

(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2010-504277

(P2010-504277A)

(43) 公表日 平成22年2月12日 (2010.2.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 O	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/5025 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5025	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 81 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-516579 (P2009-516579)	(71) 出願人	306037908
(86) (22) 出願日	平成19年6月22日 (2007.6.22)		セファロン、インク、
(85) 翻訳文提出日	平成21年2月20日 (2009.2.20)		アメリカ合衆国、19355 ペンシルバ
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/014559		ニア州、フレーザー、ムアーズ ロード
(87) 国際公開番号	W02007/149557		4 1
(87) 国際公開日	平成19年12月27日 (2007.12.27)	(74) 代理人	100104411
(31) 優先権主張番号	60/815, 717		弁理士 矢口 太郎
(32) 優先日	平成18年6月22日 (2006.6.22)	(74) 代理人	100158621
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 佐々木 義行
(31) 優先権主張番号	11/820, 887	(74) 代理人	100133503
(32) 優先日	平成19年6月21日 (2007.6.21)		弁理士 関口 一哉
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ベックネル、ナディン、シー、
			アメリカ合衆国、19320-1014
			ペンシルバニア州、コーテスビル、153
			7 バーデル ロード
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 縮合 [d] ピリダジン-7-オン類

(57) 【要約】

【解決手段】 本発明は、式 (I) の縮合 [d] ピリダジン-7-オン類を対象とする。この発明はまた、該縮合 [d] ピリダジン-7-オン類を生成および使用するための方法を対象とする。特に、本発明の化合物は、例えば血管新生障害および神経変成疾患を含む、VEGFR2、CDK5およびMLK1酵素の活性に関連する疾患の治療に有用であり得る。

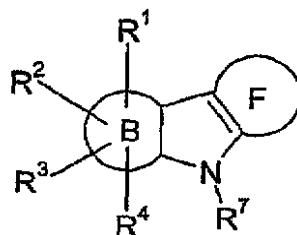
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、

【化 9 8】



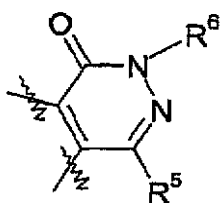
(I)

またはその立体異性体、または薬学的に許容される塩形態であって、

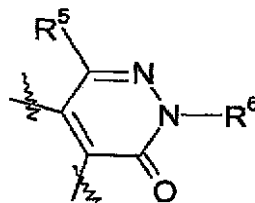
環 B は、結合する炭素原子と共に、フェニレン環であり、このフェニレン環の 1 個或いは 2 個の炭素原子は、窒素原子と選択的に置換されるものであり、

環 F は以下であり、

【化 9 9】



又は



R^1 と R^2 は、独立して以下から選択され、

(a) 水素、0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_6 \sim C_{12}$ 基アリール、

0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、

0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、

(b) ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CHO$ 、

$-(CR^a_2)_n R^8$ 、 $-(CR^a_2)_n C(=O)(CR^a_2)_n R^8$ 、

$-(CR^a_2)_n C(=O)(CR^a_2)_n OR^8$ 、 $-(CR^a_2)_n Si(R^8)$

3、

$-(CR^a_2)_n NO_2$ 、 $-(CR^a_2)_n N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_n C(=O)N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_n OC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_n OC(=O)(CR^a_2)_n R^8$ 、

$-(CR^a_2)_n N(R^b)C(=O)R^8$ 、

$-(CR^a_2)_n NC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_n NC(=O)OR^8$ 、および $-(CR^a_2)_n NS(O)_x R^8$ 、

(c) R^1 及び R^2 が共にメチレンジオキシ或いはエチレンジオキシを形成する基、

R^3 及び R^4 は、独立して水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および $-(CR^a_2)_n R^8$ から選択され、

或いは、 R^2 及び R^3 は共にメチレンジオキシ或いはエチレンジオキシ基を形成し、

R^5 は、0～3 個の R^9 基で置換された $C_6 \sim C_{12}$ アリール、

0～3 個の R^9 基で置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアリキル

0～3 個の R^9 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、および

10

20

30

40

50

0～3個の R^9 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、
 R^6 は水素、 $-CH_2N(R^d)(R^e)$ 、およびカルボキシ基の水酸基が除去され
 後のアミノ酸残基から選択され、

R^7 は水素、0～3個の R^{10} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

0～3個の R^{10} 基で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

0～3個の R^{10} 基で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

0～3個の R^{10} 基で置換された $C_6 \sim C_{12}$ アリール、

0～3個の R^{10} 基で置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

0～3個の R^{10} 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、および

0～3個の R^{10} 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、

10

R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、
 $C_6 \sim C_{12}$ アリール基、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル
 および $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、

R^9 は次から選択され、

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

$C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、

$C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール

(b) ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CHO$ 、

(c) $-O(CR^a_2)_nR^8$ 、 $-(CR^a_2)_nC(=O)(CR^a_2)_nR^8$ 、

$-(CR^a_2)_nC(=O)(CR^a_2)_nOR^8$ 、 $-(CR^a_2)_nSi(R^8)$

20

3、

$-(CR^a_2)_nNO_2$ 、 $-(CR^a_2)_nN(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_nC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_nOC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_nNC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_nNC(=O)OR^8$ 、および $-(CR^a_2)_nNS(O)_xR^8$ 、

R^{10} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲ
 ン、および OR^{11} から選択され、

R^{11} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル
 、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール基、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリルお
 よび $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、

30

R^a は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、および $C_2 \sim C_4$ アルキ
 ニルから選択され、

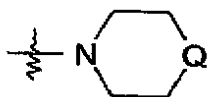
R^b と R^c は、独立して水素、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、
 および $C_2 \sim C_4$ アルキニルから選択され、

R^d と R^e は、独立して次から選択され、

(a) 水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および

(b) R^d と R^e が、これらの結合する窒素原子と共に以下を形成し

【化100】



40

式中、Qは、 $>CH_2$ 、酸素、硫黄、および $>N(R^f)$ から選択され、

R^f は水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

nは、独立してそれぞれ0、1、2、3或いは4であり、さらに、

xは独立して1または2であり、

但し

(a) 環Bがフェニレン基の場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 は独立して水素
 であり、 R^7 は水素またはメチルである場合、 R^5 は、フェニル、4-ブromoフェニル

50

、4-クロロフェニル、4-ニトロフェニル、4-メチルフェニル、または4-メチルフェニル基、または4-メトキシフェニル基であってはならず、また

(b) 環Bが、ブロモ、メトキシおよびメチルから選択された1個の基で置換されたフェニレン基であり、 R^6 及び R^7 が水素である場合、 R^5 はフェニルまたは4-クロロフェニルであってはならないものである、

式(I)の化合物。

【請求項2】

請求項1記載の化合物において、環Bはフェニレンであり、 R^5 は0～3個の R^9 基で置換された $C_6 \sim C_{12}$ アリールであり、さらに R^6 は水素である。

【請求項3】

請求項2記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、水素である。

【請求項4】

請求項2記載の化合物において、 R^1 および R^2 は、独立して、水素、 $-O(CR^{a_2})_n R^8$ 、 $-(CR^{a_2})_n NO_2$ 、 R_1 および R_2 が共にメチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基を形成する基から選択されるものである。

【請求項5】

請求項2記載の化合物において、 R^7 は水素及びメチルから選択されるものである。

【請求項6】

請求項1記載の化合物において、環Bはフェニレン基であり、 R^5 は0～3個の R^9 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、さらに R^6 は水素である。

【請求項7】

請求項2記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、水素である。

【請求項8】

請求項6記載の化合物において、 R^1 および R^2 は、独立して、水素、 $-O(CR^{a_2})_n R^8$ 、 $-(CR^{a_2})_n NO_2$ 、 R_1 および R_2 が共にメチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基を形成する基から選択されるものである。

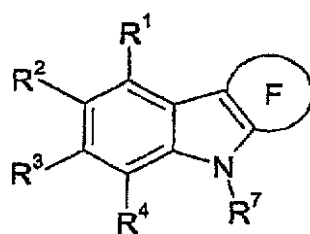
【請求項9】

請求項6記載の化合物において、 R^7 は、水素及びメチルから選択されるものである。

【請求項10】

式(II)を有する請求項1記載の化合物、

【化101】



(II)

またはその立体異性体、または薬学的に許容される塩形態である。

【請求項11】

請求項10記載の化合物において、 R^5 は、0～3個の R^9 基で置換された $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 R^6 は水素であり、 R^7 は水素及びメチルから選択されるものである。

【請求項12】

請求項11記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は水素である。

【請求項13】

請求項11記載の化合物において、 R^2 及び R^3 は、共にメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基を形成するものである。

【請求項14】

請求項11記載の化合物において、 R^1 は水素または $O(CR^{a_2})_n R^8$ であり、 R

²、R³ および R⁴ は水素である。

【請求項 15】

請求項 11 記載の化合物において、R² は、水素、 $-O(CR^a_2)_nR^8$ 、または $(CR^a_2)_nNO_2$ であり、R¹、R³ および R⁴ は水素である。

【請求項 16】

請求項 11 記載の化合物において、R³ は水素または $O(CR^a_2)_nR^8$ であり、R¹、R²、R³ および R⁴ は水素である。

【請求項 17】

請求項 10 記載の化合物において、R⁵ は 0～3 個の R⁹ 基で置換された C₅～C₁₀ ヘテロアリールであり、R⁶ は水素であり、R⁷ は水素及びメチルから選択されるものである。

10

【請求項 18】

請求項 17 の化合物において、R¹、R²、R³ および R⁴ は水素である。

【請求項 19】

請求項 17 記載の化合物において、R² 及び R³ は共にメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基を形成するものである。

【請求項 20】

請求項 17 記載の化合物において、R¹ は水素または $O(CR^a_2)_nR^8$ であり、R²、R³ および R⁴ は水素である。

【請求項 21】

請求項 17 記載の化合物において、R² は水素または $O(CR^a_2)_nR^8$ または $(CR^a_2)_nNO_2$ であり、R¹、R³ および R⁴ は水素である。

20

【請求項 22】

請求項 17 記載の化合物において、R³ は水素または $O(CR^a_2)_nR^8$ であり、R¹、R²、R³ および R⁴ は水素である。

【請求項 23】

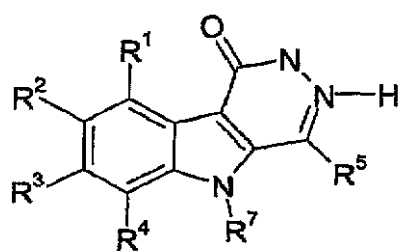
請求項 10 記載の化合物において、R⁵ は 0～3 個の R⁹ 基で置換されたベンゾフラニルであり、R⁶ は水素であり、R⁷ は水素及びメチルから選択されるものである。

【請求項 24】

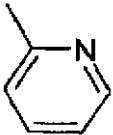
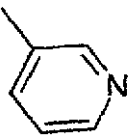
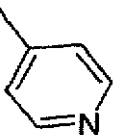
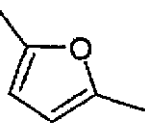
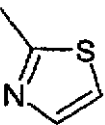
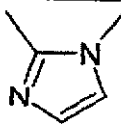
表 I に記載された化合物、

30

【表 1 - 1】



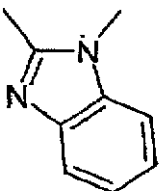
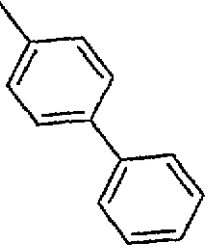
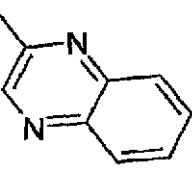
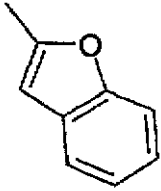
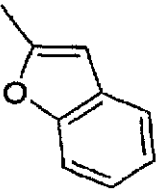
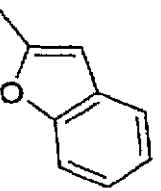
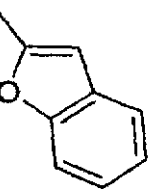
10

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷
4b	H	H	H	H		H
4c	H	H	H	H		H
4d	H	H	H	H		H
4e	H	H	H	H		H
4f	H	H	H	H		H
4g	H	H	H	H		H

20

30

【表 1 - 2】

4h	H	H	H	H		H
4i	H	H	H	H		H
4j	H	H	H	H		H
4k	H	H	H	H		H
4l	H	-OCH ₃	H	H		H
4m	H	-OCH ₂ O-		H		H
4n	BnO	H	H	H		H

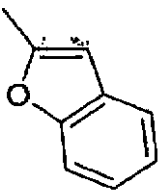
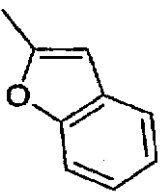
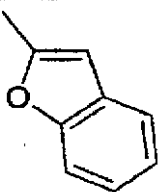
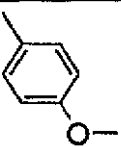
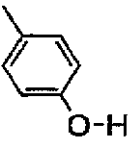
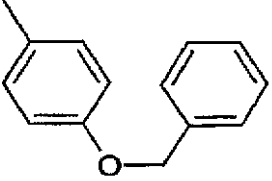
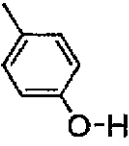
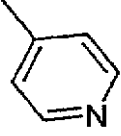
10

20

30

40

【表 1 - 3】

4o	H	BnO	H	H		H
4p	H	H	BnO	H		H
4q	H	OH	H	H		H
4r	H	H	H	H		H
4s	H	H	H	H		H
4t	H	H	-OCH ₃	H		H
4u	H	H	-OCH ₃	H		H
4v	H	-NO ₂	H	H		H

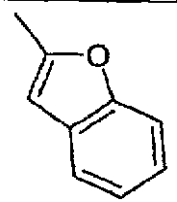
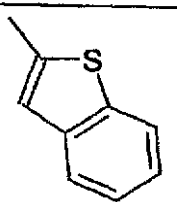
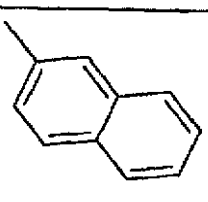
10

20

30

40

【表 1 - 4】

11a	H	H	H	H		-CH ₃
11b	H	H	H	H		-CH ₃
11c	H	H	H	H		-CH ₃

10

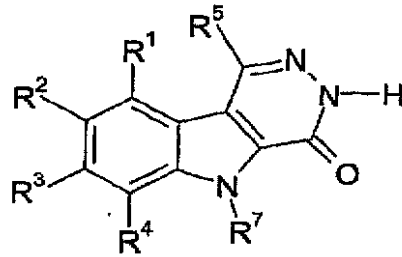
20

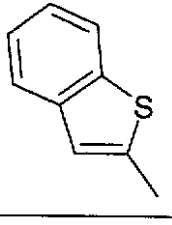
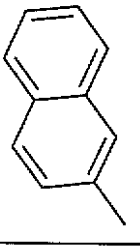
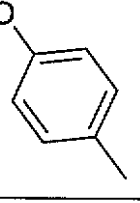
またはその立体異性体、または薬学的に許容される塩形態。

【請求項 25】

表 I I に記載されてた化合物、

【表 2】



実施例	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>R⁷</u>
<u>14b</u>	<u>H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>		<u>H</u>
<u>14c</u>	<u>H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>		<u>H</u>
<u>14e</u>	<u>H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>	<u>H</u>		<u>H</u>

またはその立体異性体、または薬学的に許容される塩形態。

【請求項 26】

請求項 1 記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬剤組成物。

【請求項 27】

請求項 10 記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬剤組成物。

【請求項 28】

請求項 24 記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬剤組成物。

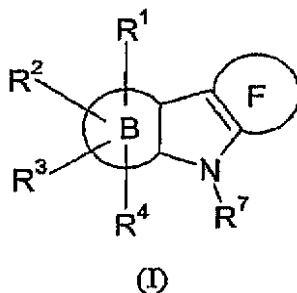
【請求項 29】

請求項 25 記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬剤組成物

【請求項 30】

VEGFR2、CDK5およびMLK1から選択されるキナーゼを抑制する方法であって、前記VEGFR2、CDK5およびMLK1を式(I)の化合物、またはその立体異性体、または薬学的に許容される塩形態に接触させる工程を含む方法であって、

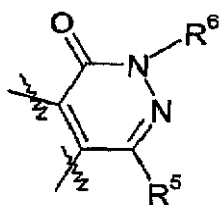
【化 1 0 2】



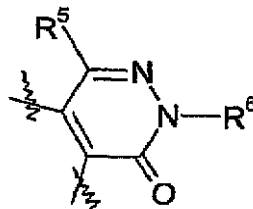
環 B は、結合する炭素原子と共にフェニレン環であり、このフェニレン環の 1 或いは 2 個の炭素原子は窒素原子と選択的に置換されており、

環 F は、

【化 1 0 3】



又は



;

R^1 及び R^2 は、独立して次から選択され、

(a) 水素、0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_6 \sim C_{12}$ 基アリール、

0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、

0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、

(b) ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CHO$ 、

$-(CR^a_2)_n R^8$ 、 $-(CR^a_2)_n C(=O)(CR^a_2)_n R^8$ 、

$-(CR^a_2)_n C(=O)(CR^a_2)_n OR^8$ 、 $-(CR^a_2)_n Si(R^8)$

30

3、

$-(CR^a_2)_n NO_2$ 、 $-(CR^a_2)_n N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_n C(=O)N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_n OC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_n OC(=O)(CR^a_2)_n R^8$ 、

$-(CR^a_2)_n N(R^b)C(=O)R^8$ 、

$-(CR^a_2)_n NC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_n NC(=O)OR^8$ 、および $-(CR^a_2)_n NS(O)_x R^8$ 、

(c) R^1 と R^2 が共にメチレンジオキシ或いはエチレンジオキシを形成する基、

40

R^3 及び R^4 は、独立して水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および $-(CR^a_2)_n R^8$ から選択されるものであり、

或いは、 R^2 及び R^3 は共にメチレンジオキシ或いはエチレンジオキシ基を形成し、

R^5 は、0～3 個の R^9 基で置換された $C_6 \sim C_{12}$ アリール、

0～3 個の R^9 基で置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアリール、

0～3 個の R^9 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、および

0～3 個の R^9 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、

R^6 は水素、 $-CH_2N(R^d)(R^e)$ 、およびカルボキシル基の水酸基が除去された後のアミノ酸残基から選択され、

R^7 は水素、0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

50

0～3個の R^{10} 基で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、
 0～3個の R^{10} 基で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、
 0～3個の R^{10} 期で置換された $C_6 \sim C_{12}$ アリール、
 0～3個の R^{10} 基で置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、
 0～3個の R^{10} 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、および
 0～3個の R^{10} 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、
 R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、
 $C_6 \sim C_{12}$ アリール基、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリルおよび
 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、

R^9 は次から選択され、

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール

(b) ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CHO$ 、

(c) $-O(CR^a_2)_nR^8$ 、 $-(CR^a_2)_nC(=O)(CR^a_2)_nR^8$ 、
 $-(CR^a_2)_nC(=O)(CR^a_2)_nOR^8$ 、 $-(CR^a_2)_nSi(R^8)_3$ 、

3、

$-(CR^a_2)_nNO_2$ 、 $-(CR^a_2)_nN(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_nC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_nOC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_nNC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^a_2)_nNC(=O)OR^8$ 、および $-(CR^a_2)_nNS(O)_xR^8$ 、

R^{10} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、および OR^{11} から選択され、

R^{11} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール基、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリルおよび $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、

R^a は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、および $C_2 \sim C_4$ アルキニルから選択され、

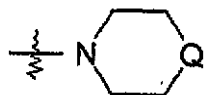
R^b と R^c は、独立して水素、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、および $C_2 \sim C_4$ アルキニルから選択され、

R^d と R^e は、独立して以下から選択され、

(a) 水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および

(b) R^d と R^e が、これらの結合する窒素原子と共に以下を形成し、

【化104】



式中、Qは、 $>CH_2$ 、酸素、硫黄、および $>N(R^f)$ から選択され、

R^f は水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

nは、独立してそれぞれ0、1、2、3或いは4であり、また、

xは独立して1または2である

方法。

【請求項31】

血管新生障害を治療または予防する方法であって、前記治療または予防を必要とする宿主に治療上有効な量の請求項30記載の化合物を投与する工程を含む、方法。

【請求項32】

請求項31記載の方法において、前記血管新生障害は、固体の腫瘍癌、子宮内膜症、糖尿病性網膜症、乾癬、血管芽細胞腫、視覚障害または黄斑変性症である。

10

20

30

40

50

【請求項 33】

アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、脳卒中、虚血、ハンチントン病、A I D S 痴呆、てんかん、多発性硬化症、末梢神経障害、脳或いは脊髄の傷害、癌、再狭窄、骨粗鬆症、炎症、ウィルス感染、骨または血液生成の疾病、自己免疫疾患または移植拒絶を治療又は予防する方法であって、前記治療または予防を必要とする宿主に治療上有効な量の請求項 30 記載の化合物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 34】

アルツハイマー病を治又は予防する方法であって、前記治療または予防を必要とする宿主に治療上有効な量の請求項 30 記載の化合物を投与する工程を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規の多環式化合物およびその使用を対象とする。より詳細には、本発明は、新規の多環式化合物およびそれらの使用、例えば蛋白質キナーゼ（リン酸化酵素）活性の抑制に関連する。

【背景技術】

【0002】

蛋白質キナーゼは、細胞成長および分化のコントロールに重大な役割を果たす。蛋白質キナーゼの異常な発現または突然変異は、悪性腫瘍増殖のような無制限細胞増殖および細胞移動および浸潤並びに血管新生を含む発生過程での各種欠陥に至ることが報告されている。蛋白質キナーゼは、したがって、異常な細胞増殖に関連した疾病と障害における細胞増殖の制御、調節および調整にとって重大である。アルツハイマー病のような中枢神経系の障害、乾癬のような炎症性疾患、骨粗鬆症のような骨疾病、アテローム性動脈硬化（a t h e r o s c l e r o s e s）、再狭窄、血栓症、糖尿病のような代謝異常、およびウイルスおよび真菌感染症のような感染性疾患感染症にも、蛋白質キナーゼが関係するとされてきた。

20

【0003】

最もよく研究されたキナーゼ調節に関わる経路の 1 つは、細胞表面での受容体（レセプター）から核への細胞のシグナル伝達である。一般に、各受容体の機能は、その発現パターン、配位子利用可能性、および特定の受容体によって活性化される下流のシグナル伝達経路の配列で決まる。この経路の 1 例は、成長因子受容体チロシンキナーゼのメンバーがリン酸化によって S r c チロシンキナーゼ、および R a f、M e k、並びに E r k セリン／トレオニンキナーゼ・ファミリーのような他のキナーゼにシグナルを伝達するキナーゼ群のカスケード（連鎖）を包含する。これらのキナーゼの各々は、類似するが機能的に別個の役割を演ずる様々なファミリーメンバーによって代表される。成長因子シグナル伝達経路の調節を喪失することは、他の疾病状態と同様に癌でもしばしば起こることである。F e a r o n, G e n e t i c L e s i o n s i n H u m a n C a n c e r, M o l e c u l a r O n c o l o g y, 1996, 144~178。

30

【0004】

1 つの受容体チロシンキナーゼ・シグナル伝達経路は、血管内皮細胞増殖因子（V E G F）受容体キナーゼを含む。V E G F を受容体 V E G F R 2 に結合すると細胞増殖に影響することが示されている。例えば、主として内皮細胞上に発現される V E G F R 2 / f l t - 1 受容体に V E G F を結合すると、受容体が二量化し、複雑な連鎖が開始する結果になり、その結果新しい血管が成長する（K o r p e l a i n e n a n d A l i t a l o, C u r r. O p i n. C e l l. B i o l. 1998, 10, 159）。V E G F R チロシンキナーゼの抑制による新しい血管産生の抑制は、固体腫瘍、糖尿病性網膜症、および他の眼内の新生血管症候群、黄斑変性、慢性関節リウマチ、乾癬および子宮内膜症の治療を含む様々な疾病に実用性を有するであろう。

40

【0005】

キナーゼが媒介するシグナルが、細胞周期過程を規制することで細胞の成長、細胞死お

50

よび細胞の分化を制御することも示されている。真核細胞周期の進行は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）と呼ばれるキナーゼ・ファミリーによってコントロールされる。CDK調節のコントロールの喪失は、過剰増殖する疾病および癌でしばしば起こる出来事である。

【0006】

特定の疾病状態の調節または維持に関与するキナーゼの阻害剤は、これらの障害に対する新規な治療を表わすのである。かかるキナーゼの例は、癌におけるSrc、raf、およびサイクリン依存性キナーゼ（CDK）1、2および4、再狭窄におけるCDK2またはPDGF-Rキナーゼ、アルツハイマーズにおけるCDK5とGSK3キナーゼ、骨粗鬆症におけるc-Srcキナーゼ、2型糖尿病におけるGSK-3キナーゼ、炎症におけるp38キナーゼ、血管新生におけるVEGF-R 1-3、およびTIE-1および-2キナーゼ、ウィルス感染におけるUL97、骨および造血疾患におけるCSF-1Rキナーゼ、および、自己免疫疾患および移植拒絶におけるLckキナーゼの抑制を含む。

【0007】

その他のキナーゼシグナル伝達は、ストレスで活性化された蛋白質キナーゼ（Stress Activated Protein Kinase、SAPK）（Ip and Davis Curr. Opin. Cell Biol. 1998, 10, 205）経路である。サイトカイン、浸透圧衝撃、熱衝撃または他の環境ストレスのような刺激に応じて、前記経路は活性化され、c-jun N-末端キナーゼ（JNKs）のThr-Pro-Tyrモチーフ内のThrとTyr残基の二重リン酸化が見られる。リン酸化は、c-Jun、ATF2およびELK-1を含む様々な転写因子の後続リン酸化および活性化を行なうためにJNKを活性化する。

【0008】

JNKsは、3種の別個の遺伝子、jnk1、jnk2およびjnk3でコードされるマイトジェン〔分裂促進因子〕活性化タンパク質キナーゼ群（mitogen-activated protein kinases、MAPKs）であって、選択的にスプライスされて、種々の異なるJNKアイソフォーム（イソ型）を産生できる（Gupta et al., EMBO J 1996, 15, 2760）。これらのアイソフォームはその標的基質と相互作用し、リン酸化する能力において異なる。JNKの活性化は、2種のMAPKキナーゼ群（MAPKK）、であるMKK4およびMKK7によって行なわれる。MKK4は、JNKに加えてMAPK、p38の活性剤であるが、MKK7はJNKの選択的な活性剤である。多くのMAPKKキナーゼは、MEKファミリーおよび混合系統キナーゼ、即ち（Mixed Lineage Kinases、MLK）MLKファミリーを含むMKK4とMKK7の活性化に関与する。MLKファミリーは、MLK1、MLK2、MLK3、MLK6、二重のロイシン・ジッパー・キナーゼ（DLK）（Dual Leucine Zipper Kinase、）およびロイシン・ジッパーを持つキナーゼ（LZK）（Leucine Zipper-bearing Kinase、LZK）を含む6個のメンバーからなる。MLK2は、MSTとしても知られている（Kato et al., Oncogene, 1994, 10, 1447）。多数のキナーゼは、胚中心キナーゼ（GCK）（Germinal Center Kinase、GCK）、造血系幹細胞キナーゼ（HPK）（Hematopoietic Progenitor Kinase、HPK）およびRac/cdc42を含むがこれらに限定されない、MAPKKKsの上流にあると提案されている。経路内の特異性には、少なくとも部分的に、選択されたカスケードのメンバーを結合する足場（scaffolding）タンパク質が寄与している。例えば、JNKが相互作用する蛋白質-1（JIP-1）はHPK1、DLKまたはMLK3、MKK7、およびJNKと結合し、その結果JNK活性化を向上するモジュールになる（Dickens et al. Science 1997, 277, 693）。

【0009】

SAPK経路の活性を操作することで、様々なアポトーシス（apoptosis）促

10

20

30

40

50

進の刺激に応じて細胞死および細胞生存の両方の促進を含む広範囲の効果をもたらすことができる。例えば、マウスにおけるJNK3をコードする遺伝子の遺伝子破壊による経路のダウンレギュレーション（下方制御、活性低下）は、カイニン酸誘発発作に対する保護を提供し、また、海馬ニューロンのアポトーシスを防いだ（Yang et al. Nature 1997, 389, 865）。同様に、JIP-1のような、JNK経路の抑制剤はアポトーシスを抑制する（上記Dickens参照）。対照的に、JNK経路の活性は、保護的であるような実例がある。MKK4が削除された胸腺細胞は、CD95およびCD3-媒介アポトーシスに対する感受性の上昇を示す（Nishina et al. Nature 1997, 385, 350）。MLK3の過剰発現の結果、NIH 3T3繊維芽細胞の形質転換（transformation）が起こる（Hartkamp et al. Cancer Res. 1999, 59, 2195）。10

【0010】

本発明が対象とする技術分野は、SAPK経路のMLKメンバーを調節し、細胞死または細胞生存のいずれかを促進する化合物を同定することである。MLKファミリーメンバーに対する抑制剤は、細胞生存に結びつき、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病のような慢性の神経変成疾患、および脳虚血、外傷性脳損傷および脊柱損傷のような急性神経疾患を含む様々な疾病に治療活性を示すことになる予想されることである。SAPK経路（JNK活性）の抑制に至る、MLKメンバーに対する抑制剤は、さらに炎症性疾患および癌に活性を示すことになるであろう。

【0011】

従って、蛋白質キナーゼの受容体および非受容体タイプに活性を発揮する新規な種類の化合物が必要である。ここに縮合[d]ピリダジーン7-オン類と呼ぶ種類の化合物が、蛋白質キナーゼの制御剤として有用であることを見出したのである。したがって、本発明は、とりわけ、前記の障害の治療用の療法剤としてこれら使用することを対象とするのである。20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

従って、本発明の一つの目的は、キナーゼ抑制剤である新規の縮合[d]ピリダジーン7-オン類を供給することである。ある種の目的では、本発明の化合物は、血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）キナーゼ、混合系統キナーゼ（MLK）、またはサイクリン-依存キナーゼ（CDK）の一種、またはそれ以上の抑制剤である。30

【0013】

本発明の別の目的は、薬学的に許容される担体と、治療上有効な量の少なくとも1種の本発明の化合物、またはその化合物の薬学的に許容される塩とを含む医薬品組成物を提供することである。

【0014】

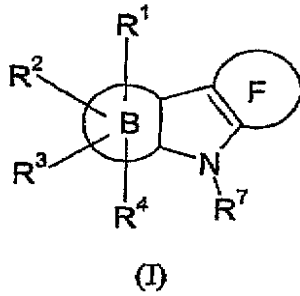
本発明の別の目的は、蛋白質キナーゼの異常な活性に関連した障害を治療するか、或いは予防する新規な方法を提供することである。ある目的では、該障害は、血管内皮細胞増殖因子（VEGFR）キナーゼ、混合系統キナーゼ（MLK）、またはサイクリン-依存キナーゼ（CDK）の1種またはそれ以上の異常な活性を特徴とし、前記方法は、かかる治療または予防を必要とする宿主（宿主）に治療上有効な量の少なくとも1種の本発明の化合物を投与することを含む。40

【0015】

下記の詳細な記載中に明白になるこれ等および他の重要な目的は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、BおよびFは下記に定義されている、式（I）の化合物、

【0016】

【化 1】



【0017】

10

その立体異性体、立体異性体の混合物、または薬学的に許容される塩が有効なキナーゼ抑制剤であるという発見によって達成された。

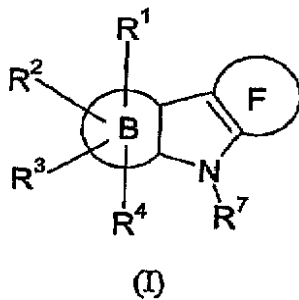
【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

従って、第1実施形態において、本発明は、式(I)の新規化合物、

【0019】

【化 2】



20

【0020】

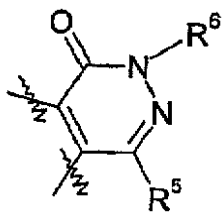
またはその立体異性体、または薬学的に許容される塩形態を提供することであって、
環Bは、結合する炭素原子と共に、フェニレン環であり、
前記フェニレン環の1個或いは2個の炭素原子は、選択的に窒素原子と置換されており

30

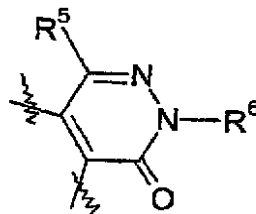
、
環Fは、

【0021】

【化 3】



又は



40

【0022】

R¹ 及び R² は、独立して以下から選択されるものであり、

- (a) 水素、0～3個の R¹⁰ 基で置換された C₁～C₆ アルキル、
- 0～3個の R¹⁰ 基で置換された C₂～C₆ アルケニル、
- 0～3個の R¹⁰ 基で置換された C₂～C₆ アルキニル、
- 0～3個の R¹⁰ 基で置換された C₆～C₁₂ 基アリール、
- 0～3個の R¹⁰ 基で置換された C₃～C₇ シクロアルキル、
- 0～3個の R¹⁰ 基で置換された C₅～C₁₀ ヘテロシクリル、
- 0～3個の R¹⁰ 基で置換された C₅～C₁₀ ヘテロアリール、

50

- (b) ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CHO$ 、
 $-(CR^a_2)_nR^8$ 、 $-(CR^a_2)_nC(=O)(CR^a_2)_nR^8$ 、
 $-(CR^a_2)_nC(=O)(CR^a_2)_nOR^8$ 、 $-(CR^a_2)_nSi(R^8)_3$ 、
 $-(CR^a_2)_nNO_2$ 、 $-(CR^a_2)_nN(R^b)(R^c)$ 、
 $-(CR^a_2)_nC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、 $-(CR^a_2)_nOC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、
 $-(CR^a_2)_nOC(=O)(CR^a_2)_nR^8$ 、 $-(CR^a_2)_nN(R^b)C(=O)R^8$ 、
 $-(CR^a_2)_nNC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、 $-(CR^a_2)_nNC(=O)OR^8$ 、
 $-(CR^a_2)_nNS(O)_xR^8$ 、および
(c) R^1 と R^2 が共にメチレンジオキシ或いはエチレンジオキシを形成する基、
 R^3 と R^4 は、独立して水素、ハロゲン、 $C_1\sim C_4$ アルキル、および
 $-O(CR^a_2)_nR^8$ から選択され、
或いは R^2 と R^3 が共にメチレンジオキシ或いはエチレンジオキシ基を形成し、
 R^5 は、0～3個の R^9 基で置換された $C_6\sim C_{12}$ アリール、
0～3個の R^9 基で置換された $C_3\sim C_7$ シクロアリール、
0～3個の R^9 基で置換された $C_5\sim C_{10}$ ヘテロシクリル、および
0～3個の R^9 基で置換された $C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、
 R^6 は水素、 $-CH_2N(R^d)(R^e)$ 、およびカルボキシル基の水酸基が除去された後のアミノ酸残基から選択され、
 R^7 は水素、0～3個の R^{10} 基で置換された $C_1\sim C_6$ アルキル、
0～3個の R^{10} 基で置換された $C_2\sim C_6$ アルケニル、
0～3個の R^{10} 基で置換された $C_2\sim C_6$ アルキニル、
0～3個の R^{10} 基で置換された $C_6\sim C_{12}$ アリール、
0～3個の R^{10} 基で置換された $C_3\sim C_7$ シクロアルキル、
0～3個の R^{10} 基で置換された $C_5\sim C_{10}$ ヘテロシクリル、および
0～3個の R^{10} 基で置換された $C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、
 R^8 は、水素、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_2\sim C_4$ アルケニル、 $C_2\sim C_4$ アルキニル、
 $C_6\sim C_{12}$ アリール基、 $C_3\sim C_7$ シクロアルキル、 $C_5\sim C_{10}$ ヘテロシクリルおよび
 $C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、
 R^9 は以下から選択されるものであり、
(a) $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_6\sim C_{12}$ アリール、
 $C_3\sim C_7$ シクロアルキル、 $C_5\sim C_{10}$ ヘテロシクリル、 $C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリール
(b) ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CHO$ 、
(c) $-O(CR^a_2)_nR^8$ 、 $-(CR^a_2)_nC(=O)(CR^a_2)_nR^8$ 、
 $-(CR^a_2)_nC(=O)(CR^a_2)_nOR^8$ 、 $-(CR^a_2)_nSi(R^8)_3$ 、
 $-(CR^a_2)_nNO_2$ 、 $-(CR^a_2)_nN(R^b)(R^c)$ 、
 $-(CR^a_2)_nC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、 $-(CR^a_2)_nOC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、
 $-(CR^a_2)_nNC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、 $-(CR^a_2)_nNC(=O)OR^8$ 、および
 $-(CR^a_2)_nNS(O)_xR^8$ 、
 R^{10} は $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、
および OR^{11} から選択され、
 R^{11} は、水素、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_2\sim C_4$ アルケニル、 $C_2\sim C_4$ アルキニル、
 $C_6\sim C_{12}$ アリール基、 $C_3\sim C_7$ シクロアルキル、 $C_5\sim C_{10}$ ヘテロシクリルおよび
 $C_5\sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、

R^a は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、および $C_2 \sim C_4$ アルキニルから選択され、

R^b 及び R^c は、独立して水素、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、および $C_2 \sim C_4$ アルキニルから選択され、

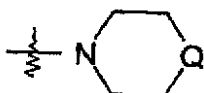
R^d と R^e は、独立して次から選択され、

水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および

R^d 及び R^e が結合する窒素原子と共に以下を形成する基であり、

【0023】

【化4】



【0024】

式中、Q は、 $>CH_2$ 、酸素、硫黄、および $>N(R^f)$ から選択され、

R^f は水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

n は、独立してそれぞれ 0、1、2、3 或いは 4 であり、また、

x は独立して 1 または 2 である

但し

(a) 環 B がフェニレン基の場合、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 は独立して水素であり、 R^7 は水素またはメチルである、この場合、 R^5 は、フェニル、4-ブロモフェニル、4-クロロフェニル、4-ニトロフェニル、4-メチルフェニル、または 4-メチルフェニル基、または 4-メトキシフェニル基であってはならず、また

(b) 環 B が、ブロモ、メトキシおよびメチルから選択された 1 個の基で置換されたフェニレン基であり、 R^6 と R^7 は水素である場合、 R^5 はフェニルまたは 4-クロロフェニルであってはならないものである。

【0025】

式 (I) の化合物のある好ましい実施形態では、環 B は、フェニレンで、 R^5 は、0 ~ 3 個の R^9 基で置換された $C_6 \sim C_{12}$ アリールで、 R^6 は水素である。さらなる好ましい実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は水素である。

【0026】

この式の他の好ましい実施形態では、 R^1 および R^2 は、独立して、水素、 $-O(CR^a_2)_n R^8$ 、 $-(CR^a_2)_n NO_2$ および R_1 および R_2 が共にメチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基を形成する基から選択される。他の好ましい実施形態では、 R^7 は水素及びメチルから選択される。

【0027】

式 (I) の化合物のある好ましい実施形態では、環 B は、フェニレンであり、 R^5 は 0 ~ 3 個の R^9 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールであり、 R^6 は水素である。さらなる好ましい実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は水素である。

【0028】

この式の他の好ましい実施形態では、 R^1 および R^2 は、独立して水素、 $-O(CR^a_2)_n R^8$ 、 $-(CR^a_2)_n NO_2$ および、 R_1 及び R_2 が共にメチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基を形成する基から選択される。他の好ましい実施形態では、 R^7 は水素とメチルから選択される。

【0029】

他の好ましい実施形態では、前記新規の化合物は、式 (III) の化合物、

【0030】

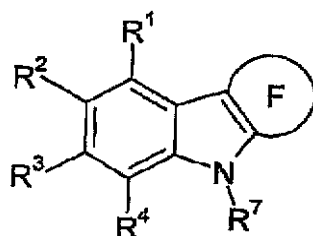
10

20

30

40

【化 5】



(II)

【0031】

またはその立体異性体、または薬学的に許容される塩形態で表わされる。

【0032】

この式の他の好ましい実施形態では、 R^5 は 0 ～ 3 個の R^9 基で置換された $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 R^6 は水素で、 R^7 は水素とメチルから選択される。さらなる好ましい実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は水素である。

【0033】

他の好ましい実施形態では、 R^2 と R^3 は共にメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基を形成する。他の好ましい実施形態では、 R^1 は水素または $O(CR^a_2)_n R^8$ であって、 R^1 、 R^3 および R^4 は水素である。他の好ましい実施形態では、 R^2 は水素、 $-O(CR^a_2)_n R^8$ 、または $(CR^a_2)_n NO_2$ であって、 R^1 、 R^3 および R^4 は水素である。他の好ましい実施形態では、 R^3 は水素または $O(CR^a_2)_n R^8$ であって、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は水素である。

【0034】

式 (I I) の他の好ましい実施形態では、 R^5 は 0 ～ 3 個の R^9 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールであって、 R^6 は水素であり、 R^7 は水素とメチルから選択される。さらなる好ましい実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は水素である。

【0035】

他の好ましい実施形態では、 R^2 と R^3 は共にメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基を形成する。他の好ましい実施形態では、 R^1 は水素または $O(CR^a_2)_n R^8$ であって、 R^2 、 R^3 および R^4 は水素である。他の好ましい実施形態では、 R^2 は水素、 $-O(CR^a_2)_n R^8$ 、または $(CR^a_2)_n NO_2$ であって、 R^1 、 R^3 および R^4 は水素である。他の好ましい実施形態では、 R^3 は水素または $O(CR^a_2)_n R^8$ であって、 R^1 、 R^2 、および R^4 は水素である。

【0036】

式 (I I) の他の好ましい実施形態では、 R^5 は 0 ～ 3 個の R^9 基で置換されたベンゾフラニルで、 R^6 は水素であり、 R^7 は水素及びメチルから選択される。

【0037】

さらに好ましい実施形態は、表 I および表 I I に記載の化合物である。

【0038】

他の実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬剤組成物を提供する。他の好ましい実施形態では、本発明は、式 (I I) の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬剤組成物を提供する。他の好ましい実施形態では、本発明は、表 I からの化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬剤組成物を提供する。他の好ましい実施形態では、本発明は、表 I I からの化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬剤組成物を提供する。

【0039】

他の実施形態では、本発明は、VEGFR2、CDK5 および MLK1 から選択されたキナーゼを抑制する方法であって、前記 VEGFR2、CDK5 および MLK1 を、式 (I) の化合物、

【0040】

10

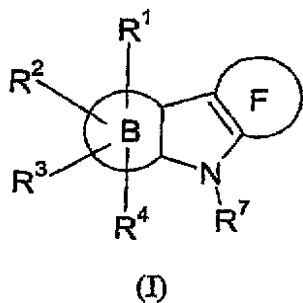
20

30

40

50

【化 6】



【0041】

10

またはその立体異性体または薬学的に許容される塩形態と接触させる方法を提供することを含み、

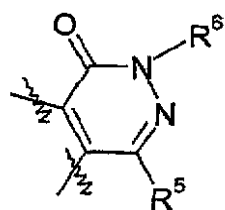
環 B は、結合する炭素原子と共に、フェニレン環であり、

該フェニレン環の 1 個或いは 2 個の炭素原子が窒素原子と選択的に置換され、

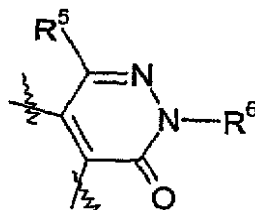
環 F は、

【0042】

【化 7】



又は



20

【0043】

R^1 と R^2 は、独立して次から選択され、

(a) 水素、0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、

0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル

0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_6 \sim C_{12}$ 基アリール、

0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、

0～3 個の R^{10} 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、

(b) ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CHO$ 、

$-(CR^{a2})_n R^8$ 、 $-(CR^{a2})_n C(=O)(CR^{a2})_n R^8$ 、

$-(CR^{a2})_n C(=O)(CR^{a2})_n OR^8$ 、 $-(CR^{a2})_n Si(R^8)$

30

3、

$-(CR^{a2})_n NO_2$ 、 $-(CR^{a2})_n N(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^{a2})_n C(=O)N(R^b)(R^c)$ 、 $-(CR^{a2})_n OC(=O)N$

$(R^b)(R^c)$ 、

$-(CR^{a2})_n OC(=O)(CR^{a2})_n R^8$ 、 $-(CR^{a2})_n N(R^b)$

40

$C(=O)R^8$ 、

$-(CR^{a2})_n NC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、 $-(CR^{a2})_n NC(=O)$

OR^8 、および $-(CR^{a2})_n NS(O)_x R^8$ 、

(c) R^1 と R^2 が共にメチレンジオキシ或いはエチレンジオキシを形成する基、

R^3 と R^4 は、独立して水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および $-O(CR^{a2})_n R^8$ から選択され、

或いは、 R^2 と R^3 が共にメチレンジオキシ或いはエチレンジオキシ基を形成し、

R^5 は、0～3 個の R^9 基で置換された $C_6 \sim C_{12}$ アリール、

0～3 個の R^9 基で置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアリール

50

0～3個の R^9 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、および
 0～3個の R^9 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、
 R^6 は水素、 $-CH_2N(R^d)(R^e)$ 、およびカルボキシル基の水酸基が除去され
 た後のアミノ酸残基から選択され、

R^7 は水素、0～3個の R^{10} 基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 0～3個の R^{10} 基で置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、
 0～3個の R^{10} 基で置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、
 0～3個の R^{10} 基で置換された $C_6 \sim C_{12}$ アリール、
 0～3個の R^{10} 基で置換された $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、
 0～3個の R^{10} 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、および
 0～3個の R^{10} 基で置換された $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、

R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、
 $C_6 \sim C_{12}$ アリール基、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリルおよ
 び $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、

R^9 は以下から選択され、
 (a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール

(b) ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CHO$ 、

(c) $-O(CR^{a2})_nR^8$ 、 $-(CR^{a2})_nC(=O)(CR^{a2})_nR^8$ 、
 $-(CR^{a2})_nC(=O)(CR^{a2})_nOR^8$ 、 $-(CR^{a2})_nSi(R^8)$

3、
 $-(CR^{a2})_nNO_2$ 、 $-(CR^{a2})_nN(R^b)(R^c)$ 、
 $-(CR^{a2})_nC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、 $-(CR^{a2})_nOC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、
 $-(CR^{a2})_nNC(=O)N(R^b)(R^c)$ 、 $-(CR^{a2})_nNC(=O)OR^8$ 、および
 $-(CR^{a2})_nNS(O)_xR^8$ 、

R^{10} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲ
 ン、および OR^{11} から選択され、

R^{11} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル
 、 $C_6 \sim C_{12}$ アリール基、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロシクリルお
 よび $C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから選択され、

R^a は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、および $C_2 \sim C_4$ アルキ
 ニルから選択され、

R^b と R^c は、独立して水素、水酸基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、
 および $C_2 \sim C_4$ アルキニルから選択され、

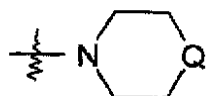
R^d と R^e は、独立して次から選択され、

(a) 水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および、

(b) R^d 及び R^e は、これらの結合する窒素原子と共に以下を形成する基であり、

【0044】

【化8】



【0045】

Q は、 $>CH_2$ 、酸素、硫黄、および $>N(R^f)$ から選択され、

R^f は水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

n は、独立してそれぞれ0、1、2、3或いは4であり、更に

x は独立して1または2である。

10

20

30

40

50

【0046】

この式の他の実施形態では、本発明は、血管新生障害を治療または予防する方法であって、かかる治療または予防を必要とする宿主（ホスト）に治療上有効な量の式（I）の化合物を投与することを含む方法を提供する。好ましい実施形態では、血管新生障害は、固体の腫瘍、子宮内膜症、糖尿病性網膜症、乾癬、血管芽細胞腫、視覚障害または黄斑変性症である。

【0047】

他の実施形態では、本発明は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、脳卒中、虚血、ハンチントン病、A I D S 痴呆、てんかん、多発性硬化症、末梢神経障害、（末梢性ニューロパシー）、脳或いは脊髄の傷害、癌、再狭窄、骨粗鬆症、炎症、ウィルス感染、骨または血液生成の疾病、自己免疫疾患または移植拒絶を治療、または予防するための方法であって、かかる治療または予防を必要とする宿主（ホスト）に治療上有効な量の式（I）の化合物を投与することを含む。好ましい実施形態では、本発明は、アルツハイマー病を治療、または、予防する方法であって、かかる治療または予防を必要とする宿主（ホスト）に治療上有効な量の式（I）の化合物を投与することを含む。他の実施形態では、本発明は、固体の腫瘍、子宮内膜症、糖尿病性網膜症、乾癬、血管芽細胞腫、視覚障害、または黄斑変性症から選択された血管新生障害を治療、または予防するための薬剤の製造に式（I）の化合物を使用することを提供する。

【0048】

他の実施形態では、本発明は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、脳卒中、虚血、ハンチントン病、A I D S 痴呆、てんかん、多発性硬化症、末梢神経障害、（末梢性ニューロパシー）、脳或いは脊髄の傷害、癌、再狭窄、骨粗鬆症、炎症、ウィルス感染、骨または血液生成の疾病、自己免疫疾患または移植拒絶を治療、または予防するための薬剤の製造に式（I）の化合物を使用することを提供する。

【0049】

他の実施形態では、本発明は、アルツハイマー病を治療または予防するための薬剤の製造に式（I）の化合物を使用することを提供する。

【0050】

式 I で表わされる化合物は、化合物 I として参照されることもあり、また、同じことが他の式番号の化合物に適用される。

【0051】

定義

次の用語および表現は示された意味を有する。本願明細書において使用される場合、「安定な化合物」または「安定な構造」は、充分耐久性があって、反応混合物から有用な程度の純度に遊離でき、好ましくは、有効な治療剤に調剤可能な化合物を指す意味をもつ。本発明は安定な化合物のみを対象とする。本願明細書に使用される場合、「置換された」は、指定した基の 1 個またはそれ以上の水素原子を、置換された原子の原子価を超過することなく、この置換で安定な化合物が得られる限り、本願明細書において「置換基」と参照し、選択された基で置き換えることを意味するように意図する。本発明の化合物の置換基および置換様式は、化学的に安定であって、以下に記載する方法の他に、当該技術分野で周知の方法で、簡単に入手できる原料から容易に合成できる化合物を提供するよう、当業者が選択できることが判っている。置換基自身が 2 個以上の基で置換される場合、結果として安定した構造になる限り、これらの複数の基が同一炭素上に、または異なる炭素上にある得ることが判る。

【0052】

本願明細書において使用される場合、用語「アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、およびヘキシルのような 1～6 個の炭素原子を有する直鎖または分岐アルキル基を意味する。

【0053】

本願明細書において使用される場合、用語「シクロアルキル」は、3～7個の炭素原子を有する、単環飽和または部分的な不飽和炭化水素基を指すことを意味する。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを含むが、これらに限定されない。

【0054】

本願明細書において使用される場合、用語「アルキレン」は、結合箇所が2個（2価）のアルキル基、つまり非末端アルキル基を表わす。アルキレン基の例はメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンおよびヘキシレンを含む。

【0055】

本願明細書において使用される場合、用語「アルケニル」は、エテニル、プロペニル、3-メチルブテニル、ヘクセニル等のように、2～6個の炭素原子を有する、直線または分岐アルキル構造の炭化水素の連鎖であって、該連鎖上の任意の安定な箇所に、1個またはそれ以上の不飽和炭素-炭素二重結合があるものを含むことを意図する。

【0056】

本願明細書において使用される場合、「アルキニル」は、エチニル、プロピニル、3-メチルブチニル、ヘクシニル、等のように、2～6個の炭素原子を有する、直線または分岐アルキル構造の炭化水素の連鎖であって、該連鎖上の任意の安定な箇所に、1個またはそれ以上の不飽和炭素-炭素三重結合があるものを含むことを意図する。

【0057】

本願明細書において使用される場合、用語「アリール」は、6～12個の炭素原子を有する芳香環を含むことを意図する。かかるアリール分子の例は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニルまたはアセナフチルを含む。アリール置換基が双環性で、1個の環が非芳香性の場合、結合が芳香環経由であると理解される。「アリール」の定義は、縮合環システムを包含し、例えば、芳香環がシクロアルキル環に融合されている環システムが含まれる。

【0058】

本願明細書において使用される場合、用語「フェニレン」は、結合箇所が2個あるフェニル基、つまり、非末端のフェニル基を意味する。

【0059】

本願明細書において使用される場合、用語「ヘテロシクリル」または「C₅～C₁₀ヘテロシクリル」は、5～10員単環または双環の非芳香環を意味し、飽和または部分的に不飽和であることができ、炭素原子に加えて、少なくとも1個の酸素、窒素、硫黄、セレンおよび燐から選択されたヘテロ原子を含む。さらに、ヘテロシクリル基が芳香性でない限り、ヘテロシクリル基の環内原子を接続する結合は、縮合芳香族部分の一部であってもよい。ヘテロシクリル基の例は、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、3-ピペルジニル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロチェニル、3-テトラヒドロチェニル、テトラヒドロキノリニル、およびテトラヒドロイソキノリニルを含むがこれらに限定されない。

【0060】

本願明細書において使用される場合、用語「ヘテロアリール」または「C₅～C₁₀ヘテロアリール」は、5～10個の環原子の他に酸素、窒素、または、硫黄から選択された少なくとも1個のヘテロ原子を含む芳香環システムを指す。非限定の例は、ピリル、フラニル、ピリジル、1, 2, 4-チアジアゾリル、チオフェニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ピラゾリル、インドリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、インダゾリル、およびキナゾリルである。

【0061】

本願明細書において使用される場合、用語「ハロゲン」は、クロロ、フルオロ、ブロモ、およびヨードを含むように意図される。

10

20

30

40

50

【0062】

本願明細書において接尾辞として使用される場合、用語「オキシ」は、酸素原子を通じた結合を意味する。

【0063】

本願明細書において使用される場合、用語「アミノ酸」は、アミノ基およびカルボキシル基の両方を含む分子を表わす。アミノ酸の実施形態は α -アミノ、 β -アミノ、 γ -アミノ酸を含む。ここに使用する場合、「 α -アミノ酸」は、一般式 $\text{HOOC}-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ （側鎖）のカルボン酸である。アミノ酸の側鎖は、天然および非天然部分を含む。非天然アミノ酸（つまり天然でない）の側鎖は、天然アミノ酸の側鎖の代わりに、例えばアミノ酸類似体を使用されている部分である。例えば、開示によって、本願明細書に組み込まれる、Lehninger, Biochemistry, Second Edition, Worth Publishers, Inc, 1975, pages 73-75を参照。ある実施形態では、置換基 R^6 の置換グループは、「カルボキシル基の水酸基が除去された後のアミノ酸残基」、つまり、式 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}-(\text{NH}_2)-$ （側鎖）基を含む。

10

【0064】

式Iの化合物上の官能基、または中間体化合物は、さらに、保護基を含んでもよい。好ましい保護基はベンジルオキシカルボニル（Cbz、Z）基およびt-ブチルオキシカルボニル（Boc）基を含む。他の好ましい保護基については、開示によって本願明細書に組み込まれる、当技術分野の一般的教科書である、Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991に見出すことができる。

20

【0065】

本願明細書において使用される場合、生物系、効力検定などにおける治療剤の効果について記述するのに一般に使用される用語は、それらの当該技術で認められた意味を持つように意図される。ここに使用する場合、用語「効果」を用語「機能」および「生存」を修飾するのに使用する時は、肯定的または否定的な変更または変化を意味する。肯定的な効果は、ここでは、「向上」または「向上する」を意味し、また、否定的な効果は、ここでは「抑制」または「抑制する」を意味することが出来るのである。

30

【0066】

本願明細書において使用される場合、「抑制する」および「抑制」は、指定材料（例えば酵素の活性）が、本発明の化合物の存在で比較的、減少することを意味する。

【0067】

本願明細書において使用される場合、用語「癌」および「癌の」は、哺乳動物の細胞のどんな悪性増殖をも意味する。例は、前立腺、良性前立腺肥大、卵巣、胸、脳、肺、脾臓、結腸直腸、胃、固体の腫瘍、頭および首の神経芽細胞腫、腎臓細胞癌、リンパ腫、白血病、他の造血系の認定悪性腫瘍、およびその他の認定された癌である。

【0068】

本願明細書において使用される場合、用語「ニューロン」、「ニューロン系統の細胞」および「ニューロン細胞」は、単数または多数の伝達物質及び／または単数または多数の機能を有するニューロン・タイプの不均一集団を含むがこれ等に限定されない、好ましくは、これらはコリン作動性および感覚性ニューロンである。ここに使用する場合、用語「コリン作動性のニューロン」は、その神経伝達物質がアセチルコリンである中枢神経系（Central Nervous System、CNS）および末梢神経系（Peripheral Nervous System、PNS）のニューロンを意味する、典型的なのは基底前脳部、線条体、および脊髄ニューロンである。ここに使用する場合、用語「感覚ニューロン」は、例えば皮膚、筋肉、関節から受ける環境上のシグナル（例えば温度、動き）に応答するニューロンを含む、典型的なのは後根神経節からのニューロンである。

40

50

【0069】

本願明細書において使用される場合、「栄養素－応答細胞」は、栄養素が特異に結合できる受容体を含む細胞である、その例はニューロン（例えばコリン作動性および感覚ニューロン）および非ニューロン細胞（例えば単球および新生（腫瘍）細胞）を含む。

ここに使用する場合、「治療上有効な量」は、ある特定の障害の症状を予防、或いは治療するのに有効な本発明の化合物の量を指す。かかる障害は、ここに記載の受容体の異常な活性に関連する病理学および神経学上の障害を含むが、これらに限定されないのであって、前記治療或いは予防は、式 I の化合物を受容体と接触させて、その〔受容体〕の活性を抑制、誘発、または、向上させることを含む。

ここに使用する場合、用語「薬学的に許容される」は、適切な医学的判断内で、ヒトおよび動物の組織との接触に適合し、合理的な利益／危険比率に相応した、過度の毒性、炎症、アレルギー反応、または他の問題の併発のない、それらの化合物、材料、組成物および／または投薬形態を意味する

本願明細書において使用される場合、「薬学的に許容される塩類」は、親化合物の酸または塩基の塩類を生成して変性された前記開示化合物の誘導体を意味する。薬学的に許容される塩類の例は、アミンのような塩基残基の鉱酸または有機酸の塩類、カルボン酸のような酸性残基のアルカリまたは有機塩類などを含むが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩類は、例えば無毒の無機または有機酸から生成された、親化合物の従来の無毒な塩類または第四アンモニウム塩類を含む。例えば、そのような従来の無毒な塩類は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、燐酸、硝酸等のような無機酸から誘導されたもの、および酢酸、プロピオン酸、琥珀酸、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、蔞酸、イセチオン酸等の有機酸から調製された塩類を含む。

【0070】

薬学的に許容される本発明の塩類は、従来の化学的方法によって塩基または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩類は、水または有機溶媒、または両者の混合物中で、これらの化合物の遊離酸または塩基体をその化学量論の量の適切な塩基か酸で反応させることにより調製できる。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性溶媒が好ましい。適切な塩類のリストは、その開示を参照によってここに組込まれる、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418に見出される。

合成

本発明の化合物は、当業者に周知の多くの方法で調製できる。当該化合物は、例えば下記の方法、または当業者が認めるようなその変法によって合成することができる。本発明に関連して開示されたプロセスはすべて、ミリグラム、グラム、数グラム、キログラム、数キログラムまたは商業・工業規模を含むどんな規模でも実行され则认为る。

【0071】

本発明の化合物は1個またはそれ以上の不斉置換された炭素原子を含むことがあり、光学活性またはラセミ体で分離されることがあることが認識されるであろう。したがって、特定の立体化学か異性体の形式が特に示されていなければ、すべてのキラル、ジアステレオマー、ラセミ体およびすべての幾何異性体の構造を意図している。かかる光学活性体を調製し分離する方法は当該技術分野で周知である。例えば、立体異性体の混合物は、ラセミ体の分割、正常および逆相、およびキラル・クロマトグラフィー、優先的塩の生成、再結晶など、または、キラル原料からか、または標的キラル中心の計画的生成かによるキラル合成を含む常法で遊離できるが、これらに限定されない。

【0072】

直ちに理解されるが、式 I の化合物上にある官能基は、合成の過程で保護基を含んでもよい。例えば、式 I の化合物のアミノ酸側鎖置換基は、ベンジルオキシカルボニルまたは *t*-ブチルオキシカルボニル基のような保護基で置換できる。保護基は、それ自身が水酸基およびカルボキシルのような官能基に選択的に付加し、また脱離できる化学的官能基として知られている。これらの基は、化学物質の化合物中において、かかる機能性基を、当該化合物がさらされる化学反応条件に対して不活性にするのである。様々な保護基のうちのどれでも本発明で使用できる。好ましい保護基は、ベンジルオキシカルボニル (Cbz、Z) 基および *t*-ブチルオキシカルボニル (Boc) 基を含む。本発明に従うと、他の好ましい保護基は、Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis* 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991 の中に見出すことができる。

10

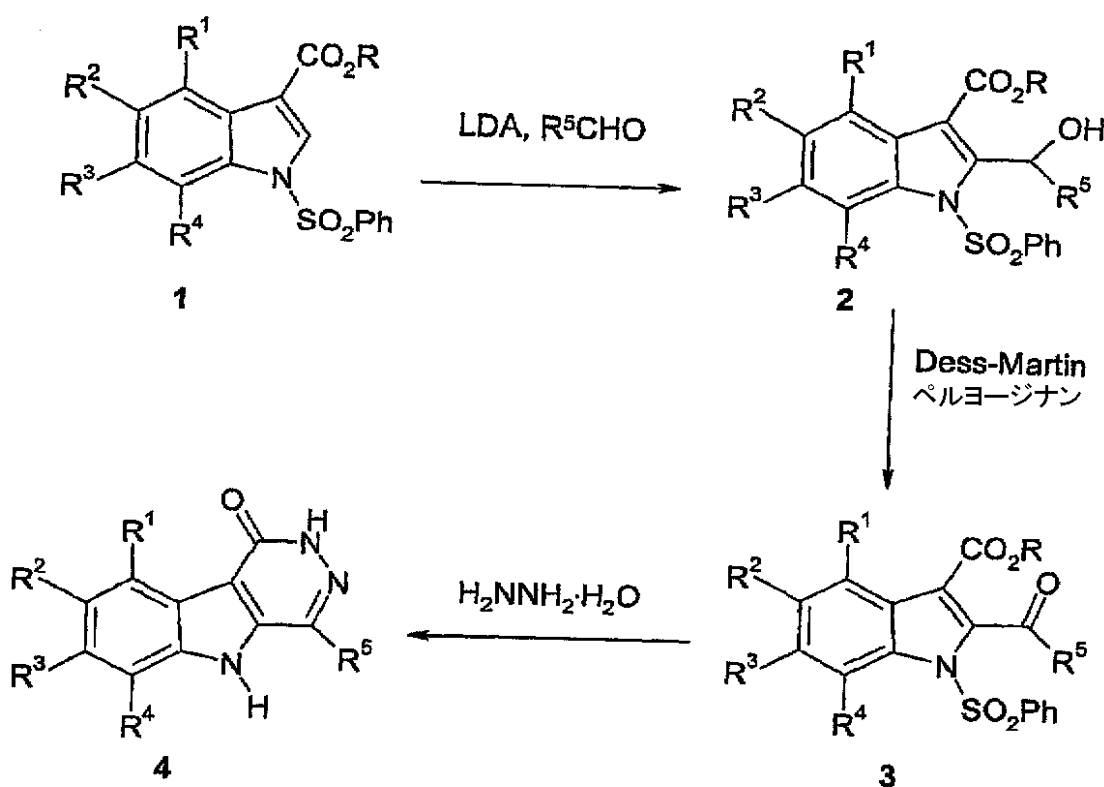
【0073】

本発明の化合物は、次のスキームで概説されるように調製可能である。一般に、実施例 4 の化合物は、例えばスキーム 1 に記載の方法で調製可能である。

【0074】

スキーム 1 :

【化 9】



20

30

【0075】

40

化合物 1 は、最初、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) のような塩基で処理してアルキル化でき、次いでアルデヒドまたは酸塩化物と反応させて、対応するアルコール (2) またはケトン (3) を生成する。2 から 3 への転換は、適切な酸化条件、例えばデスマーティン (Dess-Martin) ペルヨージナン (J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 7177.) または、Swern の条件 (DMSO/TFAA) を使用して行なうことができる。3 を種々のヒドラジンで反応させると化合物 4 が生成できる。実施例 4 q は、炭素担体 10% パラジウムまたは 20% パラジウム水酸化物のような適切な触媒を使用して、4 o の水素添加で得ることができる。3 の置換ヒドラジン (RNHNH₂) との反応で、N-置換ピリダジノンが生成する。

【0076】

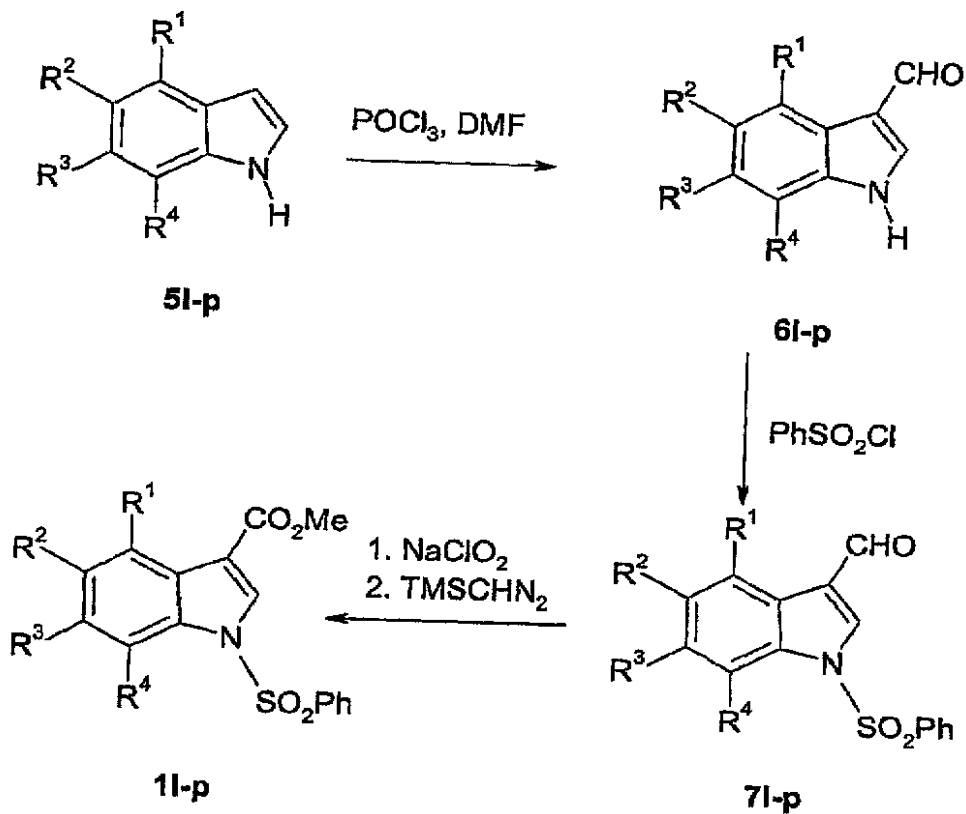
50

スキーム 2 で概説するように、インドール化合物 1 l - p が調製可能である。

【 0 0 7 7 】

スキーム 2 :

【 化 1 0 】



10

20

【 0 0 7 8 】

アルデヒド化合物 6 は、ジメチルフォルムアミド (DMF) 中において、オキシ塩化リンによりインドール 5 をホルミル化することにより調製できる (J. Chem. Soc. 1958, 3493, 3493)。インドール 6 をベンゼンスルフォニル化による保護で 7 を生成するには、塩基 (NaH または NaOH) の存在でベンゼンスルフォニルクロリドで処理して実施出来る。アルデヒド 7 は、亜塩素酸ナトリウムのような適切な酸化条件下で対応する酸に酸化でき (Acta Chem. Scand. 1973, 27, 888)、次いで、続けて、トリメチルシリル・ジアゾメタン (TMSCHN₂) で処理すれば、メチル・エステル調製物 1 l - p が生成できる。1 a - k は、市販入手可能なインドール-3-カルボン酸エステルから、塩基 (例えば水素化ナトリウムまたは水酸化ナトリウム) の存在でベンゼンスルフォニルクロリドとの反応で合成可能である。

30

【 0 0 7 9 】

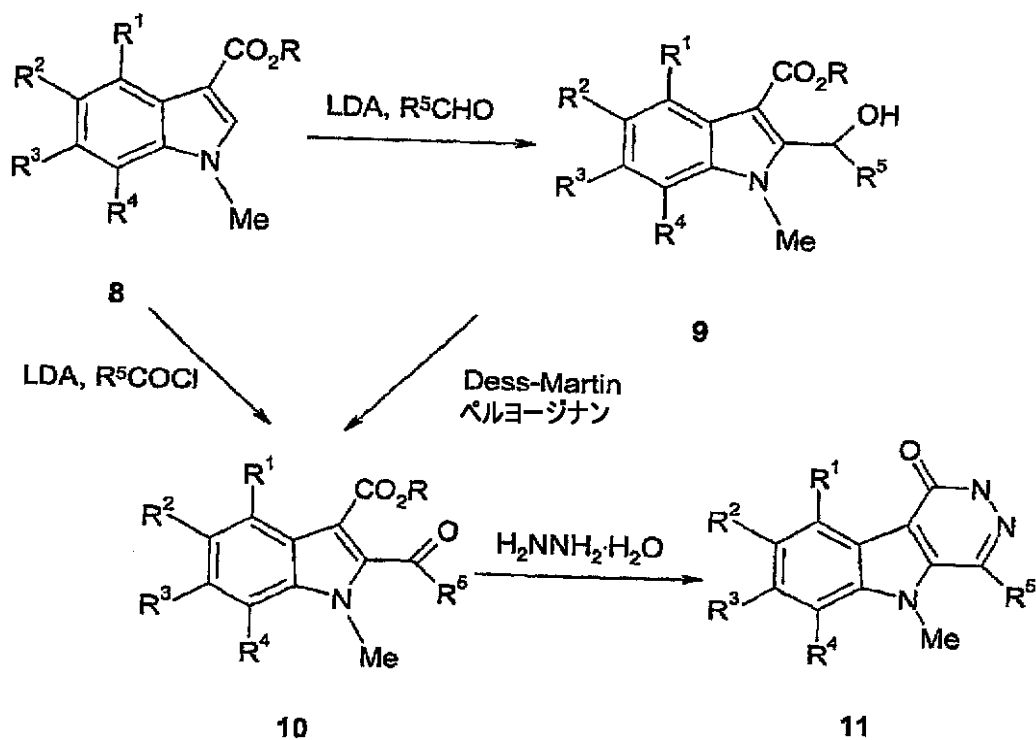
N-アルキル化された化合物 1 l の合成経路はスキーム 3 に概説する。

【 0 0 8 0 】

スキーム 3 :

40

【化 1 1】



10

20

【0081】

インドール-3-カルボン酸塩エステルのハロゲン化アルキルおよび塩基によるアルキル化で8が生成する。8から9または10に転化するのに、2および3で上記したように実施できる。9は3で記載した条件で10に酸化される。10は、実施例4a～pで記載したものと同一条件下で11に転化できる。

【0082】

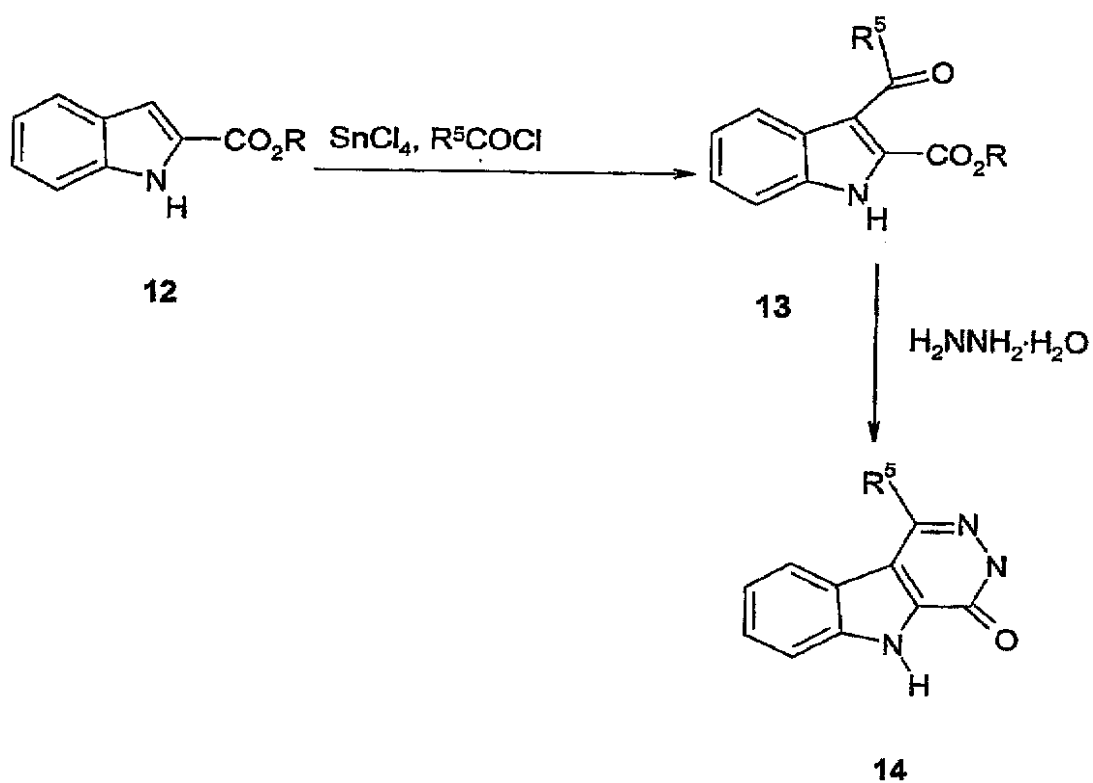
実施例14への合成経路はスキーム4に概説する。

【0083】

スキーム4：

30

【化 1 2】



【0084】

化合物 13 は、インドール-2-カルボン酸エステル 12 から、適切なルイス酸（例えば四塩化錫）の存在下、酸塩化物で処理すれば得ることができる。13 は、4 で上記したような条件を使用してヒドラジンまたはヒドラジン誘導体で処理すれば化合物 14 に転化できる。

【0085】

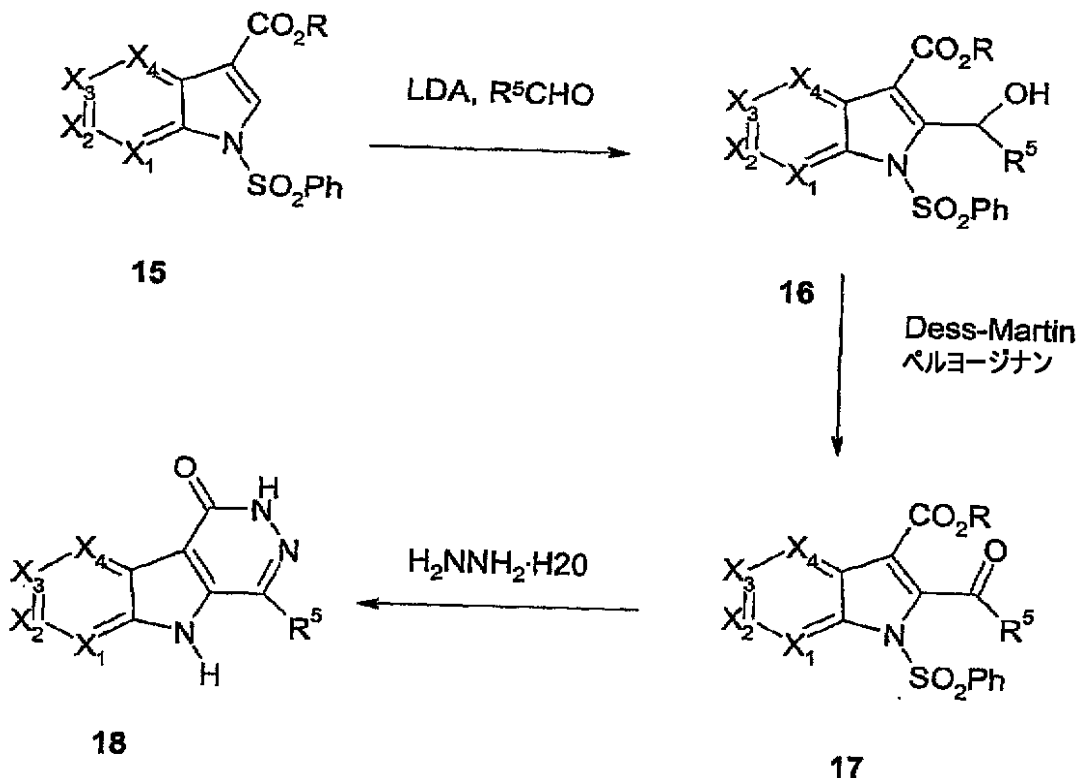
アザ化合物は、スキーム 1～4 で概説した一般的な方法を使用して調製できる。例として、一般的な構造 18 の化合物は、スキーム 1 で記載した条件を使用して、スキーム 5 で概説したように調製できる。

【0086】

スキーム 5：

30

【化 1 3】



10

20

【0087】

X₁、X₂、X₃ および X₄ が炭素と窒素から選択される、アザ誘導体 15 (Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie C, Sciences Chimiques, 1967, 265, 1271、J. Heterocyclic Chem., 1968, 5, 461、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1976, 13, 1361、Tetrahedron Lett. 2004, 45, 8087、J. Chem. Soc. 1960, 131、Chem&Industry 1975, 5, 215. Diss. Abstr. Int. B 1974, 35, 1199) は、まず、リチウムイソプロピルアミド (LDA) のような塩基で処理し、次いでアルデヒドまたは酸塩化物で処理すれば、対応するアルコール類 (16) またはケトン (17) を生成できる。ヒドラジンで処理すれば 18 が生成できる。

30

【0088】

本発明の他の特徴は、典型的な実施形態を以下に記載する過程で明白になるであろう。これらの実施例は発明の説明のために挙げられ、それらについて限定する意図はない。

【0089】

実施例

本願明細書にて用いられる略語は次のように定義する。すなわち、「Bn」はベンジル、「DMF」はジメチル・ホルムアミド、「EtOAc」は酢酸エチル、「MeOH」はメタノール、「EtOH」はエタノール、「THF」はテトラヒドロフラン、「DMSO d₆」は重水素化ジメチルスルホキシド、「rt」は室温、「d」はダブルット、「dd」はダブルットのダブルット、「t」はトリプレット、「m」はマルチプレット、「J」は結合定数、「br」は広域、「eq」または「equiv」は等価、「°C」は摂氏、「mp」は融点、「g」はグラム、「mg」はミリグラム、「mL」はミリリットル、「H」は水素、「hr」または「h」は時間、「mmol」はミリモル、「min」または「m」は分、「ppm」は100万分の1、「MHz」はメガヘルツ、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィ、「R_t」は保持時間、「M」は質量、「MS」は質量分析、「NMR」は核磁気共鳴分光法、である。

40

50

【0090】

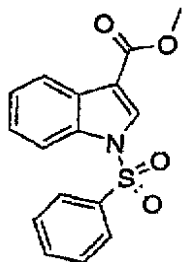
化合物

化合物 1 a

1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0091】

【化14】



10

【0092】

CH₂Cl₂ (100 mL) と水 (100 mL) から成る 0℃ の混合溶媒に適切な市販のメチル・インドール-3-カルボン酸 (10 g、57.1 mmol)、水酸化テトラブチルアFンモニウム硫酸 (1.94 g、5.71 mmol)、および水酸化ナトリウム (22.8 g、0.571 mmol) を加えて攪拌した溶液に、塩化ベンゼンスルホニル (7.66 mL、60.0 mmol) を加えた。0℃ で 10 分間置いた後、反応液を室温にまで温め、さらに 4.5 時間攪拌した。有機層を分離し、水層を CH₂Cl₂ (50 mL) で抽出した。混合有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて粉末にし、乾燥させて化合物 1 a 16.8 g (92%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 1H) 8.16 (m, 2H) 8.05 (m, 1H) 8.00 (m, 1H) 7.76 (m, 1H) 7.46 (m, 2H) 7.47–7.39 (m, 2H) 3.88 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 316 (M+1)。

20

【0093】

化学式 2 で表される以下の化合物は、図 1 の一般法を用いて本願明細書に開示する方法および当業者に既知の方法を用いて作成した。

30

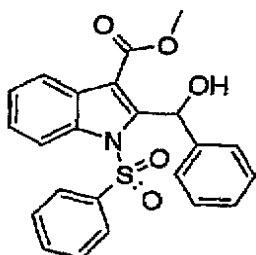
【0094】

化合物 2 a

1-ベンゼンスルホニル-2 (ヒドロキシル-フェニル-メチル) 1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0095】

【化15】



40

【0096】

THF (30 mL) に化合物 1 a (2.0 g、6.34 mmol) を加えて攪拌した溶液に LDA (4.80 mL、9.51 mmol) を -78℃ で加えた。50 分間後、ベンズアルデヒド溶液 (612 μL、6.02 mmol) を加え、さらに 3 時間攪拌を続けた。塩水 (50 mL) により反応を停止させ、室温にまで温めた。反応混合液を EtOAc (50 mL x 3) で抽出した。混合有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂S

50

O₄)、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィを用いて精製 (Hexanes/EtOAc 6:1) し、化合物 2a 1.40 g (55%) を得た。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (m, 1H) 7.83 (m, 3H) 7.69 (m, 1H) 7.54 (m, 2H) 7.45–7.24 (m, 7H) 6.94 (m, 1H) 6.33 (m, 1H) 3.76 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 404 (M–OH)。

【0097】

化合物 2a に対する手順を用いて化合物 2b～2t を調製した。

【0098】

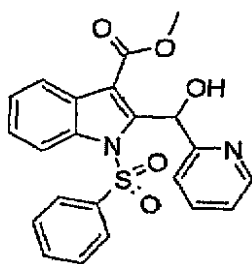
化合物 2b

10

1-ベンゼンスルホニル-2-(ヒドロキシルーピリジン-2-イル-メチル) 1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0099】

【化16】



20

【0100】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (m, 1H) 8.11 (m, 2H) 8.04 (m, 1H) 7.93 (m, 1H) 7.84 (m, 1H) 7.69 (m, 2H) 7.58 (m, 2H) 7.40–7.34 (m, 2H) 7.24 (m, 2H) 6.56 (m, 1H) 3.70 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 423 (M+H)。

【0101】

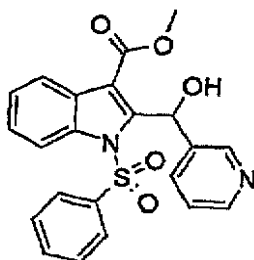
化合物 2c

30

1-ベンゼンスルホニル-2-(ヒドロキシ-ピリジ-3-イル-メチル) 1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0102】

【化17】



40

【0103】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (m, 1H) 8.46 (m, 1H) 8.14 (m, 1H) 7.94 (m, 2H) 7.85 (m, 1H) 7.71 (m, 2H) 7.57 (m, 2H) 7.46–7.32 (m, 3H) 7.00 (m, 1H) 6.59 (m, 1H) 3.79 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 423 (M+H)。

【0104】

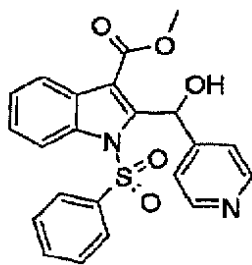
化合物 2d

1-ベンゼンスルホニル-2-(ヒドロキシ-ピリジン-4-イル-メチル) 1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

50

【0105】

【化18】



10

【0106】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (m, 2H) 8.15 (m, 1H) 8.02 (m, 2H) 7.94 (m, 1H) 7.72 (m, 1H) 7.59 (m, 2H) 7.47–7.37 (m, 2H) 7.29 (m, 2H) 7.07 (m, 1H) 6.64 (m, 1H) 3.78 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 423 (M+H).

【0107】

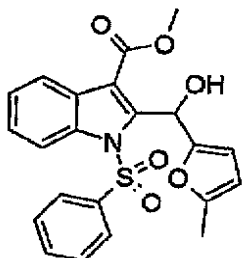
化合物 2 e

1-ベンゼンスルホニル-2-[ヒドロキシ-(1-メチル-フラン-2-イル)-メチル]-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0108】

20

【化19】



【0109】

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (m, 1H), 7.81 (m, 3H) 7.70 (m, 1H) 7.55 (m, 2H) 7.46–7.35 (m, 2H) 6.80 (m, 1H) 6.38 (m, 1H) 5.97 (m, 2H) 3.81 (s, 3H) 2.22 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 408 (M-OH).

【0110】

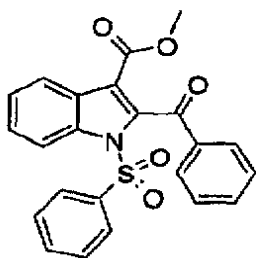
化合物 2 f

1-ベンゼンスルホニル-2-(ヒドロキシ-チアゾール-2-イル-メチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0111】

40

【化20】



【0112】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (m, 2H) 8.06 (m, 1H) 7.94 (m, 1H) 7.72–7.57 (m, 5H), 7.44–7.35 (m, 3H) 7.23 (m, 1H), 3.76 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 429 (M+H).

【0113】

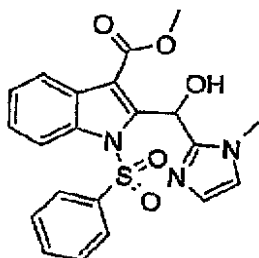
化合物 2 g

1-ベンゼンスルホニル-2-[ヒドロキシ-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-メチル]-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0114】

【化21】

10



【0115】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (m, 1H) 7.90 (m, 2H) 7.67 (m, 1H) 7.55 (m, 2H) 7.41–7.34 (m, 2H) 7.14 (s, 1H) 7.01 (m, 1H) 6.69 (m, 2H) 3.93 (s, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 426 (M+H).

20

【0116】

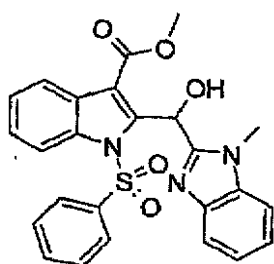
化合物 2 h

1-ベンゼンスルホニル-2-[ヒドロキシ-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-メチル]-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0117】

【化22】

30



【0118】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (m, 2H) 7.94 (m, 2H) 7.67–7.51 (m, 4H) 7.38 (m, 2H) 7.34 (m, 1H) 7.26 (m, 1H) 7.17 (m, 2H) 6.98 (m, 1H) 4.03 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 476 (M+H).

40

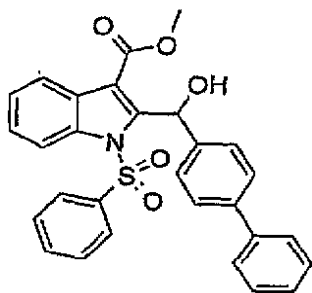
【0119】

化合物 2 i

1-ベンゼンスルホニル-2-(ビフェニル-4-イル-ヒドロキシ-メチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0120】

【化 2 3】



10

【0121】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (d, 1H) 7.86 (m, 2H) 7.69–7.35 (m, 16H) 6.98 (d, 1H) 3.79 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 520 (M+Na).

【0122】

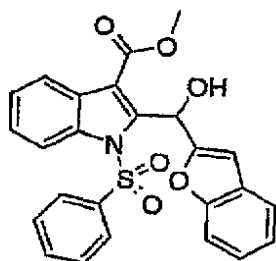
化合物 2k

1-ベンゼンスルホニル-2-(ベンゾフラン-2-イル-ヒドロキシ-メチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0123】

【化 2 4】

20



【0124】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (m, 1H) 7.95 (m, 2H) 7.86 (m, 1H) 7.68 (m, 1H) 7.58–7.45 (m, 5H) 7.40 (m, 1H) 7.28–7.20 (m, 2H) 7.10 (m, 1H) 6.74 (m, 1H) 6.63 (s, 1H) 3.77 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 444 (M-OH).

30

【0125】

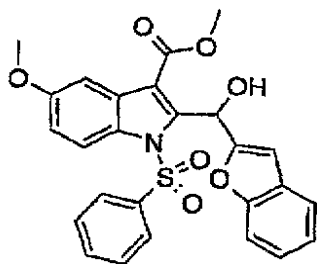
化合物 2l

1-ベンゼンスルホニル-2-(ベンゾフラン-2-イル-ヒドロキシ-メチル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0126】

【化 2 5】

40



【0127】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (m, 1H) 7.91 (m,

50

2 H) 7. 67 (m, 1 H) 7. 57-7. 49 (m, 4 H) 7. 31-7. 20 (m, 3 H) 7. 07 (m, 2 H) 6. 71 (m, 1 H) 6. 62 (s, 1 H) 3. 80 (s, 3 H) 3. 76 (s, 3 H) ppm; MS (m/e) 474 (M-OH)。

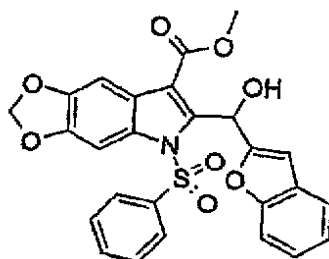
【0128】

化合物 2 m

5-ベンゼンスルホニル-6 (ベンゾフラン-2-イル-ヒドロキシ-メチル) 5H-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] インドール-7-カルボン酸メチルエステル

【0129】

【化26】



10

【0130】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7. 96 (m, 2 H) 7. 72-7. 48 (m, 6 H) 7. 30-7. 21 (m, 3 H) 7. 05 (m, 1 H) 7. 62 (m, 2 H) 6. 11 (s, 2 H) 3. 75 (s, 3 H) ppm; MS (m/e) 488 (M-OH)。

20

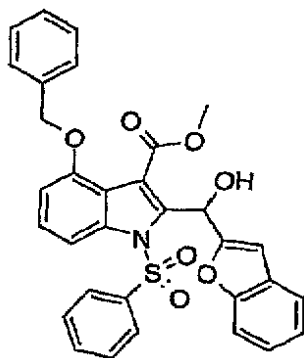
【0131】

化合物 2 n

1-ベンゼンスルホニル-2 (ベンゾフラン-2-イル-ヒドロキシ-メチル) 4-ベンジロキシ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0132】

【化27】



30

【0133】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7. 81 (m, 2 H) 7. 65 (m, 2 H) 7. 57-7. 20 (m, 15 H) 6. 97 (m, 1 H) 6. 77 (m, 1 H) 6. 67 (m, 1 H) 6. 48 (s, 1 H) 5. 12 (s, 2 H) ppm; MS (m/e) 550 (M-OH) 590 (M+Na)。

40

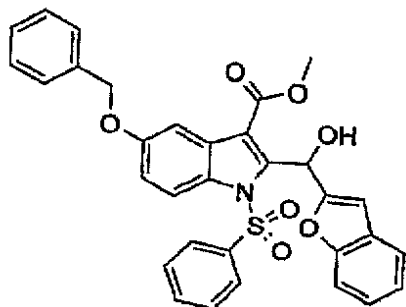
【0134】

化合物 2 o

1-ベンゼンスルホニル-2 (ベンゾフラン-2-イル-ヒドロキシ-メチル) 5-ベンジロキシ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0135】

【化 2 8】



10

【0136】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (m, 1H) 7.91 (m, 2H) 7.67 (m, 1H) 7.57–7.07 (m, 14H) 6.71 (m, 1H) 6.61 (s, 1H) 5.15 (s, 2H) 3.76 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 550 (M–OH)。

【0137】

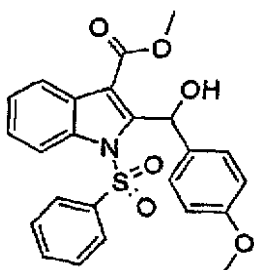
化合物 2 r

1-ベンゼンスルホニル-2-〔ヒドロキシル-(4-メトキシフェニル)-メチル〕-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0138】

20

【化 2 9】



【0139】

30

mp 72–73 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.78 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 6.05 (d, J=8.5 Hz, 1H) 6.29 (d, J=7.5 Hz, 2H) 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H) 7.21 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.30 (m, 3H) 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1H) 7.75 (d, J=8.0 Hz, 2H) 8.05 (d, J=8.0 Hz, 1H) 8.32 (d, J=8.0 Hz, 1H) ppm; MS (m/e) M+H 434。

【0140】

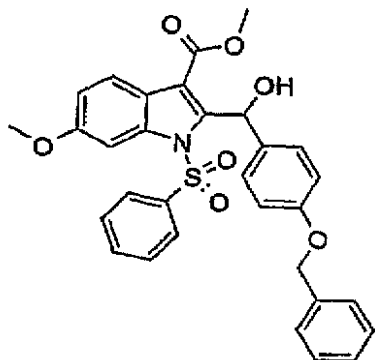
化合物 2 t

1-ベンゼンスルホニル-2-〔(4-ベンジルオキシフェニル)-ヒドロキシ-メチル〕-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

40

【0141】

【化 3 0】



10

【0142】

mp 64–66 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.90 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 5.05 (s, 2H) 5.97 (d, $J=8.5$ Hz, 1H) 6.80 (d, $J=7.5$ Hz, 2H) 7.00 (d, $J=6.0$ Hz, 1H) 7.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H) 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 2H) 7.40 (m, 6H) 7.50 (t, $J=8.0$ Hz, 1H) 7.75 (d, $J=8.0$ Hz, 2H) 7.82 (s, 1H) 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H) ppm; MS (m/e) $M+H$ 540 (557–17)。

20

【0143】

化学式 3 で表される以下の化合物は図 1 の一般法を用いてここで開示した方法および当業者に既知の方法を用いて作成した。

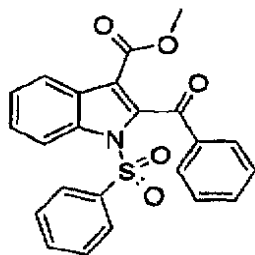
【0144】

化合物 3 a

1-ベンゼンスルホニル-2-ベンゾイル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0145】

【化 3 1】



30

【0146】

CH_2Cl_2 (30 mL) に化合物 2 a を加えて室温で攪拌した溶液に Dess–Martin periodinane (1.96 g, 4.62 mmol) を加えた。1.5 時間後、 NaHCO_3 の飽和水溶液 (80 mL) を加え有機層が透明になるまで攪拌した。反応混合液を CH_2Cl_2 (100 mL および 50 mL) で抽出した。混合抽出物を塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、真空中で濃縮し、真空中で乾燥させて化合物 3 a 1.23 g (95%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11–8.04 (m, 4H) 7.87 (m, 2H) 7.80–7.66 (m, 4H) 7.60–7.46 (m, 4H) 3.65 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 420 ($M+H$)。

40

【0147】

化合物 3 b ~ 3 h、3 k ~ 3 p、3 r および 3 t は化合物 3 a に対する手順を用いて調製した。

【0148】

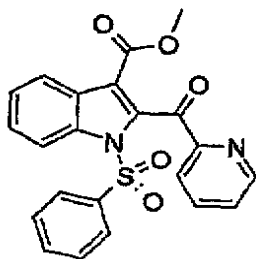
化合物 3 b

50

1-ベンゼンスルホニル-2-(ピリジン-2-カルボニル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0149】

【化32】



10

【0150】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (m, 1H) 8.28 (m, 1H) 8.17–8.13 (m, 1H) 8.10–8.04 (m, 3H) 7.96 (m, 1H) 7.80–7.67 (m, 4H) 7.51–7.43 (m, 2H) 3.63 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 421 (M+H).

【0151】

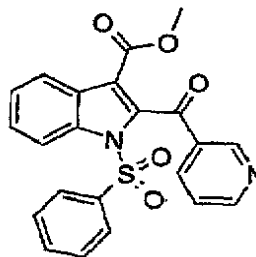
化合物 3c

1-ベンゼンスルホニル-2-(ピリジン-3-カルボニル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

20

【0152】

【化33】



30

【0153】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (m, 1H) 8.88 (m, 1H) 8.28 (m, 1H) 8.11–8.05 (m, 4H) 7.80 (m, 1H) 7.72–7.47 (m, 5H) 3.68 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 421 (M+H).

【0154】

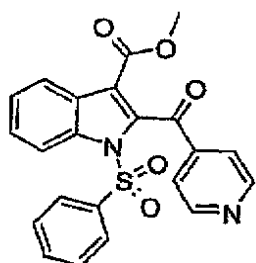
化合物 3d

1-ベンゼンスルホニル-2-(ピリジン-4-カルボニル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

40

【0155】

【化34】



50

【0156】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (m, 2H) 8.11–8.04 (m, 4H) 7.82–7.79 (m, 3H) 7.70 (m, 2H) 7.58–7.48 (m, 2H) 3.67 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 421 (M+H)。

【0157】

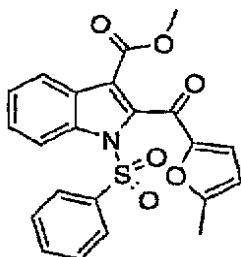
化合物 3 e

1-ベンゼンスルホニル-2-(5-メチルフラン-2-カルボニル)1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0158】

【化35】

10



【0159】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09–8.05 (m, 4H) 7.77 (m, 1H) 7.67 (m, 2H) 7.54–7.44 (m, 2H) 7.29 (s, 1H) 6.45 (m, 1H) 3.72 (s, 3H) 2.41 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 424 (M+H)。

20

【0160】

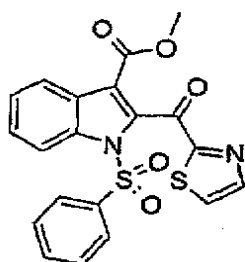
化合物 3 f

1-ベンゼンスルホニル-2-(チアゾール-2-カルボニル)1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0161】

【化36】

30



【0162】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (m, 1H) 8.16 (m, 1H) 8.04 (m, 4H) 7.78 (m, 1H) 7.68 (m, 2H) 7.55–7.46 (m, 2H) 3.69 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 427 (M+H)。

40

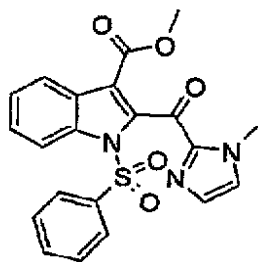
【0163】

化合物 3 g

1-ベンゼンスルホニル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニル)1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0164】

【化 3 7】



【0165】

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (m, 2H) 8.04 (m, 1H) 7.95 (m, 1H) 7.76 (m, 1H) 7.65 (m, 3H) 7.50–7.42 (m, 2H) 7.15 (m, 1H) 4.13 (s, 3H) 3.70 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 424 (M+H).

【0166】

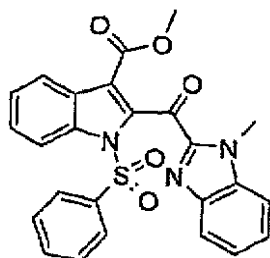
化合物 3 h

1-ベンゼンスルホニル-2-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボニル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0167】

【化 3 8】

20



【0168】

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (m, 2H), 8.09–8.06 (m, 2H) 7.97 (m, 1H) 7.87–7.75 (m, 3H) 7.67 (m, 2H) 7.56 (m, 2H) 7.41–7.37 (m, 1H) 4.32 (s, 3H) 3.70 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 474 (M+H).

【0169】

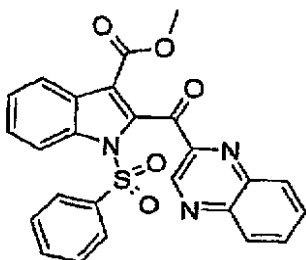
化合物 3 j

1-ベンゼンスルホニル-2-(キノキサリン-2-カルボニル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0170】

【化 3 9】

40



【0171】

THF (20 mL) に化合物 1 a (1.6 g, 5.19 mmol) を加えて攪拌した溶液に LDA (3.90 mL, 7.79 mmol) を -78°C で加えた。40 分後、キノキ

50

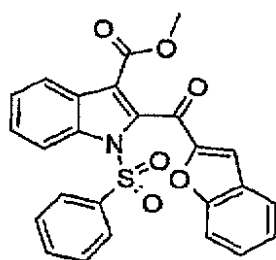
サリニン-2-塩化カルボニル (1.0 g, 5.19 mmol) の溶液 (5 mL x 2) を加え、さらに 5.5 時間攪拌を続けた。塩水 (50 mL) で反応を停止させ、室温まで温めた。反応混合液を EtOAc (50; mL x 3) で抽出した。混合有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Hexanes/EtOAc 3:1) を用いて精製し、化合物 3 j 641 mg (26%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H) 8.30 (m, 1H) 8.15–8.07 (m, 5H) 8.00–7.95 (m, 2H) 7.79 (m, 1H) 7.70 (m, 2H) 7.57–7.48 (m, 2H) 3.64 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 472 (M+H)

化合物 3 k

1-ベンゼンスルホニル-2 ((ベンゾフラン-2-カルボニル) 1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0172】

【化40】



【0173】

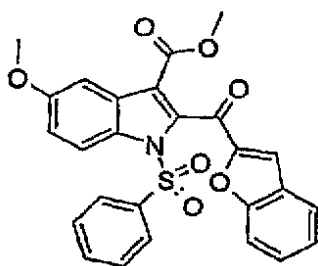
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13–8.06 (m, 4H) 7.89 (s, 1H) 7.85–7.78 (m, 3H) 7.68 (m, 2H) 7.63–7.48 (m, 3H) 7.41 (m, 1H) 3.71 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 460 (M+H)

化合物 3 l

1-ベンゼンスルホニル-2 ((ベンゾフラン-2-カルボニル) 5-メトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0174】

【化41】



【0175】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04–7.98 (m, 3H) 7.86–7.77 (m, 4H) 7.69–7.59 (m, 4H) 7.41 (m, 1H) 7.17 (m, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.69 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 490 (M+H)。

【0176】

化合物 3 m

5-ベンゼンスルホニル-6 ((ベンゾフラン-2-カルボニル) 5H-[1,3]ジオキサロ[4,5-f]インドール-7-カルボン酸メチルエステル

【0177】

10

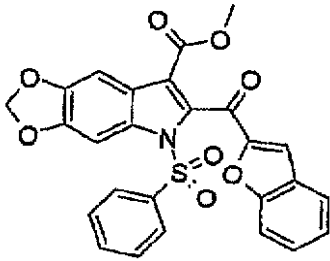
20

30

40

50

【化 4 2】



【0178】

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (m, 2H) 7.84–7.58 (m, 8H) 7.43 (m, 2H) 6.16 (s, 2H) 3.67 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 503 (M^+) 504 ($M+H$).

【0179】

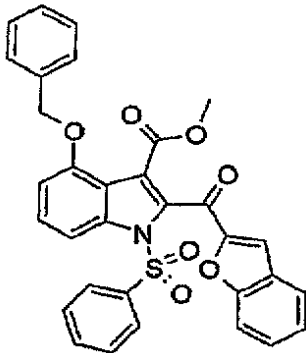
化合物 3 n

1-ベンゼンスルホニル-2-(ベンゾフラン-2-カルボニル)-4-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0180】

【化 4 3】

20



【0181】

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (m, 3H) 7.86–7.77 (m, 4H) 7.69–7.59 (m, 4H) 7.49–7.33 (m, 6H) 7.25 (m, 1H) 5.18 (s, 2H) 3.69 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 566 ($M+H$).

【0182】

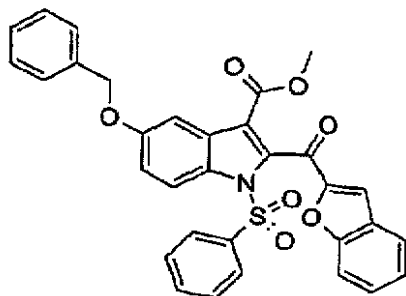
化合物 3 o

1-ベンゼンスルホニル-2-(ベンゾフラン-2-カルボニル)-5-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0183】

【化 4 4】

40



【0184】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05–7.98 (m, 3H) 7.86–7.77 (m, 4H) 7.69–7.59 (m, 4H) 7.48 (m, 2H) 7.43–7.38 (m, 3H) 7.33 (m, 1H) 7.25 (m, 1H) 5.18 (s, 2H) 3.69 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 566 (M+H)。

【0185】

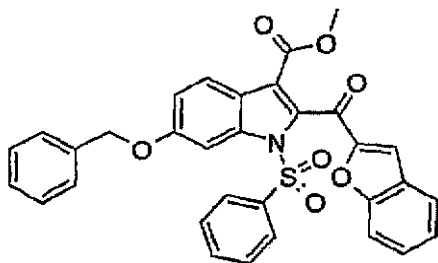
化合物 3 p

1-ベンゼンスルホニル-2-(ベンゾフラン-2-カルボニル)-6-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0186】

【化45】

10



【0187】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98–7.37 (m, 17H) 7.22 (m, 1H) 5.29 (s, 2H) 3.68 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 566 (M+H)。

20

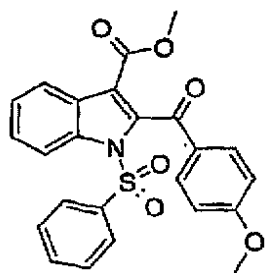
【0188】

化合物 3 r

1-ベンゼンスルホニル-2-(4-メトキシベンゾイル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0189】

【化46】



30

【0190】

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 3.69 (s, 3H) 3.89 (s, 3H) 6.97 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.40 (m, 2H) 7.52 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1H) 7.90 (d, J=8.0 Hz, 2H) 8.00 (d, J=8.0 Hz, 1H) 8.10 (d, J=8.0 Hz, 2H) 8.26 (d, J=8.0 Hz, 1H) ppm; MS (m/e) M+H 450。

40

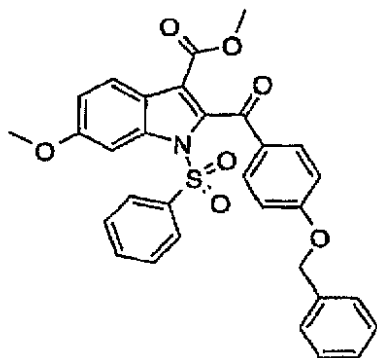
【0191】

化合物 3 t

1-ベンゼンスルホニル-2-(4-ベンジルオキシベンゾイル)-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0192】

【化 4 7】



10

【0193】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.65 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 5.15 (s, 2H) 7.05 (m, 3H) 7.40 (m, 5H) 7.52 (m, 2H) 7.58 (m, 2H) 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H) 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H) ppm; $M + H$ 556.

【0194】

化学式 6 で表される以下の化合物は、本願明細書に開示した図 2 を用いた一般法および当業者に既知の方法を用いて作成した。

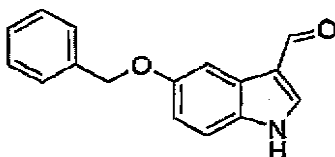
【0195】

20

化合物 6 o5-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド

【0196】

【化 4 8】



30

【0197】

DMF (15 mL) にオキシ塩化リン (2.29 mL, 24.6 mmol) を加えて攪拌した溶液に 5-ベンジルオキシインドール (5.00 g, 22.4 mmol) の DMF 溶液 (20 mL) を室温で加えた。30 分後、反応混合液を冷水 (50 mL) 中に注いだ。この混合液中に固形 NaOH (4.80 g, 0.112 mol) および水 (50 mL) を加えた。沈殿物を採集し、EtOH で洗浄し、乾燥させて化合物 6 o 4.67 g (83%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.01 (s, 1H) 9.89 (s, 1H) 8.21 (s, 1H) 7.68 (m, 1H) 7.49–7.30 (m, 6H) 6.97 (m, 1H) 5.12 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 251 (M) 252 ($M + H$)。

40

【0198】

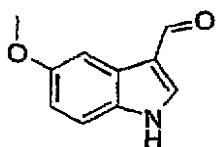
化合物 6 l、6 m、および 6 p は化合物 6 o に対する手順を用いて作成した。

【0199】

化合物 6 l5-メトキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド

【0200】

【化 4 9】



【0201】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H) 9.89 (s, 1H) 8.20 (m, 1H) 7.58 (m, 1H) 7.40 (m, 1H) 6.88 (m, 1H) 3.78 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 175 (M^+) 176 ($M+H$) 10

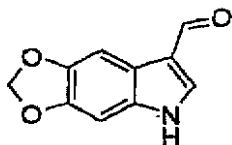
【0202】

化合物 6 ; M

5H-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] インドール-7-カルバルデヒド

【0203】

【化 5 0】



20

【0204】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.91 (s, 1H) 9.83 (s, 1H) 8.07 (m, 1H) 7.46 (s, 1H) 7.02 (s, 1H) 6.00 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 190 ($M+H$)。

【0205】

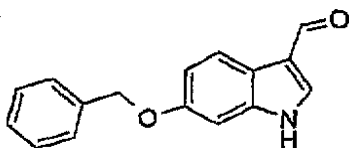
化合物 6 p

6-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド

【0206】

【化 5 1】

30



【0207】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.92 (s, 1H) 9.86 (s, 1H) 8.14 (m, 1H) 7.94 (m, 1H) 7.48-7.32 (m, 5H) 7.06 (m, 1H) 6.95 (m, 1H) 5.14 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 252 ($M+H$)。

40

【0208】

化学式 7 で表される以下の化合物は、本願明細書に開示した図 2 を用いた方法および当業者に既知の方法を用いて調製した。

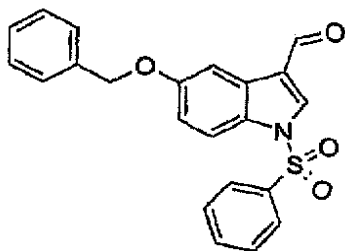
【0209】

化学式 7 o

1-ベンゼンスルホニル-5-ベンジルオキシ-H-インドール-3-カルバルデヒド

【0210】

【化 5 2】



【0 2 1 1】

10

CH₂Cl₂ (30 mL) と H₂O (30 mL) の混合液に化合物 6 o (3.0 g、11.9 mmol)、NaOH (4.76 g、119 mmol)、および硫化水素テトラブチルアンモニウム (808 mg、2.38 mmol) を加えて攪拌した溶液中に塩化ベンゼンスルホン (1.60 mL、12.5 mmol) を 0℃ で加えた。反応液を室温まで暖め、THF (20 mL) を加えた。1.5 時間攪拌後、混合液を CH₂Cl₂ (50 mL x 3) で抽出した。混合有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮し、乾燥させて化合物 7 o 4.92 g を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (s, 1H) 8.84 (s, 1H) 8.10 (m, 2H) 7.87 (m, 1H) 7.77 (m, 1H) 7.66 (m, 3H) 7.46–7.30 (m, 5H) 7.14 (m, 1H) 5.13 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 391 (M⁺) 392 (M+H)。

20

【0 2 1 2】

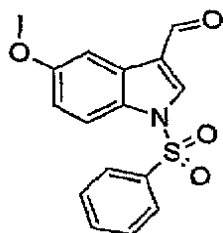
化合物 7 l, 7 m, 7 n, および 7 p は化合物 7 o に対する手順を用いて作成した。

化合物 7 l

1-ベンゼンスルホンル-5-メトキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド

【0 2 1 3】

【化 5 3】



30

【0 2 1 4】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.06 (s, 1H) 8.84 (s, 1H) 8.10 (m, 2H) 7.87 (m, 1H) 7.77 (m, 1H) 7.65 (m, 2H) 7.58 (m, 1H) 7.06 (m, 1H) 3.78 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 315 (M⁺) 316 (M+H)。

【0 2 1 5】

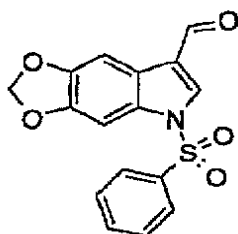
40

化合物 7 m

5-ベンゼンスルホンル-5H-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] インドール-7-カルバルデヒド

【0 2 1 6】

【化 5 4】



【0 2 1 7】

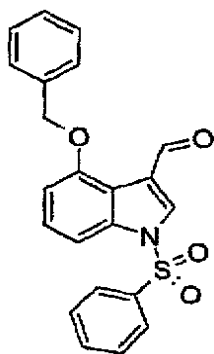
7 m : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.99 (s, 1H) 8.71 (s, 1H) 8.13 (m, 2H) 7.78 (m, 1H) 7.67 (m, 2H) 7.47 (m, 2H) 6.09 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 329 (M+) 330 (M+H).

【0 2 1 8】

化合物 7 n1-ベンゼンスルホニル-4-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド

【0 2 1 9】

【化 5 5】



【0 2 2 0】

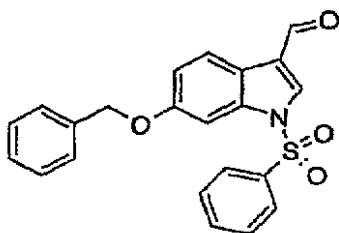
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H) 8.40 (s, 1H) 8.15 (m, 2H) 7.76 (m, 1H) 7.66-7.58 (m, 3H) 7.50 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 4H) 7.08 (m, 1H) 5.28 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 392 (M+H).

【0 2 2 1】

化合物 7 p1-ベンゼンスルホニル-6-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-カルバルデヒド

【0 2 2 2】

【化 5 6】



【0 2 2 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (s, 1H) 8.74 (s, 1H) 7.98 (m, 3H) 7.75 (m, 1H) 7.61 (m, 2H) 7.50-7

． 3 7 (m, 6 H) 7. 1 2 (m, 1 H) 5. 2 3 (s, 2 H) p p m ; M S (m / e) 4 1 4 (M + N a) 。

【 0 2 2 4 】

化学式 1 で表される以下の化合物は、本願明細書に開示した図 2 を用いた方法および当業者に既知の方法を用いて作成した。

【 0 2 2 5 】

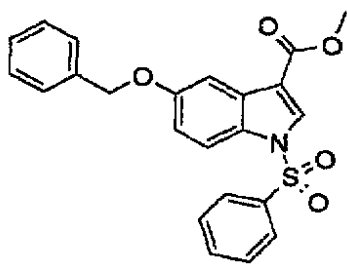
化合物 1 o

1-ベンゼンスルホニル-5-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【 0 2 2 6 】

10

【 化 5 7 】



【 0 2 2 7 】

20

CH₂Cl₂ (70 mL) に化合物 7 o (6. 41 g, 16. 4 mmol)、硫化水素テトラブチルアンモニウム (1. 11 g, 3. 28 mmol) 2-メチル-2-ブテン (25 ; mL, 0. 298 mmol) を加えて攪拌した溶液に亜塩素酸ナトリウム (13. 9 g, 0. 123 mmol) とリン酸ナトリウム (一塩基、一水和、17. 0 g, 0. 123 mmol) の水溶液 (70 mL) をゆっくりと加えた。1. 5 時間攪拌後、反応液に水 (50 mL) を入れ pH 2 にまで酸性化した。有機層を分離し、酢酸エチル (100 mL x 3) を用いて水層を抽出した。混合有機層を塩水で洗浄し、真空中で濃縮した。この残留物中に CH₂Cl₂ (100 mL) を加え室温で攪拌した。トリメチルシリルジアゾメタン (8. 6 mL, 17. 2 mmol) をゆっくりと加え 30 分間攪拌した。酢酸を数滴加えて反応を停止させ、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン / EtOAc 5 : 1 続いて 3 : 1) を用いて精製し、化合物 1 o 4. 12 g (60 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8. 39 (s, 1 H) 8. 12 (m, 2 H) 7. 88 (m, 1 H) 7. 75 (m, 1 H) 7. 65-7. 57 (m, 3 H) 7. 46-7. 32 (m, 5 H) 7. 13 (m, 1 H) 5. 13 (s, 2 H) 3. 85 (s, 3 H) p p m ; M S (m / e) 421 (M⁺) 422 (M+H) 。

30

【 0 2 2 8 】

化合物 1 l, 1 m, 1 n, および 1 p は化合物 1 o に対する手順を用いて作成した。

【 0 2 2 9 】

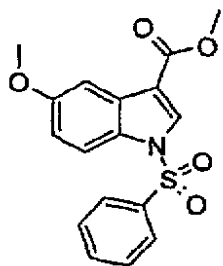
化合物 1 l

40

1-ベンゼンスルホニル-5-メトキシ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【 0 2 3 0 】

【化 5 8】



【0 2 3 1】

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (s, 1H) 8.11 (m, 2H) 7.87 (m, 1H) 7.75 (m, 1H) 7.63 (m, 2H) 7.48 (m, 1H) 7.05 (m, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 346 (M+H).

【0 2 3 2】

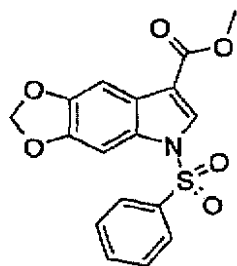
化合物 1 m

5-ベンゼンスルホニル-5H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-f]インドール-7-カルボン酸メチルエステル

【0 2 3 3】

【化 5 9】

20



【0 2 3 4】

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H) 8.15 (m, 2H) 7.65 (m, 1H) 7.64 (m, 2H) 7.49 (s, 1H) 7.39 (s, 1H) 6.09 (s, 2H) 3.84 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 359 (M+H).

【0 2 3 5】

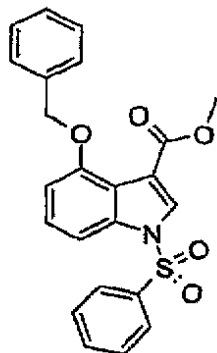
化合物 1 n

1-ベンゼンスルホニル-4-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0 2 3 6】

【化 6 0】

40



【0 2 3 7】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H) 8.09 (m, 2H) 7.75 (m, 1H) 7.64 (m, 2H) 7.56 (m, 1H) 7.49 (m, 2H) 7.40–7.29 (m, 4H) 6.98 (m, 1H) 5.17 (s, 2H) 3.63 (s, 3H) ppm。

【0238】

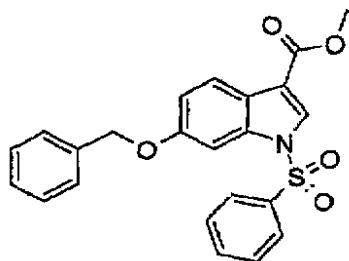
化合物 1 p

1-ベンゼンスルホニル-6-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【0239】

【化61】

10



【0240】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (m, 1H) 8.02 (m, 2H) 7.90 (m, 1H) 7.73 (m, 1H) 7.59 (m, 2H) 7.51–7.36 (m, 6H) 7.12 (m, 1H) 5.24 (s, 2H) 3.84 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 444 (M+Na)。

20

【0241】

化学式9で表される以下の化合物は、本願明細書に開示した図3を用いた方法および当業者に既知の方法を用いて作成した。

【0242】

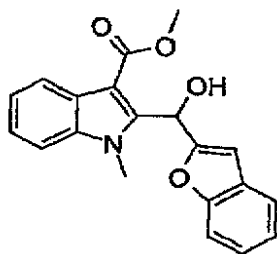
化合物 9 a

2-(ベンゾフラン-2-イル-ヒドロキシ-メチル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

30

【0243】

【化62】



40

【0244】

手順は化合物2aの合成で説明したものと同一である。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (m, 1H) 7.60–7.49 (m, 3H) 7.36–7.19 (m, 5H) 6.8 (m, 1H) 6.77 (s, 1H) 3.91 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 318 (M-OH) 358 (M+Na)。

【0245】

化学式10で表される以下の化合物は、本願明細書に開示した図3を用いた方法および当業者に既知の方法を用いて作成した。

【0246】

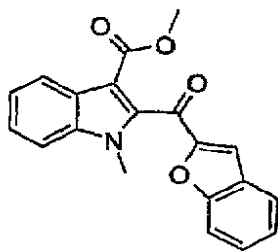
化合物 10 a

50

2 - (ベンゾフラン-2-カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボ
ン酸メチルエステル

【0247】

【化63】



10

【0248】

手順は化合物3aの合成で説明したものと同一である。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 (m, 1H) 7.82–7.70 (m, 4H) 7.59 (m, 1H) 7.46–7.35 (m, 3H) 3.80 (s, 3H) 3.58 (s, 3H) ppm; MS (M/z) 334 (M+H)。

【0249】

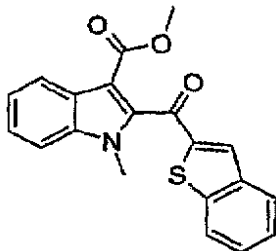
化合物10b

2 - (ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール -
3 - カルボン酸メチルエステル

20

【0250】

【化64】



30

【0251】

THF (20 mL) にメチル 1 - メチル - インドール - 3 - カルボン酸 (1.0 g, 3.54 mmol) を加えて攪拌した溶液に LDA (2.67 mL, 5.31 mmol) を -78 °C で加え 50 分間攪拌した。ベンゾ [b] チオフェン-2-塩化カルボニル (696 mg, 3.54 mmol) の THF 溶液 (10 mL) を加えた。4.5 時間攪拌後、反応を塩水で停止させ、室温まで温めた。反応混合液を EtOAc (50 mL x 3) で抽出した。混合有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Hexanes/EtOAc 3:1) を用いて精製し、化合物 10b 591 mg (48%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (m, 2H) 7.99 (m, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.73 (m, 1H) 7.58 (m, 1H) 7.48–7.35 (m, 3H) 3.77 (s, 3H) 3.60 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 350 (M+H)。

40

【0252】

化学式 13 で表される以下の化合物は、本願明細書に開示した図 4 を用いた方法および当業者に既知の方法を用いて作成した。

【0253】

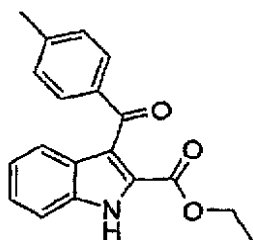
化合物 13a

3 - (4 - メチル - ベンゾイル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

【0254】

50

【化 6 5】



【0 2 5 5】

10

CH₂Cl₂ (10 mL) にインドール-2-カルボン酸エチルエステル (1.0 g, 5.29 mmol) を加えて攪拌した溶液に塩化スズ (IV) (6.35 mL, 6.35 mmol) を 0℃ で加えた。反応液を室温で 35 分間攪拌した。4-メチル-塩化クロライド (700 mg, 5.29 mmol) の CH₃NO₃ 溶液 (7.5 mL) を加え、2 時間攪拌した。反応液を冷水中 (30 mL) に注ぎ、室温まで温めた。反応混合液を CH₂Cl₂ (50 mL x 3) で抽出した。混合有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Hexanes/EtOAc 4:1) で精製し、化合物 13a 1.38 g (85%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (s, 1H) 7.64 (m, 2H) 7.55 (m, 2H) 7.36-7.29 (m, 3H) 7.15 (m, 1H) 3.98 (m, 2H) 2.37 (s, 3H), 0.86 (m, 3H) ppm; MS (m/e) 308 (M+H)。

20

【0 2 5 6】

化合物 13c および 13d は化合物 13a に対する手順を用いて作成した。

【0 2 5 7】

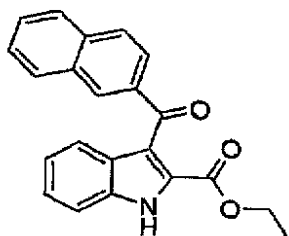
化合物 13c

3-(ナフタレン-2-カルボニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル
エステル

【0 2 5 8】

【化 6 6】

30



【0 2 5 9】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.56 (s, 1H) 8.27 (s, 1H) 8.05-8.00 (m, 3H) 7.93 (m, 1H) 7.67-7.55 (m, 4H) 7.38 (m, 1H) 7.19 (m, 1H) 3.86 (m, 2H), 0.68 (m, 3H) ppm; MS (m/e) 344 (M+H)。

40

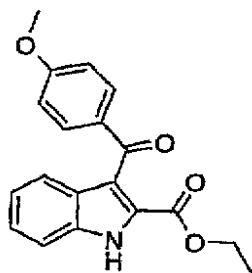
【0 2 6 0】

化合物 13d

3-(4-メトキシベンゾイル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル
エステル

【0 2 6 1】

【化 6 7】



【0 2 6 2】

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.42 (s, 1H) 7.72 (m, 2H) 7.57–7.49 (m, 2H) 7.37–7.32 (m, 1H) 7.17–7.13 (m, 1H) 7.02 (m, 2H) 4.05–4.00 (m, 2H), 0.92–0.88 (m, 3H) ppm; MS (m/e) 324 (M+1)。

【0 2 6 3】

化学式 4 で表される以下の化合物は、本願明細書に開示した図 1 を用いた方法および当業者に既知の方法を用いて作成した。

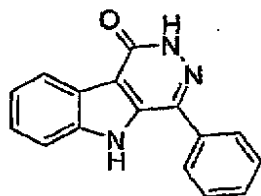
【0 2 6 4】

化合物 4 a4-フェニル-2, 5-ジヒドロピリダジノ [4, 5-b] インドール-1-オン

20

【0 2 6 5】

【化 6 8】



【0 2 6 6】

30

50 mL フラスコに入れた化合物 3 a (268 mg, 0.639 mmol)、 $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (62 μL , 1.28 mmol)、および EtOH (8 mL) から成る混合液を一晩熱して環流させた。室温まで冷却した後、沈殿物を濾過により採集し、EtOH で抽出し、乾燥させて化合物 4 a 107 mg (64%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.84 (s, 1H) 12.09 (s, 1H) 8.24 (m, 1H) 7.84 (m, 2H) 7.69 (m, 1H) 7.64–7.55 (m, 3H) 7.49 (m, 1H) 7.35 (m, 1H) ppm; MS (m/z) 262 (M+H)。

【0 2 6 7】

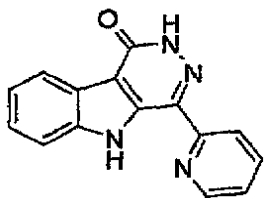
実施例 4 b ~ 4 p および 4 r は化合物 4 a に対する方法を用いて調製した。

40

実施例 4 b4-ピリジン-2-イル-2, 5-ジヒドロピリダジノ [4, 5-b] インドール-1-オン

【0 2 6 8】

【化 6 9】



【0 2 6 9】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.01 (s, 1H) 12.31 (s, 1H) 8.85 (m, 1H) 8.24 (m, 2H) 8.03 (m, 1H) 7.92 (m, 1H) 7.57–7.50 (m, 2H) 7.35 (m, 1H) ppm; MS (m/z) 263 (M+H)。

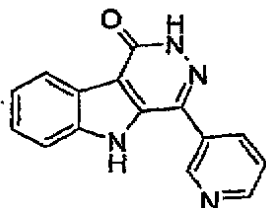
【0 2 7 0】

実施例 4 c

4-ピリジン-3-イル-2, 5-ジヒドロ-ピリダジノ [4, 5-b] インドール-1-オン

【0 2 7 1】

【化 7 0】



【0 2 7 2】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.96 (s, 1H) 12.27 (s, 1H) 9.03 (m, 1H) 8.76 (m, 1H) 8.24 (m, 2H) 7.69–7.62 (m, 2H) 7.51 (m, 1H) 7.36 (m, 1H) ppm; MS (m/e) 263 (M+H)。

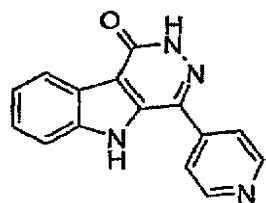
【0 2 7 3】

実施例 4 d

4-ピリジン-4-イル-2, 5-ジヒドロ-ピリダジノ [4, 5-b] インドール-1-オン

【0 2 7 4】

【化 7 1】



【0 2 7 5】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.05 (s, 1H) 12.24 (s, 1H) 8.81 (m, 2H) 8.24 (m, 1H) 7.85 (m, 2H, 7.70 (m, 1H) 7.52 (m, 1H) 7.36 (m, 1H) ppm; MS (m/e) 263 (M+H)。

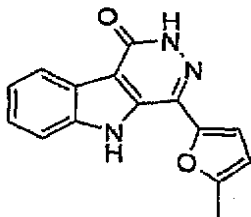
【0 2 7 6】

実施例 4 e

4-(5-メチルフラン-2-イル) 2, 5-ジヒドロピリダジノ [4, 5-b]
インドール-1-オン

【0277】

【化72】



10

【0278】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.77 (s, 1H) 11.88 (s, 1H) 8.23 (m, 1H) 7.80 (m, 1H), 7.53 (m, 1H) 7.36 (m, 1H) 7.08 (m, 1H) 6.39 (m, 1H) 3.40 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 266 (M+H)。

【0279】

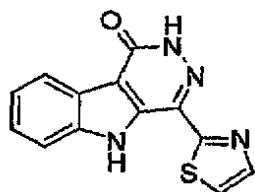
実施例 4 f

4-チアゾ-2-イル-2, 5-ジヒドロピリダジノ [4, 5-b] インドール-1-オン

20

【0280】

【化73】



【0281】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.07 (s, 1H) 12.20 (s, 1H) 8.22 (m, 1H) 8.15 (m, 1H) 7.95 (m, 2H) 7.52 (m, 1H) 7.36 (m, 1H) ppm; MS (m/e) 269 (M+H)。

30

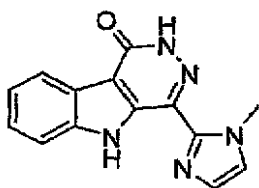
【0282】

実施例 4 g

4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) 2, 5-ジヒドロピリダジノ [4, 5-b] インドール-1-オン

【0283】

【化74】



40

【0284】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.86 (s, 1H) 12.05 (s, 1H) 8.20 (m, 1H) 7.94 (m, 1H) 7.48 (m, 2H) 7.33 (m, 1H) 7.25 (m, 1H) 4.04 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 266 (M+H)。

【0285】

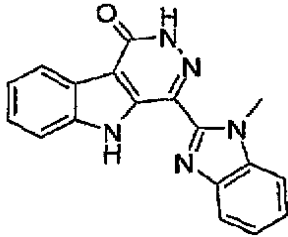
50

実施例 4 h

4 (1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) 2, 5-ジヒドロ-ピリダジノ [4, 5-b] インドール-1-オン

【0286】

【化75】



10

【0287】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.17 (s, 1H) 12.19 (s, 1H) 8.24 (m, 1H) 7.99 (m, 1H) 7.91 (m, 1H) 7.73 (m, 1H) 7.53 (m, 1H) 7.44–7.35 (m, 3H) 4.22 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 316 (M+H)。

【0288】

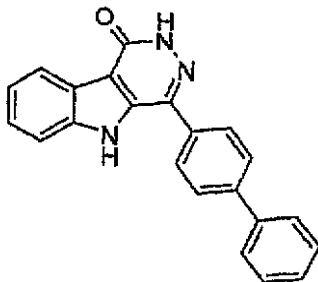
実施例 4 i

4-ビフェニル-4-イル-2, 5-ジヒドロ-ピリダジノ [4, 5-b] インドール-1-オン

20

【0289】

【化76】



30

【0290】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.87 (s, 1H) 12.17 (s, 1H) 8.25 (m, 1H) 7.93 (m, 4H) 7.79 (m, 2H) 7.70 (m, 1H) 7.52 (m, 3H) 7.43 (m, 1H) 7.35 (m, 1H) ppm; MS (m/e) 338 (M+H)。

【0291】

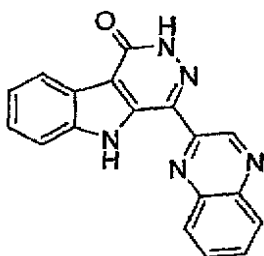
実施例 4 j

4-キノキサリン-2-イル-2, 5-ジヒドロ-ピリダジノ [4, 5-b] インドール-1-オン

40

【0292】

【化77】



50

【0293】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.34 (s, 1H) 12.29 (s, 1H) 9.74 (s, 1H) 8.70 (m, 1H) 8.28 (m, 1H) 8.18 (m, 1H) 8.03–7.92 (m, 3H) 7.59 (m, 1H) 7.40 (m, 1H) ppm; MS (m/e) 314 (M+H)。

【0294】

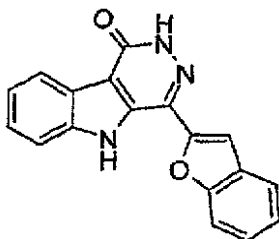
実施例 4 k

4-ベンゾフラン-2-イル-2, 5-ジヒドロピリダジノ [4, 5-b] インドール-1-オン

【0295】

【化 78】

10



【0296】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.08 (s, 1H) 12.23 (s, 1H) 8.26 (m, 1H) 7.83 (m, 2H) 7.64 (s, 1H) 7.56 (m, 1H) 7.46 (m, 1H) 7.38 (m, 3H) ppm; MS (m/e) 302 (M+H)。

20

【0297】

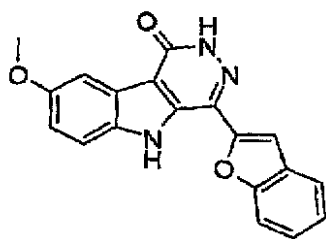
実施例 4 l

4-ベンゾフラン-2-イル-8-メトキシ-2, 5-ジヒドロピリダジノ [4, 5-b] インドール-1-オン

【0298】

【化 79】

30



【0299】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.01 (s, 1H) 12.12 (s, 1H) 7.81–7.68 (m, 4H) 7.62 (s, 1H) 7.46 (m, 1H) 7.36 (m, 1H) 7.20 (m, 1H) 3.87 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 332 (M+H)。

40

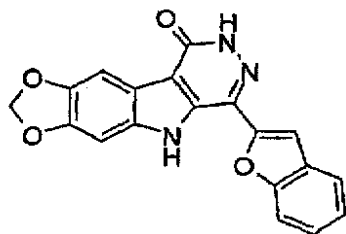
【0300】

実施例 4 m

8-ベンゾフラン-2-イル-6, 9-ジヒドロ-1, 3-ジオキサ-6, 7, 9-トリアザ-シクロペンタ [b] フルオレン-5-オン

【0301】

【化 8 0】



【0302】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.93 (s, 1H) 12.09 (s, 1H) 7.79 (m, 2H) 7.58 (m, 2H) 7.46 (m, 1H) 7.36 (m, 1H) 7.28 (s, 1H) 6.14 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 346 (M+H)。

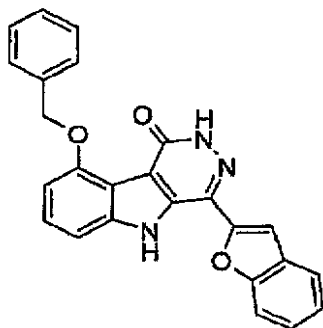
【0303】

実施例 4 n

4-ベンゾフラン-2-イル-9-ベンジルオキシ-2, 5-ジヒドロピリダジノ [4, 5-b] インドール-1-オン

【0304】

【化 8 1】



【0305】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.92 (s, 1H) 12.18 (s, 1H) 7.92 (m, 2H) 7.81 (m, 2H) 7.60 (s, 1H) 7.48-7.23 (m, 7H) 6.95 (m, 1H) 5.35 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 408 (M+H)。

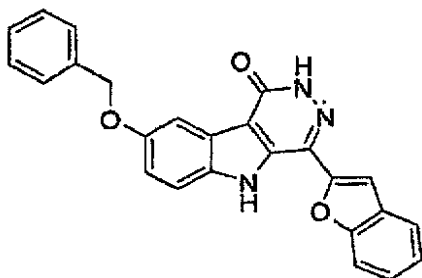
【0306】

実施例 4 o

4-ベンゾフラン-2-イル-8-ベンジルオキシ-2, 5-ジヒドロピリダジノ [4, 5-b] インドール-1-オン

【0307】

【化 8 2】



【0308】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.01 (s, 1H) 12.14 (s, 1H) 7.81-7.74 (m, 4H) 7.63 (s, 1H) 7.53-7.27 (

20

30

40

50

m, 8 H) 5. 2 2 (s, 2 H) p p m ; M S (m / e) 4 0 8 (M + H)。

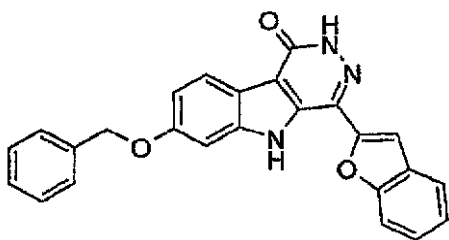
【0309】

実施例 4 p

4-ベンゾフラン-2-イル-7-ベンジルオキシ-2, 5-ジヒドロピリダジノ [4, 5-b] インドール-1-オン

【0310】

【化83】



10

【0311】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.02 (s, 1 H) 12.08 (s, 1 H) 8.12 (m, 1 H) 7.79 (m, 2 H) 7.60 (s, 1 H) 7.53-7.34 (m, 8 H) 7.11 (m, 1 H) 5.26 (s, 2 H) p p m ; M S (m / e) 4 0 8 (M + H)。

【0312】

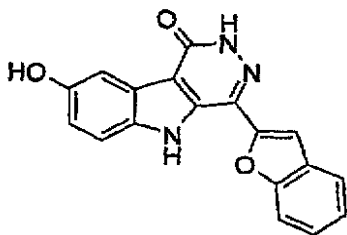
20

実施例 4 q

4-ベンゾフラン-2-イル-8-ヒドロキシ-2, 5-ジヒドロピリダジノ [4, 5-b] インドール-1-オン

【0313】

【化84】



30

【0314】

THF (10 mL) に実施例 4 o (68 mg, 0.167 mmol) および 10% Pd / C (20 mg) を加えた混合液 (10 ; mL) を Parr 装置により 50 psi で 24 時間水素化した。反応混合液を Celite パッドを通して濾過し、これを EtOAc で洗浄した。濾過物を濃縮し、乾燥させて実施例 4 q 51 ; Mg (96%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.91 (s, 1 H) 11.97 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H) 7.79 (m, 2 H) 7.65-7.60 (m, 3 H) 7.48-7.35 (m, 2 H) 7.06 (m, 1 H) p p m ; M S (m / e) 3 1 8 (M + H)。

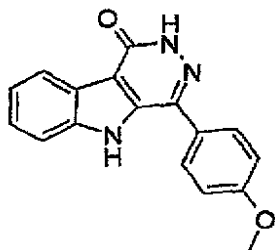
40

【0315】

実施例 4 r

4-(4-メトキシフェニル)-2, 5-ジヒドロピリダジノ [4, 5-b] インドール-1-オン

【化 8 5】



【0316】

mp>300 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.93 (s, 3 H) 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H) 7.30 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.48 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H) 8.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 12.10 (bs, 1 H) 12.80 (s, 1 H) ppm; MS (m/e) 292 (M+H)。

【0317】

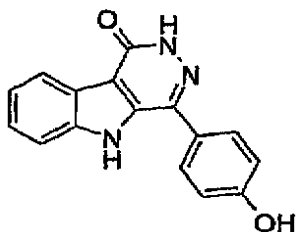
実施例 4 s

4-(4-ヒドロキシフェニル)-2,5-ジヒドロピリダジノ[4,5-b]インドール-1-オン

【0318】

【化 8 6】

20



【0319】

0 °C、窒素雰囲気下で実施例 4 r (200 mg、0.69 mmol) を含んだ CH_2Cl_2 5 mL のスラリーに 1 N BBr_3 (4.0 mL) を加えた。反応液を 18 時間かけて室温まで温めた。濾過により固形物を取除き、 MeOH を加えて粉碎し、実施例 4 S (180 mg、収率 94%) を得た (mp>300 °C) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.40 (bs, 1 H) 6.98 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H) 7.32 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.45 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H) 7.72 (m, 3 H) 8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H) 11.98 (s, 1 H) 12.71 (s, 1 H) ppm; MS (m/e) 278 (M+H)。

【0320】

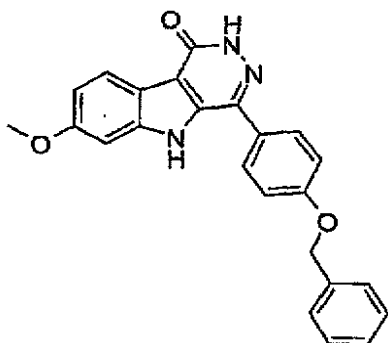
実施例 4 t

4-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-メトキシ-2,5-ジヒドロピリダジノ[4,5-b]インドール-1-オン

【0321】

40

【化 87】



10

【0322】

化合物 3 t (295 mg, 0.53 mmol) を含んだ 20 mL MeOH のスラリーにヒドラジン-水和物 (0.2 mL, 4.4 mmol) を加え 18 時間環流させた。固形物を沈殿させ、濾過により実施例 4 t (140 mg, 66%) を得た (mp > 300 °C) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.85 (s, 3H) 5.20 (s, 2H) 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H) 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H) 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 2H) 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H) 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H) 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 11.91 (bs, 1H) 12.70 (s, 1H) ppm; MS (m/e) 398 (M+1)。

20

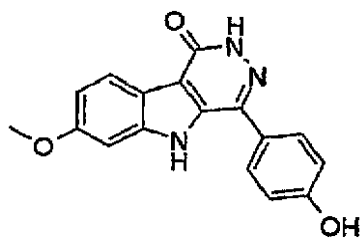
【0323】

実施例 4 u

4-(4-ヒドロキシフェニル)-7-メトキシ-2,5-ジヒドロピリダジノ[4,5-b]インドール-1-オン

【0324】

【化 88】



30

【0325】

実施例 4 t (120 mg, 0.30 mmol) および 10% Pd/C (12 mg を含む 18 mL DMF および 2 mL MeOH のスラリー) を H₂ 下に 45 psi で 6 時間にわたって水素化した。混合液をセリットを通して濾過し、溶媒を真空下で除去して実施例 4 u (33 mg, 35%) を得た (mp > 300 °C) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.87 (s, 3H) 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 3H) 7.15 (s, 1H) 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H) 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 9.75 (s, 1H) 11.80 (s, 1H) 12.55 (s, 1H) ppm; MS (m/e) 308 (M+1)。

40

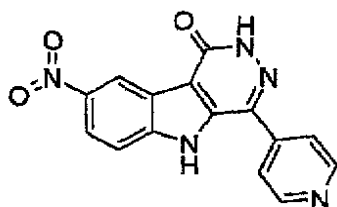
【0326】

実施例 4 v

8-ニトロ-4-ピリジン-4-イル-2,5-ジヒドロピリダジノ[4,5-b]インドール-1-オン

【0327】

【化 8 9】



【0328】

酢酸（10 mL）に実施例 4 d（50 mg，0.191 mmol）を加えて攪拌した溶液中に硝酸（25 μ L，0.392 mmol）を加えた。反応液を環流下に17時間熱した。硝酸400 μ Lをさらに反応液に加え、さらに3時間環流を続けた。沈殿物を採集し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、50℃で真空下に乾燥させ、実施例 4 v 48 mg（82%）を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-*d*₆） δ 13.55（s，1H）12.98（s，1H）9.01（m，3H）8.39（m，1H）8.20（m，2H）7.87（m，1H）ppm；MS（m/e）308（M+H）。

10

【0329】

化学式 11 で表される以下の化合物は、本願明細書に開示した図 3 を用いた方法および当業者に既知の方法を用いて作成した。

20

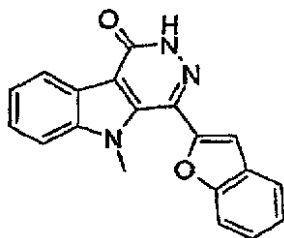
【0330】

実施例 11 a

4-ベンゾフラン-2-イル-5-メチル-2,5-ジヒドロピリダジノ[4,5-b]インドール-1-オン

【0331】

【化 9 0】



30

【0332】

実施例 11 a および 11 b に対する手順は化合物 4 a および実施例 4 b の合成で説明したものと同一である。

¹H NMR（400 MHz，DMSO-*d*₆） δ 13.21（s，1H）8.30（m，1H）7.82-7.73（m，3H）7.60（m，1H）7.47-7.36（m，4H）3.64（s，3H）ppm；MS（m/e）316（M+H）。

40

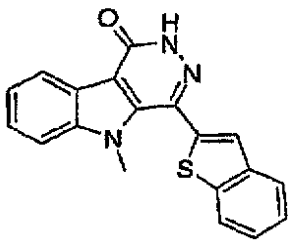
【0333】

実施例 11 b

4-ベンゾ[4,5-b]チオフェン-2-イル-5-メチル-2,5-ジヒドロピリダジノ[4,5-b]インドール-1-オン

【0334】

【化 9 1】



【0335】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.09 (s, 1H) 8.31 (m, 1H) 8.09 (m, 1H) 7.98 (m, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.77 (m, 1H) 7.59 (m, 1H) 7.48 (m, 2H) 7.42 (m, 1H) 3.68 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 332 (M+H)。

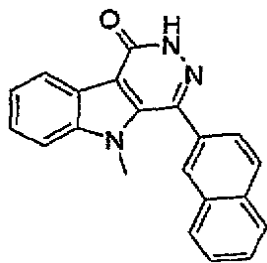
【0336】

実施例 11c

5-メチル-4-ナフタレン-2-イル-2, 5-ジヒドロピリダジノ [4, 5-b] インドール-1-オン

【0337】

【化 9 2】



【0338】

THF (30 mL) にメチル 1-メチル-インドール-3-カルボン酸 (1.50 g, 5.31 mmol) を加えて攪拌した溶液中に LDA (4.0 mL, 5.31 mmol) を -78°C で加え、50 分間攪拌した。ナフタレン-2-塩化カルボニル (1.01 g, 5.31 mmol) の THF 溶液 (12 mL) を加えた。4 時間後、塩水により反応を停止させ、室温まで温めた。EtOAc (50 mL x 3) で抽出し、混合有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮して粗生成物 10c 1.82 g を得た。粗生成物 10c 520 mg をエチレングリコール (15 mL) 中で H₂NNH₂ H₂O とともに 4 時間熱して環流させた。反応液を室温まで冷却した後、沈殿物を濾過により採集し、EtOH で洗浄し、真空中に乾燥させて実施例 11c 57 mg (12%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.94 (s, 1H) 8.33 (m, 1H) 8.22 (s, 1H) 8.11-8.05 (m, 3H) 7.79-7.71 (m, 2H) 7.64-7.55 (m, 3H) 7.41 (m, 1H) 3.45 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 326 (M+H)。

【0339】

化学式 14 で表される以下の化合物は、本願明細書に開示した図 4 を用いた方法および当業者に既知の方法を用いて作成した。

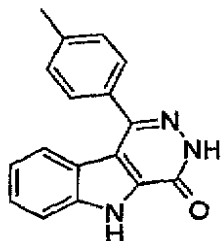
【0340】

化合物 14a

1-p-トリ-3, 5-ジヒドロピリダジノ [4, 5-b] インドール-4-オン

【0341】

【化 9 3】



【0342】

化合物 14a に対する手順は実施例 4a の合成で説明したものと同一である。

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.92 (s, 1H) 12.90 (s, 1H) 7.65–7.58 (m, 3H) 7.48–7.39 (m, 4H) 7.16 (m, 1H) 2.45 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 276 (M+H)。

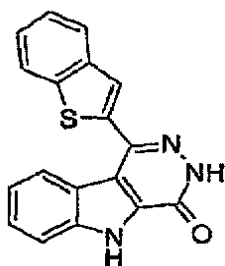
【0343】

実施例 14b

1-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル-3, 5-ジヒドロ-ピリダジノ [4, 5-b]
インドール-4-オン

【0344】

【化 9 4】



20

【0345】

CH_2Cl_2 (10 mL) にインドール-2-カルボン酸エチルエステル (1.0 g, 5.29 mmol) を加えて攪拌した溶液に塩化スズ (IV) (5.82 mL, 5.82 mmol) を 0℃ で加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌した。ベンゾ [b] チオフェン-2-塩化カルボニル (1.04 g, 5.29 mmol) の CH_3NO_3 溶液 (7.5 mL) を加えて 40 分間攪拌した。反応液を冷水 (30 mL) 中に注ぎ、室温まで温めた。反応混合液を CH_2Cl_2 (50 mL x 3) で抽出した。混合有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (Hexanes/EtOAc 3:1) を用いて精製し、化合物 13b 1.45 g (78%) を得た。化合物 13b 500 mg を熱してエチレングリコール (10; mL) 中で H_2NNH_2 、 H_2O とともに 1 時間環流させた。室温まで冷却後、沈殿物を濾過により採集し、EtOH で洗浄し、真空中で乾燥させて実施例 14b 158 mg (35%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.15 (s, 1H) 13.07 (s, 1H) 8.09–8.02 (m, 3H) 7.95 (m, 1H) 7.69 (m, 1H) 7.55–7.46 (m, 3H) 7.27 (m, 1H) ppm; MS (m/e) 318 (M+1)。

30

40

【0346】

実施例 14 および化合物 14d に対する手順は化合物 4a の合成で説明したものと同一である。

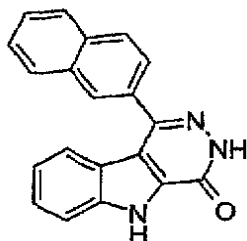
【0347】

実施例 14c

1-ナフタレン-2-イル-3, 5-ジヒドロ-ピリダジノ [4, 5-b] インドール
-4-オン

50

【化 9 5】



【0348】

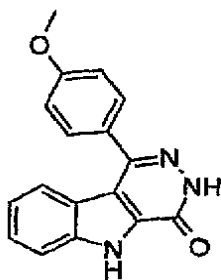
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.04 (s, 1H) 12.97 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.14 (m, 1H) 8.07 (m, 2H) 7.85 (m, 1H) 7.68–7.62 (m, 3H) 7.48–7.40 (m, 2H) 7.12 (m, 1H) ppm; MS (m/e) 312 (M+H)。

【0349】

化合物 14 d

1-(4-メトキシフェニル)-3,5-ジヒドロピリダジノ[4,5-b]インドール-4-オン

【化 9 6】



【0350】

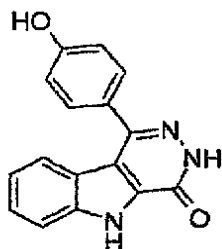
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.89 (d, 2H) 7.64 (m, 3H) 7.51–7.45 (m, 2H) 7.19–7.14 (m, 3H) 3.88 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 292 (M+1)。

【0351】

実施例 14 e

1-(4-ヒドロキシフェニル)-3,5-ジヒドロピリダジノ[4,5-b]インドール-4-オン

【化 9 7】



【0352】

塩化メチレン (8 mL) に化合物 14 d (100 mg, 0.343 mmol) を加えて攪拌した溶液中に三臭化ホウ素 (446 mL, 0.446 mmol) を 0℃ で加えた。18 時間攪拌後、三臭化ホウ素 (1 mL, 1 mmol) を再度加え、さらに 54 時間攪拌を続けた。水 (10 mL) を加えてゆっくりと反応を停止させた。沈殿物を採集し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて実施例 14 e 91 mg (96%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.85 (d, 2H) 9.79 (s, 1H) 7.63 (m, 1H) 7.53–7.50 (m, 3H) 7.48–7.4

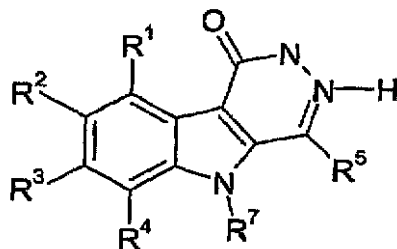
4 (m, 1H) 7.19–7.16 (m, 1H) 6.97–6.95 (m, 2H) ppm;
MS (m/e) 278 (M+1)。

【0353】

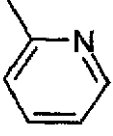
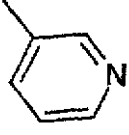
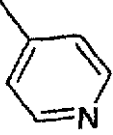
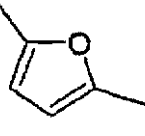
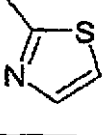
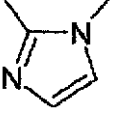
実施例を表 I および表 I I に示す。これらの化合物は本発明を説明するためのものであり、これらに限定されないものである。

【0354】

【表 1-1】



10

実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷
4b	H	H	H	H		H
4c	H	H	H	H		H
4d	H	H	H	H		H
4e	H	H	H	H		H
4f	H	H	H	H		H
4g	H	H	H	H		H

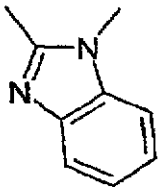
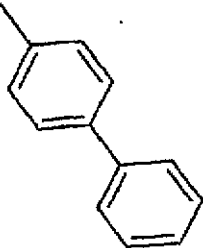
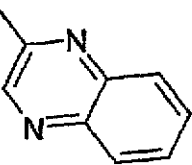
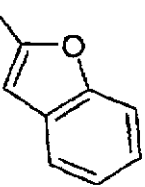
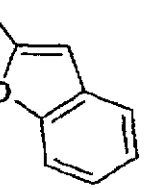
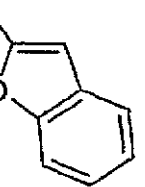
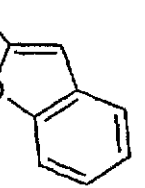
20

30

40

【0355】

【表 1 - 2】

4h	H	H	H	H		H
4i	H	H	H	H		H
4j	H	H	H	H		H
4k	H	H	H	H		H
4l	H	-OCH ₃	H	H		H
4m	H	-OCH ₂ O-		H		H
4n	BnO	H	H	H		H

10

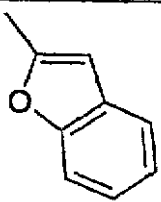
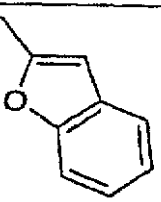
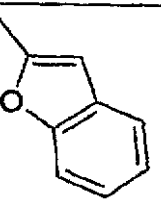
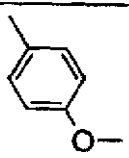
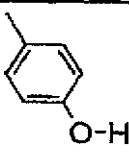
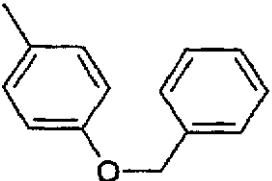
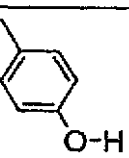
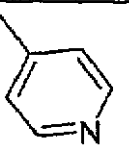
20

30

40

【 0 3 5 6 】

【表 1 - 3】

4o	H	BnO	H	H		H
4p	H	H	BnO	H		H
4q	H	OH	H	H		H
4r	H	H	H	H		H
4s	H	H	H	H		H
4t	H	H	-OCH ₃	H		H
4u	H	H	-OCH ₃	H		H
4v	H	-NO ₂	H	H		H

10

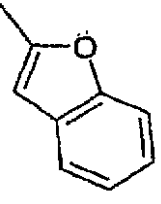
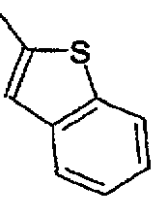
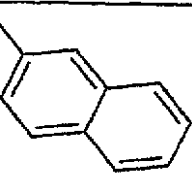
20

30

40

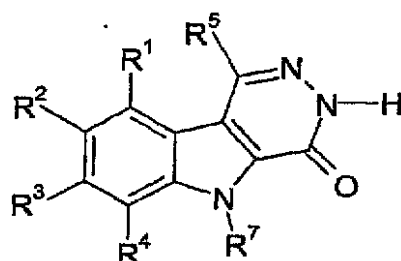
【 0 3 5 7 】

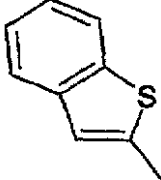
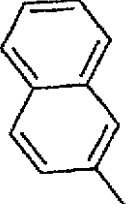
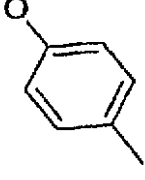
【表 1 - 4】

11a	H	H	H	H		-CH ₃
11b	H	H	H	H		-CH ₃
11c	H	H	H	H		-CH ₃

【 0 3 5 8 】

【表 2】



実施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷
14b	H	H	H	H		H
14c	H	H	H	H		H
14e	H	H	H	H		H

10

20

30

40

50

【0359】

本発明の化合物は特に治療薬として有用である。特に、本化合物はキナーゼ阻害に有用である。本発明の化合物は例えば、血管内皮成長因子受容体（VEGFR）キナーゼ、混合系統キナーゼ（MLK）、およびサイクリン依存性キナーゼ（CDK）のうち1若しくはそれ以上を阻害することが示されている。

【0360】

本発明の化合物の特性は治療面において有益である。本発明の融合[d]ピリダジーン7-オン類の特定酵素に対する活性は、これらの酵素の有害効果と闘う上で利用できる。特に、血管内皮成長因子受容体（VEGFR）の阻害は、例えば充実性腫瘍、子宮内膜症、糖尿病性網膜症、乾癬、血管芽細胞腫などの血管新生異常、および他の眼疾患や癌における有用性を示唆する。混合系統キナーゼ（MLK）の阻害は、例えばアルツハイマー病、運動ニューロン疾患（筋萎縮性側索硬化症など）、パーキンソン病、脳血管障害（脳卒中、脳虚血など）、ハンチントン病、AIDS痴呆、癲癇、多発性硬化症、糖尿病性ニューロパシーなどの末梢性ニューロパシー（化学療法に関連した末梢性ニューロパシーにおいてDRGニューロンを侵すものなど）、興奮性アミノ酸に誘発される障害、および脳または脊髄の震盪性または貫通性損傷に関連した障害における有用性を示唆する。サイクリン依存性キナーゼ（CDK）の阻害は、例えば過剰増殖性疾患および癌、およびアルツハイマー病における有用性を示唆する。

【0361】

有用性が多岐にわたることから、融合[d]ピリダジーン7-オン類の特性は研究など他の局面でも利用可能である。例えば、本化合物は神経細胞の生存、機能、同定に関するインビトロモデルの開発、若しくは融合[d]ピリダジーン7-オン類と同様の活性を有する他の合成化合物のスクリーニングに利用できる。このように本発明によってもたらされる本化合物は、薬学研究プログラムにおいて、薬剤活性を測定するための試験若しくはアッセイに用いられる標準若しくは基準化合物として有用である。

さらに本化合物は機能的反応に関連した分子標的の調査、定義、測定にも利用可能である。例えば、特定の細胞機能（有糸分裂誘発など）に関連した融合[d]ピリダジーン7-オン類を放射標識することにより、前記誘導体が結合する標的物を特定、単離、精製しその特性を解析することが可能となる。さらなる例として、セリン／トレオニン若しくはチロシン・タンパクキナーゼ阻害が関連する障害および疾患の機構面で果たす役割に関する理解をさらに促進するための検定法およびモデルの開発に本化合物を利用できる可能性がある。このように、本発明の化合物はここで説明したアッセイのような診断検査における診断試薬として有用である。

本発明の化合物による酵素活性阻害は、例えば以下のアッセイを用いて測定することが出来る。

1. 血管内皮成長因子受容体2（VEGFR2）キナーゼ阻害アッセイ、
 2. 混合系統キナーゼ1（MLK1）阻害アッセイ、および
- サイクリン依存性キナーゼ5（CDK5）阻害アッセイ。

【0362】

これらのアッセイの詳細およびそれによって得られた結果を以下に示す。結果は開示範囲を限定するのではなく具体的であるように意図されている。便宜上、テキスト本文で定義された結果を説明するためにいくつか略語を用いた。その他は次のように定義される。すなわち、「μg」はマイクログラム、「mg」はミリグラム、「g」はグラム、「μL」はマイクロリットル、「mL」はミリリットル、「L」はリットル、「nM」はナノモル、「μM」はマイクロモル、「mM」はミリモル、「M」はモル、「nm」はナノメートルである。

【0363】

血管内皮成長因子受容体2キナーゼ活性の阻害

組み換えバキュロウイルスで発現させた血管内皮成長阻害因子受容体2（VEGFR2）細胞質ドメインのキナーゼ活性に対する本化合物の阻害能につき、時間分解蛍光（TRF

検出法を用いて試験を行った。96-ウェルのCostar高結合プレート(Corning Costar #3922, ニューヨーク州Corning)においてIC₅₀を行った。つまり、トリス緩衝食塩水(TBS)に組み換え基質であるグルタチオンS-トランスフェラーゼ-ホスホリパーゼC-γ融合タンパク質(GST-PLCγ ロット#3P5.1A)を10μg/mLの割合で溶いた溶液100μL/ウェルで各96-ウェルプレートにコーティングを施した。次に20mM HEPES(pH 7.2)、40μM ATP、10mM MnCl₂、0.1%ウシ血清アルブミン(BSA)、および試験化合物(DMSOに溶解、アッセイにおいて最終2.5%DMSO)からなるVEGFR2アッセイ混合液(総量=100μL/ウェル)をアッセイプレートに加えた。酵素(30ng/mL VEGFR2 ロット#V2g-2.1A)を加え、37℃で15分間反応させた。Eu-N1で標識し、Tween-20を0.05%含むTBS(TBS-T)に溶いた0.25%BSAに1:5000で希釈したPY100抗体(PerkinElmer Life Sciences #AD0160、マサチューセッツ州Boston)を100μL/ウェル加えることによりリン酸化産物の検出を行った。次に37℃で1時間培養した後、増強液(PerkinElmer Life Sciences #1244-105、マサチューセッツ州Boston)100μLを加えた。プレートをそっと揺すり、30分後に得られた溶液の蛍光度をPerkin Elmer EnVision 2100(または2102)のマルチラベル・プレートリーダーを用いて測定した。結果の概要を表IIIに示す。

【0364】

【表3】

融合[d] ピリダジノ-7-オン類がVEGFR-2活性に及ぼす阻害作用

化合物番号	VEGFR-2 阻害率@300nM
4b	7
4c	14
4d	18
4e	4
4f	0
4g	0
4h	0
4i	16
4j	0
4k	0
4l	9
4m	0
4n	2
4o	10
4p	14
4q	21
11a	0
11b	0
11c	3
14b	3
14c	1

【0365】

混合系統キナーゼ-1活性の阻害

96-ウェルのMillipore社Multiscreenプレートフォーマットを

用いてMLK1の活性検定を行った。各50 μ Lの検定混合液には、50mM HEPES (pH 7.0)、1mM EGTA、10mM MgCl₂、1mM DTT、25mM β -グリセロリン酸、60 μ M ATP、1 μ Ci [γ -³²P] ATP、0.1% BSA、500 μ g/mL ミエリン塩基性タンパク質、2% DMSO、様々な濃度の試験化合物、およびバキュロウイルスGST-MLK1_{KD} (ロット 23.1A) 1 μ g/mLが含まれていた。検体を37 $^{\circ}$ Cで15分間培養した。よく冷えた50%トリクロル酢酸(TCA)を加えて反応を停止させ、タンパク質を4 $^{\circ}$ Cで30分間沈殿させた。その後プレートをよく冷えた25%TCAで洗浄した。Supermixシンチレーションカクテルを加え、プレートを1~2時間平衡を保たせた上でWallac Micro Beta 1450 Plusシンチレーションカウンターを用いてカウントを行った。結果の概要を表IVに示す。

10

【0366】

【表4】

融合 [d] ピリダジン-7-オン類がMLK-1活性に及ぼす阻害作用

化合物番号	MLK-1 阻害率@1 μ M (IC ₅₀ (nM))
4b	0
4c	0
4d	0
4e	10
4f	5
4g	2
4h	0
4i	14
4j	0
4k	41 (2662)
4l	53 (1020)
4m	46
4n	44
4o	73 (381)
4p	0
4q	67 (@300nM) (138)
11a	19
11b	0
11c	0
14b	0
14c	12

20

30

40

【0367】

サイクリン依存性キナーゼ活性の阻害

バキュロウイルスで発現させたサイクリン依存性キナーゼ5 (GST-p25 (CDK5/GST-p25) と錯体を形成する) のキナーゼ活性に対する本化合物の阻害能につき、TRF検出法を用いて検査を行った。各96-ウェルCostar高結合プレート (Corning Costar #3922、ニューヨーク州Corning) を、組み

50

換えGSTで標識した基質〔GST-網膜芽細胞腫タンパク(Rb)ロット#5.1A〕をTBSに50 μ g/mLで溶いた溶液100 μ L/ウェルでコーティングした。続いて20mM HEPES (pH 7.2)、10 μ M ATP、10mM MgCl₂、5mM EGTA、25mM β -グリセロリン酸、0.1% BSA、2.5% DMSO、および様々な濃度の試験化合物から成るCDK5/GST-p25検定混合液(総量=100 μ L/ウェル)を検定プレートに加えた。酵素(2ng/mL CDK5/GST-p25 ロット#p25/CD5-3)を加え、37 $^{\circ}$ Cで20分間反応させた。リン酸-Rb (Ser-780)抗体(Cell Signaling #9307、マサチューセッツ州Beverly)を抗体希釈緩衝液(TBS-T中に0.1% BSA)に1:10,000で希釈した溶液を100 μ L/ウェル加えることによりリン酸化産物を検出した。室温で1時間培養後、Eu-N1で標識した抗ウサギ抗体を抗体希釈緩衝液(PerkinElmer Life Sciences #AD0105、マサチューセッツ州Beverly)に1:50,000で希釈した溶液を100 μ L/ウェル加えた。続いて室温で1時間培養を行った後、増強液(PerkinElmer Life Sciences #1244-105、マサチューセッツ州Boston)100 μ Lを加えた。プレートをそっと揺すり、数分後生じた溶液の蛍光度をPerkinElmer EnVision 2100 (または2102) マルチラベル・プレートリーダーを用いて測定した。結果の概要を表Vに示す。

【0368】

【表5】

融合[d] ピリダジン-7-オン類がCDK-5活性に及ぼす阻害作用

化合物番号	IC ₅₀ (nM)
4d	3818
4r	>1000
4s	657
4t	>1000
4u	756
4v	>3000
14e	>3000

【0369】

用量と剤形

治療のためには、本発明の化合物は活性薬剤と哺乳類の体における本薬剤の作用点との接触が得られるどんな方法で投与してもよい。本化合物は利用できる従来のいかなる方法で投与することも可能であり、また単独の治療薬として若しくは他の治療薬との組合せのいずれによっても投与可能である。できれば薬剤組成において単一の活性薬剤として投与するのが望ましいが、疾患若しくは異常において神経細胞の生存または軸索再生を促進する他の成長因子など他の活性成分と組み合わせて使用することも可能である。本化合物はできれば選択された投与ルートおよび標準的医薬慣習に基づいて選択された医薬担体と組合せるのが望ましい。

本化合物は、例えば薬学的に許容される非毒性の賦形剤および担体と混ぜた薬剤組成とすることが可能である。そのような組成は、溶液若しくは懸濁液の形で経口投与用に、錠剤若しくはカプセルの形で経口投与用に、粉末、点鼻薬、エアロゾルの形で鼻腔内投与用に、若しくは経皮パッチなどによる経皮的投与用として作成することが可能である。

【0370】

前記組成物は単位剤形で簡便に投与でき、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., ペンシルバニア州Easton, 1980)に記載されているような、薬学分野でよく知られたいずれの方法によっても作成することが可能である。経口投与剤には一般の賦形剤として滅菌水または生理食塩水、ポリエチレン・グリコールなどのポリアルキレン・グリコール、植物油

、水素化ナフタレンなどを含有させることができる。特に生体適合性があり生分解可能なラクチド重合体、ラクチド／グリコリド共重合体、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレン共重合体は活性化合物の遊離を制御するのに有用な賦形剤となり得る。

これらの活性化合物に対し有用であり得る他の非経口投与システムには、エチレンー酢酸ビニル共重合体粒子、浸透圧ポンプ、移植注入システム、およびリボソームが含まれる。

吸入投与剤は、例えばラクトースのような賦形剤を含有するか、または例えばポリオキシエチレンー９－ラウリル・エーテル、グリココール酸、デオキシコール酸などを含有する水性溶液、点鼻薬として投与する油性溶液、鼻腔内投与用ゲルのいずれでもよい。

また、非経口投与剤には口腔投与用としてグリココール酸、直腸投与用としてサリチル酸、膣内投与用としてクエン酸が含まれていてもよい。経皮パッチ剤は親油性乳剤が望ましい。

10

【0371】

化学式 I の化合物およびそれに関連した薬学的に許容される塩類は経口的に、若しくは軟膏若しくは注射剤などとして非経口的に投与可能である。治療組成における本発明の化合物の濃度は様々でありうる。濃度は、投与薬剤の総量、使用化合物の化学的特性（疎水性など）、投与ルート、患者の年齢、体重、症状などといった要素に依存する。本発明の化合物は、水溶性の生理学的緩衝液に約 0.1～10% w/v 含有させて、非経口的投与用として提供することが可能である。標準的用量範囲は一日当たり約 1 mg/kg 体重～約 1 μg/kg 体重、推奨用量範囲は一日当たり約 0.01 mg/kg 体重～約 100 mg/kg 体重、できれば約 0.1～20 mg/kg を一日に 1 回から 4 回が望ましい。推奨投与量は、疾患若しくは障害の種類や進行度、個々の患者の総合的健康状態、選択化合物の相対的生物学的効率、化合物賦形剤の化学式、投与ルートなどの要因に依存する。

20

【0372】

本発明に基づいた薬剤組成は、化学式 I の化合物若しくは薬学的に許容される塩の有効量を有効成分として、薬学的に許容される担体と均一に混ぜ合わすことにより作成できる。担体は投与に適した組成の種類により広範な形をとる。そのような薬剤組成は経口若しくは非経口投与に適した単位用量で作成されることが望ましい。非経口投与用剤形には軟膏および注射剤が含まれる。

【0373】

錠剤は、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニトール、メチルセルロースなどの賦形剤、でんぷん、アルギン酸ナトリウム、カルシウム・カルボキシメチルセルロース、結晶セルロースなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑剤、ゼラチン、ポリビニル・アルコール、ポリビニル・ピロリドン、ヒドロキシプロピル・セルロース、メチル・セルロースなどの結合剤、蔗糖脂肪酸エステル、ソルビトール脂肪酸エステルなどの界面活性剤、などを従来どおりに使用することにより作成可能である。各錠剤には活性成分 15～300 mg が含有されるのが望ましい。

30

【0374】

顆粒は乳糖や蔗糖などの賦形剤、でんぷんなどの崩壊剤、ゼラチンなどの結合剤を用いて従来の方法で作成可能である。粉末は蔗糖やマンニトールなどの賦形剤を用いて従来の方法で作成可能である。カプセルはゼラチン、水、蔗糖、アラビアゴム、ソルビトール、グリセリン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどを用いて従来の方法で作成可能である。各カプセルには活性成分 15～300 mg が含有されるのが望ましい。

40

【0375】

シロップ剤は蔗糖、水、エタノールなどを用いて従来の方法で作成可能である。

【0376】

軟膏はワセリン、液体パラフィン、ラノリン、マクロゴールなどの軟膏基材、ラウリル乳酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ソルビタン単脂肪酸エステル、カルボキシメチル・セルロース、アラビアゴムなどの乳化剤を用いて従来の方法で作成可能である。

【0377】

50

注射剤は、水、生理食塩水、植物油（オリーブ油、ピーナッツ油など）、オレイン酸エチル、プロピレン・グリコールなどの溶媒、安息香酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ウレタンなどの可溶化剤、塩化ナトリウム、ブドウ糖などの等張剤、フェノール、クレゾール、パラオキシ安息香酸エステル、クロロブタノールなどの保存料、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウムなどの抗酸化剤を用いて従来の方法で作成可能である。

本技法の熟練者が理解すると思われるごとく、上記指示に照らせば本発明については数多くの修正およびバリエーションが可能である。従って、補足請求項の範囲内で本発明はここに具体的に記した以外の方法でも実施可能であり、本発明の範囲はそのようなバリエーションを全て網羅するように意図されていることが理解される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/014559

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 C07D491/04 A61P35/00 A61P25/00 A61P29/00 A61P19/08 A61P31/12 A61P3/10 A61K31/5025		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI 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 2006/040451 A (UNIV CLAUDE BERNARD LYON [FR]; R S CT NAT DE LA RECH SCIENT C [FR]; JO) 20 Apr11 2006 (2006-04-20) claim 1	1
A	MONGE A ET AL: "NUEVOS INHIBIDORES DE TROMBOXANO A2 SINTETASA RELATIVOS A ESTRUCTURAS DE PIRIDAZINO 4,5-B INDOL" ANALES DE LA REAL ACADEMIA DE FARMACIA, vol. 51, no. 3, 1985, pages 485-493, XP000998421 ISSN: 0034-0618 compounds 12, 13, 16, 17	1
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
8 November 2007		19/11/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Duval, Eric

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/014559

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KOGAN, N. A. ET AL: "Synthesis of 1-aryl-4-hydrazino-5H-pyridazino[4,5-b]indoles, indole analogs of apressin" KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKII ZHURNAL , 8(4), 23-6 CODEN: KHFZAN; ISSN: 0023-1134, 1974, XP008085658 pages 219-220; compounds VII-XII	1
A	ZHUNGIETU, G. I. ET AL: "Synthesis of 5H-pyridazo[4,5-b]indoles by the condensation of 2-acylindolyl-3-carboxylic acids with hydrazine" KHIMIYA GETEROTSIKLICHESKIKH SOEDINENII , (8), 1064-8 CODEN: KGSSAQ; ISSN: 0453-8234, 1982, XP008085659 page 811; compounds I-VII	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/014559

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 30-34 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/014559

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006040451 A	20-04-2006	FR 2876377 A1	14-04-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	25/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
		A 6 1 P	43/00 1 1 1

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, 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, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ハドキンズ、ロバート、エル。

アメリカ合衆国、 1 9 4 2 5 - 2 3 3 1 ペンシルバニア州、チェスター スプリングス、 4 3 0
 エス. サドルブルック サークル

Fターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 CC08 DD10 EE03 FF05 GG03 HH02 HH03
 HH04
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA06 ZA16
 ZA20 ZA22 ZA33 ZA36 ZA51 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97
 ZB07 ZB08 ZB11 ZB26 ZB33 ZC20