該技術分野において周知であり、療法に使用される製剤、療法の目的、治療されている標的細胞、及び治療されている患者によって異なるであろう。治療する医師によって選択される用量レベル及びパターンを用いて、単回又は複数回の投与を行うことができる。

10

## 【0177】

一般に、活性化合物の適当な用量は、1日当たり患者の体重1キログラムあたり、約100μgないし約250mgの範囲内にある。活性化合物が塩、エステル、プロドラッグなどの場合、投与する量は、親化合物を基準に計算され、それ故、使用するべき正確な重量は、比例して増やされる。

## 【0178】

本化合物はまた、抗癌剤又は化学療法薬との組合せにおいても有用である。

20

## 【0179】

PARP阻害剤は、シスプラチニン及びカルボプラチニン等の白金化合物（Cancer Chemother Pharmacol、1993年、第33号、p.157-162及び、Mol Cancer Ther、2003年、第2巻、P.371-382）を含む抗癌剤の効果を増幅させることができた（「ファーマコロジカル・リサーチ（Pharmacological Research）」、2005年、第52巻、p.25-33）。PARP阻害剤は、イリノテカン及びトポテカン等の、トポイソメラーゼI阻害剤の抗腫瘍活性を増加させることができてあり（Mol Cancer Ther、2003年、第2巻、P.371-382、及びClin Cancer Res、2000年、第6巻、P.2860-2867）、これはインビボモデルにおいても明示されてきた（J Natl Cancer Inst 2004年、第96巻、p.56-67）。

30

## 【0180】

PARP阻害剤は、放射線増感剤としてもまた、作用することが示してきた。PARP阻害剤は、（低酸素）腫瘍細胞を放射線増感させることにおいて有効であり、また、おそらくは、DNA鎖切断が再結合するのを防ぐことを可能にし、いくつかのDNA損傷の伝達経路に影響を及ぼすことによって、腫瘍細胞が放射線療法後に潜在的に致死的な（Br. J. Cancer、1984年、第49巻（Suppl. VI）、p.34-42；及びInt. J. Radiat. Biol.、1999年、第75巻、p.91-100）、又は準致死的な（Clin. Oncol.、2004年、第16巻、第1号、p.29-39）損傷より回復するのを防ぐことにおいて有効であると報告されてきた。

40

## 【0181】

本発明化合物は、癌治療用の化学増感剤及び放射線増感剤としても有用であってよい。それらは、癌の治療を事前に受けてきたか、又は現在受けている哺乳類の治療に有用である。かかる事前の治療は、事前の化学療法、放射線療法、外科手術、又は免疫療法、例えば癌ワクチンを包含する。

## 【0182】

したがって、本発明は、同時の、別々の、又は連続した投与のための、式Iの化合物と抗癌剤との組合せを提供する。

50

## 【0183】

本発明はまた、癌療法における補助剤としての使用のため、或いは、電離放射線又は化学療法剤を用いた治療に向けて腫瘍細胞を活性化するための、医薬の製造において使用するための、式Iの化合物を提供する。

## 【0184】

本発明はまた、化学療法又は放射線療法の方法であって、有効量の式Iの化合物、又は式Iの化合物を含んでなる組成物を、電離放射線又は化学療法薬と組合せて、それを必要とする患者へ投与することを含んでなる方法も提供する。

## 【0185】

併用療法では、本発明化合物は、それを必要とする患者に対して、他の抗癌剤の投与の前（例えば、5分間、15分間、30分間、45分間、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間前）か、他の抗癌剤の投与と同時か、又は他の抗癌剤の投与の後（例えば、5分間、15分間、30分間、45分間、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間後）に、投与してもよい。種々の実施態様において、本化合物及び他の抗癌剤は、1分間離して、10分間離して、30分間離して、1時間未満離して、1時間ないし2時間離して、2時間ないし3時間離して、3時間ないし4時間離して、4時間ないし5時間離して、5時間ないし6時間離して、6時間ないし7時間離して、7時間ないし8時間離して、8時間ないし9時間離して、9時間ないし10時間離して、10時間ないし11時間離して、11時間ないし12時間離して、24時間以上離さず、又は、48時間以上離さずに投与する。

10

20

30

40

## 【0186】

本発明化合物、及び他の抗癌剤は、相加的に、又は相乗的に作用し得る。本発明化合物と他の抗癌剤との相乗的組合せにより、これらの薬剤の一方又は双方が、より低い用量で使用でき、及び／又は、本化合物及び他の抗癌剤の一方又は双方が、より低い頻度で投与でき、及び／又は、該薬剤をより低い頻度で投与することで、癌の治療において、薬剤の効果を低減することなく、患者への薬剤投与に伴うあらゆる副作用も低減することができる。さらに、相乗効果は、これらの薬剤の改善した効果を癌治療において生ぜしめ、及び／又は、いずれかの薬剤の単独使用に付随するいかなる有害作用又は望ましくない副作用も低減するであろう。

30

## 【0187】

本発明化合物との併用使用のための、癌の薬剤又は化学療法剤の例は、デビータ（V.T.Devita）及びヘルマン（S.Hellmann）共編による、「Cancer Principles and Practice of Oncology（癌の原理及び腫瘍学のプラクティス）」、第6版、リッピンコット・ウィリアムズ・アンド・ウィルキンス出版（Lippincott Williams & Wilkins Publishers）、2001年2月15日、において見出すことができる。当業者は、薬物及び関係する癌の、特定の性質に基づき、どの薬剤の組合せが有用であるかを識別することができるであろう。かかる抗癌剤は、制限されることなく以下を包含する：HDAC阻害剤、エストロゲン受容体モジュレータ、アンドロゲン受容体モジュレータ、レチノイド受容体モジュレータ、細胞傷害剤／細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、ブレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤及び他の血管形成阻害剤、細胞増殖及び生存シグナリングの阻害剤、アポトーシス誘導剤、及び細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤。本化合物は、放射線療法と同時投与した場合、特に有用である。

40

## 【0188】

「HDAC阻害剤」の例は、スペロイルアニリドヒドロキサム酸（SAHA）、LAQ824、LBH589、PXD101、MS275、FK228、バルプロ酸、酪酸、及びCI-994を包含する。

50

## 【0189】

「エストロゲン受容体モジュレータ」は、メカニズムにかかわらず、受容体へのエストロゲンの結合を妨害又は阻害する化合物を指す。エストロゲン受容体モジュレータの例は、制限されることなく、タモキシフェン、ラロキシフェン、ヨードキシフェン、LY 33381、LY 117081、トレミフェン、フルベストラント、4-[7-(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ-4-メチル-2-[4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル]-2H-1-ベンゾピラン-3-イル]-フェニル-2,2-ジメチルプロパノアート、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン-2,4-ジニトロフェニル-ヒドロゾン、及びSH 646を包含する。

## 【0190】

「アンドロゲン受容体モジュレータ」は、メカニズムにかかわらず、受容体へのアンドロゲンの結合を妨害又は阻害する化合物を指す。アンドロゲン受容体モジュレータの例は、フィナステリド及び他の5-レダクターゼ阻害剤、ニルタミド、フルタミド、ビカルタミド、リアロゾール、及びアビラテロンアセテートを包含する。

## 【0191】

「レチノイド受容体モジュレータ」は、メカニズムにかかわらず、受容体へのレチノイドの結合を妨害又は阻害する化合物を指す。かかるレチノイド受容体モジュレータの例は、ベキサロテン、トレチノイン、13-시스-レチノイン酸、9-시스-レチノイン酸、-ジフルオロメチルオルニチン、ILX 23-7553、トランス-N-(4'-ヒドロキシフェニル)レチニアミド、及びN-4-カルボキシフェニルレチニアミドを包含する。

## 【0192】

「細胞傷害剤／細胞増殖抑制剤」は、主として細胞の機能化を直接妨害するか又は細胞有糸分裂を阻害若しくは妨害することにより、細胞死を引き起こすか又は細胞増殖を阻害する化合物を指し、アルキル化剤、腫瘍壞死因子、インターフェラーゼ、低酸素活性化化合物、微小管阻害剤／微小管安定化剤、有糸分裂キネシンの阻害剤、有糸分裂の進行に関するキナーゼの阻害剤、代謝拮抗物質、生物応答調節剤；ホルモン／抗ホルモン治療剤、造血成長因子、モノクローナル抗体標的化治療剤、トポイソメラーゼ阻害剤、プロテオソーム阻害剤、及びユビキチンリガーゼ阻害剤を包含する。

## 【0193】

細胞傷害剤の例は、制限なされることなく、シクロホスファミド、クロランプシルカルムスチン(BCNU)、ロムスチン(CCNU)、ブスルファン、トレオスルファン、セルテネフ、カケクチン、イフォスファミド、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチニン、アルトレタミン、ブレドニムスチン、ジプロモダルシトール、ラニムスチン、フォテムスチン、ネダプラチニン、アロプラチニン、オキザリプラチニン、テモゾロミド、メタンスルホン酸メチル、プロカルバジン、ダカルバジン、ヘプタプラチニン、エストラムスチン、インプロスルファントシラート、トロホスファミド、ニムスチン、塩化ジプロスピジウム、ブミテパ、ロバプラチニン、サトラプラチニン、プロフィロマイシン、シスプラチニン、イロフルベン、デキシホスファミド、シス-アミンジクロロ(2-メチル-ピリジン)白金、ベンジルグアニン、グルホスファミド、GPX 100、(トランス、トランス、トランス)-ビス-ミュー-(ヘキサン-1,6-ジアミン)-ミュー-[ジアミン-白金(II)]ビス[ジアミン(クロロ)白金(II)]テトラクロリド、ジアリジジニルスペルミン、三酸化ヒ素、1-(11-デシルアミノ-10-ヒドロキシウンデシル)-3,7-ジメチルキサンチン、ゾルビシン、イダルビシン、ダウノルビシン、ビサントレン、ミトキサンtron、ピラルビシン、ピナフィド、バルルビシン、アムルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ピラルビシン、アンチネオプラスチン、3'-デアミノ-3'-モルホリノ-13-デオキソ-10-ヒドロキシカルミノマイシン、アナマイシン、ガラルビシン、エリナフィド、MEN 10755、及び4-デメトキシ-3-デアミノ-3-アジリジニル-4-メチルスルホニル-ダウノルビシン(WO 00/50032参照)を包含する。

10

20

30

40

50

## 【0194】

1つの実施態様においては、本発明化合物はアルキル化剤と組合せて使用可能である。

## 【0195】

アルキル化剤の例は、制限されることなく、ナイトロジエンマスター：シクロホスファミド、イフオスファミド、トロホスファミド、及びクロランブシリル；ニトロソ尿素：カルムスチン（B C N U）及びロムスチン（C C N U）；アルキルスルホナート：ブスルファン及びトレオスルファン；トリアゼン：ダカルバジン、プロカルバジン、及びテモゾロミド；白金含有錯体：シスプラチニン、カルボプラチニン、アロプラチニン、及びオキサリプラチニンを包含する。

## 【0196】

10

1つの実施態様においては、アルキル化剤は、ダカルバジンである。ダカルバジンは、約150mg/m<sup>2</sup>（患者の体表面積の）ないし約250mg/m<sup>2</sup>の範囲の用量で、患者に投与することができる。別の実施態様においては、ダカルバジンは、約150mg/m<sup>2</sup>ないし約250mg/m<sup>2</sup>の範囲の用量で、1日1回、連続5日間にわたり、患者に静脈内投与される。

## 【0197】

20

1つの実施態様においては、アルキル化剤は、プロカルバジンである。プロカルバジンは、約50mg/m<sup>2</sup>（患者の体表面積の）ないし約100mg/m<sup>2</sup>の範囲の用量で、患者に投与することができる。別の実施態様においては、プロカルバジンは、約50mg/m<sup>2</sup>ないし約100mg/m<sup>2</sup>の範囲の用量で、1日1回、連続5日間にわたり、患者に静脈内投与される。

## 【0198】

30

P A R P 阻害剤は、テモゾロマイド（T M Z）の細胞傷害及び増殖抑制効果に対する感受性を回復させることができた（Curr Med Chem, 2002年、第9巻、P. 1285 - 1301、及びMed Chem Rev Online, 2004年、第1巻、P. 144 - 150参照）。これは、数多くのインビトロモデル（Br J Cancer, 1995年、第72巻、p. 849 - 856；Br J Cancer, 1996年、第74巻、p. 1030 - 1036；Mol Pharmacol, 1997年、第52巻、p. 249 - 258；Leukemia, 1999年、第13巻、p. 901 - 909；Glia, 2002年、第40巻、p. 44 - 54；及びClin Cancer Res, 2000年、第6巻、p. 2860 - 2867及び2004年、第10巻、p. 881 - 889）、及びインビボモデル（Blood, 2002年台99巻、p. 2241 - 2244；Clin Cancer Res, 2003年、第9巻、p. 5370 - 5379、及びJ Natl Cancer Inst, 2004年、第96巻、p. 56 - 67）についても明示されてきた

## 【0199】

40

1つの実施態様においては、アルキル化剤は、テモゾロアミドである。テモゾロアミドは、約150mg/m<sup>2</sup>（患者の体表面積の）ないし約200mg/m<sup>2</sup>の範囲の用量で、患者に投与することができる。別の実施態様においては、テモゾロミドは、約150mg/m<sup>2</sup>ないし約200mg/m<sup>2</sup>の範囲の用量で、1日1回、連続5日間にわたり、動物に経口投与される。

## 【0200】

抗有糸分裂剤の例は、アロコルヒチン、ハリコンドリンB、コルヒチン、コルヒチン誘導体、ドラスタチン10、メイタンシン、リゾキシン、チオコルヒチン、及びトリチルシスティンを包含する。

## 【0201】

低酸素活性化化合物の例は、チラバザミンである。

## 【0202】

50

プロテオソーム阻害剤の例は、制限されることなく、ラクタシスチン、ボルテゾミブ、エポキソミシン、及びペプチドアルデヒド、例えばMG132、MG115、及びPSI

を包含する。

【0203】

微小管阻害剤／微小管安定化剤の例は、パクリタキセル、硫酸ビンデシン、ビンクリスチン、ビンプラスチン、ビノレルビン、3', 4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-8'-ノルビンカロイコプラスチン、ドセタキソール、リゾキシン、ドラスタチン、ミボブリニイセチオナート、アウリストチン、セマドチン、R P R 1 0 9 8 8 1、B M S 1 8 4 4 7 6、ビンフルニン、クリプトフィシン、2, 3, 4, 5, 6-ペントフルオロ-N-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロビンプラスチン、N, N-ジメチル-L-バリル-L-バリル-N-メチル-L-バリル-L-プロリル-L-プロリン-t-ブチルアミド、T D X 2 5 8、エポチロン(例えば米国特許第6,284,781及び6,288,237号参照)、及び、B M S 1 8 8 7 9 7を包含する。

10

【0204】

トポイソメラーゼ阻害剤のいくつかの例は、トポテカン、ハイカブタミン、イリノテカン、ルビテカン、エキサテカン、ジマテカン(g i m e t e c a n)、ジフロモテカン、シリル-カンプトテシン、9-アミノカンプトテシン、カンプトテシン、クリスナトール、マイトイシンC、6-エトキシプロピオニル-3', 4'-O-エキソ-ベンジリデン-カルトロイシン、9-メトキシ-N, N-ジメチル-5-ニトロピラゾロ[3, 4, 5-k1]アクリジン-2-(6H)プロパンアミン、1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ[d e]ピラノ[3', 4': b, 7]-インドリジノ[1, 2b]キノリン-10, 13(9H, 15H)ジオン、ルルトテカン、7-[2-(N-イソプロピルアミノ)エチル]-(20S)カンプトテシン、B N P 1 3 5 0、B N P I 1 1 0 0、B N 8 0 9 1 5、B N 8 0 9 4 2、エトポシドホスファート、テニポシド、ソブゾキサン、2'-ジメチルアミノ-2'-デオキシ-エトポシド、G L 3 3 1、N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-9-ヒドロキシ-5, 6-ジメチル-6H-ピリド[4, 3-b]カルバゾール-1-カルボキサミド、アスラクリン、(5a, 5aB, 8aa, 9b)-9-[2-[N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルアミノ]エチル]-5-[4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル]-5, 5a, 6, 8, 8a, 9-ヘキソヒドロフロ(3', 4': 6, 7)ナフト(2, 3-d)-1, 3-ジオキソール-6-オン、2, 3-(メチレンジオキシ)-5-メチル-7-ヒドロキシ-8-メトキシベンゾ[c]-フェナントリジニウム、6, 9-ビス[(2-アミノエチル)アミノ]ベンゾ[g]イソキノリン-5, 10-ジオン、5-(3-アミノプロピルアミノ)-7, 10-ジヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチルアミノメチル)-6H-ピラゾロ[4, 5, 1-d e]アクリジン-6-オン、N-[1-[2-(ジエチルアミノ)エチルアミノ]-7-メトキシ-9-オキソ-9H-チオキサンテン-4-イルメチル]ホルムアミド、N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アクリジン-4-カルボキサミド、6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-3-ヒドロキシ-7H-インデノ[2, 1-c]キノリン-7-オン、及び、ジメスナ；非カンプトテシントポイソメラーゼ-1阻害剤、例えばインドロカルバゾール；及びデュアルトポイソメラーゼ-I及びII阻害剤、例えばベンゾフェジン、X R 2 0 1 1 5 7 6 1 M L N 5 7 6、及びベンゾピリドインドールである。

20

30

40

【0205】

1つの実施態様においては、トポイソメラーゼ阻害剤は、イリノテカンである。イリノテカンは、約50mg/m<sup>2</sup>(患者の体表面積の)ないし約150mg/m<sup>2</sup>の範囲の用量で、患者に投与することができる。別の実施態様においては、イリノテカンは、患者に対し、1-5日目に、約50mg/m<sup>2</sup>ないし約150mg/m<sup>2</sup>の範囲の用量で、1日1回、連続5日間にわたり静脈内へ、次いで28-32日目に、約50mg/m<sup>2</sup>ないし約150mg/m<sup>2</sup>の範囲の用量で、1日1回、連続5日間にわたり再び静脈内へ、次に、55-59日目に、約50mg/m<sup>2</sup>ないし約150mg/m<sup>2</sup>の範囲の用量で、1日1回、連続5日間にわたり再度静脈内へ投与される。

50

## 【0206】

有糸分裂キネシン、及び特にヒト有糸分裂キネシンK S Pの阻害剤の例は、P C T公開 W O 0 1 / 3 0 7 6 8 、 W O 0 1 / 9 8 2 7 8 、 W O 0 2 / 0 5 6 8 8 0 、 W O 0 3 / 0 5 0 , 0 6 4 、 W O 0 3 / 0 5 0 , 1 2 2 、 W O 0 3 / 0 4 9 , 5 2 7 、 W O 0 3 / 0 4 9 , 6 7 9 、 W O 0 3 / 0 4 9 , 6 7 8 、 W O 0 3 / 0 3 9 4 6 0 、 W O 0 3 / 0 7 9 9 7 3 、 W O 0 3 / 0 9 9 2 1 1 、 W O 2 0 0 4 / 0 3 9 7 7 4 、 W O 0 3 / 1 0 5 8 5 5 、 W O 0 3 / 1 0 6 4 1 7 、 W O 2 0 0 4 / 0 8 7 0 5 0 、 W O 2 0 0 4 / 0 5 8 7 0 0 、 W O 2 0 0 4 / 0 5 8 1 4 8 、 及び W O 2 0 0 4 / 0 3 7 1 7 1 、 及び米国出願 U S 2 0 0 4 / 1 3 2 8 3 0 、 及び U S 2 0 0 4 / 1 3 2 7 1 9 に記載されている。1つの実施態様においては、有糸分裂キネシンの阻害剤は、制限されることなく、K S Pの阻害剤、M K L P 1の阻害剤、C E N P - Eの阻害剤、M C A Kの阻害剤、K i f 1 4の阻害剤、M p h o s p h 1の阻害剤、及びR a b 6 - K I F Lの阻害剤を包含する。

10

## 【0207】

「有糸分裂の進行に関与するキナーゼの阻害剤」は、制限されることなく、オーロラキナーゼの阻害剤、ポロ様キナーゼの阻害剤（P L K；特にP L K - 1の阻害剤）、b u b - 1の阻害剤、及びb u b - R 1の阻害剤を包含する。

## 【0208】

「抗増殖剤」は、アンチセンスRNA及びDNAオリゴヌクレオチド、例えばG 3 1 3 9 、 O D N 6 9 8 、 R V A S K R A S 、 G E M 2 3 1 、 及び I N X 3 0 0 1 ； 及び、代謝拮抗物質、例えばエノシタビン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキセート、フルダラビン、カペシタビン、ガロシタビン、シタラビンオクフォスファート、フォステアビン（f o s t e a b i n e ）ナトリウム水和物、ラルチトレキセド、パルチトレキシド、エミテフル、チアゾフリン、デシタビン、ノラトレキセド、ペメトレキセド、ネルザラビン、2' - デオキシ - 2' - メチリデンシチジン、2' - フルオロメチレン - 2' - デオキシシチジン、N - [ 5 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフリル ) スルホニル ] - N ' - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) 尿素、N 6 - [ 4 - デオキシ - 4 - [ N 2 - [ 2 ( E ) , 4 ( E ) - テトラデカジエノイル ] グリシルアミノ ] - L - グリセロ - B - L - マンノ - ヘプトピラノシリル ] アデニン、アブリジン、エクチナサイジン、トロキサシタビン、4 - [ 2 - アミノ - 4 - オキソ - 4 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 3 H - ピリミジノ [ 5 , 4 - b ] [ 1 , 4 ] チアジン - 6 - イル - ( S ) - エチル ] - 2 , 5 - チエノイル - L - グルタミン酸、アミノブテリン、5 - フルオロウラシル、アラノシン、1 1 - アセチル - 8 - ( カルバモイルオキシメチル ) - 4 - ホルミル - 6 - メトキシ - 1 4 - オキサ - 1 , 1 1 - ジアザテトラシクロ ( 7 . 4 . 1 . 0 . 0 ) - テトラデカ - 2 , 4 , 6 - トリエン - 9 - イル酢酸エステル、スワインソニン、ロメトレキソール、デクスラゾキサン、メチオニナーゼ、2' - シアノ - 2' - デオキシ - N 4 - パルミトイール - 1 - B - D - アラビノフラノシリルシトシン、及び3 - アミノピリジン - 2 - カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾンを包含する。

20

30

## 【0209】

モノクローナル抗体標的化治療剤の例は、癌細胞特異又は標的細胞特異モノクローナル抗体へ結合された、細胞傷害剤又は放射性同位元素を有する治療剤を包含する。例は、ベクサールを包含する。

40

## 【0210】

「H M G - C o A レダクターの阻害剤」は、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル - C o A レダクターの阻害剤を指す。使用してもよいH M G - C o A レダクターの阻害剤の例は、制限されることなく、ロバスタチン（メバコール（M E V A C O R ）（登録商標）；米国特許第4 , 2 3 1 , 9 3 8 、4 , 2 9 4 , 9 2 6 、及び4 , 3 1 9 , 0 3 9 号参照）、シンバスタチン（ゾコール（Z O C O R ）（登録商標）；米国特許第4 , 4 4 4 , 7 8 4 、4 , 8 2 0 , 8 5 0 、及び4 , 9 1 6 , 2 3 9 号参照）、プラバスタチン（プラバコール（P R A V A C H O L ）（登録商標）；米国特許第4 , 3 4 6 , 2 2 7 、4 , 5 3 7 , 8 5 9 、4 , 4 1 0 , 6 2 9 、5 , 0 3 0 , 4 4 7 、及び5 , 1 8 0 , 5 8 9 号参

50

照)、フルバスタチン(レスコール(LESSCOL)(登録商標)；米国特許第5,354,772、4,911,165、4,929,437、5,189,164、5,118,853、5,290,946、及び5,356,896号参照)、及びアトルバスタチン(リピトール(LIPIATOR)(登録商標)；米国特許第5,273,995、4,681,893、5,489,691、及び5,342,952号参照)を包含する。これらの、及び、本方法において使用してもよい付加的なHMG-CoAレダクター阻害剤の構造式は、ヤルパニ(M.Yalpani)著、「Cholesterol Lowering Drugs(コレステロール低下薬)」、ケミストリー・アンド・インダストリー(Chemistry & Industry)、1996年2月5日、p.85-89の第87頁、及び、米国特許第4,782,084及び4,885,314号に記載されている。本明細書で用いる場合、用語、HMG-CoAレダクター阻害剤は、全ての薬学的に許容されるラクトン及びオーブン酸型(すなわち、ラクトン環が開裂されて遊離酸を生成する場合)、並びに、HMG-CoAレダクター阻害活性を有する化合物の塩及びエステル型を包含し、それ故、かかる塩、エステル、オーブン酸、及びラクトン型の使用は、本発明の範囲内に包含される。

10

## 【0211】

「プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤」は、ファルネシル-タンパク質トランスフェラーゼ(FPTアーゼ)、ゲラニルゲラニル-タンパク質トランスフェラーゼI型(GGPTアーゼ-I)、及び、ゲラニルゲラニル-タンパク質トランスフェラーゼII型(GGPTアーゼ-II、またRabGGPTアーゼとも呼ばれる)を含めた、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ酵素の、任意の1つ又は任意の組合せを阻害する化合物を指す。

20

## 【0212】

プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の例は、以下の刊行物及び特許に見出しができる: WO96/30343、WO97/18813、WO97/21701、WO97/23478、WO97/38665、WO98/28980、WO98/29119、WO95/32987、米国特許第5,420,245号、米国特許第5,523,430号、米国特許第5,532,359号、米国特許第5,510,510号、米国特許第5,589,485号、米国特許第5,602,098号、欧州特許公開第0618221号、欧州特許公開第0675112号、欧州特許公開第0604181号、欧州特許公開第0696593号、WO94/19357、WO95/08542、WO95/11917、WO95/12612、WO95/12572、WO95/10514、米国特許第5,661,152号、WO95/10515、WO95/10516、WO95/24612、WO95/34535、WO95/25086、WO96/05529、WO96/06138、WO96/06193、WO96/16443、WO96/21701、WO96/21456、WO96/22278、WO96/24611、WO96/24612、WO96/05168、WO96/05169、WO96/00736、米国特許第5,571,792号、WO96/17861、WO96/33159、WO96/34850、WO96/34851、WO96/30017、WO96/30018、WO96/30362、WO96/30363、WO96/31111、WO96/31477、WO96/31478、WO96/31501、WO97/00252、WO97/03047、WO97/03050、WO97/04785、WO97/02920、WO97/17070、WO97/23478、WO97/26246、WO97/30053、WO97/44350、WO98/02436、及び米国特許第5,532,359号。血管新生に対するプレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の役割の1つの例については、「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・キャンサー(European J. of Cancer)」、1999年、第35巻、第9号、p.1394-1401参照。

30

## 【0213】

「血管新生阻害剤」は、メカニズムにかかわらず、新たな血管の形成を阻害する化合物

40

「血管新生阻害剤」は、メカニズムにかかわらず、新たな血管の形成を阻害する化合物

50

を指す。血管新生阻害剤の例は、制限されることなく、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、チロシンキナーゼ受容体 F 1 t - 1 ( V E G F R 1 ) 及び F 1 k - 1 / K D R ( V E G F R 2 ) の阻害剤、上皮由来、線維芽細胞由来、又は血小板由来の成長因子の阻害剤、M M P ( マトリックスマタロプロテアーゼ ) 阻害剤、インテグリン阻害剤、インターフェロン - 、インターロイキン - 1 2 、ペントサン多硫酸塩、シクロオキシゲナーゼ阻害剤 ( アスピリン及びイブプロフェンのような、非ステロイド系抗炎症剤 ( N S A I D ) 、並びに、セレコキシブ及びロフェコキシブのような、選択的シクロオキシ - ゲナーゼ - 2 阻害剤を含む) ( 「 P N A S 」、1992年、第 89 卷、p. 7384 ; 「 ジャーナル・オブ・ザ・ナショナル・キャンサー・インスチチュート ( J N C I ) 」、1982年、第 69 卷、p. 475 ; 「 アーカイブズ・オブ・オフサルモロジー ( A r c h . O p t h a l m o l . ) 」、1990年、第 108 卷、p. 573 ; 「 ディ・アナトミカル・レコード ( A n a t . R e c . ) 」、1994年、第 238 卷、p. 68 ; 「 フェブス・レターズ ( F E B S L e t t e r s ) 」、1995年、第 372 卷、p. 83 ; 「 クリニカル・オルソペディックス ( C l i n . O r t h o p . ) 」、1995年、第 313 卷、p. 76 ; 「 ジャーナル・オブ・モレキュラー・エンドクリノロジー ( J . M o l . E n d o c r i n o l . ) 」、1996年、第 16 卷、p. 107 ; 「 ザ・ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー ( J p n . J . P h a r m a c o l . ) 」、1997年、第 75 卷、p. 105 ; 「 C a n c e r R e s . 」、1997年、第 57 卷、p. 1625 ; 「 C e l l 」、1998年、第 93 卷、p. 705 ; 「 インターナショナル・ジャーナル・オブ・モレキュラー・メディズン ( I n t l . J . M o l . M e d . ) 」、1998年、第 2 卷、p. 715 ; 「 ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー ( J . B i o l . C h e m . ) 」、1999年、第 274 卷、p. 9116 ) 、ステロイド系抗炎症剤 ( 例えばコルチコステロイド、ミネラルコルチコイド、デキサメタゾン、プレドニソン、プレドニソロン、メチルプレド、ベタメタゾン ) 、カルボキシアミドトリアゾール、コンブレタスタチン A - 4 、スクアラミン、( 6 - O - クロロアセチル - カルボニル ) - フマギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン - 1 、アンギオテンシン I I アンタゴニスト ( 「 ザ・ジャーナル・オブ・ラボラトリー・アンド・クリニカル・メディスン ( J . L a b . C l i n . M e d . ) 」、1985年、第 105 卷、p. 141 - 145 参照 ) 、及び V E G F に対する抗体 ( 「 ネイチャー・バイオテクノロジー ( N a t u r e B i o t e c h n o l o g y ) 」、1999年、第 17 卷、p. 963 - 968 ; キム ( K i m ) ら著、 「 N a t u r e 」、1993年、第 362 卷、p. 841 - 844 ; W O 0 0 / 4 4 7 7 7 ; 及び、W O 0 0 / 6 1 1 8 6 参照 ) を包含する。

#### 【 0214 】

血管新生を調節又は阻害し、かつ本発明化合物と組合せて使用してもよい他の治療剤は、凝固及び線溶系を調節又は阻害する薬剤を包含する ( 「 クリニカル・ケミストリー・アンド・ラボラトリー・メディスン ( C l i n . C h e m . L a . M e d . ) 」、2000年、第 38 卷、p. 679 - 692 の総説を参照 ) 。凝固及び線溶経路を調節又は阻害する、かかる薬剤の例は、制限されることなく、ヘパリン ( 「 トロンボーシス・アンド・ヘモスタシス ( T h r o m b . H a e m o s t . ) 」、1998年、第 80 卷、p. 10 - 23 ) 、低分子ヘパリン、及びカルボキシペプチダーゼ U 阻害剤 ( 活性型のトロンビン活性化線溶抑制因子 [ T A F I a ] の阻害剤としても公知 ) ( 「 トロンボーシス・リサーチ ( T h r o m b o s i s R e s . ) 」、2001年、第 101 卷、p. 329 - 354 参照 ) を包含する。 T A F I a 阻害剤は、P C T 公開 W O 0 3 / 0 1 3 , 5 2 6 、及び米国特許出願番号 6 0 / 3 4 9 , 9 2 5 号 ( 2002年1月18日出願 ) に記載されている。

#### 【 0215 】

「 細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤 」 は、細胞周期チェックポイントシグナルを変換するプロテインキナーゼを阻害し、それにより癌細胞を D N A 損傷剤に対し感受性化する化合物を指す。かかる薬剤は、 A T R 、 A T M 、 C h k 1 及び C h k 2 キナーゼの阻害剤、及び、 c d k 及び c d c キナーゼ阻害剤を包含し、特に、 7 - ヒドロキシスタウ

10

20

30

40

50

ロスボリン、スタウロスボリン、フラボピリドール、CYC202(サイクラセル(Cyclacel))、及びBMS-387032に例示される。

【0216】

「細胞増殖及び生存シグナリング経路の阻害剤」は、細胞表面受容体と、これらの表面受容体の下流のシグナル伝達カスケードとを阻害する薬剤を指す。かかる薬剤は、EGFRの阻害剤(例えばゲフィチニブ及びエルロチニブ)、ERB-2の阻害剤(例えばトラツズマブ)、IGFRの阻害剤(例えばWO03/059951に開示されたもの)、サイトカイン受容体の阻害剤、METの阻害剤、PI3Kの阻害剤(例えばLY294002)、セリン/スレオニンキナーゼ(制限されることなく、Aktの阻害剤、例えば(WO03/086404、WO03/086403、WO03/086394、WO03/086279、WO02/083675、WO02/083139、WO02/083140、及びWO02/083138に開示されたものを包含する)、Rafキナーゼの阻害剤(例えばBAY-43-9006)、MEKの阻害剤(例えば、CI-1040及びPD-098059)、及びmTORの阻害剤(例えばワイス(Wyeth)CCI-779及びアリアド(Ariad)AP23573)を包含する。かかる薬剤は、低分子阻害剤化合物及び、抗体アンタゴニストを包含する。

【0217】

「アポトーシス誘導剤」は、TNF受容体ファミリーメンバー(TRAIL受容体を含む)の活性化剤を包含する。

【0218】

本発明はまた、選択的なCOX-2阻害剤である、NSAIDとの併用も包含する。本明細書では、選択的COX-2阻害剤であるNSAIDは、細胞又はミクロソームアッセイにより評価される、COX-1のIC<sub>50</sub>に対するCOX-2のIC<sub>50</sub>の比率によって測定されるとき、少なくとも100倍の、COX-1に対するCOX-2阻害特異性を有するものとして定義される。かかる化合物は、制限されることなく、米国特許5,474,995、米国特許5,861,419、米国特許6,001,843、米国特許6,020,343、米国特許5,409,944、米国特許5,436,265、米国特許5,536,752、米国特許5,550,142、米国特許5,604,260、米国特許5,698,584、米国特許5,710,140、WO94/15932、米国特許5,344,991、米国特許5,134,142、米国特許5,380,738、米国特許5,393,790、米国特許5,466,823、米国特許5,633,272、及び米国特許5,932,598に開示されているものを包含し、これらは全て、参考として本明細書に含まれる。

【0219】

本治療法において特に有用であるCOX-2の阻害剤は、5-クロロ-3-(4-メチルスルホニル)フェニル-2-(2-メチル-5-ピリジニル)ピリジン；又は、その薬学的に許容される塩である。

【0220】

COX-2の特異的阻害剤として記載されてきており、それ故本発明において有用である化合物は、制限されることなく、パレコキシブ、セレブレックス(CELLEBREX(登録商標))及びベクストラ(BEXTRA(登録商標))、又はその薬学的に許容される塩を包含する。

【0221】

血管形成阻害剤の他の例は、制限されることなく、エンドスタチン、ウクライン、ランピルナーゼ、IM862、5-メトキシ-4-[2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)オキシラニル]-1-オキサスピロ[2,5]オクト-6-イル(クロロアセチル)カルバメート、アセチルジナナリン(acetyl dinananine)、5-アミノ-1-[3,5-ジクロロ-4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド、CM101、スクワラミン、コンブレタスタチン、RPI4610、NX31838、硫酸化マンノペンタオースホスフ

10

20

30

40

50

アート、7,7-(カルボニル-ビス[イミノ-N-メチル-4,2-ピロロカルボニルイミノ[N-メチル-4,2-ピロール]-カルボニルイミノ]-ビス-(1,3-ナフタレンジスルホナート)、及び、3-[ (2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン(SU5416)を包含する。

## 【0222】

前記に使用されたように、「インテグリン阻害剤」は、生理的リガンドの、<sup>v</sup><sub>3</sub>インテグリンへの結合を選択的に拮抗するか、阻害するか、又は反対に作用する化合物；生理的リガンドの、<sup>v</sup><sub>5</sub>インテグリンへの結合を選択的に拮抗するか、阻害するか、又は反対に作用する化合物；生理的リガンドの、<sup>v</sup><sub>3</sub>インテグリン及び<sup>v</sup><sub>5</sub>インテグリン双方への結合を拮抗するか、阻害するか、又は反対に作用する化合物；及び、毛細血管内皮細胞上に発現された特定のインテグリンの活性を拮抗するか、阻害するか、又は反対に作用する化合物を指す。当該用語はまた、<sup>v</sup><sub>6</sub>、<sup>v</sup><sub>8</sub>、<sup>1</sup><sub>1</sub>、<sup>2</sup><sub>1</sub>、<sup>5</sup><sub>1</sub>、<sup>6</sup><sub>1</sub>、及び<sup>6</sup><sub>4</sub>インテグリンのアンタゴニストも指す。当該用語はまた、<sup>v</sup><sub>3</sub>、<sup>v</sup><sub>5</sub>、<sup>v</sup><sub>6</sub>、<sup>v</sup><sub>8</sub>、<sup>1</sup><sub>1</sub>、<sup>2</sup><sub>1</sub>、<sup>5</sup><sub>1</sub>、<sup>6</sup><sub>1</sub>、及び<sup>6</sup><sub>4</sub>インテグリンの任意の組合せのアンタゴニストも指す。

## 【0223】

チロシンキナーゼ阻害剤のいくつかの具体的な例は、N-(トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド、3-[ (2,4-ジメチルピロール-5-イル)メチリデニル]インドリン-2-オン、17-(アリルアミノ)-17-デメトキシゲルダナマイシン、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-[3-(4-モルホリニル)プロポキシル]キナゾリン、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-キナゾリンアミン、BIBX1382、2,3,9,10,11,12-ヘキサヒドロ-10-(ヒドロキシメチル)-10-ヒドロキシ-9-メチル-9,12-エポキシ-1H-ジインドロ[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]ピロロ[3,4-i][1,6]ベンゾジアゾシン-1-オン、SH268、ゲニステイン、STI571、CEP2563、4-(3-クロロフェニルアミノ)-5,6-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンメタンスルホナート、4-(3-プロモ-4-ヒドロキシフェニル)アミノ-6,7-ジメトキシキナゾリン、4-(4'-ヒドロキシフェニル)アミノ-6,7-ジメトキシキナゾリン、SU6668、STI571A、N-4-クロロフェニル-4-(4-ピリジルメチル)-1-フタラジンアミン、及びEMD121974を包含する。

## 【0224】

PARP阻害剤はまた、MeOSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)-レキシトロプシン(Me-Lex)等の、選択的N3-アデニンメチル化剤に誘発される、壊死の発現を予防することも示されてきた(Pharmacological Research, 2005年、第52巻、p.25-33)。

## 【0225】

1つの実施態様においては、本発明化合物は、選択的N3-アデニンメチル化剤、例えばMeOSO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)-レキシトロプシン(Me-Lex)により誘導される壊死の出現を、治療又は予防するために有用である。

## 【0226】

抗癌化合物以外の化合物との併用もまた、本方法に包含される。例えば、本願にクレームされた化合物と、PPAR- (すなわち、PPAR-ガンマ)アゴニスト及びPPAR- (すなわち、PPAR-デルタ)アゴニストとの併用は、特定の悪性疾患の治療において有用である。PPAR- 及びPPAR- は、核のペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体 及び である。PPAR- の、内皮細胞上での発現、及びその血管新生における関与は、文献に報告されている(「ジャーナル・オブ・カルディオバスキュラー・ファーマコロジー(J. Cardiovasc. Pharmacol.)」、1998年、第31巻、p.909-913; 「ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(J. Biol. Chem.)」、1999年、第274巻、p.9116-9121

; 「インベスティゲイティブ・オフサルモロジー・アンド・ビジュアル・サイエンス (Invest. Ophthalmol Vis. Sci.)」、2000年、第41巻、p. 2309 - 2317 参照)。より最近では、PPAR-アゴニストが、VEGFに対する血管新生応答をインビトロで阻害することが開示されている; トログリタゾン及びマレイン酸ロシグリタゾンの双方は、マウスにおいて、網膜血管新生の発生を阻害する (「Arch Ophthalmol」、2001年、第119巻、p. 709 - 717)。PPAR-アゴニスト及びPPAR- / アゴニストの例は、制限されることなく、チアゾリジンジオン (例えばDRF2725、CS-011、トログリタゾン、ロシグリタゾン、及びピオグリタゾン)、フェノフィブラーート、ゲンフィブロジル、クロフィブラーート、GW2570、SB219994、AR-H039242、JTT-501、MCC-555、GW2331、GW409544、NN2344、KRP297、NP0110、DRF4158、NN622、GI262570、PNU182716、DRF552926、2-[ (5,7-ジプロピル-3-トリフルオロメチル-1,2-ベンゾイソオキサゾール-6-イル)オキシ] - 2 - メチルプロピオン酸 (USSN 09/782, 856に開示)、及び2(R)-7-(3-(2-クロロ-4-(4-フルオロフェノキシ)フェノキシ)プロポキシ) - 2 - エチルクロマン - 2 - カルボン酸 (USSN 60/235, 708及び60/244, 697に開示)を包含する。

#### 【0227】

本発明の別の実施態様は、癌の治療のための、抗ウイルス剤 (例えば、ガンシクロビルを含むヌクレオシド類似体) と組合せた本明細書に示された化合物の使用である。WO 98/04290 参照。

#### 【0228】

本発明の別の実施態様は、癌の治療のための、遺伝子療法と組合せた本開示化合物の使用である。癌を治療するための遺伝学的戦略の概要に関しては、ホール (Hall) ら (「アメリカン・ジャーナル・オブ・ヒューマン・ジェネティクス (Am. J. Hum. Genet.)」、1997年、第61巻、p. 785 - 789)、及びクーフェ (Kufe) ら (「Cancer Medicine (癌医療)」、第5版、BCデッカー (Decker)、ハミルトン、2000年、p. 876 - 889) を参照のこと。遺伝子療法を用いて、任意の腫瘍抑制遺伝子を送達することができる。かかる遺伝子の例は、制限されることなく、組換えウイルス媒介性の遺伝子導入により送達可能である p53 (例えば、米国特許第6,069,134号参照)、uPA/uPARアンタゴニスト (「Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice (uPA/uPARアンタゴニストのアデノウイルス媒介送達は、血管新生依存性の腫瘍増殖及び播種をマウスにおいて抑制する)」、ジーン・セラピー (Gene Therapy)、1998年8月、第5巻、第8号、p. 1105 - 13)、及びインターフェロンガンマ (「ジャーナル・オブ・イムノロジー (J. Immunol.)」、2000年、第164巻、p. 217 - 222) を包含する。

#### 【0229】

本発明化合物はまた、生来多剤耐性 (MDR)、特に、トランスポータ - タンパク質の高レベルの発現に関与しているMDR、の阻害剤と併用して投与してもよい。かかるMDR阻害剤は、p - 糖タンパク質 (P-gp) の阻害剤、例えばLY335979、XR9576、OC144 - 093、R101922、VX853、ベラパミル、及びPSC833 (バルスボダール) を包含する。

#### 【0230】

本発明化合物を、抗嘔吐剤と一緒に使用して、本発明化合物の、単独での、又は放射線療法との使用の結果として生じるかもしれない、急性、遅発性、遅延相、及び予測性嘔吐を含めた、恶心又は嘔吐を治療してもよい。嘔吐の予防又は治療のためには、本発明化合物を、他の抗嘔吐剤、特に、ニューロキニン - 1受容体アンタゴニスト ; 5HT3受容体

10

20

30

40

50

アンタゴニスト、例えばオンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、及びザセトロン；GABA<sub>B</sub>受容体アゴニスト、例えばバクロフェン；コルチコステロイド、例えばデカドロン(Decadron)(デキサメタゾン)、ケナログ(Kenalog)、アリストコート(Aristocort)、ナサライド(Nasalide)、プレフレリド(Preferid)、ベネコルテン(Benecorten)、又は他の、米国特許第2,789,118、2,990,401、3,048,581、3,126,375、3,929,768、3,996,359、3,928,326、及び3,749,712号に開示されたもの；抗ドーパミン作動薬、例えばフェノチアジン類(例えばプロクロペラジン、フルフェナジン、チオリダジン、及びメソリダジン)、メトクロラマトイド、又はドロナビノールと一緒に使用しもよい。1つの実施態様においては、ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト、5HT3受容体アンタゴニスト、及びコルチコステロイドから選択される抗嘔吐剤が、本化合物の投与の結果として生じるかもしれない嘔吐の治療又は予防のためのアジュvantとして投与される。

### 【0231】

本発明化合物との併用使用のためのニューロキニン-1受容体アンタゴニストは、例えば、米国特許第5,162,339、5,232,929、5,242,930、5,373,003、5,387,595、5,459,270、5,494,926、5,496,833、5,637,699、5,719,147号；欧洲特許公開番号EP0360390、0394989、0428434、0429366、0430771、0436334、0443132、0482539、0498069、0499313、0512901、0512902、0514273、0514274、0514275、0514276、0515681、0517589、0520555、0522808、0528495、0532456、0533280、0536817、0545478、0558156、0577394、0585913、0590512、0599538、0610793、0634402、0686629、0694535、0699655、0699674、0707006、0708101、0709375、0709376、0714891、0723959、0733632、及び0776893；PCT国際特許公開番号WO90/05525、90/05729、91/09844、91/18899、92/01688、92/06079、92/12151、92/15585、92/17449、92/20661、92/20676、92/21677、92/22569、93/00330、93/00331、93/01159、93/01165、93/01169、93/01170、93/06099、93/09116、93/10073、93/14084、93/14113、93/18023、93/19064、93/21155、93/21181、93/23380、93/244465、94/00440、94/01402、94/02461、94/02595、94/03429、94/03445、94/04494、94/04496、94/05625、94/07843、94/08997、94/10165、94/10167、94/10168、94/10170、94/11368、94/13639、94/13663、94/14767、94/15903、94/19320、94/19323、94/20500、94/26735、94/26740、94/29309、95/02595、95/04040、95/04042、95/06645、95/07886、95/07908、95/08549、95/11880、95/14017、95/15311、95/16679、95/17382、95/18124、95/18129、95/19344、95/20575、95/21819、95/22525、95/23798、95/26338、95/28418、95/30674、95/30687、95/33744、96/05181、96/05193、96/05203、96/06094、96/07649、96/10562、96/16939、96/18643、96/20197、96/21661、96/293

10  
20  
30  
40  
50

04、96/29317、96/29326、96/29328、96/31214、96/32385、96/37489、97/01553、97/01554、97/03066、97/08144、97/14671、97/17362、97/18206、97/19084、97/19942、及び97/21702；及び英国特許公開番号2266529、2268931、2269170、2269590、2271774、2292144、2293168、2293169、及び2302689に充分に記載されている。かかる化合物の調製は、参考として本明細書に含まれる、上記特許及び刊行物において充分に記載されている。

## 【0232】

1つの実施態様においては、本発明化合物との併用使用のためのニューロキニン-1受容体アンタゴニストは、2-(R)-(1-(R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(5-オキソ-1H,4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン、又は、その薬学的に許容される塩から選ばれ、それは、米国特許第5,719,147号に記載されている。

10

## 【0233】

本発明化合物はまた、貧血症の治療において有用な薬剤とともに投与してもよい。かかる貧血症治療剤は、例えば、持続性の赤血球形成受容体活性化剤(例えばエポエチン・アルファ)である。

20

## 【0234】

本発明化合物はまた、好中球減少症の治療において有用な薬剤とともに投与してもよい。かかる好中球減少症治療剤は、例えば、ヒト顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)のような、好中球の産生及び機能を調節する造血成長因子である。G-CSFの例は、フィルグラスチムを包含する。

20

## 【0235】

本発明化合物はまた、レバミソール、イソブリノシン、及びザダキシン(Zadaxin)といった、免疫強化薬とともに投与してもよい。

## 【0236】

本発明化合物はまた、ビスホスホネート(ビスホスホネート、ジホスホネート、ビスホスホン酸、及びジホスホン酸を包含するべく理解される)と併用して、骨癌を含む癌の治療又は予防のために有用であってよい。ビホスホネートの例は、制限されることなく：エチドロネート(ダイドロネル(Didronel))、パミドロネート(アレディア(Aredia))、アレンドロネート(フォサマックス(Fosamax))、リセドロネート(アクトネル(Actone1))、ゾレドロネート(ゾメタ(Zometa))、イバンドロネート(ボニバ(Boniva))、インカドロネート又はシマドロネート、クロドロネート、EB-1053、ミノドロネート、ネリドロネート、ピリドロネート、及びチルドロネートを包含し、任意の及び全ての、その薬学的に許容される塩、誘導体、水和物、及び混合物を包含する。

30

## 【0237】

したがって、本発明の範囲は、本願にクレームされた化合物の、電離放射線との併用、及び/又は、HDAC阻害剤、エストロゲン受容体モジュレータ、アンドロゲン受容体モジュレータ、レチノイド受容体モジュレータ、細胞傷害剤/細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、ブレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、血管新生阻害剤、PPAR-アゴニスト、PPAR-アゴニスト、抗ウイルス剤、生来多剤耐性の阻害剤、抗嘔吐薬、貧血症の治療に有用な薬剤、好中球減少症の治療に有用な薬剤、免疫強化薬、細胞増殖及び生存シグナリングの阻害剤、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤、アポトーシス誘導薬、及びビスホスホネートから選択される、第2の化合物との併用における使用を包含する。

40

## 【0238】

本発明化合物に関し、用語「投与」及びその変形(例えば、化合物を「投与すること」

50

)は、該化合物又は該化合物のプロドラッグを、治療を必要とする動物の系内へ投入することを意味する。本発明化合物又はそのプロドラッグを、1つ以上の他の活性薬剤(例えば、細胞傷害剤など)と組合せて供する場合、「投与」及びその変形は、各々、該化合物又はそのプロドラッグと他の薬剤との、同時の、及び連続した投入を包含することが理解される。

【0239】

本明細書で用いる場合、用語「組成物」は、指定された量の指定された成分を含んでなる生成物、並びに指定された量の指定された成分の組合せから結果として直接又は間接的に生じる任意の生成物を包含することが意図される。

【0240】

用語「治療有効量」は、本明細書で用いる場合、組織、系、動物、又はヒトにおいて、研究者、獣医師、医師、又は他の臨床家によって求められている生物学的又は医学的応答を誘発する、活性化合物又は医薬品の量を意味する。

10

【0241】

用語「治療」は、病的状態に苦しんでいる哺乳類の治療を指し、かつ、癌性細胞を殺すことにより該状態を軽減する効果を指すが、また状態の進行の阻害の結果として生じる効果も指し、そして進行速度の減少、進行速度の停止、状態の改善、及び状態の回復を包含する。予防的措置としての治療(すなわち予防)もまた包含される。

20

【0242】

用語「薬学的に許容される」は、本明細書において使用される場合、安全な医学的判断の範囲内にあり、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、又は他の問題又は合併症なく患者(例えばヒト)の組織との接触使用に適し、妥当な便益/リスク比に相応する、化合物、材料、組成物、及び/又は剤形に関する。各担体、賦形剤その他もまた、製剤の他の成分と適合性であるという意味で「許容される」べきである。

20

【0243】

用語「補助剤」は、化合物を、既知の治療手段と一緒に使用することに関連する。かかる手段は、種々の癌タイプの治療において使用されるような、細胞毒性の薬物体制及び/又は電離放射線を包含する。特に、活性化合物は、癌の治療において使用される、トポイソメラーゼクラスの毒素(例えば、トポテカン、イリノテカン、ルビテカン)、殆どの既知のアルキル化剤(例えば、D T I C、テモゾラミド)、及び白金を主成分とする薬剤(例えば、カルボプラチニン、シスプラチニン)を包含する、数多くの癌化学療法処置の作用を強化することが知られている。

30

【0244】

1つの実施態様においては、第2の化合物として使用されるべき血管新生阻害剤は、チロシンキナーゼ阻害剤、上皮由来の成長因子の阻害剤、線維芽細胞由来の成長因子の阻害剤、血小板由来の成長因子の阻害剤、M M P(マトリックスメタロプロテアーゼ)阻害剤、インテグリン阻害剤、インターフェロン-、インターロイキン-1 2、ペントサン多硫酸塩、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、カルボキシアミドトリアゾール、コンプレタスタチンA-4、スクアラミン、6-O-クロロアセチル-カルボニル)-フマギロール、サリドマイド、アンギオスタチン、トロポニン-1、又はV E G Fに対する抗体から選択される。1つの実施態様においては、エストロゲン受容体モジュレータは、タモキシフェン又はラロキシフェンである。

40

【0245】

また本クレームの範囲に含まれるのは、癌を治療する方法であって、式Iの化合物の治療有効量を、放射線療法と組合せて、及び/又は、H D A C阻害剤、エストロゲン受容体モジュレータ、アンドロゲン受容体モジュレータ、レチノイド受容体モジュレータ、細胞傷害剤/細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤、血管新生阻害剤、P P A R - アゴニスト、P P A R - アゴニスト、抗ウイルス剤、生来多剤耐性の阻害剤、抗嘔吐薬、貧血症の治療に有用な薬剤、好中球減少症の治療に有用な薬剤、免疫強化薬、細胞増殖及び生存シグナリン

50

グの阻害剤、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤、アポトーシス誘導薬、及びビスホスホネートから選ばれる化合物、と組合せて投与することを含んでなる該方法である。

【0246】

そして本発明のなお別の実施態様は、式Iの化合物の治療有効量を、パクリタキセル又はトラツズマブと組合せて投与することを含んでなる、癌を治療する方法である。

【0247】

本発明はさらに、式Iの化合物の治療有効量を、COX-2阻害剤と組合せて投与することを含んでなる、癌を治療又は予防する方法を包含する。

【0248】

本発明はまた、癌を治療又は予防するために有用な医薬組成物であって、治療有効量の式Iの化合物と、HDAC阻害剤、エストロゲン受容体モジュレータ、アンドロゲン受容体モジュレータ、レチノイド受容体モジュレータ、細胞傷害剤/細胞増殖抑制剤、抗増殖剤、プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、血管新生阻害剤、PPAR-アゴニスト、PPAR-アゴニスト、抗ウイルス剤、細胞増殖及び生存シグナリングの阻害剤、細胞周期チェックポイントを妨害する薬剤、アポトーシス誘導薬、及びビスホスホネートから選択される、化合物とを含んでなる、該医薬組成物も包含する。

10

【0249】

本発明の、これらの及び他の観点は、本明細書に含まれている教示から明らかとなるであろう。

20

【0250】

本発明の化合物は以下の手順に従って調製された。式中の全ての変数は、上記に記載の通りである。

【0251】

化学の記載において、及び以下の実施例において使用される略号は：

AcOH：酢酸；DCE：ジクロロエタン；DCM：ジクロロメタン；DMF：ジメチルホルムアミド；DMSO：ジメチルスルホキシド；EtOH：エタノール；EtOAc：酢酸エチル；i-PrOH：2-プロパノール；MeCN：アセトニトリル；MeOH：メタノール；THF：テトラヒドロフラン；Et<sub>2</sub>O：ジエチルエーテル；TFA：トリフルオロ酢酸；TIPS：トリイソプロピルシラン；DIBAL-H：ジイソブチルアルミニウムヒドリド；NaHMDS：ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド；dpf：1,1'-ビス[ジフェニルホスフィン]フェロセン；TBDMsOTf：tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート；TBAF：フッ化テトラブチルアンモニウム；(Boc)<sub>2</sub>O：ジ-tert-ブチルジカルボナート；HATU：O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート；DIEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン；eq.：当量；sat.aq.：飽和水溶液；RT：室温；min：分；h：時間；M：モル濃度；wt：重量；atm：気圧；NMR：核磁気共鳴；MS：質量分析；ES：エレクトロスプレー；RP-HPLC：逆相高圧液体クロマトグラフィー；SCX：陽イオン交換樹脂；<sup>t</sup>BuOH：tert-ブタノール；Xphos：2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル；及びTEA：トリエチルアミンである。

30

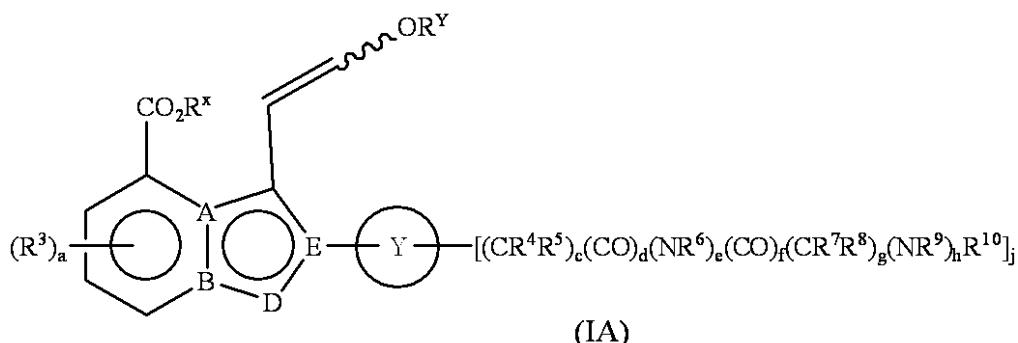
【0252】

bが2であり、かつR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の各々が水素である、式Iの化合物は、式IA：

40

【0253】

## 【化7】



10

## 【0254】

[式中、a、c、d、e、f、g、h、j、A、B、D、E、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、及びYは、上記に定義した通りであり、R<sup>x</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり、かつR<sup>y</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、例えばエチルである]の化合物の加水分解と、それに続く、保護されたアンモニア誘導体を用いた還元的アミノ化により、調製することができる。

## 【0255】

加水分解は一般に、Hg(ACO)<sub>2</sub>のような加水分解剤を使用し、THF及び水のような溶媒中で、ほぼ室温ないし50°において行なわれる。

## 【0256】

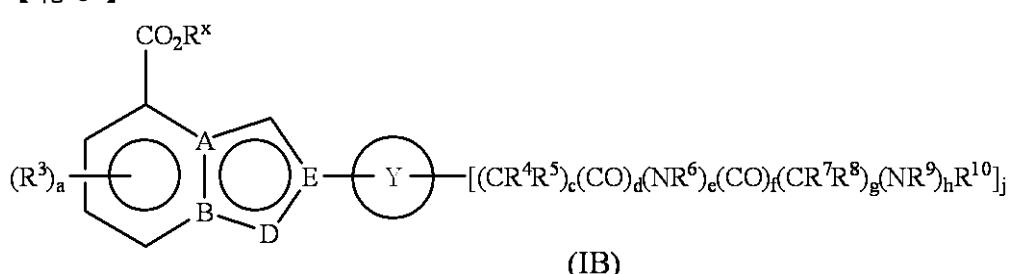
還元的アミノ化は、一般に、2,4-ジメトキシベンジルのような保護基によって置換されたアンモニアを使用し、NaBH<sub>3</sub>CNのような還元剤の存在下、MeOHのような溶媒中で、ほぼ室温において行なってもよい。必要であれば、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>のような塩基もまた、環化の工程用に、一般にはMeOHのような溶媒中で約120°において使用することができる。続いて保護基を、標準的な方法を用いて除去してもよい。例えば、脱保護反応は、TFA、水、及びTIPSといった溶媒を用いて、約120°において行なってもよい。

## 【0257】

式IAの化合物は、式IB：

## 【0258】

## 【化8】



30

## 【0259】

[式中、a、c、d、e、f、g、h、j、A、B、D、E、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、Y、及びR<sup>x</sup>は、上記に定義した通りである]の化合物を、臭素化し、続いてアルコキシビニルスタンナンとスティルカップリングすることにより、調製することができる。

## 【0260】

臭素化反応は、一般に、Br<sub>2</sub>を用いて、AcOH及びDCMのような溶媒中で、ほぼ室温で行なうことができる。スティルカップリングは、トリブチル[(Z)-2-エトキシビニル]スタンナンを用いて、一般には、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)及びトリ-t-ブチルホスホニウムテトラフルオロボラートのような触媒、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>のような塩基の存在下、DMFのような溶媒中で、約70°において行なって

40

50

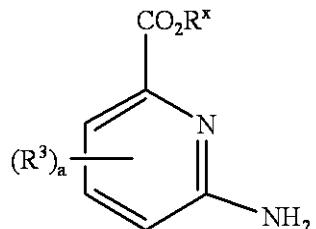
もよい。

【0261】

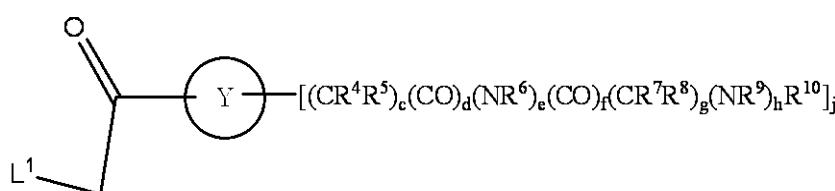
A 及び D が N であり、かつ B 及び E が C である、式 I B の化合物は、式 I C の化合物を式 I D :

【0262】

【化9】



(IC)



(ID)

10

【0263】

[式中、a、c、d、e、f、g、h、j、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、Y、及びR<sup>x</sup>は、上記に定義した通りであり、かつL<sup>1</sup>は、ハロゲン、例えば臭素のような脱離基である]

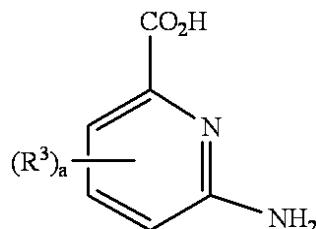
の化合物と反応させることにより、調製することができる。反応は一般に、NaHCO<sub>3</sub>のような塩基の存在下、かつiPrOHのような溶媒中、還流下で行なう。

【0264】

式 I C の化合物は、式 I E :

【0265】

【化10】



30

(IE)

【0266】

[式中、a 及び R<sup>3</sup> は、上記に定義した通りである]

の化合物をエステル化することにより調製することができる。反応は、R<sup>x</sup>OH を用いて、一般には H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> のような酸の存在下、かつMeOH のような溶媒中、還流下で行なうことができる。

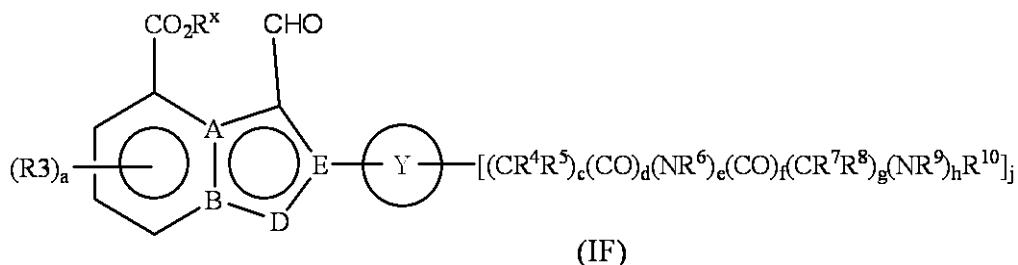
【0267】

b が 1 であり、かつ R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> の各々が水素である、式 I の化合物は、式 I F :

40

【0268】

## 【化11】



## 【0269】

10

[式中、a、c、d、e、f、g、h、j、A、B、D、E、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、Y、及びR<sup>x</sup>は、上記に定義した通りである]

の化合物を、第一級アミンで還元的アミノ化することにより、調製することができる。

## 【0270】

還元的アミノ化は、一般に、2,4-ジメトキシベンジルのような保護基によって置換されたアンモニアを使用して、NaBH<sub>3</sub>CNのような還元剤、Ti(iPrO)<sub>4</sub>のような脱水剤、及びMeOHのような溶媒の存在下で、ほぼ室温において行なうことができる。続いて保護基を、標準的な方法、例えば、式IAの化合物の合成について上記に記載した方法を用いて除去してもよい。

## 【0271】

20

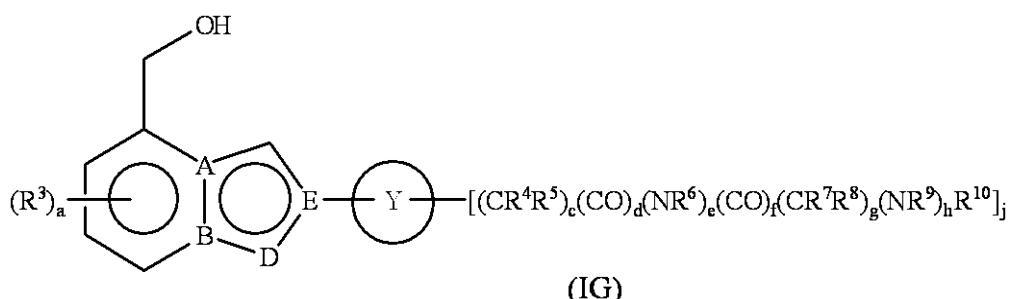
式IFの化合物は、式IBの化合物を、一般には、DMF及び、POCl<sub>3</sub>のような塩素化剤の存在下、還流下でホルミル化することにより調製することができる。

## 【0272】

式IBの化合物は、別法として、式IG：

## 【0273】

## 【化12】



## 【0274】

30

[式中、a、c、d、e、f、g、h、j、A、B、D、E、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、及びYは、上記に定義した通りである]

の化合物を、連続的な酸化及びエステル化することにより、調製することができる。

## 【0275】

40

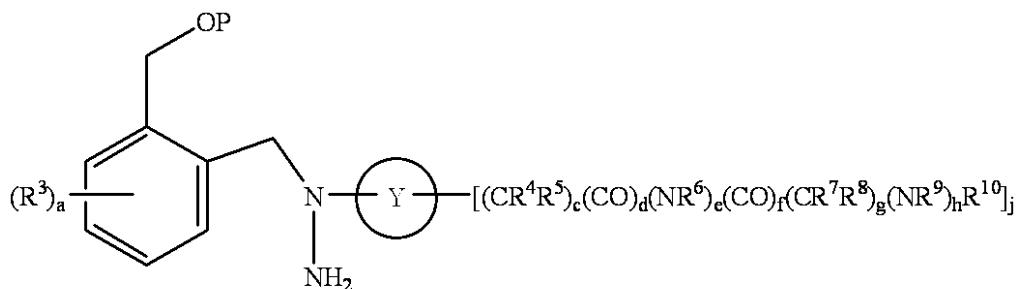
酸化は、まず、MnO<sub>2</sub>のような標準的な酸化剤を使用してアルデヒドを生成すること、そして次に、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>及びNaClO<sub>2</sub>を添加して酸を生成することにより、一般にはDCM、THF、H<sub>2</sub>O及び/又は<sup>t</sup>BuOHのような溶媒中で、ほぼ室温において行なうことができる。エステル化は、R<sup>x</sup>L<sup>2</sup>（ここで、L<sup>2</sup>は、ハロゲンのような脱離基、例えば臭素又はヨウ素である）を用いて、一般に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>のような塩基、DMFのような溶媒の存在下で、ほぼ室温において行なうことができる。

## 【0276】

A及びBがCであり；かつE及びDがNである、式IGの化合物は、式IH：

## 【0277】

## 【化13】



(IH)

10

## 【0278】

[式中、a、c、d、e、f、g、h、j、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、及びYは、上記に定義した通りである]

の化合物を、環化し、続いて保護基を除去することにより、調製することができる。反応は一般に、dppf、Pd(OAc)<sub>2</sub>のような触媒、KO<sup>t</sup>Bu又はNaO<sup>t</sup>Buのような塩基の存在下で、約80°Cにおいて行なう。

## 【0279】

保護基Pは、標準的な条件により、例えばTBAFを使用することにより、一般にはTHFのような溶媒中で、ほぼ室温において除去することができる。

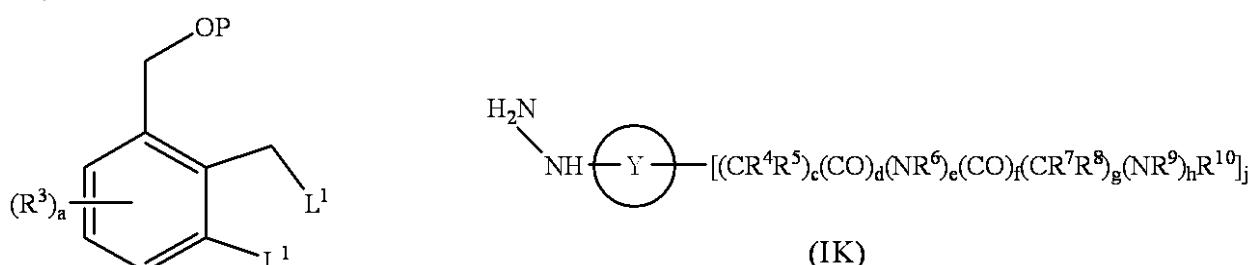
20

## 【0280】

式IHの化合物は、式IJの化合物を、式IK：

## 【0281】

## 【化14】



30

(IJ)

## 【0282】

[式中、a、c、d、e、f、g、h、j、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、及びYは、上記に定義した通りであり、かつL<sup>1</sup>は、独立して、上記に定義した通りである]

の化合物と反応させることにより、調製することができる。反応は一般に、NaHMDSの存在下、THFのような溶媒中で、約0°Cないし室温において行なう。

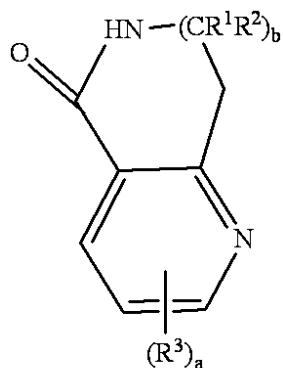
## 【0283】

A及びEがCHであり、DがCであり、かつBがNである、式Iの化合物は、式IDの化合物を、式IL：

## 【0284】

40

【化15】



(IL)

10

【0285】

[式中、a及びR<sup>3</sup>は、上記に定義した通りである]

の化合物と反応させることにより、調製することができる。反応は一般に、まず、MeOHのような溶媒中で、試薬を約24時間還流すること、次にMeONaのような塩及びトルエンのような溶媒を添加すること、そして反応混合物を還流することにより行なわれる。

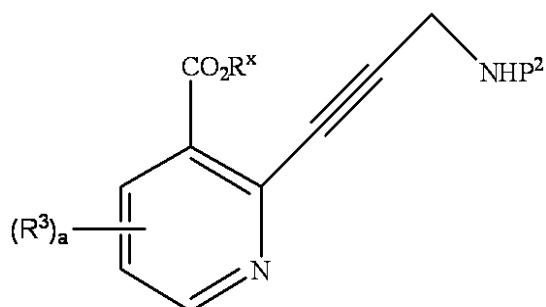
【0286】

20

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の各々が水素である、式ILの化合物は、式IM：

【0287】

【化16】



30

(IM)

【0288】

【式中、R<sup>x</sup>は、上記に定義した通りであり、かつP<sup>2</sup>は、カルボニルベンジルのような保護基である】

の化合物の水素化と、それに続く環化により、調製することができる。水素化及び環化は、一般に、水素雰囲気下、パラジウム炭素のような触媒の存在下、MeOHのような溶媒中で、ほぼ室温において行なってもよい。

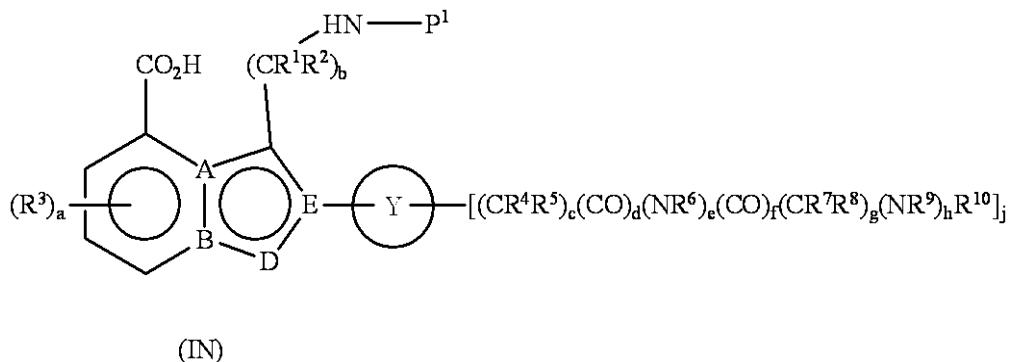
【0289】

40

別法として、式Iの化合物は、式IN：

【0290】

## 【化17】



10

## 【0291】

[式中、a、c、d、e、f、g、h、j、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、及びYは、上記に定義した通りであり、かつP<sup>1</sup>は、2,4-ジメトキシベンジルのような保護基である]

の化合物の環化により調製することができる。反応は、一般に、HATU及びDIEAのような環化剤の存在下、DMFのような溶媒中で、ほぼ室温において行なってもよい。

## 【0292】

中間体及び出発物質の合成が記載されていない場合、これらの化合物は市販されているか、又は、市販の化合物から、標準法によるか、又は、本明細書の実施例を準用することにより調製することができる。

20

## 【0293】

式Iの化合物を、既知の方法によるか、又は、実施例に記載された方法により、式Iの別の化合物に変換してもよい。

## 【0294】

本明細書に記載された任意の合成順序の間に、関与する任意の分子上の、感受性又は反応性の基を保護することが必要、及び/又は望ましいことがある。このことは、通常の保護基、例えば、グリーン(Greene, T. W.)及びウーツ(Wuts, P. G. M.)著、「Protecting Groups in Organic Synthesis」(有機合成における保護基)、第3版、ウィリー・インターライエンス(Wiley Interscience)、1999年、及びコチエンスキィ(Kocienski, P. J.)著、「Protecting Groups(保護基)」、ティーム(Thieme)、1994年、に記載されたものによって達成してもよい。保護基は、当該技術分野における技術上既知の方法を用いて、後続の都合の良い工程において除去してもよい。例えば、Boc基が存在する場合、TFAを、DCM及び/又はMeCNのような溶媒中で、ほぼ室温で添加することにより、それを除去してもよい。別法として、EtOAcを、HCl及び1,4-ジオキサンの存在下で、ほぼ室温で使用してもよい。ベンジルカルボニル保護基は、標準的な方法を用いた水素化により、例えば、水素雰囲気下で、メタノールのような溶媒中で、Pd/Cのような触媒で処理して、除去することができる。

30

## 【0295】

本発明化合物を、以下のスキームに従って調製した。式中の全ての変数は、上記に定義したとおりである。

40

## 【0296】

スキーム1

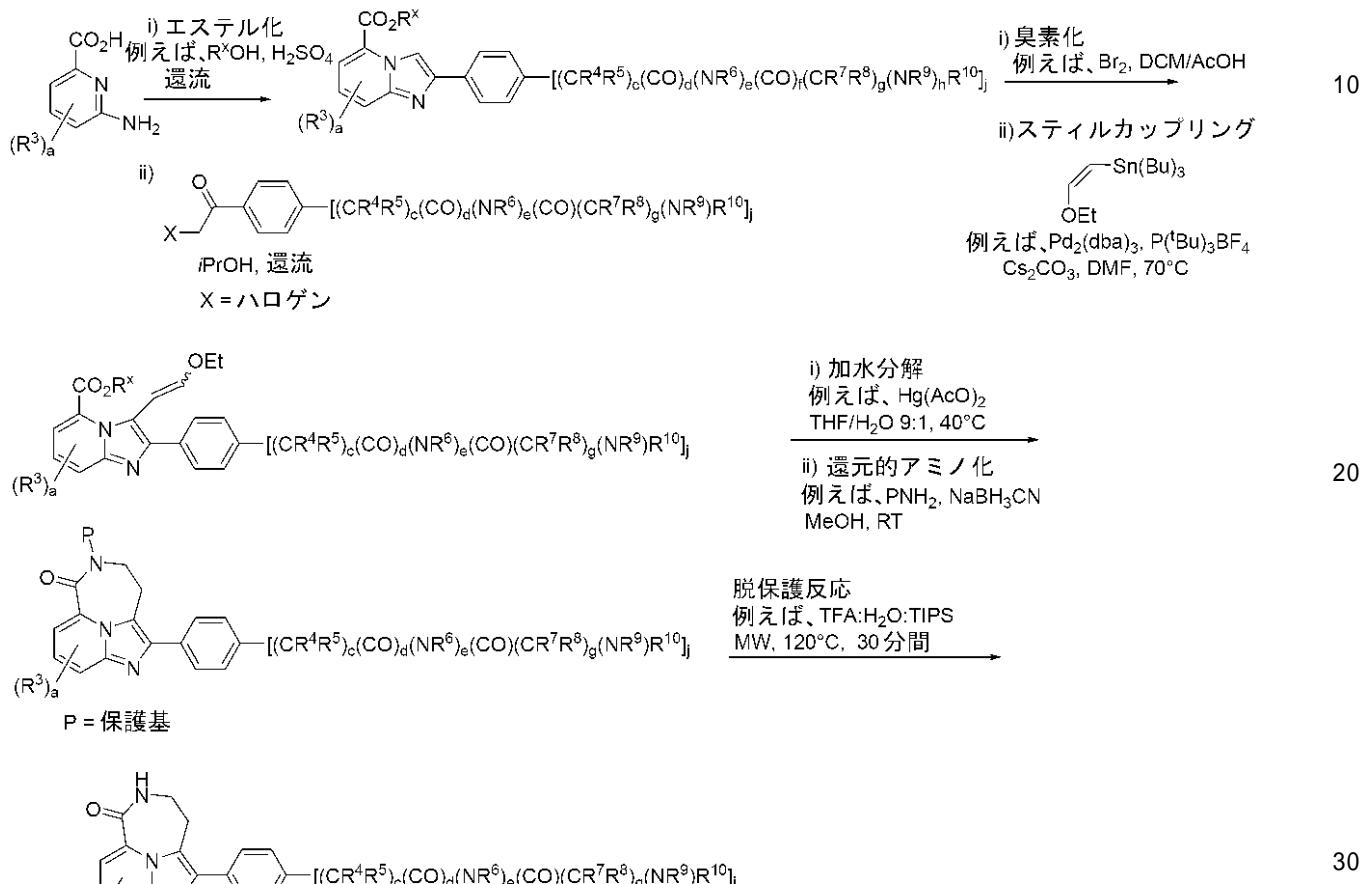
A及びDがNであり、かつB及びEがCHである、式Iの化合物の誘導体を合成するための方法を、スキーム1に示す。出発物質である6-アミノピリジン-2-カルボン酸を対応するエステルへ最初の変換することに続き、-プロモアセトフェノンと反応させることで、2-アリールイミダゾ[1,2-a]ピリジン環を生成させた。AcOH中でBr<sub>2</sub>を用いた3位の選択的臭素化に続き、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(tBu)<sub>3</sub>BF<sub>4</sub>を

50

触媒系として用いて、得られた化合物とのスティルカップリングを行なった。7員のラクタム環は、Hg(AcO)<sub>2</sub>のような試薬を用いて、THF/H<sub>2</sub>O中で、40において、エノールエーテルを加水分解し、それに続き、NaBH<sub>3</sub>CNの存在下で適当な第一級アミンを用いた還元的アミノ化、及びイン・サイチュ(in situ)の環化により生成した。最後に、アミド基を脱保護して、所望の阻害剤を得た。

【0297】

【化18】



【0298】

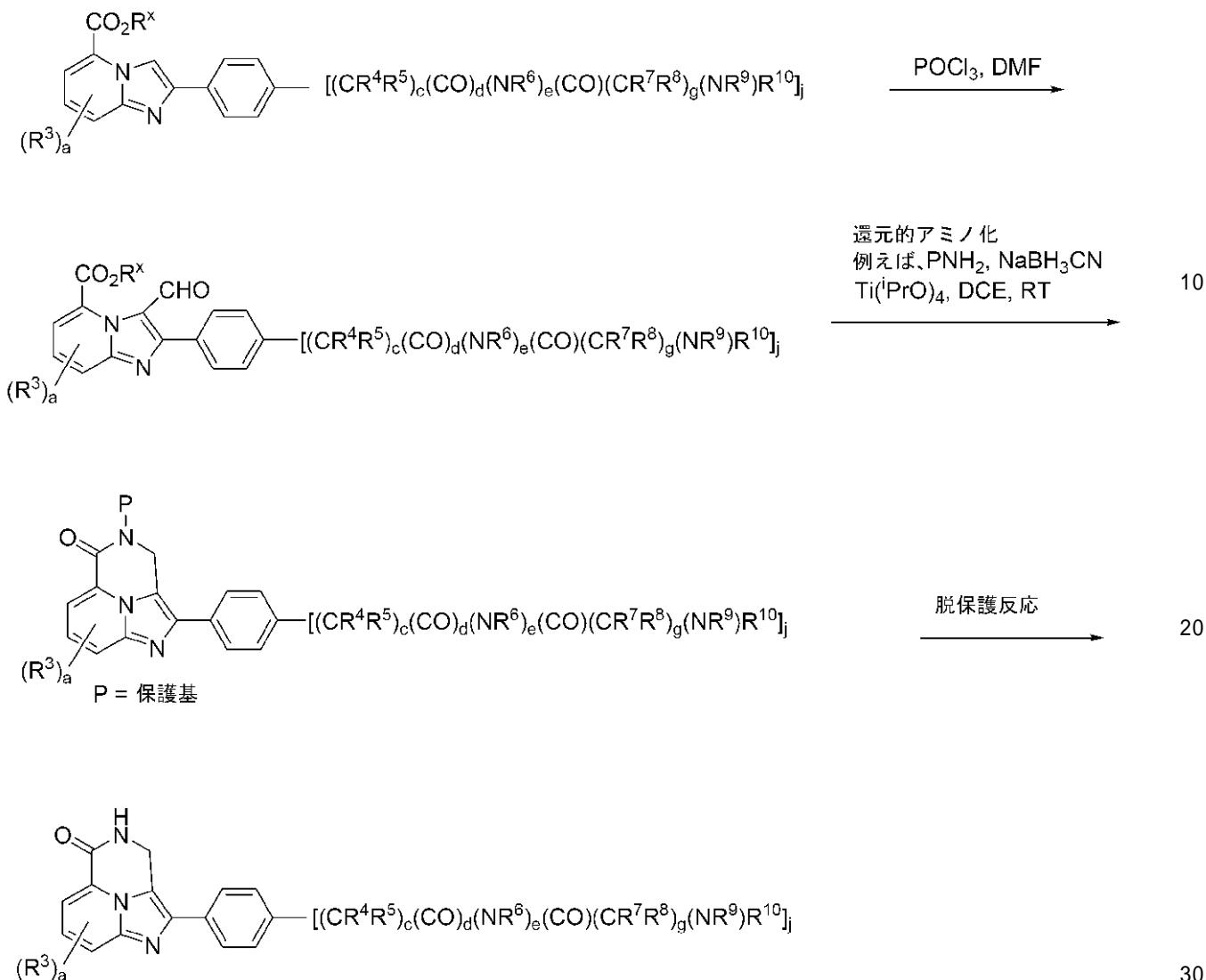
スキーム2

別の三環式スカフォールド(scaffold)を、2-アリールイミダゾ[1,2-a]ピリジン中間体から、スキーム2に記載したように調製することができる。イミダゾ[1,2-a]ピリジンを、DMF中のPOCl<sub>3</sub>で処理して、3位にカルバルデヒド基を導入した。適当な第一級アミンによる、NaBH<sub>3</sub>CNの存在下で、Ti(<sup>i</sup>PrO)<sub>4</sub>をルイス酸として使用した還元的アミノ化することにより、対応する第二級アミンを得て、これをイン・サイチュで環化して、6員のラクタム環を生成させた。スキーム1に記載したようにアミド基を脱保護して、所望の類似体を得た。

【0299】

40

## 【化19】



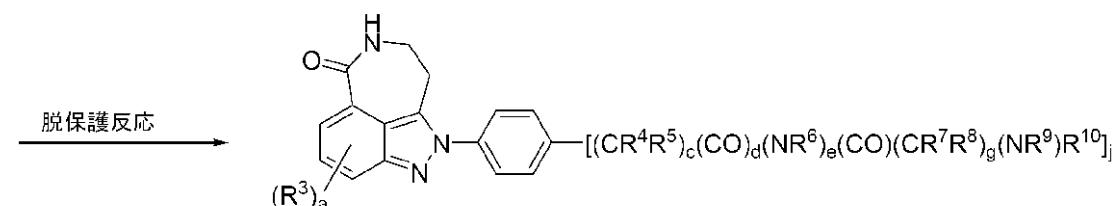
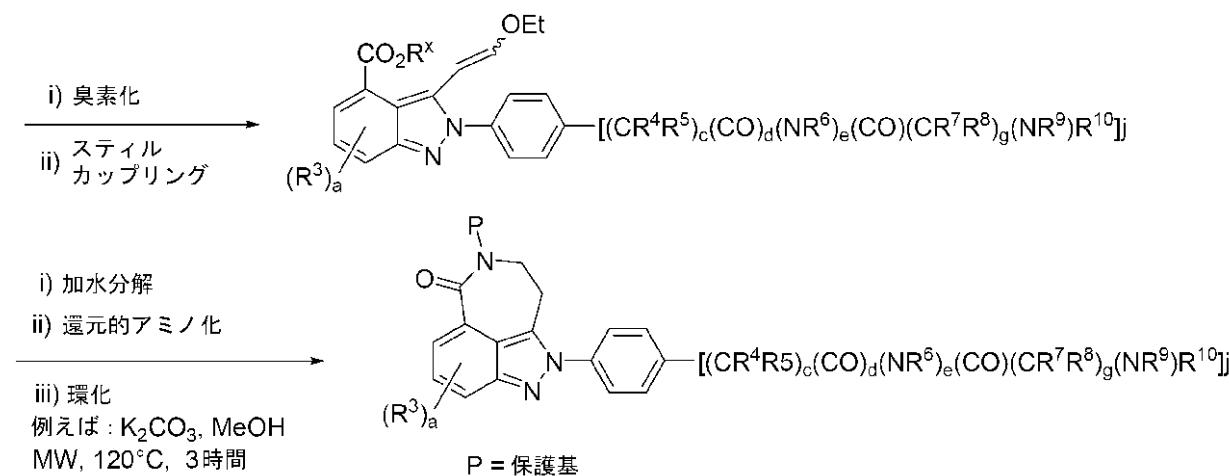
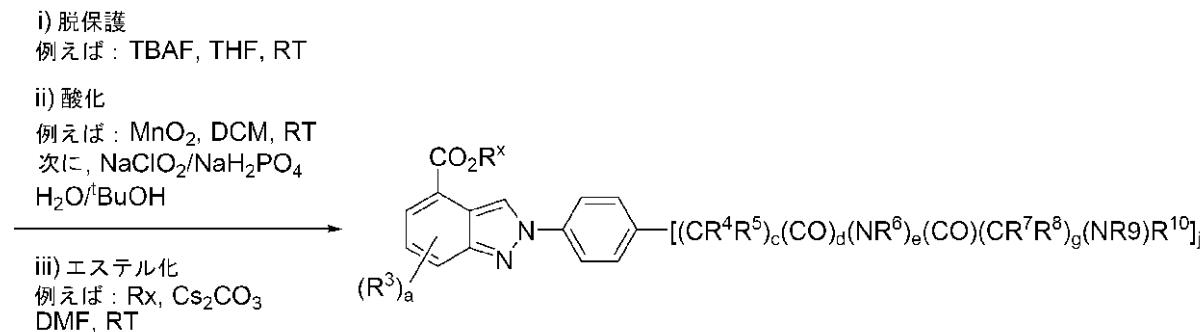
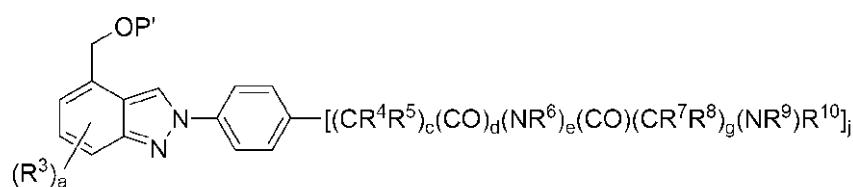
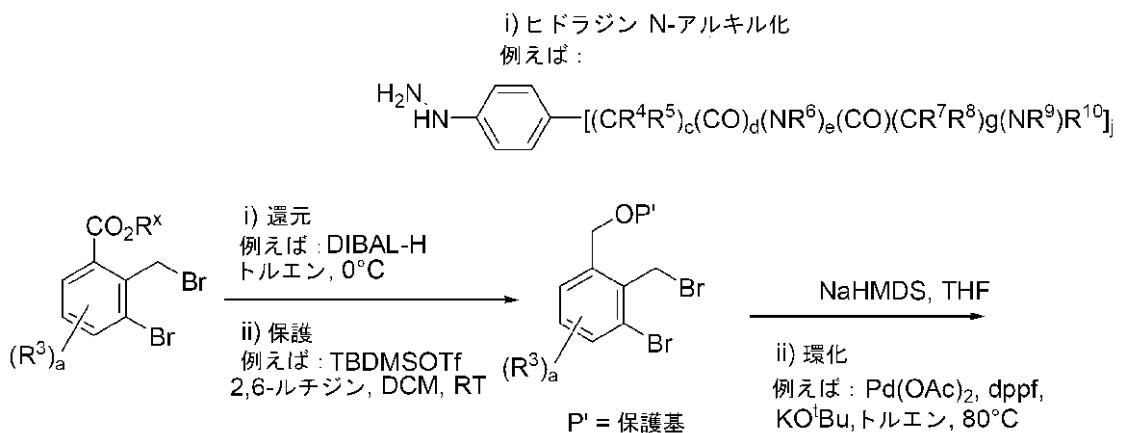
## 【0300】

## スキーム3

異なる複素環系である、インダゾールをもつ一連の関連類似体は、3-プロモ-2-ブロモメチル安息香酸エステルから、トルエン中で0においてDIBAL-Hで処理することによりカルボン酸エステルを選択的に還元し、続いて、得られたベンジル型アルコールを、2,6-ルチジンを塩基として使用して、TBDMSOTfのような試薬で保護することにより調製することができる。インダゾールコアは、Org. Lett. 2000年、第2巻、第4号、p. 519に記載された方法に従い、すなわち、プロモベンジル中間体を、NaHMDSのような塩基の存在下、THF中で、アリールヒドラジンと反応させ、続いて、Pd(OAc)<sub>2</sub>/dppfを触媒系として用いて分子内クロスカップリング反応を行なうことで得た。その保護されたヒドロキシル基は、TBAFを用いた脱保護反応、それに続く、MnO<sub>2</sub>及びNaClO<sub>2</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>を用いたカルボン酸への連続的な酸化、及びその後の、インドメタンのような試薬をCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>のような塩基の存在下で使用したエステル化により、カルボン酸エステルに変換した。三環式コアの形成は、スキーム1に記載したものと同様の合成的変換に従って行なった。次に、アミド基の脱保護反応により、A及びBがCHであり、かつD及びEがNである式の、所望の化合物を得た(スキーム3)。

## 【0301】

## 【化20】

【0302】  
スキーム4

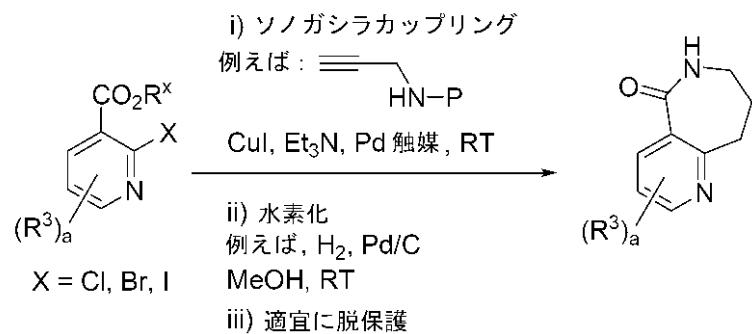
A、D、及びEがCHであり、かつBがNである、インドリジン複素環コアをもつ、一

50

連の三環式阻害剤は、2-ハロニコチニックエステルから、スキーム4に示したように調製することができる。保護されたプロパルギルアミンとのソノガシラカップリング、それに続く、H<sub>2</sub>雰囲気下でPd/Cを触媒として用いた三重結合の水素化、及びその後の環化反応により、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,2-c]アゼピン-5-オンを合成した。この二環式中間体を、CH<sub>3</sub>ONaのような塩基の存在下、-ブロモアセトフェノンで処理して、3,4-ジヒドロアゼピノ[3,4,5-hi]インドリジン-1(2H)-オノスカフォールドをもつ所望の化合物を生成させた。

【0303】

【化21】

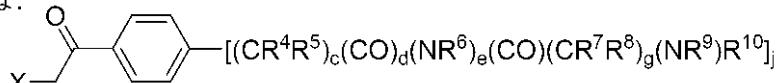


10

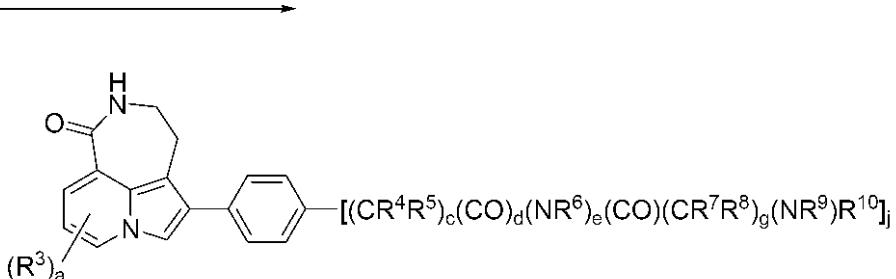
20

環化

例えば:



MeONa, 還流  
MeOH/トルエン



30

【0304】

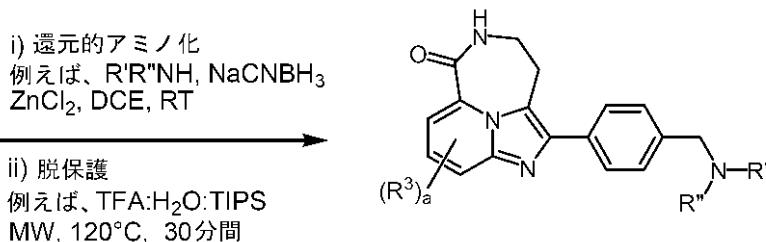
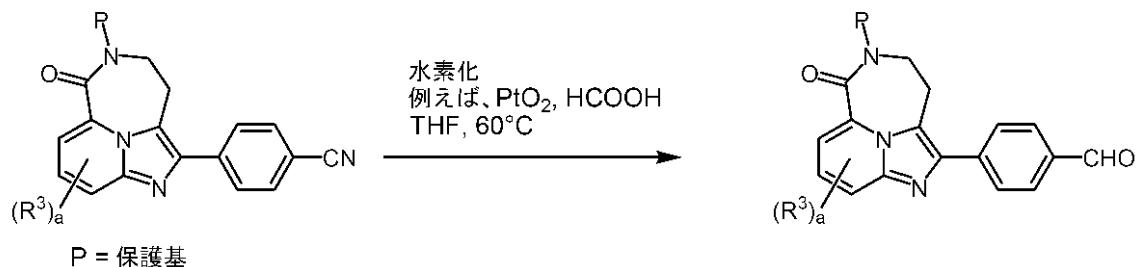
スキーム5

アリール置換基をさらに操作することで、スキーム5に示した別の誘導体を調製することができる。例えば、アリール基がニトリル置換基をもつ場合、これを、HCO<sub>2</sub>H及び触媒としてのPtO<sub>2</sub>を用いた水素化分解により、対応するカルバルデヒドに還元することができる。その後の、対応するアミンを用いた還元的アミノ化と、それに続くスキーム1に記載のアミド基の脱保護により、所望のベンジル型アミンを得た。

40

【0305】

## 【化22】



## 【0306】

## スキーム6

追加の誘導体は、これらの化合物を反応の後期における修飾によって調製することができる、例えは、アリール環中のニトリル基を、 $\text{H}_2$  霧囲気下、 $(\text{Boc})_2\text{O}$  の存在下で、 $\text{PtO}_2$  のような試薬を用いて還元して、保護されたベンジル型第一級アミンとすることができます。得られた  $\text{Boc}$  保護されたアミンは、酸性条件において脱保護することができる。所望の第二級又は第三級アミンへの変換は、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$  の存在下で適当なアルデヒドを用いた還元的アミノ化によって達成し得る。

## 【0307】

## 【化23】



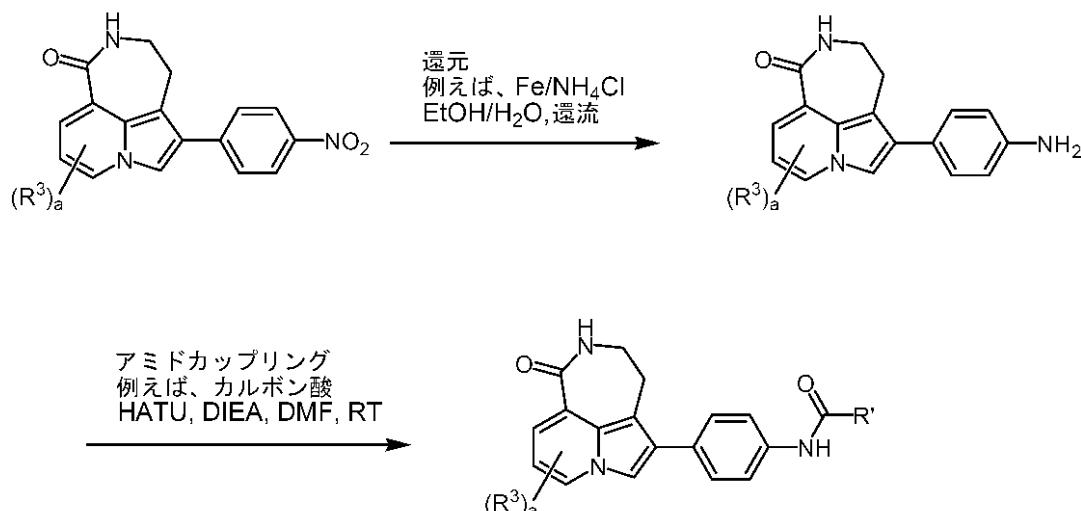
## 【0308】

## スキーム7

アリール基がカルボン酸エステル置換基をもつ場合、これを、DIBAL-Hのようなヒドリド試薬を用いた反応により、対応するベンジル型アルコールに還元することができる。メシラートのような誘導体の調製と、それに続く第一級又は第二級アミンのような対応する求核試薬を用いた処理により、ヒドロキシル基を変換することで、所望の化合物を得た（スキーム7）。

## 【0309】

## 【化24】



10

## 【0310】

本明細書に記載された例示化合物を、以下に記載したアッセイにより試験して、5 μM未満、特に200 nM未満のIC<sub>50</sub>値をもつことが判明した。

## 【0311】

P A R P - 1 S P A アッセイ

20

作業試薬

アッセイ緩衝液： 100 mM トリス pH 8、 4 mM MgCl<sub>2</sub>、 4 mM スペルミン、 200 mM KCl、 0.04% ノニデットP-40。

酵素混合物： アッセイ緩衝液 (12.5 uL)、 100 mM DTT (0.5 uL)、 P A R P - 1 (5 nM、 トレビゲン (Trevigen) 4668-500-01)、 H<sub>2</sub>O (35 uLまで)。

ニコチニアミド - アデニンジヌクレオチド (NAD) / DNA混合物： [<sup>3</sup>H - NAD] (250 uCi / mL、 0.4 uL、 パーキン・エルマー (Perkin-Elmer) NET-443H)、 NAD (1.5 mM、 0.05 uL、 シグマ (SIGMA) N-1511)、 ビオチニル化 - NAD (250 uM、 0.03 uL、 トレビゲン 4670-500-01)、 活性化仔ウシ胸腺 (1 mg / mL、 0.05 uL、 アマシャム・バイオサイエンシズ (Amersham Biosciences) 27-4575)、 H<sub>2</sub>O (10 uLまで)。

展開混合物： 500 mM EDTA 中に溶解された、ストレプトアビジンSPAビーズ (5 mg / mL、 アマシャム・バイオサイエンシズ RPNQ0007)。

30

## 【0312】

実験デザイン

反応は、96 ウェルマイクロプレート中で、最終体積 50 uL / ウェルで行う。5 uL の 5% DMSO / 化合物溶液を添加し、酵素混合物 (35 uL) を添加し、NAD / DNA混合物 (10 uL) の添加により反応を開始し、そして室温で 2 時間インキュベートする。展開混合物 (25 uL) の添加により反応を停止し、そして室温で 15 分間インキュベートする。パッカード・トップ・カウント (Packard TOP COUNT) 装置を用いて測定する。

40

## 【0313】

P A R P - 1 T C A アッセイヒト P A R P - 1 に対する阻害活性基本原理

この研究は、ニック入りDNA (すなわち、活性化仔ウシ胸腺) の提示時の、h P A R P 1 によるポリ (ADP-リボシル化) の阻害について、化合物の活性を測定するべく設計した。IC<sub>50</sub>は、成長しつつあるポリ - ADP - リボース (PAR) ポリマーへの [

50

<sup>3</sup> H] - N A D の取込みと、ポリマーに取り込まれた放射能のシンチレーションカウンティングによる検出とに注目する、T C A アッセイにおいて測定した。

### 【 0 3 1 4 】

#### 材料及び方法

9 6 ウエルポリプロピレンマイクロプレートに、化合物の連続希釈 ( 0 . 1 n M - 5 0 n M の濃度範囲に 1 0 ポイント、 5 % D M S O 、 5 u l ) 又は 5 % D M S O を準備した。酵素反応は、 2 5 mM トリス - H C l p H 8 . 0 、 1 mM M g C l <sub>2</sub> 、 5 0 mM K C l 、 1 mM スペルミン、 0 . 0 1 % ノニデット P - 4 0 、 1 mM D T T 、 1 u g / m l 活性化仔ウシ胸腺 D N A ( アマシャム・バイオサイエンシズ 2 7 - 4 5 7 5 ) 、及び 1 n M のヒト P A R P - 1 酵素 ( トレビゲン 4 6 6 8 - 5 0 0 - 0 1 ) の存在下で行なった。反応は、全反応体積 5 0 u l 中で、 1 u g / m l 活性化仔ウシ胸腺 D N A ( アマシャム・バイオサイエンシズ 2 7 - 4 5 7 5 ) 、 0 . 4 u l ( 2 . 2 × 1 0 <sup>5</sup> D P M ) の [ <sup>3</sup> H] - N A D ( 2 5 0 u C i / m l 、パーキン・エルマー N E T - 4 4 3 H ) 、及び 1 . 5 u l N A D ( シグマ # N - 1 5 1 1 ) の添加により開始した。室温で 2 時間のインキュベートの後、反応を T C A ( 5 0 u l 、 2 0 % ) 及び N a P P i ( 2 0 mM ) の添加により停止し、そして氷上で 1 0 分間インキュベートした。得られた沈殿を、ユニフィルター ( U n i f i l t e r ) G F / B マイクロプレート ( パーキン・エルマー ) で濾過し、そしてハーベスター・フィルターメイト ( H a r v e s t e r F i l t e r m a t e ) 1 9 6 ( パーキン・エルマー ) を用いて、 2 . 5 % T C A で 4 回洗浄した。 5 0 u l のマイクロシンチ ( M i c r o s c i n t ) 2 0 ( パーキン・エルマー ) を添加した後、 P A R P ポリマー中に取り込まれた放射能の量を、各ウェルについて、パーキン・エルマー・トップ・カウント ( P e r k i n E l m e r T o p C o u n t ) で読み取った。 I C <sub>5</sub> <sub>0</sub> は、濃度を増していく化合物の存在下で残留する酵素活性に基づき、 A D A ソフトウェアによる 4 P ロジスティックフィッティングを使用して計算した。

### 【 0 3 1 5 】

#### B R C A - 1 抑制ヒーラ細胞における増殖アッセイ

##### 略号 :

I M D M ( イスコブ ( I s c o v e ) 改変ダルベッコ培地 ) ； R P M I ( ロズウェル・パーク記念研究所培地 ( R o s w e l l P a r k M e m o r i a l I n s t i t u t e M e d i a ) ； M O I ( 感染多重度 ) ； G F P ( 緑色蛍光タンパク質 ) ； P B S ( リン酸緩衝食塩水 ) ； F C S ( ウシ胎児血清 ) ； 及び D M E M ( ダルベッコ改変イーグル培地 ) 。

### 【 0 3 1 6 】

本発明の化合物を、マッチドペア B R C A 1 w t 及び B R C A - 1 ( s h R N A ) ヒーラ細胞における、抗増殖アッセイにおいても試験した。このアッセイは、 P A R P 阻害剤が、 B R C A 欠損細胞の増殖阻害について選択性を示し得ることを示している。大多数の化合物は、 B R C A 1 欠損細胞において 5 μ M 未満の C C <sub>5</sub> <sub>0</sub> を示し、また B R C A プロフィシェント細胞に対し 5 0 倍を超える選択性を示した。いくつかの化合物は、 B R C A 1 欠損細胞において 1 μ M 未満の C C <sub>5</sub> <sub>0</sub> を示した。

### 【 0 3 1 7 】

このアッセイは、生細胞が、酸化還元色素 ( レザズリン ) を蛍光性の最終生成物 ( レゾフリン ) へ変換する能力に基づいている。生成したレゾフリンの量は、細胞数に正比例する。

### 【 0 3 1 8 】

#### 実施例 1

N - メチル [ 4 - ( 6 - オキソ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 2 , 7 , 9 b - トリアザベンゾ [ c d ] アズレン - 1 - イル ) フェニル ] メタンアミニウムトリフルオロアセテート ( A 7 )

### 【 0 3 1 9 】

工程 1 : メチル 6 - アミノピリジン - 2 - カルボキシラート ( A 1 )

10

20

30

40

50

$H_2SO_4$  (3.0当量)を、MeOH中(0.3M)の6-アミノピリジン-2-カルボン酸の懸濁液に添加した。反応混合物を、20時間加熱還流した。冷却後、溶媒を真空中で減少させ、残渣を冷却した飽和 $NaHCO_3$ 水溶液に添加した。水相をDCM(2回)で抽出し、合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、そして脱水した( $Na_2SO_4$ )。溶媒を蒸発させて、標題化合物を白色固体として得て、これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。

$^1H$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K) 7.50 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.3Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.3Hz), 6.28 (2H, bs), 3.79 (3H, s)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 要求値：152, 実測値：153 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0320】

工程2：メチル2-(4-シアノフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキシラート(A2)

$NaHCO_3$  (1.0当量)を、i-PrOH中(0.5M)の(A1)の溶液に添加し、次に4-シアノフェナシルプロミド(1.2当量)を添加し、得られた反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いで、18時間さらに加熱還流した。冷却後、溶媒を真空中で減少させ、そして残渣を、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液とDCMとの間で分配した。水相を分離し、そしてDCMで数回抽出した。合わせた有機抽出物を、食塩水で洗浄し、そして脱水した( $Na_2SO_4$ )。溶媒を蒸発させ、残渣を得て、これを熱EtOHで粉碎し、そして濾過して、標題化合物を黄色の固体として得た(31%)。

20

$^1H$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K) 9.31 (1H, s), 8.26 (2H, d, J = 8.3Hz), 8.00 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.45 (1H, dd, J = 9.0, 7.0Hz), 4.00 (3H, s)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 要求値：277, 実測値：278 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0321】

工程3：メチル3-ブロモ-2-(4-シアノフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキシラート(A3)

Br<sub>2</sub> (1.0当量)を、DCM/AcOH = 1:1中(0.05M)の(A2)の溶液に、室温で滴下添加し、そして反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液の添加によりクエンチした。水相を分離し、そしてDCMで数回抽出した。合わせた有機抽出物を、食塩水で洗浄し、そして脱水した( $Na_2SO_4$ )。溶媒を蒸発させ、残渣を得て、これをシリカ上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc/石油エーテルの、30:70から50:50までの勾配を用いて精製し、標題化合物を白色固体として得た(88%)。

30

$^1H$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K) 8.24 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.55-7.45 (2H, m), 4.02 (3H, s)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 要求値：355/357, 実測値：356/358 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0322】

工程4：メチル2-(4-シアノフェニル)-3-[ (E)-2-エトキシビニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキシラート(A4)

DCM中(0.1M)の(A3)の脱気された溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.05当量)、トリ-t-ブチルホスホニウムテトラフルオロボラート(0.15当量)、及びトリブチル[(Z)-2-エトキシビニル]スタンナン(2.0当量)を、室温で添加し、そして反応混合物を70度で12時間加熱した。冷却後、溶媒を真空中で減少させ、そして残渣を、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液とDCMとの間で分配した。水相を分離し、そしてDCMで数回抽出した。合わせた有機抽出物を、食塩水で洗浄し、そして脱水した( $Na_2SO_4$ )。溶媒を蒸

50

発させ、残渣を得て、これをシリカ上でのフラッシュカラムにより、EtOAc / 石油エーテルの、30 : 70 から 50 : 50 までの勾配を用いて精製し、標題化合物を黄色の油として得た(74%)。これは位置異性体の混合物である(シス / ロランス = 4 : 1)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) 8.10 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.35 - 7.25 (1H, m), 6.32 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.65 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.97 (3H, s), 3.74 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.03 (3H, t, J = 7.0 Hz)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 要求値：347, 実測値：348 (M + H)<sup>+</sup>。

10

### 【0323】

工程5：4-[7-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-2,7,9b-トリアザベンゾ[cd]アズレン-1-イル]ベンゾニトリル(A5)

THF / H<sub>2</sub>O 9 : 1 の混合物中(0.2M)の(A4)の攪拌された溶液を、Hg (OAc)<sub>2</sub> (1.5当量)で処理した。反応混合物を50で3時間攪拌した後、新たに調製した飽和KI水溶液を添加し、そして室温で10分間攪拌を継続した。次いで、反応混合物をEtOAcで抽出し、飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液で洗浄し、そして脱水した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、メチル2-(4-シアノフェニル)-3-(2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキシラートを得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 要求値：319, 実測値：320 (M + H)<sup>+</sup>。

### 【0324】

MeOH中(0.2M)のメチル2-(4-シアノフェニル)-3-(2-オキソエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキシラートの溶液に、2,4-ジメトキシベンジルアミン(1.2当量)を添加し、そして反応混合物を室温で2時間攪拌した。次に、NaBH<sub>3</sub>CN (1.5当量)を添加し、そして攪拌を12時間継続した。溶媒を真空中で減少させ、そして残渣を、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液とDCMとの間で分配した。水相を分離し、そしてDCMで数回抽出した。合わせた有機抽出物を、食塩水で洗浄し、そして脱水した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、残渣を得て、これをシリカ上でのフラッシュカラムにより、EtOAc / 石油エーテルの、30 : 70 から 50 : 50 までの勾配を用いて精製し、標題化合物を得た(2工程で55%)。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 330 K) 7.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 9.0, 7.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.62 (1H, d, J = 2 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 4.73 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.72 - 3.68 (2H, m), 3.46 - 3.42 (2H, m)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 要求値：438, 実測値：439 (M + H)<sup>+</sup>。

### 【0325】

工程6：4-[7-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-2,7,9b-トリアザベンゾ[cd]アズレン-1-イル]ベンズアルデヒド(A6)

HCO<sub>2</sub>H (水中80%溶液) / THF = 2.5 : 1 の溶媒混合物中(0.2M)の、(A5)及びPtO<sub>2</sub> (0.1当量)の懸濁液を、60で4時間加熱した。冷却後、触媒をセライトのパッドを通して濾過し、次いで溶媒を真空中で減少させ、残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液とDCMとの間で分配した。水相を分離し、そしてDCMで数回抽出した。合わせた有機抽出物を、食塩水で洗浄し、そして脱水した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、標題化合物を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

20

30

40

50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) 9.96 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.85 - 7.78 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.27 - 7.18 (1H, m), 6.50 - 6.40 (2H, m), 4.78 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.70 - 3.60 (2H, m), 3.30 - 3.20 (2H, m)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 要求値：441, 実測値：442 (M + H)<sup>+</sup>。

### 【0326】

工程7 : N-メチル[4-(6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-2,7,9b-トリアザベンゾ[cd]アズレン-1-イル)フェニル]メタンアミニウムトリフルオロアセテート (A7)

DCE中(0.1M)の(A6)の溶液に、Me<sub>2</sub>NH·HCl(8当量)及びZnCl<sub>2</sub>(0.5当量)を添加し、そして混合物を室温で12時間攪拌した。この溶液に、NaBH<sub>3</sub>CN(1.1当量)を添加し、そして攪拌を12時間継続した。反応混合物を、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液の添加によりクエンチし、次に水相を分離し、そしてDCMで数回抽出した。合わせた有機抽出物を、食塩水で洗浄し、そして脱水した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、残渣である7-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-{4-[メチルアミノ]メチル}フェニル}-8,9-ジヒドロ-2,7,9b-トリアザベンゾ[cd]アズレン-6(7H)-オンを得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 要求値：456, 実測値：457 (M + H)<sup>+</sup>。

### 【0327】

7-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-{4-[メチルアミノ]メチル}フェニル}-8,9-ジヒドロ-2,7,9b-トリアザベンゾ[cd]アズレン-6(7H)-オンを、TFA/H<sub>2</sub>O/TIPS = 8.0 : 1.5 : 0.5 中(0.1M)に溶解し、そしてマイクロウェーブ装置にて、120°で30分間加熱した。溶媒を真空中で減少させ、そして残渣を、分離用R P - HPLC(カラム：C18)により、H<sub>2</sub>O(+0.1% TFA)及びMeCN(+0.1% TFA)を溶出液として使用して精製し、所望の分画を凍結乾燥して、標題化合物を得た(2工程で35%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 300 K) 9.00 (1H, bs), 8.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.80 - 7.70 (3H, m), 7.78 - 7.58 (3H, m), 4.22 (2H, s), 3.60 - 3.50 (2H, m), 3.45 - 3.35 (2H, m); 2.71 (3H, s)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O 要求値：306, 実測値：307 (M + H)<sup>+</sup>。

### 【0328】

#### 実施例2

N-メチル[4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-1,4,8b-トリアザアセナフチレン-2-イル)フェニル]メタンアミニウムトリフルオロアセテート (B4)

### 【0329】

工程1 : メチル2-(4-シアノフェニル)-3-ホルミルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-カルボキシラート (B1)

POCl<sub>3</sub>(5.0当量)を、DMF中(0.1M)の実施例1、A2の溶液に、室温で添加した。反応混合物を、1時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を、冰水の添加によりクエンチし、次いで水相を分離し、そしてDCMで数回抽出した。合わせた有機抽出物を、食塩水で洗浄し、そして脱水した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、残渣を得て、これをシリカ上でのフラッシュカラムにより、EtOAc/石油エーテルの、40:60から70:30までの勾配を用いて精製し、標題化合物を黄色の粉末として得た(58%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K) 9.80 (1H, s), 8.22 - 8.15 (3H, m), 8.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.87 (1

10

20

30

40

50

H, dd, J = 8.8, 7.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.0 Hz), 3.92 (3H, s)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 要求値：305, 実測値：306 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0330】

工程2：4-[4-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-1,4,8b-トリアザアセナフチレン-2-イル]ベンゾニトリル (B2) MeOH中 (0.2M) の (B1) の溶液に、2,4-ジメトキシベンジルアミン (1.2当量) 及び Ti(iPrO)<sub>4</sub> (2.0当量) を添加し、そして反応混合物を室温で2時間攪拌した。次に、NaBH<sub>3</sub>CN (1.5当量) を添加し、そして攪拌を24時間継続した。溶媒を真空中で減少させ、そして残渣を、飽和NaHCO<sub>3</sub>とDCMとの間で分配した。水相を分離し、そしてDCMで数回抽出した。合わせた有機抽出物を、食塩水で洗浄し、そして脱水した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、残渣を得て、これをシリカ上のフラッシュカラムにより、EtOAc / 石油エーテルの、50:50から70:30までの勾配を用いて精製し、標題化合物を黄色の粉末として得た (55%)。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 330 K) 7.94 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.4, 7.0 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 5.38 (2H, s), 4.72 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.74 (3H, s)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 要求値：424, 実測値：425 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0331】

工程3：4-[4-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-1,4,8b-トリアザアセナフチレン-2-イル]ベンズアルデヒド (B3) HCO<sub>2</sub>H (水中 80% 溶液) / THF = 2.5:1 の溶媒混合物中 (0.2M) の、(B2) 及び PtO<sub>2</sub> (0.1当量) の懸濁液を、60 で 4 時間加熱した。冷却後、触媒をセライトのパッドを通して濾過し、次いで溶媒を真空中で減少させ、残渣を、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液とDCMとの間で分配した。水相を分離し、そしてDCMで数回抽出した。合わせた有機抽出物を、食塩水で洗浄し、そして脱水した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、標題化合物を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K) 10.0 (1H, s), 8.00 (4H, m), 7.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.4, 7.0 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 5.40 (2H, s), 4.71 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.73 (3H, s)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 要求値：427, 実測値：428 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0332】

工程4：N-メチル[4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-1,4,8b-トリアザアセナフチレン-2-イル)フェニル]メタンアミニウムトリフルオロアセテート (B4)

DCPDE 中 (0.1M) の (B3) の溶液に、Me<sub>2</sub>NH·HCl (8当量) 及び Ti(iPrO)<sub>4</sub> (2.0当量) を添加し、そして混合物を室温で12時間攪拌した。この溶液に、NaBH<sub>3</sub>CN (1.1当量) を添加し、そして攪拌を12時間継続した。反応混合物を、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液の添加によりクエンチし、次に水相を分離し、そしてDCMで数回抽出した。合わせた有機抽出物を、食塩水で洗浄し、そして脱水した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、残渣である4-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[メチルアミノ]メチル]フェニル} - 3,4-ジヒドロ-5H-1,4,8b-トリアザアセナフチレン-5-オンを得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

10

20

30

40

50

M S ( E S <sup>+</sup> ) C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 要求値 : 442, 実測値 : 443 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 3 3 3 】

4 - ( 2 , 4 - ジメトキシベンジル ) - 2 - { 4 - [ ( メチルアミノ ) メチル ] フェニル } - 3 , 4 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 4 , 8 b - トリアザアセナフチレン - 5 - オンを、 T F A : H<sub>2</sub>O : T I P S = 8 . 0 : 1 . 5 : 0 . 5 中 ( 0 . 1 M ) に溶解し、 そしてマイクロウェーブ装置にて、 120 で 30 分間加熱した。溶媒を真空中で減少させ、 そして粗生成物を、 逆相 H P L C ( カラム : C 18 ) により、 H<sub>2</sub>O ( + 0 . 1 % T F A ) 及び M e C N ( + 0 . 1 % T F A ) を溶出液として使用して精製し、 所望の分画を凍結乾燥して、 標題化合物を得た ( 2 工程で 15 % )。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> , 3 0 0 K ) 8 . 7 6 ( 1 H , b s ) , 10  
8 . 6 8 ( 1 H , s ) 7 . 8 6 ( 2 H , d , J = 8 . 0 H z ) , 7 . 6 8 ( 1 H , d , J = 9 . 0 H z ) , 7 . 5 7 ( 2 H , d , J = 8 . 0 H z ) , 7 . 3 7 ( 1 H , d , J = 7 . 0 H z ) , 7 . 3 0 ( 1 H , d d , J = 9 . 0 , 7 . 0 H z ) , 5 . 2 8 ( 2 H , s ) , 4 . 1 7 ( 2 H , s ) , 2 . 6 0 ( 3 H , s ) 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O 要求値 : 292, 実測値 : 293 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 3 3 4 】

実施例 3

N - メチル [ 4 - ( 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピノ [ 5 , 4 , 3 - c d ] インダゾール - 2 - イル ) フェニル ] メタンアミニウムトリフルオロアセテート ( C 14 )

【 0 3 3 5 】

工程 1 : [ 3 - プロモ - 2 - ( プロモメチル ) フェニル ] メタノール ( C 1 )

無水トルエン中 ( 0 . 4 5 M ) のメチル 3 - プロモ - 2 - ( プロモメチル ) ベンゾアートの溶液を、 無水トルエン中 ( 0 . 9 M ) の D I B A L - H ( 2 当量、 トルエン中 1 M ) の溶液に、 0 で滴下添加した。反応混合物を、 0 で 2 時間攪拌した。次に、 反応混合物を 1 N H C l の溶液を用いて pH 1 までクエンチし、 そして混合物を E t O A c で抽出した。合わせた有機抽出物を、 食塩水で洗浄し、 そして脱水した ( N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> )。溶媒を蒸発させ、 標題化合物を白色粉末として得て ( 96 % )、 これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> , 3 0 0 K ) 7 . 6 6 ( 1 H , d , J = 8 . 0 H z ) , 7 . 5 6 ( 1 H , d , J = 7 . 4 H z ) , 7 . 3 2 ( 1 H , t , J = 7 . 6 H z ) , 5 . 5 1 ( 1 H , b t , J = 5 . 4 H z ) , 4 . 8 3 ( 2 H , s ) , 4 . 7 0 ( 2 H , b d , J = 4 . 6 H z ) 。

【 0 3 3 6 】

工程 2 : 5 { [ 3 - プロモ - 2 - ( プロモメチル ) ベンジル ] オキシ } ( t e r t - ブチル ) ジメチルシラン ( C 2 )

無水 D C M 中 ( 1 M ) の ( C 1 ) の溶液に、 0 で、 2 , 6 - ルチジン ( 2 当量 ) 及び T B D M S O T f ( 1 . 5 当量 ) を添加した。反応混合物を、 室温で 45 分間攪拌した。次いで、 得られた溶液を、 水と E t<sub>2</sub>Oとの間で分配し、 有機相を分離し、 そして脱水した ( N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> )。溶媒を蒸発させ、 残渣を得て、 これをシリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、 ヘキサン及び石油エーテルを使用して精製し、 標題化合物を無色の油として得た ( 93 % )。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> , 3 0 0 K ) 7 . 5 1 ( 1 H , d , J = 7 . 8 H z ) , 7 . 4 1 ( 1 H , d , J = 7 . 6 H z ) , 7 . 1 7 ( 1 H , t , J = 7 . 8 H z ) , 4 . 8 6 ( 2 H , s ) , 4 . 7 4 ( 2 H , s ) , 0 . 9 5 ( 9 H , s ) , 0 . 1 3 ( 6 H , s ) 。

【 0 3 3 7 】

工程 3 : 4 - { 1 - [ 2 - プロモ - 6 - { [ t e r t - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } メチル ] ベンジル ] ヒドラジノ } ベンゾニトリル ( C 3 )

( 4 - シアノフェニル ) ヒドラジン塩酸塩 ( 1 当量 ) を、 N a H M D S ( 2 当量、 T H

10

20

30

40

50

F 中 1 M ) の溶液に、0 で添加した。反応混合物を 0 で 15 分間、そして次に室温で 1 時間攪拌した。その後、溶液を 0 に冷却し、そして無水 THF 中 ( 1 M ) の ( C 2 ) の溶液を添加した。氷浴を除去し、そして反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、食塩水で洗浄し、そして脱水した ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )。溶媒を蒸発させ、残渣を得て、これをシリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー ( EtOAc / 石油エーテル 1 : 24 ) により精製して、標題化合物を黄色の粉末として得た ( 77 % )。

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K ) 7.62 - 7.60 ( 3 H, m ), 7.53 ( 1 H, d, J = 7.7 Hz ), 7.32 ( 1 H, t, J = 7.9 Hz ), 7.22 ( 2 H, d, J = 9 Hz ), 4.82 ( 2 H, s ), 4.77 ( 2 H, s ), 4.30 ( 2 H, s ), 0.90 ( 9 H, s ), 0.04 ( 6 H, s )。MS ( ES<sup>+</sup> ) C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>3</sub>OSi 要求値：445 / 447, 実測値：446 / 448 ( M + H )<sup>+</sup>。

### 【 0338 】

工程 4 : 4 - [ 4 - ( { [ tert - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } メチル ) - 2 H - インダゾール - 2 - イル ] ベンゾニトリル ( C 4 )

無水トルエン中 ( 0.28 M ) の ( C 3 ) の溶液に、ナトリウム tert - ブトキシド ( 1.5 当量 ) を、続いて dppf ( 0.075 当量 )、及び Pd(OAc)<sub>2</sub> ( 5 % mol ) を添加した。反応混合物を、80 で 35 分間加熱した。冷却後、反応混合物をシリカゲルカラム上に直接負荷し、そしてシリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより ( EtOAc / 石油エーテル 1 : 9 ) 精製し、標題化合物を黄色の粉末として得た ( 68 % )。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K ) 8.59 ( 1 H, s ), 8.07 ( 2 H, d, J = 8.7 Hz ), 7.83 ( 2 H, d, J = 8.5 Hz ), 7.64 ( 1 H, d, J = 8.7 Hz ), 7.32 - 7.28 ( 1 H, m ), 7.05 - 7.03 ( 1 H, m ), 4.99 ( 2 H, s ), 0.96 ( 9 H, s ), 0.13 ( 6 H, s )。MS ( ES<sup>+</sup> ) C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>OSi 要求値：363, 実測値：364 ( M + H )<sup>+</sup>。

### 【 0339 】

工程 5 : 4 - [ 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 H - インダゾール - 2 - イル ] ベンゾニトリル ( C 5 )

TBAF ( 1.3 当量、THF 中 1 M ) を、無水 THF 中 ( 0.1 M ) の ( C 4 ) の溶液に滴下添加し、そして室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、1N HCl ( 2 回 )、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、食塩水で洗浄し、そして脱水した ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )。溶媒を蒸発させて、標題化合物を得た ( 100 % )。

<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K ) 9.33 ( 1 H, s ), 8.36 ( 2 H, d, J = 8.5 Hz ), 8.11 ( 2 H, d, J = 8.2 Hz ), 7.62 ( 1 H, d, J = 8.5 Hz ), 7.36 ( 1 H, t, J = 7.3 Hz ), 7.12 ( 1 H, d, J = 6.6 Hz ), 5.36 ( 1 H, br, J = 5.4 Hz ), 4.84 ( 2 H, d, J = 5.2 Hz )。MS ( ES<sup>+</sup> ) C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O 要求値：249, 実測値：250 ( M + H )<sup>+</sup>。

### 【 0340 】

工程 6 : 2 - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 H - インダゾール - 4 - カルボン酸 ( C 6 )

無水 DCM 中 ( 0.07 M ) の ( C 5 ) の溶液に、酸化マンガン ( IV ) を添加した。反応混合物を、室温で 2 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、そして沈殿を DCM で数回洗浄した。合わせた有機抽出物を、濃縮乾燥した。得られた粗生成物を、水 / tert - ブタノール ( 1 : 1, 0.04 M ) の混合物中に溶解した。その後、2 - メチル - 2 - ブテン ( 20 当量、THF 中 2 M )、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ( 8 当量 )、及び NaClO<sub>2</sub> ( 8 当量 ) を添加した。反応混合物を、室温で 30 分間攪拌した。次いで、混合物を DCM ( 3 回 ) で抽出し、有機抽出物を食塩水 ( 2 回 ) で洗浄し、そして脱水した ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )。溶媒を蒸発させ、標題化合物を黄色の粉末として得て、これをさらに精製することなく次の

10

20

30

40

50

工程に使用した。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K) 13.23 (1H, bs), 9.38 (1H, s), 8.45 (2H, d, J = 7.3 Hz), 8.12 - 8.09 (3H, m), 7.91 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.0 Hz)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 要求値：263，実測値：264 (M + H)<sup>+</sup>。

#### 【0341】

工程7：メチル2-(4-シアノフェニル)-2H-インダゾール-4-カルボキシラート (C7)

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1.2当量)を、無水DMF中 (0.2M)の(C6)の溶液に添加した。得られた白色の懸濁液を、室温で30分間攪拌した。0に冷却後、ヨードメタン (7当量)を添加し、次いで、反応混合物を室温で90分間攪拌した。溶液をEtOAcで希釈し、食塩水 (2回)で洗浄し、そして脱水した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、標題化合物を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) 9.02 (1H, s), 8.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.01 - 7.95 (2H, m), 7.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 (1H, t, J = 7.4 Hz), 4.02 (3H, s)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 要求値：277，実測値：278 (M + H)<sup>+</sup>。

#### 【0342】

工程8：メチル3-ブロモ-2-(4-シアノフェニル)-2H-インダゾール-4-カルボキシラート (C8)

(C8)は、実施例1、工程3に報告した一般的な方法に従って調製し、そしてさらに精製することなく次の工程に使用した。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) 7.87 - 7.76 (6H, m), 7.43 - 7.38 (1H, m), 4.01 (3H, s)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 要求値：355 / 357，実測値：356 / 358 (M + H)<sup>+</sup>。

#### 【0343】

工程9：メチル2-(4-シアノフェニル)-3-[(Z)-2-エトキシビニル]-2H-インダゾール-4-カルボキシラート (C9)

(C9)は、実施例1、工程4に報告した一般的な方法に従って調製し、そして標題化合物を黄色の油として得た (4工程で51%)。これは、単一の位置異性体 (Z) である。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) 7.79 - 7.74 (6H, m), 7.36 - 7.32 (1H, m), 6.14 (1H, d, J = 7.1 Hz), 5.97 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.93 (3H, s), 3.53 (2H, q, J = 7.1 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.0 Hz)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 要求値：347，実測値：348 (M + H)<sup>+</sup>。

#### 【0344】

工程10：メチル2-(4-シアノフェニル)-3-(2-オキソエチル)-2H-インダゾール-4-カルボキシラート (C10)

THF / H<sub>2</sub>Oの混合物中 (9:1、0.2M)の、(C9)の攪拌された溶液を、Hg(OAc)<sub>2</sub> (1.2当量)で処理した。反応混合物を、室温で1時間攪拌した。反応を、新たに調製した飽和KI水溶液でクエンチし、得られた溶液を室温で10分間攪拌した。次に、混合物をEtOAcで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、そして脱水した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、標題化合物を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K) 9.74 (1H, s), 8.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.1 Hz), 4.46 (2H, s), 3.90 (3H, s)。MS (E

10

20

30

40

50

$S^+$  )  $C_{18}H_{13}N_3O_3$  要求値 : 319, 実測値 : 320 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

【0345】

工程11 : メチル 2 - ( 4 - シアノフェニル ) - 3 - { 2 - [ ( 2 , 4 - ジメトキシベンジル ) アミノ ] エチル } - 2H - インダゾール - 4 - カルボキシラート ( C11 )

無水 EtOH 中 ( 0.16M ) の ( C10 ) の溶液に、 2 , 4 - ジメトキシベンジルアミン ( 1 当量 ) を添加し、 そして反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に、  $NaBH_3CN$  ( 1 当量 ) を添加し、 そして攪拌を 12 時間継続した。溶媒を減圧下で除去し、 残渣を EtOAc 中に溶解し、 食塩水 ( 2 回 ) で洗浄し、 そして脱水した ( $Na_2SO_4$ )。溶媒を蒸発させ、 標題化合物を得て、 これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

10

MS ( ES<sup>+</sup> )  $C_{27}H_{26}N_4O_4$  要求値 : 470, 実測値 : 471 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

【0346】

工程12 : 4 - [ 5 - ( 2 , 4 - ジメトキシベンジル ) - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼビノ [ 5 , 4 , 3 - cd ] インダゾール - 2 - イル ] ベンゾニトリル ( C12 )

無水 MeOH 中 ( 0.2M ) の ( C11 ) の溶液に、  $K_2CO_3$  ( 1.1 当量 ) を添加した。反応混合物を、 マイクロウェーブ条件下で、 120 で 3 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、 そして残渣を EtOAc 中に溶解した。得られた有機溶液を、 食塩水 ( 2 回 ) で洗浄し、 そして脱水した ( $Na_2SO_4$ )。溶媒を蒸発させ、 残渣を得て、 これをシリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー ( EtOAc / 石油エーテル 2 : 3 ) により精製し、 標題化合物を得た ( 3 工程で 30 % )。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K ) 8.04 ( 1H, d,  $J = 7.1$  Hz ), 7.89 - 7.77 ( 5H, m ), 7.49 ( 1H, dd,  $J = 8.6$  及び 7.1 Hz ), 7.36 ( 1H, d,  $J = 8.6$  Hz ), 6.51 - 6.49 ( 2H, m ), 5.00 - 4.75 ( 2H, bs ), 3.84 - 3.79 ( 8H, m ), 3.30 - 3.00 ( 2H, bs )。MS ( ES<sup>+</sup> )  $C_{26}H_{22}N_4O_3$  要求値 : 438, 実測値 : 439 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

20

【0347】

工程13 : 4 - [ 5 - ( 2 , 4 - ジメトキシベンジル ) - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼビノ [ 5 , 4 , 3 - cd ] インダゾール - 2 - イル ] ベンズアルデヒド ( C13 )

( C13 ) は、 実施例 1、 工程 6 に報告した一般的な方法に従い、 0.2 当量の PtO<sub>2</sub> を使用して調製した。この化合物を、 さらに精製することなく次の工程に使用した。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, 300 K ) 10.16 ( 1H, s ), 8.18 ( 2H, d,  $J = 8.6$  Hz ), 8.05 ( 2H, d,  $J = 8.4$  Hz ), 7.94 ( 1H, d,  $J = 8.6$  Hz ), 7.85 ( 1H, d,  $J = 6.8$  Hz ), 7.54 ( 1H, dd,  $J = 8.6$  及び 7.1 Hz ), 7.20 ( 1H, d,  $J = 8.3$  Hz ), 6.65 ( 1H, d,  $J = 2.3$  Hz ), 6.55 ( 1H, dd,  $J = 8.3$  及び 2.3 Hz ), 4.74 ( 2H, bs ), 3.87 ( 3H; s ), 3.81 ( 3H; s ), 3.78 - 3.75 ( 4H, m )。MS ( ES<sup>+</sup> )  $C_{26}H_{23}N_3O_4$  要求値 : 441, 実測値 : 442 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

40

【0348】

工程14 : N - メチル [ 4 - ( 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼビノ [ 5 , 4 , 3 - cd ] インダゾール - 2 - イル ) フェニル ] メタンアミニウムトリフルオロアセテート ( C14 )

( C14 ) は、 実施例 1、 工程 7 に報告した一般的な方法に従って調製し、 標題化合物を淡黄色の粉末として得た ( 3 工程で 3 % )。

<sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, 300 K ) 8.89 ( 2H, bs ), 8.31 ( 1H, t,  $J = 5.6$  Hz ), 7.92 - 7.90 ( 3H, m ), 7.78 ( 1H, d,  $J = 7.0$  Hz ), 7.74 ( 2H, d,  $J = 8.4$  Hz ), 7.50 ( 1H

50

, d d , J = 8 . 5 及び 7 . 0 Hz ) , 4 . 3 2 - 4 . 2 8 ( 2 H , m ) , 3 . 5 3 ( 2 H , q , J = 5 . 3 Hz ) , 3 . 3 2 - 3 . 2 7 ( 2 H , m ) ; 2 . 6 9 - 2 . 6 5 ( 3 H , m ) 。 MS ( E S + ) C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O 要求値 : 306 , 実測値 : 307 ( M + H )<sup>+</sup>。

## 【0349】

## 実施例4

N , N - ジメチル [ 4 - ( 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピノ [ 5 , 4 , 3 - c d ] インダゾール - 2 - イル ) フェニル ] メタンアミニウムトリフルオロアセテート ( D 1 )

PtO<sub>2</sub> ( 0 . 5 当量 ) を、 MeOH 中の、 実施例3、 ( C<sub>12</sub> ) 及び ( Boc )<sub>2</sub>O ( 1 . 5 当量 ) の溶液に添加し、 そして反応混合物を、 50 psi の圧力でパール装置に 12 時間取り付けた。 次に、 反応混合物を濾過し、 溶媒を減圧下で蒸発させ、 粗生成物を得て、 これを EtOAc 中に溶解し、 食塩水で洗浄し、 そして脱水した ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 。 溶媒を除去し、 残渣である tert - ブチル { 4 - [ 5 - ( 2 , 4 - ジメトキシベンジル ) - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピノ [ 5 , 4 , 3 - c d ] インダゾール - 2 - イル ] ベンジル } カルバメートを得て、 これをさらに精製することなく使用した。

MS ( E S + ) C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 要求値 : 542 , 実測値 : 543 ( M + H )<sup>+</sup>。

## 【0350】

tert - ブチル { 4 - [ 5 - ( 2 , 4 - ジメトキシベンジル ) - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピノ [ 5 , 4 , 3 - c d ] インダゾール - 2 - イル ] ベンジル } カルバメートを、 TFA : TIPS : H<sub>2</sub>O の混合物中 ( 4 : 0 . 3 : 2 . 4 、 0 . 2 M ) に溶解し、 そしてマイクロウェーブ装置にて、 100 で 15 分間攪拌した。 溶液を、 SCX カートリッジに負荷し、 そしてアンモニア・メタノール溶液で洗浄した。 溶媒を蒸発させ、 残渣である 2 - [ 4 - ( アミノメチル ) フェニル ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 6 H - アゼピノ [ 5 , 4 , 3 - c d ] インダゾール - 6 - オンを得て、 これをさらに精製することなく使用した。

MS ( E S + ) C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O 要求値 : 292 , 実測値 : 293 ( M + H )<sup>+</sup>。

## 【0351】

EtOH 中 ( 0 . 0 3 M ) の 2 - [ 4 - ( アミノメチル ) フェニル ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 6 H - アゼピノ [ 5 , 4 , 3 - c d ] インダゾール - 6 - オンの溶液に、 ホルムアルデヒド ( 2 当量、 水中 37 % ) 及び NaBH<sub>3</sub>CN ( 1 . 5 当量 ) を添加した。 反応混合物を、 室温で 1 時間攪拌した。 次に、 溶媒を真空中で除去し、 粗生成物を分離用 RP - HPLC により、 H<sub>2</sub>O ( + 0 . 1 % TFA ) 及び MeCN ( + 0 . 1 % TFA ) を溶出液として使用して精製した ( カラム : Water X - Terra C 18 ) 。 プールされた生成物分画を凍結乾燥して、 標題化合物を得た ( 2 % ) 。

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CD<sub>3</sub>CN , 300 K ) 12 . 1 0 ( 1 H , b s ) , 7 . 7 8 ( 1 H , d , J = 8 . 6 Hz ) , 7 . 7 5 ( 1 H , d , J = 7 . 0 Hz ) , 7 . 6 9 - 7 . 6 3 ( 4 H , m ) , 7 . 4 0 - 7 . 3 6 ( 1 H , m ) , 6 . 7 5 ( 1 H , b s ) , 4 . 2 2 ( 2 H , s ) , 3 . 5 4 - 3 . 4 8 ( 2 H , m ) , 3 . 3 1 - 3 . 1 7 ( 2 H , m ) , 2 . 7 0 ( 6 H , s ) 。 MS ( E S + ) C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O 要求値 : 320 , 実測値 : 321 ( M + H )<sup>+</sup>。

## 【0352】

## 実施例5

[ 4 - ( 8 - フルオロ - 6 - オキソ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピノ [ 5 , 4 , 3 - c d ] インダゾール - 2 - イル ) フェニル ] - N , N - ジメチルメタンアミニウムトリフルオロアセテート ( E 18 )

## 【0353】

工程 1 : 5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロ安息香酸 ( E 1 )

濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 中 ( 0 . 8 3 M ) の 5 - フルオロ - 2 - メチル安息香酸 ( マトリックス )

10

20

30

40

50

サイエンティフィック (Matrix Scientific) から) の溶液を、-10に冷却した。次に、発煙濃 $\text{HNO}_3$  (2当量) 及び濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (4当量) の混合物を、滴下添加した。完全に添加した後、混合物を0で1時間攪拌した。反応混合物を、氷/水上に注入し、10分間攪拌し、そして次に $\text{EtOAc}$ で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、脱水し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、そして溶媒を真空中で除去して、標題化合物を黄色の固体として得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 300K) 13.86 (1H, bs), 8.09 (1H, dd,  $J = 8.0$  及び  $2.6\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, dd,  $J = 8.7$  及び  $2.4\text{Hz}$ ), 2.50 (3H, s)。

【0354】

10

工程2 : 3-アミノ-5-フルオロ-2-メチル安息香酸 (E2)

$\text{MeOH}$  中 (0.5M) の (E1) の溶液に、炭素上の  $\text{Pd}$  (10wt%, 0.2当量) を添加した。反応混合物に  $\text{H}_2$  雰囲気を装備し、得られた懸濁液を室温で24時間攪拌した。沈殿を濾去し、そして濾液を蒸発乾燥し、標題化合物を褐色の粉末として得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 300K) 8.39 (1H, bs), 7.98 (1H, dd,  $J = 11.1$  及び  $2.8\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, dd,  $J = 9.1$  及び  $2.8\text{Hz}$ ), 3.21 (2H, s), 2.19 (3H, s)。

【0355】

20

工程3 : 3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル安息香酸 (E3)

亜硝酸  $\text{tert}$ -ブチル (1.5当量) を、0に冷却された無水アセトニトリル中 (0.2M) の無水  $\text{CuBr}_2$  (1.1当量) のスラリーに添加した。次に、得られた暗緑色の混合物に、(E2) を添加した。0で2時間の攪拌後、反応混合物を室温に温め、そしてこの温度で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、そして得られた残渣を  $\text{EtOAc}$  中に溶解した。有機相を、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液、食塩水で洗浄し、そして脱水した( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。減圧下で溶媒を蒸発させ、標題化合物を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

MS (ES<sup>-</sup>)  $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrFO}_2$  要求値: 232/234, 実測値: 231/233 (M-H)<sup>-</sup>。

【0356】

30

工程4 : メチル3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルベンゾアート (E4)

$\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.2当量) を、 $\text{DMF}$  中 (0.26M) の (E3) の溶液に添加し、得られた懸濁液を、室温で30分間攪拌した。次に、ヨードメタン (1.2当量) を添加し、そして反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶液を  $\text{EtOAc}$  で希釈し、有機相を食塩水で洗浄し、そして脱水した( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒を真空中で除去し、残渣を得て、これをシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィーカラム ( $\text{EtOAc}$  / 石油エーテル 1:4.9) により精製し、標題化合物を黄色の油として得た (4工程で31%)。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300K) 7.74 (1H, dd,  $J = 8.4$  及び  $2.8\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J = 7.3$  及び  $2.5\text{Hz}$ ), 3.95 (3H, s), 2.59 (3H, s)。

【0357】

40

工程5 : メチル3-ブロモ-2-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゾアート (E5)

$\text{CCl}_4$  中 (0.28M) の、(E4)、 $\text{NBS}$  (1.2当量)、及び過酸化ベンゾイル (0.1当量) の懸濁液を、4.5時間加熱還流した。その後、反応混合物を0に冷却し、そして固体を濾過した。固体を  $\text{Et}_2\text{O}$  で洗浄し、濾液を 1M  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、食塩水で連続的に洗浄し、そして脱水した( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒を減圧下で蒸発させ、標題化合物を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300K) 7.63 (1H, dd,  $J = 8.6$  及び  $2.8\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J = 7.4$  及び  $2.8\text{Hz}$ ), 5.10 (2H, s), 3.97 (3H, s)。

50

## 【0358】

工程6 : { [ 3 - プロモ - 2 - ( プロモメチル ) - 5 - フルオロベンジル ] オキシ } ( t e r t - ブチル ) ジメチルシラン ( E 6 )

無水トルエン中 ( 0 . 72 M ) の D I B A L - H ( 2 当量、トルエン中 1 M ) の溶液を、 0 に冷却した。次に、無水トルエン中 ( 0 . 45 M ) の ( E 5 ) の溶液を滴下添加し、得られた溶液を 0 で 2 時間攪拌した。反応溶液を、 1 N H C l の溶液でクエンチし、そして粗生成物を E t O A c で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、そして脱水した ( N a 2 S O 4 )。溶媒を蒸発乾燥して、 [ 3 - プロモ - 2 - ( プロモメチル ) - 5 - フルオロフェニル ] メタノールを白色粉末として得て、これを D C M 中 ( 1 M ) に、 0 で溶解した。得られた溶液を、 2 , 6 - ルチジン ( 2 当量 ) 及び T B D M S T f ( 1 . 5 当量 ) で処理した。反応混合物を、室温で 45 分間攪拌した。次に、得られた溶液を、水と E t 2 O との間で分配し、有機相を分離し、そして脱水した ( N a 2 S O 4 )。溶媒を蒸発させ、残渣を得て、これをシリカ上のフラッショカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン及び石油エーテルを使用して精製し、標題化合物を無色の油として得た ( 83 % ) 。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l 3 , 3 0 0 K ) d 7 . 1 5 - 7 . 1 2 ( 2 H , m ) , 4 . 7 4 ( 2 H , s ) , 4 . 5 3 ( 2 H , s ) , 0 . 8 6 ( 9 H , s ) , 0 . 0 4 ( 6 H , s ) 。

## 【0359】

工程7 : 4 - { 1 - [ 2 - プロモ - 6 - ( { [ t e r t - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } メチル ) - 4 - フルオロベンジル ] ヒドラジノ } ベンゾニトリル ( E 7 )

( E 7 ) は、実施例 3 、工程 3 に報告した一般的な方法に従って調製し、標題化合物を黄色の粉末として得た。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 , 3 0 0 K ) 7 . 5 6 ( 2 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 7 . 5 0 ( 1 H , d d , J = 8 . 2 及び 2 . 6 H z ) , 7 . 2 8 ( 1 H , d d , J = 1 0 . 0 及び 2 . 8 H z ) , 7 . 1 8 ( 2 H , d , J = 9 . 1 H z ) , 4 . 7 7 ( 2 H , s ) , 4 . 6 6 ( 2 H , s ) , 4 . 2 7 ( 2 H , s ) , 0 . 8 7 ( 9 H , s ) , 0 . 0 3 ( 6 H , s ) 。 M S ( E S + ) C 2 1 H 2 7 B r F N 3 O S i 要求値 : 4 6 3 / 4 6 5 , 実測値 : 4 6 4 / 4 6 6 ( M + H ) + 。

## 【0360】

工程8 : 4 - [ 4 - ( { [ t e r t - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } メチル ) - 6 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル ] ベンゾニトリル ( E 8 )

( E 8 ) は、実施例 3 、工程 4 に報告した一般的な方法に従って調製し、標題化合物を黄色の粉末として得た ( 2 工程で 42 % ) 。

<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D C l 3 , 3 0 0 K ) 8 . 5 5 ( 1 H , s ) , 8 . 0 3 ( 2 H , d , J = 7 . 6 H z ) , 7 . 8 2 ( 2 H , d , J = 8 . 1 H z ) , 7 . 2 1 ( 1 H , b d , J = 9 . 7 H z ) , 6 . 9 1 ( 1 H , b d , J = 9 . 5 H z ) , 4 . 9 7 ( 2 H , s ) , 0 . 9 7 ( 9 H , s ) , 0 . 1 4 ( 6 H , s ) 。 M S ( E S + ) C 2 1 H 2 4 F N 3 O S i 要求値 : 3 8 1 , 実測値 : 3 8 2 ( M + H ) + 。

## 【0361】

工程9 : 4 - [ 6 - フルオロ - 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 H - インダゾール - 2 - イル ] ベンゾニトリル ( E 9 )

( E 9 ) は、実施例 3 、工程 5 に報告した一般的な方法に従って調製し、標題化合物を得た ( 100 % ) 。

<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d 6 , 3 0 0 K ) 9 . 4 0 ( 1 H , s ) , 8 . 3 4 ( 2 H , d , J = 8 . 5 H z ) , 8 . 1 2 ( 2 H , d , J = 7 . 6 H z ) , 7 . 3 6 ( 1 H , d , J = 9 . 9 H z ) , 7 . 0 3 ( 1 H , d , J = 1 0 . 3 H z ) , 5 . 5 6 - 5 . 5 3 ( 1 H , m ) , 4 . 8 7 ( 2 H , d , J = 5 . 0 H z ) 。 M S ( E S + ) C 1 5 H 1 0 F N 3 O 要求値 : 2 6 7 , 実測値 : 2 6 8 ( M + H ) + 。

## 【0362】

10

20

30

40

50

工程 10 : 2 - (4 - シアノフェニル) - 6 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 4 - カルボン酸 (E 10)

(E 10) は、実施例 3、工程 6 に報告した一般的な方法に従って調製し、そしてさらに精製することなく次の工程に使用した。

<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K) 13.62 (1H, bs), 9.44 (1H, s), 8.44 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.11 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 9.7 Hz)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 要求値：261, 実測値：262 (M+H)<sup>+</sup>。

【0363】

工程 11 : メチル 2 - (4 - シアノフェニル) - 6 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 4 - カルボキシラート (E 11)

(E 11) は、実施例 3、工程 7 に報告した一般的な方法に従って調製し、そしてさらに精製することなく次の工程に使用した。

<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) 8.95 (1H, s), 8.05 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.68 - 7.66 (1H, m), 7.53 - 7.50 (1H, m), 3.96 (3H, s)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 要求値：295, 実測値：296 (M+H)<sup>+</sup>。

【0364】

工程 12 : メチル 3 - ブロモ - 2 - (4 - シアノフェニル) - 6 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 4 - カルボキシラート (E 12)

(E 12) は、実施例 3、工程 8 に報告した一般的な方法に従って調製し、そしてさらに精製することなく次の工程に使用した。

<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) 7.89 - 7.76 (4H, m), 7.62 - 7.49 (2H, m), 4.02 (3H, s)。

【0365】

工程 13 : メチル 2 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [(Z) - 2 - エトキシビニル] - 6 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 4 - カルボキシラート (E 13)

(E 13) は、実施例 3、工程 9 に報告した一般的な方法に従って調製し、標題化合物を黄色の粉末として得た (4 工程で 6 %)。

<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) 7.88 - 7.72 (4H, m), 7.55 - 7.45 (2H, m), 6.15 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.92 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.94 (3H, s), 3.55 (2H, q, J = 7.2 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 要求値：365, 実測値：366 (M+H)<sup>+</sup>。

【0366】

工程 14 : メチル 2 - (4 - シアノフェニル) - 6 - フルオロ - 3 - (2 - オキソエチル) - 2 H - インダゾール - 4 - カルボキシラート (E 14)

(E 14) は、実施例 3、工程 10 に報告した一般的な方法に従って調製し、そしてさらに精製することなく次の工程に使用した。

<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K) 9.72 (1H, s), 8.16 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.88 - 7.80 (3H, m), 7.69 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.45 (2H, s), 3.92 (3H, s)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 要求値：337, 実測値：338 (M+H)<sup>+</sup>。

【0367】

工程 15 : メチル 2 - (4 - シアノフェニル) - 3 - {2 - [(2,4 -ジメトキシベンジル)アミノ]エチル} - 6 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 4 - カルボキシラート (E 15)

(E 15) は、実施例 3、工程 11 に報告した一般的な方法に従って調製し、そしてさらに精製することなく次の工程に使用した。

10

20

30

40

50

MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 要求値：488, 実測値：489 (M+H)<sup>+</sup>。

【0368】

工程16：4-[5-(2,4-ジメトキシベンジル)-8-フルオロ-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-アゼピノ[5,4,3-cd]インダゾール-2-イル]ベンゾニトリル (E16)

(E16)は、実施例3、工程12に報告した一般的な方法に従って調製し、標題化合物を得た(3工程で25%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) 7.84 (3H, m), 7.74 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.8及び2.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.51-6.49 (2H, m), 5.00-4.75 (2H, bs), 3.87-3.80 (8H, m), 3.20-2.95 (2H, bs)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 要求値：456, 実測値：457 (M+H)<sup>+</sup>。

【0369】

工程17：4-[5-(2,4-ジメトキシベンジル)-8-フルオロ-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-アゼピノ[5,4,3-cd]インダゾール-2-イル]ベンズアルデヒド (E17)

(E17)は、実施例3、工程13に報告した一般的な方法に従って調製し、そしてさらに精製することなく次の工程に使用した。

MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 要求値：459, 実測値：460 (M+H)<sup>+</sup>。

【0370】

工程18：[4-(8-フルオロ-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-アゼピノ[5,4,3-cd]インダゾール-2-イル)フェニル]-N,N-ジメチルメタンアミニウムトリフルオロアセテート (E18)

(E18)は、実施例3、工程14に報告した一般的な方法に従って調製し、標題化合物を白色粉末として得た(2工程で2.5%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K) 10.29 (1H, bs), 8.44 (1H, bs), 7.85 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.73 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.51 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.41 (2H, s), 3.49 (2H, bs), 3.27 (2H, bs); 2.78 (6H, s)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O 要求値：338, 実測値：339 (M+H)<sup>+</sup>。

【0371】

実施例6

3-[4-(8-フルオロ-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-アゼピノ[5,4,3-cd]インダゾール-2-イル)フェニル]ピペリジニウムトリフルオロアセテート (F14); 8-フルオロ-2-[4-[3R]-ピペリジン-3-イル]フェニル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ[5,4,3-cd]インダゾール-6-オン (F15); 及び8-フルオロ-2-[4-[3S]-ピペリジン-3-イル]フェニル}-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-アゼピノ[5,4,3-cd]インダゾール-6-オン (F16)

【0372】

工程1：1-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)ピペリジン (F1)

MeOH中(0.2M)の3-(4-クロロフェニル)ピペリジンの溶液に、ベンズアルデヒド(2.1当量)を添加し、そして反応混合物を室温で1時間攪拌した。次に、これを0℃に冷却し、そしてNaBH<sub>3</sub>CN(3当量)を添加した。混合物を室温に温め、そして1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を得て、これを飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液とEtOAcとの間で分配し、有機相を分離し、そして脱水した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、粗生成物を得て、これをシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィーカラム(石油エーテル-EtOAc/石油エーテル 1:19)により精製し、標題化合物を黄色

10

20

30

40

50

の粉末として得た(62%)。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K) 7.36-7.17(9H, m), 3.48(2H, s), 2.87-2.68(3H, m), 2.05-1.91(2H, m), 1.86-1.75(1H, m), 1.74-1.50(2H, m), 1.48-1.3(1H, m)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>C1N 要求値: 285, 実測値: 286 (M+H)<sup>+</sup>。

【0373】

工程2：ジフェニルメタノン[4-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)フェニル]ヒドラゾン(F2)

脱気された<sup>t</sup>BuOH中(0.18M)の、(F1)、ベンゾフェノンヒドラゾン(1.8当量)、NaOH粉末(1.4当量)、Pd(AcO)<sub>2</sub>(0.05当量)、及びXPhos(0.1当量)の混合物を、アルゴン下で、室温で20分間攪拌し、そして次に80で3時間加熱した。冷却後、溶媒を蒸発させ、残渣を得て、これをDCM中に溶解し、飽和NH<sub>4</sub>C1水溶液(2回)及び飽和NaHCO<sub>3</sub>(2回)で洗浄し、そして脱水した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、粗生成物を得て、これをシリカ上のフラッシュクロマトグラフィーカラム(EtOAc/石油エーテル 2:98-1:4)により精製して、標題化合物を黄色の泡として得た(90%)。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K) 8.68(1H, s), 7.67-7.49(3H, m), 7.46-7.39(2H, m), 7.37-7.25(10H, m), 7.13(2H, d, J=8.3Hz), 7.04(2H, d, J=8.3Hz), 3.47(2H, s), 2.92-2.75(2H, m), 2.70-2.56(1H, m), 2.06-1.86(2H, m), 1.83-1.50(3H, m), 1.48-1.32(1H, m)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub> 要求値: 445, 実測値: 446 (M+H)<sup>+</sup>。

【0374】

工程3：1-ベンジル-3-(4-ジアザン-2-イウムイルフェニル)ピペリジニウムジクロリド(F3)

EtOH/濃HCl中(1:10、0.8M溶液)の(F2)の懸濁液を、室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物をEt<sub>2</sub>O(3回)で抽出し、水相を減圧下で濃縮し、そして高真空ポンプ下で乾燥させて、標題化合物をベージュ色の固体として得た(80%)。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K) 10.84(1H, s), 10.16(3H, s), 8.22(1H, s), 7.66-7.55(2H, m), 7.48-7.39(3H, m), 7.15(2H, d, J=8.1Hz), 6.95(2H, d, J=8.1Hz), 4.28(2H, s), 3.38-3.22(2H, m), 3.20-3.06(1H, m), 3.05-2.80(2H, m), 2.04-1.76(3H, m), 1.69-1.52(1H, m)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>C1<sub>2</sub>N<sub>3</sub> 要求値: 281, 実測値: 282 (M+H)<sup>+</sup>。

【0375】

工程4：1-ベンジル-3-(4-{1-[2-ブロモ-6-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-フルオロベンジル]ヒドラジノ}フェニル)ピペリジン(F4)

(F4)は、実施例3、工程3に報告した一般的な方法に従って、(E6)を(F3)と反応させることにより調製し、標題化合物を黄色の油として得た(73%)。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) 7.32-7.23(7H, m), 7.17-7.09(4H, m), 4.83(2H, s), 4.52(2H, s), 3.54(2H, s), 3.32(2H, bs), 3.00-2.90(2H, m), 2.84-2.74(1H, m), 2.05-1.89(3H, m), 1.76-1.78(2H, m), 1.47-1.38(1H, m), 0.90(9H, s), 0.04(6H, s)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>BrFN<sub>3</sub>OSi 要求値: 611/613, 実測

10

20

30

40

50

値 : 612 / 614 (M + H) <sup>+</sup>。

【0376】

工程5 : 2 - [ 4 - ( 1 - ベンジルピペリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 4 - ( { [ t e r t - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } メチル ) - 6 - フルオロ - 2 H - インダゾール ( F5 )

( F5 ) は、実施例3、工程4に報告した一般的な方法に従って調製し、標題化合物を黄色の油として得た ( 60 % )。

<sup>1</sup> H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K ) 8.43 ( 1H, s ), 7.76 ( 2H, d, J = 8.5 Hz ), 7.38 - 7.32 ( 6H, m ), 7.29 - 7.22 ( 2H, m ), 6.88 ( 1H, bd, J = 9.8 Hz ), 4.98 ( 2H, s ), 3.56 ( 2H, s ), 3.03 - 2.92 ( 3H, m ), 2.13 - 1.94 ( 3H, m ), 1.77 - 1.73 ( 3H, m ), 0.97 ( 9H, s ), 0.14 ( 6H, s )。MS ( ES<sup>+</sup> ) C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>3</sub>OSi 要求値 : 529, 実測値 : 530 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【0377】

工程6 : tert - ブチル 3 - { 4 - [ 4 - ( { [ tert - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } メチル ) - 6 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル ] フェニル } ピペリジン - 1 - カルボキシラート ( F6 )

Pd ( OH ) / C ( 10 wt %、0.1 当量 ) を、EtOH 中 ( 0.1 M ) の、( F5 ) 及び ( Boc )<sub>2</sub>O ( 1.1 当量 ) の溶液に添加し、反応混合物を、H<sub>2</sub> 霧囲気下で、室温で 10 分間攪拌した。次いでこれを濾過し、溶媒を減圧下で除去し、残渣を得て、これをシリカ上でのフラッショクロマトグラフィーカラム ( EtOAc / 石油エーテル 1 : 19 ) により精製し、標題化合物を白色の泡沢として得た ( 67 % )。

<sup>1</sup> H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K ) 8.45 ( 1H, s ), 7.76 ( 2H, d, J = 8.3 Hz ), 7.38 ( 2H, d, J = 8.5 Hz ), 7.24 - 7.22 ( 1H, m ), 6.89 ( 1H, dd, J = 9.9 及び 1.0 Hz ), 4.98 ( 2H, s ), 4.30 - 4.10 ( 2H, m ), 2.90 - 2.70 ( 3H, m ), 2.09 - 2.05 ( 1H, m ), 1.81 - 1.62 ( 3H, m ), 1.48 ( 9H, s ), 0.97 ( 9H, s ), 0.14 ( 6H, s )。MS ( ES<sup>+</sup> ) C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si 要求値 : 539, 実測値 : 540 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【0378】

工程7 : tert - ブチル 3 - { 4 - [ 6 - フルオロ - 4 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 H - インダゾール - 2 - イル ] フェニル } ピペリジン - 1 - カルボキシラート ( F7 )

( F7 ) は、実施例3、工程5に報告した一般的な方法に従って調製し、標題化合物を得た ( 100 % )。

<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K ) 8.50 ( 1H, s ), 7.78 ( 2H, d, J = 7.9 Hz ), 7.35 ( 2H, d, J = 8.1 Hz ), 7.26 - 7.24 ( 1H, m, 溶剤のシグナルとオーバーラップ ), 6.85 ( 1H, d, J = 9.6 Hz ), 4.93 ( 2H, s ), 4.30 - 4.20 ( 1H, m ), 4.20 - 4.00 ( 2H, m ), 2.80 - 2.70 ( 3H, m ), 2.15 - 2.05 ( 1H, m ), 1.80 - 1.70 ( 1H, m ), 1.70 - 1.50 ( 2H, m ), 1.48 ( 9H, s )。MS ( ES<sup>+</sup> ) C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 要求値 : 425, 実測値 : 426 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【0379】

工程8 : メチル 2 - { 4 - [ 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 6 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 4 - カルボキシラート ( F8 )

( F8 ) は、実施例3、工程6及び7に報告した一般的な方法に従って調製し、そしてシリカ上でのフラッショクロマトグラフィー ( EtOAc / 石油エーテル 2 : 3 ) により精製し、標題化合物を淡黄色の泡沢として得た ( 39 % )。

<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K ) 8.88 ( 1H, s ), 7.8

10

20

30

40

50

5 ( 2 H , d , J = 8 . 1 Hz ) , 7 . 68 ( 1 H , d , J = 9 . 2 Hz ) , 7 . 57 ( 1 H , d , J = 9 . 0 Hz ) , 7 . 38 ( 2 H , d , J = 8 . 3 Hz ) , 4 . 30 - 4 . 10 ( 2 H , m ) , 3 . 99 ( 3 H , s ) , 2 . 80 - 2 . 70 ( 3 H , m ) , 2 . 15 - 2 . 00 ( 1 H , m ) , 1 . 80 - 1 . 70 ( 1 H , m ) , 1 . 70 - 1 . 50 ( 2 H , m ) , 1 . 47 ( 9 H , s ) 。 MS ( E S <sup>+</sup> ) C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 要求値 : 453 , 実測値 : 454 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【 0380 】

工程 9 : メチル 3 - プロモ - 2 - { 4 - [ 1 - ( t e r t - プトキシカルボニル ) ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 6 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 4 - カルボキシラート ( F 9 ) 10

( F 8 ) を、実施例 3 、工程 8 に報告した一般的な方法に従って、 Br<sub>2</sub> ( 1 . 2 当量 ) で処理し、次に反応粗生成物を、 D C M で希釈し ( 0 . 2 M ) 、そして B o c<sub>2</sub>O ( 1 . 0 当量 ) 及び T E A ( 1 . 0 当量 ) で処理した。反応混合物を、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を得て、これをシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィーカラム ( E t O A c / 石油エーテル 1 : 8 - 1 : 6 ) により精製し、標題化合物を白色固体として得た ( 66 % ) 。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> , 3 0 0 K ) 7 . 60 - 7 . 50 ( 4 H , m ) , 7 . 48 - 7 . 41 ( 2 H , m ) , 4 . 33 - 4 . 13 ( 2 H , m ) , 4 . 04 ( 3 H , s ) , 2 . 89 - 2 . 76 ( 3 H , m ) , 2 . 16 - 2 . 05 ( 1 H , m ) , 1 . 86 - 1 . 78 ( 1 H , m ) , 1 . 75 - 1 . 61 ( 2 H , m ) , 1 . 51 ( 9 H , s ) 。 MS ( E S <sup>+</sup> ) C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 要求値 : 531 / 533 , 実測値 : 532 / 534 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【 0381 】

工程 10 : メチル 2 - { 4 - [ 1 - ( t e r t - プトキシカルボニル ) ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 3 - [ ( Z ) - 2 - エトキシビニル ] - 6 - フルオロ - 2 H - インダゾール - 4 - カルボキシラート ( F 10 )

( F 10 ) は、実施例 3 、工程 9 に報告した一般的な実験の変法に従って調製し、ここでは、 C s F ( 2 . 1 当量 ) を、最初の反応混合物に添加した。処理の後、溶媒を蒸発させ、残渣を得て、これをシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィーカラム ( E t O A c / 石油エーテル 1 : 10 - 1 : 3 ) により精製し、標題化合物を黄色の油として得た ( 84 % ) 。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> , 3 0 0 K ) 7 . 49 ( 2 H , d , J = 7 . 5 H z ) , 7 . 42 ( 2 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 7 . 28 ( 2 H , d , J = 7 . 9 H z ) , 6 . 08 ( 1 H , d , J = 6 . 4 H z ) , 5 . 68 ( 1 H , d , J = 6 . 6 H z ) , 4 . 28 - 4 . 00 ( 2 H , m ) , 3 . 86 ( 3 H , s ) , 3 . 57 - 3 . 47 ( 2 H , m ) , 2 . 79 - 2 . 64 ( 3 H , m ) , 2 . 08 - 1 . 93 ( 1 H , m ) , 1 . 76 - 1 . 68 ( 1 H , m ) , 1 . 64 - 1 . 50 ( 2 H , m ) , 1 . 41 ( 9 H , s ) , 0 . 92 ( 3 H , d , J = 7 . 0 H z ) 。 MS ( E S <sup>+</sup> ) C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 要求値 : 523 , 実測値 : 524 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【 0382 】

工程 11 : メチル 2 - { 4 - [ 1 - ( t e r t - プトキシカルボニル ) ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 6 - フルオロ - 3 - ( 2 - オキソエチル ) - 2 H - インダゾール - 4 - カルボキシラート ( F 11 )

( F 11 ) は、実施例 3 、工程 10 に報告した一般的な方法に従って調製し、そしてさらに精製することなく次の工程に使用した。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> , 3 0 0 K ) 9 . 77 ( 1 H , s ) , 7 . 86 ( 1 H , d , J = 9 H z ) , 7 . 70 ( 1 H , d , J = 10 . 3 H z ) , 7 . 63 - 7 . 50 ( 4 H , m ) , 4 . 41 ( 2 H , s ) , 4 . 15 - 4 . 00 ( 2 H , m ) , 3 . 94 ( 3 H , s ) , 2 . 97 - 2 . 78 ( 3 H , m ) , 2 . 10 - 1 . 95 ( 1 H , m ) , 1 . 86 - 1 . 74 ( 1 H , m ) , 1 . 72 - 1 . 59 ( 2 H , m ) , 1 . 48 ( 9 ) 50

H, s)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 要求値: 495, 実測値: 496 (M + H)<sup>+</sup>。

【0383】

工程12 : メチル2-[4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル]フェニル]-3-[2-[(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]エチル]-6-フルオロ-2H-インダゾール-4-カルボキシラート (F12)

(F12)は、実施例3、工程11に報告した一般的な方法に従って調製した。溶媒を蒸発させ、残渣を得て、これをシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィーカラム (EtOAc / 石油エーテル 1:1、及びEtOAc) により精製し、標題化合物を黄色の固体として得た(2工程で61%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) 7.67 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.42 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.35 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.40 (1H, s), 4.35-4.05 (4H, m), 3.97 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.70-3.61 (2H, m), 3.18-3.09 (2H, m), 2.88-2.72 (3H, m), 2.16-2.07 (1H, m), 1.85-1.76 (1H, m), 1.76-1.55 (2H, m), 1.48 (9H, s)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 要求値: 646, 実測値: 647 (M + H)<sup>+</sup>。

【0384】

工程13 : tert-ブチル3-[4-[5-(2,4-ジメトキシベンジル)-8-フルオロ-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-アゼピノ[5,4,3-cd]インダゾール-2-イル]フェニル]ピペリジン-1-カルボキシラート (F13)

THF / H<sub>2</sub>O 中 (1:1、0.2 M) の (F12) の溶液に、LiOH (1.5 当量) を添加し、そして反応混合物を室温で 5.5 時間攪拌した。次に、反応混合物を、6 N

HCl の添加によりクエンチし、水相を分離し、そして DCM で数回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、そして脱水した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発乾燥し、(2-[4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル]フェニル]-3-[2-[(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]エチル]-6-フルオロ-2H-インダゾール-4-カルボン酸 (MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>35</sub>H<sub>41</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 要求値: 632, 実測値: 633 (M + H)<sup>+</sup>)を得て、これを DMF 中 (0.034 M) に溶解した。得られた溶液を、HATU (1.0 当量) 及び DIDEA (1.0 当量) で処理した。反応混合物を、室温で 1 時間攪拌した。次に、得られた混合物を、1 N HCl 溶液と DCMとの間で分配した。水相を分離し、そして DCM で数回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、そして脱水した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、残渣を得て、これをシリカ上でのフラッシュクロマトグラフィーカラム (EtOAc / 石油エーテル 3:7-1:1) により精製し、標題化合物を白色粉末として得た(2工程で53%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300 K) 7.80 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.50 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.55-6.40 (2H, m), 4.90-4.70 (2H, m), 4.30-4.00 (2H, m), 3.82 (6H, s), 3.80-3.70 (2H, m), 3.20-3.00 (2H, m), 2.80-2.70 (3H, m), 2.10-2.00 (1H, m), 1.80-1.70 (1H, m), 1.70-1.60 (2H, m), 1.48 (9H, s)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 要求値: 614, 実測値: 615 (M + H)<sup>+</sup>。

【0385】

工程14 : 3-[4-(8-フルオロ-6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-アゼピノ[5,4,3-cd]インダゾール-2-イル)フェニル]ピペリジニウムトリフルオロアセテート (F14) ; 8-フルオロ-2-[4-[(3R)-ピペリジン

10

20

30

40

50

- 3 - イル ] フェニル } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 6 H - アゼピノ [ 5 , 4 , 3 - c d ] インダゾール - 6 - オン ( F 1 5 ) ; 及び 8 - フルオロ - 2 - { 4 - [ ( 3 S ) - ピペリジン - 3 - イル ] フェニル } - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 6 H - アゼピノ [ 5 , 4 , 3 - c d ] インダゾール - 6 - オン ( F 1 6 )

( F 1 3 ) を、実施例 1 、工程 7 に報告した一般的な方法に従って脱保護し、( F 1 4 ) を白色粉末として得た ( 5 5 % ) 。

<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 MHz , CD<sub>3</sub>CN , 3 0 0 K ) 9 . 1 0 - 8 . 7 0 ( 2 H , b s ) , 7 . 7 0 - 7 . 6 0 ( 3 H , m ) , 7 . 6 0 - 7 . 4 0 ( 3 H , m ) , 7 . 0 0 - 6 . 9 0 ( 1 H , m ) , 3 . 6 0 - 3 . 5 0 ( 2 H , m ) , 3 . 5 0 - 3 . 4 0 ( 2 H , m ) , 3 . 3 0 - 3 . 2 0 ( 1 H , m ) , 3 . 2 0 - 3 . 1 0 ( 2 H , m ) , 3 . 1 0 - 2 . 9 0 ( 2 H , m ) , 2 . 1 0 - 2 . 0 0 ( 3 H , m ) , 1 . 9 0 - 1 . 7 0 ( 1 H , m ) 。 MS ( E S<sup>+</sup> ) C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>O 要求値 : 3 6 4 , 実測値 : 3 6 5 ( M + H )<sup>+</sup> 10 。

### 【 0 3 8 6 】

( F 1 4 ) は、キラル SFC ( カラム : キラルセル ( Chiralcel ) OJ - H 、 1 × 2 5 mm 、流量 : 1 0 ml / 分、 T<sub>co1</sub> : 3 5 、 P<sub>co1</sub> : 1 0 0 バール、モディファイア : 5 0 % ( MeOH + 4 % Et<sub>2</sub>NH ) ) により、 CO<sub>2</sub> を超臨界溶離剤として使用して精製し、双方の純粋なジアステレオマーを遊離塩基として得た。

### 【 0 3 8 7 】

最初に溶出されたエナンチオマー、保持時間 ( SFC ) : 4 . 3 0 分を、白色粉末として得た。 20

<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , 3 0 0 K ) 8 . 4 1 ( 1 H , t , J = 5 . 5 Hz ) , 7 . 6 7 - 7 . 6 3 ( 3 H , m ) , 7 . 5 3 - 7 . 4 6 ( 3 H , m ) , 3 . 4 8 ( 2 H , b s ) , 3 . 2 5 ( 2 H , b s ) , 3 . 0 4 - 2 . 9 4 ( 2 H , m ) , 2 . 7 6 - 2 . 7 0 ( 1 H , m ) , 2 . 6 0 - 2 . 4 8 ( 2 H , m ) , 1 . 9 6 - 1 . 9 0 ( 1 H , m ) , 1 . 7 0 - 1 . 4 8 ( 3 H , m ) 。 MS ( E S<sup>+</sup> ) C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>O 要求値 : 3 6 4 , 実測値 : 3 6 5 ( M + H )<sup>+</sup> 。

### 【 0 3 8 8 】

2 番目に溶出されたエナンチオマー、保持時間 ( SFC ) : 6 . 7 1 分を、白色粉末として得た。 30

<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , 3 0 0 K ) 8 . 4 1 ( 1 H , t , J = 5 . 5 Hz ) , 7 . 6 7 - 7 . 6 3 ( 3 H , m ) , 7 . 5 3 - 7 . 4 6 ( 3 H , m ) , 3 . 4 8 ( 2 H , b s ) , 3 . 2 5 ( 2 H , b s ) , 3 . 0 4 - 2 . 9 4 ( 2 H , m ) , 2 . 7 6 - 2 . 7 0 ( 1 H , m ) , 2 . 6 0 - 2 . 4 8 ( 2 H , m ) , 1 . 9 6 - 1 . 9 0 ( 1 H , m ) , 1 . 7 0 - 1 . 4 8 ( 3 H , m ) 。 MS ( E S<sup>+</sup> ) C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>O 要求値 : 3 6 4 , 実測値 : 3 6 5 ( M + H )<sup>+</sup> 。

### 【 0 3 8 9 】

#### 実施例 7

N<sup>2</sup> , N<sup>2</sup> - ジメチル - N - [ 4 - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 5 - イル ) フェニル ] グリシンアミド ( G 7 ) 40

### 【 0 3 9 0 】

工程 1 : ベンジルプロパ - 2 - イン - 1 - イルカルバメート ( G 1 )

DCM 中 ( 3 M ) の、プロパルギルアミン及びトリエチルアミン ( 1 . 3 当量 ) の溶液に、0 で、 DCM 中 ( 5 M ) のベンジルクロロホルマート ( 1 . 1 当量 ) の溶液を滴下添加した。反応混合物を、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、得られた残渣をシリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー ( EtOAc / 石油エーテル 1 : 1 0 ) により精製し、標題化合物を得た ( 5 6 % ) 。

<sup>1</sup> H NMR ( 3 0 0 MHz , CDCl<sub>3</sub> , 3 0 0 K ) 7 . 3 ( 5 H , s ) , 5 . 2 9 ( 2 H , s ) , 5 . 0 ( 1 H , b s ) , 3 . 8 5 ( 2 H , d , J = 3 . 3 Hz ) , 2 . 2 1 ( 1 H , m ) 。 MS ( E S<sup>+</sup> ) C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> 要求値 : 1 8 9 , 実測値 : 1 9 0 ( 50 )

$M + H$ )<sup>+</sup>。

【0391】

工程2：メチル2-ブロモニコチナート（G2）

$E t_2 O$  中 (1M) の  $CH_2N_2$  (4当量) の溶液を、 $THF$  中 (0.5M) の 2-ブロモニコチン酸の溶液に、室温で滴下添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで  $AcOH$  (4当量) の滴下添加によりクエンチした。有機相を水及び食塩水で洗浄し、そして脱水した ( $Na_2SO_4$ )。溶媒を蒸発させ、標題化合物を得て (75%)、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K) 8.47 (1H, dd,  $J = 4.8$  Hz, 2.1 Hz), 8.07 (1H, dd,  $J = 7.8$  Hz, 2.1 Hz), 7.35 (1H, dd,  $J = 7.5$  Hz, 4.5 Hz), 3.93 (3H, s)。

【0392】

工程3：メチル2-(3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}プロパ-1-イン-1-イル)ニコチナート（G3）

$CuI$  (0.047当量) を、トリエチルアミン中 (0.27M) の (G2) の攪拌された溶液に、室温で添加し、そして混合物を、 $N_2$  流を15分間溶液に通すことによって脱気した。0に冷却後、(G1) (1.05当量) を、続いてジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (0.023当量) を添加した。0で1時間攪拌後、反応混合物を室温に温め、そして次に、8時間さらに攪拌した。混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、そして溶媒を真空中で除去した。次いで、残渣をシリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー ( $E tOAc$  / 石油エーテル 2:1) により精製して、標題化合物を得た (86%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ , 300 K) 8.67 (1H, s), 8.20 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.31 (6H, m), 5.28 (1H, bs), 5.13 (2H, s), 4.31 (2H, s), 3.89 (3H, s)。MS (ES<sup>+</sup>)  $C_{18}H_{16}N_2O_4$  要求値：324, 実測値：325 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

【0393】

工程4：6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3,2-c]アゼピン-5-オン（G4）

炭素上の  $Pd$  (10 wt%) を、 $MeOH$  中 (0.2M) の (G3) の溶液に添加し、そして反応混合物を  $H_2$  霧囲気下 (1気圧) で、室温で18時間攪拌した。触媒を、セライトのパッドを通して濾過により除去し、得られた溶液を5時間加熱還流した。冷却後、溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM /  $MeOH$  20:1) により精製して、標題化合物を得た (69%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 300 K) 8.68 (1H, m), 8.18 (1H, m), 7.50 (1H, m), 6.88 (1H, s), 3.15 (4H, m), 2.12 (2H, m)。MS (ES<sup>+</sup>)  $C_9H_{10}N_2O$  要求値：162, 実測値：163 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

【0394】

工程5：5-(4-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロアゼピノ[3,4,5-hi]インドリジン-1(2H)-オン（G5）

$MeOH$  中 (0.33M) の、(G4) 及び 2-ブロモ-1-(4-ニトロフェニル)エタノン (1.17当量) の混合物を、24時間加熱還流した。冷却後、 $CH_3ONa$  (4当量) 及びトルエンを添加した。次に、反応混合物を24時間さらに加熱還流した。冷却後、溶媒を真空中で除去し、そして得られた残渣をシリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM /  $MeOH$  200:1) により精製して、標題化合物を得た (22%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ , 300 K) 8.42 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz), 8.27 (3H, m), 8.02 (1H, s), 7.76 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz), 6.68 (1H, t,  $J = 6$  Hz)。

10

20

20

30

40

50

. 9 H z ) , 3 . 3 0 ( 2 H , m ) , 3 . 0 4 ( 2 H , m ) 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) C <sub>1</sub> , H <sub>1</sub> <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 要求値 : 3 0 7 , 実測値 : 3 0 8 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【 0 3 9 5 】

工程 6 : 5 - ( 4 - アミノフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 1 ( 2 H ) - オン ( G 6 )

E t O H / H <sub>2</sub> O 中 ( 0 . 0 1 3 M ) の、 ( G 5 ) 、鉄粉末 ( 6 当量 ) 、及び N H <sub>4</sub> C 1 ( 1 0 当量 ) の懸濁液を、 3 時間加熱還流した。冷却後、触媒を濾過により除去した。得られた濾液を真空中で濃縮し、残渣を得て、これをシリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を黄色の固体として得た ( 8 1 % ) 。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D , 3 0 0 K ) 8 . 6 8 ( 1 H , d , J = 6 . 8 H z ) , 7 . 6 0 ( 1 H , s ) , 7 . 4 5 ( 1 H , d , J = 6 . 8 H z ) , 7 . 2 5 ( 2 H , d , J = 8 . 0 H z ) , 6 . 8 2 ( 2 H , d , J = 8 . 0 H z ) , 6 . 5 6 ( 1 H , t , J = 6 . 8 H z ) , 3 . 5 2 ( 2 H , m ) , 3 . 0 8 ( 2 H , m ) 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) C <sub>1</sub> , H <sub>1</sub> , <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O 要求値 : 2 7 7 , 実測値 : 2 7 8 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【 0 3 9 6 】

工程 7 : N <sup>2</sup> , N <sup>2</sup> - ジメチル - N - [ 4 - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロアゼピノ [ 3 , 4 , 5 - h i ] インドリジン - 5 - イル ) フェニル ] グリシンアミド ( G 7 )

D M F 中 ( 0 . 0 5 M ) の、 ( G 6 ) 、 N , N - ジメチルグリシン ( 2 当量 ) 、 H A T U ( 0 . 1 5 当量 ) 、及び D I E A ( 3 当量 ) の溶液を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を得て、これをシリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を得た ( 1 8 % ) 。

<sup>1</sup> H N M R ( 3 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D , 3 0 0 K ) 8 . 2 6 ( 1 H , d , J = 6 . 8 H z ) , 7 . 6 5 ( 3 H , m ) , 7 . 4 8 ( 3 H , m ) , 6 . 6 0 ( 1 H , t , J = 7 . 2 H z ) , 3 . 5 4 ( 2 H , b s ) , 3 . 2 0 ( 2 H , s ) , 3 . 1 2 ( 2 H , b s ) , 2 . 4 1 ( 6 H , s ) 。 M S ( E S <sup>+</sup> ) C <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> , <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 要求値 : 3 6 2 , 実測値 : 3 6 3 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【 0 3 9 7 】

以下の表中の実施例を、上記実施例に記載した方法に従って調製した。

## 【 0 3 9 8 】

10

20

30

【化25-1】

実施例	名称	[M+H] <sup>+</sup> イオン分子量	実施例の 手順
8	<i>N,N</i> -ジメチル[4-(6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-2,7,9b-トリアザベンゾ[cd]アズレン-1-イル)フェニル]メタン アミニウム トリフルオロアセテート	321	1
9	<i>N</i> -[4-(6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-2,7,9b-トリアザベンゾ[cd]アズレン-1-イル)ベンジル]プロパン-2-アミニウム トリフルオロアセテート	335	1
10	2-[4-(6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-2,7,9b-トリアザベンゾ[cd]アズレン-1-イル)ベンジル]-2,7-ジアゾニアスピロ[4.5]デカン ビス(トリフルオロアセテート)	416	1
11	1-メチル-4-({[4-(6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-2,7,9b-トリアザベンゾ[cd]アズレン-1-イル)ベンジル]アンモニオ}メチル) ピペリジニウム ビス(トリフルオロアセテート)	404	1
12	<i>N,N</i> -ジメチル[4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-1,4,8b-トリアザアセナフチレン-2-イル)フェニル] メタンアミニウム トリフルオロアセテート	307	2
13	2-[4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-1,4,8b-トリアザアセナフチレン-2-イル)ベンジル]-2,7-ジアゾニアスピロ[4.5]デカン ビス(トリフルオロアセテート)	402	2
14	1-メチル-4-({[4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-1,4,8b-トリアザアセナフチレン-2-イル)ベンジル]アンモニオ}メチル) ピペリジニウム ビス(トリフルオロアセテート)	390	2
15	<i>N</i> -[4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-1,4,8b-トリアザアセナフチレン-2-イル)ベンジル] プロパン-2-アミニウム トリフルオロアセテート	321	2

【0399】

## 【化25-2】

16	2-[4-(6-オキソ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-アゼピノ[5,4,3- <i>cd</i> ]インダゾール-2-イル)ベンジル]-2,7-ジアゾニアスピロ[4.5]デカンビス(トリフルオロアセテート)	416	3
17	5-フェニル-3,4-ジヒドロアゼピノ[3,4,5- <i>hi</i> ]インドリジン-1(2H)-オン	263	7
18	エチル 4-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロアゼピノ[3,4,5- <i>hi</i> ]インドリジン-5-イル)ベンゾアート	335	7
19	5-(4-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロアゼピノ[3,4,5- <i>hi</i> ]インドリジン-1(2H)-オン	308	7
20	5-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロアゼピノ[3,4,5- <i>hi</i> ]インドリジン-1(2H)-オン	293	7
21	<i>N</i> -[4-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロアゼピノ[3,4,5- <i>hi</i> ]インドリジン-5-イル)フェニル]ニコチニアミド	383	7
22	<i>N</i> -[4-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロアゼピノ[3,4,5- <i>hi</i> ]インドリジン-5-イル)フェニル]ピリジン-2-カルボキサミド	383	7
23	<i>N</i> -[4-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロアゼピノ[3,4,5- <i>hi</i> ]インドリジン-5-イル)フェニル]-2-ピロリジン-1-イルアセトアミド	389	7
24	1-メチル- <i>N</i> -[4-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロアゼピノ[3,4,5- <i>hi</i> ]インドリジン-5-イル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド	403	7
25	3-((4-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロアゼピノ[3,4,5- <i>hi</i> ]インドリジン-5-イル)フェニル)アミノ)カルボニル)アゼチジニウムクロリド	361	7
26	(3 <i>S</i> )-1-メチル- <i>N</i> -[4-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロアゼピノ[3,4,5- <i>hi</i> ]インドリジン-5-イル)フェニル]ピペリジン-3-カルボキサミド	403	7
27	(3 <i>R</i> )-1-メチル- <i>N</i> -[4-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロアゼピノ[3,4,5- <i>hi</i> ]インドリジン-5-イル)フェニル]ピペリジン-3-カルボキサミド	403	7

【0400】

## 【化25-3】

28	(2S)-1-メチル-N-[4-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロアゼピノ[3,4,5-hi]インドリジン-5-イル)フェニル]ピペリジン-2-カルボキサミド	403	7
29	(2R)-1-メチル-N-[4-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロアゼピノ[3,4,5-hi]インドリジン-5-イル)フェニル]ピペリジン-2-カルボキサミド	403	7
30	5-[4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル]-3,4-ジヒドロアゼピノ[3,4,5-hi]インドリジン-1(2H)-オン	320	7
31	5-[4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル]-3,4-ジヒドロアゼピノ[3,4,5-hi]インドリジン-1(2H)-オン	306	7
32	5-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-3,4-ジヒドロアゼピノ[3,4,5-hi]インドリジン-1(2H)-オン	375	7
33	5-[4-[(イソプロピルアミノ)メチル]フェニル]-3,4-ジヒドロアゼピノ[3,4,5-hi]インドリジン-1(2H)-オン	334	7
34	5-(4-{[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル}フェニル)-3,4-ジヒドロアゼピノ[3,4,5-hi]インドリジン-1(2H)-オン	336	7

10

20

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2009/000661
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/06 C07D471/16 A61K31/437 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/001134 A (ANGELETTI P IST RICHERCHE BIO [IT]; INGENITO RAFFAELE [IT]; JONES PHIL) 3 January 2008 (2008-01-03) See claim 1 and examples.	1-18
A	WO 2008/017883 A (ANGELETTI P IST RICHERCHE BIO [IT]; JONES PHILIP [IT]; KOCHE UWE [IT];) 14 February 2008 (2008-02-14) See the examples.	1-18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"V" 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.</p> <p>"S" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search  6 May 2009		Date of mailing of the international search report  13/05/2009
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  Menchaca, Roberto

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2009/000661

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008001134 A	03-01-2008	NONE	
WO 2008017883 A	14-02-2008	AU 2007283212 A1	14-02-2008

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/12	
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	
<b>A 6 1 P 25/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	
<b>A 6 1 P 31/14 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/02	
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/14	
<b>A 6 1 P 17/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/16	
<b>C 0 7 D 487/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 0 7	
<b>A 6 1 K 31/551 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
<b>A 6 1 K 31/4985 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
<b>A 6 1 K 31/55 (2006.01)</b>	C 0 7 D 487/04 1 5 0 A 6 1 K 31/551 A 6 1 K 31/4985 A 6 1 K 31/55	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,S,K,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,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,K,E,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,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ジョーンズ, フィリップ

イタリー国、イ-0 0 0 4 0 · ポメツイア、ビア・ポンティーナ・キロメトロ・3 0 . 6 0 0 、イ  
・エルレ・ビ・エンメ

(72)発明者 ロガー, ブッフィ, ローラ

イタリー国、イ-0 0 0 4 0 · ポメツイア、ビア・ポンティーナ・キロメトロ・3 0 . 6 0 0 、イ  
・エルレ・ビ・エンメ

(72)発明者 オントリア, オントリア, ヘスス, マリア

イタリー国、イ-0 0 0 4 0 · ポメツイア、ビア・ポンティーナ・キロメトロ・3 0 . 6 0 0 、イ  
・エルレ・ビ・エンメ

(72)発明者 スカルペッリ, リタ

イタリー国、イ-0 0 0 4 0 · ポメツイア(ローマ)、ビア・ポンティーナ・キロメトロ・3 0 .  
6 0 0 、イ・エルレ・ビ・エンメ

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB05 CC10 EE03 FF02 GG03 HH01

4C065 AA03 BB06 CC06 CC08 DD03 EE03 HH01 JJ01 KK06 LL04

PP03 QQ05

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB11 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16

ZA20 ZA33 ZA36 ZA81 ZA89 ZB11 ZB26 ZB33 ZC20 ZC35

ZC52